

苯乙酮衍生物对大鼠的利胆作用

陈逸诗、蒋德彰、郑若玄、戴庄国汾、张雄谋

(香港中文大学中药研究中心, 香港)

提要 15种苯乙酮衍生物能明显地促进正常大鼠的胆汁分泌, 其中氯代苯乙酮和羟基苯乙酮呈现较强的利胆作用。邻氯苯乙酮(№8)的利胆作用大于利胆剂脱氢胆酸钠(№5), 其增加胆汁流量不仅是稀释作用(胆汁固体物浓度明显降低), 而且提高胆汁固体物总量。ANIT(25 mg/kg, ig)急性中毒导致轻度胆汁瘀滞, 邻氯(№8)和2,4-二氯苯乙酮(№11)亦能增加其胆汁流量。

关键词 利胆剂和胆汁分泌促进剂; 胆瘘; 氯代苯乙酮; 羟基苯乙酮; α -萘酯异硫氰酸盐

茵陈蒿 (*Artemisia capillaris* Thunb) 是治疗急性黄疸肝炎常用的一种中药, 它含有多种利胆有效成份。本文着重探讨茵陈蒿同属品种滨蒿 (*Artemisia scoparia* Waldst et Kitaib) 的利胆成份对羟基苯乙酮⁽¹⁾ (4-hydroxyacetophenone, №17), 并试图筛选某些苯乙酮衍生物, 研究其对正常大鼠和由异硫氰酸 α -萘酯 (α -naphthylisothiocyanate, ANIT)中毒造成轻度胆汁瘀滞大鼠的促进胆汁分泌作用。

材料和方法

化合物(表1)№4, 11-13, 15-21, 23-25, 29, 35和ANIT为Aldrich产品, №5和31-33系Sigma产品, №8, 9, 14和30系ICN产品, №3, 7, 10, 22和34系E. Merck产品, №37和39系Fluka产品, №38系Atax产品, 上述化合物均为C.P.规格。此外, №26-28和36为本组合成。茵陈蒿提取物(№6), 用50%乙醇提取。除脱氢胆酸钠(№5)溶于水外, 其余化合物均溶于Tween-80溶液。所有化合物的给药剂量为735 μ mol/kg, id(十二指肠注射), 溶液容量1 ml。ANIT溶于橄榄油, 大鼠一次中毒剂量为25 mg/kg, ig(导管灌胃),

中毒后48 h始做实验。

选用Sprague-Dawley ♂大鼠, 体重为372 \pm SD 42 g, 饲料采用 Purina Lab Chow, 自由饮水。实验前大鼠饥饿18 h。戊巴比妥钠麻醉(50 mg/kg, ip)。剖腹分离总胆管, 插入导管(PE 10)引流, 待胆汁流量恒定后做利胆实验。每30 min间隔收集胆汁1次, 其中给药前收集2次, 给药后收集8次。用刻度管测量胆汁体积。实验过程借助电热垫和光照维持大鼠肛温在36.5 \pm 1 $^{\circ}$ C。胆汁固体物测定, 取0.2 ml胆汁放入坩埚内, 并置于115 $^{\circ}$ C烘箱恒重称量。

0-240 min胆汁流量增加%表示为:

$$(A - B) / B \times 100\%$$

A为给药后240 min内平均胆汁流量率。B为给药前60 min内平均胆汁流量率。


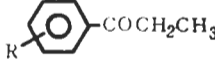
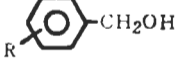
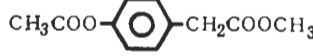

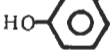
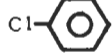
本文数据统计采用方差分析和配对比较t检验法。

实验结果

苯乙酮衍生物对正常大鼠胆汁流量的影响 (表1) 对照组大鼠(№1-3)胆汁流量未见明显改变。标准利胆剂乙基苄醇(№4)和脱氢胆酸钠(№5), 其0-240 min胆汁流量分别增加41 \pm 18和37 \pm 25%。

实验表明, 能显著提高正常大鼠胆汁流量, 并且其利胆能力相当于标准利胆剂的苯乙酮衍生物计有№8-13, 17, 18, 20, 21, 23和28, 以及苯丙酮衍生物(№30), 共13种化合物; 其中以邻氯苯乙酮(№8)和2,4-二氯苯乙酮(№11)的利胆作用较为突出, 其0-240 min胆汁流量分别增加69 \pm 34和57 \pm 17%, 而邻氯苯乙酮(№8)的利胆作用显著大于脱氢胆酸钠(№5) ($p < 0.05$),

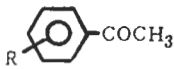
Tab 1. Effects of acetophenone derivatives and analogues on bile flow in normal rats. Dose: № 2,3: 1 ml/rat. No 6: 1 g/kg. No 4,5,7-39: 735 $\mu\text{mol/kg, id.}(\bar{x}\pm\text{SD})^*p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01$

№	Compounds	R	Rats	Increase of bile flow% (0-240 min)
1	—		10	-0.5±10.5
2	Distilled water		6	-7.2±5.0
3	2% Tween-80		7	-0.3±10.9
4	1-Phenyl-1-propanol		6	41±18***
5	Sodium dehydrocholate		8	37±25***
6	Capillaris ext.		5	25±20**
7		H	6	22±7**
8		2-Cl	12	69±34***
9		3-Cl	6	33±14***
10		4-Cl	9	45±15***
11		2,4-Cl ₂	12	57±17***
12		3,4-Cl ₂	9	30±15***
13		4-Br	3	34±8***
14		4-I	4	-1.5±18*
15		2-OH	4	16±8*
16		3-OH	4	18±29*
17		4-OH	11	30±12***
18		2,4-(OH) ₂	7	36±10***
19		2,5-(OH) ₂	3	29±12**
20		2,6-(OH) ₂	4	30±9***
21		2,4,6-(OH) ₃	4	38±27***
22		4-OCH ₃	4	2.3±13.6*
23		3-OCH ₃ ,4-OH	6	31±8***
24		2-OH,4-OCH ₃	3	4±13*
25		4-COCH ₃	9	17±11**
26		2-COOCH ₃	3	-5.7±11.5*
27		3-COOCH ₃	3	24±13*
28		4-COOCH ₃	11	22±12***
29		4-OH	4	14±8*
30		2,4-(OH) ₂	3	33±12***
31		2,4,6-(OH) ₃	4	15±13*
32		2-OH	3	16±16*
33		3-OH	4	2.6±16*
34		4-OH	3	22±10*
35		4-Cl	9	15±20*
36			3	15±36*
37			3	18±4*
38			4	-0.5±13*
39			5	17±5*

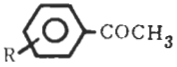
此外, 仅与对照组比较, 有明显提高胆汁流量的苯乙酮衍生物还有 (№ 7), 19 和 25 以及茵陈蒿的乙醇提取物 (№ 6), 其余 17 种化合物未见有利胆作用。

某些苯乙酮衍生物对正常大鼠胆汁中固体物含量的影响 (表 2) 苯乙酮衍生物 № 8, 11, 17 和 23, 在给药 1 h 内使正常大鼠胆汁中固体物浓度明显降低, 而总固体量则显著升高,

Tab 2. Solid substances in bile after administration of 7 choleric compounds (735 $\mu\text{mol/kg}$, id) in choledochostomized rats ($\bar{x} \pm \text{SD}$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

№	Compound	R	Rats	Solid substances (mg/h)			
				(mg/ml)		Before	After
				Before	After	Before	After
1	—		5	38 \pm 7	34 \pm 5*	38 \pm 13	35 \pm 12*
5	Sodium dehydrocholate		7	39 \pm 8	36 \pm 2*	37 \pm 11	64 \pm 15**
8		2-Cl	8	38 \pm 4	29 \pm 4***	41 \pm 8	57 \pm 10***
11		2,4-Cl ₂	8	44 \pm 3	34 \pm 3***	50 \pm 8	61 \pm 10***
17		4-OH	6	39 \pm 4	35 \pm 3**	51 \pm 4	76 \pm 19**
18		2,4-(OH) ₂	5	37 \pm 6	29 \pm 1**	48 \pm 16	61 \pm 5*
23		3-OCH ₃ , 4-OH	4	41 \pm 2	34 \pm 2**	52 \pm 9	70 \pm 5**
25		4-COCH ₃	6	43 \pm 4	37 \pm 4**	53 \pm 11	59 \pm 15*

Tab 3. Effects of 6 choleric compounds (735 $\mu\text{mol/kg}$, id) on bile flow ($\times 10^2$ ml/30 min) in rats with α -naphthylisothiocyanate (ANIT) intoxication. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

№	Compounds	R	Rats	Time after intraduodenal administration (min)										Increased %	
				-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	0-120	0-240
5	Sodium dehydrocholate		7	\bar{x} SD	45 7	81*** 25	85** 35	70** 21	64** 13	57** 10	55** 11	50*** 5	50** 5	71 58	46 36
8		2-Cl	7	\bar{x} SD	46 11	69*** 20	82*** 25	81*** 27	89*** 20	81*** 22	80*** 16	73*** 11	69*** 10	73 22	70 18
10		4-Cl	8	\bar{x} SD	38 10	49*** 12	52*** 13	52*** 14	51*** 16	50*** 15	51*** 14	49*** 12	52*** 14	37 27	37 30
11		2,4-Cl ₂	6	\bar{x} SD	43 8	56*** 10	70*** 10	72*** 10	73** 22	74*** 11	69*** 11	64*** 12	61*** 10	62 35	62 37
17		4-OH	17	\bar{x} SD	43 8	66*** 16	79*** 23	75*** 20	73*** 21	62*** 16	—	—	—	70 37	—
28		4-COOCH ₃	14	\bar{x} SD	42 4	59*** 16	56*** 12	55*** 12	50*** 7	46** 7	49** 13	48*** 5	46* 7	31 16	22 12

№ 18 和 25 亦有相似的作用。

某些苯乙酮衍生物对 ANIT 中毒大鼠胆汁流量的影响(表 3) ANIT 一次急性中毒大鼠(25 mg/kg, po), 其胆汁流量稍被抑制, 中毒后 48 h 胆汁流量平均为 0.43 ± 0.08 ml/30 min ($n = 59$), 而正常大鼠为 0.53 ± 0.08 ml/30 min ($n = 59$), 两者之间不具有显著性差异。实验表明, 5 种苯乙酮衍生物 № 8, 10, 11, 17 和 28 均能明显提高 ANIT 中毒大鼠的胆汁流量, 以氯代苯乙酮的利胆作用较为持久, 其中邻氯苯乙酮(№ 8) 和 2,4-二氯苯乙酮

(№ 11) 0-240 min 胆汁流量分别增加 70 ± 18 和 $62 \pm 37\%$ 。

讨 论

从筛选出具有利胆作用的化合物取代基的性质、位置和数目分析, 可以认为苯乙酮是一种具有利胆作用的基本分子骨架。氯代苯乙酮的利胆作用最强; 多羟基苯乙酮的利胆作用比单羟基苯乙酮的略有增强的趋势。苯乙酮对位取代基为 -Cl, -Br, -OH, -COCH₃ 和 -COOCH₃ 基团, 它们都能明显地促进正常大鼠的胆汁分

泌,但-I和-OCH₃基团未见有此作用;苯乙酰邻位取代基为-COOCH₃和-OH则不表现利胆作用,可能是这些基团对乙酰基-COCH₃产生立体阻碍效应的结果,但邻位-Cl的作用却相反。此外,某些苯乙酰衍生物的乙酰基被-CH₂OH,-COCH₂CH₃和-CHO基团所取代,也稍能提高正常大鼠的胆汁流量,但多数不具显著性差异。

一般认为,肝毛细胆管的胆汁流动是与肝细胞的胆酸排泄,Na⁺,K⁺离子的传递以及某些外源化合物的排泄有关。引起胆汁流动的本质仍是一种渗透扩散作用⁽²⁾。据报道,分子量低于300的单置换苯及其衍生物在大鼠胆汁中的排泄率十分低,24h内的排泄仅为给药量的0-10%,例如苯为0.8%,酚为5%⁽³⁾。本文筛选的苯乙酰衍生物分子量均在250以下,因而凭这些化合物本身排泄而促使胆汁流量增加的可能性不大。

氯代苯乙酰的利胆作用较强,明显是氯取代基加强苯乙酰的利胆作用;因为氯代苯(№39)和苯乙酰(№7)本身的利胆作用较弱。邻氯苯乙酰(№8)和2,4-二氯苯乙酰(№11)均表现出高利胆剂所特有的利水性质,正如本实验表明,给药后正常大鼠胆汁中固体物浓度明显下降,而固体物总量的增加只不过是胆汁流量增高的结果。标准利胆剂脱氢胆酸钠(№5)表现出较强的利胆作用,它是通过本身与其代谢产物来妨碍胆汁中微胶粒的形成,或者可能经某种刺激作用来促进水渗透到胆汁中去⁽⁴⁾。不过脱氢胆酸钠(№5)的利胆作用较为短暂,而氯代苯乙酰则比较持久(图1)。

有关苯乙酰和苯丙酮衍生物的利胆作用的报道很少。对羟基苯乙酰(№17)除增加大鼠胆汁流量和固体物总量外,亦能提高胆汁中胆酸和胆红素的排泄,对CCl₄中毒大鼠也有利胆作用⁽¹⁾。2,4,6-三羟基苯丙酮(№31)能使大鼠胆道乳头区平滑肌松弛,提高肝毛细胆管中与胆酸排泄无关的胆汁形成,其利胆作用是Na⁺主动传递的结果⁽⁵⁾。

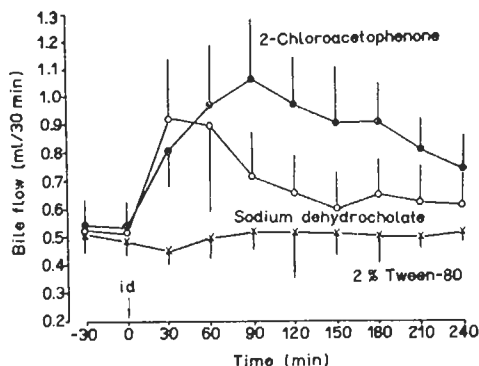


Fig 1. Effects of intraduodenal administrations of 2-chloroacetophenone (●) and sodium dehydrocholate (○) 735 μmol/kg on bile flow in choledochostomized rats. $\bar{x} \pm SD$

另外,茵陈蒿所含的利胆成份如水杨酸和咖啡酸(绿原酸的水解产物),它们均带有羟基苯环,其主要侧链分别为羧酸-COOH和丙烯酸-CH=CHOOH;作为标准利胆剂乙基苄醇(№4),其苯环侧链为丙醇-CH(OH)CH₂CH₃。因此,对这类具有利胆活性分子的结构,进行某种化学修饰来增强其利胆能力是值得研究的。

通常认为,急性ANIT中毒使大鼠早期胆汁流量下降,这是肝内胆小管上皮坏死和脱落碎片堵塞管腔的结果⁽⁶⁾。曾有报道,ANIT(25 mg/kg, ig)中毒大鼠,24h后其胆汁流量约为正常值的50%⁽⁷⁾。本文采用相同中毒剂量,48h后胆汁流量约为正常值80%,可以认为造成大鼠肝内轻度阻塞。实验表明,5种苯乙酰衍生物均能明显提高肝内瘀滞型大鼠的胆汁流量。

参 考 文 献

- 1 湖南医药工业研究所。茵陈蒿(滨蒿)利胆有效成分对羟基苯乙酰的初步药理实验。中华医学杂志 1974; 54: 101
- 2 Erlinger S. Influence of drugs on bile flow. *Isr J Med Sci* 1974; 10: 354
- 3 Abou-El-Makarem MM, Millburn P, Smith RL, Williams RT. Biliary excretion of foreign compounds. Benzene and its derivatives in the

- rat. *Biochem J* 1967; 105 : 1269
- 4 Soloway RD, Hofmann AF, Thomas PJ, Schoenfield LJ, Klein PD. Triketocholanoic (dehydrocholic) acid. Hepatic metabolism and effect on bile flow and biliary lipid secretion in man. *J Clin Invest* 1973; 52 : 715
- 5 福本陽平、沖田 極、渡辺精四郎、他. 2,4,6-trihydroxy propiophenone の利胆作用の検討. *肝臓* 1980; 21 : 1491
- 6 Goldfarb S, Singer EJ, Popper H. Experimental cholangitis due to alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT). *Am J Pathol* 1962; 40 : 685
- 7 Ochiai T. Effects of 1-morpholinoacetyl-2-methyl-3-phenyl-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydro quina zoline hydrochloride (HQ-275) on alpha-naphthylisothiocyanate-and/or thioacetamide-induced liver damage in rats. *Jpn J Pharmacol* 1974; 24 : 335

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep, 7 (5) : 443-447

Choleretic effects of acetophenone derivatives and analogues on rats

Y S CHAN, T C CHIANG, Y Y CHENG, K F CHOANG TAI, H M CHANG

(Chinese Medicinal Material Research Center, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong)

ABSTRACT Fifteen acetophenone derivatives promoted the bile secretion in normal rats. Among these compounds, chlorophenyl methyl ketone and hydroxy-acetophenones exhibited stronger choloretic effect. Ortho-chloroacetophenone (No 8) had even a greater choloretic power than the well-known choloretic agent sodium dehydrocholate (No 5). Increase in bile flow was not merely a dilution effect, as the total solids excreted through the bile were also increased

while the concentration of solids in the bile was significantly lowered. Bile flow in rats with moderate choleresis induced by acute ANIT (25 mg/kg, ig) intoxication was improved by ortho-chloro-(No 8) and 2,4-dichloro-acetophenones (No 11).

KEY WORDS cholagogues and cholere-tics; biliary fistula; chlorophenyl methyl ketone; hydroxy-acetophenone; 1-naphthylisothiocyanate (ANIT)