

知母皂苷及其苷元的药理作用研究进展

蔡飞¹, 王维泓¹, 高守红², 陈万生² (1. 解放军广州军区机关门诊部药械科, 广东 广州 510080; 2. 第二军医大学附属长征医院药学部, 上海 200003)

[摘要] 知母皂苷及其苷元是临床常用中药材知母的最主要活性成分, 具有广泛的生物活性和药理作用。研究表明, 知母皂苷及其苷元具有防治老年痴呆症、保护脑缺血损伤、抗凝血、抗氧化、抗肿瘤、抗骨质疏松、抗炎、降血压、降血糖及降血脂等药理活性。本文对知母皂苷及其苷元的上述药理作用研究进展进行综述, 为进一步开发利用提供参考。

[关键词] 知母皂苷; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2011)05-0331-05

Advances in the pharmacological studies on timosaponins and their sapogenins

CAI Fei¹, WANG Wei-hong¹, GAO Shou-hong², CHEN Wan-sheng² (1. Department of pharmacy, Command outpatient department, Guangzhou Military District of PLA, Guangzhou 510080, China; 2. Department of pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Timosaponins and their sapogenins were the major active components from a commonly used Chinese herbal medicine, *Anemarrhenae Rhizoma*. Studies showed that they had a broad range of pharmacological effects such as improving senile dementia, preventing cerebral ischemia, anti-coagulated blood, anti-oxidant, anti-tumor, anti-osteoporosis, anti-inflammation, lowering blood pressure, lowering blood sugar and lowering blood fat. Recent advances in the above biological activities were reviewed in this paper.

[Key words] timosaponin; pharmacological effects; advance

中药知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎, 始载于《神农本草经》, 现为《中国药典》收载, 国内外学者对其化学成分和药理作用等方面做了大量的研究工作。其化学成分主要有皂苷类、黄酮类、双苯吡酮类、木脂素类、有机酸类、多糖类以及无机元素等成分, 其中皂苷及其苷元是具有广泛药理活性的最主要成分, 根茎含量约为 6%, 且种类较多^[1]。知母中所含皂苷为甾体皂苷, 主要为知母皂苷 A、B 以及异菝葜皂苷等, 皂苷元是皂苷水解后去掉结合糖基的产物, 主要有菝葜皂苷元 (sarsasapogenin), 马尔可皂苷元 (markogenin), 新吉托皂苷元 (neogitogenin), 薯蓣皂苷元 (diosgenin) 等。近年来, 有关知母皂苷及其苷元的药理活性研究有较大进展, 值得关注, 现综述如下。

1 对老年痴呆症的防治作用

脑组织中胆碱能 M 受体密度下降与患老年痴呆症密切相关, N 受体数量与大脑的学习记忆功能

密切相关。夏宗勤和 Hu 等^[2-4]证明知母皂苷元能使痴呆模型大鼠脑内 M1 受体密度增加, 其学习记忆能力明显增强, 对老年性痴呆的胆碱能系统功能渐进性退化发挥一定的预防和治疗作用。实验表明^[5]知母总皂苷能显著提高衰老大鼠脑内的 N 受体数量, 而且知母总皂苷在大鼠体内经吸收转化后可抑制大鼠脑皮质乙酰胆碱酯酶的活性^[6], 从而发挥益智和抗老年痴呆的作用。Lee 等^[7]的研究也表明知母皂苷 A-III 主要通过抑制乙酰胆碱酯酶及炎症因子的表达而改善小鼠的学习和记忆障碍。也有研究^[8]提出知母皂苷通过抗氧化作用而发挥改善学习和记忆障碍的作用。另外, 有研究^[9]表明知母皂苷 B 可通过抑制 tau 蛋白的异常磷酸化, 维护海马神经元的正常结构和功能, 从而达到治疗老年痴呆症的目的。同时, 我们的研究^[10]表明知母皂苷 B-II 可通过提高白介素-10 (IL-10) 和抗炎症细胞因子的表达而起到改善学习和记忆障碍的作用。总之, 大量的研究已经证实通过不同的作用途径, 知母皂苷及其苷元具有良好的改善老年痴呆症状的作用。

2 对脑缺血损伤的保护作用

Oh 等^[11]对脑缺血大鼠灌服以知母皂苷为主要

[作者简介] 蔡飞 (1980-), 男, 博士研究生, 主管药师。Tel: (021) 81871346, E-mail: caifeismmu@gmail.com.

[通讯作者] 陈万生. (021) 81871345, E-mail: chenwanshengsmmu@yahoo.com.cn.

成分的知母水提物,发现脑缺血再灌注损伤得到显著改善,其作用机制可能和降低嗜中性粒细胞渗入脑组织有关。我们的研究^[12]也表明,大鼠脑缺血损伤后灌服不同剂量的知母总皂苷,大鼠偏瘫症状评分减小,缺血侧脑半球水肿程度减轻,脑梗塞体积缩小,且作用强度与剂量存在一定关系。病理检查结果显示,知母总皂苷能减轻缺血侧大脑出血坏死、减轻神经细胞和神经纤维的损伤,从而对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤具有明显的保护作用。实验表明^[13],知母皂苷能明显减轻自由基损伤、炎症反应以及一氧化氮的毒性作用,因而对脑缺血再灌注大鼠具有一定的保护作用。吴非等^[14]发现一氧化氮合酶(NOS)的表达变化在脑缺血再灌注损伤的机制中起着重要作用,推测知母皂苷主要降低脑组织中神经元型 NOS 表达,同时增加内皮型 NOS 表达,而表现出一定的脑神经保护作用。

3 抗凝血作用

Niwa 等报道知母皂苷 A-Ⅲ及马尔可皂苷元对人血小板聚集有抑制作用^[15]。李素燕等^[16]也报道知母皂苷 A-Ⅲ在体、内外对大鼠血小板聚集和血栓形成均有抑制作用,但不影响体内凝血时间,这说明知母皂苷 A-Ⅲ可能只是影响血小板的聚集、粘附和活化,而对血液中的各种凝血因子和血细胞因子没有影响。Dong 等^[17]首次分离得到知母皂苷 B 时就发现其对兔血小板聚集具有抑制作用。Kodama 研究小组^[18,19]还发现知母皂苷 I、I a、B-Ⅰ、B-Ⅱ、B-Ⅲ、A-Ⅲ、E1 和 E2 均对人血小板聚集具有显著的抑制作用,此作用随皂苷浓度的升高而增强,但知母皂苷 A-Ⅲ对人血红细胞具有强的溶血作用,知母皂苷 I a 具轻微溶血作用,其它皂苷无此作用,且皂苷抗血小板聚集及溶血作用强弱与 C-22 位所连基团相关。最近,Chen 等^[20]发现菝葜皂苷元、薯蓣皂苷元在体外通过抑制组织因子的表达也显示出一定的抗凝血活性。

4 抗氧化作用

Zhang 和 Meng 等^[18~21]发现知母皂苷 I、I a、B-Ⅱ和 B-Ⅲ均对甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸(fMLP)、花生四烯酸(AA)诱导的过氧化物有抑制作用,此作用强度与浓度呈正比关系,但对卟啉醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)诱导的过氧化物有增强作用。知母皂苷 B-Ⅰ仅对 fMLP 诱导的过氧化物有增强作用,而对其它两者诱导的过氧化物基本无作用,知母皂苷 A-Ⅲ对 PMA 诱导的过氧化物有增强作用而对 AA 诱导的过氧化物有显著抑制作用。知母皂苷

E1、E2 对 fMLP 诱导的过氧化物有显著抑制作用而对 PMA 诱导的过氧化物有增强作用,但对 AA 诱导的过氧化物无作用^[19]。邓云等^[22]的研究也显示知母皂苷 B-Ⅱ对体外培养的原代大鼠神经细胞具有明显的抗氧化损伤作用。由于知母皂苷对过氧化物的产生有抑制作用,因而其也可能具有抗炎作用。实验表明^[13]知母皂苷有清除氧自由基的作用,使细胞内氧化还原反应处在一个动态平衡之中,因而改善脑内自由基代谢,对慢性应激引起的脑过氧化损伤有保护作用。

5 抗肿瘤作用

较早的文献^[23]报道知母皂苷能抑制新生大鼠甲胎蛋白(AFP)的基因表达,使人肝癌细胞转染的裸鼠生存期延长。近年来,知母皂苷的抗肿瘤活性越来越受到重视。王丽娟等^[24]发现薯蓣皂苷元在小鼠体内对肉瘤、腹水型肝癌和宫颈癌等有显著的抑制作用,在体外对小鼠肺上皮癌细胞、人宫颈癌细胞和人乳腺癌细胞等也有明显的抑制作用。Trouillas 等^[25]考察了菝葜皂苷元、异菝葜皂苷元、薯蓣皂苷元对人源 1547 骨肿瘤细胞的生物活性,发现它们可造成肿瘤细胞的凋亡和生长周期停滞。Ni 等^[26]发现,菝葜皂苷元能诱导人肝肿瘤细胞 HepG2 的凋亡,作用机制在于其导致肿瘤细胞中线粒体活性氧的瞬时暴增,中断了细胞生长周期。Huang 等^[27]也发现菝葜皂苷元对人源 A2780、HO-8910、Eca-109、MGC-803、CNE、LTEP-a-2 和 KB 等多种肿瘤细胞以及小鼠 L1210 肿瘤细胞均有不同程度的细胞毒性。Sy 等^[28]发现知母皂苷 A-Ⅲ通过线粒体介导诱发 Hela 肿瘤细胞的凋亡,而且构效关系表明知母皂苷 A-Ⅲ的糖链是其发挥活性的必需结构,而其母核菝葜皂苷元没有相应活性。King 等^[29]进一步研究表明知母皂苷 B-Ⅱ没有抗肿瘤活性,但其酶解后生成的知母皂苷 A-Ⅲ能诱导多种肿瘤细胞凋亡,且对正常细胞无影响。其作用途径主要有两条,一是抑制 mTOR 靶点的磷酸化,二是诱导内质网应激阻断真核起始因子的磷酸化和半胱天冬酶的激活。另外,Kang 等^[30]以人结肠癌细胞 HCT-15 证明诱导细胞凋亡和中断生长周期是知母皂苷 A-Ⅲ抗肿瘤活性的作用机制,并且在转染此癌细胞的裸鼠体内验证了知母皂苷 A-Ⅲ能显著抑制肿瘤生长。

6 抗骨质疏松作用

维 A 酸可造成小鼠骨丢失为主的骨质疏松,杨茗等^[31]发现菝葜皂苷元可对抗维 A 酸所致的小鼠

股横径、骨矿物质及骨胶原的减少,升高雌二醇及骨钙素值,降低碱性磷酸酶及抗酒石酸酸性磷酸酶水平,从而对维A酸所致小鼠骨质疏松具有一定的防治作用,其机制可能与减缓雌激素水平的降低,抑制骨的高转换有关。进一步实验表明,知母皂苷元能促进体外培养的成骨细胞增殖与分化成熟,对分化成熟的破骨细胞无明显影响,但可抑制骨髓细胞向破骨细胞的分化。Nian等的实验^[32]表明,知母皂苷对卵巢切除致骨丢失大鼠模型连续给药12周,可明显增强大鼠血清碱性磷酸酶活性,同时降低血清骨钙素浓度,抑制骨矿物质密度下降,对大鼠模型具有显著的成骨促进作用,但不影响破骨细胞数量,这充分说明知母皂苷通过促进骨形成而非抑制骨质吸收防止卵巢切除导致的骨丢失。另一实验^[33]也表明,知母皂苷B-II不仅能提高卵巢切除大鼠的骨矿物质密度,还能促进骨形成。

7 抗炎作用

我们最近的实验^[34]表明知母皂苷B-II具有体外抗炎活性,在mRNA和蛋白表达水平可抑制白介素-1 β (IL-1beta)、肿瘤坏死因子- α (TNF-alpha)和白介素-6(IL-6)等炎症因子的生成,同时抑制细胞核因子- κ B(NF-kappaB)和促细胞分裂剂激活性蛋白激酶(p38 MAP kinase)的激活。因而抑制NF- κ B的转录活性,以及抑制p38 MAP kinase的激活是其可能的作用机制。同时, Kim等^[35]发现知母皂苷B也具有抗炎作用,且作用途径与知母皂苷B-II相同。邓云等^[13]的研究表明在模型大鼠体内知母皂苷还能降低血液中白细胞及中性粒细胞数量,从而发挥抗炎作用。

8 降血压作用

李泽松等^[36]证明知母皂苷作用于血管内皮细胞后,血管紧张素酶原基因、肾上腺素 α_{2A} 受体基因及内皮素转换酶-1基因的表达均有不同程度的下调,从而发挥调控血管内皮细胞功能达到降低血压的作用。也有研究^[37]报道,知母皂苷及其苷元可使动物模型病理性升高的 β 肾上腺素受体水平趋于正常,且这种作用与糖皮质激素及其受体无关。研究表明^[38]知母皂苷A-III能拮抗去氧肾上腺素引起的血管收缩,可能是由于其促进血管内皮细胞和平滑肌细胞钙离子内流而导致NO的释放增加。Xiao等^[39]发现知母皂苷具有抑制血管平滑肌细胞增殖和促进其凋亡的作用,且作用机制也是依赖NO通路实现的。

9 降血糖作用

有报道^[40]称知母皂苷A-III能降低四氧嘧啶致糖尿病小鼠模型的血糖水平,且呈剂量依赖性关系,其作用机制可能为抑制肝内糖原分解或异生。李春梅等^[41]研究了知母皂苷对正常小鼠和糖尿病小鼠糖耐量及空腹血糖的影响,发现知母皂苷对正常小鼠无降血糖作用,但可使糖耐量曲线趋于平缓,其能显著提高糖尿病小鼠糖耐量,降低实验性糖尿病小鼠的空腹血糖,从而发挥一定的降糖作用。

10 降血脂作用

韩兵等^[42]采用高脂饲料喂养鹌鹑建立高脂血症和动脉粥样硬化模型,知母皂苷连续灌胃给药2周,可显著降低血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白含量,提高高密度脂蛋白/总胆固醇比值,缩小斑块面积,减轻动脉粥样硬化程度,表现出对高脂血症及动脉粥样硬化明显的抑制作用。而付宝才等^[43]的研究也表明,对高脂饲料造模的SD大鼠灌胃知母皂苷30d后,知母皂苷能显著增强高脂血症大鼠肝脏低密度脂蛋白受体的活性,加快血中低密度脂蛋白的清除,从而起到调控血脂水平的作用。

11 其它作用

Ren等^[44]发现知母总皂苷对多种抑郁模型具有一定的抗抑郁作用,作用机制可能与其增强去甲肾上腺素能及5-羟色胺能神经系统有关,亦有可能是对抗皮质酮诱导的细胞损伤。另外,知母皂苷有杀血吸虫宿主钉螺的作用,其中知母皂苷A-III活性最强^[45]。最近还有研究^[46]表明知母皂苷A-III、B-III、D及菝葜皂苷元对皮肤过敏和瘙痒具有抑制作用。

12 结语

综上所述,知母皂苷及其苷元具有丰富的生物活性和药理作用。有关它们的活性、药理作用和制备工艺等方面的专利已被大量申请,相应的新药研究与开发工作也正在进行之中。尤其是知母皂苷及其苷元在老年痴呆症、心脑血管系统疾病、肿瘤及骨质疏松等方面的预防和治疗作用逐渐被人们深入认识和广泛报道,越来越受到重视,因而有效部位或单体成分(如知母皂苷B-II、A-III等)的临床应用前景广阔,但其作用机制及体内代谢等方面还需要进一步系统深入的阐明,以期为新药开发积累充分的研究资料。

【参考文献】

- [1] 廖洪利,王伟新,赵福胜,等. 知母化学成分研究进展[J]. 药学实践杂志,2005,23(1):12.
- [2] 夏宗勤,胡雅儿,陈曹林. 知母皂苷元及其异构体对老年大鼠学习记忆和脑内 M1 受体密度的影响[J]. 中国药理学通报,2004,20(5):561.
- [3] Hu Y, Xia Z, Sun Q, *et al.* A new approach to the pharmacological regulation of memory: Sarsasapogenin improves memory by elevating the low muscarinic acetylcholine receptor density in brains of memory-deficit rat models[J]. *Brain Res*, 2005, 1060(1-2): 26.
- [4] Hu H, Zhang R, Zhang Y, *et al.* Role of CREB in the regulatory action of sarsasapogenin on muscarinic M1 receptor density during cell aging[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(8):1549.
- [5] 王顺官,徐江平. 知母皂苷对衰老大鼠脑乙酰胆碱受体的调节作用[J]. 解放军药学报,2001,17(2):71.
- [6] 欧阳石,孙莉莎,徐江平. 知母总皂苷对大鼠脑皮质乙酰胆碱酯酶的抑制作用[J]. 中国药学杂志,2006,41(19):1472.
- [7] Lee B, Jung K, Kim DH. Timosaponin A-III, a saponin isolated from *Anemarrhena asphodeloides*, ameliorates learning and memory deficits in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 93(2): 121.
- [8] Ouyang S, Sun L, Guo S, *et al.* Effects of timosaponins on learning and memory abilities of rats with dementia induced by lateral cerebral ventricular injection of amyloid beta-peptide[J]. 第一军医大学学报,2005,25(2):121.
- [9] 钟雷,谭洁,欧阳石,等. 知母皂苷 B 对大鼠海马注射 β -AP (25~35) 致 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 南方医科大学学报,2006,26(8):1106.
- [10] Li TJ, Qiu Y, Yang PY, *et al.* Timosaponin B-II improves memory and learning dysfunction induced by cerebral ischemia in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 421(2):147.
- [11] Oh JK, Hyun SY, Oh HR, *et al.* Effects of *Anemarrhena asphodeloides* on focal ischemic brain injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(1):38.
- [12] 原源. 知母防治缺血性脑中风的物质基础及品质评价[D]. 上海:第二军医大学,2005.
- [13] 邓云,徐秋萍,刘振权,等. 知母皂苷化合物对脑缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(2):33.
- [14] 吴非,黎红华,陈文军. 脑缺血再灌注损伤后一氧化氮合酶表达变化及知母总皂苷对其影响[J]. 中华神经医学杂志,2006,5(8):757.
- [15] Niwa A, Takeda O, Ishimaru M, *et al.* Screening test for platelet aggregation inhibitor in natural products. The active principle of *Anemarrhena Rhizoma*[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1988, 108(6): 555.
- [16] 李素燕,赵振虎,裴海云,等. 知母皂苷 A III 抗血栓作用研究[J]. 军事医学科学院院刊,2006,30(004):340.
- [17] Dong JX, Han GY. A new active steroidal saponin from *Anemarrhena asphodeloides*[J]. *Planta Med*, 1991, 57(5):460.
- [18] Zhang J, Meng Z, Zhang M, *et al.* Effect of six steroidal saponins isolated from *Anemarrhena rhizoma* on platelet aggregation and hemolysis in human blood[J]. *Clin Chim Acta*, 1999, 289(1-2):79.
- [19] Kaname N, Zhang J, Meng Z, *et al.* Effect of timosaponin E1 and E2 on superoxide generation induced by various stimuli in human neutrophils and on platelet aggregation in human blood[J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 295(1-2):129.
- [20] Chen ND, Yue L, Zhang J, *et al.* One unique steroidal saponin obtained through the microbial transformation of ruscogenin by *Phytophthora cactorum* ATCC 32134 and its potential inhibitory effect on tissue factor (TF) procoagulant activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(14):4015.
- [21] Meng ZY, Zhang JY, Xu SX, *et al.* Steroidal Saponins from *Anemarrhena asphodeloides* and their Effects on Superoxide Generation[J]. *Planta Med*, 1999, 65(7):661.
- [22] 邓云,马百平,从玉文,等. 知母皂苷 B II 对 A β 25-35 诱导的原代大鼠神经细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2009,25(2):244.
- [23] Li PM, Zhong JL, Chen RQ, *et al.* Zhi-mu saponin inhibits [alpha]-fetoprotein gene expression in developing rat liver[J]. *Int J Biochem*, 1989, 21(1):15.
- [24] 王丽娟,付勤. 薯蓣皂苷元体内、外的抗肿瘤作用[J]. 中国中药杂志,2002,27(10):777.
- [25] Trouillas P, Corbiere C, Liagre B, *et al.* Structure-function relationship for saponin effects on cell cycle arrest and apoptosis in the human 1547 osteosarcoma cells: a molecular modelling approach of natural molecules structurally close to diosgenin[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(4):1141.
- [26] Ni Y, Gong X, Lu M, *et al.* Mitochondrial ROS burst as an early sign in sarsasapogenin-induced apoptosis in HepG2 cells[J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(3):337.
- [27] Huang XF, Lin YY, Kong LY. Steroids from the roots of *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity[J]. *J Integr Plant Biol*, 2008, 50(6):717.
- [28] Sy LK, Yan SC, Lok CN, *et al.* Timosaponin A-III induces autophagy preceding mitochondria-mediated apoptosis in HeLa cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(24):10229.
- [29] King FW, Fong S, Griffin C, *et al.* Timosaponin A-III is preferentially cytotoxic to tumor cells through inhibition of mTOR and induction of ER stress[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9):1221.
- [30] Kang YJ, Chung HJ, Nam JW, *et al.* Cytotoxic and Antineoplastic Activity of Timosaponin A-III for Human Colon Cancer Cells[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4):701.
- [31] 杨茗,季晖,张树平,等. 知母皂苷元对成骨细胞活性和破骨细胞分化及功能的影响[J]. 中国药科大学学报,2009,40(6):544.
- [32] Nian H, Qin L, Chen W, *et al.* Protective effect of steroidal saponins from rhizome of *Anemarrhena asphodeloides* on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2006, 27(6):728.
- [33] Qin L, Han T, Zhang Q, *et al.* Antiosteoporotic chemical constituents from Er-Xian Decoction, a traditional Chinese herbal formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2):271.
- [34] Lu WQ, Qiu Y, Li TJ, *et al.* Timosaponin B-II inhibits pro-inflammatory cytokine induction by lipopolysaccharide in BV2 cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(9):1301.

- [35] Kim JY, Shin JS, Ryu JH, *et al.* Anti-inflammatory effect of anemarsaponin B isolated from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* in LPS-induced RAW 264.7 macrophages is mediated by negative regulation of the nuclear factor- κ B and p38 pathways[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(7):1610.
- [36] 李泽松,李德良,黄坚,等. 心血管相关基因芯片的制备及其在知母皂苷作用机理研究中的应用[J]. *药学报*, 2003, 38(7):496.
- [37] 赵树进,韩丽萍. 知母皂苷及其苷元对动物模型 β 肾上腺素受体的调整作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2000, 20(2):70.
- [38] Wang GJ, Lin LC, Chen CF, *et al.* Effect of timosaponin A-III, from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae), on calcium mobilization in vascular endothelial and smooth muscle cells and on vascular tension[J]. *Life Sci*, 2002, 71(9):1081.
- [39] Xiao S, Xu M, Ge Y, *et al.* Inhibitory Effects of Saponins From *Anemarrhena asphodeloides* Bunge on the Growth of Vascular Smooth Muscle Cells[J]. *Biomed Environ Sci*, 2006, 19(3):185.
- [40] Nakashima N, Kimura I, Kimura M, *et al.* Isolation of pseudoprotimosaponin AIII from rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(3):345.
- [41] 李春梅,高永林,李敏,等. 知母皂苷对小鼠血糖的影响[J]. *中药药理与临床*, 2005, 21(4):22.
- [42] 韩兵,李春梅,李敏,等. 知母皂苷的降脂及抗动脉粥样硬化作用[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(11):68.
- [43] 付宝才,林娟,杨林海. 知母皂苷对高血脂大鼠肝脏低密度脂蛋白受体活性的影响[J]. *医学综述*, 2009, 15(14):2226.
- [44] Ren LX, Luo YF, Li X, *et al.* Antidepressant-Like Effects of Sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* BUNGE (Liliaceae)[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(11):2304.
- [45] Takeda O, Tanaka S, Yamasaki K, *et al.* Screening for molluscicidal activity in crude drugs[J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(4):1090.
- [46] Lee B, Trinh HT, Jung K, *et al.* Inhibitory effects of steroidal timosaponins isolated from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* against passive cutaneous anaphylaxis reaction and pruritus[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010, 32(3):1.

[收稿日期] 2011-04-12

[修回日期] 2011-07-13

(上接第330页)

【参考文献】

- [1] 李树学,韩玉生,刘志敏,等. 复方瑞香狼毒瘤体注射液对移植肿瘤抑制作用的实验研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2005, 26(12):1395.
- [2] 冯威健,池川哲郎,吉田光二. 瑞香狼毒提取物尼地吗啉的抗癌活性[J]. *中华肿瘤杂志*, 1995, 17(1):24.
- [3] Ikegawa T, Ikegawa A. Extraction of antitumor diterpenes from *Stellera chamaejasma* L. [P]. 日本专利, 08310993, 1996-04-26.
- [4] 冯威健,吉田光二,池川哲郎. 瑞香狼毒提取物尼地吗啉与长春新碱和阿霉素体外抗癌活性的比较[J]. *癌症*, 1994, 13(6):503.
- [5] Kupchan SM, Shizuri Y, Murae T, *et al.* Letter: Gnidimacrin and Gnidimacrin 20-Palmitate, Novel Macrocyclic Antileukemic Diterpenoid Esters from *Gnidia subcordata* 1, 2[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, 98(18):5719.
- [6] 王润田,张坤娟,佟慧,等. 瑞香狼毒甲醇提取物抗癌机理研究[J]. *中华微生物和免疫学杂志*, 2003, 23(9):734.
- [7] Feng WJ. Studies on antitumor active compounds of *Stellera chamaejasma* L. and their mechanism of action[J]. *Toho Igokkai Zashi*, 1992, 38(6):896.
- [8] Tatematsu H, Kurokawa M, Niwa M, *et al.* Piscidal constituents of *Stellera chamaejasma* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(4):1612.
- [9] Yoshida M, Yokokura H, Hidaka H, *et al.* Mechanism of antitumor action of PKC activator, gnidimacrin[J]. *Int J Cancer*, 1998, 77(2):243.
- [10] 梅爱敏,宋立刚. 中药瑞香狼毒有效成分及抗肿瘤作用的研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2006, 23(2):173.
- [11] 贾正平,樊俊杰,谢景文,等. 瑞香狼毒小鼠药物血清增敏化疗药物对 K562/VCR 耐药细胞的抗癌活性[J]. *西北国防医学杂志*, 2001, 22(4):307.
- [12] 马健,李永华,罗京滨,等. 瑞香狼毒协同化疗药物诱导耐药肝癌细胞凋亡作用研究[J]. *中医学报*, 2007, 35(6):15.
- [13] 樊俊杰,贾正平,谢景文,等. 瑞香狼毒和狼毒素对外培养小鼠白血病 P388 细胞生长的影响[J]. *中药材*, 1996, 19(11):567.
- [14] 樊俊杰,贾正平,谢景文,等. 瑞香狼毒对小鼠移植肿瘤生长的影响[J]. *兰州医学院学报*, 1994, 20(4):228.
- [15] 樊俊杰. 瑞香狼毒抗肿瘤作用及机制研究概况[J]. *医学临床研究*, 2007, 24(11):2001.
- [16] 樊俊杰. 瑞香狼毒抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *实用预防医学*, 2007, 14(5):1635.
- [17] 卓兆莲,高英,李卫民. 蒙药瑞香狼毒的生物活性及毒副作用研究[J]. *中国现代中药*, 2007, 9(12):32.
- [18] 杨仓良. 毒药本草[M]. 北京:中国中医药出版社, 1993:369.
- [19] 孙丽君,周燕,王伟. 瑞香狼毒化学成分及生物活性的研究概述[J]. *中成药*, 2009, 31(5):776.
- [20] 郭俊,常亮,琳静. 蒙药瑞香狼毒急性毒性试验研究[J]. *中国民族医药杂志*, 2010, 1(1):41.
- [21] 潘国风,杨庆,刘安,等. 瑞香狼毒药效组分抑制小鼠皮下移植瘤 H22 的实验研究[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(4):438.
- [22] 潘国风,朱晓新,张晓东. 系统生物学与中药有效组分的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代*, 2008, 110(2):5.

[收稿日期] 2010-11-05

[修回日期] 2011-04-29