

• 专 论 •

天然药物化学史话：银杏内酯

郭瑞霞^{1,2}, 李 鹭³, 李力更², 霍长虹², 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

3. 安徽大学化学化工学院, 安徽 合肥 230601

摘 要: 天然药物不论过去还是现在都为人类的健康发展做出了重要贡献, 近年来天然药物化学在新药研发中的作用又重新受到科学家的重视, 天然产物的抗衰老研究也越来越受到关注。主要介绍天然来源的著名抗衰老药物银杏内酯的发现与研究历史, 以纪念这一伟大发现以及为此研究做出贡献的科学家, 同时期望为以后相关的研究以启示。

关键词: 银杏内酯; 研究历史; 天然药物; 抗衰老; 新药发现

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)06-0641-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.06.001

Historical story on natural medicinal chemistry of ginkgolides

GUO Rui-xia^{1,2}, LI Zhi³, LI Li-geng², HUO Chang-hong², SHI Qing-wen²

1. College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

3. College of Chemistry & Chemical Engineering, Anhui University, Hefei 230601, China

Abstract: Natural medicines play an important role in keeping the healthy of human beings from past till now. Recently, the importance of natural medicines in research and development of new drugs has been attracted the attention of scientists. The research and development of anti-aging drugs from natural products have captured more and more attention. In this paper, the historical story on the discovery and study of the famous natural anti-aging drug—ginkgolides is summarized in memory of the great discoveries and in honor of the scientists so as to provide the reference for future related research.

Key words: ginkgolides; research history; natural medicines; anti-aging; new drug discovery

自从有人类历史以来, 天然药物一直是人类防病治病的主要来源, 天然药物为人类的健康发展做出了重要贡献。近年来天然药物化学在新药研发中的作用又重新受到科学家的重视, 天然产物已成为发现治疗重大疾病药物或重要先导化合物的主要源泉之一, 如天然产物的抗衰老研究也越来越受到关注^[1-2]。本文主要介绍天然来源的著名抗衰老药物银杏内酯的发现与研究历史, 以纪念这一伟大发现以

及为此研究做出贡献的科学家, 同时期望为以后相关研究以启示。

1 具有化石意义的银杏树

银杏树(图1)别名白果树, 古代又称鸭脚树或公孙树, 银杏 *Ginkgo biloba* L. 属银杏纲(Ginkgopsida)银杏科(Ginkgoaceae)银杏属 *Ginkgo* L. 植物, 是现存种子植物中最古老的孑遗植物, 现该属仅存银杏一种, 在地球上已存在约2亿年, 素

收稿日期: 2012-11-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072551); 河北省自然科学基金资助项目(08B032, C2010000489); 河北医科大学教育科学研究重点课题(09zd-17, 2012yb-19)

作者简介: 郭瑞霞(1978—), 女, 河北石家庄人, 讲师, 河北医科大学药物化学专业在读博士, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 已在国内公开出版的学术期刊发表论文10余篇。Tel: (0311)86265634 E-mail: ggrrxx123@126.com

*通信作者 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 教授、博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86265634 E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

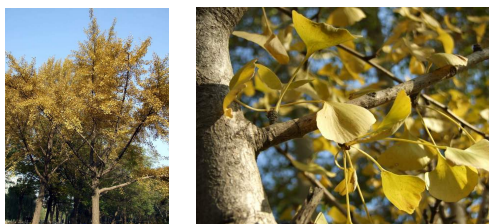


图1 银杏树

Fig. 1 Ginkgo tree

有“天然活化石”之称，与其同门的其他植物均已灭绝。银杏树为多年生落叶乔木，主要生长在气候条件比较优越的亚热带季风区，生长较慢，寿命极长，从栽种到结果要20多年，40年后才能大量结果，果实为橙黄色的种实核果，百年以上的银杏树胸径最大可达4 m，我国曾发现有3 000年以上的古银杏树。银杏在中国、日本、朝鲜、韩国、加拿大、新西兰、澳大利亚、美国、法国、俄罗斯等国家和地区均有大量分布。中国不仅是银杏的故乡，而且也是栽培、利用和研究银杏最早、成果最丰富的国家之一。无论是银杏栽培面积还是产量，中国均居世界首位。银杏树的果实亦称白果，具有养生、益寿延年的作用，银杏曾在宋代被列为皇家贡品。日本人有每日食用白果的习惯，西方人圣诞节也必备白果。

白果的经济价值主要体现在医药、农药等方面。中国银杏果产量占世界总产量的90%，银杏叶及果是出口创汇的重要产品，尤其是作为防治高血压、心脏病重要的医药原料，银杏叶提取物素有“捍卫心脏，保护大脑”之功效。如2009年美国最畅销的天然食品和健康食品所有正规渠道销售的植物补充剂和食品补充剂排名中，银杏提取物制剂排名第15位^[3]。

2 银杏中重要的化学成分——银杏内酯

从银杏中已经提取分离得到了大量的次生代谢

产物，如萜类(terpenoids)、多酚类(polyphenols)、苯丙素类(phenylpropanoids)、有机酸(organic acids)、糖类(carbohydrates)、脂肪酸(fatty acids)、脂质(lipids)、无机盐(inorganic salts)和氨基酸(amino acids)等。

早在1932年，日本化学家Furukawa就从银杏的根和皮中分离到了苦味素(bitter principles)成分。但是真正确定化学结构的是中西香尔教授。1967年，美国哥伦比亚大学的中西香尔教授和他的研究小组报道了从银杏叶提取物中发现的若干化合物(图2)，其中首次报道了从银杏叶提取物中发现的4个具有特殊结构的二萜内酯类(diterpene lactones)化合物即银杏内酯A、B、C和M(ginkgolide A、B、C、M)^[2,4-5]。银杏内酯类成分的化学结构非常奇特，分子骨架小、结构非常紧密，分子中碳骨架高度官能团化，整个分子呈扭曲的笼形结构，6个五元环互相缠绕在一起，包含1个螺[4,4]壬烷碳骨架、3个γ-内酯环、1个四氢呋喃环、1个叔丁基侧链和十几个手性中心，如银杏内酯B含有11个立体中心。1987年又分离得到银杏内酯J(ginkgolide J)，均为含有20个碳原子的二萜类化合物，后来又发现了银杏内酯K和L(ginkgolide K、L)。银杏内酯类成分在银杏叶和根皮中的量极低，仅为万分之几甚至百万分之几，茎皮及根皮内部组织中则更低，其中银杏内酯M仅存在于银杏的根皮中，其他银杏内酯类化合物仅在银杏叶中发现。

从银杏中发现具有活性的化学成分还有倍半萜内酯类(sesquiterpene lactones)化合物如白果内酯(bilobalide, BB)，黄酮类成分如槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)、异鼠李素(isorhamnetin)、银杏素(ginkgetin)、异银杏素(isoginkgetin)等^[6](图3)。银杏内酯和白果内酯的各种物理常数如熔点、在不同溶剂中的溶解度、电离常数、色谱行为、

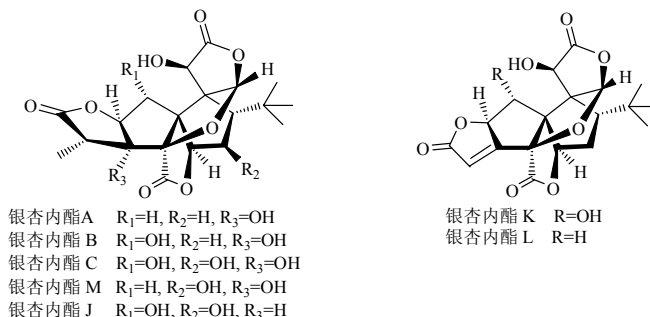


图2 银杏内酯的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of ginkgolides

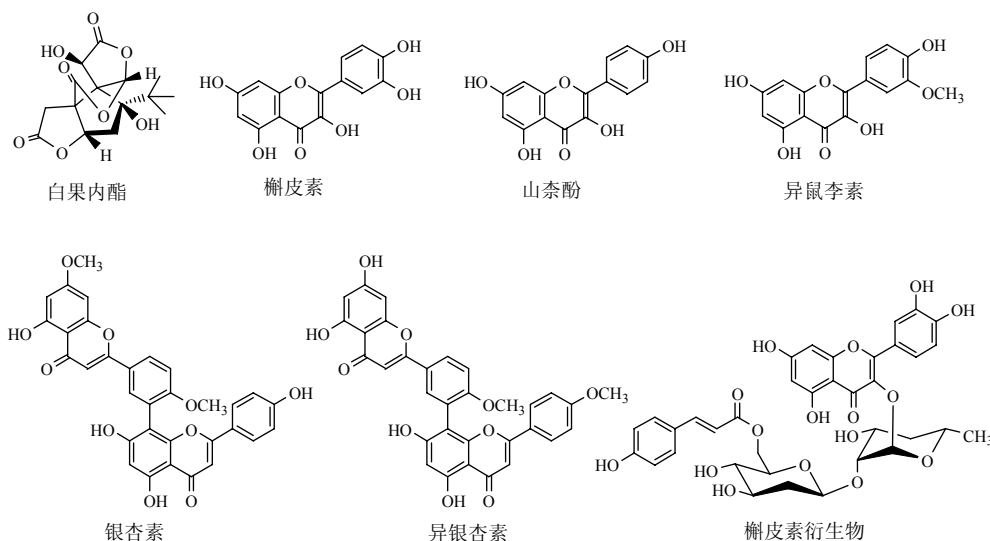


图3 从银杏中分离得到的其他化合物

Fig. 3 Other compounds isolated from *G. biloba*

旋光度, 以及 UV、IR、MS、NMR、X-ray 等数据也有相关研究报道进行了总结^[7]。

3 银杏内酯研究的创始人

中西香尔 (Koji Nakanishi) 教授 (图4) 被誉为银杏内酯结构发现的第一人。他于日本名古屋大学 (Nagoya University) 化学系博士毕业, 曾在美国哈佛大学 (Harvard University) 做博士后研究, 现为美国哥伦比亚大学 (Columbia University) 化学系终身教授。中西香尔教授带领研究小组研究了银杏的起源、生物活性及银杏内酯的作用机制。2005 年中西香尔教授曾发文对银杏内酯的研究工作做了一个回顾和展望^[8]。



图4 中西香尔教授

Fig. 4 Professor Koji Nakanishi

中西香尔教授一生致力于天然活性成分的研究, 是研究天然产物的先驱和领导者, 在天然产物的提取分离 (尤其是微量成分的提取分离)、光谱学研究以及结构鉴定 (尤其是复杂小分子天然产物的结构鉴定)、生物学特性研究等方面取得了开创性的研究成果和贡献。中西香尔教授完成超过 200 个具

有特殊结构的天然产物分子的结构鉴定及其生物学特性研究。中西香尔教授也是多位现今世界顶尖科学家的启蒙老师, 一生中培养超过 550 多位研究生和博士后人员。中西香尔教授被誉为将天然产物彻底改变的科学家, 备受业内人士推崇, 先后获得多个国家及科学研究组织颁发的荣誉奖项^[9]。

4 银杏内酯的药理活性

银杏作为药用至今已有 600 多年的历史。《本草纲目》曾记载银杏叶可“敛肺气、平喘咳、止带浊”, 《中药志》中也记载银杏果实具有平喘止咳、祛痰、利尿以及治疗某些疑难杂症等功效。从银杏叶提取物 (extract of *G. biloba*, EGb) 中发现抗衰老的活性成分^[10], 是现代科学历史上一个非常重要的里程碑。自 20 世纪 60 年代开始, 国外对银杏的化学成分、药理活性及临床应用研究表明, 银杏药用价值最大的部位是叶, 目前主要集中在银杏叶的开发和利用上。中西香尔教授曾说“银杏叶是一座有关人类健康的微型宝库”。银杏叶及其制剂 (银杏提取物) 中最重要的活性成分是银杏内酯类化合物和黄酮类化合物以及酚类成分。银杏叶中的有效活性内酯成分主要是银杏内酯 A、B、C、J 和白果内酯, 银杏内酯的量对制剂的疗效和内在质量起着关键的作用^[11]。现代药理研究证明, 银杏叶提取物具有抗氧化、抗衰老、降血压、促进血液循环、提高脑部功能等功效, 如促进大脑和肢体的血液循环、抗血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 作用、有效防止血栓形成, 同时可调节血管张力和

弹力,使血液循环更有效,预防动脉硬化。银杏叶提取物通过增加脑部血流量、抗氧化功能,在脑缺氧情况下能有效保护脑细胞及中枢神经细胞,实现活化脑细胞、增强记忆力及减轻老年痴呆症状;清除大脑及中枢神经系统中的自由基,促进脑部血液循环,提高大脑缺氧的耐受性,对许多衰老的可能症状都有很好的改善效果,如焦虑、忧郁、记忆损伤、眩晕、头痛、耳鸣、末端循环不良等。其还可以减轻血胆固醇、三酰甘油对人体不利影响,改善微循环,抑制凝血,对高血压的改善效果明显,对妇女更年期综合征也有明显的改善作用。银杏叶提取物还能抑制亚硝酸胺等物质的致癌作用^[1-2,12-14]。

《美国药典》规定 EGb 中银杏黄酮量不得低于 24%、银杏内酯不得低于 6%,这是目前国际通行的“24+6”标准。我国也已推出了含 EGb 的片剂、口服液等,品种多达 10 余种,全国生产 EGb 的厂家有约 200 家,取得的经济效益十分可观。另外,银杏叶制剂的特点是长期服用,几乎没有毒副作用,偶见头昏、头痛、乏力、口干、舌燥、胸闷、胃不适、食欲减退、腹胀、便秘、腹泻等不良反应,但要注意的是应在医生指导下服用,不要把银杏叶当一般补品服用。

5 银杏内酯的全合成

1967 年中西香尔教授发现银杏内酯类化合物后,即刻引起了合成化学家的极大关注,银杏内酯类化合物这样具有复杂结构的二萜内酯类化合物无疑成为有机合成化学家难以逾越的高峰。但是在

1988 年,哈佛大学的 Corey 教授领导的研究团队成功地完成了银杏内酯 B 的全合成^[6,15-17]。正如很多化学家的共识:银杏内酯 B 全合成研究工作的完成推动了复杂天然分子全合成学科的发展。

Corey 教授全合成的路线大致战略:从环戊酮和一个醛基被保护的乙二醛的缩合开始,经过几步得到一个螺双环化合物,螺双环化合物用原酸酯衍生物及草酰氯等试剂反应构造了含有 2 个环的化合物,然后通过分子内的 [2+2] 环加成反应完成建造 4 个环的骨架;再通过 Baeyer-Villiger 反应及分子内的缩酮反应形成第 5 个环即含有氧原子的桥环;最后一个内酯环也是通过 Baeyer-Villiger 反应即采用过氧酸氧化双键得到的环氧化物再开环生成,最终完成了银杏内酯 B 的全合成(图 5),整个全合成主要历经近 30 步复杂的反应。后来,Corey 教授又完成了银杏内酯 A (ginkgolide A) 的全合成^[6,17],也有其他合成化学家完成了这类神奇结构小分子的全合成^[18]。

Corey 教授正是在全合成银杏内酯 B 和前列腺素类化合物(prostanoids)的研究过程中创立及应用了逆合成分析法(retrosynthetic analysis),同时发现了很多新的合成反应路线和方法及合成试剂,因此获得了 1990 年的诺贝尔化学奖。不过,尽管近年来国内外学者对银杏内酯类化合物的全合成研究进行了深入的研究,但由于其结构复杂因而合成工艺复杂繁琐、工业化成本过高,目前仍仅限于实验室研究,因此银杏叶仍是提取银杏内酯类化合物的主要来源。

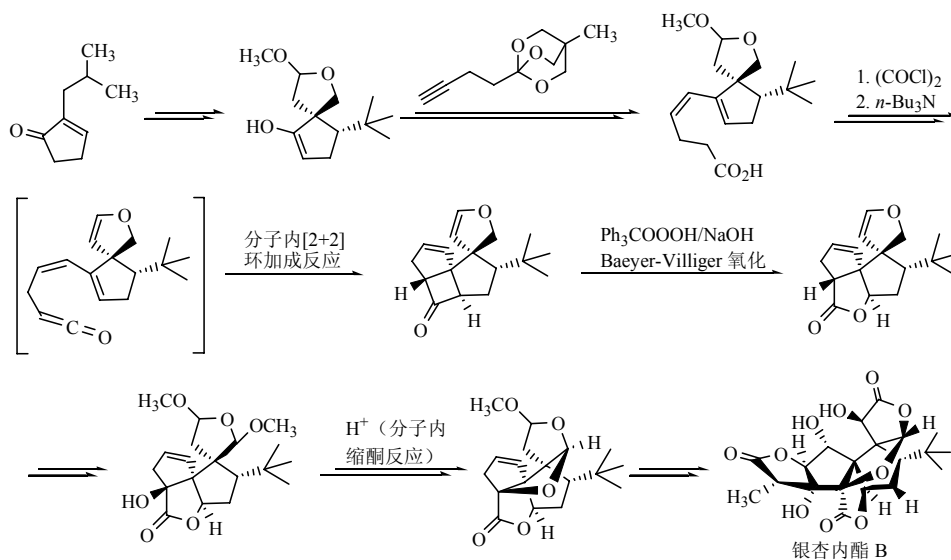


图 5 Corey 全合成银杏内酯 B 的合成路线

Fig. 5 Corey's total synthesis route of ginkgolide B

6 结语

近年来国内外学者对银杏内酯类化合物的药理性、全合成、构效关系以及类似物等仍在进行深入的研究,在细胞生物工程及生物合成途径的研究方面取得令人瞩目的成绩并展现了广阔前景,工业化生产前景诱人^[19]。相信随着人们对银杏研究的进一步深入,银杏内酯资源的开发和应用将会成为下一步研究的热点。自然界的生物在其漫长的进化过程中合成了许许多多结构新颖、各异的次生代谢产物,这些次生代谢产物结构的多样性使其具有各种各样不同的生物活性。大自然是最好的天然产物合成体系,合成了远远超出科学家们想象的结构复杂多样、新颖奇特的化合物,从大自然中寻找先导化合物已逐渐成为科学家们的共识^[20-26]。随着对天然产物越来越深入的研究,天然产物必将为人类的健康与发展做出更大的贡献。

参考文献

- [1] Koltai M, Hosford D, Guinot P, *et al.* Platelet activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (Part I) [J]. *Drugs*, 1991, 42(1): 9-29.
- [2] Koltai M, Hosford D, Guinot P, *et al.* A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (Part II) [J]. *Drugs*, 1991, 42(2): 174-204.
- [3] Cavaliere C, Rea P, Lynch M E, *et al.* Herbal supplement sales rise in all channels in 2009 [J]. *Herbal Gram*, 2010, 86(2): 62-65.
- [4] Nakanishi K. The ginkgolides [J]. *Pure Appl Chem*, 1967, 14: 89-113.
- [5] Gold P E, Cahill L, Wenk G L. The lowdown on *Ginkgo biloba* [J]. *Sci Am*, 2003, 288: 86-91.
- [6] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [7] Beek T A. Ginkgolides and bilobalide: Their physical, chromatographic and spectroscopic properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 5001-5012.
- [8] Nakanishi K. Terpene trilactones from *Ginkgo biloba*: From ancient times to the 21st century [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 4987-5000.
- [9] Special Issue in Honor of Koji Nakanishi [J]. *Nat Prod*, 2011, 74: 303-304.
- [10] 牟玲丽, 陈丽, 李峰, 等. 基于衰老大鼠模型的银杏叶提取物血清指纹图谱研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(4): 690-693.
- [11] Singh B, Kaur P, Gopichand, *et al.* Biology and chemistry of *Ginkgo biloba* [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79: 401-418.
- [12] Stromgaard K, Nakanishi K. Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba* [J]. *Angew Chem Int*, 2004, 43: 1640-1658.
- [13] Boonkaew T, Camper N D. Biological activities of *Ginkgo* extracts [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12: 318-323.
- [14] Beek T A. Chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaves and extracts [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 967: 21-55.
- [15] Corey E J, Kang M C, Desai M, *et al.* Total synthesis of ($\pm$)-ginkgolides B [J]. *J Am Chem*, 1988, 110(2): 649-651.
- [16] Nicolaou K C. *Classics in Total Synthesis: Targets Strategies Methods* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 1996.
- [17] Corey E J, Cheng X M. *The Logic of Chemical Synthesis* [M]. Weinheim: Wiley-Interscience, 1995.
- [18] Crimmins M T, Pace J M, Nantermet P G, *et al.* The total synthesis of ($\pm$)-ginkgolide B [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 8453-8463.
- [19] 刘万宏, 陈敏, 廖志华, 等. 银杏内酯的生物合成途径及生物技术研究进展 [J]. *中草药*, 2007, 38(6): 941-945.
- [20] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物研究与新药开发 [J]. *中草药*, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [21] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1457-1463.
- [22] 萧伟, 陈凤龙, 章晨峰, 等. 国内外天然药物研究的发展现状和趋势 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1681-1687.
- [23] Harvey A L. Natural products in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 894-901.
- [24] Gutierrez-Lugo M T, Bewley C A. Natural products, small molecules, and genetics in tuberculosis drug development [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 606-612.
- [25] Butler M S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 475-516.
- [26] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12: 306-317.