- 1 贺玉琢. 国外医学·中医中药分册, 1999, 20(5): 3
 - 2 张志军. 国外医学·中医中药分册, 1999, 20(4): 11
 - 3 Aleksandra P G, Donald B, Etsuro U. Brain Res, 1997, 754 65
 - 4 Jean-Christophe C, Yibing L, Lita R, et al. Brain Res, 1998, 784 25
 - 5 Irina S, Philipp W, Matthias S, et al. Eur J Pharmacol, 1996, 315 19
 - 6 Yasuhiro A, Ritsuko K S, Chika N. Brain Res, 1998, 809 115
- (1999-09-16收稿)

荷叶大豆及其合剂调脂活性部位的研究

中国医学科学院 药用植物研究所(北京 100094) 杜力军* 孙虹 李敏 金文 徐丽珍
中国协和医科大学

摘要 目的: 通过体内外实验探讨荷叶大豆调脂的活性部位及其作用特点。方法: 以急性高脂血症小鼠为整体模型观察药物对血清胆固醇及甘油三酯的影响。体外给药观察药物对肝细胞合成胆固醇的影响。结果: 荷叶大豆的水提取部分及其生物碱和黄酮均有调脂作用。大豆黄酮对体外肝细胞合成胆固醇有抑制的趋势。结论: 荷叶和大豆均有调脂作用, 其主要活性部位在黄酮和生物碱, 其作用特点在于促进胆固醇的代谢方面。

关键词 荷叶 大豆 调血脂

Studies on the Active Components in the Leaf of *Nelumbo nucifera* and Black Soybean and Their Mixture with Blood Lipid Regulating Effect

Institute of Medicinal Plant Developments, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College (Beijing 100094) Du Lijun, Sun Hong, Li Min, Jin Wen and Xu Lizhen

Abstract To study the effect of the leaf of *Nelumbo nucifera* Gaertn. and black soybean (*Glycine soja* Sieb. et Zucc.) on blood lipid level, in order to identify the active components of the two herbs by experiments *in vivo* and *in vitro*. By determining the change of serum, cholesterol (TC) and triglyceride (TG) of acute hyperlipemic mouse model after drug administration. By culturing liver cells with the test drugs to assess the effect on TC synthesis. The aqueous extracts of both test drugs and their alkaloid and flavonoid contents could lower serum TC and TG levels of hyperlipemic mice and inhibit the synthesis of TC by liver cells *in vitro*. Both lotus leaf and soybean could lower blood lipid levels due to their water soluble active component of flavonoids and alkaloids.

key words the leaf of *Nelumbo nucifera* Gaertn. black soybean blood lipid

传统医学认为荷叶具有清暑利湿, 升发清阳, 止血的作用。近年的研究表明, 荷叶内的黄酮具有调血脂活性。临床用荷叶水煎剂口服有一定的调脂作用^[1]。大豆古代即有入药的记载, 且多以黑豆入药。如李时珍在《本草纲目》中指出: 大豆有黑黄褐青斑数色, 黑者名乌豆, 可入药及充食, 作豉。黄者可作腐, 榨油, 造酱。余但可作腐及炒食而已。又黑大豆具有“制诸风热, 活血, 解诸毒”的作用。

近年来对大豆的研究逐渐增多, 如从大豆皂苷, 大豆磷脂和大豆异黄酮等就抗肿瘤、抗炎、心肌动作电位等方面进行了探讨。但对于其调脂作用的临床及实验研究则较少报道。二药配伍其调脂作用及其活性部位的分布更未见报道。故对此进行研究, 对于阐明二药及其配伍的调脂作用及其可能的物质基础

都具有重要的理论意义。

1 材料

1.1 药物: 大豆、荷叶及其配伍水提取物由徐州百谷生物工程技术有限公司提供。其中生物碱和黄酮部分由本所植物化学研究室制备。

1.2 实验动物: KM小鼠, 购自中国医学科学院实验动物所, 合格证号: (96)01-3001, 体重(31.84±6.99)g (21.49±0.44)g

1.3 试剂与测试仪器: 总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)试剂盒购自北京中生生物工程高技术公司, 批号分别为: 990101, 990211, 按试剂盒要求进行测试。以ZX-1A型半自动生化分析仪测试(北京中生生物工程高技术公司生产)

2 方法

* Address: Du Lijun, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

杜力军 男, 教授, 1990年毕业于成都中医药大学药学院, 获医学博士学位, 1992年军事医学科学院毒物药物研究所访问研究。现任中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所药理二室主任。研究方向: 心脑血管药理。近五年来先后负责和承担国家及院课题 9项。获国家中医药科技进步奖 1项。在国内外杂志上发表论文 30余篇。

2.1 不同药物对急性高脂血症小鼠血脂代谢的作用: 将小鼠随机分组, 并给予不同剂量的药物 3 d 于第 3 天每只 ip 50% 蛋黄液 0.5 ml, 注射后 24 h 摘眼球取血, 分离血清, 测 TC 和 TG

2.2 不同药物对体外培养肝细胞合成胆固醇的作用^[2]。取胎小鼠, 75% 乙醇浸泡 3 min 无菌取肝脏, 分离肝细胞, 将其调整至 $\times 10^8$ cell/mL, 用 24 孔板 5% CO₂ 37℃ 培养。每孔 1 mL, 48 h 后换入无血清培养液, 16 h 后加入不同浓度的药物, 每孔加入血清 0.1 mL 继续培养 24 h, 取培养液测 TC, 将细胞冻融后分离上清液测 TG 每剂量做 3 复孔

2.3 对照组及给药途径: 对照组给予等体积生理盐水。阳性对照药为辛伐它汀 (simvastatin), 规格: 5 mg/片, 批号: 98015, 美国默沙东药厂生产。整体试验均为口服给药 给药体积 0.2 mL/10 g 体重。

2.4 试验数据: 以 EXCEL 软件处理, 组间 t 检验

3 结果

3.1 荷叶大豆水提取物及有效部位对血脂代谢的作用: 见表 1, 2

表 1 不同药物水提取部分对 TC 和 TG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分组	药物	剂量 (g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
模型	生理盐水	-	11.96±2.59	1.86±0.47
模型	辛伐它汀	0.0023	9.84±1.22	1.76±0.14
模型	荷叶水部分	3.2	12.80±2.29	1.47±0.26
模型	荷叶水部分	0.8	12.79±2.42	1.37±0.08
模型	荷叶大豆水部分	3.2	10.29±2.77	2.07±0.87
模型	荷叶大豆水部分	0.8	10.64±2.36	1.36±0.12
模型	大豆水部分	3.2	8.68±1.69	1.55±0.13
模型	大豆水部分	0.8	9.29±2.51	1.7±0.55
正常	生理盐水	-	6.19±0.72*	1.29±0.04

与模型+生理盐水组相比: * P<0.05 ** P<0.01

表 2 不同药物有效部位对小鼠 TC 和 TG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	药物	剂量 (g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常	生理盐水	-	4.56±1.39*	0.8±0.37
模型	生理盐水	-	7.17±1.07	1.03±0.15
模型	荷叶大豆黄酮	800	6.57±0.99	0.92±0.05
模型	荷叶大豆黄酮	200	5.74±0.79*	0.96±0.18
模型	荷叶大豆生物碱	100	1.37±0.48	1.0±0.18
模型	荷叶大豆生物碱	25	7.43±0.77	0.7±0.34
模型	荷叶黄酮	800	9.66±2.21	1.10±0.27
模型	荷叶黄酮	200	7.37±1.03	0.9±0.09
模型	荷叶生物碱	100	6.89±0.61	0.85±0.05*
模型	荷叶生物碱	25	6.80±1.03	0.79±0.09*
模型	大豆黄酮	200	5.88±0.71	0.97±0.04
模型	大豆黄酮	50	6.54±0.23	1.25±0.28
模型	辛伐它汀	2.3	4.84±0.36*	1.26±0.24

与模型+生理盐水组相比: * P<0.05 ** P<0.01

3.2 不同药物有效部位对胆固醇合成的作用: 见表 3

表 3 不同药物有效部位对体外培养肝细胞合成 TC 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

分组	药物	终浓度 (mg/mL)	TC (mmol/L)	
			冻融前	冻融后
无血浆培养	生理盐水	-	0.335±0.043 [*]	0.313±0.068 [*]
血浆培养	生理盐水	-	0.844±0.114	0.228±0.038
血浆培养	荷叶大豆黄酮	0.1	0.934±0.162	0.203±0.025
血浆培养	荷叶大豆生物碱	0.1	1.002±0.113	0.196±0.043
血浆培养	荷叶大豆生物碱	0.025	0.969±0.242	0.224±0.030
血浆培养	荷叶黄酮	0.4	1.214±0.168 [*]	0.146±0.051 [*]
血浆培养	荷叶黄酮	0.1	0.912±0.267	0.277±0.104
血浆培养	荷叶生物碱	0.1	0.887±0.132	0.189±0.035
血浆培养	荷叶生物碱	0.025	1.013±0.138	0.20±0.038
血浆培养	大豆黄酮	0.2	0.688±0.199 [△]	0.30±0.069
血浆培养	大豆黄酮	0.05	0.763±0.102	0.233±0.009
血浆培养	辛伐它汀	0.011	0.819±0.128	0.217±0.003

与血浆培养+生理盐水组相比: * P<0.05 △ P<0.3

4 讨论

荷叶和大豆的调脂作用近年来逐渐引起人们的注意。有人将荷叶粗提取物开发为调脂药物并以生物碱作为质控指标^[3]。徐州百谷神生物工程有限公司则将二药配伍开发为调脂饮料。对大豆研究则主要集中在磷脂和皂苷部分。其作用多为抗氧化和抗肿瘤作用^[4,5]。对于黄酮和生物碱的研究较少报道。为此,我们以急性高脂血症小鼠模型为主,对这两种成分进行了初筛。研究结果表明,水提部分大豆和荷叶均表现出一定的活性,其中以大豆作用明显。荷叶黄酮及生物碱,荷叶大豆的生物碱部分对急性高脂血症小鼠的 TG 有明显的抑制作用。大豆黄酮,荷叶黄酮和二药配伍的黄酮部分均对小鼠高胆固醇表现出明显的抑制作用。提示其降脂活性部位在黄酮和生物碱部分。

研究表明,肝细胞在无血清条件下培养 6~16 h 胞内 TC 合成酶活性明显增强,加入血清可促使 TC 合成^[2]。体外培养肝细胞合成 TC 试验表明,荷叶黄酮和大豆黄酮均表现了一定的活性。大豆黄酮使肝细胞培养液及细胞内 TC 都有所降低。并呈一定的量效关系。表明对肝细胞 TC 合成有一定的抑制趋势。而荷叶黄酮在使肝细胞内 TC 降低的同时又使培养液 TC 明显升高。这一内外含量分离的现象有待于进一步研究。

荷叶大豆的水提取部分及生物碱部分,荷叶黄酮部分对 TG 均没有表现出明显的量效关系,且出现大剂量无效而小剂量有效的现象。例如,荷叶大豆水部分 TG 大剂量组 (3.2 g/kg) 为 (2.07±0.87)

mmol/L,其标准差为 0.87,为均数的 42.03%。对照组为 (1.86±0.47) mmol/L,小剂量组 (0.8 g/kg)为 (1.36±0.12) mmol/L。分析其原因,可能与个体差异有关。同时也提示,大剂量未必就一定表现出明显的活性。这些有待于进一步研究。

荷叶大豆主要表现在促进脂类代谢方面,对其合成的抑制作用较弱。其主要活性部位集中在黄酮

上,其次是生物碱

参考文献

- 1 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992: 68
- 2 赵水平. 临床血脂学. 长沙: 湖南科技出版社, 1997: 417
- 3 许腊英, 刘运苟, 叶泽秀, 等. 湖北中医杂志, 1996, 18(4): 302
- 4 卫永第, 陈荣杰. 白求恩医科大学学报, 1996, 22(4): 350
- 5 莫凤奎, 朱澄云, 黄松鹤, 等. 中国药物化学杂志, 1997, 7(2): 121

(1999-11-30收稿)

银杏内酯 B对血小板活化因子激活的大鼠中性白细胞功能的影响

中国医学科学院 药物研究所 (北京 100050) 周龙恩* 王文杰** 白金叶 程桂芳
中国协和医科大学

摘要 探讨了银杏内酯 B对体外血小板活化因子激活的大鼠中性白细胞某些功能,包括溶酶体酶的释放,超氧阴离子的产生以及细胞内游离钙浓度改变的影响。结果显示:银杏内酯 B在 0.5~100 μmol/L 终浓度下,可使 β-葡萄糖苷酸酶释放量降低 44.2%~73.2%;在 0.1~40 μmol/L 终浓度下,可使超氧阴离子生成量降低 27.4%~50.0%;在 0.1~100 μmol/L 终浓度下,使 PAF和 fMLP刺激引起的细胞内游离钙浓度分别降低 13.9%~51.4%和 2.2%~36.6%。结果提示:抑制溶酶体酶的释放、超氧阴离子生成以及降低细胞内游离钙浓度的升高可能与其抗炎作用有关。

关键词 银杏内酯 B 血小板活化因子 超氧阴离子 溶酶体酶 细胞内游离钙

Effect of Ginkgolide B on the Function of Rat Polymorpho-Nuclear Leukocytes Activated by Platelet Activating Factor

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College (Beijing 100050)

Zhou Long'en, Wang Wenjie, Bai Jingye and Chen Guifang

Abstract To investigate the effects of ginkgolide B on release of β-glucuronidase and the production of superoxide anion, as well as intracellular calcium change of rat polymorphonuclear leukocytes activated by platelet activating factor (PAF). β-glucuronidase release was quantitated by enzyme reaction in which phenolphthalein glucuronic acid was used as the substrate, superoxide anion production was determined by cytochrome C reduction, the change of intracellular calcium was measured by fluorescent indicator Fura-2/Am. In comparison with control, ginkgolide B at final concentration of 0.5~100 μmol/L inhibited β-glucuronidase release by 44.2%~73.2%; at final concentration of 0.1~40 μmol/L decreased superoxide anion production by 27.4%~50.0% and at final concentration of 0.1~100 μmol/L decreased the rise of intracellular calcium level induced by PAF and fMLP by 13.9%~51.4% and 2.2%~36.6% respectively. It is concluded that ginkgolide B can significantly affect the functions of rat polymorphonuclear leukocytes. Therefore, its inhibitory effects on lysosomal enzyme release, superoxide anion production and intracellular calcium increase induced by PAF may be related with its antiinflammation action.

Key words ginkgolide B PAF superoxide anion β-glucuronidase intracellular calcium

银杏是我国古老树种之一,在我国已有 600 多年的药用历史。银杏叶中的主要药用成分之一银杏内酯 B(ginkgolide B)为强血小板活化因子 (PAF) 受体拮抗剂,具有抑制血小板聚集、拮抗血管通透性

增加、缓解支气管收缩、改善过敏症状等药理活性^[1,2]。近年来研究也发现,银杏内酯 B具有较强的抗炎作用。中性白细胞是宿主防御系统的重要组成部分,又因参与炎症反应而能造成机体损伤,在

* Address: Zhou Long'en, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing
周龙恩 男,1989年毕业于第二军医大学药学院,获学士学位,1997年毕业于中国医学科学院药物研究所,获硕士学位,现为在读博士生。主要从事抗肿瘤及抗炎免疫药理研究。发表科研论文数篇。
** 联系人