

综 述

引用:冯锦辉,毛祥正,贺燕玲,等.银杏叶对心脑血管疾病药理作用的研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(5):136-140.

银杏叶对心脑血管疾病药理作用的研究进展^{*}

冯锦辉¹ 毛祥正¹ 贺燕玲¹ 王斌¹ 刘继平¹ 王川¹ 王国全^{1,2**}

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.陕西省中医药管理局中药药效机制与
物质基础重点实验室,陕西 咸阳 712046)

摘 要:银杏叶,性平,味甘、苦、涩,归心经,具有化浊降脂、活血化瘀的功效。其抗心脑血管疾病的有效成分为银杏内酯、银杏多糖、银杏黄酮等,主要通过扩张血管、促进血液循环、保护心脑血管的药理作用来抗心脑血管疾病,临床上运用银杏叶防治高血压、动脉粥样硬化、缺血性的脑损伤等心脑血管疾病。现从物质基础、药理作用、临床应用等方面对于银杏叶防治心脑血管疾病药理作用的研究进展进行了系统性的阐述,旨在为银杏叶及其化学成分抗心脑血管疾病作用的深入研究提供参考依据。

关键词:银杏叶;心脑血管;化学成分;药理作用;临床应用

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)05-0136-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.05.024

Research Progress on Pharmacological Effects of Ginkgo Biloba
Leaves on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

FENG Jinhui¹ MAO Xiangzheng¹ HE Yanling¹ WANG Bin¹

LIU Jiping¹ WANG Chuan¹ WANG Guoquan^{1,2}

(1.Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2.Key Laboratory of
Traditional Chinese Medicine Efficacy Mechanism and Material Basis of Shaanxi Provincial
Administration of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: Ginkgo biloba leaves have a mild nature, with a sweet, bitter, and astringent taste. They belong to the heart meridian and have the effects of dispelling turbidity, lowering cholesterol, promoting blood circulation, and removing blood stasis. The effective ingredients of ginkgo biloba leaf against cardiovascular and cerebrovascular diseases are ginkgolide, ginkgo polysaccharide, ginkgo flavone, etc. It mainly fights against cardiovascular and cerebrovascular diseases through its pharmacological effects of expanding blood vessels, promoting blood circulation, and protecting cardiovascular and cerebrovascular vessels. In clinical practice, ginkgo leaf is used to prevent and treat cardiovascular and cerebrovascular diseases such as hypertension, arterial Congee, hyperlipidemia, and ischemic brain damage. A systematic exposition has been made on the research progress of the pharmacological effects of Ginkgo biloba leaves in preventing and treating cardiovascular and cerebrovascular diseases from the aspects of material basis, pharmacological effects, and clinical applications, aiming to provide reference for the in-depth study of the anti cardiovascular and cerebrovascular disease effects of Ginkgo biloba leaves

^{*} 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2021JM-470);陕西省中医药管理局科研项目(2021-GJ-JC007);陕西省科技厅
新人才推进计划-青年科技新星项目(2017KJXX-81);陕西省教育厅科研项目(21JTY)

^{**} 通讯作者:王国全,副教授。E-mail:wgq585@163.com

and their chemical components.

Key words: Ginkgo biloba leaves; Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Chemical composition; Pharmacological effects; Clinical application

心脑血管疾病是心血管与脑血管疾病的统称,包括冠心病、脑卒中、高脂血症、高血压、缺血性脑中风等一系列的疾病^[1]。心脑血管疾病初期无明显症状不易被发现,具有发病率高、致残率高、致死率高、复发率高的特点,且会导致其他并发症,对人体危害性极大^[2]。由于人们不健康的生活方式、环境污染以及心理压力的增大使得心脑血管的发病率逐渐上升^[3]。虽然医疗水平在逐步提升,但目前仍然没有可以有效治疗心脑血管疾病且安全性高的药物。

银杏叶为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的叶,又称白果树叶、鸭脚子。银杏有活化石之美誉,是现今地球上历史最悠久的树种之一,是我国所特有的树种,我国的银杏资源占世界银杏资源总量的 75%^[4]。据 2020 版药典记载,银杏叶有“活血化瘀,化浊降脂”之效,常用于通畅血管、延缓大脑衰老、治疗脑供血不足,在预防和治疗冠心病等心脑血管疾病方面有重要地位。中医治疗心脑血管疾病的方剂也以具有活血化瘀等功效的经方居多,银杏叶在这些方剂中应用广泛^[5]。本文综述了近些年来银杏叶对心脑血管疾病的药理作用的研究进展,为其进一步研究提供参考依据。

1 主要有效化学成分

1.1 黄酮类化合物 黄酮类化合物是银杏叶主要活性成分之一,银杏叶的黄酮类化合物能够扩张脑血管、清除自由基,对于由血流异常所引发的心脑血管疾病具有显著疗效^[6]。黄酮化合物约占银杏叶提取物总含量的 5.91%,提取物之中大约有 40 种黄酮类化合物^[7]。在提取过程中可以利用银杏黄酮化合物的理化性质通过超临界萃取法、树脂吸附法以及溶剂法将其进行分离纯化得到所需的黄酮类化合物^[8]。

银杏黄酮类化合物主要分布于新鲜银杏叶之中,银杏黄酮由色原烷与色原酮所衍生,可分为单黄酮、双黄酮、黄酮苷、儿茶素四类^[9]。银杏叶中的山奈素、槲皮素以及异鼠李素为单黄酮的主要成分,已被作为控制银杏叶制剂质量的重要指标^[10]。银杏

双黄酮也可称为二聚体黄酮,可分为银杏黄素、金松双黄酮等^[11]。研究发现双黄酮类化合物具有抗炎的功效^[12]。目前已知有 17 种黄酮苷。此外,已经发现的银杏儿茶素类化合物已有 6 种,实验发现儿茶素类化合物有抗肿瘤的功效^[13]。

1.2 多糖类化合物 多糖类化合物是银杏叶的重要化合物之一,银杏多糖类化合物包括水溶性中性多糖和酸性多糖,主要分布于银杏叶之中,具有抑菌以及抗脂质氧化的作用^[14]。金鑫等^[15]通过研究发现银杏多糖类化合物通过促进 DNA 分子的合成、增加小鼠的淋巴细胞增殖以及促进细胞因子 IL-4 的分泌来提高机体的免疫功能。

1.3 内酯类化合物 银杏内酯是银杏所特有的成分,属萜类,可分为倍半萜与二萜结构^[16]。现今能从银杏叶中分离得到 8 种萜类化合物,可分为银杏内酯 A、B、C、M、J、K、L 以及白果内酯,仅白果内酯是二萜内酯类^[17]。银杏内酯在银杏叶、银杏根、茎以及银杏种仁之中均有分布,银杏内酯已成为衡量银杏制剂质量的重要指标之一^[18]。目前使用溶剂萃取与柱提法相结合来对银杏内酯纯化的方法已得到广泛应用,此类方法对各种内酯的提取均有效^[19]。

研究表明,银杏内酯的药理活性极为丰富,主要研究银杏内酯 A 和银杏内酯 B。银杏内酯 A 有神经保护作用^[20]、治疗心肌损伤的功效^[21],银杏内酯 B 有预防动脉粥样硬化的功效^[22]、修复神经元损伤的作用^[23]。

1.4 酚酸类化合物 银杏酚酸是银杏的重要成分之一,可由水杨酸衍生。银杏酚酸分布广泛,可存在于银杏的种仁、叶以及种皮上,主要分布在银杏种皮,分为银杏酚、银杏酸、银杏二酚三种^[24]。银杏酚酸被认为是有害物质,但研究表明其对多种真菌具有抑制作用^[25]。

1.5 其他有效成分 银杏叶中还存在多种糖类、氨基酸、维生素等,对于中枢神经系统具有一定疗效,这些成分可以使得银杏叶的功效得到完整发挥。

2 药理作用

2.1 改善脑缺血 脑缺血发作表现为失语、偏瘫,

易发展成为脑梗塞^[26]。脑缺血发病机制复杂,常涉及到炎症反应、神经细胞凋亡等一系列的病理反应^[27]。经过大量的实验研究和临床试验证明,银杏内酯对于脑缺血性疾病都有较强的预防与治疗作用,在许多脑缺血模型中都具有较强的脑保护作用^[28]。银杏内酯 B 能够抑制炎症因子的释放,降低脑缺血所致的脑损伤以及降低缺血区中肿瘤坏死因子^[29]。兰新新等^[30]发现银杏内酯注射液能够抑制缺血再灌注所致的大鼠缺血半影区域内网自噬和应激。王涛等^[31]发现银杏叶提取物与其他药物联用可以有效改善患者的脑功能。

2.2 扩张血管 银杏双黄酮化合物可以通过增加血管内皮细胞中的一氧化氮的生物活性,从而增高环磷酸鸟苷的水平,降低由于苯肾上腺素所引起的动脉血管收缩作用。银杏叶提取物可以提高血管内皮细胞中的钙离子浓度,进而达到扩张血管的作用^[32]。银杏酮酯能够提高细胞的活性,降低自噬的水平,最终修复血管内皮细胞来改善血管腔狭窄的情况^[33]。

2.3 调节血脂 银杏叶提取物可以显著降低血清的胆固醇和甘油三酯含量,进而拮抗血尿酸素 A₂所带来的血管收缩。研究发现银杏叶提取物可以显著改善冠心病患者体内血液中三酰甘油和胆固醇的含量,使得血液的粘度降低,进而延缓动脉粥样硬化的发展^[34]。温啸等^[35]通过建立肥胖小鼠的实验动物模型,发现乳酸菌与银杏叶提取物一起使用后能够促进胆固醇的代谢、降低血脂。

2.4 促进血液循环 血小板的聚集、黏附等功能异常可导致缺血性的疾病,以缺血性心脑血管疾病最为常见,如脑梗死、心肌梗死等疾病。银杏双黄酮可以有效地降低血液的粘稠度,抑制血小板的聚集。银杏黄酮能够明显增加高密度脂蛋白的含量,从而达到调节血脂,降低血浆胆固醇的效果,进而改善血液循环。Wang 等^[36]研究发现银杏叶提取物能够缓解病毒性的心肌炎,改善心肌损伤。刘瑞霞^[37]研究发现,给予糖尿病患者银杏叶提取物进行治疗后,患者的微循环各项指标均获得明显的改善。

3 银杏叶的临床应用

3.1 防治冠心病 冠心病全称为冠状动脉粥样硬化疾病,伴随有抑郁等心理疾病,目前医学界将冠心病归到“双心疾病”的范围中去,防治冠心病已成为

全球关注的热点^[38]。与传统的西医治疗手段相比,银杏叶提取物在治疗冠心病方面有靶标多、途径多、不良反应小的优势。万东宇^[39]选取 130 例急性冠脉综合征患者为对象,分为研究组和对照组,对照组采用基础治疗的方法,研究组在给予基础治疗的基础上使用银杏叶提取物治疗。通过观察治疗之后的炎症因子变化情况,得出银杏叶提取物能够降低炎症因子的水平,抑制动脉粥样硬化的进展,减缓急性冠脉综合征的演变。张景云等^[40]选取冠心病患者 30 例,给予 10 mL 银杏叶口服液,每天口服三次,再选取 30 例健康患者作对照组。研究发现,银杏叶口服液能够降低冠心病患者丙二醛的含量,提高维生素的含量,在冠心病的防治方面有极高的价值。窦林英^[41]选取 49 例老年冠心病合并抑郁症,对照组选择服用西肽普兰片,研究组在服用西肽普兰片的基础上加用银杏叶提取物。研究发现,银杏叶提取物对于老年冠心病具有较好的治疗效果。李俊宁^[42]选取 136 例心绞痛患者,分为研究组和观察组,观察组采用心血康治疗,研究组选用银杏叶片。结果发现,观察组的有效治疗率仅为 76.41%,而研究组的治疗有效率为 89.41%,因此银杏叶片能够有效降低心绞痛的复发率。

3.2 防治高血压 高血压疾病指一类以动脉脉压升高为主要特征,伴随心、脑、肾脏等器官功能性改变的全身性的疾病,在当今社会高血压病已成为威胁人类身体健康的疾病之一。

任黔玲等^[43]选用银杏酮酯滴丸与苯磺酸左旋氨氯地平联合使用治疗老年高血压,选取 90 例老年高血压病人分为对照组和研究组各 45 例,对照组服用苯磺酸左旋氨氯地平与厄贝沙坦片,研究组在对照组的基础上加服银杏酮酯滴丸。研究发现,研究组的不良反应发生率显著低于对照组不良反应的发生率,银杏酮酯滴丸与其他治疗高血压病的药物联合使用降压效果更加持久,安全性更高。黄春梅^[44]选取 250 例老年原发性的高血压患者,分为对照组和研究组,各为 125 例。对照组患者选用苯磺酸氨氯地平治疗,研究组在对照组患者的基础上加用银杏叶片进行治疗,观察两组患者治疗前后 24 h 血压的变化情况发现在使用苯磺酸氨氯地平的基础上使用银杏叶片可以有效改善患者的血压。

3.3 防治高脂血症 由于人们饮食习惯的改变与

生活水平的提高,血脂异常、血液黏度增高的现象越来越常见。许多研究证明高脂血症能够加快动脉硬化的进度,使得心脑血管的发病率得到显著增加。何永丹^[45]选取92例高血压伴有高脂血症的患者,分为对照组和研究组,各为46例。对照组的患者使用氨氯地平同新伐联合治疗的方法,研究组采用氨氯地平同银杏叶片联合治疗的方法。研究发现,研究组的降脂效果明显有效,银杏叶片和降脂药物联合使用拥有理想的疗效。杨树伟^[46]选取61例高脂血症合并血流变异常的患者,随机分为对照组和研究组,对照组使用阿托伐他汀治疗,研究组在对照组的基础之上加用银杏叶片。观察发现,研究组的血脂情况明显优于对照组,得出阿托伐他汀与银杏叶片联合治疗的方法治疗高脂血症明显有效。

4 讨论

银杏叶具有化浊降脂、活血化瘀的功效,常用于心脑血管疾病的预防和治疗,与西药药物相比,银杏叶及其有效成分治疗心脑血管疾病具有多环节、多组分、多靶标的特点。银杏叶片在临床上与阿托伐他汀、苯磺酸左旋氨氯地平、厄贝沙坦片、氨氯地平同新伐等治疗高血压和高脂血症的药物联用可以获得明显治疗效果。近些年来有关银杏叶药理活性的研究类文献逐年增长,但其研究热点在于银杏叶的活性成分,而对于银杏叶抗心脑血管疾病的作用机制研究不够深入。目前国内外应用银杏叶制剂改善心脑血管循环障碍取得了显著疗效,但是分子机制的研究不够深入。基于此,本文通过对银杏叶的化学成分、药理作用以及临床应用进行综述,将有助于对银杏叶的进一步研究。

参考文献

- [1] 邸睿宁,范青玉,方欢乐.川芎治疗心脑血管疾病机制分析[J].现代中医药,2022,42(3):22-26.
- [2] 杨洪军,张晶晶,郭娜,等.中药治疗心脑血管疾病复杂作用机制解析研究进展[J].中国科学:生命科学,2022,52(6):859-872.
- [3] 乐世俊,白雪,黄昱曦,等.羟基红花黄色素A治疗心脑血管疾病作用机制的网络药理学研究[J].陕西中医药大学学报,2021,44(5):106-112.
- [4] 好毕斯哈拉图.内蒙古银杏叶中黄酮化合物的提取与摘收季节的关系[J].中国民族医药杂志,2019,25(9):41-42,75.
- [5] 金嫄婷,韩向东.心肌缺血再灌注损伤的发生机制及中医药防治进展[J].陕西中医药大学学报,2019,42(3):141-145.
- [6] 姜晓旭,孙世晓.银杏叶提取物与心脑血管疾病关系的研究进展[J].黑龙江中医药,2016,45(2):69-70.
- [7] 孙笑槐.银杏叶中有效成分的研究进展[J].中国科技信息,2011(4):111-116.
- [8] 权明春,苏振宏,方大维,等.银杏黄酮的提取与功能研究进展[J].今日药学,2020,30(11):789-792.
- [9] 吴琮.银杏生物活性物质色谱分析研究[D].武汉:武汉理工大学,2017.
- [10] 孙芳,王璐,闫滨,等.银杏叶提取物活性成分及其药理作用[J].山东中医杂志,2014,33(3):221-223.
- [11] 杜少严,尹硕,王意浓,等.银杏叶的药用与保健价值及其应用[J].中国食物与营养,2020,26(6):59-62.
- [12] 康伟.银杏叶化学成分及其药用研究[J].中国卫生产业,2014,11(2):194-195.
- [13] 杨银凤.银杏叶活性成分的神经保护机制研究[D].大连:大连理工大学,2019.
- [14] 莫晓宁,潘海燕,李艾,等.银杏叶提取物的抑菌活性研究[J].粮食科技与经济,2019,44(4):97-99,105.
- [15] 金鑫,李敬双,王一伦,等.银杏多糖对小鼠淋巴细胞免疫调节作用的研究[J].食品工业科技,2021,42(4):301-306.
- [16] 杨慧萍,高睿.银杏药用成分及药理作用研究进展[J].动物医学进展,2017,38(8):96-99.
- [17] 刘秀萍,臧恒昌,于洪利.银杏叶提取物的研究进展与应用前景[J].药学研究,2014,33(12):721-723.
- [18] 张红梅.天然药物银杏的化学成分和药理作用[J].首都师范大学学报(自然科学版),2014,35(3):41-46,66.
- [19] 田青亚,巩丽.银杏内酯研究进展[J].中南药学,2016,14(8):838-841.
- [20] 葛建彬,顾锦华,李梅,等.银杏内酯A对小鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用及其抑制NF- κ B信号通路下调p53、Caspase-3表达的机制[J].中国药理学通报,2012,28(8):1105-1110.
- [21] 郝艳玲,袁凤刚,孙红,等.银杏内酯A对缺血/再灌注损伤的大鼠心功能的影响[J].中国药理学通报,2013,29(4):577-581.
- [22] 刘雪青,陈北冬,鲍利,等.银杏内酯B对内皮细胞连接蛋白的影响及其分子机制研究[J].中国药理学通报,2014,30(5):646-651.
- [23] 秦兵,张根葆,陈冬云,许敏,李爱华.银杏内酯B对脑缺血-再灌注神经元损伤的保护作用[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(1):17-20.
- [24] 王国艳,朱晶晶,楼凤昌.银杏外种皮的化学成分及其对植物真菌的抑制作用[J].中国药科大学学报,2014,45(2):170-174.
- [25] 李颜,郭澄.银杏提取物中银杏酚酸类物质的毒性和药理活性研究进展[J].中国药业,2021,30(16):1-5.
- [26] 郭剑,焦洁.脉血康胶囊治疗短暂性脑缺血发作46例及其对D-D、CPR、血流变的影响[J].陕西中医药大学学报,2018,41(5):41-43.
- [27] 王红梅,贺永贵,伊红丽,等.脑缺血再灌注损伤发生机制及治疗进展[J].河北联合大学学报(医学版),2014,16(2):186-188.
- [28] 胡清文,任冬梅,杨爽.银杏内酯和银杏叶胶囊对大鼠脑缺血治疗的对比研究[J].中药材,2012,35(3):449-451.

- [29] 李思佳,耿剑亮,张悦,等.银杏药理作用研究进展[J].药物评价研究,2017,40(6):731-741.
- [30] 兰新新,曹磊,王林晓,等.银杏内酯注射液抑制脑缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(6):634-639.
- [31] 王涛,康涛,雷琦,等.银杏叶提取物注射液联合醒脑静注射液治疗阿尔茨海默病70例[J].陕西中医药大学学报,2018,41(2):30-33,51.
- [32] 刘阜林.银杏制剂的药理作用与临床应用[J].上海医药,2016,37(3):8-22.
- [33] 姚媛.银杏提取物 50 通过调节自噬降低 ROS 水平保护高糖对血管内皮细胞的损伤作用[J].中国比较医学杂志,2020,30(3):71-76.
- [34] 刘花,高卉.银杏叶提取物药理作用的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2015,29(3):259-262.
- [35] 温啸,贺大方,倪学勤,等.干酪乳杆菌与银杏叶提取物对肥胖小鼠血脂及抗氧化功能的影响[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2014,42(1):8-12,17.
- [36] WANG W, MA K, LIU JT, et al. Ginkgo biloba extract may alleviate viral myocarditis by suppression of S100A4 and MMP-3[J]. Journal of Medical Virology, 2019, 91(12):2083-2092.
- [37] 刘瑞霞.银杏叶提取物对糖尿病患者血液流变学和微血管循环的影响[J].中药药理与临床,2015,31(4):239-241.
- [38] 刘东敏,赵明君,孙晓红.从肝论治“双心疾病”探析[J].陕西中医药大学学报,2021,44(6):41-45.
- [39] 万冬宇.银杏叶提取物辨治对急性冠脉综合征患者血清炎症因子影响的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(11):1560-1561.
- [40] 张景云,路方红,吴坚美,等.银杏叶口服液对冠心病病人低密度脂蛋白氧化的抑制作用[J].中国新药与临床杂志,1998,17(1):13-14.
- [41] 窦林英.西肽普兰联合银杏叶提取物在老年冠心病病人合并抑郁中的应用[J].中国实用医药,2013,8(26):41-42.
- [42] 李俊宁.68 例心绞痛患者使用银杏叶片的临床疗效探讨[J].当代医学,2013,19(21):29-30.
- [43] 任黔玲,周溯,马良金,等.银杏酮酯滴丸与苯磺酸左旋氨氯地平 and 厄贝沙坦用于老年高血压的疗效和安全性[J].西部医学,2018,30(5):748-751.
- [44] 黄春梅.银杏叶片联合苯磺酸氨氯地平治疗老年原发性高血压的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(9):35-36.
- [45] 何永丹.银杏叶片联合氨氯地平治疗高血压伴高脂血症的疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(2):52-53.
- [46] 杨树伟.阿托伐他汀联合银杏叶片治疗高脂血症合并血流变异常的临床观察[J].继续医学教育,2015,29(1):109-110.

(修回日期:2022-12-24 编辑:崔春利)