

## · 疟疾防治研究 ·

# 磷酸羟基喹哌对抗氯喹恶性疟疾 治疗效果的观察

疟疾防治研究现场组 李裕棠 秦一中 瞿 瑶 龚建章

自从中南美洲及东南亚地区陆续报道有抗氯喹的恶性疟以后,近几年在我国海南岛及云南省边陲也相继发现了抗氯喹恶性疟<sup>[1-3]</sup>。寻找高效、低毒、对抗药性疟疾有效的新药成为当前疟疾防治研究中的迫切任务之一。

我校抗疟药研究组合成的抗疟新药一磷酸羟基喹哌通过前几年的现场验证证明对恶性疟和间日疟的疗效良好,副反应少,并已初步发现对我国海南岛和云南省抗氯喹恶性疟的疗效同样满意<sup>[4]</sup>。为了进一步观察此药对抗氯喹病人的疗效,我们于1979年6月~11月在海南岛有抗氯喹疟疾普遍存在的地区,先用氯喹治疗158例恶性疟病人,确定抗性级别后,再用磷酸羟基喹哌治疗。现将结果报告如下:

## 观察方法

一、病例选择 年龄在三周岁以上;体温在38℃以上(腋下);血检恶性疟原虫无性期阳性,原虫密度在1000个/cu.mm以上(有7例在500个/cu.mm以上);本次发病1周内未服过任何有抗疟作用的药物(明确曾服过氯喹者例外);排除合并其他热性病。

二、药物、剂量和疗程 磷酸羟基喹哌为糖衣片,每片含其碱基0.15g(批号:780425);磷酸氯喹系上海第十一制药厂出品,每片含其碱基0.15g(批号:780915)。两种药物均按成人(逾15周岁)总剂量1.5g(碱基)三天分服,每次服药间隔时间12~24小

时。儿童总剂量按3~5、6~10、11~15周岁分别为0.375、0.75、1.125g(碱基)三天分服。每次给药均看其服下,如在2小时内发生呕吐,即不列为正式观察病例。为排除因药物不吸收而致对氯喹抗性的误差,对接受治疗的全部病人于首次服氯喹前及服药后12小时左右各收集小便1次作氯喹定性测验,抗性病人于改服磷酸羟基喹哌前后也各作尿氯喹定性测验1次。

三、抗性分级 按世界卫生组织介绍的氯喹“7天测定法”确定抗性级别<sup>[5]</sup>。

四、观察方法 全部住院治疗。服药前详细询问病史、体检及血检。对二级抗性(R II)病人绝大多数在首次服氯喹后第7天予以磷酸羟基喹哌治疗;三级抗性(R III)病人多在服氯喹48小时后(部分症状较轻者延长至60小时以后的不同时间)给以磷酸羟基喹哌治疗。服药后每隔4小时测体温及脉搏1次,每天量血压1~2次,待体温恢复正常后改为每日测体温4次。服氯喹后每隔12~24小时血检原虫1次,改服磷酸羟基喹哌后每隔12小时血检原虫1次。每次血检均涂制厚、薄血膜,以连续检查厚血膜100个油镜视野不见原虫为阴性。原虫计数按厚血膜中100个白细胞核的视野中所见的原虫数,参照当天的白细胞总数,计算出每立方毫米血中原虫数。严密观察病情,待症状消失、原虫转阴,继续观察至服药后7天出院。出院后每周随访观察1次,至服药后28天为止。

### 结 果

共服氯喹治疗 158 例，男性 117 人，女性 41 人，成人 121 人，儿童 52 人；外来人口 77 人（为从大陆低疟区至当地的汉族成人），当地人口 81 人。全部病人服氯喹前尿氯喹定性试验结果，除本次发病入院前有服氯喹病史者 12 例外，其余全部为阴性；而在首次服氯喹后 12 小时以后全部为强阳性。抗性病人改服磷酸羟基喹啉前后尿氯喹定性测验均为阳性。

一、氯喹治疗结果 敏感-I 级抗性 (S-I) 16 例 (49.36%)，I 级抗性 (RI) 12 例 (7.59%)，R I 45 例 (28.48%)，R II 23 例 (14.56%)。在 S-RI 病人未给磷酸羟基喹啉者中，于出院后进行随访观察 18 例，结果在服氯喹后 30 天内有 14 例血中又出现原虫，复燃率高达 77.78%。

二、磷酸羟基喹啉治疗结果 以上 R I 中的 43 例及 R II 23 例均给以磷酸羟基喹啉治疗，作为正式观察病例。首次服磷酸羟基喹啉距离首次服氯喹的时间和病例数分别为：R I 43 例中，7 天 39 例，8 天 2 例，3 天、9 天各 1 例；R II 23 例中，48 小时 13 例，60 小时 2 例，72、84、88 小时各 1 例，96 小时 4 例和 168 小时 1 例。

66 例抗氯喹病人在服磷酸羟基喹啉后全部症状消失、血中原虫转阴出院。服磷酸羟基喹啉后 48 和 72 小时内，体温恢复正常率分别达到 75.51% 和 97.96%，血中原虫转阴率分别达到 62.12% 和 92.42%，全部病人在服药后 96 小时内退热并原虫转阴。49 例平均体温恢复正常时间为  $37.18 \pm 2.37$  小时；66 例平均原虫转阴时间为  $52.36 \pm 2.33$  小时。比较 R I 和 R II 病人在平均体温恢复正常时间之间和平均原虫转阴时间之间相差都不显著 ( $P > 0.05$ )；服药后不同时间体温恢复正常例数和原虫转阴例数在 R I 和 R II 之间经参照单位分析相差也不显著。

对 66 例中的 64 例（有 2 例出院后即离开当地）随访观察，在服药后 21 天及 28 天各发现 3 例原虫复燃，复燃率为 9.38%。

43 例 R I 病人在服氯喹后 2~4 天内血中原虫密度均有显著下降，观察至服药后 7 天 ( $D_7$ )，除其中 12 例原虫密度呈大幅度下降并未回升外，其余 31 例都在下降至一定水平后又有不同程度的回升，在  $D_7$  时回升到服药前 ( $D_0$ ) 的 10% 至 75% 不等，其中有 5 例原虫密度回升超过  $D_0$  水平。23 例 R II 病人服氯喹后 48 小时血中原虫密度仍达到  $D_0$  的 75~99% 者 4 例 (17.39%)，继续上升超过  $D_0$  水平者 19 例 (82.61%)。23 例 R II 病人中还包括 10 例把改服磷酸羟基喹啉的时间分别延长到服氯喹后 60、72、84、88、96、168 小时者，其中除 1 例于服氯喹后 60 小时原虫密度为  $D_0$  的 78% 外，其余 9 例均超过服氯喹  $D_0$  的密度水平。而以上全部病人在改服磷酸羟基喹啉后即能较快地清除血中原虫。

在 66 例抗氯喹病人中有 11 例经过氯喹两个疗程治疗后仍表现有抗药性 (R I 7 例，R II 4 例)。其中 6 例是在入院前 1 周内经氯喹一个疗程未治愈，再由我组投以氯喹复治，定为 R I 3 例，R II 3 例；另有 5 例于入院后经氯喹第一疗程定为 R I 4 例，R II 1 例，再投以氯喹第二疗程，抗性级别仍不变。以上 11 例中的 8 例仍发热者在服磷酸羟基喹啉后 40 小时内退热，11 例全部在服药后 72 小时内原虫转阴，随访观察未见原虫复燃，全部得到治愈。结果表明海南地区恶性疟对氯喹的抗性程度是比较顽固的，虽经标准剂量的氯喹两个疗程治疗仍不能奏效，而服磷酸羟基喹啉一个疗程可以治愈 (图 1)。

66 例抗氯喹病人中，儿童 17 人，成人 49 人（其中外来人口 45 人）；有疟史者 25 人，无疟史者 41 人，故本次观察多为无免疫人口，少数为半免疫人口。统计成人与儿童、当地人口（主要为儿童）与外来人口、有



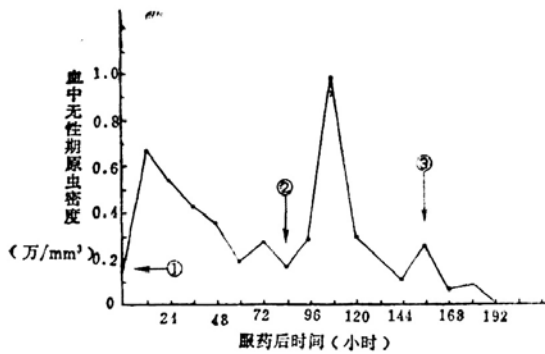


图 1 一例经氯喹两个疗程治疗未愈的三级抗性病人服磷酸羟基喹啉一个疗程后血中原虫密度变化情况

①→氯喹第一疗程开始；②→氯喹第二疗程开始；  
③→磷酸羟基喹啉首次服药

疟史与无疟史者在服磷酸羟基喹啉后体温恢复正常及原虫转阴时间方面相比均无显著差别。

服用上述剂量的磷酸羟基喹啉，未见严重副反应，少数人出现的轻度消化道和神经症状，如恶心、呕吐、头昏、思睡等，均不需特殊处理即自行消失。

### 讨论与结论

近十年来治疗抗氯喹恶性疟的药物主要有：奎宁、二氢叶酸还原酶抑制剂、磺胺类或砒类等单独或配伍使用<sup>[5, 6]</sup>，提出的治疗方案颇多，意见不一致。近年报告的抗疟新药，如 9-菲甲醇类的 WR33, 063 和 4-喹啉甲醇类的 WR30, 090. WR142, 490（即甲氟喹）等，前二药存在用量大、疗程长、退热及原虫转阴慢、副反应多等缺点，后者虽疗程较短，而退热及原虫转阴较慢，并且副反应较多，迄今仍在试用阶段<sup>[6-9]</sup>。关于具有哌嗪侧链的 4-氨基喹啉类的衍生物的抗疟作用，Schmidt (1970) 曾以抗氯喹恶性疟原虫株 (Vietnam-Monterey Strain) 接种夜猴，用 12, 278 R. P. 和氯喹平行治疗，结果前药以 10mg/kg × 7 天的剂量全部治愈感染有抗性虫株的猴 (10/10)；而后者加倍剂量仅治愈 3/36，效果很差。他在同一实验中

证明氨酚喹 (Amodiaquine) 和氨吡咯喹啉 (Amopyroquine) 治疗抗氯喹虫株也有效，但远比 12, 278 R. P. 为差<sup>[10]</sup>。羟基喹啉属于具有哌嗪侧链的 4-氨基喹啉类衍生物，我们此次用它来治疗抗氯喹恶性疟，连同 1975 年在云南治疗的 5 例抗性病人 (R I 2 例，R II 3 例)<sup>[4]</sup>，共 71 例，均获得满意的效果 (图 1)。虽然抗氯喹的伯氏鼠疟原虫 (*Plasmodium berghei*) 对喹啉 (与 13, 228 R. P. 分子结构相同) 及羟基喹啉有轻度交叉抗性，然而每种药物的化学结构不同，在各种动物体内代谢过程也有所不同，因而可影响抗疟效果。磷酸羟基喹啉虽然与氯喹同属于 4-氨基喹啉类，但前者的喹啉基团具有哌嗪侧链，而且是在人体内能治愈抗氯喹恶性疟。经此药治疗的 64 例抗性病人，在随访中发现 6 例于服药 21 天以后出现原虫复燃，这可能是轻度交叉抗性的表现，但也应指出，由于病人是住在传疟媒介——巴拉巴按蚊繁多的丛林山区，随访观察是在毫无特殊防护或灭蚊措施的情况下进行的，因此，不能排除新感染的可能性。

经氯喹治疗后测定为抗性的病人，随后给以磷酸羟基喹啉治疗，是否由于所谓“双重打击”，意即先后用两种同类型的药物对原虫两次打击而取得疗效。然而本次治疗病例中有 11 例 (R I 7 例，R II 4 例) 是经氯喹连续两个疗程而仍表现为抗性；R I 病人中在服氯喹后多数原虫密度是降而复升，R II 病人中在改服磷酸羟基喹啉时 (包括 10 例长时间改服此药者) 大多数原虫密度超过服氯喹前的水平，这都表明氯喹对这些病人体内的原虫繁殖已无抑制作用或无效；紧接在服磷酸羟基喹啉后则原虫很快转阴。所以说，磷酸羟基喹啉对抗氯喹恶性疟的疗效是很满意的。

### 参 考 文 献

1. 周明行等：海南岛某地抗氯喹恶性疟 2 例报告、解

- 放军医学杂志 4(2): 125, 1979.
2. 中国人民解放军昆明部队后勤部军事医学研究所: 云南省勐定地区恶性疟原虫对氯喹的临床敏感性观察. 中华内科杂志 17(4): 247, 1978.
  3. 海南行政区卫生防疫站整理: 海南岛抗氯喹恶性疟疾调查报告. 疟疾防治研究资料汇编(内部资料)第70页. 广东地区疟疾防治研究领导小组办公室, 1978.
  4. 第二军医大学疟疾防治研究协作组: 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. 本刊 1: 30, 1980.
  5. WHO: Tech Rep Ser No. 529 pp 19-29, 30-54, 64-71, 1973.
  6. Canfield CJ, et al: Treatment of Falciparum Malaria from Vietnam With a Phenanthrene Methanol (WR 33,063) and a Quinoline Methanol(WR 30,090). Antimicrob Agents Chemother 3 (2): 224-227, 1973.
  7. Clyde DF: Treatment of Drug-resistant Malaria in Man. Bull WHO pp 50, 243-249, 1974.
  8. Trenholme GM, et al: Mefloquine (WR 142, 490) in the Treatment of Human Malaria. Science pp 190, 792-794, 1975.
  9. Doberstyn EB, et al: Single-dose Therapy of Falciparum Malaria With Mefloquine or Pyrimethamine-Sulfadoxine. Bull WHO 57 (2): 275-279, 1979.
  10. 陈纪等: 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, 1979.

