

## 重楼皂苷Ⅱ的药理作用、药代动力学及不良反应研究进展

黄华婷, 彭胡麟玥, 刘曼婷, 胡盼祥, 朱荣玥, 杨玉畅, 曲昌海, 倪健\*, 董晓旭\*  
(北京中医药大学 中药学院, 北京 102488)

**[摘要]** 重楼作为我国传统的名贵中药材,主要分布在云南、广西、贵州等西南一带,具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的功效,治疗跌打伤痛、毒蛇咬伤、凉风抽搐等具有奇效,迄今已经有2 000多年的应用历史。重楼皂苷Ⅱ结构上属于薯蓣皂苷,是重楼的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗菌、免疫调节、抗氧化、逆转多药耐药等多种药理活性,展现出良好的应用前景。其中,重楼皂苷Ⅱ的抗肿瘤作用受到广泛关注,其作用机制与抑制增殖、迁移和侵袭,诱导细胞周期阻滞、凋亡和自噬,抑制血管生成,调节肿瘤微环境等有关。药代动力学显示,重楼皂苷Ⅱ由于其溶解度低、吸收差、体内分布不理想、代谢慢等因素,导致其体内生物利用度低,严重限制其临床应用。近年来,重楼皂苷Ⅱ的不良反应报道增多,如具有较强的溶血活性,并对肝、肾、心肌、心血管细胞等产生明显细胞增殖抑制作用。以“重楼皂苷Ⅱ”“Polyphyllin Ⅱ”“Paris Saponin Ⅱ”为主要关键词,通过检索“中国知网”“维普”“万方”“PubMed”“Web of Science”“Elsevier SD”等中英文数据库,现从药理作用及其机制、药代动力学研究、不良反应3个方面对其研究进展进行综述,以期为重楼皂苷Ⅱ的深入研究和开发利用提供思路和参考。

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

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)08-0257-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221825 **[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://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.2307.025.html>

**[网络出版日期]** 2022-07-01 15:33:38

### Pharmacological Activities, Pharmacokinetics, and Adverse Reactions of Polyphyllin Ⅱ : A Review

HUANG Huating, PENG-HU Linyue, LIU Manting, HU Panxiang, ZHU Rongyue, YANG Yuchang, QU Changhai, NI Jian\*, DONG Xiaoxu\*

(School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**[Abstract]** As a rare Chinese medicinal material, Paridis Rhizoma is mainly distributed in Yunnan, Guangxi, and Guizhou in southwestern China, with the effect of clearing heat and detoxifying, alleviating edema and relieving pain, cooling liver and tranquilizing mind. It is particularly effective for injuries from falls, fractures, contusions and strains, snake bites, cold wind-induced convulsion, and other diseases, which has been used for more than 2 000 years. According to modern research, polyphyllin Ⅱ, one of the main active components of Paridis Rhizoma, belongs to diosgenin in structure. It has the anti-tumor, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, immune-regulating, antioxidant, and multidrug resistance-reversing activities, showing good application prospect. Especially, the anti-tumor effect of polyphyllin Ⅱ has attracted wide attention, and the mechanism is inhibiting proliferation, migration, and invasion of tumor cells, inducing cell cycle arrest, apoptosis, and autophagy, suppressing angiogenesis, and modulating tumor microenvironment. However, the pharmacokinetic results show that polyphyllin Ⅱ has low bioavailability *in vivo* due to the low solubility, poor

**[收稿日期]** 2022-04-15

**[基金项目]** 中央高校基本科研业务费专项(2022-JYB-XJSJJ015)

**[第一作者]** 黄华婷,在读硕士,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail: hht09091829@163.com

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

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

absorption, unsatisfactory distribution, and slow metabolism, which limit the clinical application. In recent years, there has been an explosion of research on the adverse reactions of polyphyllin II, such as the strong hemolytic activity and obvious cytotoxicity to liver, kidney, myocardium and cardiovascular cells. Thus, papers were retrieved from "CNKI", "VIP", "Wanfang Data", "PubMed", "Web of Science", and "Elsevier SD" with "Paris saponin II", "Polyphyllin II" as the main keywords, and the pharmacological activities and mechanisms, pharmacokinetics, and adverse reactions were summarized. The findings are expected to serve as a reference for the in-depth research, development, and utilization of polyphyllin II.

**[Keywords]** polyphyllin II; pharmacological activities; pharmacokinetics; adverse reactions; anti-tumor effect

重楼,以蚤休之名始载于《神农本草经》,列为下品,为百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* 或七叶一枝花 *Pans polyphylla* 的干燥根茎,味苦,微寒,有小毒,归肝经<sup>[1]</sup>。具有清热解毒,消肿止痛,凉肝定惊的功效,临床上主要用于治疗疔疮痈肿,咽喉肿痛,蛇虫咬伤,跌扑伤痛,惊风抽搐等。目前已从重楼植物中分离纯化得到241个化合物,主要包括甾体皂苷类、胆甾烷醇类、C<sub>21</sub>甾体、植物甾醇类、五环三萜类、黄酮类、昆虫变态激素等<sup>[2]</sup>。其中甾体皂苷是重楼最主要的活性成分,约占80%以上,具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、止血、调节免疫等作用<sup>[3]</sup>。甾体皂苷按苷元的结构不同可分为薯蓣皂苷和偏诺皂苷,其中PP I (PP I)、重楼皂苷 II (PP II) 为薯蓣皂苷,重楼皂苷 VII (PP VII) 为偏诺皂苷。2020年版《中华人民共和国药典》规定,以PP I、PP II、重楼皂苷 VII为重楼药材的指标成分(结构见增强出版附件材料),要求三者总含量不得少于0.60%<sup>[1]</sup>。近年来,国内外对PP I、重楼皂苷 VII的研究较多,也已有不少相关综述对其进行系统性整理<sup>[4-7]</sup>。现代研究表明PP II具有广泛的药理作用,包括抗肿瘤<sup>[8]</sup>、抗炎<sup>[9]</sup>、抗病毒<sup>[10]</sup>、抗菌<sup>[11]</sup>、调节免疫<sup>[12]</sup>、抗氧化<sup>[13]</sup>、逆转多药耐药<sup>[14]</sup>等,但近年来PP II的不良反应也引起了广泛关注。本文将从药理作用及其机制、药动学研究、不良反应方面对PP II的研究进展进行综述,以期对PP II的深入研究和开发利用提供参考依据。PP II化学分子式C<sub>51</sub>H<sub>82</sub>O<sub>20</sub>。PP II为白色粉末,属于甾体皂苷中的薯蓣皂苷,可溶于甲醇、乙醇、丙酮及苯,略溶于乙醚,不溶于水和石油醚等溶剂。PP I、PP II和PP VII的化学结构见增强出版附加材料。

## 1 药理作用及机制研究

### 1.1 抗肿瘤作用

**1.1.1 抗肺癌作用** 王林娜<sup>[15]</sup>研究PP II抑制A549细胞侵袭和迁移的作用机制,结果发现其通过抑制

上游磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路的磷酸化,下调下游基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-2和MMP-9基因和蛋白的表达,从而抑制A549细胞的侵袭和迁移。细胞凋亡和自噬是细胞程序性死亡的2种主要类型。ZHANG等<sup>[8]</sup>以NCI-H460和A549细胞为研究对象,探讨细胞凋亡与自噬在PP II抗癌机制中的关系,结果发现PP II通过激活细胞自噬诱导细胞凋亡,作用机制可能与激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)活性和抑制PI3K/Akt/mTOR通路有关。游丽娇等<sup>[16]</sup>研究PP II诱导A549细胞凋亡机制,结果表明其通过降低细胞线粒体膜电位,提高细胞内Ca<sup>2+</sup>水平,增加细胞内活性氧(ROS)含量,调节B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)表达,促进A549细胞凋亡。肿瘤细胞多药耐药现象是导致临床肿瘤治疗效果差的重要原因,也是目前肿瘤治疗遇到的一大挑战。因此,联合治疗以提高肿瘤细胞的敏感性成为了肿瘤研究领域的热点。高文远等<sup>[17]</sup>研究表明,单独使用顺铂仅轻微抑制肺癌H446细胞的增殖,而顺铂联合PP II后肿瘤细胞的存活率显著减低。同时,通过两者多个浓度联合应用测定得到的联合指数CI低于1,表明PP II能够增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性,提高其抗肿瘤效果。郭慧敏等<sup>[14]</sup>研究结果表明PP II可以增加肺癌H460、H446细胞对喜树碱的敏感性,两药联用后细胞增殖抑制率和凋亡率显著增加,作用机制可能与激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路,上调Akt和细胞外信号调节酶(ERK)磷酸化蛋白的表达、下调Bcl-2蛋白的表达有关。MAN等<sup>[18]</sup>研究发现,PP II联合姜黄素具有协同抗肿瘤的作用,PP II可以促进肺癌细胞对姜黄素的摄取量,逆转肿瘤细胞的耐药性。PP II和姜黄素联用后,通过激活DR6、CD40/CD40L、脂肪酸合成酶配体(FasL)

和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等死亡受体诱导细胞凋亡,并上调胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)进而抑制PI3K/Akt通路和增加p21和p27表达,使NCI-H446细胞出现G<sub>2</sub>期阻滞。此外,ZHENG等<sup>[19]</sup>研究表明,PP II通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的转导逆转PC-9/ZD细胞对吉非替尼的耐药性,增强吉非替尼对肿瘤的增殖抑制作用。

综上所述内容得出,PP II可以通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路、线粒体途径信号通路、死亡受体途径信号通路、p38 MAPK信号通路、激活JNK活性、逆转多药耐药等抑制肺癌细胞的增殖。

**1.1.2 抗膀胱癌作用** 姜福琼<sup>[20]</sup>用不同浓度的PP II处理膀胱癌细胞(EJ、BIU-87、T24),发现其以浓度依赖和时间依赖的方式使细胞不同程度阻滞于S期,提示PP II通过破坏DNA的合成使膀胱癌细胞的增殖受到抑制。进一步研究发现,PP II作用于膀胱癌细胞,细胞色素-C(Cyt-C)、胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9蛋白的表达增加,Bcl-2蛋白的表达降低,推测PP II可能通过线粒体途径诱导细胞凋亡,从而发挥抗膀胱癌的作用。为了评估PP II抗膀胱癌的体内疗效,姜福琼等<sup>[21]</sup>建立荷T24人膀胱癌裸鼠皮下移植瘤模型,瘤体局部注射PP II治疗30 d,发现肿瘤体积较对照组明显减少,裸鼠的平均生存时间由对照组(33.7 $\pm$ 1.02) d延长到(48.70 $\pm$ 3.07) d,且裸鼠生存质量有所提高,提示PP II在体内具有显著的抑瘤率和耐受性,为膀胱癌的治疗提供了潜在的备选药物。上皮-间质转化(EMT),是指上皮细胞在特定条件下失去极性和黏附力转化为具有间质表型细胞的过程,在血管生成、肿瘤细胞转移和侵袭中扮演重要角色。细胞发生EMT期间,E-钙黏蛋白(CDH1)表达水平下降,N-钙黏蛋白(CDH2)、蜗牛家族转录抑制因子2(SNAI2)和碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(TWIST1)表达水平升高<sup>[22]</sup>。因此通过调节EMT相关因子的表达水平是抑制肿瘤细胞发生迁移和侵袭的关键。NIU等<sup>[23]</sup>研究不同重楼单体成分抗膀胱癌细胞的作用,结果发现与其他重楼单体成分(PP I、PP VI、PP VII)相比,膀胱癌细胞对PP II更敏感。PP II干预膀胱癌细胞48 h,检测到细胞中CDH1表达水平上升,CDH2、SNAI2、TWIST1、MMP-2和MMP-9表达水平下降,提示PP II通过调节EMT相关因子和MMPs抑制膀胱癌的侵袭和转移。

因此,PP II抗膀胱癌的机制包括抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,出现周期阻滞,诱导肿瘤细胞调

亡,调节EMT相关因子等。

**1.1.3 抗卵巢癌作用** XIAO等<sup>[24]</sup>研究PP II诱导SKOV3细胞凋亡的作用机制,结果显示细胞中Cyt-C、Caspase-3、Caspase-9和Bax表达水平增高,Bcl-2表达水平和ERK1/2的磷酸化降低。此外,随着给药浓度的增加,检测到细胞内质网相关基因CHOP表达增加,提示PP II可通过线粒体途径、内质网应激途径多种机制诱导细胞凋亡。血管生成是肿瘤细胞生长、转移扩散的关键步骤,而血管内皮细胞生长因子(VEGF)在血管发生和形成过程中起着中枢性的调控作用,是关键的血管形成刺激因子<sup>[25]</sup>。XIAO等<sup>[26]</sup>通过细胞水平和动物水平证明PP II可直接抑制VEGF的表达,减少血管生成和肿瘤细胞迁移,从而发挥抗卵巢癌的作用。这首次证明了PP II是一种VEGF抑制剂,为其临床应用奠定了基础。为了进一步阐明PP II抑制卵巢癌细胞中血管生成的分子机制,YANG等<sup>[27]</sup>研究表明PP II作用于肿瘤细胞后,通过抑制I $\kappa$ B激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ )的活性和表达,进而抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路的转导,下调下游的VEGF、Bcl-2和Bcl-xL的表达,从而有效抑制血管生成和肿瘤细胞生长。

综上所述研究得出,PP II可以通过线粒体途径、内质网应激途径多种机制诱导肿瘤细胞凋亡,并可作为VEGF抑制剂用于抗卵巢癌细胞。

**1.1.4 抗黑色素瘤作用** 姜福琼等<sup>[28]</sup>通过观察不同浓度PP II对人黑色素瘤A375细胞增殖的影响,发现PP II可显著抑制A375人黑色素瘤细胞的增殖,并表现出时间和浓度依赖性;同时在透射电子显微镜下观察到细胞体积变小,细胞浆出现空泡,细胞质浓缩,细胞核裂破裂,产生凋亡小体,提示PP II通过诱导细胞凋亡而发挥抑制肿瘤增殖的作用。程卉等<sup>[29]</sup>研究PP II诱导黑色素瘤B16细胞凋亡的机制,结果发现细胞内ROS含量增加、MMP下降、Bcl-2蛋白表达降低,提示PP II可能通过线粒体氧化应激通路诱导B16细胞凋亡。自噬是一种细胞为了维持内环境稳态,利用溶酶体降解自身受损细胞器和外来病原微生物的过程,与肿瘤的发生、增殖、迁移、扩散等密切相关<sup>[30]</sup>。高俊<sup>[31]</sup>在PP II处理过的B16F10细胞中发现线粒体形态改变,p62、微管相关蛋白1轻链3(LC3)和Beclin 1蛋白的表达水平降低,而在联合使用自噬抑制剂(3-MA、CQ)后线粒体形态得到改善、蛋白表达水平有所提高,提示PP II可以诱导肿瘤细胞自噬行为。此外,该研究结果还表明PP II通过调控PI3K/Akt信号通路诱导B16F10

细胞发生自噬,抑制肿瘤血管的生成,进而发挥抗黑色素瘤作用。

上述研究表明,PP II可诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,抑制肿瘤血管生成,进而抑制黑色素瘤的增殖。

**1.1.5 抗胶质瘤作用** 郑彬<sup>[32]</sup>发现PP II能抑制胶质瘤U251细胞的增殖,且呈现时间和剂量依赖性。蛋白免疫印迹法(Western blot)结果显示细胞经PP II干预后脂肪酸合成酶(Fas)、Caspase-8和Caspase-3蛋白表达上调,提示PP II可能通过死亡受体途径和线粒体途径诱导胶质瘤U251细胞凋亡。赵亚鹏等<sup>[33]</sup>研究结果表明,PP II以时间和浓度依赖的方式抑制胶质瘤细胞系T98G和LN18增殖和侵袭,并抑制O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)的表达,提高细胞对替莫唑胺的敏感性。与单独使用替莫唑胺组相比,PP II/替莫唑胺组的肿瘤生长受到了显著抑制。CHENG等<sup>[34]</sup>用PP II处理胶质瘤U87细胞和U251细胞后,检测到Cyt-C、Bax、Caspase-3和cleaved Caspase-3表达水平增加,Bcl-2、Akt和p-Akt表达水平降低,而使用N-乙酰半胱氨酸可以逆转Bax和Cyt-C的表达水平,提示PP II通过上调ROS介导的Bax/Cyt-C水平诱导胶质瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。

因此,PP II可以通过死亡受体途径和线粒体途径诱导细胞凋亡,并抑制MGMT的表达逆转胶质瘤细胞的耐药性,进而发挥抗胶质瘤作用。

**1.1.6 抗肝癌作用** 李媛媛<sup>[35]</sup>研究发现PP II对HepG2具有显著的生长抑制作用,且随着浓度的增大和时间的延长抑制作用更加明显。PP II通过诱导细胞内源性物质的紊乱,阻断DNA合成,使HepG2细胞出现S期阻滞;同时通过干扰细胞内糖代谢过程及三羧酸循环诱导肿瘤细胞凋亡。PANG等<sup>[36]</sup>用不同剂量的PP II处理肝癌细胞(HepG2、BEL7402),发现PP II处于低剂量时主要抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,高剂量则显著抑制肿瘤细胞的增殖和促进凋亡。进一步研究发现,PP II通过抑制Akt/NF- $\kappa$ B通路的信号传导,下调MMP-2、MMP-9蛋白表达,抑制丝切蛋白(cofilin)的活性,从而抑制肝癌细胞的增殖、迁徙和侵袭。

上述研究表明,诱导肿瘤细胞周期阻滞和诱导凋亡是PP II抑制肝癌细胞增殖的主要作用机制。

**1.1.7 抗乳腺癌作用** 刘卫国等<sup>[37]</sup>首次选择了4种乳腺癌细胞系(Bcap37、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-453)评价PP II的抗肿瘤作用。结果显示,PP II对多种乳腺癌细胞均具有增殖抑制作用,

且抑制作用呈浓度依赖性。经PP II处理24 h后细胞出现G<sub>2</sub>/M期阻滞、细胞核发生皱缩和破裂、cleaved Caspase-9和cleaved PARP表达水平增加,由此推测PP II抑制乳腺癌增殖的机制可能与诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡有关。张璐<sup>[38]</sup>研究发现,PP II通过抑制ERK磷酸化、激活Caspase家族蛋白活性诱导人乳腺癌MCF-7、SUM-149细胞凋亡,同时通过激活AMPK/mTOR通路,上调LC3-II、Atg5、Atg7蛋白的表达水平诱导肿瘤细胞自噬,从而发挥抗乳腺癌作用。

综上,PP II对乳腺癌细胞具有显著的抑制作用,作用机制与诱导周期阻滞、凋亡和自噬等有关。

**1.1.8 抗胃癌作用** 侯梅等<sup>[39]</sup>研究发现PP II可以有效抑制人胃癌MGC-803细胞的增殖并诱导凋亡,且具有时间和浓度依赖性;细胞内检测到Caspase-3活性增强,Cyt-C蛋白表达量增加,推测PP II可能通过内源性线粒体途径诱导细胞凋亡。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境的重要组成部分,基于M1型TAM的抗肿瘤和M2型TAM的促肿瘤性能,诱导M2型TAM向M1型再极化被认为是免疫治疗的主要策略之一。YANG等<sup>[40]</sup>制备共载PP II和雷西莫特的水凝胶用于胃癌局部免疫治疗,结果显示其可诱导M2型TAM向M1型再极化,增加肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和白细胞介素(IL)-6的产生,提高iNOS/CD206及CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,在荷瘤裸鼠体内表现出良好的抑瘤率。

以上研究表明,PP II作用于胃癌细胞后,可以通过线粒体途径诱导细胞凋亡,并诱导M2型TAM向M1型再极化,从而发挥抗胃癌作用。

**1.1.9 抗结肠癌作用** CHEN等<sup>[41]</sup>研究结果显示PP II通过调节线粒体裂变和NF- $\kappa$ B通路抑制结肠癌的发生。具体而言,PP II通过促进Ser616位点上的动力相关蛋白1(Drp1)去磷酸化来抑制ERK1/2的磷酸化和Drp1的线粒体易位,从而抑制线粒体裂变。另外由于PP II抑制了IKK $\beta$ 和p65,NF- $\kappa$ B的活化也受到了抑制。该研究进一步通过体内实验证实PP II能够显著降低异种移植肿瘤的大小,为结肠癌的临床治疗提供了潜在药物。

综上可以得出,PP II可以通过调控多种信号通路,如PI3K/Akt/mTOR通路、NF- $\kappa$ B信号,激活p38 MAPK信号通路、AMPK/mTOR通路等,进而影响相关蛋白质和基因的表达水平,从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导细胞周期阻滞、凋亡和自噬及逆转多药耐药等途径,发挥抗肿瘤疗效。PP II抗

肿瘤作用及机制研究汇总表见增强出版附加材料。

**1.2 抗炎作用** 周满红等<sup>[42]</sup>以热灭活大肠埃希菌激活的大鼠腹腔巨噬细胞为实验对象,研究重楼总皂苷的抗炎效果。实验结果显示,重楼总皂苷作用24 h后显著抑制大鼠腹腔巨噬细胞分泌炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的活性,且抑制作用随重楼总皂苷浓度增加而增强。肾小球系膜细胞(MC)增生和系膜基质增多是人类主要肾脏疾病(如膜增殖性肾炎、狼疮性肾炎等)的主要病理特征。在病理状态下,MC异常增殖并分泌细胞因子及细胞外基质促进肾小球炎症的发展,因此抑制MC的异常增殖和分泌,在疾病的治疗中具有重要意义。谌南岚<sup>[43]</sup>体外研究表明,PP II以剂量依赖和时间依赖的方式上调Bax/Bcl-2水平诱导MC凋亡,进而抑制MC的异常增殖,减少细胞外基质的堆积。此外,王娟等<sup>[9]</sup>检测PP II干预72 h后狼疮性肾炎患者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg分泌转化生长因子(TGF)- $\beta$ 和IL-10的变化水平,发现PP II干预组的TGF- $\beta$ 和IL-10水平较对照组的水平明显提高,提示PP II可能通过升高TGF- $\beta$ 和IL-10水平,调节Th1/Th2失衡,提高CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg免疫抑制功能而治疗狼疮性肾炎。

**1.3 抗病毒作用** 牛亚奇<sup>[44]</sup>研究发现重楼克感滴丸(由重楼总皂苷和贯叶连翘总黄酮组成)对甲型流感病毒H1N1、H3N2及流感病毒PR8株具有显著的抑制作用,同时对其他常见呼吸道病毒也有一定抑制作用,如副流感病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒型B3型、鼻病毒14型、腺病毒3型。体内实验结果表明重楼克感滴丸显著降低流感小鼠的死亡率,且对主要脏器表现低损伤。现代药理研究表明PP II具有抗病毒作用。蒲秀瑛等<sup>[10]</sup>采用柱色谱和反相液相色谱分离技术,从重楼中提取得到PP I、PP II、PP VI和PP VII,并测定其抗A型流感病毒(IAV)活性。结果显示PP I、PP II、PP VI和PP VII在体外均有直接灭活IAV作用,其中12.5 mg·L<sup>-1</sup> PP II对IAV的抑制率高达96.3%。此外,4种重楼皂苷成分还可通过阻断IAV吸附和侵入靶细胞,以及抑制IAV在靶细胞内复制,从而发挥其抗IAV的作用。

**1.4 抗菌作用** 痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌是痤疮的主要致病菌,也是药物治疗的重要靶点。QIN等<sup>[45]</sup>研究证实,重楼中多种甾体皂苷均具有抗痤疮丙酸杆菌活性,其中PP II的最小抑菌浓度(MIC)>100 mg·L<sup>-1</sup>。王奇飒等<sup>[11]</sup>研究表明重楼总皂苷及其单体成分PP I、PP II、PP VI、PP VII在体外对痤疮发病相关菌均具有一定的抑制

作用,其中PP II对痤疮丙酸杆菌NCTC737的MIC为1.2 g·L<sup>-1</sup>,对表皮葡萄球菌ATCC12228的MIC为1.2 g·L<sup>-1</sup>,金葡菌ATCC6538的MIC为0.6 g·L<sup>-1</sup>。但目前PP II抑菌的具体作用机制尚未清楚,有待进一步研究。

**1.5 免疫调节** 巨噬细胞是一种多功能的免疫细胞,能够产生多种免疫因子对免疫应答产生双向调节效应,在机体非特异性免疫应答和特异性免疫应答中发挥重要作用。一方面,巨噬细胞通过识别、吞噬和清除外源性病原微生物和内源性衰老细胞发挥非特异免疫应答功能,为机体建立第一道防御线;另一方面,巨噬细胞通过摄取、加工和提呈抗原并激活T细胞发挥特异性免疫应答功能<sup>[46]</sup>。杨黎江等<sup>[47]</sup>研究表明,重楼中的薯蓣皂苷和偏诺皂苷均能明显增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬活性和提高吞噬指数,提示薯蓣皂苷和偏诺皂苷具有免疫增强作用。此外,PP II具有较强的免疫调节作用。在小鼠成纤维细胞L929培养基中能够引起小鼠淋巴细胞增殖效应,并促进小鼠粒/巨噬细胞克隆形成细胞增殖<sup>[12]</sup>。PP II对PHA诱导的人外周全血细胞有促进丝分裂作用,能增强C3H/HeN小鼠的自然杀伤细胞活性,诱导干扰素产生,并可抑制S-抗原诱导的豚鼠自身免疫性眼色素层炎的发生和发展。

**1.6 抗氧化** 高云涛等<sup>[48]</sup>研究表明,重楼总皂苷提取物能有效清除羟自由基、超氧自由基,对脂质过氧化及羟自由基引起的DNA氧化损伤具有显著抑制作用,且呈现良好的剂量-效应关系。毕慧欣等<sup>[13]</sup>研究PP II对高糖干预下肾小球系膜细胞氧化应激的影响,结果显示与模型组相比,PP II组细胞活性氧、丙二醛含量降低,超氧化物歧化酶活性升高,提示PP II可能通过提高超氧化物歧化酶活性,增强其对自由基的清除能力,降低活性氧和丙二醛含量,从而减轻细胞氧化应激损伤。酚羟基与自由基反应可形成稳定半酮式自由基结构,从而终止自由基链式反应,这是酚羟基化合物清除自由基的最主要机制<sup>[49]</sup>。因此可以认为酚羟基是甾体皂苷类成分抗氧化作用的主要活性基团,表明重楼甾体皂苷类成分能够清除自由基,减少机体的氧化损伤。

## 2 药代动力学研究

本课题组研究人员首次采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析比格犬口服0.112 g重楼提取物后血浆中的PP I、PP II、PP VI、PP VII成分,并计算相关药动学参数。结果显示,不同的重楼单体成分具有不同的药动学行为,其中PP II在给药3 h

后达到最大血药浓度为 $(173.01\pm 37.55)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,0~24 h生物利用度为 $(1417.37\pm 242.56)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,最大生物利用度为 $(1657.53\pm 312.23)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ <sup>[50]</sup>。WANG等<sup>[51]</sup>建立一种基于ASE和LC-MS/MS的分析方法,用于同时测定大鼠灌胃重楼后6种重楼皂苷(PPI、PP II、PP VI、PP VII、薯蓣皂苷、纤细薯蓣皂苷)的血药浓度。将重楼生药粉末按 $20\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大鼠灌胃给药后,于0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 h眼眶采血并测定不同成分的含量。实验结果表明,6种重楼甙体皂苷的半衰期均较长,平均值在10.16~18.96 h,提示其在体内的停留时间长,排泄较慢。另外,研究发现尽管提高给药浓度,检测到的血药浓度也非常低,提示甙体皂苷具有极低的口服生物利用度,可能与其溶解度低等因素相关。王本伟等<sup>[52]</sup>按照 $1.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量对大鼠灌胃给予重楼提取物后,收集24 h内的尿液,利用高效液相-飞行时间质谱(HPLC-TOF/MS)技术共鉴别出尿液中20个甙体皂苷原型成分,其中包含PPI、PP II、PP VI、PP VII等,提示多种重楼单体成分可以以原型的形式排泄到尿液中。重楼中的甙体皂苷在大鼠体内的达峰时间和滞留时间都非常长,平均滞留时间高达20 h。武珊珊<sup>[53]</sup>以SD大鼠为研究对象,灌胃给予 $350\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 重楼总皂苷提取物,利用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱(UPLC/Q-TOF/MS)技术对大鼠48 h的尿样和粪样进行分析鉴定。结果显示尿样中主要是重楼皂苷的原形成分,而粪样产物中有4个新化合物产生,根据其代谢物信息推断重楼总皂苷提取物在粪样中的代谢途径主要为脱糖基化途径。刘宗谕等<sup>[54]</sup>在大鼠尾静脉注射 $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 重楼皂苷提取物,记录3 min、10 min、1 h、2 h、4 h、8 h各成分的血药浓度,经过模型演算研究重楼皂苷在体内的药动学行为。结果显示PP I和PP II在大鼠体内的半衰期短、生物利用度低,符合一室、二室开放药代动力学的模型。YANG等<sup>[55]</sup>以大鼠为研究对象,分别以注射和口服的方式给予PP II,利用LC-MS/MS方法测定大鼠血浆中PP II含量。结果显示,注射给予 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PP II后,PP II从血液中缓慢清除, $t_{1/2}$ 为 $(4.81\pm 2.10)\text{h}$ ;表观分布容积为 $(50.64\pm 12.62)\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,表明PP II在器官或组织中分布不佳。通过口服给予10、25、 $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PP II后,PP II也从血浆中缓慢消除, $t_{1/2}$ 为8.34~13.37 h,其最大生物利用度( $\text{AUC}_{0-\infty}$ )与给药浓度呈剂量依赖性,提示PP II可能以被动扩散的方式吸收入血。但PP II口服生物利用度低,仅有6.1%~8.2%,推测与其

高极性和肠黏膜渗透性差有关。

因此,液相色谱-质谱联用技术是测定PP II体内药物浓度的主流方法。药动学研究表明,PP II在体内的生物利用度差,可能与其溶解度低、口服吸收差、在器官或组织中分布不佳、半衰期长等相关。

### 3 不良反应

**3.1 溶血** 周满红等<sup>[56]</sup>研究发现重楼总皂苷浓度 $\leq 0.01\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时无溶血现象发生;而当其 $>0.01\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 则出现溶血现象,且溶血强度呈剂量依赖性。沈放等<sup>[57]</sup>从重楼中分离纯化获得重楼总皂苷、偏诺皂苷和薯蓣皂苷,用肉眼观察法和分光光度法测定其溶血度,发现偏诺皂苷的溶血作用比薯蓣皂苷强,提示重楼皂苷中主要产生溶血作用的化合物主要为偏诺皂苷类。丁立帅等<sup>[58]</sup>研究表明螺甙皂苷(偏诺皂苷和薯蓣皂苷)具有较强的溶血活性,是重楼产生溶血的主要成分群,呋甙皂苷(F环开环)没有溶血作用,由此推测F环开环与否是决定重楼提取物是否表现溶血活性的关键因素,重楼提取物的溶血强度由其中所含偏诺皂苷和薯蓣皂苷类成分的绝对含量和相对比例来决定。皂苷溶血的作用机制是其可与红细胞膜上的胆甾醇结合形成难溶性的分子复合物,使细胞内渗透压增加而吸水胀破,从而引起溶血。PP II结构上属于甙体皂苷中的薯蓣皂苷类,已被证实具有很强的溶血活性。宁利华等<sup>[59]</sup>研究发现PP II通过与阴离子通道结合,竞争性抑制葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)作用,改变阴离子通道转运活性和构象,最终导致胞内渗透压升高,红细胞吸水破裂溶血。

**3.2 肝、肾损伤** 《本草纲目》记载:“蚤休,根气味苦,微寒,有毒”,蚤休即重楼的别名。随着中药毒理学的不断发展,重楼的毒性作用研究也获得了新进展。JIA等<sup>[60]</sup>以斑马鱼成鱼为模型,通过蛋白质组学和代谢组学技术评估重楼粗提物的肝损伤。结果表明,重楼粗提物通过干扰肝脏的能量代谢和脂质代谢,进而诱发氧化应激损伤、炎症、细胞凋亡等一系列病理反应,最终导致肝损伤。此外,该研究还表明,线粒体是重楼粗提物诱导肝损伤的主要靶标。本课题组选用3种肝细胞、3种肾脏细胞、9种心脏细胞评价PP I、PP II、PP VII 3种皂苷的细胞增殖抑制作用,结果显示3种皂苷对肝、肾、心肌、心血管细胞均有细胞增殖抑制作用,且抑制作用均较强,所有的半抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )均在 $10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下,大部分 $\text{IC}_{50}$ 在 $3\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下,提示3种皂苷具有肝脏、肾脏、心血管损伤的风险<sup>[61]</sup>。此外,通过模

式生物-斑马鱼建立3种皂苷浓度-致死曲线,确定PP I 半数致死浓度(LC<sub>50</sub>)、10%致死浓度(LC<sub>10</sub>)、最大非致死浓度(MNLC)为121.18、108.67、98.68 μg·L<sup>-1</sup>, PP II 的 LC<sub>50</sub>、LC<sub>10</sub>、MNLC 为212.89、177.94、146.32 μg·L<sup>-1</sup>, PP VII 的 LC<sub>50</sub>、LC<sub>10</sub>、MNLC 值为570.31、455.6、357.40 μg·L<sup>-1</sup>,由此推测3种皂苷的毒性顺序为PPI>PP II >PP VII。WANG等<sup>[62]</sup>研究发现,PP II 以剂量依赖和时间依赖的方式上调Fas、Bax、Cyt-C表达水平,激活Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9,裂解聚(ADP-核糖)聚合酶,下调Bcl-2水平,进而产生对肝细胞的增殖抑制作用,提示PP II 通过死亡受体途径和线粒体途径诱导肝细胞凋亡。

**3.3 其他** 沈放等<sup>[63]</sup>从重楼分离得到偏诺皂苷和薯蓣皂苷,并研究其对体外小鼠精子活性的影响。结果显示,两者在低质量浓度(4 mg·L<sup>-1</sup>)时均能有效抑制精子快速游动能力,薯蓣皂苷在40 mg·L<sup>-1</sup>时可将精子基本杀死,而偏诺皂苷在相同浓度下还有部分精子存活。这表明偏诺皂苷和薯蓣皂苷均显著抑制精子活力和成活率,且薯蓣皂苷的抑制作用比偏诺皂苷强,同时提示PP II 可能存在潜在生殖系统毒性。钱蕾<sup>[64]</sup>研究发现大鼠口服七叶一枝花中毒的半数致死量为43.4 g·kg<sup>-1</sup>,心肌组织和脑组织形态学明显改变,提示中毒靶器官主要为心和脑。此外,临床报道超量服用重楼可致中毒,表现为对消化系统、神经系统和心脏的毒害作用,临床症状为恶心、呕吐、头晕眼花、精神萎靡、心律不齐、心音迟钝等<sup>[65]</sup>。PP II 作为重楼的主要活性成分之一,可能存在与重楼有效部位类似的不良反应,但有待通过研究证明。利用现代技术和知识阐明单体成分结构与功效、不良反应的联系及其作用机制,掌握药物的治疗窗剂量,将有助于PP II 的深入开发和指导其临床安全应用。

#### 4 讨论和展望

重楼作为我国传统的清热解毒药,主产于云南、广西、贵州等西南一带,是云南白药、楼连胶囊、宫血宁胶囊、三七血伤宁胶囊等80余种中成药的主要原料<sup>[2]</sup>。近年来,肿瘤的发病率越来越高,据WHO最新癌症报告显示,2020年全球确诊的癌症患者的数量达到1 929万,其中我国新增癌症患者457万人,占比23.7%,居世界之首<sup>[66]</sup>,严重危害人民健康。现代药理研究表明,重楼总提取物及单体成分,能够直接作用于多种癌细胞抑制肿瘤的生长,作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导细胞凋亡,阻滞肿瘤细胞周期,促进细胞自噬等;

亦能够通过调节免疫、抑制血管生成、逆转多耐药等间接途径杀灭肿瘤细胞,有开发成新型抗肿瘤药物的潜力。

在抗肿瘤方面,目前国内外对PP II 抗肿瘤的研究大多集中在体外水平,因为药物在体内发挥药效尚跟药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等途径密切相关,所以PP II 在体内的抗肿瘤活性有待更深入的研究。由于对于PP II 单体抗肿瘤机制的研究主要集中于线粒体途径,具体作用机制和作用靶点还不够明确。而中医注重整体观念,PP II 是否通过多途径、多靶点、多层次抑制肿瘤生长有待进一步探讨。在药代动力学方面,大多研究者主要是通过给予重楼总提取物,测定PP II 在血浆、在尿液、粪便中的浓度去推测PP II 的体内行为。总提取物中不同成分之间可能会发挥协同作用或拮抗作用,因此总提取物的药动学行为不能完全代表单体成分的药动学行为。在不良反应方面,PP II 的细胞增殖抑制作用已经逐渐引起学者注意,但相关研究不够全面,如除对肝、肾、心脏细胞有损伤,是否还会对其他脏腑造成损伤及具体损伤作用机制有待进一步揭示。

目前针对PP II 的研究仍较少,主要有以下原因:①PP II 在重楼中含量少,提取纯化困难,价格贵,严重限制了PP II 的基础研究。②PP II 溶解度差、口服吸收差,引起体内生物利用度低等问题。③PP II 具有较强的不良反应,治疗窗狭窄,对给药时间和剂量要求严格。针对上述问题,借助现代新技术把PP II 制成纳米新剂型,如脂质体、PLGA 纳米粒等,以改善其溶解度,实现缓慢释放并降低药物不良反应等,实现减毒增效的目的,将是未来的主要研究方向。

#### [参考文献]

- [1] 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,2020:272.
- [2] 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.
- [3] 谈文状,陈军,秦瑞清,等. 滇重楼的抗肿瘤活性成分研究[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(6):91-95.
- [4] 李杨,周婉,金甜,等. 重楼皂苷 I 抗消化系统恶性肿瘤的作用及其机制研究进展[J]. 胃肠病学,2019,24(9):573-576
- [5] TIAN Y, GONG G, MA L, et al. Anti-cancer effects of Polyphyllin I: An update in 5 years[J]. Chem Biol Interact, 2020, doi:10. 1016/j. cbi. 2019. 108936.

- [6] 刘帅,李沙沙,张登禄.重楼皂苷Ⅶ药理作用及作用机制的研究进展[J].现代中药研究与实践,2020,34(5):82-86.
- [7] AHMAD B, REHMAN S U, AZIZULLAH A, et al. Molecular mechanisms of anticancer activities of polyphyllin Ⅶ [J]. Chem Biol Drug Des, 2021, 97(4):914-929.
- [8] ZHANG L, MAN S, WANG Y, et al. Paris saponin Ⅱ induced apoptosis via activation of autophagy in human lung cancer cells[J]. Chem Biol Interact, 2016, 253:125-133.
- [9] 王娟,刘瑞洪,肖红波,等.重楼皂苷Ⅱ对狼疮性肾炎患者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T调节细胞表达的细胞因子的影响[J].现代生物医学进展,2010,10(1):50-53.
- [10] 蒲秀瑛,刘宇,李言,等.重楼皂苷的制备及其抗A型流感病毒活性[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(2):187-192.
- [11] 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].中国皮肤性病学杂志,2016,30(9):899-901.
- [12] 汤海峰,赵越平,蒋永培.重楼属植物的研究概况[J].中草药,1998,29(12):839-842.
- [13] 毕慧欣,杨琼,李清初,等.重楼皂苷Ⅱ对高糖干预下肾小球系膜细胞增殖及氧化应激的影响[J].广西医学,2019,41(13):1670-1672,1683.
- [14] 郭慧敏,李祎亮,刘振.重楼皂苷Ⅱ联合喜树碱对肺癌H460、H446细胞凋亡及信号通路的影响[J].天津中医药,2019,36(2):165-170.
- [15] 王林娜.重楼皂苷Ⅱ体外抗肺癌活性、分子机制及其制剂处方前研究[D].武汉:湖北中医药大学,2019.
- [16] 游丽娇,孙芳园,杨小芳,等.重楼皂苷Ⅱ对人非小细胞肺癌A549细胞凋亡的影响[J].中国中医药信息杂志,2021,28(10):81-85.
- [17] 高文远,满淑丽,吕盼盼,等.重楼皂苷Ⅱ在制备增敏顺铂疗效药物中的应用:中国,CN113712980A[P].2021-11-30.https://d.wanfangdata.com.cn.
- [18] MAN S, ZHANG L, CUI J, et al. Curcumin enhances the anti-cancer effects of paris saponin Ⅱ in lung cancer cells[J]. Cell Prolif, 2018,51(4):e12458.
- [19] ZHENG R, JIANG H, LI J, et al. Polyphyllin Ⅱ restores sensitization of the resistance of PC-9/ZD cells to gefitinib by a negative regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2017, 17(4):376-385.
- [20] 姜福琼.重楼皂苷Ⅰ/Ⅱ对膀胱癌细胞增殖和凋亡研究[D].昆明:昆明医科大学,2015.
- [21] 姜福琼,王剑松,邓丹琪,等.重楼皂苷Ⅱ对人膀胱癌裸鼠移植瘤的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(10):3208-3211.
- [22] THIERY J P, SLEEMAN J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(2):131-142.
- [23] NIU W, XU L, LI J, et al. Polyphyllin Ⅱ inhibits human bladder cancer migration and invasion by regulating EMT-associated factors and MMPs [J]. Oncol Lett, 2020, 20(3):2928-2936.
- [24] XIAO X, ZOU J, BUI-NGUYEN T M, et al. Paris saponin Ⅱ of Rhizoma Paridis-a novel inducer of apoptosis in human ovarian cancer cells [J]. Biosci Trends, 2012, 6(4):201-211.
- [25] 石焕英,陈海飞,李群益,等.VEGF及其靶向药物的研究进展[J].上海医药,2020,41(15):4-7,17.
- [26] XIAO X, YANG M, XIAO J, et al. Paris saponin Ⅱ suppresses the growth of human ovarian cancer xenografts via modulating VEGF-mediated angiogenesis and tumor cell migration [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(4):807-818.
- [27] YANG M, ZOU J, ZHU H, et al. Paris saponin Ⅱ inhibits human ovarian cancer cell-induced angiogenesis by modulating NF- $\kappa$ B signaling [J]. Oncol Rep, 2015, 33(5):2190-2198.
- [28] 姜福琼,邓丹琪,王剑松,等.重楼皂苷Ⅱ对A375人黑色素瘤细胞增殖和凋亡的影响[J].皮肤病与性病, 2015, 37(3):125-128.
- [29] 程卉,苏婧婧,王训翠,等.重楼皂苷Ⅱ诱导黑色素瘤B16细胞凋亡的机制研究[J].中药材,2016,39(11):2594-2597.
- [30] 张秉丽,霍成英,李有连.重楼皂苷Ⅰ对胃癌SGC-7901细胞线粒体自噬的作用及对LC3-II、LC3-I、Caspase-3表达的影响[J].中药导报,2021,27(9):31-35.
- [31] 高俊.重楼皂苷Ⅱ调控PI3K/Akt信号通路诱导黑色素瘤B16F10细胞自噬抗肿瘤血管生成的作用研究[D].合肥:安徽中医药大学,2021.
- [32] 郑彬.重楼皂苷Ⅰ与重楼皂苷Ⅱ对胶质瘤细胞U251的抑制作用及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [33] 赵亚鹏,段文超,王艳敏,等.重楼皂苷Ⅱ对胶质瘤增殖、侵袭和替莫唑胺化疗敏感性的影响[J].中华医学杂志,2020,100(35):2774-2778.
- [34] CHENG G, XUE Y, FANG F, et al. Promotion of Ros-mediated Bax/Cyt-C apoptosis by polyphyllin Ⅱ leads to suppress growth and aggression of glioma cells [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(9):3894-3905.
- [35] 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.
- [36] PANG D, YANG C, LI C, et al. Polyphyllin Ⅱ

- inhibits liver cancer cell proliferation, migration and invasion through downregulated cofilin activity and the Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biol Open*, 2020, 9 (2) : bio046854.
- [37] 刘卫国,盛雅娟,蓝天,等. 重楼皂苷 II 对乳腺癌细胞的生长抑制作用[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(4): 908-910, 970-971.
- [38] 张璐. 重楼皂苷 II 促进乳腺癌细胞凋亡自噬作用及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2017.
- [39] 侯梅,陈贺骏涛,苏婧婧,等. 重楼皂苷 II 诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的体外研究[J]. *中南药学*, 2019, 17(5):647-651.
- [40] YANG Y, YANG Y, CHEN M, et al. Injectable shear-thinning polylysine hydrogels for localized immunotherapy of gastric cancer through repolarization of tumor-associated macrophages [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(19):6597-6608.
- [41] CHEN M, YE K, ZHANG B, et al. Paris saponin II inhibits colorectal carcinogenesis by regulating mitochondrial fission and NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:273-285.
- [42] 周满红,于红,贺华经,等. 重楼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.
- [43] 谌南岚. 重楼皂苷 II 对系膜细胞凋亡及细胞外基质的影响[D]. 长沙:中南大学, 2011.
- [44] 牛亚奇. 重楼克感滴丸抗病毒实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [45] QIN X, SUN D, NI W, et al. Steroidal saponins with antimicrobial activity from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Steroids*, 2012, 77 (12):1242-1248.
- [46] 刘倩,郭志廷,张康,等. 黄芪多糖对巨噬细胞天然免疫调节的研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2022, 49(5): 1746-1756.
- [47] 杨黎江,沈放,王德斌,等. 重楼皂苷类化合物对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. *昆明学院学报*, 2012, 34(3):30-32.
- [48] 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.
- [49] 魏朝良,于德红,安利佳. 黄酮类化合物及清除自由基机制的探讨[J]. *中成药*, 2005, 27(2):119-121.
- [50] YIN X, QU C, LI Z, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of polyphyllin I, polyphyllin II, polyphyllin VI and polyphyllin VII in beagle dog plasma after oral administration of *Rhizoma Paridis* extracts by LC-MS-MS[J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(3):343-348.
- [51] 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.
- [52] 王本伟,张洁瑾,李悦悦,等. HPLC-TOF/MS 鉴别大鼠给药重楼提取物后尿液中甾体皂苷类成分[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(4):421-424.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] YANG Q, LI H, GUI M, et al. Development and validation of a rapid and sensitive LC-MS/MS method for the determination of polyphyllin II in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(3):e4780.
- [56] 周满红,李建国,王瑞烈,等. 重楼皂苷溶血作用实验研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(21):1611-1612.
- [57] 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.
- [58] 丁立帅,赵猛,李燕敏,等. 七叶一枝花和滇重楼提取物的制备、表征及其体外溶血作用分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21):7-12.
- [59] 宁利华,周博,张耀相,等. 重楼皂苷 II 溶血作用机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(18):3623-3629.
- [60] JIA Z, ZHAO C, WANG M, et al. Hepatotoxicity assessment of *Rhizoma Paridis* in adult zebrafish through proteomes and metabolome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109558.
- [61] 王文平. 重楼皂苷 I、II、VII 的毒性评价及重楼皂苷 I 的肝毒性机制探究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [62] WANG W, DONG X, YOU L, et al. Apoptosis in HepaRG and HL-7702 cells induced by polyphyllin II through caspases activation and cell-cycle arrest [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7078-7089.
- [63] 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.
- [64] 钱蕾. 大鼠七叶一枝花中毒的实验病理学研究[D]. 芜湖:皖南医学院, 2020.
- [65] 刘学敏,陈柏松. 七叶一枝花中毒 3 例[J]. *咸宁学院学报:医学版*, 2009, 23(2):124-125.
- [66] WHO 最新癌症报告:乳腺癌成“全球第一大癌”[J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(2):18.

[责任编辑 张丰丰]