

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.05.09

# 芬苯达唑的药理作用及其在动物生产中应用的研究进展

王宏磊,刘义明,徐飞,陈孝杰,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] 2019-03-04 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 05-0067-07 [中图分类号] S859.796

**[摘要]** 芬苯达唑是广谱、高效、低毒的苯并咪唑类驱虫药,对其理化性质、作用机理、药代动力学、毒理学、残留检测、耐药性和生产中的应用做简要综述,并对其今后的研究方向作出了展望,以期对芬苯达唑的合理使用提供参考。

**[关键词]** 芬苯达唑;驱虫药;合理使用

## Research Progress on Pharmacological Action of Fenbendazole and Its Application in Animal Production

WANG Hong-lei, LIU Yi-ming, XU Fei, CHEN Xiao-jie, LI Xiu-bo\*

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

Corresponding author: Li Xiu-bo, E-mail:lixubo@caas.cn

**Abstract:** Fenbendazole is a broad-spectrum, high-efficiency, low-toxic benzimidazole anthelmintic. In this paper, the physicochemical properties, mechanism of action, pharmacokinetics, toxicology, residue detection, drug resistance and application in production were briefly reviewed. Its future research directions were also prospected in order to provide reference for the rational use of fenbendazole.

**Key words:** fenbendazole; anthelmintics; rational use

动物寄生虫病使动物出现精神萎靡、消瘦、甚至死亡,给养殖业带来了重大的经济损失,因此,动物寄生虫病成为动物防病治病的突出问题,及时有效的给予合适的驱虫药成为兽医工作者必须面对的主要任务。芬苯达唑是苯并咪唑类药物的一种,具有高效、广谱的驱虫活性,其不仅对胃肠道线虫、

成虫及幼虫有高度驱虫活性,而且对网尾线虫、片形吸虫和绦虫有良好效果,还有极强的杀虫卵作用,CAS号为432310-67-9<sup>[1-3]</sup>。目前已广泛用于驱除各种动物体内外寄生虫,并且药效持久,毒副作用小<sup>[4]</sup>。主要对芬苯达唑在不同动物上的耐药性、毒性及应用进行了总结,为其在临床上的合理

基金项目:中国农业科学院创新工程(CAAS-FRI-06)

作者简介:王宏磊,硕士研究生,从事药物分析研究;刘义明,副研究员,从事药物、饲料添加剂研发。刘义明与王宏磊为并列第一作者。

通讯作者:李秀波,E-mail:lixubo@caas.cn

使用及不同剂型的研发提供参考。

## 1 理化性质

芬苯达唑属于苯并咪唑类药物,是人工合成的芳香杂环化合物<sup>[5]</sup>。分子式为  $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ 。为白色或类白色粉末,无臭,无味,熔点为 233 ℃,能溶解于冰醋酸、二甲基亚砷,微溶于甲醇,不溶于水<sup>[6]</sup>。化学结构式中含有共轭二烯烃结构,使其在紫外区有很强吸收。酸性溶液中有 225~252 nm 和 285~315 nm 两个吸收峰,并且随着溶液 pH 升高,吸收峰波长增加,发生红移。结构式<sup>[7]</sup>见图 1 所示。

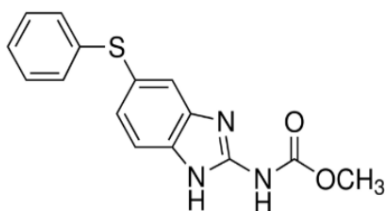


图 1 芬苯达唑结构式

Fig 1 Structure of fenbendazole

## 2 作用机理

芬苯达唑的作用机理有两种理论。一种认为药物通过抑制线虫的延胡索酸还原酶而发挥驱虫作用。Wani<sup>[8]</sup>等在绦虫体内研究与苹果酸有关的酶,发现延胡索酸还原酶和苹果酸脱氢酶的活性都下降了。另一种理论认为抑制蠕虫线粒体的电子传递体系和电子传递体偶联的磷酸化反应,抑制与微管形成有关的葡萄糖转运系统,进而使 ATP 的合成受阻。但是也有观点认为芬苯达唑作用于多种代谢途径,共同发挥杀虫效果。准确的作用机理还需要进一步的研究阐明。

## 3 药代动力学

芬苯达唑在动物体内吸收快,分布广泛、血药半衰期长,主要以口服方式给药,微晶体形式的芬苯达唑能够提高动物体内的吸收速度。李晶<sup>[9]</sup>研究了芬苯达唑在鲫鱼体内的药代动力学,25 ℃ 主要药代动力学参数为:吸收半衰期( $t_{1/2ka}$ ) 1.43 h;分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ ) 4.2 h;达峰时间( $T_{max}$ ) 3.43 h;峰浓度( $C_{max}$ ) 3.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ ) 30.83 h;表观分布容积( $V_{dF}$ ) 1.56 L/kg;清除率( $CL_b$ ) 0.19

L/(h·kg);药时曲线下面积(AUC) 53.18  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。表明芬苯达唑在鲫鱼体内吸收较快,分布较广泛,消除半衰期长,且水温对药物在鲫鱼体内的药理学特征影响显著。吴海港<sup>[10]</sup>等研究了芬苯达唑微晶体在猪体内的药理学,试验结果表明微晶体形式能够改变芬苯达唑在动物体内的药理学特征,提高芬苯达唑的吸收速度,延长药物在体内的有效作用时间。

## 4 毒理学

芬苯达唑对不同的动物有一定的毒性,会对动物产生副作用,应严格控制给药剂量。Howard<sup>[1]</sup>等用鸽子做了芬苯达唑和阿苯达唑的毒性试验。试验结果表明:与没有给药的对照组相比,注射芬苯达唑和阿苯达唑试验组的鸽子体重下降,白细胞减少、存活率较低、骨髓发育不全、小肠隐窝上皮细胞变性,这些症状与鸽子的中毒症状相符,表明芬苯达唑对鸽子有一定的毒性,应严格控制给药剂量。Reavill<sup>[11]</sup>等给感染毛细线虫的鸽子按 50 mg/kg·b.w. 给予芬苯达唑,每天饲喂一次,连续饲喂 5 d,也得出了类似的结果。Lai<sup>[12]</sup>等在犬脑胶质瘤细胞上研究了甲苯咪唑和芬苯达唑的体外抗微管蛋白效应,免疫荧光试验表明甲苯咪唑和芬苯达唑能够破坏微管蛋白的形成,甲苯咪唑和芬苯达唑对体外培养的犬脑胶质瘤细胞株有细胞毒性,是治疗犬神经胶质瘤的一种良好的候选药,但其体内试验需要进一步的验证。Neiffer<sup>[13]</sup>等在赫尔曼龟上进行了血液学和血浆生化变化的研究,试验选用了 6 只赫尔曼雄龟,每只龟给予 50 mg/kg·b.w. 的芬苯达唑,每 5 d 给药一次,连续给药两次。试验结果表明:6 只龟出现了短暂的低血糖症、高尿酸血症、高磷血症、高球蛋白血症,这可能与芬苯达唑的给药有关。Lindemann<sup>[14]</sup>等用芬苯达唑驱除美洲白鹌鹑体内蛔虫的虫卵,按 50 mg/kg·b.w. 的剂量连续给药 5 d,在给药后的第 3 天,鹌鹑开始嗜睡、食欲不振,给药后的第 7 天,鹌鹑出现了死亡。尸检和组织病理学检查发现肠隐窝细胞坏死、口腔炎、脾淋巴耗竭,这些症状与芬苯达唑毒性一致,说明芬苯达唑对美洲白鹌鹑有毒性。Gadad<sup>[15]</sup>等对实验室感染蛲虫的雄性 C57BL/6N 鼠给予芬苯达唑,研究雄性鼠运动能力的变化。试验结果表明:芬苯达唑没有对雄性

鼠的运动行为产生影响,并且组织病理学没有观察到组织的损伤。说明芬苯达唑对雄性 C57BL/6N 鼠没有产生毒性。

也有文献<sup>[16]</sup>报道了广东某一养殖场的肉牛按 0.2 g/kg·bw 芬苯达唑粉拌料驱虫,连喂 2 d,在给药后的第 4 天出现了肌肉震颤、目光凝滞、四肢无力、卧地不起和瘤胃胀气的中毒症状,兽医工作者首先对瘤胃胀气严重牛进行穿刺放气和灌服植物油,又对不同病情的牛肌内注射樟脑磺酸钠、静脉滴注 20% 葡萄糖溶液、肌内注射新斯的明和 10% 氯化钠溶液,之后中毒牛逐渐恢复了健康。夏维福等<sup>[17]</sup>对服用芬苯达唑中毒的藏獐用 10% 葡萄糖、能量合剂(VC、VB、肌苷、辅酶 A 和 ATP) 氯化钾治疗,部分中毒的藏獐痊愈。但是对于其他动物中毒的治疗还没有报道,今后应对不同动物的中毒症状深入研究,从分子病理学的角度着手,找到动物中毒的分子机制,寻找合适的解毒药和急救措施,并严格控制给药剂量。

## 5 芬苯达唑的检测

Lanusse<sup>[18]</sup>等在成年羊上比较了阿苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑的药代动力学和它们的代谢物。用高效液相色谱法分析血浆里的药物浓度,芬苯达唑组在血浆中主要的分析物是奥芬达唑砒,这与 EMA(European Medicines Agency)<sup>[19]</sup>规定的芬苯达唑的检测标示物一致。丁艳<sup>[20]</sup>用高效液相色谱二极管阵列检测器测定了复方芬苯达唑片中芬苯达唑的含量,流动相为乙腈-磷酸二氢钾缓冲液(pH=3,48:52),流速为 1.0 mL/min,检测波长为 214 nm,柱温为 30 ℃。结果显示:芬苯达唑的平均回收率为 101.09%。也有研究表明高效液相色谱法可以用于检测发酵奶制品中芬苯达唑残留的含量。Vousdouka<sup>[21]</sup>等使用二极管阵列检测器,检测波长为 290 nm,用乙腈:1 mol/L 磷酸(9:1)的溶液作为提取液,并用正己烷除脂,回收率为 79.8%~88.8%,检测限为 9 μg/kg,定量限为 21 μg/kg。Rummel<sup>[22]</sup>等使用荧光检测器测定小鼠血浆中阿苯达唑(ABZ)、阿苯达唑亚砒(ABZSO)、阿苯达唑砒(ABZSO<sub>2</sub>)、芬苯达唑(FBZ)、芬苯达唑亚砒(FBZSO)和芬苯达唑砒(FBZSO<sub>2</sub>)的含量,使用乙腈作为提

取溶剂,芬苯达唑及其代谢产物的紫外检测波长为 290 nm,ABZ、ABZSO 和 ABZSO<sub>2</sub> 的回收率分别为 95%、82%和 92%。FBZ、FBZSO 和 FBZSO<sub>2</sub> 的回收率分别为 64%、90%和 94%。也有使用质谱法检测芬苯达唑残留的报道。Blanchflower<sup>[23]</sup>等用液相色谱-质谱法测定了羊肝脏和肌肉中的芬苯达唑和奥芬达唑的回收率,用二乙基醚和乙基乙酸酯作为提取液回收残留物,平均回收率分别为 91%和 86%。

芬苯达唑在不同的温度下有不同的休药期,李晶<sup>[9]</sup>的研究表明:芬苯达唑的休药期在 10 ℃不低于 9 d,在 25 ℃不低于 5 d。EMA<sup>[19]</sup>规定了动物的可食性组织肌肉、脂肪、肾脏的最大残留限量(MRLs)为 50 μg/kg,肝脏为 500 μg/kg,鸡蛋为 1300 μg/kg,没有规定鱼的可食性组织的 MRLs。

## 6 芬苯达唑的耐药性

由于一些地方的养殖户缺乏正确的养殖知识,长期使用芬苯达唑进行驱虫,造成了不同程度的寄生虫耐药。Reinemeyer<sup>[24]</sup>等用莫西菌素和芬苯达唑驱除马的杯口线虫。试验分为三个组,1 组为对照组,2 组为芬苯达唑组,3 组为莫西菌素组,分别计算 3 个组的粪虫卵减少数。试验结果表明:2 组的虫卵减少数为 44.6%,3 组的粪虫卵减少数为 99.9%,芬苯达唑驱虫效果的降低可能是马杯口线虫对芬苯达唑产生了耐药性。这与 Godara<sup>[25]</sup>使用芬苯达唑驱除占姆纳格山羊胃肠道线虫的试验结果一致,其粪球减少率只有 23.66%,可能是由于胃肠道线虫对芬苯达唑产生了耐药性。Tramboo<sup>[26]</sup>对感染胃肠道线虫的喀什米尔谷羊的试验结果也得出类似的结论。

大多数寄生虫的耐药机制有以下几个原因<sup>[27-28]</sup>:(1)虫体靶位结构的改变,药物不能和靶位点结合,从而使药物无效。(2)代谢途径的改变,产生灭活酶分解药物;阻止药物进入体内;清除体内的药物。(3)靶基因的扩增超过药物的作用。近些年对芬苯达唑耐药机制的研究较少。Roos<sup>[29]</sup>等在耐药的捻转血矛线虫发现耐药株多了一个变化的 β-微管蛋白基因,耐药虫株 β-微管蛋白可能更低表达苯并咪唑敏感株 β-微管蛋白同种型,或表达的 β-微管蛋白不能与药物高度结合,也有报道



$\beta$ -微管蛋白基因的改变是由于 I 基因 200 上的 Tyr 被 Phe 取代所致。因此, $\beta$ -微管蛋白基因导致虫体对苯并咪唑类药物的耐药是研究的重点。

## 7 芬苯达唑在动物生产中的应用

现代化畜禽养殖进程中,疾病防控主要包括控制传染病、寄生虫病和普通病,随着兽医科学的发展,主要的烈性传染病逐步得到控制与消灭,曾被掩盖着的寄生虫病的危害就显得格外突出<sup>[30]</sup>。畜牧业生产遭受寄生虫病的经济损失已超过传染病所带来的损失,因此,对畜禽寄生虫病的关注越来越引起人们的重视<sup>[31]</sup>。芬苯达唑为广谱、高效、低毒的新型苯并咪唑类驱虫药,对线虫、绦虫、吸虫有良好驱杀效果,已广泛的运用于养殖生产<sup>[32-33]</sup>。

**7.1 羊** 芬苯达唑能够驱除羊的绦虫、线虫,并且对羊的生长有促进作用。圈卓玛<sup>[34]</sup>等对感染有裸头科绦虫的绵羊给予芬苯达唑干混悬剂,分别按 5、10、20 mg/kg·b.w. 剂量给予三组绵羊,结果发现 10、20 mg/kg·b.w. 剂量的驱虫率均达 100%。表明按 10、20 mg/kg·b.w. 的剂量给予芬苯达唑干混悬剂对绵羊裸头科绦虫的效果都很好。侯建民<sup>[35]</sup>等研究了芬苯达唑控释丸对小尾寒羊线虫的驱虫效果,结果表明:芬苯达唑对羊消化道线虫有很好的驱杀效果,而且有效期长。Tramboo<sup>[26]</sup>等用伊维菌素,氯氰柳胺和芬苯达唑治疗喀什米尔流域绵羊的胃肠道线虫也得出类似的结论。Ranganathan<sup>[36]</sup>等研究了芬苯达唑对羔羊生长的影响,试验 I 为对照组,试验 II 和试验 III 分别用灌服给药的方式给予 5、7.5 mg/kg·b.w. 的芬苯达唑。给药后的第 30 天,试验 I 和试验 II 组的体重增加没有显著性的差异,然而试验 III 的体重明显提高。表明按 7.5 mg/kg·b.w. 给予芬苯达唑能够提高羔羊的生长。

**7.2 犬** 许正敏<sup>[37]</sup>等将感染钩蚴犬的粪使用固体培养基培养,在培养 24 h 后加入芬苯达唑药物。结果在给药 24、48 h 后虫体僵直、轮廓模糊不清、内部结构消失。这与 Willesen<sup>[38]</sup>等的研究结果一致,说明芬苯达唑对犬钩蚴有显著地杀伤作用,干扰虫体的生长发育。

**7.3 马** 芬苯达唑对马的蛔虫、虫卵有良好的驱杀作用。Slocombe<sup>[39]</sup>等在安大略西南部的三个农

场用自然感染马蛔虫的种马比较了伊维菌素、莫西菌素、芬苯达唑、噻嘧啶的抗虫效果,伊维菌素的杀虫活性为 33.5% (19),莫西菌素 47.2% (28)、芬苯达唑 100% (16)、噻嘧啶 97% (14),通过比较得出芬苯达唑的杀虫效果最好。Lyons<sup>[40]</sup>等用感染寄生虫的马研究了芬苯达唑、伊维菌素、咪唑、噻嘧啶的抗寄生虫活性,结果表明其抗虫活性依次为咪唑、芬苯达唑、噻嘧啶、伊维菌素。不同的给药方式也能很好的驱除马的杯口线虫。Daniels<sup>[41]</sup>等对自然感染杯口线虫的马使用芬苯达唑驱杀虫卵,以 7.5 mg/kg·b.w. 口服给药一次或在饲料里连续饲喂 5 d。试验结果表明:以 7.5 mg/kg·b.w. 口服给药一次或在饲料里连续饲喂 5 d 对驱杀马的杯口线虫都有很好的药效。

**7.4 龟** 牛李丽<sup>[42]</sup>等对感染消化道线虫的凹甲陆龟用芬苯达唑进行了驱虫试验。试验结果表明:芬苯达唑对凹甲陆龟消化道线虫有一定的驱杀效果,但是局限于凹甲陆龟的数量有限,对不同剂量的驱杀效果还有待做进一步的试验。

**7.5 兔** 吴海港<sup>[43]</sup>等用人工感染蛔虫的家兔研究了芬苯达唑微晶体的临床药效学。试验结果表明:按 10 mg/kg·bw 为最佳给药剂量,且芬苯达唑微晶体能提高芬苯达唑的驱虫效果和生物利用度。任永军<sup>[44]</sup>对 60 只 56 日龄的新西兰大白兔人工感染豆状带绦虫的虫卵(2000 个/只),感染 30 d 后,对试验 1、2、3 组分别给予芬苯达唑粉剂,按 10、20、30 mg/kg·b.w. 混饲,连用 3 d,对照组不用药。试验结果表明:在对照组和试验 1 组兔的大网膜、肠系膜、直肠浆膜和肝脏部位均检出豆状囊尾蚴,试验 2、3 组兔各部位的减虫率均为 100%。按 20、30 mg/kg·b.w. 给予芬苯达唑粉剂混饲,连用 3 d 对兔豆状囊尾蚴均具有高效的驱虫效果。

**7.6 鼠** 芬苯达唑能够和甲硝唑联合用药,且具有协同作用。Bezagio<sup>[45]</sup>等给感染鼠贾第鞭毛虫的瑞士鼠给予芬苯达唑和甲硝唑,结果表明甲硝唑和芬苯达唑在驱除鼠的贾第鞭毛虫方面具有协同作用。芬苯达唑和山梨酸联合用药没有协同作用。Mukaratirwa<sup>[46]</sup>等用芬苯达唑和山楂酸治疗津巴布韦旋毛虫感染的试验小鼠,结果表明芬苯达唑和山

楂酸在治疗旋毛虫方面没有协同作用。

7.7 奶牛 Geurden<sup>[47]</sup>等以人工方式使 28 头荷兰·弗里斯奶牛感染了十二指肠贾第鞭毛虫,每组 14 头,分成 2 组。试验组每天每头以口服方式给予 15 mg/kg · b.w. 的芬苯达唑,连续给药 3 d,对照组饲喂安慰剂(水)。结果表明芬苯达唑对奶牛的十二指肠贾第鞭毛虫有很好的驱杀作用,并且能够显著提高奶牛生长性能,这与 Ranganathan<sup>[36]</sup>等的研究结果一致。

7.8 虾 影响水产养殖效益的最大问题是寄生虫的感染,但是滥用药物除虫又导致了水的污染。Allender<sup>[48]</sup>等将芬苯达唑包被在虾饲料里,然后投放到虾塘。结果表明芬苯达唑的利用率接近 100%,能够很好的驱除虾体内的绦虫。

7.9 鸚鵡 Lekdumrongsak<sup>[49]</sup>等用芬苯达唑驱除大型金刚鸚鵡的蛔虫,试验分为三个组,试验 I 组按 35 mg/kg · b.w. 口服芬苯达唑,试验 II 组以 35 mg/kg · b.w. 的芬苯达唑混在饲料中饲喂,试验 III 组作为对照组。试验结果表明:试验 I 组的驱虫效率为 94.7%,试验 II 组的驱虫效率为 83.1%。这个驱虫效率的差异与给药的方式有关,直接给药的药效明显。

## 8 展 望

随着抗寄生虫药物的使用,寄生虫的耐药性被逐渐发现并越来越严重,并且寄生虫的病情也越来越复杂,常常出现多种寄生虫混合感染的现象,以往针对单一寄生虫的治疗与预防制剂已经不能满足养殖业的要求,急需要在现有的药物基础上开发出一种广谱驱虫、低耐药性和使用方便的复方药物制剂。市场上用于防治猪寄生虫的药物有芬苯达唑、阿苯达唑、奥芬达唑和伊维菌素等,但是还没有芬苯达唑和伊维菌素的复方粉剂。芬苯达唑和伊维菌素两者防治寄生虫的侧重点不同,如果将两者制成复方芬苯达唑伊维菌素粉剂,将能够显著扩大抗虫谱,减少给药的次数,增强药效,起到很好地治疗效果,为养殖业的健康发展带来福祉。所以开发用于驱除猪寄生虫的复方芬苯达唑伊维菌素粉剂必将有大的市场前景。

缓释制剂能够在给药后的很长时间持续性的

释放药物,给药次数少,血药浓度波动小,生物利用度高,能够避免一次性大剂量给药导致的毒副作用,减少用药的总剂量,用最小的剂量达到最大的药效。芬苯达唑产生的毒副作用和耐药性主要是不合理的使用药物,长时间大剂量的使用芬苯达唑将导致动物中毒及寄生虫耐药性的产生,因此,开发芬苯达唑缓释剂也应该成为今后研究的热点。芬苯达唑缓释剂的使用将能够降低寄生虫的耐药性及动物的中毒症状。

## 参考文献:

- [1] Howard L L, Papendick R, Stalis I H, *et al.* Fenbendazole and Albendazole Toxicity in Pigeons and Doves [J]. *Journal of Avian Medicine & Surgery*, 2002, 16(3): 203-210.
- [2] Park K, Bang H W, Park J, *et al.* Ecotoxicological multilevel-evaluation of the effects of fenbendazole exposure to Chironomus riparius larvae [J]. *Chemosphere*, 2009, 77(3): 359-367.
- [3] Guzmán-Vázquez de Prada A, Oscar L, Serra B, *et al.* Molecularly imprinted polymer solid-phase extraction coupled to square wave voltammetry at carbon fibre microelectrodes for the determination of fenbendazole in beef liver [J]. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, 2007, 388(1): 227-234.
- [4] Gokbulut C, Akar F, Mckellar Q A. Plasma disposition and faecal excretion of oxfendazole, fenbendazole and albendazole following oral administration to donkeys [J]. *Veterinary Journal*, 2006, 172(1): 166-172.
- [5] Brandon D L, Bates A H, Binder R G, *et al.* Analysis of fenbendazole residues in bovine milk by ELISA [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2002, 50(21): 5791-5796.
- [6] Vignaduzzo S E, Operto M A, Castellano P M, *et al.* Development of a Dissolution Test for Fenbendazole-Praziquantel Capsules Using UV-PLS Method [J]. *Jbrachemsoc*, 2017, 28(6): 1030-1037.
- [7] Attia A K, Saad A S, Alaraki M S, *et al.* Study of Thermal Analysis Behavior of Fenbendazole and Rafoxanide [J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2017, 7(2): 329-334.
- [8] Wani J H, Srivastava V M. Effect of cations and anthelmintics on enzymes of respiratory chains of the cestode *Hymenolepis diminuta* [J]. *Biochem Mol Biol Int*, 1994, 34(2): 239-250.
- [9] 李 晶. 不同温度下芬苯达唑及其代谢物在鲫体内的药物动力学及残留研究 [D]; 华中农业大学, 2010.  
Li J. Pharmacokinetics and Residues of Fenbendazole and its metabolites in Crucian Carp (*Carassius auratus*) at Different Temperatures [D]. Hua Zhong agriculture university, 2010.

- [10] 吴海港, 叶兆伟, 李 华, 等. 芬苯达唑微晶体在猪体内的药动力学试验 [J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(3): 110-112.  
Wu H G, Ye Z W, Li H, *et al.* Pharmacokinetics of Fenbendazole nanocrystals in Pigs [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(3): 110-112.
- [11] Reavill D R, Rivera S. Suspected Fenbendazole Toxicity in Pigeons (*Columba livia*); proceedings of the Association of Avian Veterinarians, F, 2000 [C].
- [12] Lai S R, Castello S A, Robinson A C, *et al.* In vitro, anti-tubulin effects of mebendazole and fenbendazole on canine glioma cells [J]. Veterinary and Comparative Oncology, 2017. 15(4): 1445-1454.
- [13] Neiffer D L, Lydick D, Burks K, *et al.* Hematologic and Plasma Biochemical Changes Associated with Fenbendazole Administration in Hermann's Tortoises (*Testudo hermanni*) [J]. J Zoo Wildl Med, 2005, 36(4): 661-672.
- [14] Lindemann D M, Eshar D, Niefeld J C, *et al.* Suspected Fenbendazole Toxicity In An American White Pelican (*Pelecanus erythrorhynchos*) [J]. Journal of Zoo & Wildlife Medicine Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians, 2016, 47(2): 681.
- [15] Gadad B S, Daher J P L, Hutchinson E K, *et al.* Effect of fenbendazole on three behavioral tests in male C57BL/6N mice [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2010, 49(6): 821-825.
- [16] 贾 坤, 远立国, 孙凌霄, 等. 肉牛群发芬苯达唑中毒的诊治 [J]. 畜牧与兽医, 2016, 48(2): 139.  
Jia K, Yan L G, Sun L S, *et al.* Diagnosis and treatment of fenbendazole poisoning in herds of beef cattle [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2016, 48(2): 139.
- [17] 夏维福, 郭冬生, 洪冬胜. 藏獒用芬苯达唑驱虫发生副反应的诊治 [J]. 畜牧与兽医, 2013, 45(7): 115.  
Xia W F, Gou D S, Hong D S. Diagnosis and treatment of side effects of fenbendazole in Tibetan mastiff [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2013, 45(7): 115.
- [18] Lanusse C E, Gascon L H, Prichard R K. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep [J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 1995, 18(3): 196-203.
- [19] EMA. Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use on the establishment of maximum residue limits (EMA/CVMP/845730/2011) [DB/OL] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Opinion/2013/01/WC500137560.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Opinion/2013/01/WC500137560.pdf).
- [20] 丁 艳. HPLC 法测定复方芬苯达唑片中芬苯达唑和吡喹酮的含量 [J]. 中国药师, 2016, 19(5): 1011-1013.
- [21] Voudouka V I, Papapanagiotou E P, Angelidis A S, *et al.* Rapid ion-pair liquid chromatographic method for the determination of fenbendazole marker residue in fermented dairy products [J]. Food Chemistry, 2017, 221(complete): 884-890.
- [22] Rummel N, Chung I, Shaikh B. Determination of Albendazole, Fenbendazole, and Their Metabolites in Mouse Plasma by High Performance Liquid Chromatography Using Fluorescence and Ultraviolet Detection [J]. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2011, 34(18): 2211-2223.
- [23] Blanchflower W J, Cannavan A, Kennedy D G. Determination of fenbendazole and oxfendazole in liver and muscle using liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Analyst, 1994, 119(6): 1325-1328.
- [24] Reinemeyer C R, Prado J C, Nielsen M K. Comparison of the larvicidal efficacies of moxidectin or a five-day regimen of fenbendazole in horses harboring cyathostomin populations resistant to the adulticidal dosage of fenbendazole [J]. Veterinary Parasitology, 2015, 214(2): 100-107.
- [25] Godara R, Sharma R L, Sodhi S S. Efficacy of fenbendazole, levamisole and ivermectin against gastrointestinal nematodes in Jamunapari goats [J]. Journal of Parasitic Diseases Official Organ of the Indian Society for Parasitology, 2011, 35(2): 219.
- [26] Trambo S R, Shahardar R A, Allaie I M, *et al.* Efficacy of ivermectin, closantel and fenbendazole against gastrointestinal nematodes of sheep in Kashmir valley [J]. J Parasit Dis, 2017, 41(2): 380-382.
- [27] Wolstenholme A J, Fairweather I, Prichard R, *et al.* Drug resistance in veterinary helminths [J]. Trends in Parasitology, 2004, 20(10): 469-476.
- [28] P Borst A, Ouellette M. New Mechanisms of Drug Resistance in Parasitic Protozoa [J]. Annurev microbiol, 1995, 49(1): 427-460.
- [29] Roos M H, Boersema J H, Borgsteede F H M, *et al.* Molecular analysis of selection for benzimidazole resistance in the sheep parasite *Haemonchus contortus* [J]. Molecular & Biochemical Parasitology, 1990, 43(1): 77-88.
- [30] 张双翔. 寄生虫对养殖业的影响 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2008, (4): 38.  
Zhang S X. Effects of parasites on livestock breeding [J]. Chinese Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2008, (4): 38.
- [31] 徐洪忠, 周思旋, 阳德华, 等. 寄生虫病对肉牛养殖业的危害与防控对策 [J]. 上海畜牧兽医通讯, 2011, (5): 48-49.  
Xu H Z, Zhou S X, Yang D H, *et al.* Harm of parasitic diseases to beef cattle breeding industry and Control Countermeasures, Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine,

- 2011, (5): 48-49.
- [32] 胡义, 祁文珍. 芬苯哒唑控释丸防治绵羊消化道线虫及肺线虫的效果试验 [J]. 中国动物传染病学报, 2000, (1): 32-33.
- Hu Y, Qi W Z. Effect of fenbendazole controlled release pellet on prevention and treatment of nematodes and lung nematodes in sheep [J]. Chinese Journal of Veterinary Parasitology, 2000, (1): 32-33.
- [33] 李雪华, 刘俊伟, 崔金忠, 等. 芬苯哒唑、丙硫苯咪唑对绵羊消化道蠕虫的驱虫效果观察 [J]. 中国科技信息, 2010, (11): 197-198.
- Li X H, Liu J W, Cui J Z, *et al.* Observation on the deworming effect of fenbendazole and albendazole on gastrointestinal worms in sheep [J]. China Science and Technology Information, 2010, (11): 197-198.
- [34] 圈卓玛, 李春花, 龚海兰, 等. 芬苯达唑干混悬剂对绵羊裸头科绦虫的驱除效力试验 [J]. 中国兽医杂志, 2007, 41(8): 43-44.
- Quan Z M, Li C H, Gong H L, *et al.* Effect of Fenbendazole Dry Suspension Agent on Deworming Anoplocephalidae in Sheep [J]. Chinese Veterinary Journal, 2007, 41(8): 43-44.
- [35] 侯建民, 李修兰, 丛巨慧, 等. 芬苯哒唑控释丸对小尾寒羊线虫的临床驱虫效果 [J]. 吉林畜牧兽医, 2008, 29(6): 7-9.
- Hou J M, Li X L, Cong J H, *et al.* The Deworming Effects of Fenbendazole Controlled Release Pill on the Mematode of Small Tail Cold Sheep on Clinical [J]. Jilin Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2008, 29(6): 7-9.
- [36] Ranganathan V, Vasanthakumar S, Muralidharan J, *et al.* Effect of fenbendazole on growth promotion in Mecheri lambs [J]. Veterinary World, 2013, 6(1): 113-115.
- [37] 许正敏, 李智山, 孙莉, 等. 芬苯达唑对犬钩虫的杀伤作用观察 [J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(6): 447-448.
- Xu Z M, Li Z S, Sun L, *et al.* Observations on lethal effect of fenbendazole on canine hookworm larvae [J]. Journal of Pathogen Biology, 2008, 3(6): 447-448.
- [38] Willesen J L, Kristensen A T, Jensen A L, *et al.* Efficacy and safety of imidacloprid/moxidectin spot-on solution and fenbendazole in the treatment of dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum* (Baillet, 1866) [J]. Veterinary Parasitology, 2007, 147(3-4): 258-264.
- [39] Slocombe J O D, Gannes R V G D, Lake M C. Macrocyclic lactone-resistant *Parascaris equorum* on stud farms in Canada and effectiveness of fenbendazole and pyrantel pamoate [J]. Veterinary Parasitology, 2007, 145(3-4): 371-376.
- [40] Lyons E T, Tolliver S C, Ionita M, *et al.* Evaluation of parasitocidal activity of fenbendazole, ivermectin, oxbendazole, and pyrantel pamoate in horse foals with emphasis on ascarids (*Parascaris equorum*) in field studies on five farms in Central Kentucky in 2007 [J]. Parasitology Research, 2008, 103(2): 287-291.
- [41] Daniels S P, Proudman C J. Ovicidal efficacy of fenbendazole after treatment of horses naturally infected with cyathostomins [J]. Veterinary Parasitology, 2016, (227): 151-156.
- [42] 牛李丽, 王强, 黄道超, 等. 芬苯达唑对凹甲陆龟消化道线虫的驱虫初步试验 [J]. 四川动物, 2006, 25(2): 385-386.
- Niu L L, Wang Q, Huang D C, *et al.* Preliminary Experiments of Fenbendazole on Nematodes in the Digestive Tract of Tortoise Turtle [J]. Sichuan Journal of Zoology, 2006, 25(2): 385-386.
- [43] 吴海港, 赵瑜, 左春生. 芬苯达唑微晶体临床药效学试验 [J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(2): 108-109.
- Wu H G, Zhao Y, Zuo C S. Clinical pharmacodynamics of fenbendazole Microcrystals [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(2): 108-109.
- [44] 任永军, 邝良德, 陈林, 等. 芬苯哒唑对兔人工感染豆状囊尾蚴的驱虫效果评价 [J]. 中国养兔杂志, 2016, (1): 12-15.
- Ren Y J, Kuang L D, Chen Lin, *et al.* Evaluation of the Efficacy of Fenbendazole for the Expelling of Experimental Infection of *Cysticercus Pisiformis* in Rabbits [J]. Chinese Journal of Rabbit Farming, 2016, (1): 12-15.
- [45] Bezagio R C, Colli C M, Romera L I L, *et al.* Synergistic effects of fenbendazole and metronidazole against *Giardia muris* in Swiss mice naturally infected [J]. Parasitology Research, 2017, 116(3): 939-944.
- [46] Mukaratirwa S, Gcanga L, Kamau J. Efficacy of maslinic acid and fenbendazole on muscle larvae of *Trichinella zimbabwensis* in laboratory rats [J]. Journal of Helminthology, 2016, 90(1): 86-90.
- [47] Geurden T, Vandenhoute E, Pohle H, *et al.* The effect of a fenbendazole treatment on cyst excretion and weight gain in calves experimentally infected with *Giardia duodenalis* [J]. Veterinary Parasitology, 2010, 169(1): 18-23.
- [48] Allender M C, Kastura M, George R, *et al.* Bioencapsulation of Fenbendazole in Adult *Artemia* [J]. Journal of Exotic Pet Medicine, 2012, 21(3): 207-212.
- [49] Lekdumrongsak T, Tiawsirisup S, Banlunara W, *et al.* Efficacy of fenbendazole against *Ascaridia* spp. in large macaws [J]. Thai Journal of Veterinary Medicine, 2014, 44(2): 231-235.

(编辑: 侯向辉)