

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.04.13

# 新型异噁唑啉类化合物氟雷拉纳研究应用现状

刘春双, 韩明月, 王宏磊, 刘义明\*, 李秀波

(中国农业科学院饲料研究所, 国家饲料药物基准实验室, 北京 100081)

[收稿日期] 2021-08-16 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 04-0076-11 [中图分类号] S859.795

**[摘要]** 异噁唑啉类是一类新型抗寄生虫药物, 氟雷拉纳(fluralaner)作为异噁唑啉类的成员, 对节肢动物  $\gamma$ -氨基丁酸和 L-谷氨酸门控氯通道具有选择性抑制作用, 目前广泛用于治疗犬和猫的体外寄生虫。与其他类杀虫剂相比, 氟雷拉纳具有操作简单、易吸收、安全、高效、长效以及良好的耐受性等特点。本文围绕氟雷拉纳的作用机制与药代动力学特征、临床研究现状以及临床安全性展开充分的总结与归纳, 以为氟雷拉纳在科研、消费以及应用范围等方面提供有价值参考。

**[关键词]** 氟雷拉纳; 异噁唑啉类; 安全性; 药代动力学

## Current Status of Research and Application of the Novel Isoxazoline Compound Fluralaner

LIU Chun-shuang, HAN Ming-yue, WANG Hong-le, LIU Yi-ming\*, LI Xiu-bo

(Chinese Academy of Agricultural Sciences, National Feed Drug Standard Laboratory, Feed Research Institute, Beijing 100081, China)

Corresponding author: LIU Yi-ming, E-mail: liuyiming@caas.cn

**Abstract:** Fluralaner, a member of the isoxazolines, is a new class of antiparasitic drugs with selective inhibition of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid and L-glutamate-gated chloride channels, and is now widely used for the treatment of ectoparasites in dogs and cats. Compared with other types of insecticides, fluralaner has the characteristics of simple operation, easy absorption, safety, high efficiency, long-lasting effect and good tolerance. In this paper, the mechanism of action and pharmacokinetic characteristics, the current status of clinical research and clinical safety of fluralaner are fully summarized. It is expected to provide a valuable reference for the research, consumption and application of fluralaner.

**Key words:** fluralaner; isoxazoline; safety; pharmacokinetics

研究发现, 犬、猫等宠物的体外寄生虫种类和数量繁多且分布较广, 也为其防治带来了一定的难度。据报道, 犬和猫是各种节肢动物的桥梁宿主, 节肢动物在环境中通过感染犬猫, 从而为家畜和人

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFD1800700); 中国农业科学院创新工程(CAAS-FRI-06)

作者简介: 刘春双, 硕士研究生, 从事兽用药物研制及安全评价。

通讯作者: 刘义明。E-mail: liuyiming@caas.cn

带来潜在的危害<sup>[1]</sup>。目前,化学性杀虫剂作为主要的杀虫剂在市面上较为普遍,对体外寄生虫需每月控制再治疗,导致客户依从性差且易产生耐药性<sup>[2]</sup>。如最早于 1949 年发现跳蚤对滴滴涕具有耐药性<sup>[3]</sup>。1952 年发现猫栉首蚤对滴滴涕的耐药性,并 1956 年发现猫栉首蚤对六六六和狄氏剂的耐药性<sup>[4]</sup>。1954 年首次发现血红扇头蜱对狄氏剂的耐药性。

氟雷拉纳是一种新的异噁唑啉类通过全身给药的杀虫杀螨产品,长时间的杀虫活性相比每月对跳蚤和蜱的控制治疗,提供了更多的方便。氟雷拉纳不仅与现有杀虫剂无显著的交互抗性,甚至对部分抗性害虫也具有较好的杀虫活性,对昆虫神经元的选择性明显高于哺乳动物神经元,其受体结合力比氟虫腈对节肢动物  $\gamma$ -氨基丁酸门控氯通道的抑制活性高 5 ~ 236 倍<sup>[5-7]</sup>。氟雷拉纳咀嚼片和外用滴剂分别于 2014 年和 2016 年在美国批准上市,并于 2017 年和 2019 年分别在中国不同城市上市,主要用于犬猫等动物体外寄生虫以及对跳蚤过敏性皮炎的治疗<sup>[8-10]</sup>。本文从氟雷拉纳的作用机制与药代动力学特征、临床驱虫效果以及用药安全性等方面展开了总结,旨在为消费者、科研和临床工作者以及为氟雷拉纳在其他领域相关害虫的治理方面的推广提供参考。

## 1 氟雷拉纳的作用机制与药代动力学特征

氟雷拉纳是一类以异噁唑啉结构为主要特征的新化学物质,氟雷拉纳主要通过有效抑制昆虫神经元中  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸门控氯离子通道的活性,从而快速抑制突触传递,最终导致靶标昆虫的麻痹和死亡<sup>[11-13]</sup>,可与血浆蛋白高度结合。氟雷拉纳的药代动力学,可以从食物与药物的关系以及给药方式与药物的关系两个方面考虑。如为了给药方便,通常人们会选择不同的给药方式或者喂食的不同阶段进行给药。因此,通过影响动物的胃肠生理,延迟或加速食物和药物在体内的吸收,从而影响药物的药代动力学。

Walther 等<sup>[14]</sup>研究了药代动力学与食物之间的关系,将 12 只犬分为 2 组,其中喂食组 6 只(体重

范围:12.0 ~ 15.6 kg),禁食组 6 只(体重范围:12.0 ~ 15.6 kg)。在第 0 天,提前 15 min 给予喂食组犬一半的食物后,单次口服 25 mg/kg 氟雷拉纳并再给予另一半的食物;禁食组禁食 25 h 后,在第 0 天单次口服 25 mg/kg 氟雷拉纳。

研究发现,喂食组与禁食组的药动学特征有以下差异:(1)氟雷拉纳在两组实验动物给药后的 91 d 内均有检出,表明氟雷拉纳具有长期的药效;(2)喂食组和禁食组的平均  $T_{max}$  为 1 d,说明禁食组与喂食组在给药后并没有因为喂食而吸收延迟,且吸收速度较快;(3)喂食组的 ( $C_{max}$ ) 是禁食组的 2.1 倍,喂食组的  $AUC_{(0-91d)}$  是禁食组的 2.5 倍,表明食物能显著促进药物的吸收;(4)据报道药物与食物同时使用时,可能增加或减少个体间血药浓度的差异,而本研究中,喂食组的  $AUC_{(0-91d)}$  和  $C_{max}$  的标准差均较小,说明食物不会增加氟雷拉纳给药后的个体间血药浓度差异;(5)喂食组的生物利用度是禁食组的 2 倍且具有统计学意义,因此,临床上在应用氟雷拉纳时,建议与食物同服。

Kilp 等<sup>[15]</sup>研究了犬静注与口服氟雷拉纳给药后的药代动力学。将 24 只比格犬(1 ~ 2 岁,体重范围:7.8 ~ 11.4 kg)分为 4 组,每组 6 只犬,分别为单次口服 12.5 mg/kg 剂量组、单次口服 25 mg/kg 剂量组和单次口服 50 mg/kg 剂量组,以及静注 12.5 mg/kg 剂量组。

结果显示,4 个试验组药动学特征有以下差异:(1)氟雷拉纳在 4 组实验动物给药后的 112 d 内均有检出,三种剂量口服组的平均  $T_{max}$  为 1 d,表明氟雷拉纳经口服给药后吸收速度较快;(2)3 个口服试验组中  $C_{max}$  和  $AUC_{(0-d112)}$  或  $AUC_{(0-\infty)}$  随着给药剂量的增加而增加,表明  $C_{max}$  和  $AUC_{(0-d112)}$  或  $AUC_{(0-\infty)}$  呈剂量依赖性;(3)4 组实验动物在 112 d 治疗期间,拥有较长的半衰期及平均驻留时间(均  $\geq 15$  d)、静脉滴注给药拥有较低的平均总血浆清除率( $Cl = 0.14$  L/kg/d)、静脉滴注给药拥有较高的表观分布( $V_z = 3.1$  L/kg),均表明氟雷拉纳消除缓慢,药效持久;(4)不同给药剂量的情况下,生物

利用度在 20% ~ 34% 之间,且随剂量的增加生物利用度降低。

## 2 氟雷拉纳的临床驱虫效果研究

2.1 氟雷拉纳对蚤类驱虫效果研究现状 跳蚤及猫栉首蚤等蚤类,是困扰宠物的主要蚤种。跳蚤是潜在的人畜共患生物的携带者,也是犬猫常见的体外寄生虫之一<sup>[16-17]</sup>。目前,导致家庭环境中跳蚤快速大量繁殖的因素分为以下几种:(1) 每只成年雌性跳蚤产卵量大( $\geq 50$  只/天);(2)

跳蚤通常在 3 ~ 8 周的时间内完成其整个生命阶段的循环,有时会更长;(3) 最佳的温度条件,有利于跳蚤短时间的繁殖<sup>[18]</sup>。犬猫因受到跳蚤持续的感染,会引起强烈的瘙痒、创伤、贫血以及过敏性皮炎等症状。因此,要彻底根除虫害,有效控制必须保持至少 12 周,而且在成年跳蚤开始产卵之前消灭它们,对于彻底控制跳蚤是至关重要的<sup>[19]</sup>。氟雷拉纳对蚤类的驱虫效果研究汇总如表 1 所示。

表 1 氟雷拉纳对蚤类的驱虫效果研究汇总

Tab 1 Summary of studies on anthelmintic effect of fluralaner against fleas

种类 (Type)	动物 (Animal)	用法用量 (Dosage and method of administration)	临床效果 (Clinical effects)	文献 (References)
猫栉首蚤	无	膜系统,添加血液(浓度为 0.09 ~ 50 ng · mL <sup>-1</sup> 氟雷拉纳),饲喂跳蚤 10 d	(1) 氟雷拉纳浓度为 12.5 ng · mL <sup>-1</sup> (第 3 ~ 10 天):蚤母产卵率控制均 > 90%;(2) 氟雷拉纳浓度为 12.5 ng · mL <sup>-1</sup> 和 6.25 ng · mL <sup>-1</sup> ;控制产卵率分别为 99.6% 和 80.6%,控制蛹发育率分别为 85.1% 与 88.7%。	[20]
猫栉首蚤 和成年猫蚤	猫 犬	单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> ) 或单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> )或单次局部施用 (25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 治疗第 0 天后:每只动物有 1 ~ 30 只不等的活蚤; (2) 治疗 1, 2, 4 h 后氟雷拉纳灭蚤率 $\geq 8%$ , $\geq 48$ h 时灭蚤率达 100%;(3) 在正常治疗和重复感染方面,在治疗 4, 8 以及 12 周的疗效(除第 12 周的 4 h)均 $\geq 99%$ ,且差异显著( $P < 0.0001$ ); (4) 重复感染在治疗 8 ~ 24 h 后的疗效均在 98% ~ 100% 之间; (5) 两种给药方式均能 100% 预防犬复孔绦虫的传播,且 12 周内灭蚤率达 100%。	[21 - 25]
跳蚤	犬猫	犬肩胛骨:单次局部施用(25 mg · kg <sup>-1</sup> );猫的颅底:单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> );单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> );单次局部施用(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 治疗 12 周的疗效均 $\geq 91.1%$ ,治疗组的蚤数均显著低于对照组( $P < 0.0001$ ); (2) 治疗的 12 周内,对跳蚤过敏性皮炎的疗效 $\geq 98%$ ,临床症状有所改善。	[2, 26 - 28]

表 1 中氟雷拉纳对蚤类的驱虫效果研究发现:(1) 氟雷拉纳以两种方式给药,并根据推荐剂量治疗犬猫多种蚤类时,4 周内活蚤数减少显著,12 周内灭蚤率均  $\geq 95.35%$ ,可提供 12 周对蚤群控制;(2) 氟雷拉纳可在低浓度下控制产卵率和蛹的发育,破坏跳蚤繁殖周期,导致环境跳蚤种群的枯竭,从而控制环境中蚤群的发展,并为动物提供极佳的

防蚤保护;(3) 在蚤类感染和传播疾病方面,氟雷拉纳对跳蚤过敏性皮炎和犬复孔绦虫的疗效均  $\geq 98.8%$ 。因此,与每月一次的控蚤治疗相比,无需额外的前提治疗,氟雷拉纳的长时间的再治疗间隔提供了更多的便利,并具有潜在的依从性优势,是一种有价值的新工具,为兽医和消费者提供了更加方便可靠的防蚤途径。

2.2 氟雷拉纳对螨虫的驱虫效果研究现状 犬猫等动物身上常见的螨虫,包括疥螨、犬蠕形螨以及鸡皮刺螨等。(1)疥螨是最常见的螨虫之一<sup>[29]</sup>,常常危害犬、猫<sup>[30]</sup>、猪<sup>[31]</sup>、狸<sup>[32]</sup>、兔<sup>[33]</sup>、羊<sup>[34]</sup>以及人类<sup>[35]</sup>等;(2)犬全身性蠕形螨病仍然是兽医皮肤科最难治疗的挑战之一<sup>[36]</sup>,在氟雷拉纳出现之前,大多数国家使用双甲脞或吡虫啉和莫昔克丁的组合

治疗全身性蠕形螨病;(3)鸡皮刺螨是一种家禽红螨,一旦感染,不仅使产蛋量减少和蛋质量变差,而且还会造成产蛋行业重大经济损失以及使人遭受持续的皮肤刺激和瘙痒性皮炎,从而增加患病风险<sup>[37-38]</sup>。因此,快速、彻底和长效地消灭整个螨虫种群,对于有效控制各种螨虫至关重要。氟雷拉纳对螨虫的驱虫效果研究汇总如表 2 所示。

表 2 氟雷拉纳对螨虫的驱虫效果研究汇总

Tab 2 Summary of studies on anthelmintic effect of fluralaner against mites

种类 (Type)	动物 (Animal)	用法用量 (Dosage and method of administration)	临床效果 (Clinical effects)	文献 (References)
疥螨	犬和猫	犬单次口服(25 mg · kg <sup>-1</sup> ) 犬单次局部施用(25 mg · kg <sup>-1</sup> ) 猫单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1)在治疗 4 周后,犬猫经两种给药方式给药后,平均疗效均 ≥ 99.8% (P < 0.001); (2)改善了红斑性丘疹和瘙痒等症状。	[13, 39]
蠕形螨	犬	单次口服(25 ~ 50 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1)有效地减少蠕形螨种群; (2)改善全身性蠕形螨病的临床症状。	[40-42]
家禽红螨	蛋鸡	在第 0 天和 7 天分别给一次药, 灌胃口服给药(0.5 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1)在治疗的 4 ~ 8 h 内,破坏螨虫繁殖周期; (2)螨虫的减少 ≥ 99%,在治疗后的 8 个月内螨虫的减少 ≥ 90%; (3)鸡自然感染的家禽红螨具有良好的耐受性和高效性。	[43-44]

表 2 中氟雷拉纳对螨虫的驱虫效果研究发现:(1)以两种给药方式给药后,效果无明显差异;(2)以氟雷拉纳的推荐剂量治疗犬疥螨、蠕形螨以及家禽红螨时,4 周后的疗效均 ≥ 99%;(3)对于家禽红螨的治疗,8 个月内的疗效均 ≥ 90%;(4)可有效的改善由螨虫引起的瘙痒等症状。因此,氟雷拉纳对上述三种螨虫,均能达到快速杀螨的效果且疗效一致,是一种安全有效的治疗犬猫螨虫病的药物。

2.3 氟雷拉纳对蜱的驱虫效果研究现状 蜱是人类和动物常见的公害,因为它们不仅以宿主的血液为食,还会携带许多病原体。湿度高、低植被以及温暖的气候,为蜱的生存和繁殖提供了理想的条件。病原体常常通过吸血寄生虫传播给人类和家畜宿主<sup>[45]</sup>,因此,病媒传播的疾病是世界范围内日

益严重的问题<sup>[46]</sup>。蜱和蜱传疾病正在世界范围传播,随着日常生活中宠物的数量和携带宠物旅行数量的逐渐增加,以及病媒节肢动物在新的地方定居的能力的增强<sup>[47]</sup>,使得蜱和蜱传疾病不再局限于某些地区传播。蜱虫的附着通常也会为家畜和人类带来潜在的患病风险,如雌性全环硬蜱附着后分泌一种强有力的全环毒素,导致人类和家畜(牛、羊和马等),出现严重的神经中毒,若不及时治疗,可导致呼吸麻痹和死亡<sup>[48]</sup>。新型异噁唑啉类化合物氟雷拉纳对蓖麻硬蜱和网纹硬蜱等,具有长效以及立竿见影的效果<sup>[49]</sup>。因此,为了防止病原体传播疾病,杀死已经附着的蜱或杀死再次感染后的蜱,是预防蜱媒疾病的重要因素。氟雷拉纳对蜱的驱虫效果研究汇总如表 3 所示。

表 3 氟雷拉纳对蜱的驱虫效果研究汇总

Tab 3 Summary of studies on anthelmintic effect of fluralaner against ticks

种类 (Type)	动物 (Animal)	用法用量 (Dosage and method of administration)	临床效果 (Clinical effects)	文献 (References)
网纹革蜱	犬	单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )或 单次局部施用(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 在 12 周的研究期间,对网纹革蜱的疗效在 99.2% ~ 100% 之间; (2) 100% 防止感染的网纹革蜱传播巴贝斯虫。	[50 - 51]
全环硬蜱	猫和犬	单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> )或 单次口服(25 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 在治疗 ≥ 48 h 后,其疗效可达到 100%; (2) 正常治疗和重复感染后再治疗时;2 ~ 12 周的疗效均可达 100%; (3) 治疗组和对照组平均活蜱计数差异显著 ( <i>P</i> < 0.001)。	[9, 52]
蓖子硬蜱	犬	单次局部施用(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )或 单次口服(25 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 治疗 4 h 后,可迅速杀死蓖子硬蜱,杀蜱率 ≥ 89.6%,12 h 内达到几乎完全的杀灭效果; (2) 给药后经浸水和水洗情况下,对蓖子硬蜱的疗效均在 99.2% ~ 100%。	[53 - 54]
长角血蜱	犬	单次口服(10, 25, 50 mg · kg <sup>-1</sup> )	(1) 以 25 ~ 50 mg · kg <sup>-1</sup> 剂量口服的犬平均疗效 ≥ 90%; (2) 以 10 mg · kg <sup>-1</sup> 的剂量口服的犬平均疗效为 79%。	[55]
蜱	无	血红扇头蜱:幼虫浸泡浓度范围为 0.05 ~ 50 μg · mL <sup>-1</sup> ;若虫和成虫 浸泡浓度范围为 0.2 ~ 1000 μg · mL <sup>-1</sup> ; 非洲钝缘蜱:若虫浸泡浓度范围为 10 <sup>-4</sup> ~ 1000 μg · mL <sup>-1</sup> ;摄食浓度范围为 10 <sup>-10</sup> ~ 0.1 μg · mL <sup>-1</sup> 。	血红扇头蜱: (1) 幼虫:LC <sub>50</sub> 为 0.7 和 LC <sub>90</sub> 为 2.4 μg · mL <sup>-1</sup> ; (2) 若虫:LC <sub>50</sub> 为 1.4 和 LC <sub>90</sub> 为 2.6 μg · mL <sup>-1</sup> ; (3) 成虫:LC <sub>50</sub> 为 278 和 LC <sub>90</sub> 为 1973 μg · mL <sup>-1</sup> 。 非洲钝缘蜱: (1) 接触和摄食的 LC <sub>05</sub> 分别为 1133, 0.09104 μg · mL <sup>-1</sup> ;	[56]

表 3 中氟雷拉纳对蜱的驱虫效果研究发现:(1) 以推荐剂量给药后,在为期 12 周对各种蜱类进行治疗, ≥ 12 h 时疗效 ≥ 90%, 相比于推荐剂量, 以低于推荐剂量给药时,其疗效相对较低;(2) 以两种方式给药后,无论是动物在浸水还是在水洗的情况下,都不会影响氟雷拉纳对蜱的杀灭作用,为宠物的生活提供了更多的便利;(3) 氟雷拉纳具有广谱的杀蜱活性,治疗后可有效地防止网纹革蜱传播巴贝斯虫,减少动物患病风险;(4) 血红扇头蜱的幼虫比若虫易受到氟雷拉纳的影响,血红扇头蜱的幼年蜱比成年蜱更易受到氟雷拉纳的影响,且氟雷拉纳对非洲钝缘蜱的幼虫具有更强的杀灭效果。因此,氟雷拉纳作为一种有效的系统性杀虫剂,具有简单、长效、快速杀灭、耐受性良好以及高效等特点,可有效地控制蜱的整个生命周期,为宠物和人类提供了额外的保护。

2.4 氟雷拉纳联合用药与对比用药研究现状 近年来,各种可有效消除节肢动物的感染的杀虫杀螨

产品越来越多,由于具有低剂量和重复使用的特点,使得控制体外寄生虫产品的使用呈指数增长。但由于过度重复的使用,使得一些药物存在严重的耐药性,其中大多数药物具有不到四周的控制效力,从而使控制率方面受到损害,如螨虫对拟除虫菊酯以及有机磷酸酯产生的耐药性<sup>[57]</sup>。氟雷拉纳单独使用时,可提供至少 12 周的抗蜱和抗蚤活性,国外做了一些试验研究,当与其他药物组合使用或单独使用时,可以达到不同的效果,从而拓宽了该类药物的活性范围,为消费者提供一种易于使用的和广谱的治疗体外寄生虫的选择。

表 4 中氟雷拉纳联合用药和对比用药试验效果研究发现:(1) 在不同同时使用其他药物干预的情况下,患病犬、猫以及家禽在施用氟雷拉纳治疗后,相比于 3 次间隔服用的阿福拉纳、吡虫啉 + 氯菊酯、氯菊酯、辛硫磷、残杀威以及多杀菌素,能够更有效的控制跳蚤、血红扇头蜱、棘颚虱以及北方禽螨等寄生虫,是治疗体外寄生虫的最佳选择;(2) 氟

表 4 氟雷拉纳联合用药和对比用药试验效果研究汇总

Tab 4 Summary of efficacy studies on fluralaner in combined treatment and comparative trials

种类 (Type)	动物 (Animal)	用法用量 (Dosage and method of administration)	临床效果 (Clinical effects)	文献 (References)
蓖子硬蜱	猫	氟雷拉纳:单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> ); 沙罗拉纳:三次局部施用(1 mg · kg <sup>-1</sup> )与 塞拉菌素(6 mg · kg <sup>-1</sup> )(对比治疗)	(1) 塞拉菌素/沙罗拉纳在至少 91 d 内,其疗 效>95.8%; (2) 氟雷拉纳从第 56 天起,氟雷拉纳的疗效出现 下降。	[58]
疥螨	猫	单次局部混合施用氟雷拉纳(40 mg · kg <sup>-1</sup> )加 莫昔克丁(2 mg · kg <sup>-1</sup> )(联合治疗)	氟雷拉纳加莫昔克丁:平均疗效为 100% (P < 0.001),与治疗 2 周后相比,治疗 4 周后的耳部症状 明显改善。	[59]
猫栉首蚤	猫	单次局部混合施用氟雷拉纳(40 mg · kg <sup>-1</sup> )加 莫昔克丁(2 mg · kg <sup>-1</sup> )(联合加对比治疗)	氟雷拉纳加莫昔克丁: (1) 在治疗期间,平均蚤数(P<0.001)显著低于其 他组; (2) 治疗期间的疗效均≥ 99.7%。	[60]
跳蚤	犬	氟雷拉纳:单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> ) 阿福拉纳:分别在第 0 天,第 28 ~ 30 天以及第 54 ~ 60 天,分三次口服,平均剂量 3.6 mg · kg <sup>-1</sup> (对比治疗)	(1) 在第一次治疗:≤ 7 d 二者的疗效均≥ 99.0%; (2) 氟雷拉纳单次给药后,在第 54 ~ 60 天与第 82 ~ 86 天的疗效均为 100%; (3) 3 剂阿福拉纳的疗效为 98.9%。	[61]
血红扇 头蜱	犬	氟雷拉纳单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> ) 吡虫啉 + 氯菊酯(0.08 ~ 0.26 mL · kg <sup>-1</sup> )、 阿福拉纳(2.7 ~ 6.9 mg · kg <sup>-1</sup> ) 沙罗拉纳(2 mg · kg <sup>-1</sup> ) 口服或局部施用(对比治疗)	(1) 吡虫啉 + 氯菊酯:2 h 内起效(36.9%); (2) 氟雷拉纳和沙罗拉纳:4 h 起效分别为 60.2% 和 48.2%; (3) 阿福拉纳:8 h 起效(90.8%); (4) 氟雷拉纳、沙罗拉纳以及阿福拉纳在 8 h 的疗效 分别为 99.6%、94.7% 以及 90.8%; (5) 氟雷拉纳和沙罗拉纳在 ≥ 12 h 的疗效 为 100%。	[62]
棘颚虱	犬	氟雷拉纳:单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> ) 氯菊酯:局部施用(根据商品推荐剂量) (对比治疗)	(1) 氟雷拉纳(P<0.0088,1 ~ 84 d):在治疗后的 第 1、7、28 和 84 天的疗效均≥ 85.7% (2) 氯菊酯(P<0.0014,7 ~ 28 d):在治疗后的第 1、7 和 28 天的疗效均≥ 67.5%; (3) 二者在 4 周时对棘颚虱的疗效≥ 99.1%。	[63]
北方禽螨	无	氟雷拉纳的浓度分别为:0、1、2、5、10 和 20 mg · L <sup>-1</sup> ;多杀菌素浓度分别为:0、200、400、 1000、2000 和 4000 mg · L <sup>-1</sup> ;辛硫磷浓度分别 为:0、250、500、1000、1500 和 2000 mg · L <sup>-1</sup> ;残杀 威浓度分别为:0、31、63、125、250、500 mg · L <sup>-1</sup> 。 (对比治疗)	(1) 氟雷拉纳:在浓度为 10、100 和 1000 mg · L <sup>-1</sup> 的 杀螨率分别 99% 和 100%,LC <sub>50</sub> 和 LC <sub>99</sub> 分别为 2.95 mg · L <sup>-1</sup> 和 8.09 mg · L <sup>-1</sup> ; (2) 多杀菌素:在浓度为 40、400 和 4000 mg · L <sup>-1</sup> 下 的杀螨率分别为 11%、29% 和 98%,LC <sub>50</sub> 和 LC <sub>99</sub> 分 别为 1587 mg · L <sup>-1</sup> 和 3123 mg · L <sup>-1</sup> ; (3) 辛硫磷:在浓度为 20、200 和 2000 mg · L <sup>-1</sup> 下的 杀螨率分别为 14%、20% 和 100%,LC <sub>50</sub> 和 LC <sub>99</sub> 分 别为 420 mg · L <sup>-1</sup> 和 750 mg · L <sup>-1</sup> ; (4) 残杀威:在浓度为 10、100 和 1000 mg · L <sup>-1</sup> 下的 杀螨率分别为 10%、80% 和 100%,LC <sub>50</sub> 和 LC <sub>99</sub> 分 别为 86 mg · L <sup>-1</sup> 和 181 mg · L <sup>-1</sup> ; (5) 氯菊酯和溴氰菊酯:在 1000 mg · L <sup>-1</sup> 的浓度下 杀螨率分别为 12% 和 14%。	[64]

雷拉纳在治疗期间,可改善因体外寄生虫感染所引  
起的瘙痒等皮肤症状;(3) 氟雷拉纳与莫昔克丁组  
合治疗后,可以更有效的控制疥螨和猫栉首蚤等体  
外寄生虫。从而说明,氟雷拉纳无论是单独施用还  
是组合施用,对于控制节肢动物感染方面具有长效  
和良好的耐受性。

### 3 氟雷拉纳临床应用的安全性研究

由于现有的一些用于治疗伴侣动物体外寄生  
虫的杀虫剂,易产生耐药性且需要每月重复使用。  
因此,新的有效的治疗对于被感染伴侣动物非常重  
要,异噁唑啉类是一类新型抗寄生虫药物,氟雷拉  
纳作为异噁唑啉类的成员,成为了用于控制犬猫体

外寄生虫感染的安全有效的新型杀螨杀虫产品。由于氟雷拉纳在单次口服给药后可提供长效杀虫活性,在单剂量口服、最高推荐剂量口服以及重复

多次过量口服方面的用药安全性也备受关注。

表 5 中氟雷拉纳临床安全性研究发现:(1)对以上三类体外寄生虫治疗中,均没有观察到任何与

表 5 氟雷拉纳临床研究不良反应汇总

Tab 5 Summary of adverse reactions to fluralaner in clinical studies

种类 (Type)	动物 (Animal)	用法用量 (Dosage and method of administration)	不良反应 (Adverse reaction)	文献 (References)
耳疥螨	犬、猫	单次口服(25.4 ~ 32.7 mg · kg <sup>-1</sup> )或单次局部施用(25 mg · kg <sup>-1</sup> );猫:单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> )		
网纹革蜱	犬	单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )		
蓖子硬蜱	犬	单次口服(25 mg · kg <sup>-1</sup> )		
跳蚤	犬、猫	犬肩胛骨:施用氟雷拉纳(25 mg · kg <sup>-1</sup> );猫的颅底:施用氟雷拉纳(40 mg · kg <sup>-1</sup> )		
全环硬蜱	猫	单次局部施用(40 mg · kg <sup>-1</sup> )		
蜱、跳蚤	猫	猫肩胛骨和猫的颅底:施用氟雷拉纳(40 ~ 94 mg · kg <sup>-1</sup> ) + 莫昔克丁(2.0 ~ 4.65 mg · kg <sup>-1</sup> );	无	[13, 27, 50, 52, 54, 65 - 71]
	犬	单次口服(27 ~ 50 mg · kg <sup>-1</sup> )		
	犬	氟雷拉纳 + 米尔比霉素脲化物 + 吡唑酮(50 ~ 87;2.6 ~ 4.4;26 ~ 44 mg · kg <sup>-1</sup> )		
	猫	93 mg · kg <sup>-1</sup> 氟雷拉纳 + 4.65 mg · kg <sup>-1</sup> 莫西菌素		
	鸡	通过饮水给药(1.5 mg · kg <sup>-1</sup> /d)		
疥螨	黑熊	单次口服(25 mg · kg <sup>-1</sup> )		
螨虫	刺猬	单次口服(15 mg · kg <sup>-1</sup> )		
跳蚤(试验1)	犬	单次口服(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )	常见不良反应:	[2]
犬蚤(试验2)	犬	局部施用28%的氟雷拉纳(25 ~ 56 mg · kg <sup>-1</sup> )	呕吐、食欲下降、腹泻、嗜睡、多饮、肠胃胀气、脱发、瘙痒和结痂等。	[26]
猫蚤(试验3)	猫	单次局部施用28%的氟雷拉纳(40 mg · kg <sup>-1</sup> )		[22]

氟雷拉纳治疗相关的严重不良事件;(2)氟雷拉纳与其他驱虫药物联用,或在间隔时间更短的情况下,以氟雷拉纳的1倍、3倍和5倍的最高推荐治疗剂量治疗犬猫体外寄生虫时,具有良好的耐受性和安全性;(3)氟雷拉纳对美洲黑熊以及刺猬等哺乳动物,均未发现与治疗相关的任何不良事件。

据报道,氟雷拉纳对动物治疗也存在潜在的风险,可能会导致犬类出现如类神经失调等副作用<sup>[72]</sup>。表5以及图1中的试验研究中发现:(1)呕吐所占的比例明显高于其他类不良反应;(2)腹泻、呕吐嗜睡以及食欲下降较为多发一些;(3)对于多饮、肠胃胀气、脱发、瘙痒以及结痂等,只在个别试验中有所表现,如在试验2和试验3中,分别有4.1%和4.9%出现了脱发。此外,据调查,一些犬

猫在服用氟雷拉纳后,还会出现共济失调、流口水以及癫痫等症状。

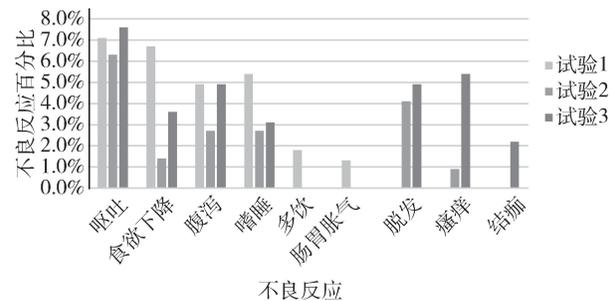


图 1 常见不良反应

Fig 1 Common adverse reactions

### 4 结 语

氟雷拉纳是一种具有创新性、高效性以及长效

等特点的新型异噁唑啉类药物,因其对节肢动物独特的作用方式以及对脊椎动物具有非常好的安全性,而引起国内外广泛关注。氟雷拉纳目前在临床上,广泛应用于犬猫体外寄生虫、蛋鸡螨虫以及农业害虫等方面的治疗,为其他异噁唑啉类杀虫剂,在兽药和农药领域的研发及推广提供了参考。据报道,病媒蜱对于非洲猪瘟的传播仍起着重要的作用,因此,对于非洲猪瘟的防控,仍至关重要。鉴于氟雷拉纳至少可以维持 12 周抗蜱活性,为非洲猪瘟病媒的控制提供借鉴价值并扩大了该药的应用范围。本文通过国内外对氟雷拉纳的试验研究进行归纳和总结,使读者对氟雷拉纳的作用机制、药代动力学、临床驱虫现状以及安全性等方面有着更为全面的了解。

## 参考文献:

- [1] Dobler G, Pfeffer M. Fleas as parasites of the family Canidae [J]. *Parasit Vectors*, 2011,4:139.
- [2] Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner tablets in controlling canine flea infestations [J]. *Parasit Vectors*, 2014, 7:375.
- [3] Zeichner B C. Baseline susceptibility of a laboratory strain of *Pediculus humanus humanus* (Anoplura: Pediculidae) using a modified World Health Organization testing protocol [J]. *J Med Entomol*, 1999,36(6):903-905.
- [4] Busvine J R. The present status of insecticide resistance [J]. *Bull World Health Organ*, 1963,29 Suppl:31-40.
- [5] Gassel M, Wolf C, Noack S, *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod gamma-aminobutyric acid- and L- glutamate- gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2014,45:111-124.
- [6] Walther F M, Allan M J, Roepke R K, *et al.* Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration [J]. *Parasit Vectors*, 2014, 7:87.
- [7] Jia Z Q, Liu D, Sheng C W, *et al.* Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio* [J]. *Environ Pollut*, 2018,232:183-190.
- [8] Fourie J J, Meyer L, Thomas E. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis [J]. *Parasit Vectors*, 2019,12(1):59.
- [9] Fisara P, Webster M. A randomized controlled trial of the efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto) against induced *Ixodes holocyclus* (Australian paralysis tick) infestations on dogs [J]. *Parasit Vectors*, 2015,8:257.
- [10] Sheinberg G, Romero C, Heredia R, *et al.* Use of oral fluralaner for the treatment of *Psoroptes cuniculi* in 15 naturally infested rabbits [J]. *Vet Dermatol*, 2017,28(4):391-393.
- [11] Asahi M, Kobayashi M, Matsui H, *et al.* Differential mechanisms of action of the novel gamma-aminobutyric acid receptor antagonist ectoparasiticides fluralaner (A1443) and fipronil [J]. *Pest Manag Sci*, 2015,71(1):91-95.
- [12] Casida J E, Durkin K A. Novel GABA receptor pesticide targets [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2015,121:22-30.
- [13] Taenzler J, de Vos C, Roepke R K, *et al.* Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats [J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):30.
- [14] Walther F M, Allan M J, Roepke R K, *et al.* The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs [J]. *Parasit Vectors*, 2014,7:84.
- [15] Kilp S, Ramirez D, Allan M J, *et al.* Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration [J]. *Parasit Vectors*, 2014,7:85.
- [16] Dryden M W, Rust M K. The cat flea: biology, ecology and control [J]. *Vet Parasitol*, 1994,52(1-2):1-19.
- [17] Laffort-Dassot C, Carlotti D N, Pin D, *et al.* Diagnosis of flea allergy dermatitis: comparison of intradermal testing with flea allergens and a fcepsilonRI alpha-based IgE assay in response to flea control [J]. *Vet Dermatol*, 2004,15(5):321-330.
- [18] Blagburn B L, Dryden M W. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2009,39(6):1173-1200.
- [19] Rust M. Advances in the control of (cat flea) on cats and dogs [J]. *Trends in Parasitology*, 2005,21(5):232-236.
- [20] Williams H, Young D R, Qureshi T, *et al.* Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction *in vitro* and in a simulated home environment [J]. *Parasit Vectors*, 2014,7:275.
- [21] Bosco A, Leone F, Vascone R, *et al.* Efficacy of fluralaner spot-on solution for the treatment of *Ctenocephalides felis* and *Otodectes cynotis* mixed infestation in naturally infested cats [J]. *BMC Vet Res*, 2019,15(1):28.
- [22] Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, con-

- trolled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling feline flea infestations [J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):37.
- [23] Dryden M W, Smith V, Bennett T, *et al.* Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto) administered to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis felis* and egg production[J]. *Parasit Vectors*, 2015,8:364.
- [24] Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, *et al.* Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO) against *Ctenocephalides felis* on dogs [J]. *Parasit Vectors*, 2014,7:567.
- [25] Gopinath D, Meyer L, Smith J, *et al.* Topical or oral fluralaner efficacy against flea (*Ctenocephalides felis*) transmission of *Dipylidium caninum* infection to dogs[J]. *Parasit Vectors*, 2018,11(1):557.
- [26] Meadows C, Guerino F, Sun F. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner topical solution in controlling canine flea infestations [J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):36.
- [27] Ranjan S, Young D, Sun F. A single topical fluralaner application to cats and to dogs controls fleas for 12 weeks in a simulated home environment[J]. *Parasit Vectors*, 2018,11(1):385.
- [28] Crosaz O, Chapelle E, Cochet - Faivre N, *et al.* Open field study on the efficacy of oral fluralaner for long - term control of flea allergy dermatitis in client - owned dogs in Ile - de - France region[J]. *Parasit Vectors*, 2016,9:174.
- [29] Curtis C F. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats [J]. *Vet Dermatol*, 2004,15(2):108 - 114.
- [30] Malik R, McKellar S K, Sousa C A, *et al.* Crusted scabies (sarcoptic mange) in four cats due to *Sarcoptes scabiei* infestation [J]. *J Feline Med Surg*, 2006,8(5):327 - 339.
- [31] Goyena E, Ruiz D Y R, Martinez - Carrasco C, *et al.* On the aggregated nature of chronic *Sarcoptes scabiei* infection in adult pigs [J]. *Vet Parasitol*, 2013,192(1 - 3):301 - 306.
- [32] Kido N, Itabashi M, Takahashi M, *et al.* Epidemiology of sarcoptic mange in free - ranging raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) in Yokohama, Japan [J]. *Vet Parasitol*, 2013,191(1 - 2):102 - 107.
- [33] Millan J, Casais R, Delibes - Mateos M, *et al.* Widespread exposure to *Sarcoptes scabiei* in wild European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Spain [J]. *Vet Parasitol*, 2012,183(3 - 4):323 - 329.
- [34] Rahbari S, Nabian S, Bahonar A R. Some observations on sheep sarcoptic mange in Tehran province, Iran[J]. *Trop Anim Health Prod*, 2009,41(3):397 - 401.
- [35] Hengge U R, Currie B J, Jager G, *et al.* Scabies: a ubiquitous neglected skin disease [J]. *Lancet Infect Dis*, 2006,6(12):769 - 779.
- [36] Ravera I, Altet L, Francino O, *et al.* Small *Demodex* populations colonize most parts of the skin of healthy dogs[J]. *Vet Dermatol*, 2013,24(1):168 - 172.
- [37] Sigognault F A, Thomas E, Sparagano O. Poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) infestation: a broad impact parasitological disease that still remains a significant challenge for the egg - laying industry in Europe[J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):357.
- [38] George D R, Finn R D, Graham K M, *et al.* Should the poultry red mite *Dermanyssus gallinae* be of wider concern for veterinary and medical science? [J]. *Parasit Vectors*, 2015,8:178.
- [39] Taenzler J, Liebenberg J, Roepke R K, *et al.* Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs [J]. *Parasit Vectors*, 2016,9(1):392.
- [40] Morita T, Momota Y, Mori A, *et al.* Successful treatment of refractory demodicosis and transient papules with a single dose of fluralaner in a dog with uncontrolled severe endocrine disease [J]. *J Vet Med Sci*, 2018,80(4):672 - 675.
- [41] Duangkaew L, Larsuprom L, Anukkul P, *et al.* A field trial in Thailand of the efficacy of oral fluralaner for the treatment of dogs with generalized demodicosis[J]. *Vet Dermatol*, 2018,29(3):208 - 274.
- [42] Djuric M, Milcic M N, Davitkov D, *et al.* Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular - level confirmation [J]. *Parasit Vectors*, 2019,12(1):270.
- [43] Brauneis M D, Zoller H, Williams H, *et al.* The acaricidal speed of kill of orally administered fluralaner against poultry red mites (*Dermanyssus gallinae*) on laying hens and its impact on mite reproduction[J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):594.
- [44] Thomas E, Chiquet M, Sander B, *et al.* Field efficacy and safety of fluralaner solution for administration in drinking water for the treatment of poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) infestations in commercial flocks in Europe [J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):457.
- [45] Shaw S E, Kenny M J, Tasker S, *et al.* Pathogen carriage by the cat flea *Ctenocephalides felis* (Bouche) in the United Kingdom [J]. *Vet Microbiol*, 2004,102(3 - 4):183 - 188.
- [46] Dantas - Torres F, Chomel B B, Otranto D. Ticks and tick - borne diseases: a One Health perspective[J]. *Trends in Parasitol*

- tology, 2012,28(10):437-446.
- [47] Irwin P J. It shouldn't happen to a dog... or a veterinarian; clinical paradigms for canine vector-borne diseases[J]. Trends Parasitol, 2014,30(2):104-112.
- [48] Masina S, Broady K W. Tick paralysis; development of a vaccine [J]. Int J Parasitol, 1999,29(4):535-541.
- [49] Rohdich N, Roepke R K, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto (fluralaner) against Frontline (fipronil) in flea- and tick-infested dogs[J]. Parasit Vectors, 2014,7:83.
- [50] Taenzler J, Liebenberg J, Roepke R K, et al. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto) [J]. Parasit Vectors, 2015,8(1):305.
- [51] Taenzler J, Liebenberg J, Roepke R K, et al. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs after topical administration of fluralaner spot-on solution [J]. Parasit Vectors, 2016,9(1):234.
- [52] Fisara P, Guerino F, Sun F. Investigation of the efficacy of fluralaner spot-on (Bravecto(R)) against infestations of *Ixodes holocyclus* on cats[J]. Parasit Vectors, 2018,11(1):366.
- [53] Taenzler J, Gale B, Zschiesche E, et al. The effect of water and shampooing on the efficacy of fluralaner spot-on solution against *Ixodes ricinus* and *Ctenocephalides felis* infestations in dogs[J]. Parasit Vectors, 2016,9(1):233.
- [54] Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, et al. The speed of kill of fluralaner (Bravecto) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs [J]. Parasit Vectors, 2014,7:525.
- [55] Toyota M, Hiram K, Suzuki T, et al. Efficacy of orally administered fluralaner in dogs against laboratory challenge with *Haemaphysalis longicornis* ticks [J]. Parasit Vectors, 2019,12(1):43.
- [56] Williams H, Zoller H, Roepke R K, et al. Fluralaner activity against life stages of ticks using *Rhipicephalus sanguineus* and *Ornithodoros moubata* IN *in vitro* contact and feeding assays [J]. Parasit Vectors, 2015,8:90.
- [57] Mullens B A, Velten R K, Hinkle N C, et al. Acaricide resistance in northern fowl mite (*Ornithonyssus sylvarium*) populations on caged layer operations in Southern California[J]. Poult Sci, 2004,83(3):365-374.
- [58] Geurden T, Borowski S, Wozniakiewicz M, et al. Comparative efficacy of a new spot-on combination product containing selamectin and sarolaner (Stronghold (R) Plus) versus fluralaner (Bravecto(R)) against induced infestations with *Ixodes ricinus* ticks on cats[J]. Parasit Vectors, 2017,10(1):319.
- [59] Taenzler J, de Vos C, Roepke R, et al. Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto(R) Plus spot-on solution for cats) against *Otodectes cynotis* infestations in cats[J]. Parasit Vectors, 2018,11(1):595.
- [60] Fisara P, Guerino F, Sun F. Efficacy of a spot-on combination of fluralaner plus moxidectin (Bravecto((R)) Plus) in cats following repeated experimental challenge with a field isolate of *Ctenocephalides felis*[J]. Parasit Vectors, 2019,12(1):259.
- [61] Dryden M W, Canfield M S, Kalosy K, et al. Evaluation of fluralaner and afoxolaner treatments to control flea populations, reduce pruritus and minimize dermatologic lesions in naturally infested dogs in private residences in west central Florida USA[J]. Parasit Vectors, 2016,9(1):365.
- [62] Burgio F, Meyer L, Armstrong R. A comparative laboratory trial evaluating the immediate efficacy of fluralaner, afoxolaner, sarolaner and imidacloprid + permethrin against adult *Rhipicephalus sanguineus* (sensu lato) ticks attached to dogs[J]. Parasit Vectors, 2016,9(1):626.
- [63] Kohler-Aanesen H, Saari S, Armstrong R, et al. Efficacy of fluralaner (Bravecto chewable tablets) for the treatment of naturally acquired *Linognathus setosus* infestations on dogs[J]. Parasit Vectors, 2017,10(1):426.
- [64] Mullens B A, Murillo A C, Zoller H, et al. Comparative *in vitro* evaluation of contact activity of fluralaner, spinosad, phoxim, propoxur, permethrin and deltamethrin against the northern fowl mite, *Ornithonyssus sylvarium* [J]. Parasit Vectors, 2017,10(1):358.
- [65] Rohdich N, Zschiesche E, Wolf O, et al. Field effectiveness and safety of fluralaner plus moxidectin (Bravecto(R) Plus) against ticks and fleas: a European randomized, blinded, multicenter field study in naturally-infested client-owned cats[J]. Parasit Vectors, 2018,11(1):598.
- [66] Walther F M, Fisara P, Allan M J, et al. Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto (fluralaner) and Scalibor protectorband (deltamethrin) [J]. Parasit Vectors, 2014,7:105.
- [67] Walther F M, Fisara P, Allan M J, et al. Safety of concurrent treatment of dogs with fluralaner (Bravecto) and milbemycin oxime-praziquantel [J]. Parasit Vectors, 2014,7:481.
- [68] Walther F M, Fisara P, Roepke R. Safety of topical administration of fluralaner plus moxidectin concurrently with praziquantel in cats[J]. Parasit Vectors, 2018,11(1):597.
- [69] Huyghe B, Le Traon G, Flochlay-Sigognault A. Safety of flu-

ralaner oral solution, a novel systemic poultry red mite treatment, for chicken breeders' reproductive performances[J]. *Parasit Vectors*, 2017,10(1):540.

[70] Van Wick M, Hashem B. Treatment of Sarcoptic Mange in an American Black Bear (*Ursus americanus*) with a Single Oral Dose of Fluralaner[J]. *J Wildl Dis*, 2019,55(1):250-253.

[71] Romero C, Sheinberg W G, Pineda J, *et al.* Fluralaner as a single dose oral treatment for *Caparinia tripilis* in a pygmy African

hedgehog[J]. *Vet Dermatol*, 2017,28(6):152-622.

[72] Walther F M, Paul A J, Allan M J, *et al.* Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration[J]. *Parasit Vectors*, 2014,7:86.

(编辑:侯向辉)