

细胞色素P450酶系统在中医药研究中的应用

天津中医学院生化教研室 李德淳

关键词: 细胞色素P450 微粒体药物代谢酶

细胞色素P450发现于50年代, 30多年来取得很大进展。在药物代谢、毒理学、肿瘤生化等的研究中, 都涉及到细胞色素P450及其同功酶的作用。细胞色素P450属于b族细胞色素, 因其还原型在与CO结合时, 对光谱的最大吸收峰在450nm波长处而得名。其具有终末氧化酶特性, 在药物代谢中起传递电子的作用。药物与氧化型P450中 Fe^{3+} 结合后, 经P450还原, 再与氧结合, 生成药物—还原型P450—O₂复合体, 然后P450将一个氧原子转移给药物, 使之氧化成代谢产物。中药虽然成分复杂, 但就其有效成分或单体在体内的代谢变化而言, 仍遵循一般药物代谢的基本规律。因而微粒体药物代谢酶和细胞色素P450酶系统在中医药研究中占重要地位。

目前关于细胞色素P450在中药代谢中作用的研究已取得一定进展。有报告: 麝香的主要成分诱导大鼠微粒体甲基苯异丙基苄胺脱甲基酶活性, 其伴随细胞色素P450总量和NADPH(还原型辅酶II)—细胞色素C还原酶活性的增加。蛋白电泳和光谱特征研究表明, 其类似于苯巴比妥诱导的细胞色素P450同功酶。夏尔宁等报告了黑木耳多糖和银耳多糖对戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间和细胞色素P450含量的影响。朱瑞斐在南药药理系列研究中应用了肝匀浆细胞色素P450, 发现巴戟、砂仁、槟榔处理可使戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间显著缩短、肝重增加, 并在国内首次报告了以上三种南药与戊巴比妥间的相互作用及对细胞色素450的诱导并不平衡。结合国外最新报告, 此问题似不难解释。因细胞色素P450酶系统包括多种同功酶, 各种同功酶可受不同药物的诱导或抑制, 所以在某种情况下, 细胞色素P450总量的变化, 不能反应特异性的同功酶的功能状态。现在已知, 受巴比妥类药物诱导的细胞色素P450同功酶为P450 II B₁, 其含量的增加可明显促进巴比妥类药物的代谢, 从而缩短这类药物诱导的睡眠时间, 而此时细胞色素P450的

总量可能无明显增加。

笔者实验研究表明: 中药大蒜的主要成分Diallyl Sulfide(二烯丙基硫)为鼠肝微粒体二甲基亚硝胺脱甲基酶的竞争性抑制剂, 而且影响细胞色素P450同功酶P450 II E₁的活性。P450 II E₁与多种小分子环境化合物在体内的代谢有关, 而且参与前致癌物在体内的代谢活化。在体内P450 II E₁可由乙醇、丙酮、异丙醇等化合物和禁食、糖尿病等情况诱导, 但不被经典的细胞色素P450诱导剂如巴比妥诱导。二烯丙基硫对P450同功酶的抑制作用, 阻碍了致癌物在体内的活化代谢。这一结果在探索大蒜防癌抑癌作用机理的研究方面是一个进步。

以上应用细胞色素P450酶系统, 研究中医药的资料提示: 中药的有效成分与合成药物一样, 也经过肝细胞微粒体药物代谢酶转化, 并对该酶系统有一定的诱导或抑制作用。这种对不同同功酶的特异性的作用, 不仅与药物本身在体内的代谢、排泄和药理作用有关, 尚与环境化合物的代谢及机体的生理、病理状态密切相关。因而细胞色素P450酶系统的测定技术, 不失为中医药研究的有力手段。相信随着分子生物学、免疫化学技术在细胞色素P450同功酶研究中的应用, 细胞色素P450酶系统在中医药研究中, 会有更加广阔的开发利用价值。

参 考 文 献

1. Dechun Li; Toxicology Letters 1989; 45: 141~147
2. John F. Brady, Dechun Li et al; Toxicology and Applied pharmacology 1989; 100: 342~349
3. 李德淳; 天津中医学院学报1990; 9(1): 40~43
4. 朱瑞斐等; 中国生化药物杂志1992; 59(1)
5. 夏尔宁等; 中国生化药物杂志1991; 58(4)
6. Renxiu Peng et al; Biochemical pharmacology 1986; 35(8): 1391—1394