

## 一支箭中抗胃溃疡的倍半萜内酯苷

吴少华, 罗晓东\*, 马云保, 郝小江, 吴大刚

(中国科学院昆明植物研究所植物化学开放研究实验室, 云南 昆明 650204)

**摘要:** 目的 研究一支箭(*Crepis napifera* (Franch.) Babc.)根中抗胃溃疡的活性成分。方法 采用柱色谱方法进行分离纯化,得到2个化合物,用NMR、MS、UV、IR光谱技术和化学方法进行鉴定;测定化合物1对大鼠体内由阿司匹林导致胃损伤的影响和对胃酸分泌的作用。结果 分离得到2个倍半萜内酯苷类化合物, taraxinic acid-1'-O-β-D-glucopyranoside (1)和11,13-dihydro-taraxinic acid-1'-O-β-D-glucopyranoside (2)。化合物1以80 mg·kg<sup>-1</sup>的剂量ig给药,可以有效地抑制鼠体内由于阿司匹林导致的胃损伤,并以70 mg·kg<sup>-1</sup>的剂量iv不会影响鼠体内由组胺刺激产生的胃酸分泌物。结论 化合物1为保护胃粘膜、抗胃溃疡的活性成分。

**关键词:** 一支箭; 倍半萜内酯苷; 胃粘膜; 胃溃疡; 阿司匹林; 组胺

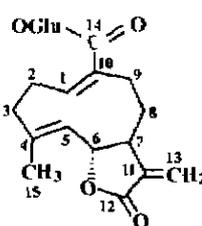
**中图分类号:** R284.1; R284.2; R285.5

**文献标识码:** A

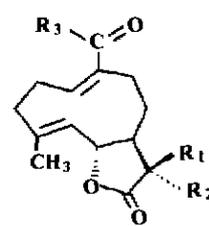
**文章编号:** 0513-4870(2002)01-0033-04

一支箭 *Crepis napifera* (Franch.) Babc. 为菊科还阳参属植物,分布于云南、四川、贵州和西藏。其味苦、性凉,有润肺止咳、消炎生肌的功能。用于咽喉肿痛、支气管炎、百日咳、夜盲症、乳腺炎、毒蛇咬伤和小儿疳积等症。兰茂著《滇南本草》第1卷载:“大一支箭有滋阴润肺,止肺热咳嗽,除虚劳发烧,攻疮毒,利小便,止咳之功效”。在丽江地区,一支箭的根是一种治疗胃溃疡的民间药物,且疗效很好。而国内外对此植物的化学成分研究甚少,只报道过其根含有三萜化合物<sup>[1]</sup>和2个倍半萜成分<sup>[2]</sup>。作者<sup>[3]</sup>曾研究该植物叶的化学成分,为寻找该植物根中抗胃溃疡的活性成分,我们对其根的乙醇提取物进行了化学成分研究,分离得到2个倍半萜内酯苷, taraxinic acid-1'-O-β-D-glucopyranoside (1)和11,13-dihydro-taraxinic acid-1'-O-β-D-glucopyranoside (2)。通过测定化合物1对大鼠体内由阿司匹林导致胃损伤的影响和对胃酸分泌的作用,证明化合物1有保护胃粘膜、抗胃溃疡的活性。

化合物1 负离子FAB-MS示其准分子离子峰为[M-1]<sup>-</sup> m/z 423,结合NMR谱,推断其分子式为C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>。红外光谱中有羟基吸收峰3393 cm<sup>-1</sup>,不饱和γ-内酯吸收峰1762 cm<sup>-1</sup>及α,β-不饱和酯吸收峰1726 cm<sup>-1</sup>。质谱出现m/z 261[M-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>的



1



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2	H	CH <sub>3</sub>	OGlu
1a	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
2a	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

碎片离子,结合NMR谱推断其含有1个葡萄糖基。除去葡萄糖基的6个碳原子外,还有15个碳原子,推测1为倍半萜苷。氢谱在δ<sub>H</sub> 5.60(1H, d, J = 3.3 Hz)和δ<sub>H</sub> 6.09(1H, d, J = 3.6 Hz)有两个二重峰,为α,β-不饱和和γ-内酯环外双键的两个质子信号,对应于碳谱中δ<sub>C</sub> 120.67(CH<sub>2</sub>)。在<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY谱中,可观察到烯质子5-H[δ 5.01(1H, dd, J = 10.2, 1.4 Hz)]与6-H[δ 4.69(1H, dd, J = 10.1, 10.2 Hz)]偶合,并且与甲基质子15-H[δ 1.61(3H, d, J = 1.4 Hz)]有一很小的偶合。另外,在δ<sub>H</sub> 5.88(1H, dd, J = 12.8, 3.7 Hz)的1个烯质子为α,β-不饱和酯的β质子(1-H),碳谱中δ<sub>C</sub> 166.97(C)为α,β-不饱和酯基信号。1经甲醇钠加成后的产物1a, EI-MS示有[M]<sup>+</sup> m/z 308的分子离子峰,其NMR谱与1比较,可见1中的葡萄糖基被甲氧基取代,形成甲酯,并且不饱和γ-内酯的环外双键也发生了加成反应,甲氧基加成在α,β-不饱和内酯的β位上。综上推断1为酯苷,与文献<sup>4,5</sup>值对照,其结构为 taraxinic acid-1'-O-β-D-glucopyranoside。

收稿日期: 2001-06-05。

作者简介: 吴少华(1975-),女,博士研究生;

吴大刚(1939-),男,研究员,博士生导师。

\* 通讯作者 Tel: (0871)5223421, Fax: (0871)5150227,

E-mail: wdgyk@163.com

化合物 2 负离子 FAB-MS 示其分子量为 426, 其 NMR 谱与 1 非常相似, 区别在没有不饱和  $\gamma$ -内酯环外双键的信号, 而在高场多了 1 个甲基的信号, 故 2 的 C-11 位上为一甲基取代, 甲醇钠加成得化合物 2a, 故结构被确定为 11, 13-dihydro-taraxinic acid-1'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside。该化合物中不对称碳原子 C-11 的构型在文献<sup>[4,5]</sup>中没有明确报道, 为了确定它的构型, 作者用 X-晶体衍射的方法证明甲基处于  $\alpha$  位(图 1)。

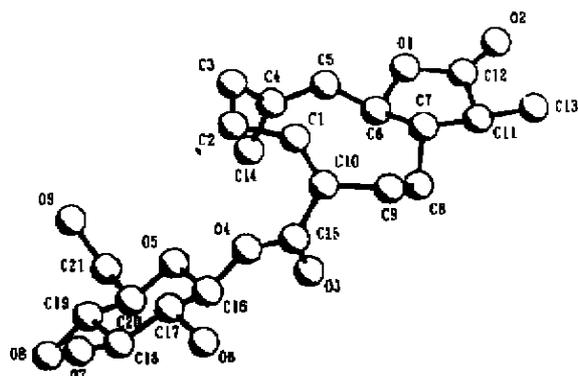


Figure 1 Crystal structure of compound 2

## 实验部分

熔点用四川大学科仪厂生产的 XRC-1 型显微熔点仪测定, 温度未校正; 旋光用 SEPA-300 仪测定; 红外在 Bio-Rad FTS-135 红外光谱仪上测定; 紫外在 UV-210A 紫外光谱仪上测定;  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ NMR 谱用 Bruker AM-400 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标, 二维核磁共振谱在 DRX-500 MHz 核磁共振仪上测定; 质谱用 VG Auto Spec-3000 型质谱仪测定; X-晶体衍射在 MAC DIP-2030K 衍射计上完成。薄层色谱硅胶和柱色谱硅胶均购自青岛海洋化工厂。

一支箭样品于 1997 年 7 月采集于云南省丽江地区, 标本由中国科学院昆明植物研究所吕正伟老师鉴定。

### 1 提取分离

一支箭根(干重 2 kg), 经风干粉碎后, 用 MeOH 冷浸提取 3 次, 回收 MeOH, 将浓缩的提取物溶于水, 依次用  $\text{CHCl}_3$ , EtOAc 和  $n$ -BuOH 萃取。n-BuOH 部分(28 g)经硅胶柱色谱, 以  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 溶剂系统梯度洗脱, 得到 5 个组分。其中组分 2 再经硅胶柱色谱, 以  $\text{CHCl}_3$ -MeOH(9:1)洗脱, 在 EtOH-Et<sub>2</sub>O 中重结晶得到一个混晶(1.0 g), 再经 Rp-18 柱色谱, 以 MeOH-H<sub>2</sub>O(4:6)洗脱, 在 EtOH-Et<sub>2</sub>O 中重结晶得到

化合物 1(380 mg)和 2(105 mg)。

### 2 鉴定

化合物 1 无色针晶(EtOH-Et<sub>2</sub>O), mp 186 ~ 188 °C;  $[\alpha]_D^{25} - 57.7^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c 0.45); FAB-MS (negative)  $m/z$  (%): 423 [M - H]<sup>-</sup> (35), 261 [M - C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (50); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 209.5 (4.14); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3393 (br), 2930, 1762, 1726, 1665, 1380, 1293, 1249, 1141, 1098, 1075, 1017, 971;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 1.61 (3H, d, J = 1.4 Hz, 15-H), 2.13 (1H, m, 9a-H), 2.20 (2H, m, 8-H), 2.28 (1H, m, 2a-H), 2.32 (2H, m, 3-H), 2.71 (1H, m, 7-H), 2.89 (1H, d, J = 12.6 Hz, 9b-H), 3.39 (3H, m, 2, 3, 4-H<sub>glu</sub>), 3.43 (1H, m, 2b-H), 3.46 (1H, m, 5-H<sub>glu</sub>), 3.66 (1H, dd, J = 4.3, 11.7 Hz, 6a-H<sub>glu</sub>), 3.81 (1H, dd, J = 1.6, 11.7 Hz, 6b-H<sub>glu</sub>), 4.69 (1H, dd, J = 10.1, 10.2 Hz, 6-H), 5.01 (1H, dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 5-H), 5.58 (1H, d, J = 6.3 Hz, 1-H<sub>glu</sub>), 5.60 (1H, d, J = 3.3 Hz, 13a-H), 5.88 (1H, dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1-H), 6.09 (1H, d, J = 3.6 Hz, 13b-H);  $^{13}\text{CNMR}$ 数据见表 1。

甲醇钠加成物 1a 化合物 1(70 mg)溶解于 10 mL MeOH 中, 逐滴加入 5 mL 含 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaOCH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液, 在室温下放置 5 h, 用 TLC 跟踪反应进程。待反应完全后, 反应混合物用 HCl 酸化至中性, 再用 CHCl<sub>3</sub> 萃取, CHCl<sub>3</sub> 层用 H<sub>2</sub>O 洗, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后, 蒸干溶剂。反应混合物经硅胶柱色谱, 用环己烷-EtOAc(6:1)洗脱得化合物 1a(32 mg)。无色油状物; EI-MS(70 eV)  $m/z$  (%): 308 [M]<sup>+</sup> (29), 293 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (5), 276 [M - CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup> (50), 263 [M - CO<sub>2</sub>H]<sup>+</sup> (62), 248 [M - HCOOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (34), 216 (47), 203 (63), 171 (49), 145 (87), 105 (67), 80 (100); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 206 (3.89), 234 (3.41), 246 (3.14); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3624, 3530, 2930, 2865, 1712, 1669, 1442, 1380, 1244, 1190, 960, 778;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 1.56 (3H, s, 15-H), 2.00 (1H, m, 9a-H), 2.20 (1H, m, 11-H), 2.77 (1H, m, 7-H), 3.20 (1H, m, 9b-H), 3.37 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.75 (2H, d, J = 10 Hz, 13-H), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz, 6-H), 4.88 (1H, d, J = 10.2 Hz, 5-H), 5.63 (1H, dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1-H);  $^{13}\text{CNMR}$ 数据见表 1。

化合物 2 无色针晶(EtOH-Et<sub>2</sub>O), mp 175 ~ 177 °C;  $[\alpha]_D^{25} - 52.0^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH, c 0.50); FAB-MS (negative)  $m/z$  (%): 425 [M - H]<sup>-</sup> (35), 263 [M -

$C_9H_{11}O_3]^+$  (61); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 207.5 (3.97), 221.5 (3.75); IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3463, 3397, 2917, 1755, 1731, 1673, 1377, 1311, 1242, 1163, 1070, 1007, 963;  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta_H$ : 1.16 (3H, d,  $J = 8.6$  Hz, 13-H), 1.60 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz, 15-H), 1.75 (1H, m, 7-H), 1.94 (1H, m, 8a-H), 2.06 (1H, m, 9a-H), 2.25 (1H, m, 11-H), 2.28 (1H, m, 2a-H), 2.30 (2H, m, 3-H), 2.76 (1H, m, 8b-H), 2.89 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, 9b-H), 3.38 (2H, m, 2, 4- $H_{Clu}$ ), 3.41 (1H, m, 3- $H_{Clu}$ ), 3.43 (1H, m, 2b-H), 3.46 (1H, m, 5- $H_{Clu}$ ), 3.66 (1H, dd,  $J = 4.1, 11.8$  Hz, 6a- $H_{Clu}$ ), 3.80 (1H, dd,  $J = 1.6, 11.8$  Hz, 6b- $H_{Clu}$ ), 4.67 (1H, dd,  $J = 9.3, 9.7$  Hz, 6-H), 4.89 (1H, dd,  $J = 10.1, 1.4$  Hz, 5-H), 5.58 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, 1- $H_{Clu}$ ), 5.84 (1H, dd,  $J = 12.3, 3.3$  Hz, 1-H);  $^{13}C$ NMR数据见表1。

**甲醇钠加成物 2a** 化合物 2 (50 mg) 溶解于 10 mL 甲醇中, 用上述相同的方法处理得到反应产物 2a (21 mg)。无色油状物: EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%): 278 [ $M$ ] $^+$  (69), 263 [ $M - CH_3$ ] $^+$  (54), 246 [ $M - CH_3OH$ ] $^+$  (67), 218 [ $M - HCOOCH_3$ ] $^+$  (56), 203 (53), 173 (62), 145 (100), 107 (71), 80 (89); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 206.5 (3.95), 242 (3.38); IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3024, 2939, 2862, 1769, 1716, 1635, 1445, 1376, 1342, 1245, 1194, 1111, 964;  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 1.12 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, 13-H), 1.43 (3H, s, 15-H), 1.55 (1H, dd,  $J = 3.3, 12.3$  Hz, 8a-H), 1.81 (1H, m, 9a-H), 2.19 (1H, m, 11-H), 2.21 (1H, m, 8b-H), 2.68 (1H, m, 7-H), 3.09 (1H, m, 9b-H), 3.57 (3H, s,  $COOCH_3$ ), 4.46 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz, 6-H), 4.69 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz, 5-H), 5.49 (1H, dd,  $J = 12.8, 4.3$  Hz, 1-H);  $^{13}C$ NMR数据见表1。

### 3 化合物 1 保护胃粘膜、抗胃溃疡的活性

**抗药物导致的胃损伤作用实验** 体重 100 ~ 150 g Wistar ♀鼠, 在实验前禁食 18 h。在幽门结扎后给药, 30 min 后, 用阿司匹林  $30 mg \cdot kg^{-1}$  刺激胃粘膜。再过 1 h, 处死动物, 立即取出胃, 并沿胃大弯切开, 用立体显微镜检查胃。Ln (lesions) 计为损伤值, 测出受损伤总面积 La (total lesion area,  $mm^2$ ), 每一组动物受损伤的百分率为 Lup (the percentage of animals per group having lesions), 可求出损伤指数 Li (lesion index) = Ln + La。药物用 1 悬浮于 1% 羧甲基纤维素溶液中, 剂量为  $1 mL \cdot kg^{-1}$  的动物体重<sup>[6,7]</sup>。

**Table 1**  $^{13}C$ NMR spectral data of compounds 1 and 2 in  $CD_3COCD_3$ , 1a and 2a in  $CDCl_3$  (100 MHz)

C	1	2	1a	2a
1	148.88 d	148.85 d	145.73 d	145.64 d
2	27.25 t	27.15 t	26.50 t	26.10 t
3	39.70 t	39.76 t	39.18 t	38.81 t
4	143.37 s	142.00 s	141.46 s	140.99 s
5	127.47 d	127.66 d	126.23 d	125.88 d
6	82.49 d	81.75 d	81.30 d	80.96 d
7	50.72 d	42.79 d	48.33 d	41.91 d
8	31.09 t	31.08 t	30.27 t	29.92 t
9	37.06 t	37.17 t	36.56 t	36.32 t
10	131.86 s	131.82 s	131.03 s	130.56 s
11	141.98 s	55.11 d	48.33 d	54.11 d
12	170.52 s	178.63 s	175.75 s	177.93 s
13	120.67 t	13.43 q	68.51 t	12.74 q
14	166.97 s	166.97 s	168.30 s	167.93 s
15	17.14 q	17.02 q	16.61 q	16.29 q
16			59.18 q	50.74 q
17			50.97 q	
Glu-1	95.18 d	95.15 d		
2	73.76 d	73.76 d		
3	78.17 d	78.14 d		
4	71.38 d	71.36 d		
5	78.38 d	78.36 d		
6	62.60 t	62.58 t		

**Table 2** Effect of compound 1 at a *po* dose of  $80 mg \cdot kg^{-1}$  on aspirin-induced gastric lesions in female Wistar rats

Treatment	dose/ $mg \cdot kg^{-1}$	number	Ln	La/ $mm^2$	Lup/%	Li
Control	-	18	$1.9 \pm 1.5$	$0.54 \pm 0.59$	93	2.44
Compound 1	80	7	$1.0 \pm 1.0$	$0.50 \pm 0.74$	43	1.50

\*  $P < 0.05$ . Ln (Lesions); La (total lesion area); Lup (percentage of animals per group having lesions); Li (lesion index)

实验结果表明, 1 以  $80 mg \cdot kg^{-1}$  的剂量 *ig* 给药, 可有效地抑制鼠体内由于阿司匹林导致的胃损伤。损伤面积只有少量的影响, 但受损伤的数量有明显降低, 近半数的动物可以完全得到保护。

**对鼠体胃腔内胃酸分泌的影响** 体重 300 ~ 350 g Sprague-Dawley ♂鼠, 麻醉后, 用不同的动物标本来测定其胃酸分泌物<sup>[8,9]</sup>。动物在实验前禁食 18 h, 自由饮水。用 30% 乌拉坦 (urethane) 以  $5 mL \cdot kg^{-1}$  的剂量 *im* 将动物麻醉, 切开气管。在腹部切开后, 结扎食管和幽门, 将一双腔环流的套管插入胃内并固定在胃前部。用 37℃ 的温盐水以  $1 mL \cdot min^{-1}$  的速度连续灌入胃内, 每隔 15 min 收集 1 次灌注液, 灌注液的酸浓度用 NaOH 滴定至 pH 7 进行测定。以此法

同时研究 5 只鼠体内的胃酸分泌物。用 iv 的方法以  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}/\text{h}$  的剂量注射组胺促分泌素, 90 min 后, 当胃酸的输出量稳定后以 iv 给药。

**Table 3** Effect of compound 1 at an iv dose of  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  on histamine-stimulated gastric acid secretion measured by titration against NaOH in male Sprague-Dawley rats

Treatment	Time/min	Acid output/ $\mu\text{mol H}^+ / 15 \text{ min}$
Control	15	$7 \pm 2$
	30	$7 \pm 2$
Histamine	45	$25 \pm 5$
	60	$49 \pm 7$
	75	$70 \pm 15$
	90	$79 \pm 17$
	105	$78 \pm 16$
Compound 1	120	$86 \pm 13$
	135	$86 \pm 14$
	150	$77 \pm 12$
	165	$67 \pm 14$
	180	$58 \pm 10$

实验结果表明, 1 以  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量 iv 不会影响鼠体内由组胺刺激产生的胃酸分泌物。

致谢: 昆明植物研究所植物化学开放研究实验室仪器组测试各种波谱, 中国医学科学院药物研究所郑启泰教授和吕扬教授测定晶体衍射, 德国 Hoechst Aktiengesellschaft Parma-Synthese 公司 Prof. Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Bickel, Dr. Herling 测试生物活性。

## ANTI-GASTRIC ULCER SESQUITERPENE LACTONE GLYCOSIDES FROM *CREPIS NAPIFERA*

WU Shao-hua, LUO Xiao-dong, MA Yun-bao, HAO Xiao-jiang, WU Da-gang

(Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

**ABSTRACT:** AIM The anti-gastric ulcer constituents from the roots of *Crepis napifera* (Franch) Babç (Compositae) were studied. **METHODS** Solvent partition, Si gel and Rp-18 column chromatography, crystallization and spectral methods were used to extract, isolate and identify two compounds. The activity of compound 1 was tested on the mouse stomach by determining the effect on aspirin-induced gastric lesions and on histamine-stimulated gastric acid secretion. **RESULTS** Two sesquiterpene lactone glycosides, taraxinic acid-1'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (1) and 11,13-dihydro-taraxinic acid-1'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (2) were obtained. Compound 1 at the dose of  $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  po inhibited significantly the development of aspirin-induced gastric lesions in the rat and at an iv dose of  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  did not affect histamine-stimulated gastric acid secretion in the lumen-perfused rat stomach. **CONCLUSION** Compound 1 is the active component of the plant which protects gastric mucosa and exhibits anti-gastric ulcer action.

**KEY WORDS:** *Crepis napifera*; sesquiterpene lactone glycoside; gastric mucosal; gastric ulcer; aspirin; histamine

## REFERENCES:

- [1] Liang JZ, Chen YQ. A triterpenoid from *Crepis napifera*. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药) [J], 1982, 13(7): 8 - 10.
- [2] Zhao AH, Peng XY, Tang CJ, et al. Isolation and identification of sesquiterpenes from *Crepis napifera*. *Acta Pharm Sin* (药学报) [J], 2000, 35(6): 442 - 444.
- [3] Wu SH, Luo XD, Ma YB, et al. A new ursene type triterpenoid from *Crepis napifera*. *Chin Chem Lett* [J], 2000, 11(8): 711 - 712.
- [4] Hansel R, Kartarhardja M, Huang JT, et al. Sesquiterpenlacton- $\beta$ -D-glucopyranoside sowie ein neues eudesmanolid aus *Taraxacum officinale*. *Phytochemistry* [J], 1980, 19(4): 857 - 861.
- [5] Miyase T, Fukushima S. Sesquiterpene lactones from *Ainslaea aceryfolia* SCH. Bip. and *A. dissecta* Franch. Et SAV. *Chem Pharm Bull* [J], 1984, 32(8): 3043 - 3046.
- [6] Konturek SJ, Piastucki I, Brozowski T, et al. Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcer. *Gastroenterology* [J], 1982, 80(1): 4 - 6.
- [7] Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indometacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* [J], 1969, 4(2): 265 - 267.
- [8] Barrett AM. Specific stimulation of gastric acid secretion by a pentapeptide derivative of gastrin. *J Pharm Pharmacol* [J], 1966, 18(2): 633 - 639.
- [9] Herling AW, Bickel M. The stimulatory effect of forskolin on gastric acid secretion in rats. *Eur J Pharmacol* [J], 1986, 125(1): 233 - 239.