瓜子金及其组分治疗神经系统疾病的研究进展

刘顶鼎¹, 杨菁¹, 刘冬¹, 王钧¹, 杨许¹, 曾贵荣^{2*} (1. 贵州中医药大学, 贵阳 550025; 2. 湖南省药物安全评价研究中心&新药药效与安全性评价湖南省重点实验室, 长沙 410331)

摘要: 瓜子金为苗族民间常用草药, 近年来瓜子金在神经系统中的药理研究取得了积极进展, 发现瓜子金具有改善学习记忆、减轻认知障碍、抑制神经炎症、抑制神经细胞凋亡、抗抑郁、抗氧化等广泛的药理作用。因此, 本文对瓜子金在神经系统疾病中的作用及机制进行综述, 以期能为开发瓜子金防治神经系统疾病提供理论依据。

关键词: 瓜子金; 组分; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 抑郁症; 脑缺血

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)08-1015-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.026

引用本文: 刘顶鼎, 杨菁, 刘冬, 等. 瓜子金及其组分治疗神经系统疾病的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 1015-1018.

Research Progress of *Polygala Japonica* Houtt. and Its Components in Treatment of Nervous System Diseases

LIU Dingding¹, YANG Jing¹, LIU Dong¹, WANG Jun¹, YANG Xu¹, ZENG Guirong^{2*} (1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Hunan Provincial Drug Safety Evaluation Research Center & Key Laboratory of New Drug Pharmacodynamics and Safety Evaluation of Hunan Province, Changsha 410331, China)

ABSTRACT: *Polygala japonica* Houtt. is a common herbal medicine in Miao people. In recent years, the pharmacological research of *Polygala japonica* in the nervous system has made positive progress, and it has been found that *Polygala japonica* has a wide range of pharmacological effects, such as improve learning and memory, reduce cognitive impairment, inhibition of neuroinflammation, inhibition of neuronal apoptosis, anti-depressant, and anti-oxidation. Therefore, this paper reviews the role and mechanism of *Polygala japonica* in nervous system diseases, in order to provide a theoretical basis for the development of *Polygala japonica* to prevent and treat nervous system diseases.

KEYWORDS: *Polygala japonica* Houtt.; components; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; depression; cerebral ischemia

瓜子金首载于清·吴其濬《植物名实图考》^[1], 又名神砂草, 为苗族常用草药, 苗药名称为 Vob nil lios bad 葛里略坝, 性冷, 味苦, 微辛, 属冷药, 入热经, 宁心安神, 止眩^[2]。中国药典 2015 年版一部收载瓜子金来源于远志科植物瓜子金 *Polygala japonica* Houtt. 的干燥全草, 功能祛痰止咳、活血消肿、解毒止痛, 内服治疗咳嗽痰多, 咽喉肿痛; 外用治跌打损伤, 疔疮疖肿, 蛇虫咬伤^[3]。现代研究发现, 瓜子金主要含皂苷类、黄酮类、有机酸类、挥发油类及多糖等成分^[4], 有良好的镇静催眠作用^[5]。本文综述近年来瓜子金及其相关单体、有效成分对阿尔茨海默病

(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、抑郁症、脑缺血等神经系统疾病相关的研究, 为其临床防治神经系统疾病及新药研发提供参考依据。

1 对 AD 的作用及机制

AD 是一种起病隐匿的渐进性慢性神经退行性疾病, 以细胞外 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β) 沉积及细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化为主要病理特征, 临床主要表现为记忆、认知功能障碍等^[6]。

1.1 改善学习记忆、减轻认知障碍

瓜子金皂苷己(polygalasaponin F, PGSF)是从瓜子金中提取的齐墩果烷型三萜皂苷单体, 高卫

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860844); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项(QZYY-2016-001); 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2016]185); 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2016]1016、黔科合基础[2019]1038 号); 贵州省苗医药重点实验室开放课题(黔苗医药 K 字[2017]007、黔苗医药 K 字[2017]031); 全国大学生创新创业训练项目[贵中医大创合字(2018)13 号]; 贵阳中医学院一流专业(中药学)项目[贵中医一流专业大创合字(2017)158 号]

作者简介: 刘顶鼎, 女, 博士, 副教授 Tel: (0851)88124086 E-mail: 249000559@qq.com *通信作者: 曾贵荣, 男, 博士, 副研究员 Tel: (0731)83285166 E-mail: 8812627@qq.com

真等^[7]发现 PGSF 能减轻 A β 对神经细胞的损伤, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PGSF 效果与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)基本类似; PGSF 高剂量(20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)经口服灌胃能改善海马注射 A β 所致痴呆模型小鼠的学习记忆, 并认为其作用机制可能与受体酪氨酸激酶-糖原合成酶激酶 3-脑源性神经营养因子(RTK-GSK3-BDNF)信号传导通路有关, 是具有潜在治疗 AD 作用的化合物。周宇^[8]通过对小鼠进行巴恩斯迷宫测试发现, 瓜子金水提物(2.5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)尾静脉注射能缓解慢性应激引起的小鼠空间学习和记忆能力损伤。Zhou 等^[9]研究发现口服 0.125 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 瓜子金皂苷 XXXII(PGS32)能减轻东莨菪碱诱导的小鼠认知障碍。瓜子金为远志属植物, 研究表明, 瓜子金中含有远志皂苷水解产物, XU 等^[10]发现远志皂苷水解产物灌胃给药能明显改善 SAMP8 小鼠的认知损伤, 其作用机制可能与调控 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体相关通路有关。此外, 有研究表明^[11]中枢神经系统的受损部位存在着大量的抑制神经元细胞再生作用的髓磷脂, 神经系统损伤后, 寻找能有效逆转髓磷脂抑制活性的物质可能成为促进神经元细胞再生的一个有效途径。李廷钊^[12]采用体外试验研究瓜子金脑苷酯的促进神经元生长活性时发现, 化合物 PJ-39(瓜子金皂苷 XXI)和 PJ-40(瓜子金皂苷 V)在纳摩尔每升浓度能逆转髓磷脂抑制神经元细胞生长的作用(且其作用强度与蛋白激酶抑制剂 GÖ6976 作用相当), 并由此认为瓜子金皂苷促进神经元细胞的生长是瓜子金改善学习记忆功能的途径之一。

1.2 抑制神经炎症

现代医学关于 AD 的研究认为^[13], 脑内慢性炎症反应可能是 AD 重要的病理特征, 神经炎症中的小胶质细胞会增加磷酸化微管蛋白的聚集程度, 炎性细胞因子会提高 A β 的数量, 而 A β 又能够激活小胶质细胞、星形胶质细胞。有相关研究表明^[14-15], 可通过抑制胶质细胞的激活调节神经炎症而减轻脑组织的病理损伤。故刘宏帅等^[16]提出抗炎药物的研发尤其是可抑制小胶质细胞、星形胶质细胞过度激活的抗炎药物有可能成为治疗 AD 等神经退行性疾病的潜在药物。王伟杰等^[17]提出, 尽管神经炎症可能不是 AD 的触发因素, 但持续的炎症会导致神经元病变间构成恶性循环, 从而使更多的神经元死亡, 因此治疗时需要限制小胶质细胞的激活, 以及限制致炎因子和氧化应激的过度产生。石瑞丽等^[18]在以 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 脂多

糖(LPS)刺激 BV-2 细胞建立的神经炎症模型研究时发现, PGSF(10, 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可明显降低白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)浓度, 下调细胞内一氧化氮合酶(iNOS)表达; PGSF(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可降低一氧化氮(NO)浓度、下调环氧化酶-2(COX-2)表达, 并逆转 Toll 样受体 4(TLR4)mRNA 表达的上调, 抑制小胶质细胞激活, 发挥抗神经炎症的作用。

以上研究表明, 瓜子金能通过改善学习记忆、减轻认知功能障碍及抑制神经炎症等作用改善 AD。

2 对 PD 的作用及机制

PD 又称震颤麻痹, 是中老年人常见的中枢神经系统退行性疾病, 其特征是多巴胺(dopamine, DA)神经元的脱失和标志物路易小体(Lewy body, LB)的形成, 临床主要表现为静止性震颤、肌张力增高、运动迟钝缓慢、姿势不稳。目前 PD 的发病机制尚未完全明了, 其中诱因可能包括衰老、遗传、环境和 DA 能神经元内在的易感性、氧化应激等多种因素。

2.1 抑制神经炎症

近期研究发现神经炎症同样参与了 PD 的病程发展^[19]。魏巍等^[20]研究发现 PGSF 可抑制 LPS 刺激外周血单核细胞(PBMC)产生炎性细胞因子, 调节炎性因子 MAPK、NF- κ B 通路相关蛋白发挥抗神经炎症作用, 可通过抑制神经炎症反应而发挥改善 PD 的作用。而近期龙倩等^[21]研究发现, PGSF 可以有效抑制 LPS 诱导的 BV-2 细胞炎症反应中炎性因子 IL-1 β 的释放, 并呈浓度依赖性降低, 其抑制作用是通过下调经典的炎性小体 NLRP3、抑制非经典的炎性体天冬氨酸蛋白水解酶 11(caspase-11)的激活实现。以上研究为瓜子金用于临床治疗 PD 提供了一定的理论基础。

2.2 抑制细胞凋亡

神经细胞凋亡参与多种神经系统疾病的发生过程, 在 AD、PD、脑缺血等神经系统疾病中具有重要作用^[22]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经系统中重要的信号分子, 研究显示^[23]BDNF 是认知过程中的关键调节蛋白, 除具有神经营养作用外, 还具有抗凋亡、抗自噬的作用。BDNF 可以诱导抗氧化硫氧还蛋白, 从而产生抗凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)表达的作用, 而 PGSF 能够增加海马中 BDNF 的蛋白水平, 这提示 PGSF 可能通过调节 BDNF 的蛋白水平而产生抗凋亡的作用^[24-25]。吴苗苗等^[26]

在研究 PSGF 对 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导大鼠 PC-12 细胞损伤影响时发现, PGSF(1.00, 10.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能增加细胞存活率; PGSF(0.10, 1.00, 10.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能抑制 MPP⁺诱导的 PC-12 细胞发生早期凋亡, 并推测其作用机制可能与维持线粒体正常膜电位, 稳定线粒体功能及降低 Caspase-3 蛋白水平有关。吴苗苗等^[27]采用神经毒素鱼藤酮诱导 PC-12 细胞损伤建立 PD 细胞模型, 发现不同浓度 PGSF(0.1, 1.0, 10.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能够剂量依赖性地减轻对细胞形态的影响, 降低 Caspase-3 活性, 改善鱼藤酮诱导的 PC-12 细胞损伤, 对鱼藤酮诱导的 PC-12 细胞凋亡有一定的保护作用, 推测其神经保护作用可能与促进环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的表达有关。此外, 吴苗苗等^[28]还发现瓜子金皂苷丙也能抑制 MPP⁺诱导的 PC-12 细胞凋亡, 其作用机制可能与上调 Bcl-2 和下调 Bax 蛋白的表达, 维持线粒体正常膜电位, 稳定线粒体功能, 清除细胞内活性氧(ROS)有关。提示瓜子金皂苷丙可能也是瓜子金抗 PD 的有效成分。

以上研究表明, 瓜子金可通过抑制神经炎症、抑制细胞凋亡等作用改善 PD。

3 对抑郁症的作用及机制

瓜子金具有一定的抗抑郁作用。王洪兰^[29]采用小鼠悬尾试验、强迫游泳试验, 从行为学角度观察瓜子金醇提物(生药 1, 2, 4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)中石油醚部位、乙酸乙酯部位、正丁醇部位和水残留部位的抗抑郁活性, 结果显示瓜子金正丁醇部位以及从中提取的单体化合物 polygalasaponin XXI 具有显著抗抑郁作用, 抗抑郁效果与阳性对照药氟西汀相当。提示 polygalasaponin XXI 可能是瓜子金抗抑郁的关键成分。李廷钊^[12,30]通过体内药效学试验研究, 发现瓜子金总皂苷、瓜子金皂苷戊和瓜子金皂苷辛具有良好的抗抑郁活性, 并且瓜子金总皂苷及瓜子金皂苷辛的抗抑郁作用均呈现抗抑郁药特有的倒“U”型剂量依赖关系。周宇^[8,31]在对瓜子金及其同属植物远志的研究中发现两者均可减轻抑郁样行为, 增加抑郁模型小鼠的海马体积和神经发生; 瓜子金水提物(2.5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)尾静脉注射能改善慢性束缚应激致小鼠抑郁样行为, 并能减少慢性应激小鼠海马神经发生, 抑制细胞凋亡, 通过激活 Bcl-2 和细胞外调节蛋白激酶(Erk1/2)而促进新生神经元再生。这提示瓜子金可能通过抑制凋亡, 促进神经发生, 从而产生抗抑郁效应。

4 对脑缺血的作用及机制

瓜子金具有一定的抗氧化活性。杨穗江等^[32]认为 AD、PD、脑缺血等神经系统变性疾病都对大脑细胞线粒体抗氧化系统的活性及表达有重要影响, 并提出以线粒体抗氧化系统为靶向的治疗策略, 将有可能作为治疗脑血管疾病的新途径。石瑞丽^[33]采用物理性和化学性去氧 2 种氧糖剥夺/复供(OGD/R)模拟 I/R 模型发现, PGSF(10, 1, 0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可提高 OGD/R 损伤的神经细胞的存活率, 改善细胞形态和 PC-12 细胞的细胞核形态, 减轻细胞膜通透性受损程度, 对 OGD/R 损伤的神经细胞具有明显的保护作用。周文莉^[34]利用 Rice 法建立新生大鼠缺氧缺血性脑损伤模型, 发现给予不同剂量的 PGSF(5, 10, 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 尾静脉注射可明显降低脑梗死面积, 其中 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PGSF 治疗效果优于阳性对照药 1,6-二磷酸果糖 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, PGSF 能减轻脑缺血缺氧引起的脑损伤。肖宇硕等^[35]在对瓜子金的挥发性油和水提液的 DPPH·自由基清除效率进行对比分析时发现, 挥发性油、水提液均具有一定的抗氧化活性, 其中瓜子金挥发油中含有的 β -石竹烯具有明确的抗氧化作用。

5 问题与展望

综上所述, 瓜子金及其相关单体、有效成分在 AD、PD、抑郁症、脑缺血等神经系统疾病中表现出改善学习记忆、减轻认知障碍、抑制神经炎症、抑制细胞凋亡、抗抑郁、抗氧化活性等多种药理作用, 其作用药效部位集中(瓜子金皂苷类), 且在实验中所表现出来的作用与阳性对照药效果相当或更优, 目前暂未有毒性及不良反应的报道, 故未来将作为或正在作为一种防治神经系统疾病的药物进行研究和开发利用。但值得注意的是, 虽然大量的临床研究及动物实验发现, 神经炎症与 AD、PD 等神经退行性疾病的发生和发展密切相关, 抑制神经炎症可对神经退行性疾病起到治疗作用, 但同时发现神经炎症对于神经退行性疾病, 或能延缓其病变, 或能加重其病变, 作用机制十分复杂。因此, 虽然瓜子金目前在动物或细胞实验中表现出了较好的抑制神经炎症的作用, 但因其具体作用机制还未知, 建议临床应用于 AD、PD 仍需谨慎; 同时, 应加大对瓜子金防治神经系统疾病尤其是神经退行性疾病的作用、机制及安全性评价等方面的基础研究, 为其临床应用提供坚实的理论及实验依据。

REFERENCES

- [1] 葛珈铭, 冯佳鑫, 赵容, 等. 瓜子金的本草考证[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 71-74.
- [2] 陆科闵, 陆彝中. 苗药方剂学[M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2009: 27.
- [3] 中国药典. 一部[S]. 2015: 附录 112.
- [4] 许耀. 瓜子金多糖的提取工艺优化及含量测定[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 46-49.
- [5] XU D. Literature compilation of sleep medicine in Jilin Province [J]. World J Sleep Med(世界睡眠医学杂志), 2018, 7(2): 46-49.
- [6] HUANG Y, SUN Y X, ZENG M, et al. Research progress of buyang Huanwu Tang and its components in treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2019, 25(19): 212-218.
- [7] GAO W Z, MU X, ZHANG X H. Function and mechanism of polygalasaponin F on amyloid β protein-induced damage in mice [J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2017, 14(10): 577-581.
- [8] ZHOU Y. Aqueous extract of *Polygala japonica* Houtt. reduces chronic stress induced depression-like behaviors in mice [D]. Jiangxi: Nanchang University, 2018.
- [9] ZHOU H, XUE W, CHU S F, et al. Polygalasaponin XXXII, a triterpenoid saponin from *Polygalae Radix*, attenuates scopolamine-induced cognitive impairments in mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(8): 1045-1053.
- [10] XU P, XU S P, WANG K Z, et al. Cognitive-enhancing effects of hydrolysate of polygalasaponin in SAMP8 mice [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(7): 503-514.
- [11] LOPEZ P H. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system [J]. Adv Neurobiol, 2014(9): 245-262.
- [12] LI T Z. Bio-assay guided isolation of the anti-depressive constituents of *Polygala japonica* houtt. & studies on the active constituents of *Patrinia scabra* [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2005.
- [13] 王超, 张笃伟, 徐冲. 神经炎症与神经退行性疾病关系探究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(4): 655.
- [14] WANG P, HE Y T, LI D J, et al. Class I PI₃K inhibitor ZSTK474 mediates a shift in microglial/macrophage phenotype and inhibits inflammatory response in mice with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 192.
- [15] HOEIJMAKERS L, HEINEN Y, VAN DAM A M, et al. Microglial priming and Alzheimer's disease: A possible role for (early) immune challenges and epigenetics? [J]. Front Hum Neurosci, 2016(10): 398.
- [16] LIU H S, SHI H L, GAO Y C, et al. Review on the relationship between neuroinflammation and neurodegenerative diseases and the effect of traditional Chinese medicine [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学学报), 2016, 30(5): 82-89.
- [17] QIANG W J, CHEN Y, CAI W Y, et al. Research model of neurodegenerative diseases based on neuroinflammation and its traditional Chinese medicine treatment strategies [J]. Acta Lab Anim Sci Sin(中国实验动物学报), 2017, 25(4): 461-466.
- [18] SHI R L, WU L, QI R F, et al. Polygalasaponin F inhibits lipopolysaccharide-induced activation of microglial cells [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2017, 28(3): 263-267.
- [19] ANDERSON F L, COFFEY M M, BERWIN B L, et al. Inflammasomes: an emerging mechanism translating environmental toxicant exposure into neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. Toxicol Sci, 2018, 166(1): 3-15.
- [20] 魏巍, 陈乃宏. 中国药理学会补益药药理专业委员会: 第二届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会论文集汇编: 瓜子金皂苷己的抗帕金森病机制研究, 2012-08-01[C]. 河北: 承德, 2012.
- [21] LONG Q, WANG S S, SHAO Q H, et al. Polygalasaponin F inhibits secretion of IL-1 β and its molecular mechanisms [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2019, 35(5): 668-673.
- [22] COMI C, FLEETWOOD T, DIANZANI U. The role of T cell apoptosis in nervous system autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2012, 12(2): 150-156.
- [23] STIGGER F, MARCOLINO M A Z, PLENTZ R D M. Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline. A systematic review [J]. Front Psychol, 2017(8): 1858.
- [24] CHEN S D, WU C L, HWANG W C, et al. More insight into BDNF against neurodegeneration: Anti-apoptosis, anti-oxidation, and suppression of autophagy [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): E545.
- [25] WU C L, CHEN C H, HWANG C S, et al. Roles of p62 in BDNF-dependent autophagy suppression and neuroprotection against mitochondrial dysfunction in rat cortical neurons [J]. J Neurochem, 2017, 140(6): 845-861.
- [26] WU M M, YUAN Y H, HU J F, et al. The protective effect of polygalasaponin F against MPP⁺ induced PC12 cellular apoptosis [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2012, 28(4): 473-477.
- [27] WU M M, YUAN Y H, CHEN N H. The effect of polygalasaponin F on rotenone-induced PC-12 cells and the expression of CREB [J]. Acta Neuropharmacol(神经药理学报), 2013, 3(1): 12-16.
- [28] 吴苗苗, 苑玉和, 胡金凤, 等. 瓜子金皂苷丙对 MPP⁺诱导 PC12 细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 426-427.
- [29] WANG H L, WANG Y R, ZHOU Y, et al. Study on antidepressant effect of *Polygala japonica* [J]. Res Pract Chin Med(现代中药研究与实践), 2015, 29(1): 32-34, 38.
- [30] LI T Z, ZHANG W D, YANG G J, et al. Saponins from *Polygala japonica* and their effects on a forced swimming test in mice [J]. J Nat Prod, 2006, 69(4): 591-594.
- [31] ZHOU Y, MA C L, LI B M, et al. *Polygala japonica* Houtt. reverses depression-like behavior and restores reduced hippocampal neurogenesis in chronic stress mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018(99): 986-996.
- [32] 杨穗江, 陈煜森, 彭小萍, 等. 线粒体抗氧化系统与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(9): 83-86.
- [33] SHI R L. Antiischemia-reperfusion injury in neuronal cells and anti-neuroinflammation effects of Polygalasaponin F *in vitro* [D]. Neimenggu: Inner Mongolia Agricultural University, 2013.
- [34] ZHOU W L. The protective effect and mechanism of PGSF on myocardial injury in neonatal rats with hypoxia ischemic brain damage [D]. Jilin: Jilin University, 2017.
- [35] XIAO Y S, LU J Q, MENG J M, et al. The GC/MS analysis of volatile oil of *Polygala japonica* Houtt. and its antioxidant activity [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2018, 38(7): 728-731.

收稿日期: 2019-05-10

(本文责编: 曹粤锋)