

子漏增加,电子传递与质子泵出脱耦联有关。同时也证明了虫草提取液能有效拮抗由糖尿病引起的肝线粒体的氧化损伤<sup>[17]</sup>。冬虫夏草在临床上可降低糖尿病患者血清 TGF-β<sub>1</sub>、IV型胶原水平及 24 h 尿蛋白量,其机制可能是冬虫夏草通过下调肾组织 TGF-β<sub>1</sub>、CTGF 表达,抑制胶原分泌,发挥抗纤维化的作用,从而有效保护肾脏<sup>[16]</sup>。

### 5 自身免疫性

冬虫夏草制剂百令胶囊对自身免疫性甲状腺疾病(AITD)免疫有明显的调节作用<sup>[18]</sup>。有报道称用虫草提取物(HI-A) 40 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃狼疮模型鼠 8 周,发现抗 ds-DNA 产物比对照组呈进行性减少,蛋白尿的发展减缓,肾功能得到改善,肾组织学显示,HI-A 可抑制肾小球环间膜的增殖(这是狼疮性肾炎的明显病理表现),但免疫复合物的沉积未见明显改变。对全身性狼疮患者的临床试验还发现,虫草制剂可改善白细胞介素(IL)-2 的生成<sup>[19]</sup>。

### 6 结束语

综上所述,冬虫夏草对机体的免疫调节功能,在抗肿瘤、调节血脂、抗纤维化方面都有一定程度的作用,可以为临床开发新的免疫调节药、抗癌药提供依据,在中医中药应用中有广阔前景。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.10.031

#### [参考文献]

[1] 史桂荣. 中医药抗移植排斥反应的研究进展[J]. 河南中医, 2006,26(2):81-83.

[2] HOZUMI Y, KOBAYASHI E, MIYATA M, et al. Immunotherapy for experimental rat autoimmune thyroiditis vsing a novel immunosuppressant [J]. *Life Sci*, 1999, 65(17):1739-1745.

[3] HARUHITO A, SHIROT, NAOTSUGU I, et al. Marked prevention of tumor growth and metastasis by a novel immunosuppressive agent, FTY720, in mouse breast[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(5):1410-1419.

[4] MASAYUKI F, XIAO K L, YUSUKE K, et al. Distinct pathways of apoptosis triggered by FIY720, etoposide, and anti-Fas antibody in human T Lymphoma cell ine (Jurkat Cells) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(3):939-945.

[5] 李刚, 李燕军, 安鑫, 等. FTY720 在同种肝细胞移植大鼠中的免疫抑制作用[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(7):460-463.

[6] 杨之斌, 殷正丰, 吴孟超. FTY720 免疫抑制和抗肿瘤双重作用的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2004, 20(S1):8.

[7] 项鹏, 周晓红. 冬虫夏草调节细胞凋亡机制的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2008, 31(4):266-269.

[8] WANG B J, WON S J, YU Z R, et al. Free radical scavenging and apoptotic effects of cordyceps sinensis fractionated by supercritical carbon dioxide[J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(4):543-552.

[9] 刘东颖, 谢广茹, 史玉荣, 等. 冬虫夏草对乳腺癌细胞凋亡的诱导及相关基因表达的调控[J]. 天津医科大学学报, 2007, 13(2):206-209.

[10] PARK C, HONG S H, L EE J Y, et al. Gorwth inhibition of U937 leukemia cells by aqueous extract of *Cordyceps militaris* thorough induction of apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(6):1211-1216.

[11] 黄浩, 王航, 罗荣城. 冬虫夏草提取液抑制结肠癌细胞增殖的研究[J]. 中药材, 2007, 30(3):310-313.

[12] MIZUTA K, OHIMORI M, MIYASHITA F, et al. Effect of pre-treatment with FTY720 and cyclosporin on ischaemia-resperfusion injury of the liver in rats[J]. *J Pharmacol*, 1999, 51(12):1423-1428.

[13] 何景华, 张慧娜, 林志彬. FTY720 对免疫性肝损伤保护作用的研究[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(1):101.

[14] 张宏, 刘丽秋. 冬虫夏草对肾小球硬化大鼠肝脏清蛋白及胰岛素样生长因子-I 基因表达的影响[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(1):68-72.

[15] 曹娅丽. 冬虫夏草制剂对慢性肾功能不全患者 T 细胞亚群的影响[J]. 北京中医, 2006, 25(10):585-586.

[16] 刘晓惠, 冯江超, 张捷, 等. 冬虫夏草对糖尿病患者转化生长因子 β<sub>1</sub> 及 IV 型胶原水平的影响[J]. 西部医学, 2008, 20(2):280-281.

[17] 张蕾, 陈顺志, 刘树森. 冬虫夏草提取液对糖尿病小鼠肝线粒体氧化损伤的保护效应[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39):132-134.

[18] 罗敏, 顾燕云, 李果, 等. 百令胶囊对自身免疫性甲状腺疾病(AITD)免疫调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(4):261-262.

[19] YANG L Y, CHEN A, KUO Y C, et al. Efficacy of a pure compound HI- A extracted from *Cordyceps smensis* on autoimmune disease of MRL Ipr/1pr mice[J]. *J Lab Clin Med*, 1999, 134(5):492-500.

# 知母皂苷及其苷元在中枢神经系统的药理作用

张治强<sup>1</sup>, 李霞<sup>2</sup>, 孙连娜<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 第二军医大学长征医院药学部, 上海 200003)

[摘要] 知母为百合科植物知母的干燥根茎, 知母皂苷及其苷元在治疗中枢神经系统疾病中发挥重要作用。知母皂苷及其苷元通过促进脑 M 受体生成, 对神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的影响, 对脑内自由基代谢的影响, 对学习记忆的影响等发挥抗衰老作用; 同时, 知母皂苷及其苷元具有明显抗抑郁作用和抗脑缺血-再灌注损伤的作用。

[关键词] 知母皂苷; 药理作用; 中枢神经系统

[中图分类号] R282.71; R965

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)10-1318-04

知母为百合科植物知母(*Anemarrhena asphodeloides* Buge.)

的干燥根茎, 别名蒜瓣子草、羊胡子根、地参。其生长适应性很

强,喜暖湿气候,耐寒冷,喜阳光,以肥沃疏松的沙质壤土栽培较佳。主产于河北、山西、内蒙古、陕西及我国东北地区的西部等地。中医理论认为,知母性寒,味苦、甘;入肺、肾、胃经;具有清热泻火,生津润燥之功效。临床用于外感热病、高热烦渴、肺热燥咳、骨蒸潮热、内热消渴、肠燥便秘<sup>[1]</sup>等。知母作为《中华人民共和国药典》品种,国内外学者对其化学成分和药理作用等方面做了大量的研究工作,笔者将知母皂苷及其苷元在中枢神经系统药理作用的研究进展综述如下。

## 1 化学成分

知母根茎中含有大量甾体皂苷、双苯吡酮类、木脂素类、多糖类、有机酸类、大量黏液质及微量元素等成分<sup>[2]</sup>。其中皂苷为知母的主要成分,在根茎中含约 6%,且种类较多。现以苷元结构的不同分述如下:知母中较早发现的皂苷成分有菝葜皂苷元(sarsasapogenin)、马尔可皂苷元(markosapogenin)、新吉托皂苷元(negitogenin)、薯蓣皂苷元(diosgenin)以及它们与糖形成的螺甾皂苷<sup>[3]</sup>。此外,还含有十几种呋甾皂苷,马百平等<sup>[4]</sup>从知母中分离鉴定 4 种呋甾皂苷。孟志云等<sup>[5]</sup>分离出皂苷 D,并进行结构鉴定,后又分离到知母皂苷 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、I<sub>1</sub> 和 I<sub>2</sub> 这四种呋甾皂苷<sup>[6]</sup>。康利平等<sup>[7]</sup>分离得到 3 种呋甾皂苷,知母皂苷 N 和 O 还有首次得到的 purpureagitosid。张玉晶等<sup>[8]</sup>从知母中分离得到一个新化合物知母皂苷 BV(timosaponin BV)。

## 2 药理作用

### 2.1 抗衰老作用

**2.1.1 促进脑 M 受体生成** 胡梅等<sup>[9]</sup>测定老年大鼠脑 M 受体和与老年痴呆症密切相关的 M<sub>2</sub> 受体的密度。与青年大鼠比较,老年大鼠脑 M 受体总密度下降, M<sub>2</sub> 受体密度下降,而低亲和力和受体数基本不变。灌胃大、小剂量的知母皂苷后,脑 M 受体和 M<sub>2</sub> 受体密度均上调,用药前后差异有显著性。陈勤等<sup>[10]</sup>研究知母皂苷元对脑内注射 β-淀粉样肽联合兴奋性氨基酸所致痴呆模型大鼠的影响。实验证明知母皂苷元能显著升高模型组大鼠脑内总 M 受体的密度,并有一定的量效关系。张乃钺等<sup>[11]</sup>测定青年大鼠、老年大鼠灌胃知母皂苷元后脑中 M 受体及其亚型 M<sub>1</sub> 受体的浓度,与老年大鼠对照组比较,灌胃知母皂苷元的老年大鼠组总 M 和 M<sub>1</sub> 受体密度明显增高,与青年大鼠组的受体密度接近,但不超过青年组;同时观察知母皂苷元对青年大鼠脑 M 和 M<sub>1</sub> 受体的影响,发现灌胃 3 个月后,青年大鼠脑总 M 及 M<sub>1</sub> 受体与不灌胃知母皂苷元的青年大鼠比较,差异无显著性,即没有进一步提高。

自然衰老引起的良性记忆衰退与 M 胆碱系统的功能不足有密切关系,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制较复杂,尚未完全阐明,但 M 胆碱系统的功能紊乱导致学习、记忆、认知障碍,特别是 M<sub>2</sub> 受体密度的降低在老年痴呆时具有

特征性。知母皂苷及其苷元对实验动物脑内的 M、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 受体密度均有明显的上调作用;而对青年大鼠正常的 M、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 受体密度没有影响,不使之超过正常,所以也就不会导致该受体密度的进一步异常而出现不同受体间失衡的扩大化,这是知母皂苷元的重要优点。

**2.1.2 对神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的影响** 胡雅儿等<sup>[12]</sup>给老年大鼠灌胃知母皂苷 2 个月后,测定其脑内 NGF、BDNF 的含量,其结果为:在老年大鼠对照组的大鼠脑组织中 BDNF 的水平均低于青年大鼠,而灌胃知母皂苷的老年大鼠对照组的大鼠脑组织中 BDNF 的含量高于老年对照组。但稍低于青年组;而脑内 NGF 的水平比老年对照组有升高趋势,但差异无显著性。因此,提高 BDNF 在局部微环境中的浓度并进行有效调控,有助于维持神经元功能、促进损伤神经元修复,对 AD 起到预防和治疗作用<sup>[13]</sup>。

**2.1.3 对实验动物脑内自由基代谢的影响** 胡雅儿等<sup>[14]</sup>研究知母皂苷元对 D-半乳糖拟痴呆模型小鼠脑内自由基代谢的影响。实验证明,灌胃知母皂苷元 40 d 后,制定的 3 个剂量组的小鼠组织中的超氧化物歧化酶(SOD)均显著上升;而小鼠脑组织中的丙二醛(MDA)、脂褐素含量显著下降。这提示知母皂苷元能够改善自由基代谢,使 SOD 的活力提高,MDA 和脂褐素的浓度降低,结果有利于抗衰老。

马玉奎等<sup>[15]</sup>经试验也证实,D-半乳糖衰老型小鼠经灌胃知母皂苷 6 周,其脑组织中 MDA、脂褐素含量均显著降低,并可显著抑制谷氨酸含量的增加,显著增加脑中 SOD 的活力。

**2.1.4 对大鼠学习记忆的影响** 陈勤等<sup>[10]</sup>研究了知母皂苷元对 D-半乳糖拟痴呆模型小鼠学习记忆的影响。结果显示小鼠在服用知母皂苷元 40 d 后,潜伏期(第 1 次错误)显著延长,错误次数明显减少,证明了知母皂苷元对 D-半乳糖所致拟痴呆小鼠记忆获得障碍有明显的改善作用。陈勤等<sup>[16]</sup>也研究了知母皂苷元对脑内注射 β-淀粉样肽联合兴奋性氨基酸所致痴呆模型大鼠的影响。实验显示,3 种剂量的知母皂苷元可以显著改善模型组大鼠的学习记忆,并且呈现明显的量效关系,即剂量与改善的程度成正比。陈勤等<sup>[17]</sup>还研究了知母皂苷元对东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的影响。结果显示,知母皂苷元对东莨菪碱所致记忆损毁模型小鼠学习记忆获得障碍有明显的改善作用,表现为潜伏期显著延长,错误次数明显减少,同时测定了脑组织中的胆碱乙酰转移酶的活性。胆碱乙酰转移酶作用是促进胆碱和乙酰辅酶 A 合成乙酰胆碱,而脑内该酶的活性下降导致乙酰胆碱生成的减少,与造成学习记忆障碍有着密切的相关性。而知母皂苷元能够提高脑中胆碱乙酰转移酶的活性,但是制定的 3 种剂量对胆碱乙酰转移酶的影响相仿,没有明显的量效关系。

邓云等<sup>[18]</sup>研究知母有效成分对拟血管性痴呆(VD)模型大鼠学习记忆的影响及其机制。实验结果显示,知母有效成分能提高拟 VD 大鼠的学习记忆能力,同时对缺血后的神经元损伤、炎症损伤具有一定的保护作用。LI 等<sup>[19]</sup>研究知母皂苷 B-II 对血管性痴呆模型大鼠学习记忆的影响,实验结果首次表明了知母皂苷 B-II 有明显的神经保护作用。成之福等<sup>[20]</sup>研究知

[收稿日期] 2008-12-21

[作者简介] 张治强(1986-),男,陕西渭南人,学士,从事药学方面研究。电话:(0)13664478189, E-mail: zzgvs@163.com。

[通讯作者] 孙连娜(1973-),女,吉林长春人,副教授,博士,主要从事生药学研究工作。电话:(0)13818994096, E-mail: sssnmr@yahoo.com.cn。

母皂苷对谷氨酸所致痴呆模型小鼠学习记忆能力、脑内胆胺类递质和海马内 pAPP 阳性神经元的影响,结果显示知母皂苷(100,200 mg·kg<sup>-1</sup>,ig),能明显对抗老年性痴呆模型小鼠学习记忆能力的下降,增加脑内胆胺类递质的含量,抑制背海马和齿状回内 β-APP 阳性神经元的生成。

**2.2 抗抑郁作用** 知母总皂苷(total timosaponin,TT)是从中草药知母根茎中提取分离的皂苷类活性物质,具有滋阴安神,改善老年大鼠学习记忆等作用<sup>[21]</sup>。任利翔等<sup>[22]</sup>通过对知母总皂苷中枢作用进行筛选发现,知母总皂苷具有一定的抗抑郁作用,可能与增强去甲肾上腺素能及 5-羟色胺能神经系统有关,笔者均未见国内外报道。

目前主要采用小鼠强迫游泳实验,小鼠获得性无助实验<sup>[23]</sup>,慢性温和应激模型,育亨宾毒性增强实验(yohimbine induced lethality test)以及 5-羟色胺酸诱导甩头实验(5-HTP induced head-twitches test)等多种动物模型考察知母总皂苷的抗实验性抑郁作用及可能的机制。目前,抑郁症的治疗仍以药物治疗为主,但抗抑郁药普遍存在有效率低,易复发的问題,且副作用多<sup>[24]</sup>。因此,从天然植物中寻找、研制理想的抗抑郁药物愈来愈引起国际的关注。任利翔等<sup>[22]</sup>采用小鼠强迫游泳实验,获得性无助实验以及慢性温和应激等经典方法考察了知母总皂苷的抗抑郁作用,并通过药理诱导模型初步探讨其可能的作用机制。小鼠强迫游泳实验结果表明,知母总皂苷能够明显缩短小鼠的不动时间,缓解其在应激环境下的心理绝望状态,并且对动物活动能力无明显的影响,提示知母总皂苷可能具有一定的抗抑郁作用。通过建立小鼠获得性无助模型以及慢性温和应激模型,进一步验证其抗抑郁作用,这两种模型为目前所公认的与人类抑郁症的病理特征最为接近的动物模型。实验结果表明,长期给予知母总皂苷可明显改善模型动物的抑郁状态,且呈现一定的量效与时效关系。通过考察知母总皂苷对育亨宾及 5-羟色胺酸药理诱导抑郁模型的影响,初步探讨知母总皂苷抗抑郁作用的可能机制,实验结果表明,知母总皂苷可增强育亨宾的毒性,其作用在给予育亨宾 4 h 后最为明显,与模型组比较差异有显著性。此外,知母总皂苷也可显著增强 5-羟色胺酸诱导的甩头行为。该结果提示,知母总皂苷的抗抑郁作用可能与增强去甲肾上腺素和 5-羟色胺能神经系统有关。但是,知母总皂苷具体是通过抑制单胺氧化酶影响受体表达,还是抑制递质的再摄取过程而发挥作用,还需要进一步考察。

### 2.3 对脑缺血-再灌注损伤的保护作用

**2.3.1 调节一氧化氮(NO)合酶(NOS)的表达和 NO 的生成** NO 在脑缺血-再灌注损伤中具有双重功效<sup>[25]</sup>,NO 的生物合成速度及产量均完全依赖 NOS 催化,是生理状态下神经中枢系统的重要信使分子。NO 能直接通过氧自由基介导,抑制含催化活性铁-硫中心的酶活性,以及直接损伤 DNA 等机制损害神经元细胞<sup>[26]</sup>。CHEN 等<sup>[27]</sup>研究显示:nNOS 及 iNOS 基因敲除小鼠在脑缺血-再灌注损伤后梗死灶减小,说明 nNOS 及 iNOS 在脑缺血后的表达具有神经毒性作用,而 eNOS 基因缺陷小鼠在脑缺血-再灌注损伤后梗死灶明显增大,证实 eNOS 对缺血脑组织具有神经保护作用。吴 非等<sup>[28]</sup>通过观察脑缺血-再灌注损

伤后 3 型 NOS 在脑内表达的变化,进而了解知母总皂苷对它们表达的影响。缺血-再灌注组大鼠表现出明显神经功能障碍,nNOS 含量明显升高,eNOS 仅轻度升高。知母总皂苷低、高剂量治疗组大鼠神经功能障碍较轻,同时脑组织中 nNOS 表达明显降低,而 eNOS 的表达增强,表现出一定的神经保护作用。

**2.3.2 降低脑水肿的程度** 脑水肿是脑缺血后病理发展的必然结果,也是导致缺血后脑神经细胞出现不可逆损伤的重要因素之一。缺血引起的脑水肿属混合性水肿,即血管源性水肿和细胞性水肿。

有研究报道知母总皂苷可能通过干预血管紧张肽原基因的表达和抑制内皮细胞内皮素转化酶的基因表达改善对于知母总皂苷减轻缺血后血管源性脑水肿从而表现神经保护作用非常有利。

**2.3.3 降低脑内自由基的生成** 脑缺血-再灌注过程中,往往伴随自由基(FR)急剧增高,它能使生物膜生成活性氧(ROS),从而通过损伤大分子物质及信号转导等多种途径损伤组织细胞。目前认为 ROS 的清除主要依靠 SOD 通过歧化方式完成。有研究证实,外源性 SOD 也能对脑组织缺血-再灌注损伤产生保护作用,其活性降低则能直接加重缺血性脑卒中的预后<sup>[29]</sup>。

MDA 是脂质过氧化反应的最终产物,其含量可反映组织中自由基含量及脂质过氧化程度,实验研究发现,对于急性全脑缺血及再灌注损伤,预防性给予知母总皂苷明显提高脑组织中 SOD 活性,减少 MDA 异常生成,表明知母总皂苷对于缺血后神经细胞内过氧化反应的发生及自由基的生成具有明显抑制作用,可能是其表现神经保护作用机制之一<sup>[30]</sup>。

**2.3.4 其他** 脑缺血时产生的自由基还可以导致炎症的发生,进而损害脑实质。其组织学特征是白细胞浸润<sup>[31]</sup>。白细胞的聚集一方面可以对血管产生机械梗阻,导致迟发性缺血后低灌注,加重局部缺血,另一方面对内皮细胞产生细胞毒作用,同时进入脑实质,使梗死体积扩大<sup>[32]</sup>。髓过氧化物酶(MPO)活性是评价中性粒细胞在组织中浸润程度的可靠指标<sup>[33]</sup>。知母皂苷化合物能降低脑组织 MPO 活性,降低全血中的白细胞计数,明显减轻脑缺血-再灌注大鼠的神经症状、减小梗死范围<sup>[34]</sup>。

此外,吴 非等<sup>[31]</sup>采用大脑中动脉栓塞法制作的大鼠急性局灶缺血模型(MCAO),预防性给予大鼠知母总皂苷,用药组大鼠不仅在梗死灶大小、分布的功能区位置等均较单纯缺血模型组明显减少,这就直接从效应上验证知母总皂苷对于脑缺血的神经保护作用。

## 3 结束语

综上所述,知母作为一种重要的常用中药,对其化学成分的进一步深入研究,将发现更多、更明确的药理作用,特别是在心脑血管和老年痴呆以及抑郁症的治疗方面,知母中的有效成分具有很好的开发潜力,必将发挥重要的作用。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.10.032

### [参考文献]

- [1] 余传隆,黄泰康,丁志尊,等.中药辞海(第2卷)[M].北京:中国医药科技出版社,1996:849.
- [2] 倪梁红,秦民坚.知母资源化学及药理研究进展[J].中国野生植

- 物资源,2005,24(4):16-18.
- [3] 边 际,徐绥绪. 知母化学及药理研究进展[J]. 沈阳药学院学报,1993,10(2):141-145.
- [4] 马百平,董俊兴,王秉仪,等. 知母中呋甾皂苷的研究[J]. 药理学学报,1996,31(4):271-277.
- [5] 孟志云,周晓棉. 知母中新的甾体皂苷[J]. 沈阳药科大学学报,1998,15(4):234-235.
- [6] 孟志云,徐绥绪,李 文,等. 知母中新的皂苷成分[J]. 中国药物化学杂志,1999,9(4):294-298.
- [7] 康利平,马百平,史天军,等. 知母中的两种新呋甾皂苷[J]. 药理学学报,2006,41(6):527-532.
- [8] 张玉晶,宋少江,马志强,等. 中药知母中的一个新皂苷[J]. 沈阳药科大学学报,2008,25(4):279-281.
- [9] 胡 梅,胡雅儿,张 蔚,等. 知母活性成分 ZMS 对老年大鼠 M 受体的调节作用[J]. 中华核医学杂志,2001,21(6):158-160.
- [10] 陈 勤,胡雅儿,夏宗勤. 知母皂苷元对半乳糖拟痴呆模型小鼠学习记忆和脑内自由基代谢的影响[J]. 中药药理与临床,2000,16(5):14-15.
- [11] 张乃钺,孙启祥,胡雅儿,等. 知母皂苷元对大鼠脑内总 M 及 M<sub>1</sub> 受体的影响[J]. 上海第二医科大学学报,2001,21(6):481-483.
- [12] 胡雅儿,孙启祥,夏宗勤. ZMS 对老年大鼠脑内 NGF 和 BDNF 的影响[J]. 中国药理学通报,2003,19(2):149-153.
- [13] RAMIREA J J, PARAKH T, GEORGE M N, *et al.* The effects of neotrofin on septodentate sprouting after unilateral entorhinal cortex lesion in rats[J]. *Restor Neurol Neurosci*,2002,20:51-56.
- [14] 胡雅儿,王子玫,张永芳,等. 老年痴呆症药物治疗的一条新途径:知母皂苷元促进脑 M 受体生成改善记忆功能[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2007,9(2):127-130.
- [15] 马玉奎,周晓棉,王立辉,等. 知母皂苷对 D-半乳糖衰老模型小鼠的作用[J]. 沈阳药科大学学报,2004,21(6):450-454.
- [16] 陈 勤,胡雅儿,夏宗勤. 知母皂苷元对脑内注射  $\beta$ -淀粉样痴呆模型大鼠的影响[J]. 上海第二医科大学学报,2001,21(5):401-405.
- [17] 陈 勤,胡雅儿,夏宗勤. 知母皂苷元对东莨菪碱所致学习障碍和脑胆碱乙酰转移酶活力降低的影响[J]. 中药材,2001,24(7):496-499.
- [18] 邓 云,马百平,徐秋萍,等. 知母有效成分对拟痴呆模型大鼠学习记忆的影响及机制[J]. 中国药理学通报,2005,21(7):830-833.
- [19] LI T J, QIU Y, YANG P Y, *et al.* Timosaponin B-II improves memory and learning dysfunction induced by cerebral ischemia in rats [J]. *Neurosci Lett*,2007,421(2):147-151.
- [20] 成之福,王毅华,张桂英. 等. 知母皂苷对谷氨酸致老年性痴呆模型小鼠的作用[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(23):1997-1999.
- [21] HU Y E, XIA Z Q, SUN Q X, *et al.* A new approach to the pharmacological regulation of memory: sarsasapogenin improves memory by elevating the low muscarinic acetylcholine receptor density in brains of memory-deficit rat models[J]. *Brain Res*,2005,1660(1-2):26-29.
- [22] 任利翔,罗轶凡,宋少江,等. 知母总皂苷抗实验性抑郁作用的研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(1):28-32.
- [23] ITOH T, TOKUMURA M, ABE K. Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE binding activity and BDNF level in learned helplessness rats[J]. *Eur J Pharmacol*,2004,498(1-3):135-142.
- [24] WONG M L, LICINIO J. Research and treatment approaches to depression [J]. *Nat Rev Neurosci*,2001,2(5):343-347.
- [25] VINAS J L, SLA A, GENESCA M, *et al.* NO and NOS isoforms in the development of apoptosis in renal ischemia/reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*,2006,40(6):992-995.
- [26] SANTINA A, ZANELLI, PATRICIA A, *et al.* Nitric oxide impaires mitochondrial movement in cortical neurons during hypoxia [J]. *J Neurochem*,2006,97(3):724-736.
- [27] CHEN J, ZACHAREK A, ZHANG C, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(9):2366-2369.
- [28] 吴 非,黎红华,陈文军. 脑缺血再灌注损伤后一氧化氮合酶表达变化及知母总皂苷对其影响[J]. 中华神经医学杂志,2006,5(8):757-759.
- [29] LI Z S, LI D L, HUANG J, *et al.* Investigations on the molecular mechanisms of saponins from *anemarrhena asphodeloides* Bunge using oligonucleotide microarr-ays [J]. *Acta Pharm Sin*, 2003, 38(7):496-499.
- [30] JACKSON D M, SAMMUT I A. Oxygen free radical traps for the treatment of ischemia-associated organ injury [J]. *Curr Opin Investing Drugs*,2004,5(1):50-53.
- [31] 吴 非,郭胜蓝,程玉芳,等. 知母总皂苷对大鼠脑缺血及再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志,2006,41(9):668-672.
- [32] 毛小平,后尊立,段申汉. 脑缺血-再灌注时补阳还五汤提取物对白细胞浸润及脑梗死体积的影响[J]. 卒中与神经疾病,2002,9(5):288-293.
- [33] 吴立克,王晓娟,生学明. 大鼠脑缺血-再灌注后脑内 MPO 活性变化及组织损伤病理观察[J]. 脑与神经疾病杂志,2002,10(2):98.
- [34] 邓 云,徐秋萍,刘振权,等. 知母皂苷化合物对脑缺血-再灌注大鼠的保护作用[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(27):33.