

· 综 述 ·

银杏叶药理研究概况(I)

杨义芳 (江西省药物研究所, 南昌 330029)

吴国友 (江西东方力可生制药有限公司, 南昌 330029)

银杏(*G. biloba* L.)叶对心脑血管疾病有特殊的作用, 尤其对血管与代谢障碍^[1]、心血管疾病^[2,5,71]、大脑和外周循环障碍^[6~8,73]、脑水肿^[9]、抗血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)^[10~12,72]以及EGb₇₆₁的作用^[74], 其药理研究一直很活跃。现将有关研究情况综述如下。

1 对心血管系统的作用

1.1 对心脏影响: 体外试验, 灌注银杏叶标准提取物(EGb₇₆₁)对心肌缺血的大鼠和豚鼠有益处; 降低在体大鼠心律不齐和心电图杂乱, 而对心血管基本特性无影响^[13]。

1.2 对血管作用: 豚鼠动脉内注射银杏叶提取的黄酮可舒张后肢血管, 心脏注射作用更强^[14]; 后经实验证明^[15]槲皮素、山萘酚及异鼠李素三个化合物具有扩张血管和解痉作用。此外, 还有扩张冠脉血管, 增加冠脉流量^[16]。

1.3 对血液流变学影响: Jung等通过对10例健康志愿者的随机交叉单盲实验考察了银杏叶提取物(EGb)对人体血液流变学和外周微循环的影响, 同时以安慰剂作对照, 结果表明服用后2 h, 红细胞聚集作用降低了15.6%, 1 h后血流速度增加57%^[17]。对10例病理性血流指数异常志愿者, 结果表明: 收缩压降低, 红细胞脆性和血小板聚集显著减少, 红细胞寿命显著延长^[18]。异银杏双黄酮具有抑制血栓形成^[19]。银杏叶提出的新山萘酚- α -6-对香豆酰葡基- β -1.2-鼠李糖甙具有改善血液动力学障碍^[20]。

2 对大脑的作用

2.1 对大脑损伤作用

2.1.1 大脑化学损伤: 法国学者报道^[21]EGb对

三乙基锡(triethyltin, TET)中毒的大鼠恢复大脑清醒有有益的作用。低浓度的EGb(0.25~4.0 mg/L)活化磷酸二酯酶(PDE), EGb连续7 d治疗TET中毒大鼠, 可加速白质的浮肿状态恢复, 也可恢复浮肿组织粒子组合部分的低PDE活性。EGb这种效果可能是通过活化附着在细胞膜的PDE, 调整对细胞cAMP水平。另有研究TET中毒的大鼠1~4 wk, 用EGb治疗3 d, 中毒停止, 用药1 wk后, 明显减少脑水肿^[22]。Dorman和他的合作者观察了EGb对bromoethalin(BE)诱导成年雄性大鼠产生脑过氧化脂质和脑水肿的作用^[23]; 在给BE(1.0 mg/kg)口服后立即给EGb(100 mg/kg), 24 h后测定丙醛一硫代巴比土酸发色团(malonaldehyde-thiobarbituric acid chromophore, MDA-TBA)的浓度, 脑钠浓度和脑水含量, 结果表明MDA-TBA的浓度, 脑钠浓度和脑水含量均较服用BE与NS组有显著减少, 产生的严重临床症状减轻。

2.1.2 大脑物理性损伤: EGb促进成年雄性大鼠穿透性大脑损伤的恢复, ip给药(100 mg/kg)30d, 可减少大鼠整个活动及降低对光的敏感性, 组织学检查表明EGb减少大脑对损伤肿胀的反应程度^[24]。采用微球引发大鼠大脑局部缺血, EGb口服(100 mg/kg)或ip(20 mg/kg)治疗3 wk, 存活率增加, 与大脑局部缺血相关的临床症状减少^[25]。法国学者Spinnewyn等实验显示^[26]: 当沙土鼠口服(50 mg/kg/d)或ip(10 mg/kg/d)EGb₇₆₁, 7 d, 然后单侧结扎颈动脉造成局部缺血, 所有症状明显较轻; 用长春胺(10 mg/kg/d, ip)或尼麦角林(Nicergoline, 10 mg/kg/d, 口服)也能抑制局部缺血, 但不

1 本文第二部分将在下期刊登。

及EGb₇₆₁有效。电击导致休克小鼠脑皮质及海马脂肪酸和二酰基甘油累积,用EGb₇₆₁治疗14d(100 mg/kg/d,口服),降低脑内二酰基甘油和游离脂肪酸。美国学者Rodriguez等阐明了^[27]EGb₇₆₁治疗作用具有高选择性,在海马中脂质代谢和脂质衍生化第二信使的释放和迁移的影响大于脑皮质。

2.2 对脑血流的影响

Krieglstein等借助同位素标记分析方法测定清醒状态的大鼠局部脑血流量,在39个解剖学上定义的大脑结构的区域中EGb增加局部大脑血流,从50~100%不等^[28]。有人比较了黄酮与非黄酮总提取物对缺氧状态下的大鼠局部脑血流量及能量代谢作用,结果表明非黄酮提取物具有大脑保护作用^[26]。

2.3 对血脑屏障的保护作用

由注射血管紧张素(angiotensin)Ⅰ,产生突然过高血压,或微粒注入产生血脑屏障破裂,预先口服EGb₇₆₁(50或100 mg/kg/d,6d),可减少屏障破裂的程度,其机理可能是使膜变稳定^[30]。chabrier等^[31]探讨低浓度EGb₇₆₁抑制牛脑匀浆组织中的前列腺环素(postacyclin)的形成,该结果被认为对血脑屏障具有保护作用。

2.4 对脑血管作用^[32]

兔V注入EGb₇₆₁(2~25 mg/kg)可剂量依赖性拮抗脑动脉血管痉挛的程度和持续的时间。先口服EGb₇₆₁(60 mg/kg/d,8~10d),然后制造痉挛,EGb₇₆₁不影响模型的制造和痉挛的强度,但缩短持续的时间。用麻醉的猫和狗进行实验,银杏叶注射液能显著扩张脑血管,增加脑血流量,降低脑血管阻力;亦降低心肌张力-时间指数。作用与罂粟碱相似,但不增加狗的心率^[15]。

2.5 对脑代谢和神经递质的影响

2.5.1 脑代谢:法国药理学家Morier-Teissier等研究发现大鼠或小鼠短期或长期使用EGb,均引起生命必需的胺和脑中这些物质的代谢水平变化,这种变化取决于给药途径、剂量及治疗时限。去甲肾上腺素、5-羟色胺、5HIAA受影响最大,而多巴胺和它的代谢产物DOPAC则影响较少^[33]。Lamour等研究EGb和它主成分之一银杏内酯B对清醒大鼠局部脑葡萄糖利用(LCGU),结果表明:银杏内酯B(10 mg/kg,ip),在38个脑区域中对LCGU无效应;相反、EGb(150 mg/kg,ip,

分三次注射),在21个脑区域中使LCGU广泛降低。由此推测降低脑葡萄糖的利用的相应物质不可能是银杏内酯B。早些年德国的药理学家在大鼠39个脑区域中试验,结果与上不同,认为EGb对局部脑葡萄糖利用无影响,但EGb剂量依赖地提高血液葡萄糖水平,降低皮质葡萄糖浓度,其它底物水平不改变,结果提示EGb可能抑制葡萄糖的摄入^[28]。Petkov等对26月龄的大鼠实验中,发现^[34]EGb₇₆₁引起一些脑区(额面的大脑皮层、海马、纹状体、下丘脑和脑桥)中生物单胺浓度的改变。通过与对照组相比,在除脑桥的所有脑结构中,EGb₇₆₁能增加5-羟色胺的产生,这是最有显著特征的变化。在海马中,EGb₇₆₁降低去甲肾上腺素的浓度;在诱导幼年鼠拘束和冷应激的条件下,与对照的未治疗应激大鼠组和未应激大鼠组对比,EGb₇₆₁能降低催化激素的血清浓度,生长激素浓度呈高值,明显增加ACTH的血清浓度。日本学者于1994年发现,EGb中的黄酮成分杨梅酮(myricetin)和槲皮素极显著地减少了睡眠与Ca⁺⁺负载状态下的脑神经的氧化代谢作用^[35],减少氧化代谢作用的浓度分别为≥3nmol/L和≥10 nmol/L,比EGb减少得更多;这两个黄酮化合物也减少Ca⁺⁺所致的氧化代谢作用的增加。由此可见杨梅酮与槲皮素是EGb对局部缺血的脑神经的有效成分。

2.5.2 脑内递质:EGb₇₆₁广泛应用治疗老年性脑杂乱,对脑衰老中的神经递质变化的细胞膜代谢影响和对细胞膜抗自由基毒性的保护作用,促使法国神经药理学 Ramassamy 和 Costentin 研究EGb₇₆₁在体内对外对5-HT吸收系统的作用,结果证实EGb₇₆₁有保护突触小体5-HT吸收系统的作用^[36]。次年又报道^[37]:EGb₇₆₁加到小鼠皮层制备的突触小体部分中,^[3H]-5-HT呈现双相调节。4~16 μg·ml⁻¹EGb₇₆₁显著增加^[3H]-5-HT吸收(最大值: +23%),小鼠口服亦有类似增加。作者还研究了EGb₇₆₁不同成分的作用,发现除去黄酮化合物的EGb₇₆₁不增加5-HT的吸收,除去萜内酯、大多为黄酮的EGb₇₆₁增加5-HT的吸收。

2.5.3 与受体结合:服用EGb不改变年青大鼠脑皮质和海马中^[3H]-罗芙素(Rauwolscine)与α₂-肾上腺素受体结合,但明显增加成年大鼠^[3H]-罗芙素与α₂-肾上腺素受体结合。先前报道数据证实去甲肾上腺素的变化与年龄相关,本研究认为

成年大鼠去甲肾上腺素的活性对EGb₇₆₁治疗更为敏感^[38]。研究证明服用EGb₇₆₁改善横断脑神经引起的前庭综合症候群的代偿性。为了探讨机理,法国的Yabe和他的合作者们进行了豚鼠前庭核灌注EGb₇₆₁实验,灌注后,逆转由单侧耳石受体引起综合症候群势态,这个结果支持EGb₇₆₁对外侧前庭核神经元有直接激发作用的假说。第二步,作者定量测定常态下豚鼠ip注射EGb₇₆₁后水平面前庭视觉反射(HVOR),结果表明EGb₇₆₁逆转HVOR,剂量依赖性降低,而不影响反射相。这些有助于解释EGb₇₆₁治疗前庭综合症候群作用^[36]。

2.6 对突触小体膜流动性影响^[40]

最近,由法国学者Ramassamy等推断:由抗坏血酸/Fe⁺⁺导致的神经元膜过氧化脂质作用,与膜流动性降低相关联,转而产生多巴胺载体摄取多巴胺的能力减少。EGb₇₆₁抑制由抗坏血酸/Fe⁺⁺所致的突触小体膜流动性降低。

参 考 文 献

- 1 Allard M. Treatment of old-age disorders with Ginkgo biloba extract. From pharmacology to clinical medicine. Presse Med, 1986, 15(31):1540
- 2 Auguet M, Delafiotte S, Hellegouarch A, et al. Pharmacological bases of the vascular impact of Ginkgo biloba extract. Presse Med, 1986, 15(31):1524
- 3 Oberpichler-Schwenk H, Kriegelstein J. Pharmacological effects of Ginkgo biloba extracts and constituents. Pharm Unserer Zeit, 1992, 21(5):224
- 4 Anton R. Ginkgo and vascular diseases. Plant Med Phytother, 1977, 11(specl. Issue), 189
- 5 Koch E, Challerjee SS. Experimental evidence for the therapeutic use of Ginkgo extract EGb₇₆₁ in the treatment of vascular diseases. Haemostaseologie (stuttgart), 1993, 31(1):11
- 6 Pidoux B. Effects of Ginkgo biloba extract on brain function. Results of clinical and experimental studies. Press Med, 1986, 15(31):1588
- 7 Woerdenbeg HJ. Therapy with leaf extr-

- acts from Ginkgo biloba. Pharm Weekbl, 1993, 128(4):102
- 8 Sticher O, Hasler A, Meier B. Ginkgo biloba-Current Status. Dtsch Apoth Ztg. 1991, 131(36):1827
- 9 Etienne A, Hecquet F, Clostre F. Mechanism of action of Ginkgo biloba extract on experimental cerebral edema. Presse Med, 1986, 15(31):1506
- 10 Hosford D, Mencia-Huerta Jean M, Page C, et al. Natural antagonists of platelet-activating factor. Phytother Res, 1988, 2(1):1
- 11 Braquet P, Drieu K, Etienne A. Ginkgolide B (BN 52021), a powerful PAF-acether inhibitor from Ginkgo biloba L. Actual Chim Ther, 1986, 13:237
- 12 Kubo M, Matsuda H, Suzuki R, et al. Hair growth promoting effect of ethanolic extract from leaves of Ginkgo biloba L. (GBE) and their inhibitory effects on blood platelet aggregation. Fragrance J, 1993, 21(9):27
- 13 Guillon JM, Rochette L, Baranes J. Effects of Ginkgo biloba extract on two models of experimental myocardial ischemia. Presse Med, 1986, 15(31):1516
- 14 Peter H, Fisel J, Weisser W. Pharmacological study of the active substances of Ginkgo biloba. Arzneimittel-Forsch, 1966, 16(6):719
- 15 Justus L. Medicine promoting coronary circulation from Ginkgo biloba Leaves. Ann Chem, 1969, Band. 724:214
- 16 湖北医药工业研究所. 银杏叶口服液治心脑血管病疗效好. 药物消息, 1993(3), 56
- 17 Jung F. 银杏对血液流变学和外周微循环的作用. 国外医药、植物药分册, 1991, 6(4), 182
- 18 人参和银杏叶提取物的复方胶囊剂, 国外药讯, 1992, (9), 0779
- 19 潘苏华. 异银杏双黄酮抑制血栓形成作用的研究. 江西医药, 1990, 25(2), 75
- 20 银杏叶中提出改善血液动力学障碍的药物. CPI, 1988, (8828), 13
- 21 Macovschi O, Prigent AF, Nemoz G, et al. Effects of an extract of Ginkgo piloba

- on the 3',5'-Cyclic AMP phosphodiesterase activity of the brain of normal and triethyltin-intoxicated rats. *J Neurochem*, 1987, 49(1):107
- 22 Sancesario G, Kreutzberg GW. Stimulation of astrocytes affects cytotoxic brain edema. *Acta Neuropathol*, 1986, 72(1):3
- 23 Dorman David c, Cote LM, Buck WB. Effect of an extract of Ginkgo biloba on bromethalin-induced cerebral lipid peroxidation and edema in rats. *Am J Vet Res*, 1992, 53(1):138
- 24 Attella MJ, Hoffman Stuart W, Stasio MJ, et al. Ginkgo biloba extract facilitates recovery from penetrating brain injury in adult male rats. *Exp Neurol*, 1989, 105(1):62
- 25 Larsen RG, Dupeyron JP, Boulu RG. An experimental model of microsphere-induced cerebral ischemia in the rat. Effect of two Ginkgo biloba extracts and of nifedipine. *Therapie*, 1978, 33(5):651
- 26 Spinnewyn B, Blavet N, Clostre F. Effects of Ginkgo biloba extract on a cerebral ischemia model in gerbils. *Presse med*, 1986, 15(31):1511
- 27 Rodriguez DT, Elena B, Droy-Lefaix MT, et al. Decreased electroconvulsive shock-induced diacylglycerols and free fatty acid accumulation in the rat brain by Ginkgo biloba extract (EGb₇₆₁): Selective effect in hippocampus as compared with cerebral cortex. *J Neurochem*, 1993, 16(4):1438
- 28 Kriegstein J, Beck T, Seibert A. Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci*, 1986, 39(24):2327
- 29 Beck T, Mohammed Abdel-Rahman M, Bielenberg GM, et al. Comparative study on the effects of two extract fractions of Ginkgo biloba on local cerebral blood flow and on brain energy metabolism in the rat under hypoxia. *Pharmacol Cerebral Ischemia, Proc Int Symp*, 1986, 345
- 30 Grosdemouge C, Le poncin-Lafitte. M, Rapin JR. Protective effects of Ginkgo biloba extract on the early rupture of the blood-brain barrier in rats. *Presse Med*, 1986, 15(31):1502
- 31 Chabrier PE, Roubert P. Effect of Ginkgo biloba extract on the blood-brain barrier. *ibid*:1498
- 32 Reuse-Blom S, Drieu K. Effects of Ginkgo biloba extract on arteriolar spasm in rabbits. *ibid*: 1520
- 33 Morier-Teissier E, L'Helgou-alc'h A, Drieu K, et al. Changes in the levels of catecholamines, indolamines and their metabolites in the brain of mice and rat following acute and chronic administration of a Ginkgo biloba Leaf extract. *Bioamines*, 1987, 4(4-6):351
- 34 Petkov VD. 提取物 GK 501, G115 和 Gincosan 对脑中生物 单胺及血清中催乳激素, 生长激素和 ACTH 含量的影响. 国外医学中医中药分册, 1994, 16(3):43
- 35 Oyama yasuo, Fucha paul A, Katayama Norihro, et al. Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of Ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca²⁺-loaded brain neurons. *Brain Res*, 1994, 635(1-2):125
- 36 Ramassamy C, Costentin J. Protection of the Synaptosomal 5-HT uptake system by a Ginkgo biloba extract (GBE₇₆₁). *Adv Biosci (Oxford)*, 1991, 82 (Presynaptic Recept Neuronal Transp): 225
- 37 Ramassamy C, Christen Y, Clostre, F, et al. The Ginkgo biloba extract, EGB₇₆₁, increases Synaptosomal uptake of 5-hydroxytryptamine: in vitro and ex vivo studies. *J Pharm pharmacol*, 1992, 44(11): 943
- 38 Huguet F, Tarrade T. α_2 -Adrenoceptor changes during cerebral aging. The effect of Ginkgo biloba extract. *ibid*, (1):24
- 39 Yabe T, Chat M, Malherbe E, et al. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb₇₆₁) on the guinea pig vestibular system. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992, 42(4):595

(未完待续)

收稿日期, 1995—03—25

Survey of the Pharmacological Studies of Ginkgo Biloba Leaves

Yang Yi-fang et al

(Jiangxi Provincial Institute of Materia Medica, Nanchang 330029)

Abstract A review, with 78 references, discuss in detail the pharmacological effects of Ginkgo biloba Leaves on cardiovascular system, brain function, antiaging, antagonists of platelet-activating factor etc.

Key words Ginkgo Biloba leaves extracts (EGb), , cardiovascular system, PAF-antagonists
(on page 12)