DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.002

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

80%。成蚊常规饲以5—10%葡萄糖水。

巴拉巴按蚊(A. balabacensis Baisas,1936)。本蚊种由四川医学院生物教研室引进②。在室温25—27℃，相对湿度80%左右下饲养。成蚊常规饲以含5%桔汁的5—10%蔗糖水。

二、猴疟原虫及试验用猴：在北京及重庆使用的猴疟原虫均为从国外引进的食蟹猴疟原虫。试验用猴均为恒河猴，体重在2—4公斤之间，试验感染前连续检查厚血片三次，无任何血内原虫感染者。从保种猴取血0.3—0.5毫升，静脉接种，然后定期血检。

三、药物：679醋酸盐由上海医药工业研究院合成。氨苯砜由上海制药十四厂合成。679复方为679与氨苯砜按1:1配制。在试验前一天用吐温80作乳化剂（用量为1%浓度），配成1毫克/毫升溶液，置冰箱内备用。乙胺嘧啶为上海制药十四厂合成，配制方法与679同。

四、试验方法：根据文献记载⑤及我们观察的结果⑦，猴疟原虫血转接种后，一般于6—9天内有一个原虫血症高峰，但持续时间很短，原虫密度很快下降，配子体有感染力的时间也较短；约在15天以后的第二个原虫血症高峰，原虫密度持续时间及配子体有感染力的时间均较长③⑦。为此我们的试验均选用这段时间进行蚊媒感染。

蚊龄一般为3—5天的成蚊，在试验前24小时停糖水，然后将已感染的、血内有疟原虫配子体的猴用硫苯妥钠或戊巴比妥钠麻醉，或只用架将猴固定后放在蚊笼上供蚊吸血，吸血时间一般为半小时至一小时。第一次吸血的蚊为药前对照组。猴被第一次蚊吸血后即用胃管灌药，并在药后一定间隔再次用蚊叮咬猴。饱血成蚊仍饲养在养蚊室中。

在饲血后第6、12天分别解剖蚊胃及唾液腺检查卵囊及子孢子，并计算每个阳性蚊胃的卵囊数及测量卵囊大小。由于卵囊数较多，一般只测其最大、最小径的范围；但在部分试验中，在每组试验中任意选5个阳性蚊胃卵囊在50个以下的，逐个进行卵囊的测量，并计算卵囊大小的平均值。对药后组，如在第12天解剖时唾液腺未见子孢子，而胃上仍有未发育成熟的卵囊时，则继续饲养至第15—18天，以判定卵囊有无延迟发育的趋势。

为了保证所检查的雌蚊均为饱血者，对斯氏按蚊用检查卵巢上气管末端的形状作为判断卵巢发育与否的依据⑧，巴拉巴按蚊则于饲血之后立即将饱血蚊取出，放入另一蚊笼饲养。

据报导食蟹猴疟原虫的感染力在猴体内感染的不同时期是不同的。为此，我们用一只感染了食蟹猴疟原虫的猴(507号）作为空白对照，不给任何药物。而在各笼蚊叮咬给药组猴同时，令另一组各笼蚊叮咬507号猴，饱血蚊与给药组蚊在同样条件下饲养，并同样于饲血后第6、12天分别解剖胃和唾液腺进行检查。

除了进行空白对照外，还做了服用乙胺嘧啶、氨苯砜两组作为比较。

结　　果

一、空白对照：在4天的时间内，在不同的时间间隔，用507号猴喂蚊5次．都能使蚊获得感染，胃阳性率为70.0—100.0%，腺阳性率也有35.0—80.0%（表1），表明猴感染疟原虫后在第二个原虫血症高峰期或以后，对蚊是有连续感染力的。

二、679单方对猴疟原虫孢子增殖期的作用：三只猴(60、61、62号）灌服679 2毫克/公斤×1次，用药后4—96小时吸猴血的雌蚊解剖结果：胃阳性率只有0—20.0%，药前对照的胃

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

表1 食蟹猴疟原虫对斯氏按蚊的感染力*（蚊虫解剖结果）（507号猴）

感染时间**（小时）	胃解剖结果					腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率（%）	每阳性蚊胃平均卵囊数（范围）	平均卵囊直径(μ)（统计胃数；合计卵囊数）	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)
0	10/14	71.5	22.6(1—102)	31.3(6;72)	20.4—44.8	5/10	50.0
4	14/20	70.0	3.2(1—9)	32.9(14;45)	23.8—44.8	7/20	35.0
24	10/10	100.0	134.7(17-309)	28.4(3;240)	22.4—38.4	10/18	55.6
48	10/10	100.0	54.4(6—121)	27.1(6;198)	16.0—41.6	8/10	80.0
96	8/10	80.0	35.4(15—76)	24.3(5;152)	19.2—38.4	10/15	66.7

* 此次试验与表2 60号猴同时进行 **相当于试验组药后感染时间

阳性率为85.0—90.0%；腺检查结果均为阴性，而药前对照的腺阳性率为12.5—70.0%（表2）。

表2 679 2毫克/公斤×1次对食蟹猴疟原虫在斯氏按蚊体内孢子增殖周期的作用（蚊虫解剖结果）

药后时间（小时）	胃解剖结果					腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率（%）	每阳性蚊胃平均卵囊数（范围）	平均卵囊直径(μ)（统计胃数；合计卵囊数）	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率（%）
60 号							
0*	9/10	90.0	81.2(6—298)	30.6 (5;163)	22.4—48.0	7/10	70.0
4	2/20	10.0	2.5(1—4)	22.4 (2;5)	19.2—25.6	0/20	0
24	1/20	5.0	1.0(1)	17.0 (1;1)	17.0	0/19	0
48	1/20	5.0	1.0(1)	12.8 (1;1)	12.8	0/15	0
96	0/15	0	0	0	0	0/15	0
61 号							
0*	17/20	85.0	4.1 (1—17)	32.9(16;64)	13.6—44.8	2/16	12.5
4	3/20	15.0	1.3 (1—2)	17.5(3;4)	10.2—22.4	0/20	0
24	0/20	0	0	0	0	0/20	0
48	0/20	0	0	0	0	0/20	0
96	0/20	0	0	0	0	0/20	0
62 号							
0*	17/20	85.0	7.3 (1—21)	33.7(12;74)	19.2—44.8	3/20	15.0
4	4/20	20.0	1.3 (1—2)	23.6(4;5)	16.0—32.0	0/20	0
24	0/20	0	0	0	0	0/20	0
48	1/20	5.0	1.0 (1)	22.4(1;1)	22.4	0/20	0
96	1/20	5.0	1.0 (1)	20.4(1;1)	20.4	0/20	0

* 为药前自身对照以下表均同

当药物剂量降至1毫克/公斤×1次时，5只猴（1、67、309、503、507号）用药后4—96小时

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

的胃阳性率为0—70.0%，药前对照除503号为0%外，4只为88.8—100.0%；腺解剖结果除67号药后96小时组有10%的腺阳性外，其余组腺检查均为阴性，而药前对照为35.0—100.0%（表3）。由此可以看出，679 1毫克/公斤×1次除一组在药后96小时有10%的腺阳性外，基本上可以抑制食蟹猴疟原虫在蚊体内的孢子增殖，而2毫克/公斤×1次则能完全抑制。在药物作用的影响下，蚊胃上的卵囊数较药前为少，卵囊亦比药前对照小。一般药前对照卵囊直径平均为30μ左右，而药后为20μ左右（表2、3）。药后组少数残存的卵囊中，可以看到出现空泡、胞浆凝集等退化现象，与在679作用后鸡疟原虫卵囊所见到的变化相似①。在一次未系统观察的试验中，猴顿服679 0.5毫克/公斤药后4小时对孢子增殖期似无作用。

三、679复方对猴疟原虫孢子增殖期的作用：二只猴灌服679复方，4号猴服复方1毫克/公斤×1次，208号猴服0.5毫克/公斤×1次。解剖药后4、24、48小时吸血的雌蚊，胃及

表3 679 1毫克/公斤×1次对食蟹猴疟原虫在斯氏按蚊体内孢子增殖周期的作用（蚊虫解剖结果）*

药后时间(小时)	胃解剖结果					腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)	每阳性蚊胃平均卵囊数(范围)	平均卵囊直径(μ)(统计胃数;合计卵囊数)	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)
67 号							
0	10/10	100.0	154.7(16-353)*	—	16.0—37.4	10/10	100.0
4	3/20	15.0	1 (1)	19.7 (3;3)	12.8—23.8	0/20	0
24	9/20	45.0	1.3 (1—2)	14.8 (9;12)	12.8—19.2	0/15	0
48	14/20	70.0	4.9 (1—21)	20.2 (14;68)	9.6—40.8	0/23	0
96	3/20	15.0	1.7 (1—3)	19.2 (3;5)	9.6—32.0	2/20	10.0
507 号**							
0	10/10	100.0	16.2 (3—61)	28.3 (7;79)	20.4—35.2	13/15	86.8
4	1/20	5.0	1 (1)	28.8 (1;1)	28.8	0/20	0
24	0/20	0	0	0	0	0/10	0
48	0/20	0	0	0	0	0/15	0
96	0/20	0	0	0	0	0/15	0

* 另3只猴（1、309、503）药前腺感染率为100.0%、35.0%、45.0%。药后4、24、48、96小时胃、腺解剖全为阴性，未列入表内。

** 此次试验与空白对照（表1）用同一猴，在空白对照进行后进行

腺均阴性（均为0/20），而药前对照胃阳性率均为100.0%（10/10），腺阳性率1毫克/公斤组为100.0%（20/20），0.5毫克/公斤组为95.0%（19/20）（表4）。

四、氨苯砜对猴疟原虫孢子增殖期的作用：108号猴顿服氨苯砜1毫克/公斤，无论药前或药后4—48小时，胃、腺均阳性，除药后48小时组的阳性率略低外，药后4、24小时的胃、腺阳性率均与药前近似（表5），说明单独顿服氨苯砜1毫克/公斤对食蟹猴疟原虫的孢子增殖期无抑制作用。

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

表4　679复方0.5、1.0毫克/公斤×1次对食蟹猴疟原虫在巴拉巴按蚊体内孢子增殖周期的作用（蚊虫解剖结果）

药后时间(小时)	胃解剖结果				腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)	每阳性蚊胃平均卵囊数(范围)	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)
4号（679复方1毫克/公斤）						
0	10/10	100.0	66.6(36—96)	21.4—42.8	20/20	100.0
4	0/20	0	0	0	0/20	0
24	0/22	0	0	0	0/20	0
48	0/20	0	0	0	0/20	0
208号（679复方0.5毫克/公斤）						
0	10/10	100.0	31.5 (5—92)	17.9—50.0	19/20	95.0
4	0/20	0	0	0	0/20	0
24	0/20	0	0	0	0/20	0
48	0/20	0	0	0	0/20	0

表5　氨苯砜1毫克/公斤×1次对食蟹猴疟原虫在巴拉巴按蚊内孢子增殖周期的作用（蚊虫解剖结果）(108号猴)

药后时间(小时)	胃解剖结果				腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)	每阳性蚊胃平均卵囊数(范围)	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)
0	14/20	70.0	3.14 (1—6)	28.0—50.0	17/20	85.0
4	15/20	75.0	2.33 (1—4)	32.1—50.0	19/20	95.0
24	15/20	75.0	2.20 (1—7)	28.0—42.8	16/20	80.0
48	9/20	45.0	1.44 (1—2)	26.0—38.0	11/20	55.0

表6　乙胺嘧啶1毫克/公斤×1次对食蟹猴疟原虫在巴拉巴按蚊内孢子增殖周期的作用（蚊虫解剖结果）

药后时间(小时)	胃解剖结果					腺解剖结果	
	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)	每阳性蚊胃平均卵囊数(范围)	平均卵囊直径(μ)(统计胃数;合计卵囊数)	卵囊直径范围(μ)	阳性蚊数/解剖蚊数	阳性率(%)
11　号							
0	6/6	100.0	3.8 (1—6)	32.9 (6;23)	19.2—41.6	5/5	100.0
4	0/7	0	0	0	0	0/10	0
24	0/3	0	0	0	0	0/8	0
48	0/5	0	0	0	0	1/10	10.0
96	6/10*	60.0	2.8 (1—9)*	41.0 (6;17)*	27.2—57.8*	10/10	100.0
504　号							
0	13/13	100.0	229.7(48—536)	—	15.4—57.6	19/25	76.0
4	0/10	0	0	—	0	0/22	0
24	0/18	0	0	—	0	0/19	0
48	20/23	87.0	52.0(9—288)	—	9.6—48.0	23/28	82.1
96	2/3	66.7	9.0(7—11)	—	10.7—25.0	4/5	80.0

* 第9天解剖结果

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

五、乙胺嘧啶对猴疟原虫孢子增殖期的作用：二只猴（11、504号）灌服乙胺嘧啶1毫克/公斤×1次，解剖药后4、24小时吸血的雌蚊，胃及腺均阴性，但药后48、96小时两组，胃、腺均有阳性感染，药后96小时的腺阳性率且高达80—100%（表6）。

讨　　论

一、试验表明679单方对食蟹猴疟原虫孢子增殖期的效果与对鸡疟原虫的效果基本相似，即当剂量为2毫克/公斤时可完全抑制其发育，而当剂量降至1毫克/公斤时，基本上可抑制其发育，五只猴服药后使蚊吸其血，只有一只猴在药后96小时喂的蚊有10%腺阳性，与一般有抑制孢子增殖作用的药物如乙胺嘧啶、氯胍、伯喹等相比较，679的效果较这几种为好。在本试验中，当乙胺嘧啶剂量为1毫克/公斤时，二次试验的腺阳性率在药后48小时分别为10.0%与82.1%，而在药后96小时则为80.0%、100.0%。Omar氏(1974)[9]试验结果表明：猴顿服乙胺嘧啶3毫克/公斤始可抑制猴疟原虫孢子增殖期，在同一报告中用氯胍5.6毫克/公斤或11.3毫克/公斤×5天亦可有同样效果，但这两种药所用剂量均较679大。同一作者在1973年曾报导伯喹对食蟹猴疟原虫孢子增殖期的作用[10]，表明三只猴顿服伯喹1.95毫克/公斤虽均可有抑制作用，但一只猴喂的蚊在药后4小时仍有25%腺阳性，另一只猴喂的蚊虽药后4小时腺已阴性，但药后72小时又有67%的腺阳性。总的看来效果均不如679。

二、Thompson等[11]已指出，氨苯砜对679有增效作用。我们通过试验亦已证实在治疗鼠疟原虫、猴疟原虫的红内期时，氨苯砜对679有增效作用[12]。在本试验中，679单方1毫克/公斤剂量组中，有一组蚊药后96小时有10%腺阳性，而679单方0.5毫克/公斤则不能抑制孢子增殖，在加等量氨苯砜后均有100%的抑制效果，而单独使用氨苯砜1毫克/公斤对孢子增殖期无作用。Ramakrishnan等[13]在进行药物对鸡疟原虫孢子增殖作用的试验时指出，氨苯砜对乙胺嘧啶有增效作用，但单独使用氨苯砜虽高达300毫克/公斤，仍无作用。从我们的试验结果，说明在对猴疟原虫孢子增殖期的作用上，氨苯砜对679同样有明显的增效作用。

三、关于食蟹猴疟原虫感染蚊媒的时机，一般认为可以选在第一个原虫血症高峰时，或在第二个原虫血症高峰及第二个高峰以后一段时间。据Hawking等[5]及我们[6]的观察，第一个高峰的感染期一般只有三天左右，在时间上较难掌握，不适用于我们需用的连续感染几天的试验方法；从第二个高峰开始的感染期则较长，我们的试验结果表明，在4天的时间内连续感染均可获得成功，因此我们认为，在用食蟹猴疟原虫进行蚊虫的连续感染时，以选用第二个原虫血症高峰为宜。

小　　结

一、679 2毫克/公斤，药后4—96小时能完全抑制食蟹猴疟原虫的孢子增殖周期；当剂量降至1毫克/公斤时，只有个别猴在药后96小时喂的蚊有10%腺阳性。

二、679复方1毫克/公斤或0.5毫克/公斤对食蟹猴疟原虫的孢子增殖期有完全抑制作用。

三、氨苯砜1毫克/公斤对食蟹猴疟原虫孢子增殖期无作用。

四、乙胺嘧啶1毫克/公斤对食蟹猴疟原虫孢子增殖期的抑制作用不如679。两次试验的药后48、96小时感染的蚊虫的腺阳性率为10—100%。

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

参 考 文 献

(1) 第三军医大学523组：679对鸡疟原虫(P. gallinac um)孢子增殖的阻断作用。第三军医大学医学科研资料 1977年1期26—33页。

(2) 四川医学院523协作组7598科研组：巴拉巴按蚊实验室种群驯化初步报告。疟疾防治研究资料汇编 免疫专集1—5页。四川地区疟疾防治研究领导小组办公室1978年4月。

(3) 安继尧：斯氏按蚊感染食蟹猴疟原虫的观察。军事医学简讯 1978年2期6—13页。中国人民解放军59170部队军事医学资料编辑组编印。

(4) 薛振声等：斯氏按蚊的养殖实验。同上1—5页

(5) Hawking, F. et al.: The biological purpos of the blood-cycl of the malaria parasite P. cynomolgi. Lancet 2:422-424, 1966。

(6) 冯崇英等：食蟹猴疟原虫对斯氏按蚊感染力的观察。 待发表

(7) Eyles, D. E.: The exoerythrocytic cycl of P. cynomolgi and P. cynomolgi bastianellii in the Rhesus monkey. Am. J. Trop. Med. Hyg. 9:543-555, 1960。

(8) WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases: Manual on Practical Entomology in Malaria. Part II p. 94 WHO offset Publication No. 13 WHO Geneva, 1975。

(9) Omar, M. S. et al.: Gametocytocidal and sporontocidal effects of antimalarial drugs on malaria parasit s. II. Action of th folic reductase inhibitors, chloroguanide and pyrimethamin against P. cynomolgi. Exptal. Parasit. 36 (2) : 167-177, 1974。

(10) Omar, M. S. et al.: Gametocytocidal and sporontocidal effects of antimalarial drugs on malaria parasites. I. Effects of singl and multiple doses of primaquine on P. cynomolgi. Exptal. Parasit. 34(2):229-241, 1973。

(11) Thompson, P. E. 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. 19(1):12-26, 1970。

(12) 第七军医大学523组等：2,4二氨基-6-[(3、4二氯苄基)亚硝基胺基]喹唑啉(CI-679)醋酸盐抗疟作用的实验观察。医学科研资料《疟疾防治专辑》1—15页，1974年2期第七军医大学训练部编印。

(13) Ramakrishnan, S. P. et al.: A study of the joint action of DDS and pyrimethamine in the sporogony cycle of P. gallinaceum: Potentiation of the sporontocidal activity of pyrimethamine by DDS. Indian J. Malar. 17:141—148, 1963。引自Peters, W.: Chemotherapy and drug resistance in malaria. 1970 p.122—123。

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