

为相加作用, PND 的特效作用和 P 对配子体及其孢子增殖的抑制作用均未因合并用药受到影响, 因而支持在已有实验的基础上进一步开展 3 药合并应用的研究以及进一步对 3 药复方片研制的可行性加以探讨。国外新近研制的复方片 Fansimef 由甲氟喹, S 和 P 3 药组成, 该 3 药合并虽亦为相加作用, 但因 Fansimef 能延缓疟原虫对甲氟喹产生抗性, 故已广泛用于疟疾治疗。世界卫生组织根据目前的疟疾形势及专家学者的建议也多次倡导联合使用抗疟药, 因此, PND/S/P 3 药合并应用值得研究。

致谢 徐正同志参加部份工作

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan, 11 (1) : 69-72

阿苯达唑及其代谢物在人体内的药物动力学

关天颖、宫相义、孙伟之、刘淑珍、郑连芳¹、李明姪¹

(吉林农业大学药理教研室, 囊虫病研究所, 长春 130118, 中国)

Pharmacokinetics of albendazole and its metabolites in human body

GUAN Tian-Ying, GONG Xiang-Yi, SUN Wei-Zhi, LIU Shu-Zhen, ZHENG Lian-Fang¹, LI Ming-Gui¹ (Division of Pharmacology and Institute of Cysticercosis, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

ABSTRACT High-performance liquid chromatography method was used to determine blood sulfoxide and sulfone, two metabolites of albendazole. Methanol containing 0.4% acetic acid was employed as mobile phase. Wavelength of 290 nm was chosen for uv-detector and mebendazole was used as internal standard. After a single dosage of albendazole 25 mg/kg was taken orally by healthy volunteers and neurocysticercosis patients, sulfoxide and sulfone were found in blood at 20 and 40 min respectively. The blood

REFERENCES

- 1 Shao BR, Ye XY. Delay in emergence of resistance to pyronaridine phosphate in *Plasmodium berghei*. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 463
- 2 Huang ZS, Liu DQ, Wang YC, et al. Observations on antimalarial effects of pyronaridine. *Natl Med J China* 1985; 85 : 366
- 3 Huang ZS, Shao BR, Meng F, et al. Effects of combined dose of pyronaridine/sulfadoxine/pyrimethamine on faciparum malaria. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1988; 6 : 285
- 4 Huang QL, Ou-Yang WC, Zhou JX, et al. Efficacy of amodiaquine, fansidar and their combination in the treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Ibid* 1988; 6 : 292
- 5 WHO. Health effects of combined exposures in the work environment. *WHO Tech Rep Ser* 1981; (662) : 8-9

peak level appeared at 6 h on an average. The metabolites remained as long as 58-72 h in human blood.

KEY WORDS high pressure liquid chromatography; carbamates; albendazole; sulfoxides; sulfones; pharmacokinetics; cysticercosis

摘要 用反相高效液相色谱法测定血中阿苯达唑的代谢物阿苯达唑亚砜和砜。以含 0.4% 乙酸的甲醇为流动相, uv 检测器波长为 290 nm, 以甲苯咪唑为内标物, 脑囊虫患者同健康自愿者单剂量 po 阿苯达唑 25 mg/kg 后, 20 min 血中出现阿苯达唑亚砜, 40 min 血中出现阿苯达唑砜, 平均 6 h 达峰, 在人血内可维持 58-72 h。

关键词 高压液相色谱法; 羧甲酸酯类; 阿苯达唑; 亚砜类; 砜类; 药物动力学; 囊尾蚴病

Received 1988 Apr 20

Accepted 1989 Jul 19

阿苯达唑 (albendazole, 丙硫苯咪唑) 为一

新型广谱驱虫剂，用于人体囊虫病的治愈率为90%。阿苯达唑进入体内以后，在肝微粒体药酶和NADPH的作用下，转化成阿苯达唑亚砜，是治疗囊虫病的有效成分，进而转化成砜而失活，最终变成2-氨基砜排除体外⁽¹⁾。但根据我们对尿中实测结果，有一部分以亚砜和砜的形式从尿中排泄。有人曾研究阿苯达唑在羊⁽²⁾、牛⁽³⁾体内药物动力学。本文研究阿苯达唑在囊虫患者和健康人体内药物动力学，为指导临床合理用药提供参考。

MATERIALS AND METHODS

阿苯达唑为武汉药物研究所提供，纯度为99.9%；阿苯达唑亚砜和阿苯达唑砜由吉林农业大学中心实验室提供，纯度分别为99.2%和99.7%；甲苯咪唑(内标物)为陕西汉中制药厂生产，纯度为99.9%。

甲醇为光谱纯，其余试剂为AR级。

Waters系列高效液相色谱仪，色谱柱Microbondapak CN 0.39×15 cm，M-730数据处理机。

血药浓度测定方法

1 色谱条件 用含0.04%乙酸的甲醇溶液为流动相，测定标准品和血中的阿苯达唑；用含0.4%乙酸的甲醇为流动相，测定标准品和血中的阿苯达唑亚砜和阿苯达唑砜⁽⁴⁾，流速2 ml/min，纸速1 cm/min，室温20-25℃。

2 标准液和内标液配制 用甲醇配成含阿苯达唑亚砜5 μg/ml，阿苯达唑砜5 μg/ml，甲苯咪唑10 μg/ml，及含阿苯达唑10 μg/ml，甲苯咪唑10 μg/ml的两种混合内标液。加入血样中的内标物甲苯咪唑用甲醇稀释成2225 ng/ml备用，加磷酸盐缓冲液pH 7.4⁽⁴⁾。

3 血清中药物的提取 取含阿苯达唑代谢物的血清2.0 ml，置于具塞的标准磨口大试管中，加入2225 ng/ml的甲苯咪唑内标液0.5 ml，然后加入磷酸盐缓冲液2 ml、乙醚10 ml密塞后于混旋振荡器上振荡10 min⁽⁴⁾。静置吸取上层乙醚至锥形试管中，再加10 ml

乙醚振荡提取，如此进行两次，合并3次乙醚提取液，置于40℃水浴中，在N₂流下挥干密封，置于-5℃中待测。测试时用甲醇200 μl溶解，进样10 μl测试。

药物动力学研究 选自愿的囊虫病人7名，健康者3名，年龄39±SD 12 yr，无心、肝、肾、胃肠等疾患，肝肾功能均正常，体质一般状况良好。3例脑型患者偶发癫痫(实验期未发)。

早晨空腹采血5 ml作为空白对照，于6:00 po阿苯达唑25 mg/kg，给药后20, 40 min, 1, 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22, 28, 34, 46, 58, 64, 72 h各采血5 ml。分离血清，于-20℃保存，待提取阿苯达唑亚砜和砜之用⁽⁴⁾。根据图谱峰面积比值，代入线性关系公式，分别求出样品中亚砜和砜的含量，每份样品测定两次，取平均值。

RESULTS

测定方法的分析参数 上述色谱条件下，标准液和血液提取标本中的砜、亚砜和甲苯咪唑

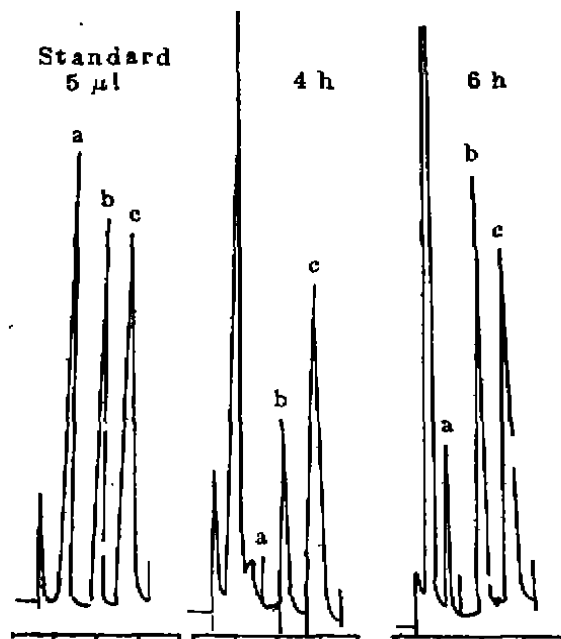


Fig 1. Chromatograms of sulfoxide and sulfone in human plasma. a) Sulfone 5 ppm, b) Sulfoxide 5 ppm, c) Mebendazole 10 ppm.

唑的色谱峰都是对称峰, 峰形陡尖, 其保留时间分别为 1.29, 2.04, 2.68 min (Fig 1)。

检测限和标准曲线线性范围 血清中最低有效检出浓度, 亚砷为 3.05 ng/ml, 砷为 1.24 ng/ml。低剂量标准曲线线性关系, 砷在 25-500 ng/ml, $Y = 0.3860 + 0.00588 X$, $r = 0.9905$; 亚砷在 30-500 ng/ml, $Y = 0.3136 + 0.0597 X$, $r = 0.9986$ 。

高剂量标准曲线线性关系, 砷在 500-5000 ng/ml, $Y = 0.1395 + 0.0003 X$, $r = 0.9981$; 亚砷在 500-5000 ng/ml, $Y = 0.1579 + 0.042 X$, $r = 0.9938$ 。

回收率检测 对亚砷和砷分别作两次回收率检测: 第一次回收率亚砷为 11 个样本, 每个样本取空白血清 2 ml, 加入亚砷 2500 ng, 甲苯咪唑内标 5000 ng, 磷酸盐缓冲液 2 ml, 乙醚 10 ml, 振荡提取 3 次, 合并 3 次提取乙醚, 在水浴 40°C N₂ 流挥干, 待测定。砷取 9 个样本, 每个样本取空白血清 2 ml, 加入砷 100 ng, 甲苯咪唑内标 500 ng, 处理同上, 测定时每个样本用 0.2 ml 甲醇溶解, 进样 10 μ l。求出峰面积比值, 然后代入线性关系公式, 求出每个样品的回收量, 再求出回收率。

第二次为梯度回收率, 处理同上, 各为 6 个样本, 亚砷代入 $Y = 0.1579 + 0.042 X (R = Y)$, X 为所求亚砷含量。砷代入 $Y = 0.3860 + 0.00588 X (R = Y)$, X 为所求的砷含量, 峰面积比值为 R 。第一次回收率亚砷为 96 \pm 7%, CV 为 7%, 砷为 91 \pm 5%, CV 为 6%; 梯度回收率, 亚砷为 96 \pm 6%, CV 为 6%, 砷为 95 \pm 9%, CV 为 10%。

血中亚砷和砷的含量 7 名囊虫病患者 po 阿苯达唑 25 mg/kg, 20 min 后采血, 血中出现亚砷含量为 51 \pm 32 ng/ml, 40 min 时出现砷为 47 \pm 47 ng/ml, 个体差异较大, 亚砷 7.7 \pm 3.9 h 达峰, 亚砷达峰为 542 \pm 195 ng/ml, 血中亚砷和砷可维持 58-72 h, 72 h 时亚砷为 4 \pm 10 ng/ml 血。

3 名健康者于 po 后 20 min 血中可测得亚

砷, 40 min 可测得砷, 亚砷可维持 64.7 \pm 2.8 h, 砷可维持 63 \pm 8 h。

有 5 人 po 25 mg/kg 后 6 h 血中亚砷达峰, 峰浓度为 379 \pm 28 ng/ml; 2 名给药后 10 h 达峰, 峰浓度为 586 \pm 203 ng/ml 血, 1 名给药后 2 h 达峰, 峰浓度为 759 ng/ml 血; 1 名为 14 h 达峰, 峰浓度为 651 ng/ml; 1 名为 4 h 达峰, 峰浓度为 493 ng/ml 血, 10 人平均 6 h 达峰, 峰浓度为 359 \pm 132 ng/ml 血; 平均血中砷达峰时间为 10 h, 其峰浓度为 169 \pm 137 ng/ml 血 (Tab 1)。

Tab 1. The plasma concentrations of sulfoxide and sulfone in 7 cysticercosis patients and 3 healthy adults. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$ vs normal.

Time (h)	Sulfoxide (ng/ml)		Sulfone (ng/ml)	
	Normal	Patient	Normal	Patient
0.33	22 \pm 11	52 \pm 33*	0	0
0.66	64 \pm 5	95 \pm 49*	6 \pm 1	47 \pm 47*
1	113 \pm 28	135 \pm 72*	15 \pm 4	71 \pm 66*
2	158 \pm 32	270 \pm 208*	20 \pm 6	106 \pm 69*
4	293 \pm 150	193 \pm 138*	40 \pm 10	115 \pm 71*
6	336 \pm 40	383 \pm 149*	77 \pm 46	139 \pm 76*
10	133 \pm 27	401 \pm 183*	71 \pm 39	228 \pm 137*
14	99 \pm 15	275 \pm 209*	33 \pm 17	129 \pm 79*
18	54 \pm 15	189 \pm 166*	25 \pm 10	79 \pm 51*
22	45 \pm 12	112 \pm 89*	20 \pm 12	37 \pm 25*
28	33 \pm 5	60 \pm 41*	11 \pm 5	26 \pm 19*
34	25 \pm 10	48 \pm 40*	7 \pm 4	15 \pm 13*
40	20 \pm 8	31 \pm 37*	4 \pm 2	8 \pm 6*
58	16 \pm 7	31 \pm 38*	2 \pm 2	6 \pm 6*
64	10 \pm 9	10 \pm 24*	1 \pm 1	3 \pm 4*
72	3 \pm 0	4 \pm 10*	0	1 \pm 1*

受试者用阿苯达唑后, 亚砷消除相 $T_{1/2}$ 患者为 16 \pm 15 h (9-20 h); 健康者组为 15 \pm 5 h (11-18 h)。

DISCUSSION

我们以 po 阿苯达唑 25 mg/kg 给 7 名囊虫患者; 血中亚砷 7.7 \pm 3.9 h 达峰, 平均高峰浓度为 542 \pm 195 ng/ml 血。

3 名健康者 po 阿苯达唑 25 mg/kg 后, 血中亚砷 5.3 \pm 1.1 h 达峰, 其平均高峰浓度为

404±82 ng/ml)。上述血中浓度不同,囊虫患者血药浓度略高于健康者。但 $P>0.05$, 差异不显著。

囊虫患者血中亚砷 $T_{+β}$ 为 16±15 h, 健康者血中亚砷 $T_{+β}$ 为 15±5 h, $P>0.05$ 差异不显著。阿苯达唑内服以后,在肝脏 P-450 单氧加氧酶及 NADPH, FP_1 及 FP_2 的作用下,转化成亚砷、砷和二氨基化合物,排除体外,必然增加肝脏的负担。为降低对肝脏的毒性,间隔以 14-16 h 给药一次为宜。

REFERENCES

- 1 Bogan JA, Marriner SE. Pharmacokinetics of albendazole, fenbendazole and oxfendazole. In: Ruckebusch Y, Toutain PL, Koritz GG, eds. *Verterinary pharmacology and toxicology*. Westport: AVI Publ Co 1983: 235-40
- 2 Bogan JA, Marriner S. Analysis of benzimidazoles in body fluids by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1980, 69: 422
- 3 Prichard K, Hennessy DR, Steel JW, et al. Metabolite concentrations in Plasma following treatment of cattle with five anthelmintics. *Res Vet Sci* 1985, 39: 173
- 4 Marriner SE, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *Am J Vet Res* 1980, 41: 1126
- 5 Gyurik RJ, Chiw AW, Zaber B, et al. Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats, and mice. *Drug Metab Dispos* 1981, 9: 503
- 6 Meulemans A, Giovanangeli MD, Mohler J, Vulpillat M, Hay JM, Saimot AG. High performance liquid chromatography of albendazole and its' sulfoxide metabolite in human organs and fluids during hydatidosis. *J Liq Chromatogr* 1984, 7: 569
- 7 Delatour P. Evaluation of drug residues in animal tissue. In The same as Ref 1, 659-70
- 8 Marriner SE, Morris DL, Dickson B, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986, 30: 705
- 9 Galtier P, Alvinerie M, Delatour P. *In vitro* sulfoxidation of albendazole by ovine liver microsomes: Assay and frequency of various xenobiotics. *J Vet Res* 1986, 47: 447

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan, 11 (1): 72-75

用血卟啉衍生物及光照在体外净化骨髓中的癌细胞¹

徐承熊、林琳、黄夜莹、刘红若、王秀荣、王云霞

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050, 中国)

张伯龙、李秀荣、侯虞华 (中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730, 中国)

Purge of malignant cells from bone marrow by hematoporphyrin derivatives and light exposure *in vitro*

XU Cheng-Xiong, LIN Lin, HUANG Ye-Ying, LIU Hong-Yan, WANG Xiu-Rong, WANG Yun-Xia (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China) ZHANG Bo-Long, LI Xiu-Rong, HOU Yu-Hua (Peking Union College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Received 1989 Apr 07 Accepted 1989 Aug 30

¹ Project supported by the Fund for the 7th Five-Year Plan Key Projects, No 75610324

ABSTRACT During autologous bone marrow graft in treatment of malignant diseases, it is critical to purge malignant cells from the marrow. In the present study, the sensitivity to photodynamic inactivation of 3 leukemic cell lines was compared with their counterpart normal hematopoietic cells. After mouse leukemic L1210 cells were treated with a preparation of hematoporphyrin derivatives, YHpD, 10 $\mu\text{g/ml}$ for 1 h and irradiated with blacklight (peak wavelength 395 nm, light intensity 0.6 mW/cm^2) for 5 min, the survival rate of clonogenic cells decreased to <10%, while that of bone marrow granulocyte-macrophage progenitor cells (CFU-GM) in DBA/2 mice remained at nearly normal level (>80%). Similar results were obtained when human leukemic HL-60 cells were compared to