

银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019)

北京脑血管病防治协会 银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组

通信作者:张倩,Email:gongchangqian@126.com;赵性泉,Email:zxq@vip.163.com

【摘要】 银杏叶提取物注射液临床应用广泛,先后被用于脑血管、心血管及周围循环障碍等疾病的临床治疗,受到多个指南及专家共识的推荐。本共识围绕临床应用中关键问题进行编写,将循证医学的文献证据与多学科的专家临床经验有机结合起来,对银杏叶提取物注射液在缺血性卒中、痴呆、冠心病、突发性耳聋、耳鸣、眩晕、视网膜病变、动脉硬化闭塞症及糖尿病周围神经病变中的应用提出建议,为临床医师用药提供指导。

【关键词】 银杏; 卒中; 痴呆

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.002

Chinese expert consensus on clinical application of Ginkgo leaf extract injection

Beijing Stroke Association, Writing Group of Expert Consensus on Clinical Application of Ginkgo Leaf Extract Injection

Corresponding authors: Zhang Qian, Email: gongchangqian@126.com; Zhao Xingquan, Email: zxq@vip.163.com

【Key words】 Ginkgo biloba; Stroke; Dementia

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.002

银杏(Ginkgo biloba L.)是冰川时期存活在地球上的孑遗植物,素有“活化石”之称。中国是银杏的发源地,其资源占世界总量的70%左右。目前,中国食品药品监督管理局已经批准了数十种银杏叶提取物剂型,包括银杏叶片、胶囊、颗粒、软胶囊、分散片、丸、酏、滴剂、口服液、银杏叶提取物注射液等,临床应用广泛,先后被用于脑血管、心血管及周围循环障碍等疾病的临床治疗。对比部分同类银杏叶提取物剂型,银杏叶提取物注射液有效成分明确,应用时间较长,应用范围较广,积累了一定的研究数据和应用经验,并受到《中国脑血管病防治指南》^[1]、《中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[2]、《World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias》^[3]、《MIMS 心血管疾病用药指南 2018/2019》^[4]、《Clinical Practice Guideline: Sudden

Hearing Loss》^[5]、《前庭疾病国际分类方向下眩晕疾病的临床诊疗思维及治疗原则》^[6]、《良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)》^[7]、《眩晕急诊诊断与治疗专家共识》^[8]、《突发性耳聋诊断和治疗指南》^[9]、《临床路径释义耳鼻咽喉分册》^[10]、《国家药物处方集》等多个专家指南及共识的推荐,具有较好的疗效。

为了使临床医师能够更充分地了解和安全使用银杏叶提取物注射液,北京脑血管病防治协会组织多学科相关专家起草编撰《银杏叶提取物注射液临床应用专家共识》。本共识以“银杏叶提取物”及“ginkgo biloba extract、extract of ginkgo biloba”为关键词检索公开发表的临床及基础研究学术论文6500余篇,基于上述文献证据,围绕银杏叶提取物注射液临床应用中的关键问题,制作第1轮专家研讨问卷,基于文献证据与问卷调查结果形成专家共识初稿;然后以专家研讨等方式对共识初稿进行修订,形成修订稿;在此基础上进行第2轮专家研讨完善共识;最后,组织专家论证会,形成本共识终稿。工作组后续将基于新证据,定期更新和完善本共识。

一、银杏叶提取物注射液有效成分及作用机制

银杏叶的现代应用研究与开发始于德国,德国威玛舒培博士药厂于1965年研发出一种银杏叶提取物,将其用于预防和治疗阿尔茨海默病(AD)、末梢血管阻塞等疾病,并于1972年申请了专利;另一家植物药龙头企业——法国意迪那公司生产的银杏叶提取物则于1993年获得欧洲专利,以两企业原料开发的注射剂在中国按照化学药品注册,通用名为“银杏叶提取物注射液”,商品名分别为“金纳多”和“悦康通”。

(一)银杏叶提取物注射液有效成分

银杏叶提取物注射液是由银杏树干燥叶中提取的活性物质制备的注射用制剂,主要有效成分为银杏黄酮类化合物和银杏内酯类化合物。

1. 银杏黄酮类化合物:银杏黄酮类化合物是

天然的强抗氧化剂,能够抑制细胞膜脂质发生过氧化,其作用机制主要表现为清除自由基和活性氧、螯合金属离子、保护和还原体内的抗氧化剂等^[11]。银杏黄酮类化合物特殊的酚羟基结构,可以提供用于活性自由基结合的氢原子,且酚羟基数目越多,抗氧化能力越强。酚羟基中氧原子的负电荷能分散到苯环、碳碳双键的共轭体系中,使得羟基的 H-O 键易断裂,具有供氢的作用。在多酚类抗氧化作用机制中,当苯环上含有两个邻羟基时,酚羟基的氧自由基可与邻位的羟基形成分子内氢键,因此酚羟基与自由基反应后可生成稳定性较高的半醌式自由基,从而中断自由基链反应,半醌式自由基与第二自由基继续反应,生成稳定的醌结构。有报道指出,银杏黄酮类 B 环中 3',4' 的羟基活性最强,在黄酮清除自由基的反应中具有重要作用^[11]。

2. 银杏内酯类化合物:另一有效成分银杏内酯类化合物,是血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂,能够抗血小板聚集、抗炎。银杏内酯类成分的化学结构比较特殊,分子骨架小、结构非常紧密,分子中碳骨架高度官能团化,整个分子呈扭曲的笼形结构^[12]。构效关系研究证明,银杏内酯类化合物结构特征与抗 PAF 活性有重要关系,皆由一个螺 4:4 壬烷、一个四氢咪喃和 3 个 γ -内酯组成 6 个五元环,并接一个叔丁基及 1~3 个羟基的特殊笼型分子结构的二萜化合物。四氢咪喃是抗 PAF 所必需的醚环,羟基经保护所形成的非极性基可显著增加抑制活性,且羟基位置对其抑制 PAF 作用亦有较大影响^[13]。

(二)银杏叶提取物注射液作用机制

银杏叶提取物注射液作用机制主要表现在抗氧化、清除自由基、改善凝血功能、改善血流动力学、抗炎、改善心肌及脑缺血再灌注损伤等方面的作用。

1. 抗氧化、清除自由基作用:动物实验表明,银杏叶提取物注射液能够明显减少大鼠体内脂质过氧化产生的 NAPDH-Fe³⁺ 离子,同时显著提高大鼠体内超氧化物歧化酶(SOD)活性,拮抗自由基作用,抑制脂质过氧化表现^[14-15]。与此同时,银杏叶提取物注射液还可通过参与调节脂蛋白-胆固醇的代谢,帮助纠正体内自由基代谢紊乱,通过增加抗氧化酶活性发挥抗氧化、清除自由基的作用^[16]。

2. 改善凝血功能作用:有研究采用双光子活体成像技术,对小鼠脑血管闭塞-溶栓过程进行实

时监测表明银杏叶提取物注射液可显著抑制血栓形成、减缓血栓导致的凝血瀑布现象,持续给药可促进血栓部位血管修复。

3. 改善血流动力学作用:研究显示,银杏叶提取物注射液可选择性地作用于脑组织血管,通过抑制血小板聚集、减少血管阻力、降低血液黏稠度、增加脑组织供血供氧促进脑组织血管血液流动性增加,帮助改善脑组织微循环,从而有效保障脑组织的养分供给^[17]。

4. 抗炎作用:动物实验表明,银杏叶提取物注射液低、中、高剂量均可显著降低大鼠血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)浓度,提示可发挥一定的炎症抑制作用^[15]。此外,银杏叶提取物注射液还可在一定程度上抑制脂多糖对胶质细胞的刺激,减少肿瘤坏死因子和白介素-1b 的产生,降低炎症因子活性水平^[18]。

5. 改善心肌、脑缺血再灌注损伤作用:动物模型实验显示,银杏叶提取物注射液可通过提高 SOD 活性,降低体内脂质过氧化物丙二醛含量,减轻缺血脑组织的水肿,改善缺血脑组织的毛细血管通透性,从而有效降低脑缺血大鼠的脑卒中面积^[19]。还有研究表明,银杏叶提取物注射液能有效改善大鼠心肌缺血状态,降低大鼠心律不齐及心电图紊乱等表现,显著提高实验大鼠缺血再灌注心脏的冠状动脉流量、主动脉流量、左心室舒张压以及左心室舒张最大速率,从而发挥对缺血再灌注心肌的保护作用^[20-21]。

(三)应用共识

银杏叶提取物的主要化学活性成分为银杏黄酮类化合物和银杏内酯类化合物,对抗氧化、清除自由基、改善凝血功能、血流动力学、抗炎、改善心肌及脑缺血再灌注损伤等多个方面具有调控作用;在改善脑部血液循环方面,银杏叶提取物注射液能促进脑血液流动、加快血栓的清除及受损血管的修复。

二、银杏叶提取物注射液的安全性研究

1. 研究证据:银杏叶提取物注射液由于高质量的原料和生产工艺,临床使用安全。有荟萃分析采用银杏叶提取物注射液、悦康通、金纳多等检索词系统检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、EMBASE、ClinicalTrials.gov、Cochrane Library 等多个数据库,纳入 607 篇文献共计 716 个银杏叶提取物注射液组,研究结果证实银杏叶提取物注射液的不良反

应发生率低,其纳入的个案报道均无药物相关死亡病例,经停药或对症治疗均缓解或恢复正常^[22]。长期毒性实验研究结果显示,使用临床用药剂量 2 000 倍的 1 000 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 剂量干预小白鼠 8 周,试验组外观体征、行为活动、体重增长均无明显异常变化;试验组小鼠血液学检测、血液生化检测结果及组织病理学检查均未见明显异常,提示银杏叶提取物注射液用于临床治疗安全。2015 年,由首都医科大学附属北京天坛医院牵头、全国 31 家医院参加进行了一项银杏叶提取物注射液上市后大样本、单臂、非随机、开放、多中心安全性再评价临床试验,该项观察完成 2 980 例有效病例,受试者均为该药说明书所述脑部及周围血液循环障碍患者,用药后针对安全性指标进行评价;结果显示,整个研究中观察到的不良事件均为轻度,不良事件均已缓解或消失/复常。

2. 应用共识:长期毒性实验研究结果证实,银杏叶提取物注射液不良反应发生率低,不良事件均为轻度,其经停药或对症治疗均缓解或恢复正常,用于临床治疗安全。

三、银杏叶提取物注射液在缺血性卒中的临床应用建议

1. 研究证据:韩国一项针对 232 例急性缺血性卒中患者的回顾性研究表明,应用银杏叶提取物注射液可在 90 d 内获得临床疗效,且前 3 个月内症状性颅内出血率无增加^[23]。Zeng 等^[24]发表的一篇 Meta 分析结果显示,银杏叶提取物注射液能够治疗急性缺血性卒中后神经功能缺损。顾香和邢铁艳^[25]在急性缺血性卒中患者中使用银杏叶提取物注射液治疗,治疗后在血液流变学方面,治疗组患者全血高切、低切黏度、纤维蛋白原、红细胞比容及红细胞聚集指数均明显低于对照组;在炎症因子方面,治疗组患者 hs-CRP、同型半胱氨酸及白介素-6 水平均低于对照组;且治疗组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)得分均低于对照组,提示银杏叶提取物注射液治疗卒中具有改善血液流变学、降低血栓再发风险和保护脑组织的效果。姜丹和马连星^[26]观察银杏叶提取物注射液结合早期康复治疗急性缺血性卒中的临床疗效,将 60 例缺血性卒中患者随机分为银杏叶提取物注射液组和对照组(低分子右旋糖酐),观察两组患者治疗前后血脂、血液流变学及神经功能缺损的变化;结果显示,银杏叶提取物注射液结合早期康复能改善血脂及血液流变学,减轻急性缺血性脑卒中患者

的神经功能缺损,提高临床疗效。

2. 应用共识:推荐银杏叶提取物注射液用于缺血性卒中急性期(一般指发病后 2 周内,轻型 1 周内,重型 1 个月内)。

四、银杏叶提取物注射液在痴呆诊疗中的临床应用建议

1. 研究证据: Tan 等^[27]进行了一项荟萃分析,根据国际诊断标准研究了银杏叶提取物注射液对 2 561 例 AD 患者的影响,结果显示,银杏叶提取物注射液治疗可改善认知障碍。Weinmann 等^[28]对 3 000 例 AD 患者进行了一项历时 5 年的随机双盲临床研究,结果显示,银杏叶提取物注射液具有减轻并延缓痴呆发生的作用。黄建申等^[29]的研究将 80 例 AD 患者随机分为对照组和观察组各 40 例,在口服盐酸多奈哌齐的基础上观察组患者加用银杏叶提取物注射液,两组均连续治疗 3 个月,两组患者简易精神状态量表(MMSE)、画钟试验积分(CDT)及日常生活功能量表(ADL)积分均得到改善,其中观察组改善的幅度明显高于对照组,银杏叶提取物注射液可改善 AD 患者认知功能,其作用机制可能与介导环磷酸腺苷-蛋白激酶 A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-PKA-CREB)信号通路有关。于广娜^[30]对 35 例血管性痴呆(VD)患者采用银杏叶提取物注射液及常用痴呆治疗口服药(盐酸多奈哌齐片)治疗 3 个月后,观察治疗前后 ADL、血管性痴呆辩证量表(DSVD)和 MMSE 评分,检测治疗前后血清内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平,采用经颅多普勒仪检测治疗前后大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉(MCA)平均血流速度和搏动指数;结果显示,使用银杏叶提取物注射液的观察组患者认知功能疗效总有效率为 77.14%,明显高于对照组(51.43%),且观察组 ADL 改善总有效率、MMSE 评分均明显高于对照组,提示银杏叶提取物注射液能改善血管内皮功能、清除氧自由基、改善大脑的血液流动性、促进脑部血液循环,这有利于神经组织的新陈代谢,从而促进 VD 好转。

2. 应用共识:对于 AD 或 VD 患者,建议使用银杏叶提取物注射液治疗,可改善认知功能障碍、改善脑微循环、保护脑组织、改善神经系统功能。

五、银杏叶提取物注射液在冠心病等心血管疾病中的临床应用建议

1. 研究证据:有研究系统评价银杏叶提取物注射液治疗冠心病心绞痛的疗效与安全性,共纳入

6 项冠状动脉粥样硬化性心脏病的随机对照临床试验(RCT)研究,共计 577 例患者;结果显示,采用银杏叶提取物注射液治疗组心绞痛症状改善总有效率优于对照组,心电图改善有效率亦优于对照组,提示银杏叶提取物注射液治疗冠心病心绞痛症状效果明显,对心电图改善亦有一定效果^[31]。万冬宇^[32]以 130 例急性冠状动脉综合征患者为研究对象,对照组给予基础治疗,观察组在对照组基础上使用银杏叶提取物注射液治疗,观察治疗后炎症因子指标的变化情况;结果显示,银杏叶提取物注射液能降低炎症因子水平、减轻动脉硬化炎症反应,进一步抑制动脉粥样硬化进展,延缓急性冠状动脉综合征的演变。

2. 应用共识:银杏叶提取物注射液能改善心肌功能、降低炎症因子水平、减轻动脉硬化炎症反应,根据研究推荐银杏叶提取物注射液用于冠心病的治疗。

六、银杏叶提取物注射液在突发性耳聋、耳鸣、眩晕等疾病中的临床应用建议

1. 研究证据:(1)突发性耳聋、耳鸣:罗婷和刘名玉^[33]观察到对于突发性耳聋伴耳鸣患者,耳鸣治疗仪配合银杏叶提取物注射液药物治疗组总有效率高于仅应用耳鸣治疗仪治疗的对照组,红细胞变形指数高于对照组,红细胞聚集指数、血浆黏度水平均较对照组低,结果提示突发性耳聋伴耳鸣患者采用耳鸣治疗仪配合银杏叶提取物注射液等药物治疗可改善患者耳鸣、耳聋症状,提高其临床疗效,改善血液流变学指标,促进体内微循环。另有研究观察银杏叶提取物注射液联合甲钴胺治疗 2 型糖尿病耳聋耳鸣的临床效果,结果显示,耳聋、耳鸣疗效以及消极情绪评分方面,联合用药组均明显优于未应用银杏叶提取物注射液治疗的对照组,提示选择银杏叶提取物注射液对 2 型糖尿病耳聋耳鸣疾病患者进行治疗,可促进患者内耳血管扩张、改善患者血液循环、显著提高血管携氧量、改善听力^[34]。杜莉和李涛^[35]对 1994—2006 年在国内生物医学期刊上发表的有关银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋的临床研究文献进行检索,筛选出 19 篇文献进行归纳分析,结果显示,与对照组(传统的低分子右旋糖酐、能量合剂等治疗)比较,银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋更有效,认为临床上可优先考虑选择银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋。(2)眩晕:有研究者观察银杏叶提取物注射液治疗椎基底动脉缺血性眩晕的临床疗效,结果

显示,银杏叶提取物注射液治疗后临床症状及脑血流速度均有明显改善;该研究证实银杏叶提取物注射液可扩张脑血管、改善血流供应、增加脑血流量、降低脑血管阻力,并能改善脑缺血、缺氧,减轻脑水肿和脑供血不足造成的脑功能障碍,治疗椎基底动脉缺血性眩晕疗效明显^[36]。杨青云^[37]对 53 例椎-基底动脉供血不足眩晕患者给予银杏叶提取物注射液治疗,结果显示,银杏叶提取物注射液治疗组患者双侧椎动脉(VA)及基底动脉(BA)血流速度较对照组改善明显,提示银杏叶提取物注射液治疗眩晕可有效改善椎-基底动脉系统血流速度,效果确切。(3)梅尼埃病:高明^[38]观察银杏叶提取物注射液治疗梅尼埃病的疗效,结果显示,银杏叶提取物注射液治疗组总有效率为 93%、对照组为 74%,经统计学检验两组有效率的差异有统计学意义,证实银杏叶提取物注射液对梅尼埃病有较好的疗效。

2. 应用共识:在《突发性耳聋诊断和治疗指南》中推荐:银杏叶提取物注射液用于突发性耳聋急性发作期(3 周以内),建议采用糖皮质激素联合银杏叶提取物治疗,可改善患者耳聋、耳鸣症状;突发性聋可能会出现听神经继发性损伤,急性期及急性期后可给予营养神经药物和抗氧化剂(如银杏叶提取物)治疗;推荐银杏叶提取物注射液用于眩晕、梅尼埃病、耳聋耳鸣疾病治疗。

七、银杏叶提取物注射液在视网膜病变中的临床应用建议

1. 研究证据:关红等^[39]研究银杏叶提取物注射液对糖尿病视网膜病变的治疗效果,治疗组采用银杏叶提取物注射液及降糖药物常规治疗,研究结果显示,治疗组患者眼底微血管瘤数目明显减少、出血及渗出明显吸收、视力明显改善,提示银杏叶提取物注射液可改善眼底微循环,促进微血管瘤及出血斑的吸收,对于治疗早期糖尿病性视网膜病变有良好的效果,可减弱或延缓糖尿病性视网膜病变的进展。谢威义^[40]对 100 例非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者给予银杏叶提取物注射液治疗,结果显示,银杏叶提取物注射液治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变可使疗效得到显著提升,促进患者视力改善。

2. 应用共识:推荐银杏叶提取物注射液用于糖尿病性视网膜病变的临床治疗,改善患者的视力,可减弱或延缓糖尿病性视网膜病变的发展。

八、银杏叶提取物注射液在动脉硬化闭塞症及糖尿病周围神经病变中的临床应用建议

1. 研究证据:有研究显示,糖尿病下肢血管病变患者在积极控制血糖的基础上,给予银杏叶提取物注射液治疗,治疗组间歇性跛行及肢体麻木、疼痛减轻或消失,彩色多普勒检查显示下肢动脉管腔增宽、峰值流速降低、频谱宽度变窄,与治疗前比较差异有统计学意义。胡培良^[41]对 64 例血栓闭塞性脉管炎患者进行病例对照研究,结果显示,银杏叶提取物注射液治疗后血清一氧化氮含量较治疗前显著升高,血清内皮素含量较治疗前显著降低,能促进血管舒张、抑制血栓形成。白桦等^[42]对糖尿病周围神经病变患者采用静脉滴注银杏叶提取物注射液,对患者正中神经和腓神经的运动神经传导速度以及感觉神经传导速度进行测量,结果显示,银杏叶提取物注射液较对照组临床效果更显著。

2. 应用共识:推荐银杏叶提取物注射液用于周围血液循环障碍、下肢动脉闭塞症的治疗。此外,在控制患者血糖的前提下,使用银杏叶提取物注射液治疗糖尿病周围神经病变可缓解患者的临床症状。

九、总结

本共识围绕临床应用关键问题进行编写,将循证医学的文献证据与多学科的专家临床经验有机结合起来,使本共识更贴近临床实际应用。目前关于银杏叶提取物注射液较高级别证据主要来源于国外文献研究,未来国内将开展多中心随机对照研究进一步指导临床用药,本共识将定期更新和完善。

执笔专家组成员:赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、戚晓昆(中国人民解放军总医院第六医学中心神经内科)、彭丹涛(中日友好医院神经科、保健部、老年医学中心)、宋海庆(首都医科大学宣武医院神经内科)、张倩(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)

专家委员会成员(按照姓氏拼音排序):白月奎(北京市海淀区医院普外科)、崔志杰(秦皇岛市第一医院神经内科)、段劲峰(绵阳市中心医院神经内科)、邓兵(上海中医药大学附属龙华医院心血管内科)、杜兆江(西安市中心医院眼科)、丁秀勇(首都医科大学宣武医院耳鼻喉科)、樊民(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心血管内科)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科)、何俐(四川大学华西医院神经内科)、胡伟(首都医科大学宣武医院内分泌科)、黄勇华(中国人民解放军总医院第七医学中心神经内科)、孔令义(中国药科大学“天然活性物质发现与研究”江苏省重点实验室)、李刚(同济大学附属东方医院神经内科)、刘永珍(北京市海淀区医院神经内科)、卢林(山东省立医院神经内科)、彭丹涛(中日友好医院神经科、保健部、老年医学中心)、戚晓昆(中国人民解放军总医院第六医学中心神经内科)、石进(中国人民解放军空军特色医学中心神经内科)、宋海庆(首都医科大学宣武医院神经内

科)、宋海涛(北京医院耳鼻喉科)、田建伟(中国人民解放军空军特色医学中心心内科)、王春雪(首都医科大学附属天坛医院神经精神心理科)、王柠(福建医科大学附属第一医院神经内科)、吴昱(北京市海淀区医院老年科)、吴宗贵(海军军医大学附属长征医院心血管内科)、杨东东(成都中医药大学附属医院神经内科)、于逢春(北京市海淀区医院神经内科)、叶放蕾(郑州大学第一附属医院耳鼻喉科)、张倩(首都医科大学附属天坛医院神经病学中心)、赵性泉(首都医科大学附属天坛医院神经病学中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》[M].北京:人民卫生出版社,2007.
Rao ML.Guidelines for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2007.
- [2] 贾建平.中国痴呆与认知障碍诊治指南[M].北京:人民卫生出版社,2010.
Jia JP.Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China [M]. Beijing:People's Medical Publishing House,2010.
- [3] Ihf R,Frölich L,Winblad B,et al.World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias [J]. World J Biol Psychiatry, 2011, 12 (1): 2-32. DOI: 10. 3109/15622975. 2010.538083.
- [4] 美迪医讯亚太有限公司.MIMS 心血管疾病用药指南 2018/2019[M].中国香港:美迪医讯亚太有限公司,2018.
Medi Medical Information Asia Pacific Co., Ltd. MIMS Cardiology 2018/2019 [M]. Hong Kong: Medi Medical Information Asia Pacific Co.,2018.
- [5] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146 (Suppl 3): S1-35. DOI:10.1177/0194599812436449.
- [6] 田军茹,赵性泉.前庭疾病国际分类方向下眩晕疾病的临床诊疗思维及治疗原则 [J]. 中华内科杂志, 2016,55(10):746-749. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.002.
Tian JR, Zhao XQ. Clinical diagnosis and treatment thoughts and treatment principles of vertigo under the international classification of vestibular diseases [J]. Chin J Intern Med, 2016, 55 (10): 746-749. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.002.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会.良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52 (3): 173-177. DOI: 10. 3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.03.003.
Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Guideline of diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo (2017) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 52 (3): 173-177. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2017. 03.003.
- [8] 中国医药教育协会眩晕专业委员会.眩晕急诊诊断与治疗专家共识[J].中华急诊医学杂志, 2018,27(13):

- 248-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.03.005.
Vertigo Professional Committee of China Medical Education Association. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment of vertigo[J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27(13): 248-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.03.005.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.002.
Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Guidelines for diagnosis and treatment of sudden deafness(2015)[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2015, 50(6): 443-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.002.
- [10] 郭德民, 周兵. 临床路径释义: 耳鼻喉科分册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018.
Gun DM, Zhou B. Interpretation of clinical pathway[M]. Beijing: Beijing Union Medical University Press, 2018.
- [11] 张静. 银杏黄酮纯化及生物活性的研究[D]. 江南大学, 2010.
Zhang J. Purification and biological activity of ginkgo flavonoid[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2010.
- [12] 郭瑞霞, 李鹭, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 银杏内酯[J]. 中草药, 2013, 44(6): 641-645. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.06.001.
Guo RX, Li Z, Li LG, et al. Historical story on natural medicinal chemistry of ginkgolides[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2013, 44(6): 641-645. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.06.001.
- [13] 高锦明, 王蓝, 张鞍灵, 等. 银杏叶中有效成分的研究[J]. 西北林学院学报, 1995, 10(4): 94-99. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8972.2011.04.0362.1.
Gao JM, Wang L, Zhang AL, et al. Study on the active components in Ginkgo biloba leaves[J]. University Nor J For Univ, 1995, 10(4): 94-99. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8972.2011.04.0362.1.
- [14] 黄沛力. 银杏叶和山楂叶的抗氧化作用[J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(5): 274-276.
Huang PL. Antioxidant action of Ginkgo biloba leaves and hawthorn leaves[J]. Chin Pharmacol, 1996, 31(5): 274-276.
- [15] 谭莉萍, 廖弈秋, 刘宏, 等. 银杏叶提取物注射液药效再评价研究[J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1159-1162. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2016.11.002.
Tan LP, Liao YQ, Liu H, et al. Efficacy re-evaluation of extract from Ginkgo biloba leaves injection[J]. Cen Sou Phar, 2016, 14(11): 1159-1162. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2016.11.002.
- [16] 苗军, 张馨木, 孙波, 等. 银杏叶提取物对实验性高血脂血症血脂代谢的影响及抗氧化作用[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(11): 1544-1545. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2006.11.044.
Miao J, Zhang XM, Sun B, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on lipid metabolism and antioxidation in experimental hyperlipidemia[J]. Chin J Gerontol, 2006, 26(11): 1544-1545. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2006.11.044.
- [17] 薛岚平, 龙雅丽. 银杏叶提取物对急性脑卒中患者血小板聚集率的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1188-1189. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2003.03.021.
Xue LP, Long YL. Effect of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation in patients with acute stroke[J]. Chin Western Med J Cardio-Cerebrovascular Dis, 2012, 10(10): 1188-1189. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2003.03.021.
- [18] He GY, Yuan CG, Hao L, et al. GBE50 attenuates inflammatory response by inhibiting the p38 MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated microglial cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014(3): 1-9. DOI: 10.1155/2014/368598.
- [19] 赵安东, 李玉亮, 辛益妹, 等. 银杏叶提取物对大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用[J]. 空军医学杂志, 2013, 12(2): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2811.2013.02.010.
Zhao AD, Li YL, Xin YM, et al. Protective effects of extracts of Ginkgo biloba leaf on cerebral ischemia/reperfusion induced oxidative injury in rats[J]. Air Med J, 2013, 12(2): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2811.2013.02.010.
- [20] Guillon JM, Rochette L, Baranès J. Effects of ginkgo biloba extract on two models of experimental myocardial ischemia[J]. La Presse Médicale, 1986, 15(31): 1516-1519.
- [21] Tosaki A, Engelman DT, Pali T, et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) improves postischemic function in isolated preconditioned working rat hearts[J]. Coron Artery Dis, 1994, 5(5): 443-450.
- [22] 胡晶, 徐荣彬, 高乐, 等. 银杏叶提取物注射液不良事件发生率的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(5): 47-52.
Hu J, Xu RB, Gao L, et al. Incidence of adverse drug events extract of Ginkgo biloba leaves injection: a meta-analysis[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2017, 26(5): 47-52.
- [23] Dong- Ick S, Hyung-Suk L, Shin-Hye B, et al. Intravenous administration of EGB 761 and 90-day functional outcome in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurology Asia, 2015, 20(3): 215 - 219. DOI: 203265261528.
- [24] Zeng X, Liu M, Yang Y, et al. Ginkgo biloba for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2006, 37(2): 574-575. DOI: 10.1161/01.str.0000199063.81167.0c.
- [25] 顾香, 邢铁艳. 银杏叶提取物注射液治疗急性脑卒中的临床效果观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(2): 70-72. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.15.040.
Gu X, Xing TY. Clinical effects of the extract of Ginkgo biloba injection on ACI patients[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 21(2): 70-72. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.15.040.
- [26] 姜丹, 马连星. 银杏叶提取物结合早期康复治疗对缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(6): 580-582. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2006.06.022.
Jiang D, Ma LX. Clinical effect of jinnaduo with early recovery therapy for ischemic stroke patients[J]. Chin J Clin Healthc, 2006, 9(6): 580-582.
- [27] Tan MS, Tan L, Zhao QF, et al. Meta-analysis of

- modifiable risk factors for Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86 (12): 1299-1306. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310548.
- [28] Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Geriatr, 2010, 10 (14): 2-10. DOI: 10.1186/1471-2318-10-14.
- [29] 黄建申, 沈英生, 黄金武. 银杏叶提取物对阿尔茨海默病患者认知功能的效果及其对相关因子的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2630-2633. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.028.
Huang JS, Shen YS, Huang JW, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on cognitive function of senile dementia patients and its effect on related factors[J]. Wor Chin Med, 2016, 11 (12): 2630-2633. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.028.
- [30] 于广娜. 银杏叶提取物注射液联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的疗效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (20): 210-213. DOI: 10.13422 /j. cnki. syfjx.2014200210.
Yu GN. Curative effect on vascular dementia disease and mechanism of action of extract of Ginkgo biloba injection combined with Donepezil [J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2014, 20(20): 210-213. DOI: 10.13422 /j. cnki. syfjx.2014200210.
- [31] 林玲, 文燕, 夏培元. 银杏叶注射液治疗冠心病心绞痛疗效的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2011, 22 (36): 3430-3432.
Lin L, Wen Y, Xia PY. Meta-analysis of folium ginkgo injection in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease [J]. China Pharmacy, 2011, 22 (36): 3430-3432.
- [32] 万冬宇. 银杏叶提取物辨治对急性冠脉综合征患者血清炎症因子影响的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20 (11): 1560-1561. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.
Wan DY. Clinical study on the effect of Ginkgo biloba extract on serum inflammatory factor in patients with acute coronary syndrome [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 20 (11): 1560-1561. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.
- [33] 罗婷, 刘名玉. 耳鸣治疗仪配合药物治疗突发性耳聋伴耳鸣患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(8): 137-138. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2018.08.102.
Luo T, Liu MY. Clinical effect of tinnitus therapeutic instrument combined with drug treatment on sudden deafness with tinnitus [J]. Chin J Med Devi, 2018, 31(8): 137-138. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2018.08.102.
- [34] 邹凤, 刘峥, 韦业通, 等. 甲钴胺与银杏叶注射液联合治疗 2 型糖尿病耳聋耳鸣疗效观察[J]. 中国医药, 2009, 4 (7): 515-516. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-4777.2009.07.016.
Zou F, Liu Z, Wei YT, et al. Therapeutic effect of mecobalamin combined with Ginkgo biloba injection on deafness and tinnitus in type 2 diabetes mellitus [J]. China Medicine, 2009, 4 (7): 515-516. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-4777.2009.07.016.
- [35] 杜莉, 李涛. 金纳多注射液治疗突发性耳聋的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2007, 18 (24): 1898-1900. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2007.24.026.
Du L, Li T. Meta-analysis of Ginaton (EGB761) injection in the treatment of sudden hearing loss [J]. China Pharmacy, 2007, 18 (24): 1898-1900. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2007.24.026.
- [36] 戴学作, 张智葆, 夏文. 银杏叶注射液治疗椎基底动脉缺血性眩晕 48 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24 (2): 18-19. DOI: 10.3969/j.issn.1003-7705.2008.02.010.
Dai XZ, Zhang ZB, Xia W. Ginkgo biloba injection for vertebrobasilar ischemic vertigo: a summary of 48 case [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2008, 24 (2): 18-19. DOI: 10.3969/j.issn.1003-7705.2008.02.010.
- [37] 杨青云. 培他司汀联合银杏叶提取物治疗椎-基底动脉供血不足眩晕疗效观察[J]. 中国社区医师, 2009, 12(8): 12-13. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.
Yang QY. Observation on the efficacy of pestatin combined with Ginkgo biloba extract in the treatment of vertigo due to vertebrobasilar insufficiency [J]. Chin Comm Doc, 2009, 12(8): 12-13. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.
- [38] 高明. 银杏叶提取物注射液治疗梅尼埃病 43 例[J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (7): 1765. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2008.07.114.
Gao M. Ginkgo biloba extract injection in the treatment of 43 cases of Meniere's disease [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2008, 19 (7): 1765. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2008.07.114.
- [39] 关红, 邵红, 林永丽. 银杏叶提取物注射液治疗糖尿病背景性视网膜病变的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(11): 137-138. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.11.097.
Guan H, Shao H, Lin YL. Clinical study of ginkgo biloba extract injection in the treatment of diabetic background retinopathy [J]. Chi Prac Med, 2012, 7 (11): 137-138. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.11.097.
- [40] 谢威义. 银杏叶提取物治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的临床疗效分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(9): 73-75.
Hu WY. Analysis on the clinical efficacy of ginkgo biloba extract in the treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. China Modern Doctor, 2018, 56(9): 73-75.
- [41] 胡培良. 银杏叶提取物对血栓闭塞性脉管炎患者血清 ET、NO 含量的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(7): 1067, 1086. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2009.07.024.
Hu PL. Effect of Ginkgo biloba extract on serum ET and NO levels in patients with thromboangiitis obliterans [J]. JETCM, 18 (7): 1067, 1086. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2009.07.024.
- [42] 白桦, 尹士男, 荆丹青, 等. 金纳多注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 感染、炎症、修复, 2006, 7(4): 227-229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2006.04.010.
Bai H, Yin SN, Jing DQ, et al. Observation on clinical effect of Ginaton injection in treatment of diabetic peripheral neuropathy [J]. Infec Inflamm Rep, 2006, 7 (4): 227-229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2006.04.010.

(收稿日期: 2019-07-08)

(本文编辑: 石婧)