

## 重楼总皂苷的现代研究进展与展望

张艺博<sup>1</sup>, 张慧中<sup>1</sup>, 付京<sup>2</sup>, 阮意丹<sup>1</sup>, 姚爱娜<sup>1</sup>, 张萍芝<sup>1</sup>, 尹兴斌<sup>1</sup>, 曲昌海<sup>1</sup>,  
倪健<sup>1\*</sup>, 董晓旭<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488;

2. 首都医科大学附属北京中医医院北京市中医药研究所, 北京 100010)

**[摘要]** 重楼具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的作用,重楼皂苷是重楼的主要活性成分。研究表明,重楼总皂苷抗肿瘤作用显著,对乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌等实体瘤和白血病等非实体瘤有明显的抑制作用,其机制与抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,调控细胞周期,诱导凋亡和非凋亡的死亡途径,调节机体代谢与肿瘤微环境等密切相关。此外,重楼总皂苷在抗炎、抗氧化、抑菌、止血、缩宫等方面也表现出很好的药理活性。与此同时,重楼总皂苷可能诱导正常细胞凋亡、诱发炎症反应与氧化应激、导致机体代谢紊乱,近年来其肝损伤、生殖损伤、胃肠损伤、溶血等不良反应报道逐渐增多。药代动力学研究显示,不同给药方式的重楼总皂苷在机体内代谢存在着较大的差异,注射给药清除速度较快,口服则可能存在肝肠循环,同时由于溶解度低、并能激活P-糖蛋白(P-gp),导致其原型吸收差、在肠道渗透率和回收率低,影响重楼总皂苷的生物利用度,借助现代技术制备新剂型或新型载药系统一定程度上可提高其生物利用度。基于上述研究,该文将“重楼总皂苷”“Rhizoma Paridis Total Saponins”作为关键词,通过检索中国知网、维普、Web of Science等国内外中英文数据库,对重楼总皂苷的药理作用、药代动力学及不良反应展开综述,以期能为重楼总皂苷的研究开发及临床应用提供参考。

**[关键词]** 重楼总皂苷; 抗肿瘤; 药理作用; 药代动力学; 不良反应

**[中图分类号]** R2-0;R22;R242;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)01-0232-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20232125 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230901.1558.004>

**[网络出版日期]** 2023-09-01 17:05:34

### Total Saponins in Paridis Rhizoma: A Review

ZHANG Yibo<sup>1</sup>, ZHANG Huizhong<sup>1</sup>, FU Jing<sup>2</sup>, RUAN Yidan<sup>1</sup>, YAO Aina<sup>1</sup>, ZHANG Pingzhi<sup>1</sup>,  
YIN Xingbin<sup>1</sup>, QU Changhai<sup>1</sup>, NI Jian<sup>1\*</sup>, DONG Xiaoxu<sup>1</sup>

(1. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine,  
Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**[Abstract]** Paridis Rhizoma possesses the functions of clearing heat and detoxifying, alleviating swelling and relieving pain, cooling the liver and calming the convulsion. Saponins are the main active components of Paridis Rhizoma. Studies have shown that total saponins in Paridis Rhizoma have obvious inhibitory effect on solid tumors such as breast cancer, lung cancer, gastric cancer, and liver cancer and non-solid tumors such as leukemia. The saponins may exert the anti-tumor effects by inhibiting the proliferation, migration, and invasion of tumor cells, regulating cell cycle, inducing apoptotic and non-apoptotic death pathways, and regulating metabolism and tumor microenvironment. Furthermore, total saponins in Paridis Rhizoma showed anti-

**[收稿日期]** 2023-07-23

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81973492);中央高校基本科研业务费专项(2022-JYB-XJSJ015)

**[第一作者]** 张艺博, 硕士, 从事中药新剂型与新技术的研究, E-mail: zhangyiboys@163.com

**[通信作者]** \*倪健, 博士, 教授, 从事中药新剂型与新技术的研究, E-mail: njtcm@263.net;

\*董晓旭, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术的研究, E-mail: dxiaoxv@163.com

inflammatory, antioxidant, antimicrobial, hemostatic, and uterus-contracting activities. At the same time, they may induce apoptosis of normal cells, inflammation and oxidative stress, and metabolic disorders. In recent years, the reports of liver injury, reproductive injury, gastrointestinal injury, hemolysis, and other adverse reactions caused by total saponins in *Paridis Rhizoma* have been increasing. Pharmacokinetic studies have shown that there are significant differences in the metabolism of total saponins in *Paridis Rhizoma* administrated in different ways. Injection has a fast clearance rate, while oral administration may have hepatoenteric circulation. Meanwhile, due to the low solubility and activation of P-glycoprotein (P-gp) molecular pump, the prototype absorption, intestinal permeability, and recovery rate of total saponins in *Paridis Rhizoma* are poor, which affects the bioavailability. The bioavailability can be improved to some extent by preparing new dosage forms or new drug delivery systems with advanced technology. This paper reviews the pharmacological effect, pharmacokinetics, and adverse reactions of *Rhizoma Paridis* total saponins by searching the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, and Web of Science with "Rhizoma Paridis total saponins" as the keywords, hoping to provide references for the research, development, and clinical application of such components.

**[Keywords]** total saponins in *Paridis Rhizoma*; antitumor effect; pharmacological effect; pharmacokinetics; adverse reaction

重楼在我国已有两千多年的用药历史,临床常被用来治疗疔疮痈肿、惊风抽搐、跌扑伤痛、蛇虫咬伤、胃炎胃痛<sup>[1]</sup>等,“云南红药散”“宫血宁胶囊”等超过80种中成药使用重楼作为原料之一<sup>[2]</sup>。目前已从重楼中分离鉴定出241种化合物,其中甾体皂苷有136种<sup>[3]</sup>,是重楼的主要活性成分。近年来,已有诸多学者对重楼总皂苷(RPTS)进行了深入的研究,显示RPTS有显著的抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>,在抗炎<sup>[5]</sup>、抗氧化<sup>[6]</sup>、抑菌<sup>[7]</sup>、止血<sup>[8]</sup>、镇痛<sup>[9]</sup>等方面也显现出较好的药理活性,在临床上已广泛应用于癌症治疗、子宫出血、流行性腮腺炎等<sup>[10]</sup>,这些作用与调节代谢等相关通路密切相关。药代动力学研究表明,RPTS在尿液中主要以原型排出,而在粪便中则通过脱糖基化途径代谢<sup>[11]</sup>,不同给药方式的RPTS在机体内代谢也存在着较大的差异<sup>[12-13]</sup>,口服生物利用度较低,一定程度影响其临床疗效。此外,重楼的不良反应问题一直备受人们关注,《神农本草经》将重楼列为下品,2020年版《中华人民共和国药典》中也明确指出重楼有小毒<sup>[14]</sup>,随着研究的深入,RPTS的肝损伤<sup>[15]</sup>、对生殖系统<sup>[16]</sup>和消化系统<sup>[17]</sup>的损伤、溶血作用<sup>[18]</sup>等逐渐被报道,为其临床合理应用做出警示。滕林师等<sup>[19]</sup>已综述了重楼皂苷的药理活性及药代动力学,但相关机制论述较少。基于此,本研究将结合RPTS国内外相关研究,从药理作用、药代动力学及不良反应3个方面,全面而详细地探讨RPTS作用机制及安全性,以期能为重楼总皂苷的研究开发及临床应用提供参考。

## 1 药理作用

**1.1 抗肿瘤作用** 2020年全球癌症统计数据显示<sup>[20]</sup>,新发病例前10位的癌症类型占全部的60%以上,依次为乳腺癌(11.7%)、肺癌(11.4%)、结直肠癌(10.0%)、前列腺癌(7.3%)、胃癌(5.6%)、肝癌(4.7%)、宫颈癌(3.1%)、食管癌(3.1%)、甲状腺癌(3.0%)和膀胱癌(3.0%)。研究表明,RPTS对多种癌细胞都有一定的抑制作用,该部分将以全球癌症发病率为序,对RPTS的抗肿瘤机制进行具体论述。

**1.1.1 抗乳腺癌** 乳腺癌(FBC)是危害女性健康的第一大杀手,全球死亡率第5位,在女性癌症中发病率与死亡率均居于首位。重楼皂苷对三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞有显著的抗肿瘤作用,抑制率高达93%,其抗肿瘤活性基础主要是重楼皂苷Ⅶ、薯蓣皂苷、重楼皂苷I等<sup>[21]</sup>。RPTS(20、40、80、160 mg·L<sup>-1</sup>)可通过抑制MCF-7细胞中B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的水平,激活促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)水平,促使线粒体膜电位(MMP)丢失,线粒体膜通透性增加,细胞色素C(Cyt C)释放至胞质,胱天蛋白酶-9(Caspase-9)被活化,进而启动Caspase级联反应,裂解聚ADP-核糖聚合酶(PARP),诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。铁死亡是一种铁依赖性的以脂质活性氧堆积和脂质过氧化为特点的细胞死亡模式<sup>[23]</sup>,机体内,铁转蛋白受体1(TFR1)介导Fe<sup>3+</sup>进入细胞,被铁氧化还原酶(STEAP3)还原为Fe<sup>2+</sup>,再经二价金属离子转运体1(DMT1)到达胞质。重楼皂苷(30 μmol·L<sup>-1</sup>)可调节提高DMT1和TFR1

的表达,破坏细胞铁平衡,同时谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)表达也降低;此外,通过促进肿瘤抑制蛋白53(p53)的表达、抑制溶质载体家族7成员11(SLC7A11)的表达,使胱氨酸转运受阻,影响谷胱甘肽的合成,最终导致活性氧和脂质过氧化物堆积,促进细胞启动铁死亡程序<sup>[24]</sup>。

**1.1.2 抗肺癌** 据统计,肺癌患者确诊后5年生存率仅有10%~20%<sup>[25]</sup>,是全球第二大癌症和癌症死亡首要原因<sup>[20]</sup>。RPTS对肺癌细胞有显著的抑制作用,该作用通过抑制增殖与转移、诱导凋亡与周期阻滞、介导炎症及氧化应激等多途径实现<sup>[26-29]</sup>。RPTS(4 mg·L<sup>-1</sup>)联合JNK抑制剂SP600125(10 μmol·L<sup>-1</sup>)孵育A549细胞48 h显示,RPTS可显著提高细胞铁死亡抗性,促进细胞中活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)积累,激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)/p53通路诱导细胞铁死亡,此外细胞中SLC7A11和GPX4表达也降低<sup>[30]</sup>。借助对二乙基亚硝胺(DEN)诱导小鼠肺癌发生,并隔日1次灌胃给予RPTS 100 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,持续23周,结果显示RPTS能下调表皮生长因子受体(EGFR)过表达,抑制其下游磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)、Ras/Raf/胞外信号调节激酶(ERK)及核转录因子-κB(NF-κB)通路,从而减少炎症因子如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)等含量,抑制炎症形成,下调细胞色素P450 2E1(CYP2E1)的表达、增强过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)活性减轻氧化损伤,参与DNA损伤及肺腺保护,激活Caspase-3、上调Bax表达诱导细胞凋亡,抑制增殖细胞核抗原(PCNA)和细胞角蛋白8/18(CK8/18)的异常表达,降低肺腺瘤发生率<sup>[31]</sup>。有研究发现,RPTS可调节NF-κB、缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)和原癌基因Jun,进而下调人血管内皮细胞生长因子D(VEGFD)及其受体VEGFR3,降低IL-17BR和IL-6R水平,抑制MMP并上调其抑制剂金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)的表达,阻止肿瘤血管、淋巴管的生成调节和淋巴转移,参与免疫监视<sup>[32-34]</sup>。吸烟可能是全球约三分之二肺癌的诱因,乌拉坦(EC)是香烟中的重要化学致癌物之一。以EC诱导的肺癌小鼠为模型,隔日1次灌胃给予RPTS 50 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,持续17周,显示RPTS处理可减少肺组织瘤栓面积,减轻炎性细胞浸润及肺泡间隔增厚,降低肺腺瘤的

发生率。进一步研究表明,RPTS能降低EC诱导的PCNA和EGFR过表达,从而抑制其下游PI3K/Akt/mTOR通路,但对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)蛋白如JNK/应激活化蛋白激酶(SAPK)、p38、胞外调节蛋白激酶1/2(ERK 1/2)表达无明显影响。目前肺癌的临床治疗多采用以铂类为基础,其他化疗联合治疗的方法以控制局部病灶的发展,然而脏器损伤、过敏反应及易耐受性等严重限制其应用<sup>[35-36]</sup>。利用代谢组学比较RPTS和顺铂(cDDP)的抗肺癌作用,以Lewis移植瘤小鼠为模型,连续30 d每日给予RPTS 100 mg·kg<sup>-1</sup>,发现RPTS可降低肺腺瘤小鼠肿瘤组织中脂质类化合物的水平和乳酸浓度,增加谷氨酸和葡萄糖等含量,而cDDP使脂质类化合物水平提高,葡萄糖浓度下降。进一步研究发现,二者通过调节p53/mTOR/HIF-1α/c-Myc网络,抑制葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)、己糖激酶2(HK2)、M2型丙酮酸激酶(PKM2)、乳酸脱氢酶A(LDHA)、p53等基因表达,影响ATP合成,进而抑制肿瘤细胞糖酵解和谷氨酰胺代谢,表明RPTS有望代替铂类化合物治疗肺癌<sup>[37]</sup>。

**1.1.3 抗结直肠癌** 有数据表明,2020年结直肠癌死亡病例超过93.5万,位居第二,其发病率仍在不断上升<sup>[38]</sup>。肿瘤的发展依赖于血管生成,涉及到内皮细胞的增殖、分化和迁移,阻断肿瘤血管生成是癌症治疗的重要手段。结直肠癌细胞SW480中存在STATs的过度激活与功能异常,RPTS(20、40、80 mg·L<sup>-1</sup>)可阻断IL-6/两面神激酶(JAK)/STAT3信号通路,下调其下游VEGF和Bcl-2、survivin、Cyclin D<sub>1</sub>的水平,抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡<sup>[39]</sup>。

**1.1.4 抗前列腺癌** 在全球范围内,前列腺癌发病率居男性全身恶性肿瘤第2位。虽前期PCa可通过手术、放疗、雄激素剥夺疗法等成功治疗,但几乎所有晚期患者都会对ADT和其他激素疗法产生抗性<sup>[40]</sup>。长柱重楼总皂苷(PCT3)可选择性杀伤激素敏感前列腺癌细胞(LNCAP)和激素抵抗前列腺癌细胞(DU145、PC3),而对正常前列腺上皮细胞RWPE增殖抑制显著低于单体皂苷,这可能是不同单体之间协同作用的结果。细胞生物学功能表明,4 mg·L<sup>-1</sup>以上的PCT3可显著抑制癌细胞增殖、诱导凋亡,2 mg·L<sup>-1</sup>即可显著抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭。深入研究发现,PCT3对激素抵抗前列腺癌细胞的抑制作用与含IQ基序的GTPase激活蛋白3基因(IQGAP3)有关,过表达IQGAP3显著上调PC3

细胞中 p-Akt 和 p-ERK 的表达, 弱化 PCT3 的增殖抑制作用, 同时 E-钙黏素(E-cadherin)表达增加, 诱导细胞发生上皮间质转换(EMT), 引起转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )受体信号功能性失调, 在这个过程中, 前列腺癌细胞失去细胞间的黏附, 促进了侵袭和迁移的发生<sup>[41]</sup>。

**1.1.5 抗胃癌** 胃癌发病机制复杂, 每年超过100万人确诊胃癌, 其中患者的耐药性是其治疗过程中一大难题<sup>[42]</sup>。研究发现, RPTS 对于各种分化程度的胃腺癌细胞(高分化 MGC-803、中分化 SGC-7901、低分化 BGC-823、MKN-45)都有增殖抑制作用<sup>[43-45]</sup>, 但其作用机制不尽相同。RPTS (10、20 mg·L<sup>-1</sup>)可诱导细胞凋亡, 并将 MNK-45 细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 而对 MGC-803 则诱导细胞 S 期阻滞<sup>[46]</sup>。贾科等<sup>[47]</sup>采用免疫荧光标记法, 显示 RPTS (10、20、40 mg·L<sup>-1</sup>) 通过下调 MGC-803 中 EphA2 和 survivin 的表达调节细胞增殖分裂, 增强 Caspase-3 的活性诱导细胞凋亡。经 RPTS (5、10、20 mg·L<sup>-1</sup>) 处理 12 h, MKN-45 中 Caspase-3、Caspase-8 活性和 Fas、FsaL 蛋白表达显著提高, 提示 RPTS 通过激活死亡受体途径诱导细胞凋亡<sup>[48]</sup>。

肿瘤转移是晚期癌症典型且致命的情况, 有 20%~30% 的 GC 患者在初诊时已合并远处转移, 超过 60% 患者接受 R0 手术治疗后会出现复发转移<sup>[49]</sup>。RPTS 可显著抑制 SGC-7901、MKN-45、BGC-823 等细胞迁移及侵袭能力。有报道称, RPTS 通过逆转 LiCl 诱导 MKN-45 细胞的 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号通路激活, 使下游 MMP-9、VEGF、COX-2 mRNA 与蛋白表达水平下调和糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )蛋白上调, 从而抑制细胞上皮间质转化、血管生成和癌细胞远端转移<sup>[50]</sup>。

**1.1.6 抗肝癌** 肝癌在全球发病率与死亡率分别居第 6、3 位<sup>[20]</sup>, 其中约一半的新发肝癌病例来自我国<sup>[51]</sup>。RPTS 显著抑制 HepG2 细胞增殖, 半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>) 2.36 mg·L<sup>-1</sup>, 且作用强于顺铂(IC<sub>50</sub> 5.33 mg·L<sup>-1</sup>)<sup>[52]</sup>, 其作用与诱导 S 期阻滞<sup>[53]</sup>、抑制 MMP-9 表达降低迁移能力、激活 Caspase 依赖和非依赖相关途径、调节 MAPK 途径、抑制 PI3K 信号通路促进细胞凋亡等有关<sup>[54-55]</sup>。RPTS (10 mg·L<sup>-1</sup>) 培养 HepG2 细胞 48 h 后, 利用蛋白组学研究显示, RPTS 通过下调 dUTP 焦磷酸酶(dUTPase)、不均一核糖核蛋白 K(hnRNPK)、GMP 合酶(GMP synthase)介导癌细胞的增殖分裂, 上调脱氧核糖核苷酸内切酶  $\gamma$ (DNase  $\gamma$ )和核苷二磷酸激酶 A (NDKA) 诱导凋亡、抑制侵袭和

迁移<sup>[56-57]</sup>。DEN 诱导肝癌模型与人肝癌类似, RPTS [50 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>·(2 d)<sup>-1</sup>, 48 周]可显著下调 DEN 诱导的大鼠肝癌结节数量和面积, 通过上调 CYPs 等 II 相酶, 下调 ROS 和活性氮(RNS), 提高 SOD 水平并抑制 MDA 与一氧化氮(NO)合成, 降低氧化应激水平, 上调谷胱甘肽巯基转移酶(GST)亚型  $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $\pi$  减轻肝损伤、同时 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)水平下调表明 RPTS 减轻了 DNA 损伤<sup>[58]</sup>。RPTS 的作用有一定的选择性, 对不同状态的肝脏作用途径不同。连续 14 d 每日给予 RPTS [100 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>]发现, 对于正常小鼠, RPTS 通过抑制葡萄糖和缬氨酸转化为酮类物质抑制 ATP 的合成, 但血清中脂质和甘油酸的水平降低; 对于 H22 肝癌小鼠, RPTS 还可显著提高血脂和甘油浓度、降低乙酸和胆固醇水平抑制脂肪酸氧化, 抑制丙氨酸-乙醛酸转氨酶(AGXT)活性减少侵袭相关的甘氨酸和丙氨酸的生成, 抑制单羧酸转运蛋白(MCT4)表达降低糖酵解相关的乳酸水平<sup>[59-60]</sup>。代谢酶相关基因分析表明, RPTS 降低 ATP 5b 表达, 激活 p53 和磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN), 调节 PI3K/Akt/mTOR 和 HIF-1 $\alpha$ /Myc/Ras 网络, 从而逆转有氧糖酵解, 抑制脂肪生成, 下调谷氨酰胺酶(GLS)表达降低谷氨酰胺代谢<sup>[61]</sup>。但正常肝组织中 ATP 5b 表达提高, 这可能与干预药物代谢有关。

肝癌的发生与慢性病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、酒精及药物刺激、非酒精性脂肪性肝病等密切相关。RPTS 可修复 CCl<sub>4</sub> 引起的肝细胞坏死和肝实质炎症[25 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>]<sup>[62]</sup>、抑制 DEN 诱导的肝细胞增生性结节与弥漫性脂肪性病变, 并减轻肝硬化与肝纤维化症状[40 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>]<sup>[63]</sup>。肝血管增生是肝纤维化的重要诱因, RPTS 通过下调 VEGF、血小板衍生因子(PDGF)、ERK1/2 和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)mRNA 和蛋白的表达, 抑制血管生成, 改善肝脏微循环<sup>[64]</sup>。采用高糖高脂建立了代谢相关肝病大鼠模型, 连续 8 周每日灌胃 RPTS [30 mg·(2 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>], 血清及肝脏指标显示 RPTS 处理减轻了肝脏脂质聚集及炎症浸润、下调天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)的水平异常升高、下调炎症因子水平抑制炎症发生、提高谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和总抗氧化能力(T-AOC)而增强肝脏的抗氧化能力, 进一步研究发现 RPTS 可抑制 Toll 样受体(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)途径相关基因的表达及 p65、活化因子受激酶抑制剂  $\alpha/\beta$ (IKK  $\alpha/\beta$ )磷酸化, 下调 NF- $\kappa$ B

通路而起到改善代谢相关肝病的作用<sup>[65]</sup>。

**1.1.7 抗食管癌** 据统计,2020年全球约54.4万人死于食管癌<sup>[19]</sup>。COX-2在多种肿瘤细胞内均呈现过表达状态,作为PGE<sub>2</sub>的限速酶,COX-2表达过量又会导致PGE<sub>2</sub>合成增加,从而促进肿瘤生长,抑制细胞凋亡<sup>[66]</sup>。体外研究结果显示<sup>[67]</sup>,RPTS(15、20 mg·L<sup>-1</sup>)降低COX-2、PGE<sub>2</sub>、Cyclin D<sub>1</sub>的表达水平,诱导凋亡并阻滞细胞周期于G<sub>2</sub>/M期,从而抑制人食管癌细胞EC9706和KYSE150的活力、迁移和侵袭,体内实验也表明RPTS(100、350 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)给药24周可显著减少N-亚硝基甲苄胺(NMBA)诱导的食管癌大鼠食道肿瘤细胞的数量和大小,有显著的抗食管癌作用。以上研究结果表明,RPTS通过抑制COX-2/PGE<sub>2</sub>通路发挥抗食管癌作用。

**1.1.8 抗膀胱癌** 膀胱癌是全球第十大最常见癌症,该疾病在男性中发病率和死亡率较高<sup>[20]</sup>。选用3株不同侵袭力的膀胱癌细胞(EJ、BIU-87、EJ-M3)探讨PCT3的作用及其机制,划痕实验和Transwell体外侵袭实验表明PCT3(9.5 mg·L<sup>-1</sup>)可有效抑制各膀胱癌细胞的侵袭和迁移,蛋白免疫印迹法(Western blot)和聚合酶链式反应(PCR)显示经PCT3处理后,3种膀胱癌细胞的Beclin1和LC3蛋白和基因的表达水平均提高,表明PCTS对膀胱癌细胞的抑制作用与自噬水平的提高有关<sup>[68]</sup>。

**1.1.9 抗白血病** 白血病又称血癌,属于造血系统肿瘤。通过构建K562皮下移植瘤裸鼠,以125 mg·kg<sup>-1</sup>连续给药13 d,滇重楼茎叶总皂苷的抑瘤率可达到63.60%<sup>[69]</sup>。对急性髓系白血病(AML)细胞HL-60、KG-1、K562和HT-93研究发现,PCT3(4、6、8 mg·L<sup>-1</sup>)可抑制p38/ERK通路<sup>[70]</sup>,上调PARP、Caspase-3和Bax水平,激活p53/p27/Bcl-2通路,经内源性途径诱导细胞凋亡<sup>[71]</sup>。此外,还可下调Wnt/β-catenin通路,抑制造血祖细胞的持续扩增和白血病细胞的生成<sup>[72]</sup>。通过合成纳米粒RPS-ZnONPs(15、20 mg·L<sup>-1</sup>)并进行体外抗肿瘤实验表明,RPTS通过上调Bax、Caspase-3、Caspase-9,下调Bcl-2和MMP诱导Molt-4细胞凋亡,同时提高ROS水平诱发氧化应激,从而起到抗白血病作用<sup>[73]</sup>。

**1.1.10 抗鼻咽癌** 鼻咽癌发自鼻咽黏膜上皮细胞<sup>[74]</sup>。以人鼻咽癌细胞CNE-2Z为模型,通过观察不同浓度RPTS(60、90、120 mg·L<sup>-1</sup>)对CNE-2Z细胞增殖的影响,发现RPTS可对CNE-2Z人鼻咽癌细胞的生长有显著抑制作用;同时PI-Hoechst双染显示经RPTS处理的CNE-2Z细胞形态上出现了不同

程度的改变,表现出显著的凋亡特征;进一步采用流式细胞仪检测发现,RPTS的抑制作用是通过将细胞阻滞于S期从而诱导癌细胞凋亡来实现的<sup>[75]</sup>。

**1.1.11 抗涎腺腺样囊性癌** 涎腺腺样囊性癌对放疗和化疗均不敏感,在临床上多以手术切除为主,但确定其病变浸润范围较为困难,故临床疗效不佳。RPTS可促进ACC-83细胞凋亡,并呈量效关系<sup>[76]</sup>。在肿瘤发生发展的过程中,染色质重塑因子-1(RSF-1)可通过调节Cyclin E、Cyclin D<sub>1</sub>/ERK相关通路、修复异常染色体及提高细胞的耐药性等途径<sup>[77]</sup>起到促癌的作用。利用免疫组化技术检测ACC-LM细胞中RSF-1的表达,结果显示RPTS(100 mg·L<sup>-1</sup>)能显著降低体内外ACC-LM细胞中棕色颗粒的强度,提示RPTS可通过抑制RSF-1的表达从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[78]</sup>。此外,RPTS还可通过抑制巨噬细胞移动因子(MIF)和其特异性膜受体CD74 mRNA和蛋白的表达,阻止CD74-CD44复合体的形成,防止其下游ERK、PI3K/Akt通路被激活<sup>[79]</sup>,诱导细胞分裂相关蛋白表达并抑制PI3K、p-Akt和Bcl-2蛋白的表达<sup>[70]</sup>。由于SACC易侵及血管,造成血行转移,其转移率可高达40%<sup>[80]</sup>。体内实验采用ACC-LM移植瘤裸鼠模型,连续30 d每日皮下注射RPTS 250 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,显示RPTS可显著降低移植瘤的体积,并减少移植瘤组织表面血管密度<sup>[78]</sup>,推测RPTS可通过抑制血管新生,降低其转移率,从而达到抑瘤作用。

**1.1.12 抗骨肉瘤** 骨肉瘤是一种高转移性骨肿瘤,在儿童及青少年中发病率较高<sup>[81-82]</sup>。血管生成拟态(VM)在肿瘤生长和转移中发挥着必不可少的作用,包括黏附、细胞外基质重塑和肌动蛋白的重排等,是OS不良预后的指标。RPTS(1 mg·L<sup>-1</sup>)体外培养143B和MG-63细胞24 h显示,RPTS能够上调miR-520d-3p的表达,下调迁移诱导基因(MIG-7),导致PI3K/MMPs/Ln-5γ2通路受到抑制,骨肉瘤细胞VM形成能力下降。此外,基于肌动蛋白的突起也与VM的形成密切相关,通过抑制MIG-7的表达,肌动蛋白的结构受到破坏,片状伪足和丝状伪足产生也减少<sup>[83]</sup>。以荷瘤S180小鼠为模型,连续10 d每天灌胃RPTS [0.075、0.1、0.3 g·(0.4 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>],免疫组化结果显示RPTS可以降低VEGF和NF-κB/p65的表达,阻止肿瘤新生血管的生成,从而抑制细胞增殖、转移。同时,RPTS还能显著增强p53基因的表达,抑制原癌基因(MDM2)的活性,促使肿瘤细胞凋亡,此外p53的

表达增强也可促进NF- $\kappa$ B转化为抑癌因子并促进NF- $\kappa$ B亚型p52的活化,提高细胞对RPTS的敏感度<sup>[84]</sup>。

**1.1.13 抗舌鳞癌** 舌鳞癌属于口腔鳞状细胞癌,由于舌周有丰富的淋巴网络,导致其极易发生扩散转移,复发率也较高<sup>[85-86]</sup>。重楼皂苷通过抑制细胞增殖、调节细胞周期诱导舌鳞癌细胞凋亡。RPTS(15、30、60 mg·L<sup>-1</sup>)作用CAL-27细胞24 h后,能抑制MIF的表达,抑制突变型p53的表达,激活野生型p53的表达,抑制ERK/MAPK途径,下调VEGF的表达并抑制其下游PI3K/Akt通路<sup>[87-88]</sup>。重楼总皂苷抗肿瘤机制见增强出版附加材料。

**1.2 抗炎** 重楼是治疗银屑病等慢性炎症性皮肤病的常用药,银屑病与角质形成细胞过度增殖和IL-8过表达密切相关。RPTS通过抑制HaCaT细胞自分泌及TNF- $\alpha$ 刺激后分泌的IL-8水平,抑制细胞增殖与血管增生、减轻炎症细胞浸润并减少炎症因子的产生,提示RPTS可能具有潜在的治疗银屑病作用<sup>[89]</sup>。

TLR2/4/NF- $\kappa$ B参与多种炎性疾病,在炎症调节中起着关键作用。体内研究发现<sup>[90]</sup>,RPTS以135 mg·kg<sup>-1</sup>给药11 d,可显著提高三硝基苯磺酸诱导的急性实验性结肠炎模型鼠终点存活率,缓解炎症反应。相关生化指标及蛋白表达水平显示,RPTS可通过下调TLR2和TLR4表达水平抑制NF- $\kappa$ B,而NF- $\kappa$ B下调也可抑制TLR2转录,形成“TLR2-NF- $\kappa$ B-TLR2”循环,进而下调IL-1 $\beta$ 等促炎细胞因子和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )的水平,血液中单核细胞占比下降,同时RPTS一定程度上促进了某些细胞因子如MIP-3 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 及IL-7分泌增加,激活CD40/CD40L共刺激因子<sup>[5]</sup>,调控全身免疫反应及炎症水平。此外,RPTS通过抑制NF- $\kappa$ B活化,下调TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 水平,抑制炎症的进程,避免过度炎症反应和脓毒血症的发生,阻止多发性创伤相MODS(多器官功能障碍综合征)转化,降低病死率<sup>[91-93]</sup>。采用Wistar大鼠盲肠结扎穿孔法建立败血症模型,结果显示与模型组相比,RPTS(5、10、20、40 mg·L<sup>-1</sup>)显著提高大鼠存活率,通过抑制腹膜巨噬细胞活化,减少TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等释放,降低肺部炎症损伤程度<sup>[94]</sup>。

**1.3 抗氧化** 采用ABTS法和DDPH法<sup>[6]</sup>,显示RPTS可清除1,1-二苯基-2-苦基肼(DPPH)和2,2'-连氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐(ABTS<sup>+</sup>),其IC<sub>50</sub>可达0.215、0.115 g·L<sup>-1</sup>,表现出

良好的抗氧化活性。研究发现RPTS也可清除羟自由基和氧自由基,抑制MDA生成和脂质过氧化发生,该作用可能是由RPTS中的酚羟基结构实现的<sup>[95]</sup>。氧化应激可能是年龄相关性黄斑病变(AMD)的诱因之一,通过建立H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱发的人视网膜上皮细胞ARPE-19氧化损伤模型<sup>[96]</sup>,显示10 mg·L<sup>-1</sup> RPTS显著提高ARPE-19的存活率,下调细胞中MDA、ROS和MMP水平,促进SOD和GPx表达,表明RPTS有效降低了细胞氧化应激水平,RPTS还通过下调Fas、FasL、Bax和Caspase-3,上调Bcl-2抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡,该作用可能是通过调控核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)通路实现的。

**1.4 抑菌** 采用噻唑蓝(MTT)比色法体外评价RPTS的抗菌活性<sup>[97]</sup>,结果表明RPTS抗细菌作用较弱,对于大肠埃希菌的最低抑菌浓度(MIC)为156 mg·L<sup>-1</sup>,但有较强的抗真菌作用,其中对白色念珠菌(5314和Y0109)的MIC分别为5.15、10.3 mg·L<sup>-1</sup>,对烟曲霉和近平滑念珠菌的MIC为5.15 mg·L<sup>-1</sup>。痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌是导致痤疮的重要原因,也是目前抗痤疮药物治疗的关键靶点,RPTS对该类病原菌有较好的抑制作用,实验表明<sup>[7, 98]</sup>,RPTS对痤疮丙酸杆菌(NCTC737、ATCC6919)、表皮葡萄球菌(ATCC12228)、金黄色葡萄球菌(ZTCC6538)的MIC分别为2.5、5、5、1.25 g·L<sup>-1</sup>,其中PP I和PP II抑菌作用相对更强,提示RPTS及部分单体成分可作为抗痤疮的候选药物。

**1.5 其他** 将小鼠后足接种H22肝癌细胞<sup>[9]</sup>,首次发现RPTS能显著减轻癌症引起的疼痛反应,脑组织中生化指标检测的结果显示,RPTS通过抑制IL-1 $\beta$ 和NF- $\kappa$ B,恢复ROS活性,降低脑内MDA和PGE2水平,增加5-羟色胺(5-HT)和 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)含量,抑制氧化损伤引起的疼痛。用不同剂量RPTS(100、250、500 mg·kg<sup>-1</sup>)预处理小鼠后,腹腔注射30 mg·kg<sup>-1</sup>戊巴比妥钠,显示RPTS能缩短睡眠潜伏期并增加睡眠时长,并呈剂量依赖关系,表明RPTS有镇静催眠活性<sup>[99]</sup>,该作用可能与肌酸的水平提高有关<sup>[15]</sup>。RPTS通过还可激活磷脂酶A2/花生四烯酸(PLA2/AA)通路,提高PGs和LTs水平,从而产生收缩子宫平滑肌的作用<sup>[100]</sup>。此外,重楼皂苷通过增加纤维蛋白原、激活凝血酶活性促进凝血酶与纤维蛋白原的凝集<sup>[8]</sup>、激活血小板 $\alpha$ -R增强血小板功能<sup>[101]</sup>而起到止血凝血的作用,其止血活性基础可能是重楼皂苷VII、II、I和薯蓣皂苷<sup>[21]</sup>。

## 2 肠吸收与药代动力学研究

重楼皂苷中各单体成分在大鼠体内生物利用度均低于1%,即使提高给药浓度,血药浓度仍很低<sup>[102]</sup>。Caco-2实验中PP I、PP II、PP VI、PP VII表现出低渗透性与低回收率,可能与其低生物利用度有关<sup>[103]</sup>。LIU等<sup>[104]</sup>在外翻肠囊实验中发现,给药1 h后在浆膜液中仅能检测到少部分吸收的甾体皂苷,大部分仍存在于肠组织与黏膜液中,其中含有三个糖基的PH、PD、薯蓣皂苷与GRL比含有4个糖基的PP VII和PP II更容易通过肠道,表明重楼皂苷口服生物利用率低可归因于原型吸收差。P-糖蛋白(P-gp)能与药物和ATP结合,从而将药物从细胞内排除。采用肠癌细胞SW480模拟肠吸收,显示重楼皂苷(0.2、1、5、10 mg·L<sup>-1</sup>)能激活肠细胞内P-gp活性,使药物排出肠道作用增强,肠吸收作用减弱。联合使用姜黄素促进RPTS在十二指肠的吸收,抑制外排,延长在肠道的吸收时间,从而提高生物利用率<sup>[105]</sup>。将重楼皂苷提取物以50 mg·kg<sup>-1</sup>注射至大鼠尾静脉,并于8 h内不同时间取大鼠眼眶后静脉丛血,显示PP I和PP II在大鼠血液都有很快的清除速度,符合二室开放的药代动力学模型<sup>[12]</sup>。灌胃给药时,PP I和PP II符合一室开放药代动力学模型,亦有较快的清除速度,但二者会在8、12 h时出现第2个血药浓度峰值,提示重楼皂苷在可能存在肝肠循环<sup>[13]</sup>。借助高效液相色谱串联质谱联用技术(LC-MS/MS)技术测定重楼皂苷在大鼠体内的分布情况,显示PP I、PP II、PP VI、PP VII、PH和GRL在脾中含量最高,是血浆含量的300~500倍,水解产物薯蓣皂苷元在肺和脑中含量较高<sup>[103]</sup>,然而另有报道称重楼皂苷主要分布于肝脏和肺脏,这种差异与给药剂量、时间及实验对象差异有关。灌胃给予大鼠RPTS(350 mg·kg<sup>-1</sup>)48 h后,借助超高效液相色谱联合飞行时间串联质谱(UPLC/Q-TOF/MS)对分析显示尿液中没有新的代谢产物产生,说明重楼皂苷在尿液主要以原型排出<sup>[11]</sup>。将重楼皂苷与肠道菌群在厌氧条件下孵育显示,随着时间延长,重楼皂苷浓度逐渐降低;体内实验灌胃给予350 mg·kg<sup>-1</sup>的RPTS 48 h,在大鼠粪便中检测到重楼皂苷元,显示重楼皂苷在粪便中以脱糖基化途径代谢<sup>[106]</sup>。

以泊洛沙姆P407为载体制备固体分散体,重楼皂苷的溶解度提高了近4.5倍,在外翻肠系统中的吸收能力显著增加<sup>[104]</sup>,提示可通过增加溶解度或分散度,提高重楼皂苷的生物利用度,现代新剂型或新型载药系统如固体分散体、脂质体、纳米粒、滴丸

等可以很好的满足这一要求。采用热熔乳化-高压均质技术,以大豆磷脂、泊洛沙姆188、单硬脂酸甘油酯为溶剂,成功制得RPTS固体脂质体纳米粒,该制剂能延缓RPTS释放,2、24 h释药分别为20%和60%,可考虑制成注射剂以应对注射给药清除快的问题<sup>[107]</sup>。体内外评价其抗肿瘤作用显示<sup>[108]</sup>,与RPTS溶液相比,RPTS固体脂质体纳米粒对体外HepG2细胞和皮下移植H22实体瘤小鼠的抗肿瘤作用更强,能显著降低TNF- $\alpha$ 含量。制备重楼总皂苷固体分散体(泊洛沙姆F127-RPTS 3:1)和磷脂复合物(磷脂-RPTS 4:1),并利用外翻肠囊法比较二者在肠段中的吸收情况显示,固体分散体能明显提高RPTS在大鼠小肠中的吸收,但磷脂复合物作用较弱,可能与其粒径大小有关<sup>[109]</sup>。

## 3 不良反应

**3.1 肝损伤** RPTS的肝损伤机制包括细胞凋亡、免疫炎症与氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、代谢紊乱与生物转化等<sup>[110-111]</sup>。连续90 d给予Wistar大鼠RPS 350 mg·(10 mL)<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>显示,RPS处理导致大鼠肝脏出现双核细胞及空腔细胞,并可见大量细胞弥漫性坏死与炎性浸润,生化指标分析显示血清中ALT和AST水平显著提高,提示重楼皂苷诱导了肝损伤<sup>[15]</sup>。重楼皂苷使ROS水平明显提高,进而激活p53/Bax/Bcl-1通路,Cyt C释放增加,Fas水平也提高,导致Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9及下游PARP活化,诱导细胞凋亡<sup>[112]</sup>。同时ROS过表达还可激活NF- $\kappa$ B和硫氧还蛋白(TrX),随后激活TNF- $\alpha$ 、IL-6、COX-2表达,这些炎症因子进一步增强了氧化应激水平。此外,Nrf2/ARE通路也被激活,提高GSH、血红素加氧酶-1(HO-1)水平,降低CAT、SOD水平,这可能是机体应对损伤的自我保护机制<sup>[113]</sup>。

**3.2 溶血** RPTS中的偏诺皂苷(PHAC-A)和薯蓣皂苷(PHAC-B)属于异螺甾烷醇类,F环闭合,可能会发生溶血现象,造成红细胞破裂,因此需要寻找其“治疗窗”以更好地用于临床注射。RPTS浓度高于50 mg·L<sup>-1</sup>时有显著的溶血作用,其中PHAC-A比PHAC-B更强,提示PHAC-A可能是RPTS溶血的主要成分<sup>[114]</sup>。RPTS的溶血机理可能是甾体皂苷与红细胞膜上的胆甾醇结合,破坏细胞膜稳定性,细胞溶解<sup>[18]</sup>。此外,PHAC-A的溶血作用能被维生素E显著抑制,表明其溶血作用与增强脂质过氧化有关<sup>[115]</sup>,提示RPTS临床用于注射时可通过加入抗氧化剂避免溶血现象的发生。

**3.3 其他** 研究长柱重楼总皂苷急性毒性作用,显示大剂量给药可致小鼠腹泻和活动抑制,LD<sub>50</sub>为1.985 5 mg·kg<sup>-1</sup>,其中死亡小鼠可见明显胃肠道损伤<sup>[17]</sup>。体内研究发现<sup>[99]</sup>,RPTS以100、250、500 mg·kg<sup>-1</sup>给药时,小鼠胃排空率由55.54%分别降至36.09%、17.80%和7.94%,提示RPTS有抑制胃排空作用<sup>[116]</sup>。重楼皂苷中的PHAC-A和PHAC-B有抗生育作用,显著抑制精子活力及成活率<sup>[16]</sup>。

#### 4 讨论与展望

重楼作为我国传统的名贵中药材,已有两千多年的临床应用历史<sup>[117]</sup>。体内外研究表明,RPTS具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抑菌、镇痛、止血、镇静催眠等广泛的药理活性<sup>[118]</sup>,对肝癌、肺癌、胃癌、乳腺癌等多种癌症都有显著的抑制作用,其抗肿瘤机制与抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导凋亡、坏死、铁死亡、自噬等死亡途径,调节机体代谢与肿瘤微环境等密切相关。

尽管RPTS对不同细胞有一定的选择性,仍会对正常机体产生脏器损伤、溶血等不良反应,其损伤机制与免疫炎症、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、代谢紊乱体、生物转化等密切相关,联合给药、改变给药方式、控制用药剂量、提高药物靶向性是降低其毒副作用的有效途径。在药代动力学研究中,由于重楼皂苷溶解性低,且对P-gp有激活作用,因此在肠道中吸收差,生物利用率极低,改变剂型及溶媒等方式可显著提高其肠吸收作用。此外不同给药方式RPTS代谢速率有很大差异,注射给药体内消除速度极快,而口服则可能存在肝肠循环,因此临床可将注射剂制成缓控释制剂,而口服制剂应尽量避免。基于此,在制剂过程中需充分考虑其生物利用特点,改变给药途径和处方组成,并结合现代制剂技术,构建脂质体、纳米粒、固体分散体等新型递药系统,从而改善重楼皂苷的吸收、分布、代谢、排泄过程。

上述研究可见,RPTS具有良好的开发为抗肿瘤新药或辅助药物潜力。然而,对于RPTS治疗的“安全窗”的探讨目前较少,部分不良反应的机制仍未阐明,对于脂质体、纳米粒等新型给药系统及靶向制剂的开发还在初期阶段,目前临床仍以传统剂型为主,联合用药的作用机制虽已有较多阐明但是临床转化相对较少,因此对于重楼皂苷不良反应的深入探讨、针对剂型的改善及临床转化,对于重楼总皂苷的临床应用有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] 赵保胜,朱寅荻,马勇,等. 中药重楼研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 267-270.
- [2] 王开心,蔡梦如,尹东阁,等. 重楼皂苷I的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 254-264.
- [3] 管鑫,李若诗,段宝忠,等. 重楼属植物化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4838-4852.
- [4] 聂岑,谭君,陈乾,等. 重楼皂苷化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(3): 337-343.
- [5] 刘可心,王卯,吴星星,等. 基于CD40/CD40L探讨重楼总皂苷对TNBS诱导的大鼠急性实验性结肠炎作用机制[J]. 山西中医, 2023, 39(4): 51-56.
- [6] 张静,丁博,张华,等. 不同干燥方法对滇重楼总皂苷含量和抗氧化活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 95-97.
- [7] 王奇飒,孙东杰,何黎,等. 重楼总皂苷及不同皂苷成分对痤疮相关病原菌抑菌效果的评价[J]. 中国皮肤性病杂志, 2016, 30(9): 899-901.
- [8] WEN F, CHEN T, YIN H, et al. *In vitro* effects on thrombin of *Paris saponins* and *in vivo* hemostatic activity evaluation of *Paris fargesii* var. *brevipetala* [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1420.
- [9] WANG G, LIU Y, WANG Y, et al. Effect of *Rhizoma Paridis saponin* on the pain behavior in a mouse model of cancer pain [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(31): 17060-17072.
- [10] 肖女,盖丽,罗斌,等. 重楼药理作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(67): 51, 50.
- [11] 武珊珊. 制草乌甘草配伍对类风湿关节炎作用及重楼皂苷代谢研究[D]. 天津: 天津大学, 2013.
- [12] 刘宗谕,王碧航,李丹,等. 重楼皂苷的提取及其在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1640-1643.
- [13] 王欢. 重楼皂苷的提取及其在大鼠体内的药代动力学研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 271-272.
- [15] MAN S, QIU P, LI J, et al. Global metabolic profiling for the study of *Rhizoma Paridis Saponins*-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(1): 99-108.
- [16] 沈放,杨黎江,彭永芳,等. 重楼皂苷类化合物体外抗生育功效研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(11): 961-964.
- [17] 陈雪梅,杨焕芝,施敏,等. 长柱重楼总皂苷的抗肿

- 瘤活性及急性毒性作用研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 904-910.
- [18] 周满红, 李建国, 王瑞烈, 等. 重楼总皂苷溶血作用实验研究[J]. 中国药房, 2007, 18(21): 1611-1612.
- [19] 滕林师, 张鑫, 成颖, 等. 重楼皂苷的药理活性及药代动力学研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(2): 280-283.
- [20] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [21] QIAO X, QU C, LUO Q, et al. UHPLC-qMS spectrum-effect relationships for *Rhizoma Paridis* extracts [J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 194: 113770. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113770.
- [22] LU C, LI C, WU D, et al. Induction of apoptosis by *Rhizoma Paridis* saponins in MCF-7 human breast cancer cells[J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2011, 5(8): 1086-1091.
- [23] WANG Y, WEI Z, PAN K, et al. The function and mechanism of ferroptosis in cancer [J]. Apoptosis, 2020, 25(11/12): 786-798.
- [24] 李昕, 栗东海, 高小明, 等. 重楼皂苷通过 p53/SLC7A11 信号轴促进三阴性乳腺癌细胞铁死亡的机制研究[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(1): 58-63.
- [25] 郭浩阳, 陈浩, 汪伟, 等. 2004-2019年中国肺癌死亡分布及趋势[J]. 济宁医学院学报, 2022, 45(3): 167-170, 175.
- [26] ZHANG J, YANG Y, LEI L, et al. *Rhizoma Paridis* Saponins induces cell cycle arrest and apoptosis in non-small cell lung carcinoma A549 cells [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2535-2541.
- [27] 陈志红, 龚先玲, 刘义. 重楼总皂苷对人肺癌细胞 A549 的增殖抑制作用及对细胞周期的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(15): 2685-2687.
- [28] 王青, 蔡剑峰, 郑婷婷, 等. 重楼总皂苷对 A549 细胞凋亡及 Caspase3、Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1708-1710, 1929.
- [29] 颜璐璐, 张艳军, 高文远, 等. 滇重楼皂苷成分体外抗肺癌活性研究[J]. 中草药, 2009, 40(3): 424-428.
- [30] 赵玲, 彭湃, 冯沛贝, 等. 重楼皂苷通过 JNK/p53 诱导肺癌细胞铁死亡的作用机制研究[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 713-717.
- [31] MAN S, LI J, QIU P, et al. Inhibition of lung cancer in diethylnitrosamine-induced mice by *Rhizoma Paridis* saponins [J]. Mol Carcinog, 2017, 56(5): 1405-1413.
- [32] MAN S, GAO W, ZHANG Y, et al. Antitumor and antimetastatic activities of *Rhizoma Paridis* saponins [J]. Steroids, 2009, 74(13/14): 1051-1056.
- [33] MAN S, LI J, FAN W, et al. Inhibition of pulmonary adenoma in diethylnitrosamine-induced rats by *Rhizoma Paridis* saponins [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 62-67.
- [34] MAN S, CHAI H, CUI J, et al. Antitumor and antimetastatic mechanisms of *Rhizoma Paridis* saponins in Lewis mice [J]. Environ Toxicol, 2018, 33(2): 149-155.
- [35] LIU J, LIU Z, MAN S, et al. Inhibition of urethane-induced lung carcinogenesis in mice by a *Rhizoma paridis* saponin involved EGFR/PI3K/Akt pathway [J]. Rsc Adv, 2016, 6(95): 92330-92334.
- [36] 刘婧. 重楼总皂苷及皂苷单体联合抗肿瘤机制研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2017.
- [37] QIU P, MAN S, YANG H, et al. Metabolic regulatory network alterations reveal different therapeutic effects of cisplatin and *Rhizoma Paridis* saponins in Lewis pulmonary adenoma mice [J]. Rsc Adv, 2016, 6(116): 115029-115038.
- [38] 任宇亮, 欧虹灵, 吴慧, 等. 重楼皂苷 I 激活 Hippo 信号诱导结肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.202202423.
- [39] TENG W, CHEN P, ZHU F, et al. Effect of *Rhizoma Paridis* total saponins on apoptosis of colorectal cancer cells and imbalance of the JAK/STAT3 molecular pathway induced by IL-6 suppression [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5793-5803.
- [40] 周琦, 孙慧娟, 陈宁. 中医药治疗前列腺癌的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 207-214.
- [41] 夏成兴. 长柱重楼总皂苷抑制前列腺癌细胞增殖及侵袭的作用及机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [42] 陈博, 孙夕童, 王伟, 等. 细胞焦亡在胃癌中的作用及中医药调控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 212-220.
- [43] 吴夏慧. 三种天然总皂苷的提取分离和抗肿瘤作用研究[D]. 南京: 南京大学, 2011.
- [44] 洪星辉, 王靓, 方海雁, 等. 重楼总皂苷对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 48-51.
- [45] LIU W, WANG Y, CHEN J, et al. Beneficial effects of gracillin from *Rhizoma Paridis* against gastric

- carcinoma via the potential TIPE2-mediated induction of endogenous apoptosis and inhibition of migration in BGC823 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.669199.
- [46] 保永亮, 龚晓燕, 方海雁, 等. 重楼总皂苷对人胃癌 MNK-45 和 MGC80-3 细胞增殖的影响[J]. *安徽中医学院学报*, 2012, 31(6): 51-55.
- [47] 贾科, 吴庆琛, 张成. 重楼总皂苷对胃癌细胞株 MGC-803 生长的抑制作用[J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(4): 284-286, 290.
- [48] 方海雁, 龚晓燕, 洪星辉, 等. 重楼总皂苷对人胃癌 MKN-45 细胞凋亡及 Fas/FasL 信号通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(7): 1388-1391.
- [49] 唐嘉黛, 杨静, 宋红莉, 等. 318 例原发性胃癌转移及预后影响因素的相关分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(2): 75-87.
- [50] 洪星辉, 王靓, 梁梦茹, 等. 重楼总皂苷对 LiCl 诱导人胃癌 MKN-45 细胞迁移及侵袭的影响[J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3134-3139.
- [51] XIE D, REN Z, ZHOU J, et al. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: Updates and insights [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(4): 452-463.
- [52] 杨蓉蓉, 王跃虎, 施敏, 等. 长柱重楼总皂苷体外抗肿瘤活性及毒性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(4): 439-442.
- [53] 许新恒, 康梦瑶, 匡坤燕, 等. 滇重楼茎叶总皂苷抗肝癌 HepG2 细胞活性[J]. *基因组学与应用生物学*, 2016, 35(8): 1865-1870.
- [54] CHEN Y, HE Y, CHEN C, et al. Growth inhibition by pennogenyl saponins from *Rhizoma Paridis* on hepatoma xenografts in nude mice [J]. *Steroids*, 2014, 83: 39-44.
- [55] LIU J, MAN S, LIU Z, et al. A synergistic antitumor effect of polyphyllin I and formosanin C on hepatocarcinoma cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(20): 4970-4975.
- [56] 程志祥. 重楼总皂苷作用人肝癌细胞系 HepG2 的蛋白质组学研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2008.
- [57] CHENG Z, LIU B, QIAN X, et al. Proteomic analysis of anti-tumor effects by *Rhizoma Paridis* total saponin treatment in HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(2): 129-137.
- [58] LIU J, MAN S, LI J, et al. Inhibition of diethylnitrosamine-induced liver cancer in rats by *Rhizoma Paridis* saponin [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46: 103-109.
- [59] MAN S, FAN W, LIU Z, et al. Antitumor pathway of *Rhizoma Paridis* saponins based on the metabolic regulatory network alterations in H22 hepatocarcinoma mice [J]. *Steroids*, 2014, 84: 17-21.
- [60] 樊威. 重楼皂苷及其复方抗肝癌和安全性评价研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2015.
- [61] QIU P, MAN S, YANG H, et al. Utilization of metabolomics to identify serum biomarkers in murine H-22 hepatocarcinoma and deduce antitumor mechanism of *Rhizoma Paridis* saponins [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256: 55-63.
- [62] 杨黎江, 沈放, 路斌, 等. 重楼总皂苷对 CCl<sub>4</sub> 致小鼠肝损伤作用的组织学研究[J]. *昆明学院学报*, 2017, 39(3): 71-74.
- [63] MAN S, FAN W, GAO W, et al. Anti-fibrosis and anti-cirrhosis effects of *Rhizoma paridis* saponins on diethylnitrosamine induced rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 407-412.
- [64] HAN Y, PAN L, RAN S, et al. *Rhizoma Paridis* saponins ameliorates hepatic fibrosis in rats by downregulating expression of angiogenesis-associated growth factors [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3548-3554.
- [65] 李辰浩. 滇重楼总皂苷对非酒精性脂肪性肝炎大鼠及其 NF- $\kappa$ B 信号通路影响的初步研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [66] 李明, 谭诗云. 丹皮酚通过下调 COX-2 表达及 PGE<sub>2</sub> 合成抑制大肠癌细胞增殖及诱导细胞凋亡[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 128-133.
- [67] YAN S, TIAN S, KANG Q, et al. *Rhizoma Paridis* saponins suppresses tumor growth in a rat model of N-Nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer by inhibiting Cyclooxygenases-2 pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131560.
- [68] 唐钊然. 长柱重楼总皂苷对膀胱癌生物学行为的影响及机制的初步探讨[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [69] 张颜. 滇重楼茎叶总皂苷抗白血病模型的建立及其药效学的研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.
- [70] 闫江舟. 重楼皂苷 D 诱导 HL-60 细胞向单核系的分化及其机制[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [71] 陆芹, 郑云菁, 胡映歆, 等. 长柱重楼皂苷抑制急性髓系白血病细胞增殖的机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 7-13.
- [72] 张华. 滇重楼茎叶总皂苷抑制白血病 K562 细胞分子机制的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [73] XU Z, WU Y, SONG L, et al. Anticarcinogenic effect of zinc oxide nanoparticles synthesized from *Rhizoma paridis* saponins on Molt-4 leukemia cells

- [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(3): 1865-1871.
- [74] 丁虹, 吴紫陆, 蔡纪堂, 等. 半枝莲提取物通过抑制 STAT3/SKP2 信号通路促进鼻咽癌细胞周期阻滞[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19): 81-88.
- [75] 陈志红, 龚先玲, 刘义. 重楼总皂苷对人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 周期及凋亡的影响[J]. *中成药*, 2011, 33(1): 25-29.
- [76] 许彪. 腮腺肿瘤系列研究及临床新技术推广应用: 中国, 202053ZK4163[P]. 2020-06-24.
- [77] 沈帅, 杨连赫, 于承任, 等. RSF-1 与肿瘤关系的研究进展及相关作用机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(16): 2660-2663.
- [78] 娄慧全. 滇重楼总皂苷对涎腺腺样囊性癌细胞 ACC-LM 影响的实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [79] 何秋敏, 许彪, 王卫红, 等. 滇重楼总皂苷对涎腺腺样囊性癌 ACC-83 细胞增殖抑制及其机制的研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(3): 317-321.
- [80] 苏文, 杨宏宇. 涎腺腺样囊性癌伴肺转移的治疗方案及预后[J]. *华西口腔医学杂志*, 2019, 37(2): 214-219.
- [81] 王存硕, 王帅, 薛海滨, 等. 骨肉瘤治疗研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(10): 1789-1793.
- [82] 夏安然, 罗群强, 甘林. 骨肉瘤生长侵袭相关调控蛋白的研究进展[J]. *系统医学*, 2022, 7(24): 193-198.
- [83] YAO N, ZHOU J, JIANG Y, et al. Rhizoma Paridis saponins suppresses vasculogenic mimicry formation and metastasis in osteosarcoma through regulating miR-520d-3p/MIG-7 axis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 150(3): 180-190.
- [84] 李涛. 重楼总皂苷抗肿瘤机制研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2013.
- [85] 赵格, 黎昌学, 郭超. CA9 基因在舌鳞状细胞癌组织中的表达及其预后价值分析[J]. *实用口腔医学杂志*, 2022, 38(5): 618-622.
- [86] 史伟红, 刘严, 刘雪, 等. TGF- $\beta$  对舌鳞癌细胞生物学行为的影响及机制探讨[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2022, 20(5): 437-442.
- [87] 李涛. 滇重楼总皂苷对人舌鳞癌 CAL-27 细胞增殖抑制及其机制的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [88] KE J Y, ZHANG W, GONG R S, et al. A monomer purified from Paris polyphylla (PP-22) triggers S and G<sub>2</sub>/M phase arrest and apoptosis in human tongue squamous cell carcinoma SCC-15 by activating the p38/CDC25/CDC2 and Caspase-8/Caspase-3 pathways [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14863-14872.
- [89] 龙剑文, 皮先明, 王玉英, 等. 重楼总皂苷对 HaCaT 细胞增殖和分泌 IL-8 的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(1): 14-16.
- [90] 刘可心. 重楼总皂苷对急性实验性结肠炎的干预作用及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [91] 周满红, 杜文胜, 龙胜双, 等. 重楼总皂苷对脂多糖诱导大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的影响[J]. *四川中医*, 2008, 26(3): 14-16.
- [92] 周满红, 于红, 贺华经, 等. 重楼总皂苷对热灭活大肠杆菌诱导大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的影响[J]. *四川中医*, 2008, 26(4): 24-26.
- [93] 周满红, 贺华经, 潘勇, 等. 重楼总皂苷对多发骨折-脂多糖两次打击模型大鼠血清细胞因子水平的影响[J]. *中国骨伤*, 2008, 21(9): 662-664.
- [94] ZHOU M, WANG S, MA X, et al. Protective effects of Rhizoma Paridis total saponins on septic rats [J]. *Chin Critical Care Med*, 2008, 20(9): 568-570.
- [95] 高云涛, 杨利荣, 杨益林, 等. 重楼提取物体外清除活性氧及抗氧化作用研究[J]. *中成药*, 2007, 29(2): 195-198.
- [96] ZHAO B, WANG Z, HAN J, et al. Rhizoma Paridis total saponins alleviate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress injury by upregulating the Nrf2 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 220-228.
- [97] QIN X, NI W, CHEN C, et al. Seeing the light: Shifting from wild rhizomes to extraction of active ingredients from above-ground parts of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 134-139. doi: 10.1016/j.jep.2018.05.028.
- [98] 汪玉梅, 范倩, 刘柏汝, 等. 重楼不同皂苷成分对痤疮相关致病菌的体外抑菌作用研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2022, 21(3): 225-227.
- [99] LIU Z, GAO W, MAN S, et al. Pharmacological evaluation of sedative-hypnotic activity and gastrointestinal toxicity of Rhizoma Paridis saponins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(1): 67-72.
- [100] 苏佳, 刘泽源, 赵振虎, 等. PLA2/AA 信号途径与重楼皂苷诱导大鼠子宫平滑肌收缩活动的关系研究[J]. *军事医学科学院院刊*, 2008, 32(3): 264-268.
- [101] 付亚莉, 赵振虎, 善亚君, 等. 重楼甾体总皂苷对血小板聚集的直接诱导作用及初步机制研究[J]. *军事医学科学院院刊*, 2007, 31(5): 416-419.
- [102] WANG B, JI S, ZHANG H, et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in study of the pharmacokinetics of six steroidal saponins in rats [J]. *Steroids*, 2013, 78(12/13): 1164-1170.

- [103] WANG G, HAO R, LIU Y, et al. Tissue distribution, metabolism and absorption of Rhizoma Paridis saponins in the rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114038.
- [104] LIU Z, WANG J, GAO W, et al. Formulation and in vitro absorption analysis of Rhizoma paridis steroidal saponins[J]. Int J Pharm, 2013, 441(1/2): 680-686.
- [105] 李媛媛. 重楼皂苷代谢动力学特征及其抗肿瘤作用机制研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2014.
- [106] LU W, PAN M, ZHANG P, et al. The pharmacokinetics and tissue distributions of nine steroidal saponins from *Paris polyphylla* in rats [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 45 (5) : 665-673.
- [107] 张小飞, 果秋婷, 史亚军, 等. 重楼总皂苷固体脂质纳米粒的制备及药剂学性质研究[J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1567-1572.
- [108] 张小飞. 基于QbD理念开发重楼总皂苷固体脂质纳米粒及其作用机制研究: 中国, 2015SF203 [P]. 2017-12-01.
- [109] 王洁银. 楼黄胶囊的药学研究[D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [110] ZHAO C, WANG M, JIA Z, et al. Similar hepatotoxicity response induced by Rhizoma Paridis in zebrafish larvae, cell and rat [J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2019.112440.
- [111] JIA Z, ZHAO C, WANG M, et al. Hepatotoxicity assessment of Rhizoma Paridis in adult zebrafish through proteomes and metabolome [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109558.
- [112] WANG W, LIU Y, SUN M, et al. Hepatocellular toxicity of Paris Saponins I, II, VI and VII on two kinds of Hepatocytes-HL-7702 and HepaRG cells, and the underlying mechanisms [J]. Cells, 2019, 8 (7): 690.
- [113] LI J, MAN S, QIU P, et al. Toxicological risks of Rhizoma Paridis saponins in rats involved NF-kappa B and Nrf2 signaling [J]. Rsc Adv, 2016, 6 (38) : 31889-31897.
- [114] 沈放, 杨黎江, 彭永芳, 等. 重楼皂苷类化合物溶血作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2280-2281.
- [115] 杨黎江, 沈放, 王德斌, 等. 抗重楼皂苷类化合物溶血作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(4): 639-932, 651.
- [116] LIU Z, GAO W, MAN S, et al. Synergistic effects of Rhizoma Paridis and Rhizoma Curcuma longa on different animal tumor models [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 38(1): 31-40.
- [117] 黄华婷, 彭胡麟玥, 刘曼婷, 等. 重楼皂苷II的药理作用、药代动力学及不良反应研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 257-265.
- [118] 夏亚飞, 阎姝. 重楼抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 304-307.

[责任编辑 张丰丰]