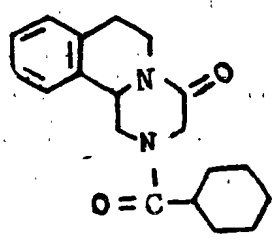
维普资讯 http://www.cqvip.com

抗血吸虫药物吡喹酮的研究进展

药物化学及生物材料研究室 秦 瑜 综述 严桑和 审校

吡喹酮*(Praziquantel，缩写PZQ)是一种新型结构的广谱抗寄生虫药物。化学名：2-环己甲酰基-1，2，3，6，7，11-b六氢-4H-吡嗪骈[2，1-a]异喹啉-4-酮，其中C_{11b}为手性碳，应有二个旋光异构体，但目前市售商品都是消旋体。



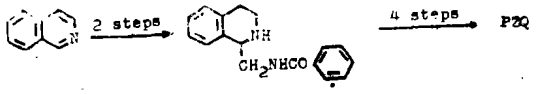
吡喹酮(PZQ)

Andrews曾二次（1983年和1985年）对PZQ的药理实验和临床研究作了较详尽的综述。但未包括我国的一些资料，对合成研究也没有较全面地论述，我国自1984年以来又作了不少工作，因此，本文着重在国内资料方面作一综述报道。

一 吡喹酮的合成

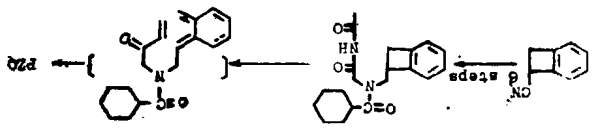
PZQ的合成路线众多，归纳起来主要有三条。

1. 以异喹啉为起始原料，经Reissert反应、催化氢化、酰化、环合、水解以及酰化制得PZQ，是我国目前工业生产采用的方法。



2. 用各种方法合成关键中间体4-酰基或苄基-1-苯乙基哌嗪-2,6-二酮，经选择性还原成酮醇，而后环合生成PZQ或2-取代的水解物，再经氢解或水解后，酰化制得PZQ[1]。关键中间体可分别用亚氨二乙腈、苯乙胺和N-苄基亚氨基二乙酸，4-酰基哌嗪-2，6-二酮和苯乙基碘为起始原料合成。

3. 以氰基苯骈环丁烯为起始原料，经intermal imino-Diels Alder反应合成四氢异喹啉母核，制得PZQ[2]。



* 又名：Biltricide，Droncite，代号为：Embay 8440。

[4] Kohno S, et al. Cancer Genet Cytogenet 1979; 1:15—20
[5] Reeve BR. Cancer Genet Cytogenet 1982; 6:223—230
[6] Mamaev N, et al. Cancer Genet Cytogenet 1985; 16:311—320
[7] Sato Y, et al. Cancer Genet Cytogenet 1986; 23:37—45
[8] Janice M. Cancer Genet Cytogenet 1984; 11:61—68
[9] 周宪庭，等。遗传学报 1980; 7:332—339
[10] Howell MK. Chromosoma 1977; 62:361—367
[11] Seeber S. Nature 1974; 248:673—675
[12] Orye E. Cytogenet Cell Genet 1974; 13:352—368
[13] Warburton D. Cytogenet Cell Genet 1976; 17:221—230

维普资讯 http://www.cqvip.com

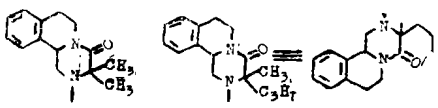
合成路线2和3反应步骤比1长，起始原料也比异喹啉不易得到，因而，我国目前工业生产仍使用1的方法，但其中催化氢化的收率较低（50～60%）是其不足之处，如能提高此步的收率，不失为较理想的方法。

二 吡喹酮的结构改造和修饰

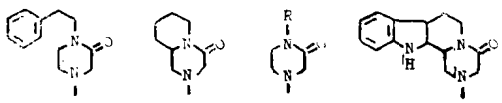
PZQ由母体吡嗪骈异喹啉(简称水解物)和2-位酰基构成，二部分结构的改造和修饰均有报道，且以2-位酰基的为数最多。

1. 吡嗪骈异喹啉的改造和修饰

水解物上烷基化[3]，[4]，其中以C_3、C_6和C_{11b}甲基化，抗虫作用较好，但仍不及PZQ。体外初步实验，2-苯甲酰基-3,3-二甲基PZQ类似物无杀虫作用；而C_3上连接甲基和丙基时，用100μg/ml浓度有较强的抗虫活性，能使虫体异常兴奋、出现肿大，雌虫虫卵显著减少甚至消失，是否与它具有开环氮杂䓬烷的结构有关，尚待深入研究。

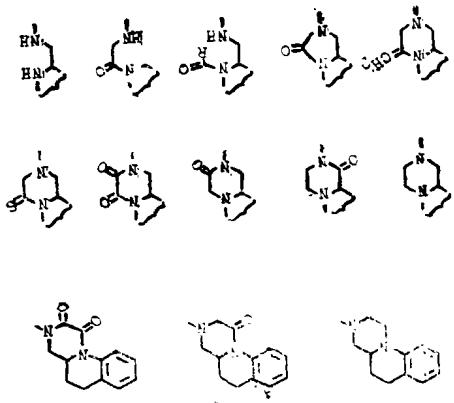


母体中异喹啉部分的改变[3]，无论吡啶开环、只保留吡啶环、去掉异喹啉或者变成吡啶骈[3，4-b]吲哚，抗虫作用都显著降低甚至消失。

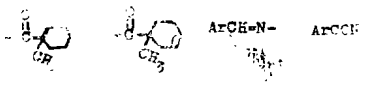


母体中吡嗪部分的改变[3][4][5]，包括失去C_4羰基、改变羰基的位置和数目，C_4改为硫酮或亚甲基、吡嗪的缩环和开环，也使抗虫活性降低甚至消失。

此外，母体为吡嗪骈喹啉[5]，也无抗虫作用。



2. PZQ2-位酰基的修饰和改变[6,7][8]，包括用其它酰基、烃氧羰基、二硫化烃氧羰基、取代环己甲酰基和2-位氮原子与另一个氮原子相连形成肼类化合物。



这些化合物经杀虫实验表明大多数作用显著降低，有些则无效，其中环己氧羰基PZQ类似物，据报道初步体外抗虫作用可与PZQ相比拟。

综上所述，PZQ类似物的抗虫作用几乎全部比PZQ差，说明PZQ的结构与其抗虫作用之间有很高的特异性。

三 吡喹酮的药理学和生物研究

1. 体内过程

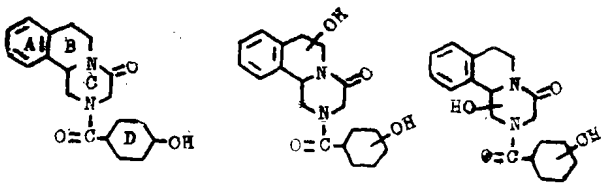
为了了解PZQ的体内过程以及适应临床药理研究的需要，国内外学者已经建立了生物测定法，放射性同位素示踪技术，HPLC等方法测定生物样品中的PZQ。

iv、im或PO[^{14}c]PZQ，各脏器中不同时间均以肝脏含量为最高，为血中3～4倍，肾、肺含量略低于肝脏。单次给药24h，药物已达痕量；多次给药，只有肝、肾中含量略有增加。给药后8h，由于肠肝循环大肠部

维普资讯 http://www.cqvip.com

位含量有增加[9]。

PO[14C]PZQ 能迅速通过宿主的胃肠道吸收，并分布于各脏器和神经系统。用TLC扫描和同位素表明：5min内鼠肝提取物74%是代谢物，26%是原药；15min血清中98.5～99.0%是代谢物；4h 血清中[14C]PZQ 放射性达最大，其只占总量的0.1%以下，尿中未发现原药。人和动物血清中主要代谢物为PZQ的4-羟基环己甲酰类似物，其杀虫作用为PZQ的1/500；尿中以二个羟基代谢物占优势，经质谱表明：D环上一个，另一个在B环的6-或6-位，或在C环的11b-或1-位，并以葡萄醛酸甙或/和硫酸盐的混合物形式存在，使曼氏血吸虫引起挛缩的效力是PZQ的1/400[10]。由此可见，PZQ杀虫主要是原药，羟基代谢物可能改变了脂溶性及其环已基椅式构象，而影响了与虫体的相互作用，



使杀虫作用著显降低。

PZQ在宿主体内的排泄，主要随尿和粪排泄，也可经胆道途径排泄。PZQ在宿主体内以代谢物的形式排泄，而未见以原药形式被排泄[9][10]。

PZQ能被血吸虫以及其它吸虫和绦虫经简单扩散迅速摄取，并分布于虫体各部位。体外试验表明：环境有无Ca^{2+}并不影响虫的摄取。吸虫、绦虫不代谢PZQ，是与人及其它哺乳动物不同的[10][11]。

用放射自显影研究了PZQ在感染小鼠体内不同发育期血吸虫的分布，显示d_0童虫含PZQ的量最少，$d_{3\sim14}$童虫随虫龄增大而含量增加，d_{21}童虫、d_{28}和d_{35}成虫的含量相仿，d_{42}含量最高，同时发现：PZQ对d_0童虫有杀死作用，而对d_{21}童虫无效[12]。

PZQ在正常和感染小鼠体内的药代动力学是有差异的(见表1)，感染小鼠吸收PZQ较慢，排泄也较慢，毒性也较大[9]。感染小鼠血中PZQ浓度较高，并能维持较长时间，有利于虫体与PZQ充分接触，更好地发挥PZQ的作用。

2. 杀虫作用机制

PZQ对虫卵无杀死作用；对尾蚴较强；对不同发育期童虫差异较大；对成虫能迅速杀死。

PZQ杀死尾蚴的最低浓度为0.05μg/ml[12]。体外实验发现：PZQ使尾蚴脱尾、破坏体表糖萼以及改变其渗透性，使之不能适应非等渗的水环境，从而引起皮层、肌肉和实质组织细胞破坏，最终导致尾蚴死亡。体内实验显示：除PZQ对虫的直接作用外，还有宿主的参与。

$d_{3\sim11}$童虫经1μg/mlPZQ作用后，皮损慢而轻；d_{14}、d_{21}童虫和d_{28}、d_{35}、d_{42}成虫皮层的最低浓度为0.1μg/ml，而d_{14}、d_{21}和d_{28}虫皮损须接触2h才开始出现，而d_{35}、d_{42}虫接触15min就出现，并很严重[13]。体内实验表明：在PZQ杀虫过程中，有宿主体液免疫因素的参与，另外，宿主非特异性细胞免疫功能的增强以及由PZQ或受损童虫所释放某些物质刺激吞噬细胞作用对杀虫也起着很重要的作用，并对虫死$d_{0(3hrs)}$童虫以及$d_{28\sim42}$

表1 PZQ在正常和感染小鼠体内的毒性、吸收和排泄

		正常小鼠	感染小鼠
毒性 (LD_{50})		4.4±0.3g/kg	3.7±0.3g/kg
30min 吸收	血中	0.43	0.22
	肝中	1.21	0.60
16h 排泄	血中	0.02	0.04
	肝中	0.03	0.06

维普资讯 http://www.cqvip.com

成虫最为显著，对d_{8-14}及d_{21}童虫作用最差[14]。

日本血吸虫成虫表皮对其正常的生理和防御功能起着重要的作用[15][16]。成虫经PZQ作用后，首先引起兴奋、挛缩麻痹、吸盘变形以及扭曲，然后表皮及感觉乳突出现不同程度的肿胀、皱缩、干瘪、破烂直至大面积腐烂，表面抗原显露，宿主的白细胞以及大量絮粒状物沉积形成膜状包被附着于受损的体表，更加重皮损。虫体内部各种细胞功能退行性变，环肌、纵肌逐渐被破坏，使表皮的更新受到更严重的障碍，同时也使表皮上碱性磷酸酶活力减弱或消失，也影响了葡萄糖的转运和糖代谢，从而使虫体内糖元耗竭，乳酸增加，丙氨酸减少。这一系列的生化变化使血吸虫表皮正常生理和防御功能丧失，最后导致虫体死亡。

PZQ对日本血吸虫成虫有三种明显现象——兴奋、挛缩和皮损[11][17]。与0.005μg/mlPZQ接触时，30s内虫活动明显增加；与0.05μg/mlPZQ接触时，虫迅速地扭动，3min后，活动减弱并出现挛缩；浓度达1μg/ml以上时，虫立即不动而又强烈挛缩。PZQ引起虫肌肉挛缩及皮损都有赖于Ca^{2+}的存在，增加Ca^{2+}浓度可加强挛缩作用，无Ca^{2+}作用消失。PZQ能干扰虫体膜的渗透性，促使Ca^{2+}内流引起虫体挛缩，此作用不是无限制的，只是在短时间内PZQ能增加虫的摄Ca^{2+}量，延长作用至2h，也未见虫的总摄Ca^{2+}量有明显变化。在37℃的亨氏溶液中，血吸虫雄虫与1μg/mlPZQ作用5～60min后，可促使虫的Ca^{2+}由皮层包质向虫体肌肉移动；而在4℃亨氏溶液或无Ca^{2+}亨氏溶液中，作用相反。Ca^{2+}的挛缩作用可受到Mg^{2+}的制约，在高Mg^{2+}(30mM)的培养液中PQZ的兴奋、挛缩作用减弱或不明显。

从神经介质和有关的阻断剂方面，研究日本血吸虫成虫的兴奋和挛缩作用发现：所试神经介质不能影响PZQ对虫体的兴奋作用；神经介质和有关的阻断剂不能阻断PZQ的挛缩作用，也不能使此作用消失。无论体内或者体外，PZQ既不能增加虫的内源性5-羟色胺(5-HT)，也不增强虫对外源性5-HT的摄取。进一步的实验表明：PZQ对虫具有5-HT样作用，或者是5-HT受体的激动剂[17]。因此认为，兴奋和挛缩是PZQ直接所致。

3. 临床研究

消旋体用于各种吸虫病和绦虫病的治疗，已有较详细的综述[3]，这里不再重复。值得指出的是：对PZQ治疗血吸虫病后，七年来进行的随访调查表明，此药无任何后遗症，无致突变、致畸、致癌作用。PZQ也可用于肝脏损害不太严重的血吸虫病患者。

4. 毒副作用

PZQ治疗血吸虫病，引起了心血管及神经精神等方面的毒副作用。经药理实验发现：iv45ug/mlPZQ时，可致80.9%的家兔发生心律失常。PZQ本身对心肌有直接作用，能影响膜的电位变化，但并不受肾上腺素能系统的调节，可能与Ca^{2+}作用有关。苯妥英钠能抗PZQ所致的心律失常，因而表明PZQ的此作用可能与中枢β受体激活有关。在神经肌肉接头实验中，低浓度PZQ可促进突触前神精末梢释放乙酰胆碱，使肌肉收缩加强；而高浓度PZQ表现为对突触后膜受体的抑制性作用，使神经肌肉传递受阻，并且对骨骼肌也有直接抑制作用，可能是PZQ与终板区乙酰胆碱受体结合较牢所致，因为此作用不能被新期的明拮抗。同时也发现：KCl有拮抗PZQ的这一作用。在研究大脑、心脏单胺作用时发现：PZQ能释放及排空多巴胺和去甲肾上腺素，可致多种神经系统的毒副作用[18]。

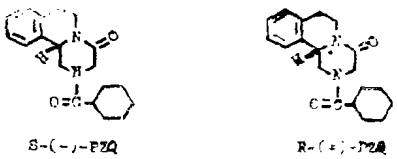
四 旋光活性吡喹酮的研究

1. 合成与构型

利用合成PZQ的中间体水解物的碱性与

维普资讯 http://www.cqvip.com

酸性拆分剂成盐，可得(－)-和(＋)-水解物，再分别环己甲酰化合成了(－)-和(＋)-PZQ。二构型已用单晶X光衍射法确定(－)-PZQ为S-型，(＋)-PZQ为R-型[19]。



S-(－)-PZQ　　R-(＋)-PZQ

2. 抗日本血吸虫作用

国外学者认为抗虫作用集中在(－)-PZQ，但无详细的实验报导，更无临床试用结果[3]。近年来，国内对(－)-PZQ和(＋)-PZQ的比较研究已有很多报导。

家兔实验性治疗中，用350mg/kg，(－)-PZQ的肝移率和减虫率均较高(85.2%)，而(＋)-PZQ无效[20]。(－)-、(＋)-及(±)-PZQ分别以20、30、35和40mg/kg单剂灌胃治疗，(－)-PZQ平均减虫效高于(±)-PZQ($p<0.01$)，而(＋)-PZQ与对照组无显著差别($p>0.05$)。肝脏病理检验以(－)-PZQ组虫卵肉芽肿较小，病变最轻，绝大多数虫卵处于变性死亡期。扫描电镜观察到：(－)-和(±)-PZQ可致虫皮层严重受损，而(＋)-PZQ不明显[20][21]。体外实验中，三种PZQ均可致虫挛缩和麻痹，但(－)-PZQ的IC_{50}仅为(＋)-PZQ的1/350和(±)-PZQ的1/5($p<0.01$)。在1μg/ml浓度下，虫体死亡数，随接触PZQ时间延长而增加，(－)-PZQ最多，(±)-PZQ其次，(＋)-PZQ最少。由此可见，对血吸虫体表皮层最初的损害是(－)-PZQ直接所致。

抗华支睾吸虫作用，与抗日本血吸虫情况相似[22]。

3. 药代动力学

家兔灌胃后，(－)-PZQ能迅速经胃肠粘膜进入血液，5min时，门静脉处血药浓度达最高，胆汁中浓度也很高，对照的(＋)-PZQ情况相似。二者肝脏提取物均高达90%以上，因而认为肝脏有极强的"首次通过效应"，与(±)-PZQ研究结果一致。家兔分别ig100mg/kg的(－)-、(＋)-和(±)-PZQ，肝内清除率各为50.33，174.37和52.58L/h，其中l-PZQ肝内清除率最小，全身循环的血药浓度和药时曲线下面积比(＋)-PZQ低1/5.3。从而表明：肝脏对它们代谢有选择性。另发现：(－)-和(＋)-PZQ在门静脉处血药浓度大于1μg/ml。

据房室模型分析表明：(－)-PZQ在家兔体内的过程符合药物动力学二室开放模型，iv$T_{1/2(\beta)}$仅0.3h，ig后药物在体内却呈较缓慢的清除。由此可见，iv(－)-PZQ清除过程均明显大于平均吸收时间，即吸收过程缓慢而生理处置迅速，因而药物吸收率已成为药物消除的限速步骤，这表明(－)-PZQ具有"后翻"的药物动力学特点[23]。

(±)-PZQ可经胃脏、胆道和胃肠粘膜清除，因此，推测(－)-PZQ也有相同的清除途径。经家兔实验表明：(－)-PZQ确实经过胆道排泄。

在慢性日本血吸虫病患者口服单剂(－)-PZQ的研究中，肝功能是否损害以及其程度对(－)-PZQ的体内有很明显的影响，对吸收过程影响不大，而使外周循环药量明显增加，清除能力减退。肝功能严重损害的患者；清除半衰期可长达16.5h；而损害不明显者，清除$T_{1/2}$为5.4h，这与PZQ的$T_{1/2}$ 5.14h相接近。

4. 治疗

(1) 日本血吸虫病　在四川芦山县，以(±)-PZQ作对比，用30mg/kg一剂疗法，治后3和6个月，(－)-PZQ治愈率各为85.2%和87.7%，(±)-PZQ各为72.1%和73.6%，二者之间有非常显著的差别($p<0.01$)。在湖北洪阳县，(－)-PZQ一剂疗法和dl-PZQ二天疗法，3个月后治愈率各为78.3%和70.7%($p>0.25$)，二者副作用轻而短暂，

维普资讯 http://www.cqvip.com

治疗前后，血、尿常规，肝肾功能以ECG为标准，均无明显变化。

（2） 华支睾吸虫病 25mg/kg t.i.d 一日疗法，治疗77例华支睾吸病虫患者，3个月后，(－)-PZQ治愈率为71.9%，(±)-PZQ为65.8%(p>0.05)。二者均未治愈重感染（EPG>10000）者，但虫卵减少率都在97%以上，副作用短而轻。

5. 毒性

(－)-PZQ小白鼠急性半数致死量(LD_{50})为2463mg/kg，(±)-PZQ的LD_{50}为2454mg/kg。因此认为：二者具有相同的安全性，对宿主肝组织病理损害，以(－)-PZQ最轻，(±)-PZQ其次，(＋)-PZQ与对照组最严重[21]。

对心脏毒性，家兔iv PZQ，以(＋)-PZQ致心律失常，减慢心率和异位节律发生率的作用最强，(±)-PZQ次之，(－)-PZQ作用微弱。icv心得安即使剂量加大一倍也未能拮抗(＋)-PZQ的此作用。离体大白鼠心房实验表明，就左心房正性肌力作用来看，(＋)-PZQ最强，(±)-PZQ其次，(－)-PZQ最弱；收缩幅度平均净增率各为：84.62±14.75%、78.59±4.43%和49.39±10.99%。钙通道阻滞剂异搏定可明显减弱此作用，这表明此作用与Ca^{2+}有关。而PZQ对右心房有负性频率，随剂量增加而加强，并可诱发心律失常，(＋)-PZQ作用最强，(－)-PZQ最弱。(＋)-PZQ能显著缩短左心房不应期，(－)-PZQ无效[24]。由此可见，对心脏毒性由(＋)-PZQ所致。

参 考 文 献

[1] Yuste F, et al. J. Heterocycle Chem. 1986; 23: 189

[2] William F. J. Org. Chem. 1984; 49: 5269

[3] Andrews P, et al. Med.Res. Rev. 1983; 3(2): 147

[4] 靳立人，等. 药学学报1986; 21:170

[5] 王锐，等. 医药工业1985; 16:10

[6] 章元璋，等.同上1987; 18:489

[7] 乐文菊，等.中国药理学报1988; 4:110

[8] 李家声，等.重庆医科大学学报1988, 4:306

[9] 邵鹤生，等. 中国药理学报1981; 2:49

[10] Andrews P. Pharm. Thera. 1985; 29: 129

[11] Xiao S H. J. Parasit. 1984; 70:177

[12] 肖树华，等.药学学报 1986; 21:377

[13] 尤纪青，等. 中国药理学报 1986; 7:82

[14] 肖树华，等. 同上 1987; 8:60

[15] 杨士静，等. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1985; 3:178

[16] 肖树华，等. 药学学报 1985; 20:10

[17] 肖树华，等. 中华医学杂志 1984; 97:839

[18] 刘国卿，等. 药学学报 1985; 20:807

[19] 严桑和. 四川省药学会代表大会学术报告资料 1989年10月

[20] Liu YH, et al. Chin.Med. J. 1986, 99:935

[21] 王小根，等. 中华内科杂志 1986; 25:332

[22] 钱明心，等. 中国药理学报 1989; 1:92

[23] 钱明心，等. 同上 1988; 5:62

[24] 钱元恕，等. 药学学报 1988; 11:812