

## **GINKGO, UN ARBOL MILENARIO EN LA TERAPÉUTICA DEL SIGLO XXI (I)**

***María Emilia Carretero Accame***

Se ha escrito y publicado mucho sobre la eficacia terapéutica de las hojas del *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae). Solamente en el último año (2003), aparecen reflejadas en la base de datos Medline 167 referencias sobre su actividad, alcanzando, en dicha base de datos, la cifra de 1008 las publicadas en los últimos 10 años (1994-2003). Una gran parte de las publicaciones se refieren a su relación con la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer.

En este artículo se presenta una visión general sobre el ginkgo y sus principales actividades farmacológicas, apoyadas en la experimentación animal tanto *in vivo* como *in vitro*, continuando en el siguiente con los comentarios sobre los ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento de distintas enfermedades, como las derivadas de una alteración en la circulación cerebral, demencia senil y Alzheimer, con el fin de aclarar, en la medida de lo posible, las posibilidades reales de la utilización terapéutica de las hojas de este árbol ancestral. Se incluirán además los estudios realizados sobre la biodisponibilidad de sus principales componentes, así como indicaciones terapéuticas, posología, interacciones y efectos adversos.

### **Descripción de la droga**

El ginkgo es un árbol milenario considerado como un fósil viviente, única especie superviviente de las Ginkgoaceae, grupo de las Gimnospermas. Se sabe que ya en el 2800 a.C., en tiempos del emperador Shen-Nung, se utilizaba como medicinal. En Europa se introdujo en el siglo XVIII, procedente de Japón. Actualmente la hoja de ginkgo se encuentra recogida en diversas Farmacopeas. En la segunda edición de la Real Farmacopea Española (2002) se define: hoja seca, entera o fragmentada de *Ginkgo biloba* L. Contenido: como mínimo 0,5 por ciento de flavonoides, calculados en heterósidos flavónicos (Mr 757) (droga desecada).

Se conoce a *Ginkgo biloba* como árbol de los cuarenta escudos o árbol de las pagodas, ya que se cultivaba como sagrado y ornamental en algunos templos orientales (lo que quizás colaboró en su supervivencia); en la actualidad se cultiva en casi todo el mundo como ornamental y en algunos países como Australia y Francia, para la recolección de sus hojas, ampliamente utilizadas en terapéutica (posiblemente es la especie vegetal mas empleada como medicinal). En su país de origen (China), sus semillas que se encuentran rodeadas en su base por un arilo carnoso de color amarillo y desprenden un olor desagradable, se consumen en alimentación. La pulpa del arilo contiene compuestos tóxicos. Esta parte del árbol era lo único que tenía utilidad en medicina tradicional china, empleándose como antiasmático y en la poliuria.

El árbol que puede alcanzar mas de 30 m de altura, es caducifolio, dioico (individuos masculinos y femeninos). La droga está constituida por las hojas, bilobuladas con la nerviación paralela en forma de abanico.

Contiene diversos componentes considerándose como principios activos dos grupos de compuestos: flavonoides y terpenos. Entre los primeros se encuentran flavonoles y derivados de los mismos (heterósidos de quercetol, kenferol e isorramnetol principalmente), proantocianidoles y biflavonas (amentoflavona, bilobetol, ginkgetol, etc.). Entre los terpenos destacan diversos diterpenos hexacíclicos conocidos como ginkgólidos (A, B, C, J y M), así como un sesquiterpeno (bilobárido). Se encuentran además otros compuestos como azúcares sencillos, ácidos orgánicos, polisacáridos, ciclitoles, esteroles, etc.

### **Actividad Farmacológica y Aplicaciones Terapéuticas**

Las hojas de ginkgo comenzaron a emplearse en Europa para el tratamiento de trastornos venosos alrededor de los años setenta. En 1964 la empresa alemana



Schwabe patentó un extracto estandarizado (EGb 761) a partir de las hojas de *Ginkgo biloba*, con un contenido en glucósidos flavónicos del 24%, 7% de proantocianidinas y un 6% de lactonas terpénicas (ginkgólido y bilobárido). A partir de ese momento, han sido numerosísimas las investigaciones realizadas con objeto de evaluar la actividad farmacológica de la droga, utilizando en la mayoría de los casos dicho extracto, el cual presenta un amplio espectro de actividades farmacológicas. De todas ellas se puede decir que las más relevantes, pues de ellas dependen sus aplicaciones terapéuticas más importantes, son las que se refieren a su capacidad antioxidante y a su acción mejoradora de la circulación.

En la actualidad, este extracto y otros de composición semejante, están siendo ampliamente utilizados en Europa y otras partes del mundo por sus propiedades neuroprotectoras y su capacidad para resolver problemas

circulatorios asociados a la edad, especialmente insuficiencia cerebrovascular (isquemia cerebral, retiniana, cocleovestibular), cardíaca o periférica y como consecuencia de ello, deficiencias cognitivas. Sin embargo en los últimos años también se está investigando su eficacia en el tratamiento de otras afecciones como por ejemplo el “mal de altura”, prevención del daño vascular en diabéticos o alteraciones de la conducta y función sexual.

La Comisión E alemana, describe para el extracto de ginkgo las siguientes acciones farmacológicas:

- Actividad antioxidante
- Actividad neuroprotectora
- Incremento en la tolerancia a la hipoxia, especialmente en tejidos cerebrales
- Inhibición del desarrollo y aceleración de la regresión del edema cerebral de origen traumático o tóxico
- Reducción de lesiones celulares o edema de la retina
- Inhibición de la reducción dependiente de la edad de receptores muscarínicos y alfa adrenérgicos, así como estimulación de la recaptación de acetilcolina en el hipocampo
- Incremento en la capacidad de aprendizaje y memoria
- Mejora del equilibrio
- Mejora de la microcirculación
- Actividad antagonista del factor de agregación plaquetaria (PAF). Mejora de las propiedades reológicas de la sangre

#### *Actividad antioxidante y neuroprotectora*

Efectivamente, es bien conocida la importancia que tiene el daño oxidativo neuronal en distintas patologías como son la isquemia, daño neuronal post-traumático, Alzheimer y Parkinson y la actividad antioxidante y captadora de radicales libres del extracto de ginkgo. Se ha comprobado que el EGb-761 es capaz de incrementar la viabilidad celular de neuronas sometidas a estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno y de ejercer una actividad captadora de radicales libres en distintos modelos celulares, como por ejemplo, la disminución de la muerte celular inducida por peroxinitrito, en cultivos de células epiteliales de retina. Es igualmente captador de aniones superóxido. Se ha comprobado que es capaz de potenciar la actividad superóxido dismutasa inducida por meclofenoxato, compuesto con actividad nootropa. También inhibe la xantina oxidasa, actividad de gran importancia si se tiene en cuenta que en el proceso de isquemia/reperfusión se generan aniones superóxido a través de esta vía. El extracto de ginkgo inhibe además la oxido nítrico sintasa inducible (iNOS) inducible en macrófagos y neuronas por lo que protege y recupera las células del hipocampo del daño inducido por óxido nítrico (NO). Existen numerosas evidencias científicas que apoyan el efecto protector del extracto de ginkgo frente a la degeneración neuronal consecuyente a un proceso de hipoxia/isquemia en animales a través de distintos mecanismos y un efecto protector del daño inducido en algunos tejidos (retina) por isquemia-reperfusión. Ensayos ya muy antiguos demostraron *in vitro*, que al incubar homogeneizados de cerebro de rata con extracto de ginkgo se producía una

disminución de la formación de peróxidos lipídicos de forma dosis dependiente. Trabajos más actuales han comprobado que cuando se administran durante la hora posterior a la inducción experimental de isquemia cerebral, los ginkgólidos previenen del daño metabólico neuronal. También se ha observado que son capaces de reducir el tamaño del área miocárdica infartada y las arritmias consecuentes a una oclusión miocárdica experimental. Tadano et al. (1998) observaron que el extracto de ginkgo es eficaz en isquemia cerebral inducida en ratón, originando una mejoría de la memoria y el aprendizaje lo que sugiere que puede ser útil en clínica en amnesia con trastornos vasculares cerebrales.

En ratas, la administración oral de extracto de ginkgo modifica el consumo de glucosa en algunas estructuras cerebrales lo que podría explicar la eficacia clínica de estos extractos en deficiencias de procesos somatosensoriales y mecanismos vestibulares (vértigo).

También y muy relacionado con su actividad antioxidante, parece intervenir en la recuperación de la función mitocondrial alterada por la edad u otros estímulos nocivos. Mediante cultivos celulares se ha comprobado que el EGb761 previene el daño oxidativo mitocondrial, como ya se ha comentado, reduce los niveles de radicales libres, protege frente a la toxicidad inducida por la proteína beta-amiloide (acumulada en Alzheimer) y disminuye la apoptosis mediada por radicales libres en linfocitos de ratones envejecidos. De todo ello se deriva una importante actividad neuroprotectora. Además, es capaz de disminuir la apoptosis inducida por estrés oxidativo en neuronas cerebelares en cultivo, observando que todos los principios activos (flavonoides y terpenos) tienen actividad antiapoptótica, incrementan la viabilidad celular, inhiben la peroxidación lipídica y actúan como captadores de radicales libres, si bien, de los componentes del extracto, el bilobáldido parece ser el principio activo de mayor potencia farmacológica en este campo. Mediante ensayos experimentales se ha comprobado que el bilobáldido protege la síntesis de ATP-mitocondrial y la destrucción de membranas cerebrales por hipoxia, tiene efecto antiapoptótico e incrementa la expresión de genes mitocondriales implicados en el balance energético neuronal.

Li et al. (2003) han estudiado la supervivencia/crecimiento del hipocampo y la expresión genética en ratas, tras la administración oral del extracto de ginkgo durante la gestación, observando un incremento en el número de neuronas en hipocampo (mantenidas en cultivo) de sus fetos, lo que indica un efecto neurotrófico del extracto. Han presentado el primer perfil genético de los efectos de EGb 761 en el desarrollo del hipocampo en rata, lo que permite aumentar el conocimiento de los programas molecular y genético activados por el extracto. Estos efectos de EGb 761 podrían ser la base de las propiedades neuroprotectoras.

En la actualidad se están realizando ensayos preclínicos para evaluar su posible utilización en la prevención del daño vascular y neuronal inducido por niveles elevados de glucosa en enfermos diabéticos.

### *Efectos sobre la neurotransmisión*

Por otra parte, distintos trabajos experimentales indican que el extracto de ginkgo es capaz de modificar la neurotransmisión serotoninérgica, adrenérgica, dopaminérgica y colinérgica. Se ha comprobado en ratas que protege de la pérdida de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y alfa<sub>2</sub> adrenérgicos, relacionada con el envejecimiento cerebral y la pérdida de memoria y modifica la recaptación de acetilcolina en terminaciones nerviosas presinápticas en hipocampo de rata.

También se ha investigado el efecto del extracto y de los ginkgólidos A y B aislados sobre un modelo de neurotoxicidad dopaminérgica inducido por N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (modelo experimental de Parkinson) en ratón, observando que el extracto es capaz de prevenir su neurotoxicidad, probablemente por alteración del metabolismo cerebral del tóxico. No ocurrió lo mismo con los ginkgólidos aislados que no consiguieron antagonizar la neurotoxicidad. Algunos autores han postulado la posibilidad de que actúe inhibiendo la actividad de MAO-A y MAO-B y que el principio activo responsable sea el flavonoide kenferol, aunque existen trabajos controvertidos respecto a esta actividad. Fowler et al. (2000), utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) para medir los efectos del extracto de ginkgo sobre MAO A y B en cerebro humano, demostraron que la administración de ginkgo no produce cambios significativos a este nivel, por lo que sugieren que deben considerarse otros mecanismos como mediadores de algunos de los efectos sobre el sistema nervioso central.

Por otra parte, se ha observado que bilobáldido y ginkgólidos modifican las corrientes de cloro por interferencia con proteínas de membrana relacionadas con receptores asociados a canales de cloro, mecanismo que está relacionado con aquellas respuestas que requieren cambios rápidos en la actividad neuronal. Se ha estudiado la potencia relativa de dichos compuestos sobre los receptores de glicina y GABA A. Los ginkgólidos son potentes antagonistas selectivos del receptor de glicina, el bilobáldido también aunque en menor medida. Todos los compuestos inhiben los receptores GABA A, siendo en este caso el bilobáldido el más activo.

Se ha comprobado que el extracto de ginkgo origina en ratón un efecto tipo ansiolítico tras su administración repetida y que probablemente el ginkgólido A sea el compuesto responsable de dicho efecto, aunque éste compuesto parece presentar una pequeña tendencia a producir los efectos secundarios semejantes a los benzodiazepínicos.

### *Actividad vascular*

Como se ha comentado el extracto de ginkgo ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades debidas a alteraciones del aparato circulatorio como son la insuficiencia cerebrovascular, demencia, alteraciones vasculares periféricas y trastornos circulatorios asociados al envejecimiento. En ratas normales se ha observado un incremento en el flujo vascular (50-100%) tras la administración del extracto, en numerosas áreas cerebrales. Estudios experimentales realizados con arteria basilar porcina, han demostrado su capacidad de relajar dicha arteria de forma concentración dependiente y parcialmente endotelio dependiente.

Los efectos inducidos por el ginkgo sobre la circulación parecen estar sustentados sobre un mecanismo de acción vasodilatadora dependiente en parte del endotelio vascular. Se ha comprobado que este extracto induce relajación endotelio dependiente en aorta de conejo y en vasos cerebrales, probablemente vía liberación de NO. Sin embargo, alguno de sus componentes, en concreto el bilobárido, es capaz de relajar la musculatura lisa vascular a través de un mecanismo independiente de endotelio que parece estar relacionado con la entrada de calcio al interior celular. El trabajo realizado por Nishida y Satoh (2004) ha puesto de manifiesto la acción vasodilatadora en aorta de rata de muchos de los componentes del extracto: bilobárido, ginkgólidos A, B y C y flavonoides (quercetina), indicando que la acción del extracto total es distinta a la que puede predecirse de la suma de acciones de sus componentes por separado, por lo que proponen la existencia de posibles interacciones entre sus componentes.

Wei et al (1999), tras observar los efectos que induce el extracto en células endoteliales de arteria pulmonar bovina, lo proponen como remedio eficaz en la prevención o en el tratamiento de la aterosclerosis y otros trastornos relacionados con la activación del NF-kappa B.

#### *Actividad antagonista del factor de agregación plaquetaria (PAF)*

Por otra parte, los ginkgólidos, especialmente el ginkgólido B presentan una potente actividad antagonista del PAF, mediador que interviene en numerosas enfermedades. Tras su administración oral, el efecto es rápido y de larga duración. Además de la actividad antitrombótica, a dosis elevadas, son capaces de controlar la desgranulación de mastocitos, por lo que han sido empleados en el tratamiento de mastocitosis sistémica (elevación del número de mastocitos). Son capaces de contrarrestar la broncoconstricción inducida por PAF y de origen antigénico y de inhibir la hiperreactividad de vías aéreas inducida igualmente por este agente. También inhiben la respuesta al PAF de eosinófilos.

#### *Actividad anticancerosa*

En cuanto a la posible actividad anticancerosa del extracto de ginkgo, estudios recientes describen actividad quimiopreventiva probablemente relacionada con sus efectos antioxidantes, antiangiogénicos y reguladores de la expresión génica. La actividad antiangiogénica a su vez, parece estar relacionada con la propia actividad antioxidante y con la capacidad para inhibir la iNOS.

En relación a su incidencia en la expresión génica, el ginkgólido B inhibe la proliferación de células de cáncer de mama, probablemente por alteración de la expresión de genes implicados en la regulación de la proliferación y diferenciación celular y de la apoptosis. Sobre células cancerosas de vejiga se ha observado una respuesta adaptativa transcripcional que origina un incremento en su capacidad antioxidante y una inhibición del daño al ADN. Sobre líneas celulares de hepatocarcinoma humanas, el extracto de ginkgo puede suprimir significativamente la proliferación e incrementar la citotoxicidad.

En humanos se ha observado que el ginkgo previene del daño cromosómico inducido por radiación y del estrés oxidativo provocado por radiación UV, fenómenos que se relacionan con la actividad anticancerosa.

### *Otras actividades*

Algunos trabajos han demostrado sus efectos sobre el aparato digestivo. Posee acción antiulcerosa frente al daño inducido por etanol o por inmovilización y frío, protege el páncreas, y al hígado del daño producido por CCl<sub>4</sub> en ratas.

El extracto de ginkgo posee además actividad antiinflamatoria. Se ha comprobado que reduce de forma dosis dependiente el edema inducido por carragenina en ratas, principalmente en la primera fase de la inflamación, aquella que es dependiente de la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, serotonina o cininas. Potencia además los efectos antiinflamatorios inducidos por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, contribuyendo a prevenir el daño que inducen éstos sobre la mucosa gástrica. Esta circunstancia puede ser especialmente útil, pues el extracto de ginkgo se administra a personas de edad avanzada que en muchas ocasiones están siendo tratadas con fármacos antiinflamatorios. En relación a esta actividad se ha comprobado que la ginkgetina, biflavona aislada del extracto, tiene actividad antiinflamatoria (antiartrítica) y analgésica en ratas, debido a una disminución de la COX-2.

Por tanto, el extracto completo de ginkgo presenta grandes ventajas en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos ya que posee actividad antiinflamatoria y analgésica sin afectar a la mucosa gástrica y presentando la ventaja de prevenir los efectos circulatorios protrombóticos inducidos por los inhibidores de COX-2, ya que contiene ginkgólidos con actividad antiagregante plaquetaria y otros componentes que mejoran la circulación periférica.

Como se ha citado ya varias veces, las hojas de ginkgo contienen flavonoides y algunos de ellos se consideran fitoestrógenos es decir moduladores selectivos de los receptores estrogénicos y por tanto podrían ser una posible alternativa a la terapéutica hormonal sustitutiva (THS). En este sentido se ha llevado a cabo muy recientemente el estudio de la actividad estrogénica del extracto de ginkgo, así como de quercetol, kenferol e isoramnetol, llegando a la conclusión de que efectivamente podría emplearse como alternativa a la THS, aunque sería conveniente efectuar mas ensayos para asegurar su significación fisiológica en animales y humanos.

En la literatura científica se encuentran diversas referencias sobre la actividad adaptógena o de mejora de la adaptación frente al estrés del extracto de ginkgo en animal de experimentación, pero las publicaciones mas recientes evaluando las concentraciones de corticosterona como medida biológica de la adaptación al estrés, no parecen ratificar dicha actividad.

### *Conclusión*

El ginkgo es por tanto un remedio eficaz en el tratamiento del daño isquémico cerebral pues además de prevenir el vasoespasmo y la trombosis mejorando la reperfusión, incrementa la tolerancia de los tejidos a la hipoxia, promueve la síntesis de prostaciclina reduciendo el edema cerebral y normaliza el gasto energético (ATP, glucosa).

Teniendo en cuenta las actividades farmacológicas comentadas, se puede concluir que el extracto de ginkgo posee numerosos efectos beneficiosos sobre el SNC que van desde el incremento de la función cognitiva en demencia,

debido entre otras cosas a una mejor vascularización (actividad vasodilatadora y antitrombótica), hasta la recuperación de las células neuronales dañadas por hipoxia, como consecuencia de su actividad antioxidante. Así se ha comprobado que en animales sanos mejora el aprendizaje y la memoria. Como conclusión final se puede decir que al igual que ocurre con la administración de plantas medicinales o extractos de plantas, de composición química compleja, el ginkgo es capaz de modular (estimulando o inhibiendo) distintos mecanismos moleculares (señales celulares, transcripción de genes, etc.) que contribuyen a restablecer el estado fisiológico óptimo frente a estímulos estresantes, tanto de determinadas células como del organismo completo.

## Bibliografía

- **Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-batran S, Arbid MS.** Evaluation of the anti-inflammatory, anti-nociceptive and gastric effects of *Ginkgo biloba* in the rat. *Pharmacol Res* 2004, **49**(2): 133-42.
- **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
- **Chao JC, Chu CC.** Effects of *Ginkgo biloba* extract on cell proliferation and cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2004, **10**(1): 37-41.
- **Chen X, Salwinski S, Lee TJ.** Extracts of *Ginkgo biloba* and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997, **24**(12): 958-9.
- **Clostre F.** *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr* 1999, **57**(Suppl 1): 1S8-88.
- **DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K.** *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 2003, **17**(4): 405-17.
- **DeFeudis FV.** Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacol Res* 2002, **46**(6): 565-8.
- **Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND et al.** Evidence that *Ginkgo biloba* extract does not inhibit MAO A and B in living human brain. *Life Sci* 2000, **66**(9): PL 141-6.
- **Girman A, Lee R, Kligler B.** An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003, **188**(5): S56-S65.
- **Ivic L, Sands TT, Fishkin N et al.** Terpene trilactones from *Ginkgo biloba* are antagonists of cortical glycine and GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 2003, **278**(49): 49279-85.
- **Kleijnen J, Knipschild P.** *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1992, **340**(8828): 1136-9.
- **Kuribara H, Weintraub ST, Yoshihama T, Maruyama Y.** An anxiolytic-like effect of *Ginkgo biloba* extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice. *J Nat Prod* 2003, **66**(10): 1333-7.
- **Kwak WJ, Han CK, Son KH et al.** Effects of Ginkgetin from *Ginkgo biloba* leaves on cyclooxygenases and *in vivo* skin inflammation. *Planta Med* 2002, **68**(4): 316-21.
- **Li W, Trovero F, Cordier J et al.** Prenatal exposure of rats to *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) increases neuronal survival/growth and alters gene expression in the developing fetal hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 2003, **144**(2): 169-80.
- **MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF.** The CNS effects of *Ginkgo biloba* extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002, **67**: 235-257.
- **Mantle D, Wilkins RM, Gok MA.** Comparison of antioxidant activity in commercial *Ginkgo biloba* preparations. *J Altern Complement Med* 2003, **9**(5): 625-9.
- **Markus CR, Lammers JHCM.** Effects of *Ginkgo biloba* on corticosterone stress responses after inescapable shock exposure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, **76**: 487-92.
- **Mills S, Bone K.** Principles and Practice of Phytotherapy. Ed. Churchill Livingstone, 2000.
- **Morales Valverde R.** El ginkgo. *Revista de Fitoterapia* 2000, **1**: 43-6.
- **Muller WE, Chatterjee SS.** Cognitive and other behavioral effects of Egb 761 in animal model. *Pharmacopsychiatry* 2003, **36**(suppl 1): S24-31.



- **Nishida S, Satoh H.** Comparative vasodilating actions among terpenoids and flavonoids contained in *Ginkgo biloba* extract. *Clin Chim Acta* 2004, **339**(1-2): 129-33.
- **Oh SM, Chung KH.** Estrogenic activities of *Ginkgo biloba* extracts. *Life Sci* 2004, **74**(11): 1325-35.
- **Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M.** *Ginkgo biloba*. *Am Fam Physician* 2003, **68**(5): 923-6.
- **Tadano T, Nakagawasai O, Tanno K et al.** Effects of *Ginkgo biloba* extract on impairment of learning induced by cerebral ischemia in mice. *Am J Chin Med* 1998, **26**(2): 127-32.
- **Wei Z, Peng Q, Lau BH, Shah V.** *Ginkgo biloba* inhibits hydrogen peroxide-induced activation of nuclear factor kappa B in vascular endothelial cells. *Gen Pharmacol* 1999, **33**(5): 369-75.
- **Wu WR, Zhu XZ.** Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of *Ginkgo biloba* extract against MPTP-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in C57 mice. *Life Sci* 1999, **65**(2): 157-64.