

## 不同化学制剂及复配对户尘螨的药效<sup>△</sup>

沈 莲\*, 孙劲旅\*\*#, 张洪杰\*\*\*, 陈 军, 王洪超\*\*\*\*

(中国科学院动物进化与系统学重点实验室 中国科学院动物研究所, 北京 100101)

**摘要:** 目的 通过有效制剂的复配以降低单一化学抑螨/杀螨剂的浓度并保证尘螨防治效果。方法 参照国标 GB 13917.1-92 规定的方法, 选择 6 种化学制剂或其复配制剂, 对户尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 进行室内药效比较。结果 喷药 24 小时后, 1.8% 苯甲酸苄酯的杀螨率达 100%; 4% 八硼酸二钠+0.05% 苄索氯铵+0.9% 苯甲酸苄酯复配制剂的杀螨率为 88%; 其余 4 种制剂杀螨率均低于 70%, 效果不佳。结论 1.8% 苯甲酸苄酯的急性杀螨效果最好, 其次为 4% 八硼酸二钠+0.05% 苄索氯铵+0.9% 苯甲酸苄酯复配制剂。提示在保持一定杀螨效果的基础上, 复配可降低单一化学抑螨/杀螨剂的使用浓度, 并规避了苯甲酸苄酯的非水溶性质, 可通过广泛长期使用而达到尘螨变应原的防治效果。

**关键词:** 户尘螨; 抑螨/杀螨剂; 药效试验; 变应原防治

中图分类号: R122.1+2; 文献标识码: A 文章编号: 1673-8705(2009)04-0244-05

## Efficacy of Various Acaricides and Compositional Formula against *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari: Astigmata)<sup>△</sup>

SHEN Lian\*, SUN Jin-lü\*\*#, ZHANG Hong-jie\*\*\*, CHEN Jun, WANG Hong-chao\*\*\*\*

(Key Laboratory of Zoological Systematics and Evolution, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Objective** To decrease the concentration of single chemical acaricide and certify the efficacy of dust mite control by dispensing effective acaricides. **Methods** The efficacy of 6 kinds of selected chemical acaricides and their compositional formula against *Dermatophagoides pteronyssinus* was tested under laboratory conditions according to the regulation method from GB 13917.1-92. **Results** After 24 hours of spraying acaricides, the acaricidal efficacy of 1.8% benzyl benzoate reaches to 100%; the efficiency of the formula of 4% disodium octaborate tetrahydrate, 0.05% hyamine and 0.9% benzyl benzoate is 88%; the effectiveness of the other four acaricides are all under 70%. **Conclusions** 1.8% benzyl benzoate has shown the best immediate effectiveness among these 6 acaricides, followed by the formula of 4% disodium octaborate tetrahydrate, 0.05% hyamine and 0.9% benzyl benzoate. The results indicate that the compositional formula of acaricides can decrease the concentration of single acaricide and avoid the water-insolubility of benzyl benzoate without compromising practical acaricidal efficacy against dust mites. The formula can control dust mite allergen through general longterm using in houses.

**Key words:** *Dermatophagoides pteronyssinus*; acaricides; pharmacodynamic test; allergen control

*Chin J Allergy Clin Immunol*, 2009, 3(4):244-248

△基金项目: 科技部卫生行业科研项目: 中国主要过敏性疾病流行病学研究及规范化防治 (200802001); 国家基础科学人才培养基金动物分类学特殊学科点 (NSFC-J0630964/J0109); \* 中国科学院研究生院, 北京 100049; \*\* 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态反应科, 北京 100730; \*\*\* 军事医学科学院微生物流行病研究所, 北京 100071; \*\*\*\* 北京亿家健科技有限公司研发部, 北京 100190; # 通信作者 电话: 010-65296340, 电子邮件: sunjl5@yahoo.com

近年来,随着人们生活水平的日益提高,空调器、加湿器等温、湿度调节电器的广泛使用,居住环境的日趋封闭化,及皮毛、羽绒制品的普遍使用,变态反应性疾病的发病率呈不断上升的趋势已成为现代生活的一个新问题。而尘螨则是导致此类过敏反应的主要变应原之一。尘螨(house dust mites)普遍存在于人类的居住环境(如床垫、枕头、地毯等)中,许多种类可引起人体变态反应性疾病,如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎和荨麻疹等,因此受到人们的日益重视<sup>[1]</sup>。在1989年召开的一次有关螨类与哮喘的国际研讨会上,专家们达成下列共识:螨密度>100只/g尘(相当于2 μg/g类变应原),是致敏并发展为哮喘的危险因素;螨密度>500只/g尘(相当于10 μg/g类变应原),是激发哮喘急性发作的危险因素,在此密度下大多数螨过敏者将出现症状<sup>[2]</sup>。

为了控制活螨数量和降低变应原水平,许多学者测试了大量不同化学抑螨/杀螨剂的活性。大量研究表明,不同杀螨剂对降低变应原水平的作用效果不同,施用不同杀螨剂后变应原水平降低率从39%到99.9%不等<sup>[3]</sup>。1976年,Wharton<sup>[4]</sup>总结了30种曾用于粉尘螨(*Dermatophagoides farinae*)和户尘螨(*D. pteronyssinus*)的化学制剂,其中仅有一种非常有效,即1%林丹(lindane),其实实验室测试的杀螨效率可达到100%。但由于林丹毒性较高且不易降解,需在专家指导下用药,因此并未在室内应用方面商品化<sup>[5]</sup>。

目前在室内广泛应用并且已经商业化的杀螨剂有苯甲酸苄酯(benzyl benzoate)和DEET(N,N-diethyl-m-toluamide)等,已经有大量文献报道了苯甲酸苄酯对防治尘螨的有效性并发现其在施药6个月后仍能降低户尘螨类变应原(Der p 1)的水平<sup>[6]</sup>;Kroidl等<sup>[7]</sup>用多中心双盲随机法对118例尘螨过敏的哮喘患者进行试验,发现在居住环境中施用苯甲酸苄酯的哮喘发病率比对照组降低了50%以上,但是苯甲酸苄酯的非水溶性质和安全性在一定程度上限制了其应用。近年来,四水合八硼酸二钠(disodium octaborate tetrahydrate, DOT)由于对人体低毒、无味,且对蚂蚁、跳蚤、螨类等均有明显防治作用的特性以及提高其水溶性的技术改进,引起了人们的关注。Codina等<sup>[5]</sup>测试了DOT在地毯

和沙发上的杀螨效率,结果与对照组相比有极显著差异,证明其在施用4~6周内均可有效杀灭户尘螨和粉尘螨,并在施用6个月后仍可有效降低变应原水平;若将施用DOT制剂与真空吸尘结合起来可以更有效地降低变应原水平。除了这些制剂以外,扑灭司林(permethrin)、临苯甲二酸二丁酯(dibutyl phthalate)、Paragerm A、甲基嘧啶磷(pirimiphos methyl)、菊酯类制剂以及一些变性剂,如鞣酸(tannic acid)等也是较常用的杀螨剂。但由于多数杀螨剂不能渗透到地毯、床垫等内部而仅能杀死其表面的活螨,且不能有效降低变应原水平,因此在室内的应用效果有限<sup>[8]</sup>。

应用于室内的杀螨剂必须满足毒性低、气味较小以及不损害或腐蚀家庭用品等条件,因此近些年来一些天然植物提取物的杀螨作用逐渐被重视起来。有文献报道测试了松红梅(*Leptospermum scoparium*)提取物三酮类似物<sup>[9]</sup>、香叶天竺葵(*Pelargonium graveolens*)的活性成分提取物<sup>[10]</sup>、柿(*Diospyros kaki*)根部提取物<sup>[11]</sup>等天然植物提取物的半数致死剂量(LD50),并与苯甲酸苄酯等常用杀螨剂进行比较,发现一些天然提取物有更好地杀螨效果。

本研究对抑螨/杀螨剂进行改进,减少了单一化学制剂的用量,将不同作用机制、不同作用环节的制剂进行科学复配,并选取常用杀螨剂与其进行对照,参照国标GB 13917.1-92规定的杀虫剂室内药效实验方法,测定杀螨活性,以期通过无毒、低毒化学品的科学配伍,达到安全高效清除尘螨及尘螨变应原的目的,以为变态反应性疾病的治疗及尘螨防治提供试验依据。

## 材料和方法

### 材料

供试制剂:(1)4%八硼酸二钠(disodium octaborate tetrahydrate,美国Gazontite公司提供);(2)4%八硼酸二钠(青岛华硼矿业有限公司提供);(3)4%八硼酸二钠(保定金洋生物肥料厂提供);(4)1.8%苯甲酸苄酯(benzyl benzoate,美国Acarosan公司提供);(5)复配制剂一:4%八硼酸二钠(保定金洋生物肥料厂提供)+0.05%苜蓿素

铵 (hyamine, Sigma 公司提供) +0.9% 苯甲酸苄酯 (国药集团化学试剂有限公司提供); (6) 复配制剂二: 0.05% 苄索氯铵 +0.1% 聚季铵盐 (polyquaternium, Sigma 公司提供) + 0.4% 山梨酸钾 (potassium sorbate, 国药集团化学试剂有限公司提供) +1% EDTA (国药集团化学试剂有限公司提供)。

供试尘螨: 为中国医学科学院北京协和医院变态反应科尘螨科研小组培养的户尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*), 此前未接触过任何杀螨剂。

### 方法

用直径 5.5 cm 的玻璃平皿, 在平皿上沿涂抹凡士林与香油的混合物, 用毛笔挑取 50 只以上试螨放入平皿内。将带有试螨的玻璃平皿置于喷射塔底部, 根据国标 GB 13917.1-92 喷射剂试验中乳油对爬虫类的喷射剂量 (7.143 ml/m<sup>3</sup>) 喷药, 20 分钟后取出试螨, 在正常饲养条件下观察 24 小时的死亡率。试验重复 3 次, 并设空白对照, 参照国标 GB/T 17322.1-1998 中规定的评价标准进行药效评价。

## 结 果

### 不同化学制剂及复配对户尘螨的杀螨效果

喷药后 24 小时, 以 4 号制剂 (1.8% 苯甲酸苄酯) 的杀螨效果最好, 杀螨效率为 100%, 已达到国标 GB/T 17322.1-1998 规定的 A 级标准。其次为 5 号复配制剂 (4% 八硼酸二钠 +0.05% 苄索氯铵 +0.9% 苯甲酸苄酯), 杀螨效率为 88%, 虽未达到 A 级标准, 但也有较好的杀螨作用。其他制剂的杀螨效率均未达到 70%, 无实际应用价值 (表 1)。

### 有效化学制剂稀释后对户尘螨的杀螨效果

6 种化学制剂中效果比较好的 4 号和 5 号制剂黏稠度均较高; 鉴于 4 号制剂已达到国标 A 级标准, 将其以 2:1 稀释, 使其工作浓度与 5 号复配制剂中的苯甲酸苄酯浓度相当, 然后测试其对户尘螨的杀灭效果。结果发现, 4 号制剂以 2:1 稀释后, 即 0.9% 苯甲酸苄酯的杀螨效率为 71.5%, 达到 70% 以上, 有一定的杀螨效果, 但未达 B 级及以上标准 (表 2)。

表 2 0.9% 苯甲酸苄酯对户尘螨的杀灭效果

Table 2 Efficacy of 0.9% benzyl benzoate against *Dermatophagoides pteronyssinus*

重复次数	观察螨数	24 小时死亡螨	
		死亡数	死亡率 (%)
1	106	88	83.0
2	142	106	74.6
3	257	167	64.9
合计	505	361	71.5

### 不同公司同种化学制剂的杀螨效果比较

不同公司生产的 4% 八硼酸二钠 (1、2 和 3 号化学制剂) 的急性杀螨效率均较低, 其中 3 号最高 (15%), 2 号最低 (7.8%), 表明不同公司或厂家提供的相同制剂的效果具有差异性, 但差异并不显著。

## 讨 论

目前的研究显示, 虽然针对变态反应性疾病的治疗日新月异, 但由于其发病机制复杂, 至今仍无根治的办法。然而通过合理的变应原防治和规范诊治, 变态反应性疾病的发生和发展是可以控制的。

表 1 6 种化学制剂对户尘螨的杀灭效果

Table 1 Efficacy of 6 chemical acaricide against *Dermatophagoides pteronyssinus*

(24 小时死亡数/观察数)

重复次数	空白对照	供试制剂编号					
		1	2	3	4	5	6
1	0/85	17/104	5/118	23/67	97/97	64/84	36/72
2	0/85	6/96	11/88	0/85	112/112	68/74	22/127
3	0/85	12/121	8/102	15/102	100/100	109/117	8/96
合计	0/85	35/321	24/308	38/254	309/309	241/275	66/295
24 小时死亡率 (%)	0	10.9	7.8	15.0	100.0	88.0	22.4

控制过敏首先要通过对患者进行变应原试验（皮试和/或特异性 IgE 检测）确定变应原，进而采取规避和减少变应原含量的措施，达到减轻痛苦、提高生活质量、减少医疗支出的目标。规避和减少变应原含量是针对致敏源头的重要措施<sup>[12]</sup>，而化学方法，即抑螨/杀螨剂的应用是其中主要的防治方法之一。

本研究 6 种化学制剂对户尘螨室内药效试验结果表明，1.8% 苯甲酸苄酯的药效最好，在喷药后 24 小时杀螨效果达 100%。4% 八硼酸二钠+0.05% 苄索氯铵+0.9% 苯甲酸苄酯的复配制剂对户尘螨也有良好的杀螨效果，喷药后 24 小时杀螨率为 88%。此复配中的 3 种制剂均低毒无味，且三者的作用机制不同，其中八硼酸二钠广泛用于抑霉抗菌防虫，可提高制剂的作用时间，并兼具清除霉菌变应原的作用，有研究表明其在地毯上施用 4 周后对粉尘螨的杀螨率为 78%~85%，而 8 周后可达到 98%<sup>[13]</sup>；苄索氯铵是常用的杀菌剂，且有助于八硼酸二钠等渗透进入木质或织物内，发挥更大、更长的作用。因本研究观察时间有限，故其长期效果并未体现，此复配制剂的长期防治效果还需进一步的试验证明。

另一种复配制剂 0.05% 苄索氯铵+0.1% 聚季铵盐+0.4% 山梨酸钾与 1% EDTA 的 24 小时杀螨率仅为 22.4%。尽管聚季铵盐的成膜性可能通过包裹、吸附、中和动物皮屑等变应原而减少过敏的发生，且能通过改变微生物渗透压实现抑菌作用；苄索氯铵和山梨酸钾对细菌、霉菌、酵母菌均有抑制作用，可以减少螨类的食物来源，有协同抑螨的中长期效果；EDTA 与苄索氯铵复配可以提高功效，但是这种复配制剂不含直接高效杀螨的成分，如苯甲酸苄酯等，因此在此急性抑螨试验中效果并不理想，对急性杀灭尘螨没有实际应用的价值。

Suhaili 等<sup>[14]</sup>研究了 2% 苯甲酸苄酯商业喷雾剂在实验室条件下对户尘螨的残余效果，发现其 24 小时后致死率为 100%，28 周后致死率降低为 71%，半数致死时间（LT50）为 59 周。但因苯甲酸苄酯的水溶性较差，黏稠度又高，因此本研究将 1.8% 苯甲酸苄酯以 2:1 稀释后测试其对户尘螨的杀螨效果，结果急性杀螨率降低为 71.5%，虽有一定的杀螨效果但效率未达最好，在实际应用中存在一

定的问题。

本试验对单一 4% 八硼酸二钠的研究表明，其对户尘螨的杀灭效果并不理想，仅为 11% 左右，这可能与其急性除螨效果不佳有关。而将稀释后的 0.9% 苯甲酸苄酯与 4% 八硼酸二钠、0.05% 苄索氯铵进行复配后，能在降低原有制剂浓度的基础上大大提高其杀螨效率；相比单独使用 0.9% 苯甲酸苄酯或 4% 八硼酸二钠，复配后的急性除螨效果也达到实际应用的 B 级以上标准，对提高使用范围和安全性具有重要意义。

近年来，国外对室内尘螨杀螨剂的研究倾向于与其他变应原防治方法相结合，因为如果没有诸如吸尘、清洗等综合措施将大量尘螨尸体移出易感人群的密切生活环境，变应原控制的效果可能适得其反。此外，由于实验室和居室的环境条件有一定的差异，有些在实验室有效的杀螨剂应用于居室时效果可能不佳<sup>[12]</sup>，因此本试验有效的杀螨剂在室内的具体应用情况和长期效果还有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] 孙劲旅, 陈 军. 尘螨控制方法研究进展 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24:47-50.
- [2] Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma-A worldwide problem [J]. J Allergy Clin Immunol, 1989, 83:416-427.
- [3] Peyton AE. Improving indoor environments: reducing allergen exposures [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116: 122-126.
- [4] Wharton GW. House dust mites [J]. J Med Entomol, 1976, 12:577-621.
- [5] Codina R, Lockey RF, Diwadkar R, et al. Disodium octaborate tetrahydrate (DOT) application and vacuum cleaning, a combined strategy to control house dust mites [J]. Allergy, 2003, 58:318-324.
- [6] Kalra S, Crank P, Hepworth J, et al. Concentrations of the domestic house dust mite allergen Der p I after treatment with solidified benzyl benzoate (Acarosan) or liquid nitrogen [J]. Thorax, 1993, 48:10-13.
- [7] Kroidl RF, Göbel D, Balzer D, et al. Clinical effects of benzyl benzoate in the prevention of house-dust-mite allergy. Results of a prospective, double-blind, multicenter study [J]. Allergy, 1998, 53:435-440.

- [8] Nadchatram M. House dust mites, our intimate associates [J]. Trop Biomed, 2005, 22:23-37.
- [9] Jeong EY, Kim MG, Lee HS. Acaricidal activity of triketone analogues derived from *Leptospermum scoparium* oil against house-dust and stored-food mites [J]. Pest Manag Sci, 2009, 65:327-331.
- [10] Jeon JH, Kim HW, Kim MG, et al. Mite-control activities of active constituents isolated from *Pelargonium graveolens* against house dust mites [J]. J Microbiol Biotechnol, 2008, 18:1666-1671.
- [11] Lee CH, Lee HS. Acaricidal activity and function of mite indicator using plumbagin and its derivatives isolated from *Diospyros kaki* Thunb roots (Ebenaceae) [J]. J Microbiol Biotechnol, 2008, 18:314-321.
- [12] Custovic A, Simpson A, Chapman MD, et al. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders [J]. Thorax, 1998, 53:63-72.
- [13] Diann LV, Larry GA. Effects of wet cleaning with disodium octaborate tetrahydrate on dust mites (Acari: Pyroglyphidae) in carpet [J]. J Med Entomol, 2003, 40:508-511.
- [14] Suhaili ZA, Ho TM. Residual activity of benzyl benzoate against *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae) [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2008, 39:507-510.

(2009-09-04 收稿)