

重楼皂苷 I 的现代研究进展

王开心, 蔡梦如, 尹东阁, 胡雪凌, 付婷婷, 朱荣玥, 廖诗朗, 倪健*, 尹兴斌*

(北京中医药大学 中药学院, 北京 102488)

[摘要] 重楼是我国一种传统的名贵中草药,具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的作用,可被用来治疗各种疾病如腮腺炎、脓肿、烧伤、出血和肿瘤等,在民间医学中应用已久,是“宫血宁胶囊”“云南白药”等多种中成药的主要原料。重楼皂苷 I 是重楼中的主要活性成分之一,属于异螺甾烷醇型甾体皂苷,在重楼的根茎、果皮及叶片中都有分布。重楼皂苷 I 的极性较大,主要通过正丁醇萃取、大孔吸附树脂柱色谱等方法来提取,通过硅胶柱色谱、制备高效液相色谱等方法来分离,通常采用多种方法联合应用以获得纯度较高的重楼皂苷 I 单体成分。重楼皂苷 I 的药理作用广泛,主要包括抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等,临床用于治疗肝癌、肺癌、胃癌等癌症及关节炎、流感病毒、疮毒、细菌感染等疾病。但是有研究发现重楼皂苷 I 在使用的过程中可能会引起胃刺激、溶血反应、肝损伤、肾损伤及心脏损伤等不良反应,药代动力学研究表明重楼皂苷 I 存在生物利用度低、肠道吸收差及渗透性差等问题,影响了重楼皂苷 I 的临床应用。该文总结了近几年来关于重楼皂苷 I 植物来源、提取分离方法、药理作用、不良反应及药代动力学等五大方面的研究报道,以期为重楼皂苷 I 的临床合理应用和其他深入研究工作提供参考。

[关键词] 重楼皂苷 I; 提取分离方法; 药理作用; 不良反应; 药代动力学

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0254-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230226 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20221127.1123.001>

[网络出版日期] 2022-11-28 11:48:28

Modern Research Progress of Polyphyllin I : A Review

WANG Kaixin, CAI Mengru, YIN Dongge, HU Xueling, FU Tingting,

ZHU Rongyue, LIAO Shilang, NI Jian*, YIN Xingbin*

(School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] Paridis Rhizoma, a traditional valuable Chinese herbal medicine, has the functions of clearing heat and removing toxin, relieving edema and pain, cooling liver and calming convulsion, which can be used to treat various diseases such as mumps, abscess, burn, bleeding, and tumor. It has been used in folk medicine for a long time and is the main raw material of various Chinese patent medicines such as Gongxuening Capsules and Yunnan Baiyao. Polyphyllin I, an isospirostanol saponin and one of the main active components in Paridis Rhizoma, is distributed in the rhizome, pericarp, and leaves of *Paris polyphylla*. With high polarity, polyphyllin I is mainly extracted by n-butanol extraction and macroporous adsorption resin chromatography, separated by silica gel column chromatography and preparative high performance liquid chromatography, and purified with the combination of methods. With anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, and anti-virus effects, it is generally employed to treat liver cancer, lung cancer, gastric cancer and other cancers as well as arthritis, influenza, sore toxin, and bacterial infection. However, polyphyllin I may cause stomach irritation,

[收稿日期] 2022-08-18

[基金项目] 中央高校基本科研业务费专项(2020-JYB-ZDGG-046);中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-QNRC2-A03)

[第一作者] 王开心,在读硕士,从事中药新制剂与新技术的研究,E-mail: wkxsuga924@163.com

[通信作者] *倪健,博士,教授,博士生导师,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail: 602054@bucm.edu.cn;

*尹兴斌,博士,教授,硕士生导师,从事中药新剂型与新技术的研究,E-mail: yxbtcm@163.com

hemolysis, liver damage, kidney damage, heart damage, and other adverse reactions. Pharmacokinetic studies show that it has problems such as low bioavailability and poor intestinal absorption and permeability, which affect the clinical application of polyphyllin I. This paper summarizes the research on the plant sources, extraction and separation methods, pharmacological effects, adverse reactions, and pharmacokinetics of polyphyllin I in recent years, which is expected to provide a reference for the rational clinical application and other in-depth research work of polyphyllin I.

[Keywords] polyphyllin I ; extraction and separation methods; pharmacology; adverse reaction; pharmacokinetics

重楼隶属于百合科,主要分布于云南、四川一带,生长周期长、野生资源匮乏,始载于汉代的《神农本草经》,后面的《新修本草》《本草纲目》等中药材典籍中皆有记载,属于我国传统名贵中药材^[1]。研究发现重楼中主要包括甾体皂苷、蜕皮激素、萜类皂苷和黄酮类等成分^[2],其中甾体皂苷是重楼的主要有效成分。重楼皂苷 I 就是一种具有独特骨架结构的甾体皂苷,化学式为 $C_{44}H_{70}O_{16}$,相对分子质量为 855.027,由薯蓣皂苷元、 α -L-鼠李吡喃糖基、 α -L-阿拉伯呋喃糖基、 β -D-葡萄糖吡喃糖基组成^[3],不溶于水、石油醚、苯等溶剂,可溶于甲醇、乙醇。近几年来,已经有不少文献报道了重楼皂苷 I 丰富而突出的抗肿瘤活性^[4-6],主要通过影响肿瘤细胞凋亡^[7]、周期阻滞^[8]、自噬^[9]、侵袭^[10]和转移^[11]等途径的基因和蛋白发挥作用,然而对于重楼皂苷 I 的其他药理活性、提取纯化过程、体内药代动力学及给药后的不良反应等方面在最近几年重楼皂苷 I 的应用过程中也逐渐引起了人们的关注。为了更加全面且综合地了解重楼皂苷 I,本文从重楼皂苷 I 的植物来源、提取分离方法、药理作用、不良反应及药代动力学方面出发,对重楼皂苷 I 进行了系统化的整理,探讨其在临床应用中的治疗潜力与安全性,期望为重楼皂苷 I 未来的开发与应用提供帮助。

1 植物来源

由于重楼的资源匮乏且再生慢,寻找可提取有效成分的重楼资源对于重楼皂苷 I 的应用与发展显得尤为重要。宋九华等^[12]发现,相比于野生重楼,重楼皂苷 I 在栽培重楼当中的含量要普遍高于野生重楼。重楼皂苷 I 除了存在于七叶一枝花和云南重楼外,在重楼属的其他品种例如腾冲重楼^[13]、球药隔重楼、狭叶重楼等^[14]中也同样存在。刘佳等^[15]在重楼的根茎、果皮和叶片中均检测出了重楼皂苷 I,其在根茎中的含量要明显高于果皮和叶片,另外重楼不同品种的地上部分也都不同程度

的含有重楼皂苷 I,例如华重楼的果皮、叶片,球药隔重楼的叶片等。

2 提取分离方法

重楼皂苷 I 属于异螺甾烷醇型甾体皂苷,含糖基较多,极性相对较大,所以近年来常用的提取方法为先用甲醇或乙醇加热提取,然后根据其各部位的极性大小不同,采用正丁醇萃取^[16]、大孔吸附树脂柱色谱^[17]、泡沫分离技术^[18]、陶瓷微孔滤膜分离技术^[19]得到总皂苷。

对于重楼皂苷 I 单体成分的分离,大孔吸附树脂法操作方便、成本低、是一种常用的分离方法,利用不同极性分子吸附与解吸附的差异,可以使粗总皂苷得到初步分离^[3]。曲丽萍等^[20]分析了大孔吸附树脂对重楼中 3 种单体的最佳吸附洗脱工艺,结果发现浸膏中重楼皂苷 II、纤细薯蓣皂苷、重楼皂苷 I 的质量分数分别为 64.14、9.50、108.37 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,转移率分别为 87.67%、91.63%、93.98%,有效地富集纯化了浸膏中的重楼皂苷 I。目前常用于分离重楼总皂苷的大孔吸附树脂类型为 D101^[21]、HPD-600^[22]、AB-8^[23]、ADS-17^[20]等。

调查发现极性较大的成分容易被硅胶吸附,所以硅胶柱色谱法也是重楼皂苷常用的分离方法。为了加快洗脱过程,硅胶柱色谱经常采用加压或减压方式进行,尹鸿翔等^[24]利用反复硅胶柱色谱后重结晶得到了两种无色针晶成分,使重楼皂苷得到了初分离。

逆流色谱是一种连续液-液分配色谱,具有消除不可逆吸附和样品变性的优点,已成功应用于多种天然产物的分离,XIAO 等^[25]利用微波辅助萃取-蒸发光散射逆流色谱法分离纯化重楼甾体皂苷,从 1.5 g 重楼中分离得到了重楼皂苷 I 10.2 mg,通过液相鉴定其纯度为 98.6%,证明了该分离方法对于重楼中皂苷的分离具有可行性和高效性。

制备高效液相色谱具有分离速度快,纯度高、产率高的优点,广泛应用于单体成分的分离。常用

的固定相为RP-C18、EC-C18、RP-2等。黄勤安等^[16]利用硅胶柱色谱法以三氯甲烷-甲醇-水梯度洗脱,然后利用反相液相色谱分离,甲醇-水系统洗脱,回收甲醇,水液冷冻干燥,得到了重楼皂苷I、II、VIII、VI 4个单体。

由于重楼皂苷I的极性大,分离难度大,单靠一种分离方法很难分离得到纯度较高的重楼皂苷I,大多数情况下需要多种方法联合应用,一般是利用大孔吸附树脂柱或硅胶柱进行初分离,然后利用逆流色谱或者制备高效液相进一步纯化分离,最后得到重楼皂苷I单体成分。

3 药理作用

3.1 抗肿瘤作用

3.1.1 肝癌 肝癌是一种主要由于持续感染肝炎病毒及接触亚硝胺、黄曲霉毒素等致癌物所引起的癌症^[26]。目前手术治疗和药物治疗仍然是治疗肝癌患者的主要手段,然而手术治疗的患者5年内生存率不到30%^[27],药物治疗的患者在治疗后期也容易对药物产生耐药性,所以需要进一步探索和研究肝癌的治疗方案。

研究发现重楼皂苷I能明显抑制肝癌细胞的增殖,阻滞细胞周期,促进细胞凋亡。LUO等^[4]发现重楼皂苷I通过凋亡相关因子(FAS)死亡受体信号通路诱导肝癌细胞凋亡,过程中重楼皂苷I诱导的肌醇需求酶-1(IRE-1)过表达和胱天蛋白酶-12(Caspase-12)激活的内质网的应激可能会起到保护作用。CHEUNG等^[7]发现线粒体凋亡途径也参与了重楼皂苷I诱导的细胞凋亡,其主要是通过诱导活性氧的产生,导致线粒体跨膜电位的去极化, H_2O_2 的产生及细胞色素和凋亡诱导因子的释放促进肿瘤细胞凋亡^[28]。

肿瘤病灶的转移是大多数肿瘤患者后期死亡的主要原因。喻青青等^[29]发现重楼皂苷I处理后的肿瘤细胞其迁移和增长速度都明显变慢、细胞面积和圆度值逐渐变小。肝癌是一种血管化的肿瘤,血管生成拟态(VM)是肿瘤细胞形成功能性血管通道的能力^[30],XIAO等^[11]发现重楼皂苷I阻断了磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(Twist1)-血管内皮-钙黏蛋白(VE-cadherin)信号通路、阻止Twist相关蛋白1(Twist1)启动子的转录激活、干扰Twist1与VE-cadherin的结合,从而抑制了肝癌细胞的增殖和转移。

采取药物来治疗肝癌,耐药性是限制化疗效果

的关键因素。重楼皂苷I对于耐药肝癌细胞系同样具有良好的疗效,利用肝癌耐药系R-HepG2细胞发现,重楼皂苷I诱导过表达P糖蛋白(P-gp)的耐药细胞程序性死亡^[31],重楼皂苷I处理HepG2和R-HepG2,R-HepG2比HepG2有更强的肿胀、更深的跨膜去级化和更多的凋亡诱导因子的释放^[32],以上也从侧面说明了重楼皂苷I可以绕过多药耐药,对耐药肿瘤细胞起效,这种作用主要与线粒体损伤诱导细胞凋亡有关。

3.1.2 肺癌 肺癌是死亡率和发病率最高的恶性肿瘤,主要包括4类型:腺癌、鳞状细胞癌、大细胞肺癌和小细胞肺癌。其中前3属于非小细胞肺癌。

肺癌的类型不同,重楼皂苷I起作用的途径也不相同,LIU等^[5]采用了4种细胞,分别是人肺腺癌-H1299细胞、人肺鳞状细胞癌-H520细胞和大细胞肺癌-H460细胞和小细胞肺癌-H446细胞,结果发现重楼皂苷I对4类型的肺癌细胞作用机制是不同的。重楼皂苷I总体上降低了非小细胞肺癌细胞中Akt和小细胞肺癌细胞中细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化,说明其在不同信号通路中对肺癌细胞产生增殖抑制作用。KONG等^[33]培养了人肺腺癌A549细胞,人肺鳞状细胞癌SK-MES-1细胞和人肺大细胞癌H460细胞,重楼皂苷I给药处理后其半数抑制浓度(IC₅₀)分别是1.24、2.33、2.40 mg·L⁻¹,主要通过下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,上调了胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和p20蛋白表达促进了凋亡。

单一的治疗手段对于癌症的治疗效果总是有限的。2个或多个治疗手段的联合应用可能会呈现出协同增效的效果。当重楼皂苷I与43℃热疗相结合时,对非小细胞癌细胞PC-9表现为抑制率增加,经过联合治疗后PC-9的B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)增加、Bcl-2降低,Caspase-3表达增强,最终导致细胞死亡和肿瘤抑制^[34]。当重楼皂苷I与喜树碱(CPT)、10-羟基喜树碱(HCPT)联用时表现出了化学增敏作用,增强了H1299、H460和H446肺癌细胞对CPT/HCPT的敏感性,这种作用主要是通过影响p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),ERK和Akt信号通路来实现的^[35]。当重楼皂苷I与顺铂联用后诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞迁徙转移的能力变强,说明重楼皂苷I与顺铂联用同样具有协同增效的作用^[36]。

重楼皂苷I对耐药肺癌细胞同样具有非常好的疗效。研究发现重楼皂苷I对耐药肺癌细胞系

的作用常与上皮-间充质转化(EMT)效应有关。重楼皂苷 I 可通过调节白细胞介素-6(IL-6)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)信号通路逆转 EMT 效应^[37]。对于顺铂耐药的 A549/DDP 细胞系,重楼皂苷 I 同样逆转了 EMT 并且抑制了蛋白磷酸酶癌变抑制因子 2A(CIP2A)和下游的 Akt/帕霉素靶蛋白(mTOR),通过 p53 途径增强了耐药细胞对顺铂的化学敏感性^[38],对于 SGC-7901/DDP 细胞系,重楼皂苷 I 则是通过 CIP2A/蛋白磷酸酶 2A(PP2A)/Akt 通路逆转 EMT,显著抑制了细胞的增殖、侵袭^[39]。对于吉非替尼耐药的 PC-9-ZD 细胞系,重楼皂苷 I 下调了肺腺癌转移相关转录物 1(MALAT1),使 STAT3 信号通路失活,抑制耐药细胞的生存能力^[40],有趣的是,重楼皂苷 I 对耐药 PC-9-ZD 体外治疗时还表现出增强的放射敏感性,增敏率可以达到 1.77^[41]。

3.1.3 胃癌 胃癌是一种发病率和死亡率均较高的高度恶化的消化道疾病^[42]。HE 等^[43]发现与紫杉醇相比,3 g·kg⁻¹的重楼皂苷 I 对胃癌细胞系 HGC-27 细胞的抑制率可达到 78.8%,且具有更高的安全性,这种作用主要与重楼皂苷 I 下调细胞周期蛋白 B₁ 抗体(Cyclin B₁)诱导细胞周期阻滞、促进自噬标志物-微管相关蛋白轻链 3 I(LC3 I)向微管相关蛋白轻链 3 II(LC3 II)转化、下调磷脂酰肌醇依赖蛋白激酶 1 酶(PDK1),通过 PDK1/Akt/mTOR 通路调节细胞自噬有关。同时也有研究表明,重楼皂苷 I 可以通过抑制胃癌细胞中 STAT3 的磷酸化,影响 JANUS 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)通路发挥抗癌活性^[44],下调细胞周期蛋白 B₁(Cyclin B₁)和周期素依赖激酶 1 抗体(CDK1),上调 Bax/Bcl-2 和细胞色素 C(Cyt C),激活凋亡 Caspase-9 和 Caspase-3,诱导人胃癌细胞 SGC-7901 细胞周期阻滞和线粒体依赖性凋亡发挥抗肿瘤作用^[8]。

研究表明,重楼皂苷 I 对于胃癌细胞侵袭和转移方面的抑制作用是由多种因素共同影响的。EMT 是肿瘤原发性浸润和继发性转移的重要原因,重楼皂苷 I 显著抑制了 HGC-27 的细胞侵袭,其机制可能与抑制 EMT 有关^[10]。肿瘤细胞的侵袭和转移不仅取决于肿瘤细胞自身,还跟肿瘤的微环境有关。肿瘤的微环境中存在一种细胞-癌相关成纤维细胞(CAF),是肿瘤基质的主要细胞成分。这种细胞可以分泌多种细胞因子,促进肿瘤血管生成,细胞外基质重塑和肿瘤相关炎症。DONG 等^[6]发现重楼皂苷 I 以浓度依赖性方式抑制 CAF 的增殖,给药

3 周后的抑瘤率可以达到 29.4%。其机制可能与下调成纤维细胞活化蛋白(FAP)和肝细胞生长因子(HGF)有关。

3.1.4 卵巢癌 卵巢癌是排名第一的妇科肿瘤,其早期不易诊断,晚期又缺乏有效的治疗方法,所以卵巢癌在所有的妇科肿瘤中死亡率是最高的^[45]。研究发现,重楼皂苷 I 对于卵巢癌细胞系具有强烈的细胞增殖抑制作用,甚至要强于阳性药依托泊苷,这种作用主要是通过线粒体凋亡途径,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径和 G₂/M 细胞周期阻滞来介导,采用携带卵巢癌肿瘤的小鼠为模型,腹腔和口服给予重楼皂苷 I,给药后的抑瘤率能达到 66%和 52%^[46]。对于高转移性的卵巢癌细胞系 HO-8910PM,重楼皂苷 I 能够通过 MAPK 信号通路,内质网通路,分泌型糖蛋白(Wnt)通路抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[47-49],采用皮下荷瘤裸鼠为模型,发现重楼皂苷 I 在体内主要是通过降低 Caspase-9 和无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A(Wnt5A)的表达,升高 C-jun 蛋白表达发挥抗肿瘤作用^[49]。贾萍等^[50]从基因的层面探讨了重楼皂苷 I 抗卵巢癌的作用和分子机制,结果发现重楼皂苷 I 可通过表观遗传学的调控对肺癌食管癌缺失基因 1(DLEC1)基因启动子发挥去甲基化作用,诱导 DLEC1 的表达发挥抗肿瘤作用。

3.1.5 乳腺癌 在世界范围内,乳腺癌的发病率和死亡率均居女性癌症发病和死亡的首位。近两年来,全球乳腺癌的患病率一直呈上升趋势,因此探索乳腺癌更多的治疗方法是目前最迫切的需求。研究发现,重楼皂苷 I 可以通过在 Ser637 处使动力相关蛋白 1(DRPI)去磷酸化诱导线粒体易位和裂变,Cyt C 从线粒体释放到细胞质中,增加 PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)水平,最终导致细胞凋亡^[51],另外 LEE 等^[52]通过 MCF-7 和 MDA-MB-231 2 种乳腺癌细胞,同样发现重楼皂苷 I 通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡,而且体内研究表明每天静脉注射重楼皂苷 I (2.73 mg·kg⁻¹),10 d 内有效地减少了 50%的肿瘤生长。除了以上途径外,重楼皂苷 I 还可以靶向表皮生长因子受体(EGFR)阻断下游信号通路,激活乳腺癌细胞的保护性自噬而表现出抗肿瘤活性^[53]。

另一项研究表明重楼皂苷 I 可以提高乳腺癌荷瘤小鼠中胸腺指数和脾脏指数,对免疫系统具有一定的保护作用^[54]。重楼皂苷 I 对于阿奇霉素耐药乳腺癌细胞(MCF-7/ADM)同样具有非常好的疗

效,通过自身的细胞增殖抑制作用将耐药细胞阻滞在G₀/G₁期及抑制P-gp的外排,增加ADM蓄积共同作用有效逆转了耐药性^[55]。

3.1.6 前列腺癌 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤。研究表明重楼皂苷I会通过上调IL-6表达,继而上调p21蛋白的mRNA转录和蛋白表达,将前列腺癌细胞周期阻滞在G₀/G₁期^[56],抑制CIP2A/PP2A/ERK信号轴阻滞PC细胞的生长、侵袭和上皮间质转化^[57]。

临床调查数据显示虽然大多数局限性前列腺癌患者的生存率大于5年,但是患癌的绝大多数患者会逐步进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),并最终复发。XIANG等^[58-59]发现重楼皂苷I可以通过抑制长链非编码RNA-HOTAIR基因的表达,抑制Zeste同源物2(EZH2)和DNA甲基转移物1(DNMT1)的表达,最终导致去势耐药前列腺癌细胞周期阻滞、抑制细胞迁移和侵袭。邹佩良等^[60]发现重楼皂苷I可以通过介导细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)通路抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)/p65蛋白和DNMT1蛋白表达,诱导去势抵抗性前列腺癌细胞PC3早期凋亡,抑制耐药细胞的增殖。

3.1.7 白血病 研究表明重楼皂苷I对于急性髓性白血病细胞同样具有治疗作用,体外细胞实验研究发现重楼皂苷I能够通过c-Jun氨基末端激酶(JUK)和mTOR途径诱导THP-1和NB4白血病细胞凋亡和自噬发挥抑制作用^[61]。此外,CHAI等^[62]发现重楼皂苷I能够以剂量和时间依赖的方式下调急性髓性白血病细胞1-ETO融合基因(AML1-ETO)的表达,其主要通过抑制AML1-ETO和酪氨酸激酶受体(C-KIT)/Akt信号通路起到治疗作用。蔡虹等^[63]发现重楼皂苷I能够通过线粒体凋亡途径诱导白血病细胞K562细胞凋亡,增加细胞表面白细胞分化抗原14(CD14)的表达,诱导细胞分化成单核细胞或成熟细胞,成为人类慢性粒细胞白血病的有效治疗剂。

3.1.8 其他癌症 重楼皂苷I对于其他癌症也具有非常好的治疗效果。在结肠癌的治疗中,重楼皂苷I会通过产生过量的活性氧(ROS),调节细胞周期因子产生抗癌作用^[64],会通过抑制癌细胞中叉头框蛋白Q1(FoxQ1)和波形蛋白的表达,上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达发挥抗癌作用^[65]。在膀胱癌的治疗中,重楼皂苷I激活FoxQ1信号通路,明显抑制T24、UMUC3等膀胱癌系细胞的生长,有效抑制了异种移植小鼠膀胱癌的生长^[66]。在鼻咽癌

的治疗中,重楼皂苷I下调长链非编码RNA(lncRNA-ROR),上调p53蛋白表达,以剂量依赖的方式抑制鼻咽癌细胞的生长^[67]。此外,重楼皂苷I也可以作为一种 β -连环蛋白(β -catenin)活性抑制剂,具有潜在的抗骨髓瘤的作用^[68];可以靶向下调磷酸化STAT3表达,抑制神经胶质瘤细胞U251增殖,诱导细胞凋亡^[69];可以通过线粒体凋亡途径和阻断p53蛋白表达诱导人视网膜母细胞瘤细胞Y-79凋亡,将细胞周期阻滞于G₂/M^[70];可以通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制黑色素瘤的生长^[71]。重楼皂苷I的抗肿瘤作用见增强出版附加材料。

3.2 抗炎作用 重楼具有消肿的作用,可用于治疗咽喉肿痛,疔疮痈肿,而重楼皂苷I作为重楼的主要有效成分,同样具有这方面的作用。关节炎是一种慢性的自身免疫性疾病,主要特征是M1-巨噬细胞的数量增加,利用脂多糖和干扰素活化巨噬细胞,重楼皂苷I抑制了活化巨噬细胞中NF- κ B介导的促炎效应物的产生,有效改善了胶原诱导关节炎小鼠踝关节的滑膜炎^[72]。利用痤疮丙酸杆菌刺激HacaT角质形成细胞诱导细胞炎症模型,重楼皂苷I可抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体和炎症因子分泌,随着给药浓度增加,炎症细胞模型中IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及Toll样受体2(TLR2)、IL-1 α 、乙酰化组蛋白H4(K16)表达显著下调,NF- κ B和MAPK活化相关蛋白的表达作用增强,这说明重楼皂苷I可以通过抑制TLR2/p38 MAPK/NF- κ B信号通路抑制与痤疮相关炎症因子的分泌而抑制炎症反应^[73-75]。利用木瓜蛋白酶诱导大鼠的骨关节炎,重楼皂苷I可以显著下调大鼠血浆中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,苏木素伊红(HE)染色和番红O染色发现给药组的软组织修复显著,炎症表现明显改善^[76]。利用了小鼠热板法,小鼠乙酸扭体、小鼠耳肿胀等实验发现重楼皂苷I能够明显降低小鼠的耳廓肿胀度、提高小鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)活力、降低小鼠血清中丙二醛(MDA)和前列腺素E₂(PGE₂)的含量^[77]。另外,重楼皂苷I能够通过升高 β -catenin与人骨成型蛋白-2(BMP-2)的表达,影响骨保护蛋白OPG/NF- κ B受体活化因子配体(RANKL)通路促进大鼠原代成骨细胞增殖,促进损伤细胞的修复^[78-79]。

3.3 抗菌、抗病毒作用 研究发现重楼皂苷I对痤疮相关病原菌(痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌)^[80]、A型流感病毒^[81]具有明确的抑制作用。江振涛等^[82]利用柯萨奇病毒B₃构建病毒

性心肌炎小鼠模型,结果发现模型组的小鼠心肌组织损伤严重,而重楼皂苷 I 高剂量组和阳性药组心肌组织损伤程度减轻。乙肝病毒 X 蛋白(HBX)是乙型肝炎病毒发病过程中的关键致病基因,重楼皂苷 I 能够下调 HBX 和 mRNA 的表达,分子对接结果显示重楼皂苷 I 与 HBX 有较好的亲和性,说明重楼皂苷 I 在治疗乙型肝炎病毒方面具有一定的潜力^[83]。此外,司渊等^[84]发现新型冠状病毒 SARS-CoV-2 主要通过其 S 蛋白与人体细胞表面的血管紧张素转换酶 2(ACE2)受体结合,而重楼皂苷 I、重楼皂苷 VI 和重楼皂苷 VII 均能与 ACE2 结合,但是重楼皂苷 I 与 ACE2 结合所需能量最低,所以基于重楼皂苷 I 有希望设计获得高效的 SARS-Cov-2 抑制剂。

4 不良反应

重楼皂苷 I 是一种低毒的抗癌药物,具有胃刺激不良反应^[85]、溶血反应、心脏损伤、肾损伤和肝损伤等。研究发现给药过程中重楼皂苷 I 会提高胞质内钙离子的水平,以类似于洋地黄素的形式渗透入红细胞膜(RBC),引起人红细胞的下垂和溶血^[86],其 EC_{50} 为 $3.92 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[87]。WANG 等^[88]通过细胞实验发现重楼皂苷 I 会对肝脏、肾脏及心血管产生损伤,利用 HUVEC 细胞考察了重楼皂苷 I 的心血管损伤机制,结果发现重楼皂苷 I 能够抑制内皮细胞的增殖,迁移和侵袭,激活下游的 PI3K/Akt/mTOR、免疫印迹检测酪氨酸激酶/内皮性一氧化氮合酶(SRC/eNOS)、p38 MAPK 蛋白、磷脂酶 C γ /细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶(PLC γ /ERK/MEK)和 JAK2/STAT3 信号通路产生损伤,在另一项研究中发现,重楼皂苷 I 会通过内源性氧化应激通路和外源性 FAS 死亡受体通路产生肝损伤^[89],体内研究发现重楼皂苷 I 处理后的 SD 大鼠中甘油三酯(TG)、总胆固醇(T-CHO)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)表达变低,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平变高,说明长期重楼皂苷 I 接触会引起肝细胞损伤,合成障碍和脂蛋白转运失败^[90]。

5 药代动力学

重楼皂苷 I 属于脂溶性成分,若采用口服的方式,在体内的生物利用度小于 1%,研究发现这可能与重楼皂苷 I 入口之后肠道菌群的水解有关,主要分布在肝部和肺部^[91]。此外,LIU 等^[92]发现重楼皂苷 I 口服后在体内的主要代谢过程:氧化、脱糖、葡萄糖醛酸化,存在着 7 种可能的代谢物,分别为 6

种 I 相代谢物和 1 种 II 相代谢物,有趣的是,重楼皂苷 I 的 3 种去糖基化代谢产物薯蓣次皂苷 A(PSA)、延龄草皂苷(TRL)、薯蓣皂苷元(DSN)同样具有抗肿瘤作用。WANG 等^[93]考察了重楼皂苷 I 口服后在血浆和组织器官中的分布情况,发现重楼皂苷 I 在脾中的分布率较高,并利用 Caco2 测定了重楼皂苷 I 在大鼠体内的渗透性和恢复率,结果发现重楼皂苷 I 在体内具有低渗透率、低恢复率的特征。ZHU 等^[94]发现重楼皂苷 I 在口服的情况下生物利用度低(0.62%),但是当与维拉帕米(VPL)和环孢素 A(CYA)联用时,重楼皂苷 I 的生物利用度增加到 3.52% 和 3.79%,体外研究也发现重楼皂苷 I 与 VPL 或 CYA 联用后,细胞外排率由 12.5% 降到 2.96% 和 2.22%,细胞内浓度分别增加了 5.8 倍和 5.0 倍,这说明重楼皂苷 I 口服生物利用度低可能与 P-gp 介导的细胞外排有关,抑制 P-gp 能够提高重楼皂苷 I 的生物利用度^[95]。

营养状况对于重楼皂苷 I 的吸收也有一定的影响,而营养不良也正是癌症患者容易产生的并发症,YU 等^[96]利用了药代动力学和肠道灌注法考察了重楼皂苷 I 的吸收情况,结果发现相比于正常大鼠,重楼皂苷 I 在营养不良鼠当中的最大血药浓度和血药浓度-时间曲线面积分别增加了 2.51 倍和 3.71 倍,消除半衰期($t_{1/2}$)从 7.3 h 延长到 14.1 h,这其中机制可能为在营养不良的大鼠中,重楼皂苷 I 的外排减少,肠道吸收增加,脱糖化被抑制,由此可以说明个体的营养状况完全可能影响重楼皂苷 I 的吸收,临床使用量应依个体情况而定。

6 结论与展望

重楼皂苷 I 是一种中药天然活性甾体皂苷类成分,主要是从百合科植物重楼中提取分离得来,其不仅存在于重楼的根茎中,在重楼的果皮和叶片中也有少量存在,具有与重楼相似的药理作用,包括抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等,可用来治疗各种癌症、细菌感染、流感病毒、疮毒、病毒性心肌炎、关节损伤、骨关节炎、滑膜炎等各种炎症。

研究表明,重楼皂苷 I 在治疗肝癌、肺癌、胃癌、卵巢癌等各种癌症时,其机制经常与 Caspase 诱导的凋亡途径、FAS 死亡受体途径、PI3K/AKT/mTOR 自噬途径、MAPK 途径等有关(见增强出版附加材料)。另外重楼皂苷 I 在癌症治疗过程中常与多种化疗药物及治疗方法共用,如和氯喹^[97]、喜树碱^[46]等共用时会起到协同增效作用,和顺铂共用时会降低肿瘤细胞对于化疗药顺铂的剂量相关毒

性^[98];和热疗^[34]、放射疗法^[41]等共用时也会起到不同程度的增效作用。特别令人注意的是,重楼皂苷 I 对于耐药肿瘤细胞也具有相应的作用,这种作用主要可能与重楼皂苷 I 逆转 EMT 效应^[37]、抑制肿瘤细胞中 P-gp 外排,增加药物蓄积有关^[55]。以上皆可以说明重楼皂苷 I 在癌症治疗方面的潜力与优势,具有广阔的应用前景。

除此之外,研究也发现了重楼皂苷 I 在使用过程中的不良反应,包括胃刺激不良反应、溶血反应、心血管损伤、肾损伤、肝损伤等。其中可能存在的损伤机制为升高了胞质内钙离子水平,引起磷脂酰丝氨酸的外化和收缩导致溶血;激活凋亡通路、死亡受体通路、血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)心血管生成通路、JAK2/STAT3 信号通路等产生损伤。研究发现,重楼皂苷 I 的治疗机制与毒性机制具有相似性,未来需要进一步研究这两者的关系,在临床使用过程中也可以通过配方优化、制剂优势等方法以实现在起效的同时达到减毒的目的。

重楼皂苷 I 的药代动力学研究发现,若采用口服的方式,重楼皂苷 I 在体内的生物利用度仅有 0.62% 左右,主要分布在肝、脾、肺中,而且在体内具有低渗透率和低恢复率的特征,所以目前关于重楼皂苷 I 的大多数研究中,采用的是腹腔注射,起效快,剂量准确,生物利用度高^[64]。另外也发现,个体的营养状况会影响重楼皂苷 I 的体内吸收,所以在临床使用过程中,对于不同身体状况的患者,调节使用剂量是非常有必要的。

本文综述了重楼皂苷 I 在近年内植物来源、提取分离方法、药理作用、不良反应、药代动力学等方面的研究内容,重点介绍了其优势的抗肿瘤活性,同时也总结了其抗炎、抗菌、抗病毒等药理作用,均有很好的应用前景。但在使用过程中可能出现的不良反应及较低的生物利用度一定程度上影响了重楼皂苷 I 的临床应用。为了提高重楼皂苷 I 的合理应用,可以将缓控释、靶向等新型递药系统应用于重楼皂苷 I 的新型制剂中,从而起到缓慢释放、靶向递送的作用,以期在临床应用中提高生物利用度、缓解不良反应。

[参考文献]

- [1] 王嘉乐,杨青淑,江媛,等. 重楼道地性研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(8): 2572-2581.
- [2] 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.

- [3] 崔艳. 中药七叶一枝花某些活性成分化学结构研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2006.
- [4] LUO Q, YANG D, QI Q, et al. Role of the death receptor and endoplasmic reticulum stress signaling pathways in polyphyllin I-regulated apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Biomed Res Int, 2018, doi: 10.1155/2018/5241941.
- [5] LIU Z, ZHENG Q, CHEN W, et al. Paris saponin I inhibits proliferation and promotes apoptosis through down-regulating Akt activity in human non-small-cell lung cancer cells and inhibiting ERK expression in human small-cell lung cancer cells [J]. Rsc Adv, 2016, 6(75): 70816-70824.
- [6] DONG R, GUO J, ZHANG Z, 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.
- [7] CHEUNG J Y, ONG R C, SUEN Y K, et al. Polyphyllin D is a potent apoptosis inducer in drug-resistant HepG2 cells[J]. Cancer Lett, 2005, 217(2): 203-211.
- [8] XIAO M, DAI X, HE X, et al. Paris saponin I induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma SGC7901 cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(6): 768-772.
- [9] SHI Y M, YANG L, GENG Y D, et al. Polyphyllin I induced-apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Phytomedicine, 2015, 22(13): 1139-1149.
- [10] 刘燕群, 周中银, 谭诗云. 重楼皂苷 I 通过调节细胞自噬抑制胃癌细胞侵袭能力[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(1): 44-47.
- [11] XIAO T, ZHONG W, ZHAO J, et al. Polyphyllin I suppresses the formation of vasculogenic mimicry via Twist1/VE-cadherin pathway [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 906.
- [12] 宋九华, 唐琼, 成英, 等. 栽培与野生重楼药材中重楼皂苷与无机元素含量的比较分析[J]. 乐山师范学院学报, 2014, 29(12): 54-56, 62.
- [13] 杨月娥, 陶汝晋, 刘玉雨, 等. 3 种重楼属药用植物的生药学研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2775-2780.
- [14] 刘佳. 重楼不同部位药用成分分析及 SQS 基因的原核表达分析[D]. 武汉: 中南民族大学, 2015.
- [15] 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.
- [16] 黄勤安, 乔菲, 鲁静, 等. 重楼皂苷提取分离及含量测定方法的研究[J]. 中国药事, 2007, 21(8): 591-593.
- [17] 吴夏慧, 薛娇, 胡文静, 等. 重楼总皂苷提取分离及其对人胃癌细胞BGC823的抑制作用[J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 84-86.
- [18] 兰洁, 杨明, 王瑾. 重楼皂苷的两种分离工艺及其联用效果的比较[J]. 华西药学杂志, 2008, 23(6): 672-674.
- [19] 张文英, 万近福, 王真. 重楼乙醇提取液的微滤过程[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(5): 275-278.
- [20] 曲丽萍, 王飞飞, 马骁, 等. 大孔树脂技术纯化重楼中皂苷单体的工艺研究[J]. 解放军药学学报, 2018, 34(4): 324-327.
- [21] LIU Z, WANG J, GAO W, et al. Preparative separation and purification of steroidal saponins in *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* by macroporous adsorption resins [J]. Pharm Biol, 2013, 51 (7) : 899-905.
- [22] WANG F, MA X, QU L. Combined application of macroporous resins and preparative high-performance liquid chromatography for the separation of steroidal saponins from stems and leaves of *Paris polyphylla* [J]. Chromatographia, 2021, 84(10): 917-925.
- [23] 罗云, 梁新丽, 赵国巍, 等. 4种不同型号大孔吸附树脂对重楼总皂苷分离纯化的影响[J]. 中成药, 2014, 36(10): 2078-2083.
- [24] 尹鸿翔, 薛丹, 白楠, 等. 狭叶重楼的主要甾体皂苷类化学成分分离及鉴定[J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(3): 485-488.
- [25] XIAO X H, YUAN Z Q, LI G K. Separation and purification of steroidal saponins from *Paris polyphylla* by microwave-assisted extraction coupled with countercurrent chromatography using evaporative light scattering detection [J]. J Sep Sci, 2014, 37(6) : 635-641.
- [26] 王学浩, 周浩明. 中国肝癌外科70年[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(4): 229-232.
- [27] CHAPMAN B C, PANICCIA A, HOSOKAWA P W, et al. Impact of facility type and surgical volume on 10-year survival in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma [J]. J Am Coll Surg, 2017, 224(3): 362-372.
- [28] ZENG Y, ZHANG Z, WANG W, et al. Underlying mechanisms of apoptosis in HepG2 cells induced by polyphyllin I through Fas death and mitochondrial pathways [J]. Toxicol Mech Methods, 2020, 30 (6) : 397-406.
- [29] 喻青青, 李征远, 杜伯雨. 重楼皂苷 I 对肝癌细胞株 Huh7、HepG2 细胞增殖的影响研究 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36(22): 3551-3554.
- [30] MANIOTIS A J, FOLBERG R, HESS A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: Vasculogenic mimicry [J]. Am J Pathol, 1999, 155(3): 739-52.
- [31] LEE R K, ONG R C, CHEUNG J Y, et al. Polyphyllin D-A potential anti-cancer agent to kill hepatocarcinoma cells with multi-drug resistance [J]. Current Chemical Biol, 2009, 3(1): 89-99.
- [32] ONG R C, LEI J, LEE R K, et al. Polyphyllin D induces mitochondrial fragmentation and acts directly on the mitochondria to induce apoptosis in drug-resistant HepG2 cells [J]. Cancer Lett, 2008, 261 (2): 158-164.
- [33] KONG M, FAN J, DONG A, et al. Effects of polyphyllin I on growth inhibition of human non-small lung cancer cells and in xenograft [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2010, 42(11): 827-833.
- [34] ZHAO P, JIANG H, SU D, et al. Inhibition of cell proliferation by mild hyperthermia at 43 °C with Paris saponin I in the lung adenocarcinoma cell line PC-9 [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 327-332.
- [35] LIU Z, ZHENG Q, CHEN W, et al. Chemosensitizing effect of Paris saponin I on camptothecin and 10-hydroxycamptothecin in lung cancer cells via p38 MAPK, ERK, and Akt signaling pathways [J]. Eur J Med Chem, 2017, 125: 760-769.
- [36] 牟海军, 石寒冰, 赵丹, 等. 重楼皂苷联合顺铂对A549细胞凋亡及迁徙转移的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(19): 2243-2244.
- [37] LOU W, CHEN Y, ZHU K, et al. Polyphyllin I overcomes EMT-associated resistance to erlotinib in lung cancer cells via IL-6/STAT3 pathway inhibition [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(8): 1306-1313.
- [38] FENG F, CHENG P, WANG C, et al. Polyphyllin I and VII potentiate the chemosensitivity of A549/DDP cells to cisplatin by enhancing apoptosis, reversing EMT and suppressing the CIP2A/Akt/mTOR signaling axis [J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 5428-5436.
- [39] ZHANG Y, HUANG P, LIU X, et al. Polyphyllin I inhibits growth and invasion of cisplatin-resistant gastric cancer cells by partially inhibiting CIP2A/PP2A/Akt signaling axis [J]. J Pharmacol Sci, 2018, 137(3): 305-312.
- [40] YANG Q, CHEN W, XU Y, et al. Polyphyllin I

- modulates MALAT1/STAT3 signaling to induce apoptosis in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.taap.2018.07.031.
- [41] JIANG H, ZHAO P, FENG J, et al. Effect of Paris saponin I on radiosensitivity in a gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cell line [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6): 2059-2064.
- [42] 王冬雪, 吴新民, 蔺冬梅, 等. 人参皂苷抗胃癌作用研究进展 [J]. *特产研究*, 2022, 44(3): 118-123, 128.
- [43] HE J, YU S, GUO C, et al. Polyphyllin I induces autophagy and cell cycle arrest via inhibiting PDK1/Akt/mTOR signal and downregulating cyclin B1 in human gastric carcinoma HGC-27 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109189.
- [44] HAN J, KAN J, WANG X, et al. Polyphyllin I suppresses proliferation and promotes apoptosis of gastric cancer cell by inhibiting STAT3 phosphorylation [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(8): 4715-4725.
- [45] 陈笑笑, 贺其志. 外泌体在卵巢癌中的研究进展 [J]. *同济大学学报: 医学版*, 2022, 43(1): 125-131.
- [46] XIAO X, BAI P, BUI NGUYEN T M, et al. The antitumoral effect of Paris Saponin I associated with the induction of apoptosis through the mitochondrial pathway [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5): 1179-1188.
- [47] GU L, FENG J, XU H, et al. Polyphyllin I inhibits proliferation and metastasis of ovarian cancer cell line HO-8910PM *in vitro* [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3): 325-33.
- [48] 徐海燕. 重楼皂苷 I 抑制卵巢癌细胞增殖和转移、诱导其凋亡分子机制的初步探索 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2012.
- [49] GU L, FENG J, ZHENG Z, et al. Polyphyllin I inhibits the growth of ovarian cancer cells in nude mice [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4969-4974.
- [50] 贾萍, 龙方懿, 王华飞, 等. 基于 DLEC1 基因表观遗传学调控探讨重楼皂苷 I 的抗卵巢癌作用 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30(9): 936-942.
- [51] LI G B, FU R Q, SHEN H M, et al. Polyphyllin I induces mitophagic and apoptotic cell death in human breast cancer cells by increasing mitochondrial PINK1 levels [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10359-10374.
- [52] LEE M S, YUET-WA J C, KONG S K, et al. Effects of polyphyllin D, a steroidal saponin in *Paris polyphylla*, in growth inhibition of human breast cancer cells and in xenograft [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(11): 1248-1254.
- [53] 张特, 张亮, 陆俊霏, 等. 重楼皂苷 I 靶向 EGFR 影响人乳腺癌细胞增殖及凋亡的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(3): 721-729.
- [54] 王一乔. 基于 IKBKE/NF- κ B 通路探讨重楼皂苷 I 抗小鼠乳腺癌的作用机制 [D]. 恩施: 湖北民族大学, 2020.
- [55] 袁佳琪. 重楼皂苷 I 通过干预细胞周期逆转人乳腺癌耐药的作用和机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [56] ZHANG D, LIU S, LIU Z, et al. Polyphyllin I induces cell cycle arrest in prostate cancer cells via the upregulation of IL-6 and p21 expression [J]. *Medicine*, 2019, 98(44): e17743.
- [57] LIU X, SUN Z, DENG J, et al. Polyphyllin I inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition via CIP2A/PP2A/ERK signaling in prostate cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1279-1288.
- [58] XIANG S, ZOU P, WU J, et al. Crosstalk of NF- κ B/p65 and lncRNA HOTAIR-mediated repression of MUC1 expression contribute to synergistic inhibition of castration-resistant prostate cancer by polyphyllin I -enzalutamide combination treatment [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 759-773.
- [59] XIANG S, ZOU P, TANG Q, et al. HOTAIR-mediated reciprocal regulation of EZH2 and DNMT1 contribute to polyphyllin I-inhibited growth of castration-resistant prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(3): 589-599.
- [60] 邹佩良, 张秋红, 周建甫, 等. 重楼皂苷 I 通过 ERK/P65/DNMT1 通路抑制前列腺癌 PC3 细胞生长的分子机制 [J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(3): 199-205.
- [61] TIAN Y, JIA S, SHI J, et al. Polyphyllin I induces apoptosis and autophagy via modulating JNK and mTOR pathways in human acute myeloid leukemia cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, doi: 10.1016/j.cbi.2019.108793.
- [62] CHAI Y, SI Y, XU J, et al. Polyphyllin I inhibits proliferation and induces apoptosis by downregulating AML1-ETO and suppressing C-KIT/Akt signaling in t(8;21) acute myeloid leukemia [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(11): e1800314.
- [63] 蔡虹, 杨春辉. 重楼皂苷 D 通过诱导凋亡及分化抑制 K562 细胞的增殖 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(9): 647-651.
- [64] YU S, WANG L, CAO Z, et al. Anticancer effect of Polyphyllin I in colorectal cancer cells through ROS-dependent autophagy and G₂/M arrest mechanisms [J].

- Nat Prod Res, 2018, 32(12): 1489-1492.
- [65] 罗燕, 蒋益兰, 李勇敏, 等. 重楼皂苷 I 对结肠癌 HCT116 细胞 FOXQ1 及上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 119-123.
- [66] LI J, MA W, CHENG X, et al. Activation of FOXO3 pathway is involved in polyphyllin I-induced apoptosis and cell cycle arrest in human bladder cancer cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, doi: 10.1016/j.abb.2020.108363.
- [67] HONG F, GU W, JIANG J, et al. Anticancer activity of polyphyllin I in nasopharyngeal carcinoma by modulation of lncRNA ROR and p53 signalling[J]. J Drug Target, 2019, 27(7): 806-811.
- [68] LIANG Y, LI X, HE X, et al. Polyphyllin I induces cell cycle arrest and apoptosis in human myeloma cells via modulating β -catenin signaling pathway[J]. Eur J Haematol, 2016, 97(4): 371-378.
- [69] 刘雪文, 杨锐, 赵红艳, 等. 重楼皂苷 I 直接靶向 STAT3 抑制神经胶质瘤 U251 细胞增殖并诱导凋亡[J]. 肿瘤, 2020, 40(3): 163-171.
- [70] ZHU X, WANG K, ZHANG K, et al. Polyphyllin I induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human retinoblastoma Y-79 cells through targeting p53 [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18 (6) : 875-881.
- [71] LONG J, PI X. Polyphyllin I promoted melanoma cells autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, doi: 10.1155/2020/5149417.
- [72] WANG Q, ZHOU X, ZHAO Y, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway [J]. Front Immunol, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02091.
- [73] YANG S, JIANG Y, YU X, 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, doi: 10.1155/2021/1821220.
- [74] ZHU T, WU W, YANG S, et al. Polyphyllin I inhibits propionibacterium acnes-induced inflammation *in vitro* [J]. Inflammation, 2019, 42(1): 35-44.
- [75] 朱婷婷. P. acnes 活化 NLRP3 炎症小体的作用及重楼皂苷 I 干预炎症的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [76] 孙星, 李承祥, 陈扬扬, 等. 重楼皂苷 I 在大鼠膝关节炎中的治疗作用[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42 (4): 32-35.
- [77] 张媛, 唐大轩, 张莉, 等. 重楼皂苷 I、VI 及总皂苷镇痛抗炎作用研究[J]. 四川中医, 2020, 38(5): 68-70.
- [78] 庞敏, 吴志, 陈森, 等. 重楼皂苷 I 对成骨细胞 MC3T3-E1 增殖及分化的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(9): 1111-1114.
- [79] 吴志, 庞敏, 陈森, 等. 重楼皂苷 I 对大鼠原代成骨细胞增殖的影响及机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(12): 1515-1517, 1521.
- [80] 王奇颀, 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]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(9): 899-901.
- [81] 蒲秀瑛, 刘宇, 李言, 等. 重楼皂苷的制备及其抗 A 型流感病毒活性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(2): 187-192.
- [82] 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.
- [83] 俞淑娴, 曾普华, 邵文辉. 益气化瘀解毒方对 HBV 相关性肝癌中乙型肝炎病毒 X 蛋白的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1354-1358.
- [84] 司渊, 王纠, 张亮, 等. 三种七叶一枝花活性成分抗新型冠状病毒的分子对接预测[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(7): 1099-1103.
- [85] LIU Z, LI N, GAO W, et al. Comparative study on hemostatic, cytotoxic and hemolytic activities of different species of *Paris L* [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(3): 789-794.
- [86] GAO M, CHEUNG K L, LAU I P, et al. Polyphyllin D induces apoptosis in human erythrocytes through Ca^{2+} rise and membrane permeabilization [J]. Arch Toxicol, 2012, 86(5): 741-752.
- [87] CHEUNG A K, YANG A K, NGAI B H, et al. Quantitative detection of eryptosis in human erythrocytes using tunable resistive pulse sensing and annexin-V-beads [J]. Analyst, 2015, 140 (4) : 1337-1348.
- [88] WANG W, LIU Y, YOU L, et al. Inhibitory effects of Paris saponin I, II, VI and VII on HUVEC cells through regulation of VEGFR2, PI3K/AKT/mTOR, Src/eNOS, PLC γ /ERK/MERK, and JAK2-STAT3 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.
- [89] WANG W, LIU Y, SUN M, et al. Hepatocellular toxicity of paris saponins I, II, VI and VII on two kinds of hepatocytes-HL-7702 and HepaRG Cells, and

- the underlying mechanisms [J]. Cells, 2019, 8 (7): 690.
- [90] MAN S, QIU P, 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.
- [91] LU W, PAN M, ZHANG P, et al. The pharmacokinetics and tissue distributions of nine steroidal saponins from *Paris polyphylla* in rats [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 45 (5) : 665-673.
- [92] LIU Y, ZHU H, SHAKYA S, et al. Metabolic profile and pharmacokinetics of polyphyllin I, an anticancer candidate, in rats by UPLC-QTOF-MS/MS and LC-TQ-MS/MS [J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(3) : e3817.
- [93] WANG G, HAO R, LIU Y, et al. Tissue distribution, metabolism and absorption of Rhizoma Paridis Saponins in the rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114038.
- [94] ZHU H, ZHU S, SHAKYA S, et al. Study on the pharmacokinetics profiles of polyphyllin I and its bioavailability enhancement through co-administration with P-glycoprotein inhibitors by LC-MS/MS method [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, doi: 10.1016/j.jpba.2014.12.002.
- [95] NGUYEN V T B, DARBOUR N, BAYET C, et al. Selective modulation of P-glycoprotein activity by steroidal saponines from *Paris polyphylla* [J]. Fitoterapia, 2009, 80(1): 39-42.
- [96] YU F, GONG W, XU F, et al. Influence of nutritional status on the absorption of polyphyllin I, an anticancer candidate from *Paris polyphylla* in rats [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, 43 (5) : 587-597.
- [97] SHI Y, YANG L, GENG Y, et al. Polyphyllin I induced-apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Phytomedicine, 2015, 22(13): 1139-1149.
- [98] SONG S, DU L, JIANG H, et al. Paris saponin I sensitizes gastric cancer cell lines to cisplatin via cell cycle arrest and apoptosis [J]. Med Sci Monit, 2016, doi: 10.12659/msm.898232.
- [责任编辑 张丰丰]