

## · 药物与临床 ·

## 国内疟疾治疗药物的进展

张丽茹, 张丽娜, 王晓蕙, 蒋 燕(成都军区总医院药学部, 成都 610083)

**摘要:**目的:综述我国疟疾治疗药物的研究和现状,为临床治疗提供信息。方法:通过对我国抗疟药物的研究进行回顾、比较,探讨抗疟药物发展方向。结果与结论:我国抗疟药物发展前景广阔。

**关键词:**疟疾;抗疟药物;进展

**中图分类号:**R978.61

**文献标识码:**A

**文章编号:**1006-0111(2001)05-0259-04

疟疾,以蚊子为媒体传播的一种传染性疾病,传播快、易复发,难于治愈。我国 60 年代初及 70 年代初都曾发生过大范围的流行。从 1996、1997、1998 年全国疟疾形势的分析<sup>[1-3]</sup>中,可以看出疟疾发病人数在逐年减少。1996 年是 37 168 人,3.109/10 万;1997 年是 34 645 人,2.910/10 万;1998 年是 3.1 万人,2.5/10 万。但是,一些地区控制效果并不令人满意。比如我国南部地区的云南省疟疾疫情仍然比较严峻,发病率 1997 年比 1996 年回升 4.77%<sup>[2]</sup>。由于疟疾的病程有其特殊性以及疟原虫抗药性的产生,给疟疾治疗带来许多困难。广大科研工作者和医务工作人员进行了大量的研究和临床实践,现综述如下。

## 1 间日疟的药物治疗方法

### 1.1 氯喹治疗

杨锡孟等<sup>[4]</sup>进行的间日疟原虫对氯喹敏感性临床研究中选择了 100 例镜检血片证实为单一间日疟原虫感染的现症病人,患者平均年龄 32a。尿检测氯喹全部阴性。按 WHO 的标准治疗方案,成人首剂氯喹 600mg(基质),d2、d3 各顿服 450mg(基质),总剂量 1500mg(基质);同时伍用伯胺喹片 22.5mg(基质)/d×8,总剂量 180mg(基质);儿童递减。结果 96 例敏感,2 例出现一级抗性(R1),2 例出现二级抗性(R2)。本研究提示:间日疟对氯喹仍敏感,但已有抗性出现。治疗中必须注意观察疗效,并且务必正规治疗。

### 1.2 双氢青蒿素

对 42 例间日疟患者使用双氢青蒿素治疗,用药量为 60mg/d×7d,首次加倍,总量 480mg。车立刚等<sup>[5]</sup>道,患者平均退热时间(25.2±11.8)h;原虫无性体转阴时间(24.6±7.4)h;痊愈 29 例,痊愈率 80.6%。

### 1.3 萘酚喹

单成启等<sup>[5]</sup>做了萘酚喹与氯喹对比治疗间日疟实验。患者各 35 人。用药方法和剂量:萘酚喹 600mg 顿服,儿童按 12mg/kg 计算。氯喹按 WHO 标准治疗方案,成人总量 1.5g 基质,首剂 600mg, d2、d3 各顿服 450mg,儿童药量按 30mg/kg 计算。服药后两组病例均获即时治愈。萘酚喹组平均退热和原虫转阴时间分别为(22.7±7.4)h 和(46.4±9.7)h;氯喹组平均退热和原虫转阴时间分别为(19.1±8.3)h 和(41.6±8.2)h。随访 6wk,萘酚喹组的治愈率为 100%,氯喹组为 74.3%。结果表明,萘酚喹治疗间日疟的远期效果明显优于氯喹( $P < 0.01$ )。

### 1.4 青蒿琥酯与伯喹联用

为了探索降低青蒿素及其衍生物治疗间日疟复发率,李兴亮等<sup>[7]</sup>将青蒿琥酯与伯喹联用,并且做了对比实验。方法:A 组,青蒿琥酯 50mg,日服 2 次,连用 5d,首剂加倍,伯喹 22.5mg,日服 1 次,连用 8d,两药总量各为 600mg 和 180mg。B 组(对照),首日氯喹 600mg, d2、d3 各服 450mg,总量 1500mg,伯喹的服用方法和剂量同 A 组。儿童用药剂量按年龄组递减。结果:A、B 两组临床治愈率均为 100%。A 组的退热时间、原虫转阴时间均明显快于 B 组( $P < 0.01$ )30d 内的复发率仅为 3.0%,与对照组相仿,明显低于同类药单用时的复发率。继续观察至 9mo 时的复发率与 B 组无明显差别( $P > 0.05$ )。结果表明,青蒿琥酯与伯喹 8d 疗法治疗间日疟,安全有效,副反应较 B 组轻,患者易于接受。

## 2 恶性疟的药物治疗方法

### 2.1 酮替芬与氯喹合并用药

酮替芬能够逆转疟原虫对氯喹的耐药性,王彦等<sup>[8]</sup>用酮替芬合并氯喹治疗耐氯喹恶性疟 36 例,口服氯喹 d1,第 1 次 1.0g,6h 以后及 d2、d3 各 0.5g,同时口服酮替芬 2mg, tid,连服 4d。结果:有效 35

例,退热时间( $19 \pm 17$ )h,疟原虫转阴时间( $39 \pm 21$ )h,临床症状全部改善有效率97%,随访1mo未见复发。1例感染艾滋病的患者,治疗无效,无效率3%。表明:酮替芬与氯喹合用,可逆转单一用氯喹治疗无效的恶性疟,且疗效迅速、副作用少(有不同程度的嗜睡表现)、方法简单、经济。是治疗耐氯喹的恶性疟的较好的方法。

## 2.2 青蒿素与磺胺类药物合并用药

薛宝云等<sup>[9]</sup>报道了青蒿素与磺胺类药物联合用药在抗疟中的作用,认为在青蒿素与磺胺类联合用药可以在起效时间快慢和半衰期长短方面互补,降低复发率。实验结果还表明:中效磺胺SD似乎比长效磺胺SDM的抗复发作用更强。青蒿素与SD和SDM合并用药不仅显著地延长复发天数,而且还能明显地降低其复发率。甚至在剂量合适时可以完全消除复发率。

## 2.3 甲硝唑治疗抗药性恶性疟

王彦等用甲硝唑治疗2例(女性)抗药性恶性疟患者<sup>[10]</sup>。用法:甲硝唑注射液200ml(0.5g/100ml)iv gtt,5ml/min,1次/d,共3d。治疗当天体温恢复正常,治疗结束后d1,血检疟原虫阴性。其中1人继续口服甲硝唑0.6g,3次/d,共4d。另一人按同样剂量,服用2wk。观察1mo均未见异常。

## 2.4 磷酸哌喹与蒿甲醚联合治疗恶性疟

蓝昌雄等<sup>[11]</sup>报道:1993年9~10月,在保亭县新政地区,收集10例恶性疟病例,采用磷酸哌喹1.5g(碱基)3d分服,住院治疗观察7d,出院随访21d。9例平均退热时间46.9h,1例因48h原虫无性体减少未能达到75%,且症状加重,经用蒿甲醚后逐渐退热。指出在对哌喹抗性的人群中,治疗恶性疟最好联合使用两种或两种以上的抗疟药,可以提高治疗效果,也可以延缓恶性疟原虫对哌喹产生抗药性的时间。

## 2.5 蒿甲醚与甲氟喹联合治疗抗氯喹株恶性疟

张庆军<sup>[12]</sup>用蒿甲醚600mg、甲氟喹750mg治疗恶性疟40例,奎宁10mg/kg体重治疗40例,进行了比较研究。结果实验组治疗后无复发,对照组复发率为5%;治疗后血中配子体清除时间和退热时间分别为:实验组( $41.7 \pm 13.8$ )和( $52.1 \pm 30.0$ )h;对照组( $64.8 \pm 18.8$ )和( $67.5 \pm 23.4$ )h。由昏迷到恢复知觉即苏醒时间,实验组( $72.2 \pm 81.6$ )h,所有患者无1例死亡;对照组( $71.0 \pm 18.6$ )h,观察有1例患者死亡,死亡率为2.5%,并且有2例在治疗后28d前复发。用统计学检验,蒿甲醚与甲氟喹联合

用药组血中原虫清除时间和退热时间与奎宁组比较,有显著性差异( $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$ )。实验结果证明:蒿甲醚与甲氟喹联合用药治疗抗氯喹株恶性疟,具有根治彻底、无复发、药效迅速、疗效好、毒副作用低等优点,能有效地防止与延缓恶性疟对甲氟喹抗药性的形成,阻断抗性株的扩散。

## 2.6 复方苯茛醇

复方苯茛醇为苯茛醇120mg、蒿甲醚20mg组成的复方片剂。时云林等<sup>[13]</sup>用复方苯茛醇(26例)和氯喹(14例),对索马里恶性疟进行治疗并做对比观察。用药方法:复方苯茛醇,3d4次给药,po,成人总量16片,即首次4片,8h、24h、48h各4片,总量苯茛醇1920mg,蒿甲醚320mg。儿童药量按5~7a 1/4、8~10a 1/2、11~15a 3/4成人药量计算。氯喹,成人总量1500mg,按常规给药方案治疗。结果表明,复方苯茛醇和氯喹相比,退热时间相当,而原虫无性体转阴时间和随访28d治愈率,前者明显优于后者。前者治疗3例抗氯喹恶性疟患者均治愈。无免疫力患者的退热时间较有免疫力者慢,但原虫转阴时间和随访28d治愈率,两者相当。但是,复方苯茛醇未显示对恶性疟原虫配子体有杀灭作用,故对配子体携带者,须加服杀配子体药物。

## 2.7 双氢青蒿素

按不同剂量的双氢青蒿素给两组恶性疟患者进行治疗<sup>[5]</sup>。A组,80mg/d × 5d,首剂加倍,总量480mg。B组,60mg/d × 7d,首剂加倍,总量480mg。A组30人中21人痊愈,痊愈率70.0%。B组44人中43人痊愈,痊愈率97.7%。该研究是在高度抗氯喹恶性疟流行区进行,结果表明双氢青蒿素治疗抗氯喹恶性疟有效。

## 3 研究开发

### 3.1 疫苗的研究

近年的研究发现,多价杂合疫苗比单价疫苗好。朱佩娴等<sup>[14]</sup>利用工程菌PWR450-1/JM109以融合的形式表达人工合成的恶性疟重组基因pfCMR。结果表明,纯化后的蛋白免疫鼠血清能与表达产物粗提物产生特异的免疫反应,其抗体滴度高达1:5102;Western blot在65kD处亦产生特异免疫反应;另在体外用PHA和粗提物以及纯化蛋白刺激免疫鼠脾细胞,其T淋巴细胞转化率分别高达( $44.20 \pm 5.26$ )%、( $24.00 \pm 4.74$ )%和( $33.50 \pm 3.84$ )%。提示融合蛋白中含有恶性疟原虫抗原T-/B-细胞位点。

### 3.2 环孢霉素A在预防疟疾中的研究

张培喜等<sup>[15]</sup>用环孢霉素A对预防鼠感染疟原

虫做了实验研究。实验结果显示,在鼠腹腔注入  $1 \times 10^6$  个感染疟原虫的红细胞后,同一天经尾静脉注入环孢霉素 A 5mg/kg, d, 连续 2d。从给药的 d1 观察到 d21, 血检一直未发现有原虫出现, 各鼠均无异常, 无一死亡。表明: 环孢霉素 A 对鼠疟感染有很好的预防作用, 不但可增加鼠对原虫感染的敏感性, 反而能完全阻止原虫在体内的发育增殖。

### 3.3 白细胞介素-2 伍用氯喹对伯氏疟虫的作用研究

戴晓煌等<sup>[16]</sup>的实验表明, 将白细胞介素-2 与氯喹联合应用治疗感染伯氏疟原虫的小鼠, 得到了显著的治疗效果。认为联合用药对延缓原虫的发育有一定的作用。因为白细胞介素-2 是 Th1 和 Th2 的细胞生长因子。促使活化增殖, 辅助 B 细胞生产特异性抗体破坏疟原虫。白细胞介素-2 导致 T 细胞释放干扰素, 干扰素诱导巨噬细胞膜上重要的组织相容性复合物(MHC)表达。氯喹预防巨噬细胞变性, 延长 MHC 的表达, 使组织中干扰素和氯喹协同作用于疟原虫。MHC 在对疟疾介导免疫中起重要作用, 因此白细胞介素-2 和氯喹联合应用在延迟疟原虫发育、异常原虫形成方面比单独应用白细胞介素-2 更明显。

### 3.4 肿瘤坏死因子通过巨噬细胞杀伤疟原虫的机制的研究

张海燕等<sup>[17]</sup>观察了肿瘤坏死因子(TNF)对巨噬细胞(M $\phi$ )表面受体表达及吞噬功能的影响, 探讨 TNF 体内杀伤疟原虫机制。结果表明 TNF 能够增加 M $\phi$  对感染红细胞的吞噬率, 其作用与剂量呈正相关。TNF 可增加正常及感染鼠 M $\phi$  表面 Fc 受体的表达并增加其吞噬疟原虫的功能。

### 3.5 西咪替丁抗疟作用的研究

刘瑞梓、郭红等<sup>[18]</sup>完成了西咪替丁对体外恶性疟原虫生长的影响的研究、对鼠疟的影响的研究、对感染疟原虫小鼠脾淋巴细胞增殖反应的影响的研究。研究结果表明: 西咪替丁在体外培养条件下, 对恶性疟原虫具有抑制和杀灭作用。当西咪替丁浓度为  $4 \times 10^{-2}$  mol/L, 环状期原虫均被杀灭而不能发育到滋养体。西咪替丁 4d 抑制法抗鼠疟作用结果显示: 在剂量为 50mg/kg, d, 100mg/kg, d 和 200mg/kg, d 时, 对伯氏疟原虫氯喹敏感株、抗性株及约氏疟原虫氯喹敏感株感染小鼠的红内期疟原虫, 均有明显的抑制作用。西咪替丁对伯氏疟原虫氯喹抗性株的抑制作用显著高于伯氏疟原虫氯喹敏感株( $P < 0.05$ )和约氏疟原虫氯喹敏感株( $P < 0.01$ )。应

用 WHO 4d 抑制原虫法及 [ $^3\text{H}$ ] - TdR 掺入淋巴细胞转化试验, 观察西咪替丁对感染疟原虫小鼠脾淋巴细胞增殖反应的影响, 结果表明: 西咪替丁对感染伯氏疟原虫氯喹敏感株、抗性株及约氏疟原虫氯喹敏感株小鼠的原虫率较其感染未治组明显降低( $P < 0.01$ ), 对其脾淋巴细胞转化试验 SI 均明显增高。西咪替丁体内及体外作用, 单独及与刀豆素 A 联合作用, 各实验组 SI 均显著高于对照组。西咪替丁对感染疟原虫小鼠脾淋巴细胞具有刺激增殖作用。

### 3.6 IFN- $\gamma$ 杀伤疟原虫的研究

牛宇欣等<sup>[19]</sup>对 IFN- $\gamma$  杀伤疟原虫进行了研究, 结果显示: IFN- $\gamma$  能激活 M $\phi$  产生 NO, 产生的量与 IFN- $\gamma$  的浓度有关; M $\phi$  对疟原虫的杀伤作用与 NO 的释放量呈显著相关关系( $P < 0.01$ )。

### 3.7 IL-1、IL-6 的抗疟研究

郝宏兴等<sup>[20]</sup>研究了 IL-1、IL-6 对约氏疟原虫红外期发育的影响。认为 IL-1、IL-6 在体内外和接种子孢子前后均可抑制约氏疟原虫红外期的发育。

### 3.8 其他

有报道, 人们已在研制一些不被抗性药恶性疟原虫所能够识别的新药。有人已验证, 缩短氯喹及衍生物的二氨基烷烃侧链, 可以有效地对抗抗药性原虫。有学者在对异博定的研究中发现, 该药具有逆转药物抗性的作用。当其与抗疟药合用时, 可以增加治疗效果。

人类与疟疾的较量经历了漫长的过程, 今后的较量仍然会很艰难。但是, 随着科学技术的发展、基因工程的应用, 人类一定能够最终取胜。

### 参考文献:

- [1] 卫生部疟疾专家咨询委员会. 1996 年全国疟疾形势[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1997, 15(3): 129.
- [2] 卫生部疟疾专家咨询委员会. 1997 年全国疟疾形势[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1998, 16(3): 161.
- [3] 陈贤义. 在 1998 年全国疟疾疫情分析讨论会上的讲话[J]. 中国寄生虫防治杂志, 1999, 12(2): 81.
- [4] 杨锡孟, 杨马庆, 黄继伟, 等. 间日疟原虫对氯喹敏感性临床研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996, 9(3): 226.
- [5] 车立刚, 李兴亮, 杨沧江, 等. 双氢青蒿素治疗恶性疟与间日疟的效果[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1997, 15(2): 119.
- [6] 单成启, 刘光裕, 焦岫卿. 茶酚啉治疗间日疟的疗效观察[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1998, 11(4): 275.
- [7] 李兴亮, 李崇珍, 黄德顺, 等. 青蒿琥酯与伯喹联用对间日疟的疗效[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1998, 11(4): 277.
- [8] 王彦, 薛新平, 樊德厚, 等. 酮替芬合并氯喹治疗耐氯喹恶性疟[J]. 新药与临床, 1996, 15(3): 182.
- [9] 薛宝云, 叶祖光, 戴宝强, 等. 青蒿素与磺胺类药物合并用药

## 疗尔健 (Hepadif) 治疗慢性乙型肝炎临床观察

张晓莉, 田桂珍, 顾晶晶(山东省淄博市传染病医院, 淄博 255067)

**摘要:**目的:探讨在综合治疗的基础上,加用疗尔健治疗慢性乙型肝炎的疗效及不良反应。方法:采用治疗组(48例)与对照组(44例)的方法,对照组采用综合治疗,治疗组在综合治疗的基础上,加用疗尔健。结果:治疗组总有效率(81.3%),明显优于对照组(52.3%)( $P < 0.05$ )。在恢复肝功能、改善症状、体征方面,治疗组亦均优于对照组,表明疗尔健对慢性乙型肝炎有较好的疗效。未见严重不良反应。结论:疗尔健治疗慢性乙型肝炎,安全可靠,效果好,值得在临床推广。

**关键词:**疗尔健;慢性乙型肝炎;疗效;不良反应

中图分类号:R978

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2001)05-0262-02

慢性乙型肝炎是临床常见且又比较难治的一种疾病,我院自1998年3月至2000年6月在综合治疗的基础上,加用疗尔健(Hepadif)治疗慢性乙型肝炎病例48例,取得了满意疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例选择

94例慢性乙型肝炎,均为我院住院及门诊患者,诊断符合1995年5月全国传染病与寄生虫学术会议所定标准<sup>[1]</sup>,并符合下列基本条件:HBsAg持续阳性半年以上,血清ALT高于正常值1倍以上,半年内未接受抗病毒药物和免疫调节剂治疗。

随机分为两组,治疗组:48例,男42例,女6例,年龄24~58a,平均40.6a。其中急性黄疸型肝炎24例,慢性肝炎急性发作13例,慢性活动性肝炎7例,慢性迁延性肝炎2例,慢性重型肝炎2例;对照组:44例,男40例,女4例,年龄26~60a,平均41.8a。其中急性黄疸型肝炎20例,慢性肝炎急性发作12例,慢性活动性

肝炎8例,慢性迁延性肝炎2例,慢性重型肝炎2例。两组临床诊断、性别、年龄、分型经统计学处理均无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 1.2 临床资料

全部病人均有明显恶心、纳差、腹胀等消化道症状,高度乏力,不同程度腹水,明显黄疸,血清SBIL、SALT明显升高或出现酶疸分离,凝血酶原活动度(PTA)明显降低。

#### 1.3 治疗方法

治疗组在综合治疗的基础上,采用疗尔健注射剂(韩国韩西制药株式会社制造,广东康力医药有限公司国内经销。批号HDI 31,规格1.0g/支)1.0g,用4ml注射用水稀释后,加入10%葡萄糖500ml,缓慢iv gtt, qd, 4wk为1个疗程;对照组采用综合治疗,如应用甘利欣、六合氨基酸、茵栀黄、门冬氨酸钾镁、口服维生素等。1mo为1疗程,连用1~2疗程,根据病情可适当延长。

抗疟作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,1998,4(3):17.

- [10] 王彦,薛新平. 甲硝唑治愈抗药性恶性疟2例[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1997,10(4):276.
- [11] 蓝昌雄,曾林海. 保亭县新政地区恶性疟对磷酸哌喹敏感性研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1996,9(3):176.
- [12] 张庆军. 蒿甲醚与甲氟喹联合用药治疗抗氯喹株恶性疟的研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1997,10(1):8.
- [13] 时云林,丁德本,催世斌,等. 复方苯芴醇治疗索马里恶性疟的疗效观察[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1999,12(3):173.
- [14] 朱佩娟,陈现今,余新炳,等. 恶性疟原虫疫苗研究 VI. 多价保护性抗原的免疫原性[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1996,9(4):251.
- [15] 张培喜,苏天成,何立. 环孢素A对预防鼠感染疟原虫的实验研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1997,10(4):277.
- [16] 戴晓煌,韩旭英,马之英. 白细胞介素-2伍用氯喹对伯氏疟

原虫的作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997,15(5):314.

- [17] 张海燕,李慧珠,牛宇欣,等. 肿瘤坏死因子增强巨噬细胞杀伤约氏疟原虫的观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997,15(6):388.
- [18] 刘瑞梓,郭红,王赛梅. 西咪替丁抗疟作用的研究 I. 西咪替丁对体外恶性疟原虫生长的影响[J]. 中国寄生虫病防治杂志,1996,9(4):260.
- [19] 牛宇欣,李慧珠,张海燕,等. IFN- $\gamma$ 激活巨噬细胞产生一氧化氮杀伤疟原虫的作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997,15(6):335.
- [20] 郝宏兴,黄复生,况明书,等. IL-1、IL-6和活化枯否细胞培养上清液对约氏疟原虫红后期发育的影响[J]. 第三军医大学学报,1999,21(2):10.

收稿日期:2001-03-12