

六氯对二甲苯对小鼠肝药酶的抑制作用

戈 苹、全钰珠 (重庆医科大学药理教研室, 重庆 630046)

提要 小鼠 ig 六氯对二甲苯(HCX)后, 戊巴比妥钠催眠时间延长, 体内的戊巴比妥 $t_{1/2}$ 延长, 是对照组的 2.7 倍; 戊巴比妥钠和氨基比林在该鼠肝匀浆内的生物转化速率显著减慢。表明 HCX 是小鼠肝药酶抑制剂。但单剂 HCX 对大鼠戊巴比妥钠催眠时间无影响, 另有实验表明多剂 HCX 对大鼠肝药酶有诱导作用。说明 HCX 对肝药酶的影响有种属差异。

关键词 六氯对二甲苯; 肝微粒体; 酶抑制剂; 生物转化; 种属差异

肝药酶的诱导在不同种动物之间存在着质和量的差异^(1,2)。抗华支睾吸虫病药六氯对二

甲苯(hexachloro-*p*-xylene, HCX)对肝药酶的影响是否也存在种属差异, 是一个值得探讨的问题。前文⁽³⁾我们报道了 HCX 对大鼠肝药酶的诱导作用, ig HCX 100 或 150 mg/kg, qd × 6 d 能明显缩短戊巴比妥钠催眠时间, 增强肝药酶活性。本文报道 HCX 对小鼠肝药酶的影响, 结果表明无论是单剂还是多剂给药, HCX 对小鼠肝药酶均呈现明显的抑制作用。

材 料

动物 由重庆医科大学动物饲养科繁殖。实验一律用♂动物。大鼠 21 只, 体重 $181 \pm SD$

26 g, 小鼠 289 只, 体重 20 ± 2 g.

药品与试剂 HCX 西南制药三厂提供.

戊巴比妥钠系 Serva 公司产品. 氧化型辅酶 II (含量 $>70\%$)、葡萄糖-6-磷酸(含量 90%)和还原型辅酶 I 二钠盐(含量 $>70\%$)均为中国科学院上海生物化学研究所东风试剂厂生产. 氨基比林, 比利时进口, 中国医药公司上海化学试剂采购供应站供应, LR. 4-氨基安替比林, 上海试剂一厂生产, AR. 连二亚硫酸钠, 上海硫酸厂生产, CP. 一氧化碳, 自制. HCX 于临用前, 用玉米油配制成油溶液, 大鼠按 10 ml/kg ig, 小鼠按 20 ml/kg ig. 戊巴比妥钠于临用前用生理盐水配制成溶液, 大鼠按 5 ml/kg ip, 小鼠按 20 ml/kg ip.

方法与结果

单剂 HCX 对大鼠和小鼠戊巴比妥钠催眠时间的影响 用药组均 ig HCX 一次, 对照组 ig 同容量玉米油. 于给 HCX 后 12 h, 大鼠 ip 戊巴比妥钠 35 mg/kg , 小鼠 ip 戊巴比妥钠 45 mg/kg , 测定戊巴比妥钠催眠时间⁽⁴⁾. 大鼠 ig HCX 100 mg/kg 组、 150 mg/kg 组和对照组的平均睡眠时间分别为 139 ± 58 , 119 ± 39 和 $129 \pm 31 \text{ min}$. 结果表明, 单剂 HCX 对大鼠戊巴比妥钠催眠时间无明显影响. 小鼠 ig HCX

Tab 1. Effect of hexachloro-*p*-xylene (HCX) on sodium pentobarbital hypnotic time in mice. A, a single dose; B, multiple doses. Number of mice in parentheses. $\bar{x} \pm \text{SD}$. All *p* values of treated group are <0.01 compared with control group.

	Dose (mg/kg)	Days	Hypnotic time (min)	
			Control	Treated
A	12.5		$62 \pm 54(10)$	$206 \pm 90(10)$
	25		$62 \pm 54(10)$	$246 \pm 113(9)$
	50		$62 \pm 54(10)$	$252 \pm 70(10)$
	100		$33 \pm 21(9)$	$327 \pm 152(9)$
	150		$33 \pm 21(9)$	$186 \pm 145(10)$
B	50	4	$49 \pm 31(9)$	$279 \pm 213(9)$
	50	7	$68 \pm 34(9)$	$328 \pm 160(10)$
	25	14	$61 \pm 37(11)$	$191 \pm 98(11)$
	50	14	$61 \pm 37(11)$	$167 \pm 69(12)$

$12.5\text{--}150 \text{ mg/kg}$ 一次均能非常显著地延长戊巴比妥钠催眠时间(表 1-A).

多剂 HCX 对小鼠戊巴比妥钠催眠时间的影响 用药组 ig HCX 每天一次, 连续 4 d, 7 d, 和 14 d, 对照组 ig 同容量玉米油, 于末次 ig 后 24 h, ip 戊巴比妥钠 50 mg/kg , 同前法测定戊巴比妥钠催眠时间. 结果(表 1-B)表明, HCX 连续 ig 4 d, 7 d 和 14 d 均能非常显著地延长小鼠戊巴比妥钠催眠时间.

HCX 对小鼠体内戊巴比妥生物转化速率的影响 用药组 ig HCX 一次, 对照组 ig 同容量玉米油, 于给 HCX 后 12 h, ip 戊巴比妥钠 45 mg/kg . 对照组于 ip 戊巴比妥钠后 1, 2, 4 和 6 h, 用药组于 ip 戊巴比妥钠后 1, 3, 6 和 12 h 颈椎脱位处死, 剥去皮毛, 2 只小鼠合并为 1 份样本, 称重, 剪碎并加入 0.1 mol/L 磷酸缓冲液 (pH 7.4), 置于搅切器 (Waring-blendor) 内制成 20% 匀浆, 测定戊巴比妥钠浓度⁽³⁾. 计算出 HCX 组和对照组戊巴比妥钠对数浓度-时间回归直线及消除半衰期 ($t_{1/2}$). 结果(图 1)表明 ig HCX 100 mg/kg 能明显减慢小鼠体内戊巴比妥钠生物转化速率, 延长戊巴比妥钠 $t_{1/2}$. HCX 组戊巴比妥钠的 $t_{1/2}$ 约为对照组的 2.7 倍.

HCX 对小鼠肝匀浆内药物生物转化速率的影响 每组小鼠 5 只, 给药剂量及条件同上. 于给药后 12 h 断头, 取出肝脏, 测定肝

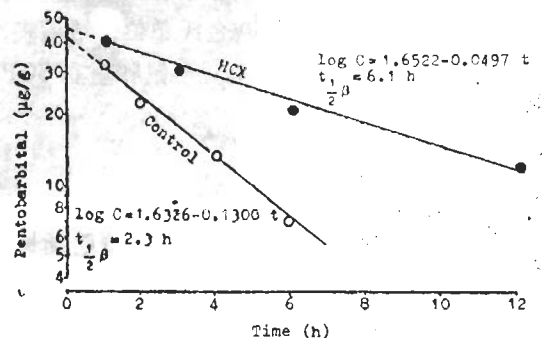


Fig 1. Disappearance of pentobarbital from the whole body of mice pretreated with HCX. Mice were given ig HCX 100 mg/kg 12 h before ip sodium pentobarbital 45 mg/kg . $n = 4$, $\bar{x} \pm \text{SD}$

匀浆中戊巴比妥钠侧链羟化酶和氨基比林 N-脱甲基酶活性⁽³⁾。结果表明 ig HCX 100 mg/kg 后的小鼠肝匀浆转化戊巴比妥钠和氨基比林的速率明显减慢。对照组与 HCX 组戊巴比妥钠生物转化速率分别为 7 ± 3 与 $1.9 \pm 1.3 \mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{g 肝})$ ($p < 0.05$), 氨基比林生物转化速率分别为 0.43 ± 0.10 与 $0.23 \pm 0.08 \mu\text{mol}/(\text{h} \cdot \text{g 肝})$ ($p < 0.01$)。

HCX 对小鼠肝匀浆细胞色素 P-450 和细胞色素 b_5 含量的影响 每组小鼠 12 只, 处理同前。按文献(3)的方法测定肝匀浆中细胞色素 P-450 和细胞色素 b_5 浓度。HCX 50 mg/kg 组、100 mg/kg 组和对照组肝匀浆中细胞色素 P-450 含量分别为 17 ± 4 , 16.3 ± 2.8 和 $20 \pm 5 \text{ nmol/g 肝}$, 细胞色素 b_5 含量分别为 9.2 ± 2.6 , 9.3 ± 1.4 和 $8.9 \pm 2.3 \text{ nmol/g 肝}$ 。无论细胞色素 P-450 或 b_5 含量给药组与对照组比较均无明显差异 ($p > 0.05$)。

HCX 对小鼠肝重及血清谷丙转氨酶活性的影响 每组小鼠 8 只, 用药组 ig HCX 100 mg/kg 一次, 于给 HCX 后 12 h 或 24 h, 眼球摘除术取血, 断头, 取出肝脏称重并测定 SGPT 活性。ig HCX 后 12 h 肝重为 $49 \pm 2 \text{ g/kg 体重}$, SGPT 活性为 160 ± 40 金氏单位, 相应的对照组肝重为 $50 \pm 5 \text{ g/kg 体重}$, SGPT 活性为 173 ± 68 金氏单位。ig HCX 后 24 h 肝重为 $62 \pm 5 \text{ g/kg 体重}$, SGPT 活性为 169 ± 18 金氏单位, 相应的对照组肝重为 $65 \pm 4 \text{ g/kg 体重}$, SGPT 活性为 161 ± 50 金氏单位。结果表明 ig HCX 后 12 或 24 h 均未见小鼠肝重和 SGPT 活性增加。

讨 论

本实验发现 ig HCX 能非常显著地延长小鼠戊巴比妥钠催眠时间, 提示 HCX 有抑制小鼠肝药酶的作用。HCX 能延长戊巴比妥钠 $t_{1/2\beta}$, 约为对照组的 2.7 倍, 提示戊巴比妥钠催

眠时间的延长是由于 HCX 减慢了戊巴比妥在体内的消除速率所致。

由于药物的 $t_{1/2\beta}$ 明显地受到肝功能的影响, 当肝脏受到损害时, 药物的 $t_{1/2\beta}$ 也延长。因此, 我们观察了 HCX 对小鼠肝重及 SGPT 活性的影响, 结果发现在本实验给药条件下, HCX 对肝重和 SGPT 活性均无明显影响。说明戊巴比妥 $t_{1/2\beta}$ 的延长不是由于 HCX 损害了肝细胞所致, 而有可能是由于 HCX 对肝药酶的直接抑制作用。经 HCX 处理的小鼠肝匀浆对戊巴比妥钠和氨基比林的生物转化速率明显减慢, 进一步支持了上述看法。

药酶抑制剂的作用环节很多, 可以影响酶蛋白合成中诸环节, 也可以直接作用于已合成的酶。由于经 HCX 处理的小鼠肝匀浆中细胞色素 P-450 和细胞色素 b_5 含量均无明显降低, 说明 HCX 对肝药酶的抑制不是通过影响细胞色素 P-450 和细胞色素 b_5 的合成。至于 HCX 作用于该酶系哪一环节, 有待研究。

前文⁽³⁾报道, 多剂 HCX 能明显缩短大鼠戊巴比妥钠催眠时间, 增强肝药酶活性。本文发现单剂 HCX 对大鼠戊巴比妥钠催眠时间无影响, 而无论是单剂还是多剂, HCX 对小鼠肝药酶均呈现抑制作用。说明 HCX 对肝药酶的影响有明显的种属差异。

参 考 文 献

- 1 Testa B, Jenner P. Induction and inhibition of drug-metabolizing enzyme system. In: Swarbrick J, ed. *Drug metabolism: Chemical and biochemical aspects*. 1st ed. NY: Marcel Dekker 1976 : 329-59
- 2 Cram RL, Fouts JR. The influence of DDT and r-chlordane on the metabolism of hexobarbital and zoxazoalamine in two mouse strains. *Biochem Pharmacol* 1967; 16 : 1001
- 3 弋 苹、全钰珠。六氯对二甲苯对大鼠肝药酶的诱导。中国药理学报 1987; 8 (在印刷中)
- 4 涂植光、全钰珠。硫磺酰胺增强戊巴比妥钠的催眠作用。同上 1983; 4 : 87

Inhibitory effect of hexachloro-*p*-xylene on hepatic drug-metabolizing enzymes in mice

YI Ping, QUAN Yu-Zhu

(Dept Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 630046)

ABSTRACT Our another experiment showed that the drug-metabolizing enzymes in rat liver could be induced by hexachloro-*p*-xylene (HCX), a clonorchicide similar to DDT in chemical structure, physicochemical properties and disposition in the body. In this study we found that HCX exerted an inhibitory effect on the drug-metabolizing enzymes in mouse liver.

A single dose of HCX (12.5-150 mg/kg) ig to mice increased the duration of the hypnosis of sodium pentobarbital. The rate of biotransformation of pentobarbital *in vivo* was reduced in mice pretreated with HCX 100 mg/kg, ig and the $t_{1/2\beta}$ of pentobarbital in treated mice was 6.1 h, while that in control mice was 2.3 h.

The rate of biotransformation of sodium pentobarbital and aminopyrine in liver homogenates of mice pretreated with HCX

100 mg/kg ig was reduced significantly, but the cytochrome P-450 and cytochrome b_5 contents unchanged.

HCX, either a single dose or multiple doses, showed inhibitory effect on hepatic drug-metabolizing enzymes in mice. In rats, however, a single dose of HCX did not affect the duration of the hypnosis of sodium pentobarbital significantly, but multiple doses reduced pentobarbital hypnotic time and exerted a stimulatory effect on hepatic drug-metabolizing enzymes.

These results indicated a species difference in the effect of HCX on hepatic drug-metabolizing enzymes.

KEY WORDS hexachloro-*p*-xylene; liver microsomes; enzyme inhibitors; biotransformation; species difference