

# جینگو بیلوبا

## «Ginkgo biloba»

دکتر فرانز مجاب

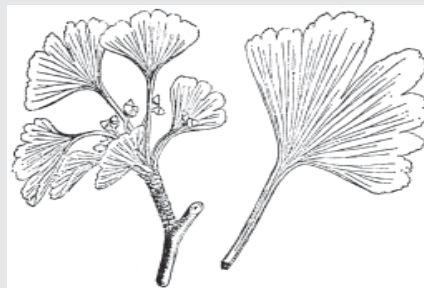
مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

درخت جینگو با نام علمی *Ginkgo biloba* از خانواده *Ginkgoaceae*، گیاهی است دوپایه (گل‌های نر و ماده روی پایه‌های مختلف قرار دارند). این درخت تا سن ۳۰-۲۰ سالگی شکوفه نمی‌کند. درختان جوان باریک و به شکل گلابی‌اند و بعداً با رشد بیشتر به شکل تاج پهن و عاقبت به ارتفاع حدود ۴۰ متر می‌رسند. این درختان بیش از حدود هزار سال عمر می‌کنند و قطر تنه آن‌ها به بیش از یک متر هم می‌رسد. جینگو بیلوبا آخرین عضو زنده خانواده *Ginkgoaceae* است و از این خانواده هیچ گونه گیاهی زنده دیگری وجود ندارد (همگی به مرور زمان از بین رفته و نابود شده‌اند). به همین خاطر به گیاه جینگو، فسیل زنده (*living fossil*) می‌گویند. در واقع قدمت این گیاه به میلیون‌ها سال قبل می‌رسد، گیاهان این خانواده و راسته آن، به مرور زمان از بین رفته‌اند و زنده ماندن گیاه جینگو، به دلیل کاشته شدن آن توسط انسان است (به خاطر توجهی که اقوام مذهبی در آسیای شرقی به این گیاه دارند). به بیان دیگر، این گیاه در حال حاضر به طور وحشی و خودرو در هیچ جای کره زمین یافت نمی‌شود و هر کجا که وجود دارد، توسط انسان کاشته شده است.

درخت جینگو از نظر شاخ و برگ، شباهت زیادی به سرخس‌ها دارد. برگ‌های آن شبیه به بادبزن (*fan-shape*) بوده و رگ‌برگ مرکزی ندارند (شکل ۱).

درخت جینگو با نام علمی *Ginkgo biloba* از خانواده *Ginkgoaceae*، گیاهی است دوپایه (گل‌های نر و ماده روی پایه‌های مختلف قرار دارند). این درخت تا سن ۳۰-۲۰ سالگی شکوفه نمی‌کند. درختان جوان باریک و به شکل گلابی‌اند و بعداً با رشد بیشتر به شکل تاج پهن و عاقبت به ارتفاع حدود ۴۰ متر می‌رسند. این درختان بیش از حدود هزار سال عمر می‌کنند و قطر تنه آن‌ها به بیش از یک متر هم می‌رسد. جینگو بیلوبا آخرین عضو زنده خانواده *Ginkgoaceae* است و از این خانواده هیچ گونه گیاهی زنده دیگری وجود ندارد (همگی به مرور زمان از بین رفته و نابود شده‌اند). به همین خاطر به گیاه جینگو، فسیل زنده (*living fossil*) می‌گویند.

شکل ۱- برگ و شاخه جوان گیاه جینگو (از کتاب گیاهان دارویی، تالیف دکتر زرگری، انتشارات دانشگاه تهران)



### تاریخچه

احتمالاً اولین رشد سبزی که در مرکز شهر هیروشیما در سال ۱۹۴۶ میلادی ظاهر شد، مربوط به جوانه‌های درخت جینگو است. وقتی که بمب اتمی در ششم اوت ۱۹۴۵ توسط آمریکایی‌ها بر این شهر فرود افتاد، درختان جینگو هم مانند سایر حیوانات و گیاهان زنده، کلاً سوخته و خاکستر شدند. گیاهان جدید همه صفات مشخص و معمول جینگو را نشان دادند و در حد یک درخت طبیعی و با اندازه کامل رشد کردند.

به نظر می‌رسد که خصوصیت بالا ترین درجه طاقت، مربوط به درختان جینگو باشد که توانسته‌اند میلیون‌ها سال روی کره زمین زنده بمانند. آن‌ها به حشرات و میکروب‌های خطرناک و همچنین سموم محیطی ناشی از تمدن جدید مقاومند. درختان جینگو معمولاً به عنوان درختان زینتی در خیابان‌های شلوغ و پرتراфик شهرهای بزرگ مثل توکیو و نیویورک کاشته می‌شوند. مقاومت ژنتیکی‌شان به تاثیرات موتاژنیک، مربوط به توانایی برخی

از اجزای این گیاه است که رادیکال‌های آزاد را به دام می‌اندازند. این مطلب در حقیقت ممکن است روی خواص درمانی و دارویی عصاره‌های جینگو هم تاثیر داشته باشد.

مصارف درمانی دانه‌های جینگو در چین و سایر نقاط آسیای شرقی، از ۲۰۰۰ سال پیش توصیف شده است. یک مصرف سنتی عمده جینگو در چین، در درمان آسم برونشی است و احتمال می‌رود به واسطه خواص مهارکنندگی اثرات التهابی PAF باشد. در طب امروزی چین از عصاره برگ جینگو برای پوشش زخم‌ها استفاده می‌کنند. خواص بازکنندگی عروق اجزای جینگو ممکن است در کاربرد آن نقش داشته باشد. جینگو به عنوان یک گیاه دارویی هیچ مصرف سنتی در غرب ندارد.

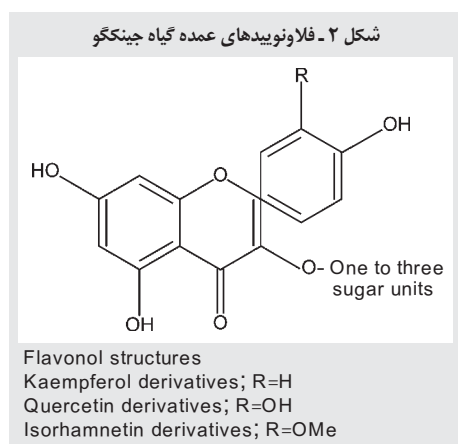
### داروی خام و عصاره‌گیری

برگ‌های سبز و خشک شده درخت جینگو، فرآورده خام آن را تشکیل می‌دهند که مورد عصاره‌گیری قرار می‌گیرند. اغلب این برگ‌ها را از درختان کشف شده در چین، ژاپن، کره شمالی و جنوبی و از رویشگاه‌های اروپا (خصوصاً جنوب فرانسه) و آمریکای شمالی به دست می‌آورند. مقدار گلیکوزیدهای فلاونوئیدی در برگ‌های تازه گیاه - در ماه اردیبهشت - در حالی که هنوز به رنگ سبز خالص‌اند، حداکثر می‌باشد. برگ‌ها را یا از طریق بالا رفتن از درخت و چیدن آن‌ها و یا جدا کردن آن‌ها از شاخه‌های قطع شده درخت جمع‌آوری می‌کنند. در بعضی از رویشگاه‌ها، برگ‌ها را به طور ماشینی از درختان جمع‌آوری

به میزان ۶ درصد در عصاره وجود دارند، جینکگولیدها و بیلوبالید (شکل ۲) هستند. این مواد منحصر و محدود به گیاه جینگو بوده و در هیچ گیاه دیگری یافت نمی شوند.

برای آنالیز کمی، اجزای کلیدی توسط HPLC از عصاره جدا و تفکیک می شوند. از روش کروماتوگرافی گازی هم برای آنالیز جینکگولیدها و بیلوبالید استفاده می گردد.

فارماکوکینتیک عصاره های جینگو در حیوانات تجربی و در انسان مطالعه شده است. تجربیات انجام شده با عصاره نشان دار گیاه، میزان جذب ۶۰ درصد را در رت نشان می دهد. مطالعات انسانی با GBE، فراهمی زیستی ۹۸ تا ۱۰۰ درصد را برای جینکگولید A، ۹۳-۷۹ درصد را برای نوع B و حداقل ۷۰ درصد را برای نوع C نشان می دهد. در یک مطالعه دیگر، سطح پلاسمایی فلاونوئیدها در انسان های سالم، افزایش وابسته به دوز بعد از خوردن ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰mg را نشان می دهد که بعد از ۲ تا ۲ ساعت به حداکثر مقدار خود می رسد.

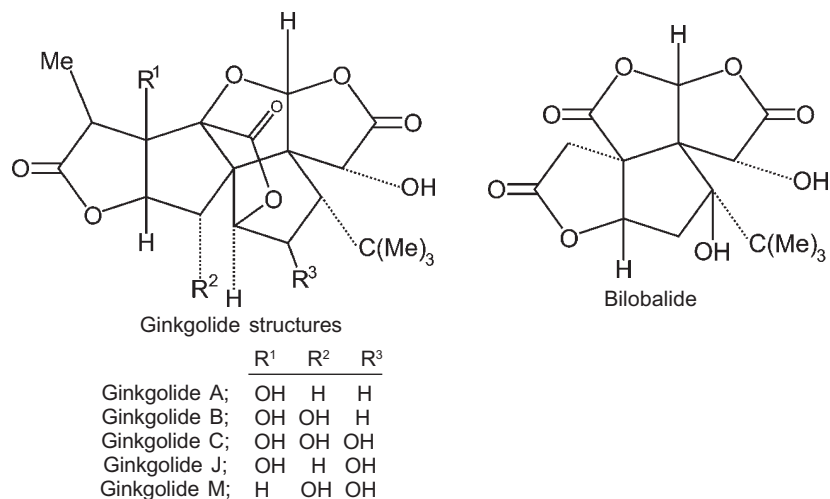


می کنند. برگ های تازه وقتی که خشک شوند، حدود ۳/۴ وزن خود را از دست می دهند. برگ های خشک را به شکل بسته های بزرگ، فشرده و از تخمیر رطوبتی حفاظت می نمایند. عصاره جینگو در یک روش استاندارد، توسط حلال های قطبی از برگ های پودر شده استخراج می شود. منابع علمی تنها عصاره ای را می پذیرند که نسبت گیاه به عصاره، ۳۵ تا ۶۷ به ۱ (و به طور متوسط ۵۰ به ۱) بوده، با مخلوط آب-استون استخراج شده باشند و بدون افزودن چیزی یا جدا شدن اجزای آن، تغلیظ گردند. در این روش استاندارد، اجزایی که پایداری فرآورده را کم می کنند یا موادی که احتمال سمیت یا عوارض جانبی را زیاد می کنند، حذف می شوند.

### ■ ترکیبات شیمیایی، آنالیز و بعضی ویژگی های فارماکوکینتیک آن ها

مواد موثره برگ های جینگو، فلاونوئیدها (موسوم به جینگو فلاون ها)، چند مولکول ترپنی مخصوص جینگو (جینکگولیدها و بیلوبالید) و اسیدهای آلی هستند. عصاره جینگو بیلوبا (Ginkgo biloba extract = GBE)، با مقدار ۲۴ درصد مواد فلاونوئیدی به حد استاندارد می رسد. گرچه این مواد نقش مهمی در اثر فارماکولوژیک GBE بازی می کنند، سایر ترکیبات هم مهم می باشند. سه فلاونوئید اصلی و مهم این گیاه کوئرستین، کمپفرول و ایزورامنتین (شکل ۲) هستند. اجزای مهم دیگر فلاونوئیدی گیاه جینگو، پروآنتوسیانیدین ها می باشند. مولکول های ترپنی اصلی جینگو که

شکل ۳- ترین های اصلی گیاه جینگو، جینگولیدها و بیلوبالید



## ■ فارماکولوژی

□ کاهش ادم شبکه و آسیب های آن؛  
 □ مهار کاهش وابسته به سن گیرنده های موسکارینی و گیرنده های آلفا ۲ - آدرنرژیک، تحریک بازجذب کولین در هیپوکامپ؛  
 □ بهبود ظرفیت حافظه و یادگیری و کمک به موازنه تعادل مختل شده، خصوصاً با اثر در سطح گردش خون مویرگی؛  
 □ بهبود و اصلاح خواص رئولوژیک خون؛  
 □ مهار عامل فعال کننده پلاکتی (PAF) و اعمال یک اثر محافظت عصبی.

همانند سایر داروهای گیاهی، گفته می شود که همه اجزای موجود در عصاره های گیاه جینگو، در ایجاد اثر درمانی دخالت و مشارکت دارند. ولی تعدادی از این اثرات فارماکولوژیک می تواند مربوط به گروه های خاصی از ترکیبات باشد، مثلاً فلاونوئیدهای جینگو، بیشترین

عصاره تغلیظ شده و استاندارد شده برگ جینگو (بر اساس مقدار ۲۴ درصد ترکیبات فلاونوئیدی)، اثرات فارماکولوژیک قابل توجهی از خود نشان داده است. عصاره تام، موثرتر از تک تک اجزای جدا شده می باشد. این به معنی، سینرژیسم بین اجزای مختلف عصاره بوده و در بیش از ۴۰۰ مطالعه بالینی و فارماکولوژی انجام شده با عصاره، تایید شده است.

اثرات فارماکولوژیک عصاره جینگو به شرح زیر است:  
 □ افزایش مقاومت و تحمل به کاهش اکسیژن، خصوصاً در بافت مغز؛  
 □ مهار پیشرفت ادم مغزی ناشی از سموم یا بعد از تروما و تسریع در بهبود آن؛

گرفته می‌شود. توصیف دقیقی برای اصطلاح cognitive deficit وجود ندارد. در منابع پزشکی، از اصطلاح نارسایی مغزی (cerebral insufficiency) استفاده می‌شود که تقریباً هم معنی آن است و اصطلاحی قدیمی‌تر می‌باشد. این لغت به آن نظریه اتیولوژیک برمی‌گردد که تغییرات عروقی تنگ شونده همراه با افزایش سن، باعث کاهش پیش‌رونده جریان خون مغزی می‌شود و دلیلی بر کاهش عملکرد فیزیکی و مغزی است. علایم بالینی آن شامل نقصان حافظه و سایر عملکردهای ادراکی و علایم موثر آن، اضطراب و افسردگی و مشکلات فیزیکی مانند سردرد، سرگیجه و وزوز گوش (tinnitus) است. نظریه اتیولوژیک قدیمی‌تر مربوط به نارسایی عروق مغز به میزان زیادی رد شده است، زیرا نشان داده شده که دژنراسیون‌های نرونی (مانند حالتی که در بیماری آلزایمر رخ می‌دهد)، علت رایج‌تر عملکرد نقصان و نارسایی مغز در بیماران مسن است.

تظاهر بالینی این آسیب‌های سیستم اعصاب مرکزی را به نام نشانگان زوال عقل (dementia) می‌شناسیم. منابع پزشکی، زوال عقل را به عنوان نمونه‌ای از اختلالات بیان کرده‌اند که در آن چند عملکرد بزرگ مغزی هم‌زمان و با هم موثرند. علایم اصلی عبارتند از: نقصان حافظه، مجزا فکر کردن و اشکال در وظایف حرکتی - روانی مانند تکلم. همچنین تغییرات روانی، شخصیتی و وظایف اجتماعی هم ممکن است وجود داشته باشد. بر اساس اثرات فارماکولوژی و بالینی، جینکگو ارتباط نزدیکی با داروهای نوتروپیک (که روی CNS اثر کرده

کارآیی را در به دام انداختن رادیکال‌های آزاد دارند. قبلاً از مطالعات تجربی در حیوان و انسان، معلوم شده بود که برخی فلاونوئیدها (مانند روتین) آستانه تراوش طبیعی را از عروق موئینه افزایش می‌دهند، اثری که عموماً به عنوان کاهش شکنندگی عروق توصیف می‌شود. جینکگولیدها مهارکننده PAF یا عامل فعال‌کننده پلاکتی می‌باشند. این ماده یک تنظیم‌کننده بیولوژیک است که در غشای سلولی پستانداران در پاسخ به محرک‌های مختلف ساخته می‌شود. پاسخ‌های فیزیولوژیک مختلف و متنوعی با واسطه PAF انجام می‌گیرد و وقتی که زیاد گردد، می‌تواند شروع‌کننده پروسه‌های پاتوفیزیولوژیک باشد. این ماده واسطه کلیدی در پدیده‌های التهابی آلرژیک است و باعث تجمع پلاکتی در خون می‌شود. گیرنده‌های PAF در بافت‌های گوناگون از جمله مغز یافت شده‌اند. مشخص شده که تجمع پلاکتی ناشی از PAF در مناطق گرفتار ایسکمی ناقص رخ می‌دهد. جینکگولیدها و بیلوبالید - که دارای ساختمان‌های شیمیایی منحصر به فردی در طبیعت‌اند - خواص محافظت عصبی (Neuroprotective) مشخصی در مدل‌های گوناگون فارماکولوژیک نشان داده‌اند.

## ■ کاربرد بالینی

### □ نارسایی ذهن

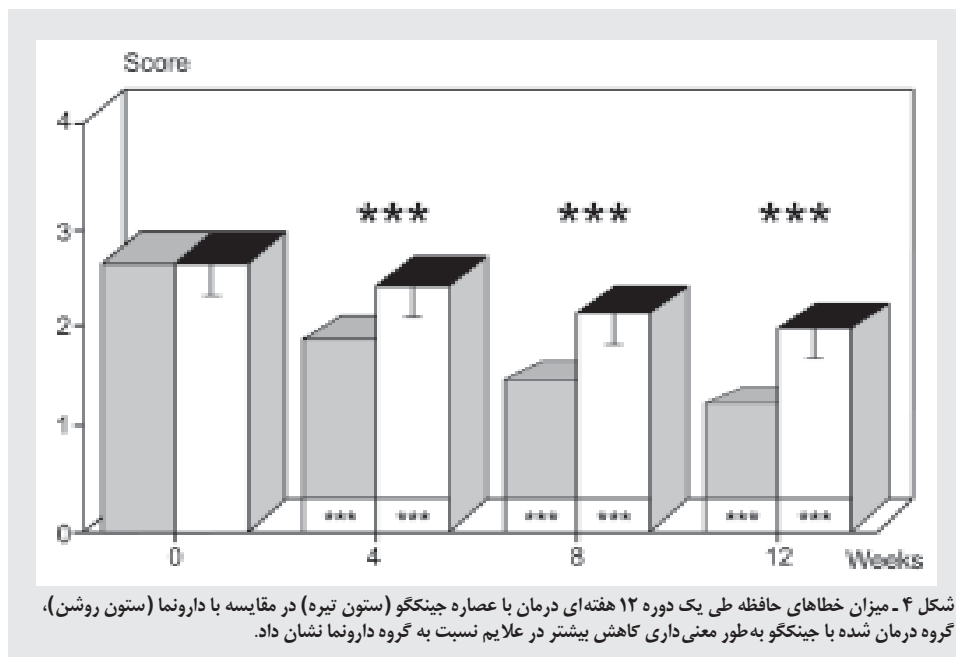
درمان علامتی نارسایی ذهن (شعور) (Cognitive deficit) ناشی از یک بیماری ارگانیک مغزی، به عنوان اولین کاربرد جینکگو در نظر

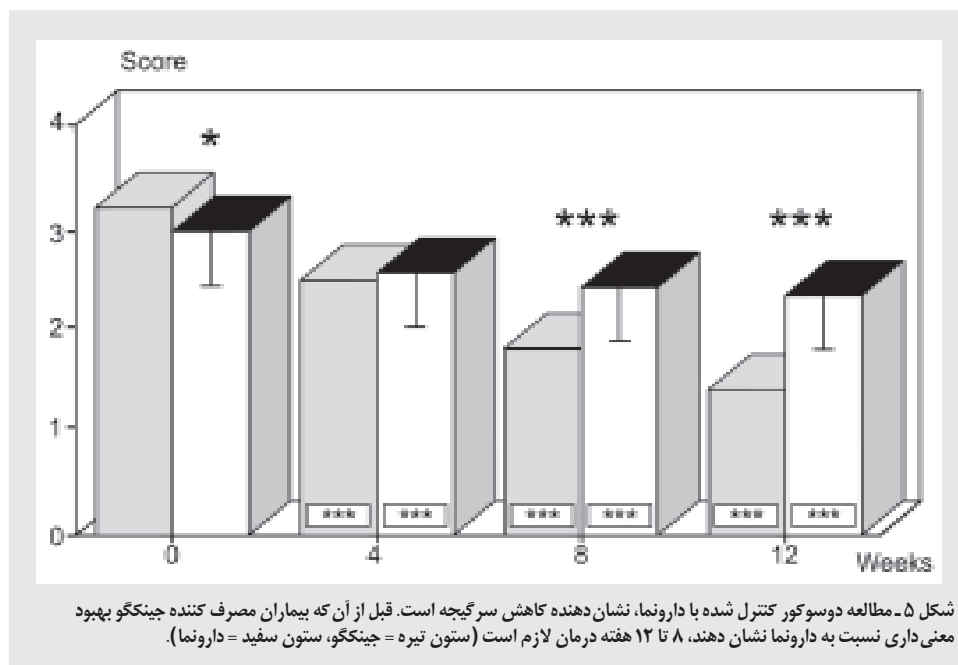
آزمایش شود و بهترین آن‌ها هم بیماران دچار زوال عقلی هستند. تا سال ۱۹۸۰، هیچ راهنمای دقیق و مشخصی، هنوز برای آزمایش داروهایی که عملکرد حافظه را بهبود می‌بخشند، اثبات نشده بود اما از این زمان به بعد، ده‌ها مطالعه بالینی تحت کنترل با استفاده از عصاره جینگو در بیماران دچار نارسایی حافظه انجام شده است. معیار استفاده شده در ارزیابی کارایی در این مطالعات، بهبود علائم تیپیک و مشکلات و کارایی اصلاح شده آزمایش‌های پسیکومتریک بودند.

در سال ۱۹۹۱، معیار جدیدی برای آزمایش کارایی داروهای نوتروپیک ارایه گردید. علاوه بر هدف اولیه که بهبود علائم زوال عقل یا کاهش پیشرفت آن باشد، اصلاح و بهبود

و کارایی حافظه را بهبود می‌بخشند) دارد. مکانیزم دقیق اثر داروهای نوتروپیک هنوز مشخص نشده است. معمولاً گفته می‌شود که داروهای نوتروپیک، باعث تحریک توده سلول‌های عصبی که هنوز غیرفعال نشده‌اند، می‌گردند (تثبیت ظرفیت تطابق)، یا آن‌ها را از تاثیرات پاتولوژیک محافظت می‌کنند (اثر حفاظت عصبی). اطلاعات و دانسته‌های ما در مورد مکانیزم اثر داروهای نوتروپیک، بیشتر بر اساس بررسی‌های تجربی روی حیوان است، زیرا که به ندرت ممکن است این نوع تحقیقات بیوشیمیایی و فارماکودینامیک به موارد انسانی کشیده شود.

کارایی درمانی داروهای نوتروپیک، به طور معنی‌دار، تنها می‌تواند در موارد انسانی





عقل مشاهده می شود. علاوه بر نارسایی ذهن، کارآزمایی بالینی جینگو در حالت های دیگر هم بررسی شده است شامل ناتوانی جنسی، نشانگان پیش قاعدگی، افسردگی، وزوز گوش، نارسایی عروق محیطی و ...

با این حال در منابع علمی کاربردهای زیر برای عصاره های استاندارد جینگو با اطمینان بیشتر بیان می شود:

۱- درمان علامتی نارسایی ناشی از بیماری ارگانیک مغزی در نشانگان زوال عقل با این خصوصیات اصلی: نقصان حافظه، افسردگی، مشکلات تمرکز، سرگیجه، وزوز گوش و سردرد (به عنوان قسمتی از برنامه جامع درمان).

گروه هدف اولیه شامل نشانگان زوال عقل

عملکرد فعالیت های روزانه و کاهش نیازهای مراقبتی از بیماران هم لازم است.

مطالعات بالینی انجام شده، تاثیر عصاره گیاه جینگو در کاهش علائم بیماری زوال مغزی را نشان می دهد. شکل ۴، شدت لغزش ها و خطاهای حافظه طی یک دوره ۱۲ هفته ای درمان با عصاره جینگو (ستون تیره) در مقایسه با دارونما (ستون روشن) را نشان داده است.

در گروه تحت درمان با جینگو، شدت خطاها، به طور معنی داری کاهش بیشتری داشت. کاهش پیشرفت سرگیجه هم در شکل ۵ نشان داده شده، برای مشاهده بهبود معنی دار نسبت به گروه دارونما، ۸-۱۲ هفته درمان با جینگو لازم است. به دنبال ۱۲ هفته درمان با جینگو، بهبود در عملکرد مغزی بیماران مبتلا به زوال

سردرد یا واکنش‌های حساسیتی پوستی گزارش شده است.

#### □ تداخلات دارویی

تداخل دارویی مهمی در مورد این گیاه و فرآورده‌های آن ذکر نشده است، تنها در منابع تذکر داده شده بیمارانی که از داروهای ضدپلاکتی و ضدانعقادی (مانند وارفارین) استفاده می‌کنند، بایستی جنبه احتیاط را در مورد جینگو رعایت نمایند، زیرا ممکن است اثر داروهای مذکور توسط جینگو تشدید گردد.

#### منابع

1. Schulz V. Hansel R. Tuler VE. Rational phytotherapy. 3rd ed. Berlin: Springer - Verlag; 1998: 38-49.
2. Murray MT. Pizzorno JE. Ginkgo biloba (ginkgo tree). In: Pizzorno JE and Murray MT. (Eds). Textbook of Natural Medicine. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999: 751-759.
3. Bamed J. Anderson LA. Phillipson JD. Herbal Therapeutics. Herbal Interactions. Pharm J. 2003; 270: 118-121.

در بیماران مبتلا به نوع دژنراتیو اولیه زوال عقلی، زوال عقلی - عروقی و مخلوط هر دو هستند. قبل از آن که درمان با جینگو آغاز شود، باید مشخص گردد که علایم بیمار توسط یک بیماری واقعی و اساسی ایجاد شده و نیاز به درمان اختصاصی دارد.

۲- سرگیجه یا وزوز گوش با منشا عروقی یا نامعلوم

#### □ مقدار مصرف

دوز کل روزانه گیاه جینگو ۲۴۰mg - ۱۲۰ از عصاره خام و خشک است که در دو یا سه دوز جداگانه داده می‌شود. بیشتر مطالعات بالینی کارآیی با دوزهای ۱۶۰mg - ۱۲۰ را هم نشان داده‌اند. در بیماران دچار زوال عقل دوره حداقل هشت هفته‌ای درمان لازم است (شکل ۵) و بیماران باید سه ماه بعد برای آن که تعیین شوند جهت ادامه درمان شرایط لازم را دارند یا نه، مجدداً ارزیابی گردند. تنها مورد عدم مصرف جینگو حساسیت زیاد به فرآورده‌های این گیاه است. عوارض جانبی آن بسیار نادر بوده و در چند مورد تنها اختلالات گوارشی خفیف،

