DOI:10.16016/j.1000-5404.1989.04.011

硝喹的临床与现场应用

冯崇英执笔（寄生虫学教研室 硝喹研究协作组）

提 要 本文综合报道了我们十几年来在硝喹与复方硝喹临床及现场与扩大使用方面的结果。治疗恶性疟198例，用50～75mg×3天（复方硝喹，下同），对恶性疟或抗氯喹恶性疟患者有良好的效果。治疗间日疟510例，当剂量为50mg×3天时，效果略逊于氯喹。在抗氯喹恶性疟地区的4540人群中进行防治验证，通过重点村寨详细观察认为：用50mg/天/半月或75mg×2天/月，均可达到防治效果。实验室研究表明本药对疟原虫的组织期、红内期、孢子增殖期均有作用，据此提出了复方硝喹的合理使用建议。

关键词 抗疟药；氯喹；硝喹；复方硝喹；疟疾；孢子增殖期

自从60年代抗氯喹恶性疟原虫株的出现，以及蚊媒对杀虫剂抗药性的产生，给疟疾的防治带来了很大困难。因此，寻找新类型的、毒副作用小的，特别是对抗氯喹恶性疟原虫株有效的药物，是疟疾研究的重要课题之一。

1970年Thompson[1]首先报道一种化合物CI-679在实验室内对鼠疟、猴疟有较好的抑制作用。1979年Schmidt[2]研究了其对猴疟的作用，但均未见到有临床应用的报道。1971年上海医药工业研究院合成了该化合物，第三军医大学疟疾研究组与该院协作，对其抗疟作用、药代动力学、毒性作用及安全剂量等进行了研究，取得资料后进行了正常人及有疟疾史患者不同剂量的试服，并观察毒副反应。此后逐步由我组单独或以协作、扩大使用等方式在全国9个省市、15个县地区进行了治疗、根治及预防的临床及现场观察。最后于1979年通过了鉴定，并将该化合物定名为硝喹（Nitroquine）。现将10余年来的结果作一综合分析报告。所有地区的病例选择及观察方法均按一般抗疟新药临床研究常规进行。

一、现症病人治疗效果

实验材料表明，感染了食蟹猴疟原虫的猴，当灌服硝喹0.25mg/kg/天以上，连续3天的剂量时，红细胞内无性期原虫在药后48h下降70%以上，72～84h内转阴[3]。当加用等量氨苯砜（称复方硝喹）时，有增效作用，并能延长硝喹在动物血中的存留时间，硝喹的半衰期为27h，而复方硝喹可延至75h。对伯氏疟原虫正常株的CD50为0.86±1.1mg/kg，而对抗氯喹虫株为0.72±0.08mg/kg[3]，表明对抗氯喹虫株亦有良好的抗疟效果。经过一系列的验证，我们对治疗现症病人的推荐剂量为复方硝喹50mg×3天（成人剂量，下同）。到目前为止共治疗恶性疟198例，间日疟510例，现将结果分述如下：

1．恶性疟

用15～75mg×3天硝喹单方或复方共治疗恶性疟病例198例，从表1可以看出，硝喹单方在氯喹敏感的恶性疟地区，其疗效（主要指无性期阴转时间）与氯喹相当，而在抗氯喹恶性疟地区，则复方硝喹的效果较氯喹为优[3][4]，尤其是对确定为抗氯喹的病例，有明显的疗效[5]。虽然其退热效果在大多数情况下不如氯喹，但其原虫阴转时间在抗氯喹恶性疟地区卻明显较氯喹短，因此在抗氯喹地区，可以作为治疗抗氯喹病例的药物。

2．间日疟

用10～50mg×3天在南、北方共治疗间日疟510例，其中由我组单独或与其他单位协作共治疗346例，我组提供药品扩大使用者164例。总的说来在10～50mg×3天的剂量范围内，无论退热时间或无性体转阴时间均较氯喹组长（见表1），且有不同程度的复燃。血片检查发现，当在环状体期服药时，虽多数环状体仍能发育成阿米巴状滋养体，但原虫已多呈团缩状，以后胞浆虽能继续胀大，但细胞核多不分裂或仅分裂成数个，未再见成熟的裂殖体，药后48～72h，多数原虫胞浆已充满红细胞，胞浆、胞核均色浅，并有团缩、断裂或裂解现象，与服用乙胺嘧啶后的原虫形态变化相似。曾对5例药

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 硝喹单、复方与氯喹对现症病人治疗效果的比较

原虫种类	配方与剂量	硝喹 观察例数	硝喹 一周内原虫转阴累计数/观察数(%)	硝喹 平均原虫无性体转阴时间(h)	硝喹 复燃率(累计数/观察数)	总剂量	氯喹 观察例数	氯喹 一周内原虫转阴累计数/观察数(%)	氯喹 平均原虫无性体转阴时间(h)	氯喹 复燃率(累计数/观察数)
恶性疟	单方15～25 mg×3天	30 (无抗性)	29/30 (96.7)	47.6*	—	2～2.5g	8 (无抗性)	8/8 (100.0)	49.5*	—
	单方25～50 mg×3天	18 (抗性)	6/18 (33.3)	81.6	—	2.5g	10 (抗性)	7/10 (70.0)	43.2	—
	复方25～75 mg×3天	150 (抗性)	141/141 (100.0)	56.2**	—	2.5g	59 (抗性)	42/59 (71.2)	70.3**	—
间日疟	单方10～50 mg×3天	120	41/42 (97.6)	98.5	29.9 (27/98)	2～2.5g	89	42/42 (100.0)	62.2	1.8 (3/164)
	复方10～50 mg×3天	390	357/360 (99.2)	85.1	17.0 (54/318)	2～2.5g	185	185/185 (100.0)	53.7	

* $P>0.05$ ** $P\leqslant 0.01$

后仍发作1次的病例，在该次开始发作前(2例)，开始发作及发热高峰开始下降时（3例）及时涂片检查，均未发现裂殖体或第二代环状体，多为晚期滋养体。提示服药后原虫发育受到抑制，裂体增殖期不能完成。对硝喹作用机理的研究提示：硝喹可通过干扰原虫叶酸代谢而抑制DNA的合成，从而抑制其核分裂[6][7][8]。

二、疟区的预防效果

实验材料证实，大鼠经静脉接种约氏疟原虫子孢子24h后灌服硝喹1 mg/kg后可抑制组织期原虫的发育，直至72h仍未发现成熟组织期原虫（正常组织期约为54～65h）。8只给药动物中仅1只血检阳性，但原虫密度很低，虫现前期延长[9]。另对用食蟹猴疟原虫子孢子感染的猴灌服硝喹2 mg/kg×8天，在药后3天活检肝组织，亦发现硝喹对食蟹猴疟原虫组织期的发育有影响[10]。以上实验结果提示硝喹具有病因性预防效果。

1．在恶性疟地区的预防效果

于1974年在云南有抗氯喹恶性疟虫株存在的地区，采用硝喹单方50mg/半月或复方25mg/半月的剂量，在1179人中进行了预防效果观察[3]，又于1980～1981年在海南岛对氯喹抗性为RI-RⅡ占46.2%的地区在3361人中进行了扩大验证，剂量为复方50～75mg/半月或75mg×2天/月，并对其中部分村寨进行重点观察[4]，结果表明在存在抗氯喹恶性疟虫株地区，用复方硝喹在流行季节进行全民服药其预防效果是满意的，除个别发病特别严重的村寨外，可以控制流行季节的发病率，带虫率也明显下降。其中有两个带虫率较高的村寨，在服药前的恶性疟带虫率分别为57.3%（云南，1974）、35.4%（海南，1980），经连续3个月预防服药后，分别降至1.9%及1.4%。从服药后发病病例出现时间来看，服50mg/半月者，其平均保护天数为11.4天，而服75mg×2天/月者，平均保护天数为21.4天。

2．在间日疟地区的预防效果

1974年在河南576人中用复方硝喹25mg/半月进行预防效果观察，结果表明有降低发病率和带虫率的效果。其效果与乙胺嘧啶近似[3]。

三、根治间日疟效果

实验室证实灌服复方硝喹5 mg/kg×5～8天，经肝活检检查，发现能抑制食蟹猴疟原虫组织期的发育，组织期原虫数量减少，但复发率与服用氯喹组经统计学处理无明显差异[10]。在河南连续3年的观察中，当剂量为50mg×8天时，其效果与目前常规的氯伯8日疗法近似[3]。在1976年的1次休止期根治验证中，服硝喹组的累计复发率为2.4%（3/126），服氯伯8日疗法者为1.8%（2/109），而漏服者的复发率高达6.2%（7/113），因此可以说明复方硝喹8日疗法在现场有一定的根治效果。这种动物实验与现场效果间的差异尚待研究。

四、毒副反应

大动物（狗、猴）急性毒性试验表明，大剂量（50～100mg/kg）可引起消化道症状，病理切片显示小肠粘膜上皮细胞和肾上腺网状带有坏死病

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

变，但这些变化在停药后8天均可新生、修复，剂量在30mg/kg以下时，反应轻微或无症状[11]。慢性试验亦无任何异常变化[11]。初步试验表明无致癌[12]、致畸[13]作用。在使用治疗或根治剂量时，经一系列血、尿、生化、心电图等检查，所有指标均无明显改变[14]。各地应用结果，有详细记录的副反应亦很轻，主要表现在消化道方面。使用根治用量，也无紫癜或溶血出现(表2)。反应一般不影响工作，亦无需特殊处理或休息。曾有3例患者，因送药员未交待清楚，将3日药量于1日内服完，亦无任何不适。有28例孕妇曾服用硝喹，5年后随访未见婴儿有畸形发生[3]。但复方制剂中含氨苯砜，大剂量氨苯砜可导致溶血，因此在使用复方硝喹时不得与伯喹伍用。

表2 硝喹与常用抗疟药副反应的比较

用药方法	药物	剂量(成人量)	服药人次	副反应人次(%)	副反应主要表现人次(%)						
					腹胀	腹痛	肠鸣	腹泻	恶心	呕吐	紫绀
治疗	硝喹(单、复方)	10～50mg×3天	387	43(11.1)	8(2.1)	16(4.1)	21(5.4)	19(4.9)	4(1.0)	2(0.5)	—
	氯喹	2～2.5g(总量)	111	25(22.5)	—	—	—	2(0.2)	11(9.9)	9(8.1)	—
预防	硝喹(单、复方)	20～75mg半～1月	14568	157(1.1)	2(0.01)	20(0.1)	14(0.1)	18(0.1)	9(0.1)	4(0.02)	—
	乙胺嘧啶	50mg/半月	6946	60(0.9)	1(0.01)	—	—	—	12(0.2)	5(0.1)	—
根治	复方硝喹	50mg×7～8天	281	4(1.4)	—	—	1(0.3)	—	3(0.1)	—	—
	氯喹、伯喹	氯、伯8天	183	59(32.2)	—	—	—	—	39(21.3)	16(8.7)	37(20.2)

五、硝喹的推荐用量与合理使用

硝喹可作用于疟原虫生活史的多个环节，因此既可用于治疗现症病人，也可用于病因性预防及间日疟根治。其作用机理主要是抑制DNA的合成，与乙胺嘧啶相似，均属于二氢叶酸还原酶抑制剂，因而杀虫作用较缓慢，即使加大剂量，也较难加速其杀虫作用，缩短原虫阴转时间。从最大发挥药效及延缓抗药性的产生，根据不同的目的，我们认为按下列剂量采用复方较合理。

现症病人治疗 50～75mg/天×3天（成人量，下同）。

预防 75mg/半月，可连服3～4个月，在发病高峰季节可加50～75mg×3天1～2次，每次间隔15～30天。

根治 50～75mg×8天。

用于恶性疟的防治较好。

根据动物及人体试验结果，鸡、猴[15]一次灌服1～2mg/kg硝喹，间日疟[16]、恶性疟[17]患者服复方硝喹50mg（成人剂量）一次后12h，机体血中疟原虫配子体在蚊体内即不能再发育成子孢子，即起到“净化”疟区蚊媒的作用。目前在恶性疟区治疗患者常规需加服伯喹以杀灭配子体，如采用硝喹，则同时可代替伯喹的作用，亦可防止因服伯喹易引起溶血的危险。

虽然复方硝喹8天疗法与常规氯伯8日疗法效果近似，因其副反应小，不引起溶血，易为防治工作者和患者接受。

由于抗氯喹恶性疟地区在我国不断扩大，而有显效新药尚少，因而国内外疟疾临床工作者在现有药物的不同配伍上进行研究。据我们收集到的资料，已有广州中医学院、海南省寄生虫病防治研究所、第二军医大学[18]等单位采用硝喹与青蒿酯、磷酸咯萘啶加周效磺胺、咯萘啶、喹哌及羟基喹哌等配伍，取得一定效果，也是合理使用硝喹的一个方向。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参 考 文 献

1. Thompson PE, et al. Antimalarial activity of 2, 4-diamino-6-〔(3, 4-dichlorobenzyl) nitros-amino〕quinazoline(CI-679 base) and CI-679 acetate. Am J Trop Med Hyg 1970; 19: 12
2. Schmidt LH, Rossan RN. Antimalarial activities of CI-679 as exhibited in Rhesus monkey infected with Ro or Ro/PM sts ains of P. cynomolgi. Am J Trop Med Hyg 1979; 28: 781
3. 第三军医大学523组，等。抗疟新药——硝喹简介。第三军医大学学报1979(4)：1
4. 复方硝喹现场验证组。复方硝喹在某一恶性疟疾流行地区防治效果的观察。第三军医大学学报1983；5（2）：94
5. 冯崇英，等。复方硝喹对抗氯喹恶性疟疾治疗效果的观察。第三军医大学学报1982；4（3）：11
6. 王兴相，等。硝喹阻断鸡疟原虫孢子增殖机制的研究。药学学报1981；16(5)：334
7. 庞林华，等。硝喹（CI-679）对〔^{3}H〕次黄嘌呤在体外参入约氏疟原虫核酸的影响。中国药理学报1988；9(4)：349
8. 朱清平，等。硝喹对小鼠疟原虫叶酸代谢的影响。第三军医大学学报1984；6(2)：183
9. 张有植，等。硝喹对大白鼠体内约氏疟原虫红细胞外期发育的影响。第三军医大学学报1987；9（2）：169
10. 胡友梅，等。硝喹对食蟹猴疟原虫组织期的作用。中国药理学报1986；7(1)：78
11. 胡友梅，等。对抗疟药硝喹毒性作用的观察和安全剂量的确定。解放军医学杂志1981；6(4)：211
12. 胡友梅，等。对硝喹致癌作用的实验观察。第三军医大学学报1979；(4)：78
13. 胡友梅，等。硝喹对三种动物致畸作用的观察。第三军医大学学报1982；4(3)：17
14. 第三军医大学训练部523组。15例服用硝喹根治剂量临床及化验结果分析。第三军医大学学报1979；（4）：31
15. 冯崇英，等。硝喹对食蟹猴疟原虫孢子增殖的作用。中国药理学报1982，3(4)：273
16. 刘连珠，等。复方硝喹对间日疟原虫孢子增殖期的作用。中华医学杂志1980；60（7）：426
17. 王兴相，等。复方硝喹对恶性疟原虫孢子增殖期的作用。中华医学杂志1980；60（8）：483
18. 陈林，等。几种新抗疟药联合应用治疗海南省恶性疟的效果观察。中国寄生虫学与寄生虫病杂志1989；7(2)：81

（收稿：1987.11.10，修回：1988.7.2）

Clinical and Field Application of the Antimalarial Nitroquine

Feng Chongying (Compiled) (Department of Parasitology.
Nitroquine Coordinating Group, Third Military Medical College)

This is a comprehensive review of the work done on the clinical and field application by a team of a new antimalarial nitroquine. A total of 198 acute cases of plasmodium falciparum infection(both chloroquine sensitive and chloroquine-resistant) were treated with nirtoquine-composite 50～70 mg×3d with satisfactory results. The effect of treating 510 acute cases of P. vivax with nitroquine-composite 50 mg × 3d was slightly less as compared with routine chloroquine treatment. The prophylactic trials made in 2 chloroquine

（下转288页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

6. 傅小兵，等。用记录细胞膜电位的方法判定狗后肢骨骼肌火器伤后伤道周围坏死组织界限。中国应用生理学杂志1986；2(3)：230

7. Haljamae H, et al. Cellular transmembrance potential registration for continuons mapping of the area of cellular injury caused by highvelocity missiles. Acta Chir Scand Suppl 1979; 489:165

(收稿：1988.8.30；修回：1989.5.25)

The Changes of Respiratory Enzymes in Mitochondrial and Its Clinical Significance in Determinins the Areas of Damaced Tissue

Fu Xiaobing, et al. (The Research Institute of Surgery, Third Military Medical College)

The tissue functione nd its progress after gunshot wounds are studied with biochemical and pathophysiological methods. The experimental results show that the activity of succinate dehydrogenase and H^+ – ATP enzyme are lower at the various areas surrounding the wound channel. The changes of respiratory enzyme activity precede that of its tissue structure and have different results according to different treatment. In the non-debridement condition changes of the function of the bruised and shocked tissue may be the course of damaging-recovery and redamaging. The early debridement may make good results of these two areas.

Key words: mitochondria; debridement; adenosine triphosphatase; succinate dehydrogenase; gunshot wounds; respiratory enzyme; wound channel

(上接284页)

resistant p. falciparum endemic areas among a total population of 4540 showed that when nitroquine-composite was given in dose of 50 mg/d/15d or 75mg/2d/m gives satisfactory prophylactic effects. Ladoratoty experiments show that nitroquine is effective to the tissue, erythrocytic and sporogonic stages of malaria parasites. A resonable scheme of medicating nitroquine is proposed.

Key words: antimalarials/PD; chloroquine/TU; nitroquine; nitroquine-composite; malaria/PC; sporogonic stage

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net