

左旋、右旋和消旋吡喹酮在兔肝脏的首过效应及其在胆汁内浓度¹

钱明心、刘约翰、全钰珠²、邱宗荫³

(重庆医科大学一院传染病学教研究, ²药理教研室, ³化学教研室, 重庆 630041)

提要 兔分别 ig 左旋、右旋和消旋吡喹酮各 100 mg/kg 后, 测定在门脉、全身循环及胆汁中的含量。发现左旋、右旋和消旋体的肝提取率都高达 90% 以上, 肝脏内在代谢清除率各为 50.33, 174.37 和 52.58 L/h。左旋体在全身循环的 $[AUC]_0^{\infty}$ 比右旋体高 5.3 倍 ($P <$

0.01)。结果提示兔对该 3 药均有明显的肝脏首过效应, 且此作用具有立体选择性。3 药还可通过胆汁排泄。

关键词 吡喹酮; 左旋吡喹酮; 右旋吡喹酮; 立体异构体; 药物动力学; 代谢廓清率; 立体专一性; 胆汁

1988年1月4日收稿 1988年8月15日接受

¹中国科学院科学基金资助课题 No 852813

广谱抗蠕虫药吡喹酮是由等量左、右旋体

组成的消旋体。左旋吡喹酮是抗日本血吸虫、华支睾吸虫的主要活性成分，右旋吡喹酮不但杀虫作用甚微，而且毒性较大⁽¹⁻³⁾。近年来对消旋体药物在药效学和药代动力学方面的立体选择性已引起重视⁽⁴⁻⁶⁾，然而左、右旋吡喹酮的体内代谢过程是否存在手性识别现象，迄今未见报道。此外，目前尚无直接证据表明吡喹酮可以原形自胆汁排泄⁽⁶⁾。鉴于口服吡喹酮后存在明显的首过效应，进而使进入外周循环的药量明显减少^(7,8)，本文乃对左、右旋吡喹酮的首过效应进行了对比研究，并同时测定其在胆汁的药物含量。

Materials and methods

左、右旋吡喹酮由本校化学教研室合成，吡喹酮为上海第六制药厂生产。以上3药均难溶于水，故用PEC 400溶解，使各药浓度为4%。

日本大耳兔由本校动物房繁殖、饲养，4-5月龄，体重 $2.4 \pm \text{SD } 0.2 \text{ kg}$ ，♀♂兼用。实验前隔夜禁食16h，自由饮水。

样品采集 兔sc乌拉坦 $0.5-1 \text{ g/kg}$ ，待麻醉后固定于手术台，剖腹后暴露门静脉，采血2ml作为空白对照，然后分别ig左旋、右旋和消旋吡喹酮 100 mg/kg ，于给药后5, 15, 30, 60, 90, 120和240min分别自心脏和门静脉采血，分离血清。部分兔经胆总管插管，收集给药前后不同时间间隔的胆汁。

药物含量测定 在先前建立的反相高效液相色谱法⁽⁹⁾中，左旋、右旋和消旋吡喹酮的保留时间和定量结果几乎完全相同，故本实验用此法分别测定这二种药各自ig后在样品中的含量。色谱分析条件为：岛津LC-5A液相色谱仪，Zorbax ODS-C₁₈反相色谱柱，粒径 $5 \mu\text{m}$ ；流动相为甲醇:水(7:3)；柱温 40°C ；检测波长为 220 nm 。以吡喹酮的结构类似物2-苯甲酰基-1, 3, 4, 6, 7, 11b-六氢-2H-吡嗪[2, 1-a]并异喹啉-4-酮作为内标物定量，采用C-R 3A自动色谱数据处理机分析结果。本

法最低检测限为 12 ng/ml ，回收率为 $94.6(\text{CV} = 2.6\%)$ 。

血清和胆汁的提取与前法⁽⁹⁾相同。

计算方法 按照梯形法则算得给药后至4h为止心脏(即全身循环)和门静脉的血药浓度-时间曲线下面积 AUC_h 和 AUC_{pv} ，其后的残余面积均忽略不计。肝脏内在清除率MCL和肝脏提取率 E_h 按灌注模型⁽¹⁰⁾求得，其公式为：

$$\text{MCL} = Q_G \left[\frac{(\text{AUC}_{pv})_{ig}}{(\text{AUC}_h)_{ig}} - 1 \right] \quad [1]$$

$$E_h = \frac{\text{MCL}}{Q_s + \text{MCL}} \quad [2]$$

式中 Q_G 和 Q_s 分别为灌注到胃肠壁的血流速率和总肝血流速率。参照文献⁽¹¹⁾测定正常兔门脉血流量， Q_G 为 66.9 ml/min ， Q_s 为 81.2 ml/min 。

有关指标分别用方差分析和 t 检验做统计学处理。

Results

左旋、右旋和消旋吡喹酮的首过消除作用

兔分别ig左旋、右旋和消旋吡喹酮 100 mg/kg 后，各药均迅速从胃肠道吸收，5min即在门脉内达到很高血药浓度，随后逐渐下降，4h内的血药浓度除个别时点外，都在 $1 \mu\text{g/ml}$ 以上(Fig 1)。方差分析表明，表1中3药的 AUC_{pv} 无显著差别($P > 0.05$)，但3药随血流经过肝脏到心脏后，全身循环的 AUC_h 均大为减少，并以右旋吡喹酮减少最为明显，与左旋和消旋吡喹酮相比，差别非常显著($P < 0.01$)；血药浓度均降低到 $1 \mu\text{g/ml}$ 以下，尤其是右旋吡喹酮已接近检测下限。在4h内的各个时点，左旋和消旋吡喹酮在全身循环的血药浓度分别为各自门脉血药浓度的2.5-24.9和3.9-15.9%，而右旋吡喹酮仅占0.8-3.0%。

由Tab 1可见，3药的肝脏提取率都在90%以上，肝脏内在代谢清除率则以右旋吡喹酮最为迅速，比左旋和消旋吡喹酮快约3倍。

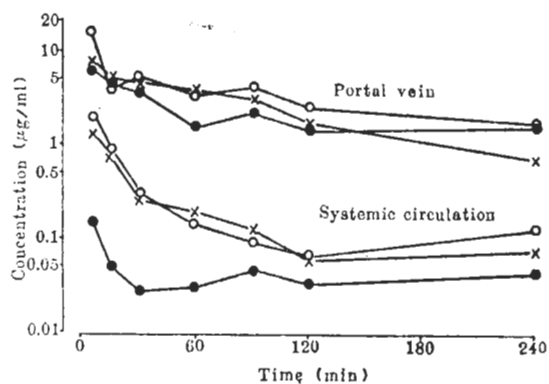


Fig 1. Concentrations of (○)-PQT (○, n=5), (+)-PQT (●, n=5) and (±)-PQT (×, n=3) in serum from portal vein and heart after 100 mg/kg ig in rabbits.

Tab 1. The liver first pass effects of (-)-, (+)- and (±)-praziquantel (PQT) after ig 100 mg/kg of each compound in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs (-)-PQT

	(-)-PQT	(+)-PQT	(±)-PQT
Rabbits	5	5	3
Body wt (kg)	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2*	2.4 ± 0.3*
AUC _{pv} (µg·h/ml)	13 ± 5	8 ± 4*	11 ± 6*
AUC _h (µg·h/ml)	0.96 ± 0.27	0.18 ± 0.03***	0.78 ± 0.52*
AUC _{pv} /AUC _h	13.54	44.44	14.10
MCL (L/h)	50.33	174.37	52.58
E _h (%)	91.2	97.3	91.5

AUC_{pv} and AUC_h were the areas under the curves of drug concentration-time for portal vein blood and heart (systemic circulation) blood, respectively. MCL = intrinsic metabolic clearance from the liver. E_h = hepatic organ extraction ratio.

Tab 2. The concentrations (µg/ml) of (-)- and (+)-PQT in portal vein, heart and bile at 4 h after ig 100 mg/kg of each compound in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$ vs portal vein, † $P > 0.05$ vs (-)-PQT

	(-)-PQT (5)	(+)-PQT (4)
Portal vein	2.0 ± 0.9 (n=4)	1.9 ± 1.4†
Heart	0.14 ± 0.14*	0.14 ± 0.21*†
Bile	0.54 ± 0.29*	0.28 ± 0.22*†

左旋、右旋和消旋吡喹酮在胆汁的含量

在以上各组中,还测定了11只兔ig给药后4h的胆汁浓度,并与相同时间的门静脉和全身循环的血药浓度比较(Tab 2)。左、右旋吡喹酮于给药后4h,在门静脉、外周循环和胆汁内的浓度均相近($P > 0.05$);并且2药浓度都以门静脉为最高,胆汁其次,全身循环则较低($P < 0.05$)。吡喹酮组2兔的测定结果亦与上述相似。另外于给药后不同时间间隔测定其中5兔的胆汁药物浓度,可见各药的胆汁浓度都高于0.1 µg/ml(Tab 3)。

Tab 3. Drug concentrations (ng/ml) of (-)-, (+)- and (±)-PQT in bile after ig 100 mg/kg in rabbits.

Time (min)	(-)-PQT 2 rabbits	(+)-PQT 2 rabbits	(±)-PQT 1 rabbit
Before ig	0	0	0
0-15	1031	782	568
15-30	1085	1574	740
30-60	405	486	455
60-90	315	446	245
90-120	253	420	284
120-240	365	375*	509
The average concentration in bile within 240 min			
	559	624	437
		748	233

* 120-180 min.

Discussion

由于药物对映体与生物机体相互作用,其药代动力学行为往往有所不同^(4,5),此属手性识别现象⁽⁴⁾。本文发现,左、右旋吡喹酮在兔胃肠道的吸收过程相似,二者的肝脏提取率均高达90%以上,表现出非常明显的肝脏首过效应,这与以往对吡喹酮的研究结果^(7,8)是一致的。可是它们又有较大差别,主要是右旋吡喹酮在肝脏内的清除率更为迅速,因而经过肝脏后,在全身循环的血药浓度和药时曲线下的面积明显低于左旋吡喹酮。这表明,兔肝脏对吡喹酮的首过效应具有立体选择性。由于吡喹酮主要经肝药酶羟化代谢^(9,12),这一立体选择性是否发生在肝微粒体单加氧酶水平,有待深

入探讨。

体内、外实验均表明,吡喹酮可致大鼠、兔胆道寄生的华支睾吸虫皮层严重损害^(2,13),并且在上述动物的胆汁中测到较多的放射活性和生物活性吡喹酮^(7,14),而其中的吡喹酮羧化代谢物无几杀虫活性^(6,12),由此推测胆汁内含有一定量的吡喹酮,这为本文结果所证实。实验发现,分别用左旋、右旋和消旋吡喹酮给兔后,胆汁均可排泄相应的原药,这有助于解释吡喹酮对几种胆道寄生虫的显著杀虫作用,并且提示兔体内可能存在对这3药的肠肝循环。本文所见与采用放射薄层层析技术未测到大鼠胆汁内未代谢吡喹酮的结果⁽⁸⁾不一致,这可能与动物、给药剂量以及测定方法不同有关。

本文初步显示,门静脉或胆汁内左旋和右旋吡喹酮浓度均较高,并且两药浓度相近,说明这一对旋光异构体在对门静脉内的日本血吸虫和胆道内的华支睾吸虫作用上的明显差别^(1,2)并非由于两药在胃肠道吸收和胆汁排泄的药动学转运不同所致。我们曾发现左、右旋吡喹酮对虫体皮层膜结构的影响截然不同⁽²⁾,生化研究亦提示吡喹酮能与细胞膜成分作用^(6,15),因而,左、右旋吡喹酮在杀虫活性上的差别,很可能与虫体细胞膜受体的立体选择性有关。

致谢 本校化学教研室严燊和教授提供左、右旋吡喹酮;李崇智协助实验技术工作。

References

- 1 Liu YH, Qian MX, Wang XG, *et al.* Comparative efficacy of praziquantel and its optic isomers in experimental therapy of schistosomiasis japonica in rabbits. *Chin Med J* 1986; 99 : 935
- 2 Qian MX, Liu YH, Guan L, Wang XG. Light and electron microscopic studies on the effects of *l*, *d*- and *dl*-praziquantel on *Clonorchis sinensis*. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 457
- 3 Qian YS, Quan YZ. Stereoselectivity of arrhythmogenic effect of praziquantel in conscious rabbits. *Ibid* 1989; 10 (in press)
- 4 Williams K, Lee E. Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. *Drugs* 1985; 30 : 333
- 5 Ariens EJ. Stereochemistry : a source of problems in medicinal chemistry. *Med Res Rev* 1986; 6 : 451
- 6 Andrews P. Pranziquantel : mechanisms of anti-schistosomal activity. *Pharmacol Ther* 1985; 29 : 129
- 7 Steiner K, Garbe A, Diekmann HW, Nowak H. The fate of praziquantel in the organism I. Pharmacokinetics in animals. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1976; 1 : 85
- 8 Diekmann HW, Buhning KU. The fate of praziquantel in the organism III. Metabolism in rat, beagle dog and rhesus monkey. *Ibid* 1976; 1 : 107
- 9 钱明心、刘约翰、邱宗荫.测定左旋吡喹酮血药浓度的反相高效液相色谱法.重庆医科大学学报 1988; 13 : 67
- 10 Huan SK, Wu X, Hang S, Yang R, Zhuo HT. A combined perfusion compartmental pharmacokinetic model used to estimate presystemic metabolism of erythromycin in dogs. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 342
- 11 王永德、莫若明、谢利之、蔡迺真.用电磁流量仪对感染血吸虫家兔门脉血流量的测定.中国寄生虫学和寄生虫病杂志 1987; 5 : 139
- 12 Shen PL, Qian XM, Zhang YP, Xu JM, Ye JF. Effect *in vitro* of metabolized praziquantel on *Schistosoma japonicum*. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 208
- 13 Soh CT. *Clonorchis sinensis* : experimental and clinical studies with praziquantel in Korea. *Drug Res* 1984; 34 (II) : 1156
- 14 肖树华、邵葆若、郭惠芳,等.用生物鉴定法观察抗血吸虫新药吡喹酮在家兔体内的吸收、分布和排泄.药学学报 1980; 15 : 135
- 15 Harder A, Andrews P, Thomas H. Chlorpromazine, other amphibilic cationic drugs and praziquantel : effects on carbohydrate metabolism of *Schistosoma mansoni*. *Parasit Res* 1987; 73 : 245

The liver first pass effects and bile concentrations of (-)-, (+)- and (\pm)-praziquantel in rabbits

QIAN Ming-Xin, LIU Yue-Han, QUAN Yu-Zhu¹, QIU Zong-Ying²

(Departments of Infectious Diseases, Pharmacology¹, Chemistry², Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 630041)

ABSTRACT Praziquantel (PQT) is a racemic mixture. Intra-gastric gavage of (-)-, (+)- and (\pm)-PQT 100 mg/kg were used to study the liver first pass effects in rabbits. HPLC was used to determine the concentration of each compound in the portal and systemic circulation, and in the bile within 4 h. The results showed that all drugs were absorbed rapidly from the gut into the portal vein. The serum concentration in the portal vein were similar. However, over 90% of PQT and its enantiomers were extracted in the first passage through the liver. Intrinsic metabolic clearances of the liver of (-)-, (+)- and (\pm)-PQT were 50.3, 174.4 and 52.6 L/h, respec-

tively. The serum concentrations of the three drugs markedly decreased in the systemic circulation, especially that of (+)-PQT. The AUC of (+)-PQT was apparently lower than that of (-)- or (\pm)-PQT. From these results, it is assumed that the first pass effects of PQT and its enantiomers in the liver are pronounced and most likely stereoselective. Also, unchanged PQT and its enantiomers were found in the bile of the rabbits.

KEY WORDS praziquantel; *l*-praziquantel; *d*-praziquantel; stereoisomers; pharmacokinetics; metabolic clearance rate; stereospecificity; bile