

中和术后对环境温度予以监控。胡氏提出,室温控制在 $25^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$, 在手术中应监控动物肛温, 适时灯泡保温和冰块降温, 使肛温维持在 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ [20]。同时还应观察动物呼吸情况, 呼吸道分泌物增多时, 应及时给予吸痰防止窒息, 如有条件检测脑温、血压和血糖更佳。

为防止动物伤口感染, 可在术后腹腔注射 0.2 ml 庆大霉素, 并在伤口处涂以云南白药, 防止因伤口出血而出现动物之间相互撕咬。

参考文献

- [1] Bederson JB, Pitts LH, Davis R1, et al. Rat Middle Cerebral Artery Occlusion: Evaluation of the Model and Development of Neurologic Examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.
- [2] Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental Studies of Ischemia Brain Edema, A New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in the ischemia area[J]. Stroke, 1986, 8:1.
- [3] Zea-Longa Z, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [4] 诸晓凡, 董家政, 吴军, 等. 颈内动脉线栓与环扎建立大鼠局灶性缺血再灌注模型[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(3): 152-154.
- [5] Markgraf CG, Kraydieh S, Prado R, et al. Comparative histopathologic consequences of photothrombotic occlusion of the distal middle cerebral artery in Sprague-Dawley and Wistar rats[J]. Stroke, 1993, 24(9): 286-293.
- [6] 么冬爱, 张晓琴. 雌激素对脑缺血的保护作用[J]. 中华神经科杂志, 2000, 33(4): 247-249.
- [7] Roos MW, Sperber Go, Johansson A, et al. An Experimental Model of Cerebral Microischemia in Rabbits[J]. Experimental Neurology, 1996, 137(1): 73-280.
- [8] 李小凤, 孙圣刚, 童萼塘, 等. 大鼠可逆性脑缺血模型复制方法的改进[J]. 华中医学杂志, 2000, 24(4): 192-193.
- [9] wang LJC, Futrell N, Wang DJ, et al. A Reptroducible model of middle cerebral infarcts compatible with long-term survival in aged rats[J]. Stroke, 1995, 26(11): 2087-2090.
- [10] 马常升, 马文领, 戴维国, 等. 插线法制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型的研究[J]. 解剖学杂志, 1999, 22: 209-211.
- [11] 黄斌, 王兴勇, 匡凤梧, 等. 线栓法制备 Wistar 大鼠局灶性脑缺血模型的实验研究[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(15): 1935-1937.
- [12] 李克明, 武继彪, 隋左云, 等. 线栓法制备大鼠大脑中动脉闭塞模型手术操作探讨[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(3): 22-24.
- [13] 张永, 周少华, 席刚明, 等. 大鼠大脑中动脉缺血再灌注动物模型制作体会[J]. 神经疾病与精神卫生, 2006, 6(3): 241-242.
- [14] 朱继, 万东, 唐文渊, 等. 改良线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(8): 685-687.
- [15] 唐琳, 刘红, 胡香杰, 张贵卿, 等. 大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤模型的研究[J]. 河南职工医学院学报, 2001, 13(1): 1-2.
- [16] 谢惠芳, 徐如祥, 陈中灿, 等. 线栓法制作大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型的改进[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(4): 340-342.
- [17] 王伟. 严格控制实验条件建立标准化脑缺血动物模型[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(5): 261-263.
- [18] 卜碧涛, 王伟, 张苏明, 等. 大鼠脑缺血模型制作过程中麻醉方法的选择与应用[J]. 同济医科大学学报, 1998, 27(3): 203.
- [19] 王伟. 严格控制试验条件, 建立标准化脑缺血动物模型[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(5): 261.
- [20] 胡凌, 高培毅, 线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型影响因素的探讨[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(10): 1624-1626.

银杏叶的药理及临床应用

★ 李欣 赖若梅 (江西省宜春市人民医院 宜春 336000)

关键词: 银杏叶; 药理研究; 临床应用

银杏叶具有较高的药用价值, 银杏在我国分布很广, 约占全世界银杏资源的 70%。近年欧美国家特别推崇银杏叶制品, 将其作为治疗和预防心脑血管疾病的天然药物。国内外对其研究报道较多, 其药理作用不断被认识, 临床应用范围逐步扩大。现就银杏叶的药理及临床研究作一综述。

1 药理研究

1.1 有效成分 银杏叶的有效成分主要有黄酮类和二萜内酯两类, 银杏叶黄酮类主要有槲皮素甙、山奈酚甙及双黄酮类化合物, 银杏叶中的双黄酮成份为银杏双黄酮、异银杏双黄酮及 7-去甲基银杏酮。到目前为止, 从银杏叶中共提得 6 个萜化合物: 银杏萜内酯 A、B、C、M、J 和银杏新内酯, 它们都具有二萜或半萜结构, 常见代号 BN52020、BN52021、BN52022、BN52023、Bn5024, 分别代表银杏内酯 A、B、C、M、J, 其中 BN52021 在银杏中的含量为 0.2%, 它的抗 PAF(由血小板和多种炎症细胞产生和分泌的一种内源性磷脂) 选择性

和活性最强。部分黄酮类及 6 种萜内酯生物物质是全球生物体内独有的, 是数亿年前特殊自然生态环境下的产物。

1.2 对循环系统的作用

1.2.1 抗心律失常 银杏叶对氯仿诱发的小鼠心室纤颤、氯化钡或乌头碱诱发的大鼠心律失常均有保护作用, 能提高家兔的室颤阈, 并对刺激兔下丘脑所诱发的阵发性期前收缩有明显的抑制作用。银杏叶注射液能对抗哇巴因及毒毛 K 所致犬的心律失常。秦林报道大剂量银杏叶片治疗再灌注心律失常有明显疗效, 银杏叶治疗再灌注心律失常既能改善周围循环、降低外周阻力、增加心肌收缩、减慢心率、减少心肌耗氧量, 又能增加冠状动脉血流量、提高缺血心肌电的稳定性及抗心律失常、延长缺血心肌存活时间等功效。

1.2.2 抗心肌缺血性损伤 银杏叶黄酮类和二萜内酯能减轻心肌细胞缺血性损伤时细胞形态的改变和酶的释放, 提示能在细胞水平上保护心肌免遭缺血性损害。银杏叶能保护

超氧化物歧化酶(SOD)活力,增强内源性氧自由基清除系统的功能,减少苯异丙胺(MDA),减轻氧自由基对心肌的损害。银杏叶已被证实为钙通道阻滞剂,可抑制缺血再灌注心肌的钙内流,减轻心肌细胞的钙超载,从而维持细胞的正常功能。BN52021 能阻止静注丁呱卡因引起的雄鼠心肌衰退,抑制缺氧引起的人和猪冠状动脉收缩及消除 PAF 引起的狗心律失常不全。实验证明麻醉兔经冠状动脉闭塞 90 分钟和再充血 180 分钟后导致心肌组织严重损伤,给予 BN52021 后能明显地抑制心室纤维化作用和养活梗塞程度。

1.2.3 对缺血再灌注脏器的影响 陈锋认为银杏叶对大鼠心肌缺血再灌注有良好的保护作用,银杏叶减少钙超载是保护心肌超微结构和 SOD 酶活性、减少 MDA 生成、降低心肌梗死范围的机理之一。银杏叶促进 HSP70 的表达,HSP70 可在应激状态下表达,具有“分子伴侣”的作用,可结合新合成的多肽或蛋白质,使之处于正常构象,并使受破坏的蛋白质解聚,重新折叠成生物活性蛋白,对心脏缺血再灌注损伤有良好的保护作用。姜文泉在研究中发现大鼠肝脏短期缺血再灌注损伤中,细胞胞浆与线粒体中钙离子含量随再灌注时间的延长而逐渐增高,造成胞浆钙离子浓度的升高和线粒体的损伤,银杏叶总皂甙对大鼠肝脏短期缺血再灌注损伤有保护作用,主要通过阻止胞浆钙流入线粒体沉着来实现。

1.3 对神经系统的影响 法国学者报道银杏标准提取物对三乙基锡中毒的大鼠有恢复大脑清醒的作用,它也能促进成年雄性大鼠穿透性大脑损伤的恢复。也有报道,银杏提取物对大脑及血脑屏障有保护作用,并对脑代谢和神经递质有一定影响。

1.4 对血液系统的影响 豚鼠动脉内注射银杏叶提取的黄酮可能舒张后肢血管,对心脏注射作用更强。后经实验证明槲皮素、山奈酚及异鼠李素三个化合物具有扩张血管和解除痉挛作用。此外能扩张冠脉血管增加冠脉流量。给兔灌注入血出现超急性排斥,加入了 BN52021,灌注前后均不出现聚集。离体和活体实验表明,N52021 能完全阻止 PAF 引起的兔、鼠、猪等的血小板聚集作用,但不能干扰肾上腺素引起的聚集。

1.5 对代谢的影响

1.5.1 对血脂代谢的影响 在饲料中混入 2% 的银杏叶粉喂养家兔 6 周后,血清胆固醇和甘油三酯含量明显降低,组织切片镜检呈现血管脂肪沉着明显减少。用银杏叶人参茶治疗高血脂症,治疗后的胆固醇、甘油三酯、 β -脂蛋白比治疗前均有下降。

1.5.2 抗衰老 银杏叶能提高组织血液的 SOD 活性,大脑组织中 SOD 活性提高尤为明显,使大鼠血液中脂质过氧化物(LPO)明显减少,脑组织减少最明显,银杏叶可能是通过增强 SOD 活性来降低 LPO 量的,银杏叶的这种抗 LPO 作用可能与抗衰老有关。

1.5.3 对肝脏的影响 银杏叶可明显减轻四氯化碳所致肝中毒损伤,提高肝组织及血清 SOD 含量,并能减少正常小鼠心、肝等组织及血液中 LPO 含量。银杏叶能增加肝灌流量,

改善微循环,增强小鼠耐缺氧能力,降低组织耗氧量。银杏叶能明显抑制肝脏胶原纤维的产生,促进胶原纤维的降解,并能抑制肝细胞的癌变。

1.5.4 对免疫的影响 银杏叶可提高巨噬细胞溶菌酶和血浆环磷腺苷的含量,提高自然杀伤细胞活性和腹腔巨噬细胞吞噬率,对巨噬细胞、抗原递呈细胞和抗体分泌细胞均有促进作用,并能通过垂体增强肾上腺皮质功能。

1.6 对生殖系统的作用 page 等综述了 PAF 和银杏内酯在生殖系统中的作用,在排卵期间,卵泡破裂与类似炎症作用有联系,用人的促性腺激素刺激老鼠排卵,发现 BN52021 能阻止卵泡破裂,卵巢胶原溶解和血管通透性增加。

1.7 抗肿瘤作用 银杏内酯 A、B、C 或单独用银杏内酯 B 可以应用于转移癌的治疗,它能提高抗癌化疗剂的效果,减少不良反应,使得耐细胞毒药物的癌细胞对化疗剂更为敏感有效。日本报告从银杏叶中分离的 4-1 烷基儿茶酚对 S_{180} 和 P_{388} 淋巴细胞白血病有抑制作用。

2 临床应用

2.1 心血管疾病

2.1.1 心绞痛 杨东育用银杏叶治疗冠心病心绞痛不但疗效肯定,作用持久,而且副作用少,对应用硝酸盐、心得安、心痛定等药不能满意控制心绞痛发作的患者,加用银杏叶或单用银杏叶大多能满意控制其发作。兰淑芬用银杏叶治疗冠心病 40 例,有效率 97.5%,优于对照组复方丹参片。

2.1.2 高脂血症 云南省药学研究所、天津南开区西营门外卫生院分别用银杏叶提取物和银杏叶粉治疗冠心病、高血压及动脉硬化症伴有血脂及胆固醇增高的患者,发现对总脂和胆固醇均有降低作用。金毅用银杏叶治疗 56 例高脂血症,具有明显疗效有 35 例,总有效率 89.29%。

2.2 脑梗死 银杏叶通过扩张脑血管、增加脑血流速度从而改善大脑血循环。朱梅佳应用银杏叶治疗急性脑梗塞患者 30 例,并对治疗前后神经功能缺损进行了观察,在发病后一周用银杏叶注射液 200 mg 加生理盐水 500 ml 静滴,每天 1 次,用药 2 周,结果发现银杏叶对急性脑梗塞病人疗效显著,能显著改善患者的神经功能缺损程度,促进纤维蛋白原溶解,增加脑供血,提高患者日常生活能力,疗效优于维脑路通。

2.3 慢性乙型肝炎甲基纤维化 复方银杏冲剂(银杏叶 20 g、黄芪、当归、丹参各 8g、黄芩、虎杖、白花蛇舌草、甲各 5 g、冬虫夏草 2 g、川芎 4 g)治疗慢性乙型迁延性和活动肝炎早期纤维化患者。结果显示:治疗后血清口型,前胶原有肽,血清层粘连蛋白,超氧化物歧化酶,丙二醛均有明显下降($P < 0.01$)。病理活检也证实肝纤维化进程获得缓解。

2.4 间歇性跛行 银杏叶提取物能治疗肢端动脉痉挛或血栓闭塞性脉管炎引起的间歇跛行。国外文献 10 余篇均设有对照组的临床试验研究,结果皆认为有效。如 Bauer 报道 80 例,口服标准银杏提取物制剂 10 mg,一日 3 次,6 个月除主观疼痛减轻外,步行距离由 112 m 增加至 222 m;对照组由 145 m 增至 176 m,治疗组有效率 86%,对照组为 6%。