

文章编号:1000-582X(2003)01-0130-05

# 银杏叶提取物药用价值的研究进展

邵继平, 王伯初, 陈欣, 段传人

(重庆大学生物工程学院教育部生物力学和组织工程重点实验室, 重庆 400044)

**摘要:**近年来,银杏叶提取物的药用和临床治疗价值,推动了国内外医学界对它的深入研究。银杏叶随着化学检测手段及临床应用的深入研究,在银杏叶的制剂工艺、成分分析、药理作用、毒理实验和临床试验等方面国内外都有许多报道。银杏叶中含有各种黄酮苷和萜内酯等主要药效成分,对心脑血管和中枢神经系统有显著的保护作用,且安全范围大,已逐渐获得各国医学界的认可,有广阔的应用前景。文章主要综述国内外银杏叶提取物的药理学研究进展。

**关键词:**银杏叶提取物; 药用价值; 研究进展

**中图分类号:**R285

**文献标识码:**A

银杏树为古代约2亿年前之遗留物,已无野生种,有“活化石”之称,分布以中国和日本为主<sup>[1]</sup>。

银杏叶入药始于明代。民间以银杏叶治疗老年性心血管疾病,但叶中含有氢氰酸,可加速心率,副作用大。70年代后,德、法等欧洲国家先后开展了对银杏叶的研究。德国 Schwade 制药公司1991年专利生产了银杏叶标准提取物 EGb761(Extracts of Ginkgo Biloba),其质量指标为黄酮苷 $\geq 24\%$ ,萜内酯 $\geq 6\%$ ,银杏酸 $\leq 10$  ppm,此标准为许多国家所公用<sup>[2]</sup>。但国际上并没有制定正式统一的标准,也没有统一的含量测定方法,各厂商都有自己的质控指标;且不同的地区、不同的季节、不同的加工方法和不同的制剂工艺对银杏叶中药效成分影响很大。因此,银杏叶提取物的检验方法和质量标准尚待进一步探索及统一。

## 1 银杏叶的主要化学成分

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、酮类及微量元素等主要化学成分<sup>[1]</sup>。

### 1.1 黄酮类(flavonoids)

银杏叶中黄酮类的含量为22%~27%,约38种,主要是单黄酮(Monoflavones)、黄酮醇(Flavonols)及其甙类;双黄酮(Biflavones)及儿茶素类(Latechines)等<sup>[1]</sup>。它们通常与糖苷结合,是极好的天然抗氧化剂,具清除自由基的作用。

### 1.2 萜内酯类(terpenoids lactone)

银杏叶中萜内酯含量为5%~7%,主要有银杏内酯(Ginkgolides)A、B、C、M和J等二萜类物质和白果内

酯(Bilobalide)等倍半萜类物质。其中银杏内酯占2.8%~3.4%,白果内酯占2.6%~3.2%,白果内酯可能是银杏内酯的代谢中间物。银杏内酯含量的多少是评价EGb761质量的关键<sup>[3]</sup>。

### 1.3 其它

聚异戊烯醇属于多烯醇类(或多萜醇类),是银杏叶中存在的一种类脂化合物,有顺式和反式两种构型。它对维持肝功能和促进造血功能起重要作用。此外,银杏叶中含有脂肪酸、羧基酸、莽草酸、氨基酸及6-羟基犬尿啉酸(6-HKA)等。6-HKA是广谱中枢神经氨基酸拮抗剂,它作用于N甲基-D-门冬氨酸(NMDA),能降低脑缺氧<sup>[2]</sup>。目前所说的银杏酸主要指白果酸(Ginkgolic Acid)、氢化白果酸(Hydroginkgolic Acid)、银杏酚(Bilobol)和白果酚(Ginkgol),这些成分可能与致过敏、致突变有关,是银杏叶提取物中的毒副作用成分,其含量应控制在5 $\mu\text{g/g}$ 以下。

## 2 银杏叶提取物的药用价值的研究进展

### 2.1 对中枢神经系统的保护作用

EGb761最重要的用途就在于它能控制脑血液循环(如动脉血流不足引起的痴呆)紊乱的下降。此外,市场上EGb761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(Alzheimer, AD)病或各种常见的老年性疾病如晕眩、抑郁、短时期的记忆减退、听力下降、注意力不集中和失眠等。而且银杏叶提取物可治疗耳鸣下降,并改善肢体循环。

• 收稿日期:2002-10-25

作者简介:邵继平(1971-),女,江西都昌人,重庆大学硕士研究生。主要从事植物制药方向研究。

### 2.1.1 改善神经调节的作用

给试验鼠饮食添加 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。结果发现鼠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(Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid, AMPA)、Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> 和氯化物通道、催乳素(Prolactin, PRL)和生长激素(Growth Hormone, GH)都出现上调现象; 而在鼠海马回, 仅甲状腺运载蛋白的 mRNA 上调。可见, 饮食摄入 EGb761 有显著的调节神经作用。此外, 对基因组表达进行监控的试验方法也为研究复杂提取物开辟了新途径<sup>[4]</sup>。Tang. F<sup>[5]</sup> 给鼠饲喂  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ), 14 天后试验鼠记忆缺损, 大脑皮质和海马回乙酰胆碱转移酶活性(Choline Acetyltransferase Activities, AChE)和生长激素释放抑制激素水平(Somatostatin Levels)下降。这种变化不能通过给试验鼠每天腹腔注射 20 mg/kg 褪黑激素(Melatonin)逆转。而银杏叶提取物能部分恢复试验鼠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 $\beta$  的损伤。

### 2.1.2 治疗视觉障碍

医学界普遍认为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(Intraocular Pressure, IOP)的阻力来调整视神经的血流速度。青光眼眼内压高, 大麻有降低眼内压的作用, 同时对机体也产生强烈的毒性。EGb761 能改善中枢和周围血液流量, 使血管痉挛复位, 降低血清粘度, 抑制 PAF 活性, 减少细胞凋亡, 阻止兴奋性中毒<sup>[6]</sup>, 而且它不影响 IOP, 有利于青光眼的治疗<sup>[7]</sup>。Thiagarajan .G<sup>[8]</sup> 给鼠注射亚硒酸盐诱导白内障, 再饲喂 EGb761, 结果 EGb761 显示了极好的抗氧化作用, 它清除了活性氧和氮自由基, 抑制了蛋白质的氧化修饰作用, 保护正常细胞免受阿脲(Alloxan-mediated)和光介导(Light-mediated)的胁迫及核 DNA(Nuclear DNA)单链突变。它有效地阻止了化学诱导的细胞凋亡。EGb761 与生俱来的抗氧化(Antioxidant)、抗菌(Antimicrobial)、抗细胞凋亡(Anti-apoptotic)和保护细胞的作用赋予了它独特的抗白内障的功效, 值得进一步考察。

### 2.1.3 抑制细胞凋亡

在氧化状态下, 用 50  $\mu$ M 过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和 100  $\mu$ M 硫酸亚铁(FeSO<sub>4</sub>)处理鼠小脑粒细胞(Granulation Cell), 发现过氧化氢和硫酸亚铁会诱导程序性细胞死亡(Apoptosis), 细胞膜流动性明显下降, 膜蛋白质的构象显著改变。用 EGb761 抗氧化剂预处理粒细胞能有

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<sup>[9]</sup>。Yao .Z X<sup>[10]</sup> 用 A $\beta$  处理 PC12 神经细胞会诱发自由基的生成、葡萄糖摄入和程序性细胞死亡。EGb761 抑制 A $\beta$  诱导的细胞凋亡, 但不能解除 A $\beta$  造成的神经毒性, 且呈剂量依赖性。总之, EGb761 阻止了 A $\beta$  诱发的可溶的、可扩散性毒害神经的配基( $\beta$ -amyloid-derived Diffusible Neurotoxic Soluble Ligands, ADDLs), 与 AD 的发病机理有关的生成, 提示 EGb761 具有广泛的保护细胞免受程序性死亡的危险的作用。

### 2.1.4 保护中枢神经系统局灶性脑缺血的作用

给 60 只成年鼠(C57blk)饲喂 EGb761: 低剂量组(50 mg/kg/d), 高剂量组(100 mg/kg/d), 安慰剂组作对照, 7 天后试验。硅包埋在颈内动脉上会造成可逆性大脑中动脉梗塞, 24 h 内观察其梗死体积。结果如下: 低剂量组( $n=18$ ), 13  $\pm$  5 mm<sup>3</sup>; 高剂量组( $n=22$ ), 22  $\pm$  12 mm<sup>3</sup>; 安慰剂组( $n=20$ ), 20  $\pm$  10 mm<sup>3</sup> ( $P=0.03$ )。大脑半球梗死百分比值: 低剂量组, 14  $\pm$  5%; 高剂量组, 21  $\pm$  11%; 安慰剂组, 20  $\pm$  9% ( $P=0.03$ )。在梗死区, 10% 的高剂量组有明显的颅内出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)现象。神经系统功能数值分别为: 低剂量组, 11.8  $\pm$  1.5; 高剂量组, 11.4  $\pm$  1.7; 安慰剂组, 11.3  $\pm$  1.8 ( $P=NS$ )。由此可见口服 EGb761 能缩小卒中梗死体积, 且呈剂量依赖性。但更高剂量的 EGb761 有潜在的增加 ICH 的危险<sup>[11]</sup>。Chandrasekaran. K<sup>[12]</sup> 通过测定线粒体 DNA(mtDNA), 在沙鼠海马趾区编码细胞色素氧化酶(Cytochrome Oxidase, COX) III mRNA, 水平和神经元的数量来反映 EGb761 和白果内酯的药效。试验沙鼠前脑瞬间缺血 5 min 后, 再连续灌注 7 天, 结果发现在海马趾 CA1 神经元 COX III mRNA 水平明显下降。EGb761(25, 50 和 100 mg/kg/d)和白果内酯(3 和 6 mg/kg/d)具明显保护鼠免受缺血诱导的 CA1 神经细胞的死亡和 COX III mRNA 减少的影响。可见, EGb761 和白果内酯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。

## 2.2 对心血管系统的作用

银杏叶提取物有扩、张血管, 保护心脏的作用, 对心脏缺血、过敏性疾患和感染性休克有显著的疗效<sup>[1]</sup>。

### 2.2.1 调节胞内 Ca<sup>2+</sup> 信号

EGb761 以竞争方式优先抑制磷酸核苷二酯酶(PDE4, IC<sub>50</sub> = 25.1 mg/L)活性, 因为核苷水平的变化会引起内皮细胞胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平改变。通过在培养的人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)内测试静止 Ca<sup>2+</sup> 和主动肌诱导 Ca<sup>2+</sup> 水平上调的变化来检测 EGb761 的活性。结果发现 EGb761 的效果可与咯利普兰(抗精神失常药), 一种 PDE4 选择性抑制子, 相比, 具增加细胞内 cAMP 与双

丁酰环磷腺苷(Dibutyryl CAMP, db-cAMP)的作用。EGb761主要通过抑制内源Ca<sup>2+</sup>库中Ca<sup>2+</sup>的移动而使HUVECs中主动肌诱导Ca<sup>2+</sup>水平上调恢复。可以看出,EGb761的血管效应在抑制PDE4的活性并调节内皮细胞的Ca<sup>2+</sup>信号<sup>[13]</sup>水平。有人给实验雄鼠饲喂EGb761(0.5% w/w),连续4周。结果EGb761增加了肝的鲜重、磷脂浓度和细胞色素P-450(Cytochrome P-450, CYP)含量,增强了肝脏谷胱甘肽S-转移酶(Glutathione S-Transferase)的活性。而且,EGb761显著诱导了肝脏CYP2B1/2, CYP3A1和CYP3A2 mRNA水平;而CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP2C11和CYP4A1水平不变。这些结论有力地证明了EGb761具有通过增强细胞色素P-450表达来阻止Ca<sup>2+</sup>通道阻遏剂的作用<sup>[14]</sup>。Kubota .Y<sup>[15]</sup>借助于荧光共聚焦显微成像系统检测EGb761和槲皮素对主动脉内皮细胞Ca<sup>2+</sup>水平的影响,发现两者都促进了内皮细胞Ca<sup>2+</sup>水平。

### 2.2.2 对急性高山病(Acute Mountain Sickness, AMS)的保护作用

Roncin等把44名参试者随机分成2组:一组每天服用EGb761(160 mg);另一组每天服用安慰剂。根据环境症状问卷(Environmental Symptom Questionnaire, ESQ)数和寒冷梯度评价本试验结果。在大脑AMS(AMS-Cerebral)中,EGb761组没有出现急性高山病;而安慰剂组中40.9%的测试对象出现了急性高山病;在呼吸AMS(AMS-Respiratory)中,EGb761组中仅3人(13.6%)发生了急性高山病;而安慰剂组中18人(81.8%)出现了急性高山病。结果表明具多种药理功效的EGb761有减少极端环境下血管失调的作用<sup>[16]</sup>。

### 2.3 抗氧化作用

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。法国巴斯德学会的Derry博士认为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。比利时研究者发现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,能抑制游离基对细胞的损害。

#### 2.3.1 抗脂质过氧化

给试验鼠皮下注射博来霉素(180 mg/kg),连续四周,每周3次。结果发现鼠血清中的 $\alpha$ -肿瘤坏死因子(Tumour Necrosis Factor, TNF)水平上升了105%,肺匀浆脂质过氧化物水平和胶原蛋白含量分别提高了34%和83%。再给鼠注射EGb761(100 mg/kg),整个实验期间只给鼠供应水,检测结果表明EGb761抑制了博来霉素对鼠的损伤,其生化和药理参数明显得以改善。可见,在实验范围内,EGb761具有有效地阻止博来霉素诱导的肺纤维化的作用<sup>[17]</sup>。

#### 2.3.2 抗衰老

越来越多的研究证明天然提取物具抑制大脑衰老的功效。Bastianetto Stéphane<sup>[18]</sup>把试验鼠海马回细胞暴露在NO供体硝普钠(Sodium Nitroprusside, SNP)环境下,结果发现细胞大量死亡,活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)堆积。结果证明银杏叶提取物的抗氧化作用能有效地阻止硝普钠激活的蛋白激酶C(Protein Kinase C, PKC)活性。由此可见,饮食摄入银杏叶提取物有利于大脑正常衰老。

又有实验发现给成年雄鼠皮下注射东莨菪碱(Scopolamine, 3 mg/kg)后,鼠消极逃避反应的能力下降,这种现象可通过注射一些天然提取物得以恢复。每天给东莨菪碱处理的成年雄鼠注射银杏叶标准提取物(15 mg/kg, 30 mg/kg和60 mg/kg),7 d后实验。结果显示鼠的迁移时间(Transfer Latency Time, TLT)和拒绝迁移反应(No Transfer Response, NTR)都明显增加,且呈剂量依赖性。30 mg/kg和60 mg/kg这两个剂量能显著提高认知能力,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,在临床上可做治疗痴呆的良药<sup>[19]</sup>。

#### 2.4 抗断裂剂的(Clastogenic Factors, CF)影响

辐射会诱导CF,而EGb761则抑制辐射造成的染色体损伤。Alaoui-Youssefi, A<sup>[20]</sup>等用4.5Gy诱变剂诱导鼠CF后,再用100 mg/kg/d的EGb761处理3周后,校正断裂积分(Adjusted Clastogenic Score, ACS)从+11.71或-3.55降到+2.00或-2.83;50 mg/kg/d的则从+13.43或-2.23降到+4.29或-2.14(p<0.0001)。安慰剂处理的鼠ACS的降低不明显(从+12.80或-1.79降到+9.20或-2.68)。从试验结果来看高剂量的EGb761(100 mg/kg)使ACS下降了83%,而低剂量的EGb761(50 mg/kg)仅减低了66%~68%,且EGb761复合提取物的保护作用优于单体的保护作用,此保护作用是协同效应,而不是添加作用。

#### 2.5 增强识别的功能

Wirth, S等<sup>[21]</sup>进行了3组试验;幼龄雄鼠用EGb761(30或60 mg/kg/d)处理30 d;幼龄雄鼠单独注射EGb761(60 mg/kg/d或120 mg/kg/d);老龄雌鼠单独注射EGb761(60 mg/kg/d),结果显示最大剂量(60 mg/kg/d)的EGb761慢性处理促进了鼠嗅觉识别功能,且识别持续的时间延长;而对照组不显示任何识别作用。两种剂量的急性处理也都有增强识别的作用。可见3组试验结果表明EGb761具改善幼、老龄鼠嗅觉短期记忆的功效。

当前国际上银杏研究的重点在于通过建立动物模型来阐明EGb761对记忆的影响。Rickard, N S<sup>[22]</sup>先对试验雏鸡进行弱、强被动逃避训练,而后在10 min和30 min内给弱训练雏鸡饲喂EGb761(3 mg/mL),结果

发现雏鸡的长期记忆得以改善;但同剂量的 EGb 761 对强训练雏鸡的长期记忆有削弱作用。这些令人信服的证据表明训练后饲喂 EGb761 增强了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。这对 EGb761 的临床应用有重要的提示作用。

### 2.6 抗肿瘤的作用

肿瘤因子浸润到皮下可引起局部的炎症或皮肤及其皮下结构病变。Yamamoto Shinjiro<sup>[23]</sup>进行了一系列实验发现单一的银杏叶提取物对肿瘤细胞的生长不显示抑制作用,但当把它制成脂质杂合体胶囊(Hybrid Liposomes, HLs)时,此胶囊由 L- $\alpha$ -二聚豆蔻基卵磷脂(L- $\alpha$ -Dimyristylphosphatidylcholine, DMPC)组成,它对鼠 B-黑素瘤(B-Melanoma)细胞和人肺腺癌(Human Lung Adenocarcinoma, RERF-LC-OK)细胞的生长表现出显著的抑制作用。

Wadsworth.TL<sup>[24]</sup>也从事了相关的实验,得出了类似的结论。他发现 EGb761 在体内能抑制细菌脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)导致的 TNF- $\alpha$ 的生成;在体外,EGb 761 和槲皮素能抑制 TNF- $\alpha$ 释放。Northern 杂交证明槲皮素抑制细菌 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$ mRNA 的合成,但不改变其半周期。实验结果表明槲皮素在抑制 TNF- $\alpha$ 转录上表现突出,它通过抑制 Jun N-末端激酶/胁迫诱导的蛋白激酶(Jun N-Terminal Kinase/Stress Induced Protein Kinase, JNK/SAPK)磷酸化来阻止活化蛋白-1-DNA(Activated Protein, AP-1-DNA)的结合。Western、电泳迁移率(EMSA)和转染分析也表明了 EGb 761 降低了 LPS 诱导的  $\kappa$ B 核因子(NF- $\kappa$ B)水平,但对 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$ 转录无影响。EGb 761 和槲皮素都抑制胞外信号激酶 1/2(ERK1/2)磷酸化和分裂素活化的蛋白激酶(Mitogen Activated protein kinase, p38 MAPK)活性,这两者是 TNF- $\alpha$  mRNA 转录后的重要调节因子。从这些实验结果可以得出银杏叶提取物具显著的抗肿瘤功效的结论。

### 3 国内外生产状况

我国银杏叶产业化起步晚,目前约有 200 家企业生产银杏叶制品,多为仿制品,缺乏创新。上海中药研究所银杏叶产品总黄酮 44% 以上,黄酮苷 24% 以上,萜内酯 6% 以上,银杏酸控制在 5 ppm 以下,其质量指标超过进口品,98 年获卫生部核发的二类新药证书,属第五代产品<sup>[2]</sup>。随着植物疗法在国际上的地位日益提高,银杏叶制剂在欧洲各类药研中居第 3 位。德国现有近百家中药或植物药厂,10 余个中药研究机构,对中药活性成分的提取、质量检测、体内代谢和制剂特性的研究都很有成绩。美国的天然药物至今尚未正式取得合法药品地位,所有植物性治疗剂在美国市场上只能以“食品补充剂”名义销售。

### 4 展望

当人类回归自然,追求健康的呼声日高时,天然药物产业成了引发资本市场的新热点,面对世界天然药物发展的趋势,作为银杏叶浸膏出口大国,在银杏的栽培、生产、加工等方面,制定符合 GMP、GAP 等相关的质量标准,加强银杏产品的深加工,增加产品的附加值和含金量,使我们的国药能在国际天然药物市场上占有一席之地。正如西雅图自然产品研究咨询会的主任 Brown 博士说“银杏叶提取物是真正不多的几种物超所值的良药”。

#### 参考文献:

- [1] 王浴生,邓文龙,薛春生. 中药药理与应用[M]. 北京:人民卫生出版社(第二版).2000.
- [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,(3):60-62.
- [3] WATANABE. CMH, WOLFFRAM. S, ADER P. The in Vivo Neuromodulatory Effects of the Herbal Medicine Ginkgo Biloba [J]. Biochemistry, 2001, 98(12):6 577-6 580.
- [4] TANG F, SHIU S, NAG S Y W, PANG S F. The effects of melatonin and Ginkgo biloba extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with  $\beta$ -amyloid 1-40 [J]. Life Sciences, 2002, 71(22):2 625-2 631.
- [5] RITCH R. Potential Role for Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Glaucoma[J]. Medical Hypotheses, 2000, 54(2): 221-235.
- [6] RHEE D J, JAY KATZ L, SPAETH G L, et al. Complementary and Alternative Medicine for Glaucoma [J]. Survey of Ophthalmology, 2001, 46(1): 43-55.
- [7] THIAGARAJAN G, CHANDANI S, RAO S H, et al. Molecular and Cellular Assessment of Ginkgo Biloba Extract as a Possible Ophthalmic Drug[J]. Experimental Eye Research, 2002, 75(4): 421-430.
- [8] WEI TT, NI YC, HOU JW, et al. Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Cerebellar Granule Cells. Protection by Ginkgo Biloba Extract[J]. Pharmacological Research, 2000, 41(4):427-433.
- [9] YAO Z X, DRIEU K, PAPAPOPOULOS V. The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from  $\beta$ -amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of  $\beta$ -amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands[J]. Brain Research, 2001, 889(1-2):181-190.
- [10] CLARK WM, RINKER LG, LESSOV NS, et al. Efficacy of Antioxidant Therapies in Transient Focal Ischemia in Mice[J]. Stroke, 2001, 32:1 000-1 004.
- [11] CHANDRASEKARAN K, MEHRABIAN Z, SPINNEWYN B, et al. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761). in gerbil global brain ischemia[J]. Brain Research. 2001, 922(2):282-292.

- [12] CAMPOS - TOIMIL M, LUGNIER C, DROY - LEFAIX 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.
- [13] SHINOZUKA K, UMEGAKI K, KUBOTA Y, et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P - 450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats[J]. *Life Science*, 2002, 70(23):2 783 - 2 792.
- [14] 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.
- [15] RONCIN JP, SCHWARTZ F, ARBIGNY D. P. EGb 761 in Control of Acute Mountain Sickness and Vascular Reactivity to Cold Exposure [J]. *Aviation. Space and Environmental Medicine*, 1996, 67(5):445 - 452.
- [16] DABA M H, ABDEL - AZIZ, A - A H, MOUSTAFA A M, et al. Effects of L - Carnitine and Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) in Experimental Bleomycin - Induced Lung Fibrosis[J]. *Pharmacological Research*, 2002, 45(6):461 - 467.
- [17] BASTIANETTO S, QUIRION R. Natural extracts as possible protective agents of brain aging[J]. *Neurobiology of Aging*, 2002, 23(5):891 - 897.
- [18] 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.
- [19] ALAOUY - YOUSSEFI A, LAMPROGLOU I, DRIEU K, et al. Anticlastogenic Effects of Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) and some of its Constituents in Irradiated Rats [J]. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 1999, 445(1):99 - 104.
- [20] 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.
- [21] RICKARD N S, KOWADLO N, GIBBS M E. Effect of the Ginkgo biloba extract. EGb 761. on memory formation in day - old chicks [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2001, 69(3 - 4):351 - 358.
- [22] YAMAMOTO S, NAKANO K, ISHIKAWA C, et al. Enhanced inhibitory effects of extracts from Ginkgo biloba L. leaves encapsulated in hybrid liposomes on the growth of tumor cells in vitro [J]. *Biochemical Engineering Journal*, 2002, 36 (19):1 - 6.
- [23] WADSWORTH TL, MCDONALD T L, KOOP D R. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide - induced signaling pathways involved in the release of tumor necrosis factor -  $\alpha$  [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2001, 62(7):963 - 974.
- [24] 丁青龙, 王云征, 顾卫忠, 等. 银杏叶及其制剂的质量研究 [J]. *中国现代应用药学*, 1998, 15(5):11.

## Advanced Research on Pharmacology Value of the Extracts of Ginkgo Biloba Leaves

SHAO Ji-ping, WANG Bo-chu, CHEN Xin, DUAN Chuan-ren

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** In these years, medicine value and clinical treatment value of extracts of the ginkgo biloba leaves are studied deeply on home and abroad. With the growing development in the chemical inspect and clinical application, there are so many reports in domestic and abroad about the preparation technics, constituents analyse, pharmacological effects, toxicological experiments and clinical trials of ginkgo biloba leaves. There are kinds of flavonoids and terpenoids lactone in it, which have obrione protection and sechnrity allepcted by people in the world. A extensire prospect for application is manifested. The research progress of pharmacological effects of extracts of ginkgo biloba. is summarized.

**Key words:** extracts of ginkgo biloba; medicine value; research progress

(责任编辑 陈移峰)