

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.05.11

伊维菌素在不同动物中安全性、药效学和药代动力学的差异性研究进展

邢一丹¹, 蔡云鹏¹, 张亚峰², 熊丹¹, 杨世壮¹, 潘保良^{1*}

(1. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193; 2. 河北威远动物药业有限公司, 石家庄 052165)

[收稿日期] 2017-11-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 05-0072-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 伊维菌素是一种被广泛应用于多种畜禽线虫病和外寄生虫病防控的抗寄生虫药物。由于伊维菌素具有非常突出的优点, 在不同种属动物上使用时, 其安全性、药效学和药代动力学的差异更容易被人们忽略。忽略动物种属差异, 可能会导致寄生虫病防治失败, 甚至安全事故的发生。对伊维菌素在不同动物中的安全性、药效学和药代动力学差异做一综述, 以期为伊维菌素的临床应用提供参考, 保障伊维菌素在不同动物中用药的安全性和有效性。

[关键词] 伊维菌素; 安全性; 药效; 药代动力学; 差异

Research Progress on the Difference of Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ivermectin in Various Animals

XING Yi-dan¹, CAI Yun-peng¹, ZHANG Ya-feng², XIONG Dan¹, YANG Shi-zhuang¹, PAN Bao-liang^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

2. Hebei Veyong Animal Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 052165, China)

Corresponding author: PAN Bao-Liang, E-mail: baoliang@cau.edu.cn

Abstract: Ivermectin is an antiparasitic agent which has been widely used in various livestock to control nematodes and ectoparasites infection. Due to its outstanding properties, the difference of safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of ivermectin in various animals is easily to be ignored by people, probably leading to failed control of parasitic disease or even the occurrence of safety accidents. This article will make a review of the difference of safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of ivermectin in various animals in order to provide a reference for the clinical application of ivermectin and ensure its safety and effectiveness of ivermectin in different animals.

Key words: ivermectin; safety; pharmacodynamics; pharmacokinetics; difference

爱比菌素 (Abamectin, ABA, 国内常称之为阿维菌素) 是从阿佛曼链霉菌 (*Streptomyces avermitilis*)

的发酵产物中提取的大环内酯类抗生素, 伊维菌素 (Ivermectin, IVM) 为 ABA 的双氢衍生物。由于具

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFD0501200)

作者简介: 邢一丹, 硕士, 从事抗寄生虫新兽药及新制剂研制研究。

通讯作者: 潘保良。E-mail: baoliang@cau.edu.cn

有广谱、高效、使用安全、与其他抗寄生虫药物无交叉耐药性等突出特点,IVM 被广泛应用于畜禽线虫病和外寄生虫病的防治。1981 年 IVM 成功上市后,迅速占领了全球抗寄生虫兽药的大部分市场,2 年时间成为市场的领导者并一直保持这一地位。在刚上市的 5 年内,IVM 成功在 46 个国家注册,治疗约 3.2 亿头牛,1.51 亿只羊,2100 万匹马和 570 万头猪^[1]。尽管 IVM 有良好的动物适用性,被广泛应用于猪、牛、羊、犬、猫、兔等多种动物,但 IVM 在不同动物中的安全性、药效学和药代动力学特征不尽相同,对其安全有效地使用有着重要的影响。目前这方面的研究很少,本文就 IVM 在不同动物中的安全性、药效学和药代动力学差异作如下综述。

1 安全性

IVM 主要是通过促进 γ -氨基丁酸(GABA)的产生来阻断神经信号传递,并且打开由谷氨酸控制的氯离子(Cl^-)通路,增加神经膜对 Cl^- 的通透性,从而使神经信号的传递受到阻碍,最终导致神经麻痹,肌肉细胞失去收缩能力而使虫体死亡^[2]。哺乳动物外周神经的传递介质是乙酰胆碱,所以不受 IVM 影响;中枢神经系统受 GABA 调节,但是哺乳动物的血脑屏障可以阻遏 IVM 的进入,因此,IVM 对大多数哺乳动物的安全系数较高。但是,对血脑屏障发育不全的幼畜或存在血脑屏障缺陷的动物而言,IVM 可能会引起明显的毒副反应。

在大多数成年哺乳动物中,IVM 有较宽的安全范围。对于大多数家畜而言,IVM 口服、皮下注射的推荐剂量为 0.2 mg/kg(猪:0.3 mg/kg)、浇泼给药的推荐剂量为 0.5 mg/kg。给牛皮下注射 6.0 mg/kg(推荐剂量的 30 倍)的 IVM,只是出现较轻的毒副反应;而以推荐剂量的 40 倍给药,才发生明显的中毒反应和死亡。犬口服 5.0 mg/kg(推荐剂量的 25 倍)的 IVM,出现瞳孔散大和震颤,但是不会死亡。按 3.0 mg/kg 的剂量给马注射 IVM(15 倍推荐剂量),可出现散瞳现象;以推荐剂量的 60 倍给药,毒性症状更加明显,但是也未引起死亡。据王卫明报道^[3],波尔山羊种公羊第一次超 10 倍量注射虫克星(有效成分为 IVM)并未引起发病,而时隔 8 d 后第二次注射才引起蓄积中毒。IVM 对胎儿也有较好的安全性。用 IVM 给怀孕的实验室

啮齿类动物用药,只有当母体在或者接近中毒剂量时,才导致胎儿发育异常,但并无证据表明怀孕动物的治疗剂量需要高于推荐剂量^[4]。以上数据充分说明 IVM 的安全范围较大,为 IVM 的广泛使用提供安全保证。虽然 IVM 的安全性很高,但是在实际应用中,由于误用剂量或是忽略了有些动物对 IVM 比较敏感的情况,也会出现中毒现象。IVM 中毒的临床症状是瞳孔散大,精神沉郁,共济失调,瘫卧在地,最后导致死亡。IVM 中毒没有特效解毒药,如果及时发现,并采取对症治疗措施可缓解中毒症状,甚至解救成功。

有些动物对 IVM 的耐受性不高,在临床中要慎重使用。马肌肉注射 IVM,常常发生严重的局部反应,甚至引起组织坏死;皮下注射 IVM 后,可在皮下出现明显的肿胀,导致药物吸收减慢。由于存在这种局部反应,一般不给马注射 IVM,多用糊剂经口给药。幼畜的血脑屏障发育不完善,因此,对 IVM 更加敏感,容易出现中毒反应,如果哺乳母猪高剂量使用 IVM 时,可能引起哺乳仔猪中毒。此外,具有血脑屏障缺陷的动物都应当谨慎使用 IVM。某些品种的牧羊犬对 IVM 较为敏感,例如柯利犬、苏格兰牧羊犬、阿富汗猎犬、喜乐蒂牧羊犬等,尤其柯利犬更是高度敏感,其耐受量仅为 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。这是由于柯利犬的中枢神经系统缺乏 P-糖蛋白或 P-糖蛋白功能缺陷,而 P-糖蛋白可作为跨膜外排泵限制药物进入脑组织,从而保护动物免受 IVM 的神经毒性侵害^[5]。IVM 可穿过龟的血脑屏障,常常引起严重的后果^[6]。

除了上述由于动物自身因素造成的 IVM 毒副反应外,用 IVM 治疗某些寄生虫时,也可能产生严重的不良反应。向感染微丝蚴的变色龙注射 0.2 mg/kg 的 IVM,IVM 可杀死血液中的微丝蚴,死亡的微丝蚴释放出内毒素,从而导致不良反应的发生。因此,不推荐 IVM 治疗感染微丝蚴的变色龙^[7]。在另一项科研试验中,给食蟹猴单剂量 0.2 mg/kg 的 IVM 来防治体内线虫,17 d 后在常规吸入麻醉并植入股骨导管 2 h 后,食蟹猴死亡。解剖发现食蟹猴有严重的肺出血和斑块状隆起,并在肺血管和肺、心包膜等其他重要组织的纤维囊肿中找到了丝虫。这可能是由于 IVM 杀死的丝虫形成寄生

栓塞,这些寄生栓塞引起肺梗死和炎症反应,严重损害肺功能,导致其在麻醉后死亡^[8]。在成都的大熊猫繁育研究基地,有 3 只圈养的大熊猫按照正常剂量口服 IVM,进行体内外寄生虫病的常规预防,突然发生中毒性休克反应,临床症状与常规的 IVM 中毒症状不同,这 3 只大熊猫都表现为瞳孔缩小,抢救后休克症状完全解除。研究人员已经证明大熊猫不存在类似柯利犬的多药拮抗蛋白(MDR)基因缺陷,从而排除了大熊猫因血脑屏障缺陷中毒的可能性。经深入分析,研究者推测 IVM 引起大熊猫休克的可能原因是大熊猫在使用 IVM 前已经感染某种丝虫,该寄生虫虫体或者虫体产生的微丝蚴已经移行到重要器官,IVM 治疗时引起虫体或微丝蚴的突然大量死亡,导致大熊猫机体突然出现一种与死亡虫体或者微丝蚴相关的过敏性休克反应^[9]。以上三则病例提示,IVM 杀虫效果较快,在使用 IVM 治疗感染丝虫或微丝蚴的动物时,应该考虑被杀死的虫体会堵塞重要组织器官这一情况,否则容易引起严重的后果。

2 药效学

IVM 杀虫谱极广,对不同动物的绝大多数线虫和体外寄生的节肢动物均有很强的驱杀作用。由于吸虫、绦虫、细菌、放线菌等不以 GABA 为神经递质,而且缺少受谷氨酸控制的 Cl^- 通道,所以 IVM 对其无效。IVM 不仅杀虫谱广,动物的适用范围也比较大。IVM 可用于家畜、家禽和宠物,也可用于野生动物,鱼类等。

在牛、羊、猪等家畜中,IVM 对绝大多数线虫和体外寄生虫有很好的疗效。例如对牛、羊血矛线虫、奥斯特线虫、毛圆线虫、古柏线虫和食道口线虫等胃肠道蠕虫成虫,单剂量 0.2 mg/kg 口服或注射给药,驱虫率可达 98%~100%。IVM 对牛羊的血虱、疥螨、痒螨和蜱等体外寄生虫也有较好的驱除效果^[10]。山羊皮下注射 IVM 注射液,14 d 胃肠道线虫卵全部转阴,3 周后驱虫效果逐渐减弱^[11]。IVM 对猪蛔虫幼虫转阴率和减虫率均在 90%以上,成虫虫卵减少率可达 100%^[12]。用 0.5 mg/kg 的 IVM 对猪进行皮下注射驱除有齿冠尾线虫,可持效 61 d^[10]。

与家畜相比,IVM 在家禽中的应用相对较少。内服或皮下注射 0.2~0.3 mg/kg 剂量的 IVM 对家

禽线虫如鸡蛔虫和封闭毛细线虫以及家禽膝螨(突变膝螨)等均有高效。IVM 虽然对鸡皮刺螨有效,但持效期短,且有效剂量接近中毒剂量,因此,难以在鸡场中使用。IVM 对鸡异刺线虫无效^[13]。

在宠物中,犬单次口服 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 IVM,犬钩虫的虫卵减少率、驱虫率和治愈率均达到 100%^[14]。此外,IVM 对犬弓首蛔虫成虫及第四期幼虫、犬鞭虫、毛细线虫、奥氏奥斯特线虫和肠道粪类圆线虫等都有极佳的驱除效果。IVM 对犬、猫的节肢动物感染也有不错的效果,如耳螨和疥螨。按 0.3 mg/kg 的剂量给药,可控制姬螯螨感染^[13]。

相对于以上家畜而言,IVM 在野生动物上的研究少得多,杀虫谱也需要进一步确认。向刺猬注射 0.2 mg/kg 的 IVM^[15],可以 100%有效地抵抗肺线虫的感染,但是,在两个月后用 0.4 mg/kg 的剂量进行二次治疗,毛细线虫却没有得到控制。实验证明,IVM 对浣熊的毛细线虫与泡翼线虫有效^[16]。用 0.2 mg/kg 的 IVM 治疗感染钩虫的豹子^[17],治疗后的第七天粪便检查 EPG 为 0,说明 IVM 对豹子的钩虫十分有效。

在鱼类方面,IVM 能驱杀鱼体或鳃上寄生的中华鲩、锚头鲩、车轮虫、指环虫、线虫幼体等寄生虫^[18]。Samae 曾测试 IVM 在感染毛细线虫的斑马鱼中的疗效^[19],确定在两次给药(一天两次)后消除感染,并与其他驱虫剂进行比较,表明 IVM 的治疗效果最好。

虽然 IVM 对于大部分动物都有较高的疗效,但是也有一些例外。Cripps 等对澳大利亚自由放养的东部灰色袋鼠用 IVM(sc, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 和阿苯达唑(po, 3.8 mg/kg)进行了三次田间疗效实验^[20]。结果表明,IVM 的药效低,粪便卵数(FEC)只降低了 28%。在阿苯达唑治疗后,FEC 减少 100%。IVM 对袋鼠的圆线虫的药效远远低于已经报道过的食草动物。这在一定程度上可能是受到宿主的药物代谢的影响,也可能是由于感染东部灰色袋鼠的线虫对 IVM 的敏感性较低。GL D'Alterio 等曾报道 IVM 在治疗自然感染足螨病的羊驼失败的案例^[21]。IVM 按照 0.4 mg/kg 的剂量在 14 d 内分三次皮下给药,用螨虫数量和皮肤的病变积分评价,结果仅在第 7 天发现螨虫数量有明显下降,之后螨

虫数量再次增加并且持续在较高的水平。韩娇娇等也报道了用 0.2 mg/kg 剂量的 IVM 治疗羊驼疥螨防治失败的病例^[22],发现 IVM 在羊驼体内吸收差、代谢快,这与羊驼特殊的生理特征有关。

寄生虫的抗药性是影响 IVM 临床应用效果另一重要因素。近年来,随着临床应用中 IVM 的大量使用,在不少动物身上都发现了 IVM 的抗性虫株,导致 IVM 的临床药效大大降低。2010 年,RA Gillespie 等测试评估了美国的两个美洲驼农场和一个羊驼农场的驱虫抵抗力^[23],根据世界兽医寄生虫学进展评估(WAAVP)指南的指导原则,确定美洲驼和羊驼的胃肠道线虫存在对 IVM 的抗性。2013 年,给 9 匹感染尖尾线虫的二十月龄的小马服用剂量为 0.4 mg/kg 的 IVM,有 6 匹马在治疗后检测出马尖尾线虫成虫^[24]。这是欧洲第一个在马尖尾线虫中表现出驱虫抵抗力的研究。2016 年,对新西兰的牛场进行常规抗蠕虫效力测试^[25],证实新西兰的牛中存在具有抗 IVM 的奥斯特线虫,在一些分离物中可能存在对 IVM 和阿苯达唑的双重抗性,这是首次在新西兰的牛中确认具有大环内酯类药物抗性的奥斯特线虫。2017 年,有研究测试了犬血红扇头蚴对 IVM 的易感性^[26],结果发现,有 10 个蚴群(66.7%)对 IVM 具有抗性,这是世界上第一次报告血红扇头蚴在犬中出现 IVM 抗性。随着 IVM 越来越多地使用,抗性种群可能会越来越多,抗性对 IVM 临床药效的影响,值得关注。

3 药代动力学

不论何种给药途径,在何动物体内,IVM 主要通过粪便消除,占所给剂量的 90%,其中尿液的排泄小于 2%,也可通过胆汁排泄。乳牛、绵羊和山羊还可通过乳腺排泄,而这种排泄与 IVM 的高亲脂性有关^[5]。有研究表明,给母羊皮下注射 IVM,乳汁中的药物浓度与血药浓度相近^[27]。Bogan 等报道了给母羊内服 0.2 mg/kg 的 IVM 后,羔羊通过乳汁可以获得 4% 的药物含量^[28]。

IVM 在体内只有小部分能够代谢,大部分以原药形式排出,因此,在 IVM 药代动力学和残留试验中,一般以 IVM 原形作为检测的靶标物质。肝脏和脂肪是 IVM 在体内代谢的两个主要场所,也是药物分布浓度最高,消除速度最慢的 2 种组织。与脂肪

中的代谢不同,肝脏的代谢产物极性比母药略有增强,肝代谢物被脂肪酸酯化,并作为非极性体储存在脂肪中,在牛和羊的脂肪组织中可发现极性较小的代谢物。但是,猪的肝代谢缺乏伯羟基官能团,并且不利于底物的酯化,所以,在猪体内并未发现这种非极性代谢物。反刍动物与单胃动物的代谢产物不完全相同,牛、绵羊和大鼠的主要代谢产物是 24-羟甲基-22,23 双氢阿维菌素 B1a 及其单糖以及 B1b 同类物;猪体内代谢产物为 22,23 双氢阿维菌素 B1a 和 B1b 的 3'-o-脱甲基衍生物^[29]。

IVM 在不同种属动物中的药代动力学特征既有一些共性,也呈现出一些种属,甚至个体差异。IVM 在不同种属动物内的分布较为广泛,表现为表观分布容积比较大,在牛、羊、猪、犬体内的表观分布容积分别为 0.45~2.4、4.6、4.0、2.4 L/kg。IVM 在动物中消除缓慢,持效期较长。牛皮下给药,消除半衰期可达 4 d,平均滞留时间为 5.6 d^[30]。当血浆浓度达到 0.5~1.0 ng/mL 就可驱除牛体内的大部分胃肠道线虫和肺线虫,给牛一次皮下注射 0.2 mg/kg 的 IVM,持效期可达十天以上。口服 IVM,马的平均滞留时间(MRT)为 4.2 d,但是驴的 MRT 相对更长,达到 6.5 d,且 IVM 在驴体内消除较慢,半衰期为 7.4 d^[31-32]。IVM 在犬体内吸收很快,皮下注射 0.3 mg/kg,血浆药物浓度 1.33 d 即可达峰,消除半衰期 4.96 d^[33]。兔的消除半衰期比犬更短,仅有 1.5 d^[34]。

动物的生理状态,特别是体脂丰富程度,对 IVM 的药代动力学特征有明显影响。羊的脂肪比牛多,因此,与牛相比,羊的表观分布容积大,血浆浓度低。同时 IVM 微乳制剂皮下给药,绵羊的达峰浓度仅是牛的一半,但是达峰时间却比牛快,AUC 也远远高于牛^[35-36]。猪的脂肪较多,IVM 在猪体内分布较广,消除时间更长。但是,猪的体型差别较大,脂肪量也有很大的不同,所以,猪的药代动力学参数个体差异比较明显。脂肪含量高的猪药物吸收更慢,可利用率更高,其血浆水平在 18 d 内一直保持在 2 ng/mL 以上,而脂肪含量低的猪仅保持至 11 d^[37],表明 IVM 在高脂肪的猪中持效时间更长。即使都属于羊亚科,IVM 在山羊和绵羊体内的药代动力学特征也不尽相同;另外剂型对 IVM 在动

物中的药代动力学参数也有重要影响(表 1)。韩娇娇给山羊和绵羊皮下注射 IVM 固体分散体混悬注射剂^[27],绵羊的 C_{max} 和 AUC 分别是山羊的 1.49 倍和 1.11 倍,而且绵羊的药物消除速度更慢,吸收入血液循环的药量更多。朱晓娟和孙博分别做了 IVM 脂质体在山羊和绵羊上的研究^[38-39],对比

二人的结果,可也得出绵羊的 C_{max} 比山羊更高, T_{max} 更短,这与韩娇娇的结果相近。以上事例说明,IVM 新剂型在药代特征上有了明显的改良,但是,不管药物剂型如何改变,在同种剂型相同剂量的情况下,药代动力学结果的种属差异的趋势是一定的,其中的差异大体与传统剂型的规律相同。

表 1 IVM 不同剂型在不同动物中药代动力学参数

Tab 1 Pharmacokinetic Parameters of Different Formulations of IVM in Different Animals

剂型	动物	剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药途径	C_{max} /(ng·mL ⁻¹)	T_{max} /d	AUC /(ng·d·mL ⁻¹)	t _{1/2} /d	MRT/d
普通制剂	牛 ^[30]	0.2	皮下	35.40	1.63	207	3.99	5.68
	山羊 ^[27]	0.2	皮下	11.95	3.42	63.84	6.31	7
	绵羊 ^[27]	0.2	皮下	22.53	0.71	84.80	10.96	10.82
	马 ^[31]	0.2	口服	51.32	0.15	137.10	2.89	4.20
	驴 ^[32]	0.2	口服	23.6	1.0	119.3	7.4	6.5
	犬 ^[33]	0.3	皮下	44.30	1.33	323.26	4.96	7.40
	兔 ^[34]	0.5	皮下	22.53	0.894	1749	1.516	-
	猪 ^{F[37]}	0.3	皮下	7.41	71	2675	-	9.81
	猪 ^{T[37]}	0.3	皮下	9.69	33.2	2051	-	8.08
	牛 ^[35]	0.2	皮下	115.01	0.49	256.20	5.53	-
微乳	绵羊 ^[36]	0.2	皮下	50.61	0.30	1343.07	1.06	-
	山羊 ^[27]	0.9	皮下	17.07	3	230.58	8.73	14.16
固体分散体	绵羊 ^[27]	0.9	皮下	25.39	2.9	256.54	10.26	13.71
	山羊 ^[38]	0.2	皮下	16.32	1.17	77.07	6.86	-
脂质体	绵羊 ^[39]	0.2	皮下	33.95	0.06	68.97	-	-
	家兔 ^[40]	0.5	皮下	29.19	-	204.09	6.59	-

C_{max} 为最大药物浓度, T_{max} 为到达最大药物浓度的时间, AUC 为药时曲线下面积,t_{1/2} 为消除半衰期,MRT 为药物平均滞留时间。F:表示高脂肪含量;T:表示低脂肪含量

动物行为可能会影响 IVM 某些制剂的药代动力学特征。如牛、兔有舔舐的行为,当给牛或背部浇泼 IVM 时,一部分药物可通过舔舐,经口进入体内,虽可提高药物的生物利用度,但可能会缩短药物持效期,加大药代动力学参数的个体差异,导致群体的疗效不均。

4 展望

对于大多数动物来说,IVM 的安全性较高,但是有些动物由于血脑屏障发育不全(如幼畜)、血脑屏障存在缺陷(如柯利犬)等原因,对 IVM 较为敏感,给这些动物使用 IVM 要慎重。除自身因素外,应当考虑寄生虫感染对 IVM 使用安全性的影响,尤其在治疗感染丝虫或微丝蚴的动物时,需要考虑被

IVM 杀死的虫体可能对动物健康产生的严重后果。不同动物对 IVM 的敏感性、耐受性等有较大差异,明确药物在动物中的安全范围,才能最大限度地确保用药安全。目前 IVM 的安全性评价并未涉及所有动物,相信随着未来更深入的研究,IVM 在各种动物中的安全范围将会进一步完善和确定,IVM 的使用也会更加广泛。

IVM 抗虫谱虽广,但是也有局限性,只有在抗虫谱内科学用药才能获得预期疗效。IVM 在临床中应用广泛,然而临床兽医的水平参差不齐,滥用 IVM 现象十分严重,会加速抗药虫株的产生,导致防治失败。近年来,已经在不同动物中陆续发现 IVM 的抗性虫株,这需要引起足够的重视,一旦抗

性虫株传播开来,将对动物生产产生难以估计的危害。

药代动力学可以定量研究药物在生物体内的吸收、分布、排泄和代谢规律,是合理开发药物、制定临床用药方案必不可少的研究内容。IVM 是一种亲脂性较高的药物,动物体内的脂肪可以作为 IVM 的药物储库,其药代动力学具有较大的表观分布容积和较为缓慢的消除过程。但是,不同的动物的生理特征不同(特别是脂肪含量不同),药代动力学就会表现一定的差异。同时,也需考虑动物行为、药物剂型对 IVM 药代动力学特征的影响。因此,在给不同动物使用 IVM 时,需要根据 IVM 在其体内的药代动力学特征,制定最合适的用药方案,确保动物安全并达到最佳防治效果。

参考文献:

- [1] Omura S, Crump A. The Life and Times of Ivermectin—A Success Story [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(12): 984–989.
- [2] Cully D F, Vassilatis D K, Liu K K, *et al.* Cloning of An Avermectin-sensitive Glutamate-gated Chloride Channel from *Caenorhabditis Elegans* [J]. *Nature*, 1994, (371): 707–711.
- [3] 王卫明, 韩志国. 波尔山羊虫克星中毒的诊治 [J]. *中国畜牧兽医*, 2005, (10): 39.
Wang W M, Han Z G. The diagnosis and treatment of Boer Goat of avermectin poisoning [J]. *China Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2005, (10): 39.
- [4] Campbell W C, Fisher M H, Stapley E O, *et al.* Ivermectin—A Potent New Anti-parasitic Agent [J]. *Science*, 1983, 221(4613): 823–828.
- [5] Gonzalez Canga A, Sahagun Prieto A M, Diez Liebana M J, *et al.* The Pharmacokinetics and Metabolism of Ivermectin in Domestic Animal Species [J]. *Veterinary Journal*, 2009, 179(1): 25–37.
- [6] Panayotova-Pencheva M S. Experience in the Ivermectin Treatment of Internal Parasites in Zoo and Captive Wild Animals: A Review [J]. *Zoologische Garten*, 2016, 85(5): 280–308.
- [7] Szell Z, Sreter T, Varga I. Ivermectin Toxicosis in A Chameleon (*Chamaeleo Senegalensis*) Infected with *Foleyella Furcata* [J]. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2001, 32(1): 115–117.
- [8] Kornegay R W, Giddens W E, Morton W R, *et al.* Verminous Vasculitis, Pneumonia and Pulmonary Infarction in A *Cynomolgus* Monkey after Treatment with Ivermectin [J]. *Laboratory Animal Science*, 1986, 36(1): 45–47.
- [9] 王成东, 兰景超, 沈富军, 等. 大熊猫伊维菌素中毒性休克 [J]. *野生动物学报*, 2015, (3): 337–341.
Wang C D, Lan J C, Shen F J, *et al.* Toxic shock of giant pandas caused by ivermectin [J]. *Chinese Journal of Wildlife*, 2015, (3): 337–341.
- [10] 黄国城. 国外应用伊维菌素 (Ivermectin) 治疗寄生虫病研究概况 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1986, (4): 44–46.
Huang G C. Survey of foreign researches on application of ivermectin in treatment of parasitic diseases [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 1986, (4): 44–46.
- [11] 肖田安, 许颖, 李帅鹏, 等. 伊维菌素微球在山羊体内的药效学研究 [J]. *中国兽医杂志*, 2014, (3): 66–68.
Xiao T A, Xu Y, Li S P, *et al.* Pharmacodynamics study of ivermectin microspheres in goats [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2014, (3): 66–68.
- [12] 吴中兴, 钱益新. 伊维菌素的药效、药理和临床研究 [J]. *热带病与寄生虫学*, 2003, (3): 184–187.
Wu Z X, Qian Y X. Pharmacodynamic, pharmacological and clinical studies of ivermectin [J]. *Journal of Tropical Diseases and Parasitology*, 2003, (3): 184–187.
- [13] 朱模忠. 兽药手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 167–170.
Zhu M Z. *Veterinary Medicine Manual* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 167–170.
- [14] 闻礼永, 夏昭华, 姚善滢, 等. 国产伊维菌素 (Ivermectin) 驱除犬钩虫、巴西日圆线虫、鼠蛭虫的效果 [J]. *中国人兽共患病杂志*, 1999, (1): 25–27.
Wen L Y, Xia Z H, Yao S Y, *et al.* Anthelmintic efficacy of national ivermectin on *Ancylostoma caninum*, *Nippostrongylus braziliensis* and *Syphacia mesocriceti* [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 1999, (1): 25–27.
- [15] Matevsky, S., Mutafova, T. Effects of Ivomec on Some Helminths and Ectoparasites of Hedgehogs, Snakes and Tortoises [J]. *Medical & Veterinary Entomology*, 1987, 9(1): 77–84.
- [16] Jr. Hill R E, Zimmerman J J, Greve J H, *et al.* Use of Ivermectin against Several Nematodes in Naturally Infected Raccoons (*Procyon Lotor*) [J]. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1991, 22(4): 417–420.
- [17] Suresh K, Choudhuri P C, Nalini Kumari K, *et al.* Symptomatology and Therapy of Ancylostomiasis in Leopards [J]. *Zoos' Print Journal*, 2000, 15(8): 312–313.
- [18] 徐英江, 任传博, 刘慧慧, 等. 液相色谱荧光法测定水产品中伊维菌素、阿维菌素、莫能菌素、埃普里诺菌素和多拉菌素含量 [J]. *中国渔业质量与标准*, 2011, (1): 70–74.
Xu Y J, Ren C B, Liu H H, *et al.* Determination of residual ivermectin, avermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin in aquatic products using HPLC with fluorescence detection [J]. *Chinese Fishery Quality and Standards*, 2011, (1): 70–74.
- [19] Samae S. Experimental Assessment of the Efficacy of Five Veterinary Broad-Spectrum Anthelmintics to Control the Intestinal Capillariasis in Zebrafish (*Danio Rerio*) [J]. *Zebrafish*, 2015, 12(3): 255–267.
- [20] Cripps J, Beveridge I, Coulson G. The Efficacy of Anthelmintic Drugs Against Nematodes Infecting Free-Ranging Eastern Grey

- Kangaroos, *Macropus Giganteus* [J]. *Journal of Wildlife Diseases*, 2013, 49(3): 535-544.
- [21] D'Alterio G L, Jackson A P, Knowles T G, *et al.* Comparative Study of the Efficacy of Eprinomectin Versus Ivermectin, and Field Efficacy of Eprinomectin only, for the Treatment of Choriopic Mange in Alpacas [J]. *Veterinary Parasitology*, 2005, 130(34): 267-275.
- [22] 韩娇娇, 夏茂华, 吴秀山, 等. 北京动物园羊驼感染疥螨病例诊治情况初报 [J]. *中国动物传染病学报*, 2016, (1): 70-74.
- Han J J, Xia M H, Wu X S, *et al.* Preliminary report of diagnosis and treatment of scabies mite infection in alpacas in Beijing zoo [J]. *Chinese Journal of Animal Infectious Diseases*, 2016, (1): 70-74.
- [23] R A Gillespie, L H Williamson, T H Terrill, *et al.* Efficacy of Anthelmintics on South American Camelid (*Llama Andalpaca*) Farms in Georgia [J]. *Veterinary Parasitology*, 2010, 172(12): 168.
- [24] Schankova S, Marsalek M, Wagnerova P, *et al.* Treatment Failure of Ivermectin for *Oxyuris Equi* in Naturally Infected Ponies in Czech Republic [J]. *Helminthologia*, 2013, 50(3): 232-234.
- [25] Waghorn T S, Miller C M, Leathwick D M. Confirmation of Ivermectin Resistance in *Ostertagia Ostertagi* in Cattle in New Zealand [J]. *Veterinary Parasitology*, 2016, 229: 139-143.
- [26] Rodriguez-Vivas R I, Ojeda-Chi M M, Trinidad-Martinez I, *et al.* First Documentation of Ivermectin Resistance in *Rhipicephalus Sanguineus Sensu Lato* (Acari: Ixodidae) [J]. *Veterinary Parasitology*, 2017, 233: 9-13.
- [27] 韩娇娇. 伊维菌素固体分散体混悬注射液在山羊与绵羊体内的药代动力学研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2017.
- Han J J. Pharmacokinetics of solid dispersion suspension of ivermectin in goats and sheep [D]. Beijing: China Agricultural University, 2017.
- [28] Bogan J A, McKellar Q A. The Pharmacodynamics of Ivermectin in Sheep and Cattle [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 1988, 11(3): 260.
- [29] 魏海涛, 倪姮佳, 方秋华, 等. 伊维菌素药理学研究进展 [J]. *中国兽药杂志*, 2010, 44(9): 50-52.
- Wei H T, Ni H J, Fang Q H, *et al.* Research progress on pharmacokinetics of ivermectin [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2010, 44(9): 50-52.
- [30] Lifschitz A, Virkel G, Pis A, *et al.* Ivermectin Disposition Kinetics after Subcutaneous and Intramuscular Administration of An Oil-based Formulation to Cattle [J]. *Veterinary Parasitology*, 1999, 86(3): 203-215.
- [31] Perez R, Cabezas I, Godoy C, *et al.* Pharmacokinetics of Doramectin and Ivermectin after Oral Administration in Horses [J]. *Veterinary Journal*, 2002, 163(2): 161-167.
- [32] Gokbulut C, Boyacioglu M, Karademir U. Plasma Pharmacokinetics and Faecal Excretion of Ivermectin (Eqvalan (R) paste) and Doramectin (Dectomax (R), 1%) Following Oral Administration in Donkeys [J]. *Research in Veterinary Science*, 2005, 79(3): 233-238.
- [33] 肖田安, 怀彬彬, 李帅鹏, 等. 伊维菌素 PLA 及 PLGA 微球混悬液在犬体内的药代动力学研究 [J]. *华南农业大学学报*, 2014, (3): 8-12.
- Xiao T A, Huai B B, Li S P, *et al.* Pharmacokinetics of ivermectin loaded PLA/PLGA microspheres suspension in dogs [J]. *Journal of South China Agricultural University*, 2014, (3): 8-12.
- [34] 王敏儒, 陈杖榴, 冯淇辉. 伊维菌素微球在家兔体内的药理学 [J]. *畜牧兽医学报*, 2000, (2): 171-178.
- Wang M R, Chen Z L, Feng Q H. Pharmacokinetic properties of ivermectin loaded PLA microspheres in rabbits [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2000, (2): 171-178.
- [35] 刘磊. 伊维菌素微乳的靶动物安全性和药代动力学研究 [D]. 甘肃: 甘肃农业大学, 2014.
- Liu L. Safety evaluation and pharmacokinetic of ivermectin microemulsion in cattle [D]. Gansu: Gansu Agricultural University, 2014.
- [36] 文豪. 伊维菌素微乳在羊体内的药代动力学与残留研究 [D]. 兰州: 中国农业科学院, 2016.
- Wen H. The pharmacokinetics and residue of ivermectin microemulsion in sheep [D]. Lanzhou: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2016.
- [37] Craven J, Bjorn H, Hennessy D R, *et al.* The Effects of Body Composition on the Pharmacokinetics of Subcutaneously Injected Ivermectin and Moxidectin in Pigs [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 25(3): 227-232.
- [38] 朱晓娟. 伊维菌素脂质体的制备及其在山羊体内药理学、驱虫效果的研究 [D]. 陕西: 西北农林科技大学, 2010.
- Zhu X J. Preparation of ivermectin liposome and its pharmacokinetics and treatments in goats [D]. Shanxi: Northwest A&F University, 2010.
- [39] 孙博. 伊维菌素脂质体的制备及其对药物在绵羊体内分布的影响 [D]. 北京: 中国农业大学, 2003.
- Sun B. The preparation of ivermectin liposome and its affection on the distribution of ivermectin in ewes [D]. Beijing: China Agricultural University, 2003.
- [40] 徐霞. 伊维菌素脂质体的毒理学、药理学及对猪疥螨病疗效的研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2006.
- Xu X. Studies on the toxicology, pharmacokinetics and swine sarcoptic acariasis treatment of liposomal ivermectin [D]. Hunan: Hunan Agricultural University, 2006.