

阿司匹林则无影响。此结果从内皮细胞对药物的应答反应来看是与以往的这些药物血管活性相关的报道结果^[11~13]一致。但出乎意料的是:复方丹参注射液和丹皮酚对这二种物质均有促进分泌作用,而不是仅促进前列环素一种物质的分泌。此结果说明丹参注射液和丹皮酚的血管作用涉及到与内皮细胞功能相关的其它因子或与其相关的其它作用途径和机制方面的问题,值得进一步探讨。

致谢:华西医大同位素室张敏老师担任本文放射免疫测定工作;药理教研室刘于宾老师协助本文部分实验工作,在此一并致谢。

参考文献:

- [1] 盛民立. 内皮细胞和疾病[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1993.
- [2] Frangos J A, McIntire L V, Eskin S G. Shear stress induced stimulation of mammalian cell metabolism [J]. Biotechnol Bioeng, 1988, (32): 1053-1060.
- [3] Eskin S G, Ives C L, McIntire L V. Response of cultured en-

- dothelial cells to steady flow [J]. Microvasc Res, 1984, (28): 87-94.
- [4] Nollert M U, Diamond S L, McIntire L V. Hydrodynamic shear stress and mass transport modulation of endothelial cell metabolism [J]. Biotech Bioeng, 1991, (38): 588-602.
- [5] Helming G, Geiger R V, Schreck S, et al. Effect of Pulsatile flow on cultured vascular endothelial cell morphology [J]. Biomech Eng, 1991, (113): 123-131.
- [6] 王贵学, 罗向东, 欧阳克清, 等. 剪切应力对毛细血管内皮细胞代谢的影响[J]. 生物物理学报, 1999, 15(1): 178-185.
- [7] 鄂征. 组织培养和分子细胞学技术[M]. 北京: 北京出版社, 1995.
- [8] 王振纲. 临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [9] McIntire L V. 1992 ALZA distinguished lecture: Bioengineering and vascular biology[J]. Biomech Eng, 1994, (22): 2-13.
- [10] 王建民, 施永德, 梁子钧. 剪切应力下内皮细胞内皮素及其 mRNA 的表达[J]. 生物化学与生物物理学报, 1999, 31(3): 298-302.
- [11] 李仪奎, 姜名瑛. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992.
- [12] 董华进, 王建荣, 汪巨峰, 等. 丹皮酚的心血管药理作用[J]. 基层中药杂志, 1994, 8(2): 40-41.
- [13] 曹树平, 王庆璋, 刘贞浏. 阿司匹林在缺血性血管病防治中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 1993, 13(1): 25-27.

1,8-二羟基-3,5-二甲氧基呋喃酮对缺血再灌脑内氨基酸、乙酰胆碱酯酶活性的影响

何泉华¹, 邓芹英^{2*}

(1. 广州医学院蛇毒所, 广东 广州 510182; 2. 中山大学化学与化工学院, 广东 广州 510275)

摘要:目的 观察 1,8-二羟基-3,5-二甲氧基呋喃酮(XT)对反复脑缺血再灌后脑内氨基酸及乙酰胆碱酯酶活力的影响。方法 手术前给小鼠 iv XT 50 和 10 mg/kg, 对反复脑缺血再灌注后 45 min, 用氨基酸自动分析仪测定小鼠脑内谷氨酸(Glu), 天冬氨酸(Asp)和 γ -氨基丁酸(GABA)的含量;并测定造模后 45 min 以及第 5 天脑内乙酰胆碱酯酶(AchE)活力。结果 反复脑缺血再灌注后 45 min, Glu 和 Asp 均升高, GABA 也随之升高。二个剂量均可抑制 Glu、Asp 的升高, 50 mg/kg XT 还使升高的 GABA 恢复至接近正常。造模后 45 min 以及第 5 天, 模型组小鼠 AchE 活力降低, XT 可升高 AchE 活力。结论 XT 可抑制反复脑缺血再灌后脑内 Glu, Asp 和 GABA 含量的升高, 提高 AchE 活力。

关键词: 1,8-二羟基-3,5-二甲氧基呋喃酮; 脑缺血再灌; 谷氨酸; 乙酰胆碱酯酶

中图分类号: R 285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)02-0147-03

Effects of xanthone on intracerebral amino acid and AchE activity of ischemia reperfusion mouse

HE Quan-hua¹, DENG Qin-ying²

(1. Institute of Snake Venom, Guangzhou Medical College, Guangzhou Guangdong 510182, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510275, China)

Key words: xanthone; cerebral ischemia-reperfusion; Glu; AchE

我们与中山大学化学与化工学院合作, 从穿心莲 *Candollea lucidissima* (Levl. et Vant.) Hand. - Mazz. 中提取分离出系列黄酮类化合物。前期工作发现 1,8-二羟基-3,5-二甲氧基呋喃酮(1,8-dihydrox-

* 收稿日期: 2000-09-18

作者简介: 何泉华, 男, 34 岁, 博士, 广州蛇毒研究所副所长。主要从事心、脑血管药理研究。通讯地址: 广州医学院广州蛇毒研究所, 邮编: 510182, 于 2000 年 12 月中旬前往美国 Yale University 从事博士后工作。

y-3, 5-dimethoxyxanthone, XT) 可改善小鼠脑缺血后的学习记忆障碍。兴奋性氨基酸(主要是谷氨酸)和乙酰胆碱(Ach)对脑缺血再灌注损伤及其后的学习记忆障碍起重要作用。本实验我们将探讨 XT 对脑缺血再灌注小鼠模型脑内兴奋/抑制氨基酸的作用,并以乙酰胆碱酯酶(AchE)活力为指标来间接反映脑内 Ach 含量和代谢率,以观察 XT 的作用。

1 实验材料

1.1 药品: XT 为黄色针状晶体,纯度为 99.6%,由中山大学化学与化工学院天然有机研究室提供。实验时以含 0.1% 二甲亚砜和 0.1% 吐温-80 的双注射用水悬液。谷氨酸(Glu)、γ-氨基丁酸(GABA)及天冬氨酸(Asp)标准品和氯化乙酰胆碱,均为 Sig-ma 公司产品。

1.2 动物: 昆明小鼠, 雄性 24~28 g, 合格证号 98A 034, 由广州医学院动物中心提供。

2 实验方法

2.1 实验分组: 将动物随机分为假手术组、模型组, XT 大、小剂量组, 分别按 50, 10 mg/kg iv 给药 0.15 mL/10 g 体重。各给药组均为 1 次/天, 从术前 3 d 开始至取材日止。

2.2 脑缺血再灌注模型制备: 参照文献方法加以改进^[1], 在水合氯醛 350 mg/kg 麻醉下, 颈正中切口分离双侧颈总动脉, 以动脉夹夹闭 15 min, 再灌 15 min, 再次夹闭 15 min, 第 1 次缺血同时于鼠尾尖端剪断 1 cm 放血 0.8 mL 造成低血压。整个缺血过程中小鼠置于恒温箱内, 保持肛温于 36 °C 左右。术后

im 青霉素 0.2 万 U, ip 生理盐水 1 mL。假手术组操作同模型组, 但不夹闭动脉, 不放血。

2.3 取材方法: 小鼠断头处死, 迅速于冰盘上分离脑组织, 取视交叉前 2 mm~后 4 mm 之间区域内组织待用。

2.4 观察项目

2.4.1 Glu、GABA、Asp 测定: 各组小鼠于术后 40 min 取材, 加 4% 冷磺酸水杨酸, 4 °C 离心 2×10^4 r/min, 10 min。取上清 100 μL, 氨基酸自动分析仪检测^[2]。分析条件: 分析柱 2.6 mm×150 mm, 离子交换树脂 2619[#], 缓冲液流速 0.225 mL/min。

2.4.2 AchE 活力测定: 取材时间为造模后 45 min 及第 5 天。样品以冷生理盐水制成 20% 匀浆, 4 500 r/min, 4 °C 离心 5 min, 取上清液, 参照文献^[3]测定。以 1 mL 上清液在 37 °C 与 Ach 底物作用 20 min 分解 1 μmol/L Ach 为 1 个 AchE 活力单位。

3 实验结果

3.1 脑组织内 Glu、GABA、Asp 含量的变化: 见表 1。脑缺血再灌注 45 min, 模型组小鼠脑内 Glu、Asp 和 GABA 含量明显高于假手术组($P < 0.01$)。XT 50, 10 mg/kg 均可抑制 Glu、Asp 升高, XT 大剂量使升高的 GABA 降至近正常, 小剂量则对 GABA 不明显。

3.2 AchE 活力的变化: 造模 45 min 和第 5 天脑内 AchE 活力变化见表 2, 再灌 45 min 和第 7 天模型组 AchE 活力比假手术组低($P < 0.05$), XT 呈剂量依赖性地使其活力显著提高。

表 1 脑缺血再灌 45 min 脑内 Glu、GABA、Asp 含量的变化(μg/g, $\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量(mg/kg)	Glu	GABA	Asp
假手术	—	983.45±120.76	418.23±89.53	295.23±48.35
模型	—	1 502.36±197.23 ^{△△}	524.02±51.08 ^{△△}	403.65±37.32 ^{△△}
XT	50	1 245.30±45.32 [*]	426.12±66.97 [*]	351.26±27.03 [*]
	10	1 276.28±42.65 [*]	471.43±116.32 [*]	343.61±47.25 [*]

与模型组比: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与假手术组比: ^{△△} $P < 0.01$

表 2 脑缺血再灌 45 min 和 5 d 内 AchE 活力的变化(U/g, $\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (mg/kg)	再灌 45 min	再灌 5 d
假手术	—	19.12±1.15	16.11±2.32
模型	—	17.04±3.46 [△]	13.05±2.63 [△]
XT	50	20.87±2.57 [*]	16.35±2.78 [*]
	10	22.86±1.56 ^{**}	17.07±2.53 ^{**}

与模型组比: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

与假手术组比: ^{△△} $P < 0.01$

4 讨论

Glu 和 Asp 是脑内含量最高、毒性最强的氨基酸, Glu 的兴奋毒性作用主要经 NMDA 受体过度兴

奋介导致神经细胞迟发性损伤, 而 NMDA 受体在大脑皮层和海马、丘脑部位密度较高, 这些区域恰是缺血易损区, 因而 Glu、Asp 在缺血损伤中具有极其重要的作用^[4]。本实验结果表明, 反复脑缺血再灌后 45 min, 模型组脑内 Glu、Asp 水平显著高于对照组, 用 XT 进行防护, 明显减低其含量, 从而对其所介导的兴奋毒性起到了抑制的作用。

有研究表明, 脑缺血到一定程度时 GABA 受体功能受损, 增加的 GABA 并不能对抗兴奋性氨基酸所致的神经功能损害^[4]。本实验结果说明, 缺血再灌 45min 时, GABA 含量高于对照组, 而 XT 大剂量组

的 GABA 含量低于模型组,与对照组持平,说明 XT 的使用对造模后脑内氨基酸的变化与对照组相一致,从而维持兴奋/抑制氨基酸的相对平衡,稳定了脑组织内的生理状态。

Ach 与学习记忆等大脑高级神经功能有关,学习记忆任务的完成伴随着脑内 Ach 的变化^[5]。AchE 是 Ach 的分解酶,它的活力变化可间接反映脑内 Ach 含量和代谢情况。本实验显示,缺血再灌后 45 min 及第 5 天,脑内 AchE 活力降低,而 XT 可对抗这种变化,使 AchE 活力接近对照组。显示了脑缺血伴随着 AchE 活力的变化,XT 通过调节脑内 AchE

的活力影响脑内的 Ach,从而恢复脑功能,改善学习记忆。

参考文献:

- [1] 李巍,严微瑾,赵慧敏.脑缺血再灌对小鼠学习记忆的影响[J].中国康复医学杂志,1995,10(2):67-70.
- [2] 徐叔云,卞如谦,陈修.药理学实验方法[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1992.
- [3] 卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,1992.
- [4] 李麟仙.钙离子、兴奋性氨基酸与缺血性脑损伤[J].生理科学进展,1992,23:331-333.
- [5] Nagahara A H, Brioni J D, McGangh J L. Effects of intraseptal in fusion of muscimolon inhibitory avoidance and spatial learning[J]. Pshchobiology, 1992, 20: 198-205.

海藻酸铝抗溃疡作用的研究

齐刚,张莉,谢文利,吴光亮*
(武警医学院药理学教研室,天津 300162)

摘要:目的 研究海藻酸铝抗溃疡作用,为海藻酸铝的开发利用奠定理论基础。方法 采用组胺所致的豚鼠溃疡模型,大鼠幽门结扎溃疡模型及利血平所致大鼠溃疡模型对海藻酸铝及海藻酸铝-甲氰咪呱(2:1)合剂的抗溃疡作用进行了初步研究,并通过体外胃酶活性的抑制实验,研究了海藻酸铝抗胃酶活性的作用。结果 海藻酸铝对上述试验动物溃疡模型均具有一定的对抗作用,并具有抑制胃酶活性的作用,与 H₂ 受体拮抗剂甲氰咪呱合用抗溃疡活性更高。结论 海藻酸铝具有抗溃疡作用。

关键词:海藻酸铝;胃酶活性;溃疡

中图分类号:R285;R975+.6

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2001)02-0149-03

Studies on effect of antgastric ulcer by aluminium alginate

QI Gang, ZHANG Li, XIE Wen-li, WU Guang-liang

(Department of Pharmacology, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

Key words: aluminium alginate; activity of gastric emzyme; ulcer

溃疡病是临床上常见的多发病之一,其发病率高达 10% 左右^[1]。早在 1979 年,日本报道海藻酸铝具有抗胃酶活性的作用。我们采用多种实验动物溃疡模型即组胺所致的豚鼠溃疡模型,大鼠幽门结扎溃疡模型及利血平所致大鼠溃疡模型对海藻酸铝及海藻酸铝-甲氰咪呱(2:1)合剂的抗溃疡作用进行了初步研究,并通过体外胃酶活性的抑制实验,研究了海藻酸铝抗胃酶活性的作用。

1 材料

1.1 实验药品:海藻酸铝(铝含量 2.34%)天津津东制药厂以海藻酸(含量>98%)为原料合成;胃蛋白酶(1:3 000)山东莱阳肉类联合加工厂出品;血

红蛋白 MUNCHEN 公司产品;组织胺中国科学院上海生物化学研究所出品;利血平注射液天津市人民制药厂出品;甲氰咪呱天津力生制药厂出品。其他试剂均为市售分析纯。

1.2 实验动物:豚鼠,雄性,240~440 g,天津市科研动物门市部提供。大鼠,雌、雄兼备,180~240 g,天津市青年实业公司动物室提供。

2 方法和结果

2.1 海藻酸铝体外抗胃蛋白酶活性实验:于 5 μg/mL 胃蛋白酶溶液 1 mL 中,加入海藻酸铝溶液 1 mL,37℃保温 20 min,加入 12 mg/mL 血红蛋白溶液 1 mL,37℃保温 20 min,加入 5%三氯醋酸溶液

* 收稿日期:2000-05-12

作者简介:齐刚(1962-),男,1996年毕业于北京医科大学,医学硕士。现任武警医学院药理学副教授,主要从事心肌缺血、脑缺血方面的药理研究,曾获武警科技进步三等奖 1 项。Tel:(022)24372788-78496