

银杏叶提取物对急性脑缺血的保护作用

中国医药研究开发中心(北京 102206) 崔艳英* 孔祥军 王淑仙

摘要 银杏叶提取物(GBE)连续给大鼠灌胃 8d,用阻断大鼠双侧椎动脉和颈总动脉方法制备脑缺血病理模型,缺血 5min 及再灌流 1h,记录皮层脑电图(EEG)变化。结果表明:0.2g/kg GBE 可促进缺血 EEG 较快恢复,10min 恢复为正常的 93%,而对照组仅为 46.4%。用结扎小鼠颈总动脉法观察 4g/kg GBE 可使小鼠存活时间明显延长,说明 GBE 对急性实验性脑缺血引起的 EEG 改变和缺血缺氧有明显保护作用。

关键词 银杏叶提取物 脑缺血 脑电图 存活时间

银杏叶提取物为由银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的叶子中提取的干浸膏,其制剂临床上广泛用于治疗缺血性心、脑血管病,具有扩张血管、降低血管阻力、抗缺血缺氧、增加血流量等多种药理活性,国外主要是西方国家对它的研究较系统深入,国内近些年也对它极为关注,虽已有产品问世,但关于它药理方面的研究报道却并不多见。为了进一步开发银杏叶制剂,本文从脑缺血的角度观察了它对急性脑缺血引起的 EEG 改变和动物存活时间的影响。

1 材料

1.1 药物:银杏叶提取物(下称 GBE),棕黄色粉末,不溶于水,每克相当于生药 18g,由中国医药研究开发中心天然药物研究所提供;阳性对照药盐酸川芎嗪,由北京医药工业研究所提供,批号:891017。

1.2 动物:Wistar 大鼠,体重为 302.4 ± 41.9 g,昆明种小鼠,体重 20~30g,雌雄兼用,由北京医科大学实验动物部提供。

1.3 仪器:多导生理记录仪(西德),932 型电烧灼器(上海)。

1.4 试剂:聚乙二醇-400(PEG-400),市售,用蒸馏水配成 30% 的溶液。

2 方法

2.1 大鼠急性脑缺血实验病理模型:大鼠 50 只,分为 5 组,灌胃给药,连续 8d,对照组给同体积的 30%PEG-400,川芎嗪组于实验前 30min iv。末次给药后按文献方法^[1]制备脑缺血模型,以缺血前 EEG 电位幅度作为 100%,烧灼椎动脉后阻断颈总动脉血流 5min,然后松开动脉夹使血液再灌,记录不同时间 EEG,以下式计算 EEG 电位幅度%:

$$\text{EEG 电位幅度 \%} = \frac{\text{缺血或再灌后幅度}}{\text{缺血前幅度}} \times 100\%$$

2.2 小鼠脑缺血存活时间实验:小鼠 50 只,随机分为 5 组,雌雄各半,灌胃给药,1.5h 后用乙醚麻醉动物,结扎双侧颈总动脉,观察小鼠存活时间。

3 结果

3.1 GBE 对大鼠急性脑缺血影响:GBE 给大鼠连续灌胃 8d,对烧灼椎动脉和夹闭颈总动脉 5min 造成的脑缺血 EEG 无明显影响,但对再灌后的恢复有明显促进作用(见表 1,图)。由表 1、图可见,对照组再灌后 EEG 恢复较慢,10min 仅恢复为正常的 46.6%,60min 为 67.0%,川芎嗪组 30min 恢复为正常的 93.2% ($P < 0.01$),而 0.2g/kg 的 GBE 再灌后 10min 即恢复为正常的 93.0%,30min 完全恢复正常 ($P < 0.01$)。显示 GBE

* Address: Cui Yanying, National Institute of Pharmaceutical Research and Development, Beijing

表 1 GBE 对大鼠脑缺血 EEG 的影响

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	EEG 电位幅度% ($\bar{x} \pm s$)			
			缺血		再灌	
			5min	10min	30min	60min
对照组	10	NS	17.3±12.3	46.6±25.1	50.7±21.8	67.0±24.2
川芎嗪组	10	0.16	16.9±6.60	66.3±38.6	93.2±16.7**	93.1±6.7
GBE 组	10	0.05	14.2±10.5	61.3±30.2	77.7±20.4	85.2±14.9
	10	0.20	27.1±25.1	93.0±8.6**	100.0±0.0**	100.0±0.0**

与对照组比较* $P<0.01$

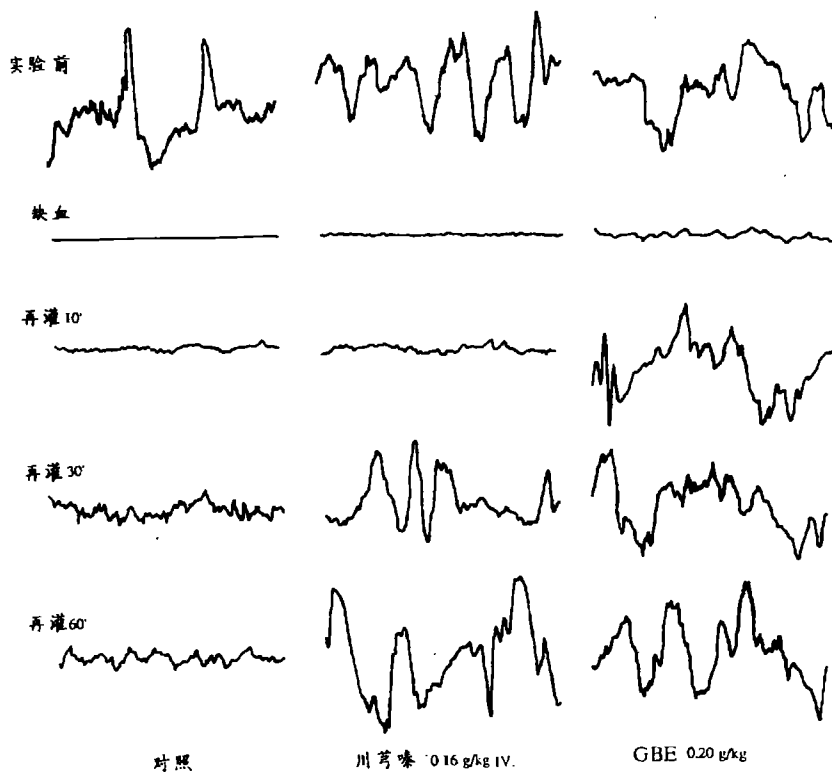


图 各组动物 EEG 变化曲线

对阻断大鼠椎动脉和颈总动脉血流引起的缺血性 EEG 有明显促进恢复作用。

3.2 GBE 对小鼠脑缺血后存活时间的影响: 各组小鼠结扎颈总动脉后存活时间见表 2。对照组小鼠存活时间为 $3.15 \pm 1.82\text{min}$, 3g/kg , 4g/kg GBE 组小鼠存活时间分别为 $7.74 \pm 4.07\text{min}$ 和 $8.93 \pm 3.72\text{min}$, 显示 GBE 可明显延长小鼠存活时间($P<0.001$), 说明 GBE 确有抗缺血缺氧作用。

4 讨论

众所周知, 大脑对缺血缺氧极为敏感, 正

表 2 GBE 对小鼠存活时间的影响

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	生存时间 (min)
对照组	12	NS	3.15 ± 1.82
川芎嗪组	12	0.5	$6.06 \pm 3.34^*$
GBE 组	12	2.0	3.46 ± 2.37
	12	3.0	$7.74 \pm 4.07^{**}$
	12	4.0	$8.93 \pm 3.72^{**}$

与对照组比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$

常情况下脑血流量约为 $50 \sim 60\text{ml}/100\text{g}$ 组

织·min,近乎心输出量的15%,正常的脑功能取决于足够的能量供应,一旦缺血,这种供应发生变化,脑细胞就会受到损害,脑机能就会发生障碍。缺血缺氧造成的脑损害有多种,如脑水肿、电解质含量异常、形态学及某些生化指标改变、EEG异常^[2]等。其中EEG检查在实验研究中较为常用,是一种简便有效的判断大脑功能的方法^[3]。因此我们用闭塞四条血管的方法造成大鼠急性脑缺血,观察GBE对EEG的影响,我们的目的是观察GBE的防治脑缺血作用,因此将缺血时间定为5min,而不是文献中的30或60min,因为缺血时间太长可能导致脑的严重或不可逆损伤甚至死亡。此外以每只动物缺血或再灌后电位幅度百分率统计EEG恢复情况较之分级法^[1]可以更准确直观的反映EEG变化。实验结果表明大鼠急性脑缺血立即可引起

EEG改变,电压幅度下降,变平呈一直线,说明本模型是成功的。GBE虽然没有明显对抗EEG这一变化,但再灌后与对照组比较却显示出对脑的良好保护作用。文献报道的“再灌造成的脑损伤比单纯缺血更严重”^[4],主要是指脑形态学和超微结构变化,EEG则与之不同,主要与脑皮层组织的血流量有关,综合本实验结果,GBE可明显促进缺血EEG恢复和延长脑缺血小鼠的存活时间,说明GBE对急性脑缺血有一定保护作用,能提高大脑细胞对急性脑缺血的耐受性,提示GBE对缺血性脑血管病有较好的预防治疗作用。

参 考 文 献

1 赵卫东,等. 中国神经精神病杂志,1987,13(4):193
2 李麟仙,等. 中华神经精神病杂志,1987,20(2):109
3 Fukuda A, et al. Cir Shock, 1983, 10: 345
4 唐外星,等. 中华医学杂志, 1989, 69(3): 160

(1994-12-12 收稿)

Protective Effects of Ginkgo (*Ginkgo biloba*) Extracts on Acute Ischemia in Brains

Cui Yanying, Kong Xiangjun, Wang Shuxian

Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (GBE) on ischemia in rat and mice brain were studied. The ischemia model in brains was prepared by occlusion of bilateral carotid arteries and vertebra arteries in rat. The results demonstrated that GBE had no effect on electroencephalogram (EEG) of 5 min of ischemia, but it promoted the recovery of EEG during reperfusion. When it was reperfed for 10 min, amplitude of EEG in the control group only recovered from 17.2% after ischemia to 46.6% of normal level. While 0.2g/kg GBE has a recovery of 93% from normal level. At 4.0g/kg GBE the life-span of mice with bilateral ligated carotid arteries was significantly lengthened. The above results proved that GBE has some protective effect on anoxia caused by acute ischemia in rat and mouse brain.

大型实用工具书《中药现代研究与临床应用》I、II已经出版

该书是一部全面、系统、详实地反映常用中药各领域研究成果的大型专著,对常用中药化学成分、分析方法、药理作用、药剂学和炮制研究、组织培养及现代临床应用逐项进行全面的论述,特别是对近十年新的研究成果作了重点的论述。为保障全书内容更为全面,特与美国权威检索机构联网,对国外研究中药的情况进行了计算机检索,获得了大量难得的资料。全书共引用国内外论文超过15 000篇,其中仅人参就有500余篇。该书具有较强的科学性、系统性和实用性。第I册收载中药119种,第II册收载中药160种。该书对广大的中医药工作者,医药大专院校师生具有较大的参考价值,为中药的研制开发可提供全面系统的基础资料。欲购者请直接汇款至北京东直门内中国中医研究院针灸所收发室转阴健收(100700)。第I册88元,第II册85元,邮购另加15%邮费。