

化学药物治疗寄生虫疾病的研究现状

任洪林^{1,2} 编译 柳增善¹, 张西臣¹ 审校

(1. 吉林大学兽医学院, 吉林 长春 130062 2. 厦门大学环境科学中心, 福建 厦门 361005)

中图分类号 S852.7

文献标识码 B

文章编号 :1672 - 2078(2005)01 - 0012 - 04

近些年来, 治疗和预防人畜寄生虫疾病的药物层出不穷, 而且功效显著。例如上个世纪 60 年代, 甲硝基羟乙唑(灭滴灵)和磺甲硝咪唑等 5-硝基咪唑类药物已经被广泛使用在阿米巴病、贾第虫病和毛滴虫病的治疗方面; 70 年代, 一类多烯抗生素如莫能菌素、拉沙里菌素、奈良菌素和盐霉素, 也成为预防禽球虫病的重要药物; 吡喹酮和除虫菌素、密比霉素、特别是伊维菌素等抗蠕虫药, 已经显著地改进了血吸虫及其他吸虫传染病的治疗效果。而且伊维菌素还广泛应用于对家畜线虫和外寄生虫传染病以及人的盘尾丝虫病和淋巴丝虫病的微丝蚴传染病的控制; 80 年代羟基萘醌类, 帕伐醌和布帕伐醌应用于治疗牛和其它有蹄动物的泰乐氏梨浆虫病。另一类化合物倍半萜内酯(植物产品青蒿素衍生物, 在 1972 年被发现)在治疗疟疾方面发挥着主要作用。还有一些抗微生物和抗真菌药物也应用于治疗一些原虫传染病。

然而, 在化学药物治疗寄生虫疾病方面仍然存在一些不足。例如: 由于药物的功效不稳定、毒性、长期胃肠外给药等因素使得治疗人类非洲锥虫病、南美洲锥虫病(恰加斯病)、利氏曼原虫病和丝虫病成虫阶段效果都不十分理想; 对于隐孢子虫病和一些类型的微孢子虫病还没有非常有效的临床药物; 抗药性的广泛产生, 引起控制恶性疟疾和家畜体内胃肠蠕虫的药效降低。而且大部分抗寄生虫药物在免疫抑制病人中表现非常低的活性。

由于目前在人医和兽医市场中, 开发新药和新药鉴定的经济条件有限, 本篇综述化学药物治疗寄生虫病和新药的设计。

1 现状

1.1 疟疾

由于恶性疟原虫对抗疟药物出现抗药性, 疟疾再次成为公共卫生问题。除对乙胺嘧啶产生抗药性以外, 对氯喹也产生了广泛的抗药性。但是氯喹一直是最廉价、最有效的治疗和预防疟疾的药物。它是廉

价、低毒、吸收和分布好、具有高抗疟原虫活性的口服药物, 它对由四种可传染人的疟原虫引起的疟疾均有预防和治疗作用。研究抗疟新药的第一个主要计划在 Walter Reed Army 研究所(WRAIR)实施。在 1965 至 1986 年间 WRAIR 测试了 30 多万种化合物, 并且作为候选药物出现了甲氟喹(4-喹啉甲醇)和盐酸氯氟菲醇(9-菲甲醇)。然而, 恶性疟原虫对这些药物和结构相类似的喹宁也产生了一定的抗药性。目前发现了一些不同化学类别的抗疟药物, 并且没有产生交叉抗药。治疗恶性疟疾的药物最重要的是倍半萜内酯过氧化青蒿素, 它是一年生苦艾中的抗疟成分, 1972 年被中国科学家发现。青蒿素和它的衍生物在东南亚已经治疗了 300 多万恶性疟疾病例。青蒿素衍生物(蒿甲醚、青蒿琥酯和二氢青蒿素)具有很强的抗疟活性, 可对红细胞内期的疟疾快速退烧。而且有较高的稳定性, 易于口服、注射和栓剂给药。这在非洲撒哈拉部分地区已得到了充分的证实。蒿甲醚或青蒿琥酯与甲氟喹联用在东南亚对多种抗药性疟疾有很好疗效, 并已在一些制药公司生产。青蒿素是通过烷基化蛋白生产, 青蒿素内过氧化物部分是这种药物抗疟活性主要结构。二氧化物, Ro42-1611 阿替夫林(植物 *Atrotrotyl uncinatus* 的产品), 在达到二期临床试验后因为其高的复发率而被停止使用。中国从 70 年代开始使用氮杂阿的平、咯萘啶和氟甲醇、本芴醇治疗恶性疟疾。在西非和泰国, 咯萘啶已通过试验证实它对多种抗药恶性疟原虫具有抗疟活性。本芴醇和蒿甲醚联用也可很有效的治疗疟疾。羟基萘醌--阿托伐醌已经显示出对恶性疟原虫包括氯喹抗性种的红细胞阶段具有高的活性。然而在临床试验中, 当单用阿托伐醌治疗时报告有 30% 的复发率。但双缩脲和阿托伐醌联用可协同抗疟。

在非洲随着大陆上氯喹抗药性的广泛传播, 抗叶酸药物乙胺嘧啶和氨苯砜联合使用, 在疟疾治疗中发挥重要作用。然而, 抗药性也使抗叶酸药物的使用效果变得不理想, 这是由于广泛存在着乙胺嘧啶和环氯胍(前体药物氯胍的活性代谢物)作用的二氢叶酸还原酶基因发生突变。氯丙呱和氨苯砜联合使用治疗恶性疟疾也有疗效, 特别是已使用多年的乙胺嘧啶-磺胺或砜合剂和双缩脲-氯胍合剂。尽管伯氨喹

收稿日期 2004 - 11 - 30

作者简介: 任洪林(1974 -), 男, 讲师, 预防兽医学硕士毕业, 在读博士, 从事分子生物学与环境毒理学相关领域研究工作。

© 2005 年第 2 期

有毒性,但它仍最广泛的用于治疗由间日疟引起的红细胞外疟疾,但对其可能产生的抗药性还不十分清楚。另一种药物 8-氨基喹啉具有比伯氨喹更高的活性和更低的毒性,而且还能少许可提高杀血液裂殖体活性,1995年就已经达到一期临床试验阶段。

1.2 锥虫病和利氏曼原虫病

上个世纪20年代,化学药物治疗锥虫病和利氏曼原虫病效果很好。Ehrlich, Bramachari 和 Nicolle 带领走上了一条基于砷化物、锑化物和酸性偶氮染料的药物开发之路,但十分令人失望是从那时起对这些疾病的化疗取得的进步太少。人类非洲锥虫病的治疗仍然依赖于50多年前的描述,在这种病的早期血液阶段推荐使用药物:二脒、戊烷脒、磺酸化萘胺和苏拉明;和在该病的后期中枢神经系统阶段推荐使用三价锑化物、美拉腓醇。要求胃肠外给药的美拉腓醇有毒并引起反应性脑病,在治疗10%的病人中有5%的致死率。另一种治疗包括两种其它的抗锥虫药物,硝夫莫司和贝若尼尔。最近,对美拉腓醇临床药代动力学的再度检测已经提出新的可能减少毒性的用量。即使假设获得性抗药并不重要,但广泛使用美拉腓醇40多年里,治疗后的复发率仍未有所改变。1949年开发的治疗人类非洲锥虫病的新药依氟鸟氨酸(Ornidyl[®]),是一种选择性不可逆的鸟氨酸脱羧酶抑制剂,此酶是布氏锥虫多胺合成过程中的关键酶。这种药物对啮齿类动物布氏锥虫中枢神经系统传染病具有治疗作用,而且可以用在非洲西部和中部由冈比布氏锥虫引起的传染病的晚期阶段和许多对砷化物有抗性的病例的治疗,在90年代初期就已注册使用。然而,依氟鸟氨酸有许多缺点:治疗要求高剂量的胃肠外给药;在高达40%的病人中有毒副作用;每一个病人250多美元的昂贵的治疗费用,而且更重要的是单方治疗罗得西亚布氏锥虫无效。依氟鸟氨酸和苏拉明联合使用试验治疗罗得西亚布氏锥虫晚期引起的昏睡症。

在非洲、南美洲和亚洲,锥虫病严重威胁着家畜,如布氏锥虫、刚果锥虫和活动锥虫引起的牛、绵羊、山羊锥虫病;伊氏锥虫引起的骆驼、马、水牛锥虫病。二脒那素(贝若尼尔,一种二脒)、乙菲啉和沙漠灵(一种菲啉)对于治疗和预防前一类的锥虫病一直是长效药物,但一直有报道对这些药物有抗药性或交叉抗药性的伊氏锥虫,用喹匹拉明和苏拉明治疗和预防。另一种砷化物蜜胺腓(Cynelarsen[®])一直用于治疗伊氏锥虫病。

治疗南美洲锥虫病(恰加斯病)主要依靠两种药物,硝基咪唑(硝基咪唑,现不再生产)和2-硝基咪唑(苄硝唑)。两种药物都有易口服的优点,但也都有严重的毒副作用,包括在治疗的病例中发生高达40%的神经病和皮肤病。尽管两种药物对恰加斯病急性期都有显著的治疗活性,但也观察到不同种克氏锥虫的药物敏感性的显著不同。另外,硝夫莫司对这

种病的慢性期没有太大疗效。临床上一直用吡啶啉别嘌呤,克氏锥虫利用这种药物进行补救途径合成嘌呤因此能干扰核酸合成。抗真菌药物酮康唑和伊曲康唑(固醇合成的抑制剂)也试验治疗克氏锥虫病。这些药物能够抑制但并不能根除这种传染性寄生虫病。

内脏型和皮肤型利什曼原虫病通过不同的药物成方和给药方法进行治疗。五价锑类药物在印度和肯尼亚是治疗内脏型利什曼原虫病的必备药物,但在以往推荐用药剂量上治愈率明显下降,而且对皮肤型和粘膜皮肤型的利什曼原虫病从来就没有作用,这可能是因为它们药代动力学作用和不同物种敏感性发生了变化。多烯抗生素(两性霉素B)作为一种抗真菌和抗利什曼原虫药物,因为其毒性而被限制使用。最初因为治疗系统真菌病而研制的脂质两性霉素B成方比原体物毒性更低,并且因为它具有很好的靶向作用,成功的应用于治疗内脏型利什曼原虫病。三种脂质两性霉素B的成方都通过了利什原虫病的临床试验,已在市场出售。在欧洲、苏丹、肯尼亚和印度,发现一种单脂质体成方(AnBisome[®])在有免疫能力的成人和孩子中具有高的抗内脏型利什曼原虫病的作用。另一种抗生素,氨基糖苷巴龙霉素(氨基杀菌素),一直被制成含有增效透皮剂甲基苄索氯铵的软膏用于治疗皮肤型利什曼原虫病,同时发现肠外给药的成方对治疗内脏型利什曼原虫病也有疗效。在酮康唑和伊曲康唑治疗皮肤型利什曼原虫病的同时,别嘌呤醇也在临床上治疗内脏型和皮肤型利什曼原虫病,但是结果不是很理想。酮康唑对墨西哥利什曼原虫比对巴西利什曼原虫更有效,因此是许多抗利什曼原虫药物的成分。肯尼亚开展使用8-氨基喹啉WR6026治疗内脏型利什曼原虫病的试验。利什曼原虫专性寄生在巨噬细胞中,因此免疫疗法激活宿主细胞已在研究中。单用锑制剂无效的病例可用干扰素- γ 与锑制剂治疗。但锑制剂、两性霉素B和巴龙霉素对犬利什曼原虫病的治疗效果均不明显。

1.3 其它球虫病和微孢子虫病

在具有免疫能力的人中,只有10%~20%的急性鼠弓形虫感染综合症是不能进行正常治疗的。然而,在先天被传染的婴儿和免疫妥协的人,该病牵涉许多器官。鼠弓形虫病在艾滋病中最经常感染中枢神经系统,在美国所有HIV反应阳性的病人中,33%的病人可以看到此病。用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶抗叶酸剂的联合治疗具有免疫能力的人弓形虫病,在80%~90%的病人中有疗效。但没有药物对鼠弓形虫囊肿期有明显作用,该病在免疫妥协的病人中经常复发。而且二氨基嘧啶-氨基磺胺联合使用的毒副作用,使它在40%的病人中限制使用。克林霉素-乙胺嘧啶、甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲基异恶唑和氨基磺-乙胺嘧啶合剂等也被推荐用于该病的治疗。叶酸通路抑制剂,二氨基嘧啶和二氨基喹啉,实验测试早已完成。依

匹普林与甲氧苄胺嘧啶相比有较好的药代动力学作用和较高的活性。氮杂内酯和大环内酯类抗生素,阿奇霉素,克拉霉素和罗红霉素,实验显示活性较好,但是在囊肿阶段活性有限。大环内酯类抗生素--螺旋霉素被推荐用于治疗母体妊娠期间急性传染给患病胎儿的病例。在实验模型中,阿托伐醌具有抗囊肿活性,但是在临床试验治疗艾滋病病人弓形虫病时有52%的病例复发。猫弓形虫病用莫能菌素、triazinetrione和托曲珠利治疗。被寄生虫--*Neospora caninum*感染的狗可用甲氧苄胺嘧啶和乙胺嘧啶治疗,但牛更需要对此病的有效治疗,因为此寄生虫可引起流产。

另一种球虫--小球隐孢子虫引起的传染病,在免疫抑制人群中可引起慢性腹泻。据报道在10%~50%艾滋病病人中有隐孢子虫病,且认为此病是这些病人发病和致死的主要原因。这种生物有自动传染和散播进胆道中的复杂的生命循环。乙胺嘧啶-氨基磺酸,大环内酯类抗生素(克拉霉素、螺旋霉素和阿奇霉素)、多种抗球虫药--安普罗铵、地克珠利和其类似的来曲珠利、阿苯达唑、促生长抑制素的类似物奥曲肽和伐普肽等都在治疗隐孢子虫病使用过,但没有哪个药物可用于临床防治。氨基糖苷巴龙霉素(该药物吸收不好)的作用与剂量有关,在每天1~2g的高剂量下可观察到临床和寄生虫学上的效果,而且为了阻止复发,仍需要维持治疗。然而此剂量下,这种高度的阴离子药物有一定的副作用。在兽医上治疗隐孢子虫病也用巴龙霉素。

对人类重要的两种球虫(它们引起肠道传染和腹泻)是贝氏等孢子球虫(经常在艾滋病病人中发现)和卡氏肺孢子球虫(有报道在旅游者中发现)。尽管对艾滋病病人的贝氏等孢子球虫(迄今为止这是唯一在人类中发现的寄生虫)的治疗要求维持治疗,但甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲氧嘧啶对此病还是有一定的作用。预防禽类球虫(艾美球虫)有较为理想的药物。但多醚离子载体类和合成药物在饲料中的广泛使用已经导致抗药性的产生。地克珠利、生度米星(一种多醚抗生素)和托曲珠利对细胞内发育期的艾美球虫有一定的效果。

对有免疫能力的人而言(特别是到热带的旅行者),微孢子虫病可能是暂时的传染病。在免疫妥协的人中已鉴定出八种微孢子虫,有两种导致高达33%的艾滋病病人慢性腹泻。尽管苯并咪唑、阿苯达唑对*Enterocytozoon bieneusi* 传染病没什么治疗作用,但已经发现主要的肠道寄生虫--肠脑炎微孢子虫对它们敏感。同时阿苯达唑和烟曲霉素对主要感染粘膜表面和角膜的另一种微孢子虫-*Encephalitozoon hellem* 有一定的作用。

1.4 蠕虫病(除人丝虫病)

苯并咪唑类亚氨基噻唑、左旋咪唑和四咪唑、噻啶、噻啶和噻烯氢噻啶治疗大多数肠道蠕虫传染病(特别是由线虫和绦虫引起的)以及组织线虫传染病

(例如旋毛虫)的效果很好。兽医界已经产生了针对苯并咪唑的抗药性,但在人医界尚未观察到。阿苯达唑是一种苯并咪唑的氨基甲酸酯,是很有效的药物。它对多房棘球绦虫有效,特别是对细粒棘球绦虫有效;在治疗盘尾丝虫病和人囊尾蚴病(猪肉绦虫)时也有功效。这类药物的另一成员,三氯苯达唑(最初是兽医使用),已经被用于治疗人的肝片吸虫传染病。粪类圆虫是一种能够在人宿主内保持五十多年的自动传染性和在免疫抑制个体产生高度传染性的线虫,而且很难治愈。许多年一直用噻苯达唑进行治疗,对高度传染综合症却不是十分有效,现已被阿苯达唑所代替。伊维菌素一直被看作是治疗慢性类圆虫病的另一替代药物,且比苯并咪唑活性高和毒性低。

吡喹酮是一种口服易吸收,结构异于其它抗寄生虫药物的杂环吡嗪异喹啉,对多种吸虫和绦虫都有抗寄生虫活性。它成功治疗了由曼氏血吸虫、埃及血吸虫、和日本血吸虫引起的血吸虫病,以及肝片吸虫病、肺吸虫病、囊尾蚴病。尽管广泛使用,却只在塞内加尔和埃及报道治疗功效下降,但是还没有确切报道对吡喹酮产生抗药性。显然,需要一种方法来避免对显效药物产生抗药性,手性吡喹酮(左旋对映体对日本血吸虫比右旋对映体的效果更好)可能会阻止抗药性的产生。在吡喹酮出现之前使用的其它抗血吸虫药物,尽管它们功效有限(羟氨喹治疗曼氏血吸虫和敌百虫治疗埃及血吸虫)、有临床抗药性(羟胺硫蒽酮和羟氨喹)和毒性(硝噻达唑和羟胺硫蒽酮),但仍然可以使用。

现在,可以用抗蠕虫药物进行整个人群的治疗和预防寄生虫病。甲苯达唑、阿苯达唑和吡喹酮的广谱作用使得它们更适合在非洲、中南美洲和亚洲进行整体治疗。群众治疗方案也应该考虑到产生抗药性的问题。可能由于这些药物多年来一直用于治疗单个病人,所以在人类只发现了低水平的抗药性。相反,在家畜群体广泛使用这些药物,也就发现了普遍的抗药性。兽用抗蠕虫药物同样也要求药物联合使用以及新药开发等先进技术。

1.5 丝虫病

乙胺嗪(简单胡椒嗪衍生物)和伊维菌素(复杂大环内酯类抗生素)是主要的丝虫病临床使用药物。伊维菌素是一种半合成的除虫菌素的衍生物,可选用它治疗盘尾丝虫病。因为它在非常低的剂量下(即每千克体重150 μ g)就对盘尾丝虫的幼虫(微丝蚴)寄生皮肤的第一阶段有治疗作用。这种药物已经彻底改变了对盘尾丝虫病的治疗,并且每年可用它进行集体预防。然而,抗盘尾丝虫的成虫药物还十分有限。有报道,伊维菌素对成年盘尾丝虫的抗性可能来自于它对雌子宫的作用,由此引起胚胎发育受阻。苏拉明(一种在1916年首次合成的药物)是可用来治疗和杀死盘尾丝虫的成虫。

伊维菌素对治疗淋巴丝虫病也有一定的疗效。

低剂量(10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)可杀死斑氏丝虫,而高剂量用于清除布鲁丝虫的微丝蚴。高剂量用于长期治疗这两种淋巴丝虫病,表明伊维菌素有杀成年丝虫的作用。乙胺嗪(DEC)首先在1947年用于治疗淋巴丝虫病,它影响成年丝虫的生活力和生殖力,但由于宿主对濒死的微丝蚴有严重的过敏反应,使其应用受到了限制。但DEC和伊维菌素都可口服,所以有可能在低副作用的剂量下,联合使用进行集体治疗。

DEC在治疗另一种丝虫—昼现幼丝虫中也显示了作用。它对所有阶段的这种寄生虫都有治疗作用,并有轻微的预防作用。伊维菌素可减轻90%的罗阿丝虫病微丝蚴血症,但与DEC相比发挥作用较慢。伊维菌素和DEC联用治疗高微丝蚴血症,因为这种病症单用DEC可能有危险。然而,最主要的目标仍是找到一种杀大丝虫药物。

生物化学和分子靶向作用知识的应用,使得新药开发有了新希望,但距离成功还要走很长的一段路。

2 药物设计

2.1 分子和生物化学的方法

对于一些主要抗寄生虫化学药物(例如抗叶酸药物)以及一些广泛使用的药物(比如氯喹和戊烷脒)的确切作用机理还不是很清楚。一直以来,开发此类药物的主要注意力放在研究宿主与寄生虫的不同代谢特点、确定药物生化目标和设计这些目标的抑制剂上。

近些年来,随着完成了恶性疟原虫、克氏锥虫、大型利什曼原虫和布氏锥虫的基因组测序工作,针对原虫寄生虫病发挥化学靶向治疗作用的关键点的数量将显著增加。生物信息学的发展,也将从分子水平上,帮助鉴别宿主与寄生虫的不同关键点。但这些关键点哪一个将成为有效新药的作用靶向,仍然需要花费大量的精力去研究。

鉴定新药的方法也受到医学和化学新技术的影响。合成化学的发展,提供了低成本生产多种核心结构的可能性。这种方法首先被应用在肽类抗生素的研发中,并且将在抗寄生虫化学疗法中发挥作用。例如,已经构建了锥虫硫酮(trypanothione)还原酶抑制因子和二氢叶酸还原酶抑制因子的文库。精密化学和毒性药物调控体系的研究,使得新药开发的注意力转向手性化学。由于异构体喹宁和表喹宁对恶性疟原虫的活性不同、左旋和右旋吡喹酮对曼氏血吸虫的活性不同以及左旋咪唑和四咪唑对线虫的活性不同,而发现手性化学在新药开发中的重要性,例如二-三唑(D0870)是一种对映异构体的消旋混合物(ICI195739),两者与前体化合物相比都有较高的抗真菌和抗克氏锥虫的活性。

2.2 药理学方法

现代化学疗法之父Paul Ehrlich,在合理的抗寄生虫化学疗法药物设计方面迈出了第一步。Ehrlich了

解一定的化学物质,特别是酸性偶氮染料,可被细胞、组织和微生物特异的积累。Guttman和Ehrlich在1891年用亚甲基兰治愈了两例疟疾。这种染料以一定浓度着色于血液阶段的疟原虫,而这种浓度又不会影响血细胞,被疟原虫感染的细胞可选择性吸收亚甲基兰,抗疟疾药物—喹啉和一氮萘就是基于亚甲基兰这个特点设计出的。第一个用于治疗梅毒的药物—胍凡钠明(六零六),具有与寄生虫受体相结合的氨基箭头和做为箭柄的苄基以及做为毒性基团的五价砷。Ehrlich提出抗生素等药物需要有它们选择性受体理论:“寄生虫与那些同它们有一定联系化学药物相混合才能被杀死。”他还概括了药物设计的另一领域—前体药物,“胍凡钠明和汞盐并没有直接作用于寄生虫,它们可激活有机体产生抗体物质,间接的发挥抗寄生虫作用”。

药学家和寄生虫学家应用细胞积累、寄生虫或宿主细胞活化和分布的药物设计基础知识,改进药物的靶向作用。抗微生物和抗寄生虫药物清楚的显示了药物的物理化学性质能在它的吸收和积累中发挥显著作用。例如,抗疟疾药物氯喹对疟原虫滋养体酸性食物泡分布的影响与这种4-氨基喹啉侧链上基本基团的pK值密切相关。亲脂性是定量分析结构与活性关系(QSAR)的一个因素,已经被用在杀锥虫药物的设计中,而且能够解释四环素衍生物对贾第虫的抗虫活性。研究药物与细胞表面受体相互作用可应用在药物设计中。例如,在疟原虫感染的红细胞中,通透途径与胆碱转运蛋白的相互作用;嘌呤与葡萄糖转运蛋白在布氏锥虫中的相互作用。载体分子也能够帮助设计被感染细胞或寄生虫的靶向药物。例如,糖基化别嘌呤核苷靶向利什曼原虫感染的巨噬细胞的甘露糖或岩藻糖受体,另一个是连接在乳糖苷化双乙酰胺上的伯氨喹对疟原虫感染的肝细胞上的脱唾液酸糖蛋白受体的靶向作用。

越来越多的关注如何提高药物药代动力学(吸收、代谢、组织分布和排泄)的药物设计,并且在药物的筛选中首先要考虑药物的药代动力学特点。分析药物的物理化学特点能够帮助提高药物口服生物利用率。在其它药代动力学领域,药物化学结构在宿主药物代谢中也非常重要,这一点在抗疟疾药物萘醌的设计中得到证明,如阿托伐醌不能被人类肝细胞微粒体代谢,而它的前体化合物58C作为候选药物能够被人微粒体代谢,但不能被啮齿动物微粒体代谢。

不应忽视在药物开发的早期阶段和避免或减少产生抗药性方面,应用药理学知识和分子设计的重要性。实际上,开发新药取决于化学、生物化学、生物学和药学的有机的结合。

(本文编译自S.L.CROFT: The Current Status of Antiparasite Chemotherapy.)