

氯苯丁酯、水飞蓟宾、红花油和褐藻淀粉对大鼠肝脏过氧化物酶体增生和酶活性的影响

吴曙光、沈有安、郑 尊¹、龙 焜 (第二军医大学药理学系药理教研室, 仪器室¹, 上海 201903)

提要 氯苯丁酯(500 mg/kg/d)给药 4 wk 能引起大鼠肝肿大, 肝过氧化物酶体增生及肝过氧化氢酶和肉碱乙酰转移酶活性增高; 而天然降脂药水飞蓟宾(600 mg/kg/d), 红花油(5 ml/kg/d)和褐藻淀粉(100 mg/kg/d)为阴性结果。提示降脂药物引起的肝肿大, 肝过氧化物酶体增生及有关酶活性的增高未必一定与其降脂作用有关。

关键词 降脂药; 氯苯丁酯; 水飞蓟宾; 红花油; 褐藻淀粉; 过氧化物酶体; 过氧化氢酶; 乙酰转移酶

氯苯丁酯(clofibrate)等降脂药能引起实验动物肝肿大, 肝过氧化物酶体(Peroxisome)增生及有关酶活性改变, 并与致癌有关^(1,2)。由于多种结构类型的降脂药都能引起上述变化, Reddy等⁽¹⁾认为其产生机理与降脂作用有关。本文研究了天然降脂药水飞蓟宾(silybin), 红花油(safflower oil)和褐藻淀粉(laminaran)对大鼠肝肿大, 肝过氧化物酶体增生及肝过氧化氢酶(catalase)和肉碱乙酰转移酶(carnitine acetyltransferase, CAT)活性的影响, 并与氯苯丁酯进行比较。

材 料 和 方 法

Wistar 大鼠 48 只, ♂, 体重 243 ± SD 35 g, 按体重随机分组, qd ig 给药, 4 wk 时处死, 制备肝组织 catalase 和 CAT, 用分光光度法测定酶活性^(3,4)。电镜(上海电子光学技术研究所, DXA4-10 型)观察肝细胞内过氧化物酶体数的变化, 用二氨基联苯胺(DAB)法显示过氧化物酶体⁽⁵⁾。

水飞蓟宾系水飞蓟(*Silybum marianum* Gaertn)的主要成份, 属黄酮类降脂药⁽⁶⁾。实验用水飞蓟宾葡甲胺盐(江苏镇江制药厂生产),

红花油为不饱和脂肪酸类降脂药⁽⁷⁾, 其亚油酸含量为 78.7%(南京野生植物综合利用研究所提供), 褐藻淀粉是从铜藻(*Sargassum horneri* (Tum) G. Ag)中提得的 C₁-C₃ 结合的 β-D-吡喃葡萄糖多聚化合物, 属多糖类降脂药⁽⁸⁾, 实验用褐藻淀粉硫酸酯(广东汕头制药厂生产), 以氯苯丁酯(上海第十九制药厂生产)作阳性对照。

结 果

肝重 氯苯丁酯给药 4 wk 使肝重增加, 与生理盐水对照组比较, 增至 1.3 倍(p < 0.01), 而水飞蓟宾, 红花油和褐藻淀粉对肝重无明显影响(表 1)。

肝细胞过氧化物酶体 氯苯丁酯给药 4 wk 引起过氧化物酶体增生, 电镜下过氧化物酶体数目显著增加。而水飞蓟宾, 红花油和褐藻淀粉不引起过氧化物酶体增生(图 1, 见图版 4)。

肝酶 氯苯丁酯给药 4 wk 使 catalase 和 CAT 活性增高。与生理盐水对照组比较, 分别增至 1.7 和 18.8 倍(p < 0.01)。而水飞蓟宾, 红花油和褐藻淀粉对两种酶活性均无明显影响(表 1)。

讨 论

本实验结果表明, 在引起大鼠降脂作用的剂量下, 氯苯丁酯能引起大鼠肝肿大, 肝过氧化物酶体增生以及 catalase 和 CAT 活性增高, 与前人报道⁽¹⁾相一致, 但发现, 天然降脂药水飞蓟宾, 红花油和褐藻淀粉均为阴性结果, 说明药物引起的肝细胞过氧化物酶体增生和酶活性的变化不一定与其降脂作用有关, 而可能与药物结构及降脂机理的不同有关。肝过氧化物酶体增生剂可能是一类致癌物质⁽¹⁾, 肝过氧化物酶体增生

Tab 1. Liver weight, catalase and carnitine acetyltransferase activities after 4-wk treatment. $\bar{x} \pm SD$. Compared to saline control: * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

Drugs (daily dose)	Rats	Liver weight (% body wt)	Catalase (Units/g liver)	CAT
Saline control (5 ml/kg)	9	4.47 ± 0.49	7511 ± 693	153 ± 35
Silybin (600 mg/kg)	8	4.58 ± 0.23*	7402 ± 817*	189 ± 69*
Safflower oil (5 ml/kg)	9	4.75 ± 0.69*	7402 ± 728*	200 ± 72*
Lamindran (100 mg/kg)	9	4.08 ± 0.39*	7494 ± 1137*	133 ± 25*
Clofibrate (500 mg/kg)	8	7.86 ± 0.53***	12768 ± 1611***	2875 ± 574***

可能是肝癌前病变之一⁽⁹⁾。这对于降脂药物的评价有一定实际意义。如降脂药物 WY-14643 的降脂作用比氯苯丁酯强 60 倍，就因其在实验动物引起肝肿大和致癌而不能进入临床使用⁽¹⁰⁾。氯苯丁酯的肝毒性已引起重视，有些国家如西德已不用⁽¹¹⁾。从本实验结果来看，水飞蓟宾，红花油和褐藻淀粉这些天然降脂药物无氯苯丁酯样的肝脏不良反应，可能具有更好的临床应用价值。

参 考 文 献

1 Reddy JK. Hepatic peroxisome proliferative and carcinogenic effects of hypolipidemic drugs. In: Fumagalli R, Kritchevsky D, Paoletti R, eds. *Drugs affecting lipid metabolism*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland

- Biomedical Press, 1980: 301-9
 2 Reddy JK, Azarnoff DL. *Nature* 1980; 283: 397
 3 Lück H. Catalase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. 1st ed. NY: Academic Press, 1963; 885-8
 4 Moddy DE, Reddy JK. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1974; 9: 501
 5 Kramar R, Glodenberg H, Bock P, Klobucar N. *Histochemistry* 1974; 40: 137
 6 仇士杰、龙焜、黄守兴, 等. 解放军医学杂志 1981; 6: 75
 7 Chakravarti RN, Sasikumar B, Nair CR, Kumar M. *Atherosclerosis* 1977; 28: 405
 8 韩琴琴、庄汉忠、陈灏珠. 中华心血管病杂志 1980; 8: 218
 9 望月洋一、塚田英之. 细胞 1981; 13: 16
 10 Reddy JK, Rao MS, Azarnoff DL, Sell S. *Cancer Res* 1979; 39: 152
 11 Mertz DP. *Fortschr Med* 1979; 97: 695

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May; 7 (3): 283-284

Effects of clofibrate, silybin, safflower oil and lamindran on liver peroxisome proliferation and enzyme activities in rats

WU Shu-guang, SHEN You-an, ZHENG Zun¹, LONG Kun

(Dept Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Dept Instrument¹, Second Military Medical College, Shanghai 201903)

ABSTRACT Clofibrate (500 mg/kg/d) ig to rats for 4 wk, caused hepatomegaly, hepatic peroxisome proliferation and increment of catalase and carnitine acetyltransferase (CAT) activities, while silybin (600 mg/kg/d), safflower oil (5 ml/kg/d) and lamindran (100 mg/kg/d) did not. From these observation, it is suggested that

the changes in liver caused by hypolipidemic drugs might be not related to the hypolipidemic action of drugs.

KEY WORDS hypolipemic drug, clofibrate, silybin, safflower oil, lamindran, peroxisome, catalase, acetyltransferases

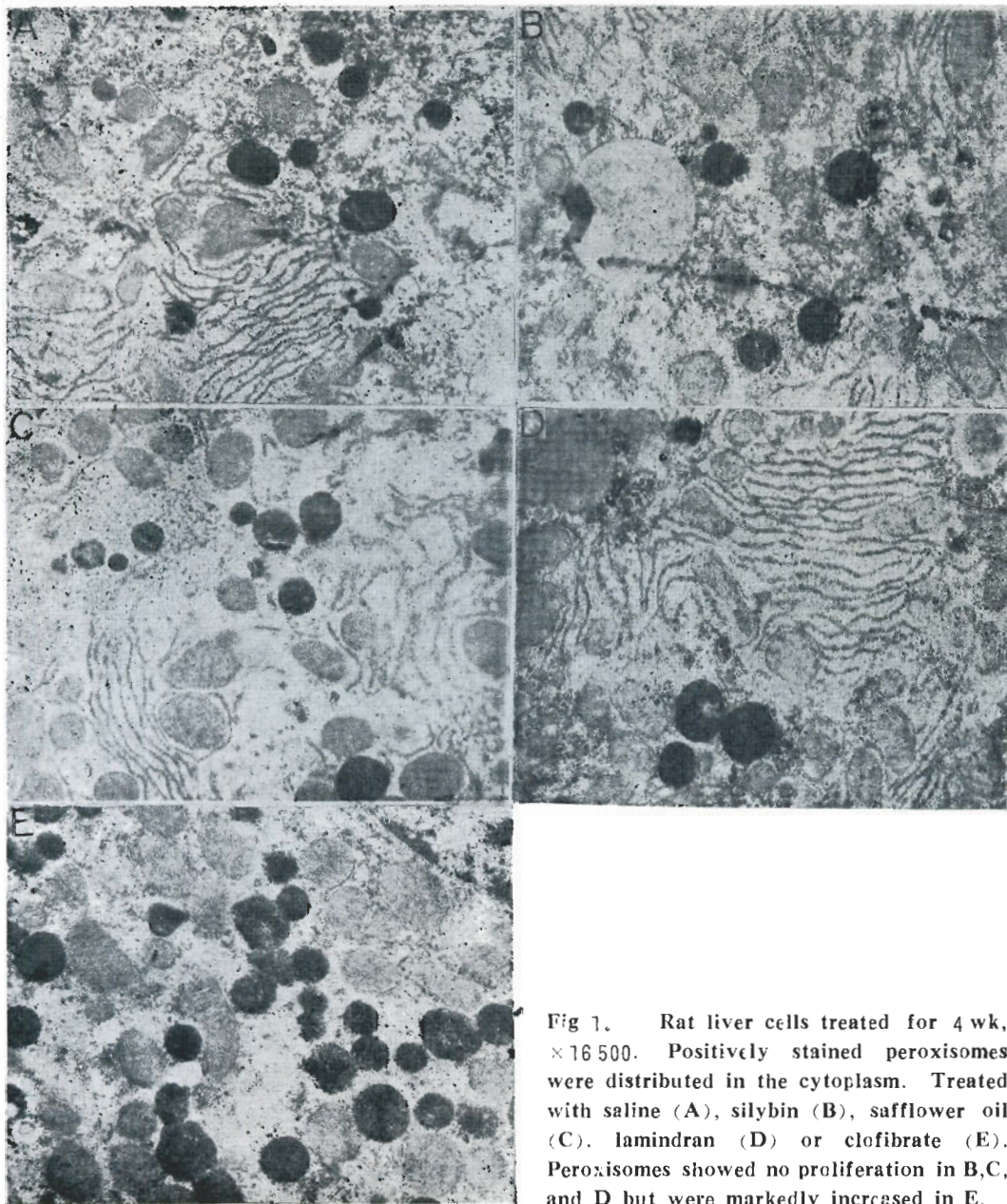


Fig 1. Rat liver cells treated for 4 wk, $\times 16\,500$. Positively stained peroxisomes were distributed in the cytoplasm. Treated with saline (A), silybin (B), safflower oil (C), lamindran (D) or clofibrate (E). Peroxisomes showed no proliferation in B, C, and D but were markedly increased in E.

(See p 283)