

银杏叶提取物治疗缺血性脑卒中的研究进展

袁露, 李艺, 徐志猛, 闻晓东*, 李萍**

(中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 银杏叶提取物具有显著的临床疗效, 是迄今为止应用最为广泛的植物药提取物之一, 成为国内外开发利用的热点。银杏叶提取物含有黄酮类、萜类内酯、有机酸类等多种化学成分, 常用于治疗多种疾病尤其是缺血性脑卒中。缺血性脑卒中是脑动脉短期内因局部血流灌注减少或完全中断导致的脑组织软化坏死。从缺血性脑卒中的病理机制出发, 着重探讨银杏叶提取物中对抗缺血性脑卒中的主要化学成分及其神经保护作用的药理研究进展, 以期银杏叶提取物的应用和开发提供参考。

[关键词] 银杏叶提取物; 缺血性脑卒中; 神经保护作用

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 06-0468-11

Research Progress of *Ginkgo Biloba* Extract in the Treatment of Ischemic Stroke

YUAN Lu, LI Yi, XU Zhimeng, WEN Xiaodong, LI Ping

(State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Extract of *Ginkgo biloba* (EGB), one of the most widely-used herbal medicine extracts with significant clinical efficacy, has become a hot spot for development and utilization at home and abroad. Composed of various chemical components, including flavonoids, terpene lactones and organic acids, it has been extensively used for clinical application, especially in the treatment of ischemic stroke. Ischemic stroke is a short-term cerebral artery disease caused by reduced or completely interrupted local blood perfusion, resulting in the softening and necrosis of brain tissue. Starting from the pathological mechanism of ischemic stroke, this article focuses on the main chemical components of EGB against ischemic stroke as well as their pharmacological effects of neuroprotection, so as to provide reference for the application and development of EGB.

[Key words] extract of *Ginkgo biloba*; ischemic stroke; neuroprotective effect

银杏叶为银杏科植物银杏的叶, 银杏叶提取物 (extract of *Ginkgo biloba*, EGB) 是从银杏叶中提取的多种药用成分的混合物, 其主要活性成分为黄酮类、萜内酯类、有机酸类化合物等^[1]。EGB 具有抗氧化、抗炎、保护线粒体功能以及抑制细胞凋亡^[2]等作用, 在治疗脑卒中、心绞痛等心脑血管疾病方面具有显著疗效^[3], 在临床上 EGB 已被制成各种中成药和中药注射剂, 应用广泛。据不完全统计, 国家药品监督管理局 (NMPA) 发布银杏类药物主要包括银杏叶口服制剂和银杏叶注射制剂, 银杏叶口服制剂类产品包括银杏叶胶囊 (片剂、颗粒、滴剂、

滴丸、酏、口服液、软胶囊)、杏灵颗粒 (胶囊、片剂、滴丸)、银杏酮酯滴丸、银杏蜜环口服液, 银杏叶注射制剂包括注射用银杏叶提取物、杏丁注射液、银杏叶提取物注射液、舒血宁注射液。

脑卒中 (cerebral stroke) 又称“中风”、“脑血管意外 (cerebrovascular accident, CVA)”, 是全球第二大致死死因, 具有高发病率、高病残率和高病死率的特点^[4]。作为一种急性脑血管疾病, 脑卒中是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液进入大脑发生障碍, 造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧而引起脑组织坏死、软化的一组疾病, 包括缺血性和出血性脑卒中^[5]。其中, 缺血性脑卒中又称急性脑供血不足, 占卒中患者总数的 75%~85%, 临床上主要表现为进展性卒中、完全性卒中、可逆性神经功能障碍、短暂性脑缺血发作等几类。全球每年约有 1 500 万例缺血性脑卒中患者, 脑卒中发病后, 第 1 d 患者死亡率达到 10%~20%, 5 年内的生存率只有 15%~40%, 且随着年龄增大或身

接受日期: 2019-02-15

***通讯作者:** 闻晓东, 教授;

研究方向: 中药和天然产物抗肿瘤药效物质基础及体内药物分析研究;

Tel: 025-86185045; **E-mail:** cpwxd@126.com

****通讯作者:** 李萍, 教授;

研究方向: 中药药效物质与作用机制研究;

Tel: 025-83271379; **E-mail:** liping2004@126.com

体自主能力的减弱或丧失, 死亡率明显升高, 其中约 30% 患者死亡, 30% 患者永久性残疾, 造成严重的社会经济负担, 且其中 80%~85% 缺血性脑卒中由脑血栓形成或脑梗死引起^[6-7]。缺血性脑卒中给患者的躯体功能、心理健康乃至社会生活能力等诸多方面都带来严重损害, 逐步成为研究热点。本综述结合近年来发表的文献, 总结了缺血性脑卒中的主要发病机制及其常用的治疗药物。其中, 重点针对 EGB 对抗缺血性脑卒中的化学成分及其药理活性研究作了深入探讨, 以期对缺血性脑卒中的预防和诊治提供有益的借鉴。

1 缺血性脑卒中的主要发病机制及病理反应

缺血性脑卒中主要由脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄性闭塞和栓塞引起, 前者是指动脉自身病变所致的管腔狭窄或闭塞, 其表现形式主要是动脉粥样硬化, 后者即为进入动脉的栓子随血流堵塞远端管径相对较小的动脉, 包括动脉-动脉栓塞、心源性栓塞、空气栓塞等。其主要发病机制如下: 由脑内动脉闭塞引发的脑缺血带来缺血半暗区血流量、血小板活性以及纤溶活性的改变, 进而引发兴奋性氨基酸毒性作用、自由基损伤、炎症反应及相关凋亡基因的表达等一系列的病理反应, 导致缺血区域核心内立即发生不可逆转的坏死, 在接下来的几小时或几天内, 这种明确的病变会显著扩大, 引起功能的进一步丧失, 以下详细阐述其病理反应。

1.1 兴奋性氨基酸毒性作用

兴奋性氨基酸以谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp)为主, Glu 作为不能通过血脑屏障的非必需氨基酸之一, 在脑内含量最丰富, Glu 必须由葡萄糖和其他前体经不同化学途径在脑内合成。Glu 的兴奋性毒性是缺血性脑卒中级联损伤反应如自由基过度形成、细胞凋亡因子的表达、炎症反应的初始诱因。在缺血性脑卒中发作时, 氧气、营养物质供应的中断导致神经元发生去极化, 小胶质细胞及星形胶质细胞释放大量 Glu 到细胞外空间^[8], 由于 Glu 的摄取是一个高能量依赖性过程, 因此在 Glu 的稳态平衡遭到破坏时, 会产生 Glu 的兴奋性毒性, 进一步触发神经元的死亡。

1.2 自由基损伤

自由基是机体正常代谢产物, 具有积极的防御作用; 同时, 它还具有高度的活泼性和极强的氧化反应能力, 当机体积聚过多时会导致机体的组织破坏和退化性变化。脑组织内含有大量的不饱和脂肪酸, 极易发生氧化还原反应, 然而脑组织内抗过氧化及清除自由基的能力明显低于其他组织, 因此自由基的大量堆积也是引发缺血性脑卒中的重要因素之一^[9]。此外, 活性氧(reactive oxygen, ROS)的爆发还会造成脑组织细胞的损伤, 并且引起染色体畸变、DNA 链断裂或者碱基改变破坏 DNA, 从而改变蛋白质结构, 破坏脑组织结构与功能^[10]。

1.3 炎症反应

炎症因子作为免疫反应的基本介质, 由中枢神经系统(central nervous system, CNS)产生, 参与细胞炎症浸润。在缺血性脑卒中病理机制的发展过程中, 由局部缺血引起的细胞坏死、细胞凋亡碎片和增加的 ROS 能激活常驻小胶质细胞和星形胶质细胞以及来自血液循环中的浸润性白细胞引发神经炎症反应, 从脑和外周募集的免疫细胞进入缺血组织后, 通过一系列的反应来进一步加剧脑部梗死^[11]。研究证明 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)家族是诱导炎症介质产生的重要因素, TLR 家族成员包括 TLR3、TLR4、TLR8、TLR9 等多种 TLRs。在缺血性脑卒中的发生发展过程中, 神经元细胞的 TLR8 信号被激活以响应脑损伤, 并通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路导致细胞凋亡, 加剧脑损伤。同时, 受损神经元释放的过氧化物还原酶能够与小胶质细胞的 TLR4 结合, 增加髓样分化因子(MyD88)和核因子 κ B(nuclear factor kappa B predominate, NF- κ B)的表达, 促进白细胞介素 IL-1 β 和 IL-6 的释放, 激活小胶质细胞^[12]。此外, 在缺血、缺氧等外界因素的不断刺激下, 小胶质细胞被过度激活转化成吞噬细胞, 释放对细胞有毒性的物质参与炎症反应, 破坏血脑屏障, 加重脑水肿, 最终造成组织坏死^[13-14]。

1.4 相关凋亡基因的表达

细胞凋亡是脑缺血再灌注过程中神经细胞的主要死亡形式^[15]。脑缺血、谷氨酸兴奋性毒性、能量

代谢障碍、细胞毒素、自由基损伤及炎性反应等是神经细胞凋亡的细胞外调控因素; 而细胞内调控因素则以 Caspase 酶与 Bcl-2 蛋白家族为主。Caspase-3 作为一种半胱氨酸蛋白酶, 是参与细胞凋亡的主要蛋白酶, 也是细胞外部和内部凋亡途径共有的效应分子。在缺血性脑卒中的病理进程中, Caspase-3 通过降解细胞中相应的底物来激活凋亡通路, 从而导致细胞凋亡。研究表明在局灶性脑缺血再灌注发作后早期局部给药, Caspase-3 介导的细胞凋亡水平会显著降低, 并能促进缺血性脑卒中后神经再生和恢复能力显著增加^[16]。Bcl-2 蛋白家族主要包括 Bcl-2、Bcl-XL、Bak、Bax 等, 当细胞中 Bax 过表达时, 其二聚体的数量急剧增加, 促进细胞凋亡; 当 Bcl-2 高表达时, Bax 二聚体解离, 成为 Bcl-2 和 Bax 的稳定复合物, 能延长细胞寿命^[17-18]。因此, Bcl-2/Bax 的比率大小对于细胞结构和功能具有重要的调节作用。研究发现: 大鼠脑缺血再灌注模型中, Bax 表达上调而 Bcl-2 表达下调, 且 Caspase-3 凋亡信号通路激活, 最终导致神经元细胞凋亡^[19]。

2 缺血性脑卒中常用的治疗药物及优缺点

在缺血性脑卒中临床治疗中, 通常将西医的急

救治疗与中医辨证施治的理念相结合, 这充分利用了中药多成分、多靶点的组成和作用特点, 显著提高了患者的生活质量^[20]。西医治疗中通过抗血小板聚集、溶栓、抗凝、降纤、扩容等手段改善脑部血液循环以及保护神经、血管支架形成术、机械取栓等相关治疗来缓解缺血性脑卒中患者的病情变化^[21]。中药治疗缺血性脑卒中多集中于术后患者的恢复和预防复发等, 药物种类较多, 包括中药注射剂、传统中药方剂、口服中成药等, 临床报道均有显著疗效^[22]。针对不同时期的缺血性脑卒中患者给予不同的药物制剂或中药复方, 能够获得更好的治疗效果。

治疗缺血性脑卒中的常用药物包括预防脑卒中的抗血小板药阿司匹林、早期溶栓药物组织性纤溶酶原激活剂(t-PA)、中期钙拮抗剂尼莫地平以及治疗缺血性脑卒中恢复期和后遗症的银杏叶制剂 EGb761, 上述药物治疗缺血性脑卒中的优缺点见表 1。EGb 能够从拮抗血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、抗炎抗氧化、改善脑缺血缺氧导致的能量代谢紊乱和谷氨酸中毒等多个方面来保护脑细胞和恢复神经功能, 现已在临床上被广泛应用于缺血性脑卒中的预防和治疗, 并取得了显著的疗效。

表 1 治疗缺血性脑卒中常用药物优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of typical therapeutic drugs for ischemic stroke

治疗药物	优点	缺点	参考文献
t-PA	快速有效地激活纤维酶原, 裂解纤维蛋白达到溶栓的目的	不可避免地伴有脑出血、脑水肿、再灌注损伤等并发症, 症状性颅内出血、溶栓灌注率差、神经毒性、对再灌注损伤无效以及治疗窗短	[23-25]
钙拮抗剂尼莫地平	脂溶性药物, 能够穿过血脑屏障选择性地作用于大脑中的靶神经元和血管, 扩张脑血管, 增加血流量, 对受伤的神经元产生保护作用	代谢产物具有毒性反应, 显著降低平均动脉血压, 急性缺血性脑卒中临床试验治疗效果并不稳定, 这与其全剂量口服给药有关	[26-28]
抗血小板药阿司匹林	在缺血性脑卒中发生的早期使用能够降低死亡率和致死率, 有效预防缺血性脑卒中复发	增加出血风险, 增加消化道黏膜损伤、溃疡风险, 损害神经干细胞	[29-31]
银杏叶制剂 EGb761	具有抗氧化、抗血小板活性、自由基清除、减少炎症、血管扩张及代谢调节等多种药理作用, 在临床上使用时治愈率高, 多靶点综合治疗, 药效可靠	EGb 中的银杏酚酸具有致敏性和细胞毒性	[32-33]

3 银杏叶提取物对抗缺血性脑卒中的化学成分

目前标准的 EGB 是按照德国 Schwabe 专利工艺生产的 EGb761, 含有 24% 的黄酮苷和 6% 的萜内酯(2.8%~3.4% 的银杏内酯 A、B、C 及 2.6%~3.2% 的白果内酯)以及小于 $5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 的银杏酸。EGB 中含有大量的药用化学成分, 黄酮类、萜内酯类以及

有机酸类成分对缺血性脑卒中中具有显著的神经保护作用^[34]。

3.1 黄酮类

黄酮类化合物泛指 2 个苯环通过中央三碳原子相互连接而成的一类化合物的总称, 它们都含有 C15 核。迄今已从 EGB 中鉴定出的黄酮类化合物有

70多种^[35],根据分子结构差异,分为黄酮、黄酮醇及其苷、双黄酮等几大类,其中黄酮醇(苷)是主要的活性成分^[36]。黄酮类化合物在缺血性脑卒中发病过程中,通过清除脂质过氧化自由基、羟基、一氧化氮(NO)及O₂⁻等来抑制丙二醛等毒性物质的产生,以及氧自由基反应与脂质过氧化反应,进而发挥活性作用^[37]。

3.2 萜内酯类

萜内酯类化合物是EGB中另一类重要的生物活性物质,目前已分离出的萜内酯类化合物依据其结构可分为二萜类化合物银杏内酯和倍半萜类化合物白果内酯,其中银杏内酯包括银杏内酯A、B、C、M、J、K、L。银杏内酯注射液中主要成分银杏内酯通过干扰血小板依赖性血栓的形成、改善脑及外周血液循环、抑制血小板聚集等多种途径发挥抗PAF效应。

3.3 有机酸类

EGB中主要含有对香豆酸、原儿茶酸、香草酸、阿魏酸、绿原酸、咖啡酸、莽草酸等多种有机酸化学成分。EGB中的有机酸大多为水溶性羧酸类化合物,具有不同程度的神经保护作用。以对香豆酸为例,作为一种神经保护剂,具有强抗氧化和抗凋亡的特点,实验表明对香豆酸预处理脑缺血再灌注小鼠可改善其脑氧化应激、脑梗死和神经损伤症状^[38-39]。

4 银杏叶提取物保护缺血性脑卒中的药理研究

4.1 保护缺血性脑卒中的药理活性

4.1.1 抗氧化作用 抗氧化特性是EGB常见的表现现象之一,其主要通过调节氧化应激、清除自由基和脂质过氧化损伤这3个方面发挥抗氧化作用。Zhou等^[40]检测了大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)动物模型脑组织中谷胱甘肽、丙二醛、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和NO的水平,结果发现:EGb761能增加谷胱甘肽过氧化物酶和SOD的水平,降低丙二醛和NO的水平,从而抑制氧化应激,对抗缺血性脑卒中损伤。Kwon等^[41]报道,EGB可以降低锌诱导的大鼠原代皮质神经元细胞内ROS水平。在MCAO小鼠模型的不同组织中也报道了与上述研究类似的结果^[42-43]。Pietri等^[44]发现:在心肌缺血缺氧时,

EGb761能促进SOD活性发挥,抑制自由基产生。Ye等^[45]在体内研究中明确EGb761能减少MCAO大鼠中ROS的堆积。生物体内细胞的正常结构和生理功能受到累积过氧化脂质的损害,而多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)具有强氧化损伤敏感性,EGb761可以增加红细胞膜中循环PUFA的水平,从而增强成年雄性Wistar大鼠的抗氧化损伤能力^[46]。另外,EGB中的槲皮素发挥作用的途径如下:阻断清除氧自由基的过程来终止自由基连锁反应链,减少对不饱和脂肪酸的破坏,进一步降低氧自由基和脂质过氧化反应导致的病理性损伤^[47]。

4.1.2 抗血小板活化因子作用 PAF是由炎性细胞、血管内皮细胞和血小板等多种细胞产生的一种内源性磷脂,属于强效血小板聚集诱导激活剂之一。EGB能够减轻PAF引起的血小板聚集,从而减轻脑缺血损伤,其中银杏内酯B抗PAF活性最好。EGB的主要成分银杏内酯既是高度专属性的PAF受体阻断剂,也是具有临床应用前景的天然PAF受体阻断剂,其分子机制是通过作用于靶细胞膜受体,发挥竞争性作用,抑制PAF与其受体结合,从而减轻细胞毒性,修复脑组织结构与功能。研究发现:PAF的活化能加重MCAO模型引起的脑神经元损伤,而EGb761能抑制PAF活性,保护脑缺血损伤^[48]。

4.1.3 保护线粒体功能 线粒体是神经元主要的细胞器,通过氧化磷酸化或线粒体呼吸链产生能量,被称为细胞的“动力工厂”,对调节细胞功能至关重要。研究表明,线粒体功能障碍会引发ROS的大量释放,诱导氧化应激,导致线粒体结构破坏及功能受损,引起神经元细胞凋亡和组织损伤^[49]。EGB中的内酯类成分银杏内酯B能增强线粒体氧化呼吸链中复合体I和IV的活性,加强氧化磷酸化^[50],发挥保护线粒体功能的作用。

综上,EGB通过抗氧化、抗PAF以及保护线粒体结构与功能的作用,减少缺血性脑卒中导致的神经损伤。此外,EGB还具有抗炎、抑制细胞凋亡等药理作用。

4.2 保护缺血性脑卒中的相关信号通路

4.2.1 促分裂原活化蛋白激酶信号通路 促分裂原活化

蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路的基本组成包括 MAPK 激酶激酶 (MAP kinase kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 和 MAPK, 这三级激酶主要负责 MAPK 级联反应中特定组分的活化。MAPK 家族中细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK)、JNK 或应激活化蛋白激酶 (SAPK) 和 p38 通过激活不同的效应途径来完成对 MAPK 信号通路的调节, 组成 3 条并行的 MAPKs 信号通路。当受到外界刺激的时候, 这些激酶被苏氨酸和酪氨酸残基的磷酸化作用激活, 激活的 MAPK 主要通过调控细胞内酶、转录因子、细胞溶质蛋白、炎性介质的产生和细胞凋亡来发挥作用^[51-52]。在局灶性 MCAO 动物模型中, MAPK 信号通路被激活, 在调节神经元结构及功能的过程中发挥关键作用^[53-56]。缺血性脑卒中发生后, 通过抑制 p38 信号通路, 减轻缺血引起的线粒体破碎, 从而修复脑梗死面积和神经功能缺陷^[57]。在对 miRNA-26a 的研究过程中发现, 激活 MAPK/ERK 信号通路能够促进大鼠脑梗死后的血管生成, 为缺血性脑卒中提供新的治疗靶点^[58]。

在缺血性脑卒中中部分 MAPKs 的激活会加速缺血后神经元凋亡, MAPK 家族的成员如 JNK、p38, 已经被证实参与了缺血性脑卒中引起的神经损伤级联反应^[59]。JNK 和 p38 是细胞凋亡的媒介物, 缺血后都被促炎性细胞因子激活, 在脑部缺血敏感区域也出现 JNK 和 p38 的激活损伤。EGB 对 MCAO 神经保护作用的相关研究表明, EGB 中的白果内酯能够减少 NO、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 和 IL-1 β 的产生以及抑制 JNK1/2 和 p38 炎症信号通路^[60]。研究结果表明, 在 MCAO 大鼠中缺血半暗带 ERK1/2、JNK1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化作用明显增加, 白果内酯通过抑制 JNK1/2 和 p38 对 MAPK 信号通路的活化来发挥神经保护作用^[61]。此外, 银杏内酯能通过阻断 p38 磷酸化进一步抑制血小板功能^[62], 也能通过 p42/p44 MAPK 信号通路的激活来发挥保护 PC12 多巴胺神经元的作用^[63]。

4.2.2 磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶 B 信号通路 磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) -蛋白激酶 B (Akt)

信号通路参与许多细胞过程, 包括细胞凋亡、存活和增殖^[64-65]。在一系列上游或旁路信号分子的影响下, PI3K 扮演着将胞外信号传递与细胞应答效应衔接起来的角色, 作用于下游的信号分子。Akt 即丝氨酸/苏氨酸激酶, 是 PI3K 信号传导途径中的主要下游靶标, PI3K 可使 Akt 的 Ser473 和 Thr308 位点磷酸化。Akt 作为一种关键信息分子, 可促进细胞存活, 抑制细胞凋亡并维持正常功能^[66]。研究发现 EGb761 能够通过激活 Akt 信号通路来抑制神经元凋亡^[67]。活化的 Akt 可以向下游底物传输信号, 常见的下游蛋白包括 TSC1/2-Rheb-mTOR^[68]、促凋亡因子 JNK、NF- κ B 和正常转录因子 FKHR^[69]。研究表明 PI3K-Akt-mTOR/JNK 信号通路在缺血性脑卒中中起主要作用^[64, 68, 70-71]。此外, 研究发现缺血性脑卒中发作后, 脑动脉局部血流的中断可激活 Akt 信号通路, 抑制神经细胞凋亡并促进细胞存活, mTOR 通路的激活促进神经元存活和轴突再生^[72-76]。

在缺血性脑卒中发展过程中, 激活的 Akt 诱导下游蛋白的磷酸化表达, 如核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB), 保护细胞免受缺血性损伤。作为核转录因子的 CREB 通过磷酸化 Ser133 而被 Akt 激活, 促进 CREB 结合蛋白易位至启动子并触发保护性蛋白的表达^[77-80]。MCAO 小鼠被给予 EGB 后, 其海马区 p-Akt 和 CREB 蛋白表达明显增加, 神经元数量明显增多。因此, 研究推测 EGB 通过激活 Akt/CREB 信号通路来发挥神经元保护作用^[8]。Nrf2 通过与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 相互作用调节各种抗氧化蛋白的转录和表达, ARE 是最重要的内源性抗氧化应激途径之一^[81]。研究表明, Nrf2 抗氧化应答途径可以保护大脑免受缺血再灌注损伤, 发挥抗脑缺血再灌注损伤作用^[82]。此外, Nrf2 激活剂已被证明通过保护内皮细胞和周细胞并上调紧密连接蛋白的表达来改善局灶性脑缺血中的血液转化^[83]。Akt/Nrf2 和 Akt/CREB 信号通路的调节是治疗缺血性脑卒中的有效途径之一。与此同时, 研究表明, 二萜银杏内酯葡甲胺注射液通过激活 PI3K/Akt 介导的 Nrf2

和 CREB 信号通路来改善大鼠缺血再灌注损伤, 其主要成分银杏内酯 A、B 和 C 均能在缺血性损伤中发挥神经保护作用, 故银杏内酯相关制剂可能成为治疗缺血性脑损伤的有效药物之一^[82]。此外, 细胞凋亡和自噬是目前缺血性脑卒中中介导脑损伤的较为明确的机制^[84-85], 在 MCAO 大鼠模型中, EGB 中的白果内酯 B 能够通过激活 Akt 信号通路增加血管生成、抑制细胞凋亡和自噬从而发挥其神经保护作用^[86]。

4.2.3 LCN2-JAK2/STAT3 信号通路 LCN2-JAK2/STAT3 信号通路在细胞的增殖、分化以及免疫调节等生物过程中起重要的作用^[87]。LCN2 是分泌型脂质运载蛋白家族的成员, 已有研究证实 LCN2 能诱发缺血性脑卒中^[88-89]。临床试验发现 LCN2 是介导脑缺血和其他病理情况下的神经炎症的关键组分^[90-91]。JAK-STAT 信号通路在细胞造血^[92]、免疫应答^[93]、细胞稳态^[94]、星形胶质细胞增生^[95-96]以及抑制神经胶质瘤恶化^[97]中发挥重要作用。

CNS 受到损伤后, Tyr705 磷酸化能够引起 STAT3 活化增加^[98-99]。越来越多的证据表明 JAK2/STAT3 信号通路在缺血性脑卒中诱导的血管生成中起主要作用^[100-101]。STAT3 的激活与缺血性脑卒中中神经炎症的增加相关^[102], 其中 JAK2-STAT3 信号通路不仅参与 LCN2 诱导的 CXCL10 分泌, 而且可能参与星形胶质细胞增殖相关的其他表型改变^[103]。在 Zhang 等^[2]的研究中, 运用糖氧剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 模拟脑缺血病症的体内和体外模型, 星形胶质细胞中 p-STAT3 和 p-JAK2 蛋白水平平均上调。然而, EGB 在 MCAO 小鼠模型和 OGD 诱导活化的星形胶质细胞中, 可通过促进抗炎有效地抑制 JAK-STAT 信号通路, 保护脑组织。另外,

LCN2 过表达能增加 p-STAT3 和 p-JAK2 的表达, 但是 EGB 能逆转这些变化。因此, 研究者推断 EGB 通过抑制 LCN2 信号通路来抑制星形胶质细胞中 STAT3 和 JAK2 的磷酸化, 减轻神经炎症, 从而介导 EGB 的神经保护作用。近期的研究发现, 银杏内酯 K 通过介导 JAK2/STAT3 信号通路中 VEGF 表达, 促进血管生成, 缓解缺血性脑卒中带来的脑损伤^[104]。

4.2.4 小结 在缺血性脑卒中发展过程中, 脑组织中 ROS 的产生与清除平衡被打破, 局部产生的 ROS 的浓度升高, 通过与 DNA、细胞膜、蛋白质以及其他分子之间的反应来激活 MAPK 及 PI3K-Akt 信号通路, 亦可引起脂质的过氧化来激活 LCN2-JAK2/STAT3 信号通路, MAPKs 的激活可通过 JNK、p38、ERK 这 3 条转导通路引发一系列的反应造成损伤, PI3K-Akt 及 LCN2-JAK2/STAT3 信号通路的激活同样与脑损伤紧密相关。EGB 能够作用于 MAPK、PI3K-Akt 及 LCN2-JAK2/STAT3 这 3 条信号通路来发挥神经保护作用, 这 3 条信号通路并不能阐明 EGB 在缺血性脑卒中中发挥神经保护作用的所有机制, 还有更多的作用机制亟待我们深入研究。

5 结语

本文通过对 EGB 在缺血性脑卒中中发挥神经保护作用的药用成分及其药理作用的探讨, 期望读者对 EGB 在缺血性脑卒中中的表现现象及其参与神经保护作用的相关信号通路能有更深入的认识。EGB 作为中药提取物, 具有多成分、多靶点、多机制的药物特点。随着对其作用机制的深入研究, 可以相信, 研究人员将会找到更多药物作用靶点和信号通路, 从而为缺血性脑卒中的治疗提供更多的新思路。

[参考文献]

- [1] 鲁立颖. 银杏叶提取物防治神经系统疾病的研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(3): 103-104.
- [2] Zhang Y H, Liu J, Yang B, et al. Ginkgo biloba extract inhibits astrocytic lipocalin-2 expression and alleviates neuroinflammatory injury via the JAK2/STAT3 pathway after ischemic brain stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 518. Doi: 10.3389/fphar.2018.00518.
- [3] 张连军. 银杏叶提取物治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(4): 895-898.
- [4] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e646. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000491.

- [5] Gaire B P. Herbal medicine in ischemic stroke: challenges and prospective[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(4): 243-246.
- [6] Wicha P, Tocharus J, Janyou A, *et al*. Hexahydrocurcumin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury, attenuates inflammation, and improves antioxidant defenses in a rat stroke model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189211. Doi: 10.1371/journal.pone.0189211.
- [7] 马蓉, 徐弘扬, 杨锡彤, 等. 急性脑卒中治疗的研究进展 [J]. 重庆医学, 2018, 48(6): 1010-1013.
- [8] Scofield M D, Kalivas P W. Astrocytic dysfunction and addiction: consequences of impaired glutamate homeostasis[J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(6): 610-622.
- [9] Sun M S, Jin H, Sun X, *et al*. Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1-17.
- [10] Ahmad W, Ahmad M, Khan R A, *et al*. Neuroprotective effects of melissa officinalis on oxygen and glucose deficiency induced damage in rat's brain cortex slices[J]. *Int J Pharmacol*, 2018, 14(6): 781-786.
- [11] Kim J Y, Park J, Chang J Y, *et al*. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells[J]. *Exp Neurol*, 2016, 25(5): 241-251.
- [12] Lu Y, Zhang X S, Zhang Z H, *et al*. Peroxiredoxin 2 activates microglia by interacting with Toll-like receptor 4 after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 87. Doi: 10.1186/s12974-018-1118-4.
- [13] Zhao S C, Ma L S, Chu Z H. Regulation of microglial activation in stroke[J]. *Act Pharm Sin*, 2017, 38(4): 445-458.
- [14] Cheng C Y, Lee Y C. Anti-inflammatory effects of traditional Chinese medicines against ischemic injury in *in vivo* models of cerebral ischemia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 5739434. Doi: 10.1155/2016/5739434.
- [15] Zhou X, Su S, Li S, *et al*. MicroRNA-146a down-regulation correlates with neuroprotection and targets pro-apoptotic genes in cerebral ischemic injury *in vitro*[J]. *Brain Res*, 2016, 1648: 136-143.
- [16] López-Morales M A, Castelló-Ruiza M, Burguete M C, *et al*. Molecular mechanisms underlying the neuroprotective role of atrial natriuretic peptide in experimental acute ischemic stroke[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 472: 1-9.
- [17] Fan W, Dai Y, Xu H, *et al*. Caspase-3 modulates regenerative response after stroke[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 473-486.
- [18] Liang K, Ye Y, Wang Y, *et al*. Formononetin mediates neuroprotection against cerebral ischemia/ reperfusion in rats via downregulation of the Bax/Bcl-2 ratio and upregulation PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1/2): 100-104.
- [19] Sehara Y, Inaba T, Urabe T, *et al*. Survivin overexpression via adeno-associated virus vector Rh10 ameliorates ischemic damage after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 48(12): 3466-3476.
- [20] 江建忠, 王倩, 顾沿泊, 等. 中医治疗缺血性脑卒中研究现状与趋势系统综述 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(7): 4-7.
- [21] 王凯华, 黄龙坚, 郑光珊, 等. 急性缺血性脑卒中的临床研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(4): 72-76.
- [22] 黄琛凯, 陈卫银, 陈湘东, 等. 中药治疗急性缺血性脑卒中临床药物选择 [J]. 医药理论与实践, 2018, 31(17): 2558-2561.
- [23] Li M, Zhou J, Jin W, *et al*. Danhong injection combined with t-PA improves thrombolytic therapy in focal embolic stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 308. Doi: 10.3389/fphar.2018.00308.
- [24] Whiteley W N, Thompson D, Sandercock P. Response to letter regarding article, "targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial" [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): e133. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005871.
- [25] Liu S, Feng X, Jin R, *et al*. Tissue plasminogen activator-based nanothrombolysis for ischemic stroke[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(2): 173-184.
- [26] Li R. Hot spots and future directions of research on the neuroprotective effects of nimodipine[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(27): 1933-1938.
- [27] Chen C J, Turnage C, Sokolowski J D, *et al*. Dangers of outpatient nimodipine use after spontaneous subarachnoid hemorrhage in accordance with the Comprehensive Stroke Center guidelines[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 52: 151-152.
- [28] Sandow N, Diesing D, Sarrafzadeh A, *et al*. Nimodipine dose reductions in the treatment of patients with aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(1): 29-39.
- [29] Hwang M, Park H H, Choi H, *et al.* Effects of aspirin and clopidogrel on neural stem cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(3): 219-223.
- [30] Griffin R L, Falatko S R, Aslibekyan S, *et al.* Aspirin for primary prevention of stroke in traumatic cerebrovascular injury: association with increased risk of transfusion[J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(5): 1-8.
- [31] Rahman H, Khan S U, Nasir F, *et al.* Optimal duration of aspirin plus clopidogrel after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 947-953.
- [32] Tian J, Liu Y, Chen K. *Ginkgo biloba* extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(6): 532-548.
- [33] Tan D, Wu J, Liu S. Injections of ginkgo in the treatment of cerebral infarction: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *J Trad Chi Med*, 2018, 38(1): 1-11.
- [34] Nash K M, Shah Z A. Current perspectives on the beneficial role of *Ginkgo biloba* in neurological and cerebrovascular disorders[J]. *Integr Med Insights*, 2015, 10: 1-9.
- [35] Liu X G, Wu S Q, Li P, *et al.* Advancement in the chemical analysis and quality control of flavonoid in *Ginkgo biloba*[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 113: 212-225.
- [36] 聂黎行, 戴忠, 鲁静, 等. 银杏叶、银杏叶提取物及其制剂质量控制研究进展 [J]. *中国药事*, 2011, 25(2): 171-173.
- [37] Wang X. Research on effect of ginkgo aglucone flavone to human body organs and immune function[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(4): 1099-1102.
- [38] Guven M, Aras A B, Akman T, *et al.* Neuroprotective effect of p-coumaric acid in rat model of embolic cerebral ischemia[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4): 356-363.
- [39] Sakamula R, Thong-Asa W. Neuroprotective effect of p-coumaric acid in mice with cerebral ischemia reperfusion injuries[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 765-773.
- [40] Zhou X, Qi Y, Chen T. Long-term pretreatment of antioxidant *Ginkgo biloba* extract EGb-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 256-263.
- [41] 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): 2058-2067.
- [42] Abdel-Wahab B A, El-Aziz S M A. *Ginkgo biloba* protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(5): 444-450.
- [43] Tozan A, Sehirli O, Omurtag G Z, *et al.* *Ginkgo biloba* extract reduces naphthalene-induced oxidative damage in mice[J]. *Phytother Res*, 2007, 21(1): 72-77.
- [44] Pietri S, Maurelli E, Drieu K, *et al.* Cardioprotective and antioxidant effects of the terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761)[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29(2): 733-742.
- [45] Ye T M, Sun L N, Su F, *et al.* Study of the effects of *Auricularia auricular* polysaccharide on local ischemia/reperfusion injury in rat[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2010, 26(4): 423-426.
- [46] Nabavi S F, Nabavi S M, Mirzaei M, *et al.* Protective effect of quercetin against sodium fluoride induced oxidative stress in rat's heart[J]. *Food Funct*, 2012, 3(4): 437-441.
- [47] 刘花, 高卉. 银杏叶提取物药理作用的研究进展 [J]. *湖北科技学院学报 (医学版)*, 2015, 29(3): 259-262.
- [48] Ma S, Liu X, Xun Q, *et al.* Neuroprotective effect of ginkgolide K against H₂O₂-induced PC12 cell cytotoxicity by ameliorating mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(2): 217-225.
- [49] Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 206. Doi: 10.3389/fphar.2015.00206.
- [50] Kaur N, Dhiman M, Perez-Polo J R, *et al.* Ginkgolide B revamps neuroprotective role of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 and mitochondrial oxidative phosphorylation against A β 25-35-induced neurotoxicity in human neuroblastoma cells[J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(6): 938-947.
- [51] Zhang L, Wu T, Xiao W, *et al.* Enrichment and purification of total ginkgo flavonoid O-glycosides from *Ginkgo biloba* extract with macroporous resin and evaluation of anti-inflammation activities *in vitro*[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1167. Doi: 10.3390/molecules23051167.
- [52] Cargnello M, Roux P P. Activation and function of the MAPKs and

- their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [53] Rodriguez-Porcel M, Gheysens O, Paulmurugan R, *et al*. Antioxidants improve early survival of cardiomyoblasts after transplantation to the myocardium[J]. *Mol Imag Biol*, 2010, 12(3): 325-334.
- [54] Kong L, Hu Y, Yao Y, *et al*. The coumarin derivative osthole stimulates adult neural stem cells, promotes neurogenesis in the hippocampus, and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(9): 1290-1301.
- [55] Ran K, Yang D L, Chang Y T, *et al*. *Ginkgo biloba* extract postconditioning reduces myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 2703-2708.
- [56] Cao S, Gao M, Wang N, *et al*. Prevention of selenite-induced cataratogenesis by *Ginkgo biloba* extract (Egb761) in wistar rats[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(10): 1028-1033.
- [57] Zhang X M, Zhang L, Wang G, *et al*. Suppression of mitochondrial fission in experimental cerebral ischemia: the potential neuroprotective target of p38 MAPK inhibition[J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 1-8.
- [58] Liang Z, Chi Y J, Lin G Q, *et al*. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3485-3492.
- [59] Lahiani A, Brand-Yavin A, Yavin E, *et al*. Neuroprotective effects of bioactive compounds and MAPK pathway modulation in "Ischemia" stressed PC12 pheochromocytoma cells[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(2): E32. Doi: 10.3390/brainsci8020032.
- [60] 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. Doi: 10.1186/s12974-014-0167-6.
- [61] Liu J, Wang Q, Yang S, *et al*. Electroacupuncture inhibits apoptosis of peri-ischemic regions via modulating p38, extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2), and c-Jun N terminal kinases (JNK) in cerebral ischemia-reperfusion-injured rats[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4395-4404.
- [62] Liu X, Yan Y, Bao L, *et al*. Ginkgolide B inhibits platelet release by blocking Syk and p38 MAPK phosphorylation in thrombin-stimulated platelets[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 1066-1073.
- [63] Zhu L, Ke Y, Wu X M, *et al*. Ginkgolides protect PC12 cells against hypoxia-induced injury by p42/p44 MAPK pathway-dependent upregulation of HIF-1 α expression and HIF-1DNA-binding activity[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(2): 564-575.
- [64] Nijboer C H, van der Kooij M A, van Bel F, *et al*. Inhibition of the JNK/AP-1 pathway reduces neuronal death and improves behavioral outcome after neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(5): 812-821.
- [65] Liu M, Bamodu O A, Huang W C, *et al*. 4-Acetylanthroquinol B suppresses autophagic flux and improves cisplatin sensitivity in highly aggressive epithelial cancer through the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 325: 48-60.
- [66] Castaneda C A, Cortes-Funes H, Gomez H L, *et al*. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 751-759.
- [67] Yu T, Fan Y, Xu Y, *et al*. Standardized *Ginkgo biloba* extract EGb 761[®] attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the activation of Akt signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 329-337.
- [68] Wullschleger S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [69] Martelli A M, Tazzari P L, Evangelisti C, *et al*. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin module for acute myelogenous leukemia therapy: from bench to bedside[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(19): 2009-2023.
- [70] Xu X H, Li G L, Wang B A, *et al*. Diallyl trisulfide protects against oxygen glucose deprivation-induced apoptosis by scavenging free radicals via the PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway in B35 neural cells[J]. *Brain Res*, 2015, 1614: 38-50.
- [71] Zhao H, Mitchell S, Koumpa S, *et al*. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(1): 180-192.
- [72] Endo H, Nito C, Kamada H, *et al*. Akt/GSK3 β survival signaling

- is involved in acute brain injury after subarach-noid hemorrhage in rats[J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2140-2146.
- [73] Hong Y, Shao A, Wang J, *et al.* Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline against neurologic damage and apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage: possible role of the Akt/GSK3 β signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e96212. Doi: 10.1371/journal.pone.0096212.
- [74] Noshita N, Lewén A, Sugawara T, *et al.* Evidence of phosphorylation of Akt and neuronal survival after transient focal cerebral ischemia in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(12): 1442-1450.
- [75] Park K K, Liu K, Hu Y, *et al.* Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway[J]. *Science*, 2008, 322(5903): 963-966.
- [76] Sun F, Park K K, Belin S, *et al.* Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3[J]. *Nature*, 2011, 480(7377): 372-375.
- [77] Hu M, Liu Z, Lv P, *et al.* Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 325: 79-86.
- [78] Jia N, Sun Q, Su Q, *et al.* Taurine promotes cognitive function in prenatally stressed juvenile rats via activating the Akt-CREB-PGC1 α pathway[J]. *Redox Biol*, 2016, 10: 179-190.
- [79] Wang Y, Zhang J, Han M, *et al.* SMND-309 promotes neuron survival through the activation of the PI3K/Akt/CREB-signaling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10): 1982-1990.
- [80] Yan T, Zhao Y, Zhang X, *et al.* Astaxanthin inhibits acetaldehyde-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells by modulating Akt/CREB and p38MAPK/ERK signaling pathways[J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(3): E56. Doi: 10.3390/md14030056.
- [81] Buendia I, Michalska P, Navarro E, *et al.* Nrf2-ARE pathway: an emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Pharm Ther*, 2016, 157: 84-104.
- [82] Zhang W, Song J K, Yan R, *et al.* Diterpene ginkgolides protect against cerebral ischemia/reperfusion damage in rats by activating Nrf2 and CREB through PI3K/Akt signaling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1259-1272.
- [83] Imai T, Takagi T, Kitashoji A, *et al.* Nrf2 activator ameliorates hemorrhagic transformation in focal cerebral ischemia under warfarin anticoagulation[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 89: 136-146.
- [84] Chen X, Zhang X, Xue L, *et al.* Treatment with enriched environment reduces neuronal apoptosis in the periinfarct cortex after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1445-1456.
- [85] Guo D, Ma J, Yan L, *et al.* Down-regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-dependent autophagy by regulating mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 182-194.
- [86] Zheng Y, Wu Z, Yi F, *et al.* By activating Akt/eNOS bilobalide B inhibits autophagy and promotes angiogenesis following focal cerebral ischemia reperfusion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 604-616.
- [87] Li M, Wang C, Liu J, *et al.* Low concentration arsenite activated JAK2/STAT3 signal and increased proliferative factor expressions in SV-HUC-1 cells after short and long time treatment[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(9): 2154-2162.
- [88] Jin M, Kim J H, Jang E, *et al.* Lipocalin-2 deficiency attenuates neuroinflammation and brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(8): 1306-1314.
- [89] Suk K. Lipocalin-2 as a therapeutic target for brain injury: an astrocentric perspective[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 158-172.
- [90] Chan C P, Jiang H L, Leung L Y, *et al.* Multiple atherosclerosis-related biomarkers associated with short and long-term mortality after stroke[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(16/17): 1308-1315.
- [91] Fernandez-Cadenas I, Del Rio-Espinola A, Domingues-Montanari S, *et al.* Genes involved in hemorrhagic transformations that follow recombinant t-PA treatment in stroke patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(5): 495-504.
- [92] Morris R, Kershaw N J, Babon J J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway[J]. *Protein Sci*, 2018, 27(12): 1984-2009.
- [93] Kahn J S, Deverapalli S C, Rosmarin D M. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discord lupus erythematosus and dermatomyositis[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(8): 1007-1014.
- [94] Schindler C W. Series introduction: JAK-STAT signaling in human

- disease[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1133-1137.
- [95] Na Y J, Jin J K, Kim J I, *et al.* JAK-STAT signaling pathway mediates astrogliosis in brains of scrapie-infected mice[J]. *J Neurochem*, 2007, 103(2): 637-649.
- [96] Herrmann J E, Imura T, Song B B, *et al.* STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(28): 7231-7243.
- [97] Wang P, Peng X B, Zhang J J, *et al.* LncRNA-135528 inhibits tumor progression by up-regulating CXCL10 through the JAK/STAT pathway[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(11/12): 651-666.
- [98] Sriram K, Benkovic S A, Hebert M A, *et al.* Induction of gp130-related cytokines and activation of JAK2/STAT3 pathway in astrocytes precedes up-regulation of glial fibrillary acidic protein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of neurodegeneration: key signaling pathway for astrogliosis *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(19): 19936-19947.
- [99] Yamauchi K, Osuka K, Takayasu M, *et al.* Activation of JAK/STAT signalling in neurons following spinal cord injury in mice[J]. *J Neurochem*, 2006, 96(4): 1060-1070.
- [100] Hoffmann C J, Harms U, Rex A, *et al.* Vascular signal transducer and activator of transcription promotes angiogenesis and neuroplasticity long-term after stroke[J]. *Circulation*, 2015, 131(20): 1772-1782.
- [101] Sakata H, Narasimhan P, Niizuma K, *et al.* Interleukin 6-preconditioned neural stem cells reduce ischaemic injury in stroke mice[J]. *Brain*, 2012, 135: 3298-3310.
- [102] McGuckin C P, Jurga M, Miller A M, *et al.* Ischemic brain injury: a consortium analysis of key factors involved in mesenchymal stem cell-mediated inflammatory reduction[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 534(1/2): 88-97.
- [103] Lee S, Kim J H, Kim J H, *et al.* Lipocalin-2 is a chemokine inducer in the central nervous system: role of chemokine ligand 10 (CXCL10) in lipocalin-2-induced cell migration[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(51): 43855-43870.
- [104] Chen M, Zou W, Chen M, *et al.* Ginkgolide K promotes angiogenesis in a middle cerebral artery occlusion mouse model via activating JAK2/STAT3 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 221-229.



【专家介绍】李萍: 教授, 博士研究生导师, 现任天然药物活性组分与药效国家重点实验室主任。国家自然科学基金委创新研究群体(中医药领域迄今唯一一个国家自然科学基金委创新研究群体)学术带头人、教育部创新团队带头人、国家杰出青年基金获得者、教育部长江学者特聘教授、第四届江苏省创新创业人才奖获得者、《生药学》国家重点学科首席学科带头人、全国优秀科技工作者、全国优秀博士学位论文指导教师。担任 *Journal of Chromatography B* 副主编, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*、《中国天然药物》、《药学报》等杂志编委, 是 *The American Journal of Chinese Medicine* 高级顾问委员。兼任中国人民政治协商会议第十二届全国委员会委员、国家药典委员会委员、美国 USP-HMC 东亚专家组成员、世界中医药联合会中药分析委员会副主任委员等职。



【专家介绍】闻晓东: 教授, 博士生导师, 2002年毕业于湖南中医药大学中西医结合基础专业, 获硕士学位; 2007年毕业于中国药科大学生药学专业, 获博士学位, 并留校任教。2011年8月—2013年2月在美国芝加哥大学医学院从事博士后工作。从事的研究领域为中药和天然产物抗肿瘤药效物质基础及体内药物分析研究, 作为课题负责人承担国家自然科学基金面上项目3项、江苏省自然科学基金面上项目1项。近年来以第一或通讯作者, 在 *Antioxid Redox Signal*、*Pharmacol Res*、*J Pharm Biomed Anal*、*J Chromatogr B* 等 SCI 杂志上发表论文20余篇, 研究成果获得国家科技进步二等奖(排名第7, 2009)、教育部自然科学一等奖(排名第7, 2014)。