

• 综 述 •

银杏叶提取物主要活性成分药动学研究进展

汪素娟, 康 安, 狄留庆*, 张圣洁, 田 乐, 周 伟, 恽 菲, 单进军, 赵晓莉, 毕肖林
南京中医药大学药学院, 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心,
江苏 南京 210046

摘 要: 银杏叶提取物是目前临床使用最为广泛的中药提取物之一, 具有扩张血管、调血脂、拮抗血小板活化因子、保护缺血损伤、抗炎及抗肿瘤等多种药理作用。通过综述国内外文献, 总结银杏叶提取物主要活性成分的药动学特性, 分析引起其生物利用度低的可能原因, 从生物药剂学等角度探讨提高银杏叶提取物主要活性成分生物利用度的方法, 旨在为银杏叶提取物相关制剂的二次开发提供参考。

关键词: 银杏叶提取物; 活性成分; 药动学; 生物利用度; 生物药剂学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)05-0626-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.05.025

Progress in pharmacokinetic study on main active ingredients of *Ginkgo biloba* leaf extract

WANG Su-juan, KANG An, DI Liu-qing, ZHANG Sheng-jie, TIAN Le, ZHOU Wei, YUN Fei, SHAN Jin-jun, ZHAO Xiao-li, BI Xiao-lin

Nanjing Engineering and Technological Research Center of TCM Pellets, Jiangsu Provincial TCM Engineering Technology Research Center of High Efficient Drug Delivery System, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Key words: *Ginkgo biloba* leaf extract; active ingredients; pharmacokinetics; bioavailability; biopharmaceutics

银杏叶是目前临床使用较广泛的中药材之一, 银杏叶提取物制剂已成为全球植物药制剂的重要品种, 在心脑血管疾病的治疗中发挥着重要作用。近10年来, 有关银杏叶提取物的化学成分、药理作用和药动学研究取得较大进展。

银杏叶提取物成分复杂, 目前已发现的有160多种, 研究证实其主要有效成分为银杏黄酮类和银杏萜内酯类化合物。目前国际上银杏叶提取物是以德国Schwabe药厂专利工艺生产的EGB761为标准^[1], 质量控制指标为银杏黄酮高于24%, 银杏萜内酯高于6%, 《中国药典》2010年版也采用该标准。银杏黄酮类化合物为低相对分子质量化合物, 衍生于其母体黄酮, 主要是由槲皮素、山柰酚和异鼠李素等黄

酮苷元及其与葡萄糖等单糖以氧糖苷键连接而成的糖苷组成, 银杏叶含黄酮类化合物30种以上, 其中双黄酮6种, 黄酮苷元7种, 黄酮苷17种, 主要表现为清除自由基、抗脂质过氧化等作用^[2]。银杏萜内酯化合物主要包括二萜类和倍半萜类, 其中, 二萜类主要包括银杏内酯A、B、C、M、J等, 倍半萜主要为白果内酯。银杏萜内酯分子结构复杂, 具有独特的二十碳骨架结构, 嵌有1个叔丁基和6个五元环, 包括1个[4, 4]壬烷, 1个四氢呋喃环和3个内酯环, 是一类罕见的天然化合物, 迄今尚未发现存在于其他植物中, 为银杏这一物种特有的成分^[3]。银杏萜内酯对受体有强大的特异性抑制活性, 目前被认为是最具有临床应用前景的天然受体拮抗

收稿日期: 2012-09-18

基金项目: 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划 [苏教师(2008)30号]; 江苏省高校优势学科建设工程资助项目 (ysxk-2010)

作者简介: 汪素娟(1988—), 女, 南京中医药大学2010年硕士研究生。Tel: (025)86798226

*通信作者 狄留庆(1964—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药高效给药技术应用与评价研究。

Tel: (025)86798226 E-mail: diliuqing928@163.com

剂,其中以银杏内酯B的活性最强^[4]。本文总结了银杏叶提取物主要活性成分的体内药动学特性,分析银杏叶提取物主要活性成分生物利用度低的可能原因,并从化合物结构改造及生物药剂学等角度探讨提高其生物利用度的可能策略,为银杏叶提取物相关制剂的进一步开发提供参考。

1 银杏叶提取物中主要活性成分的药动学研究现状

1.1 银杏黄酮药动学研究现状

银杏黄酮类化合物主要是以苷元的形式被吸收,在血浆、尿液中几乎检测不到银杏黄酮的苷或苷元形式^[5],其主要存在形式为苷元的葡萄糖醛酸结合物或硫酸结合物。同时,也有文献报道血浆或尿液经过水解后能检测到银杏黄酮苷元^[6],不同的结论可能是由分析仪器及方法的灵敏度引起,但同时也揭示出银杏黄酮类成分的生物利用度较低。研究显示,iv银杏叶黄酮后,在大鼠体内槲皮素的药动学符合二房室模型,半衰期为 (0.13 ± 0.05) h,而山柰素和异鼠李素的药动学符合非房室模型^[7-8],这与Zhao等^[9]在犬体内测得的数据一致;po银杏叶黄酮后,经葡萄糖醛酸苷水解酶水解,血浆中槲皮素、异鼠李素和山柰酚的半衰期分别为 (3.53 ± 1.88) 、 (6.94 ± 4.05) 、 (3.97 ± 2.30) h,该3种成分药动学过程显示出明显的双峰现象,双吸收峰的产生与黄酮糖苷类成分特殊的吸收机制有关。

目前关于银杏总黄酮的吸收研究主要集中于单体成分,尤其是槲皮素及其苷的研究较多。诸多研究显示,银杏黄酮类活性成分在大鼠体内的肠吸收特征呈现一级吸收动力学,吸收速率常数基本保持不变,吸收机制为被动扩散,没有饱和现象发生,在小肠中的吸收部位以肠中上段较好,在十二指肠和空肠的吸收优于回肠和结肠^[10-11]。Li等^[12]采用Caco-2细胞模型,发现银杏黄酮醇苷元(槲皮素、山柰酚、异鼠李素等)有较高的 P_{app} 值($>7.2 \times 10^{-6}$),膜透过性好,但其糖苷有较低的 P_{app} 值($<2 \times 10^{-7}$),渗透性较差。

细胞色素P450(CYP450)酶系是肝细胞药物代谢的主要酶系,具有广泛的生物学意义,CYP450酶系统主要有CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A等。银杏黄酮类成分在体内主要以II相代谢产物存在,其主要代谢途径为葡萄糖醛结合反应,介导其II相代谢的主要酶为UGT1A9,在银杏黄酮的3种苷元中槲皮素的代谢能力最强^[13]。银杏黄酮苷类在体内代谢主要

有2个部位:一是肝脏,在肝脏CYP450作用下发生一系列反应,生成水溶性更高的代谢物排出体外;二是肠道,在肠道菌群的作用下,将其水解为苷元。与银杏黄酮内酯类成分激活CYP3A酶作用相反,银杏黄酮类成分对CYP3A酶的活性呈现出抑制作用,这是以后的实验过程和临床用药中需要严格注意的问题。槲皮素和山柰酚可以引起大鼠和人肝微粒体CYP1A1、CYP1A2、CYP3A4等活性降低^[14]。

1.2 银杏内酯药动学研究现状

银杏内酯是较强的血小板活化因子拮抗剂,对免疫系统有调节作用,对中枢神经系统、缺血损伤有保护作用并有抗休克、抗过敏及抗炎作用。现有文献中有关银杏内酯的体内生物利用度研究较少。早期研究显示,静脉注射银杏内酯A、B后的代谢均符合二房室模型,其中在大耳白兔中 $t_{1/2}$ 分别为1.50、0.96 h,而人体中 $t_{1/2}$ 分别为3.73、4.25 h,AUC分别为68 305.10和19 714.69 ng·min/mL^[15]。Xie等^[16]运用LC-MS/MS对银杏内酯中银杏内酯及白果内酯的药动学参数同时进行测定,并首次报道银杏内酯C的药动学数据,研究表明,iv给药后,银杏内酯A、B、C及白果内酯的AUC分别为228.2、140.7、110.3、33.25 $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$, $t_{1/2}$ 分别0.97、1.02、0.67、1.13 h。由于银杏内酯B为银杏总内酯活性最强的成分,考虑到其他成分对其影响,将银杏内酯B与银杏内酯提取物大鼠体内药动学进行比较,结果显示,银杏内酯提取物中共存成分对银杏内酯B的药动学过程并没有显著影响,po给药后,银杏内酯B的AUC为 $(2 701 \pm 655)$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$, $t_{1/2}$ 为 (2.3 ± 2.0) h^[17-18]。

银杏内酯有着中等膜透过性,白果内酯,银杏内酯A、B、C的 P_{app} 值分别为 5.9×10^{-7} 、 5.0×10^{-7} 、 3.3×10^{-7} 、 2.1×10^{-7} ^[12]。经Caco-2细胞模型研究发现,银杏内酯以被动扩散的方式被细胞摄取和转运,药物的摄取与时间呈正相关,与温度呈负相关;P-gp抑制剂可以增加白果内酯的细胞摄取,而对银杏内酯A、B、C的细胞摄取则无影响,推测摄取转运过程中银杏内酯可能不是P-gp的底物;由于银杏内酯在碱性生理条件下水解,内酯环易开环转变成稳定的羧化物,故银杏内酯的吸收具有pH值依赖性,在弱酸性条件的肠上端能够提高其转运能力^[19-20]。

在银杏内酯的I相代谢过程中,不同内酯对CYP450酶类的影响表现为组织特异性,不同的化

合物对其影响不尽相同,综合国内外文献研究来看,有关银杏萜内酯代谢过程对 CYP450 酶系的影响研究相对较多。银杏内酯 A 能诱导 CYP3A23 的表达,银杏内酯 A、B 对 CYP3A4 均有转录无诱导作用;白果内酯能诱导 CYP3A4 及 CYP2B1 的表达^[21-24]。银杏萜内酯对 CYP450 酶系统的作用可能是其药理活性的基础。相比较于 I 相代谢,与银杏黄酮相似,体外研究显示银杏萜内酯的代谢也以 II 相代谢为主^[25],银杏内酯 A 和白果内酯对大鼠中的 II 相代谢酶(UGT)谷胱甘肽-S-转移酶和硫辛酰胺脱氢酶有显著的诱导作用,而银杏内酯 B、C 在相同剂量下对其无明显作用^[26]。

2 银杏叶提取物主要活性成分生物利用度及其影响因素

2.1 影响银杏黄酮生物利用度的主要因素

药物的口服生物利用度与其在胃肠道的口服吸收途径有着密切关系。银杏黄酮类成分口服吸收存在双峰现象,除了由苷类水解为苷元吸收之外,还有研究认为是由肠肝循环引起的,一定程度上也降低其生物利用度。部分黄酮苷类成分在消化道上部迅速被吸收,而部分在消化道下部经肠道菌群代谢后再吸收,不同糖苷在不同部位的吸收可能是造成双吸收峰现象的主要原因。Hollman 等^[27]研究显示结合不同糖基的槲皮素苷吸收程度及达峰时间均不同,槲皮苷的吸收部位主要在小肠,芦丁则主要在回肠去糖基后被吸收。

近年来,在细胞分子水平上研究影响药物吸收的因素越来越受到关注,其中胃肠细胞的药物溢出泵即外排转运蛋白对药物吸收的影响日益受到人们的重视。药物生物利用度低,过去多认为是由于吸收差造成的,但后来发现很多吸收完全的药物生物利用度仍然很低,研究表明肠细胞在吸收药物的同时,肠细胞上的某些蛋白也不断地将已吸收的药物或药物的代谢物外泌回肠腔。银杏黄酮苷元在肠细胞中与葡萄糖醛酸或硫酸结合为 II 相代谢产物,这些代谢物通常是外排转运蛋白 P-gp 与多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 等的底物,易被外排回肠腔,从而降低其生物利用度,且其肠代谢产物的硫酸盐化作用和外排转运蛋白活动能组成连接屏障来共同抵抗黄酮苷元进入门静脉及循环,降低其吸收^[12]。此外,银杏黄酮中,虽然苷元具有较好的膜通透性,但其苷的透膜作用仍受到一定的限制,使其吸收降低。

银杏黄酮在肠和/或肝中极易发生的 4 种反应为:氧化、葡萄糖苷酸化、硫酸盐化及甲基化反应^[28-32]。银杏黄酮的生物利用度低,还受到肠内存在广泛的 II 相代谢的影响,其中包括受到肠内细菌产生的酶的代谢。介导银杏黄酮 II 相代谢的主要酶为 UGT1A9,人体小肠中存在多种 UGT,UGT 对药物的首过代谢和生物利用度发挥着重要作用,UGT 不仅通过代谢直接降低药物的生物利用度,还可能通过减少药物肝肠循环的效率降低生物利用度。在葡萄糖醛酸结合物的肝肠循环中,小肠重吸收的必要步骤是小肠菌群分泌的 β -葡萄糖苷酶水解苷生成苷元,小肠黏膜中的 UGT 则通过催化苷元的结合反应减少重吸收。

2.2 影响银杏萜内酯生物利用度的主要因素

一般来讲药物的相对分子质量低于 350,具有一定的水溶性,适于胞间扩散,同时又要具有一定的脂溶性易于被动跨膜吸收。银杏内酯基本骨架虽属非极性萜类,但因结构中有多个羟基取代,极性得到加强,不溶于石油醚和苯,易溶于醋酸乙酯、丙酮及低级醇类,略溶于水,较差的水溶性成为银杏萜内酯体内药动学过程的主要限制步骤。

代谢方面银杏萜内酯类一方面显示出代谢稳定性;另一方面在吸收过程中也受到转运蛋白介导的外排作用,如银杏内酯 A、B 为 MRP2 介导的肠上皮外排系统特异性底物^[12]。

此外,由于银杏萜内酯特殊的“C₂₀ 笼型”结构,其内酯环结构在酸性或中性溶液中稳定,遇强碱则内酯环打开而溶解。这种不稳定性特质,奠定了银杏萜内酯的药动学过程会受到各种环境条件的影响而进一步影响其生物利用度。

3 提高银杏叶主要活性成分体内生物利用度的可能策略

根据银杏叶主要活性成分的理化性质及药动学特征,结合已有的文献报道,可从通过改变给药剂型、改变制剂工艺、添加外排转运蛋白抑制剂、制成衍生物等来增加药物吸收,提高其生物利用度,进而提高制剂的疗效。

3.1 改变给药剂型

在众多生物利用度的影响因素中,药物剂型最为重要也最为复杂。由于各种剂型的载药形式、释放方式和速度不同,药物溶出速率、跨膜转运形式也可能不同,进而会导致其生物利用度与疗效存在差异。目前改善药物体内吸收的常见剂型有缓控释

制剂、固体分散体、自乳化释药系统等。将银杏总内酯制成控释小丸,稳定性良好,生物利用度显著提高^[33];将银杏叶总黄酮制成自微乳化口腔速溶膜,结合了自微乳化给药系统和口腔速溶膜的双重优点^[34],提高了体外释放度;将银杏叶提取物制成固体分散体,槲皮素、山柰酚和异鼠李素在大鼠体内的生物利用度显著增加^[35];自乳化释药系统的运用,与传统的片剂相比,银杏内酯 A 自乳化的相对生物利用度为 154%,有了很大程度的提高^[36]。此外,研究通过制成缓释片、缓释胶囊、舌下片、口腔崩解片、分散片、速释滴丸、半固体骨架制剂等剂型来提高银杏制剂的生物利用度亦显示出显著效果。

3.2 改变制剂工艺

制剂工艺涉及范围广泛,现代制剂技术有固体分散技术、包合技术、纳米乳与亚纳米乳技术、脂质体技术等。银杏黄酮苷元难溶或不溶于水,而银杏萜内酯略溶于水,采用适当工艺提高其水溶性,对提高其生物利用度起到关键性作用。将银杏叶提取物或提取物有效成分采用羟丙基- β -环糊精包合、包裹在聚乙二醇修饰的固体脂质纳米粒中、制成银杏磷脂复合物分子盐及采用磷脂复合物与固体分散技术相结合等工艺,均在体内体现出吸收优势,提高生物利用度,增强其药理活性^[37-40]。

3.3 添加外排转运蛋白抑制剂

在目前的外排转运器中,P-gp、MRP、BCRP 最受关注,这些转运器对药物体内过程产生直接作用,尤其 P-gp 底物众多,严重影响着药物的口服吸收。在服用药物的同时服用外排转运器抑制剂来提高药物生物利用度的方法已有很多研究报道,而且临床应用广泛。银杏叶提取物在体内的药动学过程中受到外排蛋白的影响,生物利用度降低。Wang 等^[41]以转染 P-gp 基因的 Bcap37/MDR1 细胞为模型,考察了 P-gp 对银杏叶提取物中主要活性成分槲皮素、山柰酚和异鼠李素吸收的影响。结果显示,当加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后,以上 3 种黄酮的转运明显增加。王磊等^[42]研究环孢素 A 对银杏内酯 B 大鼠体内药动学的影响,大鼠静脉给予 P-gp 抑制剂 CyA 可以显著提高银杏内酯 B 的血药浓度,减少肾脏对银杏内酯 B 的排泄且能增加其在脑中的分布。

3.4 制成衍生物

银杏萜内酯的水溶性较差,影响了其吸收,通过结构改造,提高银杏萜内酯的水溶性,有可能使其生物利用度提高。汪电雷等^[43]分别研究了 10-O-

(二甲氨基乙基)-银杏内酯 B 甲磺酸盐(XQ-1H) iv 及 ig 给药后在 Beagle 犬体内的药动学和口服生物利用度。结果显示,ig XQ-1H 后,生物利用度提高,而且在体内消除较慢。与银杏内酯 B 比较,XQ-1H 的药理活性和生物利用度均有所提高,而且具有良好的水溶性,可见,XQ-1H 具有良好的开发前景。

4 结语

银杏叶提取物主要成分银杏黄酮及银杏萜内酯的药动学特征主要受物质本身理化性质及机体胃肠道环境(溶解度差、膜透过性低、外排转运器的参与、广泛代谢等)的限制,其口服生物利用度较低。银杏叶提取物的体内药动学研究尚显薄弱,尤其是药动学方面需在现有的研究基础上对其吸收、分布、代谢及排泄等各个环节进行深入细致的研究,寻找活性代谢物,揭示其发挥药效的作用机制及物质基础。这对阐明银杏叶提取物药理作用实质及加深对作用机制的认识、指导临床合理用药、优选用药方案、指导剂型改革和新药研究设计具有重要意义。

口服药物在肝肠中的代谢是个非常复杂的过程,一种物质可能同时经历了小肠和肝脏中的 I 相代谢、II 相代谢及外排转运器等协同作用,如何从这些复杂的影响因素中找到主要原因并采取应对策略,对提高药物的口服生物利用度和剂型的设计具有重要意义。目前关于银杏提取物代谢产物的研究还较少,而中药有效成分进入体内后常被肠道菌群或者肝脏代谢酶所代谢,真正的药效成分往往是其活性代谢物,因此今后应对银杏提取物在体内的代谢物的结构、代谢途径及药理作用进行更深入的研究以阐明银杏提取物发挥疗效的真正物质基础。

参考文献

- [1] Kloss P, Jaggy H. Verfahren zur gewinnung eines vasoaktiven Arzneimittel aus den. Blatten von *Ginkgo biloba* und Arzneiparapate [P]. DE: 2117429, 1972.
- [2] 郭健,刘义,李延平,等. 银杏叶总提取物对 H₂O₂ 诱发的心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1864-1867.
- [3] 高华荣. 银杏叶提取物的药理作用 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(16): 168-169.
- [4] MacIennan K M, Darlington C L, Smith P F, et al. The CNS effects of *Ginkgo biloba* extracts and ginkgolide B [J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 67(3): 235-257.
- [5] Pietta P G, Gardana C, Mauri R, et al. Identification of *Ginkgo biloba* flavonol metabolites after oral administration to humans [J]. *J Chromatogr B Biomed*

- Appl*, 1997, 693(1): 249-255.
- [6] Wang F M, Yao T W, Zeng S, *et al.* Determination of quercetin and kaempferol in human urine after orally administered tablet of *Ginkgo biloba* extract by HPLC [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2003, 33(2): 317-321.
- [7] 冯小龙, 王 伟, 张兰桐, 等. 银杏叶总黄酮及其水解物静脉注射给药后在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1402-1405.
- [8] 张 颖, 刘建勋, 林 力, 等. HPLC-ECD 法测定大鼠血浆中银杏叶黄酮成分及药代动力学研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(1): 10-14.
- [9] Zhao Y, Li W, Bao Y, *et al.* A sensitive method for the detection and quantification of *Ginkgo* flavonols from plasma [J]. *Mass Spectrom*, 2007, 21(6): 971-981.
- [10] 鄂蕴娟, 袁立夫, 尤献民, 等. 银杏总黄酮胃肠吸收动力学研究 [J]. 中华中医药刊, 2009, 27(2): 320-321.
- [11] 王 俊, 任飞亮, 裴元英, 等. 银杏总黄酮苷在大鼠体内的肠吸收动力学特征 [J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 14(2): 91-94.
- [12] Li L, Zhao Y S, Du F F, *et al.* Intestinal absorption and presystemic elimination of various chemical constituents present in GBE50 extract, a standardized extract of *Ginkgo biloba* leaves [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(5): 494-509.
- [13] 诸 敏, 姚彤炜, 曾 苏, 等. 银杏黄酮的体外 II 相代谢及其临床应用 [J]. 药学报, 2003, 38(12): 938-941.
- [14] 汪 涛, 王建新, 韩丽妹. 银杏内酯 B 及银杏内酯提取物大鼠体内药动学比较 [J]. 定量药理学, 2008, 13(12): 1411-1415.
- [15] 杨赴云, 王景田, 赵志刚, 等. 银杏内酯 A 和银杏内酯 B 在健康人体内的药动学的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(9): 616-618.
- [16] Xie J S, Ding C G, Ge Q H, *et al.* Simultaneous determination of ginkgolides A, B, C and bilobalide in plasma by LC-MS/MS and its application to the pharmacokinetic study of *Ginkgo biloba* extract in rats [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 864(1/2): 87-94.
- [17] 张 韬, 彭华毅, 刘洪旭, 等. 银杏叶提取物及其不同成分对 CYP3A4 活性的影响 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(9): 809-812.
- [18] 李国信, 夏素霞, 刘胜利, 等. 银杏内酯 B 注射液在健康人体的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(2): 118-121.
- [19] Lv H, Wang G J, Wu X L, *et al.* Transport characteristics of ginkgolide B by Caco-2 cells and examination of ginkgolide B oral absorption potential using rat *in situ* intestinal loop method [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351(1/2): 31-35.
- [20] 韩丽妹, 施 雯, 王建新, 等. 银杏内酯 Caco-2 细胞中的摄取、转运研究 [A] // 全国中药创新与研究论坛 [C]. 运城: 中华中医药学会制剂分会, 2009.
- [21] Wang D L. Identification of ginkgolide B metabolites in urine and rat liver cytochrome P450 enzymes responsible for their formation *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(3): 376-384.
- [22] Thomas K H. Distinct role of bilobalide and ginkgolide A in the modulation of rat CYP2B1 and CYP3A23 gene expression by *Ginkgo biloba* extract in cultured hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(2): 234-242.
- [23] Lau A J. Inhibition of human CYP2B6-catalyzed bupropion hydroxylation by *Ginkgo biloba* extract: effect of terpene trilactone and flavonols [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(9): 1931-1937.
- [24] Ribonnet L, Callebaut A, Nobels I, *et al.* Modulation of CYP1A1 activity by a *Ginkgo biloba* extract in the human intestinal Caco-2 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 202(3): 193-202.
- [25] 裘雅渔. 银杏萜内酯的体外代谢及其药物相互作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [26] Sasaki K, Hatta S, Wada K, *et al.* Effects of extract of *Ginkgo biloba* leaves and its constituents on carcinogen-metabolizing enzyme activities and glutathione levels in mouse liver [J]. *Life Sci*, 2002, 70(14): 1657-1667.
- [27] Hollman P C, Bijlsma M N, van Gameren Y, *et al.* The sugar moiety a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man [J]. *Free Radic Res*, 1999, 31(6): 569-573.
- [28] Walle T. Absorption and metabolism of flavonoids [J]. *Free Radic Bio Med*, 2004, 36(7): 829-837.
- [29] Manach C, Donovan J L. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans [J]. *Free Radic Res*, 2004, 38(8): 771-785.
- [30] van der Woude H, Boersma H, Vervoort J. Identification of 14 quercetin phase II mono- and mixed conjugates and their formation by rat and human phase II *in vitro* model systems [J]. *Chem Res Toxicol*, 2004, 17(11): 1520-1530.
- [31] Zhang L, Zuo Z, Lin G. Intestinal and hepatic glucuronidation of flavonoids [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 833-845.
- [32] Barve A, Chen C, Hebbar V. Metabolism, oral bioavailability and pharmacokinetics of chemopreventive kaempferol in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30(7): 356-365.
- [33] 刘清飞, 周莉玲. 银杏总内酯控释小丸的稳定性研究

- [J]. 中成药, 2004, 26(5): 349-352.
- [34] 肖璐, 易涛, 刘颖, 等. 银杏叶总黄酮自微乳化口腔速溶膜的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1517-1522.
- [35] Chen Z P, Sun J, Chen H X, *et al.* Comparative pharmacokinetics and bioavailability studies of quercetin, kaempferol and isorhamnetin after oral administration of *Ginkgo biloba* extracts, *Ginkgo biloba* extract phospholipid complexes and *Ginkgo biloba* extract solid dispersions in rats [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 1045-1052.
- [36] Tang J L, Sun J, Sun Y H, *et al.* LC-ESI-MS determination of bilobalide and ginkgolides in canine plasma [J]. *Chromatographia*, 2006, 63(1/2): 53-58.
- [37] 刘园. 银杏提取物-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及体内有效成分的吸收研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [38] 刘旻, 陈建海, 董芙蓉, 等. 2种方法制备银杏内酯长循环固体脂质纳米粒的比较 [J]. 中国药房, 2008, 12(19): 905-907.
- [39] 王坚苗, 易莉莎. 银杏酮酯卵磷脂复合物对脑缺血损伤的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(5): 291-293.
- [40] 张莉, 齐刚. 银杏提取物与卵磷脂的复合物改善大鼠心脏保护活性和增强血中抗氧化剂的活性 [J]. 国外医学: 植物学分册, 2002, 17(3): 113.
- [41] Wang Y, Cao J, Zeng S. Involvement of P-glycoprotein in regulating cellular levels of *Ginkgo* flavonols: quercetin, kaempferol and isorhamnetin [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(6): 751-758.
- [42] 王磊, 李宁, 韩德恩, 等. 环孢素A对银杏内酯B大鼠体内药动学的影响 [J]. 药学报, 2009, 44(6): 632-639.
- [43] 汪电雷, 陈卫东, 张瑞, 等. 银杏内酯B衍生物在Beagle犬体内的药动学及其绝对生物利用度研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1710-1718.