

【循证研究】

银杏叶制剂治疗阿尔茨海默病的Meta-分析

杜荣蓉^{1,2}, 秦祉祎³, 曲连悦^{1,2}, 林建阳^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药理学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 北部战区总医院 药理学部, 辽宁 沈阳 110000

摘要: **目的** 系统评价银杏叶相关制剂对阿尔茨海默病的疗效及安全性。**方法** 检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库关于银杏叶制剂治疗阿尔茨海默病的临床随机对照试验 (RCT)。检索时限为建库—2019年10月29日, 两名评估人员独立筛选文献, 进行质量评价, 统计学分析采用 RevMan 5.3.5 软件。**结果** 共纳入 21 篇 RCTs, 涉及 1 643 例患者。Meta-分析结果显示: (1) 银杏叶制剂较胞二磷胆碱可更有效改善简易精神状态量表 (MMSE) [MD=3.80, 95%CI (2.05, 5.55), $P<0.000\ 1$]、日常生活功能量表 (ADL) 评分 [MD=-3.30, 95%CI (-4.75, -1.85), $P<0.000\ 01$] 及总有效率 [OR=3.69, 95%CI (1.87, 7.27), $P=0.000\ 2$]; (2) 基础治疗或其他药物联用银杏叶制剂较仅基础治疗或单用其他药物可更有效改善 MMSE [MD=2.68, 95%CI (2.35, 3.02), $P<0.000\ 01$]、ADL 评分 [MD=-3.48, 95%CI (-4.36, -2.60), $P<0.000\ 01$] 及总有效率 [OR=3.50, 95%CI (1.09, 11.22), $P=0.03$]; (3) 与安慰剂或无干预措施相比, 银杏叶制剂可有效改善 MMSE [MD=1.82, 95%CI (0.33, 3.32), $P=0.02$]、ADL 评分 [MD=-7.00, 95%CI (-10.93, -3.07), $P=0.000\ 5$]; (4) 多奈哌齐联用银杏叶制剂较其单药治疗可显著改善 MMSE [MD=1.82, 95%CI (0.33, 3.32), $P=0.02$]、ADL 评分 [MD=-4.29, 95%CI (-5.58, -2.99), $P<0.000\ 01$] 及总有效率 [OR=2.95, 95%CI (1.42, 6.13), $P=0.004$]; (5) 单用银杏叶制剂改善 MMSE [MD=-1.79, 95%CI (-2.39, -1.20), $P<0.000\ 01$] 及总有效率 [OR=0.15, 95%CI (0.08, 0.30), $P<0.000\ 01$] 作用显著低于单用多奈哌齐。**结论** 银杏叶制剂辅助治疗阿尔茨海默病疗效确切, 且不良反应发生无明显差异。

关键词: 银杏叶制剂; 阿尔茨海默病; Meta-分析; 系统评价

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 04-0765-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.034

Extract of *Ginkgo biloba* preparations in treatment of Alzheimer's disease: A Meta-analysisDU Rongrong^{1,2}, QIN Zhiyi³, QU Lianye^{1,2}, LIN Jianyang^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Department of Pharmacy, Northern Theater General Hospital, Shenyang 110000, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of extract of *Ginkgo biloba* preparations (EGb) for Alzheimer's disease. **Methods** A randomized controlled trial (RCT) of EGb for Alzheimer's disease was conducted on PubMed, Web of Science, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang databases from inception to October 29, 2019. Two evaluators independently screened the literature for quality evaluation, and RevMan 5.3.5 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 21 RCTs were included, including 1 643 patients. Meta-analysis results showed: (1) Compared with citicoline, EGb can improve

收稿日期: 2019-10-04

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81302841); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划(LJQ2014086)

第一作者: 杜荣蓉(1995—), 女, 硕士在读, 研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: drr0029@163.com

*通信作者: 林建阳(1974—), 女, 教授、博士生导师、主任药师, 主要研究方向为临床药学和药物系统评价。E-mail: linjianyangdy@

126.com

MMSE [MD = 3.80, 95%CI(2.05, 5.55), $P < 0.000\ 1$], ADL scores [MD = -3.30, 95%CI(-4.75, -1.85), $P < 0.000\ 01$] and total effective rate [OR = 3.69, 95%CI(1.87, 7.27), $P = 0.000\ 2$] more effectively; (2) Compared with the use of only basic treatment or other drugs alone, the combination of EGb can improve MMSE [MD = 2.68, 95%CI(2.35, 3.02), $P < 0.000\ 01$], ADL score [MD = -3.48, 95%CI(-4.36, -2.60), $P < 0.000\ 01$] and total effective rate [OR = 3.50, 95%CI(1.09, 11.22), $P = 0.03$] more effectively; (3) Compared with placebo or no intervention, EGb can effectively improve MMSE [MD = 1.82, 95%CI(0.33, 3.32), $P = 0.02$] and ADL scores [MD = -7.00, 95%CI(-10.93, -3.07), $P = 0.0005$]; (4) Compared with donepezil monotherapy, the combination of donepezil and EGb can improve MMSE[MD = 1.82, 95%CI(0.33, 3.32), $P = 0.02$], ADL scores [MD = -4.29, 95%CI(-5.58, -2.99), $P < 0.000\ 01$] and total effective rate[OR = 2.95, 95%CI(1.42, 6.13), $P = 0.004$] more effectively; (5) EGb has a significantly lower effect on the MMSE score[MD = -1.79, 95%CI(-2.39, -1.20), $P < 0.000\ 01$] and total effective rate [OR = 0.15, 95%CI(0.08, 0.30), $P < 0.000\ 01$] than donepezil. **Conclusions** EGb are effective in the treatment of Alzheimer's disease, and there is no significant difference in adverse reactions.

Key words: Extract of *Ginkgo biloba*(EGb); Alzheimer's disease; Meta-analysis; systematic review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)的慢性退行性病变,其主要临床表现是进行性学习记忆障碍及认知功能障碍。随着人口老龄化加剧,AD的发病率也持续上升。统计发现中国80岁以上人口的AD发病率高达30%^[1]。目前AD的发病机制仍处于假说阶段,且尚无有效的临床预防和治疗措施。因此,在治疗中显示一定效果的中药制剂受到广泛关注,如银杏叶提取物制剂(extract of *Ginkgo biloba*, EGb)。

银杏叶的主要成分有银杏黄酮和银杏内酯,具有一定的抗脑血管疾病作用,目前被广泛应用^[2]。实验研究证明EGb能促进脑血流和改善大脑循环代谢、增强记忆功能。临床上常用于治疗心脑血管疾病及脑功能障碍的银杏叶制剂有银杏叶胶囊、银杏叶提取物片以及银杏叶提取物注射液等多种剂型。也有报道称长期使用EGb不能预防AD,甚至可能增加不良反应^[3]。因此本研究中采用Meta-分析方法对检索得到的银杏叶相关制剂治疗AD的临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)进行统计学分析,系统评价其用于防治AD的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 银杏叶制剂治疗AD的RCT。

1.1.2 研究对象 符合AD的诊断标准的所有患者,性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 银杏叶制剂 vs 安慰剂或其他治疗药物,银杏叶制剂+基础治疗 vs 基础治疗,银杏叶制剂+其他药物 vs 单用其他药物(+安慰剂)。

1.1.4 结局指标 以下指标至少包含1项:简易精神状态量表(MMSE)评分、日常生活功能量

表(ADL)评分、总有效率、不良反应发生率。

1.2 排除标准

(1)重复发表的研究;(2)非临床RCT、综述、评论或个别病例报道;(3)非目标疾病或目标药物。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时限为建库至2019年10月29日。英文检索词包括extract of *Ginkgo biloba*, ginkgo leaf, *Ginkgo biloba* extract, extract of *Ginkgo biloba* leaves injection, EGb, Ginaton, Alzheimer's disease, Alzheimer's type, Alzheimer;中文检索词包括银杏叶、银杏叶片、银杏叶胶囊、银杏叶提取物、银杏叶提取物注射液、金纳多、阿尔茨海默病、痴呆。同时手工检索相关文献。

1.4 数据提取及文献质量评价

由2名研究人员独立对纳入文献进行资料提取及方法学质量评价,再进行交叉核验,若有分歧则与第3名研究者共同讨论决定。提取纳入文献的基本信息及数据,包括第一作者、发表时间、对照组和治疗组的样本量、干预措施、疗程及各结局指标。根据Cochrane Handbook 5.1.0评估纳入文献的质量^[4]:(1)随机序列产生;(2)分配隐藏;(3)对研究者和受试者施盲;(4)研究结局盲法评价;(5)结局数据的完整性;(6)选择性报告研究结果;(7)其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3.5软件对数据进行统计学分析。计数资料统计量采用比值比(OR)及其95%可信区间(95%CI)。计量资料采用均数差(MD)及95%CI表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,

如 $P < 0.10$ 、 $I^2 < 50\%$, 各研究间不存在统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta-分析; 如 $P < 0.10$ 、 $I^2 \geq 50\%$, 各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta-分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检出中英文文献 3 394 篇, 其中 PubMed 304 篇、Embase 424 篇、Web of Science 879 篇、CBM 475、CNKI 501 篇、VIP 326 篇和万方 485 篇。剔除重复文献 974 篇, 通过阅读标题、摘要, 排除不相关文献 2 316 篇; 再阅读全文, 根据纳入与排除标准进一步筛选, 排除综述 21 篇、未设置合理对照组 8 篇、合并其他痴呆或疾病 13 篇、非目标疾病或目标药物 21 篇、无目的结局指标 16 篇及仅有细胞或体外实验结果 4 篇, 最终纳入符合纳入标准的文献 21 篇^[5-25]。

2.2 纳入研究基本特征及质量评价结果

纳入的 21 项研究均为 RCTs, 共涉及阿尔茨海默病患者 1 643 例, 其中对照组 819 例, 观察组 824 例。纳入的 RCT 包括单药及联合治疗, 各研究给药种类和疗程不同, 多为 3~6 个月, 纳入研究的基本特征见表 1。其中 1 篇英文文献质量较高, 所有中文文献均未提及是否采用盲法及分配隐藏, 2 篇文献未提及随机分组, 纳入文献的质量评价结果见图 1。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 MMSE 评分 17 项研究^[5-6, 8-16, 18-20, 22-23, 25] (1 256 例患者) 报道了患者使用银杏叶制剂后与对照组的 MMSE 评分。由于研究间存在一定异质性, 故选择随机效应模型分析, 见图 2。结果显示: (1) 银杏叶制剂较胞二磷胆碱可更有效改善 MMSE 评分 [$MD = 3.80, 95\%CI(2.05, 5.55), P < 0.000 1$]; (2) 基础治疗或其他药物联用银杏叶制剂较仅基础治疗或单用其他药物改善 MMSE 评分更显著 [$MD = 2.68, 95\%CI(2.35, 3.02), P < 0.000 01$]; (3) 与安慰剂或无

干预措施相比, 银杏叶制剂能够明显改善 MMSE 评分 [$MD = 1.82, 95\%CI(0.33, 3.32), P = 0.02$]; (4) 与单独使用多奈哌齐相比, 联用银杏叶制剂改善患者 MMSE 评分作用更显著 [$MD = 1.82, 95\%CI(0.33, 3.32), P = 0.02$]; (5) 单用银杏叶制剂改善 MMSE 评分作用显著低于单用多奈哌齐 [$MD = -1.79, 95\%CI(-2.39, -1.20), P < 0.000 01$]。

2.3.2 ADL 评分 12 项研究^[5-6, 8-13, 15-18] (940 例患者) 报道了患者使用银杏叶制剂后与对照组的 ADL 评分。由于研究间存在一定异质性, 故选择随机效应模型分析, 见图 3。结果显示: (1) 银杏叶制剂较胞二磷胆碱可更有效改善 ADL 评分 [$MD = -3.30, 95\%CI(-4.75, -1.85), P < 0.000 01$]; (2) 基础治疗或其他药物联用银杏叶制剂较仅基础治疗或单用其他药物改善 ADL 评分更显著 [$MD = -3.48, 95\%CI(-4.36, -2.60), P < 0.000 01$]; (3) 与无干预措施相比, 银杏叶制剂可明显改善 ADL 评分 [$MD = -7.00, 95\%CI(-10.93, -3.07), P = 0.000 5$]; (4) 多奈哌齐联用银杏叶制剂较其单独使用, 能够更有效改善患者的 ADL 评分 [$MD = -4.29, 95\%CI(-5.58, -2.99), P < 0.000 01$]。

2.3.3 总有效率 9 项研究^[5, 7-8, 10, 12, 19, 21-22, 24] 报道了患者使用银杏叶制剂后与对照组的临床有效率, 由于研究间存在一定异质性, 故选择随机效应模型分析, 见图 4。结果显示: (1) 银杏叶制剂治疗的有效率高于胞二磷胆碱 [$OR = 3.69, 95\%CI(1.87, 7.27), P = 0.000 2$]; (2) 基础治疗或其他药物联用银杏叶制剂较仅基础治疗或单用其他药物有效率更高 [$OR = 3.50, 95\%CI(1.09, 11.22), P = 0.03$]; (3) 与单独使用多奈哌齐相比, 联用银杏叶制剂的有效率明显提高 [$OR = 2.95, 95\%CI(1.42, 6.13), P = 0.004$]; (4) 单用银杏叶制剂的临床有效率显著低单独使用多奈哌齐 [$OR = 0.15, 95\%CI(0.08, 0.30), P < 0.000 01$]。

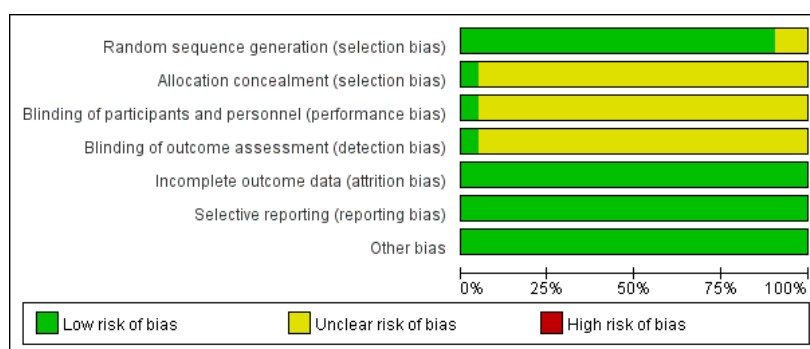


图 1 偏倚风险图

Fig. 1 Graph for risk of bias

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

第一作者,发表年	组别	n/例	干预措施	疗程/周	结局指标
何 静 ^[5] ,2015	对照	60	胞二磷胆碱 0.5 g/d	4	①②③④
	治疗	60	银杏叶提取物 20 mL/d	4	
温丽平 ^[6] ,2010	对照	22	脑蛋白水解物 20 mL/d	2	①②
	治疗	23	银杏叶注射液 20 mL/d+脑蛋白水解物 20 mL/d	2	
郝新宇 ^[7] ,2017	对照	60	胞二磷胆碱 0.5 g/d	4	③④
	治疗	60	银杏叶注射液 20 mL/d	4	
程青格 ^[8] ,2016	对照	30	多奈哌齐 5 mg/d	12	①②③
	治疗	30	银杏叶提取物片 240 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	12	
黄 燕 ^[9] ,2017	对照	40	丁苯酞 0.6 g/d	24	①②④
	治疗	40	银杏叶提取物片 4片/d+丁苯酞 0.6 g/d	24	
许丹艳 ^[10] ,2017	对照	36	丁苯酞 0.6 g/d	24	①②③④
	治疗	36	银杏叶提取物片 160 mg/d+丁苯酞 0.6 g/d	24	
徐英妹 ^[11] ,2018	对照	38	多奈哌齐 5 mg/d	24	①②
	治疗	38	银杏叶提取物片 240 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	24	
高立栋 ^[12] ,2019	对照	58	多奈哌齐 5 mg/d	36	①②④
	治疗	58	银杏叶提取物 160 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	36	
朱 骏 ^[13] ,2017	对照	30	无干预	2	①②
	治疗	30	EGB761 70 mg/d	2	
蒋 黎 ^[14] ,2013	对照	29	多奈哌齐 5 mg/d	12	①
	治疗	31	银杏叶片 3片/d+多奈哌齐 5 mg/d	12	
于海洋 ^[15] ,2013	对照	50	多奈哌齐 5 mg/d	24	①②
	治疗	52	银杏叶片 57.6 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	24	
蒋合萍 ^[16] ,2014	对照	30	多奈哌齐 5 mg/d	12	①②
	治疗	30	银杏叶片 72 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	12	
张广彪 ^[17] ,2013	对照	26	多奈哌齐 5 mg/d	12	②
	治疗	25	银杏叶软胶囊 4.5 g/d+多奈哌齐 5 mg/d	12	
张燕平 ^[18] ,2010	对照	50	美金刚 5 mg/d	12	①②
	治疗	50	银杏叶注射液 30 mL/d+美金刚 5 mg/d	12	
陈维华 ^[19] ,2016	对照	30	多奈哌齐 5 mg/d	24	①③
	治疗	30	银杏叶 240 mg/d	24	
刘秀娟 ^[20] ,2012	对照	34	多奈哌齐 5 mg/d	24	①
	治疗	34	银杏叶 240 mg/d	24	
刘建群 ^[21] ,2014	对照	67	多奈哌齐 5 mg/d	12	③④
	治疗	67	银杏叶 10 mg/d	12	
卢燕婉 ^[22] ,2017	对照	40	多奈哌齐 5 mg/d	12	①③
	治疗	40	银杏叶 6片/d	12	
蔡 明 ^[23] ,2010	对照	30	吡拉西坦 800~1 200 mg/d	6	①
	治疗	30	银杏叶片 6片/d+吡拉西坦 800~1 200 mg/d	6	
孙丽梅 ^[24] ,2015	对照	40	多奈哌齐 5 mg/d	12	③④
	治疗	40	银杏叶 10 mg/d	12	
Mazza ^[25] ,2006	对照	19	安慰剂	24	①
	治疗	20	银杏叶提取物 160 mg/d+多奈哌齐 5 mg/d	24	

①-MMSE;②-ADL;③-总有效率;④-不良反应发生率

①-MMSE;②-ADL;③-total effective rate;④-incidence rate of adverse reaction

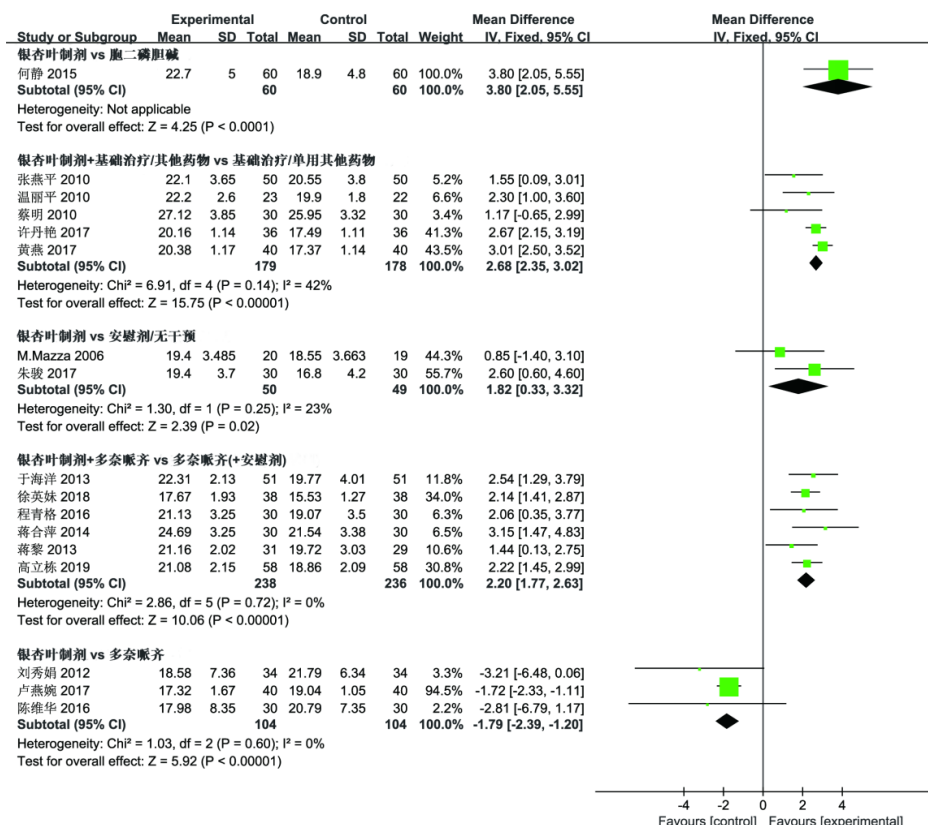


图2 MMSE评分的Meta-分析森林图
Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in MMSE scores

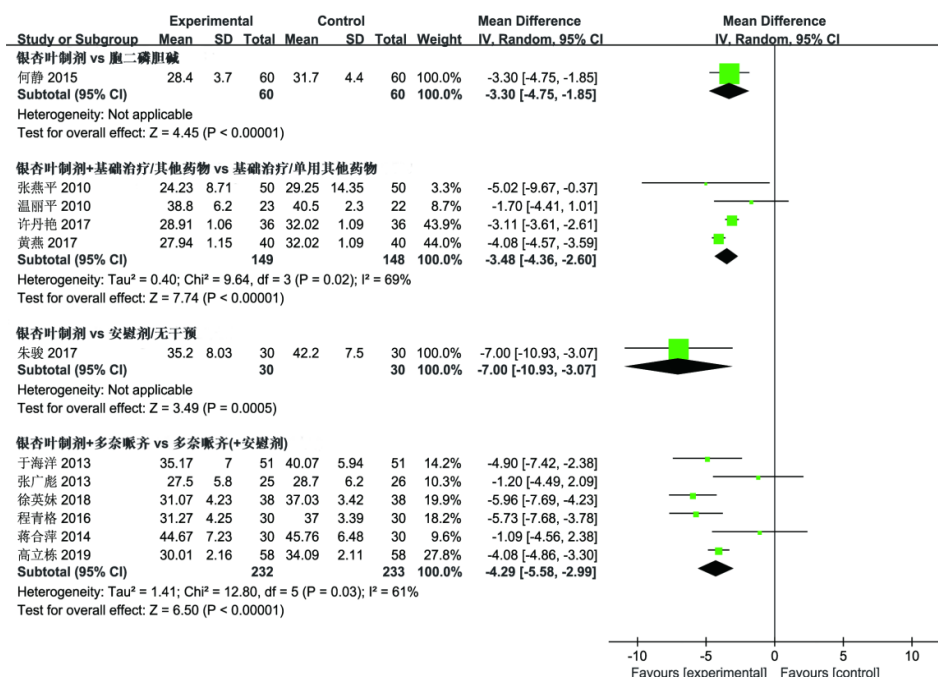


图3 ADL评分的Meta-分析森林图
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in ADL scores

2.4 安全性评价

7项研究^[5,7,9-10,12,21,24]报道了患者使用银杏叶制剂后的不良反应。Meta-分析结果显示:银杏叶制剂

单用或联用其他药物与其他治疗方式的不良反应发生率差异无统计学意义[OR=1.65, 95%CI(0.74, 3.71), $P=0.22$]。但是,单用多奈哌齐较单用银杏叶

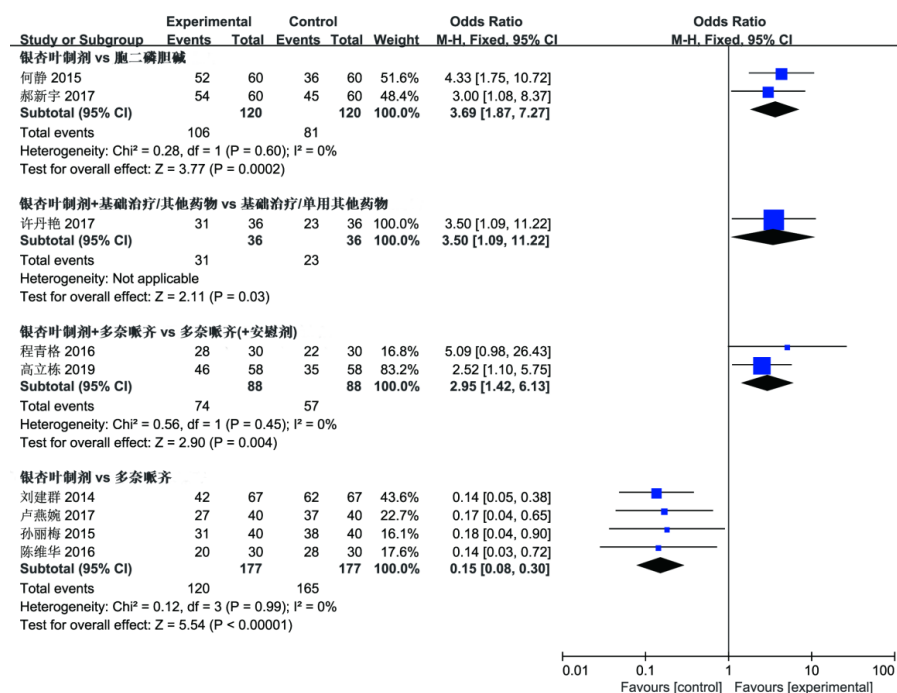


图4 总有效率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in total effective rate

制剂治疗的不良反应发生率更高[OR=6.53, 95%CI(2.85, 14.95), $P < 0.0001$], 见图5。

2.5 敏感性分析及发表偏倚分析

将纳入研究逐一剔除后再合并效应量, 各结局指标的结果均未发生明显变化, 表明Meta-分析的结果较稳定。基于ADL评分和不良反应发生率绘

制发表偏倚的漏斗图, 图形不对称有偏向, 提示纳入本Meta-分析的文献可能存在一定的发表偏倚。见图6、7。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

银杏是最古老的中生代植物, 很早就被用作中

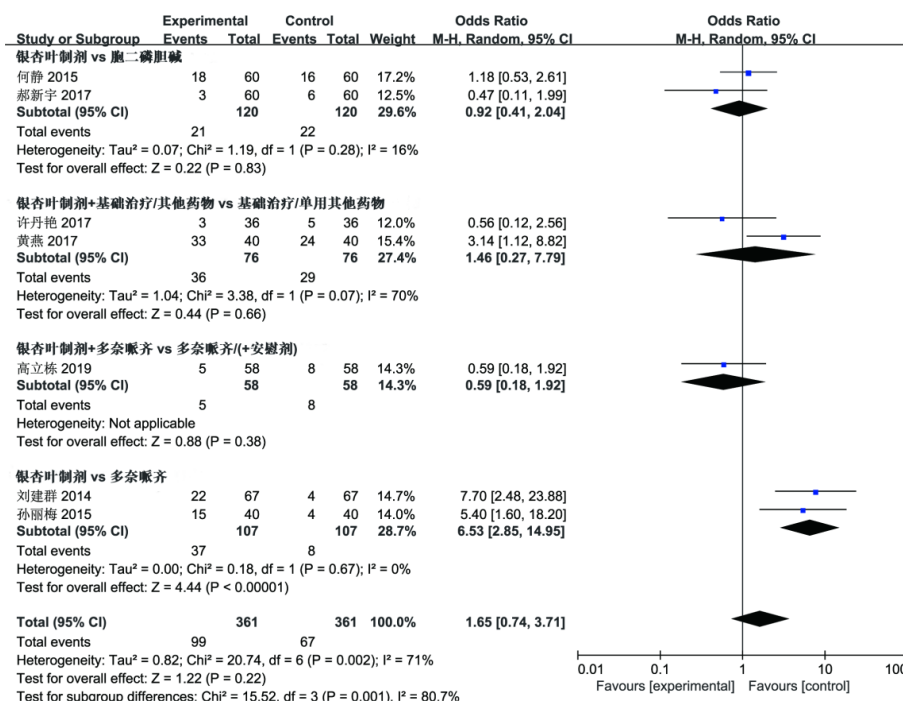


图5 不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in incidence of adverse reactions

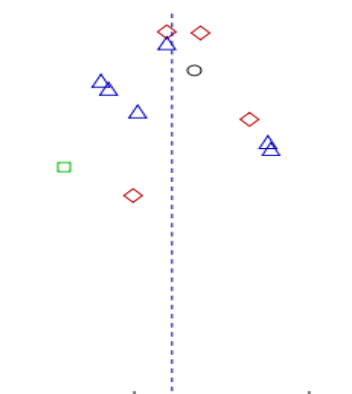


图6 ADL评分的倒漏斗图
Fig. 6 Funnel plot of ADL score

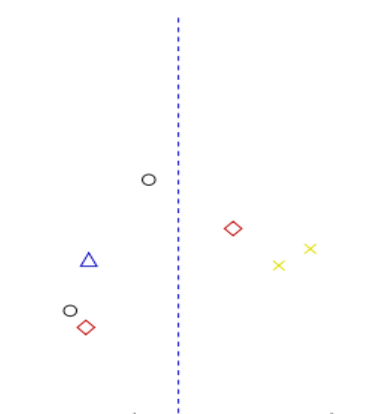


图7 不良反应发生率的倒漏斗图
Fig. 7 Funnel plot of adverse reaction rate

药,其提取物近年来引起国际高度重视。银杏叶中含有黄酮和二萜内酯等化学成分,具有抗氧化、抗衰老等药理作用^[26]。银杏叶提取物因其含有能提高脑内乙酰胆碱水平、抗脂质过氧化和清除自由基的银杏黄酮及具有抗氧化及抑制细胞凋亡作用的银杏内酯等活性成分而被逐渐应用于等神经系统疾病的防治^[27-29]。

本研究结果显示,与安慰剂和无干预组相比,银杏叶提取物可明显改善患者的MMSE和ADL评分。单用银杏叶制剂在改善患者MMSE、ADL评分及临床与效率方面均优于单用胞二磷胆碱,基础治疗或其他药物联用银杏叶制剂改善患者MMSE、ADL评分及提高临床有效率作用显著优于仅基础治疗或单用其他治疗药物。单独使用银杏叶制剂疗效不如单用多奈哌齐,但是二者联用在改善MMSE、ADL评分及提高临床有效率方面均显著优于多奈哌齐单药治疗。与其他药物联用较单药治疗的不良反应发生率差异无统计学意义,但单用银杏叶制剂较单用多奈哌齐的不良反应发生率更高。因此,将银杏叶相关药物制剂与常规药物联合使用

可能是有益的,但不建议单独依靠银杏叶制剂治疗,可用于阿尔茨海默病常规治疗的辅助用药。

3.2 本研究的不足及改进措施

本研究也存在一定的局限性,如纳入研究的数量不足、且文献质量不高,检索了各中英文数据库并根据纳入排除标准严格筛选文献,由于疾病种类及结局指标的差异,最终仅纳入21篇符合标准的文献,其中只有1篇英文文献。大部分中文文献质量较低,方法学质量评价发现纳入研究存在一定的选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚,多数文章未详细描述实验的分配隐藏及盲法情况。另外,仅7项研究报道了不良反应,因此安全性证据不够充足。纳入研究的病例数不足,且患者的选择标准、药品种类及用量、疗程、疗效评价等方面存在差异,这些均可能导致偏倚产生从而影响研究结果。因此,今后仍需更多大样本、高质量、多中心的随机对照试验,进一步验证银杏叶相关制剂用于防治的疗效与安全性。

参考文献

- [1] 曹现芳,侯亚男.老年痴呆病的发病机制与药物作用[J].中国现代药物应用,2015,9(7):138-139.
- [2] 胡泉,徐翔,张熾,等.银杏叶提取物治疗血管性痴呆的系统评价[J].辽宁中医杂志,2013,40(4):683-686.
- [3] 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.
- [4] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03)[2016-03-01]. <http://cochrane-handbook>.
- [5] 何静.银杏注射液治疗老年痴呆症的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(20):5787-5788.
- [6] 温丽平,赵红梅.银杏叶制剂治疗阿尔茨海默病疗效观察[J].山西医药杂志:下半月刊,2010,39(2):166.
- [7] 郝新宇.银杏叶提取物治疗老年痴呆症的疗效观察[J].中国老年保健医学,2017,15(1):58-59.
- [8] 程青格,杨玉峰,李建波.银杏叶提取物片联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J].中国现代药物应用,2016,10(20):199-200.
- [9] 黄燕,张敬.银杏叶提取物片联合丁苯酞软胶囊对阿尔茨海默病的疗效及安全性观察[J].中药药理与临床,2017,33(4):196-199.
- [10] 许丹艳.银杏叶提取物片联合丁苯酞软胶囊对阿尔茨海默病的疗效及安全性观察[J].中国生化药物杂志,2017,37(8):53-55.
- [11] 徐英妹,骆雄,陈阳光,等.银杏叶提取物片对阿尔茨海默病患者的认知功能影响[J].中外医学研究,2018,

- 16(30): 168-169.
- [12] 高立栋, 王秀梅, 霍胜霞, 等. 银杏叶提取物联合盐酸多奈哌齐治疗老年性痴呆的效果 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(2): 97-100.
- [13] 朱 骏, 张丽达, 董靖德, 等. 银杏叶片提取物EGB761联合高压氧治疗阿尔茨海默病的疗效分析 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36(2): 235-240.
- [14] 蒋 黎, 叶 青, 游 咏. 银杏叶片联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者血浆 β 淀粉样蛋白及脑血管储备功能的影响 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(22): 3-5.
- [15] 于海洋, 魏学娟, 贾鸿雁. 银杏叶联合多奈哌齐治疗老年性痴呆的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(12): 1320-1322.
- [16] 蒋合萍, 彭 瑾, 刘 君. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶治疗阿尔茨海默病的疗效分析 [J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S2): 224.
- [17] 张广彪, 刘仰斌. 盐酸多奈哌齐、银杏叶软胶囊对老年性痴呆症的疗效观察 [J]. 赣南医学院学报, 2013, 33(4): 594-595.
- [18] 张燕平. 美金刚联合银杏叶治疗老年性痴呆的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(4): 7-8.
- [19] 陈维华. 多奈哌齐与银杏叶治疗老年痴呆临床疗效分析 [J]. 大家健康: 学术版, 2016, 10(2): 123.
- [20] 刘秀娟, 赵 林, 孙文娜. 多奈哌齐与银杏叶治疗老年痴呆疗效比较 [J]. 健康必读旬刊, 2012, 11(5): 270-270.
- [21] 刘建群. 多奈哌齐与银杏叶治疗老年痴呆的临床疗效比较 [J]. 实用临床医药杂志, 2014(9): 132-133.
- [22] 卢燕婉, 常立军. 多奈哌齐与银杏叶片治疗老年痴呆的效果对比 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(11): 111-113.
- [23] 蔡 明, 朱嗣恒. 吡拉西坦联合银杏叶片对30例阿尔茨海默病早期认知障碍的影响 [J]. 中国民康医学, 2010, 22(21): 2743.
- [24] 孙丽梅. 比较多奈哌齐与银杏叶治疗老年痴呆的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(97): 107-111.
- [25] Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(9): 981-985.
- [26] 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.
- [27] Gu Q, Chen C, Zhang Z, et al. Ginkgo biloba extract promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in a pathway involving Wnt/ β -catenin-signaling [J]. Pharmacol Res, 2015, 97(7): 70-78.
- [28] 李利平, 王全胜, 武变瑛, 等. 高纯度银杏黄酮对衰老小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2005, 9(44): 97-99.
- [29] Ribonnetta L, Callebautb A, Nobels I, et al. Modulation of CYP1A1 activity by a *Ginkgo biloba* extract in the human intestinal Caco-2 cells [J]. Toxicol Lett, 2011, 202(3): 193-202. .