DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.003

III、复方硝喹对间日疟原虫（P. vivax）孢子增殖期的作用*

训练部523组

刘连珠　任慧娴　况明书　王兴相　杨　怡

硝喹（Nitroquine 简称679）在实验室通过鸡疟（P. gallinaceum）、鼠疟（P. berghei）及食蟹猴疟（P. cynomolgi）等各种动物模型，说明它对红内期疟原虫和组织型疟原虫均有较好的效果①。实验研究还表明679对鸡疟和食蟹猴疟的孢子增殖期有较强大的作用。鸡疟感染待配子体出现后服用679一次，按每公斤体重2毫克或复方679（含679及氨苯砜各半）1毫克给药，药后6—24小时，能完全阻断白纹伊蚊（Aedes albopictus）体内鸡疟原虫孢子增殖期的进行②。食蟹猴疟作了类似的试验，服用679后分别在4、24、48及96小时以蚊虫感染，解剖结果显示4—48小时各组蚊虫子孢子感染全为阴性，96小时7组中的一组仅出现了10%的腺阳性③。但改用复方或复方679，0.5毫克/公斤仍能完全阻断，而氨苯砜单独使用是无效的。猴疟的结果表明，679对食蟹猴疟原虫孢子增殖期的作用更为明显。

为了进一步探明679对人体疟原虫孢子增殖期的作用，1978年6—7月，我们在四川省重庆地区以间日疟患者为对象进行了研究观察，现将结果报导于后。

材料与方法

病例来源：所用病例主要为重庆市巴县长生区间日疟现症患者，成年人，经血检疟原虫阳性，并带有配子体者。全部病例均在住院条件下进行观察，每一病例服用679前自静脉采血一次，在体外感染按蚊，作为对照。服药后，再做第二次离体感染蚊虫。从服药前后按蚊感染的情况，判断679对孢子增殖期的作用。

药物：679由上海市医药工业研究院合成，上海市制药十一厂压片。复方679，每片含679及氨苯砜各12.5毫克，本文中引用之剂量均以679之含量计算。成人服复方679四片，计50毫克。

媒介按蚊：巴拉巴按蚊（A. balabacensis），系1977年自成都生物制品研究所及四川医学院引进。饲养于25—27℃的温度，70—80%的相对湿度的恒温室中。成虫以5%的蔗糖水饲养，吸血感染前尽可能除去糖水，使蚊虫处于饥饿状态。感染后继续饲以糖水，并在不同时间分别解剖蚊胃及其涎腺，以检查卵囊及子孢子的发育情况。

感染方法：采用蚊媒离体吸血感染方法，即取疟疾患者静脉血约5毫升，加肝素抗凝（26单位/毫升），然后将此含有原虫之血液，迅速送入恒温室，注入人胎盘羊膜包绕的特制饲血器中，饥饿之蚊虫通过人胎盘羊膜吸取离体的血液。每次吸血半小时，将饱血之蚊虫逐个移入另一空笼继续饲养观察。一般在感染第6天解剖蚊胃检查卵囊，10天以后解剖蚊虫

* 病例寻找由巴县卫生防疫站协助，住院观察由本校一院传染科协助，特此致谢。

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

涎腺检查子孢子或同时做胃卵囊的检查。

结　　果

共用四例间日疟患者，以观察复方679对孢子增殖期的作用，每例药前、药后均作了蚊媒离体感染试验，药前者可作为对照，四例患者简要情况及蚊媒感染解剖结果如下：

例一、陈××，住院号50696，男，55岁，巴县长生铁社工人，患者于1978年6月16日下午开始头昏、头疼、发冷、发热，并伴有寒战，全身无力。22日经区卫生院血检查出间日疟原虫，诊断为疟疾。24日曾注射奎宁一针，25日晚入院。入院检查肝肋下0.5公分，脾0.5公分。住院前病人尚服过5片退热药，患者近几年无疟疾史。

第一次（药前）感染时血象：红细胞368万，白细胞4000，中性78%，淋巴21%，酸性1%，血红蛋白10.8克。疟原虫寄生密度每立方毫米552个，配子体与其他原虫的比例为2:100，6月25日晚7点32分开始取血作离体感染，吸血30分钟。取血后患者当即服679复方50毫克。

第二次染感在服用679后约12个半小时进行，当时的原虫寄生密度为每立方毫米295个，配子体与其他原虫比例仍为2:100，染感在上午9时进行，吸血半小时。两次蚊虫感染解剖结果见表一。

表一　服用复方679前后蚊虫感染解剖结果

	药前解剖时间（天）				药后解剖时间(天)		
	6	10	12	小计	6	10	小计
腺　阳性数/解剖数	…	10/10	13/14	23/24	…	0/6	0/6
胃　阳性数/解剖数	8/8	10/10	…	18/18	0/3	1/6	1/9
阳性蚊平均卵囊数	78.1	24.5	…	…	…	1	…
卵囊直径范围（μ）	17.9—46	24　46	…	…	…	17.8	…

例二、刘××，住院号50695，男，48岁，巴县长生竹园大队社员。患者于1978年6月23日下午2点突然发冷、发热及头疼，无寒战，全身出汗后好转，25日下午再次发作并伴有寒战，经血检确定为间日疟原虫。患者于76、77连续两年均患过疟疾，并经服氯喹及伯喹8日疗法而治愈。本次发作前后未服任何抗疟药。当日收治入院，肝检查肋下1.5公分，脾未触及。

第一次感染时血象：红细胞421万，白细胞4850，中性75%，淋巴24%，酸性1%，血红蛋白10.5克。疟原虫寄生数为每立方毫米1095个，配子体与其他原虫的比例为2:100个，25日下午7点零4分开始取血感染。

第二次感染在次晨即服用679复方50毫克后12小时进行。此时疟原虫寄生数已上升为每立方毫米1684个，配子体与其他原虫的比例仍为2:100。两次蚊虫感染解剖结果见表二。

例三、刘××，住院号50795，女，17岁，巴县长生大队下乡知识青年。患者于1978年6月29日下午5时突然发冷、发热、头疼并感全身不适，半夜时退热，满身出汗后自觉症状转好。7月1日下午3时再次发作，经区卫生院诊断为疟疾。7月2日查出间日疟原虫收治入院。肝、脾未触及。患者无疟疾史，入院前后亦未服过任何抗疟药。

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

表二　服用复方679前后蚊虫感染解剖结果

	药前解剖时间（天）				药后解剖时间(天)		
	6	10	12	小计	6	10	小计
腺　阳性数/解剖数	…	9/10	17/19	26/29	…	0/17	0/17
胃　阳性数/解剖数	4/4	9/10	17/19	30/33	1/2	0/17	1/19
阳性蚊平均卵囊数	30.5	3.2	…	…	2	…	…
卵囊直径范围（μ）	21—39	14—39	…	…	15,25	…	…

第一次感染于7月2日晚7点40分进行。感染时血象检查红细胞667万，白细胞7600，中性68%，淋巴28%，酸性2%，单核2%，血红蛋白12.3克。血内疟原虫寄生数为每立方毫米7437个，配子体与其他原虫比例为4:100。

第二次感染于次晨即服药后12个半小时进行。当时血内原虫已上升为每立方毫米13340个，配子体与其他原虫比例为8:100。两次蚊虫感染解剖结果见表三。

表三　服用复方679前后蚊虫感染解剖结果

	药前解剖时间（天）			药后解剖时间(天)		
	6	10	小计	6	10	小计
腺　阳性数/解剖数	…	16/18	16/18	…	0/20	0/20
胃　阳性数/解剖数	4/5	8/18	12/23	1/8	0/20	1/28
阳性蚊平均卵囊数	35.5	4.8	…	2	…	…
卵囊直径范围（μ）	17.9－35.7	28.6—39	…	7.4;8.9	…	…

例四、何××，住院号50304，男，35岁，解放军×部干部。患者于1978年5月30日突然感到发热、畏寒、头疼、腰疼、咳嗽、全身不适等症状。在门诊就医，曾服过复方阿斯匹林、四环素、马林呱、复方柴胡，并注射过庆大霉素而效果欠佳。6月3日收入内科，入院后曾肌注青霉素120万单位。当日下午查出间日疟原虫而转入传染科。患者否认过去有疟疾史，但1977年6月至1978年4月均在江西疟区居住。肝肋下1.5公分，脾未触及。

第一次感染在6月3日下午5时零3分取血，血象检查红细胞401万，白细胞4600，中性64%，淋巴36%，血红蛋白11.9克。原虫寄生数为每立方毫米1406个。配子体与其他原虫比例为1:100。蚊虫吸血约40分钟。

第二次感染在次晨7点40分进行，即服药后14个半小时，此时原虫寄生数为每立方毫米1302个。配子体与其他原虫比例为2:100。

本病例两次感染采血均在病房进行，血液由病房送往恒温室，途中约需10分钟，其感染解剖结果见表四。

表四　服用复方679前后蚊虫感染解剖结果

	药前解剖时间（天）			药后解剖时间(天)		
	6	13	小计	6	12	小计
腺　阳性数/解剖数	…	1/5	1/5	…	0/15	0/15
胃　阳性数/解剖数	1/2	4/5	5/7	0/5	0/15	0/20
阳性蚊平均卵囊数	1	2	…	…	…	…
卵囊直径范围（μ）	19.8	14.2－30	…	…	…	…

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

讨　　论

一、679对间日疟原虫孢子增殖期的阻断作用：679对鸡疟原虫、食蟹猴疟原虫孢子增殖期的阻断作用，已为我组的研究先后完成，认为其抗疟作用比同类型的药物乙胺嘧啶为优越。本文报告四例间日疟患者在服用679前巴拉巴按蚊的感染率分别为96.9%、90.9%、87.0%及71.4%。腺感染亦达95.9%、89.7%、88.8%，而感染最轻的一例，腺阳性率仍为20%。各病例在服用复方679 50毫克，仅服药一次，所有病例各组蚊媒解剖结果均无子孢子出现。而在蚊胃的卵囊检查中，仅个别蚊媒查见1—2只卵囊，不但感染率轻，感染度轻，而且卵囊个体很小，囊内出现空泡，胞浆呈固缩状态，显示严重退化现象。此项结果表明：复方679成人服药一次(50毫克)，即可完全阻断间日疟原虫在巴拉巴按蚊体内孢子增殖期的进行。

关于作用于间日疟孢子增殖期的药物，1954年Shute氏应用乙胺嘧啶对间日疟原虫有性期的作用作了观察，当剂量增至一次服50毫克时，给药后分别在2、6及22小时以斯氏按蚊(A.stephensi)进行感染。蚊媒解剖结果涎腺都未查见子孢子，但各组蚊胃都有卵囊感染。卵囊数量较药前均有减少，且呈退化现象，显示了药物的损害作用，但毕竟还有个别卵囊发育基本正常，且并内含有子孢子[6]。而我们报告的四例病人，服679前蚊虫感染率均甚高，药后涎腺子孢子检查全部阴性。个别胃感染的阳性蚊，从卵囊的数目、大小，胞浆固缩的情况，均说明由于药物作用而受到严重损害，似不可能得到进一步发育。Jeffery(1958)、Young(1959)均曾观察到乙胺嘧啶有较好的杀子孢子效果，但易产生抗性，以致使其杀子孢子的效果较差，甚至完全没有作用。Jeffery的抗乙胺嘧啶虫株，每天25毫克，连服7天，停药后所有蚊虫均可感染，并发育成为正常的具有传播能力的子孢子[8]。从目前已知的抗疟药物中，乙胺嘧啶仍不失为一种较好的杀子孢子药物。从本文的结果参照前人所做的工作，复方679对间日疟孢子增殖期的作用，似不亚于目前使用的乙胺嘧啶。

二、979临床使用的建议：前已多次报导，复方679在云南、海南等地治疗恶性疟平均原虫转阴时间为50.1小时，同样条件下氯喹治疗恶性疟原虫平均转阴时间为54.5小时，凡对氯喹有抗性的虫株，679复方可以治愈。679复方对恶性疟孢子增殖期同样具有很好的阻断作用。考虑679动物实验证明猴服用15mg公斤连服三天，临床生化、病理学检查正常，故679在临床上治疗恶性疟似应不成问题。679对间日疟根治通过746例8个月的随访观察结果显示：如疗程和氯喹加伯喹8天疗法相同，则两者疗效相当，但679的付反应甚小，679有可能代替氯喹加伯喹在疟区使用。但679用于治疗间日疟现症患者，无论在退热时间及原虫阴转均较氯喹为慢。这无疑会限制其在临床上的推广应用。但必须注意的是目前用于临床上的抗疟治疗药物，对原虫配子体及孢子增殖期均无明显作用。我组在海南用氯喹足量治疗后四例恶性疟患者，其蚊媒腺感染率分别为87.5%，50%，42.4%及22.2%[1]。本文中的陈××在肌注奎宁后，其症状虽已控制，但感染巴拉巴按蚊，其腺阳性达95.9%，在服用复方679 50毫克一次剂量后，均达到了阻断孢子增殖的作用。为了消灭疟疾，控制蚊媒的感染和传播，我们建议，679在治疗间日疟的过程中，亦应考虑广为使用。或者至少在采用其他药物治疗的同时，加服一次679为宜。

主要参考文献

1. 第七军医大学523组：2,4二氨基-6-〔(3,4二氯苄基)〕亚硝基胺基〕喹唑啉

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

(Cl-679) 醋酸盐抗疟作用的实验观察。
第七军医大学医学科研资料1974 2期1-15
2．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 1期 26-33
3．冯崇英：硝喹对疟原虫孢子增殖期的作用研究
Ⅱ对食蟹猴疟原虫 (P, cynomologi) 孢子增殖期的作用 (内部资料)
4．王兴相等：硝喹对疟原虫孢子增殖期作用的研究
Ⅳ对恶性疟原虫 (P. falciparum) 孢子增殖期的作用 (内部资料)
5．第三军医大学523组、耿马孟定公社卫生院：679在云南超高度疟疾流行区的防治效果观察 第三军医大学医学科研资料1977 1期 1-5
6. Shute, P. G, & Maryon, M. 1954 The effects of pyrimethamine (Daraprim) on the gametocytes and oocysts of Plasmodium falciparun and Plasmodium vivav
Trans. Roy. Soy. Trop. Med. Hgy. 48(1):50 63
7. Young, M. G. & Burgess, R. W. 1959 Pyrimethamine resistance in Plasmodium vivax malaria Bull. WHO 20(1):27-36
8. Jeffery, G. M. 1958 Infectivity mosquitoes of Plasmodium vivax following treatment with chloroquine and other antimalarials
Am. Trop. Med. & Hyg 7:207—211

IV、复方硝喹对恶性疟原虫 (P.falciparum) 孢子增殖期的作用

训练部523组

王兴相 冯崇英 况明书 任慧娴 邓宝忠

鸡疟原虫(P. gallinaceum)，食蟹猴疟原虫(P. cynomolgi)，间日疟原虫(P. vivax)的配子体的发育过程短，配子体成熟后存活时间亦短促⑧⑨⑯，因此，服用杀裂殖体药物时，一旦控制了临床症状，消灭了血内无性体，也就迅速控制了传染源。而恶性疟则不然，配子体通常在无性体出现后十天左右，才陆续进入周围循环。用杀裂殖体药物治疗时，虽能控制临床症状，消灭血内无性体，而配子体仍可在周围血液内持续一段时间。因此，从流行病学观点出发，在控制其临床症状外，还必需加服能消除配子体的药物如伯氨喹啉，从而达到控制传染源的目的。679复方已证明对恶性疟具有临床疗效，且其效果与氯喹相当[1]。本研究的目的，就是进一步观察679复方是否同时具有阻断恶性疟孢子增殖的作用。亦即，1．对已出现于周围血内的配子体，服679复方后，能否抑制其在蚊体内进一步发育；2．用679复方治疗后出现的配子体，是否失去感染蚊媒的能力。如679复方能同时具有这两方面的功效，则在控制恶性疟的流行中将具有十分重要的意义。为此，于1978年8—10月间在海南白沙县

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