

# 银杏苦内酯 B 及其同系物的药理作用

深圳海王药业有限公司(518054) 冯汉林\* 郑意端

**摘 要** 银杏苦内酯是银杏叶提取物的主要有效成分之一,由于其独特的结构及作用受到医药界关注。银杏苦内酯对血小板活化因子(PAF)高度专属的拮抗作用是其各种药理、临床作用的基础。

**关键词** 银杏苦内酯 BN-52021 PAF 药理作用

国际上银杏叶制剂主要是用于脑血管疾病,随着基础研究工作的不断深入,新的药理作用不断发现,临床用途也将不断扩大。

银杏苦内酯(ginkgolide)是银杏叶提取物的有效成分之一。现已分离出银杏苦内酯 A (BN-52020)、B (BN-52021)、C (BN-52022)、M(BN-52023),并进行了结构鉴定,后又分离到银杏苦内酯 J(BN-52024)。对其药理作用进行广泛研究,发现银杏苦内酯,尤其是 BN-52021 为一血小板活化因子(PAF)强拮抗剂。随着研究的不断深入,其作用也越来越为人们所认识,为银杏叶提取物的临床应用提供了强有力的依据,并为研究银杏内酯类药物提供基础。现主要就 BN-52021 及其同系物的药理作用作一简要介绍。

## 1 对血栓形成的影响

BN-52021 及其同系物为 PAF 诱导的人和兔血小板聚集与分泌的特异抑制剂,对 PAF 诱导的血小板的聚集抑制作用与浓度成正比,对由 ADP、花生四烯酸、胶原和肾上腺素诱导的血小板聚集无作用。BN-52021 对血小板聚集的抑制作用不受洗涤的影响,表明此拮抗剂与血小板的结合较强,然而抑制作用可通过增加 PAF 浓度而抵消。很明显,BN-52021 是通过结合到血小板上而起作用,很可能为竞争性抑制剂<sup>[1]</sup>。

给人和兔口服 BN-52021(剂量分别为 1

和 15 mg/kg)后出现相似的抑制作用,6 h 后受试体的血小板对 PAF 的反应比对照组低,表明内酯的吸收快,持续时间长<sup>[2]</sup>。

BN-52021 对 PAF 诱导的在豚鼠血栓形成也有抑制作用,它不仅预防 PAF 诱导的血栓形成,也加速血栓溶解。BN-52021 也抑制由抗原和电刺激引起的血栓形成,还能干扰纤维蛋白与血小板的相互作用<sup>[3]</sup>。然而,利用人血体外实验或猴半体内实验没有发现纤维蛋白溶解作用或抗凝血作用。给雄性大鼠口服(10 或 15 mg/d·kg,共 5 d)和静注(2 和 10 mg/kg)BN-52021 可使凝血块减少,揭示此物可能为凝血因子(XIII)的抑制剂。但该作用在另外一些物种上(如猴)不出现。

## 2 对肺和气管过敏反应的作用

给豚鼠静注或口服 BN-52021(0.5~2 和 5~15 mg/kg)可剂量依赖性地拮抗 PAF 诱导的心血管损伤和支气管收缩,静注 2 mg/kg 可完全预防 PAF 诱发的血压下降、心率降低和支气管收缩,明显抑制 PAF 诱导的呼吸道血管通透性增加及伴随的兔肺血管收缩及灌流肺高压和水肿,其效果是通过对人和动物器官中 PAF 与其受体结合的高效抑制而实现的<sup>[4]</sup>。BN-52021 显著减少哮喘动物气道内“活化”状态的低密度嗜酸性粒细胞,可能是一种有用的抗哮喘药物<sup>[5,6]</sup>。

BN-52021 能拮抗 PAF 诱导的豚鼠呼吸

\* Address: Feng Hanlin, Shenzhen NEPTUNUS Pharmaceutical Co., LTD.

冯汉林 男,毕业于中国药科大学,本科,学士学位,制药工程师。主要从事于新药的研究开发工作及新产品生产转化。主要参加的工作有:国家七·五攻关项目——地黄;八·五攻关项目——天南星的炮制基础研究工作;九·五攻关项目——异丁司特二类新药的研究开发工作。另外,主要负责了银杏叶产品的研究及开发,并在 1994 年底将该项目转化为大生产,其基础研究工作获得国家中医药管理局 1995 年度科技进步一等奖。被评为 1996 年广东省优秀科技工作者,深圳市优秀年轻科技人才及深圳市南山区科技明星。已在多种专业刊物上发表论文 11 篇。

道过敏反应,效果比其它 PAF 拮抗剂强,也具有剂量依赖性地预防 PAF 诱导的血小板及白细胞减少和血栓素的增加(静注 2 mg/kg 可保持此参数在正常范围之内),BN-52021 的拮抗活性持续时间长,40 min 仍可抑制支气管收缩,强度为 BN-52021>BN-52020>BN-52022>BN-52024<sup>[4]</sup>。

研究了 BN-52021 对 PAF 诱导的分离兔肺的血管收缩和支气管收缩的作用,刺激前 60 s 加内酯 B,结果与加 SR I-63072(由母核衍生的另一 PAF 拮抗剂)一样,可完全拮抗 PAF 的有害效果,但当与 PAF 一起加入时,仅 BN-52021 可预防离体肺的血管和支气管收缩,说明 BN-52021 与肺 PAF 受体的亲和力比 SR I-63072 高,刺激后 40 s 治疗性地加入 BN-52021 也可明显逆转 PAF 的作用。然而刺激后 90 s 再加 BN-52021 则无作用。结果表明在未能触发引起细胞效应的生化过程前,BN-52021 可逆转 PAF 的作用<sup>[7]</sup>。预先在血小板孵化液中加入 BN-52021,则 PAF 和血小板混合液的缩气管作用减弱( $P<0.01$ )<sup>[8]</sup>。

iv(0.1~2 mg/kg)或 po(10~15 mg/kg)BN-52021 能明显对抗豚鼠的同种或异种被动过敏反应<sup>[9]</sup>。PAF 拮抗剂(2~4 mg/kg,iv)能对抗过敏豚鼠的持续性的支气管狭窄,然而,它对活动性休克的效果不定。

BN-52021 和其同系物(主要是 BN-52020)对免疫性支气管狭窄的保护作用与抗原引起变化的血 pH 值、 $PO_2$  和  $TXB_2$  水平的恢复有关。有趣的是,在被动过敏反应中,BN-52021 可适度对抗抗原诱导产生的血小板减少症,但若伴有血细胞减少症时则无效。BN-52021 能拮抗豚鼠因 iv 鼠伤寒沙门氏菌内毒素引起的低血压反应,并抵消因吸入内毒素气溶胶引起的肺血小板聚集<sup>[10]</sup>。BN-52021 还能拮抗豚鼠或兔因接触抗原(气溶胶)所致的嗜酸细胞浸润,减少应答晚期炎症细胞(嗜酸性细胞和中性细胞)进入气道。

另有文献表明,BN-52021 能降低低氧性

肺动脉高压,有可能成为防治低氧性肺动脉高压的新药<sup>[11]</sup>。

### 3 对移植排斥反应的影响

对鼠心脏的同种移植接受者单独使用 BN-52021 或与硫唑嘌呤( $A_2$ )合用,有显著延缓移植的排斥反应。在延长移植存活方面,将  $A_2$  和 PAF 拮抗剂结合使用比常规的免疫抑制剂联合用药( $A_2$ +强的松龙)更有效<sup>[12]</sup>。BN-52021 延长移植存活的有益作用可能不受血小板依赖机制的调节,因为 PAF 拮抗剂并不能对抗鼠同种移植时经放射标记的血小板沉积作用。

移植排斥反应的一个主要原因就是出现在移植器官中的动脉粥样硬化,BN-52021 能对抗发生于主动脉的动脉粥样硬化损伤<sup>[13]</sup>。这样一种机制也可解释 BN-52021 延长器官存活的效用。

### 4 对肾生理和免疫紊乱的作用

PAF 可诱导人或鼠的肾小球膜细胞分离,以及兔和鼠肾中释放血栓素和前列腺素。这种释放会受到 BN-52021 及其它银杏苦内酯的抑制。这种效果与肾小球膜细胞形状的改变有关,与使用血管紧张肽 II 所得结果相同<sup>[14]</sup>。

BN-52021 减轻了兔肾中毒模型的蛋白尿和组织病理学损伤。对鼠注射抗-GBM 抗体后,也可以观察到类似的保护作用<sup>[15]</sup>。给予 BN-52021(5 mg/kg,ip)可预防甚至治愈性地降低阿霉素导致的鼠致死率和蛋白尿。此种保护作用与药物诱导的肾小球超微结构改变的显著回复有关。对鼠人工致病后给予 BN-52021(1 mg/kg,预防或治疗 6 h 后)可预防因注射甘油导致的急性肾衰;经治疗后,肾小球浸润、肌酐酸清除有改善,另外,BN-52021(15 和 30 mg/kg)可对抗自发性过敏鼠的由环孢素(ciclosporin)诱发的肾功能损伤<sup>[16]</sup>。

### 5 抗休克作用

BN-52021 对 PAF 诱导的鼠脑实质渗出物有保护作用,还能抑制 PAF 引起的心动过

速反应,并降低后腿部血流量的增加。BN-52021 能阻断由高剂量脂质诱导的肠系膜动脉血管收缩,而对低剂量 PAF 引起的肠系膜血流量增加只能部分地受到抑制。在上述模型中,BN-52020 效果不如 BN-52021,至于 BN-52022 和 BN-52024 则没有多少保护作用<sup>[17]</sup>。

在内毒素休克中,BN-52021 不论是预防或治疗都有显著的保护作用。对小鼠预防服药(5~15 mg/kg,sc;10~30 mg/kg,po 在注射沙氏肠炎菌内毒素 16 mg/kg 前 30 min 服用)可明显观察到一种抑制致死率的效量依赖关系<sup>[18]</sup>。BN-52020 和 BN-52022 在 20 mg/kg(在注射内毒素前 30 min,po)不能产生任何保护作用。但它们与 BN-52021 一起使用能产生协同作用,因为 3 种银杏苦内酯的混合物在相同的剂量时可导致 58%的保护效果,比在 7 mg/kg 剂量时单独使用 BN-52021 的效果(13%)要好。而且,与消炎痛(1 mg/kg,sc)合用也观察到协同的作用。在休克晚期(90 min),给予治疗剂量(60 mg/kg,iv)的 BN-52021 能够恢复动脉血压,注射后可立即使血压回复其基础水平。注射 PAF 或人 IgG 凝集剂时也能观察到相同的治疗效果<sup>[19]</sup>。

## 6 对中枢神经系统的作用

使用 BN-52021 及其相关银杏苦内酯所获的结果证实 PAF 参与了恐慌紊乱的发生,对小鼠给予银杏苦内酯不能改变其行为模式(tetabenazine 试验,电击休克<sup>[20]</sup>),也不能诱导肌松作用。相反,在小鼠绝望试验中,即使是极小剂量的 BN-52021(1 mg/kg,po)也能明显恢复动物的静止状态。丙咪嗪也可获得类似的结果。活性作用为 BN-52021>BN-52022>BN-52024,这与其作用 PAF 受体的活性作用是一致的。BN-52021 的保护作用可因使用丁氧胺而消失,相反,可因使用磷酸二酯酶抑制剂异丁甲基黄嘌呤(IBMx)而加强。

PAF 使克隆的神经元细胞系 NG108-15

的生长和形态学分化停止,这种效果具有浓度和时间依赖关系。当 PAF 的剂量增加到引起最大分化的水平时就出现了细胞毒性,这样一种效果可能涉及到 PAF 对鼠垂体前叶组织中的催乳激素和生长激素的刺激作用。而 BN-52021 可抑制这种现象<sup>[21]</sup>。

银杏苦内酯 10 mg/kg 给大鼠 po 6 d,能升高纹状体多巴胺(DA)含量和 DA 与二羟苯乙酸(DOPAC)和高香草酸(HVA)比值,降低边缘系统 HVA 含量,但升高 DA/DOPAC,DA/HVA 比值,提示银杏苦内酯对大鼠纹状体和边缘系统 DA 代谢有一定抑制作用<sup>[22]</sup>。

## 7 对缺血性疾病的作用

银杏叶提取物(GBE)改善脑的代谢,保护脑免受各种形式缺血引起的低氧损害,这种保护可能主要是由于银杏苦内酯的作用<sup>[23]</sup>。给沙土鼠预防服用 BN-52021 或其它银杏苦内酯(10 mg/kg,po)可明显对抗因双侧颈动脉结扎而引起的脑缺血。银杏苦内酯可显著降低根据 Mc Graw 等定义的中风指症评价的致死率。用呼吸控制率(呼吸链三阶段与一阶段比率:RCR)评价的线粒体呼吸也有显著改善。几种苦内酯作用效果为 BN-52021 > BN-52020 > BN-52022 > BN-52024<sup>[20]</sup>。而当松开结扎的颈动脉后 1 h,给予治疗剂量的银杏苦内酯,主要是 BN-52021 (BN-52020 效果稍差)能明显改善保护上述的两种中风指症和 RCR,但 BN-52022 和 BN-52024 却未发现有此作用<sup>[24]</sup>。

BN-52021 能恢复  $\beta$ -肾上腺能的结合,正如在其它组织,包括肺和小脑中发现的那样。其它模型已表明,用心得安和丁氧胺治疗会降低银杏苦内酯发挥保护作用。

在心缺血的模型中,当 Zucker 鼠的左冠状动脉被结扎后再灌注时,银杏苦内酯能对抗缺血心脏的心律不齐<sup>[25]</sup>。PAF 也可能与缺血期的胃、肠粘膜损害有关,BN-52021 能减轻水肿及细胞浸润。和脑缺血观察到的结果相同,在很大程度上能防止肠缺血时的脂质

过氧化作用。

## 8 对胰组织丙二醛(MDA),SOD 和 $\text{Ca}^{2+}$ 的影响

观察 BN-52021 对牛磺胆酸钠诱导的急性胰腺炎(AP)大鼠的治疗作用及其对胰组织 MDA、SOD 和  $\text{Ca}^{2+}$  的影响,结果表明:BN-52021 显著降低 AP 大鼠死亡率,延长平均存活时间,降低血清淀粉酶活性、减轻胰组织病理损伤;显著降低胰组织  $\text{Ca}^{2+}$  含量和 MDA 含量,提高 SOD 活性,提示 BN-52021 对 AP 大鼠有一定治疗作用,此与其抑制钙超载,清除自由基有关<sup>[26]</sup>。

银杏为我国特产植物,近年来受国际市场影响,我国银杏叶制剂市场发展也较为迅速,但对银杏叶有关方面的基础研究工作还远不如国外,尤其是对银杏苦内酯方面的研究工作。银杏苦内酯结构非常复杂,人工合成困难较大。据报道,美国哈佛大学曾经成功合成了银杏苦内酯 B,全合成工艺相当复杂,成本也相当高,估计目前也仅限于实验室研究。我国拥有丰富的银杏资源,目前国内也有单位已成功提取纯化得到银杏苦内酯单体,且进行了工业化试产。由于银杏苦内酯具有广泛的药理作用,因此,我国应充分利用这一资源,对银杏苦内酯的药用价值作全面系统的研究工作

### 参 考 文 献

- 1 Braquet P,et al. Blood Vessls,1985,16:559
- 2 Chung K F,et al. Lancet,1987,7:116

- 3 Bourgain R H,et al. Prostaglandins,1985,30:185
- 4 Berti F,et al. Pharmacol Res Commun,1991,18:775
- 5 王长征,等. 中国药理学通报,1996,12(3):238
- 6 李树钧,等. 第四军医大学学报,1995,16(4):269
- 7 Arnoux B,et al. Pull Eur Physiopath Resp,1986,22 (supple 8) : Abst 556
- 8 董竞成,等. 中国中西医结合杂志,1995,15(10):606
- 9 Lagente V,et al. Prostaglandins,1987,33:265
- 10 Beiler L,et al. Brit J Pharmacol,1987,90:118
- 11 程德云,等. 华西医科大学学报,1995,26(4):386
- 12 Foegh M L,et al. Transplant,1986,42:86
- 13 Martin-Mondiere C,et al. 29th Anu Meet Intl Coll Angiol (Montreux). Angiol (In press),1988,475
- 14 Neuwirth R. et al. J Pharmacol Exp Ther,1987,12: 164
- 15 Egidio J,et al. Eur J Pharmacol,1987,19:87
- 16 Muirhead E E,et al. Hypertension,1990,5:61
- 17 Feuerstein G,et al. Platele-Activating Factor. Snyder F ed. Plenum press,1987. 259
- 18 Etienne A,et al. Agents Actions,1985,17:368
- 19 Riedel A,et al. Pharmacol Res Commun,1987,4:97
- 20 Braquet P,et al. Satellite Meet Rec Adv Platelet-Activ Factor (Sept 3-5 Sidney),1987. 372
- 21 Kornecki E,et al. Trans AM Soc Neurochem,1986, 17:137
- 22 吴春福,等. 中草药,1995,26(5):253
- 23 Kriglstein J,et al. Life Sci,1986,39:2327
- 24 Magnoni M S,et al. Stroke,1985,16:505
- 25 Droy-Lefaix M T, et al. Gastroenterol Assoc Anu Meet. 1987,195
- 26 王兴鹏,等. 中国药理学通报,1995,11(3):199

(1997-06-13 收稿

1997-07-07 修回)

## 安徽省高校科技函授部总部中医函授面向全国招生

省教委办学许可证 0192005 号

为给广大中医爱好者开辟自学成才、自谋职业之路,以解决晋升、开业和应聘的需要,本专业继续面向全国常年招生。本部建校十年,已有丰富的教学经验和完善的师资队伍。开放十二门中医课程。各科均由专家教授全面辅导教学。选用《全国高等中医院校函授教材》,与高等教育中医自学考试紧密配合,确保大专水平。凡初中以上文化程度者均可报名,汇款 5 元至“236000 安徽阜阳高函办公室”即寄简章。电话:0558-231826。