

【白头翁皂苷药效研究】

白头翁药理作用及机制研究进展

苑仁玮^{1,2}, 王琴琴^{1,2,3}, 何佳^{1,2,3}, 倪兴华^{1,2}, 刘璟钰^{1,2}, 宁玉洁^{1,2}, 谢晓芸^{1,2}, 刘丽娜^{1,2}, 肖琳钰^{1,2}, 杨世林^{1,2}, 高红伟^{1,2*}

1. 广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530200

2. 广西中药与壮瑶药创新药教育部工程中心, 广西 南宁 530200

3. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330008

摘要: 白头翁是毛茛科白头翁属植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* 的干燥根, 是常用的传统中药, 始载于《神农本草经》, 气味微苦涩, 具有清热解毒之功效。白头翁提取物及有效部位对肺癌、肠癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、白血病、黑色素瘤等均表现出明显的抗肿瘤作用, 可显著抑制肿瘤细胞的生长及转移, 其抗肿瘤的主要有效部位为白头翁皂苷。白头翁皂苷及提取物对动脉硬化、心肌炎、高血压等心血管疾病, 慢性阻塞性肺疾病和哮喘等呼吸系统疾病, 银屑病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病, 阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统疾病具有保护作用。白头翁提取物及有效部位的其他作用还有抗衰老、抗菌、抗病毒、降血糖等。综述了白头翁提取物及有效部位的药理作用及研究现状, 以期白头翁的进一步研究及新药研发提供理论基础。

关键词: 白头翁; 抗肿瘤; 抗炎; 心血管疾病; 自身免疫性疾病; 神经系统疾病; 抗菌; 抗病毒

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 07-1421-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.001

Research progress on pharmacological effects and mechanism of *Pulsatilla chinensis*

YUAN Renyikun^{1,2}, WANG Qinqin^{1,2,3}, HE Jia^{1,2,3}, NI Xinghua^{1,2}, LIU Jingyu^{1,2}, NING Yujie^{1,2}, XIE Xiaoyun^{1,2}, LIU Lina^{1,2}, XIAO Linyu^{1,2}, YANG Shilin^{1,2}, GAO Hongwei^{1,2}

1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Engineering Research Center of Innovative Drugs for Traditional Chinese Medicine and Zhuang & Yao Medicine, Ministry of Education, Nanning 530200, China

3. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330008, China

Abstract: *Pulsatillae Radix*, the dried root of *Pulsatilla chinensis*, a plant belonging to the Ranunculaceae family, is a commonly used traditional Chinese medicine. It was first recorded in the "Shen Nong Ben Cao Jing". It has a slight odor and a slightly bitter taste, with the efficacy of clearing heat and detoxification. *Pulsatillae Radix* extract and its active components have shown significant anti-tumor effects on various types of cancer including lung cancer, colorectal cancer, liver cancer, gastric cancer, ovarian cancer, leukemia, melanoma, etc. It can significantly inhibit the growth and metastasis of tumor cells, with the main active component in its anti-tumor effect being *Pulsatilla Radix* saponin. *Pulsatilla Radix* saponins and extracts also have protective effects on cardiovascular diseases such as atherosclerosis, myocarditis, hypertension, respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma, autoimmune diseases such as psoriasis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc. Other effects of *Pulsatilla Radix* extracts and active components include anti-aging, antibacterial, antiviral, and hypoglycemic effects. This review summarizes the pharmacological

收稿日期: 2024-05-12

基金项目: 高纯度白头翁皂苷创制技术研发及产业化项目(桂科AA19254024); 广西科技基地和人才专项(GUIKEAA23026010)

第一作者: 苑仁玮, 博士, 副研究员, 研究方向为肿瘤免疫。E-mail: yryk0808@163.com

*通信作者: 高红伟, 博士, 研究员, 研究方向为抗炎免疫。E-mail: gaohongwei06@126.com

effects and research status of *Pulsatillae Radix* extracts and active components, aiming to provide a theoretical basis for further research and new drug development of *Pulsatillae Radix*.

Key words: *Pulsatillae Radix*; antitumor; anti-inflammation; cardiovascular diseases; autoimmune diseases; neurological disorders; antibacterial; antiviral

白头翁为毛茛科白头翁属植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel 的干燥根, 又名野丈人、粉草、老冠花、胡王使者等, 生于山野、荒坡及田野间, 喜生向阳处。白头翁属植物全世界共有 60 多种, 主要分布于亚洲、欧洲、北美洲, 我国有 11 种, 其中包括 1 个变种, 主要分布于东北、华北、西北、华东等地^[1]。白头翁是常用的传统中药, 始载于《神农本草经》, 性寒、味苦, 具有清热解毒、凉血止痢、燥湿杀虫的功效, 临床上常用于治疗热毒血痢、细菌性痢疾、阿米巴痢疾、妇科阴道炎等^[2]。近年来, 对白头翁的化学成分及药理作用的研究进行得比较深入, 白头翁属植物中主要成分为三萜皂苷, 此外, 从白头翁中还分离出三萜酸、木脂素、胡萝卜苷等^[3]。

白头翁具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、增强免疫、抗衰老等药理活性。本课题组围绕白头翁开展一系列的药理活性研究, 结果发现, 白头翁能够抑制肿瘤生长, 对心血管疾病、自身免疫性疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、衰老等具有良好的保护作用。但白头翁的药理作用及作用机制还缺少系统综述。本文对白头翁提取物及有效部位在抗肿瘤、抗炎、抗自身免疫性疾病、抗心血管疾病、抗呼吸系统疾病、抗神经系统疾病、抗菌、抗病毒及抗衰老中的作用及研究现状进行综述, 并阐述相关的作用机制, 为白头翁的进一步开发及应用提供理论依据。

1 抗肿瘤作用

1.1 大肠癌

现有研究表明, 白头翁活性成分白桦脂酸(5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对 HCT116 和 SW480 细胞具有抑制 Wnt 通路作用, 其以 TNF 受体相关因子 2 (TRAF2) 为靶标调控 Wnt/ β -catenin 通路, 从而发挥抑制大肠癌的作用^[4]。白头翁皂苷 B₄ (0.45 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 可抑制结肠肿瘤组织中脂肪酸从头合成 β 氧化途径, 重编程肿瘤脂肪酸代谢, 抑制结肠癌的发展^[5]。白头翁皂苷 (1~9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 对 HCT116 结肠癌细胞有抑制作用, 其通过调节原癌基因 MYC 蛋白 (c-Myc) 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 干预葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)、己糖激酶 (HK2)、单羧酸转运蛋白 4 (MCT4) 和单羧酸转运蛋白 1 (MCT1) 的表达发挥抗肿瘤作用^[6]。加味白头翁汤 (24.43、46.83 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)

能在小鼠结直肠癌模型中发挥抗肿瘤免疫调节效应, 其作用机制可能是抑制集落刺激因子 1 受体 (CSF1R)/干扰素基因刺激因子 (STING)/TANK 结合激酶 1 (TBK1) 信号活化, 抑制肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 向 M2 型极化, 增加肿瘤免疫微环境 CD8⁺ T 细胞浸润有关^[7]。另外, 白头翁汤中的槲皮素、 β -谷甾醇等活性成分通过作用于关键靶点 JUN、AKT1、MAPK1 以及调控 IL-17、TNF、HIF-1 等信号通路发挥治疗结直肠癌的作用^[8]。

1.2 肺癌

白头翁皂苷 A、白头翁皂苷 R13 和白头翁皂苷 D (2.5~166 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能有效抑制肺癌 NCI-H460 细胞增殖, 通过调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和半胱天冬酶 (Caspase) 通路诱导肺癌细胞凋亡^[9]。白头翁皂苷 D (20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对 A549 细胞具有抑制作用, 其可能的机制是诱导自噬体的形成, 通过增加自噬标志物和 P62 蛋白的水平来抑制自噬流从而发挥抑制肿瘤细胞的作用^[10]。此外, 白头翁皂苷 D (20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 通过干扰线粒体凋亡途径和磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 抑制 A549 细胞的生长和诱导细胞凋亡^[11]。白头翁皂苷 B3 (10~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 体外可诱导 A549 和 H1299 细胞发生 Caspase-1 经典通路的细胞焦亡以及自噬发挥抗肺癌作用^[12]。

1.3 食管癌

研究发现, 白头翁汤 (100、200、400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 能够抑制食管癌 EC9706 细胞的增殖、迁移和侵袭, 干扰食管癌细胞周期并诱导细胞凋亡, 可通过有丝分裂检查点丝氨酸/苏氨酸激酶 BUB1 (BUB1) 介导的信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号通路抑制食管癌细胞的生长^[13]。此外, 白头翁皂苷 D (10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能够抑制 EC9706 细胞增殖, 促进细胞凋亡, 其作用机制可能与激活 AMPK 通路, 抑制环氧化酶-2 (COX-2) 表达有关^[14]。

1.4 胃癌

研究表明, 白头翁皂苷 (12.5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对人胃腺癌细胞 SGC-790 和 BGC-823 的增殖有明显的抑制作用, 其作用机制与抑制 circ-NRIP1 表

达有关^[15]。白头翁皂苷 A₃ (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、白头翁皂苷 B₄ (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、白头翁皂苷 E (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、白头翁皂苷 H (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能够显著抑制 AGS 的增殖和生长,其作用机制可能与抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭活性有关^[11]。白头翁皂苷 D (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 通过靶向 MET 原癌基因 (c-Met) 发挥抗血管生成作用,从而抑制胃癌细胞增殖^[16]。

1.5 肝癌

许多研究已经证实^[17],白头翁皂苷 (100、200、300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对肝癌 SMMC7721 和 Bel7402 细胞有很好的抑制作用,其主要通过抑制糖酵解和调节 Bel7402 细胞的能量代谢来抑制肝癌细胞的生长。白头翁皂苷 B₄ (10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 SMMC7721、HepG2 和 Huh-7 细胞凋亡和自噬,发挥抗肝癌作用^[18]。白头翁皂苷 D (25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 不仅能抑制 SMMC7721、HepG2、Huh-7 和 Bel7402 细胞的增殖、生长和诱导凋亡,还能抑制 HepG2 细胞的迁移、侵袭和转移^[19]。此外,白头翁皂苷 D (18.75、25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 可以显著降低 Bel-7402 细胞的线粒体膜电位,增加钙蛋白酶 I 的表达,并下调 Bcl-2 发挥抗肝癌作用^[20]。

1.6 乳腺癌

研究报道白头翁皂苷 A₃ (50、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 具有抑制乳腺癌细胞 4T1 增殖、增强其放射敏感性的作用,其作用机制可能与上调 miR-24-3p、下调无名指蛋白 (RNF2) 的表达相关^[21]。白头翁皂苷 A₃ (5、10、15、20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 在体内外可通过抑制巨噬细胞 M2 型极化发挥抗三阴性乳腺癌转移的作用,其机制为白头翁皂苷 A₃ 通过靶向 STAT3 蛋白,负调控 STAT3 蛋白,抑制巨噬细胞 M2 型极化,从而发挥抗三阴性乳腺癌转移的作用。

1.7 宫颈癌

研究发现^[11],白头翁皂苷 A (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、白头翁皂苷 B (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、白头翁皂苷 D (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、 β -常春藤素 (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 均能不同程度地抑制 HeLa 细胞的生长。此外,白头翁皂苷 D (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 可通过调节 Wnt 信号通路,降低 c-Myc 和 β -catenin 的表达,促进 Wnt1 蛋白发挥抗宫颈癌作用^[22]。

1.8 血液系统肿瘤

白头翁醇提取物 (3、4、5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 能够诱导急性髓系白血病细胞 CEM 凋亡,其可能通过下调 Bcl-2 蛋白的表达,上调 p53 蛋白的表达,激活下游 Bax 蛋白表达,从而促进细胞凋亡^[23]。研究表明,白头翁

皂苷 A (8 $\text{ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$) 可以抑制骨髓瘤 U266 细胞的增殖,将细胞周期阻滞在 G₂ 期,通过上调 CD49e 促进其分化,并通过增强 cyclin-B1 蛋白的表达和下调 Bcl-2 促进细胞凋亡^[24]。

1.9 其他肿瘤

白头翁皂苷 D (1、2、5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可能通过靶向 c-MET 抑制人神经胶质细胞瘤 U251MG 细胞活力、迁移和侵袭,并诱导胶质瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用^[25]。白头翁皂苷 (100、200、400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可通过抑制炎症因子表达等多种途径抑制黑色素瘤的发生发展,其通过抑制 Akt 的磷酸化,从而抑制白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 等炎症因子的表达,改善了肿瘤炎症微环境,进而抑制肿瘤的发展^[26]。白头翁皂苷 (5 $\text{ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$) 能够抑制胰腺癌 SW1990 细胞的增殖和生长,可能通过诱导 DNA 损伤和增强 P53 表达,进而使 cyclinB 过表达和 Bcl-2 表达降低,诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用^[27]。白头翁皂苷 (1、4、12 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 可抑制口腔鳞癌 CAL27 细胞增殖、迁移及侵袭,其作用机制可能通过下调 calpain1、N-cadherin 表达及上调 E-cadherin 表达有关^[28]。

2 抗炎作用

2.1 结肠炎

研究发现,白头翁汤可通过调节受体相互作用丝氨酸苏氨酸激酶 1 (RIPK1)/RIPK3/混合谱系激酶域样蛋白 (MLKL) 信号通路 (8 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[29]、Notch 信号通路 (7.4、14.8 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[30]、亮氨酸相关的 mTORC1 信号通路 (6.83 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[31]、Th17/Treg 细胞平衡 (8、16 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[32]、肠道菌群^[33] 等抑制炎症反应,发挥抗结肠炎作用。白头翁汤正丁醇提取物 (20、40、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可通过激活骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路中多个成分的表达,恢复杯状细胞分化功能,维持黏膜屏障完整性,抑制炎症因子对溃疡性结肠炎小鼠起到治疗作用^[34]。白头翁皂苷 B₄ 通过调节肌球蛋白轻链激酶 (MLCK)/磷酸化-肌球蛋白轻链-2 (p-MLC2)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体信号通路^[35]、Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κB (NF- κB)/MAPK 信号通路 (1.5、3、6、12 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[36]、巨噬细胞极化 (5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[37], 抑制炎症因子释放,从而发挥治疗结肠炎作用。白头翁皂苷 B₄ 还可与托法替尼组合联用,不仅具有协同增效的作用,能够有效缓解和治疗炎症性肠病,并且可以减轻托法替尼引起的副作用^[38]。23-羟基白桦

酸(3.75、7.5、15 mg·kg⁻¹)通过调节NF-κB通路抑制脂多糖(LPS)刺激的炎症,减轻葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠急性溃疡性结肠炎^[39]。常春藤皂苷C(0.1、1、10 μmol·L⁻¹)通过调节人S100钙结合蛋白A9(S100A9)/MAPK和中性粒细胞募集失活来恢复受损的肠道屏障,从而改善结肠炎^[40]。此外,白头翁中的齐墩果烷型三萜皂苷类化合物也具有治疗和预防溃疡性结肠炎的作用^[41]。

2.2 肺炎

研究表明,白头翁皂苷B₄(2.5、5、10 mg·kg⁻¹)通过调节TLR4/NF-κB信号通路,抑制炎症因子释放,对LPS、肺炎克雷伯菌和流感病毒FM1诱导的肺炎具有良好的治疗作用^[42]。常春藤皂苷C(5、10、20 mg·kg⁻¹)通过调节磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2)/NF-κB/NLRP3信号通路,抑制LPS诱导的急性肺损伤^[43]。

2.3 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

研究发现,白头翁皂苷B₄(1.5、3、6 mg·kg⁻¹)通过减轻肺组织炎症症状、减轻支气管柱状上皮细胞增生、降低肺组织中FHIT蛋白表达,升高P53蛋白表达,对单纯香烟烟雾诱导的COPD小鼠具有一定的保护作用。在体外白头翁皂苷B₄(1、10、100 μmol·L⁻¹)能够通过降低炎症因子水平,调节MAPK/转录因子AP-1(AP-1)/转化生长因子-β(TGF-β)信号通路,对烟草烟雾提取物(CSE)诱导的人类支气管上皮细胞16HBE损伤发挥保护作用^[44]。白头翁皂苷B₄(2、4、8 mg·kg⁻¹)对香烟烟雾暴露并联合LPS诱导的COPD大鼠模型具有一定的保护作用,作用机制可能与调节白细胞介素-12(IL-12)/信号转导及转录激活蛋白4(STAT4)和IL-4/STAT6信号通路有关^[45]。

2.4 哮喘

有研究发现白头翁皂苷B₄(1、5 mg·kg⁻¹)可通过调控TGF-β1/p38MAPK信号通路,抑制TGF-β1表达和p38MAPK激活,从而减轻氧化应激和炎症反应,缓解慢性哮喘,改善病情^[46]。白头翁总苷(50、100、200 mg·kg⁻¹)可明显延长卵白蛋白(OVA)诱发的小鼠哮喘潜伏期,抑制氨水引起的小鼠咳嗽次数增多并延长咳嗽的潜伏期,具有一定的平喘、镇咳作用^[47]。在OVA诱导的过敏性鼻炎(AR)小鼠中,朝鲜白头翁水提物(PKN, 100、300 mg·kg⁻¹)减轻了过敏性鼻炎症状,降低了鼻灌洗液中免疫细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的水平;血清OVA特异性免疫球蛋白E(IgE)、

组胺和白细胞介素-13(IL-13)水平也显著降低。PKN(50、100、200 μg·mL⁻¹)还通过抑制炎症和杯状细胞增生改善OVA诱导的鼻黏膜组织增厚,PKN通过调节IL-4/STAT-6/GATA结合蛋白3(GATA3)途径显著抑制Th2细胞的活性和分化,改善过敏性炎症反应^[48]。

2.5 肾炎

研究表明,白头翁的主要活性成分之一常春藤皂苷C(10、20、40 mg·kg⁻¹),通过调节TLR4/NF-κB/PIP2和NLRP3炎症小体信号通路,对LPS诱导的急性肾损伤具有保护作用^[49]。白头翁皂苷B₄(0.625、1.25、2.5 mg·kg⁻¹)可通过抑制NLRP3炎症小体的激活和炎症因子的表达,减轻肾脏炎症和肾间质纤维化,增强肾小球足细胞跨膜蛋白和肾素的表达,从而对腺嘌呤诱导的大鼠肾脏损伤发挥保护作用^[50]。

2.6 痛风性关节炎

研究发现,白头翁皂苷(500 mg·kg⁻¹)可通过调节NLRP3炎症小体信号通路,降低炎症因子水平,从而抑制大鼠急性痛风性关节炎^[51]。白头翁皂苷B₄(20 mg·kg⁻¹)通过抑制TNF-α、IL6、IL-1β等炎症因子水平,对尿酸钠晶体诱导的关节炎具有治疗作用^[52]。

2.7 其他炎症疾病

白头翁皂苷B₄及含有白头翁的中药组合物通过抑制炎症因子释放,对脓毒症具有一定的治疗作用^[53]。白头翁皂苷B₄(2.5、5、10 mg·kg⁻¹)可通过抑制炎症因子的产生、抑制肝脏氧化应激对脓毒症导致的肝损伤具有保护作用^[54]。

3 抗心血管疾病

3.1 降血糖、降血压

研究表明,白头翁皂苷B₄通过抑制PI3K/Akt信号通路以及增强葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的启动,降低高脂喂养(HFD)联合注射链脲佐菌素(STZ)诱导的高血糖大鼠血糖水平(2.5 mg·kg⁻¹),并促进L6大鼠骨骼肌细胞的葡萄糖摄取(64、16、4 μg·mL⁻¹),发挥明确的降糖作用^[55]。白头翁皂苷B₄(5、10、20 mg·kg⁻¹)有效降低肾性高血压大鼠血压水平,提高血清一氧化氮(NO)含量,降低血浆血管紧张素II(AngII)和内皮素(ET)含量,改善血管舒缩功能。

3.2 抗急性心肌梗死

研究发现,白头翁皂苷A(5、10、20 μg·mL⁻¹)预处理有效改善了低氧诱导的H9c2细胞毒性,此外,白头翁皂苷A上调miR-24-3p水平并下调p16表达,

通过 miR-24-3p/p16 轴改善细胞周期和缺氧诱导的细胞凋亡,发挥抗急性心肌梗死的治疗潜力^[56]。

3.3 抗动脉粥样硬化

研究发现,白头翁皂苷 B₄ 和 B₅ 的组合物(1:4)在不低于 5 mg·kg⁻¹ 剂量下可有效降低血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙二醛(MDA)、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平和超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,从而发挥对动脉粥样硬化的保护作用^[57]。

3.4 抗心力衰竭

研究发现,白头翁及其提取物 8.25 g·kg⁻¹ 可显著改善异丙肾上腺素(ISO)所致心肌肥厚小鼠的左室射血分数和左室短轴缩短率,改善心肌肥厚及心肌纤维化结构状况,抑制心力衰竭小鼠心脏组织心钠素(ANP)、脑钠肽(BNP)的 mRNA 表达水平,发挥抗心力衰竭作用^[58]。

3.5 抗病毒性心肌炎

研究发现,多种治疗病毒性心肌炎的中药制剂中含有白头翁,白头翁具有益气养阴、清热解毒、活血通络等功效,在临床中均表现出了良好的治疗效果^[59]。

4 抗菌、抗病毒作用

4.1 抗菌作用

白头翁汤对外阴阴道念珠菌病(*Vulvovaginal candidiasis*, VVC)具有良好的治疗作用^[60],随着白头翁汤煎煮液滤液(0.28、0.56、1.17 g·mL⁻¹)浓度递增,菌体数量逐渐减少、菌丝长度逐渐缩短,且白头翁汤能够抑制阴道组织炎症细胞浸润,改善黏膜层脱落。复方白头翁颗粒剂(0.5、1、2 g·kg⁻¹)对耐药大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及沙门氏菌具有良好的抗菌作用,对耐药大肠埃希菌感染小鼠具有很好的保护作用,其疗效与 2% 盐酸环丙沙星可溶性粉相当^[61]。白头翁皂苷 B₄(2.5、5、10 μmol·L⁻¹)通过调节 TLR4/髓分化因子 88(Myd88)信号通路对肺炎克雷伯菌诱导的肺炎具有显著保护作用^[42]。

白头翁素是白头翁中的一种天然活性成分,原白头翁素能够抑制铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)标准株 PAO1 毒力因子的表达,降低该菌的毒力,可作为研究细菌群体感应(QS)抑制剂的候选药物^[62]。此外,原白头翁素、白头翁总皂苷、白头翁浸膏液均有不同程度的抑菌作用,三者的抑菌效果以原白头翁素为佳,它们对金黄色葡萄球

菌、绿脓杆菌、副伤寒杆菌较为敏感,对大肠埃希菌作用相对较弱^[63]。

4.2 抗病毒作用

白头翁皂苷 B₄ 在体内(200 mg·kg⁻¹)和体外(12.5~200 μmol·L⁻¹)均具有抗肠病毒 71 型(EV71)病毒活性,有效抑制了 EV71 的复制,改善了肌肉炎症和肢体活动。同时,白头翁皂苷 B₄ 可通过调节 IL-10 和 IFN-γ 的表达,减轻 EV71 感染的并发症^[64]。白头翁皂苷 B₄ 能有效抑制新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的复制,并且增强天然免疫反应发挥治疗作用^[65]。此外,白头翁皂苷 B₄(2.5、5、10 mg·kg⁻¹)通过 TLR4/Myd88 信号通路对甲型流感病毒 FM1(鼠肺适应株),诱导的肺炎有显著保护作用^[42]。包含白头翁的制剂醇提成分对呼吸道合胞病毒(RSV)、EV71、柯萨奇病毒 B2(CVB2)、单纯疱疹病毒(HSV)等具有抑制作用^[66]。白头翁可通过特异性地增加肝脏中的超氧化物释放和增加 MnSOD 活性以减少超氧化物介导的毒性来预防乙型肝炎病毒(HBV)感染^[67]。

5 治疗自身免疫性疾病作用

5.1 银屑病

研究发现白头翁皂苷 B₄(5、10、20 mg·kg⁻¹)能够改善银屑病模型小鼠皮肤银屑病样病变,改善皮肤损伤状态,减少红斑发生,使银屑脱落,降低小鼠的脾脏系数和血液中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞含量、对银屑病具有治疗作用^[68]。白头翁皂苷 B₄(5、10、20 mg·kg⁻¹)还可通过降低巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6、IL-17 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 发挥治疗银屑病作用,其作用机制可能与抑制炎症反应、调节免疫功能、抑制血管新生等相关^[69]。此外,白头翁皂苷(20 mg·kg⁻¹)可通过升高血清中 IL-10 水平,降低血清中 IgE、IL-4、IFN-γ、IL-17 和 TGF-β 水平,发挥防治特异性皮炎和银屑病作用^[70]。白头翁皂苷 B₄ 衍生物(6.6 mg·kg⁻¹)通过抑制 NF-κB 信号通路和 NLRP3 炎症小体信号通路活化,发挥对特应性皮炎的治疗作用^[71]。

5.2 系统性红斑狼疮

白头翁皂苷提取物(5、10、20 mg·kg⁻¹)可以改善降植烷(Pristane)诱导的系统性红斑狼疮小鼠生理体征,减少毛发脱落和改善皮肤红斑,提高存活率,改善患病小鼠出现的高凝状态,恢复免疫系统紊乱,减轻肾脏损伤程度,对系统性红斑狼疮有一定的治疗作用^[72]。

5.3 类风湿性关节炎

白头翁皂苷提取物(5、10、20 mg·kg⁻¹)能够缓解小鼠关节肿胀程度,改善风湿性关节炎病理改变,降低小鼠脾脏中的巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞水平,通过免疫调节作用改善风湿性关节炎的症状^[72]。此外,白头翁皂苷 B₄(10 mg·kg⁻¹)可以降低小鼠的疼痛敏感性,提高运动协调性,抑制脊髓中NLRP3炎症小体介导的炎症反应,抑制GSK-3 β 激活、增加抗氧化能力、减少drp1介导的线粒体功能障碍和抑制神经炎症来缓解类风湿性关节炎^[73]。

6 神经保护作用

6.1 周围神经系统

白头翁具有神经调节活性。其中,白头翁皂苷A可以明显抑制慢传输型便秘(STC)大鼠一氧化氮(NO)水平,并上调5-羟色胺(5-HT)等神经递质的水平,对其调节作用具有剂量相关性。白头翁皂苷 B₄(10 mg·kg⁻¹)对小鼠具有较好的镇痛活性,能够抑制脊髓GSK-3 β 活性,增强Nrf2/GPX4抗氧化反应,减少Drp1介导的线粒体ROS产生,抑制NLRP3炎症小体的激活从而减轻关节疼痛^[73]。含有白头翁的药物组合物可治疗坐骨神经痛^[74]、神经衰弱^[75]、治疗舌咽神经痛^[76]、神经性皮炎^[77]、血管神经性水肿^[78],能够有效调节神经内分泌系统,促进肝脏的新陈代谢,对泌乳素升高具有有效治疗作用^[79],还可以显著缩短勃起潜伏期并能够明显延长射精潜伏期,对于神经性勃起功能性障碍具有很好的治疗效果^[80]。

6.2 中枢神经系统

白头翁皂苷A和白头翁皂苷A₃(0.1、1、10 mg·mL⁻¹)可以减轻氰化钠(NaCN)和葡萄糖缺乏诱导的PC12细胞损伤,抑制其凋亡,具有一定的神经保护作用^[81]。白头翁皂苷A₃(100 mg·kg⁻¹)通过调节AMPA受体(AMPA)和NMDA受体(NMDARs)的功能,增强小鼠海马长期记忆潜力,促进小鼠的空间参考记忆的形成,是一种有待进一步开发的认知增强剂^[82]。白头翁中的活性成分肉桂酸也具有较为明显的神经保护作用,STZ诱导的糖尿病模型会导致小鼠胆碱功能障碍,引发严重的氧化应激反应,从而导致模型小鼠显著的记忆损伤,而肉桂酸(10、20、40 mg·kg⁻¹)可以改善STZ诱导的记忆力减退,发挥神经保护作用^[83]。此外,肉桂酸(100 μ mol·L⁻¹)作为过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)的有效配体,可通过激活PPAR α 显著改善小鼠的记忆力^[84]。

白头翁皂苷还对人类多发性硬化症(MS)具有一定的治疗作用。白头翁皂苷B₄(200 mg·kg⁻¹)能显著抑制脊髓中TNF- α 、IL-6、IL-17的mRNA表达以及STAT3的激活,抑制脊髓的炎症反应。同时,白头翁皂苷B₄(200 mg·kg⁻¹)还能改变消化道菌群,调节相关炎症因子的产生与代谢,从而减轻自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠症状,抑制脊髓的脱髓鞘和炎症浸润,发挥神经保护作用^[85]。白头翁皂苷A₃(100 mg·kg⁻¹)能显著降低EAE小鼠的临床严重程度和脊髓炎症浸润,减少Th17细胞的分化和增殖,在EAE中发挥免疫调节作用,具有成为治疗MS药物的潜力^[86]。

此外,白头翁皂苷B₄对阿尔茨海默病(AD)也具有一定的治疗作用。白头翁中的相关产物肉桂酸可以通过上调主调节器转录因子EB(TFEB)刺激小鼠脑细胞中的溶酶体反应的发生,减少大脑淀粉样蛋白斑块沉积,发挥AD治疗作用^[84]。除此之外,白头翁提取物具有抗神经毒性的防护作用、抗 β -淀粉样蛋白诱导的生长抑制、抗氧化、神经元增殖和改善记忆力作用,多方面改善AD患者的神经功能^[87]。

白头翁皂苷B₄对1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(MPTP)诱导的小鼠帕金森病具有保护作用。其作用机制可能通过降低 α -突触核蛋白表达,升高多巴胺转运蛋白(DAT)和TH糖蛋白对多巴胺神经元发挥保护作用相关。同时,白头翁皂苷在小鼠学习记忆能力、相关炎症因子表达、氧化应激实验中具有较好的改善效果^[88]。

6.3 抗抑郁

白头翁皂苷A₃(60 mg·kg⁻¹)可以抑制慢性社交失败应激导致的颞氨酸CA1途径中 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑-丙酸酯受体介导的神经传递减弱,以及突触谷氨酸受体2(GluA2)缺乏性的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑-丙酸酯受体表达的下调,减轻抑郁症状^[89]。

6.4 抗焦虑、安神

白头翁中含有多种三萜皂苷,包括常春藤素等,还含有毛茛素皂苷和白头翁素,是白头翁素辛辣油的前体。小剂量时,白头翁素可以起到中枢神经系统抑制剂的作用,降低心率和呼吸^[90]。这种抑制能力可能是白头翁治疗焦虑和情绪性过敏的原因之一。

7 其他作用

白头翁皂苷B₄栓剂(每粒5、10、20 mg)对痔疮具有治疗作用,能够降低冰醋酸、巴豆油及细菌所导致的痔疮模型大鼠血液中的白细胞、中性粒细

胞、淋巴细胞以及血清和组织中的IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的水平,发挥治疗急性痔疮的作用^[91]。

白头翁皂苷的酶解产物(0.1、1.0、10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)具有抗皮肤老化的作用,有望将其开发成具有抗老化作用的化妆品^[92]。长期使用含有白头翁提取物的组合物可以增强皮肤的免疫力,改善皮肤的微生态,从而解决皮肤微生态平衡失调的问题^[93]。此外,白头翁皂苷提取物(5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可能通过提高D-半乳糖致衰老小鼠的学习记忆能力,增强免疫功能,提高小鼠血清中抗氧化酶的活性,增强脑组织中端粒酶活性而发挥延缓衰老的作用^[94]。含有白头翁的中药组合物可以激活人体休眠干细胞和延缓衰老^[95]。

8 结语

中医古籍对白头翁早有记载,是常用的传统中药之一,作为临床治疗药物,在我国已有上千年的历史。白头翁中的主要化学成分为三萜皂苷,具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫等活性。本课题组前期对白头翁化学成分及药理活性进行了深入的研究。综合国内外研究现状,对白头翁药理活性进行了综述,发现白头翁具有抗肿瘤、抗炎、抗心血管疾病、抗菌、抗病毒、抗自身免疫性疾病和神经保护作用等药理活性,在临床治疗相关疾病方面具有广阔的应用前景。

然而,白头翁的药理作用研究仍存在一些亟待解决的问题:(1)白头翁含有多种活性成分,这些成分的复杂性增加了药材质量控制和标准化的难度;(2)白头翁神经保护作用的有效部位及作用机制尚有局限性,仍需进一步探索;(3)白头翁具有一定的免疫调节作用,但其通过免疫调节作用发挥治疗疾病的作用机制尚不明确;(4)白头翁有效成分的毒性和安全性研究也不足。

因此,未来可利用现代分离技术分离鉴定白头翁中的主要活性成分,并研究其单独及协同的药理作用。进一步开展以阐明白头翁作用机制为目标的物质基础研究,加强白头翁在调节免疫方面的作用靶点及机制研究。在毒性和安全性方面,进一步对其有效部位进行毒理学研究,包括急性毒性、亚急性毒性和慢性毒性试验,确定其安全剂量范围。建立白头翁药材及其制剂的质量控制标准,包括有效成分的含量测定、杂质分析和稳定性试验,以确保其质量一致性。开发新型给药系统或改进现有提取工艺,以提高活性成分的生物利用度,从而增强药效。系统研究白头翁及其主要活性成分的药动学特性,了解其在体内的吸收、分布、代谢和排泄

过程。通过以上研究,可以进一步提高白头翁的成药性,推动其在现代医药中的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐宁伟,刘云霞,李婧实,等.燕山地区白头翁生境伴生植物资源调查与分析[J].生物资源,2023,45(1):41-51.
Xu N W, Liu Y X, Li J S, et al. Investigation on the associated plant resources of *Pulsatilla chinensis* ecological environments in Yanshan area [J]. Biotic Resour, 2023, 45(1): 41-51.
- [2] 苏晓悦,徐驰,杜鑫,等.白头翁化学成分及其药理作用研究进展[J].中医药信息,2023,40(3):76-82.
Su X Y, Xu C, Du X, et al. Research progress on chemical components and pharmacological actions of *Pulsatilla chinensis* [J]. Chin Med Inform, 2023, 40(3): 76-82.
- [3] 普乔丽,於文博,马丽婷,等.白头翁的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中药材,2021,44(4):1014-1020.
Pu Q L, Yu W B, Ma L T, et al. Research progress on chemical components and pharmacological actions of *Pulsatilla scabra* and prediction analysis of quality markers [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(4): 1014-1020.
- [4] 黄飘.白桦脂酸抑制Wnt通路和抗大肠癌作用的分子机制研究[D].上海:上海中医药大学,2020.
Huang P. Mechanism study of betulinic acid inhibiting Wnt pathway and colorectal cancer [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [5] 李敏,方明治.白头翁皂苷B4、粉防己碱对奥沙利铂耐药的结肠癌细胞的耐药逆转作用及其机制[J].中国癌症杂志,2015,25(1):38-44.
Li M, Fang M Z. Resistance reverse effect of anemoside B4 and tetrandrine on oxaliplatin-resistant human colon cancer cells and the mechanism [J]. China Oncol, 2015, 25(1): 38-44.
- [6] 崔亚茹,王慧玲,陈兰英,等.白头翁皂苷PSA对SW480人结肠癌细胞糖酵解途径关键蛋白及调节因子HIF-1 α 的影响[J].中成药,2019,41(12):2887-2892.
Cui Y R, Wang H L, Chen L Y, et al. Effects of Pulsatilla saponin PSA on key proteins and regulatory factor HIF-1 α in glycolysis pathway of SW480 human colorectal cancer cells [J]. Chin Pat Med, 2019, 41(12): 2887-2892.
- [7] 马成勇,张宝云,邓蓓蕾,等.从CSF1R/STING/TBK1信号调控肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)表型极化探究加味白头翁汤治疗结肠癌的效应机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(17):96-108.
Ma C Y, Zhang B Y, Deng B L, et al. Exploring the effect

- mechanism of modified Baitouweng decoction in the treatment of colorectal cancer from the perspective of CSF1R/STING/TBK1 signaling regulating the phenotypic polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) [J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2023, 29(17): 96-108.
- [8] 李瑗, 陆璐, 胡宗德, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨白头翁汤抗结直肠腺瘤的作用机制 [J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(4): 47-58.
- Li Y, Lu L, Hu Z D, et al. Exploration on mechanism of Baitouweng Decoction against colorectal adenoma based on network pharmacology and experimental validation [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2023, 37(4): 47-58.
- [9] 官紫祎, 陈兰英, 罗颖颖, 等. 白头翁皂苷对NCI-H460细胞增殖、凋亡的影响及其差异表达蛋白筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 49-56.
- Guan Z Y, Chen L Y, Luo Y Y, et al. Effect of saponins in *Pulsatillae Radix* on proliferation and apoptosis of NCI-H460 lung cancer cells and screening of its differentially expressed proteins [J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2019, 25(18): 49-56.
- [10] 王彦儿, 岳文华, 许琼明, 等. 白头翁皂苷D体外抗肺腺癌作用及其机制 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(3): 316-319.
- Wang Y E, Yue W H, Xu Q M, et al. Antitumor effect and mechanism of pulchinenoside D on A549 tumor cells *in vitro* [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2018, 34(3): 316-319.
- [11] Zhang Y L, Bao J L, Wang K, et al. *Pulsatilla* saponin D inhibits autophagic flux and synergistically enhances the anticancer activity of chemotherapeutic agents against HeLa cells [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(8): 1657-1670.
- [12] 赵文通. 白头翁皂苷B3治疗非小细胞肺癌作用及其机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- Zhao W T. Effect and mechanism of *Pulsatilla* saponin B3 on non-small cell lung cancer [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [13] 杨晖, 石宁, 陈晓伟, 等. 白头翁汤通过BUB1/STAT3信号通路抑制食管癌细胞生长 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 10(10): 1-11.
- Yang H, Shi N, Chen X W, et al. Baitouweng decoction inhibits the growth of esophageal cancer cells via BUB1/STAT3 signaling pathway [J]. Chin J Experi Tradit Med Form, 2023, 10(10): 1-11.
- [14] 王凯, 李伟伟, 王佳. 白头翁皂苷D介导AMPK/COX-2通路对食管癌细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 河北医药, 2022, 44(13): 1943-1947.
- Wang K, Li W W, Wang J. Effects of *Pulsatilla* saponin D mediated AMPK/COX-2 pathway on the proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells *in vitro* [J]. Hebei Med J, 2022, 44(13): 1943-1947.
- [15] Yang H, Kim H W, Kim Y C, et al. Cytotoxic activities of naturally occurring oleanane-, ursane-, and lupane-type triterpenes on HepG2 and AGS cells [J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(49): 118-122.
- [16] Duan Y S, Zhang S, Wang L L, et al. Targeted silencing of CXCR4 inhibits epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2016, 12(3): 2055-2061.
- [17] 罗颖颖, 严新, 谢欣序, 等. 白头翁总皂苷及其主要成分抗肿瘤药效及其构效关系的研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 791-796.
- Luo Y Y, Yan X, Xie X X, et al. Study on antitumor effect and its structure-activity relationship of *Pulsatilla* saponin and its major constituents [J]. Mod Chin Med, 2018, 20(7): 791-796.
- [18] Xue S Y, Zhou Y, Zhang J, et al. Anemoside B4 exerts anti-cancer effect by inducing apoptosis and autophagy through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(4): 2580-2589.
- [19] 岳文华, 徐坤, 冯育林, 等. 白头翁皂苷D体外抗肝癌作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(22): 3295-3301.
- Yue W H, Xu K, Feng Y L, et al. Antihepatocarcinoma effect *in vitro* of pulchinenoside D and mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(22): 3295-3301.
- [20] 罗颖颖, 陈兰英, 简晖, 等. 白头翁皂苷调节Bel-7402人肝癌异体移植瘤裸鼠能量代谢的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 973-977.
- Luo Y Y, Chen L Y, Jian H, et al. Regulation of saponins from *Pulsatilla chinensis* on energy metabolism of Bel-7402 xenograft in nude mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(7): 973-977.
- [21] 邹晓静, 郝燕燕, 胡一迪, 等. 白头翁皂苷A通过调控miR-24-3p/RNF2的表达影响乳腺癌细胞增殖及放射敏感性 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(5): 865-870.
- Zou X J, Hao Y Y, Hu Y D, et al. *Pulsatilla* saponin A affects proliferation and radiosensitivity of breast cancer cells by regulating miR-24-3p/RNF2 expression [J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(5): 865-870.
- [22] 任楠楠, 段海霞, 张建彬. Notch信号通路介导白头翁皂苷B4抗子宫颈癌作用及机制研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(5): 705-708.
- Ren N N, Duan H X, Zhang J B. Study on Notch signaling pathway for mediating anti-cervical cancer effect of anemoside B4 and its mechanism [J]. Chongqing Med, 2020, 49(5): 705-708.
- [23] 王彤. 白头翁皂苷A诱导急性髓系白血病细胞分化及

- 其作用机制的初步研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- Wang T. Differentiation-inducing effects and molecular mechanism of *Pulsatilla* saponin A on acute myeloid leukemia cells [D]. Suzhou: Soochow University, 2015.
- [24] 周盈盈. 白头翁皂苷A诱导多发性骨髓瘤凋亡及分化的初步研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- Zhou Y Y. *Pulsatilla* saponin A induces apoptosis and differentiation of multiple myeloma cells *in vitro* [D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
- [25] 庞淼, 彤小聪, 蔡春娥. 白头翁皂苷D对胶质瘤细胞转移和凋亡的影响及机制研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(6): 587-594.
- Pang M, Rong X C, Cai C E. *Pulsatilla* saponin D regulates the invasion, migration and apoptosis of glioma cells U251MG by targeting c-MET [J]. J Int Neurol Neurosurg, 2020, 47(6): 587-594.
- [26] 吴淼林, 罗颖颖, 严新, 等. 白头翁皂苷对B16-F10黑色素瘤荷瘤小鼠炎症因子的影响及机制初步研究 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1609-1614.
- Wu M L, Luo Y Y, Yan X, et al. Effect of *Pulsatilla* saponin on inflammatory factors in B16-F10 melanoma-bearing mice and its mechanism [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(6): 1609-1614.
- [27] Liu Q, Chen W C, Jiao Y, et al. *Pulsatilla* saponin A, an active molecule from *Pulsatilla chinensis*, induces cancer cell death and inhibits tumor growth in mouse xenograft models [J]. J Surg Res, 2014, 188(2): 387-395.
- [28] 潘炜娟, 丁玲. 不同浓度白头翁皂苷对口腔鳞癌细胞增殖、迁移和钙蛋白酶1、E-cadherin、N-cadherin蛋白的影响 [J]. 中国药师, 2018, 21(6): 984-988.
- Pan W J, Ding L. Effects of pulchinenoside at different concentrations on the proliferation and migration of squamous cell carcinoma cells and calpain 1, E-cadherin, N-cadherin protein [J]. China Pharmacist, 2018, 21(6): 984-988.
- [29] 胡建生, 王雯, 杨雪亮, 等. 基于RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路探讨白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜愈合的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 10(17): 1-8.
- Hu J S, Wang W, Yang X L, et al. Effect of Baitouweng decoction on intestinal mucosal healing in mice with ulcerative colitis based on RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2024, 10(17): 1-8.
- [30] 刘伟, 刘又前, 蒋翠花, 等. 基于Notch信号通路研究白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏液屏障的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5257-5266.
- Liu W, Liu Y Q, Jiang C H, et al. Protective effect of Baitouweng Decoction on intestinal mucus barrier in mice with ulcerative colitis based on Notch signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(16): 5257-5266.
- [31] Wei P, He Q Z, Liu T T, et al. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by suppressing leucine-related mTORC1 signaling and reducing oxidative stress [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 116095.
- [32] Miao Z W, Chen L P, Feng H, et al. Baitouweng decoction ameliorates ulcerative colitis in mice partially attributed to regulating Th17/treg balance and restoring intestinal epithelial barrier [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 531117.
- [33] Niu C, Hu X L, Yuan Z W, et al. *Pulsatilla* decoction improves DSS-induced colitis via modulation of fecal-bacteria-related short-chain fatty acids and intestinal barrier integrity [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300: 115741.
- [34] 蒋晓娟, 王亚东, 孙娟, 等. 白头翁汤正丁醇提取物通过激活BMP信号通路治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1762-1773.
- Jiang X J, Wang Y D, Sun J, et al. Mechanism of n-butanol extract of *Pulsatilla* Decoction in treating ulcerative colitis by activating BMP signaling pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(7): 1762-1773.
- [35] Feng W, Zhang Y, Zhang Y W, et al. Anemoside B4 ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis through inhibiting NLRP3 inflammasome and modulating gut microbiota [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 963: 176164.
- [36] Ma H M, Zhou M J, Duan W B, et al. Anemoside B4 prevents acute ulcerative colitis through inhibiting of TLR4/NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 87: 106794.
- [37] 孙洁, 史肖华, 李彩云, 等. 白头翁皂苷B4基于调节巨噬细胞极化对小鼠溃疡性结肠炎的影响 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(7): 27-31.
- Sun J, Shi X H, Li C Y, et al. Influence of anemoside B4 on ulcerative colitis in mice based on regulation of macrophage polarization [J]. China Med Her, 2023, 20(7): 27-31.
- [38] 李艳红, 邓礼荣, 黄常殷, 等. 一种用于治疗溃疡性结肠炎的联合用药物组合物: 中国, CN115844911A [P]. 2023-03-28.
- Li Y H, Deng L R, Huang C Y, et al. A combined pharmaceutical composition for treating ulcerative colitis: China, CN115844911A [P]. 2023-03-28.
- [39] Xiang S L, Wang M J, Chen X P. 23-hydroxybetulinic acid, A natural compound, alleviates DSS-induced colitis by regulating NF- κ B signaling [J]. Int J Drug Discov Pharmacol, 2023: 2(1):18-28.

- [40] Zha Z X, Lin Y, Wang K X, et al. Hederacoside C ameliorates colitis via restoring impaired intestinal barrier through moderating S100A9/MAPK and neutrophil recruitment inactivation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(1): 105-119.
- [41] 韩力, 黄学石. 皂苷衍生物在制备用于治疗 and 预防溃疡性结肠炎药物中的用途、制备方法及应用: 中国, CN115998754A [P]. 2023-04-25.
Han L, Huang X S. Use, preparation method and application of saponin derivatives in the preparation of drugs for treating and preventing ulcerative colitis: China, CN115998754A [P]. 2023-04-25.
- [42] He J, Yuan R, Cui X L, et al. Anemoside B4 protects against *Klebsiella pneumoniae*- and influenza virus FM1-induced pneumonia via the TLR4/Myd88 signaling pathway in mice [J]. Chin Med, 2020, 15: 68.
- [43] Han S, Yuan R, Cui Y S, et al. Hederasaponin C alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury *in vivo* and *in vitro* through the PIP2/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Front Immunol, 2022, 13: 846384.
- [44] Ma H M, Zhou Z Y, Chen L Y, et al. Anemoside B4 prevents chronic obstructive pulmonary disease through alleviating cigarette smoke-induced inflammatory response and airway epithelial hyperplasia [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154431.
- [45] 王玲玲, 陈兰英, 马惠苗, 等. 白头翁皂苷B4通过调节IL-12/STAT4和IL-4/STAT6信号通路改善COPD大鼠的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3660-3671.
Wang L L, Chen L Y, Ma H M, et al. Study on effect of anemoside B4 in improving COPD rats by regulating IL-12/STAT4 and IL-4/STAT6 signaling pathways [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(14): 3660-3671.
- [46] 李晗, 赵伟, 龚新记, 等. 白头翁皂苷B4对慢性哮喘大鼠肺组织氧化应激水平及TGF- β 1/p38MAPK信号通路的影响 [J]. 职业与健康, 2022, 38(21): 2899-2904.
Li H, Zhao W, Gong X J, et al. Impacts of *Pulsatilla* saponin B4 on oxidative stress level and TGF- β 1/p38MAPK signaling pathway in lung tissue of chronic asthmatic rats [J]. Occup Health, 2022, 38(21): 2899-2904.
- [47] 张成义, 唐丽莉, 孙晶波, 等. 白头翁总苷平喘作用的试验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(2): 137-139.
Zhang C Y, Tang L L, Sun J B, et al. Experimental study on antiasthmatic effect of total glycosides of *Pulsatilla chinensis* [J]. Chin J Gerontol, 2009, 29(2): 137-139.
- [48] Jung D H, Lee A M, Hwang Y H, et al. Therapeutic effects of *Pulsatilla koreana* Nakai extract on ovalbumin-induced allergic rhinitis by inhibition of Th2 cell activation and differentiation via the IL-4/STAT6/GATA3 pathway [J]. Biomedecine Pharmacother, 2023, 162: 114730.
- [49] Han S, Li S Y, Li J L, et al. Hederasaponin C inhibits LPS-induced acute kidney injury in mice by targeting TLR4 and regulating the PIP2/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5974-5990.
- [50] Gong Q, He L L, Wang M L, et al. Anemoside B4 protects rat kidney from adenine-induced injury by attenuating inflammation and fibrosis and enhancing podocin and nephrin expression [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 8031039.
- [51] 侯燕. 白头翁皂苷通过NALP3炎性体信号通路抑制大鼠痛风性关节炎急性发作的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
Hou Y. Inhibitory effect of *Pulsatilla* saponins on acute gouty arthritis in rats via NALP3 inflammatory body signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- [52] 吕尚. 基于代谢组学的白头翁皂苷B4抗痛风性关节炎(GA)机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
Lv S. Study on the mechanism of pulchinenoside B4 anti-gouty arthritis (GA) based on metabolomics [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [53] 任宏生. 一种治疗脓毒症的药物及其制备方法: 中国, CN108272971A [P]. 2018-07-13.
Ren H S. A medicine for treating sepsis and a preparation method thereof: China, CN108272971A [P]. 2018-07-13.
- [54] 余冬. 白头翁皂苷B4治疗脓毒症大鼠肝损伤作用及机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
Yu D. Mechanism of action research of anemoside B4 in the treatment of liver injury in rats with sepsis [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [55] Gong Q, Yin J L, Wang M L, et al. Anemoside B4 exerts hypoglycemic effect by regulating the expression of GLUT4 in HFD/STZ rats [J]. Molecules, 2023, 28(3): 968.
- [56] Dong F, Pu Y H, Lv Y F, et al. Protective effect of *Pulsatilla* saponin A on acute myocardial infarction via miR-24-3p/p16 [J]. Toxicol Mech Methods, 2022, 32(1): 27-36.
- [57] 高红伟, 苑仁祎坤, 杨世林. 白头翁皂苷组合在制备治疗动脉粥样硬化的药物中的应用: 中国, CN 114931582A [P]. 2022-08-23.
Gao H W, Yuan R Y K, Yang S L. Application of *Pulsatillae* saponin composition in the preparation of medicine for treating atherosclerosis: China, CN 114931582A [P]. 2022-08-23.
- [58] 王伟, 刘斌, 郭淑贞, 等. 白头翁的新用途: 中国, CN 109419864A [P]. 2019-03-05.

- Wang W, Liu B, Guo S Z, et al. New Uses of Pulsatilla: China, CN109419864A [P]. 2019-03-05.
- [59] 陈婧. 一种治疗病毒性心肌炎中药制剂: 中国, CN 105477110A [P]. 2016-04-13.
- Chen J. A Chinese medicine preparation for treating viral myocarditis: China, CN105477110A [P]. 2016-04-13.
- [60] 段强军, 戴一, 黄茸茸, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨白头翁汤通过 IL-23/IL-17 轴对外阴阴道念珠菌病的治疗作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 21(59): 1-11.
- Duan Q J, Dai Y, Huang R R, et al. Study on the therapeutic effect of Baitouweng decoction on vulvovaginal candidiasis via IL-23/IL-17 axis based on network pharmacology and animal experiments [J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 21(59): 1-11.
- [61] 葛冰. 复方白头翁颗粒的研制及其药效学研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2015.
- Ge B. Preparation and pharmacodynamic study of compound *Pulsatilla chinensis* Granule [D]. Beijing: China Agricultural University, 2015.
- [62] 吕子敏, 邓丽, 廖芳. 原白头翁素对铜绿假单胞菌群体感应系统调控的毒力因子表达量的影响 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 155-159.
- Lü Z M, Deng L, Liao F. Effect of protoanemonin on expression of virulence factors regulated by quorum sensing system of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Drugs Clin, 2013, 28(2): 155-159.
- [63] 时维静, 路振香, 李立顺. 白头翁不同提取物及复方体外抑菌作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 166-168.
- Shi W J, Lu Z X, Li L S. Experimental study on bacteriostasis of different extracts and compounds of *Pulsatilla chinensis* *in vitro* [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2006, 13(3): 166-168.
- [64] Kang N X, Zou Y, Liang Q H, et al. Anemoside B4 inhibits enterovirus 71 propagation in mice through upregulating 14-3-3 expression and type I interferon responses [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 977-991.
- [65] Xiao M Y, Luo R H, Liang Q H, et al. Anemoside B4 inhibits SARS-CoV-2 replication *in vitro* and *in vivo* [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(1): 106-112.
- [66] 张瑞, 车萍, 郑志娟, 等. 一种中药组合发酵物醇提成分的制备方法和应用: 中国, CN108272875A [P]. 2018-07-13.
- Zhang R, Che P, Zheng Z J, et al. Preparation method and application of alcohol-extracted components of traditional Chinese medicine combination fermentation products: China, CN108272875A [P]. 2018-07-13.
- [67] Yao D C, Vlessidis A G, Gou Y L, et al. Chemiluminescence detection of superoxide anion release and superoxide dismutase activity: Modulation effect of *Pulsatilla chinensis* [J]. Anal Bioanal Chem, 2004, 379(1): 171-177.
- [68] 李佑朗, 苑仁祎坤, 王琴琴, 等. 白头翁皂苷 B₄ 对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病的治疗作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1169-1174.
- Li J L, Yuan R, Wang Q Q, et al. Therapeutic effect and mechanism of anemoside B₄ on imiquimod-induced psoriasis in mice [J]. Drugs Clin, 2022, 37(6): 1169-1174.
- [69] 高红伟, 杨世林, 苑仁祎坤, 等. 白头翁皂苷 B₄ 在制备治疗或预防银屑病的药物的用途: 中国, CN 114159453A [P]. 2022-03-11.
- Gao H W, Yang S L, Yuan R Y K, et al. Use of Pulsatilla saponin B₄ in the preparation of drugs for treating or preventing psoriasis: China, CN114159453A [P]. 2022-03-11.
- [70] 高红伟, 苑仁祎坤, 杨世林. 白头翁皂苷组合物及其在制备治疗皮肤病的药物中的应用: 中国, CN114796248 A [P]. 2022-07-29.
- Gao H W, Yuan R Y K, Yang S L. Pulsatilla saponin composition and its application in preparing medicine for treating skin diseases: China, CN114796248A [P]. 2022-07-29.
- [71] 许琼明, 刘艳丽, 李恒, 等. 一种白头翁皂苷 B₄ 衍生物及其制备方法与应用: 中国, CN117567543A [P]. 2024-02-20.
- Xu Q M, Liu Y L, Li H, et al. A Pulsatilla saponin B₄ derivative and its preparation method and application: China, CN117567543A [P]. 2024-02-20.
- [72] 高红伟, 杨世林, 苑仁祎坤. 白头翁皂苷提取物在制备治疗自身免疫疾病的药物的应用: 中国, CN114848661 A [P]. 2022-08-05.
- Gao H W, Yang S L, Yuan R Y K. Application of Pulsatilla saponin extract in the preparation of drugs for treating autoimmune diseases: China, CN114848661A [P]. 2022-08-05.
- [73] Guo C L, Yue Y F, Wang B J, et al. Anemoside B₄ alleviates arthritis pain via suppressing ferroptosis-mediated inflammation [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(4): e18136.
- [74] 罗丰兵. 一种治疗坐骨神经痛的药物组合物: 中国, CN109200106A [P]. 2019-01-15.
- Luo F B. A pharmaceutical composition for treating sciatica: China, CN109200106A [P]. 2019-01-15.
- [75] 马洪星. 治疗神经衰弱的中药组合物: 中国, CN 108066592A [P]. 2018-05-25.
- Ma H X. Chinese medicine composition for treating neurasthenia: China, CN108066592A [P]. 2018-05-25.
- [76] 卢正兵. 一种治疗舌咽神经痛的中药: 中国, CN107510801A [P]. 2017-12-26.

- Lu Z B. A traditional Chinese medicine for treating glossopharyngeal neuralgia: China, CN107510801A [P]. 2017-12-26.
- [77] 王璐. 一种治疗神经性皮炎的中药及其制备方法: 中国, CN105031526A [P]. 2015-11-11.
- Wang L. A traditional Chinese medicine for treating neurodermatitis and its preparation method: China, CN105031526A [P]. 2015-11-11.
- [78] 孙晶伟. 一种治疗血管神经性水肿的中药制剂: 中国, CN104352896A [P]. 2015-02-18.
- Sun J W. A Chinese medicine preparation for treating angioedema: China, CN104352896A [P]. 2015-02-18.
- [79] 张会东. 一种抗泌乳素的中药: 中国, CN105535832A [P]. 2016-05-04.
- Zhang H D. An anti-prolactin Chinese medicine: China, CN105535832A [P]. 2016-05-04.
- [80] 赵宇. 一种治疗雄性勃起功能障碍的药组合物及其用途: 中国, CN104548055A [P]. 2015-04-29.
- Zhao Y. A medicinal composition for treating male erectile dysfunction and its use: China, CN104548055A [P]. 2015-04-29.
- [81] Gao X D, Ye W C, Yu A C, et al. Pulsatilloside A and anemoside A3 protect PC12 cells from apoptosis induced by sodium cyanide and glucose deprivation [J]. *Planta Med*, 2003, 69(2): 171-174.
- [82] Ip F C, Fu W Y, Cheng E Y, et al. Anemoside A3 enhances cognition through the regulation of synaptic function and neuroprotection [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(8): 1877-1887.
- [83] Hemmati A A, Alboghobeish S, Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3): 257-267.
- [84] Chandra S, Roy A, Jana M, et al. Cinnamic acid activates PPAR α to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 379-395.
- [85] Zou M, Chen F J, Deng L R, et al. Anemoside B4 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating inflammatory responses and the gut microbiota [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931: 175185.
- [86] Ip F C F, Ng Y P, Or T C T, et al. Anemoside A3 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating T helper 17 cell response [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0182069.
- [87] 崔元洛, 韩昌均, 徐祯优, 等. 有效用于脑功能的白头翁属提取物: 中国, CN101137389A [P]. 2008-03-05.
- Cui Y L, Han C J, Xu Z Y, et al. Pulsatilla extract effective for brain function: China, CN101137389A [P]. 2008-03-05.
- [88] 高红伟, 苑仁祎坤, 杨世林. 白头翁皂苷在制备预防和/或治疗神经退行性疾病的药物中的应用: 中国, CN116440146A [P]. 2023-07-18.
- Gao H W, Yuan R Y K, Yang S L. Application of pulsatilla saponins in the preparation of drugs for preventing and/or treating neurodegenerative diseases: China, CN116440146A [P]. 2023-07-18.
- [89] Wang C M, Lin Z H, Lin Z Q, et al. Anemoside A3 rapidly reverses depression-like behaviors and weakening of excitatory synaptic transmission in mouse models of depression [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(1): 37-50.
- [90] Martin M L, Ortíz de Urbina A V, Montero M J, et al. Pharmacologic effects of lactones isolated from *Pulsatilla alpina* subsp. *apiifolia* [J]. *J Ethnopharmacol*, 1988, 24(2/3): 185-191.
- [91] 张琛伟, 许琼明, 高红伟, 等. 白头翁皂苷B₄栓剂治疗大鼠痔疮的药效学研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 853-863.
- Zhang C W, Xu Q M, Gao H W, et al. Study on pharmacodynamics of anemoside B₄ suppository in treatment of rats with hemorrhoid [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(5): 853-863.
- [92] 安家彦, 王东明, 刘春莹, 等. 白头翁皂苷酶解产物促进皮肤纤维芽细胞的胶原蛋白合成 [J]. *大连工业大学学报*, 2013, 32(2): 79-81.
- An J Y, Wang D M, Liu C Y, et al. A collagen synthesis improved by hydrolysate of pulsatilla saponins in fiber buds cells [J]. *J Dalian Polytech Univ*, 2013, 32(2): 79-81.
- [93] 陈娟, 梁锦明, 陈爱媚. 一种敏感肌屏障修复的组合物及其在护肤品中的应用: 中国, CN112891271A [P]. 2021-06-04.
- Chen J, Liang J M, Chen A M. A composition for repairing sensitive skin barrier and its application in skin care products: China, CN112891271A [P]. 2021-06-04.
- [94] 高红伟, 杨世林. 白头翁皂苷组合物及其在制备抗衰老的食品或药物中的应用: 中国, CN114869899A [P]. 2022-08-09.
- Gao H W, Yang S L. Pulsatilla saponin composition and its application in the preparation of anti-aging food or medicine: China, CN114869899A [P]. 2022-08-09.
- [95] 罗臻坤. 一种激活人体休眠干细胞、延缓衰老的中药组合物: 中国, CN102716338A [P]. 2012-10-10.
- Luo Z K. A Chinese medicine composition for activating dormant human stem cells and delaying aging: China, CN102716338A [P]. 2012-10-10.

[责任编辑 刘东博]