

中 药 研 究

还原青蒿素琥珀酸钠对鼠疟原虫呼吸、
糖代谢及蛋白质代谢的影响

广西中医学院中药药理学研究生 黄 国 钧

指导老师： 赵 一

青蒿素具有良好的抗疟效能，是与已知抗疟药物结构完全不同的新型化合物。广西桂林制药厂生产的青蒿素衍生物——还原青蒿素琥珀酸钠（以下简称还原青蒿素）系注射用粉针剂，极易溶于水。经初步动物实验研究和临床观察，还原青蒿素的抗疟疗效比青蒿素更高，作用更快，对抗氯喹原虫株亦有效，且为注射给药，尤适用于凶险型恶性疟和脑型疟的抢救⁽¹⁾。现有资料表明，青蒿素作用于红内期疟原虫滋养体的膜相结构⁽²⁾，青蒿素不同于磺胺类或喹类抗疟药，不影响疟原虫的叶酸代谢⁽³⁾。我们进一步观察了还原青蒿素对疟原虫的呼吸、糖代谢及蛋白质代谢等方面的影响，现将实验结果报道于下。

材 料 和 方 法

一、药物制备：

还原青蒿素为无菌冻干块状或粉末，极易溶于水，分子量406.42，由广西桂林制药厂生产（批号：800525）。二盐酸奎宁注射液由上海第一制药厂生产（批号：790715）。以上两药均于实验前用生理盐水配制成不同浓度的溶液，并调节pH值为7.2~7.4。作药物空白对照用的生理盐水亦调节pH值为7.2~7.4。

二、疟原虫感染动物血液标本的制备：

按常规方法对健康小白鼠接种伯氏疟原虫（*Plasmodium berghei*）使其感染⁽⁴⁾。于接种后第4~6天待其造成严重感染后，拔除动物眼珠取血作实验。为了避免抗凝剂可能有的干扰作用，不使用任何抗凝剂。取血时将血液滴入有3~4粒玻璃珠的小烧杯内，轻轻摇动，除去血中纤维蛋白，并作红细胞计数和疟原虫感染率。正常小鼠血液标本的制备亦相同。

三、实验方法：

（一）呼吸实验：按 Warburg 氏法⁽⁵⁾，用上海科技大学生产的 SKW-2 微量呼吸检压仪进行测定。

1. 疟原虫感染小鼠血细胞和正常小鼠血细胞的呼吸实验：各反应瓶主室内分别盛入生理盐水、还原青蒿素溶液或二盐酸奎宁溶液 1.0 毫升，中心杯内盛 10% 氢氧化钾溶液 0.2 毫升和 1.0×1.0 厘米滤纸片 1 张以吸收二氧化碳，然后分别于各瓶主室内再加入感染疟原虫的小鼠血液或正常小鼠血液 1.0 毫升。平衡 10 分钟后进行观察。每次实验每一药物浓度用 2~3 瓶，共作 3~4 次实验。

2. 细胞色素丙氧化酶活性的测定：仿 Schneider 及 Potter 二氏方法⁽⁵⁾，略加修改。各反应瓶主室内分别盛入生理盐水、还原青蒿素溶液或二盐酸奎宁溶液 0.5 毫升，然后各瓶主室内均加入 0.1 M 磷酸盐缓冲液（pH 7.4）0.7 毫升、 4.8×10^{-4} M 细胞色素丙溶液 0.3 毫升（测定内源性耗氧瓶不加，用生理盐水 0.3 毫升代之）、 4×10^{-3} M 氯化铝溶液 0.2 毫升、0.114 M 抗坏血酸钠溶液 0.2 毫升和 2% 大鼠肝脏匀浆 0.1 毫升。中央杯盛 10% 氢氧化钾溶液 0.2 毫升和 1.0×1.0 厘米滤纸片 1 张。平衡 10 分钟后进行观察。

3. 琥珀酸脱氢酶活性的测定：仿 Schneider 及 Potter 二氏方法⁽⁵⁾略加修改。反应瓶主室所加药液（或生理盐水）、缓冲液及中央杯盛的硷液均同细胞色素丙氧化酶活性的测定。此外，各瓶主室内均加入 0.5 M 琥珀酸钠溶液（pH 7.4）0.2 毫升、 3×10^{-4} M 细胞色素丙溶液 0.1 毫升（测定内源性耗氧瓶不加，而加入生理盐水 0.1 毫升）、 4×10^{-3} M 氯化钙溶液 0.2 毫升、 4×10^{-3} M 氯化铝溶液 0.2 毫升和 10% 大鼠肝脏匀浆 0.1 毫升。平衡 10 分钟后进行观察。

（二）血液葡萄糖和乳酸的测定：取小试管 7 支，其中 2 支作对照管，各加入生理盐水 0.25 毫升；3 支加入不同浓度的还原青蒿素溶液 0.25 毫升；2 支加入不同浓度的二盐酸奎宁溶液 0.25 毫升。然后各管内均加入含有 0.015 M 葡萄糖的 0.1 M 磷酸盐缓冲液

(pH 7.4) 0.5 毫升和感染疟原虫的小鼠血液或正常小鼠的血液 0.25 毫升。除 1 支生理盐水对照管不保温外, 其余各管均置于 39℃ 恒温水浴中孵育 1 小时, 以 6% 三氯醋酸溶液终止反应, 制备无蛋白血液进行葡萄糖(邻甲苯胺法)和乳酸测定⁽⁶⁾。

(三) 乳酸脱氢酶活性的测定: 用比色法测定⁽⁶⁾。实验时每一药物浓度均用 2 支平行测定管, 且都设对照管。测定管和对照管内均加入药液(不给药对照管内加生理盐水) 0.1 毫升, 各管内均加入乳酸钠缓冲基质液 0.5 毫升及稀释血清 0.05 毫升。测定管内加入辅酶 I 溶液 0.1 毫升, 对照管内加入蒸馏水 0.1 毫升。药物的最终浓度以此时液体容量计算。混匀后保温, 进行比色测定。

(四) 血浆氨基酸总量的测定: 药液、缓冲液及血液的用量、保温等条件同血糖测定。在保温孵育结束后, 立即离心, 制备血浆, 进行血浆氨基酸氮测定⁽⁶⁾。由于加入药液和缓冲液, 以其所含血液的容量来计算, 故结果实际上为每 100 毫升血液中的血浆所含氨基酸氮的毫克数。

(五) 对 DNA 合成影响的实验: 采用小白鼠精原细胞法⁽⁷⁾。选用体重 25~30 克的雄性健康小鼠, 用还原青蒿素 9 mM 溶液或二盐酸奎宁 9 mM 溶液行睾丸内注射, 每个睾丸内注射 0.05 毫升, 未注入睾丸内或睾丸破裂者不要, 二药各注射 5 个睾丸。注药 3 天后处死动物, 取睾丸固定、切片、染色, 进行第七期曲小精管精原细胞形态及数量观察。

实验结果

一、还原青蒿素对呼吸的影响:

(一) 对正常小鼠血细胞呼吸的影响: 由图 1 可见, 还原青蒿素对正常小鼠血细胞的呼吸不但无抑制作用, 而且还具有一定的增强作用, 这种增强呼吸的作用随药物浓度的增大而增加。在观察的 40 分钟内, 各组测试 3 次(每次 2 份)的平均耗氧量, 生理盐水组为 18.54 ± 1.5 微升(均值 ± 标准误, 下同), 还原青蒿素 12 mM 浓度(药物的最终浓度, 下同)、6 mM 浓度组分别为 37.06 ± 5.4 、 24.41 ± 0.6 微升。与生理盐水组相比较, 还原青蒿素 12 mM 组和 6 mM 组耗氧量分别增加 99.89% ($P < 0.01$) 和 31.66% ($P < 0.05$)。而二盐酸奎宁对正常小鼠血细胞的呼吸则有较明显的抑制作用。在观察的 40 分钟内, 二盐酸奎宁 6 mM 组测试 3 次(每次 2 份)的耗氧量为 12.08 ± 1.0 微升, 与生理盐水组相比较, 其耗氧量减少 34.84% ($P < 0.05$)。

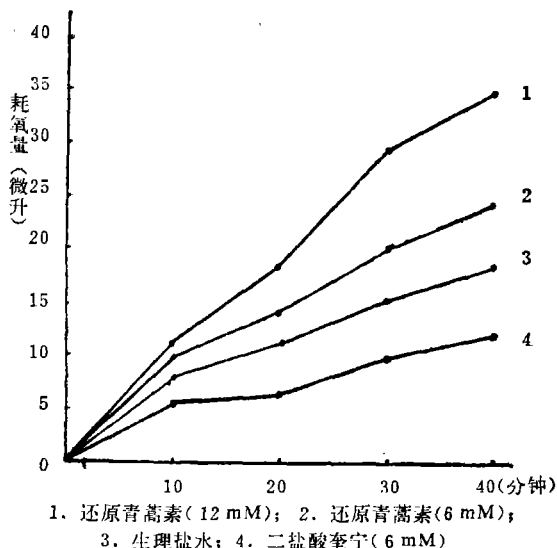


图 1 还原青蒿素对正常小鼠血细胞呼吸的影响

(二) 对疟原虫呼吸(耗氧量)的影响: 各组测试 3 次(每次 2~3 份)的结果见图 2。把图 1 和图 2 中的生理盐水组进行比较, 在血液容量和观察时间相同的条件下, 正常小鼠血细胞的耗氧量为 18.54 ± 1.5 微升, 疟原虫感染小鼠血细胞的耗氧量为 103.82 ± 8.5

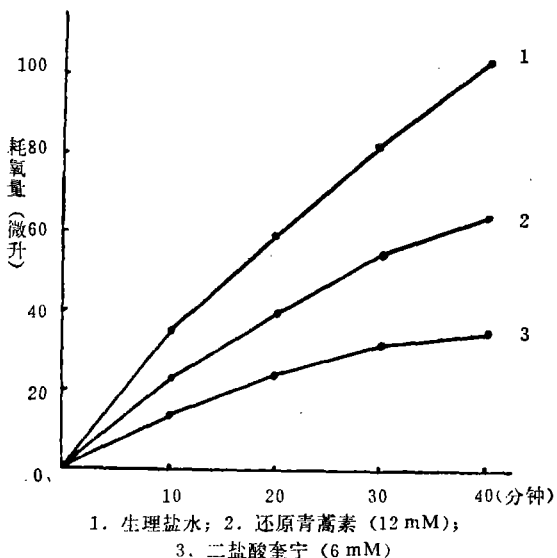


图 2 还原青蒿素对疟原虫感染小鼠血细胞呼吸的影响

微升。后者的平均耗氧量为前者的 5.6 倍, 这显著增加的耗氧量即为疟原虫的耗氧量。从图 2 可见, 还原青蒿素和二盐酸奎宁对疟原虫的呼吸都有显著的抑制作用, 使疟原虫的耗氧量明显减少。在观察的 40 分钟内, 还原青蒿素 12 mM 组和二盐酸奎宁 6 mM 组的耗氧量分别为 65.72 ± 11.8 和 35.33 ± 9.71 微升, 其

对疟原虫呼吸(耗氧量)的抑制率分别为36.7% ($P<0.01$)和65.97% ($P<0.01$)。对比观察,还原青蒿素12 mM对疟原虫呼吸的抑制作用比二盐酸奎宁6 mM弱得多。但应注意到,二盐酸奎宁对疟原虫感染红细胞和正常(非感染)红细胞的呼吸都有抑制作用,故表现出的抑制作用要强些;而还原青蒿素对疟原虫感染红细胞的呼吸呈现抑制作用,同时对正常(非感染)红细胞却呈现增强呼吸的作用,尤其在药物浓度较大时,这种增强作用更大,故表现出对呼吸的抑制作用要弱些。

(三)对细胞色素丙氧化酶活性的影响:从图3*可见,在观察的40分钟内,生理盐水组、还原青蒿素7.5 mM和二盐酸奎宁3 mM组的平均耗氧量分别为 102.40 ± 5.63 、 49.16 ± 4.31 和 48.45 ± 10.78 微升。可见还原青蒿素7.5 mM和二盐酸奎宁3 mM对细胞色素丙氧化酶的活性均有显著的抑制作用,其抑制率分别为51.99% ($P<0.01$)和52.69% ($P<0.01$)。两药在该浓度下对细胞色素丙氧化酶的活性的抑制作用大致相等。

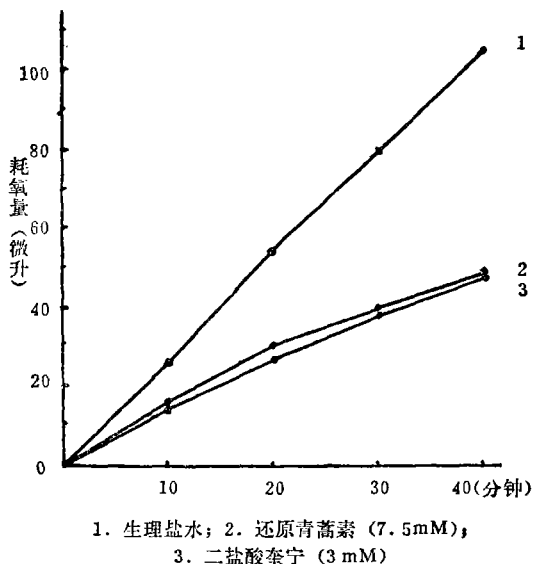


图3 还原青蒿素对细胞色素丙氧化酶活性的影响

(四)对琥珀酸脱氢酶活性的影响:从图4**可看出,在观察的40分钟内,各组测试4次的平均耗氧量,生理盐水组、还原青蒿素7.5 mM和二盐酸奎宁3 mM组分别为 37.64 ± 3.11 、 24.58 ± 2.33 和 9.30 ± 2.56 微升。可见还原青蒿素7.5 mM和二盐酸奎宁3 mM对琥珀酸脱氢酶的活性都有较强的抑制作用,其抑制率分别为34.70% ($P<0.01$)和75.29% ($P<0.01$)。

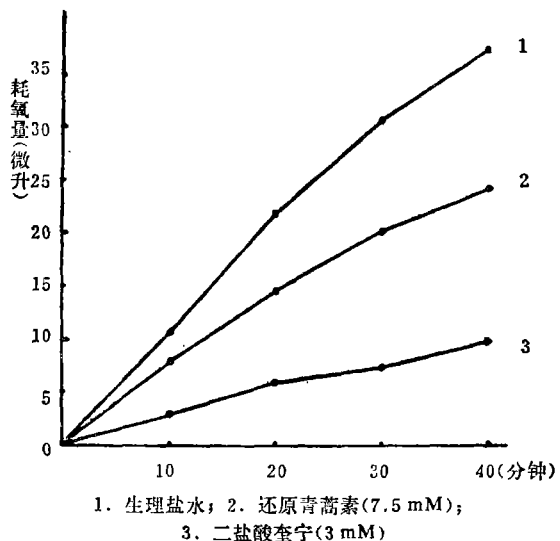


图4 还原青蒿素对琥珀酸脱氢酶活性的影响

二、还原青蒿素对糖代谢的影响:

(一)对正常小鼠红细胞糖代谢的影响:由于各次实验血液中所含红细胞数量不相等,血糖变化值不便比较,为了标准化,故我们计算出每万个红细胞于39℃中保温1小时的糖耗量(血液中白细胞等成分耗糖略而不计)。各组3次测试结果,生理盐水组红细胞糖耗量为 $114.6\pm9.3\times10^{-3}$ 毫克/ 10^4 红细胞,还原青蒿素组3 mM、1.5 mM和0.75 mM浓度时分别为 114.3 ± 10.2 、 111.2 ± 8.1 和 $107.3\pm6.5\times10^{-3}$ 毫克/ 10^4 红细胞,二盐酸奎宁组1.5 mM和0.75 mM浓度时分别为 80.0 ± 8.3 和 $94.4\pm5.6\times10^{-3}$ 毫克/ 10^4 红细胞。经方差分析处理,还原青蒿素各浓度组对红细胞的糖代谢(糖耗量)几无影响(P 均 >0.05),但二盐酸奎宁二个浓度组对红细胞的糖代谢(糖耗量)有明显的抑制作用(P 均 <0.01)。

(二)对疟原虫糖代谢的影响:由上可知,在39℃中孵育1小时的正常红细胞的糖耗量为 114.6×10^{-3} 毫克/ 10^4 红细胞,并以此为标准,减去正常(无疟原虫感染)红细胞的糖耗量,计算出疟原虫感染红细胞的糖耗量,各组4次测试结果,生理盐水组为 2598×10^{-3} 毫克/ 10^4 红细胞,后者为前者的22.67倍,这显著增加的糖耗量即是疟原虫的糖耗量,说明疟原虫在其生命过程中需要代谢大量的葡萄糖而获得能量。还原青蒿素组3 mM、1.5 mM和0.75 mM浓度时,疟原虫

* 图中数据为3次(每次2~3份)实验的平均值,已减去内源性耗氧量。

** 图中数据为4次(每次2~3份)实验的平均值,因内源性耗氧量几乎为零,故未扣除。

感染小鼠红细胞的糖耗量分别为 1775 ± 358 、 1970 ± 365 和 $2067 \pm 383 \times 10^{-8}$ 毫克/ 10^4 红细胞；二盐酸奎宁组 1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，疟原虫感染小鼠红细胞的糖耗量分别为 919 ± 213 和 $1638 \pm 346 \times 10^{-8}$ 毫克/ 10^4 红细胞。经方差分析处理，还原青蒿素各浓度组和生理盐水组相比较，均有非常显著性差异 (P 均 < 0.01)；二盐酸奎宁各浓度组和生理盐水组相比较，亦均有非常显著性差异 (P 均 < 0.01)。表明还原青蒿素和二盐酸奎宁对疟原虫的糖代谢(糖耗量)均有显著的抑制作用。

(三) 对正常红细胞糖酵解(乳酸生成量)的影响：在有氧的条件下，各组 3 次测试结果，生理盐水组正常红细胞血液乳酸含量孵育前和孵育后分别为 86.42 ± 8.6 和 162.79 ± 11.5 毫克%，还原青蒿素组 3 mM、1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，正常红细胞血液乳酸含量分别为 163.25 ± 13.1 、 172.41 ± 10.2 和 176.63 ± 10.6 毫克%；二盐酸奎宁组在 1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，正常红细胞血液乳酸含量分别为 150.68 ± 12.9 和 164.27 ± 12.6 毫克%。经方差分析处理，还原青蒿素和二盐酸奎宁各浓度组，与生理盐水孵育后组相比较，两药各浓度对正常红细胞的糖酵解(乳酸生成量)均无显著影响 (P 均 > 0.05)。

(四) 对疟原虫糖酵解的影响：为了进一步观察药物抑制疟原虫糖代谢的作用环节，我们在有氧的条件下，观察了药物对疟原虫糖酵解的影响。从以上测试结果，我们计算正常红细胞的糖酵解强度(乳酸生成量)为 80.74×10^{-8} 毫克/ 10^4 红细胞 (39°C 保温 1 小时)。同样以此为标准，减去正常(无疟原虫感染)红细胞的乳酸生成量，可计算得疟原虫感染红细胞的糖酵解强度(乳酸生成量)为 2124.99×10^{-8} 毫克/ 10^4 红细胞，后者为前者的 26.32 倍，这显著增加的乳酸生成量即是疟原虫在糖代谢过程中将红细胞内的葡萄糖转化为乳酸的量。各组 4 次测试结果，生理盐水组孵育前疟原虫感染红细胞的乳酸生成量为 80.32 ± 4.7 毫克%，孵育 (39°C 保温 1 小时) 后为 379.76 ± 44.8 毫克%，孵育后乳酸生成量平均增加 4.73 倍。而还原青蒿素组 3 mM、1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，乳酸生成量分别为 291.92 ± 29.9 、 312.99 ± 11.6 和 339.21 ± 40.5 毫克%；二盐酸奎宁组 1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，乳酸生成量分别为 213.56 ± 13.4 和 271.84 ± 17.9 毫克%，经方差分析处理，与生理盐水相比较，还原青蒿素组 3 mM、1.5 mM 和 0.75 mM 浓度对疟原虫糖酵解有明显的抑制作用 ($P < 0.01$ 、 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)；二盐酸奎宁二个浓度组对疟原虫

糖酵解亦有明显的抑制作用 (P 均 < 0.01)。

(五) 对乳酸脱氢酶活性的影响：各组 4 次测试结果，生理盐水组的乳酸脱氢酶活性为 525 ± 51 活性单位，还原青蒿素组 3.2 mM、1.6 mM 和 0.8 mM 浓度时，乳酸脱氢酶活性分别为 358.5 ± 39 、 453.8 ± 37 和 499.3 ± 38 活性单位。与生理盐水组相比较，经方差分析处理，还原青蒿素组 3.2 mM 和 1.6 mM 浓度对乳酸脱氢酶有明显的抑制作用 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。二盐酸奎宁组 1.6 mM 浓度时乳酸脱氢酶活性为 378.5 ± 36 活性单位，二盐酸奎宁 1.6 mM 浓度对乳酸脱氢酶活性亦有明显的抑制作用 ($P < 0.05$)。

三、还原青蒿素对疟原虫蛋白质代谢的影响：

疟原虫在其生命过程中需摄取和消化宿主红细胞血红蛋白而形成某些氨基酸，进而利用这些氨基酸合成疟原虫本身的蛋白质。各组 5 次测试结果，生理盐水组孵育前疟原虫的血浆氨基酸氮含量为 5.64 ± 0.35 毫克%，经 39°C 孵育 1 小时后上升至 9.38 ± 0.38 毫克%，孵育后血浆氨基酸氮含量较孵育前有明显增加 ($P < 0.001$)。还原青蒿素组 3 mM、1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时，疟原虫血浆氨基酸氮含量分别为 7.79 ± 0.47 、 8.21 ± 0.33 和 9.32 ± 0.32 毫克%；二盐酸奎宁组 1.5 mM 和 0.75 mM 浓度时分别为 7.48 ± 0.26 和 8.11 ± 0.25 毫克%。两给药组和生理盐水组相比较，经方差分析处理，还原青蒿素 3 mM 和 1.5 mM 浓度组对疟原虫血浆氨基酸氮含量均有明显的抑制作用 (P 均 < 0.01)；二盐酸奎宁二个浓度组亦有明显的抑制作用 (P 均 < 0.01)。

四、还原青蒿素对 DNA 合成的影响：

在小鼠精原细胞法实验观察中，用还原青蒿素 9 mM 于每个睾丸内注射 0.05 毫升，对小鼠精原细胞无特异性杀伤作用。而二盐酸奎宁在此剂量下对小鼠精原细胞的生成则有明显的抑制作用，无精原细胞生成或数量明显减少。

讨论与小结

疟原虫生活在有氧和营养物充足的环境中，其生命过程所需的能量，主要来自有机食物的氧化和葡萄糖代谢。疟原虫体内有机物的氧化过程中，消耗氧气，放出二氧化碳，这种气体代谢为疟原虫的呼吸作用。文献记载诺氏猴疟原虫和伯氏鼠疟原虫感染的红细胞内呼吸率显著增加，而奎宁等药物能抑制疟原虫的呼吸作用⁽⁸⁾。我们的实验表明，伯氏疟原虫重度感染小鼠血细胞的耗氧量比正常小鼠血细胞的耗氧量大 5.6 倍，二盐酸奎宁能明显抑制疟原虫的呼吸作用，与文

献相符合。在同样实验条件下,还原青蒿素较大浓度(12 mM)对疟原虫的呼吸作用亦有明显的抑制作用。

为了进一步探究还原青蒿素抑制疟原虫呼吸作用的原理,我们观察了药物对线粒体氧化体系中的两个酶—细胞色素氧化酶和琥珀酸脱氢酶活性的影响。结果表明,还原青蒿素和二盐酸奎宁对这两个呼吸酶的活性均有较强的抑制作用。另外,据电镜观察,青蒿素主要作用于疟原虫的膜相结构,干扰表膜—线粒体的功能⁽²⁾;Howells氏等曾报道鼠疟原虫滋养体期的线粒体的细胞色素氧化酶活力较高⁽²⁾。故还原青蒿素和二盐酸奎宁抑制疟原虫的呼吸作用可能与其抑制细胞色素氧化酶和琥珀酸脱氢酶活性有关。

此外,Theakston等曾证明鼠疟原虫表膜具有细胞色素氧化酶⁽²⁾,故青蒿素作用于疟原虫表膜—线粒体的膜相结构,干扰其功能,亦可能与其抑制细胞色素氧化酶活性有关。

Cenedella氏等用伯氏鼠疟原虫体外培养的方法观察了奎宁(1.5 mM)对疟原虫糖代谢(糖消耗和糖酵解)与蛋白质代谢的抑制作用⁽⁹⁾。在我们的实验条件下,亦观察到二盐酸奎宁以及还原青蒿素对疟原虫的糖代谢(糖耗量和糖酵解)和蛋白质代谢均有较强的抑制作用。在还原青蒿素对疟原虫呼吸有抑制作用的有效浓度12 mM低得多的浓度(1.5 mM)下,对疟原虫的糖代谢和蛋白质代谢就有明显的抑制作用。电镜观察表明,青蒿素首先作用于食物泡膜,阻断了疟原虫摄食营养(宿主红细胞血红蛋白)的最早阶段,使疟原虫较快产生氨基酸的饥饿,以至使疟原虫死亡⁽²⁾。我们的实验观察证明,还原青蒿素亦有较强的抑制疟原虫蛋白质代谢的作用。但是我们观察到还原青蒿素在其对疟原虫的蛋白质代谢已无抑制的浓度(0.75 mM)下,对疟原虫的糖代谢(糖耗量和糖酵解)仍然有非常显著的抑制作用。因此抑制疟原虫的糖代谢和蛋白质代谢,尤其是对疟原虫糖代谢的抑制,可能是青蒿素及其衍生物抗疟作用原理的重要环节。

疟原虫在红细胞内的糖代谢过程有不需要氧的Embden-Meyerhof通路,需要氧的三羧酸循环以及磷酸戊糖支路^(8,9)。二盐酸奎宁对糖酵解过程中的乳酸脱氢酶有抑制作用,与文献报道符合⁽⁸⁾。还原青蒿素对乳酸脱氢酶亦有抑制作用。另外,还原青蒿素和二盐酸奎宁对三羧酸循环中的琥珀酸脱氢酶均有一定的抑制作用,因此,还原青蒿素和二盐酸奎宁可能抑制糖酵解和三羧酸循环过程中的一些酶系,而起到抑制疟原虫糖代谢的作用。

文献记载,二盐酸奎宁能与疟原虫的DNA相结

合,抑制DNA的合成⁽¹⁰⁾。在小鼠精原细胞法实验中,二盐酸奎宁对小鼠精原细胞的生成有明显的抑制作用,表明它对增殖细胞的DNA合成亦有抑制作用。而还原青蒿素对小鼠精原细胞无特异性杀伤作用,表明还原青蒿素对增殖细胞的DNA合成无抑制作用,故推测还原青蒿素对疟原虫的DNA合成可能亦无抑制作用。

另外,二盐酸奎宁对正常血细胞的呼吸作用、糖代谢以及对增殖细胞的DNA合成都有抑制作用,表明奎宁抗疟作用的选择性不高,对血液及组织器官的毒副作用大。而还原青蒿素对正常血细胞的呼吸不但无抑制作用,还有促进呼吸、增强代谢的作用;对正常红细胞的糖代谢以及对增殖细胞的DNA合成无抑制作用,表明还原青蒿素抗疟作用的选择性较高,对血液及组织器官的毒副作用很小,这与青蒿素实验室毒性测定及临床应用情况相符合^(2,11~18)。

还原青蒿素对鼠疟原虫的呼吸、糖代谢、蛋白质代谢以及有关酶系均有抑制作用,对疟原虫的DNA合成可能无影响,而抑制糖代谢可能是青蒿素及其衍生物抗疟作用原理的重要环节。

广西中医学院中草药研究室廖瑜修、谢沛珊、李爱媛、覃学流诸同志协助参加部分实验;广西桂林制药厂提供还原青蒿素,特此一并致谢。

参 考 文 献

- (1) 中国药学会广西分会编印:医学论文汇编。111页,1979。
- (2) 中医研究院中药研究所药理研究室:新医药学杂志(1):23,1979。
- (3) 赵一等:中医杂志(11):58,1979。
- (4) 中国医学科学院药物研究所:中草药有效成分的研究(第二分册),药物筛选方法。132页,人民卫生出版社,1972。
- (5) Umbreit WW, et al (姚侃等译):减压技术。7、171页,科学出版社,1961。
- (6) 上海市医学化验所主编:临床生化检验(上册)。14、20、80、315页,上海科学技术出版社,1979。
- (7) 中国医学科学院药物研究所:肿瘤防治研究(4):72,1974。
- (8) 上海寄生虫研究所疟疾研究室主编:实用疟疾学。10、145页,人民卫生出版社,1978。
- (9) Peters W: Chemotherapy and drug resistance in Malaria. p 34, 73, 1970。
- (10) 上海第一医学院主编:医用药理学。157页,人民卫生出版社,1977。
- (11) 赵一等:广西中医药(1):45,1979。
- (12) 广东海南青蒿抗疟临床研究协作组:新医药学杂志(1):12,1979。
- (13) 昆明医学院附属第一、第二医院疟疾防治组:新医药学杂志(2):49,1979。