

现行犬心丝虫病

(*Dirofilaria immitis*)

预防、诊断和治疗原则



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

感谢我们慷慨的赞助商



Science For A Better Life



文献由 *Christopher Evans* 在 2015 年 10 月加入, *MS45*, 专业研究人员 II, 传染病科, 兽医学院, 乔治亚大学.
Printed with an Education Grant from IDEXX Laboratories. Photomicrographs courtesy of Bayer HealthCare.
© 2014 美国心丝虫协会 | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: info@heartwormsociety.org

现行犬心丝虫病

(*Dirofilaria immitis*)

预防、诊断和治疗原则

(2014年7月修订)



目录

前言	3
重点	3
重点	3
图 1. 心丝虫的城市热岛效应.	
生物学及生活史	5
图 2. 心丝虫的生活史 .	
心丝虫的预防	6
大环内酯类药物	
一些可以抑制P糖蛋白的药物与物质	
缺乏效力的报告	
第一诊断筛检	10
最佳检测时机	
微丝蚴及抗原检测	
抗原检测	
微丝蚴检测	
图 3. 隐形棘唇线虫和犬心丝虫微丝蚴	
未按时投药或更换产品后的检测考量	
图 4. 已知未按时投药后的检测计划，包括第一年检测三次，之后每年检测。	
其他的诊断方法	12
放射学	
图 5. 中度心丝虫（放射学）.	
图 6. 严重心丝虫（放射学）.	
心脏超声波	
图 7. 心脏超声图像.	
成虫治疗前评估	12

治疗原则	14
表 1. 犬心丝虫临床症状摘要	
成虫治疗	15
盐酸美拉索明	
肺血栓栓塞症	
辅助治疗	15
Steroids	
类固醇	
非类固醇消炎药/阿斯匹林	
多西环素	
图 8. 心丝虫死亡造成犬肺血栓栓塞.	
大环内酯	
图 9. 犬心丝虫生长时间表，显示出对大环内酯和美拉索明的感受性空窗期	
大环内酯/多西环素	
美国心丝虫协会 (AHS) 建议的疗法原则	18
表 2. AHS 建议疗法原则	
外科移除心丝虫成虫	
心丝虫	18
腔静脉症候群 (心丝虫血红蛋白尿症)	
图 10. 心脏超声图像.	
图 11. 外科移除心丝虫成虫.	
肺动脉的感染	
替代疗法	20
长时间给予大环内酯类药物	
中药疗法	
成虫治疗的效果确认	20
消灭微丝蚴	21
对于感染心丝虫病犬的选择性手术	
心丝虫	21
参考文献	21

由 *Dr. C. Thomas Nelson, Dr. John W. McCall* 和 *Dr. Doug Carithers* (编辑) 撰写, 并经过美国心丝虫协会执行委员会通过同意 (委员: *Dr. Stephen Jones*, 会长; *Dr. Wallace Graham*, 前任会长; *Dr. Cristiano von Simson*, 副会长; *Dr. Robert Stannard*, 财务主管; *Dr. Doug Carithers*, 编辑; *Dr. Patricia Payne, Dr. Chris Rehm, Dr. Charles Thomas Nelson, Dr. Martha Smith-Blackmore, Dr. Elizabeth Clyde,* 和 *Dr. Bianca Zaffarano*, 委员会成员; *Dr. Matthew Miller*, 年会主席; *Dr. Clarke Atkins*, 年会副主席; *Dr. John McCall*, 副编辑; *Dr. Mike Loenser* 和 *Dr. Tony Rumschlag*, Ex组织成员。

文献由 *Christopher Evans* 在 2015 年 10 月加入, *MS45*, 专业研究人员 II, 传染病科, 兽医学院, 乔治亚大学。

中文简体版由梅里亚中国宠物技术部翻译校对

前言:

以下这些建议取代了先前的版本, 是根据美国心丝虫学会(AHS)于 2013 年三年一次的研讨会中最新的信息、新的研究以及额外的临床经验而修正的。猫心丝虫感染症的预防、诊断与处置等治疗建议则包含在猫心丝虫准则中。(<http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/feline-guidelines.html>)

重点

- **诊断法:** 建议每年实施抗原与微丝蚴检测 (由于对诊断法的判读越来越复杂, 更多信息请见“微丝蚴与抗原检测”章节)。
- **化学性预防:** AHS 建议全年给予化学预防药物以预防心丝虫病, 控制其他致病性和(或)人畜共患寄生虫, 并提升宠主喂预防药的接受度, 鉴于已有抗药性亚族群存在的纪录, 后者尤其重要。
- **杀成虫疗法:** AHS 建议在治疗感染心丝虫病犬时, 应先给予四环霉素和大环类酯类药物, 之后再给予三剂美拉索明 (注射第一剂 2.5 mg/kg 后至少间隔一个月, 再注射第2、3剂且第2、3剂应间隔24小时)。不建议任何只使用大环类酯类药物作为缓杀成虫的治疗。

流行病学

在全世界, 包含全美国50州, 都有诊断出犬心丝虫感染症。在美国的领土与受保护领地里, 在毗邻的48州、夏威夷、波多黎各、美属只要在感染源与适宜的气候条件同时存在下, 即可能造成传播。在特定的地理区域中, 任何这些因子的改变都能对潜在的传播能力造成巨大影响。维京群岛及关岛, 我们认为心丝虫感染症至少有区域性的流行 (Bowman et al, 2009; Kozek et al, 1995; Ludlam et al, 1970)。在阿拉斯加并无心丝虫传播的纪录, 然而在阿拉斯加中部的一些地区, 其病媒蚊的存在与气候条件是足够提供短期心丝虫的传播 (Darsie and Ward, 2005;

Slocombe et al, 1995; Terrell, 1998)。因此, 带有微丝蚴的患犬或野生犬科动物移入此州, 可能会形成一个地区性心丝虫传播的温床。在美国的其他地区, 像这样的微丝蚴患犬或犬科动物的搬迁与生活环境的扩张一直是导致心丝虫更进一步散播的重要因子, 而且这些不同品种但都带有病媒传播能力的蚊虫无所不在,

环境的改变, 包括自然气候及人为的改变与动物的迁徙都已经增加心丝虫感染的可能性。在非流行区和低感染区商业与住宅不动产的发展, 透过改变未开发土地的排水系统及提供新市区住宅的水源等措施, 造成了心丝虫更严重的散播与流行 (Scoles et al, 1993)。

在美国西部, 树木的灌溉与种植已造成西方结孔 (*Aedes sierrensis*) 栖息地的扩张, 此蚊是这些州心丝虫传播的主要病媒蚊。亚洲虎斑蚊, 于 1985 年传入至休斯敦港, 现已往北传播至加拿大, 在西部州的一些区域可发现其独立群体。居住在城市的蚊子可以在小的容器如花盆中繁殖 (*Benedict et al, 2007*)。城市的扩张已造成所谓的“热岛效应”, 建筑物和停车场某种程度上保留了白天的热量 (图 1), 产生有浅潜力在较冷的月份中提供病媒蚊体内心丝虫幼虫成长的微环境, 藉此延长了传播的季节 (*Morchón et al, 2012*)。

当病媒蚊扩张它们的栖地时, 被感染的动物数量就会持续上升。心丝虫传播的必要前提为有适当温度和湿度的气候, 使病媒蚊存活, 并维持足够的热度让在中间宿主体内的微丝蚴可成长至有感染力的第三阶段幼虫 (L3)。在三个不同品种的病媒蚊都显示了若温度低于 57°F (14°C), 幼虫的成熟即会停止 (*Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981*)。而心丝虫的传播确实会在较冷的月分减少, 但城市中微小环境的存在却永远也不会使心丝虫传播机率降至零。更甚者, 有些品种的蚊子会以成虫的型态过冬。虽然心丝虫幼虫的成长确实会在低温时停止, 但接下来当回温时很快又开始继续成长了 (*Ernst and Slocombe, 1983*)。

在中纬度地区, 心丝虫传播季节的长度与是否累积足够的热量, 使蚊子内的幼虫得以逐渐成长至有感染力阶段息息相关的 (*Knight and Lok, 1998*)。北半球中心丝虫传播高峰的月份通常为7月和8月。模块预测里, 在美国大陆北纬37度并行线, 约等于弗吉尼亚州-北卡罗来纳州线以上, 心丝虫的传播时间最多为6个月 (*Guerrero et al, 2004*)。虽然以气候数据模块方式预测的传播时间在学术上颇有吸引力, 但这些数据通常忽略一些潜在的重要因子, 如:微型气候的影响、独特的生物习性、病媒蚊的适应性、幼虫成熟时间的不同、蚊子寿命的预期和温度的波动。预测风险地图推论病媒蚊只能活一个月, 然而, 许多有影响力的病媒蚊可存活与繁殖更久时间, 包括白纹伊蚊 (3个月) (*Löwenberg Neto and Navarro-Silva, 2004*)、豹脚蚊 (3个月) (*Gjullin et al, 1950*), *Ochlerotatus* (formerly *Aedes*)、伊蚊 (2个月)、刺扰伊蚊 (2个月) (*Gjullin et al, 1950*) 和加拿大伊蚊 (数个月) (*Pratt and Moore, 1960*)。有病历显示, 冬眠的正四斑按蚊可存活4至5个月 (*Pratt and Moore,*

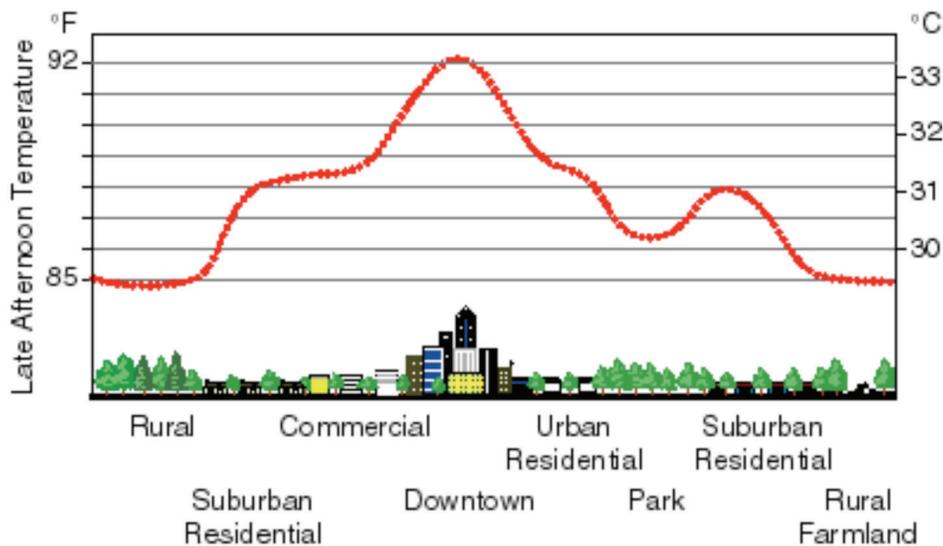


图1. 城市热岛效应梗概。From <http://eetd.lbl.gov/HeatIsland/HighTemps/>

1960)，可见预测风险地图很可能反映出的传播期比实际上更短。

调查研究显示，在已知地方流行区域，随机采样不同地区的蚊子中，有心丝虫感染的蚊子的比率约在2%到19.4%。当蚊子的采样是在已知有心丝虫阳性犬只居住的狗舍中，结果显示于邻近狗舍区域受心丝虫感染的蚊子的比率为30%，于狗舍中则为74% (McKay et al, 2013)。根据以上的数据，保护宠物不暴露在有蚊子的环境是很重要的。我们可藉由环境上的控制来达成，其中包括用昆虫生长调节剂 (IGRs) 来处理不流动的水源再加上杀蚊虫措施 (喷药、二氧化碳诱捕器等等)。除了控制蚊虫的方法之外，避免在蚊子出没的高峰时间让宠物待在外头或在宠物身上使用蚊虫趋避剂也可以降低被感染的机会。

一旦微丝蚴感染的家犬和野生犬科的累积族群超过兽医能覆盖的范围，超过一种以上的病媒蚊的大量繁殖会使传播的可能性增大且消灭该区域心丝虫病的可能性变得非常小。

生物学与生活史：

家犬和某些野生犬科动物为心丝虫的最终宿主，也因此被视为此病的主要感染源。即使是较不适合的宿主，如猫和雪貂，有时也会有少量且短暂的微丝蚴血症。因此，理论上，在这短暂的期间它们也可被视为部分蚊虫的感染源 (McCall et al, 2008b)。

心丝虫的生活史 (通常为7至9个月) 相对较多数的线虫来说比较长 (图2) (Kotani and Powers, 1982)。当易受感染的蚊子于吸食有微丝蚴血症的宿主时即被感染。微丝蚴要发展至成虫，需在蚊子的马氏管中成长至第一期的幼虫 (L1)，再蜕变成第二期的幼虫 (L2)，最终蜕变成有感染力的第三期幼虫 (L3) (Taylor, 1960)。第三期幼虫接着从体腔移行至蚊子的头部与口器，在此开始有感染能力。在蚊子内的微丝蚴要发展至有感染力阶段的时间与温度相关。在27°C，相对湿度80%的情况下，需时10至14

天；而若是在低温时此成熟时间会更长 (Kartman, 1953; Slocombe et al, 1989)。

当蚊子吸食血液，有感染力的幼虫使蚊子的口器末端破裂，透过血淋巴的小珠滴 (蚊子的血) 出现在宿主的皮肤上。在蚊子吸食血液之后，这些幼虫即透过蚊虫口器造成的穿刺伤口进入动物体内 (McGreevy et al, 1974)。很显然地L3和L4透过肌纤维来移行，而半成虫 (未成熟成虫) 穿透肌肉后最终到达静脉，使它们可被导引到心脏和肺脏 (Kotani and Powers, 1982; Kume and Itagaki, 1955; Lichtenfels et al, 1985)。L3至L4的蜕变过程最早可从被感染的第3天开始，而最晚会在第9-12天结束。L4则约在第50-70天转变至最终阶段。未成熟成虫 (第五阶段) 最早可在第67天到达肺脏心血管系统，而在约第90-120天全部到达。第一批于第67-85天到达肺脏心血管系统的虫只长度约在1-1.5英尺长。至此之后，成虫虫体长度增加，母虫甚至可以长到几乎十倍长，约在感染后第120天达到性成熟。犬只最早可在被感染后第6个月发现有明显的感染 (血液循环中可见微丝蚴)，但通常会在第7-9个月后 (Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961)。

当未成熟的心丝虫刚到达肺脏时，血流的力量会将它们推至肺小动脉 (Rawlings, 1980)。而虫只逐渐成长，体型慢慢变大后，它们则逐渐占据越来越大的血管直到它们完全成熟。完全成熟虫体最终寄生的地点主要与犬只的大小和虫负荷而定。以中型犬 (例如：米格鲁)，虫体数少 (≤ 5) 而言，虫只主要寄生在肺叶动脉与主肺动脉。当虫体数量增加，它们也可寄生在右心室。若犬只感染超过40只成虫以上，则极有可能会出现腔静脉症候群，由于此阶段虫体移行至右心房、右心室和腔静脉，因此而影响瓣膜功能和 (或) 血流，并造成溶血、肝肾功能不全及心衰竭 (Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al, 1978; Jackson, 1975)。

对于心丝虫的传播、发展、潜伏期及药物对于不同阶段的虫体感受性有清楚的了解是很重要的。对于如何有效选择

最适当的杀虫治疗处置和治疗时间，让兽医师与宠主能够对于治疗的结果建立较为实际的心理预期，这些基础知识是必需的。

犬心丝虫预防

心丝虫的预防处方，需要来自有执照的兽医师批准。需要与顾客讨论心丝虫预防。如果之前都没有治疗或是检验心丝虫的医疗纪录，那在给予心丝虫预防药或是开心丝虫预防处方之前，建议可先做心丝虫的筛检。有效的心丝虫预防选项包括，每个月口服或是经皮给予各类药物。

尽管狗是极度容易到感染心丝虫，但心丝虫病仍是可以预防的。因为所有住在心丝虫流行地区的狗都有感染风险，所以预防是当务之急。幼犬越早作心丝虫预防越好，不要晚于出生后八周才开始预防。于8周龄后才开始作心丝虫预防的幼犬和在心丝虫严重流行地区，养在室外的犬只，于第一次给予预防药的6个月后要进行一次心丝虫筛检，之后每年也要做筛检。年龄较大的狗（大于七月龄或以上）第一次给予预防药之前应先作心丝虫抗原和微丝蚴的筛检（见第一诊断筛检）。这种作法可以避免太晚检验到潜伏期的感染，以及因为在给予预防药物之后先前的感染才显现，导致产生对预防无效的怀疑（例如：预防是在潜伏期时开始服用）。

有强烈的证据显示，通过给越多的狗预防心丝虫，以减少

心丝虫宿主的数目，可能使未预防的狗得心丝虫的比例大幅下降(Theis et al, 1998)。这个增加预防药物的保护范围的“附属的保护效果，在心丝虫感染和犬只密度两者都很低的区域特别有效。

一整年的传播不一定在国家内的每个地区都发生，但是整年度连续十二个月给与内外寄生虫预防药物，很可能有助于养成宠主的预防习惯并帮助预防致病性和/或人畜共患寄生虫病的感染。

大环内酯

目前市售的心丝虫预防剂（伊维菌素, 米尔贝肟, 莫昔克丁和司拉克丁）同属于大环内酯类的药物。这些药物影响微丝蚴、第三和第四期的幼虫，以及在某些情况下连续使用时，也对成虫有影响（McCall et al, 2001, 2008b）。因为这些药物对还没到达心脏前幼虫的杀虫效果可以经由短而间断给予非常低浓度的药物就可以达到效果，所以它们有良好的治疗/毒性比。大环内酯，当按照标签说明书规定来使用时是非常有效的，也是兽医用药中最安全的药之一。

所有口服及外用的大环内酯预防药物都是标示投药间隔为每三十天给一次药物。若是投药间隔超过三十天，药物对第四期末段的幼虫效力会下降且不可预测。半成虫最早可

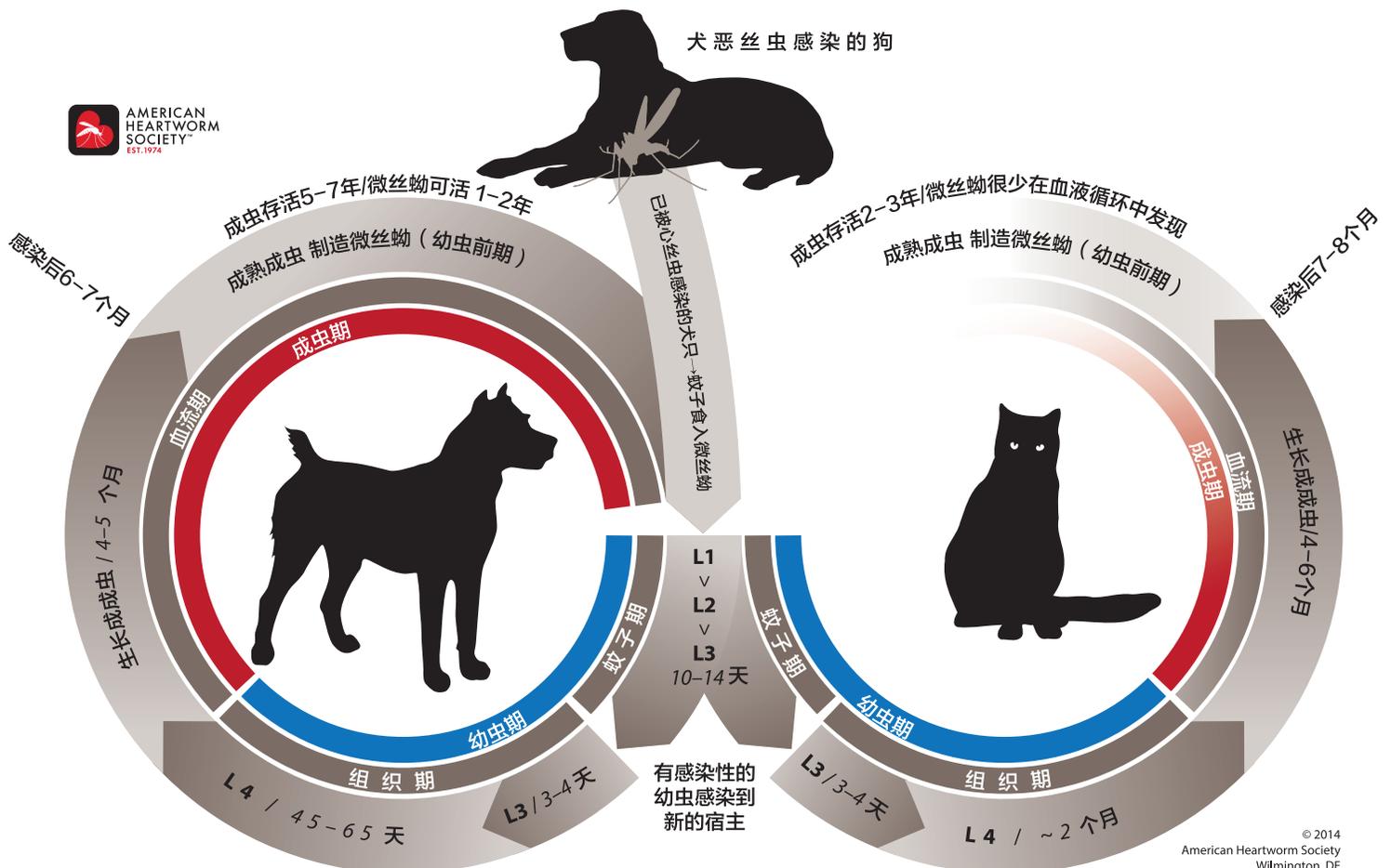


图 2. 心丝虫的生活史

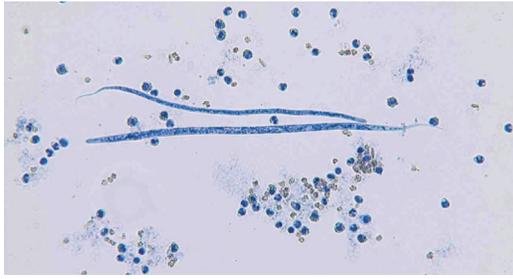


图3. 隐形棘唇线虫（上方）和犬心丝虫（下方）。图片提供：Byron Blagburn, PhD。

在感染后52天被发现，对预防药物的感受性更不好。随着心丝虫成长，需要更长期给予预防药物才能达到高水平的保护。（McCall, 2005, 2001）当发生遗漏定期给予心丝虫预防时，大环内酯对感染后的延长效力是有部分保护效果的，但并不代表可以延长建议的一个月的口服和外用药服用间隔。在心丝虫传播季节的期间没给到预防药，或给药前已进入传播季节，并可能已被感染的狗身上给予心丝虫预防药时，预防药对抗第四期末期幼虫和半成虫的延伸效力是具有重要意义的。连续，整年度给予心丝虫预防药物在大部分，即使不是全部的美国区域都是非常重要的。

一些柯利犬和其它P糖蛋白缺陷的狗种对各种常用兽医药物，包括一些抗抑郁药、抗微生物剂、鸦片类药物、免疫抑制剂以及心脏药（见边栏）是极其敏感的。大环内酯也包括在此名单内，有报告指出当过量使用或与其他P糖蛋白抑制药物共同使用时会中毒（Pulliam et al, 1985）。这些中毒事件通常是狗狗意外吃入或是人为计算错误导致吃入了过高剂量大环内酯。这些使用方式是标示外使用，并不建议。所有大环内酯在化学预防药物剂量下对所有的狗品种都已被证明是安全的

口服给予: 伊维菌素和米尔贝肟可以一个月口服一次。有一些配方有增加风味或是有口嚼锭来增加病患的接受度与方便喂食。针对不同体重范围的犬只，有特定的剂量单位。为了能够达到最高的效益，心丝虫预防药物必须要一整年地给予，但是如果选择季节性地给予，一定要在心丝虫传播季节开始前一个月就先给予预防药物，且依据产品不同，传播季节结束后可能需要再服用长达六个月（参照缺乏效力那段）。

外部给予: 莫昔克丁和司拉克丁 可作为外部施用的液体制剂。

外部产品使用的规范与每月给予的口服化学预防是一样的。

肠道外给药: 单次皮下注射给予缓释莫昔克丁脂微球处方

药物，可以提供连续6个月的保护，并可增强宠主预防的习惯。建议每六个月注射一次，来达到最佳的保护效果。缺乏效力的报告

当狗有服用足够浓度或持续给予心丝虫预防药产品，但是心丝虫检验为阳性时，美国食品和药物管理局（FDA）的兽医中心（CVM）会认为心丝虫预防产品缺乏效力（LOE）。缺乏效力有多种可能原因，包括没有吃足够的预防药，当该给药时没给药，狗狗没把药吃完，有效的成分没有吸收。还有一些宿主间有药物代谢免疫反应的生物性变数及寄生虫对药物的出现抗药性等差异。因此，真正造成缺乏功效的原因可能很难或是无法确定。

幸运的是缺乏效力的声称大多可以用投药顺从度失败来解释，无论是发生在医院和客户间，或是客户和宠物间，而不是产品的不合格。只要一次未给预防药或延迟给药都可能造成动物被感染，特别是在心丝虫高流行地区。这些地区通常一年中大多数时间都很温暖，有大量的死水，以及大量的蚊子。这些流行地区也有大量被感染的狗和野生犬科动物提供了感染的源头。另一个缺乏效力报告的考虑可能包括心丝虫抗原检测的灵敏度随着时间逐渐改良，可能导致检测出更多低数量雌性心丝虫的感染。

当考虑抗药性的可能性时，一般都认同遗传多态性一直存在于心丝虫的族群中，且在一个或是在多个基因上存在可能导致抗药性的等位基因，会导致心丝虫降低或失去对大环内酯的感受性（Bourguinat et al, 2011b）。但目前不知道的是，这些抗药性等位基因发生的频率，还有多少数目的基因参与于其中和这些抗药性等位基因是显性地或隐性地表现在外在特征上。在群体中发生抗药性的现象比个体发生抗药性等位基因复杂许多。其它需要考虑的因素有寄生虫独特的生物学、避难所涵盖的大小（未接受治疗的宿主群大小）、野生型的相对适应度（感受性）、在缺乏与存在大环内酯的情形下抗药性的基因型、接受治疗的动物数目，和使用的药物剂量。预防产品在特定未照标示的使用下，已经显示会在基因上筛选出相对有抗药性的虫。（Blagburn et al, 2013）这些幸存的虫经过几代的繁衍可以成为抗药性亚群体。

体外测定已发现对于所有高剂量的大环内酯药物敏感性都较低的微丝蚴（Blagburn et al, 2010, 2011）。这些微丝蚴有跟大部分的群体都不同的P糖蛋白等位基因。随后利用源自于这类微丝蚴的L3做的体外幼虫移入抑制试验（LMIA），已证明了与对药物具敏感度的病原株在药物敏感性上并无差异（Evans, 2011）。这表示LMIA所测试的外显性与抗药性无关，或这些预防药失效的族群并非具有抗药性，或还有其他未知的因素存在。

好几篇已发表的研究审查了最初在乔治亚州东北部收集到

¹种这个名词是用来形容在实验室中培育维生的寄生虫族群,更精确地说,这个族群应该被形容为被繁殖的分离株,在这个族群中有许多公虫和母虫,他们每一只虫都有独特的基因组成,且会互相交配出拥有其独特基因组成的后代,种其实比较适合形容无性生殖的族群,像是细菌

的MP3分离株（也称为MP3种1）对各种心丝虫预防药的易感性。一项研究比较了伊维菌素与米尔倍霉素单次口服给予标准预防剂量在14只实验室饲养的狗身上感染50只MP3第三阶段的幼虫的功效（Snyder et al, 2011b）。在这大约700只L3中，伊维菌素与米尔倍霉素治疗组分别有一只成虫长成。第二个研究比较单次以标准预防剂量给予八只实验犬口服的伊维菌素与米尔倍霉素，或是一次外部用药的莫昔克丁与司拉克丁的功效差异，每只狗再给药后经由实验感染100只L3。在此第二个研究中，8只狗约800只L3中，在7只狗发现共有23到24只心丝虫成虫，在伊维菌素，米尔倍霉素和司拉克丁组中存活下来（Blagburn et al, 2011）。没有虫能在莫昔克丁组中存活下来。第三个研究则是用40只MP3分离株L3去感染10只狗，再给予为期三个月，每个月一次米尔倍霉素的治疗。结果没有虫可以生存下来

综观这三个实验的结论，它证明了MP3分离株对于单次给予每月剂量的伊维菌素、米尔倍霉素与司拉克丁易感性下降，但是对于连续三个月给予每月剂量的米尔倍霉素易感性是好的。有趣的是如果给予两倍量的L3感染实验动物，就会有20倍的成虫存活数量。这个结果可以假设感染的量可能跟LOE有关，而在密西西比河流域（MRV）发生的问题应该是多因子的。基因上，MP3分离株跟密西西比河流域（MRV）野外分离株所发现的P糖蛋白基因在等位基因的表现并不相同，而MRV野外分离株幼丝虫对于大环内酯的易感性也有降低，这表示说有多个基因在影响抗药性这问题（Bourguinat et al, 2011a）。

数个在体内研究采用，从感染心丝虫的狗体内收集微丝蚴并将其喂进蚊子体内，其中许多的狗都是已有接受杀微丝蚴剂量的大环内酯作为预防，因此预设这些微丝蚴是对大环内酯有抗药性的品种（Bowman et al, 2013; Kaminsky et al, 2013; Pulaski et al, 2013, 2014）。接着收集这些蚊子体内的L3，再注入到实验的犬只中，并让犬只接受各种预防药物。这些研究显示有抗药性亚族群的心丝虫在这些实验犬只中。目前在市面上，各种使用方式的心丝虫预防药物（口服，外部和非经口），在至少一项研究中显示都无法达到完美的预防。尽管抗药性会影响所有的大环内酯，但是各种产品中不同的活性成分、剂量、产品配方的差异也会导致不同的预防失败率（Blagburn et al, 2013）。

另一个可能会导致LOE的原因是宿主与寄生虫之间的关系。大环内酯在预防性剂量时确切的作用机制并不是完全被了解。一份马来丝虫，一种会引起人体淋巴丝虫病的丝线虫的研究显示伊维菌素会破坏虫体分泌囊泡分泌免疫调节蛋白，使微丝蚴遭受宿主的免疫反应攻击（Moreno et al, 2010）。这一发现显示，大环内酯可能可与宿主的免疫系统一起运作，来消除马来丝虫的微丝蚴。另一项研究显示，当伊维菌素存在的时候，在全血中白血球会黏附在犬心丝虫的微丝蚴上（Vatta et al, 2014）。在未治疗的全血中并没有发现这种白血球的黏附现象。此外，调查人员发现当没有血清存在的时候，虽然有伊维菌素的存在，但白血球也不会附着到微丝蚴上。在其他的研究中，这些

相同的细胞附着现象也在心丝虫幼虫上发生（Abraham and Grieve, 1990; Abraham et al, 1988）。整合这些数据使我们相信伊维菌素，并可能还有其他的大环内酯，会影响犬心丝虫微丝蚴和幼虫抑制宿主免疫识别的能力，使它们暴露于免疫系统中而被清除。

许多研究还正在进行要找出LOE主要发生在MRV区域的原因。每一个新的研究增加了我们的基础知识，提高我们的理解，但也产生了新的问题。寄生虫复杂的生物学、环境条件变迁对媒介种群的影响、宿主群体的动态（野生或是眷养）、甚至人类与宠物的互动改变也与此有关。在面对这么多可变因素时，关键是兽医院的全体同仁要确保宠主了解心丝虫感染的后果，以及在他们所在区域的感染风险，并确保宠主全年都给予他们的宠物心丝虫预防。大环内酯仍然是预防心丝虫最佳和唯一选择，要更努力的提高犬只接受化学预防的数量。提醒系统需要落实，以帮助宠主能够及时地购买和使用产品。

现在大多接受有发现抗药性心丝虫的事件已零星发生。散播的广度，散播的程度，及抗药性的原因都还无法理解，且有争议。大家都同意，宠主的顺从度经常是预防失败的

一些可以抑制P糖蛋白的药物与物质，表列如下

抗忧郁药：

Fluoxetine
St. John's Wort
Paroxetine

抗微生物剂：

Erythromycin
Itraconazole
Ketoconazole

鸦片类药物：

Methadone
Pentazocine

心脏药：

Verapamil
Amiodarone
Quinidine
Nicardipine

免疫抑制剂：

Cyclosporine
Tacrolimus

杂项：

Bromocriptine
Chlorpromazine
Tamoxifen
Grapefruit juice

(Source: <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx>)

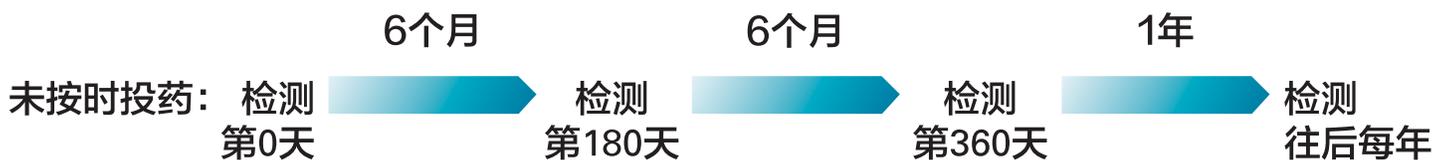


图4. 已知未按时投药后的检测计划，包括第一年检测三次，之后每年检测。

最大要素。目前普遍认为，实验中对大量感染的抗药性是令人担忧的，而现在所存在的产品仍相当有效，应照制造商所建议的方法继续使用。

第一诊断筛检

为确保预防有持续达到效果，每年定期筛检是必要的。假若感染被诊断出来，可以提供更及时的治疗，以减少病理变化及降低筛选出抗药性亚族群的潜在可能。

最佳检测时机

现今使用的心丝虫抗原检测是检测由心丝虫母成虫分泌的蛋白质 (Courtney and Cornell, 1990)；最有效的微丝蚴检测则是将微丝蚴借由改良Knott试验或过滤测试等方法浓缩，以达到更高的敏感性 (Courtney and Cornell, 1990)。最早能够检测到心丝虫抗原的时间为感染后五个月，微丝蚴则是感染后六个月。抗原血症通常在微丝蚴出现前发生，但有时会延到微丝蚴出现的几周后。而在母虫感染数量非常低的犬只，抗原可能不会或偶尔才会被检出 (Atkins, 2003; McCall, 1992)。此外，若感染犬只正在服用大环内酯化学预防药物，其抗原血症可能被抑制到感染后九个月才出现 (McCall et al, 2001)。在决定最佳检测时机时，应考虑可能感染时间到可被检测时间之间的检验空窗期，合理来说大约是七个月的时间。因此，七月龄以下的犬只不需也没有理由去检测心丝虫抗原和微丝蚴。

微丝蚴及抗原检测

不论是对没有临床症状的犬只做筛检，或是想确诊怀疑感染的犬只，抗原检测是最敏感的诊断方式。不过目前仍建议抗原检测及微丝蚴检测应同时进行，尤其是在高度怀疑感染或心丝虫预防史不明的犬只 (例如：从收容所认养的犬只)，因为目前已知抗原抗体复合体的形成可能导致抗原检测结果呈伪阴性，这些犬只可能呈抗原阴性、微丝蚴阳性。有一篇针对美国东南部收容所犬只的研究指出，此发生率为7.1% (Velasquez et al, 2014)。检测出并治疗这些犬只，对于避免筛选出抗药性亚族群是很重要的。而感染犬只的抗原及微丝蚴检测也有可能皆呈阴性。

抗原检测

酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和免疫层析检测 (immunochromatographic test) 可用在检测血液中的心丝虫抗原，这些检验方式都已被证实在临床上是有帮助的。现今的心丝虫抗原检测工具可以检测大部分“潜伏”

的感染 (有心丝虫成虫但血液中没有微丝蚴)，只要感染至少一只母成虫即可测出，且专一性接近100%，但敏感度的差异仍存在，特别是对感染虫量较低或低抗原血症的犬只 (Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al, 2011; McCall et al, 2001)。目前仍没有工具可检测出只感染公成虫的犬只。

为得到可靠且可再现的结果，检测流程须严格遵守制造商的建议，所有在院内的心丝虫检验精准度都会跟是否严格遵守操作建议及检体与套组的保存有关。即使许多厂商已尽量简化操作步骤并将部分流程自动化，伪阴性及伪阳性结果仍可能发生。若检测结果不符预期，应重复测试；若仍有疑问，则应与独立的参考实验室联系，确认检测结果。在抗原检测呈弱阳性的病例，也可用微丝蚴浓缩检测、胸腔放射学影像或超声波下看见虫体等方式做确认；而在暴露风险低且无症状的病例，在开始杀灭成虫前，建议先确认抗原检测呈阳性。

抗原试剂检验结果的颜色深浅并无法可靠的来评估感染的虫量。虽然血液中抗原的数量和母成虫的数量约略成正比，但却是不准确的。免疫层析检测无法定量，酶联免疫吸附试验则可依抗原检测的呈色强度反映抗原浓度 (Courtney, 1987)。近期虫体的死亡会导致血中抗原数量暂时增加，另外当存在的母成虫数量较少或感染的是年轻母成虫时，即使存在的总虫体数量很多，也可能使检测出的血中抗原是低的，以上原因都会使利用酶联免疫吸附试验来评估寄生程度受到限制 (Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998)。因此，抗原检测结果的定量分析，需合并其他相关信息一起做评估，举例来说：若放射学影像下看到典型慢性心丝虫感染会发生的严重肺动脉疾病，而抗原检查呈弱阳性或阴性时，显示曾经有被治疗或虫体自然死亡的先前感染。

伪阴性的结果最常见于轻微感染、母虫尚未成熟、只有公虫、或未确实依照厂商建议操作检测套组等情形。也有些病例是因抗原抗体复合物干扰抗原检测，造成伪阴性。实验室研究指出，将血清加温可分离复合物、释出抗原，得到更准确的结果 (Velasquez et al, 2014)。但目前不建议例行将血液检体加温，因为这是违背建议的操作指示，另外也可能干扰其他合并检测的结果，包括使用抗体检测的其他传染病。基于这些可能的干扰因素及其他上述考虑，心丝虫的检测结果只应纪录为阳性或未检测到抗原 (NAD)，而非“阴性”。应小心判读抗原检测结果，同时考虑其他相关的临床信息。然而整体来说，最好还是要相

信阳性的抗原检测结果，而不是驳回他。

微丝蚴检测

在心丝虫感染盛行率高的区域，许多（约20%）感染心丝虫的犬只是没有微丝蚴血症的，此比例在使用大环内脂环类预防药物的犬只会更高（McCall, 2005）。想想，大部分的时候都可以透过滴一滴新鲜的血液在盖玻片下，用显微镜去寻找微丝蚴或其游动时所造成的血球移动，来检测出有微丝蚴血症的犬只（Rawlings, 1986）。那些在原地运动而非位移运动的虫通常属于*Dirofilaria*类，在美国几乎都是犬心丝虫。另外在毛细管中也可看到微丝蚴在血沉棕黄层（buffy coat）下移动。在微丝蚴数量低（50-100/mL）的状况，这些都不是敏感的检测；然而这些病患在授予杀微丝蚴药后，引起严重不良反应的风险通常很低，且他们较不易成为心丝虫的传染源，造成威胁（Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939）。较为精确的微丝蚴检测于仰赖浓缩技术（改良Knott试验或过滤测试），其中又以前者较能观察到虫体形态及测量虫体长度，以区分犬心丝虫及非病原性丝虫类，像是棘唇属（之前叫*Dipetalonema*）*reconditum*。

改良Knott试验是取1ml的EDTA抗凝血液与9mL的2%福尔马林均匀混和在离心管中，可来回颠倒离心管数次，使血液和福尔马林混合，造成红血球溶解。再将离心管放入离心机，以每分钟1100-1500转速离心5-8分钟，去除上清液后，加入一滴甲基蓝与沉淀物混合，再把染色后的沉淀物放在载玻片上，在用盖玻片盖上。显微镜下用100倍视野寻找微丝蚴。要观察虫体形态，则要在高干镜头（400倍）下才可。心丝虫的微丝蚴长度为295-325 μm ，形状很长，头部呈锥状；而隐形棘唇线虫的微丝蚴长度为250-288 μm ，头部钝圆且尾巴弯曲（图3）（Rawlings, 1986）。

所有犬只都应做微丝蚴检测，微丝蚴血症可验证血清学检测结果，当一只狗因产生抗原抗体复合物而导致抗原检测伪阴性时、辨识出可能成为传染源的病患，可提醒兽医师微丝蚴的数量很多，可能在给予杀微丝蚴药物后，会引起严重不良反应。

未按时投药或换产品后的检测考虑

在未按时投药或更换心丝虫预防药厂牌或种类时，检测犬只是否感染心丝虫是很重要的。在开始授予或更换药物前，犬只应进行抗原及微丝蚴检测。阳性结果表示已有感染。每只狗都必须在6个月后再检测（图四），若此时结果呈阳性，很有可能是在开始或恢复授予预防药前就感染的，然而在少数状况下，先前的感染是有可能被漏诊（例如：感染的主要是未成熟成虫或虫量较低导致伪阴性）。抗原及微丝蚴检测应在第一次检验后的一年后再做一次，并接下来每年定期筛检。

其他诊断工具

其他检测方法可协助确诊及评估心丝虫病症严重程度。

放射学

评估心肺的状况对评估预后是很有帮助的。放射学可最客观的评估心丝虫感染所引发的心肺疾病严重程度。典型（病理性）心丝虫血管病征包括周边肺小叶内及肺小叶间的肺动脉血管扩大、扭曲、缩短截平，特别是在膈（后）肺叶（图5）。这些血管病变会伴随着不同程度的肺实质病变。最早且最细微的肺动脉变化最常在膈肺叶的后背侧楔形部。随着感染的严重程度及慢性病程的恶化，可在较大肺动脉分支看到肺动脉变化（图6）。在最严重的病例，则可见右心肥大（Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986）。

心脏超声波

心丝虫成虫的体壁在超声波下为高回音性，当影像切面横截环绕的虫体时，会呈现具有特异性的两条短并行线，像是“=”的图像。心脏超声波可协助确诊心丝虫感染，也可评估此疾病对心脏结构及功能的影响程度（图7）。但心脏超声波并不是个有效率的诊断方式，尤其在轻微感染的犬只，因为此时虫体大多存在于周边肺动脉分支，并非心脏超声波可检测范围。当心丝虫数量较多时，较常出现在肺动脉主干、右侧及左侧近端小叶间分支或右心内，此时较容易在超声波影像下发现虫体。在有血红素尿的犬只，若在三尖瓣口看见虫体，即可确诊为腔静脉症候群（Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al, 2001）。

成虫治疗前的评估

成虫治疗前的评估，其所需的检测取决于每个病患的临床状况。这些临床或实验室的检测，是用来补足病史、理学检查、抗原及微丝蚴检测所缺乏的信息。必须注意的是，有些造成成虫治疗后血栓并发症的可能因子，或影响治疗成效的关键因素，并不容易在标准诊断程序中被明确测量，其中包含1) 病犬的活动量 2) 并发肺部血管疾病的严重程度 3) 感染的严重程度（虫量的多寡）。

病犬的高度活动是造成成虫治疗后并发症最重要的因素之一（Dillon et al, 1995; Fukami et al, 1998）。在治疗前，应详细确认宠主是否具备有效限制病犬活动量的能力及意愿。限制运动必须严格执行，因为激烈运动、兴奋及过热，都是造成并发症的重要因子。

胸腔放射学检查可以帮助评估动物的心肺状况，也可协助评估成虫治疗后发生并发症的风险（Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986）。血栓症较常发生在放射学上呈现严重肺动脉阻塞，尤其是有已临床症状的动物身上（Rawlings et al, 1993b）。然而无论放射学成像如何，对于所有能承受虫体死亡反应的病患，虽然不一定要立刻处理，但都必须要进行杀虫治疗。

在成虫治疗中被杀死的心丝虫数量越多，造成阻塞的机率和发炎的反应越大（Venco et al, 2004）。不幸的是，目前并没有任何一个检测（或是多个检验合起来）可以准确判断被感染的心丝虫数量。不论感染虫量多寡，病犬均

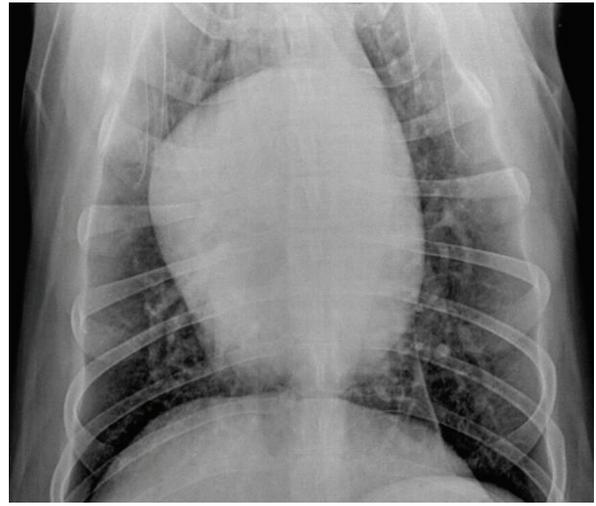
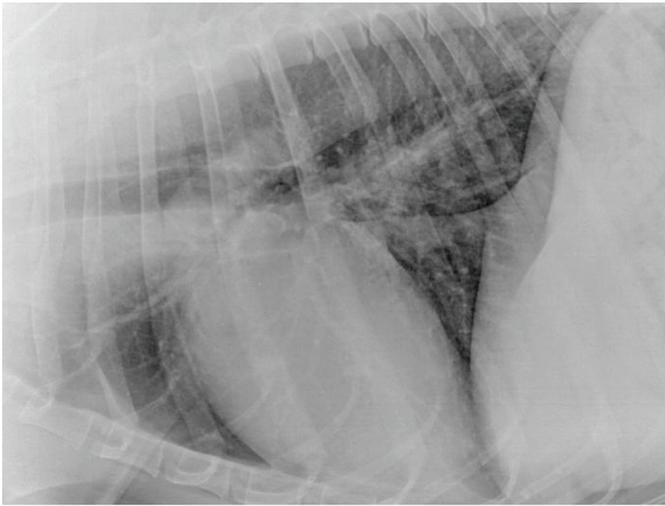


图5. 中度心丝虫病。放射学影像提供：C. Thomas Nelson, DVM。

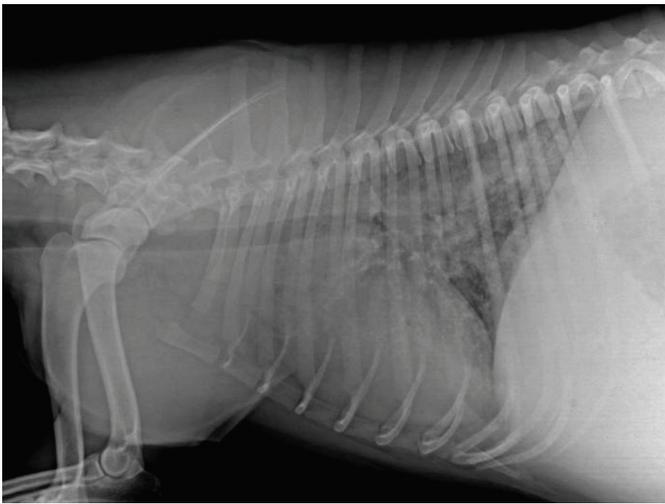


图6. 严重心丝虫病。放射学影像提供：C. Thomas Nelson, DVM。

可能完全没有临床症状，且只有很少的影像学变化。所以即使有众多的诊断工具，仍然难以预测成虫治疗后的并发症。因此在治疗时，永远必须假设成虫治疗后的并发症可能发生，并将每个病患都当作有大量虫体感染的状况或有可能出现对死亡或将死的虫体出现严重免疫反应来治疗。

过去由于部分宠主及收容所的经费有限，很多成功的成虫治疗在治疗前并没有做过太多检查。虽然详细的检查可以在判断心丝虫的病程上提供重要信息，但每个治疗计划均应兼顾每个动物及宠主的状况。针对成虫治疗前的检验，目前并没有一套固定的标准流程，医师应考虑每个诊断工具所能带来的效益及其必要性，以决定要作多少检查。

心丝虫成虫对病犬是一个严重威胁。他们留在动物体内越久，对心血管系统造成的伤害越大，且造成疾病和死亡的风险越高。因此，在缺乏其他诊断工具的状况下进行成虫治疗仍是可行的，虽然并不理想，但仍比宠主拒绝治疗来得好。

治疗原则

只要限制运动，治疗无症状或轻微症状的心丝虫病患通常不会有太大问题。而中度到严重的心丝虫症（表1）或合并其他疾病的病患，其治疗则往往较具挑战性。

心丝虫治疗的目标是改善动物的临床症状，并且在最少并发症的状况下清除所有阶段的心丝虫（微丝蚴、幼虫、半成虫、成虫）。有出现严重临床症状的心丝虫病犬，在成虫治疗前应先稳定其状况。可能会需要给予类固醇、利尿剂、血管扩张剂、强心剂以及输液治疗。

若想有效治疗所有心丝虫病例，就必须对宿主-寄生虫之间的关系有全盘的了解。如同一般人所预期的，虫体的数量确实会影响疾病的严重程度，但是病犬的活动量对于疾病的影响也具有同等的重要性。经过对照研究显示，以手术植入50只心丝虫造成人工感染，并给予限制运动的病犬，相较于感染14只心丝虫并且给予中度活动量的病犬，要较长时间才会发展出临床疾病，肺部血管的病变也较少 (Dillon et al, 1995)。同样的证据也出现在另一个自然感

染的研究上，显示肺脏血管阻力与虫体的数量并没有关联性，这表示宿主-寄生虫之间的交互作用在影响疾病的严重程度上扮演了重要的角色 (Calvert, 1986)。另一篇后续的研究在使用美拉索明治疗的病犬身上也得到类似的结果 (Fukami et al, 1998)。

虽然活着的心丝虫，主要在后肺动脉，可造成动脉内膜炎与动脉壁肌肉肥厚，但濒死或已死亡的心丝虫所造成的病变，在临床疾病上往往占了很大部分。当心丝虫因为自然因素或成虫治疗而死亡，虫体会分解成碎片并随着血流流到后肺叶的远程肺动脉及微血管床，造成血流阻塞。(Case et al, 1995; Dillon et al, 1995; Hoskins et al, 1985; Rawlings et al, 1993a) 当运动或活动量增加时，更多的血流来到这些阻塞的血管，便会造成微血管剥离、破裂以及后来的纤维化，进而使肺部血管阻力上升，最终可能导致右心衰竭。由此可知，病犬的活动量与疾病的严重程度是有直接的关联性的。

成虫治疗

盐酸美拉索明

美拉索明，深部肌肉注射入腰轴上肌的肌腹中（第3到第5腰椎之间），是唯一被FDA（美国联邦食品暨药物管理局）认可的成虫治疗药物。注射后数天内可能会出现注射部位的轻微肿胀或疼痛，但若能在抽药后更换全新的针头，并依照动物体型选用适当的针头长度及内径，确实将药物注射入轴上肌的肌腹中，如此便可有效减少肿胀及疼痛的情形。使用时必须严格遵守仿单上的指示。病犬在恢复期必须限制运动，这对于减少心肺系统的并发症是非常重要的（参照肺栓塞那段）。

过去美拉索明被认为对4个月龄以下的虫体无效 (Dzimianski et al, 1990, 1989)，但最近一些未公布的资料显示，美拉索明对于半成虫的治疗可能比过去认为的更有效 (McCall et al, 2010)。根据美拉索明仿单用于治疗第1级和第2级的心丝虫症的两次注射疗法（间隔24小时两次注射2.5 mg/kg），大约只能清除90%的成虫。而三次注射疗法（先注射一次2.5 mg/kg，至少1个月后，再给予两次间隔24小时，相同剂量的注射）则用于治疗第3级的心丝虫症，可清除约98%的虫体 (Keister et al, 1992; Vezzoni et al, 1992)。这些统计数据代表的是在整组实验犬中被杀死的成虫数量百分比，并非完全被清除心丝虫的犬只所占的百分比，后者的数字会比前者低很多。三次注射法因第一次美拉索明注射已杀死大部份成虫而第二予第三次注射将剩余的虫杀死，因此能减少并发症机率予增加安全性。

肺血栓栓塞症

肺血栓栓塞症是成功的成虫治疗中无法避免的结果，若感染虫量很多且有广泛的肺动脉病变，栓塞症可能更严重。栓塞症的症状（轻微发烧、咳嗽、咳血、右心衰竭恶化）通常在成虫治疗后7-10天内出现，但偶尔可能延迟到完成成虫治疗4周后才出现 (Hirano et al, 1992)。在相对健康的肺部区域，轻微栓塞可能没有明显临床症状。若想减少

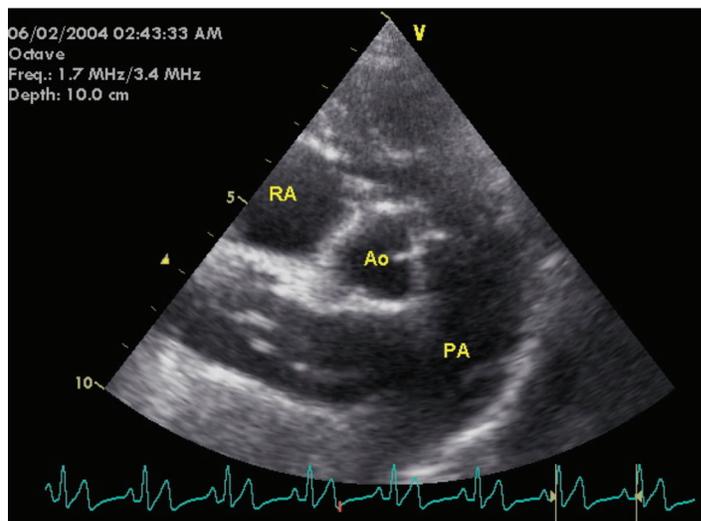


图 7. Echocardiogram image courtesy of Matthew Miller, DVM.

发生血栓并发症的风险，最关键的因子就是笼内饲养，「严格」限制运动。

辅助治疗

类固醇

给予渐减式消炎剂量的类固醇可以帮助控制肺血栓栓塞的临床症状 (Atwell and Tarish, 1995)。虽然有研究显示，同时给予类固醇会降低砷苯硫胺 (arsenical thiacetarsamide) 的效果 (Rawlings et al, 1984)，但也有一个研究显示同时给予泼尼松龙并不会降低美拉索明的疗效 (Dzimianski et al, 2010)。在高流行疫区，动物较可能有大量虫体感染，可给予泼尼松龙等类固醇治疗。泼尼松龙的剂量通常在第一周给予一天两次0.5 mg/kg (BID)，第二周给予一天一次0.5 mg/kg (SID)，之后两天给一次0.5 mg/kg (EOD)，持续一到两周。

非类固醇消炎药/ 阿斯匹林

过去在经验上可能会利用阿斯匹林达到抗血栓效果或减少肺动脉炎，但这在感染心丝虫的病犬上并不建议使用 (Boudreaux et al, 1991)。因为没有明确证据证明其有明显的益处，且有部分研究认为阿斯匹林的投予是禁忌的。

多西环素 (Doxycycline)

许多线虫类，包含心丝虫，都带有绝对细胞内寄生、革兰氏阴性、隶属于沃尔巴克氏体 (Wolbachia) 属 (立克次体科) 的内共生细菌 (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005)。多西环素可作用在所有阶段的心丝虫体，减少其共生的沃尔巴克氏体的数量。在实验感染心丝虫后的前一到两个月给予多西环素，可造成第3及第4期的心丝虫幼虫死亡 (McCall et al, 2011)。此外，在受到成虫感染的犬只，多西环素可缓慢地抑制微丝蚴血症 (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a)。

表1 犬心丝虫症的临床症状摘要

轻微	无症状或咳嗽
中度	咳嗽、运动不耐受、异常肺音
严重	咳嗽、运动不耐受、呼吸困难、异常心肺声、肝肿大、晕厥（大脑灌注减少造成短暂失去意识）、腹水（腹腔积液）、死亡
腔静脉症候群	突发性的严重精神萎靡及虚弱，伴随血红素血症及血红素尿

将疾病分级并使用两次注射疗法往往不足以确保治疗成功。因此，美国心丝虫协会建议，不论疾病严重程度（除了腔静脉症候群以外）皆应选用三次注射疗法，其效力及安全性皆较高。

经过多西环素治疗后的病犬，其血中的微丝蚴被蚊子摄入后可发育成外观及蠕虫性都正常的第3期幼虫，但无法继续发育成成虫，因此减少了筛选出抗药性亚族群的风险 (McCall et al, 2008a, 2014b)。

沃尔巴克氏体的代谢产物可能也参与了丝虫病的致病机制 (Bouchery et al, 2013; Kramer et al, 2005)。近期的研究显示，沃尔巴克氏体的主要表面蛋白 (WSP) 会在心丝虫的宿主体内诱发特异性的IgG反应 (Kramer et al, 2005)。实验假设沃尔巴克氏体可能藉由主要表面蛋白造成肺脏及肾脏的发炎反应。结果显示，实验感染的心丝虫阳性犬在接受美拉索明治疗前，事先授予伊维菌素和多西环素可减少因虫体死亡所造成的肺部病变 (图8) (Kramer et al, 2011; McCall et al, 2008a)。

如果要将多西环素纳入心丝虫的治疗计划中，应在注射美拉索明前就先给予多西环素，如此才能在虫体死亡及崩解时，使沃尔巴克氏体及其代谢产物减少或消失。多西环素的剂量是10 mg/kg BID授予4周。研究显示多西环素在丝虫类的班氏丝虫 (*Wuchereria bancrofti*) 感染时，可清除超过95%的沃尔巴克氏体，且长达12个月都没有微丝蚴血症 (Hoerauf et al, 2003)。在心丝虫 (成虫及微丝蚴) 的资料中也显示，在授予多西环素后的至少12个月内，沃尔巴克氏体的数量都非常少 (Rossi et al, 2010)。

米诺四环素 (Minocycline) 有被证实对清除丝线虫 *Onchocerca gutturosa* 的沃尔巴克氏体非常有效 (Townson et al, 2006)。目前针对心丝虫病并没有进行研究但依据现有的药理学和零星的病例报告，若是没有多西环素时可以使用米诺四环素来替代。药物的剂量跟多西环素是一样的。

大环内酯

在心丝虫阳性病犬体内的虫体，从少于1个月龄或大至7岁龄都有可能。由于美拉索明对于年轻成虫的效力不完整，可能导致无法完全清除所有虫体。由图9可见大环内酯及美拉索明之间的感受性空窗期。

在使用美拉索明前，给予2个月的大环内酯预防药物，可将感受性空窗期减到最小。这可以减少新的感染，清除既有的具感受性的幼虫，并让较成熟的虫 (2到4个月龄之间) 可以发育到对美拉索明更具感受性的阶段。同时授予30天的多西环素也可以帮助减少感受性空窗期，如此一来，基本上已可清除感染前60天的所有发育中幼虫。

若将大环内酯用于杀灭微丝蚴，可能会造成微丝蚴数量快速减少，对于体内有大量微丝蚴的病犬必须小心使用。在治疗前先给予抗组织胺及类固醇可以有效减少不良反应。外部授予莫昔克丁的方式现已被FDA认可，用于清除心丝虫阳性犬体内的微丝蚴。在FDA审核这项仿单建议时，不论在实验室研究或田野调查中，皆没有出现因大量微丝蚴所造成的不良反应 (McCall et al, 2014)。

大环内酯/多西环素

特定几种大环内酯予多西环素并用，即可抑制心丝虫成虫的胚胎形成并使成虫虚弱。如同先前所提到的，多西环素可作用在所有阶段的心丝虫体，减少其共生的沃尔巴克氏体的数量。研究显示，合并使用多西环素及伊维菌素，相较于单独使用伊维菌素，可较快杀灭成虫，而相较于单独使用多西环素，也可较快减少沃尔巴克氏体的数量 (Bazzocchi et al, 2008)。零星的传问报告指出，其他具有杀灭成虫效力的大环内酯药物也有类似的实验结果，但目前还未有真正确认的研究发表。

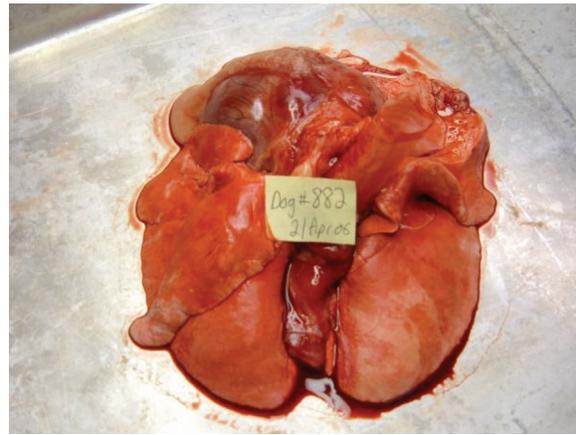
在一些无法使用砷治疗或使用砷治疗为禁忌的病例，可以考虑每个月给予心丝虫预防药，合并授予4周10 mg/kg BID的多西环素。病犬应每6个月作一次抗原检测，直到连续两次心丝虫抗原检测结果都是NAD (未检出抗原)，才可确认心丝虫已被清除。若使用此疗法一年后病犬的抗原检测仍是阳性，则应重复一次多西环素疗程。在治疗期间，都应严格限制运动。

美国心丝虫协会 (AHS) 建议的疗法

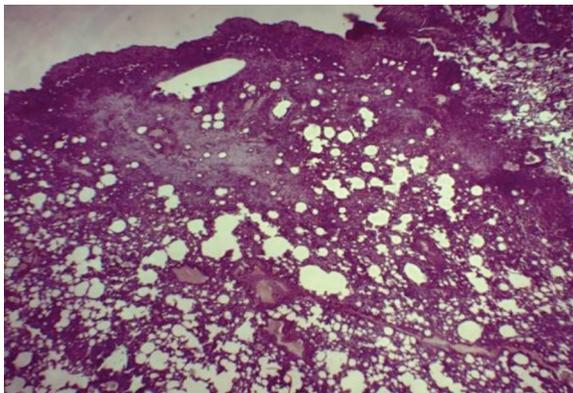
AHS建议应基于前述的资讯，使用多模式综合法来治疗心丝虫，建议的疗法例如 (表2) (Nelson, 2012)。



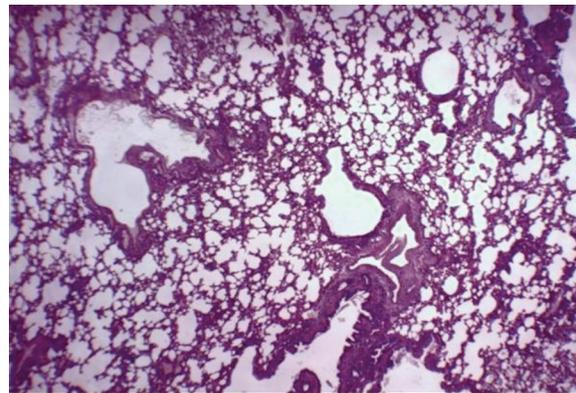
Melarsomine only



Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine



Melarsomine only



Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine

图8 经实验感染造成心丝虫阳性的病犬，在施打美拉索明之前先给予伊维菌素及多西环素治疗，虫体死亡后所造成的肺部病变。图片由John McCall, PhD and Laura Kramer, DVM, PhD提供。

在一个回溯性研究中，将表2的疗法予另一个类似但没有多西环素的疗法作比较，结果显示纳入多西环素的疗法，其呼吸道的并发症较少死亡率也较低（Nelson and Sellers, 2013）。

外科移除心丝虫成虫

腔静脉症候群（心丝虫血红蛋白尿症）

在有些重度感染心丝虫的狗，当心丝虫部分地阻塞流经三尖瓣的血流以及干扰三尖瓣关闭时，腔静脉症候群会快速地形成。此症候群的特色为严重的肝脏被动淤血，三尖瓣逆流的粗收缩期杂声以及颈静脉搏动。依据严重突发的精神厌倦，呼吸困难，粘膜颜色苍白以及虚弱，并伴随着血红蛋白血症及血红蛋白尿症来得到诊断（Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al, 1986; Venco, 1993）。利用心脏超声波，如看到心丝虫存于三尖瓣口及后腔静脉可确诊腔静脉症候群(图10)（Atkins et al, 1988）。如外科移除成虫不及时进行，病程可能在两天之内发展成死亡。

手术移除三尖瓣口及右心房内的成虫，建议由右侧颈静脉，在轻微镇静（可能不一定必要）和局部麻醉下，使用

硬式或软式鳄鱼钳子，或血管内收取式套环进行（Yoon et al, 2013）。如果可以的话，使用X光透视引导，器械需要反复的进出血管移除心丝虫，直到没有虫可以被移除为止（图11）（Ishihara et al, 1988; Jackson et al, 1977）。手术如成功，心杂声立刻会变得比较小声或消失；血红蛋白尿也应该会在12到24小时内消失。在重症及低血量的患犬，为了回复血液动力学及肾脏功能，输液治疗可能是必要的。在手术复原的几周后，建议使用成虫化学疗法把剩下的虫消除，尤其是在心脏超声波下还可以看到许多虫的话。

肺动脉的感染

在X光透视引导的辅助下，软式鳄鱼钳子能进入到主肺动脉及肺叶分支。使用此技术的术中死亡率很低。在开始成虫治疗前，将可触及到的虫尽可能的移除，可大幅度改善有肺栓塞高风险患犬整体的存活率及复原率（Morini et al, 1998）。如在设备上允许的话，针对大部分重度感染及有高风险的患犬，心丝虫移除是治疗的最好方案。然而在选择这种治疗方案之前，需要使用心脏超声波来看清楚右心及肺动脉内可触及到位置有无足量的心丝虫。

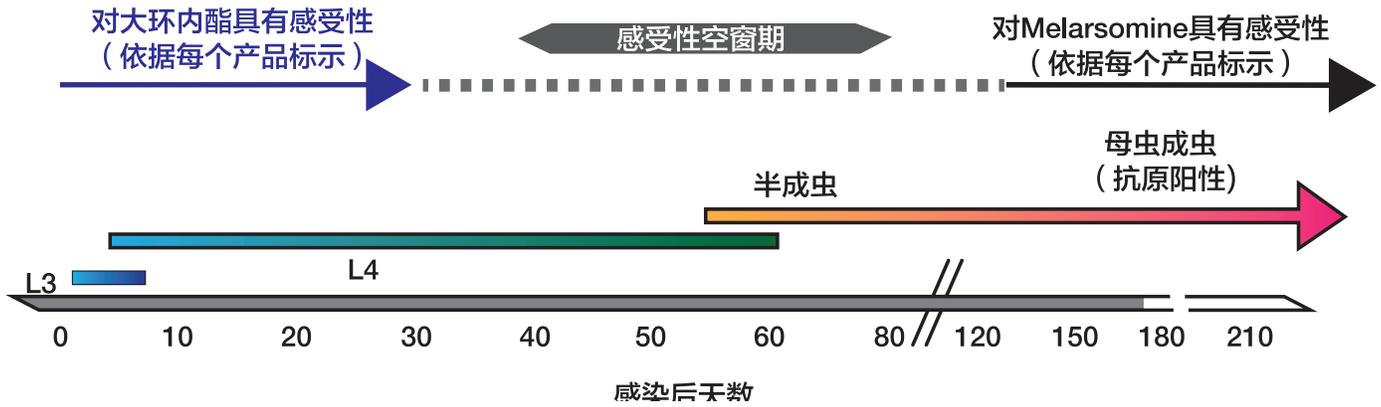


图9 犬心丝虫生长时间表，显示出对大环内酯和美拉索明的感受性空窗期。点线代表“治疗空窗期”，此时的心丝虫被视为对两类药物治疗没有感受性。

替代治疗

长时间给予大环内酯类药物

不建议持续每个月给予任何一种预防剂量的大环内酯来进行缓杀。尽管半成虫及成虫心丝虫的寿命会被有效地缩短，但年长的心丝虫对于这个药的感受性较低，需要花较长的时间才会死亡。证据显示持续给予大环内酯进行成虫治疗，需要花费两年以上连续投药才能清除95%的虫；用这种方式除虫时，严格限制运动的时间点目前并不清楚(Morini et al, 1998)。在这整段期间，感染还持续存在且病变也在持续会发展 (Morini et al, 1998)。另一个重要考虑为每个月仅给予大环内酯进行单独药物治疗心丝虫病，可能会有抗药性心丝虫亚族群的产生 (Bowman, 2012; Geary et al, 2011)。

中药疗法

没有任何“天然”或中药疗法显示能安全而有效的预防或治疗心丝虫病

成虫治疗的效果确认

临床症状改善，不代表心丝虫已经被完全移除。成虫治疗后，心丝虫还是可能存活，而存活下来的总是会产生抗原的母虫。多数微丝蚴血症患犬在成虫治疗后如果出现母虫单性感染，无论是否接受杀微丝蚴治疗，会变成微丝蚴隐性达六到九个月，尤其是会接受多西环素治疗且在成虫治疗期间予之后有接受大环内酯预防药治疗者 (Grandi et al, 2010; McTier et al, 1994)。因此临床症状上的改善以及血液中无法检验出微丝蚴，并不代表成虫治疗完全的成功了。如在成虫治疗期间给予预防药不确实导致未成熟的虫转变成成熟、化学预防使用上的过失而有新的感染、成虫清除不完全，上述情况都可能导致六个月后微丝蚴的再复发。

心丝虫抗原检测是确认成虫治疗效果最可信赖的方法。在治疗后的第六个月，如所有母的成虫皆已被杀死，理应检测不出心丝虫抗原 (Maxwell et al, 2014; McTier et al, 1994)。然而，单单一次的检测结果，并无法确认心丝虫

在患犬身上是真正的阴性，可能还是有幼虫或半成虫存在患犬体内，而这些年轻虫所产生的抗原量可能不足以让测试呈现阳性反应。尤其予在成虫治疗前或成虫治疗时没有同时开始给予大环内酯有关。如果患犬检测出心丝虫阳性即立刻进行成虫治疗，而在最后一剂成虫治疗后三到四周才给予大环内酯；这种状况之下，需在开始给予大环内酯的七个月后，患犬心丝虫抗原测试呈现阴性，才能考虑成虫已被清除。由于成虫治疗后超过一个月左右成虫仍可能持续死亡，因此治疗后六个月内患犬仍可能呈现抗原阳性，应多等一段时间再决定是否需要再一次治疗。

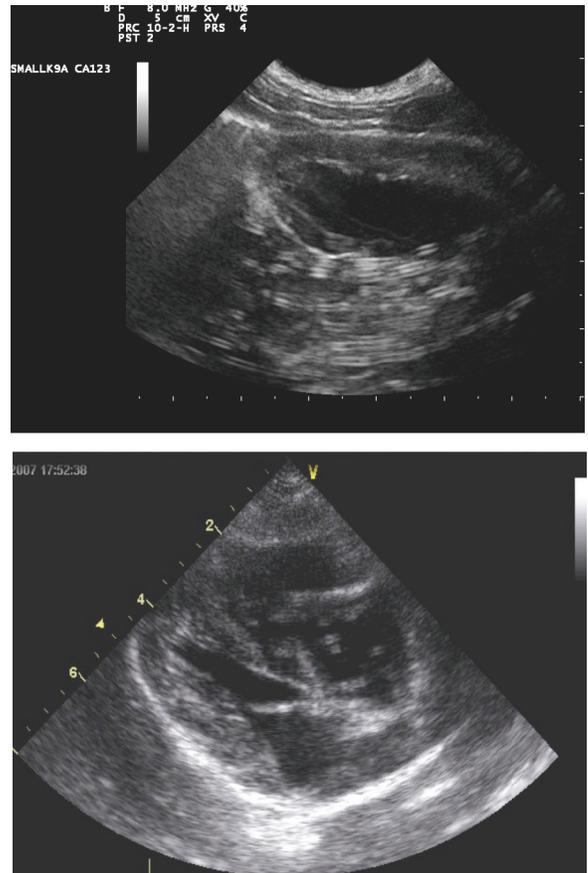


图10 心脏超声波图片，由Stephen Jones, DVM (上图)，Matthew Miller, DVM (下图) 提供

表2 AHS建议治疗步骤

天	治疗
第0天	<p>病犬被诊断及检验出心丝虫阳性：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 微丝蚴测试及抗原测试，皆检验阳性。 • 假设没有检测到微丝蚴，使用其他制造商生产的抗原测试，进行第二次抗原检验 <p>开始运动限制。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 症状愈严重，运动限制需要愈严格。 <p>假设病犬是有症状的：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 合适的治疗及照护使其状况稳定 • 使用类固醇剂量 0.5 mg/kg，第一周每天给予两次，第二周每天一次，第三及第四周每两天给予一次。
第1天	<p>给予心丝虫预防药物。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 假设没有检测出微丝蚴，如尚未开始服用类固醇，则给予抗组织胺及糖皮质类固醇激素来减少过敏反应 • 至少观察8小时有无过敏反应
第1到28天	<p>给予每天两次，剂量 10 mg/kg 的多西环素持续四周。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 减少死亡的心丝虫所以起的病变 • 阻断心丝虫传染
第30天	<p>给予心丝虫预防药物。</p>
第60天	<p>给予心丝虫预防药物。</p> <p>第一次肌肉注射 美拉索明 剂量 2.5 mg/kg</p> <p>使用类固醇剂量 0.5 mg/kg，第一周每天给予两次，第二周每天一次，第三及第四周每两天给予一次。</p> <p>更进一步的降低活动量</p> <ul style="list-style-type: none"> • 限制在笼子内/ 使用牵引绳限制在院子内
第90天	<p>给予心丝虫预防药物。</p> <p>第二次肌肉注射 美拉索明 剂量 2.5 mg/kg</p>
第91天	<p>第三次肌肉注射 美拉索明 剂量 2.5 mg/kg</p> <p>使用类固醇剂量 0.5 mg/kg，第一周每天给予两次，第二周每天一次，第三及第四周每两天给予一次。</p> <p>在注射完最后一次的美拉索明之后，持续运动限制6到8周。</p>
第120天	<p>检测微丝蚴是否存在</p> <ul style="list-style-type: none"> • 如呈现阳性，治疗微丝蚴并在四周后再次检验 <p>确认常年的心丝虫预防。</p>
第271天	<p>在成虫治疗完成后六个月，检验抗原；监测微丝蚴。</p>

这些准则是依据心丝虫的最新资讯写成的。目的是为了鼓励大家可以使用标准化心丝虫的诊断、治疗和预防的步骤，当有新的资讯出来时，准则也会被持续更新。

消灭微丝蚴

给予大环内酯当做杀微丝蚴剂，可能会造成微丝蚴的数量快速减少，在患有大量微丝蚴的病犬上使用需要格外小心。如患有大量微丝蚴，建议先给予抗组织胺予糖皮质激素来降低杀微丝蚴时可能有的不良反应（Bowman and Atkins, 2009）。外部投予莫昔克丁的方式现已被FDA认可，用于清除心丝虫阳性犬体内的微丝蚴（Bowman and Atkins, 2009）。在FDA审核这项仿单建议时，不论在实验室研究或田间调查中，皆没有出现因大量微丝蚴所造成的不良反应。

在过去，微丝蚴的治疗通常是在成虫治疗后的三周到一个月开始，当时认为杀微丝蚴需要好几个每周的治疗，才能完全地消除在血液中循环的微丝蚴（McCall et al, 2008b）。现在的疗程是利用多西环素合并常规预防剂量的大环内酯基本上已排除在杀成虫治疗后消灭微丝蚴的需要。当患犬被诊断出有心丝虫症，理应尽快开始给予大环内酯。包含之前描述地使用多西环素，可加速微丝蚴的消灭（Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a）。

在已杀完成虫的病犬，使用化学心丝虫预防疗程来清除微丝蚴也完成后六个月除了检验抗原外，也需要进行微丝蚴测试。在犬族群中减少微丝蚴感染的宿主，已被证实对于控制心丝虫的传播很重要也很有效。

对于感染心丝虫病犬的选择性手术

兽医师常会面临需要判断对于心丝虫阳性的病犬，能不能进行某些选择性手术（如绝育手术）。有研究显示对于心丝虫阳性的病犬，如没有或只有轻微的临床症状，手术中并发症的风险并不会增加（Peterson et al, 2014）。应避免在心丝虫阳性且有明显症状的病犬上执行选择性手术，而是遵照表2建议的治疗方式开始进行心丝虫治疗。假设患犬恢复良好，选择性手术可在成虫治疗的六个月后进行。

参考文献

Abraham D, Grieve RB. Genetic control of murine immune responses to larval *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol*. 1990;76:523-528.

Abraham D, Grieve RB, Mika-Grieve M. *Dirofilaria immitis*: surface properties of third- and fourth-stage larvae. *Exp Parasitol*. 1988;65:157-167.

Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222:1221-1223.

Atkins CE, Keene BW, McGuirk SM. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: an echocardiographic study. *Am J Vet Res*. 1988;49:403-410.

Atwell RB, Buoro IJB. Caval syndrome. In Boreman PFL, Atwell RB (eds): *Dirofilaria immitis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 191-203.

Atwell RB, Tarish JH. The effect of oral, low-dose prednisolone on the extent of pulmonary pathology associated with dead *Dirofilaria immitis* in a canine lung model. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 103-111.

Badertscher RR, Lososky JM, Paul AJ, Kneller SK. Two-dimensional



图11 外科移除成虫。照片由C. Thomas Nelson, DVM提供

- echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193:843-846.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol.* 2008;38:1401-1410.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:76-85.
- Blagburn BL, Bowles J, Loechel R, et al. Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013, p 64.
- Blagburn BL, Dillon AR, Arther RG, et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol.* 2011;176:189-194.
- Blagburn BL, Dillon R, Prichard, R, et al. Characterization of heartworm prevention failures in the central United States. In *Proceedings of the 13th Triennial Heartworm Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010, p 27.
- Blagburn BL, Dillon AR, et al. Comparative efficacy of four commercially available preventive products against JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013.
- Blagburn B, Vaughan J, et al. Evaluation of susceptibility of heartworm (*Dirofilaria immitis*) biotypes to macrocyclic lactones using microfilariae-based single-dose and dose-mortality regression assays. *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St Louis, MO, 2011.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:131-140.
- Boudreaux M, Dillon AR, Ravis WR, et al. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm negative, heartworm infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res.* 1991;52(12):1992-1999.
- Bourguinat C, Keller K, Bhan A, et al. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St. Louis, MO, 2011a, p 108.
- Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol.* 2011b;176:368-373.
- Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites Vectors.* 2012;5:138.
- Bowman DD, Atkins CE. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:1127-1158.
- Bowman DD, Lee ACY, Harrington LC, et al. Testing the efficacy of an injectable moxidectin formulation (ProHeart® 6) against a field isolate of canine heartworm. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Bowman DD, Little SE, Lorentzen L, et al. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol.* 2009;160:138-148.
- Calvert CA. Treatment of heartworm disease with associated severe pulmonary arterial disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*, New Orleans. American Heartworm Society, 1986, pp 125-129.
- Calvert CA, Rawlings CA. Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
- Case JL, Tanner PA, Keister DM, Meo NJ. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 243-250.
- Christensen BM, Hollander AL. Effect of temperature on vector parasite relationships of *Aedes trivittatus* and *Dirofilaria immitis*. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington.* 1978;45:115-119.

- Christensen BM, Rowley WA. Observations on the laboratory biology and maintenance of *Aedes trivittatus*. *Mosquito News*. 1978;38:9-14.
- Courtney CH. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. *JAAHA*. 1987;23:387-390.
- Courtney CH, Cornell JA. Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc*. 1990;197:724-729.
- Courtney CH, Zeng Q-Y. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet Parasitol*. 2001;96:317-322.
- Darsie R Jr, Ward R. *Identification and Geographical Distribution of the Mosquitoes of North America, North of Mexico*. University Press of Florida, Gainesville, FL, 2005.
- Dillon AR, Brawner WR, Hanrahan L. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, p 113.
- Dillon AR, Warner AE, Molina RM. Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 97-101.
- Dzimianski MT, McCall JW, Mansour AM. The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis* in experimentally infected beagles. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- Dzimianski MT, McCall JW, McTier TL, Raynaud JP. Efficacy of RM 340 compared with thiacetarsamide judged by objective criteria. 1. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*. San Antonio, TX, 1990, p 51.
- Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of filaricidal activity of a new filaricide (RM 340) against immature and adult heartworms using experimental canine models. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Washington, DC. American Heartworm Society, 1989, pp 147-153.
- Ernst J, Slocombe JOD. The effect of low temperature on developing *Dirofilaria immitis* larvae in *Aedes triseriatus*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '83*, Orlando, FL. American Heartworm Society, 1983, pp 1-4.
- Evans CC. An *in vitro* bioassay for measuring anthelmintic susceptibility in *Dirofilaria immitis*. Thesis for Master of Science Degree. University of Georgia, Athens, GA, 2011.
- Fortin JF, Slocombe JOD. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News*. 1981;41:625-633.
- Fukami N, Hagio M, Okano S, Watanabe S. Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 225-227.
- Geary TG, Bourguinat C, Prichard RK. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Topics Companion Anim Med*. 2011;26:186-192.
- Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.
- Gjullin CM, Yates WW, Stage HH. Studies on *Aedes vexans* (Meig.) and *Aedes sticticus* (Meig.) floodwater mosquitoes in the lower Columbia River Valley. *Ann Entomol Soc Am*. 1950;43:262-275.
- Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol*. 2010;169:347-351.
- Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol*. 1985;71:56-61.
- Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol*. 2004;125:105-130.
- Hinman EH, Hurlbut HS. A study of winter activities and hibernation of *Anopheles quadrimaculatus* in the Tennessee Valley. *Am J Trop Med Hyg*. 1940;20:431-446.
- Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y. Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary

- thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci*. 1992;54:897-904.
- Hoerauf A, Mand S, Fischer K, et al. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol*. 2003;192:211-216.
- Hoskins JD, Hribernik TN, Kearney MT. Complications following thiacetarsamide sodium therapy in Louisiana dogs with naturally-occurring heartworm disease. *Cornell Vet*. 1985;75:531-539.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci*. 1978;40:525-537.
- Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y. Efficacy of heartworm removal in dogs with dirofilarial hemoglobinuria using flexible alligator forceps. *Jap J Vet Sci*. 1988;50:739-745.
- Jackson RF. The venae cavae syndrome. In *Proceedings of the Heartworm Symposium 1974*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1974, pp 48-50.
- Jackson RF, Seymour WG, Growney PJ, Otto GF. Surgical treatment of the caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc*. 1977;171:1065-1069.
- Kaminsky R, Lizundia R, Blagburn B, et al. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria* against ivermectin and other macrocyclic lactones. In *Proceedings of the AAEP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol*. 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimianski MT, McTier TL, et al. Dose selection and confirmation of RM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*, Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 225-229.
- Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K. Clinical studies on canine dirofilarial hemoglobinuria: relationship between the presence of heartworm mass at the tricuspid valve orifice and plasma hemoglobin concentration. *Jap J Vet Sci*. 1986;48:99-103.
- Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis. *Clin Tech Small Anim*. 1998;13:77-82.
- Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1939;33:191-196.
- Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res*. 1982;43:2199-2206.
- Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction. *Vet Parasitol*. 2005;133(2-3):127-132.
- Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, et al. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.
- Kramer L, Grandi G, Passeri B, et al. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis* – Experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet Parasitol*. 2011;176:357-360.
- Kramer L, Simon F, Tamarozzi F, et al. Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol*. 2005;133(2-3):133-136.
- Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, et al. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol*. 2005;106:303-308.
- Kume S, Itagaki S. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *Br Vet J*. 1955;111:16-24.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, et al. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol*. 2011;177:387-391.
- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *Proc Helm Soc Wash*. 1985;52:98-113.
- Lok JB, Knight DH. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*. American Heartworm Society, 1998, pp 15-20.

- Löwenberg Neto P, Navarro-Silva MA. Development, longevity, gonotrophic cycle and oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) under cyclic temperatures. *Neotrop Entomol.* 2004;33:29-33.
- Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;157:1354-1359.
- Maxwell E, Ryan K, Reynolds C, Pariaut R. Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. *Vet Parasitol.* 2014;206:71-77.
- McCall JW. A parallel between experimentally induced canine and feline heartworm disease. In *Proceedings of XVII World Small Animal Veterinary Association World Congress.* Rome, 1992, pp 255-261.
- McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol.* 2005;133:197-206.
- McCall JW, Arther R, Davis W, Settje T. Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2014a;206:5-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. In Rollinson D, Hay SI (eds): *Advances in Parasitology.* New York: Academic Press, 2008b, pp 193-285.
- McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, et al. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01.* American Heartworm Society, 2001, pp 198-200.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of melarsomine dihydrochloride on 2-month-old infections of *Dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. In *State of the Heartworm '10 Symposium,* Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol.* 2011;176:361-367.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol.* 2014b;206(1-2):5-13.
- McCall JW, Supakorndej N, Donoghue AR, et al. Evaluation of the performance of canine heartworm antigen test kits licensed for use by veterinarians and canine heartworm test kits conducted by diagnostic laboratories. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '01.* American Heartworm Society, 2001, pp 97-104.
- McGreevy PB, Theis JH, Lavoipierre MM, Clark J. Studies on filariasis. III. *Dirofilaria immitis*: emergence of infective larvae from the mouthparts of *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1974;48:221-228.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *J Med Entomol.* 2013;50:871-878.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, et al. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. *Vet Parasitol.* 1994;55:221-233.
- Mealey KL. Canine *ABCB1* and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol.* 2008;158:215-222.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology.* New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
- Morchón R, Carretón E, González Miguel J, Mellado Hernández I. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe. New distribution trends. *Front Physiol.* 2012;3.
- Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, et al. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:20120-20125.
- Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with high

- risk of thromboembolism. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 235-240.
- Nelson CT. Heartworm disease. In Greene C (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Elsevier, 2012, pp 865-877.
- Nelson CT, Sellers EF. Current recommendation for doxycycline in heartworm treatment and its clinical benefits. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013, p 26.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol*. 1961;47:251-262.
- Paul AJ, et al. Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. *Am J Vet Res*. 1986;47:883-884.
- Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, et al. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol*. 2014; 206:83-85.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski CN, Malone JB, Bourguinat C. Establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:494.
- Pulaski CN, Malone JB, Ward D, et al. The establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*. 1985;80:33-40.
- Rawlings CA. Acute response of pulmonary blood flow and right ventricular function to *Dirofilaria immitis* adults and microfilaria. *Am J Vet Res*. 1980;41:244-249.
- Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, et al. Response of dogs treated with ivermectin or milbemycin starting at various intervals after *Dirofilaria immitis* infection. *Vet Therap Res Appl Vet Med*. 2001;2:193-207.
- Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify postadulthood lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1984;45:2371-2375.
- Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, Duncan JR. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res*. 1993a;54:920-925.
- Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, Duncan JR. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res*. 1993b;54:914-919.
- Rossi MID, Paiva J, Bendas A, et al. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)—Naturally infected dogs. *Vet Parasitol*. 2010;174:119-123.
- Scoles GA, Dickson SL, Blackmore MS. Assessment of *Aedes sierrensis* as a vector of canine heartworm in Utah using a new technique for determining the infectivity rate. *J Am Mosq Control Assoc*. 1993;9:88-90.
- Slocombe J, Srivastava B, Surgeoner G. The transmission period for heartworm in Canada. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 43-48.
- Slocombe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its used in diagnosis and control. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Charleston, SC. American Heartworm Society, 1989, pp 19-26.
- Snyder DE, Wiseman S, Bowman DD, et al. Assessment of the effectiveness of a combination product of spinosad and milbemycin oxime on the prophylaxis of canine heartworm infection. *Vet Parasitol*. 2011a;180:262-266.
- Snyder DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011b. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. *J Vet Intern Med*. 2011b;25:61-64.

Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1960;34:27-38.

Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005;60:245-284.

Terrell S. Heartworm in Alaska: Prevalence in domestic dogs and wild canids. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1988, pp 83-86.

Theis JH, Kass PH, Stevens F. Effects of drought and chemoprophylaxis on heartworm transmission in domestic dogs in California (1983 to 1991). In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 37-50.

Townson S, Tagboto S, McGarry HF, et al. *Onchocerca* parasites and *Wolbachia* endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J.* 2006;5:4.

Vatta AF, Dzimianski M, Storey BE, et al. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014;206:38-42.

Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, et al. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014;206:67-70.

Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993;7:11-18.

Venco L, Genchi C, Vigevani Colson P, Kramer L. Relative utility of echocardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 111-124.

Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.

Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 231-240.

Wang LC. Comparison of a whole-blood agglutination test and an ELISA for the detection of the antigens of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:73-77.

Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of two retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473.



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

这些准则是根据心丝虫疾病最新的信息而制定，为了鼓励社会大众使用标准的心丝虫诊断、治疗和预防程序，这些准则会随着新的研究发表不断更新。