DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.016

实验研究

复方硝喹对食蟹猴疟根治作用的初步观察

训练部523组

胡友梅 王兴相 任慧娴 刘连珠 冯崇英 况明书 杨 怡

1972年以来我组对硝喹（2,4二氨基-6-〔(3,4二氯苄基)亚硝基胺基〕喹唑啉醋酸盐，简称679）作用于疟原虫红细胞内期和组织期进行了一系列的研究，发现服药后6小时即使鸡疟原虫组织期发生明显的形态变化（脑组织涂片）①，此后又在恒河猴实验发现该药能抑制食蟹猴疟原虫组织期的发育，肝脏的原虫数较对照组明显减少，形态亦有显著改变②。本实验目的是进一步观察679对猴间日疟有否根治作用。由于氨苯砜对679有加强作用③，所以采用这两种药的复方进行实验。

实验材料与方法

（一）子孢子的准备

用血传方法给恒河猴接种食蟹猴疟原虫（P.cynomolgi），在接种后第三天开始检查猴的外周血液，待原虫血症达1%左右（大约在接种后第七天）即可供蚊吸血用。

吸血蚊是海南岛的巴拉巴按蚊（A.balabacensis），从四川医学院引进。蚊羽化后3天左右即可使吸感染了疟原虫的猴血，蚊虫吸血后在21—27°c温室饲养12天，届时解剖涎腺，证实含有子孢子即可备用。

（二）健康猴接种子孢子及服药治疗。

将含有食蟹猴疟原虫子孢子的巴拉巴按蚊用乙醚麻醉，然后置于研钵中，加适量生理盐水研磨。虫体研碎后先经纱网过滤，再离心（速度500转/分）去其粗渣。取上层液分别用血球计算板计数，并取定量上层液置玻片上待干后用吉氏法染色计数，以平均值计算接种的子孢子量。将上层液接种于5只健康的恒河猴的腹腔，每只猴接种的子孢子量确保在5×10^5以上。自研磨蚊虫至接种完毕，操作时间控制在半小时以内。

恒河猴接种子孢子后第七天开始查血，待原虫感染率达1%左右即进行治疗。3只猴口服复方679，每公斤体重服氨苯砜及679各5毫克，连续3天；另2只猴口服氯喹，每公斤体重20毫克基质，连服3天。喂药后逐天检查血中原虫，待原虫消失后改为每周查血二次，观察是否有原虫复发。将治疗后3个月不出现原虫血症的一只猴进行切脾，切脾后再观察一月。未切脾的2只猴连续观察8个月看是否仍有原虫复发。

实验结果

服用复方679的3只猴中，2只（1号、208号）接虫血传后连续观察8个月，1只（2号）

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

在观察3个月后切脾继续观察1个月均未见原虫复发（见表），服用氯喹的2只(108号,205号)猴，血中原虫虽很快消失，但分别在18及20天后血中又出现原虫（见表）。复发后的两只猴再服复方679连续8天，观察7个月，亦未见血中原虫复发。

复方679对食蟹猴疟的根治作用

猴号	性别	体重（公斤）	接种子孢子量(万)	虫血症前期(天)	原虫消失时间（天）	原虫复发时间（天）
复方679	5毫克/公斤	1/日×8				
2	雄	1.65	87.5	7	*	-
4	雌	1.95	420	8	4	
208	雄	3.25	420	8	5	
氯喹(基质)	20毫克/公斤	1/日×3				
108	雌	2.30	420	8	2	20
205	雌	1.70	420	9	2	13

* 服药期间未查血，服药完毕检查已为阴性

讨　论

疟疾的复发次数是与接种疟原虫子孢子的数量有关，Warren等 用不同量的子孢子接种恒河猴，结果接种量多的复发的次数亦较多。如接种的子孢子太少，只须用氯喹进行治疗亦不会有原虫复发。我们曾对1只猴接种28万子孢子，对另1只接种10对阳性蚊涎腺，待原虫血症出现后分别灌服氯喹基质每公斤体重20毫克和15毫克，每天一次连服3天。两只猴原虫血症很快消失，然后再观察半年以上（后者观察2个月即切脾）均未见原虫复发⑤。本实验所用子孢子量是比较大的，除1只为8.7×10^6外，其余4只均为4.2×10^6。当对照组使用大量的氯喹后原虫很快就复发，而服用复方679者连续观察8个月却未见原虫复发。服用氯喹复发的猴改服复方679后同样未见原虫再复发。这说明了复方679（每公斤5毫克连服8天）对食蟹猴疟原虫是有根治作用的。

伯喹一般被认为是目前用于根治间日疟唯一有效的药物。Eyles等⑥曾用恒河猴作实验5只猴服伯喹，每日每公斤体重0.5毫克连续10天，其中2只分别在26天及52天再次出现原虫血症。猴服用剂量已相当于目前临床伯喹8日疗法的剂量，临床服用这一剂量已引起不少付反应，因此使用这一剂量的伯喹，根治间日疟不一定彻底而且安全范围比较小。本实验的5只猴服复方679每日每公斤体重5毫克连续8天，观察8个月以上疟疾得到根治，且未见任何付反应。猴服679单方每日每公斤2毫克连服3天已能使肝组织内的疟原虫发生形态变化[2]，目前临床试用复方679每公斤1毫克（成人50毫克）连服8天，疗效与氯伯8日疗法相当，而且付反应明显较氯伯8日疗法为轻⑦。所以复方679既能根治间日疟，而且安全范围也较大。因此我们认为复方679是伯喹以外的一种有希望的根治药物。

参考资料

1. 第七军医大学523组，上海医药工业研究院523组
2.4二氨基-6-[（3,4二氯苯基）亚硝基胺基]喹唑啉（Cl679）醋酸盐抗疟作用的实验

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

观察。医学科研资料《疟疾防治 专辑》1974年2期 1—15页，第七军医大学训练部印

2．第三军医大学523组

679对猴间日疟原虫（P. cynomolgi）红细胞前期的作用

医学科研资料 1977年 1期 34—36页 第三军医大学训练部印

3．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 1977年 1期 45—48页 第三军医大学训练部印

4．Warren, M., et al;

P. cynonmolgi; Influence of X-Irradiation and Sporozoite Dilution on Relapse Patterns in Infected Rhesus Monkeys Exp. Parasit. 35,266—271 (1974)

5．第三军医大学523 组内部资料

6．Eyles, D. E., et al;

Effect of certain drugs on exoerythocytic parasites of Plasmodium cynomolgi.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 11,175—185(1962)

7．河南濮阳县卫生防疫站等 抗疟药679复方50毫克8日疗法对间日疟根治效果的观察 内部资料

对硝喹致癌作用的实验观察

训练部 胡友梅 程天民

硝喹（简称679）经动物实验和临床试用，证明是一个有效的、付反应轻的新的抗疟药。它是一种含亚硝胺的喹唑啉化合物，有否致癌作用，当需探讨。本文即对此进行实验观察。

材 料 与 方 法

用昆明株小白鼠50只，全部为出生第22天（同天出生）的刚断乳的幼鼠，雌雄各半，体重10—13克。另用恒河猴2只，雄性，体重均为5.5公斤。679药物由上海医药工业研究院提供，灌服药系临使用前将679粉剂用10%吐温80配成乳剂；长效针剂为679与硬脂酸铝和大豆油制成25%油剂。

小白鼠共分五组，每组10只。三个组分别用胃管灌服679每公斤0.5毫克、2.5毫克和12.5毫克，一天一次，连灌10天；一个组灌服与用药组相同体积的10%吐温80（即每10克体重灌服0.1毫升），用法同上；另一组从大腿肌肉注射679油剂一次，每公斤250毫克。用药后雌雄分笼饲养，每笼有各组小白鼠1只。药后逐月称体重1次。药前和药后半年、1年分别取尾部血涂片观察是否有异常白细胞。观察饲养14个月后活杀剖检，肉眼主要观察有否异常肿块，取心、肺、肝、脾、肾、胸腺、胃肠道及其他疑有异常的组织作病理组织学检查。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net