

- lution testing [J]. *Microbiol* (微生物学通报), 2003, 30(6): 89-92.
- [3] Federica M, Franca R, Stephen P, et al. A spirochlorine: a highly selective and potent inhibitor of fungal protein synthesis [J]. *Antibiot*, 1999, 52(3): 311-318.
- [4] Zheng W Q, Wang W L, Li R Y, et al. Study of antifungal susceptibility of six drugs against *Aspergilli* by broth microdilution [J]. *Chin J Med Lab Sci* (中华医学检验杂志), 1999, 22(6): 377-378.
- [5] Zhou Y, Tao J D, Zhang J J. Study on antifungal role by *Listea Cubeba* and its primary component—the citral [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1984, 4(9): 558-559.
- [6] Zhang W J. Ultra structure observation of *Aspergillus flavus* and anti-*A. flavus* effect of cinnamaldehyde [J]. *J Beijing Med Univ* (北京医科大学学报), 1995, 27(5): 374.
- [7] Luo M, Jiang L K, Wu Z J. Preliminary study on citral impairs the *Aspergillus flavus* membrane [J]. *Acta Microbiol Sin* (微生物学报), 2001, 41(6): 723-729.
- [8] Xia Z D, Yang J X, Li P T. Study of antifungal mechanism of *Listea Cubeba* oil in *Candida albicans* [J]. *Bull Hunan Med Univ* (湖南医科大学学报), 1995, 20(2): 107-108.

银杏叶提取物新配方对大鼠高脂血症形成的影响

魏建明¹, 顾振纶², 谢梅林²

(1. 复旦大学附属金山医院 心内科, 上海 200540; 2. 苏州大学医学院 药理教研室, 苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007)

血脂异常在动脉粥样硬化 (AS) 的发生发展及其引起的心血管疾病中起着非常重要的作用, 高脂血症与 AS、冠心病 (CHD) 的关系密切, 降低血脂能够预防心血管疾病的发生, 从而降低死亡率^[1]。因此, 采用降脂疗法防治 AS 及 CHD 的研究受到医药工作者的广泛关注。银杏叶提取物新配方 (GBENP) 是由银杏总黄酮和银杏内酯组成的制剂。本实验拟对 GBENP 预防高脂血症形成进行研究。

1 材料

1.1 受试药物: 银杏叶提取物新配方 (GBENP) 为棕黄色粉剂, 含银杏总黄酮 50%, 银杏内酯 25%, 批号 20009020, 由上海理工大学张立国教授提供。力平脂 (Lipanthyl): 200 mg/粒, 法国科尼大药厂产品, 进口许可证号 X970304, 批号 298702/98。

1.2 试剂与仪器: 胆固醇, 南京生物化学制药厂产品。猪油, 市售自制。3 号胆盐, 进口分装品 (Oxoid), 批号 F990702。甲基硫氧嘧啶, 国营武进县制药厂产品, 批号 990615。聚山梨酯 80, 宜兴市亚盛化工厂, 批号 990920。丙二醇, 中国上海星联化工厂, 批号 000025。血清总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 测定试剂盒, 均由温州东瓯生物工程公司提供, 批号分别为 200046029, 200038001 和 200032008。apoA I 和 apoB 测定试剂盒, 由上海玉兰生物技术研究所提供, 批号 20A ug00。721 型分光光度计和 752C 型紫外分光光度计, 均为上海第三分析仪器厂产品。高速台式离心机 (TGL-16G) 上海医用分析仪器厂制造。

1.3 实验动物: SD 大鼠 60 只, 雄性, 体重 (179 ±

11) g, 苏州大学医学院实验动物中心提供, 合格证: 苏州 (环) 98008, 苏动 (质) 98018。

2 方法

2.1 高脂大鼠模型制备^[2]和分组: 取雄性大鼠 60 只, 实验室适应性饲养一周后, 随机分成 6 组, 每组 10 只: 正常对照组、高脂模型组、力平脂组 (25 mg/kg)、GBENP 小、中、大剂量组 (20, 40, 80 mg/kg)。各组均以 10 mL/kg 体积于每天上午 9:00~10:00 给药。正常对照组和高脂模型组给予等体积的蒸馏水。除正常对照组外, 其余各组大鼠于每天下午同时以 10 mL/kg 体积 ig 脂肪乳剂 (内含胆固醇 8%, 猪油 15%, 3 号胆盐 2%, 甲基硫氧嘧啶 0.2%, 丙二醇 20%, 聚山梨酯 80 16%), 连续 28 d, 实验第 29 天, 各组大鼠在禁食 15 h 后用戊巴比妥钠 45 mg/kg ip 麻醉, 由腹主动脉取血, 分离血清后分别测定血清 TC、TG 和 HDL-c, apoA I, apoB, 计算 LDL-c (LDL-c = TC - 1/2.2 TG - HDL-c); 同时取大鼠肝脏, 10% 甲醛溶液固定后进行病理检查, 观察肝脏脂肪变性程度: “-”表示肝细胞内无或偶见脂肪空泡; “+”表示部分肝细胞内见脂肪小空泡; “++”表示弥漫性肝细胞内见散在脂肪小空泡; “+++”表示弥漫性肝细胞内充满脂肪小空泡。

2.2 血清脂质测定: 按试剂盒方法测定, 血清 TC 用胆固醇氧化酶-PA P 法测定, TG 采用磷酸甘油氧化酶-PA P 法测定, HDL-c 采用磷钨酸镁 (PTA-Mg²⁺) 沉淀法测定, apoA I 和 apoB 采用免疫比浊法测定。

2.3 数据处理: 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对血脂的影响: 高脂模型组大鼠连续给予脂肪乳剂 28 d 后, 血清 TC, LDL-c 明显增加, HDL-c 降低, 与正常对照组比较, 差异非常显著 ($P < 0.01$); 但血清 TG 仅有轻度升高 ($P < 0.05$)。在给脂肪乳剂的同时给予 GBENP 20, 40, 80 mg/kg, 则可不同程度地抑制大鼠高脂血症的形成, 表现为对 TC,

TG, LDL-c 均有降低作用。GBENP 小剂量组能降低血清 TC, LDL-c ($P < 0.05$), GBENP 中、大剂量组有明显降低血清 TC, LDL-c 作用 ($P < 0.01$), 各剂量组对升高 HDL-c, apoA I 及降低 apoB 也有一定作用, 大剂量组作用明显, 差异显著 ($P < 0.05$)。GBENP 各组大鼠血清 TG 均有降低趋势, 但与高脂模型组比较, 差异不显著, 见表 1。

表 1 GBENP 对高脂血症大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Influence of GBENP on blood lipid of experimental hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /(mg · kg ⁻¹)	TC	TG	LDL-c	HDL-c	apoA I	apoB
		/(mmol · L ⁻¹)	/(g · L ⁻¹)	/(g · L ⁻¹)			
正常对照	-	1.226 ± 0.203**	0.706 ± 0.115	0.018 ± 0.037**	0.943 ± 0.175**	0.011 ± 0.012*	0.074 ± 0.019**
高脂模型	-	5.542 ± 1.912	0.736 ± 0.178	4.701 ± 1.857	0.507 ± 0.083	0.026 ± 0.015	0.225 ± 0.121
力平脂	25	4.283 ± 1.274	0.414 ± 0.106*	3.543 ± 1.190	0.552 ± 0.203	0.044 ± 0.035	0.205 ± 0.100
GBENP	20	3.799 ± 0.976*	0.650 ± 0.094	2.915 ± 1.114*	0.590 ± 0.182	0.038 ± 0.016	0.149 ± 0.052
	40	3.301 ± 1.047**	0.597 ± 0.136	2.441 ± 1.068**	0.589 ± 0.191	0.046 ± 0.027	0.149 ± 0.025
	80	3.542 ± 0.784**	0.690 ± 0.185	2.578 ± 0.881**	0.650 ± 0.127*	0.048 ± 0.021*	0.141 ± 0.026*

与高脂模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs hyperlipidemic model group

3.2 对肝脂肪变性的影响: 见表 2。高脂模型组大鼠的肝病理检查见有弥漫性脂肪空泡。在给予 GBENP 后, 中、大剂量组大鼠肝脂肪变性程度有一定减轻, 尤以大剂量组的效果更明显。

表 2 GBENP 预防大鼠肝脂肪变病理检查结果

Table 2 Pathological results of GBENP on liver fatty change of experimental hyperlipidemic rats

组别	剂量 /(mg · kg ⁻¹)	动物 /只	病变程度/例			
			-	+	++	+++
正常对照	-	10	9	1	0	0
高脂模型	-	10	0	0	3	7
力平脂	25	10	5	5	0	0
GBENP	20	10	0	0	4	6
	40	10	0	1	3	6
	80	10	0	1	4	5

4 讨论

银杏叶又称白果树叶, 公孙树叶, 为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 树的干燥叶。其性味甘、苦、涩、平, 归心、肺、大肠经。银杏叶主要含有 24% 的黄酮苷和 6% 特有的萜烯。目前, 银杏叶制剂已成为国内外植物药的研究热点, 银杏叶制剂在临床上主要用于治疗大脑退化及脑血管疾病引起的脑功能障碍, 阿尔茨海默病、耳鸣、黄斑变性等^[3]。据文献报道, 银杏叶黄酮有明显的降低 TG 含量的作用^[4]。银杏叶提取液能显著降低高脂血症大鼠血清 TC、TG 含量^[5]。临床研究表明^[6], 银杏叶制剂有明显降低 TC 和 TG, 提高 HDL-c 水平的作用。银杏叶的水提取物制剂冠心酮片能明显降低血清 TC, 同时升高血清磷脂, 改善血清 TC 及磷脂的比例^[7]。研究证

实^[8], 银杏叶冲剂能使高脂血症患者血清 TC 和 TG 均下降。本实验用脂肪乳剂喂饲 SD 大鼠, 可使血清 TC, LDL-c 明显增加, HDL-c 明显降低。预先给予 GBENP 能有效地降低 TC, LDL-c ($P < 0.01$), 也可明显升高 HDL-c, apoA I, 降低 apoB ($P < 0.05$)。GBENP 中、大剂量同时能改善大鼠肝脂肪变性程度。这些结果证实 GBENP 具有预防大鼠高脂血症形成的作用。推测 GBENP 对高脂血症的预防机制可能与调节脂质代谢, 影响血脂的分布, 转运与清除有关。apoA I 和 HDL-c 下降是导致高脂血症的危险因子^[9], 而 GBENP 可明显升高 HDL-c 和 apoA I。apoA I 是卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 的激活剂, 可促进胆固醇的逆向转运。结果还显示 GBENP 对高脂动物 TG 和肝脂肪变性仅有一定的改善趋势, 这可能与给药时间不够长, 药物作用比较温和所致, 有待于进一步研究。总之, 实验结果提示 GBENP 可有效地纠正高脂血症的脂质代谢, 对高脂饮食所致的高脂血症具有较好的预防作用。

References

- [1] Slanler J, Wentworth D, Neaton J D, et al. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Finding in 356222 primary screeners of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) [J]. *JAMA*, 1986, 256(20): 2823.
- [2] Liu M, Dong C R, Su J Y. A simple and useful model of hyperlipidemic rat [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1989, 5(2): 119.
- [3] Diamond B J, Shiflett S C, Feivel N, et al. *Ginkgo biloba* extract: mechanisms and clinical indications [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 668-678.
- [4] Gen X F. Initial investigation of the effect of ginkgo flavone on lipemic regulation [J]. *J Weifang Med Coll* (潍坊医学院学报), 1992, 14(1): 41.

[5] Fu J Y, Xia Y, Wu H L, et al. Effect of *Ginkgo* extract on serum lipids hyperlipidemia rats [J]. *Acta Nut Sin* (营养学报), 1999, 21(3): 12-13.

[6] Wang X T, Yang X Y, Wu C S, et al. Effect of *Ginkgo biloba* leaves preparation on coronary heart disease and hyperlipidemia, blood viscosity, and oxygen-derived free radicals [J]. *Chin J New Drugs Clin Res* (中国新药与临床), 1995, 3(1): 151-154.

[7] Wuhan Military Hospital of the People's Liberation Army. The analysis of Baiguo extract treatment 100 patients with hypercholesterolemia [J]. *New Chin Med* (新医学), 1973, 4(1): 13-14.

[8] Deng J, Luo M. Clinic research of *Ginkgo biloba* on patients with hyperlipidemia [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med* (江苏中医杂志), 1997, 18(4): 44-45.

[9] Minnich A. Site-directed mutagenesis and structure function analysis of the human apolipoprotein A-I [J]. *Biol Chem*, 1992, 267: 16553.

络泰对股骨头缺血性坏死患者血脂及血液流变学的影响

彭仲杰, 宁亚功, 叶建红, 李峻辉, 栾晓文, 张晓云, 贺 斌, 王云华, 吴亚玲

(成都军区昆明总医院 全军中医内科专科中心, 云南 昆明 650032)

本科于 1998 年至 2002 年 11 月在内服补肾活骨汤基础上, 采用静脉注射络泰及经股动脉穿刺介入治疗股骨头缺血性坏死患者 94 例, 经临床观察疗效满意, 为探讨其治疗股骨头缺血性坏死的作用机制, 对络泰治疗前后的血液流变学、血脂进行检测, 现将初步结果报道如下。

1 临床材料

本组 94 例患者均为本院收治缺血性股骨头坏死患者, 男 58 例, 女 36 例, 年龄 7~71 岁, 平均 44.97 岁; 病程 1 个月至 20 年。平均 4.08 年; 双侧坏死 41 例, 单侧坏死 53 例, 共 135 髋; 23 例有外伤史, 长期酗酒 16 例, 服用激素者 34 例, 不明原因者 21 例。12 例为髋关节发育不良。按 Ficat 分期法, I 期 15 例, II 期 39 例, III 期 27 例, IV 期 13 例, 全部病例均经 X 光片或 CT 确诊。

2 药物

络泰粉针剂, 昆明制药集团股份有限公司生产, 批号: 20000201, 规格 400 mg/支; 注射用尿激酶, 丽珠集团丽宝生物化学有限公司生产, 50 万 U/支; 补肾活骨汤(熟地 30 g、鹿角霜 15 g、桂枝 10 g、丹参 15 g、苏木 15 g、骨碎补 15 g、乳香 10 g、没药 10 g、透骨草 30 g、牛膝 15 g、炮甲粉 10 g), 水煎服。

3 治疗方法

3.1 基础治疗: 口服补肾活骨汤, 每次 150 mL, 每天 3 次, 3 个月为一疗程。

3.2 介入治疗: 于口服补肾活骨汤 4 周后, 经股动脉介入应用 Seldinger 技术, 经对侧股动脉穿刺, 用 Cobra 导管 (5.5 F) 置入对侧髂总动脉处即造影。了解髋部血管分布后, 将导管插入旋股外动脉, 按序先后缓慢注入尿激酶 50~100 万 (溶栓扩血管), 络泰 1.2~2.4 g, 整个注药过程 30~40 min。每髋介入治疗两次, 两次相隔 3~4 周。

3.3 络泰治疗: 患肢静脉滴注络泰 (注射用血塞通), 每天 400 mg, 15 d 为 1 疗程, 亦于口服补肾活骨汤治疗 4 周后进行。

3.4 血液流变学和血脂检测: 分别于口服补肾活骨汤治疗 4 周后及络泰治疗 4 周后, 静脉取血, 用北京世帝 R80—A 血液流变分析仪测定血液流变学, 用日立 7170A 生化分析仪测定血脂含量。

3.5 统计学方法: 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件进行组间 *t* 检验。

4 结果

络泰对血脂及血液流变学的影响: 见表 1。结果显示络泰治疗后血脂及血液流变学指标均有改善。

表 1 治疗前后血脂及血液流变学的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of blood lipid and hemorrheology before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

例数	甘油三酯 /(mmol·L ⁻¹)	总胆固醇 /(mmol·L ⁻¹)	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度 /(mPa·s)	
			高切(200 S ⁻¹)	中切(100 S ⁻¹)	低切(10 S ⁻¹)		
治疗前	94	2.29 ± 1.30	6.66 ± 1.81	3.42 ± 1.63	4.63 ± 1.09	18.44 ± 10.87	2.02 ± 0.60
治疗后	94	1.79 ± 1.34***	5.79 ± 1.62***	2.77 ± 1.06**	4.08 ± 0.90***	15.06 ± 7.05***	1.63 ± 0.83***

与治疗前比较: ** *P* < 0.01 *** *P* < 0.01

** *P* < 0.01 *** *P* < 0.01 vs before treatment