**一、**[**疟疾**](https://aike.smu.edu.cn/mod/resource/view.php?id=208044)**的诊断要点有哪些？**

1、流行病学：有在疟疾流行区居住或旅行史，近年有疟疾发作史或近期曾接受过输血的发热患者。

2、临床表现：典型的周期性寒战、发热、出汗可初步诊断，不规律发热而伴脾、肝肿大及贫血应想到疟疾的可能，流行区婴幼儿突然高热寒战，昏迷。

3、实验室检查：主要是查找疟原虫通常找到即可确诊。如临床高度怀疑而血片多次阴性，可做骨髓穿刺涂片查找疟原虫。

4、治疗性诊断：临床表现很像疟疾，但经多次检查未找到疟原虫，可试用杀灭红内期原虫的药物，如氯喹治疗48小时发热控制者可能为疟疾。

**二、如何选择抗疟药物控制**[**疟疾**](https://aike.smu.edu.cn/mod/resource/view.php?id=208044)**发作、防止**[**疟疾**](https://aike.smu.edu.cn/mod/resource/view.php?id=208044)**复发及中断**[**疟疾**](https://aike.smu.edu.cn/mod/resource/view.php?id=208044)**传播？**

**1.常用杀灭红细胞内的疟原虫药物(控制临床症状)**

(1)磷酸氯喹：4-氨基喹啉类药物，对各种疟原虫的红内期无性期均有较强杀灭作用。反应包括头痛、恶心、呕吐及视力模糊等(停药后可恢复)，偶见抑制心肌兴奋性和房室传导(心脏病患者慎用)，大剂量使用可对视神经造成不可逆损害。由于大部分疟疾流行区的恶性疟原虫对氯喹已出现抗性，因此已不推荐用于恶性疟治疗。

(2)磷酸哌喹：也为4-氨基喹啉类药物，对各种疟原虫的红内期无性期均有较强杀灭作用。该药有肝内蓄积作用，可致血清丙氨酸转氨酶短期升高，不建议1个月内重复使用，肝病患者及孕妇慎用。成人治疗总剂量为磷酸哌喹(基质)1.2 g，分3 d服用。

(3)磷酸咯萘啶：为苯并萘啶类新型抗疟药物，对各种疟原虫的红内期无性期均有较强杀灭作用，与氯喹无交叉抗药性，可用于抗氯喹恶性疟的治疗。不良反应一般较轻，对心脏无不良反应。目前，该药主要包括注射剂和与青蒿素类药物组成的复方口服片剂。

(4)青蒿素类药物：由我国传统中草药-黄花蒿提取的一种倍半萜内酯类新型抗疟药物，能杀灭各种疟原虫的红内期无性体，并可阻碍恶性疟原虫配子体的发育，广泛用于抗氯喹恶性疟的治疗。为缩短青蒿素类药物治疗疗程并延缓抗药性产生，WHO强烈要求青蒿素类药物的口服制剂应采用以青蒿素类药物为基础的复方或联合用药(Artemisinin-based combination therapy，ACT)。由于蒿甲醚-本芴醇、青蒿琥酯-甲氟喹和青蒿琥酯-磺胺多辛-乙胺嘧啶未在我国注册，我国《抗疟药物使用规范》推荐双氢青蒿素/磷酸哌喹片、青蒿琥酯/阿莫地喹片和青蒿素/哌喹片。

**2.　杀灭肝内期疟原虫的药物(控制复发、中止传播)**

目前，在国家药监局注册唯一能杀灭肝内期疟原虫的药物为**磷酸伯氨喹**。磷酸伯氨喹能杀灭肝内期疟原虫防止复发，且能抑制成 熟配子体在蚊体内发育，减少疟疾传播，但对红内期疟原虫几乎无作用。该药口服吸收迅速而完全，血浆半衰期仅5~6 h。伯氨喹最严重的不良反应是可致6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)缺陷，出现严重急性血管内溶血，其他不良反应包括厌食、呕吐、腹痛等胃肠道反应，偶有头晕、嗜中性粒细胞减少等[29]。因此，临床上伯氨喹常联合杀红内期疟原虫药物用于根治间日疟和卵型疟，但G6PD缺乏人群使用时应在医护人员的监护下进行，孕妇禁用。在恶性疟流行区，单剂低剂量伯氨喹也被推荐与青蒿素复方联合用于治疗恶性疟，以减少疟疾传播，且不受G6PD缺陷影响。

**三、如何理解疟原虫生活史与发病、复发、传播的关系？**

疟原虫在人体内的发育分为在肝细胞内的红外期和红细胞内的红内期两个阶段。

**1.红外期** 具有传染性的雌性按蚊叮咬人体时，**子孢子**随按蚊的唾液进入人体血液。子孢子随血流侵入肝细胞，在肝细胞内进行裂体增殖发育，最终发育成**裂殖子**。裂殖子增殖时间不等，恶性疟原虫为5~6 d，间日疟原虫8 d，卵形疟原虫9 d，三日疟原虫11~12 d。**裂殖体成熟**后，从受染肝细胞内释放出裂殖子进入血液，并侵入红细胞。

恶性疟原虫可侵入任意红细胞，而间日疟原虫和卵形疟原虫则偏好于体积稍大的较早期网织红细胞。裂殖子会继续发育，经历**环状体和滋养体**阶段，形成**成熟的裂殖体(无性生殖形式)**；此过程诺氏疟原虫需24小时，间日疟原虫、卵形疟原虫和恶性疟原虫需48小时，三日疟原虫则需72小时。疟原虫会在红细胞内**消化血红蛋白**。血红蛋白消化后会生成毒性代谢产物疟原虫色素(一种可偏光晶体)，并且疟原虫色素会被隔离在疟原虫的摄食小泡中。

细胞内的疟原能以数种方式改变红细胞。疟原虫通过将葡萄糖无氧酵解形成乳酸而获得能量，这可能会造成低**血糖症和乳酸酸中毒**的临床表现。疟原虫能降低红细胞膜的变形能力，导致溶血和脾清除加快，从而可能促成了**贫血**。疟原虫还会改变未感染的红细胞，例如恶性疟原虫的糖基化磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)附着于红细胞膜，这些改变可能促成了未感染红细胞的清除增加，并可能促成了贫血。

间日疟与卵形疟原虫的子孢子进入肝细胞后，除部分速发型子孢子按上述裂体增殖过程发育成裂殖子并进入血液，另有部分子孢子则进入休眠状态，被称为休眠子或迟发型子孢子，经一段时间(1个月~1年)后被激活并继续发育为成熟裂殖体。间日疟原虫和卵形疟原虫的**休眠子或迟发型子孢子与间日疟和卵形疟的复发有关**。恶性疟原虫和三日疟原虫无休眠子或迟发型子孢子，因此恶性疟和三日疟不会复发。

**2.　红内期**

侵入红细胞的疟原虫**裂殖子**继续进行**红内期裂体增殖**，含成熟裂殖子的**红细胞崩解，引起临床发作**。所释放出的裂殖子则继续侵入其他红细胞并重复红内期增殖过程，**使临床症状呈现周期性发作**。经过3~6代的裂体增殖后，部分疟原虫转而发育为**配子体，具有传染性。**