

党参炔苷药理作用机制研究进展

向施, 张文文, 陈慧, 杨潮

(江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

摘要: 党参是一种常见的中药, 隶属于桔梗科党参属, 具有健脾益肺、养血生津的功效。党参根是主要的入药部位, 从中可分离获得一种聚乙炔糖苷——党参炔苷。党参炔苷具有抵抗组织氧化, 缓解急慢性痛风症状, 治疗心律失常, 预防心脏纤维化, 抵抗疟疾感染, 减轻胃酸伤害和保护胃黏膜等药理作用。近年来, 党参炔苷被发现在癌症防治中有很好的效果, 能够抑制多种癌细胞的增殖和迁移, 促进细胞凋亡。文章结合相关文献资料对党参炔苷药理活性和具体的作用机制进行综述, 为党参炔苷的治疗潜力开发和临床应用提供参考和依据。

关键词: 党参炔苷; 药理活性; 肿瘤; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0169-05

Research Progress on Pharmacological Mechanism of Lobetyolin

XIANG Shi, ZHANG Wenwen, CHEN Hui, YANG Chao

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: Dangshen (*Codonopsis Radix*), which belongs to the *Campanulaceae* family, is a common traditional Chinese medicine. It has the effects of invigorating the spleen and tonifying the lungs, nourishing the blood and producing fluid. The root of *Codonopsis Radix* is the main medicinal part from which a polyacetylene glycoside can be isolated—lobetyolin. Lobetyolin has many pharmacological effects, such as resisting tissue oxidation, relieving acute and chronic gout symptoms, treating cardiac arrhythmias, preventing cardiac fibrosis, resisting malaria infection, reducing gastric acid damage and protecting the gastric mucosa. In recent years, lobetyolin has been found to be effective in the prevention and treatment of cancer, inhibiting the proliferation and migration of various cancer cells and promoting apoptosis. This article reviewed the pharmacological activity and specific mechanism of lobetyolin to provide a reference and basis for further development of its therapeutic potential and clinical application.

Keywords: lobetyolin; pharmacological activity; tumor; mechanism of action

基金项目: 江西省双一流学科建设江西中医药大学中西医结合一级学科项目; 江西中医药大学博士科研启动项目(2020BSZR001)

作者简介: 向施(1999-), 女, 湖北恩施人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合防治癌症。

通讯作者: 杨潮(1984-), 男, 安徽巢湖人, 副教授, 博士, 研究方向: 中西医结合防治癌症。

- [9] 孙思邈. 千金翼方[M]. 彭建中, 魏嵩有, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 84.
- [10] 许叔微. 普济本事方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 147.
- [11] 成元己. 注解伤寒论[M]. 北京: 商务印书馆, 1955: 73-74.
- [12] 罗天益. 卫生宝鉴[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 103.
- [13] 方有执. 伤寒论条辨[M]. 王付, 校注. 上海: 上海科学技术出版社, 2021: 62-63.
- [14] 陶节庵. 伤寒六书[M]. 黄瑾明, 傅锡钦, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 72.
- [15] 陈延之. 小品方辑校[M]. 高文铸, 辑校注释. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 47, 12.
- [16] 甄权. 古今录验方[M]. 谢盘根, 辑校. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 174.
- [17] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 240.
- [18] 赵佶敕. 圣济总录校注[M]. 王振国, 杨金萍, 主校. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 170, 523.
- [19] 陈自明. 妇人大全良方[M]. 田代华, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 277.
- [20] 严用和. 重订严氏济生方[M]. 浙江省中医研究所文献组, 湖州中医院整理. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 71.
- [21] 朱橚. 普济方第9册婴童卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 106, 1152.
- [22] 梁廉夫. 不知医必要[M]. 南宁: 广西民族出版社, 1990: 8.
- [23] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 闫志安, 何源, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 132.
- [24] 喻嘉言. 尚论张仲景伤寒论三百九十七法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 16.
- [25] 吴坤安. 伤寒指掌[M]. 邵仙根, 评. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 36.
- [26] 黄元御. 长沙药解[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 40.
- [27] 尤在泾. 伤寒贯珠集[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006: 10.
- [28] 张锡纯. 医学衷中参西录伤寒篇[M]. 高锋, 叶冰, 校注. 宫菊梅, 整理. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 26.
- [29] 王子接. 绛雪园古方选注[M]. 赵小青, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 45.
- [30] 许宏. 金镜内台方议[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 53.
- [31] 葛高月, 郑新春. 类风湿关节炎中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 84-89.
- [32] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 夏魁周, 赵媛, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 114.
- [33] 盛增秀, 朱建平, 柴可群, 等. 原著系列浙派中医丛书本草衍义补遗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 10.
- [34] 袁盼盼, 袁玲, 袁代昌, 等. 桂枝的本草源流考释[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(6): 128-130.

党参性平,味甘,归脾、肺经二经,具有健脾益肺、养血生津的功效。中医在临床上常用于治疗脾肺气虚,食少便溏,气血不足,心悸气短,气津两伤和内热消渴等症状^[1]。现代药理学研究发现党参具有促进胃肠功能、滋补肺脾、改善微循环、抵抗高血压、增强认知功能和抑制肿瘤生长等多种药理作用^[2-3]。这与党参富含聚炔类、生物碱类、苯丙素类、木脂素类、三萜及皂苷类、黄酮类、甾体类、有机酸类和糖类等多种化学成分有关^[4]。

党参炔苷是从党参根分离提取获得的一种聚乙炔糖苷,广泛存在于多种药用植物中,在党参属植物中含量较高^[5]。作为桔梗科植物在化学分类上的一种特征性成分,党参炔苷已被证实具有抗肿瘤、抗氧化、抗疟疾、抗胃黏膜损伤、抗心律失常和心脏保护等多种药理功效^[6]。因具有来源广泛、提取工艺成熟、生物活性高、稳定性良好、不良反应小和耐药性低等优点,党参炔苷已逐渐成为国际上天然药物

研究的热点化合物之一(见图1)。

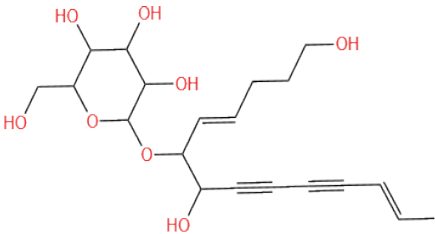


图1 党参炔苷分子结构式

1 党参炔苷的药理活性

党参炔苷是2020年版《中华人民共和国药典》中用薄层色谱法鉴别党参的一种对照品,也是党参的重要指标性成分^[1],其抗溃疡活性较强,对乙醇造成的胃黏膜损伤有很好的保护作用^[7],此外,该成分在抗氧化、抗疟疾、抗心律失常、抗癌、保护心脏和肾等方面也有较强活性,其具体作用特点见表1。

表1 党参炔苷药理作用

种类	作用特点	文献
抗氧化和抗痛风	对体外黄嘌呤氧化酶活性有微弱的抑制作用;抑制中性粒细胞的炎症活动来缓解MSU诱导的急性痛风性关节炎	[16-17]、[21-22]
抗心律失常和心脏保护	通过JNK信号通路的磷酸化抑制骨桥蛋白的表达	[24]、[30]
抗疟疾	对伯氏疟原虫感染小鼠有显著的预防性和疟原虫抑制效果	[32]
抗胃黏膜损伤	降低乙醇所致胃溃疡大鼠的溃疡指数和调节胃泌素水平	[7]
促血管生成和神经元发育	促进转基因斑马鱼节间血管分支血管的生成,导致部分血管畸形,能增加大鼠运动神经元轴突长度	[36]
抗肿瘤	将细胞周期阻滞于G1/S期,抑制肿瘤细胞生长和增殖;通过线粒体途径、ASCT2信号通路等途径诱导肿瘤细胞凋亡;抑制细胞上皮间质转化从而达到抑制肿瘤转移和侵袭的作用	[39-43]、[45-46]、[49-51]
肾保护	抑制炎症和细胞凋亡来减轻由顺铂引起的肾损伤;减轻慢性肾病所致的5/6肾切除小鼠的骨肌肉损伤	[53-54]

1.1 抗氧化和抗痛风

1.1.1 抗氧化

体外和体内环境的改变会诱导机体产生过量的氧自由基,引发细胞氧化应激程度的增加,细胞结构被破坏和功能出现丧失,导致机体衰老并引发多种相关疾病,如动脉粥样硬化^[8-9]、心血管疾病^[10]、糖尿病^[11-12]、肿瘤^[13-14]、癌症^[15]等。DUMLU等^[16]从风铃草甲醇提取物中分离得到5个已知化合物,分别是槲皮素-3-O-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-芸香苷、山柰酚-3-O-葡萄糖苷、党参炔苷和党参炔醇,通过1,1-二苯基-2-苯胍基自由基清除实验和还原能力测定实验发现甲醇提取物具有一定的抗氧化能力,而党参炔苷和党参炔醇比甲醇提取物和其他纯化化合物显示出更出色的抗氧化活性。YANG等^[17]将党参叶加工成茶,并分析和比较了叶茶、生叶和根的化学成分以及抗氧化和抗菌活性,发现与叶根相比,党参炔苷含量更高的叶茶和叶子表现出更高的抗氧化活性。

1.1.2 抗痛风

尿酸是由黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)催化的嘌呤代谢途径的最终氧化产物,主要以尿液的形式排出体外^[18]。高尿酸血症的特征是血液中尿酸水平的异常升高,这是由于XO介导的体内尿酸过度产生和/或肾脏排泄受损所引起^[19]。高尿酸血症是痛风的主要原因,表现为单钠尿酸盐晶体(monosodium urate crystals, MSU)在关节内和周围沉积,引起痛风性关节炎^[20]。YOON等^[21]利用体外

酶测定系统和体内氧嗪酸钾诱导的小鼠痛风模型,发现口服50 mg/kg的党参炔苷能够显著降低小鼠肝脏中XO的活性,但持续1周使用党参炔苷对高尿酸血症小鼠体内血清XO活性的影响是有限的,表明党参炔苷能通过混合型机制抑制XO活性,这提示党参炔苷具有一定的抗痛风作用。LIU等^[22]通过建立了MSU诱导的急性痛风性关节炎模型、气囊模型和体外中性粒细胞痛风模型,发现党参炔苷减轻了踝关节肿胀和滑膜中性粒细胞的浸润,而且减少了滑膜组织中中性粒细胞的NETosis(neutrophil extracellular traps),促进了中性粒细胞的凋亡,这证实了党参炔苷可以通过靶向嘌呤受体GPR105介导中性粒细胞死亡模式的转换来抑制MSU诱导的急性痛风性关节炎。

1.2 抗心律失常和心脏保护

1.2.1 抗心律失常

心律失常是由心脏搏动异常所致,一般表现为离子通道紊乱或心肌病,可分为冲动形成障碍和传导障碍两大类。心律失常的发病机理错综复杂,一般情况下,大多数心血管疾病如心力衰竭都伴有心律失常,严重的心律失常能触发心脏骤停和猝死。不幸的是,大多数抗心律失常药物缺乏特异性,并且产生较多的不良反应^[23]。由党参、黄精、三七、琥珀和甘松组成稳心颗粒是治疗心律失常的常用中药复方,通过液相色谱结合高分辨率质谱技术对稳心颗粒的化学成分进行了分析,初步鉴定出71种化合物,然后基于活性指数的方法结合斑马鱼体内模型,

结果表明单体化合物党参炔苷、党参炔苷宁和人参皂苷 Rg1 等具有抗心律失常活性^[24]。

1.2.2 心脏保护

心血管疾病是晚期慢性肾脏疾病患者死亡的主要原因之一。慢性肾病晚期的特点是心脏和大动脉发生纤维化,最终导致心功能障碍和动脉硬化^[25]。随着慢性肾病的进展,心脏纤维化越来越突出,导致收缩功能障碍,甚至心力衰竭^[26-27]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)能介导心肌成纤维细胞的分化、存活、迁移和增殖,最终促进间质纤维化,且已被证实在心力衰竭患者和模型中显著上调^[28-29]。NI等^[30]通过分子表型分析和体内外实验证明党参炔苷能抑制巨噬细胞分泌OPN,降低成纤维细胞和心肌细胞的OPN表达水平,改善5/6肾切除的小鼠的心功能障碍,并通过抑制c-Jun 氨基酸端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路降低OPN表达,显示了党参炔苷具有良好的心脏保护作用。

1.3 抗疟疾

半边莲是一种内源性埃塞俄比亚药用植物,它的根通常被埃塞俄比亚人用于治疗疟疾和眼疾^[31]。TADEGE等^[32]在生物测定指导下的分馏过程中,通过硅胶柱色谱法从半边莲的甲醇提取物中分离得到党参炔苷,并在感染伯氏疟原虫的瑞士白化病小鼠中评估其抗疟活性;经过四天的药物处理,发现党参炔苷(100 mg/kg)不仅具有良好的抗疟活性,还能对小鼠伯氏疟原虫感染有明显的预防性和寄生虫病抑制作用($P<0.001$),党参炔苷延长了接受治疗小鼠的存活时间,并显著抑制小鼠体质量减轻,降低了直肠温度和红细胞压积。

1.4 抗胃黏膜损伤

党参是治疗胃炎和消化性溃疡的一种常用中药,党参煎剂能够刺激胃泌素(gastrin, Gas)的释放,增加胃窦及十二指肠黏膜组织中生长抑素的含量,且对胃酸分泌、胃电活动、胃排空及胃动素的浓度影响不大,有益于萎缩性胃炎和消化性溃疡的治疗^[33-34]。同时,党参能通过抗氧化及抗炎、调节相关激素,如前列腺素(prostaglandin, PG)、Gas、生长抑素等的分泌,抑制胃蛋白酶释放,影响胆碱能神经与其他神经通路等,从而达到治疗胃溃疡的作用^[35]。宋丹等^[7]通过构建乙醇致大鼠胃溃疡模型,观察党参炔苷对该模型治疗后大鼠溃疡指数的影响,发现以灌胃方式给予1.5 mg/kg的党参炔苷能降低乙醇所致胃溃疡大鼠的溃疡指数和胃泌素水平,提高PG的含量,且党参炔苷可在一定程度上对抗胃酸分泌的增加,刺激胃黏膜合成释放表皮生长因子(EGF),提示党参炔苷对胃黏膜损伤具有保护作用。

1.5 促血管生成和神经元发育

血管新生是指从已有的血管系统中新生出来的血管,在脑卒中损伤修复过程中,新生血管可通过改善脑内微环境和脑血流,促进神经细胞增殖和存活,从而在神经损伤修复中发挥重要作用。WANG等^[36]利用转基因斑马鱼胚胎进行实验,发现党参炔苷可以在转基因斑马鱼的早期胚胎发育过程中促进血管生成并导致血管畸形;此外,采用党参炔苷和

神经元凋亡药物Combretastatin A-4同时处理斑马鱼,发现党参炔苷具有低毒性的特点,并能在较高浓度下能促进神经生长。

1.6 抗肿瘤

癌症被认为是“永不愈合的伤口”,其特征是异常细胞的不受控制地增殖和免疫系统的异常识别。根据世界卫生组织的报告,2018年全球因癌症死亡的人数估计为960万^[37]。近年来,不少研究发现党参炔苷具备良好的抗肿瘤作用,显示出潜在的应用前景。研究表明,党参炔苷对多种癌细胞都有一定的抑制作用,该部分将从肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移及细胞周期停滞等方面,对党参炔苷的抗肿瘤药理活性进行了系统地总结与阐述。

1.6.1 阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞生长增殖

细胞周期是细胞增殖过程中的重要组成部分,不受控制的细胞增殖是癌症的显著特征之一^[38]。党参炔苷和党参炔苷宁是聚乙炔化合物党参炔醇的单糖基化和双糖基化形式,而党参炔醇能通过上调p53、p21和下调CDK2/Cyclin E复合体的表达,以剂量依赖的方式诱导MKN45细胞周期停滞于G1/S期,从而抑制体内MKN45胃肿瘤生长^[39]。另有研究发现党参炔苷和党参炔醇极大地抑制了PC-3前列腺癌细胞的增殖,相应的IC₅₀值分别为5.73 $\mu\text{mol/L}$ 和12.72 $\mu\text{mol/L}$ ^[40]。用10、20、40 mmol/L的党参炔苷作用于两种细胞MDA-MB-231和MDA-MB-468 48 h后,细胞的增殖均受到抑制^[41]。CHENG等^[42]通过MTT实验证实党参炔苷以浓度依赖性方式抑制MKN-45和MKN-28胃癌细胞的增殖能力,且通过异种移植模型实验证明党参炔苷能有效抑制体内肿瘤的生长。轮叶党参聚乙炔(C. Lanceolata Polyacetylenes, CLP)的水提取物中获得了6种化合物,分别鉴定为丁香苷、党参炔苷A、党参炔醇、异落叶松脂醇、党参炔苷和白术内酯Ⅲ,通过实验发现CLP可显著抑制A549细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭,抑制裸鼠移植瘤的生长。在CLP对肺癌细胞增殖的抑制作用中,党参炔苷和党参炔醇贡献了大约71%,且两者的协同作用相当于CLP的抗增殖活性,可见党参炔苷和党参炔醇为CLP中的主要抗肿瘤活性成分^[43]。

1.6.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞受遗传机制控制,按自身程序主动的生理性死亡过程^[44]。而相关研究表明党参炔苷可通过各种途径诱导肿瘤细胞凋亡。以党参炔苷为主要成分的蒸党参能显著增加H22肿瘤组织中Bax的表达,并以剂量依赖性方式降低Bcl-2和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而抑制体内H22肿瘤的生长^[45]。党参炔苷(40 $\mu\text{mol/L}$)处理可介导HCT-116结肠癌细胞中p53向胞核移位,并减弱了Bcl-2的表达,显著增加了Bax和p21的表达水平,且通过体内实验发现党参炔苷(10、20、40 mg/kg)处理组明显抑制肿瘤体积,显著降低丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运载体2(alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2)基因表达水平,表明党参炔苷通过ASCT2信号通路有效地诱导了HCT-116结肠癌细胞的凋亡和谷氨酰胺代谢^[46]。在MDA-MB-231和MDAMB-468乳腺癌细胞中,党

参芪降低细胞内谷胱甘肽水平,增加细胞内活性氧水平。并能促进Caspase3和Caspase9的裂解,调节促凋亡蛋白Bax和抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,从而表明党参芪通过线粒体途径诱导了乳腺癌细胞的凋亡^[41]。

1.6.3 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤转移是90%癌症患者死亡的主要原因^[47],所以抑制转移是肿瘤临床治疗的当务之急。而大量研究证实,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为是肿瘤恶性转移的重要分子机制^[48]。在EMT过程中,E-钙黏素(e-cadherin)等上皮性标志物表达下调,而波形蛋白(vimentin)等间充质标志物蛋白表达上调,导致癌细胞迁移和侵袭增加。最近的一项研究报道加味健脾养正汤可以通过抑制EMT来抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而党参芪被确定为加味健脾养正汤的主要成分之一^[49]。含有党参芪成分的中药补肺汤被证实可以抑制非小细胞肺癌的上皮间质转化。相关研究报道,中药补肺汤可以通过衰减典型的Smad信号通路活化,在体内和体外减弱TGF- β 1介导的肺癌A549细胞EMT,从而达到治疗非小细胞肺癌的功效^[50]。另有学者通过体内和体外相关实验,证实党参芪联合顺铂对肺癌生长有显著的抑制作用,党参芪和顺铂联用组小鼠肿瘤组织中vimentin和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达最低,e-cadherin的表达最高,且党参芪是通过抑制EMT来提高肺癌的化疗疗效的^[51]。

1.7 肾保护

研究表明较高剂量的顺铂可以诱导肾毒性,导致急性肾衰竭和肾功能受损^[52]。而党参芪(20 μ mol/L)可通过提高人胚肾(HEK293)细胞活力、降低丙二醛水平、降低谷胱甘肽含量,显著抑制顺铂诱导的细胞毒性,并可通过抑制MAPK信号通路减轻顺铂对HEK293细胞的毒性;同时,党参芪还能降低HEK293细胞中由顺铂引起而升高的肿瘤坏死因子- α (TNF- α),磷酸化核因子 κ B(p-NF- κ B)和核因子抑制蛋白(I κ B α)的表达水平,从而抑制炎症反应,这些结果表明党参芪可能通过抑制炎症和细胞凋亡来保护肾功能^[53]。此外党参芪(30 mg/kg或50 mg/kg)还可通过抑制铁死亡显著减轻骨骼肌损伤,体外实验发现党参芪处理(20 μ mol/L和50 μ mol/L)可以保护C2C12成肌细胞免受暴露于吡啶硫酸盐(IS)引起的铁死亡,其机制是党参芪增加了Hedgehog信号通路(SMO和GLI1)的蛋白水平,即通过激活GLI1转录上调了一系列铁死亡抑制因子的表达^[54]。

2 总结与展望

党参芪具有抗痛风、心脏保护、抗肿瘤、抗胃黏膜损伤、肾保护等多种药理作用,且作用机制也有所阐明,为今后将党参芪更好地应用于临床提供一定参考(见图2)。在抗痛风方面,党参芪可通过混合型机制抑制XO活性,通过抑制中性粒细胞凋亡抑制MSU诱导的急性痛风性关节炎,但党参芪对小鼠XO活性的影响是有限的,后续可考虑与其他抗痛风药物联用以提高药物疗效。在心脏保护方面,党参芪可能通过JNK/c-Jun信

号通路降低OPN的表达水平,抑制心肌成纤维细胞的纤维化,改善心脏收缩功能,从而发挥对心脏的保护功能;此外,党参芪还可以预防心衰的发生,这些研究表明党参芪在改善心功能方面具有较好的作用。在抗胃黏膜损伤方面,党参芪通过降低Gas表达水平,提高PG的表达水平,刺激胃黏膜合成释放EGF,从而达到有效保护胃黏膜损伤的作用。党参芪抗肿瘤机制主要通过上调p53、p21及Bax的表达,下调CDK2、Cyclin E及Bcl-2的表达阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡,从而抑制细胞增殖;同时,党参芪还可以通过抑制EMT抑制癌细胞的迁移与侵袭;此外,党参芪能够通过抑制MAPK信号通路缓解顺铂诱导的细胞毒性,这说明了党参芪具有降低化疗药物不良反应的潜在价值。

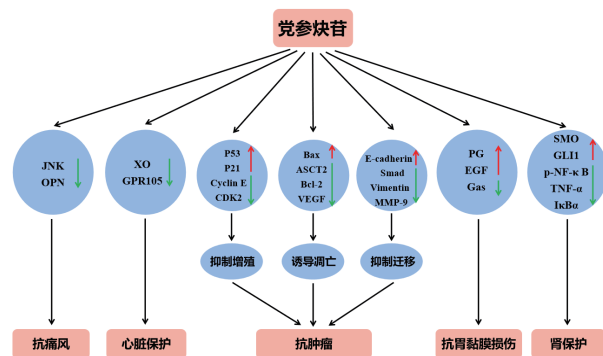


图2 党参芪的药理作用机制

虽然党参芪药理作用广泛,但其中抗氧化、抗疟疾、促血管生成和神经元发育等研究多集中于药效结果方面,其作用机制仍需进一步完善。综上所述研究表明党参芪对肿瘤的作用是多通路、多靶点相结合的结果,这反映出党参芪抗肿瘤的研究前景甚广,但现有的抗肿瘤作用研究多集中在细胞实验和动物实验,缺少临床试验的验证,如何将其应用于临床,还需要进一步的研究。◆

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] ZHAO Q, WU YN, FAN Q, et al. Improved growth and metabolite accumulation in Codonopsis pilosula (Franch.) Nannf. by inoculation of Bacillus amyloliquefaciens GB03 [J]. J Agr food chem, 2016, 64 (43): 8103.
- [3] WANG J, TONG X, LI P, et al. Bioactive components on immuno-enhancement effects in the traditional Chinese medicine Shenqi Fuzheng Injection based on relevance analysis between chemical HPLC fingerprints and in vivo biological effects [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155 (1): 405.
- [4] 兰晓燕, 周利, 李翔, 等. 党参的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (8): 2020.
- [5] 黄圆圆, 张元, 康利平, 等. 党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2018, 49 (1): 239.
- [6] BAILLY C. Anticancer properties of Lobetyolin, an essential component of Radix Codonopsis (Dangshen) [J]. Nat Product Biopros, 2021, 11 (2): 143.
- [7] 宋丹, 王峰涛, 李隆云, 等. 党参芪对胃溃疡模型大鼠胃黏膜损伤保护作用的研究[J]. 中国中医急症, 2008 (7): 963.
- [8] 林燕, 黄维义, 李著华. 氧化应激致动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2004 (7): 517.
- [9] 骆莹莹, 陈述, 王大新. 氧化应激对动脉粥样硬化内皮细胞损伤作用的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21 (5): 772.
- [10] XU T, DING W, JI X, et al. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:

- 9030563.
- [11] 史亦男,张楠,崔圆,等. 氧化应激与糖尿病及其血管并发症研究进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4664.
- [12] 向臣希,欧瑜. 氧化应激在2型糖尿病发病过程中的作用[J]. 药物生物技术,2015,22(5):457.
- [13] KUMARAGURUPARAN R, SUBAPRIYA R, KABALIMOORTHY J, et al. Antioxidant profile in the circulation of patients with fibroadenoma and adenocarcinoma of the breast[J]. Clin Biochem,2002,35(4):275.
- [14] 张焱,马双余,孙晓力. 胃肠道肿瘤患者机体氧化应激状态的研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2013,34(6):793.
- [15] FUCHS-TARLOVSKY V. Role of antioxidants in cancer therapy[J]. Nutrition,2013,29(1):15.
- [16] DUMLU MU, GURKAN E, TUZLACI E. Chemical composition and antioxidant activity of *Campanula alliariifolia* [J]. Nat Prod res,2008,22(6):477.
- [17] YANG D, CHEN Y, GUO F, et al. Comparative analysis of chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of leaves, leaf tea and root from *Codonopsis pilosula* [J]. Ind Crop prod,2019,142:111844.
- [18] LEMOS LRC, FERRARI FC, DE SOUZA MR, et al. Effects of extracts of leaves from *Sparattosperma leucanthum* on hyperuricemia and gouty arthritis [J]. J Ethnopharmacol,2015,161:194.
- [19] YOON IS, PARK DH, eBAE MS, et al. In vitro and in vivo studies on quercus acuta Thunb. (Fagaceae) extract: active constituents, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory activity [J]. Evid-based Compl Alt,2017,2017:4097195.
- [20] KRAMER HM, CURHAN G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994 [J]. Am J Kidney Dis,2002,40(1):37.
- [21] YOON IS, CHO SS. Effects of lobetyolin on xanthine oxidase activity in vitro and in vivo: weak and mixed inhibition [J]. Nat prod res,2021,35(10):1667.
- [22] LIU C, ZHOU M, JIANG W, et al. GPR105-targeted therapy promotes gout resolution as a switch between NETosis and apoptosis of neutrophils [J]. Front Immunol,2022,13:870183.
- [23] PAGE RL, RODEN DM. Drug therapy for atrial fibrillation: where do we go from here? [J]. Nat Rev Drug Discov,200,4(11):899.
- [24] LIU H, CHEN X, ZHAO X, et al. Screening and identification of cardioprotective compounds from Wenxin Keli by activity index approach and in vivo zebrafish model [J]. Front Pharmacol,2018,9:128.
- [25] DELGADO-VALERO B, CACHOFEIRO V, MARTINEZ-MARTINEZ E. Fibrosis, the bad Actor in cardiorenal syndromes: mechanisms involved [J]. CELLS-BASEL,2021,10(7):357–363.
- [26] WANG X, SHAPIRO JL. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Nephrol,2019,15(3):159.
- [27] SARKOZY M, KOVACS Z, KOVACS MG, et al. Mechanisms and modulation of oxidative/nitrative stress in type 4 cardio-renal syndrome and renal sarcopenia [J]. Front Physiol,2018,9:1648.
- [28] XIE Z, SINGH M, SINGH K. Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice [J]. Hypertension,2004,44(6):826.
- [29] SAWAKI D, CZIBIK G, PINI M, et al. Visceral Adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production [J]. Circulation,2018,138(8):809.
- [30] NI S H, OUYANG X L, LIU X, et al. A molecular phenotypic screen reveals that lobetyolin alleviates cardiac dysfunction in 5/6 nephrectomized mice by inhibiting osteopontin [J]. Phytomedicine,2022,107:154412.
- [31] CHEKOLE G. Ethnobotanical study of medicinal plants used against human ailments in Gubalafto District, Northern Ethiopia [J]. J Ethnobiol Ethnomed,2017,13(1):55.
- [32] TADEGE G, ALEBACHEW Y, HYMETE A, et al. Identification of lobetyolin as a major antimalarial constituent of the roots of *Lobelia giberroa* Hemsl [J]. Int J Parasitol-drug,2022,18:43.
- [33] 陈少夫,周卓,孙素云,等. 党参对犬的胃酸及血清胃泌素、血浆生长抑素的影响 [J]. 中国中药杂志,1998(5):43.
- [34] 陈少夫,贺丽,周卓,等. 党参对兔胃十二指肠黏膜中胃泌素、生长抑素的影响 [J]. 中国医科大学学报,2002(3):6.
- [35] 史奇,陈正君,刘雪枫,等. 党参治疗胃溃疡的作用机制研究进展 [J]. 中草药,2023,54(7):2338.
- [36] WANG C, HUI J, ZHU X, et al. Lobetyolin efficiently promotes angiogenesis and neuronal development in transgenic zebrafish [J]. Nat Prod Commun,2020,15(8):1934578.
- [37] YIN W, WANG J, JIANG L, et al. Cancer and stem cells [J]. Exp Biol Med,2021,246(16):1791.
- [38] CAGLAR HO, BIRAY AC. Alterations of cell cycle genes in cancer: unmasking the role of cancer stem cells [J]. Mol Biol Rep,2020,47(4):3065.
- [39] SHEN J, LU X, DU W, et al. Lobetyol activate MAPK pathways associated with G1/S cell cycle arrest and apoptosis in MKN45 cells in vitro and in vivo [J]. Biomed Pharmacother,2016,81:120.
- [40] LI W. Isolobetyol, a new polyacetylene derivative from *Platycodon grandiflorum* root [J]. Nat Prod Res,2022,36(1):466.
- [41] CHEN Y, TIAN Y, JIN G, et al. Lobetyolin inhibits the proliferation of breast cancer cells via ASCT2 down-regulation-induced apoptosis [J]. HUM EXP TOXICOL,2021,40(12):2074.
- [42] CHENG L, ZHAI H, DU J, et al. Lobetyolin inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis by downregulating ASCT2 in gastric cancer [J]. Cytotechnology,2023,75(5):435.
- [43] WANG M C, WU Y F, YU W Y, et al. Polyacetylenes from *codonopsis lanceolata* root induced apoptosis of human lung adenocarcinoma cells and improved lung dysbiosis [J]. Biomed Res Int,2022,2022:7713355.
- [44] D'ARCY MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int,2019,43(6):582.
- [45] LI W, XU Q, HE Y F, et al. Anti-tumor effect of steamed *codonopsis lanceolata* in H22 tumor-bearing mice and its possible mechanism [J]. Nutrients,2015,7(10):8294.
- [46] HE W, TAO W, ZHANG F, et al. Lobetyolin induces apoptosis of colon cancer cells by inhibiting glutamine metabolism [J]. J Cell Mol Med,2020,24(6):3359.
- [47] 戚怡君,高鸿,刘琛,等. 肿瘤转移过程中的细胞代谢调控 [J]. 中国细胞生物学学报,2022,44(4):701.
- [48] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell,2011,144(5):646.
- [49] SUN Q, YUAN M, WANG H, et al. PKM2 is the target of a multi-herb-combined decoction during the inhibition of gastric cancer progression [J]. Front Oncol,2021,11:767116.
- [50] HE XR, HAN SY, LI XH, et al. Chinese medicine Bu-Fei decoction attenuates epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via inhibition of transforming growth factor beta1 signaling pathway in vitro and in vivo [J]. J Ethnopharmacol,2017,204:45.
- [51] LIU L, LIU Z, YANG L, et al. Lobetyolin suppressed lung cancer in a mouse model by inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. Eur J Histochem,2022,66(3):276.
- [52] KUO MT, CHEN HH, SONG IS, et al. The roles of copper transporters in cisplatin resistance [J]. Cancer Metast Rev,2007,26(1):71.
- [53] HOU YY, QI SM, LENG J, et al. Lobetyolin, a Q-marker isolated from *Radix Platycodi*, exerts protective effects on cisplatin-induced cytotoxicity in HEK293 cells [J]. J Nat Med-tokyo,2023,77(4):721.
- [54] NI SH, ZHANG XJ, OUYANG XL, et al. Lobetyolin alleviates ferroptosis of skeletal muscle in 5/6 nephrectomized mice via activation of Hedgehog–GLI1 signaling [J]. Phytomedicine,2023,115:15480.