

## 吡喹酮对大鼠单胺介质的影响

刘国卿 马志清 杨小瑾 蒋莹 谢林

(南京药学院药理教研室)

**摘要** 吡喹酮是一种新型广谱抗寄生虫药。本文报道用高效液相色谱-电化学检测器联用的方法,测定单胺类神经介质及其代谢物的含量,研究吡喹酮对大鼠单胺类介质的影响。结果表明:吡喹酮(250 mg/kg 使脑 DA 的酸性代谢产物 DOPAC, HVA 和 5-HT 的代谢物 5-HIAA 的含量明显升高,而对 DA 和 NA 含量无明显影响。DA 酸性代谢物和 5-HIAA 升高表明吡喹酮能增加 DA 和 5-HT 的转换率

**关键词** 吡喹酮;单胺类;转换率

吡喹酮 (praziquantel) 是一种新型广谱抗寄生虫药,对人、畜蠕虫感染及三种血吸虫病均有良效。随着它的广泛应用,对神经及心血管系统副作用已有报道<sup>(1~3)</sup>。吡喹酮为异喹啉类衍生物,鉴于很多具有异喹啉类结构的化合物都对中枢神经介质有明显影响<sup>(4,5)</sup>,故吡喹酮对单胺介质的作用如何以及与其中枢作用有否联系,是一个有趣的问题。因此,我们应用高效液相色谱并用电化学检测器方法,研究了药物对大鼠脑及心脏内单胺的作用。

### 材 料 和 方 法

实验动物为体重 150~250 g 的大鼠,雌雄兼用,每批实验为同一性别。动物断头处死,在冰台上迅速分离出纹状体、前脑边缘区(伏膈核、嗅结节和中央杏仁核)和心脏,置于液氮中贮存至生化测定。

吡喹酮购自南京制药厂,熔点 138°C。用 50% 的聚乙二醇 (PEG-400) 配制成 10% 的混悬剂。对照组给予相应量的溶剂。本实验所用吡喹酮均为腹腔注射。

多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NA)、酸性代谢产物二羟苯乙酸 (DOPAC)、高香草酸 (HVA) 及 5-羟色胺 (5-HT) 的酸性代谢产物 5-羟吲哚醋酸 (5-HIAA),用高效液相色谱-电化学检测器 (HPLC-electrochemical detector, BAS, West Lafayette, Indiana) 方法测定<sup>(4,6)</sup>。高压平流泵为 Perkin-Elmer Model Series 2,电化学检测器为 LC-4 A/17,台式自动平衡记录仪为 XWT-104,色谱柱为 ODS, 10  $\mu$ , 5  $\times$  200 mm,洗脱液为枸橼酸-醋酸钠缓冲液,加入适量甲醇, pH 4.5,流速 1.2 ml/min;极化电压 +0.75 V。

纹状体和边缘区 加 0.1 N HClO<sub>4</sub> 400  $\mu$ l 和适量二羟苄胺作内标,用超声波匀浆器 (Soniprep-150, MSE) 进行匀浆, 15,000 g, 0°C, 离心 15 min。取上清液两个 180  $\mu$ l, 分别供单胺和酸性代谢产物的提取和测定。

心脏 加 0.4 N HClO<sub>4</sub> 3.0 ml 和适量内标,用高速匀浆器 (Ultra-Turrax, 15,000 r/min) 匀浆, 15,000 g, 0°C, 离心 15 min, 吸取上清液 500  $\mu$ l 供提取 NA 用。

脑内 DA, NA 含量的测定 在 180  $\mu$ l 的上清液中加 0.5 M Tris 缓冲液 750  $\mu$ l 及中性氧化铝 20 mg, 振摇 10 min, 低速离心, 弃去上清液, 用稀释 100 倍的上述 Tris 洗涤二次,

然后加 0.1 N HClO<sub>4</sub> 100 μl, 用 Eppendorf 振荡器振荡洗脱 15 min, 离心。取 10 μl 上清液注入色谱柱。

心脏 NA 含量的测定 在 500 μl 上清液中加 1 M Tris 800 μl (pH 8.7) 及中性氧化铝 60 mg。振摇 10 min, 低速离心, 弃去上清液, 用稀释 100 倍的上述 Tris 洗涤二次, 然后再加 0.4 N HClO<sub>4</sub> 200 μl, 用 Eppendorf 振荡器振荡 15 min, 离心。取 10 μl 上清液注入色谱柱。

脑内 DOPAC, 5-HIAA, HVA 的含量测定 在 180 μl 有机相中加入 600 μl 醋酸乙酯, Vortex 振荡提取 3 min, 离心。吸取上清液 500 μl, 加入正庚烷 600 μl 和 0.35 M 乙酸钠 100 μl, Vortex 振荡器振荡 3 min, 离心并除去有机相。取 10 μl 注入色谱柱。

为了比较同一对照组与不同处置组间的差别显著性, 使用 Dunnett's multiple test<sup>(7)</sup> 对资料进行分析。

## 结 果

### (一) 多巴胺能系统

1. 吡啶酮对大鼠纹状体 DA 及其代谢产物 HVA 和 DOPAC 的作用时程 吡啶酮 (500 mg/kg) 给药后 30 min, DA 的代谢产物 DOPAC 和 HVA 含量与对照组相比均显著增加, 约增加 50%, 1 h 后 DOPAC 逐渐恢复正常。给药后 2 h HVA 仍明显高于正常, 4 h 后恢复。纹状体 DA 的含量未发生明显变化。见表 1。

Tab 1. Effect of praziquantel (500 mg/kg) on DA and its metabolites in rat striatum

Time (h)	Striatum (ng/g)		
	DA	DOPAC	HVA
0	9914.7 ± 489.0	765.0 ± 24.9	504.6 ± 38.5
0.5	9395.0 ± 565.7	1146.8 ± 83.8**	766.6 ± 78.9
1	9753.2 ± 734.6	1050.1 ± 34.7**	874.1 ± 76.0**
2	9930.6 ± 753.3	692.6 ± 56.3	720.7 ± 72.7**
4	9841.7 ± 400.2	667.4 ± 35.1	507.0 ± 41.9

Each value is the mean ± S E of 6 animals; \*\* P < 0.01 compared with controls

2. 不同剂量的吡啶酮对大鼠纹状体和边缘区 DA 及其代谢物含量的影响 给予不同剂量的吡啶酮 (250, 500 mg/kg) 30 min 后断头处死。实验结果表明, 小剂量的吡啶酮 (250 mg/kg) 就使纹状体 DA 的代谢产物 DOPAC 和 HVA 发生变化, 其效应随吡啶酮剂量的增加而增强。故吡啶酮升高纹状体 HVA 和 DOPAC 的作用是与剂量相关的。吡啶酮对边缘区的作用与纹状体相似。见表 2。

### (二) 5-羟色胺能系统

1. 吡啶酮对大鼠前脑边缘区及纹状体 5-HIAA 含量的影响 吡啶酮 (500 mg/kg) 给药后, 前脑边缘区及纹状体 5-HIAA 的含量持续地增加, 4 h 时仍未见有恢复的趋势, 此时 5-HIAA 的含量与对照组相比增加约 50%。见表 3。

2. 不同剂量吡啶酮对大鼠前脑边缘区及纹状体 5-HIAA 含量的影响 大鼠 ip 不同剂量的吡啶酮 (250, 500 mg/kg) 后 30 min 处死。实验结果表明, 吡啶酮升高前脑边缘区和

Tab 2. Effect of various doses of praziquantel on DA and its metabolites in the striatum and limbic area 30 min after the drug administration

Drug (mg/kg)	Striatum (ng/g)			Limbic (ng/g)		
	DA	DOPAC	HVA	DA	DOPAC	HVA
Control	9858.4±247.2	908.4±45.0	562.5±23.7	2384.4±85.5	310.2±20.3	224.8±19.4
250	9847.5±771.4	1223.4±102.8*	715.3±73.3*	2491.2±245.3	322.9±20.0	300.1±19.6*
500	10393.4±555.4	1447.7±95.1**	716.8±57.6**	2429.6±149.2	412.6±30.4**	380.7±48.3**

Each value is the mean±SE of 6 animals; \* P<0.05; \*\* P<0.01 compared with controls

Tab 3. Effect of praziquantel (500 mg/kg) on 5-HIAA in rat striatum and limbic areas

		Time (h)				
		0	0.5	1	2	4
5-HIAA (ng/g)	Striatum	401.5±32.0	449.7±38.6	494.5±25.2*	485.8±47.0*	585.4±37.9**
	Limbic Area	250.8±10.9	331.1±31.1**	315.5±26.4*	353.9±23.3**	404.8±31.3**

Each value is the mean±SE of 6 animals; \* P<0.05; \*\* P<0.01 compared with controls

Tab 4. Effect of various doses of praziquantel on 5-HIAA in rat striatum and limbic area 30 min after the drug administration

		Control	Praziquantel(mg/kg)	
			250	500
5-HIAA (ng/g)	Striatum	504.4±42.8	643.2±55.1*	781.3±19.6**
	Limbic area	242.6±14.2	248.6±12.5	306.2±23.6**

Each value is the mean±S E of 6 animals; \* P<0.05; \*\* P<0.01 compared with controls

纹状体 5-HIAA 的作用与药物的剂量是相关的, 见表 4。

## 讨 论

上述实验结果表明, 吡喹酮 (250 mg/kg) 可使纹状体中 DA 的酸性代谢产物 DOPAC 和 HVA 显著增加 (+50~70%), 其作用在给药后 0.5~1 h 达到峰值, 这与吡喹酮在大鼠脑内分布的达峰时间基本一致<sup>(8)</sup>。HVA 含量的上升略大于 DOPAC, 且持续时间较长。吡喹酮对纹状体和边缘区内 DOPAC 和 HVA 的作用是与药物的剂量相关的。吡喹酮 (500 mg/kg) 增加 DA 酸性代谢产物而对 DA 本身无明显影响, 可能是由于促进了 DA 的合成和代谢而升高 DA 的转换率<sup>(9,10)</sup>。转换率的升高是否因 DA 受体被阻断而引起反馈性增加 DA 转换率, 有待进一步探讨。然而, 阻断再摄取和促进释放均可导致 DA 代谢产物的增加。由于吡喹酮不能改变 Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP 酶和 Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶的活性<sup>(11)</sup>, 可以排除吡喹酮阻断再摄取的可能性。

大剂量 (1000 mg/kg, 未报道资料) 的吡啶酮才可使 DA 和 NA 含量降低, 这个事实说明, 吡啶酮释放, 排空 DA 和 NA 的作用是一种毒性表现。吡啶酮对 5-HT 神经元系统亦有类似影响, 升高其酸性代谢产物 5-HIAA, 而且持续时间较长, 给药后 4 h 仍未见恢复趋势。5-HIAA 升高的原因及药物对 5-HT 含量有否影响亦有待于进一步研究。

文献报道<sup>(11)</sup>, 吡啶酮对心肌的变力作用不受肾上腺素能系统调节, 而可能通过 Ca<sup>2+</sup> 作用产生的。本实验未观察到吡啶酮对心脏 NA 含量有任何影响, 这与文献报道是一致的。临床上吡啶酮可引起多种神经系统副作用, 本文认为, 脑内单胺代谢的变化可能与临床的表现有一定的关系。

参 考 文 献

1. 陈名刚等. 吡啶酮治疗日本血吸虫病 25,693 例中出现较严重副作用的调查分析. 寄生虫学与寄生虫病杂志 1983;1:74.
2. 浙江省吡啶酮会战组. 吡啶酮治疗日本血吸虫 502 例临床观察. 中华医学杂志 1980;60:142.
3. 李成健. 吡啶酮的副作用. 药学通报 1984;19:254.
4. 刘国卿等. dl-四氢巴马汀对大鼠单胺介质的排空作用. 药理学报 1983;18:641.
5. 刘国卿等. 某些异喹啉类生物碱对大鼠脑内单胺的影响. 1984; 待发表.
6. Kissinger PT, et al. Neurochemical application of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci* 1981;28:455.
7. Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatment with a control. *J Am Statist Ass* 1955;50:1096.
8. 邵鹤生等. [<sup>14</sup>C] 吡啶酮在动物体内的吸收、分布和排泄. 中国药理学报 1981;2:49.
9. 金国章. 脑内多巴胺能神经系统和安定剂的作用. 中国药理学会编. 药理学进展. 受体-分子药理-中西医结合研究分册. 第 1 版. 上海: 上海科学出版社, 1978:43~50.
10. Cooper RJ, et al. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1978;134~148.
11. Chubb JM, et al. Effect of praziquantel, a new anthelmintic, on electromechanical properties of isolated rat atria. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207:284.

INFLUENCE OF PRAZQUANTEL ON MONOAMINE TRANSMITTERS IN RAT BRAIN

LIU Guo-Qing, MA Zhi-Qing, YANG Xiao-Jin, JIANG Ying and XIE Lin

(Department of Pharmacology, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing)

**ABSTRACT** Effects of praziquantel on monoamines and their metabolite contents were studied using HPLC-electrochemical detector. Praziquantel was found to increase the acidic metabolites of dopamine, DOPAC and HVA, and of 5-HT and 5-HIAA levels in the striatum and limbic areas. The increase in DOPAC and HVA reached their peaks 0.5~1 h after a dose of 500 mg/kg in the two regions, while the dopamine and noradrenaline levels were unchanged. The elevation of DOPAC, HVA and 5-HIAA was in dose-dependent manner. When higher dose of praziquantel (1000 mg/kg) was given, the values of dopamine in the striatum and of noradrenaline in the limbic area were lowered. The results show that the turnover rates of dopamine and 5-HT were increased.

Key words: Praziquantel; Monoamines; Turnover rate; Dopamine  
Parasitic  
(1985, 20 (10)): 801-806