DOI:10.16016/j.1000-5404.1982.03.003

复方硝喹对抗氯喹恶性疟疾治疗效果的观察

冯崇英* 李 平** 吴吉祖#* 黄爱莲#
王兴相* 蔡孔文#* 王姚民***

摘 要

按世界卫生组织介绍的氯喹“7天测定法”测定了海南岛万宁县三更罗地区的抗性程度，19例用氯喹治疗的病例中，RⅢ5例（26.32%）、RⅡ1例（5.26%）、RⅠ3例（15.79%）RⅠ—RⅢ共占47.37%。

对9例抗性病例，用复方硝喹成人剂量6片×3天治疗，全部症状消失，原虫转阴，平均体温恢复正常时间为48.38±15.10小时，平均原虫无性体转阴时间为51.67±17.20小时。以上事实表明，复方硝喹可用于治疗抗氯喹恶性疟疾。

自六十年代，先后报导在中美洲及东南亚地区有抗氯喹的恶性疟疾。国内于1973年及1975年先后在云南、海南等地亦发现有抗氯喹恶性疟疾，流行地区不断扩大。

前曾报导[1][2]抗疟新药硝喹对疟疾有防治效果，尤其对恶性疟的效果较好[3]，并发现对抗氯喹恶性疟疾亦有疗效。为了进一步观察复方硝喹对抗氯喹恶性疟疾的疗效，我们于1981年6—10月在海南岛万宁县三更罗地区，在进行复方硝喹对该地区疟疾防治效果观察的同时，对其中19例恶性疟患者采用氯喹治疗，以了解该地区恶性疟原虫对氯喹的敏感性，并对其中有各级抗性的病例，采用复方硝喹治疗，现将结果报导如下。

治 疗 方 案

所治疗19例年龄均在三周岁以上，有典型疟疾症状，血检恶性疟无性体阳性，发病后未服过抗疟药、四环素、磺胺类药物，并无其它严重疾患者。服用的磷酸氯喹为上海第十一制药厂出品，每片含碱基0.15gm，成人按总剂量10片三天分服（4、4、2片）。凡对氯喹有抗性者，给予复方硝喹成人每日6片（每片含醋酸硝喹及氨苯砜各12.5mg），连服三天，复方醋酸硝喹由上海第十一制药厂出品（批号800701）。各年龄组的剂量如下：

	3—6岁	7—10岁	11—14岁	15岁以上
复方硝喹(总量)(片)	6	9	13.5	18
氯 喹(总量)(片)	3.75	5	7.5	10

抗性分级：按世界卫生组织介绍的氯喹“7天测定法”确定抗性级别[4]。

观察方法：除一例RⅠ用复方硝喹治疗时为送药上门外，其余全部住院治疗。服药前详

* 第三军医大学寄生虫学教研室
** 第三军医大学第一附属医院传染科
*** 第三军医大学第二附属医院传染科
# 第三军医大学第一附属医院检验科
#* 广东万宁县三更罗公社卫生院

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

细询问病史，进行体检，并计算疟原虫数目。药后每4小时测体温一次。每天血检并作原虫计数一次。血检原虫涂厚、薄血膜，连续检查厚血膜100个油镜视野未查见原虫者为阴性。原虫计数按厚血膜中100个白细胞核(原虫少时计算200个白细胞核)的视野中所见的原虫数，按当天血中白细胞计数，计算出每立方毫米血中原虫数。原虫无性体连续两天阴转后出院，出院后定期随访、血检，至药后28天为止。

服用氯喹病人，于服药前及首次服药后两天内，用甲基橙按Haskins氏法作尿中氯喹定性测定[5]。

结　　果

一、氯喹治疗结果：共用氯喹治疗恶性疟19例，其中男性10例，女性9例；成人16例，儿童3例。2例系在半年—2年前移居本地者，17例为当地人口。治疗前原虫计数均在1500/cumm以上，最多一例高达57750/cumm。除一例在入院时体温为37.2℃外（该例退热时间未统计），其余均在37.5℃以上。

治疗结果：敏感（S）4例(21.05%)，敏感—Ⅰ级抗性（—RⅠ）6例（31.58%），Ⅰ级抗性（RⅠ）3例（15.79%），Ⅱ级抗性（RⅡ）1例（5.26%），Ⅲ级抗性（RⅢ）5例（26.32%）；RⅠ—RⅢ共9例(47.37%)，即有抗性者约占半数。按一周内原虫转阴、体温恢复正常的13例统计，平均体温恢复正常时间为42.67±18.75小时；平均原虫无性体转阴时间为63.62±18.39小时。

二、复方硝喹治疗结果：共用复方硝喹治疗抗氯喹疟疾9例，其中RⅠ3例，RⅡ1例，RⅢ5例。全部症状消失，原虫无性体转阴。平均体温恢复正常时间为48.38±15.10小时。平均原虫无性体转阴时间为51.67±17.20小时。在8例随访到药后28天的病例中，有2例原为RⅢ者，分别在药后19、28天血检发现有间日、恶性疟混合感染。

讨 论 与 小 结

从六十年代出现了有抗药性的疟原虫株后，寻找对抗药性的疟疾的治疗方法，是抗疟措施的重要研究课题之一，但一直未找到满意的药物。国外最近报导甲氟喹类有较好的效果[6]，但尚处在试用阶段。因此国外目前主要的措施，仍是交替使用常用的抗疟药如奎宁、二氢叶酸还原酶抑制剂、磺胺类、砜类等，或其伍用配方。国内不少地区已改用哌喹作为主要的抗疟药，但已有些地方出现了有抗药性的现象。少数地区有使用近年研制的青蒿素及其衍生物或磷酸咯萘啶（7351）等，但总的来说新药品种不多，数量也少。硝喹在实验室内对抗氯喹伯氏鼠疟原虫的CD_{50}为0.72±0.08mg/kg，与正常株CD_{50}0.86±0.11mg/kg比较，其R/N为0.83[3]。几年来在云南、海南现场使用时，发现对抗氯喹恶性疟有一定的效果[1][2][7]。1980年在海南万宁县三更罗地区进行复方硝喹现场扩大使用时用“7天观察法”对三更罗地区的恶性疟原虫对氯喹治疗的敏感性进行了初步观察，在13例用氯喹治疗病例中，RⅡ3例、RⅢ3例，RⅡ—RⅢ合计6例占46.2%。同时对36例恶性疟患者和8例带虫者的治疗结果，一周内均症状消失，原虫转阴，提示复方硝喹对该地区恶性疟原虫的疗效较氯喹好。

本次观察表明，该地区的抗氯喹恶性疟占47.37%，与1980年结果近似，而对抗氯喹的

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

病例，复方硝喹治疗效果较满意。至于随访中出现的复燃二例，是否由于药物剂量不足？同时复燃病例均出现于流行季节，且均为混合感染，也不能排除新感染的可能性。

此外我们还观察到一例恶性疟患者，于三天内服足哌喹10片，且加用奎宁及磷酸咯萘啶，治愈出院10天后，又出现疟疾典型症状，血检发现恶性疟无性体，经用复方硝喹6片×3天治愈后，随访28天未见复发。

根据以往资料及这次观察，我们认为在存在抗氯喹恶性疟地区，在目前其他药源不多的情况下，复方硝喹可作为抗氯喹恶性疟治疗之用。同时，因复方硝喹有阻断恶性疟孢子增殖期的作用[7]，可以切断传播途径，因而在治疗恶性疟患者时可以不加服伯喹，从而避免了服用伯喹所引起的严重副反应。

参 考 文 献

（1）第七军医大学等：抗疟药CI—679醋酸盐及其复方在云南疟区现场防治效果的观察。第七军医大学 医学科研资料 1975年2期12页

（2）第三军医大学523医疗队：抗疟药679复方在云南一腊地区的疗效观察。第三军医大学 医学科研资料 1977年1期6页

（3）第三军医大学等：硝喹技术资料总结。内部资料，1979

（4）WHO：Tech. Rep. Ser. No. 529, 1973

（5）Haskins WT：A Simple Qualitative Test for Chloroquine in Urine. Am. J. Trop. Med. Hyg. 7:199, 1958

（6）Doberstyn EB, et al：Single—dose Therapy of Falciparum Malaria with Mefloquine or Pyrimethamine-Sulfadoxine. Bull. WHO 57(2):275, 1979

（7）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80:481, 1980

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