

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.011

文章编号: 1005-8982 (2020) 06-0057-05

## 银杏叶提取物治疗肺纤维化的作用机制

潘玲, 卢岳虹, 宋策, 谭玉萍, 梁爱武, 杨益宝, 杨红梅,  
梁炜, 姚平, 冯玉青, 罗美群, 苏齐鉴

(广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011)

**摘要:** 肺纤维化是一种原因不明的慢性间质性肺疾病, 目前尚无安全有效的治疗方法。银杏叶提取物 (GBE) 是从银杏叶中提取的一种化合物, 其能对抗大鼠肺纤维化, 且安全性高。该文对 GBE 抗肺纤维化的作用机制的研究进展, 具体有改善氧化应激、抑制细胞凋亡、调控细胞因子网络 (转化生长因子  $\beta_1$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、结缔组织生长因子等) 及基质金属蛋白酶-9/金属蛋白酶组织抑制剂-1 系统平衡进行综述。

**关键词:** 肺纤维化; 银杏; 植物提取物; 药理作用分子作用机制; 综述

**中图分类号:** R563.9

**文献标识码:** A

## Mechanism of ginkgo biloba extract in the treatment of pulmonary fibrosis

Ling Pan, Yue-hong Lu, Ce Song, Yu-ping Tan, Ai-wu Lian, Yi-bao Yang, Hong-mei Yang,  
Wei Liang, Ping Yao, Yu-qing Feng, Mei-qun Luo, Qi-jian Su  
(Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi Traditional Chinese Medical University,  
Nanning, Guangxi 530011, China)

**Abstract:** Pulmonary fibrosis is a kind of unexplained chronic interstitial lung disease without safe and effective treatment method. Ginkgo biloba extract (GBE), as a compound of ginkgo leaf extract, have shown against fibrosis in rats with good effect, and high safety. This paper summarized the mechanism of action of ginkgo biloba extract resisting to pulmonary fibrosis, including improving oxidative stress, inhibiting apoptosis, regulation of cytokine network (transforming growth factor- $\beta_1$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and CTGF, etc) and regulation of MMP-9/TIMP-1 system balance. This paper mainly reviews the research progress on the anti-pulmonary fibrosis mechanism of ginkgo biloba extract.

**Keywords:** pulmonary fibrosis; ginkgo biloba; plant extracts; molecular mechanisms of pharmacological action; review

纤维化是一种原因不明的慢性间质性肺疾病。其病理特征主要为肺成纤维细胞的不断增生及细胞外基质过度沉积, 造成肺组织结构的破坏, 最终导致慢性呼吸衰竭<sup>[1-2]</sup>。目前, 肺纤维化无确切有效的治疗方法。

银杏叶提取物 (ginkgo biloba extract, GBE) 是从银杏叶中提取的一种化合物, 具有抗氧化、清除自由基、抗炎及抑制细胞凋亡等多种作用<sup>[3-4]</sup>。本文通过对近年来有关 GBE 治疗肺纤维化的研究进行综述, 探讨

收稿日期: 2019-09-27

[通信作者] 宋策, E-mail: 215678120@qq.com; Tel: 18507815348

GBE 治疗肺纤维化的作用机制。

## 1 GBE 通过改善氧化应激发挥抗纤维化作用

肺脏由于其结构位置及生理功能的特点,极易受到氧化应激的外源性影响。越来越多的研究表明,氧化应激与肺纤维化的形成密切相关,氧化与抗氧化失衡是肺纤维化重要发病机制之一<sup>[5]</sup>。活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为氧化应激的重要产物,通过调节细胞因子和生长因子的表达,降低抗氧化防御能力,促进气道上皮细胞凋亡,引发炎症;进而沉积胶原,导致纤维化产生。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(non-phagocytic cell oxidase, Nox)是调节初级 ROS 产生的一类独特的酶。Nox-2、Nox-4 在纤维化患者中选择性上调。负调节核转录因子 E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)是氧化应激的关键调节因子,Nrf2 缺失促进纤维化的发生。谷胱甘肽过氧化物酶减少也会引起氧化应激反应<sup>[6]</sup>。脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化损伤后的最终产物之一,其含量可反映细胞和机体受氧化的程度。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是重要的抗 Nox,具有清除氧自由基、保护细胞质膜免受损伤的作用,其含量可间接反映机体抗氧化的能力<sup>[7]</sup>。因此,清除氧自由基,提高肺组织抗氧化能力,可作为防治肺纤维化发展的重要措施之一。

GBE 中黄酮类作为天然的抗氧化剂,具有清除氧自由基以及清除超氧阴离子及一氧化氮等药理作用。李无双等<sup>[8]</sup>和宋军等<sup>[9]</sup>的研究表明,GBE 可抑制大鼠中 MDA 的产生,使含量降低;同时使 SOD 活力增强,抑制氧自由基反应,阻止脂质过氧化,直接发挥抗氧化作用;还可增加谷胱甘肽水平,下调环 Nox-2 基因表达,激活抗氧化应激因子 Nrf2 的表达。这些结果证明 GBE 具有抗氧化应激作用,对肺间质纤维化具有一定的预防和治疗作用。

## 2 GBE 通过抑制细胞凋亡发挥抗肺纤维化作用

细胞凋亡是机体细胞受到一系列刺激后,在基因的调控下所发生的一种死亡。凋亡发生时,细胞发生收缩,细胞质及染色质浓缩,胞膜内陷形成凋亡小体<sup>[10]</sup>。细胞凋亡通路包括内源性途径和外源性途径:内源性途径最重要的环节为线粒体中释放出来的细胞色素 C;此外,线粒体还释放 ROS、凋亡诱导因子等相关分子,共同参与细胞凋亡。当接受凋亡信号

后,导致跨膜电位下降甚至丧失,最终崩解线粒体;外源性途径中,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3)被认为是细胞凋亡过程中必不可少的基因,当 Caspase-3 被激活后,细胞凋亡则不可避免<sup>[11]</sup>。有研究证实,肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞的过度凋亡,阻碍正常上皮化生,成纤维细胞和肌成纤维细胞不断增生,以及清除肺凋亡细胞时持续的炎性状态导致清除机制障碍,这些都是造成胶原蛋白沉积的原因,在肺纤维化的形成过程中有着重要作用<sup>[12]</sup>。因此,促进细胞凋亡对抗肺纤维化有重要意义。

艾卫敏等<sup>[13]</sup>研究发现,GBE 能通过增加线粒体膜电位和降低 ROS 水平改善细胞的线粒体功能损伤。袁凤菊等<sup>[14]</sup>研究发现,EGB 可通过调节 Caspase-3 减少心肌细胞的凋亡而发挥作用。GBE 有保护线粒体功能,可能主要源于抗氧化作用,而 GBE 对肺纤维化中改善线粒体功能及调节 Caspase-3 需进一步研究。通过探讨 GBE 干预肺纤维化模型大鼠肺泡 II 型上皮细胞凋亡的变化,结果显示 GBE 干预组各时间点大鼠肺泡 II 型上皮细胞(alveolar type II cell, AT-II 细胞)凋亡率低于模型组。说明 GBE 可能通过抑制 AT-II 细胞的过度凋亡抑制肺纤维化<sup>[15]</sup>。在体外培养人胚肺成纤维细胞的研究中发现,GBE 可通过干预肺 FB 的增殖与凋亡,起到减缓和阻断肺纤维化发生、发展的作用,有利于肺纤维化恢复<sup>[16]</sup>。重度慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)常合并肺纤维化改变。笔者的前期研究中,电镜下发现 GBE 能改善 COPD 大鼠的肺间质纤维化进展<sup>[17]</sup>。

## 3 GBE 通过调控细胞因子网络发挥抗肺纤维化作用

### 3.1 转化生长因子- $\beta_1$

转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )主要分布在支气管上皮细胞、巨噬细胞、增生的肺泡上皮细胞(II 型)及间质细胞,广泛参与肺纤维化的发展,是肺纤维化形成和发展的关键性因子之一。其可触发成纤维细胞向成肌细胞分化,促进成纤维细胞的迁移、增殖及向肌成纤维细胞转化,促进细胞外基质的过度分泌,逐渐使纤维组织取代正常的肺组织,对肺功能造成不可逆的破坏<sup>[18-19]</sup>。TGF- $\beta_1$ 能诱导肺泡上皮细胞—上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),而 EMT 是肺纤维化的

重要组成部分。此外,  $\text{TGF-}\beta_1$  可以直接激活下游的促纤维化因子或者几个信号级联促进纤维化的发展, 比如结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 或者  $\text{TGF-}\beta/\text{Smad}$  信号通路等<sup>[2, 20]</sup>。丁明桥等<sup>[21]</sup>在探讨 GBE 对肺纤维化大鼠模型血清 PDGF 及  $\text{TGF-}\beta_1$  影响的研究中发现, GBE 能有效降低血清中血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和  $\text{TGF-}\beta_1$  水平, 说明降低 PDGF 和  $\text{TGF-}\beta_1$  等细胞因子水平可能是 GBE 防治肺纤维化的机制之一。潘勇军等<sup>[22]</sup>的研究结果显示, 糖皮质激素联合 GBE 治疗后, 肺纤维化患者血清  $\text{TGF-}\beta_1$  降低, 治疗可阻断肺纤维化进程。有文献称 GBE 可通过抑制纤维化早期肺泡巨噬细胞中  $\text{TGF-}\beta_1$  的表达和增殖期非炎症细胞中  $\text{TGF-}\beta_1$  的表达, 抑制大鼠肺损伤和纤维化<sup>[23]</sup>。GBE 可通过调控  $\text{TGF-}\beta_1$  抑制肺纤维化的发展。

### 3.2 肿瘤坏死因子- $\alpha$

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ) 主要由巨噬细胞产生, 能够诱导成纤维细胞的分化和增殖, 刺激胶原蛋白合成, 促进细胞外基质沉积, 从而加速肺纤维化进程<sup>[24]</sup>。纤维化的病理标志是间质性肺炎, 慢性炎症被证实是肺纤维化发展过程中的重要因素。当肺组织发生炎症刺激时巨噬细胞释放  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{TNF-}\alpha$  促使氧化物阴离子增加、促进中性粒细胞等炎症细胞黏附而加重炎症反应。多个研究表明,  $\text{TNF-}\alpha$  不仅有促炎属性, 而且具有促纤维化等特征<sup>[25]</sup>。 $\text{TNF-}\alpha$  在肺纤维化中起重要作用。有研究发现,  $\text{TNF-}\alpha$  还可促进白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)、IL-6 等因子生成, IL-6 不仅可调节炎症反应, 而且可引起 B 细胞前体转化, 并抑制纤维母细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。邢彬等<sup>[27]</sup>的研究发现, GBE 联合泼尼松可更好地抑制  $\text{TNF-}\alpha$  及 IL-10 的表达从而减缓肺纤维化的进展。GBE 在早期肺炎阶段可抑制  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 的表达, 在肺纤维化进展中 GBE 的抑制效果优于强的松<sup>[28]</sup>。因此, GBE 可通过抑制  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 的表达延缓肺纤维进展。

### 3.3 其他细胞因子

其他细胞因子可能单独或者与其他细胞因子联合影响肺纤维化发展, 如 CTGF 是一种重要的致纤维化因子。CTGF 可直接调节成纤维细胞活性, 刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原, 联合其他细胞因子促进成纤维细胞变成肌成纤维细胞及胶原合成, 最终导致纤维化。多项实验表明, CTGF 的表达水平与纤维化严重程度呈正相关<sup>[29]</sup>。核转录因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor-

$\kappa\text{B}$ ,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ) 是一种重要的转录因子, 在炎症、细胞凋亡和分化过程中起重要作用。其可激活  $\text{TGF-}\beta$  的表达, 促进成纤维细胞中 I、III 型胶原蛋白的表达, 介导肺纤维化。实验表明, 使用抑制  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  表达的药物, 可抑制器官纤维化的进展<sup>[30]</sup>。血小板衍化生长因子是由血小板前体细胞产生的多肽生长因子, 可促进淋巴细胞因子和炎症因子释放, 加重炎症反应和细胞增殖, 参与促进成纤维细胞增殖、成纤维细胞产生胶原, 影响细胞外基质代谢, 从而参与肺纤维化形成<sup>[31]</sup>。研究表明, GBE 可抑制肺纤维化模型肺组织中的 CTGF、PDGF 高表达, 从而抑制肺纤维化<sup>[32, 21]</sup>; GBE 可通过多种途径抑制  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  的表达, 从而减少细胞凋亡、内皮损伤和炎症反应。因此推测, GBE 可通过减少  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  的表达抑制肺纤维化发展<sup>[33]</sup>。

## 4 GBE 通过调控基质金属蛋白酶-9/金属蛋白酶组织抑制剂-1 系统平衡发挥抗肺纤维化作用

基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是基质金属蛋白酶家族的重要一员, 正常肺组织中含量较少, 肺纤维化患者中 MMP-9 基因表达升高。MMP-9 可降解细胞外基质, 改变细胞外基质成分与间质胶原的比例, 导致肺损伤进而启动肺纤维。早期肺纤维化中 MMP-9 可为成纤维细胞、炎症细胞移行触发肺纤维化创造条件。MMP-9 通过多种途径参与肺纤维化的发病过程。基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 是由成纤维细胞、内皮细胞等产生的多功能分子, TIMPs 反映气道的修复过程, 是气道纤维化的标志。TIMPs 可促进成纤维细胞增生及胶原合成, 使细胞外基质沉积并抑制其降解。研究发现, 金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1) 在纤维化过程中呈较高水平并持续上升; 且 TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制剂, 能抑制 MMPs 活性, 造成细胞外基质沉积。在肺纤维化发展过程中, 肺组织早期以炎症损伤为主, MMP-9 表达增多, MMP-9/TIMP-1 比值偏高; 而 TIMP-1 在整个肺组织损伤过程持续增多, 后期 MMP-9 表达减少。TIMP-1 抑制 MMP-9 对细胞外基质的降解, 导致 MMPs/TIMPs 比例失衡, 促进肺纤维化发展。MMPs/TIMPs 平衡在肺纤维化发展过程中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。因此, 通过平衡 MMPs/TIMPs 比例可能抑制肺纤维化发展。有实验表明, 通过 GBE 治疗后, 大鼠肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 的阳性细胞



表达率下降, GBE 能调节 MMP-9/TIMP-1 系统, 使之趋于平衡, 从而延缓或抑制肺纤维化的发生<sup>[35]</sup>。

肺纤维化的发病机制并不明确, 但肺纤维化发病呈持续上升趋势, 且目前无安全有效的治疗方法。因此, 寻找高效且不良反应少的药物, 对于肺纤维化患者提高生活质量及生存率具有重要意义。银杏叶作为我国传统中药用于治疗肺部疾病已有多年历史, GBE 在肺纤维化的防治中有重要意义。GBE 作为中药有效成分安全性高且价格低廉, 对于防治肺纤维化有良好的应用前景。目前, GBE 用于治疗肺纤维化的临床报道较少, 且不能完全解释 GBE 治疗肺纤维化的作用机制。因此, 需要加大科研力度及开展更多的临床研究证明 GBE 对肺纤维化治疗的作用, 这将为肺纤维化患者带来新的希望。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHOI S, WOO J K, JANG Y S, et al. Nijunin1 plays a crucial role in pulmonary fibrosis by promoting interaction between macrophages and alveolar epithelial Cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17542.
- [2] KIM K H, LEE S, LEE H, et al. A standardized herbal extract PM014 ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing the TGF- $\beta$ 1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16860.
- [3] 李洪玉, 陶正升, 于瑞峰, 等. 银杏叶黄酮成分聚酰胺薄层色谱鉴别方法研究[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(8): 214-217.
- [4] 杨慧萍, 高睿. 银杏药用成分及药理作用研究进展[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(8): 96-99.
- [5] van der VLIET A, JANSSEN-HEININGER Y M W, ANATHY V. Oxidative stress in chronic lung disease: from mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 63: 59-69.
- [6] BAI Y, LI J, ZHAO P, et al. A Chinese herbal formula ameliorates pulmonary fibrosis by inhibiting oxidative stress via upregulating Nrf2[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 628.
- [7] 王清华, 姚旭, 魏新智, 等. 黄芩苷对肺纤维化大鼠肺组织氧化应激的反应及炎症细胞的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1382-1384.
- [8] 李无双, 周燕, 周璇. 银杏叶提取物对慢性间歇性低氧大鼠胰岛  $\beta$  细胞氧化应激的影响及机制探讨[J]. *山东医药*, 2017, 57(30): 5-9.
- [9] 宋军, 朱燕梅, 王秋林. 银杏叶提取物对小鼠心肌细胞氧化应激损伤的影响[J]. *成都医学院学报*, 2017, 12(3): 260-264.
- [10] GEORGAKOPOULOU E, EVANGELOU K, HAVAKI S, et al. Apoptosis or senescence? Which exit route do epithelial cells and fibroblasts preferentially follow[J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 156: 17-24.
- [11] 丁大伟, 章永红. 以细胞凋亡通路为靶点的抗肿瘤中药研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(1): 239-241.
- [12] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健, 等. 肺虚络瘀与细胞凋亡在 IPF 发病过程中相关性探讨[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(9): 86-88.
- [13] 艾卫敏, 左剑斌, 邓小华, 等. EGB761 通过改善线粒体功能抑制无血清 SH-SY5Y 细胞的凋亡[J]. *解剖学研究*, 2011, 33(5): 331-334.
- [14] 袁风菊, 卢璐, 刘根林, 等. 银杏叶提取物对 1 型糖尿病心脏病大鼠心肌 Bcl-2, Bax 和 Caspase-3 表达的影响[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(7): 43-48.
- [15] 许朝霞, 丁明桥, 陈瑞, 等. 银杏叶提取物干预肺纤维化模型大鼠肺泡 II 型上皮细胞凋亡的变化[J]. *辽宁中医杂志*, 2008(9): 1312-1314.
- [16] 张兴彩, 蔡余力, 张伟, 等. 银杏叶提取物对人胚肺成纤维细胞增殖与凋亡的干预研究[J]. *中医药学报*, 2017, 45(2): 29-32.
- [17] 潘玲, 邓祯, 谭玉萍, 等. 银杏叶提取物对 COPD 大鼠肺组织超微结构的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(26): 1-6.
- [18] KANG H. Role of MicroRNAs in TGF- $\beta$  signaling pathway-mediated pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 25-27.
- [19] 陈俊伊, 王懿春. 微小 RNA-21 和转化生长因子  $\beta_1$  在急性呼吸窘迫综合征大鼠肺纤维化组织中的表达变化[J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2016, 9(4): 234-239.
- [20] WÓJCIK-PSZCZOŁA K, JAKIEŁA B, PLUTECKA H, et al. Connective tissue growth factor regulates transition of primary bronchial fibroblasts to myofibroblasts in asthmatic subjects[J]. *Cytokine*, 2018, 102: 187-190.
- [21] 丁明桥, 许朝霞, 陈瑞, 等. 银杏叶提取物对肺纤维化大鼠模型血清 PDGF 及 TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(4): 519-520.
- [22] 潘勇军, 刘红霞. 银杏叶提取物联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化疗效及对血清 TGF- $\beta$ 1, IL-13, SOD, MDA 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(21): 2312-2315.
- [23] 齐杰, 刘艳超, 李清君, 等. 银杏叶提取物对大鼠肺纤维化的影响及其机制研究[J]. 2010, 35(22): 3043-3047.
- [24] LI D, JI H, ZHAO B, et al. Therapeutic effect of ulinastatin on pulmonary fibrosis via downregulation of TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1717-1723.
- [25] EPSTEIN SHOCHET G, BROOK E, ISRAELI-SHANI L, et al. Fibroblast paracrine TNF- $\alpha$  signaling elevates integrin A5 expression in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 122.
- [26] KÖHLER C A, FREITAS T H, MAES M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 373-387.
- [27] 邢彬, 丁连明, 王春霞, 等. 银杏叶提取物联合泼尼松治疗对特发性肺间质纤维化患者血浆 TNF- $\alpha$ , IL-10 的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2012, 24(1): 30-32.
- [28] 熊红, 江汉华, 杨开云. 银杏叶提取物对肺纤维化模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ , IL-6 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(8): 2063-2064.
- [29] 黄成亮, 李艳艳, 范贤明, 等. 丹参联合川芎嗪对肺纤维化大鼠肺组织表达 CTGF 和 bFGF 的影响[J]. *中华中医药杂志*,

- 2015, 30(7): 2570-2573.
- [30] 黄旭晴, 徐长青, 李旭. 曲古抑菌素 A 对博莱霉素致肺纤维化小鼠 NF- $\kappa$ B 表达的影响研究 [J]. 浙江医学, 2016, 38(16): 1333-1337.
- [31] 刘国田, 蔡善花, 崔蓉, 等. N-乙酰半胱氨酸对特发性肺间质纤维化患者 PDGF, TGF- $\beta$  和 VCAM-1 水平及肺纤维化程度的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2232-2234.
- [32] 刘霞, 许朝霞, 曹秀荣, 等. 银杏叶提取物对肺纤维化模型大鼠肺组织结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1841-1842.
- [33] 杨志晖, 袁海龙, 葛华, 等. 银杏叶提取物对重复 +Gz 暴露高脂血症大鼠主动脉 LOX-1 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. 空军医学杂志, 2017, 33(6): 361-365.
- [34] 高娟, 王添印, 韩茹, 等. MMP-9, TIMP-1 在肺纤维化中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(26): 104-106.
- [35] 丁明桥, 许朝霞, 陈瑞, 等. 银杏叶提取物对肺纤维化大鼠模型肺组织 MMP-9 及 TIMP-1 表达的影响 [J]. 北京中医药, 2011, 30(11): 869-871.
- (唐勇 编辑)
- 本文引用格式:** 潘玲, 卢岳虹, 宋策, 等. 银杏叶提取物治疗肺纤维化的作用机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 57-61.