



点 评

青蒿素复方快速清除疟疾传染源

冯丽玲^①, 罗晓莉^①, 周耀芳^①, 郭兴伯^②, 李国桥^①^① 广州中医药大学热带医学研究所, 广州 510405;^② 广州中医药大学热带医学研究所中西医结合医院, 广州 510360

E-mail: 124539323@qq.com

收稿日期: 2015-11-17; 接受日期: 2015-11-30; 网络版发表日期: 2015-12-22

疟疾是全球三大传染病(艾滋病、疟疾、结核)之一。20 世纪 60 年代以来, 恶性疟原虫对原有的抗疟药如氯喹、Fansidar 等逐渐产生抗药性, 随着抗药性恶性疟的全球蔓延, 全球疟疾发病率和病死率有增无减。2004 年 5 月, 世界卫生组织正式向各国推荐使用以青蒿类药物为基础的联合用药, 这是被世界卫生组织评价为“目前世界范围内治疗恶性疟疾的唯一真正有效的药物”。

1974 年 10 月, 在青蒿素对恶性疟的疗效尚不明确的情况下, 全国抗疟研究办公室(“523”办公室)将云南省药物研究所的黄蒿素片(1978 年后统一命名为青蒿素)交给广州中医学院“523”小组进行临床试验。1974 年 10~12 月, 通过对 14 例恶性疟(其中 3 例凶险型)和 4 例间日疟的研究, 李国桥团队^[1]首次证实青蒿素治疗恶性疟的疗效。523 办公室于 1975 年 4 月组织了全国青蒿抗疟研究大会战。1978 年中国青蒿素抗疟研究的成功为治疗抗药性恶性疟带来了新的希望。1984 年, 李国桥、基斯·阿诺德(Keith Arnold, 香港 Roche 远东研究基金会主任)、郭兴伯团队^[2]在 *The Lancet* 发表了“青蒿素、甲氯喹、周效磺胺-乙胺嘧啶配伍治疗恶性疟的随机比较”, 开创了青蒿素复方治疗恶性疟的先河。

广州中医药大学研发的第一代青蒿素复方——复方哌喹片, 于 1997 年在越南注册生产(越南商品名

“疟疾片 CV8”), 并于 1999 年作为一线抗疟药免费发放至越南疟疾流行区的基层医院、诊所, 受到世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的高度重视。此后, 李国桥团队发明并改进了多个青蒿素复方抗疟新药。其中, 2003 年获得新药证书的双氢青蒿素-磷酸哌喹片(商品名 Artekin)和 2006 年获得新药证书的青蒿素-哌喹片(商品名 Artequick、粤特快)于 2009 年都被收入我国新的《抗疟药使用原则和用药方案》, 前者还被 WHO 收入《疟疾治疗指南》第二版(2010.3.9)。

在总结中国过去 50 多年来抗疟历史的经验与教训的基础上, 李国桥教授于 2003 年提出要对全球抗疟策略进行反思, 并提出了应该把疟疾防治的策略从以消灭蚊媒为主转变到以消灭传染源为主这一新观念, 即快速灭源灭疟, 国际上称为 FEMSE(fast elimination of malaria by source eradication)。2003 年 7 月, 李国桥教授与柬埔寨国家疟疾中心签署了“快速控制和清除疟疾”的合作协议, 并于 2004~2006 年先后通过 3 千多人、7 千多人和 1 万 8 千多人 3 个试点, 在 G6PD 缺乏率为 14.7% 的地区开展了青蒿素复方“粤特快”+伯氨喹 9 mg 单剂的全民服药, 在快速消灭传染源方面取得速效和安全的良好结果。因此, FEMSE 被证实有效。FEMSE 可以把一个百万人口地区消除疟疾的时间从过去的几十年缩短为 2~3 年。

引用格式: 冯丽玲, 罗晓莉, 周耀芳, 等. 青蒿素复方快速清除疟疾传染源. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 225~226, doi: 10.1360/N052015-00338

英文版见: Feng L L, Luo X L, Zhou Y F, et al. Fast elimination of malaria by infectious source eradication with artemisinin-based compound. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 78~80, doi: 10.1007/s11427-015-4990-5

2006 年底, 李国桥团队开始转往非洲科摩罗. 经过 1 年的疟情、民情的调查和试验准备, 于 2007 年 11 月在 G6PD 缺乏率高达 15.0% 的莫埃利岛(3 万 6 千多人)再一次试验了 FEMSE, 取得比柬埔寨更为显著的成效. 实施 FEMSE 4 个月后, 人群带虫率从 23.0% 下降至 0.3%, 蚊媒带疟原虫阳性率从 3.1%(8/258)降至 0%(0/400, 0/517), 并阻止了疟疾导致的死亡. 这次试验再次证明, 灭源灭疟法快速控制疟疾是可行的. 此后, 全民服药分别于 2012 年 10 月在 35 万人的昂儒昂岛, 2013 年 10 月至 12 月在 40 万人的大科岛先后启动. 结果表明, 两大岛在启动 FEMSE 之后, 一年内疟疾流行已经被有效地遏制, 人群带虫率和发病率下降了 95%. FEMSE 启动后的第 2 年, 全国发病率下降至 2.8‰, 接近了控制水平, 从而在短期内实现了从高度疟疾流行区向低疟疾流行区的转变, 实现了疟疾的零死亡.

为了继续加快控制-清除疟疾的步伐, 李教授团队一直在坚持快速控制-清除疟疾方面的研究. 经过 12 年的不断改进, 现已总结出快速清除疟疾的 3 项措

施: (i) 快速控制疟疾要靠高服药率的两轮全民服药^[3,4]; (ii) 快速清除疟疾要靠 PCR 查源灭源的全民普查^[5]; (iii) 彻底消灭传染源要靠坚持早诊断、早治疗和区域联防.

人类对核酸研究的聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术已问世 20 余年, PCR 技术在生命科学等领域受到广泛认可和运用. 经过 2007~2013 年的研究, 李国桥团队找到了反应的关键物质和改进检测方法, 既简化操作又大大降低成本, 使 PCR 技术可用于全民普查以快速清除疟疾, 突破了全球 70 多年来抗疟史上的难题(低带虫率长期持续或回升). 两个大岛于 2012 年和 2013 年先后启动了全民服药, 大大减轻了其流动人群向莫埃利岛输入传染源之机会. 在 2013 年 10 月莫埃利岛有个别疟疾病人的村实施 PCR 全民普查过程中, 从 11 个村庄居民手指取血(5911 人份抗凝血), PCR 检测的阳性数为 200 人, 阳性率 3.4%. 阳性者全部服用 Artequick 3 天疗程+伯氨喹 9 mg 单剂治疗, 由岛抗疟分中心派人送药到村, 再由村的 VMW 送药到户监督服药. 在阳性者服药后多次取血样进行 PCR 检测: 服药后 5 天的转阴率为 92.7%, 7 天转阴率为 93.9%, 服药后 10 天的转阴率为 100%. 2013 年的实施结果显示, 要解决长期持续低带虫率和低发病率这一抗疟难点, 进而快速消灭当地的传染源, 目前最快、最省钱的技术就是 PCR 查源灭源. 此项技术为快速清除疟疾创造了重要条件.

实践证明, 在一个疟疾流行国家、地区(动乱地区除外)采取李国桥团队的 FEMSE 策略, 则该地区可在启动 FEMSE 半年后迅速控制疟疾流行, 停止疟疾死亡, 预期 2 年内可清除恶性疟疾. 因此, FEMSE 对迅速遏制危害人类的疟疾这一头号杀手, 提高人民体质, 促进社会经济建设都有巨大作用.

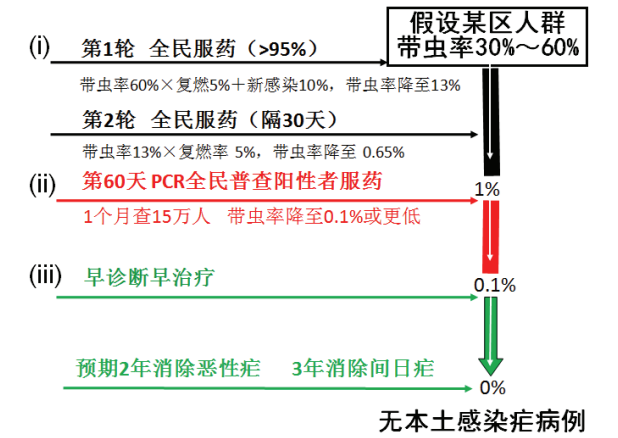


图 1 快速灭源除疟法的 3 项措施和预期效果(网络版彩图)

参考文献

- 1 李国桥, 李英, 李泽琳, 等. 青蒿素类抗疟药. 北京: 北京科技出版社, 2015. 2-9
- 2 Li G Q, Arnold K, Guo X B, et al. Randomised comparative study of mefloquine, qinghaosu, and pyrimethamine-sulfadoxine in patients with falciparum malaria. Lancet, 1984, 2: 1360-1361
- 3 李国桥, 宋健平, 邓长生, 等. Moheli 岛快速灭源灭疟法实施 1 年报告(英文), 广州中医药大学学报, 2010, 27: 90-98
- 4 李国桥, 李英, 李泽琳, 等. 青蒿素类抗疟药. 北京: 北京科技出版社, 2015. 431-439
- 5 李国铭, 周耀芳, 邓长生, 等. 套式 PCR 检测试剂盒用于普查疟疾带虫率的评价. 广州中医药大学学报, 2013, 30: 839-842