

临床报道

青蒿素栓剂治疗恶性疟 100 例疗效观察

广州中医学院疟疾研究室 李国桥 郭兴伯 简华香 符林春

中医研究院中药研究所 沈联慈 李荣生 戴宝强 李泽琳

青蒿素是我国研制的速效、低毒抗疟新药。但由于青蒿素难溶于水或油等，故难以制成澄明注射液进行肌肉或静脉注射，作为急救应用。另外，非经口服而由直肠给药，药物从直肠中静脉及直肠下静脉和肛门静脉吸收，绕过肝脏直接进入大循环，故可避免肝脏对药物的破坏，起到速效、高效之作用。1982年中医研究院中药研究所试制成青蒿素栓剂，经广州中医学院疟疾研究室进行了I期和II期临床研究，初步证明青蒿素采用栓剂给药治疗恶性疟现症患者疗效良好，未见有明显毒副反应，推荐青蒿素栓剂的治疗剂量为2800~3200毫克。1982年11月至1983年10月，我们在海南岛东方县东方区卫生院试用青蒿素栓剂总量2800毫克三天疗程治疗恶性疟100例，其中脑型疟4例，疗效良好。

病例分析

本组病例均符合下列条件：(1)有疟疾临床症状，恶性疟原虫无性体 $>1000/\text{毫米}^3$ ；(2)本次发病5天以内，如发病5天以上而原虫 $>5000/\text{毫米}^3$ 者，亦选作观察对象；(3)本次发病后未用过任何抗疟药及磺胺、四环素、酞类等抗疟作用的药物。

100例患者中，属疟区人口86例，外来人口14例。男性55例，女性45例。年龄1~5岁14例，6~10岁12例，11~15岁10例，

≥ 16 岁64例。发病时间最短1天，最长10天，其中 ≤ 5 天66例， >5 天34例。96例属普通恶性疟，4例为脑型疟。脑型疟分型⁽¹⁾属普通型1例，重型3例。除3例因入院时处于退热期而无发热外，余97例均有不同程度发热，其中 38°C 以下9例， $38\sim 38.9^\circ\text{C}$ 19例， $39\sim 39.9^\circ\text{C}$ 43例， $\geq 40^\circ\text{C}$ 26例。肝肿大59例，脾肿大45例。

实验室检查：全部患者末梢血涂片均查到恶性疟原虫无性体，其中8例为恶性疟、间日疟混合感染。疟原虫计数为 $3120\sim 216500/\text{毫米}^3$ ，平均 $32345/\text{毫米}^3$ 。红细胞计数 <200 万/ 毫米^3 8例， $200\sim 299$ 万/ 毫米^3 31例， $300\sim 399$ 万/ 毫米^3 40例， ≥ 400 万/ 毫米^3 21例。血清谷丙转氨酶检查50例， <100 单位44例， >100 单位6例。血清尿素氮检查50例均属正常。

方法和结果

一、观察方法

1. 制剂规格及用法：青蒿素栓剂由中医研究院中药研究所提供。每粒含青蒿素分别为100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、600毫克。成人总量2800毫克，首剂600毫克，隔4小时再给600毫克，第2天和3天的上午、下午各给药400毫克。小儿剂量按年龄递减。

2. 体温观察：每4小时查体温一次，体温

一般情况好，舌质较红。苔薄中仍较光，脉缓，前方减清解之品，去黄连、金银花、郁金，加黄芪15克，孩儿参15克，合欢皮30克。继续服药旬日。胸部X线摄片复查示左肺脓疡已

基本消失，仅见少许残留阴影。血沉20毫米/小时，于1983年6月13日病愈出院。出院后隔2月来门诊复查，X线胸部透视肺部完全正常。

恢复正常 24 小时后改为每天下午检查一次。

3. 疟原虫观察: 投药前进行疟原虫计数, 投药后每天上午 8 时和下午 6 时各血检疟原虫一次, 直至连续三次血检阴性为止。查完整个厚血膜未发现疟原虫无性体者为阴性。

4. 杀灭原虫无性体速度观察: 为了比较青蒿素栓剂塞肛与二盐酸奎宁静滴的杀虫速度, 同时同地以相同条件每药选择 6 例患者进行杀虫速度观察。每组成人 3 例, 7~10 岁(用药剂量为成人半量) 3 例, 均为当地人口; 原虫密度为 10000~100000/毫米³; 均在纤细环状体期(相当于裂殖周期第 6~10 小时)开始首剂投药, 投药后每 4 小时用厚血片计算每立方毫米原虫数, 观察平均原虫下降 95% 以上所需的时间。二盐酸奎宁静滴, 每天 1500 毫克(成人量), 连用 3 天, 第 1 天药量于 12 小时内给完。两药均于首剂给药 24 小时后才开始给第 2 天药量。

5. 毒副反应观察: (1) 50 例患者分别于投药前和首次投药后的第 3 天、第 7 天进行血常规、血小板、网织红细胞、尿常规、血清谷丙转氨酶、尿素氮和心电图检查; (2) 全部病例于每次投药后 2、4 小时询问病人有无全身或局部不良反应。

6. 追踪观察: 首次投药后每 7 天复查一次, 连续复查 4 次, 了解有无症状和原虫复燃。

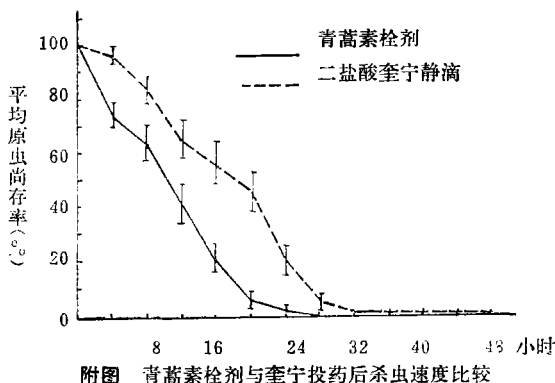
7. 疗效评价: 参照世界卫生组织(1973)推荐的氯喹临床敏感性四周观察法评价疗效。

二、观察结果

1. 疗效分析: 青蒿素栓剂总量 2800 毫克治疗恶性疟 100 例, 均能迅速控制临床症状, 平均退热时间为 20.7 ± 11.8 小时, 平均原虫转阴时间为 53.2 ± 15.6 小时。追踪观察 28 天 71 例, 33 例在观察期间原虫复燃, 复燃率为 46.5%, 复燃天数为 14~28 天, 平均 16.1 天。另有 13 例因在追踪观察期间发现间日疟原虫而未能观察至 28 天。4 例脑型疟均治愈, 平均昏迷清醒时间 29.8 小时。其中 1 例入院时合并溶血、脑水肿, 原虫密度 216256/毫米³, 用青蒿素栓剂治疗后, 47 小时退热, 57 小时原

虫转阴, 57 小时清醒。

2. 青蒿素栓剂杀虫速度与奎宁静滴的杀虫速度比较: 治疗后平均原虫下降 95% 所需的时间, 青蒿素栓剂为 24 小时, 二盐酸奎宁为 32 小时(见附图)。青蒿素栓剂能使纤细环状体停止发育, 而二盐酸奎宁投药后 24~28 小时, 原虫仍能发育为粗大环状体。提示二盐酸奎宁对环状体发育的控制较慢。



附图 青蒿素栓剂与奎宁投药后杀虫速度比较

3. 毒副反应: 5 例有欲排便感, 4 例肛门灼热感, 3 例腹痛。上述反应均较轻, 能忍受, 且数小时后自行消失。50 例分别于投药前和首次投药后的第 3 天、第 7 天检查血常规、血小板计数、网织红细胞计数、尿常规、血清谷丙转氨酶、尿素氮和心电图, 均未发现在用药后有明显异常改变。谷丙转氨酶用药前有 6 例升高, 用药后 7 天 2 例降至正常, 余 4 例于 14 天降至正常。

讨 论

青蒿素栓剂 2800 毫克三天疗程治疗恶性疟 100 例, 能迅速控制临床症状, 平均退热时间 20.7 小时, 平均原虫转阴时间 53.2 小时; 其杀虫速度平均原虫下降 95% 所需时间, 青蒿素栓剂为 24 小时, 二盐酸奎宁静滴为 32 小时; 包括 1 例合并溶血在内的 4 例脑型疟均用青蒿素栓剂治愈。说明青蒿素用栓剂塞肛给药治疗急性和重症恶性疟患者, 疗效可靠, 对于小儿、呕吐和昏迷患者是一种良好的给药方法。由于其使用方法较注射剂简便易行、速效、低毒等优点, 故在边远地区、农村和家庭使用

则更显出其优越性。

少数患者用药后出现轻度腹痛、欲排便或肛门灼热感,但均能忍受,并不影响继续给药。有些每天拉稀大便2~3次的患者,亦不影响疗效。但在研究过程中,曾发现个别患者于治疗第7天原虫仍不转阴,检查其原因,主要是由于塞药后1~2小时患者解大便而未予补充给药,以至药量不足。因此,为了保证疗效,可嘱咐病人塞药后勿解大便,或让病人解大便后塞药;如塞药后3小时内解大便者,以同量补给一次栓剂,以免影响疗效。至于腹泻次数多的患者,是否可用栓剂治疗,有待进一步研究。

步研究。

71例追踪观察28天,复燃率为46.5%。青蒿素对恶性疟配子体无效⁽²⁾。故用青蒿素栓剂治疗恶性疟,当病人能口服时,应配合服用治愈率较高和杀配子体的药物。

广州中医学院王梓才、刘光平和郑文俊同志,东方县东山区卫生院周才育同志曾部分参与本研究,特此致谢。

参 考 文 献

- (1) 广州中医学院疟疾研究小组:青蒿素治疗凶险型恶性疟48例临床报告。新医药学杂志20(1):17, 1979。
- (2) 青蒿素研究协作组:抗疟新药青蒿素的研究。药学通报14(2):49, 1979。

急 下 存 阴 验 案 二 则

湖北省随县人民医院中医科 孙 清 正

例一:胡××,男,31岁,1980年10月20日入院。患者于两周前始见恶寒发热,右上腹胀闷隐痛,时有恶心厌油,继而巩膜及周身黄染,黄如桔色,烦躁不安,口渴引饮,口气臭秽,腹胀拒按,嗜睡,尿少深黄,大便5日未解,舌红苔黄厚燥,脉沉弦有力。查肝功能,黄疸指数67单位,凡登白试验直接阳性,谷丙转氨酶510单位。西医诊断:病毒性肝炎,亚急性肝坏死。辨证:湿热毒盛,弥漫三焦,心肝被扰,胆汁外溢,而致阳黄。治则:泄热利湿,清心开窍。处方:茵陈蒿汤合清营汤加减。服2剂后未见转机,且腹胀加重,肛门坠胀,排水样便,量少恶臭,此乃热毒与肠中糟粕搏结而成“热结旁流”。治宜急下存阴,用大承气汤加味。大黄(后下)、芒硝(冲服)、虎杖各15克,炒枳实、厚朴各12克。两剂。次晨患者频转矢气,排燥屎七八枚,继解大量黄褐色硬便一次,随之热退,神清,腹胀减轻。继续投入清热利湿退黄之剂,月余黄疸消退,除谷丙转氨酶145单位外,余均正常,于11月27日出院。

例二:宋××,男,64岁,1980年12月5日入院。患者有肺结核病史10余年。1周来咳喘、胸闷,咳吐黄黑色稠痰,左侧睾丸肿痛,腹胀痞满,按之疼痛难忍,大便10余日未解,口干纳差,面色赭红,形体消瘦,舌红苔黄燥,脉细略数。肛门指诊发现距肛门7厘米处有一坚硬包块,钡剂灌肠检查,怀疑直肠

癌变。西医诊断:浸润型肺结核合并肺气肿,直肠癌待排除。辨证:肺阴虚损,腑气不通,正虚邪实。治则:峻猛攻下,以安其正。处方:大承气汤。大黄80克,厚朴10克,枳实15克,煎水冲服芒硝20克,一次服下。服1剂后,频转矢气,腹胀稍减。3小时后再服1剂,至夜间便燥屎五六枚,落地作响,继而大便3次,初为黑色溏便恶臭,后为水样便,患者如失重负,身软无力,进米汤一碗。次日腹胀腹痛消失,后经用中西药调理半月而愈。随访2年,未复发。

按:急下法在阳明病中为正治,在少阴病中属变法,较难理解。笔者认为,凡用急下法,必具阳明可下之证,急下六条(指《伤寒论》第254、255、256、320、321、322条),皆属阳明病范畴,所不同者,在于正气之虚实。

近代医家陆渊雷云:论中急下六条皆属阳明病,其论少阴者,热论家之驳文也。任应秋认为:如用大承气汤,当然应有大承气汤的症状存在,不得仍称少阴,因此少阴仍应指体质而言。可见“少阴三急下证”当应指正气虚衰之人,在病程中形成阳明实热亢盛,少阴津液亏虚之候。此时阳明燥实若不速去,少阴阴精势必大伤,所谓“扬汤止沸,莫如釜底抽薪”,亦须用大承气汤急下存阴,以救阴液。正如陆九芝所云:病至此下之则愈,不下则危,迟则虽下亦危,不下必危矣,下法之当急如此。