

hydro-5-Fluorouracil by HPLC With Diode Array Detection for Determination of Cellular Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity and Pharmacokinetic Profiling[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2005, 27 (3): 362-368.

[15] Ciccolini, Mercier. A simple and rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method for 5-fluorouracil (5-FU) assay in plasma and possible detection of patients with impaired dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity[J].

Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics, 2004, 29(4): 307-315.

[16] Zuffa, Laura, Aldaz Azucena. Determination of 5-Fluorouracil and Its Prodrug Tegafur in Plasma and Tissue by High-Performance Liquid Chromatography in a Single Injection; Validation for Application in Clinical Pharmacokinetic Studies[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2003, 25(2): 221-228.

[收稿日期] 2008-01-10

康欣胶囊对结扎冠状动脉犬心肌缺血的影响

熊义涛¹, 金满文², 王凤娟¹, 周从辉¹ (1. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430074; 2. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 目的: 观察康欣胶囊对结扎冠状动脉犬心肌缺血的影响。方法: 结扎冠状动脉造成犬急性心肌缺血损伤模型, 以丹参滴丸为对照, 观察康欣胶囊对心电图、向宁蛋白 I、心肌酶谱、心肌梗死面积和室性心律失常的发生率等指标的影响。结果: 康欣胶囊可改善缺血性心电图改变, 减少缺血所致的向宁蛋白 I、CK-MB、CK 的释放, 缩小心肌梗死面积, 减少缺血引起的室性心律失常的发生率。结论: 康欣胶囊具有很好的抗结扎冠状动脉犬心肌缺血的作用。

[关键词] 康欣胶囊; 心肌缺血

[中图分类号] R963 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2008)23-1992-04

Effect of Kangxin capsules on myocardial ischemia in coronary artery ligation dogs

XIONG Yi-tao¹, JIN Man-wen², WANG Feng-juan¹, ZHOU Cong-hui¹ (1. Traditional Chinese Medicine Hospital of Hubei Province, Hubei Wuhan 430074, China; 2. Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of Kangxin capsules on myocardial ischemia in coronary artery ligation dogs. **METHODS** Coronary artery ligation dogs were created by ligating the coronary artery in dogs. Compared with *Salvia* pill, the effect of Kangxin capsules on the modeling dogs was investigated by evaluating the changes of electrocardiogram, the protein-I, the activity of myocardial enzymes, myocardial infarct size and the incidence of ventricular arrhythmias. **RESULTS** Kangxin capsules could improve ischemic electrocardiographic change, reduce the releasing of ischemia-induced protein-I, CK-MB, CK, and narrow the area of myocardial infarction, reduce the incidence of ischemic ventricular arrhythmias. **CONCLUSION** Kangxin capsule have very good effect on improving myocardial ischemia in coronary artery ligation dogs.

KEY WORDS Kangxin capsules; myocardial ischemia

康欣胶囊主要由缬草、丹参、莲心等中药采用固体分散技术制备而成, 具有降压、降脂、抗冠心病心绞痛的作用。本实验主要研究康欣胶囊对结扎冠状动脉犬心肌缺血引起的心外膜心电图的 S-T 改变、心肌酶谱的变化、心肌梗死面积及心率失常的影响。

1 材料

康欣胶囊(武汉惠尔生物科技有限公司, 批号 20040625, 每克药粉相当生药 6.67 g, 用生理盐水配制相应浓度的混悬液, 每天临用前新鲜配制); 复方丹参滴丸(天津天士力制药集团有限公司, 规格: 25 mg/粒, 生产日期: 20050108); 乳酸脱氢酶试剂、

肌酸激酶(CK)和 CK-MB 试剂均为波音特生物科技(上海)有限公司产品; Troponin I 酶免疫试验药盒系 Biosed Inc. 产品; Bird 6400 人工呼吸机; RM-6000 型八道记录仪(日本光电公司); 全自动生化检测仪(O LYM POS-A U50); 健康成年杂种犬, ♀♂ 兼用, 体质量 13~16.5 kg(同济医学院试验动物中心)。

2 方法与结果

2.1 试验分组和剂量选择 随机分为 5 组, 分别为: (1)生理盐水(空白对照)组; (2)复方丹参滴丸组, 分别于麻醉前 30 min 和结扎后 15 min 各灌胃

[作者简介] 熊义涛, 男, 硕士, 副研究员, 电话: 027-87394671

给药 60 mg·kg⁻¹, 总量为 120 mg·kg⁻¹ (6 倍临床等效量); (3)~(5) 分别为康欣胶囊低、中、高剂量组, 剂量分别为 50, 100, 150 mg·kg⁻¹×2, 即分别相当于 2、4、6 倍的临床等效量。

2.2 试验方法 实验犬用戊巴比妥钠 (30 mg·kg⁻¹) 静脉麻醉, 行气管插管, 连接人工呼吸机, FiO₂60%, 呼吸频率 22~24 次/min, 潮气量 280~320 mL。经左侧股静脉插管至下腔静脉, 供输液和监测中心静脉压; 股动脉插管, 持续记录动脉压。改右侧卧位, 左侧开胸, 剪开心包, 分离冠状动脉前降支, 备线于分离处。在心脏表面缝置 30 点固定式心外膜电极 (每排 5 个, 共 6 排, 使备扎部位正好位于 1、2、6、7 电极间), 经多导记录仪记录心外膜电图^[1]。记录结扎前各参数和采集血样后, 结扎冠状动脉前降支, 分别于结扎后 15, 30, 60, 120, 180, 240 min 记录心外膜电图, 采血并分离血清, 用于心肌生化测定。实验结束时, 取出心脏称重, 在心脏结扎线以下, 平行冠状沟将心室横断切成数片, 用硝甲基四唑蓝 (N-BT) 染色, 拍照后将蓝染心肌剪下称量, 计算梗死心肌百分率。

结扎冠脉前降支后, 如出现心律失常, 记录心律失常的类型, 并采取相应的处理, 如电击除颤或静脉给利多卡因。

2.3 观察指标 (1) 30 点心外膜电图, S-T 段偏移程度可间接反映缺血程度, 发生 S-T 段偏移的电极数可间接反应缺血区的范围; (2) 发生室性心律失常的动物数和种类; (3) 向宁蛋白 I (Tropnin I, TnI)。近年证明: 对于急性心肌梗死和其他心肌组织损伤, TnI 是最敏感、最特异的生化指标^[2-3]; (4) 心肌酶谱变化, 包括肌酸激酶 (CK-MB, CK), 乳酸脱氢酶 (LDH-L, LDH-L1), 谷草转氨酶 (GOT);

(5) 形态学变化, 经 N-BT 染色后测定梗死面积。

2.4 统计学处理 对缺血前后和/或各用药组与生理盐水组间的差异显著性进行 *t* 检验。

2.5 对缺血所引起的心外膜心电图的 S-T 段改变的影响 (1) 生理盐水组: 结扎后 15 min, 见结扎部位以下电极 (6~30 号) 记录到的心外膜心电图的 S-T 段明显升高, 见表 1。其中 S-T 段高于 2 mV 的位点数 (或电极数, N-ST) 由结扎前的 (10.8±8.4) 增至 (17.8±3.9) (15 min), *P*<0.05, 240 min 时仍维持在 (18.4±4.3) (*P*<0.01), 见表 2。结果提示: 结扎部位以下出现了大面积心肌缺血; (2) 丹参滴丸组: 与结扎前比, Σ-S-T 和 N-ST 呈下降趋势, 丹参滴丸组的 Σ-S-T 和 N-ST 分别从结扎后 60 min 和 120 min 起, 明显低于生理盐水组; (3) 康欣胶囊: 低、中、高 3 个剂量组的 Σ-S-T 和 N-ST 均呈下降趋势, 从结扎后 15 min 和 30 min 就明显低于生理盐水组, 其抗心肌缺血作用出现时间较丹参滴丸组早。

2.6 对缺血所引起生化和心肌酶谱变化的影响

2.6.1 向宁蛋白 I 结扎冠脉前, 全部动物的血清 TnI 均低于 0.25 μg·L⁻¹ (被视为不可测)。结扎后, 生理盐水组的血清 TnI 浓度随时间持续升高, 在 30, 120, 240 min 分别为 (1.27±0.21), (2.0±0.6), (3.1±0.4) μg·L⁻¹。各用药组在结扎后血清 TnI 浓度也升高, 但升高程度明显比生理盐水组低。与生理盐水组比, 康欣胶囊低、中、高剂量组在结扎后各时间点 (30, 120, 240 min), 血清 TnI 净增值均明显减少。见表 3。

2.6.2 肌酸激酶 (CK-MB, CK) CK-MB 曾被认为是急性心肌梗死的金牌指标 (golden marker)。结扎后 15~240 min, 各组 CK-MB 活性随时间进行性升高, 但康欣胶囊各剂量组的 CK-MB 活性净增

表 1 各组动物给药前后不同时间点各电极 S-T 段高度总和的比较 ($\bar{x} \pm s$, *n*=6)

组别	结扎前	结扎后					
		15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	44.9±17.4	56.4±14.2 ^a	64.9±22.3 ^b	83.3±16.4 ^b	93.5±30.5 ^b	85.9±14.7 ^b	79.9±12.6 ^b
丹参滴丸 120 mg·kg ⁻¹	44.9±14.2	43.5±14.3	41.6±17.5	44.9±19.2 ^c	35.9±16.7 ^d	33.7±15.7 ^c	37.3±16.7 ^c
康欣胶囊 100 mg·kg ⁻¹	40.5±18.4	34.7±9.4 ^d	27.3±12.4 ^d	35.1±21.2 ^c	34.7±16.9 ^d	32.1±12.2 ^c	31.1±13.9 ^c
200 mg·kg ⁻¹	59.5±25.1	47.6±13.5	37.2±8.8 ^d	44.2±8.9 ^c	44.5±8.3 ^d	48.1±9.8 ^c	43.4±11.5 ^c
300 mg·kg ⁻¹	36.3±14.1	33.1±12.0 ^d	45.5±16.0	40.3±15.4 ^c	35.5±10.9 ^d	28.9±11.8 ^c	29.1±14.7 ^c

注: 与结扎前比较, ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01; 与生理盐水组同时间点比较, ^c*P*<0.01, ^d*P*<0.05

表 2 S-T 段高于 2 mV 电极数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	结扎前	结扎后					
			15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	5	10.8±8.4	12.2±4.2	13.8±5.1	17.8±3.9 ^a	19.6±5.3 ^a	18.8±4.1 ^a	18.4±4.3 ^a
丹参滴丸 120 mg·kg ⁻¹	5	11.8±10.9	8.2±4.4	6.8±5.8	9.7±7.8	6.3±5.4 ^b	4.0±5.8 ^b	6.8±5.8 ^b
康欣胶囊 100 mg·kg ⁻¹	6	10.3±10.9	6.8±4.8	4.2±5.6 ^c	5.7±7.2 ^b	4.2±5.4 ^b	2.7±4.1 ^b	4.2±5.8 ^b
200 mg·kg ⁻¹	6	17.3±10.2	9.8±4.0	5.2±3.0 ^c	8.8±4.9 ^b	7.5±2.9 ^b	9.3±4.9 ^b	9.3±6.6 ^b
300 mg·kg ⁻¹	5	9.0±7.6	7.8±5.4	12.2±3.6	9.4±6.4 ^b	7.2±3.4 ^b	5.4±5.0 ^b	4.6±5.9 ^b

注: 与结扎前比较, ^a*P*<0.05; 与生理盐水组同时间点比较, ^b*P*<0.01, ^c*P*<0.05

表 3 康欣胶囊对狗血清心肌宁蛋白 I(TnI; $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 The effect of Kangxin capsules on the cardiac protein I (TnI; $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	冠脉结扎前	30 min	120 min	240 min
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	5	0.17±0.08	1.27±0.21 ^b	2.0±0.6 ^b	3.1±0.4 ^b
丹参滴丸 120 mL·kg ⁻¹	6	0.16±0.06	0.24±0.09 ^{ad}	0.50±0.23 ^{bd}	0.81±0.27 ^{bd}
康欣胶囊 100 mL·kg ⁻¹	6	0.17±0.00	0.31±0.19 ^d	0.46±0.26 ^{ad}	0.66±0.28 ^{bd}
200 mL·kg ⁻¹	6	0.16±0.05	0.29±0.13 ^d	0.42±0.10 ^{ad}	0.59±0.22 ^{bd}
300 mL·kg ⁻¹	6	0.16±0.01	0.24±0.09 ^d	0.45±0.26 ^{ad}	0.59±0.25 ^{bd}

注:与结扎前比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与生理盐水组同时时间点比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$

值明显低于生理盐水组 ($P<0.05$ 或 0.01), 丹参滴丸组的 CK-MB 活性净增值与生理盐水组无明显差异, 见表 4。CK 活性的变化趋势与 CK-MB 相似, 见表 5。(3)乳酸脱氢酶(LDH-L, LDH-L1), 谷草

转氨酶(GOT); 包括生理盐水组在内, 结扎后各组均未见 LDH-L, LDH-L1、GOT 活性发生明显改变, 提示这些酶难以正确反映心肌受损时的酶学改变, 与文献报道^[3]相符。

表 4 康欣胶囊对血清肌酸激酶 MB(CK-MB)净增值(与缺血前比)的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab 4 The effect of Kangxin capsules on creatine kinase - MB (CKMB) ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	424±352	539±268	744±275	935±460	1 012±421	1 191±441
丹参滴丸 120 mL·kg ⁻¹	225±139	253±72	472±200	485±194	907±379	859±193
康欣胶囊 100 mL·kg ⁻¹	31±215 ^{ac}	72±124 ^{bc}	104±79 ^{bc}	329±373 ^a	337±214 ^{bc}	278±224 ^{bc}
200 mL·kg ⁻¹	32±89 ^{ac}	74±53 ^{ac}	148±115 ^{bc}	307±117 ^a	478±147 ^a	552±299 ^a
300 mL·kg ⁻¹	81±169 ^a	307±169 ^a	319±171 ^a	366±244 ^a	573±235	878±362

表 5 康欣胶囊对缺血引起的血清肌酸激酶(CK)升高的影响($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 5 The effect of Kangxin capsule on the creatine kinase (CK) ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	6	322±293	601±444	878±539	1 321±654	1 637±1 047	1 582±686
丹参滴丸 120 mL·kg ⁻¹	5	188±120	312±152	573±151	593±258 ^a	1 029±372	1 040±469
康欣胶囊 100 mL·kg ⁻¹	5	254±266	226±343	259±234 ^{ac}	383±218 ^a	359±333 ^{ac}	339±346 ^{bc}
200 mL·kg ⁻¹	5	79±169 ^a	63±71 ^{ac}	202±166 ^{ac}	370±208 ^{ac}	777±641 ^{ac}	669±295 ^a
300 mL·kg ⁻¹	5	146±106 ^a	324±147	345±152 ^{ac}	496±305 ^a	669±328	1 184±380

注:与生理盐水组同时时间点比较, ^a $P<0.05$ ^b $P<0.01$; 与复方丹参滴丸比较, ^c $P<0.05$

2.7 康欣胶囊可明显缩小心肌梗死面积 生理盐水组的心肌梗死面积为(11.2±1.3)%, 康欣胶囊高、中、低剂量组、丹参滴丸组心肌梗死面积分别为(5.7±0.5)%; (4.5±0.9)%; (4.5±1.1)%和(4.9±0.6)%, 差异均有极显著性 ($P<0.01$); 与模型组(生理盐水组)比较, 梗死面积平均下降约 40%~50%。

2.8 康欣胶囊对冠脉结扎引起的心律失常的影响 见表 6。

表 6 各组结扎后引起的室性心律失常

Tab 6 The incidence of ventricular arrhythmias caused by coronary artery ligation

组别	n	发生各种室性心律失常的动物数/只		
		频发室性早搏	室性心动过速	室颤
生理盐水 1 mL·kg ⁻¹	6	0	0	3
丹参滴丸 120 mg·kg ⁻¹	6	0	1	0
康欣胶囊 100 mg·kg ⁻¹	6	0	0	0
200 mg·kg ⁻¹	6	0	0	0
300 mg·kg ⁻¹	6	0	0	1

结果提示: 康欣胶囊组的心律失常的发生率明显低于生理盐水组。

3 讨论

康欣胶囊主要由缬草、丹参、莲心等中药采用固

体分散技术制备而成, 实验研究结果表明: 它可改善缺血性心电图改变, 减少缺血所致的向宁蛋白 I、CK-MB、CK 的释放, 缩小心肌梗死面积, 减少缺血引起的室性心律失常的发生率。因此康欣胶囊具有明确的抗心肌缺血作用, 且作用强度和起效时间都优于对照组, 这可能是由于康欣胶囊采用了固体分散技术, 使缬草挥发油吸收快, 利用率高而表现出来的结果。在心脑血管新药研究过程中, 固体分散技术值得推广应用。

冠状动脉结扎法致心肌缺血的动物模型无论心电图的改变、酶学、梗死面积等都具有较好的可重复性, 在结扎后 30 min 较为稳定, 结扎后 4 h 缺血心肌通过切片染色也可体现较好的缺血症状, 但此模型不足以体现模型轻重的均一问题。

结扎后各试验组均未见 LDH-L, LDH-L1、GOT 活性发生明显改变, 提示这些酶难以真实地反映心肌受损时的酶学改变。

参考文献:

[1] 孙红, 李连达. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 534-536.

[2] Ross G, Dunn J. Troponin I sensitivity and specificity for the

diagnosis of acute myocardial infarction [J] . Am Osteopath Assoc, 2000, 100(1): 29-32

[3] Hawkins RC, Tan HL. Comprision of the diagnostic utility of CK, CK-MB(activity and mass), troponin T and Troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction [J] . Singa-

pore Med, 1999, 40(11): 680-4.

[4] 陈振中. 药理实验方法学 [M] . 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 830-833.

[收稿日期] 2008-03-10

奥美拉唑锌对大鼠实验性胃溃疡的影响

邹品文, 赵春景 (重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

[摘要] 目的: 研究奥美拉唑锌对大鼠实验性胃溃疡的预防和治疗作用。方法: 应用 SD 大鼠水浸拘束法胃溃疡模型, 幽门结扎胃溃疡模型及水杨酸/酒精胃溃疡模型, 观察奥美拉唑锌对大鼠实验性胃溃疡的预防和治疗作用, 并与空白及奥美拉唑进行比较。结果: 在 2.5~10.0 mg·kg⁻¹ 剂量下奥美拉唑锌能显著降低各类胃溃疡模型的溃疡面积和溃疡指数, 溃疡抑制率分别为 13.6%~91.8%; 34.4%~81.3%; 50.4%~90.3%; 61.6%~100.0%, 且有较好的剂量-效应关系。结论: 奥美拉唑锌对大鼠实验性胃溃疡模型有显著的预防和治疗作用, 具有良好的新药开发前景。

[关键词] 奥美拉唑锌; 实验性胃溃疡; 预防作用; 治疗作用

[中图分类号] R96 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2008)23-1995-03

Effect of omeprazole zinc on experimental gastric ulcer in rats

ZOU Pin-wen, ZHAO Chun-jing (The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the preventive and therapeutic effect of omeprazole zinc on rats experimental gastric ulcer. **METHODS** The SD rats experimental gastric ulcer models were induced by water immersion stress, pylorus ligation and salicylic acid/alcohol were adopted to observe the effect of omeprazole zinc and compared with and the control. **RESULTS** omeprazole zinc could reduce the ulcer area and ulcer index of three kinds of models in dosage 2.5—10.0 mg·kg⁻¹ with a better dose-effect relationship, the ulcer inhibition ratios were 13.6%—91.8%; 34.4%—81.3%; 50.4%—90.3%; 61.6%—100.0%. **CONCLUSION** Omeprazole zinc has a conspicuous preventive and therapeutical effect on experimental gastric ulcer models.

KEY WORDS omeprazole zinc; experimental gastric ulcer; preventive effect; therapeutic effect

奥美拉唑是 H⁺, K⁺-ATP 酶抑制剂, 对十二指肠溃疡、胃溃疡、返流性食管炎等均有显著疗效^[1]。奥美拉唑口服后特异地分布于胃黏膜壁细胞的分泌小管中, 能降低壁细胞酶的活性, 减弱胃液对食管黏膜的损伤作用^[2]。锌与胃肠道疾病关系密切, 缺锌可以减少胃黏液分泌, 故认为锌是胃肠黏膜的重要保护因子。奥美拉唑锌是新合成的化合物, 国内外未见其药理报道。本研究通过观察奥美拉唑锌对大鼠各类胃溃疡模型的保护及治疗作用, 为其开发提供药理学依据。

1 材料

奥美拉唑锌(重庆医科大学附属第二医院药理研究室提供, 批号 20060718, 含量 99.6%); 奥美拉唑(锦州九泰药业有限责任公司, 批号 20060504, 含

量 99.5%); 水合氯醛(重庆医科大学儿童医院配制, 批号 20061101); 水杨酸(江西德成制药有限公司, 批号 20050201); SD 大鼠, 体质量 180~260 g, ♀♂ 各半[重庆腾鑫生物技术有限公司提供, 动物合格证号: SCXK(渝)20020002]。

2 方法与结果

2.1 对大鼠水浸拘束法胃溃疡模型的影响 取禁食 40 h 的 SD 大鼠 50 只, 随机分成 5 组。按文献 [3-5] 方法分别灌胃给予含不同剂量的奥美拉唑锌的 0.5% 甲基纤维素混悬液及奥美拉唑的 0.5% 甲基纤维素混悬液, 空白对照组给予同容积的 0.5% 甲基纤维素溶液。0.5 h 后将大鼠捆绑固定于特制木板上并放在 21℃ 水浴中, 水面平大鼠剑突处。10 h 后取出大鼠, 擦干皮肤, 处死。沿剑突及肋骨下做

[作者简介] 邹品文, 男, 硕士研究生, 主管药师, 电话: 13101259362; E-mail: awenzg@163.com [通讯作者] 赵春景, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, E-mail: zhaojcj6547@sina.com