

仙灵脾改善小鼠睡眠功效成分的分离鉴定

Isolation and identification of epimedium in improving sleep function of mice

侯云飞 徐德平

HOU Yun-fei XU De-ping

(江南大学食品学院, 江苏 无锡 214122)

(Food Faculty of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

摘要:仙灵脾提取物经大孔树脂粗分,利用小鼠助眠及自主活动模型进行筛选。活性分离组分经 MCI、ODS 层析柱进一步筛选分离有效组分得 4 个单体成分。经核磁共振结构鉴定,4 个单体分别为:朝藿定 C、朝藿定、淫羊藿苷、淫羊藿次苷。经动物试验筛选得出朝藿定 C 和淫羊藿苷有效提高小鼠入睡率、延长睡眠时间、减少活动次数和站立次数,并且朝藿定 C 效果更优。结果表明:仙灵脾具有改善睡眠作用的主要功效成分为朝藿定 C,淫羊藿苷也具有较好助眠功能。

关键词:仙灵脾;成分分离;结构鉴定;改善睡眠

Abstract: Epimedium extracts was roughly separated by macroporous resin, and screened by mouse sleep aid and autonomic activity model. The active separation component is further screened by MCI and ODS chromatography column to separate the effective components to obtain 4 monomer ingredients. Identified by nuclear magnetic resonance structure, the four monomers were: epimedin C, epimedin B, icariin, icaric acid. The results showed that epimedin C and icariin effectively increased the rate of sleep in mice, prolonged the sleep time, and reduced the number of activities and standing times. And the effect of epimedin C is better. The main functional component of epimedium with improved sleep is epimedin C, and icariin also has a good sleep aid function.

Keywords: epimedium; component separation; structure identification; improve sleeping

仙灵脾又名淫羊藿、千两金、放杖草等,为小檗科淫羊藿属多年生多种草本植物的根的统称,被卫生部确定

可用于保健食品的原料,首载于《神农本草经》,具有延缓衰老^[1]、增强记忆^[2]、激素及免疫调节^[3]等功效。目前国内对仙灵脾的报道很多,主要集中在抗疲劳方面^[4],但严金玲等^[5]研究表明仙灵脾水提物具有中枢神经系统抑制作用,抑制小鼠自发活动,同时缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间。付立波等^[6]利用脑立体定位技术进行仙灵脾总黄酮(TFE)的侧脑室微量注射,通过多导睡眠描记术(PSG)对大鼠睡眠进行观察,结果表明 TFE 可促进睡眠,一直觉醒,即 TFE 具有明显的中枢抑制作用^[7]。

现有的相关研究着重于仙灵脾的粗提取物上,有关仙灵脾助眠具体功效成分未见报道。试验旨在运用色谱分离及小鼠睡眠^[8]、自主活动^[9]试验,从仙灵脾中筛选出助眠的功能成分,为仙灵脾作为助眠药物的开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料与试剂

仙灵脾:市售;

无水乙醇、浓硫酸、茴香醛、冰醋酸、正丁醇、二甲亚砜等:分析纯,国药集团化学试剂有限公司;

甲醇:色谱纯,国药集团化学试剂有限公司;

硅胶板:GF254,山东烟台芝罘化工厂;

AB-8 型大孔吸附树脂:天津南开大学化学工厂;

中压色谱分离凝胶(MCI GEL)填料:三菱化学公司;

C₁₈ 色谱柱(ODS)填料:日本 Tosoh 公司;

雌雄 ICR 小鼠(体重 18~22 g):上海斯莱克动物实验动物有限公司;

试验用水为去离子水。

1.1.2 主要仪器设备

龙视安摄像头:LS-Q130W-1 型,广东东莞市盛鼎电子科技有限公司;

磨粉机:GLF-205 型,浙江省温州市创立药材器

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(编号:JUSRP21127)

作者简介:侯云飞,女,江南大学在读硕士研究生。

通信作者:徐德平(1965—),男,江南大学副教授,博士。

E-mail: xdp1219@sina.com

收稿日期:2019-06-30

械厂;

萃取罐:RAT-100 型,无锡申科仪器有限公司;

旋转蒸发器:R-1002 型,上海申顺生物科技有限公司
仪器厂;

数显恒温水浴锅:HH-4 型,江苏省金坛市荣华仪
器厂;

恒流泵:SYB106-100 型,天津市科器高新技术公司;

暗室紫外投射仪:ZF-90 型,上海顾顺电光仪器厂;

核磁共振仪:Avance 500 MHz 型,德国 Bruker 公司。

1.2 试验方法

1.2.1 仙灵脾提取物制备与粗分离 称取仙灵脾 10 kg,粉碎后过 40 目筛,置于 100 L 提取罐,按 1:10 (g/mL)料液质量体积比加入体积分数 70%乙醇,60 °C 条件下搅拌提取 4 h,过滤,取滤液,滤渣按上述方法再次醇提,取滤液。合并两次滤液,减压浓缩至适宜体积,即为仙灵脾乙醇提取物,−20 °C 下冷冻保存。向仙灵脾醇提后的滤渣中按上述方法加 100 L 去离子水,并于 70 °C 条件下搅拌 4 h,重复提取两次,过滤,取滤液减压浓缩至膏状物,即为仙灵脾水提物。将仙灵脾醇提物和水提物合并,即为仙灵脾混合提取物。

取适量仙灵脾混合提取物上 AB-8 型大孔树脂柱 (10 cm×150 cm)^[10],依次用水和 30%,50%,70%的乙醇进行梯度洗脱,薄层色谱法 (TLC) 跟踪监测洗脱液中的成分,并根据 TLC 检测结果将具有相同成分的洗脱液合并,将洗脱液分成 A(水洗脱)、B(30%洗脱)、C(50%洗脱)和 D(70%洗脱)4 个部分。分别减压浓缩后,−20 °C 下冷冻保存备用。

1.2.2 仙灵脾粗分物改善睡眠的作用 试验 100 只 SPF 级 ICR 小鼠,雌雄兼用,体重为 (18±4) g,许可证编号 SYXK(苏)2016-0045。适应性饲养 1 周后,随机分为 5 组,每组 20 只。试验组以 1.0 g/kg·BW 剂量分别一次性灌胃 A、B、C、D,空白组灌胃同体积蒸馏水,连续灌胃 14 d 后,展开试验。试验在 24~25 °C 安静环境下进行。

(1) 自主活动仪测试试验:于末次给药 30 min 后,将小鼠置于自主活动仪内,适应 5 min 后测定小鼠 10 min 内活动次数,自主活动记录仪记录小鼠活动次数及站立次数,作为评价小鼠活动情况的指标^[11]。

(2) 直接睡眠试验:参照胡超群等^[12]的方法进行直接睡眠试验。自主活动试验 24 h 后进行直接睡眠试验^[13],于末次给药 30 min 后观察动物是否出现睡眠现象,记录 30 min 内各组分入睡动物数及 12 h 小鼠睡眠时间。

1.2.3 大孔树脂洗脱活性组分的分离 将含有改善睡眠功效的 B 组分上样到 MCI 柱 (5 cm×100 cm),依次用 20%,30%,40%的乙醇进行梯度洗脱,流速 8 mL/min,

自动收集器每管 20 mL 收集洗脱液,用 TLC 法跟踪检测洗脱液中的成分^[14],根据 R_f 值和显色反应的结果,分析合并相同组分,得到 L(20%)、M(30%)和 N(40%)3 个组分。

1.2.4 MCI 柱各洗脱组分改善睡眠活性的检测 按 1.2.2 方法对 MCI 柱分离得到的 L、M、N 进行动物试验,分析各组分改善睡眠的作用。

1.2.5 改善睡眠活性成分的分离与鉴定 将具有改善睡眠活性的 M 组分反复上样到 ODS-D 柱 (3 cm×100 cm)、ODS-A 柱 (3 cm×100 cm) 和 ODS-AQ 柱 (3 cm×100 cm),直至得到 4 个单体成分,用氘代二甲亚砜溶解进行 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 等光谱数据分析,确定其结构。

1.2.6 单体成分改善睡眠的功效 将 4 个单体成分按 2.2 的方法进行动物试验,判定 4 个单体成分的改善睡眠功效。

1.2.7 统计学处理 试验结果以 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,试验数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 One Way-ANOVA 检验,直接睡眠试验以入睡动物计数资料并经 χ^2 检验。

2 结果与分析

2.1 大孔树脂粗分物改善睡眠活性分析

经灌胃 14 d 后,大孔树脂粗分物各组小鼠睡眠率、睡眠时间及自主活动情况的测定结果见表 1。由表 1 可知,各给药组中,B 组较空白组 30 min 入睡率有显著提高 ($P<0.05$),睡眠时间明显延长 ($P<0.05$),延长率达到 17.38%;在自主活动方面,B 组小鼠活动次数和站立次数显著低于空白组 ($P<0.05$),其中雄鼠活动次数极显著减少 ($P<0.01$)。说明 B(大孔树脂 30%乙醇洗脱组分)组具有改善睡眠的活性成分,并且该组分对雌雄鼠都具有一定的作用。因此,对大孔树脂 30%乙醇洗脱物进一步分离纯化。

2.2 MCI 柱各洗脱组分改善睡眠活性的检测

大孔树脂 30%乙醇洗脱物 MCI 分离后的各组分改善睡眠功效见表 2。以 30 min 内入睡动物为计数资料,结果经 χ^2 检验,只有 M 组与空白组有显著性差异 ($P<0.05$)。经 One-Way ANOVA 检验,发现仅 M 组较空白组睡眠时间增长,有极显著性差异 ($P<0.01$)。且 M 组与空白组活动次数及站立次数相比较,呈现显著性差异 ($P<0.05$)。其他各组较空白组均无显著性差异 ($P>0.05$)。雌雄鼠均无差异。故可判定仙灵脾改善睡眠功效成分主要存在于 MCI 柱层析 30%乙醇洗脱物中。

2.3 单体成分的鉴定

MCI 柱层析分离得到具有助眠活性的 M 组分,经进

表 1 仙灵脾各组分对小鼠睡眠和活动情况的影响[†]

Table 1 Effects of various components of epimedium on sleep and activity in mice

组别	小鼠	动物只数/只	睡眠只数/只	睡眠时间/min	活动次数/次	站立次数/次
空白	雄	10	3	257.8±18.3	212.2±35.2	151.8±37.9
	雌	10	2	243.2±15.5	230.1±41.3	163.1±27.9
A 组	雄	10	3	268.4±21.6	198.8±29.9	128.6±29.7
	雌	10	4	255.7±17.3	223.9±34.2	147.2±39.8
B 组	雄	10	8	302.6±15.8 *	156.1±41.2 * *	83.9±21.3 *
	雌	10	7	297.5±18.4 *	163.7±30.8 *	90.8±25.4 *
C 组	雄	10	4	273.7±20.2	188.6±31.7	121.1±31.6
	雌	10	3	267.4±13.7	216.5±21.2	151.3±41.2
D 组	雄	10	2	250.1±12.3	201.8±27.6	137.2±45.1
	雌	10	3	249.9±16.8	226.0±38.7	155.6±33.3

† *. 与空白组相比差异显著(P<0.05); * *. 与空白组相比差异极显著(P<0.01)。

表 2 仙灵脾各组分对小鼠睡眠和活动情况的影响[†]

Table 2 Effects of various components of epimedium on sleep and activity in mice

组别	小鼠	动物只数/只	睡眠只数/只	睡眠时间/min	活动次数/次	站立次数/次
空白	雄	10	3	267.5±23.1	201.7±24.1	157.3±29.1
	雌	10	2	255.4±31.2	227.3±37.7	159.9±38.9
L 组	雄	10	3	278.2±30.6	171.3±31.8	120.4±32.2
	雌	10	4	270.2±29.3	189.3±29.8	101.0±29.1
M 组	雄	10	9	351.2±25.8 * *	143.1±30.1 *	79.4±33.5 *
	雌	10	7	349.1±22.3 * *	157.6±29.2 *	88.4±34.9 *
N 组	雄	10	5	286.4±29.7	192.1±28.7	112.1±40.2
	雌	10	3	271.9±33.2	209.4±34.9	107.1±30.4

† *. 与空白组相比差异显著(P<0.05); * *. 与空白组相比差异极显著(P<0.01)。

一步分离得到 4 个主要成分单体。成分 I 为黄色粉末状,可溶于水、乙醇和甲醇;成分 II 黄色粉末状,可溶于水、乙醇和甲醇;成分 III 黄色粉末状,可溶于水、乙醇和甲醇;成分 IV 黄色粉末状,可溶于水、乙醇和甲醇。

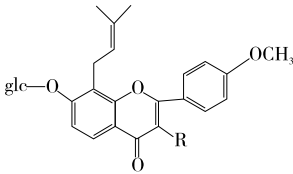
由表 3 可知:

(1) 成分 I: δ 7.96, 7.17 各有 2H, 形成 AA'BB' 系统,表明含有苯环对位取代, δ 6.68 为单峰 H, δ 5.43, 5.21, 5.18 为糖的端基 H 信号,说明成分含有 3 个糖基, δ 3.90 为 OMe, δ 1.75, 1.64, 1.14, 0.85 共有 4 个甲基信号。成分 I 共有 38 个碳信号,其中糖上 18 个碳信号,并有 1 个异戊烯基,余下 15 个碳信号,推测为黄酮类成分,参考文献[15]鉴定为朝藿定 C。

(2) 成分 II: δ 7.90, 7.13 各有 2H, δ 6.64 为单峰 H, δ 5.29, 5.17, 5.01 为糖的端基 H 信号,说明成分含有 3 个糖基, δ 3.86 为 OMe, δ 1.69, 1.61, 0.81 为 3 个。成分 II 共有 37 个碳信号,其中糖上 17 个碳信号,并有 1 个异戊烯基,余下 15 个碳信号,推测为黄酮类,该成分与成分 I 相似,不同的是连接的糖链不同,含有 1 个木糖基,参考文献[16]鉴定为朝藿定 B。

(3) 成分 III: δ 7.91, 7.14 各有 2H, δ 6.64 为单峰 H, δ 5.18, 5.02 为糖的端基 H 信号,说明成分含有 2 个糖基, δ 3.86 为 OMe, δ 1.69, 1.62, 0.82 为 3 个甲基信号。成分 III 共有 32 个碳信号,其中糖上 12 个碳信号,并有 1 个异戊烯基,余下 15 个碳信号,推测为黄酮类成分,该成分与成分 I 相似,不同的是只有 2 个糖基信号,参照文献[17]鉴定为淫羊藿苷。

(4) 成分 IV: δ 7.98, 7.22 各有 2H, δ 6.69 为单峰 H, δ 5.07 为糖的端基 H 信号,说明成分含有 1 个糖基, δ 3.96



朝藿定 C 的 R 基为 Rha-Rha;朝藿定 B 的 R 基为 Rha-Xyl;淫羊藿苷的 R 基为 Rha;淫羊藿次苷 R 基为 H

图 1 4 种成分的化学结构

Figure 1 The chemical structures of compounds I, II, III and IV

表 3 成分 I、II、III、IV 的¹³C 核磁共振数据
Table 3 ¹³C NMR spectroscopic data of compound I, II, III and IV

碳号	I	II	III	IV	碳号	I	II	III	IV
C-2	157.4	157.4	157.4	153.0	Rha(C-2)	75.7	76.2	69.6	—
C-3	134.7	134.9	134.7	130.5	Rha(C-3)	70.2	70.3	70.1	—
C-4	178.4	178.5	178.3	178.3	Rha(C-4)	72.1	71.6	70.7	—
C-5	159.2	159.1	159.1	161.6	Rha(C-5)	70.6	70.6	70.3	—
C-6	98.3	98.3	98.1	100.6	Rha(C-6)	17.6	17.6	22.0	—
C-7	160.7	160.7	160.5	160.6	Rha'(C-1)	101.8	—	—	—
C-8	108.4	108.6	108.3	108.4	Rha'(C-2)	70.3	—	—	—
C-9	153.1	153.2	153.0	159.1	Rha'(C-3)	70.7	—	—	—
C-10	105.7	105.7	105.6	105.6	Rha'(C-4)	71.5	—	—	—
C-1'	122.2	122.2	122.3	122.3	Rha'(C-5)	69.0	—	—	—
C-2'	130.7	130.6	130.6	130.4	Rha'(C-6)	17.8	—	—	—
C-3'	114.2	114.4	114.1	114.1	Glu(C-1)	100.6	101.2	100.5	102.0
C-4'	161.1	161.7	161.4	160.7	Glu(C-2)	73.5	73.7	73.4	71.9
C-5'	114.2	114.4	114.1	114.1	Glu(C-3)	76.7	77.3	76.6	72.8
C-6'	130.7	130.6	130.6	130.8	Glu(C-4)	69.8	69.3	71.1	73.4
C-1''	21.5	21.6	21.4	21.4	Glu(C-5)	77.3	77.3	77.2	71.5
C-2''	122.2	122.3	122.1	122.2	Glu(C-6)	60.7	60.7	60.6	60.6
C-3''	131.2	131.4	131.1	131.2	Xyl(C-1)	—	100.6	—	—
C-4''	25.6	25.6	25.5	25.5	Xyl(C-2)	—	73.4	—	—
C-5''	17.9	17.6	17.9	17.9	Xyl(C-3)	—	76.6	—	—
OMe	55.6	55.7	55.5	55.5	Xyl(C-4)	—	69.7	—	—
Rha(C-1)	100.8	102.0	102.0	—	Xyl(C-5)	—	65.9	—	—

为 OMe, δ 1.71, 1.69 为 2 个甲基信号。成分 IV 共有 26 个碳信号, 其中糖上 6 个碳信号, 并有 1 个异戊烯基, 余下 15 个碳信号, 应为黄酮类成分, 该成分与成分 I 相似, 不同的是只有 1 个糖基信号, 参照文献[18]鉴定为淫羊藿次苷。

2.4 对单体成分改善睡眠功效分析

从表 4 可以看出, 与空白组相比, 成分 II 和 IV 在睡眠及自主活动指标方面均无显著性差异 ($P>0.05$); 成分 I 雌雄鼠睡眠率提高了 10%, 雌雄鼠睡眠时间分别延长了 117.3, 136.9 min ($P<0.01$), 雌雄鼠活动次数分别减少

表 4 4 种成分对小鼠睡眠和活动情况的影响[†]
Table 4 Effects of I ~ IV on sleep and activity in mice

组别	小鼠	动物只数/只	睡眠只数/只	睡眠时间/min	活动次数/次	站立次数/次
空白	雄	10	2	261.3±25.7	210.4±37.1	164.3±41.1
	雌	10	3	249.5±30.3	219.2±40.7	155.2±31.4
I	雄	10	3	398.2±40.1 **	121.6±30.4 *	69.3±24.6 **
	雌	10	4	366.8±35.2 **	130.3±37.1 *	85.4±28.4 *
II	雄	10	9	277.5±29.4	173.3±32.3	132.3±34.7
	雌	10	9	271.8±38.9	183.8±37.9	145.6±29.7
III	雄	10	5	345.4±38.5 *	135.4±29.8 *	95.4±32.5 *
	雌	10	4	334.7±43.1 *	148.2±33.6 *	90.6±29.7 *
IV	雄	10	8	303.5±45.8	168.8±45.2	123.9±34.1
	雌	10	9	298.6±35.4	188.9±34.7	124.5±37.7

[†] *. 与空白组相比差异显著 ($P<0.05$); ** . 与空白组相比差异极显著 ($P<0.01$)。

88.9, 88.8 次 ($P < 0.05$), 雌鼠站立次数减少 69.8 次 ($P < 0.05$), 且雄鼠的站立次数极显著减少 95 次 ($P < 0.01$); 成分Ⅲ雌雄鼠均可显著提高入睡率, 延长睡眠时间, 抑制小鼠自主活动次数 ($P < 0.05$)。说明成分 I (朝藿定 C) 具有显著改善睡眠作用, 成分Ⅲ(淫羊藿苷)也有较好的作用。

近年来大量文献^[19-21]报道仙灵脾具有预防阿尔茨海默症和改善学习记忆的作用, 这种改变与神经和中枢胆碱能系统有着密切的关系。同样睡眠的变化与中枢神经是相关的, 试验结果反映出仙灵脾具有影响中枢神经功能, 与付立波等^[22]认为仙灵脾增加中枢的 γ -氨基丁酸 (GABA) 含量或抑制 GABA 转氨酶的活性, 均可增加深睡眠和减少快速眼动睡眠研究结论相似。

3 结论

仙灵脾提取物大孔树脂 30% 乙醇洗脱组分具有促进睡眠功能, 该组分经 MCI 分离发现, 改善睡眠功效成分集中在 30% 洗脱物中, 对其进一步分离得到 4 个单体成分分别是朝藿定 C、朝藿定 B、淫羊藿苷、淫羊藿次苷, 经直接睡眠试验和自主活动测试明确成分朝藿定 C 和淫羊藿苷均可提高小鼠入睡率、延长睡眠时间、抑制自主活动次数, 说明其具有改善睡眠的功效。

有关仙灵脾对神经系统的作用, 大部分研究者^[23-24]认为淫羊藿苷起主要作用, 试验发现改善睡眠的功能成分主要为朝藿定 C, 而不是淫羊藿苷。该化合物在体内可以通过增加中枢神经的 γ -氨基丁酸 (GABA) 含量或是抑制 GABA 转氨酶的活性产生作用, 具体是哪种作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 王焕珍, 柴艺汇, 陈云志, 等. 淫羊藿化学成分与药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 63-65.
- [2] ZONG Nan, LI Fei, DENG Yuan-yuan, et al. Icaritin, a major constituent from epimedium brevicornum, attenuates ibotenic acid-induced excitotoxicity in rat hippocampus[J]. Behavioural Brain Research, 2016, 313: 111-119.
- [3] 王可可, 龚其海. 淫羊藿化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(19): 16-18, 21.
- [4] WANG Bei-bei, YAN Feng, CAI Li-min. Anti-fatigue properties of icaritin from epimedium brevicornum[J]. Biomedical Research-India, 2014, 25(3): 297-302.
- [5] 严金玲, 钟有添, 曾靖, 等. 淫羊藿水提取液对小鼠睡眠功能和自发活动的影响[J]. 中国临床康复, 2004(33): 7 460-7 461.
- [6] 付立波, 王学斌, 刘凤莲. 淫羊藿总黄酮对大鼠睡眠-觉醒影响的观察[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(22): 2 923-2 924.
- [7] 赖飞, 曾靖, 黄贤华, 等. 淫羊藿水提取液中枢抑制作用的研究[J]. 赣南医学院学报, 2003(3): 268-270.
- [8] 陈丽欢, 徐德平, 孔佳美, 等. 远志助眠功效成分提取及分析[J]. 食品与机械, 2018, 34(8): 119-122, 182.
- [9] 杨蕾, 许庆文, 叶少梅. 天麻钩藤饮对小鼠睡眠及自主活动的拆方研究[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(5): 38-39.
- [10] 张梓毓, 徐德平. 五味子助眠成分的分离鉴定[J]. 食品与机械, 2018, 34(3): 162-165.
- [11] 李福元, 陈容, 姚淑琼. 小酸枣汤与酸枣仁汤对小鼠镇静催眠作用的比较研究[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 136-137.
- [12] 胡超群, 徐德平. 百合助眠活性组分的筛选和分析[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(10): 1 096-1 100.
- [13] CUI Si-jiao, JIA Yin, LUO Jie, et al. Screening of sedative-hypnotic active fraction of ziziphus jujuba[J]. China Pharmacology, 2013, 24(23): 1-3.
- [14] 郭美娟. 淫羊藿黄酮的分离提取[D]. 大连: 大连工业大学, 2015: 14-16.
- [15] 高静. 淫羊藿中朝藿定与淫羊藿苷的提取、分离及纯化工艺研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2012: 59-63.
- [16] 吴雪韦. 朝鲜淫羊藿的化学成分及生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2018: 37-39.
- [17] 程岩, 王乃利, 王新雷, 等. 朝鲜淫羊藿的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(10): 644-647, 657.
- [18] 谢娟平. 巫山淫羊藿根化学成分和生物活性研究[D]. 西安: 西北大学, 2007: 47-58.
- [19] 赵丹阳. 浅析淫羊藿苷对阿尔茨海默病炎症模型大鼠神经细胞的保护效果[J]. 中国医药指南, 2018, 16(33): 21-22.
- [20] 赵霞, 都中蕊, 陈文芳. 淫羊藿苷对 AD 小鼠炎症反应和学习记忆能力影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(2): 127-129, 132.
- [21] 王淑英, 庞金玲, 戚惠君, 等. 淫羊藿苷对小鼠学习记忆障碍的保护作用的实验研究[J]. 神经药理学报, 2017, 7(2): 39-40.
- [22] 张景行, 章功良. 睡眠-觉醒机制研究概况[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6(1): 11-16.
- [23] 宋宜祥, 黎巍威, 王学美. 淫羊藿苷神经保护作用机制研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(4): 300-304.
- [24] 龚其海, 杨丹莉, 石京山, 等. 淫羊藿苷的神经药理作用及分子机制研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(7): 481-486.