

吡喹酮体外代谢后抗血吸虫作用的观察

沈佩琳 钱燮铭 张燕萍 许俭曼 叶嘉毅

(江苏省血吸虫病防治研究所, 无锡 214024)

提要 吡喹酮对体外培养的血吸虫有较强的杀虫作用, 但与小鼠肝匀浆(未诱导)在 37℃ 孵育 2 h 后活性明显降低, 经苯巴比妥诱导肝代谢后活性消失. 提示吡喹酮杀虫作用主要为原型药物. 未诱导肝内测得原浓度 32.2% 的吡喹酮, 而诱导肝内未测到吡喹酮. 未诱导肝代谢后尚有一定的杀虫作用, 可能由于吡喹酮未完全代谢所致.

关键词 吡喹酮; 体外代谢; 日本血吸虫; 苯巴比妥

吡喹酮是近年来发现的一种广谱抗寄生虫新药, 对日本血吸虫病疗效较好^(1,2). 它的代谢迅速, 代谢物为羟基衍生物^(3,4), 但代谢物是否有抗血吸虫作用, 尚未见报道. 为此我们对吡喹酮体外代谢物的抗血吸虫作用进行了研究.

方法与结果

不同浓度吡喹酮对体外培养血吸虫的影响

培养液为 0.5% 葡萄糖台氏液与羊血清(7:1)的混合液, 同时加入青、链霉素各 500 U/ml, 吡喹酮 20.00 mg、加水 450 ml 在水浴上加温至溶解, 冷至室温, 加水至 500 ml 临用前用培养液稀释. 解剖感染日本血吸虫尾蚴 7-10 周的家兔, 自其门静脉取虫, 置于盛有培养液的平皿中, 用台氏液清洗 2 次. 在解剖镜下选取完整无损, 合抱的两性虫体, 每只卡氏瓶放一对虫, 其中盛有不同浓度喹吡酮的培养液 2 ml, 放在 36℃ 培养, 于 4, 8, 12, 24 h 观察, 2 d 后每 d 观察 2 次. 记录成虫死亡时间. 死亡标准为连续 3 次观察虫体挛缩不动者. 在吡喹酮 1 μg/ml, 不换培养液时, ♀ 虫存活 1.4 ± (SD) 0.6 d, ♂ 虫 0.7 ± 0.7 d, 与对照组 11.7 ± 0.9 d 差异非常显著 (P < 0.01). 在 1-10 μg/ml 各组之间, 对虫体的生存时间无明显差异 (P > 0.05). 浓度 0.01 μg/ml 时, 基本无杀虫作用. (表 1)

Table 1. Effects of praziquantel on survival time of *Schistosoma japonicum*.

Praziquantel (μg/ml)	Survival days ($\bar{x} \pm SD$)	
	♀ (10 worms)	♂ (10 worms)
0	13.4 ± 1.6	12.4 ± 2.4
0.01	11.6 ± 1.1*	10.4 ± 2.5*
0.1	7.7 ± 0.7***	8.4 ± 2.9***
0.5	5.5 ± 0.8***	5.5 ± 0.8***
0	11.7 ± 0.9	11.7 ± 0.9
1	1.4 ± 0.6***	0.7 ± 0.7***
5	1.1 ± 0.7***	1.0 ± 0.9***
10	1.2 ± 0.6***	0.8 ± 0.6***

Compared with control: * P > 0.05, *** P < 0.01

吡喹酮经肝脏体外代谢后对虫体的影响

迅速剖取 ♂ 小鼠肝脏(以下称未诱导肝), 另取经苯巴比妥诱导的 ♂ 小鼠肝(以下称诱导肝), 分别用台氏液洗涤 2 次, 再用滤纸吸干, 各称取 1 g. 加入含吡喹酮 4 μg/ml 的台氏液 10.0 ml, 在匀浆器中研磨 3 min, 置 37℃ 孵育 2 h 后 2000 × g 离心 15 min, 再 9000 × g 离心 30 min, 吸取上清液 0.50 ml 加 1.50 ml 的培养液, 使吡喹酮浓度为 1 μg/ml. 每只卡氏瓶放一对虫, 置于 36℃ 温育. 另设空白对照及吡喹酮对照, 比较虫体死亡时间. 吡喹酮组, ♀ ♂ 虫存活 0.8 ± 0.6 d; 经未诱导肝代谢后 ♀ ♂ 虫分别存活 4.0 ± 1.9 d 和 3.0 ± 1.4 d; 与对照组相比, 有一定的杀虫作用 (P < 0.01), 但与吡喹酮比, 杀虫作用已明显降低 (P < 0.01). 经诱导肝代谢后, ♀ ♂ 虫分别存活 8.4 ± 1.6 d 和 8.1 ± 1.6 d, 与对照组相仿 (P > 0.05) 已无杀虫作用. (表 2)

Table 2. Effects of incubated praziquantel on survival days ($\bar{x} \pm SD$) of *Schistosoma japonicum*

Liver	Praziquantel ($\mu\text{g/ml}$)	♀ (10 worms)	♂ (10 worms)
—	0	9.2 \pm 1.7	8.8 \pm 1.6
	1	0.8 \pm 0.6***	0.8 \pm 0.6***
Normal	0	9.3 \pm 2.0	9.0 \pm 1.7
	1	4.0 \pm 1.9***	3.0 \pm 1.4***
Induced	0	8.0 \pm 1.9	7.9 \pm 1.8
	1	8.4 \pm 1.6*	8.1 \pm 1.6*

Compared with control: * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$

体外代谢后吡喹酮的含量测定 取肝 0.5 g, 加生理盐水 5 ml, 吡喹酮 2 mg, 在匀浆器中研磨 3 min, 于 37°C 温育 2 h, 移入分液漏斗, 加 15 ml CHCl_3 , 振摇 150 次, 收集 CHCl_3 层, 过滤, 在 751 型分光光度计 264.5 nm 测定吡喹酮的含量. 结果经 0.5 g 未诱导肝代谢后, 测得吡喹酮 $644 \pm (SD) 34 \mu\text{g}$, 说明尚有原浓度 32% 的吡喹酮未代谢, 而经诱导肝代谢后未测到吡喹酮

讨 论

抗血吸虫药物体外抗虫浓度, 反映抗虫作用的强弱, 当吡喹酮 30 $\mu\text{g/ml}$ 时, ♀ ♂ 虫平均存活天数为 1.0 d⁽⁵⁾, 硝硫氰胺 100 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为 1.5 \pm 0.3 d. 本实验中, 吡喹酮 1 $\mu\text{g/ml}$, 虫体存活约 1 d. 可见吡喹酮的杀虫作用,

比上述抗血吸虫药物要强得多, 但经小鼠肝代谢后, 抗虫作用明显降低或消失, 提示吡喹酮抗虫作用主要为原形药物.

文献⁽⁴⁾报道应用 [^{14}C]吡喹酮进行代谢研究的结果, 诱导肝较未诱导肝作用强, 这与我们的实验结果是一致的. 由于吡喹酮代谢后为羟基衍生物, 苯巴比妥诱导不但增加混合功能氧化酶而且增加羟化酶⁽⁶⁾, 因此能促使吡喹酮被较完全地代谢.

吡喹酮与未诱导肝代谢后测得原浓度 32% 的吡喹酮, 而经诱导肝代谢后未测到吡喹酮, 说明抗虫实验中经未诱导肝代谢后尚有一定的杀虫作用, 可能由于吡喹酮原药未完全代谢所致.

文献⁽³⁾报道吡喹酮代谢迅速, 首次效应较强. 本实验提示吡喹酮代谢物无抗血吸虫作用. 因此建议临床在使用时考虑以上特点, 采用最低有效剂量, 多次服药为宜.

参 考 文 献

- 1 严汉英、强求精、朱延勤、潘玉英、桂诗礼、姚全胜、钱璧铭、陆中灵、季美华、罗真. 血吸虫病防治专辑. 南京: 江苏医学杂志社, 1979: 75-84
- 2 江苏省吡喹酮会战组. 同上, 1979: 84-9
- 3 Steiner K, Garbe A, Diekmann W, Nowak H. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1976 Feb; 1 (2): 85
- 4 Bühring KU, Diekmann HW, Müller H, Garbe A, Nowak H. *Ibid* 1978 Jun; 3 (3): 179
- 5 肖树华、商韻征. 药学学报 1964 年 1 月; 11(1): 36
- 6 Alvito P, Alvares AP, Attallah K. *J Biol Chem* 1977 Sep 25; 252 (18): 6373

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3(3): 208—210

EFFECT IN VITRO OF METABOLIZED PRAZIQUANTEL ON SCHISTOSOMA JAPONICUM

SHEN Pei-lin, QIAN Xie-ming, ZHANG Yan-ping, XU Jian-man, YE Jia-fu
(Jiangsu Institute for Prevention and Treatment of Schistosomiasis, Wuxi 214024)

ABSTRACT After incubating praziquantel with mouse liver homogenates at 37°C

for 2 h, the antischistosomal activity decreased significantly. When praziquantel

was incubated with mouse liver homogenates which were previously induced with phenobarbital, the antischistosomal activity disappeared. After incubation, praziquantel was determined spectrophotometrically at 264.5 nm. Normal liver contained 32% of original praziquantel,

while induced liver contained none. It was suggested that the active form was the unchanged praziquantel.

KEY WORDS praziquantel; metabolism *in vitro*; *Schistosoma japonicum*; phenobarbital

* * * * *