

这可解释 CRT 在快速静注时导致的 P-R 延长, QRS 增宽等现象。

利用闸门相关受体模型对 CRT 阻滞钠通道作用分析的结果与实验及临床观察结果基本一致且进一步阐明了 CRT 阻滞心肌钠通道的作用机制。

REFERENCES

1 Li LQ, Qu ZX, Wang ZM, *et al.* Studies on a new antiarrhythmic drug changrolin — 4-(3',5'-bis((N-pyrrolidiny)methyl)-4'-hydroxy-anilino)-quinazoline. *Sci Sin* 1979; 22: 1220

2 Liu QY, Chen WZ, Wei PJ, Gu PK, Jin ZI. Electrophysiological effects of changrolin on single ventricular myocytes isolated from adult guinea pig. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10: 526

3 Hill RJ, Duff HJ, Sheldon RS. Class I antiarrhythmic drug receptor: biochemical evidence for state-dependent interaction with

quinidine and lidocaine. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 150

4 Ebihara L, Johnson EA. Fast sodium current in cardiac muscle: a quantitative description. *Biophys J* 1980; 32: 779

5 Brown BS. Electrophysiological effects of ACC-9358, a novel class I antiarrhythmic agent, on isolated canine Purkinje fibers and ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 552

6 Xu JM, Yang XY, Li ZS, *et al.* Changrolin by intravenous administration in the treatment of arrhythmia. *New Drugs Clin Remedy* 1987; 6: 133

7 Chen WZ, Li LQ. A new antiarrhythmic drug — changrolin. *New Drugs Clin Remedy* 1982; 1: 64

8 Yeh JZ, Tanguy J. Na channel activation gate modulates slow recovery from use-dependent block by local anesthetics in squid giant axons. *Biophys J* 1985; 47: 685

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Jul; 12 (4) : 367-371

### 体外培养的细粒棘球蚴囊对甲苯达唑、阿苯达唑和阿苯达唑亚砷的摄入与释放<sup>1</sup>

尤纪青、肖树华、郭惠芳、焦佩英

(中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025, 中国)

柴君杰、焦伟 (新疆自治区地方病防治研究所, 乌鲁木齐 830002, 中国)

**Uptake and release of mebendazole, albendazole and albendazole sulfoxide by secondary cysts of *Echinococcus granulosus* in vitro**

CHAI Jun-Jie, JIAO Wei  
(Xinjiang Institute for Endemic Disease Control and Research, Urumqi 830002, China)

YOU Ji-Qing, XIAO Shu-Hua, GUO Hui-Fang, JIAO Pei-Ying (Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

**ABSTRACT** Mebendazole (Meb), albendazole (Alb) or albendazole sulfoxide (AlbSO) were taken rapidly in vitro by secondary cysts of *Echinococcus granulosus* removed out from mice infected with protoscoleces 8-9 months previously. The amounts of the drugs taken by the cysts were apparently increased followed by exposure of the cysts to the drugs at 10 µg · ml<sup>-1</sup>. The Alb penetrated into the cysts was distributed mainly in cyst wall, whereas the content

Received 1990 Jun 12 Accepted 1991 Mar 15  
<sup>1</sup> Project supported by the Scientific Foundation of Public Health of Ministry of China. No 88109051

of Meb in cyst wall was twice as much as that in cyst fluid. The distributions of AlbSO in cyst wall and cyst fluid were similar. When the cysts in the medium were exposed to Alb, some AlbSO and albendazole sulphone were detected in both cyst wall and cyst fluid, indicating that a part of Alb was metabolized by the cysts. In another experiment cysts exposed to the drug for 2 h were transferred to the medium without the drug for another 24 h. The release rates of the 3 drugs from the cysts were alike. In 1-2 h after transfer about 65-70% of the drugs absorbed by the cysts previously were released. Twenty-four hours after exposure the release rates increased to 75-85%, and the release of the drugs from the cyst wall was somewhat faster than that from cyst fluid.

**KEY WORDS** *Echinococcus*; mebendazole; albendazole; albendazole sulfoxide

**提要** 体外培养的细粒棘球蚴囊能迅速摄入培养液中的 Meb, Alb 和 AlbSO, 且摄入量随药物浓度的增高而增加。蚴囊摄入的 Alb 主要分布在囊壁中, Meb 在囊壁中的含量约较囊液的高 1 倍, 而 AlbSO 分布在囊壁和囊液中的量则相仿。细粒棘球蚴具有较强的将 Alb 代谢为 AlbSO 的能力。在无药的培养液中, 细粒棘球蚴可迅速释放摄入的 3 种苯并咪唑类化合物。

**关键词** 棘球属; 甲苯达唑; 阿苯达唑; 阿苯达唑亚砷

细粒棘球蚴的外层系为宿主纤维组织所形成的外囊所包被, 且外囊与虫的本体, 即内囊之间无任何血管或淋巴管相联系<sup>(1)</sup>, 因此在使用药物治疗时, 药物能否通过膜的扩散作用进入内囊, 以及进入量的多寡, 就可能成为制约药物疗效的一个重要因素。用甲苯达唑 (Meb) 或阿苯达唑 (Alb) 治疗细粒棘球蚴病 (即包虫病) 时, 对囊壁与囊液中的药物含量曾作过一些测定<sup>(2-6)</sup>。本文系在体外培养条件下, 观察小鼠的继发性细粒棘球蚴囊对 3 种苯并咪唑类药物的摄入与释放, 借作临床治疗和研究抗包虫新药的参考。

**MATERIALS AND METHODS**

**寄生虫** 从新疆自然感染绵羊的细粒棘

球蚴囊中无菌取含原头节的囊液, 加入青霉素, 链霉素各  $500 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$  和两性霉素 B  $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  后, 置  $4^\circ\text{C}$  中保存。临用前弃去囊液, 用亨氏盐平衡溶液 (HBSS) 将原头节洗涤 5-8 次后, 即可用以接种。

**小鼠** 取  $20 \pm \text{SD } 2 \text{ g}$  的 NIH 雌性小鼠, 每鼠 ip 上述原头节 2000 只。8-12 个月, 取鼠断颈处死, 自腹腔内取直径约 0.5-1.0 cm 的细粒棘球蚴囊备用。

**药物试剂** Meb 和 Alb 分别由上海医药工业研究院和杭州制药厂赠给。阿苯达唑的有效代谢物阿苯达唑亚砷 (AlbSO)<sup>(7)</sup> 和另一代谢物阿苯达唑砷 (AlbSP) 由本所合成。Meb, Alb 和 AlbSO 均用二甲基甲酰胺溶解, 再用 RPMI 1640 稀释至所需浓度。此外作高效液相色谱用的甲醇为色谱纯 (上海吴泾化工厂出品)。

**体外培养** 用含 20% 小牛血清的 RPMI 1640 作培养液加入青霉素、链霉素各  $500 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$  和两性霉素 B  $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。取  $22 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$  的有塞试管, 加入上述培养液 4.9 ml, 并放入 3-5 个细粒棘球蚴囊, 在含 5%  $\text{CO}_2$  的  $37^\circ\text{C}$  恒温箱中培养 1 h, 随即加入 Meb, Alb 或 AlbSO 药液 0.1 ml, 终浓度为 2 和  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 并于培养不同时间后, 吸去含药培养液, 用冰冷的 HBSS 洗涤 3 次, 然后吸去囊液, 囊壁经用滤纸吸干后称重。

**药物含量测定** 按 Bogan 和 Marriner 的测定苯并咪唑类化合物的高效液相色谱法<sup>(8)</sup> 作了改进。即取囊液 0.2-1.0 ml 或囊壁匀浆 0.8 ml, 加入内标物 Meb (测定 Alb, AlbSO 和 AlbSP)  $0.3 \mu\text{g}$ , 或 AlbSO (测定 Meb)  $0.3 \mu\text{g}$ , 混匀后, 再加入用水饱和的乙酸乙酯 1.5 ml, 在旋涡混旋器上混旋 1 min,  $1700 \times g$  离心 5 min, 然后吸取有机相, 经重复提取 3 次后, 合并全部有机相, 在  $60^\circ\text{C}$  水浴中用氮气流挥干乙酸乙酯, 随即加入甲醇 200  $\mu\text{l}$ , 使残渣溶解, 并取 20  $\mu\text{l}$  进样, 所用的高效液相色谱仪

为岛津 LA-6A, 色谱分析柱长 15 cm, 含 ODS 5  $\mu\text{m}$ , 流动相为 48% 甲醇 /  $\text{H}_2\text{O}$  (含  $\text{HClO}_4$ ,  $0.6 \mu\text{l} \cdot \text{ml}^{-1}$ ). 检测波长为 292 nm, 色谱分析结果由岛津 R4A 微处理机计算打印.

RESULTS

药物摄入

Meb: 在含 Meb  $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养中培养 0.25 h 后即有 Meb 进入囊壁, 4-24 h 内趋于平稳, 含量为  $2.2-3.0 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ . 进入囊液的 Meb 量为相应时间囊壁含量的 39.7-56.5%. Meb 的浓度为  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  时, 囊壁于培养 1-24 h 的含量为  $7.1-8.0 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 囊液为相应时间囊壁含量的 34.2-50.0% (Tab 1).

Alb: 在含 Alb  $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养液中培养 0.25-24 h, 囊壁的 Alb 含量为  $0.5-1.1 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 囊液的为相应时间囊壁含量的 4.0-41.7%. 进入囊壁的部分 Alb 被代谢为 AlbSO, 在上述时间内, 囊壁的 AlbSO 含量为  $0.55-1.0 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 囊液的 AlbSO 含量在培养的 2 h 内甚微, 培养 4-24 h, 其含量为相应时间囊壁含量的 89-160%. Alb 的浓度为  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  时, 囊壁的 Alb 含量于培养 1-24 h 内逐渐增多, 为  $1.1-5.7 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 相应时间内的囊液 Alb 含量为囊壁的 4.5-18.8%. 在培养的 2 h 内, 囊壁的 AlbSO 含量为  $2.2-5.7 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 较 Alb 的  $0.12-2.6 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  为高. 4-24 h 后, 囊壁 AlbSO 的含量相似于或低于

Tab 1. Mebendazole contents in *Echinococcus granulosus* cyst wall (CW,  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ) and cyst fluid (CF,  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ).  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

Time of exposure, h	Mebendazole $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$		Mebendazole $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	
	CW	CF	CW	CF
0.25	$1.7 \pm 0.7$ (6)	$0.42 \pm 0.09$ (6)	$5.3 \pm 0.4$ (8)	$0.5 \pm 0.4$ (9)
0.5	$1.4 \pm 0.7$ (6)	$0.75 \pm 0.17$ (6)	$5.5 \pm 2.2$ (7)	$0.9 \pm 0.5$ (9)
1	$2.4 \pm 0.7$ (4)	$1.01 \pm 0.20$ (6)	$7.9 \pm 2.8$ (9)	$1.4 \pm 1.2$ (9)
2	$1.4 \pm 0.9$ (6)	$1.37 \pm 0.19$ (6)	$7.6 \pm 1.7$ (9)	$2.6 \pm 0.6$ (9)
4	$2.5 \pm 0.6$ (6)	$1.07 \pm 0.19$ (6)	$7.1 \pm 4.5$ (6)	$3.1 \pm 0.4$ (6)
8	$3.0 \pm 0.6$ (5)	$1.2 \pm 0.4$ (6)	$8.0 \pm 2.2$ (6)	$3.5 \pm 0.9$ (6)
16	$2.2 \pm 0.4$ (6)	$1.61 \pm 0.13$ (6)	$7.5 \pm 3.3$ (8)	$3.6 \pm 1.4$ (9)
24	$2.6 \pm 0.6$ (6)	$1.5 \pm 0.4$ (6)	$7.4 \pm 2.5$ (8)	$3.7 \pm 0.6$ (9)

Number of cysts in parentheses.

Tab 2. Albendazole (Alb) and albendazole sulfoxide (AlbSO) contents in *Echinococcus granulosus* cyst wall (CW,  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ) and cyst fluid (CF,  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) after exposure to Alb.  $n=5-10$ ;  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

Time of exposure (h)	Albendazole $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$				Albendazole $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$			
	Alb content		AlbSO content		Alb content		AlbSO content	
	CW	CF	CW	CF	CW	CF	CW	CF
0.25	$0.5 \pm 0.5$	$0.02 \pm 0.02$	$1.1 \pm 0.8$	$0.03 \pm 0.02$	$0.12 \pm 0.16$	$0.02 \pm 0.02$	$2.2 \pm 0.2$	$0.52 \pm 0.10$
0.5	$0.7 \pm 0.5$	$0.01 \pm 0.01$	$1.1 \pm 1.3$	$0.02 \pm 0.01$	$1.0 \pm 0.8$	$0.10 \pm 0.10$	$5.7 \pm 1.7$	$2.03 \pm 0.13$
1	$1.0 \pm 0.7$	$0.11 \pm 0.05$	$1.0 \pm 0.9$	$0.04 \pm 0.02$	$1.1 \pm 0.5$	$0.07 \pm 0.5$	$5.6 \pm 0.9$	$2.6 \pm 1.3$
2	$1.1 \pm 0.5$	$0.22 \pm 0.05$	$0.8 \pm 0.5$	$0.06 \pm 0.03$	$2.6 \pm 1.1$	$0.13 \pm 0.12$	$4.3 \pm 0.7$	$3.0 \pm 0.5$
4	$0.7 \pm 0.3$	$0.18 \pm 0.10$	$0.55 \pm 0.05$	$0.88 \pm 0.18$	$3.8 \pm 0.8$	$0.28 \pm 0.11$	$3.8 \pm 0.7$	$3.2 \pm 0.8$
8	$0.59 \pm 0.11$	$0.23 \pm 0.03$	$0.70 \pm 0.18$	$0.71 \pm 0.11$	$4.8 \pm 1.0$	$0.9 \pm 0.5$	$3.4 \pm 1.1$	$3.6 \pm 1.3$
16	$0.88 \pm 0.13$	$0.20 \pm 0.03$	$0.81 \pm 0.10$	$0.91 \pm 0.11$	$5.7 \pm 1.6$	$0.50 \pm 0.24$	$3.4 \pm 0.7$	$4.1 \pm 0.3$
24	$0.60 \pm 0.16$	$0.25 \pm 0.09$	$0.73 \pm 0.13$	$0.9 \pm 0.4$	$4.9 \pm 2.1$	$0.22 \pm 0.10$	$2.3 \pm 0.5$	$2.3 \pm 0.4$

Tab 3. Albendazole sulfoxide (AlbSO) and albendazole sulphone (AlbSP) contents in *Echinococcus granulosus* cyst wall (CW,  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ) and cyst fluid (CF,  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) after exposure to AlbSO.  $n=6-14$ ;  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

Time of exposure (h)	Albendazole sulfoxide $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$				Albendazole sulfoxide $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$			
	AlbSO content		AlbSP content		AlbSO content		AlbSP content	
	CW	CF	CW	CF	CW	CF	CW	CF
0.25	0.47±0.01	0.17±0.10	0.02±0.04	0.02±0.01	2.2±0.8	0.33±0.15	0.24±0.06	0.05±0.04
0.5	0.51±0.14	0.26±0.08	0.02±0.04	0.03±0.01	1.8±0.5	0.49±0.21	0.27±0.08	0.07±0.03
1	0.93±0.19	0.37±0.14	0.02±0.02	0.06±0.02	2.7±0.8	0.9±0.3	0.34±0.13	0.10±0.03
2	0.56±0.17	0.82±0.15	—	0.09±0.02	2.6±1.2	1.8±0.6	0.31±0.19	0.37±0.37
4	0.85±0.17	1.25±0.17	0.17±0.03	0.12±0.02	3.3±1.0	3.9±2.2	0.26±0.13	0.39±0.11
8	0.57±0.27	0.8±0.4	0.08±0.05	0.06±0.05	2.4±1.0	3.8±1.6	0.18±0.07	0.29±0.11
16	0.55±0.08	1.5±0.3	0.07±0.04	0.15±0.04	2.6±0.6	3.6±1.3	0.22±0.06	0.27±0.14
24	0.85±0.08	1.67±0.10	0.10±0.02	0.18±0.03	2.7±1.2	4.3±2.1	0.28±0.25	0.25±0.09

Alb 的 (Tab 2). 在上述时间内, Alb 被囊组织代谢为 AlbSP 的量甚微.

AlbSO: 在含 AlbSO  $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养液中培养 0.25–24 h, 囊壁的 AlbSO 含量为 0.47–0.93  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ . 在培养的 1 h 内, 囊液的 AlbSO 含量为相应时间囊壁含量的 36.2–51.0%, 2–24 h 的为 140–273%. 由于少量被摄入的 AlbSO 可在囊内被代谢为 AlbSP, 故在囊壁和囊液中也查见微量的 AlbSP. 在含 AlbSO  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养液中培养 0.25–24 h, 囊壁的 AlbSO 含量为 1.8–3.3  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 培养 0.25–2 h 的囊液 AlbSO 含量为相应时间囊壁含量的 15.0–69.2%, 培养 4–24 h 的则为 118–159%. 在上述时间内, 囊壁和囊液的 AlbSP 含量较 AlbSO  $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  组的为高, 各为 0.18–0.34  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  和 0.05–0.39  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  (Tab 3).

对摄入药物的释放

Meb: 细粒棘球蚴囊在含 Meb  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养液中培养 2 h 的囊壁药物含量达 9.29  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ . 移至无药培养液中培养 1 h 后, 囊壁的 Meb 释放量已达 69.5%, 16 h 后达 84.3%, 24 h 后为 90.1%. 培养 2 h 后, 囊液释放的 Meb 量为其摄入量的 41.2%, 16 h 后释放 61.6%, 24 h 后则为 77.3% (Fig 1).

Alb: 在含 Alb  $10 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  的培养液中培

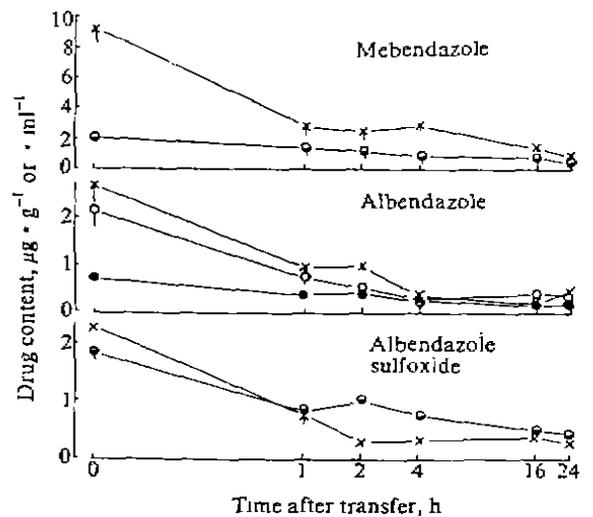


Fig 1. Release of mebendazole, albendazole or albendazole sulfoxide after transfer of *Echinococcus granulosus*, which had been previously exposed to one of the drugs at  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  for 2 h, to the medium without the drug.  $n=4$ ;  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . cyst wall ( $\times$ ), cyst fluid ( $\bullet$ ); in albendazole, ( $\circ$ ) represents the contents of albendazole sulfoxide in cyst wall.

养 2 h 后, 囊壁的 Alb 和 AlbSO 含量各为 2.68 和 2.15  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 移至无药培养液中培养 2 h, 囊壁的 Alb 释放量为 63.0%, 24 h 后为 83.2%. AlbSO 1h 后释放量达 64.6%, 24 h 达 80.4%. 囊液中的 Alb 释放量较缓慢, 培养 24 h 后释放量为 72% (Fig 1).

AlbSO: 在含 AlbSO  $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  的培养液中培养 2 h 后, 囊壁的 AlbSO 含量为  $2.29 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , 移至无药培养液中培养 1 h 后, 释放量为 65.9%, 16–24 h 后达 83.4–87.3%。囊液中的 AlbSO 释放量较缓慢, 16–24 h 后释放量为 73.5–76.8% (Fig 1)。

## DISCUSSION

体外培养试验说明, 小鼠的继发性细粒棘球蚴囊对 Meb, Alb 和 AlbSO 的摄入与释放的特点可归纳为: 1) 细粒棘球蚴囊对 Meb 和 Alb 的摄入较好, 对 AlbSO 的摄入要差一些; 2) 摄入的 Meb 或 Alb 主要分布在囊壁, 而摄入的 AlbSO 在囊壁与囊液中的分布相仿; 3) 有较强的将 Alb 代谢为 AlbSO 的能力, 但进一步将 AlbSO 代谢为 AlbSP 的能力则较弱; 4) 在不含药物的培养液中, 细粒棘球蚴囊可释放已摄入的 Meb, Alb 或 AlbSO, 但囊液的释放速率稍慢。以上所述表明, 细粒棘球蚴的囊壁具有渗透膜的作用, 药物可通过简单扩散作用进入囊内。在宿主体内, 由于受到宿主肠道吸收和代谢速率的制约, 和到达不同部位的药浓度不一致, 使进入囊内的药量有很大的差异, 而囊壁的厚薄也是制约药物进入囊内的一个重要因素<sup>(5)</sup>。最近研究的结果说明, 在等效剂量下, 细粒棘球蚴囊壁和囊液中的 Meb 含量最低, 用 Alb 或 Albso 治疗时, 则囊壁与囊液含有较高的 AlbSO, 而 AlbSP 则很少(待发表资料)。显然, 在体内与体外, 不同药物在囊内外达到平衡的速率是可能不同的, 另一方面亦说明细粒棘球蚴对 Meb 较敏感。小鼠 ig Alb 后, 血中的 Alb 原药甚微, 80% 以上已被代谢为 AlbSO, 故在囊

组织中所检测到的亦主要是 AlbSO。由于细粒棘球蚴具有代谢 Alb 的能力。因此, 在用 Alb 治疗时, 实际上起主要作用的是其代谢物 AlbSO。

## REFERENCES

- 1 Yang YQ, Yang HZ, Cai JJ, Jiao W. Observation on the histology and histochemisry of *Echinococcus granulosus*. *Endemic Dis Bull* 1987; 2 (4): 36
- 2 Braithwaited PA, Roberts MS, Allan JR, Waston TR. Clinical pharmacokinetics of high dose mebendazole in patients treated for cystic hydatid disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 161
- 3 Schantz PM, Van den Bossche H, Eckert J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: Report of a workshop. *Z Parasitenkd* 1982; 67: 5
- 4 Reisin IL, Rabito CA, Rotunno CA, Cerejido M. The permeability of the membranes of experimental secondary cysts of *Echinococcus granulosus* to [ $^{14}\text{C}$ ]mebendazole. *Int J Parasitol* 1977; 7: 189
- 5 Eckert J. Prospects for treatment of the metacestode stage of *Echinococcus*. In: Thompson RCA, ed. *The biology of Echinococcus and hydatid disease*. London: George Allen & Unwin, 1986: 250–77
- 6 Wen H, Yao BL, Zou PF, Zhang HW. Determination of albendazole and its metabolites in serum, bile and cystic fluid by HPLC. *Endemic Dis Bull* 1989; 4 (4): 52
- 7 Xiao SH, You JQ, Jiao PY *et al*. Studies on the effect of mebendazole, albendazole and its metabolites in an experimental therapy of mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*. *Endemic Dis Bull* 1990; 5 (3): 11
- 8 Bogan JA, Marriner SE. Analysis of benzimidazoles in body fluids by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1980; 69: 422