

硝喹对食蟹猴疟原虫孢子增殖的作用

冯崇英 胡友梅 柳 燕 况明书 王兴相 任慧娴

刘连珠 杨 怡 邓宝忠 (第三军医大学, 重庆 630038)

提要 服硝喹 2 mg/kg 单次剂量后, 4—96 h 能完全阻断食蟹猴疟原虫的孢子增殖, 剂量降至 1 mg/kg 时, 药后 96 h 偶可出现腺阳性, 而 0.5 mg/kg 时则无效。但复方硝喹 0.5 mg/kg 又有阻断作用。与乙胺嘧啶对比, 剂量为 1 mg/kg 时, 硝喹对食蟹猴疟原虫孢子增殖的阻断作用较乙胺嘧啶强。

关键词 硝喹, 阻断孢子增殖期作用, 食蟹猴疟原虫, 斯氏按蚊, 巴拉巴按蚊

我们前已报告, 硝喹(国外原名 CI-679)对鸡疟原虫的孢子增殖有阻断作用⁽¹⁾。为了解硝喹对猴疟原虫孢子增殖的作用, 乃用猴疟-斯氏按蚊和猴疟-巴拉巴按蚊系统进行了试验。

材 料 和 方 法

蚊媒 斯氏按蚊 (*Anopheles stephensi*) Hor 株由军事医学科学院微生物学流行病学研究所供应。在 27—28°C, 相对湿度 80% 左右

下饲养。成蚊常规饲以 5—10% 葡萄糖水。

巴拉巴按蚊 (*Anopheles balabacensis*) 由四川医学院生物学教研组引进。在 25—27°C, 相对湿度 80% 左右下饲养。成蚊常规饲以含 5% 桔汁的 5—10% 蔗糖水。

猴疟原虫 试验用猴均为恒河猴, 体重为 2—4 kg。试验前连续检查厚血片 3 次, 未见有任何血内原虫感染。从已感染有食蟹猴疟原虫的猴取血 0.3—0.5 ml, 静脉接种, 然后定期血检。

药物 硝喹醋酸盐由上海医药工业研究院合成。复方硝喹由硝喹与氨苯砒等量(1:1)配成。乙胺嘧啶由上海十四制药厂供应。所有药物均用吐温 80 作乳化剂(1%浓度), 配成 1 mg/ml 备用。

1981年3月25日收稿 1982年5月26日修回

试验方法 蚊媒的感染,均在猴接受 iv 疟原虫接种 15 d 后适当时期进行,蚊令一般为 3-5 d,吸血前饥饿 24 h. 感染猴 ig 给药前及给药后 4, 24, 48, 96 h 让蚊吸血 $\frac{1}{2}$ —1 h. 所有饱血蚊均按常规饲养.

蚊虫吸血后 6, 12 d 分别解剖、检查卵囊、孢子,并计算每个阳性蚊胃的卵囊数,测量卵囊的直径大小. 在给药组中,如 12 d 在唾液腺未查见孢子,而胃上有未发育成熟的卵囊时,则继续饲养至 15-18 d 再解剖,以判定卵囊有无延迟发育的情况. 用乙胺嘧啶和氯苯砒作对照比较.

结 果

硝喹对食蟹猴疟原虫孢子增殖的作用 试验分 1 及 2 mg/kg 两组. 结果见表 1. ig 1 mg/kg 时,药后 4-96 h,除 67 号猴在 96 h 有 2/20 腺感染外,其余各时间的腺感染均阴性. 药前组腺阳性率为 13/15 及 10/10,胃感染率均为 10/10;而药后组胃感染率显著下降,蚊胃上卵囊数亦明显减少,卵囊亦较小. 如其中两只猴药前组每个阳性蚊胃卵囊平均数分别为 16, 155 个, d 6 卵囊直径平均为 30 μ m 左右,而药后各时间组中,不少蚊胃感染为阴性,阳性蚊的平均卵囊数不超过 5 个,卵囊直径平均只 20 μ m 左右,且大多形成空泡或有胞浆凝集等退化现象. 3 猴 ig 2 mg/kg 后各时间的腺感染均阴性.

硝喹与乙胺嘧啶对食蟹猴疟原虫孢子增殖作用的比较 ig 硝喹 1 mg/kg 对食蟹猴疟原虫孢子增殖有明显的阻断作用(表 2). 药后各时间组中,不仅无腺感染,且胃感染亦全部阴性,而药前组的腺、胃感染均甚高.

在同样剂量的乙胺嘧啶两次试验中,虽药后 4, 24 h 腺及胃均阴性,但药后 48, 96 h 腺阳性率均较高(表 2). 这表明乙胺嘧啶 1 mg/kg 时,药后 48 h 已失去阻断孢子增殖的作用.

硝喹、复方硝喹对孢子增殖阻断作用的比较 ig 硝喹 0.5 mg/kg 时已出现一定的但不完全的阻断作用(表 2),但与等量氯苯砒伍用时(复方硝喹),则其阻断孢子增殖的作用又很明显,药后 48 h 仍无腺感染. 但单 ig 氯苯砒 1 mg/kg, 药后各时间,腺、胃感染均阳性(表 2),表明单用氯苯砒对孢子增殖无作用.

讨 论

1. 本试验证明硝喹(1 mg/kg)与相同剂量的乙胺嘧啶比较,其抑制食蟹猴疟原虫孢子增殖的效果优于乙胺嘧啶. 而文献⁽²⁾报道,猴 1 次 ig 乙胺嘧啶 3 mg/kg 始可阻断食蟹猴疟原虫的孢子增殖. Omar 等⁽³⁾又报道,3 只猴 1 次 ig 伯喹 1.95 mg/kg 后,虽有抑制孢子增殖的作用,但其中 1 只药后 4 h 出现 25% 腺阳性,另 1 只药后 72 h 有 67% 的腺阳性. 说明伯喹阻断食蟹猴疟原虫孢子增殖的效果,似不如硝喹.

Table 1. Effect of ig nitroquine on the sporogony of *P. cynomolgi*. Vector: *A. stephensi*

Monkey No	Dose (mg/kg)	Number of mosquitoes positive/Number of mosquitoes dissected					Sporozoite rate					Infection rate of midgut				
		-1 h*	4 h	24 h	48 h	96 h	-1 h*	4 h	24 h	48 h	96 h	-1 h*	4 h	24 h	48 h	96 h
67	1.0	10/10	0/20	0/15	0/23	2/20	10/10	3/20	9/20	14/20	3/20	10/10	3/20	9/20	14/20	3/20
507	1.0	13/15	0/20	0/10	0/15	0/15	10/10	1/20	0/20	0/20	0/20	10/10	1/20	0/20	0/20	0/20
60	2.0	7/10	0/20	0/19	0/15	0/15	9/10	2/20	1/20	1/20	0/20	9/10	2/20	1/20	1/20	0/20
61	2.0	2/16	0/20	0/20	0/20	0/20	17/20	3/20	0/20	0/20	0/20	17/20	3/20	0/20	0/20	0/20
62	2.0	3/20	0/20	0/20	0/20	0/20	17/20	4/20	0/20	1/20	1/20	17/20	4/20	0/20	1/20	1/20

*Before medication

Table 2. Effects of nitroquine, pyrimethamine and DDS on the sporogony of *P. cynomolgi*. Vector: *A. balabacensis*

Dose (mg/kg)	Monkey No	Number of mosquitoes positive/number of mosquitoes dissected										
		Sporozoite rate					Infection rate of midgut					
		-1 h*	4 h	24 h	48 h	96 h	-1 h*	4 h	24 h	48 h	96 h	
Nitroquine	1.0	1	10/10	0/11	0/11	0/10	0/10	10/10	0/7	0/10	0/11	0/11
"	"	309	9/27	0/18	0/22	0/21	0/18	8/9	—	0/28	0/20	0/20
Pyrimethamine	"	11	5/5	0/10	0/8	1/10	10/10	6/6	0/7	0/3	0/5	6/10
"	"	504	19/25	0/22	0/19	23/28	4/5	13/13	0/10	0/18	20/23	2/3
DDS	1.0	108	17/20	19/20	16/20	11/20	—	14/20	15/20	15/20	9/20	—
Nitroquine	0.5	205	5/20	18/18	—	0/20	—	1/11	10/10	—	0/20	—
Nitroquine composite	0.5	208	19/20	0/20	0/20	0/20	—	10/10	0/20	0/20	0/20	—

*Before medication

2. 从 ig 0.5 mg/kg 硝喹与复方硝喹的结果, 显示硝喹与氨苯砒伍用, 对猴疟原虫孢子增殖有增效作用. 硝喹 0.5 mg/kg 已接近阻断孢子增殖的有效作用, 所显示的效应可有时不稳定. 另据 Hawking 等⁽⁴⁾意见, 在猴疟原虫虫血症的不同时期, 其配子体的感染性可有差异. 因此 ig 硝喹 0.5 mg/kg 后 48 h 的腺感染阴性, 估计可能与上述两点有关. 而 ig 硝喹 1—2 mg/kg 多次的结果则是稳定的.

致谢 斯氏按蚊及部份试验用猴由军事医学科学院微生物学流行病学研究所 534 组供给, 工作中得到该组全体同志大力支持.

参 考 文 献

- 1 第三军医大学 523 组. 第三军医大学医学科研资料 1977 年; 1:26
- 2 Omar MS, Collin WE, Contacos PG. *Exp Parasitol* 1974 Oct;36(2):167
- 3 Ditto. *Ibid* 1973 Oct;34(2):229
- 4 Hawking F, Worms MJ, Gammage K, Goddard PA. *Lancet* 1966 Aug 20;2(7460):422

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4) : 273—276

EFFECTS OF NITROQUINE ON SPOROGONIC CYCLE OF *PLASMODIUM CYNOMOLGI*

FENG Chong-ying, HU You-mei, LIU Yan, KUANG Ming-shu, WANG Xing-xiang, REN Hui-xian, LIU Lian-zhu, YANG Yi, DENG Bao-zhong
(Third Army Medical College, Chongqing 630038)

ABSTRACT Having previously reported that nitroquine (CI-679) had a marked sporontocidal effect on *P. gallinaceum*, we studied its effects on sporogony of *P. cynomolgi* using *Anopheles stephensi* or *A. balabacensis* as vectors. After being fed on infected monkeys before and after a single intragastric dose of nitroquine, the engorged mosquitoes were maintained in the insectarium at 27—28°C (for *A. stephensi*)

or 25—27°C (for *A. balabacensis*) and relative humidity of 80%. Batches of mosquitoes were dissected on d 6 and d 12 after blood feeding for examination of oocysts and sporozoites, respectively. For comparison, the effects of DDS and pyrimethamine were observed at the same time.

1. Batches of mosquitoes fed on 3 monkeys 4—96 h after ig nitroquine 2 mg/kg, were all negative for sporozoites. The

oocyst rates also markedly decreased. At 1 mg/kg, only 1 out of 4 monkeys gave a 10% sporozoite rate after 96 h. Nitroquine composite (nitroquine and DDS in equal amount) 0.5 mg/kg, like nitroquine 2 mg/kg, completely inhibited the sporogonic development of *P. cynomolgi*.

2. A single ig nitroquine 1 mg/kg showed a marked sporontocidal effect while pyrimethamine 1 mg/kg failed to do

so. DDS 1 mg/kg exerted no effect on the sporogonic cycle of *P. cynomolgi*.

3. The results indicate that nitroquine is an effective drug, even superior to pyrimethamine, against sporogonic cycle of *P. cynomolgi*.

KEY WORDS nitroquine (CI-679); sporontocidal effect; *Plasmodium cynomolgi*; *Anopheles stephensi*; *Anopheles balabacensis*

* * *

* * *