



醫師臨床手冊

謝爾吉葉夫著
朱濱生譯

瘧疾預防
及治療上的新研究

時代出版社

4
7

• 醫師臨床手冊 •

瘧疾預防及治療上的新研究

謝爾吉葉夫著
朱漢生譯

時代出版社

П. Сергеев

Новое в предупреждении и лечении малярии

Перевод Чжу Бин-шэнь

Шанхай

Экспресс

1951

3-е изд.

• 醫師臨床手冊 •

瘧疾預防及治療上的新研究

著作者 謝爾吉葉夫 翻譯者 朱 濱 生
出版者 時 代 出 版 社

上海(11)南京東路三七七號

電 話：九 一 二 四 三

電報掛號：華文二〇〇〇一

西文 EPOCHPUBCO

總 社：北京東交民巷十八號

電 話：(5) 一 六 六 〇

電報掛號：五 二 . 〇 〇

杭州分店：杭州延齡路一二一——三號

電 話：二 六 四 八

電報掛號：二 五 一 四



1950年1月初版
(3000冊)

1950年10月再版
(3000冊)

1951年3月三版
(3000冊)

目 次

緒言.....	3
瘧疾經過的特性.....	5
瘧疾患者的治療.....	9
瘧疾的免疫學.....	18
瘧疾病原體各不同種對瘧疾經過的影響.....	21
瘧疾的藥物預防法.....	23
瘧疾媒介者——肉叉蚊——的防範措施.....	25

緒 言

瘧疾是地球上最盛行傳染病的一種。在大陸性氣候的區域中，瘧疾蔓延的北面疆界是北緯六十五度；瘧疾蔓延的南面疆界還沒有確定，但是我們知道在南緯四十度以內，還有傳染瘧疾的局部病例。由此可見瘧疾的蔓延區域包括全球居民最稠密的地方。

任何一個地區裏面瘧疾蔓延的可能是受下列三個因子的支配：其一是該地區內瘧疾患者的存在，這些患者是瘧原蟲的惟一長期保有者；其次，助長瘧疾媒介者——肉蚊蚊大規模繁殖條件的存在（10—12度以上的充份，長期，一晝夜平均氣溫，助長蚊幼蟲發育的水滴的存在）；其三，促進蚊體內瘧原蟲過期發育的氣候條件。

瘧原蟲在蚊體內發育的溫度條件比較蚊幼蟲在水滴中發育的溫度條件略高。譬如爲使間日瘧生殖性芽胞能在蚊體內發育，吸過瘧疾患者血液的蚊蟲所處空氣至少必須具有十六度的溫度，在熱帶瘧場合則必須在十八度以上。

所以在十六度以下的溫度中，即使有大量的瘧蚊，患者與健

者中間瘧疾的傳染不能發生。蘇聯北部地區，有幾年夏季氣溫較低的時候，往往可以看見下列的現象：蚊子很多，但是近期的瘧疾病例卻沒有。

根據這些主要的瘧疾流行病學論據，就可以組織大規模的預防瘧疾流行的對策。此等對策可以分做兩個主要部份。第一是以病原體為對象，就是以殺滅侵入人體的瘧原蟲為目的的各種對策。第二部份是以消滅蚊類或造成阻止人類與瘧蚊接觸為目的的對策。

瘧疾經過的特性

爲明白瘧疾防治的困難，必須認識瘧疾經過的許多特性及其發病論。

像麻疹、猩紅熱、斑疹傷寒等傳染病，一次罹患以後，患者的體內就發生一種長期的對本病不感染性，就是所謂免疫性；但是瘧疾却相反，患過瘧疾以後，並無此種免疫性的發生。痊愈後的瘧疾患者到第二年如果又被瘧蚊叮咬，仍舊能够感染瘧疾。僅在經過多年的反覆感染及罹患之後，患者活體才能製造一種對反覆傳染的比較的免疫性，這時人體雖然仍能感染瘧疾，但不再以重篤的熱發作來表現反應。罹患之後，祇起一兩個發作，然後並不需要服用任何抗瘧藥物，瘧疾就自行告愈。

革命以前的俄羅斯，在受瘧疾重大侵害的後高加索及中亞細亞等地區裏面，往往可以看到此種現象。目今在非洲、印度及其他南方殖民及半殖民地地區裏面，重篤的瘧疾現象大都祇見於小兒方面，因而造成巨大的小兒死亡率。至於成人方面，急性瘧疾發作幾乎完全看不見，但是此等患者往往因過去幾年的反覆罹患，陷於非常衰弱的境地。正是這種瘧疾罹患後有力免疫性構成的不

可能使瘧疾人工免疫預防法的企圖絕對缺乏前途的希望。

雖然如此，在被瘧疾侵襲的活體裏面，仍舊發生若干免疫機轉，所以在用特效藥物治療瘧疾患者的場合，治療的成功或失敗與患者對本病抵抗力的強弱有非常密切的關係。

瘧疾的經過包括一串熱發作，這些發作的持續時間及週期性，隨由瘧蚊刺螫後侵入活體瘧原蟲種類的不同而不一致。

在感染間日瘧 (*tertian malaria*) 場合，瘧疾發作隔日反覆一次，在三日瘧 (*quartan malaria*) 場合，每隔二日發作一次；在熱帶瘧 (*tropical malaria*) 場合，高熱一連續留數日，僅有時下降數小時。

如果患者並不得到治療或者治療不充份時，那末在隔日瘧及三日瘧場合，大部份病例內熱發作的強度漸漸減低，再隔一些時候，發作就歸於消失。但還不過是表面上的痊癒。瘧原蟲繼續在血液內不斷運行，所以隔幾天或幾個星期瘧疾發作重新出現。其後發作逐漸變稀，發作中間的間隔漸次延長。冬季中瘧疾的復發相當少見。但等到春初，大部份瘧疾患者方面，就起十分重篤的發作。這種復發在全部夏季中可能不斷反覆出現。

過去一般所持瘧疾患者一定要連續患病多年及瘧疾極難根治的見解，目下已經可以認為完全推翻。許多周密履行的觀察證明，在一次感染場合，瘧疾的最大持續時期比較並不很長，並且與瘧原蟲的種類和患者活體的抵抗力關聯。

在熱帶瘧場合，復發必定在感染後及初數月內發生；少數患

者方面，復發可能在癒後六至九個月發生，僅3—5%屢次患過熱帶瘧的病人，在十七個月過程中可以在血液內證明瘧原蟲。

隔日瘧場合疾病持續時期較長：其中的復發甚至能够在感染後十八個月發生，在極少數病例內，甚至更晚。

三日瘧場合的疾病持續期還沒有準確闡明，因為這種瘧疾比較少見。我們所知道的就是在三日瘧場合，疾病可以延長到三年半。

往往可以看到的連續數年每年患瘧疾的例子，上面已經說過是由於對續發傳染堅固免疫性的缺乏。住在瘧疾非常盛行地方的人，每年再度感染本病，因此造成一種疾病連續不斷的印象。這一個原理必須明白認識，才能够準確判明某種療法或藥物奏效或失敗的原因。

蘇聯及外國各醫家所作的周密觀察證明在合理實施的治療組態哈，大多數患者在第一串發作停止以後，就得以完全治愈。尤其容易治愈的是熱帶瘧，如果治療開始得早，實行得正確，並且持續得長久的話。

烏克蘭瘧疾，醫用寄生物學及蠕蟲學學院同仁Фастовская及 Шендерович 在 Днепропетровск 州 Покровское村 中曾實行奎寧，Акрихин（蘇聯製抗瘧成藥，相當於德國拜耳藥廠所製的阿的平〔Atebrin〕），及各該藥品與 Плазмоцил（蘇聯製抗瘧成藥，相當於德國拜耳藥廠所製的撲瘧母星〔Plasmochin〕）配合應用時效率的比較的試驗。經過兩年的

觀察，得以證明初次患熱帶瘧的人，經過一個治療組後，都完全治愈，其中78%在告愈以後，就從未再度呈現過瘧疾症狀。

在蘇聯約佔全部瘧疾病例95%的隔日瘧比較難於迅速治愈。隔日瘧的臨床經過也呈若干特點。在潛伏期後第一串發作告終後三四星期，開始所謂近期的復發。這種復發可能是一次或多次。這全看治療的性質和患者的個人特性如何而定。經過這種近期的復發之後，開始靜止期，靜止期往往延長達冬季全部。到第二年春季，大部份患者方面起所謂春季或遠期的復發。一部份患者方面，發生重篤的熱發作，另一部份患者方面，僅發全身遠和，同時血液內可以證明瘧原蟲，其他患者方面，甚至絕無任何瘧疾的臨床現象。但是即使隔日熱的經過比熱帶瘧長久，可是經過一個治療組之後，大多數患者也都能够完全治愈。

例如根據上述烏克蘇瘧疾，醫用寄生生物學及蠅蟲學學院諸同仁的論證，在65%病例中，經過第一次治療組後，近期的隔日瘧罹患例完全停止，84%病例內在初次罹患後經過兩個月，完全停止。所以僅16%病例內，瘧疾延長達兩月以上。

瘧疾防治站指導員之一 A. C. Громов 在土爾克曼尼地方觀察隔日瘧患者的時候，說明在初次罹患十三個月之後，僅1.7%病例內起復發；所以到這個時期，患者四百人中，完全治愈的有三百九十三人。上列一切事實證明瘧疾並不是拖延無盡期的慢性疾病：大部份患者都能完全治愈，並且如果沒有續發傳染，治愈的日期相當短。

瘧疾患者的治療

然而即使要過了合理的治療組之後，熱發作停止，而且就是行精密的血液檢查也不能證明瘧原蟲，患者本人也覺得完全健康，仍舊不能絕對保證隔三四星期或者六至八個月不起復發。

這一切都促使我們去檢討為什麼一部份病例內祇須幾錢奎寧或者Акрихин 就可以使患者完全治愈（有時少數患者甚至不服藥也自然痊愈），而其他病例內，雖然患者恪遵醫師的處方按時服藥，到春季中停止服藥後仍舊復發，有時甚至在治療過程中也如此。

根據各臨床家及瘧疾專家所積聚的關於瘧疾治療效率的論據的分析，可以斷言治療的失敗大致有三種原因：

- 1) 採用特效療法的不徹底；
- 2) 患者活體免疫學反應的不足；
- 3) 引起瘧疾的瘧原蟲種類的特性。

現在我們把每一種原因來討論一下。

過去在很長的時期內，奎寧成為治療瘧疾的惟一藥物。奎寧是從金雞納樹（*Cinchona succirubra*）的皮分離出來的一種

實驗；金雞納樹的浸液從古時就被中美洲西印度人民間醫學所採用；從一八二〇年起，就迅速進到實用治療界裏面。奎寧的服用固然足以制止瘧疾的發作並且恢復患者的體力，但可惜還是不能根本治愈瘧疾；30—50%病例中仍舊有復發。此外，大量奎寧的服用又引起不快的耳鳴，這是由於奎寧對神經系的毒性作用。有時服用奎寧之後，發生更加劇烈的健康障礙，稱為奎寧中毒（cinchonism），其現象是：眩暈、心臟機能障礙、發疹等）。再有長期服用奎寧後，有時也能引起重聽或視覺減退。

在大量採用奎寧供給民衆需要場合，另外還有一種困難，就是奎寧價格的昂貴和數量的限制。原來荷蘭資本家，鑑於奎寧在瘧疾治療上的重要地位，組織了一個專利的公司而把全世界的金雞納樹皮採取及奎寧製造都集中在自己的手裏。爲得到高厚的利潤，他們限制了奎寧的生產並且規定了昂貴的價值。歷來的專門性調查證明單爲治療瘧疾，全世界各地所需要的奎寧數量，每年要1200—1500噸，可是荷蘭專利公司每年却祇生產300—500噸，就是說，祇合到需要量的25—30%由於這個原因，瘧疾的罹患率不能減低，而荷蘭專利公司却每年可以穩穩地得到大量的收入。

因此發生探求合成的化學抗瘧藥劑的迫切需要。由於奎寧分子結構的闡明，引起了用人工方法製造本品的嘗試。可是事實證明了這事非常困難，因爲奎寧分子非常複雜，結果雖然得以把它合成，但其代價却超出了天然品數百倍。

由於這些嘗試，得以製成了若干比奎寧簡單但也具有抗瘧作

用的藥劑。最早製成的是蘇聯的 Плазмоцид 和德國的 Plasmochin。這兩種製劑最初被用作瘧疾發作的抑制劑。但不久以後發現它們的治療性能在治療學上規定的用量範圍內，遠不及奎寧。同時又發現了它們與奎寧不同的特殊性質。以前的觀察已經證明如果瘧疾患者服奎寧後瘧疾發作停止，但在一定時期內，他仍舊能傳染刺螫他的蚊子，所以還是能成為傳播瘧疾的來源，因為即使大量的奎寧對於瘧原蟲的生殖體是沒有作用的，而恰巧祇有生殖體是能在蚊體內發育的。Plasmochin 及 Плазмоцид，即使很小的劑量——每天 0.02——經服用後，雖然不能抑制瘧疾發作，但是由於其對患者血液中運行的瘧原蟲生殖體的毒性作用，足以防止刺螫他的蚊子的感染。

從此科學又給予了醫界一種防止瘧疾蔓延的有力工具。

化學家經過長時間的研究創製了 Atebrin (德國) 和 Акрихин (蘇聯)。這兩種藥劑的治療功效超出奎寧三倍。為抑制瘧疾發作，一晝夜的奎寧用量需要 1g，而 Atebrin 或 Акрихин (兩種製劑的化學成份是相同的——譯者附註) 却祇要 0.3g。不但如此，用 Atebrin 或 Акрихин 治療瘧疾的時候，復發的可能性比用奎寧場合要少 5%。

蘇聯國內 Акрихин 的大量生產使瘧疾的治療上增加了不少便利。從此就不再要仰給於外國的奎寧專利企業。根據斯大林同志的指示而設立專門製藥廠，全國的瘧疾患者都可以得到上列各種製劑的充份數量，而且這種對於人民的治療及預防供應是由國

家担任，所以是完全免費的。

爲使瘧疾患者得以完全治愈，最具重要意義的一點是必須按照瘧疾的經過特徵及性質選用各種抗瘧藥物。通常祇要用一次奎寧或Акрихин充份的劑量就可以頓挫瘧疾發作。但是往往經過幾天，瘧疾再度復發。

爲了這個理由，目今一般公認在任何瘧疾的急性發作場合，爲獲得頓挫的效率，必須連續服藥五至七日。發作頓挫的快慢完全繫於藥物被血液吸收的速度，血液內足以殺滅瘧原蟲藥物濃度的達到及藥物在血液內運行時間及長久。

最迅速的用藥方法，自然是推把藥物直接注射到患者血行中的方法（靜脈注射）。在重篤的熱帶瘧病例內，爲挽救處於十分危險狀態中的患者的生命，正是應用此法。但是這種方法，最先造成患者活體內十分高而往往不需要而並不絕對安全的藥物濃度，因而引起中毒現象。其次，在靜脈注射場合，藥物的吸收固然很快，但其排出體外也很迅速，所以藥物在血液內運行的時間不免縮短。在瘧疾治療方面，維持血液內藥物的充份及長時間的濃度一點是非常重要的。還是因爲奎寧及Акрихин對瘧原蟲作用最強的時候是牠們在赤血球內發育分裂後逸出的時分。隔日瘧及熱帶瘧的原蟲的發育週期是四十八小時，三日瘧的發育週期是七十二小時。所以對於瘧原蟲有毒性作用的患者血液內藥物濃度必須至少維持到上開的期限，才能確實得到良好的治療結果。可是很遺憾的，實際上即使如此，還是不能殺滅全解瘧原蟲，所以

藥物的應用，必須再繼續若干時間。

除了靜脈注射以外，另外也應用皮下和肌肉注射。此時血液內藥物最高濃度的達到比較慢一些，但其所需要濃度的保持時間也同樣延長。

此法的惟一缺點就是藥液往往刺激周圍皮膚，甚至引起硬結或壞死這種不快的事實在奎寧皮下注射場合尤其多見。

由於上列種種理由，最盛行的抗瘧藥物應用法還是經口的途徑。奎寧經由胃腸管的吸收及其在血液內必要濃度的達到，比Акрихин要快一些，所以如果每日服用奎寧 1g，瘧疾的鎮挫比每日服用Акрихин 0.3g 場合來得快。

蘇聯醫學研究院附屬瘧疾醫用寄生生物學及蠕蟲學學院同仁Ротенбург氏，在研究內服Акрихин場合患者血液內本劑濃度動態的時候，證明足以殺滅瘧原蟲的血液內 Акрихин 濃度直到治療開始以後經過兩晝夜方始達到。就是爲了這個理由，Акрихин的治療作用比奎寧來得緩慢。相反，在服用奎寧場合，這個濃度在最初二十四小時內就可以達到。可是另一方面，奎寧的排出體外比Акрихин快，所以當處方奎寧的時候，應該用分次的劑量 (fractional doses)，使患者分數次服用。

爲增加達到患者血液內 Акрихин 濃度的速率，蘇聯醫學研究院附屬瘧疾醫用寄生生物學及蠕蟲學學院制定了一種新的用藥法，其中治療的第一天，用加倍的習用每日量，就是0.3g 的一倍—0.6g。此法可以使得從治療的第一天就達到血液內必要的 Ак-

рихин 濃度而加速治療效率。在使用本法場合，瘧疾發作的調控比用奎寧更快。從第二天起，每日照常投與 Акрихин 0.3g，如此已足夠可以在全部治療過程中保持藥物的必要濃度。

當我們用顯微鏡檢查瘧疾患者的血液時，可以看見各種抗瘧藥物對於瘧原蟲作用的方式。奎寧和 Акрихин 主要損害瘧原蟲的體——原形質，而 Plasmoschin 和 Плазмоцид 則主要損害瘧原蟲的核裝置。由於這種對瘧蟲作用方式的差別，我們可以明白同時使患者服 Акрихин 與 Плазмоцид 或奎寧與 Плазмоцид 場合得到較佳治療效率的理由。在混合療法場合，復發的病例及百分率比單用奎寧或 Акрихин 的時候要減少許多。

可是正像上文已經說過，經過治療以後瘧疾發作的調控並不是說病已經完全治愈了。發作停止後隔三四星期或者六至八個月，仍舊能够起復發。由於在目前狀態中，我們還不能正確斷定那一箇患者還能復發，那一箇已經完全治愈，在蘇聯國內制定並採用了一切瘧疾患者長時間治療的方法。為防止近期復發的再起，在發作調控後隔七至十日再行一次與前相同的 Акрихин 治療週期，時間是三日，用量相同，此後再休息十天，再行第三次治療週期，與第二次完全相同。Акрихин 治療週期中間間隔的較長是因為在此期間，患者所服的 Акрихин 還繼續在血液中運行，並且阻遏瘧原蟲的大量繁殖。在用奎寧治療場合，各治療週期的間隔規定是四日，因為奎寧的排出體外比較要快得多。所以為確保像 Акрихин 治療週期中，同樣的長期治療效率，必須