

Metabolic Characterization of Diphenoxylate treated on Rats Using GC-MS-Based Serum Metabolomics

Mingyue XU ¹, Feifei CHEN ², Hui JIANG ², Deru MENG ², & Yunfang ZHOU ² *

¹ Institute of Emergency Rescue Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China.

² The Laboratory of Clinical Pharmacy, The People's Hospital of Lishui, Lishui, 323000, Zhejiang, China.

SUMMARY. Diphenoxylate has a pharmacological effect similar to that of opioids, has the efficacy of an opioid active substance, and compound diphenoxylate tablets are easier to obtain as prescription drugs than other opioid preparations, so there are some abused by opioid addicts. In this study, we developed a serum metabolomic method by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) to evaluate the effect of diphenoxylate treated on rats. The rats were divided into three groups, the control group, Low-dose (12 mg/kg) diphenoxylate treated group, Medium-dose (24 mg/kg) diphenoxylate treated group, High-dose (48 mg/kg) diphenoxylate treated group, diphenoxylate and saline intraperitoneal injection for 7 days. Serum samples were collected from the rats from three groups at 8:00 am after 7 day. The sample preparation for GC-MS analysis was according to our previous work. According to the serum metabolomics results, diphenoxylate treated rats could be distinguished from control group, and High-dose diphenoxylate treated group could be separated from Low-dose and Medium-dose diphenoxylate treated rats. Compared to the control group, Myo-Inositol decreased in Low-dose and High-dose diphenoxylate treated group; while L-norleucine, L-isoleucine, serine, 2,3,4-trihydroxybutyric acid, alanine, d-glucose, tyrosine, β -D-glucopyranuronic acid, oleic acid, 9,12-octadecadienoic acid increased in three dose diphenoxylate treated group. The changes of metabolites increased or decreased, indicating that diphenoxylate treated rats induced amino acid metabolism, energy metabolism perturbations in rats. The results indicate that metabolomic method by GC-MS may be useful to elucidate diphenoxylate treated on rats.

RESUMEN. El difenoxilato tiene un efecto farmacológico similar al de los opioides, tiene la eficacia de un principio activo opiode y las tabletas de difenoxilato compuesto son más fáciles de obtener como medicamentos recetados que otras preparaciones de opioides, por lo que hay adictos a los opioides. En este estudio, desarrollamos un método metabolómico en suero mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) para evaluar el efecto del difenoxilato en ratas. Las ratas se dividieron en tres grupos, el grupo de control, el grupo tratado con dosis bajas (12 mg/kg) de difenoxilato, el grupo tratado con dosis medias (24 mg/kg) de difenoxilato y el grupo tratado con dosis altas (48 mg/kg) de difenoxilato, con inyección intraperitoneal de difenoxilato y solución salina durante 7 días. Se recogieron muestras de suero de las ratas de tres grupos a las 8:00 a.m. después de 7 días. La preparación de la muestra para el análisis GC-MS fue de acuerdo con nuestro trabajo anterior. De acuerdo con los resultados de la metabolómica sérica, las ratas tratadas con difenoxilato podrían distinguirse del grupo control, y el grupo tratado con dosis altas de difenoxilato podría separarse de las ratas tratadas con dosis bajas y dosis medias de difenoxilato. En comparación con el grupo control, myo-inositol disminuyó en el grupo tratado con dosis bajas y dosis altas de difenoxilato; mientras que L-norleucina, L-isoleucina, serina, ácido 2,3,4-trihidroxibutírico, alanina, d-glucosa, tirosina, ácido β -D-glucopirranurónico, ácido oleico y ácido 9,12-octadecadienoico aumentaron en tres dosis tratadas con difenoxilato. Los cambios en los metabolitos aumentaron o disminuyeron, lo que indica que las ratas tratadas con difenoxilato indujeron el metabolismo de los aminoácidos y perturbaciones del metabolismo energético en las ratas. Los resultados indican que el método metabolómico por GC-MS puede ser útil para dilucidar el difenoxilato en ratas.

KEY WORDS: diphenoxylate, metabolomics, OPLS-DA, serum,

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zyf2808@126.com