

评述

中药银杏制剂的心血管药理效应: 机制与展望

郭明^{①②}, 刘玥^{①②*}, 许琳^③, 付长庚^{①②}, 陈可冀^{①②*}

① 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京 100091;

② 中国中医科学院心血管病研究所, 北京 100091;

③ 卫生部中日友好医院, 北京 100029

* 联系人, E-mail: liuyueheart@yahoo.com; kjchenvip@163.com

收稿日期: 2014-02-01; 接受日期: 2014-03-09; 网络版发表日期: 2014-06-04

北京市优秀博士学位论文指导教师科技项目(批准号: 20138450201)、北京市中医药科技发展资金资助项目(批准号: JJ2013-66)和中国中医科学院西苑医院苗圃课题(批准号: XY13)资助

doi: 10.1360/N052014-00093

摘要 银杏是传统的活血化瘀中药, 银杏制剂是现代科技开发的植物药中最为成功的案例之一。目前研究较多的银杏制剂是银杏酮酯, 其主要活性成分为银杏黄酮、银杏内酯等, 具有较为广泛的心血管药理效应, 对多种心血管疾病具有较好的预防和治疗效果。本文对中药银杏制剂的主要活性成分、心血管药理效应及其机制、研究展望做一述评。

关键词
银杏
中药
心血管疾病
机制
展望

中药银杏(*Ginkgo biloba* L.)为银杏科银杏属多年生落叶乔木, 属于中生代侏罗纪裸子植物, 最早出现于 3.45 亿年前的石炭纪, 至 50 万年前, 发生了第四纪冰川运动, 地球突然变冷, 绝大多数银杏类植物濒于绝种, 在欧洲、北美和亚洲绝大部分地区灭绝, 只有中国自然条件优越, 才奇迹般地保存下来。所以银杏又被科学家称为“活化石”、“植物界的熊猫”。银杏的叶、果(图 1)均具有较高的药用价值, 在我国从宋代开始入药。银杏载入中医本草文献始见于元代吴瑞编著的《日用本草》, 明代李时珍的《本草纲目》及清代以来多种本草药籍对银杏的传统功效均有记述。银杏味甘、苦、涩, 性平, 归心、肺经, 具有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂等传统功效。

自 20 世纪 60 年代开始, 国外对银杏的化学成分、药理活性及临床应用研究表明, 银杏药用价值最大的部位是叶, 目前主要集中在银杏叶的开发和利

用上。目前全球银杏 90%都产自中国, 德国和法国的制药公司先后从我国购买银杏叶浸膏, 再生产成各种制剂, 行销世界各地, 银杏制剂是现代科技开发的植物药中最为成功的案例之一, 在心脑血管疾病临床用药领域占有重要地位, 目前全球已有 130 多个国家使用中药银杏制剂, 且其现已成为很多心脑血管病患者的日常用药。对近 10 年来国内外对于中药银杏制剂的活性成分、心血管药理效应及其作用机制的研究进展系统梳理, 可为进一步提高其研究水平、扩大临床应用提供一定的实验科学依据。

1 中药银杏制剂的主要活性成分

中药银杏制剂的基础研究与临床应用在国际上越来越受到重视, 因此对其所含化学活性成分的研究也较为透彻。其所含化学成分比较复杂, 包括黄酮

引用格式: 郭明, 刘玥, 许琳, 等. 中药银杏制剂的心血管药理效应: 机制与展望. 中国科学: 生命科学, 2014, 44: 543-550

Guo M, Liu Y, Xu L, et al. Cardiovascular pharmacological effects of traditional Chinese medicine ginkgo: mechanisms and prospects. SCIENTIA SINICA Vitae, 2014, 44: 543-550, doi: 10.1360/N052014-00093

类、内酯类、聚戊烯醇类化合物, 此外, 还包含烷基酚酸类、有机酸、甾类、微量元素等。银杏黄酮类和银杏内酯类是银杏制剂主要的活性成分。银杏黄酮类化合物主要包括黄酮、双黄酮、儿茶素等及其苷类, 萜内酯化合物包括二萜内酯和倍半萜内酯等(图 2)。

1.1 银杏黄酮

银杏黄酮类化合物主要有山奈酚、槲皮素、异鼠李素、木犀草素、芹菜素、杨梅素及其苷类。研究表

明, 其心血管药理作用主要涉及抗凝^[1]、降压^[2]、抗氧化与清除自由基、改善血液循环^[3]等方面。

1.2 银杏内酯

银杏内酯类化合物主要包括二萜内酯类和倍半萜内酯类。其中二萜内酯类即银杏内酯(ginkgolide)A, B, C, J, M, K 及 L, 倍半萜内酯即白果内酯(bilobalide)。银杏内酯分子具有独特的十二碳骨架结构, 嵌有 1 个叔丁基和 6 个五元环, 包括 1 个螺壬烷、



图 1 银杏树、叶及果实

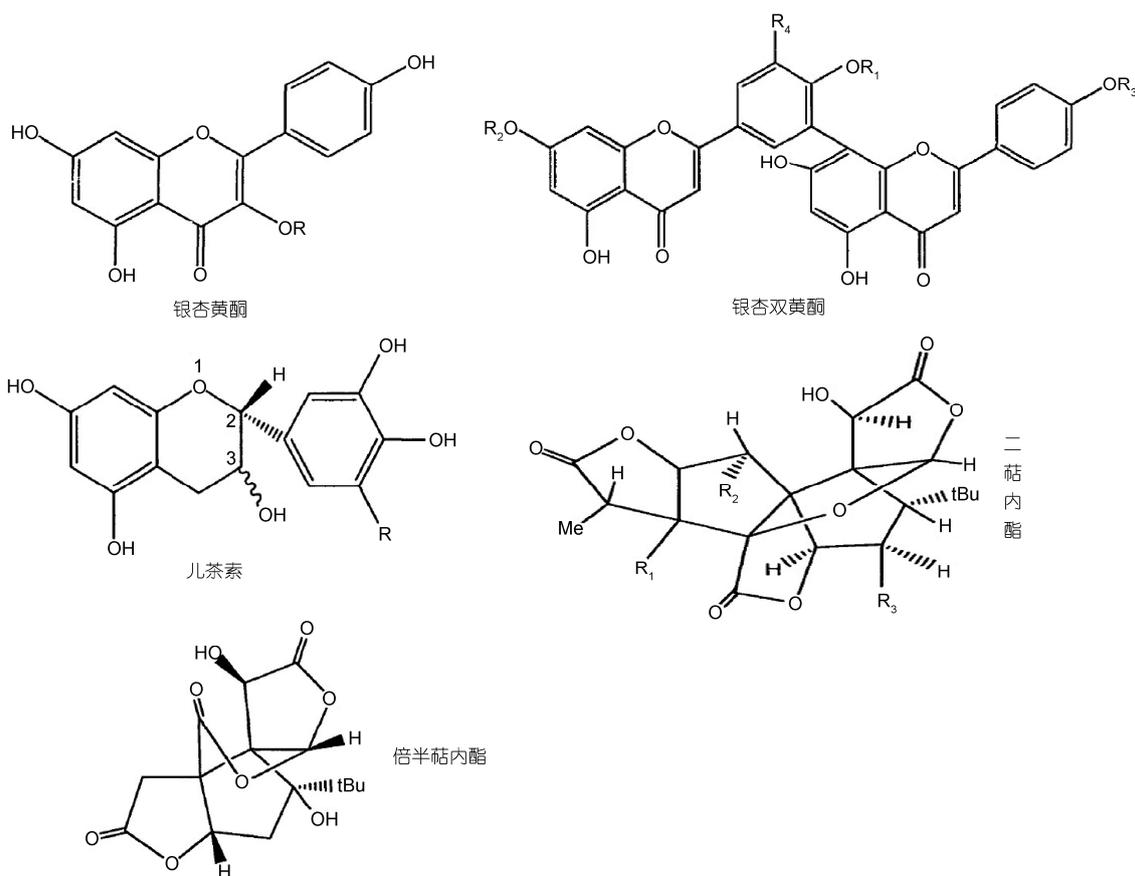


图 2 中药银杏制剂主要活性成分的化学结构式

1个四氢呋喃环和3个内酯环。当内酯结构中R3为羟基或羟基数目增多时,银杏内酯的活性减弱;而当R2为羟基且R3为H时,则活性显著增强,其中以银杏内酯B对血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)产生的拮抗作用最强,被称为天然的PAF拮抗剂。迄今对银杏内酯B的药理作用研究最为集中,银杏内酯的含量对银杏制剂的整体疗效和内在质量起关键的作用^[4,5]。回顾银杏内酯化学结构的发现,不得不提到两位著名的药物学家(图3)。Koji Nakanishi教授于1967年首先发现了银杏内酯类化合物的化学结构,而哈佛大学的E. J. Corey教授领导的研究团队于1988年首次成功实现了银杏内酯B的全合成^[6],为其系统研究做出了巨大贡献。Koji Nakanishi教授^[7]还于2005年专门撰文对银杏内酯研究工作做了系统的回顾和展望。银杏内酯的现代研究表明,其心血管药理作用主要有抗血小板聚集^[8-10]、抗缺血再灌注损伤^[11]、保护血管内皮细胞^[12]、抗炎^[13]、抗动脉粥样硬化^[14]及抗心律失常^[15]等方面。

2 中药银杏制剂的心血管药理作用及机制

近10年来中药银杏制剂的研究重点主要是银杏酮酯。欧洲将银杏酮酯EGb761(*Ginkgo biloba* extract 30, GBE30)即银杏黄酮不得低于24%,银杏内酯不得低于6%作为银杏制剂的国际标准制品。我国自主研发、具有独立知识产权的类似EGb761的新型银杏

制剂——银杏酮酯GBE50^[16],其银杏总黄酮含量达44%以上,银杏内酯达6%以上,毒性成分银杏酸含量控制在5 μg/g以下,临床用于治疗冠心病、心绞痛和动脉硬化、眩晕等心脑血管疾病,具有较好的临床效果,但具体的作用机制尚不明确。近10年来对中药银杏制剂的基础研究发现,其心血管药理作用及机制可能与以下方面相关。

2.1 抗心肌缺血和保护心肌

Lu等人^[17]给缺血心肌再灌注大鼠(*Rattus norvegicus*)灌胃GBE50 15天,结果发现,GBE50能明显降低缺血心肌再灌注大鼠的心率、心电图ST段抬高的程度、心肌髓过氧化酶(myeloperoxidase, MPO)活性和白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白介素-1 β (IL-1 β)的水平,同时降低其血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)及天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)的含量,增强心肌Na⁺-K⁺-ATP酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶和抗氧化酶的活性,结果提示GBE50能够通过降低缺血再灌注大鼠体内的氧化应激水平,增加免疫力及抗氧化能力从而起到抗心肌缺血、保护心肌受损的作用。蒋琦和谢咪雪^[18]研究显示,用GBE50灌流大鼠离体缺血心脏,与对照组相比,左室收缩压、左室功能、左室内压最大变化率和冠脉流量的百分恢复率均显著增加;冠脉流出液中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量百分率明显增加,而LDH含量百分率明显减少,从而减轻氧自由基对心肌的损伤。魏云等人^[19]研究显示,银杏提取物(extract of *Ginkgo biloba*, EGb)可明显减少结扎左冠状动脉前降支的家犬(*Canis lupus familiaris*)心肌梗死的范围,明显降低心肌梗死后乳酸脱氢酶和磷酸肌酸激酶活性,抑制垂体后叶素所致的大鼠心肌缺血心电图ST段升高,可不同程度地降低家兔(*Leporidae*)全血黏度及血浆黏度。结果提示EGb能显著地保护缺血损伤心肌,其机制可能与缩小急性心肌梗死范围及减轻梗死程度、缓解急性心肌缺血、明显改善血液流变性指标有关。Schneider等人^[20]研究发现,EGb761能明显改善糖尿病心肌病大鼠心肌缺血再灌注后心肌细胞的亚显微结构,并改善铜锌超氧化物歧化酶(CuZnSOD)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等抗氧化酶的



Koji Nakanishi教授

E. J. Corey教授

图3 银杏内酯化学结构发现及合成史上的两位著名药物学家

表达. 谢咪雪等人^[21]在离体大鼠心肌缺血再灌注模型上观察银杏酮酯(GBE50)对大鼠离体心肌缺血再灌注损伤的血流动力学的影响. 通过建立改良的Langendorff离体大鼠心脏灌注模型(平衡灌注30 min, 缺血30 min, 再恢复常速灌注40 min)造成心肌缺血再灌注损伤. 用3组不同浓度的银杏酮酯(12.5, 25, 50 mg/L)进行灌注, 观察停灌前、再灌5 min、再灌10 min、再灌20 min、再灌40 min时的心率(heart rate, HR)、左心室收缩峰压平均值(mean left ventricular systolic pressure, mLVSP)、左心室等容收缩和舒张期压力平均值($\pm dp/dt_{max}$)的变化及冠脉流量、冠脉流出液SOD和LDH的变化. 结果显示, 用银杏酮酯灌注缺血心脏后, 与模型组比较, mLVSP和 dp/dt_{max} 分别增加, 平均冠脉流量增加, 冠脉流出液中LDH含量明显减少, SOD含量显著升高. 该研究提示, 银杏酮酯对离体的缺血再灌注损伤心脏有保护作用, 其作用可能与抗氧化机制有关. 刘爱华等人^[22]研究发现, 100 mg/L GBE50可减少正常豚鼠(*Cavia porcellus*)心室肌细胞 I_K , 在模拟缺血条件下豚鼠心室肌细胞 I_K 受到明显的抑制, GBE50可明显逆转缺血所致 I_K 的抑制效应, 这可能是GBE50产生心肌保护作用的重要机制之一. Qiao等人^[23]研究发现, GBE50(400 mg/kg)可明显抑制由缺血再灌注损伤诱导的大鼠心肌组织促心肌凋亡相关蛋白(Bax, cyt-c和caspase-3)的升高, 起到抗心肌凋亡、保护心肌的效应.

2.2 抗心律失常

研究表明, GBE50的抗心律失常机制主要与其对钙、钾离子通道的阻滞作用密切相关的. 有研究发现, 银杏酮酯可降低右心房自律性, 降低心房收缩力, 延长左心房功能不应期, 降低左心房的静息后增强效应的作用, 且作用呈一定剂量依赖性^[24]. 王星禹等人^[25]研究发现, GBE50可以抑制哇巴因和高钙诱发豚鼠右心室乳头肌延迟后除极(delayed after-depolarization, DAD)和触发活动(triggered activity, TA), 这种作用可能与通过抑制细胞 Ca^{2+} 离子通道或抑制 Ca^{2+} 离子从肌浆网中释放出来而减轻细胞内钙超载有关, 由此可以推断, 银杏酮酯可能是通过对DAD和TA的这种抑制作用产生抗心律失常的效应. 包怡敏等人^[26]采用大鼠离体心脏缺血再灌注模型, 观察GBE50对模型心律失常、心肌组织与冠脉流出

液SOD活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及心肌组织LDH含量的影响, 研究发现, GBE50能够降低心室颤动的发生率, 部分缩短心室颤动的持续时间. GBE50用药组心肌组织和冠脉流出液中SOD活性明显增高, 而心肌MDA和LDH含量显著降低, 推测GBE50明显减少缺血再灌注引起的心律失常及减轻心肌损伤的作用机制可能与抑制氧化应激、减少自由基生成有关. Zhao等人^[27]采用全细胞膜片钳技术, 观察GBE对hERG-HEK293重组细胞系的人类ether-a-go-go相关基因(human ether-a-go-go related gene, hERG)编码的钾离子通道的作用, 研究发现, 低浓度的GBE(0.005 mg/mL)能够增加hERG的电流, 但较高浓度的GBE(0.05~0.25 mg/mL)却降低hERG的电流. GBE能够加速hERG通道的激活而不改变其失活曲线, 且能够缩短动作电位时程, 阻滞L型钙通道电流, 降低豚鼠心室肌细胞钙离子浓度. 该结果提示GBE能够预防缺血心肌心律失常发生的机制可能与阻滞钾离子通道与L型钙通道相关.

2.3 抑制心室重构

心室重构是由于心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质在基因表达改变的基础上所发生的变化, 使心脏的结构、代谢和功能经历的模式重塑的过程, 是导致心力衰竭的重要原因. 研究表明, 银杏酮酯对心室重构具有明显的抑制作用. 李梅等人^[28]将银杏酮酯作用于腹主动脉不完全结扎所致的心室重构大鼠模型, 研究发现, 100 mg/kg银杏酮酯可使左心室指数、全心指数明显降低, 并能降低等容舒张期室内压下降的最大速率, 该指标为衡量左心室舒张期顺应性和心肌僵硬度的重要指标之一, 在一定的程度上可以改善压力超负荷大鼠的心室重构. 姜华等人^[29]研究发现, GBE50可能通过抑制脂多糖激活的心肌细胞核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)活化, 进而减弱Toll样受体4(Toll-like receptor-4, TLR-4)-(NF- κB)信号从而抑制心肌肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)的激活, 并明显降低血管紧张素原(angiotensinogen, ATG)、血管紧张素II型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)的表达, 抑制 β 型肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)的表达和细胞蛋白含量的增加, 改善心肌细胞肥大.

2.4 抗动脉粥样硬化

血管内皮功能的损伤可导致动脉粥样硬化, 亦是其发生和加重的重要基础. 缺氧能够使血管内皮细胞产生大量的细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS), 同时诱导其凋亡, 引起血管内皮功能障碍. 人脐静脉内皮细胞缺氧前 4 h 给予 GBE50 干预后发现, GBE50(25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)可显著降低细胞早期及晚期凋亡率及内皮素(endothelin-1, ET-1)mRNA 水平, 部分降低因缺氧导致的 ROS 水平及内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)蛋白表达的增高^[30]. Tsai 等人^[31]研究发现, 血红素加氧酶(haem oxygenase-1, HO-1)对 EGb761 抗动脉粥样硬化作用的发挥具有重要作用, 通过对胆固醇的抑制吸收、增加排泄而降低泡沫细胞中的脂质聚集, EGb761 增加胆固醇排泄的作用是通过下调 A 类清道夫受体(scavenger receptor-A, SR-A)的表达, 同时上调 ATP 结合盒转运蛋白 A1 的表达实现的. Chen 等人^[32]研究发现, EGb761 通过激活转录因子 NF2(Nrf2)途径增强 HO-1 的表达进而抑制细胞因子导致的内皮细胞黏附, 从而起到抗动脉粥样硬化和保护血管内皮的作用. 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖是动脉粥样硬化形成的重要原因^[33]. 胡涛等人^[34]研究发现, EGB 能阻断活性氧对 VSMC 的促增殖作用, 并具有剂量依赖性, 与 EGB 的抗氧化活性和抗自由基活性密切相关, 可能通过增强抗氧化酶的活性, 调节细胞内 ROS 水平, 维持细胞内氧化还原平衡状态, 进而改变对氧化还原敏感的增殖性和抑制性信号蛋白酶及转录因子活性之间的平衡, 抑制 VSMC 增殖. Lim 等人^[35]按 100 和 200 mg/kg EGb761 饲喂肥胖的胰岛素抵抗的大鼠模型 6 周, 发现 EGb761 干预组能显著降低模型大鼠血管平滑肌的增殖和迁移, 并能有效改善机体糖代谢及循环中脂联素水平, 抑制动脉粥样硬化的发展. Jiao 等人^[36]研究发现, GBE 能够抑制诸如 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子的分泌, 而上调抗炎因子的表达起到抗炎、抗动脉粥样硬化的作用. Rodriguez 等人^[37]研究给冠脉搭桥术后的患者服用 EGb761 2 个月后, 抑制了动脉微血栓的形成, 同时上调 SOD, 降低氧化低密度脂蛋白(ox-low density lipoprotein, ox-LDL)与低密度脂蛋白(LDL)比值(ox-LDL/LDL), 增加了血管扩张物质 cAMP 和 cGMP 的浓度, 从而达到预防动脉粥样硬化的作用. 缝隙连接蛋白-43(Cx-43)在动脉

粥样硬化的形成过程中扮演的重要角色, 目前已成为动脉粥样硬化干预的重要靶点之一. 研究表明, EGb761 能够明显降低高脂饲料致兔动脉粥样模型血清总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平, 降低动脉粥样硬化斑块的面积, 下调 Cx-43 蛋白的表达, 该研究提示 Cx-43 可能是 EGb761 抗动脉粥样硬化的作用靶点之一^[38].

2.5 降低血压

Mansour 等人^[39]研究发现, EGb761 通过抑制血管紧张素转化酶的活性, 降低对去甲肾上腺素血管收缩的敏感性, 改善内皮功能, 达到降低血压的目的. Kubota 等人^[40]研究发现, GBE 通过一氧化氮的合成和释放增加细胞内皮细胞 Ca^{2+} 产生扩血管作用, 从而达到降压的作用.

2.6 其他

如何防治某些药物带来的心脏毒性作用越来越得到国内外学者的重视. 阿霉素是一种临床应用广泛的蒽环类抗肿瘤药, 对很多肿瘤均有较好的疗效, 但其具有严重的心脏毒性, 可导致心力衰竭, 这在很大程度上限制了阿霉素大剂量的长期应用, 影响其疗效. 临床研究表明, EGb761 能够明显降低化疗后心电图及心肌酶谱异常的发生率, 降低化疗后左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、舒张早期与晚期充盈速度比值及短轴缩短率, 显示了较好的保护心功能的临床效果^[41]. 实验研究表明, 在静脉注射阿霉素(20 mg/kg)的前 10 天及后 5 天连续给大鼠灌胃 EGb761(100 mg/kg)可显著降低模型大鼠血清心肌酶谱的异常, 降低丙二醛、TNF- α 、内皮素-1 及亚硝酸盐/硝酸盐的水平, 抑制心肌组织间质水肿和炎症渗出的发生, 对阿霉素致心力衰竭的心脏毒性具有较好的抑制作用^[42]. 有研究表明, EGb761 的这种抗大鼠阿霉素性心力衰竭作用的机制可能与增强了促能量代谢正平衡的 ghrelin 多肽的表达与生成有关^[43].

3 展望

2013 年 8 月发布的《中国心血管病报告 2012》^[44]指出, 我国心血管病患病及死亡人数呈快速增长态势, 据估计, 每年约有 350 万人死于心血管病, 占总死亡原因的 41%. 虽然介入心脏病学发展迅猛, 但药

物疗法始终是治疗心血管疾病的基石. 从植物药中寻求更加安全、有效的心血管治疗药物成为国内外的研究热点之一. 由上可知, 中药银杏制剂具有多方面的心血管药理效应, 在对心血管疾病的治疗中具有多途径、多靶点的作用特点, 可根据其不同的药理特点分别应用于多种心血管疾病的预防和治疗中, 具有较好的临床应用价值和前景.

虽然目前对中药银杏制剂的心血管效应研究愈加深入, 但仍然存在以下一些问题有待进一步探索. (i) 其临床有效性尚缺乏大型的随机对照双盲试验的验证. 未来应该严格按照循证医学的规则, 进行多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 为其临床应用提供科学化的高级别循证医学证据, 同时需要重视对其上市后疗效再评价的临床研究; (ii) 加强对其心血管药理效应的作用机制及信号通路研究. 如前所述, 虽然近年来围绕银杏酮酯的心血管药理研究较多, 但多数仅是围绕对部分因子的干预作用, 较少涉及具体的信号通路及明确作用靶点方面, 且研究质量有待提高; (iii) 重视对中药银杏制剂的毒理学研究. “是药三分毒”, 一个成熟的药物应该有其明确的毒副作用及预防方法, 这也是目前大多数中成药制剂的缺陷所在. 银杏制剂所导致的肝毒性、消化道及肾脏不良反应主要与其所含的银杏酸(ginkgolic acid, GA)含量有关, 因此国外严格限定银杏制剂中 GA 水平必须控制在 $5 \mu\text{g/g}$ 以下, 我国 2010 年版药典也限定银杏制剂中 GA 应在 $10 \mu\text{g/g}$ 以下. 国际市场中的“强力梯保宁片(Tebonin® forte)”及“金纳多(Ginaton®)”中 GA 含量均小于等于 $5 \mu\text{g/g}$, 但国

内银杏制剂的质量参差不齐, 研究表明, 国内大多数银杏制剂的 GA 含量多在 $15\sim 34 \mu\text{g/g}$, 加强质量控制及安全用药相关研究不容忽视^[45]; 另一方面, 随着银杏制剂国内外使用人群的不断扩大, 还应该加强其与西药, 特别是与如阿司匹林、华法林、他汀类等临床常用的治疗心脑血管疾病的药物联用后的相互作用效应, 是协同“增效”、“减毒”抑或其他? 国内已有初步探索结果^[46], 未来有待进一步明确; (iv) 目前的研究大多着眼于对银杏制剂的主要活性成分银杏黄酮及内酯的研究, 而对含量较低的银杏提取物的其他活性成分如烷基酚酸类、有机酸、甙类、微量元素分析较少, 有学者曾提出“效阈浓度下中药多成分的生物效应模式”^[47]的概念, 即中药(或复方)产生临床疗效可能与其进入体内的多种低或极低浓度的有效成分共同作用密切相关, 这一概念可能对其进一步研究有一定的启发; (v) 提高中药银杏制剂的新剂型研究水平, 目前银杏酮酯已有滴丸制剂, 临床初步研究^[48]表明, 其对冠心病心绞痛有较好的治疗作用, 未来应加强对银杏酮酯滴丸类制剂的质量控制及临床疗效评价研究; (vi) 应加强中药银杏制剂的新药研发及专利保护水平. 欧洲和中国是银杏叶制剂研发和专利申请的最重要地区, 欧洲申请人起步最早, 发展平稳, 专利的质量最高, 中国申请人起步虽晚但发展迅速, 已具备一定的研发实力但专利质量有待提高^[49]. 应充分吸收和借鉴他人的专利技术和研发水平, 切实提高中药银杏制剂的研发和专利水平, 为降低全球心血管疾病的发生率与死亡率做出贡献.

参考文献

- 1 陈健康, 王雷, 李珂, 等. 银杏黄酮与蚓激酶的抗凝溶栓作用. 心脏杂志, 2001, 13: 308-309
- 2 耿秀芳, 孙晓丽, 王洪刚, 等. 银杏叶总黄酮降压作用的实验与临床研究. 中国中药杂志, 2002, 27: 49-51
- 3 魏学立, 曲玮, 梁敬钰. 银杏的研究进展. 海峡药学, 2013, 25: 1-8
- 4 郭瑞霞, 李鹭, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 银杏内酯. 中草药, 2013, 44: 641-645
- 5 van Beek T A, Montoro P. Chemical analysis and quality control of *Ginkgo biloba* leaves, extracts, and phytopharmaceuticals. J Chromatogr A, 2009, 1216: 2002-2032
- 6 Corey E J, Kang M C, Desai M, et al. Total synthesis of (\pm)-ginkgolides B. J Am Chem, 1988, 110: 649-651
- 7 Nakanishi K. Terpene trilactones from *Ginkgo biloba*: from ancient times to the 21st century. Bioorgan Med Chem, 2005, 13: 4987-5000
- 8 Cho H J, Nam K S. Inhibitory effect of ginkgolide B on platelet aggregation in a cAMP- and cGMP- dependent manner by activated MMP-9. J Biochem Mol Biol, 2007, 40: 678-683
- 9 姜淼, 卞慧敏. 银杏内酯对家兔血小板聚集率的影响. 南京中医药大学学报, 2008, 24: 197-199
- 10 闫琰, 赵革新, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制血小板 CD40Ligand 表达的分子机制研究. 中国药理学通报, 2012, 28: 245-249
- 11 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. 中国药理学通报, 2013, 29: 577-581
- 12 马丽娜, 陈北东, 赵艳阳, 等. 银杏内酯 B 对内皮细胞的保护作用及分子机制研究. 中国药理学通报, 2013, 29: 189-193

- 13 Li R, Chen B, Wu W, et al. Ginkgolide B suppresses intercellular adhesion molecule-1 expression via blocking nuclear factor-kappaB activation in human vascular endothelial cells stimulated by oxidized low-density lipoprotein. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110: 362–369
- 14 刘熹昀, 赵革新, 鲍利, 等. 银杏内酯 B 对 *ApoE* 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响. *中国药理学通报*, 2011, 27: 81–84
- 15 祁小燕, 张志雄, 崔启启, 等. 银杏苦内酯 B 对缺血豚鼠心室肌动作电位、L-型钙电流和延迟整流钾电流的作用. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20: 25–29
- 16 谢德隆, 高崎, 黄新生, 等. 中国银杏药品质量标准体系的建立及规范的实践. *世界科学技术*, 2002, 4: 61–62
- 17 Lu S, Guo X, Zhao P. Effect of *Ginkgo biloba* extract 50 on immunity and antioxidant enzyme activities in ischemia reperfusion rats. *Molecules*, 2011, 16: 9194–9206
- 18 蒋琦, 谢咪雪. 银杏酮酯对大鼠离体心肌缺血再灌注损伤的影响. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19: 33–35
- 19 魏云, 吴爱萍, 吉兰, 等. 银杏酮酯对实验性心肌缺血和血液流变性的影响. *中药新药与临床药理*, 2004, 15: 390–392
- 20 Schneider R, Welt K, Aust W, et al. Cardiac ischemia and reperfusion in spontaneously diabetic rats with and without application of EGb 761: I. Cardiomyocytes. *Histol Histopathol*, 2008, 23: 807–817
- 21 谢咪雪, 蒋琦, 桑伊妙, 等. 银杏酮酯对离体心肌缺血再灌注损伤血流动力学的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9: 698–700
- 22 刘爱华, 张志雄, 王星禹. 银杏酮酯对模拟缺血豚鼠心室肌细胞 I_K 的影响. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26: 444–448
- 23 Qiao Z Y, Huang J H, Ma J W, et al. *Ginkgo biloba* extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues. *Mol Biol Rep*. 2014, 41: 347–353
- 24 王星禹, 张志雄, 刘爱华. 银杏酮酯(GBE50)对心肌生理特性及细胞内游离钙的影响. *中国中药杂志*, 2010, 35: 1866–1870
- 25 王星禹, 张志雄, 刘爱华. 银杏酮酯(GBE50)抗心律失常作用研究. *中国中药杂志*, 2010, 35: 199–203
- 26 包怡敏, 张志雄, 李云. 银杏酮酯对大鼠离体心肌缺血再灌注引发心律失常及自由基变化的影响. *上海中医药大学学报*, 2010, 24: 52–55
- 27 Zhao X, Yao H, Yin H L, et al. *Ginkgo biloba* extract and ginkgolide antiarrhythmic potential by targeting hERG and I_{Ca-L} channel. *J Pharmacol Sci*, 2013, 123: 318–327
- 28 李梅, 包怡敏, 刘爱华, 等. 银杏酮酯对压力超负荷大鼠心室重构的影响. *中药药理与临床*, 2013, 29: 78–82
- 29 姜华, 曲鹏, 崔晓琼, 等. 银杏酮酯对心肌细胞 Toll 样受体 4/核转录因子 κB 及血管紧张素原、血管紧张素 II 1 型受体的抑制作用. *中华高血压杂志*, 2008, 16: 1013–1017
- 30 沈建颖, 孙爱军, 顾笑梅, 等. 银杏叶提取物 GBE50 对缺氧致内皮细胞功能的影响. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27: 151–154
- 31 Tsai J Y, Su K H, Shyue S K, et al. EGb761 ameliorates the formation of foam cells by regulating the expression of SR-A and ABCA1: role of haem oxygenase-1. *Cardiovasc Res*, 2010, 88: 415–423
- 32 Chen J S, Huang P H, Wang C H, et al. Nrf-2 mediated heme oxygenase-1 expression, an antioxidant-independent mechanism, contributes to anti-atherogenesis and vascular protective effects of *Ginkgo biloba* extract. *Atherosclerosis*, 2011, 214: 301–309
- 33 Bicknell K A, Surry E L, Brooks G. Targeting the cell cycle machinery for the treatment of cardiovascular disease. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55: 571–591
- 34 胡涛, 贾国良, 李寰, 等. 银杏叶提取物对活性氧诱导的血管平滑肌细胞增殖的影响. *心脏杂志*, 2006, 18: 629–631
- 35 Lim S, Yoon J W, Kang S M, et al. EGb761, a *Ginkgo biloba* extract, is effective against atherosclerosis *in vitro*, and in a rat model of type 2 diabetes. *PLoS One*, 2011, 6: e20301
- 36 Jiao Y B, Rui Y C, Li T J, et al. Expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in brain of atherosclerotic rats and effects of *Ginkgo biloba* extract. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26: 835–839
- 37 Rodriguez M, Ringstad L, Schafer P, et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by *Ginkgo biloba* (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atherosclerosis*, 2007, 192: 438–444
- 38 Wei J M, Wang X, Gong H, et al. Ginkgo suppresses atherosclerosis through downregulating the expression of connexin 43 in rabbits. *Arch Med Sci*, 2013, 9: 340–346
- 39 Mansour S M, Bahgat A K, El-Khatib A S, et al. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) normalizes hypertension in 2K, 1C hypertensive rats: role of antioxidant mechanisms, ACE inhibiting activity and improvement of endothelial dysfunction. *Phytotherapy*, 2011, 18: 641–647
- 40 Kubota Y, Tanaka N, Kagota S, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract feeding on salt-induced hypertensive Dahl rats. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 266–269
- 41 易善永, 南克俊, 陈圣杰, 等. 银杏叶提取物对多柔比星所致乳腺癌患者心脏毒性的干预作用. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28: 68–70
- 42 El-Boghdady N A. Increased cardiac endothelin-1 and nitric oxide in adriamycin-induced acute cardiotoxicity: protective effect of *Ginkgo biloba* extract. *Indian J Biochem Biophys*, 2013, 50: 202–209
- 43 许志威, 吴伟康, 蓝涛华, 等. 银杏提取物抗大鼠阿霉素性心衰的作用及机制研究. *中国中药杂志*, 2009, 34: 2786–2789

- 44 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2012. 北京: 中国大百科全书出版社, 2013. 1
- 45 刘平平, 潘苏华. 银杏叶制剂中银杏酚酸研究进展. 中国中药杂志, 2012, 37: 274–277
- 46 周于禄, 曾嵘. 银杏叶提取物对华法林人体内抗凝血功能和血药浓度的影响. 中国中药杂志, 2011, 36: 2290–2293
- 47 伊丽蓉. 效阈浓度下中药多成分的生物效应模式. 博士学位论文. 北京: 北京中医药大学, 2005
- 48 梁丽喆. 银杏酮酯滴丸用于治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)的临床观察研究. 硕士学位论文. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012
- 49 程心旻, 雷海民, 刘伟. 全球银杏叶制剂专利概况. 中国中药杂志, 2013, 38: 2889–2893

Cardiovascular Pharmacological Effects of Traditional Chinese Medicine Ginkgo: Mechanisms and Prospects

GUO Ming^{1,2}, LIU Yue^{1,2}, XU Lin³, FU ChangGeng^{1,2} & CHEN KeJi^{1,2}

1 Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 China Heart Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

3 China-Japan Friendship Hospital, National Health and Family Planning Commission, Beijing 100029, China

Ginkgo is one of the traditional Chinese medicine (TCM) herbs for activating blood circulation and ginkgo preparation is one of the most successful cases of botanical drugs developed by modern science and technology. *Ginkgo biloba* extract, which mainly contains ginkgo flavonis and ginkgolides, is popular in the research field, has a wide range of cardiovascular pharmacological effects for prevention and treatment of a variety of cardiovascular diseases. In this paper, we review the main active ingredients, the cardiovascular pharmacological effects and their mechanisms of ginkgo preparations.

ginkgo, Chinese medicine, cardiovascular disease, mechanism, perspective

doi: 10.1360/N052013-00093