DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.001

基础医学

# 抗疟新药——硝喹简介

第三军医大学523组

上海医药工业研究院523组

硝喹Nitroquine（Cl679，简称679），1970年Thompson氏报道该药对鼠疟、猴疟有较好的抑制作用．以后未再见有报道。上海医药工业研究院于1971年合成，第三军医大学进行了抗疟作用及毒理研究。实验研究表明：对鼠疟、鸡疟及猴疟的红细胞内期和组织期都有较好的抗疟作用，并对鸡疟、猴疟以及人疟的孢子增殖均有阻断作用。经过药理、毒理观察和健康人试服，于1973年试用于临床，先后与云南、广东、河南、山东、江苏、安徽、湖南、四川及上海等9个省市、15个地区协作，经11407人次的现场验证证明：679可以治愈疟疾现症患者，对恶性疟的疗效相当于氯喹，且对恶性疟的抗氯喹虫株可以治愈；预防效果和乙胺嘧啶相当；根治间日疟，其疗程和氯伯相同，疗效相当，而679的毒付反应较轻。679最大的特点是对各种疟原虫（鸡疟、猴疟、人体间日疟及恶性疟）的孢子增殖期有强大的阻断作用，因而在某超高度疟疾流行区广泛应用，带虫率由防治前72.7%，下降为3.75%，制止了疟疾的暴发和流行，通过三年随访观察，效果巩固。

以66只猴、67只狗及大、小白鼠等动物毒性试验结果表明：小白鼠的半数致死量每公斤体重为534.6毫克，而其对鼠疟半数治愈量为0.86毫克，化疗指数为621.6，远远大于目前常用的抗疟药。猴服15毫克/公斤×3及以下各组动物的肝、肾功能及各种生化、血液及心电图检查，均属正常。各种脏器特别是肾上腺及骨髓的病理切片检查亦无异常发现。狗的毒付反应虽较猴为重，但用大于临床治疗三倍以上的剂量时，各项检查仍基本正常。以不同剂量679喂灌小白鼠和大剂量油剂肌注小白鼠（250毫克/公斤）及猴55毫克、73毫克/公斤，使药物长期贮存动物体内，观察结果，均未发现679有致癌作用。大白鼠、小白鼠、兔子在受胎期间以1毫克/公斤、2毫克/公斤、5毫克/公斤三种不同剂量服药，初步观察未见因服679而致畸形者。大白鼠长期服用大于常用量50—100倍的剂量，每周一次，连服三个月，动物发育未受影响。

研究工作者14人服用治疗剂量，间日疟患者15人服用根治剂量（1毫克/公斤×8），均在住院条件下做了全面系统的观察以及各项生理、生化检查，无不良反应。临床治疗量观察疟疾患者2400余人，付反应率为3.8%；根治剂量观察400余人，付反应率为1.5%。同一地



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

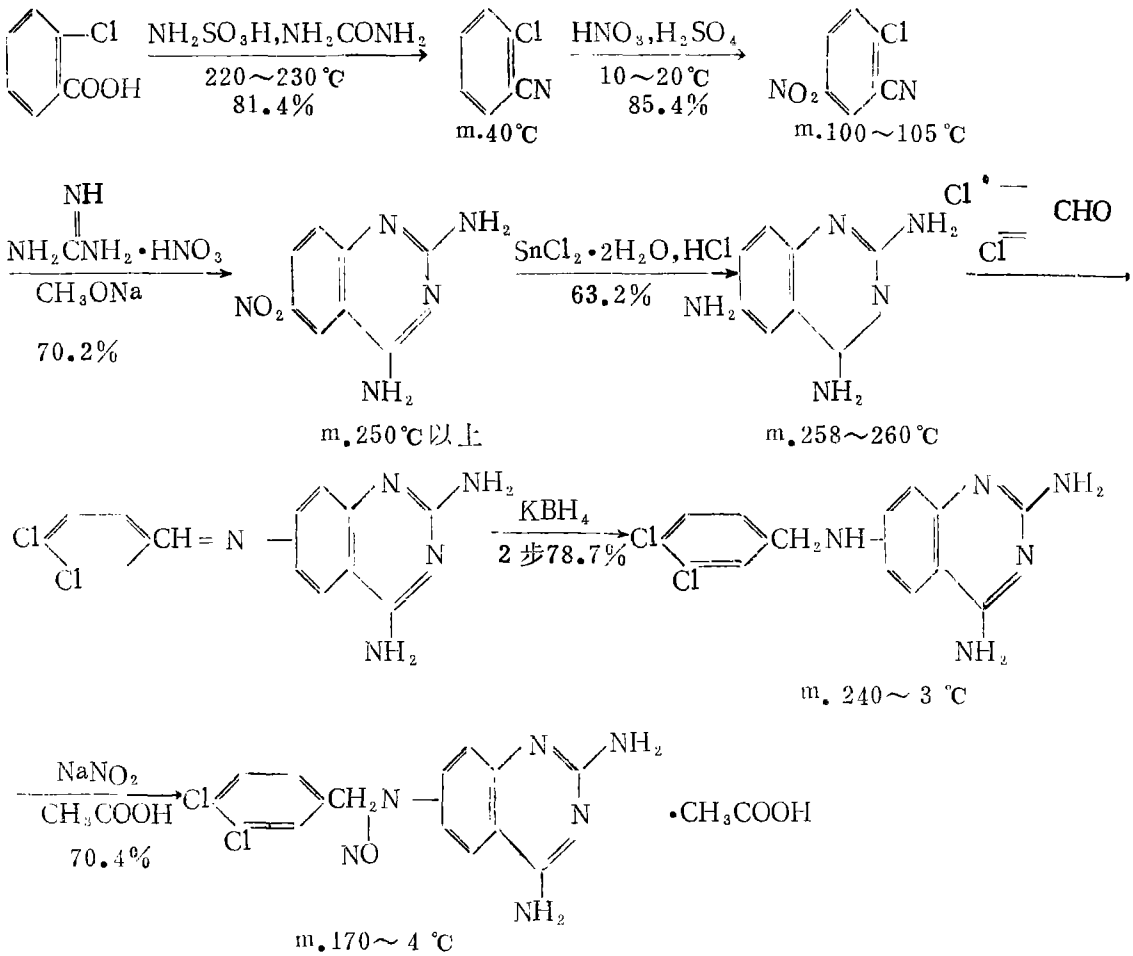
区服用氯喹或氯伯的付反应率分别为23.3％及26.4％，预防服药近万人次。付反应率只有0.6％，群众一致反映679付作用轻微。

679合成工艺成熟，总收率16.2％，质量稳定，原材料立足于国内，达到了工业投产的要求。1979年10月由全国疟疾防治领导小组主持在重庆市召开了抗疟新药硝喹及复方硝喹片的鉴定会认为：复方硝喹片可以治疗恶性疟、根治间日疟、预防恶性疟和间日疟，特别是能阻断孢子增殖，具有防止疟疾传播的作用。且剂量小，味不苦，毒付反应轻，服用方便，建议生产，逐步扩大使用。

## 化学合成和制剂

679的化学全名为2、4二氨基-6-[(3、4二氯苄基)亚硝基氨基]喹唑啉醋酸盐。系由2、4、6三氨基喹唑啉与3、4二氯苯甲醛缩合，用钾硼氢还原生成2、4二氨基-6-[(3、4二氯苄基)氨基]喹唑啉，再在醋酸中亚硝化制得。主要中间体2、4、6三氨基喹唑啉是由邻氯苯甲酸，氨基磺酸和尿素在220—230℃反应生成邻氯苯甲腈，经硝化得2-氯-5硝基苯甲腈，然后与硝酸胍环合制得2、4二氨基-6-硝基喹唑啉，再用氯化亚锡还原制得2、4、6三氨基喹唑啉。

**一、反应方程式：**






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

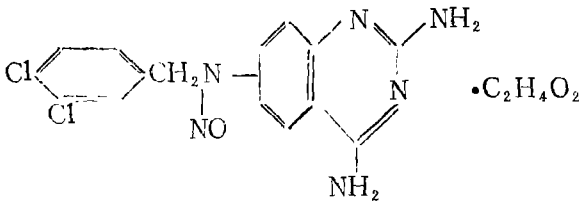
**二、原料成本：原料成本初步估计每公斤268.51元**

治疗一例疟疾患者（150毫克）　　0.045元

预防服药一人次（50毫克）　　0.015元

根治一例间日疟（400克毫）　　0.12元

**三、规格草案：**



$\cdot C_2H_4O_2$

$[C_{17}H_{17}N_6O_3Cl_2] = 424.106$

本品为2,4二氨基-6-[(3,4二氯苄基）亚硝基氨基]喹唑啉单醋酸盐按干燥品计算，含$C_{17}H_{17}N_6O_3Cl_2$应为97—103%。

性状：本品为淡黄色结晶或粉末，微溶于甲醇、水、丙酮、氯仿和乙醇中。

分解点：本品分解点（按1975年中国药典初稿附录）为169—174℃。

鉴别：

(1) 本品的含量测定项下溶液在231±1微毫米处有最大的吸收峰。

(2) 本品的红外光谱各主要峰应与对照品一致。

(3) 本品应显醋酸盐的各种特殊反应（按中国药典1975年版初稿附录）。

检查：

(1) 干燥失重　105℃干燥2小时，失重不超过1%。

(2) pH值　本品的饱和水溶液，pH值应在3.5—4.5之间。

(3) 有关物质　取本品的乙醇溶液，滴样100微升在硅胶$G_{254}$薄板上。以甲醇—丙酮（3：7）作展开剂，展开到10厘米处取出干燥，在紫外光下显色，除主要斑点外，不得见其他斑点。

含量测定：精密称取本品5—6毫克，在棕色容量瓶中，用乙醇稀释到50毫升，吸取1毫升稀释到25毫升，在231±1微毫米处测其光密度，按（$C_{17}H_{17}N_6O_3Cl_2$）吸收系数1064计算含量即得。

**四、制剂处方：**679复方片，每片含

| | | | |
|---|---|---|---|
| 679 | 12.5毫克 | 氨苯砜 | 12.5毫克 |
| 淀粉 | 15.0毫克 | 糊　精 | 15.0毫克 |
| 硫酸钙 | 15.0毫克 | 硬脂酸镁 | 1.0毫克 |

**五、作用与用途：**

679对疟原虫红细胞内期和组织期都有作用，并能切断疟原虫在蚊体内的发育。合并氨苯砜使用有协同增效作用。复方679片可治疗恶性疟和间日疟现症患者。对恶性疟效果较好，对抗氯喹株亦有效。对间日疟控制症状略慢，但有根治作用。也可用于预防疟疾，是一种作用多环节的抗疟药，在疟区全面使用，可以控制疟疾流行。



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

**六、用法与用量：**

| | |
|---|---|
| 间日疟根治 | 每日一次，每次4片，连服8日 |
| 恶性疟治疗 | 每日一次，每次4片，连服3日 |
| 预防服药 | 每10—15天一次，每次4片，可连服半年。 |

以上均为成人用量，儿童酌减。

贮藏：密闭保存

## 679对疟原虫的抗疟作用

679对鼠疟原虫的治疗效果较好，感染小白鼠灌胃给药，每天一次，连服3天，其半数治愈量正常株为0.86±0.107毫克/公斤，抗氯喹虫株为0.72±0.08毫克/公斤。氯喹的半数治愈量正常株为18—23毫克/公斤。679远较氯喹敏感，两者半数治愈量比值约为1：20。

感染猴间日疟的治疗效果表明：0.1毫克/公斤的猴72小时原虫下降率虽可达98%以上，但不能转阴，0.25毫克/公斤以上各组，多数动物在72小时内无性期原虫转阴，少数变性原虫拖延时间较长，原虫转阴时间较氯喹为慢，但原虫复燃时间679较氯喹为优。如679每公斤2毫克以上治疗的动物，经观察5—9个月未见原虫复燃，而服2毫克/公斤氯喹的2只猴，治疗后分别在14、17天原虫再现。

鸡疟实验中除观察679有治疗作用外，尚具有一定的病因性预防作用。以子孢子接种小鸡，接种前四小时和半小时分别灌服679，其半数保护量为12.33毫克/公斤。每公斤服用10毫克连服10天，对鸡疟组织型有明显的作用。鸡疟脑组织涂片显示：服药前疟原虫发育正常。第一次服药后6小时原虫已有明显变化，细胞核轮廓不清，核质由原来的致密变为疏松，着色较浅，核呈现初步崩解现象，至12小时胞浆出现少数分布不匀的嗜碱性颗粒，胞浆着色浅，24小时细胞核只剩下大小不等的淡红色模糊阴影。72—96小时原虫数目大减，残余原虫的核大部分已消失，5—7天再找不到原虫。

猴间日疟原虫子孢子（110万/只）接种，7天后进行肝活检。结果不用药的猴其肝切片中每片含0—4个原虫，平均每片有一个原虫，原虫大小为37×27×40微米，形态多不规则。而接种前4小时服一次679（3毫克/公斤），猴的肝切片260张切片均未发现原虫；而接种后4天服2毫克/公斤679连续3天者，203张肝切片只有40张含有原虫，每片亦只有1个原虫，且体积较小。

用大量猴间日疟原虫的子孢子接种。原虫血症出现后用复方679 5毫克/公斤给猴灌服，连续8天，3只猴原虫转阴，经观察8个月以上仍未见复发，其中一只再切脾观察一个月亦未见复发。679复方的剂量再次降低为2.5毫克/公斤×8，原虫转阴后，一例在第33天复发，一例观察4个月未见复发。

以20毫克/公斤的氯喹治疗两只猴，连服三天，原虫转阴后17、20天先后复发。复发的动物，再给以679复方5毫克/公斤，连服8天根治，又观察8个月均未再复发。

679对疟原虫具有治疗、预防及根治作用外，对疟原虫的孢子增殖期有更明显的阻断作用。鸡感染疟原虫待配子体出现后，蚊虫腺感染达90—100%，顿服679 2毫克/公斤，能全部阻断疟原虫在蚊媒体内的发育，不能达到子孢子阶段。剂量降至1毫克/公斤，药后24小时虽可出现部分子孢子，但改为679复方，腺感染全部转为阴性。而2毫克/公斤的乙胺嘧啶组，



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

其腺感染一般为10%。猴疟的试验进一步表明：服用679 1毫克/公斤一次，药后4、24、48小时均能全部阻断疟原虫在蚊媒体内的发育，仅个别试验组在药后96小时出现10%的腺阳性。而同等剂量的乙胺嘧啶，药后 48 小时或 96 小时的腺感染分别为 10%、80%、82.8% 以至100%。实验研究还证明 679 复方具有明显的优越性。剂量降至 0.5 毫克/公斤，一次顿服，对猴疟的孢子增殖期仍有100%的阻断作用，而氨苯砜单独使用是无效的。

## 毒性反应及其安全范围

猴和狗服大剂量679，每公斤体重50—100毫克，连服 3 天，其临床表现为呕吐、食欲减退、严重者拒食及出现血便，个别动物死亡。每公斤剂量降至 30 毫克（30毫克/公斤×3）者，上述临床反应一般较轻，停药后症状逐渐恢复，7 只狗的血象、尿常规、谷丙转氨酶、麝香草酚絮状、麝香草酚浊度、非蛋白氮、血钾、血钠和心电图分别在药后一天、一周、半月和一月作检查均与药前无明显变化。

服用 679 后病理组织学所见，严重者小肠绒毛顶部被复上皮呈坏死脱落等变化，肾上腺的病变主要发生于皮质，以网状带为多见，少数动物肝脏有个别坏死灶。其他器官包括心肌、骨髓均无异常发现。上述病变，停药后均可新生修复。如服 30 毫克/公斤，连服 3 天的 7 只狗，在15天及30天分别活杀，受损伤的肾上腺皮质部分，15天已呈新生现象，30天呈明显新生修复。狗和猴服更大剂量（100毫克/公斤×3），狗于四个月后活杀，肾上腺呈明显新生。猴于第10个月活杀，已查不出有任何病理改变。慢性毒性试验中狗服 3 毫克/公斤，每周一次连服半年，有的动物肾上腺皮质束状带较对照略薄或可见有零星炎细胞。

以小白鼠每公斤体重0.25、2.5、12.5毫克连服10天，或以大剂量油剂(250毫克/公斤)肌注小白鼠及 55 毫克/公斤、73 毫克/公斤肌注猴，使药物长期贮存于动物体内，分别观察 1—2 年，对各组动物的肺、肝、肾等主要器官进行病理组织学检查，均未发现 679 有致癌作用。

以大白鼠、小白鼠及兔子三种动物于受胎第 6 天，用三种不同剂量（1 毫克/公斤、2 毫克/公斤、5毫克/公斤）喂药，大小白鼠喂药10天，兔子喂药13天，动物分别在临产前（大、小白鼠第20天，兔子第30天）解剖检查胎儿，初步观察结果认为未曾因服用 679 发生畸变。经 5 只大白鼠整体子宫静脉注射679未见子宫有收缩现象，28例孕妇服用679的预防量和治疗量，产妇分娩正常，未见婴儿有畸形者。

安全剂量范围：小白鼠连续 3 天口服679，其半数致死量为534.6毫克/公斤，而679对鼠疟原虫的半数治愈量为0.83毫克/公斤，其化疗指数在 621 以上。

猴口服 679 按每公斤体重 15 毫克连服 3 天或每公斤体重 3 毫克连服 15 天，不仅各种临床、生理、生化检查完全正常，各器官的病理组织学检查亦无异常发现，而人实际用量治疗为每公斤体重 1 毫克，连服 3 天；根治用量每公斤体重 1 毫克连服 8 天，因而使用是安全的。

## 临 床 验 证 情 况

679及其复方通过实验室研究和正常人体试服无不良反应后，确认该药有一定抗疟作用，复方并有增效作用和较大的安全范围。自1973年起先后在 9 个省市15个地区对各种类型的疟



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

疾现症病人及带虫者进行治疗，在间日疟及恶性疟流行区进行预防效果观察，以及对间日疟进行根治观察。其结果归纳如下：

恶性疟：679单方在对氯喹无抗性的地区（海南万宁）治疗恶性疟30例，每公斤体重0.3毫克者平均原虫转阴时间为52小时，0.5毫克者为44.5小时，而氯喹对照组为49.5小时，小剂量679治疗恶性疟的疗效不亚于氯喹。

在氯喹抗性严重的地区孟定（Ⅱ级以上抗性占68%）。679的单方对恶性疟的疗效亦差。但679复方0.5毫克治疗恶性疟43例（含混合感染2例）均全部治愈。而同一地区氯喹治愈率只有67%。679治疗恶性疟带虫者76例(含12例混合感染)，一周内无性体100%转阴，约有7%尚存有配子体。

云南勐腊地区治疗恶性疟55例，不论0.5毫克组或1毫克组一周内全部治愈，服用氯喹的17例，治愈率88.2%。原虫转阴时间0.5毫克组平均为52.6小时，1毫克组为38.7小时，而氯喹对照组将未能治愈的2例除外，其原虫阴转时间仍为63.2小时。该地区对氯喹有抗性的恶性疟病例，679复方均可治愈。679复方治疗的恶性疟，多年来只遇到一例混合感染者未治愈，但改用其他抗疟药亦未能治愈。

间日疟：679治疗间日疟各地共604例，无论南方和北方、小剂量或大剂量，一般对控制症状或原虫转阴均较氯喹为慢。但服药24小时后血中残存原虫多数胞浆团缩，断裂，细胞核胀大而分裂受阻，查不见第二代环状体。复方较单方效果为好，小剂量近期复发率高，复方1毫克者，平均复发率只有5.6%。连续三年在河南濮阳对438例间日疟根治效果观察，按每公斤1毫克给药，如疗程与氯伯8日疗法相等，则疗效相当，而679的付反应较轻微。

1974年7—9月分别在云南耿马县及河南睢县以679进行预防服药。前者为恶性疟流行区，观察点上年疟史率为51.8%；后者为间日疟流行区，试验组与对照组1973年发病率分别为36.6%与20.6%，预防服药每半月一次，两地均用乙胺嘧啶（常规用量）作对比观察。结果表明单方（成人量50毫克）与复方（成人25毫克）均能控制间日疟及恶性疟流行，发病率与带虫率均有明显降低，效果和乙胺嘧啶相当。

679对鸡疟、猴疟孢子增殖期的阻断作用，在两种人体疟原虫的实验观察中得到了更为满意的效果。4例含配子体的间日疟患者，从静脉抽血数毫升置恒温饲蚊器中，让巴拉巴按蚊吸血，在吸血后六及十天以后分别解剖蚊胃及涎腺，检查卵囊及子孢子。结果显示服药前蚊虫感染率很高，其中腺感染率分别为97.1、93、88.9%和20%，服用一次679复方(成人50毫克)，药后12—14小时，再次感染蚊虫，腺感染全部阴性。

在海南对恶性疟原虫作了类似试验。用氯喹足量治疗的恶性疟4例患者，当血内出现配子体后5天内，其蚊媒腺感染率为22.2%—87.5%，口服679复方50毫克一次，即可使巴拉巴按蚊不再感染。其后用复方679治疗的4例患者，血中虽出现配子体，亦失去对蚊媒的感染力，而且这种作用可持续到药后17天之久。一例抗氯喹株的患者，证明亦有同样作用。

1974年7—9月在云南边境超高度疟疾流行区莫牙寨，该村地处偏僻的山区峡谷，离其他村寨较远，是历史上一个疟疾流行猖獗地区，上年疟疾发病率为76.2%。服氯伯4日疗法后普查带虫率仍有72.7%，该地恶性疟虫株对氯喹Ⅱ级以上抗药性占68%，在三个月内以679进行全面防治，带虫率由72.7%下降至3.75%，下降率为95.1%；发疟率亦控制到月发疟率为2.41%。以后随访，1975年全年只有一人患疟疾，1976年未发现现症病人，普查带虫率只有1.9%，脾肿率由1974年的79.5%下降至18.5%，脾肿度亦有显著下降。1977年普查带虫



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

率亦只有3.03%。与莫牙寨同时暴发流行的富荣公社（未采用 679 治疗）相比，1977年富荣公社平均带虫率为18.2%，其中当年和莫牙寨相仿的寨子芒美六队和芒撒八队的带虫率分别为14.2%和22.9%。两地区不同的结果似可进一步肯定679的防治成效。

莫牙寨所以能取得如此的良好效果，认为679对各类疟疾有治疗、预防和根治作用，特别是孢子增殖期的强大作用，对于切断传染源，控制疟疾的流行和传播，起到了重要的作用。

（刘连珠、张秀萍整理）

# 硝喹对疟原虫孢子增殖期作用的研究

〔编者按：Ⅰ、对鸡疟原虫（P. gallinaceum）孢子增殖期的阻断作用，全文已在我校“医学科研资料”1977年第一期报导，下面集中介绍Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ〕

## II、硝喹对食蟹猴疟原虫(P. cynomolgi)孢子增殖期的作用*

训练部523组

冯崇英　胡友梅　柳　燕**　况明书　王兴相

任慧娴　刘连珠　杨　怡***　邓保忠

关于硝喹（Nitroquine 简称 679）对鸡疟原虫的孢子增殖期有阻断作用，前文已报导。为了进一步了解 679 对疟原虫孢子增殖期的阻断作用，以便过渡到临床使用，我们于1977年5月至1979年6月先后在北京、重庆使用猴疟—斯氏按蚊、猴疟—巴拉巴按蚊系统进行了试验。现将结果报导于后。

### 材料与方法

**一、蚊　媒：**

斯氏按蚊（A. stephensi Liston,1901）Hor 株。本蚊种由军事医学科学院微生物学流行病学研究所供应。按安继尧③薛振声④介绍的该所常规方法饲养。室温27—28℃，相对湿度

* 本研究在北京进行期间，斯氏按蚊及部份试验用猴由军事医学科学院微生物学流行病学研究所 534 组供给，工作中得到该组全体同志大力支援，谨致谢意。

** 现在工作单位：总后勤部军医学校

*** 现在工作单位：军事医学科学院



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