

# 不同鼠类对鼠疟原虫的敏感性及其影响因素

龚建章

(第二军医大学寄生虫学教研室)

黄家章

(军事医学科学院微生物流行病学研究所)

不同种类的疟原虫对脊椎动物的感染有严格的特异性。一般情况下,一种疟原虫,只能感染相对应的同类型宿主(除个别种类和特殊情况外)。例如,鼠疟原虫(Rodent malaria)一般只能感染鼠类,并且在同类型宿主中,它们对各种疟原虫还有不同的敏感性,并受内在和外在因素的影响。近年我国从国外引进多种鼠疟原虫(或虫株),研究和了解各种鼠类对鼠疟原虫的敏感性及其影响因素,可以使其更好地为疟疾实验研究服务。关于这方面的资料,有些原虫种类,前人已发表了不少文章,有些则仅有零星报道或正在研究中。下面就此有关问题综述如下。

## 一、鼠疟原虫的种类

自从1948年文克和利普斯(Vincke & Li-

ps)<sup>[20]</sup>正式报告在非洲扎伊尔加丹加地区发现伯氏疟原虫(*Plasmodium bergheti*)以后,引起了全世界疟疾学家群起研究此疟原虫,仅仅10年之间,有关这原虫的研究论文达500余篇。这个发现可以说是疟疾实验研究的里程碑。自此以后,比、法、英等国学者又发现了三种鼠疟原虫,即文氏疟原虫(*P. vinckei*)<sup>[25]</sup>,夏氏疟原虫(*P. chabaudi*)和约氏疟原虫(*P. yoelii*)<sup>[19]</sup>。并且文氏疟原虫除指名亚种外尚有三种亚种,即*P. v. lentun*, *P. v. petteri*, *P. v. brucewatti*, 夏氏疟原虫除指名亚种外,尚有一亚种,即*P. c. adami*; 约氏疟原虫除指名亚种外尚有二个亚种。即*P. y. killiki*, *P. y. nigriensis*。所以到目前为止鼠疟原虫公认有四种,共十个亚种(包括指名亚种)<sup>[17]</sup>。虽然鼠疟原虫的分类一向有争议,但自从卡特和沃林克(Carter and

Walliker)运用电泳方法研究这些疟原虫红内期的同功酶以后,对于上述的种和亚种的分类,大家的意见渐趋于比较一致。

## 二、脊椎动物宿主

### (一) 自然界脊椎动物宿主

#### 1. 伯氏疟原虫

1946年文克在扎伊尔加丹加省高山森林里发现一树鼠寄生有一种疟原虫,经检查,文克和利普斯于1948年正式命名为 *P. berghei*,此种树鼠经鉴定为 *Grammomys surdaster*。这种鼠是一种丛林中树上生活的树鼠,体长约10厘米,在离地2.5米的树穴中能找到,亦常能在地上行走。*Praomys jacksoni* 和 *Leggla bella* 亦可为伯氏疟原虫所感染,但不普遍。

#### 2. 约氏疟原虫

1965年兰多(Landau)等在中非从野外捕到的另一类树鼠(*Thamnomys rutilans*)中找到这种疟原虫。这种鼠主要居住在树上,常在夜间行动,在地上活动的时间不到十分之一,很难捕获。

#### 3. 文氏疟原虫

文氏疟原虫的指名亚种(*P. v. vinckei*)的自然宿主疑为 *G. surdaster*,其它几种亚种的自然宿主均可能为 *T. rutilans*。

#### 4. 夏氏疟原虫

夏氏疟原虫的自然宿主为 *T. rutilans*。

### (二) 实验室脊椎动物宿主

#### 1. 伯氏疟原虫

实验室常用的啮齿类动物对鼠疟原虫的敏感性有相当大的差异。<sup>\*</sup>伯氏易输血感染小鼠,大鼠和仓鼠(Hamster)等。但孢子不易感染,约利(Yoeli 1965)<sup>[33]</sup>初次试验,树鼠最为敏感,幼稚大鼠和仓鼠次之,小鼠最差;并且对这三种不同的宿主尾静脉接种同样的孢子,44—46小时后检查,发现孢子在不同宿主的肝细胞内发育成红前期的数量不同。范登堡等(Vanderberg et al., 1968)<sup>[29]</sup>报道树鼠中有48%的孢子发育为红前期,幼稚大鼠有15%的孢子发育成红前期,而小鼠仅有2%的孢子

发育成红前期,其红前期的大小,释放裂殖子的数量也不同。努圣兹维等(Nussenzweig et al., 1966)<sup>[23]</sup>将感染有孢子孢子的斯氏按蚊研磨离心沉淀,在4℃条件下,腹腔接种25000孢子给树鼠,幼稚大鼠、仓鼠和小鼠,结果和约利所报道一致;树鼠最敏感,幼稚大鼠和仓鼠次之,小鼠最差,动物感染率分别为100%,98(80—100)%,94(80—100)%和35(0—75)%。同年莫斯特等(Most et al.)用8株近交小鼠品系实验,孢子感染的结果;A/J,ST/bJ和C<sub>57</sub>L/J株小鼠最为敏感,动物感染率在90—100%之间,DBA/1J和C<sub>58</sub>/J最不敏感,动物感染率在0—40%之间,其它3株(A/HeJ<sup>1</sup>, AKR/J和DBA/2J)的动物感染率在20—100%之间<sup>[23]</sup>。陈林等用伯氏疟原虫(ANKA株)感染C<sub>57</sub>BL, 615 ICB/JCI, SMMC/C和昆明株等6株小鼠,经尾静脉接种孢子,46小时后在小鼠(C<sub>57</sub>BL, ICR/JCL和昆明株)和大鼠肝组织切片中都找到了红细胞前期裂殖体;经腹腔接种孢子, C<sub>57</sub>BL, 615和ICB/JCI易感性在85—93%之间, SMMC/C和SMMC/B在45—65%之间,昆明株仅26%<sup>[5]</sup>。由此说明不仅各种鼠类对伯氏疟原虫的敏感性不同,就是同一种小鼠,由于品系(株)不同,敏感性也有差异。

不同品系的小鼠对输血感染伯氏疟原虫,其动物阳性率都为100%,但其疟原虫感染率和感染过程有所不同,例如格林伯格和肯德里克(Greenberg & Kendrick 1957b)<sup>[33]</sup>用6个近交小鼠经输血感染伯氏疟原虫,结果Swiss株第一周原虫血症达到高峰, C<sub>57</sub>BL第一周原虫血症中等程度,但鼠存活时间最长,STR株的原虫感染率最低。陈林等报告伯氏疟原虫(ANKA)输血感染C<sub>57</sub>BL, 615, ICR/JCL和SMMC/C株小鼠,阳性率也均为100%,感染6小时后,即可出现原虫血症,原虫血症密度也基本相似,并都在18天内死于原虫血症<sup>[5]</sup>。

1) 小鼠 A/HeJ 意思为: A代表小鼠系, He代表亚系, J代表新的亚系。这些字母一般为地名的缩写,或用字母、罗马字代替。

## 2. 约氏疟原虫

约氏疟原虫经输血或子孢子途径均易感染小鼠,大鼠,亦能够感染仓鼠。但各小鼠之间的敏感性程度却有差异,尤其子孢子感染所表现的差异性更明显。沃里 (Wery, 1968) 用二株小鼠进行比较观察,指出 BALB/C 株比 Theiler's original 株较敏感<sup>[32]</sup>。金等 (King et al.) 用 Ha/ICB 鼠株实验,动物阳性率为 100%<sup>[33]</sup>。芬克 (Fink, 1974) 用 NMRI 鼠株静脉接种约氏疟原虫(17X 株),动物阳性率为 97.3%<sup>[34]</sup>。国内张家垠等 (1981)<sup>[3]</sup>和陈林等人 (1981)<sup>[4]</sup>用约氏疟原虫子孢子 (*P. y. yoelii* BY265) 腹腔感染远交昆明株,其动物阳性率分别为 95% 和 94% 左右。黄家章用同样的约氏疟原虫子孢子腹腔感染 9 株纯系小鼠和 1 株远交小鼠,比较出 SMMC/C 纯株最为敏感,动物阳性率为 100%,出现前期 (Prepatent period) 平均为 4.22 天,并且各鼠出现的时间比较一致;输血感染 10 株小鼠均为 100%<sup>[6]</sup>。

## 3. 文氏疟原虫

文氏疟原虫输血和子孢子均易感染小鼠,但对大鼠,棉鼠和仓鼠不易感染。如巴福特 (Bafort, 1971) 用文氏疟原虫子孢子 (*P. v. vinckei*) 感染各种鼠后指出小林姬鼠 (*Apodemus sylvaticus*), 狩猎田鼠 (*Microtus agrestis*) 和小石鼠 (*Clethrionomys glareolus*) 是敏感的; *Mastomys (Praomys) natalensis*, *Peromyscus maniculatus*, *Sigmodon hispidus* 和 *Acomys cahirinus* 为中等度敏感,显示出了某种程度的抗性;而大白鼠,拟灰仓鼠 (*Cricetulus griseus*), 肖氏沙鼠 (*Meriones shawi*), 长爪沙鼠 (*M. unguiculatus*), 金塔沙鼠 (*M. pyramidium*), 兔尾鼠 (*Lagurus lagurus*), 似伏兔 (*Lepus comicubes*) 和豚鼠 (*Cavia cobaya*) 是不敏感的<sup>[7]</sup>。

## 4. 夏氏疟原虫

夏氏疟原虫在森林鼠中除自然宿主 *T. rutilans* 敏感外,还对 *Mastomys coucha* 和 *Hybomys univittatus* 敏感<sup>[17]</sup>。大白鼠、仓鼠和豚鼠均不敏感,但小鼠不论输血或子孢子途径均易感染<sup>[12]</sup>。

## 三、无脊椎动物宿主

在自然界 (Katanga), *P. berghei* 的唯一蚊虫媒介是 *A. dureni* 同时也是 *P. vinckei* 的媒介;而其他鼠疟原虫尚未在自然界找到蚊媒。在实验室所有的鼠疟原虫均十分易感染斯氏按蚊。另外 *P. berghei* 的实验媒介尚有 *A. l. atroparvus*, *A. quadrimaculatus* 和 *A. aztecus* 等;但 *A. albimanus*, *Aedes aegypti* 和 *Culex salinarius* 却不敏感。*P. yoelii* 的实验媒介尚有 *A. sundaicus*, 而 *A. l. atroparvus*, *A. b. balacensis* 和 *A. quadrimaculatus* 不敏感<sup>[18]</sup>。

## 四、原虫接种的量与动物阳性率的关系

范登堡等选择敏感的 A/J 鼠株,由静脉接种伯氏疟原虫子孢子 10000, 5000, 1000, 100, 10 个,所得的动物阳性率分别为 100%, 94%, 94%, 46%, 26%;虫现的天数随着子孢子的接种数量逐步减少而增加,小鼠的存活时间也随着子孢子的接种数量逐步减少而延长<sup>[29]</sup>。

芬克报道约氏疟原虫(17X 株)子孢子静脉接种 NMRI 株, 10000, 1000, 100 三个不同的数量,动物感染率分别为 92.6—97.3%, 65.1%, 32.7%<sup>[9]</sup>。而基利克-肯德里克 (Killick-Kendrick, 1973) 用约氏疟原虫利日利亚种 (*P. y. nigerensis*), 每只小鼠 (Theiler's 株) 分别静脉接种 8000, 800, 80, 8 个子孢子, 动物阳性率分别为 100, 100, 100, 0<sup>[17]</sup>。黄家章用约氏疟原虫子孢子 (By265 株), 腹腔接种 SMMC/C 株纯系小鼠, 每只 10000 或 5000 个子孢子, 能使所有小鼠感染, 而 1000, 100, 10 个子孢子, 动物感染率却分别为 67%, 50% 和 17%<sup>[3]</sup>。

戴祖瑞等 (1980)<sup>[6]</sup> 输血感染不同剂量的伯氏疟原虫于远交昆明株小鼠, 结果 500 万和 100 万剂量组能使全部小鼠感染, 其动物阳性率为 100%, 而 10 万, 1 万, 10, 5, 1 个剂量组, 其动物阳性率分别为 76.6%, 30.0%, 23.3%, 25.0% 和 16.7%。用约氏疟原虫输血感染远交昆明株, 500 万, 100 万, 10 万, 1 万, 1000, 100 个剂

量组能使全部小鼠感染, 10, 5, 1 个剂量组, 其动物阳性率分别为 83.3%, 66.6% 和 16.7%。

## 五、温度对鼠疟原虫生活史的影响

### 1. 温度对孢子增殖的影响

伯氏疟原虫的自然媒介虽早知道是 *A. dureni*, 但它很难在实验室饲养繁殖, 于是许多学者都研究它的实验室媒介, 但都完全失败或在蚊虫涎腺里得不到有感染力的子孢子。1963 年约利<sup>[33]</sup>亲自去刚果和 Kisanga 的 Katanga 省高山(海拔 1500 米以上) 森林里观察。发现这里比较冷, 夏天的温度不超过 22°C, 揭开了这个谜, 证明实验室易于繁殖的斯氏按蚊对此疟原虫极为敏感, 蚊虫吸血以后放在 19—21°C 环境下饲养, 便可在涎腺里得到很多有感染力的子孢子, 但各种原虫的最适宜温度不同。 *P. berghei* 的适宜温度为 18—21°C, 最高温度为 24°C 最低温度为 16°C; *P. yoelii* 的最适温度为 22—24°C, 最高温度为 28°C; *P. v. vinckei* 的适宜温度为 20—21°C, 最高温度为 32°C, 最低温度为 15—16°C, *P. c. chabaudi* 适宜温度是 26°C±。 *P. v. vinckei* 虽然与 *P. berghei* 同自高原森林中分离出来, 然而在实验室驯化以后, 可适应在较高温度中进行孢子增殖。

### 2. 温度对红前期发育的影响

约利曾报告低温(12°C)能抑制 *P. berghei* (NK<sub>65</sub> 株)红前期在大鼠体内发育, 接种子孢子后的小鼠, 置于 12°C 下饲养, 其红前期明显小于 27°C 下的鼠, 并且在接种子孢子后 48—50 小时, 其外周血液经输血转种结果阴性, 然而延至 96 小时或更长一些时间转种, 结果则为阳性, 但在 20°C 下比在 9°C 下的鼠接种后 46—46.5 小时血转, 有较多的鼠出现原虫<sup>[34]</sup>。黄家章发现 *P. yoelii* 红前期在小鼠体内在 18—20°C 下, 不仅比在 6—10°C 和 28—30°C 下发育快, 而且原虫血症水平也高<sup>[5]</sup>。

### 3. 温度对红内期原虫的影响

汤普森和温德 (Thompson PE & Winder CV, 1947) 在寒冷温度中用 *P. floridense* 感染蝙蝠, 可观察到原虫血症的时间显著延长, 原虫

血症的高峰时间也延长, 退于正常 55 天<sup>[28]</sup>。马克奎斯森 (Mc Quiston, 1979) 报道, CF-1 株小鼠输血感染伯氏疟原虫后, 结果置于 21—24°C 下饲养的鼠, 原虫血症较低, 而在 4°C 或 5°C 下(或先在 22°C 下饲养, 然后短期暴露于 35°C 中 30 分钟)的鼠较早死亡, 死亡前原虫血症也较高, 认为在低温下小鼠的抵抗力降低, 疟原虫血症增高<sup>[21]</sup>。可是黄家章输血感染 *P. yoelii* 的小鼠分别置于 6—10°C, 18—20°C 和 28—30°C 下饲养, 原虫血症在 18—20°C 比在 6—10°C 反而增高, 这和前者的试验结果不一致<sup>[9]</sup>。

## 六、鼠龄和鼠的性别对敏感性的影响

宿主的鼠龄对鼠疟原虫的感染和发育有影响已被公认, 早在 1951 年加利德和莱皮普里 (Galliard and Lapierre) 就指出, 随着大鼠年龄的增加, 输血感染伯氏疟原虫后, 其原虫血症密度和死亡率都会随之减低<sup>[40]</sup>, 接着赫休和格曼 (Hsu and Geiman, 1952) 以及后来许多学者都证实了这一事实<sup>[45]</sup>。格林伯格等 (1953)<sup>[42]</sup>和维尔德等 (Wellde, 1966)<sup>[32]</sup>有些关于不同年龄的小鼠感染伯氏疟原虫后存活时间不同的报道。但扎克曼 (Zuckerman, 1970) 报道, 小鼠年龄对感染伯氏疟原虫的影响是不太明显的<sup>[37]</sup>。

关于鼠龄对鼠疟原虫在其宿主体内发育过程及敏感性的原因, 辛格等 (Singer, 1955)<sup>[46]</sup>和扎克曼(1957)<sup>[36]</sup>认为与小鼠血中网织红细胞的量有关, 幼稚鼠较老年鼠产生较多的网织红细胞, 导致高密度的原虫血症, 造成严重感染。在幼稚鼠由于尚未具有完备的免疫系统, 鼠易于死亡, 而在老年鼠其先天性和获得性免疫力发挥作用, 使原虫血症水平和死亡率都降低。斯莫利 (Smalley, 1975) 在观察伯氏疟原虫感染不同年龄的大鼠时, 虽然注意到在含有较多网织红细胞的老年鼠的条件下同幼稚鼠一样, 原虫血症和死亡率均高, 但他仍认为鼠的年龄免疫机理是由于老年鼠发挥了保护性免疫, 特别是 T-淋巴细胞起了作用<sup>[27]</sup>。

宿主的性别对敏感性的影响, 格林伯格等

(Greenberg et al, 1953) 指出, 在同一株小鼠当中, 伯氏疟原虫感染后, 雌鼠的存活时间比雄鼠长些<sup>[42]</sup>。而扎克曼等实验结果不同, 相同年龄的大鼠, 雄雌鼠对于伯氏疟原虫的感染是相同的<sup>[35]</sup>。也许雄雌鼠的原虫感染率在几位学者报道的结果都没有明显区别, 仅仅是存活时间有些不同罢了。王淑芬等用约氏疟原虫感染不同性别的小鼠, 其结果相似<sup>[1]</sup>。

## 七、对氨基苯甲酸(PABA) 对原虫发育的影响

对氨基苯甲酸, 早在 1952 年梅格雷思等 (Maegrath et al) 报告牛乳能抑制伯氏疟原虫红内期生长和繁殖, 越年霍肯 (Hawking) 证明这种抑制作用是由于叶酸代谢所必需的物质<sup>[44]</sup>。布雷和加纳姆 (Bray and Garnham), 在同年报告<sup>[8]</sup>, 牛乳亦能抑制食蟹猴疟原虫红内期的生长繁殖, 但是他们说这种猴疟原虫红前期, 孢子增殖不受牛乳的影响。以后巴福特报道牛乳可影响 *P. v. vinckei* 子孢子接种的原虫感染和孢子增殖, 继而报道对氨基苯甲酸能促进文氏疟原虫红前期的生长; 巴福特在另一试验发现对氨基苯甲酸对 *P. v. vinckei* 在斯氏按蚊体内的孢子增殖有促进作用<sup>[7]</sup>。彼特斯 (Peters, 1980) 进一步证明此物质对 *P. y. yoelii* 和 *P. berghei* 孢子增殖也有促进作用<sup>[24]</sup>。李从军从 *P. y. yoelii* 试验的结果亦证实如此。但是这种促进作用在很大程度上取决于投给宿主的对氨基苯甲酸浓度。当浓度为 0.05% 时, 促进作用最为明显, 低于或高于此浓度时作用逐渐减弱<sup>[2]</sup>。

## 八、伴随感染 (Concomitant infection) 的影响<sup>[17]</sup>

感染有疟原虫的小鼠和大鼠常有或偶伴有其它寄生虫感染, 比较常见的而且可影响疟原虫感染的伴随感染的寄生虫, 在小鼠有 *Eperythrozoon coccoides*, 在大鼠有 *Haemobartonella*

*muris*。

吉氏染色后, *E. coccoides* 呈红色, 圆形体或短棒状, 圆体中心比较透明, 因而状似圆盘, 附着于红细胞或游离于血浆中。小鼠同时感染有 *P. berghei* 和 *E. coccoides*, 疟原虫血症水平低。如果提早或推迟感染 *E. coccoides*, 则对 *P. berghei* 感染无明显影响。 *P. vinckei* 和 *P. chabaudi* 受 *E. coccoides* 的影响比 *P. berghei* 或 *P. yoelii* 为大, *P. vinckei* 感染一般对小鼠是致死的, 但同时感染有 *E. coccoides*, 则呈良性感染; *P. chabaudi* 感染亦是如此, 如果除去 *E. coccoides*, 则此疟原虫感染的毒力增强, 对小鼠是致死的。

*H. muris* 经吉氏染色后红色, 圆形或短棒状或哑铃形, 附着红细胞上, 很少游离血浆中, 赫休和斯莫利分别报道大鼠伴随有 *H. muris* 感染, 则 *P. berghei* 感染加重, 他们认为这是由于 *H. muris* 促进网织红细胞增生, 因为 *P. berghei* 喜欢侵犯未成熟或幼稚红细胞, 所以被疟原虫感染的细胞增加, 导致感染严重。

*E. coccoides* 和 *H. muris* 在小鼠或大鼠常为隐性感染, 当有 *P. berghei* 感染可激活其隐性感染。

## 九、结 语

由于各种鼠疟原虫来自各种不同的自然环境和实验室宿主的不同的易感性, 在实验室培养驯化须适应各种非自然宿主可在生理, 毒力等方面产生变化, 甚至在遗传上可产生基因突变, 还有营养、宿主年龄等因素, 因此要叙述一个标准(典型)的生活史过程比较困难。一般来说, 子孢子进入宿主后, 红前期发育大概需 2 天左右, 红细胞期裂殖增殖周期需 24 小时左右, 红细胞感染后原虫密度急剧或逐步地上升, 达到高峰后突然或徐步地下降, 宿主死亡或转入隐性感染。蚊媒叮吮宿主, 吸入配子母体, 在适宜温、湿度条件下, 孢子增殖大约需 10—14 天左右。

自从发现鼠疟原虫以来, 不仅丰富了疟原虫生物学知识, 而且在疟疾的化学治疗, 免疫,

免疫病理等方面的知识也因之而大大地扩展了。因而研究各种宿主对疟原虫的敏感性及其影响因素,也是疟原虫生物学研究的重要组成部分。

### 参 考 文 献

- [1] 王淑芬等 1982 疟疾病因性预防药筛选模型的研究: 约氏鼠疟原虫——斯氏按蚊系统 I. 不同品系小鼠的敏感性 中国人民解放军军事医学科学院院刊, 21(5): 575。
- [2] 李从军 1984 影响约氏疟原虫孢子增殖的因素 寄生虫学与寄生虫病杂志, 2(1): 9。
- [3] 张家坝等 1981 约氏疟原虫——斯氏按蚊系统鼠疟模型的建立及应用于抗疟药组织期杀灭剂筛选试验 药学通报, 15(1): 523。
- [4] 陈林等 1981 疟疾防治药物的研究 II 疟疾病因性药物筛选试验模型的研究 I 约氏鼠疟原虫——斯氏按蚊系统 药学报, 16: 261。
- [5] 黄家章 1983 近交小鼠对约氏疟原虫敏感性的观察 第二军医大学学报, 4(增刊 1): 24。
- [6] 戴祖瑞等 1983 伯氏疟原虫和约氏疟原虫经输血感染在小鼠体内自然消长的观察 寄生虫学与寄生虫病杂志 1(3): 138。
- [7] Bafort, JM. 1971 The biology of rodent malaria with particular reference to *Plasmodium vinckei vinckei* Rodhain 1952. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 51: 1.
- [8] Bray, RS. and Garnham, PCC. 1953 Effect of milk diet on *Plasmodium cynomolgi* infections in monkeys. Br. Med. 1: 1200.
- [9] Fink, E. 1974 Assessment of causal prophylactic activity in *Plasmodium berghei yoelii* and in value for the development of new antimalarial drugs. Bull. WHO. 50: 213.
- [10] Galliard, H. and Lapiere, J. 1951 Infection a *Plasmodium berghei* chez le rat blanc. Bull. Soc. Path. Exot. 44: 185.
- [11] Garnham, PCC. 1966 Malaria parasites and other haemosporidia. Black. Well. Sci. p. 465—471.
- [12] Greenberg, J. et al. 1953 The influence of strain, sex and age of mice on infection with *Plasmodium berghei*. J. Infect. Dis. 93: 96.
- [13] Greenberg, J. and Kendrick, LP. 1957 Parasitemia and survival in inbred strains of mice infected with *Plasmodium berghei*. J. Parasitol. 43: 413.
- [14] Hawking, F. 1953 Milk diet, p-aminobenzoic acid, and malaria (*P. berghei*). Br. Med. J. 1: 1201.
- [15] Hsu, MYD. and Geiman, QM. 1952 Synergistic effect of haemobartonella muris on *Plasmodium berghei* in white rats. Am. Trop. Med. Hyg. 1: 747.
- [16] Killicke-Kendrick, R. 1973 Parasitic protozoa of the blood of rodents I. The life-cycle and zoogeography of *Plasmodium berghei nigeriensis* subsp nov. Ann. Trop. Med. Parasitol. 67: 261.
- [17] Killicke-Kendrick, R. and Peters, W. 1978 Rodent malaria. chapt. 1. 2. 5. 7. Academic Press.
- [18] King, ME. et al. 1972 Utilization of a sporozoite-induced rodent malaria system for assessment of drug activity. Proc. Helminth. Soc. Wash. 39 (special issue) 288—292.
- [19] Landau, I. and Killick-Kendrick, R. 1966 Rodent Plasmodia of the Republique centrafricaine: The sporogony and tissue stages of *Plasmodium chabaudi* and *P. berghei yoelii*. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 60: 633.
- [20] Maegraith, BG. et al. 1952 Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk. Br. Med. J. 2: 1382.
- [21] Mcquistion 1979 Effect of temperature and clofibrate on *Plasmodium berghei* infection in mice. Am. Trop. Med. Hyg. 28(1): 12.
- [22] Most, et al. 1966 Susceptibility of genetically standardized (JAX) mouse strains to sporozoite and blood-induced *Plasmodium berghei* infection. Mili. Med. 131 (Suppl). 915.
- [23] Nussenzwerg, R. et al. 1966 Studies on sporozoite-induced infections of rodent malaria III. The course of sporozoite-induced *Plasmodium berghei* in different hosts. Am. Trop. Med. Hyg. 15: 634.
- [24] Peters, W. et al. 1980 The chemotherapy of rodent malaria XXXII. The influence of p-aminobenzoic acid on the transmission of *Plasmodium yoelii* and *P. berghei* by *Anopheles stephensi*. Ann. Trop. Med. Parasit. 74: 275.
- [25] Rodhain, J. 1952 *Plasmodium vinckei* n. sp. Undeuxieme Plasmodium de rongeurs saurage qu kataka. Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 32: 275.
- [26] Singer, I. et al., 1955 The influence of age on the intensity of infection with *Plasmodium berghei* in the rat. J. Infect. Dis. 97: 15.
- [27] Smalley ME 1975 The nature of age immunity to *Plasmodium berghei* in the rat. Parasitol. 71: 337.
- [28] Thompson PE. and Winder, CV. 1947 Analysis of suurian malaria infections as influenced by temperature. J. Infect. Dis. 81: 84.
- [29] Vanderberg, JP. et al. 1969 Further studies on the *Plasmodium berghei*—*Anopheles stephensi*—rodent system of mammalian malaria. J. Parasitol. 54: 1009.
- [30] Vincke, IH. and Lips, M. 1948 Un nouveau Plasmodium d'un Rongeur sauvage du congo *Plasmodium berghei* n. sp. Ann. Soc. Bely. Med. Trop. 28: 97.
- [31] Wery, M. 1968 Studies on the sporogony of rodent malaria parasites. Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 48: 41.
- [32] Wellde, BT. et al. 1966 Susceptibility to *Plasmodium berghei*: parasitological, biochemical and hematological studies in laboratory and wild mammals. Mili. Med. (suppl), 131: 859.
- [33] Yoeli, M. 1955 Studies on *Plasmodium berghei* in nature and under experimental conditions. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 59: 255.
- [34] Yoeli, M. et al. 1975 Effects of lowered environmental temperature on the growth of expey-

throcytic stages of *Plasmodium berghei*. *Am. Trop. Med. Hyg.* 24: 769.

[35] Zuckerman, A. and Yoeli, M. 1954 Age and sex as factors influencing *Plasmodium berghei* infections in intact and splenectomized rats. *J. Infect. Dis.* 94: 225.

[36] Zuckerman, A. 1957 Blood loss and replacement in plasmodial infection I. *Plasmodium berghei*

in untrated rats of varying age and adult rats with erythropoietic mechanism manipulated before inoculation. *J. Infect. Dis.* 100: 172.

[37] Zuckerman, A. 1970 Malaria of lower mammals in: "Immunity to Parasitic Animals" Vol. (GJ. Jackson, et al). Appleton-Crofts. New., York, 793—829.