

# 银杏叶提取物及其活性成分改善认知功能作用的研究进展

王淑静,袁天宇,张家宁\*

哈尔滨商业大学药学院,哈尔滨 150076

**摘要:**银杏叶提取物是目前临床上最常用的中药提取物之一,具有广泛的药理作用,其主要的活性成分包括银杏黄酮、银杏内酯以及白果内酯。早年研究发现,银杏叶提取物具有保护中枢神经系统的作用并且能显著改善疾病所导致的认知功能障碍,包括阿尔茨海默症、血管性痴呆以及糖尿病脑病。本文就银杏叶提取物及其活性成分通过对信号通路的影响、对凋亡相关蛋白的影响、抗氧化作用来改善认知功能的可能分子机制及其体外对神经细胞的保护作用进行综述。

**关键词:**银杏叶提取物;神经保护;认知功能;活性成分

**中图分类号:**R966

**文献标识码:**A

**DOI:**10.16333/j.1001-6880.2018.10.027

## Research Advanced of *Ginkgo biloba* Extract and Its Active Components in Improving Cognitive Function

WANG Shu-jing, YUAN Tian-yu, ZHANG Jia-ning\*

College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin, 150076, China

**Abstract:** *Ginkgo biloba* extract was one of the most commonly used traditional Chinese medicine extracts, which had a wide range of pharmacological effects. Its main active ingredients include ginkgo biloba, ginkgolide, and bilobalide. Early studies have found that ginkgo biloba extract has a protective effect to central nervous system and can significantly improve the cognitive dysfunction caused by disease, including alzheimer's, vascular dementia and diabetic encephalopathy. In this paper, the probable molecular mechanisms of ginkgo biloba extract and its active components on signaling pathways, apoptosis-related proteins and antioxidation to improve cognitive function and its protective effect on nerve cells in vitro were reviewed.

**Key words:** *Ginkgo biloba* extract; nerve protection; cognitive function; active components

银杏(*Ginkgo biloba* Linn.)属于裸子植物银杏科,别名白果、公孙树等,最早出现在史前石炭纪时代,因此又有“活化石”之称<sup>[1]</sup>。银杏叶提取物(Extract of *Ginkgo biloba*, EGB)是以银杏为原料,经过分离纯化而提取的具有独特药理活性的物质。主要活性成分包括黄酮类、萜内酯类以及原花青素类成分<sup>[2]</sup>。其具有广泛的药理作用,包括调节血脂、抑制血小板活性、镇咳平喘、抗氧化、抗衰老、抗凋亡、抗菌、杀虫、抗肿瘤、改善脑血流以及神经保护等<sup>[3]</sup>。随着人口老龄化的趋势逐年增加,各种疾病如阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(Vascular dementia, VD)、糖尿病脑病(Diabetic encephalopathy, DE)等所导致的认知功能障碍的风

险也逐渐上升。因此,近年来关于银杏叶提取物及活性成分的中枢神经系统保护作用就成为当下研究热点,也为治疗及改善认知功能障碍提供新的思路。

## 1 银杏叶提取物改善认知功能的机制研究

银杏叶提取物对中枢神经系统有保护作用,其能通过扩张脑血管、降低脑血管阻力、增加脑血流量等促进脑血流并能增强大脑的能量代谢,保护神经细胞以及逆转神经细胞损伤,从而增强记忆功能,用于治疗AD、VD和DE等<sup>[4]</sup>,使认知功能得到改善,但具体的分子机制目前尚不十分明确,其可能通过影响信号传导、细胞凋亡和抗氧化作用等。

### 1.1 银杏叶提取物对PI3K/Akt信号通路的影响

磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路具有促进细胞生长、增殖、分化,抑制细胞凋亡以及促进葡萄糖转运的功能<sup>[5]</sup>。

收稿日期:2018-04-09

接受日期:2018-07-02

基金项目:哈尔滨市科技创新人才研究专项基金(2016RQXJ095)

\*通信作者 E-mail: zhangjianing1224@outlook.com

大量研究证实,PI3K/Akt 信号通路的激活能够显著改善认知功能,主要是通过保护神经细胞和调节学习记忆功能来实现的,其可能机制有:(1)受其上游的神经营养因子家族(Neurotrophic factors, NTFs)和人第10号染色体缺失的磷酸酶基因(Gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的调控来调节神经元的凋亡。(2)通过调节下游的凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的活性,影响线粒体和内质网的功能从而起到保护神经细胞的作用<sup>[6]</sup>。(3)通过增强其下游的糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )Ser9位点的磷酸化,抑制GSK-3 $\beta$ 的活性,从而抑制tau蛋白的过度磷酸化以及神经元纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)。(4)通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)和叉头转录因子(Forkhead transcription factors, fFKHR)的活性,从而增强神经突触的生长和突触可塑性的形成<sup>[7]</sup>。胰岛素和胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor, IGF)激活PI3K后,其调节亚基p85与胰岛素受体底物(Insulin receptor substrates, IRS)结合,其催化亚基p110催化细胞膜上的磷脂酰肌醇(PI)发生磷酸化,生成磷脂酰肌醇磷酸(PIP)、磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)以及磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)<sup>[8]</sup>。其中PIP3与细胞内Akt和3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(Phosphoinositide - dependent kinase 1, PDK1)结合,PDK1磷酸化Akt蛋白的Thr308位点使Akt部分活化,Akt还能通过PDK2对其Ser473位点的磷酸化而完全活化。活化的Akt从细胞膜转移到细胞核中,通过引起一系列的底物磷酸化级联反应,激活或抑制下游的众多效应分子<sup>[9]</sup>。王暖等<sup>[10]</sup>研究发现,腹腔注射半乳糖的大鼠海马CA1区内神经元凋亡细胞数量明显多于假手术组,提示大鼠的认知功能受到损伤。经腹腔注射银杏叶提取物后,可见大鼠海马CA1区内TUNEL阳性神经元明显减少并且p-PI3K和p-Akt活性明显高于对照组,并且呈剂量依赖性。在体外实验中,白钰等<sup>[11]</sup>证实银杏叶提取物能够抵抗 $\text{A}\beta_{25-35}$ 所诱导的PC12细胞凋亡,主要是通过提高细胞内PI3K的表达量及Akt的磷酸化来实现的。

## 1.2 银杏叶提取物对CREB信号通路的影响

环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)是一种重要的核转录因子也是多种蛋白激酶的磷酸化底物,主要通过自身磷酸化来实现调节转录功能。研究证明,CREB

信号通路通过调控其上下游的信号分子及靶基因的活性来参与神经干细胞增殖、神经元诱导分化与再生、突触形成以及学习记忆等一系列正常生理活动,还参与了神经退行性疾病的发生过程。CREB的磷酸化主要受PI3K/Akt信号通路、Ras/MEK/ERK信号通路、钙离子/CaM依赖性蛋白激酶II( $\text{Ca}^{2+}$ -CAMK II)信号通路、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路以及环磷腺苷(cAMP)信号通路等多种信号通路的调控<sup>[12]</sup>。CREB能促进果蝇和小鼠等动物长时程记忆(LTP)的形成<sup>[13]</sup>。脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是CREB最重要的靶基因之一,具有促进神经生长的功能,但在AD等疾病中表达明显下降,磷酸化的CREB(p-CREB)能够促进BDNF的表达<sup>[14]</sup>,参与AD的病理生理过程并影响认知功能<sup>[15]</sup>。黄建申等<sup>[16]</sup>研究发现,银杏叶提取物可改善AD患者的认知功能,其作用机制可能与增强cAMP-PKA-CREB信号通路有关,并测得患者血清中cAMP、PKA、CREB蛋白表达水平明显高于对照组。王怀颖等<sup>[17]</sup>研究发现,老年大鼠可表现出多种与海马相关的空间记忆障碍,经银杏叶片干预后的老年大鼠的认知功能得到明显改善,并且海马内的CREB和p-CREB的表达水平与老年对照组相比显著提高。体外实验也表明,CREB介导的信号通路具有神经保护作用<sup>[18]</sup>。

## 1.3 银杏叶提取物对凋亡相关蛋白的影响

B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白(Bax)是凋亡调节基因Bcl-2家族的两个重要成员,在肿瘤的发生发展以及改善或损伤认知功能等方面起到重要的作用。Bcl-2具有抑制凋亡的作用,而Bax有促凋亡作用,二者可以通过形成同源(Bax-Bax)或异源(Bcl-2-Bax)二聚体来调控细胞的凋亡。多项研究表明,AD和DE等疾病会导致海马内的Bax/Bcl-2比值升高,提示神经元凋亡增加从而损伤认知功能。Bax可使线粒体膜的渗透转运孔(PT)开放,线粒体肿胀破裂,使内外膜间隙的细胞色素C(cyt C)和凋亡诱导因子(AIF)游离出来,激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)导致细胞凋亡。Caspase-3是Caspases级联反应中最关键的凋亡执行蛋白酶,被激活后,通过裂解DNA依赖性蛋白激酶促使细胞凋亡。多项研究表明,银杏叶提取物主要是通过降低Bax的表达、提高Bcl-2的表达而减小Bax/Bcl-2的比值来抑制细胞凋亡从而对糖

尿病认知障碍起到保护作用<sup>[19,20]</sup>。王暖等研究发现,经银杏叶提取物干预后的 AD 大鼠的学习记忆能力得到改善并且海马内 Caspase-3 表达与模型组相比明显降低。在体外实验中,银杏叶提取物能提高 PC12 细胞活力并降低细胞的凋亡率,这与其能上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达以及抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 活性有关。

#### 1.4 银杏叶提取物的抗氧化作用

在正常机体中,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)的产生与机体抗氧化系统处于动态平衡,一些病理因素可以导致 ROS 和 RNS 的生成增加而抗氧化酶活性降低造成氧化应激。中枢神经系统氧化应激与认知障碍也存在密切联系,过氧化作用可损伤线粒体 DNA,导致线粒体功能障碍,最终导致神经元细胞凋亡,造成认知障碍。目前研究表明,银杏叶提取物具有强大的抗氧化清除自由基的作用,并且其改善认知功能的作用与抑制脑组织中的 ROS 生成密切相关<sup>[21]</sup>。丙二醛(MDA)是过量的 ROS 与线粒体膜上的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的产物,MDA 具有直接的细胞毒作用,可以通过损伤线粒体而导致细胞凋亡。银杏叶提取物可以通过降低脑组织中的 MDA 含量和乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性来抑制神经元凋亡,从而改善痴呆大鼠的认知能力。国外学者研究证实,银杏叶提取物可以通过减少额前皮质产生的自由基和增加神经元存活来改善中年大鼠的认知功能<sup>[22]</sup>。在体外实验中,银杏叶提取物可以减弱  $A\beta$  诱导的 SH-SY5Y 细胞的细胞损伤和细胞内 ROS 的生成<sup>[23]</sup>。

#### 1.5 银杏叶提取物对 RSK1/GSK-3 $\beta$ 信号通路的影响

GSK-3 $\beta$  最初被认为是糖代谢的调节酶,近年来发现其也涉及多种生理和发病过程,如炎症反应、细胞周期进程和细胞凋亡<sup>[24]</sup>。活化的 GSK-3 $\beta$  参与一系列神经退行性疾病和脑血管疾病的神经细胞凋亡过程<sup>[25]</sup>。GSK-3 $\beta$  的活性受其自身磷酸化的调控,通过磷酸化 GSK-3 $\beta$  的 Tyr21 位点可以增加其活性,而磷酸化其位于 N-末端结构域的 Ser9 位点可以抑制其活性。据报道,丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 RSK 家族成员之一——p90 核糖体 S6 激酶 1(RSK1)能够通过增加 GSK-3 $\beta$  Ser9 位点的磷酸化而抑制其活性,因此减弱其介导的细胞凋亡<sup>[26]</sup>。Pan 等<sup>[27]</sup> 研究

发现,给予小鼠腹腔注射 EGb761 可以减少实验性脑出血大鼠的神经元凋亡,并发现神经元内 RSK1 和 pGSK-3 $\beta$ (Ser9)的表达显著增加。而通过 RNAi 技术对 RSK1 进行敲低后导致抑制了 EGb761 介导的 pGSK-3 $\beta$ (Ser9)的上调,提示 RSK1/GSK-3 $\beta$  信号通路可能是银杏叶提取物发挥神经保护作用的潜在治疗靶点。

## 2 银杏叶活性成分对认知功能的改善作用

银杏叶提取物的化学成分十分复杂,目前报道其含有的活性成分和毒性成分共计 200 余种,而主要的活性成分为银杏内酯、白果内酯及银杏黄酮。有研究显示以上银杏叶提取物活性物质也具有保护神经细胞及改善认知功能的作用。

### 2.1 银杏内酯和白果内酯神经保护作用

银杏内酯和白果内酯均属于萜内酯类化合物,前者为二萜内酯,后者为倍半萜内酯,在银杏叶提取物中占 6%,银杏内酯又分为银杏内酯 A、B、C、J、M,其中银杏内酯 B(GB)是目前发现的最强的血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)拮抗剂,具有显著的抗血栓作用。近年来,对于银杏内酯的神经保护作用的研究也逐渐成为人们关注的热点。

2.1.1 通过抗氧化作用来实现神经保护作用:Li 等<sup>[28]</sup> 研究发现,GB 通过降低葡萄糖调节蛋白 78(Glucose regulated protein 78KD, Grp78)和 Caspase-12 的表达来抑制 ROS 诱导的 SH-SY5Y 细胞的凋亡,GB 还可以抵抗  $A\beta_{1-42}$  所导致的神经毒性,可用于治疗 AD<sup>[29]</sup>。赵珍东等<sup>[30]</sup> 从银杏叶提取物中分离银杏内酯 N(Ginkgolide N, GN)结构与 GB 相似,水溶性、药理活性优于 GB,GN 可降低细胞内 ROS 水平,下调 Bax 和上调 Bcl-2 蛋白及 mRNA 表达量,抑制  $H_2O_2$  诱导的 PC12 细胞凋亡。银杏内酯 A(GA)可以通过改善神经递质的含量、清除氧自由基、抑制  $A\beta$  聚集和抑制神经元凋亡等方式保护中枢神经系统<sup>[31]</sup>。白果内酯可以通过提高脑组织 SOD 活性和降低 MDA 含量来改善 D-半乳糖诱导的痴呆小鼠的学习记忆功能,并且对小鼠脑组织和海马 CA1 区病理形态学变化也有一定程度的改善作用<sup>[32]</sup>。在体外实验中,Zhou 等<sup>[33]</sup> 研究发现,白果内酯可以通过降低细胞脂质过氧化反应和提高抗氧化酶活性来对抗  $A\beta_{25-35}$  引起的细胞毒性。

2.1.2 降低脑  $A\beta$  的沉积来起到神经保护作用:早

年研究表明,  $A\beta$  生成与清除的失衡, 特别是经血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB) 外排的不足而导致在脑组织中的沉积是 AD 等神经退行性疾病发病的核心问题<sup>[34]</sup>。而晚期糖基化终产物受体(RAGE) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1) 是一对  $A\beta$  的逆向转运体, 在维持脑内  $A\beta$  的平衡中起重要作用<sup>[35]</sup>。张云莎等<sup>[36]</sup> 通过 Transwell 装置共培养大鼠微血管内皮细胞(BMEC) 和星形胶质细胞(Ast) 建立 BBB 模型并向 Ast 细胞侧加入含有  $A\beta$  的培养基。实验表明, 在低氧条件下,  $A\beta$  跨 BBB 由脑侧向血管侧的转运减少, 通过单独给与银杏内酯和银杏黄酮或联合用药均能增加  $A\beta$  的外排。其中单独用药可以上调细胞中 LRP1 的表达, 联合用药可以下调细胞中 RAGE 的表达且不破坏 BBB 的完整性, 提示银杏内酯和银杏黄酮可以通过降低脑  $A\beta$  的沉积来起到神经保护作用。

2.1.3 作用于  $\alpha$ -突触核蛋白达到神经保护作用:  $\alpha$ -突触核蛋白的突变和蓄积会损伤多巴胺能神经元而增加患 PD 的风险<sup>[37]</sup>。银杏内酯和白果内酯可以抑制重组的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集体所诱导的 SH-SY5Y 细胞的细胞毒性, 主要是通过调节 Bcl-2 和 Bax 的表达来减少细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

2.1.4 抑制细胞炎性因子分泌实现神经保护作用: 据国外报道, 脑缺血引发的炎症反应可以导致小胶质细胞的激活, 产生 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、iNOS 等细胞毒性物质, 导致更多的神经元损伤<sup>[39]</sup>。Zhou 等<sup>[40]</sup> 通过体外建立氧糖剥夺复氧(OGD/R) 模型来模拟脑组织缺血再灌注过程, 实验发现通过给予银杏内酯和白果内酯可以显著降低 OGD/R 后的鼠小胶质细胞(BV2) 内的细胞炎症因子的释放并减少细胞凋亡。其机制可能与抑制 TLR2/4-MyD88-NF- $\kappa$ B 信号通路、调节抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白的表达以及抑制 NF- $\kappa$ B p65 由细胞质向细胞核的转移有关。提示银杏内酯和白果内酯可以通过抑制细胞炎性因子的分泌来发挥神经保护作用。

## 2.2 银杏黄酮的神经保护作用

黄酮类物质是银杏叶中主要的药效成分, 也是治疗心脑血管疾病的主要活性成分。在银杏叶提取物中黄酮的含量最高, 可以达到 24%。银杏叶提取物中黄酮类物质约有 40 多种, 主要包括单黄酮类、双黄酮类以及儿茶素类, 其中单黄酮类中的山奈素、槲皮素和异鼠李素含量最高, 被认为是银杏总黄酮中真正有活性的物质。李利平等<sup>[41]</sup> 研究发现, 高纯

度银杏黄酮能明显改善 D-半乳糖诱导的衰老小鼠的学习记忆能力, 其机制可能与增强脑组织中乙酰胆碱和 SOD 的活性以及降低 MDA 含量有关, 另外通过腹腔注射高纯度银杏黄酮注射液还可改善氢溴酸东莨菪碱诱导的学习记忆障碍模型小鼠的学习记忆能力, 减少小鼠在跳台实验中的触电潜伏期和触电次数<sup>[42]</sup>。Fas 和 FasL 是细胞内重要的凋亡调节基因, Fas 主要以膜受体的形式存在, 与其配体 FasL 结合后可向细胞传递死亡信号。张桂茹等<sup>[43]</sup> 研究发现, 通过腹腔注射银杏黄酮可以改善蛛网膜下腔出血(SAH) 模型大鼠海马神经元的超微结构, 减少神经元凋亡和 FasL 蛋白阳性细胞数。除此之外, 有报道称银杏黄酮可以通过抑制  $A\beta_{1-42}$  的聚集折叠以及纤维化来降低  $A\beta$  的毒性, 从而发挥防治 AD 的作用<sup>[44]</sup>。

## 3 结论

随着人口老龄化的增加, 认知损害作为单独或者继发病因素影响着人们的健康和生活质量, 目前研究表明, 银杏叶提取物及活性成分具有神经保护作用, 可明显改善认知功能障碍, 在临床上已经广泛用于治疗脑缺血、脑出血、帕金森病、癫痫、脑损伤等, 但机制并不明确, 其可能的分子机制研究集中在 PI3K/Akt 信号通路的影响、CREB 信号通路的影响、RSK1 信号通路的影响、调节凋亡相关蛋白的表达及抗氧化等。随着银杏叶提取物研究不断的深入, 针对银杏叶中含量较高、活性较强的银杏黄酮、银杏内酯和白果内酯的活性和机制研究也成为了近年来的研究热点, 银杏叶活性成份与提取物具有相似的活性和作用机制, 因此对其活性成分的进一步研究将为银杏叶提取物的作用机制研究和进一步开发具有重要意义, 同时也为治疗或改善认知功能障碍提供新的思路。

## 参考文献

- Zhang XL(张小利), et al. FTIR fingerprint profiles of ginkgo leaves and the extracts from different producing areas[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29: 909-916.
- Xu F(徐芳), et al. Ginkgo biloba leaf extract research progress[J]. *Food R&D*(食品研究与开发), 2013, 34: 124-127.
- Li SJ(李思佳), et al. Advances in pharmacological research of *Ginkgo biloba*[J]. *Drug Eva Res*(药物评价研究), 2017,

- 40:731-741.
- 4 Fu Y (傅亚), *et al.* Research progress on the protective effect of *Ginkgo biloba* extract on the central nervous system [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2013, 24:2196-2199.
  - 5 Zhang J, *et al.* PI3K/Akt signaling in osteosarcoma [J]. *Clinchim Acta*, 2015, 444:182-192.
  - 6 Wang JB (王靖博), *et al.* The research status of diabetes cognitive dysfunction induced by traditional chinese medicine intervention with PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Peking J Tradit Chin Med* (北京中成药), 2016, 35:823-827.
  - 7 Horwood JM, *et al.* Signaling mechanisms mediated by the phosphoinositide PI3K/Akt cascade in synaptic plasticity and memory in the rat [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23:3375-3384.
  - 8 Stephen L. Signaling via class IA PI3K [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2011, 51(1):27-36.
  - 9 Timmons S, *et al.* Akt signal transduction dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 467(1):30-35.
  - 10 Wang N (王暖), *et al.* Effect of extract *Ginkgo Biloba* on cognitive ability of Alzheimer's disease model of rats [J]. *Neuroinju & FuncRecon* (神经损伤与功能重建), 2012, 7:263-267.
  - 11 Bai Y (白钰), *et al.* Protective effect of *Ginkgo biloba* extract on PC12 cell injury [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2016, 32:1495-1498.
  - 12 Song HL (宋海龙), *et al.* The regulation of CREB signaling pathway in nervous system functions [J]. *Chin J Bioche & Mol Bio* (中国生物化学与分子生物学报), 2013, 29:797-804.
  - 13 Cao Y (曹燕), *et al.* Cognitive dysfunction related signaling pathways [J]. *Chin J Geron* (中国老年学杂志), 2015, 35:6295-6297.
  - 14 Demidenko ZN. At concentrations that inhibit mTOR, resveratrol suppresses cellular senescence [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8:1901-1904.
  - 15 Scott Bitner R. Cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation: a mechanistic marker in the development of memory enhancing Alzheimer's disease therapeutics [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83:705-714.
  - 16 Huang JS (黄建申), *et al.* Effect of *Ginkgo biloba* extract on cognitive function of senile dementia patients and its effect on related factors [J]. *World Chin Med* (世界中医药), 2016, 11:2630-2633.
  - 17 Wang HY (王怀颖), *et al.* Effects of extract of *Ginkgo Biloba* on the expression of CREB in hippocampus of aging rats [J]. *J Apop & Nerv Dis* (中风与神经疾病杂志), 2011, 28:793-795.
  - 18 Barco A, *et al.* Genetic approaches to investigate the role of CREB in neuronal plasticity and memory [J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 44:330-349.
  - 19 Fan XL (范新蕾). Effect of *Ginkgo biloba* extracts on hippocampal apoptosis in diabetic encephalopathy rat [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 2010, 18:143-146.
  - 20 Li JM (李剑敏), *et al.* Effects of extract of *Ginkgo biloba* on cognitive function and apoptosis of hippocampus neuronal cells in type1 diabetic rat [J]. *Chin J Patho* (中国病理生理杂志), 2010, 26:266-271.
  - 21 Li WS (李无双), *et al.* The research progress of *Ginkgo biloba* extract antioxidant effect [J]. *World Latest Med Info* (世界最新医学信息文摘), 2017, 17(26):37-38.
  - 22 Ribeiro ML, *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.
  - 23 Liu L, *et al.* EGb761 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.
  - 24 Takahashi-Yanaga F. Activator or inhibitor? GSK-3 as a new drug target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86:191-199.
  - 25 Vossel KA, *et al.* Tau reduction prevents A $\beta$ -induced axonal transport deficits by blocking activation of GSK-3 $\beta$  [J]. *J Cell Biol*, 2015, 209:419-433.
  - 26 Romeo Y, *et al.* Regulation and function of the RSK family of protein kinases [J]. *Biochem J*, 2012, 441:553-569.
  - 27 Chao P, *et al.* EGb761 ameliorates neuronal apoptosis and promotes angiogenesis in experimental intracerebral hemorrhage via RSK1/GSK3 $\beta$  pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55:1556-1567.
  - 28 Li L, *et al.* Neuroprotective effect of ginkgolide B on bupivacaine-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Oxi Med & Cell Longe*, 2013, 3:159864.
  - 29 Bate C, *et al.* Ginkgolide B inhibits the neurotoxicity of prions or amyloid- $\beta$  1-42 [J]. *J Neuroinflam*, 2004, 1(1):4.
  - 30 Zhao ZD (赵珍东), *et al.* Protective effect of ginkgolide L on apoptosis of PC12 cells [J]. *Chin J Geron* (中国老年学杂志), 2017, 37:3656-3658.
  - 31 Huang WL (黄维玲), *et al.* Advances in research on the effect and mechanism of ginkgolide A on the central nervous system [J]. *Anat Res* (解剖学研究), 2017, 39:149-151.
  - 32 Wu WY (武汪洋), *et al.* Protective effects of Bilobalide on learning and memory in dementia mice induced by D-galactose [J]. *Anhui Med & Pharm J* (安徽医药), 2012, 16:1575-1577.
  - 33 Zhou LJ, *et al.* Protective effects of bilobalide on amyloid be-

- ta-peptide 25-35-induced PC12 cell cytotoxicity [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2000, 21(1): 75-79.
- 34 Muche A, *et al.* Hypoxic stress, brain vascular system, and  $\beta$ -amyloid; a primary cell culture study [J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(1): 1-11.
- 35 Deane R, *et al.* RAGE(yin) versus LRP(yang) balance regulates Alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood-brain barrier [J]. *Stroke*, 2004, 3535(S1): 2628-2631.
- 36 Zhang YS(张云莎), *et al.* Effects of glingolide and flavone on amyloid  $\beta$ -protein transcytosis across the blood-brain barrier in hypoxic condition [J]. *Guangdong Med J*(广东医学), 2016, 37: 2389-2392.
- 37 Pasanen P, *et al.* Novel alpha-synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35: 2180-2181.
- 38 Jun H, *et al.* Ginkgolide B and bilobalide ameliorate neural cell apoptosis in  $\alpha$ -synuclein aggregates [J]. *Biomed & Pharm*, 2017, 96: 792-797.
- 39 Iadecola C, *et al.* The immunology of stroke: from mechanisms to translation [J]. *Nat Med*, 2011, 17: 796-808.
- 40 Zhou JM, *et al.* Ginkgolides and bilobalide protect BV2 microglia cells against OGD/R injury by inhibiting TLR2/4 signaling pathways [J]. *Cell Stress Chaperones (OL)*, 2016, 21: 1037-1053.
- 41 Li LP(李利平), *et al.* Effects of high-purity ginkgo total terpenolactones on learning and memory function of senescent mice [J]. *Chin J Clin Reha*(中国临床康复), 2005, 44: 97-99.
- 42 Li LP(李利平), *et al.* Effects of high-purity ginkgetin injection on memory function and superoxide dismutase activity in myocardial tissues [J]. *Chin J Clin Reha*(中国临床康复), 2006, 10: 171-173.
- 43 Zhang GR(张桂茹), *et al.* Effect of Ginkgo flavones against brain edema and neuron ultra structural injury on subarachnoid hemorrhage rats [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*(中华脑血管病杂志), 2011, 5(1): 5-12.
- 44 Li GW(李光武), *et al.* Inhibition of ginkgo flavones against aggregation and fibrogenesis of  $A\beta_{1-42}$  [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2007, 37: 2389-2392.

## 《天然产物研究与开发》青年编委会

### 青年编委(以姓氏笔划为序)

#### Members

丁克	王红兵	戈惠明	尹文兵	尹胜	吕兆林
DING Ke	WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LV Zhaolin
伍婉卿	刘相国	孙昊鹏	孙桂波	李芸霞	李良成
WU Wanqing	LIU Xiangguo	SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Yunxia	LI Liangcheng
李国友	邱莉	汪海波	沐万孟	张炳火	陈益华
LI Guoyou	QIU Li	WANG Haibo	MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	CHEN Yihua
林茂祥	林昌俊	欧阳杰	易华西	罗应刚	周文
LIN Maoxiang	LIN Changjun	OU Yangjie	YI Huaxi	LUO Yinggang	ZHOU Wen
胡友财	袁涛	夏永刚	高慧敏	唐金山	黄胜雄
HU Youcai	YUAN Tao	XIA Yonggang	GAO Huimin	TANG Jinshan	HUANG Shengxiang
韩淑燕	蓝蔚青	廖晨钟	薛永波		
HAN Shuyan	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	XUE Yongbo		