

· 基础研究 ·

银杏叶提取物预处理对 2 型糖尿病大鼠心肌梗死后
心血管保护效应研究刘 玥¹ 刘艳飞² 田晋帆³ 付长庚¹ 陈可冀¹

摘要 目的 观察银杏叶提取物(EGb)预处理对 2 型糖尿病大鼠心肌梗死后心血管保护的效应与机制。
方法 采用链脲佐菌素腹腔注射(35 mg/kg)加高脂饲料喂养建立 2 型糖尿病大鼠模型,将模型大鼠随机分为模型组(蒸馏水)、假手术组(蒸馏水)、二甲双胍组[100 mg/(kg·d)]、EGb 低剂量组[200 mg/(kg·d)]及 EGb 高剂量组[400 mg/(kg·d)],每组 12 只,连续灌胃 4 周后前降支结扎模拟大鼠心肌梗死状态,另选取 10 只作为正常组。观察各组大鼠空腹血糖(FBG)、血清胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)及胰岛素敏感指数(ISI)、TG、TC、HDL-C、LDL-C、血浆 P-选择素(P-selectin)、CK-MB、cTnI、TNF- α 、IL-1、IL-6、凝溶胶蛋白(gelsolin)、肌动蛋白微丝(F-actin)及维生素 D 结合蛋白(DBP)水平。**结果** 与正常组比较,模型组及假手术组大鼠 FBG、FINS、IRI、TG、TC、LDL-C、CK-MB、cTnI、IL-6、TNF- α 、IL-1、P-选择素、gelsolin(PRP)、F-actin 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),ISI、HDL-C、gelsolin(PPP)、DBP 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组 FBG、FINS、IRI、TG、TC、LDL-C、CK-MB、cTnI、IL-6、TNF- α 、IL-1 及 P-选择素降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),ISI、HDL-C 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$);EGb 两个剂量组 gelsolin(PRP)、F-actin 降低($P < 0.05$),gelsolin(PPP)、DBP 升高($P < 0.05$)。**结论** EGb 具有降糖、调脂、抗炎及改善胰岛素抵抗的作用,预处理能够减轻因急性心肌缺血导致的心肌损伤,其心血管保护效应可能与激活肌动蛋白清除系统密切相关。

关键词 银杏叶提取物; 2 型糖尿病; 心肌梗死; 肌动蛋白清除系统

Cardiovascular Protection Mechanism of Extract of *Ginkgo Biloba* on the Rat Model of Type 2 Diabetes after Myocardial Infarction LIU Yue¹, LIU Yan-fei², TIAN Jin-fan³, FU Chang-geng¹, and CHEN Ke-ji¹ 1 Cardiovascular Disease Centre of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Cardiovascular Disease Centre, Beijing Anzhen hospital, Capital Medical University, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To observe the effect and mechanism of extract of *Ginkgo biloba* (EGb) on cardiovascular protection on the rat model of type 2 diabetes (T2DM) after myocardial infarction. **Methods** T2DM rat model was established by intraperitoneal injection of streptozotocin (35 mg/kg) combined with high fat diet, and the model rats were randomly divided into the model group (equivalent distilled water), the sham group (equivalent distilled water), the metformin group (100 mg·kg⁻¹·d⁻¹), the low dose of EGb group (200 mg·kg⁻¹·d⁻¹) and the high dose of EGb group (400 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 12 in each group. The myocardial infarction rat model was established by ligating the anterior descending branch of coronary artery after T2DM rats were administered with EGb for 4 weeks continuously. Besides, another 10 rats were recruited as a normal group. The levels of fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), insulin resistance index (IRI) and insulin sensitive index (ISI), TG, TC, HDL-C and LDL-C, plasma P-selectin, CK-MB and cTnI, TNF- α , IL-1 and IL-6, gelsolin, F-actin and vitamin D binding protein (DBP) were ob-

基金项目:北京市科技新星计划资助项目(No. Z171100001117027);北京市优秀博士学位论文指导教师科技项目(No. 20138450201)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091);2. 北京中医药大学研究生院(北京 100029);3. 首都医科大学附属北京安贞医院心内科(北京 100029)

通讯作者:陈可冀, Tel:010-62835241, E-mail: kjchenvip@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170704.178

served. Results Compared with the normal group, FBG, FINS, IRI, TG, TC, LDL-C, CK-MB, CTnI, IL-6, TNF- α , IL-1, P-selectin, gelsolin (PRP), F-actin increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), ISI, HDL-C, gelsolin (PPP), DBP decreased in each medicated group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the model group, FBG, FINS, IRI, TG, TC, LDL-C, CK-MB, CTnI, IL-6, TNF- α , IL-1, P-selectin decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), ISI, HDL-C increased in the EGb group and metformin group ($P < 0.01$, $P < 0.05$); gelsolin (PRP), F-actin decreased ($P < 0.05$), gelsolin (PPP), DBP increased in the two EGb treated group ($P < 0.05$). Conclusions EGb could reduce blood glucose, regulate lipid metabolism, anti-inflammatory and improve insulin resistance. EGb pretreatment could relieve myocardial injury caused by acute myocardial ischemia, and its cardiovascular protective effect may be related to activation of actinscavenger system.

KEYWORDS extract of *Ginkgo biloba*; type 2 diabetes; myocardial infarction; actinscavenger system

冠心病合并 2 型糖尿病患者并存心血管危险因素多,冠状动脉病变严重且弥漫。糖尿病心肌梗死后 5 年随访死亡率高达 50%,是非糖尿病的 2 倍^[1]。胰岛素抵抗导致系统炎症反应是糖尿病患者发生粥样硬化斑块的重要机理之一,改善胰岛素抵抗能够有效降低粥样硬化斑块的进展^[2,3]。探索具有明确机制的既能够改善胰岛素抵抗又能对抗心肌缺血的中药制剂成为近年来中西医结合心血管研究领域的热点,具有重要的临床应用价值^[4]。

中药银杏(*Ginkgo biloba*)的叶、果均具有较高的药用价值,中药银杏制剂的基础研究与临床应用在国际上越来越受到重视,近 10 年来中药银杏制剂的研究重点主要是银杏酮酯,临床用于治疗冠心病心绞痛、脑动脉硬化及眩晕等心脑血管疾病,显示出较好的临床疗效,但具体的作用机制尚不明确^[5,6]。

本研究以中药银杏叶提取物银杏酮酯(EGb)为干预药物,观察其预处理对 2 型糖尿病大鼠心肌梗死后血小板活化及炎症反应的干预效应并探讨其作用机制,为其临床扩大应用提供实验证据。

材料与方法

1 动物和饲料 清洁级 SD 大鼠,10 周龄,雄性,体质量 200 ~ 240 g,共 100 只,由北京维通利华实验动物技术公司提供,生产许可证号:SCXK(京)2012-0001。所有 SD 大鼠饲养于 SPF 级标准环境,自由进水、进食,12 h 光照周期,室温 18 ~ 25 ℃,相对湿度 5% ~ 60%。高脂饲料由中国医学科学院实验动物研究所加工提供(配方:7%胆固醇、0.5%牛胆酸钠、10%猪油、5%蛋黄粉及 77.5%基础饲料)。基础饲料由北京维通利华公司提供。通过中国中医科学院西苑医院实验动物伦理审核。

2 药物与试剂 EGb 滴丸:主要成分为银杏黄

酮与银杏内酯,10 mg/丸,购自北京汉典制药公司(批号:121105);盐酸二甲双胍:500 mg/片,购自拜耳制药有限公司,批号:120714;链脲佐菌素(STZ):购自美国 Amersco 公司,货号:N407。

3 动物分组、造模及干预方法

3.1 2 型糖尿病大鼠模型制备 参照参考文献[7]将所有大鼠适应性喂养 1 周后按照随机数字表法随机选取 10 只作为正常组,剩余 90 只为造模组,分别给予常规饲料饲养和高脂饲料喂养。高脂喂养 8 周后,造模组大鼠给予腹腔注射链脲佐菌素(35 mg/kg)1 次,正常组大鼠腹腔注射相同体积的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液。72 h 后,造模组大鼠禁食 8 h 后采尾静脉血检测空腹血糖(FBG)水平,选取 FBG > 11.1 mmol/L 者判定 2 型糖尿病大鼠造模成功。将造模成功大鼠随机分为 5 组,每组 12 只,进行灌胃,连续 4 周,具体见表 1。

表 1 大鼠分组及给药方法			
组别	n	给药剂量	时间
正常	10	等量蒸馏水	4 周
假手术	12	等量蒸馏水	4 周
模型	12	等量蒸馏水	4 周
二甲双胍	12	100 mg/(kg · d)	4 周
EGb 低剂量	12	200 mg/(kg · d)	4 周
EGb 高剂量	12	400 mg/(kg · d)	4 周

3.2 心肌梗死大鼠模型制备 灌胃 4 周期间,除正常组外,其余各组继续饲以高脂饲料,灌胃 4 周后,末次灌胃 2 h 时后参照参考文献[8]中报道的方法结扎前降支复制急性心肌缺血状态。其中假手术组大鼠只穿线不结扎,其余操作同上。

4 检测指标及方法 前降支结扎 3 h 后腹主动脉取血,每只大鼠共采集全血 10 mL,其中 6 mL 用 3.8%枸橼酸钠(pH7.4)1:9 抗凝,于室温下 150 × g 离心 10 min,提取上层富血小板血浆(PRP),分装待测;余液

再以 800 ×g 离心 10 min,提取贫血小板血浆(PPP),分装待测;其余 4 mL 血样,使用装有促凝剂的采血管采集,800 ×g 离心 10 min,分离血清,分装待测。

4.1 糖代谢水平检测 FBG 采用罗氏快速血糖仪检测;空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS)采用胰岛素放射免疫测定试剂盒,按照说明书的步骤测定;胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI) = 1/FBG × FINS,因其为非正态分布,统计分析时取其自然对数;胰岛素抵抗指数(IRI)采用稳态模型(HOMA-IR)法,IRI = FBG × FINS/22.5。

4.2 血脂代谢水平检测 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 采用全自动生化测试仪测定。

4.3 血清心肌损伤、血小板活化指标检测 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法,分别按照各自 ELISA 试剂盒说明,检测大鼠血浆中 P-选择素的含量以及血清中 CK-MB、cTnI 的含量。

4.4 血清炎症因子检测 采用 ELISA 方法检测各组大鼠血清 TNF-α、IL-6 及 IL-1 的水平。

4.5 肌动蛋白清除系统相关指标检测 采用 ELISA 方法检测各组大鼠富血小板血浆(PRP)及贫血小板血浆(PPP)中凝溶胶蛋白(gelsolin)水平,同时检测血清维生素 D 结合蛋白(DBP)及血清肌动蛋白微丝(F-actin)水平。

5 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间计量资料比较采用方差分析 LSD 检验。在控制组间

影响的情况下,各因素之间采用 Partial 过程进行偏相关性分析。数据采用 SPSS 13.0 统计软件分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 复制 2 型糖尿病大鼠过程中无大鼠死亡,根据 FGB 结果模型成功率 80% 左右,其中 3 只 FGB 过高的大鼠(FGB > 30 mmol/L)予以剔除。复制急性心肌缺血过程中,假手术组死亡 4 只,模型组死亡 5 只,二甲双胍组死亡 3 只,EGb 低、高剂量组分别死亡 4 只、3 只。各组死亡只数差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组大鼠糖代谢指标及血脂水平比较(表 2) 与正常组比较,模型组及假手术组大鼠 FBG、FINS、IRI、TG、TC、LDL-C 升高($P < 0.01$),ISI、HDL-C 降低($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 FBG、FINS、IRI、TG、TC、LDL-C 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),ISI、HDL-C 升高($P < 0.05$)。

3 各组大鼠 CK-MB、cTnI、IL-6、TNF-α、IL-1 及 P-选择素比较(表 3) 与正常组比较,模型组及假手术组各指标均升高($P < 0.01$)。与假手术组比较,模型组 CK-MB、cTnI、IL-6、P-选择素升高($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组各指标均降低($P < 0.05$)。二甲双胍组与 EGb 各剂量组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠糖代谢指标及血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG (mmol/L)	FINS (μIU/mL)	ISI	IRI	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常	10	4.8 ± 0.3	8.1 ± 0.9	-3.66 ± 0.09	1.8 ± 0.4	0.61 ± 0.09	1.38 ± 0.09	1.88 ± 0.13	0.54 ± 0.04
假手术	8	14.9 ± 1.2 *	19.1 ± 0.8 *	-5.68 ± 0.17 *	13.2 ± 1.3 *	1.38 ± 0.27 *	2.83 ± 0.15 *	0.74 ± 0.16 *	1.91 ± 0.13 *
模型	7	15.1 ± 1.5 *	18.4 ± 1.9 *	-5.72 ± 0.21 *	12.9 ± 0.9 *	1.41 ± 0.19 *	2.72 ± 0.18 *	0.81 ± 0.12 *	2.01 ± 0.18 *
二甲双胍	9	9.6 ± 1.2 ^{△△}	12.8 ± 2.3 ^{△△}	-4.41 ± 0.09 [△]	5.9 ± 0.2 [△]	0.98 ± 0.02 [△]	1.62 ± 0.22 [△]	1.11 ± 0.08 [△]	1.21 ± 0.09 [△]
EGb 低剂量	8	13.3 ± 1.3 [△]	15.8 ± 1.3 [△]	-5.38 ± 0.11 [△]	9.7 ± 1.1 [△]	1.19 ± 0.12 [△]	2.11 ± 0.75 [△]	0.97 ± 0.13 [△]	1.55 ± 0.19 [△]
EGb 高剂量	9	13.6 ± 0.9 [△]	15.3 ± 1.2 [△]	-5.09 ± 0.15 [△]	9.2 ± 0.7 [△]	1.01 ± 0.05 [△]	1.99 ± 1.30 [△]	1.06 ± 0.08 [△]	1.40 ± 0.11 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 3 各组大鼠 CK-MB、cTnI、IL-6、TNF-α、IL-1 及 P-选择素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB (ng/mL)	cTnI (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-1 (pg/mL)	P-选择素 (ng/mL)
正常	10	0.074 ± 0.042	0.17 ± 0.02	101 ± 5	20 ± 4	40 ± 9	3.15 ± 0.18
假手术	8	0.283 ± 0.065 *	10.02 ± 1.99 *	181 ± 20 *	47 ± 8 *	72 ± 11 *	12.77 ± 3.98 *
模型	7	0.412 ± 0.029 * [△]	16.34 ± 3.10 * [△]	192 ± 20 * [△]	43 ± 8 *	72 ± 13 *	18.95 ± 2.64 * [△]
二甲双胍	9	0.362 ± 0.018 [▲]	14.72 ± 2.03 [▲]	141 ± 20 [▲]	29 ± 7 [▲]	50 ± 10 [▲]	13.43 ± 3.12 [▲]
EGb 低剂量	8	0.339 ± 0.014 [▲]	13.88 ± 2.19 [▲]	144 ± 17 [▲]	32 ± 7 [▲]	53 ± 11 [▲]	14.66 ± 2.83 [▲]
EGb 高剂量	9	0.317 ± 0.028 [▲]	13.59 ± 1.96 [▲]	136 ± 23 [▲]	30 ± 5 [▲]	51 ± 8 [▲]	13.91 ± 3.08 [▲]

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与假手术组比较,[△] $P < 0.05$;与模型组比较,[▲] $P < 0.05$

表 4 各组大鼠肌动蛋白清除系统相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	gelsolin (PRP) ($\mu\text{g/mL}$)	gelsolin (PPP) ($\mu\text{g/mL}$)	DBP (ng/mL)	F-actin (ng/mL)
正常	10	641.99 $\pm$ 50.18	660.52 $\pm$ 55.96	88.62 $\pm$ 4.83	3.82 $\pm$ 0.17
假手术	8	712.52 $\pm$ 52.12 *	498.13 $\pm$ 48.64 *	71.03 $\pm$ 5.86 *	5.08 $\pm$ 0.24 *
模型	7	750.05 $\pm$ 60.38 * $\Delta\Delta$	408.51 $\pm$ 42.53 * $\Delta\Delta$	68.82 $\pm$ 6.41 * Δ	6.01 $\pm$ 0.68 * Δ
二甲双胍	9	731.27 $\pm$ 59.82	422.36 $\pm$ 50.29	65.99 $\pm$ 7.28	5.91 $\pm$ 0.39
EGb 低剂量	8	660.12 $\pm$ 40.87 $\blacktriangle$	598.69 $\pm$ 61.33 $\blacktriangle$	79.72 $\pm$ 7.22 $\blacktriangle$	5.01 $\pm$ 0.25 $\blacktriangle$
EGb 高剂量	9	643.84 $\pm$ 46.73 $\blacktriangle$	609.42 $\pm$ 70.11 $\blacktriangle$	81.36 $\pm$ 6.15 $\blacktriangle$	4.76 $\pm$ 0.61 $\blacktriangle$

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与假手术组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较, $\blacktriangle P<0.05$

4 各组大鼠肌动蛋白清除系统相关指标比较(表4)与正常组比较,模型组与假手术组 gelsolin 在 PRP 中升高而在 PPP 中降低($P<0.01$),F-actin 升高($P<0.01$),DBP 降低($P<0.01$)。与假手术组比较,模型组 gelsolin 在 PRP 中升高($P<0.01$),在 PPP 中降低($P<0.01$),F-actin 升高($P<0.05$),DBP 降低($P<0.05$)。与模型组比较,EGb 两个剂量组 gelsolin (PRP)、F-actin 降低($P<0.05$),gelsolin(PPP)、DBP 升高($P<0.05$)。

讨 论

近六十年来,国内外医药学家对银杏的有效成分、质量标准及新型制剂的研究不断明确、优化,至今 EGb 已发展到第五代,从第四代银杏制剂开始对其所含有效成分进行定量,其含有 $\geq 24\%$ 的黄酮醇苷类, $\geq 6\%$ 的萜类内酯,即所谓的“24+6”制剂(亦称为 GBE30),并将毒性致敏成分银杏酸的含量控制到了 10 ppm 以下,EGb761 即是第四代银杏制剂的代表,此质量标准目前已成为银杏提取物的国际标准。我国自主研发、具有独立知识产权的类似 EGb761 的新型银杏制剂—银杏酮酯 GBE50(银杏总黄酮含量达 44%以上,银杏内酯达 6%以上),银杏酸含量控制在 5 $\mu\text{g/g}$ 以下,被广泛应用于心脑血管疾病的临床治疗。

本研究发现,大鼠经过 8 周高脂喂养,诱发出胰岛素抵抗,再腹腔注射小剂量链脲佐菌素(35 mg/kg)后模型大鼠的 FBG 明显升高。4 周后对模型大鼠进行前降支结扎复制 2 型糖尿病大鼠心肌梗死模型,发现该模型呈现以下病理生理特点:FINs 及 IRI 明显升高,ISI 明显下降,脂质代谢紊乱(TG、TC 及 LDL-C 明显升高而 HDL-C 显著降低),血清炎症因子(IL-1、IL-6 及 TNF- α)水平明显升高,血小板活化指标 P-选择素含量上升,血清心肌损伤标志物(CK-MB 及 cTnI)含量明显升高,而血浆肌动蛋白清除系统的相关指标

(gelsolin、F-actin 及 DBP)呈现不同的分布:gelsolin 含量在模型大鼠的富血小板血浆中明显升高,而在贫血小板血浆中明显降低,与其他学者研究报道一致^[9];模型大鼠血浆 F-actin 含量显著升高,而血浆 DBP 含量明显降低。综上可知,建立的 2 型糖尿病心肌梗死模型大鼠具有高血糖、高胰岛素血症、脂质代谢异常、血小板活化及炎症反应增强,同时发现在模型大鼠血浆中肌动蛋白清除系统活性被明显抑制。

研究发现,EGb(200、400 mg/kg)灌胃 4 周后可以明显降低模型大鼠的 FBG、FINs,提高 ISI,降低 IRI,改善胰岛素抵抗,与其他学者研究结论一致^[10]。同时发现,EGb 能够明显改善模型大鼠的脂质代谢紊乱程度,降低 TG、TC 及 LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平,表现出对脂质代谢紊乱具有很好的调节效果。在炎症因子方面,EGb 也可以明显降低血清炎症因子水平,起到一定的抗炎作用。

梗死后心肌组织释放大量的 F-actin 入血对内皮细胞及微血管产生毒害作用,而血浆中存在肌动蛋白清除系统,其中血浆 gelsolin 能够切割过多的 F-actin,使其解聚成单体 G-actin,DBP 和 G-actin 结合形成复合物,通过肝脏内皮网状系统清除而阻止这种细胞毒效应^[11-14]。本研究发现,EGb 预处理 4 周后,能够明显减轻大鼠前降支结扎带来的心肌缺血损伤,降低血清心肌损伤标志物的水平,降低血小板活化水平。同时,能够明显降低循环中 F-actin 含量,升高血浆 gelsolin 及 DBP 含量,同时降低血小板 gelsolin 含量,而既往研究发现血小板活化程度与肌动蛋白清除系统的抑制呈现正相关,即血小板活化程度越高,肌动蛋白清除系统的抑制程度越高^[15]。推测 EGb 的抗炎、抗血小板活化与激活肌动蛋白清除系统密切相关。值得注意的是,本研究发现 EGb 具有改善糖代谢的作用,并未在 db/db 小鼠上进一步验证,同时对于作用机制的探讨还不够深入,未来

值得深入研究。

综上所述,本研究发现 EGb 具有降糖、调脂、抗炎及改善胰岛素抵抗的作用,预处理能够减轻因急性心肌缺血带来的心肌损伤,其心血管保护效应可能与激活肌动蛋白清除系统密切相关。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948–959.
- [2] An X, Yu D, Zhang R, et al. Insulin resistance predicts progression of denovo atherosclerotic plaques in patients with coronary heart disease: a one-year follow-up study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 71.
- [3] Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardio-metabolic disorders [J]. Mediators Inflamm, 2016: 3634948.
- [4] 信琪琪, 刘玥, 杨琳, 等. 中药银杏制剂与糖尿病治疗: 作用机制与临床应用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 37–43.
- [5] 郭明, 刘玥, 许琳, 等. 中药银杏制剂的心血管效应: 机制与展望 [J]. 中国科学生命科学, 2014, 44(6): 543–550.
- [6] Tian J, Liu Y, Chen K. *Ginkgo biloba* extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications [J]. Current Vascular Pharmacology, 2017, doi: 10.21741570161115666170713095545.
- [7] 杨架林, 李果, 刘优萍, 等. 长期高脂饮食加小剂量链脲佐菌素建立人类普通 2 型糖尿病大鼠模型的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(3): 138–141.
- [8] Sun M, Dawood F, Wen WH, et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction [J]. Circulation, 2004, 110(20): 3221–3228.
- [9] Khatri N, Sagar A, Peddada N, et al. Plasma gelsolin levels decrease in diabetic state and increase upon treatment with F-actin depolymerizing versions of gelsolin [J]. J Diabetes Res, 2014: 152075.
- [10] Cheng D, Liang B, Li Y. Antihyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in streptozotocin-induced diabetes in rats [J]. Biomed Res Int, 2013: 162724.
- [11] Lee WM, Galbraith RM. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity [J]. N Engl J Med, 1992, 326(20): 1335–1341.
- [12] Vasconcellos CA, Lind SE. Coordinated inhibition of actin-induced platelet aggregation by plasma gelsolin and vitamin D-binding protein [J]. Blood, 1993, 82(12): 3648–3657.
- [13] Suhler E, Lin W, Yin HL, et al. Decreased plasma gelsolin concentrations in acute liver failure, myocardial infarction, septic shock, and myonecrosis [J]. Crit Care Med, 1997, 25(4): 594–598.
- [14] Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, et al. Gelsolin superfamily proteins: key regulators of cellular functions [J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(19–20): 2614–2623.
- [15] Liu Y, Yin H, Jiang Y, et al. Correlation between platelet gelsolin and platelet activation level in acute myocardial infarction rats and intervention effect of effective components of Chuanxiong rhizome and red peony root [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 985746.

(收稿: 2017-05-29 修回: 2017-07-02)

责任编辑: 赵芳芳