

疟原虫的抗药性与抗疟药的合理应用

刘德全

中图分类号: R382.31

文献标识码: A

疟原虫的抗药性是指在患者对药物能忍受的情况下, 给患者推荐剂量或高于推荐剂量的抗疟药, 并证明药物已被吸收, 血药浓度已达到可治愈的水平, 疟原虫仍具存活或繁殖的能力^[1]。在人体 4 种疟原虫中, 恶性疟原虫和间日疟原虫对抗疟药均易产生抗性, 三日疟原虫和卵形疟原虫尚无抗性报道。其中恶性疟原虫的抗性尤为重要, 不仅表现为抗性率及抗性程度高、地理分布广, 而且还可导致高死亡率。

1 恶性疟原虫的抗药性

目前恶性疟原虫几乎对现有的各种抗疟药都产生了抗性。早在 20 世纪初已发现对奎宁产生抗性, 20 世纪 40 年代后期对氯胍和环氯胍产生抗性, 50 年代中期对乙胺嘧啶产生抗性, 50 年代末对氯喹产生抗性, 其后又出现多重抗药性。

1.1 氯喹 1957 年泰国发现抗氯喹可疑病例, 1960 年哥伦比亚和泰国正式报道有抗氯喹病例。其后对氯喹的抗性广泛传播, 目前除中美洲外, 抗氯喹恶性疟已遍及全球恶性疟流行区^[2]。南亚、东南亚、大洋洲及南美一些沿海地区的恶性疟对氯喹均有高度抗性。1979 年在非洲东部的坦桑尼亚发现抗氯喹恶性疟, 经过 20 多年的传播, 目前非洲多数国家均有抗氯喹恶性疟。东非地区恶性疟患者治疗 14 d 后, 出现疟原虫和临床症状复燃率超过 50%。南非和中非氯喹抗性处于中等水平, 非洲西部对氯喹抗性波动较大, 但总体上低于南非和中非。仅中美洲恶性疟原虫对氯喹仍然敏感。1973 年和 1974 年分别在我国云南和海南两省发现抗氯喹恶性疟, 其后迅速传播, 仅 5 年时间, 已遍及我国恶性疟流行区。经过多年的防治, 目前仅云南和海南两省仍有抗氯喹恶性疟^[3,4]。

1.2 阿莫地喹 虽然阿莫地喹治疗抗氯喹恶性疟比氯喹更有效, 但该药与氯喹有交叉抗性。据巴布亚新几内亚报道, 东非地区对阿莫地喹有中、高度抗性。我国未曾用阿莫地喹治疗疟疾患者。1985 年, 用体外微量法测定我国海南省恶性疟原虫对阿莫地喹抗性

率为 30%^[5], 1987 年体内法抗性率为 34.7%^[6]。1992 年云南省恶性疟原虫对阿莫地喹抗性率为 100%(体外法)^[7]。在中非和西非的一些国家仍在继续单独使用该药, 有些国家已将阿莫地喹同磺胺多辛-乙胺嘧啶联用。

1.3 磺胺多辛-乙胺嘧啶 在巴西亚马孙平原和东南亚地区已发现对磺胺多辛-乙胺嘧啶有高度抗性, 在东非 14 d 疗法抗性率为 10%~50%, 印度、非洲中部和南部、南美沿海地区对该药有低度抗性(抗性率<10%)。1987 年我国海南省临床试验对该药的抗性率为 5%^[6], 1990 年云南省临床试验对该药的抗性率达 41.7%^[8]。

1.4 奎宁 在东南亚和南美的一些地区, 奎宁作为治疗疟疾的一线药物被广泛应用。在东南亚其敏感性已明显降低, 单用奎宁 7 d 疗法或与四环素等其他抗疟药联用, 患者治愈率很低, 原虫复燃率明显升高。奎宁和甲氟喹之间有交叉抗性, 由于奎宁在泰国的广泛应用, 以致影响到对甲氟喹产生抗性^[9]。目前, 非洲抗氯喹恶性疟原虫株对奎宁仍然敏感。

1.5 甲氟喹 甲氟喹抗性遍及东南亚、南美和非洲的一些地区^[10]。在泰-柬边境及缅甸, 单用甲氟喹治疗, 原虫复燃率>50%, 但在东南亚其他地区对甲氟喹抗性尚不严重。在亚马孙平原, 只有巴西报道对甲氟喹有抗性(抗性率低于 5%)^[11]。我国未曾用甲氟喹治疗疟疾, 1994 年在云南省体外法测定甲氟喹的抗性率为 16.0%^[12]。有些地方在甲氟喹应用之前就有抗甲氟喹虫株存在, 如非洲西部和中部从未广泛应用过甲氟喹, 但却有些病例对甲氟喹的敏感性很低^[13]。如果在这些地区大量应用甲氟喹, 就会引起对甲氟喹抗性的迅速传播。甲氟喹与卤泛曲林之间有交叉抗性, 所以当用甲氟喹治疗失败时, 不宜用卤泛曲林治疗^[14]。

1.6 哌喹 哌喹已在我国应用多年, 从 1979 年起, 在海南省抗氯喹恶性疟流行区, 广泛用于治疗和预防恶性疟。1982 年以来, 相继出现抗哌喹恶性疟, 而且日趋严重^[15,16], 目前海南和云南两省恶性疟原虫均对哌喹有高度抗性^[17]。1993 年云南省体外测定法抗性率为 73.0%, 1997 年海南省体外测定抗性率为

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫预防控制所, 上海 200025

72.9%，体内测定抗性率为 50.0%。

1.7 青蒿素类药物和咯萘啶 青蒿素类药物治疗少于 7 d，复燃率较高^[18]。目前用推荐剂量治疗效果仍较满意，临床上尚未证实恶性疟原虫对青蒿素类药物和咯萘啶产生抗性^[19]，但体外试验显示敏感性在逐渐降低。海南和云南两省恶性疟原虫体外完全抑制裂殖体形成的平均药浓度，两药分别上升 2~8 倍和 4~8 倍^[17,20,21]。

2 间日疟原虫的抗药性

引人注目的是间日疟原虫对氯喹产生抗性。1989 年首先在巴布亚新几内亚发现间日疟原虫对氯喹产生抗性，其后相继在印度、印度尼西亚、缅甸、巴西、危地马拉、圭亚那、所罗门群岛及瓦努阿图等地发现。1997 年泰国报道间日疟原虫对伯氨喹产生抗性^[22,23]。

3 抗药性疟疾的治疗及合理用药

3.1 抗疟药的使用原则 早期诊断和及时治疗是 WHO 全球控制疟疾战略的基本组成部分^[24]，依靠抗疟药安全有效治疗的目的：①迅速治愈、减少复发，②防止转为重症患者和死亡，③缩短临床病程和减少因疟疾而引起的贫血，④延缓对抗疟药产生抗性和传播，⑤孕妇通过药物预防或治疗，减少先天性疟疾及贫血。在推荐疟疾治疗方案时，除考虑所用药物的有效性、安全性、可接受性等外，还必须充分考虑当地疟原虫对抗疟药的抗性状况，以便迅速、有效、安全得到治愈。应避免选用已产生抗性的药物及有交叉抗性的药物或同类型药物，否则也会有抗性或很快产生抗性^[25,26]。为此，应合理、规范使用抗疟药。改进用药方法，不仅能尽快治愈患者，也能减少疟原虫对药物产生抗性。一个高效抗疟药，应变化其应用方式，以便充分发挥作用，延长其使用寿命。

目前多数有疟疾流行的国家将抗疟药分为一线药物和二线药物，乃至三线药物(表 1)。当疟原虫对一线药物敏感时，一般不用二线或三线药物。只有疟原虫对一线药物敏感性下降到一定程度时，才起用二线药物。为了更好地治愈患者、阻断传播，避免和推迟疟原虫对抗疟药产生抗性，以便合理、规范应用抗疟药^[27]，我国自 2000 年起，制订了抗疟药使用原则，并将我国应用的抗疟药分为第一线、第二线、第三线药物。氯喹和哌喹为第一线药物，供间日疟流行区和对氯喹、哌喹敏感的恶性疟流行区选用；青蒿素类药物和咯萘啶为第二线药物，供对氯喹、哌喹有中、高度抗性的恶性疟流行区选用；青蒿素类药物或咯萘啶与其他抗疟药伍用为第三线药物，供对第二线药物疗效

不明显的地区选用。在我国，恶性疟原虫对氯喹、哌喹及磺胺多辛-乙胺嘧啶等抗疟药已普遍产生抗性，青蒿素类药物及咯萘啶目前已作为第一线药物在恶性疟流行区被广泛应用。

氯喹仍是非恶性疟患者和对氯喹敏感的非重症恶性疟患者的首选药物。因药物抗性未遍及所有地区或抗性尚未成为普遍问题时，氯喹仍有效。

为提高治疗效果，延缓抗性产生，WHO 倡导抗疟药联合使用，即指同时应用 2 种或多种各具有其独立作用和作用于疟原虫不同生化靶位的裂殖体杀灭药物，以提高治疗效果及延缓疟原虫产生抗性^[28]。在实际应用中，应根据联合治疗的有效性、安全性、患者的依从性、广泛应用的可能性、价格的可接受性及延缓和预防抗性产生的可能性等具体情况而选用。目前抗疟药联合治疗可分为二类，一类是非青蒿素类药物联合治疗，另一类是青蒿素类药物与其他抗疟药联合治疗。

3.2 非青蒿素类药物联合治疗

3.2.1 氯喹加磺胺多辛-乙胺嘧啶 (CQ+S-P) 磺胺多辛-乙胺嘧啶是两药按一定比例制成的复方片，作为一线或二线药物已广泛用于治疗恶性疟^[29]，氯喹与磺胺多辛-乙胺嘧啶之间无交叉抗性。非洲恶性疟原虫已对氯喹加磺胺多辛-乙胺嘧啶普遍产生抗性^[30-32]。目前有些国家用 CQ+S-P 治疗恶性疟，其治疗效果要根据当地疟原虫对药物抗性水平而定^[33,34]，在高度抗氯喹和抗 S-P 地区，用 CQ+S-P 治疗，不能提高治愈率及延缓疟原虫对 S-P 产生抗性，但能快速控制临床症状。

3.2.2 阿莫地喹加磺胺多辛-乙胺嘧啶 阿莫地喹是四氨基喹啉类抗疟药，抗疟作用与氯喹相似。治疗抗氯喹恶性疟效果比氯喹好，控制临床症状更快，但副作用较大^[35-37]。阿莫地喹和磺胺多辛-乙胺嘧啶对疟原虫各阶段均有作用，适合联合用药^[34]。我国和其他国家研究结果表明，两药联用治疗后 28 d 疟原虫清除率高于单用阿莫地喹^[38-40]。在乌干达试用结果表明，对于控制症状和清除疟原虫效果联用好于单用磺胺多辛-乙胺嘧啶。一般来说联用治疗效果约为 95%，且副作用较轻。

3.2.3 阿托茶碱-氯胍 这是阿托茶碱与氯胍制成的复方片。虽然阿托茶碱有抗疟作用，但单独应用治疗恶性疟有 1/3 的病例原虫复燃，而阿托茶碱-氯胍联用治疗恶性疟，包括对氯喹和甲氟喹有抗性恶性疟均有较好效果，治愈率达 94%~100%^[41-43]。由于药价较贵，推广应用困难，一般仅用于第一线和第二线药物治疗失败的恶性疟患者。对孕妇和低体重(<11 kg)儿童不主张使用。

表 1 已产生抗性的抗疟药及目前各国使用抗疟药原则^[75]

洲	国家	有抗性抗疟药	第一线药	第二线药
非洲	博茨瓦纳	氯喹	S-P*	奎宁
	肯尼亚	氯喹、S-P	S-P	阿莫地喹
	埃塞俄比亚	氯喹	S-P	奎宁
	加纳	氯喹、S-P	氯喹	S-P
	马拉维	氯喹	S-P	奎宁
	马里	氯喹、S-P	氯喹	S-P
	南非	-	S-P	奎宁
	乌干达	-	氯喹+S-P	奎宁
	坦桑尼亚	氯喹、S-P	S-P	阿莫地喹
	赞比亚	氯喹	氯喹	
	亚洲	阿富汗	氯喹	氯喹
孟加拉国		氯喹、S-P	氯喹+伯氨喹	奎宁或奎宁+S-P
不丹		氯喹、S-P	青蒿琥酯或蒿甲醚	蒿甲醚+奎宁
中国		氯喹、S-P、哌喹	蒿素类药物或咯萘啶	青蒿素类药物或咯萘啶 与其他抗疟药联用
柬埔寨		氯喹、S-P、甲氟喹	氯喹(限定地区) 青蒿琥酯+甲氟喹	奎宁+四环素
印度		氯喹、S-P、P.v 抗氯喹	氯喹+伯氨喹	S-P+伯氨喹
马来西亚		氯喹、S-P、P.v 抗氯喹	氯喹	S-P
缅甸		氯喹、S-P、甲氟喹、奎宁、 P.v 用氯喹	氯喹或 S-P+伯氨喹 P.v 抗氯喹	甲氟喹、奎宁+伯氨喹 (儿童或无免疫力者)
泰国		氯喹、S-P、甲氟喹、 奎宁+四环素	甲氟喹+伯氨喹(大部地区), 甲氟喹+青蒿琥 酯+伯氨喹(多重抗性及 边境地区), P.v 用氯喹	奎宁+四环素+伯氨喹
越南		氯喹、S-P、 甲氟喹	氯喹(北方), 蒿甲醚 或青蒿琥酯(其他地 区), P.v 氯喹+伯氨喹	青蒿琥酯+甲氟喹(北方) 奎宁+四环素(其他地区)
也门		氯喹	氯喹	S-P
大洋洲	巴布亚-新几内亚	氯喹、奎宁、阿莫地喹、 S-P、P.v 抗氯喹	氯喹+S-P(成人) 阿莫地喹+S-P(儿童) P.v 氯喹+伯氨喹	青蒿琥酯+S-P
	所罗门群岛	氯喹、S-P	即将用氯喹+S-P P.v 氯喹+伯氨喹	氯喹+S-P
	瓦努阿图	氯喹、S-P	氯喹+S-P P.v 用氯喹	奎宁
	美洲	巴西	氯喹、S-P、甲氟喹、P.v 抗氯喹	奎宁+四环素
哥伦比亚	氯喹、S-P	阿莫地喹+伯氨喹+S-P	S-P	
圭亚那	氯喹、S-P、P.v 抗氯喹	奎宁+可林达霉素	S-P	
秘鲁	氯喹、S-P	奎宁+四环素 S-P+青蒿琥酯(沿海), 甲氟喹+青蒿琥酯 (亚马孙地区)	S-P	
委内瑞拉	氯喹、S-P	氯喹+伯氨喹	奎宁+强力霉素	

* S-P 为磺胺多辛-乙胺嘧啶

3.2.4 甲氟喹-磺胺多辛-乙胺嘧啶(fansimef, Roche)

主要是为提高疗效和延缓对甲氟喹产生抗性而使用^[44]。甲氟喹半衰期长,单独使用易产生抗性^[45]。在泰国,甲氟喹-磺胺多辛-乙胺嘧啶联用作为一线药物用于治疗无合并症的恶性疟患者,在泰-柬边境地区用于治疗对甲氟喹有抗性的患者^[46,47]。考虑到治疗后较长时间甲氟喹仍有较高血浓度,患者有可能回到疟疾高传播区或接触新感染,所以其中甲氟喹的剂量一般低于 15 mg/kg^[48,49]。该方案只限于现症疟患者的治疗,因有副作用,至今未被推广应用。

3.2.5 奎宁加四环素或强力霉素

在恶性疟原虫对奎宁敏感性降低的地区,用奎宁加四环素可以达到较高的治愈率^[50],20 世纪 70 年代后期该方案已用于治疗无合并症恶性疟患者。强力霉素对疟原虫的作用与四环素相同,但吸收更完全,血浆中半衰期比四环素长。最近多用强力霉素同奎宁联用。将被推荐用于对一线或二线药物治疗失败的患者。

3.3 青蒿素类药物与其他抗疟药联合治疗

由于青蒿素类药物具有杀虫和控制临床症状快,副作用小,对多重抗药性恶性疟有效,治疗后配子体携带率低等特点,WHO 推荐用青蒿素类药物与其他抗疟药联合治疗。青蒿素类药物半衰期短,单独使用需多次给药,疗程较长,与其他抗疟药联用,可缩短疗程、提高疗效和延缓对其中的单药产生抗性^[51,52]。青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚及双氢青蒿素已与其他抗疟药联用治疗疟疾,其中青蒿琥酯联用较多。

3.3.1 青蒿琥酯加氯喹

患者对该方案有很好的耐受性,未发现不良反应。在氯喹治疗失败率>60%的地区,治疗后 14 d 疟原虫清除率可达 85%。但该方案不适合对氯喹有中、高度抗性地区使用。

3.3.2 青蒿琥酯加阿莫地喹

适合对氯喹有抗性地区使用,有很好耐受性。经在加蓬、肯尼亚和塞内加尔等国试用,显示有较好效果。在对阿莫地喹有低度抗性地区使用,治疗后 14 d 疟原虫清除率超过 90%。

3.3.3 青蒿琥酯加磺胺多辛-乙胺嘧啶

该治疗方案经在冈比亚^[53]、肯尼亚、乌干达及我国^[54]试用,显示有较好的耐受性,治疗效果与当地疟原虫对其单药的抗性水平有关。该方案为非洲西部和其他对磺胺多辛-乙胺嘧啶抗性不明显的国家所选用。

3.3.4 青蒿琥酯加甲氟喹

该方案已在泰国应用多年^[51,55]。在高剂量甲氟喹治疗失败率达 25%地区应用,治愈率达 95%,而且减慢了对甲氟喹抗性的发展和降低了疟疾传播率。体外试验疟原虫对甲氟喹敏感性已增加,表明联合用药可逆转甲氟喹的敏感性。已向非洲推荐应用^[56]。东南亚一些地区作为治疗疟

疾一线药物使用^[53,57],主要用于治疗多重抗药性的恶性疟患者。剂量方案,从青蒿素(或衍生物)单剂加甲氟喹 15 mg/kg 单剂,到最近推荐的青蒿琥酯 4 mg/kg,1 次/d,连续 3 d,第 2 天加服甲氟喹 15 mg/kg,第 3 天加服甲氟喹 10 mg/kg。该方案对心电图有所影响,儿童易呕吐^[58-60]。

3.3.5 蒿甲醚-本芴醇 (co-artem, Riamet novartis)

蒿甲醚和本芴醇复方先后在欧洲、东南亚和非洲等地进行 3 000 余疟疾病例试验,结果显示有较好的疗效和耐受性,副作用较小。高疟区居民免疫力较高,用 2 d 4 剂药即可[即 0、8、24、和 48 h 各服药 1 次,每次 4 片(每片含蒿甲醚 20 mg、本芴醇 120 mg)],但在无免疫力的居民中使用,需要 3 d 6 剂(0、8 h 各服 4 片,24、48 h 各服 8 片),治愈率可达 95%以上^[61-63]。1994 年在我国云南省对氯喹和磺胺多辛-乙胺嘧啶有高度抗性地区进行临床试验,采用 2 d 4 剂药方案,治愈率为 94.6%,平均退热时间为 35.7±18.2 h,无性期原虫转阴时间为 40.0±10.8 h^[64]。我国海南省采用 2 d 4 剂药治疗抗氯喹恶性疟,治愈率为 98.2%~100%,平均退热时间为 25.7±16.8 h,无性期原虫转阴时间为 29.0±7.9 h^[65,66]。虽然孕妇和哺乳期母亲禁用蒿甲醚-本芴醇,但仍被认为是目前最可行的青蒿素联合治疗方案。

3.4 其他联合治疗方案

除上述联合治疗方案外,还有一些正在发展和试验的联合治疗方案。

3.4.1 哌喹-双氢青蒿素-磺胺增效剂 (TMP)(Artecom) 及 Artecom 加服伯氨喹(CV8TM)

1993~1998 年,在越南试用,3 d 疗程,治后 28 d 有效率为 93%。在我国海南省对氯喹和哌喹有抗性地区试用结果相同。主要副作用是恶心、呕吐。因哌喹半衰期长,在高疟区使用有可能促进抗性发展。

3.4.2 咯萘啶加青蒿琥酯或蒿甲醚

成人每天咯萘啶 400 mg 加青蒿琥酯 100 mg,或咯萘啶 400 mg 加蒿甲醚 150 mg,连用 2 d,海南省试用,治愈率达 100%^[67]。

3.4.3 双氢青蒿素加咯萘啶

成人第 1 天顿服双氢青蒿素 100 mg 和咯萘啶 400 mg,第 2 天和第 3 天各顿服双氢青蒿素 100 mg 和咯萘啶 200 mg,在我国海南和云南两省试用治疗抗氯喹和抗哌喹恶性疟患者,治愈率均达 100%,无明显副作用^[68,69]。

3.4.4 萘酚喹加双氢青蒿素

1 d 疗程,给药 2 次。海南省试用,治愈率达 100%。

3.4.5 氯丙胍-氨苯砜加青蒿琥酯

2002 年已在非洲地区试用,但大量应用后有可能引起抗性。

目前治疗抗药性疟疾方案较多(表 2),可根据当

地具体情况选用方案。治疗抗药性恶性疟患者，最好选用联合治疗方案。

4 结语

在抗疟药的作用下，疟原虫发生基因突变，而产生抗药性。疟原虫对抗疟药不断产生抗性，其速度超

过新的抗疟药研发速度^[70,71]。发展趋势日趋严重，起初仅对一种药物产生抗性，目前对已有抗疟药几乎均产生抗性，并且由低度抗性逐渐发展为高度抗性；从局部地区发展到几乎所有疟疾流行区。目前除中美洲外，抗药性恶性疟已遍及世界恶性疟流行区(表 3)，其中东南亚、大洋洲及非洲等地最为严重，从单一抗

表 2 治疗无合并症疟疾的抗疟药及治疗方案^[76]

药名	适用范围	成人剂量	价格(美元)
甲氟喹+青蒿琥酯	对氯喹和 S-P 有抗性的非重症恶性疟	青蒿琥酯每天 4 mg/kg, 连续 3 d, 甲氟喹第 2 d 15 mg/kg, 第 3 d 10 mg/kg	5.38
S-P*+青蒿琥酯	对氯喹有抗性的非重症恶性疟	青蒿琥酯每天 4 mg/kg, 连续 3 d, S: 25 mg/kg, P: 1.25 mg/kg 单剂	1.12
本芴醇+蒿甲醚	对氯喹和 S-P 有抗性的非重症恶性疟	有免疫力患者 0, 8, 24, 48 h 每次 4 片, 无免疫力患者 0, 8 h 各 4 片, 24, 48 h 各 8 片	7.30(略麦隆) 57(欧元)
氯喹	对氯喹无抗性非恶性疟、对氯喹敏感恶性疟、对氯喹敏感地区化学预防	治疗总剂量 25 mg(基质)/kg, 3 d 分服 预防 5 mg(基质)/kg, 每周 1 次	0.08
阿莫地喹	对氯喹有抗性的非重症恶性疟	治疗总剂量 25 mg(基质)/kg, 3 d 分服	0.15
S-P	对氯喹有抗性的非重症恶性疟	S: 25 mg/kg, P: 1.25 mg/kg 单剂	0.12
甲氟喹	对氯喹和 S-P 有抗性的非重症恶性疟、氯喹抗性地区化学预防	治疗剂量 750~1 500 mg(基质), >15 mg/kg, 分 2 d 服, 预防剂量每周 1 次 250 mg	3.22
卤泛曲林	多重抗药性恶性疟	每 6 h 1 次 8 mg(基质)/kg, 连续 3 次	5.31
奎宁	重症疟疾、多重抗药性恶性疟、孕妇疟疾	非重症疟疾每天 3 次, 每次 8 mg(基质)/kg, 连续 7 d, 重症按重症疟疾治疗方案进行	1.51
四环素/强力霉素	对奎宁有抗性地区与奎宁联用能增加治疗效果和减少副作用、预防	四环素每天 4 次, 每次 250 mg/kg, 连续 7 d, 强力霉素每天 2 次, 每次 100 mg/kg, 连续 7 d	
克林达霉素	不能用四环素的、对奎宁有抗性地区与奎宁联用能增加治疗效果和减少副作用	每天 4 次, 每次 300 mg, 连续 5 d	
阿托茶碱/氯胍	多重抗药性恶性疟	阿托茶碱 1000 mg+氯胍 400mg, 每天 1 次, 连续 3d	35.00
青蒿琥酯	多重抗药性恶性疟	第 1 天 4 mg/kg, 其后 2 mg/kg, 连续 5~7 d	1.50~4.40
双氢青蒿素	多重抗药性恶性疟	第 1 天 4 mg/kg, 其后 2 mg/kg, 连续 5~7 d	2.00~3.50
蒿甲醚	多重抗药性恶性疟	第 1 天 4 mg/kg, 其后 2 mg/kg, 连续 5~7 d	3.60~4.80
伯氨喹	治疗间日疟减少复发、配子体杀灭剂	每天 14 mg(基质)连续 14d 或每周 1 次 45mg 连续 8 周	
咯萘啶	对氯喹有抗性恶性疟	第 1 天 0.8 g, 分 2 次服, 第 2, 3 天各服 0.4 g	3.00
哌喹	对氯喹无抗性或低度抗性恶性疟	第 1 天 0.6 g, 第 2, 3 天各 0.45 g	0.20

* S-P 为磺胺多辛-乙胺嘧啶

表 3 抗药性恶性疟原虫的地理分布^[76]

地区	恶性疟原虫抗药性				说明
	氯喹	S-P*	甲氟喹	其他	
中美	N**	N	N		
南美	Y***	Y	Y	奎宁	对甲氟喹和奎宁有抗性, 但不普遍
西非	Y	Y	Y		普遍对氯喹有抗性
东非	Y	Y	N		对 S-P 有抗性, 但不普遍
南非	Y	Y	N		对 S-P 有抗性, 但不普遍
印度	Y	Y	N		
大洋洲	Y	Y	Y	卤泛曲林, 奎宁	对 S-P 和甲氟喹有抗性, 但不稳定
东南亚	Y	Y	Y	卤泛曲林, 奎宁	泰-柬边境、缅甸有高度多重抗药性, 其他地区抗 S-P 和甲氟喹, 但不稳定
东亚(中国)	Y	Y	?		中国南部海南、云南两省抗性严重

* S-P 为磺胺多辛-乙胺嘧啶, ** N: 无抗性, *** Y: 有抗性。

性发展为多重抗性,由恶性疟原虫对氯喹产生抗性发展到间日疟原虫对氯喹也产生抗性,产生抗性的速度越来越快。

疟原虫对抗疟药产生抗性是当前全球防治疟疾面临的巨大挑战。由于抗药性的出现,使一些地区或国家的疟疾传播和流行更加严重^[72,73],一些已经阻断传播地区再度流行,发病率和死亡率大幅度上升^[74],治愈疟疾更加困难和复杂,费用也明显增加。

针对疟原虫的抗药性问题,WHO 多次召开抗疟药发展和应用专家会议。由于抗性导致多数抗疟药效果下降,且发展新抗疟药又落后于抗性的产生,因而提出联合治疗,以期保持抗疟药效果和延长抗疟药的使用时间。要求今后任何国家在改变抗疟药使用原则时,均应改为以青蒿素衍生物为主与其他抗疟药伍用,以发挥其疗程短、高效、安全的优势,有利于延缓抗性的产生,并优先发展此类药物,一旦上市,应建立科学性和可操作性的市场监督系统,加强药品管理,采取合理的药物使用干预措施,确保药物的合理应用。

参 考 文 献

- [1] WHO. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. Report of a WHO Scientific Group[R]. Geneva, 1973(WHO Technical Report Series, No.529).
- [2] Payne D. Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* [J]. *Parasitol today*, 1987, 3:241-246.
- [3] 刘德全,冯晓平,杨恒林,等.我国恶性疟原虫对氯喹抗性的消长[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2005, 23:27-31.
- [4] 刘德全,邱持平,刘瑞君,等.我国抗氯喹恶性疟的抗性程度及其地理分布[J].*寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1986, 4:81-85.
- [5] 张坤炎,周洁娴,伍柱,等.应用体外微量法测定海南岛恶性疟原虫对氯喹、哌喹、氨酚喹、甲氟喹及奎宁的敏感性[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1987, 5:165-169.
- [6] 黄祺林,欧阳渭川,周洁娴,等.氨酚喹、法西达及其复方治疗抗氯喹恶性疟的效果[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1988, 6:292-294.
- [7] 杨恒林,杨品芳,杨亚明.云南南部恶性疟原虫对甲氟喹、奎宁、氨酚喹、氯喹、磺胺多辛/乙胺嘧啶及咯萘啶敏感性的体外测定[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1994, 12:140-42.
- [8] 车立刚,张有林,李兴亮,等.云南省勐腊县恶性疟原虫对复方乙胺嘧啶敏感性观察[J].*中国寄生虫病防治杂志*, 1992, 5:217.
- [9] Suebsaeng L, Wernsdorfer WH, Rooney W. Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand[J]. *Bull WHO*, 1986, 64:759-765.
- [10] Mockenhaupt FP. Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* [J]. *Parasitol Today*, 1995, 11:248-253.
- [11] Cerutti Jr, Durlacher RR, de Alencar FE, et al. In vivo efficacy of mefloquine for the treatment of *falciparum* malaria in Brazil [J]. *J Infect Dis*, 1999, 180:2077-2080.
- [12] 杨恒林,刘德全,董莹,等.体外测定恶性疟原虫对七种抗疟药的敏感性[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1995, 13:111-113.
- [13] Basco LK, Ringwald P, Thor R, et al. Activity in vitro of chloroquine, cycloguanil and mefloquine against African isolates of *Plasmodium falciparum*: presumptive evidence for chemoprophylactic efficacy in Central and West Africa [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, 89:657-658.
- [14] Kuile FO. Halofantrine versus mefloquine in treatment of multi-drug-resistant *falciparum* malaria[J]. *Lancet*, 1993, 341:1044-1049.
- [15] 蔡贤铮.海南岛恶性疟对哌喹抗药性的调查和治疗研究[J].*海南医学*, 1989, 4:4-9.
- [16] 伍柱,黄祺林,张坤炎,等.海南岛恶性疟疾对磷酸哌喹的抗药性[J].*中华医学杂志*, 1985, 65:483-484.
- [17] 刘德全,刘瑞君,张春勇,等.我国恶性疟原虫对抗疟药敏感性的现状[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1996, 14:37-41.
- [18] Hien TT. An overview of the clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of *falciparum* malaria in Viet Nam [J].*Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, 88(Suppl.1):S7-S8
- [19] Bunnag D, Karbwang J, Harinasuta T. Artemether in the treatment of multiple drug resistant *falciparum* malaria[J]. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth*, 1992, 23:762-767.
- [20] 杨恒林,刘德全,黄开国,等.云南省恶性疟原虫对青蒿素类药物及咯萘啶与氯喹敏感性的体外测定[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1997, 15:292-296.
- [21] 杨恒林.东南亚某些地区恶性疟原虫对青蒿素类药物的敏感性监测与临床研究[J].*中国寄生虫病防治杂志*, 1997, 10:55-57.
- [22] Murphy GS, Bari HN, Andersen EM, et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine[J]. *Lancet* 1993, 341:96-100.
- [23] Looreesuwan S, Buchachart K, Wilairatana P. Primaquine-tolerant vivax malaria in Thailand [J]. *Annals Trop Med Parasitol*, 1997, 91:939-943.
- [24] WHO. A global strategy for malaria control[C]. Geneva, 1993.
- [25] White NJ. Antimalarial drug resistance and combination therapy [J]. *Philosophical Trans R Soc London*, 1999, B(354):739-749.
- [26] White NJ. Delaying antimalarial drug resistance with combination therapy[J]. *Parasitologia*, 1999, 41:301-308.
- [27] 卫生部疟疾专家咨询委员会.我国抗疟药使用原则和用药方案.*中国寄生虫病防治杂志*, 2000, 15:129-130.
- [28] White NJ, Olliaro PL. Strategies for the prevention of antimalarial drug resistance: rationale for combination therapy for malaria [J]. *Parasitol Today*, 1996, 12:399-401
- [29] McIntosh HM, Greenwood BM. Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine as a treatment for uncomplicated malaria—systematic review[J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 1998, 93:265-270.
- [30] Ogutu RB. The efficacy of pyrimethamine-sulphadoxine resistance of *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, 94:83-84.
- [31] Ronn AM, Msangeni HA, Mhina J, et al. High level of resistance of *Plasmodium falciparum* to sulfadoxine-pyrimethamine in children in Tanzania [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90:179-181.
- [32] Onyiorah E, Boele M, Hensbroek B, et al. Early clinical failures after pyrimethamine-sulfadoxine treatment of uncomplicated malaria [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, 90:307-08.
- [33] Bojang KA, Schneider G, Forck S, et al. A trial of fansidar plus chloroquine or fansidar alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, 92:73-76.
- [34] Darlow B, Vrbova H, Gibney S, et al. Sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute malaria in children in Papua New Guinea [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1982, 31:1-9.
- [35] Brasseur P, Guiguemde R, Diallo S, et al. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, 93:645-650.
- [36] Nefel KA, Woodtly W, Schmid M, et al. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage[J]. *British Med J*, 1986, 292:

- 721-723.
- [37] Phillips-Howard PA, Wesy LJ. Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain[J]. *J Royal Soc Med*, 1990, 83:82-85.
- [38] Huang Q, Ouyng W, Zhou J, et al. Effectiveness of amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and combinations of these drugs for treating chloroquine-resistant falciparum malaria in Hainan Island, China[J]. *Bull WHO*, 1988, 66:353-358.
- [39] Schapira A, Schwalbach JFL. Evaluation of four therapeutic regimens for falciparum malaria in Mozambique[J]. *Bull WHO*, 1988, 66:219-226.
- [40] Dinis DV, Schapira A. Comparative study of the efficacy and side-effects of two therapeutic regimens against chloroquine-resistant falciparum malaria in Maputo, Mozambique [J]. *Bull (Belg) Soc Pathol Exot*, 1990, 83:521-528.
- [41] Looareesuwan S, Viravan C, Webster H, et al. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, 54:62-66.
- [42] Radloff PD, Philipps JG, Nkeyi MI, et al. Atovaquone and proguanil for *Plasmodium falciparum* malaria[J]. *Lancet*, 1996, 347:1511-1514.
- [43] Looareesuwan S, Viravan C, Kyle H, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 60:526-532.
- [44] WHO. Advances in malaria chemotherapy[R]. Report of a WHO Scientific group. Geneva, 1984(WHO Technical Report Series No. 711).
- [45] Watkins WM, Mosobo M. Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with pyrimethamine-sulfadoxine:selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993,87:75-78.
- [46] White NJ. Antimalarial drug resistance: the pace quickens[J]. *J Antimicrob Chemotherap*, 1992, 30:571-585.
- [47] Nosten F, Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border [J]. *Lancet*, 1991, 337:1140-1143.
- [48] Wernsdorfer WH, Chongsuphajaisiddhi T, Salazar NP. A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in Southeast Asia, with special reference to border malaria[J]. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth*, 1994, 25:11-18.
- [49] White NJ. Drug resistance in malaria[J]. *British Med Bull*, 1998, 54:703-715.
- [50] Looareesuwan S, Vanijanonta S, Viravan C, et al. Randomised trials of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria[J]. *Acta Trop*, 1994, 57:47-53.
- [51] Price RN, Nosten F, Luxemburger C, et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility[J]. *Lancet*,1996,347:1654-1658.
- [52] WHO. The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR Informal Consultation[R]. Geneva, 1998 WHO/MAL/98.1086.
- [53] von Seidlein L. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Lancet*, 2000, 355:352-357.
- [54] 杨恒林, 杨品芳, 董莹, 等. 青蒿琥酯及其复方治疗抗氯喹恶性疟的初步观察[J]. *中国寄生虫病防治杂志*,1991, 4:241-242.
- [55] Brockman A, Price AN, Vugt M, et al. *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000,94:537-544.
- [56] Wongsrichanalai C, Thimasarn K, Sirichaisinthop J. Antimalarial drug combination policy: a caveat[J]. *Lancet*, 2000, 355:2245-2247.
- [57] WHO. Informal consultation of the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives [R]. Geneva, World Health Organization, 1998.
- [58] Havaladar PV, Mogale KD. Mefloquine induced psychosis[J]. *Paediatric Infect Des J*, 2000, 19:166-167.
- [59] Ekue JMK, Ulrch AM, Atenyl JAW, et al. A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria[J]. *Bull WHO*, 1983, 61:713-718.
- [60] ter Kuile FO, Nosten F, Luxemburger C, et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients[J]. *Bull WHO*, 1995, 73:631-642.
- [61] Looareesuwan S, Wilaratana P, Chokejindachai W, et al. A randomized, double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumetol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand[J]. *Am J Trop Med Hyg*,1999, 60:238-243.
- [62] van Vugt M, Wilairatana P, Gemperli B, et al. Efficacy of six doses of artemether-lumefantane (Benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 60:936-42.
- [63] Olliaro PL, Trigg PI. Status of antimalarial drugs under development[J]. *Bull WHO*, 1995, 73:565-571.
- [64] 车立刚, 张有林, 李兴亮, 等. 复方蒿甲醚片治疗抗药性恶性疟临床研究[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 1995, 8:244-246.
- [65] 庞学坚, 王光泽, 邢启良, 等. 复方蒿甲醚治疗疟疾 81 例的效果观察[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 1996, 9:89-90.
- [66] 孙志伟, 单承启, 李国福, 等. 复方蒿甲醚片和苯茚醇两种剂型治疗恶性疟临床对比试验 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2000, 18:159-161.
- [67] 蔡贤铮, 车立刚, 陈昌, 等. 蒿甲醚或青蒿琥酯与咯萘啶联用治疗恶性疟的临床效果观察[J]. *实用寄生虫病杂志*, 1999, 7:156-158.
- [68] 蔡贤铮, 陈昌, 郑贤育, 等. 双氢青蒿素与咯萘啶联用治疗恶性疟的初步研究[J]. *实用寄生虫病杂志*, 1999, 7:104-105.
- [69] 刘德全, 林世干, 冯晓平, 等. 一种治疗抗药性恶性疟较理想的药物[J]. *世界感染杂志*, 2004, 4:114-118.
- [70] Foster SD. Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs[J]. *Bull WHO*, 1991, 69:349-363.
- [71] Ridley RG. *Plasmodium*: Drug discovery and development-an industrial perspective[J]. *Exp Parasitol*, 1997, 87:293-04.
- [72] WHO. World malaria situation in 1993, part 1[R]. *Weekly Epidemiol Record*, 1996, 71:17-2.
- [73] Bloland PB, Ettlign M. Making malaria treatment policy in the face of drug resistance[J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, 93:5-23.
- [74] Greenberg AF, Ntumbanzondo M, Ntula N, et al. Hospital based surveillance of malaria related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire[J]. *Bull WHO*, 1989, 67:189-196.
- [75] WHO. the use of antimalarial drugs [R]. World health Organization, 2000. 13-17.
- [76] Peter BB. Drug resistance in malaria [R]. WHO/CDS/CSR/DRS,2001. 6-8,10.

(收稿日期: 2005-06-22 编辑: 富秀兰)