

基础疟疾学

Essential Malariology

Leonard Jan Bruce—Chwatt

中华人民共和国卫生部卫生防疫司 编译

SECOND EDITION



成都科技大学出版社

基础疟疾学

中华人民共和国卫生部卫生防疫司

编 译

成都科技大学出版社

川（新）登字第 015 号

责任编辑：梁式朋

基础疟疾学

中华人民共和国卫生部卫生防疫司 编译

成都科林大学出版社出版发行

四川省自然资源研究所印刷厂印刷

开本：787×1092毫米 1/16 印张：19.5 插页：4

1992年1月第1版 1992年1月第1次印刷

字数：451千字 印数：1—2000

ISBN 7 —5616—0617—6/R · 13

定价：9.40 元

前 言

我司组织编译出版了英国疟疾学家布鲁斯夸特教授 (L.J.Bruce-Chwatt) 所著的“基础疟疾学” (Essential Malariology)。世界卫生组织举办的疟疾培训班常以此书作为基本教材。该书内容较全面, 取材也较新颖, 包括疟疾的防治研究发展史、病原学、临床、病理、免疫、诊断、媒蚊、流行病学、化疗、预防、防治理论和技术、以及防治策略的演变等; 还介绍了有代表性的国家和地区疟疾流行情况和防治经验, 系近年来在国外受到广泛推崇的一本疟疾学专著, 对从事疟疾防治、科研工作的专业、管理人员以及医学院校的师生是一本有价值的参考书。

作者于 1989 年病故, 他毕生从事疟疾的防治、研究和教学工作, 学识渊博, 经验丰富, 为培养新一代的疟疾专家不遗余力。他生前很关心我国防治疟疾的工作, 曾高度评价我国近年来疟疾防治工作所取得的成就, 并希望他著的此书能被译成中文贡献给中国的广大读者。本书中译本序言由伦敦大学伦敦卫生及热带医学院的布莱德雷教授 (D.J.Bradley) 和韦伯博士 (R.H.Webber) 撰写, 本书前页所刊载的作者照片系其夫人惠赠, 对此谨向他们表示感谢。对承担本书翻译、审校和联系出版、发行工作的四川省医学科学院寄生虫病防治研究所、江苏省寄生虫病防治研究所、卫生部寄生虫病专家咨询委员会疟疾专业组及翻译者周肇西、主要审校者杨存性和周家修同志等也一并致谢。

中华人民共和国卫生部卫生防疫司

1991 年 12 月

序

疟疾是世界上危害最严重的一种寄生虫病，也是发展中国家的主要公共卫生问题。然而，关于疟疾的专著却较之其他一些次要疾病为少。原因之一是疟疾学涉及范围很广，非通常编写医学教科书那样，仅由几位作者形成的小组力所能及，例如最近出版的一本疟疾学就不得不由六十八位各方面的专家分头撰写完成。这样，初学者们还必须花功夫去了解大部头教科书中各家的不同观点和偏好。世界上有一定影响而编写方式不同的疟疾专著已出版了四本：由乔治·麦克唐纳所著的“疟疾的流行病学和控制”曾名噪一时，尽管内容稍嫌过于专一，却首次将滞留杀虫剂的潜在作用和疟疾传播理论结合起来给以清晰的阐述。另一本专著是艾米略·帕巴拉所著的“消灭疟疾教科书”，包罗了如何实现这一艰巨目标的各个方面。出于融上述二者为一体的愿望，拉塞尔、威尔曼、麦克唐纳编写了“实用疟疾学”一书，但依然能看出此书是出自几位作者之手，内容不协调。上述这些书早已过时了，初学者们仍得不到一本内容全面而风格一致的疟疾指导书籍。

终于，学生们幸遇到一位最适合的作者，他就是伦纳德·简·布鲁斯夸特 (Leonard Jan Bruce-Chwatt)，他具有别人难以相比的关于疟疾的各方面的经历：曾多年在西非从事疟疾的现场研究，参与当地控制疟疾的项目，此后，在日内瓦世界卫生组织负责消灭疟疾规划的科研和技术情报资料工作，经历了不得不把消灭疟疾改为控制疟疾的关键岁月，继罗斯和麦克唐纳之后担任了罗斯研究所所长。他退休后仍源源不断地撰写了很多关于疟疾的著述，论及疟疾各个领域以及新进展。布鲁斯夸特的学识渊博，通晓疟疾专业知识，能懂会说多种语言，这是他独有的优势并以此撰写了“基础疟疾学”，其目的就是要使疟疾学的初学者获得全面的疟疾知识。他把疟疾各方面的知识都深入浅出地融会在本书中，对世界各地的学生都不失为一本很有益的教材。

因此，当我们得悉中华人民共和国卫生部卫生防疫司组织将此书的最新版本译为中文时感到非常高兴。罗吉·韦伯曾与四川省医学科学院寄生虫病防治研究所承担翻译此书的周肇西医生就书中的许多概念和术语进行过探讨，以保证译文表达原著的准确性。

中文是布鲁斯夸特教授所不够熟悉的少数几种语言之一，因此他生前当知道中国同行也将读到此书时感到异常高兴。遗憾的是他在1989年5月17日去世，未能见到中译本的出版，但中译本的问世对这位受人尊敬的大师将是最好的纪念。祝愿此书会受到中国疟疾工作者的欢迎并对他们有所帮助。

英国伦敦大学 伦敦卫生及热带医学院罗斯研究所

戴维·布莱德雷(David Bradley)

(热带卫生学教授)

罗吉·韦伯(Roger Webber)

(热带卫生学高级讲师)

原文第一版前言（节录）

1955 年世界卫生组织发起了消灭疟疾的运动，受到泛美卫生组织、联合国儿童基金会、美国公共卫生署、美国国际开发署及其前身组织的支持。也受到许多国家的卫生部支持。由于这项规划而直接或间接地消灭了疟疾的有美国，几乎整个欧洲，中东的大部份地区，加勒比海及南美洲的一些重要地区。

但今天在亚洲和其它地方疟疾又悲剧性地回升。造成目前这种状况的原因有技术方面的、行政管理方面的、经济方面的、以及其它一些原因。最重要的是经过合格训练的疟疾专家很少，而且国际、国内和慈善机构对控制疟疾的关心愈来愈淡漠。其它的卫生问题似乎更迫切、更吸引人。

很可能在证实了疟疾对损害人们的健康和阻碍社会经济的发展起到的破坏作用是如此惊人之后，会使人们清醒过来再度对控制疟疾关心。

我认为没有人比布鲁斯夸特（Bruce-Chwatt）教授写这本“基础疟疾学”更适合的了。我在 1950 年和他相识。他曾在尼日利亚联邦政府的机构中和世界卫生组织工作多年，以后又任罗斯（Ross）研究所的所长，伦敦卫生及热带医学院的热带卫生学教授。

这本书既精简扼要又有权威性，对它的问世我深表欢迎，特别是在这个时候，疟疾又日益猖獗，但却不受到重视。

保罗 F. 拉塞尔(Paul F. Russell)

1978 年 7 月 于美国

注：拉塞尔曾任洛克菲勒基金会成员，意大利同盟军政府疟疾主任，世界卫生组织及美国陆军疟疾顾问，于 1983 年 11 月 2 日逝世。

原文第一版序言

凡是看过世界卫生组织过去五年关于疟疾报告的人，不会再怀疑消灭疟疾早年所取得的迅速进展现在已停滞不前，对疟疾的回升也不会再无动于衷了。疟疾一直是热带发展中国家的一个主要问题，而近年来又眼睁睁目睹这种疾病重返那些在20世纪六十年代已消灭疟疾的地区。

消灭疟疾是唯一的一场国际性倾全力以赴的卫生运动，对其失败原因的分析和评论已屡见不鲜。可以肯定，媒介昆虫对杀虫剂产生了抗性之类的技术因素，在这场事与愿违的挫折中起了重要作用，但是另一些因素，而且常是无法估量的因素，所起到的不利作用有过之而无不及。如计划不周、执行不当、经费紧张、人员缺乏、培训不过硬等。这些因素综合在一起，促使一些还不具备条件执行复杂又艰巨的消灭疟疾规划的国家，只好把消灭疟疾的战略，转变为控制疟疾。

大家都认识到我们未完成的任务还十分艰巨，因此大家也理解迫切需要进一步研究控制疟疾的方法，对疟疾的寄生虫学、昆虫学、流行病学、预防、控制等各个方面都需要汇集更多的资料。当前的实际情况是虽然对疟疾专家的需要与日俱增，但老一代的疟疾专家大多作古，而能胜任疟疾控制这方面工作的公共卫生专业人员又远不敷需要。要解决人员的素质不佳、技术不过硬这类的问题，领导是关键。领导才能常是一种天赋，但可以通过精心选拔和严格培训而得到加强。一些国家的政府和国际性组织再度重视援助控制疟疾的培训中心，是个好兆头。

本书的目的在于提供关于疟疾的临床和公共卫生方面简明而新颖的教材，内容力求切合实际和深入浅出，包括了个人和群体预防、诊断、治疗、控制疟疾的各个方面，并兼顾发达国家和发展中国家。

本书编写的格式和半个世纪前出版的保罗·拉塞尔（Paul Russell）博士的巨著一脉相承。本书也和拉塞尔的“疟疾：基本原理的简述”一样，不拟对组成全部疟疾学学科常是高度专门化和日益复杂的应用科学分支过多介绍。如欲钻研，则本书参考文献中引用的一些书籍仍是最优秀的，至于许多更新的知识可在世界卫生组织出版的书刊和其它文献报告中查到，这些是取之不尽而又有权权威性的材料来源。

本书问世的时间恰好是我们准备在1980年11月纪念阿方斯·拉韦朗（Alphonse Laveran）发现疟原虫一百周年的时候，真是意味深长。本书（“基础疟疾学”）的读者自能判断从发现疟原虫以来取得了多么大的成就，也会认识到要使全世界不再受疟疾的危害还需要做多少工作。

伦纳德·简·布鲁斯夸特

(Leonard Jan Bruce-Chwatt)

于伦敦 韦尔康医学博物馆

(Wellcome Museum of Medical Sciences)

原文第二版序言

从本书第一版问世到目前这一版发行已经过了几年，这段时间疟疾的形势恶化了，这在热带的发展中国家特别明显，这些国家由于总的经济衰退，或者由于国内多种困难所造成的社会经济不景气，没有执行从策略上把消灭疟疾改为控制疟疾的规划。技术上出现的问题，如媒蚊对杀虫剂的抗性，或疟原虫对现有药物抗性的不断扩散，使人们担心人类是否有能力保住过去二十五年来所取得的疟疾已在大部份温带地区消声匿迹的成绩。

过去几年，由于联合国开发署/世界银行/世界卫生组织的热带病研究及训练特别规划（TDR）加强了工作，有关疟疾及其控制的各方面研究都取得了很大进展，从而使人们有理由寄予希望：会发现打击诡计多端的疟原虫和变幻莫测的按蚊的更好武器。编写这本教科书的难处在于怎样从浩瀚的书刊文献中选出这方面有实用价值的资料。不过，控制疟疾有前途的许多方法都是根据对疟原虫及其媒介和人类宿主的免疫应答的基础研究，在本书中对其中有些内容扼要地加以介绍，以便强调基础研究和应用之间的紧密关系。

世界卫生组织已把消灭疟疾的策略改为目的在于更切合实际的控制疟疾，故当前特别重视这方面的工作与初级卫生保健制度全面职责之间的联系。在不同的国家所建立起的这种联系，有的较紧密，有的较松散，这取决于各国的流行状况、行政管理、社会经济等条件，乃至政府的制度。虽然其中一些控制疟疾的规划已取得成功，但更多的规划却没有起到应有的作用，主要的原因是缺乏能对具体的抗疟措施进行指导的技术专家核心。

事实上全世界仍有大约 16 亿人处在感染疟疾的危险之中。在地方性疟疾流行地区，本病造成了婴儿及儿童很高的死亡率，对第三世界社会经济的发展也极为不利。凡是开展控制疟疾运动的国家一定要懂得，这项工作是整个卫生工作的一个组成部份，但是必须要有疟疾专家作为核心。为了迎接疟疾的挑战，加强研究工作和对医务卫生人员的培训是取得成功的最好保证。第二版“基础疟疾学”正是为新一代的疟疾专家和卫生人员而编写。

伦纳德·简·布鲁斯夸特
(Leonard Jan Bruce-Chwatt)

目 录

第1章	疟疾历史纲要	1
	疟疾及其防治的历史的里程碑	4
第2章	疟原虫	9
	人疟原虫的生活周期和形态	11
	人疟原虫	20
	动物疟原虫	25
	疟原虫的生物化学和遗传学	29
第3章	疟疾的临床病程	33
	儿童及孕妇疟疾	41
	输入性疟疾	43
	输血疟疾	44
	治疗用疟疾	45
第4章	人体疟疾的病理学	47
	单个器官的病理表现	48
	疟疾的血红蛋白尿 (黑尿热)	50
第5章	人疟的免疫学	54
	抗疟疾的免疫	61
	免疫病理学	63
第6章	疟疾的诊断方法	65
	血液检查疟原虫	66
	血清学试验	78
第7章	媒介按蚊	83
	按蚊的生理和解剖	83
	按蚊的分布	89
	按蚊的自然史	93
	昆虫学的技术	106
第8章	疟疾的流行病学	112
	人群的疟疾	115
	疟疾调查	120
	疟疾的定量流行病学	129
	选列一些地区疟疾流行病的特征	134
第9章	化学治疗和化学预防	141
	抗疟药的应用	142
	现有抗疟药: 它们的结构和关系	144
	疟疾化学治疗的药理学和生物化学	153

	抗疟药的命名	154
	抗疟药的剂量	156
	现症疟疾治疗	156
	药物抗性	160
	个人药物预防	165
	集体预防服药	168
	集体服药盐	170
	抗疟药的毒副作用	171
第10章	疟疾控制的基础理论和方法	173
	疟疾流行的类型	173
	预防和控制疟疾的原则	175
	防蚊叮咬	176
	防制蚊子	179
	防制蚊子的环境治理	181
	杀虫剂的分类	195
	防制媒介的施药器械	203
	防制蚊子的灭幼虫方法	203
	目的在于防制成蚊的措施	204
	用杀成蚊方法控制疟疾的器械	206
	滞留喷洒技术	211
	蚊子对杀虫剂的抗性	215
	疟疾媒蚊对杀虫剂抗性的现状	221
	安全使用杀虫剂	224
	对控制疟疾的目标及方法的选择	228
	开发计划中防治疟疾的费用	233
第11章	从消灭到控制疟疾的过去、现在、将来	236
	消灭疟疾的原则	236
	世界疟疾形势的趋势	239
	消灭疟疾和控制疟疾的前途	249
	疟疾的研究	251
	结束语	253
	选录参考文献	254
	附录	279
	附录 1 国际通用抗疟药名称及其别名以及一些药物的专卖名称	279
	附录 2 抗疟疾药常用剂型	281
	附录 3 某些主要媒介按蚊的特征	282
	附录 4 一些常用杀虫剂的名称、化学名和别名	288
	附录 5 有疟疾危险的国家或地区的资料	290
	附录 6 控制疟疾采用的混悬剂、乳剂、浓乳剂及喷洒用剂型	296
	附录 7 米制与其它单位的换算	301

第1章

疟疾历史纲要

人们推测哺乳类疟原虫的进化史最初是小肠上皮细胞内的球虫 (Coccidia) 对内脏器官的某些组织的适应, 然后再入侵到血内游离的细胞内。之后可能就由吸血的节肢媒介昆虫把它从一只动物传给另一只动物。疟疾感染的渊源流长, 可以从爬行类、鸟类、到更高等的猿类范围很广的脊椎动物中发现类似人疟原虫的 100 多种疟原虫证明。除了在猴体内发现的一些疟原虫外, 所有其它的动物疟原虫都不能传给人。这种对宿主的高度特异性表明感染人的这四种疟原虫与人之间的关系由来已久。

旧大陆史前时期, 人便受到疟疾之害。很可能此病发源于据说是人类发源地的非洲。毫无疑问, 在史前, 疟疾在地球上较温暖的地区便已广泛传播, 因为在三千万年前的地层内发现了蚊虫化石。随人类的移居至地中海沿岸、美索不达米亚、印度半岛和东南亚, 疟疾也跟踪而至。疟疾怎样在新大陆生根则纯属推测, 因为在这个问题上没有任何可靠的历史或其它方面的资料。有可能间日疟原虫和三日疟原虫是通过早年人们从东南亚横渡太平洋而传至美洲的, 而恶性疟原虫则是继哥伦布之后, 通过中美洲的西班牙殖民者运送非洲奴隶而到达美洲的。

在古代的亚述、中国和印度的宗教和医学典籍中便有季节性和间歇发热的记载, 但这是否是疟疾是一回事还难说。这些疾苦常被说成是由于神的惩罚或鬼怪的作祟, 解脱的办法就是念咒或祭祀。公元前五世纪住在希腊的希波克拉底是最早摒弃迷信而将疟疾及其发生与季节及病人的住地联系起来观察的医生。他也是最早详细描述疟疾的临床表现和某些并发症的人。在公元二世纪, 盖伦 (Galen) 和其他希腊及罗马的医生也留下多篇关于疟疾的文献。一些不是医生的作家也提到了居住在沼泽地区的人常发烧。“罗马热”即疟疾常见于罗马附近, 在希腊、意大利、欧洲和其他大陆的许多地区在许多世纪疟疾都不断地发生周期性流行。

对疟疾的分布范围、原因和治疗等将近有 1500 年没有增加什么新知识。不过由于发现发烧和积水、沼泽之间有关系, 在公元前六世纪希腊人和罗马人已经实施了多种疏浚排水的方法, 在整个中世纪意大利、法国、荷兰、英国及其它地方为了改进农业耕地和改善卫生条件一直沿用了这些方法。

不过在漫长的疟疾史中主要的突破是和治疗上首次所取得的实际的进展分不开的。17 世纪的初期发现了“秘鲁树皮” (Peruvian bark) 治疗发热的价值。整个欧洲迅速普及了用这种药, 但不久就发现只有某些发热才能用这种药治愈。17 世纪在英国的莫滕 (Morton) 及西德纳姆 (Sydenham) 及以后在意大利的托尔蒂 (Torti) 才把真正间歇性的发热和对这种药不起反应的其他发热区分开, 这种药在当时叫“耶稣会粉” (Jesuit's powder)。

这种在英国叫“发寒热” (agues) 的特殊热病, 在 18 世纪时按意大利的名称称为“瘴气” (mal'aria) (译注: 此后疟疾的英文名称即沿用这一名词), 因为那时普遍认为这种病

的起因和沼泽四周常见的瘴气有关。法文“paludisme”的引入晚得多，它表示与沼泽有密切关系。1735年林奈（Linnaeus）为这种产生秘鲁树皮的树订了学名叫金鸡纳（Cinchona），但其主要成份奎宁（quinine）直到1820年才由法国的佩尔蒂埃（Pelletier）和卡文脱（Caventou）分离出来。

疟疾史上最重要的大事发生在19世纪末，这时细菌学和病理学陆续发现了传染病的病因，观察到器官和组织的一些病理改变，并觉察到昆虫传播某些疾病的作用。1880年，一位在阿尔及利亚的法国军医拉韦朗（Laveran）第一次见到并描述了人红细胞内的疟原虫。不久俄国的罗曼诺斯基（Romanowsky）研究出一种血膜上疟原虫染色的新方法，再加上显微镜的改进，使对疟原虫的进一步研究更为容易。

虽然一些早期纯属直觉的猜测指出沼泽、蚊虫和发热之间可能有关系，不过疟疾怎样从一个人传到另一个人仍是个谜。

帕特里克曼森（Patrick Manson）是一位在中国行医的苏格兰人，他于1878年发现蚊虫是人体血内丝虫的节肢动物宿主。不久戴维布鲁斯（David Bruce）在非洲证实了采采蝇能在牲口之间传播马和牛血中的一种寄生虫，锥虫。这又给蚊虫可能是疟疾的媒介这种想法提供了新的线索。但是直到1897年才最后阐明传播的真相，那时罗纳德罗斯（Ronald Ross）正在印度的塞康德拉巴德工作，他发现事先曾吸过体内有疟原虫的病人血的蚊子体内发育的疟原虫，经过意大利人比尼亚米（Amico Bignami）、巴斯蒂亚内利（Giuseppe Bastianelli）、特别是格拉西（Battista Grassi），于1898-99期间进一步的研究后才弄清楚疟原虫在人体内和雌按蚊体内周期性发育的全部复杂过程。

曼森（Patrick Manson）和他的同事1900年根据在罗马附近和伦敦结合现场实验才引人注目地证实了按蚊传播疟疾的事实。实验证明如果受到防护不被按蚊叮咬便可以防止感染，相反，把显然是在意大利感染了疟疾的按蚊带到英国，通过叮咬，仍能传播这种疾病。

20世纪对控制疟疾作了大量研究。油性杀幼虫药或巴黎绿被用以防止多种类型积水中按蚊的孳生。广泛采用这种方法和其它减少蚊虫的方法在古巴和巴拿马运河区证实了可以控制疟疾和黄热病。在该地由美国的果尔加斯（William Crawford Gorgas）将军所组织的两次运动战果辉煌。此后沃森（Malcolm Watson）根据对马来亚当地传疟按蚊种孳生习性的知识介绍了“自然控制”的概念。

在第一次世界大战期间由于饱受疟疾之苦和很难获得价廉的奎宁药源，使德国建立了一项目的在于发现合成抗疟药的研究规划，1924年舒勒曼（Schulemann）发现了扑疟啞（pamaquine），这项计划遂告完成。不过1930年基库特（Kikuth）、米奇（Mietzsch）及毛斯（Mauss）研制出一种更有价值的药阿的平。毫无疑问这个药在第二次世界大战期间起到了无法估量的作用。此后相继由德国人、法国人、美国人、英国人研制出了氯啞（1934）、氯胍（1945）、阿莫地啞（1946）、伯氨啞（1950）、和乙胺嘧啶（1951）。

在此期间另一重大发现是通过喷洒杀虫剂杀灭成蚊而革新了控制疟疾的技术。在南非，德梅隆（De Meillon）采用喷洒除虫菊的方法大大减少了农村疟疾的病人数，预示了采用这种新方法的可能性。

在第二次世界大战的初期，米勒（Paul Muller）在瑞士发现了一种有高效杀虫作用的合成化合物二氯二苯三氯乙烷，在1942年这种药的样品被送到了英国简称DDT（二

二三)。很快就证实了这种合成药控制苍蝇和蚊子的价值, 1944 年在意大利首次进行了现场试验。接着开展了其它防治规划, 1945 年委内瑞拉及圭亚那遂成为大规模控制疟疾的第一批国家。

继 DDT 之后不久问世的其它滞留杀虫剂中值得一提的是六六六 (BHC 或 HCH) 及狄氏剂。它们用于控制疟疾的效果比预期的差, 这是因为出现了未曾预料到的困难, 蚊子对药物产生了抗性。

五十年代由于在委内瑞拉、意大利、希腊、圭亚那、锡兰及美国采用 DDT 所取得的结果很有成功的希望, 因此, 人们深信在全球扩大控制疟疾的活动可望最终消灭疟疾。

与此同时, 对疟原虫生活周期发育的寄生虫学研究一直未停, 1900 年格拉西 (Grassi) 曾提出一个概念: 按蚊叮咬而注入孢子后有第三个组织潜隐期存在, 但以后所取得的进展很小。1934 年拉斐尔 (Raffaele) 在意大利才首次证实了鸟疟原虫有此期存在。此后不久相继在其它鸟及猴的疟原虫种中也有类似的发现。1948 年在英国肖特 (Shortt) 及加南姆 (Garnham), 先在猴疟 (*P.cynomolgi*) 然后又人在疟 (*P.vivax*) 发现了红细胞外期。这就解释了在潜伏期时疟原虫的动态, 以及为什么感染疟疾后会出现复发, 并对化疗的研究起到新的推动作用, 从而很快研制出新的有效药物。

DDT 及其它滞留性杀虫剂的特点是: 对蚊虫高效, 对人低毒, 在乡村易于使用, 而且比较价廉, 故促使许多卫生工作者急于想要消灭疟疾。

1951 年在希腊和意大利虽然暂时中断了室内喷洒 DDT, 却没有影响消灭疟疾, 证实了无需消灭主要的传疟媒蚊, 消灭疟疾也可实现。

1955 年世界卫生大会采纳了消灭疟疾的概念, 两年后世界卫生组织发起了全球灭疟运动。此后 15 年在欧洲、北美洲、亚洲的部份地区、苏联、澳大利亚都取得了极大的成功。在热带国家所取得的效果则不够好。造成这些国家进展不大的原因很多, 在本书有关章节将详细介绍。1969 年世界卫生组织修改了消灭疟疾的战略, 强调需要投入更多一般的卫生保健机构的力量及扩大对新杀虫剂的研究, 改进监测方法, 研制新的抗疟药以及发展控制疟疾的其它方法。这一决策形成了发展中国家在控制疟疾方面的许多现有的想法。

然而过去十年在灭疟计划曾经执行得很顺利的几个热带地区, 疟疾又大量增多。

疟疾回升最严重的是南亚和东南亚, 在中美洲和部份南美洲的发病也多, 土耳其的亚洲部份发生疟疾严重流行。在热带非洲疟疾情况依然如故, 不过在一些城区采取了控制措施。令人不安的一种动向或趋势为本世纪六十年代在东南亚和南美的北部出现了恶性疟原虫的抗氯喹株, 最近在东非也发现有此现象, 并有向西扩展的倾向。

过去五年联合国开发署 / 世界银行 / 世界卫生组织的热带病研究和培训特别规划 (TDR) 增加了活动和扩大了目标, 有关疟疾科研工作的活动也取得了显著进展, 疟疾研究的范围扩大到疟原虫与宿主之间的全面关系, 蚊媒及社会经济对疟疾的影响也包括在内。对药物的研制和现场试用一些新化学药都取得了很大进展。众所期待的疟疾疫苗的研制也有很大进展。疟疾病人从热带地区大量输入欧洲、美国及其它国家, 这些地方只要按蚊仍大量存在, 给医疗卫生部门带来的问题就可能很严重。国际间旅行所需要的时间愈来愈短, 而旅行的数量不断增多, 这就造成一些传染病有机会大量输入到本来没有这些疾病或它们已消失的国家。

这就不难理解为什么无论是在发展中国家还是在发达国家, 一般的医务人员或临床医

生对疟疾问题都极为关心，公共卫生专家对此问题同样关心，因为他们深知，只要广大的热带地区还处在疟原虫感染的极大量积累的折磨之中，就不可能对此病绝对防范，社会经济落后国家的面貌也就无法取得令人满意的进步。

疟疾及其防治的历史里程碑

本书所列疟疾及其防治或消灭的大事记，系按年代编排，沿三条不同而又相互联系的途径叙述。所列的疟疾史的大事记难免有随意性和不完全，但作者的目的在于陈述为了克服在对疟疾病人的个别治疗和在广阔的热带地区控制疟疾所遇到的困难和障碍，人类所进行的研究工作从未间断，而且在不断加强。1975-1980年之间一些更加详细的大事概要可以从世界卫生组织编印的文献资料中查到 (MAP/80.1 及 VBC/80.2)，也可以在 TDR 发行的定期报告中查到。

疟原虫及其传播

- 1847 登普斯特 (Dempster) 在印度介绍了剖儿童的脾脏作为衡量疟疾流行程度的一种指标。
- 1848 维尔绍 (Virchow) 及弗雷列克斯 (Frerichs) 在德国认识到内脏器官上的色素可能与死于间歇发热有关。
- 1878 曼森 (Manson) 在中国证明致乏库蚊 (*Culex fatigans*) 是传播人体丝虫病的媒介。
- 1880 拉韦朗 (Laveran) 在阿尔及利亚发现和描述了人血内的疟原虫。
- 1886 戈尔基 (Golgi) 在意大利详细描述了两种人疟原虫，即间日疟原虫 (*P. vivax*) 和三日疟原虫 (*P. malariae*)。
- 1889 但尼卢斯基 (Danilewski) 在俄国描述了鸟疟原虫的形态并指出其分布广泛。
- 1889-90 塞里 (Celli) 及马尔基亚法瓦 (Marchiafava) 在意大利描述了恶性疟原虫。
- 1889-93 史密斯 (Smith) 及基尔本 (Kilborne) 在美国证实了节肢动物媒介 (蜱) 传播牛的德州热 (piroplasmosis 梨浆虫病)。
- 1891 罗曼诺斯基 (Romanowsky) 研制出一种多色染色法证实了血膜上的疟原虫。
- 1894-96 布鲁斯 (Bruce) 在祖鲁南研究非洲锥虫病，这是一种牛、马的疾病，证明感染是由一种原虫引起并由一种昆虫 (采采蝇) 传播。
- 1894 曼森 (Manson) 提出疟疾是由蚊子在人与人传播的理论。
- 1897 罗斯 (Ross) 在印度的塞康德拉巴发现一种按蚊 (可能是斯氏按蚊 *A. stephensi*) 胃壁上有色素沉着的囊 (卵囊)。
- 1897 麦卡勒姆 (MacCallum) 在美国描述了乌鸦血内变形血原虫 (*Haemoproteus*) 的有性期，并观察到恶性疟原虫雄配子体的出丝现象及“鞭毛”钻进雌配子体内。
- 1898 罗斯 (Ross) 在加尔各答研究出鸟疟原虫自然感染麻雀的全部发育周期。
- 1898 格拉西 (Grassi)、比尼亚米 (Bignami)、巴斯蒂亚内利 (Bastianelli) 在意大利描述了人疟原虫在按蚊体内的发育周期。

- 1900 曼森 (Manson) 在罗马的坎帕格拉及伦敦通过人志愿者实验证实了蚊虫传播疟疾的理论。
- 1901 格拉西 (Grassi) 预言在疟原虫生活周期中存在着第三阶段。
- 1902 绍丁 (Schaudinn) 错误地宣称孢子钻进红细胞, 公开反对格拉西 (Grassi) 的理论, 使这方面的研究工作推迟了很多年。
- 1922 斯蒂芬士 (Stephens) 鉴定和描述了卵形疟原虫。
- 1931 詹姆斯 (James) 恢复了格拉西 (Grassi) 的理论, 提出孢子在进入体内不久即入侵到网状内皮细胞或毛细血管的内皮细胞中。
- 1934 拉斐尔 (Raffaele) 在意大利描述了长疟原虫 (*P. elongatum*) 的组织型并断言鸟疟原虫在网状内皮系统和在红细胞内一样都有一个裂体增殖的发育周期。
- 1937 詹姆斯 (James) 及泰特 (Tate) 描述了家禽的固定组织细胞中鸡疟原虫 (*P. gallinaceum*) 的裂体生殖发育, 并证明脑是内皮发育期居留的重要场所。
- 1947 加南姆 (Garnham) 描述了东非低等猴的肝脏实质细胞内红细胞外期的柯氏疟原虫 (*P. kochi*) (现归属肝囊虫 *Heptocystis*)。
- 1948 肖特 (Shortt)、加南姆 (Garnham) 及马拉姆斯 (Malamos) 在英国描述了恒河猴 (*Macaca mulatta*) 肝实质细胞内食蟹猴疟原虫 (*P. cynomolgi*) 的红细胞前型。他们还描述了此种疟原虫在肝内持续的红细胞外型。
- 1948 文克 (Vincke) 及李普士 (Lips) 在前比属刚果 (扎伊尔) 发现了第一种鼠疟原虫伯氏疟原虫 (*P. berghei*)。
- 1948 肖特 (Shortt)、加南姆 (Garnham)、科维尔 (Covell) 及舒特 (Shute) 描述了人体肝内间日疟原虫的红细胞前型。
- 1948 罗德海恩 (Rodhain) 在中非证明黑猩猩是三日疟原虫的宿主。
- 1949 尼古拉耶夫 (Nikolaev) 描述了间日疟原虫休眠亚种 (*P. vivax hibernans*) 具有长潜伏期。
- 1949 肖特 (Shortt)、费尔利 (Fairley)、科维尔 (Covell)、舒特 (Shute) 及加南姆 (Garnham) 描述了人体肝内恶性疟原虫的红细胞前型。
- 1950 加南姆 (Garnham) 描述了猴体肝内一种三日疟型的猪尾猴疟原虫 (*P. inui*) 红细胞前型。
- 1953 加南姆 (Garnham) 描述了人体肝内的卵形疟原虫红细胞前型。
- 1965 科恩 (Cohen) 和麦格雷戈 (McGregor) 阐明了体液传递恶性疟原虫的保护性抗体。
- 1966 杨 (Young) 发现人疟原虫可经实验传播给哥伦比亚的夜猴 (*Aotus trivirgatus*)
- 1973 克莱德 (Clyde) 首次试用经过照射的恶性疟原虫和间日疟原虫孢子免疫人。
- 1976 特雷格 (Trager) 及詹森 (Jensen) 在美国研究成功体外连续培养恶性疟原虫。
- 1977 卡特 (Carter) 及沃利克尔 (Walliker) 用酶电泳的方法定出恶性疟原虫株间的遗传差异特征。
- 1978 合川 (Aikawa) 证实了裂殖子钻进红细胞内的机制。

- 1980 发现了食蟹猴疟原虫的休眠子并提示间日疟原虫休眠子在人疟晚期复发中的作用。体外生成了恶性疟原虫成熟的配子体，并对蚊虫有感染力。抗恶性疟原虫的抗原单克隆抗体研制成功。
- 1982 确定了几种动物及人疟原虫孢子和红细胞期表面抗原的多肽特征。
- 1983 自恶性疟原虫分离出mRNA，并在细菌（大肠杆菌）内形成其DNA的克隆。

疟疾的治疗

- 1600 胡安洛佩斯 (Juan Lopez)，一位耶稣会的传教士，记载了秘鲁印第安人应用“发热树皮”的事。
- 1643 胡安德卢戈主教 (Cardinal Juan de Lugo) 在罗马Santo Spirito医院试验了秘鲁树皮的效果。
- 1649 德卢戈主教 (Cardinal de Lugo) 支持广泛使用当时称之为“耶稣会药粉” (Jesuit powder) 的树皮。
- 1637-98 莫滕 (Morton) 及西德纳姆 (Sydenham) 在英国注意观察了这种树皮治疗某种发热的特殊作用。
- 1712 托尔蒂 (Torti) 在意大利明确地描述了这种树皮对间歇发热（不是其它发热）的特殊作用。
- 1735 康德明 (Condamine) 率领法国远征队去秘鲁验证了这种圭纳树 (Quina-quina tree)。
- 1742 林奈 (Linnaeus) 在瑞典描述了这种树并命名为金鸡纳 (Cinchona) 树。
- 1820 佩尔蒂埃 (Pelletier) 及卡文脱 (Caventou) 在法国从金鸡纳树皮内分离出奎宁及金鸡纳碱。
- 1854 一位荷兰植物学家哈斯卡尔 (Hasskarl) 把金鸡纳树的种子带到了爪哇，开始在印度尼西亚大规模栽种。
- 1872 一位英国地理学家马克汉 (Markham) 开始在印度的尼尔吉里 (Nilgiri) 山栽种金鸡纳树。
- 1914-18 第一次世界大战期间出现奎宁奇缺，特别是无法直接进入金鸡纳树种植地的那些国家。
- 1924 舒勒曼 (Schulemann) 及其同事在德国研制出扑疟啞 (pamaquine)。
- 1930 米奇 (Mietzsch) 及基库特 (Kikuth) 在德国研制出阿的平 (mepacrine)。
- 1934 在德国研制出氯喹 (chloroquine)。
- 1944 柯德 (Curd)、戴维 (Davey) 及罗斯 (Rose) 在英国研制出氯胍 (proguanil)。
- 1952 希钦斯 (Hitchings) 在美国及其在英国的合作者研制出乙胺嘧啶 (pyrimethamine)。
- 1952 埃尔德菲尔德 (Elderfield) 在美国研制出伯氨喹 (primaquine)。
- 1956 布劳德 (Braude) 及斯特洛斯卡娅 (Stavrovskaya) 在苏联研制出黑诺奇特 (quinocide)。
- 1961-65 来自哥伦比亚及巴西的报告说该地恶性疟原虫株对氯喹出现抗性。东南亚也有

相同的报告。

- 1960-66 重新发现了砒类及磺胺类作为抗疟药的作用。
- 1967-74 美国陆军医学研究及发展司令部研制了大量合成的新抗疟药。
- 1971-75 研制出甲氟喹 (mefloquine) 并推荐治疗疟疾。
- 1978 里克曼 (Rieckmann) 介绍了一种测定恶性疟原虫对氯喹抗性的微量测试法。施米特 (Schmidt) 研究出用夜猴模型深入研究抗疟药。
- 1974-82 美国沃特里德 (Walter Reed) 陆军医学研究所研制了许多可能具有抗疟作用的氨基醇类药。
- 1979-82 中国的抗疟药协作组研制出新抗疟药青蒿素。
- 1979-82 在东非几个国家证实了恶性疟原虫出现对氯喹的抗性。
- 1976-83 研制了许多对复发性疟疾有根治作用的8-氨基喹啉类衍生物。

疟疾的流行病学及控制

- 1899 罗斯 (Ross) 在塞拉利昂开创了灭幼虫的措施。
- 1899 果尔加斯 (Gorgas) 和莱普林斯 (Le Prince) 在古巴证明了大规模控制蚊虫取得成功。
- 1901-03 马尔科姆沃森 (Malcolm Watson) 在马来亚开创了以灭蚊子幼虫的措施达到控制疟疾的目的, 罗斯 (Ross) 也在埃及组织了灭蚊运动。
- 1904-14 果尔加斯 (Gorgas) 和莱普林斯 (Le Prince) 在巴拿马运河区开展了控制疟疾的运动。
- 1908 罗斯 (Ross) 在毛里求斯开展了疟疾调查并创建了研究传播感染的数学方法。
- 1924-26 罗包德 (Roubaud) 在法国、史韦伦格雷贝尔 (Swellengrebel) 和凡泰尔 (Van Thiel) 在荷兰、法勒朗尼 (Falleroni) 在意大利, 区分羽斑按蚊 (*A. maculipennis*) 复合种并阐明其传播疟疾的重要性。
- 1927 在巴巴多斯首次证明消灭了侵入本地的媒介蚊种白端按蚊 (*A. albimanus*)。
- 1935-39 在南非、荷兰、印度采用灭成蚊的措施 (用除虫菊喷洒) 首次大面积地控制了农村中的疟疾。
- 1936-39 在瑞士米勒 (Muller) 及威斯曼 (Wiesman) 发现了DDT的杀虫作用 (此药于1874由德国的蔡德勒 (Zeidler) 所合成)。
- 1939-40 在巴西消灭了入侵的一种非洲蚊子, 冈比亚按蚊 (*A. gambia*)。
- 1942-45 在北埃及消灭了冈比亚按蚊。
- 1942-46 研制出具有滞效作用的新合成的杀虫剂 (六六六、狄氏剂、氯丹等)。
- 1946-51 在塞浦路斯、撒丁岛、圭亚那、委内瑞拉和希腊开展的抗疟运动阻断了疟疾传播。
- 1947 贝克勒米谢夫 (Beklemishev) 介绍了在苏联地貌 (生境) 流行病学的概念和应用。
- 1950-57 英国的麦克唐纳 (Macdonald) 及苏联的莫希考斯基 (Moshkowski) 发展了罗纳德罗斯 (Ronald Ross) 关于采用数学方法以了解疟疾的流行病学。