

蒿甲醚治疗恶性疟的临床研究

昆明医学院 王同寅 徐汝昌

青蒿素是目前治疗抗氯喹恶性疟最有效的药物,然而少部分病人在治疗后短期内可以引起复燃。上海药物研究所研制了青蒿素衍生物——蒿甲醚,根据药理学实验证明蒿甲醚比青蒿素更有效,效价约高6倍。

病例选择与研究方法

1979~1980年的7~10月在云南省陇川县章凤公社地区医院进行蒿甲醚治疗恶性疟的临床研究。抗氯喹恶性疟在该地流行。病例选择来自地区医院门诊病人,凡1周内没有接受抗疟药物的现症恶性疟病人,疟原虫无性体密度 $>1000/\text{立方毫米}$ 者,选为治疗对象。

病人全部住院治疗,每天巡视病房2次,观察反应。每天测体温4次,计算平均退热时间;每12小时查疟原虫无性体密度一次,直至连续3次转阴,并计算疟原虫无性体转阴时间。

病人入院后除测定血、尿常规和免疫球蛋白外,1980年还作了尿氯喹定性试验,以检查治疗前是否不规则用过氯喹。病人住院时间平均为4天,随后在治疗后的第10、20与30天进行随访,同时进行血片检查,观察有无复燃。

蒿甲醚油剂由上海药物研究所提供,每支1毫升(含100毫克)。青蒿素油剂由昆明制药厂生产,每支2毫升(含100毫克)。氯喹片剂采用市场供应的药品。

治疗方案:分蒿甲醚、青蒿素油剂和氯喹三个组进行治疗。①蒿甲醚组:三日疗法,分3次肌注,每日1次,总量600毫克;②青蒿素油剂组:三日疗法,分3次肌注,每日1次,总量900毫克;③氯喹组:按标准三日疗法,口服给药,总量1.5克(基质)。

病人随机抽样分组,除给上述抗疟药外,

根据病人需要给予补液、物理降温、给解热止痛片及维生素丙等辅助治疗。

疗效评定标准:分根治治愈(以下简称根治)、临床治愈、有效和无效四级⁽¹⁾。①根治:治疗1个疗程后,症状消失,疟原虫无性体转阴,经30天追踪观察不复燃者;②临床治愈:治疗1个疗程后,症状消失,疟原虫无性体转阴,30天内追踪观察出现复燃者;③有效:治疗1个疗程后,症状消失,疟原虫无性体密度降低,但7天内不转阴者;④无效:治疗1个疗程后,症状不消失,疟原虫无性体密度不减,反而升高者。

治疗结果

三组病人的平均年龄、发病天数与治疗前原虫无性体平均密度均无显著性差异。所有病人追踪观察期间均停留在原流行地区。

治疗结果发现,蒿甲醚组23例,根治22例,根治率为95.7%;青蒿素油剂组20例,根治15例,根治率为75%;而氯喹组18例,根治2例,根治率为11.1%。三组的根治率有显著差别($P<0.001$)。其中蒿甲醚组和青蒿素油剂组的根治率均非常显著地高于氯喹组(P 值均 <0.001);蒿甲醚组的根治率高于青蒿素油剂组,但差别不明显($P>0.05$)。见表1。

表1 各组治疗效果比较

组 别	总例数	治 疗 效 果			
		根治治愈	临床治愈	有效	无效
蒿 甲 醚 组	23	22	1	0	0
青蒿素油剂组	20	15	5	0	0
氯 喹 组	18	2	12	3	1

三组的平均退热时间经统计学处理无显著性差异;但各组疟原虫无性体的转阴时间却有明显差异($P < 0.01$)。其中蒿甲醚组为 23.8 ± 4.6 小时(均值 $\pm$ 标准差,下同),非常显著快于氯喹组 45.6 ± 22.7 小时($P < 0.01$);青蒿素油剂组的疟原虫无性体转阴时间为 30.8 ± 14.9 小时,亦显著快于氯喹组($P < 0.05$)。蒿甲醚组的原虫无性体转阴时间快于青蒿素油剂组,但无显著差别($P > 0.05$)。见表2。

表2 各组平均退热时间和原虫无性体转阴时间比较

组别	病例数	退热时间(小时) 均值 $\pm$ 标准差	疟原虫转阴时间 (小时) 均值 $\pm$ 标准差
蒿甲醚组	23	17.4 ± 14.4	$23.8 \pm 4.6^{**}$
青蒿素油剂组	20	23.9 ± 15.2	$30.8 \pm 14.9^*$
氯喹组	14 ^A	26.1 ± 21.7	45.6 ± 22.7

^A 不包括二级抗性病例(在治疗的头48小时原虫无性体明显减少,在第6天仍未消失者)和三级抗性病例(在治疗的头48小时原虫无性体无明显减少或继续增多者)。

* 与氯喹组比较, $P < 0.05$;

** 与氯喹组比较, $P < 0.01$

此外,我们在计算每12小时原虫无性体累积转阴率中亦明显地看到,蒿甲醚组的每项累积疟原虫转阴率均比其他二组为高,说明蒿甲醚杀灭恶性疟无性体速度比其他二组快。详见表3。

表3 各组疟原虫无性体累积转阴率(%)的比较

组 别	病例数	测 定 时 间 (小时)								
		12	24	36	48	60	72	84	96	108
蒿甲醚组	23	39	96	96	96	100				
青蒿素油剂组	20	5	55	85	90	90	100			
氯喹组	14	14	36	71	93	93	93	93	93	100

据临床观察,治疗期间氯喹组的胃肠道反应恶心、呕吐较其他二组更明显。蒿甲醚组与青蒿素油剂组治疗的所有病例,均没有观察到其他任何毒副反应。

讨 论

青蒿素是我国发现的新型抗疟药。经药理实验及临床研究证明青蒿素是速效、低毒的新型结构的抗疟药⁽²⁾,特别是对抗氯喹恶性疟治疗可作为首选药物。在抗氯喹恶性疟流行地区,应用青蒿素水混悬剂总量1.2克三日疗法,根治率为86.7%,油混悬剂总量0.8~1.2克三日疗法,根治率为89.5%,而青蒿素油剂总量0.5~0.8克三日疗法,根治率为74.3%⁽²⁾。我们此次应用青蒿素油剂900毫克三日疗法治疗20例,根治率为75%,与国内综述资料是一致的。

蒿甲醚是安全、有效的治疗抗氯喹恶性疟有效药物之一。我们的临床研究表明,蒿甲醚不仅根治率高于青蒿素油剂组及氯喹组;而且疟原虫无性体转阴时间亦快于上述二组。

蒿甲醚无明显毒副作用,据蒿甲醚临床资料综述中报道,应用蒿甲醚治疗的疟疾病人,在治疗前后进行肝功能测定167例、肾功能测定55例与心电图检查23例,证明给药后没有发现明显异常⁽³⁾。

蒿甲醚的吸收与排泄与青蒿素相似,但二者根治率不同,这可能与蒿甲醚通过生物膜的渗透性比青蒿素大,因此杀灭疟原虫较彻底有关。

小 结

1979~1980年的7~10月在云南进行蒿甲醚治疗恶性疟的临床研究工作。应用蒿甲醚油剂总剂量600毫克(三日疗法)治疗23例,青蒿素油剂900毫克治疗20例,与氯喹标准疗法治疗18例进行对照。

治疗结果表明,蒿甲醚组根治率为95.7%,青蒿素油剂组为75%,而氯喹组为11.1%。蒿甲醚组与青蒿素油剂组显著地优于氯喹,这与云南产生抗氯喹恶性疟株有关。蒿甲醚组根治率高于青蒿素油剂组,但与青蒿素水混悬剂总量1.2克三日疗法的根治率86.7%较接近。

蒿甲醚组、青蒿素油剂组与氯喹组的平均

退热时间无显著性差异,但在疟原虫无性体的平均转阴时间上有不同程度的差异。蒿甲醚组和青蒿素油剂组的疟原虫无性体转阴时间均显著快于氯喹组,而蒿甲醚组与青蒿素油剂组之间亦存在差异,蒿甲醚组快于青蒿素油剂组;在其累积转阴率来看亦说明了上述的看法。

蒿甲醚与青蒿素一样无毒副作用,亦无氯喹引起的明显的恶心、呕吐副反应,是治疗抗氯喹恶性疟有效药物之一。

参 考 文 献

- (1) Doberstyn EB, et al: Single-dose therapy of falciparum malaria with mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine. Bulletin of the World Health Organization 57(2):275~279, 1979.
- (2) Qinghaosu antimalaria coordinating research group: Antimalaria Studies on Qinghaosu. Chinese Medical Journal 92(12):811, 1979.
- (3) 蒿甲醚临床研究协作组: 蒿甲醚治疗疟疾临床研究。内部资料, 1980.

五倍子枯矾煎剂外用治疗鞘膜积液 50 例

豫北医学专科学校附属医院 秦维康 袁九银 王槐三

本院自 1975 年 8 月至 1981 年 3 月在门诊采用中药五倍子、枯矾煎剂外用治疗鞘膜积液共 50 例,疗效较满意,现介绍如下。

临床资料:发病年龄在 1 岁以下者 3 例,1~5 岁 10 例,6~10 岁 15 例,11~20 岁 12 例,21~30 岁 7 例,31~45 岁 3 例。出现症状至就诊时间在 3 个月以内者 8 例,3 个月至 1 年者 19 例,1~2 年者 14 例,2~3 年者 6 例,3~5 年者 3 例。50 例中,阴囊大如鸽卵者 8 例,大如鸡卵者 32 例,大如鸭卵者 8 例,大如鹅卵者 2 例。透光试验检查均为阳性。诊断为睾丸鞘膜积液 36 例,其中左侧 12 例,右侧 23 例,双侧 1 例;精索鞘膜积液 12 例,其中左侧 5 例,右侧 7 例;交通性鞘膜积液 2 例,左、右侧各 1 例。

治疗方法和效果:五倍子、枯矾各 10 克,每日 1 剂。用时加水约 300 毫升,煎半小时,晾至微温,以不烫皮肤为宜,将阴囊放入药液内浸洗,并用纱布湿敷患处,每日 2~3 次,每次约 20~30 分钟。用药前先用温水洗净外阴部。如下次用药仍需将药液加温。

本组 50 例中,除 2 例交通性鞘膜积液患者治疗 12 天无明显效果,改为手术治疗和另 2 例(睾丸鞘膜积液、精索鞘膜积液各 1 例)经 10 天治疗,缩小 2/3,继续用药治疗,无明显效果,判为好转外,其余 46 例全都积液消失,检查正常。治愈病例疗程为 5 天者 17 例,6 天者 9 例,7 天者 10 例,8 天者 8 例,9 天者 2 例,平均为 6.3 天;经 2 个月至 5 年随访,仅 1 例精索鞘膜积液患者治愈后 1 年 3 个月,又发生睾丸鞘膜积

液,再次用本法治疗 6 天而获愈。从治疗实践中观察到本疗法以年幼、病史短者收效较快,效果也好。用药 10 天以上积液未能全部消失者,继续用药未见进一步提高疗效。

典型病例:李××,9 岁,学生,左侧阴囊增大年余,发现时如鸽卵大,以后渐增大如鸡卵,无痛,近来偶有轻度坠胀感,曾在某医院诊断为“睾丸鞘膜积液”,嘱其手术治疗,因故未能住院,而来我院求治。检查:阴茎发育正常,左侧阴囊大如鸡卵,压之稍有囊性感,透光试验阳性,右侧正常。用上法治疗 3 天即明显缩小,5 天积液全部消失,恢复正常。随访 3 年余,未见复发。

讨论:鞘膜积液为常见病,病因至今尚未完全清楚。由于婴儿腹膜鞘状突的闭合过程在出生后 6 个月至 1 年仍可继续进行,所以 1 岁以内之婴儿少量的鞘膜积液,往往不需治疗,而可自然消失。为此,我们选择治疗的对象绝大多数为 1 周岁以上之病例。

以前我们在门诊曾用中药猪苓、泽泻、生苡仁、川楝子、陈皮、茯苓、通草等内服治疗睾丸鞘膜积液 4 例,精索鞘膜积液 1 例,虽全部治愈,但疗程较长,分别为 15~24 天,且药味较苦,尤其小儿服药有一定困难,为此,我们于 1975 年改用本疗法进行治疗观察。本方法的适应证为非交通性睾丸鞘膜积液和精索鞘膜积液。其优点是,方法简便安全,不需住院,无痛苦,成人儿童均易接受,不影响学习和工作,而且药费低廉,容易推广。