

银杏药用价值

东北制药总厂驻广州办事处(510075)

刘玲玲*

广东白马发展总公司

于心若

摘要 综述近年来就银杏叶的化学成分、药理作用及其制剂产品在国内外的发展。突出介绍银杏叶的有效成分黄酮甙、银杏内酯(ginkgolide)和白果内酯(bilobalide)的作用。提出国内研究开发应系统化。

银杏作为药用至今已有600多年的历史,我们的祖先很早就将其用于人类防病治病和保健方面。然而真正对其进行药理及其他方面的研究始于70年代,近10多年来国内外的研究进展更为迅速,临床用于心血管疾病,取得了一定的疗效。本文就化学、药理、开发现状及前景作一综述。

银杏叶(又名白果树叶、公孙树叶、蒲扇及飞蛾叶等)为银杏科植物银杏树 *Ginkgo biloba* L.的干燥叶^[1]。据1993年第19期医药经济报报道,银杏的药用价值主要是其果及叶,目前主要集中在银杏叶的开发和利用上。我国是银杏树资源最多的国家,而在开发利用方面则落后于国外。

1 化学成分

银杏叶中的有效成分为黄酮类,在治疗冠状动脉硬化症有效。据报道有3种双黄酮,为银杏黄素(ginkgetin)、异银杏黄素(isoginkgetin)及白果黄素(bilobetin)。此外,还分离出异鼠李黄素(isorhamnetin)、山柰黄素(kaempferol)、槲皮黄素(querce_t-in)等,它们可能为甙类结合状态而存在^[2]。

银杏的果皮和果肉中除含有鞣质、糖等成分外,还有多种酚酸,如白果酸(ginkgoic acid)、氢化白果酸(hydroginkgoic acid)、氢化白果亚酸(hydroginkgolinic acid)以及酚类成分,如白果酚(ginkgol)、银杏酚(bilobol)等物质^[2]。

银杏叶中含有多种苦味素,称银杏内酯A、B、C、(ginkgolide A、B、C、)以及白果内酯(bilobalide),银杏内酯属于二萜类衍生物,而白果内酯属倍半萜类。银杏的根、皮中除含有银杏内酯A、B、C外,还有银杏内酯M^[2]。

1988年游松等报道,从银杏叶中用柱层析方法分离得到8种化合物,其中已确定2种为银杏内酯B和C^[3](见图)。

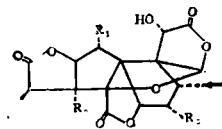


图 银杏内酯B、C

内酯A: $R_1 = OH, R_2 = R_3 = H, [\alpha]_D^{24} - 53.4^\circ (C_2H_5OH)$ 。内酯B: $R_1 = R_2 = OH, R_3 = H, [\alpha]_D^{24} - 52.6^\circ (C_2H_5OH)$ 。内酯C: $R_1 = R_2 = R_3 = OH, [\alpha]_D^{23} - 14.7^\circ (C_2H_5OH)$ 。内酯M: $R_1 = H, R_2 = R_3 = OH, [\alpha]_D - 39^\circ$ 。

这些苦味素的生物活性还未见报道^[4]。国外购买我国银杏叶或银杏叶加工的半成品,可能是和这些苦味素的深入开发利用有关。

* Address: Liu Lingling, North East General Pharmaceutical Factory (Office of Guangzhou), Guangzhou

2 药理研究

银杏叶味微苦、性平。有活血止痛的功效。70年代以来的药理研究报道如下:

2.1 扩张血管: 叶中的黄酮类物质, 给兔动脉注射, 能增加颈动脉及兔耳血管的血流量。并能扩张大鼠、豚鼠及兔的后肢血管, 增加灌流量。大剂量动脉注射, 能使豚鼠及家兔的血压降低, 使大鼠血压轻度升高。银杏叶的乙醇提取物(6911)母液(也含黄酮类物质)对兔耳血管的扩张作用不明显, 但能对抗肾上腺素所致的血管收缩。离体豚鼠心脏灌流实验证明, 山柰黄素、槲皮黄素及异鼠李黄素能扩张冠状血管, 增加冠脉流量。

2.2 降低血清胆固醇: 临床报告认为, 叶的水提取物“冠心酮”片, 能明显降低血清胆固醇, 同时升高血清磷脂, 改善血清胆固醇及磷脂的比例。

2.3 对平滑肌的作用: 叶的乙醇提取物与总黄酮甙类对豚鼠离体肠平滑肌有解痉作用, 能对抗组胺、乙酰胆碱及氯化钡所引起的痉挛。双黄酮类能对抗除缓激肽对豚鼠回肠的兴奋作用。

2.4 松弛支气管: 叶的乙醇提取物能松弛豚鼠离体支气管平滑肌, 并能解除组胺及乙酰胆碱引起的气管平滑肌痉挛; 给豚鼠腹腔注射, 能对抗组胺引起的哮喘。其黄酮类成分也能松弛支气管, 此作用可被心得安对抗, 说明可能与肾上腺素 β 受体有关。

2.5 EGb761的作用: 1992年德国报道: EGb761是用银杏叶经过多步骤提取分离后得到的。在分离过程中, 除去不需要的物质(如白果酸及双黄酮)并将有用的成分浓缩, 在提取物中含有黄酮类物质[黄酮甙、原花青素(Proanthocyanidin)]、萜内酯(银杏内酯)、白果内酯及有机酸(犬尿喹啉酸kynurenic acid)、羟基犬尿喹啉酸(hydroxykynurenic acid)等。多数药理研究是用特殊的提取物EGb761进行的, 标化其黄酮甙含量为24%, 萜内酯6%及<0.0005%的白果酸^[4]。EGb761的药理研究包括多方面的内容: ①对改善血液的流动特性及对血管的作用; ②对其他平滑肌器官的作用; ③对脑的作用, 提高耐缺氧的作用和对脑局部缺血的保护作用; ④对脑部水肿作用; ⑤对其他器官局部缺血的保护作用; ⑥对降低MPTP(N-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)的毒性; ⑦对与神经传递质系统的关系; ⑧作为游离基的捕获器以及EGb761为PAF(血小板活化因子)的拮抗物。研究表明, 其主要作用具有PAF的拮抗作用和血液流变性的改善及抗缺氧的作用等^[4]。

关于提取物中的有效成分, 根据现有的药理数据还不能充分说明, 但有些是已搞清楚了, 如EGb761的许多作用是通过所含ginkgolide的PAF一拮抗作用以及通过提取物的游离基捕获作用, 很可能是由黄酮甙所引起的; 此外, bilobalide对总作用中的抗水肿及神经保护作用有裨益^[4]。

2.6 副作用: 毒性及不良反应: 国内报道银杏叶的黄酮类在兔、豚鼠、大鼠及小鼠的给药实验中, 对心、肝、肺、肾及动脉不引起形态学改变。其乙醇提取物“舒血宁”以体重计算按临床成人每天用量的10和40倍给犬静注, 1次/d, 连用1周, 可出现流涎、恶心、呕吐、腹泻及食欲减退等症状, 镜检发现有小肠粘膜分泌亢进, 注射局部血管硬化、炎症和血栓。

临床应用的副作用较少, 少数患者有食欲减退、恶心、腹脹、便秘、口干、鼻塞、头晕、头痛及耳鸣, 个别出现过敏性皮疹。在治疗过程中若出现血压明显下降, 心绞痛加重, 特别是心功能不全加重时, 应停药或减量^[1]。

3 银杏叶的开发应用

当前, 银杏叶的开发利用研究在国内外已成为一个热点, 主要是对银杏叶药用价值的研究, 在心血管疾病的应用上取得了进展, 且资源丰富。南朝鲜每年有数千吨银杏叶加工制成

药品, 每年销售与银杏叶有关产品的销售额达1.3亿美元, 并把银杏叶视为高丽参以外的又一大保健资源, 专门成立银杏树研究所, 指导农户新栽银杏树200多万株; 在美国这些产品的年销售额, 据说可达20亿美元; 在法国银杏叶中间体制成的药品年销售额为6000万美元。目前除中国外, 世界上有6、7个国家正在相继研究、生产及其有关产品[5]。

德国Schwabe药厂生产的银杏叶制剂“强力梯波宁”(Tebonin forte®) (I) 是60年代即已行销甚广的“梯波宁”(Tebonin®)的更新换代新制剂。I 组成为: 100ml滴剂含有银杏叶干浸膏(50:1) 4.0g, 内含银杏黄酮甙960mg及萜内酯240mg(包括银杏内酯及白果内酯)。薄膜片每片含银杏干浸膏(50:1) 40mg, 内含银杏黄酮甙9.6mg及萜内酯2.4mg。应用范围: 用于脑功能障碍、智力功能衰退和失眠症及其伴随的症状, 如眩晕、耳鸣、头痛、记忆力减退、带有恐怖心理的情绪不稳定。支持治疗由于颈椎综合症引起的听力损害, 治疗周围动脉血流障碍伴有肢体血流不畅(间歇性跛行)。其禁忌症: 对银杏提取物有过敏性。不良反应: 服用I 很少见有胃肠病痛、头痛或皮肤过敏。此外, 还报道其滴剂和薄膜片, 价格为: 滴剂: 18.88马克/25ml、34.30马克/50ml、62.30马克/100ml、113.21马克/200ml。薄膜片: 15.57马克/20片、34.30马克/50片、62.30马克/100片、113.21马克/200片。薄膜片由银杏叶提取物EGb761配制而成。EGb761 40mg相当于2g生药, 内含9.6mg黄酮甙, 约1.24mg ginkgolide及约1.16mg的bilobalide[6]。

国内除了早期的“冠心酮”片和“6911”外, 近年银杏叶干浸膏已有多家生产单位投产, 制剂方面天津药物研究院及山东药物研究所已取得口服液新产品证书并投入生产。

据1993年第18期医药经济报报道, 银杏树在中国大部分地区都有种植, 其拥有量占世界总量的70%以上, 可以说资源相当丰富。国内上海、江苏、沈阳、浙江、湖南、天津、山东等地近年来做了不少深入的研究开发工作, 且有原料出口, 但总的说来, 我国的药物制剂研究、开发、生产水平和国外还有一定的距离。为此, 深入的由粗加工转向精加工来开发银杏系列的医药保健品, 这样在国内外市场上才有很好的使用价值和竞争力。要做到这一点, 必须从植物学(栽培、品种、收获等)、活性成分、药理、药代动力学、提取分离工艺、质量要求及各种剂型等等的研究, 成为系统性的开发。

随着对天然药物的研究不断深入, 先进科研手段的应用, 银杏药用价值的开发和利用, 必将得到应有的发展。

参 考 文 献

- 1 吴葆杰主编. 中草药药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1983. 85
- 2 林启寿编著. 中草药成分化学. 科学出版社, 1977. 273、279、627
- 3 游松, 等. 沈阳药学院学报, 1988, 5(3): 216
- 4 Kermit, et al. Pharmajie in Unserer Zeit, 1992, 21(5): 224
- 5 医药动态, 1992, 8(5): 10
- 6 Kermit, et al. Pharmajie in Unserer Zeit, 1992(5): 21
(1993-10-11收稿
1993-12-20修回)

(上接第204页)

参 考 文 献

- 1 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 711
- 2 陈奇, 等. 中药药理实验. 贵阳: 贵州人民出版社, 1988. 181
- 3 徐叔云, 等. 药理实验方法学, 北京: 人民卫生出版社, 1991. 647
- 4 向荣, 等. 生物化学与生物物理进展, 1990, 17(3): 241
- 5 丁克祥, 等. 老年学杂志, 1987, 7(2): 42
- 6 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1481
- 7 孙爱励, 等. 河北医药, 1985, 7(3): 134
- 8 徐学琰, 等. 药学报, 1979, 14(7): 443
(1993-05-08收稿)