

银杏叶的开发利用

李兆龙 胡季强 卢耀明 编著



上海科学技术文献出版社

银杏叶的开发利用

李兆龙 胡季强 卢耀明 编著

上海科学技术文献出版社

(沪)新登字 301 号

银杏叶的开发利用

李兆龙 胡季强 卢耀明 编著

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

新华书店 经 销 上海海峰印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 8 字数 194,000

1996 年 4 月第 1 版 1996 年 4 月第 1 次印刷

印数:1~3,000

ISBN 7-5439-0590-6/S·077

定价:12.80 元

内 容 提 要

本书较系统叙述了银杏叶的成分、银杏叶提取物和长醇的制备方法、含银杏叶提取物的药物和保健食品、银杏叶在日用化工产品中的应用、药效成分的分析方法、药理作用以及临床应用效果。本书大量取材于国外专利和文献,具有较强的实用性,可供从事银杏叶开发的科技人员和临床医务工作者参考。

序 言

随着科学技术的进步,古老的银杏树正焕发其青春魅力,成为竞相开发的热点。一向废弃的银杏叶,据分析测定,含有 160 多种成分,其中黄酮类活性物质就有 35 种。用银杏叶提取物生产治疗心脑血管疾病及抗衰老、抗痴呆等病症的特效药,不仅给老年保健带来了福音,也为制药企业创造了显著的经济效益。银杏叶提取物在保健食品、保健饮料、化妆品以及生物农药等方面的开发也正方兴未艾。

银杏是我国的特产,世界上许多国家的银杏树都是直接或间接从中国引种去的。然而,在银杏叶开发利用方面,国外已遥遥领先。在改革开放的今天,国人应奋起直追,将银杏资源优势转化为商品优势和经济优势,为保障人类健康,赶超世界先进水平作出应有的贡献。

目前,我国虽已有 19 本银杏专著问世,除台湾出版的《银杏叶健康法》和《银杏的威力》为科普读物外,其余均以介绍果用银杏资源及栽培技术为主。李兆龙、胡季强、卢耀明三位先生充分利用各自工作的有利条件,充分利用银杏的最新科技信息,合作撰写了《银杏叶的开发利用》一书,系统介绍了银杏叶成分、提取物制备、主要成分分析方法、开发利用技术及效果等,资料翔实,内容丰富,结构严谨,文字精炼,基本反映了当今世界上银杏叶在医药、保健食品和饮料、化妆品等开发利用的现状和最新成果,是我国有关银杏叶开发利用的首本专著。它的出版,为银杏资源基地化、产品系列化、质量标准化增添了新的篇章,对我国

银杏产业持续、健康、稳定发展必将起到积极的推动作用。

承蒙三位先生厚爱,将手稿送我先睹为快,并囑为之作序,本人不揣学识浅薄,欣然应命。在该书付梓之前,谨作短序,聊表贺忱。

中国银杏研究会副会长 林 协
浙江省林科所研究员

1995年9月于杭州

目 录

一、绪言	1
1. 我国银杏资源概况	1
2. 银杏叶的开发现状	2
二、银杏叶的成分	6
1. 银杏叶成分	6
2. 银杏叶主要成分随季节和地区的变化	13
三、银杏叶提取物的制备方法	24
1. 丙酮水溶液提取法	25
2. 丙酮水溶液-氢氧化铅沉淀法	26
3. 甲醇提取-萃取-柱色谱分离法	28
4. 醇提取-萃取-色谱分离法	29
5. 乙醇提取法	31
6. 醇类或酮类提取-硅藻土过滤法	31
7. 酮类提取-氨水沉淀法	33
8. 超临界流体提取分离法	34
9. 酮或醇提取-溶剂萃取(树脂吸附)法	36
10. 醇提取-活性炭吸附处理法	38
11. 乙醇水溶液提取法	39
12. 丙酮提取-溶剂萃取法	41
13. 乙醇提取-酶处理法	43
14. 醇提取-溶剂萃取-树脂处理法	44
15. 丙酮提取-乙酸乙酯-正己烷萃取-正丁醇	

萃取法	45
16. 水提取 - 树脂吸附 - 喷雾干燥法	48
17. 乙醇提取 - 树脂吸附法	49
18. 醇或酮提取 - 萃取 - 吸附 - 重结晶法	51
19. 水提取 - 乙醇回流法	54
20. 水提取 - 树脂吸附法	54
21. 乙醇和水提取 - 聚酰胺吸附法	54
22. 其它研究方法	55
23. 不同提取方法的比较	56
四、长醇的制备方法及其药理作用	62
1. 长醇的结构和重要性	62
2. 长醇的制备方法	63
3. 长醇酯的制备方法	72
4. 长醇的药理作用	73
5. 长醇制剂配方	81
6. 长醇的应用	83
五、含有银杏叶提取物的药物配方	87
1. 片剂	87
2. 口服液	88
3. 糖浆	90
4. 胶囊	92
5. 针剂	94
6. 滴剂	95
7. 非黄酮类药效成分的药物配方	96
六、国内外银杏叶制剂简介	100
1. 国外银杏叶制剂简介	100
2. 国内银杏叶制剂概况	102

3. 国内银杏叶制剂的开发前景	103
七、含银杏叶提取物的保健食品	105
1. 保健食品用提取物的制备方法	106
2. 饮料类保健食品	106
3. 糖果类保健食品	114
4. 小球藻制品	117
八、在日用化工产品中的应用	120
1. 护肤化妆品	122
2. 护发生发剂	132
3. 减肥化妆品	138
4. 口腔卫生制品	139
5. 驱虫剂	143
九、黄酮类化合物的分析方法	148
1. 分光光度法	148
2. HPLC 测定银杏叶及其制剂中的黄酮类化合物	150
3. HPLC 测定银杏叶和粗提物中的双黄酮	159
4. 胶束动电毛细管色谱法分析银杏叶提取物	165
5. 热喷雾液相色谱-质谱分析银杏叶制剂中的 黄酮醇苷	167
十、萜内酯的分析方法	170
1. TLC 定性分析萜内酯	171
2. HPLC 测定萜内酯	173
3. 气相色谱法测定银杏内酯和白果内酯	182
4. 气相色谱-质谱法测定微量银杏内酯	184
5. 液相色谱-热喷雾质谱分析粗提物中的银杏内酯	188
6. 银杏内酯的红外光谱和紫外光谱	189

十一、聚异戊烯醇的分析方法	193
1. 反相 HPLC 法	193
2. 超临界流体色谱法	195
3. 结构测定	200
十二、银杏叶提取物的药理作用	206
1. GBE 的抗血小板活化因子(PAF)作用	206
2. GBE 的抗自由基作用	213
3. GBE 对心肌缺血的保护作用	218
4. GBE 对沙鼠脑局部缺血模型的影响	221
5. GBE 对局部脑缺血大鼠行为障碍及梗塞面积 的影响	223
6. GBE 对小鼠急性脑缺血(结扎双侧颈动脉) 的保护作用	224
7. GBE 对小鼠常压耐缺氧能力的影响(25℃)	225
8. GBE 对脑血流量及血糖水平的影响	226
9. GBE 对血管的药理作用	226
10. GBE 对大鼠血脑屏障早期破裂的保护作用	227
11. GBE 的药代动力学研究	227
12. GBE 的毒理学研究	229
十三、银杏叶提取物制剂在临床上的应用	232
1. GBE 制剂对心血管疾病的疗效	232
2. GBE 改善大脑功能的临床研究	234
3. GBE 对老年脑功能紊乱的治疗作用	236
4. GBE 对平衡功能失调的治疗作用	237
5. GBE 对眩晕综合症的治疗作用	238
6. GBE 对耳鸣的治疗作用	239
7. GBE 和麦角溴烟酯(α -阻断剂)对急性耳蜗性耳聋	

的治疗作用比较.....	239
8.GBE 对原发性退行性痴呆的治疗作用	239
9.GBE 制剂对缺血性脑中风的临床疗效	240
10.GBE 对短期记忆力的作用	241
11.GBE 对下肢动脉炎(间歇性跛行症)的治疗作用	241

一、绪 言

1. 我国银杏资源概况

银杏属裸子植物,是银杏科银杏属的唯一生存种,落叶乔木,树龄可长达 3000 多年,树高可达数十米(最高有 60 米),胸径最粗可达 5 米。银杏树雌雄异株,稀同株,叶呈扇形,在短枝上螺旋状互生呈簇状,在长枝上互生。

银杏是我国特有的古老树种之一。在距今 1 亿多年至 2 亿年的中生代,银杏曾广泛分布在北半球,特别是在侏罗纪,银杏属多达 20 多个种,欧洲、美洲、亚洲、非洲、大洋洲都有广泛分布。然而,到了新生代的第三纪末和第四纪初,北半球进入冰川期,地球上不少动植物绝迹了,银杏类植物在欧洲及北美完全绝种,只是在我国的少数地区如现在的浙江临安县西天目山、湖北神农架等地区幸存下来,因此,银杏历来有“活化石”之称。现在世界上其它地区的银杏大多是后来从中国引进的。

在我国,银杏资源大致分布在北纬 $19^{\circ}40' \sim 43^{\circ}40'$ 、东经 $97^{\circ}00' \sim 126^{\circ}30'$ 、年平均气温在 $14 \sim 18^{\circ}\text{C}$,绝对最低气温不低于 -20°C 的广大地区。除了黑龙江、吉林、内蒙古、青海、西藏以外,其它各省区都有分布,其中大面积集中产区有山东与江苏交界处、江苏、安徽南部、浙江、江西北部,以及河南、湖南、湖北、广西、四川等,主要产区列于表 1。

我国的银杏叶资源尚缺乏精确的统计,年产量估计为 1.5 万吨,但在一些银杏分散生长的地区,叶子还未利用。1995 年实际利用的叶子约 8000 吨,其中有小部分出口。最近几年来,

江苏泰兴、邳州及广西桂林地区等大面积发展银杏采叶园。今后叶子的产量将会大幅度上升,如江苏泰兴市,1994 年有银杏 335.5 万株,新拓银杏成片林 3.5 万亩,产叶 2000 吨。计划到 2000 年,银杏树达 600 万株,产叶 4000 吨。又如江苏邳州市,从 1993 年至今,用于银杏工程种植业的投资达 8000 万元,栽植成片园(采叶、培育、结果)4.4 万亩,银杏农田林网 7 万亩,银杏总数达 265 万株,可采叶 2500 吨。此外广西桂林地区 10 个县至 1995 年已成片种植 19 万亩,计划到 2000 年银杏种植面积达 40 万亩。

表 1 我国银杏的主要分布地区

省(自治区)	县(市)
江苏	泰兴、邳州、吴县、泰县、泰州
山东	郯城、海阳、文登
浙江	长兴、诸暨、临安、富阳、安吉
河南	新县、光山、信阳、峡县、嵩县
湖北	随州、安陆、南漳、孝感、京山
广西	灵川、兴安、临桂、桂林
安徽	金寨、霍山、宣城、歙县、宁国
湖南	祁阳、宁远、道县、资兴、新化、洞口、桑植
贵州	盘县、正安、务川、道真
四川	安县、北川、彭州、都江堰
广东	南雄
福建	浦城、崇安、尤溪、建阳、上杭
江西	婺源、德兴、上饶、分宜
河北	遵化、易县
辽宁	丹东

2. 银杏叶的开发现状

银杏叶中含有黄酮类化合物、萜内酯(银杏内酯和白果内酯)等主要药效成分,还含有聚异戊烯醇、酚类、酸类、甾类、糖类、叶蜡、叶绿素、微量元素等成分。

原联邦德国在 60 年代末开发出银杏叶制剂梯波宁 (Tebonin)。这种制剂中主要含有从银杏叶中提取的黄酮类化合物,能有效改善脑血管和末梢血管血液循环。长期服用,几乎无副作用,用于治疗动脉硬化、高血压、脑卒中等心脑血管疾病极为有效。70 年代起银杏叶制剂在欧洲一直盛销不衰,在法国和德国的药物销售中银杏叶制剂的销售额一直名列前几位。

80 年代起发现银杏叶中所含的银杏内酯是血小板活化因子(PAF)的特效拮抗剂,而血小板活化因子是引起哮喘等许多疾病的重要因素。因此,对银杏内酯的药理作用展开了大量研究,法国还专门成立了研究所,进行深入研究,并出版了有关银杏内酯的专著。同时新推出的银杏叶制剂(如强力梯波宁)中除含黄酮类药效成分外,还需含银杏内酯(目前标准的银杏叶提取物含黄酮苷 24%、含银杏内酯和白果内酯 6%)。在欧洲除了德、法两国以外,瑞典、瑞士、荷兰等国也生产银杏叶制剂。

在亚洲,日本为了增加银杏叶资源,早在 70 年代就开始推行种植银杏行道树的规划。到 70 年代后期,有 30% 以上的县种植的行道树中,银杏树排在前三位。在日本银杏叶提取物主要用于保健食品中,现在也开始用于生发、护肤等化妆品中。1993 年 11 月日本第 42 次富士研究会专题讨论了银杏叶提取物的生理活性作用和效果,日本星药科大学、东日本学园大学和德岛大学的教授作了专题报告。

韩国也广泛种植银杏树。银杏叶提取物主要用于制药和保健食品中,在药物和保健领域中银杏叶将成为仅次于高丽参的重要产业。

在美国市场上银杏叶制剂和含银杏叶提取物的保健食品也十分畅销。

目前世界上有关银杏叶制剂、保健食品和化妆品的年销售

额估计为 20~40 亿美元。

我国以前对银杏的利用,主要是银杏的种子即白果,自古以来白果用作食疗和中药。中医认为,白果味甘涩,性平,有小毒,润肺,止咳,平喘,止带。在中药配方中有时也用银杏叶代替白果。

我国对银杏叶的开发利用始于 60 年代末期,70 年代初曾生产过“6911”片,用于治疗心血管疾病。由于该产品的有效成分含量低,杂质多,疗效不显著,后来就停止生产。此外,在中药制剂中也列有银杏叶片的方剂,这种银杏叶片的主要成分是银杏叶的水或乙醇粗提物,主治高血压、动脉硬化和冠心病。

随着国际上对银杏叶制剂的大力开发以及有关产品疗效的肯定,我国作为银杏主产国,显然不能停留在传统的白果出口和近年来的银杏叶出口上。大约在 80 年代中期,一些科研单位着手研究银杏叶的开发利用。1991 年在湖北安陆和 1992 年在浙江诸暨召开的银杏学术研讨会上,交流了银杏的栽培、种植、管理和综合利用等方面的成果和经验,与会代表一致建议成立银杏研究会。1993 年 9 月经中国林学会经济林分会批准,正式成立银杏研究会。此后在许多省区形成了开发热潮,大面积种植银杏,生产银杏叶提取物。1993~1995 年又先后在江苏泰兴、山东郯城和河南新县召开了银杏学术研讨会。

在科研单位和企业的共同努力下,1992 年河北遵化市制药厂首先推出了银杏叶口服液,1993 年浙江康恩贝制药公司推出了银杏叶制剂——“天保宁”,该产品很快占领了市场,预计 1995 年的销售额可达 1 亿元。目前市场上销售的银杏叶制剂已有 10 多种牌号,生产银杏叶提取物的厂家约有 200 家。银杏叶制剂将成为我国药业界的重要产业之一。

我国银杏叶资源的开发利用受到国家科委的高度重视。

1994 年在江苏泰兴, 国家新药研究与开发管理办公室和国家科委就合理开发我国银杏资源召开了银杏专题研讨会, 有关领导和专家阐述了大力开发我国银杏资源的重要性。1995 年 6 月国家科委中国农村技术开发中心在南京召开了全国银杏产业发展研讨会, 从事银杏栽培、银杏叶提取工艺研究的科研院所、高校以及生产提取物和制剂的企业参加了这次会议。会上成立了中国银杏产业协会筹备委员会及专家顾问组, 以指导和协调我国银杏产业持续、健康、稳定的发展。

大力发展银杏叶加工产业, 具有很高的附加值。在银杏叶未大规模利用之前, 每吨干叶价格为 3000~4000 元, 1994 年已升至 8000~10000 元。加工成质量合格的提取物后, 升值至 4 万元, 将提取物制成药剂后, 升值至 20 万元以上。这就是说, 叶子: 提取物: 药剂的增值比大约为 1:5:25, 在国际上由于药物价格贵, 这个比值可达 1:5:100 左右。因此, 通过银杏叶的深加工, 开发出各种药效高、安全性好的银杏叶制剂, 不仅能造福于人类, 而且可产生很大的经济效益, 使资源优势转变为经济优势。

鉴于国内有关银杏种植、栽培、管理方面的书籍已出版 10 多种, 但有关银杏叶的开发利用, 尚无专著(截止本书定稿时)。本书是根据大量国内外专利和文献资料以及部分实验与临床实践编写而成的, 叙述银杏叶的成分、银杏叶提取物的制备方法、含银杏叶提取物的药物配方、保健食品和化妆品、长醇的制备方法、银杏叶药效成分黄酮类化合物、萜内酯和聚异戊烯醇的分析方法、银杏叶提取物的药理作用、银杏叶制剂简介以及临床应用效果等。

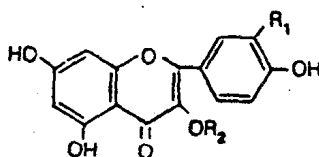
二、银杏叶的成分

银杏叶的成分十分复杂,主要的药效成分是黄酮类化合物和萜内酯。此外还含有酚类、酸类、聚异戊烯醇、甾类、叶蜡、糖类、微量元素等。近几年来,对黄酮类和银杏内酯的分析报道比较多,并测定了它们在叶中的含量随季节和地区的变化。

1. 银杏叶成分^[1~39]

(1) 黄酮类

在银杏叶中黄酮类化合物主要有单黄酮类、双黄酮类、儿茶素类等。其中单黄酮类包括单黄酮、黄酮醇以及它们与各种糖基形成的苷类。由于双黄酮类以前不作为药效成分,在通常的银杏叶提取物中往往不含双黄酮类,在未加说明的情况下提取物中的黄酮类是指单黄酮类。



	R ₁	R ₂	分子式
山奈素	H	H	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
槲皮素	OH	H	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
异鼠李素	OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₂ O ₇

图1 银杏叶中3种主要单黄酮类的结构

银杏叶中主要的单黄酮类是山奈素(Kaempferol, 又译茨非