

# 银杏苦内酯的药理和临床研究进展

广西师范大学计算与分析测试中心(桂林541004) 李光仪\* 刘明登  
湖南省宜章县第一人民医院 李满芬

**摘要** 血小板活化因子(简称PAF)是许多疾病发病的重要介质,以银杏树中提取的银杏苦内酯是特异的PAF拮抗剂。今综述银杏苦内酯在血液循环系统、中枢神经系统、消化系统、泌尿系统、生殖系统、气管过敏性、器官移植排斥反应及其它免疫反应、炎症反应等的药理作用,并概述其临床研究进展。

银杏科植物银杏*Ginkgo biloba* L.被称为裸子植物的“活化石”,为我国特产植物。银杏内酯是从银杏叶、根皮等中提取的有效药用成分之一。到目前为止,从银杏叶中共提得6个萜类内酯化合物:银杏苦内酯A、B、C、M、J(ginkgolide A、B、C、M、J)和银杏新内酯(bilobalide)。它们都具有二萜或倍半萜结构。3个 $\gamma$ -内酯环和1个罕见的特丁基等结构特征。从80年代开始,国内外学者对它们的药理和生理作用进行了广泛而深入的研究,发现银杏苦内酯(特别是银杏苦内酯B,简称BN52021)是特异的血小板活化因子(简称PAF)拮抗剂。PAF是多种疾病发病的介质之一。银杏苦内酯在治疗哮喘、内毒素休克、器官移植排斥反应、心脑血管疾病及多种炎症疾病等均有潜在作用。

## 1 对血液循环系统的作用

1.1 对血小板聚集和止血作用:离体和活体实验表明,BN52021能完全阻止PAF引起的兔、鼠、猪等的血小板聚集作用,但未能干扰肾上腺素引起的聚集<sup>[1]</sup>。同样,BN52021也抑制了PAF引起健康人的血小板聚集,但对ADP引起的聚集无影响。这些说明BN52021是特异的PAF拮抗剂。在鼠和离体猪耳的实验中,PAF引起组织类纤维蛋白溶解酶原激活剂的释放和增强纤维蛋白溶解作用,BN52021依赖剂量消除了PAF的作用<sup>[2a]</sup>。

1.2 对心肌功能及心肌梗塞的作用:BN52021能阻止静注了哌卡因引起的雄鼠心肌衰退、抑制缺氧引起的人和猪冠状动脉收缩以及能消除PAF引起的狗心脏心律不齐<sup>[2b]</sup>。离体豚鼠心脏过敏引起的心功能失调亦被BN52021抑制,提示银杏苦内酯对过敏性休克期间的心脏症状具有治疗价值。

离体鼠心脏实验证实BN52021能阻止局部缺血引起的心律不齐,但对心率,冠状流动和心肌功能无作用<sup>[3]</sup>。这个结果显示BN52021抗心律不齐而又不干扰心脏正常功能,是治疗心律不齐的有效药物。在冠状动脉扎结的老鼠实验中,在观察期内(1、10、21d),BN52021大大地减少了梗塞范围,麻醉兔经冠状动脉闭塞90min和再充血180min后导致了心肌组织严重损伤,给予BN52021后明显地抑制了心室纤维化作用和减少了梗塞程度<sup>[4]</sup>。暗示银杏苦内酯可能对后期的心肌梗塞有治疗价值,大量研究都证实银杏苦内酯可能是通过阻止心律不齐和减少梗塞范围来对心提供保护性作用。

## 1.3 对外周循环的作用

1.3.1 对休克状态的作用:PAF是休克和损伤引起外周循环损坏的介质之一。Siren等<sup>[5]</sup>

\*Address: Li Guangyi, Computer and Analysis Testing Centre, Guangxi Normal University, Guilin

研究了BN52021对PAF引起鼠血压、心率、心输出量及肾、肠系膜的血液流动等变化的影响,发现BN52021能阻止低血压和心脏功能的变化,也减弱了肾的血流反应,但肠系膜的反应基本不变。Lagente等<sup>[2c]</sup>发现BN52021拮抗PAF引起的鼠肠系膜小动脉和小静脉直径的变化,BN52021还抑制了狗由止血带休克产生的严重血液动力改变及麻醉狗中肠系膜动脉闭塞和再充血引起的休克。用BN52021处理总烧伤表面积40%的老鼠时能显著改善烧伤,在第3周时,与对照组比较,老鼠存活率大为增加( $P<0.01$ )<sup>[6]</sup>。

1.3.2 对肺循环的作用: PAF能导致大白猪肺脉管的血管收缩,切除迷走交感神经不影响其变化,但静注BN52021(5mg/kg)阻止了收缩。将PAF注入右肺动脉里,增加了灌注液压力和干、湿肺重的比率,而BN52021阻止了PAF的作用,故BN52021在治疗肺哮喘有临床价值<sup>[2d]</sup>。

1.3.3 对内毒素所致的循环改变的作用: 内毒素能导致许多疾病发生如低血压、休克等。在有知觉的老鼠实验中,BN52021对早期由内毒素所致的低血压无明显影响,但它大大改善后期的降低血压作用<sup>[2e]</sup>。静注内毒素增加老鼠肠系膜的微管直径,但BN52021阻止此变化<sup>[2e]</sup>。在犬的内毒素模型上,BN52021改善了其存活率,延长了存活时间及抑制内毒素所致的血液动力学改变<sup>[2f]</sup>。在羊肺模型上,BN52021抑制了内毒素引起的淋巴流动紊乱而致的肺高血压和肺水肿<sup>[2g]</sup>。大量实验已经证实,内毒素能诱导多种器官如胃、十二指肠、肾及肺等合成和释放PAF,此内源PAF在内毒素致病中起关键作用,所以BN52021能抑制内毒素的作用实际上是因为其对PAF的拮抗作用<sup>[2h]</sup>。

1.3.4 对动脉粥样化形成和动脉高血压的潜在作用: 近来,BN52021的研究已延伸到变性的外周动脉疾病中如动脉粥样化形成和原发性高血压。Feliste等<sup>[7]</sup>对接受正常和过多胆固醇食物的兔子进行了研究。口服BN52021(20mg/kg·d)一个月后,接受致动脉粥样化食物兔子的血浆和主动脉中过高酯化胆固醇含量大为降低,但游离胆固醇水平仍然相对不变。同时BN52021不影响细胞胆固醇的酯化作用或肝的脂酰辅酶A胆固醇脂酰基转移酶的活性。

## 2 对中枢神经系统的作用

在我国古代,人们就已发现银杏叶提取物能增加人脑血液循环,使人精神清爽和延缓衰老。现已证实银杏苦内酯能影响脑的调节活动。

2.1 对脑功能的作用: Domingo等证实沙土鼠脑中存在着PAF受体结合部位及其能被BN52021占有<sup>[2i]</sup>。鼠脑能合成PAF,腹腔注射化学惊厥药、印防己毒素等及电惊厥大大增加鼠脑PAF水平<sup>[8]</sup>。PAF这个磷脂介质可作为神经调节剂,通过改变受体的性质影响神经元传递作用。BN52021拮抗PAF的作用而增强神经元的抑制活性,在癫痫、焦虑不安及其它许多疾病中有治疗作用。另外,离体和活体实验证实,PAF可能是鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴和糖肾上腺皮质激素分泌的激活剂以及可能是免疫系统与中枢神经系统相互作用的介质<sup>[9]</sup>。BN52021抑制PAF的作用而影响内分泌系统及影响免疫系统与中枢神经系统的相互作用。

2.2 对耳、眼的作用: BN52021阻止PAF引起的内耳电位(尤其是内淋巴电位)的变化,抑制速尿灵导致的耳蜗电位变化<sup>[2j]</sup>。PAF能引起兔眼内压力的增加,但BN52021消除其过高血压,同时也降低眼房水中因激光照射虹膜而增加的PGE<sub>2</sub>和蛋白质含量<sup>[10]</sup>。对兔眼角膜损伤后的炎症反应研究,发现BN52021对免疫综合症角膜炎和角膜水肿有潜在治疗作

用。

2.3 对大脑局部缺血的作用：**PAF**是引起脑组织损伤的介质之一。**BN52021**大大改善由两侧颈动脉扎结和再循环引起的沙土鼠脑行为失调和阻止局部缺血和再充血而致沙土鼠脑损伤<sup>[11]</sup>。增强狗多病灶脑局部缺血后的早期神经元恢复和减少沙土鼠脑海马中因局部缺血后的神经元损伤。用杂种狗实验时，发现**BN52021**不引起正常脑代谢参数的重大改变，但极大地减少了局部缺血脑中**ATP**、**AMP**、肌酸和磷酸肌酸的损失<sup>[12]</sup>。显示银杏苦内酯**B**能用于中风的临床治疗。

2.4 对免疫脑脊髓炎的作用：真皮内注射一个脑基因佐剂导致过敏反应的鼠脑脊髓炎，此适合作为综合硬化症的一个实验动物模型。与对照组比较，静注**PAF**5d后导致鼠脑脊髓炎严重恶化，但**BN52021**给药后阻止了病情的恶化，这个实验暗示**BN52021**在治疗这类疾病中可能有效<sup>[13]</sup>。

### 3 对消化系统的作用

3.1 对胃溃疡和肠坏死的作用：**BN52021**和**BN52063**（含40%**BN52021**的混和物）都显著改善**PAF**和内毒素所致鼠胃、肠溃疡，但两者都只部分抑制乙醇而致的胃损伤，且发现**BN52021**抗**PAF**引起的胃损伤比抗内毒素而致的胃损伤更有效<sup>[14]</sup>。鼠慢性结肠炎诱发后，结肠内给予**BN52021**或5-氨基水杨酸对结肠损伤无影响，但腹腔给予**BN52021**后减少了粘连和腹泻的发病率，5-氨基水杨酸无此作用<sup>[15]</sup>。

3.2 对肠局部缺血引起粘膜损伤的作用：**Otamiri**等<sup>[16]</sup>观察了局部缺血损伤后鼠肠的通透性、溶酶体酶的释放及回肠中丙二酸二醛含量等变化。发现阿的平阻止了这些变化，消炎痛加强了这些变化，**BN52021**不影响脊髓过氧化酶活性但抑制丙二酸二醛形成、粘膜通透性增加和N-乙酰-β-葡萄糖胺酶释放等。

3.3 对肝的作用：鼠肝的肝星形细胞能合成和释放**PAF**，**PAF**刺激鼠肝中肝糖原分解且通过肝细胞刺激**PGI<sub>2</sub>**、**PGE<sub>2</sub>**和**PGF<sub>2α</sub>**的产生，**BN52021**、海风藤酮等抑制这些作用<sup>[17]</sup>。扎结胆管而致肝硬化的知觉老鼠中，与安慰剂对照，静注**BN52021**大大降低肝门静脉压，同时降低了心脏指数、门静脉分支的血液流量及能提高系统血管耐受性等。这个结果显示**BN52021**对肝硬变有潜在疗效。

3.4 对实验性胰腺炎的作用：**BN52021**阻断蛙皮缩胆囊肽引起的鼠急性胰腺炎中氧自由基的形成，这意味银杏苦内酯**B**在治疗急性胰腺炎中可能有用<sup>[2k]</sup>。

### 4 对泌尿系统的作用

**BN52021**能抑制**PAF**、内毒素及肌注甘油等引起的鼠肾小球滤过速度和肾血流量的减少。麻醉鼠左肾动脉闭塞30min后放松，**BN52021**能迅速增加其尿流量、肾小球滤过速度和钠排泄物。结果表明**BN52021**能用于治疗肾损伤。卵清白蛋白激发会引起过敏反应豚鼠肾释放组胺和**TXA<sub>2</sub>**、**LTD<sub>4</sub>**等，**BN52021**则依赖剂量减少了这些过敏反应的介质产生。同时**PAF**也导致了**IL-1**和**TNF**的释放，**BN52021**明显抑制这些细胞激动素的生成，对治疗蛋白尿症等有益<sup>[21]</sup>。

**CsA**是肾移植中最重要的治疗剂，但它同时又会引起肾中毒，对老鼠试验表明，**BN52021**和**BN52063**（含40%**BN52021**的混和物）不仅阻止了**CsA**的毒性，而且也阻止顺式二氨二氯合铂引起的肾小球血液动力学变化和肾中毒<sup>[2m]</sup>。银杏苦内酯可能成为减少肾中毒的侯补药物。

## 5 对生殖系统的作用

Page等综述了PAF和银杏苦内酯在生殖系统中的作用<sup>[26]</sup>。在排卵期间, 卵泡破裂与类似炎症作用有联系。用人的促性腺激素刺激老鼠排卵, 发现BN52021能阻止卵泡破裂、卵巢胶原溶解和血管通透性增加<sup>[18]</sup>。将PAF注射到子宫中会导致假孕老鼠的类似蜕膜反应, 而BN52021抑制此类蜕膜反应<sup>[19]</sup>。

## 6 对气管过敏性的作用

气管高反应性是哮喘的一个重要特征。PAF可诱导支气管高反应, 特点是诱导气管反应性延长和持续增加, 这在豚鼠、狗和人的实验中均可观察到。静注BN52021可抑制PAF和卵清白蛋白诱导的鼠支气管收缩和高反应性, 阻止抗原引起的支气管收缩, 但对丙醇、消炎痛引起的支气管高反应无作用。对正常人的PAF所致的支气管收缩也有作用。它明显地拮抗哮喘病人抗原引起的早期支气管收缩, 并抑制残留的支气管高反应性, 而无副作用<sup>[20]</sup>。

## 7 在移植排斥及其它免疫反应中的作用

鼠皮肤同种移植排斥反应的研究发现, 每天口服BN52021大大延长移植皮肤的存活时间<sup>[2n]</sup>。从豚鼠到老鼠的异位心脏异种移植和正位肝异种移植中同样发现BN52021能延长移植物的存活时间。近来, 有人对肺的保存进行了研究, 证实BN52021能大大延长肺的保存和大为改善被保存肺的功能, 因此银杏苦内酯可应用于肺移植的供体和受体中, 使远距离肺移植成为可能<sup>[2p]</sup>。

银杏苦内酯的药理研究也涉及到细胞中毒和其它免疫反应中<sup>[21]</sup>。BN52021能抑制人类对K562目标细胞的自然杀伤细胞活性, 也能阻止干扰素引起的自然杀伤细胞活性。

## 8 对炎症和关节炎的作用

腹腔注射BN52021能阻止酵母多糖诱发的鼠胸膜炎<sup>[22]</sup>。对鼠腹腔内由阿图斯反应引起的炎症研究发现<sup>[23]</sup>, 抗原的激发会导致所有类二十烷醇如PGE<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub>、TXA<sub>2</sub>等增加, BN52021抑制LTB<sub>4</sub>的产生和增加PGE<sub>2</sub>释放, 但不影响TXA<sub>2</sub>产物; 消炎痛阻止PGE<sub>2</sub>和TXA<sub>2</sub>释放, 增加LTB<sub>4</sub>的形成。这些结果显示PAF和类二十烷醇的相互作用介于阿图斯反应中。Kemeny等研究了BN52021对1,8,9-蒎三酚引起鼠皮炎的作用, 发现它有明显的抑制作用, 同时也发现除PAF是引起鼠皮炎的介质外, 其它介质如PGs、组胺和反应性氧自由基等也涉及此炎症反应中<sup>[24]</sup>。BN52063(40%BN52021及其它介质拮抗剂等组成)依赖剂量抑制鼠的接触性皮炎, 当BN52063与倍他米松同时给药时, 这个反应具有加性效应<sup>[2q]</sup>。另外, 从关节炎病人的滑液中捉得了PAF类似物, 进一步研究发现PAF与IL-1的协同作用涉及到关节疾病中。BN52021抑制抗原引起的兔子关节炎。

## 9 银杏苦内酯的临床研究进展

与药理研究相比, 银杏苦内酯的临床研究相对较少。Bonvoisin等<sup>[2r]</sup>对哮喘病人和特异反应性病人进行了临床试验, 结果令人振奋, 这是首次临床上证实银杏苦内酯治疗哮喘有效。长期的研究, 特别是在非常严重的哮喘病人中, 可能为BN52063(40%BN52021和其它介质拮抗剂混合)在哮喘治疗中提供有益的证据。PAF拮抗剂和其它介质拮抗剂结合使用是有效的, 因为有多种介质介入哮喘病理生理学中<sup>[25]</sup>。Rober等<sup>[2s]</sup>对BN52063进行了临床研究, BN52063对过敏性支气管收缩、过敏性皮肤反应以及由皮内注射过敏原引起“条痕和潮红”反应增加等的抑制作用。结果显示BN52063是一个有效的、选择性的PAF拮抗剂, 它在人皮肤中对由PAF引起的“条痕和潮红”反应有50%的抑制作用, 但在正常志愿

者由PAF引起的支气管收缩中只能部分抑制。Charpentier等<sup>[21]</sup>报道耐药性的随机双盲临床结果和通过用各种免疫功能(如集合淋巴细胞小结的变化、淋巴激活素的产生、自然杀伤细胞的活性及嗜中性细胞杀死反应等)描述了BN52063在健康志愿者中的免疫效果。这个研究首次证实了PAF拮抗剂在人类免疫学中的作用。有关心血管和神经的耐药性、BN52021对外源PAF引起的血小板聚集和皮肤反应的作用效果以及BN52021静脉注射后对健康志愿者的流血时间的影响等也进行了研究<sup>[22]</sup>。结果表明BN52021很好地被耐受了且拮抗血小板由PAF引起的聚集,但对ADP引起的聚集无效果,同时也证明BN52021比BN52063更有效。

有人试验了雾化BN52021对正常和哮喘小孩的支气管收缩和外周循环中总白细胞、嗜酸性细胞由PAF引起的变化等的影响<sup>[23]</sup>。哮喘小孩的气管比正常小孩的气管对PAF更敏感。BN52021的吸入不仅抑制支气管收缩作用,而且抑制了PAF所致的白血细胞和嗜酸性细胞减少,因此,PAF是人类哮喘发病机理的重要介质,BN52021在抑制和治疗支气管高反应性中有重大意义。

### 参 考 文 献

- 1 Schatter M, et al. *J Pharmacol*, 1989, 96(4): 759
- 2 Braquet P. In *Ginkgolides: Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*. Vol II. Barcelona, J R Pr-ous Science, 1990. (a) 291 (b) 275 (c) 267 (d) 241 (e) 457 (f) 463 (g) 219 (h) 471 (i) 613 (j) 797; (k) 493 (l) 581 (m) 531 (n) 715 (p) 719 (q) 787 (r) 845 (s) 855 (t) 905 (u) 897 (v) 871
- 3 Koltai M, et al. *Eur J Pharmacol*, 1989, 164(2): 293
- 4 Maruyama M, et al. *Am Heart J*, 1990, 120(4): 510
- 5 Siren A L, et al. *Am J Physiol*, 1989, 257(1, Pt 2): H25
- 6 Villhauer E B, et al. *J Org Chem*, 1987, 52(7): 1186
- 7 Feliste R, et al. *Atherosclerosis* (Shannon Irel.) 1989, 78(2, 3): 151
- 8 Kumar R, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1988, 963(2): 375
- 9 Bernardini R, et al. *Endocrinology*, 1989, 125(2): 1067
- 10 Verbey N L, et al. *Ophthalmol Vis Sci*, 1989, 20(3): 1101
- 11 Panetta T, et al. *Biochem Biophys Res Comm*, 1987, 149(2): 580
- 12 Gilboe D D, et al. *J Neurochem*, 1990, 56(1): 111
- 13 Howat D W, et al. *Agents Action*, 1989, 27(2~4): 473
- 14 Braquet P, et al. *Eur J Pharmacol*, 1988, 150(3): 269
- 15 Wallace J L, et al. *Gastroenterology*, 1989, 96(1): 29
- 16 Otamiri T, et al. *Gut*, 1988, 29(4): 489
- 17 Levine L. *Mol Pharmacol*, 1988, 34(6): 793
- 18 Abisogun A O, et al. *Science*, 1989, 243(4889): 381
- 19 Acker G, et al. *J Reprod Fertil*, 1989, 85(2): 623
- 20 王银叶,等. *生理科学进展*, 1992, 23(2): 136
- 21 Mandi Y, et al. In *Arch Llergy Appl Immunol*, 1989, 88(1, 2): 222
- 22 Martins M A, et al. *Br J Pharmacol*, 1989, 96(2): 363
- 23 Jancar S, et al. *Int J Immunopharmacol*, 1989, 11(2): 129
- 24 Kemeny L, et al. *Archs Dermatol Res*, 1989, 281(5): 362
- 25 Guinot P, et al. *Agents Actions Suppl*, 1987, AAS21 (PAF, Platelets, Asthma): 239
- 26 Page C, et al. *Trends Pharmacol sci*, 1989, 10(2): 255

(1994-02-05收稿)