

## 吡喹酮硅橡胶制剂防治动物日本血吸虫的作用

乐文菊、尤纪青、梅静艳、肖树华 (中国预防医学科学院寄生虫病研究所<sup>1</sup>, 上海 200025)

**提要** 小鼠于感染日本血吸虫尾蚴前 2 d 和 6 d, 皮下植入吡喹酮硅橡胶制剂 100 mg(吡喹酮含量)/鼠, 减虫率分别为 81-91% 和 45-58%; 用上述剂量治疗病鼠的减虫率为 89-97%。用该制剂 300 或 500 mg/kg 预防或治疗兔血吸虫病时, 疗效均不明显。并认为该制

剂对虫体的作用主要取决于逐日释放至血液内的吡喹酮量。

**关键词** 吡喹酮; 弹性聚硅酮; 日本血吸虫

1986年1月22日收稿 1986年8月30日修回

<sup>1</sup> 世界卫生组织疟疾、血吸虫病、丝虫病合作中心。

药物与硅橡胶混合后植入生物机体内可作为药物迟缓释放剂。一些学者曾用药物硅橡胶

制剂植入皮下或腹腔对血吸虫病和疟疾的防治进行了一些研究<sup>(1-3)</sup>。本文应用吡喹酮硅橡胶制剂皮下植入对小鼠和兔血吸虫病的效果进行了观察。

## 方 法

**药物** 吡喹酮硅橡胶制剂(下称制剂)委托上海橡胶制品研究所医用室制成。硅橡胶系国产G 105 混炼胶,具备医用级技术指标,可供体内长期埋入。制剂压成片状物,厚度为1 mm。柔软,有一定的抗拉强度,含吡喹酮30%或50% (wt/wt)。

**动物** 用体重22-24 g或26-28 g正常小鼠和3.2±SD 0.7 kg正常兔进行试验。每鼠感染日本血吸虫尾蚴48-52条或58-62条,每兔感染248-252条。

小鼠或免于感染血吸虫尾蚴前1-8 d或于感染后4-5周,分别在背肩胛部双侧皮下植入

制剂2-3片。于感染血吸虫尾蚴后或治毕后4-5周解剖,根据残存虫数评价疗效。剖检动物时,自皮下取出植入的制剂,称取重量,并与植入前的相比较,以估计吡喹酮的释放量。

## 结 果

**小鼠** 小鼠于感染血吸虫尾蚴前或感染后植入30%或50%吡喹酮硅橡胶制剂,有较好的防治效果。当药物剂量为50 mg(吡喹酮含量,下同)/鼠,于感染前1 d或4 d植入,两组的平均虫数分别为14±SD 7和23±6,对照组的为32±7,差别明显( $p<0.01$ )。当剂量增至100 mg/鼠,于感染前2 d和6 d植入时,含30%吡喹酮制剂组的平均虫数依次为6±6和17±11,含50%制剂组的为2.2±2.7和10±8。上述两实验组的平均虫数与其相应对照组的31±9和24±8相比较,均有明显差别( $p<0.01$ )。小鼠于感染血吸虫尾蚴后4-5

Tab 1. Prophylactic effect of praziquantel silicone elastomer implanted subcutaneously before(-) or after (+) infection of *Schistosoma japonicum* in mice. \* $p>0.05$ , \*\*\* $p<0.01$

Praziquantel (mg/mouse)	Elastomer containing praziquantel (%)	Time of implanting	Mice	Worms/mouse $\bar{x}\pm SD$	Worm reduction rate (%)
100	30	d- 2	12	6±6	80.6***
		d- 6	12	17±11	45.2***
		Control	22	31±9	
50	30	d- 1	11	14±7	56.2***
		d- 4	8	23±6	28.1***
		d- 8	8	27±8	15.6*
		Control	14	32±7	
100	50	d- 2	17	2.2±2.7	90.8***
		d- 6	22	10±8	58.3***
		Control	17	24±8	
100	30	d+ 30	18	1.3±1.6	94.1***
			18	5±6	77.3***
			18	14±8	36.4***
			Control	19	22±8
100	30	d+ 33	16	0.7±1.1	97.3***
			16	1.6±2.2	93.8***
			Control	20	26±5
100	50	d+ 31	16	2±4	88.9***
			17	8±6	55.6***
			Control	20	18±8

Tab 2. Effect of praziquantel silicone elastomer implanted subcutaneously before (-) or after (+) infection of *Schistosoma japonicum* in rabbits. \* $p > 0.05$

Praziquantel (mg/rabbit)	Elastomer containing praziquantel (%)	Time of implanting	Rabbits	Worms/rabbit $\bar{x} \pm SD$	Worm reduction rate (%)
500	50	d - 2	8	146 ± 40	0.7*
Control			7	147 ± 37	
100	30	d + 35	5	190 ± 11	
300	30		5	133 ± 21	20.8*
500	50		5	152 ± 53	9.5*
Control			7	168 ± 33	
500	50	d + 38	6	143 ± 27	7.7*
Control			6	155 ± 37	

周皮下植入制剂 25, 50 或 100 mg/鼠, 各组平均虫数依次为分别为  $14 \pm 8$ ,  $1.6 \pm 2.2$ — $8 \pm 6$  和  $0.7 \pm 1.1$ — $2 \pm 4$ , 与其相应对照组的  $22 \pm 8$ ,  $26 \pm 5$  和  $18 \pm 8$  的相比较, 亦均有明显的差别 ( $p < 0.01$ ) (表 1)。

**兔** 兔于感染血吸虫尾蚴前 2 d 皮下植入 50% 吡喹酮硅橡胶制剂 500 mg/kg, 结果, 无预防作用。用吡喹酮制剂 100, 300 或 500 mg/kg 治疗病兔时, 各治疗组的虫数与其相应对照组的相比较, 差别均不明显 ( $p > 0.05$ ) (表 2)。用 300 mg/kg 剂量治疗时, 30% 吡喹酮制剂组的平均雌虫数为  $46 \pm 7$ , 含 50% 制剂组的为  $53 \pm 16$ , 对照组的为  $78 \pm 5$ ; 500 mg/kg 治疗组的为  $40 \pm 5$ , 对照组的为  $60 \pm 4$ , 该两组的雌虫减少率分别为 32-41% 和 33%, 疗效亦不理想。

2 种吡喹酮含量制剂对小鼠和兔血吸虫病的疗效基本相似。

动物皮下植入吡喹酮硅橡胶制剂后无明显的不良反应。

小鼠皮下植入制剂 100 mg/鼠后 27-28 d, 30% 和 50% 制剂吡喹酮的总释放量分别为  $70 \pm 7\%$  和  $58 \pm 3\%$ , 两者有明显差别 ( $p < 0.01$ )。兔用制剂 300 mg/kg 皮下植入 28 d, 30% 吡喹酮制剂药物的总释放量为  $64 \pm 8\%$ , 而 50% 的为  $54 \pm 7\%$ , 但两者无明显差别 ( $p > 0.05$ )。可见在相同的时间内, 含吡喹酮 30% 制剂释放药物的量大于含 50% 吡喹酮制剂的。

## 讨 论

近年来, 一些药物硅橡胶制剂已用于皮下植入, 以期在药物缓慢释放的情况下, 达到长效的目的。我们用吡喹酮硅橡胶制剂植入小鼠皮下, 对预防和治疗小鼠血吸虫病均有较好的疗效。在适宜的剂量下, 在感染前 2 d 植入制剂, 亦可获得与感染前 2-4 h 口服吡喹酮相仿的预防效果<sup>(4)</sup>, 但用于防治家兔血吸虫病时, 则疗效不明显, 这与口服吡喹酮对兔体内成虫的疗效甚好, 而对早期童虫的作用较差的结果<sup>(4)</sup>并不一致。根据制剂在体内外逐日释放吡喹酮测定的结果<sup>(5)</sup>, 推测我们所用的制剂剂量在兔体内第 1-2 d 的药物释放量约为 20-30 mg/(kg·d), 对虫应有一定的作用, 但由于这些药物的量是在 24 h 内持续释放的, 加以被吸收的吡喹酮在宿主体内迅速被转化和排泄, 以致在周围血液和肠系膜静脉血液内达不到有效的血药浓度, 这可能是吡喹酮硅橡胶制剂对兔体内的血吸虫童虫或成虫无效或作用差的原因。

体内外试验结果表明, 制剂中的吡喹酮在小鼠皮下的逐日释放量, 在第 1-2 d 为最高, 以后逐渐下降, 6 d 以后下降比较明显<sup>(5)</sup>。小鼠于感染前 1-2 d 植入制剂预防时效果最好; 感染前 4-6 d 植入, 虽亦有明显的减虫作用, 但效果明显下降。由此亦可进一步证实, 吡喹酮在体内的转化和排泄十分迅速, 无蓄积作用。其对虫体的作用主要取决于制剂逐日释放至血液内的吡喹酮量, 而制剂释放出吡喹酮总量的

多少与疗效的关系不大。此外,吡喹酮硅橡胶制剂逐日释药量的多少,与植入动物体内的制剂体积的大小成正比,即无论在鼠体或兔体内相同剂量的30%和50%制剂在相同的时间内,吡喹酮的总释放量均以前者多于后者。

吡喹酮硅橡胶制剂在兔体内植入的剂量较口服吡喹酮混悬液大10倍的情况下,其每天在宿主体内的释放量尚不足以产生明显的疗效;同时又由于吡喹酮在宿主体内降解快和排泄快,无积蓄作用,因此尚不能推荐临床试用。但作为一种新剂型的探索,将有益于其他抗寄生虫药物的剂型研究。

### 参 考 文 献

1 Marshall I. The activity of drug/silicone

rubber mixture against *Schistosoma mansoni* in laboratory mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1982; 76 : 113

2 Olanoff LS, Mahmoud AAF, Anderson JM. Sustained release of niridazole from silicone rubber implants for the treatment of *Schistosoma mansoni* infections. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29 : 71

3 Powers KG. The use of silicone rubber implants for the release of antimalarial and antischistosomal agents. *J Parasitol* 1965; 51 (suppl) : 53

4 乐文菊、尤纪青、梅静艳. 吡喹酮预防动物日本血吸虫病的作用. *中国药理学报* 1985; 6 : 186

5 高鸿飞、方向、刘意玲. 吡喹酮硅橡胶植入物体外以及小鼠体内释药研究. *中国医院药学杂志* (待发表)

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Jul, 8 (4) : 362-365

## Efficacy of praziquantel silicone elastomers on animals infected with *Schistosoma japonicum*

YUE Wen-Ju, YOU Ji-Qing, MEI Jing-Yan, XIAO Shu-Hua

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine<sup>1</sup>, Shanghai 200025)

**ABSTRACT** The effect of praziquantel silicone elastomers (PSE) on *Schistosoma japonicum* lodged in mice and rabbits had been determined. The PSE were implanted subcutaneously into the animal suprascapular region. When PSE containing 100 mg praziquantel were given to each mouse 2 d or 6 d before inoculation with cercariae, the worm reduction rate was 81-91% and 45-58%, respectively. The same dose of praziquantel in PSE given to mice 30-33 d after infection, resulted in a worm reduction rate of 89-97%. The efficacy of PSE exhibited somewhat decrease when praziquantel content in the preparation was reduced to 50 mg/mouse. In rabbits, no prophylactic effect was found when PSE

were administered 2 d before infection at a high praziquantel dose of 500 mg/kg. PSE were also given to rabbits 35-38 d after infection at a praziquantel dose of 300 or 500 mg/kg, only a low worm reduction rate of 8-21% was observed. It was suggested that PSE dose used in the rabbits was too low in terms of the effective blood concentration. Obviously, the activity of praziquantel silicone elastomer on the worms depended on daily dose released to the blood.

**KEY WORDS** praziquantel; silicone elastomers; *Schistosoma japonicum*

<sup>1</sup> WHO Collaborating Center for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis.