

• 特约述评 •

恶性疟原虫对青蒿素的抗性与延缓抗性的建议

杨恒林*

云南省寄生虫病防治所, 云南省疟疾研究中心, 云南 普洱 665000

摘要:抗疟药可以起到治疗病人、保护人群、消灭传染源和阻断传播的作用,是疟疾防治的重要武器。疟原虫为生存繁殖与抗疟药开展殊死斗争,主要表现是产生抗性。本文就疟原虫对当前治疗恶性疟的一线青蒿素类药物抗性研究现状加以评述,提出延缓抗性建议。研究发现恶性疟原虫对青蒿素的敏感性已经下降,柬埔寨、泰国、泰缅、缅甸、越南等地发现 ACTs 治愈率下降,治疗失败病例增加;目前的研究结果,还缺乏证实恶性疟原虫对青蒿素产生了抗性的充分的证据;治疗失败不等于抗性(可能包含抗性病例),多数病例都是通过青蒿素延长疗程增加剂量而获得治愈。青蒿素治疗指数高,提高 1~2 倍剂量也是安全的,建议增加剂量,疗程延长至 4~5 d,以提高治愈率,延缓抗性。重点地区重点人群开展疗效评价和抗性监测;全程足量规范使用青蒿素类药物;线索追踪,清点拨源;防止输入性青蒿素抗性恶性疟扩散等对策可以有效延缓和遏制恶性疟原虫对青蒿素的抗性。建议继续推广应用,并不断完善。

关键词: 疟疾;抗疟药;青蒿素;疟原虫抗性

中图分类号:R531.3 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2017)06-537-05 DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2017.06.01

Plasmodium falciparum resistance to artemisinin and suggestions on slowing down resistance development

YANG Henglin

Yunnan Institute of Parasitic Diseases, Yunnan Provincial Center of Malaria Research, Pu'er, Yunnan 665000, China

Corresponding author: YANG Henglin, E-mail: yanghenglin2014@126.com

Abstract: Anti-malarial drugs are an important weapon for treating patients, protecting people, eradicating infectious resources and interrupting transmission in malaria control. The resistance is a kind of malaria parasite way for survival and reproduction. This paper reviews the resistance situation of the first line drugs for falciparum malaria treatment, and then presents suggestions on how to delay resistance development. The results of researches found the decreased artemisinin sensitivity in *Plasmodium falciparum* and cure rates, increased number of treatment failure cases in Cambodia, Myanmar, Vietnam and Thailand-Cambodian-Myanmar border. However, these research results can still not be used to confirm fully resistant *P. falciparum* to artemisinin. The treatment failure does not mean or equal to the resistance. Most treatment failure cases (maybe including resistant cases) have been cured by increasing the dosages and longer treatment courses. Artemisinin has a high safety, and double dosing is still safe. It is suggested that World Health Organization and Chinese related authorities can recommend increasing the dosage and using 4-5 d treatment courses, which may increase the cure rates and delay the resistance development. However, this needs to carry out therapeutic efficacy study and resistance surveillance, and fully appropriate use of artemisinin. The strategies of investigation and clearing up of malaria foci in time, prevention from imported artemisinin resistant falciparum malaria and its spread can effectively slow down the artemisinin resistance development in *P. falciparum*. It is suggested continuously scaling up and improving the strategy.

Key words: malaria; antimalarial drug; artemisinin; malaria parasite resistance

抗疟药是能杀灭或抑制寄生于人体内的疟原虫,达到预防发病或使症状改善或消失的药物。它在疟疾防治工作中可以起到保护人群、治疗病人、消灭传染源和阻断传播的作用,是疟疾防治工作中的重要武器。疟原虫的生活史复杂,目前没有 1 种对疟原虫各个发育阶段都有效的药物,需要作用于各个发育阶段的药物配合应用,才能迅速治愈病人,阻断传播。由此,按照药物对疟原虫生活史各个发育时期的作用,可分为控制症状药物(治疗药)、控制复发和阻断传播

药物、预防药三大类。控制症状药物具有杀灭红内期裂殖体功效,能快速控制疟疾临床症状,临床上用以治疗现症病人,主要药物有磷酸氯喹、二盐酸奎宁、甲氟喹、青蒿素及其衍生物、磷酸咯萘啶等。控制复发和阻断传播药物具有杀灭组织期裂殖体和红期配子体功效,可杀灭寄生于肝细胞内的疟原虫潜隐子,与杀血内裂殖体药物配合使用,可根治间日疟和卵形疟,防止其复发;杀灭恶性疟和三日疟配子体,阻断其传播,主要有磷酸伯氨喹等。预防药分病因性预防药

作者简介:杨恒林(1955—),男,本科,主任医师,硕士导师,研究方向:疟疾等传染病防控。

*通信作者:杨恒林, E-mail: yanghenglin2014@126.com

和抑制性预防药,前者具有杀灭红前期(肝期)裂殖体,阻断红前期裂殖体发育,以保护人群,预防疟疾,如磷酸伯氨喹等。后者具有抑制或杀灭红内期疟原虫的作用,主要有:磷酸哌喹、磷酸氯喹、甲氟喹、萘酚喹等。

1 主要抗疟药

1.1 磷酸氯喹(chloroquine phosphate) 氯喹早在1934年即为德国学者所合成,当时认为毒性大,而未予应用。二次世界大战时,急需抗疟药,美国学者于1944年重新肯定了氯喹的疗效才被提出应用。它的抗疟作用远较当时已有的红内期裂殖体杀灭剂阿的平、奎宁优。从而代替了阿的平、奎宁,成为治疗疟疾首选药物。氯喹作用于疟原虫的红内期,有一定的特效作用,所以不仅能迅速控制疟疾急性发作,也可用于抑制性预防药,氯喹对组织期疟原虫无作用,也不能阻止蚊体内的孢子增殖。氯喹对间日疟、三日疟红内期疟原虫配子体有强大的杀灭作用,但对恶性疟原虫配子体无明显作用。

1.2 奎宁(quinine) 奎宁是最早的抗疟药之一,疟原虫红内期裂殖体杀灭剂,对其他生活期疟原虫无效,奎宁治疗各种疟疾都是有效。一般给药后多数病例可停止发作。总的来说,对恶性疟的治疗较差,它的疗效不如氯喹,因为它注射时的毒性比氯喹低,所以曾用于重症疟疾的抢救,20世纪90年代以来已被青蒿素类药物取代。

1.3 青蒿素(artemisinin) 青蒿素是从菊科艾属植物黄花蒿(*artemisia annua* Linn)干燥的地上的茎叶部分提出的抗疟有效成分。它的抗疟作用机理认为是干扰疟原虫的表膜-线粒体功能而起杀虫作用。青蒿素对恶性疟、间日疟及抗氯喹恶性疟都有疗效,对原虫的作用快,可迅速控制疟疾发作。青蒿素衍生物的作用较青蒿素强,用于临床的药物主要有蒿甲醚(artemether);青蒿琥酯(artesunate)和双氢青蒿素(dihydroartemisinin)。青蒿素复方药主要有:双氢青蒿素哌喹片(每片含双氢青蒿素40 mg,磷酸哌喹320 mg);复方青蒿素片(每片含青蒿素62.5 mg,哌喹375 mg);复方蒿甲醚(每片含蒿甲醚20 mg,苯茚醇120 mg);复方磷酸萘酚喹片(每片含萘酚喹50 mg,青蒿素125 mg);青蒿琥酯片加阿莫地喹片(复合包装)青蒿琥酯每片50 mg,阿莫地喹每片150 mg。以上青蒿素类药物主要用于恶性疟治疗,也可用于间日疟的治疗。

1.4 磷酸咯萘啶(pyronaridine phosphate) 咯萘啶是我国创制的红内期疟原虫杀灭剂,能口服、肌肉注射和静脉滴注的化学合成抗疟药,性质稳定,与氯喹无

明显交叉抗性。可用于4种人类疟疾的治疗。

1.5 甲氟喹(mefloquine) 甲氟喹是美国研发的抗疟药,它对红内期无性体有杀灭作用,可用于治疗抗氯喹恶性疟,也可用于抑制预防药,但它没有病因性预防作用,也没有杀组织期疟原虫的根治作用。

1.6 磷酸萘酚喹(naphthoquine phosphate) 萘酚喹是我国研制的一种抗疟新药,对各种疟原虫红细胞内期无性体均有较强的杀灭作用,有一定的特效作用,所以不仅能迅速控制疟疾急性发作,也可用于抑制性预防。

1.7 磷酸哌喹(piperazine phosphate) 哌喹是一类抑制性的长效抗疟药。实验研究证明,哌喹有抑制性长效预防作用,主要是抑制红内期疟原虫生长发育。哌喹与氯喹有一定程度的交叉抗性。

1.8 磷酸伯氨喹啉(primaquine phosphate) 迄今为止,只有8-氨基喹啉类化合物用于根治药。它的代表药物是磷酸伯氨喹啉(简称伯氨),其杀虫作用,干扰了疟原虫在肝细胞内发育,影响疟原虫的糖代谢,抑制疟原虫线粒体。伯氨能杀灭组织期(红外期)裂殖体和红内期配子体,在临床上用于根治间日疟和杀灭间日疟、恶性疟配子体,阻断疟疾传播。需与杀血内裂殖体药物伍用,才可达到根治间日疟和阻断疟疾传播的目的。

2 抗疟药应用回顾

20世纪60年代,在东南亚和南美洲发现抗氯喹恶性疟后,引起WHO的高度重视,全球加强了抗疟药及其使用方法等研究。1985—1990年美国研发了甲氟喹、本茚醇等药物。我国1967年5月23日国务院召开了抗疟药研究的专题会议,成立了“五二三办公室”,先后组织60多个单位,500多名人员参加“五二三”任务,研发了青蒿素、咯萘啶、萘酚喹、哌喹等药物。1987年我国蒿甲醚针油剂,青蒿琥酯水针剂作为一类药物批准生产;1992年双氢青蒿素片,复方蒿甲醚批准生产;1998—2004年青蒿素—萘酚喹复方,双氢青蒿素—哌喹复方批准生产^[1]。

中国对抗疟药的研究与疟疾治疗能力一直在世界前列,早在东晋葛洪(公元284—364)的《肘后备急方》一书中记载疟疾治疗方法“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之”。中医指的青蒿是与青蒿同属的黄花蒿(又名臭蒿)。17世纪,西班牙在南美的殖民地秘鲁发现金鸡纳的疗效,金鸡纳是秘鲁当地的一种树皮从提取的,1677年第三版伦敦药典纳入了这种秘鲁树皮,推动了金鸡纳世界范围的应用。20世纪20—50年代,研发并应用于治疗恶性疟的抗疟药主要有氯喹、阿的平、奎宁等;60—80年代主要有氯喹、

阿莫地喹(我国曾称氨酚喹)。自1987年以来,我国开始使用青蒿素类药物(单方)替代氯喹用于恶性疟的治疗。国外多采用甲氟喹或奎宁+四环素替代氯喹治疗抗药性恶性疟。甲氟喹在泰国等国家使用不到10年,恶性疟原虫就对其产生抗性。发现口服后的神经反应增多,有严重头晕或平衡感官混乱。因此,甲氟喹的应用不断减少。1997年以来青蒿素类药物被WHO列入“基本药物目录”,主要有蒿甲醚针油剂、青蒿琥酯片、复方蒿甲醚、双氢青蒿素哌喹复方等^[1-2]。2004年5月WHO将ACTs(青蒿素及其衍生物与其他抗疟药组成的复方或青蒿素及其衍生物与其他抗疟药组成的联合用药)推荐为治疗恶性疟的首选药物(一线药物),从而进一步推动ACTs在全球的使用,拯救了数百万计疟疾患者的生命。目前,在大湄公河次区域国家,柬埔寨、中国和越南的主要一线药物有:双氢青蒿素哌喹复方,泰国和越南为青蒿琥酯伍用甲氟喹等,老挝主要一线为蒿甲醚本苄醇复方。非洲地区一线主要药物有双氢青蒿素哌喹复方,青蒿素萘酚喹复方等。

3 恶性疟原虫抗性

3.1 疟原虫抗性的产生及抗药性定义 病原生物体(包括疟原虫)在药物的长期作用下会对药物的敏感性下降(耐药)或产生抗性。抗药性产生的原因是多方面的。人为因素如不规则用药、长期服用同一种或同一类药物,药物在体内的浓度低于治疗剂量等。病原体产生耐药和抗药性的机理多是虫体本身编码药物作用靶标的基因发生了突变。虫体在发育繁殖过程中出现遗传物质(DNA序列)的变异是固有的规律,但在正常情况下,这种变异的几率很小。而药物往往起到一种加速的作用,选择性的加快了含有变异体的虫体的繁殖,进而导致临床上抗药虫株的出现和蔓延。

3.2 恶性疟原虫抗性的经典定义 恶性疟原虫能在杀灭或者抑制其浓度中继续生存和发育称为抗性,在宿主能够耐受的前提下,增加剂量即可杀灭或者抑制其生存和发育称为相对抗性;增加剂量亦不能杀灭或者抑制其生存和发育称为完全(绝对)抗性。疟原虫抗性一般是指恶性疟原虫对氯喹的抗性,恶性疟原虫对其他抗疟药的抗性,需要具体说明对哪一种药物的抗性;其他疟原虫抗性,也需要说明哪一种疟原虫对哪一种药物抗性。近年来国外有间日疟抗氯喹病例报道,但我国无间日疟对氯喹抗性的证据。氯喹在治疗间日疟方面仍占重要地位。

3.3 恶性疟对氯喹抗性的监测研究 20世纪60年代,在东南亚和南美洲发现抗氯喹恶性疟后,引起WHO的高度重视,组织有关国家开展了大量的抗性

监测研究,80年代发现抗氯喹恶性疟几乎遍布全球。20世纪80年代初在卫生部的统一规划下,采用WHO推荐的统一方法在云南全省范围内开展监测。结果证实抗氯喹恶性疟已遍及云南主要恶性疟流行区。中老、中缅边境地区体内测得抗性率为85%~96%,Ⅱ、Ⅲ级抗性占40%以上。体外测得抗性率为80%~100%,半数抑制量(ID₅₀)为150~260 nmol/L,中部地区体内观察未发现抗性病例,但体外测定中有50%病例显示抗性。此后笔者等20多年的纵向监测(体外法)结果显示:云南西部ID₅₀从1982年的480 nmol/L下降到2003年的132 nmol/L;南部ID₉₅从1981年的340 nmol/L下降至2004年的117 nmol/L;东南部从1992年年的272 nmol/L下降至2003年的151 nmol/L;抗性率分别下降17.0%、28.9%和32.9%。体内临床观察结果亦然。提示恶性疟对氯喹的抗性不稳定,可随药物压力的下降而降低^[3]。

3.4 青蒿素等药的敏感性监测研究 笔者和团队早在1988年以来开展了青蒿素等药的敏感性监测,研究结果证实云南恶性疟原虫对青蒿素敏感性明显下降, ID₅₀从1988年的6.2 nmol/L上升至1999年的20.7 nmol/L;在131例恶性疟样本中发现14例抗性;抗青蒿琥酯恶性疟原虫对同类药物蒿甲醚、双氢青蒿素有交叉抗性;对咯萘啶有明显交叉抗性^[4]。

3.5 ACTs治疗恶性疟的疗效监测评价 2007年以来WHO组织湄公河流域国家,开展了恶性疟对ACTs敏感性监测,结果显示在柬埔寨、泰柬、泰缅、缅甸、越南等地发现,双氢青蒿素哌喹治疗后第3天未能清除疟原虫的病例数和第42 d未能治愈的病例数增加,认为部分恶性疟原虫对青蒿素产生了抗性^[5-13]。我国在云南省中缅边境地区监测结果则不尽相同,笔者等^[14]2007—2011年完成28 d全程观察的153例中,无治疗后第3天未能清除疟原虫的病例,无早期治疗失败病例,有1例晚期治疗失败病例,治愈率99.3%(152/153);2012—2014年完成42 d全程观察的153例中,治疗后第3天未能清除疟原虫的病例仅1例,有3例晚期治疗失败病例,42 d治愈率97.4%(149/153),差别无统计学意义($P>0.05$),提示敏感性无明显下降,双氢青蒿素哌喹治疗恶性疟疗效仍然显著,可以继续作为治疗恶性疟的一线药物继续使用。同时发现约3%~6%的病例治疗失败,任何一种药物的治愈率均难达到100%,治疗失败并不等于抗性,失败病例是否包含抗性病例,有待继续加强监测研究,方能得出结论。

3.6 青蒿素抗性相关的基因检测研究 在国外, Arie F等在Nature上发表论文指出:与青蒿素抗性相关的基因突变都位于K13蛋白的propeller区域^[15], K13

基因作为恶性疟青蒿素抗性的标志分子已被广泛接受。2008年以来在WHO西太区办公室资助下,湄公河流域国家(含作者团队)开展了大量研究,发现恶性疟原虫*K13*基因突变(*PFK13*),柬埔寨、老挝和越南的*PFK13*突变位点主要是C580Y/Y493H/R593T/I543T/R561H;中国、缅甸和泰国,的*PFK13*突变位点主要是F446I/N458Y/P574L和R561H。结合抗疟药敏感性体内外测定研究结果分析,证实*PFK13*基因中5个青蒿素抗性位点(Y493H; R593T; I543T; R561H; C580Y);高度怀疑位点8个(P441L/F446I/G449A/N458Y/P553L/V586G/P574L/A675V)与青蒿素抗性高度相关;无相关位点2个(E252Q/A578Q)。

笔者和团队研究发现^[16-17]云南边境*PFK13*基因突变率为47.7%(157/329),发现16个突变位点,其中F446I基因突变率为36.5%,占突变数的70%以上,并证实F446I基因突变与青蒿素清除疟原虫时间延长。缅甸的一项研究发现,26个*K13*突变等位基因,突变率为28.9%(33/114),其中F446I占87.8%(29/33)。F446I突变株的原虫清除半衰期中位数为4.7 h,大于野生株(2.7 h)。*K13*突变病例的3 d后原虫阳性率高于携带*K13*野生株的病例,但还需要进一步证实F446I基因突变是否可用作该地区PF青蒿素抗性分子标志。

国内外研究结果显示不同地区的突变位点与突变率不尽相同,提示不同区域的恶性疟原虫青蒿素抗性基因位点可能不一样,需要世界各地开展基因检测、分析、研究,积累丰富数据,方能确定恶性疟原虫青蒿素抗性基因与相关位点以及不同地区的抗性基因特征等。由于缺乏虫体抗药性标识,目前还无法对抗性虫株进行快速的检测,更无法对其流行及可能的扩散进行有效的监测和预警。只有尽快加强恶性疟原虫对青蒿素类药物抗性研究、并确定恶性疟原虫对青蒿素类药物抗性的分子标识,据此建立药效和药物敏感性监测方法,加强监测,采取有效应对,才能继续保持我国抗疟药研究开发的领先地位,才能有效地推进消除疟疾进程。

4 延缓恶性疟对青蒿素类药物抗性的研究

1997年笔者等申报的缓恶性疟原虫对青蒿素类药物抗性研究获得WHO/TDR支持,开展了以下工作,取得以下主要成果^[18-21]。采用间断接触青蒿琥酯的方法,对采中老、中缅边境地区的恶性疟原虫培育出1株高度抗青蒿琥酯恶性疟原虫株,其ID₅₀比敏感株(亲代)高出7.9倍。发现该株疟原虫对青蒿素类药物、咯萘啶、甲硝唑、诺氟沙星有交叉抗性;对氯喹、本苄醇、萘酚喹、甲氟喹、奎宁无交叉抗性。联合用药的

体外增效实验结果显示,青蒿琥酯与本苄醇、青蒿琥酯与氯喹、青蒿琥酯与甲氟喹、青蒿琥酯与奎宁联用在体外对恶性疟原虫青蒿琥酯抗性株有明显的增效作用。延缓恶性疟原虫抗性的研究,证实青蒿琥酯与萘酚喹联用可有效延缓恶性疟原虫对这2种药物抗性。通过对抗青蒿琥酯恶性疟原虫无交叉抗性并且与青蒿琥酯联用有增效作用的5个方案进行临床预初试验,发现青蒿琥酯与萘酚喹联用,2 d和3 d疗法治疗恶性疟疗效明显,杀灭疟原虫时间和控制症状时间均在2 d内,治愈率近95%。

5 延缓青蒿素抗性的建议

诺贝尔奖获得者屠呦呦等青蒿素研究团队研发的青蒿素类药物在全球恶性疟流行区广泛使用,拯救了数百万计疟疾患者的生命,对人类做出了杰出贡献。我国青蒿素抗性研究也取得可喜进展。我国1988年以来,开展了大量工作,取得了大量成果,发现青蒿素敏感性下降;发现ACTs治愈率在不同地区有一定差别,中缅边境地区恶性疟治愈率仍然在95%以上;发现中缅边境地区恶性疟青蒿素抗性的相关基因(*K13*基因)突变位点与其他地区不同,与F446I突变为主,该突变与病人体内清除疟原虫时间延长有关;通过实验室体外研究,培养出了抗性虫种(IC₅₀较亲代高出8倍);体外研究证实抗青蒿素恶性疟原虫对那些抗疟药有(或无)交叉抗性;青蒿素恶性疟原虫对那些抗疟药伍用有(或无)增效果作用。我国遏制输入性青蒿素抗性恶性疟扩散等对策的提出与应用,对延缓和遏制抗性发挥了主要作用^[22-23]。延缓(遏制)抗性研究虽然取得可喜成就,但仍然需要开展以下方面研究:(1)加强治疗方法(疗程、剂量与疗效)研究。探索更科学的治疗方法,揭示治疗失败主要原因,如证实目前的疗程与剂量是否科学,治疗失败主要原因是因疗程短、剂量不够还是恶性疟原虫确实产生了抗性。如果是抗性,需要证实对组方的哪一种药物抗性,还是所有药抗性。目前报告的抗性病例,大多数是根据使用一个标准剂量ACTs治疗后能否治愈作为标准,有的辅助检测到*K13*基因突变。采用这样标准,存在2个主要问题,一是所有治疗失败病例不是都能检测到*K13*基因突变,也不是*K13*基因突变病例都治疗失败。二是疗程和剂量是否科学,目前标准剂量ACTs疗程2~3 d,不到单方的1/2,青蒿素类药物是半衰期最短的抗疟药,早期对单方的疗程研究证实同样剂量3 d疗法与5 d疗法、7 d疗法治愈率大不相同,众所周知,一般而言半衰期短的药物疗程需要相对长,从剂量方面看,青蒿素类药物的剂量仅仅是单方的1/2或3/4。青蒿素类药物毒副作用小,治疗指数高,迄今报

道的抗青蒿素恶性疟都通过增加剂量、延长疗程获得治愈。据此似可认为,目前要得出恶性疟原虫对青蒿素类药物产生抗性结论的证据尚不充分。只有解决了这2个问题,才能制定科学的抗性标准,准确判断抗性;(2)加强抗性机理与青蒿素抗性基因研究。只有尽快加抗性机理研究、确定恶性疟原虫对青蒿素类药物抗性的分子标识,并据此建立药效和药物敏感性监测方法,加强监测,采取有效应对,才能继续保持我国抗疟药研究开发的领先地位,有效地推进消除疟疾进程;(3)推广应用遏制青蒿素抗药性对策。笔者团队根据多年研究结果提出在重点地区重点人群开展疗效评价和抗性监测、全程足量规范使用青蒿素类药物、线索追踪,清点拨源、防止输入性青蒿素抗性恶性疟扩散等对策。我国应用青蒿素类药物的时间远早于湄公河流域其他国家,至今疗效明显优于后者,验证了我国应用以上对策,效益显著,有效延缓和遏制了恶性疟原虫对青蒿素的抗性。建议继续推广应用,并不断完善;(4)加强抗疟药研发。纵观疟疾流行和人类同该病斗争的历史,不难看出人类同该病的斗争将是长期而艰巨的,随着时间的推移,抗疟药的地位也将更加突出。从青蒿素类抗疟药的研究开发提示中国传统的中草药对抗击人类疾病,特别是危害严重的疾病仍然具有重大的潜在价值,完全有可能从中再开发出治疗疟疾的特效药物。

6 结语

恶性疟原虫对青蒿素的敏感性已经下降。柬埔寨、泰国、泰国、缅甸、越南等地发现治愈率下降,治疗失败病例增加。目前研究结果,还缺乏证实恶性疟原虫对青蒿素产生抗性的充分证据,治疗失败不等于抗性,但可能包含抗性病例。理论上讲,治疗失败病例应一更换药物,现实是无其他药物可换,绝大多数病例都是通过青蒿素延长疗程增加剂量而获得治愈。青蒿素治疗指数高,提高1~2倍剂量也是安全的,建议将增加剂量,疗程延长至4~5 d,以提高治愈率,延缓抗性。建议继续推广应用延缓和遏制青蒿素抗性对策,并不断完善。

参考文献

- [1] 李英. 青蒿素研究(第1版)[M]. 上海:上海科技出版社, 2007.
- [2] 刘旭. 青蒿琥酯的研究与开发[M]. 桂林:漓江出版社, 2010.
- [3] YANG H L, YANG Y M, YANG P F, et al. Monitoring Plasmodium falciparum chloroquine resistance in Yunnan Province, China [J]. Acta Trop, 2008, 108(1): 44-49.
- [4] YANG H, LIU D, YANG Y, et al. changes in susceptibility of plasmodium falciparum to artesunate in vitro in yunnan province, china[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2003, 97(2): 226-228.
- [5] WHO. The global plan for artemisinin resistance containment[R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [6] KUMAR A, CHERY L, BISWAS C, et al. Malaria in South Asia: prevalence and control[J]. Acta Tropica, 2012, 121(3): 246-255.
- [7] SÁ J M, CHONG J L, WELLEMS T E. Malaria drug resistance: new observations and developments[J]. Essays in Biochemistry, 2011, 51(1): 137-160.
- [8] WHO. Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance[R]. World Health Organization, 2016.
- [9] WITKOWSKI B, AMARATUNGA C, KHIM N, et al. Novel phenotypic assays detect artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malariain Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug response studies[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(12): 1043-1049.
- [10] NOEDL H, SE Y, SCHAECHER K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia[J]. N Engl J Med, 2008, 359(24): 2619-2620.
- [11] AMARATUNGA C, MAO S, SRENG S. Slow parasite clearance rates in response to artemether in patients with severe malaria[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(2): 113-114.
- [12] HIEN T T, THUY-NHIEN N T, PHU N H. In vivo susceptibility of Plasmodium falciparum to artesunate in Binh Phuoc Province, Vietnam[J]. Malar J, 2012, 11(1): 1-11.
- [13] PHYO A P, NKHOMA S, STEPNIIEWSKA K, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study[J]. Lancet, 2012, 379(9830): 1960-1966.
- [14] LIU H, YANG H L, TANG L H, et al. In vivo monitoring of dihydroartemisinin-piperaquine sensitivity in Plasmodium falciparum along the China-Myanmar border of Yunnan Province, China from 2007 to 2013[J]. Malaria Journal, 2015, 14(1): 47-52.
- [15] ARIEY F, WITKOWSKI B, AMARATUNGA C, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria [J]. Nature, 2014, 505(7481): 50-55.
- [16] HUANG F, TAKALAHARRISON S, JACOB C G, et al. A single mutation in K13 predominates in Southern China and is associated with delayed clearance of Plasmodium falciparum following artemisinin treatment[J]. Journal of Infectious Diseases, 2015, 212(10): 1629-1635.
- [17] HUANG F, TANG L, YANG H, et al. Molecular epidemiology of drug resistance markers of Plasmodium falciparum in Yunnan Province, China[J]. Malaria Journal, 2012, 11(1): 243.
- [18] 高白荷, 杨恒林, 黄开国. 云南省恶性疟原虫抗青蒿琥酯株的体外培养选育[J]. 中国病原生物学杂志, 2000, 13(3): 215-217.
- [19] 杨恒林, 高白荷, 黄开国. 青蒿琥酯敏感与抗性株恶性疟原虫对本苳醇、蒿甲醚、双氢青蒿素的体外敏感性[J]. 中国病原生物学杂志, 2000, 13(1): 14-16.
- [20] 杨恒林, 高白荷, 黄开国. 恶性疟原虫青蒿琥酯敏感株与抗性株对氯喹及氨酚喹敏感性的比较[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 1999, 17(6): 353-355.
- [21] 杨恒林, 高白荷, 杨品芳, 等. 青蒿琥酯与茶酚喹联用延缓恶性疟原虫抗性实验研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2003, 15(6): 426-428.
- [22] 汤林华. 中国消除疟疾的目标、策略与路径[J]. 中国热带医学, 2016, 16(4): 301-304.
- [23] 杨恒林, 肖宁, 杨亚明, 等. 云南边境消除疟疾的挑战与对策[J]. 中国热带医学, 2017, 17(4): 321-324, 330.

收稿日期: 2017-03-24 编辑: 符式刚