

重楼非药用部位化学成分、药理作用和资源化利用模式的研究进展

赵飞亚^{1,2,3}, 陶爱恩^{1,2,3*}, 管鑫^{2,3}, 钱金枬¹, 夏从龙^{2,3*}

1. 云南大学旅游文化学院医学院, 云南 丽江 674199

2. 大理大学药学院, 云南 大理 671000

3. 云南省高校滇西道地药材资源开发重点实验室, 云南 大理 671000

摘要: 重楼生长缓慢, 野生资源枯竭, 价格昂贵。长期以来, 在政府扶持和企业带动下, 逐渐实现了规模化种植。但仅以根茎作为药用部位, 地上部分(茎、叶)资源被丢弃, 造成了极大的资源浪费。地上部分含有多糖、皂苷、黄酮等成分, 具有抗癌、止血、抗炎、抗菌和抗氧化等药理作用, 具有很好的开发价值。通过对重楼非药用部位化学成分、药理作用和资源化利用模式的研究进展进行综述, 以期为其非药用部位的资源价值发现与产业化提供参考。

关键词: 重楼; 皂苷类; 黄酮类; 抗癌; 抗氧化; 非药用部位; 资源化利用

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)08-2449-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.030

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and resource utilization modes of non-medicinal parts of *Paridis Rhizoma*

ZHAO Fei-ya^{1,2,3}, TAO Ai-en^{1,2,3}, GUAN Xin^{2,3}, QIAN Jin-fu¹, XIA Cong-long^{2,3}

1. School of Medicine, College of Lijiang of Tourism and Culture, Yunnan University, Lijiang 674199, China

2. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China

3. Key Laboratory of Development of Western Medicine Resources in Yunnan Province, Dali 671000, China

Abstract: *Paridis Rhizoma* grows slowly, and its wild resources are exhausted and expensive. For a long time, under the support of the government and the drive of enterprises, large-scale planting has been gradually realized. However, only rhizomes are used for medicinal purposes, and the above-ground resources (stems and leaves) are discarded, resulting in a huge waste of resources. The aerial parts contain polysaccharides, saponins, flavonoids and other ingredients, which have anti-cancer, hemostasis, anti-inflammatory, antibacterial and anti-oxidant pharmacological effects, and have good development value. The chemical constituents, pharmacological effects, and resource utilization modes of non-medicinal parts of *Paridis Rhizoma* are reviewed in this paper, in order to provide references for the discovery and industrialization of resource value of non-medicinal parts.

Key words: *Paridis Rhizoma*; saponins; flavonoids; anti-cancer; anti-oxidant; non-medicinal parts; resource utilization

重楼为百合科重楼属植物云南重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. - Mazz. 和七叶一枝花 *P. polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara 的干燥根茎, 具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊等功效, 为我国 80 余种中成药的重要原料^[1]。研究表明重楼的化学成分主要为甾体皂苷, 具有抗肿瘤、抗菌、止血、免疫调节、镇静、镇痛

等活性^[2]。由于其生长周期长, 需要种植 7~8 年才能入药, 在长期价格的刺激下, 野生资源已经濒临枯竭^[3]。近年来, 在政府扶持和企业带动下, 云南、贵州、四川等省逐渐实现规模化种植。但是, 值得关注的是重楼的应用部位主要以根茎为主, 地上部分被丢弃, 资源化利用程度低。重楼的地上部位作为重楼次生代谢产物产生、运输的重要器官, 与根

收稿日期: 2020-09-26

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2020J0899); 云南省大学生创新创业训练计划项目(sc20201332804); 大理州重大科技计划项目(D2019NA03); 昆明市科技计划项目(2019KJH093); 云南大学旅游文化学院科研项目(2021XY17)

作者简介: 赵飞亚(1991—), 女, 助教, 从事中药资源与品质评价。E-mail: 1305531253@qq.com

*通信作者: 陶爱恩, 男, 助教, 从事民族药资源与开发利用研究。E-mail: 2515073996@qq.com

夏从龙, 男, 教授, 从事民族药资源与开发利用研究。Tel: (0872)2257401 E-mail: long7484@126.com

茎比较,化学成分必然有类似性。鉴于此,如何提升重楼非药用部位产业化资源利用水平,是一个值得思考和关注的问题。本研究主要对重楼非药用部位化学成分、药理和资源化利用模式进行综述,以期为其后期的开发利用研究提供参考。

1 化学成分

1.1 皂苷类

1.1.1 分离纯化 皂苷类化合物是重楼非药用部位的主要化学成分,目前已经从重楼的非药用部位中分

离纯化得到 62 种皂苷类化合物。主要包括异螺甾烷醇型、螺甾烷醇型、呋甾烷醇型、变型螺甾烷醇型、胆甾烷醇类、C21 甾体化合物、植物甾醇类等,其中异螺甾烷醇型有 27 种(化合物 1~27),螺甾烷醇型有 3 种(化合物 28~30),呋甾烷醇型有 8 种(化合物 31~38),变型螺甾烷醇型有 13 种(化合物 39~51),胆甾烷醇类有 3 种(化合物 52~54),C21 甾体化合物有 7 种(化合物 55~61),植物甾醇类有 1 种(化合物 62)。具体化合物见表 1,化学结构见图 1。

表 1 重楼非药用部位的皂苷类化合物

Table 1 Saponins from non-medicinal parts of *Paridis Rhizoma*

类别	编号	化合物名称	取代基	部位	文献
异螺甾烷醇型	1	diosgenin-3- <i>O</i> -Rha-(1→4)-Glc	R = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Glc	茎叶	4
	2	重楼皂苷 VII	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)-Rha-(1→4)]-Glc	种子、茎叶	5-6
	3	chonglouside H	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc	地上部分	7-9
	4	重楼皂苷 VI	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-Glc	茎叶	10-11
	5	pennogenin-3- <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-Glc	R = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-Glc	地上部分	11
	6	27,23β-diol-pennogenin	R = OH	地上部分	6
	7	polyphyllouside IV	R = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-[Rha-(1→2)]-Glc	地上部分	12
	8	chonglouside SL-1	R = <i>O</i> -Glc	茎叶	11
	9	sansevierin A	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-Glc	茎叶	11
	10	disoseptemloside D	R = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Glc	茎叶	11
	11	disoseptemloside E	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc	茎叶	11
	12	chonglouside SL-5	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-Glc	茎叶	11
	13	chonglouside SL-6	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Xyl-(1→4)]-Glc	茎叶	11
	14	chonglouside SL-2	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Glc, R ₂ = OH, R ₃ = OH	茎叶	11
	15	chonglouside SL-3	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc, R ₂ = <i>O</i> -Glc, R ₃ = OH	茎叶	11
	16	chonglouside SL-4	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc, R ₂ = OH, R ₃ = <i>O</i> -Glc	茎叶	11
	17	chonglouside SL-17	R ₁ = <i>O</i> -Glc, R ₂ = <i>O</i> -Glc, R ₃ = OH	茎叶	13
	18	chonglouside SL-18	R ₁ = <i>O</i> -Glc-(1→6)-Glc, R ₂ = <i>O</i> -Glc, R ₃ = OH	茎叶	14
	19	borassoside B	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc, R ₂ = OH, R ₃ = OH	茎叶	14
	20	parisverticoside C	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)-Rha-(1→4)]-Glc	地上部分	15
	21	parisverticoside B	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Xyl-(1→3)]-Glc	地上部分	15
	22	chonglouside SL-16	R = <i>O</i> -Rha-(1→2)-[Rha-(1→4)]-Glc	茎叶	16
	23	dioseptemloside G	R ₁ = <i>O</i> -Rha-Glc-Rha, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = OH	地上部分	17
	24	polyphyllouside III	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-[Rha-(1→2)]-Glc, R ₂ = OH, R ₃ = OH, R ₄ = H	地上部分	17
	25	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-kryptogenin-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1→4)-α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1→2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-[Rha-(1→2)]-Glc, R ₂ = Glu	地上部分	17
	26	chonglouside SL-19	R ₁ = <i>O</i> -Rha-(1→4)-Rha-(1→4)-[Rha-(1→2)]-Glc, R ₂ = OH	地上部分	17
	27	protodioscin	R ₁ = <i>O</i> -Glu, R ₂ = <i>O</i> -Rha-Glc-Rha	地上部分	17

续表 1

类别	编号	化合物名称	取代基	部位	文献
螺甾烷醇型	28	disoseptemloside H	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	茎叶	11
	29	(25 <i>S</i>)-spirost-5-en-3 β ,25-diol-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-Glc}$	茎叶	11
	30	parisverticoside A	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Xyl-(1}\rightarrow\text{3)]-Glc}$	地上部分	15
呋甾烷醇型	31	dichotomin	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	地上部分	15,18
	32	parisaponin I	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	茎叶	11,19
	33	(25 <i>R</i>)-26- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-3 β ,17 α ,22 α ,26-tetrahydroxy-furost-5-ene-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- β - <i>D</i> -glucopyranoside	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	地上部分	15
	34	26- <i>O</i> -Glc-25(<i>R</i>)-22-methoxy-furost-5-en-3 β ,26-diol-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[Rha(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	茎叶	11
	35	26- <i>O</i> -Glc-25(<i>R</i>)-5,22-diene-furost-3 β ,20 α ,26-triol-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[Rha(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	茎叶	15
	36	smilaxchinoside B	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	地上部分	20
	37	chonglouoside SL-19	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	茎叶	13
	38	chonglouoside SL-20	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	茎叶	13
变型螺甾烷醇型	39	(25 <i>S</i>)-isonuatigenin-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[Rha-(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	地上部分	19
	40	26- <i>O</i> -Glc-nuatigenin-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)[Rha-(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	地上部分	21
	41	chonglouoside SL-9	$R = H$	茎叶	13
	42	chonglouoside SL-11	$R = O\text{-Glc}$	茎叶	13
	43	chonglouoside SL-12	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Glc-(1}\rightarrow\text{3)]-Glc}$	茎叶	13
	44	chonglouoside SL-14	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	茎叶	13
	45	26- <i>O</i> -Glc-nuatigenin-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-Glc}$	茎叶	13
	46	26- <i>O</i> -Glc-nuatigenin-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 4)-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	茎叶	13
	47	abutiloside L	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	茎叶	13
	48	chonglouoside SL-10	$R = OH$	茎叶	13
	49	chonglouoside SL-13	$R = O\text{-Glc}$	茎叶	13
	50	chonglouoside SL-15	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$	茎叶	13
	51	nuatigenin-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-Glc	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-Glc}$	茎叶	13
	52	parispseudoside A	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	地上部分	22
	53	parispseudoside C	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	地上部分	22
	54	parispseudoside D	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	地上部分	15
C21 甾体化合物	55	hypoglaurin H	$R_1 = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$, $R_2 = H$	地上部分、茎叶	7
	56	pregna-5,16-dinen-3 β -ol-20-one-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[Rha-(1 $\rightarrow$ 4)-Rha-(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R_1 = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)-Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$, $R_2 = H$	地上部分	9
	57	21-methoxyl-pregna-5,16-dien-3 β -ol-20-one-3- <i>O</i> -Rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[Rha-(1 $\rightarrow$ 4)]-Glc	$R_1 = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$, $R_2 = OCH_3$	茎叶	11
	58	16 β -{[(5- <i>O</i> -(β - <i>D</i> -glucopyranosyloxy)-4-methylpentanoyl]oxy}-3 β -hydroxy-20-oxopregn-5-en-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-[α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]- β - <i>D</i> -glucopyranoside (hypoglaurin G)	$R_1 = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{2)-[Rha-(1}\rightarrow\text{4)]-Glc}$, $R_2 = Glc$	茎叶	23
	59	dumoside	$R_1 = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$	茎叶	24
	60	chonglouoside SL-7	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	茎叶	24
	61	chonglouoside SL-8	$R = O\text{-Rha-(1}\rightarrow\text{4)-[Rha-(1}\rightarrow\text{2)]-Glc}$	茎叶	24
植物甾醇类	62	7 α -ol-sitosterol-3- <i>O</i> -Glc		茎叶	13

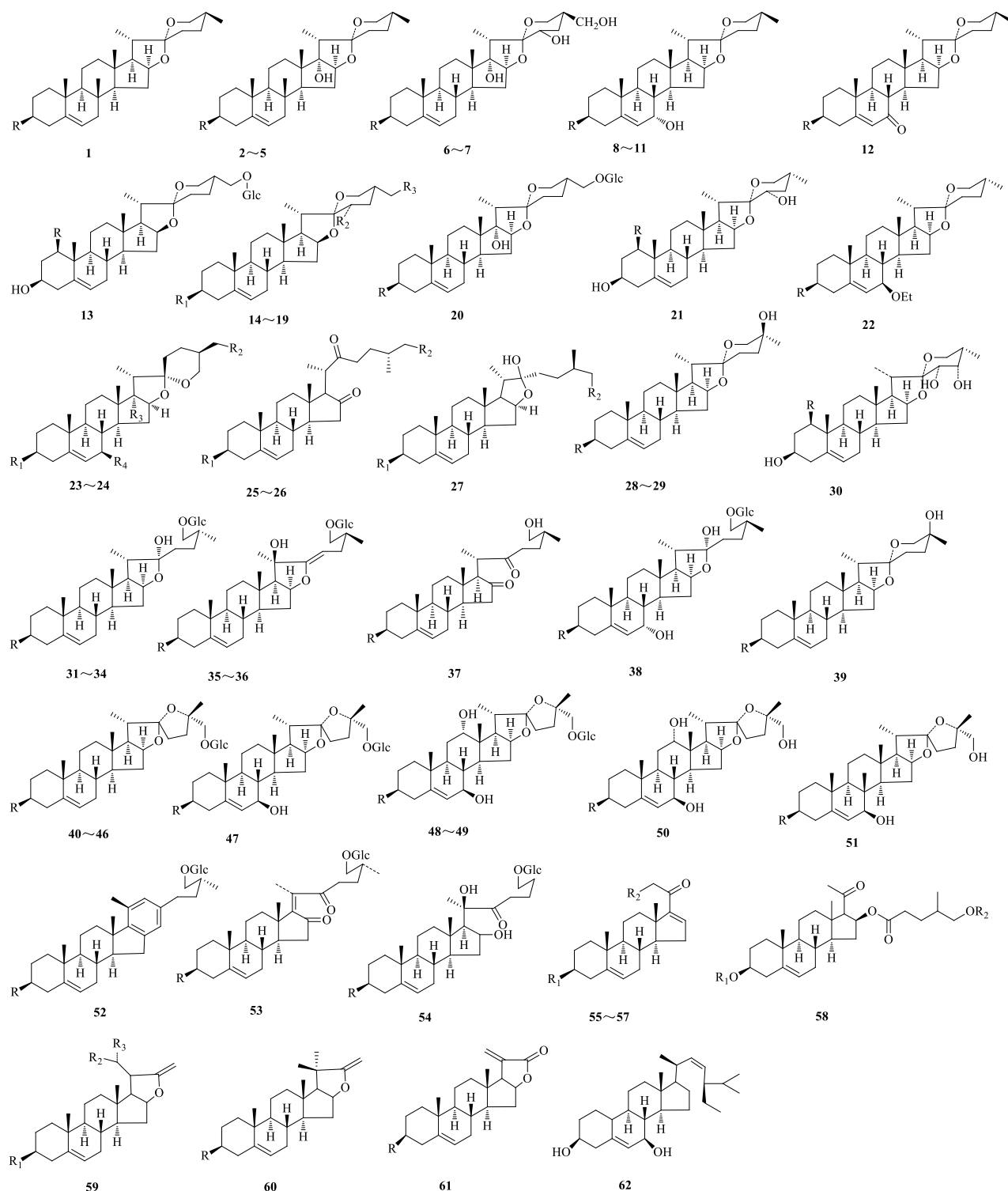


图1 重楼非药用部位皂苷类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of saponins in non-medical parts of *Paridis Rhizoma*

1.1.2 定性定量分析 重楼非药用部位皂苷类成分的定性定量研究是对该部位资源价值潜力判断和质量标准研究的重要依据。刘佳等^[25]研究表明不同种重楼地上部分皂苷含量差异较大，地上部分均

含有重楼皂苷 VII，以果皮、外种皮中含量较高，并建立了重楼皂苷的 HPLC 检测方法。宋发军等^[26]研究表明重楼非药用部位果皮、外种皮、叶片、地上茎、种子提取物中仅叶片、果皮中含有薯蓣皂苷，

质量分数分别为 8.610、4.679 mg/g, 因此其叶片和果皮具有药用开发价值, 并建立了薯蓣皂苷的 HPLC 检测方法。年四辉等^[27]研究表明重楼地上部分提取物中重楼总皂苷的收率较高, 总皂苷的平均质量分数为 66.07%。韦蒙等^[28]利用 Box-Behnken 中心组合试验确定了重楼茎叶总皂苷的最佳提取工艺(料液比 1 g : 12 mL、提取温度 54 °C、超声功率 210 W、提取时间 2 h), 总皂苷平均得率为 2.360%。综上所述, 重楼皂苷是重楼地上部分最主

要的成分, 占比大, 含有 60 余种化合物, 开发潜力大, 可以作为重楼药用资源开发的一个方向。

1.2 黄酮类

1.2.1 分离纯化 目前已经从重楼的非药用部位中分离纯化得到 kaempferol-3-O-Glc(1→6)-Glc (**63**)^[29]、7-O-Rha-kaempferol-3-O-Glc(1→6)-Glc (**64**)^[29]、kaempferol-5-O-Rha (**65**)^[30]、7-O-Rha-kaempferol-3-O-Glc (**66**)^[13]、7-O-Glc-kaempferol-3-O-Glc(1→6)-Glc (**67**)^[13]等黄酮类化合物。

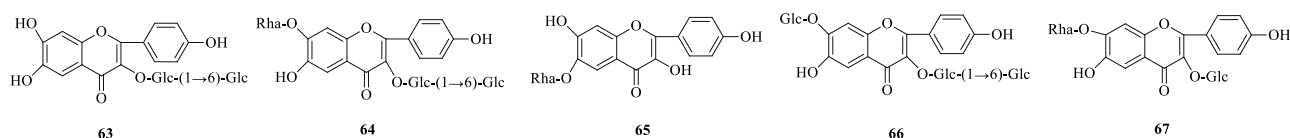


图 2 重楼非药用部位黄酮类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of flavonoids in non-medicinal parts of *Paridis Rhizoma*

1.2.2 定性定量分析 杨金霞等^[31]研究表明不同采收期(4月上、下旬, 5~7、9月)重楼地上部分总黄酮质量分数分别为 1.11%、0.76%、0.47%、0.70%、0.19%、0.53%。杨金霞等^[32]进一步比较不同品种重楼地上部分总黄酮含量, 结果发现不同品种重楼地上部分总黄酮含量差异较大, 其中多叶重楼含量较高, 滇重楼最低。王飞飞^[33]优选了重楼茎叶总黄酮的提取工艺(60%乙醇提取, 提取时间 3.5 h, 料液比为 1 g : 20 mL), 可制得总黄酮含量为 0.44%。综上所述, 不同生长年限和不同品种重楼的总黄酮累积不同, 化学成分在非药用部位中占比不是很大。

1.3 其他类

杨芳等^[34]研究表明滇重楼茎、叶、花和根茎中含有 17 种常见氨基酸, 氨基酸总量: 叶(13.96%) > 花(10.92%) > 茎(4.54%) > 根茎(4.02%), 其茎、叶、花和根茎中还含有 γ -氨基丁酸和呈味氨基酸, 有较高的营养价值。刘功成等^[35]研究表明重楼叶中有多糖类成分。

2 药理作用

2.1 抗癌作用

2.1.1 抗白血病 张华^[36]研究表明滇重楼茎叶总皂苷对白血病 K562 细胞有一定的抑制作用, 可能通过抑制 K562 细胞中 β -链蛋白 mRNA 和蛋白水平的表达, 抑制 Wnt 信号通路, 进而抑制白血病细胞的增殖和生长, 促进凋亡。张颜^[37]研究表明滇重楼茎叶总皂苷具有明显的体内抗肿瘤活性, 并能抑制荷人白

血病裸鼠移植性肿瘤的生长, 125 mg/kg 剂量组抑瘤率达 63.60%, 可降低荷人白血病移植瘤裸鼠的脾指数、外周血红细胞和白细胞, 诱导白血病细胞 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达下调, Bax 蛋白表达增加, 从而促进白血病细胞凋亡而发挥抗白血病效应。王方方^[38]研究表明滇重楼茎叶皂苷 II 可诱导 K562 细胞和人骨髓细胞白血病 HL60 细胞凋亡, 诱导 K562 细胞凋亡的机制可能与 Bcl-2 蛋白低表达有关。张文^[39]研究表明滇重楼茎叶皂苷 II 抗白血病的作用可能是多种基因共同作用的结果, 其中细胞周期调控相关的基因可能发挥了主要作用。张朴花^[40]研究表明茎叶皂苷 II 对 K562 细胞的抑制作用比茎叶皂苷 V 强, 皂苷 V 对 K562 细胞具有时间、剂量相关效应。闵沙东^[41]研究表明滇重楼茎叶总皂苷对人白血病祖细胞有一定的抑制作用, 滇重楼茎叶总皂苷可诱导髓系人白血病祖细胞凋亡。综上所述, 重楼非药用部位抗白血病的主要物质基础为总皂苷, 其中活性单体化合物为皂苷 II 和皂苷 V, 其作用机制与抑制 K562 细胞中 β -链蛋白 mRNA 和蛋白水平的表达, 抑制 Wnt 信号通路, 诱导白血病细胞 Bcl-2 蛋白表达下调和 Bax 蛋白表达增加等有关。值得注意的是目前尚未见重楼根茎化学成分对白血病的相关研究。是否重楼非药用部位存在治疗白血病的特殊活性成分, 还需要进一步加强研究与验证。

2.1.2 其他 姜福琼^[42]研究表明重楼皂苷 I、II 均具有抗膀胱癌 EJ、BIU87、T24 细胞增殖的活性, 使细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase, Cyt C)、

半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartate proteinase-3, caspase-3)、Bax 表达增高, Bcl-2 和 caspase-9 表达降低。Qin 等^[13]研究表明 abutiloside L 具有较强的抗肝癌 HepG2 细胞的增殖作用。杨福冬^[43]研究表明滇重楼茎叶总皂苷可能通过诱导肿瘤细胞 Bcl-2 蛋白表达下调, Bax 蛋白表达增加, 从而促进肿瘤细胞凋亡而发挥抑瘤效应。陶俊杰等^[17]研究表明滇重楼地上部分分离纯化得到的化合物 dioseptomloside G 和 chonglouoside SL-19 对于人结肠癌 HT29 细胞具有较强的细胞毒性。许新恒等^[44]研究表明滇重楼茎叶总皂苷提取物能显著抑制细胞增殖, 且具有时间、剂量相关效应, 能阻滞细胞周期于 S 期, 并能诱导细胞凋亡。但其诱导凋亡作用仅高剂量 ($\geq 80 \mu\text{g/mL}$) 组的效果显著。综上所述, 重楼非药用部位抗癌活性物质基础主要是皂苷类成分, 其中已经确认了的活性化合物为重楼皂苷 I、II 及 abutiloside L、dioseptomloside G、chonglouoside SL-19。其中 abutiloside L、dioseptomloside G 和 chonglouoside SL-19 目前仅在重楼非药用部位中报道具有抗肿瘤活性, 根茎中是否存在相同的物质基础, 有待进一步研究。

2.2 抗氧化作用

韦蒙等^[28]研究表明滇重楼茎叶总皂苷对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基、羟基自由基和超氧阴离子的清除率分别为 98%、58%、64%, 其半抑制浓度 (50% inhibitive concentration, IC_{50}) 分别为 2.223、6.782、4.638 mg/mL, 具有抗氧化作用。王飞飞^[33]研究表明重楼茎叶总黄酮对 DPPH、羟基自由基、超氧阴离子清除的 IC_{50} 分别为 0.120、0.190、0.120 mg/mL, 具有一定的抗氧化能力。刘功成等^[35]研究表明重楼叶多糖能显著增加小鼠脾脏指数 ($P < 0.05$), 显著上调脾脏免疫相关基因 T 盒子转录因子、转录因子 GATA、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-2、4、10 的 mRNA 表达水平 ($P < 0.05$), 增强了脾脏总超氧化物歧化酶、铜锌超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性, 降低了脾脏丙二醛水平, 提高小鼠的抗氧化活性。综上所述, 重楼非药用部位抗氧化活性的物质基础主要为黄酮和多糖类成分。其机制主要与清除人体自由基和上调脾脏免疫相关基因的 mRNA 表达水平有关。

2.3 止血作用

吴廷楷等^[45]研究表明重楼皂苷 II 对离体子宫

有收缩作用, 可在一定程度上减少产褥出血。王羽^[46]研究表明 parispseudoside A、parispseudoside C~D 具有诱导血小板凝集作用。丛悦等^[47]研究表明重楼皂苷 H 可直接作用于血小板, 引起血小板聚集, 产生止血作用, 主要机制是促进二磷酸腺苷释放和血栓素 A2 生成。综上所述, 重楼非药用部位的止血活性成分主要为重楼皂苷, 活性单体化合物主要为重楼皂苷 II、parispseudoside A、parispseudoside C~D、重楼皂苷 H。其中 parispseudoside D 目前仅在重楼非药用部位中报道具有止血药效, 是否为重楼非药用部位特殊的活性成分, 有待进一步研究。

2.4 抗菌作用

Qin 等^[24]从滇重楼叶中分离得到的化合物 dumoside 和 chonglouoside SL-7 具有较强的抗菌作用。王奇飒等^[48]研究表明重楼皂苷 I~III、VII、H 对痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度为 0.6~10.0 mg/mL, 证实了皂苷 I、II、VI、VII 在体外对痤疮发病相关菌具有抑制作用, 以重楼皂苷 I 的抑菌作用最强。综上所述, 重楼非药用部位抗菌的主要活性物质基础为重楼皂苷, 其中的活性单体化合物为 dumoside、chonglouoside SL-7 和皂苷 I、II、VI、VII, 除了 chonglouoside SL-7 和 dumoside 目前仅在重楼非药用部位报道外, 其余成分为重楼药用部位和非药用部位的共有性成分, 研究已经较为深入。对于 chonglouoside SL-7 和 dumoside 抗菌作用和机制的研究还需进一步深入。

2.5 其他作用

重楼非药用部位皂苷类成分还具有抗免疫抑制和抗肝损伤作用。王娟等^[49]研究表明重楼皂苷 II 可上调狼疮性肾炎患者白细胞介素-10 和转化生长因子 β 的水平, 调节辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 失衡状态, 进而增加 $\text{CD}^{4+} \text{CD}^{24+}$ -T 细胞的免疫抑制作用。杨黎江等^[50]研究表明重楼薯蓣皂苷和偏诺皂苷类化合物能够显著降低肝损伤模型的小鼠肝脏指数, 对微囊藻毒素所致肝损伤具有保护作用。综上所述, 其主要活性物质为重楼皂苷 II、重楼薯蓣皂苷和偏诺皂苷类化合物。

3 资源化利用策略

重楼野生资源濒临枯竭, 从育苗到成药周期长, 寻找替代资源一直都是研究的热点。据前期统计^[3], 我国 28 种重楼属植物中濒危物种数已达 19 种, 均属于国家二级保护植物, 占重楼总数的 71.43%, 其中有 15 种被列入世界自然保护联盟濒

危物种红色名录,我国特有的 10 种全部为濒危物种^[51]。从同属植物中寻找替代资源,实现大规模种植和产业化应用也是一个长期的过程。近年来,随着政府扶持和企业带动,药用重楼种植逐渐走向规范化、标准化和规模化,育苗和种植技术趋于成熟,但其种植周期缓慢仍然是一个瓶颈问题。如此高投入、高风险和高价值的品种,扩大其应用部位是一件有前景、有价值的事。本研究通过成分和药效分析研究发现,重楼非药用部位主要含有皂苷、黄酮、多糖和氨基酸等成分,以皂苷为主。其皂苷具有抗

癌、抗氧化、免疫调节、抗肝损伤、止血、镇痛和抗菌作用,黄酮类成分具有抗氧化活性,多糖类具有免疫调节和抗氧化的活性,而氨基酸具有较高的营养价值和保健作用,前景巨大,亟待挖掘与开发。

目前,重楼非药用部位资源化利用和产业化开发并未形成规模化,需要更为深入的研究和推动产业化研究进程。为使重楼在种植和利用中实现综合利用,提高产值,降低不必要的资源浪费,使其利益最大化,构建了重楼非药用部位多层次和多途径的分级资源化利用策略,见图 3。

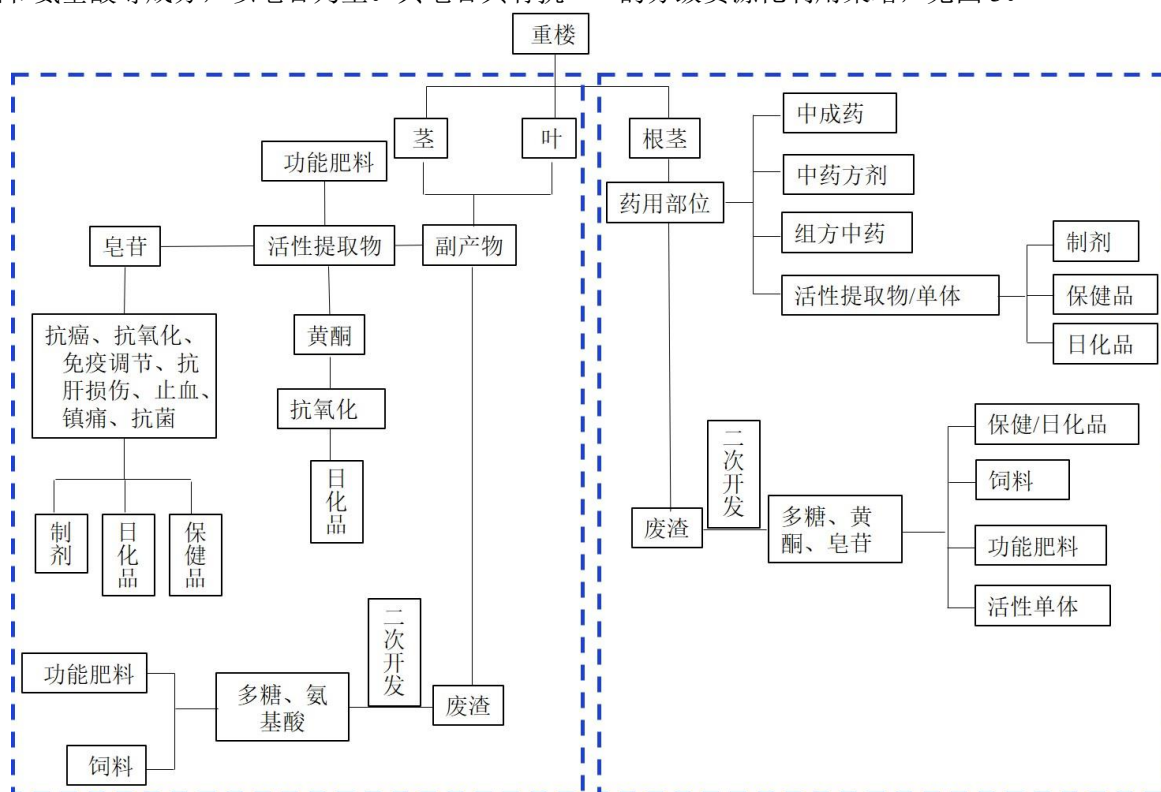


图 3 重楼非药用部位多层次和多途径的分级资源化利用策略

Fig. 3 Multi-level and multi-channel hierarchical resource utilization strategy of non-medicinal parts of *Paridis Rhizoma*

4 资源化利用模式

4.1 扩大重楼药用资源

重楼野生资源枯竭已经成为了不可逆转的事实。在政府政策扶持和企业长期努力带动下,重楼逐渐由野生变家种,由小规模变为初具规模和标准化。但由于其种植周期缓慢,资源短缺,资源问题仍然是一个痛点问题。重楼地上部分作为重楼众多成分产生、运输的重要器官,与根茎比较,必然有其类似性。冯丽丽等^[52]研究表明重楼皂苷 I、II、VI、VII 主要在植物的叶绿体中合成并进行储藏和分配,经茎向下运输,主要在根茎和叶中积累和储存,总皂苷含量在不同部位的积累规律为叶>根茎>茎。

李晨等^[53]研究表明多叶重楼根茎、茎、叶中重楼皂苷 I、II、VI、VII 总含量具有很大差异,其中重楼皂苷 I、VII 分别在根茎、叶中含量较高。王彩步等^[54]研究表明多茎滇重楼根茎中重楼皂苷主要以 I、VII 的形式存在,茎中只检测到重楼皂苷 VII,叶中皂苷活性成分分布不规律。成莉等^[55]研究表明重楼属植物重楼地上部分能找到或产生重楼的重要化学成分甾体皂苷。通过资源化学成分分析重楼非药用部位可作为重楼根茎替代资源。根据上述成分与药效研究,与根茎比较,其在止血、抗炎、抗菌等作用方面存在许多雷同性成分,部分活性化合物均为根茎中存在的活性化合物,可进一步研究扩大重楼的

药用资源范围。

4.2 以活性药效为导向, 创制系列产品

药效研究显示重楼非药用部位总皂苷对 K562 细胞有一定的抑制作用, 能抑制 K562 细胞中 β -链蛋白 mRNA 和蛋白水平的表达, 诱导白血病细胞 Bcl-2 蛋白表达下调, Bax 蛋白表达增加, 其中单体化合物皂苷II能诱导 K562、HL60 细胞凋亡, 机制可能与 Bcl-2 蛋白低表达有关。目前药用部位(根茎)针对白血病的治疗较为少见。非药用部位中是否还存在特殊的抗白血病活性成分, 尚不清楚, 应加强研究, 形成制剂。非药用部位还具有抗痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌等作用, 可以开发痤疮贴剂; 其多糖和总黄酮具有很好的抗氧化作用, 可用于制作重楼面膜、水、乳等日化品; 其具有止血、镇痛、抗菌等药效, 目前已经分离纯化得到活性物质, 可开发成为相应的日化品, 如牙膏、创口贴、抗菌剂、洗发/沐浴露等日化品。

4.3 扩大重楼非药用部位废渣的二次开发

重楼非药用部位废渣是在提取皂苷和黄酮等活性物质的基础上进行开发的, 废渣中还存在大量的氨基酸和多糖类成分, 具有较高的营养价值和保健作用。研究显示滇重楼茎、叶、花均检测出 17 种常见氨基酸、 γ -氨基丁酸、呈味氨基酸, 有较高的营养价值, 其营养价值从高到低依次为叶>茎>花^[36]。因此, 重楼非药用部位废渣可进一步开发成饲料或肥料。

5 结语与展望

重楼为生物医药产业的重要品种, 产业价值巨大。本研究主要对重楼非药用部位的化学成分、药理作用、资源化利用策略和模式进行系统分析。结果发现非药用部位含有皂苷、黄酮、多糖、氨基酸等化学成分, 已从中分离纯化得到 60 余种单体化合物, 主要成分为皂苷类, 具有抗癌、抗氧化、免疫调节、抗肝损伤、止血、镇痛和抗菌的作用, 而黄酮类成分具有抗氧化作用, 多糖类具有免疫调节和抗氧化活性, 氨基酸有较高的营养价值和保健作用, 开发前景巨大。结合前期研究^[2], 重楼非药用部位与药用根茎化学成分和药效比较, 在成分研究上, 主要活性和指标性成分存在交叉, 如存重楼皂苷 I~III、VII、H。但大多数化合物目前仅在非药用部位中分离得到, 并且在抗肿瘤、止血和抗菌方面已经分离纯化得到活性单体, 如 abutiloside L、dioseptemloside G 和 chonglouoside SL-19、

parispseudoside D、chonglouoside SL-7 和 dumoside。在药效研究上, 抗癌、抗氧化、免疫调节、抗肝损伤、止血和抗菌等活性存在共性作用, 但由于部分活性存在的物质基础不同, 其作用机制是否一致, 尚不清楚。但是, 非药用部位药理活性研究较为深入的就是抗白血病, 目前仅在非药用部位开展研究, 其价值值得重视。因此, 重楼非药用部位存在一定的研究与开发价值。然而目前该部位主要被丢弃, 资源化利用和产品开发关键技术仍然是一个没有突破的瓶颈。重楼作为一种植时间漫长, 投资门槛高, 种植精细化和价值高昂的中药品种, 如何利用现代技术实现资源的扩大化利用, 减少资源浪费和投入成本, 把传统不用部位实现再利用, 也是中医药现代化的一种体现。针对化学和药效研究, 针对废弃物资源的特点, 围绕制剂、日化、保健、饲料和肥料等产品开发, 提出了重楼非药用部位的资源化利用策略和模式, 以期为其废弃资源的综合开发利用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵飞亚, 陶爱恩, 夏从龙. 基于国内专利结合资源、应用与开发现状的重楼发展策略探讨 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 404-409.
- [2] 管鑫, 李若诗, 段宝忠, 等. 重楼属植物化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4838-4852.
- [3] 陶爱恩, 赵飞亚, 李若师, 等. 重楼产业现状及发展对策 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4809-4815.
- [4] 王羽, 张彦军, 高文远, 等. 滇重楼的抗肿瘤活性成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1425-1428.
- [5] Wei J C, Gao W Y, Yan X D, et al. Chemical constituents of plants from the genus *Paris* [J]. *Chem Biodivers*, 2014, 11(9): 1277-1297.
- [6] 黄伟光. 滇产植物的皂素成分研究III.重楼属植物的皂甙及皂苷元 [J]. 药学学报, 1965(10): 657-661.
- [7] 陈昌祥, 连红兵, 李运昌, 等. 滇重楼种子中的甾体皂甙 [J]. 云南植物研究, 1990, 12(4): 452.
- [8] Nohara T, Ito Y, Seike H, et al. Study on the constituents of *Paris quadrifolia* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(5): 1851-1856.
- [9] 陈昌祥, 周俊, 张玉童, 等. 滇重楼地上部分的甾体皂苷 [J]. 云南植物研究, 1990, 12(3): 323-329.
- [10] Mimaki Y, Kuroda M, Obata Y, et al. Steroidal saponins from the rhizomes of *Paris polyphylla* var. *chinensis* and their cytotoxic activity on HL-60 cells [J]. *Nat Prod Lett*, 2000, 14(5): 357-364.
- [11] Qin X J, Sun D J, Ni W, et al. Steroidal saponins with antimicrobial activity from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Steroids*, 2012, 77(12): 1242-1248.
- [12] 陈昌祥, 周俊. 滇重楼地上部分的两个微量皂苷 [J]. 云南植物研究, 1995, 17(2): 115-120.

- [13] Qin X J, Yu M Y, Ni W, *et al.* Steroidal saponins from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Phytochemistry*, 2016, 121: 20-29.
- [14] Wu X, Wang L, Wang G C, *et al.* New steroidal saponins and sterol glycosides from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. [J]. *Planta Med*, 2012, 78(15): 1667-1675.
- [15] Sun C L, Ni W, Yan H, *et al.* Steroidal saponins with induced platelet aggregation activity from the aerial parts of *Paris verticillata* [J]. *Steroids*, 2014, 92: 90-95.
- [16] Zhang T, Liu H, Liu X T, *et al.* Steroidal saponins from the rhizomes of *Paris delavayi* [J]. *Steroids*, 2009, 74(10/11): 809-813.
- [17] 陶俊杰, 杨杰, 闻晓东. 滇重楼地上部分化学成分研究 [J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 454-460.
- [18] Zhao Y, Kang L P, Liu Y X, *et al.* Steroidal saponins from the rhizome of *Paris polyphylla* and their cytotoxic activities [J]. *Planta Med*, 2009, 75(4): 356-363.
- [19] Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, *et al.* Protective effects of steroid saponins from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* on ethanol- or indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats: Structural requirement for activity and mode of action [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(6): 1101-1106.
- [20] Miyamura M, Nakano K, Nohara T, *et al.* Steroid saponins from *Paris polyphylla* Sm.-supplement [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(2): 712-718.
- [21] 陈昌祥. 滇重楼地上部分的配糖体 [J]. 植物分类与资源学报, 1995, 17(4): 473-478.
- [22] Xiao C M, Huang J, Zhong X M, *et al.* Two new homo-*archolestane* glycosides and a new *cholestane* glycoside from the roots and rhizomes of *Paris polyphylla* var. *pseudothibetica* [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92(12): 2587-2595.
- [23] 刘杨, 华栋, 王夏茵, 等. 金线重楼的皂苷成分研究 [J]. 中南药学, 2015, 13(1): 40-43.
- [24] Qin X J, Chen C X, Ni W, *et al.* C22-steroidal lactone glycosides from stems and leaves of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 248-251.
- [25] 刘佳, 张鹏, 宋发军, 等. 重楼地上部分四种重楼皂苷含量的分析 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1233-1235.
- [26] 宋发军, 刘佳, 张鹏, 等. 重楼地上部分薯蓣皂苷含量的 HPLC 分析 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2015, 34(1): 36-38.
- [27] 年四辉, 刘丽敏. 重楼地上部分初步开发实验研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(4): 35-36.
- [28] 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.
- [29] 黄芸, 王强, 叶文才, 等. 华重楼中一个新的类胆甾烷皂苷 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(3): 138-140.
- [30] Jenett-Siems K, Krause N, Siems K, *et al.* Chemical composition and biological activity of *Paris quadrifolia* L. [J]. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 2012, 67(11/12): 565-570.
- [31] 杨金霞, 张慧, 叶方, 等. 武当山区不同采收期宽叶重楼地上部分总黄酮的累积规律 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(24): 16-20.
- [32] 杨金霞, 朱敏, 叶方, 等. 武当山区不同品种重楼地上部分总黄酮含量比较研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(15): 16-18.
- [33] 王飞飞. 重楼茎叶总黄酮的提取纯化工艺及抗氧化活性研究 [J]. 安徽农业科学, 2019, 47(9): 164-167.
- [34] 杨芳, 严世武, 马维思, 等. 滇重楼不同部位氨基酸测定及营养评价 [J]. 西南农业学报, 2017, 30(8): 1760-1766.
- [35] 刘功成, 王作伟, 李亭亭, 等. 重楼叶多糖改善 D-半乳糖衰老模型小鼠脾脏免疫功能和抗氧化能力 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(16): 366-369.
- [36] 张华. 滇重楼茎叶总皂苷抑制白血病 K562 细胞分子机制的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [37] 张颜. 滇重楼茎叶总皂苷抗白血病模型的建立及其药效学的研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.
- [38] 王方方. 滇重楼茎叶皂甙 II 诱导白血病细胞凋亡及其机制的研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2006.
- [39] 张文. 滇重楼茎叶皂甙 II 对 K562 细胞作用的基因表达谱研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2010.
- [40] 张朴花. 滇重楼皂甙对白血病 K562 细胞抑制作用的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [41] 闵沙东. 滇重楼茎叶总皂甙抗人白血病祖细胞作用的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.
- [42] 姜福琼. 重楼皂苷 I/II 对膀胱癌细胞增殖和凋亡研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.
- [43] 杨福冬. 滇重楼茎叶总皂甙抗 BGC823 胃癌模型药效学及机制研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2009.
- [44] 许新恒, 康梦瑶, 匡坤燕, 等. 滇重楼茎叶总皂苷抗肝癌 HepG2 细胞活性 [J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(8): 1865-1870.
- [45] 吴廷楷, 周世清, 尹才渊, 等. 重楼总皂甙止血作用的药理研究 [J]. 中药药理与临床, 1987, 3(4): 37-40.
- [46] 王羽. 滇重楼抗肿瘤活性成分的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [47] 丛悦, 柳晓兰, 余祖胤, 等. 重楼皂苷 H 诱导血小板聚集效应及其机制的研究 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(12): 1429-1432.
- [48] 王奇飒, 孙东杰, 何黎, 等. 重楼总皂苷及不同皂苷成分对痤疮相关病原菌抑菌效果的评价 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2016, 30(9): 899-901.
- [49] 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.
- [50] 杨黎江, 路斌, 沈放, 等. 重楼皂苷对微囊藻毒素致小鼠肝损伤保护作用的组织学研究 [J]. 昆明学院学报, 2014, 36(6): 36-38.
- [51] 赵志勇, 高文远, 黄贤校, 等. 重楼属植物分类学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 244-246.
- [52] 冯丽丽, 张琳, 李海峰, 等. 滇重楼品质评价及其甾体皂苷类成分积累规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 41-45.
- [53] 李晨, 王彩步, 杨敏, 等. 多叶重楼不同部位四种重楼皂苷积累研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 784-787.
- [54] 王彩步, 李晨, 杨敏, 等. 多茎滇重楼不同部位甾体皂苷活性成分积累的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 582-586.
- [55] 成莉, 甄艳, 陈敏, 等. 扩大重楼药用资源研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3121-3124.

[责任编辑 崔艳丽]