

# 青蒿素与磺胺类药物合并用药抗疟作用的研究

薛宝云 叶祖光 戴宝强 杨庆 王平 李泽琳

(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

**摘要** 观察青蒿素(QHS)和磺胺类药物合并用药对伯氏鼠疟原虫抗复燃作用。结果表明,在QHS为100~400mg/kg时,QHS与磺胺嘧啶(Sulfadiazine,SD)及周效磺胺(Sulfadoxine,SDM')合并用药能明显延缓或完全消除鼠疟原虫的复燃现象。虽然不同的磺胺药的抗疟效价并不相同,但在QHS和磺胺药剂量适当时都能延缓鼠疟原虫的复燃现象。

**关键词** 鼠疟原虫 抗疟作用 青蒿素 磺胺药

## Study on Antimalarial Activity of Qinghaosu in Combination with Sulfa Drugs

Xue Baoyun, Ye Zuguang, Dai Baoqiang, Yang Qing, Wang Ping, Li Zelin

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing, 100700)

**Abstract:** The anti-recrudescence effects of Qinghaosu (QHS) in combination with sulfa drugs were studied in mice infected with *Plasmodium berghei*. Results showed that the combinations of QHS 100~400 mg/kg with Sulfadiazine (SD) or Sulfadoxine (SDM') could eliminate recrudescence of *Plasmodium berghei* or postpone the interval between parasitemia clearance and its recrudescence. When QHS dose was increased up to 400 mg/kg, all the combinations with different sulfa drugs could delay reappearance of the parasites in the blood, although antimalarial potency of the sulfa drugs varied.

**Key words:** *P. berghei*, antimalaria, Qinghaosu, Sulfa drugs

青蒿素是一个有过氧桥的倍半萜内酯的新型抗疟药。动物实验及临床研究结果证明,其对红内期疟原虫有速效的杀灭作用,且毒副作用较低<sup>[1,2]</sup>。但青蒿素在临床治疗疟疾过程中的一个弱点是近期虫血症的复燃现象<sup>[3]</sup>,青蒿素这一缺点大大地限制了其在临床上的广泛使用而且也易于造成疟原虫抗药性的产生。因此克服青蒿素复燃现象的研究是非常必要的。

众所周知,抗疟药的联合用药是增强抗疟作用的方法之一<sup>[4,5]</sup>。因此本实验拟从青蒿素与磺胺类药物合并用药这方面探索降低乃至消除复燃现象的可能性。

## 1 材料

1.1 虫株 NK<sub>173</sub>株伯氏鼠疟原虫(*Plas-*

*modium berghei* NK<sub>173</sub>)。由军事医学科学院微生物流行病学研究所提供,本所保种。

1.2 药品 青蒿素(QHS)为昆明制药厂产品。磺胺嘧啶(Sulfadiazine,SD)、周效磺胺(Sulfadoxine,SDM')及磺胺甲氧吡嗪(Sulfamethoxypridazine,SMP)均为上海第四制药厂产品;氨苯砞(Sulfonyldianiline,DDS)为Sigma产品,各药临用前配成水混悬液。

1.3 动物 昆明种小鼠,雌雄兼用,体重20±2g,中国中医研究院实验动物中心提供。

## 2 方法

2.1 磺胺类药物抗疟活性测定 小鼠ip 1×10<sup>6</sup>鼠疟原虫,6h后ig磺胺类药物各剂量,qd×4d,末次给药后24h尾部取血涂片,Giemsa染色,生物显微镜下计数各组的疟原

虫感染率,以 Logit 法计算其半数抑制量 (SD<sub>50</sub>)、95%可信限及 SD<sub>95</sub>。

**2.2 抗复燃作用测定** 小鼠随机分组,每组 10 只,ip 接种 1×10<sup>6</sup> 鼠疟原虫,6h 后分别 ig QHS 100、200、400 mg/kg,并同时 ig 磺胺类药物 1mg/kg,qd×4d,从末次给药后第一天开始涂片,观察 30d 内各组疟原虫复燃情况,并计算复燃率及平均复燃天数。

**3 结果**

**3.1 磺胺类药物抗疟活性测定** 磺胺类药物对鼠疟原虫红内期有较强的杀灭作用,SD<sub>50</sub>在 0.147~0.248mg/kg×4d 范围内,SD<sub>95</sub>均小于 1mg/kg×4d,因此我们以 1mg/kg×4d 为抗复燃试验中磺胺类药物的剂量,该剂量的磺胺类药物 100%地使鼠疟原虫转阴,但在短时期内复燃(Tab 1)。

**Tab 1. SD<sub>50</sub> and SD<sub>95</sub> of sulfa drugs on *P. berghei* NK<sub>173</sub> strain**

Drug	SD <sub>50</sub> (95% confidence interval) mg/kg×4d	SD <sub>95</sub> mg/kg×4d
SD	0.248(0.204~0.301)	0.693
SDM'	0.157(0.105~0.236)	0.312
SMP	0.247(0.196~0.312)	0.454
DDS	0.147(0.075~0.287)	0.310

**3.2 抗复燃作用测定** 当剂量为 100mg/kg×4d 的 QHS 与 SD 或 SDM' 合并用药时,其复燃率仅为 10%左右,而同样剂量的 QHS 与 SDM' 或 DDS 合并用药的复燃率仍高达 90~100%,当剂量为 200mg/kg×4d 的 QHS 与 SD 合并用药时可完全消除复燃现象,复燃率为 0%(见表 2),同样剂量的 QHS 与 SDM'、SMP 或 DDS 合并用药后的复燃率分别为 20%、80%和 90%。当合并用药中的 QHS 剂量增至 400mg/kg×4d 时,合并用药后的复燃率明显降低。此时,SD 和 QHS 合并用药的复燃率仍为 0%,SDM' 和 QHS 的合并用药的复燃率为 20%。SMP 或 DDS 和 QHS(400mg/kg)合并用药的复燃率可明显降低至 10~20%的水平。从表 2 中的结果可以看出,随着 QHS 的剂量增大,其与磺胺类

药物合并用药的抗复燃作用也随之增强。其中以 QHS 和 SD 合并用药的抗复燃作用最强,QHS 和 SDM' 次之。

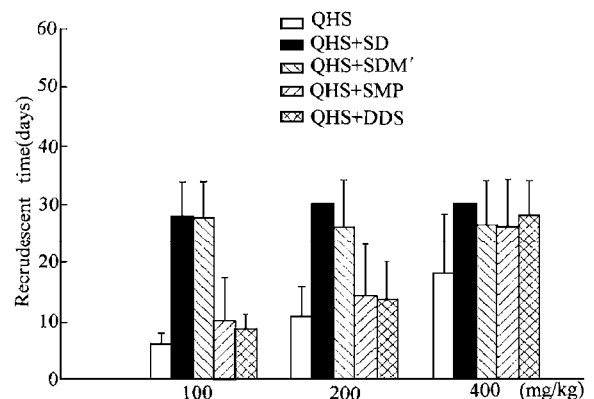
QHS 与磺胺类药物合并用药对鼠疟原虫平均复燃发生时间的延长作用与上述复燃率降低作用相类似(Fig 1)。图 1 的结果说明,当 3 种不同剂量 QHS 分别和 SD 或 SDM' 合并用药时,它们均可明显地延长复燃发生时间,而 QHS 和 SMP 或 DDS 合并用药,只有 QHS 的剂量增至 400mg/kg×4d 时,才能明显地延长鼠疟原虫复燃的发生时间。

**4 讨论**

青蒿素是近年来新研制的抗疟药,它具有速效、低毒以及对抗氯喹株恶性疟等特点。然而虽然经青蒿素 3d 治疗后,虫血症迅速

**Tab 2. Effect of QHS in combination with sulfa drugs on recrudescence rate of *P. berghei* NK<sub>178</sub> strain**

Drug	Dose mg/kg×4d	Recrudescence rate(%)
QHS	100	100
QHS	200	95
QHS	400	59
QHS+SD	100+1	10
QHS+SD	200+1	0
QHS+SD	400+1	0
QHS+SDM'	100+1	11
QHS+SDM'	200+1	20
QHS+SDM'	400+1	20
QHS+SMP	100+1	90
QHS+SMP	200+1	80
QHS+SMP	400+1	20
QHS+DDS	100+1	100
QHS+DDS	200+1	90
QHS+DDS	400+1	11



**Fig 1. Effect of QHS in combination with sulfa drugs on recrudescence time of *P. berghei***

转阴,但在一个月之内许多病例出现复燃,其复燃率可高达50%以上。在伯氏鼠疟感染的小鼠试验中也发现同样的复燃现象。在本试验中,青蒿素剂量为100和200mg/kg×4d时,其复燃率几乎100%(见表2)。青蒿素复燃率较高之弊使其临床应用倍受局限,人们通过合成其衍生物或延长给药天数以期解决复燃率较高这一问题,而且也取得了一定的成功。

本研究试图通过青蒿素与磺胺类药物合并使用,以克服青蒿素治疗疟疾中所出现的复燃现象。青蒿素是奏效快但血中半衰期较短的抗疟药,磺胺类药物抗疟作用虽然缓慢,但血中半衰期较长。由于磺胺类抗疟药这一作用特点,它们不宜单独使用,而多是与其他抗疟药配合用于疟疾的预防或治疗。因此,将青蒿素和磺胺类抗疟药联合用药可能相互取长补短,取得抗复燃效果。在伯氏鼠试验中,虽然SD的抗疟效价并不强于其他3种药物(见表1),然而当它和青蒿素联合用药时,其抗复燃作用明显优于其他3种药,SDM'和青蒿素联合用药的抗复燃作用仅弱于SD,根据血中有效浓度维持时间的长短,这两种磺胺药分属中效和长效磺胺药。尽管二药和青蒿素联合用药均能明显降低复燃率,但中效磺胺药SD似乎比长效磺胺药SDM'的抗复燃作用更强。因此,SD可能是较理想的与QHS配伍使用的磺胺类药物。本研究结果表明,青蒿素与SD和SDM'合并用药不仅显著地延长平均复燃天数,而且还能明显地降低其复

燃率。甚至在剂量合适时可以完全消除复燃现象。

#### 参考文献

- 1 China Cooperative Research Group on Qinghaosu and Its Derivative as Antimalarials. Antimalarial efficacy and mode of action of Qinghaosu and its derivatives in experimental models. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1982, 2:17~24
- 2 China Cooperative Research Group on Qinghaosu and Its Derivatives as Antimalarials. Studies on the toxicity of Qinghaosu and its derivatives. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1982, 2:31~38
- 3 China cooperative Research Group on Qinghaosu and Its Derivatives as Antimalarials. Clinical studies on the treatment of malaria with Qinghaosu and its derivatives. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1982, 2:45~50
- 4 Wan YD, Zang QZ. Studies on artemisinin combined with primaquine against short-term malarial relapse in mice. *Chinese Pharmaceutical Bulletin*, 1981, 16:90~14
- 5 Cai XZ, Liang AH, Pang XJ, Luo QY. Observation of the therapeutic effect of single-dose combined Administration of Qinghaosu, Sulphomethoxing, Pyrimethamine and primaquine in the treatment of chloroquine-resistant malignant malaria. *Chinese Journal of Internal medicine*, 1981, 20:724~727

(收稿:1996-05-22)