

疟疾化学疗法的进展



世界卫生组织 编

1.3

报告丛书711

人民卫生出版社

ISBN 92 4 120711 6

© 世界卫生组织 1984

根据《全世界版权公约》第二条规定，世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利，应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料，并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品，并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较，已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏，专利产品第一个字母均用大写字母。以示区别。

疟疾化学疗法的进展

世界卫生组织 编

黄一心 译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

河北省遵化县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7.8印张 160千字

1988年3月第1版 1988年3月第1版第1次印刷

印数：00,001—2,400

ISBN 7-117-00691-9/R·692 定价：1.80元

统一书号：14048·5719

〔科技新书目166—143〕

世界卫生组织疟疾化学疗法科学小组

日内瓦 1983年9月12~16日

成员

- Professeur D. Bunnag, Head, Department of Clinical Tropical Medicine, and Director, Hospital for Tropical Diseases, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thaïlande
- Dr C.C. Campbell, Chief, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M. Fernex, Faculté de Médecine, Université de Bâle, Bâle, Suisse
- Dr R.L. Kouznetsov, Chef, Unité d'Epidémiologie et d'Ecologie des Maladies transmises par des Vecteurs, Institut Martsinovsky de Parasitologie médicale et de Médecine tropicale, Ministère de la Santé, Moscou, URSS
- Professeur W. Peters, Department of Medical Protozoology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Angleterre (主席)
- Professeur K.H. Rieckmann, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur L.A. Salako, Département de Pharmacologie et de Thérapeutique, Université d'Ibadan, Ibadan, Nigéria
- Dr H.C. Spencer, Coordonnateur du Programme Paludisme, Centre de recherche clinique, Nairobi, Kenya (报告人)
- Dr P.L. Taub, Directeur, Département de l'Eradication et de la Lutte contre les Maladies endémiques, Surintendance des campagnes de santé publique (SUCAM), Ministère de la Santé, Brasília, Brésil

秘书处

- Dr C.J. Canfield, Director, Division of Experimental Therapeutics, Walter Reed Army Institute of Research, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (临时顾问)
- Dr L. Goodwin, Shepperlands Farm, Park Lane, Finchampstead, Wokingham, Berkshire, Angleterre (顾问)
- Dr D.C.O. Kaseje, Département de Santé communautaire, Université de Nairobi, Kenya (临时顾问)
- Dr J.A. Najera, Directeur, Programme d'action antipaludique, OMS, Genève, Suisse
- Dr W.H. Wernsdorfer, Chef, Recherche et renseignements techniques, Programme d'action antipaludique, OMS, Genève, Suisse (秘书)

目 录

引言	1
参考文献	3
1. 疟疾防治面临的问题	4
2. 人类致病疟原虫的抗药性	6
2.1 疟原虫抗药性的机制	6
2.1.1 药物作用的方式	7
2.1.2 寄生虫经药物作用后的存活机制	10
2.1.3 抗药性遗传学	14
2.1.4 药物敏感及抗药疟原虫的种群动力学	15
2.1.5 现场观察	16
2.2 已知疟疾抗药性的地理分布、发生率及抗性强度	18
2.2.1 恶性疟原虫的抗药性	19
2.2.2 其他人类致病疟原虫的抗药性	30
2.3 药物敏感性的体内测定	31
2.4 测定恶性疟原虫药物敏感性的体外法	32
2.4.1 多量试验	34
2.4.2 微量试验	37
2.4.3 48小时试验	40
2.4.4 可见微量试验	41
2.4.5 障碍	41
2.5 抗疟药效应的监测	43
2.5.1 药物敏感性监测的目标	44
2.5.2 现行监测活动	45
2.6 抗药性测定标准	47
2.7 防止或限制抗药性出现及扩散的措施	47

2.7.1 应采取的措施	47
2.7.2 实施建议措施时的困难	51
2.7.3 我们知识的空白	52
参考文献.....	54
3. 抗疟药物的应用.....	60
3.1 恶性疟的临床治疗	60
3.1.1 急性恶性疟的治疗	60
3.1.2 儿科治疗方案	64
3.1.3 妊娠期恶性疟	64
3.1.4 严重及有并发症的疟疾	67
3.1.5 疟疾临床治疗新进展	70
3.2 间日疟、卵形疟和三日疟的治疗	71
3.3 抑制(预防)用药	71
3.3.1 预防的潜力	73
3.3.2 预防上的建议	74
3.4 抗疟药的实际应用	77
3.4.1 制订使用抗疟药的国家方针	78
3.4.2 澄清防治疟疾的名词术语及概念	79
3.4.3 在防治疟疾中抗疟药物的应用	81
3.5 抗疟药物的全球需要	86
参考文献.....	92
4. 化疗研究进展.....	94
4.1 抗疟药的药理学	94
4.1.1 氯喹	94
4.1.2 奎宁	100
4.1.3 伯氨喹	101
4.1.4 乙胺嘧啶	101
4.1.5 氯胍	102
4.1.6 周效磺胺和磺胺甲氧吡嗪	102

4.1.7	氨苯砒	102
4.1.8	固定剂量的复方制剂	103
4.2	甲氟喹	104
4.2.1	由来及初步研究	104
4.2.2	甲氟喹的临床试验	107
4.2.3	甲氟喹与周效磺胺/乙胺嘧啶合剂的临床试验	111
4.2.4	甲氟喹的监测试验	116
4.2.5	甲氟喹的部署	125
4.3	其他新抗疟药	129
4.3.1	菲甲醇类	129
4.3.2	吡啶甲醇类	130
4.3.3	青蒿素	130
4.3.4	三嗪类: WR 99210	133
4.3.5	吡啶类	133
4.3.6	咯萘啶	134
4.3.7	哌喹	134
4.3.8	Dabequine	135
4.3.9	蔡醌类	135
4.3.10	氨基喹啉类	135
4.4	由于疟疾防治问题需要进行的补充化疗研究	136
4.5	将来的化疗研究	138
4.5.1	根据寄生虫生化特点的化疗途径	140
4.5.2	开发药物作用的潜在生化靶	145
4.5.3	天然药物	147
4.5.4	长效制剂	148
4.5.5	确定抗疟药物靶标	152
	参考文献	154
5.	建议	162
5.1	抗药性	162
5.2	药物使用	163

5.3 药物研究	165
致谢.....	167
附录1. 抗疟药的结构式	169
附录2. 合成抗疟药的国际非专利名及某些同义名、 专利名, 抗疟药的基质当量	176
附录3. 基本抗疟药物表	182
附录4. 人体疟原虫对抗疟药敏感性体内试验的实际 方面	183
附录5. 新抗疟药的临床试验	207

疟疾化学疗法的进展

世界卫生组织科学小组报告

世界卫生组织疟疾化学疗法科学小组于1983年9月12日至16日在日内瓦举行会议，会议由副总干事S. K. Litvinov 博士代表总干事召开。

引 言

近年来，世界范围内防治疟疾的斗争已经从强调努力消灭该感染转变为强调努力防治该疾病。

在热带国家，应用化学疗法对于减轻由疟疾造成的痛苦以及降低病死率等都十分重要。几剂有效的抗疟药往往能够显著地改善患者的情况。然而，遗憾的是，在许多国家中，疟疾又重新增加，这主要是由于疟原虫及其昆虫媒介对防治用的化学制剂具有产生抗性的自然能力，但也由于一些其他因素，包括不适当地使用化学制剂，人口流动，以及政治不稳定。

世界卫生组织科学小组1972年会议的报告⁽¹⁾和更早的一些有关报告曾提到了恶性疟原虫对4-氨基喹啉类化合物产生抗性的问题。近十年来，这种抗性有所增加和扩展。此外，在一些地区，对至今有效的一些替代疗法，包括联合应用乙胺嘧啶和长效磺胺类化合物，也产生了抗性。

疟疾化疗问题，在1960年疟疾化疗技术会议⁽²⁾、1967年世界卫生组织疟疾化疗科学小组会议⁽³⁾，以及上述1972年世

界卫生组织疟疾化疗及对抗疟药的抗性科学小组会议⁽¹⁾上，都已讨论过。

在世界卫生组织关于疟原虫抗药性科学小组的报告中⁽⁴⁾和世界卫生组织疟疾专家委员会最近的一些报告中^(5~9)，抗药性问题也受到了特别注意。1978年，在印度新德里举行了急性疟疾临床治疗专题会议⁽¹⁰⁾。其他关于疟疾抗药性的会议有1981年在马来西亚吉隆坡举行的会议⁽¹¹⁾，1982年在美国阿尔伯克基举行的会议，以及1983年在印度尼西亚雅加达举行的会议。由于对新而有效药物的迫切需要，1982年在美国马里兰州贝塞斯达举行了一次抗疟药物现代设计会议⁽¹²⁾。

考虑寄生虫存在抗药性问题，本报告对防治疟疾药物的使用提出了建议，并对现有和即将使用的新抗疟药防止这种抗性的进一步产生及扩散的最好方法提出了建议。新药甲氟喹的研制、临床评价和将来的使用，受到了特别注意。本报告的重点放在建立体外及体内测试疟原虫敏感性的标准技术，以及对临床试验进行有效指导和监测上。

参 考 文 献

1. WHO Technical Report Series, No. 529, 1973 (*Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials*: report of a WHO Scientific Group).
2. WHO Technical Report Series, No. 226, 1961 (*Chemotherapy of malaria*: report of a Technical Meeting).
3. WHO Technical Report Series, No. 375, 1967 (*Chemotherapy of malaria*: report of a WHO Scientific Group).
4. WHO Technical Report Series, No. 296, 1965 (*Resistance of malaria parasites to drugs*: report of a WHO Scientific Group).
5. WHO Technical Report Series, No. 324, 1966 (Twelfth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
6. WHO Technical Report Series, No. 382, 1968 (Fourteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
7. WHO Technical Report Series, No. 467, 1971 (Fifteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
8. WHO Technical Report Series, No. 549, 1974 (Sixteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
9. WHO Technical Report Series, No. 640, 1979 (Seventeenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
10. *The clinical management of acute malaria*. New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia, 1980 (WHO Regional Publications, South-East Asia Series, No. 9).
11. Wernsdorfer, W.H., ed. *Drug-resistant malaria: the report of a meeting held in Kuala Lumpur, Malaysia, 10-15 August 1981*, Geneva, UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 1982.
12. Wernsdorfer, W.H. & Trigg, P., ed. *Modern design of antimalarial drugs: the proceedings of a meeting held in Bethesda, Maryland, USA, 31 May-2 June 1982*, Geneva, UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 1983.

1. 疟疾防治面临的问题

由于认识到，利用现有资金，不可能在近期内达到在世界范围内消灭疟疾的目标，许多国家已试图制订适于当地情况和可能获得资金的现实抗疟活动规划。技术方面的要求和人力物力费用的大量增加，以及近几年来的经济危机意味着已有必要对抗疟规划的防治活动作重大的调整。

疟疾已在世界许多地方回升，但是在大多数情况下，包括70年代中期在印度次大陆该病的大规模回升，由于动员了机动资源和重新实施传统防治措施而得到控制。1974到1981年报告的疟疾病例数见表1。尽管在某些情况下，这些数字并不包括所有受威胁的人群，但是它们清楚地表明疟疾回升的影响以及1979年以来，由于一些地区情况的进步被另一些地区情况的恶化所抵消而造成的全球情况相对停滞。

表 1 报告的疟疾病例数(千人)

地 区	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981
非 洲 ^a	5120	4209	5390	4477	6682	5847	1119	2039
美 洲	269	357	379	399	469	515	603	638
东 南 亚	4162	6105	7304	5540	4790	3658	3561	3351
欧 洲	7	13	41	119	93	34	38	60
东地中海	480	429	348	227	162	125	137	144
西太平洋	173 ^b	188 ^b	211 ^b	4457	3422	2706	3654	3450
合计 (不包括非洲)	5091	7092	8283	10742	8936	7038	7993	7643

^a.主要系临床诊断病例，并不包括大部分慢性感染。

^b.不包括中国。

已知在各个国家和地区间，病例报告情况很不相同。根据资料可靠的国家估计，且在某些情况下，是根据调查所得资料，1981年全世界疟疾病例数估计在9000万左右。

特殊技术问题，如媒介对杀虫剂的抗性，尤其是寄生虫对药物的抗性，在范围及程度上都有所增加，因而明显降低了媒介防治和化疗作为抗疟措施的有效性。

发展初级卫生保健似乎是促进卫生并进而最终控制地方性疾病的唯一措施。作为初级卫生保健内容之一的疟疾防治首先应该致力于在所有疟疾是一个严重公共卫生问题的地区，通过提供适当诊断和治疗设施，防止由疟疾引起的死亡以及减轻由该病引起的痛苦。

由于越来越多的国家正在努力为其全体居民提供医疗服务，因而抗药性问题对提供足够医疗能力的影响正在变得越来越明显。

研制具有新作用机制的药物以及寻找防止或延缓产生抗药性的方法已经变得日益迫切。

2. 人类致病疟原虫的抗药性

2.1 疟原虫抗药性的机制

在分析疟原虫产生抗药性的机制时有4个因素必须考虑:

(a) 药物对靶生物体是如何发挥作用的?

(b) 在这种作用下, 当其他疟原虫死亡时某些疟原虫是如何存活的?

(c) 在连续传代中, 这种存活能力是怎样传给后代的?

(d) 在含有敏感以及抗药两种疟原虫混合种群中, 敏感和抗药疟原虫的种群动力学是什么?

关于疟原虫属这方面因素十分有限的知识, 大多数都来自对感染鸟类和哺乳动物所做的研究而非人类。但是近年来也能研究人类疟原虫了, 或通过感染敏感猴种(如夜猴)或用恶性疟原虫体外连续培养。然而, 对上述第四点的某些答案, 也得自对现场自然感染人群各种疟原虫种的研究或得自对实验感染志愿者的研究。

疟疾化疗的研究不可避免地会与疟原虫的生物化学、生理学、分子生物学和遗传学, 及其密切的宿主-寄生虫关系等的研究有联系。这些研究主要限于红细胞内期, 只有少数是例外。但是由于近年来啮齿动物疟原虫红细胞前期裂殖体培养技术的建立⁽²³⁻³¹⁾, 目前已能把这些研究扩展到组织期。近年来已对疟原虫的生物化学和化疗作了广泛的评论^(8, 24, 50, 51, 53, 55, 77, 78, 81)。这些课题以及抗疟药的药理学(包括药物作用及抗药性产生的机制)在最近的一本专著中也有讨论⁽⁵⁶⁾。

2.1.1 药物作用的方式

2.1.1.1 血液内裂殖体杀灭剂。主要在人类疟原虫无性生殖阶段红细胞内期发挥作用的药物分类，见表2。

表2 血液内裂殖体杀灭剂的分类

主要作用部位	药 物	化学分类
对氨基苯甲酸合成 ^a	氯苯砒	砒
(对氨基苯甲酸阻滞剂)	周效磺胺	磺胺
	磺胺甲氧吡嗪	磺胺
叶酸代谢	氯胍 ^b	双胍
(二氢叶酸还原酶抑制剂)	乙胺嘧啶	嘧啶
血红蛋白消化产物	氯喹	4-氨基喹啉
	氨酚喹	4-氨基喹啉 (及曼尼希碱)
	奎宁	氨基醇
	甲氟喹	氨基醇
	氯氟菲醇	氨基醇
? 蛋白质代谢	青蒿素	倍半萜内酯
	青蒿酯	倍半萜酯
	(青蒿素的半琥珀酰衍生物)	
? 蛋白质合成	四环素	2:3苯并蒽衍生物

^a. 对间日疟原虫如果有作用的话，也很小。

^b. 通过其活性代谢物环氯胍。

把这些化合物分在某个具体组内，在某些情况下是基于对它们作用方式的不够充分了解。例如正铁血红素（铁原卟

啉Ⅴ)系疟原虫体内血红蛋白短暂的分解产物,能很容易破坏疟原虫和宿主的细胞膜。据说,疟原虫可以合成一种“分隔蛋白”(“segregating protein”),与正铁血红素聚合成无害的疟色素,而另一方面,据称氯喹极易与正铁血红素结合形成溶血功能更强的复合物,破坏疟原虫-宿主的细胞膜,从而杀死疟原虫⁽²⁰⁾。虽然已经清楚,氯喹确实影响疟原虫对血红蛋白的消化,但对其中涉及的分子机制则尚有争议。对暴露于氯喹的疟原虫进行观察所见到的第一个变化是所有存在的疟色素迅速聚集成一个大块。然后,药物可能与正铁血红素结合,但这一点尚未证实。同样,尚不能确定药物如甲氟喹和青蒿素(附录1,22)发挥其对靶生物体作用的结合点。而甲氟喹与正铁血红素的亲和力比氯喹小得多,前者仅为后者的1/1000。

药物在疟原虫内作用的部位,目前已知的主要是药物阻断对氨基苯甲酸(PABA)的合成或叶酸的合成。而且,很久以来就认识到同时应用两种药物(每型各1),可起协同作用;不仅各个药物所需的剂量可以减少,而且杀灭疟原虫的速度也可以加快;此外,合并使用这些药物还能有效地杀灭已对其中一种药物产生了中度抗性的疟原虫。

可与血红蛋白分解产物相互作用的药物如4-氨基喹啉类药物是快速作用的血液内裂殖体杀灭剂,但是几种可干扰蛋白质合成(可能是它们的主要作用方式)的药物,如青蒿素系列药物⁽²¹⁾,作用可能更快。甲氟喹产生作用较慢可能与其药物动力学有关。青蒿素和青蒿酯与氯喹一样,可浓集于疟原虫寄生的红细胞内,但引起它们浓集的结合部位则不同。虽然已经发现氯喹可插入正铁血红素(铁原卟啉 IX 是血红蛋白在寄生虫食物泡内的一种降解产物)的二聚物之间⁽²²⁾,

但其他两个化合物则结合于寄生虫内的不同部位。已经发现奎宁和甲氟喹可改变疟色素的超微结构⁽⁵³⁾，但这种作用的分子基础则仍未确定。倍半萜与所有其他药物不同，可在疟原虫细胞核内迅速产生结构上的改变，但是，其确切的分子作用机制同样不明。

2.1.1.2 组织期裂殖体杀灭剂。这些药物有两类：原发性组织期裂殖体杀灭剂（病因预防药物），可作用于红细胞前期（PE）裂殖体；休眠体杀灭剂（hypnozoitocides）¹可作用于迟发型，例如休眠体（hypnozoites）——目前认为它可引起间日疟感染（以及猴疟原虫感染）真正的复发⁽³⁰⁾，也可能引起卵形疟感染的复发。这些药物见表3。

表3 组织期裂殖体杀灭剂的分类

影响期	作用部位	药物	化学分类
红细胞前期裂殖体	线粒体	伯氨喹 ^a	8-氨基喹啉
红细胞前期裂殖体	？叶酸代谢	氯胍	双胍
	对氨基苯甲酸合成 ^b	乙胺嘧啶	嘧啶
		周效磺胺	磺胺
休眠体	不明	伯氨喹 ^a	8-氨基喹啉

^a 可能通过一种活性代谢物。

^b 尚未在任何人类疟原虫种中肯定。

虽然大量实验性化学药物，已特别显示出对啮齿动物疟疾和猴疟原虫，有病因性预防作用⁽¹²⁾，但其中很少已在仅

¹ 该术语指对疟原虫休眠肝脏型有效的药物，即休眠体，可引起复发。休眠体杀灭剂系与那些作用于由子孢子立即发展成的组织裂殖体药物相对而言。

有的间日疟原虫活体模型上，即在恒河猴的疟原虫上进行了严格试验。从该项工作中得到有肯定杀休眠体活性，并在临床上有用的药物，仅8-氨基喹啉类而已，且其中仅伯氨喹正在使用。据推测（但尚未证实）是伯氨喹的代谢物而不是原药具有抗红细胞前期裂殖体及休眠体活性。由于至今仍缺乏比疟原虫试验更方便的杀休眠体药物作用的实验模型，使目前解决这个问题十分困难。

到目前为止，伯氨喹及其他有关的8-氨基喹啉类药物对红细胞前期裂殖体线粒体阻滞作用的证据，仅得自啮齿动物疟疾^(4, 61)。当这些疟原虫接触伯氨喹和环己辛萘醌（一种萘醌）时，也注意到对疟原虫红细胞内期线粒体同样的作用⁽²⁵⁾。

2.1.2 寄生虫经药物作用后的存活机制

几乎所有这方面的研究都是在非人类疟原虫上进行的，只有少数几项研究是在体外培养的恶性疟原虫上进行的。

2.1.2.1 血液内裂殖体杀灭剂。

(1) 对氨基苯甲酸（PABA）阻滞剂及抗叶酸制剂¹。微生物对这些药物的抗性可能有不同的机制，可能包括下述一项或几项：

- 药物转运机制的改变；
- 基因放大可使被阻滞的酶合成增加；
- 随药物亲和力减小而产生突变种酶；
- 药物非活性酶的增加；
- 使用替补途径。

¹抗叶酸制剂系指能选择性地抑制二氢叶酸还原酶(EC 1.5.1.3)和/或二氢喋酸酯合成酶(EC 2.5.1.15)的药物。