

• 综 述 •

银杏叶药理研究概况(Ⅱ)

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)

3 抗衰老作用

3.1 清除自由基和抑制老化代谢产物及对老化相关酶的影响

EGb 具有超氧化物歧化酶(SOD)的活性, 此外, 还有清除氧负离子($O_2^{\cdot-}$)效应^[41]。银杏叶水提取物(0.5 g/ml 生药)给大鼠 ip (5 ml/kg), 实验后取血测其脂质过氧化物(LPO), 与对照组比较, 发现实验组 LPO 明显低于对照组 ($P < 0.01$), 减少 LPO 对生物体组织细胞的损害, 明显表现出抗氧化活性^[42]。意大利学者 pietta 探索了 EGb 中黄酮化合物及代谢产物抗氧化活性^[43], 采用 HPLC 分离代谢产物, MS 等光谱分析结构, 其结论是: 代谢产物为脂质氧合酶(Lipoxygenase)和环氧合酶(cyclo-oxygenase)的抑制剂。EGb₇₆₁ 在体外各系统中均表现为抗自由基性质; 它也阻止由苯巴比妥(phenobarbital)引起大鼠肝微粒体 adriamycin 自由基形成。EGb₇₆₁ 通过肝微粒体抑制脂质过氧化作用。在体外也刺激环氧合酶的活性, 这种作用应归功于它对破坏这种酶的自由基捕获^[44]。法国学者 Droy-Lyfaix 等^[45]根据视网膜对氧化自由基引发的脂质过氧化物高度敏感, 由记录大鼠分离的视网膜膜电流图(electroretinogram, ERG) b一波波幅, 研究了 EGb₇₆₁ 的抗氧化性质。由加 FeSO₄ 和抗坏血酸钠混合物加到灌注液中产生脂质过氧化作用, EGb₇₆₁ 使 ERG b一波波幅延迟降低, 并维持连续性, 阐明了 EGb₇₆₁ 的抗氧化性质和保护视网膜抗脂质过氧化作用。

Dumont 等近年报道: 大鼠肝微粒体暴露于 UV-C 照射诱导微粒体脂肪酸和蛋白质过氧化降解作用, 通过 GC 对膜脂肪酸的分析, 证明了

EGb₇₆₁ 体外具有抗自由基攻击作用; 发现 EGb₇₆₁ 有效保护由自由基导致的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 破坏和保护膜蛋白免受这些降解产物引起的不可恢复聚合^[47]。

另报道槲皮素、芦丁、山萘酚具有抗自由基、抑制脂质过氧化物及抗氧化活性^[48]。

3.2 提高应激能力^[49]

大鼠在轻度麻醉状态下, 由插管摄入 EGb₇₆₁ (100 mg/kg) 的 5% 乙醇溶液, 对照组摄入 5% 乙醇 (6.6 ml/kg), 观察 15 d, 结果: 两组体重增加相同, 然而在相同时期内 24 h 每 g 摄水量, 对照组增加 37%, 而 EGb₇₆₁ 组摄水量仍保持不变。本实验提示: EGb₇₆₁ 抑止由应激反应所致烦渴的进展。

3.3 健脑作用

3.3.1 对记忆行为和条件反射的影响: EGb 治疗由莨菪胺造成大鼠健忘症^[46]; petkov 等采用穿梭箱、跳台法、避暗法和水迷路四种条件反射方法对幼年大鼠 (3 月龄) 和老年大鼠 (26 月龄) 进行记忆力作用测定^[51], 结果表明: EGb₇₆₁ 可改善学习行为的停滞。国内金若敏等报道 ip 银杏叶醇提取物或水提物均能明显改善 NaNO₂ 造成的小鼠记忆障碍, 延长小鼠的平台上停留潜伏期 (SDL), 缩短小鼠逃避反应的潜伏期 (EL); 明显改善由东莨菪碱造成的小鼠短期记忆损害, 并呈量效依赖关系^[50]。

3.3.2 对神经递质、脑受体及酶的影响: 如前所述。^[33~34, 36~38]

4 PAF 的拮抗作用

银杏叶分离的萜内酯, 由于有独特结构和 PAF 的特异拮抗剂, 引起许多学者的浓厚兴趣与关注, 分述于后。

4.1 抑制血小板聚集和血栓形成

银杏内酯A、B、C、明显阻止PAF与兔血小板膜分离的PAF受体的结合,抑制由PAF所产生的血小板聚集作用,其中银杏内酯B活性最强, IC_{50} : $8 \times 10^{-7}M$, 家兔口服银杏内酯B后,抑制PAF所产生的血小板聚集;大鼠口服后,抑制由电刺激颈动脉引起的血栓形成。在体外,抑制PAF所致人多核白细胞的凝集。银杏内酯化合物对花生四烯酸(arachidonic acid)代谢无明显影响,不与神经递质、受体结合^[52]。游松等报道从银杏叶分离的银杏内酯B、C、对PAF诱导引起的兔血小板聚集的抑制活性 IC_{50} 分别为 $1.9 \times 10^{-6}mol/L$ 和 $3.9 \times 10^{-7}mol/L$ ^[53]。

4.2 抑制PAF-acether的代谢

文献^[54]报道被洗涤过的兔血小板悬浮液与 $1-[^3H]0\text{-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine}[^3H]PAF\text{-acether}$ 置 $37^{\circ}C$ 培养60min, 逐次在cytosolic乙酰水解酶和血小板膜上酰基转移酶的作用下, $[^3H]PAF\text{-acether}$ 有50.3%代谢为 $1-[^3H]0\text{-alkyl-2-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine(alkylacyl-GPC)}$, 银杏内酯A、B、C有赖于剂量和不同浓度的抑制以上的转换过程,按效价(IC_{50})顺序排列: $B(3.6 \times 10^{-6}M) > A(9.7 \times 10^{-6}M) > C(37.6 \times 10^{-6}M)$ 。本研究进一步支持PAF-acether在血小板中代谢涉及它与膜受体结合的的这一观点。

4.3 拮抗PAF抑制视网膜对光短暂闪烁的功能反应

Doly等采用分离视网膜的猫进行此项实验。PAF能抑制视网膜对光短暂闪烁的功能反应,通过ERG记录这一反应,ERG-b一波振幅的降低与PAF剂量($2 \times 10^{-11}M$, $2 \times 10^{-9}M$, $2 \times 10^{-7}M$)成量效关系,这种效应可同时被服用EGb($10mg/L$)或银杏内酯B($2 \times 10^{-5}M$)部分拮抗^[55]。

4.4 对肾血管脱逸的影响^[56]

肾血管脱逸是血管平滑肌呈现的适应性的物理现象,当遭受电刺激或作用于血管的药物如去甲肾上腺素等会出现肾脱逸。巴西Brazil等于1991年证明银杏内酯B是PAF拮抗剂,能阻断兔肾灌注中去甲肾上腺素所致的脱逸,银杏内酯C、M也证明有此效应,M被认为较弱的PAF拮抗剂,尽管如此,然而在灌注兔肾时注入去甲肾上腺素,M亦

能明显地阻断血管脱逸,同时有快速减敏作用。

4.5 延长异体移植存活时间

在兔异体皮移植中,用EGb加Cyclosporine治疗延长、异体移植存活比使用传统的免疫抑制剂更有效。EGb与免疫抑制剂使用,对增加移植存活可能有用。数据表明:不仅仅过急性的排斥涉及到PAF,细胞间的移植排斥也与PAF有关^[57]。

4.6 拮抗PAF对心功能效应

PAF($2.5nm$)对离体豚鼠心功能的一些直接作用,如显著减少冠状和主动脉的血流等,可被加入的EGb($10mg/L$)所拮抗^[58]。

4.7 阻止炎症作用^[59]

德国学者使用EGb(含21mg银杏黄酮)和500mg阿斯匹林治疗烧伤的动物模型或烧伤患者,外科术后的病人,结果能明显阻止递质(TXA_2 、 PGI_2 和其他活性代谢产物)的释放和导致的炎症。

5 松弛平滑肌

意大利学者Puglisi等观察到EGb在体外产生浓度依赖性松弛豚鼠气管平滑肌作用,体内拮抗由各种拮抗剂诱导的支气管收缩,其作用机制可能是通过与甘氨酸类相互作用,特别是通过特异性刺激 PGE_2 的生物合成及部分由 β -肾上腺受体活化,部分呈现为间接的作用。EGb的肌松作用可被消炎痛、ETYA、心得怡(Sotalol)所拮抗;浓度-反应曲线证实EGb同时作用于肾上腺及前列腺系统^[40]。还见银杏黄酮能对抗由 $1\mu g$ 新斯的明或 $2.5mg$ $BaCl_2$ 引起的豚鼠肠痉挛^[41]的报道。

6 对神经系统的影响

白果内酯(bilobalide, $5 \sim 20mg/kg$,口服)在治疗大鼠神经紧张与焦虑的实验中观察到它抗焦虑的药理活性,认为白果内酯或EGb是抗焦虑剂和安定剂^[61]。

7 对酶的影响

从银杏叶分离的成分Bioparyl对核糖核酸酶的活性有调节作用,它可以防止或逆转各组织的纤维变化,降低炎症病人和包括艾滋病在内的自身免疫性疾病中 γ -球蛋白和免疫蛋白的不正常升高,也可用于治疗白血病的实体瘤^[62]。24名健康志愿者随机分成三组,第一组每天服用400mgEGb,第二组每天服用300mg苯妥英,第三组服用安慰剂,服13d,治疗服药最后一天采用HPLC测定安替比林消除半衰期;服用EGb与安慰剂组安替比林的

半衰期不受影响,而苯妥英对照组半衰期明显降低,从12.2 h降低到6.8 h。本研究表明 EGb 对肝微粒体药物氧化酶系统无影响^[63]。从银杏叶中分离的双黄酮是磷酸二酯酶的阻滞剂,阻止 ATP→cAMP,对脂肪沉积有治疗作用^[64]。

8 抗肿瘤作用

日本报告从银杏中分离的 4 - + - 烷基儿茶酚 (4-undecylcatechol) 对 S₁₈₀ 和 P-388 淋巴细胞白血病有强抑制作用^[65]。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^[66]。

9 药代动力学

当给大鼠口服 C¹⁴ 标记 EGb₇₆₁ 后,测定呼出的空气和尿中放射性物质的含量,结果显示:吸收 ≥ 60%,药代动力学适合一级吸收,双室模型,半衰期为 4.5 h,前 3 h 放射性主要存在于血浆中,48 h 后红细胞特殊活性等于血浆的特殊活性。腺体、神经组织和眼对放射物质有特别高的吸收^[67]。

10 其它

大鼠口服 GEb₇₆₁ (100 mg/kg/d) 5d,增加红血球的葡萄糖吸收,增加细胞间的能量代谢,显著地增加葡萄糖转化为储存形式的糖原。口服 EGb₇₆₁ 中的活性成分之一白果内酯 (4 或 8 mg/kg/d) 5d,产生类似于葡萄糖吸收和葡萄糖转化为糖原,然而,与 EGb₇₆₁ 比较,白果内酯不增加能量来源的葡萄糖消耗^[68]。

当给大鼠、猫、兔、豚鼠动脉内注射黄酮提取物,不影响血压和呼吸频率,用 EGb 亚慢性治疗兔、豚鼠、大鼠、小鼠不会引起心脏、肺、肾、肝、脾和动物的形态变化^[64]。给健康雄性大鼠口服 EGb (240 mg/d) 二个月,结果表明 EGb 对大鼠内分泌系统无影响^[69]。

此外,最近还报道 EGb 中富含双黄酮部分体内外均有抗炎反应的活性^[70],以巴豆油诱发鼠耳皮肤炎症为模型,显示了剂量依赖的抗炎活性,它在用量为 200 mg/耳时,降低炎症细胞的浸润 62%;观察到的活性强度:阿曼托黄素 (amentoflavone) > 银杏黄素 (ginkgetin) > 紫杉双黄酮 (Sciadopitysin)。

致谢:王晖、陈梅荣二位同志的热忱协助

- 40 Ramassamy C, Girbe F, christen Y, et al. Ginkgo biloba extract EGb₇₆₁ or trolox c prevent the ascorbic acid/Fe²⁺ induced decrease in synaptosomal membrane fluidity. Free Radical Res Commun, 1993, 19 (5):341
- 41 Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract. Experientia, 1989, 45(8): 708
- 42 耿秀芳, 郭淑睿, 孙凤祥, 等. 银杏叶抗衰老作用的初步探讨. 潍坊医学院学报, 1989, 11(2), 23
- 43 Picieff PG, Mauri PL, Gardana C. Metabolites from EGb flavonoids are inhibitors of 5-Lipoxygenase and cyclo-oxygenase? Third international congress on ethnopharmacology and its contemporary utilization, september 6—10, 1994, B-49
- 44 Pincemail J, Deby C. Antiradical properties of Ginkgo biloba extract. Presse Med, 1986, 15(31):1475
- 45 Pincemail J, Deby C, Lion Y, et al. Role of flavonoids in lipoperoxidation and radicalar reactions. Stud Org Chem (Amsterdam), 1986, 23(Flavonoids Bio-flavonoids, 1985):423
- 46 Droy-Lefaix MT, Bonhomme B, Doly M. Protective effect of Ginkgo biloba extract (EGb₇₆₁) on free radicalinduced changes in the electroretinogram of isolated rat retina. Drugs Exp Clin Res, 1991, 17(12): 571
- 47 Dumont E, Pitit E, Tarrade T, et al. UV-C irradiationinduced peroxidative degradation of microsomal fatty acids and proteins: protection by an extract of Ginkgo biloba (EGb₇₆₁). Free Radical Biol Med, 1992, 13(3):197
- 48 Rodriguez DT, Elena B, Droy-lefaix MT, et al. EGb₇₆₁ inhibits stress-induced polydipsia in rats. Physiol Behav, 1993, 53 (5):1001
- 49 Chopin P, Briley M. Effects of four non-

- cholinergic cognitive enhancers] in comparison with tacrine and galanthamine on scopolamine induced amnesia in rats. *Psychopharmacology* (Berlin), 1992, 106(1): 26
- 50 金若敏, 陈长勋, 李仪奎. 银杏叶提取物改善小鼠记忆作用的研究. 第五次华东地区中药与天然药物学术会议论文摘要汇编, P214, 江西庐山, 1990, 9
- 51 Nix H. 人参提取物对T-迷宫延迟的交替作业试验中东莨菪碱诱导的大鼠作业记忆行为缺损的改善作用. 国外医学中医中药分册, 1994, 16(3): 42
- 52 Braquet PG, Spinnewyn B, Braquet M, et al. NB52021 and related compounds: a new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from Ginkgo biloba L. Ketsueki to Myakkan, 1985, 16(6):558
- 53 游松, 姚新生, 崔承斌等. 银杏叶的活性成分研究. 沈阳药学院学报, 5(3): 216
- 54 Macovschi O, Prigent AF, Nemoz G, et al. Effects of an extract of Ginkgo biloba on the 3',5'-cyclic AMP phosphodiesterase activity of the brain of normal and triethyltin-intoxicated rats. *J Neurochem*, 1987, 49(1):167
- 55 Doly M, Braquet P, Bonhomme B, et al. Effects of PAF-acether on electrophysiological response of isolated retina. *Int. J Tissue React*, 1987, 9(1):33
- 56 Ferreira MG, Braquet P, Fonteles MC. Effects of PAF antagonists on renal vascular escape and tachyphylaxis in perfused rabbit kidney. *Lipids*, 1991, 26(12): 1329
- 57 Muino J C, Ruggieri JP, Ale A, et al. Prolongation of rabbit skin allograft survival with immunosuppression and Specific antagonist of platelet-activating factor. *Transplant proc*, 1987 (pub. 1988), 20 (1, Suppl. 1):313
- 58 Tanniere M, Rochette L. Direct effects of platelet activating factor (PAF) on cardiac function in isolated guinea pig heart. *Drug Dev Res*, 1987, 11(3-4):177
- 59 Bauer JA, Hafner M, Frits H. Balanced antiinflammation: the combined application of a PAF inhibitor and a cyclooxygenase inhibitor blocks the inflammatory takeoff after burns. *Int J Tissue React*, 1990, 12(4):203
- 60 Puglisi L, Salvadori S, Gabrielli G, et al. pharmacology of natural compounds. I. Smooth musde relaxant activity induced by a Ginkgo biloba. L. extract on guinea pig trachea. *pharmacol Res commun*, 1988, 20(7):573
- 61 Neoldner M, chatterjee SS. Bilobalide for the treatment of nervous tension and anxiety. *PCT Int Appl WO* 9312784, 1993
- 62 从银杏的秋天树叶获得一种对核糖核酸酶的酶催化活性有调节作用的物质. 国外医药, 植物药分册, 1994, 9(1): 43
- 63 Duche JC, Barre J, Guinot P, et al. Effet of Ginkgo biloba extract on microsomal enzyme induction. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1989, 9(3):165
- 64 Bombardelli E. Topical administration of plant extracts having therapeutic activities for treatment of fat deposits. *Eur Pat Appl. EP* 427026, 1991
- 65 Itokawa Hideji, Totsuka Nobuo, Nakahara Keisuke, et al. A quantitative structure-activity relationship for antitumor activity of long-chain phenols from Ginkgo biloba L. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(6): 1619
- 66 银杏内酯类化合物用于转移癌症的治疗. 国外医药.植物药分册, 1994, 9(6): 277
- 67 Moreau JP, Eck CR, Mc Cabe J, et al. Absorption, distribution and elimination of radiolabeled Ginkgo biloba leaf extract in the rat. *Presse Med*, 1986, 15(31):1458
- 68 Rapin JR, Provost P, Defeudis F, et al. Effects of repeated treatments with an extract of Ginkgobiloba (EGb₇₆₁) and bilobalide on glucose uptake and glycogen Synthesis in rat erythrocytes an ex vivo study. *Drug Dev Res*, 1994, 31(3):164

- 69 Felber Jp. Effect of Ginkgo biloba extract on endocrine parameters. Press Med, 1986, 15(3):1573
- 70 Loggia RD, Sosa S, Tubaro A, et al. Anti-Inflammatory Activity of Ginkgo biloba flavonoids. Planta Med, 1993, 59(7):A588
- 71 刘桂霞, 孙玉玮, 金兆祥. 银杏叶研究进展. 国外医学. 植物药分册, 1994, 9(1): 10
- 72 游松. 银杏的化学及药理研究进展. 沈阳药学院学报, 1988, 51(8): 142
- 73 周本宏, 等. 银杏的药理作用研究进展. 中医药信息, 1995, (5): 44
- 74 银杏叶提取物 EGb₇₆₁, 国外药讯, 1993, (5), 30
- 75 谢人明, 等. 银杏叶注射液对动物脑循环作用的研究. 中草药, 1986, 17(8): 23

收稿日期: 1995—03—25