

銀杏之效能與安全的回顧

馮祥華

國泰綜合醫院 內科部

摘 要

一般臨床的西醫師，比較不願意處方草藥，也不太承認草藥的功效，主要的原因是對它的安全與效能有所質疑。但是治療心臟病的毛地黃（digitalis），是來自於草藥的應用與提煉而成，卻為何受到西醫師的普遍採用？因為這些藥物，確實經過臨床研究並有明確的藥理作用。而來自於銀杏樹葉粹取物的銀杏（Ginkgo biloba）草藥，有顆粒與溶液的包裝應市。因為近年的隨機取樣、有對照組的臨床研究，證明銀杏確實有抑制血小板的凝集作用，並且是血小板活化因子的拮抗劑。因此在德國，於 1999 年得到聯邦健康局的核准，認定它有治療老年癡呆症，改善記憶力、識別力的功效，也有改善血管循環、治療間歇性跛行症的效能。但是仍必須小心處方銀杏，尤其是當病人合併服用抗血小板劑或抗凝血劑時，可能發生出血異常現象，並且不宜給予小孩或孕婦服用。鑑於國人普遍較喜歡服用草藥，而且在一些西醫院所銀杏已經用 cerenin 名稱列為處方用藥，故值得臨床醫師注意其效能與安全。

關鍵詞：銀杏（Ginkgo biloba）

癡呆（Dementia）

間歇性跛行（Intermittent claudication）

出血（Hemorrhage）

前言

無論是國人，甚至在先進的歐美國家，都有不少人喜愛服用植物性的草藥，可能認為藥性溫和較無副作用。美國在 1998 年，統計共有 40 億美金花費在草藥的開支上¹，而銀杏（Ginkgo biloba）即位居此健康食品銷售的第一位²。事實上，我中華民族早在 5000 年前，在神農本草誌中就有記載使用，當作滋補劑（tonic）³。

銀杏樹以其外觀優美與長壽而令人喜愛著名，一般樹高 30 多公尺，樹徑約 5 公尺，是地球上最古老而仍存活的植物品種，可能可以追溯到 2 億 5 千萬年前就存在，故又被稱為活化石

（living fossil）⁴。二次世界大戰末，日本廣島遭原子彈轟炸後，第一棵重新生長出來且沒有任何基因突變的植物即銀杏。其樹葉二裂片呈扇形，入秋時分由綠轉金黃色，十分美麗，酷似年輕未婚女子的髮編，故西方國家又稱之為“少女秀髮樹”（maidenhair tree）。

原產於中國大陸，因抗蟲、抗菌與抗空氣污染能力強，再加上樹質堅硬美觀又長壽，可存活千年以上 4,5，故經常被世界各大都市規劃種植裝飾。

古代中國人大都食用銀杏的核果種子充當滋補劑，然而近年的研究指出，銀杏果實和種子皆富含過敏原的銀杏酸 (ginkgolic acids) 5，較不適宜充當藥材。1960 年代中期，德國的藥學家 Dr. Willmar Schwabe 首先將銀杏樹葉的粹取物 (extracts) 3，引介進入西方現代醫學的臨床治療使用，也所以許多的銀杏廠牌名稱使用 Schwabe 為名。目前世界各地已有標準化的銀杏粹取物，製造成錠劑、注射劑與滴液劑。並且近年來經由許多的隨機取樣有對照組的臨床試驗研究 6-8，證實可以治療與年齡老化相關的記憶衰退 9，或包括 Alzheimer's 疾病等之癱呆症 10，以及間歇性跛行症 6。建議治療劑量為每次 40~60mg，每日 3~4 次，唯需經 4~6 週方可能見到確實的療效 11。一般而言並無禁忌症，但因銀杏具有抑制血小板凝集作用，與拮抗血小板的活化因子 12，所以當病人合併服用抗凝血劑或 aspirin，或有出血異常病況時，務必謹慎處方，多加留意出血之併發症 13。本篇文章鑑於國人可能普遍喜愛服用草藥，咸認較無副作用，並且一些西醫院所已有銀杏成分的 cerenin 處方用藥，所以值得臨床醫師藉此回顧注意其效能與安全。

銀杏的化學成分

銀杏的粹取物 (Extracts of Ginkgo biloba; Egb) 是取自於銀杏的整個綠葉，經乾燥後再製作而成。此粹取物是一種複雜的混和物 11，包含有 300 多種的化學成分，然而目前咸認最主要的活性成分有二種 12，一為類黃酮 (flavonoids)，另一為 terpenes。類黃酮成分中主要者如 flavonoid

glycosides, kaempferol, quercetin, isohamnetin 之衍生物等等；而 terpene lactones 的主要成分為 ginkgolides 和 bilobalide。雖然不清楚 300 多種成分的作用是各自表現，或者是聯合以後的作用，但真正有醫療作用效果的仍應是 flavonoids 以及 ginkgolides 二者而已 13。德國政府核准的標準化粹取物 Egb 7614，應包含有 22~27% 的 flavonoid glycosides，5~7% 的 terpene lactones，以及需少於 5 個銀杏酸的成分，因為銀杏酸深具過敏性與毒性。

銀杏的治療適應症

銀杏一般認為有增強記憶力識別力的功效，但在治療上係針對與年齡老化相關性的記憶力損傷 7，例如中風或老年癱呆症，其中包括退化性痴呆或血管阻塞性痴呆，以及 Alzheimer's 症 7-9。至於一般健康人員或學生的記憶力增強，或改善其注意力集中，則不見有文獻證明其功效。

另外對於周邊動脈閉塞疾症，如間歇性跛行症 6，研究證明有其症狀治療的效果，可以增加不覺疼痛的行走距離。至於血管疾病引發之皮膚潰瘍或壞疽，可能也有部分程度的功效 12。也有一些研究認為，銀杏可以治療某些內耳疾病，例如聽神經障礙導致的聽力減退、耳鳴、眩暈等症狀。至於早期的糖尿病視網膜病變，或老年性黃斑退化 (macular degeneration) 之視力模糊，治療功效目前則尚未完全證實 13。有些小型研究的治療報告，對於手腳麻痺冰冷 14、陽萎、青光眼 15 等，有其功效，但可能仍須等待更大型確切的研究。不過鑑於銀杏有改善腦部與周邊血液流量的作用 16，又可減少血管痙攣 (vasospasm)，降低血液黏滯度 (viscosity)，以及抗氧化作用，血小板活性因子拮抗作用，抑制細胞凋亡 (apoptosis)，和抑制興奮之毒性作用 (excitotoxicity) 等，銀杏確

實值得受到重視與謹慎的研究 11-16。

生化藥理機轉

許多的血管疾病，例如栓塞、腦中風、周邊動脈閉塞和慢性靜脈回流不全等，因為血液循環不良，普遍容易造成缺血，於是導致供應之氧氣與養分不足。在側副循環建立的過程之中，過氧化氫與過氧游離基（free radicals）的產生自然增加，甚至形成脂肪的過氧化作用（peroxidation），造成細胞膜脂質的氧化，進而傷害該組織器官。在腦部的細胞膜受到傷害後，會改變其結構，與損傷神經傳導物質（neurotransmitter）的接受。老年癡呆症與 Alzheimer's 症即是在這種情況下，逐漸失去腦部的神經元與神經傳導作用，智力和活動力功能自然在缺血缺氧的狀態下降低。

雖然過去有關銀杏的研究不少，但是經常只有少數符合科學化的標準，不過若將有缺點的研究報告剔除，取材於雙盲、隨機取樣、有對照組，且對病人描述符合國際疾病分類（ICD-10）的報導，再經合眾研究的分析 5-10（meta-analysis）發現銀杏確實仍有其功效。並且銀杏的生化機轉仍在許多的實驗室（in vitro）及活體（in vivo）研究後證實 11-13。

人體服用銀杏之後會增加釋放一氧化氮（NO）與前列腺素（prostaglandin I₂），於是可以增加動靜脈的血流量，進而改善病人的微循環 10-12（microcirculation），並且由於可以降低血液黏滯度與血小板的活性因子，而有血流動力學改善的效能，也可以降低微血管的通透性 12（permeability），故改善一般組織尤其是腦組織的新陳代謝，增加腦細胞對缺氧的耐受，抑制因年齡或疾病老化 muscarinergic choline 與腎上腺素接受器的減少，增加釋放神經傳導素，抑制生物生成胺 13（biogenic amine）的吸收，抗氧化活性阻止過氧游離基的神經元破壞，最後自然增加記憶識別力，甚至學習能力。

研究銀杏藥物動力學的有一報告 16，在雙盲安慰劑對照與交叉實驗的設計下，證明即使是健康的人，服用單次劑量 40~240 mg 或者連續服用 5 天，確實都會增強腦部的阿法（alpha）頻率，類似於 nootropic 藥物的作用，並且以劑量 240 mg 最為明顯，假若採用電腦分析其腦電波，則證明降低 theta 頻率或 theta / alpha 頻率的比值，類似 tacrine 效應，甚至更佳。

間歇性跛行症乃是早期周邊動脈閉塞的症狀，好發於 65 歲以上的老年人，發生率為每 10 萬人約有 54~61 個病例。以往的治療方針大多採保守療法，包括潛伏疾病的控制與加強運動訓練治療，而藥物方面則可能使用 pentoxifylline（如 trental）或 cilostazol 類治療，唯因副作用與價格稍貴，而讓病人的順從性似乎不佳。因為銀杏在血液循環方面的療效被逐漸認知，所以採用銀杏治療間歇性跛行症的研究至少有 20 篇以上的文章。不過 1991 年以前的報告，大部分仍是不符合可接受的科學方法。近年來尤其以 Pittler 與 Ernst 的合眾研究分析 6，採用 8 篇隨機取樣雙盲有對照組的研究報告，證實銀杏在此症治療後的無痛行走距離確實優於安慰劑，並且價格較便宜與副作用甚少或輕微。不過治療期至少需 6 個月以上，方可見到效果，作用緩慢但溫和。至於銀杏與 pentoxifylline 的比較研究 22，報告認為在品質療效上沒有統計學的差異；而無痛的行走距離則有報告認為一樣類似，也有報告認為 pentoxifylline 可增加 57%，而銀杏僅增加 45%。然而規律的運動訓練治療也可能達到上述的療效，只是病人對運動治療的順從性往往不佳

血小板活性因子在血小板的凝集作用上，扮演著一個重要的角色，在正常的組織內，它並不影響其血液流量，但是當該組織受傷，尤其是在腦部缺血缺氧的情況下，血小板活性因子的血中濃度即會上升，增加的濃度將會改變神經傳導物質與接受器的正常功能。銀杏如何確切的拮抗血小板活性因子的機轉，並不十分清楚，然而咸認銀杏成分的 *terpene* 具主要的神經保護作用，因為 *terpene* 中的 *ginkgolide B* 確有血小板活性因子的拮抗能力 11。

過氧陰離子與過氧游離基會破壞神經元，而銀杏具有強力的過氧化物清除作用 (*scavenger*)，所以可以保護腦細胞，尤其是類黃酮 (*flavonoids*) 中的 *myricetin* 與 *quercetin* 即具抗氧化保護腦神經元的效能，而此作用乃是與劑量多少相關 (*dose-dependent*)，不過在 30~80 nM 濃度達到最大的效力。事實上，銀杏除有直接抗氧化作用外，也有間接的抗氧化作用，它則是以增強肝細胞色素 p-450 的原系統，達到改善游離基的形成與過氧陰離子的釋放 11。

副作用與禁忌症

銀杏在臨床的試驗所發生的副作用低於 0.5%，而這些副作用輕微且短暫，包括有頭痛、皮疹與胃腸症狀，如噁心、腹脹、腹瀉和嘔吐等。比較嚴重的副作用可以導致出血，目前已有 5 例報導在醫學期刊上 17-20，包含有視網膜出血、蜘蛛膜下出血、腦硬膜下出血、左側頂葉腦內出血與眼前房出血 (*hyphema*) 5 例。不過這些病例之前已有出血時間延長的現象，或有合併服用 *aspirin* 與 *warfarin* 的情況，故服用銀杏必須注意出血的併發症或配方禁忌 21。另外美國底特律韋恩州立大學的研究，發現服用銀杏藥丸的孕婦，其體內的秋水仙素過高，可能會影響細胞的分裂，進而影響胎兒的生長。所以婦女懷孕與授乳期禁忌使用銀杏。

結論

草藥科學化西醫化，可能可以帶來更好的療效，而銀杏確實值得大家去瞭解與進一步的擴大研究。雖然在老年痴呆症與間歇性跛行症的治療成果證據充足 22，也獲得德國與美國的衛生醫藥主管當局承認，但是銀杏的血管系統調整作用、血流動力學的改善作用，與組織保護作用等，更是值得探討。不過草藥科學化的純度、劑量是否固定等品質問題，以及是否摻有其他雜質之問題，似乎仍有值得改善研究的空間。銀杏的療效作用溫和緩慢，但病人較易接受，價格不貴又幾無禁忌症，唯需注意出血傾向的併發症。臨床西醫師不太願意處方或介紹病人使用草藥，原因多樣值得各方深思改進，但吾人至少應具備基本的認知與觀念，或許多一樣選擇因此增進醫學而更加造福病人。

參考文獻

1. Brody JE. Americans gamble on herbs as medicines. *The New York Times* 1999; D1.
2. Brevoort P. The booming US botanical market-a new overview. *Herbalgram* 1998; 44: 33-46.
3. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (Egb 761). *Pharmacological activity and clinical*

- applications. Paris: Editions Scientifique, Elsevier; 1991: 1-187.
4. Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: a living fossil. *Am J Med* 2000; 108: 341-2.
 5. Huh H, Staba EJ. The botany and chemistry of Ginkgo biloba. *J Herbs, Spices Med Plants* 1992; 1: 91-124.
 6. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108: 276-81.
 7. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Brit J Clin Pharmacol* 1992; 34: 352-8.
 8. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba extract on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1409-15.
 9. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278: 1327-32.
 10. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract Egb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
 11. Logani S, Chen MC, Tran T, Le T, Raffa RB. Actions of Ginkgo biloba related to potential utility for the treatment of conditions involving cerebral hypoxia. *Life Sciences* 2000; 67: 1389-96.
 12. Mahady GB. Ginkgo biloba: a review of quality, safety, and efficacy. *Nutr Clin Care* 2001; 4: 140-7.
 13. Le Bars PL, Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Pub Health Nutr* 2000; 3: 495-9.
 14. Evans V. Herbs and the brain: friend or foe? The effects of Ginkgo and garlic on warfarin use. *J Neurosci Nurs* 2000; 32: 229-32.
 15. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypoth* 2000; 54: 221-35.
 16. Itil TM, Erlap E, Tsambis E, Itil KZ, Stein U. Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant extract. *Am J Ther* 1996; 3: 63-73.
 17. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurol* 1996; 46: 1775-6.
 18. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurol* 1998; 50: 1933-4.
 19. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1108.
 20. Vale S. Subarachnoid hemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352: 36.
 21. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998; 104: 170-8.

22.Muller-Buhl U, Kirchberger I, Wiesemann A. Relevance of claudication pain distance in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa* 1999; 28: 25-9.

A Review of Efficacy and Safety of Ginkgo Biloba

Shyang-Hwa Ferng

Department of Internal Medicine, Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan

This review of the literature documents the efficacy and safety of Ginkgo biloba, under the background of there has been a resurgence in traditional remedies in the quest for an alternative to western medicine. Ginkgo biloba comes from the leaves of the Ginkgo tree, one of the oldest living plant species. It is used in the symptomatic treatment of age-associated memory impairment, dementia, Alzheimer's disease, and intermittent claudication. It is thought to have several potential mechanisms of action including improvement of central and peripheral blood flow, reduction vasospasm, reduction of serum viscosity, antioxidant activity, platelet activating factor antagonism, prevention of membrane damage caused by free radicals and inhibition of apoptosis. The recommended dose is 40~60 mg, 3~4 times a day. Daily administration for at least 4 weeks to 6 months is required before the full therapeutic effects may be observed. There are no known contraindications but it should be used cautiously in patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy or having bleeding disorders. A number of bleeding episodes due to co-administration of aspirin or warfarin have been reported. Administration of Ginkgo biloba preparations to children or during pregnancy or nursing is not currently recommended. The effect of Ginkgo biloba deserves intensive scrutiny. (*J Intern Med Taiwan* 2001;12:271-275)