

磷酸羟基喹啉预防间日疟的效果观察

疟疾防治研究组 李裕棠 刘荣兴 朱云创
淮南煤矿矿务局李一矿诊所 周必银 赵桂英 李玉英

寻找新的疟疾长效预防药物是当前疟疾防治研究中的重要课题之一。我校抗疟药研究组合成的新药——磷酸羟基喹啉^[1]，经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，而且对抗氯喹恶性疟的疗效同样满意。但是，此药对疟疾的预防效果如何，尚未进行过验证。为此，我们于1977年7月中旬至10月底在安徽省淮南市往年疟疾发病率较高的李一矿，进行对间日疟的预防效果观察。现将结果报告如下。

现场选择与验证方法

淮南市李一矿区有2万余人，我们的观察点选在往年疟疾发病较高的矿工住宅区——河西南村，住宅比较密集，观察区内总人口在1800以上。住宅区周围附近有水沟、水池及水稻田等，于7、8、9三个月均发现有中华按蚊幼虫，以9月份幼虫密度较高。当地居民于炎夏普遍有室外露宿的习惯。根据疟史调查，从1976年初至1977年7月上半月，有疟疾史者占25.89%。该矿区当年7~10月疟疾发病率占总人口4%左右。

验证用药物为磷酸羟基喹啉糖衣片，每片含其碱基0.15g(批号：770705)。首次服药从7月14日开始，以后每隔半月服药1次，观察期为服药后半个月，至9月15日完成4次服药观察。9月中旬未服药，至10月初进行第5次服药，观察至10月底，故9、10两个月观察期均延长至服药后30天。

除有明显心、肝、肾等器质性疾病、孕妇、年老体弱及三周岁以下儿童外均为服药

对象，每次服药率平均占观察区内总人口的60.36%，故本文所列入未服药者均为同一观察区内，包括非服药对象及每次漏服药者。每次服药均由专人负责核对名册，送药到手，看其服下，在3天内完成。服药剂量：逾15周岁服4片；10~15周岁服3片；6~9周岁服2片；3~5周岁服1片。每次服药后2天内，由专人负责随访，询问有无副反应，并做好记录。于首次服药前进行血检普查一次，末次服药后25~30天，对连续五次按期服药者、在观察期中发病者以及首次普查阳性者又进行了末次血检普查。普查均以镜检厚血膜200个以上视野不见原虫为阴性。

观察区内全体人员不论是否每次服药，凡出现发热疑似疟疾者，均进行血检，以在厚血膜上查见疟原虫为确诊依据。发疟者均按每次服药及未服药分别统计发病率。凡血检原虫阳性者即给以氯喹或磷酸羟基喹啉按氯喹标准剂量治疗。

结 果

一、发病情况

(一)服药后半个月为观察期的发病情况，从表1可见，于7月15日至9月15日每半个月服药1次，4次服药的3911人次中，发疟率为0.05%(2例)，同期未服药的2536人次中，发疟率为2.09%(53例)，前者发疟率比后者降低97.55%。值得指出，第3次服药后的半个月(8月下半月)未服药者的发疟率为2.82%，而服药者无一人发病；第4次服药(9月上半月)未服药者的发疟率为

3.15%，而服药者仅 0.22%。

表 1 第 1~4 次服药与未服药者发病的比较

服药次序	服药者			未服药者			P 值
	人 次	发病 例数*	发病 %	人 次	发病 例数*	发病 %	
第 1 次 (7 月下半月)	1146			500	5	1.00	<0.01
第 2 次 (8 月上半月)	998			593	5	0.84	<0.01
第 3 次 (8 月下半月)	851			745	21	2.82	<0.01
第 4 次 (9 月上半月)	916	2	0.22	698	22	3.15	<0.01
合 计	3911	2	0.05	2536	53	2.09	<0.01

* 每次服药间隔及观察期为半个月，发症病例为不同的人一次发病。

(二) 服药后一个月为观察期的发病情况，于 9 月 1 日至 10 月底每月服药 1 次，两次服药的 1877 人次中发症率为 1.49% (28 例)，同期未服药的 1361 人次中发症率为 4.04% (55 例)，前者发症率比后者降低 63.09%。服药者发病多在服药 20 天以后。至服药后 20 天，服药者发症率为 0.59% (11 例)，未服药者为 3.45% (47 例)，前者发症率比后者

降低 83.03%。单从发症率最高的 9 月份第 4 次服药来说，至服药后 20 天，服药者的发症率为 0.87% (8/916)，同期未服药者为 5.44% (38/698)，两者相差非常显著 ($P < 0.01$)，前者比后者降低 84.01% (表 2)。

表 2 第 4~5 次服药与未服药者发病的比较

服药次序	服药者			未服药者			P 值
	人 次	发病 例数*	发病 %	人 次	发病 例数*	发病 %	
第 4 次(9 月)	916	24	2.62	698	45	6.45	<0.01
第 5 次(10 月)	961	4	0.42	663	10	1.51	<0.05
合 计	1877	28	1.49	1361	55	4.04	<0.01

* 服药间隔及观察期为 1 个月，发症病例除未服药者中有 1 人 2 次发病外，余均为不同的人 1 次发病

(三) 服药者发病时间的分布 在 5 次服药总计 4871 人次中，发病者共 28 人，服药后 14 天内发病者占 14.29% (4 例)；17~20 天内占 25% (7 例)，21~31 天内占 60.71% (17 例)。服药后平均发病时间为 21.32 ± 4.97 天(表 3)。

表 3 28 例服药后发病时间的分布

	发 病 距 服 药 天 数														平均发病距服药 天数±标准误		
	2	4	8	14	17	19	20	21	22	23	24	25	28	29		30	31
发病人数	1	1	1	1	1	3	3	1	2	2	3	3	1	2	2	1	21.32±4.97

二、服药前后带虫情况

服药前血检普查 1149 人次，阳性 13 人，阳性率 1.13%。末次服药后 25~30 天血检普查 580 人次，阳性率为 0.69% (4 人)。服药前普查阳性的 13 人(服药观察期中未见发病)，除 1 人漏检外其余 12 人末次血检均为阴性。

三、服药后副反应情况

总计服药的 4871 人次中，副反应发生率

为 9.92% (483 人次)。3~5 周岁副反应人次最少(0.64%)，女性发生副反应(12.81%) 高于男性(7.51%)。以消化道及神经系统反应(如恶心、呕吐、腹痛、腹泻及头晕、头痛、思睡等)占大多数(表 4)，一般都比较轻微而短暂，服药后半天或一天内即自行消失。其中 2 例皮疹反应较重，经抗过敏处理于 3~5 天后才逐渐消退。

表 4 服药后各项副反应人次统计

	副 反 应 项 目																合 计
	头 晕	头 痛	思 睡	乏 力	失 眠	恶 心	呕 吐	腹 痛	腹 泻	厌 食	吐 酸	口 干	心 慌	胸 闷	发 热	皮 疹	
人次	124	83	18	10	1	124	119	43	23	3	1	1	34	11	10	2	612
%	20.26	13.56	2.94	1.63	0.16	20.26	19.44	7.84	3.76	0.49	0.16	0.16	5.56	1.80	1.63	0.33	100

讨论与结论

在当地疟疾传播季节,从7月15日至9月15日每半月服药一次,同一人群中服药者发疟率比未服药者(3%左右)降低97%以上,即接近于得到完全保护。9、10两个月每月服药一次,则服药者发疟率仅比未服药者降低63.09%。但服药者发病多在服药20天以后,以发疟率最高的9月份第4次服药为例,至服药后20天,服药者发疟率比未服药者(5.44%)降低84.01%。服药后平均发病天数为 21.32 ± 4.97 。结果表明,此药对间日疟的有效保护时间为15~20天。

具有哌嗪侧链的4-氨基喹啉类衍生物,如国外报道的16,126R. P.(13,228 R. P.和12,494R. P.按3:1配成的复方)及国内报道的喹啉片和“防疟片3号”(磷酸喹啉和周效磺胺复方)用于预防恶性疟和间日疟的现场观察结果,一般均认为有效防疟时间为20天左右^[2-6]。磷酸羟基喹啉同属于此类衍生物,这次观察的结果也颇近似。但是,陈杞等以氘标记磷酸羟基喹啉观察其在小白鼠体内的生物半衰期明显短于磷酸喹啉^[7],瞿逢伊等观察磷酸羟基喹啉对伯氏鼠疟原虫的10天和20天的半数防护量(PD₅₀)明显大于磷酸喹啉^[8]。然而从这次初步现场观察结果来看,其有效防疟时间与上述喹啉型化合物似不存在明显的差别。

目前我国比较常用作群众性疟疾预防的

药物是乙氨嘧啶及氯喹等,前者有效防疟时间一般认为10天左右,而且连续服用容易引起抗药性^[9],虽然它同磺胺类药物伍用有增效作用,但又有诱使某些致病菌对磺胺类药物产生抗性的危险^[10]。氯喹服药间隔时间更短,副反应较多。磷酸羟基喹啉对间日疟及恶性疟(包括抗氯喹恶性疟)疗效良好,用于预防其持效时间将长于上述两种常用抗疟药,副反应轻微,每隔半个月或20天服药一次,可显著降低发疟率。

参 考 文 献

1. 许德余等:羟基哌嗪的合成、分析和生产工艺研究,中国药学会第四届药理学学术会议论文资料汇编,1979。
2. Lafaik C, et al: Quoted from Trop Dis Bull 65 (10): 1225, 1968.
3. Pinder RM: Malaria: The Design, Use, and Mode of Action of Chemotherapeutic Agents. pp. 146-148, Bristol: Sciencetechnica (Publishers) LTD, 1973.
4. 上海医药工业研究院等:“防疟片3号”的化学合成、药理及现场防治试验。《疟疾研究》化学合成药与临床观察专集(内部资料),1-23页,1975。
5. 喹啉片总结鉴定会:喹啉片预防疟疾效果的总结报告。《疟疾研究》化学合成药与临床观察专集(内部资料),24-31,1975。
6. 陈林等:抗疟新药喹啉在海南现场防疟效果的观察。解放军医学杂志 4 (2): 104-108, 1979。
7. 陈杞等:氘标记的羟基哌嗪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。
8. 瞿逢伊等:口服长效抗疟药的实验研究 I. 羟基喹啉对鼠疟的防治效果。(待发表)
9. 任道性等:对乙氨嘧啶预防疟疾的效果评价。解放军医学杂志 2 (3): 254-256, 1965。
10. WHO: Tech Rep Ser No. 529, 11-29, 1973.