

吡喹酮引起兔心律失常作用的立体专一性<sup>1</sup>

钱元恕、全钰珠 (重庆医科大学药理教研室, 重庆 630041, 中国)

**Stereoselectivity of arrhythmogenic effect of praziquantel in conscious rabbits**

Qian Yuan-Shu, Quan Yu-Zhu

(Department of Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 630041, China)

**Abstract** Praziquantel (PQT) is a chiral compound with an asymmetric center at the 11 b-position. The racemic mixture is usually used as an antischistosomal drug, however the antischistosomal activity is mainly concentrated in the R (-) - enantiomer. This study was undertaken to investigate the stereoselectivity of the arrhythmogenic effect of PQT in conscious rabbits.

Arrhythmias, as well as bradycardia, were induced in rabbits by iv ( $\pm$ )PQT or its enantiomers at 45 mg/kg. The frequency of ectopic rhythms in the (+), ( $\pm$ ) and (-) PQT groups were 100, 60 and 20%, respectively. Statistically, the frequency of ectopic rhythms in the (+) PQT group was significantly higher than those in the (-) PQT group and in the ( $\pm$ ) PQT group, although there was no significant difference between the ( $\pm$ ) and (-) PQT groups. The severity of the arrhythmias induced by (+) PQT was much higher than that induced by (-) PQT. The bradycardia action of (+) PQT was much more intense than that of (-) PQT. ( $\pm$ ) PQT or its enantiomers (icv) at a dose of 2 or 3 mg/kg also induced arrhythmias. The frequency of ectopic rhythms in the (+) PQT group was significantly higher than that in the (-) PQT group.

The results suggest that there is a stereoselectivity of the arrhythmogenic effects

of PQT in rabbits. Arrhythmias induced by PQT may partly mediated via the central nervous system, and the arrhythmogenic effects of ( $\pm$ ) PQT may be caused mainly by (+) PQT.

**Key words** praziquantel; chiral stereoisomers; arrhythmia

**提要** 吡喹酮(PQT)致心律失常作用存在立体专一性, iv(+ )PQT 45 mg/kg 或 icv 2, 3 mg/kg, 可诱发多种类型的心律失常和其它 ECG 改变, iv 后还可引起兔心率减慢。从所致异位节律总发生率、严重程度及减慢心率作用等方面比较, 对心脏毒性次序如下: (+)PQT > ( $\pm$ )PQT > (-)PQT。提示( $\pm$ )PQT 致心律失常可能是其中的右旋体起主要作用。

**关键词** 吡喹酮; 手性立体异构体; 心律失常

抗蠕虫病药吡喹酮(praziquantel, PQT)的分子中, 吡嗪(2,1-a)异喹啉核 11 b 位上有一不对称碳原子, 为手性药物, 其抗血吸虫活性主要由于其对映异构体 R(-)PQT 所致<sup>(1-3)</sup>。目前所用的吡喹酮为消旋体。近来对手性药物的各个对映异构体的药效、毒性、药物动力学及其相互作用的研究引起重视<sup>(4-8)</sup>。至于应用手性药物的消旋体是否合理, 尚有争议<sup>(5)</sup>, 但至少应弄清各个对映异构体的药效、毒性和药代动力学等特征。为此, 本文以吡喹酮致心律失常作用为指标, 比较了 PQT 对映异构体及 ( $\pm$ )PQT 对心脏的毒性反应, 并对它们中枢给药致心律失常作用也作了比较。

## Materials

兔 45 只, 体重  $2.0 \pm SD 0.1$  kg, ♀♂兼用, 由本校动物饲养场提供。

PQT 由上海第六制药厂生产, (-)和(+)PQT 由本校化学教研组拆分合成, 分别用聚乙二醇 400(PEG-400)配制成 5% 溶液。

## Methods and results

### iv PQT 及其对映异构体对兔心律的影响

将清醒兔仰卧固定, 记录一段正常心电图后, 自耳缘 iv PQT 对映异构体或(±)PQT 45 mg/kg, 50 s 内注完, 从给药起每分钟记录一次 II 导联心电图, 连续 20 min, 同时以示波器监测, 直至异位节律消失为止。注射药物过程中兔虽出现剧烈挣扎, 干扰心电图, 经用听诊器监听心律, 未发现异位节律发生。一般于注毕 30-50 s 后开始出现异位节律。分别计算给药后兔异位节律总发生率, 各种类型异位节律发生率和心率改变。如注射 PQT 或其对映异构体后 20 min 内兔出现异位节律少于 3 次者, 则列为阴性。

5 只兔仅 iv 等容量的 PEG-400, 注后 20 min 内, 无任何全身性反应和 ECG 改变, 心率亦无明显变化( $P > 0.05$ )。

(+)PQT 组异位节律总发生率最高, 占 100%, 其中房早 100%, 室早 20%, 结性逸搏和结性心率共占 20%(Fig 1)。给药后  $2.3 \pm 1.4$  min 出现异位节律, 可维持  $11 \pm 9$  min。窦性心动过缓的发生率为 100%。

(±)PQT 组异位节律总发生率为 60%, 其中房早和室早各占 40%, 结早占 10%(Fig 1)。异位节律出现时间为给药后  $4 \pm 5$  min, 维持  $7 \pm 8$  min。窦性心动过缓发生率为 100%。

iv(±)PQT 或(+)PQT 以后, 各有 30% 的兔有 T 波倒置和 S-T 段压低, 提示有心肌缺血或心肌损害存在。

(-)PQT 组异位节律总发生率 20%, 其中房早 15%, 室早 5%, 无其它 ECG 改变(Fig

1)。异位节律发生时间为给药后  $6 \pm 8$  min, 维持  $1.3 \pm 0.5$  min。窦性心动过缓发生率为 85%。

对各组兔异位节律总发生率行  $\chi^2$  检验并作两两比较<sup>(7)</sup>, 各组间异位节律总发生率  $P < 0.01$ , 其中(+)和(±)PQT 组相比  $P < 0.05$ , (+)和(-)PQT 组相比  $P < 0.01$ , 而(±)和(-)PQT 组间差异不明显。

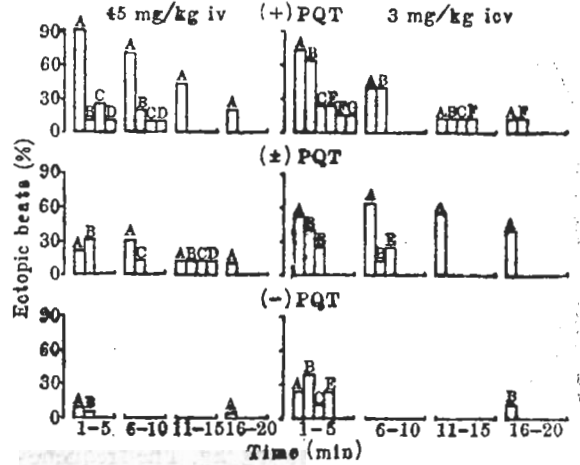


Fig 1. Percentage and time course of various ectopic rhythms in rabbits after praziquantel (PQT) or its enantiomers.

A) Atrial premature beat. B) Ventricular premature beat. C) Nodule escape or premature beat. D) Atrial bi- or trigeminy. E) Ventricular tachycardia or bi- or trigeminy. F) Atrial fibrillation. G) Atrioventricular dissociation.

用药后心率的改变见 Fig 2。其中, (+)PQT 组心率减慢最为明显, 从给药后 1-20 min, 心率均极明显减慢, 心率降到最低点时, 为给药前的  $50 \pm 16\%$ 。(±)PQT 组次之, 从给药后 4-20 min, 心率均明显减慢, 降到最低点时, 为给药前的  $63 \pm 13\%$ 。(-)PQT 组减慢最少, 从给药后 2-20 min, 心率均明显减慢, 降至最低点时, 为给药前的  $77 \pm 17\%$ 。进一步对各组给药后 1, 5, 10, 15 和 20 min 时心率作两两比较, 从给药后 1 min 起, (+)PQT 组和(±)或(-)PQT 组之间心率即有显著差异; 而(±)和(-)PQT 两组间除给药后 5-10 min 外均无

显著差异。(-)PQT 组心率除了给药后 10 min 时,其余时间和 PEG-400 对照组无显著差异。

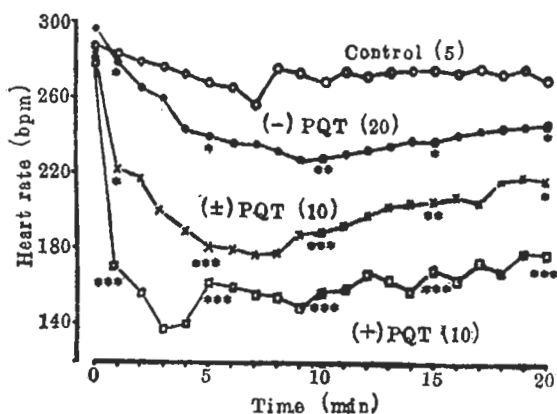


Fig 2. Effect of PQT and its enantiomers (45 mg/kg, iv) on the rabbits heart rate. \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs control. Number of rabbits in the parentheses.

**icv PQT 及其对映异构体引起心律失常的比较** 兔 35 只,随机分为 4 组,PEG-400 对照组 5 只,(+), (±)和(-)PQT 组各 10 只,将清醒兔作侧脑室定位<sup>(8)</sup>,并埋入一金属管,以磷酸锌粘固粉固定。记录正常心电图后,缓慢 icv PQT 对映异构体或(±)PQT 2 mg/kg,容量不超过 0.2 ml,90 s 注完。对照组兔 icv 等容量的 PEG-400,实验完后,所有 icv 动物均由导管内注入适量碳素墨水,并作解剖证实药液确系注入侧脑室内。

PEG-400 对照组观察 20 min,始终无心律失常和其它 ECG 改变,亦无全身反应发生,但心率极明显减慢( $P < 0.01$ )。

icv PQT 对映异构体或(±)PQT 过程中,兔均安静俯卧,未见明显全身症状,但实验结束从手术台上取下时,(+)PQT 组兔有后肢无力、轻瘫或翻正反射短暂消失等症状,而(±)和(-)PQT 组兔全身无异常反应。

icv 后,(+)PQT, (±)PQT 和(-)PQT 组异位节律总发生率分别为 70, 60 和 20%。(+)PQT 组异位节律总发生率明显高于(-)PQT 组,其它各组间无显著差异。

PQT 对映异构体或(±)PQT 剂量增大到 3 mg/kg 作 icv,(+)PQT,(±)PQT 和(-)PQT 组异位节律总发生率分别为 100, 88 和 50%。(+)PQT 和(-)PQT 组之间  $P < 0.01$ ,而其它各组间仍无显著差异。各种类型异位节律发生率与时间的关系见 Fig 1.可见,无论 2 或 3 mg/kg icv,异位节律总发生率及严重程度均为 (+)PQT > (±)PQT > (-)PQT。

iv 或 icv PQT 对映异构体及(±)PQT 后除异位节律以外的其它 ECG 改变见 Tab 1.经 icv 给药后,除 PEG-400 对照组外,给药组均有 S-T 段和 T 波改变,这和 iv 给药有所不同,其原因不明。

Tab 1. Changes (%) in ECG except the ectopic rhythm induced by praziquantel (PQT) or its enantiomers in rabbits (45 mg/kg iv or 3 mg/kg icv).

Rabbits	(+ )PQT		(±)PQT		(-)PQT	
	iv	icv	iv	icv	iv	icv
	10	8	10	8	20	8
S-T lowered	10.0	62.5	20.0	37.5	0	50.0
Changes in T wave	20.0	50.0	10.0	50.0	0	62.5
P-R prolonged	10.0	12.5	0	0	0	0
Block	30.0	12.5	0	0	0	0
QRS widened	10.0	0	0	0	0	0
Sinus arrest	10.0	0	0	0	0	0

**icv 普萘洛尔对 icv PQT 及其对映异构体致心律失常作用的影响** 兔 24 只,分成 3 组,(+), (±)和(-)PQT 组各 8 只。icv 普萘洛尔 0.2 mg,90 s 注完。注毕 10 min 后,兔心率减慢( $P$  均  $< 0.01$ ),说明普萘洛尔的中枢  $\beta$  受体作用已充分出现。这时 icv PQT 及其对映异构体 3 mg/kg。结果,其异位节律总发生率分别为 75, 50 和 75%。与未注射普萘洛尔的 icv 组比较,异位节律总发生率无明显改变。icv 普萘洛尔剂量增至 0.4 mg,再 icv(±)PQT,异位节律总发生率反有增加趋势,但与普萘洛尔 0.2 mg 组比较,无明显差异。

## Discussion

鉴于 PQT 及其对映异构体所致异位节律不是给药后立即发生, 无法用它们的致异位节律的最小有效量进行比较. 文献(9)报道, iv PQT 剂量低于 45 mg/kg 时异位节律发生率较低, 当剂量用至 45 mg/kg 时动物已出现中毒反应. 本文未能求出 PQT 及其对映异构体致心律失常作用的量-效关系, 乃参照文献(10)用同一种剂量对它们的作用进行比较.

本实验所用 (+) 和 (-) PQT 的剂量相当于 (±)PQT 剂量所含对映异构体量的一倍, 但无论从异位节律总发生率或心律失常严重程度来看, 均以 (-)PQT 对心脏的毒性作用最小. PQT 及其对映异构体中枢给药也得出相似结果. 提示 (±)PQT 引起兔心律失常可能是其中的右旋体起主要作用. 至于少数服 (±)PQT 病人出现早搏和 ECG 改变是否由于其中右旋体所致, 尚有待研究.

曾有报道, PQT 所致心律失常作用和激动中枢  $\beta$  受体有关<sup>(10)</sup>, 但我们未能证实 icv 普萘洛尔能拮抗 PQT 及其对映异构体的致心律失常作用. 其原因有待探讨.

**致谢** 本校化学教研室严燧和教授提供左旋和右旋吡喹酮

## References

- 1 Andrew P, Thomas H. Praziquantel. *Med Res Rev* 1983; 3 : 147
- 2 Wang XG, Qian MX, Liu YH, et al. Praziquantel and its levo- and dextro-isomers for treatment of rabbits infected with *Schistosomiasis Japonica*. *Chin J Int Med* 1986; 25 : 332.
- 3 Li YZ, Quan YZ, Tu ZG, Huan WY. The antischistosomal effect of praziquantel and three praziquantel derivatives. *Acta Univ Sci Med Chongqing*. 1988; 13 : 123
- 4 Ariens EJ. Stereochemistry: a source of problems in medicinal chemistry. *Med Res Rev* 1986; 6 : 451
- 5 Testa B. Chiral aspects of drug metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7 : 60
- 6 Walle T, Walle UK. Pharmacokinetic parameters obtained with racemates. *Ibid* 1986; 7 : 155
- 7 郭祖超.  $2 \times K$  表  $\chi^2$  检验显著时进行两两比较的方法. *中国卫生统计* 1986; (3) : 52
- 8 Monnier M, Gangloff H. *Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit*. Amsterdam: Elsevier, 1961 : 7-8, 48-9. (*Rabbit brain research*; vol 1)
- 9 Shao BR, Xiao SH, Wu HM, Zhan CQ. Heart rhythm disturbance in rabbits induced by pyquitol and the drugs for its treatment and prevention. *Acta Pharm Sin* 1981; 16 : 407
- 10 Yan QS, Liu TP. Central mechanism of pyquitol induced arrhythmia. *Ibid*. 1984; 19 : 85