

重楼皂苷抗炎、抗氧化及抗肿瘤作用机制研究进展

王晓菲^{1,3}, 李 鹏^{2,4}, 杨 玥³, 徐 旭³, 林 娟², 杨洪军^{4*}, 李楚源^{2*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617

2. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

3. 天津药物研究院, 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 中国中医科学院, 北京 100700

摘 要: 重楼皂苷是重楼的主要活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、止血等多种药理作用。重楼皂苷抗炎作用的主要机制包括调控炎症因子、炎症细胞及相关信号转导通路等; 其主要通过清除自由基、激活抗氧化酶活性、调节凋亡蛋白信号通路等发挥抗氧化作用; 通过干扰相关信号通路、调控相关蛋白表达、抑制肿瘤细胞增殖、诱导周期阻滞、诱导肿瘤细胞程序性死亡、抑制肿瘤细胞转移与侵袭、抑制肿瘤血管的生成及抑制肿瘤耐药等机制发挥广谱抗肿瘤作用。针对重楼皂苷抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用机制进行综述, 以期为深入研究和新药研发提供依据。

关键词: 重楼皂苷; 抗氧化; 抗炎; 抗肿瘤; 炎症因子; 清除自由基

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 12-2699-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.027

Research progress on antioxidant, anti-inflammatory, and anti-tumor mechanisms of *Rhizome Paridis* saponins

WANG Xiaofei^{1,3}, LI Peng^{2,4}, YANG Yue³, XU Xu³, LIN Juan², YANG Hongjun⁴, LI Chuyuan²

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300301, China

4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: As an important natural saponin, *Rhizome Paridis* saponins is the main active ingredient of the traditional Chinese medicine *Rhizome Paridis*, which has a variety of pharmacological effects such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor, antibacterial and anti-inflammatory, and hemostatic. The anti-inflammatory effect of *Rhizome Paridis* saponin is characterized by multiple doctrines and pathways, and its main mechanism of action includes the regulation of inflammatory factors, inflammatory cells, and associated signal transduction pathways; *Rhizome Paridis* saponin mainly exerts antioxidant effects through scavenging free radicals, activating antioxidant enzyme activities, and regulating apoptotic protein signaling pathways; *Rhizome Paridis* saponin has spectral antitumor effects, exerting antitumor effects by interfering with related signaling pathways, regulating related protein expression, inhibiting tumor cell proliferation, inducing cycle blockade, inducing programmed death of tumor cells, inhibiting tumor cell metastasis and invasion, inhibiting tumor cardiovascular generation, and inhibiting tumor drug resistance, among other mechanisms. The present review specifically summarized the potential mechanisms of antioxidant, anti-inflammatory, and anti-tumor of *Rhizome Paridis*, in order to provide a reference for further research and drug development of *Rhizome Paridis*, and reference for their application in clinical treatment.

Key words: *Rhizome Paridis* saponins; antioxidant; anti-inflammatory; anti-tumor; inflammatory factors; clearing free radicals

收稿日期: 2023-05-19

第一作者: 王晓菲(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: feifei05120705@126.com

*共同通信作者: 杨洪军, 研究员。E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

李楚源, 高级工程师。E-mail: lcy_gpc@163.com

重楼皂苷来源于百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* Franch. Hand. - Mazz. 或七叶一枝花 *P. polyphylla* Smith var. *chinensis* Franch. Hara 的干燥根茎, 主要化学成分为甾体皂苷类、C21 甾体化合物、胆甾烷醇类、植物甾醇类、蜕皮激素类、黄酮类、三萜类、糖类等^[1], 其中主要活性物质为甾体皂苷^[2], 目前从重楼中分离出 72 种甾体皂苷, 总称重楼皂苷。重楼皂苷 I (PPI)、重楼皂苷 II (PPII)、重楼皂苷 III (PPIII)、重楼皂苷 V (PPV)、重楼皂苷 VI (PPVI)、重楼皂苷 VII (PPVII)、重楼皂苷 H (PSH) 及纤细薯蓣皂苷 8 种甾体皂苷被认为是重楼中最主要的有效成分^[3], 根据苷元结果的不同分为薯蓣皂苷和偏诺皂苷, 其中 PPI、PPII 为薯蓣皂苷, PPVI、PPVII 为偏诺皂苷。在《中国药典》2020 年版中, PPI、PPII、PPVII 定为重楼质量标准的测定指标^[4]。现代药理研究表明, 重楼皂苷具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[5]。近年来, 对重楼皂苷抗肿瘤方面的研究多有报道, 但未见对重楼皂苷抗炎、抗氧化机制的系统综述。本文通过对国内外重楼皂苷作用机制研究进行系统地归纳和综述, 旨在阐明重楼皂苷的药理学特性, 尤其是抗炎、抗氧化及抗肿瘤机制的研究现状, 为新药研发及临床应用提供理论依据。

1 抗炎作用机制

重楼皂苷通过调控炎症因子、调控炎症细胞、调控相关信号转导通路等多种途径发挥抗炎作用。

1.1 调控炎症因子

董玮等^[6]检测了巴布剂中的重楼皂苷对急性痛风性关节炎的调控机制, 给大鼠足内踝关节腔注射 5% 尿酸钠混悬液进行造模, 外敷重楼皂苷巴布剂进行治疗, 测定给药 4、24、48、72 h 后大鼠踝关节周长、直径指标的变化。结果发现重楼皂苷巴布剂外敷治疗组, 足踝周长及直径在各时间点增加量明显减少, 外周血中白细胞介素-1 β (IL-1 β) 与 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达明显降低, 说明重楼皂苷可减轻大急性痛风性关节炎的炎症反应。刘祥等^[7]研究重楼总皂苷对多发骨折-脂多糖 (LPS) 2 次打击所致的大鼠脓毒症并急性肺损伤模型的治疗作用, 实验分为 3 组: 空白对照组、模型对照组、重楼总皂苷干预组, 造模 1 h 后 ig 给予重楼皂苷 5 mg·kg⁻¹ 治疗, 6 h 后采血进行酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测并取肺组织于光镜下观察, 发现重楼总皂苷可以显著降低血清中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6) 的水平。凌丽等^[8]研究重楼总

皂苷对大鼠多发性创伤的作用机制, 将大鼠随机分为 5 组: 空白对照组, 模型对照组, 重楼总皂苷低、中、高剂量 (2.5、5、10 mg·kg⁻¹) 组, 造模 1 h 后 ig 给予不同浓度的重楼皂苷, 6 h 后采血以 ELISA 法检测血清中炎症因子的表达。结果表明重楼总皂苷能降低大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平, 从而减轻炎症损伤。吴莉娟^[9]等采用 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 建立炎症模型, 研究重楼皂苷的抗炎作用, 结果显示重楼皂苷通过抑制一氧化氮 (NO) 的产生, 减少炎症因子的释放而发挥抗炎作用。以上研究表明重楼总皂苷通过降低促炎因子表达, 改善关节炎、感染性损伤等炎症病变。

孙星等^[10]探讨 PPI 对木瓜蛋白酶诱导的大鼠膝关节炎的治疗作用, 实验用低、高剂量 (2、5 mg·kg⁻¹) PPI 连续 ig 给药 1 周, 取静脉血及膝关节组织进行测定, 结果发现 PPI 可显著降低大鼠血液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达, HE 染色表明 PPI 可以修复和改善膝关节软骨层同时抑制软骨细胞基质的降解。Mao 等^[11]研究 PPI 对急性肺损伤的作用, 实验用不同浓度 LPS 刺激支气管上皮 BEAS-2B 细胞和人肺动脉内皮 HPAEC 细胞以诱导细胞损伤, LPS 可以与 TLR4 结合, 导致炎症介质 (如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的产生, 从而促进肺组织损伤。模型动物给予不同浓度 PPI 后可以降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达水平, 表明 PPI 具有抗急性肺损伤的抗炎特性。Zhu 等^[12]研究 PPI 对痤疮丙酸杆菌诱导的体外炎症的抑制作用, 实验用热灭活的痤疮丙酸杆菌刺激 HaCaT 细胞, 结果发现 PPI 可显著抑制炎症细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的分泌以及 Toll 样受体 2 (TLR2) 的表达。龙剑文等^[13]用不同浓度 (0.75、1.5、3 μ g·mL⁻¹) PPI 处理 IL-17 刺激的 HaCaT 细胞, IL-17 可以促进 HaCaT 细胞表达 IL-23、血管内皮生长因子 (VEGF) 等细胞因子, 增加炎症反应。结果发现 PPI 可以抑制 IL-17 的分泌, 并呈剂量相关性。以上研究表明, PPI 通过抑制炎症因子改善关节炎、肺损伤、细菌引起的炎症反应等。

1.2 调控炎症细胞反应

杨黎江等^[14]研究重楼偏诺皂苷 PHAC-A 和薯蓣皂苷 PHAC-B 对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响, 连续给小鼠 ig 给药 1 周后测腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数, 结果发现 PHAC-A 和 PHAC-B 都能显著促进巨噬细胞的吞噬功能。王娟等^[15]研究 PPII 对狼疮性肾炎患者外周血 CD₄⁺CD₂₅⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 的影响, 用不同浓度 PPII (10、20、30、40、

50、60、70、80、90、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理淋巴细胞 72 h, 噻唑蓝(MTT)检测发现 40~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PPII处理的淋巴细胞形态完整, 折光性较好。取临床狼疮性肾炎患者肝素抗凝全血分离得到的外周血单个核细胞, 然后利用免疫磁珠法分离得到 $\text{CD}_4^+\text{CD}_{25}^+\text{Treg}$, 分为正常组、狼疮性肾炎对照组、PPII干预组(40~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 其中干预组又分为接种细胞数为每孔 1×10^5 、 2×10^5 、 5×10^5 , 培养 72 h, 对细胞培养上清液中细胞因子 TGF- β 和 IL-10 进行 ELISA 检测, 发现 PPII 可以抑制抗原呈递细胞和效应性 T 细胞功能, 调节 Th1/Th2 细胞失衡, 增强自然杀伤细胞的活性。

以上研究表明, PHAC-A 和 PHAC-B 活化并增强巨噬细胞等炎症细胞吞噬功能从而达到抗炎效果。同时重楼皂苷可抑制抗原呈递细胞、自然杀伤细胞、效应 T 细胞、巨噬细胞, 降低过敏反应或者自身免疫疾病的炎症反应。

1.3 调控相关信号转导通路

刘可心等^[16]将大鼠分为对照组、结肠炎模型组、美沙拉嗪组、重楼总皂苷低剂量(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、重楼总皂苷高剂量(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, ig 给药 7 d, 研究重楼总皂苷对三硝基苯磺酸诱导的急性结肠炎的作用机制, 发现重楼总皂苷低剂量组治疗效果最好, 重楼总皂苷可以下调结肠黏膜局部 Toll 样受体(TLR)2&4/核因子- κB (NF- κB)炎症信号通路, 并调节相关炎症因子。

谭莉明等^[17]将 BALB/c 小鼠分为空白组、模型组、重楼总皂苷低剂量(2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、重楼总皂苷高剂量(5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 均 ig 给药 2 周, ELISA 及荧光定量 PCR 检测肺泡灌洗液中 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-4 表达水平, 结果显示重楼总皂苷能改善哮喘模型小鼠气道炎症反应, 其机制可能为重楼总皂苷通过影响 NF- κB 炎症信号通路, 抑制炎症因子分泌, 降低炎症因子高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、IFN- γ 、IL-4 的表达, 实现有效抗炎。李辰浩^[18]在研究重楼总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠的影响时, 发现重楼总皂苷可以抑制 NF- κB 信号通路中的炎症因子、降低丙二醛(MDA)、NO 水平, 从而减轻炎症反应。

Huang 等^[19]给予大鼠低、中、高剂量(50、100、150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)PPI 共 14 d, 再结扎其左前冠状动脉 30 min 建立心肌缺血/再灌注(I/R)损伤模型, 检测心肌细胞凋亡、炎症反应和氧化应激反应。结果表明 PPI 能显著降低炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平, 增加 IL-10 的表达,

且抑制核蛋白 NF- κB p65 的磷酸化, 从而减轻 I/R 损伤形成的炎症。Wang 等^[20]用 LPS 和 IFN- γ 诱导原代骨髓源性巨噬细胞和腹腔巨噬细胞, 给予不同浓度的 PPI, 结果发现 PPI 可以浓度相关地降低 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达, 蛋白免疫印迹法(Western blotting)结果表明 PPI 可以抑制磷酸化 I κB 激酶(p-IKK α/β)和 p-P65 的磷酸化, 抑制 NF- κB 信号通路介导的巨噬细胞分泌促炎因子, 可以有效改善类风湿性关节炎小鼠关节滑膜的炎症。

Zhang 等^[21]采用了分光光度法、ELISA 法及建立小鼠和斑马鱼炎症模型, 研究 PPVII 抗炎活性, 发现 PP VII 通过抑制 NF- κB 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)途径, 能降低 NO 和前列腺素 E_2 (PGE $_2$)的产生, 并且可以抑制炎症因子和诱导型 NO 合酶、环氧化酶-2 等酶蛋白及 mRNA 的表达。

以上研究表明重楼皂苷可以调控 TLR2&4、NF- κB 、MAPKs 等信号通路, 改善急性肠胃炎、哮喘、非酒精性脂肪肝、I/R 等炎症反应。

2 重楼皂苷抗氧化作用机制

重楼皂苷具有抗氧化作用机制可能与清除自由基、激活抗氧化酶活性、调节凋亡蛋白信号通路有关。

2.1 清除自由基

重楼皂苷可以作为供氢体, 容易与自由基形成氢键来降低自由基活性, 同时酚羟基结构能通过整合体系中的 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 等微量元素, 阻止羟自由基的产生。高云涛等^[22]利用 Fenton 反应、光照核黄素产生活性氧自由基和 FeSO_4 诱导的脂质过氧化反应来研究重楼总皂苷的清除自由基和抗氧化作用, 结果发现重楼皂苷能有效地清除羟自由基和超氧阴离子, 降低 MDA 的累积, 其机制为皂苷中的苷元具有的酚羟基结构能捕捉活性自由基, 生成稳定的半酮式自由基结构, 发挥清除自由基的作用。

童立雷^[23]体外抗氧化实验表明, 重楼总皂苷是较好的自由基清除剂, 对羟自由基和超氧阴离子的清除能力均高于维生素 C, 重楼皂苷对二苯基苦基苯肼(DPPH)自由基、羟自由基和超氧阴离子均有较明显的清除效果, 清除率分别高达 98%、58% 和 64%, 半数抑制浓度(IC $_{50}$)值分别为 2.223、6.782、4.638 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[24]。张静等^[25]研究不同的干燥方法对重楼抗氧化活性的影响, 结果发现不同干燥方法的重楼总皂苷对 DPPH 自由基、2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸自由基(ABTS $^+$)均具有较好的清除能力。以上研究结果表明, 重楼皂苷通过清除

细胞环境中的羟自由基、超氧阴离子、DPPH 自由基和 ABTS⁺, 发挥抗氧化作用。

2.2 激活抗氧化酶活性

Huang 等^[26]研究 PPI 对大鼠心肌缺血再灌注的保护作用, 采用结扎大鼠左前冠状动脉 30 min, 再灌注 24 h 的方法建立大鼠 I/R 模型, 通过检测心肌细胞凋亡、炎症反应和氧化应激反应, 分析 PPI 在 I/R 损伤中的作用。结果发现 PPI 可以增加 I/R 损伤大鼠的超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)的抗氧化水平, 从而降低活性氧(ROS)和 MDA 的氧化水平, 发挥抑制炎症和氧化应激反应的作用。

毕惠欣等^[27]研究 PPII 对高糖干预下肾小球系膜细胞(GMC)氧化应激的影响。结果显示 PPII 可以减轻 GMC 的氧化损伤, 其机制可能为 PPII 增加 SOD 的活性, 降低 ROS 和 MDA 的含量。

以上研究表明重楼皂苷可以通过提升体内抗氧化酶的活性降低体内 ROS 和 MDA 含量, 发挥抗氧化功效。

2.3 调节凋亡蛋白信号通路

高琳琳等^[28]用 H₂O₂ 刺激脐静脉内皮细胞建立氧化损伤模型, 采用流式细胞仪检测重楼皂苷对 H₂O₂ 氧化损伤前后细胞凋亡的影响, 碘化丙啶(PI)染色检测细胞周期与凋亡的关系, 逆转录 PCR(RT-PCR)检测胱天蛋白酶-3(Caspase-3) mRNA 表达。结果发现重楼皂苷可以保护 H₂O₂ 造成的细胞氧化损伤, 其机制是通过保护细胞周期正常进行, 抑制凋亡蛋白 Caspase-3 介导的凋亡信号转导通路。

3 重楼皂苷抗肿瘤作用机制

重楼皂苷具有显著的抗肿瘤作用, 对肝癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌、结肠癌、白血病、鼻咽癌、宫颈癌、黑色素瘤等均具有抑制效应^[5]。重楼皂苷抗肿瘤作用呈现出多靶点、多通路的特点, 其抗肿瘤作用机制包括干扰相关信号通路、调控相关蛋白表达、抑制肿瘤细胞增殖, 诱导周期阻滞、诱导肿瘤细胞程序性死亡、抑制肿瘤细胞转移与侵袭、抑制肿瘤血管的生成及抑制肿瘤耐药等。

3.1 干扰相关信号转导通路

Yan 等^[29]研究重楼皂苷对大鼠食管癌的影响及作用机制, 连续 ig 不同剂量的重楼皂苷(100、350 mg·kg⁻¹) 24 周, 结果发现重楼皂苷能显著降低大鼠食管组织和食管细胞中环氧化酶-2(COX-2)和 Cyclin D1 的表达, 表明重楼皂苷通过抑制 COX-2 通路诱导食管癌细胞凋亡, 且呈现剂量相关性。

体外实验研究了不同质量浓度(0、2.5、5、7.5、

10、15、20、30、40、60 μg·mL⁻¹)重楼皂苷对人食管癌细胞系的抑制作用, 结果显示重楼皂苷可以阻滞细胞周期于 DNA 合成后期/分裂期(G₂/M), 诱导细胞凋亡。

Tang 等^[30]将不同浓度的 PP VII(0.88、1.32、1.98、2.97 μmol·L⁻¹)作用于耐阿霉素(ADR)的 HepG2 和正常 HepG2 细胞 48 h, 发现 PP VII 通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶点(PI3K/Akt/mTOR)信号通路下调耐药基因的表达, 增加 ADR 在细胞内的积累, 促进细胞凋亡, 增强 HepG2/ADR 细胞对 ADR 的敏感性, 且具有剂量相关性。王林娜^[31]以体外培养的肺腺癌 A549 细胞为研究对象, 用不同浓度(0、0.5、1、2、4、6 μmol·L⁻¹) PPII 培养 24、48 h, 结果显示 PPII 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的磷酸化, 降低基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)基因和蛋白的表达, 从而抑制肺腺癌 A549 细胞的侵袭和转移。Zhang 等^[32]研究细胞凋亡和自噬在 PPII 抗肺癌机制中的关系, 结果表明 PPII 通过激活自噬诱导细胞凋亡, 其机制可能与抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路和激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)活性有关。

Yang 等^[33]研究了 PPII 对 SKOV-3 肿瘤细胞 NF-κB 活性的影响以及对肿瘤细胞诱导的血管生成的影响, 实验表明 PP II 可以通过抑制 IκB 激酶 β(IKKβ)的激活, 调节 NF-κB 信号通路的转导, 降低 VEGF、Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白的表达, 从而抑制肿瘤血管的生成和肿瘤细胞的生长。Feng 等^[34]研究表明 PP VII 可显著抑制顺铂耐药(DDP)肺癌细胞系 A549/DDP 细胞的增殖、迁移与侵袭, 提示 PP VII 通过抑制蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子(CIP2A)/Akt/mTOR 通路, 上调 p53 基因表达并诱导 Caspase 依赖性凋亡, 从而增强 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性。Teng 等^[35]研究了 PP VI 干预非小细胞肺癌(NSCLC)细胞, 结果显示 PP VI 可上调 ROS 的水平, 激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)通路, 抑制 PI3K/Akt 通路, 进而抑制 mTOR 活性, 发挥抗肿瘤作用。

以上研究显示, 重楼皂苷可通过 COX-2、PI3K/Akt/MAPK、PI3K/Akt/mTOR、NF-κB、CIP2A/Akt/mTOR 和 PI3K/Akt 等多种信号通路抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和促进其凋亡。

3.2 调控相关蛋白表达

Lin 等^[36]研究了 PP VI 低、中、高浓度(1、2、

4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组及PPVII低、中、高浓度(0.5、1.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组处理24 h后的体外肺癌细胞系,结果发现PPVI和PPVII可以通过上调肿瘤抑制蛋白p53蛋白,下调周期调控蛋白Cyclin B1,增加了死亡受体3、死亡受体5、Fas、Caspase-3的表达水平,将A549和NCI-H1299细胞周期阻滞于G₂/M,具有较强的抑制肿瘤细胞生长的作用。

何昊等^[37]以人大细胞肺癌NCI-H406细胞为研究对象,用不同浓度PPVII作用24 h,MTT法检测发现PPVII可显著抑制H406细胞的增殖,并通过细胞划痕及染色法检测到PPVII可以影响集落形成并使细胞形态发生变化,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。推测PPVII可能通过调节MMP-2和MMP-9活性,上调凋亡相关剪切蛋白Caspase-3、Bax表达,从而发挥抗肺癌作用。

郭慧敏等^[38]研究PPII联合喜树碱对肺癌细胞凋亡的影响,结果发现PPII能增加肺癌细胞对喜树碱的敏感性,两者联用显著增加了肺癌细胞的增殖抑制率和凋亡率,作用机制可能与激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和细胞外信号调节酶(ERK)的磷酸化蛋白,降低Bcl-2蛋白表达有关。

以上研究显示重楼皂苷对癌细胞的抑制增殖和促凋亡作用与激活Bax蛋白表达、抑制Bcl-2蛋白表达及增加Caspase-3等凋亡蛋白的表达有关。

3.3 抑制肿瘤细胞增殖,诱导周期阻滞

陈志红等^[39-40]研究重楼总皂苷对人鼻咽癌细胞CNE-2Z和肺癌细胞A549增殖的影响,结果表明重楼总皂苷能抑制癌细胞增殖,同时可以改变CNE-2Z和A549细胞的周期分布,将细胞增殖阻滞于DNA合成期(S期),诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。有研究表明,PPI能抑制肿瘤细胞从G₁期向S期转化,阻滞或延长细胞分裂周期,并且具有一定的剂量相关性^[41-42]。于思等^[43]发现PPI可以破坏结肠癌HCT116细胞微管结构,影响纺锤体形成,阻断有丝分裂,使肿瘤细胞阻滞于DNA合成后期(G₂)/M期。李媛媛^[44]研究发现PPII对人肝癌细胞HepG2有较好的抑制增殖效果,PPII可以阻断DNA合成,使HepG2细胞出现S期阻滞。

刘卫国等^[45]研究PPII对乳腺癌Bcap37、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-453细胞增殖的抑制作用,结果表明PPII对多种乳腺癌细胞均有抑制作用,使细胞不同程度阻滞于G₂/M期且细胞凋亡率呈浓度和时间相关。Liu等^[46]研究发现PPVI可以有效抑制HepaRG细胞增殖并诱导凋亡,且呈时间和剂量

相关性,PPVI通过增加ROS的产生,促进线粒体功能障碍,上调p21蛋白表达,下调Cyclin A2和细胞分裂蛋白激酶2(CDK2)的表达水平,诱导细胞周期阻滞于S期。

以上研究表明,重楼皂苷能抑制肿瘤细胞有丝分裂,阻滞细胞周期于G₁、S、G₂/M期,诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤活性。

3.4 诱导肿瘤细胞程序性死亡

王理槐等^[47]研究发现,PPVII通过增加多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PRAP)表达水平,激活Caspase-3蛋白活性诱导结肠癌HCT116细胞凋亡,由于在线粒体凋亡的内源途径中,受损的线粒体会释放细胞色素C,激活Caspase-9、Caspase-3,最终使PRAP失活,推测PPVII通过线粒体凋亡途径参与诱导HCT116细胞凋亡。

阳丹丹等^[48]发现PPI以时间-浓度相关的方式抑制HepG2细胞增殖,细胞呈现典型的凋亡形态。进一步研究发现,PPI可上调内质网应激通路的肌醇依赖酶1(IRE-1),下调磷酸化氨基末端激酶1(p-JNK1)、X盒结合蛋白1(XBP1)蛋白质水平及活化内质网应激标志性蛋白Caspase-12,且内质网应激抑制剂4-PBA与PPI联用时,肿瘤细胞的凋亡率显著增加,因此PPI可以通过促进内质网应激诱导细胞凋亡。

曾瑶等^[49]研究PPI联合顺铂作用A549细胞后,Fas、FasL、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-3蛋白表达显著增加,证实PPI抑制A549细胞增殖和诱导细胞凋亡与死亡受体途径有关。Li等^[50]研究PPI对乳腺癌细胞系的作用机制,结果发现PPI可通过增加线粒体的PINK1水平来诱导人乳腺癌细胞发生自噬和凋亡。进一步研究发现PPVI能引发细胞焦亡^[51],其通过激活ROS/NF- κ B信号轴,激活NLRP3炎症小体,诱导NSCLC焦亡的发生。

以上研究表明,重楼皂苷可以通过激活线粒体、内质网及死亡受体应激通路诱导肿瘤细胞发生凋亡和自噬,PPVI还可以诱导肿瘤细胞焦亡。

3.5 抑制肿瘤细胞转移、侵袭

向姝等^[52]用不同浓度(1、3、10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)PPVI处理人结肠癌HCT-116、HT-29细胞24 h,结果显示PPVI对人结肠癌HCT-116、HT-29细胞的增殖均有抑制作用。免疫组化方法检测发现,PPVI能上调钙黏蛋白E(E-cadherin)蛋白表达,下调钙黏蛋白N(N-cadherin),抑制上皮细胞-间充质转化(EMT)的发生,从而抑制肿瘤细胞的转移与侵袭,同时细

胞划痕实验和侵袭实验表明PPVI对人结肠癌HCT-116细胞和HT-29细胞的迁移、侵袭有一定抑制作用,且呈剂量相关性。

张鸿飞等^[53]以人结肠癌HCT116细胞和SW620细胞为研究对象,使用不同浓度(0、1、3、10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)PPVII处理24 h,与空白组比较,PPVII能抑制结肠癌细胞增殖,且呈剂量相关。还通过划痕实验和细胞迁移侵袭实验证明PPVII可以抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭。Western blot检测发现PPVII可明显升高E-cadherin,降低N-cadherin表达水平,PPVII抑制细胞迁移与侵袭可能是通过调控EMT过程实现的。

以上研究表明,重楼皂苷能够抑制癌细胞EMT而发挥抗肿瘤转移侵袭作用。

3.6 抑制肿瘤新血管的生成

Xiao等^[54]采用PPI进行临床试验,肝癌患者接受60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 重楼根提取物治疗,每日2次,共10 d,治疗6个疗程,并且采用不同浓度的PPI处理HCC细胞系48 h。结果表明PPI可以抑制肝癌细胞的肿瘤血管生成拟态,阻止Twist相关蛋白1(Twist1)启动子的转录激活、干扰Twist1与血管内皮-钙黏蛋白(VE-cadherin)的结合,抑制肿瘤血管生成拟态的生成。

邓碧凡等^[55]用不同质量浓度(0、0.75、1.5、3.0、6.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)PPI处理低氧喉癌Hep-2细胞36 h,MTT法分析结果显示,与对照组比较,PPI处理后Hep-2细胞增殖抑制率明显升高,且呈浓度相关。同时采用RT-PCR检测缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)mRNA和蛋白的表达,结果显示PPI 1.5、3.0、6.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 可以降低其表达。Western blotting法检测结果表明,PPI能在低氧条件下抑制肿瘤细胞VEGF的表达,从而抑制肿瘤新生血管的生成。Xiao等^[56]研究发现PPII可以抑制VEGF的表达,减少肿瘤新血管的生成,发挥抗卵巢癌的作用。

以上研究表明,重楼皂苷能够通过抑制肿瘤血管生成拟态的生成或者降低VEGF的表达来破坏肿瘤新血管的生成,进而发挥抗肿瘤作用。

3.7 抑制肿瘤耐药

PPI对耐药肺癌细胞作用常与EMT效应有关,可以调节IL-6及信号转导和转录因子3(STAT3)信号通路逆转EMT效应^[57]。庞晓辉等^[58]采用大剂量冲击法诱导耐奥沙利铂细胞SW480、LoVo,然后进行了细胞计数(CCK8)实验、侵袭实验、流式细胞术

及Western blotting实验,结果显示耐奥沙利铂的细胞SW480、LoVo较亲代细胞IC₅₀值提高5~25倍,且耐药细胞具有更强的侵袭性;PPI处理耐药细胞后,耐奥沙利铂细胞比例明显降低,实验证实PPI能促进结肠癌细胞凋亡并降低其对奥沙利铂的耐药。

Wang等^[59]以吉非替尼敏感细胞PC-9和吉非替尼获得性耐药细胞H1975为研究对象,探讨PPVII在NSCLC中对吉非替尼增敏作用,发现PPVII可以调节P21信号通路和阻滞细胞于G₁期来提高吉非替尼获得性耐药NSCLC细胞对吉非替尼的增敏作用。

以上研究表明,重楼皂苷可作为多种化疗药物的增敏剂,进而逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药。

4 结语与展望

重楼皂苷具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。炎症反应是机体的一种保护性反应,但也是多种疾病的基础,过度的炎症因子释放,会对机体产生严重损伤。重楼皂苷能通过调控炎症因子、炎症细胞及相关信号转导通路中炎症基因的表达,来抑制炎症的发生,具有多靶点、多途径的调控特点。氧化胁迫与衰老和多种疾病的发生密切相关,许多抗氧化剂具有延缓衰老和防治氧化胁迫相关疾病的活性。重楼皂苷具有良好的抗氧化活性成分,重楼皂苷可以通过清除自由基、激活抗氧化酶活性、调节凋亡蛋白信号通路等发挥抗氧化作用。

重楼皂苷抗肿瘤作用具有广谱性,对多种肿瘤细胞均表现出显著的抗肿瘤活性,其单体成分和总皂苷都能直接作用于多种癌细胞株而抑制肿瘤生长,可通过调控多种信号通路、相关蛋白表达、抑制肿瘤细胞增殖、诱导周期阻滞、诱导肿瘤细胞程序性死亡、抑制肿瘤细胞转移与侵袭、抑制肿瘤新生血管的生成及抑制肿瘤耐药等作用机制,发挥抗肿瘤作用,已经成为抗癌新药研发的潜在热点之一。

目前对重楼皂苷抗炎、抗氧化、抗肿瘤的药理作用及作用机制研究尚存在不足:(1)在抗肿瘤方面,研究不断证实重楼皂苷在新型抗肿瘤药物及增敏剂方面具有巨大潜力,非常值得研究者利用现代细胞及分子生物学技术,进一步探明其作用机制和靶点;(2)随着传统中医药的发展,重楼皂苷的抗炎、抗氧化作用逐步得到认识和使用,临床上可应用于抑菌、抗寄生虫、抗病毒及器官保护等,但有关重楼皂苷抗炎、抗氧化的活性成分和作用机制尚不完全清楚,有待更深入的研究以促进应用;(3)重楼皂苷具有溶血等毒副反应,目前有关其毒理尚未见

深入的研究报道,后续应深入研究其毒理,把控其药效与毒性之间的剂量关系,增强临床用药的安全性;(4)重楼皂苷总提取物与单体成分存在口服吸收差、生物利用度低、溶解度差等问题,未来应该把重点放在改变给药途径和制剂研究,制成脂质体、纳米粒等新型递药系统,以提高药物生物利用度,通过缓慢释放来降低毒副作用,实现增效减毒的目的。

总之,在后续研究中可与临床实践相结合,深入研究重楼皂苷的活性成分和药理作用机制,充分发掘其药用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈美红, 梁梦园, 闻晓东, 等. 重楼地上部分化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(1): 44-50.
Chen M H, Liang M Y, Wen X D, et al. Research progress in chemical constituents in the aerial parts of *Paris* and their pharmacological effects [J]. Chin Wild Plant Resour, 2018, 37(1): 44-50.
- [2] 朱翔, 陈洁, 王俊龙, 等. 重楼皂苷I抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.08.018.
Zhu X, Chen J, Wang J L, et al. Advances in the anti-tumor mechanism of polyphyllin I [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.08.018.
- [3] 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.
Wang W P. Evaluation of the toxicity of *Rhizome Paridis* saponins I, II and VII and investigation of the mechanism of hepatotoxicity of *Rhizome Paridis* saponin I [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [5] 王宇飞, 江媛, 杨成金, 等. 滇重楼化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7633-7648.
Wang Y F, Jiang Y, Yang C J, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological activities, and clinical applications of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(23): 7633-7648.
- [6] 董玮, 袁小淋, 李皎, 等. 滇重楼巴布剂对大鼠急性痛风性关节炎及炎症的调控机制 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(2): 21-24.
Dong W, Yuan X L, Li J, et al. The research of effects of applying cataplasms of *Paris Polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz on acute gouty arthritis and inflammation [J]. J Kunming Med Univ, 2018, 39(2): 21-24.
- [7] 刘祥, 马秀, 彭月航, 等. 重楼对多发骨折-脂多糖两次打击模型大鼠的保护作用 [J]. 四川中医, 2009, 27(9): 14-17.
Liu X, Ma X, Peng Y H, et al. Protective effects of *Rhizoma Paridis* total saponins on the rats subjected to two-hit induced by multiple fractures and lipopolysaccharide [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2009, 27(9): 14-17.
- [8] 凌丽, 梁昌强, 单立婧, 等. 重楼总皂苷对多发性创伤大鼠血清细胞因子水平的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 241-244.
Ling L, Liang C Q, Shan L J, et al. Effects of *Rhizoma Paridis* total saponins on levels of cytokines in blood serum of rats subjected to multiple trauma [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2009, 11(6): 241-244.
- [9] 吴莉娟, 彭效明, 居瑞军, 等. 响应面法优化微波超声辅助提取重楼及其抗炎活性研究 [J]. 中药材, 2022, 45(7): 1700-1704.
Wu L J, Peng X M, Ju R J, et al. Optimization of microwave ultrasound-assisted extraction of rehmannia and its anti-inflammatory activity by response surface methodology [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(7): 1700-1704.
- [10] 孙星, 李承祥, 陈扬扬, 等. 重楼皂苷I在大鼠膝关节炎中的治疗作用 [J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(4): 32-35.
Sun X, Li C X, Chen Y Y, et al. Therapeutic effect of papilioside I on knee osteoarthritis in rats [J]. J Med Forum, 2021, 42(4): 32-35.
- [11] Mao F, Wu A. Polyphyllin I alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation reduces pyroptosis in BEAS-2B and HPAEC cells by inhibiting NF- κ B signaling [J]. Allergol Et Immunopathol, 2022, 50(4): 23-30.
- [12] Zhu T, Wu W, Yang S, et al. Polyphyllin I inhibits propionibacterium acnes-induced inflammation *in vitro* [J]. Inflammation, 2019, 42(1): 35-44.
- [13] 龙剑文, 皮先明, 涂亚庭. 重楼皂苷I对IL-17刺激HaCaT细胞分泌VEGF和IL-23的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(5): 453-455, 498.
Long J W, Pi X M, Tu Y T. Effect of polyphyllin I on VEGF and IL-23 expression in IL-17-stimulated HaCaT cells [J]. Chin J Derm Venereol, 2016, 30(5): 453-455, 498.
- [14] 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.

- Yang L J, Shen F, Wang D B, et al. The effects of the saponins in *Rhizoma Paridis Yunnanensis* on phagocytic function of peritoneal macrophages of mice [J]. J Kunming Med Univ, 2012, 34(3): 30-32.
- [15] 王娟, 刘瑞洪, 肖红波, 等. 重楼皂甙II对狼疮性肾炎患者外周血CD₄⁺CD₂₅⁺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.
Wang J, Liu R H, Xiao H B, et al. The effects of paridis saponin II on the production of cell cytokines in CD₄⁺CD₂₅⁺ T regulation cells from lupus nephritis patients' peripheral blood [J]. Prog Mod Biomed, 2010, 10 (1): 50-53.
- [16] 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.
Liu K X. Study on intervention effect and mechanism of *Rhizoma Paridis* total saponins on acute experimental colitis [D]. Nanjing: Nanjing Univerity of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [17] 谭荆明, 向明均, 米长忠, 等. 重楼总皂甙对小鼠哮喘模型气道炎症的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4703-4704.
Tan L M, Xiang M J, Mi C Z, et al. Effects and mechanisms of total saponins of Chonglou on airway inflammation in a mouse model of asthma [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(19): 4703-4704.
- [18] 李辰浩. 滇重楼总皂苷对非酒精性脂肪性肝炎大鼠及其NF-κB信号通路影响的初步研究 [D]. 云南: 云南中医药大学, 2021.
Li H C. Preliminary study of the influence off *Rhizoma Paridis* total saponin on NF-κB signaling pathway of rats with non-alcoholic steatohepatitis [D]. Yunnan: Yunnan University of Chinese Medicine, 2021.
- [19] Huang R, Shu J, Dai X, et al. The protective effect of polyphyllin I on myocardial ischemia/ reperfusion injury in rats [J]. Annf Transl Med, 2020, 8(10): 644-644.
- [20] Wang Q, Zhou X, Zhao Y, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF-κB pathway [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2091.
- [21] Zhang C, Li C, Jia X, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effects of polyphyllin VII through downregulating MAPK and NF- κB pathways [J]. Molecules, 2019, 24(5): 875.
- [22] 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.
Gao Y T, Yang L R, Yang Y L, et al. *In vitro* scavenging of reactive oxygen species and antioxidant effects of the extracts from *Rhizome Paridis* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2007, 29(2): 195-198.
- [23] 童立雷. 重楼总皂苷提取工艺及抗氧化特性 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2012.
Tong L L. Total saponin extraction from *Paris polyphylla* and its antioxidant activities [D]. Hefei: Anhui Agricultural University, 2012.
- [24] 韦蒙, 许新恒, 李俊龙, 等. 滇重楼茎叶总皂苷提取工艺优化及其体外抗氧化活性分析[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(10): 1794-1800.
Wei M, Xu X H, Li J L, et al. Extraction and antioxidant activity of total saponins from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz [J]. Nat Prod Res Dev, 2015, 27(10): 1794-1800.
- [25] 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.
Zhang J, Ding B, Zhang H, et al. Effects of different drying methods on total saponin content and antioxidant capacity of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2016, 23(07): 95-97.
- [26] Huang R, Shu J, Dai X, et al. The protective effect of polyphyllin I on myocardial ischemia/ reperfusion injury in rats [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(10): 644-644.
- [27] 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.
Bi H X, Yang Q, Li Q C, et al. Effects of polyphyllin II on proliferation and oxidative stress in glomerular mesangial cell under high glucose intervention [J]. Guangxi Med J, 2019, 41(13): 1670-1672, 1683.
- [28] 高琳琳, 李福荣, 康莉, 等. 蚤休醇提物对H₂O₂损伤的ECV304细胞的细胞周期与凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008(11): 1513-1517.
Gao L L, Li F R, Kang L, et al. Paeudolaric acid B induced apoptosis and mitoticarrest circumventing Fas receptor pathway in MCF-7 cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2008(11): 1513-1517.
- [29] 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.
- [30] Tang G E, Niu Y X, Li Y, et al. *Paris* saponin VII enhanced the sensitivity of HepG2/ADR cells to ADR via modulation of PI3K/AKT/MAPK signaling pathway [J]. Kaohsiung J Med Scie, 2020, 36(2): 98-106.
- [31] 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.
Wang L N. The sstudy of anti-lung cancer effect and mechnism of polyphylla II and the pre-formulation study

- on it [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Medicine, 2019.
- [32] Zhang L, Man S, Wang Y, et al. *Paris* saponin II induced apoptosis via activation of autophagy in human lung cancer cells [J]. *Chemico-Biol Inter*, 2016, 253: 125-133.
- [33] Yang M, Zou J, Zhu H, et al. *Paris* saponin II inhibits human ovarian cancer cell-induced angiogenesis by modulating NF- κ B signaling [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2190-2198.
- [34] Feng F F, Cheng P, Sun C, et al. Inhibitory effects of polyphyllins I and VII on human cisplatin-resistant NSCLC via p53 upregulation and CIP2A/Akt/mTOR signaling axis inhibition [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(10): 768-777.
- [35] Teng J F, Qin D L, Mei Q B, et al. Polyphyllin VI, a saponin from *Trillium tschonoskii* Maxim. induces apoptotic and autophagic cell death via the ROS triggered mTOR signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104396.
- [36] Lin Z, Liu Y, Li F, et al. Anti-lung cancer effects of polyphyllin VI and VII potentially correlate with apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacol Res: PTR*, 2015, 29(10): 1568-1576.
- [37] 何昊, 钱小英, 靳曼菲, 等. 重楼皂苷VII抑制肺癌H460细胞增殖和迁移能力研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(3): 433-439.
- He H, Qian X Y, Jin M F, et al. Polyphyllin VII inhibited the proliferation and migration of lung cancer H460 cells [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(3): 433-439.
- [38] 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.
- Guo H M, Li W L, Liu Z. Impacts of combination of *Paris* saponins II and camptothecin on apoptosis and signal pathways in lung cancer H460, H446 cells [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2019, 36(2): 165-170.
- [39] 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.
- Chen Z H, Gong X L, Liu Y. Effect of total saponins of *Paris Polyphylla* root on cell cycle and apoptosis of CNE-2Z cells [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2011, 33(1): 25-29.
- [40] 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.
- Chen X H, Gong X L, Liu Y. Effect of steroidal saponins from *P. polyphylla* on proliferation and cell cycle of A549 cells [J]. *J Pract Med*, 2010, 26(15): 2685-2687.
- [41] 王青, 阙祖俊, 罗斌, 等. 重楼皂苷I对肺癌循环肿瘤细胞凋亡及周期的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(5): 77-81.
- Wang Q, Que Z J, Luo B, et al. Effects of polyphyllin I on apoptosis and cycle of circulating tumor cells of lung cancer [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2017, 51(5): 77-81.
- [42] 曾普华, 叶书林, 王佳佳, 等. 重楼皂苷I对人肝癌细胞MHCC97-H增殖、周期、凋亡的影响 [J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40(3): 7-10.
- Zeng P H, Ye S L, Wang J J, et al. Effects of polyphyllin I and sorafenib on the proliferation and cell cycle and apoptosis of MHCC97-H [J]. *J Yunnan Univ Tradit Chin Med*, 2017, 40(3): 7-10.
- [43] 于思, 曹治兴, 杨雨婷, 等. 重楼皂苷I诱导G₂M期阻滞及干扰微管结构抗结肠癌HCT116细胞作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6): 149-154.
- Yu S, Cao Z X, Yang Y T, et al. Mechanism of polyphyllin I in inhibiting HCT116 cells based on inducing G₂/M arrest and interfering microtubule structure [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2017, 23(6): 149--154.
- [44] 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.
- Li Y Y. Study on the pharmacokinetic characteristics and anti-tumor mechanism of rhizoma *paridis* saponins [D]. Tianjin: Tianjin University of Science & Technology, 2014.
- [45] 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.
- Liu W G, Sheng Y J, Lan T, et al. Effects of polyphyllin II in growth inhibition of human breast cancer cells [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2013, 31(4): 908-910, 970-971.
- [46] Liu Y, Dong X, Wang W, et al. Molecular mechanisms of apoptosis in HepaRG cell line induced by polyphyllin VI via the Fas death pathway and mitochondrial-dependent pathway [J]. *Toxins*, 2018, 10(5): 201.
- [47] 王理槐, 徐倩, 孙银辉. 重楼皂苷VII对人结肠癌细胞株的抑制增殖及诱导凋亡作用研究 [J]. *中国医药*, 2020, 15(1): 92-95.
- Wang L H, Xu Q, Sun Y H. Polyphyllin VII inhibits proliferation of colon cancer cells and induces apoptosis [J]. *China Med*, 2020, 15(1): 92-95.
- [48] 阳丹丹, 齐琪, 陈正礼, 等. 内质网应激调控重楼皂苷I诱导肝癌HepG2细胞凋亡的研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(11): 1397-1406.
- Yang D D, Qi Q, Chen Z L, et al. The Study on regulation of endoplasmic reticulum stress in polyphyllin I-induced

- apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Chin J Cell Biol*, 2017, 39(11): 1397-1406.
- [49] 曾瑶, 孔双喜, 徐惠丽. 重楼皂苷I通过Fas/Fas L信号通路增强顺铂对非小细胞肺癌A549细胞增殖及侵袭的抑制作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2018, 15(5): 283-288.
- Zeng Y, Kong S X, Xu H L. Polyphyllin I enhances the effects of cisplatin cell survival and invasion of non-small cell lung cancer A549 cell via Fas/Fas L pathway [J]. *J Med Mol Biol*, 2018, 15(5): 283-288.
- [50] Li G B, Fu R Q, Shen H M, et al. Polyphyllin I induces mitophagic and apoptotic cell death in human breast cancer cells by increasing mitochondrial PINK1 levels [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10359-10374.
- [51] Teng J F, Mei Q B, Zhou X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 193.
- [52] 向姝, 尹玲, 杨林辉. 重楼皂苷VI对人结肠癌细胞侵袭迁移能力的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(12): 1397-1402.
- Xiang S, Yin L, Yang L H. Effects of polyphyllin VI on invasion and migration of human colon cancer cells [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 28(12): 1397-1402.
- [53] 张鸿飞, 梅其炳, 张峰, 等. 重楼皂苷VII抑制结肠癌细胞迁移、侵袭及机制研究 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(4): 286-293.
- Zhang H F, Mei Q B, Zhang F, et al. Inhibitory effects of polyphyllin VII on the migration and invasion of colon cancer cells and the mechanism [J]. *Immunol J*, 2018, 34(4): 286-293.
- [54] Xiao T, Zhong W, Zhao J, et al. Polyphyllin I suppresses the formation of vasculogenic mimicry via Twist1/VE-cadherin pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 906.
- [55] 邓碧凡, 廖敏, 邱荣敏, 等. 重楼皂苷I对低氧喉癌Hep-2细胞增殖和HIF-1 α 、VEGF表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(11): 1613-1617.
- Deng B F, Liao M, Qiu R M, et al. Effect of polyphyllin I on proliferation and expressions of HIF-1 α -VEGF in laryngeal carcinoma cell line Hep-2 under hypoxia [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2016, 51(11): 1613-1617.
- [56] 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.
- [57] Lou W, Chen Y, Zhu K, et al. Polyphyllin I overcomes EMT-associated resistance to erlotinib in lung cancer cells via IL-6/STAT3 pathway inhibition [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8): 1306-1313.
- [58] 庞晓辉, 王朝杰, 崔勇霞, 等. 重楼皂苷I对结肠癌耐奥沙利铂细胞株的毒性研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(8): 865-868.
- Pang X H, Wang Z J, Cui Y X, et al. Study on toxicity of polyphyllin I on colon cancer cell lines resistant to oxaliplatin [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 26(8): 865-868.
- [59] Wang H, Fei Z, Jiang H. Polyphyllin VII increases sensitivity to gefitinib by modulating the elevation of P21 in acquired gefitinib resistant non-small cell lung cancer [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(3): 190-196.

[责任编辑 李红珠]