

银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中疗效及安全性的系统评价

赵欢¹, 郭强², 宁金丽², 王倩男², 杨彬², 邹懿², 杨东东^{2*}

1. 成都中医药大学附属医院 神经内科, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学 临床医学院, 四川 成都 610072

摘要: 目的 系统性评价银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中的疗效及安全性。方法 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、EMBASE、Pubmed 和 The Cochrane Library, 检索截止日期为 2017 年 12 月。纳入银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中的随机对照试验研究, 采用 RevMan5.2 软件对临床疗效及神经功能缺损评分进行 Meta-分析。结果 最终纳入临床研究 13 项, 涉及患者 1 330 例。Meta-分析结果显示, 银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中患者的临床疗效优于对照组[RR=1.14, 95%CI(1.03, 1.25), Z=2.59, P=0.009]; 银杏内酯 B 注射液治疗缺血性脑卒中患者的临床疗效与对照组相当[RR=1.13, 95%CI(0.95, 1.33), Z=1.36, P=0.17]; 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性脑卒中患者的临床疗效优于对照组[RR=1.17, 95%CI(1.08, 1.27), Z=3.69, P=0.0002]; 银杏内酯注射液改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损评分与对照组相当[MD=-0.43, 95%CI(-4.32, 3.46), Z=0.22, P=0.83]; 银杏内酯 B 注射液改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损评分与对照组相当[MD=-0.87, 95%CI(-2.64, 0.91), Z=0.96, P=0.34]; 银杏二萜内酯葡胺注射液改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损评分优于对照组[MD=-1.62, 95%CI(-2.63, -0.60), Z=3.13, P=0.002]; 纳入研究均未报道银杏萜内酯类注射液引起严重不良反应。结论 银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中患者可提高临床疗效、减少神经功能缺损, 但缺乏临床意义证据。尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

关键词: 缺血性脑卒中; 银杏萜内酯类注射液; 系统评价; Meta-分析

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)07-1196-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.006

Effectiveness and safety of types of bilobalide injections for the treatment of patients with ischemic stroke: A systematic review

ZHAO Huan¹, GUO Qiang², NING Jinli², WANG Qiannan², YANG Bin², ZOU Yi², YANG Dongdong¹

1. Medical Department of Neurology, Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To systematically access the effectiveness and safety of bilobalide injections for the treatment of patients with ischemic stroke. **Methods** The randomized clinical trials (RCTs) were retrieved by searching CBM, CNKI, WanFang Data, VIP Database, EMBASE, PUBMED, and The Cochrane Library until December. Patients with ischemic stroke were included into RCTs research and studies were extracted the feature information. Related journals and conference papers were searched manually. Clinical efficacy and neurological deficit score was Meta-analyzed by RevMan5.2 software. **Results** Meta-analysis showed that the bilobalide injection was superior to the control group for the treatment of patients with ischemic stroke in improving clinical curative effect [RR = 1.14, 95%CI(1.03, 1.25), Z = 2.59, P = 0.009]; There was no difference between bilobalide B injection and the control group in improving clinical curative effect [RR = 1.13, 95%CI(0.95, 1.33), Z = 1.36, P = 0.17]; While, diterpene ginkgolides meglumine injection were superior to the control group in improving clinical curative effect [RR = 1.17, 95%CI(1.08, 1.27), Z = 3.69, P = 0.000 2]; Meantime, there was no differences between the bilobalide injection and the control group for the treatment of patients with ischemic stroke in improving neurological severity scores [MD = -0.43, 95%CI(-4.32, 3.46), Z = 0.22, P = 0.83]; Similarly, the same as the bilobalide B injection in improving clinical curative effect [MD = -0.87, 95%CI(-2.64, 0.91), Z = 0.96, P = 0.34]; While, diterpene ginkgolides meglumine

收稿日期: 2018-01-08

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012133)

第一作者: 赵欢(1988—), 女, 住院医师, 研究方向为中西医结合神经系统疾病。

*通信作者: 杨东东, 教授, 研究方向为中西医结合神经系统疾病研究。Tel: (028)87783362 E-mail: 1241668186@qq.com

injection were superior to the control group in improving neurological severity scores [MD = -1.62, 95%CI(-2.63, -0.60), Z = 3.13, P = 0.002]. The serious adverse reactions caused by types of bilobalide injections were not reported in this study. **Conclusion** Bilobalide injections were superior to the control group in improving clinical curative effect and neurological severity scores in patients with ischemic stroke. More high quality research was needed to increase the strength of the evidence.

Key words: ischemic stroke; bilobalide injections; systematic review; Meta-analysis

缺血性脑卒中又称脑梗死,是指因各种原因引起脑部血液供应障碍,局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损^[1-2]。治疗缺血性脑卒中的药物种类众多,但作用机制和疗效有所不同。化学药主要通过控制血压、血糖、血脂等这些危险因素而发挥疗效^[3]。而中药注射剂作用于多靶点,具有吸收快、生物利用度高等特点,在防治临床急危重症方面的作用也变得越来越重要^[4]。银杏萜内酯是银杏叶提取物的主要有效成分,其中的二萜内酯主要包括银杏内酯A、B、C、J、K、L、M、N、P和Q等^[5]。研究证实,银杏内酯是特异性血小板活化因子(PAF)拮抗剂^[6],其相关制剂(银杏内酯注射液、银杏内酯B注射液、银杏二萜内酯葡胺注射液等)已经用于治疗心脑血管等疾病^[7],但其疗效未得到系统评价。对银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中的随机或半随机对照临床试验进行Meta-分析,系统评价其治疗缺血性脑卒中的疗效及安全性,以期为进一步的基础研究和临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究类型 使用银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(quasi-randomized controlled trial),不管是否采用盲法或实施分配隐藏,不限语种。

1.1.2 研究对象 符合全国第四届脑血管病会议制订的脑梗死诊断标准或《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》急性脑梗死诊断标准^[8];经头颅电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)确诊为急性脑梗死;年龄≥18岁,国籍、性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用银杏萜内酯类注射液(含有其他有效成分的银杏制剂除外,如银杏黄酮类等);对照组单用其他类型药品(剂型不限)。两组常规治疗均相同。

1.1.4 评价指标 临床疗效参照《中药新药治疗中风(脑卒中)的临床研究指导原则》及神经功能缺

损评分(NIHSS)^[9]。

1.1.5 排除标准 动物实验、重复发表的、综述类、无明确纳入排除标准或纳入排除标准不全的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据资源系统数字化期刊全文数据库、The Cochrane Library、Pubmed和EMBASE数据库,检索时间从数据库建库至2017年12月。手工检索纳入研究参考文献表里以及中医药类相关的专业杂志。

参考循证中心协作网制定的RCT的检索策略,检索词根据具体数据库进行相关调整并通过多次预检索确定,英文检索词包括ischemic stroke、stroke、cerebral infarction、patients with cerebral infarction、ginkgolide injection、ginkgolides、BN52020、BN52021、BN52022、BN52023、traditional Chinese medicine injection,中文检索词包括缺血性脑卒中、卒中、脑梗死、银杏内酯注射液、银杏内酯、BN52020、BN52021、BN52022、BN52023、中药注射剂,采用自由词和主题词相结合的方式检索。

1.3 文献质量评价标准

根据Cochrane评价手册5.1.0^[10]的偏倚风险工具对文献进行质量评价,包括:(1)具体随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据是否完整;(5)是否选择性报告研究结果;(6)其他偏倚来源。在所有条目中,回答“是”表明存在低偏倚风险,回答“否”表明高偏倚风险,回答“不清楚”表明不确定偏倚风险。

1.4 有效数据提取

由2名评价人员根据纳入、排除标准分别独立筛选文献、提取数据,提取主要内容包括:(1)纳入研究的一般资料及基本特征;(2)研究质量学指标;(3)临床结局指标。若产生分歧,通过讨论或与第三位评价员协商解决。必要时通过电话或电子邮件联系原始文献的作者,详细咨询文献未提及的数据指标。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。首先采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验, 检验水准 $\alpha=0.05$, 根据临床同质性、不同剂型的差异进行亚组分析。亚组内各研究间同质性较高时 ($P>0.10$, $I^2<50\%$), 采用固定效应模型分析; 各研究亚组间异质性较高时 ($P<0.10$, $I^2\geq 50\%$), 则采用随机效应模型分析; 对于不能合并的研究计算其单个研究的效应量。计量资料采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 作为测量指标, 分类变量采用比值比 (OR) 或相对危险度 (RR) 作为测量指标。上

述结果均给出其 95% 可信区间 (95%CI)。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基本特征

共获得 259 篇文献, 其中中文文献 98 篇, 分别是 CNKI 数据库 27 篇、CBM 数据库 25 篇、万方数据 29 篇、VIP 数据库 17 篇; 英文文献 161 篇, 分别是 Pubmed 数据库 51 篇、EMBASE 数据库 87 篇、Cochrane Library 数据库 23 篇。通过阅读文章标题和摘要, 根据纳入和排除标准, 排除 246 篇文献, 最终纳入 13 篇文献^[11-23], 共计患者 1 330 例。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	n/例		年龄/岁		干预措施		有效/例		疗程/ d	结局指标
	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照	治疗	对照		
任吉祥 ^[11]	24	24	—	—	银杏内酯注射液	舒血宁注射液	23	21	14	①
郑红 ^[12]	30	30	—	—	银杏内酯 B 注射液	金纳多	26	25	14	①②
顾良凤 ^[13]	72	24	—	—	银杏内酯注射液	舒血宁注射液	63	19	14	①③
刘守君 ^[14]	24	24	56.04±6.44	54.71±5.43	银杏内酯注射液	舒血宁注射液	22	20	14	①②③
赵宾江 ^[15]	308	101	—	—	银杏二萜内酯葡胺注射液	舒血宁注射液	263	74	14	①②③
夏莉君 ^[16]	24	30	58.7±13.125	62.6±13.65	银杏内酯注射液	银杏达莫注射液	7	10	14	①②③
纪传荣 ^[17]	32	28	—	—	银杏内酯 B 注射液	复方丹参注射液	28	20	14	①②
邱斌 ^[18]	32	31	57.38±7.26	56.34±6.28	银杏二萜内酯葡胺注射液	舒血宁注射液	26	22	14	①②③
高聚 ^[19]	40	40	55.4±6.5	56.2±7.3	银杏二萜内酯葡胺注射液	银杏达莫注射液	38	31	14	①②③
华玉凡 ^[20]	120	40	64.28±10.41	62.6±13.65	银杏二萜内酯葡胺注射液	舒血宁注射液	102	29	14	①②③
陈培峰 ^[21]	30	30	—	—	银杏二萜内酯葡胺注射液	川芎嗪注射液	28	25	14	①
张林生 ^[22]	66	66	58.5±5.9	58.4±6.2	银杏内酯注射液	丹参芎嗪注射液	64	52	—	①③
张小罗 ^[23]	51	50	—	—	银杏二萜内酯葡胺注射液	舒血宁注射液	—	—	14	②

注: ①疗效; ②神经功能缺损评分; ③不良反应; —未提及

Note: ①clinical efficiency, ②NIHSS, ③adverse drug reaction, —not noted

2.2 纳入研究质量评价

纳入的研究均为 RCT, 都是中文文献, 文章的质量不高。(1) 随机分配方法: 5 项研究^[13-15, 20, 23]描述了具体的随机方法, 8 项研究^[11-12, 16-19, 21-22]提及“随机”字样而未描述具体方法。(2) 分配方案: 2 项研究^[13, 20]描述了随机编码的分配方案, 11 项研究^[11-12, 14-19, 21-23]未描述。(3) 盲法: 对研究结局进行盲法评价的有 3 项研究^[13, 15, 20], 剩余 10 项研究均未描述。(4) 结局指标及报告: 13 项研究^[17-23]结局指标和报告完整。(5) 其他偏倚: 13 项研究^[17-23]

均未描述 (如存在与特定的研究设计相关的潜在偏倚、作假及其他问题等)。

2.3 临床疗效的 Meta-分析

临床疗效研究有 12 个^[17-22], 根据试验组药物种类和临床专业知识的不同, 应用亚组分析。银杏内酯注射液亚组中 5 个研究^[11, 13-14, 16, 22]无统计学异质性 ($\chi^2=2.12$, $P=0.71$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 结果表明银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中患者临床疗效优于对照组 [RR=1.14, 95%CI (1.03, 1.25), $Z=2.59$, $P=0.009$]。银杏内酯 B 注射液亚组

中2个研究^[12, 17]无统计学异质性 ($\chi^2=0.91$, $P=0.34$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 结果表明银杏内酯B注射液治疗缺血性脑卒中患者临床疗效与对照组相当 [$RR=1.13$, $95\%CI(0.95, 1.33)$, $Z=1.36$, $P=0.17$]. 银杏二萜内酯葡胺注射液亚组中5个研究^[15, 18-21]无统计学异质性 ($\chi^2=0.49$, $P=0.97$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型, 结果表明银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性脑卒中患者临床疗效优于对照组 [$RR=1.17$, $95\%CI(1.08, 1.27)$, $Z=3.69$, $P=0.0002$]. 见图1。

2.4 神经功能缺损评分的 Meta-分析

神经功能缺损评分有9个研究^[12, 14-20, 23], 根据试验组药物种类和临床专业知识的不同, 应用亚组分析。银杏内酯注射液亚组中2个研究^[14, 16]有统计学异质性 ($\chi^2=7.52$, $P=0.005$, $I^2=87\%$), 采用随机效应模型, 结果显示银杏内酯注射液改善患者神经功能缺损评分与对照组相当 [$MD=-0.43$, $95\%CI$

$(-4.32, 3.46)$, $Z=0.22$, $P=0.83$]. 银杏内酯B注射液亚组中2个研究^[12, 17]有统计学异质性 ($\chi^2=4.68$, $P=0.003$, $I^2=79\%$), 采用随机效应模型, 银杏内酯B注射液改善患者神经功能缺损评分与对照组相当 [$MD=-0.87$, $95\%CI(-2.64, 0.91)$, $Z=0.96$, $P=0.34$]. 银杏二萜内酯葡胺类注射液亚组中5个研究^[15, 18-20, 23]有统计学异质性 ($\chi^2=9.19$, $P=0.06$, $I^2=56\%$), 采用随机效应模型, 银杏二萜内酯葡胺类注射液较其他类型中药注射剂可减少患者神经功能缺损评分 [$MD=-1.62$, $95\%CI(-2.63, -0.60)$, $Z=3.13$, $P=0.002$]. 见图2。

2.5 不良反应及安全性指标评价

关于不良反应及安全性指标评价的有9个研究, 其中有1个研究^[12]仅报道了安全性指标, 1个研究^[22]仅报道了不良反应, 两项都报道的有7个研究^[13-16, 18-20], 这些研究均未报道引起严重不良反应。

9个研究具体描述如下: 郑红等^[12]报道两组治

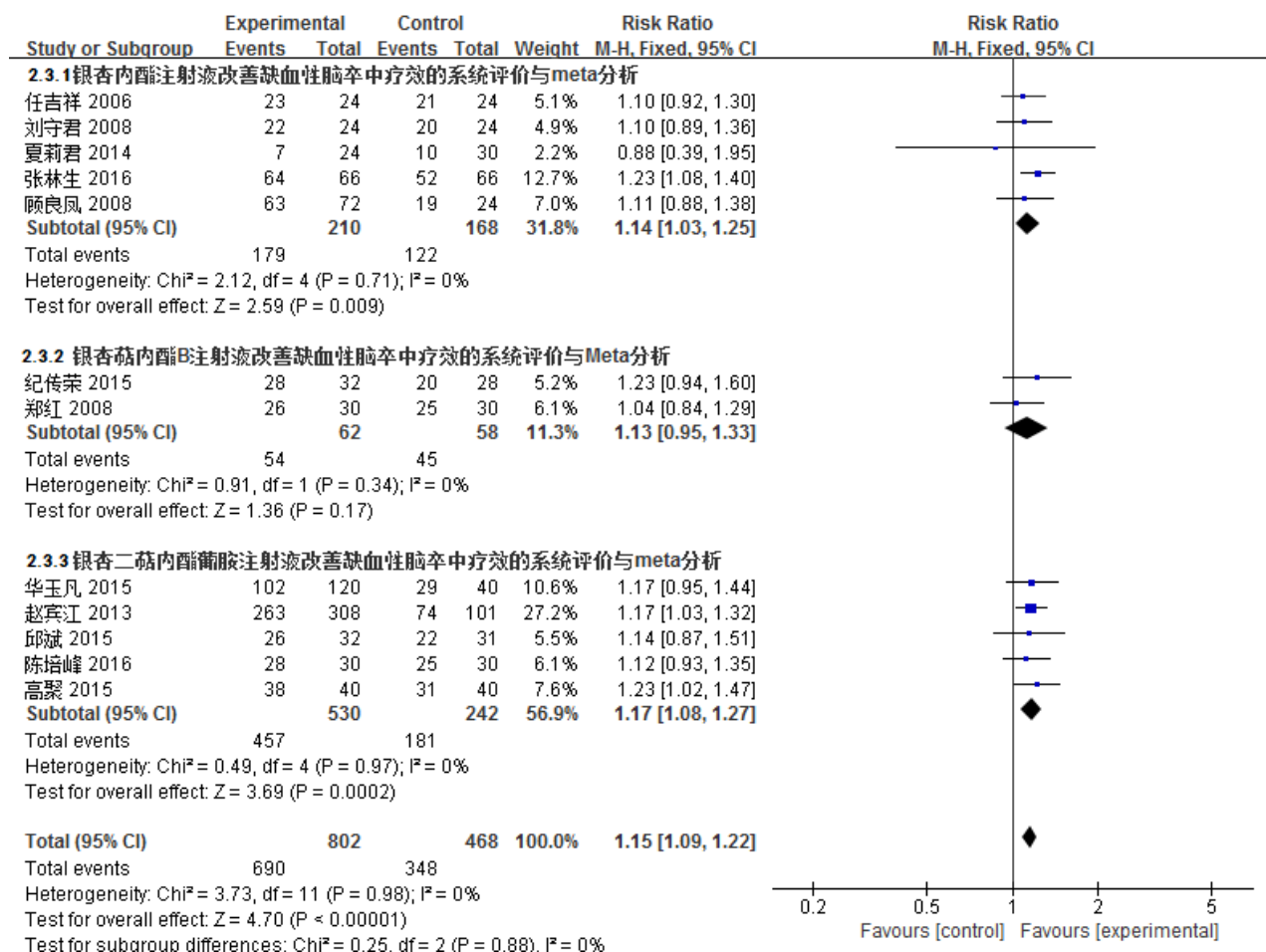


图1 临床总有效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Clinical efficiency of Meta-analysis forest plot

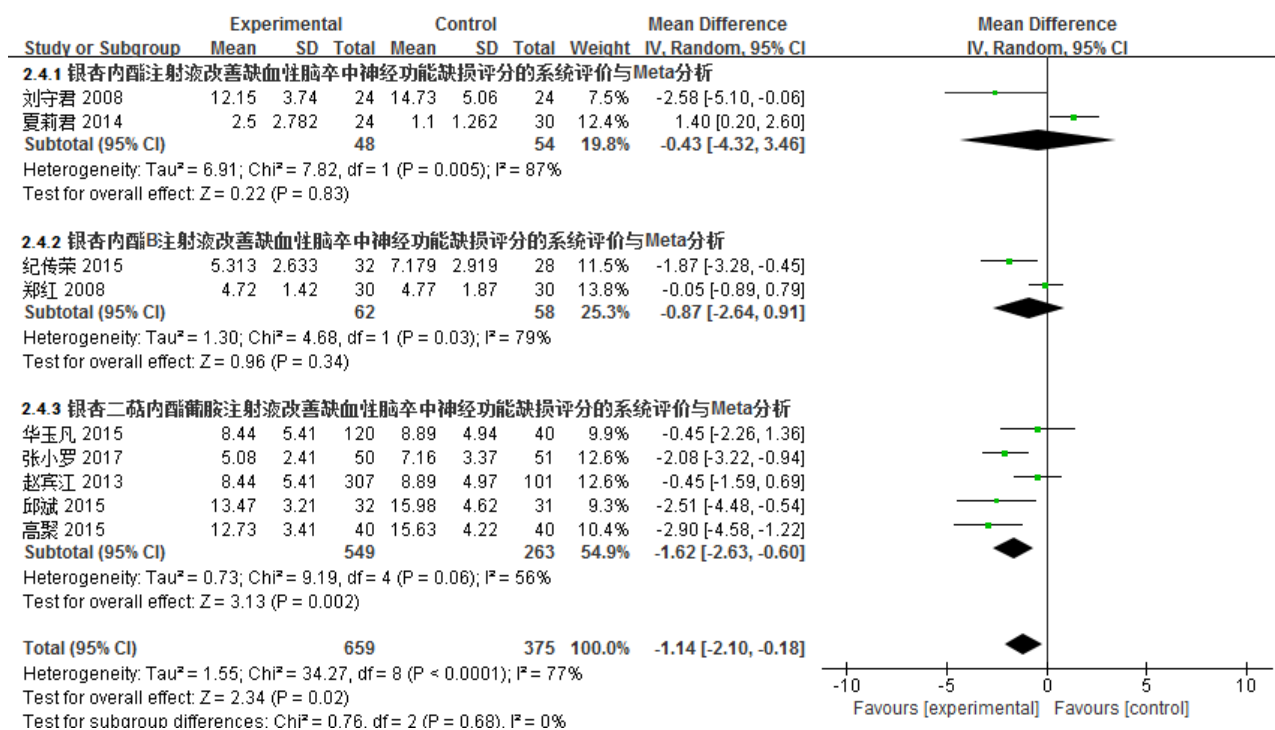


图2 神经功能缺损评分的Meta-分析森林图

Fig. 2 NIHSS of Meta-analysis forest plot

疗前后各项安全性指标无显著性差异。张林生^[22]等报道治疗组 1 例头晕和 1 例心悸（发生率为 3.0%），对照组 2 例头晕和 1 例心悸（发生率为 4.5%），两组不良反应发生率差异无统计学意义。刘守君等^[14]报道两组治疗前后患者均无不良反应，各项安全性指标比较无显著差异。顾良凤^[13]等报道两组安全性良好，对肝肾功能等安全性指标无明显不良影响。夏莉君等^[16]报道试验组 2 例轻度不良反应（头晕和胸闷），对照组 1 例轻度不良反应（皮肤瘙痒），停止输液后上述症状缓解，各项安全性指标无显著性差异。邱斌等^[18]报道两组患者均有恶心、头昏、乏力、胸闷、心悸、皮疹等不适症状，其中治疗组皮肤瘙痒 1 例（3.13%）、皮疹 2 例（6.25%），对照组皮肤瘙痒 1 例（3.23%）、皮疹 1 例（3.23%），减慢滴速或对症处理后上述症状缓解，未出现严重不良事件，治疗前后肝肾功能等安全性指标无明显变化。高聚等^[19]报道治疗组 1 例轻度过敏反应，抗过敏治疗后症状缓解，治疗前后血常规、肝肾功能均无明显变化。赵宾江等^[15]报道两组发生 13 例不良事件，主要表现为面部皮疹、白细胞异常增高等，两组比较组间差异无统计学意义，无严重不良事件发生。华玉凡^[20]等报道治疗组 3 例轻

度不良反应，其中 1 例与药物无关、1 例头晕减慢滴速、1 例皮疹停药抗过敏减慢滴速后症状缓解，未出现严重不良反应事件，各项安全性指标比较无显著性差异。

2.6 发表偏倚评估

为了评估银杏内酯类注射液治疗缺血性脑卒中临床疗效方面的 12 个文献有无发表偏倚，用有关数据绘制倒漏斗图，结果见图 3。漏斗图集中在顶部，仅一个数据在底部分散，图像显示基本对称，说明不存在偏倚。

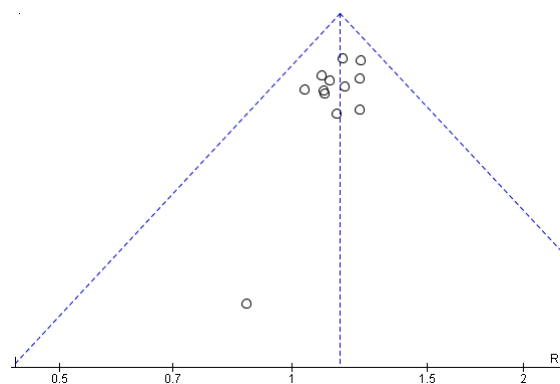


图3 临床疗效的倒漏斗图

Fig. 3 Funnel plots of clinical efficiency

为了评估银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中神经功能缺损评分方面的9个研究有无发表偏倚,用有关数据绘制倒漏斗图,结果见图4。漏斗图成分散状,图显示基本对称。

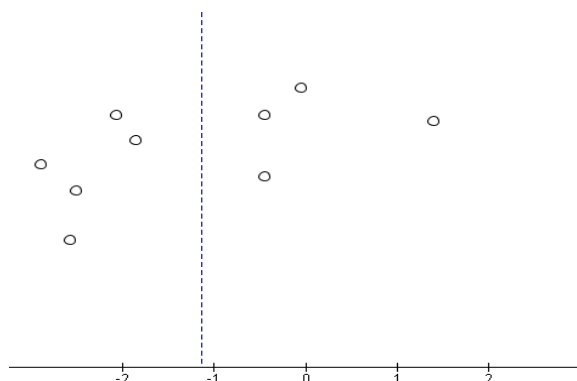


图4 神经功能缺损评分的倒漏斗图

Fig. 4 Funnel plots of NIHSS

3 讨论

脑血管病具有4大特点,分别是高发病率、高致残率、高死亡率和低治愈率,加重了国家、社会和家庭的经济负担^[24-26]。2010年中国疾病负担调查报告显示,脑血管病是第一死因^[27]。目前研究认为缺血性脑卒中的损伤机制主要与兴奋性氨基酸毒作用、能量耗竭、炎症因子表达、自由基损伤、细胞凋亡等方面相关^[5, 28]。银杏萜内酯类注射液有效成分为银杏内酯,具有拮抗PAF、抑制细胞凋亡、清除自由基等作用,常用于治疗缺血性脑卒中、冠心病等^[29-31]。

本研究采用系统评价的方法对已发表的应用银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中的RCTs研究进行分析,最终纳入13项研究,分析结果显示试验组的临床有效率和神经系统缺损评分显著优于对照组,提示银杏萜内酯类注射液在治疗缺血性脑卒中方面有良好的作用,这个结果与刘琛等^[32]研究一致。纳入的研究均无报道严重不良反应,其中仅有6篇报道了恶心、头晕、皮疹、瘙痒等轻度不良反应,在减慢滴速或停药后症状均缓解,说明银杏萜内酯类注射液安全性较好。虽然本研究证明了银杏萜内酯注射液治疗缺血性脑卒有效,但是研究存在着一些局限性,其长期疗效及安全性需要更多高质量、大样本、多中心、随机、对照、盲法的研究来支持。

本研究局限性:(1)纳入研究的质量:本系统评价尽管进行了全面检索但仍不能排除部分灰色文献未纳入,纳入的研究中虽然都采用了“随机”字样,但是描述了随机分配方案的仅有2项,而盲法研究仅有3项做了结局盲法评价,因此存在实施偏倚和选择偏倚的可能。(2)纳入研究的样本:纳入的研究试验其中多数为小样本随机对照研究数据,大样本研究较少,缺乏多中心研究。(3)研究异质性分析:银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中神经功能缺损评分的Meta分析中,3个亚组分析均存在临床异质性,原因可能是与对照组为中药或西药注射剂的疗效不确定性相关,需要更多的RCT研究予以证实。(4)发表偏倚分析:两个漏斗图显示基本对称,提示纳入文献没有严重偏倚基本可靠,但文献较少,倒漏斗图存在一定的主观性,限制了其准确性。由于研究质量和样本量的上述局限性,银杏萜内酯类注射液治疗缺血性脑卒中临床试验的方法有待提高。未来的临床试验设计与实施应重视开展多中心、安慰剂对照的大样本研究,保证随机分组,尽可能采用国际国内公认的疗效测评时点和结局指标。

参考文献

- [1] 吴江. 神经病学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 158.
- [2] 魏春玲, 顾兆军. 缺血性脑梗死的中西医发病机制概况 [J]. 光明中医, 2009, 24(5): 987-988.
- [3] 杨国源, 王继先. 卒中的研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2012, 12(7): 913-915.
- [4] 任德全, 张伯礼. 中药注射剂临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 19.
- [5] 张学非, 曹泽斌, 许治良, 等. 银杏内酯治疗脑缺血作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2943-2948.
- [6] MacIennan K M, Darlington C L, Smith P F, et al. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B [J]. Prog Neurobiol, 2002, 67(3): 235-257.
- [7] Chen J W, Chen Y H, Lin F Y, et al. Ginkgo biloba extract inhibits tumornecrosis factor- α -induced reactive oxygen species generation, transcription factor activation, and cell adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(9): 1559-1566.
- [8] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

- [9] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准 [J]. 中华神经病学杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [10] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [Z/OL]. (2008-09-01) [2017-12-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cocochrane/clcentral/articles/375/CN-00871375/frame.html>.
- [11] 任吉祥, 赵建军. 银杏内酯注射液治疗中风瘀血阻络证48例临床观察 [J]. 长春中医学院学报, 2006, 22(1): 16.
- [12] 郑红. 银杏内酯B治疗动脉硬化性脑梗死的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2008.
- [13] 顾良凤. 银杏内酯治疗中风病痰瘀阻络证的临床研究 [J]. 中国现代实用医学杂志, 2008, 7: 10-13.
- [14] 刘守君. 银杏内酯注射液治疗中风病中经络瘀血阻络证的随机对照研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2008.
- [15] 赵宾江, 王振中, 凌娅, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期(痰瘀阻络证) III期临床试验 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3525-3530.
- [16] 夏莉君. 银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期的临床观察 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2014.
- [17] 纪传荣, 程丽. 银杏内酯B注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死(瘀血阻络证)的临床研究 [J]. 中西医结合研究, 2015, 7(3): 120-122.
- [18] 邱斌, 肖展翅. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13: 1033-1035.
- [19] 高聚, 姜华, 肖展翅, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 133-134.
- [20] 华玉凡. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性卒中恢复期(痰瘀阻络证)的临床研究 [J]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [21] 陈培峰. 银杏新制剂治疗缺血性脑卒中恢复期30例 [J]. 光明中医, 2016, 31: 2195-2196.
- [22] 张林生. 中风瘀血阻络证应用银杏内酯注射液治疗的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 199-200.
- [23] 张小罗, 王位, 陈亨平, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对急性脑梗死合并多发性颅内动脉狭窄患者血清NO、ET-1的影响及疗效观察 [J]. 海峡药学, 2017, 29: 78-80.
- [24] Hankey G J. The global and regional burden of stroke [J]. Lancet Global Health, 2013, 1(5): e239-e240.
- [25] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组“卒中一级预防指南”撰写组. 中国卒中一级预防指南2010 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(4): 282-288.
- [26] Feigin V L, Forouzanfar M H, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2014, 383(9913): 245-255.
- [27] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [28] 刘昊飞, 刘轲. 中医药对缺血性脑血管病保护机制的临床研究进展 [J]. 光明中医, 2017, 32(5): 764-766.
- [29] 徐艳芬, 张丽娟, 宋新波. 银杏叶提取物的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 452-456.
- [30] 高华荣. 银杏叶提取物的药理作用 [J]. 中国实用医学, 2010, 5(16): 168-169.
- [31] Strömgaard K, Nakanishi K. Chemistry and biology of terpene trilactones from Ginkgo biloba [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2004, 43(13): 1640-1658.
- [32] 刘琛, 白向荣, 王育琴. 银杏叶提取物注射液治疗老年缺血性脑血管病的疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2014, 25(8): 691-695.