

银杏叶提取物对糖尿病视网膜病变的临床疗效评价

朱成义¹, 伊琼¹, 马金力¹, 韦企平²

作者单位:¹(100013)中国北京市和平里医院眼科;²(100078)

中国北京市,北京中医药大学东方医院眼科

作者简介:朱成义,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗眼底病。

通讯作者:韦企平,主任医师,研究方向:眼底病. wei_dfyy@163.com

收稿日期:2015-10-13 修回日期:2016-01-15

Clinical evaluation of Ginkgo biloba extract for diabetic retinopathy

Cheng - Yi Zhu¹, Qiong Yi¹, Jin - Li Ma¹, Qi - Ping Wei²

¹Department of Ophthalmology, Hepingli Hospital, Beijing 100013, China; ²Department of Ophthalmology, Aerospace Center Hospital, University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Correspondence to: Qi-Ping Wei. Department of Ophthalmology, Aerospace Center Hospital, University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China. wei_dfyy@163.com

Received:2015-10-13 Accepted:2016-01-15

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy of Ginkgo biloba extract (GBE) for the patients with mild or moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR).

• METHODS: Randomized controlled study. A total of 80 patients (150 eyes) with mild or moderate NPDR were divided into two groups: the control group (39 patients with 72 eyes) and the treatment group (41 patients with 78 eyes). Patients in the control group were given 100mg enteric-coated aspirin tablets, orally, once per day. Based on the above treatment, the treated group was added with GBT 2mL, orally, three times per day. Patients were followed up for 6mo, and the overall curative effect, visual acuity, visual field mean defect, the result of fundus fluorescein angiography, serum lipid levels, platelet aggregation rate and platelet adhesion rate were measured and evaluated.

• RESULTS: After treatments, the total effective rate in the treatment group was 75.6% and significantly higher than that (58.7%) in the control group ($Z = 2.6002$, $P = 0.0047$). Compared with the control group, the treatment group was found to have higher visual acuity and less visual field mean defect significantly ($t = -2.01$, $P = 0.0477$; $t = 4.06$, $P = 0.0001$); the numbers of retinal micro-aneurysms and areas of retinal hemorrhage significantly decreased ($t = 7.86$, $P < 0.01$; $t = 3.13$, $P = 0.0024$); the serum total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol in treatment group significantly decreased,

the high-density lipoprotein cholesterol increased ($t = 2.25$, $P = 0.0270$; $t = 3.41$, $P = 0.0010$; $t = 3.34$, $P = 0.0013$; $t = 3.76$, $P = 0.0003$; $t = -3.30$, $P = 0.0014$); platelet aggregation rate and platelet adhesion rate were significantly lower ($t = 4.31$, $P < 0.01$; $t = 4.93$, $P < 0.01$).

• CONCLUSION: The results show that GBT for treatment of mild and moderate NPDR has a definite effect.

• KEYWORDS: ginkgo biloba extract; diabetic retinopathy

Citation: Zhu CY, Yi Q, Ma JL, et al. Clinical evaluation of Ginkgo biloba extract for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(2):361-364

摘要

目的:探讨银杏叶提取物对轻中度非增生期糖尿病视网膜病变的临床疗效。

方法:采用随机对照试验,将轻中度非增生期糖尿病视网膜病变患者80例150眼随机分为对照组和治疗组,治疗组41例78眼,对照组39例72眼。对照组给予拜阿司匹林肠溶片100mg,口服,1次/d。在上述治疗的基础上,治疗组患者加用银杏叶酊2mL,口服,3次/d进行干预。6mo后,观察并分析两组患者视神经病变的总体疗效、视力、视野平均缺损、眼底荧光血管造影结果、血脂水平、血小板聚集率及血小板粘附率的改善情况。

结果:治疗后,治疗组患者视网膜病变的总有效率为75.6%,显著高于对照组58.7% ($Z = 2.6002$, $P = 0.0047$);治疗组患者的视力显著提高,和视野平均缺损显著减少,差异均有统计学意义($t = -2.01$, $P = 0.0477$; $t = 4.06$, $P = 0.0001$);治疗组患者的视网膜微血管瘤数、出血面积均显著减少,差异均有统计学意义($t = 7.86$, $P < 0.01$; $t = 3.13$, $P = 0.0024$);治疗组患者的血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平均下降,高密度脂蛋白胆固醇升高,差异有统计学意义($t = 2.25$, $P = 0.0270$; $t = 3.41$, $P = 0.0010$; $t = 3.34$, $P = 0.0013$; $t = 3.76$, $P = 0.0003$; $t = -3.30$, $P = 0.0014$);治疗组患者的血小板聚集率和血小板粘附率均下降,差异均有统计学意义($t = 4.31$, $P < 0.01$; $t = 4.93$, $P < 0.01$)。

结论:银杏叶提取物对轻中度非增生期糖尿病视网膜病变具有确切疗效。

关键词:银杏叶提取物;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.2.45

引用:朱成义,伊琼,马金力,等.银杏叶提取物对糖尿病视网膜病变的临床疗效评价.国际眼科杂志2016;16(2):361-364

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿

表1 患者的一般情况及DR分期

组别	例数		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,a)	DR分期(眼)	
	男	女			轻度非增生期	中度非增生期
对照组	20	19	61.37±5.63	10.33±2.90	35	37
治疗组	21	20	62.64±3.80	10.83±2.33	38	40
χ^2/t	0.0001		1.18	-0.97	0.0002	
<i>P</i>	0.996		0.241	0.337	0.990	

病最常见、最严重的并发症之一,其发病率和致盲率呈逐年上升趋势^[1]。目前,我国是全球糖尿病患者数最多的国家^[2]。一项我国流行病学的Meta分析显示,我国DR、非增生性DR与增生性DR在总体人群中的发病率分别为1.3%、1.1%和0.1%,在糖尿病罹患人群中的发病率分别是23.0%(17.8%~29.2%)、19.1%(13.6%~26.3%)和2.8%(1.9%~4.2%)^[3]。DR发病率随着糖尿病病程的增加而增加:糖尿病患者发病5a后DR发生率为23%,10a后增至60%,15a后高达75%~80%,其中危害最大的增殖性视网膜病变占25%。失明的糖尿病患者中大约85%是由DR引起的^[1,3-5]。目前,国内外西医对本病的治疗多采用视网膜光凝和手术疗法,甚至使用抗-VEGF,但这些手段只适用于重度非增生期和增生期患者,而轻中度非增生期DR缺乏有效的治疗手段,且疗效难以令人满意^[6-9]。近年来,中医药治疗DR取得了一定的进展,有研究认为,瘀血症始终贯穿DR病理过程,并随着DR病情的进展而日趋严重,因此活血化瘀法是临床治疗DR最重要的方法之一^[10-11]。本研究针对轻中度非增生期DR患者在控制原发病的基础上口服银杏叶酊,取得较好临床疗效现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2014-12/2015-04在我院眼科门诊及住院的患者80例150眼,均符合2型糖尿病及非增生期DR诊断标准,随机分为两组。对照组39例72眼:男20例38眼,女19例34眼;年龄41~89岁,病程3mo~36a;其中轻度非增生期DR35眼,中度非增生期DR37眼。治疗组41例78眼:男21例40眼,女20例38眼;年龄40~91岁,病程1mo~37a;其中轻度非增生期DR38眼,中度非增生期40眼。两组患者的性别、年龄、病程的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

纳入标准:糖尿病按照1999年WHO修订的糖尿病诊断标准;DR的分期标准采用2014年中华医学会眼科学会眼底病学组颁布的分期标准^[12]。排除标准:(1)合并有心、肝、肾和造血系统等严重功能损害,精神病患者;(2)DR发展至重度非增生期或增生期者;(3)非增生期DR伴有黄斑水肿者;(4)合并有其他眼病者;(5)妊娠、哺乳期妇女。

1.2 方法 在控制血糖的基础上两组患者均给予口服拜阿司匹林肠溶片^[13]100mg,口服,1次/d。治疗组在此基础上给予银杏叶酊2mL,口服,3次/d。两组疗程均为6mo。采用国际标准对数视力表对患者的视力进行检查;采用Octopus101静态自动电脑型视野计检查视野;采用眼底造影机观察眼底情况;采用血液流变仪检测血液流变学指标;采用生化分析仪检测血脂、血糖、肝肾功能等指标。记录两组患者用药前后上述指标的变化,并对结果进行比较分析。

表2 对照组和治疗组的总体疗效比较 例(%)

分组	例数(眼数)	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	39(72)	7(12)	16(31)	16(29)	59.7
治疗组	41(78)	12(23)	19(36)	9(17)	75.6

表3 治疗组和对照组治疗视力和视野平均缺损的比较 $\bar{x}\pm s$

组别	时间	视力	视野平均缺损(dB)
对照组	治疗前	4.64±0.16	4.26±0.21
	治疗后	4.75±0.19 ^c	3.10±0.51 ^c
治疗组	治疗前	4.62±0.13	4.36±0.24
	治疗后	4.82±0.16 ^{a,c}	2.57±0.53 ^{a,c}

^a $P<0.05$ vs 对照组治疗后;^c $P<0.05$ vs 治疗组治疗前。

疗效标准^[14-15]:显效:(1)治疗后视力进步 ≥ 4 行,或视力 ≥ 5.0 ;(2)治疗后视野平均缺损改善 $\geq 10\%$;(3)治疗后微血管瘤数目减少 $\geq 10\%$;治疗前后出血、渗出、毛细血管无灌注区及荧光渗漏4项指标的面积减少为指标(面积表示折合成PD面积进行评价,尽量精确至1/10PD面积):显效为其面积减少各 $\geq 10\%$,微血管瘤、出血、渗出改变有2项以上指标达到要求。有效:(1)治疗后视力进步 ≥ 2 行;(2)治疗后视野平均缺损改善 $<10\%$ 和 ≥ 0 ;(3)治疗后微血管瘤数目减少 $<10\%$ 和 ≥ 0 ;治疗前后出血、渗出、毛细血管无灌注区及荧光渗漏4项指标的面积减少为指标:有效为其面积减少各 $<10\%$ 和 ≥ 0 ;微血管瘤、出血、渗出改变有1项以上指标达到要求。无效:(1)治疗后视力改善1行或无明显变化;(2)治疗后视野平均缺损改善 <0 ;(3)治疗后微血管瘤数目减少 <0 ;治疗前后出血、渗出、毛细血管无灌注区及荧光渗漏4项指标的面积减少为指标,无效为其面积减少各 <0 。恶化:视力退步 ≥ 2 行,或发现新生血管增殖性改变,或眼底荧光血管造影显示视网膜毛细血管无灌注区扩大,黄斑水肿加重,血管渗漏增加。

统计学分析:采用SPSS 18.0软件对试验结果进行统计分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,银杏叶酊治疗DR临床总体疗效采用Wilcoxon秩和检验;组内治疗前后数据比较采用配对t检验,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体疗效 两组临床总体疗效比较用Wilcoxon秩和检验,差异有统计学意义($Z=2.6002, P=0.0047$),见表2。

2.2 治疗前后两组视力和视野的比较 治疗前,对照组和治疗组患者的视力和视野平均敏感度比较,均无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,和对照组比较,治疗组患者的视力显著提高,差异有统计学意义($t=-2.01, P=0.0477$);治

表4 治疗前后两组荧光眼底血管造影比较

						$\bar{x} \pm s$
组别	例数	时间	微血管瘤数(n)	出血面积(PD)	渗出面积(PD)	
对照组	39	治疗前	18.87±1.32	2.49±0.47	1.61±0.17	
		治疗后	14.02±1.88	2.11±0.65	1.51±0.29	
治疗组	41	治疗前	19.04±1.23	2.57±0.42	1.66±0.17	
		治疗后	11.18±1.32 ^{a,c}	1.79±0.40 ^{a,c}	1.41±0.27	

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗组治疗前。

表5 治疗组与对照组血脂水平的比较

							($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
组别	例数	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C	
对照组	39	治疗前	6.37±1.00	2.30±0.98	1.55±0.32	2.15±0.74	
		治疗后	6.05±0.75	2.06±0.36	1.60±0.26	2.07±0.52	
治疗组	41	治疗前	6.41±0.98	2.35±0.94	1.53±0.30	2.21±0.64	
		治疗后	5.72±0.54 ^{a,c}	1.78±0.36 ^{a,c}	1.82±0.33 ^{a,c}	1.76±0.28 ^{a,c}	

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗组治疗前。

疗组患者的视野平均缺损显著减少,差异有统计学意义($t = 4.06, P = 0.0001$)。治疗后,和治疗前比较,两组患者的视力均提高,差异有统计学意义($t = -2.79, P = 0.0067; t = -6.38, P < 0.01$);两组患者的视野平均缺损均减少,差异有统计学意义($t = 13.05, P < 0.01; t = -14.03, P < 0.01$),见表3。

2.3 治疗前后两组荧光眼底血管造影比较 治疗前,对照组和治疗组患者的视网膜微血管瘤数、出血面积和渗出面积比较,均无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后,和对照组比较,治疗组患者的视网膜微血管瘤数、出血面积均显著减少,差异均有统计学意义($t = 7.86, P < 0.01; t = 3.13, P = 0.0024$)。治疗后,和治疗前自身比较,治疗组患者的视网膜微血管瘤数、出血面积和渗出面积均显著减少,差异有统计学意义($t = 19.02, P < 0.01; t = 8.55, P < 0.01; t = 5.21, P < 0.01$);对照组患者的视网膜微血管瘤数、出血面积均减少,差异有统计学意义($t = 12.46, P < 0.01; t = 3.50, P = 0.0008$);而治疗后两组患者及对照组患者的治疗前后渗出面积比较,均无显著性差异($t = 1.59, P = 0.1162; t = 1.93, P = 0.0574$),见表4。

2.4 治疗前后两组血脂水平比较 治疗前,治疗组与对照组患者的血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平比较,均无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后,和对照组比较,治疗组患者的TC、TG、LDL-C水平均下降,HDL-C水平升高,差异均有统计学意义($t = 2.25, P = 0.0270; t = 3.41, P = 0.0010; t = 3.34, P = 0.0013; t = 3.76, P = 0.0003; t = -3.30, P = 0.0014$)。治疗后,和治疗前自身比较,治疗组患者的TC、TG、LDL-C水平较治疗前均下降,HDL-C水平较治疗前升高,差异有统计学意义($t = 3.93, P = 0.0002; t = 3.66, P = 0.0004; t = 4.13, P < 0.01; t = -4.23, P < 0.01$);对照组的上述指标比较,无显著性差异($t = 1.57, P = 0.1201; t = 1.42, P = 0.1589; t = 0.60, P = 0.5484; t = -1.89, P = 0.0629$),见表5。

2.5 治疗前后两组血小板聚集率和血小板粘附率比较 治疗前,治疗组与对照组患者的血小板聚集率和血小板粘附率比较,均无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后,和对照组比较,治疗组患者的血小板聚集率和血小板粘附率均下降,差异均有统计学意义($t = 4.31, P < 0.01; t = 4.93, P < 0.01$)。治疗后,和治疗前自身比较,治疗组和对照组患者的血小板聚集率和血小板粘附率较治疗前均下降,差异

表6 治疗组和对照组血小板聚集率和血小板粘附率的比较

				($\bar{x} \pm s, \%$)
组别	时间	血小板聚集率	血小板粘附率	
对照组	治疗前	64.53±4.95	81.10±13.10	
	治疗后	44.25±4.53 ^c	71.74±5.85 ^c	
治疗组	治疗前	64.79±4.81	82.42±11.51	
	治疗后	39.24±5.76 ^{a,c}	64.25±7.57 ^{a,c}	

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.05$ vs 治疗组治疗前。

有统计学意义($t = 21.81, P < 0.01; t = 18.89, P < 0.01; t = 8.44, P < 0.01; t = 4.78, P < 0.01$),见表6。

3 讨论

DR的发生发展是一个复杂的病理过程,是多因素作用的结果,它与细胞因子、糖基化终末产物堆积、多元醇通路异常、炎症、氧化应激、蛋白激酶C激活等都有着密切的关联^[16-18]。其中炎症和氧化应激是DR发生发展的关键通路^[19]。目前学者们普遍认为,视网膜内的细胞在高糖浓度的环境下会发生过度的氧化应激反应,而这一系列的反应将导致视网膜内的周细胞损伤、缺失,乃至视网膜内皮细胞受损、最后凋亡,这便是DR发生发展的关键因素^[20]。故抗氧化减少视网膜血管内皮损伤,降低血小板聚集性与粘附性,抑制炎症,预防血栓形成,缓解视网膜的缺血缺氧状态,可以防治DR的发生与进展^[19,21-22]。银杏叶酊具有活血化瘀通络的功效,其功效和西医药理比较符合DR的病理机制及致病特点,可以用来防治轻中度非增生期DR^[23]。

首先,本研究结果显示:治疗组患者的总有效率(75.6%)高于对照组患者(58.7%)。该结果与马金力等^[24]研究的银杏叶注射剂治疗DR的效果相当。相对于注射剂,银杏叶酊具有服用方便,吸收更充分,依从性好的优势。治疗后,治疗组患者的视力、视野平均缺损较对照组均显著改善,视网膜微血管瘤数、出血面积较对照组均显著减少,差异均有统计学意义。这与银杏叶酊的有效成分密切相关,银杏叶酊是从中药银杏叶中提取出有效成分(Ginkgo biloba extract, GBE)制成的中药制剂。研究表明,GBE具有改善视网膜血液循环,显著减少神经细胞的凋亡,对缺血所致的视网膜神经细胞具有保护作用^[25-27]。

GBE还可以降低氧自由基的浓度、减轻氧化应激反应,减少视网膜周细胞的凋亡,保护视网膜血管内皮细胞^[21-22,28]。GBE的以上作用可以增加红细胞携氧能力,缓解糖尿病所致的视网膜缺血缺氧;改善微循环,减少微血栓的形成。本研究显示:GBE可以减少视网膜的出血、渗出,改善DR患者的视力、视野。但可能由于本研究观察时间尚短,治疗后两组患者的渗出面积比较,均无显著性差异。

其次,本研究结果显示:治疗后,治疗组患者的血清总胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白胆固醇水平较对照组均下降,高密度脂蛋白胆固醇水平较对照组升高,差异均有统计学意义。该结果可能与GBE具有降低TC、TG、LDL-C、APOB、LP(a)水平和升高HDL-C的作用^[19,29]。而高脂水平是DR发生发展的重要危险因素^[30-31]。GBE具有降低血脂水平的作用,可以减轻脂质对视网膜血管内皮细胞的损伤,具有抗动脉粥样硬化形成的作用,对DR的发生发展具有防治作用。

另外,本研究结果显示:治疗后,两组患者的血小板聚集率和血小板粘附率均下降,而治疗组患者的血小板聚集率和血小板粘附率同对照组比较,差异均有统计学意义。该结果可能因为GBE对血小板活化因子具有强烈的拮抗作用,具有促进血小板活化,降低血小板聚集性与粘附性,抑制炎症和氧化应激引起的视网膜微血栓形成^[32-33]。

综上所述,本研究结果显示,GBE针对DR的病因及发生发展均有防治作用,可以作为轻中度非增生期DR的选择用药在临床上推广应用,但本研究观察时间短、研究病例偏少,尚缺乏多中心、大样本的研究,有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 Heller T, Blum M, Spraul M. Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(15):786-7791
- 2 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12):1090-1101
- 3 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-959
- 4 Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):11227-11239
- 5 Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):649-656
- 6 Behl T, Kotwani A. Possible role of endostatin in the antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy. *Life Sci* 2015;135:131-137
- 7 Royle P, Mistry H, Auguste P, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(51):1-247
- 8 Yun SH, Adelman RA. Recent developments in laser treatment of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(2):157-163
- 9 Gardlik R, Fusekova I. Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2015;30(4):252-263
- 10 林爵英, 杨叔禹. 活血化瘀法治疗糖尿病性视网膜病变的研究进展. *光明中医* 2012;27(4):833-835
- 11 赵芳, 缪晚虹. 糖尿病视网膜病变的中西医研究进展. *湖南中医杂志* 2015;31(6):179-181
- 12 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(11):851-865
- 13 The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989;38(4):491-498

- 14 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本). 第1版. 北京:中国中医药出版社 2011:360-364
- 15 Luo D, Qin Y, Yuan W, et al. Compound danshen dripping pill for treating early diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, double-blind study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:539185
- 16 Babapoor-Farrokhran S, Jee K, Puchner B, et al. Angiotensin-like 4 is a potent angiogenic factor and a novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(23):E3030-E3039
- 17 Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(2):151-156
- 18 Mima A, Qi W, Hiraoka-Yamamoto J, et al. Retinal not systemic oxidative and inflammatory stress correlated with VEGF expression in rodent models of insulin resistance and diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8424-8432
- 19 Bucolo C, Marrazzo G, Platania CB, et al. Fortified extract of red berry, Ginkgo biloba, and white willow bark in experimental early diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2013;2013:432695
- 20 Cao R, Ji H, Feng N, et al. Collaborative interplay between FGF-2 and VEGF-C promotes lymphangiogenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(39):15894-15899
- 21 Alekseev IB, Kochergin SA, Vorob'eva IV, et al. On some pathogenic features of diabetic retinopathy in type II diabetes mellitus and the role of antioxidants and ginkgo biloba. *Vestn Oftalmol* 2013;129(3):89-93
- 22 Yallapragada PR, Velaga MK. Effect of ginkgo biloba extract on lead-induced oxidative stress in different regions of rat brain. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2015;34(2):161-173
- 23 Zhao Q, Gao C, Cui Z. Ginkgolide A reduces inflammatory response in high-glucose-stimulated human umbilical vein endothelial cells through STAT3-mediated pathway. *Int Immunopharmacol* 2015;25(2):242-248
- 24 马金力, 朱成义. 舒血宁注射液治疗单纯性糖尿病视网膜病变的临床效果. *中华视光学与视觉科学杂志* 2012;14(5):312-314
- 25 Larysa S, Robert H, Tamara M. Treatment of vertigo: a randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of ginkgo biloba extract EGb 761 and betahistine. *Int J Otolaryngol* 2014;2014:682439
- 26 江摇蕊, 郑永征, 任秉仪, 等. 银杏叶提取液对糖尿病视网膜病变神经保护的影响. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1327-1331
- 27 Saini AS, Taliyan R, Sharma PL. Protective effect and mechanism of Ginkgo biloba extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Pharmacogn Mag* 2014;10(38):172-178
- 28 Kwon KJ, Lee EJ, Cho KS, et al. Ginkgo biloba extract (Egb761) attenuates zinc-induced tau phosphorylation at Ser262 by regulating GSK3β activity in rat primary cortical neurons. *Food Funct* 2015;6(6):2058-2067
- 29 Banin RM, Hirata BK, Andrade IS, et al. Beneficial effects of Ginkgo biloba extract on insulin signaling cascade, dyslipidemia, and body adiposity of diet-induced obese rats. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(9):780-788
- 30 Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes Care* 2011;34(2):474-479
- 31 Zhang HY, Wang JY, Ying GS, et al. Serum lipids and other risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14(5):392-399
- 32 Zhang L, Mao W, Guo XF, et al. Ginkgo biloba extract for patients with early diabetic nephropathy: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:689142
- 33 Ding H, Zhang Z, Cao S, et al. Transformation of multi-component ginkgolide into ginkgolide B by coprinus comatus. *BMC Biotechnol* 2015;15:17