

本文结果表明, FA 具有广谱的抗变态反应作用, 对免疫功能无抑制作用, 可望用于变态反应性疾病的治疗.

REFERENCES

1 Yin ZZ, Wang JP, Xu LN. Effect of sodium ferulate on malondialdehyde production from platelets of rats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 336

2 Hu HJ, Hang BQ, Wang PS. Antiinflammatory effects of ferulic acid. *J Chin Pharm Univ* 1990; 21 : 279

3 Dai Y, Hang BQ, Meng QY. Inhibition of *Fructus Ligustri Lucidi* on hypersensitivity reac-

tions. *J Chin Pharm Univ* 1989; 20 : 212

4 Xie MQ, Bian RL. A new method for screening inhibitors of mediator releasing in anaphylaxis-rat calvarian periosteum method. *J Zhejiang Med Univ* 1981; 10 : 87

5 Nagai H, Osuga K, Koda A. Inhibition of hypersensitivity reactions by soluble derivatives of baicalcin. *Jpn J Pharmacol* 1975; 25 : 763

6 Koda A, Nagai H, Watanabe S, Yanagihara Y, Sakamoto K. Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5). *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57 : 396

7 Freund J, Stone SH. Arthus reaction in the mouse and the rat after intralabial injection of antigens. *J Immunol* 1956; 76 : 138

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Sep; 12 (5) : 430-434

### 感染继发性细粒棘球蚴的小鼠用 4 种苯并达唑类药物灌胃的药物动力学

肖树华、王鸣杰、尤纪青、焦佩英、杨 波

(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 (新疆地方病防治研究所, 乌鲁木齐 830002, 中国)

**Pharmacokinetics of four benzimidazoles administered intragastrically to mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus***

XIAO Shu-Hua, WANG Ming-Jie, YOU Ji-Qing, JIAO Pei-Ying, YANG Bo (*Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China*)  
CHAI Jun-Jie (*Xinjiang Institute for Endemic Disease Control and Research, Urumqi 830002, China*)

**ABSTRACT** Mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus* were treated ig with mebendazole (Meb), albendazole (Alb), albendazole sulfoxide (AlbSO) or albendazole sulphone (AlbSP) at equal effective dosage. The blood concentrations-

time courses of the four drugs were adequately fitted to a liner one-compartment open model analysed with a modified NONLIN program, and the major pharmacokinetic parameters were then calculated (Tab 1). When Alb was given ig to the infected mice, 76.2-84.5% of the drug absorbed was metabolized to AlbSO. There fore, the pharmacokinetics of AlbSO in Alb group was determined. After ig administration of Meb to the infected mice, the ratio of the drug contents in cyst wall to corresponding plasma concentrations of Meb was 10.6-26.9%, but much less in cyst fluid. In Alb and AlbSO groups, similar AlbSO contents in cyst wall and cyst fluid with higher ratio to plasma concentrations were observed (Fig 3). The results suggest that *E granulosus* cysts were more susceptible to Meb than to Alb or AlbSO, and improvement of Meb absorption would be favourable for enhancement of efficacy in the treatment of hydatid disease.

Received 1990 Jun 30

Accepted 1991 Apr 20

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

**摘要** 用感染继发性细粒棘球蚴的小鼠, 观察了 ig 等效剂量的甲苯达唑(Meb), 阿苯达唑(Alb)及其代谢物阿苯达唑亚砜(AlbSO)和阿苯达唑砜(AlbSP)的药物动力学。感染小鼠 ig Meb 后, 囊壁的 Meb 含量低, 囊液的则更低, 而 ig Alb 或 AlbSO 时, 囊壁的 AlbSO 含量均较高, 消长趋势亦相仿, 同时囊液含量与囊壁的相仿, 且其与相应血药浓度的比值亦高于 Meb 组。

**关键词** 棘球属; 药物动力学; 甲苯达唑; 阿苯达唑; 阿苯达唑亚砜; 阿苯达唑砜

苯并达唑类药物, 特别是其中的甲苯达唑(mebendazole, Meb)和阿苯达唑(albendazole, Alb), 是抗包虫病的有效药物, Meb 对小鼠继发性细粒棘球蚴的疗效优于 Alb<sup>(1)</sup>, 但临床上用这 2 种药物治疗包虫病的效果则以 Alb 较好<sup>(2)</sup>。这种差异究竟是由于小鼠的继发性细粒棘球蚴与人的细粒棘球蚴对 2 种药物的敏感性不同, 抑或是 2 种药物在宿主体内的代谢不同, 尚不清楚。近年来的研究结果表明, Alb 的代谢物阿苯达唑亚砜(albendazole sulfoxide, AlbSO)具有体外抗原头节的作用, 而体内试验则示其抗细粒棘球蚴的作用优于 Alb<sup>(1,3)</sup>, Alb 的另一代谢物阿苯达唑砜(albendazole sulphone, AlbSP)则无效。本文报道感染继发性细粒棘球蚴的小鼠灌服 Meb, Alb, AlbSO 或 AlbSP 后的药物动力学, 以及它们在细粒棘球蚴囊壁和囊液中的分布。

#### MATERIALS AND METHODS

**虫源** 自新疆自然感染的绵羊细粒棘球蚴囊中, 无菌吸取含原头节的囊液, 加入青霉素、链霉素各 300 IU · ml<sup>-1</sup> 和两性霉素 B 0.25 μg · ml<sup>-1</sup> 后, 置 4℃ 保存, 临用前将原头节用 Hanks' balanced salt solution (HBSS) 洗涤 5-8 次, 经美兰染色, 活原头节占 95% 以

上, 即可用以接种小鼠。

**动物** 取体重为 20.2 ± SD 1.6 g 的 NIH 系雌性小鼠, 自腹腔接种上述原头节 2 000 只, 8-9 个月后作试验。

**药物** Meb, [5(6)-苯甲酰基-苯并达唑基-2-氨基甲酸甲酯], 由上海医药工业研究院赠给; Alb, [5(6)-正丙硫基-苯并达唑基-2-氨基甲酸甲酯], 由杭州制药厂赠给; AlbSO, [5(6)-正丙基亚砜基-苯并达唑基-2-氨基甲酸甲酯], AlbSP, [5(6)-正丙砜基-苯并达唑基-2-氨基甲酸甲酯], 由我所合成。药物均分别用重蒸馏水、冷餐油、西黄蓍胶、吐温-80 和阿拉伯胶等配制成乳化剂。感染小鼠 1 次 ig 等效剂量的 Meb, Alb 和 AlbSO, 各为 50, 300, 150 mg · kg<sup>-1</sup>, AlbSP 的剂量与 AlbSO 相同。各药给予的容量均为 10 ml · kg<sup>-1</sup>。小鼠于给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 及 24 h, 以 2-3 鼠为 1 组, 用摘眼球法取血, 肝素抗凝, 分离血浆, 剖取细粒棘球蚴囊, 吸取囊液, 囊壁用滤纸吸干后称重。将上述采集的样品置 -20℃ 保存。

**药物测定** 我们对 Bogan 和 Marriner 的测定上述 4 种苯并达唑类药物的 HPLC 方法<sup>(4)</sup>进行了一些修改<sup>(5)</sup>, 即测定 Meb 和 AlbSP 时, 以乙醚(AR)为提取液, 测定 Alb 和 AlbSO 则用重蒸馏水洗涤 3 次的乙酸乙酯(AR)为提取液。流动相为 70% CH<sub>3</sub>OH (色谱纯) / H<sub>2</sub>O (含 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.05 mol · L<sup>-1</sup>), 测定 Meb, 或 48% CH<sub>3</sub>OH / H<sub>2</sub>O (含 HClO<sub>4</sub> 0.6 μl · ml<sup>-1</sup>), 测定 Alb, AlbSO 和 AlbSP, 流速为 1 ml · min<sup>-1</sup>, 检测波长为 247 nm (测定 Meb) 和 292 nm (测定 Alb, AlbSO 和 AlbSP)。分析柱长 15 cm, 含 5 μm 的 ODS, 预柱长 4 cm 含 37-50 μm 的 ODS。HPLC 仪为 Shimadzu LC-6A 型, 配备有可变波长 uv 检测器和资料处理机(Shimadzu C-R4A)。用作标准品或内标的 Meb, Alb, AlbSO 和

AlbSP 均由我所制备. 用上述方法测定 Meb, Alb 和 AlbSO 的极限为  $5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 而 AlbSP 为  $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

**数据处理** 4 种药物的血药-时间曲线用改进的 NONLIN 微机程序, 在 IBM-PC 微机上进行非线性拟合<sup>(6,7)</sup>. 根据拟合程度、F 值和 AIC 值进行动力学的模室识别. 各药的血药-时间曲线拟合的相关系数  $r$ , 除个别为 0.831 外, 余均在 0.918-0.994 之间.

**RESULTS**

**药物动力学参数** 感染小鼠 ig Alb 后, 周围血中的 Alb 原药甚微, 主要是测得其代谢物 AlbSO 和 AlbSP, 在给药后的 0.25-24 h 内, Alb 原药仅占测得药物总量的 0-6.9%, AlbSO 占 76.2-84.5%, 而 AlbSP 则占 0.9-22.7% (Fig 1). 实验证明, 用 Alb 治疗小鼠细粒棘球蚴病时, AlbSO 是其有效代谢物, 故在 Alb 组中测定了 AlbSO 的药物动力学参数.

在 4 种药物中, Meb 达峰值的时间( $t_{max}$ )较快, 但峰浓度( $C_{max}$ )和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)均较低和小. Alb 组的 AlbSO 的  $t_{max}$  较 AlbSO 组和 AlbSP 组的为慢,  $C_{max}$  则低于 AlbSO 组, 但高于 AlbSP 组的, 而 AUC 则较 AlbSO 组的为大. AlbSP 组的

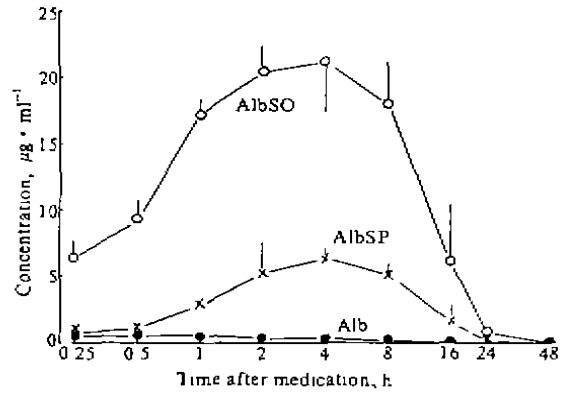


Fig 1. Concentrations of albendazole (Alb), albendazole sulfoxide (AlbSO) and albendazole sulphone (AlbSP) in plasma of mice infected with secondary cysts of *E granulosus* and treated with Alb  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

AUC 亦甚小(Tab 1).

**血浆、囊壁与囊液药物浓度的关系** 取另一批感染细粒棘球蚴达 8-9 个月的小鼠, ig 上述等效剂量的 Meb, Alb, AlbSO 或 AlbSP, 并于给药后 0.25-24 h 的不同时间内, 用摘眼球法取血, 经肝素抗凝后分离血浆, 并剖取囊, 分离囊壁与囊液, 测定药物含量, 计算囊壁、囊液的药物含量与相应血药浓度的比值(%). 由于 ig Alb 时, AlbSO 是有效代谢物, 囊壁与囊液的含量亦较高, 故取 AlbSO 的含量作比较分析.

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of mebendazole (Meb), albendazole (Alb), albendazole sulfoxide (AlbSO) and albendazole sulphone (AlbSP) given ig to mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*.  $n=3$ ;  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . The concentration-time curve of each drug was determined for 3 times. In each determination 21-27 mice were used. The pharmacokinetic parameters of each concentration-time curve were calculated by a modified NONLIN program. The mean value of each parameter was then calculated with the 3 samples.

Drug	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$K$ , h	$K_{el}$ , h	$t_{max}$ , h	$C_{max}$ , $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	AUC, $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$	$t_{1/2\alpha}$ , h	$t_{1/2\beta}$ , h
Meb	50	$0.18 \pm 0.05$	$4.4 \pm 1.0$	$0.8 \pm 0.1$	$2.7 \pm 0.3$	$18.0 \pm 3.8$	$0.16 \pm 0.04$	$4.1 \pm 1.2$
Alb	300	$0.18 \pm 0.06$	$0.51 \pm 0.05$	$3.2 \pm 0.3$	$24.4 \pm 2.4$	$251 \pm 60$	$1.4 \pm 0.1$	$4.1 \pm 1.1$
AlbSO	150	$0.35 \pm 0.02$	$0.80 \pm 0.29$	$1.9 \pm 0.5$	$31.4 \pm 6.5$	$173 \pm 7$	$0.95 \pm 0.37$	$2.0 \pm 0.1$
AlbSP	150	$0.23 \pm 0.07$	$2.6 \pm 1.3$	$1.1 \pm 0.3$	$7.0 \pm 1.2$	$40 \pm 3$	$0.32 \pm 0.17$	$3.1 \pm 0.8$

感染小鼠在 ig Meb 50 mg · kg<sup>-1</sup> 后, 血药浓度于给药 1 h 后达峰值 3.1 ± 1.2 μg · ml<sup>-1</sup>, 随后缓慢下降, 24 h 后残留 0.07 ± 0.09 μg · ml<sup>-1</sup>. 给药后 1 h, 囊壁的 Meb 含量亦达峰值 0.47 ± 0.01 μg · g<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 16.1%, 并持续保持稳定, 8 h 后则明显下降, 与血药浓度的消长相仿. 在上述时间内, 囊液的 Meb 含量低, 且较平稳, 其含量为相应血药浓度的 0.5—3.8% (Fig 2).

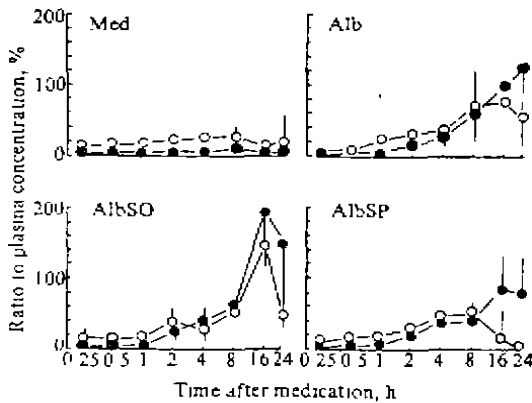


Fig 2. The ratios of drug contents in cyst wall (○) or cyst fluid (●) to corresponding drug concentrations in plasma (%). In Alb group, the curve showed AlbSO contents in cyst wall and cyst fluid.

感染小鼠 ig Alb 300 mg · kg<sup>-1</sup> 后 0.25 h, 血浆中的 AlbSO 浓度为 3.3 ± 1.5 μg · ml<sup>-1</sup>, 囊壁的为血药浓度的 8.6%. 嗣后囊壁的 AlbSO 随血药浓度的升高而增加, 4 h 后达 8.1 ± 3.2 μg · g<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 36.3%. 24 h 后, 囊壁 AlbSO 含量为 2.8 ± 1.9 μg · g<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 71.5%. ig Alb 后的 1 h 内, 囊液的 AlbSO 含量甚低, 为相应血药浓度的 2.9—5.9%, 2 h 后, 囊液的 AlbSO 迅速增加, 16 h 后达峰值 7.4 ± 2.7 μg · ml<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 99.7%, 24 h 后下降为 4.2 ± 1.3 μg · ml<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 61%. 感染小鼠 ig AlbSO 的剂量为 Alb 的 1/2 时, 囊壁与囊液的 AlbSO 含量和消长情况, 与 Alb

组的 AlbSO 相近或相仿. 但囊壁与囊液的 AlbSO 含量分别于给药后 2 及 4 h 达峰值 7.1 ± 2.7 μg · g<sup>-1</sup> 和 5.9 ± 1.0 μg · ml<sup>-1</sup>, 各为相应血药浓度的 38% 和 36.1%. 8 h 后, 血药浓度的下降较快, 而囊壁与囊液的则下降较缓慢, 与相应血药浓度的比值亦较大 (Fig 2).

感染小鼠 ig AlbSP 的剂量与 AlbSO 的相同, 给药后 1 h, 血药浓度达峰值 6.6 ± 0.3 μg · ml<sup>-1</sup>, 随后逐渐下降, 24 h 后为 0.03 ± 0.07 μg · ml<sup>-1</sup>. 囊壁的 AlbSP 含量于给药后 8 h 达峰值 2.1 ± 0.7 μg · g<sup>-1</sup>, 为相应血药浓度的 55%, 24 h 后囊壁已不能测得 AlbSP. 囊液的 AlbSP 含量与囊壁的相仿 (Fig 2).

### DISCUSSION

在本试验中, 我们采用了 Meb, Alb 和 AlbSO 治疗小鼠继发性细粒棘球蚴病的等效剂量, 这不仅可在等效剂量的基础上观察和比较它们的药物动力学, 而且还可了解囊组织所含药量与血药浓度间的关系, 从而为临床治疗提供有益的参考.

一般认为 ig Meb 的吸收率差, 约为摄入量的 1/10<sup>(8)</sup>. 从 4 种药物的一些主要药物动力学参数来看, Meb 的 K 值虽小, t<sub>1/2K</sub> 较长, 但因 C<sub>max</sub> 和 AUC 均小, 提示药物的吸收率低.

由于 Alb 在宿主体内极易氧化代谢, 故用以治疗羊或人的包虫病时, 未能或仅测得微量的 Alb 原药, 而所测得的大部分为其亚砷及砷的代谢物<sup>(9-11)</sup>. 本文小鼠 ig Alb 的剂量远较临床所用的 12—16 mg · kg<sup>-1</sup> 为大, 但亦仅测得微量的 Alb 原药, 而 AlbSO 则约占 80%. 同时在等效时, AlbSO 的剂量虽仅及 Alb 的 1/2, 但两者的 C<sub>max</sub> 和 AUC 相近, 若从 K<sub>e</sub>, t<sub>max</sub> 和 t<sub>1/2K</sub> 值来看, 则 Alb 组的 AlbSO 要较 ig AlbSO 的低一些和缓慢一些, 这可能是前者的药物动力学系受宿主肠道吸收及代谢 Alb 速率的制约, 而后者则系于吸收后直接参

与代谢, Alb 的另一代谢物 AlbSP, 在用与 AlbSO 相同的剂量 ig 小鼠时, 其  $t_{max}$  及 AUC 均明显低于 AlbSO 的, 提示其吸收率差.

从囊壁与囊液的药物含量测定结果来看, 在等效剂量下, Meb 组不仅血药浓度低, 且进入囊壁的药量与血药浓度的比值亦低, 约为 20%, 而囊液的则更低, 这与体外培养的囊能迅速摄取较大量的 Meb 显然不同<sup>(12)</sup>. Reisin 等认为, [<sup>14</sup>C]Meb 可在体外通过囊壁扩散, 在囊液中浓集<sup>(13)</sup>, 但 Kammerer 等用 [<sup>14</sup>C]Meb 治疗感染小鼠时, 囊液的<sup>14</sup>C 远低于血中的<sup>(9)</sup>, 这可能是在宿主体内, 血中药浓度处于动态过程中, 且 Meb 通过扩散从囊壁进入囊液达到平衡亦需较长的时间.

在等效剂量下, Alb 组与 AlbSO 组囊壁中的 AlbSO 含量消长趋势相仿, 且药物的含量亦远较 Meb 组的囊壁为高, 同时 AlbSO 还能较多的进入囊液, 这与 Meb 组迥然不同. 但是根据 Meb 的结果推测, 在用药物治疗包虫病时, 囊壁的药物含量可能较囊液的更有意义. 值得提出的是, 尽管 Meb 的吸收差, 囊壁的 Meb 含量低, 但已可产生明显疗效, 提示细粒棘球蚴囊对 Meb 极其敏感, 若能提高 Meb 的吸收率则有可能明显提高疗效.

REFERENCES

- 1 Xiao SH, You JQ, Jiao PY, et al. Studies on the effects of mebendazole, albendazole and its metabolites in experimental therapy of mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*. *Endemic Dis Bull* 1990; 5(3): 11
- 2 Davis A, Dixon H, Pawłowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull WHO* 1989; 87: 503

- 3 Chinnery JB, Morris DL. Effect of albendazole sulfoxide on viability of hydatid protoscoleces *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; 80: 815
- 4 Bogan JA, Marriner SE. Analysis of benzimidazoles in body fluids by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1980; 69: 422
- 5 Wang MJ, Xiao SH, Huang LX. Determination of albendazole and its metabolites in plasma by high performance liquid chromatography. *Endemic Dis Bull* 1991; 6 (in press)
- 6 Metzler CM, Elfring GL, McEwen AJ. A package of computer program for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 1974; 30: 562
- 7 Feng Z, Wu ZF, Wang CY. Pharmacokinetics of pyronaridine in malaria patients. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 431
- 8 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
- 9 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
- 10 Marriner SE, Morris DL, Dickson B, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur J Pharmacol* 1986; 30: 705
- 11 Marriner SE, Bogan JA. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *Am J Vet Res* 1980; 41: 1126
- 12 You JQ, Xiao SH, Guo HF, Chai JJ, Jiao W. Uptake and release of mebendazole, albendazole and albendazole and sulfoxide by secondary cysts of *Echinococcus granulosus*. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12: 367
- 13 Reisin IL, Rabito CA, Routunno CA, Cerejido M. The permeability of the membranes of experimental secondary cysts of *Echinococcus granulosus* to <sup>14</sup>C-mebendazole. *Int J Parasitol* 1977; 7: 189