维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第4期

硝苯吡啶对吡喹酮在大鼠体内药代动力学影响

药理学教研室 赵梁立 黄婉芸 全钰珠

提 要 本实验室曾证明，钙拮抗药硝苯吡啶对人和大鼠肝微粒体代谢(－)—和(＋)—吡喹酮均有竞争性抑制作用。为进一步探明硝苯吡啶在体内对吡喹酮代谢的影响，本实验以硝苯吡啶40mg/kg，ip单剂给药后，采用反相高效液相色谱法测定消旋吡喹酮（100mg/kg，ig）在大鼠体内的血浆浓度，所得药代动力学参数：AUC、MRT、CL、T_{min}、C_{min}、与对照组相比均无显著差异，表明在该剂量下硝苯吡啶ip单剂给药对吡喹酮在大鼠体内的药代动力学无明显影响

关键词 吡喹酮；硝苯吡啶；药代动力学；药物相互作用
中图分类号 R912

硝苯吡啶（Nifedipine，NF）作为钙拮抗药，已广泛地应用于临床。体外实验表明[1]，在人肝微粒体内，NF对(－)-和(＋)-吡喹酮(Praziquantel，PQT)代谢均有竞争性抑制作用，抑制原药消除的Ki分别为1.4和6.1umol/L，有明显的立体选择性；而在大鼠肝微粒体内，NF对(－)-PQT代谢的抑制作用远较在人肝微粒体内弱，其抑制(－)-和(＋)-PQT原药消除的Ki分别为11.6和10umol/L，无立体选择性。

材料和方法

1. 药品和动物

(±)-PQT（上海第六制药厂合成），NF（上海第十七制药厂），内标物为PQT衍生物（本校药物化学及生物材料研究室合成），甲醇及乙酸乙酯均为国产AR级产品。Wistar大鼠（本校实验动物中心提供），雄性，体重为200±28g。

2. 仪器与色谱条件

日本岛津LC-6A高效液相色谱仪配SPD-6A UV-VIS检测器和C-R3A数据处理机。固定相为Novapak C_{18}（4um，3.9×150mm，Waters），配以YWG C_{18}预柱（10μm，4.6×50mm，中国科学院大连化物所），流动相为甲醇—水（70:30），流速0.8ml/min，柱温40℃，检测波长215nm。

3. 血浆样品预处理

按文献[2]，在1ml血浆中，加入10μl内标标准液（20μg/ml），继加乙酸乙酯4ml，混旋1.5min后，离心（3,000r/min）5min，移取有机层于50℃氮气流下挥干，残渣加流动相100μl溶解，取10μl进样。

4. 血浆中提取PQT的标准曲线

分别吸取10μl含0.0125、0.025、0.05、0.1、0.4和1.6μg的PQT标准液和10μl内标物标准液（20μg/ml）加入1ml空白鼠血浆中，按前述样品预处理后测定。以PQT和内标物的峰高比(X)对PQT浓度(Y)进行回归计算。

5. 精密度

在1ml免空白血浆中分别加二种不同浓度的PQT标准液，每种浓度5管，每管分别加入10μl内标物标准液（20μg/ml），提取测定，观察PQT和内标物峰高比的变异。

6. 药代动力学研究

PQT于临用前研磨100转，然后用0.5%羧甲基纤维素钠配成所需的混悬液。NF于临用前在避光条件下研磨100转，然后用50%PEG400（PEG400:0.9%生理盐水）配成所需的混悬液。将大鼠随机分成给药组（9只）和对照组（9只）；给药组给予NF40mg/kg，ip一剂；对照组给予等量的50%PEG400；给药30min后，以上两组动物均给予

维普资讯 http://www.cqvip.com

PQT 100mg/kg, ig, 分别于给药后5′、15′、30′、1h、1.5h、2h、4h、6h、8h剪尾取血2-3ml。取血后立即用火棉胶止血，继续饲养。7天后该批动物在各取血时间点的给药鼠和对照鼠进行交叉试验。共用三批动物，进行六次实验。

结　果

1. 血浆PQT的测定

（1） 血浆中PQT和内标物的色谱分离：空白鼠血浆和加入PQT及内标物的血浆，按上述样品预处理后分别测定，可见PQT峰和内标峰与血浆中的杂质峰在色谱图上完全分离。PQT100mg/kg，ig后2h取血，提取后测定，PQT和内标峰与其它代谢产物峰以及杂质峰分离良好。且PQT和内标物的保留时间与标准品一致。(图1)

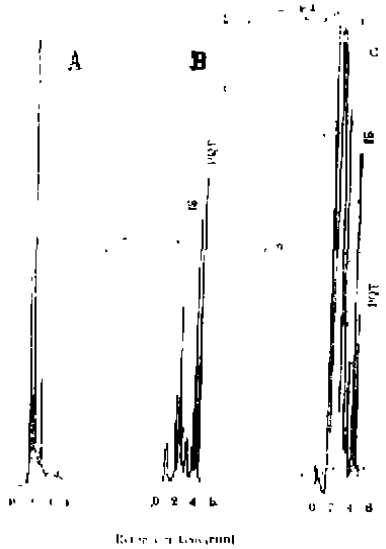


图1. Praziquantel(PQT) HPLC chromatograms in rat plasma

A Blank plasma
B Plasma containing IS and PQT
C *Plasma sample after PQT 100mg/kg, ig*

（2） 线性关系 PTQ的标准曲线在12.5—1600ng/ml范围内为一直线，其回归直线方程为

$Y=0.3122x-0.0316$ $(r=0.999)$

采用内标法实测的最低检测浓度为12.5ng/ml

（3） 精密度 本文方法的重复性符合血药浓度测定要求[3]。(表1)

表1 Precision of the assay($n=5$)

C(μg/ml)	$hp/hs\pm SD$	CV
0.1	0.434 ± 0.01	2.3×
1.6	6.009 ± 0.12	1.9×

2. PQT的C—t曲线及药代动力学参数

各鼠ig PQT后，各时间点的血样用本文方法测定。每组血药浓度—时间数据分别用“中国数学药理专业委员会”提供的“3P87”程序，在IBM—PC机上拟合曲线。(Fig 2)

按二室开放模型拟合得方程[2]，

对照鼠$C=1.55e^{-1.08t}+1.51e^{-0.54t}-3.06e^{-0.10t}$

处理鼠$C=2.81e^{-2.20t}+1.53e^{-0.43t}-4.34e^{-0.04t}$

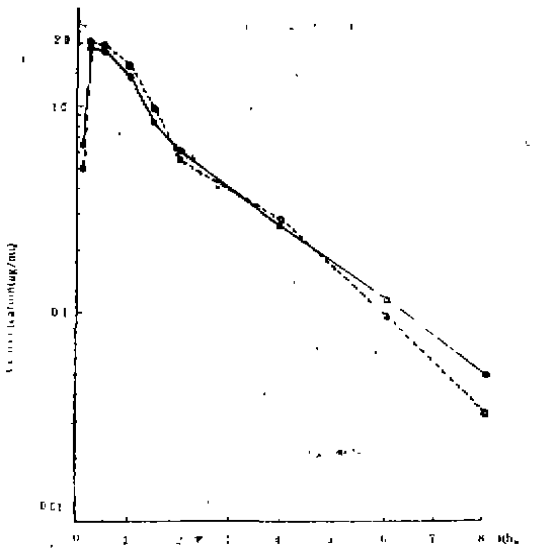


图2. Profile of average plasma concentration vs.

time curves of rats after praziquantel (PQT) 100mg/kg, ig.

(- - -)rats pretreated with 50% PEG 400, (——·)rats pretreated with nifedipine (40mg/kg, ip) .n=6

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 The average pharmacokinetic parameters of control and treated rats. ($n=6$)

Treatment	Dosage of PQT (mg/kg, ig)	AUC (mg/L.h)	MRT+ (h)	Cl (L/h.kg)	Tmax* (h)	Cmax* (mg/L)
50% PEG400 treated rats	100	4.09	1.76	24.4	0.36	2.20
Nifedipine treated rats	100	4.02	1.86	24.9	0.38	2.10

*Tmax and Cmax were calculated by parabolic equation.

+MRT=mean residence time

鉴于PQT在口服后的消除相中可能存在药物的吸收过程[5]。此时口服后logC-t曲线末端相的斜率不能再完全代表消除速率[4]。因此，我们采用统计矩来计算PQT的药代动力学参数。

如Tab.2所示，NF (40mg/kg, ip) 一剂给药后，PQT(100mg/kg, ig) 在大鼠体内的各项药代动力学参数：AUC, MRT, CL, T_{max}, C_{max} 与对照鼠相比均无显著差异。说明在本实验条件下NF对PQT ig后在大鼠体内的代谢无明显影响。

讨 论

我们采用 Novapak C_{18}(Waters)进口色谱柱，以内标法进行了生物样品中PQT的反相HPLC分离测定。本法进样量小，检测灵敏度高，其最低检测浓度为12.5ng/ml，已能满足临床PQT血药浓度的监测[5]。在实验中，我们采用何坎[6]所用的内标物（PQT衍生物），其结构与PQT相近，但但不受PQT的代谢产物和杂质峰的干扰，因而线性关系及重复性良好，定量更为准确。

体外实验观察到[2]NF能明显抑制(−)-PQT在人肝微粒体的代谢；对7-乙氧基香豆素o-脱乙基酶仅有较弱的抑制作用，对美多洛尔d-羟化酶和乙基吗啡N-脱甲基酶几乎无抑制作用，表明NF是(−)-PQT羟化酶的特异抑制剂。NF对大鼠肝微粒体代谢(−)-和(+)-PQT的抑制作用较人肝微粒体弱，但仍有一定的作用，且无立体选择性。

对于PQT这种通过肝脏消除的肝萃取率高的药物[7]，口服后全血中药一时曲线下面积是给药剂量（假定全部吸收）与内在消除率的函数，$AUC_{[oral]}=D_{[oral]}/CL_I$，而与肝血流量无关[8]。各种影响肝药酶活性的因素，往往很少影响消除率高的药物在iv后的药物代谢动力学，但却严重影响口服后药物代谢动力学[8]。

因此，我们采用NF40mg/kg，ip单剂给药，测定PQT 100mg/kg，ig后不同时间的PQT血药浓度，结果表明：在该剂量下，NF并不抑制PQT在大鼠体内的代谢。对此，我们认为，在大鼠体外实验中[1]，NF的抑制浓度为20umol/L (6.93ug/ml)时，方可使(−)-PQT原药消除抑制49.0%，其代谢物MI生成抑制53.3%，(+)-PQT的消除抑制44.0%。另有文献报道[9]，NF以8.5ug/min/kg大鼠门脉内连续给药，需4h达稳态，其稳态血药浓度为1.52ug/ml该浓度与上述体外抑制浓度相比，低4.6倍。亦未达到有效抑制浓度。我们采用单剂NF (40mg/kg) 腹腔注射给药，则有可能在肝内未能达到其有效抑制浓度，因而表现不出对参与PQT代谢的P-450同功酶活性的影响。

已有文献报道[7]：在大鼠^{14}C—PQT 10mg/kg，ig或2mg/kg，iv后，24h内70%—90%的^{14}C放射性已从体内清除，5天后已不能从体内查到放射性物质。为此，我们的实验设计，采用在每一时间点上，对

维普资讯 http://www.cqvip.com

同一个动物先后间隔7天进行二次处置（一次为对照，另一次则为给药鼠）。这种设计，不仅可以通过自身对照，以缩小个体差异，同时也节约了动物。

参 考 文 献

[1] 何 坎，等. 重庆医科大学博士论文集 1991；52

[2] 黄 永，等. 中国药理学通报 1991；7(3)：205

[3] Zeng YL. Acta Pharm Sin 1980；15：571

[4] Byron PR, et al J Pharm Sci 1976；65(8)：1140

[5] 魏承德，等. 上海医学 1983；6：215

[6] 何 坎，等. 药学学报 1991；26：488

[7] Steiner K, et al. Eur J Drug Metab Pharmacok 1976；1(2)：85

[8] 朱家壁. 药物动力学（第二版）科学出版社 1987；318

[9] Boje KM, et al. J Pharmacol Exper Ther 1989；249(2)：567

（收稿日期 1993-08-11）

EFFECT OF NIFEDIPINE ON PHARMACOKINETICS OF PRAZIQUANTEL IN RATS

Zhao Liangli, et al

Dept of Pharmacology

A previous study in our laboratory had shown that nifedipine(NF) as a calcium antagonist, competitively inhibited the metabolism of praziquantel (PQT) enantiomers in human and rat liver microsomes in vitro. In this paper, we studied the effect of NF on the plasma concentration of PQT in rats. After Ig injections of PQT 100 mg/kg to male Wistar rats, the plasma levels of PQT were determined by reverse HPLC. The results shown by, (that)the pharmacokinetic parameters (AUC, MRT, CL, T_{max} and C_{max}) of PQT in NF (a single ip injection of 40 mg/kg) -pretreated rats were not significantly different as compared with that of control rats. The data from our investigation demonstrated that NF had no effects on the pharmacokinetics of PQT in rats in vivo

KEY WORDS praziquantel; nifedipine; pharmacokinetics; drug interactions

吴仕孝教授等将赴新德里出席第八届亚洲儿科学术会

第八届亚洲儿科学术会将于明年在印度新德里召开，儿童医院、儿科研究所共向大会寄出高质量论文三十一篇，大部分已被大会接受，吴仕孝教授等将赴印度新德里出席会议。本届亚洲儿科学术会对加强我校及儿研所与国际儿科学术界的交流，提高我校儿研所在亚洲儿科领域中的地位将具重要意义。