

【银杏专栏】

银杏药理作用研究进展

李思佳, 耿剑亮, 张悦, 杨娜, 周芳, 阿基业*, 王广基

中国药科大学 江苏省药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 银杏 *Ginkgo biloba* 为银杏科银杏属落叶乔木, 是世界范围内应用最广泛的天然药物之一。银杏含多种活性成分, 具有抗氧化、抗凋亡、改善脑血流、神经保护、抑制血小板活性等多种药理作用, 用于心脑血管疾病、阿尔茨海默症、动脉粥样硬化、癌症、哮喘、非酒精性脂肪肝、糖尿病并发症等疾病的治疗。就银杏药理作用研究的新进展进行综述, 以期为新药研发人员和临床医生提供更多的银杏药理资料, 进而为新药研究提供依据。

关键词: 银杏; 心脑血管疾病; 动脉粥样硬化; 癌症; 非酒精性脂肪肝; 哮喘; 糖尿病并发症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0731-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.002

Advances in pharmacological research of *Ginkgo biloba*

LI Si-jia, GENG Jian-liang, ZHANG Yue, YANG Na, ZHOU Fang, A Ji-ye, Wang Guang-ji

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: *Ginkgo biloba* L. is one of the most widely used natural medicines. *Ginkgo biloba* contains a variety of active components. *Ginkgo biloba* has many pharmacological effects, especially anti-oxidation, anti-apoptosis, improvement of cerebral blood flow, neuroprotection, inhibition of platelet activity and so on. *Ginkgo biloba* can be used in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, atherosclerosis, cancer, asthma, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes complications, and other diseases. In this review, the recent progress in the research of pharmacology of *Ginkgo biloba* was reviewed in order to provide more information on the pharmacological action of *Ginkgo biloba* and the basis for new drug research.

Keywords: *Ginkgo biloba* L.; cardiovascular and cerebrovascular diseases; atherosclerosis; cancer; nonalcoholic fatty liver disease; asthma; diabetic complication

银杏 *Ginkgo biloba* L. 为银杏科、银杏属落叶乔木, 别名白果、公孙树、鸭脚树、蒲扇。银杏是现存种子植物中最古老的孑遗植物, 被称为“活化石”, 全株植物各部位都有不同的药用价值。20 世纪 60 年代, 德国科学家发现银杏叶中含有治疗心脑血管疾病的药效成分, 国际标准银杏叶提取物是按照德国 Schwabe 专利工艺生产的 EGb 761, 其成分包括黄酮 24.0%、萜内酯 6.0%、原花青素类 7.0%、儿茶素类 2.0%。2015 版《中国药典》记载银杏叶功效为“活血化瘀, 通络止痛, 敛肺平喘, 化浊降脂。用于瘀血阻络, 胸痹心痛, 中风偏瘫, 肺虚咳嗽,

高脂血症”。银杏的种仁俗称白果, 可入药, 其活性成分为白果酸、黄酮类、萜类等^[1]。如今, 银杏的花粉^[2]和外种皮^[3-4]也成为重要的医药、卫生和保健品的原料。银杏所含化学成分具有多种药理活性, 包括抗菌、杀虫、调节血脂、镇咳平喘、抗衰老、抗氧化、抗凋亡、改善脑血流、神经保护、抑制血小板活性等。本文对银杏活性成分在心脑血管疾病、癌症、动脉粥样硬化、哮喘、非酒精性脂肪肝、糖尿病并发症等疾病治疗领域的最新研究进展进行综述, 以期为新药研发人员和临床医生提供更多的银杏药理资料, 进而为新药研究提供依据。

收稿日期: 2016-03-14

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81503342); 中国博士后基金面上项目 (2016M591967)

作者简介: 李思佳, 女, 硕士研究生在读。E-mail: sijiali@stu.cpu.edu.cn

*通信作者 阿基业, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学, 代谢组学。E-mail: jiyee@cpu.edu.cn

1 心血管疾病

Wang 等^[5]预先给予 200 mg/kg 银杏叶提取物 4 周后, sc 异丙肾上腺素建立心肌梗死模型, 代谢组学分析其对内源性代谢紊乱的保护作用。结果显示, 心肌梗死诱发炎症、结构损伤、氧化应激等一系列代谢异常, 银杏叶提取物可以逆转脂肪酸、磷酸甘油酯、甘油酯、鞘脂、氨基酸及能量代谢物的异常变化, 作用机制与提取物中内酯类及黄酮类成分的抗炎、抗氧化及调血脂等药理作用密切相关。

银杏内酯抗心肌缺血、心肌梗死作用与血小板活化因子受体 (PAFR) 密切相关, 银杏内酯 B 是血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 的拮抗剂^[6]。阻断 PAFR 信号可能抑制炎症或缺血性损伤, PAF^[7]和血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH)^[8]均已被证实参与心肌缺血再灌注损伤, 调节 PAF 通路可预防或减轻心肌梗死。Maerz 等^[9]测定了给予白果内酯后大鼠心肌细胞与心肌梗死模型中 PAFR 和 PAF-AH 的表达水平, 结果显示, 缺氧心肌的 PAFR 基因表达显著增加, 白果内酯下调 PAFR 基因表达, 作用呈浓度、剂量相关性。

银杏叶提取物 EGb 761 已广泛应用于心肌缺血再灌注损伤的治疗, Zhang 等^[10]阐明 EGb 761 通过抑制活性氧 (ROS) 生成, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 调节 ATM 通路和细胞凋亡来保护缺氧/复氧损伤的微血管内皮细胞 (H/R-injured MVECs)。Ran 等^[11]的研究结果提示, EGb 761 通过减少氧自由基的生成, 增加心肌细胞的抗氧化能力, 发挥对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

银杏酮酯 (Ginkgo biloba extract, GBE50) 是我国自主研发的第四代银杏叶提取物制剂, 总黄酮醇苷 > 24%、萜类内酯 > 6%、银杏酸 < 1×10^{-6} 。GBE50 可降低大鼠缺血再灌注后心肌 IL-6 水平, 升高 IL-4 水平, 提示其可能通过抑制炎症因子、促进抗炎因子的表达, 对心肌缺血再灌注后的炎症反应发挥调控作用^[12]。

Qiao 等^[13]利用心肌缺血再灌注大鼠模型, 发现给予银杏提取物 GBE (400 mg/kg) 后心肌细胞凋亡显著缓解, GBE 通过多途径抑制缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡, 主要包括下调 Bax、Cyt-c 和 Caspase-3, 上调 Bcl-2。Bcl-2 家族蛋白的过表达抑制 Cyt-c 从线粒体释放并阻断 Caspase-3 活化^[13]。

细胞内游离钙超载通常被认为是缺血时导致心肌不可逆损伤的共同通路, 心肌细胞膜涉及钙跨膜转

运的机制主要有 3 个: $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换 ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ Exchanger, NCX)、依赖 ATP 的钙泵及 L-型钙通道^[14]。L-型钙通道是心肌细胞膜上最重要的膜蛋白之一, 属电压依赖性的离子通道。L-型钙电流触发是细胞内钙释放的主要因素, 当 L-型钙通道开放时, 细胞外 Ca^{2+} 顺浓度梯度内流, 使细胞内钙离子浓度增加。L-型钙通道阻断剂可减少模拟缺血的钙离子浓度, 提示缺血时心肌细胞钙超载与经 L-型钙通道钙内流增加有关。银杏酮酯 GBE50 可减轻心肌缺血区域与非缺血区域电生理的异质性, 维持缺血后豚鼠心肌细胞电生理的稳定性^[15], 逆转模拟缺血造成 L-型钙电流的降低^[16], 部分减轻由于缺血所造成的细胞内钙的超载, 降低细胞内游离钙离子浓度, 保护心脏免受缺血损伤。NCX 和钙泵是细胞内钙外排的主要途径, Bersohn 等^[17]对缺血兔心室肌细胞膜钙转运功能的观察表明, 缺血时钙泵功能无显著变化; 心肌梗死过程中舒张期细胞内钙超载与 NCX 密切相关, GBE50 可通过衰减 NCX 的异常表达来改善收缩功能、减轻缺血后心肌细胞内钙超载介导的心肌损伤^[18]。

综上所述, 银杏类活性成分可通过抑制血小板活化、抗氧化、抗凋亡以及减轻钙超载等多种途径发挥对心肌缺血的保护作用, 减轻心肌损伤。

2 脑血管疾病

2.1 记忆和认知功能障碍

银杏叶提取物能够在各种实验动物模型中发挥改善记忆及认知功能障碍的作用。银杏叶提取物长期用药改善中年大鼠短期记忆, 可能与减少额前皮质的自由基产生、增加神经元的存活有关^[19]; 银杏叶提取物 EGb 761 可改善间歇低氧引起的记忆障碍和氧化应激, 通过多种机制参与抗氧化作用^[20]; 白果内酯可以使海马糖皮质激素受体表达增加, 降低焦虑水平, 提高学习和记忆能力^[21]。

银杏叶提取物对帕金森病的改善作用机制之一是降低或抑制单胺氧化酶的活性, 单胺氧化酶代谢多巴胺, 诱导形成自由基, 从而破坏黑质纹状体神经元。另一个机制是, EGb 761 可以抵抗 6-羟基多巴胺、神经毒素 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6 四氢吡啶 (MPTP)、MPP⁺等可以导致帕金森症状的物质, 起到神经的保护作用^[22]。

阿尔茨海默症 (AD) 是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病, 发病机制主要是 β -淀粉样蛋白 ($\text{A}\beta$) 沉积、神经原纤维缠结、星形胶质细胞

增生、小胶质细胞为主的炎症反应等导致神经元的功能障碍和损失^[23],目前临床上仍缺乏能够有效预防和治疗的药物。各种临床试验证实,EGb 761具有改善AD的作用,EGb 761是一个潜在的认知增强剂^[24-26]。A β 在AD的发病中起关键作用,同时也是主要的潜在治疗靶点,A β 在脑实质和脑毛细血管积累和沉淀,导致血脑屏障(BBB)的破坏,脑中的清除率降低是引起AD中A β 沉积的主要原因^[27]。BBB中晚期糖基化终产物受体(RAGE)^[28]和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP-1)^[29]与A β 清除密切相关,RAGE是使A β 从全身循环通过BBB进入脑内,而LRP-1是将A β 转运出大脑。Yan等^[30]研究发现EGb 761明显改善慢性缺氧和低血糖状态下模拟的脑缺血损伤,显著逆转RAGE表达上调和LRP-1表达下调,有利于A β 的清除。Wan等^[31]发现EGb 761可以降低BBB的通透性,增加紧密连接支架蛋白如ZO-1和occludin、claudin-5的水平。

A β 的沉积,也可诱导神经元氧化应激、炎症和细胞凋亡,在AD的神经元变性中起着重要的作用^[32]。EGb 761可以减弱A β 1-42低聚物诱导的细胞损伤、细胞凋亡和细胞内活性氧(ROS)的产生^[33];也可以减弱A β 25-35诱导的AD大鼠学习和记忆障碍,减轻大鼠额叶皮质和海马CA1区神经元的损伤和凋亡^[34]。银杏叶提取物可以下调长AD模型鼠促炎细胞因子和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,并上调抗炎细胞因子和精氨酸酶-1(Arg-1),抑制大脑的炎症激活^[35]。此外,EGb 761还激活小胶质细胞自噬,降低A β 诱导小胶质细胞分泌的TNF- α 和IL-1 β ,激活Caspase-1^[36]。白果内酯显著增强海马神经元增殖和突触发生^[37],减少A β 沉积,降低tau蛋白过度磷酸化,减少谷氨酸释放,从而降低兴奋性毒性^[38]。银杏叶提取物通过参与GSK3 β 调节的抗氧化作用抑制锌诱导的tau蛋白磷酸化,因此,银杏叶提取物可作为神经系统tau蛋白病的候选药物^[39]。银杏叶提取物也可与其他药物联合治疗AD,如EGb 761和高压氧HBO^[40]、银杏黄酮(GF)和云芝多糖(CVP)组合^[41]。

AD患者中有很大大一部分是因为高血糖、高血脂等代谢疾病引起的血管性痴呆,银杏叶提取物一方面可以进一步调节血脂、抗动脉粥样硬化,另一方面可以预防和缓解AD,具有神经保护作用。故银杏对伴有相应基础疾病的阿尔茨海默患者十分有益,能收到只服一种药同时治疗多种疾病的效果,

从而提高患者的顺应性。

2.2 脑缺血

脑缺血发病机制十分复杂,涉及缺血中心区和周围缺血半暗带区的去极化、脑组织能量代谢、兴奋性神经毒性、氧化应激、自由基损伤、钙超载、炎症反应、神经细胞凋亡等一些列病理反应^[42]。银杏中多种成分能够从不同途径发挥脑保护作用。

银杏内酯B可通过抑制脑缺血-再灌注过程中炎症介质因子的释放,降低脑缺血-再灌注所致的脑损伤^[43],降低缺血区肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清白介素-6(IL-6)及血清白介素-1 β (IL-1 β)的水平和E选择素、细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达。银杏内酯A通过抑制NF- κ B信号通路,下调p53、Caspase-3的表达,对缺血/再灌注小鼠脑损伤发挥明显保护作用^[44]。兰新新等^[45]发现银杏内酯注射液显著抑制缺血再灌注损伤引起的大鼠缺血半影区内质网应激和自噬。

许多研究证实星形胶质细胞在脑缺血的病理生理过程中具有重要作用,星形胶质细胞能够产生缺血-再灌注损伤的营养因子^[46],维持细胞外离子环境^[47]并参与谷氨酸代谢^[48],除此之外,星形胶质细胞还参与大脑的内源性防御机制^[46]。Jahanshahi等^[49]选取成年雄性Wistar大鼠,使用东莨菪碱模拟星形胶质细胞受损,东莨菪碱能降低海马结构所有区域的星形胶质细胞数量,银杏叶提取物的预处理和治疗均可以对海马结构中所有领域的星形胶质细胞起保护作用,逆转星形胶质细胞数量的减少。EGb 761预处理可上调血红素氧合酶-1(HO-1)表达,使脑缺血梗死体积减小、降低神经功能缺损评分(NDS)^[50]。Shah等^[51]发现HO-1基因敲除小鼠使用EGb 761治疗,基本上失去了神经保护作用,表明银杏叶提取物及其活性成分通过HO-1发挥缺血保护作用。

脑出血后神经细胞凋亡在神经功能恶化中起重要作用,Pan等^[52]发现银杏叶提取物处理的脑缺血小鼠减少TUNEL阳性细胞、丰富微血管网络、降低GSK3 β 活性、增加p-GSK3 β (Ser9)、RSK1的表达和Bcl-2/Bax比值,上调血管内皮生长因子(VEGF)、下调CC3的表达,银杏叶提取物可以通过调节RSK1/GSK3 β 通路在脑出血中减少神经元凋亡、促进血管生成。

预给予白果内酯的脑缺血保护作用与抑制抗炎因子NO、TNF- α 、IL-1 β 产生和下调p-JNK1/2和p38 MAPK活性下调抑制有关^[53]。此外,Jiang等^[53]

清楚地表明,进行白果内酯预处理后,显著减少脑水肿。白果内酯对同侧半球具有抗脑水肿作用而对异侧半球没有影响,阳性药物尼莫地平却没有这种效果,提示白果内酯是一种潜在的抗脑水肿药物。Goldie等^[54]认为白果内酯抗脑水肿的机制可能与其抗炎活性有关。

银杏中原花青素不仅能改善神经动脉局灶性脑缺血后的功能闭塞,也可明显降低梗死面积和死亡率,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)水平,表明其保护作用机制与抗氧化应激作用相关^[55]。

大量研究表明,银杏类活性成分可多环节、多靶点地防治脑血管疾病,清除自由基、抗氧化、改善脑血流、抗凋亡、影响神经介质释放等。国内外临床上使用银杏制剂改善脑循环及周围血管循环障碍等方面取得了显著疗效^[56-58],但分子机制研究还不够深入,尤其是在改善记忆与认知功能方面,银杏制剂具有成为AD治疗药物的潜力,应加强其临床应用研究。

3 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是累及全身动脉系统的慢性血管疾病,其发病机制十分复杂,由动脉粥样硬化引发的心脑血管疾病已严重威胁人类健康^[59]。国内外大量研究发现银杏叶提取物能通过保护血管内皮细胞、抗炎症、抗氧化应激、抑制血小板活化与聚集、调节脂代谢等多种机制发挥抗动脉粥样硬化作用^[60]。临床试验^[61]和动物实验^[62-63]均表明银杏叶能有效降低动脉粥样硬化的血脂浓度,并且能够显著改善血管内皮功能。屈玉春等^[64]观察银杏叶提取物(GBE)对高胆固醇饲料喂养大鼠NF- κ B表达的影响,发现GBE组的胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平和NF- κ B表达阳性率均低于高脂组,高脂组的血管内皮细胞存在明显的崩解现象,可见斑块形成,而GBE组损伤轻微。GBE可以通过调节血脂、抑制NF- κ B表达,减轻动脉粥样斑块局部的炎症反应、保护血管内皮细胞而发挥防治动脉粥样硬化的作用。Cx43蛋白是心肌细胞主要的细胞缝隙连接蛋白,其表达异常与动脉粥样硬化疾病过程有联系,银杏叶提取物可以通过降低Cx43蛋白的表达抑制动脉粥样硬化的发展^[65]。血糖水平升高、慢性激活血管炎症和增加内皮细胞粘附,是动脉粥样硬化的早期标志。银杏叶提取物可通过抑制IL-6降低高糖诱导的内皮细胞黏附^[66]。

动脉粥样硬化大鼠血清中炎症因子水平增高、动脉壁清道夫受体A表达增强,且清道夫受体A表达与炎症因子水平密切相关,朱贵月等^[67]认为银杏叶片可降低炎症因子水平、抑制清道夫受体A表达。

银杏对动脉粥样硬化具有良好的防治效果,其多靶点协同作用机制已经得到了初步的阐明,动脉粥样硬化的发病机制复杂,涉及脂质紊乱、氧化应激、炎症反应和内皮细胞的损伤等,针对银杏和动脉粥样硬化的研究有待进一步深入。近年来以代谢组学为代表的系统生物学研究蓬勃发展,为深入了解疾病的发病原因,药物治疗作用机制提供了全新视角,通过对机体内源性代谢产物的分析如进行脂质代谢组学的研究,能够使人们更加深入的理解脂代谢在病程中的变化,为揭示银杏抗动脉粥样硬化的药理作用提供新的线索。

4 癌症

目前,银杏制剂已被用于多种癌症的辅助治疗,临床上银杏叶提取物可以与索拉非尼联合用药治疗癌症^[68]。银杏叶提取物治疗使肝癌组织学特征得到显著改善^[69];能够通过抑制乳腺癌细胞芳香酶发挥抗肿瘤作用^[70];通过抑制KSR1介导的ERK1/2信号通路逆转胃癌细胞化学耐药,增强化疗敏感性,其机制可能与其抗氧化活性相关^[71]。此外有报道,银杏叶提取物山柰素有效抑制胰腺癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡^[72]。

银杏黄酮是一种良好的STAT3抑制剂^[73],能够通过抑制STAT3信号通路、阻断细胞核内p-STAT3的迁移抑制前列腺癌DU-145细胞生长。此外,银杏黄酮选择性抑制经STAT3活化刺激增长的前列腺肿瘤细胞。银杏黄酮能够抑制人前列腺癌PC-3细胞活性^[74],同时能够显著提高PC-3的细胞周期sub-G1 DNA水平。

外周型苯二氮卓类受体(PBR),参与多种细胞功能,包括细胞增殖和凋亡。PBR在恶性肿瘤和癌细胞的某些类型中过度表达,与致瘤性的增强和细胞增殖率相关。银杏叶提取物EGb 761降低PBR mRNA水平并抑制乳腺增生、抑制胶质瘤和肝癌细胞株,证实其预防或治疗癌症的侵袭与转移,与减少PBR的过度表达有关^[75]。

研究表明,银杏外种皮提取物(GBEE)具有抗肿瘤和增强免疫功能的作用^[76]。实验研究表明,GBEE具有耐药性延迟效应^[77]、诱导细胞凋亡^[78]、抗肿瘤细胞侵袭转移及毒副作用小^[79]等特点。陈颖等^[80]研究

银杏外种皮提取物 (GBEE) 联合化疗药物顺铂 (DDP) 对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤的增效减毒作用, 其机制涉及上调 IL-3、IL-18 和 IFN- γ 的表达。沈婷婷等^[81]认为 GBEE 对 Lewis 肺癌转移模型小鼠的抗肿瘤和抗转移作用机制可能与其增加肿瘤转移抑制基因 nm23-H1 表达、抑制肿瘤细胞黏附分子 CD44 表达并降低血清 ColIV 和 HA 水平有关。Han 等则认为 GBEE 发挥抗肿瘤和抗转移作用依赖于肿瘤血管生成的抑制作用, 这可能与阻碍 Wnt/ β -catenin-VEGF 信号通路有关^[79]。

银杏酚酸 GA 对正常细胞没有毒性^[82], 可通过抑制细胞分裂、延缓细胞周期进程、诱导细胞凋亡等途径抑制肿瘤细胞增殖。GA 也可以通过抑制脂肪合成通路驱动抑制胰腺癌的发展^[83]通过诱导激活 AMPK 信号通路和抑制关键酶 (如乙酰辅酶 A 羧化酶) 抑制癌细胞的脂肪的从头合成, 抑制肿瘤的生长。

银杏的药用价值已经从心脑血管系统疾病的应用扩展到抗癌领域, 众多前期研究已证明银杏制剂具有抑癌作用, 作用机制与抗氧化、抗凋亡、增强免疫作用、抑制癌细胞分裂以及相关基因调节有关。由于癌症的发生机制复杂, 影响因素众多, 临床急需更有效的治疗或辅助治疗手段, 以银杏为代表的天然药物具有广泛的潜在应用价值, 对其作用机制的深入研究将有助于抗肿瘤天然药物的开发。

5 哮喘

《本草纲目》曾记载银杏叶可“敛肺气、平喘咳、止带浊”, 《中药志》中也记载银杏果实具有平喘止咳、祛痰、利尿以及治疗某些疑难杂症等功效。在小鼠哮喘模型中, 银杏叶提取物除没有减轻平滑肌厚度以外, 减轻了其他所有肺组织的病理学改变^[84]。Chu^[85]对 BALB/c 小鼠使用卵白蛋白致敏前预给银杏内酯 B (40 mg/kg), 银杏内酯 B 有效抑制辅助性 T-helper 2 cytokines 如 IL-5 和 IL-13 在支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的增加; 与对照组比较, 银杏内酯 B 嗜酸性粒细胞数明显下降; 组织学研究表明, 银杏内酯 B 大大抑制肺组织 OVA 诱导的嗜酸性粒细胞增加和气道杯状细胞的黏液分泌增多; 银杏内酯 B 治疗哮喘的机制与抑制 MAPK 通路有关。

翁晓静等^[86]采用卵白蛋白致敏的方法建立小鼠的哮喘模型, 结果发现, 银杏总黄酮 (FG) 可明显减少哮喘小鼠的白细胞总数和嗜酸性粒细胞数目, FG 治疗组嗜酸性粒细胞凋亡明显增多, 通过

诱导凋亡减少 BALF 的嗜酸性粒细胞数目, 可能是 FG 拮抗哮喘炎症的一个重要机制。

银杏叶提取物也可作为一种糖皮质激素补充用药治疗哮喘^[87], 其药理作用与糖皮质激素具有一定的互补性, 但作用效果相对缓慢。T 淋巴细胞 (主要是 Th2 细胞) 的活化、增殖和分泌大量的细胞因子 (如 IL-4、IL-5 等) 在哮喘的发生、发展中起着重要作用。在此过程中, 细胞信号转导通路的作用十分重要, 其中尤以蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 信号转导通路的作用最引人注目^[88]。PKC 是一个具有广泛生物学活性的酶, PKC 家族的重要成员 PKC α 活性的变化在 T 淋巴细胞活化、增殖和分泌细胞因子的过程中起着重要作用。银杏叶制剂影响气道炎性细胞 PKC α 的活性进而降低气道 IL-5 等细胞因子的浓度, 可明显降低气道嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞在气道的浸润, 对哮喘气道炎症具有明显的改善作用^[87]。

气道重塑又称气道重建或气道重构, 是慢性哮喘反复发作的重要病理生理基础, 它与哮喘肺功能损害及气道高反应性密切相关。细胞外基质 ECM 的降解和沉积失衡是导致气道壁结构异常、肺实质破坏及间质增生的重要原因, ECM 主要由基质金属蛋白酶 (MMPs) 来降解。MMP-9 是 NF- κ B 的靶因子, NF- κ B 增加可直接导致 MMP-9 表达的升高, MMP-9 在支气管哮喘患者的气道炎症和组织重塑中发挥重要作用^[89]。NF- κ B 是一种多功能核转录因子, 具有广泛的生物学活性, 不仅参与哮喘的炎症反应, 还参与哮喘气道的重塑过程。血小板活化因子 PAF 是 NF- κ B 特异激活因子, PAF 通过早期激活 NF- κ B 来导致各种炎症反应, 银杏叶提取物是 PAF 的特异性抑制剂, 通过抑制 PAF 引起慢性哮喘小鼠 NF- κ B 活化减少, 并进一步降低 MMP-9 表达^[90]。

使用银杏叶治疗哮喘在我国有着悠久历史, 多年来随着银杏药理研究的深入, 银杏越来越广泛地应用在哮喘防治中, 其作用机制为抑制哮喘有关的炎症介质和调节免疫功能, 还可以影响 MAPK、NF- κ B 等信号通路来防治哮喘。哮喘还是一种多基因遗传疾病, 基因与哮喘的关系仍未完全阐明, 银杏是否会影响相关基因的表达, 还需进一步的研究阐明。

6 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝是指除酒精外其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临

床病理综合征,与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤。非酒精性脂肪肝涉及脂质蓄积、细胞凋亡、炎症反应等多种病理过程。Jeong 等^[91]研究表明,银杏内酯 A 通过引起线粒体氧化应激抑制细胞的脂肪生成和脂肪积累,诱导脂肪细胞凋亡,抑制细胞炎症。银杏黄酮可减少 NF- κ B p65 及 TNF-5、TG 的产生,林秋香、梁志清等^[92]认为其机制可能与 NF- κ B 上游炎症通路有关。银杏叶提取物中水溶性多糖减轻胰岛素抵抗,保护肝功能,增强抗氧化防御系统,降低脂质过氧化^[93]。复方银杏提取物能有效地预防和纠正血脂异常,治疗非酒精性脂肪肝、改善肝功能和肝细胞脂肪变性,减少炎症的程度,增加总脂酶活性,降低游离脂肪酸,增加 TG 的分解,降低 TG 的合成^[93]。

7 镇痛

神经病理性疼痛是由神经系统损伤引起的慢性疼痛,被认为是传统镇痛药治疗最困难的疼痛类型之一。Zhu 等^[94]探讨 EGb 761 减弱慢性压迫性损伤(CCI)引起的神经性疼痛,CCI 小鼠 ip 给予银杏叶(10、20、40、80 mg/kg),结果表明,EGb 761 可以衰减热痛觉过敏和机械性异常疼痛,作用呈剂量相关性,此外,银杏叶片治疗显著降低促炎细胞因子、增强 μ 阿片受体(MOR)在坐骨神经的表达。最近,研究人员发现,增加活性氧(ROS)的产生有助于神经病理性疼痛时夸张的痛觉的发展。银杏叶提取物治疗能清除活性氧和抑制受损背根神经节 DRG 中 JNK 的活性,这可能是 EGb 761 治疗 CCI 神经病理性疼痛的潜在机制^[95]。

银杏叶有潜力发展为治疗神经病理性疼痛的一种新的镇痛药,阿片系统可能参与 EGb 761 衰减热痛觉过敏和机械性痛觉过敏的过程。

8 糖尿病并发症

近年来研究表明,银杏叶提取物可应用于糖尿病并发症的治疗,研究人员对其内在分子机制及信号通路进行了初步研究。临床试验表明六味地黄丸和银杏叶片对 2 型糖尿病微血管并发症具有治疗效果^[96]。EGb 761 能显著减轻因波动性高血糖引起的内皮细胞 DNA 氧化,保护内皮细胞^[97]。EGb 761 通过直接清除自由基纠正糖尿病心脏功能障碍^[98]。银杏叶提取物在糖尿病患者的外周血中能提高 SOD 活性和降低的内皮细胞凋亡率,并呈剂量相关性^[99]。银杏叶提取物能预防糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化^[100-101],抑制 Akt/mTOR 信号通路,在糖尿

病肾皮质降低 E-cadherin 和 α -SMA 的表达,降低 Akt、mTOR 和 p70S6K 的磷酸化。

糖尿病眼病是糖尿病的一种并发症,分为很多种,如糖尿病视网膜病变、白内障等,其中,视网膜病变是糖尿病最严重的并发症之一,也是糖尿病患者最常见的致盲原因。研究报告显示^[102-103],银杏叶提取物在高血糖患者视网膜中发挥一定治疗作用。银杏叶提取物的抗氧化、改善血流量、脑保护作用使它成为一个预防糖尿病视网膜病变的潜在药物^[104]。银杏叶提取物通过抗炎预防视网膜病变,其分子机制可能是银杏内酯 B 下调 PAF 的表达^[105]。银杏内酯 B 作为 PAF 受体竞争性拮抗剂,抑制 PAF 表达防止白细胞-内皮交互作用及其下游炎症反应,从而降低视网膜内皮细胞损伤。银杏叶提取物也能显著降低缺氧条件下 HIF-1 α 和 VEGF 在视网膜色素上皮细胞的表达^[106]。

糖尿病中最常见的继发性糖尿病并发症是白内障,晶状体蛋白质变性而发生混浊,无痛渐进性视力丧失。糖尿病性白内障通常是后天性的持续性高血糖增加葡萄糖水平对眼睛晶状体产生影响,与胰岛素水平无关。过量的葡萄糖通过多元醇通路代谢,在晶状体内可将葡萄糖还原为山梨醇,导致晶状体内山梨醇的积累,渗透膨胀,随后晶状体纤维退化形成糖状白内障。醛糖还原酶(AR)是多元醇通路的限速酶,在高血糖状态时活力显著增加。AR 已成为糖尿病性白内障治疗的主要靶标,AR 抑制剂(ARI)可降低山梨醇的异常升高,预防或延迟糖尿病性白内障病变的进展^[107]。虽然一些化合物具有 AR 抑制作用,但这些化合物具有较差的药动学性质或严重的副作用,如索比尼尔的过敏反应,折那司他的肾毒性,因此需要开发新的更安全有效的药物,提高糖尿病患者的治疗效益^[108]。Elimam 等^[108]研究表明,银杏叶提取物可以有效抑制 AR,有望成为糖尿病性白内障甚至是 AR 失控的其他眼部疾病的治疗药物。

目前银杏叶提取物可以通过抗氧化应激、抑制 PAF 以及抑制多元醇通路等作用寻找到新的糖尿病并发症潜在治疗靶点,为糖尿病并发症的治疗带来新的希望。

9 结语

银杏由于具有多成分作用于机体多靶点的特点,具有较好的临床应用价值和前景。临床应用领域逐步加大,从最先的心脑血管疾病、哮喘到癌症、

非酒精性脂肪肝、镇痛、糖尿病并发症等。由于银杏类药物的广阔临床应用前景, 研究人员进行了大量的基础性研究, 初步阐明了银杏类药物的作用机制, 如扩张血管、增加血流量, 血小板拮抗作用, 抗氧化、清除自由基, 影响神经介质, 抗炎症反应, 抗凋亡等。当前在药物研发领域, 绿色天然资源的植物药受到越来越多的关注, 作为银杏的原产国, 中国无论在银杏的栽培面积方面还是在银杏产量方面, 均居世界首位。随着各种新兴生物学技术和方法的发展与应用, 对银杏药理作用的认识也会不断深入, 银杏资源将会人类的健康与发展做出更大的贡献。

参考文献

- [1] 张红梅. 天然药物银杏的化学成分和药理作用 [J]. 首都师范大学学报 (自然科学版), 2014, 35(3): 41-46, 66.
- [2] 郝功元. 银杏花粉多糖的提取分离及抗氧化性研究 [D]. 南京: 南京林业大学, 2009.
- [3] 唐于平, 楼凤昌, 王欢, 等. 银杏外种皮的化学成分和药理作用 [J]. 药学进展, 2000, 24(3): 152-155.
- [4] 赵东亚. 银杏外种皮有效成分的提取及生物活性的研究 [D]. 南京: 南京林业大学, 2013.
- [5] Wang Z, Zhang J, Ren T, et al. Targeted metabolomic profiling of cardio-protective effect of Ginkgo biloba L. extract on myocardial ischemia in rats [J]. Phytomedicine, 2016, 23(6): 621-31.
- [6] Braquet P. Proofs of involvement of PAF-acether in various immune disorders using BN 52021 (ginkgolide B): a powerful PAF-acether antagonist isolated from Ginkgo biloba L [J]. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res, 1986, 16: 179-98.
- [7] Loucks E. B, Symersky P, Qayumi A. K. Platelet-activating factor antagonism: a new concept in the management of regional myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Invest Surg, 1997, 10(6): 321-38.
- [8] Morgan E N, Boyle E M, Yun W, et al. Platelet-activating factor acetyl hydrolase prevents myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Circulation, 1999, 100(19 Suppl): 365-368.
- [9] Maerz S, Liu C H, Guo W, et al. Anti-ischaemic effects of bilobalide on neonatal rat cardiomyocytes and the involvement of the platelet-activating factor receptor [J]. Biosci Rep, 2011, 31(5): 439-447.
- [10] Zhang C, Wang D F, Zhang Z, et al. EGb 761 protects cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation injury and exerts inhibitory effect on ATM pathway [J]. J Microbiol Biotechnol, 2017, 7(3): 584-590.
- [11] Ran K, Yang D L, Chang Y T, et al. Ginkgo biloba extract post conditioning reduces myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 2703-2708.
- [12] 包怡敏, 刘爱华, 张志雄, 等. 银杏酮酯预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌组织炎症相关细胞因子含量的影响 [J]. 中西医结合学报, 2010, (04): 373-378.
- [13] Qiao Z Y, Huang J H, Ma J W, et al. Ginkgo biloba extract reducing myocardium cells apoptosis by regulating apoptotic related proteins expression in myocardium tissues [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(1): 347-353.
- [14] 杜健, 汪晨净, 景志敏. 心肌缺血再灌注损伤中钙超载和氧自由基作用机制研究 [J]. 卫生职业教育, 2009, (11): 121-123.
- [15] 刘爱华, 张志雄. 银杏酮酯对缺血豚鼠心室肌细胞 I (Ca-L) 和游离钙的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010, (3): 329-333.
- [16] 张志雄, 祁小燕, 徐有秋. 银杏苦内酯 B 对豚鼠模拟缺血心室肌细胞 L-型钙电流及胞内游离钙的影响 [J]. 生理学报, 2003, (1): 24-28.
- [17] Bersohn M. M. Sodium-calcium exchange expression in ischemic rabbit hearts [J]. Ann N Y Acad Sci, 1996, 779: 534-5.
- [18] Liu A H, Bao Y M, Wang X Y, et al. Cardio-protection by Ginkgo biloba extract 50 in rats with acute myocardial infarction is related to Na^+ - Ca^{2+} exchanger [J]. Am J Chin Med, 2013, 41(4): 789-800.
- [19] Ribeiro M L, Moreira L M, Arcari D P, et al. Protective effects of chronic treatment with a standardized extract of Ginkgo biloba L. in the prefrontal cortex and dorsal hippocampus of middle-aged rats [J]. Behav Brain Res, 2016, 313: 144-150.
- [20] Abdel-Wahab B A, Abd El-Aziz S M. Ginkgo biloba protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats [J]. Phytomedicine, 2012, 19(5): 444-450.
- [21] Ma L, Wang S, Tai F, et al. Effects of bilobalide on anxiety, spatial learning, memory and levels of hippocampal glucocorticoid receptors in male Kunming mice [J]. Phytomedicine, 2012, 20(1): 89-96.
- [22] Tanaka K, Galduroz R F, Gobbi L T, et al. Ginkgo biloba extract in an animal model of Parkinson's disease: a systematic review [J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11(4): 430-435.
- [23] Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, et al. Alzheimer's Disease: mechanism and approach to cell therapy [J]. Int J

- Mol Sci, 2015, 16(11): 26417-26451.
- [24] Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial [J]. J Neurol Sci, 2009, 283(1/2): 224-229.
- [25] Janssen I M, Sturtz S, Skipka G, et al. Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160(21/22): 539-546.
- [26] Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial [J]. Pharmacopsychiatry, 2012, 45(2): 41-46.
- [27] Tarasoff-Conway J M, Carare R O, Osorio R S, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-70.
- [28] Galasko D, Bell J, Mancuso J Y, et al. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-Abeta interactions in Alzheimer disease [J]. Neurology, 2014, 82(17): 1536-42.
- [29] Erickson M A, Niehoff M L, Farr S A, et al. Peripheral administration of antisense oligonucleotides targeting the amyloid-beta protein precursor reverses AbetaPP and LRP-1 overexpression in the aged SAMP8 mouse brain [J]. J Alzheimers Dis, 2012, 28(4): 951-60.
- [30] Yan F L, Zheng Y, Zhao F D. Effects of ginkgo biloba extract EGb 761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia [J]. Acta Neuropathol, 2008, 116(5): 529-535.
- [31] Wan W B, Cao L, Liu L M, et al. EGb 761 provides a protective effect against Abeta1-42 oligomer-induced cell damage and blood-brain barrier disruption in an in vitro bEnd.3 endothelial model [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113126.
- [32] Jazvinscak Jembrek M, Hof P R, Simic G. Ceramides in Alzheimer's Disease: key mediators of neuronal apoptosis induced by oxidative stress and abeta accumulation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 346783.
- [33] Liu L, Zhang C, Kalionis B, et al. EGb 761 protects against Abeta1-42 oligomer-induced cell damage via endoplasmic reticulum stress activation and Hsp70 protein expression increase in SH-SY5Y cells [J]. Exp Gerontol, 2016, 75: 56-63.
- [34] Yin Y, Ren Y, Wu W, et al. Protective effects of bilobalide on Abeta(25-35) induced learning and memory impairments in male rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 106: 77-84.
- [35] Wan W, Zhang C, Danielsen M, et al. EGb 761 improves cognitive function and regulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse [J]. Exp Gerontol, 2016, 81: 92-100.
- [36] Liu X, Hao W, Qin Y, et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Brain Behav Immun, 2015, 46: 121-31.
- [37] Tchantchou F, Lacor P N, Cao Z, et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(4): 787-798.
- [38] Lang D, Kiewert C, Mdzinarishvili A, et al. Neuroprotective effects of bilobalide are accompanied by a reduction of ischemia-induced glutamate release *in vivo* [J]. Brain Res, 2011, 1425: 155-63.
- [39] Kwon K J, Lee E J, Cho K S, et al. Ginkgo biloba extract (Egb761) attenuates zinc-induced tau phosphorylation at Ser262 by regulating GSK3 β activity in rat primary cortical neurons [J]. Food Funct, 2015, 6(6): 2058-67.
- [40] Zhang L D, Ma L, Zhang L, et al. Hyperbaric oxygen and ginkgo biloba extract ameliorate cognitive and memory impairment via nuclear factor Kappa-B pathway in rat model of Alzheimer's Disease [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(22): 3088-3093.
- [41] Fang X, Jiang Y, Ji H, et al. The synergistic beneficial effects of ginkgo flavonoid and coriolus versicolor polysaccharide for memory improvements in a mouse model of dementia [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 128394.
- [42] 王红梅, 贺永贵, 伊红丽, 等. 脑缺血再灌注损伤发生机制及治疗进展 [J]. 河北联合大学学报(医学版), 2014, (02): 186-188.
- [43] 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 [J]. 中药材, 2010, (04): 578-580.
- [44] 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, (8): 1105-1110.
- [45] 兰新新, 曹 磊, 王林晓, 等. 银杏内酯注射液抑制脑缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, (6): 634-639.
- [46] Swanson R A, Ying W, Kauppinen T M. Astrocyte influences on ischemic neuronal death [J]. Curr Mol Med, 2004, 4(2): 193-205.
- [47] Leis J A, Bekar L K, Walz W. Potassium homeostasis in the ischemic brain [J]. Glia, 2005, 50(4): 407-416.
- [48] Pascual J M, Carceller F, Roda J M, et al. Glutamate,

- glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 1048-1057.
- [49] Jahanshahi M, Nikmahzar E, Yadollahi N, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract (EGB 761) on astrocytes of rat hippocampus after exposure with scopolamine [J]. *Anat Cell Biol*, 2012, 45(2): 92-96.
- [50] Tulsulkar J, Shah Z A. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(2): 189-197.
- [51] Shah Z A, Nada S E, Dore S. Heme oxygenase 1, beneficial role in permanent ischemic stroke and in Ginkgo biloba (EGb 761) neuroprotection [J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 248-255.
- [52] Pan C, Liu N, Zhang P, et al. EGB761 ameliorates neuronal apoptosis and promotes angiogenesis in experimental intracerebral hemorrhage via RSK1/GSK3beta pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, doi: 10.1007/s12035-016-0363-8.
- [53] Jiang M, Li J, Peng Q, et al. Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 167.
- [54] Goldie M, Dolan S. Bilobalide, a unique constituent of Ginkgo biloba, inhibits inflammatory pain in rats [J]. *Behav Pharmacol*, 2013, 24(4): 298-306.
- [55] Cao W L, Huang H B, Fang L, et al. Protective effect of ginkgo proanthocyanidins against cerebral ischemia/reperfusion injury associated with its antioxidant effects [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(11): 1779-1783.
- [56] Xu L, Hu Z, Shen J, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on cerebral oxygen and glucose metabolism in elderly patients with pre-existing cerebral ischemia [J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(2): 220-5.
- [57] Guo S G, Guan S H, Wang G M, et al. Clinical research of persimmon leaf extract and ginkgo biloba extract in the treatment of vertebrobasilar insufficiency [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29(1): 151-7.
- [58] McKenna D J, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications [J]. *Altern Ther Health Med*, 2001, 7(5): 70-86, 88-90.
- [59] 万冬宇, 黄维义. 银杏叶提取物抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, (1): 131-133.
- [60] 李欣, 廖新学, 廖晓星, 等. 银杏叶提取物对动脉粥样硬化的防治作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, (9): 609-611.
- [61] 王丽萍, 刘春喜. 银杏叶片治疗动脉粥样硬化疗效临床观察 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, (13): 1702-1703.
- [62] Gautam J, Kushwaha P, Swarnkar G, et al. EGB 761 promotes osteoblastogenesis, lowers bone marrow adipogenesis and atherosclerotic plaque formation [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(12): 1134-1142.
- [63] Ou H C, Hsieh Y L, Yang N C, et al. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced endothelial dysfunction via an AMPK-dependent mechanism [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(2): 274-85.
- [64] 屈玉春, 王晶, 唐波炎, 等. 银杏叶提取物对动脉粥样硬化过程中 NF- κ B 表达的作用及机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, (6): 726-727.
- [65] Wei J M, Wang X, Gong H, et al. Ginkgo suppresses atherosclerosis through downregulating the expression of connexin 43 in rabbits [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(2): 340-346.
- [66] Chen J S, Chen Y H, Huang P H, et al. Ginkgo biloba extract reduces high-glucose-induced endothelial adhesion by inhibiting the redox-dependent interleukin-6 pathways [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 49. doi: 10.1186/1475-2840-11-49.
- [67] 朱贵月, 朱伟, 潘凌云, 等. 银杏叶片对动脉粥样硬化性大鼠主动脉壁清道夫受体 A 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, (4): 449-453.
- [68] Cai Z, Wang C, Liu P, et al. Ginkgo biloba extract in combination with sorafenib is clinically safe and tolerable in advanced hepatocellular carcinoma patients [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(12): 1295-1300.
- [69] Ahmed H H, Shousha W G, El-Mezayen H A, et al. Biochemical and molecular evidences for the antitumor potential of Ginkgo biloba leaves extract in rodents [J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(1): 25-33. doi: 10.18388/abp.2015_1200. Epub 2016 Oct 14.
- [70] Park Y J, Ahn H Y, Kim H R, et al. Ginkgo biloba extract EGB 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 87: 157-65.
- [71] Liu S Q, Xu C Y, Qin M B, et al. Ginkgo biloba extract enhances chemotherapy sensitivity and reverses chemoresistance through suppression of the KSR1-mediated ERK1/2 pathway in gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2871-82.
- [72] Zhang Y, Chen A Y, Li M, et al. Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces

- apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. J Surg Res, 2008, 148(1): 17-23.
- [73] Jeon Y J, Jung S N, Yun J, et al. Ginkgetin inhibits the growth of DU-145 prostate cancer cells through inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 activity [J]. Cancer Sci, 2015, 106(4): 413-420.
- [74] You O H, Kim S H, Kim B, et al. Ginkgetin induces apoptosis via activation of caspase and inhibition of survival genes in PC-3 prostate cancer cells [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(9): 2692-2695.
- [75] Pretner E, Amri H, Li W, et al. Cancer-related overexpression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and cytostatic anticancer effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) [J]. Anticancer Res, 2006, 26(1a): 9-22.
- [76] 李俊, 傅恩赐, 许爱华, 等. GBEE 对荷瘤小鼠 IL-2、IL-12、TNF- α 及 TGF- α 水平的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, (5): 415-417.
- [77] Hu B Y, Gu Y H, Cao C J, et al. Reversal effect and mechanism of Ginkgo biloba exocarp extracts in multidrug resistance of mice S180 tumor cells [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2053-2062.
- [78] 吴倩, 许爱华, 杨茜, 等. 银杏外种皮提取物有效部位 GBEE-2 对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡及其通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, (3): 270-273.
- [79] Han D, Cao C, Su Y, et al. Ginkgo biloba exocarp extracts inhibits angiogenesis and its effects on Wnt/beta-catenin-VEGF signaling pathway in Lewis lung cancer [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 192: 406-412.
- [80] 陈颖, 茅蕾蕾, 胡碧原, 等. 银杏外种皮提取物联合顺铂对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤增效减毒作用 [J]. 中国新药杂志, 2014, (13): 1569-1573.
- [81] 沈婷婷, 许爱华, 郑媛媛, 等. 银杏外种皮提取物对 C₅₇BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, (1): 67-71.
- [82] Zhou C, Li X, Du W, et al. Antitumor effects of ginkgolic acid in human cancer cell occur via cell cycle arrest and decrease the Bcl-2/Bax ratio to induce apoptosis [J]. Chemotherapy, 2010, 56(5): 393-402.
- [83] Ma J, Duan W, Han S, et al. Ginkgolic acid suppresses the development of pancreatic cancer by inhibiting pathways driving lipogenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6(25): 20993-1003.
- [84] Babayigit A, Olmez D, Karaman O, et al. Effects of Ginkgo biloba on airway histology in a mouse model of chronic asthma [J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30(2): 186-91.
- [85] Chu X, Ci X, He J, et al. A novel anti-inflammatory role for ginkgolide B in asthma via inhibition of the ERK/MAPK signaling pathway [J]. Molecules, 2011, 16(9): 7634-48.
- [86] 翁晓静, 陈莉莉, 张洪泉. 银杏叶总黄酮对哮喘小鼠模型支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞凋亡的影响 [J]. 药学报, 2008, 43(5): 480-483.
- [87] 唐以军. 银杏叶制剂对哮喘 T 淋巴细胞及其与 PKC 关系影响的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [88] Choi Y H, Jin G Y, Li L C, et al. Inhibition of protein kinase C delta attenuates allergic airway inflammation through suppression of PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 alpha/VEGF pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81773.
- [89] 杨莉, 姚春所, 吴志远, 等. 二苯乙烯化合物 Vam3 对哮喘小鼠气道炎症以及 ICAM-1、NF- κ B 和 MMP-9 活性的影响 [J]. 药学报, 2010, (12): 1503-1508.
- [90] 李艳. 银杏叶提取物防治哮喘小鼠气道重塑机制的研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- [91] Jeong H S, Kim K H, Lee I S, et al. Ginkgolide A ameliorates non-alcoholic fatty liver diseases on high fat diet mice [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 625-634.
- [92] 林秋香. 银杏黄酮对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏 NF- κ B p65 的影响 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2014.
- [93] 杨青, 赵辉, 周爱珍, 等. 复方银杏提取物对高脂高糖饮食诱导的非酒精性脂肪性肝 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(11): 852-858.
- [94] Zhu C, Li W, Xu F, et al. Effects of Ginkgo Biloba Extract EGb-761 on Neuropathic Pain in Mice: Involvement of Opioid System [J]. Phytother Res, 2016, 30(11): 1809-1816.
- [95] Yu X, Chen C, Ke Q, et al. EGb761 Ameliorates neuropathic pain by scavenging reactive oxygen species [J]. Pharmacology, 2015, 95(5/6): 293-299.
- [96] Zhao Y, Yu J, Liu J, et al. The Role of Liuwei Dihuang Pills and Ginkgo Leaf Tablets in treating diabetic complications [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 7931314.
- [97] He Y T, Xing S S, Gao L, et al. Ginkgo biloba attenuates oxidative DNA damage of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose [J]. Pharmazie, 2014, 69(3): 203-207.
- [98] Saini A S, Taliyan R, Sharma P L. Protective effect and mechanism of Ginkgo biloba extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats [J]. Pharmacogn Mag, 2014, 10(38): 172-178.
- [99] Zhao M, Wang X X, Wan W H. Effects of the ginkgo biloba extract on the superoxide dismutase activity and apoptosis of endothelial progenitor cells from diabetic

- peripheral blood [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1): 220-227.
- [100] Lu Q, Zuo W Z, Ji X J, et al. Ethanollic Ginkgo biloba leaf extract prevents renal fibrosis through Akt/mTOR signaling in diabetic nephropathy [J]. Phytomedicine, 2015, 22(12): 1071-1078.
- [101] Tang D, Yu Y, Zheng X, et al. Comparative investigation of *in vitro* biotransformation of 14 components in Ginkgo biloba extract in normal, diabetes and diabetic nephropathy rat intestinal bacteria matrix [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 100: 1-10.
- [102] Behl T, Kotwani A. Chinese herbal drugs for the treatment of diabetic retinopathy [J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(3): 223-235
- [103] Moshetova L K, Vorob'eva I V, Alekseev I B, et al. Results of the use of antioxidant and angioprotective agents in type 2 diabetes patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration [J]. Vestn Oftalmol, 2015, 131(3): 34-40, 42-44.
- [104] Huynh T P, Mann S N, Mandal N A. Botanical compounds: effects on major eye diseases [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 549174.
- [105] Garland R C, Sun D, Zandi S, et al. Noninvasive molecular imaging reveals role of PAF in leukocyte-endothelial interaction in LPS-induced ocular vascular injury [J]. Faseb j, 2011, 25(4): 1284-1294.
- [106] Oh J H, Oh J, Togloom A, et al. Effects of ginkgo biloba extract on cultured human retinal pigment epithelial cells under chemical hypoxia [J]. Curr Eye Res, 2013, 38(10): 1072-1082.
- [107] Maccari R, Ottana R. Targeting aldose reductase for the treatment of diabetes complications and inflammatory diseases: new insights and future directions [J]. J Med Chem, 2015, 58(5): 2047-67.
- [108] Elimam D M, Ibrahim A S, Liou G I, et al. Olive and ginkgo extracts as potential cataract therapy with differential inhibitory activity on aldose reductase [J]. Drug Discov Ther, 2017, 11(1): 41-46.