维普资讯 http://www.cqvip.com



1995 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1995

(3) 165-169
Q559.9
R963

# 吡喹酮代谢的特异抑制剂—硝苯吡啶及有关细胞色素 P450 同功酶的探讨

药理学教研室　何　坎*　全钰珠

**提　要**　硝苯吡啶(Nifedipine, NF)在人肝微粒体内对(－)－和(＋)－PQT 的代谢均有竞争性抑制作用，抑制原药消除的 Kt 分别为 1.4 和 6.1μmol/L，有明显立体选择性，抑制(－)－PQT MI 生成的 Kt 为 1.5μmol/L；在大鼠肝微粒体内，NF 对(－)－PQT 代谢的抑制作用远比在人肝微粒体内弱，其抑制(－)－和(＋)－PQT 原药消除的 Kt 分别为 11.6 和 10μmol/L，抑制(－)－PQT 代谢物生成的 Ki 为 10μmol/L。然而，NF 在人肝微粒体内对美多洛尔 α－羟化酶和乙基吗啡 N－脱甲基酶几乎无抑制作用，对 7－乙氧基香豆素 O－脱乙基酶仅有较弱的抑制作用，说明 NF 是 PQT 特别是(－)－PQT 代谢的特异抑制剂。

**关键词**　吡喹酮；对映异构体；肝微粒体；硝苯吡啶；酶抑制剂；细胞色素 P450；同功酶
**中图分类号**　Q559.9

由 P450 基因超家族表达的 P450 同功酶大部分存在于肝微粒体中(1、2)。在人肝微粒体中，至少已分离重组 5 种以上 P450 同功酶(2、3)。吡喹酮(Prazi quantel, PQT)作为广谱抗蠕虫药，在我国及其它发展中国家广泛应用。为此，本文利用数种临床常用药又是人肝 P450 同功酶的底物与 PQT 对映异构体代谢的相互作用，探讨分析参与 PQT 代谢的 P450 同功酶，这将有助于提示 PQT 在人体内、外或人群中的代谢规律。本文关于硝苯吡啶是(－)－PQT 羟化酶特异抑制剂的发现尚未见国内外报道。

## 1　材料和方法

(－)－、(＋)－PQT 及内标物(本校化学教研室)、硝苯吡啶(Nifedipine, NF)(上海第十七制药厂)甲苯磺丁脲(Mexico, W Germany)、硫酸奎尼丁(Acf. chemie bv, Netherlands)、非那西丁(Macarthys, U. K.)、酒石酸美多洛尔(Astra, Swiss)，盐酸维拉帕米(南京中央制药厂)，NADP(8809212，纯度 70%，中国科学院上海生化所)、葡萄糖 6－磷酸(Bioehringer Mannheim Gmbh, W. Germany)，葡萄糖 6－磷酸脱氢酶(Type XV, Sigma)。

肝微粒体制备及温孵条件，对映异构体及代谢物的测定、硝苯吡啶氧化代谢物的测定、氨基比林 N－脱甲基酶和 7－乙氧基香豆素 O－脱乙基酶活性的测定均同文献[4]，美多洛尔 α－羟化酶活性的测定同文献[5]。

Ki 按 Dixon 作图法计算[6]。资料的显著性按 t 检测。

## 2　结果

数种常用药物对 PQT 对映异构体在人肝微粒体中代谢的影响所试药物按低(50μmol/L)和高(500μmol/L)两种浓底对(－)－和(＋)－PQT 代谢影响进行初筛，结果见 Tab 1 美多洛尔对 PQT 两种对映异构体代谢几乎无影响，高浓度对(－)－和(＋)－PQT 代谢抑制率仅为 14－17%；只有高浓度甲苯磺了脲、奎尼丁、非那西丁和维拉帕米对 PQT 对映异构体的抑制率才接近或超

＊现在美国加尼福尼亚大学医学系药理室旧金山，加尼福尼亚 94143

维普资讯 http://www.cqvip.com

过50%。然而，NF于很低浓度(2.0μmol/L)，对(－)－PQT原药消除和代谢物I生成的抑制已分别达48%和66%，对(＋)－PQT原药消除的抑制仅约20%，表现抑制的立体选择性。无论高、低两种浓度，奎尼丁选择抑制(＋)－PQT代谢，而非那西丁则选择抑制(－)－PQT。

NF对PQT对映异构体代谢的抑制特性

Tab 1. Inhibitory effects(% of inhibition) of several clinically used drugs on metabolism of praziquantel(PQT)enantiomers in human liver microsomes.

| Inhibitor | Concentration of inhibitors (μmol/L) | (－)－PQT | | (＋)－PQT |
|---|---|---|---|---|
| | | Parent drug disappearance | Metabolite I formation | Disappearance |
| Quinidine | 50 | 10.3 | 10.0 | 33.3 |
| | 500 | 43.0 | 35.0 | 77.7 |
| Metoprolol | 50 | 12 7 | 12.0 | 1.7 |
| | 500 | 17 0 | 15.0 | 14.0 |
| Tolbutamide | 50 | 19.3 | － | 8 0 |
| | 500 | 48.7 | － | 39.0 |
| Phenacetin | 50 | 21.7 | － | 11 3 |
| | 500 | 53.0 | － | 19.7 |
| Verapamil | 50 | 24.5 | 0 | 18.7 |
| | 500 | 41.7 | 14.5 | 65.0 |
| Nifedipine | 0.5 | 18 5 | 25.5 | 0 |
| | 2.0 | 47.5 | 65.5 | 19.5 |
| Nifedipine | 5 | 22.0 | 21.7 | 22.0 |
| (rat) | 20 | 49.0 | 53.3 | 44.0 |

Concentration of PQT enantiomers was 100 μmol/L. Each result was the mean of three liver samples.

NF对(－)－和(＋)－PQT代谢的抑制类型属竞争性(Fig 1)。对(－)－PQT代谢的抑制作用明显强于对(＋)－PQT的抑制，抑制(－)－PQT代谢的抑制作用明显强于对(＋)－PQT的抑制，抑制(－)－和(＋)－PQT原药消除的Ki分别为1.4和6.1μmol/L，(－)－/(＋)－比为0.23，抑制(－)－PQT MI生成的Ki为1.5μmol/L。

在大鼠肝微粒体中，NF对PQT对映异构体的代谢也有抑制作用，抑制类型属竞争性(Fig 2)。抑制(－)－和(＋)－PQT原药消除的Ki分别为11.6和10μmol/L，其比值为1.6，几乎无立体选择性，与人肝微粒体的结果不同；NF抑制大鼠肝微粒体代谢(－)－PQT的Ki是人肝微粒体的7～8倍，而抑制(＋)－PQT代谢的Ki在人和大鼠比较接近。

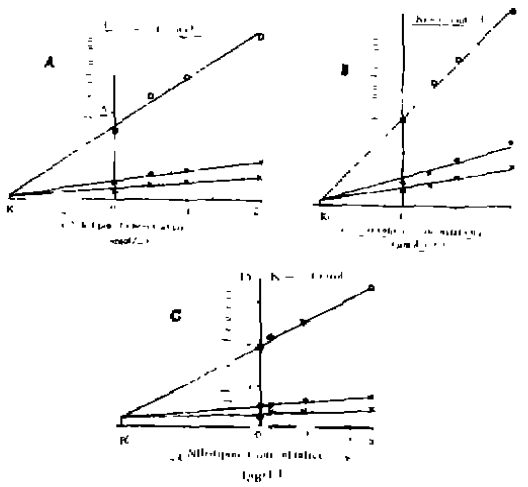



Fig 1 Dixon plots showing the inhibitory property of nifedipine on metabolism of praziquantel enantiomers in microsomes from human liver M8. A: (－)－PQT disappeared, B: Metabolite I from(－)－PQT, C: (＋)－PQT disappeared Concentrations of PQT were 10(· — ·), 50(· — ·) and 100(× — ×) μmol/L.

维普资讯 http://www.cqvip.com

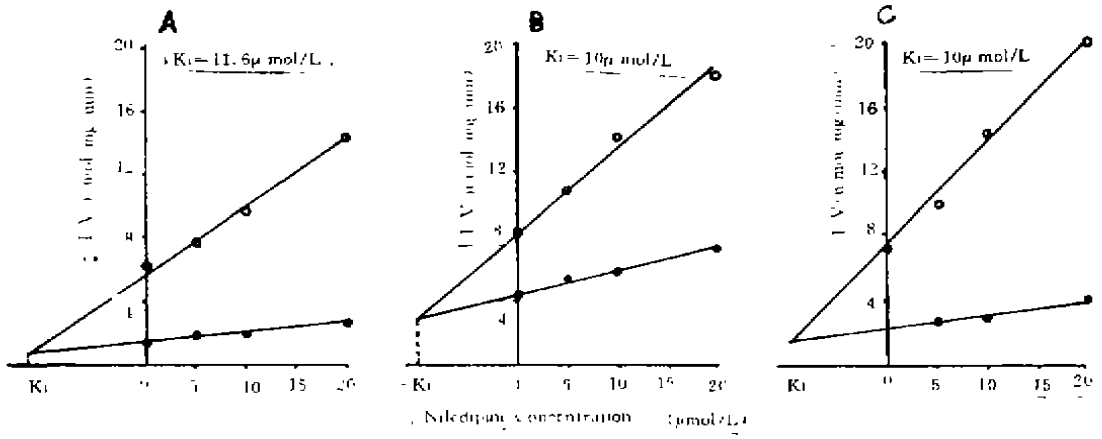



Fig 2. Dixon plots showing the inhibitory property of nifedipine on metabolism of praziquantel(PQT) enantiomers in rat liver microsomes. A:(－)－PQT disappeared, B:metabolite I formed from(－)－PQT, C:(＋)－PQT disappeared Concentration of PQT were 10(·—·) and 100 (·—·)μmol/L.

NF 对数种细胞色素 P450 单加氧酶活性的影响 NF 对美多洛尔 α－羟化酶和乙基吗啡 N－脱甲基酶活性无明显影响，高浓度抑制率仅在 15% 左右；对 7－氧基香豆素 O－脱乙基酶活性虽也有抑制作用，但抑制强度远较(－)－PQT 羟化酶弱(Tab 2)。

Tab 2. Effects of nifedipine on activities of several cytochrome P450 Monooxygenases in human liver microsomes. $\bar{x} \pm s$. $n = 3$.

| Monooxygenase | Nifedipine concentration (μmol/L) | Inhibition (%) |
|---|---|---|
| Metaprolol | 10 | 3 5±13 1 |
| α - hydroxylase | 100 | 16.4±14.9 |
| Ethylmorphine | 10 | 10.3±4.7 |
| N－demethylase | 100 | 14.2±6.5 |
| 7－Ethoxycoumarin | 10 | 19.5±2.9 |
| O－Deethylase | 100 | 33.0±7.5 |
| (－)－Praziquantel | 1 | 42.0±7.1 |
| hydroxylase | 2 | 57 0±7.1 |

Concentration of metaprolol, ethylmorphine, 7－ethoxycoumarin and (－)－praziquantel was 0.15, 5, 0.5 and 0.1 mmol/L, respectively.

## 3 讨论

在人肝微粒体中已分离并重组数种 P450 同功酶，其中对 P450 Ⅱ D6 研究较多，它参与 20 多种药物的代谢[3,7,8]，美多洛尔作为 P450 Ⅱ D6 的底物，不影响(－)－和(＋)－PQT 的代谢，PQT 代谢的特异抑制剂 NF 对美多洛尔 α－羟化酶也无明显影响，说明参与 PQT 对映异构体代谢的 P450 同功酶不属于 P450 Ⅱ D6；奎尼丁是 P450 Ⅱ D6 的特异抑制剂，在人肝微粒体中对 P450 Ⅱ D6 参与的代谢具有很强的抑制作用 (Ki＝0.015～3.6μmol/L)，作为探针已广泛用于

维普资讯 http://www.cqvip.com

探讨某种药物是否有 P450 Ⅱ D6 参与代谢[9,10,11]，本实验观察到奎尼丁对 PQT 对映异构体尽管有一定程度的抑制作用，但其强度远低于对 P450 Ⅱ D6 的抑制，进一步说明 P450 Ⅱ D6 不是代谢 PQT 对映异构体特别是(－)－PQT 的主要同功酶。甲苯磺丁脲和非那西丁分别是 P450TB 和 P450IA6 的底物[3]，这两种药物于高浓度(500μmol/L)对(－)－PQT 代谢有一定程度的抑制作用，对(＋)－PQT 代谢抑制较弱，至于(－)－PQT 在人肝微粒体代谢是否有 P450TB 和/或 P450IA2 参与，则有待进一步研究。最近观察到维拉帕米是一种药酶抑制剂，可抑制心得安等药物体内代谢[12]，本实验结果也表明维拉帕米对(－)－和(＋)－PQT 均有抑制作用，但以上这几种药物只有在较高浓度时，才能使(－)－或(＋)－PQ 代谢被抑制 50%左右，而这一浓度远超过临床血药浓度，因此这种抑制作用不一定具有临床意义。

本实验观察到 NF 能明显抑制(－)－PQT 在人肝微粒体中的代谢。Ki 仅为 1.4μmol/L 左右，抑制(＋)－PQT 代谢的 Ki 为 6.1μmol/L，呈现明显的立体选择性；NF 虽对 7－乙氧基香豆素 O－脱乙基酶有抑制作用，但远较对(－)－PQT 羟化酶的抑制作用弱，对美多洛尔 α－羟化酶和乙基吗啡 N－脱甲基酶几乎无抑制作用，说明 NF 是(－)－PQT 羟经酶的特异抑制剂；NF 对(－)－和(＋)－PQT 代谢的抑制类型属竞争性。本文提示 NF 有希望作为一种类似奎尼丁的探针，用于细胞色素 P450 同功酶的研究。

此外，NF 对大鼠肝微粒体代谢(－)－和(＋)－PQT 也有抑制作用，但较人肝微粒体弱，并且无立体选择性，说明 NF 对 PQT 对映异构体代谢的抑制存在种属差异；奎尼丁对 P450 Ⅱ D[13]，furaafyline[14]对 P450IA 的抑制也表现种属差异。

致谢：本校严桑和教授提供(－)－，(＋)－PQT 和内标物，涂植光副教授协助测定美多洛尔 α－羟化酶)

## 参 考 文 献

1 Nebert D W, et al DNA 1989;5:1
2 Ryan D E, et al.Pharmac Ther 1990;45:153
3 Guengerich F P.Trends in Pharmacol Sci 1989;10:107
4 何坎，等.药学学报 1992;27:577
5 涂植光、等.重庆医科大学学报 1993;18:97
6 Dixon M,Biochem J 1953;55:170
7 Gut J,et al. J Biol Chem 1988;261:11734
8 Eichelbaum M, et al.Pharmac Ther 1990;46:377
9 Boobis A R, et al. Pharmac Ther 1987;33:101
10 Dayer P,et al.Clin Pharmcol Ther 1989;45:34
11 Broly F,et al.Biochem Pharmacol 1990;39:1045
12 Hunt B A,et al.Clin Pharmacol Ther 1990;47:584
13 Kobayashi S,et al.Biochem Pharmacol 1989;38:2795
14 Sesardic D,et al.Br J Clin Pharmac 1990;29:651

(收稿日期 1995－01－10)

维普资讯 http://www.cqvip.com

# PRAZIQUANTEL METABOLISM POTENTLY INHIBITED BY NIFEDIPINE AND POSSIBLE CYTOCHROME P450 ISOENZYME INVOLVED IN

*He Kan, et al*

Dept.of Pharmacology

Nifedipind(NF) competitively and stereoselectively inhibited the metabolism of praziquantel (PQT) enantiomers in human liver microsomes Ki value of NF for the (－)－PQT measured either by parent drug disappearance of by the MI formation was 1.4 and 1 5 μmol/ L, respectively, both of which was much less than the Ki value of 6.1 μmol/L for (＋)－PQT measured by parent drug disappearance. The inhibitory effect of NF on (－)－PQT metabolism in the rat liver microsomes was much less than in human liver microsomes. The Ki value for (－)－PQT and (＋)－PQT disappearance were 11.6 and 10.0 μmol/L, and Ki for MI formation from (－)－PQT was 10 μmol/L. NF had no or a little inhibitory effect on the activities of metoprolol－hydroxylase, ethylmorphine N－demethylase and 7－ethoxycoumarin O－deethylase. Metoprolol, a representative substrate of P450 IID6, had little effect on (－)－PQT and (＋)－PQT metabolism, furthermore, quinidine as a specific inhibitor of P450 IID6 only exhibited a very weak inhibitory effect on (－)－PQT and (＋)－PQT metabolim. These findings indicated that the possidility of P450 IID6 involved in the metabolism of PQT enantiomers might be very low.

KEY WORDS Nifedipine; Enzyme Inhibitor; Human Liver Microsomes; Metabolism; Praziquantel Enantiomers

(上接第 173 页)

Polyclonal antibody(PcAb) was obtained from rabbits immunized with PSA. The PcAb was asbsorbed with normal female serum(NFS), precipitated with ammonium sulfate and then followed by DEAE 32 chromatography. The immunoblotting test indicated that it is specific for PSA 34. The immumohistochemical examination showed that the PcAb could stain the prostatic tissues (normal, benign hypertrophic and malignant), but not the other human tissues. Two－Site sandwish enzyme－linked immunosorbent assay(ELISA) indicated that the mean content of serum PSA in carcinoma of the prostate was significantly higher than that in the normal males.

KEY WORDS Prostate Specific Antigen; Polyclonal Antibody; Prostatic Cancer

(上接 250 页)

11 Tanigawa M, et al. J Am Coll Cardiol 1991. 17·403

12 Hinton RC, et al, Am Heart J 1977;40:509

13 Wolf PA, et al. Neurology 1978;28:973

14 Kumagai K, et al. J Am coll Cardiol 1990; 16:377

(收稿日期 1994－12－08)