

· 专家共识 ·

口服银杏叶制剂临床应用中国专家共识(2020)

中国医师协会中西医结合医师分会
 国家中医心血管病临床医学研究中心
 中国中医药循证医学中心(心血管病项目组、脑病项目组)

银杏(*Ginkgo biloba* L.)为银杏科银杏属多年生落叶乔木,其种子(白果)、叶均具有较高的药用价值。银杏载入中医本草文献始见于《绍兴本草》,其后记载多以种子入药。自 20 世纪 60 年代起,国内外对银杏的化学成分、药理活性及临床应用进行了系统研究,主要集中在银杏叶的开发和利用上。银杏叶制剂是由银杏叶标准提取物制备而成,具有活血化瘀通络之功效,在心脑血管疾病的临床应用中具有重要地位。目前全球已有 130 多个国家使用口服银杏叶制剂,大量的基础及临床研究均显示口服银杏叶制剂对心脑血管等疾病具有广泛的治疗作用^[1,2]。为了系统总结口服银杏叶制剂的研究成果,指导和规范其临床应用,中国医师协会中西医结合医师分会牵头,联合国家中医心血管病临床医学研究中心、中国中医药循证医学中心(心血管病项目组、脑病项目组),组织来自中国大陆地区药学及临床知名专家起草、讨论、制定了此临床应用专家共识。

1 口服银杏叶制剂的主要种类及有效成分

1.1 主要种类 目前国内上市的口服银杏叶制剂的剂型主要包括片剂、胶囊、软胶囊、滴丸、口服液、滴剂、酞剂、分散片、颗粒等。其中,银杏叶胶囊(片、滴丸)被列入 2018 年版国家基本药物目录^[3],银杏叶丸(片、颗粒、胶囊、滴丸、口服液、酞)、银杏酮酯片(颗粒、胶囊、滴丸、分散片)、杏灵分散片被列入 2019 年版国家医保目录^[4]。

1.2 口服银杏叶制剂的主要活性成分及质量标准 银杏叶制剂的化学成分种类多样,主要活性成分为黄酮醇苷类和萜类内酯,这两类成分也是国际银杏叶制剂现行质量标准的控制指标。除此之外,银杏叶制剂中还含有有机酸类、原花青素类、儿茶素类等成分。

1.2.1 黄酮醇苷类成分 黄酮醇苷类成分多以

槲皮素、山柰酚和异鼠李素的单糖苷、二糖苷、三糖苷等形式存在。现代研究表明,黄酮醇苷类成分具有清除氧自由基、抗脂质过氧化、降低微血管通透性、舒张小动脉、改善微循环等作用^[5,6]。

1.2.2 萜类内酯成分 萜类内酯是银杏叶的特征性成分,目前报道的银杏萜类内酯有 11 种,包括二萜内酯(银杏内酯 A、B、C、J、M 等)和倍半萜内酯(白果内酯)^[7]。其中,银杏内酯 A、B、C 和白果内酯在银杏叶制剂中含量较高。现代研究表明,银杏内酯类成分具有极强的血小板活化因子受体抑制作用^[8]。

1.2.3 其他类成分 银杏叶制剂中还含有很多其他类型的成分,例如在 EGb761 标准提取物中,有机酸类成分约占 13%,原花青素约占 7%,儿茶素类约占 2%等^[9]。

1.2.4 质量标准 国际现行的银杏叶制剂质量标准基本遵循“24+6”原则,即不低于 24% 总黄酮醇苷和 6% 萜类内酯,该标准实行至今,一直被认为是植物药质量控制的典范。银杏叶提取物标准在《中国药典》(Chinese Pharmacopoeia, ChP)^[9]、《美国药典》(United States Pharmacopoeia, USP)^[10]和《欧洲药典》(European Pharmacopoeia, EP)^[11]均有收载,制剂标准则在 ChP^[9]和 USP^[10]中有收载(表 1)。总黄酮醇苷类成分主要是通过水解后的黄酮苷元槲皮素、山柰酚、异鼠李素的含量间接计算而得,近年也陆续增加了相关附加标准,例如银杏黄酮醇苷指纹图谱;萜类内酯主要是对银杏内酯 A、B、C 和白果内酯的总量进行控制;总银杏酸作为限量成分,规定在银杏叶提取物中均 ≤ 5 ppm。另外,银杏酮酯还要求总黄酮含量 $\geq 44\%$ ^[12]。

2 口服银杏叶制剂的药理学作用

2.1 抗心肌缺血及缺血再灌注损伤 银杏酮酯可通过对抗缺血对跨膜电位的抑制效应^[13],保护受损心肌^[14],发挥抗心肌凋亡的效应^[15],促进缺血大鼠心肌收缩功能的恢复^[16]。EGb761 能明显改善糖尿病心脏病大鼠心肌缺血再灌注后心肌细胞的亚显微结构^[17]。银杏酮酯滴丸预处理能够明显减轻 2 型糖尿病大鼠因急

通讯作者:陈可冀, Tel: 010-62860894, E-mail: kjchenvip@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201028. 050

表 1 各国药典银杏叶提取物及其制剂质量标准比较

质量标准	ChP 2020 ^a				USP43 ^a		EP 10.0
	银杏叶提取物	银杏叶片/胶囊/软胶囊	银杏叶口服液	银杏叶滴丸	银杏叶提取物	银杏叶片/胶囊	
含量测定							
总黄酮醇苷	≥24.0%	≥24.0%	≥24.0%	24.0%~36.5%	22.0%~27.0%	22.0%~27.0%	22.0%~27.0%
萜类内酯	≥6.0%	≥6.0%	≥4.0%	6.0%~17.5%	5.4%~12.0%	5.4%~12.0%	
白果内酯					2.6%~5.8%		2.6%~3.2%
银杏内酯 A、B、C					2.8%~6.2%		2.8%~3.4%
检查							
黄酮苷元峰面积比							
槲皮素:山奈酚	0.8~1.2	0.8~1.5/0.8~1.3/0.8~1.4	0.8~1.5	0.8~1.4			
山奈酚:槲皮素					>0.7	>0.7	
异鼠李素:槲皮素	>0.15				>0.1	>0.1	
芦丁					≤4%		
槲皮素					≤0.5%		
总银杏酸	≤5 ppm ^b				≤5 ppm ^c		≤5 ppm ^c
指纹图谱							
指纹峰	17 个						
相似度	≥0.90						

注:ChP 2020 为《中国药典》(2020 年版本);USP 43 为《美国药典》(USP43 版本);EP 10.0 为《欧洲药典》(10.0 版本);a 为表中制剂标准的百分含量均以银杏叶提取物为基准;b 为以白果新酸计算总银杏酸含量(白果新酸、银杏酸 C15:1、C17:1,LC 法);c 为以银杏酸 C13:0、C15:1、C17:1 的总量计(LC 法)

性心肌缺血导致的心肌损伤,改善胰岛素抵抗水平,可能与激活肌动蛋白清除系统相关^[18]。

2.2 抗动脉粥样硬化 EGb761 通过下调 A 类清道夫受体的表达、增加胆固醇排泄^[19]、显著降低肥胖胰岛素抵抗模型大鼠血管平滑肌的增殖和迁移^[20],增强血红素加氧酶 HO-1 的表达^[21]等方面发挥对抗动脉粥样硬化的药理作用。银杏叶片可明显降低动脉粥样硬化大鼠血清 C 反应蛋白水平,同时抑制清道夫受体 A 在动脉壁表达的表达^[22]。银杏叶胶囊可降低高同型半胱氨酸血症大鼠的同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平,改善血管内皮功能^[23]。银杏内酯 B 可降低高糖刺激血管内皮细胞 Toll 样受体 4、血小板活化因子受体和炎症蛋白的表达^[24]。

2.3 抑制心室重构 银杏酮酯可改善压力超负荷大鼠的心室重构^[25]、改善心肌细胞肥大^[26]。银杏叶滴丸可降低心力衰竭模型小鼠脑钠素(brain natriuretic peptide, BNP)以及 5-羟色胺水平,升高左室射血分数^[27]。

2.4 抗脑缺血及缺血再灌注损伤 EGb 761 可抑制因脑缺血造成的细胞死亡,可能与抑制缺血引起的 Akt 磷酸化下降有关^[28],同时对缺血所致的神经元损伤具有一定的保护作用^[29],能够促进脑卒中后的神经修复和再生^[30],改善脑卒中后雌性去卵巢小鼠的握力和神经功能^[31],对短暂性全脑缺血诱发的海马神经元迟发性坏死具有保护作用^[32],显著改善脑缺血大鼠模型行为学评分^[33]。银杏酮酯对缺氧/复氧损伤的人

神经母细胞瘤细胞线粒体功能有明显的保护作用^[34]。

2.5 改善认知功能障碍 银杏酮酯可改善自然衰老大鼠学习记忆缺陷^[35],还可抑制由 β-淀粉样蛋白诱导的大鼠海马神经元氧化应激反应^[36],抑制抑郁模型大鼠的抑郁样行为^[37]。银杏叶滴丸明显降低失眠斑马鱼的失眠时间,可能与抑制 γ 氨基丁酸 A 型受体 α1 亚单位和升高褪黑素受体 1 类亚型表达有关^[38],还可改善心力衰竭大鼠模型出现的抑郁样行为^[39]。

3 口服银杏叶制剂的临床研究

3.1 治疗心血管疾病的临床研究

3.1.1 冠心病心绞痛 一项系统评价分析了银杏叶提取物治疗冠心病心绞痛的疗效和安全性,共纳入 23 项随机对照研究,共 2 529 例患者,结果显示银杏叶提取物与常规西药联用比单纯应用西药能够更有效地缓解心绞痛症状、改善心电图变化,报告的不良事件包括上腹部不适、恶心、胃肠道反应和口苦感^[40]。

一项针对银杏叶滴丸治疗心绞痛的疗效及安全性的系统评价,最终纳入 11 项随机对照研究,共 1 266 例患者,结果显示银杏叶滴丸组的平均每周硝酸甘油用量明显低于对照组,甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显降低,高密度脂蛋白胆固醇升高,未报告有明显不良反应^[41]。

3.1.2 原发性高血压 一项针对银杏叶滴丸治疗原发性高血压有效性的系统评价,共纳入 5 项随机对照试验共计 804 例患者,结果显示,与单纯使用降压

药比较,银杏叶滴丸联合降压药可提高临床总有效率,改善临床症状,降低血压,降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平^[42]。

3.1.3 高脂血症与颈动脉粥样硬化 一项系统评价对银杏叶滴丸的临床血液流变学和血脂水平的影响进行了研究,纳入 10 篇文献,共纳入 1 201 例患者,对照组给予常规治疗或安慰剂,治疗组给予银杏叶滴丸或常规治疗合并银杏叶滴丸,结果显示,与对照组比较,银杏叶滴丸治疗可降低血液黏度,改善血脂状况,不良反应轻微^[43]。

一项随机对照研究探讨银杏叶胶囊联合西药治疗颈动脉粥样硬化患者的疗效,共纳入 81 例颈动脉粥样硬化患者,按随机数字表分为治疗组和对照组,两组均给予常规西药治疗,疗程 6 个月,结果显示银杏叶胶囊联合西药能够减少颈动脉斑块内膜-中层厚度 ($P < 0.05$),未发现明显不良反应^[44]。

3.2 治疗缺血性脑卒中及卒中后认知障碍的临床研究 一项前瞻性多中心随机对照研究^[45]以急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者为目标人群,以银杏酮酯分散片(450 mg/d)联合阿司匹林(100 mg/d)为治疗组,单用阿司匹林(100 mg/d)为对照组,连续干预 180 天。共纳入 348 例急性缺血性脑卒中患者(治疗组 179 例,对照组 169 例),结果发现,治疗组 30、90、180 天的蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分较对照组明显改善[-2.77 ± 0.21 vs -1.99 ± 0.23 , $P = 0.0116$ (30 天); -3.34 ± 0.24 vs -2.48 ± 0.26 , $P = 0.0165$ (90 天); -4.00 ± 0.26 vs -2.71 ± 0.26 , $P = 0.0004$ (180 天)],其他包括简易精神状态量表(Mini-mental state Examination, MMSE)、执行功能障碍指数(Executive Dysfunction Index, EDI)和韦氏数字符号测验(Webster's digit symbol test, WDT)等认知评分在治疗组均有不同程度的改善($P < 0.05$)。该研究证实了银杏酮酯分散片对卒中后认知功能下降确实存在一定的延缓作用。同时发现,治疗组 12 天及 30 天的卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), 30、90、180 天的改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 ≤ 2 分及 Barthel 指数(Barthel Index, BI)均有所改善($P < 0.05$),从而证实了银杏酮酯分散片对卒中后 6 个月内神经功能及日常生活能力的显著改善作用。

一项系统评价^[46]对银杏叶制剂治疗 AIS 患者的疗效和安全性做了研究。共纳入 12 项随机对照研究,共 1 466 例患者,结果发现口服银杏叶制剂能够改善 AIS 的

神经系统功能,能够降低 NIHSS 评分 2.87 分,能够明显改善 AIS 患者的日程活动和功能结局,安全性良好。

较多临床证据显示,无论是单用或联合其他药物,EGb761 对于轻度认知功能障碍及痴呆的临床防治有益^[2]。

3.3 治疗 2 型糖尿病及其并发症的临床研究 一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究^[47]旨在评价 EGb761 联合二甲双胍对血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者的有效性和安全性。共纳入 60 例目前正在服用二甲双胍且血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者,将其分为治疗组(二甲双胍+EGb761 120 mg/d) 30 例和对照组(二甲双胍+安慰剂) 30 例,连续干预 90 天。结果发现,与治疗前比较,治疗组能够明显降低糖化血红蛋白[($7.7\% \pm 1.2\%$) vs baseline ($8.6\% \pm 1.6\%$), $P < 0.001$]、空腹血糖[(154.7 ± 36.1) mg/dL vs baseline (194.4 ± 66.1) mg/dL, $P < 0.001$]及胰岛素水平[(13.4 ± 7.8) $\mu\text{U/mL}$ vs baseline (18.5 ± 8.9) $\mu\text{U/mL}$, $P = 0.006$],降低 BMI [(31.6 ± 5.1) kg/m^2 vs baseline (34.0 ± 6.0) kg/m^2 , $P < 0.001$]及腰围[(102.6 ± 10.5) cm vs baseline (106.0 ± 10.9) cm, $P < 0.001$];而对照组以上指标治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。

一项随机、双盲、双模拟、平行对照的临床研究^[48]旨在观察银杏叶片联合六味地黄丸对 2 型糖尿病早期视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的防治作用。治疗组给予六味地黄丸联合银杏叶片,对照组给予六味地黄丸安慰剂加银杏叶片安慰剂,连续治疗 24 个月,结果显示,两组治疗前后血糖代谢指标、血压、血脂水平比较,差异无统计学意义,而治疗组治疗后 DR 新增率低于对照组(3.1% vs 18.6%, $P < 0.05$),治疗组 DR 患病率低于对照组(6.3% vs 20%, $P < 0.05$)。

4 临床应用推荐

为便于正确理解共识内容,更好的应用于临床实践,参考药品说明书中的相关内容,结合临床研究证据,进行临床应用推荐。

4.1 推荐临床应用于以下疾病 (1)冠心病心绞痛;(2)缺血性脑卒中(包括急性期、恢复期和后遗症期),伴有半身不遂、肢体麻木、口眼歪斜、舌强语蹇等症状;(3)卒中后认知功能障碍;(4)合并糖尿病(包括早期糖尿病视网膜病变)、高血压、高脂血症的上述适应症患者;(5)以上适应症的中医证候均应属于瘀血阻络证。

4.2 推荐临床应用剂量及疗程 口服银杏叶制剂临床应用种类较多,应严格按照不同产品的说明书

写明的用法用量,推荐临床应用疗程 ≤ 6 个月。需要长期服用者,应在医生指导下使用。

5 安全性

随着口服银杏叶制剂在临床应用的不断扩大,其安全性受到广泛关注,对于其不良反应的报道也逐渐增多^[49]。2020年1月,国家药监局根据药品不良反应评估结果,决定对银杏叶片、银杏叶胶囊、银杏叶软胶囊、银杏叶颗粒、银杏叶丸、银杏叶分散片、银杏叶滴丸、银杏茶颗粒等8种银杏叶口服固体制剂,银杏叶酊、银杏叶滴剂、银杏叶口服液3种液体制剂,银杏酮酯分散片、银杏酮酯滴丸、银杏酮酯胶囊、银杏酮酯片、银杏酮酯颗粒、杏灵分散片、杏灵滴丸7种银杏酮酯口服制剂药品说明书中的“不良反应”“禁忌”“注意事项”进行统一修订^[50]。上市后不良反应监测数据显示银杏叶口服固体制剂和银杏酮酯口服制剂可见以下不良反应^[50]:胃肠道系统(恶心、呕吐、口干、腹胀、腹痛、腹部不适、胃酸过)、神经系统(头晕、头痛等)、皮肤及其附件(皮疹、瘙痒等)、心血管系统(胸闷、心悸等)、其他(乏力、过敏或过敏样反应等)等。注意事项中增加了以下内容^[52]:(1)心力衰竭者、孕妇及过敏体质者慎用;(2)严格按照说明书用法用量使用,需要长期用药者,应在医生指导下使用;(3)对于有出血倾向或使用抗凝血、抗血小板治疗的患者,应在医生指导下使用。

专家组组长:陈可冀(中国中医科学院西苑医院)

专家组成员(按照姓氏笔画排序)

毛威(浙江省中医院)、叶敏(北京大学药学院)、史大卓(中国中医科学院西苑医院)、曲森(首都医科大学宣武医院)、朱明军(河南中医药大学第一附属医院)、李晓(山东中医药大学附属医院)、李萍(中国药科大学)、杨洪军(中国中医科学院)、肖小河(解放军总医院第五医学中心)、张允岭(中国中医科学院西苑医院)、张荣华(暨南大学)、张占军(北京师范大学)、吴美平(上海中医药大学)、陆付耳(华中科技大学附属同济医院)、范晓辉(浙江大学药学院)、冼绍祥(广州中医药大学第一附属医院)、徐凤芹(中国中医科学院西苑医院)、徐浩(中国中医科学院西苑医院)、商洪才(北京中医药大学东直门医院)、梁春(海军军医大学长征医院)、戴小华(安徽省中医院)

共识执笔人:刘玥(中国中医科学院西苑医院)、杨华(中国药科大学)、刘龙涛(中国中医科学院西苑医院)、付长庚(中国中医科学院西苑医院)

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] 郭明,刘玥,许琳,等.中药银杏制剂的心血管药理效应:机制与展望[J].中国科学:生命科学,2014,44

(6): 543-550.

- [2] Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of *Ginkgo biloba* extract, EGb 761 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(2): 288-298.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.国家基本药物目录(2018年版)[M].2018:70.
- [4] 国家医疗保障局.国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2019年版).中成药部分[EB/OL].(2019-08-20)[2020-10-12].http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
- [5] 郭萌,张晴,闫丽萍,等.黄酮类化合物为主要活性成分的单味药和复方中药及其药理作用[J].沈阳医学院学报,2018,20(6):558-561,564.
- [6] Ude C, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. *Ginkgo biloba* extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(9): 727-749.
- [7] van Beek TA, Montoro P. Chemical analysis and quality control of *Ginkgo biloba* leaves, extracts, and phytopharmaceuticals [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2002-2032.
- [8] Lamant V, Mauco G, Braquet P, et al. Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether) by three specific antagonists from *Ginkgo biloba* [J]. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36: 2749-2752.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020年版).一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:434-436,1612-1617
- [10] 美国药典委员会.美国药典(2020年版)[M].巴尔的摩:美国联合图书出版社,2020,USP43-NF38:5037-5038,5041.
- [11] 欧洲药典委员会.欧洲药典(10.0版)[M].斯特拉斯堡:欧洲药品质量理事会卫生保障局,2020:1451-1453.
- [12] 国家药品监督管理局.国家药品标准[Z].2002,Ws3-227(Z-028)-2002(Z).
- [13] 刘爱华,张志雄.银杏酮酯 GBE50 对正常及模拟缺血豚鼠乳头肌动作电位的影响[J].中国中药杂志,2010,35(17):2342-2345.
- [14] Lu S, Guo X, Zhao P. Effect of *Ginkgo biloba* extract 50 on immunity and antioxidant enzyme activities in ischemia reperfusion rats [J]. *Molecules*, 2011, 16: 9194-9206.
- [15] Qiao ZY, Huang JH, Ma JW, et al. *Ginkgo biloba* extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41:

- 347-353.
- [16] Liu A, Bao Y, Wang X, et al. Cardio-protection by *Ginkgo biloba* extract 50 in rats with acute myocardial infarction is related to Na^+ - Ca^{2+} exchanger [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(4): 789-800.
- [17] Schneider R, Welt K, Aust W, et al. Cardiac ischemia and reperfusion in spontaneously diabetic rats with and without application of EGb 761: I. Cardiomyocytes [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(7): 807-817.
- [18] 刘玥, 刘艳飞, 田晋帆, 等. 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 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1100-1104.
- [19] Tsai JY, Su KH, Shyue SK, et al. EGb761 ameliorates the formation of foam cells by regulating the expression of SR-A and ABCA1: role of haem oxygenase-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88: 415-423.
- [20] Lim S, Yoon JW, Kang SM, et al. EGb761, a *Ginkgo biloba* extract, is effective against atherosclerosis in vitro, and in a rat model of type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e20301
- [21] Tsai H, Huang P, Lin F, et al. *Ginkgo biloba* extract reduces high-glucose-induced endothelial reactive oxygen species generation and cell adhesion molecule expression by enhancing HO-1 expression via Akt/eNOS and p38 MAP kinase pathways [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(4-5): 803-811.
- [22] 朱贵月, 朱伟, 潘凌云, 等. 银杏叶片对动脉粥样硬化性大鼠主动脉壁清道夫受体 A 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(4): 449-453.
- [23] 瑛志兵, 汪卫东, 张莉芬, 等. 银杏叶胶囊对高同型半胱氨酸血症血管内皮细胞凋亡干预的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1099-1104.
- [24] 孙文佳, 孙杰, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制高糖诱导内皮细胞 TLR4 及炎症蛋白表达 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(5): 636-640.
- [25] 李梅, 包怡敏, 刘爱华, 等. 银杏酮酯对压力超负荷大鼠心室重构的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(4): 78-82.
- [26] 姜华, 曲鹏, 崔晓琼, 等. 银杏酮酯对心肌细胞 Toll 样受体 4/核转录因子 κB 及血管紧张素原、血管紧张素 II 1 型受体的抑制作用 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(11): 1013-1017.
- [27] 刘梅颜, 张丽军. 银杏叶提取物对心力衰竭小鼠 5-羟色胺及其受体的调节作用 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(25): 2024-2029.
- [28] Cho J, Sung J, Cho E, et al. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) prevents ischemic brain injury by activation of the Akt signaling pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(3): 547-555.
- [29] Sung J, Shah F, Cho E, et al. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury-induced decrease in parvalbumin expression [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(2): 77.
- [30] Nada SE, Tulsulkar J, Shah ZA. Heme oxygenase 1-mediated neurogenesis is enhanced by *Ginkgo biloba* (EGb 761) after permanent ischemic stroke in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 945-956.
- [31] Tulsulkar J, Glueck B, Hinds TD, et al. *Ginkgo biloba* extract prevents female mice from ischemic brain damage and the mechanism is independent of the HO1/Wnt pathway [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(2): 120-131.
- [32] Tulsulkar J, Shah ZA. *Ginkgo biloba* prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(2): 189-197.
- [33] Zhang Z, Peng D, Zhu H, et al. Experimental evidence of *Ginkgo biloba* extract EGb as a neuroprotective agent in ischemia stroke rats [J]. *Brain Research Bulletin*, 2012, 87(2-3): 193-198.
- [34] 袁蓉, 张业昊, 程冰丽, 等. 银杏酮酯 EGb50 对缺氧/复氧损伤后 SH-SY5Y 细胞线粒体功能的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(22): 4486-4490.
- [35] 郝莉, 徐玉英, 任秀花, 等. 银杏酮酯对自然衰老大鼠学习记忆及海马、前额叶皮层 c-fos、Caspase-3 和 Caspase-8 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3): 96-100.
- [36] 夏趁意, 董献文, 赵妍, 等. 银杏酮酯对 β -淀粉样蛋白诱导大鼠海马神经氧化应激致细胞损伤影响的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(7): 833-838.
- [37] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯对抑郁症大鼠抑郁样行为及 NLRP3 炎症小体的作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(5): 60-65.
- [38] 何东方, 张丽军, 刘梅颜. 药物处理对失眠症斑马鱼睡眠的影响以及相关作用机制 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3): 326-330.
- [39] Zhang L, Liu J, Ge Y, et al. *Ginkgo biloba* extract reduces hippocampus inflammatory responses, improves cardiac functions and depressive behaviors in a heart failure mouse model [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3041-3050.
- [40] Sun T, Wang X, Xu H. *Ginkgo Biloba* extract for angina pectoris: A systematic review [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(7): 542-550.

- [41] 陈红, 冯硕, 陈会平, 等. 银杏叶滴丸治疗心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(18): 2291-2298.
- [42] 赵明娟, 马琳璐, 李柄辉, 等. 银杏叶滴丸联合降压药治疗原发性高血压有效性的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 910-913.
- [43] Chen H, Zhou C, Yu M, et al. The effect of *Ginkgo Biloba* dropping pills on hemorheology and blood lipid: a systematic review of randomized trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2609625.
- [44] 宋盛青, 吴彦强, 邓智武, 等. 银杏叶制剂对颈动脉粥样硬化患者颈动脉超声相关指标的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 106-108.
- [45] Li S, Zhang X, Fang Q, et al. *Ginkgo biloba* extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(4): 189-197.
- [46] Chong PZ, Ng HY, Tai JT, et al. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 513-534.
- [47] Aziz TA, Hussain SA, Mahwi TO, et al. The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjunct in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 735-742.
- [48] 安晓飞, 赵越, 余江毅. 六味地黄丸联合银杏叶片防治 2 型糖尿病早期视网膜病变临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 674-677.
- [49] 郑伟然, 韩兆忠, 王正宽, 等. 银杏类制剂安全性研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(3): 437-443.
- [50] 中国国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订银杏叶片等口服制剂说明书的公告(2020 年第 1 号)[EB/OL]. (2020-01-13) [2020-10-12]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_smss-ggg/202001/t20200113_47040.html. 2020-01-13.
- (收稿: 2020-10-12 在线: 2020-11-30)
责任编辑: 白霞

欢迎订阅 2021 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine(《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excepta Media (EM-BASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2020 年 6 月底科睿唯安公布 2019 年本刊 SCI 影响因子为 1.545。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62876547-815;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:<http://www.cjim.cn>。