

全国高等医药教材建设研究会 卫生部规划教材

药理学 第7版

第四十四章 抗寄生虫药

Antiparasite Drugs



人民卫生出版社





内容提要

1

抗 疟 药

2

抗阿米巴病药及抗滴虫病药

3

抗血吸虫病药和抗丝虫病药

4

抗 蠕 虫 药





教学基本要求

- 掌握氯喹、伯氨喹、乙胺嘧啶抗疟作用特点、临床用途和不良反应。
- 熟悉抗疟药作用环节及分类、青蒿素的作用特点；
- 了解其他药物的作用及应用。

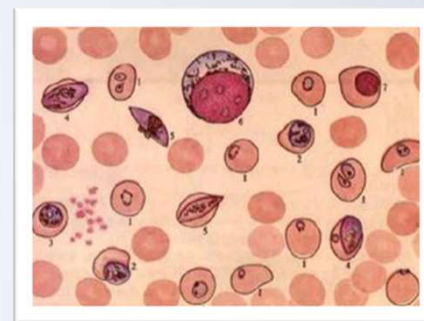




第一节 抗 疟 药

➤ 疟疾

由按蚊叮咬传播疟原虫引起的寄生虫原病。



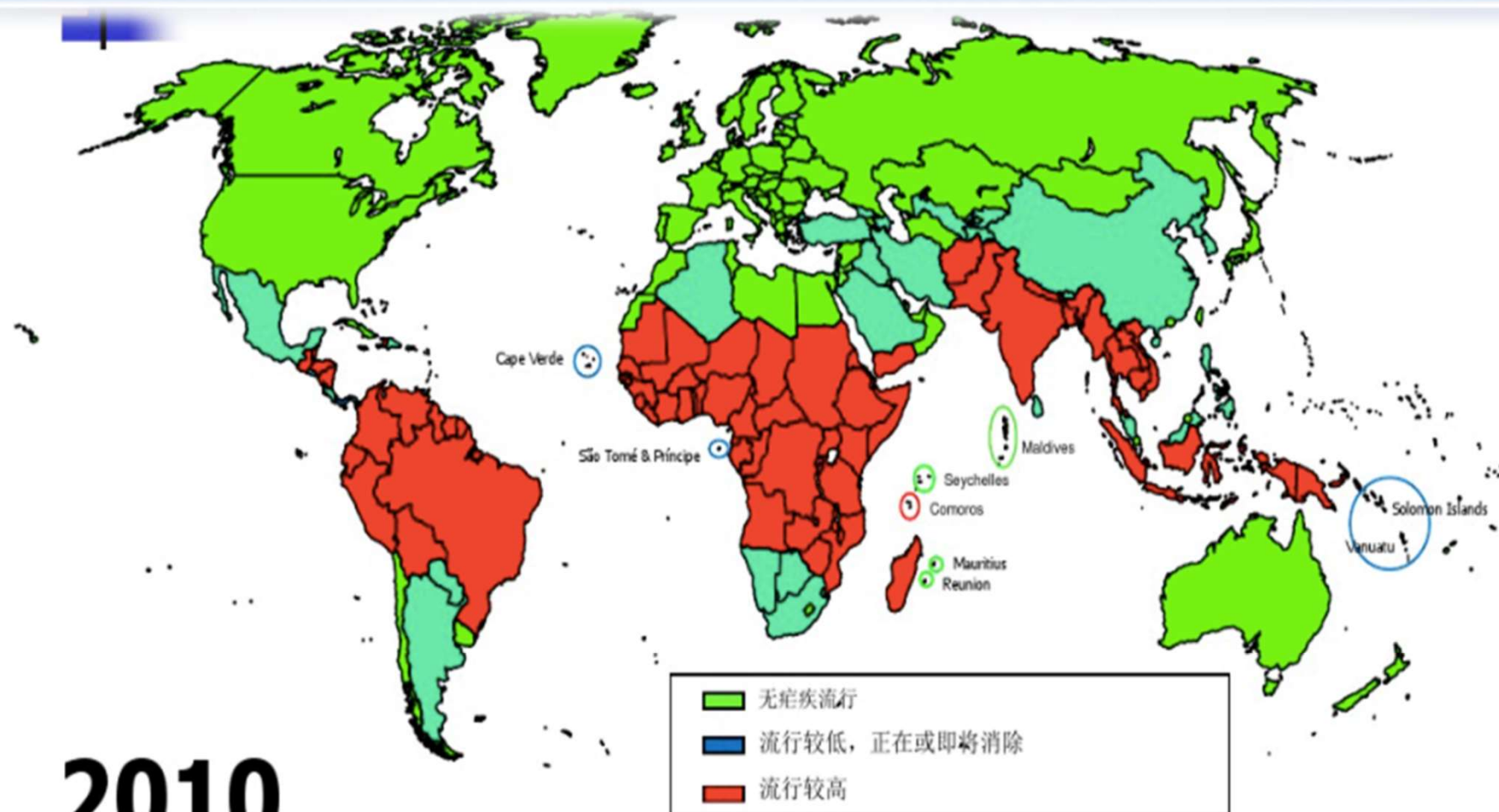
寒战 → 高热 → 出汗退热

疟疾 { 良性疟 { 间日疟
 恶性疟 { 三日疟



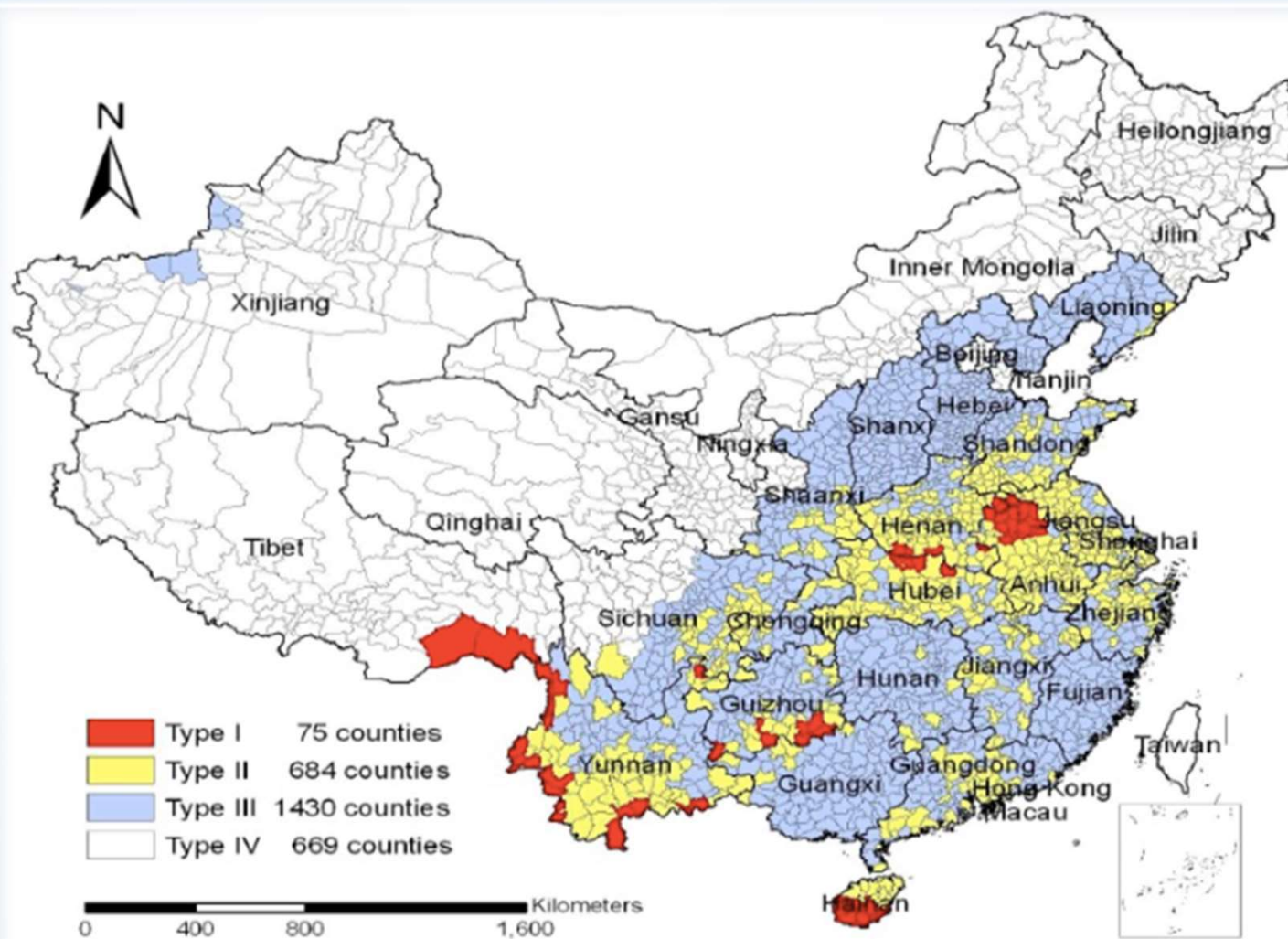


全球疟疾分布情况



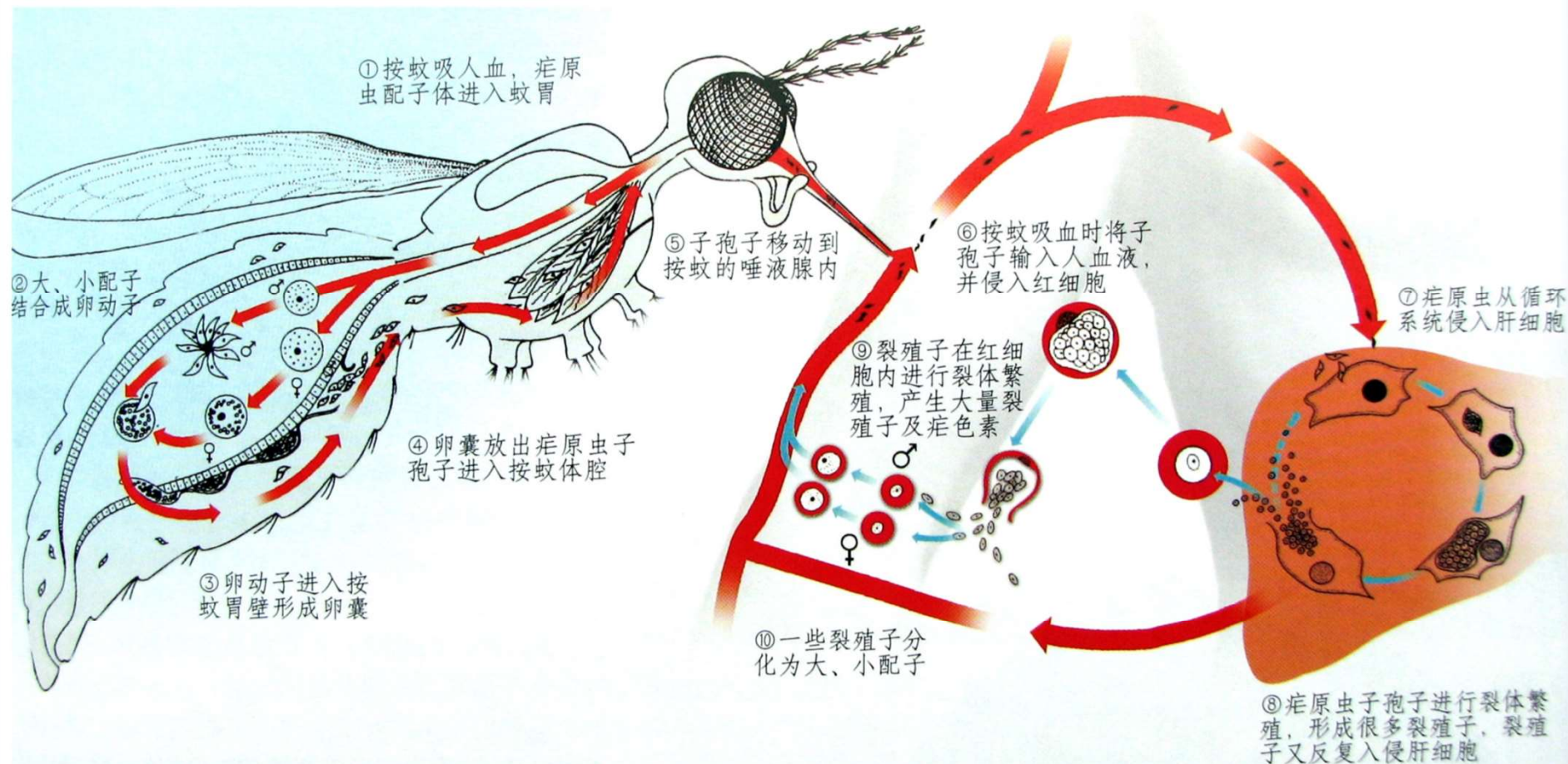


我国主要疟疾流行区





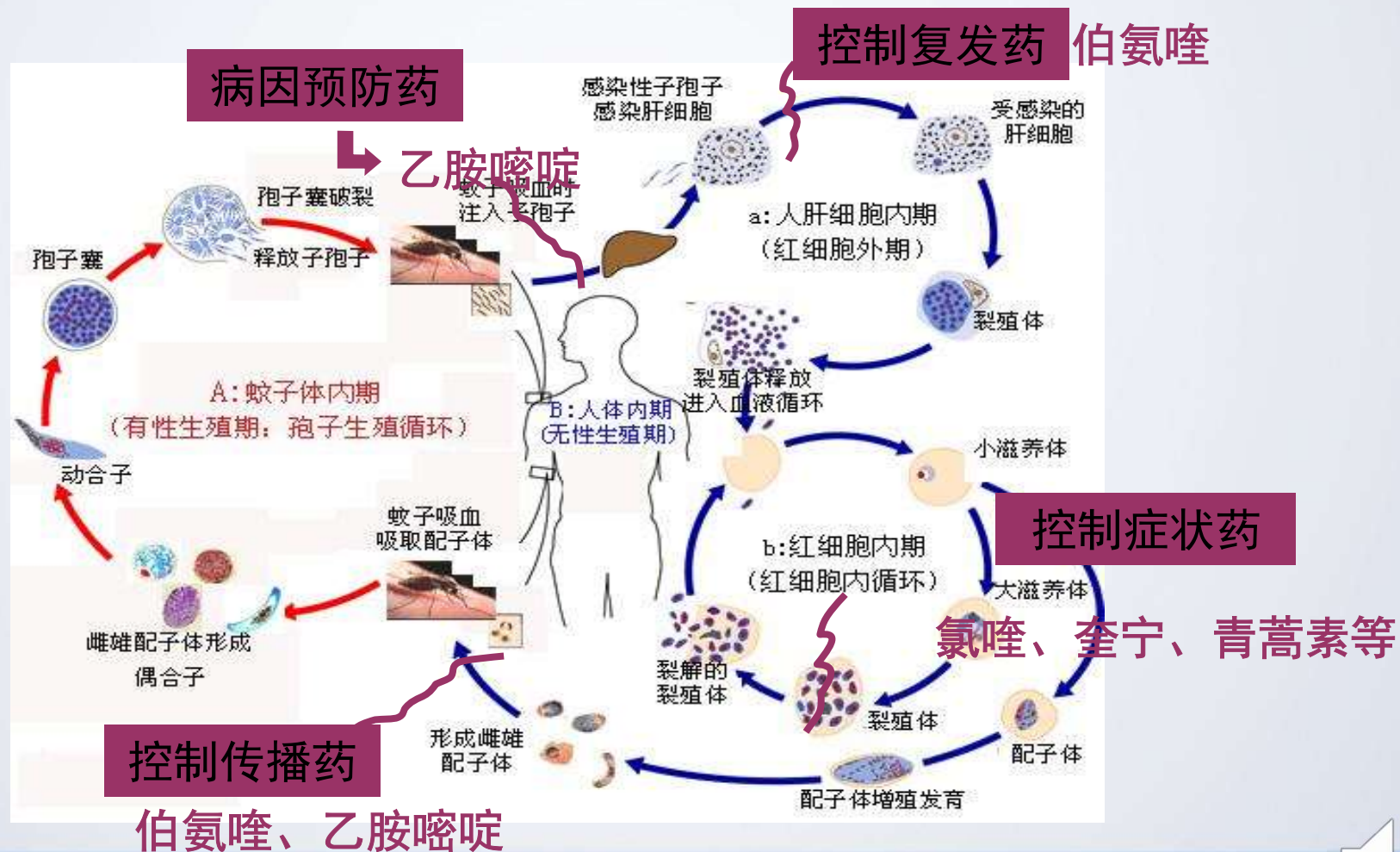
按蚊传播疟原虫的过程





第一节 抗疟药

疟原虫的生活史及疟疾的发病机制





第一节 抗疟药

- ✦ 主要用于控制症状
—— 氯喹、奎宁、青蒿素等
- ✦ 抗疟药的分类 {
 - ✦ 主要用于控制传播和防止复发
—— 伯氨喹
 - ✦ 主要用于控制传播和预防
—— 乙胺嘧啶

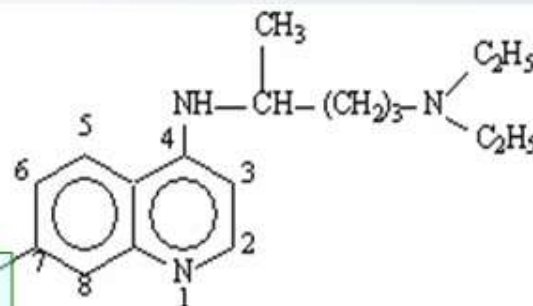
✦ 常见的抗疟药





第一节 抗疟药

✿ 主要用于控制症状的抗疟药 氯喹 (chloroquine)



体内过程

口服吸收快而完全，并浓集于被疟原虫入侵的红细胞，广泛分布于全身组织，在体内代谢与排泄缓慢。

药理作用与临床应用

1. 抗疟作用

主要作用于红内期裂殖体，快、强、持久

2. 抗肠外阿米巴病作用

3. 免疫抑制作用

不良反应

长期大量应用

角膜浸润 → 视力模糊、视力障碍
低血压、心功能受抑、心电图异常



第一节 抗疟药

奎宁

(quinine)

主要作用于红内期裂殖体，控制症状，作用弱，毒性大，主要用于耐药恶性疟，尤其脑型疟。

青蒿素

(artemisinin)

主要作用于红内期滋养体，从中药黄花蒿中提取 临床用于治疗间日疟和恶性疟，尤其对抗氯喹的恶性疟及脑型恶性疟均有显著效果，但复发率高。

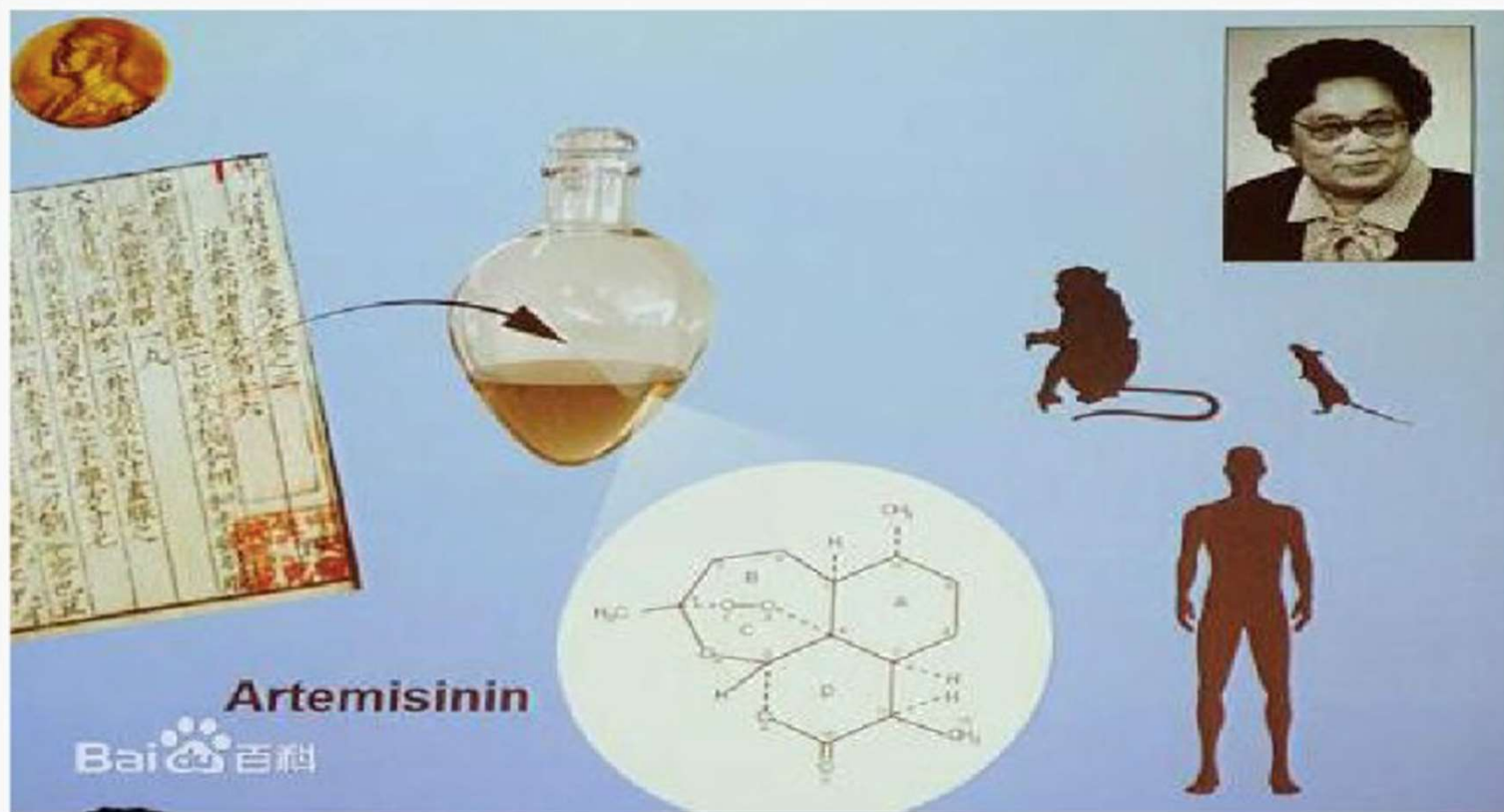
咯奈啶

(malaridine)

我国研制，治疗各型疟疾包括脑型疟。



青蒿素的发现



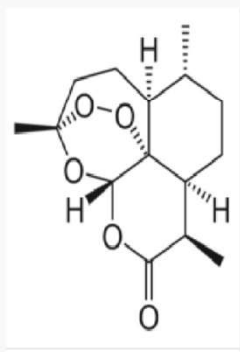
屠呦呦等专家从《肘后备急方》等中医药古典文献中获取灵感，先驱性地发现了青蒿素，开创了疟疾治疗新方法，全球数亿人因这种“中国神药”而受益。



人民卫生出版社

1.简介青蒿素

- 青蒿素是从植物黄花蒿茎叶中提取的有过氧基团的倍半萜内酯药物。
- 化学结构：分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ ，分子量282.33，组分含量：C 63.81%，H 7.85%，O 28.33%。
- 理化性质：无色针状晶体，味苦。在丙酮、醋酸乙酯、氯仿、苯及冰醋酸中易溶，在乙醇和甲醇、乙醚及石油醚中可溶解，在水中几乎不溶。



2. 青蒿素的研究历史

研究源于1967年成立的五二三项目



1973年抗疟新药青蒿素诞生



2011年9月，中国女药学家屠凭借其获得诺贝尔奖风向标的拉斯克奖



2015年10月，中国女药学家屠呦呦凭借其获得诺贝尔生理学或医学奖



3.青蒿素的作用机制

➤ 青蒿素抗疟疾的机制主要有三条：

- **自由基的抗疟作用：**青蒿素在体内活化后产生自由基，继而氧化性自由基与疟原虫蛋白络合形成共价键，使蛋白失去功能导致疟原虫死亡。
- **对红内期疟原虫的直接杀灭作用：**青蒿素选择性杀灭红内期疟原虫是通过影响表膜 - 线粒体的功能，阻断宿主红细胞为其提供营养，从而达到抗疟的目的。同时青蒿素对疟原虫配子体具有杀灭作用。
- **抑制 PfATP6 酶的抗疟作用：**有研究推测青蒿素及其衍生物对 PfATP6具有强大而特异的抑制效果。青蒿素抑制 PfATP6，使疟原虫胞浆内钙离子浓度升高，引起细胞凋亡，从而发挥抗疟作用。





3. 青蒿素的作用机制

➤ 药动学：

- 吸收：青蒿素口服后由肠道迅速吸收，0.5~1小时后血药浓度达高峰，4小时后下降一半，72小时血中仅含微量。它在红细胞内的浓度低于血浆中的浓度。
- 分布：吸收后分布于组织内，以肠、肝、肾的含量较多。该品为脂溶性物质，故可透过血脑屏障进入脑组织。
- 排出：主要从肾及肠道排出，24小时可排出 84%，72小时仅少量残留。由于代谢与排泄均快，有效血药浓度维持时间短，不利于彻底杀灭疟原虫，故复发率较高。青蒿素衍生物青蒿酯， $T_{1/2}$ 为0.5小时，故应反复给药。





第一节 抗疟药

✿ 主要用于控制复发和传播的抗疟药

伯氨喹
(primaquine)

药理作用与临床应用

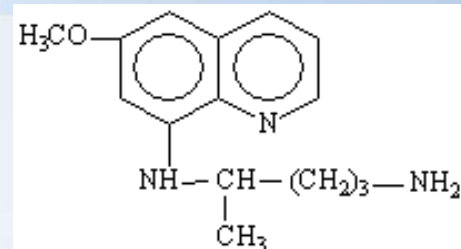
对间日疟和卵形疟肝脏中的休眠子有较强的杀灭作用，是防治疟疾远期复发的主要药物；能杀灭各种疟原虫的配子体，阻止疟疾传播。与红细胞内期抗疟药合用，能根治良性疟，减少耐药性的产生。

作用机制

可能是其损伤线粒体以及代谢产物6-羟衍生物促进氧自由基生成或阻碍疟原虫电子传递而发挥作用。

不良反应

毒性大，少数人特异质反应
(急性溶血性贫血和高铁蛋白血症)。

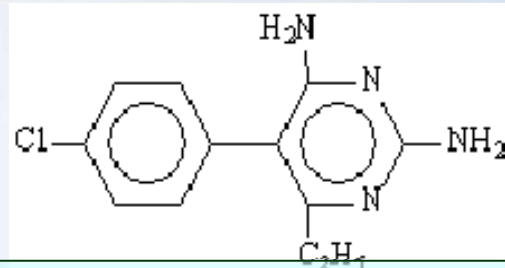




第一节 抗疟药

主要用于病因性预防的抗疟药

乙胺嘧啶
(pyrimethamine)



药理作用

1. 对原发性**红外期**的疟原虫(良、恶)有杀灭作用,常用于病因预防.
2. 对**红内期**,仅对未成熟的裂殖体有作用,控制症状起效慢
3. 对**配子体**:对配子体无作用,但可阻止配子体在蚊体内发育,阻断传播.

作用机制

抑制二氢叶酸还原酶, 阻碍疟原虫核酸的合成

不良反应

少, 多为叶酸缺乏。孕妇禁用



第一节 抗疟药

抗疟药合理应用

◆ 药物选择

➤ 控制症状 氯喹敏感者首选

脑型疟：氯喹，奎宁，青蒿素类注射给药

耐氯喹恶性疟：奎宁，甲氟喹，青蒿素类

➤ 休止期：乙胺嘧啶和伯胺喹合用

➤ 病因性预防：乙胺嘧啶

➤ 症状性预防：氯喹

◆ 联合用药

➤ 发作期：氯喹+伯胺喹

➤ 休止期：乙胺嘧啶+伯胺喹



第二节 抗阿米巴病药与抗滴虫病药

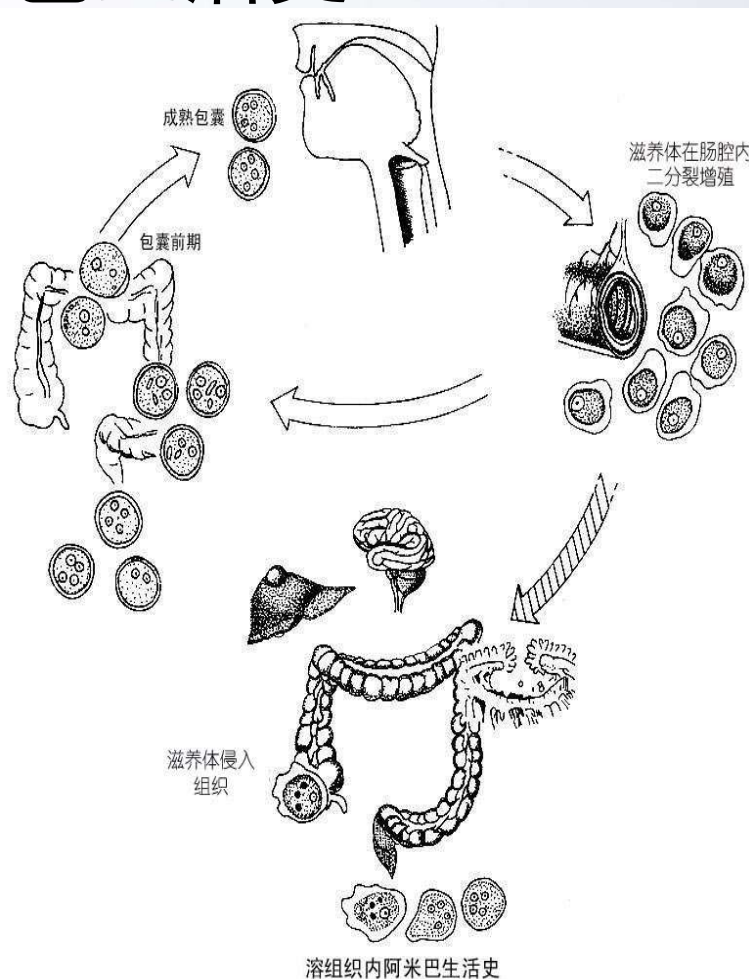
抗阿米巴病药

阿米巴病特点与阿米巴生活史

肠阿米巴病



阿米巴肝脓肿





第二节 抗阿米巴病药与抗滴虫病药

抗阿米巴病药

✿ 抗阿米巴病药物分类

- ◆ 治疗肠内、肠外阿米巴病 甲硝唑 替硝唑
- ◆ 治疗急性阿米巴痢疾 卤化喹啉类 某些抗生素
- ◆ 治疗肠外阿米巴病 依米丁 氯喹
- ◆ 治疗包囊携带者 二氯尼特





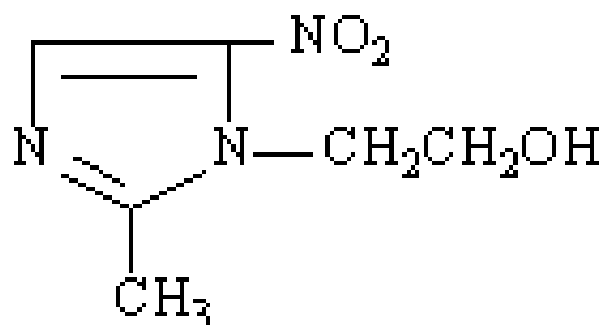
第二节 抗阿米巴病药与抗滴虫病药

抗阿米巴病药

常用抗阿米巴病药

甲硝唑

(metronidazole 灭滴灵)



药理作用
与
临床应用

1. 抗阿米巴 肠内、肠外阿米巴病首选药
2. 抗滴虫病 阴道毛滴虫感染的首选药
3. 抗厌氧菌 敏感菌有G-杆菌、G+厌氧芽孢杆菌、G+厌氧球菌；用于防治腹腔、盆腔术后混合感染
4. 抗贾第鞭毛虫作用 有效药物

不良反应

少 粒细胞减少、抑制酒精代谢、致畸



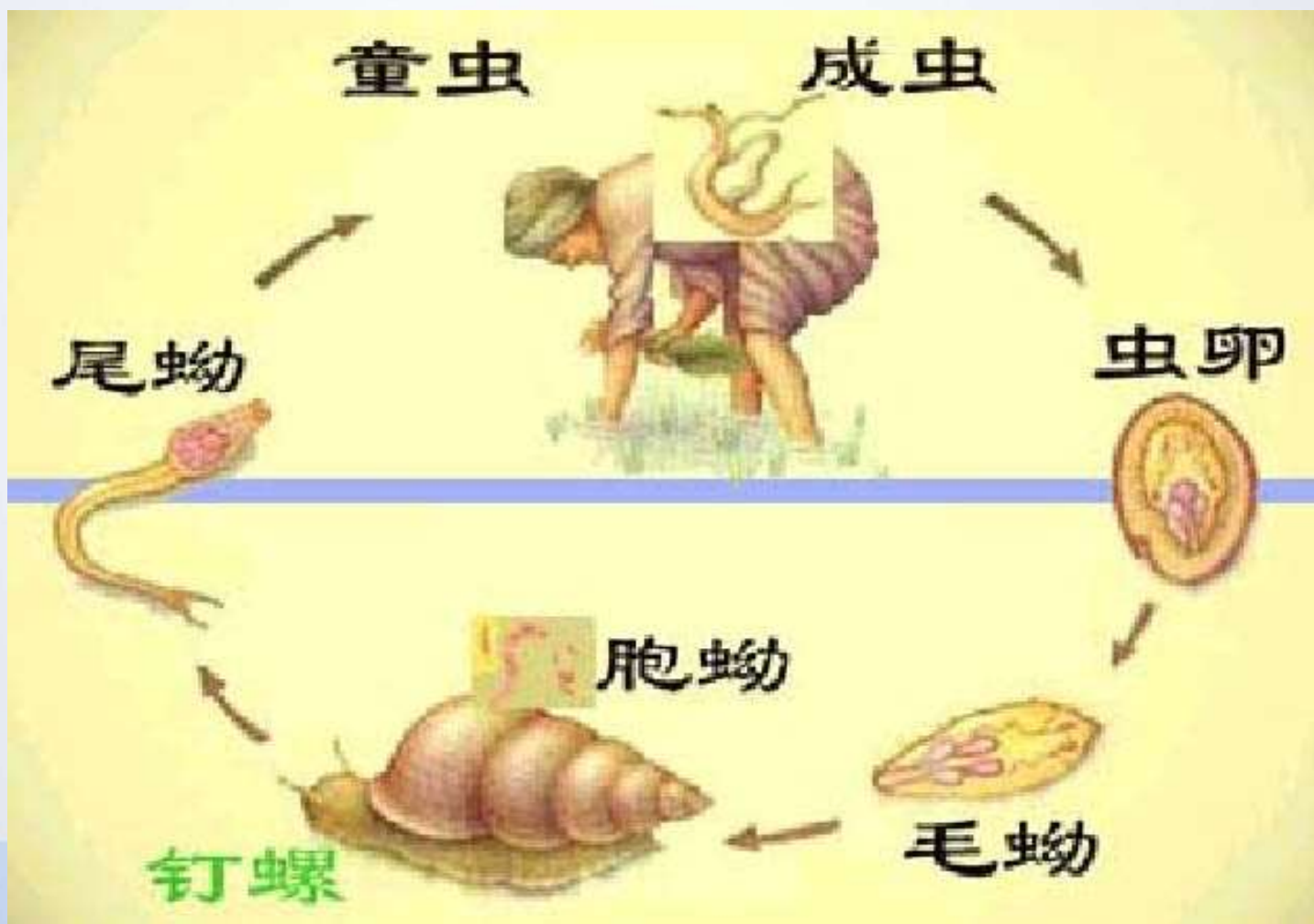
人民卫生出版社



第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

抗血吸虫病药

血吸虫生活史





第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

抗血吸虫病药

血吸虫病特点

致病血吸虫主要有日本、曼氏、
湄公血吸虫

病程分急性期、慢性期和晚期



血吸虫病人照片

晚期血吸虫病分为巨脾、腹水及侏儒三型，临床上常以肝脾肿大、腹水、门脉高压以及因侧支循环形成所致的食道下端及胃底静脉曲张为主的综合征。图中为晚期血吸虫病患者。



人民卫生出版社



第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

抗血吸虫病药

✿ 抗血吸虫病药的发展史

酒石酸锑钾 → 呋喃丙胺、硝硫氰铵 → 吡喹酮

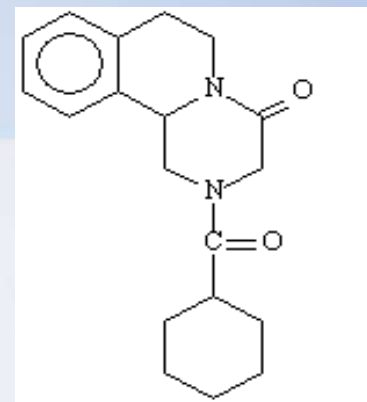
✿ 常用抗血吸虫病药





第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

吡喹酮 (praziquantel)



药理作用 与 临床应用

广谱抗血吸虫和抗绦虫药

1. 抗血吸虫病 各类血吸虫有效，对各期有效
机制：增加虫体内钙，致挛缩、肝移、死亡损伤虫体皮层，造成空泡破裂、吞噬死亡
特点：疗程短，不良反应轻，远期疗效好，无蓄积
2. 抗其他吸虫 华支睾吸虫、肺吸虫、姜片虫
3. 抗绦虫病 各类绦虫

不良反应

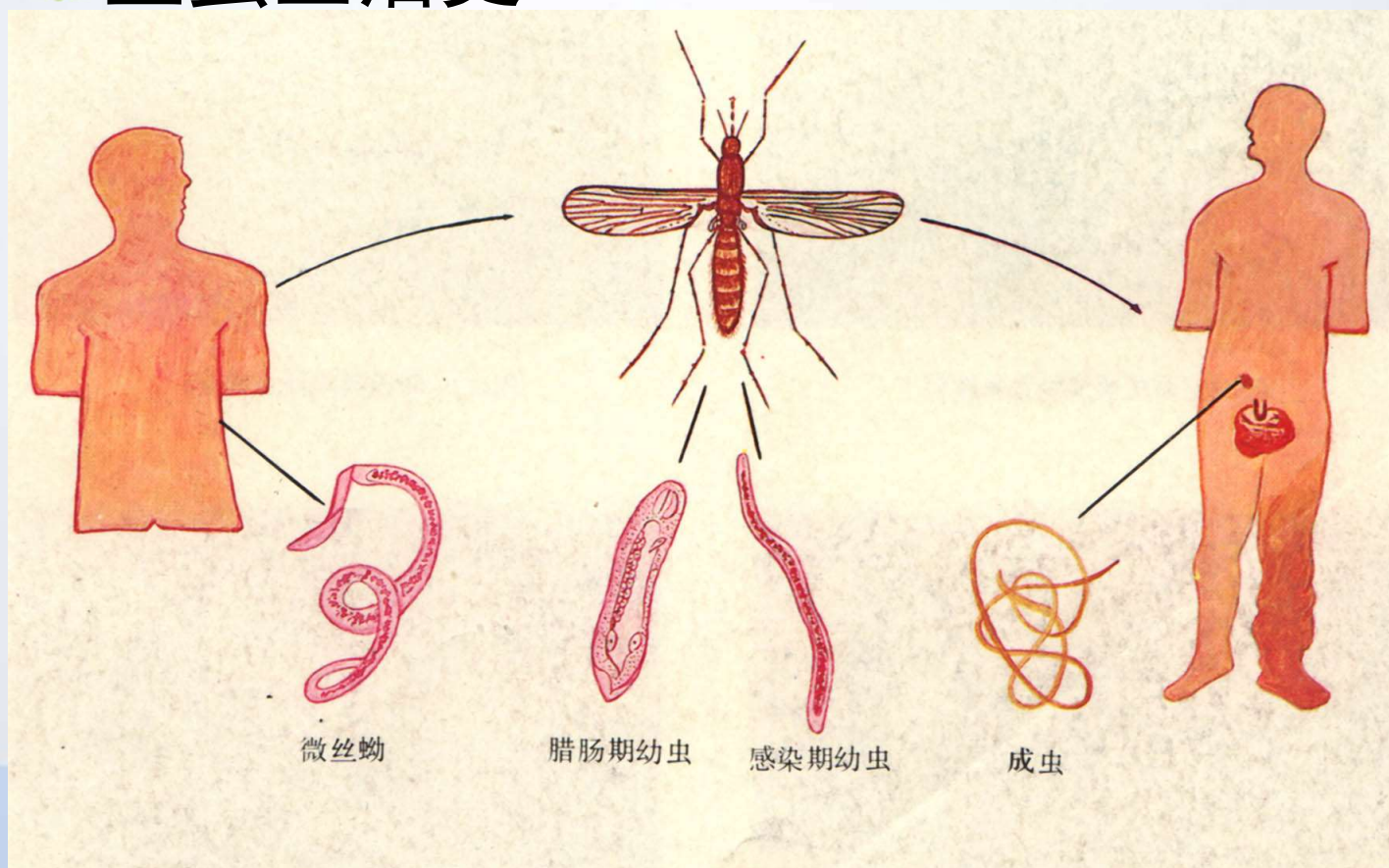
少、短暂，少数心电图可逆性改变。



第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

抗丝虫病药

🌿 丝虫生活史



出版社

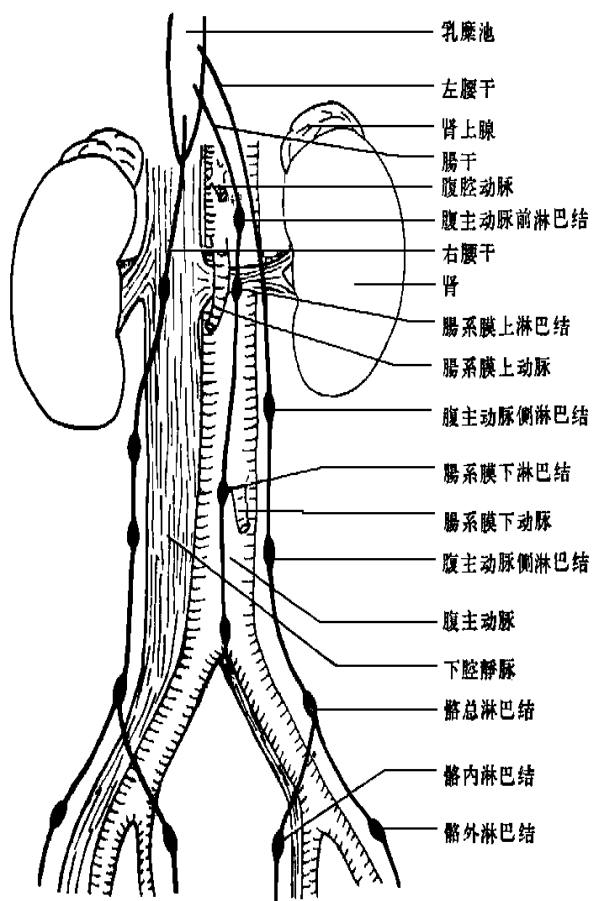


第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

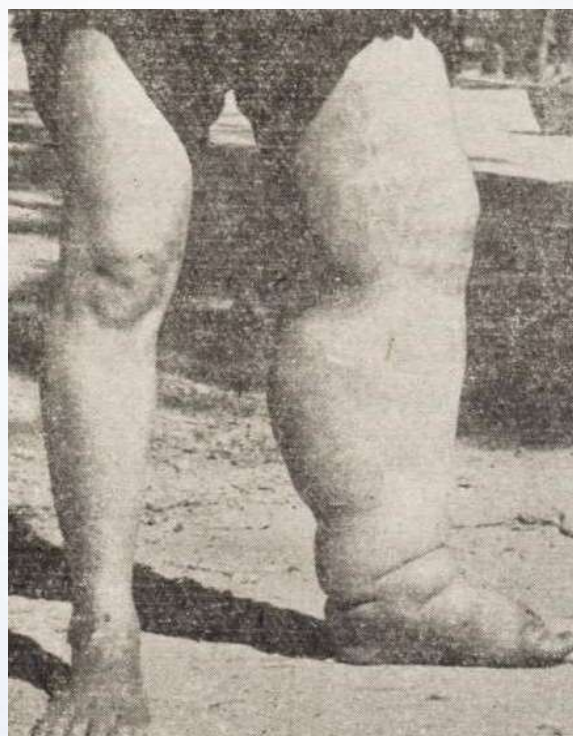
抗丝虫病药

丝虫病的特点

淋巴管及淋巴结炎、结缔组织慢性增生



腹部、骨盆内主要淋巴结、淋巴管示意图



下肢象皮肿



阴囊象皮肿



第三节 抗血吸虫病药与抗丝虫病药

抗丝虫病药



常用药物

乙胺嗪、依维菌素等

乙胺嗪(diethylcarbamazine)

药理作用

乙胺嗪对班氏丝虫和马来丝虫均有杀灭作用，且对马来丝虫作用优于班氏丝虫

体外试验 无直接杀灭作用

体内试验 破坏微丝蚴表层，致抗原暴露，聚集肝微血管内经网状内皮系统拘捕和吞噬
大剂量、长疗程直接杀死成虫

不良反应

药物引起的胃肠反应：恶心呕吐、食欲降低
虫体引起的过敏反应：畏寒、发烧、皮疹等



第四节 抗 蠕 虫 药

❁ 肠蠕虫的种类

有绦虫、钩虫、蛔虫、蛲虫、鞭虫、姜片虫等

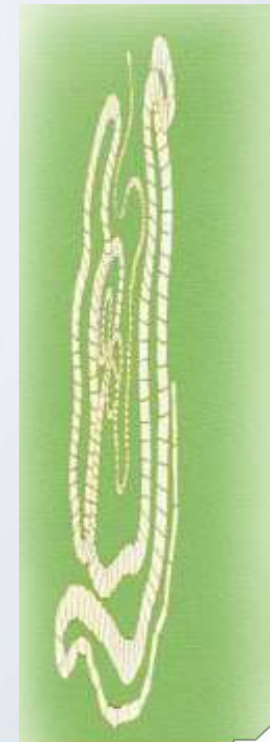
钩虫



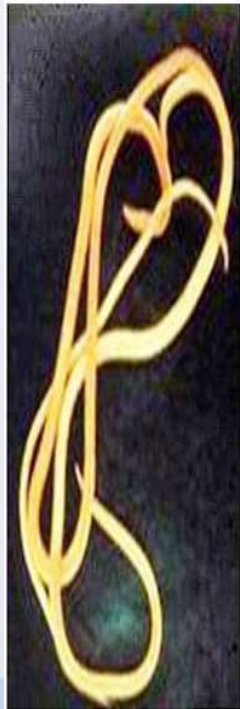
蛲虫



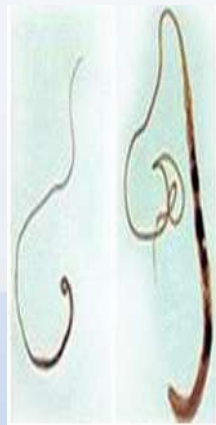
绦虫



蛔虫



鞭虫



姜片虫



人民卫生出版社



第四节 抗 蠕 虫 药

✿抗肠蠕虫的作用机制及常用药物

药物	主要杀虫谱	作用机制	不良反应注意事项
甲苯咪唑	线虫 (钩 鞭 蛲 蛔)	抑制葡萄糖摄取→ATP ↓	少 蛔虫骚动 游走
阿苯达唑 (肠虫清)	线虫 绦虫 吸虫	抑制葡萄糖摄取→ ATP ↓	少 脑囊虫治疗注意颅高压
哌 嗪	线虫 (蛔 蛲)	对抗Ach → 松弛性麻痹	少
噻 密 啶	线虫 (蛔 钩 蛲)	去极化→ 痉挛性麻痹	少 不能与哌嗪合用
氯硝柳胺	各类绦虫 (牛肉 猪肉等)	抑制氧化磷酸化→ ATP ↓	少 三步曲防止虫卵运行