DOI:10.16016/j.1000-5404.1983.02.004

复方硝喹在某一恶性疟疾流行地区防治效果的观察

复方硝喹现场验证组*

抗疟药硝喹对间日疟及恶性疟均有治疗及防治效果[1]，对鸡疟原虫[2]、食蟹猴疟原虫[3]、间日疟原虫[4]、恶性疟原虫[5]的孢子增殖期均有阻断作用。1979年对硝喹进行了鉴定，并商定1980年在疟区扩大使用。我们于1980年在疟区进行大面积防治的工作中，对流行比较严重的几个村寨进行了重点观察，并于1981年继续进行观察，现将两年的结果总结如下。

一、试验区的情况：

某县过去是海南岛疟疾流行比较严重的一个县。目前该县尚有两个公社疟疾流行比较严重，试验区所在公社近十年来有两次较大流行，一次在1972年，年发病率13.7%，另一次在1979年，年发病率11.1%，并发生脑型疟5例，死亡2例。据该县防疫站调查，主要媒介为巴拉巴按蚊。抗疟措施从70年代开始采用每年3次全民服药，及1—2次药物喷洒，1978年开始在比较严重地区除采用上述方法外，从5月份开始每月服药一次。过去多采用氯喹或乙胺嘧啶加伯喹，自1978年以来，由于抗氯喹虫株的出现，逐渐改用哌喹代替氯喹。观察期间，我们在公社卫生院收治了部分恶性疟患者，用7天观察法观察当地恶性疟原虫对氯喹的敏感性，在观察的13例中，有6例为Ⅱ、Ⅲ级抗性，占46.2%。在重点观察的5个村中，有三个村为全公社重点疟区，据县防疫站资料，甲村1979年3月份带虫率为15.2%，6月份为33.3%，乙村1979年3月份带虫率为11.5%。

二、试验方法与观察内容：

1. 服药方法：80年的扩大使用服药人数共计3361人，其中重点观察5个村共518人。从4月下旬至8月下旬服药，均由专人送药看服。按服药方法不同分为二组，一组为每半月一次，一次顿服复方硝喹4片（成人量，下同），首次及最后一次为每天4片，连服三天；二组为每月连续服药2天，每天一次顿服6片。儿童按年龄酌减。所用硝喹由上海医药工业研究院合成，复方硝喹由上海第十一制药厂压制成片。

由于甲村服药前带虫率较高，在两个月的服药过程中，带虫率、发病率仍较高，为防止其暴发流行，于开始服药后两个半月时增加了一次6片×4天全民服药，并在最后一次服药时又采用6片×4天的疗程。

鉴于80年的试验结果不能达到完全保获，因此81年的复方硝喹组均采用成人6片/半月的服药方法。又由于80年9月底甲、乙两村的间日疟带虫率均较服药前高，而80年对间日疟现症患者或带虫者均未采取根治措施，因此81年凡甲村间日疟现症患者及带虫者，均给以复

* 80年参加现场工作的有冯崇英、李鸿儒、马文波、柳坚、陶登新、吴华安、吴育文、陈试瑶、殷雅珍；81年参加现场工作的有冯崇英、肖贵忠、王姚民、黄复生、刘兴大、王兴相、吴华安、张龙福、黄爱莲、李平、李超雄。资料整理冯崇英。

工作中得到海南行政区卫生局、海南行政区寄生虫病防治研究所及有关县、公社卫生行政部门大力支持，特此致谢。

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

方硝喹6片×5天一个疗程（成人量；下同），乙村的间日疟现症患者或带虫者给以复方硝喹6片×3天加氯喹10片（4、4、2三天分服）一个疗程。

另设服哌喹对照组，按当地常规服哌喹4片+伯喹3片×2天/月，现症病人按当地常规用哌喹2天疗法，然后恶性疟患者给以一个哌喹加伯喹五天疗程，间日疟患者给以3个哌喹加伯喹五天疗程（每个疗程间隔一个月左右）。另一村作为不服药的对照组，凡发现疟疾现症患者按上述哌喹加伯喹方案治疗。

2. 观察内容及方法：

（1）发病率：服药后定期巡诊，凡有发热及疑似疟疾患者即涂片血检，查见疟原虫无性体者定为发病，按每半月统计发病率，并用复方硝喹治疗（4片×3天）。

（2）带虫率：在服药前、首次服药后每1—2个月及最后一次服药后一个月进行血检，以了解服药后不同时期的带虫率变化。

（3）观察点当年未进行药物喷洒。

三、结果：

1. 80年的结果：

（1）发病情况：5个重点观察村服药后每半月的发病情况见表1，从表1可以看出发病高峰在5—7月，8月份发病人数逐渐减少，至8月末已无恶性疟病例。

表1　服硝喹后每半月恶性疟发病统计（1980年）

村名	人数	服药方法	每半月发病人数									
			24/4—7/5	8/5—23/5	24/5—7/6	8/6—23/6	24/6—7/7	8/7—23/7	24/7—7/8	8/8—23/8	24/8—7/9	8/9—23/9
丙村	97	复方硝喹4片/半月	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
乙村	157	〃	0	2	1	4	0	2	1	1	0	0
小计	254	〃	0	3	2	5	1	2	1	1	0	0
丁村	72	复方硝喹6片×2天/月	0	2	0	1	0	2	0	0	0	0
戊村	92	〃	0	0	0	5	0	2	0	4	0	0
小计	164	〃	0	2	0	6	0	4	0	4	0	0
甲村	100	复方硝喹6片×2天/月	2	9	2	14	0	3*	3	2**	0	0

* 8/7服6片×4天　24/7不服；　** 8/8服6片×2天

从不同服药方法的发病情况可以看出，一组，除第一个半个月为连续服药三天无发病外，从5月份后半个月开始至8月上旬，均有少量病人；二组除甲村外，服药后前半个月均无发病，发病均在后半个月。即使发病人数较多的甲村，服药后后半个月的发病人数也明显比前半个月多。根据一组12例发病者分析，药后10—15天内发病者9例，占75%，平均保护天数11.4天；二组43例发病者中，药后15天前发病者8例，占18.6%，药后21—30天发病者28例，占65.1%，而在最后5天发病者18例，占41.9%，平均保护天数为21.4天。以上情况表明，每半月服药4片不能达到完全保护的效果，每月服6片×2天，有15—20天的保护效果。

（2）带虫率变化：3个服药前带虫率低于10%的村，经5个月服药后，均未查见有恶性疟带虫者，而服药前带虫率高达35.4%的甲村，经5个月服药后，亦未查见带恶性疟无性体者，仅查见一例带恶性疟配子体者，带虫率降至1.4%，下降了96.0%，全部观察点带虫

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

率由10.6%下降至0.3%，下降了97.2%（见表2）。

表2　服药前后恶性疟带虫率变化（1980年）

村名	服药方法	服药前			服药两个月后			最后一次服药后一个月		
		血检人数	阳性人数	阳性率	血检人数	阳性人数	阳性率	血检人数	阳性人数	阳性率
乙村	复方硝喹4片/半月	144	3	2.1	/	/	/	122	0	.
丙村	〃	80	6	7.5	84	2	2.4	77	0	
丁村	复方硝喹6片×2天/月	62	1	1.6	/	/	/	55	0	
甲村	〃	82	29	35.4	82	29	35.4	70	1*	1.4
合计		368	39	10.6	166	31	18.7	324	1*	0.3

* 只查见配子体

（3）甲村的防治效果：甲村是公社的一个重点疟区，多年来疟疾流行比较严重，本次4月下旬服药前恶性疟带虫率高达35.4%。全民服用复方硝喹每月一次连服二天每天6片两个月，每月发病率仍高达11%及16%，药后两个月带虫率仍停留在35.4%，但带无性体者已略有下降，由药前19.5%，降至14.6%。鉴于前两个月发病者多在后半个月，为了控制发病，于7月8日（即第3次服药后半个月）加一次全民服药6片×4天，结果使7月份发病率下降至3%。经过5个月6次全民服药（包括有两次6片×4天）使月发病率由11%降至9月份无恶性疟病例出现；带虫率从药前35.4%降至1.4%，带虫率下降了96.0%，最后一次药后一个月仅查见一例带恶性疟配子体者。（图1）

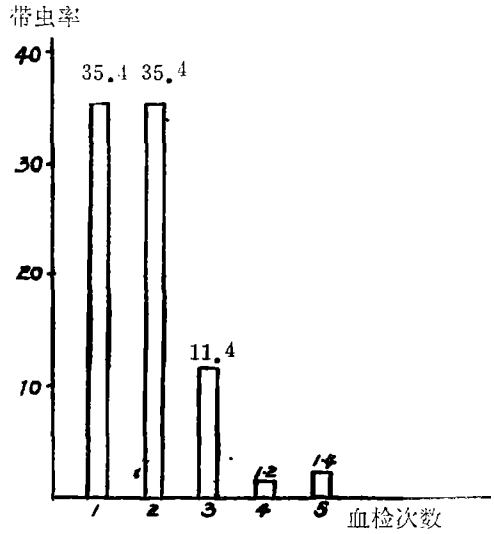


图1　甲村历次血检恶性疟带虫率变化

说明：1. 4月24日　服药前
2. 6月23日　服复方硝喹6片×2天/月两个月后
3. 8月8日　服复方硝喹6片×4天一个月后
4. 9月8日　服复方硝喹6片×4天半个月后，只查见一例带配子体者
5. 9月23日　服复方硝喹6片×4天一个月后，只查见一例带配子体者

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

（4）药物付反应：本药付反应甚轻微。由于付反应少，后几个月未再作付反应的随访。根据最初两次服药后的不完全统计，在3987人次服药对象中，有付反应者92人次，占2.3%，其中以头晕、头痛为多，分别为47与28人次，下消化道症状（包括肠鸣、腹痛、腹泻等）共34人次，占0.9%，腹泻者仅5人次。在3361人5个月的服药过程中，未发现有较严重付反应而需休息或影响工作者。

2．81年的结果：

（1）发病情况：各村发病情况见表3，可以看出发病多在6—8月，服复方硝喹组9月份发病已很少，除一例混合感染外，已无恶性疟病人。从哌喹对照组每半月的发病统计可以看出，发病者均在服药后后半个月，表明哌喹4片+伯喹3片×2天/月，亦不能有一个月的保护作用。

表3　服药后每半月发病统计（1981年）

队别		甲村	乙村	哌喹对照组	空口对照组
总人口		102	180	64	107
服药方法		复方硝喹6片/半月	复方硝喹6片/半月	哌喹4片+伯喹3片×2天/月	不服药
1—15/5	恶性疟	0	0		
	间日疟	0	0		
	合计	0	0		
16—31/5	恶性疟	0	0		
	间日疟	2	1		
	合计	2	1		
1—15/6	恶性疟	1	1	0	2
	间日疟	0	2	0	1
	合计	1	3	0	3
16—30/6	恶性疟	0	0	2	4
	间日疟	1	0	2	2
	合计	1	0	4	6
1—15/7	恶性疟	2	0	0	1
	间日疟	2	1	0	1
	合计	4	1	0	2
16—31/7	恶性疟	2	0	0	0
	间日疟	0	1	1	3
	合计	2	1	1	3
1—15/8	恶性疟	0	0	0	0
	间日疟	2	0	0	0
	合计	2	0	0	0
16—31/8	恶性疟	1	0	0	0
	间日疟	1	3	1	6
	合计	2	3	1	6
1—15/9	恶性疟	0	1*	0	0
	间日疟	0	1*	2	0
	合计	0	1	2	0
16—30/9	恶性疟	0	0	0	0
	间日疟	1	0	0	2
	合计	1	0	0	2

* 为混合感染，分别按恶性疟、间日疟统计

（2）带虫率变化：服复方硝喹的两个村，药后的带虫率均下降，且下降幅度较大，达60—70%。而服哌喹组，恶性疟的带虫率药后反而上升，间日疟带虫率仅略有下降(4.5%)。不

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

服药组经过流行季节，总带虫率及恶性疟带虫率均上升（见表 4 及图 2）。

表4　服药前后带虫率检查结果（1981年）

村别	服药方法	血检时间	血检结果				
			血检人数	阳性人数（%）	恶性疟		间日疟(%)
					阳性人数（%）	只查见配子体人数	
甲村	复方硝喹6片/半月	服药前	93	36(38.7)	8(8.6)	6*	30*(32.3)
		服药一个月后	68	7(10.3)	5(7.4)	3**	3**(4.4)
		服药三个月后	72	13(18.1)	3(4.2)	1	10(13.9)
		最后一次服药后一个月	86	9(10.5)	2(2.3)	2	7(8.1)
		带虫率下降幅度		72.9	73.3		74.9
乙村	复方硝喹6片/半月	服药前	120	13(10.8)	4(3.3)	2	9(7.5)
		服药一个月后	92	1(1.1)	0	0	1(1.1)
		服药三个月后	81	5(6.2)	5(6.2)	4	0
		最后一次服药后一个月	113	4(3.5)	1(0.9)	1	3(2.7)
		带虫率下降幅度		67.6	72.7		64.0
哌喹对照组	哌喹4片＋伯喹3片×2天/月	服药前	54	6(11.1)	0	0	6(11.1)
		服药二个月后	48	6(12.5)	1**(2.1)	1	6**(12.5)
		最后一次服药后一个月	47	7(14.9)	3**(6.4)	2	5**(10.6)
		带虫率下降幅度		上升34.2	上升		4.5
空白对照组	不服药	服药前	87	9(10.3)	1(1.1)	0	8(9.2)
		服药二个月后	96	17(17.7)	7(7.3)	5	10(10.4)
		最后一次服药后一个月	102	11(10.8)	2(2.0)	2	9(8.8)
		带虫率下降幅度		上升4.9	上升81.8		4.3

* 包括2例混合感染，分别按恶性疟、间日疟统计

** 包括1例混合感染，分别按恶性疟、间日疟统计

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

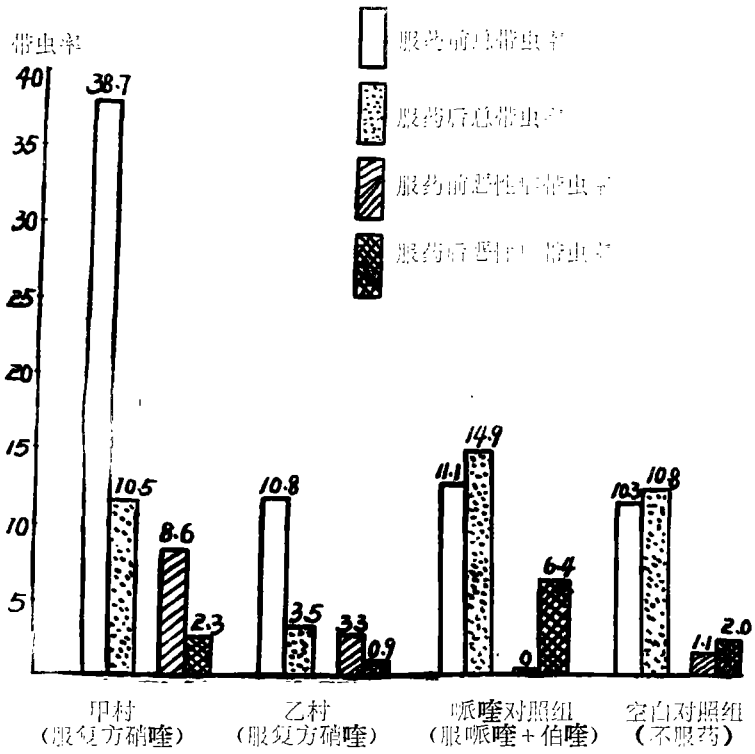


图2　服药前后总带虫率及恶性疟带虫率变化

四、讨论与小结：

1．硝喹于1973年首次在该地区使用，当时该地区恶性疟原虫对氯喹尚敏感，用硝喹单方0.5mg/kg治疗，对恶性疟的疗效与氯喹相当[6]。海南地区1974年开始发现有抗氯喹恶性疟原虫株存在，近年来区域逐渐扩大。80年观察到该地区Ⅱ、Ⅲ级抗性占46.2%，7例恶性疟无性体一周内转阴者平均阴转时间长达110小时，表明目前该地区抗氯喹恶性疟虫株存在的严重性，而同时用复方硝喹4片×3天治疗恶性疟现症病人16例，平均原虫无性体阴转时间为78小时，45例现症病人或带虫者服复方硝喹4片×3天，一周内无性体转阴者44例，阴转率为97.8%，81年进一步对9例确定为抗氯喹病例用复方硝喹6片×3天治疗，效果良好[7]。表明复方硝喹对本地区抗氯喹恶性疟虫株效果较好。

2．80年5个村经5个月服复方硝喹，不论原发病较低的村，或原发病较高的村，从8月下旬以后均未再发现病人，各村的带虫率，到9月底除甲村尚有1例带恶性疟配子体外，均无恶性疟带虫者，因此可以认为，按目前的服药方法，在该地区基本上可以达到防治恶性疟疾的效果。

但4片/半月组，每半月均有少数病例出现，表明在本地区每半月服药4片剂量似偏小。每月6片×2天，多数前半个月无发病，同时即使服药量延长至连服4天，也不能达到有30天的保护作用，实验室结果表明，猴一次口服复方硝喹15mg/kg后，血中半衰期为75小时，7天后完全消失[8]，显示本药在体内排泄较快。81年两个服6片/半月的村，效果较满意。以发病率较高的甲村为例，80年服药前带虫率43.9%，恶性疟带虫率35.4%，按6片×2天/月服药，在发病最多的6月份，月发病率高达17%，恶性疟发病率16%，5个月平均月发病率8.8%，恶性疟为7.0%；81年服药前带虫率为38.7%，恶性疟带虫率8.6%，按6片/

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

半月服药后，在发病最多的7月份月发病率为6.1%．恶性疟为4.1%．5个月平均月发病率为3.2%，恶性疟为1.3%，比80年下降（见表5）。服药5个月后的带虫率亦明显下降，其下降幅度为总带虫率下降了72.9%，恶性疟73.3%，间日疟74.9%（见表4）。因此可以认为，在该地区，用复方硝喹6片/半月，可以达到防治疟疾的效果。

表5　甲村1980、1981年发病及带虫情况比较

年份	带虫率						最高月发病率			平均月发病率		
	恶性疟		间日疟		合计		恶性疟	间日疟	合计	恶性疟	间日疟	合计
	药前	药后	药前	药后	药前	药后						
1980	35.4	1.4	9.8	14.3	43.9	15.4	16.0	1.0	17.0	7.0	2.4	8.8
1981	8.6	2.3	32.3	8.1	38.7	10.5	4.1	3.7	6.1	1.3	1.9	3.2

3．服哌喹与伯喹的队，发病虽不甚多，但药前带虫率只11.1%，而平均月发病率达3.1%(见表6)，而服复方硝喹的甲村，药前带虫率高达38.7%，平均月发病率亦仅3.2%。再从服药前后的带虫率变化看，服哌喹加伯喹组的总带虫率及恶性疟带虫率均上升，而服复方硝喹组均下降（见表4）。由于该地区恶性疟原虫对氯喹有较明显的抗药性[7]，而哌喹仍属四氨基奎宁类药物，且在该地区已连续使用了数年，可能已有一定程度的抗药性，我们81年亦曾在该地区观察到一例对哌喹产生抗药性者，因此在抗氯喹恶性疟存在比较严重的地区，改用复方硝喹作为防治药物可获得较满意的效果。

表6　各村发病率比较（1981年）

村别	服药方法	总人口	恶性疟			间日疟			合计		
			药前带虫率	平均月发病率	9月份发病率	药前带虫率	平均月发病率	9月份发病率	药前带虫率	平均月发病率	9月份发病率
甲村	复方硝喹6片/半月	102	8.6	1.3	0	32.3	1.9	1.0	38.7	3.2	1.0
乙村	〃	180	3.3	0.3	0.7*	7.5	1.3	0.7*	10.8	1.5	0.7
哌喹对照组	哌喹4片＋伯喹3片×2天/月	64	0	0.9	0	11.1	2.6	3.5	11.1	3.1	3.5
空白对照组	不服药	107	1.1	1.8	0	9.2	3.0	1.9	10.3	4.7	1.9

* 为混合感染，分别按恶性疟、间日疟统计

4．80年甲、乙两村的间日疟带虫率在服药5个月后，反较药前为高，这可能与我们在80年对该两村的间日疟患者只采用复方硝喹三天疗法，及对带虫者未采取措施有关。在81年对间日疟的现症患者及带虫者加服复方硝喹6片×5天（甲村）或复方硝喹加氯喹（乙村）后，药后间日疟带虫率均有较大幅度的下降。此外，80年甲村服药前间日疟带虫率只9.8%，平均月发病率为2.4%，而81年药前间日疟带虫率高达32.3%，月平均发病率为1.9%（见表6），从甲村两年的带虫率及平均月发病率，均可看出，对间日疟的现症患者及带虫者加服复方硝喹6片×5天，可以降低间日疟的发病率与带虫率，从而获得较好的防治效果。

参考文献

（1）第三军医大学523组等：抗疟新药——硝喹简介。第二军医大学学报 1:1—6,1979

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

（2）第三军医大学523组：679对鸡球虫原虫孢子增殖的阻断作用。 医学科研资料 1:26--32, 1977,第三军医大学训练部编印。

（3）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3(4):273—275, 1982

（4）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60(7):426—428, 1980

（5）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60(8):483—484, 1980

（6）第七军医大学523组等：小剂量CI-679治疗疟疾临床观察初步报告。医学科研资料 2:33—45, 1974, 第七军医大学训练部编印

（7）冯崇英等：用复方硝喹治疗抗氯喹恶性疟初步观察。中华内科杂志 21(11):654, 1982

（8）第三军医大学523组：氨苯砜对679醋酸盐的增效作用。医学科研资料 1:45—48, 1977, 第三军医大学训练部编印

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