知母活性成分对脓毒症性心肌损伤模型小鼠的改善作用Δ

李　倩[1,2*]，陈香茗[1,2]，常鑫鑫[1,2]，崔文华[1]，李　阳[1,2]，薛紫鲸[1,2]，郑玉光[1,2,3]，宋军娜[1,2#]（1.河北中医学院药学院/河北省中药炮制技术创新中心，石家庄　050091；2.河北省中药资源利用与质量评价国际联合研究中心，石家庄　050091；3.河北化工医药职业技术学院，石家庄　050026）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）01-0029-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.06

摘　要　目的　为阐明知母改善脓毒症性心肌损伤的作用及可能的活性物质基础提供实验参考。**方法**　采用热回流法制备知母水提物，大孔吸附树脂法分离知母总双苯吡酮和总皂苷。采用腹腔注射脂多糖建立脓毒症性心肌损伤小鼠模型，考察知母3个提取部位及知母单体成分芒果苷、知母皂苷AⅢ、知母皂苷BⅡ对模型小鼠存活率的影响；HE染色法观察知母单体成分芒果苷、知母皂苷AⅢ、知母皂苷BⅡ对模型小鼠心肌组织形态的影响；检测芒果苷对模型小鼠心肌组织中炎症因子[白细胞介素6（IL-6）、IL-1β和肿瘤坏死因子α（TNF-α）]mRNA表达及活性氧（ROS）水平的影响。**结果**　知母总双苯吡酮、总皂苷、水提物干预组小鼠存活率较模型组均不同程度升高，其中以知母总双苯吡酮部位效果较佳；芒果苷、知母皂苷AⅢ和知母皂苷BⅡ均可改善模型小鼠心肌细胞肿胀、肌束排列紊乱程度，且以芒果苷的效果更为明显。芒果苷干预后小鼠心肌组织中IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平及ROS水平较模型组不同程度降低。**结论**　知母不同提取部位均可提高脓毒症性心肌损伤小鼠的存活率，其中以知母总双苯吡酮部位效果较佳。3个知母单体成分中以芒果苷改善脓毒症性心肌损伤的效果最好，其可能是通过抗炎、抗氧化发挥的作用。

关键词　知母；总双苯吡酮；总皂苷；活性成分；芒果苷；脓毒症性心肌损伤

Improvement effect of active ingredients of *Anemarrhena asphodeloides* on sepsis-induced myocardial injury model mice

LI Qian[1,2], CHEN Xiangming[1,2], CHANG Xinxin[1,2], CUI Wenhua[1], LI Yang[1,2], XUE Zijing[1,2], ZHENG Yuguang[1,2,3], SONG Junna[1,2]（1. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine/Traditional Chinese Medicine Processing Technology Innovation Center of Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China; 2. International Joint Research Center on Resource Utilization and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China; 3. Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for clarifying improvement effects of *Anemarrhena asphodeloides* on sepsis-induced myocardial injury and potential material basis. **METHODS** Water extract of *A. asphodeloides* was extracted by thermal reflux method. Total xanthone and total saponins in *A. asphodeloides* were separated by macroporous adsorption resin. The mice model of sepsis-induced myocardial injury was established by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide. The effects of the location of three extraction fractions and the monomers of *A. asphodeloides* as mangiferin, timosaponin AⅢ and timosaponin BⅡ on the survival rate of the model mice were explored. HE staining was used to observe the effects of mangiferin, timosaponin AⅢ and timosaponin BⅡ on myocardial morphology in model mice. The effects of mangiferin on mRNA expressions of inflammatory cytokines [interleukin-6 (IL-6), IL-1β and tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and the level of reactive oxygen species (ROS) in myocardial tissue of model mice were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the survival rate of mice in the intervention group of total xanthone, total saponins and water extract was increased to different extents, especially total xanthone fraction. Mangiferin, timosaponin AⅢ and timosaponin BⅡ could improve the degree of myocardial cell swelling and muscle bundle arrangement disorder in model mice, especially mangiferin. Compared with model group, mRNA expressions of IL-6, IL-1β and TNF-α, ROS level in myocardium of mice after mangiferin intervention were decreased to different extents. **CONCLUSIONS** The different extraction fractions of *A. asphodeloides* can improve survival rate of mice with sepsis-induced myocardial injury, especially total xanthone fraction. Mangiferin is the best among the three monomers of *A. asphodeloides* to improve sepsis-induced myocardial injury, which may play a role in anti-sepsis myocardial injury by anti-inflammation and antioxidantion.

KEYWORDS　*Anemarrhenae asphodeloides*; total xanthone; total saponins; active ingredients; mangiferin; sepsis-induced myocardial injury

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.81803762）；河北省自然科学基金资助项目（No.H2022423317）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药质量分析及活性成分药效。E-mail：qianli_1231@163.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师。研究方向：中药质量分析及活性成分对心血管疾病的防治。E-mail：junnasong@163.com

脓毒症是由感染引起的多器官功能障碍和全身炎症反应综合征[1]。因脓毒症引起的心肌损伤称为脓毒症心肌病（sepsis-induced cardiomyopathy，SIC），其病理表现为炎症免疫反应、氧化还原稳态的变化和线粒体功能紊乱等[2]。近年来，虽然通过抗感染手段治疗SIC得到了进一步发展，但其病死率仍高达70%～90%[3]。有研究证实，中医药治疗能够有效逆转脓毒症引发的脏器损伤，降低其病死率[4]。从辨证论治和整体观出发，脓毒症性心肌损伤属于中医“温病”及由“温病”引起的“心悸”“怔忡”“胸痹”等范畴，其病因病机归纳为温毒内蕴、耗气伤阴，而清热解毒和益气养阴为其重要治则[5]。

中药知母归属清热药，是百合科植物知母*Anemarrhena asphodeloides* Bge.的干燥根茎，具有清热泻火、滋阴润燥之功[6]。《药性论》记载：“知母主治心烦躁闷”；《日华子本草》记载：“知母润心肺，补虚乏，安心，正惊悸”[7]。现代药理研究亦表明，知母具有治疗心血管疾病的作用[8]。知母主要含双苯吡酮类和皂苷类成分，其中双苯吡酮类成分芒果苷和皂苷类成分知母皂苷BⅡ、知母皂苷AⅢ均具有抗炎、抗氧化应激及保护心血管等作用[9－11]。综合古医籍记载及现代药理研究，笔者推测知母可能对脓毒症性心肌损伤具有一定改善作用。因此，本研究首先考察知母总双苯吡酮、知母总皂苷和知母水提物3个提取部位对脓毒症性心肌损伤模型小鼠存活情况的影响，然后再进一步考察双苯吡酮类成分芒果苷和皂苷类成分知母皂苷BⅡ、知母皂苷AⅢ对脓毒症性心肌损伤模型小鼠的药效作用，为阐明知母改善脓毒症性心肌损伤的作用及可能的活性物质基础提供实验参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有D101型大孔吸附树脂柱（天津市光复精细化工研究所），UV-2600型紫外-可见分光光度计（苏州岛津仪器有限公司），SZ61型变焦式体式显微镜（日本Olympus公司），VHX-6000型基恩士数码成像系统[基恩士（中国）有限公司]，4375786型PCR仪、QuantStudio 1型实时荧光定量聚合酶链式反应（PCR）仪（美国Thermo Fisher Scientific公司），LSM800型激光共聚焦显微镜（德国Zeiss公司）。

1.2 主要药品与试剂

知母饮片（批号200601）购自河北安国振宇药业有限公司，经河北省中药炮制技术创新中心郑玉光教授鉴定为百合科植物知母*A. asphodeloides* Bge.的干燥根茎。芒果苷对照品（批号G18J10L93274，纯度＞95%）购自上海源叶生物科技有限公司；知母皂苷AⅢ对照品（批号21042003，纯度＞99%）、知母皂苷BⅡ对照品（批号21022614，纯度＞99%）均购自成都普菲德对照品科技有限公司；脂多糖（批号0000081275）购自美国Sigma公司；Eastep® Super总RNA提取试剂盒（批号0000501988）购自上海普洛麦格生物产品有限公司；逆转录试剂盒（批号01075502）购自美国Thermo Fisher Scientific公司；ChamQ Universal SYBR Qpcr Master Mix试剂盒（批号Q711-02）购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司；其余试剂均为分析纯，水为纯化水。白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）的引物序列由生工生物工程（上海）股份有限公司合成。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级雄性C57BL/6J小鼠，6～8周龄，体质量（20±2）g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司，动物生产许可证号为SCXK（京）2020-0004。购入后，所有动物均于标准动物房内饲养。本实验经河北中医学院实验动物中心伦理审查委员会批准（批准号为DWLL202203037）。

2 方法与结果

2.1 知母不同提取部位的制备

2.1.1 知母水提物的制备 称取知母饮片粗粉500 g，以6倍量水加热回流提取3次、每次1 h，合并3次提取液，过滤，减压浓缩成质量浓度为1 g/mL（以生药量计）的浓缩液。将其中部分浓缩液冷冻干燥48 h，得知母水提物冻干粉。

2.1.2 知母总双苯吡酮和知母总皂苷的制备 取“2.1.1”项下剩余浓缩液，采用水提醇沉法除去多糖，过滤，将滤液减压浓缩至无醇味。依据本课题组前期优化的实验方法，将浓缩液于活化的D101大孔树脂柱上样，静置吸附饱和后用4倍柱体积蒸馏水洗脱（流速为2 mL/min），再依次使用4倍柱体积20%、30%、95%乙醇洗脱（流速为1 mL/min），弃蒸馏水和30%乙醇洗脱液，收集20%、95%乙醇洗脱液，分别减压浓缩并冷冻干燥48 h，得9.15 g知母总双苯吡酮冻干粉和26.31 g总皂苷冻干粉。经紫外-可见分光光度计测定，知母总双苯吡酮冻干粉中总双苯吡酮含量为65.87%，总皂苷冻干粉中总皂苷含量为61.99%。

2.2 知母不同提取部位对脓毒症性心肌损伤模型小鼠存活率的影响

将50只小鼠按照体质量随机分为5组，分别为正常对照组、模型组、知母总双苯吡酮组、知母总皂苷组和知母水提物组，每组10只。参考文献[12－13]方法设置剂量并进行实验：正常对照组小鼠腹腔注射生理盐水，模型组和3个给药组小鼠腹腔注射30 mg/kg脂多糖构建急性脓毒症性心肌损伤模型。在脂多糖注射前1 h和注射后24、48 h，各给药组小鼠分别灌胃相应药物，共给药3

次（剂量均为200 mg/kg，均以提取物计）；正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水，灌胃体积均为10 mL/kg。观察各组小鼠造模后72 h内的死亡情况，计算存活率。结果见图1。

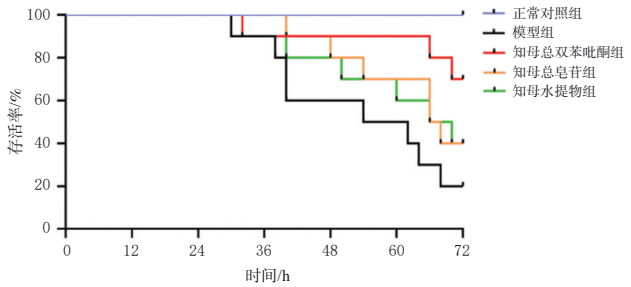


图1　知母不同提取部位对脓毒症性心肌损伤模型小鼠存活率的影响（$n=10$）

结果显示，在注射脂多糖/生理盐水后的72 h内，正常对照组无小鼠死亡，存活率为100%；模型组小鼠在注射后30 h开始出现死亡，注射后72 h的存活率为20%；知母总皂苷组小鼠在注射后40 h开始出现死亡，知母水提物组小鼠在注射后32 h开始出现死亡，两组在注射后72 h的存活率提高到了40%；知母总双苯吡酮组小鼠在注射后32 h出现死亡，注射后72 h的存活率提高到了70%。由此可知，3种知母提取部位均可提高脓毒症性心肌损伤模型小鼠的存活率，其中以知母总双苯吡酮提取部位的效果相对较好。

2.3　3种知母单体成分对脓毒症性心肌损伤模型小鼠的药效研究

2.3.1　3种知母单体成分对模型小鼠存活率的影响　将60只小鼠按体质量随机分为5组，分别为正常对照组、模型组、芒果苷组、知母皂苷AⅢ组、知母皂苷BⅡ组，每组12只。参考“2.2”项下实验方法及文献[14]设置给药剂量并进行实验：正常对照组小鼠腹腔注射生理盐水；模型组和3个给药组小鼠腹腔注射30 mg/kg脂多糖构建急性脓毒症性心肌损伤模型。在脂多糖注射前1 h和注射后24、48 h，各给药组小鼠灌胃相应药物，共给药3次（剂量均为50 mg/kg）；正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水，灌胃体积均为10 mL/kg。观察各组小鼠造模后72 h内的死亡情况，计算存活率。结果见图2。

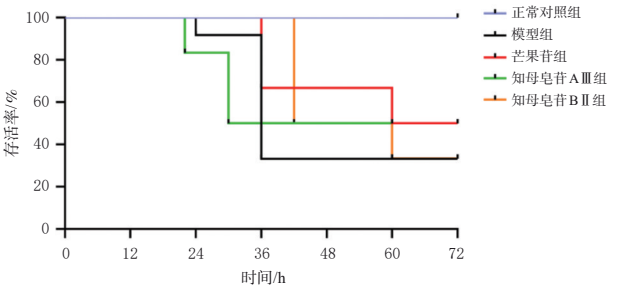
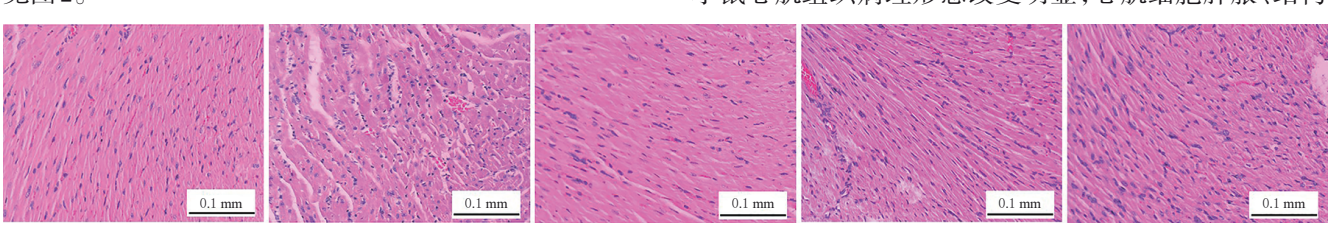


图2　知母单体成分对脓毒症性心肌损伤模型小鼠存活率的影响（$n=12$）

结果显示，在注射脂多糖/生理盐水后的72 h内，正常对照组无小鼠死亡，存活率为100%；模型组小鼠在注射后24 h开始出现死亡，注射后72 h的存活率为33%；知母皂苷BⅡ组小鼠在注射后42 h开始出现死亡，注射后72 h的存活率为33%；芒果苷组小鼠在注射后36 h开始出现死亡，注射后72 h的存活率为50%；知母皂苷AⅢ组小鼠在注射后22 h开始出现死亡，注射后72 h的存活率为50%。结果表明，知母皂苷BⅡ可延缓脓毒症性心肌损伤模型小鼠的死亡时间；芒果苷和知母皂苷AⅢ均可提高脓毒症性心肌损伤模型小鼠的存活率，其中以芒果苷的效果相对较好。

2.3.2　3种知母单体成分对模型小鼠心肌组织病理形态学的影响　采用HE染色法进行观察。将40只小鼠按体质量随机分为5组，分别为正常对照组、模型组、芒果苷组、知母皂苷AⅢ组和知母皂苷BⅡ组，每组8只。参考文献[12]的实验方法进行实验：正常对照组小鼠腹腔注射生理盐水；模型组和3个给药组小鼠腹腔注射10 mg/kg脂多糖构建脓毒症性心肌损伤模型。脂多糖注射前1 h和注射后12 h，各给药组小鼠灌胃相应药物，共给药2次（剂量均为50 mg/kg）；正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水，灌胃体积均为10 mL/kg。造模24 h后，脱颈处死小鼠，收集其心脏组织，于4%多聚甲醛中固定，经石蜡包埋、切片（厚度5 μm），常规HE染色后，于显微镜下放大500倍拍照，观察小鼠心肌组织病理形态学的变化。结果见图3。

结果显示，正常对照组小鼠心肌组织无明显的病理形态改变，心肌细胞结构清楚，肌束排列整齐。模型组小鼠心肌组织病理形态改变明显，心肌细胞肿胀、结构



A. 正常对照组　B. 模型组　C. 芒果苷组　D. 知母皂苷AⅢ组　E. 知母皂苷BⅡ组

图3　各组小鼠心肌组织病理形态学显微图（HE染色，×500）

松散，肌束排列紊乱，裂隙明显变宽、变多，细胞核周围空泡化。各给药组小鼠心肌细胞轻微水肿，心肌结构较为清晰，肌束紊乱程度改善；其中芒果苷组小鼠心肌纤维排列紧密，且较为整齐，心肌损伤较其余给药组相对较轻。结果表明，芒果苷、知母皂苷AⅢ、知母皂苷BⅡ均能减轻模型小鼠心肌组织的病理损伤，其中以芒果苷效果相对较好。

2.4 芒果苷对模型小鼠心肌组织中炎症因子mRNA表达的影响

2.4.1 分组、给药及取材 将32只小鼠按体质量随机分为4组，分别为正常对照组、模型组和芒果苷低、高剂量组（20、50 mg/kg），每组8只。参考“2.3.2”项下方法进行造模和给药：正常对照组小鼠腹腔注射生理盐水；模型组和给药组小鼠腹腔注射10 mg/kg脂多糖构建脓毒症性心肌损伤模型。脂多糖注射前1 h和注射后12 h，给药组小鼠灌胃相应药物，共给药2次；正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水，灌胃体积均为10 mL/kg。造模24 h后脱颈处死小鼠，立即取其心脏。取部分小鼠心脏制作组织冰冻切片，剩余组织于－80 ℃保存。

2.4.2 样本检测 采用实时荧光定量PCR法进行检测。采用Eastep® Super总RNA提取试剂盒提取上述小鼠心肌组织总RNA，采用超微量紫外-可见分光光度计测定RNA纯度和浓度；按照逆转录试剂盒方法将RNA反转录为cDNA，并以cDNA为模板进行PCR扩增。按照试剂盒说明书方法将cDNA、上下游引物、SYBR Green Master Mix和ddH_2O加至八联管中，瞬离，上机（95 ℃预变性30 s；95 ℃变性10 s，60 ℃退火/延伸30 s，共40个循环），采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目标因子的mRNA表达水平。引物序列及扩增产物长度见表1。

表1 引物序列及扩增产物长度

基因名称	上游引物（5′→3′）	下游引物（5′→3′）	扩增产物长度/bp
GAPDH	GGTTGTCTCCTGCGACTTCA	TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC	183
IL-6	CTCCCAACAGACCTG TCTATAC	CCATTGCACAACTCTTTTCTCA	97
IL-1β	CACTACAGGCTCCGAGATGAACAAC	TGTCGTTGCTTGGTTCTCCTTGTAC	145
TNF-α	AGGGGATTATGGCTCAGGGT	CCACAGTCCAGGTCACTGTC	92

2.4.3 检测及统计分析结果 采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，方差齐者组间两两比较采用LSD检验，方差不齐者采用Dunnett's *T*3检验。检验水准$\alpha=0.05$。结果见表2。

表2 芒果苷对脓毒症性心肌损伤模型小鼠心肌组织中炎症因子mRNA表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

组别	IL-6 mRNA	IL-1β mRNA	TNF-α mRNA
正常对照组	1.32±0.90	1.22±0.84	1.05±0.33
模型组	50.73±18.43[a]	11.28±4.60[a]	4.09±0.10[a]
芒果苷低剂量组	32.63±11.96	6.06±2.01	3.59±1.02
芒果苷高剂量组	27.92±10.58	5.38±1.84[b]	3.14±0.53[b]

a：与正常对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$

结果显示，与正常对照组比较，模型组小鼠心肌组织中IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，芒果苷低、高剂量组小鼠心肌组织中上述指标表达水平均有降低趋势，且芒果苷高剂量组小鼠心肌组织中IL-1β、TNF-α mRNA表达水平差异具有统计学意义（$P<0.05$）。结果表明，芒果苷可抑制脓毒症性心肌损伤小鼠心肌组织中炎症因子的表达。

2.5 芒果苷对模型小鼠心肌组织中ROS水平的影响

取“2.4.1”项下相应分组小鼠心肌组织冰冻切片，加200 μL清洗工作液，静置10 min，滴加100 μL DCFH-DA染色工作液，于37 ℃避光孵育30 min；移除染色液，以PBS洗涤2次，加DAPI染色工作液适量，于37 ℃避光孵育10 min；移除染色液，以PBS洗涤2次后，加盖玻片，于激光共聚焦显微镜下拍照。结果见图4。

由图4可知，与正常对照组比较，模型组小鼠心肌组织中ROS水平明显增加；与模型组比较，芒果苷低、高剂量组小鼠心肌组织中ROS水平明显减少。结果表明，芒果苷可有效降低脓毒症性心肌损伤小鼠心肌组织中ROS水平。

3 讨论

脓毒症性心肌损伤的发病机制复杂，目前仍没有特效治疗方法[15]。因此，寻找安全有效的药物具有重要的临床意义。知母总双苯吡酮类和总皂苷类成分均具有抗炎、抗氧化应激、心血管保护等作用[16—17]，但目前对于知母应用于脓毒症性心肌损伤的研究鲜有报道。本研究发现，知母不同活性部位（知母总双苯吡酮、知母总皂苷、知母水提物）均可明显提高脓毒症性心肌损伤模型小鼠的存活率，该结果初步表明知母不同活性部位对脓毒症性心肌损伤均具有改善作用，且以知母总双苯吡酮部位的效果较好。

本课题组前期研究发现，芒果苷、知母皂苷AⅢ和知母皂苷BⅡ在知母中含量较高，且2020年版《中国药典》（一部）以芒果苷和知母皂苷BⅡ作为知母的质控成分[6]。查阅相关文献发现，芒果苷、知母皂苷AⅢ和知母皂苷BⅡ在抗氧化应激、抗炎和保护心脑血管疾病方面的现代药理研究较多[9—11]。因此本研究紧接着对芒果苷、知母皂苷AⅢ和知母皂苷BⅡ这3个单体成分进行药效研究。结果发现，芒果苷和知母皂苷AⅢ均能提高脓毒症性心肌损伤模型小鼠存活率，知母皂苷BⅡ能够延缓小鼠死亡时间，三者均能够改善脓毒症性心肌组织病理形态学损伤，其中芒果苷在提高模型小鼠存活率、延缓死亡时间及减轻心肌病理损伤方面效果更好。同时，芒果苷属于知母总双苯吡酮类成分，这也与知母不同提取部位的药效筛选结果一致。此外，炎症是脓毒症性心肌损伤的潜在诱因，大量炎症介质会诱导ROS的产生，加重心肌损伤[18]。本研究发现，芒果苷干预组小鼠心肌

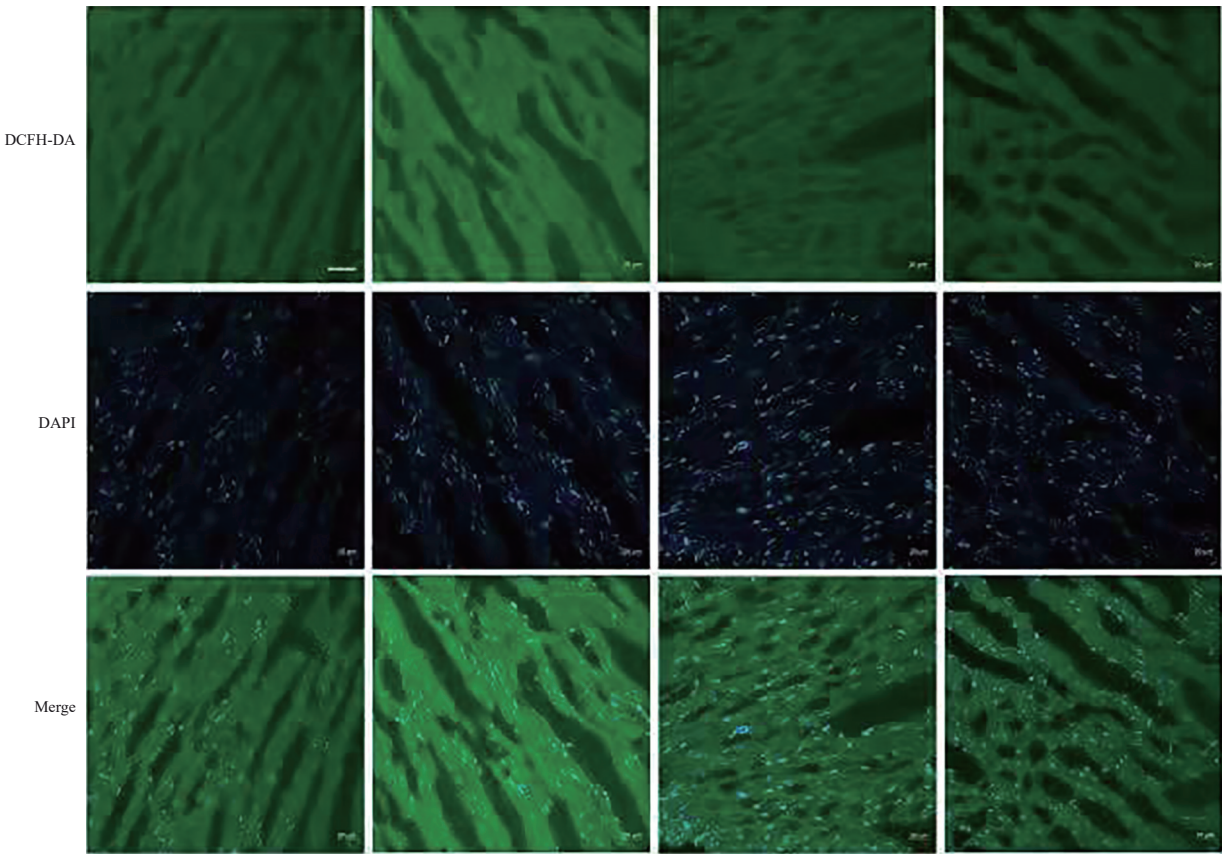


图4　芒果苷对脓毒症性心肌损伤模型小鼠心肌组织中ROS水平影响的显微图（×400）

组织中IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA的表达水平和ROS水平均较模型组降低，表明芒果苷可通过下调小鼠心肌组织中炎症因子以及ROS水平来改善脓毒症性心肌损伤。

综上，知母提取部位能够改善脓毒症性心肌损伤，且知母总双苯吡酮类成分效果较好；双苯吡酮类成分中的芒果苷可能为知母改善脓毒症性心肌损伤的核心有效活性成分，其可通过下调小鼠心肌组织中炎症因子及ROS水平改善脓毒症性心肌损伤。本研究进一步揭示了知母及其双苯吡酮类成分芒果苷治疗脓毒症性心肌损伤的可能性，扩大了中药知母及中药有效活性成分的应用范畴。但对于芒果苷改善脓毒症性心肌损伤的具体作用机制尚不明确，因此仍需进一步研究。并且，本研究目前仅针对研究较多且含量较高的单体成分进行了探究，对于知母中其他单体成分改善脓毒症性心肌损伤的药效作用也有待进一步研究证实。

参考文献

[1] BEESLEY S J，WEBER G，SARGE T，et al. Septic cardiomyopathy[J]. Crit Care Med，2018，46(4)：625-634.

[2] 朱君瑶. 四逆汤合升陷祛瘀汤对脓毒症心肌抑制患者的干预作用[D]. 广州：广州中医药大学，2021.

[3] 杨飞，石辉，王少华，等. 右美托咪定对脓毒症心肌病患者心脏功能影响的超声改变[J]. 中国临床医生杂志，2021，49(10)：1169-1172.

[4] 赵国桢，郭玉红，李博，等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志，2017，42(8)：1423-1429.

[5] 王东东，吴彦青，王晓鹏，等. 脓毒症心肌损伤机制及中医药诊疗现状[J]. 北京中医药，2018，37(2)：186-191.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：222-223.

[7] 韩保昇. 日华子本草：辑释本[M]. 尚志钧，辑复. 合肥：安徽科学技术出版社，2005：61-62.

[8] 丁美林. 知母粗提物制备及抗快速性心律失常药效学初步研究[D]. 上海：上海中医药大学，2020.

[9] 刘国銮，雷建军，龙朕，等. 芒果苷对心肌梗死后慢性心衰大鼠的保护作用及对Nrf2/HO-1信号通路的影响[J]. 解剖科学进展，2022，28(1)：26-30.

[10] 武双敏，李泽运，侯书涵，等. 知母皂苷BⅡ药理活性及作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报，2021，35(6)：92-96.

[11] 常青祺，陈龙，廖雅芳，等. 知母皂苷AⅢ调控代谢抗脑胶质瘤生长的机制研究[J/OL]. 中国中药杂志，2022，47(24)：6679-6686[2022-10-31]. http：kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20220728.401.

[12] LI Y，FENG Y F，LIU X T，et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis[J]. Redox Biol，2021，38：101771.

（下转第39页）