

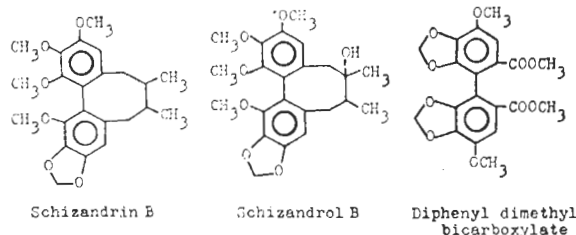
# 五味子素和联苯双酯对大鼠肝脏滑面和粗面内质网酶活性的影响

李燕、刘耕陶 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**提要** 五味子乙素、五味子醇乙及联苯双酯均能使大鼠肝脏 SER 中细胞色素 P-450 增加, 五味子醇乙和联苯双酯尚能使 SER 中 NADPH-细胞色素 C 还原酶、氨基比林脱甲基酶及蛋白含量明显增加。此外, 五味子醇乙尚能提高 SER 中葡萄糖-6-磷酸酶活性, 五味子乙素则没有这方面的作用。

**关键词** 五味子素; 联苯双酯; 肝内质网; 细胞色素 P-450

五味子乙素和五味子醇乙对动物化学性肝损伤有明显的保护作用, 并能诱导肝微粒体细胞色素 P-450<sup>(1)</sup>。联苯双酯系人工合成的治慢性肝炎药<sup>(2)</sup>, 对动物亦有抗肝损伤及诱导微粒体细胞色素 P-450 的作用<sup>(3)</sup>。细胞色素 P-450 主要存在于肝细胞滑面内质网 (smooth endoplasmic reticulum, SER) 和粗面内质网 (rough endoplasmic reticulum, RER), 内质网尚含有影响其他代谢的酶系如葡萄糖-6-磷酸酶。为了进一步了解五味子乙素、五味子醇乙及联苯双酯对肝脏内质网中细胞色素 P-450 及葡萄糖-6-磷酸酶活性的影响, 我们进行了下列研究。



## 材料与方 法

Wistar♂大鼠, 体重 60 ± SD 10 g。五味子乙素 (schizandrin B) 和五味子醇乙 (schizandrol B) 及联苯双酯 (diphenyl dimethyl bicarboxylate, DDB) 因不易溶于水, 故用 5% Tween-80

配成悬液。肝 SER 和 RER 的制备按密度梯度离心方法<sup>(4)</sup>。将大鼠断头后, 用 1.15% KCl 溶液 40 ml 在位灌洗, 称肝重。用蔗糖 0.25 mol/L - Tris 缓冲液 1 mmol/L (pH 7.4) 制成 25% 匀浆, 离心 (10 000 × g) 20 min, 将上清液沿离心管壁缓缓加到蔗糖 1.3 mol/L - Tris 1 mmol/L - CsCl<sub>2</sub> 15 mmol/L 溶液之上, 离心 (140 000 × g) 90 min, 沉淀部份为 RER, 上清液移至盛有蔗糖 0.25 mol/L - Tris 1 mmol/L - CsCl<sub>2</sub> 15 mmol/L 离心管中, 离心 (100 000 × g) 60 min, 沉淀部份为 SER。将 SER 与 RER 分别悬于 Tris 缓冲液。蛋白含量<sup>(5)</sup>, 细胞色素 P-450<sup>(6)</sup>, NADPH-细胞色素 C 还原酶<sup>(7)</sup>, 氨基比林脱甲基酶及葡萄糖-6-磷酸酶活性<sup>(8)</sup> 均按文献方法测定。

## 结 果

### 对大鼠肝内质网药物代谢酶活性的影响

将大鼠 16 只分为 4 组, 每组 4 只。给药组 po 五味子乙素 150 mg/kg, 五味子醇乙 150 mg/kg 或联苯双酯 200 mg/kg, qd × 3 d。对照组 po 等容量赋形剂。末次给药 24 h 后, 处死大鼠, 测定有关生化指标。

结果表明, 上述 3 种化合物均能明显提高肝脏 SER 的 P-450 含量, 对 RER 中的 P-450 则无影响。五味子醇乙和联苯双酯还能明显提高 SER 中 NADPH-细胞色素 C 还原酶和氨基比林脱甲基酶活性, 五味子乙素则无此作用。

**对大鼠肝内质网葡萄糖-6-磷酸酶及蛋白含量的影响** 从表 2 的结果可以看出, 上述 3 种化合物中仅五味子醇乙能显著提高 SER 中葡萄糖-6-磷酸酶活性, 对 RER 中该酶活性并无影响。而五味子乙素和联苯双酯则不论对

Tab 1. Effects of schizandrin B (Sin B), schizandrol B (Sol B) and diphenyl dimethyl bicarboxylate (DDB) on monooxygenase activity of smooth and rough endoplasmic reticula (SER, RER) of rats,  $n=4$ ,  $\bar{x}\pm SD$ . \* $p>0.05$ , \*\* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.01$  vs 2% Tween-80.

	Cytochrome P-450 nmol/mg protein		NADPH-cytochrome C reductase nmol/mg protein		Aminopyrine demethylase HCHO nmol/mg protein	
	SER	RER	SER	RER	SER	RER
2% Tween-80	1.06±0.22	1.25±0.30	29.4±7.4	21.1±4.4	12.1±4.3	8.2±6.5
Sin B	1.58±0.44**	1.40±0.50*	36.6±6.1*	23.4±2.5*	11.7±1.4*	15.9±5.8*
Sol B	2.33±0.33***	1.25±0.31*	46.6±3.2***	24.1±3.7*	25.0±8.9***	14.4±3.3*
DDB	2.58±0.53***	1.02±0.23*	42.7±4.3***	24.4±5.4*	24.6±3.0***	7.1±1.5*

Tab 2. Effect of schizandrin B (Sin B), schizandrol B (Sol B) and diphenyl dimethyl bicarboxylate (DDB) on glucose-6-phosphatase activity and protein content of smooth and rough endoplasmic reticula of rats,  $n=4$ ,  $\bar{x}\pm SD$ . \* $p>0.05$ , \*\*\* $p<0.01$

	Protein mg/g liver		Glucose-6-phosphatase activity OD/mg protein	
	SER	RER	SER	RER
2% Tween-80	11.4±1.7	10.7±0.4	0.75±0.08	0.85±0.03
Sin B	9.9±4.2*	13.7±3.2*	0.82±0.10*	0.86±0.08*
Sol B	14.4±0.8***	9.4±0.6*	0.95±0.07***	0.70±0.07*
DDB	15.6±1.9***	10.6±1.4*	0.79±0.07*	0.83±0.06*

SER 还是 RER 中的葡萄糖-6-磷酸酶活性均无明显影响, 但能提高 SER 中的蛋白含量。

## 讨 论

肝微粒体细胞色素 P-450 是机体解毒过程中起关键作用的酶系统。一般认为药酶是由粗面内质网合成, 贮存于滑面内质网。我们以往的研究已证明<sup>(9)</sup>, 五味子乙素, 五味子醇乙及联苯双酯均对肝微粒体药物代谢酶有诱导作用。电镜观察也发现, 这 3 种化合物可明显促进肝细胞滑面内质网增生。本研究进一步证实五味子乙素, 五味子醇乙及联苯双酯仅选择性地提高肝脏滑面内质网中的 P-450 浓度而对粗面内质网的 P-450 无影响, 从而确定了药酶诱导的确切部位是滑面内质网, 其中五味子醇乙和联苯双酯还能提高肝滑面内质网蛋白含量, NADPH-细胞色素 C 还原酶和氨基比林脱甲基酶活性, 五味子乙素则无此作用。五味子醇乙和五味子乙素均为木脂素衍生物, 其化学结构上的差异仅是五味子醇乙的 8 元环上多一个

OH。这种结构上的微小差异除了反映在药酶诱导的作用有差异外, 对肝脏的其他药理作用也有所不同。本研究结果指出, 五味子醇乙兼能提高滑面内质网中葡萄糖-6-磷酸酶活性。我们以往的研究证明<sup>(10)</sup>, 五味子醇乙能拮抗大剂量醋氨酚 (paracetamol) 引起的小鼠死亡及肝内谷胱甘肽的耗竭, 五味子乙素则无此作用。已知醋氨酚中毒机制是因其经 P-450 代谢后生成半醌类毒性产物蓄积所致。五味子醇乙, 五味子乙素和联苯双酯同属苯巴比妥型的 P-450 诱导剂, 为何仅五味子醇乙对大量 acetaminophen 小鼠死亡有拮抗作用, 推测它诱导的 P-450 类型与其他两种化合物不同, 可通过改变 paracetamol 的代谢途径而起作用的。由此看来, 五味子所含的多种有效成份可以从不同的角度调节肝细胞功能。

## 参 考 文 献

- 1 刘耕陶、包天桐、魏怀玲、宋振玉。五味子乙素对小鼠肝细胞微粒体细胞色素 P-450 的诱导作用。药学报 1980, 15: 206

- 2 王彩福、张育轩、于惠钦, 等。联苯双酯治疗病毒性肝炎 382 例临床疗效观察。天津医药 1982; 10 : 93
- 3 Liu KT, Cresteil T, Provost EL, Lesca P. Specific evidence that schizandrins induce a phenobarbital-like cytochrome P-450 form separated from rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 103 : 1131
- 4 Alvares AP, Parli CJ, Mannering GJ. Induction of drug metabolism-VI. Effects of phenobarbital and 3-methylcholanthrene administration on N-demethylating enzyme systems of rough and smooth hepatic microsomes. *Biochem Pharmacol* 1973; 22 : 1037
- 5 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193 : 265
- 6 Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *Ibid* 1964; 239 : 2370
- 7 French JS, Coon MJ. Properties of NADPH-cytochrome P-450 reductase purified from rabbit liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1979; 195 : 565
- 8 Klaassen CD, Plaa GL. Comparison of the biochemical alterations elicited in livers from rats treated with carbon tetrachloride, chloroform, 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane. *Biochem Pharmacol* 1969; 18 : 2019
- 9 Liu KT, Cresteil T, Columelli S, Lesca P. Pharmacological properties of dibenzo[a,c]cyclooctene derivatives isolated from *Fructus Schizandrae chinensis*. II. Induction of phenobarbital-like hepatic monooxygenases. *Chem Biol Interact* 1982; 39 : 315
- 10 刘耕陶、魏怀玲。五味子对扑热息痛肝脏毒性的保护作用。药学报 1987; 22 : 650

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Nov; 8 (6) : 560-562

## Effects of schizandrins and diphenyl dimethyl bicarboxylate on enzymes of liver smooth and rough endoplasmic reticula in rats

LI Yan, LIU Geng-Tao<sup>1</sup>

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

**ABSTRACT** Schizandrins and DDB are hepatoprotective agents and inducers of the hepatic cytochrome P-450 in animals. The effects of these agents on enzymes of smooth and rough endoplasmic reticula (SER, RER) were investigated in the present study. Oral administrations of schizandrin B, schizandrol B (150 mg/kg) or DDB (200 mg/kg) to mice once daily for 3 d induced a significant increase of cytochrome P-450 in SER but not in RER. Schizandrol B and DDB also increased NADPH-cytochrome C reductase and aminopyrine demethylase activities as well as protein concentration in

SER. In addition, schizandrol B markedly enhanced the activity of glucose-6-phosphatase in SER. Whereas schizandrin B was without these actions. The results indicated that schizandrin B, schizandrol B and DDB selectively induced different effects on drug metabolism enzymes in SER.

**KEY WORDS** schizandrins; diphenyl dimethyl bicarboxylate; liver endoplasmic reticulum; cytochrome P-450

<sup>1</sup> To whom correspondence should be addressed.