DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.024

49. Rodhain. J. : Trans. Roy. Sos. trop. Med. Hyg. 50:287 1956
50. Rlssell, P.F. et al : Practical Malariology 2nd edi. Oxford University Press 1963
51. Shortt, M.E. & Garnham, P.C.C : Trans. Roy Soc. trop. Md. Hyg. 41:705 1948
52. Shortt, M.E. & Garnham, P.C.C. : Brit. Med. J. 1:1225 1948
53. Shortt. M.E. et al : Ibid 1:547 1948
54. Shortt, M.E. et al : Ibid 11:1006 1949
55. Shute, P.G. : Trans, Roy. Soc trop. Med. Hyg. 40:189 1946
56. Shute P.G. et al : Ibid 70:482 1976
57. Shute, P.G. & Maryon, M. : Riv. Malar. 33:1 (引自56) 1954
58. Tibuiskaya, N.A. : Med. Parasitol. Parasitic Dis. 30:466 (Russian) 1961
59. Tiburskaya, N.A. : Ibid 31:643 1962
60. Tiburskaya, N.A. & Dukhanian, N.N. : Ibid 45:394 1976
61. Tiburskaya, P.G. et al : Bull. WHO 38:477 1968
62. Trager, W. & Most, H. : Amer. J. troP. Med. Hyg. 12:837 1963
63. Ungureanu, E. et al : Trans. Roy. Soc. troP. Med. Hyg 70:482 1976
64. Warren, McW. & Garnha , P.C.C. : Exper. Parasitol. 28:551 1970
65. Warren, McW. et al : Ibid 35:266 1974
66. WHO : Technical Report Series NO. 433 (引自43) 1969
67. WHO : Terminology of Malaria and of Malaria Eradication. Geneva (Russian) 1964
68. Whorton, C.M. et al : J. Infect. Dis. 80:237 1947
69. Wincker. C.W.F. : TDB 53:399 1956
70. Yoeli, M. : Trans. Roy. Soc. trcp. Med. Hyg. 68:302 1974
71. Yoeli, M. et al : Amer, J. trop. Med. Hyg. 24:769 1975
72. Zhukova T. A. & Dukhanina, N.N. : Med. Paraisitol. Parasitic Dis. 45:665 (Russian) 1976

几种常用抗疟药的抗疟作用机理

训练部 胡友梅

使用药物防治疟疾是消灭疟疾综合措施中的重要一环。自从发现奎宁能治疗疟疾以来，曾从奎宁的结构改造方面寻找出氯喹、伯喹等有效抗疟药。1959年在哥伦比亚发现有抗氯喹的恶性疟原虫后，世界各国更致力于寻找新的抗疟药。但迄今还没有找到较理想的新抗疟药。现在常用的抗疟药主要是氯喹、奎宁、伯喹和乙胺嘧啶。

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

各种抗疟药对原虫生活各环节的作用不同（见表），作用机理亦不一致。目前对这些机理虽有一些研究，但很多问题尚未阐明。以下介绍几种常用抗疟药的作用机理。

表　几种抗疟药对疟原虫生活各期的作用*

抗疟药	疟原虫生活周期				
	组织期		红细胞内期	配子体	配子增殖期
	前期	外期			
氯喹、奎宁、阿的平	—	—	卅	—	—
乙胺嘧啶	卅	+	廿	廿**	廿
伯氨喹	廿	卅	+ϕ	廿	廿
磺胺类	+	—	+	廿***	+
砜类	+	—	+	—	—

* “－”表示没有作用，“＋”“廿”“卅”分别表示有作用，作用较强和作用最强。

** 对配子体形态没有改变，但影响它在蚊媒的孢子增殖。

*** 对配子体形态没有改变，而只影响未成熟的配子体使它不能在蚊媒中进行孢子增殖。

ϕ 对恶性疟无效。

一、氯喹对疟原虫的作用

（一）使原虫发生的形态变化

疟原虫受氯喹作用后，形态发生改变，突出的是疟色素的变化（关于疟色素的性质仍然存在着争论。它不是简单的血红蛋白分解产物，其分子量至少与血红蛋白等大，也不是单纯的正铁血红素或胆红素）。当疟原虫接触氯喹后，在光镜下首先见疟色素颗粒聚集。伯氏疟原虫与10^{-6}M的氯喹相接触，10分钟后就见细颗粒疟色素百分比明显下降，而粗颗粒和聚集的疟色素有所增加，60～80分钟后则几乎全部为聚集的疟色素。用氯喹治疗食蟹猴疟，用药后1小时，血涂片见原虫疟色素颗粒也明显地聚集成堆。根据药药对疟原虫色素聚集的不同作用，Warhurst及Baggaley（1972年）将抗疟药分成四大类，即4—氨基喹啉类；8—氨基喹啉类；金鸡纳生物碱类和抗代谢物（如乙胺嘧啶及磺胺嘧啶）。这四类药物虽然都有抗疟活力，但其中有些对疟色素聚集却起抑制作用，如金鸡纳碱和喹啉甲醇类（$WR_{142、490}$）都能抑制氯喹对原虫疟色素的聚集作用，$WR_{142、490}$的这种作用较金鸡纳碱还强100倍。显然这两药均与氯喹在原虫体内竞争某一结合部位，致使与氯喹起拮抗作用。Hall（1973年）曾报导奎宁与氯喹在临床应用上有拮抗现象，是否与此作用有关，值得考虑。疟原虫事先用四环素（能抑制蛋白合成）处理后再与氯喹接触，亦能明显地抑制后者聚集疟色素的作用。由于氯喹有聚集疟色素的作用，Homewood等（1972年）还利用它这一现象作为实验指标，观察到氰化物完全抑制伯氏疟原虫的细胞色素氧化酶的活性时，仍然存在疟色素的聚集作用，说明原虫在无氧情况下一定能产生能量以聚集色素，也就是说，原虫具有一条前人未发现过的能在无氧情况下进行电子传递的链。

受氯喹作用的时间愈长，疟原虫的形态改变也愈益明显。电镜下见食物泡或色素泡融合成大泡，泡内除疟色素外还有核糖体和一些电子密度低的物质（即已消化的红细胞胞浆）。

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

在光镜下可见色素聚集部位周围有时形成大空泡，胞浆的其他部位亦出现大小不等的空泡，有些早期滋养体的胞浆断裂成片状。细胞核着色深浅不均，边缘模糊。随着时间的推移，电镜见胞溶体被排出体外。光镜下显胞浆成片状，细胞核成暗红色。

（二）药物作用的机理

氯喹对疟疾有疗效是由于以下的药理作用。

1．被寄生虫的红细胞有浓集氯喹的作用

用同位素标记氯喹的方法证明，氯喹在红细胞中的浓度为血浆内浓度的10～20倍，而被疟原虫寄生的红细胞，氯喹的浓度比血浆内的高出几十倍至几百倍。这种浓集原理目前还不太清楚。有人认为可能氯喹在血浆中离解成脂溶性的单个原基（proton），能溶于类脂质中，因此可通过细胞膜进入原虫的酸性食物泡中，当氯喹进入细胞后，其原基结合成对，即不能再溶于类脂质中，因此也就不能再返回细胞外，从而使红细胞内的浓度大大高于细胞外。另有人假设红细胞膜上有嗜脂性的能够接受氯喹的受体，使氯喹易于进入细胞内。

2．影响原虫食物泡的结构与功能

氯喹作用于虫体内血红蛋白代谢最活跃的时期。当碱性氯喹进入原虫食物泡后，导致酸根减少，pH增高，从而使酶失去了对血红蛋白分解反应所需要的最适宜的条件（pH 4）。结果产生急性氨基酸缺乏，造成原虫的“饥饿”。由于氯喹还影响原虫的能量代谢（奎宁和伯喹也有此作用），又间接地抑制了氨基酸的吸取。

氯喹进入食物泡后，泡膜在高浓度的氯喹作用下由稳定状态变为不稳定状态，因此食物泡中的内容物可以漏到原虫的内质中去。此外，由于原虫缺乏氨基酸，可导致自噬泡的形成，在自噬泡内原虫的RNA被分解，并且把氯喹释放到整个原虫体内，在体内氯喹可与DNA直接地自由结合，从而影响DAN的代谢。这些现象在药物作用的后期才发生。

3．影响原虫的生化代谢过程

（1）与DAN的镶嵌等作用

多年来许多学者研究氯喹对疟原虫核酸代谢的影响，认为氯喹与DNA的镶嵌作用是在原虫受药物作用后其内部结构全被溃解，游离药物已释放到原虫的整体时才会发生。镶嵌作用是氯喹的喹啉环上7位Cl（带负电荷）与DNA上的鸟嘌呤的2位氨基（带正电荷）相结合，这是二者强的结合部位。另外氯喹的2氨基戊烷侧链（带正电荷）与DNA的磷酸（带负电荷）互相有静电的吸引，这是弱的结合部位。由于这样的镶嵌作用，抑制了DNA的复制。此外，氯喹还可通过抑制DNA及RNA聚合酶的反应，影响RNA从DNA的转录。

若氯喹与RNA形成复合物后，可使RNA更易受核酸酯酶的作用而水解。

（2）抑制原虫摄取合成核酸的物质

Van Dyke（1969年）用短期培养滋养体的方法证明氯喹能抑制原虫摄取3 H-腺苷，其作用点可能有5个（见图1）：①与腺嘌呤结合成复合体从而限制红细胞对腺苷的摄取；②在寄生红细胞膜上竞争摄取腺嘌呤的部位；③在红细胞内与腺嘌呤结合成复合体④在原虫膜内竞争摄取腺嘌呤的部位；⑤在原虫内，或原虫外抑制腺嘌呤的磷酸化。

实验还证明氯喹能抑制磷（标记的^{32}p）进入RNA及DNA。细胞代谢在许多阶段都需要AMP，ATP等单核苷酸，抗疟药扰乱了磷的代谢，这是使原虫致死的原因之一。此外氯喹也能抑制原虫吸取胸苷和尿苷。

（3）影响糖的代谢

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

氯喹抑制糖的吸取和糖的分解（见图2）。鸭疟原虫、伯氏疟原虫及诺氏疟原虫均可利

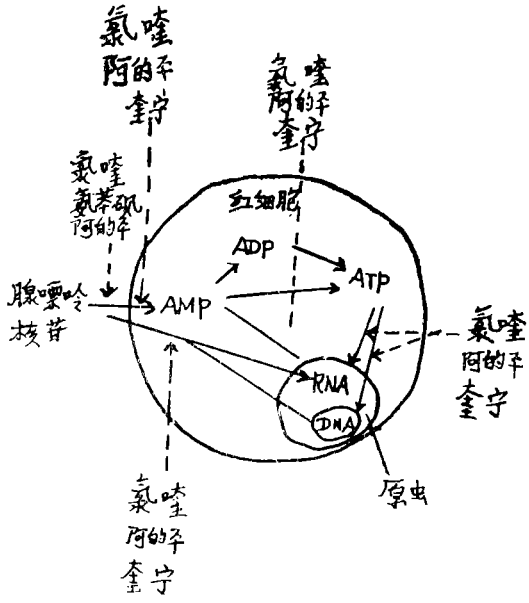


图1 抗疟药可能作用于原虫合成核酸的部位
…表示抑制

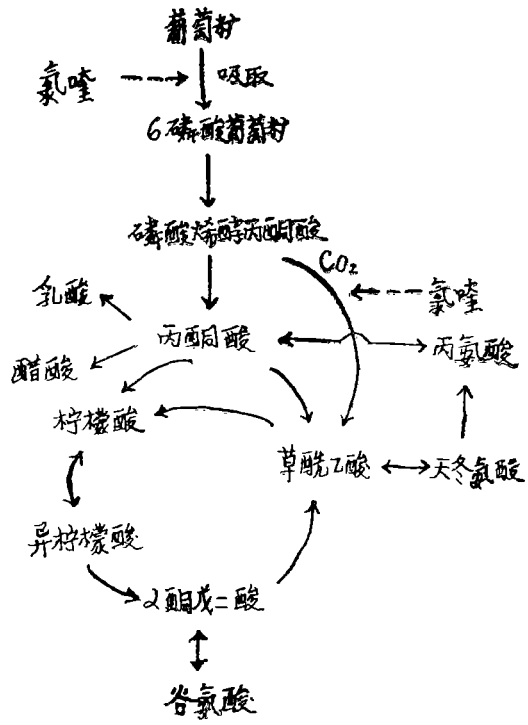


图2 氯喹抑制原虫糖代谢部位
…表示抑制

用CO_2固定作用，通过羧化酶作触酶将磷酸烯醇丙酮酸与CO_2结合而成草酰乙酸，再由草酰乙酸变为天冬氨酸等。由于氯喹能抑制这些酶的作用，从而影响糖的代谢。

（4）影响原虫的氧化过程

氯喹在治疗浓度下能明显地抑制鸭疟原虫线粒体氧化琥珀酸和还原型辅酶Ⅱ(NADPH)的作用，这种作用可能是氯喹扰乱了原虫合成辅酶Q（CoQ）所致（CoQ_8是线粒体中的一个组成成分，与细胞氧化有关），见图3。

（5）铁能加强氯喹对原虫的作用

氯喹可使原虫增加对铁的摄取，而铁又能加强氯喹对原虫的作用。原虫经氯喹处理后，摄取铁的作用比原来增加33%。预先给小白鼠以铁，然后感染伯氏疟原虫，氯喹对这些小白鼠的疗效要较低铁食物处理的动物为高，但原理还不清楚。

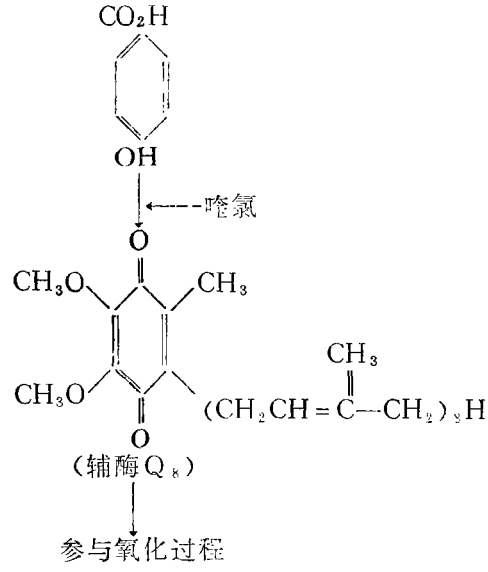


图3 氯喹抑制原虫氧化过程的部位

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

二、奎宁与阿的平对疟原虫的作用

疟原虫接触奎宁后，在电镜下首先见原虫表面膜和食物泡膜的间隙增大，随后食物泡胀大，疟色素异常地变得电子透明，且数目减少。如作用时间延长，食物泡周围出现扩大的膜质小囊，表面膜出现空隙和小泡，核膜也出现小泡。核内的染色质聚集，内质网上的核糖体呈线状排列。最后原虫胞浆内出现大量空泡和电子稠密的团块。

奎宁和氯喹一样，对原虫的生化代谢有多方面的影响。它也都镶嵌在DNA中，但是镶嵌的部位是奎宁的醇羟基团与DAN的鸟嘌呤（或腺嘌呤），形成氢键。喹核碱上的氨基与核糖磷酸的磷相互有静电吸引作用。

宿主服用阿的平后，电镜观察血片可见原虫色素泡增大，色素条增多，内质网失去核糖体颗粒且体积胀大，线粒体和核膜均肿胀，胞浆出现空泡，核浆内有染色颗粒聚集，核浆的密度较胞浆为高。

阿的平也与氯喹一样，能够抑制寄生了原虫的红细胞摄取腺苷，抑制氚标记的AMP掺入原虫的 RNA 中，其后并抑制它掺入 DNA 。阿的平也能镶嵌在原虫的 DNA 中，其吖啶环是镶嵌在DNA的双螺环碱对，而侧链则在碱对的结构外面与DNA的磷酸相结合。

三、伯喹对疟原虫的作用

（一）使原虫发生的形态变化

伯喹主要作用于疟原虫的线粒体。Ailkawa(1970年)观察到原虫线粒体膜能很快吸取用氚标记的伯喹，并能使法氏疟原虫的组织期线粒体发生损伤，线粒体数量减少，粗面内质网崩解。Howello等(1970年)也观察到伯喹对伯氏疟原虫红细胞内期的螺环细胞器（可能是线粒体的同等物）发生超微结构改变，如细胞器肿胀。伯喹虽然对红细胞内期和组织期均有作用，但它对组织期的作用较对内期的作用为强，可能因内期有许多螺环细胞器在辅助线粒体的功能，这种细胞器具有细胞色素氧化酶的活性。这可能是伯喹对红细胞内期的作用较差的原因之一。

（二）对疟原虫生化代谢的直接影响

1．影响核酸的代谢

伯喹能抑制用氚标记的ATP进入伯氏疟原虫的RNA，这可能是由于伯喹能阻断DNA的模板作用，或抑制RNA聚合酶的缘故，但是这种作用要在伯喹浓度较高时才能发生，因此不是伯喹的主要作用。伯喹抑制核酸代谢，主要是抑制了吸取合成核酸的前驱物（胸腺嘧啶、尿嘧啶）。伯喹也能与DNA结合，但其作用不像氯喹那样与DNA起镶嵌作用，而是伯喹的喹啉环与核酸的碱基相结合。它与多核糖核酸结合的能力也很强，并能改变蛋白合成中各种RNA的功能。

2．影响其他代谢

伯喹抑制原虫吸取^{14}C的氨基酸。在治疗剂量的浓度下，伯喹还明显地抑制原虫对氧的吸取。

（三）通过宿主作用间接影响原虫

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

1．肝脏含有丰富的嘌呤、叶酸和其他合成核酸的原料，也是哺乳动物糖代谢中磷酸戊糖通路活跃的地方。症原虫本身可以合成嘧啶，但必需吸取外源性嘌呤作为原料，也需要大量的戊糖来合成核酸。所以原虫进入体内最先定居于肝脏这样一个最适宜的环境以求生存和繁殖。伯喹在体内代谢成5、6苯醌，它是较强的氧化物，这些氧化物对肝细胞的辅酶Ⅱ(NADPH)的还原过程是有害的，因此影响了肝脏的糖代谢。肝组织受到原虫组织型裂殖体以及药物的影响，不可能供应原虫所需的戊糖及嘌呤等营养物质，影响原虫的生存。

症原虫的组织期与红细胞内期在代谢上有不同之处，组织期的戊糖来源单靠宿主供应；而红细胞内期，自身可以合成，也可从红细胞中取得。与原虫红细胞内期相比较，组织期缺少磷酸戊糖通路的酶或有关的辅酶，所以这期对氧的作用非常敏感。由于以上原因，组织期较红细胞内期更易受到伯喹的损害。

2．假如缺乏G6PD的红细胞或寄生了原虫的红细胞受到伯喹等氧化物的作用，它会使红细胞缺乏还原型辅酶Ⅱ，并提高氧化型谷胱苷肽（GSSG）的水平，而过多的GSSG可以抑制红胞细或原虫利用必需的氨基酸来合成蛋白质。

四、乙胺嘧啶对原虫的作用

(一)使原虫发生的形态变化

1．对红胞细内期，主要是影响核分裂，因而仅对未成熟的裂殖体和早期滋养体发生作用。假如早期的裂殖体接触到乙胺嘧啶，染色质就不像固有的分节，而是形成细小的裂片，最后原虫退化。电镜观察见乙胺嘧啶对细胞分裂中期的影响较早期为大。在细胞分裂中期核停止分裂。细胞核内原有的颗粒状物和纤丝都较未经药物作用的原虫为少，而代之为不规则形的电子稠密的无定形物，后者都可以用DNA酶及EDTA处理而除去，这就说明它是含有去氧核糖核蛋白的。由于乙胺嘧啶主要影响核分裂，假如核分裂的速度减慢或停止，这些药物就再也不起作用。这一现象可能解释为什么乙胺嘧啶不能治愈间日疟长潜伏期虫株的原因。

2．乙胺嘧啶对原虫配子体的形态并没有影响。雄配子仍能出鞭毛，在蚊体内亦能形成动合子，但是卵囊不能正常发育。残存卵囊的体积较正常为小，而且内部结构模糊，一般不能发育成子孢子。

(二)影响原虫的生化代谢过程

1．抑制二氢叶酸还原酶使二氢叶酸不能变成四氢叶酸。四氢叶酸是一种辅酶，作用于嘧啶的合成过程。脱氧尿嘧啶核苷甲基化以后可变成脱氧胸腺嘧啶核苷。在其甲基化过程中就需要四氢叶酸作为辅酶。因此抗叶酸代谢的抗疟药只作用在蛋白合成的较早阶段。由于乙胺嘧啶能抑制二氢叶酸还原酶，所以对疟原虫生活各周期都有效，即不但对红细胞内期有效，对组织期和孢子增殖期都有效。

乙胺嘧啶对原虫及宿主的二氢叶酸还原酶均有作用，但对原虫的作用较对宿主强10,000倍。各种原虫分离出来的二氢叶酸还原酶的被抑制程度又有不同，具有种系的差异。不同的二氢叶酸还原酶抑制剂对同一种原虫的二氢叶酸还原酶的抑制程度也有不同，如乙胺嘧啶对诺氏疟原虫的二氢叶酸还原酶的抑制作用较TMP强30倍。

2．抑制原虫摄取^{32}P进入DNA。

3．抑制原虫各种氨基酰—tRNA合成酶，抑制氨基酸与RNA的结合，从而响影氨基酸

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

酰化的过程。这样就抑制了蛋白质的合成。

主要参考文献

1. Peter, W: Advanee in parasitology vol.12. p.69—106 1974

1. Pinder, R. M: Malaria Bristol:scientechnica LTD p.208—253 1973

3. Peter, W: Chemotherapy and Drug Resistance in malaria Academic press p.540—601 1970

4. 黄森琪：疟疾防治研究资料汇编 湖北省医学科学院编 10:51—63页 1978

5. Thomas, H. et al: Science 196:413—416 1977

6. Homewood, C. A. et al: Comp. Biochem physiol β comp Biochem 42:517—522 1972

7. Morselt, A. F. W et al: Exp. Parasit. 33:17—22 1973

8. Warhurst, D. C et al: Biochem pharmacol 24:2047—2056 1975

9. Hall, A. P: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 67:425 1973

10. Homewood, C. A et al: Basic Reasearch in malaria Proceeding of the Helminthoeogical society of Washington vol.39 p.382—386 1972

护理工作经验交流

烧伤病人静脉高价营养的护理

第一附属医院烧伤科 雷政宏 安娜 郑渝英 凌振安

我科自73年1月至78年6月，对34例严重烧伤（面积大部份在70%以上，Ⅲ度大部在30%以上）施行了静脉高价营养。现将我们在营养液配制、导管固定、输液观察、预防感染、器械准备的体会分述如下。

一、高价营养液的配制

由于严重烧伤的病情复杂，使用药物种类繁多，而能应用的静脉较少，因此常常在高价营养液内加入一些其它药物，或在滴注高价营养液前后输注其它药液，这就要求配制及输入药液时特别注意配伍禁忌。

我们常用的静脉高价液配方为：25%葡萄糖500毫升、胰岛素16单位、10%氯化钾20毫升、25%硫酸镁2毫升、10%氯化钠20毫升、维生素C 1克、5%水解蛋白250毫升为一单元。有时也酌加ATP40毫克，辅酶A50单位，肝素0.1毫升。对于这一配方，通常不加其它

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