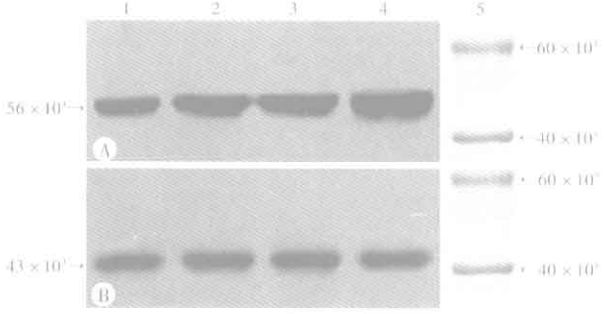
2.2 给药后大鼠肝脏 CYP2E1 蛋白表达的变化

Western blot 检测结果显示，与对照组比较，甘遂组和甘草组中 CYP2E1 蛋白表达有相似程度的增加，而甘遂甘草合用组中增加更为明显一些(图 2)。



A: P459 2E1; B: β-actin; 1: Control group; 2: Euphorbia group; 3: Glycyrrhiza Group; 4: Euphorbia + Glycyrrhiza group; 5: Marker

图 2 甘遂、甘草单用及配伍使用对大鼠肝脏 CYP2E1 蛋白表达水平的影响

Fig 2 Effects of administration or co-administration of euphorbia/glycyrrhiza on the expression of CYP2E1 protein in rat liver

2.3 给药后大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性的变化

HPLC 分析结果显示，以 1，2-二羟基-4-硝基苯测定的标准曲线为：$Y = 0.046\ 3X + 0.365\ 2$，$r = 0.998\ 6$，据此换算出各组 CYP2E1 酶活性，结果分析表明，与对照组(0.969 ± 0.232)比较，甘遂组(1.444 ± 0.228)、甘草组(1.721 ± 0.337)和合用组(1.713 ± 0.176)中 CYP2E1 酶活性显著上升($P < 0.05$)；而甘草组和合用组的上升又显著高于甘遂组($P < 0.05$)。

3 讨论

中药配伍禁忌歌诀“本草名言十八反，半蒌贝蔹及攻乌，藻戟遂芫俱战草，诸参辛芍叛藜芦”最早见于金元时期张子和的《儒门事亲·卷十四·十八反》。后世医家从各个角度对此进行了验证，现代病理学研究也发现“十八反”配伍对大鼠的心、肝、肾功能有较明显的毒性[5]。本研究即从分子水平对“十八反”中甘遂与甘草配伍禁忌药对的作用机制进行了探索。

中药甘遂中含有巨大戟萜醇及其衍生物和一些二萜酯类化合物，如甘遂萜酯 A、甘遂萜酯 B 等，这些物质经研究表明均对机体有毒性作用；中华人民共和国药典也将甘遂列为有毒中药。研究也表明，甘遂存在激活 EB 病毒早期抗原活性、皮肤刺激及促进肿瘤发生作用，并证实甘遂中含有多种前致癌物质和前毒物[6]。而中药甘草的特性是性甘，平和无毒。

CYP2E1 可将多种前致癌物质转化为致癌物质，并导致机体增加机体罹患肿瘤的几率增加，故而其蛋白表达及活性检测是药物毒理学研究中的重要指标。本研究通过检测表明，甘遂组、甘草组和甘遂甘草配伍组均明显诱导大鼠肝脏 CYP2E1 的表达与活性上升，并提示甘草组和甘遂甘草配伍组对 CYP2E1 活性的诱导作用显著高于甘遂组。基于这些实验结果，我们得出两个结论：①甘遂可能通过诱导肝脏 CYP2E1 的表达与活性上升，促使其所含的前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物，导致对机体的毒性作用；②当甘遂甘草配伍使用时，因为甘草对 CYP2E1 活性的诱导能力更强，故而甘草可促进甘遂所含前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物的过程，并导致对机体毒性作用的增强，从而表现出“十八反”中药物配伍禁忌的特征。

参考文献：

[1] Koop D R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1 [J]. FASEB J, 1992, 6(2): 724-730.

[2] Morris D L, Davila J C. Analysis of rat cytochrome P450 isoenzyme expression using semi-quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) [J]. Biochem Pharmacol, 1996, 52(5): 781-792.

[3] Yasui H, Deo K, Ogura Y, *et al*. Evidence for singlet oxygen involvement in rat and human cytochrome P450-dependent substrate oxidations[J]. Drug Metab Pharmacokin, 2002, 17(5): 416-426.

[4] Tassaneeyakul W, Veronese M E, Birkett D J, *et al*. High-performance liquid chromatographic assay for 4-nitrophenol hydroxylation, a putative cytochrome P-4502E1 activity, in human liver microsomes [J]. J Chromatogr, 1993, 616(1): 73-78.

[5] 黄文权，程相岭，肖 鸿，等. 甘草甘遂伍用对大鼠心肝肾功能及形态的影响[J]. 第三军医大学学报，2001，23(12)：1439-1441.

[6] 聂淑琴，李泽琳，梁爱华，等. 炮制对甘遂、生膝、苦杏仁特殊毒性及药效的影响[J]. 中国中药杂志，1996，21(3)：153-156.

(编辑 薛国文)

关于修回稿件附软盘的说明

为缩短学报出版周期，减少编排错误，请作者根据学报编辑部提出的意见对文稿修改后，将修改稿以 Word 格式存入软盘，并请标明软盘中的文件名、作者姓名及稿件编号，连同修改稿一并送交本刊编辑部或 E-mail: aammt@mail.tmmu.com.cn(校外稿件请邮寄)。

本刊编辑部