

银杏叶提取物保护中枢神经系统作用机制及临床应用研究进展

朱韵韵, 郭原, 周亚杰, 冯鹏, 冯敏

(南京中科药业有限公司, 江苏 南京 210008)

摘要: 银杏叶提取物为银杏科植物银杏的干燥叶经加工制成的提取物, 国内外的大量研究表明, 其在保护中枢神经系统中有多环节、多靶点共同作用, 并且不良反应小、安全性好的优势, 应用前景良好

关键词: 银杏叶提取物; 帕金森病; 轻度认知功能障碍; 老年痴呆; 机制研究; 临床应用

中图分类号: R322.81

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.50.021

本文引用格式: 朱韵韵, 郭原, 周亚杰, 等. 银杏叶提取物保护中枢神经系统作用机制及临床应用研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(50): 41-42+45.

Research Progress of Mechanism of Ginkton in Protecting Central Nervous System and Clinical Application

ZHU Yun-yun, GUO Yuan, ZHOU Ya-jie, FENG Peng, FENG Min

(Nanjing Zhongke Pharmaceutical Co, Ltd, Nanjing Jiangsu 210008)

ABSTRACT: Ginkton is an extract made from dried leaves of ginkgo biloba of ginkgoaceae. A large number of studies home and abroad have shown it has common effect at multi links and multi targets in protecting central nervous system, which has advantages of less adverse reactions and good safety with good application prospect.

KEY WORDS: Ginkton; Parkinson's disease; Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Mechanism study; Clinical application

0 引言

银杏叶提取物为银杏科植物银杏的干燥叶经加工制成的提取物, 主要活性物质为总黄酮醇苷和萜类内酯。中国药典 2015 年版规定, 以干燥品计, 银杏叶提取物中总黄酮醇苷的含量不得少于 24.0%, 萜类内酯的含量以白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C 的总量计不得少于 6.0%^[1]。国际上, 银杏叶提取物以德国 Schwabe 药厂专利工艺生产的 EGB761 为标准^[2], 质量控制指标与中国药典 2015 年版相同。银杏叶提取物的主要药理活性包括抗氧化、清除自由基、拮抗血小板活化因子、改善血液流变性、保护心脑血管、保护中枢神经系统、降血脂、预防动脉粥样硬化、减轻炎症反应、改善气道重塑、抗肿瘤、免疫调节等^[3-4]。

近年来, 随着我国人口老龄化进程加快, 帕金森病、轻度认知功能障碍、老年痴呆等退行性中枢神经系统疾病的发病率逐年升高。研究发现, 20%-57% 的帕金森病患者在确诊后 3-5 年内发生轻度认知功能障碍^[5], 每年约有 10% 的帕金森病患者发展成老年痴呆, 是正常老年人的 6 倍。最终, 80% 以上的帕金森病患者会发展为老年痴呆^[6]。因此, 对帕金森病患者进行早期干预, 预防或延缓其轻度认知功能障碍的发生, 及其进一步向老年痴呆发展具有重要的临床意义。

银杏叶提取物是临床上使用最为广泛的中药提取物之一, 在 130 多个国家作为药物或食品添加剂被广泛应用^[7]。近年来, 国内外的大量研究表明, 银杏叶提取物在保护中枢神经系统中有多环节、多靶点共同作用, 并且不良反应小、安全性好的优势, 应用前景良好。本文对近年来研究

报道的银杏叶提取物保护中枢神经系统的作用机制以及临床应用综述如下。

1 作用机制研究

1.1 帕金森病。帕金森病又名震颤麻痹, 是最常见的神经退行性疾病之一, 老年人高发。临床症状可分为运动症状和非运动症状。运动症状主要表现为静止性震颤、运动迟缓、姿势步态异常等, 非运动症状主要表现为认知异常、睡眠障碍、自主神经功能障碍、感觉障碍等。已有研究表明^[8], 帕金森病的发生与氧自由基水平的升高关系密切。氧化应激产生的大量氧自由基可造成脑组织内神经元细胞的死亡。随着氧化应激程度的加剧, 超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶清除自由基的能力逐渐减弱, 脑组织中多巴胺神经元不断受到自由基的攻击, 最终导致神经细胞出现损伤或者死亡。

黄荣^[9]利用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)腹腔注射制备帕金森小鼠模型, 滚筒试验评估小鼠肢体运动功能, 色谱法测定纹状体内多巴胺含量, 分光光度法测定脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶及丙二醛含量, 并对脑组织切片进行酪氨酸羟化酶免疫组化染色, 观察黑质多巴胺能神经损伤情况。结果显示, 银杏叶提取物可以显著提高帕金森病小鼠脑组织中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 加快清除自由基, 降低丙二醛含量, 保护帕金森病小鼠神经免受损伤。

1.2 轻度认知功能障碍和老年痴呆。轻度认知功能障碍是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态。与正常老人相比, 患者的神经影像及神经病理存在异常, 并存在记忆或其他认知领域的轻微损害, 但是日常生活能力没有受到

明显影响。老年痴呆又称阿尔茨海默病,是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征。

由于轻度认知功能障碍可以认为是老年痴呆的先导症状,所以它们的发病机制非常相似,目前存在多种假说。例如, β 淀粉样蛋白的神经毒性机制、Tau蛋白的过度磷酸化机制、中枢胆碱能机制、氧化应激损伤机制、细胞因子的炎性机制等等^[10-11]。由于银杏叶提取物中的主要活性物质为黄酮类化合物与萜内酯,抗氧化应激和抗炎作用明显,对上述作用机制均有一定调节作用。因此,银杏叶提取物在改善、治疗轻度认知功能障碍和老年痴呆中的作用被广泛研究。

傅亚等^[12]综述,银杏叶提取物可增强脑组织超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活力,降低乙酰胆碱酯酶活力和丙二醛含量,清除氧自由基,抑制神经细胞凋亡,改善痴呆大鼠学习记忆能力。银杏叶提取物也可抵消 β 淀粉样蛋白1-40对高电压激活钙通道电流的增强作用,抑制钙离子内流,提高A β 损伤海马神经元活力、提高NeuN+细胞数,降低神经元凋亡率。银杏叶提取物可显著降低人淀粉样蛋白前体水平,有效抑制 β 淀粉样蛋白形成。银杏内酯B可通过减少一氧化氮的生成,降低星形胶质细胞炎症因子白细胞介素6 mRNA和细胞趋化因子mRNA的表达,从而减少白细胞介素6及细胞趋化因子的产生,减轻炎症反应的程度,缓解老年痴呆症状。

2 临床应用研究

张超等^[13]报道了银杏叶提取物对帕金森病合并轻度认知功能障碍患者认知功能的影响。实验设计为:将筛选出的83例患者,随机分为治疗组(43例)及对照组(40例),两组均给予基础治疗,治疗组另外给予银杏叶提取物进行治疗,疗程共6个月,治疗前、治疗后3个月及6个月分别进行简易精神状态量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估(MoCA)积分测量,分析比较两组治疗3个月、6个月后的MMSE及MoCA积分变化、治疗有效率及痴呆转化情况。结果显示,治疗组3个月及6个月后MMSE及MoCA量表评分较治疗前均增高($P<0.05$),治疗组3个月及6个月后MMSE及MoCA量表评分均高于对照组同期($P<0.05$),治疗组3个月及6个月后MMSE及MoCA有效率均高于对照组同期($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组6个月MMSE及MoCA有效率比3个月增高($P<0.05$),两组3个月及6个月痴呆转化率比较无明显差异($P>0.05$)。数据表明,银杏叶提取物可以在6个月内持续改善帕金森病合并轻度认知功能障碍患者认知功能,疗效随着时间的延长而增加。

夏迅^[14]报道了银杏叶提取物对轻度认知障碍的影响。实验设计为:将轻度认知功能障碍患者245例,随机分为治疗组($n=123$)与对照组($n=122$),两组均予基础治疗,治疗组加用银杏叶提取物40 mg,1天3次,口服。两组治疗前、治疗6个月及1年后进行简易精神状

态检查(MMSE)与画钟试验(CDT)并检测治疗前后两组患者体内红细胞乙酰胆碱(RBC-Ach)及红细胞乙酰胆碱酯酶(RBC-AchE)活性。结果显示,治疗6个月及1年后,治疗组MMSE、CDT积分均显著提高,且均高于同期对照组($P<0.01$);与治疗前比较,治疗1年后,治疗组RBC-Ach含量显著升高($P<0.01$),且高于对照组($P<0.01$);治疗组RBC-AchE活性水平显著下降($P<0.01$),且低于对照组($P<0.01$)。数据表明,银杏叶提取物能显著改善轻度认知功能障碍患者认知功能,降低老年痴呆转化率,可能与其改善中枢胆碱能系统功能有关。

曾佩佩等^[15]报道了口服银杏叶提取物治疗轻度认知功能障碍的疗效及安全性。实验方法为:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang和VIP等数据库,查找口服银杏叶提取物治疗轻度认知功能障碍的随机对照试验。对纳入文献进行质量评价,采用RevMan5.2版软件进行Meta分析。对纳入的7个研究,共计815例患者进行Meta分析,结果显示:口服银杏叶提取物制剂3,6,12个月在改善轻度认知功能障碍患者简易智能量表(MMSE)评分方面优于对照组;口服银杏叶提取物制剂6,12个月在改善轻度认知功能障碍患者画钟试验(CDT)评分方面优于对照组;口服银杏叶提取物制剂治疗6,12个月,其预防轻度认知功能障碍患者转化为痴呆的疗效优于对照组。数据表明,口服银杏叶提取物制剂治疗轻度认知功能障碍的临床有效性及预防痴呆的发生率优于空白对照。

3 结论

综上所述,近5年来国内、外有关银杏叶提取物在保护中枢神经系统方面的报道较多,其作用机制也涉及多环节、多靶点。临床研究表明,银杏叶提取物在保护中枢神经系统方面疗效显著、不良反应小、安全性好。随着对银杏叶提取物的药理研究和临床应用的深入开展,银杏叶提取物在保护中枢神经系统中的作用将会得到更加深入和全面的评价。

参考文献

- [1] 中国药典.银杏叶提取物,第一部[S],2010.
- [2] Kloss P,Jaggy H.Verfahren zur gewinnung eines vasoaktiven Arzneimittels aus den. Blatten von Ginkgo biloba und Arzneiparapate[P].DE:2117,429,1972.
- [3] 齐惠珍,周霞瑾,王明霞.银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J].河北中医,2013,35(12):1899-1901.
- [4] 张鹏飞,廖丽君,邓祯,等.银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(2):426-429.
- [5] Williams-Gray CH, Foltyn T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort [J]. Brain, 2007, 130(7): 1787-1798.
- [6] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson disease: the inevitability of dementia at 20 years [J]. Mov disord, 2008, 23(6): 837-844.

(下转第45页)

处于同等频率。国外研究学者对实施该种治疗方式的扩心病患者进行跟踪研究,在治疗后扩心病患者的临床症状均得到不同程度的改善,个别扩心病患者生命周期延长 11 年之久。③体骨骼肌卫星细胞移植术。该种临床治疗方式主要是替代功能效率不高或者已无功能的心肌细胞,以多分化能力的骨骼肌干细胞为主,通过此种方式提高患者心肌的收缩水平,从而达到治疗扩心病患者临床病症的效果。但是体骨骼肌卫星细胞移植术仍处于实验阶段,其近期临床效果及远期临床效果无从确定。

4 结论

总之,有关扩心病的病因学以及治疗方法的研究正在不断进步,国内外学者对此的关注度非常高,在扩心病的临床治疗方面也不断有新的成果得出,扩心病的治疗方法

越来越多样。对扩心病进行病因学的分析,就是为了让扩心病治疗更加具有针对性,而扩心病的发病与众多因素有关,在这方面研究还是需要不断强化,这样可以促进扩心病治疗取得新的突破。

参考文献

- [1] 李丹,刘凤岐,马丹,等.心区交感神经阻滞对扩心病、缺血性心肌病、瓣膜病心衰患者的疗效观察[J].现代医学,2017,45(04):559-562.
- [2] 方超.心功能Ⅲ级扩心病患者腹腔镜胆囊切除术麻醉处理一例[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(04):775+777.
- [3] 邓家国.扩心病心力衰竭患者联用酒石酸美托洛尔、卡托普利治疗的效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(24):125-126.

(上接第 40 页)

人员的沟通交流,医护人员要是患者明确运动健身并不等于药物治疗,在进行运动的同时,还需要口服降压类药物,通过两者的相互结合来进一步强化治疗效果,提高高血压患者的身体健康水平。⑤高血压患者在运动前要对自身的血压指标进行常规测量。通常来说,高血压患者在进行运动健身活动 15 分钟后,其自身的收缩压、舒张压指标会恢复到运动前的水平,随着时间的推移逐步呈现下降趋势,一般维持在 10-20 小时。高血压患者的此类血压反应情况会因个体差异而呈现区别,因此,高血压患者要对自身的血压情况进行密切观察,并且及时记录自身血压变化指标及变动幅度。

5 结论

综上所述,运动干预是一种比较不错的治疗手段,对于控制高血压患者病情具有显著疗效。同时,运动干预法在应用时应注重个人的体能决定,根据患者实际情况设定行之有效的运动干预方案。此外,在这里说明一点,运动干预法未来在高血压病情控制领域还存在较大上升空间,相关学者必须加强干预方案人性化制定与研究。

参考文献

- [1] 王雁.高血压患者运动干预研究现状[J].天津护理,2017,25(06):575-576.
- [2] 刘金专.社区老年高血压应用非药物干预的研究进展[J].医疗装备,2017,30(16):197-198.
- [3] 董俞辰,杨翼.运动干预非酒精性脂肪肝研究进展[J].少林与太极(中州体育),2015,(12):51-55.

(上接第 42 页)

- [7] Wang W,Kang Q,Liu N,et al.Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion [J]. Fitoterapia,2015(102):189-197.
- [8] 姜立志,沈丽华,李作汉,等.帕金森病患者氧化应激与运动功能的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1092-1094.
- [9] 黄荣.银杏叶提取物对 MPTP 所致帕金森小鼠神经保护作用研究[J].数理医药学杂志,2017,30(11):1581-1583.
- [10] 冯姣姣,郑健刚,刘佳琳,等.轻度认知障碍中西医结合机制的研究进展[J].长春中医药大学学报,2014,30(6):1166-

1169.

- [11] 吕秀霞,姜勋,韩磊.老年痴呆的发病机制与药物治疗综述[J].中国疗养医学,2016,25(4):356-358.
- [12] 傅亚,谈宗华,胡承波,等.银杏叶提取物对中枢神经系统保护作用的研究进展[J].中国药房,2013,24(23):2196-2199.
- [13] 张超,冯娟,李红娟,等.银杏叶提取物治疗帕金森病轻度认知障碍疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(31):109-111.
- [14] 夏迅.银杏叶提取物对轻度认知功能损害的影响[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(11):876-882.
- [15] 曾佩佩,黎红丹,刘泰.口服银杏叶提取物制剂治疗轻度认知功能障碍 Meta 分析[J].医药导报,2017,36(7):761-766.