

银杏内酯对缺血性脑血管疾病的药理研究进展

蒋文潇¹, 王保和²

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

摘要: 银杏内酯是银杏叶中的重要药用成分。大量关于银杏内酯的实验研究与临床试验证明, 银杏内酯对缺血性脑血管疾病具有一定的治疗和预防作用。笔者将近十几年来有关银杏内酯的实验研究文献整理分析进行综述。在多种脑缺血模型中, 银杏内酯显示了强效的脑保护作用, 可明显改善神经症状, 减轻脑水肿, 缩小梗死面积; 其通过多种途径发挥抗脑缺血损伤的作用, 如抑制炎症反应, 清除自由基、防止脂质过氧化, 改善能量代谢和抑制兴奋性氨基酸等。

关键词: 银杏内酯; 脑缺血; 药理作用

中图分类号: R743 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2015)02-0441-04

Progress on Pharmacology of Ginkgolides for Ischemic Cerebrovascular Diseases

JIANG Wenxiao¹, WANG Baohe²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

Abstract: Ginkgolides is one of the important medicinal ingredients in ginkgo. An abundance of studies verify that ginkgolides does work in both treatment and prevention of cerebrovascular diseases. This review analyzed decades documents about experimental researches of ginkgolides. Various cerebral - ischemia models show that ginkgolides has great cerebral protective effects. It can significantly improve neurological symptoms, relieve cerebral edema and reduce the volume of cerebral infarction. It plays an important role in preventing injury of cerebral ischemia by different ways, such as inhibiting inflammation, anti - oxidation protection, improving energy metabolism and resisting the release of excitatory amino acid.

Key words: ginkgolides; cerebral ischemia; pharmacology action

银杏为落叶乔木, 祖国医学记载其叶能“益心敛肺, 化湿止泻, 治胸闷心痛, 心悸怔忡, 痰喘咳嗽, 泻利白带”。银杏叶提取物的主要成分为黄酮类和内酯类化合物, 现已提取的内酯类化合物包括银杏内酯 A、B、C、M、J 和白果内酯等。实验研究和临床观察不断深入, 现国内银杏内酯制剂已完成 III 期临床观察。为了更好地了解银杏内酯, 促进银杏内酯类药物的研究, 本文对银杏内酯在脑缺血方面的作用作一综述。

1 银杏内酯对不同脑缺血模型中的研究

对银杏内酯的大量研究中, 多为动物实验。实验中, 需制备动物脑缺血模型以观察模型组与实验组的各项指标差异。笔者发现, 文献中, 实验动物以鼠类居多, 或用低灵长类动物树鼯等进行观察, 模型的制备不尽相同。

1.1 大脑中动脉阻断(MCAO)造模 MCAO 为研究脑缺血的最常见模型, 动物多为大鼠。因大脑中动脉是人类脑卒中的多发部位, 故大脑中动脉阻塞模型被普遍认为是局灶性脑缺血最好的动物模型, 与临床上

病人大脑半球局灶性梗死部位类似。

吴雪丰等^[1]参考 Longa 等人的方法将大鼠用 10% 水合三氯乙醛(300 mg/kg) ip 麻醉, 仰卧恒温手术台上, 颈部正中切口, 暴露右侧颈总动脉, 向外牵引二腹肌及胸锁乳突肌, 由颈总动脉分叉处向头端依次游离, 结扎并剪断颈外动脉的分支: 枕骨下动脉和甲状腺上动脉, 在颈外动脉远端结扎, 切断颈外动脉使其主干游离备用, 然后分离颈内动脉, 用丝线在颈外动脉根部打一松扣, 夹闭颈总动脉和颈内动脉。将尼龙线经颈外动脉主干切口, 缓慢向颈内动脉入颅方向推进, 以颈总动脉分叉处为标记, 推进达到较细的大脑前动脉内, 阻断 MCA 的所有血供来源, 扎紧颈外动脉根部松扣。1 h 后, 拔出尼龙线, 扎紧动脉残端。缝合皮肤, 完成 MCAO 导致局灶性脑缺血 - 再灌模型。假手术组大鼠麻醉后, 仅暴露颈内外动脉分叉, 不闭塞大脑中动脉。实验结果表明银杏内酯可改善中动脉闭塞所致局灶性脑缺血大鼠的神经功能, 明显缩小梗塞面积、减轻脑水肿; 明显改善局灶性脑缺血下大鼠的脑代谢; 维持脑缺血状态下神经细胞的正常形态和功能, 延缓、减轻其坏死。

黄贱英等^[2]在原有 MCAO 模型的基础上加以改进, MCAO 模型多采用从颈外动脉进线至颈内动脉入颅再至大脑前动脉以阻断大脑中动脉的前后血供达到缺血, 改进后采用距颈外动脉和颈内动脉分叉处约 0.15 cm 的颈总动脉切口入线至颈内动脉入颅至大脑

收稿日期: 2014-09-11

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303010)

作者简介: 蒋文潇(1988-), 女, 浙江诸暨人, 硕士研究生, 研究方向: 中医心血管。

通讯作者: 王保和(1964-), 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医心病研究。

前动脉根部以阻断大脑中动脉血供,该模型被认为具有操作容易,可以不在显微镜下操作的优点,能够实现同一时间对较大数量大鼠进行造模,真正做到平行操作,减小试验操作误差的效果。实验结果显示银杏内酯 B 能改善缺血/再灌注大鼠神经症状,减小大鼠脑梗死范围。

王璇等^[3]认为人缺血性脑中风的多数病例是由永久性阻塞脑动脉所致,因为中风患者早期阻塞的脑血管自发性再通是很少见的,因此实验性永久性大脑中动脉阻塞(pMCAO)模型可能与临床的实际情况更相近。实验结果证明银杏内酯 A、B 混合物可显著改善 pMCAO 大鼠行为障碍,减小脑梗死范围,减轻脑水肿和脑组织形态破坏,说明 GKAB 对脑缺血具有保护作用。

1.2 全脑缺血再灌注损伤动物模型 秦兵等^[4]采用 Kameyama 的 3 条动脉夹闭法制备大鼠脑缺血再灌注损伤模型。实验大鼠经腹腔麻醉后,沿头顶部正中中线切开皮肤,于矢状缝两侧、冠状缝后、人字缝前用三棱针穿透颅骨达硬膜处,钻一直径约 1 mm 左右的洞孔,安装记录电极(另一参照电极置于颈部皮下),以生物信号处理系统监测和记录大鼠脑电图。然后进行颈正中纵行切口,分离两侧颈总动脉,并行气管插管,于枕骨前嵴旁用三棱针钻透颅骨,暴露基底动脉,以无创动脉夹同时夹闭双侧颈总动脉和基底动脉 30 min;然后放开动脉夹,保持动脉血流通畅使其再灌注 60 min 后处死动物。其实验中发现大鼠全脑缺血再灌注后静脉注射银杏内酯 B 1~10 mg/kg 预处理,均可明显减轻缺血再灌注介导的脑组织脂质过氧化反应,提高自由基清除系统酶的活性,改善脑组织的病理学变化,并显著降低细胞凋亡的发生。

1.3 光化学诱导血栓形成模型 李家立等^[5]麻醉树鼯后,固定、消毒其右顶部皮肤并于矢状位作一长 1 cm 切口,于切口处嵌一外径 2.5 cm 的消毒铝片,内含一孔径 0.5 cm 的窗孔,以便光束透照颅骨表面。用 SQ-III 型脑血栓形成装置照射暴露的颅骨表面 10 min,表面温度控制在 $(37.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$,照毕,取下铝片,缝合皮肤、保温待动物清醒后放回饲养笼内观察。本实验条件下诱导的血栓形成性局灶性脑缺血系特殊波长的绿光透过半透明的颅骨和血管内的光敏物质 rose bengal 相互作用。在局部产生单线态氧介导血管内皮细胞脂质过氧化反应,损伤血管内皮细胞而导致血小板聚集,使血管闭塞。光化学反应后 6 h 舌下静脉一次注射银杏内酯 B 后 24 h 时,半暗区血清单胺氧化酶(MAO)活性明显低于缺血组,而中心区则高于缺血组。MAO 活性变化与相应区域蛋白含量改变一致。证明 GB 具有双向调节作用,其不仅抑制缺血半暗区 MAO 活性;同时,还能通过改变缺血中心区 MAO 活性而逆转单胺类递质代谢紊乱。

张敬各等^[6]用光化学诱导血栓形成模型发现,脑缺血后一次性静注银杏内酯 B,选择缺血程度最重的时间点缺血 24 h 时观察,结果证明 GB 可通过调节星形胶质细胞的功能发挥脑保护作用。

1.4 急性脑缺血模型 张予阳等^[7]腹腔注射给药 8 d,末次给药后 30 min,乙醚麻醉,分离小鼠左右两侧颈总动脉(带迷走神经,BCCA-VNL),用线结扎心端,用动脉夹夹住头端,然后在中间将颈总动脉剪断,记录动物

的死亡时间。与溶媒对照组比较,TG 可降低急性脑缺血小鼠 120 min 内的死亡率,延长动物的死亡时间。TG 大剂量组的 20 只鼠,竟然有 7 只在几小时内不死亡,表明,其对急性脑缺血确有明显的保护作用。

在诸多试验中,都可显示经银杏内酯处理的实验组动物与对照组相比,神经行为学评分低,脑组织含水量显著减低,脑水肿程度轻,缺血侧脑组织梗死体积缩小。

2 银杏内酯防治脑缺血的药理作用

脑缺血后病理生理改变有诸多因素参与,如能量代谢耗竭、兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙超载、毒性氧自由基产生、酸中毒、花生四烯酸产生等。这些不利因素是导致神经元损伤的主要原因。

2.1 抑制炎症反应 炎症反应介导了脑缺血-再灌注损伤,过度的炎症反应不仅影响局部的血液供应,而且可以直接破坏组织结构,是造成缺血脑组织损伤的主要原因之一。脑缺血再灌注后内皮细胞炎症反应使血脑屏障受损,加重了脑损害及脑水肿,在此病理生理过程中有许多炎症因子的参与。血小板活化因子(PAF)是一种内源性活性物质,是一种重要的炎症介质。血小板聚集是指血小板被活化后相互之间黏附形成聚集物的现象,是形成血栓的重要原因。目前已证明银杏内酯是有效的 PAF 受体拮抗剂,以银杏内酯 B 作用最强。白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 以及 E-选择素(E-selectin)、细胞间黏附分子(ICAM-1)等炎症因子也参与脑缺血-再灌注后的病理过程。刘永刚等^[8]在研究银杏内酯 B 对大鼠脑缺血-再灌注损伤后炎症的影响时发现银杏内酯 B 能减小脑缺血-再灌注后脑梗死百分比,减轻神经损伤症状,降低脑内 TNF-A 及血清 IL-6、IL-1B 含量及 E 选择素、ICAM-1 的表达。提示 GB 可通过抑制脑缺血-再灌注过程中炎症介质的释放,降低脑缺血-再灌注所致的脑损伤。刘晖等^[9]给老龄大鼠构建脑缺血-再灌注模型后,预先给予银杏内酯 B 处理的各剂量组可显著降低脑组织含水量,降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 、ICAM-1 和 E-selectin 的表达水平,且呈明显的剂量-效应依赖关系。

2.2 抗氧化作用 大脑缺血时活性氧通过作用于 DNA、蛋白质及脂质体而引起氧化损伤,缺血时存在氧化应激引起神经细胞死亡^[10]。中枢神经系统不饱和脂肪酸含量丰富,容易导致脂质过氧化,直接影响神经细胞的功能,因此抗自由基损伤、防止脂质过氧化是防治缺血性脑血管病的一重要手段。秦兵等^[4]在观察银杏内酯 B 对脑缺血-再灌注神经元损伤的保护作用时发现大鼠全脑缺血再灌注后,脑组织超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性下降,而降低丙二醛(MDA)的含量明显增多,神经细胞凋亡指数达 40.2%。静脉注射银杏内酯 B 1~10 mg/kg 预处理,SOD、GSH-Px 含量较模型组增多,MDA 减少,可明显减轻缺血再灌注介导的脑组织脂质过氧化反应,提高自由基清除系统酶的活性,改善脑组织的病理学变化,并显著降低细胞凋亡的发生。黄贱英等^[2]在实验中也发现银杏内酯 B 能够改善缺血/再灌注大鼠神经症状,升高缺血侧脑组织匀浆 SOD 活性及 MDA 含量,提示 GB 可能通过增强机体清除自由基能力,抑制脂质过氧化反应,而减轻脑组织的损伤。

NO 在脑缺血损伤的氧化应激中具有一定的毒性,其毒性可能来源于 NO 和 O_2^- 反应的产物 $ONOO^-$;高活性的 $ONOO^-$ 提供了在脑缺血中 NO 产生的氧化应激的机制基础。NOS 活性在脑中动脉堵塞 10 min 后会增加 10 倍左右,NOS 活性的提高可以有效促进 NO 的产生,NO 过多产生对 $ONOO^-$ 产生具有很大的影响,所以有效地降低 $ONOO^-$ 产生可以保护脑缺血损伤^[11]。研究表明银杏内酯 N 能够通过有效地降低 NOS 活性和 NO 产生,间接减少 $ONOO^-$ 含量来保护脑缺血损伤。张现涛^[12] 研究表明 GN 能够通过有效地降低 NOS 活性和 NO 产生,间接减少 $ONOO^-$ 含量来保护脑缺血损伤。且实验结果表明,提前给予 GN 能够显著增加 SOD 的活性和降低 MDA 含量。

2.3 能量代谢 既往研究已证实神经元能量代谢障碍是缺血级联反应的首发病理环节^[13]。缺血再灌注时脑组织损伤病理过程复杂,缺血、缺氧使脑组织能量耗竭,细胞膜 Na^+K^+ ATP 酶泵功能障碍, Ca^{2+} ATP 酶活性降低,导致离子稳态失衡。秦兵等^[4] 通过实验了解到银杏内酯 B 明显减轻缺血再灌注时 Na^+K^+ ATP 酶和 Ca^{2+} ATP 酶活性的降低,可能是阻止神经细胞内膜离子运转紊乱,防止细胞水肿、变性和凋亡发生的重要环节。缺血缺氧使脑组织无氧糖酵解加强,乳酸大量释放,引起酸中毒,进一步加重脑水肿。马舒伟等^[14] 在研究中发现银杏内酯 K 能剂量依赖性地延长小鼠缺血缺血的存活时间;延长喘气时间,减少乳酸含量,降低碱性磷酸酶活性,减小脑指数和脑含水量。

2.4 抑制兴奋性氨基酸 王何等^[15] 在用国产银杏内酯对大鼠脑缺血损伤影响的实验研究中发现,与对照组比较:随银杏内酯剂量增加,GABA 明显增高,Asp、Glu、Gly 明显降低;治疗组脑含水量明显低于对照组。结论:国产银杏内酯能抑制脑缺血后 EAA 过多释放,增强 IAA 释放,减轻脑水肿,有利于修复脑缺血引起的氨基酸失调。

2.5 抑制基因表达 葛建斌等^[16] 在研究银杏内酯 A 对小鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用时发现,小鼠脑缺血/再灌注 6 h 后 $I\kappa B\alpha$ 蛋白发生磷酸化并降解,GA 能抑制 $I\kappa B\alpha$ 的磷酸化,从而抑制 NF- κB 的激活,可能是其治疗脑缺血/再灌注损伤的机制之一。脑缺血时,激活的 NF- κB 上调众多促凋亡靶基因导致神经细胞凋亡^[17],其中 p53 是 NF- κB 介导神经细胞凋亡的靶基因之一。p53 是调控细胞增殖的重要基因,与细胞的生长分化有关,对凋亡也起重要作用^[18]。脑缺血时,p53 通过转录依赖机制及转录非依赖机制两种途径介导神经细胞凋亡^[19],加重缺血性脑损伤。其实验结果显示,脑缺血/再灌注后小鼠大脑 p53 mRNA 表达逐渐增高,12 h 达最高点,GA 能明显抑制 p53 mRNA 的表达。Caspases 是细胞凋亡过程中最重要的蛋白酶,神经细胞凋亡的最后实施是通过 Caspases 的激活而实现的。其中 Caspase-3 为细胞凋亡最关键的效应蛋白酶,在损伤区的细胞凋亡过程中起决定性作用^[20] 实验中我们发现,GA 能明显降低脑缺血/再灌注损伤后 Caspase-3 的表达。季秋虹等^[21] 用 GB 预处理原代培养的小鼠皮层神经元,再进行严重缺血损伤处理,观察神经元 Caspase-3 蛋白表达的变化,发现 GB 预处理可促进缺血神经元增殖,抑制 Caspase-3 的活化,降低神经细胞凋亡比率。VEGF 是一类促进血管

再生,增加血管通透性的细胞因子,调控其表达的因素很多,缺血或低氧是诱导 VEGF 表达的最主要因素^[22]。王军等^[23] 观察 GB 对缺氧缺血性脑损伤 (HIBD) 新生大鼠脑组织 Caspase-3 和 VEGF mRNA 表达的影响时发现 GB 可以下调脑损伤诱导的 Caspase-3 表达,上调 VEGF 表达,从而降低脑损伤后细胞凋亡并改善损伤区微环境,促进脑损伤的修复,高剂量效果更加明显。

基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一类蛋白水解酶,被认为参与了诱导组织破坏的过程。Gu 等^[24] 发现在短暂局灶性脑缺血鼠模型中 MMPs (尤其 MMP-9、MMP-2) 的异常活跃直接导致神经元凋亡和脑损害。孙明霞等^[25] 观察银杏内酯 B 对缺氧缺血性脑损伤 (HIBD) 新生大鼠海马内基质金属蛋白酶 MMP-2 及 MMP-9 的影响中发现两者基因在正常、假手术脑组织中海马区表达量极少,相互之间无显著差别。但 HIBD 后,大鼠海马区 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达明显增高 HIBD 可能通过调控某些信号途径,诱导 MMP-2、MMP-9 基因表达,产生大量的 MMP-2、MMP-9 蛋白,两者可能作为炎症指标,发挥一系列的级联反应,破坏基底膜的完整性,诱导海马神经元的细胞凋亡,参与 HIBD 的病理过程。银杏内酯 B 通过抑制 HIBD 所诱导的 MMP-2、MMP-9 mRNA、蛋白高表达,实现其脑保护作用。

2.6 对星形胶质细胞的作用 生理条件下,星形胶质细胞在维持神经细胞外微环境稳定中发挥重要作用^[26]。脑缺血时,星形胶质细胞活化,表现为胞体肥大和细胞增生,胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达增加。活化的星形胶质细胞一方面产生神经营养因子,利于损伤神经元的修复;另一方面过度的胶质化却可形成物理屏障,干扰髓鞘和轴索的再生^[27]。张敬各等^[6] 的实验于脑缺血后一次性静注 GB,选择缺血程度最重的时间点缺血 24 h 时观察,结果发现星形胶质细胞形态明显好转,GFAP 表达比缺血 24 h 组减少,但仍多于假手术组,说明 GB 既可维持星形胶质细胞一定程度的活化状态,又可防止其过度胶质化,有利于星形胶质细胞在脑缺血时保护神经元,促进损伤神经元修复,提示 GB 可通过调节星形胶质细胞的功能发挥脑保护作用。

2.7 降低血黏度 缺血性脑血管病患者显示血液流变学异常,全血比黏度、血浆黏度等增高。血液流变学异常改变导致脑微循环障碍产生脑缺血,同时也促进脑血栓形成。任俊等^[28] 采用大鼠全脑缺血 (GL) 模型,经银杏内酯灌胃后,发现实验组高、中剂量 GL 组与模型组比较,全血黏度、血浆黏度明显降低,红细胞变形能力明显加强。银杏内酯给药组显著改善脑缺血后血液黏滞状况,说明银杏内酯可通过降低血液黏度来增加脑血流量,改善缺血区微循环,促使梗塞体积缩小和脑功能恢复,是其抗脑缺血作用的可能机制之一。邹美南等^[29] 在探讨银杏内酯对局灶性脑缺血大鼠血液流变性的实验中发现,模型组大鼠全血高切黏度、中切黏度、低切黏度、血浆黏度均显著高于伪手术组;银杏内酯低、中、高剂量组可不同程度降低血液黏度、血浆黏度,与模型组比较差异具有显著性意义。

2.8 其他

降钙素基因相关肽 (CGRP) 是迄今发现的作用最

强的内源性舒血管神经肽,内皮素(ET)是一种具有强烈缩血管作用的血管活性肽。脑缺血时,两者在脑组织中含量失调已有文献报道^[30,31]。谢立新等^[32]在研究银杏内酯上调 CGRP 对大鼠脑缺血再灌注损伤产生保护作用时,发现模型组脑组织中的 CGRP 含量显著低于假手术组,银杏内酯能增加缺血脑组织中 CGRP 的含量。实验结果还显示模型组脑组织中 ET 含量显著高于假手术组,银杏内酯不能显著降低缺血脑组织中升高的 ET 水平,但银杏内酯能明显升高缺血脑组织中降低的 CGRP/ET 值,说明银杏内酯有利于缺血脑组织中失衡的 CGRP/ET 值向正常恢复,也可能与银杏内酯的缺血脑组织保护作用有关。

3 结语

现代医学研究已经证明银杏内酯对缺血性脑血管疾病有明确的药理作用,对其药理作用的研究亦是逐渐深入和拓宽。但此类研究几乎都是针对单个问题、单一成分。当前国内外用于临床的银杏内酯类制剂大多均非单一结构的有效成分。各银杏内酯之间如何协同作用或是否产生拮抗,尚有大量研究工作可做。相对其药理作用,银杏内酯的药理机制依旧处于朦胧状态,除血小板活化因子抑制作用广泛得到认可外,其余药理机制都仅局限于少量的实验研究之中,仍需进行深入的推敲分析。具体机制如蛋白质水平、分子水平、基因水平的突破性成果十分少见。部分实验中实验组分为银杏内酯低、中、高剂量组,实验结果多陈述“效应为剂量依赖性”,但文献中并无探讨多少剂量开始起效,多少剂量使得效应达到最大化,研究剂量与效应的没有准确的关系。对银杏内酯的研究可见还是比较散在,并无系统完善的研究。故研究者在对银杏内酯的药理机制的研究的道路上仍是任重而道远。我国是银杏产量大国,研究者应利用资源优势,拓宽临床思路,深入科学研究,努力开发具有我国自主知识产权的银杏内酯类新药。

参考文献

- [1] 吴雪丰,王秋娟,楼凤昌. 银杏内酯对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 2001, 2(2): 61-65.
- [2] 黄贱英,孙建宁,梅世昌. 银杏内酯 B 对缺血/再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2008, 2(2): 269-272.
- [3] 王旋,顾振纶,秦振红. 银杏内酯 A 和 B 混合物对大鼠永久性局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中草药, 2007, 2(2): 241-244.
- [4] 秦兵,张根葆,陈冬云. 银杏内酯 B 对脑缺血-再灌注神经元损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 1(1): 17-20.
- [6] 张敬各,李树清,王树人. 银杏内酯 B 对局灶性脑缺血时星形胶质细胞 GFAP 表达的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, (2): 284-286, 301.
- [7] 张予阳,于庆海,游松. 银杏内酯对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 6(6): 667-669.
- [8] 刘永刚,李芳君,王婧. 银杏内酯 B 对大鼠脑缺血-再灌注损伤炎症反应的影响[J]. 中药材, 2010, 4(4): 578-580.
- [9] 刘晖,张嘉伟,林宇. 银杏内酯 B 对老龄大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤炎症反应的作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 13: 3139-3140.
- [10] Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanism[J]. Free Rad BioMed, 2001, 30(4): 433-446.
- [11] Yang Y, Ke-Zhou L, Ning GM, et al. Dynamics of nitric oxide and peroxynitrite during global brain ischemia / reperfusion in rat hippocampus: NO-sensor measurement and modeling study[J]. Neurochem Res, 2008, 33: 73.
- [12] 张现涛,马舒伟,吴青业. 银杏内酯 N 对局灶性缺血性脑损伤大鼠的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2012, 4(4): 797-800.
- [13] Coux G, Elias MM, Trumper L. Ischaemia / reperfusion in rat renal cortex: vesicle leakiness and Na^+ , K^+ - ATPase activity in membrane preparations[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3020-3024.
- [14] 马舒伟,陈旅翼,何盛江. 银杏内酯 K 对脑缺血的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2011, 10: 877-880.
- [15] 王何,邱小鹰,杨丽莎. 国产银杏内酯对大鼠脑缺血损伤影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 6(6): 17-18.
- [16] 葛建彬,顾锦华,李梅. 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, 8(8): 1105-1110.
- [17] Nakagomi T, Asai A, Kanemitsu H, et al. Up-regulation of c-myc gene expression following focal ischemia in the rat brain[J]. Neurol Res, 1996, 18(6): 559-63.
- [18] Culmsee C, Mattson MP. P53 in neuronal apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(3): 761-777.
- [19] Nijboer CH, Heijnen CJ, van der Kooij MA, et al. Targeting the p53 pathway to protect the neonatal ischemic brain[J]. Ann Neurol, 2011, 70(2): 255-264.
- [20] Adameczyk A, Kazmierczak A, Czapski GA, et al. Alpha-synuclein induced cell death in mouse hippocampal (HT22) cells is mediated by nitric oxide-dependent activation of caspase-3[J]. FEBS Lett, 2010, 584(15): 3504.
- [21] 季秋虹,吴小梅,李建成. 银杏内酯 B 抗缺血神经元凋亡的预适应作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(5): 520-523.
- [22] Tiyyagura SR, Pinney SP. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present and future[J]. Mt Sinai J Med, 2006, 73(6): 840.
- [23] 王军,尚凤伟,朱登纳. 银杏内酯 B 对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织 Caspase-3 及 VEGF mRNA 表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(2): 175-178.
- [24] Gu Z, Cui J, Brown S, et al. A highly specific inhibitor of matrix metalloproteinase-9 rescues laminin from proteolysis and neurons from apoptosis in transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2005, 25: 6401-6408.
- [25] 孙明霞,殷其改,张亚楠. 银杏内酯 B 对新生大鼠缺血性损伤海马 MMP-2 及 MMP-9 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(2): 177-182.
- [26] 黄建林,张展霞. GC-MS 分析番石榴叶乙醇提取物的化学成分[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2004, 43(6): 117-120.
- [27] Bovolenta P, Wadosell F, Nieto-Sampedro M. CNS glial scar tissue: a source of molecules which inhibit central neurite outgrowth[J]. Prog Brain Res, 1992, 94(2): 367-379.
- [28] 任俊,贾正平,邓虹珠. 银杏内酯对三种脑缺血模型大鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 1(1): 41-45.
- [29] 邹美南,宋林立,魏云. 银杏内酯对局灶性脑缺血大鼠血液流变性和生化指标的影响[J]. 中南药学, 2006, 3(3): 207-208.
- [30] 张天林,崔瑾,于士柱. 前脑缺血及再灌注对大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 中国临床神经科学, 2002, 10(2): 122-124.
- [31] Barone FC, Globus MY, Price WJ, et al. Endothelin levels increase in rat focal and global ischemia[J]. Cerebral Blood Flow Metab, 1994, 14(2): 337-342.
- [32] 谢立新,方芳,刘志晖. 银杏内酯上调 CGRP 对大鼠脑缺血再灌注损伤产生保护作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 9(9): 993-997.