

滇重楼药材的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析

李早慧, 都晓伟*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 对滇重楼 *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* 化学成分、药理作用、毒性评价及构效关系进行系统综述, 依据中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 结合滇重楼中化学成分与其功效主治、药性、可测性、质量传递与溯源等方面的关联性分析滇重楼潜在的 Q-Marker。在功效与滇重楼中化学成分关联中发现, 滇重楼作用于肝、肾、肺、血、胎盘等组织, 干预癌症、高血压、癫痫、肝损伤、关节炎等疾病; 结合中药 Q-Marker 理论指导原则, 揭示了重楼皂苷 I、II、III、VI、VII、H, 纤细薯蓣皂苷, 蜕皮激素、多糖、黄酮等可作为滇重楼功效相关的 Q-Marker, 为制定更加科学全面的滇重楼质量控制标准和临床合理应用提供理论依据。

关键词: 滇重楼; 质量标志物; 毒性评价; 构效关系; 重楼皂苷; 纤细薯蓣皂苷; 蜕皮激素; 多糖; 黄酮

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)09-3032-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.09.035

Research progress and quality marker prediction analysis of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*

LI Zao-hui, DU Xiao-wei

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: In this paper, the chemical constituents, pharmacological effects, toxicity evaluation and structure-activity relationship of *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* are summarized. Based on the quality marker (Q-Marker) theory of traditional Chinese medicine, the potential Q-Marker of *P. polyphylla* Smith var. *yunnanensis* was analyzed in combination with the chemical components and their efficacy and indications, medicinal properties, measurability, mass transfer and traceability. In the correlation between the efficacy and the chemical components, it was found that *P. polyphylla* var. *yunnanensis* acts on the liver, kidney, lung, blood, placenta and other tissues, intervening in cancer, hypertension, epilepsy, liver damage, arthritis and other diseases. Combining with the guiding principles of traditional Chinese medicine Q-Marker theory, it was revealed that polyphyllins I, II, III, VI, VII, H, gracillin, ecdysone, polysaccharide, flavonoid, etc. can be used as Q-Marker, which provides a theoretical basis for formulating more scientific and comprehensive quality control standards of *P. polyphylla* var. *yunnanensis* and rational clinical application.

Key words: *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis*; Q-Marker; toxicity evaluation; structure-activity relationship; polyphyllin I; polyphyllin II; polyphyllin III; polyphyllin VI; polyphyllin VII; polyphyllin H; gracillin; α -ecdysone; polysaccharide; flavonoids

滇重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz 为百合科重楼属多年生草本植物。在我国主要分布在西南等地区, 是云南道地药材^[1-3]。《中国药典》2020 年版收录的重楼药材的 2 种基原植物之一, 干燥根部入药, 味苦、微寒, 有小毒, 归肝经。具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的功效^[4]。现代药理研究显示具有抗肿瘤、止

血、抑菌等作用^[5-8]。滇重楼作为中成药原料药常用于具有止血、止痛功效的云南白药、治疗原发性非小细胞肺癌的金复康口服液、治疗肝癌的楼莲胶囊等 40 余种著名国药准字号中成药, 生产厂家达 100 多家, 药材需求量巨大^[9]。而滇重楼对于生长环境要求较高, 生长周期长, 野生药材的过度采摘, 造成了野生资源严重破坏^[10-13]。人工种植一般采用野生混杂种^[14-15],

收稿日期: 2023-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81872967)

作者简介: 李早慧 (1986—), 女, 博士研究生, 从事药物递送系统研究。E-mail: 315203552@qq.com

*通信作者: 都晓伟 (1962—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授, 博士, 主要从事药用植物生物学与药材质量研究、中药新药开发研究。

Tel: (0451)87260824 E-mail: xiaoweidu@hotmail.com

同属植物其植物形态和药材均难以鉴别,不同产地或者同一产地不同种植者获得的滇重楼药材品质良莠不一,因此如何加强滇重楼质量控制,完善质量评价方法亟待解决的问题。本文对滇重楼化学成分、药理作用及毒性评价进行整理分析,以刘昌孝院士^[16]提出的中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论为研究依据^[17-18],从化学与生物信息学方向预测滇重楼根中的化学成分与传统功效、现代药理作用相关的 Q-Marker,为滇重楼后续的质量控制提供理论基础,也为滇重楼的临床合理应用提供参考。

1 化学成分

滇重楼含有多种化学物质,国内外报道了主要有甾体皂苷类、甾醇类、黄酮类以及其他类化学成分。本文就滇重楼药材中化学成分作以总结。

1.1 甾体皂苷类

甾体皂苷是滇重楼报道中起主要主要作用的成分,占总化合物 80% 以上。常见的母核构型有 4 大类,分别为螺甾烷醇类、异螺甾烷醇类、呋甾烷醇

类以及变形螺甾烷醇类。

1.1.1 异螺甾烷醇类 异螺甾烷醇型类化合物由薯蓣皂苷元和偏诺皂苷元组成,在 C3 位常连接 L-鼠李糖、D-葡萄糖、L-阿拉伯糖和 D-吡喃木糖形成糖苷键,3 β 、7 β 、17 β 常见羟基取代。这类化合物是滇重楼中主要的活性成分。从文献中发现已在滇重楼根部获得 37 种本类化合物,见表 1。重楼皂苷 I、II、III、VI、VII、C、diosgenin 都属于本类化合物。Wu 等^[19]从滇重楼中分离获得 pariposide A~F。采用四甲基偶氮唑盐 (MTT) 法测定这些化合物对人鼻咽癌 CNE 细胞的细胞毒作用,其中 pariposide E 和 pariposide F 的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 分别为 (20.9 $\pm$ 3.3) μ mol/L、(14.9 $\pm$ 3.8) μ mol/L。赵玉^[35]在滇重楼发现了 parisyunnanoside C、parisyunnanoside E、parisyunnanoside D 就属于本类化合物,其中 parisyunnanoside C 对人白血病 HL-60 细胞的 IC₅₀ 为 (5.02 $\pm$ 0.30) μ g/mL。

表 1 滇重楼根中化学成分 (异螺甾烷醇类)

Table 1 Chemical components in *P. polyphylla* var. *yunnanensis* (isospirostanols)

序号	类别	名称	分子式	文献
1	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 I (polyphyllin I)	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	19
2	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 II [polyphyllin II (Pb)]	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₀	19
3	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 III (polyphyllin III)	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₆	20
4	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 C (polyphyllin C)	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	21
5	异螺甾烷醇型	纤细皂苷 (gracillin)	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₇	22
6	异螺甾烷醇型	薯蓣皂苷元 (diosgenin)	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	23
7	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 V (polyphyllin V)	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	22
8	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 E (polyphyllin E)	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₀	24
9	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 F (polyphyllin F)	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₀	24
10	异螺甾烷醇型	diosgenin-3- <i>O</i> -glucopyranosyl ⁶ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	C ₄₄ H ₇₂ O ₁₇	19
11	异螺甾烷醇型	diosgenin-3- <i>O</i> - α -L-arabinofuranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranoside	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₂	19
12	异螺甾烷醇型	diosgenin-3- <i>O</i> -Rha (1 $\rightarrow$ 4)-Rha (1 $\rightarrow$ 4)-Glc	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₆	19
13	异螺甾烷醇型	reclinatoside	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₀	25
14	异螺甾烷醇型	diosgenin-3- <i>O</i> -Glc (1 $\rightarrow$ 6)-Glc	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₃	19
15	异螺甾烷醇型	diosgenin-3- <i>O</i> -Api (1 $\rightarrow$ 3) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	26
16	异螺甾烷醇型	(3 β ,25 <i>R</i>)-spirost-5-en-3-ol-3- <i>O</i> - α -L-arabinofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- β -D-glucopyranoside	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₆	26
17	异螺甾烷醇型	loureiroside	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₁	27
18	异螺甾烷醇型	trillin	C ₃₃ H ₅₂ O ₈	28
19	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 VII [polyphyllin VII (Tg)]	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₁	29
20	异螺甾烷醇型	重楼皂苷 VI [polyphyllin VI (Tb)]	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₃	30
21	异螺甾烷醇型	偏诺皂苷元 (pennogenin)	C ₂₇ H ₄₂ O ₄	23
22	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> -Api (1 $\rightarrow$ 3) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	26
23	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> -Glc-(1 $\rightarrow$ 5)-Ara (1 $\rightarrow$ 4) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₂	26
24	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> -Xyl-(1 $\rightarrow$ 5)-Ara (1 $\rightarrow$ 4) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₇	26

续表 1

序号	类别	名称	分子式	文献
25	异螺甾烷醇型	permogenin-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-[α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)]- β - <i>D</i> -glucopyranoside	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₇	30
26	异螺甾烷醇型	(3 β ,17 α ,25 <i>R</i>)-spirost-5-ene-3,17-diol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinofuranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-[α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)] β - <i>D</i> -glucopyranoside	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	19
27	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> -glucopyranosyl ³ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	7
28	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> -xylopyranosyl ³ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	7
29	异螺甾烷醇型	pennogenin-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinofuranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₃	27
30	异螺甾烷醇型	pariposide A	C ₃₉ H ₆₀ O ₁₄	19
31	异螺甾烷醇型	pariposide B	C ₄₄ H ₆₈ O ₁₈	19
32	异螺甾烷醇型	pariposide D	C ₃₉ H ₆₀ O ₁₅	19
33	异螺甾烷醇型	pariposide C	C ₄₄ H ₆₈ O ₁₈	19
34	异螺甾烷醇型	parisvietnaside A	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₉	31
35	异螺甾烷醇型	parisyunnanoside E	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	25
36	异螺甾烷醇型	parisyunnanoside D	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	25
37	异螺甾烷醇型	parisyunnanoside C	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₁	25
38	异螺甾烷醇型	padelaoside B	C ₄₄ H ₆₈ O ₁₈	32

1.1.2 螺甾烷醇型 来源于螺甾烷, 一种在 C₂₅ 甲基上具有 *S* 构型的螺甾烷醇型皂苷。已报道文献中, 共有 3 种螺甾烷型化合物从滇重楼中获得, 见表 2。Wen 等^[33]从滇重楼中分离出 3 种本类化合物, 分别为 dianchonglouosides A、dianchonglouosides B、

paris saponin XI。通过 MTT 考察了这 3 种化合物对人胚胎肾 HEK293 和肝癌 HepG2 细胞的细胞毒性, 这 3 种化合物无活性。

1.1.3 呋甾烷醇类 已报道从滇重楼中分析分离得到 9 个呋甾烷醇类化合物 (F 环开环), 见表 2。本

表 2 滇重楼根中化学成分 (螺甾烷醇型、呋甾烷醇型、其他皂苷)

Table 2 Chemical components in *P. polyphylla* var. *yunnanensis* (spirostanols, furostanols, other saponins)

序号	类别	名称	分子式	文献
39	螺甾烷醇型	dianchonglouosides B	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₈	33
40	螺甾烷醇型	paris saponin XI	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₅	33
41	螺甾烷醇型	dianchonglouosides A	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₈	33
42	呋甾烷醇型	polyphyllin H	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	34
43	呋甾烷醇型	parisaponin I	C ₅₀ H ₈₂ O ₂₂	35
44	呋甾烷醇型	dichotomin (proto-pb)	C ₅₇ H ₁₀₄ O ₂₆	36
45	呋甾烷醇型	protogracillin	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₃	27
46	呋甾烷醇型	trigofenoside A	C ₄₅ H ₇₄ O ₁₈	33
47	呋甾烷醇型	parisyunnanoside B	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₁	35
48	呋甾烷醇型	pseudoproto-Pb	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₆	33
49	呋甾烷醇型	parisyunnanoside A	C ₅₀ H ₈₂ O ₂₃	25
50	呋甾烷醇型	saponin Th	C ₅₇ H ₁₀₄ O ₂₇	27
51	其他皂苷	24- <i>O</i> -galactopyranosyl-(23 <i>S</i> ,24 <i>S</i>)-spirosta-5,25(27)-diene-1 β ,3 β ,23,24-tetrol-1- <i>O</i> -xylopyranosyl ⁶ -glucopyranosyl ³ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	C ₅₆ H ₈₈ O ₂₉	37
52	其他皂苷	parisyunnanoside I	C ₅₆ H ₈₈ O ₂₉	38
53	其他皂苷	(23 <i>S</i> ,24 <i>S</i>)-spirost-5,25(27)-diene-1 β ,3 β ,21,23 α ,24 α -pentol-1- <i>O</i> -{ α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl ² -[β - <i>D</i> -xylopyranosyl ³]- β - <i>D</i> -glucopyranosyl}-21- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranosyl-24- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside	C ₅₆ H ₈₈ O ₃₀	39
54	其他皂苷	parisyunnanoside H	C ₅₀ H ₇₈ O ₂₄	40
55	其他皂苷	parisyunnanoside L	C ₅₅ H ₈₆ O ₂₈	41
56	其他皂苷	parisyunnanoside K	C ₅₅ H ₈₆ O ₂₈	42

类化合物经糖苷酶催化, 易导致 26 位糖苷键水解, 形成螺甾烷型类化合物, 因此可以说呋甾皂苷是螺甾皂苷的前体。F 环易环化, 形成具有相应螺甾烷或异螺甾烷侧链。Qin 等^[36]从滇重楼获得 dichotomin, 对 2 种人癌细胞 (HEK293 和 HepG2) 有较强的细胞毒活性。赵玉^[35]在滇重楼分离出 parisyunnanoside B, 也属于本类化合物。除了上述 2 个, 还包括 polyphyllin H、parisyunnanoside A、parisaponin I、saponin Th、pseudoprotopb、protogracillin、trigofenoside A。

1.1.4 其他类型甾体皂苷 这类皂苷中 C-25 不是手性碳原子, 也不是螺甾烷醇皂苷或是异螺甾烷醇皂苷类。已报道的滇重楼根中的这类化合物主要有

6 种, 见表 2。

1.2 C₂₁ 甾体化合物

C₂₁ 类固醇的基本骨架是孕烷的羟基衍生物或其异构体。到目前为止, 只有 2 种化合物在滇重楼的根部获得, 见表 3。Kang 等^[32]从滇重楼中分离获 parisyunnanoside J, 对人白血病细胞 (CCRF) 无活性。Jing 等^[22]从滇重楼中获得 3 β ,21-dihydroxypregnane-5-en-20S-(22,16)-lactone-1-O- α -L-rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-xylopyranosyl(1 $\rightarrow$ 3)]- β -D-glucopyranoside, 对 B16 黑色素瘤细胞的细胞无抑制作用。

1.3 胆甾烷醇类

滇重楼中报道的本类成分比较少, 共分离得到本类化合物 1 个 (表 3), C₃ 和 C₂₆ 是糖苷键形成位置。

表 3 滇重楼根中非甾体皂苷类成分 (异螺甾烷醇类)

Table 3 Chemical components in *P. polyphylla* var. *yunnanensis* (isospirostanols)

序号	类别	名称	分子式	文献
57	胆甾醇	parisyunnanoside F	C ₅₀ H ₇₈ O ₂₂	35
58	植物甾醇类	胡萝卜苷 (daucosterol)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	19
59	植物甾醇类	pariposide F	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₆	19
60	植物甾醇类	pariposide E	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₆	19
61	植物甾醇类	(3 β ,22E)-stigmasta-5,22-dien-3-ol-3-O-glucopyranoside	C ₃₅ H ₅₈ O ₆	22
62	C ₂₁ 甾体	parisyunnanoside J	C ₄₅ H ₇₀ O ₂₃	32
63	C ₂₁ 甾体	3 β ,21-dihydroxypregnane-5-en-20S-(22,16)-lactone-1-O- α -L-rhamno-pyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-xylopyranosyl(1 $\rightarrow$ 3)]- β -D-glucopyranoside	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₈	39
64	昆虫变态激素	pinnatasterone	C ₂₇ H ₄₄ O ₇	28
65	昆虫变态激素	α -ecdysone	C ₂₇ H ₄₄ O ₆	29
66	昆虫变态激素	calonysterone	C ₂₇ H ₄₀ O ₇	29
67	昆虫变态激素	20-hydroxyecdysone	C ₂₇ H ₄₄ O ₇	29
68	五环三萜	methyl ester of glycoside St-J	C ₅₅ H ₈₈ O ₂₃	29
69	五环三萜	glycoside St-J	C ₅₄ H ₈₆ O ₂₃	29
70	五环三萜	cussonoside B	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₇	29
71	五环三萜	3-O- β -D-glucopyranosyl ² - α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid 28-O- α -L-rhamnopyranosyl ⁴ - β -D-glucopyranosyl ⁶ - β -D-glucopyranoside	C ₅₉ H ₁₁₄ O ₂₆	39
72	五环三萜	3-O- β -D-glucopyranosyl ³ - α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid 28-O- α -L-rhamnopyranosyl ⁴ - β -D-glucopyranosyl ⁶ - β -D-glucopyranoside	C ₅₉ H ₁₁₄ O ₂₆	39
73	五环三萜	paritriside A	C ₄₄ H ₆₆ O ₁₃	43
74	五环三萜	paritriside B	C ₄₄ H ₆₆ O ₁₃	43
75	五环三萜	paritriside C	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₂	43
76	五环三萜	Paritriside D	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₂	43
77	五环三萜	paritriside E	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	43
78	五环三萜	paritriside F	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	43
79	五环三萜	saponin PE	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	43

续表 3

序号	类别	名称	分子式	文献
80	五环三萜	flaccidoside I	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	43
81	五环三萜	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranoside	C ₃₅ H ₅₆ O ₆	43
82	五环三萜	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - β -D-xylopyranoside	C ₃₅ H ₅₆ O ₆	43
83	五环三萜	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - β -D-glucuronide	C ₃₇ H ₅₈ O ₇	43
84	五环三萜	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl ² - β -D-glucopyranoside	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₂	43
85	五环三萜	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ² - β -D-glucopyranoside	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₄	43
86	五环三萜	3 β ,23-dihydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl ² - α -L-arabinopyranoside	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₂	43
87	五环三萜	3 β ,23-dihydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ⁴ - α -L-arabinopyranoside	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₃	43
88	黄酮	apigenin-7- <i>O</i> -glucopyranoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	25
89	黄酮	isorhamnetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	30
90	黄酮	isorhamnetin-3- <i>O</i> -gentiobiglycoside	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	30
91	黄酮	isorhamnetin-3- <i>O</i> -neohesperidoside	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	30
92	其他	1- <i>O</i> -glucopyranosyl-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-2-[(2' <i>R</i>)-2'-hydroxyhexadecanoylamino]-4(<i>E</i>),8(<i>E</i>)-octadecadiene-1,3-diol	C ₄₅ H ₇₅ O ₉ N	30
93	其他	parispolyside F	C ₃₁ H ₃₆ O ₁₆	30
94	其他	2-feruloyl- <i>O</i> - α -D-glucopyranosyl ² -3,6- <i>O</i> -feruloyl- β -D-fructofuranoside	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₇	44
95	其他	parispolyside G	C ₁₉ H ₂₄ O ₁₂	30
96	其他	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,6 <i>Z</i>)-trihydroxyoctadec-6-enoic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	45
97	其他	methyl-(9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-trihydroxy-12(<i>Z</i>)-octadecenoate	C ₁₉ H ₃₆ O ₅	45
98	其他	sucrose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	24
99	其他	methyl 3,4-dihydroxybenzoate	C ₈ H ₈ O ₄	29
100	其他	heptasaccharide	C ₄₂ H ₇₂ O ₃₆	46
101	其他	octasaccharide	C ₄₈ H ₈₂ O ₄₁	46
102	其他	ethyl- α -D-fructofuranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆	47
103	其他	4-[hydroxy (4-hydroxyphenyl) methyl]tetrahydrofuran-3-ol	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	25
104	其他	4-[hydroxy (4-methoxyphenyl) methyl]tetrahydrofuran-3-ol	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	25

parisyunnanose F 属于本类化合物,有很高的极性。

1.4 五环三萜类化合物

本类化合物常见 2 种构型分别为羽扇豆烷型和齐墩果烷型,其中第 2 种较多。已从滇重楼中分离得到的有 20 个化合物,见表 3。常见的 methyl ester of glycoside St-J、glycoside St-J、cussonoside B 等都属于本类化合物。

1.5 昆虫变态激素

昆虫变态激素广泛存在于蕨类植物和种子植物中,现已从滇重楼内测定出 4 种本类化合物,包括 α -ecdysone、calonysterone、20-hydroxyecdysone、

pinnatasterone,见表 3。本类化合物也被称为第三类农药,用来农业害虫的防治。

1.6 黄酮类

黄酮类化合物是一大类广泛分布于自然界的化合物,大多数具有生物活性。常见槲皮素、山柰酚作为苷元形成黄酮醇类化合物。糖基包含葡萄糖、鼠李糖和半乳糖。从滇重楼分离出本来化合物有 4 种,分别为 apigenin-7-*O*-glucopyranoside、isorhamnetin-3-*O*- β -D-glucopyranoside、isorhamnetin-3-*O*-gentiobiglycoside、isorhamnetin-3-*O*-neohesperidoside,见表 3。

1.7 植物甾醇类

植物甾醇 C₁₇是由 8~10 个碳原子组成的类固醇衍生物。从滇重楼中分离出 4 种植物甾醇，见表 3。几项研究证明，植物甾醇能够抑制肿瘤、抑制衰老、降低空腹血糖、调节血脂活性等^[48-49]作用。

1.8 其他类化合物

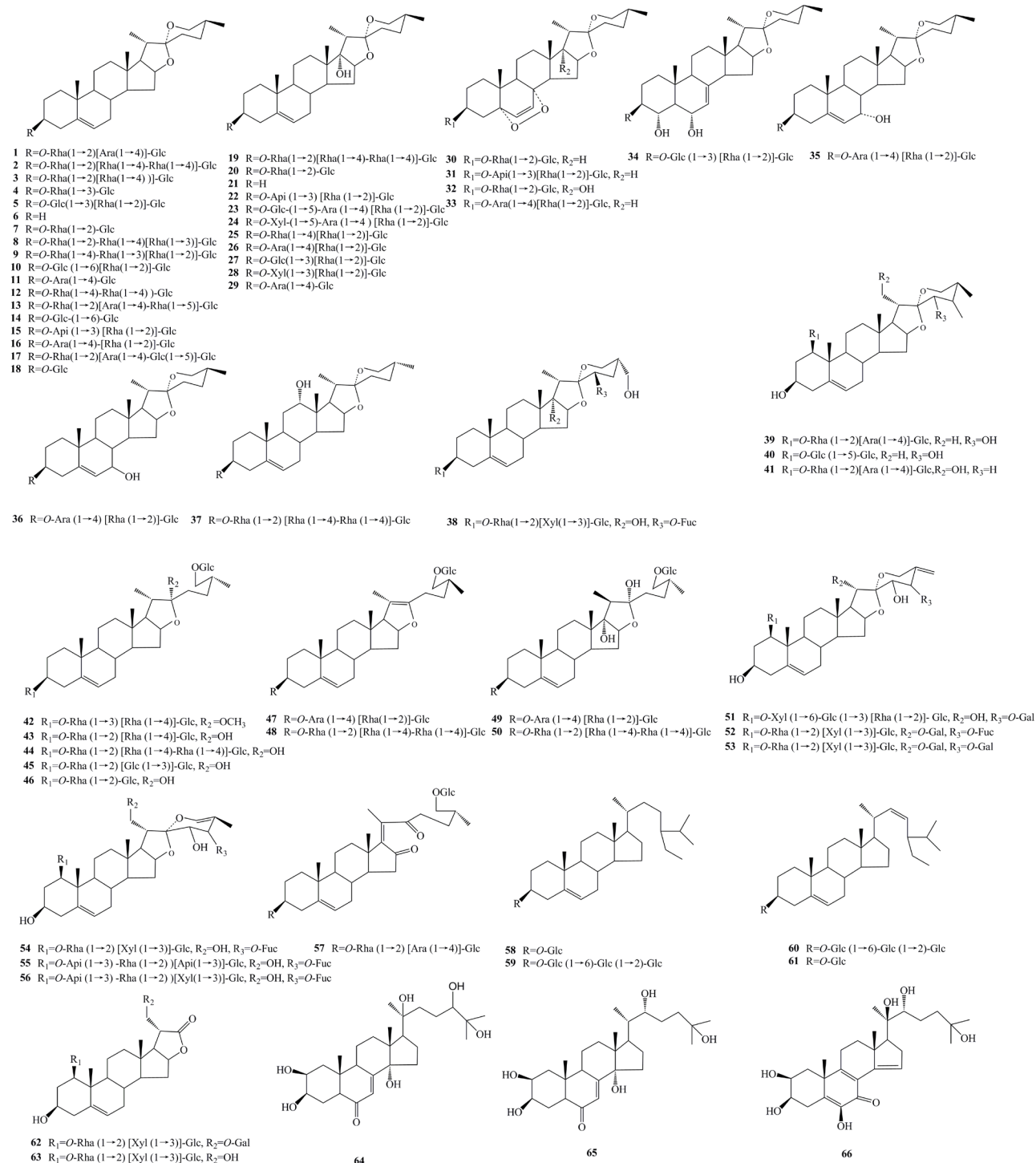
除上述化学成分外，还从滇重楼中分离出

parispolyside F-G、(8*R*,9*R*,10*S*,6*Z*)-trihydroxyoctadec-6-enoic acid、methyl-(9*S*,10*R*,11*S*)-trihydroxy-12(*Z*)-octadecenoate 等，见表 3。

滇重楼中所有化学成分结果见图 1。

2 药理作用

滇重楼无论是在传统医学和现代药物发现中都有巨大的药用价值，滇重楼根作为止血、抗菌、抗



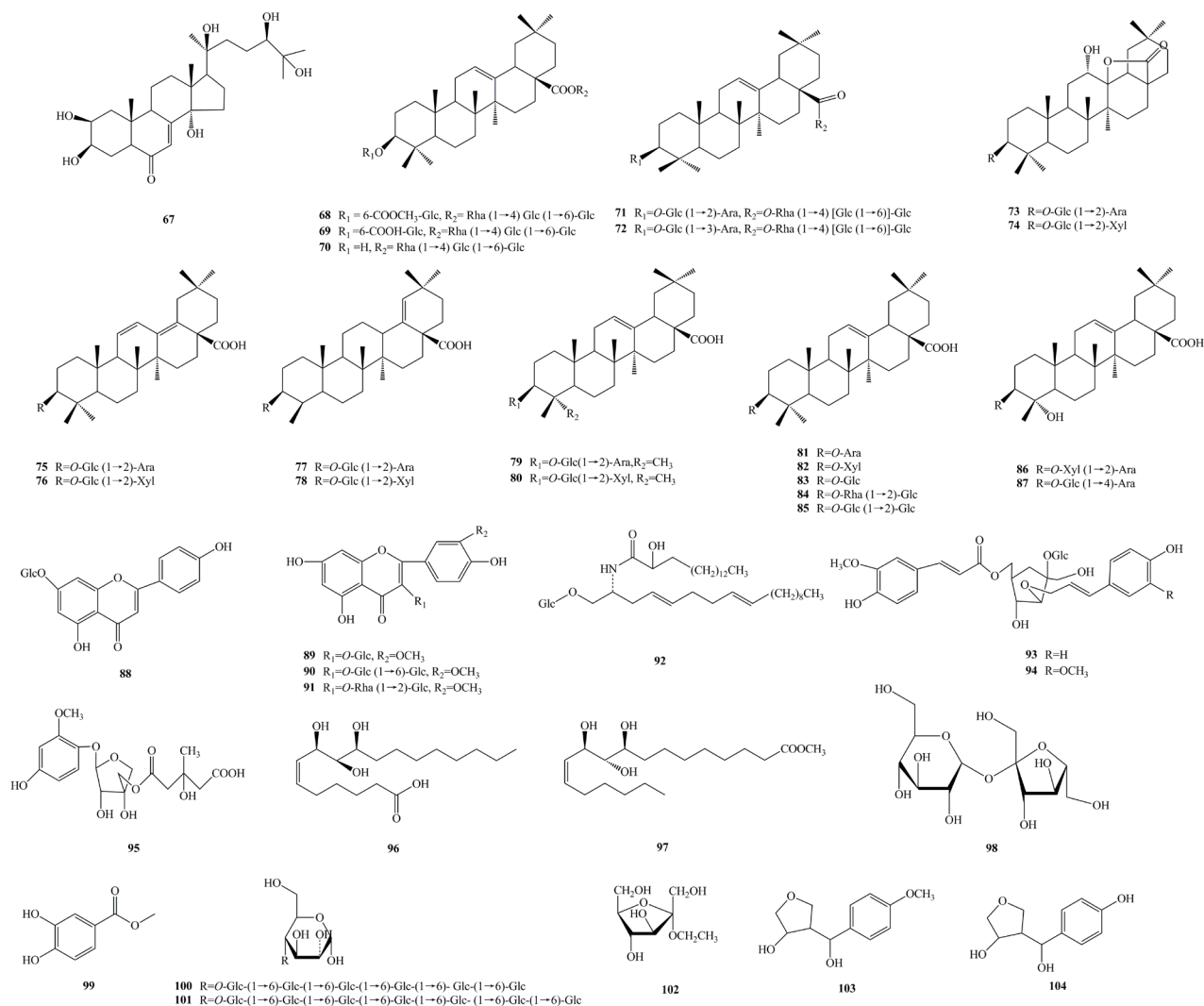


图 1 滇重楼中的化合物结构

Fig. 1 Structure of compound from *P. polyphylla* var. *yunnanensis*

肿瘤药物在我国已有多年的历史，分离获得的很多单体皂苷类药物也已证明有多种功效。

2.1 抗肿瘤

重楼有悠久的用药历史，在民间就被用来抗癌药使用。现代药理学研究也发现，重楼提取物和单体对人类多种肿瘤细胞有显著治疗意义。本课题组在前期研究中也发现重楼提取物对胃癌、肝癌、肺癌、乳腺癌的抑制有剂量相关性。Watanabe 等^[50]发现重楼皂苷 D 抑制神经母细胞瘤 IMR-32、LA-N-2 和 NB-69 细胞活性，通过凋亡机制诱导 NB-69 细胞死亡，坏死性凋亡诱导 IMR-32 和 LA-N-2 细胞的细胞死亡，但并未对凋亡机制做深入研究。Polyphyllin II 在人肝癌 HepaRG 细胞和肝细胞 HL-7702 中抑制增殖，诱导细胞凋亡，并显示出浓度和时间相关性。通过诱导死亡受体通路和线粒

体通路增加脂肪酸合成酶、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、细胞色素 C 的水平，激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9，降低了 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达水平^[51]。重楼皂苷 I 可以通过下调成纤维细胞活化蛋白、基质细胞衍生因子 1 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 蛋白的表达抑制胃癌细胞增殖^[52]。多发性骨髓瘤是血液系统第二常见恶性肿瘤，蛋白酶体抑制剂硼替佐米等药物已显示出提高的存活率。然而，多发性骨髓瘤仍然无法治愈。Polyphyllin VII 在体外和体内选择性地抑制多发性骨髓瘤细胞的生长与膜蛋白结合并通过泛素-蛋白酶体途径诱导其降解，削弱无翅型 MMTV 整合位点家族/β-连环蛋白 (wingless type MMTV

integration site family/ β -catenin, Wnt/ β -catenin) 途径活性并导致侧群细胞减少以克服硼替佐米耐药性^[53]。市场上已有多种复方的中成药出售。在 305 例原发性肝癌的治疗和临床验证中, 姜连胶囊能显著抑制癌细胞的扩散, 达到 4.95% 有效率。姜连胶囊对原发性肝癌 (1、2 期) 有明显疗效, 3 期可缓解症状, 延长生命^[54]。金复康汤可抑制肺癌细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡。其机制是抑制耐药相关蛋白的表达, 增加细胞凋亡相关蛋白的表达^[40,55]。大量研究显示, 滇重楼抗肿瘤的主要机制是线粒体凋亡, 抑制细胞周期, 肿瘤细胞增殖与转移、基质金属蛋白酶、血管生成等发挥作用。

2.2 抗氧化

抗氧化剂是一种化学物质, 可以防止细胞内的蛋白质、脂类、DNA 和其他分子免受自由基和氧化应激的影响。据报道, 氧化应激会导致衰老和癌症、心脏病、认知能力下降和免疫系统下降等疾病。本课题组在进行滇重楼提取物抗氧化研究中发现对清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基 (1,1-diphenyl-2-trinitrophenylhydrazine, DPPH)、羟自由基, 超氧阴离子, 2,2-氮杂双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸) 二铵盐自由基能力存在剂量相关性, 随着给药剂量增加抗氧化作用增强。申世安^[56]研究发现滇重楼多糖在体外影响 DPPH 自由基、羟自由基和超氧阴离子的清除, 在体内能够显著增强衰老小鼠体内血清及脑、心脏和肝脏中总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物还原酶、过氧化氢酶和总抗氧化力的活力。陈军等^[37]发现重楼皂苷 VII 联合二氧化硅纳米复合体可以增加血清超氧化物歧化酶和总抗氧化能力含量, 增强抗氧化能力。

2.3 止血

重楼皂苷 III 能够激活血液中的二磷酸腺苷 (adenosine-5'-diphosphate, ADP) 受体信号通路, 释放血小板致密颗粒, 促进血小板活化^[41]。罗刚等^[42]发现重楼皂苷 C 在体内外均可显著缩短凝血时间和血浆复钙时间, 并可诱发家兔主动脉收缩。丛悦等^[38]研究重楼皂苷 H 诱导血小板聚集效应, 可能机制是诱导血小板聚集依赖于血小板激活后 ADP 的释放和血栓烷素 A₂ 的生成。重楼皂苷抗血管生成作用在斑马鱼胚胎实验中及鸡胚绒毛尿囊膜实验中被证实, 其抗血管生成作用与抑制血管内皮生长因子表达相关^[57]。在中成药方面, 云南红药胶囊可以有效地缩短人工流产后阴道流血时间, 降低出血量, 减轻

下腹疼痛, 具有良好的止血、镇痛功效^[58]。重楼也是云南白药的主要成分之一, 将干燥的重楼粉末直接撒入伤口即可止血, 促进伤口愈合。

2.4 抗菌

重楼提取物具有抗细菌和真菌的活性。Deng 等^[59]研究发现重楼皂苷 VII 对白色念珠菌有很好的抗菌活性。姜路路^[60]研究也发现重楼皂苷 VII 能够通过影响白色念珠菌生物膜的厚度及细胞活性达到抗菌的作用。

2.5 抗炎止痛

滇重楼的功效为清热解毒, 消肿止痛, 推测具有抗炎止痛的作用。李真等^[61]研究发现重楼皂苷 VII 能够在白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 诱导的关节软骨中降低 β -连环蛋白、原癌基因 c-myc、诱导型一氧化氮合酶蛋白表达, 抑制炎症介质分泌。董伟等^[62]将滇重楼制成巴布剂, 对大鼠急性痛风性关节炎起到抑制作用。Polyphyllin I 通过下调 CD36/ NADPH 氧化酶 1/活性氧 (reactive oxygen species, ROS) /NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/IL-1 β 通路抑制人永生角质形成细胞 HaCaT 中白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的分泌抑制皮肤炎症^[63]。

2.6 抗心肌缺血

杨柳等^[64]研究重楼皂苷 I 能够显著减低心肌细胞凋亡率, 升高 Bcl-2 表达, 降低 Bax 表达, 减少核转录因子- κ B 信号通路中重要蛋白 P65 核内转移量达到减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤的作用。江振涛等^[65]研究发现重楼皂苷 I 对柯萨奇病毒 B3 (Coxsackie virus B3, CVB3) 诱导的病毒性心肌炎小鼠能够减轻心肌组织损伤, 降低血清心肌肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶 MB 和肌红蛋白含量以及心肌组织中 CVB3 mRNA 表达。

3 毒性评价

滇重楼在《中国药典》2020 年版收载中记录有小毒。甾体皂苷是重楼的主要活性成分, 也是重楼的次生代谢产物。次生代谢产物是植物生长环境压力下产生的植物化学物质。这些物质可以增强植物对环境胁迫的抵抗力, 也可能对人体有一定的毒性。肝脏是药物代谢器官, 在体内药物或者代谢产物通过肝脏进行代谢。现代试验研究显示重楼具有肝毒性, 并能引起肠道出血。通过基于 ¹H 核磁共振和气相色谱-质谱的代谢组学分析, 口服重楼皂苷对 SD 大鼠具有一定的肝毒性。氢核磁共振和气相色

谱-质谱表明重楼皂苷抑制脂肪酸氧化、糖酵解和三羧酸循环途径,并干扰甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢^[66]。同样, Jia 等^[67]发现重楼的肝毒性主要与脂质和能量代谢紊乱有关,氧化应激损伤、炎症和内质网压力也可能参与了肝毒性。重楼虽然具有一定的肝毒性和细胞毒性,但其半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)较高。到目前为止,还没有因服用重楼提取物引起重症患者的报道。

最新研究显示重楼皂苷 I、II、VII 不仅促进肝细胞 HL-7702 和 WRL-68 细胞,肾细胞和心脏细胞的凋亡,肝细胞毒性最强,重楼皂苷 I 对肝肾,心血管毒性最大。在斑马鱼模型种发现重楼皂苷 I 显著降低心率、肝脏荧光强度、肾脏面积。通过 ROS 应激通路和死亡受体通路诱导肝脏毒性,通过血管内皮生长因子受体 2 激活下游通路抑制血管新生,产生心血管毒性。重楼皂苷 VII 降低肝脏和肾脏荧光面积。重楼皂苷 II 显著降低肝脏荧光强度^[68]。皂苷对细胞毒性主要是产生了膜毒性,可能是细胞膜胆固醇损失引起的^[69]。高浓度皂苷增加会增加小肠黏膜细胞通透性,促进肠道对原来通透性差或者不同通透物质的吸收导致肠道出血^[70]。ROS 失调会导致氧化应激,而氧化应激是启动肝毒性的重要因素。重楼皂苷 II 影响细胞内 ROS 的积累,线粒体膜电位的降低,乳酸脱氢酶的释放和细胞周期停滞等方面导致 HepaRG 细胞的肝毒性^[51]。通过总结近年来文献发现,有滇重楼总皂苷对肝毒性研究,但未见机制研究,对心血管毒性和肾脏毒性体内机制研究未见报道。后续也应通过多组学技术研究滇重楼总皂苷和单体对肝、肾、心脏毒性机制,以及不同给药剂量与正常、对照组差异关系。

4 构效关系分析

由于甾体皂苷是滇重楼中的重要的活性部分,

研究其化学结构和生物活性的关系,有益于甾体皂苷衍生物的设计与合成提供思路,为其临床应用提供有价值的信息。从大量细胞毒性活性研究的结果中可以总结出以下规律。

甾体皂苷是由苷元和糖组成的。根据苷元的不同,常见的有螺甾烷醇型、呋甾烷醇型甾体皂苷。苷元双键的位置及 C-3 位连接单糖的数目、位置以及组成类型是甾体皂苷是否具有生物活性的显著影响因素,含鼠李糖较多的皂苷活性增强^[49]。在吡喃葡萄糖基的 C-3 位连接 β -D-glucopyranosyl 时降低化合物活性。在吡喃葡萄糖基的 C-4 位添加 1 个 α -L-arabinofuranosyl 或 2 个 α -L-rhamnopyranosyls 时,细胞毒性显著增加^[27]。带有(1/2)- α -L-Rha- β -D-Glc 螺甾烷型皂苷已经显示出相当大的细胞毒性活性^[71],具有 O-Rha₂-[Rha₄-Rha₄]-Glc 结构的皂苷活性最强^[72]。这些结果可能与空间位阻效应有关。苷元的 C-25、26 和 20、22^[32]位上的双键的存在则降低了细胞毒性^[28]。C-1 位具有糖苷配基、呋甾烷醇皂苷和薯蓣皂苷元无活性,在 C-3 位具有糖基的甾醇具有弱活性, C-3 位具有糖基的螺甾烷醇型皂苷表现出很强的细胞毒活性,说明 3-O-糖苷部分和螺甾烷醇结构对于类固醇皂苷的抗癌结构关系中的促凋亡活性是必需的^[73]。E 环、F 环开环降低细胞毒性,开环的呋甾皂苷中苷元、糖基个数、类型及连接位置对其活性都无影响^[49]。苷元 C-12 或 C-17 位的羟基取代会导致其活性降低, C-12 位羟基取代的活性更弱,羟基可能在甾体皂苷的细胞毒性中起抑制作用。27'位羟基和葡萄糖的增加会抑制化合物活性^[74]。在甾体皂苷结构中随着糖链增长,具有 4 个糖基结构的化合物抑菌活性最强,具有 2 个糖基结构的化合物抑菌活性特别是对酿酒酵母菌的抑制作用相对较弱^[75],见图 2。

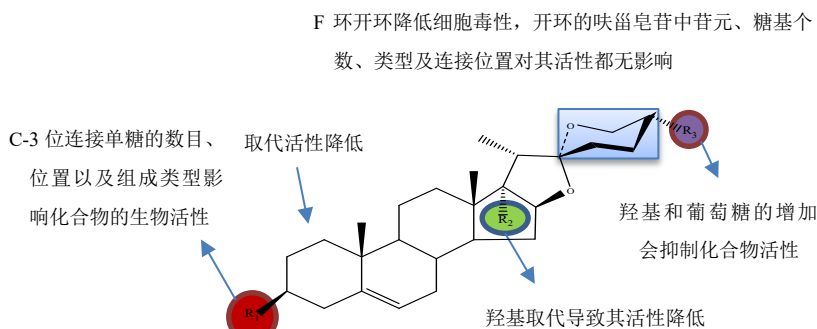


图 2 甾体皂苷的构效关系

Fig. 2 Structure-activity relationship of steroidal saponins

三萜皂苷是滇重楼中另一类含有较多的成分，在研究中发现 3β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 苷元的皂苷具有明显的细胞毒性，但是糖基不同时细胞毒性差异明显^[43]。当苷元中 28-羧酸酯化，抑制作用消失，说明三萜皂苷的细胞毒性可能与 28-carboxylic acid 有关^[39]。吴霞在获得 2 个脂肪酸化合物其药理活性不同，观其结构化合物长链烷烃上的羟基构型有所不同，化合物 **1** 端基被羧基取代，对鼻咽癌细胞没有抑制作用。化合物 **2** 端基被酯基取代，具有一定的抑制作用^[47]。

5 Q-Marker 预测分析

首先将滇重楼功效归经与网络药理学筛选获得的作用组织和疾病结果联合解析，获得滇重楼根部功效相关的 Q-Marker；其次依据中药 Q-Marker 的基本条件与文献研究结果汇总分析在药性、成分特有性、可以进行定性和定量测定的及质量传递与溯源等^[76-77]相关的代表性物质，深度分析滇重楼根部潜在的药效相关 Q-Marker。

5.1 基于功效的 Q-Marker 预测分析

将滇重楼根部化学成分上传至 SwissADME 网站^[78]，基于药动学特性和类药性 5 原则^[79-80]，共获得 52 个类药性成分。通过 SwissTargetPrediction^[81]和 Pharm-Mapper^[82]平台预测类药性化合物的作用靶点，删除重复靶点，将靶点导入 Sting([https:// string-db.org](https://string-db.org))构建靶点之间的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 关系，利用 Cytoscape 软件进行可视化处理，见图 3。利用 DAVID 数据库^[83-84]，以 $P \leq 0.01$ 作为筛选指标，进行组织富集分析。基因数最多的富集组织为肝，其次富集组织基因数较多的有胎盘、肺、肾、血液等组织，见图 4。

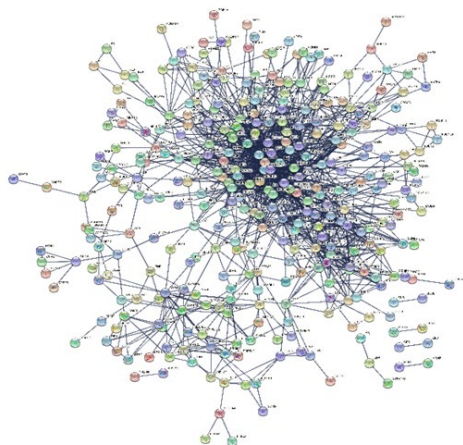


图 3 成分相关靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network of component-related target

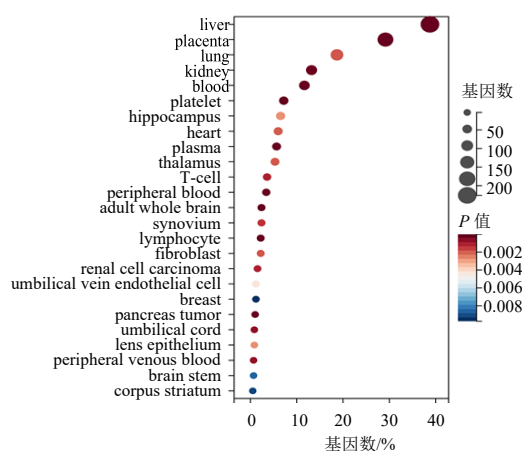


图 4 滇重楼中类药性化合物组织分布图

Fig. 4 Tissue distribution of drug-like compounds from *P. polyphylla* var. *yunnanensis*

利用 CTD 数据库^[85]进行疾病富集分析，共获得 1290 种疾病，涉及 25 类疾病。利用 Cytoscape 软件构建“靶点-疾病”网络，以度值 ≥ 10 为指标，共获得疾病 125 个，见图 5。其中以癌症居多，同时也涉及到神经系统、消化系统、心脑血管系统等。同时利用 Cytoscape 中的 CytoHubba 插件筛选核心基因。将上述分析中获得的作用组织定位和疾病富集结果联合 Q-Marker 的概念和基本条件，从归经功效的角度分析滇重楼根部潜在的质量标志物。《中国药典》2020 年版^[4]记录其归肝经，具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊功效。用于疮痍肿痛、咽喉肿痛、蛇虫咬伤、跌扑伤痛、惊风抽搐。可用来治疗肝部疾病。根据网络药理学疾病富集结果显示消化系统、血液系统、情志、免疫系统疾病与滇重楼“清热解毒，消肿止痛，凉肝定惊”功效相符，现代药理学滇重楼根具有抗肿瘤、止血、抑菌、抗氧化、免疫调节的作用。因此，筛选与上述功效相关的疾病，收集整理得到与该类疾病相关的靶点 414 个，进而根据网络节点分析获得与功效相关的核心靶点 10 个，分别是信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、蛋白酪氨酸磷酸非受体型 11 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 11, PTPN11)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinases 3, MAPK3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、磷脂酰肌醇激酶-3 催化亚基 α 基因 (phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide gene, PIK3CA)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、HSP90AA1、表皮因子生长受

表 4 类药性成分对应的核心靶点数

Table 4 Number of core targets corresponding to drug-like components

序号	化合物	靶点数
1	pinnasterone	6
2	polyphyllin II	5
3	(3 β ,25 R)-spirost-5-en-3-ol-3- O - α - L -arabinofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α - L -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- β - D -glucopyranoside	5
4	pennogenin	5
5	α -ecdysone	5
6	methyl-(9 S ,10 R ,11 S)-trihydroxy-12(Z)-octadecenoate	4
7	diosgenin-3- O - α - L -arabinofuranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β - D -glucopyranoside	4
8	pennogenin-3- O - α - L -arabinofuranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β - D -glucopyranoside	4
9	polyphyllin III	4
10	gracillin	4
11	20-hydroxyecdysone	4
12	diosgenin	3
13	diosgenin-3- O -Api (1 $\rightarrow$ 3) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	3
14	pennogenin-3- O - α - L -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- α - L -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-[α - L -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)]- β - D -glucopyranoside	3
15	polyphyllin C	3
16	polyphyllin E	3
17	polyphyllin H	3
18	polyphyllin I	3
19	polyphyllin VI	3
20	polyphyllin VII	3
21	(3 β ,17 α ,25 R)-spirost-5-ene-3,17-diol 3- O - α - L -arabinofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α - L -rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- β - D -glucopyranoside	3
22	pariposide F	3
23	methyl 3,4-dihydroxybenzoate	2
24	pennogenin-3- O -Api (1 $\rightarrow$ 3) [Rha (1 $\rightarrow$ 2)]-Glc	2
25	permogenin-3- O - α - L -rhamnopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-[α - L -rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)]- β - D -glucopyranoside	2
26	polyphyllin V	2
27	diosgenin-3- O -glucopyranosyl ⁶ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	2
28	reclinatoside	2
29	pennogenin-3- O -glucopyranosyl ³ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	2
30	dichotomin	2
31	protogracillin	2
32	trigofenoside A	2
33	paripolyside G	1
34	daucosterol	1
35	pennogenin-3- O -xylopyranosyl ³ -[rhamnopyranosyl ²]-glucopyranoside	1
36	parisyunnanoside B	1
37	pseudoproto-pb	1
38	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - α - L -arabinopyranoside	1
39	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - β - D -xylopyranoside	1
40	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - β - D -glucuronide	1
41	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - α - L -rhamnopyranosyl ² - β - D -glucopyranoside	1
42	3 β -hydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - β - D -glucopyranosyl ² - β - D -glucopyranoside	1
43	3 β ,23-dihydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - β - D -xylopyranosyl ² - α - L -arabinopyranoside	1
44	3 β ,23-dihydroxyoleane-12-en-28-oic acid 3- O - β - D -glucopyranosyl ⁴ - α - L -arabinopyranoside	1
45	loureiroside	1
46	parisyunnanoside C	1
47	pariposide E	1

国有 19 种, 滇重楼为常用的药用品种。重楼属植物主要含有甾体皂苷类、胆甾烷醇类、 C_{21} 甾体化合物、植物甾醇类、昆虫变态激素、五环三萜类、黄酮类以及糖类、芳香族化合物等物质^[104-105], 已报到了分离了 210 个化合物^[106]。重楼属中主要的药效成分为甾体皂苷类, 也是重楼属植物的化学标志物和次生代谢产物。滇重楼及常用的近缘品种虽然具有甾体皂苷、胆甾烷醇类等相似的化学成分, 但是在化学成分的含量和组成上存在一定的差异。黄圆圆^[107]利用 UPLC-Q-TOF MS 技术检测 15 种重楼属植物根茎整体化学成分分析时发现呋甾皂苷在滇重楼、长柱重楼、球药隔重楼、卵叶重楼、短瓣球药隔重楼、长药隔重楼、大理重楼和五指莲种类较多, 其他品种含量较少或几乎没有。偏诺皂苷含量多的为南重楼、多叶重楼、金线重楼、球药隔重楼、大理重楼、卵叶重楼、狭叶重楼和短瓣球药隔重楼。长柱重楼和五指莲含有薯蓣皂苷最多。长柱重楼和滇重楼化学成分差异集中在重楼皂苷 H、I、II、V、纤细薯蓣皂苷等。吴雪梅^[108]利用光谱和色谱化学信息融合结合化学计量法对滇重楼进行溯源研究时发现不同产地野生滇重楼样品间, 多糖类、皂苷类等成分存在差异。赵志莲等^[109]对 9 种重楼属植物的根茎分析时发现有效成分差异较大主要集中在重楼皂苷 H, 薯蓣皂苷, 纤细薯蓣皂苷。因此上述成分可以作为滇重楼特有成分, 具有一定的特征性。

5.4 Q-Marker 预测分析——与药性相关

滇重楼味苦, 性微寒, 归肝经。在中药药性理论中, 苦味具有泄下, 软坚, 燥湿的作用。苦泄亦可使肝郁调达。根据中医药基础理论, “苦味”中药的物质基础应兼有苦味的味觉特征和其功能属性。严永清等^[110]在对苦味与化学成分关系研究中显示生物碱、萜类、苷类是苦味药中的主要成分。吴安芝等^[111]在对苦味药的药性特征研究显示生物碱、苷类、黄酮类、挥发油是苦味中药主要含有成分。根据以上分析, 滇重楼根中皂苷、萜类应是苦味的主要物质基础, 可为滇重楼根 Q-Marker 选择提供依据。

5.5 Q-Marker 预测分析——质量传递与溯源

滇重楼富含甾体皂苷类、甾醇类、黄酮类、萜类等成分。周浓等^[112]对不同采收期的滇重楼中的重楼皂苷 I、II、VI 和 VII 测定分析。王欢^[113]利用 HPLC-MS/MS 在大鼠血浆中进行了重楼皂苷 I 和 II 测定。Wang 等^[114]在大鼠口服重楼皂苷后, 在血液中可以检测到 5 个皂苷成分, 分别为重楼皂苷 I、II、

VII、薯蓣皂素、纤细薯蓣皂苷。Wu 等^[115]在大鼠口服重楼提取物后在血液中检测到重楼皂苷 D、重楼皂苷 H。基于 ADME 成分预测分析结果, 结合上述报道的滇重楼血液中的成分, 推测重楼皂苷 I、II、VII、H、纤细薯蓣皂苷等可能是滇重楼发挥药理作用的直接成分。

6 结语

重楼在李时珍《本草纲目》中以蚤休记载, 在明代至民国期间以宽瓣重楼记载, 在《中国药典》1977 年版中首次收录在药典中, 记载植物基原为云南重楼 *Paris yunnanensis* Franch. 或七叶一枝花 *P. chinensis* Franch.。滇重楼按《中国植物志》中的恩格勒系统分类名为宽瓣重楼 *P. polyphylla* var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz. 的根茎。按照李恒分类系统则滇重楼, 无云南重楼一名。

中药临床辨证用药的依据是基于中药的有效性, 也就是中药传统功效与性味归经的概括。中药有效性则是由中药采收加工、炮制、运输及中药产品制备等全过程决定的。哪一个环节的变化都会导致中药有效性产生差异。中药有效性的体现则是由中药物质基础作用于机体后产生的效应。本文对滇重楼中化学成分、药理作用和毒性评价归纳整理, 基于 Q-Marker 基本核心要素“有效性”为主线, 从滇重楼的“清热解毒, 消肿止痛, 凉肝定惊”的传统功效和现代药理作用出发, 结合 Q-Marker 概念中其他原则的文献分析, 对滇重楼根的潜在 Q-Marker 进行了初步预测。

在功效相关性质量标记物预测中, 滇重楼根中 53 个活性化合物, 作用于 3176 个靶点, 主要分布于肝、肺、肾、血液等部位, 涉及 1290 种疾病, 主要作用于 25 种疾病, 比如前列腺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等病症。根据滇重楼根“清热解毒, 消肿止痛, 凉肝定惊”功效与现代抗癌、抑菌、止血等药理作用, 上述主要作用疾病中癌症、消化系统、血液造血疾病、癫痫、失眠等与传统功效、现代药理作用相关。在此基础上发现滇重楼根中 pinnasterone、polyphyllin II、polyphyllin III、(3 β ,25R)-spirost-5-en-3-ol-3-O- α -L-arabinofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- β -D-glucopyranoside、pennogenin、 α -ecdysone 等化合物与功效相关。

根据上述功效结果, 联合中药 Q-Marker 概念中其他原则文献分析, 获得了与滇重楼功效相关的关键候选 Q-Marker: 重楼皂苷 I、II、III、VI、VII、

H, 纤细薯蓣皂苷, 蜕皮激素、多糖、黄酮等, 但后续还有待根据 Q-Marker 研究的整体模式, 进行功效相关药理学, 药动学, 代谢组学等前沿技术对滇重楼根进一步研究, 为建立滇重楼的质量评价方法及质量追溯和评价体系提供全面的研究基础, 对含有滇重楼复方 Q-Marker 的筛选提供参考, 同时也为滇重楼的临床合理应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qin X J, Ni W, Chen C X, *et al.* Seeing the light: Shifting from wild rhizomes to extraction of active ingredients from above-ground parts of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 134-139.
- [2] 王艳芳, 李戈, 唐玲, 等. 滇重楼种子萌发过程观察及出苗影响因素研究 [J]. *中草药*, 2017, 40(9): 2022-2025.
- [3] 浦梅. 滇重楼种子发芽过程中生理生化特征研究 [D]. 北京: 中国林业科学研究院, 2016.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 271-272.
- [5] 龙熙翠, 钟介石, 吴怡, 等. 滇重楼内生真菌的分离及其抑菌活性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(8): 16-19.
- [6] 李宛霖, 李冰燕. 滇重楼的研究现状与发展 [J]. *普洱学院学报*, 2021, 37(3): 10-12.
- [7] 陈佳丽, 滕龙飞, 李素云, 等. 基于网络药理学探讨重楼与非小细胞肺癌相关分子机制 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(14): 1959-1965.
- [8] 张绍山. 云南重楼及其多芽品系资源调查、栽培技术和质量评价研究 [D]. 成都: 西南民族大学, 2017.
- [9] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第十五卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1978: 95.
- [10] 杨斌, 李绍平, 严世武, 等. 滇重楼资源现状及可持续利用研究 [J]. *中草药*, 2012, 35(10): 1698-1700.
- [11] 魏祖晨, 赵顺鑫, 黎海灵, 等. 钾肥品种及配比比例对滇重楼根际土壤微环境及根茎生长调节的影响 [J]. *南方农业学报*, 2021, 52(6): 1568-1575.
- [12] 董丽. 滇重楼的高效栽培与安全管理技术 [J]. *产业与科技论坛*, 2019, 18(3): 75-76.
- [13] 王寿, 郭佩宏, 杨敏, 等. 滇重楼根茎品质与根际土壤因子的相关性分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(22): 5839-5849.
- [14] 周浓, 夏从龙, 邹亮. 影响滇重楼产量和品质诸因素的研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2009, 5(9): 167-170.
- [15] 石子为, 康利平, 彭华胜, 等. 我国滇重楼种植的气候适宜性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3435-3442.
- [16] 白钢, 田璐, 丛龙飞, 等. 基于质量标志物 (Q-Marker) “量效转换”的药材质量快速整合评价研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2527-2533.
- [17] Zhang X Y, Jiang Z Z, Zhang L, *et al.* Identification of Q-Markers from Hedan Tablet by employing "spider-web" mode and taking compounds hepatotoxicity into account [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(4): 612-621.
- [18] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Man S L, Gao W Y, Zhang Y J, *et al.* Characterization of steroidal saponins in saponin extract from *Paris Polyphylla* by liquid chromatography tandem multi-stage mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 395(2): 495-505.
- [22] Jing S S, Wang Y, Li X, *et al.* Chemical constituents and antitumor activity from *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(6): 660-666.
- [23] 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甙元 [J]. *药学学报*, 1965(10): 657-661.
- [24] 陈昌祥, 周俊. 滇产植物皂素成分的研究 V. 滇重楼的甾体皂甙和 β -蜕皮激素 [J]. *云南植物研究*, 1981, 3(1): 89-93.
- [25] 谈文状. 滇重楼抗肿瘤活性成分研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2015.
- [26] Wu X, Wang L, Wang H, *et al.* Steroidal saponins from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 81: 133-143.
- [27] 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.
- [28] Jiang X L, *et al.* Two new polyhydroxylated steroidal glycosides from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2022, 49: 171-176.
- [29] 张玉波, 吴霞, 李药兰, 等. 云南重楼的化学成分 [J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2014, 35(1): 66-72.
- [30] 王羽, 高文远, 袁理春, 等. 滇重楼的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2007, 38(1): 17-20.
- [31] 刘奕训, 康利平, 赵玉, 等. Parisaponin I 和 parisiensin A 的 NMR 数据分析 [J]. *波谱学杂志*, 2009, 26(3): 316-326.

- [32] Kang L P, Liu Y X, Eichhorn T, *et al.* Polyhydroxylated steroidal glycosides from *Paris polyphylla* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6): 1201-1205.
- [33] Wen Y S, Ni W, Qin X J, *et al.* Steroidal saponins with cytotoxic activity from the rhizomes of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 12: 31-34.
- [34] Singh S B, Thakur R S, Schulten H R. Furostanol saponins from *Paris polyphylla*: Structures of polyphyllin G and H [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(8): 2079-2082.
- [35] 赵玉. 滇重楼中甾体皂苷类成分的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [36] Qin X J, Ni W, Chen C X, *et al.* Seeing the light: Shifting from wild rhizomes to extraction of active ingredients from above-ground parts of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 134-139.
- [37] 陈军, 王碧航, 张嘉玲, 等. 重楼皂苷 VII 联合二氧化硅纳米复合体对裸鼠卵巢癌的抑制及抗氧化作用 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(29): 2393-2395.
- [38] 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.
- [39] Wu X, Chen N H, Zhang Y B, *et al.* A new steroid saponin from the rhizomes of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(1): 93-98.
- [40] 蒋义鑫, 徐元, 周之毅, 等. 金复康口服液诱导肺癌细胞 A549 凋亡的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 160-165.
- [41] Cong Y, Liu X L, Kang L P, *et al.* Pennogenin tetraglycoside stimulates secretion-dependent activation of rat platelets: Evidence for critical roles of adenosine diphosphate receptor signal pathways [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5): e209-e216.
- [42] 罗刚, 吴廷楷, 周永禄, 等. 重楼皂甙 C 止血作用的初步研究 [J]. 中药药理与临床, 1988, 4(2): 37-40.
- [43] Wu X, Wang L, Wang G C, *et al.* Triterpenoid saponins from rhizomes of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Carbohydr Res*, 2013, 368: 1-7.
- [44] Yan L L, Gao W Y, Zhang Y J, *et al.* A new phenylpropanoid glycosides from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(4): 306-307.
- [45] 吴霞, 张玉波, 王国才, 等. 云南重楼中 2 个脂肪酸的分离鉴定及其抑制鼻咽癌细胞活性研究 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(6): 698-701.
- [46] Zhou L G, Yang C Z, Li J Q, *et al.* Heptasaccharide and octasaccharide isolated from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* and their plant growth-regulatory activity [J]. *Plant Sci*, 2003, 165(3): 571-575.
- [47] 王羽. 滇重楼抗肿瘤活性成分的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [48] 任建敏. 食物中植物甾醇生理活性及药理作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(22): 389-393.
- [49] Jones P J, Racini-Sarjaz M, Ntanios F Y, *et al.* Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(5): 697-705.
- [50] Watanabe S, Suzuki T, Hara F, *et al.* Polyphyllin D, a steroidal saponin in *Paris polyphylla*, induces apoptosis and necroptosis cell death of neuroblastoma cells [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(6): 713-719.
- [51] Wang W P, Dong X, You L T, *et al.* Apoptosis in HepaRG and HL-7702 cells induced by polyphyllin II through caspases activation and cell-cycle arrest [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7078-7089.
- [52] Dong R Z, Guo J M, Zhang Z W, *et al.* Polyphyllin I inhibits gastric cancer cell proliferation by downregulating the expression of fibroblast activation protein alpha (FAP) and hepatocyte growth factor (HGF) in cancer-associated fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1129-1134.
- [53] Wang H Q, Xiao X J, Li Z Z, *et al.* Polyphyllin VII, a novel moesin inhibitor, suppresses cell growth and overcomes bortezomib resistance in multiple myeloma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 537: 215647.
- [54] 王仁术, 王医林, 蒋红球. 楼莲胶囊治疗肝癌的疗效观察 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2006, 8(18): 86.
- [55] 徐蔚杰, 李春杰, 刘嘉湘, 等. 金复康口服液抑制 Lewis 肺癌 Sca-1⁺干细胞亚群增殖的研究 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(1): 69-71, 86.
- [56] 申世安. 滇重楼多糖的分离纯化与结构鉴定及其生物活性研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2017.
- [57] 毕葳, 沈蕊, 王鹏龙, 等. 重楼中几个甾体皂苷类成分对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1536-1541.
- [58] 唐厚秀. 云南红药胶囊用于人工流产后 100 例临床观察 [J]. 广西医学, 2010, 32(5): 570-571.
- [59] Deng D W, Lauren D R, Cooney J M, *et al.* Antifungal saponins from *Paris polyphylla* Smith [J]. *Planta Med*, 2008, 74(11): 1397-1402.
- [60] 姜路路. 重楼皂苷 VII 抑制白色念珠菌生物被膜形成的作用机制 [D]. 大连: 辽宁师范大学, 2018.
- [61] 李真, 李婕, 黄贤明, 等. 重楼皂苷 VII 抑制 Wnt/ β -catenin 信号减少白细胞介素-1 β 诱导的关节软骨细胞凋亡和炎症介质分泌 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4815-4819.
- [62] 董玮, 袁小淋, 李皎, 等. 滇重楼巴布剂对大鼠急性痛风性关节炎及炎症的调控机制 [J]. 昆明医科大学学

- 报, 2018, 39(2): 21-24.
- [63] Yang S Y, Jiang Y, Yu X Q, *et al.* Polyphyllin I inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 secretion in HaCaT cells by downregulating the CD36/NOX1/ROS/NLRP3/IL-1 β pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1821220.
- [64] 杨柳, 苑亚静, 吴越. 重楼皂苷 I 通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(6): 746-749.
- [65] 江振涛, 魏读辉, 马小峰, 等. 重楼皂苷 I 对柯萨奇病毒 B3 诱导的病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用及其机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1986-1991.
- [66] Man S L, Qiu P Y, Li J, *et al.* Global metabolic profiling for the study of *Rhizoma Paridis* saponins-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(1): 99-108.
- [67] Jia Z, Zhao C J, Wang M S, *et al.* Hepatotoxicity assessment of *Rhizoma Paridis* in adult zebrafish through proteomes and metabolome [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109558.
- [68] 王文平. 重楼皂苷 I、II、VII 的毒性评价及重楼皂苷 I 的肝毒性机制探究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [69] Böttger S, Melzig M F. The influence of saponins on cell membrane cholesterol [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(22): 7118-7124.
- [70] Johnson I T, Gee J M, Price K, *et al.* Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport *in vitro* [J]. *J Nutr*, 1986, 116(11): 2270-2277.
- [71] Wang Y, *et al.* Chemotaxonomic study of the genus *Paris* based on steroidal saponins [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2013, 48: 163-173.
- [72] 刘杨. 南重楼和毛重楼的化学成分研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [73] 景松松. 百合目三种药用植物的化学成分研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [74] Liu Y, Wang M C, Liu K, *et al.* New steroidal saponins from the rhizomes of *Paris vietnamensis* and their cytotoxicity [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 588.
- [75] 管璐晗. 中药重楼的化学成分及其活性研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2007.
- [76] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [77] 孙昱, 徐敢, 马双成. 中药质量整体评价研究思路探讨 [J]. 药学报, 2021, 56(7): 1749-1750.
- [78] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42717.
- [79] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/2/3): 3-26.
- [80] Pal S, Kumar V, Kundu B, *et al.* Ligand-based pharmacophore modeling, virtual screening and molecular docking studies for discovery of potential topoisomerase I inhibitors [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 291-310.
- [81] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [82] Liu X F, Ouyang S S, Yu B, *et al.* PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(suppl_2): W609-W614.
- [83] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [84] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1-13.
- [85] Davis A P, Grondin C J, Johnson R J, *et al.* Comparative toxicogenomics database (CTD): Update 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(d1): D1138-D1143.
- [86] 王秀兰, 程玲瑗, 王博, 等. 磷酸化信号转导与转录激活因子 3 蛋白在结直肠癌中表达及临床意义的 Meta 分析 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(1): 24-27.
- [87] 牛艳珍, 陈显久, 王军. STAT3 通路 with 肿瘤关系的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(3): 9-11.
- [88] 邓碧凡, 廖敏, 邱荣敏, 等. 重楼皂苷 I 对低氧喉癌 Hep-2 细胞增殖和 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(11): 1613-1617.
- [89] 马仁强, 王健生, 周苏娜, 等. 吉非替尼联合顺铂对肺癌细胞增殖的协同抑制作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2036-2039.
- [90] 卢纯华. 表皮生长因子受体调控内毒素血症中 HMGB1 诱导的 TNF- α 释放的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [91] Mohi M G. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1): 23-30.
- [92] 韩涛, 刘兆喆, 谢晓冬. 索拉菲尼治疗肾癌疗效影响因素及耐药机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(11): 910-914.

- [93] Li L, Modi H, McDonald T, *et al.* A critical role for SHP₂ in STAT5 activation and growth factor-mediated proliferation, survival, and differentiation of human CD34⁺ cells [J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1504-1515.
- [94] Narumi Y, Isomoto H, Shiota M, *et al.* Polymorphisms of PTPN11 coding SHP-2 as biomarkers for ulcerative colitis susceptibility in the Japanese population [J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(3): 303-310.
- [95] Hishida A, Matsuo K, Goto Y, *et al.* Associations of a PTPN11 G/A polymorphism at intron 3 with *Helicobacter pylori* seropositivity, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 51.
- [96] 张可可, 伍梅芳, 谢杜红, 等. 促分裂原活化的蛋白激酶信号通路与能量代谢的关系 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(12): 1778-1782.
- [97] 陈昭霞. MAPK 信号通路 MAPK1 和 PRKCA 基因多态性与缺血性脑卒中和冠心病的关联研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [98] 毕殿勇, 张蕾, 王利, 等. 帕金森病相关细胞信号通路及中医药干预作用的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(22): 3817-3819.
- [99] 吴喆. 滇重楼化学指纹图谱鉴别与评价 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [100] 杨远贵. 基于光谱 & 色谱技术的滇重楼鉴别与评价 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [101] 谷文超, 郭冬琴, 杨敏, 等. 超高效液相色谱法测定野生与栽培滇重楼根茎及须根中 9 种甾体皂苷的含量 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(7): 838-847.
- [102] Wang Y Z, Liu E H, Li P. Chemotaxonomic studies of nine *Paris* species from China based on ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and Fourier transform infrared spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 140: 20-30.
- [103] 王骞, 杨敏, 郭冬琴, 等. PMP 柱前衍生化 HPLC 法测定野生与移栽滇重楼多糖的单糖组成 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(12): 1503-1509.
- [104] 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.
- [105] 杨远贵, 张霁, 张金渝, 等. 重楼属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(18): 3301-3323.
- [106] 舒童, 龙倩倩, 周斌. 重楼属植物的化学成分研究进展 [J]. *山东化工*, 2019, 48(4): 48-49, 52.
- [107] 黄圆圆. 15 种重楼属植物根茎的化学成分分析 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [108] 吴雪梅. 数据融合策略结合化学计量学对滇重楼产地溯源研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [109] 赵志莲, 刘立敏, 李海峰. 重楼属 9 种植物根茎中甾体皂苷有效成分的差异 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 176-181.
- [110] 严永清, 吴建新. 药物的苦味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. *现代应用药学*, 1987, 4(5): 12-15.
- [111] 吴安芝, 张引拖. 论述苦味药的药性特征及其配伍作用 [J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(7): 85-86.
- [112] 周浓, 段宝忠, 夏从龙, 等. 滇重楼不同生长发育期化学成分的变化规律 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(5): 70-73.
- [113] 王欢. 重楼皂苷的提取及其在大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.
- [114] Wang G B, Hao R J, Liu Y, *et al.* Tissue distribution, metabolism and absorption of *Rhizoma Paridis* saponins in the rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 114038.
- [115] Wu S, Gao W, Qiu F, *et al.* Simultaneous quantification of Polyphyllin D and Paris H, two potential antitumor active components in *Paris polyphylla* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and the application to pharmacokinetics in rats. [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 15; 905: 54-60.

[责任编辑 王文倩]