

[文章编号] 1005-6661(2010)06-0579-04

• 论著 •

# 50%氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂 现场灭螺效果的 Meta 分析

杨国静<sup>1</sup>, 孙乐平<sup>1</sup>, 吴锋<sup>1</sup>, 黄轶昕<sup>1</sup>, 杨坤<sup>1</sup>, 周晓农<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 通过 Meta 分析, 综合评价 50%氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂的现场灭螺效果。**方法** 在中国生物医学数据库、维普数据库、万方数据库进行联合检索, 获得公开发表的关于 50%氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂的现场灭螺效果研究的文献, 提取相关数据, 采用 R 软件进行统计分析。**结果** 14 篇文献符合纳入标准, 无发表偏倚, 但各剂量组存在异质性。Meta 分析随机效应模型结果显示, 在施药后 3、7 d 及 15 d 后的钉螺死亡率分别为 86%、87% 及 91%, 呈逐渐上升态势。**结论** 50%氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂的现场灭螺效果较好, 但仍无法达到 100% 的灭螺效果。建议在条件许可时, 对有螺环境可实施 2~3 次灭螺。

**[关键词]** 50%氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂; 现场灭螺; 灭螺效果; Meta 分析

**[中图分类号]** R383.24 **[文献标识码]** A

## Meta analysis of molluscicidal effect of 50% wettable powder of niclosamide ethanolamine salt in field

Yang Guojing<sup>1</sup>, Sun Leiping<sup>1</sup>, Wu Feng<sup>1</sup>, Huang Yixin<sup>1</sup>, Yang Kun<sup>1</sup>, Zhou Xiaonong<sup>2</sup>

1 Jiangsu Institute of Schistosomiasis Wuxi 214064, China; 2 National Institute of Parasitic Diseases Chinese Center for Disease Control and Prevention China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the molluscicidal effect of 50% wettable powder of niclosamide ethanolamine salt (WPN) in field through Meta analysis. **Methods** Via joint search of Chinese Biomedical Database, VIP database and Wanfang database, the published literature regarding the molluscicidal effect of WPN was collected. Relevant data were extracted and analyzed by R software. **Results** A total of 14 articles met the inclusion and exclusion criteria. No publication bias was detected. However, heterogeneity existed in all research groups. Meta analysis showed that after spraying for 3, 7 days and 15 days, the snail mortality rates calculated by random effect model were 86%, 87% and 91%, respectively. **Conclusions** The molluscicidal effect of WPN shows promising results in field trials. However, the snail mortality still cannot achieve 100%. Therefore, it is warranted to take twice or three times on-site molluscicidal implementation.

**[Key words]** 50% wettable powder of niclosamide ethanolamine salt (WPN); On-site molluscicide; Molluscicidal effect; Meta analysis

日本血吸虫病是一种严重危害我国人民身体健康的重大传染性疾病, 是我国政府“十一五”期间力求控制的 4 大传染性疾病之一<sup>[1]</sup>。钉螺是日本血吸虫的唯一中间宿主, 消灭钉螺可阻断血吸虫病传播。因此在控制血吸虫病流行策略中, 人畜易感地带灭螺仍是重要措施之一。在众多灭螺措施中, 化学药物灭螺是控制钉螺最有效的方法之一。氯硝柳胺 (Niclosamide) 化学名为 N-(2'-氯-4'-硝基苯)-5-氯水杨酰, 是一种水杨酰胺衍生物, 因其具有高效低毒、对环境污染少等显著优点, 是目前国内使用最普遍的化学灭螺药, 也是目前

世界卫生组织唯一推荐的灭螺药物<sup>[2]</sup>。氯硝柳胺灭螺剂型先后经历了 50% 氯硝柳胺糊剂 (血防-67 糊剂)、氯硝柳胺钠盐可湿粉剂、氯硝柳胺缓释剂及氯硝柳胺控释剂等, 目前我国最常用的主要剂型为 50% 氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂 (WPN)<sup>[3]</sup>。1992 年世界银行贷款中国血吸虫病控制项目实施时, 指定应用的杀螺药为 WHO 推荐的氯硝柳胺。为此, WPN 成为我国灭螺药物生产的主要产品, 并建立了相应的符合国际标准的质量规格, 大大推动了氯硝柳胺在我国的应用<sup>[4]</sup>。国内大量文献报道了 WPN 的现场灭螺效果, 但各地结果不尽一致。本文收集国内公开发表的有关氯硝柳胺杀螺效果的文献, 进行 Meta 分析, 以期能为指导 WPN 现场灭螺, 尽可能提高灭螺效果提供服务。

**[基金项目]** 国家科技重大专项 (2008ZX10004-011); UNICEF/UNDP/UWORLD Bank/WHO/TDR (CA70530); 江苏省“六大人才高峰”第五批高层次人才项目

**[作者单位]** 1 江苏省血吸虫病防治研究所 (无锡 214064); 2 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

**[作者简介]** 杨国静, 女, 博士, 副研究员。研究方向: 血吸虫病防治

材料与方法

1 文献查询

以“氯硝柳胺、螺灭杀、灭螺”为关键词,在中国生物医学数据库、维普数据库、万方数据库中进行联合检索。仔细阅读查获的全文或者摘要,看其样本选择是否遵循了随机方法,确定是否适合纳入。

2 文献纳入与删除标准

筛选文献纳入 Meta分析的标准为:① 灭螺药物为 WPN;② 开展的灭螺实验为现场灭螺且设立对照组,统计分析所用数据为校正后的钉螺死亡率;③ 现场灭螺的喷洒剂量为  $2\text{ g/m}^2$ ;④ 灭螺效果观察期为 3、7 d或 15 d;⑤ 公开发表于 1990—2010年间的文献。删除标准为:① 单纯提供率而未提供具体数据;② 非随机设计;③ 综述性文献。

3 发表偏倚分析

采用“Metabias”功能,通过对标准误的权重线性回归,检测文献是否存在发表性偏倚。

4 异质性检验分析

采用传统检测异质性的指标 Cochran's Q值及其相应的 P值,判断各研究间是否存在异质性。以  $I^2$  评价研究的变异源的异质性和随机性,其数值用于判断研究组之间差异的大小,计算公式为  $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ ,其中 df为自由度。根据异质性检验的结果选择合适的模型进行分析:若研究间无异质性或异质性较小、研究有显著一致性时,采用固定效应模型;若研究间存在异质性,即各研究间效应量不尽相同的情况下,则采用随机效应模型。

5 Meta分析

分别应用固定效应模型和随机效应模型,分析钉螺死亡率的变异与随机或固定效应。合并计算总的率及其 95%可信区间 (95% CI),进行检验。随机效应模型考虑各研究间的变异并以研究间及研究内方差之和的倒数为权重纳入分析;在固定效应模型中,若 Q值  $> df$ 时,则计算异质校正因子,并在调整权重后计算合并值及其 95% CI。

6 统计软件

所有统计分析均在 R软件中进行,采用 Freeman-Tukey双反正弦转换求率。采用 R软件“linreg”功能识别发表性偏倚。

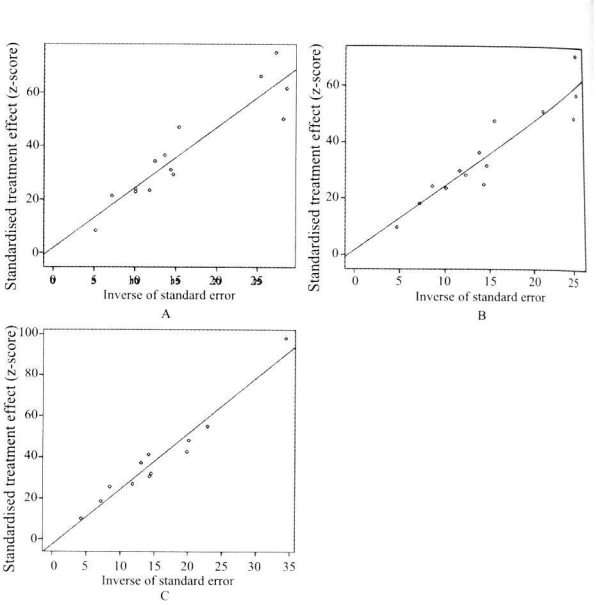
结 果

1 文献收集

共在中国生物医学数据库、维普数据库、万方数据库检索到文献 986篇,通过仔细阅读摘要,共有 90篇文献作为潜在筛选文献;通篇阅读后,76篇文献被删除,完全符合本次研究标准的文献共 14篇<sup>[5-18]</sup>。

2 发表偏倚分析

依据纳入文献绘制线性回归判定图表 (图 1)及森林图 (图 2),进行发表偏倚验证。结果显示,其 P值均  $> 0.05$  (表 1),表明本次纳入的文献不存在发表偏倚。



A 施药后 3 d B 施药后 7 d C 施药后 15 d  
A 3 days after spray B 7 days after spray  
C 15 days after spray

图 1 发表偏倚线性回归验证图

Fig 1 Test for publication bias based on linear regression method

表 1 纳入文献发表偏倚分析结果

Table 1 Results of publication bias test of enrolled articles

施药后天数 Days after spray (d)	t值 t value	自由度 df	P值 P value	斜度 Slope
3	0.43	12	0.68	2.25
7	0.40	12	0.69	2.29
15	-0.76	10	0.46	2.70

### 3 异质性检验

异质性检验显示,来自文献的各剂量组均具有统计学意义差异( $P$ 值均 $<0.0001$ ),表明各剂量组研究间的效应量是异质的(表2)。

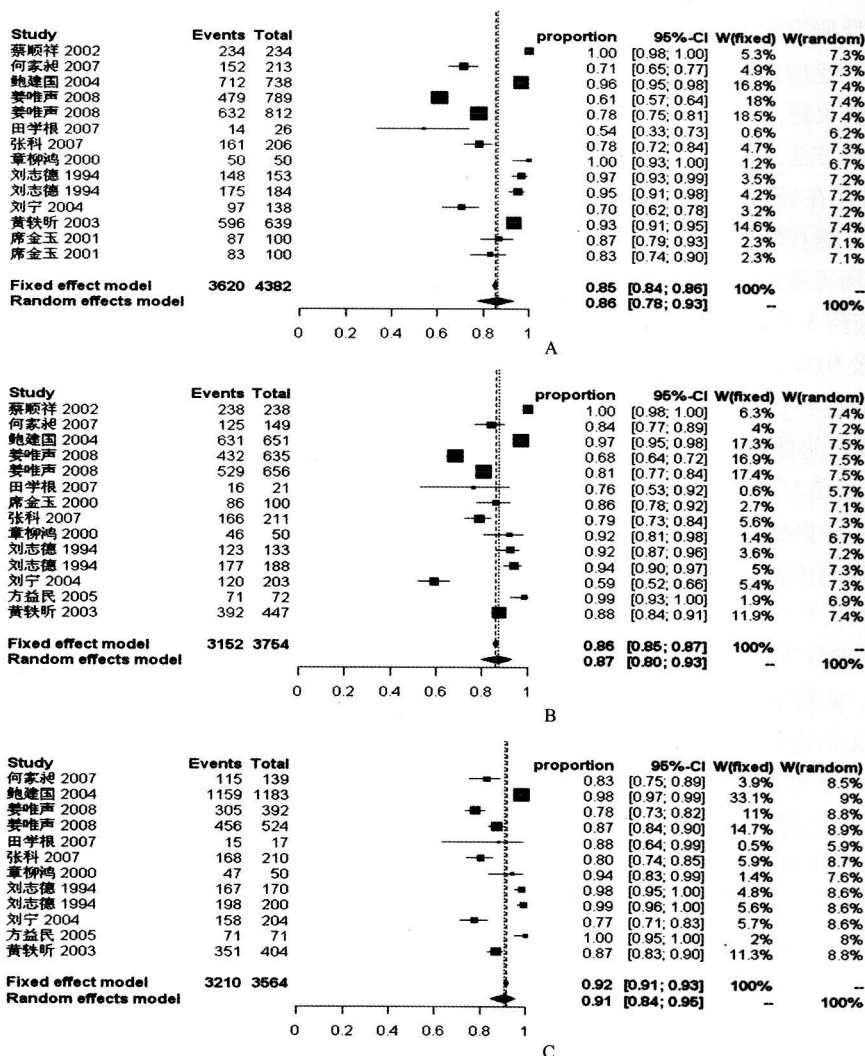
表2 纳入文献异质性检验结果

Table 2 Results of Heterogeneous test of enrolled papers

施药后天数	Q 值	自由度	P 值
Days after spray(d)	Q value	df	P value
3	706.03	13	$<0.0001$
7	489.87	13	$<0.0001$
15	317.06	11	$<0.0001$

### 4 Meta分析

对文献进行固定效应模型及随机效应模型 Meta分析表明,WPN现场喷洒 3、7 d及 15 d后的钉螺死亡率为 86%、86%、92% 及 86%、87%、91% (图2)。不同的模型均显示药物的灭螺效果随灭螺天数的增加而呈逐渐上升态势。



A 施药后 3 d B 施药后 7 d C 施药后 15 d

A 3 days after spray B 7 days after spray C 15 days after spray

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

图2 WPN现场喷洒钉螺死亡率 Meta分析

Fig 2 Meta analysis of molluscicidal effect of WPN in field

## 讨 论

Meta分析是对同一课题的多项独立研究结果进行系统的、定量的综合性分析。其是文献的量化综述,是以同一课题多项独立研究的结果为研究对象,在严格设计的基础上,以达到增大样本含量从而增大检验效能的目的。随着循证医学的发展,Meta分析将在卫生决策中发挥越来越重要的作用。

本研究收集的 50% 氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂现场灭螺效果研究的文献,通过线性回归验证漏斗图的对称性(表 1,图 1)显示,纳入的文献不存在发表偏倚。表明,本次研究文献收集渠道多,覆盖范围大,数据分析结果较科学。

氯硝柳胺的剂型研究开展较多,但大多数仍停留在研究阶段。目前广泛应用于现场的 WPN 为商品化的优良剂型。喷洒法灭螺是目前国内应用最广泛、灭螺效果最稳定的施药方法之一,但文献报导的灭螺效果(钉螺死亡率)间存在较大差异(60%~100%),因而对正确指导现场灭螺存在困惑。《血吸虫病防治手册》推荐的 WPN 现场灭螺剂量为  $2\text{ g/m}^2$ <sup>[19]</sup>,本文通过 Meta 分析显示,其施药 3、7 d 及 15 d 后的钉螺死亡率分别为 86%、87%及 91%,呈现随时间延长灭螺效果逐渐上升的态势,但最终仍无法达到 100%的灭螺效果。在此状态下,残存的低密度钉螺在生物生长发育的普遍规律、即密度负反馈作用(Gompertz logistic GL)影响下产生子代的繁殖高反弹率<sup>[20]</sup>,使得环境中的钉螺重新回复到较高的密度。如果仅开展 1 次现场灭螺,15 d 后的钉螺死亡率也仅达到 90.64%,因此,在条件许可时,连续进行 2~3 次现场灭螺非常必要。

本文仅对 50% 氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂现场灭螺效果研究的文献进行了 Meta 分析。日前,国内在氯硝柳胺目前存在多种剂型中,除本文综合分析的 WPN 外,4%氯硝柳胺乙醇胺盐粉剂因其结合了喷粉灭螺技术,因此具有使用方便、散布均匀、施药效率高、节省劳力、易于加工、成本低廉等优点,特别适用于缺水或供水困难地区,近年也逐渐应用于现场。该剂型的应用将作为对氯硝柳胺乙醇胺盐现有制剂的重要补充,同时由于其克服了水源的限制,进一步扩大氯硝柳胺乙醇胺盐的应用范围,具有显著的实际应用价值<sup>[14-15]</sup>。另外较为成熟的 25%氯硝柳胺悬浮剂,作为氯硝柳胺的灭螺新剂型,由于其具有较好的黏附性,用药后可黏附、滞留于螺体的表面,能与靶生物充分接触,从而可节约用药量,提高杀灭钉螺的效果<sup>[21]</sup>。因此,今后有必要将对氯硝柳胺的其他剂型进行进一步

的综合及量化分析,以更准确、科学地指导现场灭螺。

## [参考文献]

- [1] 郑江. 我国血吸虫病防治的成就及面临的问题 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2009, 27(5): 398-401.
- [2] WHO. The role of mollusciciding in schistosomiasis control [M]. Geneva 1983: 72-73.
- [3] 徐世芳, 王晗, 姜丽霞. 氯硝柳胺不同剂型及其灭螺的研究进展 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2005, 17(6): 478-480.
- [4] 吴月英, 宁安. 中国新型化学灭螺药的研究 [J]. 热带医学杂志, 2009(4): 450-454.
- [5] 章柳鸿, 潘鸿飞, 王永康. 氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂现场灭螺效果观察 [J]. 浙江预防医学, 2000, 12(2): 33.
- [6] 张科, 侯宁, 张求平, 等. 氯硝柳胺乙醇胺盐粉剂杀灭江滩钉螺的效果观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2007, 19(6): 封四.
- [7] 肖祥, 鲍建国, 陈兵, 等. 杀虫丁与氯硝柳胺现场灭螺效果的对比实验观察 [J]. 热带病与寄生虫学, 2006, 4(1): 23-26.
- [8] 席金玉, 蒙先洪, 吴子松, 等. 四川安徽两地产氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉剂杀螺效果比较 [J]. 实用寄生虫病杂志, 2001, 9(4): 162-163.
- [9] 席金玉, 蔡德全, 左世会, 等. 氯硝柳胺控释剂与可湿粉剂灭螺费用-效果的比较 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2000, 12(6): 364-366.
- [10] 田学根, 潘新明, 柯兆明, 等. 氯硝柳胺可湿性粉剂不同方法现场灭螺效果研究 [J]. 热带病与寄生虫学, 2007, 5(2): 97-98.
- [11] 刘志德, 刘跃民, 林丹丹, 等. 氯硝柳胺乙醇胺盐可湿性粉与五氯酚钠对比灭螺效果实验 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1994, 6(2): 82-84.
- [12] 刘宁, 徐国堃, 张科, 等. 强螺杀粉剂江滩现场喷粉灭螺效果观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2004, 16(2): 144-145.
- [13] 姜唯声, 曾小军, 衣方誉, 等. 4%氯硝柳胺乙醇胺盐粉剂在鄱阳湖区灭螺效果观察 [J]. 热带病与寄生虫学, 2008, 6(4): 230-231.
- [14] 黄铁听, 孙乐平, 洪青标, 等. 强螺杀粉剂现场喷粉灭螺效果评价 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2003, 15(6): 434-438.
- [15] 何家昶, 汪昊, 吴明耀, 等. 4%氯硝柳胺乙醇胺盐粉剂杀灭钉螺现场应用的效果观察 [J]. 热带病与寄生虫学, 2007, 5(3): 153-154.
- [16] 方益民, 程羽凤, 方荣乐, 等. 强螺杀粉剂杀灭皖南山区钉螺效果观察 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2005, 17(6): 443-445.
- [17] 蔡顺祥, 徐兴建, 刘汉成, 等. 氯硝柳胺杀虫丁和四聚乙醛杀螺效果比较研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2002(4): 266-269.
- [18] 鲍建国, 张弓华, 吴维铎, 等. 4%氯硝柳胺乙醇胺盐粉剂现场杀灭钉螺效果观察 [J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2004(4): 163-165.
- [19] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 血吸虫病防治手册 [M]. 3版. 上海: 上海科学技术出版社. 2000: 207.
- [20] Brook BW, Bradshaw CJ. Strength of evidence for density dependence in abundance time series of 1198 species [J]. Ecology, 2006, 87(6): 1445-1451.
- [21] 戴建荣, 徐年凤, 梁幼生, 等. 氯硝柳胺悬浮剂的研制及其杀螺效果评价 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2003, 15(1): 3-6.

[收稿日期] 2010-06-19 [编辑] 邓瑶