

银杏叶制剂超说明书使用研究进展

郑亚纯, 杜海程, 洪亦超, 丁楠, 周鑫, 王建方, 姚建标* (浙江康恩贝制药股份有限公司, 杭州 310052)

摘要: 银杏叶制剂是国内外广泛使用的天然提取物制剂, 国内主要用作心梗、脑梗疾病的治疗, 国外主要用于改善记忆, 治疗痴呆症状, 近年来也有大量用于眼科疾病、精神疾病、肾病等疾病治疗的报道, 其中部分报道结果并不统一。因此需要对银杏叶制剂超说明书使用报道进行总结。其中银杏叶制剂对治疗痴呆症以及自闭症等脑部疾病存在较大争议, 主要是由于其作用温和, 慢性疾病长期用药数据跟踪困难, 认知水平的评测结果较为主观等, 因此还需要更多的高水平研究进行数据支撑。此外, 银杏叶制剂对周围神经、微血管的保护作用较为明显, 在相关疾病中作为辅助用药, 可以有效加速患者的康复进程。本文对银杏叶制剂多方面报道进行总结, 可以更好地明确产品定位, 为相关治疗方案的选择提供参考。

关键词: 银杏叶; 超说明书使用; 中枢神经疾病; 耳部疾病; 眼科疾病; 精神疾病; 肾病

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)15-2167-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222891

引用本文: 郑亚纯, 杜海程, 洪亦超, 等. 银杏叶制剂超说明书使用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2167-2176.

Research Progress of *Ginkgo Biloba* Preparation in Off-label Drug Use

ZHENG Yachun, DU Haicheng, HONG Yichao, DING Nan, ZHOU Xin, WANG Jianfang, YAO Jianbiao* (Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: *Ginkgo biloba* preparation is widely used as natural extract preparation both domestically and internationally, for myocardial infarction and cerebral infarction diseases in China; and mainly used to improve memory and treat dementia symptoms abroad. In recent years, there have been a large amount of reports on the treatment of ophthalmic diseases, mental diseases, kidney diseases and so on, however some of which have not uniform literature result. Therefore, it is necessary to summarize the reports on off-label use of *Ginkgo biloba* preparation. Among them, *Ginkgo biloba* preparation has a lot of controversy on brain diseases such as dementia and autism, mainly due to the mild effect, the difficulty in tracking long-term medication data for chronic diseases, and the subjective evaluation results of cognitive level, so more high-level research is needed to provide data support. In addition, *Ginkgo biloba* preparation has obvious protective effects on peripheral nerves and microvascular, and as an adjuvant drug in related diseases, it can effectively accelerate the recovery process of patients. This article summarizes various reports on *Ginkgo biloba* preparations, which can better clarify the product positioning and provide a reference for the selection of relevant treatment options.

KEYWORDS: *Ginkgo biloba*; off-label drug use; central nervous system disease; ear disease; eye disease; mental illness; kidney disease

超说明书用药是指药品在说明书使用范围之外使用, 但需要在具有循证医学证据的充分研究后才可以实施治疗。因此相关药物使用需要以明确的临床证据作为评价手段进行使用评估。其中包括 WHO 制定的 GRADE 分级系统对临床数据等级进行了 4 个等级的分级; 纽约州立大学医学中心则提出九级证据金字塔, 将专家共识、动物研究和体外研究等纳入证据分级系统, 拓展了证据范畴, 通过对不同来源的数据进行评估、分级确定证据质

量高低, 更适合作为多种证据指导, 其中证据等级越高, 通常认为评价结果越科学有效^[1]。

银杏叶制剂是一种广泛用于心梗、脑梗的植物药辅助药物, 有效成分主要为银杏总黄酮醇苷与银杏总内酯成分, 其中黄酮醇苷为槲皮素、异鼠李素、山柰酚为苷元的黄酮苷成分, 银杏萜类内酯为白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、银杏内酯 J 等成分; 银杏中的有机酸、原花青素、木脂素、聚戊烯醇等物质在银杏叶制剂中

基金项目: 浙江省科技计划项目(2022C03142); 浙江省级重点企业研究院(2012Y1038)

作者简介: 郑亚纯, 男, 助理工程师
yaojb@conbapharm.com

E-mail: zhengyc@conbapharm.com

*通信作者: 姚建标, 男, 博士, 正高级工程师

E-mail:

也发挥着一定的作用^[2]。各国对于银杏叶提取物的使用功效范围和药物分类管理有一定的差异。在中国销售的银杏叶制剂是以处方药进行管控, 主治功能为活血化瘀通络, 用于瘀血阻络所致的胸痹心痛, 中风, 半身不遂, 舌强语謇; 冠心病稳定型心绞痛、脑梗死见上述证候者。欧洲大部分地区的银杏叶制剂主要以非处方药进行管理, 主要功能为改善大脑和认知功能, 改善精神表现, 提高专注力, 减少耳鸣发生等作用。北美地区的银杏叶制剂主要以保健品原料进行管理, 主要功能为保持大脑健康, 促进大脑功能, 缓解腿部动脉栓塞引起的疼痛, 缓解情绪波动与疲劳, 改善视觉功能等作用, 由于保健品未受 FDA 管理, 相关功能描述在各厂商间尚不统一。

在长期临床研究发现银杏叶制剂在神经系统以及末梢神经、末梢血管中具有较好的保护作用, 因此, 医学工作者在银杏叶制剂的更多治疗功能上进行了探索, 发现银杏叶制剂在中枢神经系统、末梢神经系统、精神疾病、周围血管疾病中有一定的疗效。本研究就银杏叶制剂超说明书使用相关研究文献进行梳理, 归纳总结出银杏叶制剂超说明书使用的趋势与进展, 为银杏叶制剂的临床应用研究提供参考。

1 研究方法

1.1 文献检索策略

以银杏(*Ginkgo biloba*)、银杏叶提取物(*G.biloba extract*, GBE, EGb 761)为主要关键词, 分别以痴呆症(Dementia)、精神障碍(Mental disorder)、眼部疾病(Ocular disease)、糖尿病(Diabetes)、肾病(Nephropathy disease)作为疾病关键词分别与主要关键词相组合进行检索, 检索中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国维普数据库、PUBMED 医学数据库、Springer 数据库以及 ScienceDirect 数据库。检索文献时间从 1980 年 1 月—2021 年 6 月。

1.2 纳入标准

以临床试验、随机对照试验、meta 分析报告、动物试验与细胞组织研究、指南或专家共识均纳入文献。

1.3 排除标准

①只有临床试验, 无随机对照试验研究; ②只有动物与细胞组织研究, 文献无临床相关研究; ③有 meta 分析并已被纳入分析的临床研究; ④动

物与细胞组织研究模型相同靶点相同研究中文献较老、影响因子较低的研究。

1.4 纳入文献分类与评价

参考 National Center for Biotechnology Information(NCBI)数据库子数据库-主题词数据库(MeSH)对疾病的分类, 将相关检索文献按照疾病类别(Diseases Category)下设进行具体的疾病分类, 再对比文献内容进行各自归类。

文献优选 meta 分析研究, 与随机对照试验研究作为主要观点。如果不同文献数据结果相悖, 则分别归类统计。企业资助项目、非中立机构研究需单独标记。非临床研究出现重复模型与靶点的研究以影响因子、出版时间作为重要因素参考进行筛选评估。

1.5 筛选结果

通过文献收集与归纳, 银杏叶制剂在神经、精神、肾脏疾病上均有较为丰富的临床报道, 筛选后有脑部疾病 448 篇、精神系统 79 篇、眼部疾病 73 篇、耳部疾病 117 篇、肾脏疾病 262 篇纳入标准, 部分疾病研究结果相悖, 均将其列举保留研究观点。部分文献被纳入 meta 分析中, 因此最终选入脑部疾病 12 篇、精神系统 12 篇、眼部疾病 9 篇、耳部疾病 7 篇、肾脏疾病 3 篇。

2 研究结果

2.1 神经疾病

痴呆症尚无特效药物, 一线药物如美金刚、加兰他敏等药物临床试验也未见显著性作用, 基于银杏叶制剂的报道, 基本确定银杏叶制剂不能预防该类疾病的发生, 但在长期、较高剂量使用后, 患者的认知功能会有相对提高, 可作为辅助用药用于轻中度痴呆患者改善认知, 缓解精神障碍。

2.1.1 中枢神经系统疾病 痴呆症是一种认知功能障碍, 一般不影响机体日常功能。主流研究认为痴呆是后天症状, 具有多种原因, 一般主要分为神经退行性(不可逆转性)与非神经退行性(可逆转性) 2 种大类。大多数老年痴呆症是由某种程度的神经退行性疾病引起的, 老年人中常见的退行性痴呆症包括阿尔茨海默病、露氏小体痴呆症、额颞叶退化症和帕金森病。引起非神经退行性痴呆症的常见原因包括营养缺乏(如 B12、硫胺), 代谢紊乱, 毒性物质(如酒精、药物不良反应), 颅内病变(如脑腔血肿、脑肿瘤), 血管性痴呆和精神疾病(严重抑郁或焦虑)等^[3]。痴呆症的流行病学研究

表明,发病种类以阿尔茨海默病与血管性痴呆为主,但患者初期症状较为相似,诊断难度大,混合型患者比例较多,报道存在偏差,但由于银杏叶制剂对二类疾病都有相关报道,因此不对诊断细节进行深入探讨。

2.1.1.1 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病,>65岁的老年人患病率达5%~6%,>85岁的患病率高达30%。这种疾病通常从缓慢渐进性记忆衰退开始,尽管行为、视点空间或语言症状在不太常见的变种中占主导地位,阿尔茨海默病症状发作后平均存活率为10~12年^[4]。阿尔茨海默病的病理症状特征主流认为是大脑中 β -淀粉样蛋白团块的聚集以及Tau蛋白的过度磷酸化在胞内形成神经元纤维缠结,最终引起包括出颞叶内侧以及海马体附近萎缩^[5-6]。银杏叶制剂在阿尔茨海默病治疗中目前具有较大争议,这与该病症目前没有有效药物对比,临床效果较差等因素有关,相关报道研究结果甚至相悖。

Dekosky等^[7]设计了对患者连续8年左右的观察试验,用于评价银杏叶制剂在预防阿尔茨海默病上的作用,该研究在4个临床地点进行了银杏叶制剂记忆评估的试验,是目前评估银杏叶制剂对痴呆症发生影响的最大临床双盲试验,初期筛选3069名>75岁志愿者(1524名使用银杏叶制剂,1545名使用安慰剂)平均跟踪6.1年,最终统计了523例患者(277例使用银杏叶制剂,246例使用安慰剂),结果表明,银杏叶制剂不能有效预防或延缓各种痴呆症的发生。

Liao等^[8]优选出2003—2012年6篇高质量随机对照试验文献,汇总939例患者(男:女 \approx 1:2)进行meta分析,结果表明,120~240 mg·d⁻¹口服3~7个月后,相比于空白对照组,认知功能有确切的提高,但对日常生活功能影响不明显,不良反应较小。Yang等^[9]优选出2004—2015年21篇关于轻度认知障碍与阿尔茨海默病相关随机对照文献,汇总了2608例患者进行meta分析,结果表明,各组数据存在不一致的现象,部分数据表明银杏叶制剂可以改善日常生活,但在不同的评价标准与观察时间统一后无显著性差异。

Zhang等^[10]通过网络meta分析的方法对阿尔茨海默病认为有效的药物多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚、石杉碱甲、银杏叶提取物制剂的37篇文献共计14705例轻中度阿尔茨海默病

患者进行分析,结果表明使用银杏叶制剂160~240 mg·d⁻¹或多奈哌齐5 mg·d⁻¹患者阿尔茨海默病量表评分最高,并且使用银杏叶制剂的患者耐受性最好。Thancharoen等^[11]通过网络meta分析对多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚、银杏叶提取物制剂在1998—2016年的27篇文献共计9774例轻中度阿尔茨海默病患者进行分析,结果表明乙酰胆碱类药物(多奈哌齐、加兰他敏与卡巴拉汀)在改善认知功能上优于银杏叶制剂与美金刚,临床整体印象中银杏叶制剂与空白组无差异,但使用银杏叶制剂240 mg·d⁻¹的行为结果评分最好,且药物耐受性最好。Liu等^[12]针对银杏叶制剂评价的两端化进行了回顾性分析,分别将正向与负向结果进行归类,结果表明药效评价与服用剂量、观察时间有一定关联,当实验设计中用药观察选择长期(>22周)给药、剂量>240 mg·d⁻¹,治疗结果趋于正向结果;对于老年患者(60~75岁)以及伴随精神障碍的轻中度患者更趋向于正向结果,但仍需要进一步确认。

相关机理研究,主要为 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)抑制与神经保护作用。Xie等^[13]对银杏中各黄酮与内酯以及银杏提取物体外抗 β -淀粉样蛋白-40(A β -40)活性对比,结果表明银杏中芦丁、山柰酚-3-O- β -D-芸香糖苷、2''-(6''-p-香豆酰基-葡萄糖基-鼠李糖基)槲皮素有一定的抗A β -40活性,其他黄酮以及萜类内酯抗A β -40活性弱,但银杏叶提取物抗A β -40作用较各单体均更加明显,表明除主要黄酮、内酯外其他化合物也参与其抗A β -40作用,提取物可以发挥更大的效果。Kuo等^[14]通过细胞实验观察银杏内酯A抑制A β 1-42引起细胞凋亡和抑制N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体对神经元脱极化作用,结果表明,银杏内酯A能够抑制NMDA受体和A β 01-42受体,进而保护大脑,在阿尔茨海默病治疗中表现出一定的潜力。Meng等^[15]通过细胞实验观察银杏叶提取物对A β 1-42引起细胞凋亡的机制进行研究,结果表明,银杏叶提取物通过P38蛋白激酶以及核因子 κ B途径抑制细胞炎症作用。Liu等^[16]通过细胞实验观察银杏叶提取物对A β 1-42引起神经细胞毒性的机制进行研究,结果表明,银杏叶提取物并非直接影响蛋白折叠作用相关的内质网膜应激和热休克蛋白70,而是通过侧面影响上述靶点,抑制细胞凋亡。

2.1.1.2 血管性痴呆 血管性痴呆的致病因素较多,临床上多为脑卒中等缺血性疾病、遗传性疾病为主,流行病学研究表明血管性痴呆是痴呆症的第二大主体,且与阿尔茨海默病经常同时发生^[3]。临床观察显示血管性痴呆与造成心血管危险的相关因素(如:高血压、糖尿病、高胆固醇、吸烟等疾病)有较大关联,中风患者一般在中风开始至几个月后出现相关阶梯性症状,如果中风复发,相关症状也会积累^[17]。银杏叶制剂在卒中后的脑部保护作用的临床使用过程中,发现对血管性痴呆的治疗有一定的作用。

Wang 等^[18]筛选 2020 年 8 月 1 日之前文献,根据相关监测评价汇总,进行 meta 分析,结果表明,银杏叶提取物可以有效地提高血管性痴呆患者的行为,心理症状和认知水平,但安全性与有效性数据仍然存在争议。Kandiah 等^[19]发表了亚洲神经认知障碍临床专家共识,指出银杏叶提取物在轻度认知障碍和血管性痴呆症状的治疗证据等级强于乙酰胆碱酯酶抑制剂或 NMDA 拮抗剂,推荐使用剂量为 $240 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,患者耐受性良好,但与乙酰胆碱抑制剂或 NMDA 抑制剂联用的相关风险尚不明确,对于是否减缓恶化程度尚不明确。

相关动物研究主要表现在对认知功能、神经再生与海马细胞的评价上。Wang 等^[20]对反复阻塞灌注双侧颈动脉造成血管性痴呆模型大鼠使用 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 银杏叶提取物,结果表明,大鼠脑室下区与海马齿回的神经干细胞增殖,血管性痴呆大鼠的学习和记忆力显著改善。Rocher 等^[21]对短暂全脑缺血造成血管性痴呆模型的蒙古沙鼠使用 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 银杏叶提取物连续 25 d,结果表明,沙鼠的空间记忆显著恢复,保持血浆中超氧化物歧化酶活性,沙鼠的脑部海马神经元 CA1 被保护。

2.1.2 眼部疾病 银杏叶制剂对不同人种的青光眼患者疗效可能不同,尤其是评价治疗青光眼的直接指标(如视野、视觉灵敏度)上有所差异,但银杏可以提高眼球血管中血流量,起到辅助治疗青光眼的作用。在视网膜的保护上,银杏叶制剂可通过神经保护、血管修复的作用保护患者视力,尤其作为辅助用药与一线药物联用后,显著改善患者的血管病变,疗效增强。

2.1.2.1 青光眼 青光眼作为一种神经退行性眼病,将导致视网膜神经节细胞退化,神经节细胞的丧失与眼内压力水平有关,也与其他因素相关

联;当前青光眼的生物学知识研究较少,相关影响因素尚未充分论证^[22]。目前主要治疗方案是通过手术或药物降低眼内压力缓解疾病进展。目前用于青光眼治疗的药物主要以前列腺素衍生物类(比马前列素)为主,该类药物降低眼压效果较好、不良反应较少;此外 β -肾上腺素阻滞剂、 α -肾上腺素激动剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能受体激动剂等作为二线药物可能伴有较强的不良反应^[23]。但有研究表明,降低眼部压力不能阻止所有患者青光眼的疾病进展,眼部压力只是青光眼的影响因素之一^[24]。研究证明相关视神经细胞保护药是有效的青光眼辅助用药,作用机制主要为神经细胞保护与抗氧化应激等作用以调节受体诱导细胞解毒与通路修复以产生疗效^[25-26]。相关物质基础与动物实验表明,银杏叶制剂可以显著提高眼血流量以降低眼部压力,并提供较强的神经保护与抗氧化作用,在青光眼的治疗中有一定的临床效益^[27]。

Park 等^[28]使用银杏叶制剂,通过随机双盲对照试验,对 30 例正常眼压性青光眼使用银杏叶提取物($120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)连续治疗 4 周,对比患者的视野范围变化与视网膜血液平均流量以及系统检测,结果表明,经 4 周治疗后,患者视野范围无明显变化,但眼部各处血液平均流量、体积和速度都增加,颞骨底部视神经环盘与颞上乳头周围区血流量也同步增加,对非高压性青光眼患者治疗有一定的有益效果。

Quaranta 等^[29]通过随机交叉临床试验,对 27 例正常眼压性青光眼欧罗巴人种患者以银杏叶提取物($120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)与安慰剂进行 2 次 4 周治疗,并进行前后对比患者视野范围研究,结果表明,患者视野范围显著改善,眼内血压、血压或心率无显著变化。Guo 等^[30]也通过随机交叉临床试验,对 35 例正常眼压性青光眼东亚人种患者以银杏叶提取物($120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)与安慰剂进行 2 次 4 周治疗,并对患者视野范围与视觉灵敏度进行对比研究,结果表明,银杏叶提取物不能提高东亚人种正常眼压青光眼患者的视野范围与视觉灵敏度。

2.1.2.2 视网膜保护 年龄相关性黄斑变性是一种多因素神经退行性眼病,其特征是渐进性黄斑病变,导致不可逆转的中央视力丧失,是发达国家 >60 岁人群视力障碍和不可逆性失明的主要原因,目前的治疗方案主要以抗氧化或血管保护药物治疗^[31]。银杏因为黄酮与内酯的抗氧化作用

以及血管保护、抗血栓作用成为有潜在作用的眼科用药,但相关报道较少。Fies 等^[32]通过双盲试验,对 99 例 ARDM 患者分别使用银杏叶提取物 60, 240 mg·d⁻¹,连续给药 6 个月,比较前后视力受损情况的变化,结果表明,患者使用银杏叶提取物后视力水平显著上升,高剂量组视力改善更加明显,耐受性良好,疗效明显。

糖尿病视网膜病变(diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的微血管并发症,约三分之一糖尿病患者呈现不同的 DR 阶段^[33]。DR 的病理生理学是由高血糖引起,包括视网膜毛细血管基底膜变厚,视网膜血管渗透性增加,组织缺血,以及各种血管活性物质的释放,导致新血管化;此外,视网膜神经退化也发生在 DR 的发病机制中,它也参与在 DR 中发生的微血管疾病,主要包括凋亡和胶质改变^[34]。银杏叶提取物因为其抗氧化与抗血小板聚集作用使其在 DR 中有一定的疗效^[35]。朱成义等^[36]采用随机对照试验,对轻中度非增生期 80 例 DR 患者使用阿司匹林肠溶液 100 mg·d⁻¹,并分组额外给药银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹或不给药,连续给药 6 个月,评价患者病变疗效、视力、视野范围、血小板聚集以及血小板黏附率改变情况。结果表明,联用银杏叶提取物与阿司匹林后,虽然无法进一步改善视网膜微血管瘤、出血面积及血脂水平,但患者视力、视野损失以及血小板黏附率等方面治疗效果显著提升;因此,银杏叶提取物对糖尿病视网膜病变的治疗有较好的辅助作用。李华等^[37]随机对 90 例血糖控制药物稳定患者使用羟苯磺酸钙、维生素 B1、甲钴胺等基础上,选择使用银杏叶提取物观察或不使用银杏叶提取物为对照,连续给药 3 个月,观察微血管瘤数、视网膜出血面积。结果表明,患者额外使用银杏叶提取物后微血管瘤数、视网膜出血面积明显改善,在 DR 治疗中有较好的作用。Huang 等^[38]对血糖已被药物控制的 25 例 II 型糖尿病伴随 DR 患者,使用银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹,连续给药 3 个月,结果表明,银杏叶提取物能够降低血液中纤维蛋白原水平,改善红细胞畸形率,并改善血液黏度,改善视网膜毛细血管血流状态。

2.1.3 耳部疾病 银杏叶制剂在欧洲国家的主治功能之一是耳鸣与听力受损,通过文献对比表明,银杏在普通耳鸣的治疗上仍有一定的争议,但在治疗阿尔茨海默病患者伴随的耳鸣症状上有一定

的疗效。在听力受损的治疗研究中,当银杏作为辅助药物与一线药物联用后,效果强于独用一线药,因此可以作为耳部疾病的辅助药物。

2.1.3.1 耳鸣 耳鸣是一种常见症状,可以分为主观性耳鸣与客观性耳鸣,客观性耳鸣为中耳内的小肌肉或咽部肉挛缩发出的声音;主观性耳鸣则多为神经性疾病引起,发生机制包括听觉中枢神经元自发激发或神经元同步^[39]。主观性耳鸣药物尚无特效药物,除注射局部麻醉药有确切效果外,其他药物效果较差,而谷氨酸拮抗剂作为新型药物也尚在临床观察中^[40]。

Radunz 等^[41]设计随机对照试验,将持续>3 个月的主观性耳鸣患者分为银杏叶提取物组、助听器组以及银杏叶提取物联合助听器组共 3 组进行研究,结果表明,患者使用银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹,连续治疗 12 周后,上述 3 组患者耳鸣的主观评分均有效改善,但由于未进行空白对照试验,安慰剂效应未确定。Spiegel 等^[42]优选 2018 年以前 5 篇关于轻中度老年痴呆伴随耳鸣的患者连续治疗>20 周的文献,汇总 1 972 例患者进行 meta 分析,结果表明银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹口服 22~26 周后,EGb 761 在缓解耳鸣和头晕方面明显优于安慰剂。Hilton 等^[43]对 2013 年之前的关于耳鸣的医学报告做回顾研究,将研究患者类型分为主要诉求的耳鸣与脑部神经损伤的耳鸣 2 种情况;在多篇双盲对照试验的研究中显示主要诉求的耳鸣患者在银杏叶提取物 120 mg·d⁻¹,连续给药 4~14 周后发现耳鸣症状与安慰剂无显著性差异;脑部受损引发耳鸣(痴呆症)的患者在使用银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹,连续给药>22 周,结果表明,阿尔茨海默病患者与血管性痴呆患者的耳鸣症状均有效改善;但银杏叶提取物对 2 种类型的耳鸣患者的治疗还需要深入的研究。

2.1.3.2 听力损失 突发性耳聋是一种突发性疾病,该病症患者在 3 d 内≥3 个频率的音频语法中损失≥30 dB,有 65%患者可以自愈;目前相关致病机理不明,治疗方案以口服皮质固醇类药物为主,高压氧舱治疗等方案也被证实有效^[44]。

Koo 等^[45]设计随机空白对照试验,对 60 例突发性耳聋患者使用甲泼尼龙 2 周(剂量 48~8 mg·d⁻¹,剂量逐渐降低),同时第 1~5 天静脉注射银杏叶提取物 175 mg·d⁻¹或生理盐水安慰剂,在甲泼尼龙治疗完成后继续改用口服银杏叶提取

物 120 mg·d⁻¹ 或安慰剂 2 周, 观察患者的听力恢复情况。结果表明, 患者在使用银杏提取联用固醇类药物后, 语言识别率明显好于单一固醇类药物, 但纯音听力阈值比较则无显著性差异。Burschka 等^[46]设计随机双盲试验, 对 106 例突发性耳聋患者使用银杏叶提取物 120 mg·d⁻¹ 或 12 mg·d⁻¹, 连续给药 8 周, 结果表明, 高剂量的银杏叶提取物可以促进患者恢复, 听力恢复后状态稍好于低剂量组, 但无显著性差异。

2.2 心理障碍疾病

心理障碍疾病由于发病机制较为复杂, 大部分病因不清晰, 药物治疗作用效果有限, 患者主观因素影响较大, 所以银杏叶制剂的治疗作用在不同试验中结果不完全相同, 尤其是单独使用银杏叶制剂并与空白对照试验进行比对后银杏叶制剂药效并不大。但当银杏叶制剂作为辅助用药, 与主流药物联用后, 可以达到增效的作用。

2.2.1 抑郁症

抑郁症是一种精神疾病, 临床表现为持续的情绪低落, 并引起行为、认知、睡眠、食欲等变化, 影响社会和职业功能, 增加自残和自杀风险; 相关致病因素暂不明确, 有传统的单胺受体以及神经营养因子假说, 以及后续发展的神经发育、谷胱甘肽、 γ -氨基丁酸神经元、炎症/免疫等学说, 最近也有脂肪酸和肠道微生物菌群的相关联系与发现^[47]。在心脑血管疾病的研究中发现, 银杏叶制剂对于心脑血管损伤引起的抑郁症有一定的辅助治疗效果。

Liang 等^[48]将银杏叶提取物用作卒中后抑郁症的辅助用药进行随机对照试验, 对 40 例卒中后抑郁症患者随机选用 75 mg·d⁻¹ 文拉法辛或 75 mg·d⁻¹ 文拉法辛+120 mg·d⁻¹ 银杏叶片, 连续给药 8 周, 结果表明, 文拉法辛与银杏叶提取物制剂联用后抑郁症评分、神经系统相关评分和生活功能均高于对照(文拉法辛), 并可以减少联用药物文拉法辛使用量, 降低不良反应。Dai 等^[49]将银杏叶提取物用作老年抑郁症的辅助用药进行随机对照试验, 对 136 例>60 岁老年抑郁症患者随机使用 20 mg·d⁻¹ 西酞普兰或 20 mg·d⁻¹ 西酞普兰+240 mg·d⁻¹ 银杏叶片, 连续给药 12 周, 结果表明, 银杏叶提取物作为辅助用药可以降低抑郁症患者的 S100B 蛋白水平, 在与抗抑郁药物联用后起效时间更快, 主观评分优于单独使用抗抑郁药物。

相关动物实验主要围绕在抑制炎症、增强脑

部 5-HT 含量的相关药效。Ge 等^[50]使用心肌梗死诱发的抑郁症状的 C57 雄性小鼠, 静脉注射银杏内酯 B 3.5 mg·kg⁻¹, 1 天 2 次, 连续给药 2 周, 结果表明, 银杏内酯 B 可以抑制抗炎物质, 减少脑中缝核中部与大脑皮层中 5-HT 含量, 减少小鼠的抑郁样行为。Zhang 等^[51]使用左前冠状动脉结扎的心衰抑郁样小鼠模型, 灌胃 150 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 连续给药 4 周, 结果表明, 银杏叶提取物可以降低脑部炎症、抑制细胞凋亡, 并增高海马体附近 5-HT 含量, 达到治疗抑郁状小鼠的作用。Hu 等^[52]使用脂质多糖诱导抑郁症的 C57 小雄性鼠, 注射银杏萜类内酯, 静脉注射 12.18 mg·kg⁻¹, 并与 12.18 mg·kg⁻¹ 文拉法辛对照, 连续给药 2 周, 结果表明, 萜类内酯可改善抑郁症样的行为, 且未表现出文拉法辛的焦虑样行为; 脑部神经兴奋性化合物(天冬氨酸)代谢增多, 诱导焦虑样作用的氨基酸(丙氨酸)未发生变化, 最终表现出较好的抗抑郁作用。Zhang 等^[53]对长期暗室处理诱导抑郁症的 C57 小雄性鼠, 灌胃银杏叶提取物 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 连续给药 4 周, 结果表明, 银杏叶提取物可以减轻小鼠抑郁症状表现, 炎症表现降低, 可作为潜在抗抑郁药物进行研究。

2.2.2 焦虑症

焦虑症也是一种常见的心理障碍疾病, 相关疾病包括恐慌症、社交恐惧症、普遍焦虑症以及创伤后应激障碍; 目前发病机制尚不明确, 相关药物主要针对脑部谷氨酸、神经肽和内啡肽调节药物进行治疗^[54]。相关证据表明, 心血管疾病患者中焦虑症发病率较高, 是心血管病治疗中需要临床实践与干预的风险因素^[55]。银杏叶制剂中的多种物质有对抗谷氨酸损伤、抑制脑部炎症等作用, 是具有潜在抗焦虑作用的药物^[56]。

Gavrilova 等^[57]使用银杏叶制剂, 通过随机双盲对照试验, 对 194 例轻度认知障碍患者使用银杏叶提取物 240 mg·d⁻¹, 连续给药 24 周, 结果表明患者认知水平提高, 并且伴随的焦虑水平评分降低, 有一定降低焦虑的作用。Woelk 等^[58]使用银杏叶制剂, 通过随机双盲试验, 对 109 例普遍焦虑症或情绪焦虑症患者使用 240 mg·d⁻¹ 或 480 mg·d⁻¹ 银杏提取物或安慰剂, 结果表明, 与安慰剂组相比使用银杏叶制剂后, 患者焦虑症状相关评分降低, 且高剂量组效果更加明显。

2.2.3 注意缺陷与多动障碍

注意缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder,

ADHD)是在儿童早期出现的一种普遍与持久的精神疾病,患者多表现为注意力不集中、易冲动、机能亢进;患者发病的生理学因素目前尚未确定,但通过分子学研究发现,主要与多巴胺受体相关,目前主要使用兴奋剂类药物(利他能)作为主要治疗药物,但也有部分患儿对兴奋剂反应较低^[59]。

Uebel-von Sandersleben 等^[60]对不耐受或抵触服用利他能的 ADHD 患者使用银杏叶提取物进行治疗,初始给药 $120 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,之后视情况增加至 $240 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连续给药 5 周,结果表明,患儿不良反应较小,注意力评价与脑电波检测评分提高,此外高剂量使用银杏叶提取物($240 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)可以达到更好的效果。Shakibaei 等^[61]使用银杏叶做 ADHD 辅助用药,进行随机对照试验,对 60 例多动症患者使用利他能($20\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,由体质量计算)随机选用空白或银杏叶提取物 $80\sim 120 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (由体质量计算,并每周增加剂量),连续给药 6 周,结果表明,银杏叶制剂可以显著改善患儿的注意力,但对易冲动等行为效果不明显。Salehi 等^[62]通过双盲、随机对照试验对 50 例患儿使用利他能($20\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,根据体质量计算)或银杏叶提取物($80\sim 120 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),连续给药 6 周,分别在第 3 周与 6 周进行评估,结果表明,利他能的效果更好,但食欲下降、失眠、头痛等不良反应也更明显;银杏叶提取物单独使用对治疗 ADHD 的效果较温和、不良反应也较少。

2.2.4 自闭症 自闭症(又称孤独症),是一类遗传性疾病,该症状主要表现在婴幼儿神经发育上的不可控引起,通常在婴儿 6 个月至 2 周岁左右可确诊。该症目前没有完全确定有效的药物治疗方案,临床主要使用抗精神病药物、抗抑郁药物以及兴奋剂药物,如:利培酮、阿立哌唑等药物^[63]。自闭症的治疗不能仅依靠药物治疗方案,还需多种干预治疗与训练,因此相关研究需进一步对比各因素影响。

Niederhofer^[64]对 3 例 19~22 岁患者使用银杏叶提取物 $200 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连续给药 4 周,结果表明,经治疗后患者的易怒水平、多动情况、眼神接触、语言组织等有一定改善,但未见显著性差异,且未见头痛、胃痛等不良反应,可作为辅助药物治疗。Hasanzadeh 等^[65]通过双盲、随机对照试验对 47 例自闭症患者使用利培酮($1\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,根据体质量计算)并辅助使用银杏叶提取物($80\sim$

$120 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,根据体质量计算)或安慰剂进行对照试验,每 2 周进行行为学评估,连续给药 10 周,结果表明,银杏叶提取物未能缓解自闭症相关核心症状。

2.3 肾病

2.3.1 儿童特异性肾病综合征 儿童特异性肾病综合征是儿童常见的肾脏疾病,发病机制推测是由足状突细胞驱动的循环因子引起的免疫缺陷或由相关遗传基因变异引起,最终造成肾小球基膜通透性增高,导致患者水肿、低血清白蛋白以及尿蛋白等症状;固醇类激素(泼尼松)是当前最有效的治疗药物,但长期使用固醇类激素将会造成一定的隐患^[66]。

吴志全等^[67]筛选了多个数据库中 2019 年 4 月之前的以激素联合银杏叶提取物治疗儿童特异性肾病综合征的 12 篇文献,汇总了 743 例患者(试验组:对照组 $\approx 1:1$)进行 meta 分析,结果表明,增加银杏叶提取物 $120\sim 240 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连续给药 4~8 周,患者血浆白蛋白含量、总缓解率有显著提高,尿蛋白量显著降低,不良反应未见增加,是理想的临床辅助药物,但由于当前研究报道较少,质量不高,亟需更加规范设计的试验证明银杏叶提取物的有效性。

2.3.2 糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症,是终末期肾脏病的常见原因,I 型糖尿病患者发病率约 25%~40%、II 型糖尿病发病率为 5%~40%,当前主要治疗方案为控制血糖与抗高血压药物(血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂)联用减缓肾脏疾病进展^[68-69]。

Li 等^[70]采用随机对照试验,对 64 名已控制血糖并使用降压药物的糖尿病肾病患者使用银杏叶片(天保宁)提取物 $240 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,或不使用作为对照,连续给药 8 周,结果表明,患者的胸动脉 NO 含量较对照组显著提高,血管扩张功能显著提高。

3 总结

银杏叶制剂的适应证主要针对神经、血管的保护以及修复功能上,尤其是在神经保护与微血管保护作用上具有较好的作用。但由于相关慢性疾病病程长,银杏叶制剂起效相对较慢,需要较高剂量($240 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)长期使用才能展现出较好的效果。

相关文献表明出银杏叶制剂单独使用过程中可能无法达到较好的疗效,在作为辅助用药的情况下药效更加明显。相关总结见表 1。

表 1 银杏叶制剂超说明书使用总结

Tab. 1 Summary of the off-label *Ginkgo biloba* preparation use

| 疾病系统 | 作用 | | 用药建议 | |
|--------|------------|-----------------------------|----------------|--|
| | 有效 | 有争议 | | |
| 中枢神经系统 | 阿尔茨海默病 | 提高认知, 改善精神状态, 耐受性好 | 无预防作用 | 大剂量(240 mg·d ⁻¹)长期(>22 周)使用 大剂量使用 |
| | 血管性痴呆 | 神经细胞增殖, 学习能力提高, 记忆力提高, 耐受性好 | 数据有效性存疑 | |
| 眼科疾病 | 青光眼 | 提高眼部血液流量 | 视野范围与视觉灵敏度疗效存疑 | 低剂量(120 mg·d ⁻¹)使用 |
| | 视网膜保护 | 提高视力水平、减少眼球出血、维持微血管稳定 | - | 高剂量效果更佳; 辅助药物 |
| 耳部疾病 | 耳鸣 | 痴呆症伴随的耳鸣 | 主观诉求的耳鸣疗效存疑 | 大剂量、长期使用 |
| | 听力损失 | 语言识别率提高, 改善听力恢复程度 | - | 高剂量效果更佳; 辅助药物 |
| 心理疾病 | 抑郁症 | 联用后患者主观评价高于独用抗抑郁药物 | - | 大剂量、长期使用 |
| | 焦虑症 | 减缓焦虑相关评分 | - | 大剂量、长期使用 |
| | 注意缺陷与多动障碍 | 联用后患者注意力提高 | 独用疗效存疑 | 儿童用药, 按体重等参数给药, 长期使用, 联用效果更佳 |
| | 自闭症 | - | 改善自闭行为存疑 | 儿童用药, 按体重等参数给药 |
| 肾病 | 儿童特异性肾病综合征 | 联用后患者血浆白蛋白提高、尿蛋白降低, 疗效更加明显 | - | 儿童用药, 按体重等参数给药, 辅助药物 |
| | 糖尿病肾病 | 扩张血管, 保护肾脏 | - | 大剂量、长期使用 |

在中枢系统疾病文献调研中发现, 银杏叶制剂在大剂量、长期使用的临床试验能体现较好的效果, 在临床使用中需要对剂量进行评估; 在精神类疾病中, 银杏叶制剂主要以辅助用药形式给药可以达到更好效果; 在微循环相关疾病中, 如眼部、肾脏的微血管疾病中, 银杏叶制剂能够对微血管提供较好的保护作用, 提高血管弹性、增加血流量, 是较好的联用药物; 此外银杏叶制剂对微血管、末梢神经的保护作用也有助于耳鸣、听力损失患者的治疗。

银杏叶制剂超说明书使用的多种病症, 其发病机制尚不清晰, 药物治疗方案作用有限, 这也是有医师选用银杏叶制剂试验的一部分原因, 该类疾病治疗结果受主观影响、联用药物相互作用等原因, 存在结果相悖的结论, 因此需要进行更多高质量的数据收集与系统性评价以更加客观的评价银杏叶制剂的作用。

在儿童用药中, 银杏叶制剂作为辅助用药起到较好的作用, 并且耐受性好。不良反应较小, 可进行进一步研究, 由于患儿年龄小, 体质量较低, 给药量较低, 适配剂型规格有限, 需进一步开发拓展适应证与剂型。

REFERENCES

[1] GUAN H Z, PENG Z C, FU Y. Systemic review of grade standard of literature evidence in evidence-based medicine[J]. Chin J Pharm Epidemiology(药物流行病学杂志), 2002, 11(3): 145-148, 169.

[2] YANG Y, ZHOU B, ZHAO W J. *Ginkgo biloba* leaves history: A model of research and development for Chinese materia medica/phytomedicine[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(15): 2579-2591.

[3] GALE S A, ACAR D, DAFFNER K R. Dementia[J]. Am J Med, 2018, 131(10): 1161-1169.

[4] HEBERT L E, WEUVE J, SCHERR P A, et al. Alzheimer disease in the United States(2010-2050) estimated using the 2010 census[J]. Neurology, 2013, 80(19): 1778-1783.

[5] ROMÁN G, PASCUAL B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Arch Med Res, 2012, 43(8): 671-676.

[6] OLSSON B, LAUTNER R, ANDREASSON U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(7): 673-684.

[7] DEKOSKY S T, WILLIAMSON J D, FITZPATRICK A L, et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 300(19): 2253-2262.

[8] LIAO Z W, CHENG L P, LI X X, et al. Meta-analysis of *Ginkgo biloba* preparation for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Clin Neuropharmacol, 2020, 43(4): 93-99.

[9] YANG G Y, WANG Y Y, SUN J, et al. *Ginkgo biloba* for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(5): 520-528.

[10] ZHANG T T, LIU N Y, CAO H F, et al. Different doses of pharmacological treatments for mild to moderate Alzheimer's disease: A Bayesian network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2020(11): 778.

[11] THANCHAROEN O, LIMWATTANANON C, WALEEKHACHONLOET O, et al. *Ginkgo biloba* extract (EGb761), cholinesterase inhibitors, and memantine for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: A network meta-analysis[J]. Drugs Aging, 2019, 36(5): 435-452.

- [12] LIU H L, YE M, GUO H Z. An updated review of randomized clinical trials testing the improvement of cognitive function of *Ginkgo biloba* extract in healthy people and Alzheimer's patients[J]. *Front Pharmacol*, 2020(10): 1688.
- [13] XIE H Y, WANG J R, YAU L F, et al. Quantitative analysis of the flavonoid glycosides and terpene trilactones in the extract of *Ginkgo biloba* and evaluation of their inhibitory activity towards fibril formation of β -amyloid peptide[J]. *Molecules*, 2014, 19(4): 4466-4478.
- [14] KUO L C, SONG Y Q, YAO C A, et al. Ginkgolide A prevents the amyloid- β -induced depolarization of cortical neurons[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(1): 81-89.
- [15] MENG M M, AI D, SUN L Z, et al. EGb 761 inhibits A β 1-42-induced neuroinflammatory response by suppressing P38 MAPK signaling pathway in BV-2 microglial cells[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(6): 434-440.
- [16] LIU L M, ZHANG C Y, KALIONIS B, et al. EGb761 protects against A β 1-42 oligomer-induced cell damage via endoplasmic reticulum stress activation and Hsp70 protein expression increase in SH-SY₅Y cells[J]. *Exp Gerontol*, 2016(75): 56-63.
- [17] ROSENBERRY R, MUNSON M, CHUNG S, et al. Age-related microvascular dysfunction: Novel insight from near-infrared spectroscopy[J]. *Exp Physiol*, 2018, 103(2): 190-200.
- [18] WANG M Y, PENG H Y, PENG Z X, et al. Efficacy and safety of ginkgo preparation in patients with vascular dementia: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(37): e22209.
- [19] KANDIAH N, ONG P A, 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.
- [20] WANG J W, CHEN W, WANG Y L. A *Ginkgo biloba* extract promotes proliferation of endogenous neural stem cells in vascular dementia rats[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(18): 1655-1662.
- [21] ROCHER M N, CARRÉ D, SPINNEWYN B, et al. Long-term treatment with standardized *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) attenuates cognitive deficits and hippocampal neuron loss in a gerbil model of vascular dementia[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(7): 1075-1080.
- [22] MCMONNIES C W. *Glaucoma* history and risk factors[J]. *J Optom*, 2017, 10(2): 71-78.
- [23] WEINREB R N, AUNG T, MEDEIROS F A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review[J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1901-1911.
- [24] VAN BUSKIRK E M, CIOFFI G A. Glaucomatous optic neuropathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1992, 113(4): 447-452.
- [25] GARCIA-MEDINA J J, RUBIO-VELAZQUEZ E, LOPEZ-BERNAL M D, et al. *Glaucoma* and antioxidants: Review and update[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1031.
- [26] HARRIS A, GROSS J, MOORE N, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(2): e237-e241.
- [27] KANG J M, LIN S. *Ginkgo biloba* and its potential role in glaucoma[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(2): 116-120.
- [28] PARK J W, KWON H J, CHUNG W S, et al. Short-term effects of *Ginkgo biloba* extract on peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2011, 25(5): 323-328.
- [29] QUARANTA L, BETTELLI S, UVA M G, et al. Effect of *Ginkgo biloba* extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(2): 359-362; discussion 362-364.
- [30] GUO X X, KONG X B, HUANG R, et al. Effect of *Ginkgo biloba* on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: A randomized, crossover clinical trial[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(1): 110-116.
- [31] MITCHELL P, LIEW G, GOPINATH B, et al. Age-related macular degeneration[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159.
- [32] FIES P, DIENEL A. *Ginkgo* extract in impaired vision: Treatment with special extract EGb 761 of impaired vision due to dry senile macular degeneration[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2002, 152(15/16): 423-426.
- [33] RAMASSAMY C, CLOSTRE F, CHRISTEN Y, et al. Prevention by a *Ginkgo biloba* extract (GBE 761) of the dopaminergic neurotoxicity of MPTP[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1990, 42(11): 785-789.
- [34] KANG Q Z, YANG C X. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. *Redox Biol*, 2020(37): 101799.
- [35] MARTÍNEZ-SOLÍS I, ACERO N, BOSCH-MORELL F, et al. Neuroprotective potential of *Ginkgo biloba* in retinal diseases[J]. *Planta Med*, 2019, 85(17): 1292-1303.
- [36] ZHU C Y, YI Q, MA J L, et al. Clinical evaluation of *Ginkgo biloba* extract for diabetic retinopathy[J]. *Int Eye Sci(国际眼科杂志)*, 2016, 16(2): 361-364.
- [37] LI H, QIN L G. Clinical observation on *Ginkgo biloba* extract on diabetic retinopathy[J]. *Chin Med Mod Distance Educ China(中国中医药现代远程教育)*, 2018, 16(16): 91-92.
- [38] HUANG S Y, JENG C, KAO S C, et al. Improved haemorrhological properties by *Ginkgo biloba* extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy[J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(4): 615-621.
- [39] BAUER C A. Tinnitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1224-1231.
- [40] BAGULEY D, MCFERRAN D, HALL D. Tinnitus[J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1600-1607.
- [41] RADUNZ C L, OKUYAMA C E, BRANCO-BARREIRO F C A, et al. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on tinnitus improvement[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2020, 86(6): 734-742.
- [42] SPIEGEL R, KALLA R, MANTOKOUDIS G, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: A meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials[J]. *Clin Inter Aging*, 2018(13): 1121-1127.
- [43] HILTON M P, ZIMMERMANN E F, HUNT W T. *Ginkgo biloba* for tinnitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(3): CD003852.
- [44] SINGH A, KUMAR IRUGU D V. Sudden sensorineural

- hearing loss—A contemporary review of management issues[J]. *J Otol*, 2020, 15(2): 67-73.
- [45] KOO J W, CHANG M Y, YUN S C, et al. The efficacy and safety of systemic injection of *Ginkgo biloba* extract, EGb761, in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(9): 2433-2441.
- [46] BURSCHKA M A, HASSAN H A, REINEKE T, et al. Effect of treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2001, 258(5): 213-219.
- [47] YUAN J, JIANG W S, LIU Y, et al. Progress in the study of gender heterogeneity in pharmacodynamics of antidepressants[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(11): 1443-1447.
- [48] LIANG Z H, JIA Y B, WANG M L, et al. Efficacy of *Ginkgo biloba* extract as augmentation of venlafaxine in treating post-stroke depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019(15): 2551-2557.
- [49] DAI C X, HU C C, SHANG Y S, et al. Role of *Ginkgo biloba* extract as an adjunctive treatment of elderly patients with depression and on the expression of serum S100B[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12421.
- [50] GE Y B, XU W, ZHANG L J, et al. Ginkgolide B attenuates myocardial infarction-induced depression-like behaviors via repressing IL-1 β in central nervous system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(85): 106652.
- [51] ZHANG L J, LIU J Y, GE Y B, 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.
- [52] HU Q C, SHEN P, BAI S J, et al. Metabolite-related antidepressant action of diterpene ginkgolides in the prefrontal cortex[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018(14): 999-1011.
- [53] ZHANG Y D, ZHAO Y H, PAN F, et al. EGb761 attenuates depressive-like behaviours induced by long-term light deprivation in C57BL/6J mice through inhibition of NF- κ B-IL-6 signalling pathway[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(4): 350-357.
- [54] MURROUGH J W, YAQUBI S, SAYED S, et al. Emerging drugs for the treatment of anxiety[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2015, 20(3): 393-406.
- [55] TULLY P J, HARRISON N J, CHEUNG P, et al. Anxiety and cardiovascular disease risk: A review[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(12): 120.
- [56] SINGH S K, BARRETO G E, ALIEV G, et al. *Ginkgo biloba* as an alternative medicine in the treatment of anxiety in dementia and other psychiatric disorders[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(2): 112-119.
- [57] GAVRILOVA S I, PREUSS U W, WONG J W, et al. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(10): 1087-1095.
- [58] WOELK H, ARNOLDT K H, KIESER M, et al. *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(6): 472-480.
- [59] LUO J H, YANG Y B. Therapeutic development for attention deficit and hyperactivity disorder[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2009, 26(11): 896-901.
- [60] UEBEL-VON SANDERSLEBEN H, ROTHENBERGER A, ALBRECHT B, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in children with ADHD[J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2014, 42(5): 337-347.
- [61] SHAKIBAEI F, RADMANESH M, SALARI E, et al. *Ginkgo biloba* in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. A randomized, placebo-controlled, trial[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2015, 21(2): 61-67.
- [62] SALEHI B, IMANI R, MOHAMMADI M R, et al. *Ginkgo biloba* for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A double blind, randomized controlled trial[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(1): 76-80.
- [63] BAHMANI M, SARRAFCHI A, SHIRZAD H, et al. Autism: Pathophysiology and promising herbal remedies[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(3): 277-285.
- [64] NIEDERHOFER H. First preliminary results of an observation of *Ginkgo Biloba* treating patients with autistic disorder[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(11): 1645-1646.
- [65] HASANZADEH E, MOHAMMADI M R, GHANIZADEH A, et al. A double-blind placebo controlled trial of *Ginkgo biloba* added to risperidone in patients with autistic disorders[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2012, 43(5): 674-682.
- [66] NOONE D G, IJIMA K, PAREKH R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 61-74.
- [67] WU Z Q, SONG W B, CHEN R G, et al. Meta-analysis of *Ginkgo biloba* extract in the treatment of children with primary nephrotic syndrome[J]. *J Med Theory Pract(医学理论与实践)*, 2019, 32(21): 3426-3430.
- [68] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [69] AJIBOYE O, SEGAL J B. National trends in the treatment of diabetic nephropathy in the United States[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3): 311-317.
- [70] LI X S, ZHENG W Y, LOU S X, et al. Effect of *Ginkgo* leaf extract on vascular endothelial function in patients with early stage diabetic nephropathy[J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(1): 26-29.

收稿日期: 2022-08-15
(本文责编: 沈倩)