

临床报道

青蒿素及其衍生物治疗孕妇疟疾
的随访观察

符林春 郭兴伯 简华香 刘光平 李国桥

内容提要: 本文为对 17 例妊娠 16~38 周的疟疾病人, 经用青蒿素及其衍生物治疗后的回顾性分析以及对婴儿出生后的随访观察。结果表明: 这类药物对中、晚期妊娠妇女的使用是比较安全的, 未发现早产、难产和死胎, 对胎儿未发现致畸作用。

青蒿素及其衍生物青蒿琥酯、蒿甲醚是我国研制的速效、低毒抗疟新药。由于这三个药物对实验动物(小鼠, 大鼠或兔)具有明显的胚胎毒(主要表现为胚胎吸收), 其中较大剂量的青蒿素和青蒿琥酯在大鼠器官发生期早期给药, 对大鼠胎鼠有致畸作用^(1~3)。因此, 对于患疟疾的孕妇这些药物是否适用, 一直是个有争议的问题。1987 年 5 月, 我们对 17 例使用青蒿素、青蒿琥酯和蒿甲醚治疗的疟疾孕妇进行回顾性分析和随访, 结果报告如下。

一、临床资料

本组疟疾孕妇主要是 1976~1986 年于海南岛东方县、三亚市和昌江县的病例。本组病例均符合以下条件: (1) 有疟疾临床症状, 恶性疟原虫无性体 $>1000/\text{mm}^3$ 或间日疟原虫无性体 $>300/\text{mm}^3$; (2) 本次发病 5 天以内, 发病 5 天以上而恶性疟原虫 $>5000/\text{mm}^3$ 或间日疟原虫 $>500/\text{mm}^3$; (3) 本次发病后未用过任何抗疟药及磺胺、四环素、砒类等抗疟作用的药物或经用上述药物无效者; (4) 凶险型疟疾不受上述条件限制。

本组病例平均年龄 24.4 岁, 平均妊娠周数 25.9 ± 5.87 周 (均值 $\pm$ 标准差, 下同), 平均体温 $39.3 \pm 1.01^\circ\text{C}$, 中数疟原虫密度为 $7509/\text{mm}^3$ 。17 例中有 6 例并发昏迷、重度贫血、重度黄疸、酸中毒等。

二、观察方法

1. 药物: 17 例患者曾使用过青蒿素(包括青蒿素片、青蒿素水混悬液、青蒿素栓)、青蒿琥酯(包括青蒿琥酯片和注射液)、蒿甲醚油注射液。这三个药物由于当时尚处在研究阶段, 因此各地使用的剂量和给药方案不尽相同, 青蒿素片 1500 mg 鼻饲, 青蒿素水混悬液 1000 mg 肌注, 青蒿素栓 2800 mg 肛塞; 青蒿琥酯 240 mg 静注, 蒿甲醚 480~600 mg 肌注。

2. 住院观察项目: 每 4 小时测体温一次, 至体温恢复正常 24 小时后改为每天下午测体温一次, 直至病人出院。投药前进行疟原虫计数, 投药后每天早、晚(间隔 12 ± 2 小时)各血检疟原虫一次, 直至出院。查完整个厚血膜未发现原虫无性体者为阴性。病人出院时一般给一个标准疗程的磷酸喹啉口服, 以防复燃。对于昏迷病人注意观察记录清醒时间。

3. 毒副反应观察: 主要观察治疗后有无流产、早产、难产和死胎; 追踪观察出生婴儿有无先天性畸形、先天性疾患以及发育和智力情况。

三、观察结果

1. 疗效: 17 例疟疾孕妇全部治愈, 平均退热时数为 25.7 ± 22.9 小时, 平均原虫转阴时间为 46.2 ± 16.1 小时, 4 例脑型疟平均清醒

时间为 37.3 ± 15.9 小时。除青蒿素栓治疗者有 1 例早产(34 周)外,余未见任何不良反应。

2. 出生儿童随访:出生的 17 例儿童中,男 7 例,女 10 例;年龄最小 3 个月,最大 10 岁。他(她)们的出牙、走路、说话时间以及身长、智力情况均正常,未发现先天性畸形和其它先天性疾患。

四、讨论

Howard 等于 1979 年根据药物在早期妊娠的致畸作用及治疗效果来衡量二者哪一种起主导作用时,将药物分为三类:氯喹和四环素属于第一类(即致畸作用大于治疗效果);乙胺嘧啶和奎宁属于第二类(即致畸作用对比治疗效果差异不肯定);磺胺类属于第三类(即治疗效果大于致畸作用)⁽⁴⁾。另外,有的学者认为目前缺乏治疗孕妇疟疾的安全抗疟药,因此寻找对孕妇安全、有效的抗疟新药,是目前世界上研究的一个重要课题。

青蒿素类药物是与已知抗疟药结构完全不同的新型抗疟药。在动物实验中,这类药物表现出对大鼠胚胎有明显毒性。但是由于种属的明显差异,许多在动物中产生致畸作用的药物,尚未被证实对人胚胎有致畸作用。目前有关青蒿素类药物对人胚胎的致畸作用迄今尚未

见文献报道。本文对 17 例妊娠 16~38 周疟疾病人,经青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚治疗的回顾性分析以及婴儿出生后的随访观察,均未发现任何不良反应。虽然青蒿素栓治疗组有 1 例在治疗中早产,但因疟疾本身可致孕妇早产和死胎,故这例早产未能确认是药物所致。由于本文 17 例均为妊娠 16~38 周的孕妇,而缺乏早期妊娠病例,故不能认为这类药物对妊娠各期使用均安全,但可以说明对中、晚期妊娠使用是比较安全的,未发现早产、难产和死胎,对胎儿亦未发现致畸作用。鉴于药物致畸常见于胚胎的器官发生期即妊娠 8 周内,这类药物是否适用于早孕尤其是“致畸高危期”,则需要经过特定的较长期、较普遍使用之后,以及进一步进行流行病学的调查,方能做出较客观的评价。

参 考 文 献

- (1) 李泽琳,等. 青蒿素致畸作用的研究. 内部资料, 1982.
- (2) 李泽琳,等. 青蒿琥酯的胚胎毒性. 中国药理学与毒理学杂志 1987; 1(4):267.
- (3) 陈丽娟,等. 蒿甲醚对小鼠、大鼠和兔的胚胎毒性和无致畸性. 中国药理学报 1984; 5(2):118~122.
- (4) 刘本立主编,临床围产期医学. 第 1 版. 江苏科学技术出版社, 1985:79~87.

下 颌 震 颤 鼓 噪 治 验 1 例

浙江省松阳县古市区医院 叶益丰

张××,男,11岁,1987年10月11日诊。患者素体健康,初起发热腹痛泄泻,某医院检查诊为急性肠炎,经抗生素等治疗三天后热退,继则腹痛泄泻亦除,而出现下颌不自主地震颤鼓噪,屡治无效。后赴某医院经脑电图、B型超声波、胸透、血、尿化验检查,均无异常发现,用镇静剂及维生素B₁等治疗亦罔效,遂来诊治。下颌不自主地震颤鼓噪,有时连及整个脸部,用外力也不能制止,已有半月。伴头目眩晕,睡时常惊惕而醒,食纳少进,溲黄便结,面色时红时青,口干发苦,舌质红、苔黄腻,脉弦滑数。诊为肝风痰火阻滞下颔经络,治宜化痰降火熄风通络,方投清气化痰丸合天麻钩藤饮出入。药用:胆南星、

瓜蒌仁、朱茯苓、江枳壳、陈皮、淡黄芩、白僵蚕、钩藤(后下)、明天麻各10克,石决明(先煎)20克,全蝎3克,竹沥(冲)5毫升。水煎服,每日一剂。进服三剂,证情大减。继服三剂,下颌震颤鼓噪消失,病获痊愈。

按:《素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝”,“诸禁鼓噪,如丧神守,皆属于火”。本案不自主地下颌震颤鼓噪、头晕目眩、睡寐惊惕、便结尿赤、口中干苦、舌红苔黄腻、脉弦滑数,乃肝风痰火搏结阻滞下颔经络所致。因风助火势,火借风威,风火夹痰互相激动,从而形成震颤鼓噪不止,故投化痰降火熄风宁络之剂,恰中病机。