

## 银杏叶的药理作用及其机制的研究进展

王 雁 杨义芳<sup>1</sup>(南昌 330006 江西省医学科学研究所,<sup>1</sup>南昌 330029 江西省药物研究所)

银杏为银杏科植物(*Ginkgo biloba* L.),60年代以来国内外学者对银杏的化学成分、药理作用进行了广泛的研究,证实它们对心脑血管及多种疾病有确切的治疗作用。其中尤以银杏叶的研究最为大量。银杏叶成分复杂,主要为黄酮类、萜类内酯化合物、多糖类等。银杏叶提取物(EGb及银杏叶标准提取物 EGb 761)中萜类内酯化合物(银杏内酯 ginkgolides,白果内酯 bilobalide,以下分别简称内酯及 BB)因为血小板激活因子(platelet activating factor,PAF)的特异性受体拮抗剂,一直是人们关注的焦点所在。本文在回顾以往研究文献的基础上仅就近5年多来的银杏叶提取物,尤其是萜内酯的一些药理作用及其作用机制作一综述如下。

### 1 对血小板激活因子的作用

PAF的生物学作用非常广泛,它的异常释放,能引起机体多系统多器官的病理性变化。自Pierre发现内酯是具有高度专属性的PAF受体阻断剂后,它一直被认为是最具有临床应用前景的天然PAF受体拮抗剂。内酯具有独特的十二碳骨架结构,嵌有一个叔丁基的五元环,包括一个螺(4,4)壬核,一个四氢呋喃环和三个内酯环。其中以ginkgolide B(BN52021,以下简称GB)对PAF产生的作用拮抗性最强,对它的药理作用研究也最为集中。内酯作为PAF受体的特异性拮抗剂具有广泛的药理作用。

#### 1.1 对血小板功能的影响

已有报导中EGb的大部分药理作用与这一作用机制有关。近几年来仍有较多相关文献报导。EGb对血小板细胞膜上PAF受体有竞争抑制作用。EGb能拮抗PAF引起的血小板异常聚集和血栓形成,从而降低血浆粘度和全血粘度。同时GB是花生四烯酸诱导的血小板聚集和血栓素 $A_2$ 形成的弱抑制剂,可预防PAF诱导的血小板聚集和血栓素增加<sup>[1]</sup>。当剂量达到800 $\mu$ mol/L时对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集也有一定的抑制作用。体外试验表明,EGb能明显增加培养内皮细胞的前列环素水平<sup>[2]</sup>,并能拮抗血栓素拮抗剂引起的小鼠提肌小动脉的收缩。在体动物试验证实,EGb具有降低血液粘滞性,延缓血液凝固和抑制血小板功能的作用<sup>[3]</sup>。EGb能减少激光损伤内皮诱发的大鼠肠祥小动脉血栓形成,作用与阿司匹林相似,但维持时间短。PAF能引起皮肤血管痉挛。EGb 761通过抑制血栓素合成,拮抗PAF所致皮肤血管痉挛,临床上可用于治疗雷诺氏病等因血栓素增加所致的血管功能紊乱<sup>[4]</sup>。EGb还能改善外周动脉阻塞病人的行走和血液流变学<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 对缺血再灌注损伤的作用

EGb对心肌缺血再灌注损伤的保护作用与拮抗PAF的中国现代应用药理学杂志 2001 年 2 月第 18 卷第 1 期

作用有关。近年来的研究进一步证实了这一点。实验表明GB还可减轻低氧或PAF刺激冠状动脉平滑肌细胞引起的平滑肌细胞收缩增强和钾离子外流增加,阻止PAF引起的低血压和心肌功能变化。心脏缺血时心肌细胞会产生PAF,GB 2.5~5 mg/kg可显著缩小冠状动脉结扎大鼠的心肌梗塞范围,预防R波消失,减少血清丙二醛水平。EGb可明显减轻结扎兔冠脉引起的缺血再灌注而产生的心室纤维化并减轻梗死程度,降低心肌耗氧量。

EGb对脑缺血再灌注损伤的保护作用也与拮抗PAF的作用有关,详见后文。

### 2 抗自由基作用

氧自由基毒性是诱发人类多种疾病的重要原因之一,缺氧、老化、动脉粥样硬化、神经退行性疾病甚至肿瘤等的发生和发展均与氧自由基的毒性有关。Pince mart发现EGb是一个较强的自由基清除剂。一般认为抗氧化作用也是EGb的另一个主要药理作用机制。大量体外试验表明,EGb中黄酮类化合物能清除自由基,包括 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$ 、 $\cdot NO$ 、脂质过氧化物自由基( $\cdot ROO$ )等。EGb中GB和BB以及银杏根中的提取物银杏内酯M也有清除自由基作用,但内酯A不具有抗氧化特性<sup>[6]</sup>。在大鼠的肝微粒体酶中EGb能减少自由基诱发的通过脂质过氧化产生的 $NADPH+Fe^{3+}$ 离子。通过测定未反应的超氧阴离子及其清除程度,测定超氧化物歧化酶(SOD)活性,证明EGb有直接清除 $O_2^{\cdot-}$ 即EGb具有SOD的作用<sup>[7]</sup>。EGb的抗氧化作用强于水溶性抗氧化剂,与脂溶性抗氧化剂维生素E(VitE)等相当。EGb在体外具有抗自由基攻击性质,有效地拮抗自由基导致的多不饱和脂肪酸破坏和保护膜蛋白免受这些降解产物引起的不可逆性聚合<sup>[7]</sup>。近年来研究进一步证实这一观点<sup>[8]</sup>。EGb 761能剂量依赖地保护过氧化特丁烷(TBHP)造成的红细胞脂质过氧化损伤而防止红细胞溶血和变形<sup>[9]</sup>。用二苯基三硝基苯肼(DPPH)造成家兔离体动脉内皮细胞损伤和家兔离体心功能损伤的模型,经观察发现EGb通过抑制脂质过氧化物的合成和释放来保护离体兔胸主动脉血管内皮细胞免受溶血磷脂酰胆碱引起的损伤<sup>[10]</sup>,说明EGb有清除自由基保护血管内皮细胞作用。近来有报导用牛肺动脉内皮细胞加入EGb共同培养16h再暴露于组织氧化剂三丁烯过氧化氢中2h,结果内皮细胞的LDH释放减少,LPO生成减少,细胞活性损伤减少。Berkeley等<sup>[8]</sup>还在更接近脂质过氧化( $\cdot ROO$ )病理生理的系统中研究了EGb对主要与脂质过氧化物蔓延有关的自由基的作用,证实EGb 761在多个系统中都表现出抗氧化活性。

用电子顺磁共振(EPR)和紫外光谱法研究EGb在各系

统中的抗氧化作用,发现 EGb 能很快发挥清除自由基的作用,减少大豆磷脂酰胆碱质膜匀浆中亚油酸的氧化及低密度脂蛋白(LDL)的水溶性分散作用<sup>[11]</sup>。采用电子自旋共振技术(ESR)研究表明,EGb 对阿霉素半醒自由基介导生成的羟自由基有明显的清除作用,差示光谱研究发现 EGb 761 能够络合铁离子,推测可能通过络合铁离子,抑制 Fenton 反应,减少羟自由基的生成<sup>[12]</sup>。

EGb 有清除氧自由基的作用,即认为有抗衰老作用,各项研究也有有力地证实了这一点。EGb 能抑制老年大鼠脑、肝线粒体内 DNA 的老化性形态变化。动物试验表明,用 EGb 761 治疗急性缺氧老年大鼠,可明显改善其心肌细胞和毛细血管内皮细胞的超微结构,如线粒体和肌浆内质网的内部结构,内皮细胞水肿、质膜空泡的发生率等<sup>[13,14]</sup>。EGb 还能增加链脲霉素所致糖尿病大鼠缺氧 20min 后心肌抗氧化酶的含量,用药 3 个月后动物的氧化容量增加 10%,糖酵解降低 30%<sup>[15]</sup>。EGb 还可通过调节一氧化氮(NO)水平来保护缺血再灌注大鼠的损伤<sup>[16]</sup>。EGb 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用前些年已有大量文献报导,在此不再赘述。

已发现 EGb 可以抑制铜介导的 LDL 的氧化修饰,因而可能对动脉粥样硬化有直接的作用<sup>[17]</sup>。

### 3 对中枢神经系统的作用

有关对中枢神经系统(central nervous system,CNS)的作用及作用机制的研究日见深入,除进一步证实了其拮抗 PAF 的作用和抗自由基的作用外,还报道了一些新的工作。

#### 3.1 对 CNS 缺血缺氧的保护作用

EGb 对脑缺血缺氧保护作用与拮抗 PAF 的作用、抗自由基的作用和抗神经毒作用密切相关。中枢神经系统缺血缺氧时,多种因子促使兴奋性神经递质(如谷氨酸)释放增加而引起脑神经细胞的坏死。PAF、自由基是其中主要的二个因子。EGb 761 能拮抗 PAF 诱发的兴奋性神经递质的超常释放,对抗兴奋性神经毒性引起的形态学和生化学上的改变,使神经细胞对谷氨酸引起的神经毒性敏感性降低<sup>[18]</sup>,因而对脑的缺血缺氧损伤有益。进一步研究其机制,有试验表明,EGb 761 能抑制谷氨酸引起的  $\text{Ca}^{2+}$  升高,提示 EGb 可能直接拮抗谷氨酸受体<sup>[19]</sup>。用 2',7'-二氯荧光素(DCFH)注入脑神经元中,DCFH 经细胞内过氧化后发出强烈荧光。用 EGb 中黄酮类化合物杨梅黄素(myricetin)和槲皮素(quercetin)共同孵育细胞,可观察到 EGb 明显抑制 DCFH 在细胞内的氧化,同时降低  $\text{Ca}^{2+}$  诱导的氧化代谢增强<sup>[20]</sup>,这一结果进一步证实了 EGb 的抗氧化作用能保护神经元的缺血损伤。

EGb 对大鼠局灶性脑缺血及颈动脉血栓形成有保护作用<sup>[21]</sup>。黄酮类化合物能降低猫、狗脑血管阻力,显著增加脑血流量,改善微循环,改善脑的代谢,保护脑免受缺血引起的低氧损伤。最近 Duverger 等报道了 EGb 可提高缺氧条件下脑组织的葡萄糖水平,促进脑细胞摄取葡萄糖,对正常大鼠脑细胞的葡萄糖摄取则有轻微的抑制作用。EGb 的神经保护作用与银杏的成分有十分密切的关系。BB 和银杏内酯 A,

B 对大鼠局灶性脑缺血和小鼠的半球脑缺血有保护作用,内酯 C 和 J 则没有<sup>[22]</sup>。

BB 0.1  $\mu\text{M}$  也提高 1 mM 的氰化物处理后的原代培养鸡胚神经元的存活性<sup>[22]</sup>。

急性脑水肿时,脑组织 PAF 升高,引起脑细胞兴奋性毒性物质增多,EGb 中萜内酯通过抑制 PAF 的作用来保护脑细胞。有报导认为,PAF 抑制垂体前叶释放促肾上腺皮质激素,肾上腺皮质激素对神经急性损伤有保护作用,PAF 拮抗剂可能通过升高脑组织肾上腺皮质激素而间接保护脑组织<sup>[23]</sup>。

新近研究报道<sup>[24]</sup>,白介素  $1\beta$  能诱导牛脑微血管内皮细胞粘附大鼠血单核细胞和中性粒细胞。E 选择素是白细胞从血管迁移到炎症组织过程中的重要调节因子,EGb 可以剂量依赖性地抑制白介素  $1\beta$  的作用,降低 E 选择素的表达,即 EGb 抑制脑微血管内皮细胞表达粘附分子的作用可能用于进一步阐明其对脑缺血/再灌注损伤早期的保护作用机制。

#### 3.2 抗焦虑作用及镇静作用

EGb 761 可引起大鼠脑单胺氧化酶 MAO-A 和 MAO-B 的可逆性抑制,且对两种酶的抑制程度相同。观察印度产的银杏叶提取物 IGb 中的成分 GAC 和 DZ 对焦虑大鼠的作用,可见在开放场试验中,GAC 和 DZ 显著增加行动时间和减少不动时间。同时,GAC 和 DZ 显著减少适应新环境的时间,但对群体交往没有影响。说明 GAC 和 DZ 有明确的抗焦虑作用,但 EGb 761 和从 GAC 中分离出的成分 ginkgolide 没有表现出这种作用。EGb 761 只是在开放场试验中增加后腿站起时间和减少不动时间,表明 EGb 761 抗焦虑作用可能较弱<sup>[25]</sup>。又有试验表明,单独注射 EGb 761 明显减少大鼠的社交接触,但自主活动不受影响,相反安定能增加社交接触,口服 EGb 761 后再注射安定,能增加社交活动,与单用安定比较,有显著差异。实验者推测,中枢 GABA<sub>A</sub>/苯二氮卓类/ $\text{Cl}^-$  通道受体复合物的某些结合位点可能涉及对 EGb 761、安定等药物作用的调控作用<sup>[25]</sup>。

鼠脑能合成 PAF,注射致惊厥药或电惊厥可使 PAF 增加,而内酯可拮抗 PAF 而增强神经元的抑制活动,对癫痫、焦虑不安和致惊厥药中毒等有一定治疗作用。内酯小剂量还能使小鼠由 PAF 诱发的恐慌紊乱至恢复安静,与丙咪嗪作用相似。

#### 3.3 对学习记忆和对神经可塑性的影响

有报导 EGb 761 能提高成年和老年 Swiss 小鼠的训练成绩<sup>[26]</sup>。EGb 761 明显增强大鼠的短期记忆<sup>[27]</sup>,但 Baudouin C 等则认为 EGb 761 只能对老龄小鼠的记忆功能有明显的促进作用<sup>[28]</sup>,因为青年鼠的记忆功能没有与脑老化相关的退行性改变。关于 EGb 提高正常人体的学习记忆作用尚无定论,近年来 Kristofikova 等人也发现 EGb 761 (100g/L)能明显增加离体海马突触小体突触前末梢的高亲和胆碱的摄取<sup>[29]</sup>。

从海马齿状回到穿质的突触投射纤维在联想记忆中有重要作用。日本学者<sup>[30]</sup>证实口服 EGb 能剂量依赖性地提高大鼠海马内神经元突触的可塑性,对基础神经传导没有影

响。该学者认为这是第一个涉及 EGb 中枢药理作用机制的工作。

### 3.4 对脑内单胺类递质的影响

老年大鼠脑的 5-HT<sub>1A</sub>受体与配基的最大结合率与年青大鼠比较下降了 22%,口服 EGb 后,年青大鼠的受体结合率没有改变。但老年大鼠的结合率增加了 33%,即证实了以前有关 EGb 增加老年大鼠 5-HT 能的认识,提示 EGb 可能通过这一途径发挥抗衰老作用<sup>[31]</sup>。

印度产的 IGb 主要成分有银杏酸(ginkgolic acid)和 conjugates,在啮齿类的 5 个脑区即下丘脑、海马、纹状体、桥脑、前脑皮质,口服 IGb 50,100mg/kg 能显著降低除脑桥外的其它脑区的 5-HT 水平和其代谢产物 5-HIAA,也增高了 NE 和它的代谢产物 MHPG 水平,在各脑区这种关系都有剂量依赖性。同时,DA 水平和它的代谢物 DOPAC 在纹状体内显著增高,这些发现有利于解释 EGb 的抗焦虑、抗抑郁和认知功能的改善作用<sup>[32]</sup>。

慢性应激可引起 5-HT<sub>1A</sub>受体下调,EGb 可以改善这种状况,进而改善老年期对慢性应激适应能力的下降<sup>[33]</sup>。

### 3.5 抗凋亡作用

EGb 761 100μg/kg 能对抗体外过氧化氢和硫酸铁产生的羟自由基引起的原代培养大鼠小脑神经细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

### 4 对皮质类固醇的作用

暴露在不同的应激因子下机体的糖皮质激素分泌亢进,这可能进一步加重机体的病理状况。因此,药物减少糖皮质激素是十分有意义的。EGb 761 能抑制应激引起的糖皮质激素增加。Rapin 等报导 EGb 能纠正强的松龙引起的大鼠海马区糖皮质激素 α 受体的下调,因而明显改善大鼠获得性学习能力<sup>[35]</sup>。曾经报导 EGb 761 和 GB 能特异性地减少肾上腺线粒体的外周苯二氮卓类受体与配基的结合、蛋白的合成和 mRNA 的表达,后者是调节胆固醇运输的一个基本因素,结果使循环中皮质酮下降。研究者近年又报导 EGb 761 和 GB 参与肾上腺皮质类固醇激素的合成调节<sup>[36]</sup>。

### 5 对细胞电生理的影响

在豚鼠心室肌细胞观察 EGb 对动作电位和单个跨膜离子流的作用,发现 EGb 761(5~50μg/ml)对正常心肌动作电位和离子流没有影响。但当 EGb>50μg/ml 就明显抑制可逆性异丙肾上腺素引发的 Cl<sup>-</sup>离子流(I<sub>Cl</sub>),该离子流与缺血缺氧等病理状态时交感亢进有关。虽然涉及这个作用的成分尚不清楚,但很明显,萜类成分与此无关<sup>[37]</sup>。

口服 EGb 761 和 BB,GB 5d 后用电生理方法观察胰腺 β 细胞,发现它们均能保护 β 细胞免受四氧嘧啶(iv 50mg/kg)的损伤,其特点为,膜电位恢复加快和峰电频率增加,后者是胰岛分泌的信号。非糖尿病小鼠用 EGb 761 能增加峰电频率,BB 也有相似效果,但 GB 则无此效益。与此相反,EGb 761 体外试验能使 β 细胞的电活动下降,表明它的体内作用是间接的(如通过某个代谢产物)<sup>[38]</sup>。

### 参考文献

1 王筠默.银杏叶的药理研究.中草药,1998,29(增刊):9.

中国现代应用药理学杂志 2001 年 2 月第 18 卷第 1 期

- 2 Chen Jianxiong, Chen Weizhou, Huang Honglin, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract against lysophosphatidylcholine-induced vascular endothelial cell damage. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19(4): 359.
- 3 沈连忠,崔艳英,王淑仙,等.银杏叶提取物血液流变学研究.中国中药杂志,1998,23(10): 622.
- 4 Stucher O, Pons C, Duverger JP, et al. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the vasospastic response of mouse cutaneous arterioles to platelet activation. Int J Microcirc Clin Exp, 1997, 17(2): 61.
- 5 Li Anlan, Shi Yongde, Britta L, et al. Hemorheology and walking of peripheral arterial occlusive diseases patients during treatment with Ginkgo biloba extract. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19(5): 417.
- 6 Scholtyssek H, Damerau W, Wessel R, et al. Antioxidative activity of ginkgolides against superoxide in an aprotic environment. Chem Biol Interact, 1997, 106(3): 183.
- 7 杨义芳,吴国友.银杏叶药理研究概况.现代应用药理学,1995,12(6): 5.
- 8 Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix MT, et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761. Biochem Pharmacol, 1995, 49(11): 1649.
- 9 徐尚志,刘耕陶.银杏叶提取物(EGb 761)对过氧化特丁烷诱导的大鼠红细胞膜脂质过氧化损伤的保护作用.全国红豆杉和银杏等药用植物基础应用研究学术研讨会资料汇编(贵州),1998: 51.
- 10 Chen X, Chen WZ. Recent pharmacological progress of Ginkgo biloba extract for cardiovascular and neuronal disease. Chin J Integ Trad West Med, 1996, 2: 300.
- 11 Noguchi N, Nishio K, Washio E, et al. Antioxidant action of Ginkgo biloba extract. Nihon Yukagakkaiishi, 1997, 46(12): 1481.
- 12 丁勤学,刘耕陶.全国红豆杉和银杏等药用植物基础应用研究学术研讨会资料汇编(贵州),1998: 50.
- 13 Sastre J, Pia R, Juan G, et al. Prevention by Ginkgo biloba extract (EGb 761) of age-associated impairment of brain mitochondria. Proc Int Symp Nat Antioxid: Mol Mech Health Eff, 1995: 434.
- 14 Clostre F. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on free radical-induced damage in the brain. Proc Int Symp Nat Antioxid: Mol Mech Health Eff, 1995: 440.
- 15 Punkt K, Adams V, Linke A, et al. The correlation of cytophotometrically and biochemically measured enzyme activities: Changes in the myocardium of diabetic and hypoxic diabetic rats, with and without Ginkgo biloba extract treatment. Acta Histochem, 1997, 99(3): 291.
- 16 Shen Jiangang, Wang Jin, Zhao Baolu, et al. Effect of EGb 761 on nitric oxide and oxygen free radicals, myocardial damage and arrhythmia in ischemia-reperfusion injury in vivo. Biochim Biophys Acta, 1998, 1406(3): 228.
- 17 Packer L. Antioxidant action of Ginkgo biloba extract (EGb 761). Food Free Radicals, 1997, 21(5): 75.
- 18 Lin Ling, Gu Haiming, Gao Jing, et al. Protective effect of ginkgotins in glutamate neurotoxicity in vitro. Nanjing Daxue Xuebao, Ziran Kexue, 1995, 31(3): 514.
- 19 Zhu Li, Wu Juan, Liao Hong, et al. Antagonistic effects of extract from leaves of Ginkgo biloba on glutamate neurotoxicity. Zhongguo Yaoli

Xuebao,1997,18(4): 344.

- 20 Oyama Y, Fuchs PA, Katayama N, *et al.* Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of Ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and  $\text{Ca}^{2+}$ -loaded brain neurons. Brain Res, 1994, 635(1-2): 125.
- 21 张玉珍, 顾德官, 茅守玉, 等. 银杏叶提取物(EGb)对大鼠局部脑缺血及颈动脉血栓形成的保护作用, 药学报, 1998, 33(12): 901.
- 22 Kriegstein J, Ausmeier F, El-Abhar H, *et al.* Neuroprotective effects of Ginkgo biloba constituents. Eur J Pharma Sci, 1995, 3(1): 39.
- 23 Satyan KS, Jaiswal AK, Ghosal S, *et al.* Anxiolytic activity of ginkgolide acid conjugates from Indian Ginkgo biloba. Psychopharmacology, 1998, 136(2): 148.
- 24 徐江平, 李铁军, 芮耀诚, 等. 银杏叶提取物对白细胞介素  $1\beta$  诱导物的牛脑微血管内皮细胞表达 E 选择素的抑制作用. 中草药, 1998, 29(增刊): 59.
- 25 Chermat R, Brochet D, Defeudis F, *et al.* Interactions of Ginkgo biloba extract(EGb 761), diazepam and ethyl  $\beta$ -carboxylate on social behavior of the rats. Pharmacol Biochem Behav, 1997, 56(2): 333.
- 26 Cohen-Salmon Ch, Venault P, Martin B, *et al.* Effects of Ginkgo biloba extract(EGb 761) on learning and possible actions on aging. J Physiol, 1997, 91(6): 291.
- 27 Stoll S, Scheuer K, Pohl O, *et al.* Ginkgo biloba extract(EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. Pharmacopsychiatry, 1996, 29(4): 144.
- 28 Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, *et al.* Inhibition of preretinal proliferation by ferr radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. Exp Eye Res, 1994, 59(6): 697.
- 29 Kristofikova Z, Klaschka J. In vitro effect of Ginkgo biloba extract(EGb 761) on the activity of presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus. Dementia, 1997, 8(1): 43.
- 30 Smriga M, Saito H, Nishiyama N. Ginkgo biloba facilitates synaptic plasticity in the rat perforant path: dentate gyrus projections in vivo. Pharm Sci, 1997, 3(10): 521.
- 31 Huguet F, Driey K, Piriou A. Decreased cerebral 5-THT<sub>1A</sub> receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract(EGb 761). J Pharm Pharmacol, 1994, 46(4): 316.
- 32 Satyan KS, Jaiswal AK, Ghosal S, *et al.* Biog Amines, 1997, 13(2): 143.
- 33 Bolanos JF, Castro RM de, Sarhan H. Stress-induced 5-HT<sub>1A</sub> receptor desensitization: Protective effects of Ginkgo biloba extract(EGb 761). Fundam Clin Pharmacol, 1995, 9(2): 169.
- 34 Ni Yuchent, Zhao Baolu, Hou Jingwu, *et al.* Preventive effect of Ginkgo biloba extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. Neurosci Lett, 1996, 214(2,3): 115.
- 35 丁勤学. 银杏叶对中枢神经系统的作用及其分子机理. 国外医学(中医中药分册), 1999, 21(1): 6.
- 36 Amri H, Driey K, Papadopoulos V. Ex vivo regulation of adrenal cortical cell steroid and protein synthesis, in response to adrenocorticotrophic hormone stimulation, by the Ginkgo biloba extract EGb 761 and isolated ginkgolide B. Endocrinology, 1997, 138(12): 5415.
- 37 Masson F, Nèliat G, Driey K, *et al.* Effects of an extract of Ginkgo biloba on the action potential and associated transmembrane ionic currents in mammal cordis myocytes: inhibition of isoproterenol-induced chloride current. Drug Dev Res, 1994, 32(1): 29.
- 38 Vasseur M, Jean T, Defeudis FV, *et al.* Effect of repeated treatments with an extract of Ginkgo biloba(EGb 761), bilobalide and ginkgolide B on the electrical activity of pancreatic  $\beta$  cells of normal or alloxan diabetic mice: an ex vivo study with intracellular microelectrodes. Gen Pharmacol, 1994, 25(1): 31.