

DOI:10.13350/j.cjpb.220422

• “一带一路”专题研究 •

泰国恶性疟原虫对常见抗疟药物疗效研究进展*

周友华¹, 吴艳琴¹, 周红宁^{1,2**}

(1. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500; 2. 云南省虫媒传染病防控重点实验室, 云南省虫媒传染病防控关键技术创新团队, 云南省寄生虫病防治所)

【摘要】 疟疾广泛流行于热带和亚热带地区, 是澜沧江-湄公河流域国家重要的公共卫生问题之一, 其中尤以恶性疟对人类身体健康危害最为严重。泰国属恶性疟流行高发地区, 随着该国抗疟药长期使用, 恶性疟原虫耐药率逐年增加。本文对近年来泰国恶性疟治疗药疗效研究进展进行综述, 为该国制定消除疟疾有效对策及措施提供参考。

【关键词】 恶性疟原虫; 抗疟药物; 泰国; 综述

【中图分类号】 R382.31

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)04-0475-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Apr;17(4):475-478.]

Progress of anti-malarial drug therapy efficacy of *Plasmodium falciparum* in Thailand

ZHOU You-hua¹, WU Yan-qin¹, ZHOU Hong-ning^{1,2} (1. College of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Vector-borne Diseases Control and Research & Yunnan Innovative Team of Key Techniques for Vector Borne Disease Control and Prevention (Developing) of Yunnan Institute of Parasitic Diseases)

【Abstract】 Objective Malaria is widespread in tropical and subtropical regions, as well as one of the important public health problems in the countries of the Lancan-Mekong River, of 4 plasmodium species *P falciparum* is the most serious to harm human healthy. Thailand is a high prevalence area of *P falciparum*, and it is easy to be developed the resistance of anti-malarial drugs due to a long time using them to control *P falciparum*. This paper reviewed the therapy efficacy of anti-malarial drugs in Thailand in recent years, providing the reference for the formulation of effective strategies and measures to eliminate malaria in Thailand.

【Key words】 *Plasmodium falciparum*; anti-malarial drug; thailand; review

***疟疾主要经携带疟原虫孢子按蚊叮咬人类而引起的重要虫媒传染病, 广泛流行于热带和亚热带地区, 是澜沧江-湄公河流域国家重要的公共卫生问题之一^[1-2]。据泰国公共卫生部门监测数据显示, 2020年泰国共报告疟疾病例5 424例, 其中恶性疟病例637例, 主要分布在泰国与马来西亚、缅甸和柬埔寨接壤的边境省份^[3-4]。随着澜沧江-湄公河流域国家进入消除疟疾“最后一英里”关键时期, 泰国先后制定了《国家消除疟疾战略2017-2026》、《国家消除疟疾战略计划2021-2025》和《消除疟疾行动计划2021-2024》, 力争在2023年达到消除恶性疟和2024年实现消除疟疾目标^[5]。目前多种抗疟药物可用于疟疾治疗, 但长期使用, 易产生药物耐药性问题, 如20世纪50年代泰国发现恶性疟原虫氯喹耐药病例后, 较短时间内相继出现了恶性疟原虫对磺胺多辛-乙胺嘧啶、奎宁、甲氟喹和青蒿素类药物耐药性报告, 给泰国消除疟疾工作带来了巨大挑战^[6-9]。本文对近年来泰国恶性疟原虫抗疟药物疗效研究进展进行综述, 为制定有效的消除疟疾策略及措施提供参考。

WHO对抗疟药物耐药性的定义主要是指疟患者使用的药剂量等于或高于常规剂量治疗后, 该患者体内仍存在疟原虫^[10]。如在泰国, 自1940年以来, 氯喹(chloroquine, CQ)、伯氨喹(primaquine, PQ)、哌喹(piperaquine, PPQ)、甲氟喹(mefloquine, MQ)、奎宁(quinine, QN)、磺胺多辛-乙胺嘧啶(sulfadoxine-pyrimethamine, SP)、青蒿素(artemisinin, ART)、双氢青蒿

素(dihydroartemisinin, DHA)、蒿甲醚(artemether, ATM)、蒿乙醚(arteether, ATE)和青蒿琥酯(artesunate, ATS)等抗疟药物先后用于恶性疟治疗, 其中CQ、SP、MQ、MQ、ART及其衍生物较为常用^[11-12]。

1 氯喹(CQ)

由于CQ治疗疟疾疗效显著, 20世纪40年代全球已广泛采用该药治疗疟疾, 1965年WHO将CQ作为治疗和根除疟疾的药物之一^[7]。但早在20世纪50年代末, 在泰柬边境发现了抗CQ恶性疟病例^[13-14]; 1963-1965年, Harinasuta等^[7]对泰国曼谷42例恶性疟患者调查发现, CQ(1.5 g/3 d)治疗后, 其治愈率仅为4.8%(2/42); 1964年, 泰国对110万健康居民开展疟原虫筛查, 并对筛选出的恶性疟阳性患者采用标准剂量CQ(口服1.5 g/3 d)治疗后, 约25%恶性疟病例治疗效果无明显改善表明当地恶性疟原虫可能对CQ产生了耐药性^[7]。1966年, Bourke等^[15]在泰国南部采用CQ(10 mg/磅)治疗111例恶性

* **【基金项目】** 云南省重点研发计划项目(No. 202103AQ100001)。澜润合作专项基金项目(No. 2020399)。

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

【作者简介】 周友华(1996-), 男, 四川凉山人, 在读硕士, 主要从事虫媒传染病防治研究。

E-mail: zyh2550131716@163.com

症患者发现,73.9%(82/111)恶性疟患者体内未完全清除疟原虫。此外,在泰国-马来西亚边境地区,1962年 Montgomery等^[16]采用CQ(口服200 mg/d)治疗35例恶性疟患者发现,其治愈率为71%(25/35)。为此,20世纪70年代泰国停止使用CQ治疗恶性疟,采用叶酸拮抗剂类药物代替CQ^[17]。1988-2003年,Suwandittakul等^[17]对泰国CQ敏感性调查发现,2003年恶性疟原虫IC₅₀平均值(78nmol/L)较1991-1993年IC₅₀平均值(110 nmol/L)低,说明泰国停止使用CQ后,恶性疟原虫对CQ敏感性有所升高。研究结果表明CQ治疗恶性疟效果较差,如Parker等^[18]1994-2010年对泰国边境地区7个府的CQ体外敏感试验结果发现均具有耐药性,其中其西北部达府和北碧府IC₅₀值较其他地区IC₅₀高;2002-2005年,Iwagami等^[19]对泰缅边境地区50株恶性疟原虫CQ敏感性研究也发现,恶性疟原虫均对CQ产生了耐药性;在泰缅边境地区,Chaijaroenkul等(2007-2008年)^[20]、Phompradit等(2007-2009年)^[21]和Muhamad等(2009年)^[22]分别对恶性疟原虫CQ体外敏感试验发现,其敏感率均较低,分别为4%(1/26)、2%(1/58)和0%(0/44);在泰柬边境地区,2006-2009年Phompradit等^[23]对恶性疟原虫CQ敏感性研究发现,仅0.8%(1/119)恶性疟原虫对CQ敏感;1988-2016年,Thita等^[24]对泰柬边境地区的尖竹汶府和达叻府CQ敏感性调查发现,2009-2016年恶性疟原虫IC₅₀平均值(120.5 nmol/L)仍较2009年之前IC₅₀平均值(90.2 nmol/L)高。调查结果显示,目前恶性疟原虫CQ耐药性仍然较高。

2 磺胺多辛-乙胺嘧啶(SP)

1973年泰国临床上开始采用SP代替CQ作为新一线恶性疟治疗药物^[13]。1973年,Pearlman等^[25]对泰国东北部巴真府173例恶性疟疗效观察发现,服用SP(S:1000mg,P:50mg)两周后恶性疟原虫数降低了8倍;1972-1973年,Segal等^[26]在泰国东北部巴真府采用SP和氨基砒-乙胺嘧啶(DP)对比治疗42恶性疟患者发现,该两组平均疟原虫清除时间分别为61.9 h、65.2 h,退热时间分别为55.7 h和64.1 h;1977年,Pearlman等^[27]在泰国东北部巴真府采用SP(S:500 mg,P:25 mg)治疗820例恶性疟患者研究也发现,其治愈率97%(324/333),上述研究均说明SP对恶性疟治疗效果较好。但1979年,Hurwitz等^[28]在泰国西部北碧府采用SP(S:500 mg,P:25 mg)治疗9例恶性疟患者发现,治疗21 d后9例患者血液中均能检出恶性疟原虫,提示该恶性疟原虫可能对SP产生了耐药性;1984年Kamolratanakul等^[29]在泰国春武里府采用SP治疗193例恶性疟患者发现,治愈率为87%(80/92);1987年,Rieckmann等^[30]在泰国南部也拉府和西北部达府采用SP(S:500 mg,P:25 mg)治疗47例恶性疟患者亦发现,两地治愈率分别为86%(24/28)、26%(5/19),提示上述地区恶性疟原虫对SP也产生了耐药性。为此,1991年泰国临床上停止使用SP治疗恶性疟,采用MQ替代SP治疗恶性疟^[31]。近年来监测结果仍揭示,泰国恶性疟对SP耐药性依然严重,如2008-2016年,Sugaram等^[32]对泰柬边境地区40株恶性疟原虫研究发现,二氢叶酸还原酶基因(Pfdhfr)和二氢喋酸合成酶基因(Pfdhps)的突变率从50%(6/12)(2008-2010年)上升到71%(20/28)(2014-2016年)。

3 奎宁(QN)

早在20世纪60年代泰国采用QN治疗恶性疟,如1963

年,Yong等^[33]在泰国采用QN治疗7名抗CQ恶性疟患者发现,治愈率为86%(6/7);1972年,Segal等^[34]在泰国东北部巴真府采用QN(1.95 g/d,6 d)治疗22例恶性疟患者发现,治愈率96%(21/22)。但1973年,Hall等^[35]在泰国东南部地区采用QN(1.62 g/d,6 d)治疗65例恶性疟患者发现,治愈率为85%(55/65),提示该地区QN可能出现了耐药性。此后,恶性疟原虫对QN耐药性进一步增高,如1981-1992年,Pukrittayakamee等^[36]在泰国东南部庄他武里府和西部北碧府采用恶性疟对QN疗效监测发现,1981-1990年和1990-1992年恶性疟原虫清除时间超过96 h的患者比率分别为14%(14/102)和33%(26/78),说明当地恶性疟原虫对QN的耐药性较高;此外,1992-1994年Karbwang等^[37]在泰国东南部尖竹汶府采用QN(20 mg/kg)治疗50例恶性疟患者发现,治愈率也仅为62%(31/50)。但2003年之后的调查发现,泰国一些区域恶性疟原虫对QN疗效敏感性有所提高,如2003年Suwandittakul等^[17]对泰国15株恶性疟原虫QN敏感性调查发现,该恶性疟原虫均对QN敏感;2003-2008年,Poyomtip等^[38]在泰柬和泰缅边境地区对85株恶性疟原虫体外QN敏感试验发现,95%(81/85)的恶性疟原虫对QN敏感;2007-2008年,Chaijaroenkul等^[20]和2007-2009年,Phompradit等^[21]分别对泰缅边境地区恶性疟原虫QN体外敏感试验发现,它们的敏感率仍分别为88.5%(23/26)和81%(47/58);同时2006-2009年,Phompradit等^[23]对泰柬边境地区119株恶性疟原虫QN敏感性研究也发现,86.6%(103/119)恶性疟原虫对QN敏感。但1988-2016年,Thita等^[24]对泰柬边境尖竹汶府和达叻府QN敏感性调查结果显示,2009-2016年恶性疟原虫IC₅₀平均值(256.5 nmol/L)较2009年之前IC₅₀平均值(181.4 nmol/L)高,提示泰柬边境地区恶性疟原虫对QN耐药性可能较高。

4 甲氟喹(MQ)

随着泰国恶性疟原虫先后对CQ、SP、QN等药物产生了耐药性,1985年泰国将MQ-SP联合使用作为抗恶性疟一线药物,同时MQ于1991年批准可单独使用^[39]。1985-1999年,Nosten等^[40]对泰国西北部边境地区抗疟药物疗效调查发现,1985年MQ(15 mg/kg)+SP治愈率较高98%,但1990年其治愈率下降至71%,以及1991年采用高剂量MQ(25 mg/kg)单用疗效90%,但在1994年其治愈率下降到49%,提示恶性疟原虫对MQ、SP均产生了耐药性。1988-2003年,Suwandittakul等^[17]对泰国50株恶性疟原虫MQ敏感性监测亦发现,仅74%(37/50)恶性疟原虫对MQ敏感。2003年,Vijaykadga等^[41]对泰国夜丰颂府、清迈府、叻丕府、乌汶府4个府抗疟药物疗效监测还发现,恶性疟原虫对MQ敏感性分别为62%、75%、94%、89.7%;1993-1994年,Looareesuwan等^[42]在泰国曼谷采用MQ(750 mg/d)治疗79例恶性疟发现,治愈率为86%(68/79)。此外,1994-2010年,Parker等^[18]对泰国边境地区7个府MQ敏感试验发现,MQ IC₅₀均较高,说明边境地区MQ耐药性较高。1995年泰国停止单独使用MQ,采用ATS-MQ组合治疗恶性疟。近年来,恶性疟原虫对MQ敏感性的监测结果仍然较低,如2007-2008年,Chaijaroenkul等^[20]、2007-2009年,Phompradit等^[21]和2013年,Phompradit等^[43]分别对泰缅边境地区恶性疟原虫MQ体外敏感试验发现,它们对MQ的耐药性分别为46%(12/26)、57%(33/58)和37.5%(9/24);2006-2009年,

Phompradit 等^[23]在泰柬边境地区恶性疟原虫 MQ 敏感性研究发现,58%(69/119)的恶性疟原虫对 MQ 耐药。此外,2009 年, Huttinger 等^[44]对泰国西北部达府 44 株恶性疟原虫 MQ 敏感试验发现,75%(33/44)的恶性疟原虫对 MQ 具有耐药性;同时,1988-2016 年 Thita 等^[24]对泰柬边境地区的尖竹汶府和达叻府 MQ 敏感性监测发现,2009-2016 年恶性疟原虫 IC₅₀ 平均值(35.5 nmol/L)较 2009 年之前 IC₅₀ 平均值(24 nmol/L)高。上述监测结果均说明目前泰国恶性疟原虫对 MQ 有较高耐药性。

5 青蒿素及其衍生物

20 世纪 80 年代末,泰国开始使用青蒿素(ART)治疗恶性疟^[17]。由于 MQ 耐药性在泰南和泰柬边境地区增强或蔓延,1995 年,采用 ATS-MQ 联合用药治疗恶性疟替代 MQ^[39]。1985-1999 年,Nosten 等^[40]对泰国西北部边境地区调查发现,ATS-MQ 联合治疗恶性疟患者的治愈率接近 100%。1988-2003 年,Suwandittakul 等^[17]对泰国恶性疟多种抗疟药物疗效监测发现,ART、MQ、CQ、QN 对恶性疟原虫 IC₅₀ 分别为 0.51-5.8 nmol/L、1.7-110 nmol/L、78-110 nmol/L、34-483 nmol/L,提示 ART 的疗效优于其他 3 种抗疟药。1999-2000 年,Noedl 等^[45]对泰国曼谷 39 株恶性疟原虫 DHA 敏感试验研究发现,所有恶性疟原虫对 DHA 均敏感。1994-2010 年,Parker 等^[18]对泰国边境地区 7 个府的恶性疟原虫 ART 体外敏感试验发现,ART 组 IC₅₀ 值较 CQ、QN、MQ 3 组 IC₅₀ 值低,也提示 ART 的疗效优于其他 3 组。但 2009 年,Huttinger 等^[44]对泰国西北部达府 43 株恶性疟原虫 ART 体外敏感试验研究发现,18.6%(8/43)的恶性疟原虫对最高浓度为 3 000 nmol/L 的 ART 产生了耐药性。同时,2001-2010 年,Phyo 等^[8]在泰国西部边境地区采用 ATS(4 mg/kg)治疗 2855 例恶性疟患者发现,恶性疟原虫半衰期几何均数从 2.6 h(95%CI 2.5-2.7)(2001 年)上升到 3.7 h(95%CI 3.6-3.8)(2010 年)。在泰柬边境地区,2004 年报道 ART 耐药性^[37];2005 年,Song 等^[46]采用青蒿素-哌喹(AP)(875 mg/d)、双氢青蒿素-磷酸哌喹(DHP)(1 440 mg/d)和蒿甲醚-苯茆醇(AL)(1 680 mg/d)对比治疗 220 例多重耐药性恶性疟发现,3 组的治愈率分别为 88.2%(97/110)、98.2%(54/55)和 76.4%(42/55);同时,2006-2009 年,Phompradit 等^[21]对 119 株恶性疟原虫 ATS 敏感性研究发现,仅 58%(69/119)的分离株对 ATS 敏感;此外,2007-2009 年,Phompradit 等^[21]和 2013 年,Phompradit 等^[43]对恶性疟原虫 ATS 敏感性研究发现,它们的敏感性分别为 79%(46/58)和 87.5%(21/24),说明泰柬边境地区恶性疟原虫对 ATS 耐药性较高。2013-2014 年,Chaorat-tanakawee 等^[47]对泰国东北部恶性疟原虫 DHA 敏感性研究发现,92.9%(13/14)的恶性疟原虫对 DHA 产生耐药性;同时,2015-2018 年, Van 等^[48]在泰国东北部采用双氢青蒿素哌喹(DHA-PIP)(4-18 mg/kg)治疗恶性疟发现,第 42 d 的治愈率仅为 10.5%(2/19);但 2018-2020 年 Sudathip 等^[49]在泰国北部清莱府、夜丰颂府和清迈府采用三重联合疗法(DHA-PIP+PQ)治疗恶性疟发现,三年的治愈率分别为 94.8%(236/249)、96.3%(365/379)、98.2%(164/167),上述结果提示,目前泰国恶性疟原虫对青蒿素及其衍生物耐药性逐渐增强,建议可采用以青蒿素为主的三重联合疗法治疗恶性疟。

6 展望

目前,泰国对上述常用抗疟药物疗效下降明显,特别是对青蒿素及其衍生物耐药性也逐渐增强,将对泰国 2023 年实现消除恶性疟目标面临严峻挑战,建议泰国相关部门进一步加强恶性疟原虫对现有疟疾治疗药物效果监测,为及时制定有效的消除疟疾药物提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Garcia LS. Malaria[J]. Clin Lab Med, 2010, 30(1): 93-129.
- [2] Chhim S, Piola P, Housen T, et al. Malaria in Cambodia: a retrospective analysis of a changing epidemiology 2006-2019[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 1960.
- [3] WHO. Mekong Malaria Elimination Epidemiology summary[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [4] Tananchai C, Manguin S, Bangs MJ, et al. Malaria vectors and species complexes in Thailand: implications for vector control[J]. Trends Parasitol, 2019, 35(7): 544-558.
- [5] WHO. Countries of the Greater Mekong ready for the "last mile" of malaria elimination[R]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] Fairhurst RM, Dondorp AM. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(3): 10.
- [7] Harinasuta T, Suntharasamai P, Viravan C. Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. Lancet, 1965, 2(7414): 657-660.
- [8] Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study[J]. Lancet, 2012, 379(9830): 1960-1966.
- [9] Noedl H, Se Y, Schaefer K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia[J]. N Engl J Med, 2008, 359(24): 2619-2620.
- [10] Organization WH. Resistance of malaria parasites to drugs[M]. WHO, 1965, 296: 29.
- [11] Price RN, Cassar C, Brockman A, et al. The pfmpr1 gene is associated with a multidrug-resistant phenotype in *Plasmodium falciparum* from the western border of Thailand[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(12): 2943-2949.
- [12] Bhumiratana A, Intarapuk A, Sorosjinda-Nunthawarasilp P, et al. Border malaria associated with multidrug resistance on Thailand-Myanmar and Thailand-Cambodia borders; transmission dynamic, vulnerability, and surveillance [J]. Biomed Res Int, 2013(2013): 363417.
- [13] Farooq U, Mahajan RC. Drug resistance in malaria[J]. J Vector Borne Dis, 2004, 41(3-4): 45-53.
- [14] 楚心唯. 恶性疟的抗药性流行病学和治疗药物研究进展[J]. 国外医学(寄生虫病分册), 2003(4): 152-157.
- [15] Bourke AT, Puhomchareon S, Cadigan FC, et al. Prevalence of malaria exhibiting reduced sensitivity to chloroquine in Southern Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1966, 60(2): 225-230.
- [16] Montgomery R, Eyles DE. Chloroquine resistant falciparum malaria in Malaya[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1963(57): 409-416.
- [17] Suwandittakul N, Chaijaroenkul W, Harnyuttanakorn P, et al. Drug resistance and *in vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* in Thailand during 1988-2003 [J]. Korean J Parasitol, 2009, 47(2): 139-144.
- [18] Parker D, Lerdprom R, Srisatjarak W, et al. Longitudinal *in vitro* surveillance of *Plasmodium falciparum* sensitivity to common anti-malarials in Thailand between 1994 and 2010[J]. Malar J, 2012(11): 290.
- [19] Iwagami M, Tangpukdee N, Wilairatana P, et al. Pfprt genotypes and related microsatellite DNA polymorphisms on *Plasmodium falciparum* differed among populations in the Greater Mekong Subregion[J]. Parasitol Int, 2018, 67(6): 816-823.

- [20] Chaijaroenkul W, Wisedpanichkij R, Na-Bangchang K. Monitoring of *in vitro* susceptibilities and molecular markers of resistance of *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border to chloroquine, quinine, mefloquine and artesunate[J]. Acta Trop, 2010, 113(2): 190-194.
- [21] Phompradit P, Wisedpanichkij R, Muhamad P, et al. Molecular analysis of pfatp6 and pfmdr1 polymorphisms and their association with *in vitro* sensitivity in *Plasmodium falciparum* isolates from the Thai-Myanmar border[J]. Acta Trop, 2011, 120(1-2): 130-135.
- [22] Muhamad P, Thiengsasuk A, Phompradit P, et al. *In vitro* sensitivity of antimalarial drugs and correlation with clinico-parasitological response following treatment with a 3-day artesunate-mefloquine combination in patients with falciparum malaria along the Thai-Myanmar border[J]. Acta Trop, 2017(166): 257-261.
- [23] Phompradit P, Muhamad P, Wisedpanichkij R, et al. Four years' monitoring of *in vitro* sensitivity and candidate molecular markers of resistance of *Plasmodium falciparum* to artesunate-mefloquine combination in the Thai-Myanmar border[J]. Malar J, 2014(13): 23.
- [24] Thita T, Jadsri P, Thamkhantho J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Thai isolates of *Plasmodium falciparum* after an artemisinin resistance containment project[J]. Malar J, 2018, 17(1): 197.
- [25] Pearlman EJ, Lampe RM, Thiemanun W, et al. Chemosuppressive field trials in Thailand. III. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by a sulfadoxine-pyrimethamine combination[J]. Am J Trop Med Hyg, 1977, 26(6 Pt 1): 1108-1115.
- [26] Segal HE, Chinvanthananond P, Laixuthai B, et al. Comparison of diaminodiphenylsulphonepyrimethamine and sulfadoxine-pyrimethamine combinations in the treatment of falciparum malaria in Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1975, 69(1): 139-142.
- [27] Pearlman EJ, Doberstyn EB, Sudsok S, et al. Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by mefloquine (WR 142,490, A 4-quinolinemethanol) [J]. Am J Trop Med Hyg, 1980, 29(6): 1131-1137.
- [28] Hurwitz ES, Johnson D, Campbell CC. Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to sulfadoxine-pyrimethamine ('Fansidar') in a refugee camp in Thailand[J]. Lancet, 1981, 1(8229): 1068-1070.
- [29] Kamolratanakul P, Viputsiri O, Dhanamun B, et al. The effectiveness of chemoprophylaxis against malaria for non-immune migrant workers in eastern Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989, 83(3): 313-315.
- [30] Rieckmann K, Suebsaeng L, Rooney W. Response of *Plasmodium falciparum* infections to pyrimethamine-sulfadoxine in Thailand[J]. Am J Trop Med Hyg, 1987, 37(2): 211-216.
- [31] Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, et al. Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2001, 32(1): 41-49.
- [32] Sugaram R, Suwannasin K, Kunasol C, et al. Molecular characterization of *Plasmodium falciparum* antifolate resistance markers in Thailand between 2008 and 2016[J]. Malar J, 2020, 19(1): 107.
- [33] Young MD, Contacos PG, Stitche JE, et al. Drug resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand[J]. Am J Trop Med Hyg, 1963, 12: 305-314.
- [34] Segal HE, Chinvanthananond P, Laixuthai B, et al. Preliminary study of WR 33063 in the treatment of falciparum malaria in northeast Thailand[J]. Am J Trop Med Hyg, 1974, 23(4): 560-564.
- [35] Hall AP, Segal HE, Pearlman EJ, et al. Comparison of a 9-phe-nanthrene methanol (WR33063), a 4-quinoline methanol (WR30090), and quinine for falciparum malaria in Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1975, 69(3): 342-349.
- [36] Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, et al. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1994, 88(3): 324-327.
- [37] Karbwang J, Tin T, Rimchala W, et al. Comparison of artemether and quinine in the treatment of severe falciparum malaria in south-east Thailand[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1995, 89(6): 668-671.
- [38] Poyontip T, Suwandittakul N, Sitthichot N, et al. Polymorphisms of the pfmdr1 but not the pfnhe-1 gene is associated with *in vitro* quinine sensitivity in Thai isolates of *Plasmodium falciparum* [J]. Malar J. 2012(11): 7.
- [39] Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, et al. Epidemiology of drug-resistant malaria[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(4): 209-218.
- [40] Nosten F, van Vugt M, Price R, et al. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study[J]. Lancet, 2000, 356(9226): 297-302.
- [41] Vijaykadga S, Rojanawatsirivej C, Cholpol S, et al. *In vivo* sensitivity monitoring of mefloquine monotherapy and artesunate-mefloquine combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand in 2003[J]. Trop Med Int Health, 2006, 11(2): 211-219.
- [42] Looareesuwan S, Wilairatana P, Chalermarut K, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand [J]. Am J Trop Med Hyg, 1999, 60(4): 526-532.
- [43] Phompradit P, Muhamad P, Chaijaroenkul W, et al. Genetic polymorphisms of candidate markers and *in vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border in relation to clinical response to artesunate-mefloquine combination [J]. Acta Trop, 2014(139): 77-83.
- [44] Huttinger F, Satimai W, Wernsdorfer G, et al. Sensitivity to artemisinin, mefloquine and quinine of *Plasmodium falciparum* in northwestern Thailand [J]. Wien Klin Wochenschr, 2010, 122(Suppl 3): 52-56.
- [45] Noedl H, Wernsdorfer WH, Krudsood S, et al. Antimalarial activity of azithromycin, artemisinin and dihydroartemisinin in fresh isolates of *Plasmodium falciparum* in Thailand[J]. Acta Trop, 2001, 80(1): 39-44.
- [46] Song J, Socheat D, Tan B, et al. Randomized trials of artemisinin-piperaquine, dihydroartemisinin-piperaquine phosphate and artemether-lumefantrine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in Cambodia-Thailand border area[J]. Malar J, 2011(10): 231.
- [47] Chaorattanakawee S, Lon C, Jongsakul K, et al. *Ex vivo* piperaquine resistance developed rapidly in *Plasmodium falciparum* isolates in northern Cambodia compared to Thailand[J]. Malar J, 2016, 15(1): 519.
- [48] Van der Pluijm RW, Imwong M, Chau NH, et al. Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia, Thailand, and Vietnam: a prospective clinical, pharmacological, and genetic study[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(9): 952-961.
- [49] Sudathip P, Saejeng A, Khantikul N, et al. Progress and challenges of integrated drug efficacy surveillance for uncomplicated malaria in Thailand[J]. Malar J, 2021, 20(1): 261.