

新疆维吾尔自治区部分包虫病流行地区患者药物治疗现状调查

李海涛 宋涛 邵英梅 张文宝 温浩

【摘要】 目的 调查新疆维吾尔自治区(新疆)部分包虫病流行地区患者药物治疗情况。方法 2013 年 4—6 月通过问卷形式对新疆 4 个包虫病医疗点(新疆医科大学第一附属医院、布克赛尔蒙古自治县、额敏县和裕民县)进行包虫病规范化药物治疗现状调查,以 WHO 包虫病药物治疗建议作为规范化治疗标准。结果 共调查 329 例包虫病患者,其中行抗包虫药物治疗 250 例,规范化药物治疗占 49.2%(162/329);未规范化药物治疗病例 50.8%(167/329)。结论 新疆部分包虫病地区患者临床药物治疗亟待规范,其综合性防治应包括规范化诊断、手术、药物治疗以及随访的个体治疗。

【关键词】 包虫病; 药物治疗; 现况调查

A cross-sectional survey of performance of chemotherapy for echinococcosis in Xinjiang Uygur autonomous region Li Haitao^{1,2}, Song Tao^{1,3}, Shao Yingmei^{1,3}, Zhang Wenbao¹, Wen Hao^{1,2}.

1 Department of Hepatobiliary Disease and Echinococcosis, Digestive and Vascular Surgery Centre, 2 State and Xinjiang Key Laboratory for Major Diseases Research and Xinjiang Key Laboratory of Echinococcosis, 3 Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Wen Hao, Email: dr.wenhao@163.com

This work was supported by grants from the Project China Postdoctoral Science Foundation (No. 2014M552570XB), National Natural Science Foundation of China (No. 81260220) and National Clinical Key Project-Endemic Echinococcosis.

【Abstract】 Objective To understand the performance of echinococcosis chemotherapy in echinococcosis endemic areas in Xinjiang Uygur autonomous region (Xinjiang). **Methods** A questionnaire survey was conducted in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Hoboksar Mongolia autonomous county, Ermin and Yumin counties from April to June in 2013. **Results** A total of 329 echinococcosis patients were surveyed, and chemotherapy was provided according to WHO echinococcosis treatment recommendation, the standard treatment rate was and non-standardized medication was 49.2% (162/329) and 50.8% (167/329), respectively. **Conclusion** It is necessary to standardize the chemotherapy of echinococcosis in some echinococcosis endemic areas in Xinjiang. The comprehensive prevention and treatment include standardized diagnosis, surgical treatment and chemotherapy as well as follow up for individualized treatment.

【Key words】 Echinococcosis; Chemotherapy; Cross-sectional survey

包虫病是由细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫导致的一种在世界范围内传播的人畜共患疾病^[1-5]。我国是包虫病高发国家之一,而新疆维吾尔自治区(新疆)又是我国包虫病高发地区,目前部分地区仍然呈高流行趋势^[6-7]。我国政府于 2007 年将包虫病

列入国家免费救治的重大传染病之一,在全国开展了大范围包虫病患者免费药物治疗,并初步制定了药物治疗方案^[8-10]。目前新疆地区治疗包虫病的药物主要有阿苯达唑片剂、阿苯达唑乳剂和阿苯达唑脂质体^[11-12],临床多由患者自行选择不同药物治疗。为此 2013 年 4—6 月对新疆地区部分医疗点进行包虫病患者药物治疗的现状调查。

对象与方法

1. 调查现场及方法:包括新疆医科大学第一附属医院、和布克赛尔蒙古自治县、额敏县及裕民县 4 个医疗点的包虫病患者。其中新疆医科大学第一附属医院为通过询问患者病史并于出院后 3 个月随访

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.020

基金项目:中国博士后科学奖励基金(2014M552570XB);国家自然科学基金(81260220);国家临床重点专科地方病包虫病专项

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心肝胆包虫外科(李海涛、宋涛、邵英梅、张文宝、温浩),新疆重大疾病医学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地及新疆包虫病基础医学重点实验室(李海涛、温浩),超声科(宋涛、邵英梅)

通信作者:温浩, Email: dr.wenhao@163.com

调查术后药物治疗情况,其余3个医疗点均为查询当地医疗点随访登记的包虫病患者资料,部分包虫病患者接受超声检查。现场调查问卷内容包括患者性别、年龄、民族、体重等一般人口学资料,以及包虫病类型、治疗(是否手术)及其方式、术后抗包虫药物治疗药物、剂量、疗程、停药时间及原因等。本文主要遵循WHO包虫病专家指导建议分析不规范药物治疗情况。

2. 调查对象:新疆医科大学第一附属医院随访调查包虫病患者83例,其中泡型包虫病(alveolar echinococcosis, AE)18例,囊型包虫病(cystic echinococcosis, CE)65例,均来自新疆、四川、青海和宁夏地区;和布克赛尔蒙古自治县调查包虫病患者125例,其中AE 6例,CE 119例;额敏县调查包虫病患者94例,其中AE 4例,CE 90例;裕民县调查28例,其中AE 1例,CE 26例,包括胰腺囊腺瘤误诊多子囊型包虫病1例。本文除外1例误诊患者外,对共计329例的治疗情况进行分析。

3. 统计学分析:所有数据资料均采用Excel 2003软件录入和分析,包括率及构成比统计以及图表制作。

结 果

329例包虫病患者中规范化药物治疗占49.2%(162/329),未规范化药物治疗占50.8%(167/329)。以下对未规范化药物治疗情况进行分析。

1. 使用抗包虫病化疗药物繁多。目前国内临床抗包虫病主要以阿苯达唑为主,包括不同剂型。本次调查抗包虫病药物治疗共250例,其中采用阿苯达唑片剂51例(20.4%),阿苯达唑乳剂166例(66.4%),阿苯达唑脂质体20例(8.0%)及民族药(中药、蒙药、藏药)13例(5.2%)(表1)。临床用药剂型多难以判断疗效,使药物治疗的差异性无法评价,对指导规范药物治疗带来困难。其中部分病例随意更改用药也使得药物的疗效评价存在很多问题。此外

包虫病外科手术治疗也增加了药物治疗规范化的复杂性。4个调查点手术病例共245例,其中根治性手术27例(11.0%),非根治性手术218例(89.0%)。后者病例占极高比例,直接导致术后药物治疗的复杂性。

2. 各调查点诊疗技术水平不均衡。新疆医科大学第一附属医院与另3个调查点对包虫病的诊断治疗仍存在差距,如囊型包虫与泡型包虫鉴别及CE的分型有无活性判断等,直接导致无法规范药物治疗。

3. 治疗目的不同致使药物治疗不规范。单纯药物治疗、结合非根治性手术的药物联合治疗,以及无活性包虫病例(CE4和CE5)的观察随访等均存在不规范用药情况。本次调查遵循WHO包虫病专家指导建议。其中规范服药为①单纯服药治疗需至临床治愈;②非根治性外科手术病例术后服药应>3个月且严格按照药品说明;③无活性包虫无服药治疗者(即仅“watch and wait”);④服用不同抗包虫药物且严格按照药物说明者。未规范服药包括①发病后立即药物治疗>3个月者;②单纯药物治疗未达到临床治愈但无医嘱停药或无效仍长期药物治疗者;③根治性手术后服药者;④非根治性手术术后未服药或未达到至少3个月疗程药物治疗者;⑤无活性包虫仍行药物治疗者;⑥未严格按照药物说明服用不同抗包虫药物者。4个调查点的不规范药物治疗情况较为复杂,以④(40.7%)、⑤(23.3%)、⑥(20.5%)3种原因为主(表2)。

4. 缺乏规范随访评价的指导。部分病例长期药物治疗,其中有疗效随访>2年,而未做治疗方案调整者,而更多病例则是按期服药,到期后均自动停药,未针对具体方案采用个体化疗,显示包虫病长期随访评价体系的薄弱。

5. 药物不良反应影响治疗依从性。规范化与未规范化药物治疗病例对药物的反应不同,后者易出现不良反应导致治疗依从性差。规范化药物治疗病例中,部分病例(11.1%, 18/162)出现头晕、恶心、腹部不适等胃肠道反应;未规范化药物治疗病例除上

表1 新疆4个调查点329例包虫病患者临床特征

调查点	性别		平均年龄 (岁)	有活性包虫					无活性包虫		AE	手术史			药物治疗史				
	女	男		CE1	CE2	CE3	CE4	CE5	R	NR		NS	T-ABZ	E-ABZ	L-ABZ	CM	NC		
一附院*	48	35	40.56	9	34	7	14	1	18	18	27	38	7	25	17	5	29		
和丰县	77	48	36.80	24	62	13	16	4	6	9	99	17	11	66	2	7	39		
额敏县	49	45	45.89	21	43	11	9	6	4	0	77	17	28	54	0	1	11		
裕民县	14	13	47.41	6	8	3	6	3	1	0	15	12	5	21	1	0	0		
合计	188	141	42.66	60	117	34	45	14	29	27	218	84	51	166	20	13	79		

注: *为新疆医科大学第一附属医院; CE1:单囊型包虫病; CE2:多子囊型包虫病; CE3:内囊塌陷坏死型包虫病; CE4:实变型包虫病; CE5:钙化型; R:根治手术; NR:非根治手术; NS:无手术; T-ABZ:阿苯达唑片剂; E-ABZ:阿苯达唑乳剂; L-ABZ:阿苯达唑脂质体; CM:民族药; NC:无药物治疗

表2 新疆4个调查点167例包虫病患者
未规范药物治疗的原因

原因	一附院	和丰县	额敏县	裕民县	合计	构成比(%)
①	5	1	1	0	7	4.2
②	2	4	1	2	9	5.3
③	7	3	0	0	10	6.0
④	10	34	24	0	68	40.7
⑤	3	10	17	9	39	23.3
⑥	6	16	6	6	34	20.5
合计	33	68	49	17	167	100.0

述症状外,还出现肝功能损害、白细胞计数降低以及脱发等,占16.1%(27/167)。两组病例比较差异无统计学意义($\chi^2=1.781, P=0.182$)。服药后出现上述症状主要为阿苯达唑的不同剂型所致。

讨 论

目前国际上用于包虫病治疗的临床药物主要为苯并咪唑类药物(阿苯达唑和甲苯咪唑)^[13],我国则主要为阿苯达唑及其不同剂型的药物。考虑到阿苯达唑片剂存在胃肠道吸收差,临床疗效有限的问题,国内开发了阿苯达唑两种新剂型药物阿苯达唑乳剂和阿苯达唑脂质体应用于临床^[11,14]。但其治疗效果,尚缺少确实、科学的临床试验结果^[15]。而不同剂型药物的选择却增加了临床医师药物选择差异的混乱,最终导致药物用法、用量及疗程等的混乱。此外,采用民族医药治疗也增加了药物治疗的混乱,使临床药物治疗不规范。

包虫病药物治疗遵循WHO包虫病专家组的建议,即依据包虫的类型及其有无活性给予不同方法治疗^[16-18],由此对于包虫病类型的鉴别尤其重要。本次调查显示多数医师并不确切了解包虫病的诊断分型,易造成误诊误治,最终导致临床药物治疗的不规范。由于非根治性手术后应用抗包虫药物主要目的是预防复发,而单纯药物治疗一般仅针对非手术治疗病例,故其用药选择及剂量、疗程均有严格的观察随访要求^[19],因此在治疗过程中应制定个体化方案。目前包虫病外科手术的根治效果逐渐提高。但本次调查实施非根治性手术病例却占89%(218/245),而这些病例的药物治疗就必须依靠WHO包虫病专家组的意见实施有针对性的个体化治疗^[20]。调查中个别病例长期服药却无随访评价,亦成为临床未规范药物治疗的复杂因素。此外病例因各种原因致使服药依从性差以及部分医师诊疗不规范等也构成了影响疗效的因素。

综上所述,新疆部分包虫病流行区影响规范化药物治疗存在极其复杂的因素,部分病例无法做到

药物的规范化治疗,因此包虫病的药物治疗亟需规范,以达到有效治疗和预防的目的。

参 考 文 献

- [1] McManus DP, Zhang WB, Li J, et al. Echinococcosis[J]. Lancet, 2003, 362(9392):1295-1304.
- [2] Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, et al. Populations at risk for alveolar echinococcosis, France [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(5):721-728.
- [3] Zhang WB, Zhang ZZ, Wu WP, et al. Epidemiology and control of echinococcosis in central Asia, with particular reference to the People's Republic of China[J]. Acta Trop, 2015, 141:235-243.
- [4] Budke CM, Carabin H, Ndimubanzi PC, et al. A systematic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations [J]. Am J Trop Med Hyg, 2013, 88(6):1011-1027.
- [5] Davidson RK, Romig T, Jenkins E, et al. The impact of globalisation on the distribution of *Echinococcus multilocularis* [J]. Trends Parasitol, 2012, 28(6):239-247.
- [6] Coordinating Office of the National Survey on the Important Human Parasitic Diseases. A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23(5 Suppl):S332-340. (in Chinese) 全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(5增刊):332-340.
- [7] Li HT, Song T, Duan XY, et al. Prevalence of human and ovine hepatic hydatid disease diagnosed by ultrasound in Hobukesar Mongolian Autonomous County of Xinjiang [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(12):1176-1178. (in Chinese) 李海涛,宋涛,段新宇,等. 新疆和布克赛尔蒙古自治县肝包虫病人群及羊群的B超筛查报告[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(12):1176-1178.
- [8] Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis [J]. Bull World Health Organ, 1996, 74(3):231-242.
- [9] Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment [M]//Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, et al. World Health Organisation/World Organisation for Animal Health manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: World Health Organisation/World Organisation for Animal Health, 2001:20-72.
- [10] Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans [J]. Acta Trop, 2010, 114(1):1-16.
- [11] Chai JJ, Menghebat, Jiao W, et al. Clinical efficacy of albendazole emulsion in treatment of 212 cases of liver cystic hydatidosis [J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115(12):1809-1813.
- [12] Li HT, Shan JY, Shao YM, et al. Clinical effect and safety of liposomal-albendazole and tablet-albendazole for the treatment of human cystic echinococcosis [J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(7):532-536. (in Chinese) 李海涛,单骄宇,邵英梅,等. 阿苯达唑脂质体和阿苯达唑片治疗囊型包虫病的临床疗效及安全性评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(7):532-536.
- [13] Hemphill A, Müller J. Alveolar and cystic echinococcosis: towards novel chemo-therapeutical treatment options [J]. J Helminthol, 2009, 83(2):99-111.
- [14] Wen H, New RRC, Muhmut M, et al. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimitidine [J]. Parasitology, 1996, 113(2):111-121.
- [15] Kern P. Medical treatment of echinococcosis under the guidance of Good Clinical Practice(GCP/ICH) [J]. Parasitol Int, 2006, 55 Suppl:S273-282.
- [16] McManus DP, Gray DJ, Zhang W, et al. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis [J]. BMJ, 2012, 344:e3866.
- [17] Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis [J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(5):505-512.
- [18] Brunetti E, Junghans T. Update on cystic hydatid disease [J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(5):497-502.
- [19] Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3(9):e524.
- [20] Stojkovic M, Junghans T. Cystic and alveolar echinococcosis [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 114:327-334.

(收稿日期:2015-01-31)

(本文编辑:张林东)