

用及其机制的研究报道。本实验研究了香加皮正丁醇相提取物宝藜苷-成分对人食管癌细胞 Eca-109 细胞周期及周期蛋白 Cyclin B1 表达的影响。

实验结果显示,25、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  宝藜苷-可明显抑制 Eca-109 细胞的增殖,作用 48 h 的  $\text{IC}_{50}$  为 24.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Eca-109 细胞经 25、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  宝藜苷-处理 48 h 后, $G_0/G_1$  期细胞比例明显减少, $G_2/M$  期细胞逐渐增多,S 期细胞减少(但变化不明显,可能与宝藜苷-抑制 Eca-109 细胞增殖无关),细胞周期被阻滞在  $G_2/M$  期。这可能是其抑制 Eca-109 细胞增殖的原因之一。另外,经 25、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  宝藜苷-处理 48 h 后,Eca-109 细胞中 Cyclin B1 mRNA 表达随宝藜苷-质量浓度的增加而降低,同样,Cyclin B1 蛋白表达水平也随宝藜苷-质量浓度的增加而降低。提示宝藜苷-可能是通过降低 Cyclin B1 表达,减少 Cyclin B1-CD K1 复合物的形成,阻止细胞从  $G_0$  期进入 M 期,同时也阻止 M 期过程,从而将细胞周期阻滞在  $G_2/M$  期。

以上实验结果表明,香加皮宝藜苷-可显著抑制 Eca-109 细胞增殖。该作用可能与下调细胞周期蛋白 Cyclin B1 的表达,从而引起细胞周期阻滞有

关。这些作用的进一步研究,可为香加皮抗肿瘤作用的开发和利用奠定基础。

参考文献:

- [1] 《中国药典》[S]. 一部. 2005.
- [2] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2000.
- [3] 张援虎,王锋鹏. 杠柳属植物化学成分研究进展 [J]. 天然产物研究与开发,2003,15(2):157-161.
- [4] 单保恩,赵连梅,艾军,等. 香加皮羽扇豆烷乙酸酯对外周血淋巴细胞免疫调节功能的影响 [J]. 中草药,2008,39(7):1035-1039.
- [5] 单保恩,李俊新,张静. 香加皮水提取物诱导人胃癌细胞 BGC-823 凋亡及其作用机制 [J]. 中草药,2005,36(8):1184-1188.
- [6] 张静,单保恩,刘刚. 香加皮乙酸乙酯提取物诱导人乳腺癌 MCF27 细胞凋亡的研究 [J]. 肿瘤,2006,26(5):418-421.
- [7] 朱月蓉,邱红,刘军权,等. 茶多酚对人 T 淋巴细胞和结肠癌细胞株 SW-480 的影响 [J]. 江苏大学学报(医学版),2008,18(4):351-355.
- [8] 李润青,单保恩. 槲皮素对结肠癌细胞 SW480 增殖、细胞周期和 cyclin B1 蛋白表达的影响 [J]. 癌变·畸变·突变,2007,19(5):384-387.
- [9] 李娟,胡永华. 葛根素对人小细胞肺癌 H446 细胞周期和相关周期蛋白表达的影响 [J]. 中草药,2008,39(10):1535-1537.
- [10] 潘卫东. 黄芩素对人白血病细胞 K562 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 安徽中医学院学报,2007,26(5):18-20.

## 白果内酯对谷氨酸兴奋毒性致神经损害的保护作用

徐静<sup>1</sup>,孙长凯<sup>2\*</sup>,王冬梅<sup>1</sup>,徐红<sup>1</sup>,张健<sup>2</sup>,张玉梅<sup>2</sup>,马辉<sup>2</sup>,王禄<sup>2</sup>,吴兰香<sup>2</sup>

(1. 大连医科大学机能学实验室,辽宁大连 116044; 2. 大连医科大学脑疾病研究所,辽宁大连 116044)

**摘要:**目的 观察不同剂量白果内酯对谷氨酸致海马神经元损害的影响,以探讨白果内酯在抗兴奋毒性神经损害中的应用价值。方法 原代培养新生 SD 大鼠海马神经元,建立谷氨酸诱导的兴奋毒性模型;采用台盼蓝染色、TUNEL 染色凋亡神经元测定及乳酸脱氢酶(LDH)活性测定的方法观察不同剂量白果内酯的神经保护作用,并与谷氨酸 NMDA (*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸盐)受体非竞争性拮抗剂 MK-801 的神经保护作用相比较。结果 在一定剂量范围内,白果内酯可提高谷氨酸损伤的海马神经元细胞的存活率,降低细胞凋亡率,减少细胞中 LDH 的漏出,具有剂量依赖性,于 100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  剂量下呈现最佳神经保护效果,但弱于 MK-801 (浓度为 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )。结论 白果内酯对谷氨酸诱导的兴奋毒性神经损害具有保护作用。

**关键词:**白果内酯;谷氨酸;海马神经元

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)10-1593-05

### Neuroprotective effect of bilobalide against neuronal damage by glutamate-induced excitotoxicity

XU Jing<sup>1</sup>, SUN Chang-kai<sup>2\*</sup>, WANG Dong-mei<sup>1</sup>, XU Hong<sup>1</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>,  
ZHANG Yu-mei<sup>2</sup>, MA Hui<sup>2</sup>, WANG Lu<sup>2</sup>, WU Lan-xiang<sup>2</sup>

(1. Functional Laboratory, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. Institute for Brain Disorders, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

\* 收稿日期:2008-12-05

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30400143)

作者简介:徐静(1977—),女,辽宁省大连市人,硕士,于大连医科大学机能学实验室从事教学、科研工作,研究方向为神经生理。

Tel: 13940950516 E-mail: jingjingflash@163.com

**Abstract : Objective** To observe the effect of bilobalide in different administration modes against glutamate-induced neuronal damage so that their application value was determined. **Methods** Based on glutamate-induced excitotoxicity to primarily culture hippocampal neuron of neonatal Sprague-Dawley (SD) rat , trypan blue , TUNEL , and LDH were utilized in our experiment to study the protective effect of bilobalide on neuron in different doses , as well as to compare with the NMDA receptor uncompetitive antagonist-MK-801. **Results** Bilobalide could increase cell survival rate , reduce apoptosis rate , and decrease LDH leakage in different degrees and in a dose depend manner within the certain range. The maximal protection of bilobalide was achieved at a concentration of 100  $\mu\text{mol/L}$  , but inferior to MK-801 (10  $\mu\text{mol/L}$ ). **Conclusion** Treatment with bilobalide could protect the neurons against glutamate-induced excitotoxicity.

**Key words:** bilobalide ; glutamate ; hippocampal neuron

脑卒中、癫痫等急性脑疾病和肌萎缩侧索硬化症、帕金森病等慢性神经退行性疾病都被认为与谷氨酸诱导的兴奋毒性神经损害有关。人们针对这个靶点致力于研制各种神经保护剂,但至今缺少有效干预手段。银杏叶提取物用于抗兴奋毒性神经损害的研究很多<sup>[1,2]</sup>,我国银杏资源丰富,白果内酯是从银杏叶中提取得到的萜内酯的有效部位,是传统的银杏叶提取物的重要活性成分,白果内酯能促进神经生长,防止脑、脊髓神经脱髓鞘<sup>[3]</sup>,国外有研究表明其神经营养、神经保护作用强于银杏内酯<sup>[4]</sup>,然而国内没有相关报道,本实验利用原代培养海马神经元的谷氨酸兴奋毒性神经损害模型,经预处理给药模式观察了不同剂量白果内酯对神经元损伤的影响,以探讨白果内酯在抗谷氨酸兴奋毒性神经损害中的应用价值。

1 材料

1.1 实验动物:新生(出生 24 h 以内)SD 大鼠,由大连医科大学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂与药物:DMEM 干粉、谷氨酰胺、N<sub>2</sub>、B<sub>27</sub>、青霉素-链霉素、胎牛血清、马血清(Gibco 公司),10% 多聚赖氨酸、阿糖胞苷、L-谷氨酸、甘氨酸、DEPC 水、PI、单克隆 anti- $\beta$ -Actin、白果内酯(Sigma 公司),TritonX-100、胰蛋白酶(Amresco 公司),防淬灭试剂盒、Trizol 试剂(Invitrogen 公司),MK-801[谷氨酸 NMDA (*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸盐)受体非竞争性拮抗剂,Calbiochem 公司],乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(Roche 公司),Dead End<sup>TM</sup> Fluorometric TUNEL System、RNase-Free DNase (Promega 公司),小鼠抗大鼠 NeuN 单克隆抗体(Chemicon 公司)。

2 方法

2.1 神经元培养:参照已有的神经细胞培养方法<sup>[5]</sup>。取 24 h 内新生的 SD 大鼠,在无菌条件下分离出双侧海马,以 0.125% 胰蛋白酶消化(37

30 min),分散并制成细胞悬液,以培养液(含 78% DMEM、10% 胎牛血清、10% 马血清、1% 谷氨酰胺、1% 青链霉素双抗)稀释至细胞密度为  $1 \times 10^6/\text{cm}^2$  和  $2 \times 10^5/\text{cm}^2$  的细胞悬液,用 200 目尼龙网滤过,接种于包被有 10% 多聚赖氨酸的 3.5 mm 培养皿和 24 孔板内的盖玻片上,放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、含 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱内进行培养。24 h 后换成维持液(含有 90% DMEM、5% 马血清、1% N<sub>2</sub>、2% B<sub>27</sub>、1% 谷氨酰胺、1% 青链霉素双抗),第 5 天,向培养液中加入细胞分裂抑制剂阿糖胞苷 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以抑制非神经细胞的过度增殖,作用 48 h 后更换新鲜培养液,以后每周换液 2 次,每次更换半量。

2.2 神经细胞鉴定:取培养 18 d 的海马神经元,用神经细胞核特异性标记物 NeuN 进行抗血清免疫细胞化学染色,并随机计数 500 个细胞,计算 NeuN 阳性细胞百分率,神经元数目为 95% 以上(图 1),用于实验。

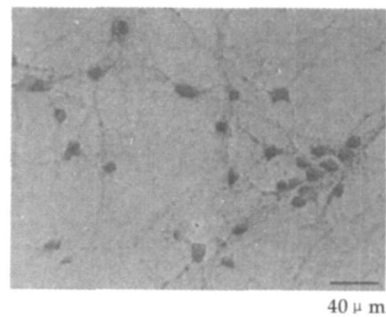


图 1 海马神经元 NeuN 免疫细胞化学染色

Fig. 1 Phase-bright micrograph of rat hippocampal neurons stained with NeuN

2.3 实验分组、药物处理:培养 18 d 的海马神经元随机分为 4 组,即对照组:暴露于含有 0.9% 生理盐水的维持液中 15 min,弃去该维持液,换上新鲜的维持液继续培养 18 h;谷氨酸损伤组:参照文献方法<sup>[6,7]</sup>,培养的神经元暴露于含 100  $\mu\text{mol/L}$  谷氨酸和 10  $\mu\text{mol/L}$  甘氨酸的维持液 15 min,弃去该维持

液,换上新鲜的维持液继续培养 18 h 以评价谷氨酸的兴奋毒性,即为模型组;MK-801 组:在谷氨酸暴露前 2 min 加入 MK-801 (终浓度为 10 μmol/L),其余处理同模型组,继续培养 18 h;白果内酯预处理组:以不同剂量白果内酯(分别为 25、50、100、200 μmol/L)采用预处理给药模式,即在加入谷氨酸前 3 d 加入药物,持续作用至加入谷氨酸后 18 h 以评价毒性。以上每组设 2 个平行皿,实验重复 3 次。

### 2.4 谷氨酸毒性评价

2.4.1 台盼蓝染色:室温下将培养细胞以 0.4% 台盼蓝染色 10 min,4% 多聚甲醛在 4℃ 下固定至少 30 min。倒置显微镜下随机计数 50 个相邻视野中未蓝染的细胞,即存活细胞,计算细胞存活率。

细胞存活率 = (实验组细胞存活数/对照组细胞存活数) × 100%

2.4.2 凋亡神经元测定:按照 DeadEnd™ Fluorometric TUNEL System 试剂盒要求,显色后在荧光倒置显微镜下随机计数 50 个相邻视野中 TUNEL 阳性和阴性神经元数目(阳性神经元显绿

色,全部神经元显红色)。计算细胞凋亡率。

细胞凋亡率 = TUNEL 阳性总数 / (TUNEL 阳性总数 + TUNEL 阴性总数) × 100%

2.4.3 LDH 活性测定:参照 LDH 试剂盒说明书操作。计算 LDH 泄漏率。

LDH 泄漏率 = 细胞外 LDH 活性 / 细胞总的 LDH 活性 × 100%

2.5 统计学方法:实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析判断均数差异的显著性,所有数据用 SPSS 13.0 软件进行分析。

## 3 结果

3.1 对细胞存活率的影响:药物对细胞形态的影响见图 2。对照组神经元折光性强,有明显立体感,突起交织成网;谷氨酸暴露后 18 h,接近 65% 神经元失去正常光晕,胞体变圆,突起断裂,甚至溶解为碎片;经预处理给药模式的白果内酯处理后,细胞均保持了较好的形态,并且呈剂量依赖方式提高了细胞的存活率(图 3)。白果内酯在 100 μmol/L 的剂量下有最佳的保护效果,但弱于 MK-801 (10 μmol/L) 组。

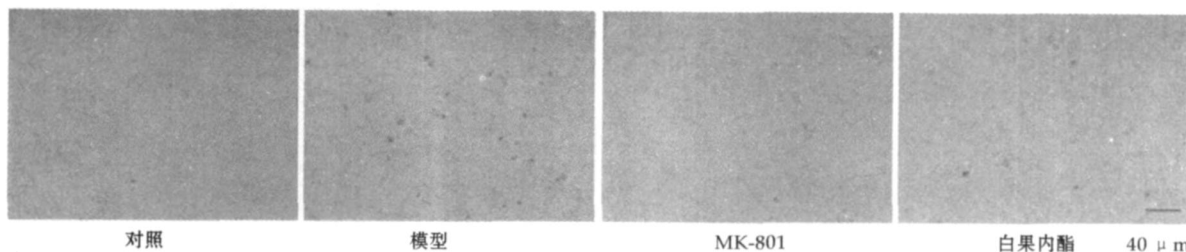
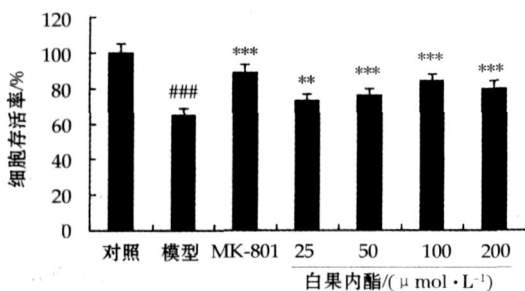


图 2 海马神经元台盼蓝染色

Fig. 2 Phase-bright micrographs of rat hippocampal neurons stained with Trypan blue



与对照组比较: ###  $P < 0.01$

与模型组比较: \*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$

###  $P < 0.001$  vs control group

\*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$  vs model group

图 3 白果内酯对神经元细胞存活率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Fig. 3 Effect of bilobalide on cell survival rate of hippocampal neurons ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

3.2 对细胞凋亡率的影响:对照组可观察到少数染色阳性的细胞,经谷氨酸处理后 TUNEL 阳性细胞

增多(图 4),凋亡率接近 37%,预处理给药白果内酯可明显降低凋亡率(图 5),其保护效果仍弱于 MK-801 组。

3.3 对 LDH 泄漏率的影响:谷氨酸作用后 LDH 泄漏率增加,与对照组相比有显著性差异,白果内酯处理可降低 LDH 泄漏率,其效果弱于 MK-801 组(图 6)。

## 4 讨论

NMDA 受体是谷氨酸受体中研究最早也是最多的受体<sup>[8]</sup>,在谷氨酸介导的兴奋毒性损伤中起关键性作用,在皮质、海马、纹状体、杏仁核、下丘脑及小脑扁桃体均有广泛分布,以大脑皮质和海马的受体结构密度最高<sup>[9]</sup>。近 20 多年以来,试图通过选择性干预 NMDA 过度激活所介导的神经兴奋毒性损害,为兴奋毒性相关疾病提供有效的防治手段,是基础与临床神经科学研究始终追求的一个重要目标。

时最大能承受细菌内毒素的量为 5 EU/(kg·h), 人均体质量按 60 kg 计算, 则人体最大能承受细菌内毒素的量为  $5 \times 60 = 300$  EU/(kg·h), 根据《中国药典》2005 年版二部得 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液中细菌内毒素不得大于 0.5 EU/mL, 则 250 mL 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液中含细菌内毒素限值为  $0.5 \times 250 = 125$  EU, 则热毒宁注射液中细菌内毒素限值(L)为  $(300 - 125) / 20 = 8.75$  EU/mL。

2.2 标准曲线的可靠性试验: 用细菌内毒素检查用水对细菌内毒素标准品溶解, 并稀释至最终浓度为 2.0、0.5、0.125、0.031 25 EU/mL 的溶液。各取 0.1 mL 分别加到预先装有复溶的 0.1 mL 鲎试剂反应管内, 混合均匀, 进行检测, 同时设阴性对照管, 其中每一浓度重复 3 管, 检测时间设定为 3 600 s, 见表 1, 得回归方程  $\lg T = 3.0655 - 0.244 \lg C$ ,  $r = -0.9985$ , 最低内毒素检测浓度  $\rho_1 = 0.03125$  EU/mL, 空白对照管在规定检测时间外, 内毒素标准曲线成立。

表 1 标准曲线的可靠性试验

Table 1 Reliability of standard curve

样品溶液/ (EU·mL <sup>-1</sup> )	反应时间/s	实测内毒素浓度/ (EU·mL <sup>-1</sup> )	变异系数
0	> 3 600	0	
	> 3 600	0	
	> 3 600	0	
2.0	997	1.858 7	0.25
	1 002		
	1 000		
0.5	1 368	0.527 4	0.63
	1 359		
	1 351		
0.125	1 833	0.139 9	2.53
	1 867		
	1 928		
0.312 5	2 904	0.028 5	4.54
	2 654		
	2 755		

### 2.3 干扰预试验

2.3.1 供试品最大有效稀释倍数(MVD)的计算<sup>[1]</sup>: 按  $MVD = CL / \rho_1$  计算, 式中 C 为供试品的溶液浓度, 其中当 L 以 EU/mL 表示时, C 为 1.0 mL/mL, L 为供试品的内毒素限值(为 8.75.0 EU/ml),  $\rho_1$  为标准曲线的最低浓度 0.031 25 EU/mL, 计算得供试品的 MVD 为 280 倍。

2.3.2 供试品溶液的预干扰试验: 将热毒宁注射液用细菌内毒素检查用水依次稀释为 15、30、60、120、240 倍, 每个倍数两个平行样, 记为 A<sub>i</sub> 液; 同时另取 5 管, 进行同样倍数稀释, 并在稀释液中添加近中点

内毒素浓度  $\rho_m$  为 0.5 EU/mL 的细菌内毒素标准液, 作为供试品阳性对照管, 记为 B<sub>i</sub> 液。分别取上述各液 0.1 mL 加入预先加有 0.1 mL 鲎试剂溶液的反应管内, 混匀后立刻插入浊度仪内进行检测, 其中每个浓度重复 2 管, 计算回收率[回收率 = (B<sub>i</sub> 液内毒素浓度值 - A<sub>i</sub> 液内毒素浓度值) /  $\rho_m \times 100\%$ ], 结果见表 2。可见 60、120、240 稀释倍数下的热毒宁注射液添加内毒素的回收率均在 50% ~ 200%, 为了得到更好的回收率, 干扰试验时选用 120 倍稀释液。

表 2 热毒宁注射液干扰预试验结果

Table 2 Determination of pre-interference test of Reduning Injection

稀释液倍数	内毒素浓度/(EU·mL <sup>-1</sup> )		回收率/%
	A <sub>i</sub>	B <sub>i</sub>	
15	< 0.031 25	0	0
30	< 0.031 25	0.095 3	19
60	< 0.031 25	0.044 42	88
120	< 0.031 25	0.677	135
240	< 0.031 25	0.717 5	143

2.3.3 供试品溶液的干扰试验: 取 7 批热毒宁注射液, 细菌内毒素检查用水分别稀释 120 倍, 另取 7 管进行同样倍数稀释, 并在稀释液中添加近中点内毒素浓度  $\rho_m$  为 0.5 EU/mL 的细菌内毒素标准溶液, 作为供试品阳性对照管。同时制备内毒素标准曲线各浓度系列, 分别取上述各液 0.1 mL 加入预先加有 0.1 mL 鲎试剂溶液的反应管内, 混匀后立刻插入浊度仪内进行检测, 其中每一浓度重复 2 管, 结果见表 3。结果表明: 热毒宁注射液中的内毒素均在检测限以下, 且添加内毒素回收率均在 50% ~ 200%, 表明热毒宁注射液在稀释 120 倍时, 检测已完全排除了干扰因素影响。且实测内毒素值也恰在选用细菌内毒素标准曲线以内, 故热毒宁注射液的日常检验取 120 倍稀释液即可。

表 3 热毒宁注射液干扰试验结果

Table 3 Determination of interference test of Reduning Injection

批号	内毒素浓度/(EU·mL <sup>-1</sup> )		回收率/%
	120 倍液	120/ $\rho_m$ 液	
080309	< 0.031 25	0.704 9	139
080501	< 0.031 25	0.953 4	190
080601	< 0.031 25	0.966 8	193
080701	< 0.031 25	0.456 0	91
080801	< 0.031 25	0.906 8	181
080905	< 0.031 25	0.965 2	193
081005	< 0.031 25	0.943 5	188

2.4 供试品的检测: 按上述细菌内毒素定量测定法规定方法, 按 8.75 EU/mL 内毒素限值对 11 批热

NMDA 受体非竞争性拮抗剂 MK-801 虽可明显对抗谷氨酸的兴奋毒性作用,但大量的实验证明其易引起低血压、呼吸抑制、记忆损害、拟精神病症状等副作用,因而限制了其临床应用。随着药物开发“绿色浪潮”时代的到来,来源于天然植物的银杏叶萜内酯越来越受到重视。

银杏叶提取物用于脑保护的研究很多,其机制研究一直是近年来研究的热点问题。而银杏叶提取物的神经保护作用与银杏的成分密切相关,银杏叶提取物主要包括银杏黄酮及萜类两大类物质,随着对银杏叶提取物有效成分认识的逐步深化,黄酮作为银杏中主要有效成分和质量指标的地位逐步下降,而作为银杏叶中主要活性成分的萜内酯的研究成为焦点所在,现已证明银杏萜内酯为银杏叶提取物中主要的药效成分<sup>[10]</sup>。银杏萜内酯分为二萜类化合物和倍半萜化合物白果内酯,它们都具有 2 个五元内酯环和 1 个罕见的舒丁基等结构特征,迄今尚未发现存在于其他任何植物中。二萜类化合物银杏内酯作为公认的血小板活化因子受体拮抗剂,其药理作用已得到充分证实。白果内酯拮抗血小板活化因子作用较弱,但对神经系统有保护作用,白果内酯可用于治疗脱髓鞘脑、脊髓和神经疾病,可能与神经系统生理活性有关<sup>[11]</sup>,国外亦有报道白果内酯对大鼠脑缺血和半球脑缺血有保护作用<sup>[12]</sup>,还可提高经氰化物处理的原代培养鸡胚神经元的存活性,其机制尚有待于进一步探讨。而抗谷氨酸兴奋毒性神经损害方面研究国内尚无报道。本实验中观察到谷氨酸的兴奋毒性损害同时存在坏死与凋亡,白果内酯能不同程度地对抗谷氨酸兴奋毒性损伤,其预处理给药途径能明显提高海马神经元细胞的存活率,

降低凋亡率,减少 LDH 漏出,并且其保护作用在一定范围内呈剂量依赖的方式,因此将其用于高危人群的预防干预可能有更大价值。

参考文献:

- [1] Kwon Y S, Ann H S, Nabeshima T, et al. Selegiline potentiates the effects of GBE 761 in response to ischemic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2004, 45(1): 157-170.
- [2] Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4(3): 253-262.
- [3] 李源莉, 陈建宗. 银杏叶提取物防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2006, 28(3): 148-150.
- [4] Yasui-furukori N, Furukori H, Kaneda A. The effects of *Ginkgo biloba* extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil [J]. *Clin Pharmacol*, 2004, 44(5): 538-542.
- [5] 丁爱石, 王福庄, 于顺, 等. 低氧预处理对大鼠海马神经元缺氧耐受性和热休克蛋白表达的影响 [J]. *中国神经科学杂志*, 2001, 17(1): 51-54.
- [6] Michaels R L, Rothman S M. Glutamate neurotoxicity *in vitro*: antagonist pharmacology and intracellular calcium concentrations [J]. *Neurosci*, 1990, 10: 283-292.
- [7] Prehn J H, Lippert K, Kriegstein J. Are NMDA or AMPA/kainite receptor antagonists more efficacious in the delayed treatment of excitotoxic neuronal injury? [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 292: 179-189.
- [8] Gardoni F, Di Luca M. New targets for pharmacological intervention in the glutamatergic synapse [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 545: 2-10.
- [9] Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(3): 327-335.
- [10] Stromgaard K, Nakanishi K. Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43(13): 1640-1658.
- [11] Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, et al. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36(1): 89-94.
- [12] Kireglstein J, Ausmeier F, EL-ABHAR H, et al. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* constituents [J]. *Eur J Pharma Sci*, 1995, 3(1): 39.

《中草药》杂志列中文核心期刊中国医学类第一位

中国医学类核心期刊表

序号	刊名	序号	刊名
1	中草药	11	针刺研究
2	中国中药杂志	12	中药新药与临床药理
3	中国中西医结合杂志	13	南京中医药大学学报
4	中国针灸	14	中国实验药理学杂志
5	中成药	15	辽宁中医杂志
6	北京中医药大学学报	16	时珍国医国药
7	中药材	17	中医杂志
8	中国中医基础医学杂志	18	新中医
9	中药药理与临床	19	中国中西医结合急救杂志
10	中华中医药杂志	20	中国天然药物

摘自《中文核心期刊要目总览》2008 年版(第五版)