

• 综 述 •

假马齿苋的化学成分和药理活性研究进展

祖先鹏¹, 林 璋², 谢海胜¹, 顾 或³, 张卫东^{1,2,3*}

1. 第二军医大学药学院, 上海 200433

2. 上海交通大学药学院, 上海 200240

3. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

摘 要: 通过检索假马齿苋 *Bacopa monnieri* 的化学成分及其药理活性的相关文献, 发现其化学成分类型主要包括三萜及其苷类、黄酮类、苯乙醇苷类、甾醇类等。现代药理学研究证明, 假马齿苋对中枢神经、心血管、消化、呼吸、内分泌等系统均有一定的影响, 此外还具有抗炎镇痛、抗氧化、降血糖、抗肿瘤、抗微生物以及肝肾保护等药理活性。现对该植物的化学成分以及药理活性进行综述, 为其后期深入研究和开发提供科学依据。

关键词: 假马齿苋; 三萜皂苷; 黄酮类; 中枢神经系统; 心血管系统; 抗氧化; 抗炎镇痛

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)18-3847-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.028

Research progress on chemical constituents from *Bacopa monnieri* and their pharmacological activitiesZU Xian-peng¹, LIN Zhang², XIE Hai-sheng¹, GU Yu³, ZHANG Wei-dong^{1,2,3}

1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

3. Institute of Interdisciplinary Complex Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: The relevant literatures about chemical constituents from the plant *Bacopa monnieri* and their pharmacological activities were consulted and summarized. The plant contains major chemical compounds including triterpenoids and their glycosides, flavonoids, phenylethanoid glycosides and sterols. It has the impact on central nervous system, cardiovascular system, digestive system, respiratory system and endocrine system, in addition to anti-inflammatory, analgesic, anti-oxidation, hypoglycemic, antitumor, anti-microbial and liver and kidney protection and other pharmacological activities. This paper reviewed the chemical compositions and pharmacological activities, and provided a scientific basis for further research and development of the plant.

Key words: *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.; triterpenoid saponins; flavonoids; central nervous system; cardiovascular system; anti-oxidation; anti-inflammatory and analgesic

假马齿苋 *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. 是玄参科 (Scrophulariaceae) 假马齿苋属 *Bacopa* Aubl. 植物, 又名白花猪母菜, 主要分布在热带和亚热带地区, 多见于水边、湿地及沙滩等地方, 在我国主要分布在台湾、福建、广东、云南等省份。该植物味甘、淡, 性寒, 全草入药, 具有清热凉血、解毒消肿的功效^[1]。在印度, 该植物作为传统药物已有几千年的应用历史, 是印度阿育吠陀体系 (Ayurvedic

system) 重要的药用植物, 其标准提取物制剂已经在印度上市, 用于治疗认知记忆损伤、老年痴呆、癫痫、抑郁等疾病^[2]。我国目前对其研究的相关报道较少, 文献检索发现, 目前关于假马齿苋的化学成分和药理活性的综述文章有 3 篇^[3-5], 但对化学成分与药理活性方面的总结不够全面。因此, 本文更细致全面地对该植物的化学成分以及药理活性进行综述, 为后期深入研究和开发该植物提供科学依据。

收稿日期: 2017-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81230090, 81520108030, 2011ZX09307-002-03); 上海市活性天然产物制备工程技术研究中心项目 (16DZ2280200)

作者简介: 祖先鹏, 男, 博士研究生, 研究方向为中药代谢组学研究。E-mail: zuxianpeng@163.com

*通信作者 张卫东, 男, 教授, 博士生导师。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

1 化学成分

1.1 萜类化合物

从 20 世纪 60 年代开始, 研究发现假马齿苋植物中含有大量的萜类化合物, 目前从该植物中分离得到的萜类主要以三萜类化合物为主, 且大多数以糖苷形式存在。迄今, 发现的苷元母核结构类型主要有达玛烷型、葫芦烷型、羽扇豆烷型及乌苏烷型 4 种类型。

1.1.1 达玛烷型 达玛烷型三萜类化合物是假马齿苋植物中最常见的一类成分。该类化合物多以糖苷形式存在, 其母核结构主要以酸枣仁皂苷元 (jujubogenin, **1~17**) 和伪酸枣仁皂苷元 (pseudojujubogenin, **18~29**) 为主, 这些化合物的区别在于连接的糖基种类和方式多种多样。迄今, 从假马齿苋全草中共分离得到 34 个达玛烷型三萜类化合物, 化合物的结构及名称见图 1 和表 1。

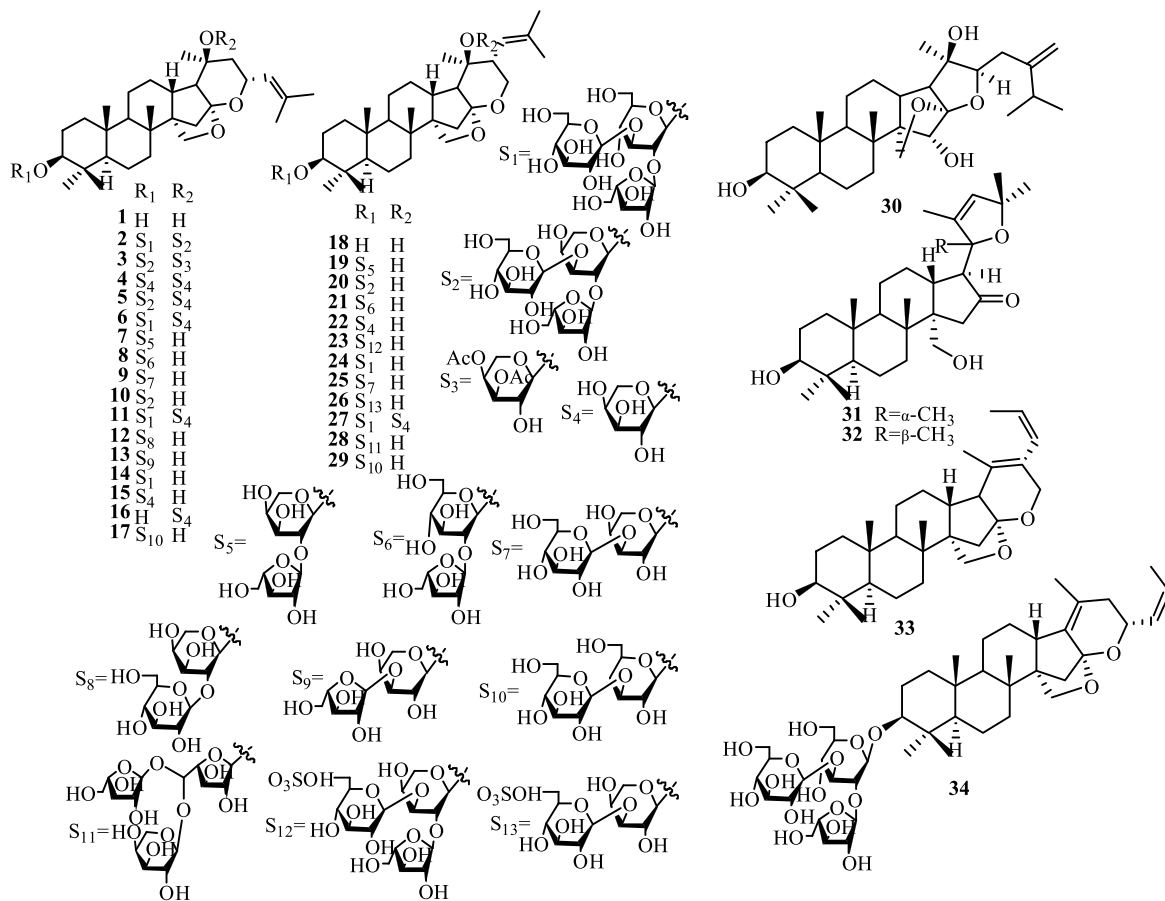


图 1 假马齿苋植物中的达玛烷型三萜类化合物结构

Fig. 1 Chemical structures of daimarane-type triterpenoids from *B. monnieri*

1.1.2 葫芦烷型 2007 年, Bhandari 等^[27]首次报道了从假马齿苋中分离得到 4 个新的葫芦烷型 (**35**、**36**、**40**、**41**) 和 1 个已知的葫芦烷型 (**38**) 三萜化合物。目前从假马齿苋中共分离得到 7 个葫芦烷型三萜类化合物, 化合物的结构及名称见图 2 和表 2。

1.1.3 羽扇豆烷型及乌苏烷型 羽扇豆烷型及乌苏烷型三萜属于五环三萜类化合物, 课题组前期从假马齿苋中分离得到 3 个该类化合物 (**44~46**)^[22]。目前从该植物中共分离得到 4 个羽扇豆烷型和 1 个乌苏烷型三萜类化合物, 化合物的结构及名称见图 3 和表 3。

1.2 黄酮类化合物

文献检索发现, 假马齿苋中还含有部分黄酮类化合物, 主要以黄酮、查耳酮等为主 (**47~53**)。化合物的结构及名称见图 4 和表 4。

1.3 苯乙醇苷类化合物

有文献报道在 2002 年, Chakravarty 等^[33]就在假马齿苋中分离到一类苯乙醇苷类化合物 (**54~57**)。2016 年, 日本学者 Ohta 等^[7]又从该植物中分离到 2 个新的苯乙醇苷类化合物 (**58**、**59**)。目前报道的该类化合物有 7 个, 化合物的结构及名称见图 5 和表 5。

表 1 假马齿苋植物中的达玛烷型三萜化合物

Table 1 Damarane-type triterpenoids from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献	序号	化合物名称	文献
1	jujubogenin	6	18	pseudojujubogenin	6
2	bacomosaponin A	7	19	bacopasaponin B	8
3	bacomosaponin B	7	20	bacopasaponin C	8
4	bacopasaponin A	8	21	bacopasaponin D	18
5	bacopasaponin E	9	22	bacopasaponin H	19
6	bacopasaponin F	9	23	bacopaside I	20
7	bacopasaponin G	10	24	bacopaside II	20
8	bacopaside III	11	25	bacopaside V	11
9	bacopaside IV	11	26	bacopaside VI	12
10	bacopaside VII	12	27	bacopaside XII	21
11	bacopaside VIII	12	28	bacoside A ₂	15
12	bacopaside X	13	29	bacopaside N ₂	16
13	bacoside A ₁	14	30	ampelozigenin	22
14	bacoside A ₃	15-16	31	bacogenin A ₁	18,23
15	bacoside A ₄	17	32	bacogenin A ₂	24
16	bacoside A ₅	17	33	bacogenin A ₃	25
17	bacopaside N ₁	16	34	bacoside A ₆	26

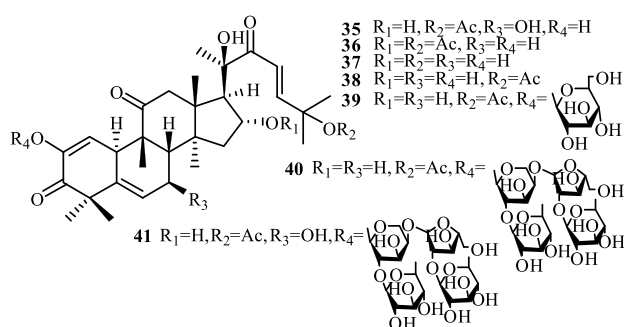


图 2 假马齿苋中的葫芦烷型三萜化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of cucurbitane-type triterpenoids from *B. monnieri*

表 2 假马齿苋植物中的葫芦素烷型三萜化合物

Table 2 Cucurbitane-type triterpenoids from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
35	bacobitacin A	27
36	bacobitacin B	27
37	cucurbitacin I	7
38	cucurbitacin E	27
39	葫芦素 E-2-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	7
40	bacobitacin C	27
41	bacobitacin D	27

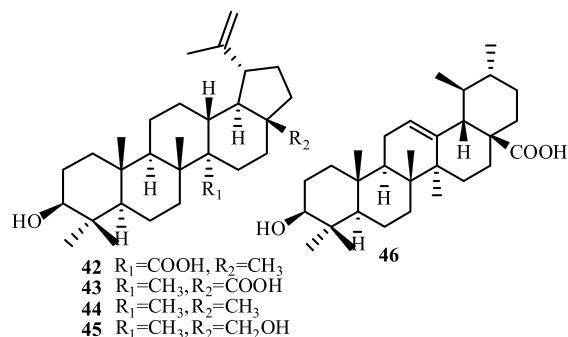


图 3 假马齿苋中的羽扇豆烷型及乌苏烷型三萜化合物结构

Fig. 3 Chemical structures of lupane-type and ursane-type triterpenoids from *B. monnieri*

1.4 甾醇类化合物

甾醇类化合物是由甲戊二羟酸的生物合成途径转化衍生而成的一类甾体类化合物。假马齿苋植物中有少量的此类化合物(61~65)。化合物的结构及名称见图 6 和表 6。

1.5 其他类化合物

除了上述报道的三萜类、黄酮类、苯乙醇苷类和甾醇类等化合物,从该植物中还分离到一些其他类化合物 9 个,如芳香族化合物和 α, β 不饱和内酯化合物等。化合物的结构及名称见图 7 和表 7。

表 3 假马齿苋植物中的羽扇豆烷型及乌苏烷型三萜化合物

Table 3 Lupane-type and ursane-type triterpenoids from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
42	bacosine	28-29
43	白桦脂酸	30
44	羽扇豆醇	22
45	28-羟基羽扇豆醇	22
46	熊果酸	22

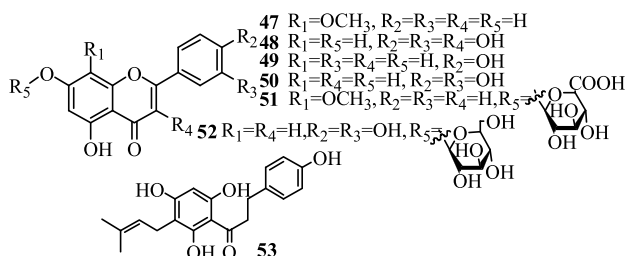


图 4 假马齿苋中的黄酮类化合物结构

Fig. 4 Chemical structures of flavonoids from *B. monnieri*

表 4 假马齿苋植物中黄酮类化合物

Table 4 Flavonoids from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
47	汉黄芩素	31
48	槲皮素	22
49	芹菜素	22
50	木犀草素	22
51	木蝴蝶定	31
52	木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	29
53	5-异丙基-2,4,6-三羟基-α-(对羟基苄基) 苯乙酮	32

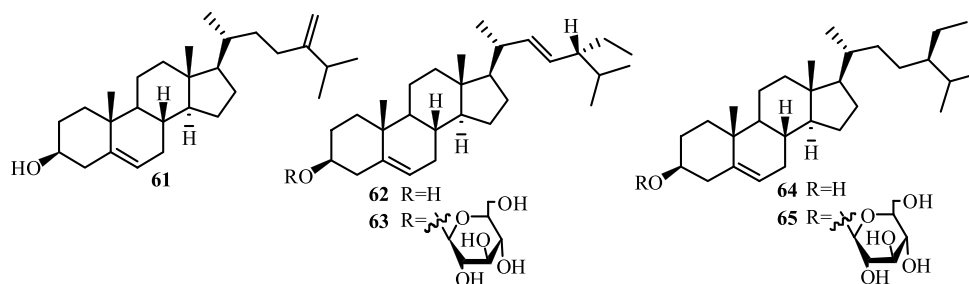


图 6 假马齿苋中的甾醇类化合物结构

Fig. 6 Chemical structures of sterols from *B. monnieri*

表 6 假马齿苋植物中甾醇类化合物

Table 6 Sterols from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
61	麦角甾-5,24 (28)-二烯-3-β-醇	22
62	豆甾醇	34
63	豆甾醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	22
64	β-谷甾醇	34
65	β-胡萝卜苷	22

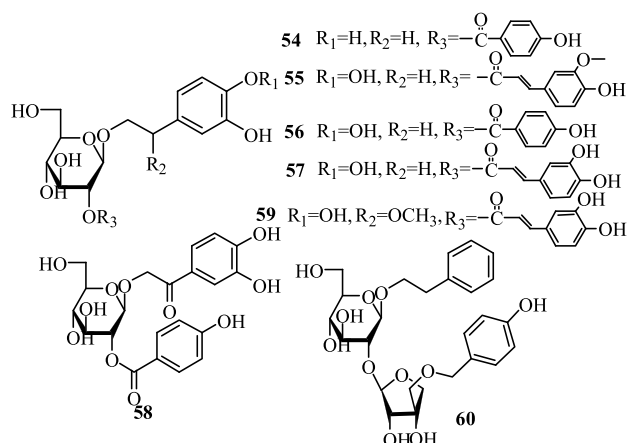


图 5 假马齿苋中的苯乙醇苷类化合物结构

Fig. 5 Chemical structures of phenylethanoid glycosides from *B. monnieri*

表 5 假马齿苋植物中苯乙醇苷类化合物

Table 5 Phenylethanoid glycosides from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
54	monnieraside I	33
55	monnieraside II	33
56	monnieraside III	33
57	plantainoside B	33
58	bacomoside A	7
59	bacomoside B	7
60	Bacopaside C	10

2 药理活性

2.1 对中枢神经系统的影响

2.1.1 增强认知、学习记忆功能 大量的实验研究证明假马齿苋及其提取物具有提高学习、记忆和认知能力的作用,其药理活性成分主要是 bacoside A,其是含有糖链的达玛烷型三萜皂苷的混合物^[35]。据报道,长时间(4 周或 6 周)给予正常大鼠假马齿苋提取物后,大鼠的杏仁核神经元、基底外侧杏仁

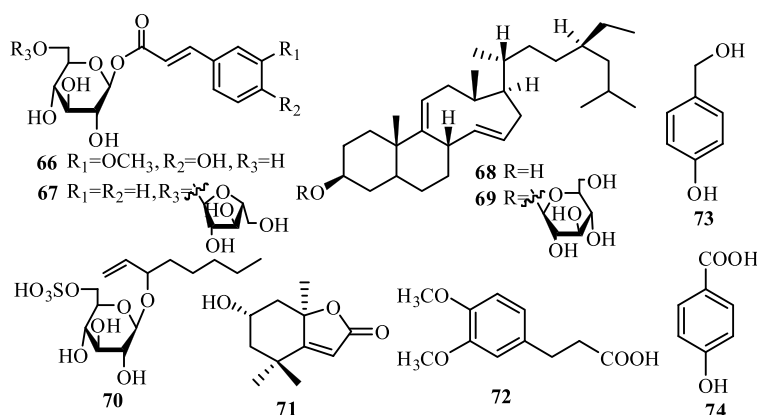


图 7 假马齿苋中的其他类型化合物结构

Fig. 7 Chemical structures of other types of compounds from *B. monnieri*

表 7 假马齿苋植物中其他类型化合物

Table 7 Other types of compounds from *B. monnieri*

序号	化合物名称	文献
66	阿魏酸葡萄糖苷	22
67	rosavin	22
68	bacosterol	29
69	bacosterol-3-O-β-D-glucopyranoside	29
70	bacopaside A	10
71	黑麦草内酯	22
72	3,4-二甲氧基肉桂酸	22
73	对羟基苯甲醇	22
74	对羟基苯甲酸	22

核神经元及海马 CA3 神经元的树突长度和树突状分支点显著增加,提示假马齿苋具有促进大鼠学习和记忆的功能^[36-38]。此外,假马齿苋标准提取物(CDRI-08)对东莨菪碱、1-(间氯苯基)-双胍、十溴二苯醚、低压缺氧等条件引起的健忘症(记忆障碍)也表现出明显的抑制效果^[39-42]。Le 等^[43]利用切除嗅球(OBX)小鼠探讨假马齿苋乙醇提取物改善认知功能障碍的潜在分子机制。结果显示,OBX 小鼠 ig 假马齿苋提取物(50 mg/kg)可明显改善受损的非空间短期记忆、空间工作记忆和长期公平记忆。OBX 可导致小鼠海马的突触可塑性相关信号蛋白的磷酸化[N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体 NR1 亚基、谷氨酸受体 1(GluR1)和钙调蛋白依赖性激酶 II(αCaMKII)表达下调]及脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA 水平下降,使胆碱乙酰转移酶和内侧隔膜胆碱能神经元减少,并扩大了侧脑室的大小,而假马齿苋给药组逆转了 OBX 诱导的神经化学和组织学改变,而对下调的 GluR1 磷酸化无影

响。此外,假马齿苋处理抑制了脑中乙酰胆碱酯酶的离体活性。动物实验研究表明,CDRI-08 通过增加血清 5-羟色胺(5-HT)水平,激活 5-HT_{3A}受体,差异调节海马的组蛋白乙酰化和蛋白磷酸酶(PP1α 和 PP2A)以及上调 BDNF 和突触蛋白(SYT1、SYP、p-αCaMKII 和 PSD-95)的表达水平,从而增强海马依赖的情境记忆^[44-45]。

2.1.2 抗抑郁作用 研究表明,假马齿苋提取物在多种抑郁症模型中显示出很好的抗抑郁样作用。在行为绝望模型中,假马齿苋提取物能明显减少动物在强迫游泳(FST)和悬尾实验中的不动时间,可能是其有效成分 bacopaside A、bacopasaponin C(20)、bacopaside I(23)和 bacopaside II(24)等发挥药效^[46-49]。Kumar 等^[50]评价假马齿苋提取物是否对慢性温和和不可预知应激(CUMS)诱导的动物抑郁模型具有抗抑郁活性,结果证明,假马齿苋提取物可改善动物的抑郁症状,逆转抑郁症大鼠血清中升高的促肾上腺皮质激素和皮质酮水平,上调抑郁症大鼠海马中 BDNF 和神经元标记物双皮质素的表达,其抗抑郁作用与丙咪嗪相当。课题组前期对从假马齿苋中分离的 bacopaside I(23)进行了深入的研究,发现该化合物具有抗抑郁样活性,其作用机制可能与抗氧化活性和激活去甲肾上腺素能系统有关^[49]。该化合物对 CUMS 诱导的抑郁模型也表现出抗抑郁样活性,可能是通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴以及 BDNF 信号通路发挥药效的。此外,Rauf 等^[51]研究假马齿苋甲醇提取物对吗啡戒断诱导小鼠抑郁症的影响,结果显示,连续 8 d ig 不同剂量的假马齿苋提取物可以显著减少小鼠强迫游泳的不动时间,提示假马齿苋对阿片类药物戒断诱发抑郁症具有潜在的治疗作用。

2.1.3 抗焦虑作用 Bhattacharya 等^[52]采用已被广泛验证的焦虑实验模型（开放场、高架十字迷宫、新环境进食抑制实验等），研究假马齿苋提取物的抗焦虑作用，并与广泛使用的苯二氮草类抗焦虑药劳拉西泮比较，结果表明，大鼠分别 ig 5、10 和 20 mg/kg 的假马齿苋提取物以及 ip 0.5 mg/kg 的劳拉西泮，假马齿苋提取物在所有实验中均产生与剂量相关的抗焦虑活性，且高剂量假马齿苋提取物的活性明显优于劳拉西泮。值得一提的是，假马齿苋提取物在使用的剂量下没有产生任何明显的运动障碍，而劳拉西泮有引起痴呆的副作用，说明假马齿苋提取物在发挥抗焦虑活性的同时可以提高认知功能。

2.1.4 抗精神分裂作用 研究表明，突触前谷氨酸能标记物 [囊泡型谷氨酸转运蛋白 1 (VGLUT1)、VGLUT2 和 VGLUT3] 的减少表明脑中谷氨酸能和认知功能的缺陷。连续 7 d 给大鼠 ig 2 mg/kg 的苯环利定 (PCP) 可诱导精神分裂症模型。Piyabhan 等^[53-55]考察了 PCP 给药后给予假马齿苋或在 PCP 给药前给予假马齿苋对脑中不同区域的 VGLUT1、VGLUT2 和 VGLUT3 的影响，结果显示，PCP 给药后给予假马齿苋或在 PCP 给药前给予假马齿苋均能增加前额皮质中 VGLUT2 的密度，在前额皮质和纹状体中观察到 VGLUT3 密度增加；PCP 给药后给予假马齿苋增加了前额皮质、纹状体和海马中 VGLUT1 的密度，进一步表明假马齿苋具有认知增强效应和神经保护作用。

2.1.5 抗帕金森作用 帕金森病 (PD) 是常见的与年龄相关的一种神经退行性疾病，有证据表明氧化应激、线粒体功能障碍和神经毒性剂百草枯与 PD 发病机制相关。Shobana 等^[56]证明假马齿苋乙醇提取物能减轻 6-羟基多巴胺诱导帕金森症大鼠的神经元损伤，升高脑组织中还原型谷胱甘肽 (GSH) 的量，显著改善谷胱甘肽-S-转移酶 (GST)、谷胱甘肽还原酶 (GR)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 的活性，且呈剂量相关。同样，也发现 bacoside A 具有治疗帕金森病的潜力^[57]。据报道，富含亮氨酸重复激酶 2 (LRRK2) 的活性被激活引起遗传突变认为是家族性 PD 的主要病因，研究表明 bacoside A 可能作为 LRRK2 的潜在抑制剂^[58]。Nellore 等^[59]以假马齿苋叶提取物包被的纳米颗粒形式给药，探究对 1-甲基 4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的实验性斑马鱼帕金森综合征的影响，结果表明，

GSH、GSH-Px、CAT、SOD 和线粒体复合物 I 的活性显著增强，丙二醛 (MDA) 水平明显降低。体外实验研究发现，假马齿苋提取物对百草枯诱导的 PC12 细胞和 SK-N-SH 细胞系的毒性具有神经保护作用，也提示假马齿苋提取物对 PD 具有潜在的治疗作用^[60-61]。Jadiya 等^[62]利用秀丽隐杆线虫的强遗传性来探索假马齿苋的抗帕金森作用，结果显示，假马齿苋可降低 α 突触核蛋白聚集，预防多巴胺能神经变性并恢复线虫中的脂质水平，进一步证明假马齿苋作为可能的抗帕金森病药物的潜力。

2.1.6 抗惊厥、抗癫痫作用 据报道，假马齿苋乙醇提取物对不同的惊厥模型（如戊四氮、电休克、土的宁、低氧应激、毛果芸香碱等诱导模型）均可产生显著的抗惊厥活性^[63]。5-HT_{2C} 受体是开发抗惊厥药物的新靶点，Krishnakumar 等^[64-66]研究假马齿苋提取物对毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠的脑组织中 5-HT_{2C} 受体的作用，结果显示，与未经治疗的癫痫大鼠相比，假马齿苋提取物能显著逆转癫痫大鼠大脑皮质、小脑以及海马等组织中上调的 5-HT_{2C} 受体表达以及增加的肌醇三磷酸水平。NMDA 受体和代谢型谷氨酸 (mGlu) 受体在记忆和认知中起关键作用。研究发现，假马齿苋能显著升高癫痫大鼠 NMDA 受体以及 mGlu 受体 (mGluR5 和 mGluR8) 的基因表达，且恢复到接近对照组水平^[64,67-68]。研究表明，毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠小脑、海马、大脑皮质及纹状体的氨基丁酸 (GABA) 受体亚基 (GABA_{Aα1}、GABA_{Aα5}、GABA_{Aδ} 和 GAD) 基因表达下调，经 baccoside A 治疗后能明显上调其表达，且可逆转到接近对照组水平^[69-72]。此外，baccoside A 还能降低癫痫大鼠肌肉中乙酰胆碱酯酶及苹果酸脱氢酶活性和减少血清中肾上腺素、去甲肾上腺素、胰岛素及三碘甲状腺原氨酸 (T3) 的量，从而降低癫痫大鼠的代谢和兴奋性来防止癫痫的发作^[73]。也有实验证明 baccoside A 在较高温度 (26~28 °C) 下，可显著降低秀丽隐杆线虫的癫痫发作/抽搐^[74]。Vohora 等^[75]发现假马齿苋提取物和抗惊厥药苯妥英联用不仅能显著逆转苯妥英引起的认知功能损伤，还能改善记忆的获取和保留，而不影响其抗惊厥活性。

2.1.7 改善自闭症 Sandhya 等^[76]评估了假马齿苋对丙戊酸钠诱导的自闭症的影响。对雌性怀孕大鼠妊娠前以及出生后的雄性幼崽大鼠同时 ip 丙戊酸钠，可引起雄性幼崽大鼠在青春期（出生后 30~40

d) 和成年期(出生后 90~110 d)类似于自闭症的行为变化。然而,对出生后 21 d 的雄性幼崽大鼠 ig 假马齿苋 2 周可以明显改善其自闭症状,对大鼠脑的生化检测发现,假马齿苋可以减少氧化应激标志物总亚硝酸盐的水平,并恢复小脑组织结构。

2.1.8 保护脑线粒体功能 研究表明,假马齿苋乙醇提取物预处理可显著预防 3-硝基丙酸(3-NPA)诱导的氧化功能障碍以及 GSH 和硫醇的消耗。一方面,给药组小鼠纹状体中抗氧化酶(如 SOD、GSH-Px、GR 和硫氧还蛋白还原酶), Na^+ , K^+ -ATP 酶及柠檬酸循环酶的活性显著恢复;另一方面,纹状体中电子传递链酶类(如泛醌氧化还原酶、细胞色素 C 还原酶、琥珀酸-泛醌氧化还原酶和细胞色素 C 氧化酶)的活性和线粒体活力也明显提高。因此推断假马齿苋的神经保护作用可能完全或部分与清除自由基、维持氧化还原状态和增强纹状体线粒体的抗氧化机制有关^[77]。此外,有报道称假马齿苋提取物对甲基汞或吗啡诱导的脑线粒体功能障碍也具有保护作用,其作用机制可能与保护脑线粒体酶的活性相关^[78-79]。

2.1.9 减轻吗啡耐受性和戒断症状 Rauf 等^[80]通过连续 5 d 每天 2 次 ip 吗啡(20 mg/kg)来诱导小鼠吗啡镇痛的耐受性模型,急性和慢性给予假马齿苋正丁醇提取物(主要含化合物 14、20 和 24)均能显著减轻小鼠对吗啡镇痛的耐受性的表达和发展。还发现假马齿苋可以增强吗啡在不耐受动物中的镇痛作用,而在 7 d 的给药时间里并没有观察到对假马齿苋镇痛的耐受性。此外,还发现正丁醇提取物可以减轻吗啡导致的运动过度^[81]。Sumathi 等^[82]在体外评价了假马齿苋乙醇提取物对豚鼠回肠吗啡戒断的影响。结果表明,在暴露于吗啡前 15 min 加入不同质量浓度的假马齿苋乙醇提取物(100~1 000 mg/mL)能减轻纳洛酮引起的回肠收缩,且呈剂量相关,提示假马齿苋可用于减轻吗啡引起的戒断症状。

2.2 对心脑血管系统的影响

据报道,假马齿苋提取物可以预防缺血导致的脑损伤,减少缺血性脑梗死面积^[83]。课题组前期发现 bacopaside I (23) 对脑缺血引起的损伤具有很好的神经保护作用,其保护机制可能与改善脑能量代谢和增加抗氧化水平有关^[84]。此外,假马齿苋提取物通过恢复冠状动脉血流量和收缩力,减小梗死面积从而改善缺血/再灌注损伤后的心肌功能,这可能

与假马齿苋抑制了心肌细胞凋亡,降低了 Caspase 3 和 Bax 蛋白的表达有关^[85-86]。Kamkaew 等^[87]研究发现大鼠 ig 假马齿苋提取物 8 周后,其脑血流量增加了 25%而对血压没有影响。iv 假马齿苋提取物(20~60 mg/kg)能剂量依赖性地降低收缩压和舒张压而不影响心率。Bacoside A₃ (14) 和 bacopaside II (24) 具有血管舒张活性,可能是假马齿苋有效的抗高血压成分^[88]。此外,体内、外实验还发现假马齿苋提取物还具有抗高胆固醇血症^[89]、抗血小板聚集^[90]、溶栓^[91]以及增加血管内皮细胞^[92]等作用。

2.3 对消化系统的影响

2.3.1 抗溃疡作用 研究表明,假马齿苋甲醇提取物分别给予大鼠 10、20、50 mg/kg,每日 2 次,持续 5 d,对乙醇、阿司匹林、2 h 冷冻应激和 4 h 幽门结扎诱导的胃溃疡模型均表现剂量依赖性的抗溃疡作用。给予大鼠 20 mg/kg 的假马齿苋甲醇提取物 10 d,每日 2 次,对 50%乙酸所致的胃溃疡显示愈合作用,作用机制研究表明假马齿苋甲醇提取物对胃酸-胃蛋白酶分泌无影响,能增加黏蛋白的分泌,同时减少黏膜细胞脱落而对细胞增殖无影响^[93]。据报道,剂量为 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的假马齿苋甲醇提取物在体外显示出明显的抗幽门螺杆菌活性^[94]。此外,Dorababu 等^[95]发现假马齿苋甲醇提取物(50 mg/kg)对实验性非胰岛素依赖性糖尿病大鼠也具有抗溃疡和溃疡愈合活性,其效果可能是由于对黏膜防御因素的影响。

2.3.2 平滑肌解痉 Dar 等^[96]报道了假马齿苋乙醇提取物对钙离子的拮抗作用。结果显示,提取物抑制了豚鼠回肠和兔空肠的自发运动。260 $\mu\text{g/mL}$ 假马齿苋提取物使回肠由乙酰胆碱和组胺所致的收缩明显减弱。一定剂量的假马齿苋提取物(100~700 $\mu\text{g/mL}$)可剂量依赖性地对乙酰胆碱诱导的回肠收缩起抑制作用。假马齿苋提取物(100~700 mg/mL)对氯化钙引起的兔血管和空肠收缩也具有抑制活性,说明该提取物直接干扰了细胞中 Ca^{2+} 的流入。然而,假马齿苋提取物对去甲肾上腺素或咖啡因诱导的收缩无影响,表明其对细胞内钙的流动没有作用。因此推断假马齿苋乙醇提取物对平滑肌的解痉作用主要是通过抑制细胞膜的电位差和受体操作性钙通道的 Ca^{2+} 流入。

2.3.3 止吐作用 近来,Ullah 等^[97-98]应用顺铂诱导的 2 种动物(鸽子和臭鼩)所致的呕吐模型考察了假马齿苋甲醇和正丁醇提取物的抗呕吐活性,结果

发现 2 种提取物均表现明显的拮抗呕吐反应, 且正丁醇提取物与 5-HT₃ 受体拮抗剂帕洛诺司琼和抗氧化剂 *N*-(2-巯基丙酰基)-甘氨酸具有相当的抗呕吐活性, 提示假马齿苋可能单独使用或与其他抗呕吐药物组合用于治疗人类化疗诱发的呕吐。

2.3.4 致泄作用 Nikhil 等^[99]评价了假马齿苋提取物 4 个流分 (非极性流分、含 60%~70% bacosides 的流分、极性流分和含有 40% bacosides 的流分) 的致泄作用。研究表明大鼠 ig 500 mg/kg 的非极性流分和含 60%~70% bacosides 的流分导致明显的腹泻, 而在小鼠中只观察到非极性流分 (500 mg/kg) 产生腹泻。当 4 种不同流分与洛哌丁胺组合时, 只有非极性流分 (500 mg/kg) 在 29% 的大鼠中导致不显著的腹泻。对小鼠小肠推进速率的研究也表明, 非极性流分显示最大的炭黑穿过距离, 提示假马齿苋的非极性流分具有最大的致泄作用, 而极性流分无致泄作用。

2.4 对呼吸系统的影响

Channa 等^[100]研究证明假马齿苋各萃取部分及亚溶性部分能显著抑制麻醉大鼠由卡巴胆碱诱导的支气管收缩、低血压和心动过缓, 且对气管压力的抑制效力更好, 而次级流分及单体白桦脂酸 (43) 显示对气管压力和心率更大的抑制效果。在体外, KCl 引起的气管收缩同样可被假马齿苋粗提取物、石油醚部分和甲醇部分抑制。假马齿苋 CHCl₃/MeOH 亚溶性部分能明显减少乙酰胆碱、氯化钾和氯化钙诱导的豚鼠回肠收缩, 说明其可对 Ca²⁺ 离子流动产生干扰, 提示假马齿苋的支气管扩张活性主要归因于钙离子的抑制。Dar 等^[101]推测假马齿苋乙醇提取物的支气管扩张作用可能是由 β 肾上腺素能受体依赖和独立机制共同介导的, 可用于治疗哮喘。此外, 假马齿苋乙醇提取物还通过阻断钙通道活性发挥对豚鼠气管平滑肌的松弛作用^[102]。

2.5 对内分泌系统的影响

Kar 等^[103]研究了假马齿苋叶提取物 (200 mg/kg) 对雄性小鼠甲状腺激素分泌的影响, 通过摄入该提取物, 甲状腺素 (T₄) 的合成增加了 41%, 而 T₃ 的合成未受到影响, 表明该提取物可能不参与 T₄ 至 T₃ 的转化, 可用于调节甲状腺功能减退症。此外, CDRI-08 已被证明对雄性小鼠具有抗生育能力, 且这种作用在撤药 56 d 后恢复正常, 对肝肾不产生明显的毒性作用^[104-105]。

2.6 抗氧化作用

体外抗氧化活性实验证明假马齿苋甲醇提取物具有清除一氧化氮自由基、1,1-二苯基-2-苦肟基 (DPPH) 自由基、羟基自由基和超氧化物自由基的活性和还原能力, 可能是由于假马齿苋甲醇提取物中含有较多的多酚^[106-108], 且叶提取物的抗氧化活性明显强于根或茎提取物^[109]。氮蓝四唑测定法表明假马齿苋全草的水醇提取物及其有效成分 bacoside A₃ (14) 均能显著抑制多形核细胞超氧化物释放^[110]。正常大鼠连续 ig 假马齿苋提取物 14 和 21 d, 大鼠额叶皮质、纹状体及海马组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性明显增加, 表明假马齿苋对氧自由基的清除活性可以部分解释假马齿苋的认知促进作用^[111]。

Shinomol 等^[112-114]研究发现假马齿苋提取物在体外预处理实验中可完全消除纹状体线粒体中 3-NPA 诱导的氧化应激反应, 同样也能保护 N27 细胞系免受鱼藤酮、3-NPA 或丙烯酰胺诱导的氧化损伤。体内实验进一步证明, 假马齿苋提取物能消除 3-NPA 诱导的小鼠脑组织氧化标志物 [MDA、活性氧 (ROS)、H₂O₂ 和蛋白羰基] 水平的升高, 增加 GSH 和硫醇水平, 恢复纹状体的抗氧化酶活性, 以及神经递质功能和多巴胺水平。此外, 还发现在持续 4 周给予青春期小鼠喂养富含假马齿苋叶粉末的饮食后, 小鼠所有脑区域 (皮层、小脑、海马、纹状体) 的细胞质和线粒体中的氧化标志物 (MDA、ROS、H₂O₂ 和蛋白羰基) 显著减少, 其抗氧化酶 (CAT、GSH-Px、SOD) 的活性以及 GSH、硫醇水平明显升高^[115]。

慢性吸烟可引起不稳定性自由基的产生, 导致脑中膜通透性和细胞损伤增加。研究发现, bacoside A 可增加脑中酶类抗氧化剂 (SOD、CAT、GSH-Px 和 GR) 的活性和非酶抗氧化剂 (GSH、维生素 C 和维生素 E) 的水平, 降低血清肌酸激酶 (CK) 及其 3 种亚型 (CK-MM、MB、BB) 的活性, 抑制脂质过氧化, 改善膜结合 ATP 酶的活性以及维持离子平衡, 从而保护大脑免受吸烟诱发的毒性^[116-118]。此外, Pandareesh 等^[119-120]研究表明假马齿苋提取物还可以下调暴露于烟雾的大鼠脑中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达, 进而抑制血红素氧化酶 (HO-1) 的表达和 NO 产生, 降低 ROS 水平, 其结果在细胞水平也得到了验证。

2.7 抗炎、镇痛作用

2.7.1 抗炎作用 越来越多的证据表明假马齿苋提

取物可抑制环加氧酶-2、脂氧合酶的活性以及炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的释放^[121-123]。Channa 等^[124]发现假马齿苋乙醇提取物对小鼠和大鼠的卡拉胶诱发的爪水肿均表现出抗炎活性, 且能选择性地抑制前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 诱导的炎症反应。Williams^[125]报道了假马齿苋提取物可减少脂多糖 (LPS) 刺激的 RAW 246.7 巨噬细胞中 NO、TNF- α 以及人血细胞中 γ -干扰素的生成, 增加人血细胞中 IL-10 的释放。Vijayan 等^[126]评估了假马齿苋提取物对佐剂诱导的大鼠关节炎期间溶酶体不稳定性的影响, 结果显示, 该提取物显著抑制不同组织中的溶酶体不稳定性, 并提高滑液中糖蛋白和软骨中葡糖氨基聚糖类的水平, 从而降低了炎症的扩散。给予关节炎大鼠纯化的假马齿苋三氯甲烷部位 (50 mg/kg) 后, 血液单核细胞中 IL-6 的表达和软骨组织中的 PGE $_2$ 水平显著下调。此外, 还发现白桦脂酸 (43) 能抑制 LPS 刺激外周血单核细胞中 IL-6 的产生, 还能阻止 LPS 诱导的外周血单核细胞中 p65 核转录因子- κ B (NF- κ B) 的核移位^[127]。Nemetchek 等^[128]研究发现假马齿苋提取物可以抑制神经小胶质细胞中促炎细胞因子 (TNF- α 和 IL-6) 的释放, 并抑制与大脑中炎症相关酶 (caspase-1、caspase-3 和基质金属蛋白酶-3) 的表达, 提示假马齿苋可以限制中枢神经系统的炎症反应, 为治疗中枢神经系统疾病提供新的治疗方法。

2.7.2 镇痛作用 最近研究表明, 假马齿苋还具有镇痛作用。Kishore 等^[129]探讨了假马齿苋对链脲菌素诱导的实验性糖尿病中热和机械性痛觉过敏、异常性疼痛、运动神经传导速度 (MNCV) 和氧化亚硝化应激的影响, 研究表明, 假马齿苋乙醇提取物和 bacosine (42) 通过调节糖尿病大鼠的氧化亚硝化应激和减少糖基化终产物的形成, 进而逆转了糖尿病大鼠的疼痛反应, 因此可能将其临床应用于糖尿病患者的神经性疼痛的治疗。此外, 小鼠 ig 假马齿苋甲醇提取物能明显减少乙酸诱导的胃收缩次数, 且呈剂量相关性, 即使最低剂量的提取物 (50 mg/kg) 也显示比阿司匹林更好的镇痛活性^[130]。

2.8 抗肿瘤作用

Peng 等^[131]测定了假马齿苋甲醇提取物及提取物的不同组分 (石油醚组分、CHCl $_3$ 组分、醋酸乙酯组分和正丁醇组分) 的抗肿瘤活性, 发现正丁醇组分的抗肿瘤活性最强。另外, 从正丁醇组分中分离的单体 bacopaside I (23)、bacopaside VII (24)

在体外对不同的肿瘤细胞系 MDA-MB-231、SHG-44、HCT-8、A-549 及 PC-3M 增殖均有很好的细胞毒作用, 并且 2 种单体成分 (50 μ mol/kg) 在体内能明显地抑制植入小鼠体内肉瘤 S $_{180}$ 的生长, 但其作用机制尚未阐明。Rohini 等^[132]研究发现假马齿苋乙醇提取物能以时间和剂量依赖性方式诱导小鼠 S $_{180}$ 细胞的凋亡, 且在质量浓度为 550 μ g/mL、48 h 时发挥最大细胞毒性。也有报道称假马齿苋水提取物激活 Bax 相关的 caspase-3 的表达, 并上调小鼠乳腺癌细胞 EAT 促凋亡蛋白 Bax 的表达以及下调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达, 从而诱导 EAT 细胞凋亡^[133]。有研究表明, bacoside A 具有保护内源性酶和非酶抗氧化活性的潜力, 通过自由基清除猝灭脂质过氧化和增强抗氧化状态, 从而有效地预防 *N*-亚硝基二乙胺诱导的肝癌发生^[134]。

2.9 肝肾保护作用

2.9.1 肝保护作用 越来越多的研究证明假马齿苋对肝脏有很好的保护作用, 其保护功能可能归因于它的抗氧化作用。Ghosh 等^[135-136]发现假马齿苋地上部分乙醇提取物对 CCl $_4$ 或对乙酰氨基酚所致肝毒性均有很好的保护作用。结果显示, 对 2 种试剂诱导的大鼠肝毒性模型, 发现提取物明显降低血清天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、胆红素、总胆固醇和体内脂质过氧化的水平, 以及提高处理大鼠肝脏抗氧化酶 (SOD 和 CAT)、GSH 和高密度脂蛋白胆固醇的水平。假马齿苋乙醇提取物还具有对 *D*-半乳糖胺、吗啡及异烟肼和利福平诱导的肝毒性的肝保护作用^[137-141]。Janani 等^[142]应用 *N*-亚硝基二乙胺诱导的大鼠肝脏毒性模型研究了 bacoside A 的保肝作用。结果表明, bacoside A 预处理后, 模型大鼠恢复了由诱导剂导致的脂质过氧化和血清标记酶 [AST、ALT、乳酸脱氢酶 (LDH)、ALP 和 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)] 的活性增加, 肝脏中抗氧化酶 (SOD、CAT、GSH-Px、GR、GST) 和 GSH 的活性也显著升高。Menon 等^[143]评价了假马齿苋乙醇提取物对硝基苯诱导的急性实验性肝损伤的保护作用, 在该提取物处理的肝损伤实验大鼠中发现血清标记酶 AST、ALT 和 ALP 恢复正常, 观察到 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性显著增加。值得一提的是, CDRI-08 还可以预防慢性肝衰竭诱导的肝性脑病导致的神经化学变化, 其可能是通过调节小脑的 NMDA 受体亚基 (NR2A 和 NR2B) 的表达以及神

经元一氧化氮合酶(nNOS)-凋亡途径起作用的^[144]。

2.9.2 肾保护作用 Kamesh 等^[145]研究了假马齿苋乙醇提取物对高胆固醇血症大鼠引起的肾病的保护作用,结果表明假马齿苋乙醇提取物可以增加酶类抗氧化剂如 SOD、CAT, GSH-Px、GST 和 GR 和非酶抗氧化剂如 GSH、维生素 C、维生素 E 的活性,上调内皮一氧化氮合酶(eNOS)和下调 iNOS 基因的表达,从而发挥肾脏保护剂的功效。

2.10 降血糖作用

最近研究表明,假马齿苋具有明显的抗高血糖作用。Taznin 等^[146]利用口服葡萄糖糖耐量实验(OGTT)评价假马齿苋的抗高血糖活性,发现假马齿苋甲醇提取物能剂量依赖性地显著抑制血清葡萄糖浓度的增加。高剂量的 CDRI-08 (150 mg/kg 及以上)不仅可以恢复链脲霉素诱导的 2 型糖尿病大鼠的空间记忆障碍,还表现抗糖尿病作用^[147]。Ghosh 等^[148]研究发现从假马齿苋甲醇提取物的醋酸乙酯部分中分离到的三萜 bacosine (42) 显示有降血糖作用,该化合物逆转了四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠的体质量减轻,抑制糖基化血红蛋白的升高,增加糖尿病大鼠肝脏中糖蛋白的量;此外,该化合物还可以降低糖尿病大鼠肝脏中 MDA 水平,升高 GSH 水平,激活 SOD 和 CAT 的活性,这提示 bacosine 可能具有胰岛素样活性,其抗高血糖作用可能是由于外周葡萄糖消耗的增加以及对氧化损伤的保护。Kishore 等^[149]还发现假马齿苋乙醇提取物、40%乙醇提取物及豆甾醇 (62) 对链脲霉素-烟酰胺诱导的糖尿病肾病均具有保护作用,降低血清的葡萄糖、尿酸和肌酐水平。

2.11 抗微生物作用

2.11.1 抗菌作用 研究发现 bacoside A、假马齿苋甲醇提取物、假马齿苋叶甲醇提取物及假马齿苋叶乙醇提取物均对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌具有显著的抑制作用^[150-153]。此外,假马齿苋叶甲醇提取物还显示抗真菌活性^[153]。Emran 等^[152]采用分子对接方式证明木犀草素 (50) 对 DNA 促旋酶结合位点具有更大的特异性,并推测木犀草素可能是假马齿苋抗菌的有效成分。Chaudhuri 等^[31]发现从假马齿苋地上部分中分离到的 3 个成分白桦脂酸 (43)、汉黄芩素 (47) 和木蝴蝶定 (51) 对 2 种真菌链格孢菌和镰刀菌有明显的抑制作用。此外, Katoch 等^[154-155]发现寄生在植物组织中的内生菌对多种微生物具有抑制活性,如金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白

色念珠菌、鼠伤寒沙门菌、大肠杆菌等。

2.11.2 抗利什曼原虫 Bacopasaponin C (20) 是从假马齿苋中分离的三萜皂苷成分,以游离、类脂质体、微球体和纳米粒 4 种方式研究其抗利什曼原虫作用,结果表明上述不同的剂型均有显著的活性,且对肝肾功能没有任何副作用,可考虑将其应用于临床^[156]。

2.12 其他作用

Russo 等^[157]证实了假马齿苋的甲醇提取物对 H₂O₂ 诱导的人类非永生性纤维细胞的细胞毒性和 DNA 损伤具有保护作用。还发现经假马齿苋甲醇提取物处理 18 h 后,NO 供体 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺引起的大鼠星形胶质细胞的反应性物质的形成和 DNA 断裂也明显得到抑制,且呈剂量相关^[158]。此外,研究发现假马齿苋提取物预处理恢复了由甲基汞暴露导致的小脑中 DNA 和 RNA 量的减少,减轻诱导的毒性^[159]。在大鼠急性和慢性应激模型评价中,假马齿苋提取物也表现出很强的适应性^[160]。据报道,假马齿苋提取物还能抑制由吗啡引起的运动性多动症,但不改变去甲肾上腺素的浓度^[161]。Sharath 等^[162]观察到假马齿苋甲醇提取物以及 bacoside A 在各种伤口模型中呈现显著的伤口愈合活性,且与标准皮肤软膏剂吠喃西林相比, bacoside A 显示出更有效的伤口愈合作用。

3 结语与展望

随着研究的深入,有望从假马齿苋植物中分离到更多的新的化学成分,本文对假马齿苋的化学成分进行了系统的总结和分类。目前从假马齿苋中分离到的化合物类型主要包括三萜及其苷类、黄酮类、苯乙醇苷类、甾醇类等化学成分。现代药理学研究证明,假马齿苋对中枢神经、心血管、消化、呼吸、内分泌等系统均有一定的影响,此外还具有抗炎镇痛、抗氧化、降血糖、抗肿瘤、抗微生物以及肝肾保护作用,且其药理活性多与三萜皂苷类化合物有关,因此开发该植物有着广阔的前景。然而,目前对假马齿苋有效成分及其作用机制方面还缺乏全面深入的研究,假马齿苋在我国分布广泛、资源丰富却未被开发利用,因此充分利用该植物资源使其在现代医学中发挥作用还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第 67 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [2] Russo A, Borrelli F. *Bacopa monniera*, a reputed

- nootropic plant: An overview [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(4): 305-317.
- [3] 黄云秀, 阳明福. 假马齿苋的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(9): 683-687.
- [4] 顾关云, 蒋 昱. 假马齿苋的化学成分、药理作用及改善认知功能的临床应用 [J]. 现代药物与临床, 2005, 20(1): 6-10.
- [5] 张嫡群, 梅和珊, 石晓伟, 等. 假马齿苋的生物活性及其临床研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(3): 524-528.
- [6] Kawai K I, Shibata S. Pseudojubenin, a new sapogenin from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1978, 17(2): 287-289.
- [7] Ohta T, Nakamura S, Nakashima S, *et al.* Chemical structures of constituents from the whole plant of *Bacopa monniera* [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(3): 1-8.
- [8] Garai S, Mahato S B, Ohtani K, *et al.* Dammarane-type triterpenoid saponins from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(3): 815-820.
- [9] Garai S, Mahato S B, Ohtani K, *et al.* Bacopasaponin D-A pseudojubenin glycoside from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(3): 447-449.
- [10] Mahato S B, Garai S, Chakravarty A K. Bacopasaponins E and F: Two jubenin bisdesmosides from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(6): 711-714.
- [11] Mandal S, Mukhopadhyay S. Bacopasaponin H: A pseudojubenin glycoside from *Bacopa monniera* [J]. *Indian J Chem*, 2004, 35(50): 1802-1804.
- [12] Chakravarty A K, Sarkar T, Masuda K, *et al.* Bacopaside I and II: Two pseudojubenin glycosides from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(4): 553-556.
- [13] Hou C C, Lin S J, Cheng J T, *et al.* Bacopaside III, bacopasaponin G, and Bacopasides A, B, and C from *Bacopa monniera* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(12): 1759-1763.
- [14] Chakravarty A K, Garai S, Masuda K, *et al.* Bacopasides III-V: Three new triterpenoid glycosides from *Bacopa monniera* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(2): 215-217.
- [15] Zhou Y, Shen Y H, Zhang C, *et al.* Triterpene saponins from *Bacopa monnieri* and their antidepressant effects in two mice models [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(4): 652-655.
- [16] Bhandari P B, Kumar N K, Singh B S, *et al.* Dammarane triterpenoid saponins from *Bacopa monnieri* [J]. *Can J Chem*, 2009, 87(9): 1230-1234.
- [17] Rastogi S, Pal R, Kulshreshtha D K. Bacoside A₃: A triterpenoid saponin from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(1): 133-137.
- [18] Zhou Y, Peng L W. Effect of triterpenoid saponins from *Bacopa monniera* on scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Planta Med*, 2009, 75(6): 568-574.
- [19] Sivaramakrishna C, Rao C V, Trimurtulu G, *et al.* Triterpenoid glycosides from *Bacopa monnieri* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(23): 2719-2728.
- [20] Jain P, Kulshreshtha D K. Bacoside A₁, a minor saponin from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(2): 449-451.
- [21] Zhou Y, Shen Y H, Zhang C, *et al.* Chemical constituents of *Bacopa monnieri* [J]. *Chem Nat Compd*, 2007, 43(3): 355-357.
- [22] Kawai K, Iitaka Y, Shibata S, *et al.* The crystal and molecular structure of bacogenin-A dibromoacetate [J]. *Acta Cryst*, 2001, 29(12): 2947-2953.
- [23] Pawar R S, Bhutani K K. New dammarane triterpenoidal saponins from *Bacopa monniera* [J]. *Indian J Chem*, 2006, 37(40): 1511-1514.
- [24] Kulshreshtha D K, Rastogi R. Bacogenin A₂: A new sapogenin from bacosides [J]. *Phytochemistry*, 1974, 13(7): 1205-1206.
- [25] Chandel R S, Kulshreshtha D K, Rastogi R P. Bacogenin A₃: A new sapogenin from *Bacopa monniera* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16(1): 141-143.
- [26] Pawar R S, Khan S I, Khan I A. Glycosides of 20-deoxy derivatives of jubenin and pseudojubenin from *Bacopa monniera* [J]. *Planta Med*, 2007, 73(4): 380-383.
- [27] Bhandari P, Kumar N, Singh B, *et al.* Cucurbitacins from *Bacopa monnieri* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(9): 1248-1254.
- [28] Ahmed B, Rahman A. Bacosterol, a new 13, 14-seco-steroid and bacosine, a new triterpene from *Bacopa monniera* [J]. *Indian J Chem*, 2001, 32(4): 620-625.
- [29] Bhandari P, Kumar N, Singh B, *et al.* Bacosterol glycoside, a new 13, 14-seco-steroid glycoside from *Bacopa monnieri* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(2): 240-241.
- [30] Channa S, Dar A, Yaqoob M, *et al.* Broncho-vasodilatory activity of fractions and pure constituents isolated from *Bacopa monniera* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 86(1): 27-35.
- [31] Chaudhuri P K, Srivastava R, Kumar S, *et al.* Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Bacopa monnieri* and *Holmskioldia sanguinea* [J]. *Phytother Res*, 2004, 18(2): 114-117.
- [32] Suresh A, Sheela X Q R, Kanmani R, *et al.* Isolation and identification of a chalcone from *Bacopa monnieri* [J].

- Asian J Chem*, 2010, 22(2): 965-970.
- [33] Chakravarty A K, Sarkar T, Nakane T, *et al.* New phenylethanoid glycosides from *Bacopa monniera* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(12): 1616-1618.
- [34] Dutta, Basu U P. Terpenoids: Part II: Isolation of a new triterpene saponin, monnierin, from *Bacopa monniera* Wettst [J]. *Indian J Chem*, 1963, 1(9): 408-409.
- [35] Ramasamy S, Chin S P, Sukumaran S D, *et al.* *In silico* and *in vitro* analysis of bacoside A aglycones and its derivatives as the constituents responsible for the cognitive effects of *Bacopa monnieri* [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126565.
- [36] Vollala V R, Upadhy S, Nayak S. Enhanced dendritic arborization of amygdala neurons during growth spurt periods in rats orally intubated with *Bacopa monniera* extract [J]. *Anat Sci Int*, 2011, 86(4): 179-188.
- [37] Vollala V R, Upadhy S, Nayak S. Enhanced dendritic arborization of hippocampal CA3 neurons by *Bacopa monniera* extract treatment in adult rats [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(3): 879-886.
- [38] Vollala V R, Upadhy S, Nayak S. Enhancement of basolateral amygdaloid neuronal dendritic arborization following *Bacopa monniera* extract treatment in adult rats [J]. *Clinics*, 2011, 66(4): 663-671.
- [39] Pandareesh M D, Anand T, Khanum F. Cognition enhancing and neuromodulatory propensity of *Bacopa monniera* extract against scopolamine induced cognitive impairments in rat hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 985-999.
- [40] Rajan K E, Singh H K, Parkavi A, *et al.* Attenuation of 1-(m-chlorophenyl)-biguanide induced hippocampus-dependent memory impairment by a standardised extract of *Bacopa monniera* (BESEB CDRI-08) [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 2136-2144.
- [41] Hota S K, Barhwal K, Baitharu I, *et al.* *Bacopa monniera* leaf extract ameliorates hypobaric hypoxia induced spatial memory impairment [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 34(1): 23-39.
- [42] Verma P, Gupta R K, Gandhi B S, *et al.* CDRI-08 attenuates REST/NRSF-mediated expression of NMDAR1 gene in PBDE-209-exposed mice brain [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2015, 2015(3): 403840.
- [43] Le X T, Pham H T, Do P T, *et al.* *Bacopa monnieri* ameliorates memory deficits in olfactory bulbectomized mice: Possible involvement of glutamatergic and cholinergic systems [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2201-2215.
- [44] Preethi J, Singh H K, Venkataraman J S, *et al.* Standardised extract of *Bacopa monniera* (CDRI-08) improves contextual fear memory by differentially regulating the activity of histone acetylation and protein phosphatases (PP1 α , PP2A) in hippocampus [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(4): 577-589.
- [45] Dulcy C P, Singh H K, Preethi J, *et al.* Standardized extract of *Bacopa monniera* (BESEB CDRI-08) attenuates contextual associative learning deficits in the aging rat's brain induced by D-galactose [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(10): 2053-2064.
- [46] Zhou Y, Shen Y C, Su J, *et al.* Triterpene saponins from *Bacopa monnieri* and their antidepressant effects in two mice models [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(4): 652-655.
- [47] Mannan A, Abir A B, Rahman R. Antidepressant-like effects of methanolic extract of *Bacopa monniera* in mice [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2015, 15(1): 337.
- [48] Sairam K, Dorababu M, Goel R, *et al.* Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monniera* in experimental models of depression in rats [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(3): 207-211.
- [49] Liu X, Liu F, Yue R, *et al.* The antidepressant-like effect of bacoside I: Possible involvement of the oxidative stress system and the noradrenergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110(9): 224-230.
- [50] Kumar S, Mondal A C. Neuroprotective, neurotrophic and anti-oxidative role of *Bacopa monnieri* on CUS induced model of depression in rat [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 1-12.
- [51] Rauf K, Subhan F, Abbas M, *et al.* Inhibitory effect of bacosides on spontaneous morphine withdrawal induced depression in mice [J]. *Phytother Res*, 2013, 28(6): 937-939.
- [52] Bhattacharya S K, Ghosal S. Anxiolytic activity of a standardized extract of *Bacopa monniera*: An experimental study [J]. *Phytomedicine*, 1998, 5(2): 77-82.
- [53] Piyabhan P, Wetchateng T. *Bacopa monnieri* (Brahmi) enhanced cognitive function and prevented cognitive impairment by increasing VGLUT2 immunodensity in prefrontal cortex of sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia [J]. *J Med Assoc Thailand*, 2015, 3(4): 7-15.
- [54] Piyabhan P, Wannasiri S, Naowaboot J. *Bacopa monnieri* (Brahmi) improved novel object recognition task and increased cerebral vesicular glutamate transporter type 3 in sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(12): 1234-1242.
- [55] Piyabhan P, Wetchateng T. Cognitive enhancement effects

- of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on novel object recognition and VGLUT1 density in the prefrontal cortex, striatum, and hippocampus of sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia [J]. *J Med Assoc Thailand*, 2013, 96(5): 625-632.
- [56] Shobana C, Kumar R R, Sumathi T. Alcoholic extract of *Bacopa monniera* Linn. protects against 6-hydroxydopamine-induced changes in behavioral and biochemical aspects: A pilot study [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(7): 1099-1112.
- [57] Pruzina S, Antoniou M, Hurst J, *et al.* Studies on behavioral, biochemical, immunohistochemical and quantification of dopamine and its metabolites in the striatum of 6-hydroxy dopamine induced parkinsonism in rats-attenuation by bacoside A, a major phytoconstituent of *Bacopa monniera* [J]. *Int J Appl Biol Pharm Technol*, 2014, 1219(2): 351-360.
- [58] Jain C K, Gupta A, Tewari A, *et al.* Molecular docking studies of bacoside from *Bacopa monnieri* with LRRK2 receptor [J]. *Biologia*, 2013, 68(6): 1068-1071.
- [59] Nellore J, Pauline C, Amarnath K. *Bacopa monnieri* phytochemicals mediated synthesis of platinum nanoparticles and its neurorescue effect on 1-methyl 4-phenyl 1,2,3,6 tetrahydropyridine-induced experimental parkinsonism in Zebrafish [J]. *J Neurodegener Dis*, 2013, 2013(2): 155-158.
- [60] Singh M, Murthy V, Ramassamy C. Neuroprotective mechanisms of the standardized extract of *Bacopa monniera* in a paraquat/diquat-mediated acute toxicity [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(5): 530-539.
- [61] Singh M, Murthy V, Ramassamy C. Standardized extracts of *Bacopa monniera* protect against MPP⁺-and paraquat-induced toxicity by modulating mitochondrial activities, proteasomal functions, and redox pathways [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 125(1): 219-232.
- [62] Jadia P, Khan A, Sammi S R, *et al.* Anti-parkinsonian effects of *Bacopa monnieri*: Insights from transgenic and pharmacological *Caenorhabditis elegans* models of Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(4): 605-610.
- [63] Kaushik D, Tripathi A, Tripathi R, *et al.* Anticonvulsant activity of *Bacopa monniera* in rodents [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2009, 45(4): 643-649.
- [64] Krishnakumar A, Anju T R, Abraham P M, *et al.* Alteration in 5-HT_{2C}, NMDA receptor and IP3 in cerebral cortex of epileptic rats: Restorative role of *Bacopa monnieri* [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(1): 216-225.
- [65] Krishnakumar A, Abraham P M, Paul J, *et al.* Down-regulation of cerebellar 5-HT (2C) receptors in pilocarpine-induced epilepsy in rats: therapeutic role of *Bacopa monnieri* extract [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1/2): 124-128.
- [66] Krishnakumar A, Nandhu M S, Paulose C S. Upregulation of 5-HT_{2C} receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: Antagonism by *Bacopa monnieri* [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2): 225-230.
- [67] Khan R, Krishnakumar A, Paulose C S. Decreased glutamate receptor binding and NMDA R1 gene expression in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: Neuroprotective role of *Bacopa monnieri* extract [J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(1): 54-60.
- [68] Paulose C S, Chathu F, Khan S R, *et al.* Neuroprotective role of *Bacopa monnieri* extract in epilepsy and effect of glucose supplementation during hypoxia: Glutamate receptor gene expression [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(9): 1663-1671.
- [69] Mathew J, Peeyush K T, Khan R S, *et al.* Behavioral deficit and decreased GABA receptor functional regulation in the cerebellum of epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri* and bacoside A [J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4): 441-447.
- [70] Mathew J, Balakrishnan S, Antony S, *et al.* Decreased GABA receptor in the cerebral cortex of epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri* and bacoside-A [J]. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 25.
- [71] Mathew J, Gangadharan G, Kuruvilla K P, *et al.* Behavioral deficit and decreased GABA receptor functional regulation in the hippocampus of epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri* [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(1): 7-16.
- [72] Mathew J, Soman S, Sadanandan J, *et al.* Decreased GABA receptor in the striatum and spatial recognition memory deficit in epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri* and bacoside-A [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 255-261.
- [73] Mathew J, Paul J, Nandhu M S, *et al.* Increased excitability and metabolism in pilocarpine induced epileptic rats: Effect of *Bacopa monnieri* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(6): 546-551.
- [74] Pandey R, Gupta S, Tandon S O, *et al.* Baccoside A suppresses epileptic-like seizure/convulsion in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Seizure*, 2010, 19(7): 439-442.
- [75] Vohora D, Pal S N, Pillai K K. Protection from phenytoin-induced cognitive deficit by *Bacopa monniera*, a reputed Indian nootropic plant [J]. *J Ethnopharmacol*,

- 2000, 71(3): 383-390.
- [76] Sandhya T, Sowjanya J, Veeresh B. *Bacopa monniera* (L.) Wettst ameliorates behavioral alterations and oxidative markers in sodium valproate induced autism in rats [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(5): 1121-1131.
- [77] Shinomol G K, Bharath M M, Muralidhara. Pretreatment with *Bacopa monnieri* extract offsets 3-nitropropionic acid induced mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in the striatum of prepubertal mouse brain [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(5): 595-606.
- [78] Christinal J, Sumathi T. Chronic administration of methylmercury alters cognitive and mitochondrial dysfunction in rat cerebellum-A novel approach to therapy for minamata disease by a medhyarasayana drug *Bacopa monniera* [J]. *Int J Pharm Biol Sci*, 2014, 5(4): 1183-1194.
- [79] Sumathy T, Govindasamy S, Balakrishna K, et al. Protective role of *Bacopa monniera* on morphine-induced brain mitochondrial enzyme activity in rats [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73(5): 381-385.
- [80] Rauf K, Subhan F, Abbas M, et al. Effect of bacopasides on acquisition and expression of morphine tolerance [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(10): 836-842.
- [81] Rauf K, Subhan F, Sewell R D. A Bacoside containing *Bacopa monnieri* extract reduces both morphine hyperactivity plus the elevated striatal dopamine and serotonin turnover [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 758-763.
- [82] Sumathi T, Nayeem M, Balakrishna K, et al. Alcoholic extract of '*Bacopa monniera*' reduces the *in vitro* effects of morphine withdrawal in guinea [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 82(2/3): 75-81.
- [83] Saraf M K, Prabhakar S, Anand A. Neuroprotective effect of *Bacopa monniera* on ischemia induced brain injury [J]. *Pharmacol, Biochem Behav*, 2010, 97(2): 192-197.
- [84] Liu X, Yue R, Zhang J, et al. Neuroprotective effects of bacopaside I in ischemic brain injury [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(2): 109-123.
- [85] Srimachai S, Devaux S, Demougeot C, et al. *Bacopa monnieri* extract increases rat coronary flow and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 117.
- [86] Mohanty I R, Maheshwari U, Joseph D, et al. *Bacopa monniera* protects rat heart against ischaemia-reperfusion injury: Role of key apoptotic regulatory proteins and enzymes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(9): 1175-1184.
- [87] Kamkaew N, Scholfield C N, Ingkaninan K, et al. *Bacopa monnieri* increases cerebral blood flow in rat independent of blood pressure [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(1): 135-138.
- [88] Kamkaew N, Scholfield C N, Ingkaninan K, et al. *Bacopa monnieri* and its constituents is hypotensive in anaesthetized rats and vasodilator in various artery types [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 790-795.
- [89] Kamesh V, Sumathi T. Antihypercholesterolemic effect of *Bacopa monniera* Linn. on high cholesterol diet induced hypercholesterolemia in rats [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(12): 949-955.
- [90] Thomas R E, Kamat S, Kamat D. Comparative study of antiplatelet aggregation activity of *Bacopa monnieri* extracted using microwave and ultrasonication [J]. *Int J Adv Pharm, Biol Chem*, 4(2): 409-413.
- [91] Sai Sandeep Y, Panigrahi M, C. D G, et al. Evaluation of *in vitro* thrombolytic activity of phytochemicals in *Bacopa monnieri* Linn. [J]. *J Pharm Res*, 2012, 5(1): 100-101.
- [92] Almelkar S I, Divate S, Patwardhan A M. Mitogenic properties of *Bacopa monnieri* extract play a significant role in human endothelial cell expansion [J]. *OA Biotechnol*, 2013, 2(1): 1-3.
- [93] Sairam K, Rao C V, Babu M D, et al. Prophylactic and curative effects of *Bacopa monniera* in gastric ulcer models [J]. *Phytomedicine*, 2001, 8(6): 423-430.
- [94] Goel R K, Sairam K, Babu M D, et al. *In vitro* evaluation of *Bacopa monniera* on anti-*Helicobacter pylori* activity and accumulation of prostaglandins [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(6): 523-527.
- [95] Dorababu M, Prabha T, Priyambada S, et al. Effect of *Bacopa monniera* and *Azadirachta indica* on gastric ulceration and healing in experimental NIDDM rats [J]. *Indian J Exp Biol*, 2004, 42(4): 389-397.
- [96] Dar A, Channa S. Calcium antagonistic activity of *Bacopa monniera* on vascular and intestinal smooth muscles of rabbit and guinea-pig [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 66(2): 167-174.
- [97] Ullah I, Subhan F, Lu Z, et al. Action of *Bacopa monnieri* to antagonize cisplatin-induced emesis in *Suncus murinus* (house musk shrew) [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133(4): 232-239.
- [98] Ullah I, Subhan F, Rudd J A, et al. Attenuation of cisplatin-induced emetogenesis by standardized *Bacopa monnieri* extracts in the pigeon: behavioral and neurochemical correlations [J]. *Planta Med*, 2014, 80(17): 1569-1579.
- [99] Nikhil S, Sudha S, Aruna B, et al. Preliminary evaluation

- of different components of *Bacopa monnieri* for laxative effect [J]. *J Nat Rem*, 2007, 7(1): 174-182.
- [100] Channa S, Dar A, Yaqoob M, *et al*. Broncho-vasodilatory activity of fractions and pure constituents isolated from *Bacopa monniera* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 86(1): 27-35.
- [101] Dar A, Channa S. Bronchodilatory and cardiovascular effects of an ethanol extract of *Bacopa monniera* in anaesthetized rats [J]. *Phytomedicine*, 1997, 4(4): 319-323.
- [102] Channa S, Dar A. Calcium antagonistic activity of *Bacopa monniera* in guinea-pig trachea [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 44(3): 516-518.
- [103] Kar A, Panda S, Bharti S. Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 81(2): 281-285.
- [104] Singh A, Singh S K. Evaluation of antifertility potential of Brahmi in male mouse [J]. *Contraception*, 2009, 79(1): 71-79.
- [105] Patel S K, Singh S, Singh H K, *et al*. Effect of standardized extract of *Bacopa monnieri* (CDRI-08) on testicular functions in adult male mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 197(1): 101-109.
- [106] Anand T, Naika M, Swamy M S L, *et al*. Antioxidant and DNA damage preventive properties of *Bacopa monniera* (L.) Wettst [J]. *Free Radicals Antioxid*, 2011, 1(1): 84-90.
- [107] Volluri S S, Bammidi S R, Chippada S C, *et al*. In-vitro antioxidant activity and estimation of total phenolic content in methanolic extract of *Bacopa monniera* [J]. *Rasayan J Chem*, 2011, 4(2): 381-386.
- [108] Pandareesh M D, Anand T, Bhat P V. Cytoprotective propensity of *Bacopa monniera* against hydrogen peroxide induced oxidative damage in neuronal and lung epithelial cells [J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(1): 157-172.
- [109] Radha P, Padma P. Antioxidant status and radical scavenging effects of *Bacopa monnieri* (L.) Pennell [J]. *Ann Phytomed*, 2016, 5(1): 104-109.
- [110] Pawar R, Gopalakrishnan C, Bhutani K K. Dammarane triterpene saponin from *Bacopa monniera* as the superoxide inhibitor in polymorphonuclear cells [J]. *Planta Med*, 2001, 67(8): 752-754.
- [111] Bhattacharya S K, Bhattacharya A, Kumar A, *et al*. Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(3): 174-179.
- [112] Shinomol G K, Bharath M M, Muralidhara. Neuromodulatory propensity of *Bacopa monnieri* leaf extract against 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress: *In vitro* and *in vivo* evidences [J]. *Neurotox Res*, 2012, 22(2): 102-114.
- [113] Shinomol G K, Mythri R B, Bharath M M S, *et al*. *Bacopa monnieri* extract offsets rotenone-induced cytotoxicity in dopaminergic cells and oxidative impairments in mice brain [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(3): 455-465.
- [114] Shinomol G K, Raghunath N, Bharath M M, *et al*. Prophylaxis with *Bacopa monnieri* attenuates acrylamide induced neurotoxicity and oxidative damage via elevated antioxidant function [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2013, 13(1): 3-12.
- [115] Shinomol G K, Muralidhara. *Bacopa monnieri* modulates endogenous cytoplasmic and mitochondrial oxidative markers in prepubertal mice brain [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(4): 317-326.
- [116] Anbarasi K, Vani G, Balakrishna K, *et al*. Creatine kinase isoenzyme patterns upon chronic exposure to cigarette smoke: Protective effect of bacoside A [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2005, 42(2): 57-61.
- [117] Anbarasi K, Vani G, Balakrishna K, *et al*. Effect of bacoside A on membrane-bound ATPases in the brain of rats exposed to cigarette smoke [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2005, 19(1): 59-65.
- [118] Vani G, Anbarasi K, Shyamaladevi C S. Bacoside A: Role in cigarette smoking induced changes in brain [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(4): 286137.
- [119] Pandareesh M D, Anand T. Attenuation of smoke induced neuronal and physiological changes by bacoside rich extract in Wistar rats via down regulation of HO-1 and iNOS [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 40(1): 33-42.
- [120] Pandareesh M D, Anand T. Neuroprotective and anti-apoptotic propensity of *Bacopa monniera* extract against sodium nitroprusside induced activation of iNOS, heat shock proteins and apoptotic markers in PC12 cells [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(5): 800-814.
- [121] Viji V, Kavitha S K, Helen A. *Bacopa monniera* (L.) Wettst inhibits type II collagen-induced arthritis in rats [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(9): 1377-1383.
- [122] Viji V, Helen A. Inhibition of lipoxygenases and cyclooxygenase-2 enzymes by extracts isolated from *Bacopa monniera* (L.) Wettst [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2): 305-311.
- [123] Viji V, Helen A. Inhibition of pro-inflammatory mediators: role of *Bacopa monniera* (L.) Wettst [J]. *Inflammopharmacology*, 2011, 19(5): 283-291.

- [124] Channa S, Dar A, Anjum S, *et al.* Anti-inflammatory activity of *Bacopa monniera* in rodents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1/2): 286-289.
- [125] Williams R, Münch G, Gyengesi E, *et al.* *Bacopa monnieri* (L.) exerts anti-inflammatory effects on cells of the innate immune system *in vitro* [J]. *Food Funct*, 2014, 5(3): 517-520.
- [126] Vijayan V, Shyni G L, Helen A. Efficacy of *Bacopa monniera* (L.) Wettst in alleviating lysosomal instability in adjuvant-induced arthritis in rats [J]. *Inflammation*, 2011, 34(6): 630-638.
- [127] Viji V, Shobha B, Kavitha S K, *et al.* Betulinic acid isolated from *Bacopa monniera* (L.) Wettst suppresses lipopolysaccharide stimulated interleukin-6 production through modulation of nuclear factor- κ B in peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(8): 843-849.
- [128] Nemetchek M D, Stierle A A, Stierle D B, *et al.* The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 197(1): 92-100.
- [129] Kishore L, Kaur N, Singh R. Bacosine isolated from aerial parts of *Bacopa monnieri* improves the neuronal dysfunction in Streptozotocin-induced diabetic neuropathy [J]. *J Funct Foods*, 2017, 34(1): 237-247.
- [130] Taznin I, Mukti M, Rahmatullah M. *Bacopa monnieri*: An evaluation of antihyperglycemic and antinociceptive potential of methanolic extract of whole plants [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(6): 2135-2139.
- [131] Peng L, Zhou Y, Kong D Y, *et al.* Antitumor activities of dammarane triterpene saponins from *Bacopa monniera* [J]. *Phytother Res*, 2009, 24(6): 864-868.
- [132] Rohini G, Devi C S S. *Bacopa monniera* extract induces apoptosis in murine sarcoma cells (S-180) [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(12): 1595-1598.
- [133] Kalyani M I, Lingaraju S M, Salimath B P. A pro-apoptotic 15-kDa protein from *Bacopa monnieri* activates caspase-3 and downregulates Bcl-2 gene expression in mouse mammary carcinoma cells [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(1): 123-136.
- [134] Janani P, Sivakumari K, Geetha A, *et al.* Chemopreventive effect of bacoside A on *N*-nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis in rats [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(5): 759-770.
- [135] Ghosh T, Maity T K, Dash G K, *et al.* Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* Linn. aerial parts against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13(1): 61-67.
- [136] Ghosh T, Maity T K, Das M, *et al.* *In vitro* antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* Linn. aerial parts [J]. *Iran J Pharmacol Ther*, 2007, 6(1): 77-85.
- [137] Sumathi T, Devaraj S N. Effect of *Bacopa monniera* on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10): 897-903.
- [138] Sumathi T, Balakrishna K, Veluchamy G, *et al.* Inhibitory effect of *Bacopa monniera* on morphine induced pharmacological effects in mice [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13(1): 46-53.
- [139] Sumathi T, Ramakrishnan S. Hepatoprotective activity of *Bacopa monniera* on *D*-galactosamine induced hepatotoxicity in rats [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13(3): 195-198.
- [140] Sumathy T, Subramanian S, Govindasamy S, *et al.* Protective role of *Bacopa monniera* on morphine induced hepatotoxicity in rats [J]. *Phytother Res*, 2001, 15(7): 643-645.
- [141] Evan Prince S, Udhaya L B, Sunitha P S, *et al.* Reparation of isoniazid and rifampicin combinatorial therapy-induced hepatotoxic effects by *Bacopa monnieri* [J]. *Pharmacology*, 2016, 98(1/2): 29-34.
- [142] Janani P, Sivakumari K, Parthasarathy C. Hepatoprotective activity of bacoside A against *N*-nitrosodiethylamine-induced liver toxicity in adult rats [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2009, 25(5): 425-434.
- [143] Menon B R, Rathi M A, Thirumoorthis L, *et al.* Potential effect of *Bacopa monnieri* on nitrobenzene induced liver damage in rats [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(4): 401-404.
- [144] Mondal P, Trigun S K. *Bacopa monnieri* extract (CDRI-08) modulates the NMDA receptor subunits and nNOS-apoptosis axis in cerebellum of hepatic encephalopathy rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(23): 535013.
- [145] Kamesh V, Sumathi T. Nephroprotective potential of *Bacopa monniera* on hypercholesterolemia induced nephropathy via the NO signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(10): 1327-1334.
- [146] Taznin I, Mukti M, Rahmatullah M. *Bacopa monnieri*: an evaluation of antihyperglycemic and antinociceptive potential of methanolic extract of whole plants [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(6): 2135-2139.
- [147] Pandey S P, Singh H K, Prasad S. Alterations in hippocampal oxidative stress, expression of AMPA receptor GluR2 subunit and associated spatial memory loss by *Bacopa monnieri* extract (CDRI-08) in

- streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice [J]. *PLoS One*, 2014, 10(7): e0131862.
- [148] Ghosh T, Maity T K, Singh J. Antihyperglycemic activity of bacosine, a triterpene from *Bacopa monnieri*, in alloxan-induced diabetic rats [J]. *Planta Med*, 2011, 77(8): 804-808.
- [149] Kishore L, Kaur N, Singh R. Renoprotective effect of *Bacopa monnieri* via inhibition of advanced glycation end products and oxidative stress in STZ-nicotinamide-induced diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(9): 1528-1544.
- [150] Rajashekarappa S, Krishna V, Sathyanarayana B N, *et al.* Antibacterial activity of bacoside-A-an active constituent isolated of *Bacopa Monnieri* (L.) Wettst [J]. *Pharmacologyonline*, 2008, 2(1): 517-528.
- [151] Parai D, Islam E, Mitra J, *et al.* Effect of bacoside A on growth and biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Can J Microbiol*, 2016, 63(2): 169-178.
- [152] Emran T B, Rahman M A, Uddin M M N, *et al.* Molecular docking and inhibition studies on the interactions of *Bacopa monnieri*'s potent phytochemicals against pathogenic *Staphylococcus aureus* [J]. *Daru J Pharm Sci*, 2015, 23(1): 26.
- [153] Udgire M, Pathade G R. Preliminary phytochemical and antifungal screening of crude extracts of the *Bacopa monnieri* [J]. *Univers J Environ Res Technol*, 2012, 2(4): 347-354.
- [154] Katoch M, Singh G, Sharma S, *et al.* Cytotoxic and antimicrobial activities of endophytic fungi isolated from *Bacopa monnieri* (L.) Pennell (Scrophulariaceae) [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 52.
- [155] Katoch M, Salgotra A, Singh G. Endophytic fungi found in association with *Bacopa monnieri* as potential producers of industrial enzymes and antimicrobial bioactive compounds [J]. *Braz Arch Biol Technol*, 2014, 57(5): 714-722.
- [156] Sinha J, Raay B, Das N, *et al.* Bacopasaponin C: critical evaluation of anti-leishmanial properties in various delivery modes [J]. *Drug Deliv*, 2002, 9(1): 55-62.
- [157] Russo A, Izzo A A, Borrelli F, *et al.* Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monnieri* L. on DNA damage [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(8): 870-875.
- [158] Russo A, Borrelli F, Campisi A, *et al.* Nitric oxide-related toxicity in cultured astrocytes: Effect of *Bacopa monnieri* [J]. *Life Sci*, 2003, 73(12): 1517-1526.
- [159] Christinal J, Sumathi T. Effect of *Bacopa monnieri* extract on methylmercury-induced behavioral and histopathological changes in rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 155(1): 56-64.
- [160] Rai D, Bhatia G, Palit G, *et al.* Adaptogenic effect of *Bacopa monnieri* (Brahmi) [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(4): 823-830.
- [161] Rauf K, Subhan F, Abbas G, *et al.* *Bacopa monnieri* inhibits locomotor hyperactivity induced by morphine without altering noradrenaline [J]. *Pharmacologyonline*, 2013, 1(1): 172-181.
- [162] Sharath R, Harish B G, Krishna V, *et al.* Wound healing and protease inhibition activity of bacoside-A, isolated from *Bacopa monnieri* Wettst [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(8): 1217-1222.