



Effect of Diphenoxylate on Rats by Liver Metabonomics

Fan CHEN ¹ #, Haolong YU ² #, Haodong JIANG ²,
Meiling ZHANG ³, Jianshe MA ² * & Weixiu SHEN ¹ *

¹ *Rui'an People's Hospital, The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China*

² *School of Basic Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou, China*

³ *Analytical and Testing Center, School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou, China*

SUMMARY. The pethidine derivative diphenoxylate could potentially be used as an alternative to opiates. However, more safety information is needed. In this study, the metabolic changes of liver tissue in rats after administration of diphenoxylate were assessed. Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups. Three groups received diphenoxylate (low, 12 mg/mL; medium, 24 mg/mL; high, 48 mg/mL). The fourth group was a control group. Gas chromatography-mass spectrometry of the liver tissues were collected and analyzed by partial least-squares discriminant analysis, importance in the projection value and combined with t-test *p* value (*p* < 0.05) to find differential metabolites. The liver metabonomics of the diphenoxylate groups was altered compared to the control group. Butanoic acid, propanoic acid, glycerol, leucine, glycine, L-aspartic acid, glutamine, xylulose, 9h-purine, gluconic acid, d-mannitol, galactose, and arachidonic acid levels were increased. Myo-inositol level was decreased. The changes were indicative of a disorder in the tricarboxylic acid cycle and abnormalities in the body. The results can provide invaluable information for liver metabonomics after oral administration of diphenoxylate.

RESUMEN. El difenoxilato, derivado de petidina, podría utilizarse potencialmente como alternativa a los opiáceos. Sin embargo, se necesita más información de seguridad. En este estudio, se evaluaron los cambios metabólicos del tejido hepático en ratas después de la administración de difenoxilato. Las ratas Sprague-Dawley se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos. Tres grupos recibieron difenoxilato (bajo, 12 mg/mL; medio, 24 mg/mL; alto, 48 mg/mL). El cuarto grupo fue un grupo de control. La cromatografía de gases y la espectrometría de masas de los tejidos del hígado se recogieron y analizaron mediante análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales, importancia en el valor de proyección y se combinaron con el valor *p* de la prueba *t* (*p* < 0,05) para encontrar metabolitos diferenciales. La metabonómica hepática de los grupos difenoxilato se alteró en comparación con el grupo de control. Se incrementaron los niveles de ácido butanoico, ácido propanoico, glicerol, leucina, glicina, ácido L-aspirático, glutamina, xilulosa, 9h-purina, ácido glucónico, d-manitol, galactosa y ácido araquidónico. Se redujo el nivel de mioinositol. Los cambios eran indicativos de un trastorno en el ciclo del ácido tricarboxílico y anomalías en el cuerpo. Los resultados pueden proporcionar información invaluable para la metabonómica hepática después de la administración oral de difenoxilato.

KEY WORDS: diphenoxylate, liver, metabonomics, rat

These authors contributed equally to this work.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: jianshema@gmail.com (J. Ma), wei850916@163.com (X. Shen).