

银杏酮酯及其制剂的临床与药理作用研究进展

钱杨杨¹, 朱国琴¹, 王文健^{2,3*}, 高 崎^{1,4*}

(1. 上海上药杏灵科技药业股份有限公司, 上海 201703; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 3. 上海市中医药研究院中西医结合临床研究所, 上海 200040; 4. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 银杏酮酯是从银杏叶中运用“双重吸附, 双重去除”的提取工艺进行有效成分富集的提取物, 广泛用于心脑血管、神经系统疾病的预防和治疗。临床上银杏酮酯制剂可作为冠心病、脑血管疾病、认知障碍、糖尿病周围神经病变等多种疾病的基础治疗药物, 联合西药使用可以增效减毒, 无明显不良反应。在药理研究中, 银杏酮酯对心脑血管疾病、神经系统疾病及脂代谢、氧化应激方面具有广泛的药理作用, 能抗血小板聚集, 抗氧化, 促神经损伤后再生, 减轻心肌缺血性损伤, 抗心律失常, 改善血流变异常, 延缓相关功能的退行性改变及缓解抑郁样行为, 并较其他银杏叶提取物药效成分含量高而毒性成分含量更低。本文综述了其药理作用及临床研究的进展, 以期为临床安全有效地用药提供参考。

关键词: 银杏酮酯; 临床; 药理作用

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)04-0998-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.031

银杏 *Ginkgo biloba* L. 为银杏科、银杏属植物, 是我国古老树种之一, 最早出现于 3.45 亿年前的石炭纪, 有“活化石”之称。银杏叶性平, 味甘、苦、涩, 归心经、肺经, 是一味常见中药, 具有活血化瘀、通络止痛, 敛肺平喘, 化浊降脂, 主治瘀血阻络、胸痹心痛、肺虚咳嗽等^[1]。

银杏叶的主要药理活性成分有黄酮类、萜内酯类等。银杏酮酯是我国自主开发研制并获得专利的新型银杏叶提取物, 在提取方法上有所改进, 相比 2015 年版《中国药典》中的银杏叶提取物, 银杏酮酯的标准接近于 GBE (USP 41), 其主要特点为 (1) 总银杏酸质量分数小于 5 mg/kg; (2) 总黄酮醇苷质量分数为 24.0%~35.0%; 萜类内酯 (包括白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B 和银杏内酯 C) 总质量分数为 6.0%~12.0%; 采用紫外-可见分光光度法测定总黄酮, 规定质量分数为 44.0%~55.0%; (3) 建立了指纹图谱检测标准, 规定其相似度不得低于 0.90^[2]。相较其他银杏叶提取物, 提升了有效组分, 降低了致敏成分。

1 临床应用

银杏酮酯制剂有多种, 包括银杏酮酯片、胶囊、颗粒、滴丸和分散片 (杏灵分散片) 等, 在临床上常用于心脑血管疾病及其相关疾病的治疗, 均有很好的疗效。

1.1 防治心血管疾病 银杏酮酯用于稳定性冠心病或急性冠状动脉综合征都有很好的作用。对稳定性冠心病患者在西药治疗的基础上加用银杏酮酯制剂, 在中医证候疗效评

分显著变化的同时^[3], 在心电图 ST 段压低, 心绞痛的发作次数及持续时间, 以及硝酸甘油的用量方面, 都有进一步的明显改善; 对冠心病患者血中脂质过氧化物及左室舒张功能也有作用^[4], 血清氧化应激指标有所改善, 且加载治疗并没有增加不良反应^[5]。西药治疗基础上加用银杏酮酯制剂治疗急性冠状动脉综合征患者, 治疗后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素因子 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平降低, 左室收缩功能改善, 有效率高于对照组^[6]。

银杏酮酯滴丸与用于心脑血管疾病治疗的其他中成药如麝香保心丸、灯盏生脉胶囊等相比, 在治疗稳定型心绞痛方面的临床疗效更好^[7]。银杏酮酯分散片对冠心病心绞痛治疗的效果与其他同类中成药比较, 在降低发作频率, 缩短发作持续时间和减少硝酸甘油用量方面作用更优^[8]。

银杏酮酯制剂常与其他药物联合应用治疗冠心病, 在分别与丹香冠心注射液^[9]、单硝酸异山梨酯^[10]等药物合并治疗中, 均发现可明显改善血脂和血液流变学指标, 明显降低心绞痛发作次数和持续时间, 改善心肌酶谱指标和降低血清炎症因子水平及氧化应激水平, 且未见明显不良反应, 疗效优于单药治疗。

1.2 防治神经系统疾病 神经系统疾病包括脑血管疾病、神经系统变性疾病、痴呆、周围神经疾病等, 西医治疗往往只能做到近期对症状的控制, 而难以做到长期对患者生活质量的改善和日常生活能力的提高, 银杏酮酯能够加强大脑代谢, 有抗凝及抗血小板聚集的作用, 在改善神经系

收稿日期: 2020-10-27
基金项目: 上海市国资委项目 (2018010); 上海市中药专家传承工作室建设项目 (2020ZYGZS-010)
作者简介: 钱杨杨 (1992—), 女, 硕士, 从事中医药临床及药理研究。Tel: (021) 59753995, E-mail: qianyangyang@xingling.com.cn
* 通信作者: 王文健 (1947—), 男, 教授, 从事中西医结合内科临床研究。E-mail: wj6518@163.com
高 崎 (1960—), 男, 教授, 从事中药创新及其产业化发展。E-mail: gaoqi@xingling.com.cn

统疾病症状方面有一定的优势。

1.2.1 对脑血管疾病的治疗作用 脑血管疾病包括脑血管闭塞、血管破裂、血管壁损伤或通透性改变，由凝血机制异常、血液黏度异常或血液成分异常引起的脑功能障碍等。针对不同的脑血管疾患，西医常用的治疗有溶栓（尿激酶、阿替普酶）、抗血小板聚集（阿司匹林、氯吡格雷）、抗凝（肝素、华法林）、降纤（巴曲酶、降纤酶、安可洛酶）等方法，而银杏酮酯在抑制血小板聚集，抗炎和抗氧化应激等环节，不论是单用还是联合西药治疗，在脑血管疾病治疗中都有很好的效果。

研究发现，在西药治疗基础上加载银杏酮酯制剂可显著降低脑梗患者的血清炎症因子水平，改善血液流变学性能，减轻神经功能损伤^[11]，能有效改善日常生活能力。与加载丹参治疗相比更有优势，且无明显不良反应^[12]。银杏酮酯制剂对脑梗患者颈动脉粥样硬化斑块也有一定疗效，能降低血清炎症因子和白细胞介素 1 β （IL-1 β ）水平，缩小斑块面积，改善卒中量表（NIHSS）和 BI 评分；研究发现，其减轻神经功能损伤与降低炎症因子水平，延缓颈动脉粥样硬化的进展有关^[13]。

银杏酮酯制剂联合西药治疗脑梗死的研究发现，联合阿加曲班注射液、阿托伐他汀、阿司匹林、依达拉奉等治疗，能改善神经功能缺损症状，提高认知功能和日常生活活动能力，调节血清因子水平，降低 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、血栓素 A2、内皮素-1、S-100 β 、基质金属蛋白酶 9 水平，升高 NO 水平；降低黏附分子的表达，加载银杏酮酯制剂的疗效优于单用西药，且对肝肾功能无影响，无明显不良反应，具有较高的安全性^[14-17]。

1.2.2 对血管性认知障碍的治疗作用 血管性认知障碍是指脑血管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一类综合征，包括非痴呆性血管性认知障碍、血管性痴呆和混合型痴呆等多种类型程度不同的认知功能障碍，患者日常生活、社会交往和工作能力明显减退。

其中非痴呆性血管性认知障碍是血管性认知障碍的早期阶段，也是最常见的类型，主要临床表现为大脑功能轻度损害，理解力、执行力、记忆力等各方面功能出现一定程度的下降。临床研究显示，银杏酮酯制剂对非痴呆性血管性认知障碍的治疗有很好疗效。在西药治疗用药的基础上联合用银杏酮酯制剂可改善量表评分，降低血清白介素和肿瘤坏死因子^[18]，延缓病人认知障碍的发展，改善日常生活能力，较阳性对照药比较有显著差异^[19]。联合用药组的简易智力状态检查量表（MMSE）、日常生活活动能力评定（ADL）及临床痴呆评定量表（CDR）评分有所改善，同时观察到用药后能降低颈动脉内膜厚度^[20]，减轻炎症反应，降低神经功能损伤；降低脑髓鞘碱性蛋白、中枢神经特异蛋白和神经元特异性烯醇化酶，改善患者认知功能和生活质量^[21]。

血管性痴呆指脑血管病变引起的脑损害所致的痴呆，临床表现为认知功能障碍及相关脑血管病的神经功能障碍。

银杏酮酯制剂在治疗脑小血管病所致的轻度认知障碍方面有很好疗效，能改善脑小血管病所致轻度认知障碍患者的量表评分，提高患者日常生活活动能力^[22]。

1.2.3 对神经系统变性疾病的治疗作用 阿尔茨海默病是一种与年龄相关的慢性进行性中枢神经系统变性疾病，以渐进性认知功能障碍和人格精神异常为主要临床表现。银杏酮酯制剂可以提升 MMSE 量表评分，降低血清因子水平，提升患者认知功能，改善患者中枢神经系统的炎症反应和氧化应激状态^[23]。联合用药也可改善患者认知及行为能力，效果优于单一药物^[24]。

1.2.4 对周围神经病变的治疗作用 糖尿病周围神经病变是一组以感觉及自主神经症状为主要表现的周围神经病变，是糖尿病代谢障碍最常见的慢性并发症之一。银杏酮酯制剂能很好地改善周围神经病变症状，改善神经传导速度，且无不良反应^[25]。对本病还可联合甲钴胺治疗，其疗效明显优于单一用药^[26]。

1.2.5 对眩晕的治疗作用 眩晕常分为系统性眩晕与非系统性眩晕，系统性眩晕是前庭系统疾病所致，非系统性眩晕是由前庭系统以外的疾病引起。银杏酮酯在治疗系统性眩晕，包括前庭周围性眩晕如前庭与耳蜗功能障碍，前庭中枢性眩晕如血管性眩晕、颈性眩晕等都有显著的疗效。在治疗血管性眩晕如脑动脉硬化眩晕时，可明显改善患者血液流变学指标，提升中医证候评分和有效率^[27]；在改善颈性眩晕方面也显示有很好的疗效^[28]。银杏酮酯制剂联合甲磺酸倍他司汀^[29]等对改善患者眩晕症状效果显著优于单一用药，且无不良反应。

1.3 防治高血压、血脂异常

1.3.1 对高血压的作用 银杏酮酯制剂联合降压药物用于高血压患者，具有良好的协同降压效果。如联合厄贝沙坦、苯磺酸左旋氨氯地平，能使降压效果更平稳，且不良反应少，安全性更好^[30]。对高血压伴有颈动脉硬化及不稳定斑块的患者，降压药物基础上加载银杏酮酯制剂能更好地调节血管内皮功能、血清 miR-21 及基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、血清网膜素-1 和同型半胱氨酸等因子，起到稳定斑块的作用^[31]。

1.3.2 对血脂异常症的作用 银杏酮酯制剂也可用于血脂异常患者的治疗，可降低患者血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）水平，升高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），且不良反应少^[32]。

2 药理作用

2.1 在心血管方面的药理作用 心血管疾病的药理作用包括药物对动脉粥样硬化的影响、对血管腔的狭窄或阻塞的作用、拮抗心肌缺血缺氧和坏死作用，以及改善心脏结构和心肌收缩功能、调节心率和拮抗节律异常的作用等。

2.1.1 调控动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是导致冠心病的主要病理因素，抗血小板聚集和降低血液黏度都是减少动脉粥样硬化发生的重要措施。抗血小板药物常见的有抑制花生四烯酸代谢的阿司匹林、血小板膜受体拮抗剂氯吡格

雷、增加血小板中环磷酸腺苷的西洛他唑等，而银杏酮酯作为血小板激活因子及其受体的拮抗剂，即 PAFR 拮抗剂，单独应用即可有效抑制血小板聚集^[33]，若联合用药则疗效更优于西药单一用药。血液黏度是反映血液流变性的重要物理指标，受多种因素影响，例如血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集等，TNF- α 也在一定程度上会影响血液流变性。银杏酮酯除能预防血栓形成和促进血栓溶解外^[34]，还能提高红细胞压积，降低血清 TNF- α 水平，增加 IFN- γ 和 IL-4 的表达，纠正细胞因子表达的失衡，改善血流变指标^[35]。无论是抗血小板聚集还是改善血液黏度，都可改善动脉粥样硬化，有利于冠心病的治疗。

2.1.2 改善血管腔狭窄 血管腔狭窄或阻塞会引起血液运行不畅，导致心肌缺血引发冠心病。血管内皮细胞的病变在管腔狭窄或阻塞中具有关键作用，是药物治疗的主要靶点。银杏酮酯能抑制内皮细胞氧化低密度脂蛋白受体的表达^[36]，降低活性氧（ROS）的生成，降低缺氧导致的 ET-1、内皮型一氧化氮合酶（eNOS）的表达增加，对内皮功能有一定的保护作用^[37]；此外，银杏酮酯还可提高细胞活性，降低自噬水平，提高谷胱甘肽（GSH）含量，从而降低高糖环境对内皮细胞活性的影响^[38]，最终通过对血管内皮细胞的修复来改善血管腔狭窄或阻塞，起到治疗冠心病的作用。

2.1.3 抗心肌缺血 心肌缺血是导致心肌损伤的重要因素，缺血再灌注会加重缺血所导致的功能和代谢障碍及组织结构的破坏。目前认为缺血再灌注损伤的发病环节与自由基损伤、细胞内钙超载、白细胞与微血管功能障碍等有关。其机制涉及核因子 κ B 蛋白（NF- κ B）、磷脂酰肌醇三激酶/蛋白激酶 B（PI3K/AKT）通路、腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）通路、自噬信号通路等。

银杏酮酯可通过调节 NF- κ B 以及 AMPK 通路来调控炎症反应，减轻自由基对心肌的损伤。银杏酮酯可调控该通路下游各阶段的细胞因子，如抑制环氧化酶-2（COX-2）的生成^[39]，降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 的水平^[40]，升高心肌细胞 Cx43 蛋白的表达，显著提高谷草转氨酶（AST）、乳酸脱氢酶（LDH）、肌酸激酶（CK）的活性^[41]，从而减少组织损伤，保护心肌。银杏酮酯还可通过自噬及 PI3K/AKT 通路抑制 Bax 和半胱氨酸蛋白酶-3（caspase-3）的表达，减轻心肌炎症反应^[42]。

银杏酮酯还可调控细胞内钙超载，改善缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤时膜蛋白的功能受到抑制，膜蛋白（受体酶、离子通道等）活性受到抑制，钠离子/钙离子（Na⁺/Ca²⁺）交换蛋白功能下降。银杏酮酯可通过减轻钠钙离子交换器的异常表达，维持缺血期间膜电位的稳定性^[43]，减少缺血后心室肌细胞内游离钙浓度的增加，促进心肌收缩功能的恢复^[44]。

此外，银杏酮酯也可改善微血管功能障碍，减轻缺血再灌注损伤。缺血再灌注可引起微循环障碍，生成大量炎症介质、趋化因子，激活白细胞、血管内皮细胞表达黏附

分子，造成血管结构损伤。银杏酮酯可减轻心肌超微结构损伤，降低心机血管紧张素 II（Ang II）、心房利钠肽（ANP）的水平^[45]，升高冠脉流出液中超氧化物歧化酶（SOD）的活性，减少 LDH 含量，对心肌缺血再灌注损伤后心功能的下降具有预防和保护作用^[46]。

2.1.4 抗心室重构 心室重构是由于心肌细胞的凋亡、心肌细胞外基质改变而引起心肌重量容量增加及心室形状发生改变，是导致心力衰竭的重要因素。心室重构的主要病理变化表现为心肌细胞肥大凋亡、心室肥厚和心肌间质纤维化。Toll 样受体 4（TLR4）、NF- κ B 等参与了受损心肌的炎症反应及心肌肥大的病理过程；B 淋巴细胞瘤-2（Bcl-2）、Bcl-xl、Bax 是细胞凋亡的主要调控基因。

银杏酮酯可减轻心肌病理损害，改善压力超负荷大鼠的血流动力学指标和减轻其心室重构^[47]。银杏酮酯还能明显抑制 NF- κ B p65 核易位，减弱 TLR4/NF- κ B 信号传导从而抑制心肌肾素-血管紧张素系统（RAS）的激活，防治心肌肥大^[48]。银杏酮酯还能调节心室压力，对心肌组织 TNF- α 通路有调控作用，增加保护性受体 TNFR2 的表达，起到保护心功能的作用^[49]。银杏酮酯还可促进兔心肌细胞抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-xl 的表达，抑制心肌细胞凋亡^[50]。

2.1.5 抗心律失常 心律失常是由于心脏电冲动的起源异常和（或）传导异常而引起的心率和节律异常。实验研究中常采用乌头碱、哇巴因等制作大鼠整体心律失常模型，银杏酮酯能提高乌头碱和哇巴因造成心律失常的阈剂量^[51]，降低右心房自律性，降低心房收缩力，延长左心房功能不应期，降低左心房的静息后增强效应，减少心室肌细胞内游离钙浓度^[52]。

2.2 在神经系统方面的药理作用

2.2.1 改善脑血管机制 改善脑血管功能的机制研究与对心血管的研究相似，主要观察对血液黏度、血液流变学及血小板聚集等因素的影响。银杏酮酯在抗血小板聚集和血液流变学上具有独到的优势。脑缺血再灌注损伤可表现为脑水肿和脑细胞坏死，研究发现银杏酮酯可降低大鼠的脑梗死体积，改善神经行为障碍和血液流变学，对脑缺血损伤具有保护作用^[53]。

2.2.2 改善认知障碍机制 认知障碍常表现为生活能力、学习记忆力下降，以及与增龄相关的渐进性智能减退。主要机制有自由基引起的 DNA 损伤、p53 通路的活化、免疫炎症反应、氧化应激、毒性和神经细胞凋亡等。神经炎性斑块、神经元纤维缠结、神经突触和神经元脱失是其特征性的神经病理改变。银杏酮酯可改善衰老海马神经元的氧化 DNA 损伤，降低氧化 DNA 损伤的标志物 8-羟基脱氧鸟苷的表达，延缓端粒长度的缩短，改善脑衰老^[54]。银杏酮酯还可通过抑制 p53 通路的活化来改善认知障碍。p53 是 SIRT1 的生理性底物，而 p21 是 p53 的下游基因，银杏酮酯可使 STRT1 表达增加，p21 表达降低，从而抑制 p53 的活化^[55]。还对大鼠海马 CA1 区胶质细胞超微结构的损伤有明显恢复作用，能抑制衰老大鼠的神经炎症反应^[56]。此外还

可改善细胞活力,增加 Bcl-2/Bax 的表达,降低活化 caspase-3 的表达,减少胞内 ROS 含量,抑制 A β 诱导的细胞凋亡和减轻细胞内氧化应激反应,保护神经元^[57]。

2.2.3 对抗抑郁样行为机制 抑郁症的发病通过慢性应激导致前额叶与海马为主的脑区中神经元细胞损伤,NOD 样受体家族成员 NLRP3、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)、5-HT1AR/cAMP/PKA 等作为主要的通路靶点参与发病过程,此外也与免疫系统功能紊乱关系密切。银杏酮酯可升高前额叶与海马 p-ERK1/2 的表达^[58],降低 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 的表达,降低血清促炎性因子 TNF- α 、IL-6 的分泌^[59],减少 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白,逆转抑郁大鼠血清和海马炎症细胞因子^[60],改善大鼠抑郁样行为。

2.2.4 改善中枢神经系统炎症机制 中枢神经系统炎症是大脑或脊髓清除受损组织、促进组织修复的免疫反应过程,脑内小胶质细胞活化会导致脑内炎症因子水平升高,损害大脑结构和功能。银杏酮酯可抑制细胞形态学改变,抑制炎症因子的分泌^[61],减少促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B p65 通路的信号传导,具有抗炎作用^[62]。

2.2.5 促进神经再生机制 周围神经损伤后,促进神经再生的机理之一是神经营养因子的促进作用,对其可通过检测功能恢复率等指标来评价。银杏酮酯可改善术后坐骨神经功能指数、运动神经传导速度,神经及相应组织中的 NGF 表达也有增加^[63];还能抑制神经纤维中诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 的表达^[64],促进损伤神经细胞的再生。

2.3 调节脂代谢 体内脂肪酸代谢及胆固醇水平的稳定受多个环节影响,参与脂肪和胆固醇代谢的调控基因常为相同转录因子所调节。银杏酮酯可通过改变肉毒碱棕榈酰基转移酶 (CPT1A) 的表达量而降低甘油三酯水平^[65],抑制血清胆固醇和乳酸脱氢酶的升高,并且能在肝脏中调控涉及脂质、碳水化合物代谢,和血管收缩、离子转运等有关基因^[66]。

2.4 改善应激反应 应激是机体受到外环境刺激所出现的包括精神、内分泌、免疫等方面的综合反应,与下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴兴奋性相关,过度应激会对免疫、神经及血液系统产生损害。银杏酮酯可恢复生理应激大鼠的活动性,提高肝脏、心脏和脑组织中 SOD 活性,提升 GSH 还原酶活性,降低丙二醛水平,对氧化应激有一定的保护作用^[67]。

3 小结

银杏酮酯采用来自规范化种植基地的银杏叶原药材,运用“双重吸附,双重去除”的提取工艺生产,提升了银杏酮酯中总黄酮的含量,降低了致敏成分,品质更优。以指纹图谱检测技术保证产品质量的稳定均一^[68]。银杏酮酯能保护心肌缺血再灌注损伤、抗心律失常、能拮抗血小板聚集、降低血黏度、改善氧化应激反应和脂代谢异常、延缓相关功能的退行性改变及缓解抑郁样行为,对心脑血管疾病、神经系统疾病有较好的治疗作用,在西药治疗的基

础上加载银杏酮酯能使疗效得到进一步的提高,且未见明显不良反应,无论是单独用药,还是作为基础药物与其他药物联合用药,都具有广阔的应用前景。

目前对银杏酮酯的药理研究还比较局限,今后应扩大到在其他模式生物学的实验动物进行研究,以获取更多的科学资料。由于银杏叶制剂是为数不多的得到中西方都认可的植物药之一,因此要进一步提升其现代化、科学化和标准化的水平,提高生产工艺标准,深入探究临床疗效和作用机理,以期促进其临床的科学用药和合理用药。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020 年版一部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[2] 唐 溱, 姜典卓, 赵晓霞, 等. 银杏叶提取物质量标准比较及标准提高思路探讨 [J]. 中国药品标准, 2020, 21 (1): 21-25.

[3] 郑 爽. 银杏酮酯分散片对冠心病稳定型心绞痛 (心血瘀阻证) 心绞痛症状及中医证候的疗效观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.

[4] 丁水生, 周德智, 陈科芳. 杏灵颗粒对缺血性心脏病影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(4): 211-212.

[5] 岳洪峰. 银杏酮酯滴丸对冠心病不稳定型心绞痛疗效及血清氧化应激的影响 [J]. 中国药房, 2014, 25 (19): 1785-1786.

[6] 郑 虹, 米树华, 赵全明, 等. 杏灵分散片对急性冠状动脉综合征患者炎症因子的表达和心功能的影响 [J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(5): 361-363.

[7] 朱琦敏. 银杏酮酯滴丸、麝香保心丸及灯盏生脉胶囊治疗稳定型心绞痛药物经济学分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(7): 89-90.

[8] 刁亚锋. 银杏叶片与银杏酮酯分散片治疗冠心病心绞痛临床比较 [J]. 中外医疗, 2019, 38(32): 100-102.

[9] 李志强, 常红娟. 丹香冠心注射液联合杏灵分散片治疗心脉瘀阻型冠心病心绞痛 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 281-284.

[10] 赵 杰. 单硝酸异山梨酯联合银杏酮酯滴丸治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 232-233.

[11] 程弘禹. 银杏酮酯分散片降低急性缺血性脑卒中后炎症反应的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016.

[12] 赵高年, 刘 颖, 王荣富. 银杏酮酯分散片治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 江苏医药, 2012, 38(19): 2334-2335.

[13] 陈勇军, 张 平, 曹 琳, 等. 杏灵分散片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度和血清炎症因子的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 719-722.

[14] 任会菊, 郑东焕, 高园园, 等. 银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 701-705.

[15] 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.

[16]

陈 静. 阿司匹林联合银杏酮酯分散片治疗缺血性脑卒中疗效及安全性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6): 144-146.

[17]

欧阳 葵, 张 勇, 陈尼卡, 等. 银杏酮酯片联合依达拉奉治疗出血性脑梗死患者疗效及对神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊 [2020-08-17]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.1020.064.html>.

[18]

Pan W, Zhu W, Gao Q, *et al.* Effect of Yin-Xing-Tong-Zhi Tablets on improving vascular cognitive impairment no dementia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6184260.

[19]

顾 超, 沈 婷, 袁灿兴. 银杏酮酯片治疗非痴呆型血管性认知功能损害的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22): 2699-2701.

[20]

郑裕彬. 银杏酮酯滴丸联合多奈哌齐治疗轻中度血管性痴呆的疗效观察[J]. 临床医学工程, 2020, 27(2): 155-156.

[21]

杨 旭, 范 欣, 杨 希. 银杏酮酯片联合丁苯酞软胶囊治疗血管性轻度认知功能障碍的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1089-1092.

[22]

张 骐, 陈爱霞, 陈 燕, 等. 银杏酮酯分散片治疗脑小血管病所致轻度认知障碍的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(10): 1231-1232.

[23]

吴定国, 李伟华, 周志鸿, 等. 银杏酮酯滴丸在阿尔茨海默病治疗中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(9): 712-714.

[24]

张 峰, 袁 菁, 顾曙光. 银杏酮酯分散片联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知及行为能力的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(2): 62-64.

[25]

王 宪, 高效斗, 丁建萍, 等. 杏灵颗粒治疗糖尿病周围神经病变 30 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(5): 34.

[26]

高 洁, 杜 燕, 杨晓平. 杏灵分散片联合甲钴胺与单用甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的对照研究[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(34): 5-6.

[27]

张 芹, 杨科朋, 魏新侠, 等. 银杏酮酯滴丸治疗脑动脉硬化眩晕的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(22): 143-144.

[28]

陈永源, 廖明淑, 卢雪清. 中西医结合治疗颈性眩晕 56 例临床观察[J]. 医学信息, 2009, 22(3): 372-373.

[29]

贾应勃, 史丙利, 刘 健, 等. 甲磺酸倍他司汀片联用银杏酮酯滴丸治疗颈性眩晕的临床观察[J]. 中医药导报, 2014, 20(5): 64-66.

[30]

任黔玲, 周 溯, 马良金, 等. 银杏酮酯滴丸与苯磺酸左旋氨氯地平 and 厄贝沙坦用于老年高血压的疗效和安全性[J]. 西部医学, 2018, 30(5): 748-751.

[31]

廖清池, 柳书可, 胡艳丽, 等. 银杏酮酯分散片联合常规治疗对合并颈动脉不稳定斑块高血压病患者血清 MicroRNA-21 及 MMP-9 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(7): 791-795.

[32]

叶旭玲. 杏灵颗粒治疗高脂血症 40 例[J]. 浙江中医学院学报, 2002, 26(4): 47.

[33]

钟晓南. 血小板活化因子受体拮抗剂治疗缺血性卒中的中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(1): 1-5.

[34]

王淑仙, 崔艳英, 沈连忠. 银杏酮酯对动物急性脑缺血保护作用[J]. 中成药, 1998, 20(10): 3-5.

[35]

包怡敏, 赵 妍, 李 梅, 等. 银杏酮酯对急性血瘀证大鼠血液流变学和免疫功能调控[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 904-906.

[36]

富 晶, 王虹艳, 曲 鹏. 银杏叶提取物对脂多糖介导的血管内皮细胞低密度脂蛋白受体 LOX-1 表达的影响[J]. 大连医科大学学报, 2006, 28(5): 378-380.

[37]

沈建颖, 孙爱军, 顾笑梅, 等. 银杏叶提取物 GBE50 对缺氧致内皮细胞功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2): 151-154.

[38]

姚 媛. 银杏提取物 50 通过调节自噬降低 ROS 水平保护高糖对血管内皮细胞的损伤作用[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 71-76.

[39]

包怡敏, 刘爱华, 张志雄, 等. 银杏酮酯与丹参预处理对心肌缺血再灌注中环氧化酶-2 及其反向效应物的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1056-1060.

[40]

史婷婷, 庄让笑, 周红萍, 等. 银杏酮酯联合芹菜素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 81-84.

[41]

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(11): 9194-9206.

[42]

Qiao Z Y, Huang J H, Ma J W, *et al.* *Ginkgo biloba* extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(1): 347-353.

[43]

Liu A H, Bao Y M, Wang X Y, *et al.* Cardio-protection by *Ginkgo biloba* extract 50 in rats with acute myocardial infarction is related to Na⁺-Ca²⁺ exchanger[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(4): 789-800.

[44]

刘爱华, 张志雄. 银杏酮酯对缺血豚鼠心室肌细胞 I_{Ca-L} 和游离钙的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(3): 329-333.

[45]

包怡敏, 张志雄, 李 云, 等. 银杏酮酯对再灌注损伤心肌内分泌因子的调节作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(7): 822-824.

[46]

包怡敏, 张志雄. 从心肌力学观察银杏酮酯抗心肌缺血再灌注损伤的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(1): 28-32.

[47]

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.

[48]

Jiang H, Qu P. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on local renin-angiotensin system through TLR4/NF-κB pathway in cardiac myocyte[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5857-5862.

[49]

姜 丽, 杨子平, 包怡敏. 银杏酮酯对急性血瘀证大鼠血流动力学及心肌组织肿瘤坏死因子-α 通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 34-38.

[50]

张 锋,陈润芬,李惠丽,等. 银杏叶提取物 GBE50 对兔心肌组织 bcl-2、bcl-xL 基因表达的影响[J]. 中 成 药, 2005, 27(1): 60-62.

[51]

王星禹,张志雄,刘爱华. 银杏酮酯(GBE 50) 抗心律失常作用研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 199-203.

[52]

王星禹,张志雄,刘爱华. 银杏酮酯(GBE 50) 对心肌生理特性及细胞内游离钙的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1866-1870.

[53]

朱桂荣,潘家祜. GBE50 对高脂大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 复旦学报(医学版), 2004, 31(5): 502-504.

[54]

郝 莉,任秀花,赵 妍,等. 银杏酮酯抗自然衰老大鼠前额叶皮层氧化 DNA 损伤和延缓端粒长度的作用及其机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 38-42.

[55]

郝 莉,徐玉英,郭春霞,等. 银杏酮酯抗 H₂O₂ 诱导衰老海马神经元氧化 DNA 损伤的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 83-88.

[56]

贺改英,张志雄,徐 颖,等. 银杏叶提取物对衰老大鼠前额叶皮层和海马炎性细胞因子及胶质细胞超微结构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1064-1068.

[57]

夏趁意,赵 妍,徐 颖,等. 银杏酮酯抑制 β-淀粉样蛋白诱导海马神经元细胞凋亡的研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 2030-2034.

[58]

李 宁,周珊珊,胡 蕊,等. 银杏酮酯对抑郁大鼠脑内 ERK1/2 及其磷酸化水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(8): 948-951.

[59]

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.

[60]

刘富群,高 崎,王丹丹,等. 银杏酮酯(GBE50) 抑制 NLRP3 炎症小体活性改善大鼠抑郁样行为[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 54-58.

[61]

刘富群,高 崎,王丹丹,等. 银杏酮酯抑制 LPS/ATP 诱导原代小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3346-3352.

[62]

He G Y, Yuan C G, Hao L, *et al.* GBE50 attenuates inflammatory response by inhibiting the p38 MAPK and NF-κB pathways in LPS-stimulated microglial cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 368598.

[63]

林浩东,王 欢,陈德松,等. 银杏酮酯对大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子蛋白表达的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2007, 34(5): 737-740.

[64]

林浩东,王 欢,陈德松,等. 银杏酮酯对大鼠坐骨神经损伤后诱导一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(7): 485-488.

[65]

陈 佳,谢作权,叶 赛,等. 银杏叶提取物 GBE50 对 HepG2 细胞甘油三酯代谢的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(7): 961-964.

[66]

Gu X, Xie Z, Wang Q, *et al.* Transcriptome profiling analysis reveals multiple modulatory effects of *Ginkgo biloba* extract in the liver of rats on a high-fat diet[J]. *FEBS J*, 2009, 276(5): 1450-1458.

[67]

方 阅,刘皋林. 银杏提取物 GBE50 对紫外线 C 辐射诱导大鼠氧化应激的保护作用[J]. 内科理论与实践, 2007, 2(6): 432-434.

[68]

王丹丹,闫玉娇,王 军,等. 银杏酮酯黄酮类成分指纹图谱分析方法建立[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1194-1199.