DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.04.005

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 МПЛБ 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

一、长效预防作用的实验

（一）对鼠疟的预防

实验方法：

将81只小白鼠分成19组。13个组分别在腹腔接种含伯氏鼠疟原虫的血液，在接种前4、6、8、10、12、14天和3、4、5、6、8、10、12周肌肉注射679，剂量为每公斤250毫克（即20克体重的小白鼠每只注射0.02毫升25%的679）；3个组在接种前4天、4周和10周用同样剂量分别作皮下注射；3个组在6、12及20周前分别肌肉注射每公斤500毫克。每次接种原虫时均用同批饲养的小白鼠5—10只作对照。在接种后第6天检查血中原虫，分别计算感染率和原虫抑制率。

实验结果：

结果见表1。在肌肉注射250毫克后的一个月内接种原虫的小白鼠全部获得保护，血中

表1 679针剂对小白鼠鼠疟预防效果的观察

用药与接种相距时间	感染率（阳性数/接种数）		原虫抑制率*（%）
	用药组	对照组	
	肌注250毫克/公斤	（0.02毫升/只）	
4 天	0(0/4)	100(10/10)	100
6 天	0(0/4)	100(10/10)	100
8 天	0(0/5)	100(10/10)	100
10 天	0(0/5)	100(10/10)	100
12 天	0(0/5)	100(10/10)	100
2 周	0(0/5)	100(10/10)	100
3 周	0(0/5)	100 (5/5)	100
4 周	0(0/5)	100 (5/5)	100
5 周	80(4/5)	100 (5/5)	87
6 周	20(1/5)	80 (4/5)	99
8 周	80(4/5)	100 (5/5)	69.8
10 周	100(5/5)	100 (4/4)	32
12 周	100(4/4)	100 (5/5)	0
	肌注500毫克/公斤	（0.04毫升/只）	
6 周	0(0/3)	100(5/5)	100
12 周	0(0/3)	100(4/5)	100
20 周	100(2/2)	100(5/5)	73.3
	皮下射射250毫克/公斤	（0.02毫升/只）	
4 天	0(0/3)	100(10/10)	100
4 周	0(0/5)	100(5/5)	100
10 周	66(2/3)	100(5/5)	81.1

* 原虫抑制率 $= \frac{\text{对照组平均原虫感染数} - \text{用药组平均原虫感染数}}{\text{对照组平均原虫感染数}} \times 100$

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

没有发现原虫，这批小白鼠持续观察3个月仍为阴性，而对照组全部出现原虫血症。药后第二个月，接种动物中有60%血内出现原虫，但感染程度较轻，原虫的抑制率为69.8～99%。药后第三个月则接种动物全部出现原虫血症，且感染程度与对照组相似。皮下注射者，同样在第一个月内全部动物得到保护，第3个月部分动物仍得到保护，而出现原虫血症者感染率亦较低，原虫抑制率为81.1%。剂量500mg/公斤者，3个月内都得到保护，5个月后才出现原虫血症，且原虫抑制率仍有73.3%。可见预防的时间长短是与剂量有关的。

（二）对鸡疟的病因性预防

实验方法：

选用体重400克左右的来亨小鸡20只，静脉接种鸡疟子孢子(每只鸡接种三只感染了疟原虫子孢子的白蚊伊蚊悬浮液)，于接种前1周、2周、1月和1个半月分别给予胸肌注射679针剂，剂量250mg/公斤。每次接种用药鸡的同时也接种正常小鸡作对照。接种后第6天开始检查血液，以后每隔2—3天查血一次，直至出现原虫。如1个月还不出现原虫，将鸡活杀取其软脑膜涂片，同时将软脑膜悬浮液和该鸡的血分别注射到健康小鸡的腹腔和静脉内，再观察是否出现原虫血症，以确定其预防作用。

实验结果：

结果见表2。用药后1周及2周接种子孢子的小鸡均未出现原虫血症，经转种健康小鸡仍未出现原虫血症，而对照组全部为阳性。用药后1个月的3只小鸡，其中2只血中原虫出现较对照组晚2天，1只晚12天。药后1个半月的3只鸡，基本上与对照组同时出现。

表2　679针剂对鸡疟子孢子攻击的预防效果

药后接种时间（周）	原虫出现时间（天）		转种健康鸡后原虫出现情况
	对照组	用药组	
1	6，6	—，—，—	—，—，—
2	6，6	—，—，—	—，—，—
4	6，6	8，8，18	
6	6，6	6，7，7	

（三）对食蟹猴疟的预防

实验方法：

取健康恒河猴5只，体重为4.5—6.5公斤。在用药前经血检疟原虫为阴性，然后在其后腿肌内注射679针剂。注射后第1、3、8天及2、4、6、8、10、12和16周分别测定各动物血中679的含量（用薄层层析荧光显色法测定）[3]。同时在药后7至12周之间分别给猴静脉接种含食蟹猴疟原虫的血液，接种后隔日查血一次，至半月为止，若仍无原虫出现则认为是阴性。

实验结果：

5只猴中只有注射250毫克的607号猴，在药后第11周接种9.8×10^7原虫后14天出现原虫血症；而该猴在药后第7周，17号猴（注射300毫克）在第8周，110号猴（注射300毫克）、308号和408号猴（注射400毫克）分别在药后第12周接受原虫攻击均未出现原虫血症（见表3），而当时血中679浓度分别为0.1、0.025、0.05、0.075和0.1微克/毫升。此后在第

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

表3　679针剂对食蟹猴疟的预防作用

猴号	体重（公斤）	性别	剂量（毫克）	用药与接种相距时间（周）	接种原虫数	血中出现原虫时间（天）	血中679浓度（微克/毫升）
607	6	雄	250	7	4×10^7	—	0.1
607				11	9.8×10^7	14	0.025
17	4.5	雄	300	8	5×10^7	—	0.025
110	5.5	雄	300	12	1.6×10^8	—	0.5
308	6.5	雄	400	12	1.6×10^8	—	0.075
408	5.5	雄	400	12	1.6×10^8	—	0.1

16周再测定各猴的血中浓度，17、110、308及408号猴分别还有0.02、0.025、0.05和0.075微克/毫升（见表4）

表4　给恒河猴肌注679针剂后血中浓度维持情况

检查时间（周）	血浓（微克/毫升）				
	607*	17	110	308	408
药前	0	0	0	0	0
1**	—	0.10	0.20	0.40	0.34
2**	—	0.20	0.30	0.40	0.50
8**	0.60	0.20	0.30	0.33	0.43
2	0.30	0.11	0.20	0.20	0.10
4	0.40	0.10	0.20	0.20	0.20
6	0.10	0.05	0.15	0.165	0.15
8	0.10	0.025	0.10	0.15	0.15
10	0.05	—	0.10	0.15	0.10
11	0.025	—	—	—	—
12	—	—	0.05	0.075	0.10
16	—	0.02	0.025	0.05	0.75

* 猴号

** 天

二、局部组织反应的观察

实验方法：

将以上作预防实验的小白鼠40只、鸡2只、猴4只，另外取兔2只，分别肌注或皮下注射679后在不同时间活杀，取注射部位组织作大体及组织学观察（H．E染色）。

实验结果：

小白鼠在肌注（每公斤250毫克）后3天的局部组织，经镜检观察到肌纤维束间及脂肪组织内有大小不等的液泡沉积(药液在切片上呈淡黄色)，液泡大者形成囊状，细小的液滴则为组织细胞所吞噬。有的药液沉积部位伴有炎细胞（主要是中性粒细胞和单核细胞）浸润，该处肌纤维呈变性坏死。第6天有大量的中性粒细胞为主的细胞浸润，毛细血管也有增生，附

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

近肌纤维有坏死崩介现象。第10天以后炎症反应变轻，中性粒细胞渐趋减少。第6～8周液泡周围仍有轻度炎症反应，第10周有些液滴周围有纤维组织轻度增生。直至第12周肌束及肌束间仍有许多囊状液泡沉积，间质内组织细胞还吞噬液滴，但已不见炎症反应。半年后解剖6只（其中3只是注射每公斤500毫克）小白鼠，在肌束间仍有少许橙黄色药液，有些成米粒状大小的囊状物。将橙黄色物取出溶于无水乙醇中，用薄层层析—荧光显色法测定，于部分动物显示微量679，而大剂量的3只，则显示较多679。给小白鼠皮下注射每公斤250毫克的，在药后10天及4周，局部组织反应基本与肌注者相同，但炎症发生较肌注者重。

鸡肌肉注射（每公斤250毫克）后7周，镜检见肌纤维旁的脂肪组织中有大小不等的液泡沉积，许多组织细胞内含有液滴，并伴有灶性淋巴细胞浸润。

家兔（肌肉及皮下各注射0.5毫升25%的679针剂）注射后1月和2月见皮下及肌肉间组织均仍有大量大小不等的液泡沉积，其周围有显著的异物巨细胞反应和一些单核细胞、淋巴细胞浸润。邻近肌纤维显示不同程度的变性坏死。药后2个月的，同样伴有纤维组织增生。

17号及308号猴（分别注射300及400毫克679）在注射药物后4个月进行解剖，见注射部位形成姆指到蚕豆大硬结，切开见其中有分枝状窦道，直径1—2毫米，腔内有多少不等的淡黄色粉渣样物，略带油腻感。窦壁为厚层纤维组织。有些分枝较多，切面显多个圆形腔隙，纤维包膜与其外的肌肉组织分界不清。镜检见窦壁除主要为纤维组织外，有些区域见成层的组织细胞，吞噬有黄色细颗粒。纤维组织中并有较多的成团的异物巨细胞。有些区域还见坏死的横纹肌残骸。窦道周围尚见少数嗜酸性、中性粒细胞以及成团的淋巴细胞浸润。110号猴（剂量300毫克）注射后2年剖检，见注射处有一约5厘米长的黄色条纹，横切面见针尖大小的管径，中有黄色粉状物。切片检查见淡黄色物质均在淋巴管内，如同管型，但周围无明显纤维增生，亦无炎症反应。408号猴（剂量400毫克）用药后2年剖检时已查不出注射部位。

四、讨论与小结

（一）本实验对38只小白鼠按250mg/公斤679剂量，在肌注后1个月内接种疟原虫，无一发生原虫血症。若剂量增至500mg/公斤，注射后3个月内给3只小白鼠接种原虫，也均未出现原虫血症。Thompson（1970）④将CI679悬浮于40%苯甲酸苄酯—60%蓖麻油给小白鼠肌肉注射，剂量400mg/公斤，药后第7天接种28只鼠，已有2只出现原虫血症，药后第21天接种的30只中有11只发生感染。我们的制剂对鼠疟的预防时间较Thompson报告的为长。对猴疟的预防，该作者使用苯甲酸苄酯—蓖麻油制剂，剂量为每公斤50毫克时，保护时间为5～6个月，而我们采用的硬脂酸铝—大豆油针剂，每公斤55—73毫克，根据血中药物的浓度保护作用亦能维持4个月以上。因此，长效针剂用于预防，有效时间可维持长达数月之久。

（二）给鸡肌注679针剂，对鸡疟有半个月的病因性预防作用。

（三）几种动物注射679针剂后，预防作用时间的长短不尽相同，猴最长，鼠次之，鸡最短。

（四）肌肉注射679针剂后，药物可在局部停留很长时间，引起不同程度的组织反应。看来反应程度猴、兔较重，鼠、鸡较轻。急性炎细胞浸润以注射后第6天最为明显，而后逐步

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

减轻，最后消退。大量组织细胞吞噬药滴，在观察的4个月内始终存在。兔及猴并发生异物巨细胞反应。纤维组织增生以猴最为明显，这些差异是否由于局部注射药物的绝对量不同或是动物种类不同所致，尚难肯定。由于可经淋巴管等吸收，估计纤维增生对药物吸收尚不致发生明显影响。猴注射后4个月有明显纤维增生，而2年后的局部反应已很轻微，甚至不复可见，所以药物引起的组织反应可能也会消退。

总之，这种针剂有长效预防作用，并且产生的局部炎症也能被吸收，但是注射初期炎症反应明显且伴有纤维组织增生。故要过渡临床使用时还必需解决局部刺激反应。

（本文病理组织学观察部分，由第三军医大学病理教研室协助，特此致谢。）

参 考 资 料

(1) 第七军医大学523组　医学科研资料　1974　2期　1—15页　第七军医大学训练部编印

(2) 第七军医大学523组等　同上资料　33—45页

(3) 第三军医大学523组　医学科研资料　1977　1期　37—44页　第三军医大学训练部编印

(4) Thompson, P. E. et al, Amer. Trop. Med. Hyg. 19(1):12—26 1970.

临 床 医 学

硝喹复方50毫克八日疗法对间日疟根治效果的观察（1976—1977年）

河南省濮阳县卫生防疫站
河南省濮阳县庆祖公社卫生院
河南省安阳地区卫生防疫站
第三军医大学训练部523组
上海医药工业研究院523组

我们曾于一九七五年秋疟疾流行末期，在濮阳县庆祖公社的两个大队首次试用硝喹（简称697）复方按成人25毫克，每日一次连服七天，对间日疟现症患者进行根治效果的观察，初步表明有根治效果，但部分结果不如氯伯8日疗法。为了进一步观察该药物的根治效果，

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