

## 甲苯咪唑和芬苯达唑对灵长类动物毛首线虫的驱虫效果观察

赵波<sup>1#</sup>, 李梅<sup>2#</sup>, 王强<sup>1</sup>, 牛李丽<sup>1</sup>, 邓家波<sup>1</sup>, 严慧娟<sup>1</sup>, 杨光友<sup>2\*</sup>

(1. 成都市动物园, 成都 610081; 2. 四川农业大学动物医学院, 成都 611130)

**摘要:** 使用复方甲苯咪唑片剂按 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d、20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d、40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d 和芬苯达唑粉剂按 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d 对感染毛首线虫 *Trichuris* spp. 的灵长类动物拌料喂服, 测定用药前后每克粪样中虫卵数, 计算虫卵减少率和虫卵转阴率以评估药物驱虫效果。结果表明, 川金丝猴 *Rhinopithecus roxellana* 按 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d、黑叶猴 *Presbytis francoisi* 等 7 种动物按 20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d、短尾猴 *Macaca arctoides* 和猕猴 *M. mulatta* 按 40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d 用复方甲苯咪唑片剂投药后, 虫卵减少率和虫卵转阴率均能达到 100%, 芬苯达唑的驱虫效果较差。甲苯咪唑对灵长类动物毛首线虫的驱虫效果较好, 投药方便、安全。筛选出安全、高效和使用方便的抗毛首线虫药物及驱虫程序, 为灵长类动物毛首线虫病的防控提供技术支持。

**关键词:** 灵长类动物; 毛首线虫; 甲苯咪唑; 芬苯达唑; 虫卵减少率; 虫卵转阴率

**中图分类号:** S855.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-7083(2016)02-0249-03

## Anthelmintic Effect of Mebendazole and Fenbendazole on *Trichuris* Infection in Primates

ZHAO Bo<sup>1#</sup>, LI Mei<sup>2#</sup>, WANG Qiang<sup>1</sup>, NIU Lili<sup>1</sup>, DENG Jiabo<sup>1</sup>, YAN Huijuan<sup>1</sup>, YANG Guangyou<sup>2\*</sup>

(1. Chengdu Zoo, Chengdu 610081, China; 2. College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

**Abstract:** In order to screen efficient anthelmintic drug and procedure for trichuriasis in primates, the compound mebendazole tablets and fenbendazole in four different schemes (group I: mebendazole 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d, group II: mebendazole 20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d, group III: mebendazole 40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d and group IV: fenbendazole 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d) were used to treat *Trichuris* spp. infection in primates. The anthelmintic efficacy was evaluated by calculating the egg reduction rate and egg negative rate. The results showed that the egg reduction rate and egg negative rate were 100% when mebendazole used as 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d for *Rhinopithecus roxellana*, 20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d for *Presbytis francoisi* and 6 other primates and mebendazole 40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d for *Macaca arctoides* and *M. mulatta*. Poor anthelmintic efficacy was observed in fenbendazole treated group. This preliminary study also suggested that mebendazole was a safe and anthelmintic drug for *Trichuris* infection in primates.

**Key words:** primates; *Trichuris*; mebendazole; fenbendazole; egg reduction rate; egg negative rate

寄生虫是威胁灵长类动物健康的重要病原之一。在危害灵长类动物健康的寄生虫中, 毛首线虫 *Trichuris* spp. 是最常见且危害严重的胃肠道寄生虫。这类线虫在我国各地动物园动物内感染均较为普遍, 感染率在 8.2% ~ 100%, 是引起动物死亡的主要病因之一(王成东等, 2000; 和占龙等, 2006; Li et al., 2015)。患病动物主要表现为精神沉郁, 体温升高, 食欲减少, 腹泻, 排血色水样粪便, 并附有黏液, 贫血消瘦, 严重者可引起死亡(谢天珍, 包燕芬, 1998; 菅复春等, 2008; 杨光友, 张志和, 2013)。毛首线虫寄生于动物的胃部或肠道, 是一类较难驱除的线虫。本试验采用复方甲苯咪唑片剂和芬苯达唑粉

剂进行了多种圈养灵长类动物毛首线虫的驱除效果观察, 以期筛选出安全、高效和使用方便的抗毛首线虫药物及驱虫程序, 为圈养灵长类动物毛首线虫病的防控提供技术支持。

### 1 材料与方法

#### 1.1 供试动物

供试动物为四川某动物园经粪样检测自然感染毛首线虫的灵长类动物共 80 只(表 1, 表 2)。在试验的所有程序和整个过程中, 严格遵守中国野生动物管理和动物福利委员会的规定, 充分考虑了动物的各项福利。

收稿日期: 2015-10-20 接受日期: 2016-01-15 基金项目: 成都大熊猫繁育研究基金项目(No. CPF2012-04)

\* 通信作者 Corresponding author, E-mail: guangyou1963@aliyun.com

## 1.2 供试药物

复方甲苯咪唑片剂 (Mebendazole, 商品名: 安乐士), 批准文号: 国药准字 H61022952, 西安杨森制药有限公司出品, 每片含甲苯咪唑 100 mg。5% 芬苯达唑粉剂 (Fenbendazole, 商品名: 咪唑康), 批准文号: 220221189, 成都乾坤动物药业有限公司生产。

## 1.3 动物分组及投药

供试的灵长类动物分成 4 组。用药前后均在正常笼舍中单只饲养管理。投药前先估计动物体质量计算所需药量, 每天清晨拌料后单只投服。具体给药剂量和疗程见表 1。给药后, 观察记录供试动物的食欲、精神状态和粪便形状等症状。

表 1 不同组别给药情况

Table 1 Administration of drugs in different groups

组别	用药方案	试验动物(数量/只)	投喂方式
I	复方甲苯咪唑 10 mg · kg <sup>-1</sup> × 5 d	川金丝猴(7)	饲料预混投喂
II	复方甲苯咪唑 20 mg · kg <sup>-1</sup> × 3 d	黑叶猴等 10 种动物(49)	饲料预混投喂
III	复方甲苯咪唑 40 mg · kg <sup>-1</sup> × 5 d	短尾猴和猕猴(15)	饲料预混投喂
IV	芬苯达唑 10 mg · kg <sup>-1</sup> × 3 d	川金丝猴和阿拉伯狒狒(9)	饲料预混投喂

## 1.4 粪便样品检查及虫卵计数

分别在投药前 2 d、投药后 10 d、20 d, 逐只采集供试动物新鲜粪便, 装入干净的塑料袋中逐一登记编号, 低温保存带回实验室, 采用循序沉淀法对新鲜粪样进行前期处理, 再用饱和硫酸镁溶液离心漂浮法检查粪便中毛首线虫卵(杨光友, 张志和, 2013)。参考世界兽医寄生虫促进协会(WAAVP)对动物驱虫效果的判定标准, 用麦克马斯特氏计数法(McMaster's method)进行虫卵计数, 测定每克粪便中毛首线虫卵数(EPG)(Coles *et al.*, 1992; Vercruyse *et al.*, 2001)。

## 1.5 驱虫效果判定

按常规方法计算虫卵减少率和虫卵转阴率, 以虫卵减少率和虫卵转阴率综合判断驱虫效果(Coles *et al.*, 1992)。虫卵减少率(%) = (驱虫前每克粪便虫卵数 - 驱虫后每克粪便虫卵数) / 驱虫前每克粪便虫卵数 × 100%。虫卵转阴率(%) = 驱虫后虫卵转阴动物数 / 驱虫前虫卵阳性动物数 × 100%。

## 1.6 数据处理

实验结果用算术平均值 ± 标准差表示(Li *et al.*, 2012)。

## 2 结果

80 只供试灵长类动物在投药后, 其精神状态、食欲、排粪和排尿情况等均未发现异常。

### 2.1 复方甲苯咪唑片剂对灵长类动物毛首线虫的驱虫效果

试验中采用了 3 种不同的用药方案对灵长类动物毛首线虫进行了驱虫效果评价(表 1, 表 2)。

第 I 组(甲苯咪唑 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d) 川金丝猴 *Rhinopithecus roxellana* 在用药后第 10 天、第 20 天虫卵减少率和虫卵转阴率均达 100%。

第 II 组(甲苯咪唑 20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d) 黑叶猴 *Presbytis francoisi*、川金丝猴、绿猴 *Cercopithecus aethiops*、阿拉伯狒狒 *Papio hamadryas*、绿狒狒 *P. anubis*、白颊长臂猿 *Hylobates leucogenys*、白眉长臂猿 *H. hoolock*、山魈 *Mandrillus sphinx*、猕猴 *Macaca mulatta*、平顶猴 *M. leonine* 共 10 种灵长类动物在用药后, 其中, 黑叶猴、绿猴、阿拉伯狒狒、绿狒狒、白眉长臂猿和山魈共 7 种灵长类动物的驱虫效果明显, 用药后第 10 天和第 20 天其虫卵减少率和虫卵转阴率均为 100%。

第 III 组(甲苯咪唑 40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d) 短尾猴 *M. arctoides* 和猕猴用药后第 10 天、第 20 天虫卵转阴率和减少率均达 100%。

### 2.2 芬苯达唑粉剂对灵长类动物毛首线虫的驱虫效果

第 IV 组(芬苯达唑 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d) 此药对川金丝猴和阿拉伯狒狒的驱虫效果较差, 川金丝猴用药后第 10 天和第 20 天虫卵减少率分别为 97.2%、73.9%, 虫卵转阴率分别为 60%、40%; 而阿拉伯狒狒用药后第 10 天和第 20 天虫卵减少率分别为 37.5%、62.5%, 虫卵转阴率分别为 50%、50%。

## 3 讨论

驱虫药物的常用剂型是针剂、片剂或粉剂。对灵长类动物而言, 如使用针剂则需要对动物进行保定, 保定动物的工作量大, 且对动物产生的应激较大。片剂或粉剂投药较方便, 但灵长类动物的味觉、嗅觉灵敏, 不愿食用有异味或与食物感觉不同的东西, 凡有异味的药物就难以投药, 因此在选择口服驱虫药物时就受到很大的限制(顾永熙, 曹杰, 2002)。在本次试验中, 我们选用的甲苯咪唑和芬苯达唑均无异味, 且粉剂或片剂(研磨成粉后)可均匀拌入饲

表 2 复方甲苯咪唑片剂和芬苯达唑对灵长类动物毛首线虫驱虫效果统计  
 Table 2 Anthelmintic effect of mebendazole and fenbendazole on trichuric infection in primates

组别	试验动物(数量/只)	给药前平均 EPG	给药后 10 d			给药后 20 d			
			EPG 值	虫卵减少率/%	虫卵转阴率/%	EPG 值	虫卵减少率/%	虫卵转阴率/%	
I	川金丝猴(7) <i>Rhinopithecus roxellana</i>	508.3 ± 400.2	0	100.0	71.4(5/7)	—	100.0	100.0(7/7)	
	黑叶猴(2) <i>Presbytis francoisi</i>	66.5 ± 47.3	—	100.0	100.0(2/2)	—	100.0	100.0(2/2)	
	川金丝猴(10) <i>Rhinopithecus roxellana</i>	5 463.5 ± 3 942.3	4 283.2 ± 856.5	21.6	80.0(8/10)	1 644.8 ± 327.1	69.9	70.0(7/10)	
	绿猴(6) <i>Cercopithecus aethiops</i>	525.0 ± 389.9	—	100.0	100.0(6/6)	—	100.0	100.0(6/6)	
	阿拉伯狒狒(5) <i>Papio hamadryas</i>	175.7 ± 151.4	—	100.0	100.0(5/5)	—	100.0	100.0(5/5)	
	绿狒狒(3) <i>Papio anubis</i>	294.0 ± 149.9	—	100.0	100.0(3/3)	—	100.0	100.0(3/3)	
	II	白颊长臂猿(4) <i>Hylobates leucogenys</i>	450.0 ± 18.2	266.7 ± 23.9	40.7	50.0(2/4)	100.0 ± 10.0	77.8	50.0(2/4)
白眉长臂猿(1) <i>Hylobates hoolock</i>		100.0	—	100.0	100.0(1/1)	—	100.0	100.0(1/1)	
山魈(6) <i>Mandrillus sphinx</i>		66.5 ± 47.3	—	100.0	100.0(6/6)	—	100.0	100.0(6/6)	
猕猴(11) <i>Macaca mulatta</i>		162.5 ± 62.9	77.7 ± 38.6	52.2	72.7(8/11)	66.5 ± 47.3	59.1	81.8(9/11)	
平顶猴(1) <i>Macaca leonine</i>		100.0	—	100.0	100.0(1/1)	—	100.0	100.0(1/1)	
III		短尾猴(7) <i>Macaca arctoides</i>	58.3 ± 50.1	—	100.0	100.0(7/7)	—	100.0	100.0(7/7)
		猕猴(8) <i>Macaca mulatta</i>	120.8 ± 91.7	—	100.0	100.0(8/8)	—	100.0	100.0(8/8)
	IV	川金丝猴(5) <i>Rhinopithecus roxellana</i>	5 300.0 ± 519.6	150.0 ± 21.1	97.2	60.0(3/5)	1 380.0 ± 171.2	73.9	40.0(2/5)
阿拉伯狒狒(4) <i>Papio hamadryas</i>		400.0 ± 56.7	250.0 ± 21.1	37.5	50.0(2/4)	150.0 ± 70.7	62.5	50.0(2/4)	

料中,拌料喂投药较方便,未见动物出现明显的拒食现象。

甲苯咪唑(MBZ)是一种广谱抗蠕虫药物,文献报道甲苯咪唑对人毛首线虫病的治愈率为 43% ~ 100%(平均 75%),重复治疗或延长疗程将显著提高治愈率,在美国甲苯咪唑早已成为治疗人毛首线虫病的首选药物(蒋则孝,1981;韩飞等,2014)。灵长类动物的种类较多,我国圈养灵长类动物就达 60 余种。不同种类的动物对同种药物的代谢情况存在差异,驱虫效果也存在差异。毛首线虫主要寄生于灵长类动物的盲肠或胃部(如疣猴亚科的动物),种类较多,不同种类的毛首线虫可能对同一种药物的敏感性也存在差异。因此,采用不同的用药方案准确测定同种驱虫药物对不同种类灵长类动物寄生毛首线虫的驱除效果,将有助于圈养灵长类动物毛首线虫病的防控。顾永熙和曹杰(2002)曾用复方甲苯咪唑(15 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d)对川金丝猴毛首线虫进行驱虫试验,其虫卵减少率为 89%。在本次试验

中,甲苯咪唑(按 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d)对川金丝猴的驱虫效果很好,虫卵减少率和虫卵转阴率均达 100%。同时,甲苯咪唑(按 20 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d)对黑叶猴等 7 种灵长类动物的驱虫效果也很好;但对川金丝猴、白颊长臂猿和猕猴的驱虫效果较差(表 2)。而甲苯咪唑(40 mg · kg<sup>-1</sup> × 5 d)则对短尾猴和猕猴的驱虫效果很好,虫卵转阴率和减少率均达 100%,这与 Wang 等(2008)报道的结果相似。由此可见,不同种类的灵长类动物应选择不同的驱虫药物程序。

芬苯达唑(FBZ)也是一种广谱、高效、低毒的苯并咪唑类驱虫药,可抑制蠕虫虫卵的孵化和发育,对蠕虫的成虫、幼虫和虫卵均具有高效的杀灭作用(周忠勇,朱雪勇,1997)。在本次试验中,芬苯达唑(按 10 mg · kg<sup>-1</sup> × 3 d)对川金丝猴和阿拉伯狒狒毛首线虫的驱虫效果较差,这与周忠勇和朱雪勇(1997)的试验结果相似。

(下转第 255 页)

大鼠血浆内 ET 含量低于正常对照组,与国内一些实验研究结果相似(姚干,2002)。川芎定痛颗粒预防给药可以升高偏头痛大鼠血浆内降低的 ET 水平。实验研究和临床研究为什么会出现相悖的结果需要进一步的探讨研究。

此外,本研究中仅检测了 5-HT、DA、NE、ET 几个对于偏头痛比较重要的实验指标。其他如降钙素相关基因肽(CGRP)、一氧化氮(NO)、P 物质、 $\beta$ -内啡肽、组织胺等重要的指标尚未检测,未来的工作需要进一步完善,以进一步探索川芎定痛颗粒治疗偏头痛的机制。

### 参考文献:

郭宇博. 2010. 不同配伍中药方剂对偏头痛大鼠血清和脑组织中 5-HT 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 16(3): 206-208.

任旭, 牛争平. 2005. 偏头痛病人血浆内皮素及降钙素基因相关肽测定的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 3(11): 960-962.

王玲玲, 范吉平. 2007. 偏头痛动物模型在中药研究中的应用[J]. 中华中医药学刊, 25(4): 760-762.

谢炜, 陈宝田, 朱成全. 1999. 无先兆偏头痛患者血 DA、NE 变化的初步研究[J]. 中华神经科杂志, 32(6): 346.

姚干. 2002. 大川芎丸治疗偏头痛的细胞及分子药理作用机理的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学.

赵斌, 董军立, 秦碧勇, 等. 2008. 偏头痛患者脑血流动力学与血浆 5-羟色胺的关系[J]. 广东医学, 29(12): 2022-2023.

Fettes I, Gawel M, Kuzniak S, et al. 1985. Endorphin levels in headache syndromes[J]. Headache, 25(1): 37.

Mascia A, Afra J, Schoenen J. 1998. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data[J]. Cephalalgia An International Journal of Headache, 18(4): 174-182.

(上接第 251 页)

综上,甲苯咪唑片剂无异味,经研磨成粉后可均匀拌入灵长类动物的饲料中,灵长类动物无拒食现象,该药对其毛首线虫的驱虫效果较好,使用安全。

### 参考文献:

顾永熙, 曹杰. 2002. 金丝猴毛尾线虫驱虫药物筛选及驱虫程序实验[J]. 中国兽医杂志, 38(11): 12-13.

韩飞, 张曼, 张周, 等. 2014. 甲苯咪唑在水产养殖中的研究进展[J]. 中国畜牧兽医文摘, 30(7): 197-198.

和占龙, 杨建发, 杨亮宇, 等. 2006. 自繁猕猴肠道寄生虫的调查报告[J]. 云南畜牧兽医, (1): 42-43.

菅复春, 张庆涛, 李少英, 等. 2008. 郑州市动物园草食动物和灵长类动物寄生虫感染情况及驱虫试验[J]. 中国农学通报, 24(5): 29-34.

蒋则孝. 1981. 甲苯咪唑[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 8(2): 89-91.

王成东, 杨光友, 王强, 等. 2000. 佳灵三特-CA 对灵长类动物内寄生虫的驱除试验[J]. 四川动物, 19(4): 252-253.

解天珍, 包燕芬. 1998. 云南滇金丝猴毛首线虫一形态相似种的发现[J]. 中国兽医寄生虫病, 6(3): 54-55.

杨光友, 张志和. 2013. 野生动物寄生虫病学[M]. 北京: 科学出版社.

周忠勇, 朱雪勇. 1997. 芬苯达唑驱除野生动物寄生蠕虫试验[J]. 中国兽医寄生虫病, 5(2): 33-34.

Coles G, Bauer C, Borgsteede F, et al. 1992. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance [J]. Veterinary Parasitology, 44(1): 35-44.

Li B, Zhao B, Yang GY, et al. 2012. Mebendazole in the treatment of *Hymenolepis nana* infections in the captive ring-tailed lemur (*Lemur catta*), China[J]. Parasitology Research, 111(2): 935-937.

Li M, Zhao B, Li B, et al. 2015. Prevalence of gastrointestinal parasites in captive non-human primates of twenty-four zoological gardens in China[J]. Journal of Medical Primatology, 44(3): 168-173.

Vercruysse J, Holdsworth P, Letonja T, et al. 2001. International harmonisation of anthelmintic efficacy guidelines[J]. Veterinary Parasitology, 96(3): 171-193.

Wang T, Yang GY, Yan HJ, et al. 2008. Comparison of efficacy of selamectin, ivermectin and mebendazole for the control of gastrointestinal nematodes in rhesus macaque, China[J]. Veterinary Parasitology, 153(1): 121-125.