

抗疟药咯萘啶的研究进展

李娜娜(综述) 杨照青*(审校)

摘要 疟疾是死亡率最高的寄生虫病之一,尤以恶性疟发病最为凶险。目前抗疟药有许多种类,但是在疟疾治疗中存在普遍耐药性。咯萘啶作为我国研制的抗疟药物,具有安全、高效以及无交叉耐药等优势,在疟疾治疗中有广阔的应用前景,与其他抗疟药物联合应用效果显著。

关键词 咯萘啶;疟疾;耐药性;抗疟药

中图分类号 R531.3 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)2-249-03

Advance in the research and application of pyronaridine an antimalarial drug. LI Na-na, YANG Zhao-qing. (Department of Parasitology, Kunming Medical College, Kunming 650031, Yunnan P. R. China. Corresponding author E-mail: zhaoqingy92@hotmail.com)

Abstract Malaria is one the parasitic diseases of highest mortality, especially Plasmodium falciparum malaria. At present, there are quite a variety of antimalarials, but resistance to antimalarials in treatment of malaria has been universally recorded. Pyronaridine, the domestically developed antimalarial, is characterized by safety, high efficacy and without cross reactions to have a wide prospect in treatment of malaria and marked therapeutic effect can be achieved if in combination with other antimalarials.

Key words: Pyronaridine; Malaria; Drug Resistance; Antimalarials

疟疾是一种严重的寄生虫性传染病,通过按蚊叮人吸血传播。全球受疟疾威胁的人口超过 30 亿,每年约有 3 亿病例,死亡近 80 万人。其中,恶性疟是导致非洲 5 岁以下儿童死亡的主要病因^[1]。东南亚和我国最常见的疟疾类型为间日疟与恶性疟。根据《2006~2015 年全国疟疾防治规划》,我国当前的疟疾防治工作形势依然十分严峻。近年来,疟原虫抗药性和蚊媒耐药性的产生和迅速扩散,加之有效疟疾疫苗的缺乏,给疟疾防治工作带来很大的困难。目前,恶性疟原虫对氯喹已产生很强的抗药性^[2]。作为在非洲的一线抗疟药物青蒿素联合应用药物(Artemisinin-based combination therapy, ACT),虽然尚未发现明确的疟原虫抗药性,但我室对中缅边境地区的恶性疟研究发现,不同株的恶性疟原虫对青蒿素类药物已存在敏感性的差异。近年来,关于恶性疟原虫对青蒿素类药物敏感性下降的报道,越来越多。蒿甲醚-苯芴醇联用目前被广泛用于恶性疟的治疗,但所需剂量较大,且成本较高^[3]。为此防止未来抗药性的发生和降低成本,需要新的替代药物方案。我国研制的咯萘啶,目前被认为是很有前景的抗疟药物。本文简要介绍咯萘啶的抗疟机理和目前应用的效果分析。

1 咯萘啶的基本情况

1.1 咯萘啶的概述 咯萘啶(pyronaridine malaridine),商品别名为“疟乃停”,代号为“7351”,是中国预防医学科学院寄生虫病研究所 1970 年研制的新型化学合成抗疟药曾用于中国和东南亚疟疾治疗。咯萘啶属于苯萘啶类,和氯喹化学结构类似,是一种针对于红细胞内期裂殖体的杀灭剂,常用为磷酸咯萘啶,适

用于各种类型的抗疟疾治疗,甚至对于氯喹耐药的恶性疟及脑型疟患者也有不错的疗效,毒副作用小^[4]。

1.2 药物代谢过程 咯萘啶可经口服、肌注或静脉滴注等多种途径给药,供一般病例、脑型疟与危重患者分别采用。给药之后,短期内则可达峰值浓度,其生物半衰期大约为 2~3d,药物浓度在肝内的含量最高,约 1%~2%的药物从尿中排泄。其最小致死剂量(MLD)为 $64.6 \pm 10.1 \text{ mg/kg}$ ^[5]。曾品涛等人研究磷酸咯萘啶在小鼠体内的药代动力学过程,发现小鼠体内磷酸咯萘啶的吸收与消除均较慢,呈现二室开放模型^[6]。

1.3 药理作用机制及不良反应 相关研究表明,咯萘啶的作用机制主要为两方面:一是通过对疟原虫的复合膜起作用,能够使滋养体的复合膜呈现多螺线的肿胀改变;二是通过对疟原虫的食泡结构起作用,能够使食泡融合并增大,代谢活力受到抑制,从而疟色素发生凝集。两方面的作用将引起内质网、线粒体、核膜的肿胀,染色体聚集、核糖体致密以及自噬泡形成等改变^[7]。用药后大约 16h,滋养体发生崩解,裂殖体大量消失。也有研究表明,咯萘啶在体外能够对恶性疟原虫的 DNA 拓扑酶起到抑制作用,但是在体内试验的研究中却并未发现其对该酶活性的抑制作用,该机制有待进一步研究^[8]。

在治疗剂量时,咯萘啶的不良反应较少见,一般表现轻微,如胃部不适、恶心、食欲减退、便秘、头晕、头痛、精神兴奋以及散在红疹等^[9]。在大鼠实验研究中,发现其胚胎毒性,但无明显致畸作用,而临床试验中,健康的志愿者除了上述轻微而少见的不良反应外,无其他异常,和氯喹等抗疟药相比,其安全性更

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30960050)

作者单位:昆明医学院寄生虫学教研室,云南 昆明 650031

作者简介:李娜娜(1984~),女,硕士研究生,研究方向:病原生物学。

* 通讯作者 E-mail: zhaoqingy92@hotmail.com

高。

2 咯萘啶的用药方案和策略

2.1 咯萘啶的用药方案 在以咯萘啶为主的恶性疟治疗中,应遵循安全、合理、有效和规范的用药原则。根据患者的临床表现,严格掌握剂量和疗程,明确给药途径,以保证治疗效果,控制不良反应的产生。其常规治疗方案为:总剂量 1 600mg,分三天口服,第一天服 2 次,间隔 8h,每次 400mg,第二、三天各服 1 次,每次 400mg。在此基础上应加以伯氨喹总剂量 45mg,分两天口服,用以杀灭恶性疟配子体,控制复发与传播^[10]。如遇重症病例,应以咯萘啶肌肉注射或静脉滴注给药。肌肉注射的总剂量平均为 480mg,每天 160mg 一次,连续三天。静脉滴注的剂量按 3~6mg/kg 计算,最大剂量不超过 640mg,注入到 5%的葡萄糖或 0.9%的生理盐水中摇匀稀释,滴速不超过 60 滴/min,12h 后可以重复应用,神志清楚后改为口服用药^[10]。

2.2 咯萘啶的联合用药 研究表明咯萘啶-青蒿琥酯联合应用可以得到比使用单一抗疟药更好的效果,联合应用可延缓疟原虫对咯萘啶的抗药性,而且可以在减少青蒿琥酯的剂量的条件下达到同样的完全治愈效果^[11]。咯萘啶-青蒿琥酯联合使用治疗非洲恶性疟的效果,可以达到和目前非洲一线抗疟药物蒿甲醚-苯茛醇联合应用相同的效果^[12]。在海南省经临床试验观察,双氢青蒿素与咯萘啶两药联用,能有效治疗抗药性恶性疟,减少了两药单用时的剂量、缩短了疗程,达到了治愈率高、副反应低;又可消除和防止配子体原虫出现,阻断传播,是一种安全有效的新的药物组合,具有研究应用的前景^[13,14]。合理剂量的咯萘啶与磺胺类及乙胺嘧啶联合使用,能够抑制疟原虫的叶酸合成,据相关研究表示,虽然这种配伍在复发与传播方面没有明确改善,但是联合用药既能够增强抗恶性疟的效果,也能够减少用药剂量并缩短相应疗程,并一定程度的防止耐药性产生^[15]。而到目前为止,在大量使用 5 年以后,恶性疟对 ACT 几乎没有抗药性。由此可见,联合用药可以明显延缓疟原虫抗药性的产生。为了保证咯萘啶有效抗疟效果,延缓抗药性的产生,建议咯萘啶与青蒿素类抗疟药联合使用^[16]。

3 咯萘啶与其它抗疟药的比较

3.1 咯萘啶的独特优势 在恶性疟疾的治疗中,氯喹的耐药现象十分严重,蒿甲醚的复燃率较高,双氢青蒿素针对重症疟疾患者需加大剂量,青蒿琥酯有一定的神经毒性。同这些抗恶性疟疾的一线治疗药物相比,咯萘啶具有毒性低、效力高、作用稳定等特点。除此之外,咯萘啶具有三个突出的优点:(1)与氯喹没有交叉耐药,适用于对氯喹产生耐药的疟疾治疗。体外药物敏感性研究结果提示,对氯喹已产生抗药性的非洲恶性疟虫株,显示出对咯萘啶的高度敏感性^[17]。(2)与喹啉也没有交叉抗药性,而且咯萘啶的 IC₅₀ 值也表明与喹林抗药机制中发现的运输蛋白基因 pfcr1, pfmdr1, pfmrp 或 pfhe-1 的变异无相关性,实验结果证明了已经对喹啉产生耐药性的疟原虫,再使用咯萘啶-青蒿琥酯联合用药是非常有效的^[18]。(3)临床试验结果表明,咯萘啶对治疗 4 种常见疟疾都有效,对伴有意识障碍等症状的危重病人和严重耐药的患者,均有不错的疗效^[19]。在治疗

急性间日疟中,咯萘啶-青蒿琥酯联合用药的疗效不低于氯喹^[20]。由于咯萘啶对间日疟和恶性疟均敏感,而在我国和东南亚地区经常出现恶性疟和间日疟的混合感染,因此咯萘啶在治疗混合感染疟疾时显示出了其独特的优势,在疟疾防治中将发挥其重要作用。

3.2 咯萘啶的缺点 咯萘啶虽对恶性疟和间日疟均有很好的疗效,并有很多临床前和临床研究的报告,但都不符合国际注册的要求。若作为一线药广泛使用,一些问题还需解决,如比较差的生物利用度。目前有报告显示,在非洲科特迪瓦地区研究发现恶性疟对咯萘啶产生了一定的抗药性^[16]。在抗恶性疟治疗中,我国对咯萘啶的敏感性行纵向监测,于 1990 年发现抗药病例,随后逐年增多,其敏感性呈下降趋势,治疗起效时间亦有延长趋势^[21]。这一情况也限制了该药的推广应用。然而,目前在新药难以跟进的情况下,咯萘啶与其他抗疟药的联合应用既有助于疗效的提高,又弥补了单用的不足之处。

3.3 目前咯萘啶的应用情况 目前咯萘啶作为二线药物治疗间日疟中,主要用于一线药物治疗失败的病例,咯萘啶治疗恶性疟中往往作为青蒿素治疗疟疾时的联合用药^[22]。在泰国研究发现在以青蒿素为基础的联合用药治疗恶性疟中,使用咯萘啶比青蒿素单一疗法有更明显的疗效^[23]。体外药物敏感性研究显示,咯萘啶对从印尼新几内亚岛分离的间日疟和恶性疟虫株,在纳摩尔低浓度下即具有很强的活性,与青蒿素类药物相近^[24]。因此,咯萘啶在疟疾的联合用药治疗中具有很好的前景^[25]。咯萘啶-青蒿琥酯联合用药治疗非洲加蓬儿童恶性疟患者,效果理想,可以作为青蒿素-本茛醇联合应用的替代药物^[1]。目前,咯萘啶以及咯萘啶-青蒿琥酯联合应用临床试验研究,已经覆盖非洲主要恶性疟发病区和亚洲/东南亚间日疟/恶性疟混合发病区,且所有的临床效果都很明显。咯萘啶-青蒿琥酯在对氯喹产生抗药性的间日疟及恶性疟治疗中均有效,此联合用药作为全球性抗疟药具有很强的潜在实用价值^[20,24]。

4 结语

疟疾目前仍然是严重威胁人类健康的传染病,且抗药性日益增强,给疟疾的治疗尤其是恶性疟带来了严峻的挑战。为了应对抗药性或者延迟抗药性,急需研发新的组合抗疟药。然而,新药的研发速度远远落后于疟原虫抗药性的产生速度。因此咯萘啶的研发、效果评价和临床应用已经越发受到高度的重视,咯萘啶与其它抗疟药物的联合应用在间日疟/恶性疟以及其他重症疟疾治疗中将发挥举足轻重的作用。

参考文献:

- [1] Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, et al. Fixed-dose pyronaridine-artesunate combination for treatment of uncomplicated falciparum malaria in pediatric patients in Gabon [J]. The Journal of Infectious Diseases 2008, 198(6): 911-919.
- [2] Price RN, Marfurt J, Chalfein F, et al. In vitro activity of pyronaridine against multidrug-resistant Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010, 54(12):

- 5146-5150.
- [3] Babacar Faye Jean-Louis Ndiaye ,Daouda Ndiaye et al . Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal [J] . Malaria Journal 2007 6 : 80-88.
- [4] Dutta GP Puri SK Awasthi A et al . Pyronaridine :An effective antimalarial against multidrug-resistant malaria [J] . Life Sciences 2000 67(7) : 759-763.
- [5] Park SH Pradeep K . Absorption Distribution Excretion and Pharmacokinetics of C-14-Pyronaridine Tetraphosphate in Male and Female Sprague-Dawley Rats [J] . J of Biomed & Biotechnol 2010 , 590707.
- [6] Zeng PT Zou H Han YM et al . Study on Pharmacokinetics of Pyronaridine in Mice[J] . J Chongqing Honggang Institute Technolog , 2009 23(7) :48-50.(In Chinese)
(曾品涛 ,周慧 ,韩玉梅 ,等 . 磷酸咯萘啶在小鼠体内的药理学过程 [J]. 重庆工学院学报 2009 23(7) :48-50.)
- [7] Qi J Yang CZ Wang CY et al . Function and mechanism of pyronaridine : a new inhibitor of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance [J] . Acta Pharmacol Sin 2002 23(6) :544-550.
- [8] Petmitr P Pongvilairat G Auparakkitanon S et al . Gametocytocidal activity of pyronaridine and DNA topoisomerase II inhibitors against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro[J] . Parasitol Int , 2000 48(4) :275-280.
- [9] Yang SJ . Pharmacology [M] . People' Med. Pub house 2005 :484-489.(In Chinese)
(杨世杰 . 药理学[M] . 北京 :人民卫生出版社 2005 :484-489.)
- [10] Principle and regimens for use of antimalarial(Revised edition)[D] . Dis Con Office of Ministry Health (2009) No106(In Chinese)
(抗疟药使用原则和用药方案(修订版).卫办疾控发(2009)106 号.)
- [11] Vivas L Rattray L Stewart L et al . Anti-malarial efficacy of pyronaridine and artesunate in combination in vitro and in vivo [J] . Acta Tropica 2008 105(3) :222-228.
- [12] Tshefu AK Gaye O Kayentao K et al . Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria :a randomised non-inferiority trial[J] . Lancet 2010 375(9724) :1457-1467.
- [13] Cai XZ Chen C Zheng XY et al . Preliminary study on treatment of falciparum malaria by combined use of dihydroartemisinin and pyronaridine[J] . J Prac Parasit 1999 7(3) :104-106.(In Chinese)
(蔡贤铮 ,陈昌 ,郑贤育 ,等 . 双氢青蒿素与咯萘啶联用治疗恶性疟的初步研究[J] . 实用寄生虫病杂志 1999 7(3) :104-105.)
- [14] Liu DQ Lin SG Feng XP et al . Study on Treatment of Multi-drug Resistant Falciparum Malaria by Using a Combination of Dihydroartemisinin and Pyronaridine[J] . Chin J Parasitolog Parasit Dis 2002 20(4) :193-196.(In Chinese)
(刘德全 ,林世干 ,冯晓平 ,等.双氢青蒿素与咯萘啶伍用治疗抗性恶性疟的研究 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志 2002 20(4) :193-196.)
- [15] Davis TM Karunajeewa HA Jlett KF . Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria[J] . Med J Aust 2005 182(4) :181-185.
- [16] Brice BK William Y Lacina O et al . In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates from Abidjan ,Cote d'Ivoire to artemisinin ,chloroquine ,dihydroartemisinin and pyronaridine [J] . Tanzania J Health Research 2010 12(1) :73-79.
- [17] Kurth F Pongratz P B  lard S et al . In vitro activity of pyronaridine against *Plasmodium falciparum* and comparative evaluation of anti-malarial drug susceptibility assays[J] . Malaria J 2009 8 :79.
- [18] Pradines B Briolant S Henry M et al . Absence of association between pyronaridine in vitro responses and polymorphisms in genes involved in quinoline resistance in *Plasmodium falciparum* [J] . Malaria J , 2010 9 :339.
- [19] Asadi-Pooya AA Sperling MR . Potentiation of anti-epileptic drugs effectiveness by pyronaridine in refractory epilepsy [J] . Med Hypotheses 2007 69(3) :560-563.
- [20] Poravuth Y Socheat D Rueangweerayut R et al . Pyronaridine-artesunate versus chloroquine in patients with acute *Plasmodium vivax* malaria :a randomized double-blind non-inferiority trial [J] . PLoS One 2011 6(1) :e14501.
- [21] Yang HL . Current clinical study on susceptibility of *Plasmodium falciparum* to pyronaridine [J] . J Prac Parasitic Dis 1997 5(1) :34-36. (In Chinese)
(杨恒林 . 恶性疟原虫对咯萘啶敏感性监测及临床研究现状 [J] . 实用寄生虫病杂志 1997 5(1) :34-36.)
- [22] National Pharmacopeia Compilatory committee . Guidance for drugs of clinical use [M] . Beijign People's Health Press 2005 :625-626. (In Chinese)
(国家药典委员会编临床用药须知[M] . 北京 :人民卫生出版社 , 2005 :625-626.)
- [23] Proell P Congpuong K Reinthaler FF et al . Synergism between pyronaridine and retinol in *Plasmodium falciparum* in vitro [J] . Wiener Klinische Wochenschrift 2009 121(Suppl 3) :32-36.
- [24] Abdunoor MK Alex Mwita Deborah Sumari et al . Efficacy and safety of artemisinin-based antimalarial in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania[J] . Malaria J 2007 6 :146-151.
- [25] Kurth F B  lard S Basra A et al . Pyronaridine :a new 'old' drug on the verge of entering the antimalarial armamentarium [J] . Expert Rev Anti-Infective Therapy 2011 9(4) :393-396.

收稿日期 2011-11-18 编辑 崔宜庆