

• 药苑短波 •

银杏的开发研究

武汉第三制药厂(武汉市, 430064) 王晓伟

银杏(*Ginkgo biloba* L)系银杏科植物,又名白果树、公孙树,我国特产,含有多种化学成分。可治疗心血管^[1]、脑功能障碍^[2]等疾病。有关化学成分、药理作用已有报道。兹概述如下。

化学成分及生理活性

1 黄酮类

Vanhaelen, M和 Vanhaelen-Fastre, R采用 HPLC 法从银杏叶中分离出六种黄酮醇甙类成分^[3]。

Matsumoto, Takeshi 用 HPLC 法从银杏叶的甲醇提取液中分离出两种黄酮醇类成分,具有弱的杀农作物害虫作用^[4]与两种二氢黄酮醇甙成分^[5]。

肖顺昌等^[6]将银杏叶用沸水浸提,提取液经树脂吸附精制,乙醇洗脱、浓缩、干燥,所得制品含总黄酮约38%。Manabe, Akiyoshi 等^[7]以 70℃的超临界二氧化碳从银杏叶中提取槲皮素(queracetin)和山萘酚(Kaempferol),收率3.8%。

2 酚类

Hideji Itokawa 等^[8]用柱层析法从白果肉质外皮的甲醇提取液中分离出三种漆树酸成份、二种白果二酚类成份、二种白果酚成份,以重氮甲烷为甲基化试剂制备了漆树酸甲基酯。进行了抗肿瘤实验,结果表明有三种成份能抑制小鼠 Sarcoma-180 肿瘤,并详细研究了长碳键酚结构——抗肿瘤活性定量关系^[9]。

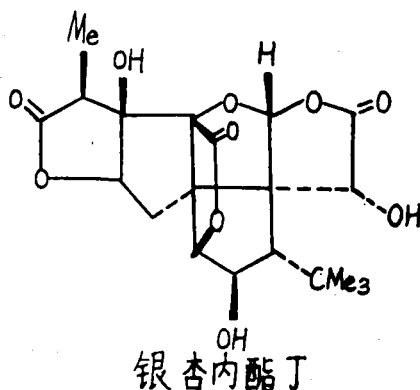
Matsumoto, Takeshi 用 HPLC 法从银杏叶的甲醇提取液中也分离出两种具有杀农作物害虫作用^[4]。

漆树酸和白果二酚可引起过敏性皮炎^[10]。

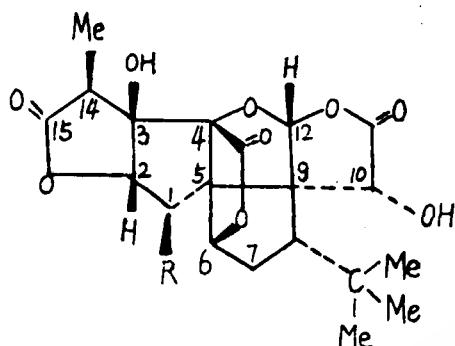
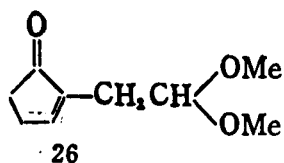
Yoshiro Yamagiwa 等以 3-甲氧基-N,N-二甲基苯甲胺为原料,通过 6 步反应,合成了一种漆树酸成分^[11],总收率 17%。上述原料,经 Witting 反应,制得一种无色针状结晶, m.p 45.3—48℃(熔化),总收率 20%^[11]。

3 萜类

Weinges, Klaus 等^[12]从银杏叶中分离出一种新的二萜内酯成份,命名为银杏内酯丁,并通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR 等光谱分析确定了其结构。



Corey, E. J 等在银杏内酯的化学合成方面做了大量工作,以 2-(2,2-二甲基氧基)乙基-2-烯环戊酮为起始原料,全合成了银杏



银杏内酯 A, R = H

银杏内酯 B, R = OH

银杏内酯 B 是银杏内酯系列化合物具有抗血小板活化因子(PAF)特性, 其中银杏内酯 B 的抗 PAF 活性最强。血小板活化因子与哮喘、器官移植排斥反应和中毒性休克等有关。Oberpichler, Heike 等^[16]的研究表明: 银杏内酯 B (50 mg/kg P. O.) 能减轻豚鼠因局部贫血引起的脑神经损伤; Braquet, Pierr 等^[17]以重氮甲烷为甲基化试剂制备了亦具抗 PAF 活性的银杏内酯 B 甲基化衍生物: 1—甲氧基银杏内酯 B 和 10—甲氧基银杏内酯 B, 并进行了药理实验, 结果表明: 10—甲氧基银杏内酯 B (25 mg/kg) 对豚鼠支气管收缩的抑制率为 49.7%。

银杏内酯 A、B 及 bilobalide 亦具有较强的杀农作物害虫作用^[4]。

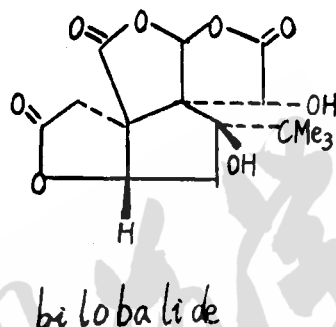
4 微量元素

银杏含 Fe、Cu、Mn、Zn、Ca、Mg 等多种微量元素, 其叶中含量最高^[18]。

5 其它

Plieninger, Hans 等^[19]采用柱层析法从银杏叶中分离出一种双对羟基苯基戊二烯

内酯 A、B 及含 15 个碳原子的银杏内酯 bilobalide, 并研究了不对称合成方法^[14]; 亦由银杏内酯 B 经 4 步化学反应, 转化而得银杏内酯 A^[16]。



成份: Z, Z-1,5-二对羟基苯基-1,4-戊二烯, 并通过化学合成、X 线分析其硝基苯甲酰衍生物, 阐明了结构。

药理及制剂

陈奇等^[20]的研究表明: 银杏提取物鸭脚通能增加麻醉兔及犬输尿管动作电位的频率, 对尿量无明显影响, 扩大离体输尿管的管腔, 但不能明显对抗去甲肾上腺素对输尿管的收缩作用。能抑制离体兔十二指肠活动的幅度及张力, 但不影响活动频率。鸭脚通排石机理是减低输尿管张力, 扩大管腔和促进蠕动的推动下, 促行输尿管结石的排出。鸭脚通排石机理已经临床证实^[21]。

潘苏华等^[22]的研究表明, 异银杏双黄酮(Isoginkgetin)对大鼠血栓形成有明显的抑制作用且低毒、安全。

顾维戎等^[23]研究了银杏外科皮水提取物对心血管的药理作用。

银杏叶提取物具有过氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, 简称 SOD)样活性, 能清除过氧阴离子(O₂⁻)^[24]。过氧阴离子性质极为活泼, 破坏性很大。作为人体代

谢的过氧阴离子如果过量积累会引起炎症,诱发肿瘤,还可引起色素沉着,使皮肤产生沉积斑,引起病变。SOD 是一种金属酶,能特异性清除过氧阴离子,从而控制其浓度在一定范围内,减轻对机体的损害。对因过氧阴离子过量积累引起的衰老、炎症、肿瘤、肺气肿、过敏、辐射病、自身免疫性疾病等有明显疗效。

银杏叶提取物有助于成年雄性老鼠脑穿刺损伤的恢复^[26];能防止小鼠小肠局部贫血引起的粘膜损伤^[26]。

西德 Sobernheim 制药公司生产的含银杏提取物的复方制剂 Hevert,有滴剂和注射剂两种。滴剂每 100 ml 含银杏提取液 50 ml、胶态金(Aurum colloidal) 12 ml、乙醇 37%(体积)。适用于糖尿病患者和吸烟过量者由于血管硬化或损伤而致大脑血流障碍、动脉硬化的预防及治疗。剂量为每天 3~4 次,每次 25 滴。急症者每天 4 次,每次 40 滴。注射剂为每安瓿(2 ml)含银杏提取液 1 ml、胶态金 1 ml。适用于外周动脉血流障碍,如动脉硬化性血管病、糖尿病性血管损伤、间歇性跛行、Raynaud 氏病及激素和神经引起的血管损伤、血管硬化(有或无精神症状)引起的大脑血流障碍。剂量为每周数次或每天一次,每次 1~2 安瓿。两种制剂疗效确切。国内已有厂家生产银杏叶干浸膏,用于治疗心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、脑栓塞及脑血管痉挛等疾病,对预防癌症也有显著作用。

Bombardelli, Eeis 等^[27]以水溶性物质为基质制备了黄酮醇(从银杏叶中提取)脂质体软膏,75 mg/kg 对巴豆油引起的小鼠水肿抑制率为 86%(单用银杏叶提取物抑制率为 16%)。Baurain, Roger^[28]用干膜超声法制备了银杏内酯 B 脂质体。Bauer, Johann^[29]用从银杏叶提取的黄酮、甙、银

杏内酯成份的制剂用作烧伤创面的抗炎剂。Matsumoto, Takeshi 等^[30]将从银杏叶中提取的银杏内酯、黄酮甙制成巧克力,治疗老年痴呆、脑中风。

展 望

80 年代以来,世界许多国家对银杏的药理、化学成份及临床用途进行了广泛的研究,特别是对银杏内酯药理作用的研究非常深入,很可能为治疗气喘、肺过敏反应、心衰、老年性痴呆等提供一类新型药物。银杏叶提取的药物在亚洲及欧洲的一些国家中畅销,年销售额超过 5 亿美元。我国银杏资源丰富,通过开发,将为治疗疾病提供有效药物。

参 考 文 献

- [1] 宋永芳;林产化学与工业 1986, 6(3):42
- [2] 游松等;沈阳药学院学报 1988, 5(2):142
- [3] Vanhaelen, M, Vanhaelen-Fastre, R, Journal of Liquid Chromatography 1988, 11(14):2969
- [4] Matsumoto Takeshi et al., Agric Biol Chem 1987, 51(1):249
- [5] 日本公开特许公报 292, 794, 1987
- [6] 肖顺昌等;中国医药工业杂志 1990, 21(8):340
- [7] Eur. Pat. Appl. Ep 308, 675, 1989
- [8] Hideji Itokawa et al., Chem. Pharm. Bull 1987, 35(7):3016
- [9] Hideji Itokawa et al., Chem. Pharm. Bull 1989, 37(6):1619
- [10] Lepoittevin, J, P et al., Arch. Dermatol. Res, 1989, 281(4):227
- [11] Yoshiro Yamagina et al., Tetrahedron 1987, 43(15):3387
- [12] Kubo. I et al., Chem Lett 1987, 1101
- [13] Weinges, Klaus et al., Liebigs Ann Chem 1987, (16):521
- [14] Corey, Elias J et al., Chem Soc Rev 1988, 17:111

(下转第 11 页)

(上接第41页)

- [15] Corey, Elias J et al., *Tetrahedron Letters* 1988, 29(26):3205
- [16] Oberpichler, Heike et al., *J Cereb Blood Flow Metab* 1990, 10(1):133
- [17] Ger. Offen 3,837,550, 1989
- [18] 龚跃新, 中国医院药学杂志 1989, 9(1):33
- [19] Plieninger, Hans et al., *Liebigs Ann Chem* 1986, (10):1772
- [20] 陈奇等; 中草药 1989, 20(1):22
- [21] 陈奇等; 江西中医药 1989, (4):45
- [22] 潘苏华等; 江西医药 1990, 25(2):75
- [23] 顾维戎等, 南京医学院学报 1989, 9(2):129
- [24] Pincemail, J et al., *Experientia* 1989, 45(8):708
- [25] Attella, Michael J et al., *Exp. Neurol* 1989, 105(1):62
- [26] Otamiri, J et al., *Scand. J. Gastroenterol* 1989, 24(6):660
- [27] *Eur. Pat. Appl. Ep* 275, 005, 1988
- [28] *Eur. Pat. Appl. Ep* 270, 460, 1988
- [29] *Wo* 6.889, 1988
- [30] 日本公开特许公报 31, 646, 1990