

## 银杏化学成分、制剂种类和不良反应的研究进展

盖晓红, 刘素香, 任 涛, 刘 毅, 田成旺\*

天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** 银杏 *Ginkgo biloba* 的叶片和果实分别被《中国药典》收载, 主要含有银杏黄酮、萜类内酯、酚酸类、异戊烯醇、甾体类等多种化学成分。以银杏提取物或有效成分开发的制剂有片剂、胶囊、颗粒剂、口服液、注射剂、滴丸、糖浆剂、酞剂类型, 临床上多用于心脑血管疾病的治疗, 但也出现过敏、腹泻、出血、肝肾毒性等不良反应报道。对近年来有关银杏及其制剂的化学成分、剂型种类和临床出现的不良反应进行综述, 以期为其深度开发与合理利用提供参考。

**关键词:** 银杏; 银杏黄酮; 银杏内酯; 白果内酯; 金纳多注射液; 舒血宁注射液; 银杏达莫注射液

**中图分类号:** R284      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2017) 06-0742-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.003

## Advances research on chemical constituents, preparations and adverse reactions of *Ginkgo biloba*

GAI Xiao-hong, LIU Su-xiang, REN Tao, LIU Yi, TIAN Cheng-wang

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin, 300193, China

**Abstract:** The leaves and fruits of *Ginkgo biloba* L. are embodied in Pharmacopoeia of People's Republic of China, mainly contain ginkgo flavonoids, terpene lactones, phenolic acids, isopentenyl alcohol, steroids and other chemical compositions. The extract and active ingredients can be made into tablets, capsules, granules, oral liquid, injection, dripping pills, syrup, tincture and other formulations, clinically used for cardiovascular and cerebrovascular disease treatment. The adverse reactions are allergies, diarrhea, bleeding, liver and kidney toxicity. This review contains the chemical composition, dosage form and clinical adverse reactions of *Ginkgo biloba* in recent years, for providing a reference of further development and rational utilization of this plant resource.

**Key words:** *Ginkgo biloba* L.; ginkgetin; ginkgolide; bilobalide; Ginaton Injection; Shuxuening Injection; Ginkgo Leaf Extract and Dipyrindamole Injection

银杏 *Ginkgo biloba* L. 为银杏科银杏属多年生落叶乔木, 素有“活化石”的美称, 在中国、日本、韩国、澳大利亚、英国、法国等均有分布, 我国栽培种植银杏的数量占世界首位, 约为全世界总量的75%<sup>[1]</sup>。银杏入药历史悠久, 其树叶、果实、花粉、种皮、种仁、果梗、根等部位均有不同程度的药用价值, 是传统的活血化瘀中药。《中国药典》2015年版收载银杏叶, 其味甘、苦、涩, 性平, 具有“活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂”之功; 收载白果(银杏的干燥成熟种子), 味甘、苦、涩、平, 具有“敛肺定喘、止带缩尿”之效<sup>[2]</sup>。

现有研究显示, 银杏药材中主要含有黄酮及其

萜类、萜内酯类、有机酸、生物碱、氨基酸、异戊烯醇、甾体等化学成分, 表现出广泛的药理活性, 包括抗肿瘤<sup>[3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup>、抗炎<sup>[5]</sup>、抗菌<sup>[6]</sup>、抗病毒<sup>[7]</sup>、保肝<sup>[8]</sup>、抑制血小板聚集<sup>[9]</sup>、神经保护作用<sup>[10]</sup>。以银杏及其有效成分开发的制剂有片剂、胶囊剂、颗粒剂、口服液、注射剂、滴丸、糖浆、酞剂等<sup>[11-13]</sup>。因为其应用较为广泛, 因此出现的不良反应报道也逐渐增多, 不良反应的剂型以注射液为多, 如以银杏提取物为主要有效成分的金纳多注射液可引起头晕、恶心、过敏反应、咳嗽等不良反应<sup>[14-15]</sup>。因此, 梳理银杏及其制剂的相关研究, 总结其现有的研究情况, 为更好地指导新药研发与临床合理用药

收稿日期: 2017-04-19

作者简介: 盖晓红(1991-), 女, 硕士, 研究方向为中药学。Tel: 15822315756 E-mail: gaixh@tjpr.com

\*通信作者 田成旺, 男, 博士, 研究方向为中药学。E-mail: tiancw@tjpr.com

具有现实意义。本文对近年来国内外期刊中有关银杏的化学成分、制剂种类、不良反应等方面研究进行总结,为更好地利用该植物资源、更加深入研发提供依据和参考。

## 1 化学成分

银杏所含的化学成分种类众多,已达提取分离到170余种<sup>[16]</sup>。研究表明,银杏提取物中的主要有效成分是黄酮苷和萜类内酯两大类,其国际标准是按德国Schwabe公司专利工艺生产的EGb761,含量应分别大于等于24%和6%<sup>[17]</sup>。还包括非黄酮苷类20%,羧酸类13.0%,原花青素类7.0%,无机物5.0%,高分子化合物4.0%,水分3.0%,儿茶素类2.0%,白果酸小于0.0005%,其他成分3.0%<sup>[18]</sup>。按照化合物类别,将银杏不同部位中包含的化学成分综述如下。

### 1.1 黄酮类

黄酮类化合物在植物体内常与糖结合,以苷的形式存在,是植物的次生代谢产物。银杏提取物中的糖配体多为葡萄糖或鼠李糖<sup>[19]</sup>。现从银杏中提取鉴定出来的黄酮类成分已超过70种,其中近50%的化合物来自于银杏叶<sup>[20-25]</sup>。该类成分具有清除亚硝酸盐自由基和抑制亚硝胺合成等强抗氧化作用<sup>[26]</sup>、诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[27]</sup>、对心肌缺血再灌注损伤的保护作用<sup>[28]</sup>、血管舒张活性<sup>[29]</sup>、抗动脉粥样硬化作用<sup>[30]</sup>、促进脂肪细胞酶解活性<sup>[31]</sup>、抑制血小板聚集<sup>[32]</sup>、雌激素替代活性<sup>[33]</sup>。按照分子结构可将银杏中所含的黄酮类成分分为单黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、双黄酮、黄酮苷及儿茶素类。

赵一懿等<sup>[34]</sup>报道的化合物有5,7-二羟基-4'-甲氧基黄酮醇-3-O-芸香糖苷、槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖苷、槲皮素-3-O-芸香糖苷(芦丁)、槲皮素-3-O-(2'',6''-α-L-二鼠李糖)-β-D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-(2''-β-D-葡萄糖)-α-L-鼠李糖苷、槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖-2''-(6''-对香豆酰基)-β-D-葡萄糖-7-O-β-D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖-2''-(6''-对香豆酰基)-β-D-葡萄糖苷、异鼠李素-3-O-芸香糖苷、异鼠李素-3-O-(2'',6''-α-L-二鼠李糖)-β-D-葡萄糖苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷、丁香亭-3-O-芸香糖苷、山柰酚-3-O-芸香糖苷、山柰酚-3-O-(2''-β-D-葡萄糖)-α-L-鼠李糖苷、山柰酚-3-O-α-L-鼠李糖-2''-(6''-对香豆酰基)-β-D-葡萄糖苷。梁文琳等<sup>[35]</sup>报道的化合物有槲皮素-3-O-2''-(6'-p-香豆酰基)葡萄糖

苷、槲皮素-p-香豆酰基-双葡萄糖苷、山柰素-3-O-β-D-葡萄糖、山柰素-3-O-α-L-鼠李糖苷、山柰素-p-香豆酰基-双葡萄糖苷、山柰素-3-O-2''-(6'-p-香豆酰基)葡萄糖苷、山柰素-3-O-(2'',6''-α-L-二鼠李糖基)-β-D-葡萄糖苷、藤菊黄素-3-O-芸香糖苷、藤菊黄素-3-O-β-新橙皮苷、丁香黄素-3-O-2''-葡萄糖基-鼠李糖苷、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷、木犀草素-3-O-葡萄糖或山柰素-O-己糖苷、3-甲基杨梅酮-3-O-芸香糖苷。张苗苗等<sup>[36]</sup>报道的化合物有槲皮素、山柰素、异鼠李素。徐澄梅等<sup>[37]</sup>报道的化合物有木犀草素、芹菜素、穗花杉双黄酮、山柰酚、白果黄素、银杏黄素、异银杏黄素、金松双黄酮。曾献等<sup>[38]</sup>报道的化合物有三粒麦黄酮、杨梅树皮素、阿曼托黄素、5'-甲氧基白果黄素、杨梅树皮素-3-葡萄糖-6-鼠李糖苷、3'-甲基杨梅树皮素-3-葡萄糖-6-鼠李糖苷、槲皮素-3-鼠李糖-2-(6-对羟基-反式-桂皮酰)-葡萄糖苷、山柰素-3-鼠李糖-2-(6-对羟基-反式-桂皮酰)-葡萄糖苷、槲皮素-3-鼠李糖-2-(6-对羟基-反式-桂皮酰-葡萄糖)-7-葡萄糖苷、槲皮素-3-鼠李糖-2-(6-对葡萄糖氧基-反式-桂皮酰)-葡萄糖苷、山柰素-3-鼠李糖-2-(6-对葡萄糖氧基-反式-桂皮酰)-葡萄糖苷、儿茶素、表儿茶素、没食子酸儿茶素、表没食子酸儿茶素。

### 1.2 萜内酯类

银杏中含有的萜内酯类成分按化学类型可分为二萜内酯、倍半萜内酯、三萜类。其中银杏内酯(ginkgolide A、B、C、J、M)属于二萜类化合物,白果内酯(bilobalide)或称银杏新内酯属倍半萜内酯。苏静等<sup>[39]</sup>采用高速逆流色谱法从银杏叶中制备得到了银杏内酯A、B、C和白果内酯。周桂生等<sup>[40]</sup>采用传统的硅胶柱色谱法从银杏中种皮中也提取鉴定出了银杏内酯B和C。

研究表明,银杏内酯具有广泛的药理活性,主要集中在对银杏内酯A和B的药理研究。银杏内酯A具有神经保护作用<sup>[41]</sup>、可抗谷氨酸诱导的HT22细胞损伤<sup>[42]</sup>、抑制炎症反应发挥保肝作用<sup>[43]</sup>、改善心肌损伤<sup>[44]</sup>、改善胆碱能神经损伤的学习记忆能力<sup>[45]</sup>、治疗中枢神经系统损伤<sup>[46]</sup>。银杏内酯是血小板活化因子和钙离子通道拮抗剂<sup>[47]</sup>,其中银杏内酯B的选择性拮抗效果最强<sup>[48]</sup>。银杏内酯B具有抗炎<sup>[49]</sup>、修复神经元损伤<sup>[50]</sup>、治疗动脉粥样硬化作用<sup>[51]</sup>。

### 1.3 有机酸类、烷基酚酸类

银杏中的酚酸类成分主要存在于外种皮。王国艳等<sup>[52]</sup>从银杏外果皮中分离得到两种新天然产物,分

别命名为 6-十三烷基水杨酸、白果宁。王莽薇等<sup>[53]</sup>建立了同时测定银杏叶药材中 5 种酚酸类成分的高效液相色谱 (HPLC) 含量测定方法, 包括白果新酸、白果酸、十七烷二烯银杏酸、十七烷一烯银杏酸和氢化白果酸。徐澄梅等<sup>[37]</sup>采用 UPLC-TQ-MS 法首次对银杏花粉中的 24 种化学成分进行系统定性和定量分析, 发现银杏花粉中含有的银杏酸类成分主要为白果新酸和白果酸。银杏花粉中丰富的不饱和脂肪酸为保健食品开发提供一种很好的资源。以银杏叶为原料加工可制成饮料银杏叶茶, 其化学成分除黄酮和萜内酯外, 还包括原花青素类、酚类和微量元素<sup>[36]</sup>。此外, 文献报道从银杏中提取出来的其他有机酸、酚酸类成分还包括原儿茶酸、白果酚、白果二酚、香豆酸、香草酸、咖啡酸、没食子酸、对羟基苯基酸、D-糖质酸、莽草酸、6-羟基犬尿啉酸、氢化白果亚酸<sup>[54-58]</sup>。该类成分显示杀虫、抑菌、抗肿瘤、抗过敏、抗炎等广泛的药理活性<sup>[59-62]</sup>。

#### 1.4 异戊烯醇类

银杏叶中含有聚异戊烯醇类化合物, 是由异戊二烯基团聚合而成的类酯化合物。有报道从银杏叶中分离得到 7 种木木聚戊烯醇型乙酸酯, 单元数在 15~22<sup>[63]</sup>。王成章等<sup>[64]</sup>通过分子蒸馏工艺, 得到高纯度的聚戊烯醇化合物, 具有显著的生物活性, 具有保肝、维持造血功能、抗菌、抗肿瘤、免疫调节等作用<sup>[65-70]</sup>, 可用于阿尔兹海默症、多发性硬化病、流感等疾病的治疗<sup>[71-73]</sup>。

#### 1.5 甾体类

赵金龙等<sup>[74]</sup>分离鉴定了银杏根皮中的 13 种化学成分, 首次从银杏根皮中分离得到 2 个甾体化合物  $\beta$ -谷甾醇和胡萝卜苷。王国艳等<sup>[75]</sup>首次从银杏外种皮中分离得到  $\beta$ -谷甾醇、豆甾-3,6-二酮、豆甾-4-烯-3,6-二酮。银杏叶中还含有谷甾醇葡萄糖、菜油甾醇、豆甾醇等化合物<sup>[76]</sup>。

#### 1.6 其他

从银杏叶、根、花粉、果肉、外种皮等部位可分离出多种化学成分, 包括生物碱、蛋白质、氨基酸、多糖、纤维素、果胶、矿物质、维生素、微量元素、挥发油<sup>[74, 77]</sup>, 具有抗氧化、抗衰老、调血脂、降血糖、镇咳平喘、抗肿瘤、消炎、抗病毒、抗真菌、抗菌杀虫等广泛的药理活性<sup>[78-79]</sup>。

综上所述, 银杏中所含的化学成分类型丰富、数量众多。由于银杏的主要活性成分为银杏黄酮和萜类内酯, 因此对这两类成分的研究较为深入, 涉

及到化合物结构、来源部位、分离方法、质量控制、药理活性各个方面的研究报道较多。而酚酸类成分为银杏中的毒性成分, 故也引起了学者的重视, 对其深入研究对于银杏及其制剂的安全性控制具有重要意义。另外, 关注银杏中的微量成分、发现更多目前尚未发现的新化合物, 探讨是否存在微量高效活性物质也可以作为未来研究的一个方向。

## 2 制剂种类

近年来, 对银杏特别是银杏叶中活性成分的研究较为热门, 可用于药物、饮料、酒制品、保健品、功能食品、化妆品等领域。已上市的银杏药物制剂类型较全面, 包括胶囊、片剂、颗粒剂、口服液、注射液、滴丸剂、薄膜衣丸、粉针剂、崩解片、分散片、咀嚼片、泡腾片等多种剂型。以片剂最为常见, 也包括分散片、崩解片、咀嚼片、泡腾片、缓控释制剂等, 具有质量稳定、计量准确、生产成本低、服用携带方便等优点, 但制作过程中需添加大量的赋形剂、崩解剂等辅料和包衣膜, 且在体内崩解缓慢从而相对起效较慢。银杏制剂中胶囊、颗粒剂也较多, 优点在于吸收快, 生物利用度高, 携带、储存方便, 工艺和质量稳定性好, 安全性高, 但机动性较差, 配方固定无法随症增减。若制成口服液分散度大、服用方便, 但包装体积较大, 对携带、存储要求高。注射液药效迅速, 可定向起效, 但对安全性的要求也最高。目前银杏复方制剂逐渐成为银杏制剂发展的主要趋势。需要注意的是, 银杏叶制剂的剂型不同, 其体外溶出性能也有较大的差异, 造成使用过程中不同厂家制剂疗效不一致的问题, 故在临床应用中需引起重视<sup>[80-82]</sup>。

截止 2017 年 5 月 15 日, 查阅药智网并结合相关报道, 将国内外已上市的银杏制剂分述如下。

### 2.1 片剂

以“银杏叶片”为药品名, 现已有 80 个批准文号 (包括法国生产的 2 个品种), 国内上市的片剂片质量有 0.16、0.18、0.19、0.2、0.21、0.22、0.25、0.26、0.32、0.37、0.5 g 不等, 包括每片含总黄酮醇苷 9.6 mg、萜类内酯 2.4 mg 和每片含总黄酮醇苷 19.2 mg、萜类内酯 4.8 mg 两个规格, 多在 2002—2006 年获得批准文号; 国外上市的药品有法国 Ipsen Pharma 公司生产的银杏叶片, 主要成分含量 40 mg。

以“银杏叶分散片”为药品名, 现有 13 个批准文号, 国内上市的片剂片质量有 0.14、0.15、0.17、0.2、0.35、0.4、0.5 g 不等, 包括每片含总黄酮醇

苷 9.6 mg、萜类内酯 2.4 mg 和每片含总黄酮醇苷 19.2 mg、萜类内酯 4.8 mg 两个规格。

银杏片剂还包括上海上药杏灵科技药业股份有限公司的“银杏酮酯片”、江苏神龙药业有限公司生产的“银杏酮酯分散片”和德国 Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG 公司生产的“银杏提取物片”。

## 2.2 胶囊

胶囊剂品种包括“银杏叶胶囊”、“银杏叶软胶囊”、“银杏酮酯胶囊”和“银杏洋参胶囊”，分别获得 9、7、1、1 个批准文号，其中包括法国生产的 2 个银杏叶胶囊品种，均以总黄酮醇苷和萜类内酯含量作为控制指标。

## 2.3 颗粒剂

已上市的银杏颗粒剂药品名有“银杏叶颗粒”（每袋 2 g）、“银杏茶颗粒”（每袋 0.5 g）、“复方银杏叶颗粒”（每袋 5 g）、“银杏洋参颗粒”（每袋 3 g），以总黄酮醇苷和萜类内酯为有效成分。

## 2.4 口服液

银杏叶口服液是以银杏叶提取物为有效成分的口服制剂，具有改善心脑血管循环的功能，疗效确切，稳定性好。除单一提取物成分的口服液，还可向其中添加其他成分制成像银杏蜜环口服液和复方银杏通脉口服液的制剂。

银杏蜜环口服液为银杏叶提取物加蜜环粉制得的，具有活血化瘀、扩张血管、增加血流量的作用，用于不稳定性心绞痛、冠状动脉粥样硬化性冠心病心绞痛、慢性脑供血不足、风痰瘀血证脑梗死、突发性耳聋、缺血性脑血管病的治疗<sup>[83-88]</sup>。

复方银杏通脉口服液是第一个银杏复方制剂，以银杏叶和制首乌为君药，女贞子、杜仲、川牛膝、钩藤为臣药，丹参为佐药，共奏滋肝补肾、活血通络之功，临床上用于治疗脑梗死、血管性认知障碍、动脉粥样硬化、高血压病<sup>[89-92]</sup>。

## 2.5 注射液

银杏叶注射剂是中药银杏叶提取物所制备的注射剂，临床上用于心脑血管疾病的治疗。常用制剂包括银杏叶提取物注射液（舒血宁注射液、金纳多注射液）和银杏达莫注射液。银杏叶提取物注射液规格均为 5 mL : 17.5 mg（含银杏黄酮苷 4.2 mg）；银杏达莫注射液规格有 5 mL 和 10 mL 两种。此外，还包括“银杏内酯注射液”（有效成分以萜内酯 10 mg 计）和“银杏二萜内酯葡胺注射液”（有效成分以银杏二萜内酯 25 mg 计）。

## 2.6 滴丸剂

已上市的银杏滴丸剂包括“银杏叶滴丸”“银杏酮酯滴丸”“银杏叶滴剂”和“银杏叶提取物滴剂”。银杏叶滴丸以银杏叶提取物为有效成分，可用于冠心病、胸痹心痛、慢性心肾综合征、高血压病、卒中后抑郁、脑梗死、高脂血症等疾病的治疗<sup>[93-98]</sup>。

## 2.7 糖浆剂

银杏露为银杏的中药复方糖浆剂，具有止咳、祛痰、平喘的作用<sup>[99]</sup>，临床上用于治疗急慢性支气管炎<sup>[100]</sup>、支气管哮喘<sup>[101]</sup>等呼吸系统疾病，其大鼠的急性毒性和长期毒性试验均表明临床上若按规定剂量及疗程服用是安全的<sup>[102]</sup>。市售普通型和无糖型两种。

## 2.8 酊剂

已上市的银杏酊剂是由北京华润高科天然药物有限公司生产的口服中药制剂，规格包括 10 mL 和 30 mL，有活血化瘀、通络止痛之功，用于治疗冠心病、心绞痛、脑梗死、中风、半身不遂、缺血性脑血管疾病等。该药具有疗效确切、适应症广、副作用小、安全性好、质量稳定、经济等诸多优点，可在临床中广泛应用<sup>[103]</sup>。

## 2.9 原料药

另有以原料药的形式上市的药品，分别以其自身的有效成分命名为“银杏酮酯”、“银杏二萜内酯”和“银杏叶提取物”。

## 3 不良反应

### 3.1 银杏化学成分不良反应

银杏所含化学成分包括银杏黄酮苷、萜类内酯、烷基酚酸、异戊烯醇、甾体及多糖、氨基酸等生物大分子。目前未见资料表明银杏黄酮致不良反应的发生。有报道称给予银杏内酯注射液，出现阵发性胃绞痛、头晕、恶心呕吐及周身疼痛反应的事例，此不良反应的发生可能与血浆中一氧化氮（NO）含量的降低使得消化道平滑肌收缩有关<sup>[104]</sup>。最常见引起不良反应的成分是银杏酚酸，其具有较强的致敏性、免疫毒性和致突变细胞毒性<sup>[105-106]</sup>，可通过抑制大脑中的谷氨酸转变成  $\gamma$ -氨基丁酸使大脑细胞丧失功能<sup>[107]</sup>，临床上微量即可引起不良反应。主要表现在胃肠道反应<sup>[108-109]</sup>，用药后患者出现食欲减退、恶心呕吐、腹胀口干等不适<sup>[110]</sup>；咳嗽哮喘<sup>[111]</sup>、高血压<sup>[112]</sup>、过敏反应<sup>[113-114]</sup>、影响生殖系统功能<sup>[115]</sup>等方面。故对其含量限度的控制研究至关重要，以便减少安全隐患，提高用药安全性。食用过量的银

杏果实引起中毒也是银杏外种皮的银杏酸和核仁中所含的银可酚导致的,中毒症状表现为消化道症状、神经系统损伤、呼吸麻痹、药物热、心肌肝肾肺等脏器受损,治疗方法以清除有毒物质、促进毒素排泄、稳定电解质平衡、注射镇静剂以防惊厥为主<sup>[116]</sup>。有人对国家食品药品监督管理局及其地方局开展的银杏叶药品和保健食品专项治理行动进行梳理与分析,认为对产品质量不是依赖于检验发现问题,而应严格监管、源头治理,企业生产与经营只有诚信守法才能确保产品质量不出现问题<sup>[117]</sup>。

### 3.2 银杏制剂不良反应

对银杏制剂不良反应的报道多集中在银杏叶注射剂上。现分别总结金纳多注射液、舒血宁注射液和银杏达莫注射液这3种制剂的不良反应报道。

**3.2.1 金纳多注射液** 其不良反应主要表现在6个方面。(1) 过敏性休克: 静脉滴注金纳多注射液, 20 min 后患者出现恶心呕吐、胸闷气短、面色苍白、全身大汗、四肢厥冷、眩晕症状, 即银杏叶提取物注射液致过敏性休克<sup>[118]</sup>。另有一例在输液 1 min 后即出现过敏症状, 诊断是由金纳多注射液引起的速发性过敏反应<sup>[119]</sup>。(2) 神经系统症状: 连续给予金纳多注射液 3 d 后, 患者出现头部胀痛、失眠多梦的症状, 立即停药后症状消失, 提示金纳多可能具有兴奋中枢神经系统的作用由此引起不良反应<sup>[120]</sup>。(3) 消化系统症状: 注射金纳多, 用药次日出现头晕、恶心、呕吐、腹泻的症状, 停药后情况好转, 未见异常<sup>[121]</sup>。(4) 呼吸系统症状: 患者因发作性头晕注射金纳多, 出现刺激性咳嗽, 且夜间加重, 停药后咳嗽消失, 金纳多注射液引发过敏性咳嗽首见报道<sup>[122]</sup>。(5) 心血管系统: 应用金纳多注射液治疗老年患者突发性耳聋所导致的头晕时出现低血压的症状, 停药后血压恢复正常, 再次用药时血压仍降低<sup>[123]</sup>。用金纳多注射液治疗阵发性头晕患者, 由于药物局部浓度过高, 直接作用于血管壁或抑制血小板活化因子出现了血管红肿的现象。也有报道如颅内出血、蛛网膜下腔出血等严重不良反应的发生<sup>[124]</sup>。(6) 其他: 患者因排尿不畅、近期偶有头晕入院治疗, 给予金纳多注射液静滴, 头晕症状有明显改善, 但发现金纳多注射液对血管有刺激作用, 拔针后患者静脉部位皮肤出现炎症症状, 瘙痒并灼热, 诊断为过敏性静脉炎, 口服抗组胺药后症状缓解<sup>[125]</sup>。另有全身或局部疼痛、过敏性结膜炎、鼻出血、眼球肿痛、畏寒发热等药物热症状<sup>[126]</sup>。

**3.2.2 舒血宁注射液** 对静脉滴注舒血宁注射液产生不良反应的案例进行总结, 发现以女性、中老年患者居多, 这一现象的发生可能与个体差异和疾病在不同人群中的发病率有关。不良反应发生时间迅速, 最快可在用药后 1 min 内出现速发型过敏反应, 也有连续用药后几天出现的病例, 以 30 min 内较多。不良反应的发生涉及全身多个脏器, 包括皮肤及其附件、心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统、肝肾脏器损伤。一般停药后可自行消除<sup>[127-130]</sup>。舒血宁用于治疗糖尿病时出现恶心呕吐、皮疹、腹泻等不良反应, 其发生率为 7.1%<sup>[131]</sup>。其与阿莫西林舒巴坦钠、阿昔洛韦、尼莫地平、维生素 C、盐酸异丙嗪等多种药物具有配伍禁忌<sup>[132-133]</sup>。

**3.2.3 银杏达莫注射液** 银杏达莫注射液是由中药银杏叶提取物及双嘧达莫组成的复方制剂, 主要成分及含量分别为银杏黄酮苷 24%、银杏苦内酯 3.1%、白果内酯 2.9%、双嘧达莫 10%<sup>[134]</sup>, 用于治疗冠心病、心绞痛、脑梗死、突发性耳聋、糖尿病肾病等心血管及外周循环障碍性疾病<sup>[135]</sup>。发生不良反应可对消化系统、呼吸系统、神经系统及肝肾等脏器有不同程度的损坏, 具体表现为恶心呕吐、头晕发热、恶寒、咽喉肿痛、咳嗽、呼吸不畅、哮喘、皮肤瘙痒、水肿、荨麻疹、皮疹、过敏性休克、静脉炎、心悸、心绞痛等局部或全身症状<sup>[136-138]</sup>。

同时值得注意的是, 由于中药注射液的成分复杂, 其中所含的大分子物质作为抗原、小分子物质作为半抗原与蛋白质结合, 制剂中添加的辅料, 或者提纯过程中残留的杂质, 均可作为过敏原引起机体的过敏反应<sup>[139-140]</sup>。若与其他药物配伍使用, 药物间的相互作用也可增加不良反应发生率, 如文献报道的巴曲酶联合银杏达莫注射液用于治疗突发性耳聋时不良反应发生率有所增加<sup>[141]</sup>, 银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀用于治疗急性缺血性脑梗死患者出现消化道不良反应<sup>[142]</sup>, 服用银杏叶制剂与其他抗凝药物配伍可造成出血问题<sup>[143]</sup>等。故在使用过程中, 需严格按照操作规程给予剂量, 给药后密切观察患者反应, 最大限度地避免不良反应的发生<sup>[144]</sup>。另有报道称银杏蜜环口服液引起恶心、呕吐、腹泻等消化系统毒性反应<sup>[145]</sup>和全身皮肤瘙痒的过敏反应<sup>[146]</sup>。

综合上述资料, 银杏及其制剂所引起的不良反应发生率相对较低, 安全性较高。但针对可能发生不良反应的问题, 仍需要引起重视, 进一步规范生

产过程,在临床中注重配伍禁忌,给药后及时观察病情,以确保患者的用药安全和药物疗效。

#### 4 结语

通过对银杏的化学成分、制剂种类及不良反应的归纳总结,可以从以下3个方面加强研究。

##### 4.1 其他化学成分的深入研究

目前对银杏尤其是银杏叶化学成分的研究报道较多。银杏中的黄酮苷类及萜类内酯作为主要有效成分,其含量纳入国际银杏提取物的标准。在银杏中陆续发现的其他种类的化合物属于羧酸、异戊烯醇、甾体等类别,均具有独特的药理价值供进一步的开发应用。虽然目前现有的研究对银杏中活性成分及其药理作用报道较多,但仍有一些问题需要进一步阐明,如化合物结构与其相对应药理作用的构效关系如何,怎样从分子水平、细胞水平和基因水平上阐明作用机制等。同时,在接下来的工作中应进一步完善银杏植物天然药物化学方面的内容,以期寻找到更多的新型化合物以及前体药物,以便更好地利用该植物药资源。

##### 4.2 各种剂型的再评价

自2000年以来各种银杏制剂层出不穷,包括胶囊、片剂、颗粒剂、口服液、注射液、滴丸剂、薄膜衣丸、粉针剂、崩解片、分散片、咀嚼片、泡腾片等多种剂型。各种剂型的有效成分多是银杏黄酮和萜类内酯,以提取部位或提取物为多,复方较少。各种剂型的临床有效性与一致性,需要建立更新的方法进行再评价,以便更大地发挥该药作用。

##### 4.3 不良反应问题

银杏制剂的不良反应多以注射液为主。不良反应的发生一方面与药物质量有关,因此需严格把控生产、质检、存储等关键环节,以保证药品的安全性;另一方面也与临床合理用药密切相关,避免对致病原因的诊断错误导致选用药物不当、不对症的情况发生,同时在联合用药时应注意药物之间的相互反应,完善与银杏制剂组成配伍禁忌的药品种类,密切关注病人给药后的反应,以便做到发生状况后及时处理。

我国是银杏种质资源的大国,且银杏种植历史悠久。因此我们具有丰富而独到的资源以供上述问题的深入研究。在今后的可以着重对银杏中新的化学成分及其活性进行深入研究,发展创新药物,使银杏资源的开发、研究更全面,逐步走向成熟和规范化。对现有银杏制剂的再次评价也应该纳

入日程上来。同时在临床实践中注重不良反应的发生,使其更安全、有效地为人类服务。

#### 参考文献

- [1] 梁立兴. 加入WTO对中国银杏产业的影响和对策 [J]. 林业科技通讯, 2001(2): 29-31.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 316-317.
- [3] Androutsopoulos V, Arroo R R J, Hall J F, et al. Antiproliferative and cytostatic effects of the natural product eupatorin on MDA-MB-468 human breast cancer cells due to CYP1-mediated metabolism [J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(3): R39.
- [4] 尹丽, 郭小慧. 银杏叶总黄酮正交提取工艺优化及其抗氧化能力与抑制亚硝化反应研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 260-262.
- [5] Lim H, Son K H, Chang H W, et al. Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(5): 1046-1049.
- [6] 陶冉, 王成章, 叶建中, 等. 银杏叶聚戊烯醇含氮和含卤素衍生物的抑菌活性研究 [J]. 林产化学与工业, 2016, 36(6): 29-34.
- [7] Tait S, Salvati A L, Desideri N, et al. Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses [J]. Antiviral Res, 2006, 72(3): 252-255.
- [8] 姜璐, 王伟芹, 路士华, 等. 银杏内酯A对LPS诱发肝细胞损伤的保护作用及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(9): 28-30.
- [9] Demarin V, Kes V B, Trkanjec Z, et al. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Neurop Dis Treat, 2017, 13: 483.
- [10] Wang Y Q, Wang M Y, Fu X R, et al. Neuroprotective effects of ginkgetin against neuroinjury in Parkinson's disease model induced by MPTP via chelating iron [J]. Free Rad Res, 2015, 49(9): 1069-1080.
- [11] 钟媛媛, 王京辉, 陈晶, 等. 银杏叶口服多剂型指纹图谱及黄酮成分质量评价研究 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(12): 1284-1286.
- [12] 房利勤. 银杏制剂剂型研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(24): 1908-1910.
- [13] 谭菲, 刘东. 武汉市32家医院2009—2011年银杏叶制剂应用分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(11): 566-568.
- [14] 朱盛, 邢百倩, 梅丹, 等. 北京地区2003—2013年

- 银杏叶提取物注射液不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(1): 50-53.
- [15] 陈新悦. 银杏类制剂的不良反应 [J]. 中国药业, 2007, 16(22): 59-60.
- [16] Chan P C, Xia Q, Fu P P. *Ginkgo biloba* leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects [J]. J Env Sci Health Part C, 2007, 25(3): 211-244.
- [17] Ma Y C, Mani A, Cai Y, et al. An effective identification and quantification method for *Ginkgo biloba* flavonol glycosides with targeted evaluation of adulterated products [J]. Phytomedicine, 2016, 23(4): 377-387.
- [18] 田季雨, 刘澎涛, 李 斌. 银杏叶提取物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 国际中医中药杂志, 2004, 26(3): 142-145.
- [19] Liu X G, Wu S Q, Li P, et al. Advancement in the chemical analysis and quality control of flavonoid in *Ginkgo biloba* [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 113: 212-225.
- [20] Lin L Z, Chen P, Ozcan M, et al. Chromatographic profiles and identification of new phenolic components of *Ginkgo biloba* leaves and selected products [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(15): 6671-6679.
- [21] Tang Y, Lou F, Wang J, et al. Coumaroyl flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba* [J]. Phytochemistry, 2001, 58(8): 1251-1256.
- [22] Napolitano J G, Lankin D C, Chen S N, et al. Complete <sup>1</sup>H NMR spectral analysis of ten chemical markers of *Ginkgo biloba* [J]. Magn Reson Chem, 2012, 50(8): 569-575.
- [23] Zhao Y Y, Chen Y G, Guo H Z. Chemical constituents of flavonoid glycosides in extract from *Ginkgo biloba* leaves used for injection [J]. Chin Trad Herb Drug, 2013, 44(15): 2027.
- [24] Zhang Q, Chen L J, Ye H Y, et al. Isolation and purification of ginkgo flavonol glycosides from *Ginkgo biloba* leaves by high - speed counter - current chromatography [J]. J Sep Sci, 2007, 30(13): 2153-2159.
- [25] Yuping T, Weiping Z, Fengchang L, et al. Flavone glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba* [J]. J Chin Pharm Univ, 2000, 9(3): 119-121.
- [26] Huang W, Xue A, Niu H, et al. Optimised ultrasonic-assisted extraction of flavonoids from *Folium eucommiae* and evaluation of antioxidant activity in multi-test systems *in vitro* [J]. Food Chem, 2009, 114(3): 1147-1154.
- [27] Tolomeo M, Grimaudo S, Di Cristina A, et al. Galangin increases the cytotoxic activity of imatinib mesylate in imatinib-sensitive and imatinib-resistant Bcr-Abl expressing leukemia cells [J]. Cancer Lett, 2008, 265(2): 289-297.
- [28] 赵艳荣, 张国斌, 邴飞虹. 银杏黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠的心肌保护作用及其作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 38-42.
- [29] Kubota Y, Tanaka N, Umegaki K, et al. *Ginkgo biloba* extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level [J]. Life Sci, 2001, 69(20): 2327-2336.
- [30] 张荣怀, 李 源, 王晓明, 等. 银杏黄酮甙对人巨细胞病毒感染促进动脉粥样硬化发生和发展的保护作用 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(9): 1714-1716.
- [31] Dell'Agli M, Bosisio E. Biflavones of *Ginkgo biloba* stimulate lipolysis in 3T3-L1 adipocytes [J]. Planta Med, 2002, 68(1): 76-79.
- [32] 齐 岩, 王智勇, 谢敬东. 银杏叶的药理作用研究进展 [J]. 沈阳医学, 2003, 23(2): 68-69.
- [33] Oh S M, Chung K H. Estrogenic activities of *Ginkgo biloba* extracts [J]. Life Sci, 2004, 74(11): 1325-1335.
- [34] 赵一懿, 陈有根, 郭洪祝, 等. 注射用银杏叶提取物中黄酮苷类化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2027-2034.
- [35] 梁文琳, 谢达温, 丁 岗, 等. 含量测定和指纹图谱结合 LC-MS 技术整体评价银杏叶片的质量 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1738-1743.
- [36] 张苗苗, 张 鑫, 王云霞, 等. UPLC法测定银杏叶茶中总黄酮醇苷的含量 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(1): 28-31.
- [37] 徐澄梅, 任 浩, 钱大玮, 等. 采用 UPLC-TQ-MS 同时测定银杏花粉 24 种资源性化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2157-2162.
- [38] 曾 献, 喻林华. 银杏叶的生物活性成分及其在功能性食品中的应用 [J]. 中国西部科技, 2007 12(9): 22-23.
- [39] 苏 静, 谈 锋, 李连强, 等. 高速逆流色谱法分离纯化银杏叶中白果内酯和银杏内酯 A, B, C [J]. 中草药, 2008, 39(11): 1644-1648.
- [40] 周桂生, 姚 鑫, 唐于平, 等. 银杏中种皮化学成分的分离及鉴定 [J]. 植物资源与环境学报, 2013, 22(4): 108-110.
- [41] 葛建彬, 顾锦华, 李 梅, 等. 银杏内酯 A 对小鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用及其抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路下调 p53, Caspase 3 表达的机制 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(8): 1105-1110.
- [42] 王 晗, 梁自豪, 程晓晖, 等. 银杏内酯 A 对 L-谷氨酸致 HT22 细胞损伤作用的研究 [J]. 解剖学研究, 2016, 38(1): 36-40.
- [43] 董海兵, 夏 方, 郭 勋, 等. 银杏内酯 A 对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国兽医学报, 2014, 34(4): 593-595.
- [44] 郝艳玲, 袁凤刚, 孙 红, 等. 银杏内酯 A 对缺血/再灌注损伤的大鼠心功能的影响 [J]. 中国药理学通报,

- 2013, 29(4): 577-581.
- [45] 高向东, 陈 鹏, 刘俊彦, 等. 银杏内酯 A 对胆碱能神经功能损伤引起的 SD 大鼠学习记忆的促进作用 [J]. 中草药, 2002, 33(4): 346-348.
- [46] 王雪松, 徐瑞生, 孙亚文, 等. 银杏内酯 A 在大鼠急性脊髓损伤后对神经修复的作用 [J]. 江苏医药, 2013, 39(19): 2236-2238.
- [47] McKenna D J, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications [J]. *Alt Therap Health Med*, 2000, 7(5): 70-86, 88-90.
- [48] Cho H J, Nam K S. Inhibitory effect of ginkgolide B on platelet aggregation in a cAMP-and cGMP-dependent manner by activated MMP-9 [J]. *BMB Rep*, 2007, 40(5): 678-683.
- [49] Li R, Chen B, Wu W, et al. Ginkgolide B suppresses intercellular adhesion molecule-1 expression via blocking nuclear factor- $\kappa$ B activation in human vascular endothelial cells stimulated by oxidized low-density lipoprotein [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(3): 362-369.
- [50] 秦 兵, 张根葆, 陈冬云, 等. 银杏内酯 B 对脑缺血-再灌注神经元损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(1): 17-20.
- [51] 马丽娜, 陈北冬, 赵艳阳, 等. 银杏内酯 B 对内皮细胞的保护作用及分子机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 189-193.
- [52] 王国艳, 朱晶晶, 楼凤昌. 银杏外种皮的化学成分及其对植物真菌的抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(2): 170.
- [53] 王莽薇, 谢媛媛, 王义明, 等. 银杏叶中银杏酚酸类成分含量测定方法研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(2): 167-173.
- [54] 任 红, 乔洪翔, 黄海波, 等. 一测多评法测定银杏叶片中小分子有机酸含量 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 1037-1043.
- [55] Pereira E, Barros L, Dueñas M, et al. Gamma irradiation improves the extractability of phenolic compounds in *Ginkgo biloba* L [J]. *Ind Crop Prod*, 2015, 74: 144-149.
- [56] 殷 智, 鄱红利. 银杏化学成分研究现状 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2000, 17(3): 24-27.
- [57] 康 伟. 银杏叶化学成分及其药用研究 [J]. 中国卫生产业, 2014, 11(2): 194-195.
- [58] 李金生, 赵 琪, 郝 勇. 国内银杏叶化学成分及制备工艺的研究进展 [J]. 白求恩医学院学报, 2006, 4(4): 220-222.
- [59] 仰榴青, 吴向阳, 吴静波, 等. 银杏外种皮的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(2): 111-115.
- [60] 张红梅. 天然药物银杏的化学成分和药理作用 [J]. 首都师范大学学报: 自然科学版, 2014, 35 (3): 41-46.
- [61] 吴谋成. 银杏酚酸的分离鉴定及其抗菌活性研究 [J]. 食品科学, 2004, 25(9): 59-62.
- [62] 杨小明, 钱之玉, 陈 钧, 等. 银杏外种皮中银杏酸的体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中药材, 2004, 27(1): 40-42.
- [63] 李开泉, 陈 武. 银杏叶化学成分研究进展 [J]. 宜春医专学报, 2000, 12(4): 335-337.
- [64] 王成章, 王婉苓, 叶建中, 等. 分子短程蒸馏分离银杏叶聚戊烯醇的研究 [J]. 林产化学与工业, 2008, 28(3): 23-27.
- [65] 耿敬章. 银杏中营养成分和功能因子的研究进展 [J]. 氨基酸和生物资源, 2011, 33(1): 63-66, 83.
- [66] Tao R, Wang C, Ye J, et al. Antibacterial/antifungal activity and synergistic interactions between C70-C120 polyprenol homologs from *Ginkgo Biloba* L. leaves and the corresponding synthetic derivatives [J]. *Eur Food Res Technol*, 2014, 239(4): 587-594.
- [67] Yang L, Wang C, Ye J, et al. Hepatoprotective effects of polyprenols from *Ginkgo biloba* L. leaves on CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6): 834-840.
- [68] Fedotova I O, Sultanov V S, Kuznetsova N N, et al. Effect of new polyprenol drug ropren on anxiety-depressive-like behavior in rats with experimental Alzheimer disease [J]. *Exper Clin Pharmacol*, 2010, 73(9): 2-5.
- [69] Kozhevnikova T N, Viktorova E G, Kozlov V G, et al. Moraprenylphosphates suppress reproduction of Taylor murine encephalomyelitis virus and accumulation of VP3 viral protein in susceptible cell cultures BHK-21 and P388D1 [J]. *J Microbiol Epidem Immuno*, 2006, (3): 26-30.
- [70] 陶 冉, 王成章, 叶建中, 等. 银杏叶聚戊烯醇含氮和含卤素衍生物的抑菌活性研究 [J]. 林产化学与工业, 2016, 36(6): 29-34.
- [71] Fedotova J, Sulttanov V, Nikitina T, et al. Ropren is a polyprenol preparation from coniferous plants that ameliorates cognitive deficiency in a rat model of beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(5): 451-456
- [72] Shishkina L N, Safatov A S, Sergeev A N, et al. Mechanisms of action of aerosol preparations based on abies siberica polyprenols in experimental influenza infection [J]. *Prob Virol*, 2000, 46(6): 28-33.
- [73] Safatov A S, Boldyrev A N, Bulychev L E, et al. A prototype prophylactic anti-influenza preparation in aerosol form on the basis of *Abies sibirica* polyprenols [J]. *J Aer Med*, 2005, 18(1): 55-62.
- [74] 赵金龙, 刘 培, 段金廛, 等. 银杏根皮化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2013, 44(10): 1245-1247.
- [75] 王国艳, 朱晶晶, 楼凤昌. 银杏外种皮的化学成分及其对植物真菌的抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2014,

- 45(2): 170.
- [76] 孙芳, 王璐, 闫滨, 等. 银杏叶提取物活性成分及其药理作用 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(3): 221-223.
- [77] 唐明敏, 刘洋, 杨文宁, 等. 银杏叶化学成分及其提取物药理作用研究进展 [A]. 中华中医药学会中药化学分会第九届学术年会论文集 (第一册) [C]. 北京: 北京化学出版社, 2014. 328-339.
- [78] 鹿洪亮. 银杏叶挥发油化学成分分析 [J]. 江西农业学报, 2009, 21(9): 137-140.
- [79] 蔡亚敏, 刘凤琴. 银杏叶提取物咀嚼片的制备及质量标准研究 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(11): 1295-1296.
- [80] 齐惠珍, 周霞瑾, 王明霞, 等. 不同剂型银杏叶制剂的溶出度研究 [J]. 河北医药, 2015, 37(16): 2519-2521.
- [81] 罗学风. 浅析中药配方颗粒剂在临床应用的优劣及局限性 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(6): 104.
- [82] 著博士. 中兽药颗粒剂的应用优势 [J]. 北方牧业, 2013(10): 30.
- [83] 周欣满, 宋宝林. 银杏蜜环口服液治疗缺血性脑血管疾病疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2016, 16(23): 163.
- [84] 李广宣. 银杏蜜环口服液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛 60 例 [J]. 河南中医, 2013, 33(6): 887-888.
- [85] 江承平, 吴碧华. 银杏蜜环口服液联合氟桂利嗪治疗慢性脑供血不足的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(1): 57-60.
- [86] 李广宣. 银杏蜜环口服溶液治疗风痰瘀血证脑梗死临床研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(5): 737-738.
- [87] 闫洁, 袁森. 银杏蜜环口服溶液联合阿司匹林肠溶片和氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1575-1578.
- [88] 赵颖, 张勋. 耳鸣治疗仪联合银杏蜜环口服液对突发性耳聋伴耳鸣的疗效观察 [J]. 中国医学装备, 2016, 13(2): 89-92.
- [89] 王若丹, 李国春. 健脑灵片联合复方银杏通脉口服液治疗血管性认知障碍 45 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 181-184.
- [90] 常守剑. 复方银杏通口服液用于治疗腔隙性脑梗塞患者 300 例的疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2012, 33(12): 115-116.
- [91] 王鹏嵩, 吴海涛. 复方银杏通脉口服液联合阿托伐他汀钙片治疗老年脑动脉硬化 50 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(6): 28-29.
- [92] 杨海燕, 韩景辉. 复方银杏通脉口服液治疗阴虚阳亢型高血压患者临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(16): 64-65.
- [93] 何淑娴. 银杏叶滴丸治疗胸痹心痛的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(16): 46-47.
- [94] 史耀勋. 银杏叶滴丸治疗慢性心肾综合征的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1423-1425.
- [95] 王学燕, 王兆军, 梁家骅, 等. 银杏叶滴丸联合米氮平治疗卒中后抑郁临床研究 [J]. 精神医学杂志, 2015, 28(1): 59-60.
- [96] 陈子毅. 银杏叶滴丸与复方丹参滴丸治疗高血压病临床研究 [J]. 河南中医, 2016, 36(5): 802-804.
- [97] 夏乐敏, 费雪洁. 银杏叶滴丸对脑梗死病人 p38 活性的调控作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(16): 1893-1895.
- [98] 李美艳, 刘丽清, 王爱武. 54260 张银杏叶滴丸门诊处方的分析与评价 [J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29(5): 72-74.
- [99] 金捷, 金祖汉, 郭月芳, 等. 银杏露镇咳、祛痰及平喘的药效学研究 [J]. 中成药, 2001, 23(5): 361-363.
- [100] 凤良元, 鄢顺琴, 徐兆兰, 等. 银杏露止咳祛痰作用研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(5): 54-55.
- [101] 徐辉甫, 陈壮林, 鲁芳. 银杏露配合治疗儿童哮喘临床观察 [J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(4): 330-331.
- [102] 何翱, 陈仙. 银杏露急性毒性及长期毒性试验 [J]. 中国现代应用药学, 2002, 19(2): 106-108.
- [103] 中国药物经济学杂志社专家编委课题组. 心脑血管用药 (银杏叶酊) 药物经济学回溯性评价 [J]. 药物评价, 2011, 34(6): 6-25.
- [104] 刘海燕, 柯巍, 刘敏, 等. 银杏内酯注射液致严重胃绞痛并周身疼痛 1 例 [J]. 药学与临床研究, 2017, 1(1): 79.
- [105] Baron-Ruppert G, Luepke N P. Evidence for toxic effects of alkylphenols from *Ginkgo biloba* in the hen's egg test (HET) [J]. Phytomedicine, 2001, 8(2): 133-138.
- [106] Hecker H, Johannisson R, Koch E, et al. *In vitro* evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from *Ginkgo biloba* L [J]. Toxicology, 2002, 177(2): 167-177.
- [107] Ahlemeyer B, Selke D, Schaper C, et al. Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 430(1): 1-7.
- [108] Koch E, Jaggy H, Chatterjee S S. Evidence for immunotoxic effects of crude *Ginkgo biloba* L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse [J]. Int J Immunopharmacol, 2000, 22(3): 229-236.
- [109] Tada Y, Kagota S, Kubota Y, et al. Long-term feeding of *Ginkgo biloba* extract impairs peripheral circulation and hepatic function in aged spontaneously hypertensive rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(1): 68-72.
- [110] 陆瑾, 许忻, 宗志敏, 等. 银杏制剂中烷基酚酸类成分研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 85-87.
- [111] 刘荣, 王慧力, 李成建. 银杏叶片不良反应 [J]. 中

- 国误诊学杂志, 2005, 5(9): 1774.
- [112] 黄文仲. 中草药与化学药的相互作用 [J]. 药物不良反应杂志, 2002, (6): 378-382.
- [113] Lounggratana P, Tanaka H, Shoyama Y. Production of monoclonal antibody against ginkgolic acids in *Ginkgo biloba* Linn [J]. Am J Chin Med, 2004, 32(1): 33-48.
- [114] Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses [J]. J Food Sci, 2008, 73(1): R14-R19.
- [115] Al-Yahya A A, Al-Majed A A, Al-Bekairi A M, et al. Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of *Ginkgo biloba* in Swiss albino mice [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 107(2): 222-228.
- [116] 胡国强, 冯群星, 许让贤. 急性白果中毒 25 例临床分析 [J]. 临床急诊杂志, 2006, 7(3): 133-134.
- [117] 杨扬, 周斌, 赵文杰. “银杏叶事件”的分析与思考 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2397-2407.
- [118] 董春梅, 许亚平, 董国军, 等. 银杏叶提取物注射液致过敏性休克 1 例报告 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2012, 38(4): 632.
- [119] 周桂萍, 卢森建, 慕晓明. 静脉滴注金纳多注射液致速发性过敏反应 1 例 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(7): 550.
- [120] 郭晓英. 金纳多注射液致失眠 1 例 [J]. 社区医学杂志, 2006, 4(6): 43.
- [121] 胡玲峰, 段金菊. 银杏叶提取物致头晕, 腹泻一例 [A]//2010 年临床药理学学术年会暨第六届临床药师论坛论文集 [C]. 北京: 北京化学出版社, 2010: 1-3.
- [122] 苏琴, 彭朝津, 李平生. 银杏叶提取物静滴致过敏性咳嗽 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(1): 54.
- [123] 李铮. 金纳多注射液致老年患者血压过低 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1729-1730.
- [124] 王虎军, 李燕红. 银杏叶提取物注射液致血管红肿 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(1): 54.
- [125] 王艳丽, 杨晓萍. 金纳多注射液静滴致静脉炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(6): 416.
- [126] 朱盛, 邢百倩, 梅丹, 等. 北京地区 2003—2013 年银杏叶提取物注射液不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(1): 50-53.
- [127] 陈云艳, 柯秀芬. 舒血宁注射液不良反应 287 例文献分析 [J]. 环球中医药, 2013, 6(12): 916-918.
- [128] 毛柳英, 曹俊岭, 鲁劲松, 等. 1265 例舒血宁不良反应回顾性分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 352-355.
- [129] 杨德平. 154 例舒血宁注射液的严重不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(10): 620-622.
- [130] 梁璐, 于荣, 代乐乐. 关于我院 2011-2013 年度舒血宁注射液不良反应的动态监测和安全性评价 [J]. 药品评价, 2015, 12(20): 17-21.
- [131] 吴迪, 白冰. 探讨中药银杏制剂治疗糖尿病的效果及应用价值 [J]. 糖尿病新世界, 2016, (19): 63-64.
- [132] 朱建新, 吝战权, 马丽萍, 等. 舒血宁注射液配伍禁忌文献研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(9): 860-863.
- [133] 田自有, 徐仙娥, 陈华群, 等. 舒血宁注射液与 18 种药物的配伍禁忌 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(6): 14-16.
- [134] 李春, 刘长节, 韦翠花. 银杏达莫的临床应用 [J]. 海峡药学, 2013, 25(8): 104-106.
- [135] 薛宇霞. 13 例银杏达莫注射液所致不良反应分析 [J]. 中国卫生产业, 2014, 11(5): 77.
- [136] 张敏红. 38 例银杏达莫注射液不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(2): 109-110.
- [137] 张燕, 任霞. 16 例银杏达莫注射液药品不良反应报告分析 [J]. 包头医学院学报, 2014, 30(5): 20-21.
- [138] 熊润芳, 雷招宝. 银杏达莫注射液的不良反应及防治 [J]. 护理实践与研究, 2008, 5(22): 91-92.
- [139] 赵春坦. 银杏达莫注射液 16 例不良反应分析 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(2): 225.
- [140] 陈亚媚. 中药注射液静滴的安全性问题及其防范 [J]. 安徽医药, 2007, 11(5): 456-457.
- [141] 李滢峰, 李志海. 巴曲酶联合银杏达莫注射液治疗突发性耳聋的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(8): 675-677.
- [142] 周兴盛. 银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1337-1340.
- [143] 韦丽华, 李懿. 银杏叶制剂的药理作用及不良反应 [J]. 海峡药学, 2007, 19(7): 101-103.
- [144] 史锐敏. 银杏达莫注射液不良反应报告分析 [J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2016, 3(10): 1992.
- [145] 姜浩. 银杏蜜环口服液致消化系统毒性反应 1 例 [J]. 中国伤残医学, 2010, 18(3): 179.
- [146] 陈强. 银杏蜜环口服液致皮肤反应 1 例 [J]. 山西中医, 2013, 29(10): 62.