

银杏叶提取物改善反复脑缺血再灌注小鼠血液流变学的作用*

周兰兰 明 亮 左从文¹ 马传庚(合肥 230032 安徽医科大学药理教研室;¹安徽医科大学诊断学教研室)

摘要 目的:研究银杏叶提取物(EGB)改善反复脑缺血再灌注小鼠血液流变学的作用。方法:采用反复脑缺血再灌注模型鼠,应用毛细管微量热沉法和毛细管微量法分别检测血纤维蛋白原(Fib)含量和红细胞压积(HCT)数值,并将结果输入全自动血液流变仪得出血浆粘度(η_p)、血液粘度(η_b)、血液还原粘度(η_{rh})、血细胞聚集系数(VAL)、血栓形成系数(TEL)及微循环滞留时间(MST)。结果:EGB 25~100mg/kg 均可不同程度地降低 Fib、HCT,降低 η_b 、 η_p 、 η_{rh} ,缩小 VAL 及 TEL,缩短 MST。结论:EGB 可明显降低反复脑缺血再灌注小鼠的血液粘度、促进血液循环,对其血液流变性具明显的改善作用。

关键词 银杏叶提取物;反复脑缺血再灌注;血液流变学

Effect of extracts of Ginkgo biloba leaves on hemorheology in repeated cerebral transient ischemia-reperfusion in mice

Zhou Lanlan(Zhou LL), Ming Liang(Ming L), Zuo Congwen(Zuo CW), *et al* (Anhui Medical University, Hefei 230032)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effect of EGB on hemorheology in repeated cerebral transient ischemia-reperfusion in mice. **METHOD:** Hemocrit (HCT) and fibrinogen (FIB) were determined by capillary micromethod and capillary heat microprecipitation method in mice models with repeated cerebral ischemia-reperfusion. η_b , η_p , η_{rh} , VAL, TEL and MST were also determined. **RESULTS:** With the dosage of EGB 25~100mg/kg HCT and FIB were reduced and there were also changes to η_b , η_{rh} , η_p , VAL, TEL and MST. **CONCLUSION:** These data suggested EGB had remarkably decreasing effect on blood viscosity and could obviously improve the blood circulation of repeated cerebral ischemia-reperfusion in mice.

KEY WORDS extracts of Ginkgo biloba leaves, cerebral ischemia-reperfusion, hemorheology

银杏叶提取物(extracts of Ginkgo biloba leaves, EGB)的主要有效成份为黄酮类和内酯类,具有广泛的药理作用。有研究表明,EGB具有扩张脑血管、增加脑血流量、促进脑血液循环的作用^[1],国外广泛用于心脑血管疾病的治疗^[2]。反复脑缺血再灌注可升高血液粘度,降低脑局部血流量,严重影响机体的血液循环,但有关EGB对反复脑缺血再灌注致血液系统损害的影响尚未见报道。本文就EGB改善反复脑缺血再灌注小鼠血液流变学的作用进行了研究。

1 材料与方法

1.1 药品

EGB(安徽省金寨神栗食品有限公司,批号:9805011,其主要有效成份经高效液相仪检测为黄酮苷占33.84%,银杏内酯占11.18%);尼莫地平(山东新华制药股份有限公司,批号:970611)。

1.2 动物

昆明种小鼠,(30.0±3.0)g,♀♂各半(安徽医科大学实验动物中心,皖医实动准01)。随机分为6组:①反复脑缺血再灌注组;②假手术组;③尼莫地平100mg/kg组;④EGB 25、50和100mg/kg治疗组。

1.3 仪器

春光 BRC-51 型全自动血液流变仪(无锡春光医疗医学仪器厂)。

1.4 手术方法

反复脑缺血再灌注组:清醒小鼠仰位固定,行颈正中切口,分离双侧颈总动脉,穿线备用。用橡皮泥固定拉紧丝线阻断血流,10min后松线使血流复灌15min,如

*安徽省自然科学基金资助项目(95-医-20)

周兰兰,女,30岁。讲师,博士研究生

此反复3次;假手术组:只分离双侧颈总动脉,不阻断;尼莫地平100mg/kg组,EGb 25,50和100mg/kg治疗组,ig,qd×21d后均行反复脑缺血术。

1.5 检测方法

各组小鼠于术后72h行断头取血(用肝素抗凝管),2h内检测指标。按文献^[3],应用毛细管微量热沉法和毛细管微量法分别检测纤维蛋白原(Fib)含量和红细胞压积(HCT)数值,然后将上述指标数值输入全自动血液流变仪,得出血浆粘度(η_p)、血液粘度(η_b)、血液还原粘度(η_h)、血细胞聚集系数(VAL)、血栓形成系数(TEL)及微循环滞留时间(MST)。

1.6 统计学处理

所有实验数据均以均值±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,采用组间t检验。

2 结果

2.1 EGB对反复脑缺血再灌注小鼠Fib、HCT的影响

如表1所示,与假手术组比较,反复脑缺血再灌注小鼠Fib、HCT数值升高,有显著统计学差异;与反复脑缺血再灌注组比较,EGb 25~100mg/kg组、尼莫地平100mg/kg组小鼠Fib显著降低,EGb25和50mg/kg组小鼠HCT显著降低。

表2 EGB对反复脑缺血再灌注小鼠 η_b 、 η_p 、 η_h 、VAL、MST和TEL的影响/ $\bar{X} \pm s$

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	η_b /mpa·s	η_p /mpa·s	η_h /mpa·s	VAL	MST/S	TEL
假手术	-	4.35±0.46	7.51±0.24	1.67±0.18	0.61±0.06	23.59±6.34	0.64±0.16
反复脑缺血再灌注	-	4.95±0.44 ^{*1}	7.76±0.15 ^{*1}	1.87±0.18 ^{*1}	0.69±0.05 ^{*1}	31.61±5.47 ^{*1}	0.86±0.15 ^{*1}
尼莫地平	100	4.53±0.11 ^{*2}	7.62±0.05 ^{*2}	1.56±0.31 ^{*2}	0.64±0.02 ^{*2}	19.94±9.66 ^{*2}	0.54±0.26 ^{*2}
EGb	25	4.19±0.28 ^{*3}	7.42±0.13 ^{*3}	1.58±0.21 ^{*2}	0.58±0.03 ^{*3}	18.70±6.00 ^{*3}	0.51±0.17 ^{*3}
	50	4.41±0.15 ^{*3}	7.56±0.07 ^{*3}	1.49±0.08 ^{*1,*3}	0.61±0.03 ^{*3}	17.46±2.50 ^{*1,*3}	0.47±0.07 ^{*1,*3}
	100	4.42±0.29 ^{*2}	7.56±0.14 ^{*2}	1.63±0.22 ^{*2}	0.62±0.04 ^{*3}	21.46±6.70 ^{*3}	0.58±0.18 ^{*3}

注:与假手术组比较,^{*1}P<0.05;与反复脑缺血再灌注组比较,^{*2}P<0.05,^{*3}P<0.01(各组动物数同表1)

正常血液流变状态对维持机体的组织血液灌注非常重要,机体有很多因素影响血液流变性如血液粘度的高低,纤维蛋白原(Fib)的含量、红细胞压积(HCT)的大小、红细胞的变形能力及聚集性等。有文献报道,脑组织缺血缺氧后ATP耗竭,乳酸大量堆积,致使pH值降低,从而使红细胞膜对水的通透性增加,红细胞变形能力降低,聚集程度加剧,导致血粘度升高^[4]。血粘度升高后,血流缓慢,使缺血组织的血液灌注减少,加重了脑组织的缺血缺氧,使脑缺血范围扩大,如此互相影响,形成恶性循环。本实验研究结果显示反复脑缺血再灌注使小鼠Fib、HCT均明显升高,血液粘度(η_b)、血浆粘度(η_p)及血液还原粘度(η_h)明显升高,红细胞聚集性明显增大,血栓形成机率增加,微循环滞留时间明

表1 EGB对反复脑缺血再灌注小鼠Fib、HCT的影响/ $\bar{X} \pm s$

组别	动物数	剂量/mg·kg ⁻¹	Fib/g·L ⁻¹	HCT/vol·L ⁻¹
假手术	8	-	3.23±0.69	41.70±4.69
反复脑缺血再灌注	9	-	3.91±0.72 ^{*1}	47.29±3.75 ^{*1}
EGb	8	100	2.79±0.52 ^{*2}	42.70±3.50 ^{*3}
		25	2.76±0.87 ^{*2}	39.51±2.32 ^{*2}
		50	2.42±0.31 ^{*2}	42.28±1.56 ^{*2}
	8	100	2.97±0.90 ^{*3}	42.44±2.95 ^{*3}

注:与假手术组比较,^{*1}P<0.05;与反复脑缺血再灌注组比较,^{*2}P<0.01,^{*3}P<0.05

2.2 EGB对反复脑缺血再灌注小鼠 η_b 、 η_h 、 η_p 、VAL、MST和TEL的影响

如表2所示,与假手术组比较,反复脑缺血再灌注小鼠 η_b 、 η_h 、 η_p 数值明显升高,VAL和TEL明显增大,MST明显延长;与反复脑缺血再灌注组比较,EGb 25~100mg/kg组及尼莫地平100mg/kg组小鼠 η_b 、 η_p 、 η_h 显著降低,VAL及TEL明显减少,MST明显缩短。

3 讨论

显延长,说明反复脑缺血再灌注使机体的血流变因素发生了明显的异常,导致脑部血循环障碍,脑组织出现严重的血供氧供不足。有研究发现,应用EGb治疗家兔心肌缺血再灌注损伤时,EGb可明显抑制缺血再灌注损伤所致的组织纤溶酶原激活因子(t-PA)的降低和纤溶酶原激活抑制因子1(PAI-1)的升高,从而调节纤维蛋白溶解过程,防止血栓形成^[5]。本文研究结果显示EGb 25~100mg/kg均可不同程度地降低反复脑缺血再灌注小鼠的Fib、HCT,降低血细胞聚集性,缩短微循环滞留时间,减少血栓形成系数,降低血液粘度。说明EGb可有效改善脑缺血小鼠的血液流变性,增加缺血脑组织的血液灌注,改善脑功能。本室既往研究表明EGb可以促进反复脑

缺血再灌注致痴呆小鼠的学习记忆能力,血流变的改善可能与其促智作用有关。但反复脑缺血的病理损害机制非常复杂,血流变的改变可能只是其中的一个因素,但本文研究结果提示 EGB 通过改善血液流变性来防治脑缺血,降低其致残率和死亡率应具有广阔的临床应用前景。

参考文献

- 1 刘玲玲,于心若.银杏药用价值.中草药,1994,25(4):219.
- 2 Maitra I, Marcocci L, Droy Lefaix MT, *et al*. Peroxyl radical

scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGB 761. *Biochem Pharmacol*, 1995, 49(11): 1649.

- 3 王天佑.血液流变学.第2版.乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1992:126.
- 4 张孝超,王景周,陈曼娥.红细胞变形性与缺血性脑卒中.国外医学脑血管疾病分册,1998,6(1):21.
- 5 Shen JG, Zhou DY. Efficiency of Ginkgo biloba extract (EGB 761) in antioxidant protection against myocardial ischemia and reperfusion injury. *Biochem Mol Biol Int*, 1995, 35(1): 125.

收稿日期:1999-01-04