

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.2.09

吡喹酮单独和联合狂犬弱毒疫苗对家兔给药后 血浆药物动力学研究

苏日娜¹, 木兰², 牡丹¹, 于晶峰^{2*}

(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010100; 2. 内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010100)

[收稿日期] 2020-07-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 02-0053-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为测定单独给药及联合狂犬弱毒疫苗制剂给药后家兔血浆的血药浓度,建立了以乙腈/水为流动相进行梯度洗脱的 HPLC 方法测定血浆中吡喹酮的含量,并初步研究其药代动力学特点。实验组分为对照组(生理盐水)、7% 吡喹酮注射剂组与狂犬疫苗-吡喹酮复合制剂组,空腹 12 h 后肌注,在给药后不同时间点耳廓静脉采血,处理血样后 HPLC 测定。采用 DSA 软件处理血药浓度数据的药代动力学参数。吡喹酮峰保留时间在 15.10 min、无杂峰干扰,且拖尾因子和塔板数均符合要求,HPLC 方法学验证表明吡喹酮的标准曲线在 2~16 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性良好($R^2=0.9996$),其稳定性、重复性及加样回收率均符合生物样品测定要求。狂犬弱毒疫苗-吡喹酮复合制剂给药后,血浆中吡喹酮含量的变化趋势与吡喹酮单独给药呈现相似的代谢规律,即 15 min 后迅速增加,在 1 h 达到峰值,4 h 含量达到低值,此后代谢缓慢,在 24 h 仅能检测到微量吡喹酮。通过研究单独和联合狂犬弱毒疫苗制剂给药后家兔血浆中吡喹酮的药代动力学过程,初步阐明了其体内药物吸收和代谢过程,为临床安全合理给药提供参考。

[关键词] 吡喹酮;狂犬弱毒疫苗-吡喹酮复合制剂;药代动力学

Pharmacokinetics of Praziquantel after Single and Combined with Attenuated Rabies Vaccine in Rabbit Plasma

SU Ri-na¹, MU Lan², MU Dan¹, YU Jing-feng^{2*}

(1. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;

2. Department of Basic Medical Science, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

Corresponding author: YU Jing-feng, E-mail: xxyujingfeng@163.com

基金项目: 内蒙古医科大学博士启动项目《细粒棘球蚴内蒙古株基因序列分析》(YKD2017BQ009);内蒙古医科大学科技百万工程项目《内蒙古自治区蜱传病原体研究》(YKD2017KJBW002)

作者简介: 苏日娜,博士,讲师,从事药物化学分析研究。

通讯作者: 于晶峰。E-mail: xxyujingfeng@163.com

Abstract: Pharmacokinetics of praziquantel after intramuscular injection of single and combined with attenuated rabies vaccine to rabbit were studied. HPLC method was established for the determination of praziquantel in rabbit plasma with gradient elution using the acetonitrile – water flow. Rabbits were divided into the control group (normal saline), 7% praziquantel group and praziquantel combined with attenuated rabies vaccine group, three groups were injected in muscle after 12 hours of fasting, blood samples were collected by vein at different time after the administration, and praziquantel concentrations in the blood samples were determined by established HPLC method. The retention time of praziquantel appeared at 15.10 min and no interference of peaks, and the tailing factor and the number of plates meet the requirements. HPLC method validation showed that the standard curve of praziquantel is $2 \sim 16 \mu\text{g/mL}$, $R^2 = 0.9996$. The precision, stability and sample recovery meet the biological sample measurement requirements. The concentration – time curves of praziquantel were similar between single and combined with attenuated rabies vaccine injection. The concentration was increased rapidly after 15 min, peaked at 1 h, and reached a low value at 4 hours. After that, the metabolism turned slowly, and there was no praziquantel detected after 24 h. In this study, the pharmacokinetic of praziquantel in rabbit plasma after single administration and combination of rabies attenuated vaccine provided preliminary research on drug absorption and metabolic processes in vivo, which provides reference for clinical safe and reasonable administration.

Key words: praziquantel; combined with attenuated rabies vaccine; pharmacokinetics

吡喹酮 (Praziquantel, PZQ) 是由德国拜尔公司和 E – Merck 公司研究成功的于 20 世纪 70 年代中期发展起来一种新型的广谱抗寄生虫病药物^[1]。临床应用表明,吡喹酮为理想的新型抗吸虫和绦虫药物,对吸虫病和绦虫病的治疗效果良好,已成为治疗吸虫病和绦虫病的首选药物^[2-4]。目前血吸虫病的治疗仍然依赖于吡喹酮单一疗法。尽管吡喹酮可有效杀灭血吸虫成虫,但对感染相关的病理损害无效,由于吡喹酮耐药虫株的出现,寻求可替代的抗血吸虫病药物成为研究焦点。近年来临床前研究和试验发现,吡喹酮与多种抗疟^[5]、抗炎药^[6]、抗纤维化^[7]、抗氧化剂^[8]等辅助药物联合应用显示出良好的杀虫效果。在治疗过程中,如果联合阿维菌素类抗线虫药物,可使吡喹酮的抗寄生虫谱进一步扩大,对蠕虫病也可起到一定的治疗效果。同时有研究显示^[9],在对片形吸虫病的治疗中,三氯苯哒唑起到了较好的治疗效果,而吡喹酮却无效,如果将二者联合使用,则对所有吸虫病和绦虫病均可起到一定疗效。郭冬梅等^[10]将吡喹

酮、阿苯达唑两种药品联合用于治疗人脑实质型脑囊尾蚴病,在相同的治疗时间内,联合用药与单独用药治疗比较取得了更好的疗效,并疗程明显缩短。Homeida^[11-12]等对吡喹酮与阿苯达唑互相影响的药代动力学进行了研究,结果表明,吡喹酮的药代动力学参数并没有因为同时服用阿苯达唑而受到影响,二者的半衰期改变不明显,联合用药后,不仅提高了疗效、缩短了疗程,且安全性高,无明显的毒副作用。在前期研制了细粒棘球绦虫驱虫药——吡喹酮与狂犬弱毒疫苗的复合制剂^[13],确定了含药家兔血浆的前处理方法^[14]的基础上,本实验建立了家兔血浆样品中吡喹酮的 HPLC 测定方法,测定单独和联合狂犬弱毒疫苗制剂给药后家兔血浆中吡喹酮的含量,绘制两种不同给药后吡喹酮的血药浓度 – 时间曲线,并初步研究其药代动力学特征参数。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 健康成年家兔 15 只,常规饲

养。空腹 12 h 后耳廓静脉采血。家兔血浆用肝素钠抗凝管收集采集的血液,3500 r/min 离心 10 min 后,收集血浆, -20 ℃ 保存。

1.1.2 试验仪器 电子天平(BS 224 S),赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;高效液相色谱仪(LC-2010A HT),日本岛津公司;离心机(3-30K),德国 Sigma 公司;涡动器(GL-88B),海门市其林贝尔仪器制造有限公司;真空泵(SHB-III),郑州长城科工贸有限公司;12 孔氮吹仪(PGC-01D),北京晨曦科创科技有限公司。

1.1.3 试剂 乙腈、甲醇(色谱纯,sigma 公司),吡喹酮对照品(色谱纯,sigma 公司,批号 10129462),狂犬病活疫苗(Flury 株,瑞普(保定)生物药业有限公司,批号:13021)。吡喹酮原粉,新开元动物制药有限公司提供;7%吡喹酮注射剂,内蒙古农业大学寄生虫学实验室制备。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:Discovery C18(4.6 × 250 mm,5 μm);流动相:乙腈/水(A/B)等浓度洗脱,即 0.01 ~ 30.00 min, A/B = 43/57;检测波长 330 nm;流速 1 mL/min;柱温 35 ℃;进样量 10 μL。流速 1.0 mL/min;检测波长 263 nm;柱温 35 ℃;进样量 20 μL。

1.2.2 对照品溶液配制 精密称取吡喹酮标准品,用乙腈配制浓度为 12 μg/mL 吡喹酮对照品溶液。

1.3 体外家兔血浆样品中喹诺酮的 HPLC 方法学确证

1.3.1 血浆样品处理方法 吸取 1 mL 血浆样品于 10 mL 离心管,加 3 mL 乙酸乙酯,漩涡 8 min 后,8000 r/min 离心 10 min,吸取乙酸乙酯层于另一试管中。重复提取一次,中和两次乙酸乙酯层,于 50 ℃ 下氮气挥干。残渣中加入甲醇 0.4 mL 涡流振荡溶解,8000 r/min 离心 5 min,取上清液 20 μL 进样。

1.3.2 方法专属性考察 按上述血浆处理方法处

理含药生物样品和空白生物样品后,进样 20 μL,用上述 HPLC 方法测定。

1.3.3 体外家兔血浆中喹诺酮的标准曲线 精密吸取家兔空白血浆 6 份 1.0 mL,分别加入吡喹酮标准溶液,使其血浆中吡喹酮标准溶液浓度分别为 2、4、6、8、12、16 μg/mL,涡流振荡混匀,按血浆样品处理方法操作,吸取 20 μL,用上述 HPLC 条件测定,每个浓度下设 3 个重复,根据吡喹酮峰面积平均值绘制标准曲线。

1.3.4 稳定性试验 精密吸取家兔空白血浆 1.0 mL,加入吡喹酮标准溶液,按血浆样品预处理方法操作,吸取 20 μL 上清液,用上述 HPLC 条件测定。进样时间分别在 0、2、4、8、12、24 h。记录每次进样后吡喹酮的峰面积,采用不同时间进样的喹诺酮的峰面积或峰高的 RSD% 计算稳定性。

1.3.5 重复性试验 精密吸取家兔空白血浆 6 份各 1.0 mL,加入吡喹酮标准溶液,按血浆样品处理方法操作,吸取 20 μL 上清液,用上述 HPLC 条件测定,记录每次进样后吡喹酮的峰面积,采用峰面积或峰高的 RSD% 计算重复性。

1.3.6 回收率试验 配制两种标准浓度(120、90 μg/mL)的标准品样品。用 HPLC 进行检测,求出各浓度吡喹酮峰面积。算出各浓度吡喹酮的峰面积与相对应浓度的吡喹酮标准品峰面积的比值,每个浓度设 3 个重复,此比值为待考察样品的绝对回收率。

1.4 单独给药及联合给药后家兔血浆中吡喹酮的含量测定

健康成年家兔 15 只,常规饲养。实验组分为对照组(生理盐水)、7%吡喹酮注射剂组以及狂犬疫苗-吡喹酮复合制剂组,每组 5 只。实验组根据犬与家兔的体表面积-剂量换算公式,换算成等价药物剂量,注射用水稀释,稀释后体积为 0.5 mL,空腹 12 h 后肌注。在给药后不同时间点耳廓静脉采血。用肝素钠抗凝管收集采集的血液,3500 r/min 离心 10 min 后,收集血浆, -20 ℃ 保存。同上采用血浆样品处理方法,取上清液用 HPLC 方法

测定各实验组中吡喹酮的含量,进行统计学处理,绘制单独和联合给药后家兔血浆中吡喹酮的血药-浓度曲线。

1.5 药代动力学初步研究 所有实验数据的测定值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。血药浓度-时间数据用 DAS 3.1.1 软件处理,得出主要的药代动力学参数,给出包括药峰浓度 (C_{max})、药时曲线下面积 (AUC)、清除率 (CL)、平均驻留时间 (MRT) 等的参数。

2 结果与分析

2.1 特异性 结果如图 1、图 2 所示。由图 1、图 2 可以看出,空白血浆中未检测到吡喹酮,而单一给药后血浆中能够明显的检测到吡喹酮的存在。在该方法中,吡喹酮峰保留时间在 15.10 min 左右、无杂峰干扰,且拖尾因子和塔板数均符合要求。

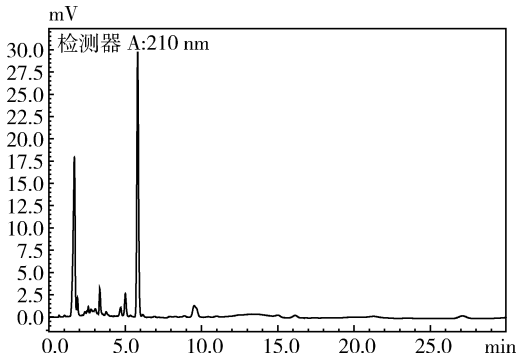


图 1 空白血浆色谱图

Fig 1 Chromatography of blank plasma

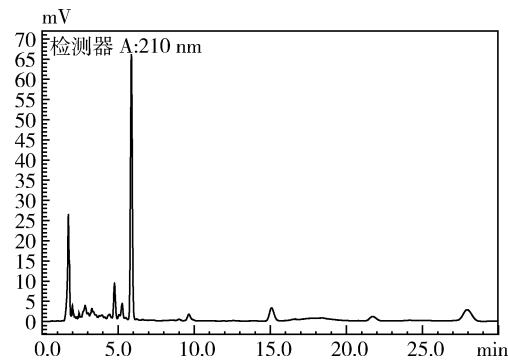


图 2 单独给药血浆样品色谱图

Fig 2 Chromatography of single administration of praziquantel

2.2 标准曲线 在上述色谱条件下,吡喹酮标准品在 2 ~ 16 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内,线性关系良好,直线回归方程为 $y = 127874x - 4658.6$ ($R^2 = 0.9996$, $n = 6$)。标准曲线见图 3。

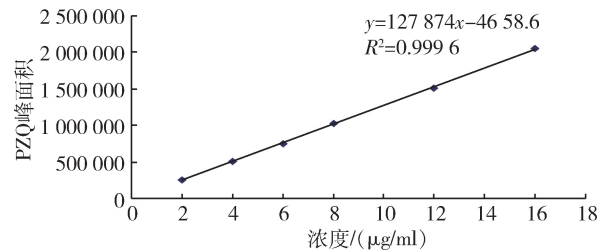


图 3 吡喹酮标准品标准曲线

Fig 3 Standard curve of praziquantel in plasma

2.3 稳定性结果 稳定性结果见表 1。由表 1 可知,该方法在 0 ~ 24 h 内稳定性很好,可以用于吡喹酮的定性及定量检测。

2.4 重复性结果 重复性结果见表 2。由表 2 可知,该方法的重复性良好,可以用于吡喹酮的定性及定量检测。

2.5 回收率结果 回收率结果见表 3。通过峰面积测定及标准曲线的计算,平均回收率为 86.79%。

2.6 单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮含量变化 从表 4 可以看出,单独给药后,血浆中吡喹酮的含量在 15 min 后迅速增加,在 1 h 达到峰值,在 4 h 时含量达到低值,此后代谢缓慢,在 24 h 后仍能检测到微量吡喹酮,此时的吡喹酮几乎完全代谢。

从表 4 可以看出,联合给药后,血浆中吡喹酮的含量在 15 min 后迅速增加,在 1 h 达到峰值,4 h 时含量达到低值,此后代谢缓慢,在 24 h 时仍能检测到微量吡喹酮,此时的吡喹酮几乎完全代谢。

由图 4 可以看出,单独给药与联合给药后血浆中吡喹酮含量的变化趋势几乎完全相同,联合给药后血浆中的吡喹酮含量峰值较单独给药的要高,可见联合给药比单独给药可能更有助于吡喹酮的吸收代谢。

表 1 家兔血浆中吡喹酮的稳定性结果

Tab 1 The stability of praziquantel in rabbit plasma						
序号	保留时间/min	RSD/%	峰面积	RSD/%	峰高	RSD/%
1	15.049	0.548	1544937	0.783	152629	4.262
2	14.835		1544567		153487	
3	15.051		1525471		153781	
4	14.867		1527586		146675	
5	15.001		1553673		160751	
6	15.109		1529732		142484	

表 2 家兔血浆中吡喹酮的重复性结果

Tab 2 The repeatability of praziquantel in rabbit plasma						
序号	保留时间/min	RSD/%	峰面积	RSD/%	峰高	RSD/%
1	15.140	0.552	664076	0.752	64717	4.547
2	15.058		672371		66805	
3	15.004		668506		66522	
4	15.045		676783		71682	
5	14.962		675783		70636	
6	15.016		666566		72594	

表 3 家兔血浆中吡喹酮的回收率结果

Tab 3 The recovery of praziquantel in rabbit plasma					
序号	实际浓度/ (μg · mL ⁻¹)	峰面积	实际浓度/ (μg · mL ⁻¹)	回收率/%	平均回收率/%
1	120	10798537	102.781	84.763	86.79
2	120	10787179	101.846	89.703	
3	120	10788268	101.768	86.624	
4	90	8107328	76.192	83.786	
5	90	8106353	77.188	84.787	
6	90	8106259	78.189	85.776	

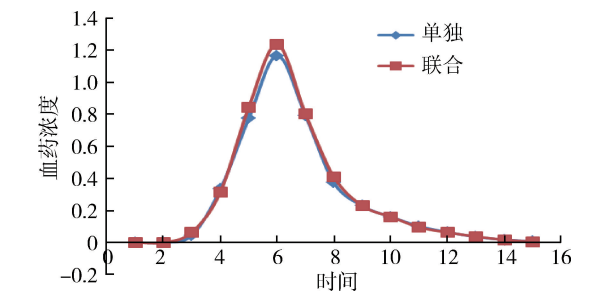


图 4 单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的血药浓度曲线

Fig 4 The concentration – time curve of single administration and combination of rabies attenuated vaccine inrabbit plasma

通过 DAS3.1.1 药代动力学软件统计计算后,单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的非房室模型的参数如表 5 所示,单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的药峰浓度 (C_{max}) 分别为 $1.163 \pm 0.013 \mu\text{g/L}$ 和 $1.485 \pm 1.232 \mu\text{g/L}$,联合给药的略高于单独给药。单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 的分别为 $2.043 \pm 0.025 \mu\text{g/L} \cdot \text{h}$ 和 $2.068 \pm 0.279 \mu\text{g/L} \cdot \text{h}$,联合给药的略高于单独给药。单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的平均驻留时间 ($MRT_{(0-t)}$) 分别为 $3.976 \pm 0.423 \text{ h}$ 和 $3.735 \pm 0.398 \text{ h}$,单独给药的略高于联

合给药。单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的清除率(CL)基本相同。以上结果表明,单独给药与联合给药后血浆中吡喹酮的药代动力学参数基本相同,但是 C_{max} 和 AUC 联合给药比单独给药略微高一点,而 MRT 稍低一些,可能说明联合给药比单独给药更有助于吡喹酮的吸收代谢。

表 4 单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮的含量
Tab 4 Concentrations of praziquantel after single and combined with Attenuated rabies vaccine injection in rabbit

采血时间	单独血浆中 吡喹酮含量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	联合给药血浆中 吡喹酮含量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
2 min	—	—
5 min	—	—
15 min	0.045 ± 1.138	0.0634 ± 0.978
30 min	0.331 ± 0.493	0.313 ± 0.485
45 min	0.771 ± 0.281	0.841 ± 1.615
1 h	1.163 ± 1.280	1.233 ± 1.675
1.15 h	0.789 ± 0.339	0.798 ± 0.168
1.5 h	0.370 ± 0.296	0.407 ± 0.542
2 h	0.228 ± 0.401	0.2297 ± 1.142
4 h	0.160 ± 0.697	0.160 ± 0.595
6 h	0.101 ± 1.311	0.094 ± 1.205
8 h	0.064 ± 0.824	0.062 ± 1.147
10 h	0.035 ± 0.859	0.037 ± 1.776
12 h	0.017 ± 1.648	0.017 ± 1.174
24 h	0.007 ± 0.171	0.005 ± 0.410

表 5 单独给药与联合给药的血浆中吡喹酮
的药代动力学参数($\bar{x} \pm s, n=3$)
Tab 5 The pharmacokinetic parameters of praziquantel in
rabbit plasma after single administration and combination
of rabies attenuated vaccine($\bar{x} \pm s, n=3$)

药代动力 学参数	单位	单独血浆中 吡喹酮	联合给药 血浆中吡喹酮
$C_{(max)}$	$\mu\text{g/L}$	1.163 ± 0.013	1.485 ± 1.232
$AUC_{(0-t)}$	$\mu\text{g/L} \cdot \text{h}$	2.043 ± 0.025	2.068 ± 0.279
$AUC_{(0-\infty)}$	$\mu\text{g/L} \cdot \text{h}$	2.056 ± 0.037	2.074 ± 0.275
$MRT_{(0-t)}$	h	3.976 ± 0.423	3.735 ± 0.398
$MRT_{(0-\infty)}$	h	4.133 ± 0.552	3.820 ± 0.312
$VRT_{(0-t)}$	h^2	18.929 ± 8.289	15.818 ± 7.399
$VRT_{(0-\infty)}$	h^2	23.127 ± 10.173	18.102 ± 6.102
$t_{1/2}$	h	2.882 ± 1.843	3.268 ± 1.226
CL	L/h/kg	48649.935 ± 887.795	48746.544 ± 6041.758

3 讨论与结论

在本研究中,通过单独给药和联合给药后测定血药浓度,发现血浆中吡喹酮含量的变化趋势呈现相似的情形,在 15 min 后迅速增加,在 1 h 达到峰值,在 4 h 含量达到低值,此后代谢缓慢,在 24 h 仍能检测到微量吡喹酮,此时的吡喹酮从体内几乎代谢完全。联合给药后血浆中的吡喹酮含量峰值较单独给药的药物含量高少许,可见联合给药比单独给药可能更有助于吡喹酮的吸收代谢。药代动力学参数计算结果与此结果相符。

实验中发现,吡喹酮含量峰值的时间与武杰较为一致,与操继跃^[15]和贾冬舒^[2]研究结果有些差异,本实验的血浆吡喹酮峰值时间有所提前,这可能与实验动物的种类、给药方式及给药浓度有关。何坎^[16]研究了左旋和右旋吡喹酮在人体和大鼠肝微粒体的代谢,得出吡喹酮对应异构体在人和大鼠肝微粒体代谢有着严格的立体选择,为完善本实验提供了新的方向。对于吡喹酮不同的异构体与狂犬疫苗的联合代谢方面,是否也存在着立体选择有待进一步研究。

在联合给药方面,未见吡喹酮和狂犬疫苗联合给药的文献报道,本文就单独给药和联合狂犬疫弱毒苗制剂后家兔血浆中吡喹酮的药代动力学过程对体内药物吸收和代谢过程进行初步研究,以期为临床安全合理给药提供参考,同时为实际应用提供基础研究数据。

参考文献:

[1] Mader P, Rennar G A, Ventura AMP, *et al.* Chemotherapy for fighting schistosomiasis: past, present and future [J]. Chem Med Chem,2018,13(22): 2374–2389.

[2] 贾冬舒,韩继福. 毗喹酮在绒山羊体内药代动力学的研究[J]. 吉林农业大学学报,2001,23(2):84–88.

Jia D S, Han J F, Ma C L, *et al.* Pharmacokinetics study of praziquantel after oral adminstration in cashmere goat [J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2001,23(2):84–88.

[3] Puigdemont propafenone Guitart R, Demoral F, *et al.* Prediction of the disposition of humans and dogs from pharmacokinetic parameters in other animals species [J]. J Pharm Sci,1991,80:

- 1091 – 1106.
- [4] Vancutsem P M. The fluoroquinolone antimicrobials; structure antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical uses in domestic animal and toxicology[J]. *Comet Vet*, 1990, 80: 173 – 181.
- [5] Yunusa E U, Awosan K J, Ibrahim MTO, *et al.* Comparative cure rates of artesunate praziquantel combination and praziquantel monotherapy in the control of urinary schistosomiasis among Almajiri school children in Sokoto, Nigeria[J]. *Res J Basic Clin Stud*, 2016, 5: 5 – 11.
- [6] Mahmoud M, Zoheiry M, Nosseir M. Effect of combined chemotherapy and antiinflammatory drugs on murine schistosomiasis [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 52(4): 294 – 301.
- [7] Yepes E, Varela M RE, LpezAbn J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antischistosomal activity of the alkylphospholipid analog edelfosine [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109431.
- [8] Rizk M, Ibrahim N, El Rigal N. Comparative *in vivo* antioxidant levels in *Schistosoma mansoni* infected mice treated with praziquantel or the essential oil of *Melaleuca armillaris* leaves [J]. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15(20): 971 – 978.
- [9] Ishii Y, Nakamura – Uchiyama F, Nawa Y. A praziquantel – ineffective fascioliasis case successfully treated with triclabendazole [J]. *Parasitol Int*, 2002, 51: 205 – 209.
- [10] 郭冬梅, 谢淑萍, 贾建平, 等. 吡喹酮、阿苯达唑单独及其联合治疗脑囊尾蚴病疗效的对比观察[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2003, 21(3): 187 – 188.
- Guo D M, Xie S P, Jia J P, *et al.* Therapeutic efficacy of praziquantel, albendazole and a combination of the two drugs in brain cysticercosis, *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases* [J]. 2003, 21(3): 187 – 188.
- [11] Homeida M, Leahy W, Copelan S. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men [J]. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1994, 5: 551 – 559.
- [12] 刘小红, 周熙惠, 刘树强, 等. 阿苯达唑和吡喹酮联合剂量递增疗法治疗脑囊虫病 11 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(9): 538 – 538.
- Liu X H, Zhou X H, Liu S Q, *et al.* Report of 11 cases of therapeutic effects of albendazole combined with praziquantel on neurocysticercosis [J]. *the Journal of Clinical Pediatrics*, 2003, 21(9): 538 – 538.
- [13] 谭伟, 于晶峰, 杨晓野, 等. HPLC 法测定兔血浆中吡喹酮的不同前处理方法比较[J]. *畜牧与兽医*, 2015, 47(2): 81 – 84.
- Tan W, Yu J F, Yang X Y, *et al.* Comparison of different pretreatment method on praziquantel in rabbit plasma by HPLC [J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2015, 47(2): 81 – 84.
- [14] 于晶峰, 谭伟, 李滨, 等. 细粒棘球蚴 COI 基因的克隆与序列分析, *中国人兽共患病学报* [J]. 2015, 31(6): 532 – 536.
- Yu J F, Tan W, Li B, *et al.* Cloning and sequence analysis of the partial COI gene within mitochondrial DNA of *Echinococcus granulosus* [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2015, 31(6): 532 – 536.
- [15] 操继跃, 刘恩勇, 赵俊龙, 等. 黄牛静注、肌注和内服吡喹酮的药动学与生物利用度 [J] *中国兽医学报*, 2001, (21) 6: 612 – 616.
- Cao X Y, Liu E Y, Zhao J L, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of praziquantel in cattle after oral, intra – muscular and intravenous administration [J]. *Chinese Journal of Veterinary science*, 2001, (21) 6: 612 – 616.
- [16] 何坎, 全玉珠. 左旋和右旋吡喹酮在人和大鼠肝微粒细胞内的代谢 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1993, (7) 3: 210 – 211.
- He K, Quan Y Z. Metabolism of (–) – and (+) – praziquantel in human and rat liver microsomes [J]. *Chinese Journal Pharmacology and Toxicology*, 1993, (7) 3: 210 – 211.

(编辑: 侯向辉)