假马齿苋活性成分及其衍生物对神经系统疾病的保护作用研究进展

梁绿圆[1,2]，曹佳蕾[1,2]，赵紫琳[2]，祁翼帆[2]，王燕华[1,2]，方上明[2]，董帅彬[2]，王云凯[3]，谭祥汉[4]，魏炳琦[5]，马丙祥[1,2*]，崔洁琼[1,2*]

（1. 河南中医药大学 第一附属医院 儿科医院，河南 郑州 450099；
2. 河南中医药大学 儿科医学院，河南 郑州 450046；
3. 澳门科技大学 中医药学院，澳门 999078；
4. 美国康奈尔大学 威尔医学院，纽约 10065；
5. 河南省中医院（河南中医院大学 第二附属医院），河南 郑州 450002）

[摘要] 假马齿苋 *Bacopa monnieri* 为玄参科假马齿苋属植物，用药历史悠久，是多个国家的传统药用植物。神经系统疾病因其造成广泛神经功能损害，已构成重大公共卫生挑战，得到世界关注。古代假马齿苋被记载用于治疗认知记忆损伤，近年多项研究揭示假马齿苋神经保护作用的药理机制和功效靶点，但其活性成分的分子机制尚未系统总结。该文首次整合其核心成分在多种神经系统疾病中的作用靶点，总结了假马齿苋及其活性成分和衍生物在多种神经系统疾病的药理机制，通过多靶点互作发挥神经保护作用，为开发针对阿尔茨海默病、癫痫等疾病的植物药提供新策略，以期为假马齿苋的食品、保健食品及药品开发应用提供科学参考。

[关键词] 假马齿苋；活性成分；神经系统疾病；神经退行性疾病；神经发育障碍性疾病；药理作用

Research progress in neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* active components and derivatives in neurological disorders

LIANG Lyu-yuan[1,2], CAO Jia-lei[1,2], ZHAO Zi-lin[2], QI Yi-fan[2], WANG Yan-hua[1,2], FANG Shang-ming[2], DONG Shuai-bin[2], WANG Yun-kai[3], TAN Xiang-han[4], WEI Bing-qi[5], MA Bing-xiang[1,2*], CUI Jie-qiong[1,2*]

(1. *Pediatric Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450099, *China*; 2. *School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*; 3. *Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macao* 999078, *China*; 4. *Weill Cornell Medicine, Cornell University, New York* 10065, *USA*; 5. *Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine* (*the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*), *Zhengzhou* 450002, *China*)

[Abstract] *Bacopa monnieri*, a plant of Scrophulariaceae, has a long history of medicinal use and is recognized as a traditional medicinal herb in multiple countries. Neurological disorders, due to their extensive damage to neural functions, have become a major

[收稿日期] 2025-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目（81973904）；国家自然科学基金青年科学基金项目（81904252）；国家中医药传承创新中心科研专项（2023ZXZX1060）；河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG-ZYX06-202144，STG-ZYXKY-2020023）；2023 年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题（HSRP-DFCTCM-2023-2-08）；河南省中医药科学研究专项（2023ZY2057）；河南省重点研发与推广专项（科技攻关项目）（232102311208）

[通信作者] * 马丙祥，教授，博士生导师，主要从事中医药防治儿童神经精神疾病研究，E-mail: mbx1963@126.com；* 崔洁琼，博士，助理研究员，主要从事中医药防治儿童神经精神疾病研究，E-mail: jieqiongcui@163.com

[作者简介] 梁绿圆，硕士研究生，E-mail: 1292617868@qq.com

public health challenge and garnered worldwide attention. In ancient times, *B. monnieri* was documented for treating cognitive and memory impairments. Recent studies have elucidated its pharmacological mechanisms and therapeutic targets underpinning the neuroprotective effect. However, the molecular mechanisms of its active ingredients have not been systematically summarized. This study is the first to integrate the target sites of its core ingredients across multiple categories of neurological disorders. It summarizes the pharmacological mechanisms of *B. monnieri* as well as its active ingredients and derivatives in various neurological diseases, which exert neuroprotective effects through multi-target interactions. This paper provides novel strategies for developing botanical drugs targeting diseases like Alzheimer's and epilepsy and aims to offer evidence-based guidance for the development and application of *B. monnieri* in functional foods, health supplements, and pharmaceuticals.

[Key words] *Bacopa monnieri*; active ingredients; neurological disorders; neurodegenerative diseases; neurodevelopmental disorders; pharmacological effects

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20251011.703

神经系统疾病，包括神经发育障碍性疾病、脑血管疾病、神经退行性疾病、神经系统感染、神经免疫系统疾病、外周神经系统疾病、创伤损伤和神经系统癌症等，会破坏大脑发育，损害大脑、脊髓或外周神经，以及造成神经功能受损、认知缺陷和情绪紊乱等[1]。2021 年，全球约有 43.1%的人口患有神经系统健康问题，并有 1 110 万人死于神经系统疾病，随着世界人口增长和人口老龄化，神经系统疾病造成的负担将激增[1]。目前治疗神经系统疾病药物的开发多从发病机制出发，包括抑制乙酰胆碱酯酶、激活多巴胺能、溶解蛋白斑块、诱导细胞凋亡等[2]。然而目前的药物治疗多存在不良反应大、耐受性低、效率低的问题。植物来源的天然化合物在神经系统疾病的治疗作用被广泛研究，具有成为更好、更安全的替代治疗方法的潜力。近年来，关于假马齿苋在神经系统疾病的治疗作用得到国内外广泛关注，已有研究对假马齿苋及其活性成分在治疗认知记忆损伤、老年痴呆、癫痫、抑郁等疾病的潜在作用进行探索[3]。为进一步发掘假马齿苋的神经保护作用和相关药物开发，本文对假马齿苋在神经系统疾病的研究和应用情况进行综述。

1 假马齿苋的命名与药用价值

假马齿苋 *Bacopa monnieri*（L.）Wettst. 是玄参科 Scrophulariaceae 假马齿苋属 *Bacopa* Aubl. 植物，主要分布在热带和亚热带地区的水边、湿地及沼泽地等地，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重要的药用植物，在越南、泰国等的医学体系中也较常应用。假马齿苋冠以“马齿苋”（马齿苋科植物马齿苋 *Portulaca oleracea* L. 的干燥地上部分）之名说明二者直观形态相似但并非一物，二者均为一年生的匍匐草本，叶片多为匙形或倒卵形，肥厚肉质，互生或近对生，茎肉质多分支，但 *B. monnieri* 常呈紫红色，节上生根，*P. oleracea* 则常呈淡紫红色，卧地蔓延。尤其二者的花有巨大差别，*B. monnieri* 腋生，花冠唇形，通常为蓝色或白色，喜生于湿地、水田边、沟渠旁，而 *P. oleracea* 顶生，无花瓣苞片，黄色，耐旱，常见于菜园、农田、路边。民间俗称假马齿苋为白花猪母菜，味微甘、淡、寒，功善清热凉血、解毒消肿，内服以治痢疾、目赤肿痛、丹毒、疮疡肿痛，外用以治象皮肿[4]。现代研究表明，*B. monnieri* 多种药理成分，如假马齿苋苷 A（bacoside A）、假马齿苋苷 B（bacoside B）、假马齿苋苷Ⅰ（bacopaside Ⅰ）、假马齿苋苷Ⅱ（bacopaside Ⅱ）、假马齿苋皂苷Ⅻ（bacopasaponin Ⅻ）、假马齿苋皂苷 C（bacopasaponin C）、白桦脂酸（betulinic acid）、车前草苷 B（plantainoside B）等，可通过调节神经传递，促进神经发生，增强神经元可塑性，调控细胞内信号传导，影响表观遗传修饰，改善脑血流，优化能量代谢，纠正蛋白质错误折叠，调节神经内分泌系统及抑制异常细胞凋亡等发挥神经保护作用[5-6]，具体见图 1。

2 假马齿苋活性成分治疗神经系统疾病的药理机制

2.1 神经退行性疾病

2.1.1 减少病理性蛋白质聚集 神经退行性疾病（NDDs）中存在 α-突触核蛋白（α-syn）聚集、Tau 蛋白聚集、β-淀粉样蛋白（Aβ）斑块聚集等环节的重叠，*B. monnieri* 多种活性成分可参与减少病理性蛋白质聚集发挥神经保护作用。α-syn 聚集是帕金森病的重要病理特征，假马齿苋提取物可减少α-syn 聚集，并通过抗炎和抗氧化作用发挥神经保护作用[7]。Tau 蛋白的过磷酸化导致 Tau 蛋白病变，是 NDDs 的重要标志。分子对接研究发现 bacopaside Ⅱ与 bacopaside Ⅻ可与高磷酸化 Tau 蛋白的 R2 重复结构域结合[8]，假马齿苋皂苷 G（bacopasaponin G）和假马齿苋皂苷 N2（bacopasaponin N2）可与 Tau 蛋白激酶Ⅰ（TPKⅠ）和半胱天冬蛋白酶-3（Caspase-3）受体结合[9]，bacopaside Ⅱ也能与 Tau 蛋白关键磷酸化调控酶微管亲和力调节激酶 4（MARK4）结合[10]，靶向抑制上述关键靶点，发挥阻断 Tau 蛋白异常磷酸化的潜力。此外，体外实验发现 *B. monnieri* 提取物可以减少神经生长因子（NGF）剥夺的 PC12 细胞中 Tau 蛋白异常磷酸化和积累[11]。Tau 的磷酸化和脱磷酸之间的平衡由多种蛋白酶调节，如糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β）和蛋白质磷酸酶 2A（PP2A）。*B. monnieri* 乙醇提取物抑制 GSK-3β 的磷酸化，降低磷酸化 Tau 蛋白负荷，在体外抑制 Tau 蛋白聚集，此外也能恢复 NUP359 的排列，恢复核运输，发挥保护 DNA 的潜在作用[12]。

Aβ 的积累与聚集是 NDDs 的另一病理事件，*B. monnieri* 及其活性成分可以多层面干预 Aβ 的产生、聚集和毒性作用。

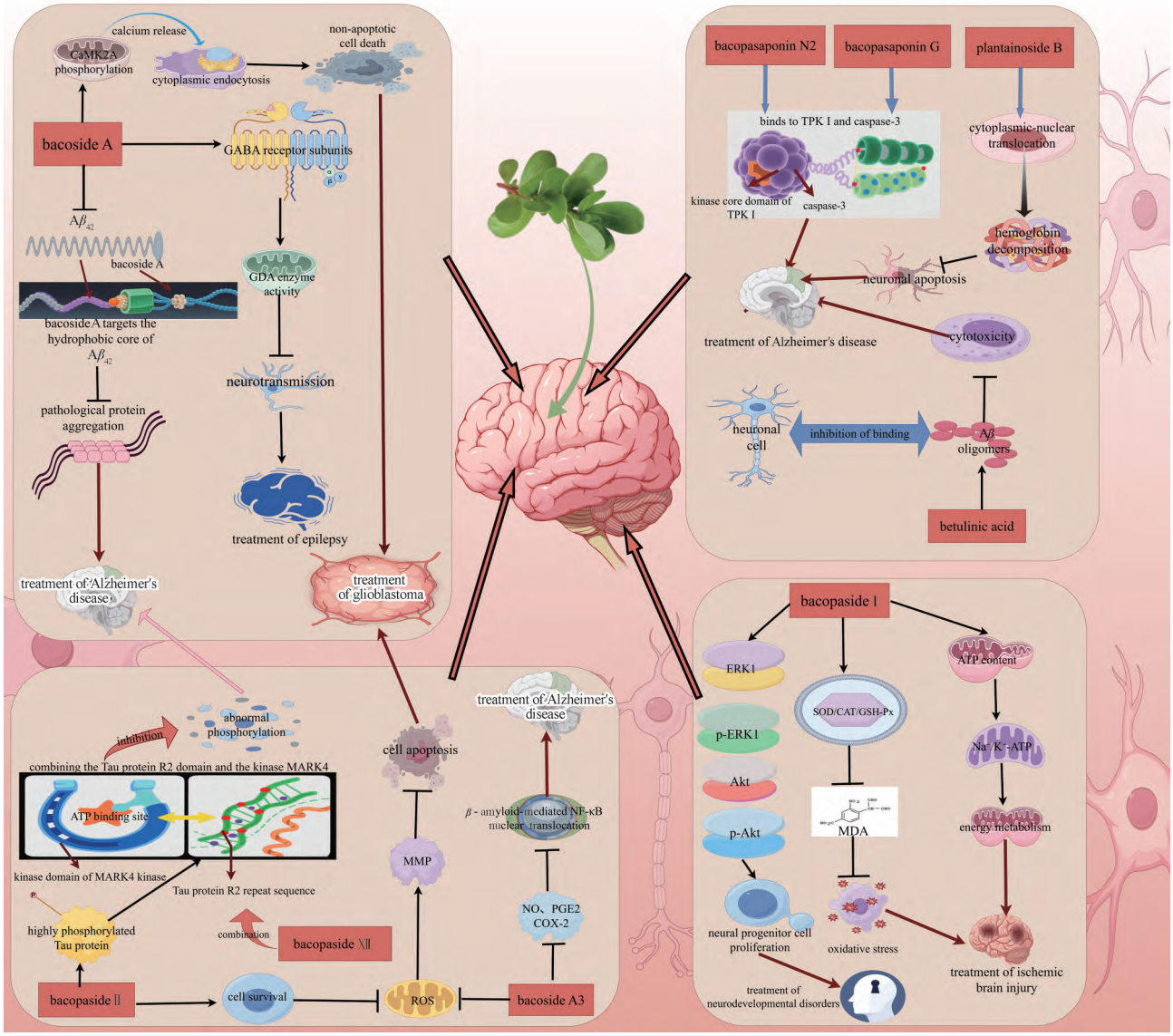

图 1 *Bacopa monnieri* **活性成分对神经系统疾病的治疗作用**

Fig.1 Therapeutic actions of *Bacopa monnieri* active ingredients against neurological disorders

B. monnieri 提取物在脂多糖(LPS)诱导神经毒性的人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 细胞可显著减少 Aβ 淀粉样前体蛋白(APP)表达,并提高细胞存活率,减缓神经元损伤中,防止 Aβ 的产生[13]。淀粉样蛋白前体蛋白质裂解酶-1(BACE-1)是将 APP 异常剪切生成 Aβ 的关键酶,*B. monnieri* 提取物可减少 BACE-1 活性,从而减少 APP 异常剪切,抑制 Aβ 蛋白聚集的形成[14]。bacoside A 可抑制 $A\beta_{42}$ 寡聚体组装成成熟的纤维,并阻断寡聚体与神经细胞膜的异常相互作用,显著降低了 $A\beta_{42}$ 诱导的细胞毒性[15]。plantainoside B 能有效改善 Aβ 诱导的小鼠认知障碍,其具体机制在于直接结合 Aβ 寡聚体,延缓其聚集为有毒原纤维,阻断 Aβ 与神经元膜结合,也能减少细胞内钙离子失衡和线粒体功能障碍,减轻神经元损伤[16]。*B. monnieri* 提取物可抑制 GSK-3β 活性和恢复 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路,抑制 $A\beta_{42}$ 诱导的异常 Tau 蛋白磷酸化,去除海马区域淀粉样斑块,促进神经细胞存活[17]。*B. monnieri* 可通过调节与阿尔茨海默病(AD)密切相关的关键通路,包括细胞外基质组织、白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 等信号传导,并恢复色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO2)和 FOS 样抗原 1(FOSL1)等 $A\beta_{42}$ 调控蛋白的表达水平,发挥神经保护作用[18]。

2.1.2 改善突触和神经元网络功能障碍 *B. monnieri* 可通过调节突触传递、神经递质平衡、促进神经再生等多途径、多靶点修复突触功能障碍和神经元网络稳态。*B. monnieri* 提取物可调节 AMPA 受体 GluR1/GluR2 亚基表达[19] 以及

NMDAR 受体磷酸化或亚基表达[20-21]，抑制乙酰胆碱酯酶（AChE）活性，上调环磷酸腺苷（cAMP）应答元件结合蛋白（CREB）表达，促进脑源性神经营养因子（BDNF）转录，减少神经元损伤。*B. monnieri* 提取物可有效调节突触功能中的关键蛋白，包括突触前蛋白突触结合蛋白 1（SYT1）、突触素（SYP）和突触后蛋白 α-钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ（aCaMKⅡ）、突触后密度蛋白 95（PSD-95）、受体调节蛋白跨膜 AMPA 受体调节蛋白 γ-2（TARPγ-2）、与 C 激酶相互作用蛋白 1（PICK1）[19,22]。

B. monnieri 也可通过表观遗传机制调节突触可塑性。*B. monnieri* 提取物可通过调节重组蛋白的甲基化调控载脂蛋白 E 受体 2（ApoER2）剪切，促进 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）与突触后密度蛋白-95（PSD-95）的激活和相互作用，以诱导 BDNF 表达，调节突触可塑性[23]。*B. monnieri* 标准化提取物 CDRI-08 上调组蛋白乙酰化（Ac-H3、Ac-H4）和转录共激活因子 p300，抑制海马体的组蛋白去乙酰化酶（HDACs）和蛋白磷酸酶（PP1α、PP2A），增加海马体中脑衍生的 BDNF 外显子Ⅳ mRNA[24]，并通过 miR124 调节 CREB 蛋白[25]。此外，*B. monnieri* 可能通过提高海马齿回中的 BDNF 蛋白表达及 CREB 磷酸化，增加齿回中的细胞增殖和神经母细胞分化，促进神经发生[26]。

2.1.3 减轻氧化应激和神经炎症 神经元依赖线粒体氧化磷酸化生成 ATP 以维持功能，线粒体功能障碍导致的能量代谢失衡和氧化损伤是 NDDs 的重要驱动因素。*B. monnieri* 可通过修复神经元能量代谢损伤与抑制氧化应激，改善 NDDs 的病理进程。*B. monnieri* 可减轻谷氨酸毒性引发的氧化应激和内质网应激，保护线粒体膜电位，防止线粒体渗漏[27]，也可通过抗氧化抑制线粒体嵴损伤和基质稀释，增加健康线粒体数量[28]，保护线粒体功能。

B. monnieri 提取物恢复 ATP 酶系统（Na^+-K^+-ATP 酶）活性，提升大脑的 ATP 含量和总腺嘌呤核苷酸水平，纠正能量代谢[5]，也可增强超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）和活性，降低脂质过氧化，并减轻线粒体损伤[29]。*B. monnieri* 提取物可清除自由基、抑制脂质过氧化、增加谷胱甘肽水平、抑制诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、一氧化氮（NO）等炎症因子表达，减少黑质区域的胶质纤维酸性蛋白（GFAP）阳性星形细胞，通过抗氧化和抗神经炎症，保护多巴胺神经元[30]。也有研究发现 *B. monnieri* 活性物质槲皮素对 LPS 刺激的 NO 产生具有抑制潜力，并下调了环氧合酶-2（COX-2）和 iNOS 基因的表达[31]。

核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）是调控细胞抗氧化和抗炎反应的关键转录因子，*B. monnieri* 可靶向调控 Nrf2 相关通路，在多种 NDDs 中发挥神经保护作用。分子对接和体内实验发现 *B. monnieri* 甲醇提取物和活性成分 bacopaside Ⅻ、bacopaside A 等可与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1（Keap1）蛋白结合，降低 Keap1 蛋白表达，抑制 Nrf2 泛素化降解，促进 Nrf2 核转位，调节 Keap1/Nrf2 通路下游抗氧化基因表达，减轻氧化应激损伤，调节神经递质，改善神经元形态和认知功能[30,32]，*B. monnieri* 提取物也进一步促进 Nrf2 与抗氧化反应元件（ARE）结合，上调Ⅱ相解毒酶基因，包括血红素加氧酶-1（HO-1）和谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基（GCLC）以及下游蛋白表达，清除活性氧（ROS）[33-34]。其中活性成分贝特林酸也被证实可上调 Nrf2/HO-1 信号通路，减少氧化应激和神经炎症水平，并调节神经递质，降低谷氨酸活性，发挥神经保护作用[35]。*B. monnieri* 亦可通过抗氧化减轻 DNA 损伤，*B. monnieri*甲醇提取物被发现对过氧化氢（H_2O_2）和 NO 诱导的细胞毒性具有保护作用，通过清除自由基，减少 DNA 裂解能力，减少 DNA 损伤[36]。

神经炎症是 NDDs 的重要病理机制，小胶质细胞异常激活会产生促炎因子，如 IL-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子-α（TNF-α），直接或间接诱发蛋白质 Tau 和 Aβ 的聚类、突触功能丧失、认知和记忆力下降、神经元细胞死亡和线粒体损伤，加重神经损伤。*B. monnieri* 提取物可抑制小胶质细胞释放炎症细胞因子，下调核因子 κB（NF-κB）表达[13,33]，降低 TNF-α、IL-6、IL-1β、iNOS、COX-2 等促炎因子和趋化因子 MCP-1 等的表达[14,37-38]，干预炎症信号通路激活，并抑制多种与脑部炎症相关的酶类表达，包括 Caspase-1、Caspase-3 和 MMP-3[38]，以减轻神经系统炎症。此外，bacopaside A3 也被发现可降低 iNOS、COX-2、前列腺素 E2（PGE2）等关键炎症因子水平，减少 NF-κB 的核转位，抑制 ROS 生成，降低由 Aβ 积累诱导的慢性炎症和氧化应激[39]，提示其可能是 *B. monnieri* 发挥神经炎症的关键活性物质。

2.1.4 调节细胞凋亡 *B. monnieri* 及其活性成分，可通过调控细胞周期、线粒体功能、自噬活化、细胞凋亡通路等调控神经元生存，发挥神经保护作用。在调控细胞周期层面，苯并[a]吡烯可诱导原发性胎儿星形细胞（IMPHFA）的 G_2 期停止，从而影响细胞增殖。*B. monnieri* 可逆转细胞周期停止，并恢复正常细胞周期[40]。*B. monnieri* 也可通过调节线粒体损伤和相关的线粒体功能障碍发挥抗凋亡作用。促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）相关 X 蛋白（Bax）与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的比例被认为是线粒体功能障碍导致细胞凋亡的关键因素。研究发现 *B. monnieri* 提取物可下调节 Bax 蛋白和上调 Bcl-2 蛋白[41]，调节 Bax/Bcl-2 比例失衡，减少细胞凋亡并促进神经保护。Caspase-3 也参与到细胞凋亡中。*B. monnieri* 提取物及 bacopaside A 可抑制 Caspase-3 活性[12,38]，减少细胞凋亡，促进神经保护。*B. monnieri* 也通过激活自噬进行神经保护，主要是诱导自噬依赖性线粒体选择降解，促进受损线粒体的清除，减轻苯并[a]吡烯引起的氧化应激、线粒体损伤和细胞毒性[42]。

2.2 神经元兴奋性异常疾病

癫痫发作是神经元活动突然和暂时同步的结果。癫痫时，GABA 受体表达下调，谷氨酸系统过度激活，导致神经元

过度兴奋和癫痫发作。变化在细胞兴奋性的平衡中发挥关键作用，GABA 和谷氨酸之间的平衡被破坏，向兴奋方向转移，会导致癫痫发作[43]。*B. monnieri* 提取物及其活性成分 bacopaside A 可穿过血脑屏障，调节 GABA_A 受体亚基（如 α1、γ、δ）和 GABA_B 受体的表达，恢复 GABA 合成酶的活性，增强抑制性神经递质传递，减轻癫痫症状[44-47]。此外，*B. monnieri*也可调节谷氨酸系统，上调癫痫大鼠 NMDAR1 亚基和代谢性谷氨酸受体（mGluR5 和 mGluR8）的基因表达，减少癫痫发作引发的神经损伤[48-50]。在癫痫大鼠模型中，5-羟色胺（5-HT）2C 受体表达上调，伴随肌醇三磷酸（IP3）的升高，可能导致与癫痫相关的情绪和认知障碍。*B. monnieri* 提取物能显著降低癫痫大鼠大脑皮质、小脑以及海马等组织中 5-HT2C 受体表达和 IP3 水平，改善相关行为障碍[48,51-52]。反复癫痫发作会引起新陈代谢和兴奋性增加，*B. monnieri* 和 bacopaside A 能降低癫痫大鼠肌肉中 AChE 及苹果酸脱氢酶（MDH）活性和减少血清胰岛素及三碘甲状腺原氨酸（T3）水平，调节癫痫大鼠外周神经系统的代谢紊乱和兴奋性的增强，以预防癫痫发生[53]。此外，表观遗传也参与到癫痫的发病中，有研究探索了 *B. monnieri* 通过表观遗传干预癫痫的潜在药理机制，*B. monnieri* 中含有的 miRNA 可能通过表观遗传机制调节 SCN1A 钠通道和 CLCN5 氯通道相关基因表达，抑制与癫痫发作相关的 miRNA，减少 DNA 甲基化异常，增强 NMDA 受体 GluN2A 亚基表达，减轻癫痫引起的认知障碍[54]。

2.3 神经发育障碍性疾病

神经发育障碍性疾病是一类以认知缺陷和稳定疾病过程为特征的脑发育障碍，其中海马发育异常与社会、记忆和空间认知密切相关。*B. monnieri* 及活性 bacopaside Ⅰ可能通过调节 ERK1/2 和 Akt 信号通路促进海马体齿回神经祖细胞增殖，改善青春期小鼠的学习记忆能力[55]。神经炎症与氧化应激也是神经发育障碍性疾病的风险因素。在丙戊酸诱导的孤独症谱系障碍（ASD）大鼠模型中，*B. monnieri* 标准化提取物 BacoMind 表现出显著的抗氧化性（增加 GSH、SOD、CAT，降低 MDA 水平）和抗炎性（降低 IL-1β、IL-6、TNF-α），抑制 AMPA 受体 mRNA 和蛋白表达，改善 ASD 样行为[56]。临床证据亦证实 *B. monnieri* 的神经保护作用。在 6～14 岁儿童和青少年中应用 *B. monnieri* 标准化提取物 CDRI-08 可改善注意力不集中、多动、冲动症状和相关的认知、情绪和睡眠问题[57-58]。也有临床研究发现每日服用 225 mg *B. monnieri* 提取物 SBME 可改善在 6～12 岁的注意缺陷多动障碍（ADHD）儿童中多动躁动、注意缺陷、学习困难等精神问题[59]。

2.4 获得性中枢神经系统损伤

2.4.1 缺血缺氧性损伤 缺血性脑损伤涉及氧化应激、能量代谢障碍、胶质细胞介导的炎症反应和程序性细胞死亡等病理过程，既往研究发现 *B. monnieri* 可通过上述途径靶向干预，近年来发现 bacopaside Ⅰ在治疗缺血性脑损伤中可发挥关键作用。bacopaside Ⅰ可通过增加大脑 ATP 含量、能量电荷、总腺嘌呤核苷酸、Na^+-K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP 酶活性，调节氧化应激指标，有效改善缺血后能量代谢紊乱和氧化应激[60]。bacopaside Ⅰ通过蛋白激酶 C 和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路保护神经元细胞免受缺氧和葡萄糖剥夺引起的损害，改善认知缺陷[61]。

2.4.2 中毒性损伤 朊病毒蛋白（PrP）是传染性海绵状脑病（TSE）的致病物质，bacopaside A 可加速朊病毒蛋白（$PrP_{106-126}$）的淀粉样蛋白片段的纤维形成，减少其与细胞膜的相互作用，并降低神经毒性[62]。脑苷脂硫酸转移酶（CST）被认为是开发治疗异染性脑白质营养不良的靶向蛋白，通过虚拟筛选方法发现来源于 *B. monnieri* 的豆甾烯醇是 CST 的有效抑制剂，提供新的候选药物[63]。甲基汞（MeHg）是一种环境污染物，MeHg 暴露会降低小脑的 DNA 和 RNA 含量。*B. monnieri* 可缓解 MeHg 诱导的神经毒性，恢复小脑中 DNA 和 RNA 的量，恢复运动活动和空间短期记忆[64]。

百草枯中毒会引起氧化应激、损伤线粒体功能、诱导细胞凋亡等，增加患帕金森病的风险。*B. monnieri* 提取物可显著降低氧化应激标志物（如 ROS、MDA、HP）水平，增强抗氧化酶（如 SOD、CAT、GPx）水平，此外也提升酪氨酸羟化酶（TH）和抗氧化防御系统（如 γ-GCS、Trx1），并抑制 Akt 和热休克蛋白 90（HSP90）蛋白异常激活，恢复多巴胺水平和胆碱能酶活性，改善线粒体功能，改善运动障碍和行为异常[65-67]。此外，bacopaside Ⅰ减轻了百草枯诱导的氧化应激和细胞凋亡并促进神经细胞增生，改善百草枯中毒诱导的脑损伤[68]。*B. monnieri* 可抑制 c-Jun 氨基末端激酶（Jnk）活化和 Caspase-3 的裂解，调控凋亡相关基因（Jnk、Caspase-3、Damb、Nrf2）表达，抑制细胞凋亡[69]。

阿片类药物成瘾与神经元细胞的氧化应激损伤有关。*B. monnieri* 甲醇提取物可清除氧自由基，减轻小脑由吗啡引起的组织病理学变化[70]。此外，*B. monnieri* 还能发挥对阿片类药物的肝肾保护作用，改善吗啡戒断的生理症状及抑郁表现[70]。

2.5 神经系统肿瘤

脑及神经系统肿瘤是常见的中枢神经系统疾病，是指发生在脑组织、脊髓、脑（脊）膜和中枢神经系统其他部位的肿瘤[71]。*B. monnieri* 提取物及其活性成分，可通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡等，发挥对神经系统肿瘤的治疗潜力[72]。在神经母细胞瘤 SH-SY5Y 和 N2a 细胞模型，*B. monnieri* 活性成分可增加抗氧化酶、降低 ROS 水平、恢复线粒体膜电位、抑制 Caspase-3 活性，减轻氧化应激和抑制细胞凋亡[73-74]。在胶质母细胞瘤（GBM）模型中，bacopaside A 可激活钙/钙调蛋白依赖激酶Ⅱ A（CaMK2A）磷酸化，促进内质网钙释放，触发大量胞饮作用，导致细胞膜破裂和非凋亡性细胞死亡[75]。bacopaside A 也可诱导 Sub-G_0/G_1 期细胞累积和 DNA 片段化，降低线粒体膜电位，抑制 Notch1 通路激活

HES1,从而诱导细胞凋亡[76]。*B. monnieri* 可通过激活细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路(ERK/MAPK)和 PI3K/Akt 信号通路保护 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞免受过氧化叔丁醇(TBHP)诱导的细胞死亡[77]。

2.6 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛是指源于神经系统病理的疼痛。其症状包括自发和刺激性引起的疼痛感,表现为感觉异常、阵发性疼痛、痛觉亢进(疼痛感明显增强)或异动症(非有害刺激引起疼痛)[78]。*B. monnieri* 水提取物可通过血清素能神经元、去甲肾上腺素能神经元和阿片性系统等多种疼痛途径在急性和慢性疼痛条件下都表现出镇痛活性[79]。*B. monnieri* 在动物研究中已显示出对化学诱导的强直性内脏伤害性疼痛和急性阶段性热伤害性感受的缓解作用[80]。此外,*B. monnieri* 可以减轻阿片类药物的耐受性,增强不耐受动物中阿片类药物诱导的抗神经痛,并具有类似吗啡的镇痛效果,但对其自身镇痛效果产生任何耐受性[80-81]。有研究发现 *B. monnieri* 可缓解包括静态、动态、冷、热和机械性等多种类型疼痛[82]。此外,*B. monnieri* 的抗痛作用可能通过多种神经递质系统实现,如其提取物可调控谷氨酸能受体、酸敏感离子通道(ASIC)、瞬时受体电位(TRP)通道等多条疼痛通路发挥镇痛作用[83]。

2.7 代谢性脑病

肝性脑病(HE)是慢性肝衰竭(CLF)引起的小脑功能受损,表现为运动障碍、认知障碍和睡眠周期紊乱的神经精神症状,其发病机制在于 NMDAR 的过度激活。神经元一氧化氮合成酶(nNOS)细胞凋亡途径介导 NMDAR 引发兴奋毒性。*B. monnieri* 标准化提取物 CDRI-08 在 CLF 大鼠模型中可调节 NMDAR 亚基表达,恢复 NR2A/NR2B 比例,降低神经元 nNOS 和 NO 水平,并调节 Bcl-2/Bax 比例,减轻神经元凋亡,防止与 HE 相关的神经化学改变[84]。CDRI-08 也可通过恢复 BDNF-原肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)信号通路表达,促进海马齿状回区域神经干细胞的增殖与分化,恢复海马神经发生[85]。新生儿低血糖可能会造成严重的运动和认知障碍。在新生儿低血糖的大鼠实验模型中,*B. monnieri* 提取物可通过多巴胺 D1/D2 受体表达、cAMP 信号表达,纠正 Bax 表达上调和 SOD 下调以改善神经元死亡,降低氧化应激和细胞凋亡,缓解运动和认知障碍[86]。糖尿病会增加氧化应激,改变突触可塑性,引起记忆力下降。CDRI-08 可降低血糖水平和改善胰岛素抵抗,并通过调节海马 AMPA 受体及突触后膜结构,改善氧化应激和突触可塑性,恢复糖尿病引起的认知缺陷[87]。

2.8 精神障碍疾病

精神分裂症等精神障碍常伴有兴奋-抑制平衡神经递质功能障碍。*B. monnieri* 增加前额叶皮层和纹状体中负责在突触膜上运输谷氨酸的囊泡性谷氨酸转运体(VGLUT1、VGLUT2、VGLUT3)[88-89],调节 NMDA 受体及其亚基 NMDAR1 表达[90-91],调控 GABA_A 受体 α1 亚基表达[92],恢复兴奋-抑制平衡,改善精神分裂症的认知缺陷。氧化应激在精神障碍发病中发挥重要作用。γ-氨基丁酸是一种抑制性神经递质,通过激活缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)来调节缺氧期间的大脑兴奋性。*B. monnieri* 提取物可调节 HIF-1α 信号通路,降低 HIF-1α 及其下游靶点葡萄糖转运体-1(GLUT-1)和促红细胞生成素(EPO)表达,增加 γ-氨基丁酸受体亚基-α1(GABAAR-α1)水平,增加抗氧化酶(SOD、CAT、GPx)活性,降低 ROS 和脂质过氧化水平,以治疗缺氧引起的焦虑[93]。*B. monnieri* 提取物可降低血浆中炎症因子、皮质醇和 artemin 蛋白水平,并上调海马和前额叶皮层中 BDNF 的表达,发挥抗抑郁神经保护作用[94]。在慢性不可预测应激(CUMS)诱导的抑郁症大鼠模型中,*B. monnieri* 可通过上调 BDNF 表达,激活 Akt 和 CREB 信号通路,促进神经元存活和突触可塑性[95]。慢性应激是多种精神障碍的诱因。*B. monnieri* 提取物可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,上调促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮水平,并恢复神经递质受体表达和上调神经营养因子表达,减轻氧化应激和细胞凋亡,促进神经发生,缓解应激反应和焦虑样行为[96-97]。

3 结论与展望

近年来,随着 *B. monnieri* 及活性成分和衍生物的药理作用研究的不断开展,*B. monnieri* 提取物和主要活性成分的神经保护作用已得到动物模型和临床研究的验证。*B. monnieri* 在多种神经疾病中通过减少病理性蛋白聚集,改善突触可塑性,调控神经递质释放,抗神经炎症和氧化应激,修复神经元损伤,促进神经元再生等药理作用,发挥“抗神经炎症-抗氧化应激-恢复神经元功能”作用,进而在多种致病因素交叉的神经系统疾病中改善记忆缺陷、增强学习能力、减少焦虑抑郁、预防癫痫发作。另外,*B. monnieri* 的神经保护作用与其活性成分的结构特征密切相关。bacopaside A、bacopaside Ⅰ等三萜皂苷类含疏水性三萜骨架与亲水性糖基,可通过血脑屏障,靶向调控 Aβ 聚集(bacopaside A 抑制 $A\beta_{42}$ 纤维化等)、Tau 磷酸化(bacopaside Ⅱ结合 MARK4 等)及突触可塑性(bacopaside Ⅰ激活 ERK/Akt 通路等)。黄酮类(槲皮素等)酚羟基结构赋予强抗氧化活性,通过清除 ROS、抑制 iNOS/COX-2 表达减轻神经炎症。甾醇类(豆甾烯醇等)刚性甾核可特异性结合靶蛋白(脑苷脂硫酸转移酶等),抑制病理蛋白活性。未来需通过结构修饰(糖基化改造、纳米载体递送等)优化生物利用度,增强靶向性。

然而,*B. monnieri* 在神经系统疾病中的研究仍存在一些亟待解决的问题制约其扩展临床应用。首先,*B. monnieri* 及其活性成分的质量标志物、生物利用度和药代动力学尚不清楚。目前关于 *B. monnieri* 的生物活性标志物的研究报道较少,关于其入血成分、代谢产物、血药浓度等及通过血脑屏障干预中枢神经系统等的复杂药理机制尚未系统研究。其次,*B. monnieri* 神经保护作用的分子靶点和具体作用环节尚未

完全系统阐明，目前通过分子生物学和动物模型已初步揭示 *B. monnieri* 干预神经系统疾病的部分机制，然而多数研究仅关注某些单一的致病靶点，缺乏对信号通路和新机制的阐释。最后，现有 *B. monnieri* 的临床研究规模小、持续时间短，缺乏精良的、随机安慰剂对照的双盲试验，确定 *B. monnieri* 在不同神经系统疾病和正常人群中的疗效和安全性，并进一步确定 *B. monnieri* 给药的最佳剂量、频率和持续时间。随着纳米颗粒技术、类器官与器官芯片技术等新兴技术发展，*B. monnieri* 可进行药物配对或结构改造或配方优化，实现其从传统草药到循证药物的转变。总之，*B. monnieri* 及其活性物质在神经系统新药研发方面具有广阔的潜力和前景。

参考文献

[1] Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990—2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Neurol, 2024, 23(4): 344.

[2] ALKAHTANI S, AL-JOHANI N S, ALARIFI S. Mechanistic insights, treatment paradigms, and clinical progress in neurological disorders: current and future prospects [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1340.

[3] GOŚCINIAK A, STASIŁOWICZ-KRZEMIEŃ A, SZELĄG M, et al. *Bacopa monnieri*: preclinical and clinical evidence of neuroactive effects, safety of use and the search for improved bioavailability [J]. Nutrients, 2025, 17(11): 1939.

[4] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编 下 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 197.

[5] VALOTTO NETO L J, REVERETE DE ARAUJO M, MORETTI JUNIOR R C, et al. Investigating the neuroprotective and cognitive-enhancing effects of *Bacopa monnieri*: a systematic review focused on inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(4): 393.

[6] VINOD A, SATHIANARAYANAN S, BABU A E, et al. *Bacopa monnieri* for disorders affecting brain: current perspectives [J]. Curr Top Med Chem, 2022, 22(23): 1909.

[7] SINGH B, PANDEY S, RUMMAN M, et al. Neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Parkinson´s disease model [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(3): 517.

[8] DIXIT H, SELVAA KUMAR C, DASGUPTA D, et al. Molecular docking analysis of hyperphosphorylated Tau protein with compounds derived from *Bacopa monnieri* and *Withania somnifera* [J]. Bioinformation, 2021, 17(9): 798.

[9] SUBRATA ROY S C, PARTHA T, SOUMENDRA NATH T. Identification of bioactive compounds present in *Bacopa monnieri* Linn. against Caspase-3 and Tau protein kinase Ⅰ to prevent Alzheimer´s disease: an *in silico* study [J]. Pharma Innov, 2019, 8(6): 855.

[10] ANWAR S, MOHAMMAD T, AZHAR M K, et al. Investigating MARK4 inhibitory potential of bacopaside Ⅱ: targeting Alzheimer´s disease [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 245: 125364.

[11] TERNCHOOCHEEP K, INGKANINAN K, YASOTHORNSRIKUL S. Tau protein attenuation ability of *Bacopa monnieri* exract on nerve growth factor-deprived PC12 cells in normal-serum and serum-free medium [J]. Biomed Sci Clin Med, 2024, 51(3): 59.

[12] DUBEY T, KUSHWAHA P, THULASIRAM H V, et al. *Bacopa monnieri* reduces Tau aggregation and Tau-mediated toxicity in cells [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 234: 123171.

[13] ARCHI THAKOR K B. Effect of *Bacopa monnieri* and memantine in LPS-induced neuronal toxicity [J]. FASEB J, 2022, 36(S1): L8008.

[14] SAINI N, SINGH D, SANDHIR R. *Bacopa monnieri* prevents colchicine-induced dementia by anti-inflammatory action [J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(2): 505.

[15] MALISHEV R, SHAHAM-NIV S, NANDI S, et al. Bacoside-A, an Indian traditional-medicine substance, inhibits β-amyloid cytotoxicity, fibrillation, and membrane interactions [J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(4): 884.

[16] FUKUDA A, NAKASHIMA S, ODA Y, et al. Plantainoside B in *Bacopa monniera* binds to Aβ aggregates attenuating neuronal damage and memory deficits induced by Aβ [J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(2): 320.

[17] SUSHM A, SAHU M R, MURUGAN N A, et al. Amelioration of amyloid-β induced Alzheimer´s disease by *Bacopa monnieri* through modulation of mitochondrial dysfunction and GSK-3β/Wnt/β-catenin signaling [J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(13): e2300245.

[18] PALOLLATHIL A, NAJAR M A, AMRUTHA S, et al. *Bacopa monnieri* confers neuroprotection by influencing signaling pathways associated with interleukin 4, 13 and extracellular matrix organization in Alzheimer´s disease: a proteomics-based perspective [J]. Neurochem Int, 2024, 180: 105864.

[19] GUPTA V, PRASAD S. Differential alterations in the expression of AMPA receptor and its trafficking proteins in the hippocampus are associated with recognition memory impairment in the rotenone-Parkinson´s disease mouse model: neuroprotective role of *Bacopa monnieri* extract CDRI 08 [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(2): 2086.

[20] RAI R, SINGH H K, PRASAD S. A special extract of *Bacopa monnieri* (CDRI-08) restores learning and memory by upregulating expression of the NMDA receptor subunit GluN2B in the brain of scopolamine-induced amnesic mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 254303.

[21] LE X T, PHAM H T N, 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.

[22] PRISILA DULCY C, 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.

[23] PREETHI J, SINGH H K, RAJAN K E. Possible involvement of standardized *Bacopa monniera* extract (CDRI-08) in epigenetic

regulation of reelin and brain-derived neurotrophic factor to enhance memory [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 166.

[24] 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 (PP1α, PP2A) in hippocampus [J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34(4): 577.

[25] PREETHI J, SINGH H K, CHARLES P D, et al. Participation of microRNA 124-CREB pathway: a parallel memory enhancing mechanism of standardised extract of *Bacopa monniera* (BESEB CDRI-08) [J]. Neurochem Res, 2012, 37(10): 2167.

[26] KWON H J, JUNG H Y, HAHN K R, et al. *Bacopa monnieri* extract improves novel object recognition, cell proliferation, neuroblast differentiation, brain-derived neurotrophic factor, and phosphorylation of cAMP response element-binding protein in the dentate gyrus [J]. Lab Anim Res, 2018, 34(4): 239.

[27] BRIMSON J M, PRASANTH M I, PLAINGAM W, et al. *Bacopa monnieri* (L.) wettst. extract protects against glutamate toxicity and increases the longevity of *Caenorhabditis elegans* [J]. J Tradit Complement Med, 2020, 10(5): 460.

[28] FERRUCCI M, BUSCETI C L, LAZZERI G, et al. Bacopa protects against neurotoxicity induced by MPP^+ and methamphetamine [J]. Molecules, 2022, 27(16): 5204.

[29] RADHA P, SUMATHI S. Biomolecular protective effects of *Bacopa monnieri* (L.) Pennell leaf extracts against oxidative damage [J]. Bangladesh J Botany, 2022, 51(1): 123.

[30] SINGH B, PANDEY S, RUMMAN M, et al. Neuroprotective and neurorescue mode of action of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson´s disease: an *in silico* and *in vivo* study [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 616413.

[31] JEYASRI R, MUTHURAMALINGAM P, ADARSHAN S, et al. Assessing the anti-inflammatory effects of *Bacopa*-derived bioactive compounds using network pharmacology and *in vitro* studies [J]. ACS Omega, 2022, 7(44): 40344.

[32] GHOSH S, KUMAR V, MUKHERJEE H, et al. Assessment of the mechanistic role of an Indian traditionally used ayurvedic herb *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. for ameliorating oxidative stress in neuronal cells [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 117899.

[33] DWIVEDI S, NAGARAJAN R, HANIF K, et al. Standardized extract of *Bacopa monniera* attenuates okadaic acid induced memory dysfunction in rats: effect on Nrf2 pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 294501.

[34] 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: 33.

[35] KAUR K, NARANG R K, SINGH S. Neuroprotective potential of betulinic acid against TIO_2NP induced neurotoxicity in zebrafish [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112604.

[36] NOPPARAT J, SUJIPULI K, RATANASUT K, et al. Exploring the excellence of commercial Brahmi products from Thai online markets: unraveling phytochemical contents, antioxidant properties and DNA damage protection [J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24509.

[37] COSTANTINI E, JARLAPOODI S, SERRA F, et al. Neuroprotective potential of *Bacopa monnieri*: modulation of inflammatory signals [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023, 22(3): 441.

[38] 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: 92.

[39] BAI Q K, ZHAO Z G. Isolation and neuronal apoptosis inhibitory property of bacoside-A3 via downregulation of β-amyloid induced inflammatory response [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2022, 69(2): 726.

[40] SAHA S, MAHAPATRA K K, MISHRA S R, et al. *Bacopa monnieri* inhibits apoptosis and senescence through mitophagy in human astrocytes [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 141: 111367.

[41] SINGH B, PANDEY S, YADAV S K, et al. Role of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced mice model via inhibition of apoptotic pathways of dopaminergic neurons [J]. Brain Res Bull, 2017, 135: 120.

[42] DAS D N, NAIK P P, NAYAK A, et al. *Bacopa monnieri* induced protective autophagy inhibits benzo [a] pyrene-mediated apoptosis [J]. Phytother Res, 2016, 30(11): 1794.

[43] BRYSON A, REID C, PETROU S. Fundamental neurochemistry review: GABA (A) receptor neurotransmission and epilepsy: principles, disease mechanisms and pharmacotherapy [J]. J Neurochem, 2023, 165(1): 6.

[44] 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.

[45] MATHEW J, PEEYUSH KUMAR 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.

[46] 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(1): 25.

[47] 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.

[48] 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.

[49] 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.

[50] 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.

[51] KRISHNAKUMAR A, NANDHU M S, PAULOSE C S. Upregulation of 5-HT2C receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: antagonism by *Bacopa monnieri* [J]. Epilepsy Behav, 2009, 16(2): 225.

[52] KRISHNAKUMAR A, ABRAHAM P M, PAUL J, et al. Down-regulation of cerebellar 5-HT2C receptors in pilocarpine-induced epilepsy in rats: therapeutic role of *Bacopa monnieri* extract [J]. J Neurol Sci, 2009, 284(1/2): 124.

[53] 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.

[54] SUVEKBALA V, RAMACHANDRAN H, VELUCHAMY A, et al. The promising epigenetic regulators for refractory epilepsy: an adventurous road ahead [J]. Neuromol Med, 2023, 25(2): 145.

[55] PHAM H T N, TRAN H N, NGUYEN P T, et al. *Bacopa monnieri* L. Wettst. extract improves memory performance via promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adolescent mice [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3365.

[56] ABHISHEK M, RUBAL S, ROHIT K, et al. Neuroprotective effect of the standardised extract of *Bacopa monnieri* (BacoMind) in valproic acid model of autism spectrum disorder in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115199.

[57] KEAN J D, KAUFMAN J, LOMAS J, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of a special extract of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on hyperactivity and inattention in male children and adolescents: BACHI study protocol (ANZCTRN12612000827831) [J]. Nutrients, 2015, 7(12): 9931.

[58] KEAN J D, DOWNEY L A, SARRIS J, et al. Effects of *Bacopa monnieri* (CDRI 08®) in a population of males exhibiting inattention and hyperactivity aged 6 to 14 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Phytother Res, 2022, 36(2): 996.

[59] DAVE U P, DINGANKAR S R, SAXENA V S, et al. An open-label study to elucidate the effects of standardized *Bacopa monnieri* extract in the management of symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children [J]. Adv Mind Body Med, 2014, 28(2): 10.

[60] 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.

[61] LE X T, NGUYET PHAM H T, VAN NGUYEN T, et al. Protective effects of *Bacopa monnieri* on ischemia-induced cognitive deficits in mice: the possible contribution of bacopaside Ⅰ and underlying mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 37.

[62] MALISHEV R, NANDI S, KOLUSHEVA S, et al. Bacoside-A, an anti-amyloid natural substance, inhibits membrane disruption by the amyloidogenic determinant of prion protein through accelerating fibril formation [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(9): 2208.

[63] SINGH N, SINGH A K. Screening of phytoconstituents from *Bacopa monnieri* (L.) Pennell and *Mucuna pruriens* (L.) DC. to identify potential inhibitors against cerebroside sulfotransferase [J]. PLoS ONE, 2024, 19(10): e0307374.

[64] CHRISTINAL J, SUMATHI T. Effect of *Bacopa monniera* extract on methylmercury-induced behavioral and histopathological changes in rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 155(1): 56.

[65] HOSAMANI R, KRISHNA G, MURALIDHARA. Standardized *Bacopa monnieri* extract ameliorates acute paraquat-induced oxidative stress, and neurotoxicity in prepubertal mice brain [J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(10): 434.

[66] KRISHNA G, HOSAMANI R, MURALIDHAR A. *Bacopa monnieri* supplements offset paraquat-induced behavioral phenotype and brain oxidative pathways in mice [J]. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2019, 19(1): 57.

[67] 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.

[68] ANAND S K, SAHU M R, MONDAL A C. Bacopaside-Ⅰ alleviates the detrimental effects of acute paraquat intoxication in the adult zebrafish brain [J]. Neurochem Res, 2021, 46(11): 3059.

[69] SRIVASTAV S, FATIMA M, MONDAL A C. *Bacopa monnieri* alleviates paraquat induced toxicity in *Drosophila* by inhibiting Jnk mediated apoptosis through improved mitochondrial function and redox stabilization [J]. Neurochem Int, 2018, 121: 98.

[70] SHAHID M, SUBHAN F, ALI G, et al. Neuroprotective effect of *Bacopa monnieri* against morphine-induced histopathological changes in the cerebellum of rats [J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(6): 2067.

[71] HOU X, SONG Z, ZHANG F, et al. Burden of brain and other central nervous system cancer in China, 1990—2019: a systematic analysis of observational data from the global burden of disease study 2019 [J]. BMJ Open, 2022, 12(7): e059699.

[72] MOSKWA J, NALIWAJKO S K, MARKIEWICZ-Ż UKOWSKA R, et al. Chemical composition of *Polish propolis* and its antiproliferative effect in combination with *Bacopa monnieri* on glioblastoma cell lines [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21127.

[73] ŁOJEWSKI M, POMIERNY B, MUSZY Ń SKA B, et al. Protective effects of *Bacopa monnieri* on hydrogen peroxide and staurosporine: induced damage of human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. Planta Med, 2016, 82(3): 205.

[74] BHARDWAJ P, JAIN C K, MATHUR A. Comparative evaluation of four triterpenoid glycoside saponins of bacoside A in alleviating sub-cellular oxidative stress of N2a neuroblastoma cells [J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(11): 1531.

[75] JOHN S, SIVAKUMAR K C, MISHRA R. Bacoside A induces tumor cell death in human glioblastoma cell lines through catastrophic macropinocytosis [J]. Front Mol Neurosci, 2017,

10: 171.

[76] AITHAL M G S, RAJESWARI N. Bacoside A induced Sub-G_0 arrest and early apoptosis in human glioblastoma cell line U-87 MG through Notch signaling pathway [J]. Brain Tumor Res Treat, 2019, 7(1): 25.

[77] PETCHARAT K, SINGH M, INGKANINAN K, et al. *Bacopa monnieri* protects SH-SY5Y cells against tert-butyl hydroperoxide-induced cell death via the ERK and PI3K pathways [J]. Siriraj Med J, 2015, 67(1): 20.

[78] BARKE A, KORWISI B, JAKOB R, et al. Classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11): results of the 2017 International World Health Organization field testing [J]. Pain, 2022, 163(2): e310.

[79] BHASKAR M, JAGTAP A G. Exploring the possible mechanisms of action behind the antinociceptive activity of *Bacopa monniera* [J]. Int J Ayurveda Res, 2011, 2(1): 2.

[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.

[81] RAUF K, SUBHAN F, AL-OTHMAN A M, et al. Preclinical profile of bacopasides from *Bacopa monnieri* (BM) as an emerging class of therapeutics for management of chronic pains [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(8): 1028.

[82] SHAHID M, SUBHAN F, AHMAD N, et al. A bacosides containing *Bacopa monnieri* extract alleviates allodynia and hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 293.

[83] SHARMA M, GUPTA P K, GUPTA P, et al. Antinociceptive activity of standardized extract of *Bacopa monnieri* in different pain models of zebrafish [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 282: 114546.

[84] 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: 535013.

[85] MALLICK D, ACHARJEE A, ACHARJEE P, et al. Restoration of hippocampal adult neurogenesis by CDRI-08 (*Bacopa monnieri* extract) relates with the recovery of BDNF-TrkB levels in male rats with moderate grade hepatic encephalopathy [J]. Int J Dev Neurosci, 2024, 84(6): 510.

[86] THOMAS R B, JOY S, AJAYAN M S, et al. Neuroprotective potential of *Bacopa monnieri* and bacoside A against dopamine receptor dysfunction in the cerebral cortex of neonatal hypoglycaemic rats [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(8): 1065.

[87] 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, 2015, 10(7): e0131862.

[88] PIYABHAN P, WETCHATENG T. *Bacopa monnieri* (Brahmi) prevents cognitive deficit by maintaining CA2/3 VGLUT1 density of sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia in normal level [J]. J Med Assoc Thai, 2016, 99(S4): S222.

[89] 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 Thai, 2015, 98: S7.

[90] PIYABHAN P, WETCHATENG T, SIREERATAWONG S. Cognitive enhancement effects of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on novel object recognition and NMDA receptor immunodensity in the prefrontal cortex and hippocampus of sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia [J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96(2): 231.

[91] PIYABHAN P, WETCHATENG T. Neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on novel object recognition and NMDAR1 immunodensity in the prefrontal cortex, striatum and hippocampus of sub-chronic phencyclidine rat model of schizophrenia [J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97: S50.

[92] GUPTA G L, SHARMA L. *Bacopa monnieri* abrogates alcohol abstinence-induced anxiety-like behavior by regulating biochemical and Gabra1, Gabra4, Gabra5 gene expression of GABAA receptor signaling pathway in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 1417.

[93] MEENA U K, MAURYA A K. *Bacopa monnieri* extract diminish hypoxia-induced anxiety by regulating HIF-1α signaling and enhancing the antioxidant defense system in hippocampus [J]. Neuromol Med, 2025, 27(1): 11.

[94] MICHELI L, SPITONI S, DI CESARE MANNELLI L, et al. *Bacopa monnieri* as augmentation therapy in the treatment of anhedonia, preclinical and clinical evaluation [J]. Phytother Res, 2020, 34(9): 2331.

[95] HAZRA S, KUMAR S, SAHA G K, et al. Reversion of BDNF, Akt and CREB in hippocampus of chronic unpredictable stress induced rats: effects of phytochemical, *Bacopa monnieri* [J]. Psychiatry Investig, 2017, 14(1): 74.

[96] 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): 3083.

[97] SIVASANGARI K, RAJAN K E. Standardized *Bacopa monnieri* extract ameliorates learning and memory impairments through synaptic protein, neurogranin, pro-and mature BDNF signaling, and HPA axis in prenatally stressed rat offspring [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(12): 1229.

责任编辑 陈玲