

100.9) U/100 mL ($P > 0.05$); 正常对照组 TG 为 (0.26 ± 0.18) mmol/L, 迷迭香组为 (0.19 ± 0.05) mmol/L ($P > 0.05$), 表明迷迭香二萜酚提取物对正常动物 ALT 和 TG 无明显影响。

2.5 迷迭香二萜酚提取物急性毒性试验: 取小鼠 20 只, 1 次 ig 迷迭香二萜酚提取物 15 g/kg, 观察 7 d, 未观察到动物有任何异常表现和死亡, 提示迷迭香二萜酚提取物 LD₅₀ 大于 15 g/kg, 毒性很小

3 讨论

本研究观察到迷迭香二萜酚对 CCl₄, TAA, AAP, alcohol, DL-E 造成的小鼠肝损伤均有良好的保护作用。上述这些肝毒物对肝脏损伤的机制各不

相同, 因而可以认为迷迭香二萜酚提取物对肝脏的保护作用不是通过单一保护机制实现的。实验还观察到迷迭香二萜酚提取物对正常动物的 ALT 活力和肝 TG 含量无明显影响, 表明迷迭香二萜酚对 ALT 无直接抑制作用, 护肝作用确实, 并且毒性很小, 表明迷迭香二萜酚提取物服用安全, 很有希望作为保肝降酶新药加以开发利用。

参考文献:

- [1] 屠鹏飞, 徐占辉, 郑家通, 等. 新型资源植物迷迭香的化学成分及其应用 [J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10 (3): 62-68.
- [2] 上海市医学化验所. 实验临床检验 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1965.
- [3] 上海市第六人民医院检验组. 血清甘油三酯简易快速测定法 [J]. 医学情况交流, 1975, (5): 41.

银杏叶提取物对大鼠血流动力学的影响

杨为民¹, 梁 翌¹, 李绪兰², 梁 丹³, 李 玲¹, 陈植和^{1*}

(1. 昆明医学院 天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650031; 2. 昆明市医药公司, 云南 昆明 650011; 3. 湖南湘西妇幼保健站, 湖南 吉首 416000)

摘 要: 目的 银杏叶提取物 (GBE) 对正常麻醉大鼠血流动力学影响进行实验研究。方法 采用多道生理记录仪记录 iv 给药后大鼠血流动力学的改变及对由血小板活化因子 (PAF) 诱导大鼠血流动力学改变的影响。结果 iv GBE 100, 200 mg/kg 仅引起大鼠血压的轻度升高, 分别为 (1.2 ± 0.6) 和 (1.3 ± 0.9) kPa, 且 30 min 后即可恢复至正常对照水平, 对其余血流动力学参数无影响; 大鼠 iv PAF 90 ng/kg 可引起大鼠血压显著下降、心律不齐、心肌收缩力减弱, 预先给 100 mg/kg GBE 可完全取消上述 PAF 效应。结论 GBE 能引起大鼠血压的短暂轻度升高, 并能拮抗 PAF 引起的心血管功能改变, 是一种有效的抗 PAF 活性药物。

关键词: 银杏叶提取物 (GBE); 血小板活化因子 (PAF); 血流动力学

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)05-0436-03

Inhibitory effect of leaves of *Ginkgo biloba* extract on hemodynamics in rats

YANG Wei-min¹, LIANG Yi¹, LI Xu-lan², LIANG Dan³, LI Ling¹, CHEN Zhi-he¹

(1. Key Laboratory of Natural Drug Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming Yunnan 650031; 2. Kunming Medicine Company, Kunming Yunnan 650011, China; 3. Health Centre for Women and Children in West Human Province, Jishou Hunan 416000, China)

Key words *Ginkgo biloba* L. extract (GBE); PAF; hemodynamics

银杏为最古老的中生代孑遗稀有植物之一, 仅存一科一属一种, 有裸子植物“活化石”之称。银杏树的根、叶、皮及种子均可药用, 为我国特产。银杏叶提取物的化学成分非常复杂, 含有萜类、黄酮类、酚类、生物碱、聚异戊烯醇类及多种氨基酸和无机元素, 其中大多数为药用活性成分^[1,2]。目前已开发出多种银杏叶临床制剂, 涉及的适应症有周围血管疾病、心脑血管缺血性疾病、哮喘、炎症及老年性痴呆等, 可见银杏

叶提取物有着广阔的开发应用前景。我们就银杏叶提取物 (GBE) 对大鼠血流动力学方面的作用进行了有关研究, 以期为进一步阐明 GBE 药效学作用和开发新用途临床制剂提供一定实验数据

1 材料

1.1 动物: Wistar 大鼠, 雌雄兼用, 体重 (310 ± 50) g, 由昆明医学院动物科提供。

1.2 药品: 银杏叶提取物 (GBE) (含银杏苦内

* 收稿日期: 2000-06-26

作者简介: 杨为民 (1969-), 女 (白族), 云南龙陵人, 助理研究员, 硕士学位。在昆明医学院天然药物药理重点实验室工作, 正在攻读中科院昆明植物所博士学位。研究方向: 天然药物药理学。Tel 0871-5332956 E-mail ywm999@163.net

酯 $\geq 16\%$ 和总黄酮成分 $\geq 24\%$),由四川广松制药有限公司提供,用 5% PEG-400配制, pH6.8

1.3 试剂:血小板活化因子 (Platelet Activating Factor, PAF) 系 Sigma公司产品,溶于含 0.25% 小牛血清蛋白 (Bovine albumin serum, BSA) 的 Tris-NaCl 缓冲液中, pH 7.6

1.4 仪器: RM-6000型多道生理记录仪 (NIHON KOHDEN)

2 方法

Wistar大鼠 40只,雌雄兼用,随机分成 5组,每组 8只。乌拉坦 (urethane) 1.0 g/kg ip麻醉,将大鼠仰卧固定,按文献方法^[3]于 RM-6000型多道生理记录仪上同步描计左室内压 (LVP),左室舒张末压 (LEVDP),收缩压 (SAP),舒张压 (DAP),心率 (HR),ECG 左室内压变化速率 ($\pm dp/dt$) 7项

表 1 GBE 对麻醉大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$)

指标		剂 量 (mg /kg)	给 药 后 (min)						
			给药前	0	5	10	15	30	60
HR (次 /分)	对照组	-	382.5± 36.6	390.0± 32.0	378.8± 31.8	390.0± 27.8	390.0± 27.7	393.8± 40.2	397.5± 41.7
	给药	100	357.5± 46.8	356.3± 43.5	352.5± 51.4	367.5± 49.2	360.0± 51.8	360.0± 39.7	371.3± 51.8
		200	367.5± 38.4	356.3± 33.2	371.3± 22.3	393.8± 33.8	393.8± 19.2	393.8± 25.0	386.3± 19.2
SAP (k Pa)	对照组	-	12.8± 0.1	13.6± 1.7	13.9± 1.3	12.7± 0.8	12.8± 0.1	12.8± 1.1	12.6± 1.1
	给药	100	11.9± 1.9	12.6± 1.4	12.7± 1.9 [‡]	12.7± 1.8 [‡] *	12.6± 1.6 [‡]	12.1± 1.4	12.0± 1.4
		200	12.3± 1.5	11.5± 1.0	13.7± 1.1 [‡] *	14.7± 0.9 [‡] *	14.3± 1.1 [‡] *	13.8± 0.9	12.5± 1.2
DAP (k Pa)	对照组	-	7.4± 0.9	7.6± 1.1	7.4± 1.3	6.9± 0.5	7.0± 0.8	7.3± 1.0	7.3± 0.9
	给药	100	7.1± 0.4	7.5± 1.1	7.2± 0.8	7.5± 0.6	7.1± 0.7	7.0± 0.8	7.0± 0.8
		200	8.2± 1.0	7.5± 1.0	8.4± 7.5	8.6± 0.8	8.7± 0.5	8.5± 0.7	8.0± 1.1
LVEDP (k Pa)	对照组	-	- 0.2± 0.1	- 0.3± 0.1	- 0.3± 0.2	- 0.3± 0.2	- 0.3± 0.1	- 0.4± 0.2	- 0.4± 0.2
	给药	100	- 0.2± 0.1	- 0.2± 0.1	- 0.2± 0.1	- 0.2± 0.1	- 0.2± 0.1	- 0.2± 0.2	- 0.2± 0.2
		200	- 0.4± 0.2	- 0.5± 0.3	- 0.5± 0.3	- 0.5± 0.3	- 0.6± 0.3	- 0.5± 0.3	- 0.5± 0.3
LV SP (k Pa)	对照组	-	16.1± 2.7	15.8± 2.5	15.9± 2.4	16.1± 2.2	16.1± 2.6	15.9± 2.8	15.6± 2.4
	给药	100	13.8± 1.4	14.0± 1.1	14.7± 1.0 [‡]	14.1± 0.1 [‡]	14.4± 1.0 [‡]	13.9± 1.2	13.8± 1.1
		200	14.3± 1.4	14.2± 1.0	15.1± 1.1 [‡]	15.8± 0.5 [‡] *	15.6± 1.0 [‡] *	14.9± 0.9	14.8± 1.5
+ dp /dt (k Pa /s)	对照组	-	556.9± 84.8	560.7± 86.4	560.7± 77.2	552.5± 57.6	556.5± 63.6	568.8± 86.9	564.6± 79.5
	给药	100	494.6± 57.4	499.7± 51.9	528.1± 59.6 [‡]	511.9± 66.7 [‡]	511.8± 59.7 [‡]	495.7± 57.0	495.7± 57.0
		200	453.0± 95.6	467.1± 75.6	487.5± 86.9	507.8± 79.5 [‡]	532.1± 82.9 [‡]	511.8± 71.1	487.5± 75.7
- dp /dt (k Pa /s)	对照组	-	469.6± 827.7	483.5± 90.4	467.1± 86.6	467.5± 82.0	471.2± 81.5	463.1± 78.5	463.1± 86.4
	给药	100	382.4± 56.2	377.8± 54.8	394.0± 61.2	381.8± 48.4	337.9± 45.7	381.9± 57.0	381.8± 62.0
		200	407.2± 82.9	377.8± 8.0	385.8± 63.7	422.5± 73.7	442.8± 86.7	422.5± 75.7	406.2± 86.8

n=8,与给药前比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

iv PAF 90 ng/kg可引起大鼠动脉 SAP, DAP 显著下降,最大下降幅度分别可达 (5.3 $\pm$ 0.6), (3.3 $\pm$ 1.1) kPa,心室内压降低 (2.8 $\pm$ 1.1) kPa, + dp/dt 和 - dp/dt 分别下降 (141.2 $\pm$ 65.9), (49.9 $\pm$ 35.6) kPa/s 对心率无显著性影响,但观察到大鼠 (3例)发生多发性室上心律失常。溶媒对照组前后两次给药变化无差异性,说明溶媒对 PAF 的作用无影响;且 PAF在同一动物两次注射无快速耐受现象,为给药组采用同体对照提供了依据。预先 5 min iv GBE 100 mg/kg, 5 min 后血压轻度上升

指标。

手术毕,待各项指标稳定后,其中两组动物分别 iv 给予 GBE 100和 200 mg/kg;另一组动物则 iv 等体积的溶媒;第 4组动物先给予等容积 NS, 5 min 后给予 PAF 90 ng/kg,待各项指标恢复后,给予 GBE 100 mg/kg, 5 min 后再给予等量的 PAF;第 5组动物给药顺序同第 4组,仅把 GBE 换成等体积的溶媒

统计方法采用方差分析

3 结果

iv GBE 100和 200 mg/kg可引起大鼠的血压轻度升高,最高时分别为 (1.2 $\pm$ 0.6) kPa 和 (2.3 $\pm$ 0.9) kPa,伴有室内压和 + dp/dt 增加, 30 min 后即恢复正常,对其它血流动力学指标无影响 (表 1)

与 4项结果相符,再以 PAF 90 ng/kg iv 时,其对血流动力学的影响被取消。且观察到部分动物的心律失常得到缓解 (表 2, 3)。

4 讨论

PAF广泛的病理生理作用体现在其对不同的动物和不同的系统有不同的作用。大鼠血小板缺乏 PAF 高亲和力的受体, PAF不引起大鼠的血小板聚集^[4],因此用大鼠研究 PAF对心血管系统的影响,避免血小板聚集的干扰。Siren等^[5]报道 PAF 1 nmol/kg iv 可引起大鼠平均动脉压下降,心指数降

表 2 PAF引起的大鼠血流动力学的改变 ($\bar{x} \pm s$)

指标		剂 量 (mg /kg)	iv PAF前	iv NS后 5 min	iv 90 ng /kg PAF后 (min)			
					0	5	10	15
HR (次 /分)	对照组	—	360. 0± 32. 1	371. 3± 22. 3	356. 3± 25. 0	363. 8± 21. 2	367. 5± 21. 2	367. 5± 22. 3
	给药	100	363. 8± 325. 0	371. 3± 322. 3	371. 3± 327. 5	367. 5± 26. 6	367. 5± 26. 6	371. 2± 22. 3
SAP (k Pa)	对照组	—	12. 7± 0. 7	12. 0± 1. 2	6. 8± 0. 5 *	11. 3± 1. 4 *	11. 4± 1. 2	12. 1± 0. 8
	给药	100	12. 0± 0. 4	12. 1± 1. 3	6. 6± 0. 8 *	9. 1± 0. 8 *	11. 0± 1. 1	12. 1± 1. 2
DAP (k Pa)	对照组	—	7. 3± 1. 0	7. 0± 1. 2	4. 0± 0. 7 *	5. 4± 1. 0 *	7. 1± 1. 1	7. 3± 1. 1
	给药	100	7. 5± 0. 2	7. 7± 1. 3	4. 2± 0. 8 *	5. 4± 1. 1 *	7. 1± 1. 1	7. 5± 1. 2
LVEDP (k Pa)	对照组	—	- 0. 2± 0. 2	- 0. 1± 0. 2	- 0. 1± 0. 2	- 0. 1± 0. 1	- 0. 1± 0. 2	- 0. 2± 0. 2
	给药	100	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2
LV SP (k Pa)	对照组	—	16. 4± 3. 8	16. 6± 3. 8	13. 9± 3. 1 *	13. 8± 2. 3 *	16. 1± 3. 8	16. 6± 3. 8
	给药	100	14. 7± 2. 2	14. 7± 2. 3	11. 5± 2. 7 *	12. 3± 2. 1 *	14. 3± 1. 9	14. 8± 2. 4
+ dp /dt (k Pa /s)	对照组	—	572. 8± 104. 1	564. 7± 105. 6	426. 5± 94. 2 *	446. 9± 82. 9 *	560. 7± 116. 2	576. 9± 105. 1
	给药	100	532. 1± 60. 0	540. 3± 57. 4	394. 7± 51. 4 *	422. 5± 62. 6 *	516. 0± 58. 7	528. 2± 51. 4
- dp /dt (k Pa /s)	对照组	—	495. 7± 110. 9	499. 7± 111. 0	386. 0± 95. 8 *	373. 8± 69. 5	467. 2± 88. 5	499. 7± 109. 8
	给药	100	475. 3± 77. 6	479. 4± 73. 2	341. 2± 71. 6 *	390. 0± 60. 2	479. 4± 54. 2	479. 4± 69. 0

n= 8,与 iv PAF前比较: * P < 0. 05 ** P < 0. 01

表 3 GBE对 PAF引起的大鼠血流动力学改变的对抗作用 ($\bar{x} \pm s$)

指标		剂 量 (mg /kg)	iv PAF前	iv 溶媒或药 物后 5 min	iv PAF 90 ng /kg 后 (min)			
					0	5	10	15
HR (次 /分)	对照组	—	360. 0± 32. 1	371. 3± 22. 3	371. 2± 22. 2	367. 5± 21. 2	371. 0± 22. 3	378. 8± 21. 5
	给药	100	363. 8± 325. 0	367. 5± 31. 1	375. 0± 35. 9	375. 0± 27. 8	378. 8± 35. 6	367. 5± 32. 0
SAP (k Pa)	对照组	—	12. 7± 0. 7	12. 0± 0. 7	6. 8± 0. 3	9. 5± 0. 3 *	10. 8± 1. 3	12. 4± 0. 8
	给药	100	12. 0± 0. 4	13. 7± 1. 4	13. 4± 1. 4	13. 4± 1. 3	13. 2± 1. 1	12. 1± 1. 2
DAP (k Pa)	对照组	—	7. 3± 1. 0	7. 2± 1. 3	4. 0± 0. 5 *	5. 8± 1. 2 *	6. 8± 1. 2	7. 2± 1. 1
	给药	100	7. 5± 0. 2	8. 0± 1. 4	7. 9± 1. 4	8. 0± 1. 5	8. 0± 1. 5	7. 4± 1. 3
LVEDP (k Pa)	对照组	—	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 3	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2	- 0. 2± 0. 2
	给药	100	- 0. 2± 0. 2	- 0. 3± 0. 2	- 0. 3± 0. 2	- 0. 3± 0. 2	- 0. 2± 0. 1	- 0. 2± 0. 1
LV SP (k Pa)	对照组	—	16. 4± 3. 8	16. 9± 4. 0	14. 1± 3. 4 *	14. 0± 1. 5 *	16. 1± 3. 2	17. 1± 2. 4
	给药	100	14. 7± 2. 2	16. 9± 4. 4	16. 1± 2. 8	17. 0± 4. 6	17. 0± 4. 4	16. 1± 2. 1
+ dp /dt (k Pa /s)	对照组	—	572. 8± 104. 1	581. 0± 100. 4	467. 2± 93. 4 *	471. 2± 65 *	576. 9± 116. 2	576. 9± 95. 6
	给药	100	532. 1± 60. 0	609. 4± 82. 9	605. 3± 83. 2 *	617. 5± 95. 1 *	609. 4± 86. 4	560. 7± 80. 7
- dp /dt (k Pa /s)	对照组	—	495. 7± 110. 9	507. 8± 102. 7	381. 9± 81. 0 *	381. 9± 73. 2	479. 4± 83. 0	503. 8± 83. 9
	给药	100	475. 3± 77. 6	511. 9± 48. 4	507. 8± 51. 9	516. 0± 32. 2	495. 7± 51. 4	483. 3± 55. 2

n= 8,与 iv PAF前比较: * P < 0. 05 ** P < 0. 01

低,总外周阻力和心率增加。并指出这主要是 PAF 直接作用于其特异性受体而产生的结果。本实验 iv PAF 90 ng /kg,亦观察到大鼠动脉收缩压、舒张压下降;心室内压降低;心肌收缩和舒张功能降低,并见到心律失常,而预先 5 min iv 100 mg /kg GBE可完全取消上述作用,显示了 GBE在血小板聚集以外的抗 PAF作用。此外,我们还发现 GBE可引起正常麻醉大鼠的血压轻度升高,并伴随心室内压及收缩时间指数增加。由于正常大鼠体内也存在一定水平的内源性 PAF,这样 GBE轻度升压效应可得解释。

参考文献:

[1] 游松,姚新生,陈英杰. 银杏的化学及药理研究进展 [J]. 沈阳药学院学报, 1988, 5(2): 142-146.
[2] Oyama Y, Fuchs P A, Katayama N. Myricetin and guercetin, the flavonoid constituents of *Ginko biloba* extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca²⁺ loaded brain neurons [J]. Brain Res, 1994, 635 125-131.
[3] Shen Z Q, Li L, Chen Z H, *et al.* Effects of copper-aspirin complex on platelet aggregation and thrombosis in rabbits and mice [J]. J Pharm Pharmacol, 1998, 50 1275-1279.
[4] Inarrea P, Gomez-Cambronero J, Nieto M, *et al.* Characteristic of the binding of platelet-activating factor to platelet of different animal species [J]. Eur J Pharmacol, 1984, 105 309-313.
[5] Siren A L, Feuerstein G. Effects of PAF and BN 52021 on Cardiac function and regional blood flow in conscious rats [J]. Am J Physiol, 1989, 257 (heart circ. Physiol, 26): H25-29.