

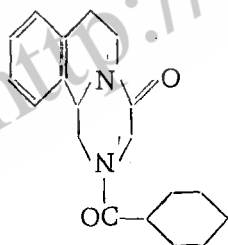
抗血吸虫病新药——吡喹酮

浙江医科大学药理教研室 乌义思综述 卞如谦审校

血吸虫病流行于很多国家,在我国解放前流行于南方广大农村,严重危害劳动人民健康,解放后在血吸虫病防治工作中已取得了不少成就,但要达到彻底消灭,尚须继续努力。近几年对寻找抗血吸虫病新药做了大量的研究工作,进展很快,西德研制成功的广谱抗寄生虫药吡喹酮对人体的三种血吸虫病均有很好的疗效,1977年以来我国亦已试制成功,吡喹酮已成为我国当今抗血吸虫病的首选药物。但吡喹酮用于临床为时尚不久,有必要对它进行较全面的了解,故将有关资料作一介绍如下:

一、理化性质

吡喹酮(Praziquantel)为异喹啉吡嗪衍生物,化学名称为2-环己甲酰基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡嗪并[2,1-a]-异喹啉-4-酮。分子式为 $C_{19}H_{24}N_2O_2$,分子量为312.42。其结构式如下:



吡喹酮为无色、无臭和微苦的结晶粉末,性质稳定,熔点为 $136\sim 139^{\circ}\text{C}$,能溶于大多数有机溶剂而难溶于水。在 25°C 时,每100毫升氯仿、乙醇和水可分别溶解吡喹酮56.7、9.7及0.04克^[1-4]。

二、抗虫作用

国外报导吡喹酮能治疗多种血吸虫感染,在治疗曼氏血吸虫、埃及血吸虫、日本血吸虫、间插血吸虫及梅氏血吸虫感染时,疗效无明显差别。它对感染曼氏血吸虫的小鼠、多乳鼠和仓鼠,无论口服或胃肠道外给药都有良好疗效^[5]。感染曼氏血吸虫的狒狒一次口服吡喹酮100mg/kg或50mg/kg/日 $\times 5$ 均可获得痊愈。感染日本血吸虫的猴,口服50mg/kg/日 $\times 5$ 可以治愈。单剂肌内注射比单剂口服疗效高一倍,按单剂口服总量计算,动物体重越大,每公斤体重所需药量越少^[1]。国内报导感染日本血吸虫的小鼠一次口服吡喹酮600mg/kg,减虫率为94.2%。犬口服20mg/kg/次,3次/日,减虫率达100%。吡喹酮杀雌虫作用强于杀雄虫作用,雌虫减少率明显高于雄虫减少率,杀成虫作用强于杀童虫作用^[6,7]。与国外报导一致^[8]。肖树华等给感染日本血吸虫小鼠一次口服吡喹酮300mg/kg后5分钟,即有94.6%的两性血吸虫肝移,30分钟至24小时,除个别鼠中少数雄虫外,其余鼠的血吸虫全部肝移^[9];与国外研究的结果基本一致^[1,8]。感染血吸虫小鼠一次口服吡喹酮300~500mg/kg后,其体内血吸虫均明显挛缩,长度仅及对照组的1/3~1/2左右;给药后24小时,首先是虫的体表组织,随后是虫的肠管出现明显的组织学及超微结构的损害;此外,给药后一天,雄虫的睾丸即明显萎缩,给药后7~14天,大部分雌虫子宫内无虫卵或充有不正常的卵

成分,且卵巢与卵黄腺明显退化^[9,10]。

吡喹酮对体外生活期血吸虫同样有作用,血吸虫在体外培养情况下,成虫接触到吡喹酮立即收缩不动,当药物浓度为0.3 $\mu\text{g/ml}$ 时,能杀死虫体;吡喹酮对毛蚴和尾蚴也有很强的作用,当药液浓度为0.01~1 $\mu\text{g/ml}$ 时,即能将其杀死或影响其活动^[2,11]。吡喹酮对血吸虫卵的发育无明显影响,对成熟虫卵亦无杀灭作用,不影响成熟虫卵孵化成毛蚴^[8,9];但Matsuda H等实验证明,血吸虫未成熟虫卵在吡喹酮作用下,虽也能发育为成熟卵,可是成熟卵很快死亡、颗粒变性及钙化,并认为吡喹酮有刺激成熟虫卵孵化的作用,但孵出之毛蚴迅速死亡^[12]。

关于吡喹酮对血吸虫的作用方式,杨元清等进行了一系列的实验研究,他们用多种已知能影响血吸虫神经系统的药物进行实验,结果均不能阻断或增强吡喹酮引起的血吸虫挛缩;而当血吸虫的培养液为无 Ca^{++} 、无 Na^{+} 、高 Mg^{++} 、低 Ca^{++} 或高 Mg^{++} 低 Ca^{++} 时,吡喹酮引起虫体挛缩的作用可被阻断或减弱;较高浓度($1 \times 10^{-3}\text{M}$)的钙拮抗剂——戊脉安对吡喹酮也具有一定的拮抗作用;高 Ca^{++} 和无 Mg^{++} 都能加强吡喹酮对血吸虫的挛缩作用。实验并证明吡喹酮能促进血吸虫对 Ca^{++} 和 Na^{+} 的摄取;此外,还观察到血吸虫经吡喹酮作用后,对外源性葡萄糖的摄取显著减少,乳酸盐排泄增加,使虫体内糖元含量明显减少甚至消失^[4,10,13-16]。

基于上述实验结果,国内外的研究者基本相似的看法是:吡喹酮对血吸虫的作用不是通过虫的神经系统,而开始是直接作用于虫体的肌肉,可能是促进 Ca^{++} 与 Na^{+} 的内流,干扰阳离子平衡,破坏血吸虫肌细胞静息膜电位,迅速产生去极化,引起虫体挛缩;随后并干扰虫体对碳水化合物的代谢,显著降低血吸虫对外源性葡萄糖的摄取,还可促进内源性糖元的分解,而使虫体内糖元迅速

减少,甚至消失,最后导致死亡。

三、毒 性

(一) 急性毒性

1. 小鼠 吡喹酮一日内分三次口服的半数致死量为 $3.15 \pm 0.41\text{g/kg}$,一次口服时,半数致死量为 $2.18 \pm 0.34\text{g/kg}$;对感染血吸虫小鼠的毒性较正常小鼠的毒性为大。

2. 兔 口服吡喹酮 1000mg/kg 、肌注 60mg/kg 或静注 20mg/kg 均未见全身性反应,但静注 35mg/kg 时,则常出现为时短暂的心律失常,注射量增至 $40 \sim 125\text{mg/kg}$ 时,除心电图变化外,尚出现张口呼吸,阵发性四肢抽搐及持续数分钟的角弓反张,个别免于当天死亡。

3. 犬 口服吡喹酮 20mg/kg/次 , 3次/日 ,除个别犬发生呕吐外,无其他不良反应;剂量增至 25mg/kg/次 , 3次/日 ,连服5日后,有的犬出现心电图T波双相、倒置及QRS波型改变;犬一次口服 100mg/kg 的超治愈剂量时仍可很好耐受,但以4小时的间隔再次给服第2次和第3次后,则出现呕吐、阵发性头部颤动,四肢无力而匍匐于地,呼吸慢等严重反应。5只实验犬中,1只于当夜死亡,其余4只不久恢复常态;各犬给药后的血,尿检查与肝肾功能测定结果均无变化。

犬口服吡喹酮 100mg/kg/次 , 3次/日 ,共服一日后,其肝细胞及肾小管上皮细胞出现轻度浊肿,肾小球轻度充血与炎细胞浸润,膀胱固有层充血、水肿与炎细胞浸润,其他脏器组织均无病变。

4. 猕猴 鼻饲吡喹酮 34mg/kg/次 , 3次/日 ,或 100mg/kg/次 , 3次/日 ,连续给药2天后,进食与活动均无异常,血清谷草转氨酶活力与心电图亦无改变。

以上急性毒性实验结果,国内^[6,7]与国外^[12]的报导基本一致。

(二) 亚急性毒性

Davis 报导, 猎犬每日口服吡喹酮 20 和 60mg/kg, 连续 13 周未出现临床症状; 在血液、临床化学、病理解剖或组织检查均未见异常^[2]。

(三) 致畸胎作用

Muermann 等用大鼠和兔进行研究, 未见吡喹酮引起胚胎畸形^[17]。倪奕昌等研究结果也类似, 吡喹酮对大鼠无致畸胎性, 但有轻度胚胎毒性^[18]。

(四) 致突变作用

国内外研究工作者采用多种方法, 进行了一系列致突变试验, 均未发现吡喹酮有致突变性^[17-21]; 但有个别报导, 用吡喹酮治疗的血吸虫病人尿中有致突变物质^[22]。

四、体内过程

Steiner 等用 ^{14}C 标记的吡喹酮进行研究, 他们给大鼠、猎犬、恒河猴和绵羊口服 ^{14}C -吡喹酮 10mg/kg 后, 自胃肠道吸收很完全 (又研究进一步表明吡喹酮主要吸收部位在小肠, 其次为直肠和结肠, 胃吸收很少^[26, 27]); 给药后半~1 小时, 血清 ^{14}C 达最高浓度; 血清药物浓度 (包括原药和代谢产物) 半衰期约为 2~3 小时, 未经代谢的药物半衰期为 1 小时。大鼠口服或静注后放射性物质以肝、肾含量最高, 其次肺、胰、肾上腺、脑垂体和唾液腺含量亦较高, 放射性物质不易通过胎盘到胎儿。给药后 24 小时, 各器官放射性已完全消失^[23, 24, 25]。吡喹酮“第一关卡效应”很明显, 药物吸收后经肝脏迅速代谢, Andrews 报导大鼠一次口服吡喹酮 300mg/kg 后, 门静脉血药浓度为 $21.2 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$, 而周围血药浓度仅 $6.2 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ ^[26]。肖树华等亦证明, 家兔口服吡喹酮后, 周围静脉血浓度较门脉的低 10 倍以上^[27]。吡喹酮的排泄较快, 无积蓄作用, 排泄主要经肾。以上四种动物静脉注射

^{14}C -吡喹酮后 24 小时, 自尿、粪排泄的 ^{14}C 为摄入量的 66~82%, 排泄物中几乎不含原药, 主要为大量葡萄糖醛酸和硫酸结合的代谢产物^[23-25]。

邵鹤生等用 ^{14}C 标记吡喹酮进行研究的结果与国外报导基本一致^[28]。

人口服吡喹酮后, 迅速吸收, 给药后 1~3 小时达最高血浓度, 血清原药半衰期为 1~1.5 小时, 原药加其代谢物的半衰期为 4~5 小时; 吡喹酮经肝迅速代谢, 代谢产物主要为羟基和多羟基盐类; 80% 药物从肠道吸收, 吸收后药物 80% 在 4 天内经肾排泄, 其中 90% 在最初 24 小时内排出, 在体内无积蓄作用^[2, 29, 30]。

五、临床疗效

浙江省用吡喹酮治疗 502 例日本血吸虫病人, 按剂量与疗程不同分为四组。第一组 341 例, 10mg/kg/次, 3 次/日 $\times$ 2 天, 总剂量为 60mg/kg。第二组 85 例, 15mg/kg/次, 3 次/日 $\times$ 2 天, 总剂量为 90mg/kg。第三组 60 例, 20mg/kg/次, 3 次/日 $\times$ 1 天, 总剂量为 60mg/kg。第四组 16 例, 5mg/kg/次, 3 次/日 $\times$ 6 天, 总剂量为 90mg/kg。于治毕 1、3、6、12 个月和 2 年进行复查, 合计阴转率分别为 99.8%、99.4%、99.6%、100% 和 99.3%。502 例病人以吡喹酮治疗后 6 个月肝脾肿大有明显改善, 除晚期血吸虫病外, 极大部分患者 1 年后基本恢复正常^[31, 32]。

Davis 报导, 用吡喹酮给两组 (每组 30 例) 日本血吸虫患者治疗, 剂量分别为 20mg/kg/次 $\times$ 3 和 50mg/kg/次 $\times$ 1, 二次服药间隔为 4 小时, 于治后 6 个月复查, 粪检阴转率分别为 81% 和 67%, 治后 1 年复查, 粪检阴转率分别为 79% 和 58%, 较国内报导为低, 此可能由于剂量、疗程、再感染机会等不同所致^[2]。

六、不良反应

吡喹酮的不良反应较轻,浙江省用吡喹酮治疗 502 例日本血吸虫病人中,除 3 例曾停药延期半至一天结束外,均能按期足量完成疗程^[31,32]。晚期血吸虫病及伴夹杂症者包括合并心脏夹杂症病亦能耐受^[33]。主要不良反应为:

(一) **神经系统:** 以头昏、乏力、头痛为主,其次为四肢酸痛及失眠,肌肉震颤眩晕、嗜睡、眼球震颤等。徐肇珩等报道用吡喹酮(总剂量为 60~45mg/kg)治疗日本血吸虫病 100 例临床观察中,有一例(男性,49 岁,于吡喹酮治毕次日)出现双侧下肢不完全性弛缓性瘫痪和膝反射迟钝,渐发展至双下肢完全瘫痪,心电图提示为不完全右束支传导阻滞和低钾表现,应用钾盐后逐渐好转^[34],笔者用吡喹酮对大鼠离体膈肌实验研究中,发现该药有抑制膈肌作用,提高营养液中 K^+ 浓度,可对抗其抑制膈肌的作用^[35],这与徐氏报导相吻合。

(二) **心血管系统:** 心率减慢较多见,502 例中 379 例(75.7%)于服吡喹酮后出现心率减慢,少数患者出现心率增快、早搏和胸闷。并有少数病人用吡喹酮治疗后,心电图有短暂变化,主要为 V_3T 波电压降低,房性或室性早搏,结性逸搏及房室传导阻滞等。治后心电图发生变化的百分率似与每次剂量成正比,如给予 5mg/kg 者未发现心电图变化,而剂量为 10mg/kg、15mg/kg 和 20mg/kg 者,治后心电图变化发生率分别为 8.8%、9.4% 及 10%^[31,32]。

(三) **消化系统:** 副作用颇轻,治疗过程中可出现腹痛,恶心、腹鸣、口干等症状。吡喹酮对患者肝功能亦无明显影响。

(四) **其他:** 502 例用吡喹酮治疗的日本血吸虫病人全部于治疗前后作血,尿常规检查,部分病例作了肾功能测定,大多数病例

无明显改变。

502 例的临床观察中,以每次给药量较大组(20mg/kg/次)发生不良反应者较多,占 71.7%^[31,32]。与 Davis 报道相似^[2]。故吡喹酮的不良反应与每次服药剂量有关。

七、结 论

吡喹酮是近年来发现的较好的抗血吸虫病新药,据国内外动物实验观察结果表明该药有低毒、高效的特点。临床试用亦证明吡喹酮治疗血吸虫病剂量小,疗程短,口服或注射给药疗效均好,无积蓄作用,毒性低,对重要脏器无明显损害,副作用小,时间短,病人易于耐受,为抗血吸虫病药中较好的一种药物^[36]。由于吡喹酮为一新类型药物,应用时间还不长,少数病人心电图、肾功能检查有异常发现,甚至有引起中毒性肝炎个案报道^[37],故在应用时仍需严密观察病人反应,探索最适当的剂量与疗程,以使其发挥最好的疗效,防止和减少不良反应的产生。

参 考 文 献

- [1] James C et al: Z Parasitenk, 52(2):179, 1977
- [2] Davis A: SCHISTO/INFO. DOC. 31, 1978
- [3] Seubert J et al: Experientia, 33(8):1036, 1977
- [4] Thomas H: Adv Pharmacol Therap, 10:49, 1979
- [5] Gönner R et al: Z Parasitenk, 52(2):129, 1977
- [6] 南方十三省、市、自治区血吸虫病研究委员会吡喹酮协作组:中华医学杂志, 60:129, 1980
- [7] 邵葆若等:中华医学杂志, 60:133, 1980
- [8] Webbe et al: Z Parasitenk, 52(2):169, 1977
- [9] 肖树华等:中华医学杂志, 60:137, 1980
- [10] 杨元清等:中国医学科学院学报, 1:7, 1979
- [11] Andrews P: Z Parasitenk, 56(1):99, 1978
- [12] Matsuda H et al: Japan J Exp Med, 53(6):271, 1983

(下转第44页)

(上接第34页)

- [13] Fetterer RE et al: Federation Proceedings, 37(2):604, 1978
- [14] Pax R et al: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol, 304(3):309, 1978
- [15] Coles GC: Journal of Helminthology, 53 (1):31, 1979
- [16] 肖树华等: 中国药理学报, (1):51, 1980
- [17] Muermann P et al: Vet Med Rev, (2):142, 1976
- [18] 倪奕昌等: 中华医学杂志, 62:27, 1982
- [19] Obermeier J et al: Arch Toxicol, 38:149, 1977
- [20] Machemer L et al: Arch Toxicol, 39(3): 187, 1978
- [21] Bartsch H et al: Mutation Res, 58:133, 1978
- [22] Bueding E et al: Adv Pharmacol Therap 10:59, 1979
- [23] Steiner K et al: Europ J Drug Metab Pharmacokin, (2):85 1976
- [24] Steiner K et al: Europ J Drug Metab Pharmacokin, (2):97, 1976
- [25] Dickmann HW et al: Europ J Drug Metab Pharmacokin, (2):107, 1976
- [26] Andrews P: Vet Med Rev, 2:154, 1976
- [27] 肖树华等: 药学报, 15(3):135, 1980
- [28] 邵鹤生等: 中国药理学报, 2(1):49, 1981
- [29] Leopold G et al: Eur J Clin Pharmacol, 14(4):281, 1978
- [30] Patzschke K et al: Eur J Drug Metab Pharmacokin, 4(3):149, 1979
- [31] 浙江省吡喹酮会战组: 中华医学杂志, 60:142, 1980
- [32] 浙江省血吸虫病研究委员会, 中华医学杂志, 62 (5):295, 1982
- [33] 沈耕荣等: 中华医学杂志, 62(3):163, 1982
- [34] 徐肇珩等: 中华医学杂志, 60:146, 1980
- [35] 乌义恩等: 上海第一医学院学报, 9(2):139, 1982
- [36] 黄铭西等: 武汉医学院学报, 1:77, 1983
- [37] 孙启源等: 中华医学杂志, 63(10):640, 1983