

羟基喹啉及其磷酸盐抗疟的作用

李裕棠 陈林 戴祖瑞 龚建章 (第二军医大学, 上海 201903)

提要 实验观察羟基喹啉(HPQ)及其磷酸盐(HPQP)的抗疟活性。二药对 *Plasmodium berghei* 的正常株的 ED_{50} 低于磷酸氯喹(CQP)的 ED_{50} , 对抗氯喹株感染的小鼠也有高度的抑制性疗效, 与CQP仅有轻度的交叉抗性。对 *P. cynomolgi* 感染的猴也有显著的抑制性疗效。用不同剂量和疗程的HPQP和CQP平行治疗, 二者在原虫转阴率和转阴时间方面都基本一致, 但HPQP治疗后原虫易于复燃。适当增加给药次数、延

长疗程, 则用HPQP也可治愈。

关键词 羟基喹啉; 磷酸羟基喹啉; 伯氏疟原虫正常株和抗氯喹株; 食蟹猴疟原虫; 抗疟药

羟基喹啉(hydroxypiperaquine, HPQ)化学名称为 1, 3-bis-[4-(7-chloro-4-quinolinyl)-piperazinyl]-4-propanol-2, 其4磷酸盐称磷酸羟基喹啉(hydroxypiperaquine phosphate,

1982年10月8日收稿 1983年3月29日修回

HPQP)⁽¹⁾. 初筛中曾按 Rane 氏方法试验, 结果 HPQ 和 HPQP 对伯氏疟原虫(*Plasmodium berghei*) 的有效剂量分别为 20 和 10 mg base/kg, 剂量增至 80 mg base/kg, 则二者均可全部治愈感染伯氏疟原虫的小鼠(许德余, 私人联系). 用 HPQP 对 *P. berghei* 感染高峰期的小鼠作单次 ig 治疗, 其抑制性疗效优于磷酸氯喹(CQP)⁽²⁾. 本实验对 HPQ 及 HPQP 的抗疟活性作进一步观察.

材 料 和 方 法

羟基喹啉(HPQ)及其磷酸盐(HPQP)由本校抗疟药研究室合成, 磷酸氯喹(CQP)是上海第十一制药厂出品(批号 787220). *P. berghei* 的正常株(N)及抗氯喹株(R, 抗性倍数>67), 以及 *p. cynomolgi* 均引自中国医学科学院寄生虫病研究所.

伯氏疟原虫试验参照 Peters 方法⁽³⁾, 用昆明株小鼠, 体重 $20.2 \pm (SD) 2.0$ g, 每鼠分别 ip 感染 N 株及 R 株的红细胞 5×10^8 个, 感染后次 d, ig 给药. N 株及 R 株感染的小鼠分别按 HPQ 及 HPQP 各分为 6 个剂量组, CQP 各分为 5 个组, 每组 10 只鼠, 剂量均按 mg base/kg, qd $\times 3$. 最后一次 ig 的次 d, 从尾部取血, 制片染色镜检. 检查薄血膜 100 个油镜视野不见疟原虫者作为阴性. 用直线回归法计算出 ED₅₀. 交叉抗性按 N 株与 R 株 SD₉₀ 之比计算.

食蟹猴疟原虫试验, 共使用 3.0-4.5 kg 的恒河猴(*Macaca mulatta*) 13 只, ♀♂皆有, 每

猴 iv 感染 *P. cynomolgi* 的红细胞约 5×10^7 个, 待血中原虫密度升达 1.0% 以上(见表 2, 3), 开始 ig 给药, 以后每隔 12 h 血检原虫 1 次, 至原虫连续 2 次转阴后, 则每 d 血检 1 次, 直至给药 30 d 以后, 改为每周血检 1-2 次. 原虫计数按检查薄血膜 1 万个红细胞所见无性期原虫计算. 以检查厚血膜 100 个油镜视野不见原虫作为阴性.

结 果

对 *P. berghei* 的抑制性疗效, 从表 1 可见, HPQ 和 HPQP 对 N 株的 ED₅₀ 均较 CQP 的 ED₅₀ 为低. 二者对 R 株的 ED₅₀ 均非常显著低于 CQP 的 ED₅₀, 后者的剂量即使高达 133 mg base/kg $\times 3$ d, 小鼠血中原虫均未转阴(ED₅₀>133). HPQ 和 HPQP 与 CQP 的交叉抗性倍数很低, 仅分别为 1.38 和 1.65.

对 *P. cynomolgi* 的抑制性疗效从表 2 可见, 用 HPQP 和 CQP 总剂量 37.5 mg base/kg 分 2 d 给药(分别为 25 和 12.5 mg/kg) 各治疗 2 猴, 均在给药后 48 h 血中原虫转阴, 但前者给药后 14-20 d 都出现原虫复燃, 而后者给药后 45 d 未见原虫复燃. 分别用两种药物 50 mg base/kg 单次给药治疗的猴(HPQP 治疗 2 只, CQP 治疗 1 只), 给药后 3 d 内原虫都转阴, 但都在给药后 20 d 内原虫复燃.

从表 3 可见, 用 HPQP 和 CQP 20 mg base/kg $\times 3$ 各治疗 3 猴, 均在首次给药后 4 d 内血中原虫转阴, 除 HPQP 治疗的 1 猴(H-2) 在给

Tab 1. Suppressive activities on normal and chloroquine-resistant *P. berghei* strains. 10 mice/group (Dose: mg base/kg $\times 3$ d)

Drug	SD ₉₀ with 95% confidence limits		ED ₅₀ with 95% confidence limits	
	Normal strain	Chloroquine-resistant strain*	Normal strain	Chloroquine-resistant strain*
Hydroxypiperazine	1.33(1.23-1.43)	1.84(1.64-2.04)	1.86(1.62-2.15)	2.06(1.76-2.43)
Hydroxypiperazine phosphate	1.05(0.97-1.14)	1.74(1.64-1.93)	1.66(1.48-1.86)	2.98(2.41-3.68)
Chloroquine phosphate	1.98(1.95-2.01)	133.00	2.35(2.17-2.55)	

* Chloroquine resistance of *P. berghei* is >67 fold.

Tab 2. Suppressive activities of HPQP and CQP against *P. cynomolgi* under different regimens

Drug	Monkey number	Dose (mg base/kg)		Number of parasites/10000 RBC						Parasite recrudescence time (d)
		d 1	d 2	0 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	
Hydroxypiperaquine phosphate	v-10	25	12.5	307	16	3	0.2	0	0	14
	v-14	25	12.5	105	6	1	1	0	0	18
	v-8	50		164	40	12	1	0	0	18
	v-13	50		175	21	5	0	0	0	20
Chloroquine phosphate	v-7	25	12.5	349	138	20	0.5	0	0	-*
	v-11	25	12.5	284	41	29	0.3	0	0	-*
	v-12	50		513	213	43	4	0.1	0	20

* Parasitaemia did not reappear within 45 days after treatment.

药后 28 d 原虫复燃外, 其余 5 猴至给药后 227 d, 未见复燃。

讨 论

羟基喹啉与氯喹同属于 4-氨基喹啉类, 但侧链不同, 抗疟活性有明显差别。本实验表明, HPQ 及 HPQP 对 *P. berghei* N 株及 R 株均有显著的抑制性作用(表 1), 与 CQP 仅有轻度的交叉抗性。HPQP 对 *P. cynomolgi* 的血内无性期原虫有较快的杀灭作用, 给药后转阴率和转阴时间与 CQP 治疗基本一致, 但前者治疗后原虫易于复燃。复燃与疗程长短有关。Schmidt 等⁽⁴⁾ 主张在常规的药物筛选中, 使用 CQP 治疗 *P.*

cynomolgi 感染的猴, 其剂量和疗程为 5 mg base/kg \times 7 d, 可以清除血内原虫。从本实验可以看出, 虽然使用相当大的剂量 (50 mg base/kg), 但仅一次给药, 无论是 HPQP 或 CQP 治疗都会发生原虫复燃, 而用 20 mg base/kg \times 3 d, 则 HPQP 治疗的 3 猴中有 2 只治愈(表 3)。HPQP 在水中的溶解度明显比 CQP 低, 在胃肠道吸收不及 CQP 完全⁽⁵⁾, 因此, 适当增加给药次数和延长疗程, 有利于药物吸收和保持有效的血浓度, 可提高疗效。

致谢 郭振东、马志明、舒康全等同志协助技术工作。

Tab 3. Suppressive activities of HPQP and CQP against *P. cynomolgi* at daily dose of 20 mg base/kg for 3 consecutive days

Drug	Monkey number	Number of parasites/10000 RBC							Parasite recrudescence time (d)
		0 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	96 h	
Hydroxypiperaquine phosphate	H-2	410	98	13	4	0.5	0.1	0	28
	H-4	206	23	3	2	0.3	0	0	-*
	H-6	118	11	14	1	0.7	0	0	-*
Chloroquine phosphate	H-1	120	15	3	0.7	0.3	0	0	-*
	H-3	256	102	22	6	0.7	0	0	-*
	H-5	153	21	9	0.5	1	0.1	0	-*

* Up to 227 days after treatment no recrudescence

参 考 文 献

- 1 许德余、殷祥生、陈雄、徐勇清. 药学通报 1980; 15 (4):180
- 2 瞿逢伊、黄文锦、王丽琴. 药学学报 1981; 16: 298
- 3 Peters W. Chemotherapy of malaria. In: Kreier JP, ed. *Malaria*; vol 1. 1st ed. NY: Academic Press, 1980: 160-6
- 4 Schmidt LH, Rossan RN, Fradkin R, Woods J. *Bull WHO* 1966; 34:783
- 5 陈杞、郑秀龙、吴德林、张丽民. 解放军医学杂志 1979; 4:157

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5 (1): 57-60

ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF HYDROXYPIPERAQUINE AND ITS PHOSPHATE AGAINST *PLASMODIUM BERGHEI* AND *P. CYNOMOLGI*

LI Yu-tang, CHEN Lin, DAI Zu-ruì, GONG Jian-zhang

(*Second Military Medical College, Shanghai 201903*)

ABSTRACT Hydroxypiperaquine (HPQ) and its phosphate (HPQP) were tested for their suppressive activities against normal and chloroquine-resistant strains of *P. berghei* in mice. Drugs were given intragastrically once daily for 3 consecutive days, beginning on the next day after blood inoculation. Both HPQ and HPQP possessed high suppressive activity against the 2 strains, their ED_{50} being lower than that of chloroquine (CQP). The cross resistance between HPQP and CQP were very slight.

The suppressive effects of HPQP and CQP under various regimens were tested on rhesus

monkeys infected with *P. cynomolgi*. No significant difference was found between HPQP and CQP in the reduction rate of parasite and the parasite clearance time, but the recrudescence was more frequent in the monkeys treated with HPQP than those treated with CQP. The infection was cured with HPQP when the regimen was prolonged.

KEY WORDS hydroxypiperaquine; hydroxypiperaquine phosphate; normal and chloroquine-resistant *Plasmodium berghei*; *Plasmodium cynomolgi*; antimalarials