

铁螯合剂类抗疟药的研究进展

黄芳 综述, 汤林华 审校

中图分类号: R531.3

文献标识码: A

疟疾是危害人类健康的重要寄生虫病。据统计, 全球约有 40% 人口受到威胁, 每年发病人数为 2.5 ~ 3 亿, 其中死亡人数约 200 万^[1]。对多种抗疟药具有抗性的恶性疟原虫正迅速扩散。因此, 研制并开发新型抗疟药对控制全球疟疾具有重大意义。铁螯合剂作为一种新型抗疟化合物, 近年来备受关注。

1 疟原虫铁的代谢

铁为红内期疟原虫生长所必需, 直接影响 DNA 合成、能量代谢、线粒体的功能以及电子传递等一系列重要生命活动。红内期疟原虫获取铁的可能来源为: ① 血浆中与转铁蛋白结合的铁, ② 红细胞的铁蛋白, ③ 红细胞铁池中不稳定的铁, ④ 疟原虫食物泡内的铁 (来源于宿主血红蛋白的降解)^[2]。早期临床研究表明, 铁缺乏对疟疾患者有一定的保护性。约氏疟原虫肝细胞期铁浓度升高。提示血浆中的转铁蛋白可能是疟原虫的铁来源^[3,4]。可溶性转铁蛋白受体 (sTfR) 的水平是铁缺乏的敏感指标, 而疟疾患者中 sTfR 的水平明显高于缺铁性贫血患者^[5]。但 Beesley 等^[6]发现, 疟疾临床病例中 sTfR 水平降低, 虽然下降幅度较小。血红蛋白是红内期疟原虫获得营养的重要来源, 人们曾认为血红蛋白不可能是疟原虫摄取铁的来源, 原因是以铁原卟啉形式存在的血红素 (FP) 会迅速聚合成疟色素, 而且疟原虫能够自身从头合成血红素而不必由宿主血红蛋白降解提供血红素^[7]。最近研究发现, 95% 以上 FP 都迅速聚合成无毒性的疟色素, 而在红细胞内仍有少量 (< 5%) 游离的血红素, 可能最终被谷胱甘肽或食物泡内亚铁血红素自动氧化产生的 H₂O₂ 所降解^[8,9]。因此, 不能排除这些少量的血红素提供了疟原虫所必需的铁。人体红细胞存在不稳定的铁, 体外试验表明感染疟原虫的红细胞不稳定铁的浓度低于未感染的红细胞, 推测疟原虫可利用红细胞内不稳定的铁完成自身必需的生命代谢^[10]。疟原虫可能有一种以上的铁来源, 如果只抑制了其中的一种, 不能有效地抑制疟原虫的生长。

2 铁螯合剂的抗疟机制

铁螯合剂抗疟作用机制及药物作用的靶分子尚不清楚。目前有以下 4 种说法: ① 与疟原虫代谢所必需的铁螯合, 造成疟原虫“铁饥饿”, 从而抑制其正常生长; ② 在红细胞外与铁形成复合物, 进入红细胞内迅速产生自由基, 对疟原虫产生毒性作用; ③ 与疟原虫铁的利用无关, 而是通过免疫反应机制导致疟原虫死亡^[11]。去铁胺 (desferrioxamine, DFO) 的抗疟活性与疟原虫的免疫机制有关, 并非是限制了疟原虫铁の利用。人类结肠癌细胞 (DLD-1 细胞) 或鼠巨噬细胞的细胞因子能刺激一氧化氮 (NO) 的产生, 并降低疟原虫的存活率。体外培养感染恶性疟原虫的红细胞, DFO 可使 NO 的水平增加, 从而抑制了疟原虫生长, 当加入 NO 的抑制剂后, DFO 则丧失抗疟作用。NO 与过氧化物反应的产物能诱发巨噬细胞介导的对疟原虫的细胞毒性, 导致疟原虫死亡, 其中 γ 干扰素是主要的细胞调节因子。④ 影响若干以铁为活化中心的、具有重要生命功能的酶蛋白。红内期疟原虫需要铁合成某些具有重要生命功能的含铁蛋白。如, 核糖核酸还原酶 (RR), 是 DNA 合成酶系的重要分子和 DNA 合成的限速酶, 能催化二磷酸核糖核酸 (NDP) 还原成二磷酸脱氧核糖核酸 (dNDP), 后者是 DNA 合成的前体^[12]。恶性疟原虫的核糖核酸还原酶 (RR) 呈二聚体, 包括 α_2 、 β_2 亚基, 又称 B1、B2 蛋白。B1 蛋白上有底物结合位点, B2 蛋白上有酪氨酸 (Tyr) 残基, 只有与相邻的双核铁中心结合才能形成稳定的结构, 并催化核糖转变成脱氧核糖。该中心的铁与细胞内不稳定铁池中的铁保持动态平衡。DFO 已被证明主要作用于疟原虫滋养体/裂殖体期, 能可逆地抑制核糖核酸还原酶的活性并有效地抑制 DNA 合成。进一步研究发现, DFO 可能并不直接作用于 B2 的铁核中心, 而是通过螯合细胞内的铁阻碍原 B2 蛋白 (apo-B2) 变成活性 B2 蛋白^[13]。超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种重要的抗氧化酶, 大部分来自宿主。但通过基因测序发现, 恶性疟原虫基因组含可编码 SOD 的基因, 该基因组具有 SOD 所有保守序列及典型的氨基酸残基, 表明疟原虫存在内源性的 SOD^[14]。体外试验发现, DFO 能使疟原虫 SOD 的总水平下降约 22%^[15]。

3 构效关系分析

铁螯合剂的抗疟作用并非仅由螯合能力决定,还涉及药物构效关系中的多种因素。高效铁螯合剂类抗疟药一般应满足如下要求:①易穿透脂膜,到达药物作用的靶分子;②与铁离子有高度的亲和性;③选择性地与 Fe^{3+} 结合,而不与 Fe^{2+} 结合^[2]。从药物结构上分析,一种适合临床应用的铁螯合剂,必须具备:与金属离子结合的选择性和亲和性、动力学稳定性以及生物有效性和毒性^[16]。三价铁离子具有高旋转、球形对称的结构,半径为 0.65 nm,电子密度高,属于硬路路易斯酸(hard lewis acid)。因此,典型的铁螯合剂儿茶酚类和氧肟酸盐类药物能与其结合形成稳定的化合物。根据每个分子配位化学键的供体原子数不同,可将配体分成以下几类:只含有 1 个供体原子的,称为单配位基,如 NH_3 和 H_2O ;含有 2 个或 2 个以上供体原子的称为双配位基、3 配位基、4 配位基、6 配位基或多配位基等。影响与铁结合的化合物稳定性的重要因素之一就是该化合物所含的螯合环的数目,螯合环的数目越多化合物就越稳定。螯合环的数目与配体的供体原子数成正比。例如,铁离子有 6 个配位化学键,与双配位基配体结合可形成 3 个螯合环,而与 6 配位基配体可形成 5 个环。大部分天然铁螯合剂都含有 6 个配位基,能与铁结合形成稳定的化合物。通常用 pFe^{3+} 值(即游离的 Fe^{3+} 浓度的负对数)评价该类化合物的稳定性, DFO 的 pFe^{3+} 值为 26 ($\text{pH} = 7.4$)。该值越高,所形成化合物的稳定性越好。理想的铁螯合剂必须能顺利地透过脂膜,以有效的药物浓度作用于靶细胞或靶分子。因此,对于口服铁螯合剂,胃肠道的吸收和穿透各种生物膜的能力是其影响药效的重要因素,而后的影响因素又包括:脂溶性、离子化状态和分子量。评价脂溶性的常用指标是分配系数(partition coefficient)。对于口服药物,当分配系数 > 0.2 时即可满足要求。但应注意并非越高越好,当分配系数 > 1.0 时,药物能透过人体的大部分细胞和重要的生理屏障,如血-脑屏障、胎盘屏障等,引起组织的毒性反应。分子量也是影响药物吸收的一个重要因素。对于口服的铁螯合剂,若使吸收值达到 70%,则分子量不能超过 300。所以 DFO 与其他含有 6 个配位基的药物比含有 2 个或 3 个配位基的药物吸收差。当分子量 < 300 时,通透性主要依赖于脂溶性,但是当分配系数 < 0.05 时,就很难透过脂膜,同样很难进入中枢神经系统。如 3-羟基吡啶-4-酮(CP)就是完全依赖其高脂溶性而发挥作用的^[17]。

4 铁螯合剂的种类

4.1 氧肟酸盐类化合物

4.1.1 DFO 属于强铁螯合剂,是目前唯一用于临

床的铁螯合剂。现已证明 DFO 在体外对恶性疟原虫、动物模型及临床疟疾患者均有明显的抗疟作用^[2, 4, 10]。体外实验, DFO 与氯喹伍用对恶性疟原虫产生抑制作用,但 DFO 并无增效作用^[18]。DFO 对红内期疟原虫的作用有明显的时间和位点特异性,对红内期疟原虫滋养体/裂殖体有明显抑制作用,特别是晚期滋养体和未成熟裂殖体,而且可能还抑制了该时期的细胞分裂。DFO 的作用点是在红细胞内还是在疟原虫体内?有证据表明,原虫尚未进入红细胞之前, DFO 无抑制作用,当 DFO 透过脂膜进入疟原虫胞浆后才具有抑制作用,这可能是 DFO 螯合了疟原虫胞浆或核内的铁^[2]。在不同的体外细胞培养体系中, DFO 能可逆地抑制 RR 的活性、抑制 DNA 合成和细胞分裂,可能是 DFO 与铁螯合抑制了 RR 的 R2 亚基活性铁的利用。DFO 能增加疟原虫可溶性血红素(haematin)浓度,并使可溶性血红素更快地聚合成疟色素。Moormann 等^[19]研究发现, DFO 可选择性地抑制疟原虫的转录,使二氢乳酸脱氢酶(LDH)水平升高,而 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)水平降低,但对次黄嘌呤-鸟嘌呤转磷酸核糖氢酶(HPRT)无明显影响。同时,细胞色素 C 氧化酶的 1、3 亚基、细胞色素 B 及三种线粒体酶的水平也有所下降。Traore 等^[20]研究发现, DFO 与氯喹联用治疗无症状疟疾 6 例,未见毒性反应。后来在泰国和赞比亚进行临床实验,对赞比亚 65 例恶性疟患者连续 72 h 给予 DFO [$100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]与对照组比较, DFO 能明显提高疟原虫阴转率。但后来发现 20 例赞比亚病例(89%, 20/24)和 14 例泰国病例(14/14),平均在停药 10 d 后均复燃^[21]。延长 DFO 治疗期是关键。对 83 例赞比亚脑型疟儿童还进行了一项前瞻性、随机、双盲及对照实验。DFO 与奎宁联用,其昏迷时间明显缩短、疟原虫阴转率提高、死亡率减低。在赞比亚,评价 25 例成年无症状疟疾患者口服去铁酮(deferiprone)试验,在排除体内铁不正常等影响因素后发现,以体外试验抑制疟原虫生长的药物剂量进行体内试验,患者红细胞感染率并未降低^[22]。已知该药高剂量或延长服用会引起中性白细胞减少等副作用。对 352 例脑型疟儿童的临床研究发现, DFO 与奎宁联用,连续 72 h 给药 [$100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]与安慰剂对照组相比,各组疟原虫阴转率、退热时间均无统计学意义。DFO 组并未降低其死亡率^[23]。

4.1.2 DFO 衍生物 DFO 已在临床试用,但因其不易透过脂膜、且半衰期较短,而未广泛使用。为克服这些缺点,人们设计了 DFO 的衍生物,使其易穿透脂膜快速到达作用的靶分子,同时具有与 DFO 相当或更高的抗疟作用。

锌去铁胺化合物(Zn-DFO):比 DFO 更容易进入

疟原虫感染的红细胞。DFO 对铁离子的亲和性大于锌离子，进入红细胞后释放出的锌离子再与红细胞内的铁离子结合。体外试验发现，Zn-DFO 抗恶性疟原虫作用强于 DFO，特别是浓度低于 $20 \mu\text{mol/L}$ 时。已知在药物浓度过低时，DFO 不能抑制疟原虫生长，相反还能起促进作用。而 Zn-DFO 无此现象^[24]。

DFO 的 N 末端衍生物：氨基甲苯-去铁胺（methylanthranilic-DFO）是其衍生物之一，其膜通透性和与铁离子结合能力均高于 DFO，是该类衍生物中亲水性最低的。体外试验， IC_{50} 为 $(4 \pm 1) \mu\text{mol/L}$ 时对哺乳动物细胞毒性较低（ $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ ）。DFO 的亲水性较高， IC_{50} 为 $21 \pm 7 \mu\text{mol/L}$ 。环状去铁胺（cyclic-DFO）和次氨基去铁胺（nitrilo-DFO）具有中度亲水性， IC_{50} 分别为 $(7 \pm 2) \mu\text{mol/L}$ 和 $(17 \pm 3) \mu\text{mol/L}$ ^[25]。

4.2 儿茶酚（邻苯二酚）类 单儿茶酚来自腐胺（putrescine），双儿茶酚来自胱胺（cystamide），三儿茶酚和四儿茶酚分别来自精胺（spermidine）和四乙醇胺（tricatecholamine）。体外测定其对恶性疟原虫氯喹敏感株和抗性株的抗疟活性，三儿茶酚和四儿茶酚均高于 DFO，其中双氢苯甲酰精胺（FR160）对 5 种不同株的恶性疟原虫均有作用，其 IC_{50} 为 $0.8 \sim 1.5 \mu\text{mol/L}$ ，对氯喹敏感株的活性为抗性株 2 倍以上^[26]。FR160 对各期疟原虫均有抑制作用，如果延长给药时间，其 IC_{50} 并不改变，但有时间依赖性，对晚期滋养体/早期裂殖体抑制率较高，且抑制作用是可逆的^[27]。分析其抗疟机制，当加入 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 后，FR160 抗疟作用完全消失。由此推测，它可能是作为细胞外或细胞内的铁清除剂，而导致了疟原虫“铁饥饿”，或是影响到疟原虫体内具有重要生物功能的含铁蛋白，如 RR 或细胞色素 C 氧化酶活性^[28]。酰化单儿茶酚（acylated monocatecholate）^[29] 具有高脂溶性，体外试验具有抗疟性，其作用机制可能并不依赖于细胞内铁池中的铁，可能是直接攻击疟原虫体内重要的酶或是影响铁从血红蛋白的释放，其对哺乳动物细胞毒性较高。

4.3 氨基硫醇类（aminothiols） 该类铁螯合剂包括 2 种：乙烷-1, 2-双（N-1-氨基-3-乙基丙基-3-硫醇）（ethane-1, 2-bis（N-1-amino-3-ethylbutyl-3-thiol），BAT）和 N', N', N'-三（2-甲基-2-巯基丙酸）1, 4, 7-三阿扎环庚三（N', N', N'-tris（2-methyl-2-mercaptopropyl）1, 4, 7-triazacyclononane，TAT）^[30]。体外实验，两者对恶性疟原虫的抑制作用均比 DFO 高 5 ~ 10 倍， IC_{50} 分别为 $(7.6 \pm 1.2) \mu\text{mol/L}$ 和 $(3.3 \pm 0.3) \mu\text{mol/L}$ ，当加入铁后抑制作用消失。表明其抗疟机制可能与铁离子的结合有关。荧光探针 calcein 测定发现，两者在

pH 8.2 时与铁离子结合，对疟原虫滋养体/裂殖体期抑制作用最强。也有研究发现，氨基硫醇类抗疟药能清除自由基，可能是通过硫醇基的作用，特异性地抑制疟原虫对人体组织的氧化损伤^[2]。同时发现，BAT 和 TAT 对哺乳动物红细胞的 IC_{50} 远高于对恶性疟原虫的 IC_{50} ，就安全性而言，该类抗疟药可能会有一定的应用前景。

4.4 右旋亚丙胺（dexrazoxane） Dexrazoxane 属于铁螯合剂的前体药物^[31]，是双环亚胺，脂溶性高，易透过细胞膜，水解后打开两个亚胺环，产物类似乙二胺四乙酸（EDTA），具有铁螯合剂的功能，能结合 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 。曾用于治疗阿霉素诱发的心脏毒性作用。体外试验发现，右旋亚丙胺在超药理浓度（ $> 200 \mu\text{mol/L}$ ）对恶性疟原虫有抗疟作用。若与 DFO 联用，浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ ，可对 20% 的恶性疟原虫产生抑制作用。浓度为 $50 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ 的右旋亚丙胺可抑制 45% ~ 69% 的约氏疟原虫。分析两组结果不同的原因，可能是小鼠肝细胞存在右旋亚丙胺水解酶，而人红细胞和疟原虫无此水解酶。右旋亚丙胺类抗疟药的发现提示，已在临床使用的新型抗疟药物铁螯合剂 DFO，脂溶性差，很难透过细胞膜。要克服这个缺点，可设计一种前体或前导化合物，以一种亲脂性高、无活性的化学状态进入细胞，然后在人体某些酶的催化下变成一种有极性，渗透性低的抗疟活性产物。

4.5 瑞香素（daphnetin） 瑞香素是一种香豆素衍生物，属于弱铁螯合剂。研究发现在体内、体外对红内期疟原虫裂殖子有抑制作用，与伯氨喹伍用可以降低其用量，而且能降低伯氨喹溶血毒性。原因可能是由于瑞香素具有抗溶血和抗膜脂质过氧化的作用^[15, 32]。体外试验发现，瑞香素的抗疟作用与其铁螯合能力有关，瑞香素具有中度的铁螯合能力，并有剂量依赖性^[33]。进一步研究发现瑞香素在体外对疟原虫 SOD 的活性有抑制作用，而且高于 DFO。瑞香素与 DFO 都具有抑制 DNA 合成的作用，主要发生在疟原虫 DNA 合成复制最旺盛的滋养体/裂殖体期^[34]。至于瑞香素是否能特异性地抑制 RR 和 SOD 活性而产生抗疟作用，尚待进一步研究。

4.6 羟基吡啶酮类（hydroxypyridinones） 3-羟基吡啶-4-酮（CP）具有高脂溶性、脂水分配系数大的理化特点。 $45 \mu\text{mol/L}$ 的 1, 2-二乙基-3-羟基吡啶-4-酮（1, 2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-one, CP94）或 1-乙基-2-羧基-3-羟基吡啶-4-酮（1-ethyl-2-carboxyl-3-hydroxypyridin-4-one, CP96）在体外对恶性疟原虫的抑制率为 75%，体内为 $300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。皮下给药 13 d，可 100% 清除伯氏疟原虫（*P. berghei*）^[35]。另一类 α -羟基吡啶酮（ α -keto hydroxypyridinones, KHPs），包括 1, 2-二甲基-3-

羟基吡啶-4-酮 (1, 2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one, CP20)、1-乙羧基-2-甲基-3-羟基吡啶-4-酮 (1-carboxyethyl-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one, CP38) 和 1-乙羧基-2-乙基-3-羟基吡啶-4-酮 (1-carboxyethyl-2-ethyl-3-hydroxypyridin-4-one, CP110)。体外试验, 三种药物单独使用, 对恶性疟原虫氯喹抗性株均有抑制作用, IC_{50} 为 60 ~ 70 $\mu\text{mol/L}$, 但是与奎宁等联用并无增效作用^[17]。

5 结语

铁螯合剂作为一类新型的抗疟药, 体外试验、动物试验和临床应用中均能抑制疟原虫生长, 对治疗无并发症疟疾和重症疟疾有一定疗效。对铁螯合剂抗疟性的作用机制及作用的分子靶标进行深入研究, 将为设计并开发新型的口服铁螯合剂类抗疟药提供重要参考资料。

参 考 文 献

[1] Greenwood B, Mutabingwa T. Malaria in 2002[J]. Nature, 2002 415 : 670-672.

[2] Mabeza GF, Loyevsky M, Gordeuk VR, et al. Iron chelation therapy for malaria : a review[J]. Pharmacol Ther, 1999 53-57.

[3] Oppenheimer J, Gibson F, Macfarlane S, et al. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria : report on clinical studies in Papua New Guinea[J]. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1986 80 603-612.

[4] Hershko C, Peto TE. Deferoxamine inhibition of malaria is independent of host iron status[J]. J Exp Med, 1988 168 375-378.

[5] Menendez C, Kahigwa E, Fernandez R, et al. Effect of malaria on soluble transferrin receptor levels in Tanzanian infants[J]. Am J Trop Med Hyg, 2001 65 138-142.

[6] Beesley R, Filteau S, Tomkins A, et al. Impact of acute malaria on plasma concentrations of transferrin receptors[J]. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 2000 94 295-298.

[7] Egan TJ, Combrinck JM, Egan J, et al. Fate of haem iron in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*[J]. Biochem J, 2002 365 343-347.

[8] Ginsburg H. Iron acquisition by *Plasmodium* spp[J]. Parasitol Today, 1999 15 466.

[9] Zhang JM, Krugliak M, Ginsburg H. The fate of ferriprotophyrin IX in malaria infected erythrocytes in conjunction with the mode of action of anti-malaria drug[J]. Mol Biochem Parasitol, 1999 99 129-141.

[10] Loyevsky M, John C, Dickens B, et al. Chelation of iron within the erythrocytic *Plasmodium falciparum* parasite by iron chelators[J]. Mol Biochem Parasitol, 1999 101 43-59.

[11] Fritsche G, Larcher C, Schennach H. Regulatory interactions between iron and nitric oxide metabolism for immune defense against *Plasmodium* infection[J]. J Infect Dis, 2001 183 1388-1394.

[12] Ingram GM, Kinnaird JH. Ribonucleotide reductase : a new target for anti-parasite therapies[J]. Parasitol Today, 1999 15 338-342.

[13] Rubin H, Salem HS, Yang LS, et al. Cloning, sequence determination, and regulation of the Ribonucleotide Reductase subunits from *Plasmodium falciparum* : a target for antimalarial therapy[J]. Proc Natl Acad Sci, 1993 90 9280-9284.

[14] Becuwe P, Gratepanche S, Fourmaux MN, et al. Characterization of iron-dependent endogenous superoxide dismutase of *Plasmodium falciparum*[J]. Mol Biochem Parasitol, 1996 76 12-134.

[15] 王琴美, 倪奕昌, 徐月琴, 等. 瑞香素杀疟原虫裂殖体的作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2000 18 204-206.

[16] Hider RC. Design of therapeutic chelating agents[J]. Biochem Soc Trans, 2002 30 751-754.

[17] Pattanapanyasat K, Kotipun K, Yongvanitchit K, et al. Effect of Hydroxypyridinone iron chelators in combination with antimalarial drugs on the *in vitro* growth of *Plasmodium falciparum*[J]. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth, 2001 32 64-69.

[18] Basco LK, Lebras J. *In vitro* activity of chloroquine in combination with desferrioxamine against *Plasmodium falciparum*[J]. Am J Hematol, 1993, 42 398-391.

[19] Moormann AM, Hossler PA, Meshnick SR. Deferoxamine effect on *Plasmodium falciparum* gene expression[J]. Mol Biochem Parasitol, 1999 98 : 279-283.

[20] Traore O, Carnevale P, Kaptue-noche L, et al. Preliminary report on the use of desferrioxamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria [J]. Am J Hematol, 1991 37 206-208.

[21] Mabeza GF, Biemba G, Gordeuk VR. Clinical studies of iron chelators in malaria[J]. Am J Hematol, 1996 95 78-86.

[22] Thuma PE, Olivieri NF, Mabeza GF, et al. Assessment of the effect of the oral iron chelator Deferiprone on asymptomatic *Plasmodium falciparum* parasitemia in humans[J]. Am J Trop Med Hyg, 1998 58 358-364.

[23] Thuma PE, Mabeza GF, Biemba G, et al. Effect of iron chelation therapy on mortality in Zambia children with cerebral malaria[J]. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1998 92 214-218.

[24] Chevion M, Chuang L, Golenser J. Effect of Zinc-Desferrioxamine on *Plasmodium falciparum* in culture[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995 39 1902-1905.

[25] Glickstein H, Breuer B, Loyevsky M, et al. Differential cytotoxicity of iron chelators on malaria infected cells versus mammalian cells[J]. Blood, 1996 87 4871-4878.

[26] Pradines B, Rolain JM, Ramiandrasoa F, et al. *In vitro* activity of novel catecholate siderophore against *Plasmodium falciparum*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996 40 2094-2098.

[27] Pradines B, Florence R, Rolain JM, et al. *In vitro* potentiation of antibiotic activities by a catecholate iron chelator against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002 46 225-228.

[28] Pradines B, Rolain JM, Ramiandrasoa F, et al. Iron chelators as antimalarial agents : *in vitro* activity of dicatocatechol against *Plasmodium falciparum*[J]. J Antimicrob Chemother, 2002 50 177-187.

[29] Rotheneder A, Fritsche G, Heinisch L, et al. Effect of synthetic siderophores on proliferation of *Plasmodium falciparum* in infected human erythrocytes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002 46 2010-2013.

[30] Loyevsky M, John C, Zaloujiny I, et al. Aminothiols multidentate chelators as antimalarial[J]. Biochem Pharmacol, 1997 54 451-458.

[31] Loyevsky M, Sacci JB, Boehme P, et al. *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium yoelii* : effect of the iron chelation prodrug Dextrazoxane on *in vitro* culture[J]. Exp Parasitol, 1999 91 105-114.

[32] 倪奕昌, 徐月琴, 王鸣杰, 等. 瑞香素的抗溶血和抗膜脂质过氧化作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1999 17 87-89.

[33] Mu LY, Wang GM, Ni YC. *In vitro* antimalarial effect of Daphnetin relating to its iron-chelating activity[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2002 20 : 83-85.

[34] 牟凌云, 王琴美, 倪奕昌. 瑞香素对体外培养恶性疟原虫超氧化物歧化酶活性及 DNA 合成的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2003 21 157-159.

[35] Hershko C, Gordeuk VR, Thuma PE, et al. The antimalarial effect of iron chelators : studies in animal models and in humans with mild falciparum malaria[J]. J Inorg Biochem, 1992 47 267.