

银杏二萜内酯葡胺注射液对不同肝肾功能的急性缺血性脑卒中患者疗效和安全性研究

赵宾江, 王振中*, 景 娇, 张思瑶, 刘艳伶, 王 芬, 穆星佳

江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 探讨银杏二萜内酯葡胺注射液对不同肝肾功能状态的急性缺血性脑卒中患者疗效和安全性差异。**方法** 本研究数据来自于一项随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验。研究对象为发病 48 h 内的急性缺血性脑卒中患者, 按照 1 : 1 随机接受银杏二萜内酯葡胺注射液和安慰剂治疗 14 d。研究对象按照肝肾功能异常和正常分为 2 组。主要疗效指标为随机化后 (90±7) d 发生 mRS 评分完全生活自理 (mRS 达到 0~1 分) 的比例。主要安全性指标为随机化后 (90±7) d 内发生的不良事件。二分类结局指标采用 Logistic 回归模型进行比较, 计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI)。**结果** 共纳入 3 337 例缺血性脑卒中患者, 其中肝肾功能正常的患者 1 841 例 (55.2%), 肝肾功能异常的患者 1 496 例 (44.8%)。肝肾功能正常 (OR, 1.38; 95% CI, 1.15~1.66; $P < 0.001$) 和异常 (OR, 1.22; 95% CI, 1.00~1.50; $P = 0.05$) 的患者中, 银杏二萜内酯葡胺注射液相比于安慰剂均可显著提高 90 d mRS 评分 0~1 分患者的比例。**结论** 肝肾功能状态与不同治疗方式的交互作用未达到统计学意义 (交互 $P = 0.28$)。不同肝肾功能状态的患者中, 银杏二萜内酯葡胺注射液均未显著增加不良事件的发生 (交互 $P = 0.41$)。在不同肝肾功能状态患者中, 银杏二萜内酯葡胺注射液可以有效提高急性缺血性脑卒中患者 90 d 的功能预后且未增加不良事件的发生。

关键词: 银杏二萜内酯葡胺注射液; 缺血性脑卒中; 肝肾功能; 功能预后; 随机对照研究

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)07 - 1942 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.022

Efficacy and safety of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection in treatment of acute ischemic stroke with different hepatorenal status

ZHAO Binjiang, WANG Zhenzhong, JING Jiao, ZHANG Siyao, LIU Yanling, WANG Fen, MU Xingjia

State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection (DGMI) in patients with acute ischemic stroke hepatorenal status. **Methods** Data were obtained from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Patients with acute ischemic stroke within 48 h. They were randomized to receive DGMI or placebo once daily in a 1 : 1 ratio. Patients were divided by hepatorenal statuses, as normal and abnormal group. The primary outcome was the proportion of patients with a modified Rankin Scale (mRS) of 0 or 1 on day (90 ± 7) after randomization. The primary safety outcome was adverse events within 90 d. **Results** A total of 3 337 patients were enrolled, with 1 841 (55.2%) patients with normal and 1 496 (44.8%) with abnormal hepatorenal status. DGMI was associated with a higher proportion of mRS score of 0-1 in both normal (OR, 1.38; 95% CI, 1.15-1.66; $P < 0.001$) and abnormal (OR, 1.22; 95% CI, 1.00-1.50; $P = 0.05$) hepatorenal status groups, compared to the placebo group. There was no significant interaction between hepatorenal status with treatment ($P = 0.28$ for interaction). The rates of adverse events were similar between DGMI and placebo group across different hepatorenal status ($P = 0.41$ for interaction). **Conclusion** Among patients with AIS in this randomized clinical trial, DGMI improved the proportion of patients achieving favorable clinical outcomes at 90 d compared with placebo, regardless of hepatorenal status.

收稿日期: 2024-11-18

基金项目: 江苏省院士工作站 (BM2023118)

作者简介: 赵宾江, 高级工程师, 研究方向为药物临床研究和再评价。E-mail: zbj0601@kanion.com

*通信作者: 王振中, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新药研发及应用。E-mail: kanionlunwen@163.com

Key words: Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection; acute ischemic stroke; hepatorenal status; functional outcomes; randomized controlled trial

缺血性脑卒中是全球致残和致死率的主要因素之一^[1]。血管内治疗和脑保护剂是目前治疗急性缺血性脑卒中的主要方式,具有良好的治疗效果,可以有效改善患者的临床预后^[2-4]。但是血管内治疗有严格的时间窗限制,其疗效在超窗患者中大大降低^[5-6]。相比之下,多靶点的神经保护剂可以使更多患者受益。在我国,银杏二萜内酯葡胺注射液已被广泛用于治疗缺血性脑卒中^[7-8]。银杏二萜内酯具有减轻脑水肿,改善能量代谢,抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡,促进血管生成的作用^[7]。前期的临床研究结果表明,银杏二萜内酯葡胺注射液可以有效提高急性缺血性脑卒中患者的功能预后^[7-9]。由于银杏二萜内酯主要通过肝肾代谢,其在肝肾功能状态不同的人群中的疗效和安全性是否有差异尚不清楚。不同的肝肾功能状态可能影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,进而影响药物的治疗效果及可能产生的不良反应。因此,明确不同肝肾功能对银杏二萜内酯葡胺注射液效果的影响,有助于为临床提供更为精准的用药指导,确保患者能够安全、有效地使用该药物。因此,本研究旨在探究不同肝肾功能患者中,银杏二萜内酯葡胺注射液的疗效和安全性,以期为指导个性化卒中治疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究数据来自于“银杏二萜内酯葡胺注射液用于急性缺血性脑卒中有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究”(注册网站: clinicaltrials.gov, 注册号: NCT02526225)^[10]。

1.2 研究对象和排除标准

2016年2月1日—2018年5月1日从首都医科大学附属北京天坛医院等全国100家临床单位入组3448例患者,纳入排除标准如下。

纳入标准: 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[11]诊断标准; 年龄18~80岁,性别不限; 发病时间在48h内; 首次发病,或既往卒中未遗留明显后遗症(本次发病前改良Rankin量表评分[mRS] ≤1); 神经功能缺损程度评分(美国国立卫生院卒中量表,NIHSS)4~24分; 肢体运动分项(NIHSS评分第5项和第6项总分) ≥2分;

签署知情同意书。

排除标准: 经头颅影像学检查证实有脑肿瘤、脑炎、脑脓肿等导致相似症状的疾病,或证实有出血性脑梗死,硬膜外血肿,颅内血肿,脑室出血,蛛网膜下腔出血等; 严重意识障碍(NIHSS评分Ia项 ≥2分); 合并有出血性疾病或有出血倾向者,或有下肢静脉血栓形成者; 合并肝肾功能严重异常者; 有精神疾病病史或痴呆的患者; 其他严重的器官或系统性疾病; 显著的药物或酒精滥用; 已知对银杏二萜内酯葡胺注射液成分过敏; 妊娠或哺乳期妇女; 过去3个月参加其他临床试验; 研究者判定依从性差、或其他任何不适合参加本研究的患者。本研究分析中进一步排除肝肾功能指标缺失的研究对象。

1.3 给药方法

根据是否使用银杏二萜内酯葡胺注射液治疗进行分组,使用银杏二萜内酯葡胺注射液为试验组,使用银杏二萜内酯葡胺注射液模拟剂为对照组。试验组给予银杏二萜内酯葡胺注射液(国药准字Z20120024),每支5mL(含银杏二萜内酯25mg),每天1次,生产批号: 150401、160401,由江苏康缘药业股份有限公司提供; 对照组给予银杏二萜内酯葡胺注射液模拟剂(0.9%氯化钠溶液),每支5mL,每天1次,生产批号: 150401、160401,由江苏康缘药业股份有限公司提供。给药时间为14d。

1.4 随机与盲法

本研究采用区组随机化方法进行受试者的随机化入组,区组长度为4。随机化数是由一个独立的统计师生成。这2种药物在外观、装量、包装及用法上完全相同,在外观上无法区分。为了保证盲法的执行,参与药物管理的医生或护士,不参与受试者的选择、疗效的评价和安全性的评估。

1.5 肝肾功能评价指标

肝功能指标通过丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)进行评定,当ALT > 40 IU·L⁻¹或者AST > 42 IU·L⁻¹或者AST/ALT > 1时认为肝功能异常^[12-13]。肾功能指标通过肾小球滤过率(eGFR)进行评定,当eGFR < 90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²时认为肾功能异常。肝功能异常或者肾功能异常者

合并为肝肾功能异常组^[14]。

1.6 结局指标

本研究的主要疗效指标为随机化后 (90±7) d 发生 mRS 评分完全生活自理 (mRS 达到 0~1 分) 的比例。安全性评价指标为 90 d 内的不良事件 (自患者随机化开始至最后一次随访期间, 发生的任何不利医疗事件, 无论与试验药物是否有因果关系, 均为不良事件)。

1.7 统计分析方法

统计分析采用 SAS 9.4 软件。研究人群根据不同的肝肾功能状态以及不同治疗方式进行分组。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组比较采用 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示, 2 组比较采用秩和检验。计数资料采用频数 (百分比) 表示, 2 组比较采用 χ^2 检验。对于主要疗效指标采用最后一次观察结转的方法处理主要结果的缺失数据。二分类结局指标采用

Logistic 回归模型进行比较, 计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI)。采用似然比检验的方法计算不同肝肾功能状态组与不同治疗方式之间的交互作用。*P*<0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线比较

基于银杏二萜内酯葡胺注射液用于急性缺血性脑卒中有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究的 3 448 例缺血性卒中患者, 本研究排除了 111 例缺少肝肾功能评价指标的患者, 最终共纳入 3 337 例患者。其中肝肾功能正常的患者 1 841 例 (55.17%), 肝肾功能异常的患者 1 496 例 (44.83%)。研究对象的平均年龄为 69 (四分位数: 61~75) 岁, 女性患者 937 例 (62.6%)。在肝功能正常的患者中, 除试验组患者的收缩压高于对照组外, 其他基线特征 2 组分布均衡, 差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 1。

表 1 基线特征

Table 1 Baseline characteristics

| 指标 | 肝肾功能异常 (n=1 496) | | P 值 | 肝肾功能正常 (n=1 841) | | P 值 |
|---|------------------|-----------------|------|------------------|-------------------|--------|
| | 试验组 (n=743) | 对照组 (n=753) | | 试验组 (n=923) | 对照组 (n=918) | |
| 年龄/岁, M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 69(61~75) | 68(61~75) | 0.37 | 60(53~66) | 60(52~66) | 0.60 |
| 性别 (例, 占比%) 男 | 451 (60.7) | 486 (64.5) | 0.12 | 597 (64.7) | 611 (66.6) | 0.40 |
| 女 | 292 (39.3) | 267 (35.5) | | 326 (35.3) | 307 (33.4) | |
| BMI/(kg·m ⁻²), M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 23.7(21.6~25.4) | 23.5(21.6~25.6) | 0.92 | 23.7(21.9~25.7) | 23.9(22~25.7) | 0.31 |
| 收缩压/mmHg, M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 146(130~160) | 145(132~160) | 0.82 | 146(133~161) | 142(130~160) | <0.001 |
| 舒张压/mmHg, M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 85(80~95) | 85(80~94) | 0.58 | 88(80~97) | 86.5(80~94) | 0.06 |
| 疾病史/ (例, 占 卒中史 比%) | 186 (25.0) | 178 (23.6) | 0.53 | 202 (21.9) | 196 (21.4) | 0.78 |
| 高血压史 | 468 (63.0) | 498 (66.1) | 0.20 | 550 (59.6) | 527 (57.4) | 0.34 |
| 糖尿病史 | 168 (22.6) | 154 (20.5) | 0.31 | 221 (23.9) | 205 (22.3) | 0.41 |
| 发病到治疗时间 <24 h | 316 (42.5) | 323 (42.9) | 0.89 | 398 (43.1) | 392 (42.7) | 0.86 |
| ≥24 h | 427 (57.5) | 430 (57.1) | | 525 (56.9) | 526 (57.3) | |
| NIHSS 评分, M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 7(6~9) | 7(6~9) | 0.55 | 7(6~9) | 8(6~9) | 0.79 |
| ALT/(IU·L ⁻¹), M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 17(12.0~25.7) | 17(12.5~25.0) | 0.89 | 19(14~26) | 19(14~27) | 0.58 |
| AST/(IU·L ⁻¹), M(P ₂₅ ~P ₇₅) | 20(16~26) | 20(16~26) | 0.84 | 19.9(16~24) | 19(16~24) | 0.44 |
| eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) | 80.3(67.8~86.9) | 80.0(68.6~87.3) | 0.65 | 99.7(95.0~106.0) | 100.0(94.5~107.0) | 0.58 |

连续变量表达为中位数 (下四分位数~上四分位数) [M(P₂₅~P₇₅)]; 1 mmHg=133 Pa。

Continuous variables were expressed as median with interquartile range; 1 mmHg = 133 Pa.

2.2 主要疗效指标

随机化 90 d 后, 肝肾功能异常的患者中, 试验组 368 例 (49.5%) 患者的 mRS 评分达到 0~1 分,

高于对照组患者的比例 (335 例, 44.5%), 差异具有统计学意义 (OR: 1.22; 95% CI: 1.00~1.50; *P*=0.05)。在肝肾功能正常的患者中趋势更加明显, 试

验组 mRS 评分达到 0~1 分的患者比例 (479 例, 51.9%) 高于对照组 (402 例, 43.8%), 差异具有统计学意义 (OR: 1.38; 95% CI: 1.15~1.66; $P<0.001$)。肝肾功能状态与不同治疗方式之间的交互作用未达到统计学意义 (交互 $P=0.38$), 说明在不同肝肾功能状态的患者中, 银杏二萜内酯葡胺注射液提高患者预后的疗效均显著优于安慰剂。见表 2。

对肝肾功能分别进行分析, 结果显示对于肝功能正常的患者, 试验组 mRS 评分达到 0~1 分的患者比例 (811 例, 51.7%) 高于对照组 (693 例, 44.4%), 差异具有统计学意义 (OR: 1.34; 95% CI: 1.16~1.54; $P<0.001$), 但肝功能状态与不同治疗方式之间的交互未达到统计学意义 (交互 $P=0.18$); 不同肾功能状

态的患者中, 试验组 mRS 评分达到 0~1 分的患者比例均显著高于对照组 (OR=1.28 和 1.33), 肾功能状态与不同治疗方式之间的交互未达到统计学意义 (交互 $P=0.79$)。见表 2。

2.3 安全性指标

随机化 90 d 内, 不同肝肾功能状态的患者中, 试验组与对照组发生不良事件的患者比例均相似, 差异无统计学意义 (OR: 1.10; 95% CI: 0.84~1.44; $P=0.50$; OR: 0.94; 95% CI: 0.75~1.20; $P=0.63$), 不同肝肾功能患者与不同治疗方式之间的交互作用未达到统计学意义 (交互 $P=0.41$)。对于肝功能异常和肾功能异常结果相似, 与不同治疗方式之间的交互作用均未达到统计学意义 (交互 $P>0.05$)。见表 3。

表 2 主要疗效结局指标亚组分析结果

Table 2 Results of subgroup analysis of key efficacy outcome indicators

| 亚组分组 | 患者例数 (占比/%) | | OR (95% CI) | P 值 | 交互 P 值 | |
|--------|-------------|-----------|-------------|-----------------|--------|------|
| | 试验组 | 对照组 | | | | |
| 肝肾功能状态 | 异常 | 368(49.5) | 335(44.5) | 1.22(1.00~1.50) | 0.050 | 0.38 |
| | 正常 | 479(51.9) | 402(43.8) | 1.38(1.15~1.66) | <0.001 | |
| 肝功能状态 | 异常 | 36(37.5) | 44(40.0) | 0.90(0.51~1.58) | 0.710 | 0.18 |
| | 正常 | 811(51.7) | 693(44.4) | 1.34(1.16~1.54) | <0.001 | |
| 肾功能状态 | 异常 | 351(51.0) | 308(44.8) | 1.28(1.04~1.58) | 0.020 | 0.79 |
| | 正常 | 496(50.7) | 429(43.6) | 1.33(1.11~1.59) | <0.001 | |

表 3 不良事件发生率亚组分析结果

Table 3 Results of subgroup analysis of adverse event rates

| 亚组分组 | 患者例数 (占比/%) | | OR (95% CI) | P 值 | 交互 P 值 | |
|--------|-------------|-----------|-------------|-----------------|--------|------|
| | 试验 | 对照 | | | | |
| 肝肾功能状态 | 异常 | 128(17.2) | 120(15.9) | 1.10(0.84~1.44) | 0.50 | 0.41 |
| | 正常 | 166(18.0) | 173(18.8) | 0.94(0.75~1.20) | 0.63 | |
| 肝功能状态 | 异常 | 21(21.9) | 21(19.1) | 1.19(0.60~2.34) | 0.62 | 0.63 |
| | 正常 | 273(17.4) | 272(17.4) | 1.00(0.83~1.20) | 0.98 | |
| 肾功能状态 | 异常 | 117(17.0) | 108(15.7) | 1.10(0.83~1.46) | 0.52 | 0.45 |
| | 正常 | 177(18.1) | 185(18.8) | 0.95(0.76~1.20) | 0.69 | |

3 讨论

研究结果发现, 对于发病 48 h 内的不同肝肾功能状态的急性缺血性脑卒中患者, 银杏二萜内酯葡胺注射液可以有效提高患者的功能预后, 且不会增加不良事件的发生风险。

从药物代谢的角度, 大多数药物都需要经过肝脏进行首关效应, 即药物在进入体循环前, 会先通过门静脉进入肝脏, 经过肝药酶的作用进行代谢

转化。同时, 肾脏也是药物代谢和排泄的重要器官, 负责将药物及其代谢产物排出体外。银杏二萜内酯葡胺由银杏叶提取物制成, 由银杏内酯 A、B 和 K 的活性成分以及一些其他成分组成^[15]。药动学研究数据显示, 银杏黄酮苷类在体内代谢主要有 2 个部分, 一是肝脏, 在肝脏 CYP450 的作用下发生一系列的反应, 生成水溶性的代谢物排出到体外; 二是肠道, 在肠道菌群的作用下, 将其水解为苷元^[16]。

这些成分在肝脏中经过一系列反应,转化为更易排泄的形式,然后通过肾脏随尿液排出体外。银杏二萜内酯葡胺注射液的排泄依赖于肝肾功能,当个体肝肾功能出现异常时,可能会影响银杏二萜内酯葡胺注射液在体内吸收转化和排泄过程,从而对其疗效产生一定的影响。本研究结果显示,对于不同肝肾功能的患者,银杏二萜内酯葡胺注射液均可以有效地提高缺血性脑卒中患者的功能预后,同时,没有增加任何不良反应的发生。

这一研究发现具有重要的临床意义,首先可以提高银杏二萜内酯葡胺注射液的适用性。研究结果表明银杏二萜内酯葡胺注射液不受患者肝肾功能状态的显著限制,能够更广泛地应用于缺血性卒中的治疗中,为更多患者提供有效的治疗选择。第二,研究结果有利于治疗方案的优化,为个性化治疗提供了强有力的支撑证据。医生在制定治疗方案时,可以更加灵活地考虑患者的肝肾功能状况,而不必过分担心药物代谢和排泄的问题,从而制定出更加适合患者的个性化治疗方案。第三,可以一定程度上减少患者用药顾虑从而提高用药依从性,患者在使用该药物时,不必过分担心因自身肝肾功能不佳而导致的药物代谢问题,从而减少了用药的顾虑和担忧,提高了用药的依从性。

但本研究仍具有一定的局限性,患者的肝肾功能状态仅基于血生化指标,可能会低估肝肾功能异常人群的比例。此外,本研究人群为中国人,可能限制了研究结论的推广性。

综上,本研究发现在不同肝肾功能状态的急性缺血性脑卒中患者中,银杏二萜内酯葡胺注射液可以有效提高患者 90 d 的功能预后。

志谢:首都医科大学附属北京天坛医院赵性泉教授在方案设计、项目实施过程中提供的技术指导;首都医科大学临床流行病学与临床药理学系王安心教授在统计分析方面提供的帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li X Y, Kong X M, Yang C H, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990-2021: An analysis of data from the global burden of disease study 2021 [J]. *E ClinMed*, 2024, 75: 102758.

[2] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials [J].

Lancet, 2004, 363(9411): 768-774.

[3] Goyal M, Menon B K, van Zwam W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A Meta-analysis of individual patient data from five randomised trials [J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731.

[4] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.

[5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.

[6] Jovin T G, Nogueira R G, Lansberg M G, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): A systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2022, 399(10321): 249-258.

[7] Zhao S, Zheng H, Du Y W, et al. The clinical efficacy of *Ginkgo biloba* leaf preparation on ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4265219.

[8] Zhao H, Guo Q, Li B L, et al. The efficacy and safety of Ginkgo terpene lactone preparations in the treatment of ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821937.

[9] 刘子宇, 徐欣玉, 吕文欣, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对缺血性脑卒中小鼠黑质脑区的调控机制研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3735-3748.

Liu Z Y, Xu X Y, Lv W X, et al. Regulatory mechanism of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection on substantia nigra brain region in ischemic stroke mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(11): 3735-3748.

[10] Zhang Q, Wang A X, Xu Q, et al. Efficacy and safety of Ginkgo diterpene lactone meglumine in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2328828.

[11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 246-257.

[12] Liu J, Wang C, Wang Y T, et al. Association of uric acid to

- creatinine ratio with metabolic dysfunction-associated fatty liver in non-obese individuals without type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 131-142.
- [13] Cheng T J, Huang M L, You N C, et al. Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer [J]. *J Occup Environ Med*, 1999, 41(12): 1128-1133.
- [14] Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [15] 赵性泉, 戚晓昆, 彭丹涛, 等. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019) [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11): 1198-1204.
- Zhao X Q, Qi X K, Peng D T, et al. Chinese expert consensus on clinical application of Ginkgo leaf extract injection [J]. *Chin J Geriatr*, 2019, 38(11): 1198-1204.
- [16] 汪素娟, 康安, 狄留庆, 等. 银杏叶提取物主要活性成分药动学研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(5): 626-631.
- Wang S J, Kang A, Di L Q, et al. Progress in pharmacokinetic study on main active ingredients of *Ginkgo biloba* leaf extract [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2013, 44(5): 626-631.

[责任编辑 齐静雯]