

伯氏疟原虫 ANKA 株对常用抗疟药的治疗效应

李从军 钱永乐 陈林 (第二军医大学抗疟药研究室, 上海 201903)

提要 试验观察国内常用小鼠品系输血感染伯氏疟原虫(*Plasmodium berghei*) ANKA 株的自然消长。并在昆明系小鼠测得氯喹、甲氟喹、伯喹、乙氨嘧啶和羟基喹啉的 ED_{50} 分别为 2.58, 3.58, 2.76, 0.20 和 2.12 mg base/kg/d \times 4 d, 不同品系小鼠感染伯氏疟原虫 ANKA 株对常用抗疟药的治疗效应无明显差异。

关键词 伯氏疟原虫; 抗疟药; 药物疗法; 生物模型

用于抑制性治疗的伯氏疟原虫印度株鼠疟模型具有缺陷, 影响药效的正确评价。故于1981年从英国伦敦卫生和热带医学院引进了伯氏疟原虫 ANKA 株, 观察其对国内常用小鼠品系经输血感染后的自然消长及其对常用抗疟药物的敏感性。

材 料 和 方 法

小鼠 近亲交配品系 5 种(C₅₇BL, 615, ICR/JCL, SMMC/B, SMMC/C); 远亲交配品系为昆明系。所有小鼠均为本校动物室供应的正常♂鼠, 体重 18-22 g, 饲料按上海畜牧兽医协会实验动物专业组统一配方配制。

原虫 伯氏疟原虫 ANKA 株, 本室通过斯氏按蚊传保种。

1984年2月16日收稿 1985年1月7日修回

药物 磷酸羟基喹啉由本室药物化学组提供, 磷酸氯喹、磷酸伯喹和乙氨嘧啶由上海第十四制药厂提供, 甲氟喹为瑞士产品, 上述药物均用 Tween 80 制成所需浓度的悬液。

治疗试验 小鼠输血感染及原虫血症观察、抑制性治疗疗效观察和 ED_{50} 测定均按常规方法⁽¹⁾进行。

结 果

6 株小鼠, 每株 15-36 只, (每次实验 5-12 只, 均重复 1-2 次), ip 接种疟原虫后, 涂片观察原虫血症。

表 1 示 6 种品系小鼠对伯氏疟原虫 ANKA 株输血感染都很敏感, 感染后 6 h 至 1 d 均出现原虫血症, 各品系鼠的平均原虫血症峰密度相近, 而感染原虫后小鼠存活时间差异较大。

采用 4 d 抑制疗法, 用昆明小鼠感染后 ig 给药, 治疗结果见表 2。

为了观察药物对不同鼠株感染伯氏疟原虫 ANKA 株治疗反应有否差异, 分别用 C₅₇BL 和 ICR/JCL 小鼠进行了实验治疗(表 3)。

根据以上治疗结果, 在昆明小鼠, 伯氏疟

Tab 1. Susceptibility of 6 strains of mice to inoculation of *P. berghei* ANKA strain 'by ip (inoculum = 1×10^7 infected RBC/mouse, all mice were positive and died of parasitaemia) $\bar{x} \pm SD$

Mouse strain	Tested mice	Peak parasitaemia density (%)	Survival time (d) after inoculation
C ₅₇ BL	20	70.4 ± 4.0	12.7 ± 5.0
615	19	74.8 ± 7.7	13.2 ± 1.6
ICR/JCL	24	51.3 ± 2.3	8.5 ± 1.0
SMMC/B	15	72.3 ± 4.1	7.2 ± 1.2
SMMC/C	36	56.4 ± 15.3	8.7 ± 1.0
Kunming	20	61.9 ± 8.5	7.7 ± 1.2

Tab 2. Responses of Kunming strain of mice infected with *P. berghei* ANKA strain to some antimalarials (* 1 mouse died)

Drug	Dose (mg base/kg/d × 4)	Tested mice	Negative mice
Chloroquine	3.25	5	5
	2.77	4*	3
	2.36	5	2
	2.00	5	0
Hydroxy-piperazine	2.77	5	5
	2.36	5	3
	2.00	5	1
	1.72	5	1
	1.46	5	0
Mefloquine	5.44	5	5
	3.94	5	3
	2.85	5	1
	2.07	5	0
Primaquine	3.25	5	5
	2.77	5	3
	2.36	4*	1
	2.00	5	0
Pyrimethamine	0.32	5	5
	0.26	5	3
	0.21	5	3
	0.17	5	2
	0.14	5	2
	0.11	5	1

Tab 3. Responses of mice infected with *P. berghei* ANKA strain to 3 antimalarials (* 1 mouse died)

Drug	Mouse strain	Dose (mg base/kg/d × 4)	Tested mice	Negative mice
Chloroquine	ICR/JCL	3.25	5	5
		2.77	5	4
		2.36	5	2
		2.00	4*	1
		1.72	5	2
		1.46	5	0
Hydroxypiperazine	C ₅₇ BL	2.77	5	5
		2.36	5	4
		2.00	5	2
		1.72	5	1
		1.46	5	0
Primaquine	C ₅₇ BL	2.77	5	5
		2.36	5	3
		2.00	5	1
		1.72	5	1

原虫 ANKA 株对氯喹、甲氟喹、伯喹、乙胺嘧啶和羟基喹啉的 ED₅₀ 分别用 2.58, 3.58, 2.76, 0.20, 2.12 mg/kg/d × 4 d⁽²⁾, 在 C₅₇BL 和 ICR/JCL 小鼠, 氯喹、羟基喹啉和伯喹的 ED₅₀ 分别为 2.78, 2.05, 2.09 mg/kg/d × 4, 与远亲交配品系昆明系的结果无明显差异, 回归方程如表 4。

讨 论

本试验证明国内常用的实验小鼠 6 种品系对输血感染伯氏疟原虫 ANKA 株非常易感, 而且这一虫株对常用抗疟药如氯喹、伯喹和乙胺嘧啶等均甚敏感, 其 ED₅₀ 值与国外文献数据^(3,4)基本一致, 同时不同品系小鼠感染伯氏疟原虫 ANKA 株后, 对抗疟药的治疗反应无明显影响。因此用伯氏疟原虫 ANKA 株——小鼠模型作为抑制性治疗药物筛选模型时, 选用近亲交配小鼠品系 C₅₇BL 和 ICR/JCL 或远亲交配品系昆明系小鼠均可。这一虫株具有蚊传能力, 生物学特性稳定, 又可作为病因性预防药

Tab 4. Linear regression equation of 5 antimalarials against *P. berghei* ANKA strain in Kunming*, ICR/JCL** or C₅₇BL*** mice

Drug	Regression equation Ŷ _i : probit of effective rate X _i : log dose
Chloroquine	$\hat{Y} = 24.5496 X - 5.0637^*$ $\hat{Y} = 12.5667 X - 0.5933^{**}$
Hydroxypiper- aquine	$\hat{Y} = 17.0430 X - 0.5633^*$ $\hat{Y} = 17.8787 X - 0.5797^{***}$
Mefloquine	$\hat{Y} = 12.4821 X - 1.8896^*$
Primaquine	$\hat{Y} = 24.5796 X - 5.8265^*$ $\hat{Y} = 15.2418 X - 0.1136^{***}$
Pyrimethamine	$\hat{Y} = 5.1343 X - 1.3996^*$

物筛选模型, 因此选用这一虫株作为抗疟药物筛选模型具有敏感稳定, 且可兼作抑制性治疗

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Jun; 6 (2) : 129-131

RESPONSE OF *PLASMODIUM BERGHEI* ANKA STRAIN TO SOME ANTIMALARIALS

LI Cong-jun, QIAN Yong-le, CHEN Lin

(Lab Antimalarial Drug Research, Second Military Medical College, Shanghai 201903)

ABSTRACT *Plasmodium berghei* ANKA strain-mouse system was established as a screening model for blood schizontocides. Five inbred mice (C₅₇BL, 615, ICR/JCL, SMMC/B, SMMC/C) and Kunming mice were used as the experimental hosts. All of them were susceptible to the ip inoculation of 1×10^7 RBC infected with *P. berghei* ANKA strain.

Using the "4-day suppressive test" of blood schizontocidal action, the ED₅₀ of antimalarials such as chloroquine, mefloquine, primaquine,

和病因性预防药物筛选模型等优点。

对于这一虫株对常用抗疟药产生抗性的潜在可能及其规律尚需进一步研究。

致谢 承谭世杰教授审阅, 英国伦敦卫生和热带医学院 Peters 教授惠赠伯氏疟原虫 ANKA 株。

参 考 文 献

- 1 Peters W. *Ann Trop Med Parasitol* 1975; 69: 155
- 2 陈林、郭凤川、戴祖瑞、李从军。药学报 1984; 19: 732
- 3 Peters W. The "normal" range of drug sensitivity. In: Peters W, ed. *Chemotherapy and drug resistance in malaria*; 1st ed. London: Academic Press, 1970: 163-223
- 4 Peters W. Chemotherapy of malaria. In: Kreier JP, ed. *Malaria*. vol 1. 1st ed. NY: Academic Press, 1980: 145-283

pyrimethamine and hydroxypiperazine were 2.58, 3.58, 2.76, 0.20 and 2.12 (mg/kg/d × 4 d) respectively, which were consistent with those reported previously. These results suggest that *P. berghei* ANKA strain is sensitive to the above-mentioned antimalarials as a model for the screening of antimalarials.

KEY WORDS *Plasmodium berghei*; antimalarials; drug therapy; biological models