

DOI:10.13350/j.cjpb.200916

• 调查研究 •

中缅边境地区磷酸哌喹和磷酸咯萘啶治疗恶性疟的效果观察^{*}

张苍林¹, 王剑², 王微莉³, 邓艳¹, 吴静¹, 周红宁^{1**}

(1. 云南省虫媒传染病防控重点实验室, 云南省疟疾研究中心, 云南省寄生虫病防治所虫媒传染病防控关键技术省创新团队(培育), 普洱市江陆斌专家工作站, 云南省寄生虫病防治所, 云南普洱 665099; 2. 云南省地方病防治所; 3. 怒江州疾病预防控制中心)

【摘要】 **目的** 了解中缅边境地区恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)对磷酸哌喹和磷酸咯萘啶药物的敏感性, 为当地制定恶性疟药物治疗对策提供依据。 **方法** 选取缅甸拉咱市镜检确诊为单一恶性疟原虫感染的现症患者作为观察对象, 随机分为 A、B 两组, 分别用磷酸哌喹(piperaquine)和磷酸咯萘啶(pyronaridine)治疗。参照 WHO 推荐方案, 于服药第 0、1、2、3、7、14、21 和 28 d 检测原虫密度, 并观察患者症状、体温和药物不良反应等。应用 SPSS 23.0 分析两组患者的治疗效果及用药安全性。 **结果** 共收治恶性疟病例 66 例, 其中符合研究要求的病例 40 例。成功测定病例 37 例, 占 92.5%(37/40), 平均年龄 17.6(4~48)岁; 7 例出现轻度药物不良反应, 占 17.5%(7/40)。A 组治愈率为 72.2%(13/18), 具有磷酸哌喹抗性的病例在临床治愈(ACPR)、晚期原虫治疗失败(LPF)、晚期临床失败(LCF)和早期治疗失败(ETF)中占比分别为 22.2%、5.6%、16.7%和 5.6%, 其抗性程度主要是二级抗性(R II), 占 88.9%; 三级抗性(R III)占 11.1%; B 组治愈率为 68.4%(13/19), 具有磷酸咯萘啶抗性的病例在临床疗效 ACPR、LPF、LCF 和 ETF 中占比分别为 21.1%、5.3%、26.3%和 0, 抗性程度主要是二级抗性(R II), 占 90.0%、一级抗性(R I)占 10.0%。A、B 两组中出现 LPF、LCF 和 ETF 的病例均为药物抗性病例, 除 B 组 1 例 LPF 病例的抗性为 R I 外, 其余病例的抗性均为 R II。Spearman 秩相关系数检验分析显示, 两种药物药效与临床疗效之间存在相关性($r=0.568, P<0.05$)。 **结论** 磷酸哌喹和磷酸咯萘啶对中缅边境地区恶性疟治疗效果良好, 建议缅甸边境地区相关部门应加强恶性疟原虫对抗疟药敏感性的监测。

【关键词】 疟原虫, 恶性; 敏感性; 体内检测; 磷酸哌喹; 磷酸咯萘啶; 拉咱市, 缅甸

【中图分类号】 R531.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2020)09-1075-05

[Journal of Pathogen Biology. 2020 Sep; 15(9): 1075-1079.]

The therapeutic efficacy of piperaquine and pyronaridine against *Plasmodium falciparum* in the China—Myanmar border region

ZHANG Cang—lin¹, WANG Jian¹, WANG Wei—li², DENG Yan¹, WU Jing¹, ZHOU Hong—ning¹

(1. Yunnan Provincial Key Laboratory of Vector—borne Diseases Control and Research, Yunnan Provincial Center for Malaria Research, Yunnan Provincial Collaborative Innovation Center for Public Health and Disease Prevention and Control, (Training of) Innovative Teams in Key Techniques for Vector—borne Disease Control and Prevention, Expert Workstation of Professor Jiang Lubing, Yunnan Institute of Parasitic Diseases, Pu'er, Yunnan, China 665099; 2. Yunnan Institute of Endemic Disease Control and Prevention, Dali, Yunnan, China 671000; 3. Nujiang Center for Disease Control and Prevention, Nujiang, Yunnan, China 673200) * **

【Abstract】 **Objective** To ascertain the sensitivity of piperaquine and pyronaridine in treating uncomplicated falciparum malaria in the China—Myanmar border region and to assess the efficacy of these antimalarial drugs and guide the use of antimalarials in the area. **Methods** A clinical trial was conducted in the Town of Laiza, Myanmar in 2009. Subjects were patients infected with *P. falciparum* that were identified via a microscopic examination. Patients were randomly allocated into group A, which was treated with piperaquine, or group B, which was treated with pyronaridine. Patients were then followed—up on D0, D1, D2, D3, D7, D14, D21, and D28 to observe parasite density, symptoms, body temperature, and adverse drug reactions, drug resistance and efficacy in accordance with the 2003 WHO guidelines. The rela-

* **【基金项目】** 云南公共卫生与疾病防控协同创新中心项目(No. 2014YNPHXT03); 国家自然科学基金项目(No. 81160357, 30960327, 30660160)。

** **【通讯作者】** 周红宁, E—mail: zhouhn66@163.com

【作者简介】 张苍林(1979—), 男, 云南宣威人, 硕士, 副主任技师, 主要从事寄生虫病原生物学研究。E—mail: 43773923@qq.com

relationship between drug resistance and efficacy against isolates was calculated in SPSS 23.0 using Spearman's rank correlation coefficient test. **Results** A total of 66 patients with a *P. falciparum* infection were identified via a microscopic examination. Forty patients satisfying the criteria for an in vivo test were randomly allocated into group A and B on average. In total, 37 patients (92.5%, 37/40) were successfully identified with an in vivo test, with an average age of 17.6 years (range: 4–48 years). No serious adverse drug reactions were noted. Mild adverse reactions were noted in 7 patients (17.5%, 7/40). An adequate clinical and parasitological response (ACPR) was achieved at a rate of 72.2% (13/18) in group A and 68.4% (13/19) in group B. In group A, there were more patients with an RII response (88.9%) than with an RIII response (11.1%). An ACPR was achieved in 22.2% of piperazine-resistant patients in group A, late parasitological failure (LPF) occurred in 5.6%, late clinical failure (LCF) occurred in 16.7%, and early treatment failure (ETF) occurred 5.6%. In group B, there were far more patients with an RII response (90.0%) than patients with an RI response (10.0%). An ACPR was achieved in 21.1% of pyronaridine-resistant patients in group B, LPF occurred in 5.3%, LCF occurred in 26.3%, and ETF occurred in 0%. All of the patients with LPF, LCF, or ETF in group A and B had an RII response except for one patient in group B with LPF (RI). A significant positive correlation between drug resistance and efficacy according to the in vivo test was noted ($r=0.568$, $P<0.05$). **Conclusion** Piperazine and pyronaridine are highly sensitive and efficacious at treating *P. falciparum* in the China–Myanmar border region, but monitoring of the sensitivity of antimalarials in the area needs to be enhanced.

【Key words】 *Plasmodium falciparum*; sensitivity; in vivo test; piperazine; pyronaridine; Town of Laiza, Laza City of Myanmar

目前,全球已有 38 个国家达到并消除了疟疾,但疟疾仍然是全球严重危害人类健康的疾病之一。据世界卫生组织(WHO)统计 2018 年全球约有 22 800 万疟疾病例,其中死亡 40.5 万例^[1]。自 20 世纪 50 年代末南美洲和东南亚出现抗磷酸氯喹恶性疟报道后,在泰国和非洲等地也有报道^[2–4]。我国于 20 世纪 70 年代在云南和海南先后出现抗磷酸氯喹恶性疟报道,80 年代初在云南和海南及中老和中缅边境地区恶性疟磷酸氯喹抗性的系统性监测发现,这些地区恶性疟对磷酸氯喹均产生了不同程度的抗性^[5–12]。我国目前主要使用青蒿素哌喹片、磷酸氯喹、磷酸哌喹和磷酸咯萘啶等抗疟药物治疗疟疾(W/S/T 485–2016)^[13],因此需要了解磷酸哌喹和磷酸咯萘啶药物治疗的有效性。为此作者于 2009 年在中缅边境地区开展了磷酸哌喹和磷酸咯萘啶治疗恶性疟的效果观察与分析。

对象与方法

1 对象

2009 年在缅甸边境地区拉咱市农日班诊所设立观察点,以镜检为单纯感染恶性疟原虫患者为观察对象,且要求 2 周内未服用抗疟药、磺胺和四环素类药物,腋下温度 ≥ 37.5 °C 或 24 h 内有发热史。排除标准:有严重营养不良、孕妇或哺乳期妇女,患有严重的心、肝、肾功能障碍,对试验药物过敏者。患者在签署知情同意书的前提下,自愿参加本研究。

2 方法

2.1 体内观察

2.1.1 药物及给药方案 按照随机数字表法,将观察对象按入院顺序随机分为 A、B 两组,要求所有观察对

象住院治疗 3 d。其中,A 组口服磷酸哌喹(基质 150 mg/片),疗程 3 d,1 次/d,首日 20 mg/kg 体重,第 2、3 d 各 15 mg/kg 体重;B 组深部肌肉注射磷酸咯萘啶(基质 40 mg/ml),疗程 3 d,1 次/d,首日剂量为 6 mg/kg 体重,第 2、3 d 各 3 mg/kg 体重。上述药物均由杭州民生制药厂生产。

2.1.2 随访观察 参照 WHO 推荐方案^[14],通过住院治疗且退热及其症状显著减轻者便可出院,所有观察对象服药后的第 0、1、2、3、7、14、21 和 28 d(以下简称为 D0、D1、D2、D3、D7、D14、D21 和 D28)分别涂制厚、薄血膜检测疟原虫和测量体温 1 次。随访期间若有患者发热,需随时就诊检测疟原虫携带情况。

2.2 临床疗效判断 参照 WHO 推荐方案,把疗效结果分为早期治疗失败(Early Treatment Failure, ETF)、晚期临床失败(Late Clinical Failure, LCF)、晚期原虫治疗失败(Late Parasitological Failure, LPF)和临床治愈(Adequate Clinical and Parasitological Response, ACPR)4 级^[14]。ETF:患者具有下列条件之一者,D1、D2 或 D3 有原虫血症的同时出现危险体征或重症疟疾的症状,D2 的原虫密度高于 D0,D3 的原虫密度 $\geq D0$ 的 25%;LCF:有原虫血症,且不符合 ETF 中的任意一项,D3 后出现重症疟疾或在 D4~D28 腋下温度 ≥ 37.5 °C;LPF:在 D7~D28 出现原虫血症且腋下温度 < 37.5 °C,且不符合 ETF 和 LCF 中的任意一项;ACPR:治疗后 D3 疟原虫无性体转阴,观察至 D28 内无原虫血症,且不具备 ETF、LCF 和 LPF 中的任意一项。

2.3 药效判断标准 参照 WHO 恶性疟原虫对磷酸

氯喹敏感性体内试验 28 d 法的测定标准,分为以下 4 级^[15]:敏感(S),服药后 D7 未见原虫血症,且至 D28 也未见原虫血症者;一级抗性(R I),服药后 D7 未见原虫血症,但至 D28 期间出现原虫血症者;二级抗性(R II),服药后 48 h 内疟原虫未转阴,但原虫密度低于治疗前的 25%;三级抗性(R III),服药后 48 h 内疟原虫未转阴,且原虫密度未下降至 D0 的 75%或还在持续上升者。

2.4 疟原虫密度计算 将血膜采用 3% 吉氏染液染色,镜下观察,计数至少 200 个白细胞视野中疟原虫数,计算原虫密度。疟原虫数/ μl 血 = 疟原虫数 \times 患者每 μl 血的白细胞数/计数的白细胞数,未做血常规的患者,以每 μl 血含有 8 000 个白细胞数计。

2.5 统计学分析 运用统计软件 SPSS Statistics 23.0 的 Spearman 秩相关系数检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例基本特征

共收治镜检为单一感染恶性疟的缅甸籍病人 66 例,平均体重(42.1 \pm 11.9) kg,平均年龄 21.7 岁(4~58 岁);男性 50 例,占 75.8%(50/66);景颇族 46 例,缅族 17 例,傈僳族 2 例和汉族 1 例,分别占 69.7%、5.8%、3.0%和 1.5%;就诊时体温 ≥ 37.5 $^{\circ}\text{C}$ 39 例;有疟疾史 46 例,其中男性占 76.1%(35/46);总体平均血红蛋白(Hb)含量为(116.6 \pm 23.6) g/L,男性和女性平均血红蛋白(Hb)含量分别为(120.4 \pm 22.3) g/L 和(105.4 \pm 24.4) g/L;血红蛋白正常 30 例(男 Hb ≥ 120 g/L,女 Hb ≥ 110 g/L),轻度贫血 31 例(男 Hb 90~120 g/L,女 Hb 90~110 g/L),中度贫血 5 例(Hb 60~90 g/L)。

其中 26 例未纳入后续体内观察,由于 5 例 2 周内服用过其他药物(患者不知药物名称),11 例有严重营养不良或心、肝、肾功能障碍,10 例患者不愿意参加本研究。

2 治疗效果

符合体内观察的 40 例患者随机分入 A、B 两组进行治疗,入院时平均疟原虫密度为 8 067.3(440~480 000)个/ μl 血。其中,A 组失访 2 例,B 组失访 1 例,总失访率为 7.5%(3/40);共成功测定 37 例,成功率为 92.5%(37/40)。其中男性 26 例,占 70.3%(26/37);平均年龄 17.6(4~48)岁;未成年 16 例,占 43.2%(16/37),成年人 21 例,占 56.8%(21/37);携带配子体 1 例;28 d 内复燃 2 例(D21 和 D28 出现疟原虫血症各 1 例),总体复燃率为 5.4%(2/37),其中 A 组复燃率为 0,B 组复燃率为 10.5%(2/19);出现药物轻度不良反应 7 例,不良反应率 17.5%(7/40),其中 D0 出现胸闷腹泻 1 例,D1 恶心、腹痛和头晕各 1 例,D2 和 D3 腰疼各 1 例,D1 腹泻且 D3 腹痛 1 例。

A 组入院时平均体温(38.4 \pm 1.3) $^{\circ}\text{C}$ (表 1),48 h 后平均体温恢复正常,成功治愈率为 72.2%(13/18)。24 h 平均原虫下降率 D1 最高为 90.3%,D2 和 D3 分别为 75.6%和 18.7%。D1 无疟原虫转阴病例,D2 转阴 9 例,D3 转阴 5 例,前 3 d 转阴共 14 例;D2 和 D3 疟原虫转阴分别为 47.4%和 25%。D7 时 1 例镜检疟原虫阳性,为晚期原虫治疗失败,停止观察。药物治疗效果见表 2,ACPR、LPF、LCF 和 ETF 分别为 13、1、3 和 1 例。药物敏感(S)9 例,占 50.0%;二级抗性(R II)8 例,占 44.4%;三级抗性(R III)1 例,占 5.6%。无一级抗性(R I)病例。

表 1 缅甸边境地区恶性疟患者磷酸哌喹和磷酸咯萘啶治疗前 3 d 的基本信息
Table 1 The treatment outcomes of 2 groups patients on the first three follow-up days

组别 Groups	例数 No. of case	男性百分比(%) Percent of male (%)	平均年龄 Geomean age	平均体温 Geomean axillary temperature ($\bar{x} \pm s$) $^{\circ}\text{C}$	平均原虫密度(个/ μl) Geomean parasite density per μl	24 h 平均原虫下降率 Rate of Geomean parasite density after 24 hours (%)	疟原虫转阴例数 Parasites cleared no.	疟原虫转阴百分比 Percent of parasites cleared(%)
A	D0	20	70.0	21.2 (4~48)	38.4 \pm 1.3	11945.8 (453~356999)	—	—
	D1	19	68.4	20.5 (4~48)	37.1 \pm 0.9	1160.1 (60~43485)	90.3	0
	D2	10	90.0	17.6 (4~33)	36.6 \pm 0.4	282.7 (47~11464)	75.6	9
	D3	5	80.0	14.9 (4~28)	36.6 \pm 0.6	229.9 (24~21315)	18.7	14
B	D0	20	75.0	21.2 (7~43)	38.0 \pm 1.1	5448.1 (440~480000)	—	—
	D1	19	73.7	15.7 (4~43)	37.1 \pm 1.0	1794.8 (120~65142)	67.1	1
	D2	9	88.9	16.1 (8~36)	36.7 \pm 0.8	504.7 (95~1542)	71.9	10
	D3	4	100	16.7 (8~36)	36.5 \pm 0.3	161.6 (79~300)	68.0	15

注:计算 D1、D2 和 D3 患者的平均年龄、体温和原虫密度时只纳入有疟原虫血症的病例,即疟原虫已转阴的和失访的病例除外;计算疟原虫转阴例数或百分比时未纳入失访病例。

Notes: When calculating the geomean age, axillary temperature and parasite density per μl of D1, D2 and D3, the patients lost to follow-up and the parasites clearance were excluded. When calculating the number and percentage of parasites cleared, the patients lost to follow-up were excluded.

B 组入院时平均体温(38.0 \pm 1.1) $^{\circ}\text{C}$,平均体温 48 h 后恢复正常,成功治愈率为 68.4%(13/19)。D1、

D2 和 D3 24 h 平均原虫下降率分别为 67.1%、71.9% 和 68.0%。D1 疟原虫转阴病例 1 例,占 5.0%;D2 转阴 9 例,占 47.4%;D3 转阴 5 例,占 25%,前 3 d 转阴 15 例。D7 时 1 例发热,血检无性体阴性,有配子体,给予伯喹治疗;D21 和 D28 各有 1 例复染,均停止后续观察。药物治疗效果见表 2,ACPR、LPF、LCF 和 ETF 分别为 13、1、5 和 0 例。药物敏感(S)9 例,占 47.4%;二级抗性(R II)9 例,占 47.4%;一级抗性(R I)1 例,占 5.2%。无三级抗性(R III)病例。

两种药物药效与临床疗效之间的关系见表 2。A 组药物抗性率在临床疗效 ACPR、LPF、LCF 和 ETF

中占比分别为 22.2%、5.6%、16.7%和 5.6%。药物抗性主要是二级抗性(R II),占 88.9%;三级抗性(R III),占 11.1%。B 组药物抗性率在临床疗效 ACPR、LPF、LCF 和 ETF 中占比分别为 21.1%、5.3%、26.3%和 0。药物抗性主要是二级抗性(R II),占 90.0%;一级抗性(R I),占 10.0%。A 组和 B 组中出现 LPF、LCF 和 ETF 的病例均为药物抗性病例,除了 B 组 1 例 LPF 病例抗性为 R I 外,其余病例抗性均为 R II。Spearman 秩相关系数检验分析显示,药效与临床疗效之间存在相关性($r=0.568, P<0.01$)。

表 2 中缅边境地区磷酸哌喹和磷酸咯萘啶治疗恶性疟效果
Table 2 The relationship between drug resistance and clinical therapeutic efficacy of patients

组别 Groups	结果 Outcomes	敏感例数 Cases of sensitivity (S)	抗性例数 Cases of Resistance				配子体携带例数 Gametocyte carriage (n)	抗性率* Resistant rate (%)
			R I	R II	R III	小计 Subtotal		
A (Cn=18)	ACPR	9	0	3	1	4	0	22.2
	LPF	0	0	1	0	1	0	5.6
	LCF	0	0	3	0	3	0	16.7
	ETF	0	0	1	0	1	0	5.6
B (Cn=19)	ACPR	9	0	4	0	4	0	21.1
	LPF	0	1	0	0	1	0	5.3
	LCF	0	0	5	0	5	1	26.3
	ETF	0	0	0	0	0	0	0.0
合计 Total	18	1	17	1	19	1	51.4	

* 计算抗性率时未纳入失访病例(When calculating the resistant rate, the patients lost to follow-up were excluded)。

讨论

本研究结果显示,恶性疟患者服用磷酸哌喹和磷酸咯萘啶 48 h 后平均原虫下降率分别为 97.6% 和 90.7%,其中,磷酸哌喹组高于蓝昌雄等^[16]报道在海南保亭县的 82.8%,以及李兴亮等^[17]报道 1988 年在西双版纳勐海县的 75.0%;磷酸咯萘啶组高于杨恒林等^[18]报道 1984—1985 及 1995 年在云南勐腊县的 80.0% 和 78.0%,表明该两种药物治疗恶性疟效果较以往云南的观察效果显著,这可能与两种药物停用后对恶性疟原虫敏感性增高有关。

本研究显示,磷酸哌喹对恶性疟原虫敏感性为 50.0%,略低于蓝昌雄等^[16]1993 年在海南的调查结果(60.0%),但其在海南地区的三级抗性病例比例较高(20.0%),而本次调查占比为 5.6%。特别是本次观察病例中未出现复燃病例,而蓝昌雄等^[16]和李兴亮等^[17]的调查复燃率均>10.0%,说明磷酸哌喹对恶性疟原虫敏感性随着时间的推移呈逐渐回升的趋势。磷酸咯萘啶治疗恶性疟复燃率为 10.5%,低于杨恒林等^[18]以往在云南的调查结果(26.4%),表明磷酸咯萘啶治疗恶性疟的效果也有所回升。

本次研究中上述两个药物对恶性疟的治愈率约 70.0%,主要因为两种药物治疗恶性疟后第 3 d 仍有少数病例存在少量的原虫导致,这与蓝昌雄等^[16-21]的调查结果基本一致,但比郭兴伯等^[22]报道的平均原虫转阴时间 93 h 略低,故建议采用该两种药物住院治疗恶性疟的临床观察延长至第 4 d 或直至疟原虫血症转阴。此外,本次观察病例给药后仅出现胃肠道功能失调的轻度不良反应(如恶心、腹泻、腹痛和胸闷等),这与 Davis 等^[23]报道磷酸哌喹副反应较轻的观察结果基本相似,说明该药物对人体毒性小,安全。体内磷酸哌喹和磷酸咯萘啶药物敏感性与其临床疗效之间存在正相关关系,说明随着恶性疟原虫对上述药物抗性程度的增加,其病例临床治疗效果呈下降趋势,甚至出现早期治疗失败的情况。

综上所述,磷酸哌喹和磷酸咯萘啶治疗恶性疟的治愈率均较高,服药后 48 h 平均疟原虫下降幅度显著,无复燃或复燃率较低,且给药后仅引起患者胃肠道功能失调等轻度不良反应,安全性好。张苍林等^[24]报道体外检测恶性疟原虫对该两种药物的抗性率低,说明该两种药物治疗中缅边境地区恶性疟原虫效果良好,但建议相关部门应进一步加强恶性疟原虫对药物的敏感性监测工作。

致谢:感谢英国无国界卫生组织德宏项目组在调查期间给予的支持与帮助。

【参考文献】

- [1] WHO. World Malaria Report 2019[R]. Geneva: WHO, 2019.
- [2] 官亚宜, 汤林华. 恶性疟原虫药物抗性相关的分子标记及其在药物抗性监测中的应用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(2): 117-20.
- [3] Harinasuta T, Suntharasamai P, Viravan C. Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand [J]. Lancet, 1965, 2(7414): 657-60.
- [4] Marsh K. Malaria disaster in Africa [J]. Lancet, 1998, 352(9132): 924.
- [5] 车立刚, 黄开国, 杨恒林. 抗氯喹恶性疟原虫株对咯萘啶敏感性的测定[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1984, 2(4): 280.
- [6] 刘国志, 车立刚, 黄开国, 等. 云南新平县漠沙地区恶性疟对氯喹敏感性的调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1983, 1(4): 6-7.
- [7] 刘德全, 冯晓平, 杨恒林, 等. 我国恶性疟原虫对氯喹抗性的消长[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(1): 7-31.
- [8] 杨恒林, 刘德全, 董莹, 等. 体外测定恶性疟原虫对七种抗疟药的敏感性[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1995, 13(2): 111-3.
- [9] 杨亚明, 杨恒林, 董莹, 等. 中缅边境地区恶性疟原虫对7种抗疟药敏感性的体外测定[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 1994, 2(3): 23-6.
- [10] 杨恒林, 杨品芳, 杨亚明. 云南南部恶性疟原虫对甲氟喹、奎宁、氨酚喹、氯喹、磺胺多辛/乙胺嘧啶及咯萘啶敏感性的体外测定[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1994, 12(2): 140-2.
- [11] 黄祺林, 周洁娴, 伍柱, 等. 海南省恶性疟原虫对氯喹、喹啉、氨酚喹、甲氟喹及奎宁敏感性的继续观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1988, 6(1): 19.
- [12] 刘德全, 蔡贤铮. 我国恶性疟原虫对抗疟药敏感性的现状[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1996, 14(1): 37-41.
- [13] 高琪, 汤林华, 符林春, 等. 抗疟药使用规范[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9499/201605/68001801f8af435bba987b84891aefc6.shtml>, 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会(发布). 2016.
- [14] WHO. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria[R]. Geneva, 2003 (WHO/RBM/HTM/2003.50).
- [15] Listed N. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials[R]. WHO Tech Rep Ser, 1973, 529: 1-121.
- [16] 蓝昌雄, 曾林海. 保亭县新政地区恶性疟对磷酸哌喹敏感性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 1996, 9(3): 176-8.
- [17] 李兴亮, 陈运, 杨景, 等. 复方磷酸哌喹治疗恶性疟效果的观察[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1994, 12(4): 296.
- [18] 杨恒林, 刘德全, 黄开国, 等. 云南南部恶性疟原虫对咯萘啶敏感性的纵向监测[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1998, 16(2): 1-83.
- [19] 黄家章, 兰秀汉, 徐文章. 海南岛保亭县恶性疟原虫对磷酸哌喹的敏感性[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1985, 3(4): 276-7.
- [20] 翁其琳, 刘运彩. 咯萘啶治疗恶性疟疾30例的疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 1987, 6(4): 246-7.
- [21] 熊人杰. 磷酸咯萘啶治疗恶性疟疾140例临床疗效观察[J]. 南京医学院学报, 1988, 8(3): 208-10.
- [22] 郭兴伯, 符林春. 蒿甲醚治疗恶性疟疾与磷酸哌喹的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 1989, 8(2): 248-50.
- [23] Davis TM, Hung TY, Sim IK, et al. A resurgent antimalarial drug[J]. Drugs, 2005, 65(1): 75-87.
- [24] 张苍林, 周红宁, 王剑, 等. 中缅边境地区恶性疟原虫对氯喹、哌喹、咯萘啶敏感性的体外测定[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2012, 30(1): 41-4.

【收稿日期】 2020-06-13 【修回日期】 2020-08-18