

基于网络药理学探讨银杏叶提取物对氧化应激的作用

欧阳舜^{1*}, 赵雨薇^{2*}, 薛齐兴³, 秦奕琳³, 黄玉萍^{2#}

¹南昌医学院临床医学院, 江西 南昌

²赣南医科大学基础医学院, 江西 赣州

³赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2025年10月14日; 录用日期: 2025年11月8日; 发布日期: 2025年11月19日

摘要

目的: 心血管病患率处于持续上升阶段, 银杏叶具有多种药用功效, 由于银杏叶成分复杂, 其抗氧化应激的关键成分及关键靶点仍不明确。在本研究中基于网络药理学探讨银杏叶提取物抗氧化应激的作用机制。方法: 通过文献检索与中药系统药理学数据库搜索等综合方法筛选银杏叶中的主要活性成分, 借助SwissTargetPrediction预测成分作用靶点; 通过GeneCards和OMIM数据库平台获取氧化应激的相关靶点, 通过Venny 2.1.0平台获取银杏叶活性成分抗氧化应激作用的靶点, 导入STRING平台及Cytoscape 3.9.1软件构建蛋白互作网络与核心靶点网路图, 通过DAVID数据库进行GO功能富集分析与KEGG通路富集分析。结果: 以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 作为条件确定银杏叶的主要活性成分27个, 拮抗氧化应激的潜在靶标49个, GO分析结果显示银杏叶拮抗脑缺血的关键靶点主要集中在基因表达的正负调控、miRNA转录的负调控、对外源物质刺激的响应、细胞对活性氧的响应等生物过程以及酶结合、血红素结合、相同蛋白结合、JUN激酶活性、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性、蛋白激酶活性等分子功能。KEGG富集分析显示银杏叶可能通过C型凝集素受体(CLRs)信号通路、脂质代谢、活性氧、流体剪切应力和神经营养因子信号通路等信号通路调节发挥其调节清除自由基和调节凋亡等过程。结论: 本研究确定了银杏叶在抗氧化应激的活性成分和潜力分子机制, 这将为银杏叶进一步开发应用提供依据。

关键词

氧化应激, 银杏叶, 网络药理学

Exploring the Effects of *Ginkgo biloba* on Oxidative Stress Based on Network Pharmacology

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 欧阳舜, 赵雨薇, 薛齐兴, 秦奕琳, 黄玉萍. 基于网络药理学探讨银杏叶提取物对氧化应激的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1820-1828. DOI: 10.12677/acm.2025.15113288

Shun Ouyang^{1*}, Yuwei Zhao^{2*}, Qixing Xue³, Yilin Qin³, Yuping Huang^{2#}

¹Clinical Medicine School, Nanchang Medical University, Nanchang Jiangxi

²School of Basic Medical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

³The First Clinical Medical college, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: October 14, 2025; accepted: November 8, 2025; published: November 19, 2025

Abstract

Objective: Cardiovascular diseases are on the rise globally, and oxidative stress plays a crucial role in their progression. *Ginkgo biloba* possesses diverse pharmacological properties, yet the specific active components and molecular targets involved in their antioxidant effects remain unclear. This study aimed to clarify how *Ginkgo biloba* works as an antioxidant by using a combined method of network pharmacology. **Method:** Key active components were identified using literature review and traditional Chinese medicine pharmacology databases, and their targets were predicted via SwissTargetPrediction. Oxidative stress-related targets were retrieved from GeneCards and OMIM, and overlap targets were analyzed using the Venny 2.1.0 platform. We created protein-protein interaction networks using STRING and Cytoscape, and we conducted GO and KEGG enrichment analyses with the DAVID database. **Results:** A total of 27 active compounds and 49 potential antioxidant targets were identified. GO analysis revealed key roles in gene regulation, reactive oxygen species response, and kinase activities. KEGG pathway enrichment indicates involvement in CLR signals, lipid metabolism, atherosclerosis, and neurotrophic factor signaling. **Conclusion:** These findings show the important parts and processes that allow *Ginkgo biloba* to provide antioxidant benefits, giving a basis for its future use in protecting the heart and blood vessels.

Keywords

Oxidative Stress, *Ginkgo Biloba*, Network Pharmacology

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来我国人群心血管病(Cardiovascular Diseases, CVD)的患病率处于持续上升阶段, 据推算我国心血管病人 3.3 亿, 我国≥18 岁居民 CVD 的粗发病率为 600.9/10 万(年龄标化发病率为 411.8/10 万), 2020 年, IHD、出血性脑卒中和缺血性脑卒是中国 CVD 死亡的三大主因[1]。扩张冠脉、溶栓、冠脉搭桥以及介入等再灌注疗法是治疗缺血性心脏病最主要的治疗手段, 但在这些治疗措施产生疗效的同时, 也会引起潜在的缺血再灌注(Ischemia-Reperfusion, I/R)损伤, 直接影响患者的预后[2]。心肌缺血再灌注损伤机制研究发现, 缺血再灌注期间细胞内产生的大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)是引起细胞损伤的关键[3]。

银杏树在生物演化的漫长历史长河中, 被赋予了“活化石”的美誉。传统药方记载银杏的药用部分为叶片, 银杏叶具有活血、止咳、扩张冠状动脉血管、降低血胆固醇、抗抑郁等多种功效[4]。银杏叶及其有效成分是《中华人民共和国药典》收录的传统中药, 已制成针剂等制剂用于临床。临床研究发现银

银杏叶提取物对预防心肌缺血再灌注损伤具有较显著的作用[5]。

银杏叶提取物(*Ginkgo Biloba Extract*, EGb)是将银杏的有效成分加以分离、富集后制成的一种标准制剂,其有效成分主要由黄酮类和萜内酯类构成[6],其中黄酮类起清除自由基作用,萜内酯类起抗脂质过氧化作用,二者协同阻止氧自由基反应和脂质过氧化反应的病理加剧,直接发挥抗氧化作用。它可作为一种天然的自由基清除剂,具有明显增加超氧化物歧化酶[7]和过氧化氢酶的活性和含量,增加谷胱甘肽水平,降低丙二醛,抑制髓过氧化物酶活性[8],有效地清除超氧阴离子[7]及抑制诱发的脂质过氧化反应[9]等作用。但以往研究多集中于通过加入外源性氧化剂以观察银杏叶提取物的抗氧化作用,但对于银杏叶提取物对心肌缺血再灌注条件下内源性活性氧造成的心肌保护作用如何研究甚少。

传统草药有着悠久的临床使用历史,以其“多成分、多靶点、多途径”的特点而闻名[10]。银杏叶提取物(*Ginkgo biloba Extracts*, EGb)的主要化学成分由黄酮类物质与萜类内酯化合物构成。在药理方面,GB展现出多样且重要的作用,比如能扩张血管,有效提升血流量,还可清除氧自由基,发挥抗炎功效。现行标准规定银杏叶提取物中黄酮醇苷含量不少于24%、萜内酯含量不少于6%[11]。由于银杏叶成分复杂,关于GB抗氧化应激的关键成分及关键靶点仍不明确,关于多成分多靶点的GB治疗氧化应激的具体机制仍未见报道,建立其作用机制具有挑战性。为了克服这一挑战,李等提出了一种网络药理学策略[12]。通过药理学和系统生物学的综合应用,结合多药理学、生物信息学和计算机模拟,网络药理学可以系统地解释中药的多组分和多靶点作用机制[13][14]。在这项研究中,我们采用网络药理学的方法筛选出GB抗氧化应激的潜在靶点和通路,并结合细胞缺氧/复氧实验进行验证,以期为临床使用GB抗氧化应激提供更多的实验依据。

2. 材料与方法

2.1. 银杏叶提取物化学成分获取和靶点预测

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)以“银杏叶”为关键词进行中药成分检索,由于许多文献表明黄酮醇苷和银杏内酯是银杏叶提取物主要起作用的活性成分,因此对检索出的成分筛选出属于黄酮醇苷和银杏内酯的成分,并以此评估中药活性成分的重要指标:口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(Drug Likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件,最后获得银杏叶的主要活性成分。利用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),输入活性成分的化合物名称获得其2D结构或SMILES号并导出结果,将获得的化合物的2D结构或SMILES号在SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库中上传,将物种限定为“Homo sapiens”,依据Probability > 0 的条件对预测的靶点进行筛选。在Super-PRED数据库(<https://prediction.charite.de/index.php>)中输入化合物2D结构或SMILES号进行靶点筛选,在HERB数据库(<http://herb.ac.cn/>)中以化合物名称为关键词检索其相关靶点。将所有获得的有效靶点进行标准统一并去重,获得银杏叶有效成分的作用靶点。

2.2. 氧化应激相关靶点的获取

使用GeneCards和OMIM数据库平台,以“oxidative stress”为关键词筛选氧化应激相关的靶点。其中在GeneCards中设定Score > 1 的筛选条件,获得疾病的相关靶点。将两个数据库获得的结果导出并合并去重。

2.3. 药物和疾病交集靶点的获取

利用Venny 2.1.0平台,上传获得的有效成分靶点和氧化应激相关靶点并取二者交集,即为银杏叶活性成分抗氧化应激作用的靶点。

2.4. 蛋白质互作网络(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)的构建及核心靶点的筛选

通过 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 上传交集基因信息, 将模式设置为“Multiple Proteins”, 蛋白质种属设置为 “Homo Sapiens”, 将置信度 “minimum required interaction score” 设置为 “medium confidence”默认为 0.400 作为筛选标准, 其他参数为默认值, 分析并绘制蛋白质 - 蛋白质相互作用网络, 即 protein-protein interaction, PPI。将输出的文件和图片结果分别以 TSV 格式和 PNG 格式导出保存。

采用 Cytoscape 3.9.1, 将 PPI 分析结果 TSV 文件导入软件, 进一步通过 Centiscape 2.2 插件对潜在靶点的关键参数进行拓扑分析, 取度值排名靠前的靶点作为核心靶点, 同时构建网路图。

2.5. GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

使用 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/home.jsp>)的 GO 基因注释分析功能和 KEGG 通路分析功能对交集基因进行富集分析, 限定物种为 “Homo sapiens”, 导出分析结果。将获得的结果通过调整 FDR (False Discovery Rate)来校正, 按照 FDR 值的大小升序排序, GO 富集分析从上述的三方面均筛选 FDR 值较小的前 10 条绘制 GO 富集柱状图, KEGG 富集分析筛选 FDR 值较小的前 20 条绘制 KEGG 富集气泡图。

3. 实验结果

3.1. 银杏叶活性成分及靶点

通过 TCMSP 数据库筛选得到银杏叶活性化合物共 27 个, 利用 SwissTargetPrediction、HERB、Super-PRED 数据库预测并整合去重后得到银杏叶活性成分有效靶点共 340 个。

3.2. 氧化应激相关靶点

在 GeneCards 和 OMIM 数据库以 “oxidative stress” 为关键词筛选氧化应激相关靶点, 分别获取到 402、206 个氧化应激相关靶点, 将以上靶点整理去重后得到氧化应激相关靶点基因 556 个。

3.3. 银杏叶活性成分抗氧化应激潜在靶点的蛋白互作网络的构建与分析

利用 Venny 2.1.0 平台对筛选后的银杏叶活性成分相关靶点和氧化应激相关靶基因取交集, 绘制 Venn 图, 得到共有靶点共 49 个(图 1)。

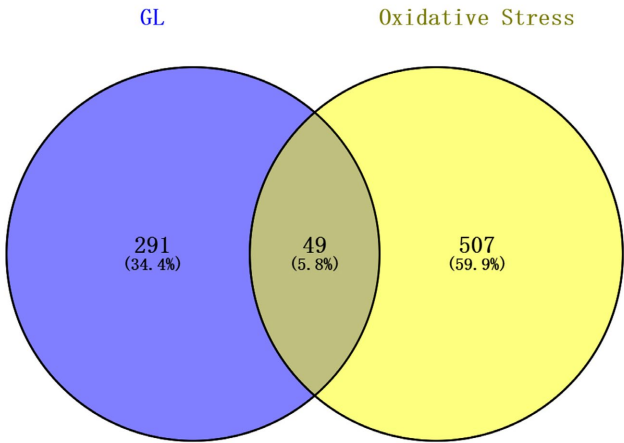


Figure 1. Venn diagram of *Ginkgo biloba* leaf extract-oxidative stress cross-targets
图 1. 银杏叶提取物 - 氧化应激交集靶点 Venn 图

利用 STRING 数据库分析筛选并构建 PPI 网络(图 2), 通过软件 Cytoscape 对导出的 PPI 网络进行分析并优化, 得到 PPI 网络图(图 3)。该网络由 49 个节点和 420 条边组成。将节点颜色设置从浅绿色到红色连续变化, 代表节点的度值(Degree)由小至大的变化。网络中度值即度中心性, 是计算与该节点直接相连的边的数量, 度值的大小反应了该节点的重要性。因此, 根据我们设定的颜色, 节点的颜色越红, 说明该节点在网络中的重要性越高。

利用 Cytoscape 软件中的 CentiScaPe 插件进行拓扑分析, 计算网络中各蛋白的度值并进行排名, 筛选度值大小 ≥ 30 的靶点作为核心靶点, 共 7 个, 依次为 TNF、AKT1、ESR1、BCL2、HIF1A、PPARG、PTGS2。构建核心靶点 PPI 网络(图 4), 网络中节点颜色越红, 表示该靶点在网络中的重要性越高。

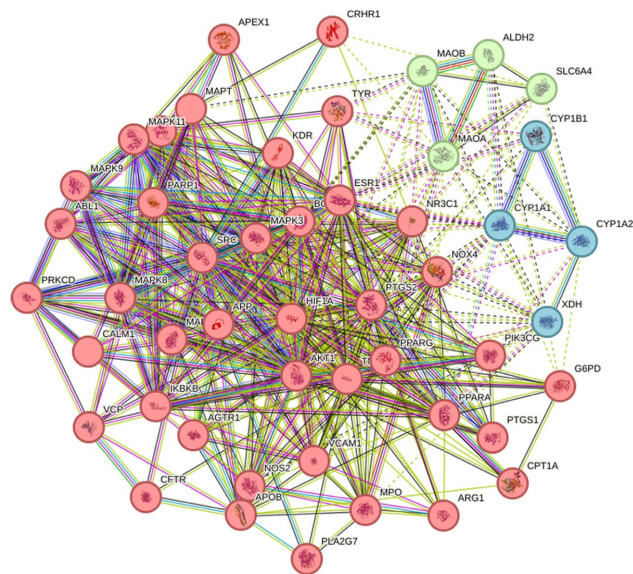


Figure 2. PPI network diagram of potential targets (STRING version)
图 2. 潜在靶点的 PPI 网络(STRING 版本)

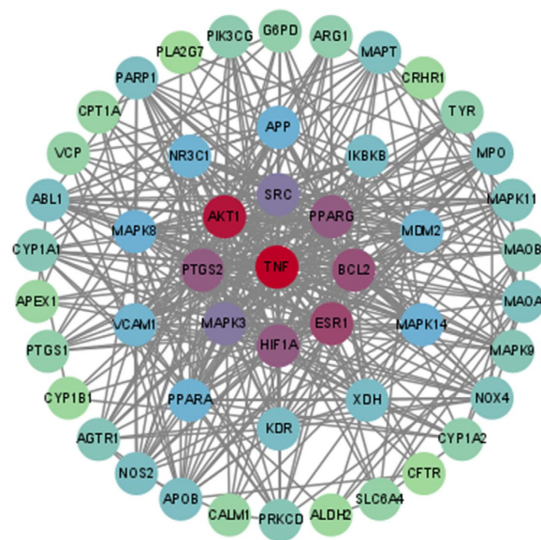


Figure 3. PPI network diagram of potential targets (Cytoscape edition)
图 3. 潜在靶点的 PPI 网络(Cytoscape 优化版)

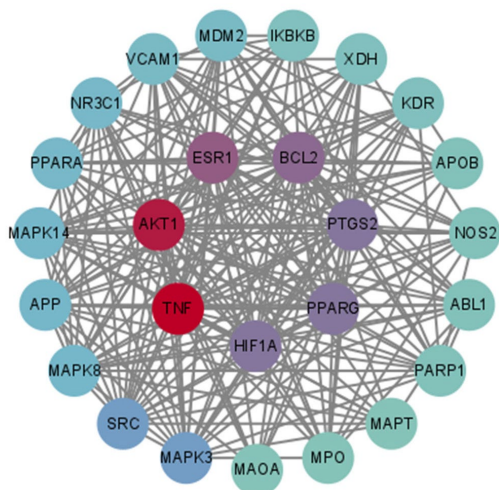


Figure 4. PPI network diagram of core target
图 4. 核心靶点 PPI 网络

3.4. GO 和 KEGG 富集分析

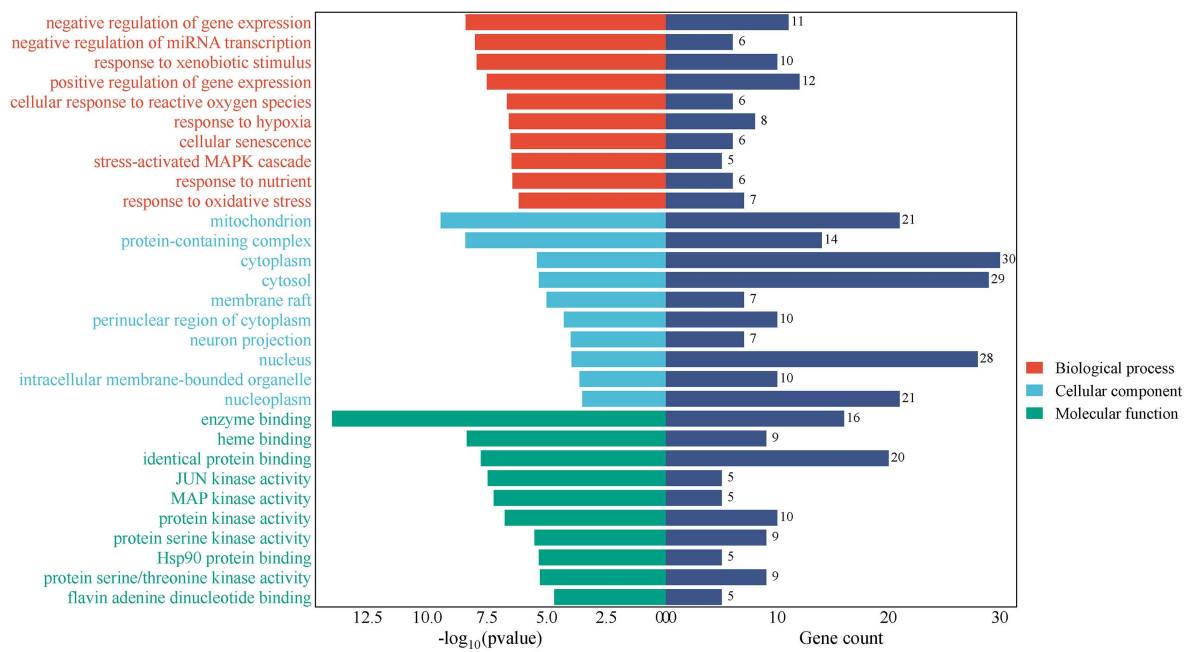


Figure 5. GO enrichment analysis results
图 5. GO 富集分析结果柱状图

运用 DAVID 数据库对银杏叶活性成分和氧化应激的交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。GO 富集分析结果共 437 条,其中生物学过程(Biological Processes, BP) 311 条,细胞组分(Cellular Components, CC)44 条,分子功能(Molecular Functions, MF) 82 条。将得到的结果按 FDR 升序排名,分别取排名前 10 的结果并绘制柱状图进行结果可视化(图 5)。结果显示从生物学过程方面主要富集于基因表达的正负调控、miRNA 转录的负调控、对外源物质刺激的反应、细胞对活性氧的反应等部分;分子功能方面主要涉及酶结合、血红素结合、相同蛋白结合、JUN 激酶活性、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性、蛋白激酶活性等。

KEGG 通路富集分析结果共 133 条, 取排名前 20 的结果, 作气泡图(图 6), 气泡颜色越红, 大小越大, 说明富集程度越高。分析结果显示, 信号通路主要富集在 C 型凝集素受体(CLRs)信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化、活性氧、流体剪切应力和动脉粥样硬化、神经营养因子信号通路等。

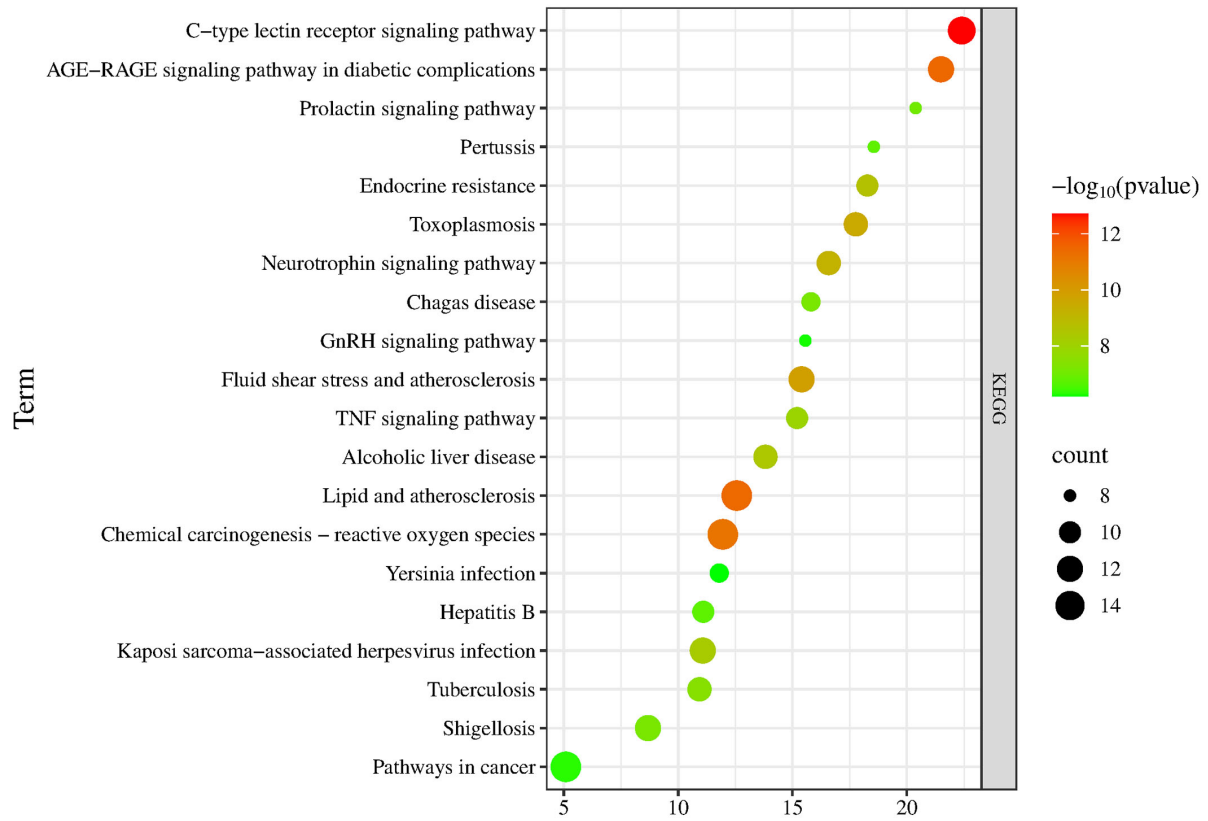


Figure 6. Results of KEGG enrichment analysis
图 6. KEGG 富集分析结果气泡图

4. 讨论

氧化应激是心肌缺血再灌注损伤过程中的关键环节[15], 它的诱发主要起源于再灌注期间活性氧物质(ROS)的爆发性产生[16]。研究表明, 生理状态下由于细胞内存在完善的抗氧化防御系统, 使体内产生的 ROS 不断被清除, 仅有 1%~2%的氧生成 ROS; 但在 I/R 损伤等病理状态下, ROS 的爆发性产生使保护酶活性受抑制, 破坏了机体氧化-抗氧化平衡, 使细胞处于氧化状态, 造成 ROS 生成与清除这一动态平衡被打破, 机体累计过多的 ROS 而引起的一系列损伤。

银杏叶提取物是从银杏叶中提取的有效药用成分, 主要为黄酮及萜内酯, 它具有清除氧自由基, 降低脂质过氧化物的形成, 提高抗氧化酶的活性; 降低 Ca^{2+} 内流, 减少细胞内钙超载; 舒张血管, 改善微循环; 调节血脂; 抑制血小板活化因子(PAF)与其受体结合而减少血小板聚集, 抗血栓形成等作用。众多研究表明, EGb 具有还原性羟基功能团, 可直接发挥抗氧化作用, 清除超氧阴离子, 增加超氧化物歧化酶(SOD) [7]和过氧化氢酶的活性和含量, 增加谷胱甘肽水平, 降低丙二醛(MDA)含量, 抑制髓过氧化物酶(MPO)活性[8], 可有效地对抗二苯三硝基苯肼(DPPH)自由基的损伤、抑制脂质过氧化反应[17], 下调环氧化酶-2 (COX-2)基因的表达[18]、增加诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达[19]。

在本研究中基于网络药理学探讨银杏叶提取物抗氧化应激的作用机制, 确定银杏叶的主要活性成分

27 个, 获取银杏叶抗氧化应激的潜在靶标 49 个, 通过构建蛋白互作网络与核心靶点网络图, 最终获得 TNF、AKT1、ESR1、BCL2、HIF1 α 、PPARG、PTGS2 等 7 个核心靶点。其中 TNF 为度值最高的靶点, 其作为 TNF 通路中 ERK1/2 的上游调控因子, 在脑缺血病理状态下, TNF 被大量分泌, 并与受体结合引起下游的级联反应, 包括损坏血脑屏障、加剧局部炎症、激活下游的 ERK1/2 等[20], 脑梗后高水平的 ERK1/2 会加剧血脑屏障通透性, 诱导炎症反应及促进神经元凋亡, 最终加重脑梗死和神经功能缺损, 而通过抑制 ERK1/2 的活化对脑缺血损伤发挥保护作用[21]。而 AKT1 已被证明调节许多生物过程, 凋亡、存活和血管生成[22]。这是普遍接受的氧化应激(自由基)导致线粒体功能障碍以及细胞损伤[23], 这反过来又导致疲劳。很多的研究证明, 线粒体特别容易受到氧化应激和线粒体氧化应激反过来又促进氧化应激诱导的细胞损伤[24]。根据 Afolayan AJ 报道, AKT1 可能是线粒体的关键调节因子氧化应激和血管功能[25]。动物实验已经证明 AKT1 的激活可以保护细胞免受氧化应激有效方法, 靶向 TNF 和 AKT1 可以减轻氧化应激, 提高抗心肌缺血再灌注损伤效应。本研究的 GO 功能富集分析结果显示银杏叶拮抗脑缺血的关键靶点主要集中在基因表达的正负调控、miRNA 转录的负调控、对外源物质刺激的响应、细胞对活性氧的响应等生物过程。KEGG 富集分析显示银杏叶可能通过 C 型凝集素受体(CLRs)信号通路、脂质代谢、活性氧、流体剪切应力和神经营养因子信号通路等信号通路调节发挥其调节清除自由基和调节凋亡等过程。

综上所述, 本研究预测 EGb 可能通过 27 种活性成分协同作用, 调控 TNF、AKT1、ESR1 和 BCL2 等多个关键靶点, 通过 C 型凝集素受体(CLRs)信号通路、脂质代谢和活性氧等多种途径, 从不同环节干预氧化应激的发生和发展, 这显示出 EGb 通过多成分、多靶点、多环节抗氧化应激的整合调节特点, 为中药在抗氧化应激的应用提供了新的研究思路和策略。本研究不足之处: 本研究主要依赖度值排名筛选核心靶点, 仅从网络药理学角度探讨了 EGb 干预氧化应激的可能机制, 未引入介数和紧密中心性等多种拓扑参数进行综合评估, 亦未使用 MCODE 等插件进行模块分析以挖掘功能相关的靶点簇, 并且未进行实验验证。虽然 EGb 抗氧化应激方面具有多种生物活性, 但需从关键节点和功能模块两个层面进一步深入地理解其作用机制, 并通过细胞或动物层面的实验研究进行验证, 对于开发 EGb 新制剂用于治疗氧化应激损伤至关重要。

基金项目

江西省教育厅科技项目(GJJ201509)。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [2] Moens, A.L., Claeys, M.J., Timmermans, J.P. and Vrints, C.J. (2005) Myocardial Ischemia/Reperfusion-Injury, a Clinical View on a Complex Pathophysiological Process. *International Journal of Cardiology*, **100**, 179-190. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.04.013>
- [3] Knight, J.A. (1997) Reactive Oxygen Species and the Neurodegenerative Disorders. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **27**, 11-25.
- [4] 李淑琴, 朱嘉宝, 武宇洲. 银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1): 76-81.
- [5] Pietri, S., Séguin, J.R., d'Arbigny, P., Drieu, K. and Culcasi, M. (1997) *Ginkgo Biloba* Extract (EGb 761) Pretreatment Limits Free Radical Oxidative Stress in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **11**, 121-131. <https://doi.org/10.1023/a:1007728729844>
- [6] Chen, X. and Chen, W. (1996) Recent Pharmacological Progress of *Ginkgo Biloba* Extract for Cardiovascular and Neuronal Diseases. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, **2**, 300-304. <https://doi.org/10.1007/bf02934707>
- [7] Grosdemouge, C., Le Poncin-Lafitte, M. and Rapin, J.R. (1994) Protective Effects of *Ginkgo Biloba* Extract on Early

- Rupture of the Blood-Brain Barrier in Rats. In: Fiinfgeld, E.W., Ed., *Rökan*, Springer, 126-132.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-73686-5_14
- [8] Sakarcan, A., Sehirlı, O., Velioglu-Ovunc, A., *et al.* (2005) Ginkgo Biloba Extract Improves Oxidative Organ Damage in a Rat Model of Thermal Trauma. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, **26**, 515-524.
<https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000185115.17261.50>
- [9] 黄沛力, 曾昭辉. 银杏叶和山楂叶的抗氧化作用[J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(5): 274-276.
- [10] Shi, X., Chang, M., Zhao, M., Shi, Y. and Zhang, Y. (2022) Traditional Chinese Medicine Compounds Ameliorating Glomerular Diseases via Autophagy: A Mechanism Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article 113916.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113916>
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1491-1493.
- [12] Li, S., Zhang, B., Jiang, D., Wei, Y. and Zhang, N. (2010) Herb Network Construction and Co-Module Analysis for Uncovering the Combination Rule of Traditional Chinese Herbal Formulae. *BMC Bioinformatics*, **11**, Article No. S6.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-s11-s6>
- [13] Zeng, P., Wang, X., Ye, C., Su, H. and Tian, Q. (2021) The Main Alkaloids in Uncaria Rhynchophylla and Their Anti-Alzheimer's Disease Mechanism Determined by a Network Pharmacology Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3612. <https://doi.org/10.3390/ijms22073612>
- [14] Wang, S., Ma, Y., Huang, Y., Hu, Y., Huang, Y. and Wu, Y. (2022) Potential Bioactive Compounds and Mechanisms of Fibraurea Recisa Pierre for the Treatment of Alzheimer's Disease Analyzed by Network Pharmacology and Molecular Docking Prediction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 1052249.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1052249>
- [15] Park, J.L. and Lucchesi, B.R. (1999) Mechanisms of Myocardial Reperfusion Injury. *The Annals of Thoracic Surgery*, **68**, 1905-1912. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01073-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01073-5)
- [16] Toufektsian, M.-C., Boucher, F.R., Tanguy, S., Morel, S. and de Leiris, J.G. (2001) Cardiac Toxicity of Singlet Oxygen: Implication in Reperfusion Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, **3**, 63-69.
<https://doi.org/10.1089/152308601750100506>
- [17] 陈修, 刘立英, 李哲夫. 银杏叶提取物的心血管保护作用与一氧化氮介导的脑血管舒张作用[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(9): 692-695.
- [18] 包怡敏, 刘爱华, 张志雄, 李云, 王星禹. 银杏酮酯与丹参预处理对心肌缺血再灌注中环氧化酶-2 及其下游效应物的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1056-1060.
- [19] 宋庆江, 王韶华, 杨捷, 孙洁, 严泉剑, 朱妙章, 郭志坤, 陈志恒. 银杏叶提取物和潘生丁对兔心肌缺血再灌注后 iNOS 基因转录和翻译的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 240-243.
- [20] Xue, Y., Zeng, X., Tu, W. and Zhao, J. (2022) Tumor Necrosis Factor- α : The Next Marker of Stroke. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 2395269. <https://doi.org/10.1155/2022/2395269>
- [21] Schanbacher, C., Bieber, M., Reinders, Y., Cherpokova, D., Teichert, C., Nieswandt, B., *et al.* (2022) ERK1/2 Activity Is Critical for the Outcome of Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 706.
<https://doi.org/10.3390/ijms23020706>
- [22] Li, E., Yan, R., Yan, K., Huang, R., Zhang, R., Wen, Y., *et al.* (2022) Erxian Decoction Inhibits Apoptosis by Activating AKT1 and Repairs Spinal Cord Injury in Rats. *Heliyon*, **8**, e11279.
- [23] Shinmura, K. (2013) Effects of Caloric Restriction on Cardiac Oxidative Stress and Mitochondrial Bioenergetics: Potential Role of Cardiac Sirtuins. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID: 528935.
<https://doi.org/10.1155/2013/528935>
- [24] Macedo, D., Jardim, C., Figueira, I., Almeida, A.F., McDougall, G.J., Stewart, D., *et al.* (2018) (Poly)Phenol-Digested Metabolites Modulate Alpha-Synuclein Toxicity by Regulating Proteostasis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6965.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25118-z>
- [25] Zemanovic, S., Ivanov, M.V., Ivanova, L.V., Bhatnagar, A., Michalkiewicz, T., Teng, R., *et al.* (2018) Dynamic Phosphorylation of the C Terminus of Hsp70 Regulates the Mitochondrial Import of SOD2 and Redox Balance. *Cell Reports*, **25**, 2605-2616.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.015>