

银杏叶有效成分抗脑缺血再灌注损伤作用的机制研究进展

刘馨雨^{1,2} 郑咏秋² 刘建勋²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 北京, 100091)

摘要 银杏叶的有效成分具有扩张血管、改善微循环、清除自由基、缓解平滑肌痉挛、抗过敏、抗菌等药理作用, 有关银杏叶中的有效物质对脑缺血再灌注损伤的相关研究也日益增多, 具有保护作用的主要物质基础为黄酮类及内酯类成分。本文针对国内外相关文献资料进行分析、整理和归纳, 综述了银杏叶有效成分对脑缺血再灌注损伤的药理作用及机制, 以及治疗脑中风的前景。

关键词 银杏叶提取物; 银杏内酯; 银杏黄酮; 研究进展

The Mechanism of the Constituents of Ginkgo Biloba against Cerebral Ischemia Reperfusion-Injury—A Literature Review

Liu Xinyu^{1,2}, Zheng Yongqiu², Liu Jianxun²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing key Laboratory of pharmacology of Chinese materia medica, Beijing 100091, China)

Abstract The chemical constituents of Ginkgo can help dilating blood vessels, improving microcirculation, eliminating free radicals, relieving muscle spasm, preventing allergies, inhibiting bacterial growth and so on. Furthermore, there are more and more related researches in cerebral ischemia reperfusion injury about the active principle of Ginkgo. The essential components of Ginkgo Biloba which can protect the nerves of cerebrovascular are flavonoids and lactones. Among all of these chemical constituents, lactones will cure the cerebral ischemia diseases which have been put into the design of new drugs in our country. This article aims at analyzing and concluding the information from both international and domestic literatures. The purpose of this review is to sum up the pharmacological effects and mechanisms of the bilobalide in cerebral ischemia injury and the prospect in treating stroking.

Key Words Ginkgo biloba extract; Bilobalide; Ginkgetin; Research progress

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.004

脑缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理过程, 可引起包括细胞坏死和细胞凋亡的细胞死亡, 早期主要为坏死, 晚期多为凋亡。而细胞坏死表现为级联反应, 涵盖多个环节, 如能量障碍、细胞酸中毒、兴奋性氨基酸释放增加、细胞内 Ca^{2+} 失稳态、自由基生成、凋亡基因激活等, 成瀑布样效应; 凋亡的发生则稍微滞后。这些环节互相联系、重叠, 形成恶性循环, 最终导致细胞死亡。针对脑缺血问题, 许多药物及其有效物质都发挥了不可或缺的作用。

银杏科植物银杏的叶子当中含有多种化学成分^[1], 如黄酮类化合物、内酯类化合物、聚戊烯醇类、银杏多糖、酸性成分、氨基酸及微量元素、莽草酸、原花色素类等, 这些成分都不同程度的对治疗疾病起到了一定的作用。近年来, 在治疗冠心病、高脂血症等方面, 银杏都发挥了很好的疗效。经研究证实, 银杏的有效成分可以扩张血管、改善微循环、清除自由基、缓解平滑肌痉挛、抗过敏、抗菌等, 而银杏中的有效物质对脑缺血再灌注损伤的相关研究也日益增多, 据知有的有

效成分作为新药正在研究中。我们根据近几年的有关报道, 在作用机制方面作一简要综述。

1 抑制神经细胞凋亡

脑缺血造成了脑部基因的变化, 可出现多种基因表达差异, 大多与细胞凋亡有关。这些基因如即早基因、热休克蛋白、淀粉样前体蛋白、生长因子等, 都在一定程度上被诱导。1) 属于即早基因的原癌基因 *c-fos* 会在脑缺血后出现快速、短暂的表达^[2]。为观察银杏黄酮对脑缺血短暂发作后 *c-fos* 基因及细胞凋亡的影响, 孙琳等人^[3] 采用改良的 Longa 法建立大鼠大脑中动脉 (MCAO) 模型, 分别进行凋亡检测和形态学观察。结果显示, 银杏黄酮可减轻神经细胞缺血变性, 再灌注后, 无明显细胞损伤和腔穴形成; 灌注前后, 大脑皮层和纹状体区均出现较强的 *c-fos* mRNA 杂交信号; 对侧皮层的免疫阳性细胞数目明显增加; 仅在灌注 6h 时可见少数 TUNEL 阳性细胞。以上现象说明, 应用银杏黄酮预处理后, 增强并延长了 *c-fos* mRNA 的诱导, 细胞凋亡数目却减少, 故 *c-fos* mRNA 对于细胞凋亡的

发生并不是充分的条件,银杏黄酮对缺血脑组织的神经保护机制可能与稳定内源性神经保护系统、缓和应激蛋白和即早基因从翻译到蛋白合成阶段失调及阻断脑缺血性级联反应有关。2) 热休克蛋白则是在多种应激原的作用下生成的分子量为 7200KD 的蛋白大家族,目前研究较多的是 Hsp70。海马 CA1 区神经细胞能表达大量的 Hsp70mRNA,而脑缺血再灌注后 CA1 区神经细胞 Hsp70 表达受到严重抑制。为探讨银杏叶提取物(EGb)对脑缺血再灌注大鼠 Hsp70 表达的影响,王桂斌、孙琳等人^[3-4]都采用免疫组化的方法来检测热休克蛋白的表达程度。实验结果均发现给予 EGb 后,脑梗死体积减小,凋亡细胞减少,Hsp70 表达增加。其作用机制可能为:稳定蛋白构象,调节应激激酶的产生,并通过抑制核转录因子 NF- κ B 活性及肿瘤坏死因子 α 的产生而阻止凋亡。故 Egb 可通过诱导 Hsp70 表达来减少脑细胞凋亡而起到保护作用。

在细胞凋亡中,某些蛋白起着非常重要的作用。1) Caspase 属于 IL-1 β 转化酶家族。正常情况下,胞质中的 Caspase 以无活性的酶原形式存在,细胞凋亡信号的出现可导致 Caspase 的活化。Caspase 的活化可能是由多个胞质蛋白酶所介导的,细胞色素 C、Apaf-1 和 Bcl-2 对其活化起重要调节作用。Caspase 的底物包括聚二磷酸腺苷-核糖多聚酶(PARP)、DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基 DNA-PKCS、类固醇调节元件结合蛋白等。这些底物多数为细胞的功能蛋白质,参与 DNA 修复、mRNA 裂解、固醇合成和细胞骨架重建等,Caspase 的活化能使上述生理机能破坏,可能导致脑缺血损伤的发生^[5]。葛建彬等人^[6]采用小鼠 MCAO 模型观察银杏内酯 A 对脑梗死范围、脑含水量及神经症状的影响,应用 Western blot 法检测缺血大脑皮层 I κ B α 、pI κ B α 及 Caspase-3 蛋白水平的表达。结果表明,小鼠脑缺血再灌注后,I κ B α 蛋白水平明显降低,银杏内酯 A 能明显升高 I κ B α 的蛋白水平,降低 pI κ B α 和 Caspase-3 的蛋白水平,对缺血再灌注小鼠脑损伤有明显保护作用。该作用可能与其抑制 NF- κ B 信号通路,下调 Caspase-3 的表达有关。而银杏叶提取物对脑缺血再灌注损伤的保护作用机制也可能是通过上调 Bcl-2 蛋白,下调 Bax 蛋白,减少 Caspase-3、Caspase-9 活性实现的,且大剂量 Egb 比小剂量 Egb 效果更好^[7-9]。2) PEA-15 是一种抗凋亡蛋白,可以调节细胞增殖和凋亡。研究显示,PEA-15 的磷酸化会影响其抗凋亡功能,PEA-15 磷酸化作用的降低可引起凋亡细胞死亡。实验证明,Egb 可维持脑缺血损伤中 PEA-15 磷酸化水平,从而发挥神经保护作用^[10]。

此外,还有研究显示,Egb 可通过激活 Akt 信号通路,抑制因缺血所造成的 Akt 下游效应器二氧磷基-p70S6 激酶和二氧磷基-S6 的下降,减少 Akt 磷酸化水平,从而抑制细胞凋亡^[11-12]。Egb 也可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路从而抑制依赖性炎症反应,继而进一步减轻缺血后的神经细胞凋亡水平^[13]。

2 抗自由基及脂质过氧化损伤

在脑缺血再灌注期间会产生大量的自由基,可作用于多价不饱和脂肪酸,发生脂质过氧化;诱导大分子物质,如 DNA、RNA、多糖和氨基酸交联,使其失去原来的活性或使其功能降低;促使多糖分子聚合和降解。氧自由基通过信号转导途径损伤脑组织:以线粒体为靶点,攻击线粒体,促使细胞色素 C 释放到胞质中,激活 caspase-3 和 caspase-9,引起凋亡;攻击 DNA 修复酶-无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶,致使脑缺血损伤;上调 NF- κ B,使环氧化酶 2、一氧化氮合酶、细胞因子等表达增高。自由基还可广泛攻击富含不饱和脂肪酸的神经膜与血管,引发脂质过氧化瀑布效应。此外,还能导致 EAA 释放增加,促使脑缺血后神经元凋亡的发生^[14-15]。近几年有关银杏提取物的实验研究均表明其有效物质可以抵抗自由基和过氧化损伤。林宇等人^[16]利用大鼠进行抗氧化实验,测定超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量。结果显示,给予银杏内酯 B 后,MDA 含量降低,SOD 活力增强,NO 含量明显增加,说明银杏内酯 B 能增强大鼠的抗氧化能力,具有抗缺血缺氧、保护脑细胞的机能。而王远、Ma 等人^[17-18]的实验亦证明银杏叶总黄酮、银杏内酯 K 等成分对脑缺血再灌注神经元损伤有保护作用,实验也得到了与林宇同样的结果。

NO 是一氧化氮合酶催化下生成的起维持和调节血管张力的一种自由基,广泛分布于神经组织。早期起保护作用,可作用于血管平滑肌,活化鸟氨酸环化酶产生 GMP,使得钙依赖性钾通道开放,产生舒张血管作用,抑制黏附分子发挥抗血小板凝聚和白细胞黏附功能,使脑血流得以维持和改善;也可通过巯基亚硝酸化及 N-甲基 D-天冬氨酸受体变构作用,限制 EAA 的细胞毒性作用;并且在一定条件下能消除-OH,中断自由基的链式反应。但是缺血时间过长,则会损伤神经元,会增强炎症损伤、促进氧化应激等^[19-20]。研究发现,银杏所含有的化学成分对脑缺血再灌注损伤的作用可能与 NO 有关。如银杏中所含有的黄酮磷脂复合物在缺血再灌注后可明显减低脑组织中 NO 的含量,通过抑制病理性 NO 的产生而达到抗脑缺血损伤的效果^[21];银杏内酯 B 也可减少 NO 含量,保护脑组织^[22]。

此外,在抗氧化损伤方面,近年来发现了一种由促氧化酶原分解代谢所生成的限速酶—血红素氧化酶(HO)。HO可产生等摩尔量的CO、铁和胆绿素,其中,胆绿素可在胆绿素还原酶的作用下,迅速转变为胆红素。HO存在形式有两种:HO-1和HO-2。HO-2在脑中的分布十分丰富,可以调节细胞的正常生理功能;而各种有害刺激(如氧化应激反应)可以诱导HO-1的表达。HO-1被认为是一种有保护作用的基因;HO-2结构中部分基因的缺失可加重脑缺血损伤程度^[23]。Saleem等^[24]的研究利用原代培养的皮层神经元去观测Egb761对脑缺血细胞的保护作用,Western Blot法测定HO-1、HO-2的表达,结果发现Egb761可显著增强HO-1的表达,而HO-2水平则无显著改变,说明Egb761的神经保护作用可能是通过诱导HO-1而发挥的。在此基础上,Nada等人^[25]又进一步的利用实验证明了,Egb761的预处理可以上调因叔丁基过氧化物($t\text{-BuOOH}$)所诱发的核转录因子Nrf2、HO-1、CRMP2、GAPDH、 β 肌动蛋白和组织蛋白H3的下降,并发现HO-1和CRMP2的表达与Egb761发挥神经保护作用有关。

3 促进ATP合成

脑缺血再灌注后线粒体mRNA的表达紊乱可造成细胞能量产生进行性降低,ATP合成障碍,导致神经细胞死亡。线粒体ATP敏感性钾通道是存在于许多组织细胞线粒体内膜上的一种可调节线粒体代谢活动的钾离子通道,在脑细胞中起保护作用。针对银杏有效物质对脑保护作用的机制是否与钾离子通道有关,王俊杰、李获梅等人^[26-27]采用Longa法建造大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型,以改良的Bederson法对大鼠进行神经缺陷评分,并进行脑梗死体积和SOD、MDA的测定,结果发现,给予银杏内酯或Egb761的组别神经缺陷评分与对照组无明显差异,可缩小脑梗死体积,MDA含量降低,SOD活性升高。说明采用阻断剂5-羟基癸酸后,银杏内酯或Egb761对脑缺血再灌注损伤的保护作用减弱,提示银杏内酯抗大鼠脑缺血再灌注损伤作用可能与线粒体ATP敏感性钾通道开放有关。而Schwarzkopf等人^[28]采用微透析技术进行相关研究,亦发现Egb可改善脑缺血后线粒体的功能。

4 抑制 Ca^{2+} 内流

脑缺血再灌注中 Ca^{2+} 超载是各种因素综合作用的结果,也是造成脑缺血损伤过程中各种因素作用的共同通路。 Ca^{2+} 在脑缺血再灌注损伤的作用主要有几个方面^[29]:1)线粒体功能障碍:大量 Ca^{2+} 涌入细胞,触发线粒体摄取 Ca^{2+} ,使 Ca^{2+} 聚集在线粒体内,进而抑

制ATP合成,使能量生成障碍。 Ca^{2+} 活化线粒体上的磷脂酶,引起线粒体膜损伤,并在线粒体内形成磷酸钙沉淀,改变了线粒体膜的通透性, Ca^{2+} 外流,又使细胞造成不可逆损伤。2)酶的活化: Ca^{2+} 激活 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶(主要是磷脂酶C和磷脂酶 A_2),促进膜磷脂分解。在膜磷脂分解过程中产生的游离脂肪酸,前列腺素,白三烯,溶血磷脂等,均对细胞产生毒害; Ca^{2+} 还可活化钙依赖蛋白酶,使胞内无害的黄嘌呤脱氢酶转变成黄嘌呤氧化酶,生成大量氧自由基; Ca^{2+} 可活化一氧化氮合酶。Koh^[30]观察Egb761对脑缺血再灌注损伤的作用,采用MCAO模型,取缺血24h后的大脑皮层组织,用蛋白质组学法测定,结果发现,Egb761可通过降低海马钙结合蛋白含量而发挥保护作用。而最近的研究发现,Egb的神经保护作用是通过维持小清蛋白水平,继而有效地控制住细胞内 Ca^{2+} 含量,从而减少神经细胞死亡^[31]。

5 降低兴奋性氨基酸毒性

兴奋性氨基酸(EAA)主要存在于神经元突触末端,包括谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)和甘氨酸(Gly),其中,Glu和Asp在脑内含量最高。脑缺血时,Glu的大量释放与 Ca^{2+} 内流、 Na^+ -谷氨酸转运体调节、神经细胞水肿和受体调节有关。而EAA毒性则是指EAA受体活化而引起的神经元死亡,是脑缺血性损伤的重要触发物和介导体。EAA可活化胞内信号转导通路,触发缺血后致炎基因表达。在海马CA1区的神经细胞分布着大量的EAA受体,而抑制性氨基酸受体分布很小,这就为缺血后的兴奋性毒性提供了基础^[32]。在探讨Egb对脑缺血病治疗机制的研究中,王何等人^[33]采用高效液相色谱法,来观察Egb对脑缺血再灌注时EAA的释放是否有影响。模型的建立选用的是改良的Nagasawa线栓法。经测定发现,Egb可明显降低海马细胞外液EAA的含量,对脑缺血组织有保护作用。脑缺血再灌注后,EAA释放增多并作用于EAA受体,造成神经细胞内外离子平衡紊乱,而Egb对EAA的阻滞作用使脑细胞受损程度减轻;Egb可能透过血脑屏障,作用于神经元和胶质细胞表面,提高摄取EAA的能力,避免了细胞内 Ca^{2+} 超载引起的NO增多所致的有害反应;脑缺血时,突触膜上Glu受体最大结合位数明显减少,因此推测Egb可能通过增加Glu受体结合位数,来对抗Glu的神经毒性作用^[33]。

6 抗炎性细胞因子损害

炎症反应是缺血再灌注损伤的重要机制之一。最近的研究表明,许多炎症介质和细胞因子在缺血再灌注的炎症机制中起重要作用。脑缺血再灌注后,在中

性粒细胞浸润和脑水肿形成中,趋化因子起重要作用。趋化细胞因子在正常细胞中不表达,然而,当受到多种炎性因子刺激后,与特异性受体结合,激活 G 蛋白,启动细胞内激酶级联反应。不仅具有强大的促黏附、促趋化作用,而且是单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞的活化信号^[29]。目前已发现 20 余种趋化细胞因子,它们在脑缺血中的作用尚不完全清楚。为研究银杏内酯 B 对大鼠脑缺血损伤后炎症的影响,刘永刚等人^[34]在造模后分别用放免、酶免法测定大鼠缺血区肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血清白介素 6, 1β (IL-6, IL- 1β) 的含量和 E 选择素、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 表达。结果发现银杏内酯 B 能降低脑内 TNF- α , 及血清 IL-6, IL- 1β 含量和 E 选择素和 ICAM-1 的表达。故银杏内酯 B 可通过抑制脑缺血再灌注过程中炎症介质释放,降低脑缺血再灌注所致的脑损伤。

7 抗血小板功能异常

再灌注过程中,凝血成分和纤溶成分都会对脑组织造成进一步的损伤^[35],而血小板是主要功能单位,血小板功能异常在缺血性脑血管病的再灌注中占据着重要地位。1) 血小板黏附性增强:当脑动脉内膜受损且内皮下组织暴露或动脉粥样硬化斑块破裂时,血小板黏附性可增高。脑缺血再灌注时,氧自由基等使黏附分子上调,致使血小板黏附性进一步增强,使得血小板、白细胞黏附于血管内皮细胞阻塞微血管,导致血管闭塞引发“无复流”现象。聚集的细胞又释放氧自由基,如此下去,造成恶性循环^[36-37]。2) 血小板活化因子 (PAF):PAF 是目前为止发现的最强血小板凝集剂。PAF 能够引起神经元中线粒体 Ca^{2+} - Mg^{2+} - ATP 酶活性降低,使神经元发生不可逆损伤;可聚集激活血小板;还可聚集多种炎症因子,加重脑缺血再灌注损伤^[38]。3) 血小板衍化生长因子 (PDGF):PDGF 是一种重要的粗有丝分裂和化学诱导剂,能够导致有丝分裂和趋化活性。PDGF 能够促进细胞移行和血小板活化;能够与生长调节素协同,使 G0 期进入 G1 期;可激活磷脂酶 C,促进前列腺素的释放等。体外实验也证实,即使微血管结构无血小板衍化生长因子受体,PDGF 也可通过活化内皮细胞周围的结缔组织细胞间接刺激血管发生^[39]。有部分实验结果证明,银杏内酯 B 可以通过抑制 PI3K 通路而减少血小板释放 CD40L,从而有效的阻碍血小板聚集,减轻炎症损伤程度,起到保护作用^[40]。

总之,脑缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理过程,各个作用机制是相互影响、相互联系的。虽然银杏的有效成分已基本确定,但对其机制的探究还应该

更加深入。银杏及其相关制剂可以调节血液循环、增加脑血流、改善脑缺氧和新陈代谢、拮抗血小板活化因子和清除氧自由基的作用。其有效成分的作用途径、作用靶点及作用过程中细胞信号的变化规律等仍需要进一步的研究,并且有效成分起作用的具体机制还未探索清楚。相信对银杏的研究成果可以为今后广泛地应用于临床上以及研发中药新药提供帮助。

参考文献

- [1] 夏晓晖,张宇,郗砚彬,等. 银杏叶化学成分研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(9):100-104.
- [2] Liu H. G., Hua Z., Zhang Y., et al. Effect of Sevoflurane postconditioning on gene expression in brain tissue of the middle cerebral artery occlusion rat model[J]. Molecular Biology Reports,2012,39(12):10505-10513.
- [3] 孙琳,刘爱芬,李义召,等. 银杏叶制剂对脑缺血再灌注后热休克蛋白、C-FOS 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2005,21(12):2427-2430.
- [4] 王桂斌,刘运海. 银杏叶提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤热休克蛋白 70 表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2007,9(2):132-133.
- [5] Vaibhav K., Shrivastava P., Khan A., et al. Azadirachta indica mitigates behavioral impairments, oxidative damage, histological alterations and apoptosis in focal cerebral ischemia - reperfusion model of rats[J]. Neurological Sciences,2013,34(8):1321-1330.
- [6] 葛建彬,顾锦华,李梅,等. 银杏内酯 A 对小鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用及其抑制 NF- κ B 信号通路下调 p53、Caspase-3 表达的机制[J]. 中国药理学通报,2012,28(8):1105-1110.
- [7] 王军,尚凤伟,朱登纳,等. 银杏内酯 B 对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织 Caspase-3 及 VEGFmRNA 表达的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2013,48(2):175-178.
- [8] Koh P. O. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents increase of Bad - Bcl-XL interaction following cerebral ischemia[J]. The American Journal of Chinese Medicine,2009,37(5):867-876.
- [9] 赵冬雪,张鸿. 银杏叶提取物对缺血再灌注大鼠脑梗死体积及半胱氨酸蛋白酶表达的影响[J]. 临床神经病学杂志,2008,21(5):358-361.
- [10] Koh P. O. Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates the focal cerebral ischemic injury - induced decrease in astrocytic phosphoprotein PEA-15 levels[J]. The American Journal of Chinese Medicine,2011,39(5):971-979.
- [11] Cho J. H., Sunq J. H., Cho E. H., et al. Ginkgo biloba Extract (EGb 761) prevents ischemic brain injury by activation of the Akt signaling pathway[J]. The American Journal of Chinese Medicine,2009,37(3):547-555.
- [12] Koh P. O. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents cerebral ischemia - induced p70S6 kinase and S6 phosphorylation[J]. The American Journal of Chinese Medicine,2010,38(4):727-734.
- [13] Hu Y. Y., Huang M., Dong X. Q., et al. Ginkgolide B reduces neuronal cell apoptosis in the hemorrhagic rat brain: possible involvement of Toll-like receptor 4/nuclear factor - kappa B pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology,2011,137(3):1462-1468.
- [14] 韩进,万海同,李金辉,等. 3'-甲氧基葛根素对缺血再灌注大鼠脑

- 内氨基酸动态变化的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 1023 – 1027.
- [15] Ahmad A, Khan M. M., Raza S. S., et al. Ocimum sanctum attenuates oxidative damage and neurological deficits following focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Neurological Sciences*, 2012, 33(6): 1239 – 1247.
- [16] 林宇, 崔红霞, 赵学梅, 等. 银杏内酯 B 对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 430 – 431.
- [17] 王远, 王海桃. 银杏叶总黄酮对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国执业药师, 2012, 9(11): 25 – 28.
- [18] Ma S, Yin H, Chen L, et al. Neuroprotective effect of ginkgolide K against acute ischemic stroke on middle cerebral ischemia occlusion in rats[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2012, 66(1): 25 – 31.
- [19] 王德伟, 朱红. 银杏黄酮磷脂复合物对大鼠脑缺血再灌注后 NO 及 NF- κ B 的影响[J]. 中国西部科技, 2010, 9(165): 40 – 41, 50.
- [20] Yin X. H., Yan J. Z., Hou X. Y., et al. Neuroprotection of S-nitroso-glutathione against ischemic injury by down-regulating Fas S-nitrosylation and downstream signaling[J]. *Neuroscience*, 2013, 248: 290 – 298.
- [21] 张锦, 罗盛, 高尔. 银杏黄酮磷脂复合物对血管内皮保护作用初探[J]. 数理医药学杂志, 2013, 26(2): 201 – 204.
- [22] 葛建彬. 银杏内酯 B(Ginkgolide B) 抑制小鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应及细胞凋亡与 NF- κ B 的关系[D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [23] Shah Z. A., Nada S. E., Doré S. Heme oxygenase 1, beneficial role in permanent ischemic stroke and in Ginkgo biloba (EGb 761) neuroprotection[J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 248 – 255.
- [24] Saleem S, Zhuang H, Biswal S, et al. Ginkgo Biloba Extract Neuroprotective Action Is Dependent on Heme Oxygenase 1 in Ischemic Reperfusion Brain Injury[J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3389 – 3396.
- [25] Nada S. E., Shah Z. A. Preconditioning with Ginkgo biloba (EGb 761) provides neuroprotection through HO1 and CRMP2[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 180 – 189.
- [26] 王俊杰, 段小毛, 黄煌, 等. 银杏内酯对脑缺血再灌注大鼠线粒体 ATP 敏感性钾通道的影响[J]. 中南药学, 2009, 7(4): 244 – 246.
- [27] 李获梅, 段小毛, 王俊杰, 等. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注大鼠线粒体 ATP 敏感性钾通道的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1462 – 1463.
- [28] Schwarzkopf T. M., Hagl S, Eckert G. P., et al. Neuroprotection by bilobalide in ischemia; improvement of mitochondrial function[J]. *Pharmazie*, 2013, 68(7): 584 – 589.
- [29] Pundik S, Xu Kui, Sundararajan S. Reperfusion brain injury: Focus on cellular bioenergetics[J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 44 – 51.
- [30] Koh P. O. Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates ischemic brain injury – induced reduction in Ca^{2+} sensor protein hippocalcin[J]. *Laboratory Animal Research*, 2012, 28(3): 199 – 204.
- [31] Sung J. H., Shah F. A., Cho E. H. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury – induced decrease in parvalbumin expression[J]. *Laboratory Animal Research*, 2012, 28(2): 77 – 82.
- [32] Mdzinarishvili A, Sumbria R, Lanq D, et al. Ginkgo Extract EGb761 Confers Neuroprotection by Reduction of Glutamate Release in Ischemic Brain[J]. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2012, 15(1): 94 – 102.
- [33] 王何, 陈红, 杨明秀, 等. 不同脑温状态下银杏叶提取物对大鼠缺血脑组织氨基酸及自由基的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(28): 3530 – 3532, 3534.
- [34] 刘永刚, 李芳君, 王婧, 等. 银杏内酯 B 对大鼠脑缺血/再灌注损伤炎症反应的影响[C]. 2010 年广东省药师周大会论文集, 2010: 326 – 330.
- [35] 常葆凌. 缺血性卒中再灌注损伤的临床认识[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(6): 133.
- [36] 张之南, 杨天楹, 郝玉书. 血液病学(下册)[M]. 北京: 北京卫生出版社, 2003: 1527 – 1534.
- [37] Liu X. J., Zhao G. X., Bao L, et al. Effect of ginkgolide B on atherosclerosis in ApoE-1 – mice[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2011, 27(1): 81 – 84.
- [38] Yang Z. Z., Li J, Li S. X., et al. Effect of ginkgolide B on striatal extracellular amino acids in middle cerebral artery occluded rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 117 – 122.
- [39] 朱磊, 张彦红, 时光, 等. 益脑康对动脉粥样硬化性急性脑缺血大鼠血清 NO、VEGF 及 PDGF-BB 含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2048 – 2051.
- [40] 闫琰, 赵革新, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制血小板 CD40Ligand 表达的分子机制研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 245 – 249.

(2013-09-12 收稿)

(上接第 1141 页)

- [12] Czeschik JC, Hagenacker T, Schäfers M, et al. TNF- α differentially modulates ion channels of nociceptive neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 434(3): 293 – 298.
- [13] Zuliani C, Kleber S, Klusmann S, et al. Control of neuronal branching by the death receptor CD95 (Fas/Apo-1)[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(1): 31 – 40.
- [14] Keohane A, Ryan S, Maloney E, et al. Tumour necrosis factor- α impairs neuronal differentiation but not proliferation of hippocampal neural precursor cells: role of Hes1[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 43(1): 127 – 135.
- [15] Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, et al. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(3): 301 – 311.
- [16] Harel S, Tu EY, Weisberg S, et al. ZFX controls the self-renewal of human embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42302.
- [17] Fang J, Yu Z, Lian M, et al. Knockdown of zinc finger protein, X-linked (ZFX) inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360(1-2): 301 – 307.
- [18] Jiang H, Zhang L, Liu J, et al. Knockdown of zinc finger protein X-linked inhibits prostate cancer cell proliferation and induces apoptosis by activating caspase-3 and caspase-9[J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(10): 684 – 689.
- [19] Wu S, Lao XY, Sun TT, et al. Knockdown of ZFX inhibits gastric cancer cell growth in vitro and in vivo via downregulating the ERK-MAPK pathway[J]. *Cancer Lett*, 2013, 337(2): 293 – 300.

(2013-09-12 收稿)