

商陆的研究进展

吕瑞华¹, 冯 昭¹, 马添翼¹, 吕蕊花¹, 高 静², 彭 亮², 张 岗^{2*}

1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西 西安 712046

2. 陕西中医药大学药学院 陕西省秦岭中草药应用开发工程技术研究中心, 陕西 西安 712046

摘 要: 查阅本草和国内外相关文献, 从商陆本草考证、真伪鉴定、炮制、成分与药理、临床研究及工农业资源开发等方面进行归纳总结。本草考证表明历代古籍有商陆或当陆或章陆等名称, 其功效为外敷痈肿疮毒、内服利尿消肿, 产地由西北向东南转移; 商陆根具备同心环异常结构, 有别于常见 8 种混伪品。商陆主要以醋制法进行减毒增效炮制。商陆主要有效成分为三萜皂苷、多糖和抗病毒蛋白 (PAPs), 具有利尿泻下、改善肾脏、肝脏、呼吸道炎症和神经性炎症疾病的作用, 及抗菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性。临床主要用于组方治疗肝硬化腹水、肾病综合征等, 外敷治疗便秘。商陆还在植物抗病、抗虫、环境修复等方面有重要应用价值, 为该药用资源的合理开发和综合利用提供支持。

关键词: 商陆; 本草; 商陆皂苷; 鉴定; 核糖体失活蛋白

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)18-4798-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.025

Research progress of *Phytolaccae Radix*

LV Rui-hua¹, FENG Zhao¹, MA Tian-yi¹, LV Rui-hua¹, GAO Jing², PENG Liang², ZHANG Gang²

1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. College of Pharmacy and Shaanxi Qinling Application Development and Engineering Center of Chinese Herbal Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

ABSTRACT: This paper summarizes the herbal textual research, authenticity identification, processing, composition and pharmacology, clinical studies, industry and agriculture resources development of *Phytolaccae Radix* based on the ancient herbology works and references. The herbal textual research showed that *Phytolaccae Radix* had different names like Shanglu or Danglu or Zhanglu. The effects are external application of carbuncle, swelling and sore toxin, internal administration of diuretic and hydroncus. The main producing area is transferred from northwest to southeast. The root has the abnormal structure of concentric ring, which is different from the eight kinds of common adulterants. It is mainly processed with vinegar to reduce toxicity and increase efficacy. Triterpenoid saponins, polysaccharides and pokeweed antiviral proteins (PAPs) are the main effective components of *Phytolaccae Radix*, which have the functions of diuresis and diarrhea, improving inflammation of kidney, liver, respiratory tract and neuroinflammatory diseases, as well as antibacterial, antiviral, antitumor and other pharmacological activities. It is mainly used for the treatment of cirrhosis ascites, nephrotic syndrome and external application for the treatment of constipation clinically. *Phytolaccae Radix* has important application value in plant disease resistance, insect resistance and environmental restoration. The clinical efficacy of *Phytolaccae Radix* is clear and it has made important progress in the research of components, pharmacology, industrial and agricultural resources development, which provides support for the rational development and comprehensive utilization of it.

Key words: *Phytolaccae Radix*; Chinese materia medica; esculentoside; identification; ribosome inactivating protein

商陆属 *Phytolacca* L. 是商陆科中唯一一个世界性分布的属, 包含 35 个种, 主要分布在温、热带地区, 绝大部分种见于南美洲, 行如杂草状大

树, 少数种见于非洲和亚洲, 亚洲种都是草本宿根植物, 我国有 4 个广布种, 分别为商陆 *P. acinosa* Roxb.、垂序商陆 *P. americana* L.、日本

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 陕西中医药大学科研培育项目 (2017PY32); 陕西中医药大学“秦药”品质评价及资源开发学科创新团队项目 (2019-QN01); 陕西中医药大学“思邈青年学者”项目; 陕西省高校青年杰出人才支持计划项目; 咸阳市中青年科技领军人才项目; 2019 年医疗服务与保障能力提升补助资金项目 (中医药事业传承与发展部分第四次全国中药资源普查项目) (财社【2019】39 号)

作者简介: 吕瑞华, 博士, 实验师, 研究方向为中药资源学; E-mail: ruihualv@qq.com。

***通讯作者** 张 岗, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药资源与分子生药学。Tel/Fax: (029)38185165; Email: jay_gumling2003@aliyun.com

商陆 *P. japonica* Makino、多雄蕊商陆 *P. polyandra* Batalin^[1]。其中，商陆或垂序商陆的干燥根作为中药商陆^[2]药用历史悠久，为历版《中国药典》所收载，苦，寒；有毒，具有逐水消肿、通利二便、解毒散结的功效，主水肿胀满、二便不通、癥瘕、痲痹、瘰癧、疮毒^[3-4]。作为一种常见中药，商陆及其制剂的用途十分广泛，临床上对利尿泻下及皮肤炎症等有着显著的疗效^[5]。本文从商陆的本草考证、真伪鉴定、炮制、化学成分、药理作用、临床研究及工农业领域的研究等方面进行归纳总结，期望为其进一步的研究和开发利用提供参考。

1 商陆的本草考证

1.1 名称考证

商陆最早记载于《神农本草经》^[6]：“商陆，味辛，平。主水胀痲痹，熨除癰肿，杀鬼精物。一名葛根，一名夜呼。生川谷。”据吴普等述，孙星衍等撰的《神农本草经》中整理：《说文》：“■草，枝枝相值，叶叶相当。”《广雅》云：“常蓼，马尾，商陆也。”《尔雅》云：“蓬蘽，马尾。”郭璞云：“今关西亦呼为蓬，江东为当陆。”《周易》夬云：“苞陆，夬夬。”郑元云：“苞陆、商陆也。盖蓬即■俗字；商即■假音^[6]。”《神农本草经辑注》中整理：《尔雅·释草》邢昺疏引《本草》作商陆。《万安方》卷五十九作商陆。有辑本作商陆。一名葛根，《证类》各本，《千金翼》卷三，《本草和名》卷上均同。《尔雅·释草》郭璞注引《本草》：别名蓬。有辑本将?讹葛。有辑本将‘葛’作‘■’。按‘葛’为‘■’之异写。假为商。《广韵》：“■音汤，与蓬同。”《尔雅》邢疏引《本草》：“一名荡根，一名夜呼^[7]。”

据唐慎微《证类本草》中记载，《药性论》云：“当陆，使，忌犬肉，味甘，有大毒。能泻十种水病，喉痹不通，薄切醋熬，喉肿处外傅之瘥。”日华子云：“白章陆，味苦，冷，得大蒜良。通大小肠，泻蛊毒，堕胎，肿毒，傅恶疮。赤者有毒。”雷公云：“凡使，勿用赤菖，缘相似。其赤菖花、茎有消筋肾之毒，故勿饵。章陆花白，年多后仙人采之用作脯，可下酒也。”《千金髓》：“治水气浮肿。白菖六两，取汁半合，和酒半升，看大小相度与服，当利下水瘥。”《经验方》：“治水疾。樟柳去粗皮，薄切暴干为末，用黄颡鱼三头，大蒜三瓣，绿豆一合，以水一大碗同煮，豆烂为度。先将豆任意吃了，却以汁调药末一钱匕，其水化为清

气消^[8]。”

宋代苏颂《本草图经》^[9]曰：“商陆，俗名章柳根，生咸阳山谷。今处处有之，多生于人家园圃中。春生苗，高三、四尺；叶青如牛舌而长；茎青赤，至柔脆；夏秋开红紫花，作朵；根如芦菔而长。八月、九月内采根，暴干。其用归表。古方术家多用之，亦可单服。五月五日采根，竹蓐盛，挂屋东北角，阴干百日，捣筛，并华水调服。云神仙所秘法。”《本草纲目（金陵本）新校注》^[10]中言“时珍曰：此物能逐荡水气，故曰蓬蘽。讹为商陆，又讹为当陆，北音讹为章柳。或云枝枝相值，叶叶相当，故曰当陆，或云多当陆路而生也。”

故而商陆之名来源悠久，主要有菖陆、蓬蘽、商陆、章陆等，虽然有白菖之类变化较大的名称，但根据外形描述及治疗症状皆可推断为现代商陆科商陆属植物。

1.2 功用考证

东晋·葛洪《肘后备急方》^[11]载有商陆利尿消肿，除“商陆羊肉方”“商陆酒渍方”等外，还有“商陆方”单一方剂，且有“商陆二升，以酒三升，渍三宿”“商陆根一斤，刮去皮，薄切之，煮令烂”等炮制方法。陶弘景《名医别录》^[12]云：“味酸，有毒。主治胸中邪气，水肿，痿痹，腹满洪直，疏五脏，散水气。”

宋·苏颂《本草图经》^[9]详细记载“喉中卒披毒气攻痛者，切根炙令热，隔布熨之，冷辄易，立愈（商陆解毒止痛熨）。其花，主人心昏塞，多忘喜误，取花阴干百日，捣末，日暮水服方寸匕，卧思念所欲事，即于眼中自觉（商陆花散）。 ”

《证类本草》记载：“《孙真人食忌》：主一切热毒肿。章陆根和盐少许傅之，日再易。《外台秘要》治水气。商陆根白者去皮，切如小豆许，一大盏，以水三升，煮取一升已上。烂即取粟米一大盏煮成粥^[8]。”

据《本草汇言》中记载，明·陈廷采《撮要便览本草蒙筌》：“其味酸辛，其行类人，行水消毒，其效如神，斯言尽之矣。”明·李士材曰：“商陆行水，有排山倒海之势，胃弱者痛禁；赤者捣烂，敷毒拔疗，入麝香少许，贴脐亦能利便消肿。”《外台秘要》云：“治水气肿满，喘不能卧。”明·沈存仁稿：“治腹满胀急不得卧，喘息上攻心胸两旁肋肋胀痛，或累块涌起。”《摘玄方》^[13]：“治小儿将痘，欲出不得出，发热腹胀痛，怒气不安。”

古籍记载商陆主要用于利尿消肿、痈肿疮毒等症，分外敷和内服 2 种用药方式，这与其现代临床应用并无二致。另外，在有些典籍中出现商陆有赤白两色，分别为有毒无毒的描写。南北朝《雷公炮炙论》：“凡使，勿用赤菖。缘相似，其赤菖花、茎有消筋肾之毒，故勿饵。章陆花白，年多后仙人采之用作脯，可下酒也^[8]。”《梅师方》“商陆白者妙”，《千金髓》“白菖”^[8]，《外台秘要》“根白者”，《新修本草》：“此有赤白二种，白者入药，用赤者见鬼神，甚有毒，但贴肿外用，若服之伤人，乃至痢血不已而死也^[14]。”还根据内服、外敷的用法认为，白者适合内服，赤者适合外敷。李士林“赤者捣烂”，周志林《本草用法研究》：“白走气，赤走血，泄水随同，惟赤者可外敷痈肿耳^[4]。”课题组对陕西关中地区野生商陆的 DNA 条形码研究（未发表数据），发现红色或白色商陆在分子水平上都属于商陆属商陆，颜色的变化应该与其不同生育期有关，这与《中华本草》“按商陆之茎、枝、花色等确有赤、白之分，花色通常初白而后红，但在植物分类上均属同种”的说法一致^[4]。至于出现的毒副作用，可能与炮制方法未曾规范、用量过大、来源不可靠（可能用了混伪品）等有关，也可能与商陆本身的药性“苦寒”有关。商陆性味演变的本草考证指出商陆的“性”由“平”向“寒”，商陆的“味”由“酸”“辛”向“苦”转变的过程，且两者演变时间一致^[15]。

1.3 产地考证

陶弘景《名医别录》^[12]：“如人形者，有神。生咸阳。”唐·《新修本草》^[14]：“一名荡根，一名夜呼。生咸阳川谷。”宋·苏颂《本草图经》^[9]：“商陆，俗名章柳根，生咸阳山谷。”明·《本草品汇精要》^[16]记载“生咸阳川谷，今处处有之，多生人家园圃中，（道地）并州凤翔府。”《本草图经研究》中绘有凤翔府商陆和并州商陆的图像，均为直立花序，凤翔府商陆较并州商陆根部粗壮，与当今商陆形象一致^[9]，见图 1。明代并州现位于山西太原地区，咸阳、凤翔府自古都位于陕西关中地区。我国目前商陆主产于河南、安徽、湖北等地，其他多数地区亦产，但多自产自销^[4]。这表明商陆的主产地从古至今有了一些变化，向东南转移，这或与经济中心的转移趋于一致也或与生态环境变迁有关。

2 商陆的真伪鉴别

中药鉴定是保证临床用药的基石。然而，根及



图 1 《本草图经研究》中的商陆插图

Fig. 1 Illustration of *Phytolacca Radix* plants in study of Ben Cao Tu Jing

根茎类中药材众多、外形相似，给中药材的真伪鉴定提出了挑战。目前，商陆常见的混伪品有 8 种（表 1），真伪鉴定主要依据传统性状鉴定，即根据商陆根的多个凹凸不平的同心环异常结构、显微鉴定根据无限外韧型维管束、理化鉴定通过检查三萜皂苷等将正品及其混伪品区别开来^[3-4]，但对专业性和经验要求较高。目前 DNA 条形码技术是一种新型的中药材分子生物学鉴定方法，通过比较物种中的一段标准 DNA 片段，对物种进行快速、准确地识别和鉴定。近年来，这一方法因其可重复性强、受限制因素少而得到快速发展及广泛应用^[19]。此外，商陆也经常利用冒充其他药材，如商陆种子冒充蓼科植物红蓼 *Polygonum orientale* L. 的果实水红仙子^[21]，商陆根冒充人参 *Panax ginseng* C. A. May.^[22]。

3 商陆的现代炮制研究

自秦汉《神农本草经》首次记载，南北朝《名医别录》最早出现商陆“味酸，有毒^[12]。”。20 世纪 80、90 年代，原思通等^[23]发现从汉代出现的“熬”，到后来的蒸、焙、浸、炒、煮、醋炙、酒制等，加热是影响商陆毒性和效用的关键因素；在清代以后，其他方法逐渐被醋制法所取代。到了现代，“去皮”也被历代药典的“除去杂质，洗净”所代替。《中国药典》2015 年版记录的商陆饮片炮制方法为“除去杂质，洗净，润透，切厚片或块，干燥”，醋制法为“每 100 kg 商陆，用醋 30 kg”^[2]。

我国学者就商陆毒性成分及炮制降毒开展相关研究。张程超^[24]通过建立小鼠肠道腹泻模型及人结肠癌细胞 HT-29 细胞模型，鉴定出商陆主要毒性为商陆皂苷乙（esculentoside B, Es B）和商陆皂苷丙（esculentoside C, Es C），后者毒性最强；同时，采用 HPLC-ELSD 分析了商陆生品经醋制后 Es B 的

表 1 商陆的混伪品
Table 1 Adulterants of *Phytolaccae Radix*

混伪品	其他名称	植物分类	拉丁名	文献
紫茉莉	胭脂花(根); 粉豆花; 状元花; 野丁香	紫茉莉科紫茉莉属	<i>Mirabilis jalapa</i> L.	17
闭鞘姜	广州商陆; 水蕉花; 老妈妈拐棍	姜科闭鞘姜属	<i>Costus speciosus</i> (Koen.) Smith	18
野牡丹	山石榴; 鼯牙兰	野牡丹科野牡丹属	<i>Melastoma candidum</i> D. Don in Mem.	19
山莨菪	樟柳; 唐古特莨菪	茄科山莨菪属	<i>Anisodus tanguticus</i> Pascher	
北丝石竹	草原石头花; 草原霞草	石竹科石头花属	<i>Gypsophila davurica</i> Turcz. ex Fenzl.	20
霞草	长蕊石头花; 长蕊丝石竹	石竹科石头花属	<i>Gypsophila oldhamiana</i> Miq.	
三分三		茄科山莨菪属	<i>Anisodus acutangulus</i> C. Y. Wu et C. Chen	
绵萆薢		薯蓣科薯蓣属	<i>Dioscorea spongiosa</i> J. Q. Xi, M. Mizuno et W. L. Zhao	

质量分数从 0.19% 下降为 0.10%, Es C 从 0.12% 下降为 0.05%, 证明了经过醋制确实能降低商陆的毒性。这与传统经验和近现代的研究成果吻合。宫乐等^[25]研究了商陆毒性成分经过醋制后能显著降低家兔眼结膜刺激性、鼠腹腔渗出液中前列腺素 E2 (PGE2) 的含量及巨噬细胞释放脂多糖产物 (NO) 含量。此外, 邱明鸣^[26]研究制定了商陆饮片传统炮制质量标准及商陆饮片产地加工与炮制一体化质量标准, 同时发现商陆皂苷 H (esculentoside H, Es H) 在传统炮制的软化润制过程中能水解生成商陆皂苷甲 (esculentoside A, Es A), 这也解释了传统炮制商陆饮片方法比产地加工与炮制一体化 Es A 含量平均高出 43%。

4 商陆的化学成分研究

1931 年, Ralph 报道^[27]商陆属植物作为剑毒植物的一种, 注射到动物体内会引起生理紊乱状况以来, 从商陆毒素到其他化学结构, 对商陆的化学成分研究越来越深入。商陆大致分为水溶性成分、脂溶性成分、蛋白多肽类及其他成分。水溶性成分包括三萜皂苷及其配糖体。1990 年, 易扬华^[28]从商陆脂溶性成分中鉴定出 2-乙基-正丁醇 (2-ethyl-1-hexanol) 等 8 种化学成分。2003 年, 贾金萍等^[29]从垂序商陆的脂溶性成分中鉴定出 8 种化学成分, 其中 3 种与易扬华研究相同。另有对商陆脂溶性成分的研究鉴定出 14 种化合物^[30]。商陆蛋白多肽类成分主要包括抗病毒蛋白 (PAPs, pokeweed antiviral proteins)^[31]、抗真菌蛋白 PAFP (pokeweed antifungal protein) 系列 (PAFP-S, PAFP-R1, PAFP-R)^[32-33]和商陆分裂素 (PWM, pokeweed mitogen)^[34]。此外, 商陆中分离到组织胺 (histamine) 和 γ -氨基丁酸 (GABA)^[35]以及 7

种人体必需元素和 6 种必需氨基酸^[36]。另外, 商陆还含有黄酮类、酚酸类、甾醇类等其他物质^[37]。其中, 商陆皂苷类、多糖类及抗病毒蛋白的研究较为深入。

4.1 三萜皂苷类

自从 David 等^[38]于 1971 年在垂序商陆中分离到 3-乙酰齐墩果酸 (acetyloleanolic acid) 和齐墩果酸 (oleanolic acid) 后, 众多国内外学者分别从垂序商陆和商陆中分离得到数十种商陆皂苷和皂苷元并鉴定了结构^[37,39], 如商陆皂苷甲 (图 2)、商陆皂苷 U^[40-41]等。对垂序商陆不同采收期的根、茎、叶中皂苷含量测定表明根部含量 6 月最高 (0.64%), 茎部含量 5 月最高 (1.58%), 叶部含量 8 月最高 (6.24%)^[42]。

4.2 多糖类

陈海生等^[43]从醇提后商陆粗粉的水提取液中得到两种酸性杂多糖 PEP-I 和 PEP-II, 结构见图 3, 重均相对分子质量分别为 9 921 (1.0 万) 和 32 749 (3.3 万), 由半乳糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖和鼠李糖组成。张剑春等^[44]比较分析了我国 4 种商陆根中商陆多糖的含量, 以商陆最高, 达 10.57%。垂序商陆不同采收期不同器官多糖积累也有差异, 根部

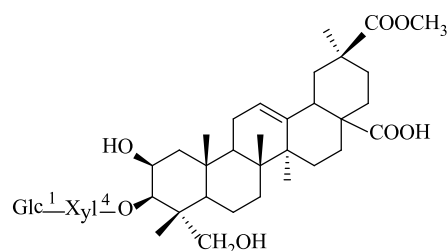


图 2 商陆皂苷甲结构图

Fig. 2 Chemical structure of Es A

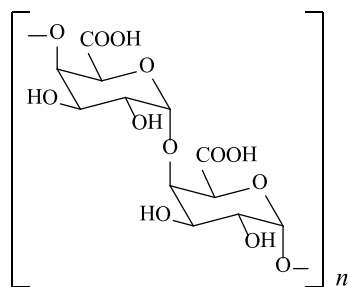


图 3 商陆多糖 I 和 II 的基本结构

Fig. 3 Basic structure of PEP-I and PEP-II

含量 5 月最高 (21.30%)，茎部含量 5、10 月最高 (2.65%)，叶部含量 11 月最高 (3.12%)^[42]。

4.3 抗病毒蛋白

商陆 PAPs 是从垂序商陆中分离得到的一种单链 I 型核糖体失活蛋白 (ribosome inactivating proteins, RIP)^[45]。因在商陆不同器官或不同生长阶段分离而分为如下类型，分自春叶中的 I 型 PAP^[46]、分自夏叶中 II 型 PAP-II^[47]、分自种子中的 PAP-S^[48]和根部获得的 PAP-R^[49]。这些不同类型的 RIP 均能够抑制真核细胞的蛋白合成，成熟的 PAP 由 262 个氨基酸组成^[50]，由 25 个氨基酸组成的毒性区位于 C 端 (图 4)。

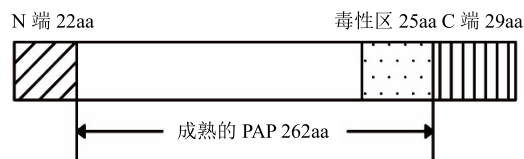


图 4 PAP cDNA 的组成示意图

Fig. 4 Schematic representation of position in PAP cDNA

5 商陆的药理作用

商陆主要用于逐水消肿，其他药效伴随其化学成分的不断分离鉴别而被研究发现，虽然其化学成分复杂，但其药理活性主要与商陆皂苷特别是 Es A 有关。

5.1 利尿泻下

贾金萍等^[51]研究发现商陆正丁醇部位即粗皂苷和粗生物碱的混合部位可以显著增加大鼠尿量，但两者单独使用无明显作用。给大鼠腹腔注射 Es A，可以下调其肾脏水通道蛋白 2 和 4 (AQP2、AQP4) 及 mRNA 的表达，使水分重吸收降低，可能是商陆泻下逐水作用的原因^[52]。在复方地芬诺酯诱导小鼠便秘模型中，Es A 能明显提前排便时间，增加总排便量且比较发现高剂量组排稀便，

结合排便实验与小肠推进实验证明 Es A 有泻下作用，但与促进小肠蠕动无关^[53]。祁晓鸣等^[54]研究发现 Es A 和商陆生品都可以通过降低大鼠结肠黏膜黏蛋白 2 (MUC2) 的表达来损伤结肠黏膜，并上调 AQP9 表达，润滑肠道功能加强，从而发挥泻下作用机制。王鹏程等^[55]发现商陆脂溶性成分有显著的利尿与致泻作用。这些研究为商陆“通利二便”机制研究提供了科学依据。

5.2 对肾脏的作用

汤杰印等^[56]研究发现 Es A 能下调狼疮小鼠 (BXSb) 肾组织中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达，上调半胱氨酸天冬氨酸酶-3 (Caspase-3)、细胞凋亡蛋白 (Fas) 及其配体 FasL 的表达，推测 Es A 可能通过抑制 BXSb 小鼠肾组织细胞增殖和促进肾组织细胞凋亡来改善狼疮肾炎。Es A 可以通过调节 MRL/lpr 小鼠血清中白细胞介素 35 (IL-35)、白细胞介素 17 (IL-17) 及一种新型调节性 T 细胞 (iTreg35) 等细胞因子的表达来治疗狼疮性肾炎^[57]。在利用鸡肾肿模型的研究中，商陆提取物能显著降低鸡血清中尿酸、肌酐、尿素、肾组织 NO 和 IL-2 受体水平，且安全性评价无异常，并发现 Es A 对肾脏肿大有良好的改善和疗效^[58]，说明 Es A 可能是治疗肾肿症的有效成分之一。Es A 能通过降低炎症因子水平，增加钠-钾 ATP 酶的表达来保护肾功能，以降低肾缺血再灌注大鼠模型的损伤程度^[59]。商陆不同炮制品均能通过降低大鼠肾脏组织 TGF- β 的表达来改善阿霉素肾病模型大鼠症状^[60]。周倩等^[61]研究了 Es A 对肾小管上皮细胞 HK-2 的毒性作用，发现存在一定量效关系。徐婷婷等^[62]应用基因组学技术研究表明商陆肾毒性机制可能是通过激活 MAP、JNK 和 p38 3 条信号通路，直接或间接引起炎症和细胞凋亡。

5.3 对肝脏的作用

研究证明 Es A 在体外对人正常肝细胞无毒性且上调其过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 的表达，降低活性氧 (ROS) 水平；对于 CCl₄ 和 GalN/LPS 引起的小鼠急性肝损伤模型，Es A 降低谷草转氨酶 (AST) 和谷丙转氨酶 (ALT) 值并下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子水平，Es A 可能通过抑制炎症反应和氧化胁迫来发挥对急性肝损伤的保护效应^[63]。Wang 等^[64]研究发现 Es A 可以通过 AMPK/AKT/GSK3 β 抗氧化通路来增强抗氧化基因 Nrf2 的调节作用，从而抑制对乙酰氨基

酚引起的氧化应激及线粒体功能紊乱,对肝损伤起到保护作用。李晓亮等^[65]研究了商陆总皂苷对 CCl_4 诱导肝损伤小鼠的作用,发现商陆总皂苷能显著降低血清中 ALT 及 AST 水平,使肝匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著升高,丙二醛(MDA)含量显著降低,且下调促凋亡蛋白 Bax、上调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,对小鼠急性肝损伤有很好的保护作用。垂序商陆抗病毒蛋白 PAP 也可通过影响 Wnt/Jnk 信号通路减轻肝纤维化^[66]。利用不同浓度的 Es A 与人肝细胞 L-02 共培养发现 300 和 350 $\mu\text{g/mL}$ Es A 能使肝细胞凋亡和坏死;连续 7 d 给小鼠尾静脉注射 10 mg/kg Es A 导致小鼠肝细胞坏死或出现再生现象,提示大剂量 Es A 对肝脏具有毒性作用^[67]。

5.4 对呼吸道炎症的作用

Ci 等^[68]通过人肺癌上皮 A549 细胞培养和卵清蛋白(OVA)诱导的小鼠模型研究,发现 Es A 能激活 Nrf2,调节氧化应激途径来改善肺损伤和气道炎症。反左金丸基础上添加商陆和肉桂组成的加味复方在体外对 A549 细胞的增殖和迁移有明显抑制作用,也能显著降低肺癌小鼠肿瘤生长速度,抑制肿瘤标记物异常凝血酶原(APT)、岩藻糖苷酶(AFU)和高尔基体糖蛋白 73(GP-73)的表达,提高 SOD 水平,降低血黏度,还能显著降低肿瘤干细胞标记物 Nanog 和 Oct3/4 的表达水平^[69]。仲伟婷等^[70-71]研究发现 Es A 主要通过作用于 Nrf2,增强内生性抗氧化剂的表达,进而抑制 ROS 的产生,从而减弱氧化损伤和炎症反应,以对不同发病机制的气道炎症产生抑制作用并对体外糖皮质激素抗香烟烟雾提取物(CSE)诱导的炎症具有协同作用。

5.5 对神经系统炎症性疾病的作用

Yang 等^[72]研究发现 Es A 可以通过减少海马体中的促炎因子、小神经胶质和星形细胞,来减轻小鼠脑中神经炎症反应,从而改善 β -淀粉样蛋白 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的阿尔兹海默症(AD)模型小鼠学习和记忆功能缺陷。Es A 可以显著降低小鼠小胶质细胞(BV2)和原代小胶质细胞中 NO、PGE2 并且阻碍 iNOS、COS-2、IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 等细胞因子的表达;还能通过阻断核因子的抑制蛋白 I κ B- α 的磷酸化和降解来抑制核转录因子 κ B p65 的转移^[73]。Es A 又被证实可以降低小鼠原代小胶质细

胞中 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的 iNOS 和 COS-2 的蛋白表达,减少 NO 和 PGE2 的产生,降低了 $\text{A}\beta_{1-42}$ 处理后的 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的表达和释放,抑制了 MAPKs 和 TLR4 信号通路的激活,从而抑制其神经炎症反应^[74]。因此,Es A 可能对于神经炎症性疾病的治疗有重要的意义。

5.6 抗菌、抗病毒作用

垂序商陆地上部分的粗提物及不同萃取部位的抗菌性研究结果表明,1.8 mg/mL 的粗提物分别能 100%和 44%的抑制人牙龈卟啉单胞菌和变形链球菌的生长,氯仿和己烷萃取部位在 0.2 mg/mL 质量浓度时,分别能 91%和 92%的抑制人牙龈卟啉单胞菌的生长^[75]。RTA-PAPs 是一种有蓖麻提取物 RTA 和垂序商陆的抗病毒蛋白 PAPs 组成的融合蛋白,Yasser 等^[76]通过大肠杆菌体内表达合成了融合蛋白亚型 RTA-PAPS1,并发现其具有抑制蛋白合成及抗乙肝病毒活性。研究发现 PAP 还能通过减少转录激活因子 Tat 来降低病毒 RNA 的合成以减弱 HIV-1 的转录活性^[77]。

5.7 抗肿瘤作用

从垂序商陆果实中提取的甜菜苷能诱导人白血病细胞 K562 的分化凋亡,且拟制率与药物作用时间成反比^[78]。利用 LPS 诱导小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)的炎症模型,Es A 被证明能通过阻碍巨噬细胞中转录因子蛋白 NF- κ B 和 p38/JNK MAPK 路径的活化来阻滞 LPS 诱导的促炎分子表达,并且 Es A 作为酪蛋白激酶 CK2 的配体抑制了炎症细胞因子的表达^[79]。Saleri 等^[80]研究了四川和山东商陆及一种垂序商陆皂苷类提取物对人胃癌 SGC-7901 细胞和人肝癌 HepG2 细胞表现出了显著的抗肿瘤活性,且四川产商陆 IC_{50} 高于其他 2 种。

5.8 其他作用

商陆提取物或成分还在治疗乳腺增生、增强免疫、代谢等方面发挥着作用。Li 等^[81]研究发现商陆总皂苷能显著调节乳腺增生模型大鼠血清中紊乱的性激素水平并改善乳头肿胀等症状和脏器系数,说明商陆总皂苷对乳腺增生疾病有潜在的治疗作用。商陆均一多糖 PAP-2~7 在 25、125 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下能通过上调血清中细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6 和 IFN- γ 的分泌量来显著促进小鼠脾淋巴细胞增殖,说明其增强免疫的作用^[82]。易文龙等^[83]通过体外实验发现 Es A 对大鼠精子有快速灭杀作用,推测

其可能与破坏精子膜及降低血管紧张素转换酶 ACE 活性有关。Kiran 等^[84]利用饮食型肥胖大鼠模型研究垂序商陆浆果能明显控制胆固醇和甘油三酯的效果,其作用机制与抑制食欲和增加代谢相关。本课题组研究发现 Es A 影响 Th17 细胞因子水平进而改善银屑病小鼠模型的 PASI 评分和病理状况^[85]。此外,垂序商陆甲醇提取物有一定抗菌、抗氧化和酪氨酸酶抑制活性^[86]。商陆生物活性及功能部位为食品添加剂和化妆品生产提供思路。

6 商陆的临床研究

商陆常以组方用于临床治疗,常用疏凿饮子加减治疗肝硬化腹水、肾病综合征、急性肾小球肾炎湿热壅盛证、痛风等案例^[87],传统的牡蛎泽泻散治愈慢性膀胱炎、慢性盆腔炎、前列腺炎和下肢水肿、心包积液等^[88-90],临床疗效较好。商陆粉糊贴敷组比普通按摩组的便秘程度有了明显改善^[91]。垂序商陆酊剂对乙型脑炎病毒(JEV)有一定疗效,可能是由于抗病毒蛋白和商陆酸对 JEV 中的非结构蛋白 NS5 或 NS3 的强亲和力造成的^[92]。此外,李瑞^[93]对中医传统典籍中出现的 167 种美容方剂中的 241 味药进行频次统计,商陆高频出现 33 次,可见古人对商陆润肤泽面功效的认可。2007 年《化妆品卫生规范》^[94]中规定,禁止添加商陆及其制剂,说明商陆的毒性机制仍有待于深入研究。

7 商陆在工农业领域的研究

在植物抗病研究领域,商陆 PAP 通过调节 ROS 水平,提高了本生烟对抗烟草花叶病毒(TMV)的系统抗性,同时以强抗氧化剂的方式对抗病毒侵染^[95]。魏周玲^[96]在本生烟中的异源表达 PAP-c 可以显著抑制 TMV,并激活植物防御机制。除 PAP 外,商陆皂苷丁和 H 也被发现有较强的活性用于抗 TMV^[97]。垂序商陆乙酸乙酯提取物可以通过影响破坏炭疽病原菌的膜和代谢系统来抑制降香黄檀炭疽病菌^[98]。

商陆皂苷或提取物因具有杀虫活性,因而可能成为潜在的植物源杀虫剂。商陆提取液对家禽肠道寄生虫艾美耳球虫 3 种不同卵囊共培养研究表明,其对球虫孢子化皆有明显抑制作用^[99]。垂序商陆根部皂苷提取物对小菜蛾有明显灭杀活性,且随处理时间增长死亡率递增^[100]。进一步的研究表明 9 月份的垂序商陆叶片总皂苷提取物对小菜蛾灭杀效果最好,小菜蛾的死亡率随着总皂苷提取物质量浓度的提高和处理时间的延长而升高^[101]。垂序商

陆甲醇提取物对烟蚜有很强的触杀活性,且与作用时间和浓度呈正比^[102]。垂序商陆乙醇提取物还对仓储害虫绿豆象和松梢螟幼虫有较强的趋避活性^[103-104]。

在植物营养学方面,有报道发现商陆作为一种钾素富集植物可以在低钾胁迫下正常生长,这与其 9 个钾离子转运基因表达有关^[105]。商陆还可为猕猴桃等钾素高需求量植物提供“生物钾肥”^[106]。在水稻不同生育期,叶面喷施商陆根粉可以减少水稻根系对 Cd 的吸收积累,抑制 Cd 在植株内的转移并能改善土壤性质^[107]。在红壤果园中套种商陆作为绿肥,柑橘产量比对照组提高 3%左右^[108]。

商陆对生态环境修复也有一定作用。在矿区周边和特殊地貌等导致的重金属富集区,商陆能高效转移和富集铅、锌、铜、锰、镉、铀等重金属^[109-110],因而可作为自然生态恢复的先锋植物加以利用。在另一项研究中,螯合剂柠檬酸和节杆菌 MN1405 能分别显著提高商陆对镉和锰污染区的修复效率^[111-112]。另外,由于商陆的较强环境适应性和外形特征,可以作为环境恶劣地区干旱河谷的观赏植物加以应用^[113]。

此外,商陆浆果色素提取物被研究发现能提高真丝织物、羊毛织物和棉针织物媒染的上染率和洗牢度^[114-116]。张越锋等发现商陆浆果中的红色素对光、温、pH 值、氧化剂、食品添加剂等具有一定稳定性和抗氧化性,在食品领域有很好的开发价值^[117]。商陆还被开发为针对鸡肾脏的兽药商陆口服液等^[118],深化了人们对中药资源兽用的理解。

8 小结与展望

商陆始载于《神农本草经》,为我国历史上许多著名的医学典籍详加记录,也被历版《中国药典》所收录,在我国有 2 000 年的药用历史。研究证实商陆化学成分复杂,主要有效成分包括商陆皂苷、多糖及抗病毒蛋白。商陆提取物或有效成分具有利尿泻下、改善肾脏肝脏、呼吸道炎症及神经系统炎性疾病,或抗菌、抗病毒、抗肿瘤等方面的显著药理作用。然而,与何首乌、细辛等常见有毒中药相比,商陆的临床应用较为有限,除了与典籍记载其“有毒”有关,还与其治病谱窄有较大关系。临床应用时商陆中毒的常见原因主要与误用伪品、炮制方式不当或过量使用有关^[119],过量使用引起中毒与其毒性研究的结果基本相符^[61,67]。如何保障有毒中药在临床使用中减毒增效一直是临床中药学的研

究热点。当前,商陆炮制方面认为醋制为最佳方式,而随着对其炮制方式、机制,结合药性、复方配伍等方面的深入研究,将为商陆临床应用提供根本保障。

现代中药化学和药理学技术在中药领域的研究可为药物筛选研究提供基础。商陆三萜皂苷和多糖等主要有效成分具有显著的抗肿瘤和增强免疫等作用^[80,82],有助于下一步开发商陆单体药物。随着生物医药研究的不断深入和发展,商陆 PAP 在抗肿瘤、抗 HIV 等恶性急症研究方面也取得了突破^[120]。而 Es A 与突变的凋亡蛋白 tApoptin 一起使用对多种肿瘤细胞有效^[121],说明联合用药的研究将为最大限度探索商陆药效成分新活性提供思路。商陆除了作为中药用于临床治疗外,在植物保护、生态环境等农业科学或轻工业领域都得到广泛关注和应用,大大拓展商陆这一药用植物的多维度的资源开发。除了正品商陆品种,商陆属还包括如树商陆 *P. dioica* L.、非洲商陆 *P. dodecandra* L.、四角商陆 *P. tetramera* H. 等众多分布在世界各地的不同品种,其中部分在其产地也有着悠久的药用历史及现代相关研究^[122-124]。这些说明商陆蕴含了丰富的资源宝库,运用多学科交叉技术开展商陆资源可持续控制与利用研究将具有前瞻性。

植物类中药品质形成首先依赖于植物与所处生态环境的相互作用,因为品质表征的有效性成分群往往受地理、气象、土壤等因素的影响^[125]。即便在同一环境条件下,同一物种同一部位或不同部位在不同生理状态下的有效成分特征也有明显差异。加之中药采收、产地加工及贮存运输条件等人为因素的影响,给中药品质评价和质量控制提出挑战。当前商陆有效成分积累的生理生态和分子生物学研究甚少,仅有基于二代高通量测序的商陆幼苗全转录组基因发掘初步研究^[126]。课题组前期基于中药资源品质整理和评价基础研究策略,收集了陕西省境内的 38 个野生商陆资源,开展了有效成分含量分析和遗传多样性研究(未发表数据),有助于全面了解陕西省商陆资源情况,为商陆资源品质形成及评价研究奠定基础。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1996.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

- [3] 肖培根. 新编中药志 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999.
- [5] 原思通, 王祝举, 程 明. 中药商陆的研究进展 (III) [J]. 中药材, 1991, 14(4): 42-45.
- [6] 魏·吴普等述, 清·孙星衍, 孙冯翼辑. 《神农本草经》[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [7] 马继兴. 神农本草经辑注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [8] 宋·唐慎微著, 郭君双等校注. 证类本草 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [9] 苏 颖, 赵宏岩. 《本草图经》研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] 明·李时珍著, 王庆国主校. 本草纲目(金陵本)新校注 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [11] 谢 娟, 李正胜, 张雄峰, 等. 葛洪《肘后备急方》对水肿病的认识探微 [J]. 中华中医药杂志 2018, 33(7): 2992-2994.
- [12] 梁·陶弘景, 尚志钧辑校. 名医别录 (辑校本) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [13] 明·倪朱谟著, 戴慎等点校. 本草汇言 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2005.
- [14] 唐·苏敬等撰, 尚志钧辑校. 唐·新修本草 (辑复本) [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981.
- [15] 王鹏程, 王秋红, 赵 珊, 等. 商陆性味演变的本草考证 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 927-929.
- [16] 明·刘文泰等. 本草品汇精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [17] 翁充辉. 商陆和胭脂根的鉴别 [J]. 福建中医药, 1959, 45(5): 221.
- [18] 仇良栋. 广东地产 16 种最常用中药辨异 [J]. 新中医, 1983, 31(9): 54-55.
- [19] 陈士林. 中药 DNA 条形码分子鉴定 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [20] 张西国, 张伟. 商陆常见伪品的鉴别 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1743-1744.
- [21] 张 继, 任婧昱, 何 轶. 水红花子与商陆种子的比较研究[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(5): 661-664.
- [22] 武 佳, 张 继, 南 垚, 等. 人参及其四种常见伪品的 HPLC 定性鉴别 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(3): 533-536.
- [23] 原思通, 程 明, 王孝涛. 中药商陆的炮制历史沿革研究 [J]. 中药通报, 1988, 13(2): 50-53.
- [24] 张程超. 商陆肠道毒性及炮制解毒机理的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [25] 宫 乐, 吴 皓, 郁红礼, 等. 商陆提取物醋制前后毒性作用的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1610-1613.
- [26] 邱明鸣. 商陆产地加工与炮制一体化研究 [D]. 南京:

- 南京中医药大学, 2018.
- [27] Ralph H C. Geographic and taxonomic distribution of American plant arrow poisons [J]. *Am J Bot*, 1931, 18(2): 136-145.
- [28] 易扬华. 中药商陆脂溶性成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 1990, 25(10): 585-586.
- [29] 贾金萍, 秦雪梅. GC-MS 法分析比较垂序商陆根不同提取物的脂溶性成分研究 [J]. 西北植物学报, 2003, 23(7): 1272-1274.
- [30] 王鹏程, 赵 珊, 王秋红, 等. 商陆脂溶性成分的 GC-MS 分析及其利尿、致泻作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 15-17.
- [31] 刘 爽, 杨爱国, 赵 琦, 等. 美洲商陆抗病毒蛋白的研究 [J]. 生物技术通报, 2005, 6: 17-21.
- [32] Hu Z, Liu X Z, Huang Q Z, *et al*. Isolation, characterization and amino acid sequencing of an antifungal protein from the seeds of *Phytolacca Americana* [A]/Proceedings of the Chinese symposium on polypeptide [C]. Beijing: Science press, 1990.
- [33] 陶应双, 胡 忠. 商陆根中抗真菌蛋白的分离和特性研究 [J]. 云南植物研究, 1991, 13(4): 417-424.
- [34] Brjeson J, Reisfeld R, Chessin L N, *et al*. Studies on human peripheral blood lymphocytes in vitro. I. Biological and physicochemical properties of the pokeweed mitogen [J]. *J Exp Med*, 1966, 124(5): 859-872.
- [35] Shinji F, Hiroshi H. Hypotensive principles of *Phytolacca* roots [J]. *J Nat Prod*, 1979, 42(6): 672-674.
- [36] 郑汉臣, 钟 武, 瞿振兴, 等. 5 种商陆根中微量元素与氨基酸分析 [J]. 西北药学杂志, 1996, 11(3): 110-112.
- [37] 王鹏程, 王秋红, 赵 珊, 等. 商陆化学成分及药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2722-2731.
- [38] David E B, Philip W, Le Q. 3-acetyloleanolic acid from *Phytolacca americana* seeds [J]. *Phytochemistry*, 1971, 10(12): 3319-3320.
- [39] 易扬华, 王著禄. 商陆有效成分的研究——I. 三萜皂甙的分离与鉴定 [J]. 中草药, 1984, 15(2): 7-11.
- [40] 马 杰. 商陆皂苷的化学成分及 2010 版《中国药典》商陆质量标准的修订研究 [D]. 西安: 西北大学, 2010.
- [41] 杜 琳, 王洁雪, 陈聪地, 等. 商陆中皂苷类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2552-2556.
- [42] 李润平, 郑汉臣, 宓鹤鸣, 等. 不同采收期垂序商陆有效成分含量测定 [J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(5): 418-420.
- [43] 陈海生, 王著禄, 郑钦岳, 等. 商陆多糖-I 和 II 的结构特征 [J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(5): 486-487.
- [44] 张剑春, 王 琰, 郑汉臣, 等. 商陆属植物根有效成分含量比较 [J]. 中草药, 1994, 25(3): 126-127.
- [45] Irvin J D. Purification and partial characterization of the antiviral protein from *Phytolacca americana* which inhibits eukaryotic protein synthesis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1975, 169(2): 522-528.
- [46] Obrig T G, Irvin J D, Hardesty B. The effect of an antiviral peptide on the ribosomal reactions of the peptide elongation enzymes, EF-I and EF-II [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1973, 155(2): 278-289.
- [47] Irvin J D, Kelly T, Robertus J D. Purification and properties of a second antiviral protein from *Phytolacca americana* which inactivates eukaryotic ribosomes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1980, 200(2): 418-425.
- [48] Barbieri L, Aron G M, Irvin J D, *et al*. Purification and partial characterization of another form of the antiviral protein from the seeds of *Phytolacca americana* L. (pokeweed) [J]. *Biochem J*, 1982, 203(1): 55-59.
- [49] Bolognesi A, Barbieri L, Abbondanza A, *et al*. Purification and properties of new ribosome-inactivating proteins with RNA N-glycosidase activity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1087(3): 293-302.
- [50] Tumer N E, Hudak K A, Rong D, *et al*. Pokeweed antiviral protein and its applications [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 240: 139-158.
- [51] 贾金萍, 邢 婕, 秦雪梅. 中药商陆利尿作用的实验研究 [J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(8): 725-728.
- [52] 李 坤, 崔楠楠, 孟祥龙, 等. 商陆皂苷甲对水负荷大鼠肾脏 AQP2 及 AQP4 表达的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(8): 1685-1689.
- [53] 李 坤, 崔楠楠, 王明芳, 等. 商陆皂苷甲泻下作用研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(11): 1526-1528.
- [54] 祁晓鸣, 马俊楠, 王晓英, 等. 商陆皂苷甲肠黏膜损伤与泻下作用及其机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11): 1517-1520.
- [55] 王鹏程, 赵 珊, 王秋红, 等. 商陆脂溶性成分的 GC-MS 分析及其利尿、致泻作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 15-17.
- [56] 汤杰印, 孟令国, 张祥贵. 商陆皂苷甲对 BXSB 小鼠肾组织 PCNA、Caspase-3、Fas 和 FasL 表达影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(5): 76-80.
- [57] 王 幸, 曾慧林, 张祥贵, 等. 商陆皂苷甲对 MRL/lpr 小鼠 iTr35 细胞及其相关细胞因子表达的影响 [J]. 天津医药, 2019, 47(5): 483-487.
- [58] 王文文. 商陆活性成分的提取及其对鸡肾肿胀治疗效果的研究 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2017.
- [59] 刘 咏, 王育斌, 王秀新, 等. 商陆皂苷甲在大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 70-73.
- [60] 祁晓鸣, 马俊楠, 孟祥龙, 等. 商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病大鼠的作用机制分析 [J]. 中国实验方剂

- 学杂志, 2019, 25(21): 90-94.
- [61] 周倩, 姚广涛, 金若敏, 等. 商陆皂苷甲致肾细胞毒性的研究 [J]. 世界中医药, 2014, 9(02): 151-154.
- [62] 徐婷婷, 金若敏, 姚广涛. 基于基因组学技术探讨商陆肾毒性机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 472.
- [63] Zhang F, Wang X T, Qiu X C, *et al.* The protective effect of esculentoside A on experimental acute liver injury in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113107.
- [64] Wang L D, Zhang S L, Cheng H, *et al.* Nrf2-mediated liver protection by esculentoside A against acetaminophen toxicity through the AMPK/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Free Radical Biol Med*, 2016, 101: 401-412.
- [65] 李晓亮, 匡海学, 孟永海, 等. 商陆总皂苷对四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 649-652.
- [66] Zhang Y H, Yu X L, Wang Z, *et al.* Pokeweed antiviral protein attenuates liver fibrosis in mice through regulating Wnt/Jnk mediated glucose metabolism [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(3): 157-164.
- [67] 周倩, 姚广涛, 金若敏, 等. 商陆皂苷甲致肝毒性的研究 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 14-18.
- [68] Ci X X, Zhong W T, Ren H, *et al.* Esculentoside A attenuates allergic airway inflammation via activation of the Nrf-2 pathway [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 167(4): 280-290.
- [69] 戚笑笑. 反左金丸抗肿瘤和抗转移的机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [70] Zhong W T, Jiang L X, Wei J Y, *et al.* Protective effect of esculentoside A on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 364-372.
- [71] 仲伟婷. 商陆皂苷甲对实验性诱导呼吸道炎症的作用及机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [72] Yang H, Wang S L, Yu L J, *et al.* Esculentoside A suppresses A β 1-42-induced neuroinflammation by down-regulating MAPKs pathways *in vivo* [J]. *Neuro Res*, 2015, 37(10): 859-866.
- [73] Yang H, Chen Y J, Yu L J, *et al.* Esculentoside A exerts anti-inflammatory activity in microglial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 51: 148-157.
- [74] 陈易简. 商陆皂苷甲抑制A β 诱导的原代小胶质细胞炎症反应及其机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [75] Patra J K, Kim E S, Oh K, *et al.* Baek, K.H. Antibacterial effect of crude extract and metabolites of *Phytolacca americana* on pathogens responsible for periodontal inflammatory diseases and dental caries [J]. *BMC Complement Altern*, 2014, 14: 343-349.
- [76] Yasser H, Sherry O, Hui G. Expression of novel fusion antiviral proteins ricin a chain-pokeweed antiviral proteins (RTA-PAPs) in *Escherichia coli* and their inhibition of protein synthesis and of hepatitis B virus *in vitro* [J]. *BMC Biotech*, 2018, 18(1): 47.
- [77] Kutky M, Hudak K A. Expression of an RNA glycosidase inhibits HIV-1 transactivation of transcription [J]. *Biochem J*, 2017, 474(20): 3471-3483.
- [78] 林海珠. 甜菜素类生物碱诱导K562白血病细胞分化凋亡的研究 [D]. 重庆: 重庆理工大学, 2013.
- [79] Li Y, Cao Y, Xu J, *et al.* Esculentoside A suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory molecule production partially by casein kinase 2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 198: 15-23.
- [80] Saleri F D, Chen G, Li X, *et al.* Comparative analysis of saponins from different *Phytolaccaceae* species and their antiproliferative activities [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1077-1093.
- [81] Li X L, Wang Z B, Wang Y, *et al.* Anti-hyperplasia effects of total saponins from *Phytolacca Radix* in rats with mammary gland hyperplasia via inhibition of proliferation and induction of apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 467-472.
- [82] 李晓亮, 魏娜, 王鹏程, 等. 商陆均一多糖对小鼠脾细胞增殖及细胞因子分泌的影响 [J]. 中医药学报, 2019, 47(3): 10-13.
- [83] 易文龙, 郭晓轶, 樊舒豪, 等. 商陆皂甙甲对大鼠的体外杀精作用 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(09): 688-690.
- [84] Kiran G R, Raju A B. Antiobesity effect of *Phytolacca berry* in rats. [J]. *Environ Exp Bot*, 2014, 12: 95-99.
- [85] 吕瑞华, 冯飞雪, 冯昭, 等. 商陆皂苷甲降低银屑病模型小鼠Th17细胞相关细胞因子的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(7): 595-600.
- [86] Boo H O, Park J H, Woo S H, *et al.* Antimicrobial effect, antioxidant and tyrosinase inhibitory activity of the extract from different parts of *Phytolacca americana* L. [J]. *Korean J Crop Sci*, 2015, 60(3): 366-373.
- [87] 辛小红, 范雪梅. 疏凿饮子治疗湿热水肿案 2 则 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1065-1066.
- [88] 关芳芳, 王付. 牡蛎泽泻散辨治思路与方法 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(9): 122-123.
- [89] 王靖怡, 齐文升. 牡蛎泽泻散治疗心包积液 1 则 [J]. 北京中医药, 2019, 38(02): 177-178.
- [90] 刘婉文, 曾纪斌, 李赛美. 李赛美运用牡蛎泽泻散加减治疗水肿医案 1 则 [J]. 新中医, 2019, 51(05): 68-70.
- [91] 徐艳花. 中药敷脐治疗与护理骨折后卧床患者便秘 65 例临床 [J]. 中医药导报, 2014, 20(01): 141-142.
- [92] Chaudhury H C, Panda A K, Behera S K, *et al.* Case report on recovery from Japanese encephalitis virus infection by complementary use of *phytolacca*-mother tincture and *in silico* analysis [J]. *J Herb Med*, 2018, 14:

- 22-28.
- [93] 李 瑞. 中医古籍润肤泽面外用美容方的组方及用药特点 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [94] 化妆品卫生规范 [S]. 2007.
- [95] Zhu F, Yuan S, Zhang Z W, *et al.* Pokeweed antiviral protein (PAP) increases plant systemic resistance to Tobacco mosaic virus infection in *Nicotiana benthamiana* [J]. *Eur J Plant Pathol*, 2016, 146 (3): 541-549.
- [96] 魏周玲. 异源表达几种核糖体失活蛋白及对 TMV 的抑制作用研究 [D]. 成都: 西南大学, 2017.
- [97] 葛永辉, 罗焕平, 郑 钰, 等. 商陆中三萜皂苷类成分抗烟草花叶病毒活性研究 [J]. 农药学报, 2015, 17(3): 300-306.
- [98] 周洁尘, 周国英, 刘君昂, 等. 垂序商陆及胜红蓟提取物对降香黄檀炭疽病菌的抑菌机理研究 [J]. 植物保护, 2017, 43(4): 46-50.
- [99] 田美杰, 沈 红, 李秋明. 3 种中药提取液对鸡艾美耳球虫卵囊孢子化的影响 [J]. 中国农学通报, 2015, 31(14): 51-55.
- [100] 闫荣玲, 毛龙毅, 廖 阳, 等. 垂序商陆种子油与根皂苷微波辅助提取工艺及种子油理化性质与根皂苷杀虫活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(7): 1218-1223.
- [101] 刘媛琪, 毛龙毅, 闫荣玲, 等. 垂序商陆叶片总皂苷的提取及杀虫活性研究 [J]. 植物资源与环境学报, 2018, 27(2): 33-38.
- [102] 王德艳, 张大才, 胡世俊, 等. 6 种入侵植物提取物对烟蚜的杀虫活性 [J]. 江苏农业学报, 2018, 34(1): 234-237.
- [103] 陈旭波, 蔡凡凡, 陈 睿, 等. 入侵植物乙醇提取物对绿豆象的生物活性测定 [J]. 江苏农业科学, 2017, 45(9): 83-86.
- [104] 周洁尘, 闫瑞坤, 王圣洁, 等. 三种植物乙醇粗提物对松梢螟幼虫的生物活性研究 [J]. 生物技术通报, 2014, 12: 121-127.
- [105] 谭 鹏. 商陆高亲和性 K^+ 吸收与转运相关基因的筛选及候选基因的表达分 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2017.
- [106] 陈兴瑶. 接种 AMF 与商陆间作对猕猴桃钾素吸收及生长代谢的影响 [D]. 成都: 西南大学, 2016.
- [107] 邹朝晖, 李 先, 彭选明, 等. 叶面喷施植物营养剂、熟石灰、商陆根粉对水稻的降镉效果 [J]. 湖南农业科学, 2018, 2: 10-14.
- [108] 余 德, 吴德峰, 郑真珠. 商陆的利用及其栽培技术 [J]. 福建农业科技, 2010, 4: 85-86.
- [109] 谷 雨, 蒋 平, 李明德, 等. 商陆修复土壤重金属污染研究进展 [J]. 湖南农业科学, 2018, 1: 119-122.
- [110] 余光辉, 云 琨, 翁建兵, 等. 湘潭锰矿重金属环境安全及植物耐性研究 [J]. 长江流域资源与环境, 2015, 24(6): 1046-1051.
- [111] 景 琪, 李 晔, 张 譞, 等. 螯合剂和商陆联合修复重金属 Cd、Cu 污染土壤的田间试验 [J]. 武汉理工大学学报, 2014, 36(4): 139-143.
- [112] Li F Y, Tang K L, Cai C T, *et al.* *Phytolacca acinosa* Roxb. with *Arthrobacter echigonensis* MN1405 enhances heavy metal phytoremediation [J]. *Int J Phytoremediat*, 2016, 18(10): 956-965.
- [113] 谢学强. 干旱河谷野生药用观赏植物商陆及其栽培应用 [J]. 特种经济动植物, 2014, 17(8): 26-27.
- [114] 彭丽媛, 位 东, 王潮霞, 等. 商陆色素提取及其对真丝织物媒染性能研究 [J]. 印染助剂, 2013, 30(3): 27-30.
- [115] 赵传军, 刘 杰, 朱 平, 等. 天然染料商陆浆果色素对羊毛织物染色性能的研究 [J]. 毛纺科技, 2014, 42(7): 12-16.
- [116] 徐 静, 姜淑娟. 商陆色素提取及对棉织物染色性能研究 [J]. 印染助剂, 2017, 34(9): 23-27.
- [117] 张越锋, 吴瑛. 商陆红色素稳定性和抗氧化活性研究 [J]. 中国酿造, 2014, 33(7): 118-121.
- [118] 王文文, 董发明, 马 霞, 等. 商陆口服液的提取工艺研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017(11): 159-161.
- [119] 祝之友. 商陆中毒解说 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(6): 49.
- [120] 向 莉, 李书剑, 张杰文, 等. 美洲商陆抗病毒蛋白对人神经胶质瘤细胞 U251 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2011, 46(5): 742-744.
- [121] 李柳美, 曹雪玮, 王晓旦, 等. 商陆皂苷甲的联用可显著提高 tApoptin 凋亡蛋白的抗肿瘤活性 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1098-1107.
- [122] Petrillo A D, González-Paramás A M, Rosa A, *et al.* Chemical composition and enzyme inhibition of *Phytolacca dioica* L. seeds extracts [J]. *J Enzym Inhib Med Ch*, 2019, 34(1): 519-527.
- [123] Getachew D, Balkew M, Gebre-Michael T. Evaluation of endod (*Phytolacca dodecandra*: Phytolaccaceae) as a larvicide against anopheles arabiensis, the principal vector of Malaria in Ethiopia [J]. *J Am Mosq Control Assoc*, 2016, 32(2): 124-129.
- [124] Escalante A, Gattuso M, Pérez P, *et al.* Evidence for the mechanism of action of the antifungal phytolaccoside B isolated from *Phytolacca tetramera* Hauman [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(10): 1720-1725.
- [125] 李 欢, 黑小斌, 李依民, 等. HPLC 分析不同年限药用大黄不同部位中 10 种成分的积累特征 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1690-1697.
- [126] 赵 乐, 朱昀昊, 张 莉, 等. 基于转录组测序挖掘商陆皂苷甲生物合成相关基因 [J]. 药学报, 2017, 52(9): 1471-1480.