

组织脂质过氧化也有较强的抑制作用<sup>[8]</sup>。考虑到 CCl<sub>4</sub> 扑热息痛等所致急性肝损伤均与脂质过氧化密切相关<sup>[9]</sup>,笔者研究 BF<sub>s</sub>对 CCl<sub>4</sub>和 FeSO<sub>4</sub>-Cys损伤的原代培养肝细胞损伤的保护作用,以进一步探讨 BF<sub>s</sub>肝保护与抗氧化的关系。结果表明 BF<sub>I</sub> ~ BF<sub>V</sub>均能抑制 CCl<sub>4</sub>和 FeSO<sub>4</sub>-Cys所致的肝细胞脂质过氧化:MDA产生减少,GSH耗竭降低,同时保护了肝细胞膜的稳定性,转氨酶渗出减少,并呈现出一定的相关性。提示 BF<sub>s</sub>的抗氧化作用可能是其肝保护作用的机制。此外,在 BF<sub>s</sub>中,BF<sub>I</sub>的作用强于 BF<sub>III</sub>~V,此与“黄酮类化合物中 3,4-OH是抗氧化活性基团”的理论<sup>[10]</sup>相符。而活性最强的 BF<sub>II</sub>是具有 2,5-OH的黄酮类化合物,这一结果可能对

进一步研究黄酮类化合物的抗氧化作用的构效关系有一定的提示作用。

#### 参考文献

- 1 全国中草药汇编编写组,全国中草药汇编(上).北京:人民卫生出版社,1986:49
- 2 林永成,等.中山大学学报,1988,27(2):77
- 3 许实波,等.中国药理学报,1993,14(4):376
- 4 Diane J B, et al. Biochemical Toxicology: A Practical Approach. Oxford: ILK Press Ltd, 1987:56
- 5 樊爱平,等.生理科学,1987,7(6):357
- 6 许实波,等.中国药理学通报,1988,14(2):191
- 7 徐叔云,等.药理实验方法学(第二版).北京:人民卫生出版社,1994:488
- 8 赵金华,等.中国药理学通报,1997,13(5):438
- 9 Plaa G L, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1976, 16:125
- 10 Younes M, et al. Planta Medica, 1981, 43:240

(1999-07-16收稿)

## 川芎嗪对大鼠浸水应激性胃溃疡的影响

烟台师范学院生物系生理教研室(264025) 万军利\* 王昌留 崔胜忠

**摘要** 以大鼠浸水应激性胃溃疡为模型,从胃酸分泌、胃运动、胃粘膜一氧化氮合成酶(NOS)和一氧化氮(NO)几方面观察 ip川芎嗪(TM P)对大鼠应激性胃溃疡的影响,探讨 TM P的作用机制。结果:TM P 10~40 mg/kg可明显抑制大鼠浸水应激性胃溃疡的发生;TM P 20 mg/kg可促进胃液分泌量的增高,但对胃酸分泌无影响;并可明显抑制胃的运动;浸水应激后大鼠胃粘膜 NOS活力和 NO含量均明显降低,TM P可抑制应激导致的 NOS活力和 NO含量的降低。结论:TM P通过抑制应激引起的胃粘膜 NOS活力的降低,提高胃粘膜 NO含量,进而抑制胃运动途径来抗溃疡,而与胃酸分泌无关。

**关键词** 川芎嗪 胃溃疡 胃酸 胃运动 一氧化氮

## Effect of Tetramethylpyrazine on Gastric Ulcer Induced by Restraint Water-immersion in Rats

Physiological Section, Department of Biology, Yantai Normal College (Yantai 264025) Wan Junli, Wang Changliu and Cui Shengzhong

**Abstract** To observe the effect of tetramethylpyrazine (TM P), one of the active principles in *Ligusticum wallichii* Franch, on stress ulcer in rats. In the restraint water-immersion rats, the mechanisms of TM P administered intraperitoneally were investigated in gastric secretion, gastric motility, gastric mucosal NOS activity and NO content. Results showed that TM P 10~40 mg/kg significantly inhibited the formation of gastric ulcer; TM P 20 mg/kg could increase gastric juice secretion, but had no effect on gastric acid secretion; TM P 20 mg/kg suppressed gastric motility; in restraint water-immersion rats, gastric mucosal NOS activity and NO content were decreased and TM P 20 mg/kg could inhibited the decrease of NOS activity and NO content. It was concluded that TM P can inhibit gastric ulcer induced by restraint water-immersion and its protection may be related to inhibit gastric motility, the decrease of NOS activity and NO content, but is not related with gastric acid secretion.

**Key words** tetramethylpyrazine (TM P) gastric ulcer gastric acid gastric motility nitric oxide

川芎为常用的活血化瘀中药,川芎嗪即四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TM P)是川芎的有效成

分之一,基对中枢神经系统损伤和失血性休克导致的大鼠应激性胃溃疡的作用已有报告<sup>[1,2]</sup>,我们也观

\* Address: Wan Junli, Department of Biology, Yantai Normal College, Yantai

万军利 男,生理学专业研究生毕业,理学硕士学位,副教授,山东省细胞生物学会会员。现从事应激性胃粘膜损伤发病机制及药物抗溃疡机制的研究。主持完成了山东省教委项目《疏基在应激性胃粘膜损伤及细胞保护过程中作用机制及应用研究》。获山东省教委科技进步二等奖1项。已发表论文 16篇。

察到 TMP 具有抗大鼠利血平溃疡的作用<sup>[3]</sup>。但其抗应激性溃疡的机制尚不清楚,本文旨在观察 TMP 对大鼠应激性胃溃疡的作用,并探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 药品及试剂:盐酸川芎嗪注射液为北京永康制药厂产品。NOS活力测定试剂盒和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量测定试剂盒均为南京建成生物工程研究所产品。

1.2 溃疡模型的复制及溃疡程度的指标:选用 SD 大鼠,雌雄不拘,体重 200~ 250 g,实验前禁食 24 h,自由饮水。按前文<sup>[4]</sup>方法复制浸水应激性胃溃疡模型,水温 (23± 1)℃,浸水应激 5 h,处死动物,观察溃疡情况。按 Cuth 的方法<sup>[5]</sup>计算溃疡指数。

动物随机分为 3 个实验组和 1 个对照组。实验组于浸水应激前 30 min ip TMP 10、20 和 40 mg/kg,体积 1 mL/kg(下同),对照组 ip 相应体积的生理盐水。

1.3 胃酸分泌的测定:动物分为实验组和对照组,按 Murakami 的方法<sup>[6]</sup>收集胃液。手术结扎幽门,实验组立即 ip TMP (20 mg/kg),对照组 ip 等量生理盐水,30 min 后浸水应激,5 h 后将动物处死,收集胃液,测定胃液量、总酸排出量及胃酸度。以酚酞作指示剂,用于 0.01 mol/L NaOH 滴定,胃液量以 mL/100 g body weight (mL/100 g bw)表示,总酸排出量以 H<sup>+</sup> (μmol/100 g bw/5 h)表示,胃酸度以 H<sup>+</sup> (mmol/L)表示。

1.4 胃运动的测定:动物分组同 1.3。参考 Takeuchi 的方法<sup>[7]</sup>略加修改。用一直径约 5 mm 的乳胶囊连于一直径 2 mm 的塑料管上,充水置于胃中,气囊连于压力换能器和二道生理仪。实验组 ip TMP (20 mg/kg),对照组 ip 等量生理盐水,30 min 后开始浸水应激,同时记录胃运动,连续记录 5 h,将收缩幅度超过 4 mm,持续时间超过 2 s 的波定为胃收缩波,以 1 h 为单位,统计胃收缩的频率和幅度。

1.5 NOS活力和 NO含量的测定:动物分 3 组,I 组为空白组,ip 生理盐水 30 min 后,单纯束缚 5 h;II 组为对照组,ip 生理盐水;III 组为 TMP 组,ip

TMP (20 mg/kg)。II、III 组注射后 30 min 开始浸水应激。各组于单纯束缚或浸水应激 5 h 后处死,取胃,沿胃大弯剪开,用生理盐水洗净,滤纸吸干,轻轻剔下胃粘膜层,称重后用生理盐水制成 10% 的匀浆,以 4 000×g 离心 10 min,取上清液测蛋白含量、NOS活力和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量。NOS活力和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量测定分别采用 NOS活力测定试剂盒和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量测定试剂盒,测定按试剂盒说明书进行,以 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量代表 NO 含量。

1.6 数据处理:数据以均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ )表示,各组间差异的比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 TMP对大鼠浸水应激性胃溃疡的影响:ip TMP (10~ 40 mg/kg)能明显抑制大鼠浸水应激性胃溃疡的形成(表 1)。

表 1 TMP ip (10~ 40 mg/kg)对大鼠浸水应激性胃溃疡的影响

| 组别  | 剂量 (mg/kg) | 动物数 | 溃疡指数                      |
|-----|------------|-----|---------------------------|
| 对照  | -          | 8   | 48.38± 17.49              |
| TMP | 10         | 6   | 27.50± 8.85 <sup>*</sup>  |
|     | 20         | 7   | 15.86± 10.29 <sup>*</sup> |
|     | 40         | 9   | 10.00± 5.96 <sup>*</sup>  |

与对照组比较: \* *P* < 0.05 \*\* *P* < 0.01

2.2 TMP对浸水应激大鼠胃酸分泌的影响:ip TMP (20 mg/kg)能使大鼠胃液分泌量增加,但总酸排出量和胃酸度无变化(表 2)。

表 2 TMP对浸水应激大鼠胃分泌的影响

| 组别  | 动物数 | 胃液量                     | 总酸排出量                               | 胃酸度                       |
|-----|-----|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|     |     | (mL/100g bw)            | (H <sup>+</sup> , μmol/100g bw/5 h) | (H <sup>+</sup> , mmol/L) |
| 对照  | 10  | 3.27± 1.04              | 330.54± 89.05                       | 94.16± 31.72              |
| TMP | 5   | 5.54± 1.19 <sup>*</sup> | 333.65± 119.18                      | 94.50± 19.72              |

与对照组比较: \*\* *P* < 0.01

2.3 TMP对浸水应激大鼠胃运动的影响:ip TMP (20 mg/kg)能明显抑制浸水应激大鼠第 1~ 4 小时胃运动的频率和第 1~ 3 小时胃运动的幅度,其余各时间点的频率和幅度与对照组差异无显著性(表 3)。

2.4 大鼠浸水应激后胃粘膜 NOS活力和 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>

表 3 TMP对浸水应激大鼠胃运动的影响

| 胃运动         | 组别  | <i>n</i> | 浸水应激时间     |                          |                         |                         |             |
|-------------|-----|----------|------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
|             |     |          | 第 1 小时     | 第 2 小时                   | 第 3 小时                  | 第 4 小时                  | 第 5 小时      |
| 频率<br>(次/分) | 对照  | 6        | 1.04± 0.78 | 2.47± 0.66               | 2.45± 0.70              | 2.27± 0.55              | 2.18± 1.13  |
|             | TMP | 5        | 0.18± 0.16 | 0.60± 0.54 <sup>**</sup> | 0.87± 0.75 <sup>*</sup> | 0.96± 0.64 <sup>*</sup> | 1.06± 0.48  |
| 幅度<br>(mm)  | 对照  | 6        | 8.72± 2.45 | 11.68± 3.22              | 15.05± 5.38             | 14.77± 4.60             | 15.20± 5.39 |
|             | TMP | 5        | 3.28± 3.04 | 4.69± 2.96 <sup>*</sup>  | 7.53± 4.07 <sup>*</sup> | 8.54± 4.70              | 9.58± 5.37  |

与对照组比较: \* *P* < 0.05 \*\* *P* < 0.01 \*\*\* *P* < 0.001

含量的变化及 TMP的影响:大鼠浸水应激后胃粘膜 NOS活力和  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  含量均明显降低,而 ip TMP (20 mg/kg)可抑制浸水应激导致的 NOS活力和  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  含量的降低(表 4)

表 4 TMP对浸水应激大鼠胃粘膜 NOS活力和  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  含量的影响

| 组别  | 动物数 | NOS活力<br>(U/mg蛋白) | $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量<br>(nmol/mg蛋白) |
|-----|-----|-------------------|-------------------------------------------------|
| I   | 5   | 0.52±0.02         | 9.98±2.39                                       |
| II  | 6   | 0.47±0.03*        | 3.24±1.79***                                    |
| III | 6   | 0.60±0.07#        | 9.46±3.46#                                      |

与空白组(I)比较:\*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$

与对照组(II)比较:##  $P < 0.01$

### 3 讨论

曾有报道<sup>[1,2]</sup>川芎嗪具有抗大鼠中枢神经系统损伤和失血性休克导致的胃溃疡的作用。本研究结果表明,川芎嗪具有抗大鼠浸水应激性胃溃疡的作用。

吴佐泉等<sup>[1]</sup>报道口服川芎煎剂对中枢损伤应激大鼠胃酸分泌无影响。本实验显示 ip川芎嗪虽能促进胃液的分泌,但对胃酸的分泌无影响。提示 TMP抗应激性溃疡不是通过抑制胃酸分泌途径来实验的。

胃运动亢进是导致应激性溃疡的重要原因<sup>[8,9]</sup>。本研究表明 TMP能抑制第 1~4小时胃运动的频率和第 1~3小时胃运动的幅度,而第 5小时胃运动的频率和后 2h胃运动幅度也低于对照组,但差异不显著,这可能是由于药物在体内排泄而药效逐渐丧失的缘故。因此,抑制胃运动可能是 TMP抗溃疡的机制之一。

Masuda 等<sup>[10]</sup>报道,  $\text{N}^G$ 硝基-L-精氨酸(L-NNA,一种 NOS的抑制剂)可加重酒精导致的胃粘膜损伤,提出胃粘膜 NO含量的下降与胃溃疡的发生有直接的关系。我们也观察到 L-NNA可加重浸水应激性胃溃疡的发生,而 L-精氨酸(L-Arg)可翻转这一作用(待发表)。近年来的研究表明,NO具有抑制消化道平滑运动的功能<sup>[11]</sup>。本研究结果表明,浸水应激后大鼠胃粘膜 NOS活力和  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  含量均明显降低,说明 NOS活力降低,使 NO合成减少与浸水应激性溃疡的发生有直接的关系,NO合成减少也可部分解释浸水应激后胃运动的亢进。TMP能抑制浸水应激引起的胃粘膜 NOS活力和 NO含量的下降,表明 TMP的抗溃疡作用与其恢复 NOS活力,提高 NO含量,进而抑制了应激导致的胃运动的亢进有关。但浸水应激引起 NOS活力降低及 TMP使 NOS活力恢复的原因还不清楚,仍有待深入研究。

### 参考文献

- 1 吴佐泉,等.中国病理生理杂志,1989,5:307
- 2 李和泉,等.中国病理生理杂志,1991,7:294
- 3 Wan J L, et al. Dig Dis Sci, 1998, 43:1652
- 4 Wan J L. Exp Clin Gastroenterol, 1993, 3:154
- 5 Guth P H, et al. Gastroenterology, 1979, 76:88
- 6 Murakami M, et al. Dig Dis Sci, 1985, 30:346
- 7 Takeuchi K, et al. Dig Dis Sci, 1985, 30:1181
- 8 艾洪滨,等.生理学报,1990,42:496
- 9 Garrick T, et al. Am J Physiol, 1986, 250:G191
- 10 Masuda E, et al. Gastroenterology, 1995, 108:58
- 11 Whittle BJR. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed, New York: Raven Press, 1994:267

(1999-07-08收稿)

## 磷酸川芎嗪的体外透皮吸收

广东医学院药理学教研室(湛江 524023) 王 晖\* 高莉莉\*\* 许卫铭 刘 刚

**摘 要** 对磷酸川芎嗪透皮吸收的规律及释药机制进行探讨。采用离体透皮实验装置,通过改变药物浓度、pH值、促透剂及皮肤状态,研究磷酸川芎嗪的透皮吸收。结果发现随着磷酸川芎嗪浓度增加,渗透系数明显增加;pH增大,渗透系数随之增加;氮酮在 1%时可显著增加磷酸川芎嗪的透皮吸收;当去除角质层后,渗透系数比完整皮肤增加近一半;完整皮肤的贮库效应大于去角质层皮肤。提示磷酸川芎嗪可透皮吸收,吸收的主要屏障是角质层,且存在着贮库效应。

**关键词** 磷酸川芎嗪 透皮吸收 贮库效应 渗透系数

## Transdermal Absorption of Ligustrazine Phosphate *in vitro*

Section of Pharmacology, Guangdong Medical College (Zhanjiang 524023) Wang Hui, Gao Lili, Xu Weiming and Liu

\* Address: Wang Hui, Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang

\*\* 本院中心实验室