

银杏磷脂胶囊与银杏叶胶囊的药效学比较

罗 瑛¹, 高秋芳²

(1. 江汉大学附属医院药剂科, 430015; 2. 武汉市药品检验所, 430013)

[摘要] **目的** 比较银杏磷脂胶囊与银杏叶胶囊的主要药效学。**方法** 取豚鼠 60 只, 随机分为 6 组, 银杏叶胶囊组, 银杏磷脂胶囊低、高剂量组, 大豆卵磷脂组, 混合物组, 淀粉组, 每组 10 只。每天灌胃给药 1 次, 连续 7 d。以 MS-302 生理药理多用仪监测心功能指标; 测定冠脉流出液中肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)的含量以及心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量。**结果** 银杏磷脂胶囊两个剂量组 CK、LDH 含量较淀粉模型组明显降低; 银杏磷脂剂量依赖性降低缺血心肌组织中 MDA 含量, 升高 SOD 活性。且银杏磷脂高剂量组明显优于等剂量(总黄酮醇苷)银杏叶胶囊组和混合物组。**结论** 银杏叶提取物(EGb)和银杏磷脂复合物可通过抑制脂质过氧化反应而保护酶的活性, 且银杏磷脂复合物该作用明显强于等剂量(总黄酮醇苷)的 EGb 与混合物。

[关键词] 银杏叶提取物; 银杏磷脂; 药效学

[中图分类号] R282.71; R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)12-1453-02

天然活性成分与磷脂在一定条件下进行复合得到的天然活性成分磷脂复合物(phytosomes), 能有效地提高天然活性成分在体内的吸收, 显著改善其生物有效性, 使其药理作用更强^[1]。因此, 笔者在银杏叶提取物(EGb)中加入大豆卵磷脂, 研制成银杏磷脂复合物胶囊(为武汉市卫生局立项, 文武卫[2003]215号), 意在为临床寻求安全、高效的银杏叶制剂, 促进我国银杏资源的研究、开发和利用, 以及推动银杏产业的发展提供依据。该实验将银杏磷脂胶囊与银杏叶胶囊的主要药效学进行比较, 现报道如下。

1 材料

1.1 药物 银杏磷脂胶囊(自制, 批号: 041122); 混合物(自制, EGb 与大豆卵磷脂按质量比 1:2 简单混合而成, 批号: 041124); 大豆卵磷脂(购自武汉诚成医药有限责任公司, 批号: 200408)。银杏叶胶囊(湖南汉森制药有限公司生产, 每粒含总黄酮醇苷 40 mg, 批号: 040502)。

1.2 试剂 肌酸磷酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒购自北京化工二厂, 超氧化物歧化酶(SOD)购于北京正旦国际科技有限责任公司, 丙二醛(MDA)试剂盒购于北京天来生物医学科技有限公司。

1.3 实验动物 豚鼠, 购自武汉生物制品研究所[许可证号: SCXK(鄂)2004-0006], 体质量 250~350 g, 雌雄兼用。

1.4 实验仪器 MS-302 生理药理多用仪(广东药学院研制), UV-2101PC 分光光度计(日本岛津公司)。

2 实验方法

2.1 分组与给药 取上述豚鼠 60 只, 随机分为 6 组。银杏叶胶囊组: EGb 150 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 银杏磷脂胶囊低、高剂量组: 分别为银杏磷脂复合物 225, 450 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 大豆卵磷脂组: 大豆卵磷脂 300 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 混合物组: 混合物 450 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 淀粉模型组: 300 mg·kg⁻¹·d⁻¹。每天灌胃

给药 1 次, 连续 7 d。

2.2 实验动物手术 体外豚鼠工作心脏缺血-再灌注损伤模型末次给药后 2 h 处死动物, 取出心脏, 剪开心包膜, 将心脏游离移入(37.0±0.5)℃恒温水浴中。左心房负荷为 1.0 kPa, 主动脉静水压为 5.9 kPa, 灌流液通以 95% 氧气(O₂) + 5% 二氧化碳(CO₂), 灌流速度为 68 mL·min⁻¹。工作心脏稳定后, 停氧 5 min, 同时将灌流液速度降至原来的 10%, 再灌注 15 min。实验另设正常对照组(整个灌流期间均进行正常灌注), 动物数 10 只。

2.3 检测指标 MS-302 生理药理多用仪监测心功能指标; 按试剂盒说明书测定冠脉流出液中 CK、LDH 的含量以及心肌组织中 SOD 活性、MDA 含量。

2.4 统计学方法 实验数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用组间 *t* 检验进行统计学分析。

3 实验结果

3.1 对缺血-再灌注损伤心肌功能的影响 淀粉模型组左室收缩压(LVSP), 左室内压最大上升、下降变化速率($\pm dp/dt_{\max}$)较正常对照组明显降低($P < 0.01$), 左室舒张末期压(LVEDP)较正常组对照明显升高($P < 0.01$), 表明缺血-再灌注使心肌舒缩性能严重受损。银杏磷脂胶囊 2 个剂量组心功能各项指标与淀粉模型组比较均有明显改善($P < 0.01$ 或 < 0.05)。见表 1。

3.2 对冠脉流出液中 CK、LDH 活性的影响 淀粉模型组比较正常对照组冠脉流出液中 CK、LDH 含量均有明显升高($P < 0.01$), 而银杏磷脂胶囊 2 个剂量组 CK、LDH 含量较淀粉模型组明显降低($P < 0.01$ 或 < 0.05), 并且银杏磷脂胶囊高剂量组 CK、LDH 含量与等剂量(总黄酮醇苷)EGb 和混合物比较, 差异也有显著性或极显著性。见表 2。

3.3 对心肌组织中 SOD、MDA 含量的影响 淀粉模型组心肌组织中 MDA 含量较正常对照组明显升高($P < 0.01$), SOD 活性较正常对照组明显降低($P < 0.01$)。银杏磷脂胶囊剂量依赖性降低缺血心肌组织中 MDA 含量, 升高 SOD 活性。并且银杏磷脂胶囊高剂量组 MDA 含量、SOD 活性与等剂量(总黄酮醇苷)EGb 比较, 差异有显著性。见表 3。

[收稿日期] 2007-10-28 **[修回日期]** 2007-12-13

[作者简介] 罗 瑛(1960-), 女, 湖北武汉人, 主任药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: 027-82434414, E-mail: luoying1960@126.com。

表1 银杏磷脂胶囊对缺血再灌注损伤心肌功能的影响

$\bar{x} \pm s$

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	豚鼠/ 只	LVSP/ kPa	+ dp/dt _{max} / (kPa · s ⁻¹)	- dp/dt _{max} / (kPa · s ⁻¹)	LVEDP/ kPa
银杏磷脂胶囊						
低剂量组	225	10	5.8 ± 1.2 ^{*1}	155.7 ± 28.9 ^{*2}	95.8 ± 21.3 ^{*2}	0.58 ± 0.19 ^{*1}
高剂量组	450	10	7.8 ± 1.4 ^{*2}	207.9 ± 23.2 ^{*2}	126.4 ± 25.8 ^{*2}	0.41 ± 0.19 ^{*2}
大豆卵磷脂组	300	10	4.3 ± 1.5	114.2 ± 9.2	65.1 ± 15.9	0.82 ± 0.13
银杏叶胶囊组	150	10	5.8 ± 1.4 ^{*2}	188.9 ± 34.2 ^{*2}	99.1 ± 18.7 ^{*2}	0.55 ± 0.25 ^{*2}
混合物组	450	10	6.2 ± 1.2 ^{*2}	184.1 ± 18.9 ^{*2}	104.8 ± 19.1 ^{*2}	0.57 ± 0.28 ^{*2}
淀粉模型组	-	10	3.6 ± 1.1 ^{*3}	115.3 ± 13.8 ^{*3}	66.9 ± 14.1 ^{*3}	0.85 ± 0.19 ^{*3}
正常对照组	-	10	8.1 ± 1.3	239.3 ± 17.1	153.4 ± 28.7	0.41 ± 0.15

与淀粉模型组比较, ^{*1}P < 0.05, ^{*2}P < 0.01; 与正常对照组比较, ^{*3}P < 0.01

表2 银杏磷脂胶囊对冠脉流出液中 LDH 及 CK 活性的影响

U · min⁻¹, $\bar{x} \pm s$

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	豚鼠/ 只	LDH	CK
银杏磷脂胶囊				
低剂量组	225	10	44.3 ± 9.1 ^{*1}	22.5 ± 7.9 ^{*2}
高剂量组	450	10	24.3 ± 6.2 ^{*1}	14.1 ± 3.9 ^{*1}
大豆卵磷脂组	300	10	55.6 ± 13.2	31.2 ± 6.0
银杏叶胶囊组	150	10	42.1 ± 6.2 ^{*1}	21.1 ± 6.5 ^{*1}
混合物组	450	10	41.1 ± 8.6 ^{*1}	17.5 ± 3.2 ^{*1}
淀粉模型组	-	10	55.2 ± 13.4 ^{*3}	26.9 ± 4.2 ^{*3}
正常对照组	-	10	14.2 ± 2.5	8.1 ± 2.9

与淀粉模型组比较, ^{*1}P < 0.01, ^{*2}P < 0.05; 与正常对照组比较, ^{*3}P < 0.01

4 讨论

心肌缺血-再灌注损伤是指心肌因缺血发生可逆性、可存活的损伤,在缺血纠正(再度恢复供血供氧)时这种损伤反而加重,导致细胞死亡或进一步的功能障碍。引发心肌缺血-再灌注损伤与细胞内钙离子(Ca²⁺)超载、氧自由基的异常产生有关。MDA 是氧自由基作用于不饱和脂肪酸所产生的脂质过氧化产物,MDA 的升高间接反应组织中氧自由基变化的趋势。现代医学发现,EGb 中的酮酯类化合物是超氧阴离子捕捉剂和超氧阴离子淬灭剂,参与清除超氧阴离子,抑制脂质过氧化反应,从而保护膜的正常结构。本实验结果表明,EGb 和银杏磷脂复合物可通过抑制脂质过氧化反应而保护酶的活性,且银杏磷脂复合物的该作用明显强于等剂量(总黄酮醇苷)的 EGb 与混合物。大豆卵磷脂的这种增效作用机制可能是:卵磷脂为体内细胞膜的基本组成物质,与细胞膜的亲和力强,以其为载体可以使银杏酮酯很容易透过细胞的脂质膜,并与大豆磷脂酰胆碱结合,增大其脂水分配系数,从而改善吸收。同时银杏酮酯的酚羟基与大豆卵磷脂的胆碱基团结合后,卵磷脂的分子包围在银杏酮酯周围,使易被氧化分解的酚羟基潜伏化,增加了银杏酮酯的稳定性^[2]。

[参考文献]

- [1] 吴建梅,陈大为,孙波,等.天然活性成分磷脂复合物药理学研究概况[J].中国药理学杂志,1998,33(1):9-11.
- [2] 王苗坚,易莉莎.银杏酮酯卵磷脂复合物对脑缺血损伤的保护作用[J].中国新药与临床药理,2002,13(5):291-293.

与淀粉模型组比较, ^{*1}P < 0.01; 与正常对照组比较, ^{*2}P < 0.01

表3 银杏磷脂胶囊对冠脉流出液中 LDH 及 CK 活性的影响

$\bar{x} \pm s$

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	豚鼠/ 只	MDA 含量/ (mmol · g ⁻¹)	SOD 活性/ (U · g ⁻¹)
银杏磷脂胶囊				
低剂量组	225	10	6.7 ± 0.5 ^{*1}	15.9 ± 2.9 ^{*1}
高剂量组	450	10	4.7 ± 0.2 ^{*1}	18.2 ± 4.1 ^{*1}
大豆卵磷脂组	300	10	8.9 ± 1.4 ^{*2}	13.2 ± 3.1
银杏叶胶囊组	150	10	6.5 ± 1.3 ^{*1}	15.8 ± 2.1 ^{*1}
混合物组	450	10	5.5 ± 0.4 ^{*1}	16.5 ± 3.8 ^{*1}
淀粉模型组	-	10	7.2 ± 1.2 ^{*2}	12.3 ± 2.9 ^{*2}
正常对照组	-	10	3.1 ± 0.7	22.1 ± 2.9

2009 年《医药导报》各期药物专栏要目

- | | | |
|-----------------|---------------|--------------------|
| 第1期 临床药学与药学服务专栏 | 第5期 儿科用药专栏 | 第9期 生殖医学与妇产科用药专栏 |
| 第2期 神经系统疾病用药专栏 | 第6期 中药与天然药物专栏 | 第10期 精神科用药专栏 |
| 第3期 呼吸系统疾病用药专栏 | 第7期 皮肤性病科用药专栏 | 第11期 内分泌与代谢性疾病用药专栏 |
| 第4期 麻醉科用药专栏 | 第8期 心血管疾病用药专栏 | 第12期 肿瘤科用药专栏 |

若投专栏稿件,请至少在该期出版前6个月将稿件通过《医药导报》网站(www.yydb.cn 或 www.yydbzz.com)在线投稿系统投到编辑部,以便及时送审和处理稿件。谢谢!