

新抗疟化合物的临床前毒性研究

II. 磷酸喹啉及其复方“防疟片3号”的临床前毒性研究

沈念慈 姜渭 唐惠兰 李哲英 陈惠贞

林周容 陈周道 林葆城 张彦树 黄宏伟

长效抗疟药的研制,对于保护部队的战斗力和保证部队在疟区的军事行动具有重大意义。国外曾报道肌内注射羟萘酸 氯胍 (CI-501)^[1],据称有半年以上的长效,经我们实验研究,发现其局部刺激作用较剧。为此,我们从1966年开始寻找口服长效抗疟制剂。

Rhone-Poulenc^[2,3]从1962年起报道7-氯代喹啉的4位碱性侧链中引入哌嗪基团的多种化合物,其中包括13,228R. P.(即喹啉)有口服长效抗疟作用。Benazet等^[4,5]认为其中以12,278R. P.最好。这类化合物以后虽经临床初步试用^[6,7],但12,278R. P.的杀裂殖体速度并不优于氯喹,且持效时间也并不比同类化合物为佳,此后也未见有关投产和推广应用的报道。我们与上海医药工业研究院协作,自1966年开始合成这类化合物,经朱定球等^[8]筛选以喹啉(盐基)抗疟效果较好,口服对伯氏鼠疟原虫(*P. berghei*)正常株有两个月的长效抑制性预防作用,但耐氯喹株对它有部分交叉耐药性。为此,瞿逢伊等^[9]进行了喹啉复方的实验研究,在多种配伍中以磷酸哹啉与周效磺胺组成的复方最好,定名“防疟片3号”(简称“防3”),其片剂每片含磷酸哹啉150mg(按盐基计算)和周效磺胺50mg。预防疟疾每30天服4片,可使高疟区在疟疾流行季节的月发病率由10%以上降至1~2%左右。本实验的目的是以磷酸哹啉为主研究“防3”的临床前毒性,为当时制订现场验证方案提供保证安全的实验根据。

实验材料与方法

实验用喹啉的四磷酸盐、四盐酸盐和氯喹的二盐酸盐均由上海医药工业研究院合成室提供。实验用剂量均按盐基计算。

一、急性毒性

实验观察了磷酸哹啉或“防3”对小白鼠、狗、猴和兔等四种动物的急性毒性,部分实验以氯喹为对照。

(一)小白鼠 实验用本校动物室繁殖的小白鼠,体重18~22克,禁食16小时后再称重,按性别和禁食后体重分层随机分组,每组10只,雌雄各半,每种药物或制剂按剂量分为五组。剂量按等比级数递减。药液一律用4%淀粉胶浆配成混悬液一次灌胃,用等比稀释法使浓度控制在0.4ml/20g体重。实验在室温24~26°C之间分两批进行,观察动物给药后的一般活动情况,并记录7天内各组动物的死亡数,用简化机率单位法求得半数致死量(LD₅₀)及其95%可信限,并求得化疗指数(CI)。

(二)狗 实验用本校动物室繁殖的家犬13只,按体重灌胃给药,其中3只单用磷酸哹啉,其余灌服“防3”,主要观察给药后的一般情况和死亡数。给药剂量和“防3”的配伍比例在实验结果中说明。

这批实验狗中有5只给予磷酸哹啉100mg/kg+周效磺胺10mg/kg的动物,除同样观察一般症状外,还在一次给药后一个月内

的不同时间检查：血象(红细胞数、白细胞总数及分类)、肝功能(S-GPT采用改良穆氏法、BSP试验按5mg/kg由一侧下肢静注后30分钟从对侧下肢抽血，测定血清中滞留量)、肾功能(酚红试验按0.6mg/kg一侧前肢静注后30分钟从对侧前肢抽血，测定血清中滞留量)。停药后7天有3只狗，一个月后有2只狗在麻醉下放血致死，对心、肝、脾、肺、肾、肾上腺作病理检查，每次各用1只正常狗对照。

(三)猴 实验用恒河猴13只，雌雄皆有，体重6~8公斤，观察给药后的急性毒性症状。给药剂量及“防3”的配伍比例在实验结果中说明。

(四)兔 实验用兔21只，体重2.5~3.5公斤，主要观察磷酸喹哌对心血管系统的急性毒性，并与氯喹对比。实验用两药等浓度、等容积、等间隔、恒压静脉给药，观察产生血压严重下降、心电图明显变化和致死的累积剂量^[9]。

二、亚急性、慢性毒性

实验观察了磷酸喹哌或“防3”对狗和猴的亚急性、慢性毒性。给药方法灌胃，每周或每隔2周给药一次。实验动物数、给药剂量及“防3”的比例将在实验结果中分别说明。给药后观察项目基本同前述急性毒性对狗进行的各项指标；部分动物中以硫酸锌浊度试验(孔氏单位)代替BSP试验，以尿常规检查代替PSP试验，上述各项检查均为每周一次。病理检查中增加了眼球的病理观察，以及以肝脏为重点的电子显微镜(国产DXA4-10)观察，结果另文报道^[10]。

上述各项指标均于给药前，测定2~4次，作为自身对照。相邻两次检查的间隔时间不短于4天。鉴于大动物试验一般每个剂量组的动物数较少，有的观察项目的波动范围又较大(如S-GPT)，为此，我们重点观察每个动物给药后每次测定的各项指标，是否超过各自的正常值范围($\geq \bar{x} \pm 2 \times S$)，作

为变化是否显著的标准。S-GPT、BSP试验、PSP试验、硫酸锌浊度试验的正常值范围系对35~49只正常狗各自2~3次检查的结果。其余观察则参照人的正常值范围。

实验结果

一、急性毒性

(一)小白鼠的LD₅₀和CI：磷酸喹哌或“防3”给药后毒性症状出现较晚，多在4小时之后，表现为抑制、厌食、麻痹、数天内才死亡；氯喹组则产生中毒症状迅速，剂量较大的各组在半小时左右就有动物表现兴奋，甚至惊厥、死亡。磷酸喹哌和“防3”的LD₅₀均显著大于氯喹(表1)，说明喹哌及其复方的急性毒性都显著小于氯喹。磷酸喹哌与“防3”之间无显著差别，表明合并应用周效磺胺并不增加喹哌的毒性。喹哌的化疗指数也明显大于氯喹(表2)，表示安全度大。

表1 磷酸喹哌与“防3”对小白鼠的LD₅₀

药 物	LD ₅₀ ±平均可信限 (P=0.95) (mg/kg)	备 注
磷 酸 喹 哌	1,098.5±78.2	同批实验
磷 酸 氯 喹	437.9±50.4	
磷 酸 喹 哌	1,226.0±99.9	同批实验
“防 3”	1,456.0±150.7	
(防3中的磷酸喹哌)	1,220.1±125.6	

表2 喹哌和氯喹对小白鼠的化疗指数的比较

药 物	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	化疗指数 (LD ₅₀ /ED ₅₀)
磷酸喹哌	1,098.5	4.0	274.6
磷酸氯喹	437.9	10.5	41.7

(二)狗

1. 一般症状：磷酸喹哌和“防3”的急性毒性反应见表3。

实验结果表明，全身震颤乃药物吸收较好的结果，因发生呕吐的动物均未出现全身

表 3 磷酸喹哌和“防3”对狗的急性毒性反应

剂 量 (mg/kg)	动物数	出现毒性反应的动物数		
		呕吐	全身 震颤*	死亡*
磷酸喹哌+周效磺胺				
200+ 8	2	2	—	—
200+ 0	2	1	1**	1**
100+10	8	5	1	—
100+ 0	1	1	—	—

* 发生此症状的动物均未呕吐
** 所灌磷酸喹哌为肠溶片剂

震颤，大剂量喹哌(200mg/kg)还可发生死亡。磷酸喹哌引起的呕吐反应，主要与它对胃的局部刺激有关，因为曾对1只狗静脉注射盐酸喹哌50mg/kg，1只狗灌服磷酸喹哌肠溶片剂(200mg/kg)，均可发生全身震颤，持续数小时之久，但始终未出现恶心呕吐，足以说明。

2. 实验室检查：红细胞数、白细胞数及分类、S-GPT等在给药后第1、3、7、14、21、30天；BSP试验除给药后第1天未测定外，其余均与以上各项指标一并进行；PSP试验在给药后第12、28天；以上各项检查，与给药前自身对照比较，无明显变化，均在正常值范围内。

3. 病理观察：上述各脏器除普遍存在小灶性肾炎外，均无特殊变化。但小灶性肾炎是我们实验室历年来对本校繁殖的家犬所观察到的比较普遍的现象，似与药物无关。

(三)猴 磷酸喹哌的急性毒性症状除大剂量(100和200mg/kg)引起恶心、呕吐外，未见有任何严重的毒性症状，故恒河猴对喹哌与“防3”的急性毒性似较狗为轻(表4)。

(四)兔 实验结果表明，磷酸喹哌静脉给药引起血压严重下降(至40mmHg)、心电图明显变化(P-R间期延长、QRS时间延长、房室传导阻滞)和致死的平均累积剂量(mg/kg)均显著地大于氯喹，说明喹哌对兔的急性心血管毒性显著地小于氯喹，另文报道。

表 4 磷酸喹哌和“防3”对猴的急性毒性反应

剂 量* (mg/kg)	实 验 动物数	出现毒性反应的动物数		
		恶心呕吐	全身震颤	死 亡
磷酸喹哌:				
200	1	1	—	—
100	2	1	—	—
50	2	—	—	—
20	2	—	—	—
“防3”:				
50	3	—	—	—
25	3	—	—	—
合 计	13	2	—	—

* “防3”的剂量指所含磷酸喹哌剂量，它与周效磺胺的比例为10:1

二、亚急性、慢性毒性

(一)磷酸喹哌对狗的亚急性毒性 狗8只，4只对照，4只用肠溶片剂每隔7天灌服100mg/kg，连服14周，总剂量1400mg/kg。一般情况在给药期间和停药后一个月内无何特殊变化。血象检查每周一次和PSP试验每月一次，在实验期间基本正常。S-GPT和BSP试验每周测定一次，其中BSP试验全部正常；给药组动物的S-GPS活力测定除1只狗(109号)在第2次和第12~14次给药后显著升高，分别为121.2, 139.4和97.2单位/毫升；另1只狗(118号)在停药后第10周曾一度升高到95.6单位/毫升外，其余各次均在正常值范围内，但在相当于停药后第8周和第10周时有2只空白对照狗出现S-GPT活力显著升高。给药狗的这种S-GPT活力升高现象或在给药期间，或在停药之后迅速恢复(表5)，都不伴有BSP排泄障碍。停药后三个月全部动物宰杀，重要器官的病理学检查(大体和镜检)均未发现与药物有关的病变。

(二)“防3”对狗的慢性毒性 实验用狗13只，雌雄基本各半。其中6只狗每周给药

表 5 磺胺嘧啶对狗肝功能的影响
(给药剂量: 100mg/kg/周, 连服 14 周)

指 标	血清谷-丙转氨酶活力(单位/毫升)					血清溴酚酞钠滞留量(%) (正常值范围 4.2±2.8)**									
	117	120	123	125	102††	平均	117	120	123	125	102††	平均			
狗 别	对 照 组					平均	对 照 组					平均			
狗 号	109	112	118	129	平均	109	112	118	129	平均	109	112	118	129	平均
给 药 前	9.5	32.0	12.5	15.2	15.7	17.7	28.6	13.3	31.2	19.5	3.4	3.4	3.2	4.5	2.3
第 1 次	8.4	5.7	12.8	16.4		11.3	16.0	10.7	37.0		3.3	2.1	2.1	3.5	6.7
第 2 次	7.8	17.3	11.3	21.7		15.6	13.6	7.7	38.8						4.0
第 3 次		41.8					10.8	8.6							4.0
第 4 次															4.2
平 均	8.6	24.2	12.2	17.8	15.7	14.9	17.3	10.1	35.7	19.5	3.4	2.6	2.7	4.0	5.4
给 药 期 间	9.0	13.5	16.8	9.4	12.2	15.0	12.3	5.2	14.4	11.7	2.6	2.9	2.1	3.3	7.0
第 1 次后	6.4	14.3	8.9	8.4	9.5	121.2	6.4	33.5	38.0	49.8					4.9
第 2 次后						48.0	12.6	24.8	27.7	28.3					5.3
第 3 次后	10.0	19.2	23.6	25.4	19.6	17.1	8.7	17.2	20.7	15.9	2.0	2.4	2.6	5.5	1.7
第 4 次后	12.8	24.2	26.8	21.2	21.3	18.7	14.6	22.3	22.2	19.5	2.5	2.4	2.6	5.0	3.3
第 5 次后	18.8	34.3	23.5	25.3	25.5	29.6	12.8	16.0	35.6	23.5	3.1	3.1	2.3	7.5	2.3
第 6 次后	11.3	36.2	24.4	44.4	29.1	23.4	17.2	17.6	61.6	30.0	3.1	3.1	2.3	7.5	2.3
第 7 次后	14.0	33.7	19.2	30.7	24.4	17.6	18.9	13.4	39.9	22.5	3.7	3.2	2.8	5.4	5.5
第 8 次后	16.2	40.0	20.4	22.6	24.8	35.5	20.5	15.4	32.2	25.4					2.6
第 9 次后	9.8	30.4	16.3	33.0	22.4	32.0	15.6	12.0	33.0	23.2					5.5
第 10 次后	18.2	12.6	21.0	46.2	24.5	40.3	16.0	13.6	33.0	25.7					2.6
第 11 次后	20.6	40.2	-†	25.2	28.7	139.4	15.6	17.0	42.0	53.5					4.0
第 12 次后	19.2	40.5		39.6	33.1	353.4	13.0	15.6	43.4	106.4	2.5	2.2	-†	4.8	3.3
第 13 次后															2.6
停 药 后	17.6	41.3		35.7	31.5	97.2	16.4	20.4	41.2	43.8					4.0
第 1 周	14.8	39.6		27.7	27.4	38.9	13.6	15.6	38.5	26.7					3.0
(第 14 次后)	22.8	49.0		42.7	38.2	39.6	19.6	21.4	41.5	30.5					2.6
第 2 周	11.0	22.8		34.2	22.7	21.6	16.6	14.0	39.6	23.0	2.0	2.8			2.6
第 4 周	11.4	252.4		107.8	99.9	20.0	19.6	16.5	31.6	21.9	2.6	3.2			4.6
第 6 周	14.4	93.6		49.4	50.6	46.2	21.4	95.6	58.2	55.4					5.5
第 8 周	13.6	23.8		41.4	25.5	34.0	19.8	20.0	44.6	29.6	1.2	2.6			3.0
第 10 周															5.5
第 13 周															5.5

* 正常值范围($\bar{x} \pm 2S$)由 35 只正常狗各自的均值计算而得
 ** 正常值范围($\bar{x} \pm 2S$)由 49 只正常狗各自的均值计算而得
 † 非实验原因致死, 故缺数据
 †† 新补充的对照狗

一次，每次“防3”27.5mg/kg(含磷酸喹哌25mg/kg)，给药半年共26次；3只狗每隔2周给药一次，每次剂量与每周给药组相同，同样给药半年共14次；其余4只狗为空白对照组。

1. 慢性毒性观察中主要的毒性反应是磷酸喹哌对肝脏的损害。从每周检查一次的肝功能试验的结果是：硫酸锌浊度试验虽均无异常；但两个给药组的S-GPT活力测定均出现1/3动物(每周给药组有2只狗，隔周给药组有1只狗)曾在首次给药后第14~19周时升高，并与对照动物有显著差别，其中每周给药组更为显著，如186号狗在第19次给药后S-GPT曾高达306.8单位/毫升。但这种升高现象在继续给药期间仍能下降至正常值范围内，并未持续存在。

肝脏的病理检查发现所有动物均有不同程度的病变：空白对照动物最轻，肝小叶界限清楚，肝细胞轻度肿胀，间质有少量纤维增生；停药后立即宰杀检查的两个给药组各3只狗主要为小灶性细胞及纤维增生病变，分布散在，范围局限，间质中的吞噬细胞和星形细胞都噬有大量棕褐色颗粒，两组中以隔周给药组的病变较轻；停药后三个月再宰杀检查的每周给药组动物，仍可见小灶性病变，但较陈旧，纤维组织增生较明显。根据病理工作者经验，这些病理形态变化一般尚不致发生肝功能障碍。电镜观察在肝细胞内可见光学显微镜所不能分辨的溶酶体，远比其他脏器中为多，成群，呈团块，细胞器变化显著。停药后溶酶体减少，但仍有个别肝细胞全为溶酶体所占，细胞器消失，有细胞坏死趋向^[10]。

2. 一般观察：给药动物在实验全过程中，总的看来比较健壮，活泼。消化道反应如恶心、呕吐仅每周给药组有部分动物偶而发生，但吐后均能自行将呕吐物舐入，估计剂量影响不大。呕吐多半在灌胃后不久发生，与插管有一定关系。各组动物的平均体重变

化不大，但都有个别动物一度明显减轻，大都可以找到诱因。每周给药组的149号狗在第16次给药后，隔周给药组的171号狗在第7次给药后(相当于首次给药后第13周)相继由原来十分活泼变为迟钝，步态蹒跚，跳跃时易摔倒，类似神经-肌肉抑制反应，但呼唤反应仍正常。171号狗在给药期间(第10次给药后)、149号狗在停药后均自行消失，无后遗症。

3. 血象检查：给药过程中均有白细胞数和中性白细胞百分数减少现象，均不严重；实验结束时检查的骨髓象(%)未见抑制现象，说明外周血液中白细胞数的变化不是骨髓的生成或成熟功能障碍所致。

4. 其他：肾脏的病理检查与狗的急性毒性试验所见相同，尿常规检查也无明显异常。其他脏器和眼球的病理学检查均未发现由于实验所致而有诊断意义的病变。

(三)“防3”对猴的亚急性、慢性毒性实验用一年前曾进行过猴疟疗效试验的恒河猴5只。2只猴每周给药一次，每次27.5mg/kg(含磷酸喹哌25mg/kg)，给药3个月共13次；3只猴每隔2周给药一次，每次剂量加倍，给药5个月共10次。重点观察药物对心血管系统与肝脏的毒性。

1. 心血管功能：每次给药前用小儿血压带连接水银检压计测血压两次，并记录I导联心电图，然后立即灌药；给药后4小时再测量血压两次并记录心电图。给药期间各次检查均未发现异常。

2. 肝功能：每周测定S-GPT活力和硫酸锌浊度均属正常。

3. 血象：白细胞总数和中性白细胞百分数也有减少现象，且个别猴曾一度显著减少，但停药后可逐渐恢复。骨髓象也未见抑制现象。

4. 病理检查：隔周给药的1只猴在最后一次给药后翌日，每周给药的1只猴在停药第7周分别处死作病理和电镜检查。肝脏

的病变较狗轻得多,表现为小灶性纤维组织增生及胆管增生,有炎细胞浸润;电镜观察有少量与肝中颇为近似的溶酶体,无其他特殊变化^[10]。肾及其他脏器未发现有诊断价值的病变。

总的印象是“防3”对猴的亚急性、慢性毒性较对照狗为轻。

(四)模拟“防3”预防疟疾的推荐方案对猴肝等主要脏器损害情况的形态学观察 鉴于形态的微细变化辄比功能检查更为灵敏,为此在“防3”推荐现场试用前,完全模拟方案对猴进行形态学变化的观察,即:每隔30天给“防3”一次,每次13.3mg/kg(其中磷酸喹哌10mg/kg)。实验用恒河猴18只,其中12只服药半年共6次,4只猴服药9个月共9次,2只猴对照。所有猴均在停药后的不同时间(24小时至5个月)处死,对肝、肾、心、脾、肺、脑、肾上腺进行病理和电镜检查,发现给药猴与对照猴肝的部分切片中,肝实质有散在小灶性炎症变化,程度各有轻重,电镜观察均无特异性病理改变;其他脏器均无特殊发现。

讨 论 与 小 结

一、根据四种动物的一系列急性毒性试验的结果,说明磷酸喹哌及其复方“防3”的急性毒性明显地小于氯喹,而化疗指数又较氯喹为大,特别是心血管毒性较小,故喹哌(包括“防3”)按氯喹临床常用的每次剂量给药是相当安全的。

二、亚急性、慢性毒性试验的结果表明,给药动物的肝脏有不同程度的病变;电镜观察可见肝细胞内溶酶体甚多,个别肝细胞甚至全为溶酶体所占,细胞器消失,说明长期、大量、反复给药有可能引起部分实质细胞长期慢性进行性损害。部分动物在给药后出现一过性S-GPT活力显著升高,可能是肝细胞受损而释放谷-丙转氨酶所致。这些变化与文献报导^[11, 12]氯喹对大白鼠慢性毒性的中等

度肝小叶中央坏死和纤维化病变类似,因此喹哌对肝脏的毒性应予注意。至于S-GPT活力显著升高多为一过性,可逐渐恢复,而其他肝功试验又从未异常,似可说明肝脏即使有一定程度的损害,也仍在代偿范围内,有可能恢复。因为电镜观察在停药后可见肝细胞内的溶酶体逐渐减少,细胞器恢复,表明了肝细胞的病变有一定程度的可逆性。我们认为肝脏病变其可逆性大小,主要取决于给药间隔时间和持续时间的长短,如间隔时间短于药物的血浆半衰期(喹哌在血浆和肝的半衰期 $t_{1/2}$ 均为9.4天^[13]),就有可能引起蓄积中毒,给药愈久,肝损害愈重,病变的可逆性愈小。因此,合理地设计磷酸喹哌的推荐方案,达到既有长效抗疟效果,又能防止肝损害的发生是十分重要的,也是完全可能的。但对肝疾患或肝功能障碍者应禁用或酌情慎用。

三、重点观察磷酸喹哌心血管毒性的猴亚急性、慢性毒性试验,未发现异常,猴和狗的病理观察也未见到心肌有与药物有关的病变;与此相反,氯喹不仅有较高的急性心血管毒性,且Nelson等(1948)^[12]在慢性毒性实验中见到致死的心肌灶性坏死,进一步说明磷酸喹哌长期给药较氯喹更为安全。当然,氯喹的 $t_{1/2}$ 仅3天^[14],仅喹哌的1/3,也应考虑在内。

四、磷酸喹哌引起的类似神经-肌肉抑制反应与侯宗昌等(1955)^[15]在用氯喹大剂量、长疗程治疗肺吸虫病、华支睾吸虫病所见的慢性毒性反应有些近似之处,是否与渐进性横纹肌灶性坏死有关,因未作形态学观察,难以判断,但从能自行恢复,又无后遗症来看,仍属功能性变化,推荐临床应用后应加注意。

五、磷酸喹哌对四种动物的急性毒性试验和两种大动物的亚急性、慢性毒性试验,除亚急性、慢性毒性试验只采用口服一种给药途径外,从实验动物的种类和给药期限等

基本上符合世界卫生组织 (WHO) 有关临床前毒性的要求^[16]。本项研究中亚急性、慢性毒性采用每周、隔周或每月给药一次, 与一般常规每日给药有所不同, 这种模拟人体用药方案设计给药间隔时间, Paget 等 (1964)^[17]曾有过这种建议, 可以认为这种给药方案也是合理的。

根据实验结果和以上各点分析讨论, 我们认为磷酸喹啉 (包括“防 3”中所含的磷酸喹啉)按氯喹的临床应用剂量(按盐基计算)、疗程用于治疗 and 预防疟疾是合理和安全的, 但连续用药的期限以不超过 3~6 个月为宜, 以免药物蓄积。因为 Gomer 等 (1977)^[18]提出停药后经 6 个半衰期的时间可近于完成全部药物的排除, 每月给予磷酸喹啉一次, 给药间隔时间仅 3 个 t 1/2, 故仍有蓄积可能。同理, 疗程之间的停药时间应不短于 6 个 t 1/2 (57 天), 最好在 3 个月以上, 以利于药物从体内彻底排出。

磷酸喹啉因对实验性矽肺有一定疗效而推荐临床治疗矽肺, 故又名抗矽-14, 已取得较好疗效而鉴定推广应用, 但目前每周服药一次的方案似欠稳妥, 以改为每隔 10 天) t 1/2) 投药一次为宜。

磷酸喹啉及其复方“防 3”早在 1969 年已由国家鉴定投产, 当时尚未提及是否有致癌、致突变、致畸胎(“三致”)作用的问题。随着治疗学的发展, 应当补做“三致”试验, 以策安全。

(本文中病理学检查承何德华教授亲自指导, 眼球的病理检查承本校第一附属医院眼科病理室承担, 并承谭世杰教授审阅, 特此一并致谢。)

参 考 文 献

1. Thompson PE, et al: Laboratory studies on 4, 6-diamino-1-(p-chlorophenyl)-1, 2-dihydro-2, 2-dimethyl-s-triazine pamoate (CI-501) as a repository antimalarial drug. *Am J trop Med Hyg* 12: 481, 1963.
2. Rhone-Poulenc: Fr Patents 82, 059-1,343, 486, 82, 071/1,343, 486. 1963; 82, 201/1,343, 478, 1964; 82, 306/1, 343, 478. 1964; 82, 308/1, 343, 478, 1964; 1, 392, 458, 1965.
3. Rhone-Poulenc: Brit Patents 973, 903, 1964; 999, 237, 1965.
4. Benazet F: Plasmodium berghei et antimalariques á action de longue durée. *Ann Soc Belge Med Trop* 45:459, 1965.
5. Schneider J, et al: Plasmodium berghei et chimiothérapie. *Ann Soc Belge Med Trop* 45: 435, 1965.
6. 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: 546, 1967 (TDB 65 (10): 1225, 1968)
7. WHO Tech Rep Ser No 357, Geneva, 1967.
8. 上海医药工业研究院等: «疟疾研究»(化学合成药与临床观察专集), 1 页, 全国疟疾防治研究领导小组办公室编, 北京, 1975
9. 陈周道等: 新抗疟化合物临床前毒性研究. II. 喹啉和氯喹对家兔心血管急性毒性的研究, 待发表.
10. 赵慧娟等: 新抗疟化合物临床前毒性研究 IV 复方磷酸喹啉对肝细胞的超微结构观察, 本期 47 页.
11. Fitzhugh OG, et al: The chronic oral toxicity of chloroquine. *J Pharmacol Exp Ther* 93: 147, 1948.
12. Nelson AA, et al: Chloroquine (SN-7618) Pathologic changes observed in rats which for two years had been fed various proportions. *Arch Path* 45: 454, 1948.
13. 陈杞等: ¹⁴C-磷酸喹啉和 ¹⁴C-喹啉体内吸收、分布和排泄的研究, *医药工业* (8): 19, 1979.
14. McChesney EW, et al: Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *J Pharm Exp Ther* 151: 482, 1966.
15. 侯宗昌等: 氯奎宁的毒性反应三十二例的临床观察报告, *中华医学杂志* 41: 332, 1955.
16. WHO Tech Rep Ser No 563, 1975.
17. Paget GE, et al: in *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*, eds Laurence D R, et al, 1: 135, London & New York, Academic Press, 1964.
18. Gomer R, et al: *Drug Disposition during Development*, ed Merselli P L Spect Publ, N Y, 1977.