



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.08

文章编号: 2095-1264(2022)03-0337-07

重楼皂苷化学成分及抗肿瘤作用研究进展

聂 琴, 谭 君, 陈 乾, 况 刚*

(重庆第二师范学院/三峡库区药用资源重庆市重点实验室, 重庆, 400067)

摘要:重楼是我国常用的抗肿瘤药物,资源丰富,主要分布于四川、云南等地。大量研究发现,重楼的主要活性成分为皂苷类,包括 50 多种化合物,其中具有抗肿瘤作用的成分为重楼皂苷 I、II、VI、VII 等,对肝癌、肺癌、膀胱癌、骨肉瘤、神经胶质瘤等多种恶性肿瘤均具有抑制作用。本文梳理了重楼皂苷的主要活性成分、抗肿瘤作用以及分子作用机制,以期为重楼皂苷类药物的开发和利用提供参考依据,并为其在抗肿瘤临床治疗中的应用提供基础来源。

关键词:重楼;重楼皂苷;抗肿瘤

中图分类号:R96 **文献标识码:**A

Advances in the study of the chemical composition and anti-tumor effects of *Rhizoma Paridis* saponins

NIE Qin, TAN Jun, CHEN Qian, KUANG Gang*

(Chongqing University of Education/The Key Laboratory of the Medicinal Resources of Chongqing in the Three Gorges Reservoir Area, Chongqing, 400067, China)

Abstract: *Rhizoma Paridis* is an anti-tumor drug commonly used in China. It is rich in China, mainly distributed in Sichuan, Yunnan and other places. A large number of studies have found that the main active components of *Rhizoma Paridis* are saponins, including more than 50 compounds. Among them, the anti-tumor components are *Rhizoma Paridis* saponin I, II, VI, VII, etc., which have inhibitory effects on lung cancer, bladder cancer, osteosarcoma, glioma and other malignant tumors. In this review, the main active components, anti-tumor effects and molecular action mechanisms of *Rhizoma Paridis* saponins were summarized, in order to provide references for the development and utilization of *Rhizoma Paridis* saponins, and basic sources for their application in clinical anti-tumor treatment.

Keywords: *Rhizoma Paridis*; *Rhizoma Paridis* saponin; Anti-tumor

前言

重楼属植物隶属于百合科,共包括 24 个物种,其中,滇重楼或七叶一枝花的干燥根茎被统称为重楼^[1],又名蚤休、草河车、白甘遂。在我国,重楼属植物常被种植于西南地区,主要取其干燥根及根茎入药,广泛用于解热、解毒、消肿、止血及治疗肝病。2020 年版《中国药典·一部》收载,云南重楼 [*Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch) Hand-

Mazz]或七叶一枝花 [*Paris 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^[2]。除此之外,其也被用于治疗创伤、脓肿、腮腺炎、乳腺炎等,亦可作为蛇咬的解毒剂^[3]。

重楼之所以具有以上众多功效,主要是因为其提取物的复杂性及二次代谢物的多样性。目前已从重楼中分离出 50 多种二次代谢物,其主要活性成分为甾体皂苷类,包括重楼皂苷 I、II、VI、VII 等。

作者简介:聂琴,女,硕士研究生,研究方向:药物分析及药物代谢动力学。

*通信作者:况刚,男,硕士,副主任中药师,研究方向:中药药理及药物分析。

随着研究的深入,重楼皂苷在抗肿瘤、抗心肌缺血、抗氧化、抗菌消炎、镇静止痛、止血、免疫调节、器官保护等方面亦显示了良好的效果^[4]。

研究表明,重楼皂苷在抗肿瘤方面的作用尤为显著,不仅是云南白药、宫血宁胶囊、楼莲胶囊等 80 余种中成药的重要原料^[5],而且常应用于临床抗肿瘤治疗。据报道,重楼皂苷在肺癌、直肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、鼻咽癌、肝癌等多种恶性肿瘤中均表现出良好的抗肿瘤作用^[6]。本文通过分析重楼皂苷的主要单体成分及其来源,对其抗肿瘤药理作用及相关作用机制进行梳理和总结,以期为重楼皂苷类抗肿瘤药物的进一步开发和利用提供更加详尽的参考依据和创新思路。

1 重楼皂苷类化学成分研究进展

据报道,目前已从重楼属植物中分离提取出 200 多种化合物,其中最主要且种类最多的是甾体皂苷类,也是重楼的主要活性成分^[7]。根据糖基和苷元,可将重楼皂苷分为三萜皂苷类、甾体皂苷类、生物碱皂苷类三大类。目前已被分离出来的重楼皂苷类成分有 142 种^[5,8],其中大部分是由螺甾烷类化合物与糖结合而成的寡糖苷,其结构中含螺烷或富螺烷骨架以及胆甾烷骨架。因此,研究者按螺甾烷结构中 C25 的构型和 F 环的环合状态,将重楼中的甾体皂苷分为异螺甾烷醇类(isospirostanol)、螺甾烷醇类(spirostanol)、呋甾烷醇类(furostanol)和变形螺甾烷醇类(pseudospirostanol)^[1,5]。

1.1 异螺甾烷醇类 在甾体皂苷结构中,C25 位上的甲基比较特殊,当甲基位于 F 环平面下的横键时,称为异螺甾烷醇。目前,研究者已从重楼属植物中分离出 90 余种异螺甾烷醇类化合物。而陈美红等^[9]仅从重楼地上部分就分离纯化得到多种异螺甾烷醇类,包括重楼皂苷 I、II、III、V、VI、VII、A、C、E、F、H 以及偏诺皂苷、薯蓣皂苷、延龄草素等,同时创新性地总结了重楼属植物地上部分提取物及皂苷单体的药理作用,为重楼属植物资源的开发奠定了一定的基础。

1.2 螺甾烷醇类 异螺甾烷醇类化合物与螺甾烷醇类化合物互为差向异构体。目前,研究者已从重楼中提取分离出 7 个主要螺甾烷醇类化合物^[1]。如 Qin 等^[10]从滇重楼茎叶中分离得到 3 个螺甾烷醇类,分别是 dianchonglouside A、dianchonglouside B、disoepemloside H。

1.3 呋甾烷醇类 呋甾烷醇类可被视为皂苷-呋甾烷醇皂苷的 OCH₃ 产物,因此,其通常被看作螺甾烷醇类化合物的前体^[8]。但相关报道表明,由于呋甾烷醇类结构中的 F 环不稳定,易裂解为双糖链皂苷,导致其不具有溶血性、抗菌作用和细胞毒等生物活性,甚至很难与胆甾醇形成复合物^[11]。目前,从重楼属植物中提取分离的呋甾烷醇类化合物共 22 种^[5],其中 11 种来自重楼。

1.4 变型螺甾烷醇类 变型螺甾烷醇类的结构相对比较特殊,含有一个五元四氢呋喃环,这在天然产物中并不多见。目前,仅从滇重楼茎叶中就已经分离得到 13 种此类化合物^[12]。变型螺甾烷醇类在重楼地上部分及茎叶中较为常见,至今尚未见其在重楼根茎中分离得到的报道,可能是重楼地上部分的特有成分。Qin 等^[10]主要从滇重楼茎叶中分离出 chonglouside SL-9~SL-15、abutiloside L、nauatigenin-3-0-Rha-(1-2)-Glc 等变型螺甾烷醇类化合物。

2 重楼皂苷的抗肿瘤活性及其作用机制

大量药理学研究发现,重楼皂苷主要应用于抗白血病、肝癌、胃癌等。随着研究的深入,其在宫颈癌、食道癌、前列腺癌、肌肉瘤、恶性淋巴瘤等多种恶性肿瘤中也显示出了良好的抗肿瘤效果,主要作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖和转移、诱导肿瘤细胞凋亡和分化、逆转肿瘤细胞多药耐药以及抗血管生成等^[11-12]。

2.1 抗白血病 急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是临床较为常见的恶性血液肿瘤疾病,死亡率极高,常采用具有诱导白血病细胞分化作用的药物进行治疗。陆芹等^[13]考察重楼皂苷对急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)细胞的影响,结果发现重楼皂苷能以浓度、时间依赖性抑制肿瘤细胞增殖,其作用可能是通过活化内源性凋亡通路实现的。张华等^[14]研究发现,重楼总皂苷可抑制白血病 K562 细胞增殖,甚至诱导其凋亡。也有报道显示,重楼总皂苷可诱导人髓细胞性白血病祖细胞凋亡^[15],并具有较强的体内抗肿瘤活性,能够明显抑制荷人白血病移植瘤裸鼠的肿瘤细胞扩散。

2.2 抗肝癌 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着众多患者的生命。因此,开发新型抗肝癌药物刻不容缓。前期研究发现,重楼皂苷 I 能够通过激

活线粒体通路促进肝癌细胞死亡^[16]。阳丹丹等^[17]进一步探讨重楼皂苷 I 的抗肝癌机制,发现了内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)和死亡受体(death receptor, DR)信号两条新的作用通路,为其作为抗肿瘤药物应用于临床提供了新方

向。Qin 等^[10]研究发现,重楼皂苷能抑制人肝癌细胞系 HepG2 和 HEK293 的增殖,并诱导其凋亡,但未对其作用机制做进一步探究。同时,多项研究发现,对于 HepG2 细胞,不同重楼皂苷成分的作用机制不尽相同(表 1)。

表 1 重楼皂苷的抗肝癌作用

Tab. 1 Anti-liver cancer effects of *Rhizoma Paridis* saponin

肿瘤类型	活性成分	作用机制	作用结果	参考文献
人肝癌细胞 SMCC-7721	重楼皂苷 I	抑制 PI3K/mTOR 信号通路	抑制增殖	[18]
	重楼皂苷 II	抑制 AKT/NF- κ B 通路		[19]
		上调 TRB3 表达		[20]
肝癌细胞 HepG2 和 MHCC-97H	重楼总皂苷	抑制细胞增殖,调节细胞周期,促进细胞凋亡,下调 MUC-1 蛋白的表达	放疗增敏	[21]
	重楼皂苷 VI	提高活性氧水平,使线粒体功能受损,改变细胞周期分布,诱导细胞凋亡	抑制增殖	[22]
	重楼皂苷 H	与 Wnt/ β -catenin 通路有关		[23]

2.3 抗胃癌 Zhang 等^[24]探讨了重楼皂苷 I 对耐顺铂人胃癌细胞系 SGC7901/DDP 的影响,结果显示重楼皂苷 I 可通过上调胃癌细胞中 CIP2A/PP2A/AKT 信号通路相关 mRNA 和蛋白的表达诱导其凋亡。刘燕群等^[25]研究发现,重楼皂苷 I 可通过诱导胃癌 HGC-27 细胞自噬抑制其侵袭。此外,重楼皂苷除在体内具有良好的抗肿瘤活性外,在体外也可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胃癌 MKN-45 细胞的侵袭和迁移。相关研究证实,重楼皂苷 II 同样可显著抑制人胃癌 MGC-803 细胞的增殖,并诱导其凋亡。因此,重楼皂苷 I、II 均具有较为显著的抗胃癌作用,但重楼皂苷 I 作用效果更佳且作用机制相对明确。

2.4 抗膀胱癌 姜福琼^[26]利用流式细胞仪考察重楼皂苷 I、II 对膀胱癌细胞株 EJ、BIU-87、T24 的作用,结果发现重楼皂苷 I、II 可分别将三种细胞阻滞于 G₂/M 期和 S 期,并影响相关基因的复制或相关蛋白的表达,从而产生抗膀胱癌作用,有望成为膀胱癌的治疗药物。另有研究利用体外培养的膀胱尿路上皮细胞癌细胞株 T24 探究重楼皂苷 II 的抗肿瘤作用,结果表明,重楼皂苷 II 在体外和体内均可通过线粒体凋亡途径抑制膀胱癌细胞增殖^[27]。因此,重楼皂苷 II 目前可作为膀胱癌的临床备选药物之一。

2.5 抗肺癌 肺癌是全世界公认的常见恶性肿瘤之一,在中国的发病率和死亡率均极高。研究表

明,多种重楼皂苷单体对肺腺癌 A549 细胞的生长、侵袭和迁移均有抑制作用,如重楼皂苷 I、II、III、V、VI、VII、H 等^[28]。重楼皂苷 I 能够显著抑制肺癌细胞增殖,而重楼皂苷 II 在抑制癌细胞侵袭和迁移方面的作用较强。此外,重楼皂苷 VII 可通过 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路介导肺腺癌 A549 细胞凋亡^[29];重楼皂苷 I 可通过线粒体碎裂诱导人肺癌 NCI-H661 细胞凋亡,并通过抑制细胞周期转化诱导肺癌循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)凋亡。徐俊^[30]研究发现,重楼皂苷 VI 可通过激活线粒体凋亡途径,即调节 Bax、Bak、Bcl-2 的表达,诱导肺鳞癌细胞凋亡。此外,重楼皂苷 II 可作为化疗药物喜树碱(camptothecine, CPT)的增敏剂用于肺癌的治疗,为重楼皂苷联合用药提供了参考依据^[31]。由此可见,重楼皂苷在抗肺癌方面的作用已较为显著。

2.6 抗结肠癌 结肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,化疗是其晚期和复发患者的主要治疗方法。重楼皂苷在结肠癌治疗方面也具有相当明显的功效。庞晓辉等^[32]研究发现,重楼皂苷 I、V、VI、H 四种皂苷单体均可抑制结肠癌细胞增殖,且重楼皂苷 I 效果最好。重楼皂苷 I 还可诱导人结肠癌细胞 HCT116 发生凋亡,其机制较为复杂,可能与细胞凋亡因子 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 蛋白有关。另有研究报道,重楼皂苷 VI 可预防结肠细胞癌变,并抑制结肠癌细胞 LoVo 迁移,其作用机制可能是下

调 MMP-2、MMP-9 的表达。重楼皂苷 VII 可以剂量依赖性抑制人结肠癌细胞 HCT116 的增殖和迁移,其作用机制与调控上皮间质转化(epithelial-mesen-

chymal transition, EMT) 有关^[33],有望成为一种新的抗结肠癌药物。此外,也有许多研究者针对重楼皂苷抗结肠癌的作用机制进行了探索(表 2)。

表 2 重楼皂苷的抗结肠癌作用

Tab. 2 Anti-colon cancer effects of *Rhizoma Paridis* saponin

结肠癌细胞	活性成分	作用机制	作用结果	参考文献
HCT116	重楼皂苷 I	下调 FOXQ1、Vimentin 表达,上调 E-cadherin 表达	抑制转移	[34]
	重楼皂苷 VII	下调 Wnt 通路抑制因子表达	抑制增殖	[35]
	重楼皂苷 VI	通过影响 E-cadherin、N-cadherin 的表达抑制 EMT	抑制侵袭、迁移	[36]
SW480	重楼皂苷 VII	通过上调 p21 表达,下调细胞周期调控蛋白 CDK4、CDK6、Cyclin D1 表达,将细胞周期阻滞于 G ₁ 期	诱导凋亡	[37]
	重楼皂苷 I	与 AKT/mTOR 和 ROS 信号通路有关	抑制生长	[38]

2.7 抗卵巢癌 卵巢癌是威胁女性健康的一类重大疾病。刘宗谕等^[39]通过体外实验发现,重楼皂苷 I 对人卵巢癌细胞株 SKOV3 有明显的生物学作用,具体表现为干扰肿瘤细胞分裂以及诱导肿瘤细胞凋亡。贾萍等^[40]从表观遗传学调控角度出发对重楼皂苷 I 进行研究,发现其可通过 DLEC1 基因启动子发挥去甲基化作用,进而诱导肿瘤细胞凋亡。顾琳慧等^[41]研究表明,重楼皂苷 I 能抑制卵巢癌细胞

的增殖,并诱导其凋亡。但目前的报道仅局限于重楼皂苷 I 的抗卵巢癌作用,尚无研究者对其他重楼皂苷单体进行抗卵巢癌研究,这也为今后的研究者提供了新的思路。

2.8 其他抗肿瘤作用 重楼皂苷的抗肿瘤作用非常广泛,除在白血病、肝癌、胃癌和膀胱癌等恶性肿瘤中具有较强烈的作用外,其在抗乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、鼻咽癌等方面也有较好的功效^[3](表 3)。

表 3 重楼皂苷的其他抗肿瘤作用

Tab. 3 Other anti-tumor effects of *Rhizoma Paridis* saponin

肿瘤类型	活性成分	作用机制	作用结果	参考文献
胰腺癌 PANC-1 细胞	重楼皂苷 I	抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	促进凋亡	[42]
	重楼皂苷 D	阻滞细胞周期,通过线粒体途径诱导细胞凋亡	抑制增殖	[43]
人皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞	重楼皂苷 II	将细胞周期阻滞于 S 期	抑制增殖	[44]
宫颈癌 HeLa 细胞	重楼皂苷 I	诱导细胞凋亡	抑制增殖	[45]
胶质瘤 U251 细胞	重楼皂苷 I/II	上调 Fas、Caspase-8、Caspase-3 表达,促进细胞凋亡	抑制增殖	[46]
人肺癌 A549 细胞和人肝癌 HEPG-2 细胞	重楼总皂苷	—	抑制增殖	[47]
鼻咽癌上皮细胞 CNE	重楼皂苷 I	诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞	抑制增殖	[48]
前列腺癌 CRPC 细胞	重楼皂苷 I	抑制 p65 蛋白并下调 HOTAIR 表达,从而抑制 MUC1 基因的表达	抑制生长	[49]
		下调 CIP2A/PP2A/ERK 信号通路	抑制增殖	[50]
		通过介导 ERK1/2 通路抑制 NF-κB/p65 和 DNMT1 蛋白表达,诱导细胞早期凋亡	诱导凋亡	[51]
		激活 JNK 通路,抑制 ERK/c-Myc 通路	诱导凋亡	[52]
食管癌 KYSE150、EC109 细胞	重楼皂苷 VI	—	抑制增殖	[53]
胃食管交界腺肿瘤 OE-19 细胞	重楼皂苷 I	—	抑制增殖	[53]
非小细胞肺癌 H460 细胞	重楼皂苷 I/VI	上调 p38 MAPK 和 ERK 的磷酸化蛋白表达,对 AKT 磷酸化无明显作用,下调 Bel-2 和 Bel-XL 蛋白表达	抑制增殖	[54]
小细胞肺癌 H446 细胞	重楼皂苷 I/VI	上调 AKT、p38 MAPK 和 ERK 的磷酸化蛋白表达,下调 Bel-2 蛋白表达,对 Bel-XL 无明显作用	抑制增殖	[54]

续表

肿瘤类型	活性成分	作用机制	作用结果	参考文献
低氧喉癌 Hep-2 细胞	重楼皂苷 I	下调 STAT-3 表达, 抑制 STAT-3 的磷酸化	抑制增殖	[55]
涎腺腺样囊性癌 ACC-83 细胞	重楼总皂苷	下调 MIF 及 CD74 的表达, 诱导细胞凋亡	抑制生长	[56]
人涎腺腺样囊性癌 ACC-M 细胞	重楼皂苷 I	细胞毒性	抑制增殖	[57]
人神经胶质瘤 U251 细胞	重楼皂苷 I	通过靶向 STAT3 抑制细胞增殖	诱导凋亡	[58]
人黑素瘤 A375 细胞	重楼皂苷 I	抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路	抑制增殖	[36]
黑色素瘤 B16 细胞	重楼皂苷 II	通过线粒体氧化应激通路诱导细胞凋亡	诱导凋亡	[59]
口腔癌 OECM-1 细胞	重楼皂苷 G	诱导细胞周期停滞于 G ₂ /M 期	抑制增殖	[60]
神经母细胞瘤 NB-69 细胞	重楼皂苷 D	—	诱导凋亡	[61]
人乳腺癌 MCF-7 细胞	重楼皂苷 D	—	抑制生长	[62]
	重楼皂苷 I	上调 PINK1 表达	诱导凋亡	[63]
	重楼皂苷 II	—	抑制增殖	[64]
子宫肌瘤	重楼皂苷 II	—	抑制增殖	[63]
骨肉瘤	重楼皂苷 VI	激活 ROS/JNK 信号通路	诱导凋亡	[65]

3 重楼皂苷的临床应用

过去,重楼皂苷常作为某些甾体类避孕药和激素类药物的原料药。随着研究人员的不断探索,发现其在防治心脑血管疾病、抗肿瘤、降血糖和免疫调节等方面也具有生物活性。重楼是中国传统的抗肿瘤药物,是甘芙乐胶囊、伯尔宁胶囊、娄连胶囊等中国专利抗肿瘤药物的成分之一^[66],例如,含重楼成分的复方熊胆胶囊可用于鼻咽癌、食道癌、胃癌、直肠癌的辅助治疗。同时,多数文献报道,重楼皂苷也与其他药物联合应用,如重楼皂苷与姜黄联用可抑制肺癌细胞增殖^[67],重楼皂苷 I 联合恩杂鲁胺可协同抑制前列腺癌细胞生长^[68]。

4 结语与展望

重楼皂苷在抗肿瘤方面的作用非常广泛,目前主要集中于肺癌和结肠癌。随着现代药理学技术的发展和研究的深入,重楼皂苷的抗肿瘤作用机制也日渐清晰,但仍需要进一步探索。大量研究表明,重楼皂苷不仅对恶性肿瘤具有良好疗效,在抗菌、止血、免疫调节等方面也均具有很好的药理活性,为其新药开发及临床应用提供了更多的理论依据。但目前针对重楼皂苷抗肿瘤作用的研究仍主要集中于重楼的干燥根及根茎的二次代谢物,其地上部分及其他皂苷单体成分的药理作用却少有报道,这也为后来的研究者提供了新的研究思路。此外,有人根据刘昌孝院士提出的 Q-marker 预测方法^[69],对重楼属植物的质量进行了全面而准确地评

价,并对重楼资源的合理利用提出了指导意见,为重楼替代资源的挖掘提供了一定的参考价值。因此,未来可重点探究重楼地上部分的化学成分及其他重楼皂苷单体的抗肿瘤作用及其作用机制,加快相关药物的创新研究。此外,也可从重楼的替代资源以及重楼皂苷的联合用药方面着手,开发新的抗肿瘤药物,不但能合理开发和使用药物资源,还能有效避免药物资源的浪费。

参考文献

- [1] 杨远贵,张霖,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. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.18.027.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典—一部:2020年版[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [3] ZHU L C, TAN J, WANG B C, et al. *In-vitro* antitumor activity and antifungal activity of pennogenin steroidal saponins from *Paris Polyphylla* var. *Yunnanensis* [J]. Iran J Pharm Res, 2011, 10(2): 279-286.
- [4] 张秋萍,毕慧欣,谢琳.重楼的药理作用及其临床应用研究进展[J].医学综述,2018,24(20):4113-4117. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.20.029.
- [5] 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. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.034.
- [6] WANG G X, HAN J, ZHAO L W, et al. Anthelmintic activity of steroidal saponins from *Paris Polyphylla* [J]. Phytomedicine, 2010, 17(14): 1102-1105. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.04.012.
- [7] NEGI J S, BISHT V K, BHANDARI A K, et al. *Paris Polyphylla*: chemical and biological prospective [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2014, 14(6): 833-839. DOI: 10.2174/1871520614666140611101040.
- [8] 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. DOI: 10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2019.04.017.

- [9] 陈美红, 梁梦园, 闻晓东, 等. 重楼地上部分化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(1): 44-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9690.2018.01.010.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.10.008.
- [11] XU X H, LI T, FONG C M V, et al. Saponins from Chinese medicines as anticancer agents [J]. Molecules, 2016, 21(10): 1326. DOI: 10.3390/molecules21101326.
- [12] 钱芳芳, 阙祖俊, 田建辉. 重楼皂苷的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(14): 1709-1712. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.14.06.
- [13] 陆芹, 郑云菁, 胡映歌, 等. 长柱重楼皂苷抑制急性髓系白血病细胞增殖的机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 7-13.
- [14] 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.
- [15] 闵沙东. 滇重楼茎叶总皂苷抗人白血病祖细胞作用的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.
- [16] LI Q, JIANG W, WAN Z F, et al. Polyphyllin I attenuates pressure over-load induced cardiac hypertrophy via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 252: 117624. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117624.
- [17] 阳丹丹. 重楼皂苷 I 诱导 HepG2 细胞凋亡的评价[D]. 雅安: 四川农业大学, 2018.
- [18] 张振, 郜文辉, 田雪飞, 等. 基于 PI3K/mTOR 通路益气化痰解毒方对人肝癌细胞 SMCC-7721 自噬流的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.10.011.
- [19] PANG D J, YANG C C, LI C, et al. Polyphyllin II inhibits liver cancer cell proliferation, migration and invasion through downregulated cofilin activity and the AKT/NF- κ B pathway [J]. Biol Open, 2020, 9(2): bio046854. DOI: 10.1242/bio.046854.
- [20] 李杨, 汪翰英, 吴大鹏, 等. 基于 TRB3 基因调控探讨重楼皂苷 I 抑制肝癌细胞增殖的研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(9): 980-983.
- [21] 钟勇, 但卫斌, 谢俊杰, 等. 重楼总皂苷对肝癌 HepG2 细胞放射敏感性的影响[J]. 医药导报, 2019, 38(6): 721-725. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.007.
- [22] 倪博然, 董晓旭, 刘艺, 等. 重楼皂苷 VI 对肝癌 HepG2 细胞凋亡的作用[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1391-1395.
- [23] CHEN T Z, LIN J, TANG D X, et al. Paris saponin H suppresses human hepatocellular carcinoma (HCC) by inactivation of Wnt/ β -catenin pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(8): 2875-2886.
- [24] ZHANG Y F, HUANG P, LIU X W, 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. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.07.008.
- [25] 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]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(1): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.01.011.
- [26] 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.
- [27] 姜福琼, 王剑松, 邓丹琪, 等. 重楼皂苷 II 对人膀胱癌裸鼠移植瘤的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3208-3211.
- [28] 王林娜. 重楼皂苷 II 体外抗肺癌活性、分子机制及其制剂处方前研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [29] HE H, XU C, ZHENG L, et al. Polyphyllin VII induces apoptotic cell death via inhibition of the PI3K/Akt and NF- κ B pathways in A549 human lung cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(2): 597-606. DOI: 10.3892/mmr.2019.10879.
- [30] 徐俊. 中药活性成分重楼皂苷 VI 抑制肺鳞癌细胞增殖的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [31] 郭慧敏, 李祎亮, 刘振. 重楼皂苷 II 联合喜树碱对肺癌 H460、H446 细胞凋亡及信号通路的影响[J]. 天津中医药, 2019, 36(2): 165-170. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.02.19.
- [32] 庞晓辉, 王朝杰, 史祖宣, 等. 四种重楼皂苷对结肠癌细胞的体外毒性作用比较[J]. 山东医药, 2016, 56(13): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.005.
- [33] 张鸿飞, 梅其炳, 张峰, 等. 重楼皂苷 VII 抑制结肠癌细胞迁移、侵袭及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(4): 286-293. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20180044.
- [34] 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. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201121.
- [35] 樊磊, 李宇华, 张治然, 等. 重楼皂苷 VII 抗结肠癌转移作用研究[C]//2016 年中国药学会暨第十六届中国药师周论文集. 北京, 2016: 260-271.
- [36] 向姝, 尹玲, 杨林辉. 重楼皂苷 VI 对人结肠癌细胞侵袭迁移能力的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(12): 1397-1402. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.12.017.
- [37] 张欣, 陈震霖, 王洁, 等. 重楼皂苷 VII 对 SW-480 细胞凋亡和周期的影响及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5809-5813. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.30.003.
- [38] 齐琪. 重楼皂苷 I 诱导 SW480 结肠癌细胞自噬的评价[D]. 雅安: 四川农业大学, 2018.
- [39] 刘宗谕, 李丹, 王碧航, 等. 重楼皂苷 I 对人卵巢癌细胞株体外生物学效应的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(24): 6281-6284. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.24.76.
- [40] 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. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.001865.
- [41] 顾琳慧, 冯建国, 钱丽娟, 等. 重楼皂苷 I 对高转移人卵巢癌细胞体外生长抑制功能的研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(10): 2212-2215. DOI: 10.13193/j.archctm.2012.10.70.gulh.043.
- [42] 江皓, 赵鹏军, 冯建国, 等. 重楼皂苷 I 对胰腺癌 PANC-1 细胞体外放射敏感性的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(6): 483-487. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B010.
- [43] ZHENG B, WANG G, GAO W B, et al. SOX7 is involved in polyphyllin D-induced G₀/G₁ cell cycle arrest through down-regulation of cyclin D1 [J]. Acta Pharm, 2020, 70(2): 191-200. DOI: 10.2478/acph-2020-0017.
- [44] 姜福琼, 王晓琼, 刘馨, 等. 重楼皂苷 II 对人皮肤鳞状细胞癌细胞 A431 增殖的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(12): 21-24.
- [45] 程卉, 苏婧婧, 候会洁, 等. 重楼皂苷 I 抗宫颈癌 HeLa 细胞作用及机制研究[J]. 中药材, 2013, 36(11): 1815-1819. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2013.11.046.
- [46] 郑彬, 王穗暖, 屈洪涛, 等. 重楼皂苷 I 与重楼皂苷 II 对胶质瘤细胞 U251 的抑制作用及其机制研究[J]. 中华神

- 经医学杂志, 2013, 12(12): 1220-1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.12.008.
- [47] 杨蓉蓉, 王跃虎, 施敏, 等. 长柱重楼总皂苷体外抗肿瘤活性及毒性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(4): 439-442. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.04.013.
- [48] 花永虹, 马胜利, 傅真富, 等. 重楼皂苷 I 对鼻咽癌 CNE-2 细胞体外放射敏感性的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1387-1390. DOI: 10.13193/j.archctm.2011.06.197.huayh.094.
- [49] ZHANG D L, LI K L, SUN C, et al. Anti-cancer effects of Paris *Polyphylla* ethanol extract by inducing cancer cell apoptosis and cycle arrest in prostate cancer cells [J]. *Curr Urol*, 2018, 11(3): 144-150. DOI: 10.1159/000447209.
- [50] 向雨晨, 杨锐, 周彤, 等. 重楼皂苷 I 通过下调 CIP2A/PP2A/ERK 信号通路抑制前列腺癌转移的机制研究[J]. 湖北医药学院学报, 2019, 38(3): 201-208. DOI: 10.13819/j.issn.1006-9674.2019.03.001.
- [51] 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. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.03.002.
- [52] 钟方明, 吕望, 方礼远, 等. 重楼皂苷 VI 激活 JNK 通路诱导食管癌细胞凋亡和抑制 ERK/c-Myc 通路调节有氧糖酵解的研究[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(1): 63-69.
- [53] 刘作宁, 郑晨昭, 郑立军. 重楼皂苷 I 对胃食管交界腺癌增殖的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2018, 40(4): 304-305. DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2018.04.020.
- [54] TENG J F, MEI Q B, ZHOU X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 193. DOI: 10.3390/cancers12010193.
- [55] 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. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.013.
- [56] 何秋敏, 许彪, 王卫红, 等. 滇重楼总皂苷对涎腺腺样囊性癌 ACC-83 细胞增殖抑制及其机制的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(3): 317-321. DOI: 10.7518/hxkq.2017.03.016.
- [57] 崔怡. 重楼皂苷 I 对涎腺腺样囊性癌 ACC-M 细胞系的增殖的影响作用及其机制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [58] 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.
- [59] 程卉, 苏婧婧, 王训翠, 等. 重楼皂苷 II 诱导黑色素瘤 B16 细胞凋亡的机制研究[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2594-2597. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.11.041.
- [60] CAI X Q, GUO L L, PEI F, et al. Polyphyllin G exhibits antimicrobial activity and exerts anticancer effects on human oral cancer OECM-1 cells by triggering G₂/M cell cycle arrest by inactivating cdc25C-cdc2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 644: 93-99. DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.008.
- [61] 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. DOI: 10.1007/s00383-017-4069-4.
- [62] HE D X, LI G H, GU X T, et al. A new agent developed by bio-transformation of polyphyllin VII inhibits chemoresistance in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31814-31824. DOI: 10.18632/oncotarget.6674.
- [63] 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. DOI: 10.18632/oncotarget.14413.
- [64] 刘卫国, 盛雅娟, 蓝天, 等. 重楼皂苷 II 对乳腺癌细胞的生长抑制作用[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 908-910. DOI: 10.13193/j.archctm.2013.04.206.liuwg.066.
- [65] YUAN Y L, JIANG N, LI Z Y, et al. Polyphyllin VI induces apoptosis and autophagy in human osteosarcoma cells by modulation of ROS/JNK activation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3091-3103. DOI: 10.2147/DDDT.S194961.
- [66] WANG Y H, SHI M, NIU H M, et al. Substituting one Paris for another? *in vitro* cytotoxic and *in vivo* antitumor activities of Paris *forrestii*, a substitute of Paris *Polyphylla* var. *Yunnanensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218: 45-50. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.022.
- [67] 李晶. 重楼配伍姜黄抗肿瘤增效减毒机制研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2016.
- [68] 邹佩良. 重楼皂苷 I 以及联合恩杂鲁胺抑制去势抵抗性前列腺癌细胞生长的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [69] 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. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.09.001.

收稿日期: 2020-07-06 校稿: 李征于静

本文引用格式: 聂芬, 谭君, 陈乾, 等. 重楼皂苷化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(3): 337-343. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.08.

Cite this article as: NIE Qin, TAN Jun, CHEN Qian, et al. Advances in the study of the chemical composition and anti-tumor effects of *Rhizoma Paridis* saponins[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(3): 337-343. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.08.