

银杏内酯对犬脑血流量的影响

徐江平, 李琳, 孙莉莎

(第一军医大学基础部药理学教研室, 广东 广州 510515)

[摘要] 目的: 观察银杏内酯对犬脑血流量的影响。方法: 将麻醉犬随机分为 5 组, 每组 4 只, 溶剂对照组灌胃食用油(1 ml/kg), 阳性药物对照组灌胃杏灵颗粒(0.22 g/kg), 受试药物各剂量组灌胃银杏内酯(分别为 4.86、14.6、43.7 mg/kg), 给药后不同时间点分别记录颈内动脉血流量、血压、心电图、心率, 并进行对照分析。结果: 银杏内酯 4.86、14.6、43.7 mg/kg 灌胃, 对麻醉犬血压、心率无显著影响; 14.6 及 43.7 mg/kg 灌胃 90 min 后使脑血流量显著增加, 43.7 mg/kg 灌胃 150 min 后可显著减少脑血管阻力。结论: 银杏内酯可降低麻醉犬脑血管阻力, 增加脑血流量, 不影响心率及血压。

[关键词] 银杏; 脑; 局部血流

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)01-0050-04

Effects of ginkgolide on cerebral blood flow in dogs

XU Jiang-Ping, LI Lin, SUN Li-Sha

(Department of Pharmacology, First Military Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510515, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of ginkgolide (GL) on the cerebral blood flow in dogs. Methods: Dogs anesthetized with sodium pentobarbital were randomly divided into 5 groups, with 4 dogs in each group. Ginkgolide of 4.86, 14.6 and 43.7 mg/kg and Xingling Granule of 0.22 g/kg were administered by gavage to the dogs in each of 4 groups. The dogs in the other group were administered with edible oil (1 ml/kg) as control group. The cerebral blood flow, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure and electro-cardiogram of the dogs were measured at different times after the administration. Results: Ginkgolide of 4.86, 14.6 and 43.7 mg/kg had no obvious effects on the blood pressure and the heart rate. Ginkgolide of 14.6 and 43.7 mg/kg increased the cerebral blood flow 90 minutes after administration, and ginkgolide of 43.7 mg/kg obviously decreased the cerebral vascular resistance 150 minutes after administration. Conclusion: Ginkgolide can increase the cerebral blood flow and decrease the cerebral vascular resistance, and it has no obvious effects on blood pressure and heart rate in dogs.

KEY WORDS ginkgo biloba; brain; regional blood flow

J Chin Integr Med, 2005, 3(1): 50-53

银杏为裸子植物, 是地球上存活最久的植物之一, 有“活化石”之称。银杏内酯(ginkgolide, GL)是从银杏中提取的天然产物。它是一类强特异性的血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)拮抗剂, 可用于治疗血瘀气滞引起的缺血性脑血管疾病^[1]。既往研究表明, 银杏内酯可显著降低脑缺血小鼠的死亡率, 延长死亡时间, 降低大

脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠脑梗死范围, 改善行为障碍及脑组织病理形态^[2]。DiMinno 等^[3]报道, 银杏提取物可改善脑供血不足。为进一步研究银杏内酯对脑血流量及心脏、血压的影响, 本实验采用电磁血流量计测定犬左、右颈内动脉血流量, 观察银杏提取物中的主要成分银杏内酯对犬脑血流量、脑血管阻力

[基金项目] 广东省重大科研基金资助项目(No. 20010305A)

[作者简介] 徐江平(1967-), 男, 博士, 副教授。

Correspondence to: XU Jiang-Ping, MD, Associate Professor. E-mail: jpx @ fimmu . com

及心率、血压的影响, 以期为临床研究及进一步应用提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 药物 银杏内酯, 由青海巴颜喀拉生物技术有 限公司 提供(批号: 010602); 杏灵颗粒剂, 由上海杏灵科技药业股份有限公司提供(批号: 20010304)。

1.1.2 动物 杂种犬 20 只, 体质量 9.0~14.6 kg, 雌雄兼用, 由第一军医大学实验动物中心提供, 检疫合格。

1.1.3 仪器 电磁流量计, 日本 Nihon 公司生产; Medlab 生物信号采集处理系统, 南京美易科技有限公司生产。

1.2 剂量设置与分组 银杏内酯推荐临床剂量成人为 200 mg/d, 成人按 70 kg 体质量计算, 其剂量为 2.86 mg/kg。犬等效剂量为 4.86 mg/kg, 犬试验剂量设为 4.86、14.6、43.7 mg/kg, 分别为低、中、高剂量组; 杏灵颗粒剂量为临床等效剂量的 3 倍, 即 0.22 g/kg。将实验犬随机分为 5 组, 分别为溶剂对照组、阳性药物对照组(杏灵颗粒组)、受试药物各剂量组(银杏内酯低、中、高剂量组), 每组 4 只。各组均灌胃给药 1 次。

1.3 实验方法^[4] 将实验犬以 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 仰卧固定。予气管插管, 分离左、右颈总动脉和颈内动脉。电磁流量计测定左、右颈内动脉血流量即全脑血流量(cerebral blood flow, CBF)。另行股动脉插管, 记录收缩压(systolic blood pressure, BPs)、舒张压(diastolic blood pressure, Bpd)和平均血压(blood pressure, BP)并同步记录心电图(electro-cardiogram, ECG)。脑血管阻力计算: $R = BP(kPa) / [CBF(ml/min) \cdot 100 g \text{ brain}]$ 。术后稳定 30 min, 记录一次各项指标作为给药前对照值, 溶剂对照组灌胃食用油(1 ml/kg), 阳性药对照组灌胃杏灵颗粒(0.22 g/kg), 受试药物组灌胃银杏内酯, 给药后 10、30、60、90、120、150、180、240、300 min 分别记录颈内动脉血流量、血压、心电图、心率。300 min 后处死犬, 取大脑称重。

1.4 统计学方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 10.0 软件进行数据分析, 组间比较采用单因素方差分析。

2 结 果

2.1 银杏内酯对脑血流量的影响 溶剂对照组脑血流量 300 min 内略有波动, 但无显著性差异。银

杏内酯低剂量组灌胃后 90~240 min, 脑血流量比给药前略有上升, 但与给药前相比无显著性差异; 240 min 后脑血流量又逐渐恢复。银杏内酯中、高剂量组和阳性药物对照组灌胃给药, 脑血流量逐渐上升, 给药后 90、120、150、180、240、300 min 各时间点脑血流量显著高于给药前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 对脑血管阻力的影响 溶剂对照组脑血管阻力 300 min 内略有波动, 但无显著性差异。银杏内酯低剂量组脑血管阻力无明显变化, 中、高剂量组和阳性药物对照组脑血管阻力降低, 但与给药前相比, 只有高剂量组在 150、180、240、300 min 有显著性差异($P < 0.05$), 阳性药物对照组在 60~240 min 均有显著性差异($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 对血压、心率、心电图的影响 溶剂对照组、银杏内酯各剂量组麻醉犬的血压(收缩压、舒张压及平均动脉压)、心率、心电图各时间点略有变化, 但之间无显著性差异($P > 0.05$); 阳性药物对照组平均血压的变化较为明显($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨 论

脑缺血性疾病对人类健康和生命造成很大威胁, 但到目前为止, 对该病的防治仍未取得重大突破, 寻找防治该病的药物受到国内外学者的极大重视。脑缺血后病理生理改变有诸多因素参与, 如能量代谢耗竭、兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙超载、毒性氧自由基产生、酸中毒、花生四烯酸产生等^[5], 这些不利因素是导致神经元损伤的主要原因。

PAF 是近年发现的内源性活性物质, 可调节谷氨酸释放。PAF 可激活 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)受体^[6], 导致脑细胞内 Ca^{2+} 增加和谷氨酸释放增加, 最终决定着脑细胞的存活与死亡。银杏内酯是钙通道和 PAF 的拮抗剂, 通过抑制 PAF 引起的多种病理生理过程, 保护脑缺血组织; 可降低脑钙含量, 减轻脑水肿, 改善局部脑微循环, 减少脂质过氧化反应, 改善心电图, 缓解锥体细胞的损伤坏死情况^[7]。

本实验研究结果表明, 银杏内酯 4.86、14.6、43.7 mg/kg 灌胃对麻醉犬血压、心率无显著影响, 14.6、43.7 mg/kg 灌胃给药可显著增加麻醉犬的脑血流量, 43.7 mg/kg 灌胃可显著降低脑血管阻力。故提示银杏内酯有显著增加犬脑血流量, 降低脑血管阻力的作用, 对缺血性脑血管疾病有一定的保护作用。

表 1 银杏内酯对麻醉犬颈内动脉血流量和脑血管阻力的影响

Tab 1 Effects of ginkgolide on internal carotid blood flow and cerebral vascular resistance of anesthetized dogs

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Internal carotid blood flow (ml/min)	Cerebral vascular resistance (kPa ml ⁻¹ 100 g ⁻¹ min ⁻¹)
Control			
Before administration	4	122.3 ± 6.1	0.11 ± 0.03
60 min after	4	125.5 ± 2.5	0.12 ± 0.03
90 min after	4	124.5 ± 6.4	0.12 ± 0.03
120 min after	4	126.5 ± 7.0	0.12 ± 0.02
150 min after	4	127.5 ± 4.7	0.11 ± 0.03
180 min after	4	129.0 ± 6.6	0.11 ± 0.02
240 min after	4	125.0 ± 1.2	0.11 ± 0.03
300 min after	4	124.0 ± 5.7	0.11 ± 0.02
GL (4.86 mg/kg)			
Before administration	4	124.8 ± 12.6	0.11 ± 0.03
60 min after	4	125.0 ± 12.9	0.11 ± 0.02
90 min after	4	130.0 ± 8.5	0.11 ± 0.03
120 min after	4	129.0 ± 11.6	0.11 ± 0.03
150 min after	4	133.5 ± 13.9	0.11 ± 0.02
180 min after	4	134.0 ± 16.6	0.11 ± 0.02
240 min after	4	128.0 ± 15.4	0.11 ± 0.03
300 min after	4	127.0 ± 12.3	0.11 ± 0.04
GL (14.6 mg/kg)			
Before administration	4	117.0 ± 10.6	0.10 ± 0.02
60 min after	4	134.5 ± 11.7*	0.08 ± 0.02
90 min after	4	141.0 ± 9.9**	0.07 ± 0.02
120 min after	4	143.8 ± 8.9**	0.07 ± 0.02
150 min after	4	141.5 ± 9.3*	0.07 ± 0.02
180 min after	4	140.0 ± 9.1*	0.08 ± 0.02
240 min after	4	135.0 ± 6.2*	0.08 ± 0.02
300 min after	4	129.2 ± 8.8	0.08 ± 0.02
GL (43.7 mg/kg)			
Before administration	4	124.5 ± 9.3	0.10 ± 0.02
60 min after	4	145.0 ± 15.1**	0.10 ± 0.03
90 min after	4	161.0 ± 10.5**	0.08 ± 0.02
120 min after	4	163.5 ± 11.4**	0.08 ± 0.02
150 min after	4	171.0 ± 10.6**	0.07 ± 0.02*
180 min after	4	167.5 ± 15.4**	0.07 ± 0.02*
240 min after	4	160.5 ± 14.4*	0.07 ± 0.02*
300 min after	4	154.5 ± 13.0*	0.07 ± 0.01*
Xingling Granule			
Before administration	4	128.5 ± 15.9	0.11 ± 0.02
60 min after	4	138.5 ± 5.0*	0.07 ± 0.01*
90 min after	4	158.0 ± 17.4*	0.07 ± 0.01*
120 min after	4	168.5 ± 17.0*	0.07 ± 0.01*
150 min after	4	178.0 ± 14.9**	0.07 ± 0.01**
180 min after	4	187.0 ± 8.3**	0.07 ± 0.01*
240 min after	4	185.2 ± 10.4*	0.08 ± 0.01*
300 min after	4	189.0 ± 16.8**	0.09 ± 0.01

* P < 0.05, ** P < 0.01, vs before administration; P < 0.05, P < 0.01, vs control group

表 2 银杏内酯对麻醉犬血压和心率的影响

Tab 2 Effects of ginkgolide on blood pressure and heart rate of anesthetized dogs

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Mean arterial blood pressure (kPa)	Systolic blood pressure (kPa)	Diastolic blood pressure (kPa)	Heart rate (beats/ min)
Control					
Before administration	4	18.9 ± 6.0	22.3 ± 5.2	17.3 ± 4.3	150.3 ± 24.1
60 min after	4	19.8 ± 5.4	23.6 ± 6.0	18.0 ± 4.6	155.0 ± 29.6
90 min after	4	21.0 ± 6.1	23.0 ± 5.2	17.6 ± 4.5	150.8 ± 27.5
150 min after	4	20.3 ± 5.4	22.6 ± 6.3	17.9 ± 5.0	144.5 ± 15.2
180 min after	4	19.9 ± 5.4	22.8 ± 6.1	17.8 ± 5.1	160.5 ± 30.3
300 min after	4	19.4 ± 5.4	23.1 ± 6.3	17.9 ± 5.2	168.5 ± 32.6
GL (4.86 mg/ kg)					
Before administration	4	20.6 ± 6.1	23.5 ± 6.4	18.2 ± 6.4	189.0 ± 30.1
60 min after	4	20.8 ± 5.6	23.1 ± 6.1	18.3 ± 6.3	187.3 ± 44.0
90 min after	4	20.5 ± 6.5	23.0 ± 6.5	18.5 ± 6.3	182.5 ± 38.6
150 min after	4	21.5 ± 5.2	23.2 ± 5.3	18.5 ± 6.2	180.0 ± 19.3
180 min after	4	21.1 ± 5.5	23.4 ± 5.6	18.2 ± 6.5	192.8 ± 30.8
300 min after	4	20.5 ± 7.3	23.2 ± 5.8	18.5 ± 6.3	193.8 ± 26.5
GL (14.6 mg/ kg)					
Before administration	4	18.6 ± 5.6	22.3 ± 6.9	16.2 ± 5.4	154.0 ± 32.1
60 min after	4	16.7 ± 5.9	20.3 ± 5.6	14.5 ± 6.7	151.8 ± 49.6
90 min after	4	16.9 ± 5.7	20.4 ± 5.9	14.2 ± 6.2	152.0 ± 60.1
150 min after	4	18.0 ± 5.1	21.1 ± 5.8	15.5 ± 6.3	157.0 ± 45.4
180 min after	4	18.1 ± 5.6	20.9 ± 6.2	15.1 ± 6.0	155.3 ± 38.8
300 min after	4	18.2 ± 5.9	20.6 ± 6.3	15.2 ± 6.0	158.0 ± 47.1
GL (43.7 mg/ kg)					
Before administration	4	19.2 ± 5.5	23.2 ± 4.9	17.6 ± 5.1	168.0 ± 58.0
60 min after	4	19.4 ± 6.1	22.3 ± 5.6	17.5 ± 5.4	156.8 ± 39.8
90 min after	4	19.3 ± 5.6	21.5 ± 4.9	17.1 ± 5.2	151.5 ± 34.7
150 min after	4	19.1 ± 5.5	21.1 ± 4.8	16.9 ± 5.6	147.8 ± 33.5
180 min after	4	19.0 ± 5.7	21.5 ± 5.2	16.6 ± 5.7	164.0 ± 52.0
300 min after	4	19.0 ± 5.5	22.0 ± 5.7	17.2 ± 5.0	157.3 ± 48.6
Xingling Granule					
Before administration	4	17.1 ± 1.3	20.5 ± 5.6	15.8 ± 6.2	151.3 ± 27.2
60 min after	4	13.1 ± 2.9*	17.9 ± 5.4	10.5 ± 4.3	130.8 ± 10.9
90 min after	4	13.0 ± 3.3	17.7 ± 5.5	10.3 ± 4.3	135.5 ± 11.6
150 min after	4	13.4 ± 2.8*	17.7 ± 5.3	10.4 ± 4.2	144.3 ± 19.8
180 min after	4	13.6 ± 2.7*	18.3 ± 5.1	10.3 ± 4.5	142.3 ± 26.7
300 min after	4	15.1 ± 1.9	19.6 ± 5.2	12.9 ± 4.7	144.8 ± 31.9

* P < 0.05, vs before administration

[参考文献]

1 吴雪丰, 王秋娟, 楼凤昌. 银杏内酯对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(2): 141-145.

2 张予阳, 于庆海, 游松, 等. 银杏内酯对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(6): 667-669.

3 DiMinno G, Silver MJ. Mouse antithrombotic assay: a simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by ethyl alcohol[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1983, 225(1): 57-60.

4 谢湘林, 曲绍春, 李春阳, 等. 冠脉宁对麻醉犬脑血流量

及脑血管阻力的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 2001, 27(2): 137-139.

5 徐江平, 芮耀诚. 银杏提取物对脑血管疾病防治作用的研究进展[J]. 国外医学 老年医学分册, 1999, 20(5): 200-203.

6 Mukherjee PK, DeCoster MA, Campbell FZ, et al. Glutamate receptors signaling interplay modulates stress-sensitive mitogen-activated protein kinases and neuronal cell death[J]. J Biol Chem, 1999, 274(10): 6493-6498.

7 卢定强, 陈钧. 银杏内酯的药理作用[J]. 江苏理工大学学报, 2001, 22(2): 5-9.

[收稿日期] 2004-02-27 [本文编辑] 白玉金