中国药理学报 1981年3月；2（1）：49—54

[^{14}C]吡喹酮在动物体内的吸收、分布和排泄

邵鹤生　潘尚仁　景锡南　许南星　殷兰琴　朱海燕　（江苏省原子医学研究所，无锡）
钱燮铭　（江苏省血吸虫病防治研究所，无锡）　严汉英　姚全胜　（南京药物研究所，南京）

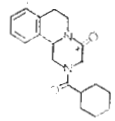
提要　本实验用大、小鼠及感染日本血吸虫的小鼠。po [^{14}C]吡喹酮的吸收主要在肠段。放射性在肝内含量最高，其次是肾。未见蓄积现象。im 时的生物利用度较 po 时为高。感染小鼠的吸收和排泄比正常小鼠差，脏器内的峰浓度较低。大鼠 iv 和 po 后 12h 内从胆汁排泄的放射性分别占给药量的 28%和 6%；96 h 尿排出放射性分别为 66%和 65%，粪排出分别为 27%和 14%。

关键词　[^{14}C]吡喹酮；吸收；分布；排泄；生物利用度；放射性；日本血吸虫

吡喹酮(praziquantel)是国外发明的广谱抗寄生虫药[1]。国内用于治疗日本血吸虫病的动物实验和临床观察[2,3]，证明疗效好、疗程短和毒性低。国外曾用大鼠、狗、猴和羊进行了 iv 和 po 给药的体内过程研究[4,5]。我们观察[^{14}C]吡喹酮对感染日本血吸虫病小鼠和正常小鼠体内过程的差别，还用大鼠比较了该药 3 种给药途径(iv,po,im)在体内吸收、分布和排泄方面的差别，提供临床参考。

材料和方法

一、制剂　[^{14}C]吡喹酮由黄枕亚等合成[6]，^{14}C 标记在哌嗪酮环的 =CO 上。标记药物的比放射性为 3.13 μCi/mg (0.98 mCi/mmol)，放射化学纯度大于 90%。使用时以 PEG-400 配成溶液或用 CMC 配成混悬液。大鼠 iv 剂量为 10 mg/kg，大鼠 po 及 im，小鼠 po 剂量均为 20 mg/kg。



[^{14}C]吡喹酮的化学结构式

二、动物　大鼠雌、雄兼用，体重为140-225 g，小鼠体重为 20-27 g。感染小鼠每只感染日本血吸虫尾蚴 30±2 条，感染后 30—40 d 供本实验使用。

po 组动物在给药前禁食 16—20 h，实验时可随意进食和饮水。

三、实验方法

1．大鼠的胃肠吸收　在乙醚麻醉下剖腹，结扎幽门和在胆总管下结扎小肠段及回肠段各约 7 cm。然后在结扎段内分别注入[^{14}C]吡喹

1980年3月17日收稿　1980年8月13日修回

酮 PEG-400 溶液各50 μl(药量为0.18 mg)，并缝合切口。给药后将大鼠分别于即刻、30 min、1 h 和 4 h 处死，每组 2 鼠。取出结扎部位之脏器，分别加 4 ml 蒸馏水并碎匀。用氯仿提取[^{14}C]吡喹酮，并测量水相和有机相的放射性。

以即时处死组的回收率作100%，计算其它各组的胃肠吸收%。由水相和有机相的放射性计算提取率。

2. 分布　大鼠以 3 种给药途径各分 5 个时间组剖杀，每组 4 鼠。剪断颈动脉放血处死，并分别剖取各脏器。经生理盐水漂洗去残留血及胃肠道内容物。各称取 100 mg，吸取 0.1 ml 全血，分别置于闪烁杯内。

感染及正常小鼠皆为 po 后 5 min—24 h 内剖杀，称取各脏器 50 mg。

多次给药：大鼠多次 iv 和 po 的时间间隔为 12 h，2 d 内连续给药 4 次，最末一次给药后 24 h 处死。取主要脏器，测量其放射性。每次给药剂量同于单次给药。

在定量分布研究中，各脏器和组织中的放射性，以 DAR 值 (differential absorption ratio，即微分吸收率)[5]来表示：

$$DAR = \frac{\text{脏器的放射性/脏器重量}}{\text{放射性给药量/体重}}$$

该数值可允许直接在单个动物间进行比较。

3. 排泄　动物饲养在代谢笼内，自由进食饮水。每笼 2 鼠，每组 2 笼，分段收集用药后 96 h 内尿、粪，计取其总量。称取 50 mg 碎匀的干燥粪及取 0.1 ml 稀释尿于闪烁杯中制样、测量。

胆汁排泄实验用大鼠，经 ip 乌拉坦 (0.8 g/kg)麻醉后剖腹，自胆总管插管引流，iv 和 po 后分段收集每 h 胆汁，共收集 12 h。计取各时间组胆汁量，分别取样测量。

4. 样品制备及放射性测量　每一闪烁杯内加入 85% 甲酸 0.4 ml，30% H_2O_2 0.4 ml 及辛醇 1 滴，在 75±5℃水浴中加热 45 min。冷却后，加入 4 ml 乙二醇乙醚及 6 ml 0.5% PPO 二甲苯闪烁液，摇匀，放置后用国产 FJ-353 型双道液体闪烁仪测量。用内标准法进行淬灭校正。

结　　果

一、胃肠道吸收　结扎的胃、小肠和回肠 30 min 后吸收分别为 10%，68% 和 62%；1 h 分别为 20%，87% 和 86%；4 h 分别为 46%，90% 和 92%。可见大鼠 po [^{14}C]吡喹酮后，主要吸收部位为肠道。

二、[^{14}C]吡喹酮在脏器中的分布

1. 在大鼠体内的分布

1) iv：尾 iv [^{14}C]吡喹酮 PEG-400 溶液后的各脏器的放射性分布见表 1。

表 1　大鼠单次和多次 iv [^{14}C]吡喹酮后的放射性分布(4 鼠的 DAR 平均值)

	15 min	1 h	4 h	8 h	24 h	24 h*
血液	0.49	0.36	0.09	0.04	0.03	0.05
心	0.55	0.35	0.08	0.02	<0.01	0.01
脾	0.43	0.30	0.07	0.03	0.02	0.02
肺	0.61	0.41	0.10	0.04	0.03	0.02
肝	1.87	1.20	0.42	0.18	0.03	0.10
胃	0.39	0.30	0.07	0.02	0.01	0.03
小肠	0.61	0.32	0.07	0.03	0.01	0.36
大肠	0.32	0.25	0.10	0.15	0.07	0.04
肾	1.29	1.05	0.32	0.12	0.02	0.05
膀胱	0.44	0.46	0.26	0.17	0.03	
睾丸	0.27	0.21	0.07	0.01	<0.01	
卵巢	0.62	0.42	0.10	0.04	0.01	
子宫	0.41	0.26	0.07	0.01	<0.01	
胰	0.60	0.41	0.11	0.04	0.01	
大脑	0.18	0.05	0.01	<0.01	<0.01	
小脑	0.19	0.05	0.01	<0.01	<0.01	

* 为多次给药组

iv 后，各脏器内的放射性均以 15 min 为最高，以后则平行下降。各时间组均以肝脏为最高，其次是肾。大肠在给药后 8 h 反而增高，提示可能与肠肝循环有关。24 h 后各脏器和组织中之放射性降低到痕量。血中的放射性在各时间组中低于肝和肾。

2) po：大鼠 po [^{14}C]吡喹酮 PEG-400溶液及 CMC 混悬液后各脏器的放射性分布见表 2。

表 2　大鼠单次和多次 po [^{14}C]吡喹酮后的放射性分布（4 鼠的 DAR 平均值）

	0.5h	1 h	4 h	8 h	24 h	24 h*	24 h**
血液	0.29	0.20	0.09	0.02	0.01	<0.01	0.02
心	0.21	0.25	0.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
脾	0.21	0.22	0.07	0.02	<0.01	<0.01	0.01
肺	0.22	0.35	0.10	0.03	0.01	<0.01	0.01
肝	0.87	1.01	0.35	0.14	0.02	0.03	0.05
胃	3.25	1.95	0.42	0.11	0.04	0.17	0.02
小肠	1.04	0.58	0.15	0.05	<0.01	<0.01	0.04
大肠	0.21	0.40	0.17	0.15	0.02	0.05	0.02
肾	0.55	0.69	0.28	0.09	0.02	0.04	0.04
膀胱	0.19	0.22	0.17	0.10	0.02		0.02
睾丸	0.02	0.09	0.04	0.02	<0.01		<0.01
卵巢	0.24	0.22	0.10	0.02	<0.01		0.01
子宫	0.15	0.22	0.09	0.02	<0.01		0.01
胰	0.24	0.36	0.08	0.02	<0.01		0.01
大脑	0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01		<0.01
小脑	0.02	0.03	<0.01	<0.01	<0.01		<0.01

* 为多次给药（1 鼠）

** 为单次 po [^{14}C]吡喹酮 CMC 混悬液组

表 3　大鼠 im [^{14}C]吡喹酮后的放射性分布（4 鼠的 DAR 平均值）

	0.5 h	1 h	4 h	8 h	24 h
血液	0.11	0.17	0.19	0.07	0.01
心	0.13	0.21	0.20	0.06	<0.01
脾	0.11	0.16	0.18	0.06	<0.01
肺	0.24	0.27	0.24	0.07	<0.01
肝	0.46	0.59	0.61	0.29	0.03
肾	0.27	0.38	0.53	0.18	0.02
小肠	0.12	0.15	0.24	0.08	<0.01
大肠	0.07	0.13	0.17	0.08	0.17
胃	0.16	0.18	0.16	0.06	<0.01
膀胱	0.15	0.16	0.27	0.07	0.03
睾丸	0.05	0.08	0.09	0.04	<0.01
卵巢	0.10	0.20	0.26	0.07	0.01
子宫	0.08	0.15	0.20	0.06	<0.01
胰	0.14	0.22	0.24	0.07	<0.01
大脑	0.04	0.06	0.03	<0.01	<0.01
小脑	0.04	0.06	0.03	<0.01	<0.01

药物 po 后，血中的放射性在 30 min 时最高，心、肝、脾、肺及肾等脏器中则在 1 h 为最高。各脏器中放射性的消除速率比 iv 略快，且各时间组均以肝脏为最高，肾次之。两种剂型在 po 后 24 h 在各脏器中的放射性基本一致。

3）im：大鼠 im [^{14}C]吡喹酮 PEG-400溶液后各脏器放射性的分布结果见表 3。

给药后 1—4 h 各脏器内的放射性出现高峰。在不同时间内，也均以肝脏为最高，其次是肾。到 8 h，除消化道脏器外，im 的各脏器放射性为 po 给药的 2—3 倍。因此 im 时药物作用维持时间可能比 po 长。给药后 24 h，im 的脏器内放射性已近痕量。

4）多次给药：由表 1 和 2 可看出，iv 及 po 多次给药后 24 h 除在肝和肾中的放射性比单次给药组略有轻微的增加外，其它脏器内均已降至相应的单次给药的痕量水平。

2. 在小鼠体内的分布　感染与正常小鼠的分布实验结果见图 1—4。

由图 1—4 可见，感染与正常小鼠 po [^{14}C]吡喹酮后，除消化道外，均以肝中的放射性最高，其次是肾；各脏器的放射性均在 30 min 达高峰，比大鼠提前出现 0.5 h。

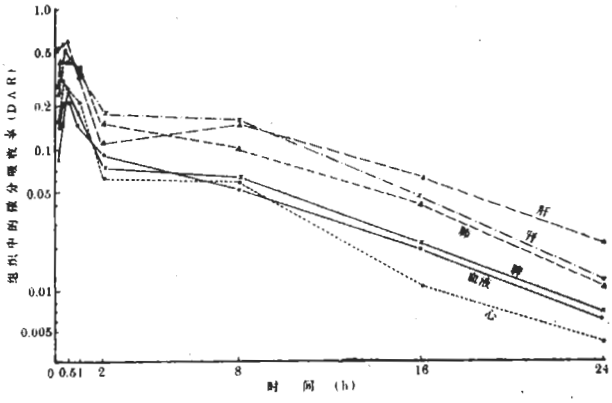


图 1　感染小鼠 po [^{14}C]吡喹酮后放射性在组织中的分布

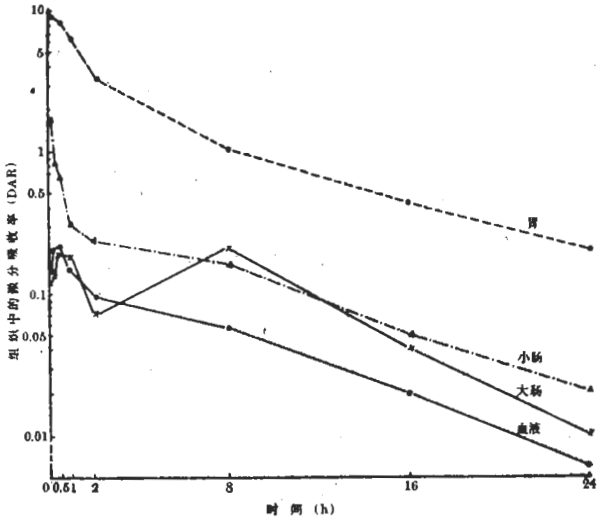


图 2　感染小鼠 po [^{14}C] 吡喹酮后放射性在胃肠道中的分布

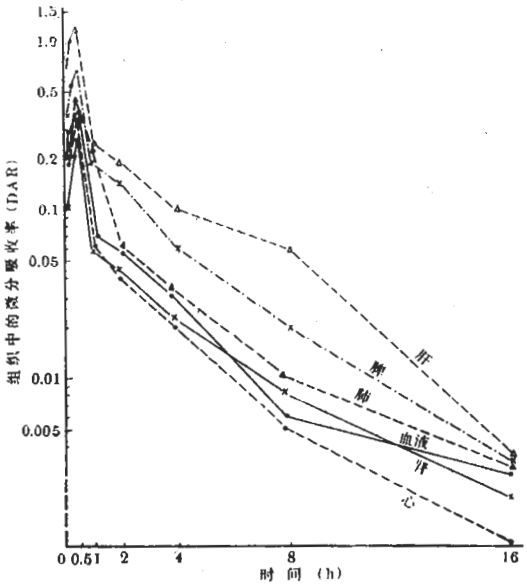


图 3　正常小鼠 po [^{14}C]吡喹酮后放射性在组织中的分布

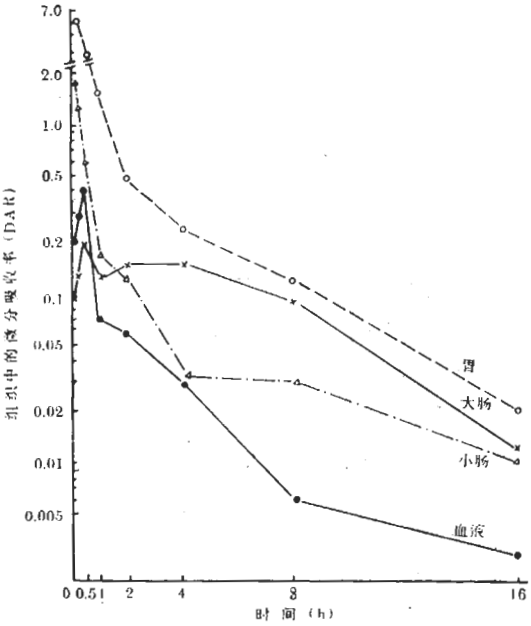


图 4　正常小鼠 po [^{14}C]吡喹酮后放射性在胃肠道中的分布

感染与正常小鼠之间的差别是感染组对药物的吸收比正常组为差。如给药后 30 min 感染组血中的 DAR 值为 0.22，而正常组为 0.43；在肝中，感染组 DAR 值为 0.60，正常组为 1.21。另外，感染组的清除速率比正常组慢。如在 16 h 感染组血中的 DAR 值为 0.02，正常组为<0.01；这时肝中感染组为 0.06，正常组则为 0.03；同样在肾中感染组为 0.04，正常组则为 0.02。即给药后 16 h，感染组的脏器和血液中的放射性残留量约为正常组的一倍。

三、排泄

1. 胆道排泄：大鼠在 iv [^{14}C] 吡喹酮后 1 h内，胆汁累计排除的放射性占注入量的 8%，而 po 后 1 h 仅为 0.4%。6 h 内，iv 为 21%，po 仅为 3%。12 h 内，iv 为 28%，而 po 仅为 6%。测量 12 h 后的胆汁，两者均仍有放射性排出。

2. 尿、粪排泄：iv 和 po 后的尿、粪排泄实验结果见图 5。

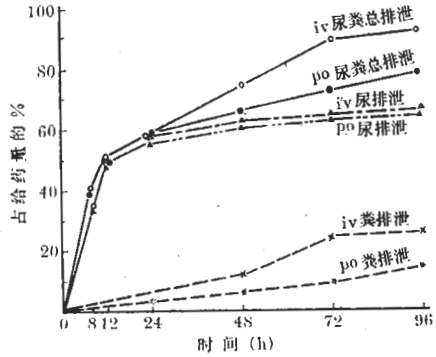


图 5　大鼠 iv 和 po[^{14}C]吡喹酮后放射性的累积排泄（占给药量的%）

iv 和 po 时，该药均以尿排为主。iv后 96 h 内尿排泄为 66%，粪排泄为 27%，尿粪总排泄为 93%。po 后 96 h 内尿排泄为 65%，粪排泄为 14%，尿粪总排泄为 79%。

讨　　论

根据大鼠 iv [^{14}C]吡喹酮后血液中放射性的变化，计算得生物半衰期：α 相为 1 h，β 相为 7.5 h。iv、im 或 po，标记药物的放射性在各脏器中的分布均以肝为最高，为血液的 3—4 倍；肾略低，肺更次之，但仍高于血液中的放射性。给药后各脏器中的放射性跟血液中的放射性平行下降，即消除速率基本一致。iv、im 和 po 后 24 h，各脏器的放射性已达到痕量。多次给药实验也表明，[^{14}C] 吡喹酮在正常鼠内，

除肝和肾中放射性略有增高外，其余无明显的蓄积现象。这些结果与 Steiner 等的报告[5]一致。

im [^{14}C]吡喹酮 PEG-400 溶液后 4 及 8 h，各脏器和血液中的放射性是 po 同剂量实验的 2—3 倍。由实验结果计算得 im 的生物利用度为65±(SD)16%，po [^{14}C]吡喹酮 PEG-400 溶液的生物利用度为 31±5%；po [^{14}C] 吡喹酮 CMC 混悬液为 47±9%，所以 im 的生物利用度高于 po。文献报告，单次 im 比单次 po 疗效高一倍[1]；po 时血浆药浓度高于 1 μg/ml 的仅见于服药后 1 h，而 im 时则可持续 3 h[7]；家兔 po 比 im 剂量大 5 倍时，im 的血浆药物浓度仍较 po 为高，且有较大的血浆药浓度-时间曲线下面积[8]。这与本实验结果相符。这是 im较 po 为好的一个主要原因。

感染日本血吸虫病的小鼠 po 后 5 min 即能观察到虫体的挛缩肝转移，合抱的雌雄虫体分离，说明给药后 5 min 已经达到有效的驱虫血药浓度。这可能是血吸虫对吡喹酮非常敏感，也可能该药对虫体表皮的生理、生化的改变有关[9]。

实验表明，感染血吸虫病的小鼠对药物的吸收较差，排泄较慢。po 后，在 30 min 出现高峰浓度，感染组的血、肝、肾中的放射性仅为正常组的一半；在 16 h却为正常组的一倍。毒性试验曾表明[2]，吡喹酮对感染血吸虫病的小鼠的毒性比正常小鼠大，前者的 LD_{50} 为3.7±0.3 g/kg，后者为 4.4±0.3 g/kg。这可能由于感染动物降解吡喹酮的能力下降，使血中比正常动物有较高的原药并维持较长时间有关。

本实验测定的是血液、脏器和排泄物中的总放射性，未将原形药物和代谢物进行分离，因此不能得到吡喹酮的代谢速率。

致谢 本文承中国科学院上海药物研究所曾衍霖同志审阅

参 考 文 献

1 Gönnert R, Andrews P. *Z Parasitenkd* 1977; 52 (1): 129

2 严汉英、强求精、朱延勤、潘玉英、桂诗礼、姚全胜、钱燮铭、陆钟灵、季美华、罗 真. 血吸虫病防治专辑。 江苏医学杂志社 1979 年 5 月; 75-85

3 南方十三省、市、自治区血吸虫病研究委员会吡喹酮协作组. 中华医学杂志 1980 年 3 月;60 (3):129

4 Steiner K, Garbe A, Diekmann HW, Nowak H. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1976 Apr-Jun; 1 (2): 85

5 Steiner K, Garbe A. *ibid* 1976 Apr-Jun; 1 (2): 97

6 黄枕亚、潘尚仁. 待发表

7 Andrews P. *Vet Med Rev* 1976; (2): 154

8 肖树华、邵葆若、郭惠芳、徐月琴、王翠英、焦佩英、哈淑华. 药学学报 1980 年 3 月; 15 (3):135

9 肖树华、邵葆若、徐玉琴. 药学学报 1980年 2 月; 15 (3):105

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 49—54

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF [14C] PRAZIQUANTEL IN ANIMALS

SHAO He-sheng, PAN Shang-ren, JING Xi-nan, XU Nan-xing, YING Lan-qin, ZHU Hai-yan (*Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi*) QIAN Xie-ming (*Jiangsu Antischistosomiasis Instutute, Wuxi*) YAN Han-ying, YAO Quan-sheng (*Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing*)

ABSTRACT The absorption, distribution and excretion of [^{14}C] praziquantel in rats, mice and mice infected with *Schistosoma japonicum* were reported. ^{14}C was labelled at the carbonyl group of the piperazinone ring.

After iv in rats, the $t_{1/2\alpha}$ and $t_{1/2\beta}$ were 1 and 7.5 h, respectively. After a po dosage the radioactivity in the blood reached its peak at 1 h.

At 4 h after po, 46% of the radioactivity was absorbed in the stomach, 90% in the jejunum and 92% in the ileum.

After po, im or iv, the radioactivity was highest in the liver, then kidneys and lungs.

The radioactivities excreted in the bile within 12 h after iv and po were 28% and 6%, respectively. The radioactivities in the urine within 96 h were 63% and 65%, respectively.

At 24 h after a single dosage the radioactivities in the organs approached their background levels. The radioactivities in the liver and kidneys were slightly increased after multiple dosages.

The bioavailability of the drug was higher after im than after po.

The rates of absorption and excretion of the drug were slower and the peak values lower in the mice infected with *S. japonicum* than in the healthy mice.

KEY WORDS [^{14}C] praziquantel; absorption; distribution; excretion; bioavailability; radioactivity; *Schistosoma japonicum*

* * * * * *