

银杏叶提取物对中枢神经系统保护作用研究进展

廖玉群¹ 李文宏² 刘永忠²

(1 江西药都樟树制药有限公司 樟树 331200; 2 江西中医学院 南昌 330006)

关键词: 银杏叶提取物; 中枢神经保护作用; 综述

中图分类号: R 284.2

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2007)05-0091-02

银杏叶 *Folium Ginkgo* 为银杏 (*Ginkgo biloba* L) 的干燥叶, 入药始于明代。银杏叶中含有黄酮类、萜内酯类以及少量的多酚类、生物碱、长链醇、酮类及微量元素等化学成分^[1]。银杏内酯含量的多少是评价银杏叶提取物 (EGb761) 质量的关键^[2]。EGb761 能改善脑血液循环紊乱状态 (如动脉血流不足引起的痴呆), 并被用作拮抗各种失调的药物, 广泛用于治疗神经紊乱如阿尔茨海默氏病及各种常见的老年性疾病如眩晕、抑郁、短时期的记忆减退、听力下降、注意力不集中和失眠等。本文对近年来 EGb761 对中枢神经系统的保护作用综述如下:

1 改善神经调节作用

饮食中添加 EGb761, 通过高密度寡核苷酸的排列来说明鼠海马回和皮质的转录活性, 结果海马回和皮质的基因表达在三维折叠上发生改变。在皮质, 编码乙溴醋胺酪氨酸 / 苏氨酸磷酸酯酶和微管的 mRNAs 明显增加; 与大脑功能相关的化学物质, 如氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异唑丙酸 (AMPA)、Ca²⁺ 和氯化物通道、催乳素 (Prolactin, PRL) 和生长激素 (GH) 都出现上调现象。在海马回, 仅甲状腺载运蛋白的 mRNA 上调。表明 EGb761 有显著的调节神经作用^[3]。给鼠饲喂 β - 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 造成记忆缺损模型, 大脑皮质和海马回乙酰胆碱转移酶 (AChE) 活性和生长激素释放抑制激素水平下降^[4], 褪黑激素不能逆转这种变化, 而银杏叶提取物能部分恢复海马回记忆和乙酰胆碱酶活性, 但不能恢复生长激素释放抑制激素水平。可见银杏叶提取物通过影响胆碱能系统来保护大脑免受 A β 的损伤。

2 保护中枢神经系统局灶性脑缺血的作用

鼠饲喂 EGb761: 低剂量组 50mg/ (kg · d), 高剂量组 100mg/ (kg · d), 7d 后硅包埋于颈内动脉造成可逆性大脑中动脉梗死模型, 24h 内观察其梗死体积。结果表明 EGb761 能缩小卒中梗死体积及大脑半球梗死百分比值, 且呈剂量依赖性, 但较高剂量的 EGb761 有潜在的增加 ICH 的危险^[5]。沙鼠前脑瞬间缺血 5min 后, 用 EGb761 连续灌注 7d, 结果发现在海马趾 Cal 神经元细胞、色素氧化酶 COX III mRNA 水平明显下降, EGb761 [(25、50 和 100mg/ (kg · d))] 能保护鼠免受缺血诱导的 Cal 神经细胞的死亡和 COX III mRNA 减少的影响^[6]。可见, EGb761 具抗缺血诱导的神经细胞死亡和降低线粒体基因表达的作用。

3 增强识别功能

EGb761 急性处理及慢性处理均能促进鼠的嗅觉识别功能, 且识别持续的时间延长, 具有改善幼、老龄鼠嗅觉短期记忆的功效益^[7]。EGb761 (3mg/mL) 能使雏鸡的长期记忆得以改善; 但同剂量的 EGb761 对强训练雏鸡的长期记忆有削弱作用, 表明训练后饲喂 EGb761 可增强仅有短期记忆能力的鸡

的长期记忆功能, 而对有正常记忆的鸡则起负作用^[8]。EGb761 能对抗东莨菪碱所致的鼠消极逃避反应能力下降, 可增加鼠的迁移时间和拒绝迁移反应, 且呈剂量依赖性, 能提高认知能力, 减弱乙酰胆碱酯酶特有的活性。可以看出银杏叶提取物具抗胆碱酯酶和抗痴呆的作用, 在临床上可作治疗痴呆的良药^[9]。

4 改善视觉障碍

眼睛在进行正常生理活动过程中, 要不断地克服波动的眼内压 (IOP) 的阻力, 来调整视神经的血流速度。EGb761 能改善中枢和周围血液流量, 使血管痉挛复位, 降低血液黏度, 抑制 PAF 活性, 减少细胞凋亡, 阻止兴奋性中毒^[10], 而且它不影响 IOP, 有利于青光眼的治疗^[11]。EGb761 对亚硝酸盐诱导的鼠白内障模型有极好的抗氧化作用, 可清除活性氧和氮自由基, 抑制蛋白质的氧化修饰作用, 保护正常细胞免受阿脉和光介导的胁迫及核 DNA 单链突变^[12], 并能阻止化学诱导的细胞凋亡。EGb761 的抗氧化、抗菌、抗细胞凋亡和保护细胞的作用赋予了它独特的抗白内障的功效, 值得进一步研究。

5 抑制细胞凋亡

过氧化氢和硫酸亚铁可诱导鼠小脑粒细胞发生细胞凋亡, 使细胞膜流动性下降, 膜蛋白质的构象改变。用 EGb761 预处理粒细胞能有效地使过氧化氢和硫酸亚铁诱导的氧化作用减弱, 保护小脑粒细胞, 从而避免细胞凋亡^[13]。用 A β 处理细胞会诱发自由基的生成、葡萄糖摄入和细胞凋亡, EGb761 可抑制 A β 诱导的细胞凋亡, 但不能解除 A β 造成的神经毒性, 且呈剂量依赖性^[14]。EGb761 通过阻止 A β 诱发的可溶性、可扩散性毒害神经的配基, 提示 EGb761 具有抑制细胞凋亡的作用。

6 调节胞内 Ca²⁺ 信号

EGb761 可抑制磷酸核苷二酯酶 (PDE4) 活性, 引起内皮细胞胞内 Ca²⁺ 水平改变。通过在培养的人脐静脉内皮细胞内测试静止 Ca²⁺ 和主动脉诱导 Ca²⁺ 水平上调的变化来检测 EGb761 的活性, 结果表明 EGb761 可增加细胞内 cAMP 与双丁酰环磷腺苷 (db-cAMP) 的作用, EGb761 主要通过抑制内源 Ca²⁺ 库中 Ca²⁺ 的释放。EGb761 可增加肝的鲜重、磷脂浓度和细胞色素 P-450 (CYP) 含量, 增强肝脏谷胱甘肽 S- 转移酶的活性, 并能诱导肝脏 CYP2B1/2、CYP3A1 和 CYP3A2 mRNA 水平, 表明 EGb761 具有通过增强细胞色素 P-450 表达来阻止 Ca²⁺ 通道阻滞剂的作用^[15]。EGb761 可促进主动脉内皮细胞 Ca²⁺ 的水平^[16]。

7 抗氧化作用

银杏最重要的功效在于能重新恢复被自由基破坏的细胞膜, 银杏的功能类似于人体内部最强大的抗氧化物 - 超氧化歧化酶 (SOD), 其所含的抗氧化物杨梅黄酮, 能抑制自由基

格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的临床研究近况

丁平 查伟

(江西国药有限责任公司 南昌 330052)

关键词:2 型糖尿病;格列齐特缓释片;综述

中图分类号:R 587.1

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2007)05-0092-02

格列齐特为第 2 代磺酰脲类口服降血糖药物,主要作用于胰岛 β 细胞,能显著地使血糖正常化,恢复胰岛素生理性的分泌模式,并通过对胰岛敏感组织的作用,解决胰岛素抵抗的问题,它具有降低血糖及改善凝血功能的双重作用,可改善糖尿病的代谢及改善或延缓糖尿病血管并发症的发生,且不良反应少^[1],被广泛应用于临床。缓释剂型是格列齐特的一种新剂型,本品采用独特的缓释技术,利用高黏度高分子材料羟丙甲纤维素系列控释材料制备亲水性骨架片,吸水膨胀形成凝胶。通过加入不同黏度的羟丙甲纤维素用量,调节药物释放速度,使格列齐特在体内缓慢释放,维持有效血药浓度,从而减少了用药的次数,同时又可降低毒副作用,其具有用药剂量低、生物利用度高、日服 1 次、依从性高等优点。

1 临床疗效研究

胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞分泌功能衰竭是 2 型糖尿病(T2DM)发病的主要原因,而长期的高血糖又加重原有的胰岛素抵抗及进一步恶化 β 细胞功能。格列齐特是第二代磺酰脲类药物,对胰岛 β 细胞的刺激效应不仅取决于尚存的 β 细胞和药物剂量,在一定程度上还受血糖浓度的影响。磺酰脲类药物在一定浓度范围内,不同的血糖水平其刺激胰岛素分泌的强度可有差别。现有的资料显示格列齐特缓释剂在药理剂量时,每日口服 1 次维持 24h 较低的血药浓度,由于它们刺激胰岛素的分泌,部分还与进餐引起的血糖升高有关,因而可

对细胞的损害。EGb761 在清除自由基方面的效率比维生素 E 还要高,能防止高脂肪的细胞膜被氧化。EGb761 (100mg/kg)能抑制博来霉素(180mg/kg)对鼠的损伤,降低博来霉素所致血清升高的 α - 肿瘤坏死因子(TNF)水平、肺匀浆脂质过氧化物水平和胶原蛋白含量,其生化和药理参数明显得以改善,EGb761 能有效地阻止博来霉素诱导的肺纤维化^[17]。NO 供体硝普钠能引起海马回细胞活性氧(ROS)堆积,导致细胞大量死亡,EGb761 能有效地阻止硝普钠激活的蛋白激酶 C(PKC)活性^[18]。由此可见,饮食摄入银杏叶提取物有利于防止大脑正常衰老。

参考文献

[1]王浴生,邓文龙,薛春生.中药药理与应用[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2000.120~124
[2]杨光,刘小军.重新评价银杏叶制剂的质量与功效[J].北京中医,1999,18(3):60~62
[3]Tang F, Shiu S, Nag SYW,et al. The effects of melatonin and Ginkgo biloba extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with β -amyloid 1-40[J].Life Sciences, 2002, 71(22):2 625~2 631
[4]Ritch R. Potential Role for Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Glaucoma[J]. Medical Hypotheses, 2000, 54(2):221~235
[5]Chandrasekaran K,Mehrabian Z,Spinnewyn B,et al.Neuroprotective effects of bilobalide. A component of the Ginkgo biloba extract(EGb 761) in gerbil global brainischemia[J]. Brain Research,2001,922(2):282~292
[6]Campos-toimil M,Lugnier C,Droy-lefadc MT,et al. Inhibition of Type 4 Phosphodiesterase by Rolipram and Ginkgo biloba Extract (EGb761) Decreases Agonist-Induced Rises in Internal Calcium in Human Endothelial Cells[J]. Arterioscler Thromb, 2000, 20:34~40
[7]Wirth S,Stemmelin J,Will B,et al. Facilitative Effects of EGb761 on Olfactory Recognition in Young and Aged Rats [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior,2000,65(2):321~326
[8]Rickardns,Kowadlon,Gibbsme. Effect of the Ginkgo biloba extract

(EGb761)on memory formation in day-old chicks [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2001,69(3~4):351~358
[9]Das A,Shanker G,Nath C,et al.A comparative study in rodents of standardized extracts of Bacopa monniera and Ginkgo biloba Anticholinesterase and cognitive enhancing activities [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002, 73(4):893~900
[10]Rhee DJ,Jaykatz L,Spaeth GL,et al.Complementary and Alternative Medicine for Glaucoma [J].Survey of Ophthalmology, 2001, 46(1):43~55
[11]Thiagarajan G,Chandani S,Rao SH,et al.Molecular and Cellular Assessment of Ginkgo Biloba Extract as a Possible Ophthalmic Drug [J]. Experimental Eye Research, 2002,75(4):421~430
[12]Wei TT, NI YC, Hou JW, et al. Hydrogen Peroxide—Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Cerebelar Granule Cells Protection by Ginkgo Biloba Extract [J]. Pharmacological Research, 2000, 41(4): 427~433
[13]Yao ZX,Drieu K,Papadopoulos V.The Ginkgo biloba extract (EGb761)rescues the PC12 neuronal cells from?—amyloid induced cell death by inhibiting the formation of β -amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands [J]. Brain Research, 2001, 889(1-2):181~190
[14]Clark WM,Rinker LG,Lessov NS, et al. Efficacy of Antioxidant Therapies in Transien Focal Ischemia in Mice[J]. Stroke,2001,32: 1 000~1 004
[15]Kubota Y,Tanaka N,Umegaki K,et al.Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level [J]. Life sciences, 2001, 69 (20):2 327~2 336
[16]Roncin JP,Schwart ZF,Arbignyd P.EGb761 in Control of Acute Mountain Sickness and Vascular Reactivity to Cold Exposure[J]. Aviation Space and Environmental Medicine,1996, 67(5):445~452
[17]Daba MH,Abdel-Aziz,Moustafa AM,et al.Effects of L-Carnitine and Ginkgo Biloba Extract(EGb761)in Experimental Bleomycin-Induced Lung Fibrosis[J]. Pharmacological Research, 2002, 45(6): 461~467
[18]Bastianetto S,Quirion R.Natural extracts as possible protective agents of brain aging [J] .Neurobiology of Aging,2002, 23 (5):891~897

(收稿日期:2006-11-22)