DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.004

(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

进行了此一试验。

材料与方法

一、病例选择：凡经血检确诊为恶性疟，二周内未服过伯氨喹啉、乙胺嘧啶、磺胺以及四环素类药物的患者，收入医院观察。入院后按氯喹常规治疗或服679复方片（1毫克/公斤/天），连服三天。每天或隔天血检一次，配子体出现后，即作取血感染蚊媒准备。

二、蚊媒：1977年从四川医学院及成都生物制品研究所引进的巴拉巴按蚊（A. balabacensis），在非恒温条件下饲养，室温在23.5°—31.5℃之间。吸血感染前饥饿12—48小时。常规饲以含浓桔汁2%的5%糖水。

三、感染方法：采用离体吸血感染法⑥。病人周围血内出现配子体后5天内，自静脉取血5毫升，肝素抗凝（26单位/毫升），立即置于饲血瓶内。将饲血瓶置于蚊笼顶上，让蚊吸血30分钟（自取血时间起算），将饱血蚊逐个移至另一空笼内，常规饲养。（注：本项工作曾受到海南白沙县卫生防疫站、卫生院及牙叉公社卫生院大力支持，谨表示感谢。）根据当时气温，于第6—8天及14—18天分别解剖蚊胃及涎腺。

氯喹治疗的现症病例，共取血两次。第一次作为679药前对照感染组；第一次取血后，立即口服679复方片50毫克一次，10—13小时后第二次取血饲蚊，作为药后感染组。

679复方治疗的现症病例，待配子体出现后，取血饲蚊一次。观察679复方治疗后出现的配子体，有否感染蚊媒的活力。

蚊媒感染时间均在凌晨或黄昏

结果与分析

对11例恶性疟患者进行了感染试验。氯喹治疗者7例；679复方治疗者4例，其中一例系用氯喹治疗无效而改用679复方者。各例对巴拉巴按蚊感染结果如表1、2。

表1　服679复方(50毫克)10—13小时后，恶性疟原虫配子体对巴拉巴按蚊的感染情况　　T° =23.5° -29.5℃

病例	组别	配子体出现天数	配子体数(/mm³血)	胃感染率%（阳性数/解剖数）	腺感染率%（阳性数/解剖数）
符×平	药前	2	87	80.0 (80/1)	87.5 (21/24)
	药后	3	154	0.0 (0/20)	0.0 (0/20)
符×清	药前	3	710	30.0 (3/10)	50.0 (11/22)
	药后	4	1733	15.0 (3/20) *	0.0 (0/22)
黄×中	药前	5	190	0.0 (0/7)	22.2 (4/18)
	药后	5	90	0.0 (0/14)	0.0 (0/20)
符×英	药前	3	14630	0.0 (0/9)	42.2 (9/21)
	药后	4	7315	0.0 (0/11)	0.0 (0/20)
王×安	药前	4	145	100.0 (5/5) **	0.0 (15/20) §
	药后	5	169	50.0 (2/4) *	0.0 (0/ 9)
李×儒	药前	3	31	11.0 (1/9)	0.0 (0/ 5)
	药后	4	21	0.0 (0/11)	0.0 (0/20)
符×军	药前	3	22	0.0 (0/23)	0.0 (0/20)
	药后	4	65	0.0 (0/11)	0.0 (0/20)

* 卵囊发育受抑制，其直径为7—12.5微米（对照为15—27.5微米）

** 卵囊较小，其直径为12—20微米

§ 括弧内分子为胃感染阳性数。312个卵囊直径范围为10—27.5微米）

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

一、氯喹治疗的7例中，4例对照感染组于第14—18天出现子孢子感染。感染率分别为22.2%，42.4%，50.0%，87.5%。而服679复方之后10—13小时的药后感染组，无一例腺感染阳性。说明679复方对血内配子体在蚊体内的进一步发育，具有明显的抑制作用。

二、病例王×安，药前对照组中虽无腺感染，但第8天胃感染率却达100%（5/5），平均每只蚊胃卵囊数为20。然卵囊有明显的退化现象：感染后20天卵囊大小，仍类似正常发育第六天者（直径27微米以内）；胞浆内出现空泡，有的囊壁皱褶。疟色素仍清晰可见，并仍呈典型的双线排列。这一现象说明该患者在入院前曾服过某种抑制卵囊发育的抗疟药或某种其它药物。惜患者为一13岁儿童，又是临时来自邻县者，不能说明服药情况。该例药后感染组中，第8天蚊胃感染率较对照组有所降低（2/4），且平均卵囊数只有1.2个，20天后，未再见有残留卵囊。这说明679复方可进一步促进卵囊退化和消失。

三、病例符×军、李×儒的对照感染组均未感染成功。从氯喹治疗的7例中看，此两例血内配子体数量最少，每立方毫米血液中各只有22与23个。一般认为配子体数在50以下者感染不易成功[3]。因此，我们认为，该两例药前组未能使蚊媒获得感染，配子体偏低可能是一主要原因。

表2　679复方治疗后，出现的配子体对巴拉巴按蚊感染情况　T°=23.5°-29.5℃

病　例	服药日期	感染日期	配子体出现天数	配子体数(1mm³血)	胃感染率%（阳性数/解剖数）	腺感染率%（阳性数/解剖数）
符×兰	23—25/8	27/8	1	133	0.0 (0/10)	0.0 (0/10)
符×女	25—27/8	9/9	4	206	0.0 (0/7)	0.0 (0/18)
蔡×华*	9—11/9	15/9	4	475	0.0 (0/10)	0.0 (0/13)
吴×同	8—10/9	16/9	4	46	0.0 (0/9)	0.0 (0/17)

* 6—8/9氯喹常规治疗，7—9/9血内原虫数逐日上升，9/9起改服679复方

四、679复方治疗后出现的配子体，在感染蚊媒的4例中，无一获得成功。其中符×女一例，在服药后17天，配子体出现后的第四天，仍不能使蚊媒感染。故可以认为，679复方治疗后半月内出现的配子体，亦已失去感染蚊媒的活力。

五、病例蔡×华，为一抗氯喹株感染患者，8月28日开始出现症状，9月6日来医院就诊，血检查见恶性疟原虫无性体。当天即服氯喹1.5克，以后两天各服0.5克。9月7—9日，血内原虫数仍继续上升，每立方毫米中逐日为9,288、18,032、19,064。9月9日病人仍处于高烧中。这说明该虫株对氯喹具有明显抗性。9月9日乃改用679复方治疗。9月11日无性体转阴，并出现配子体。6月12日临床症状痊愈。6月15日进行感染试验，未能感染成功。本例试验说明，对于抗氯喹虫株，679复方既具有临床疗效，亦具有阻断其孢子增殖之作用。

讨　论

Fairley（1946）[2]首次报告氯胍具有阻断恶性疟原虫孢子增殖的作用。感染新几内亚株的恶性疟患者，一次口服氯胍100毫克，24小时内配子体不能在A.punctulatus体内完成发育。Shute与Maryon（1946）[3]亦报告感染罗马尼亚株的患者，一次口服800毫克氯胍，7天内可使A.atroparvus不能感染。乙胺嘧啶具有同样的性能，如一次口服25—50毫克的恶性疟患

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

者，6天内均不能使蚊媒感染[9]。但对氯喹抗性株，乙胺嘧啶似无作用。Rieckmann等(1968)[10]报告，抗氯喹株（camp）恶性疟患者，虽然每天口服乙胺嘧啶50毫克，连服三天，但在药后1—14天内，均能使A.st ph nsi感染，并能发育成具有感染性的子孢子。亦有报告Suflene对恶性疟原虫孢子增殖有抑制作用[11]。但它只能在配子体发育过程的前三天用药，才有此作用。对于已成熟的配子体及发育已超过三天的配子体则无效。

679对鸡疟原虫及食蟹猴疟原虫的阻止孢子增殖的作用，业已证明比氯胍及乙胺嘧啶远为强大①②，在这次恶性疟原虫感染试验中，复又证明，当患者血内已出现配子体时，只需口服679复方片一次（50毫克），10小时后(10小时前未观察)即可达到消除配子体感染性之目的；而用679复方直接治疗的患者，虽然在症状痊愈、无性体消失后，配子体仍可照常出现，但这些配子体已失去感染按蚊的能力，而且这种状态可维持达17天之久。这种能长时间地控制配子体"不育"的药物特性，在流行病学上具有十分重要的意义。我们认为，1974年在云南一超高疟区摩牙寨，采取679予防措施后，使当地疾疟能连续三年维持在一低水平这一事实，可能与679这一药物特性有密切关系。

此外，679复方不仅对抗氯喹株（蔡×华例）具有临床疗效，而且仍然保持对该原虫孢子增殖的阻断作用，这更是乙胺嘧啶所不及的。在抗氯喹株日渐扩散的今天，679复方这种特性无论在临床方面或流行病学方面则更具有重要的现实意义。

伯氨喹啉虽具有强大的杀配子体的作用，可在药后5—7天内清除血内配子体，但口服45毫克一次剂量后，12—24小时内有时对蚊媒仍有感染性，且通常于药后10天恢复对蚊媒感染性[11][12]。因此，从对配子体的立即效果及持续效果来看，似乎不如679复方优越。此外，伯氨喹啉付反应较大，特别在居民患有G—6PD遗传缺陷的地区，更是如此。在这些地区使用伯氨喹啉时，不仅不易为患者及居民乐意接受，医务工作者对此亦不无顾虑。679复方因其同时具有杀裂殖体及阻断孢子增殖的作用，且无甚不良付作用，味不苦，在预防或治疗中，居民特别小孩易于接受。因此，我们认为在恶性疟流行区，特别是在有抗氯喹株存在的地区，用679复方代替氯喹—伯氨喹啉疗法及预防，具有安全，简便，易为群众接受的优点

小　　结

1.口服679复方片50毫克（成年人）一次，10小时后，恶性疟原虫配子体即失去了感染蚊媒的能力，用679复方治疗的恶性疟患者，血液内虽仍可有配子体出现，但在药后17天内，均不能感染蚊媒。

2.对抗氯喹虫株，679复方片仍具有临床疗效，亦能阻断其孢子增殖。

3.对679复方的上述特性，在应用方面，进行了初步讨论。

参 考 文 献

1. 第三军医大学　523组　第三军医大学医学科研资料　1:26　1977
2. 冯崇英等　待发表
3. 刘连珠等　待发表
4. 第七军医大学　523组　第七军医大学医学科研资料　2:24　1974

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

5. 第三军医大学 523组 第三军医大学医学科研资村 1:1 1977

6. 王兴相 任慧娴 第三军医大学学报 1:33 1979

7. Fairley, N. H.: Researches on Paludrine (M. 4888) in malaria Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 40:105 1948

8. Hawking, F. et al: Th asexual and sexual circadian rhythms of Plasmodium vinckei chabaudi of P. b rgh i and of P. gallinaceum Parasitol. 65:185 1972

9. Hawking, F. et al: 24-and 48-hour cycles of malaria parasites in the blood: th ir purpose, production and control Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 62:731, 1968

10. McCarthy, V. C. & Clyde, D. E.: Influenc of salfal ne upon gametocytogensis of plasmodium falciparum and subsequent infection patterns in Anopheles stephensi Exper. Parasitol. 33:73 1973

11. Rieckmann, K. H. et al: Ga etocytocidal and sporontocidal effects of primaquin and sulfadizine with pyrin ethamin in a chloquine-resistance strain of Plasmodium falciparum Bull. WHO 38:625 1968

12. Rieckmann, K. H. et al: Gametocytocidal and spontocidal effects of primaquine upon two strains of Plasmodium falciparum Military Med. 134:801 1969

13. Shute, P. G. & Maryon, M.: The effects of pyrimethamine (Daraprin) on the gametocytes and oocysts of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 48:50 1954

14. Shute, P. G. & Maryon, M.: The gametocytocidal action of pludrine upon infections of Plasmodium falciparum Parasitol. 38:264 1946

15. Vanderberg, J. P. et al: In vitro cultivation of the sporogonic stages of Plasmodium. a review Bull. WHO 55:377 1977

16. Куликов, Ю. А.: Чувствительность гамонтов P. vivax разных возрастных групп к действию шизотропных препаратов МПпБ 6:661 1965

硝喹长效针剂对几种疟疾的预防作用及对局部组织的反应

训练部 胡友梅 任慧娴 李先珍

硝喹（Nitroquine 简称 679）的抗疟作用已为实验与临床所证实[1][2]。为了进一步探讨该药的长效预防作用，由上海医药工业研究院制成针剂（679加入单元硬脂酸铝0.4克和精制大豆油20克，配成25%油剂，679 的粒子直径为 5μ 左右）。一方面试验其预防效果，另一方面观察这种制剂对局部组织的反应。

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