

银杏叶提取物联合倍他司汀治疗老年脑血栓临床观察

高霞 黄鹤鸣 陈实

深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院 南方科技大学第一附属医院, 广东 深圳 518000

通信作者:高霞

【摘要】 目的 探讨银杏叶提取物联合倍他司汀治疗老年脑血栓的效果及对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、一氧化氮(NO)的影响。方法 前瞻性纳入深圳市人民医院 2019-05—2021-05 收治的 120 例老年脑血栓患者为研究对象,随机分为对照组和联合组各 60 例。对照组给予倍他司汀治疗,联合组给予银杏叶提取物联合倍他司汀治疗,比较 2 组临床效果。结果 治疗后 2 组双侧颈总动脉(CCA)、颈动脉分叉处(BIF)的稳定斑块和不稳定斑块均缩小,且联合组较对照组更低($P<0.05$)。治疗后 2 组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、内皮素-1(ET-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、NO、ox-LDL 水平均降低,且联合组较对照组更低($P<0.05$)。治疗后 2 组血管内皮生长因子(VEGF)水平均升高,且联合组较对照组更高($P<0.05$)。治疗后 2 组改良 Rankin 量表评分均降低,且联合组低于对照组($P<0.05$),2 组 Barthel 指数评分均升高,且联合组较对照组更高($P<0.05$)。联合组不良反应发生率(21.28%)与对照组(17.02%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 银杏叶提取物联合倍他司汀可减小老年脑血栓患者的颈动脉粥样硬化斑块,扩张血管,改善神经功能和生活自理能力,降低 ox-LDL、NO 表达。

【关键词】 脑血栓;银杏叶提取物;倍他司汀;老年;氧化型低密度脂蛋白;一氧化氮

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0609-05

基金项目: 国家自然科学基金(编号:82071193)

Clinical observation of ginkgo biloba extract combined with betahistine in the treatment of senile cerebral thrombosis

GAO Xia, HUANG Heming, CHEN Shi

Shenzhen Municipal People's Hospital/2ND Clinical Medical College of JINAN University/1ST Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: GAO Xia

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of ginkgo biloba extract combined with betahistine in the treatment of senile cerebral thrombosis and the effect of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and nitric oxide (NO). **Methods** A total of 120 elderly patients with cerebral thrombosis admitted to our hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the research objects, and they were randomly divided into the control group and the combined group, 60 cases in each group. The control group was treated with betahistine, and the combined group was treated with ginkgo biloba leaf extract combined with betahistine. The clinical effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, the area of stable plaque and unstable plaque at bilateral common carotid artery (CCA) and carotid artery bifurcation (BIF) was reduced in both groups, and lower in combined group than in control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor

DOI: 10.12083/SYSJ.220274

收稿日期 2022-01-22 本文编辑 夏保军

本文引用信息: 高霞, 黄鹤鸣, 陈实. 银杏叶提取物联合倍他司汀治疗老年脑血栓临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 609-613. DOI: 10.12083/SYSJ.220274

Reference information: GAO Xia, HUANG Heming, CHEN Shi. Clinical observation of ginkgo biloba extract combined with betahistine in the treatment of senile cerebral thrombosis[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 609-613. DOI: 10.12083/SYSJ.220274

(VGEF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), NO and ox-LDL in 2 groups were decreased, and those in combined group were lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the level of VGEF in both groups was increased, and the level in combined group was higher than that in control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of modified Rankin scale decreased in both groups, and the combined group was lower than the control group ($P<0.05$). Barthel index scores were higher in both groups, and higher in combined group than in control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in combination group (21.28%) and control group (17.02%) had little difference ($P>0.05$). **Conclusion** Ginkgo biloba extract combined with betahistine can reduce carotid atherosclerotic plaque, dilate blood vessels, improve nerve function and self-care ability, and reduce the expression levels of ox-LDL and NO in elderly patients with cerebral thrombosis.

【Key words】 Neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Multiple system atrophy; Huntington's disease; 5-hydroxymethylcytosine; TET family proteins; Epigenetics

脑血栓属多发性粥样硬化, 有较高的病死率和后遗症发生率, 好发于老年群体。临床多用药物治疗老年脑血栓, 倍他司汀可扩张血管, 针对性地改善血管内皮功能, 稳定硬化斑块, 但长期使用他汀类药物可引起胃肠道平滑肌收缩痉挛, 造成胃肠道功能和循环系统紊乱^[1]。因此, 临床需增加辅助药物联合治疗, 以增强治疗效果, 减少倍他司汀的使用量。银杏叶提取物可活血化瘀通络, 具有抗血栓, 调节循环系统的作用, 适用于脑部血流循环障碍^[2]。从脑血栓病理机制的角度看, 银杏叶提取物和倍他司汀联合治疗可增强临床效果, 但目前关于二者联合用药的报道较少, 仅有少数动物实验验证了该治疗方案的疗效^[3]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是血管的内皮舒张因子, 可反映血管的舒张和流通程度。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)参与粥样硬化斑块的形成, 在脑血栓等脑血管病变中作用显著^[4]。本研究首次探讨了银杏叶提取物联合倍他司汀的临床效果及对 ox-LDL、NO 的影响, 旨在为临床提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入深圳市人民医院 2019-05—2021-05 诊治的 120 例老年脑血栓患者为研究对象。纳入标准:(1)经脑血管造影、头颅 CT、心电图等诊断确诊为脑血栓;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)24 h 内出现颈内动脉系统脑梗死;(4)首次发病。排除标准:(1)对银杏叶提取物、倍他司汀过敏者;(2)合并严重的心血管疾病或恶性肿瘤;(3)精神异常、语言表达较差或意识不清者;(4)近 1 个月内服用过本研究药物者。医学伦理委员会审核通过本研究, 参与者均签署事情同意书。120 例患者随机分为对照组和联合组各 60 例。对照组男 35 例, 女 25 例; 年龄 65~81 (72.5 \pm 4.2)岁; 体重指数(BMI) 19.7~26.1 (23.5 \pm 2.4) kg/m²; 合并高血压 27 例, 糖尿病 19 例, 血脂升高 25

例。联合组男 34 例, 女 26 例; 年龄 66~80 (72.8 \pm 4.5) 岁; BMI 19.5~26.3 (23.7 \pm 2.3) kg/m²; 合并高血压 28 例, 糖尿病 21 例, 血脂升高 26 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准予以进行(审理批号: LS20190315019)。

1.2 方法 2 组均根据脑血栓症状给予相关治疗, 包括抗凝、抗血小板、溶栓、调节血糖和血压, 改善脑部循环等常规治疗。对照组在此基础上增加倍他司汀(黑龙江中桂制药有限公司, 国药准字 H23020091, 10 mL \times 9 支/盒)治疗, 10 mL/次, 3 次/d。联合组在对照组基础上增加银杏叶提取物片(金纳多, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, 国药准字 H20140768, 40 mg \times 20 片)治疗, 80 mg/次, 2 次/d。2 组均接受为期 6 个月的治疗。

1.3 检测颈动脉内膜中层厚度 治疗前、治疗 6 个月采用彩色超声仪(CMS1700A 型)检测患者双侧颈总动脉(common carotid arteries, CCA)、颈动脉分叉处(bifurcation, BIF)的颈动脉内中膜厚度。患者取仰卧位, 侧伸颈部 45°, 取颈动脉长轴切面, 垂直测量 2 组患者颈动脉起始端管腔内膜交界面至内外膜交界处的距离。连续测量 3 次, 取其平均值为最终结果。

1.4 检测血清指标 于治疗前、治疗 6 个月取 2 组 10 mL 清晨空腹静脉血并分为两管, 以 2 800 r/min 的转速离心 10 min 后取上清液, 低温保存于冰箱备用, 其中一管采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 和超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)。一氧化氮(nitric oxide, NO)采用硝酸还原酶法测定。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测。所有试剂盒均由默克医药生物科技公司提供, 检测步骤严格按照操作说明进行。另一管采用热电 Multiskan FC 酶标仪检测基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、血管内皮

生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)采用奥林巴斯 AU-480 检测。

1.5 评估神经功能和日常生活能力 于治疗前、治疗 6 个月后,采用 Rankin 改良量表(mRS)评估患者神经功能。mRS 评分标准为 6 级评分(0~5 分),分值越高,说明受试者神经功能障碍越严重。采用 Barthel 指数量表评估日常生活情况,量表包括吃饭、洗澡、修饰、穿衣、大小便等 10 个项目。总分范围 0~100 分,受试者量表评分越高,表明其日常生活自理能力越强。

1.6 不良反应 记录 2 组治疗后不良反应发生情

况,计算并比较不良反应发生率。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件处理数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间、组内比较采用 *t* 检验;计数资料用百分率(%)表示,组间、组内比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组动脉粥样硬化斑块的稳定情况比较 治疗前 2 组 CCA、BIF 动脉粥样硬化斑块情况差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组 CCA、BIF 稳定斑块和不稳定斑块均缩小,且联合组优于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 2 组动脉粥样硬化斑块的稳定情况比较 (mm, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the stability of atherosclerotic plaque between the two groups (mm, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CCA				BIF			
		稳定斑块		不稳定斑块		稳定斑块		不稳定斑块	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	1.59±0.25	1.50±0.24 ^a	1.34±0.27	1.24±0.20 ^a	1.63±0.24	1.56±0.21 ^a	1.72±0.28	1.64±0.20 ^a
对照组	60	1.58±0.32	1.42±0.19 ^a	1.36±0.25	1.16±0.15 ^a	1.65±0.23	1.47±0.18 ^a	1.73±0.26	1.57±0.18 ^a
<i>t</i> 值		0.190	2.024	0.421	2.478	0.327	2.520	0.202	2.015
<i>P</i> 值		0.849	0.045	0.674	0.014	0.744	0.013	0.839	0.046

注:组内比较,^a*P*<0.05

2.2 2 组血清 ET-1、NO、hs-CRP、TNF-α 水平比较 治疗前 2 组血清 ET-1、NO、hs-CRP 和 TNF-α 水平差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组血清 ET-1、NO、hs-CRP 和 TNF-α 水平均降低,且联合组低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 2 组 mRS、Barthel 指数评分比较 治疗前 2 组 mRS、Barthel 指数评分差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组 mRS 评分均降低,且联合组低于对照组(*P*<0.05);2 组 Barthel 指数评分均升高,且联合组高于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 2 组血清 ET-1、NO、hs-CRP、TNF-α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of ET-1, NO, hs-CRP and TNF-α between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ET-1/(ng/L)		NO/(μmol/L)		hs-CRP/(mg/L)		TNF-α/(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	52.60±7.52	35.27±6.16 ^a	48.63±5.77 ^a	63.28±6.01 ^a	11.94±3.17	8.53±2.74 ^a	0.75±0.16	0.26±0.07
对照组	60	53.12±8.74	46.39±6.48 ^a	48.47±5.83 ^a	59.10±7.65 ^a	12.40±2.95	7.92±1.83 ^a	0.73±0.21	0.45±0.11
<i>t</i> 值		0.385	9.634	0.151	3.328	0.822	2.844	0.586	13.352
<i>P</i> 值		0.700	<0.001	0.880	0.001	0.412	0.005	0.558	<0.001

注:组内比较,^a*P*<0.05

表 3 2 组 mRS、Barthel 指数评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of mRS and Barthel index scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	mRS 评分/分		Barthel 指数评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	4.20±0.75	2.85±0.32 ^a	58.72±9.18	89.56±8.53 ^a
对照组	60	4.18±0.74	3.74±0.51 ^a	59.25±10.21	84.81±8.59 ^a
<i>t</i> 值		0.147	11.450	0.299	3.039
<i>P</i> 值		0.883	<0.001	0.765	0.002

注:组内比较,^a*P*<0.05

2.4 2 组血清 ox-LDL、VGEF、MMP-2 水平比较 治疗前 2 组血清 ox-LDL、VGEF、MMP-2 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 2 组 ox-LDL、MMP-2 水平均降低, 且联合组较对照组更低 ($P<0.05$); 2 组 VGEF 水平均升高, 且联合组较对照组更高 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 2 组药物不良反应情况比较 对照组治疗后 8 例发生恶心呕吐、腹泻、发热的不良反应, 不良反应发生率 17.02%。联合组 10 例出现头痛、恶心、腹泻、发热的不良反应, 不良反应发生率 21.28%。联合组不良反应发生率和对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$), 对症治疗后均恢复。

表 4 2 组血清 ox-LDL、VGEF、MMP-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum ox-LDL, VGEF, MMP-2 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ox-LDL/($\mu\text{g/L}$)		VGEF/($\mu\text{g/L}$)		MMP-2/($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	521.49 \pm 74.83	379.58 \pm 64.36 ^a	235.81 \pm 45.92	430.56 \pm 74.09 ^a	249.06 \pm 23.73	189.23 \pm 18.63 ^a
对照组	60	516.95 \pm 80.37	420.27 \pm 71.05 ^a	243.26 \pm 48.03	392.38 \pm 81.13 ^a	251.28 \pm 22.59	207.42 \pm 17.16 ^a
t 值		0.320	3.287	0.874	2.691	0.524	5.562
P 值		0.749	0.001	0.384	0.008	0.600	<0.001

注: 组内比较, ^a $P<0.05$

3 讨论

脑血栓是脑血管在动脉粥样硬化的基础上形成的血栓事件, 属于脑梗死。患者因脑血管条件差, 代偿机制受损, 局部脑组织缺血坏死严重, 所以容易引发一系列功能障碍, 导致患者出现口齿不清、口角歪斜、偏盲、肢体麻木、偏瘫等症状^[7-8]。倍他司汀属于双胺氧化酶抑制剂, 可扩张毛细血管, 改善红细胞变形能力, 降低血液黏度。其通过选择性增加心脑血管循环血流量, 降低全身血压, 起到保护脑组织的作用^[9]。本研究中脑血栓患者使用倍他司汀治疗后, 动脉粥样硬化斑块状况和各项血清指标均明显改善, 患者神经功能和日常生活能力较治疗前明显增强, 表明倍他司汀治疗老年脑血栓具有一定的效果。但过往研究表明, 长期使用倍他司汀不良反应较大, 为提升治疗效果减少倍他司汀用量, 笔者增加银杏提取物辅助治疗, 最终得出结论。

颈动脉粥样硬化是老年脑血栓的重要危险因素, 当颈动脉粥样硬化加重时, 硬化斑块的不稳定性将增强, 可能破溃栓塞远端小血管, 或直接形成血栓进一步加重颈动脉狭窄和闭塞^[10-11]。因此, 干预影响颈动脉硬化斑块在脑血栓治疗中是十分重要。本研究显示, 联合组治疗后 CCA、BIF 稳定斑块和不稳定斑块均小于对照组, 表明银杏叶提取物可改善脑血栓患者的颈动脉粥样硬化情况, 增强治疗效果。银杏叶提取物为中药制剂, 主要成分为银杏黄酮苷、银杏内酯和白果内酯等物质。药物研究实验表明, 银杏内酯可通过拮抗血小板活化因子, 增加冠状动脉血流量, 从而改善心脑血管供血不足, 减轻颈动脉粥样硬

化, 控制血栓形成^[12]。所以本研究中, 增加银杏叶提取物干预后患者颈动脉粥样硬化明显改善。有文献报道, 银杏叶提取物能改善脑部神经障碍, 促进脑部血液循环, 该药可增加大脑血流量, 改善神经性脑血流呆滞, 增强记忆^[13]。本研究亦发现, 联合组增加银杏叶提取物干预治疗后 mRS 评分低于对照组, Barthel 指数评分高于对照组, 表明银杏叶提取物可改善神经功能, 促进患者大脑功能和生活能力提高。

研究报道, ox-LDL 异常升高可损伤平滑肌细胞和内皮细胞, 诱导 TNF- α 等多种炎性细胞因子释放, 促进机体炎性细胞、脂质聚集浸润, 从而聚集、激活血小板, 加速血栓的形成^[14]。MMP-2 的生物活性主要依赖锌离子, 其作为类炎性因子, 可降解细胞外基质, 使单核巨噬细胞和脂质大量聚集, 从而引发局部炎性反应, 加速动脉粥样硬化的进展^[15]。脑血栓患者因局部缺氧, 使得内皮细胞大量释放 MMP-2, 基质底膜被加速分解, 导致过量的 ox-LDL 黏附于内皮细胞, 使粥样硬化加速形成^[16]。VEGF 可增加血管通透性, 促进血管生成, 其通过激活血管内皮增生, 调节血管细胞凋亡平衡, 促血管新生, 使得缺血脑组织细胞血供得以改善。本研究发现, 治疗后联合组 ox-LDL、MMP-2 水平低于对照组, VGEF 水平高于对照组, 可知银杏叶提取物可抑制炎性细胞聚集和趋化, 减轻血管炎性反应, 起到抗血栓、改善脑血管循环的作用, 与相关研究^[17-18]结果一致。药理研究证实, 银杏叶的类黄酮可清除自由基, 调节血液流变性; 银杏黄酮苷能扩张冠状血管, 保护血管内皮细胞; 槲皮素可与血管壁上的血栓选择性结合, 抑制血

小板聚集,所以多种有效物质协同作用,最终改善了 ox-LDL、MMP-2、VGEF 水平^[19-21]。临床中血清 TNF- α 、hs-CRP 指标可用于反映炎症严重程度。ET-1 有收缩血管的功效,其表达水平与血管内皮细胞损伤程度呈正相关。NO 则可抑制血小板激活、聚集,舒张血管,延缓血栓形成。本研究中联合组血清 ET-1、NO、hs-CRP 和 TNF- α 均低于对照组,说明银杏提取物可改善炎症反应,舒张血管,调节脑血管血流量。分析其原因,是由于银杏叶中的白果素、黄酮 3 醇等物质具有降低血清胆固醇,调节血脂和减轻炎症反应的作用,从而改善了各项血清指标^[21-22]。银杏叶提取物安全性高,具有调节细胞免疫和体液免疫的功能,药物不良反应小。本研究中增加银杏叶提取物治疗后,不良反应并未明显增加,可见联合用药可在保证安全的基础上增加临床效果。

银杏叶提取物联合倍他司汀可减小脑血栓老年患者的颈动脉粥样硬化斑块,扩张血管,改善神经功能和生活自理能力,降低 ox-LDL、NO 表达水平。

4 参考文献

- [1] CONNOR P, SÁNCHEZ VAN KAMMEN M, LENSING A W A, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT)[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(24):6250-6258. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003244.
- [2] LABKOVICH M, JACOBS E B, BHARGAVA S, et al. Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9(3):215-225. DOI:10.1097/APO.0000000000000279.
- [3] MÜHLMEIER G, SCHWEIKERT A, SCHRAMM S, et al. Study protocol of the monocentric prospective randomized placebo-controlled double-blind phase II study to explore the protective effects of the ginkgo biloba extract EGb 761[®] from temporary noise-induced hearing loss [J]. *HNO*, 2020, 68(4):272-277. DOI:10.1007/s00106-019-00807-x.
- [4] AKHTER M S, BISWAS A, IQBAL J, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms Increase Risk of Deep Vein Thrombosis by Altering Homocysteine Levels[J]. *Clin Lab*, 2022, 68(3). DOI:10.7754/Clin.Lab.2021.210642.
- [5] LIU F, TSANG R C, ZHOU J, et al. Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(9):105033. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105033.
- [6] PRODINGER B, O'CONNOR R J, STUCKI G, et al. Establishing score equivalence of the Functional Independence Measure motor scale and the Barthel Index, utilising the International Classification of Functioning, Disability and Health and Rasch measurement theory[J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49(5):416-422. DOI:10.2340/16501977-2225.
- [7] IDICULLA P S, GURALA D, PALANISAMY M, et al. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(4):369-379. DOI:10.1159/000509802.
- [8] ULIVI L, SQUITIERI M, COHEN H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(5):356-367. DOI:10.1136/practneurol-2019-002415.
- [9] PATNAIK S, TURNER J, INAPARTHY P, et al. Metastatic spinal cord compression[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2020, 81(4):1-10. DOI:10.12968/hmed.2019.0399.
- [10] MARTINEZ E, MARTORELL J, RIAMBAU V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis [J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(1):329-341. DOI:10.1016/j.jvs.2019.04.488.
- [11] 马俊保, 梁家辉, 杨六红. 远程缺血预适应训练对短暂性脑缺血发作患者血清 Lp-PLA2 HIF-1 α 水平及终点事件的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(19):1724-1732. DOI:10.12083/SYSJ.2021.19.004.
- [12] SONG P, FANG Z, WANG H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5):e721-e729. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- [13] SASAKI Y, NOGUUCHI T, YAMAMOTO E, et al. Effects of Ginkgo biloba extract (EgB 761) on cerebral thrombosis and blood pressure in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002, 29(11):963-967. DOI:10.1046/j.1440-1681.2002.03761.x.
- [14] JIN H, GUO Y R, KIM M S, et al. Effect of ACG-1, an Extract Blend of *Angelica gigas*, *Cynanchum wilfordii*, and *Ginkgo biloba*, on Blood Circulation Improvement Via Antiplatelet Aggregation and Antihyperlipidemia[J]. *J Med Food*, 2021, 24(2):135-144. DOI:10.1089/jmf.2020.4852.
- [15] KHATANA C, SAINI NK, CHAKRABARTI S, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5245308. DOI:10.1155/2020/5245308.
- [16] FERREIRA J P, VERDONSCHOT J, WANG P, et al. HOMAGE (Heart Omics in AGEing) Consortium. Proteomic and Mechanistic Analysis of Spironolactone in Patients at Risk for HF[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(4):268-277. DOI:10.1016/j.jchf.2020.11.010.
- [17] 吴年宝. 阿加曲班联合双抗治疗 72 h 内脑梗死的疗效观察及安全性评估[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(5):406-410. DOI:10.12083/SYSJ.2020.05.200.
- [18] PAN Z, ZHANG Y, LI C, et al. MiR-296-5p ameliorates deep venous thrombosis by inactivating S100A4 [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(21):2259-2268. DOI:10.1177/15353702211023034.
- [19] QI Z, FANG X, XIE Y, et al. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory constituents from *Celtis sinensis* leaves [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(1):e13580. DOI:10.1111/jfbc.13580.
- [20] LI R, XIA Z, LI B, et al. Advances in Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Bioactive Substances from Different Parts of *Ginkgo biloba* L [J]. *Molecules*, 2021, 26(13):4011. DOI:10.3390/molecules26134011.
- [21] DONG L, LIU Y, WANG D, et al. Imbalanced inflammatory response in subchronic arsenic-induced liver injury and the protective effects of Ginkgo biloba extract in rats: Potential role of cytokines mediated cell-cell interactions[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(10):2073-2092. DOI:10.1002/tox.23324.
- [22] LI Y, SHENG Y, LIU J, et al. Hair-growth promoting effect and anti-inflammatory mechanism of Ginkgo biloba polysaccharides [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 278:118811. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118811.