

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2004)12-04-0410-05

银杏叶提取物对高脂饮食所致血管内皮功能损伤的保护及与对氧磷酶活性的关系

伍海涛, 熊小明, 王双喜, 吴晋湘, 刘立英

(中南大学药学院, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 药理学; 高脂血症; 银杏叶提取物; 对氧磷酶; 维生素E; 离体胸主动脉环; 大鼠

[摘要] 为探讨银杏叶提取物对高脂血症所致血管内皮功能损伤的保护作用及其机制, 在大鼠高脂血症模型对比观察了银杏叶提取物和维生素E的作用。结果发现, 大鼠高脂血症导致血管内皮依赖性舒张反应和非内皮依赖性舒张反应、血清一氧化氮浓度和对氧磷酶活性显著降低、血清丙二醛浓度显著升高。银杏叶提取物[25 mg/(kg·d)]或维生素E[100 mg/(kg·d)]对高脂血症无明显抑制作用($P > 0.05$), 但显著保护血管舒张功能和一氧化氮的血清浓度及对氧磷酶的活性, 阻止了丙二醛的升高。在对照组、高脂组、银杏叶提取物和维生素E组, 一氧化氮浓度(mmol/L)分别为 5.16 ± 1.3 、 3.35 ± 1.07 、 5.05 ± 1.41 和 4.91 ± 1.65 (高脂组比对照组, $P < 0.05$; 高脂组比银杏叶提取物和维生素E组, $P < 0.05$); 内皮依赖性舒张反应分别为 $95.1\% \pm 19.8\%$ 、 $47.1\% \pm 15.0\%$ 、 $81.8\% \pm 9.3\%$ 和 $76.2\% \pm 11.3\%$ (高脂组比对照组, $P < 0.01$; 高脂组比银杏叶提取物和维生素E组, $P < 0.01$); 非内皮依赖性舒张反应分别为 $98.2\% \pm 3.6\%$ 、 $56.7\% \pm 7.9\%$ 、 $85.8\% \pm 7.2\%$ 和 $83.6\% \pm 4.9\%$ (高脂组比对照组, $P < 0.01$; 高脂比银杏叶提取物和维生素E组, $P < 0.01$); 对氧磷酶活性(kU/L)分别为: $18.0\% \pm 7.2\%$ 、 $7.9\% \pm 3.7\%$ 、 $16.5\% \pm 5.2\%$ 和 $14.6\% \pm 3.8\%$ (高脂比对照组, $P < 0.01$; 高脂比银杏叶提取物和维生素E组, $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$); 丙二醛浓度($\mu\text{mol/L}$)分别为 2.61 ± 0.94 、 4.37 ± 1.29 、 2.77 ± 1.30 和 2.88 ± 1.17 (高脂组比对照组, $P < 0.01$; 高脂组比银杏叶提取物和维生素E组, $P < 0.05$)。此结果提示, 银杏叶提取物保护血管内皮功能的机制可能与保护对氧磷酶活性和抗脂质过氧化有关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Protective Effect of Extract of Leaves of Ginkgo Biloba on Hyperlipidemia-induced Vascular Dysfunction of Rats and its Relation with Preservation of PON-1 Activity

WU HaiTao, XIONG Xiao-Ming, WANG Shuang-Xi, WU Jirr Xiang, and LIU Li Ying

(Pharmaceutical College, Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Hyperlipidemia; Extract of Leaves of Ginkgo Biloba; Vitamin E; Aortic Ring of Rat; Paraoxonase

[ABSTRACT] **Aim** To explore the protective effects of extract of leaves of Ginkgo biloba (EGb) on vascular dysfunction injured by high lipidemia in rats and analyze the possible mechanism related to paraoxonase (PON-1) activity. **Methods** 32 Male Sprague-Dawley rats were divided randomly into four groups. The rats of control group and high lipid (HL) diet group were fed with conventional chow or fat emulsion (contained 10% cholesterol and 20% lard) respectively. The other two groups were fed with fat emulsion plus EGb [0.25 mg/(kg·d)] and vitamin E [100 mg/(kg·d)] respectively. In order to potentiate atherogenic effects of fat emulsion, the rats were received an extra vitamin D3 (thirty hundred thousand U/kg, orally, for 2 days) before feeding with fat emulsion. Animal was killed in the 21st day and aortic artery was isolated to analyze response of vascular function. Fasting blood samples were collected after experiment for an assay of lipids, nitri oxide (NO), malondialdehyde (MDA) and PON-1 activity. **Results** The HL diet resulted in a hyperlipidemia (HLA) characterized by increase of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDLC, and atherosclerosis index (AI) [AI = (TC-HDL)/HDL]. The treatment of both of EGb and vitamin E have no significant effect on HL diet induced HLA. The HLA significantly inhibited endothelium-dependent relaxation (EDR) (maximum relaxation: $95.1\% \pm 19.8\%$ vs $47.1\% \pm 14.9\%$ respectively in control and HL diet group, $P < 0.01$) and endothelium-independent relaxation (maximum relaxation: $98.2\% \pm 3.6\%$ vs $56.7\% \pm 7.9\%$ respectively in control and HL diet group, $P < 0.01$). Both EGb and vitamin E prevented from decrease of EDR ($81.8\% \pm 9.3\%$, $76.2\% \pm 11.3\%$ respectively in EGb and vitamin E group, $P < 0.01$ vs HL diet group, $P > 0.05$ vs control group) and endothelium-independent relaxation ($85.8\% \pm 7.2\%$, $83.6\% \pm 4.9\%$ respectively in EGb and vitamin E group, $P < 0.01$ vs HL diet group, $P > 0.05$ vs control group). The HLA markedly decreased the concentration of both NO ($3.35 \pm 1.07 \mu\text{mol/L}$ vs $5.16 \pm 1.32 \mu\text{mol/L}$ respectively in HL diet and control group, $P < 0.01$) and PON-1 activity (kU/L) (7.9 ± 3.74 vs 18.03 ± 7.24 respectively in HL

[收稿日期] 2003-07-22

[修回日期] 2004-06-27

[作者简介] 伍海涛, 硕士。刘立英, 教授, 博士研究生导师, 本文通讯作者, 联系电话 0731-2355077。熊小明, 主管技师。王双喜, 博士研究生。吴晋湘, 主管技师。

diet and control group, $P < 0.01$) and increased plasma MDA ($4.37 \pm 1.29 \mu\text{mol/L}$ vs $2.61 \pm 0.94 \mu\text{mol/L}$ respectively in HL diet and control group, $P < 0.01$). EGb and vitamin E preserved PON-1 activity (16.5 ± 5.25 and 14.6 ± 3.83 respectively in EGb and vitamin E group, $P < 0.01$ or $P < 0.05$ vs HL diet group, $P > 0.05$ vs control group) and plasma NO (5.05 ± 1.41 and 4.91 ± 1.65 respectively in EGb and vitamin E, $P < 0.01$ vs HL diet group, $P > 0.05$ vs control) and significantly blocked elevation of MDA (2.77 ± 1.30 and 2.88 ± 1.17 respectively in EGb and vitamin E, $P < 0.05$ vs HL diet group, $P > 0.05$ vs control group) induced by HLA. **Conclusion** EGb exerted protective effects against HLA-impaired both EDR and endothelium-independent relaxation. The mechanisms of protection of EGb against vascular dysfunction are related to preserving activity of PON-1 and reducing production of lipid peroxidation.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是冠心病、脑卒中等疾病的原始病因之一。As发生的机制很复杂,除了与血脂代谢异常有关外,“氧化应激”也是公认的因素之一。在“氧化应激”反应中,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)被氧化修饰成氧化型LDL(oxidized LDL, ox-LDL),继而被巨噬细胞摄取成为形成As的基础。内源性抗氧化物质可抑制ox-LDL形成,从而具有抗As作用。所以,保护内源性抗氧化物质是防治As的重要战略之一。近年发现血清中的芳香烷基磷酸酯酶(paraoxonase, PON)是体内重要的抗氧化酶。PON有3种亚型,其中亚型1(PON-1,又称对氧磷酶)最为重要。PON-1在肝脏合成后很快与高密度脂蛋白(HDL)结合,并随HDL进入血浆。PON-1有抗氧化作用和过氧化物酶样作用,能阻止脂蛋白氧化,减少ox-LDL形成,降解脂蛋白中的脂质过氧化物^[1],保护HDL逆行转运胆固醇的功能^[1-3]。所以,PON-1是体内重要的抗As物质。

文献报道,红葡萄酒有预防As的作用,红葡萄酒的抗As作用主要与其所含的黄酮和多酚类化合物有关。动物实验证明,敲除了载脂蛋白E基因的小鼠,给予红葡萄酒治疗,PON-1活性明显增加,基础LDL的氧化和巨噬细胞中的胆固醇明显减少,As斑块明显减轻^[4,5]。

银杏叶提取物(extract of leaves of Ginkgo biloba, EGb)也含有多种黄酮苷和酚类化合物^[6]。文献报道EGb有清除自由基^[7,8]和兼有超氧化物酶样作用,能分解超氧阴离子^[9],降低血浆丙二醛的浓度^[10],减少As斑块的形成^[11]。EGb的上述作用与红葡萄酒的作用有许多相似之处,我们推测,EGb可能也有与红葡萄酒相似的保护PON-1活性的作用,但此假设尚未见文献报道。本研究在大鼠高脂血症模型,观察了EGb对高脂血症所致血管功能损伤的保护作用,及其与血清PON-1活性的关系。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

银杏叶提取物(EGb,含24%黄酮苷,6%银杏内

酯),购自上海绿源实业有限公司,临用前加温配成水溶液。丙二醛和一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒系南京建成生物工程公司产品,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDL和LDL试剂盒系北京柏定生物工程公司产品,其他常规试剂为国产分析纯。

1.2 仪器

LMS-2B型二道生理记录仪系成都仪器厂,722型分光光度计系上海第三分析仪器厂,日立U-2000分光光度计系日本日立公司生产。

1.3 实验分组

健康SD大鼠(雄性,体重 170 ± 20 g,中南大学湘雅医学院动物学部供应)32只,随机分为4组:

对照组喂常规食料。④高脂模型组(简称高脂组)^[12]每日清晨灌胃一次脂肪乳剂(10 mL/kg),每100 mL脂肪乳剂含10 g胆固醇、20 g猪油。④高脂+EGb组(简称EGb组)在给予高脂食料的同时,用 $25 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ EGb灌胃。高脂+维生素E组(简称维生素E组)在给予高脂食料的同时,用 $100 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ 维生素E灌胃^[13]。为加速As斑块形成,在给脂肪乳剂前大鼠接受维生素D3处理 $[3 \times 10^5 \text{ U/(kg}\cdot\text{d)}$ 灌胃,连续2天]^[14]。大鼠分笼喂养,自由饮水,补充普通食料,观察21天。

1.4 血标本采集

实验结束后,从颈总动脉采集血样本(采血前禁食12 h),离心($4000 \times g/\text{min}$, 10 min, 4°C)分离出血清,保存于 -70°C 冰箱待用。

1.5 血清总胆固醇、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白胆固醇的测定

按各试剂盒的介绍进行加样和操作,用722型分光光度计,在各试剂盒所提示的波长处读取吸光度值,按各试剂盒所示公式分别计算其血清TC、TG、HDL和LDL的浓度。并计算As指数(AI)[AI=(TC-HDL)/HDL]

1.6 血清对氧磷酶活性测定

测定原理是,PON-1可将乙酸苯酯水解为乙酸和苯酚,苯酚在270 nm波长处有强吸收峰,在一定浓度内,其浓度与吸光度呈线性关系,单位时间内生成的苯酚量可反应PON-1的活性^[15]。参照文献

[15, 16] 方法, 以乙酸苯酯为底物, 加入血清样本, 25℃孵育 20 min, EDTA 终止反应。在日立 U-2000 型分光光度计, 270 nm 波长, 1 cm 光径, 测定吸光度值。以不同浓度的苯酚浓度为横坐标, 相应的苯酚浓度的吸光度值为纵坐标, 作标准曲线。按公式计算 PON-1 活性。以水解 1 $\mu\text{mol}/\text{min}$ 乙酸苯酯所需的酶量定义为 1 个酶活性单位, 以 kU/L 表示。

1.7 血清丙二醛测定

参照丙二醛试剂盒(硫代巴比妥酸法)说明进行加样, 在 722 型分光光度计 532 nm 波长处读取吸光度值, 根据公式计算血清中丙二醛含量($\mu\text{mol}/\text{L}$)。

1.8 血清一氧化氮浓度测定

因 NO 能迅速转化为稳定的硝酸盐和亚硝酸盐。硝酸盐在酸性环境和钼盐存在下, 转变为亚硝酸盐, 亚硝酸盐遇 Griess 试剂产生颜色反应。按 NO 试剂盒说明, 取血清样本, 加 Griess 试剂, 在 722 型分光光度计 550 nm 波长处读取吸光度值, 按公式计算血清 NO 浓度($\mu\text{mol}/\text{L}$)。

1.9 离体血管环舒张反应测定

大鼠在麻醉下, 颈总动脉放血处死, 快速取出胸主动脉, 置于充以 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体的 4℃ 改良克氏液中; 洗去血管内血液, 仔细分离并去除动脉外脂肪和结缔组织, 截取约 4 mm 长的血管环, 用两个不锈钢钩固定后放入含克氏液[含 (mmol/L)

NaCl 118, CaCl_2 2.5, KCl 4.8, MgSO_4 1.2, KH_2PO_4 1.2, NaHCO_3 24, 葡萄糖 11, $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ 0.03] 的浴槽中, 充以 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体, 通过张力换能器将血管环张力变化记录于二道生理仪。用恒温水浴泵维持浴槽温度于 37℃, 给予 2 g 静息张力, 平衡 90 min 后开始实验。用 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 苯肾上腺素(Phenylephrine, Phe) 预收缩血管, 待张力达到坪值后, 用 ACh 和硝普钠(sodium nitroprusside, SNP) 松弛血管环, 以 ACh 和硝普钠对 Phe 的松弛百分率作为内皮依赖性和非内皮依赖性舒张反应指标。

1.10 统计学处理

数据用 SPSS10.0 软件处理, 组间比较用 ANOVA; 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 高脂饮食、银杏叶提取物和维生素 E 对血清脂类物质的影响

在高脂模型组, 大鼠血清 TC、TG 和 LDLC 和 AI 均显著升高, 与正常对照组比, 差异均有显著性意义。EGb 和维生素 E 对血清 TC、TG 和 LDLC 和 AI 的升高均无抑制作用(表 1, Table 1)。

表 1. 高脂饮食和银杏叶提取物、维生素 E 对血清脂类浓度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The influence of HL diet, EGb and vitamin E on lipid of sera in rats

分 组	n	TC	TG	LDLC	HDLC	AI
对照组	8	1.46 \pm 0.12	0.41 \pm 0.05	0.37 \pm 0.09	0.56 \pm 0.05	1.69 \pm 0.23
高脂组	8	2.56 \pm 0.17 ^b	0.60 \pm 0.08 ^a	0.98 \pm 0.18 ^b	0.50 \pm 0.06	4.68 \pm 0.78 ^b
EGb 组	8	2.48 \pm 0.26 ^b	0.60 \pm 0.05 ^a	1.03 \pm 0.25 ^a	0.49 \pm 0.05	4.44 \pm 0.86 ^b
维生素 E	8	2.37 \pm 0.27 ^b	0.62 \pm 0.06 ^a	1.00 \pm 0.18 ^b	0.49 \pm 0.06	4.62 \pm 1.03 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 银杏叶提取物对高脂血症大鼠胸主动脉舒张功能的保护作用

高脂组灌胃高脂饲料 21 天加维生素 D3 2 天后, ACh 诱导的内皮依赖性舒张反应(endothelium dependent relaxation, EDR) 的最大松弛百分率和硝普钠诱导的内皮非依赖性舒张反应(endothelium independent relaxation, EIDR) 最大松弛百分率显著降低。EGb 组的 EDR 和 EIDR 百分率比对照组虽有所降低, 但与高脂组比, 其差异有非常显著性意义(表 2, Table 2)。表明 EGb 对高脂血症损伤的 EDR 和 EIDR 有明显保护作用。维生素 E 的作用与 EGb 的作用

基本相似。

2.3 银杏叶提取物和维生素 E 对高脂血症一氧化氮浓度降低的保护作用

高脂血症导致了血清 NO 浓度显著降低, EGb 和维生素 E 的治疗明显抵抗了高脂血症所引起的 NO 浓度的减少(表 3, Table 3), 该结果与离体血管环所测得的内皮依赖性舒张反应的表现相一致。

2.4 银杏叶提取物对对氧磷酶活性的保护作用

高脂饮食导致了 PON-1 活性显著降低, 与正常组比, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。EGb 组与正常组数值接近, 与高脂组比, 其差异有非常显著

学意义(表 3, Table 3)。说明 EGb 对 PON-1 活性有非常明显的保护作用。

表 2. 银杏叶提取物和维生素 E 对高脂血症大鼠胸主动脉内皮的保护作用($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The protective effects of EGb and vitamin E on AChR induced endothelium dependent relaxation and SNP induced endothelium independent relaxation inhibited by hyperlipidemia in rat isolated aortic arteries

分 组	n	EDR	EIDR
对照组	8	95.4% \pm 19.83%	98.18% \pm 3.60%
高脂组	8	47.13% \pm 14.96% ^b	56.70% \pm 7.90% ^b
EGb 组	8	81.82% \pm 9.35% ^c	85.80% \pm 7.21% ^c
维生素 E 组	8	76.18% \pm 11.29% ^{ac}	83.60% \pm 4.91% ^{ac}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较; c: $P < 0.01$, 与高脂组比较。

2.5 银杏叶提取物的抗氧化作用

如表 3 (Table 3) 所示, 高脂饮食导致了血清脂质过氧化代谢产物丙二醛显著升高, EGb 和维生素 E 显著抑制了丙二醛的升高, EGb 有与维生素 E 类似的抗氧化作用。这种抗氧化作用与保护 PON-1 活性的作用相一致。

表 3. 高脂饮食、银杏叶提取物和维生素 E 对血清对氧磷酶活性、一氧化氮和丙二醛浓度的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The influence of HL diet, EGb and vitamin E on PON-1 activity, concentration of nitrate and malondialdehyde in sera of rats

分 组	n	PON-1 活性 (kU/L)	NO 浓度 (μ mol/L)	丙二醛浓度 (μ mol/L)
对照组	8	18.03 \pm 7.24	5.16 \pm 1.32	2.61 \pm 0.94
高脂组	8	7.90 \pm 3.74 ^a	3.35 \pm 1.07 ^a	4.37 \pm 1.29 ^a
EGb 组	8	16.50 \pm 5.25 ^c	5.05 \pm 1.41 ^b	2.77 \pm 1.30 ^b
维生素 E 组	8	14.60 \pm 3.83 ^b	4.91 \pm 1.65 ^b	2.88 \pm 1.17 ^b

a: $P < 0.01$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$, 与高脂组比较。

3 讨论

本研究通过用高脂饮食加维生素 D3 灌胃大鼠, 引起了以血清 TC、TG 和 LDLC 明显升高为特征的高脂血症。导致了 ACh 引起的离体血管环的 EDR 和硝普钠引起的 EIDR 显著降低, 并伴有血清 NO 浓度的显著减少, 说明高脂饮食加维生素 D3 导致了血管内皮细胞的显著损伤。已知血管内皮功能受损是 As 发生过程中的早期病理改变的重要标志, 在血管壁出现 As 斑块之前就可出现, 被认为是 As

发生的始动环节。而内皮功能障碍的重要特征是内皮依赖性舒张功能下降及内源性 NO 的合成、释放减少^[11]。因此, 血管内皮依赖性舒张反应可用来反映 As 的早期症状和评价药物对早期 As 的治疗作用。文献报道维生素 D3 可促进 Ca^{2+} 和脂质的吸收^[17], 加速胆固醇在动脉壁的沉积^[18], 抑制血管壁 NO 的生成^[19]; 从而加重高脂血症的损伤作用。本研究证明 EGb 对上述高脂模型所损伤的血管内皮功能及血清 NO 的减少有显著保护作用, 说明 EGb 对血管内皮依赖性舒张反应的保护作用可能通过 NO 通路所介导。本研究模型对硝普钠引起的 EIDR 也表现出损伤作用。说明本研究采用的高脂饮食加维生素 D3 模型不但损伤了内皮细胞的功能, 同时也损伤了平滑肌细胞对 NO 的利用。推测可能与高脂饮食导致血清 LDL 增加, 继而使氧化型 LDL 生成增加, 导致血管平滑肌细胞损伤有关^[20]。本室以前的工作证明 EGb 对外源性氧自由基 DPPH 损伤的兔离体血管环的 EDR 有明显保护作用^[7], 对有内皮和无内皮的基底动脉均有舒张作用, 能促进 NO 的释放和利用^[8]。本研究结果显示 EGb 对 EDR 和 EIDR 均有显著保护作用, 这与文献报道的 EGb 作用有相似之处^[8,10]。EGb 在保护血管功能的同时也显著减少了高脂饮食引起的脂质过氧化代谢产物丙二醛的生成。说明 EGb 对血管功能的保护作用也与抗氧化作用有关^[7]。文献报道维生素 D3 有促氧化剂 (Pro-oxidant) 样作用, 可抑制乳腺癌细胞的超氧化物歧化酶产生^[21], 增加细胞内氧化型谷胱甘肽与还原型谷胱甘肽的比值^[22], 本研究所观察到的 EGb 对血管舒张功能的保护作用可能也与 EGb 对抗维生素 D3 的促氧化作用有关。

银杏叶提取物 (EGb) 在临床已广泛用于心脑血管疾病的防治。EGb 清除氧自由基和抑制脂质过氧化的作用早有文献报道, 但 EGb 的抗氧化作用的进一步机理尚未完全阐明。对氧磷酶是近年发现的重要内源性抗 As 物质, 它通过下列机制产生抗 As 作用: 通过抗氧化作用抑制 LDL 和 HDL 的氧化, 减少 ox-LDL 形成^[1], 从而减少血管内膜下层泡沫细胞形成和阻止 As 斑块形成; ④通过过氧化物酶样作用, 降解 HDL 和 LDL 中的氧化脂肪酸和氧化胆固醇^[1,23], 减少脂质过氧化生成和保护 HDL 逆行转运胆固醇的功能^[24]; ⑤降解同型半胱氨酸的代谢产物 - 硫内酯, 减轻高同型半胱氨酸的致 As 作用和血管损伤作用^[4]。本研究发现摄取高脂高胆固醇饮食和维生素 D3 的动物, 其 PON-1 活性明显降低, 血清脂质过氧化物丙二醛含量明显增加。这可能与 PON-1 在

抑制 LDL 氧化时,自身也遭到氧化物攻击有关。PON-1 含有 3 个半胱氨酸残基,其中第 284 位半胱氨酸的巯基是其发挥抗氧化作用的关键作用点,也是其被 ox-LDL 等氧化物攻击的关键部位^[25,26],当巯基被氧化后,PON-1 活性将明显降低。本研究在整体动物证明了 EGb 在保护血管功能的同时,也显著保护了 PON-1 的活性,降低了血清丙二醛的浓度。该结果为 EGb 的抗氧化作用机理提供了新的线索,也为 EGb 的抗 As 作用提供了进一步的证据。研究资料表明,红葡萄酒的抗 As 作用与其所含酚类物质能螯合金属离子、及所含的黄酮苷类物质能清除氧自由基,保护 PON-1 的活性,从而抑制体内氧化反应的产生有关。EGb 同样含有酚类和黄酮苷类物质,我们推测,EGb 保护 PON-1 活性的机理可能与红葡萄酒的作用机理相似。

维生素 E 为已知的抗氧化剂,具有抗 As 作用^[27]。本研究表明,维生素 E 和 EGb 的作用基本相似。维生素 E 同样能保护血管功能,且能降低血清丙二醛浓度,保护 PON-1 的活性,与文献报道的结果一致^[28]。

本研究显示,EGb 对高脂饮食所致的血脂升高无明显抑制作用,这与其他文献报道相类似^[29-31]。但也有文献报道 EGb 能降低高脂饮食动物的血脂水平^[32]。这些差异可能与所使用的高脂饲料成分的组成、动物饲养时间的长短、EGb 的来源、使用的剂量和疗程不同等因素有关。

[参考文献]

- [1] Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of liperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett*, 1991, **286** (1-2): 152-154
- [2] Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. *J Biol Chem*, 2000, **275** (6): 3 957-962
- [3] Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (4): 473-480
- [4] Fuhman B, Aviram M. Preservation of paraonase activity by wine flavonoids: possible role in protection of LDL from lipid peroxidation. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **957**: 321-324
- [5] Aviram M, Fuhman B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **957**: 146-161
- [6] Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1 136-139
- [7] 陈修,刘立英,李哲夫.银杏叶提取物的心血管保护作用与一氧化氮介导的脑血管舒张作用. *中华医学杂志*, 1998, **78** (9): 692-695
- [8] Robark J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol*, 1988, **37** (5): 837-841
- [9] Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, Haag-Berrurier M, Anton R, Deby C. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase act 维生素 y 对 Ginkgo biloba extract. *Experientia*, 1989, **45** (8): 708-712
- [10] 陈临溪,王蓉蓉,黄红林,郑兴,朱炳阳,廖端芳.银杏叶提取物对饲高胆固醇兔动脉粥样硬化和低密度脂蛋白体外氧化的作用. *心肺血管病杂志*, 2001, **20** (1): 46-49
- [11] 廖端芳,尹卫东,陈剑雄,滕华,唐小卿,李波平,余麟.绞股蓝总皂甙对实验性动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮及过氧化脂质的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1994, **2** (4): 149-152
- [12] 陈剑雄,陈维洲,黄红林,陈临溪,谢志忠,朱炳阳. Protective effects of Ginkgo biloba extract against lysophosphatidylcholine induced vascular endothelial cell damage. *中国药理学报*, 1998, **19** (4): 359-363
- [13] 刘明,董超仁,苏静怡.一种简便实用的大鼠高脂血症模型. *中国药理学通报*, 1989, **5** (2): 119-120
- [14] 温进坤,韩梅,杜玮南,高社军.一种快速建立大鼠动脉粥样硬化模型的方法. *中国老年学杂志*, 2001, **21** (1): 50-52
- [15] Lorentz K, Flatter B, Augustin E. Arylesterase in serum: elaboration and clinical application of a fixed-incubation method. *Clin Chem*, 1979, **25** (10): 1 714-720
- [16] 杜玮南,温进坤,韩梅.人血清对氧磷酶活性测定方法的建立及临床初步应用. *河北医科大学学报*, 1999, **20** (3): 134-136
- [17] 杨焕,黄连珍,唐德成,于东,余江玲,周丽玲.膳食钙和 VD 对高脂膳食大鼠脂质代谢的影响. *营养学报*, 1999, **21** (2): 200-206
- [18] Bujan J, Bellon JM, Sabater C, Jurado F, Garcia-Hondurilla N, Dominguez B, et al. Modifications induced by atherogenic diet in the capacity of the arterial wall in rats to respond to surgical insult. *Atherosclerosis*, 1996, **122** (2): 141-152
- [19] 李夏,闫宁,陈劲松,张连元,唐朝枢.维生素 D3 引起大鼠血管钙超载对血管 L 精氨酸/NO 途径的影响. *中国病理生理杂志*, 1999, **15** (2): 143-146
- [20] 彭刚艺,凌文华.氧化型低密度脂蛋白诱导大鼠血管平滑肌细胞凋亡. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (2): 140-144
- [21] Ravid A, Rocker D, Machlenkin A, Rotem C, Hochman A, Kessler-Ickson G, Liberman UA, Koren R. 1, 25-Dihydroxy vitamin D3 enhances the susceptibility of breast cancer cells to doxorubicin-induced oxidative damage. *Cancer Res*, 1999, **59** (3): 862-867
- [22] Koren R, Hadari-Naor I, Zuck E, Rotem C, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D is a prooxidant in breast cancer cells. *Cancer Res*, 2001, **61** (4): 1 439-444
- [23] Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1995, **96** (6): 2 882-891
- [24] Morel DW. Reduced cholesterol efflux to mildly oxidized high density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **200** (1): 408-416
- [25] Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CL, et al. Human serum paraonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*, 1999, **26** (7-8): 892-904
- [26] Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, et al. Genetic dietary regulation of serum paraonase expression and its role in atherosclerosis in a mouse model. *J Clin Invest*, 1996, **97** (7): 1 630-639
- [27] 严金川,吴宗贵,何松青,樊洁,凌玲.维生素 E 对氧化型低密度脂蛋白致大鼠主动脉平滑肌细胞毒性及增殖的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 298-301
- [28] Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (8): 1 329-333
- [29] Drieu K, Vranckx R, Benassayac C, Haourigi M, Hassid J, Yoa RG, et al. Effect of the extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on the circulating and cellular profiles of polyunsaturated fatty acids: correlation with the antioxidant properties of the extract. *Prostaglandin Leu Essen Fat Acid*, 2000, **63** (5): 293-300
- [30] 马建林,毛焕元,周本财,郭和平.银杏叶片防治冠心病患者体内红细胞膜脂质过氧化损伤的临床观察. *同济医科大学学报*, 2000, **29** (1): 71-73
- [31] 陈临溪,王蓉蓉,廖端芳,颜向军.银杏叶提取物及其合剂对饲料胆固醇兔动脉粥样硬化的作用. *实用心脑血管病杂志*, 2000, **8** (3): 131-134
- [32] 傅剑云,夏勇.银杏叶提取液对大鼠血脂水平的影响. *营养学报*, 1999, **21** (3): 347-348

(此文编辑 胡必利)