

喹哌、喹哌周效磺胺复方及羟基喹哌 等三种新抗疟药物现场验证 结果的综合报告

疟疾防治研究协作组

疟疾是世界上分布广泛的一种重要寄生虫病，如何防治疟疾是国内外长期以来预防医学中重要研究课题之一。目前一般使用的口服防疟药物，有效期短，服用频繁，而且还有不良的副反应。因而，近十多年来我们对喹哌类型的口服长效的疟疾防治药物进行了一些研究。上海医药工业研究院合成了喹哌（即1,3双-[1-(7'-氯-4'-喹啉基)-哌啶啉基-4]丙烷），其化学结构与国外报道的13228 R. P. 完全相同；我校抗疟药合成组合成了羟基喹哌（即1,3双-[1-(7'-氯-4'-喹啉基)-哌啶啉基-4]丙醇〔2〕），经过实验室研究以后，对喹哌、喹哌周效磺胺复方和羟基喹哌进行了现场防治验证，现将此三种药物现场防治疟疾的结果作综合报告如下。

现场概况与验证方法

（一）现场概况

恶性疟验证现场在海南岛和云南地区。在海南的预防观察点，地形环境均属热带山岳丛林，传疟媒介为巴拉巴按蚊（*Anopheles balabacensis*），疟疾病例终年不断，在雨季（5～9月）流行高峰季节以恶性疟为主，当地居民血检原虫率高达20～50%，选择局部范围疟疾流行较为严重的林场、农场、部队等集体单位，进行全体服药观察。治疗观察点设在农场或公社医院，或派出治疗组在生产队直接收治并观察疗效。

间日疟预防验证现场设在安徽省淮南市某矿区，观察点总人口约1,800人，近一年半内疟史率为25.89%，纯为间日疟。

（二）验证方法

1. 预防效果验证方法 恶性疟预防服药观察对象为当地农业、林业工人及部队，均属外来无免疫力或半免疫力成人及少数儿童。间日疟预防服药观察对象为当地矿工及其家属子女。服药时均逐个送药看服，成人服药剂量及方法见表1，儿童按年龄递减。观察每次服药后30天内服药人群的逐月发疟率作为考核药效的主要指标；同时观察同人群中因故漏服药物人员的发疟率作对比。观察期内凡有发热37.5℃以上者，均及时涂片检查，以查见疟原虫无性体作为确诊疟疾现症患者的依据。30天后未服药而发疟者，列入未服药人群统计发疟率。

2. 治疗效果验证方法 治疗对象选择临床症状明显、血检疟原虫无性体阳性、半个月未服过抗疟药物者住院观察。间日疟患者治疗前临床发作不超过2次，成人治疗剂量及方法见表1，儿童按年龄递减。

患者于投药前进行系统体检和疟原虫血检，记录病史。投药治疗后每天定时测量体温、脉搏、血压，血检疟原虫和观察副反应等，连续观察7天。以症状消失、原虫转阴至给药后第7天仍无再现者，认为临床治愈。治愈后定期随访，观察1～2个月内有原虫再现或临床复发。

表1 三种新抗疟药物成人预防与治疗剂量及服法

药 物	每 片 含 量	预 防		治 疗	
		剂 量	服 法	总 剂 量	服 法
喹哌、周效磺胺复方 (防疟片 ₃ 号, 简称防 ₃)	磷酸喹哌 250 毫克 (碱基 150 毫克) 周效磺胺 50 毫克	4 片	每30天服一次	4~6片	4片顿服 6片2次分服 (间隔8~12小时)
喹 哌	喹哌游离碱 300 毫克	2 片	每30天服一次	6片(恶性疟) 4片(间日疟)	2次分服(间 隔8~24小时)
羟 基 喹 哌	磷酸羟基喹哌 257 毫克 (碱基 150 毫克)	4 片	每15天服一次	10片(恶性疟) 8片(间日疟)	3天分服 (4、4、2片或 4、2、2片)
	羟基喹哌(碱基) 300 毫克	—	—	5 片	2天分服 (3、2片)

验证结果

(一) 预防效果

1. 喹哌、周效磺胺复方(即防疟片₃号, 简称防₃): 1969~1972年疟疾流行高峰季节, 在海南岛现场进行防疟效果观察共约10,000人次。1969年5~9月观察了4,000余人次, 比较了预防服用防₃每月一次3片、4片及未服药者的发病率。每月服3片组共观察1,785人次, 逐月发病率分别为: 0.58%、0.80%、1.19%、0.57%、0%, 平均月发病率为0.73%。每月服4片组共观察2,253人次, 逐月发病率分别为: 0%、0%、0.49%、0%、0.12%, 平均月发病率为0.13%。同人群同时期内未服药者共观察565人次, 逐月发病率分别为: 9.68%、13.79%、21.79%、9.64%、11.11%, 平均月发病率为14.51%。对上述三组发病率用 X^2

测验比较, 两服药组的平均月发病率明显低于未服药者($P < 0.01$), 每月服4片组的平均月发病率明显低于服3片组($P < 0.01$), 因此, 我们将每月服用一次4片作为基本方案推荐使用。

综合1969、1971及1972年在海南同地采用每月一次4片的防疟效果见表2, 各年度服药预防人群的平均月发病率约1~2%, 而未服药者则为10%以上, 两者差异非常显著($P < 0.01$)。服药后30天观察期内患者平均发病时间为 19.83 ± 7.32 天, 可以推论按上述服药方案, 实际有效防护期约20天。

为了探讨服用防₃对控制疟疾流行高峰及保护集体人群劳动力和战斗力的效果, 我们对一个高疟区集体单位(约300人)连续5年(1968~1972)的逐月发病率进行了分析研究。其中1968和1970两年没有采取严密的预防服药

表2 服防₃(每月一次4片)后30天的防疟效果

验 证 时 间	服 药 人 群		未 服 药 者	
	服 药 人 次	平 均 月 发 病 率 (%)	观 察 人 次	平 均 月 发 病 率 (%)
1969年5~9月	2253	0.13(0~0.49)	565	14.51(9.68~21.79)
1971年6~9月	1469	1.57(1.07~2.00)	112	23.21(4.17~44.12)
1972年6~9月	3886	1.57(1.04~1.94)	296	9.80(5.20~16.67)

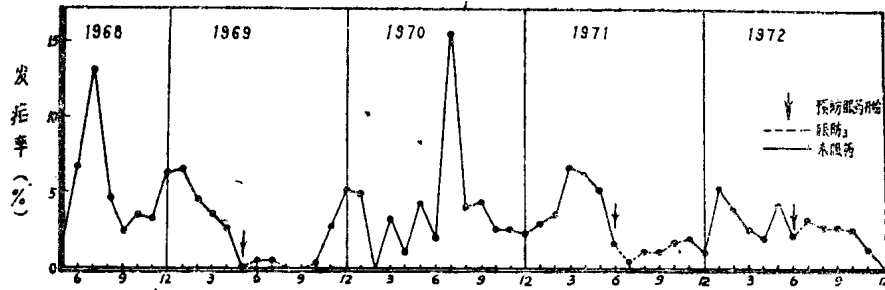


图1 海南岛某单位逐月发疟率(1968—1972)

措施，7月疟疾发病高峰非常明显，而1969、1971及1972等三年的流行高峰季节采取了预防服药（每月服防₃一次，4片），发疟率明显下降，7月发病高峰消失（见图1）。

综合各地现场30,590人次防疟观察结果，说明在高疟区流行季节，每月服用防₃一次4片，可以大幅度地降低发疟率，对保护劳动生产力和部队战斗力具有积极的作用。

2. 啞哌（亦称防₃单方）：1972~1974年反复在海南岛现场对啞哌的防疟效果进行了现场验证。1972年6~9月首次在海南岛预防服药观察共2,250人次，平均月发疟率为1.42%，

同时同地未服药者观察416人次，平均月发疟率为12.4%，服药与未服药者对比差异显著（ $P < 0.01$ ），说明服用啞哌后的防疟效果明显。

1973年6~9月进一步在海南岛预防验证，根据5,781人次观察结果，平均月发疟率为2.09（1.4~3.2）%，服啞哌后发疟率有逐月下降趋势，而未服药者的发疟率保持在5.8~10.3%之间，并不下降。根据服药后30天内发疟的时间分布，半数左右的病人是在服药后第21~30天发疟的，所以实际有效防疟时间亦为20天左右。

表3 服啞哌(每月一次2片)后逐月发疟率

验证时间及对象	观察总人次	逐月发疟率 (%)				
		6月	7月	8月	9月	平均
1972年6~9月						
服药人群·····	2250	1.47	1.64	2.05	2.17	1.42
未服药人群·····	416	17.0	9.4	15.4	10.0	12.4
1973年6~9月						
服药人群·····	5781	3.2	1.4	2.3	1.4	2.09
未服药人群·····	1218	8.0	5.8	7.1	10.3	7.80

1974年6~9月在海南岛两个试验点对服啞哌（批号740501）后血内带虫情况及恶性疟原虫对该药的敏感性进行了观察。共观察连续服药4个月者376人的逐月带虫率（见表

4）。成人服药后第30天的带虫率逐月下降，但儿童的带虫率下降不明显。两个点总的平均带虫率从服药前的33.8%下降至最后一次（9月初）的10.6%。

表 4 连续预防服用啶哌 4 个月的逐月带虫率

试 验 点	观察人数	服药前带虫率 (%)	服 药 后 第 30 天 带 虫 率 (%)			
			6 月初	7 月初	8 月初	9 月初
南雅点						
成人·····	126	30.2	28.6	24.6	19.8	6.3
儿童·····	70	34.3	40.0	30.0	28.6	21.4
石牛点						
成人·····	180	36.1	26.7	5.6	7.8	9.4
合计·····	376	33.8	29.8	16.5	15.7	10.6

采用世界卫生组织介绍的 7 天敏感性观察法,对 43 例恶性疟患者成人使用啶哌 6 片(16 岁以下按年龄组递减)2 次分服。其中 38 例体温于 3 天内降至正常,其余病例先后于第 4、5 天转为正常;血内原虫于治疗后 34~48 小时转阴者 24 例,58~72 小时转阴者 19 例,至服药后第 7 天均未见原虫再现。所以就 7 天敏感性观察结果来看,虽然预防服用啶哌(2 片)后第 30 天仍有少数人带虫,但不能以此就认为海南岛的恶性疟原虫对啶哌已发生了抗药性。我们曾在国内外用啶哌治疗抗氯喹恶性疟少数病例,取得良好疗效,可见恶性疟原虫对啶哌仍是敏感的。

3. 羟基啶哌:1977 年 7~10 月,在安徽淮南某矿区进行了磷酸羟基啶哌对间日疟的预防效果观察。从 7 月 15 日至 9 月 15 日,每半个月服药一次,服药 4 次共 3911 人次;其中仅在第 4 次服药后(9 月上半月)发疟 2 例;同地同时期中观察未服药者 2536 人次,共发疟 53 例,显然比服药者为多,服药后发疟率有明显下降。从 9 月 1 日至 10 月底观察每月服药一次后的效果,9 月份服药 916 人中发疟 24 人(2.62%),未服药者 698 人中发疟 45 人(6.45%),两者相差非常显著($P < 0.01$);10 月份服药 960 人中发疟 4 人(0.42%),未服药者 663 人中发疟 10 人(1.51%),两者相差亦显著($P < 0.05$)。根据第 4~5 次服药后 30 天观察期内发疟的 28 例发疟时间分布,服药后 15 天内发病较少,16~20 天发病人数上升,对间日疟的有效防护时间约 15 天。

(二) 治疗效果

1. 磷酸羟基啶哌和羟基啶哌:1974~1976 年在海南岛、云南地区先后使用磷酸羟基啶哌治疗恶性疟 137 例,间日疟 14 例;使用羟基啶哌治疗恶性疟 29 例,详见表 5。在海南岛崖县(1974 年)用磷酸羟基啶哌和磷酸氯喹治疗恶性疟分别为 30 和 12 例的结果,其退热时间和原虫消失时间均无显著差别($P > 0.05$);但在云南景洪(1975 年)治疗恶性疟各为 56 和 20 例的结果,其退热时间相差非常显著($P < 0.01$),原虫消失时间亦相差显著($P < 0.05$)。此外,1975 年在云南随访观察磷酸羟基啶哌治疗的 59 例,至首次服药后第 28 天,除 1 例于 21 天复发外,余未见有复发,而同时期用氯喹治疗的 19 例中,有 5 例复发。1976 年在海南岛乐东县用磷酸羟基啶哌治疗恶性疟 14 例,经随访观察有 2 例(服药后 25、28 天)复燃;用羟基啶哌治疗的恶性疟 29 例中有 3 例(服药后 20、23、28 天)复燃;而用磷酸氯喹治疗恶性疟 13 例,其中 10 例经随访发现 3 例(服药后 14 天 2 例,21 天 1 例)复燃。

此外,我们在云南(1975 年)用磷酸羟基啶哌治疗抗氯喹恶性疟 5 例(R II 2 例, R III 3 例),均临床治愈。兄弟单位在海南等地用此药治疗抗氯喹恶性疟共 14 例(R I~II 级),亦得出相同的结果^(8,9)。在海南岛(1976 年)用羟基啶哌治疗抗氯喹恶性疟 19 例,均临床治愈,但有 3 例(服药后 13、15、21 天)复燃,其中 2 例经再用羟基啶哌一个疗程治愈。

综上所述验证结果,可见磷酸羟基啶哌和羟基

喹哌对我国南方恶性疟的疗效是比较满意的，在同剂量及疗程情况下，退热及血内原虫消失时间多数稍比氯喹快，并能治愈抗氯喹的恶性疟病人。在抗氯喹恶性疟比较普遍的地区使用，7天观察期中尚未见有不敏感者。此外，

对间日疟的治疗观察结果，磷酸羟基喹哌控制间日疟症状发作似比氯喹稍好一些；服药后48小时血内原虫消失的例数，两药之间互稍有差异，而72小时之后两药原虫转阴的例数几乎相等，但磷酸羟基喹哌复燃率比氯喹高。

表 5 羟基喹哌、喹哌、防₃及氯喹治疗疟疾的效果

治疗药物及疟型	观察例数	退热时间 (平均小时±标准差)	原虫消失时间 (平均小时±标准差)	验证地点年份
磷酸羟基喹哌				
恶性疟·····	30	23.9 ± 15.0	39.7 ± 15.9	海南岛崖县(1974)
恶性疟·····	37	28.76 ± 15.97	44.11 ± 11.72	云南耿马(1975)
恶性疟·····	56	27.75 ± 15.49	54.29 ± 13.62	云南景洪(1975)
恶性疟·····	14	21.4 ± 5.8	34.6 ± 2.4	海南岛乐东(1976)
间日疟·····	14	13.4 ± 7.6	29.6 ± 8.5	海南岛崖县(1974)
羟基喹哌				
恶性疟·····	29	30.0 ± 4.3	39.0 ± 3.9	海南岛乐东(1975)
喹哌				
恶性疟·····	43	给药第1~5天分 别有11、16、11、3、2、 例体温转为正常	给药后34~48小时 24例转阴，58~72 小时19例转阴	海南岛崖县(1974)
防 ₃ 四片				
恶性疟·····	18	36.44 ± 19.67	38.11 ± 9.22	海南岛崖县 (1968~1969)
间日疟·····	22	22.68 ± 10.66	28.95 ± 10.60	
混合疟·····	2	11.50 ± 10.58	31.50 ± 9.17	
防 ₃ 六片				
恶性疟·····	18	31.28 ± 14.84	34.22 ± 11.05	
间日疟·····	13	15.54 ± 8.70	28.15 ± 4.93	
混合疟·····	2	32.0 ± 21.21	47.0 ± 1.41	
磷酸氯喹				
恶性疟·····	12	32.0 ± 21.30	42.0 ± 20.9	海南岛崖县(1974)
恶性疟·····	20	43.55 ± 25.01	68.21 ± 22.84	云南景洪(1975)
恶性疟·····	4	34.00	64.00	云南耿马(1975)
恶性疟·····	13	3例治疗后7天内未退热， 其余10例为20.4 ± 1.2	3例治疗后7天内原虫未 转阴，其余10例为43.2 ± 1.3	海南岛乐东(1976)
间日疟·····	7	21.1 ± 7.9	36.0 ± 12.6	海南岛崖县(1974)

2. 喹哌：1974年在海南岛治疗恶性疟43例，绝大多数病例于给药后3天体温转为正常，给药后72小时内全部病人的血内原虫转阴（表5）。此外，兄弟单位曾用喹哌或喹哌、伯喹配成复方治疗抗氯喹恶性疟患者取得满意结果⁽⁸⁾。

3. 喹哌周效磺胺复方（即防₃）：1968~1969

年间曾试用多种方案对现症疟疾患者进行治疗观察，其中资料较完整的75例的退热时间和血内原虫消失时间见表5。根据75例治疗结果来看，无论恶性疟或间日疟，采用防₃4片或6片疗法均能在3天以内达到临床治愈；随访观察57例，70天内复发率很低。在治疗观察中曾进行血、尿常规检查，均无异常发现。怀孕妇女

服药后也无不良反应。

(三) 药物副反应

喹哌、喹哌周效磺胺复方和羟基喹哌及其磷酸盐的临床副反应基本相似,都以消化道和神经系统反应为主,各项副反应大多比较轻微,服药后半天或1天内即自行消失。

由于疟疾临床症状与药物引起的某些副反应难以区别,因此这里根据健康人群预防服药时观察的结果简要报道。磷酸羟基喹哌的副反应,根据612名有副反应者的16种表现顺次为:头昏(20.26%),恶心(20.26%),呕吐(19.44%),头痛(13.56%)腹痛(7.84%),心慌(5.56%),腹泻(3.76%),思睡(2.94%),胸闷(1.80%),发热(1.63%),乏力(1.63%),厌食(0.49%),皮疹(0.33%),失眠(0.16%),胃酸多(0.16%),口干(0.16%)。

在1968~1972年间,由于生产发展的需要,磷酸喹哌的生产工序曾作过多次改变,发现其中间体未经任何处理的成品在现场使用时,副反应明显较老的成品增大,为此,我们曾于1971~1972年在海南岛对不同批号的防₃副反应进行了比较,根据7030人次观察结果,中间体未经任何处理的成品副反应发生率最高(41.29%),其次为“老成品”(29.24%)、中间体经酸硷处理(23.13%)或经乙醇处理(21.31%),而成品经硅胶处理后副反应仅5.95%。在生产过程中,其中间体经各种方法处理后,副反应较未处理者明显降低(均 $P < 0.01$),说明药物成品纯度与副反应显有密切关系。

讨论和结论

六十年代初国外合成并筛选出一些具有长效抗疟作用的哌啶啉基侧链的4-氨基喹啉衍生物,其中2种化合物,代号为13228 R. P. 和12494 R. P. 按3:1比例配成复方,代号为16126 R. P.,在西非一次现场试验,对恶性疟有持效三周的预防效果,可是以后未见有进一步的报告^(1,2,3,4)。上海医药工业研究院合成了此类型药物,经过实验研究证明喹哌具有长效抗疟作用以后,我们首先在海南岛以恶性疟为

主的流行区连续3年(1969~1972)对5千余人服防疟片3号,继之在1972~1974年连续3年对3千余人服喹哌的防疟效果进行观察,服药人群的发病率明显下降,而未服药人群的发病率仍保持在较高水平上,差异显著(表2、3),带虫率亦复如此(表4),说明此药有比较长久的抑制性预防效果。但是,不论从发病率或带虫率来看,服药后仍有少数人发病或带虫。根据服药后30天内发疟病例分布,半数以上是在服药后20~30天发疟的,看来此药的预防持效时间约20天左右,这和西非现场验证16126 R. P. 的防疟效果是一致的。虽然喹哌及防₃的持效时间在20天左右,然而,为了在实际工作中的方便,每月服药一次就能明显地降低发病率和带虫率,保护工农劳动力和部队战斗力的效果是令人满意的。

陈杞等曾用¹⁴C和³H示踪法分别观察磷酸喹哌、喹哌、羟基喹哌及其磷酸盐在正常小白鼠体内的吸收、分布和排泄的动态过程,药物被吸收后,对肝、肾有强的亲和力,在肝脏储存最多。由于存在着胆肠循环的代谢途径,可能使药物在体内蓄积时间较长,延长药物的持效作用^(5,6)。

喹哌、防₃和羟基喹哌均属4-氨基喹啉类药物,都具有杀灭疟原虫无性体的作用。我们这次用羟基喹哌及其磷酸盐治疗较多病例,也用喹哌和防₃治疗了一些病例,不论其中任何一种药,治疗恶性疟和间日疟都取得了满意的结果,退热时间和血内原虫转阴时间在同一条件下与氯喹相比无显著差别。

Benazet 与中国医学科学院寄研所均曾报告抗氯喹鼠疟原虫对13228 R. P. 等药物有交叉抗性^(1,7),根据我们观察,抗性倍数是很低微的,因此在海南岛、云南及其它抗氯喹恶性疟比较普遍的地区使用喹哌、羟基喹哌防治疟疾取得满意的效果,能临床治愈抗氯喹恶性疟病人,可见这些地区的恶性疟原虫对此类药物仍是敏感的。

这类药物的副反应比较轻微,而且在半天或1天内可自行消失。值得提出的,这类药物

的副反应轻重与药物纯度有关，精制品（实验室制备的）及经过酸硷或乙醇处理过的产品，副反应就比较轻。

总之，经过数年来在恶性疟和间日疟流行区现场验证，证明喹哌、防₃、羟基喹哌及其磷酸盐均有良好的疗效，副反应较小，较之氯喹，易为群众所接受，前二种是目前比较好的口服长效防疟药物，尤在抗氯喹恶性疟普遍存在的地区，更值得推广使用。

（龚建章 瞿逢伊 整理）

参考文献

1. Bénazet F: Plasmodium berghei et antimalariques à action de longue durée. Ann Soc Belge Med Trop 45 (4):459~466, 1965.
2. Benazet F: Activité d'un nouvel antimalarique, le 16126 R. P. sur le paludisme expérimental des animaux de laboratoire. Bull Soc Path Exot 60(3):221~228, 1967.
3. Lafaix C, et al: Essai de traitement curatif du paludisme pour un nouvel antipaludique de synthèse, le 16126 R. P. Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr 12(3):546~551, 1967 [TDB 65(10):1225, 1968]
4. WHO Tech Rep Ser No 529, Geneva, 1973
5. 陈杞等: ¹⁴C-磷酸喹哌和¹⁴C-喹哌体内吸收、分布和排泄的研究, 医药工业(8):19~23, 1979.
6. 陈杞等: 氘标记的羟基喹哌及其磷酸盐在体内吸收、分布和代谢的研究, 解放军医学杂志 4(3):157~160, 1979.
7. 上海寄生虫病研究所疟疾研究室: 鼠疟原虫抗氯喹株的选育. 疟疾免疫专集 84~87, 全国疟疾防治研究领导小组办公室, 1973年5月(内部资料).
8. 关于海南岛乐东县抱伦地区恶性疟原虫抗氯喹情况的调查简报, 疟疾防治研究简报, 1975年10月15日(内部资料).
9. 羟基喹哌治疗40例恶性疟疗效小结, 广东地区五二三办公室, 1975年10月4日(内部资料).
1. (上接第29页)
3. 许德余、殷祥生: 合成抗疟药研究: I、喹哌型抗疟化合物的合成及其化学结构与抗疟作用关系的研究. 中国药学会1978年地区性药化学学术会议论文资料(合)第65~67页.
4. 龚建章: 磷酸羟基喹哌防治疟疾的效果观察. 人民军医(4)3, 1978.
5. 李裕堂等: 磷酸羟基喹哌对抗氯喹恶性疟治疗效果的观察. 未发表资料.
6. 第二军医大学第一附属医院内科: 羟基喹哌治疗心律失常试用小结. 人民军医 1:43, 1978.
7. 第二军医大学第二附属医院内科: 羟基喹哌治疗心律失常83例的临床小结, 内部资料 1978.
8. 第二军医大学等: 磷酸羟基喹哌治疗矽肺研究的总结. 内部资料 1979.
9. 上海市医药工业研究院等: 防疟片3号技术资料 1973.
10. Brit. Pat, 991838 (1965).
11. 许德余等喹哌合成工艺研究. 医药工业 2:26, 1979.
12. 第二军医大学药学系抗疟药研究组: 羟基喹哌及其磷酸盐的中型工艺试验总结. 未发表资料 1978.