

银杏酮酯治疗血管相关性疾病的物质基础及作用机制研究进展

李星源^{1,2}, 刘爱军^{1,2*} (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药学研究室, 上海 200437)

摘要: 银杏用于治疗瘀血阻络、胸痹心痛、中风偏瘫等病症。银杏酮酯是我国使用“双重吸附、双重去除”等技术自主研发出的新型银杏叶提取物,其提高了有效成分银杏总黄酮和银杏内酯的稳定性,降低了毒性成分银杏酸的含量。银杏酮酯含有银杏总黄酮和萜内酯等化学成分,具有抗炎、抗氧化应激、抗血小板聚集等药理作用,在冠心病心绞痛、脑卒中、血管性痴呆等血管相关性疾病治疗上具有重要价值。笔者对银杏酮酯的物质基础、临床应用及作用机制三方面研究进行综述,重点讨论其在作用机制方面的研究进展,以期对银杏酮酯在血管相关性疾病研究提供参考。

关键词: 银杏酮酯;银杏总黄酮;萜内酯;血管相关性疾病;药理作用机制

doi:10.11669/cpj.2024.12.002 中图分类号:R961 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)12-1074-08

Chemical Constitution and Pharmacological Mechanism of *Ginkgo biloba* Extract 50 in the Treatment of Vascular Related Diseases

LI Xingyuan^{1,2}, LIU Aijun^{1,2*} (1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Department of Pharmacy Research, Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: *Ginkgo biloba* has been widely used to treat diseases such as blood stasis blocking collaterals, chest pain, stroke, and hemiplegia. *Ginkgo biloba* extract 50 (GBE50) is the fifth generation of *Ginkgo biloba* extract (GBE). The chemical components of GBE50 include total flavonoids and terpene lactones. GBE50 shows multiple pharmacological effects such as anti-inflammatory, antioxidant stress, and antiplatelet aggregation. In clinic, it has been widely used in vascular-related diseases such as coronary heart disease, angina pectoris, stroke, and vascular dementia. The authors review the studies on the material basis, clinical application, and mechanism of GBE50, and mainly focus on the research progress in pharmacological mechanism. These might provide a fresh perspective and idea for research on GBE50 in the treatment of vascular-related diseases.

KEY WORDS: *Ginkgo biloba* extract 50; *Ginkgo* total flavone; terpene lactone; vascular related diseases; pharmacological mechanism

银杏(*Ginkgo biloba* L.) 归属于银杏科、银杏属,为中生代孑遗的稀有物种,目前为我国特产,有“活化石”之称。作为中药,常以其叶和种子入药。2020年版《中国药典》描述,银杏叶味甘、苦、涩、平,归心、肺经。有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂之功效,临床主用于对瘀血阻络、胸痹心痛、中风偏瘫和肺虚咳嗽等疾病的治疗^[1]。在血管相关性疾病治疗方面,取得了较好的临床疗效。

银杏酮酯(*Ginkgo biloba* extract 50, GBE50)是将银杏叶经过“双重吸附、双重去除”等工艺提取是我国自主开发研制的第五代新型银杏叶提取物,是银杏叶提取物的标准化产品。药物质量标准:①总黄酮醇苷含量为

24.0%~35.0%;同时建立紫外-可见分光光度(UV)法测定银杏总黄酮,规定其含量为44.0%~55.0%;②规定其萜类内酯(银杏内酯A、B、C和白果内酯)含量在6.0%~12.0%之间;③毒性成分银杏酸含量 $\leq 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;④建立指纹图谱检测指标,规定其相似度不得低于90.0%^[2]。严格的标准,使得GBE50质量进一步稳定可靠。同时,随着天然药物化学、药理学等学科的发展,该提取物展现出较好的科研及药用开发价值,在血管性疾病中具有重要的临床应用价值。笔者对相关的文献进行综合分析,同时对GBE50的化学成分和药理作用进行归纳总结。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(82273984);国家重点研发计划项目资助(YS2019YFC170045);中医学-中成药临床评价平台项目资助(A1-U21-205-902);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院基金项目资助(2021yygm01)

作者简介: 李星源,男,硕士研究生 研究方向:心脑血管药理学 * **通讯作者:** 刘爱军,男,博士,研究员 研究方向:心脑血管药理学
Tel: (021)65161782-3123

1 物质基础

采用 UPLC-Q-TOF/MS 等技术对 GBE50 进行鉴定,将文献与对照品相比,共得出 73 个化学成分,约占 GBE50 的 75.6%,共可分为四类:银杏总黄酮(黄酮醇苷及其苷元、黄酮苷及其苷元、异黄酮和双黄酮)、萜内酯(银杏内酯 A、B、C 和白果内酯)、黄烷醇和有机酸^[3-4](表 1)。这些化学成分相互协同作用,是 GBE50 的药理药效作用基础。

1.1 银杏总黄酮

银杏总黄酮化合物具有广泛的药理活性,其中最为显著的是其抗氧化性。其主要包括的槲皮素、杨梅素、山柰酚和异鼠黄素等成分,是多酚中的主要抗氧化剂。黄酮类成分的主要抗氧化特性表现为清除细胞内活性氧(ROS),增加抗氧化蛋白如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)水平。同时,由于其酚类结构,也可作为重金属螯合剂,螯合促氧化过渡金属离子,同样产生抗氧化性^[5-7]。槲皮素和杨梅素是两种类黄酮结构,能有效抑制叔丁基过氧化氢氧化^[8]。抗炎是银杏总黄酮另一主要药理活性,通过下调白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的表达^[9],从而发挥抗炎作用。

1.2 萜内酯

GBE50 主要包含有银杏内酯 A、B、C 和白果内酯。萜内酯已被研究证实可作为竞争性血小板活化因子(PAF)的天然拮抗剂,使 PAF 无法参与加速血小板聚集、血栓形成等病理过程^[10],达到改善血液流变学,缓解动脉粥样硬化,抑制血栓的形成。同时萜内酯还具有抗炎^[11]、抗氧化^[12]和抗凋亡^[13]等药理活性,对于改善脑缺血、扩张冠状动脉、保护神经元^[14-15]起到安全、有效的预防及治疗作用。

1.3 黄烷醇

黄烷醇是常见的天然植物多酚类化合物,具有较好的抗氧化活性^[16]。在 GBE50 中含有的儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素和表没食子儿茶素黄烷醇类化合物,其通过清除 ROS、螯合金属离子,同时激活抗氧化酶、抑制亲氧化酶,产生 II 期解毒酶和抗氧化酶,从而干预氧化应激进程^[17]。如, Aron 等^[18]发现二价过渡金属被黄烷-3-醇结合,减少阳离子的含量,从而起到抗氧化作用。Bernatoni 等^[19]发现儿茶素的酚羟基可与 ROS 以及活性氮发生终止反应,干预新自由基的产生,同样产生了抗氧化作用。

1.4 有机酸

有机酸是广泛存在的一种含有羧基的酸性有机化合物。GBE50 中含有的阿魏酸、咖啡酸、香草酸和莽草酸等多种有机酸类成分也具有抗氧化活性。Guan 等^[20]发现,阿魏酸和咖啡酸对 DPPH \cdot 和 ABTS \cdot^+ 自由基具有良好的清除作用,同时多种有机酸类成分的协同作用使抗氧化活性增强。

2 临床应用

血管相关性疾病主要包括有心血管和脑血管等疾病,该类疾病严重危害患者的身体健康,发病率与致死率高居

不下,是人类死亡的主要原因^[21]。心血管疾病是一种与心脏或血管密切相关的疾病,也称为循环系统疾病,主要包括高冠心病心绞痛、心律失常等^[22]。而脑血管疾病^[23]则是由凝血机制、血液黏度等血液流变学异常导致的脑血管闭塞、破裂,血管壁损伤或通透性改变而引发的脑功能障碍性疾病,主要包括缺血性脑白质病变、脑卒中和血管性痴呆等。

GBE50 可制备成多种剂型,包括银杏酮酯片、颗粒、胶囊、滴丸和分散片等,以满足临床需求。其通过抗血小板聚集、抗炎和抗氧化应激等作用机制,起到活血化瘀、保护脑功能、改善心肌循环、预防血栓形成和促进溶栓等药理作用,被广泛用于血管相关性疾病预防和治疗,疗效很好。

2.1 防治心血管疾病

2.1.1 冠心病心绞痛

冠状动脉粥样硬化性心脏病,简称冠心病。是由冠状动脉粥样硬化引起的管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的缺血性心脏病^[24]。心绞痛通常是由冠状动脉供血不足所致,是冠心病最常见、最重要的临床病症,可分为稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛。

稳定型心绞痛:稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)发生在冠状动脉固定粥样硬化性狭窄的情况下,在达到运动负荷后常出现此临床症状,严重干扰患者生活质量^[25-26]。目前对 SAP 的防治主要以硝酸酯类、阿司匹林等药物为主要治疗手段,但因副作用、耐药性等问题使药物的疗效大打折扣^[27]。双盲、双模拟实验研究发现,患者在除接受基础治疗外,口服银杏酮酯滴丸加阳性药灯盏花素片模拟剂(一天 3 次,每次 40 mg)治疗 8 周后,临床指标发生明显改变。其中证候积分、硝酸甘油片使用量和试验组单项症状如胸闷、胸痛和心悸不宁等积分显著降低,西雅图心绞痛量表评分显著增加,并且临床疗效优于阳性药灯盏花素片加银杏酮酯滴丸模拟剂的对照组,差异具有统计学意义^[28]。同时,银杏酮酯滴丸联合中药滋阴益气补肾汤^[29-30],或是西药替格瑞洛片以及曲美他嗪等^[31-33],均对稳定型心绞痛具有较好的疗效。综上得知,银杏酮酯滴丸单用或者联合用药均发挥出稳定有效的治疗作用,缓解了患者心绞痛的症状和严重程度。

不稳定型心绞痛:不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是介于急性心肌梗死和稳定型心绞痛之间的临床综合征,具有发展为心肌梗死的“潜力”,并随时会诱导猝死,属于急性心脏事件。研究发现,患者在服用阿司匹林、酒石酸美托洛尔等西药的基础上,同时口服银杏酮酯滴丸(一天 3 次,每次 8 粒)治疗后,心绞痛的发作持续时间、次数以及发作时硝酸甘油用量都显著降低,与西药单用组差异显著。同时高密度脂蛋白(HDL)水平显著升高,甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)以及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平显著降低^[34]。经过治疗,患者的临床症状和体内血脂水平均得到改善。

表 1 银杏酮酯化学成分表^[3-4]

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量
Terpene lactones			
1	Bilobalide	C ₁₅ H ₁₈ O ₈	326
2	Ginkgolide A	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	408
3	Ginkgolide B	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	424
4	Ginkgolide C	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₁	440
5	Ginkgolide J	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	424
6	Ginkgolide K	C ₂₀ H ₂₂ O ₉	406
7	Ginkgolide L	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	390
Flavonol glycosides and their aglycones			
8	Quercetin 3-(6-cglc)-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₄₂ H ₄₆ O ₂₃	919
9	7-Glc-quercetin 3-(6-cglc)-(1-2)-rhamnoside	C ₄₂ H ₄₆ O ₂₃	919
10	Quercetin 3-(2,6-dirha)-glucoside	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	757
11	Quercetin 3-(6-cglc)-(1-2)-rhamnoside	C ₃₆ H ₃₆ O ₁₈	757
12	Quercetin 3-rha-(1-6)-glucoside (rutin)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611
13	Quercetin 3-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611
14	Quercetin 3-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464
15	Quercetin 3-rhamnoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448
16	Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302
17	Kaempferol 3-(6-cglc)-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₄₂ H ₄₆ O ₂₂	903
18	7-Glc-kaempferol 3-(6-cglc)-(1-2)-rhamnoside	C ₄₂ H ₄₆ O ₂₂	903
19	Kaempferol 3-(2,6-dirha)-glucoside	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	741
20	Kaempferol 3-(6-cglc)-(1-2)-rhamnoside	C ₃₆ H ₃₆ O ₁₇	741
21	Kaempferol 3-rha-(1-6)-glucoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595
22	Kaempferol 3-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595
23	Kaempferol 3-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448
24	Kaempferol 7-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448
25	Kaempferol 3-rhamnoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	432
26	Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286
27	Isorhamnetin 3-(2,6-dirha)-glucoside	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₀	771
28	Isorhamnetin 3-(6-cglc)-(1-2)-rhamnoside	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₀	771
29	Isorhamnetin 3-rha-(1-6)-glucoside	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	625
30	Isorhamnetin 3-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	625
31	Isorhamnetin 3-glucoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	478
32	Isorhamnetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316
33	Myricetin 3-rha-(1-6)-glucoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	627
34	Myricetin-3-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	627
35	Myricetin 3-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₃	480
36	Myricetin 3-rhamnoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464
37	Myricetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	318
38	Laricitrin 3-rha-(1-6)-glucoside	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	641
39	Laricitrin 3-glucoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₃	494
40	Laricitrin	C ₁₆ H ₁₂ O ₈	332
41	Syringetin 3-rha-(1-6)-glucoside	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₇	655
42	Syringetin 3-glc-(1-2)-rhamnoside	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₇	655
43	Syringetin	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	346
44	Tamarixetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316
Flavone glycosides and their aglycones			
45	Apigenin 7-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	432
46	Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270
47	Luteolin 3'-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448
48	Luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286
49	Acacetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284
Isoflavone			
50	Genistein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270
Biflavones			
51	Amentoflavone	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	538
52	Bilobetin	C ₃₁ H ₂₀ O ₁₀	552
53	Isoginkgetin	C ₃₂ H ₂₂ O ₁₀	567
54	Ginkgetin	C ₃₂ H ₂₂ O ₁₀	567
55	Sciadopitysin	C ₃₃ H ₂₄ O ₁₀	581
56	Ginkgetin 7"-glucoside	C ₃₈ H ₃₂ O ₁₅	729
57	Isoginkgetin 7-glucoside	C ₃₈ H ₃₂ O ₁₅	729
58	Sequoiافلavone	C ₃₁ H ₂₀ O ₁₀	551

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量
Flavanols			
59	(-)-Catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290
60	(-)-Epicatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290
61	(-)-Gallocatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306
62	(-)-Epigallocatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306
Organic acids			
63	Vanillic acid	C ₈ H ₈ O ₄	168
64	(+)-Glucaric acid	C ₆ H ₁₀ O ₈	210
65	<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	C ₇ H ₆ O ₃	138
66	Quinic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	192
67	Shikimic acid	C ₇ H ₁₀ O ₅	174
68	6-Hydroxykynurenic acid	C ₁₀ H ₇ NO ₄	205
69	Protocatechuic acid	C ₇ H ₆ O ₄	154
70	Caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄	180
71	<i>p</i> -Coumaric acid	C ₉ H ₈ O ₃	164
72	Ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194
73	Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354

2.1.2 心律失常 心律失常可分为室早、室速和室颤等快速性心律失常,以及窦停、房室传导阻滞和束支传导阻滞等缓慢性心律失常。其会诱导循环系统产生障碍,如心输出量下降、动脉血压降低,甚至心源性猝死^[35]。有研究使用乌头碱和硅巴因 2 种药物诱导大鼠心律失常,随后静脉注射不同剂量的 GBE50(8、16、32 mg·kg⁻¹)进行治疗,同时使用盐酸地尔硫草和奎尼丁作为对照阳性药。结果显示 GBE50 在一定的剂量范围内,能够显著性提高乌头碱和硅巴因致使大鼠早搏(VP)、室速(VT)、室颤(VF)和心跳停搏(CA)的造模剂量,产生抗心律失常作用^[36]。在细胞水平上,研究发现乌头碱能使心肌细胞的钠通道开放周期延长,促进 Na⁺向细胞内渗透^[37],同时增加了 I_{Ca,L}离子流^[38]。导致细胞内钙超载,从而引起延迟后除极(DAD),同时 Na⁺增加导致细胞持续的去极化,诱发触发活动(TA)的产生,致使心律失常的产生^[36]。使用膜片钳技术记录大鼠心肌细胞膜通道电流的变化,发现 GBE50(25 mg·L⁻¹)可减弱乌头碱模型组 I_{Na}和 I_{Ca,L}的向内电流,抑制钙超载现象,减少了 DAD 和 TA 的发生率^[39],综上所述,GBE50 可能通过抑制一系列异常的电活动从而发挥抗心律失常作用。

2.2 防治脑血管疾病

2.2.1 缺血性脑白质病变(WMLs) WMLs 是由大脑低灌注及慢性缺血而诱发的脑小血管疾病,常见于神经系统疾病患者及部分老年患者中^[40]。WMLs 恶化后最终转化为卒中和痴呆^[41]。缺血是 WMLs 的主要病因之一,中医学认为“血瘀”是其关键病因^[42]。研究中,患者在使用阿司匹林、胞磷胆碱钠胶囊等西药治疗的基础上,口服银杏酮酯滴丸(1 d 3 次,每次 40 mg),治疗 3 个月后,患者的临床评分如中医证候评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分显著降低,蒙特利尔认知量表(MoCA)、简易智力状况检查量表(MMSE)评分显著升高,提示患者的症状得到改善。血清神经损伤标志物如 S100β 蛋白(S100β)、β 淀粉样蛋白 1-40(Aβ₁₋₄₀)水平显著降低,脑源性神经生长因子

(BDNF)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、β 淀粉样蛋白 1-42(Aβ₁₋₄₂)水平显著升高。血清炎症因子 hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 水平显著降低。氧化应激指标血清丙二醛(MDA)水平显著降低,抗氧化应激指标 SOD 水平显著升高^[43]。银杏酮酯滴丸与西药联用对缺血性 WMLs 产生抗炎、抗氧化应激等药理作用,可用于早期干预治疗。患者的脑功能得到了改善,卒中和痴呆的发生率也有所降低,总体治疗有效率显著提高。

2.2.2 高同型半胱氨酸血症(HHcy) HHcy 的患者体内产生大量同型半胱氨酸(Hcy),而 Hcy 是近国内外研究中发现除高血压、糖尿病和高脂血症等另一诱导脑血管疾病发生的危险因素^[44],同时也提升了脑卒中的患病率^[45-46]。在临床试验中,患者服用治疗药物叶酸和维生素 B 的基础上,口服银杏酮酯滴丸(一天 3 次,每次 5 粒)治疗 30 d 后。机体中慢性炎症因子 hs-CRP、白细胞计数(WBC)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)的水平都显著降低,同时抗氧化应激指标 SOD 水平显著升高。综合分析,银杏酮酯滴丸联合用药治疗降低了 Hcy 浓度,同时抑制了机体炎症和氧化应激反应,整体疗效优于常规治疗^[47]。

2.2.3 脑卒中 脑卒中是一种发病率和致死率极高的脑血管疾病。其中缺血性脑卒中约占全部卒中的 70%^[48]。由大脑内血液流变学异常引起,致使脑组织出现大面积缺血缺氧性坏死,进而引发神经功能受损,对患者的生活造成严重影响^[49-50]。研究发现,患者在接受常规治疗如抗血小板和抗凝等的基础上,口服银杏酮酯分散片(1 d 3 次,每次 0.15 g)治疗 14 d 后。患者神经功能缺损评分 NIHSS 显著降低、日常生活活动能力(BI)评分显著升高。血清 IL-6、白介素-8(IL-8)、TNF-α 等炎症因子水平显著降低。血脂中 TG、总胆固醇(TC)和 LDL 水平显著降低,HDL 水平显著升高,与常规治疗组产生统计学差异^[51-53]。整体来看,银杏酮酯分散片联合治疗,减少了患者的炎症损伤,改善机体血液流变学性能,降低脑卒中的发病率及对患者神经功能的损害,改善患者日常生

活能力及认知水平。

2.2.4 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) VD 是一种学习、记忆和认知能力逐渐下降的脑血管和神经认知障碍疾病。是由脑循环功能障碍导致脑部发生低灌注损伤而产生,是最常见的痴呆形式之一^[54-55]。VD 的发生多与脑血流灌注、神经功能受损而引起的氧化应激反应等机制有关,同时对脑部神经元功能造成了损害^[56]。经研究发现,患者除使用西药多奈哌齐外,口服银杏酮酯滴丸(一天3次,每次40 mg)治疗3个月。机体中氧化应激指标 MDA、MBP 等水平显著降低,抗氧化应激指标 SOD、BDNF 等水平显著升高。通过对大脑动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)和基底动脉(BA)等血流数据分析,口服银杏酮酯滴丸后患者脑部平均血流速度加快,同时神经功能 NIHSS 评分降低,MMSE、日常生活活动(ADL)评分升高,上述指标与西药单用产生统计学差异^[57-58]。由此得知,银杏酮酯滴丸与西药联用减轻了 VD 患者氧化应激反应程度,增加了脑血流灌注,改善了患者认知功能障碍、降低了神经损伤,对 VD 治疗效果优于单用西药。

2.3 防治高血压

高血压是指以体循环动脉压升高为主要病理特征,同时常伴随有心、脑和肾功能损害。目前西药为治疗高血压的主要手段,但不良反应较多,对肾功能损害较大。经研究发现,患者使用如厄贝沙坦、苯磺酸左旋氨氯地平常规降压药物的基础上,同时口服银杏酮酯滴丸(每次40 mg,1 d 3次)治疗6个月,患者的舒张压、收缩压均有明显且平稳地降低。同时血液 TG、TC 和 LDL 水平降低,HDL 水平升高。经肾功能检测,患者体内尿微量蛋白和血清胱抑素水平降低,肾小球滤过率升高,以上数据与西药单用组具有显著差异^[59-61]。相较于单用西药来说,联用银杏酮酯滴丸发挥出更长期、有效、平稳的降压效果,改善了机体血脂水平及肾功能,降低了不良反应如头晕、头痛和水肿的发生率。

3 作用机制

3.1 抗炎

正常机体中,促炎反应和抗炎反应之间处于一种动态平衡,这种平衡对于维持体内系统的稳定是必要的。当平衡状态被打破,炎性因子随之释放,继而诱发多种疾病^[62]。研究发现,星形胶质细胞与小胶质细胞是神经炎症的主要效应器^[63-64]。当小胶质细胞受到刺激活化,激活核转录因子- κ B(NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)等信号通路,诱导 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体的热蛋白结构域(PYD)与凋亡相关微粒蛋白(ASC)结合,产生活化的胱天蛋白酶-1(caspase-1),促进炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 释放,最终导致神经递质的改变以及一系列炎症疾病的发生^[65-66]。通过脂多糖(LPS)诱导小胶质细胞系(BV-2)小胶质细胞活化,给予银杏总黄酮(40、80、120 和 160 mg \cdot mL⁻¹)进行 24 h 的干预。结果显示,银杏总黄酮可调控 NF- κ B 蛋白表达^[9],抑制海马小胶质细胞的激活从而减

弱 NLRP3 的活性,抑制 ASC 蛋白表达,使成熟的 caspase-1 及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的表达减少^[67-68],在此通路中发挥出显著的抗炎作用。

3.2 抗氧化应激

氧化应激是细胞内活性氧与抗氧化之间的失衡所造成的一种过激反应,当平衡被打破时引起代谢异常,最终导致 DNA 损伤和细胞凋亡。GBE50 的主要抗氧化特性即清除细胞内 ROS,降低 MDA 水平,增加抗氧化蛋白 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平^[57]。 β -淀粉样蛋白(A β)聚集体是诱导氧化应激状态的关键物质之一,A β ₂₅₋₃₅ 诱导细胞线粒体功能障碍,导致 ROS 释放量增加,进入氧化应激状态,使细胞损伤^[69]。研究使用 GBE50(5、10、25、50、100 和 200 μ g \cdot mL⁻¹)对原代大鼠海马神经元细胞干预 24 h,使用 A β ₂₅₋₃₅ 进行氧化应激造模。结果显示,GBE50 抑制细胞色素 C(Cyt C)的释放,而 Cyt C 是启动细胞凋亡级联反应的关键蛋白。GBE50 通过抑制 Cyt C 的释放,从而抑制 caspase-3 的活化,改善细胞活力,保护线粒体功能的完整性,并降低 ROS 的生成。解除细胞内氧化应激状态,逆转 A β 诱导产生细胞内 ROS 的作用。

3.3 抗血小板聚集

血小板聚集往往会导致血液黏滞性、浓稠性、凝固性和聚集性增加,诱导血液流变学异常。而血液黏稠度增高,血流速度减慢将会加速血栓的形成^[71],进而引发冠心病心绞痛、急性脑卒中等一系列心脑血管疾病。研究发现,银杏内酯 A、B、K 作为 PAF 的天然拮抗剂,通过竞争性结合 PAF 受体,激活环磷酸腺苷(cAMP)信号通路,抑制细胞内 Ca²⁺ 的释放,从而抑制 PAF 诱导家兔血小板聚集现象,发挥出抗血小板聚集作用^[72]。同时银杏内酯 B 也可以通过抑制凝血酶激活血小板 ATP 释放,并降低血小板因子 4(PF4)和 CD40 配体(CD40L)的表达,从而降低血小板聚集率^[73]。改善血液流变学,缓解动脉粥样硬化,抑制血栓的形成。并且通过增加脑部的血流量,降低外周血管阻力,改善脑内微循环,降低血液高黏滞性及纤维蛋白水平^[74],对改善血液流变学产生重要作用。

3.4 抗细胞凋亡

细胞凋亡会导致各种神经退行性疾病的发生。Caspase 是细胞凋亡信号转导的常见途径,通过 Caspase 酶系可以对细胞凋亡进行调控,其中 caspase-3 被称为凋亡的执行者。Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)是细胞线粒体凋亡通路中的促凋亡成员,抑制其表达可增强细胞的抗凋亡作用。在研究中,使用大鼠心肌缺血再灌注模型模拟细胞凋亡,同时在造模前 30 min 腹腔注射 GBE50(100 mg \cdot kg⁻¹)。结果显示,经 GBE50 预处理,大鼠心肌细胞凋亡率明显降低,同时 Bax 和 caspase-3 蛋白表达量明显降低^[75]。A β 是导致细胞凋亡的另一因素,A β ₁₋₄₀ 和 A β ₂₅₋₃₅ 会加强 caspase-3 等凋亡微粒活性,同时 A β ₂₅₋₃₅ 诱导了促凋亡蛋白 Bax 的表达,抑制了抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)的表达,破坏了机体细胞核和线粒体 DNA 的完整性,致使脑内皮细胞的严重凋亡^[76]。

GBE50 在 A β 致海马神经元细胞凋亡实验中,使海马神经元细胞内抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达增强,促凋亡蛋白 Bax 的表达减弱,且使两者表达产生差异。同时,抑制线粒体释放 caspase-3,减弱 A β ₂₅₋₃₅对细胞活力的影响^[77-78]。由此抑制细胞凋亡,并改善细胞活力,保护神经元。

4 结语与展望

银杏资源丰富,分布广泛,为我国特有,其显著的药理活性可用于治疗血管相关性疾病。从银杏叶中提取得到的 GBE50 是我国自主研发药品,经临床实践,证明其单用或联合用药对多种血管相关性疾病具有较好的临床疗效。

目前,相继有 73 个化合物从 GBE50 中被检测出,包括银杏总黄酮(黄酮醇苷及其苷元、黄酮苷及其苷元、异黄酮和双黄酮)、萜内酯(银杏内酯 A、B、C 和白果内酯)和少量的黄烷醇、有机酸类化合物。银杏总黄酮和萜内酯是其主要成分。随着化学成分及其结构的进一步明确,可充分利用现有的网络药理学、现代分子生物学等技术手段,深入开展并明确 GBE50 多靶点、多系统、多环节的作用机制,为 GBE50 在血管相关性疾病治疗中的安全合理应用提供科学依据。

REFERENCES

[1] Ch. P(2020) Vol I (中国药典 2020 年版. 一部)[S]. 2020: 329-330.

[2] TANG Z,JIANG D Z,ZHAO X X, *et al.* Comparison of different specifications of Ginkgo Biloba Extract and discussion on specification improvement [J]. *Drug Stand China* (中国药品标准), 2020, 21(1): 21-25.

[3] KE J, LI M T, HUO Y J. The Synergistic Effect of Ginkgo biloba Extract 50 and Aspirin Against Platelet Aggregation[J]. *Drug Dev Ther*, 2021, 15: 3543-3560. DOI: 10. 2147/DDDT. S318515.

[4] LI L, ZHAO Y, DU 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.

[5] SMITH J V, LUO Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004, 64(4): 465-472.

[6] SMITH J V, LUO Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761 [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2003, 5(4): 287-300.

[7] GOHIL K, PACKER L. Global gene expression analysis identifies cell and tissue specific actions of Ginkgo biloba extract, EGb 761 [J]. *Cell Mol Biol (France)*, 2002, 48(6): 625-631.

[8] SESTILI P, GUIDARELLI A, DACHA M, *et al.* Quercetin prevents DNA single strand breakage and cytotoxicity caused by tert-butylhydroperoxide: free radical scavenging versus iron chelating mechanism [J]. *Free Radic Biol Med*, 1998, 25(2): 196-200.

[9] FAN L C,ZHOU L C, AN C H. Inhibitory effect of total ginkgo flavonoids on lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglial cells [J]. *J Int Neurol Neurosurg*(国际神经病学神经外科学杂志), 2018, 45(5): 477-480.

[10] ZHANG X L, WEI S. Inhibitional effect of ginkgolide B on platelet activation [J]. *Clin Educ Gen Pract* (全科医学临床与教育), 2015, 13(2): 135-138,143.

[11] YANG P W. Study on the immune mechanism of Ginkgolide A in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis [D]. Xi'an:Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[12] YANG Y W, CHEN J, WANG J, *et al.* Antioxidative and Anti-inflammatory Effects of ginkgolide B on Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice [J]. *Chin Wild Plant Res* (中国野生植物资源), 2020, 39(9): 19-21.

[13] SHIN E J, TRAN H Q, NGUYEN P T, *et al.* Role of Mitochondria in Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity: Involvement in Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Pro-apoptosis-A Review [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(1): 66-78.

[14] CHEN M, LUO H Q, LU X, *et al.* Effects of ginkgolides on D-Glu contents in midbrain of parkinsonian mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2013, 24(3): 614-616.

[15] LIU X P, DENG F. Eeffects of ginkgolides and bilobalide on VEGF expression in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion [J]. *J Apoplexy Nervous Dis* (中风与神经疾病杂志), 2015, 32(2): 108-111.

[16] VRHOVSEK U, RIGO A, TONON D, *et al.* Quantitation of polyphenols in different apple varieties [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(21): 6532-6538.

[17] YOUN H S, LEE J Y, SAITOH S I, *et al.* Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of Toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(7): 850-859.

[18] ARON P M, KENNEDY J A. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(1): 79-104.

[19] BERNATONIEN E J, KOPUSTINSKIENE D M. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2018, 23(4): 965. DOI: 10. 3390/molecules23040965.

[20] GUAN X Q, MAO J L, YAN B, *et al.* A comparative study among ferulic acid, caffeic acid content and antioxidation in different extracts of angelica sinensis [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2018, 30(12): 2033-2038.

[21] SASAKI N, TOYODA M. Vascular Diseases and Gangliosides [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6362.

[22] ZHAO D, LIU J, WANG M, *et al.* Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212.

[23] BAI R, LANG Y, SHAO J, *et al.* The role of NLRP3 inflammasome in cerebrovascular diseases pathology and possible therapeutic targets [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13. DOI: 10. 1177/17590914211018100.

[24] Guidelines for the rational use of drugs for coronary heart disease, second edition [J]. *Electron Edit Chin Med Front* (中国医学前沿杂志电子版), 2018, 10(6): 1-130.

[25] MISHRA B, PRAKASH S, CHANDRA S, *et al.* His heart broke posttransplant: a rare disease with good outcome [J]. *Indian J Nephrol*, 2019, 29(6): 431-432.

[26] HU S S, GAO R L, LIU L S, *et al.* Summary of the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China [J]. *Chin Circ J* (中国循环杂志), 2019, 34(3): 209-220.

[27] HAN J B, LV Y H, WU S S, *et al.* Effects of phlegm dissolving decoction on efficacy and blood lipid and serum inflammatory factor levels in patients with angina pectoris (sputum turbidity obstruction) with coronary heart disease [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Mater World Sci Technol* (世界科学技术-中医药现代化), 2020, 22(10): 3696-3701.

[28] SUN X H, LI S L, ZHANG M, *et al.* Randomized controlled,

- multi-center clinical study on ginkgo ketone ester dropping pills in treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease (Heart Blood Stasis Syndrome) [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2021, 32(6): 880-885.
- [29] WANG Y, NIU R S. Effect of Ziyin Yiqi bushen decoction and ginkgo ketone ester dropping pills on electrocardiogram and oxidative stress levels in coronary heart disease and angina pectoris patients [J]. *Henan Med Res* (河南医学研究), 2021, 30(33): 6276-6279.
- [30] LI N P. Clinical treatment effect of nourishing yin and invigorating kidney decoction combined with ginkgo ketone ester dropping pills on patients with coronary heart disease angina [J]. *Doctor* (大医生), 2023, 8(14): 91-93.
- [31] LI H Y. Efficacy of ginkgo ketone ester dropping pills combined with trimetazidine in the treatment of patients with angina pectoris with coronary heart disease [J]. *Mod Diagn Treat* (现代诊断与治疗), 2020, 31(18): 2893-2894.
- [32] LI G, LI X J, WANG Z Z. Effects of ginkgo ketone ester dropping pills combined with ticagrelor tablets on angina pectoris attack and CX3CL1, TXNIP, Vasp levels in patients with coronary heart disease and angina pectoris [J]. *Clin Med Res Pract* (临床医学研究与实践), 2023, 8(13): 102-105.
- [33] WANG J M, ZHANG W M. Effects of ginkgo ketone ester dropping pills combined with tigreol on angina attack and inflammatory response in patients with coronary heart disease and angina [J]. *Reflexol Rehabil Med* (反射疗法与康复医学), 2022, 3(2): 66-69.
- [34] WANG X Z. Clinical effect and blood rheological indexes of ginkgo ketone ester dropping pills on unstable angina (UA) in coronary heart disease [J]. *North Pharm* (北方药学), 2021, 18(11): 62-64.
- [35] SOSSALLA S, VOLLMANN D. Arrhythmia-induced cardiomyopathy [J]. *Deutsch Arztebl Int*, 2018, 115(19): 335-341.
- [36] WANG X Y, ZHANG Z X, LIU A H. Ginkgo biloba extract 50 has antiarrhythmic effect [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2010, 35(2): 199-203.
- [37] LOU J, WU H, WANG L, et al. Taurine-magnesium coordination compound, a potential anti-arrhythmic complex, improves aconitine-induced arrhythmias through regulation of multiple ion channels [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 356: 182-190.
- [38] ZHOU Y, PIAO X, LIU X, et al. Arrhythmogenesis toxicity of aconitine is related to intracellular Ca^{2+} signals [J]. *Inter J Med Sci*, 2013, 10(9): 1242-1249.
- [39] LIU B, ZHANG G Y, LIU A H, et al. Ginkgo biloba extract 50 prevents arrhythmias by inhibiting sodium, calcium channels, and spontaneous calcium waves [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2021, 37(12): 1721-1726.
- [40] DING J R, DING X, HUA B, et al. Altered connectivity patterns among resting state networks in patients with ischemic white matter lesions [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1239-1250.
- [41] HE S M, LV L L, HU J Y, et al. Effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM) treatments on the cognitive functioning of elderly persons with mild cognitive impairment associated with white matter lesions [J]. *Shanghai Arch Psychiatry* (上海精神医学), 2015, 27(5): 289-295.
- [42] HAN L L, HUANG S J. TCM treatment progress of ischemic leukoencephalopathy [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2019, 46(4): 866-868.
- [43] LI W J, KANG X R, SUN Y P. Study on the efficacy and partial mechanism of action of ginkgo ketone ester dropping pills in the treatment of ischemic leukoencephalopathy [J]. *J Chin Med Ma-*
- ter* (中药材), 2021, 44(2): 465-469.
- [44] FERINI-STRAMBI L, WALTERS A S, SICA D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease [J]. *J Neurol*, 2014, 261(6): 1051-1068.
- [45] WU W, GUAN Y, XU K, et al. Plasma Homocysteine Levels Predict the Risk of Acute Cerebral Infarction in Patients with Carotid Artery Lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [46] FU H J, ZHAO L B, XUE J J, et al. Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cerebral Infarction [J]. *J Mol Neurosci MN*, 2015, 56(3): 553-561.
- [47] WANG Q W, QIN Y, XU W J, et al. Effects of Ginkgo biloba extract 50 adjuvant therapy on inflammatory reaction, adhesion molecules and antioxidant function in patients with cerebral infarction complicated with hyperhomocysteinemia [J]. *J Hainan Med Univ* (海南医学院学报), 2017, 23(23): 3310-3313.
- [48] GAO C Y, WU C H, ZHAO J G, et al. Guidelines for the integrated diagnosis and treatment of traditional Chinese and western medicine for cerebral infarction in China (2017) [J]. *Chin J Integr Med* (中国中西医结合杂志), 2018, 38(2): 136-144.
- [49] The Writing Group of 'China Stroke Prevention Report 2019' Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2019 [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis* (中国脑血管病杂志), 2020, 17(5): 272-281.
- [50] FANG B J, LI Z J, LI Y P, et al. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China [J]. *Chin Crit Care Med* (中华危重病急救医学), 2018, 30(3): 193-197.
- [51] YUAN B H. Analysis of serum levels of inflammatory factors and neurological function in patients with stroke treated with Ginkgo biloba extract dispersible tablets [J]. *Drug Eval Res* (药物评价研究), 2018, 41(7): 1276-1279.
- [52] JI H, PAN M Y, WANG D. Analysis of changes of NIHSS score, blood lipid level and clinical efficacy of Ginkgo biloba extract dispersible tablets in patients with ischemic stroke [J]. *Shanxi Med J* (陕西医学杂志), 2018, 47(6): 787-789, 792.
- [53] REN H J, ZHENG D H, GAO Y Y, et al. Clinical study on ginkgo biloba dropping pills combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2020, 35(4): 701-705.
- [54] HUANG R F, CHENG R H, LI X M, et al. Clinical effect of acupuncture combined with Yinao Zengzhi Decoction in the treatment of vascular dementia after cerebral infarction [J]. *China Mod Med* (中国当代医药), 2020, 27(19): 71-73.
- [55] YAO Y P, FU F. Clinical Study of Shenmai Injection Combined with Flunarizine Hydrochloride in Treatment of Vascular Dementia after Cerebral Infarction [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2019, 37(11): 2813-2816.
- [56] ZHANG Y Y, ZHANG X J, YANG J, et al. Effects of huayu tongluo moxibustion on learning and memory ability and the hippocampal BDNF/TrkB expressions in the rats of vascular dementia [J]. *Chin Acupunct Moxib* (中国针灸), 2019, 39(1): 65-71.
- [57] ZHANG X, ZHOU Y, WANG F. Clinical efficacy of ginkgo biloba dropping pills in the treatment of early vascular dementia [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin Western Med* (深圳中西医结合杂志), 2022, 32(23): 122-124.
- [58] ZHENG Y B. Observation on the efficacy of ginkgo ketone ester dropping pills combined with donepezil in the treatment of mild and moderate vascular dementia [J]. *Clin Med Eng* (临床医学工程), 2020, 27(2): 155-156.
- [59] LIU Y, LIU C X, ZHAI Z Q, et al. Clinical efficacy analysis of

- lacidipine combined with ginkgo ketone ester dropping pills in the treatment of senile hypertension [J]. *Med Innov China* (中国医学创新), 2022, 19(17): 54-58.
- [60] YANG J N, HUANG F X. Efficacy and safety of ginkgo ketone ester dropping pills in the treatment of hypertension in the elderly [J]. *Chron Pat Hematol J* (慢性病学杂志), 2019, 20(9): 1334-1335,1338.
- [61] REN Q L, ZHOU S, MA L J, *et al.* Clinical effects and safety of ginkgo ketone ester dropping pills on elderly patients with primary hypertension [J]. *Med J West China* (西部医学), 2018, 30(5): 748-751.
- [62] BIERHAUS A, WOLF J, ANDRASSY M, *et al.* A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(4): 1920-1925.
- [63] KARVE I P, TAYLOR J M, CRACK P J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury: neuroinflammation and TBI[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 692-702.
- [64] SHRIVASTAVA S K, DALKO E, DELCROIX-GENETE D, *et al.* Uptake of parasite-derived vesicles by astrocytes and microglial phagocytosis of infected erythrocytes may drive neuroinflammation in cerebral malaria[J]. *Glia*, 2017, 65(1): 75-92.
- [65] ALCOCER-GÓMEZ E, DE MIGUEL M, CASAS-BARQUERO N, *et al.* NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 36: 111-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.10.017.
- [66] LIU F Q, GAO Q, WANG D D, *et al.* Ginkgo biloba extract 50 inhibits NLRP3 inflammasome activity and improves depressive-like behavior in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2017, 33(5): 54-58.
- [67] HE G Y, YUAN C G, 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 Altern Med eCAM*, 2014, 2014: 368598. DOI:10.1155/2014/368598.
- [68] LIU F Q, GAO Q, WANG D D, *et al.* Effects of GBE50 on LPS / ATP induced NLRP3 inflammasome activation in primary rat microglia[J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2018, 43(16): 3346-3352.
- [69] SHI C, LIU J, WU F, *et al.* Ginkgo biloba extract in alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice[J]. *Int J Mol Sci Mol Divers Preserv Int*, 2010, 11(1): 107-123.
- [70] XIA C Y, DONG X W, ZHAO Y, *et al.* Ginkgo biloba extract 50 inhibited beta-amyloid-induced oxidative stress in rat's hippocampal neurons: an experimental study [J]. *Chin J Integr Med* (中国中西医结合杂志), 2014, 34(7): 833-838.
- [71] WANG X Z, WANG L. Effect of aerobic jogging exercise on blood rheological indexes in elderly patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Convale Med* (中国疗养医学), 2015, 24(7): 702-703.
- [72] WANG K L, LI Z Q, CAO Z Y, *et al.* Effects of ginkgolide A, B and K on platelet aggregation[J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2017, 42(24): 4722-4726.
- [73] LIU X, YAN Y, BAO L, *et al.* Ginkgolide B inhibits platelet release by blocking Syk and p38 MAPK phosphorylation in thrombin-stimulated platelets[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 1066-1073.
- [74] JI H, PAN M Y, WANG D. Analysis of changes of NIHSS score, blood lipid level and clinical efficacy of Ginkgo biloba extract dispersible tablets in patients with ischemic stroke[J]. *Shanxi Med J* (陕西医学杂志), 2018, 47(6): 787-789,792.
- [75] BIAN J, WEN L Q, CHU W W, *et al.* Effect of pretreatment with Ginkgo biloba extract 50 on the cardiomyocyte apoptosis in rats with myocardial ischemia reperfusion [J]. *Prog Anat Sci* (解剖科学进展), 2019, 25(1): 74-76,83.
- [76] XU J, CHEN S, KU G, *et al.* Amyloid beta peptide-induced cerebral endothelial cell death involves mitochondrial dysfunction and caspase activation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(6): 702-710.
- [77] XIA C Y, ZHAO Y, XU Y, *et al.* Ginkgo biloba Extract 50 inhibit beta-amyloid-induced apoptosis in hippocampal neurons [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药杂志), 2014, 29(6): 2030-2034.
- [78] ZHANG Y, HUANG W Y, CHEN R. Study of ginkgo biloba extract protect against cardiomyocyte apoptosis from ischemia reperfusion injury by inducing HO⁻¹ expression [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2007, 18(2): 362-364.

(收稿日期:2023-04-28)