

# 竹节参皂苷IVa及其衍生物的药理活性及作用机制研究进展<sup>△</sup>

吴忻晶<sup>1,2\*</sup>, 关月<sup>1#</sup>(1.空军军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032; 2.运城市中心医院药学部, 山西 运城 044000)

中图分类号 R966;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2560-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.25

**摘要** 目的:了解竹节参皂苷IVa及其衍生物药理活性和作用机制的研究进展,为其进一步开发利用提供参考。方法:以“竹节参”“竹节参皂苷”“竹节参皂苷IVa”“衍生物”“药理活性”“Chikusetsusaponin”“Chikusetsusaponin IVa”“*Panacis Japonici*”“Derivative”“Pharmacological activity”等为关键词,组合查询1989年1月—2017年12月发表并收录于中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库的相关文献,就竹节参皂苷IVa及其衍生物的种类、药理活性、作用机制及靶点进行归纳与总结。结果与结论:共检索得到相关文献489篇,其中有效文献43篇。具药理活性的相关化合物包括竹节参皂苷IVa、竹节参皂苷IVa甲酯、竹节参皂苷IVa丁酯、去葡萄糖竹节参皂苷IVa,主要药理活性为保护心/脑、调节代谢、抗炎、抗凝血、抗肿瘤、抗病毒等。其相关作用机制及靶点主要包括激活沉默信息调节因子2相关酶1/细胞外调节蛋白激酶1/2/突触后膜骨架蛋白Homer1a途径,增强机体清除氧自由基的能力、降低心肌细胞膜脂质过氧化程度,上调同源丢失性磷酸酶张力蛋白、下调核因子κB的表达,调节Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>等离子的跨膜转运,促进糖原合酶激酶3β的磷酸化,抑制蛋白激酶C的磷酸化,抑制细胞外因子/β-联蛋白信号通路,抑制炎症因子表达,抑制血小板聚集,诱导肿瘤细胞周期停滞及凋亡,导致病毒直接失活或抑制子代病毒释放等。目前尚缺乏竹节参皂苷IVa及其衍生物单体药理活性及作用机制的系统性深入研究,同时上述化合物是否具有其他药理作用、其药动学特征及剂型研发等均有待进一步探索。

**关键词** 竹节参皂苷IVa;衍生物;药理活性;作用机制;靶点

竹节参皂苷IVa(Chikusetsusaponin IVa,简称CIVa),即3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸-齐墩果酸-28-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(Oleanolic acid 3-*O*-β-*D*-glucurono-pyranosyl-28-*O*-β-*D*-glucopyranoside, CAS号:51415-02-2),分子式为C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>O<sub>14</sub>,分子量为794,属齐墩果烷型五环三萜类化合物<sup>[1-2]</sup>。该化合物主要来源于五加科植物竹节参(*Panax japonicus* C. A. Mey.)的干燥根茎<sup>[3]</sup>,后发现也可从珠子参、太白榕木、牛膝等植物的根茎中被提取分离而得<sup>[4-6]</sup>。上述药材在民间药用历史悠久、功效多样、疗效确切、野生资源丰富,备受学者关注<sup>[7-13]</sup>。近年来相关文献报道,CIVa及其衍生物具有多种药理活性,尤其是其卓越的心脑血管保护作用<sup>[14]</sup>,降糖、降脂作用<sup>[15]</sup>,抗炎、抗凝血作用以及特异性的肿瘤细胞增殖抑制作用<sup>[16]</sup>等,为临床提供了新的候选药物,也使得其药理作用机制及靶点研究逐渐成为学者关注的热点<sup>[15-17]</sup>。为此,笔者以“竹节参”

“竹节参皂苷”“竹节参皂苷IVa”“衍生物”“药理活性”“Chikusetsusaponin”“Chikusetsusaponin IVa”“*Panacis japonici*”“Derivative”“Pharmacological activity”等为关键词,组合查询1989年1月—2017年12月发表并收录于中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库的相关文献。结果,共检索得到相关文献489篇,其中有效文献43篇。现就CIVa及其衍生物的种类、药理活性、作用机制及靶点进行归纳与总结,为其进一步开发利用提供理论依据及参考。

## 1 CIVa及其衍生物的种类

目前报道具有明确药理活性的相关化合物包括以下4种:CIVa、竹节参皂苷IVa甲酯(CSME)、竹节参皂苷IVa丁酯(CSBE)、去葡萄糖竹节参皂苷IVa(DCIVa)<sup>[2,9-10,12]</sup>,其结构见图1(图中,“Me”为甲基,“Bu”为丁基)。

## 2 药理活性、作用机制及靶点

leucovorin after intrathecal methotrexate overdose[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996, 18(3):302-304.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603325)

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:新药研发、临床药学。电话:029-84775475。E-mail:345389469@qq.com.

# 通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:新药研发、临床药学。电话:029-84775475。E-mail:23395691@qq.com

[20] 郭敏,张文,席亚明.鞘内注射误用碳酸氢钠注射液为溶媒致下肢麻木、高热及尿潴留[J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(2):116-117.

[21] 金桂兰,姚远兵,黄久华.用药错误的现状与干预措施研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(34):3235-3238.

(收稿日期:2017-10-06 修回日期:2018-03-16)

(编辑:张静)

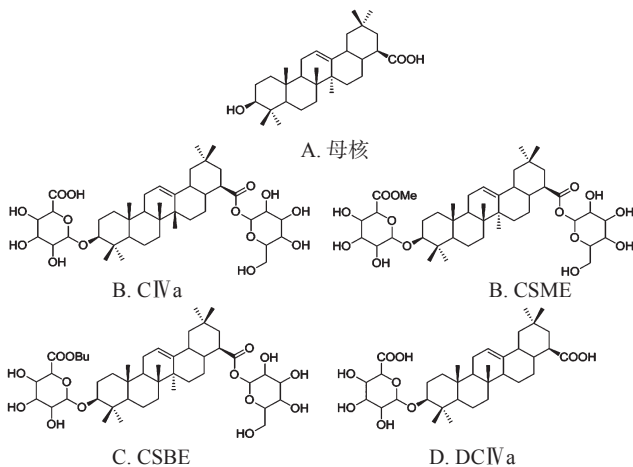


图1 C14a及其衍生物的结构

## 2.1 心脏保护作用

**2.1.1 心肌细胞保护作用** 高血糖诱导的活性氧(ROS)生成和钙超载是糖尿病心肌病进展的重要因素,而C14a能够抑制由高血糖引起的氧化应激和钙超载,从而减轻糖尿病诱导的心肌细胞损害,延缓糖尿病心肌病的进展<sup>[18-19]</sup>。Duan J等<sup>[20]</sup>用高糖(HG)处理大鼠H9c2细胞24 h后,发现细胞活力丧失,细胞内ROS、乳酸脱氢酶(LDH)和Ca<sup>2+</sup>水平显著升高,细胞逐渐凋亡,但上述变化均可被C14a显著逆转;该研究还发现,C14a可剂量依赖性增加H9c2细胞中突触后膜骨架蛋白Homer1a、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)和沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)的表达,并通过特异性的小干扰RNA(siRNA)转染技术,揭示了C14a介导的心肌细胞保护作用机制可能与SIRT1/ERK1/2/Homer1a途径的激活有关;同时,该研究在缺血/再灌注(I/R)模型小鼠体内实验和新生小鼠心肌原代细胞体外试验中均得出了类似的结论。这提示,SIRT1/ERK1/2/Homer1a途径可能成为糖尿病心肌病新的治疗靶点。孙桂波等<sup>[21]</sup>使用体外培养的新生大鼠心肌细胞建立缺氧(6 h)/复氧(3 h)损伤模型,并分别于缺氧及复氧开始时加入DC14a。结果显示,DC14a能显著降低缺氧及复氧后细胞培养液中LDH和肌酸激酶(CK)含量,降低细胞内丙二醛(MDA)含量,增强细胞内超氧化物歧化酶(SOD)活性,提高心肌细胞存活率( $P < 0.05$ )。这提示,DC14a可减轻细胞膜的损伤程度,降低细胞膜通透性,具有膜稳定作用;此外,还可通过增强机体清除氧自由基的能力、降低细胞膜脂质过氧化的程度来发挥对心肌细胞膜的保护作用。动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的主要发病原因之一,其中血管平滑肌细胞(VSMCs)异常增殖与迁移是AS发生的关键环节<sup>[22]</sup>。杨冬梅等<sup>[23]</sup>通过体外试验发现,3 μmol/L的CSME能够明显抑制血管紧张素 II (Ang II)诱导的VSMCs增殖与迁移,其机制可能与上调人第10号染色

体同源丢失性磷酸酶张力蛋白(PTEN)、降低核因子κB(NF-κB)的表达有关。这为CSME应用于AS的防治提供了一定的试验依据。

**2.1.2 抗心律失常作用** 体内外实/试验均发现,DC14a具有明确的抗心律失常作用。在心律失常动物模型中,DC14a能明显缩短氯化钡和乌头碱诱发大鼠心律失常的持续时间,增加恢复正常心律的动物数量;增加诱发豚鼠心律失常的毒毛花苷用量;延长冠脉结扎致大鼠心律失常发生的潜伏期,缩短其心律失常的持续时间,降低室颤发生的概率<sup>[24]</sup>。DC14a对以上各因素诱发的心律失常动物模型均具有明显的拮抗作用,提示其作用机制并非单一性的,可能与该化合物能影响细胞膜对Ca<sup>2+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>等的转运,从而改变膜的电生理特性或植物神经及其递质水平有关<sup>[25]</sup>。后续体外试验以离体心肌标本为对象,采用标准玻璃微电极技术记录心肌细胞动作电位,结果显示,DC14a可明显增加诱发大鼠右心室自律性所需去甲肾上腺素(NE)的阈浓度,并呈明显的量效关系;10.0 mg/L的DC14a可使大鼠右心房自律性显著降低,左心房肌有效不应期(ERP)显著延长,并可使动作电位幅度(APA)和最大除极速率( $V_{max}$ )同时降低,从而导致离体心肌细胞的自律性和传导性下降;然而,DC14a对猫心乳头肌的兴奋性并无明显影响。上述研究从细胞水平探讨了DC14a抗心律失常的作用机制,即DC14a可促进Ca<sup>2+</sup>内流、延缓K<sup>+</sup>外流、抑制心肌快Na<sup>+</sup>内流,从而发挥降低离体心肌细胞自律性和传导性的作用<sup>[26]</sup>。这可能为心律失常的药物治疗提供新的选择。

## 2.2 脑保护作用

C14a预处理被证实不仅可以减轻卒中模型小鼠的脑缺血症状,还可改善糖尿病模型小鼠脑I/R损伤。经过严密的实验设计,Duan J等<sup>[27]</sup>研究证实,C14a对脑组织的保护作用是通过腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)介导的脂连蛋白(APN)-肝脏激酶B1(LKB1)下游的糖原合酶激酶3β(GSK-3β)的磷酸化途径来实现的。该实验结果显示,C14a呈剂量依赖性增加了APN的生成,随后激活脂连蛋白受体1(AdipoR1),促进LKB1、AMPK和GSK-3β的磷酸化,最后阻断HG诱导的细胞凋亡、炎症反应和氧化应激,从而发挥对糖尿病模型小鼠脑I/R损伤的保护作用(见图2<sup>[27]</sup>)。此外,C14a还可改善异氟烷诱导的神经毒性和认知障碍,这种作用可能与其上调SIRT1/ERK1/2的表达有关<sup>[28]</sup>。

## 2.3 代谢调节作用

C14a可诱导胰岛素分泌,降低血糖水平。大鼠口服C14a后,可剂量依赖性增加其血清胰岛素水平,在体外也能够强有力地刺激βTC3细胞胰岛素的释放,这种作用与C14a可以促进βTC3细胞内G蛋白偶联受体40

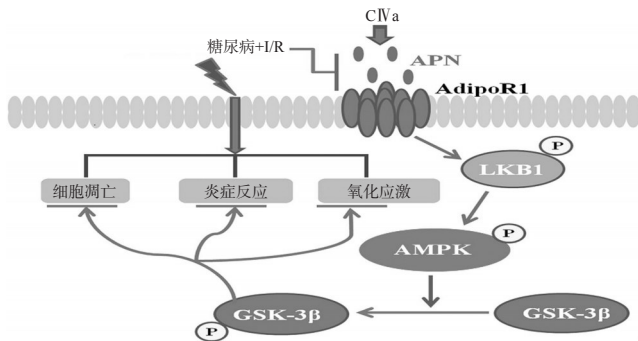


图2 CIVa的脑保护作用机制

(GPR40)介导的 $Ca^{2+}$ 浓度升高、抑制细胞外信号调控蛋白激酶C(PKC)的磷酸化有关<sup>[29]</sup>。此外Li Y等<sup>[15]</sup>的研究也发现,连续口服CIVa 4周可有效降低2型糖尿病模型大鼠的血清三酰甘油、游离脂肪酸(FFA)和低密度脂蛋白胆固醇水平;同时该研究还提示,在正常和胰岛素抵抗的C2C12心肌细胞中,CIVa可激活AMPK,并分别通过增加葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的膜转位或增强肉碱棕榈酰转移酶1(CPT-1)的活性来增加葡萄糖摄取或脂肪酸氧化;若敲除AMPK编码基因,则上述作用明显减弱。这说明CIVa是一种新型的AMPK激活剂,可为治疗2型糖尿病或其他代谢紊乱疾病提供新的选择。

Yuan C等<sup>[30]</sup>研究表明,CIVa可明显改善高脂饮食诱导小鼠的脂质内稳态,并抑制脂肪组织的炎症反应,这种作用是通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化和NF- $\kappa$ B信号转导来实现的。CIVa还可通过细胞外因子/ $\beta$ -联蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号通路来调控高脂饮食小鼠小肠干细胞水平及其微环境,以抑制干细胞的过度增殖与分化,调节小肠干细胞功能<sup>[31]</sup>。

## 2.4 抗炎作用

在脂多糖(LPS)诱导分化的THP-1巨噬细胞中,CIVa预处理可明显抑制NF- $\kappa$ B的活化,下调ERK、p38分裂原激活蛋白激酶和c-jun氨基酸末端激酶(JNK)的磷酸化,并剂量依赖性地抑制一氧化氮合酶(NOS)、环氧合酶2(COX-2)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的产生<sup>[32]</sup>。与CIVa相比,CSME能更有效地抑制LPS诱导的巨噬细胞中一氧化氮(NO)和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的表达,其抗炎机制可能与下调该巨噬细胞中NF- $\kappa$ B和激活蛋白1(AP-1)的表达,抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、COX-2、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平有关<sup>[6]</sup>。

## 2.5 抗凝血作用

Dahmer T等<sup>[33]</sup>从巴拉圭冬青果中分离得到CIVa,并发现其可剂量依赖性地延长正常人体血浆复钙时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和血浆凝血酶时间,抑制凝血酶的酰胺分解及依赖合成底物S2238和S2222的Xa因子活性,竞争性抑制凝血酶诱导的纤维蛋

白原聚集,抑制凝血酶和胶原蛋白诱导的血小板聚集;同时,该研究以深静脉血栓致淤滞模型大鼠为对象,在静脉给予CIVa后,发现其可明显抑制血栓形成,且并未引发明显出血,而这对新型抗凝剂的开发至关重要。

## 2.6 抗肿瘤作用

Zhu W等<sup>[34]</sup>的研究结果显示,以超过12.5 mmol/L的CIVa处理24 h后,前列腺癌细胞株PC-3、LNCaP的增殖明显降低;而在前列腺正常细胞株RWPE-2中,即使CIVa的剂量达到了100 mmol/L、持续作用48 h也并未表现出明显的细胞毒性。这说明CIVa可抑制前列腺癌细胞的增殖,而对前列腺正常细胞并无细胞毒性,这种作用的具体机制可能是通过释放凋亡调控因子Cyto-c,增加胱天蛋白酶(Caspase)的表达,促进细胞凋亡诱导因子(AIF)以及内切酶G(Endo G)的核转位,导致细胞内ROS生成,最终触发线粒体调控的细胞凋亡。CSME是一种新型的Wnt/ $\beta$ -catenin抑制剂,可减少人结肠癌细胞株HCT116细胞核内 $\beta$ -catenin的数量,并且抑制 $\beta$ -catenin与靶基因启动子中特异性DNA序列(TCF结合元件,TBE)的结合,降低细胞周期调控蛋白的表达,使细胞周期停滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,从而发挥抑制细胞增殖的作用<sup>[35]</sup>。Chen X等<sup>[16]</sup>从竹节参总皂苷中共分离得到11种皂苷,其中CSME对人卵巢癌细胞显示出最强的抗增殖能力,且这种作用与将细胞周期停滞在G<sub>1</sub>期、降低S期细胞比例、降低细胞线粒体膜电位、抑制细胞迁移和侵袭有关。CSBE作为一种新型的白细胞介素6受体(IL6R)拮抗药,可抑制IL-6/信号转导及转录活化因子3(STAT3)信号转导通路,使人乳腺癌细胞株MDA-MB-231对肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的细胞凋亡更加敏感<sup>[16]</sup>。Yoo HH等<sup>[36]</sup>从牛膝中提取得了CIVa,同时发现其可抑制人肝癌细胞株SK-HEP-1,其半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为18.9 mg/mL,与顺铂(IC<sub>50</sub>为12.7 mg/mL)相当;此外该研究还显示,热处理明显提高了CIVa的抗肿瘤活性。从珠子参根茎中提取的DCIVa可诱导肝癌细胞株HepG2的凋亡,其机制可能为DCIVa可使细胞周期停滞在G<sub>2</sub>/M期,降低抗凋亡调节蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)的表达,并上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达,从而对HepG2细胞产生强有力的细胞毒性作用<sup>[37]</sup>。由此可见,CIVa及其衍生物对多种类型的肿瘤细胞均显示出良好的细胞毒活性,有望成为未来抗肿瘤治疗的理想药物,其作用机制主要与诱导肿瘤细胞周期停滞及凋亡有关。

## 2.7 其他作用

Rattanathongkom A等<sup>[38]</sup>通过对CIVa进行体外抗病毒活性筛选,发现其对I/II型单纯疱疹病毒(HSV-1/2)、人巨细胞病毒、麻疹病毒和腮腺炎病毒均具有抑制活

性,选择性指数[半数毒性浓度(CC<sub>50</sub>)/IC<sub>50</sub>]分别为29、30、73、25、25;在由HSV-2诱导的生殖器疱疹模型小鼠中,CIVa同样具有体内抗病毒活性。该研究进一步证实,CIVa抗HSV-2的作用靶点可能主要与病毒的直接失活和抑制子代病毒从感染细胞中释放有关,但与抑制病毒附着、细胞穿透和病毒蛋白合成无关。此外,CIVa可抑制由自杀相关因子(Fas)诱导的人角质细胞、小鼠角质细胞、人角质形成细胞株 HaCaT 细胞、小鼠角质形成细胞系 Pam212 细胞、人外周血白血病 T 细胞 Jurkat 细胞的凋亡,可减轻由细胞过度凋亡引起的皮肤症状,其机制与抑制细胞凋亡相关通路[Fas/死亡相关因子配体(FasL)]有关<sup>[39]</sup>。

### 3 结语

综上所述,CIVa、CSME、CSBE、DCIVa 具有保护心/脑、调节代谢、抗炎、抗凝血、抗肿瘤、抗病毒等活性,其相关作用机制及靶点主要包括激活 SIRT1/ERK1/2/Homer1a 途径,增强机体清除氧自由基的能力、降低心肌细胞膜脂质过氧化程度,上调 PTEN、下调 NF- $\kappa$ B 的表达,调节 Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup> 等离子的跨膜转运,促进 GSK-3 $\beta$  的磷酸化,抑制 PKC 的磷酸化,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,抑制炎症因子表达,抑制血小板聚集,诱导肿瘤细胞周期停滞及凋亡,导致病毒直接失活或抑制子代病毒释放等,可为相关疾病的治疗提供新靶点及新思路。现有研究多集中在竹节参总皂苷相关药理作用的机制研究上<sup>[40-43]</sup>,尚缺乏 CIVa 及其衍生物单体药理活性及作用机制的系统性深入研究,此外,CIVa 及其衍生物是否具有免疫调节、抗衰老等其他作用,其药动学特征及剂型研发等均有待进一步探索。

### 参考文献

[1] 武秋爽,陈平,张庆文.竹节参化学成分、药理活性及分析方法研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(6):46-54.

[2] 李成全,周健,徐洲,等.太白槲木的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2017,15(10):1401-1409.

[3] 张小鸿,徐先祥.竹节参皂苷药理作用研究进展[J].天然产物研究与开发,2013(25):153-156、78.

[4] 宋小妹,李林,杨光明,等.不同产地珠子参中竹节参皂苷 IV a 含量测定[J].中国中药杂志,2010,35(7):885-887.

[5] 范好,郭东艳,宋强,等.太白槲木活性成分及其药理作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(2):221-223.

[6] LEE HJ, SHIN JS, LEE WS, et al. Chikusetsusaponin IV a methyl ester isolated from the roots of *Achyranthes japonica* suppresses LPS-Induced iNOS, TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  expression by NF- $\kappa$ B and AP-1 inactivation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5):657-664.

[7] 南京中医药大学. 中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2006:1-3875.

[8] 许苗苗,张旋,宋蓓,等.珠子参抗肝损伤药效的物质基础研究[J].西北药学杂志,2014,29(5):486-489.

[9] 杜原媛,陈骞虎,贾绍辉,等.牛膝竹节参皂苷与杜仲松脂醇二葡萄糖苷联合治疗骨质疏松性骨折的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(6):9-13.

[10] WENG Y, YU L, CUI J, et al. Antihyperglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of total saponins extracted from *Aralia taibaiensis* in experimental type 2 diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3):553-560.

[11] 魏娜,袁丁,徐媛青,等.竹节参总皂苷对大鼠心肌梗死的保护作用[J].中药药理与临床,2013,29(3):75-78.

[12] 闫佳佳,伍晓晓,段佳林,等.槲木皂苷对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].现代生物医学进展,2015,15(15):2829-2832.

[13] CAO Y, GU C, ZHAO F, et al. Therapeutic effects of *Cyathula officinalis* kuan and its active fraction on acute blood stasis rat model and identification constituents by HPLC-QTOF/MS/MS[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(52):693-701.

[14] HE H, XU J, XU Y, et al. Cardioprotective effects of saponins from *Panax japonicus* on acute myocardial ischemia against oxidative stress-triggered damage and cardiac cell death in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1):73-82.

[15] LI Y, ZHANG T, CUI J, et al. Chikusetsu saponin IV a regulates glucose uptake and fatty acid oxidation; implications in antihyperglycemic and hypolipidemic effects[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(7):997-1007.

[16] CHEN X, WU QS, MENG FC, et al. Chikusetsusaponin IV a methyl ester induces G<sub>1</sub> cell cycle arrest, triggers apoptosis and inhibits migration and invasion in ovarian cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2017. DOI:10.1016/j.phymed.2017.05.003.

[17] YANG J, QIAN S, CAI X, et al. Chikusetsusaponin IV a butyl ester (CS-IV a-Be): a novel IL6R antagonist, inhibits IL6/STAT3 signaling pathway and induces cancer cell apoptosis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6):1190-1200.

[18] GUSTAFSSON AB, GOTTLIEB RA. Mechanisms of apoptosis in the heart[J]. *J Clin Immunol*, 2003, 23(6):447-459.

[19] WANG SH, SHIH YL, KO WC, et al. Cadmium-induced autophagy and apoptosis are mediated by a calcium signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(22):3640-3652.

[20] DUAN J, YIN Y, WEI G, et al. Chikusetsu saponin IV a confers cardioprotection via SIRT1/ERK1/2 and Homer1a pathway[J]. *Sci Rep*, 2015. DOI:10.1038/srep18123.

- [21] 孙桂波,徐惠波,温富春,等. 去葡萄糖竹节参皂苷IVa对缺氧复氧心肌细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19(6): 424-427.
- [22] GUO J, LI L, WU YJ, et al. Inhibitory effects of Brazilin on the vascular smooth muscle cell proliferation and migration induced by PDGF-BB[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1283-1296.
- [23] 杨冬梅, 聂娟, 孙四玉, 等. 竹节参皂苷IVa甲酯对血管紧张素II诱导的血管平滑肌细胞增殖影响及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(8): 873-877.
- [24] 薛慧, 王卫东. 竹节参在治疗心脑血管病方面的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(11): 127-1280.
- [25] 孙桂波, 徐惠波, 温富春, 等. 去葡萄糖竹节参皂苷IVa抗实验性心律失常作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(5): 377-381.
- [26] 孙桂波, 徐惠波, 温富春, 等. 去葡萄糖竹节参皂苷IVa对心肌电生理特性的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(11): 1407-1408.
- [27] DUAN J, YIN Y, CUI J, et al. Chikusetsu Saponin IV a ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in diabetic mice via adiponectin-mediated AMPK/GSK-3 $\beta$  pathway in vivo and in vitro[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 728-743.
- [28] FANG X, HAN Q, LI S, et al. Chikusetsu saponin IV a attenuates isoflurane-induced neurotoxicity and cognitive deficits via SIRT1/ERK1/2 in developmental rats[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9): 4288-4299.
- [29] CUI J, XI M, LI Y, et al. Insulinotropic effect of chikusetsu saponin IV a in diabetic rats and pancreatic  $\beta$ -cells[J]. *J Ethnopharmacology*, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2015.02.032.
- [30] YUAN C, LIU C, WANG T, et al. Chikusetsu saponin IV a ameliorates high fat diet-induced inflammation in adipose tissue of mice through inhibition of NLRP3 inflammasome activation and NF- $\kappa$  B signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31023-31040.
- [31] 潘茂兴, 顿耀艳, 陈静, 等. 竹节参皂苷IVa对高脂饮食小鼠小肠干细胞及其微环境 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. 中药材, 2017, 40(6): 1415-1419.
- [32] WANG H, QI J, LI L, et al. Inhibitory effects of chikusetsusaponin IV a on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses in THP-1 cells[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 28(3): 308-317.
- [33] DAHMER T, BERGER M, BARLETTE AG, et al. Anti-thrombotic effect of chikusetsusaponin IV a isolated from *Ilex paraguariensis* (Maté) [J]. *J Med Food*, 2012, 15(12): 1073-1080.
- [34] ZHU W, TIAN F, LIU L, et al. Chikusetsu (CHI) triggers mitochondria-regulated apoptosis in human prostate cancer via reactive oxygen species (ROS) production[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.03.050.
- [35] LEE KM, YUN JH, LEE DH, et al. Chikusetsusaponin IV a methyl ester induces cell cycle arrest by the inhibition of nuclear translocation of  $\beta$ -catenin in HCT116 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(4): 591-596.
- [36] YOO HH, KWON SW, PARK JH. The cytotoxic saponin from heat-processed *Achyranthes fauriei* roots[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(5): 1053-1055.
- [37] SONG X, WANG W, ZHANG X, et al. Deglucose chikusetsusaponin IV a isolated from *Rhizoma Panacis Majoris* induces apoptosis in human HepG2 hepatoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5494-5500.
- [38] RATTANATHONGKOM A, LEE JB, HAYASHI K, et al. Evaluation of chikusetsusaponin IV a isolated from *Alternanthera philoxeroides* for its potency against viral replication[J]. *Planta Med*, 2009, 75(8): 829-835.
- [39] HOSONO-NISHIYAMA K, MATSUMOTO T, KIYOHARA H, et al. Suppression of fas-mediated apoptosis of keratinocyte cells by chikusetsu saponins isolated from the roots of *Panax japonicus*[J]. *Planta Med*, 2006, 72(3): 193-198.
- [40] 代艳文, 袁丁, 万静枝, 等. 竹节参总皂苷通过NF- $\kappa$ B通路对LPS致RAW264.7细胞炎症的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2076-2080.
- [41] 贾银芝, 杨中林. 竹节参总皂苷对Triton WR-1339诱发的高脂血症小鼠降血脂作用研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(12): 9-11.
- [42] 杨莉, 阮波, 张长城, 等. 竹节参总皂苷通过JNK/Bcl-2/Bax信号通路对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>致SH-SY5Y神经细胞凋亡的保护作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5): 627-631.
- [43] 向婷婷, 张长城, 刘朝奇, 等. 竹节参总皂苷干预自然衰老大鼠肝脏炎症的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 848-853.

(收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-05-31)

(编辑: 张元媛)