

· 综述 ·

知母皂苷成分的药理活性及作用机制研究进展

刘艳平^{1,2} (1.上海市浦东新区人民医院,上海 201200;2.同济大学附属杨浦医院,上海 200090)

[摘要] 知母作为传统中药,皂苷是其主要成分之一,具有广泛的活性和药理作用。近几年的文献报道,知母具有抗肿瘤、抗老年痴呆、改善学习记忆能力、抗凝血、抗血栓、降血糖、降血脂、抗抑郁、降血压等药理活性。从抗肿瘤作用,对中枢神经系统、心血管系统、内分泌系统的影响4个方面综述知母皂苷类成分的药理作用,为知母的进一步开发提供重要的依据。

[关键词] 知母皂苷;药理作用;研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)01-0024-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.005

Progress on pharmacological activities and mechanism of Anemarrhena saponin

LIU Yanping^{1,2} (1. Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China; 2. Shanghai Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, China)

[Abstract] As a traditional Chinese medicine, Anemarrhena saponin is one of the main components in Anemarrhena. Many pharmacological activities were reported in recent literatures, such as anti-tumor, anti-senile dementia, improving learning and memory, anti-clotting, anti-thrombus, reducing blood glucose and lipid, anti-depression, lowering blood pressure, and so on. In this paper, the pharmacological effects of the Anemarrhena saponin were summarized in four aspects which are anti-tumor, central nervous system, cardiovascular system and endocrine system to provide an important basis for further development of Anemarrhena.

[Key words] Anemarrhena saponin; pharmacological activity; research progress

知母为百合科植物知母 (*Anemarrhena asphodeloides* Bge)的干燥根茎,味苦,性寒,归肺、胃、肾经。具有清热泻火、滋阴润燥、止渴除烦等功效^[1]。知母的化学成分主要有甾体皂苷、双苯吡酮类、黄酮类、木脂素类、多糖类、有机酸类及微量元素等,而皂苷类是其主要成分之一,约占知母根茎的6%^[2]。近年来药学工作者对知母进行了多项药理研究,其中皂苷类成分的药理作用研究越来越多。现将其药理作用研究进展做一综述。

1 知母皂苷的化学成分

知母中主含皂苷类成分,据文献^[3]报道,知母中皂苷类成分有40余种,包括知母总皂苷提取物(即知母总皂苷),以及知母中主要的单体皂苷类成分,有知母皂苷 A I ~ A IV、知母皂苷 B I ~ B VI、知母皂苷 C1、知母皂苷 C2、知母皂苷 D、知母皂苷 D1、知

母皂苷 D2、知母皂苷 E、知母皂苷 E1、知母皂苷 E2、知母皂苷 F、知母皂苷 G、知母皂苷 H1、知母皂苷 H2、知母皂苷 I、知母皂苷 Ia、知母皂苷 II、知母皂苷 N、知母皂苷 O。苷元有菝葜皂苷元、马尔可皂苷元、异菝葜皂苷元、新菝葜皂苷元、新提取单体 Officialislinin I^[4]等。

2 知母皂苷的药理活性

2.1 抗肿瘤作用

近年来,知母的抗肿瘤活性越来越受到重视。研究发现,知母中的抗肿瘤活性成分,对于胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、人脑胶质瘤、胰腺癌等癌细胞均有抑制作用。

菝葜皂苷元可以促进胃癌细胞 BGC-823 和 HepG2 细胞的凋亡。廖子君等^[5]研究表明,菝葜皂苷元对胃癌 BGC-823 细胞的增殖有抑制作用,并可诱导细胞凋亡。噻唑蓝(MTT)比色法实验中观察到,随着作用浓度的增加与时间的延长,胃癌 BGC-823 细胞的增殖抑制率、凋亡率亦升高。菝葜皂苷元还能通过中断细胞生长周期,抑制 HepG2 细胞的凋亡。倪源等^[6]发现,菝葜皂苷元能够导致肝癌

[基金项目] 上海市杨浦区卫计委资助项目(YP15Q05),2015年同济大学优秀青年人才培养计划(2015KJ049);上海市杨浦区中心医院院级课题(Se1201509)

[作者简介] 刘艳平,博士,主管中药师,研究方向:中药活性物质和新型药物给药系统研究,Email:lyp1066@hotmail.com

HepG2 细胞线粒体活性氧的瞬间爆发,导致细胞内氧化应激压力增大,中断细胞生长周期,引发线粒体功能失调及细胞色素 C 的释放,从而使癌细胞凋亡。Bao 等^[7]研究也表明,菝葜皂苷元能够诱导肝癌 HepG2 细胞的凋亡,通过抑制肿瘤细胞的生长,将细胞周期阻止于 G2/M 阶段。

知母皂苷 A III 能诱导乳腺癌细胞、HeLa 细胞、结肠癌细胞、黑色素瘤、脑胶质瘤及胰腺癌细胞的凋亡。其机制分别是通过激活 Caspase-4 和 Caspase-9,自噬、阻止肿瘤细胞周期,抑制肿瘤炎症,干预丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及 Wnt/ β -Catenin 信号通路及抑制血管内皮生长因子(VEGF),还与活化 Caspase-3 促进肿瘤凋亡有关。Frank 等^[8]研究表明,知母的水提液能够诱导各种癌细胞的凋亡,而对正常细胞没有细胞毒性,知母皂苷 A III 通过抑制 mTORC1 和 ER 压力感应,激活 Caspase-4 和 Caspase-9,诱导人乳腺癌细胞 BT474 及乳房上皮细胞 MCF10A 的凋亡。Lai 等^[9]研究表明,知母皂苷 A III 通过线粒体自我吞噬诱发 HeLa 癌细胞凋亡。知母皂苷 A III 使自我吞噬体膜细胞溶质的形式由 LC3-I 变为 LC3-II,还可引起线粒体功能紊乱,包括产生过量的活性氧、降低线粒体膜电位伴随线粒体渗透性转运的感应。Kang 等^[10]研究表明,知母皂苷 A III 具有抗人结肠癌细胞的抗肿瘤活性,知母皂苷 A III 将细胞周期阻止在 G0/G1 和 G2/M 有丝分裂期,与向下调节细胞周期 A、B1、周期蛋白依赖性酶 2、周期蛋白依赖性酶 4、增殖细胞核抗原、抑制 Bcl-xL 和 Bcl-2 表达有关。在裸鼠体内种植 HCT-15 细胞肿瘤实验模型中,知母皂苷 A III 给药 4 周后,能明显抑制肿瘤细胞的生长。其机制可能为,阻止肿瘤细胞周期和细胞凋亡感应。潘会君等^[11-13]研究了知母皂苷 A III 对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)凋亡的影响,结果表明,知母皂苷 A III 对体外培养 HUVECs 有明显的抑制作用,能诱导部分 HUVECs 凋亡,初步推测其抑制内皮细胞增殖与诱导凋亡有关,该课题组还研究了知母皂苷 A III 对黑色素瘤 B16 和 A375、人脑胶质瘤及人胰腺癌 PANC-1 细胞的凋亡作用,知母皂苷 A III 能明显抑制黑色素瘤 B16 和 A375 的生长,其抗肿瘤作用可能与抑制肿瘤炎症有关;Kim 等^[14]也研究了知母皂苷 A III 对黑色素瘤的迁移作用的影响,知母皂苷 A III 通过抑制第二型环氧化酶(COX-2)、核转录因子-B(NF-B)、前列腺素 E2(PGE2)及 PGE2 受体抑制黑色素瘤细胞的迁移。知母皂苷 A III 部分通过干预 MAPK 及 Wnt/ β -Catenin 信号通路而抑制脑胶质瘤 U87MG 的增殖^[15]。潘会君等^[16]研究表明,知

母皂苷 A III 能一定程度抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞生长,其抗肿瘤作用除了抑制 VEGF,还与活化 Caspase-3,促进肿瘤凋亡有关。陆文铨等^[17]研究表明,知母皂苷 B II 能抑制人肺癌 A549 细胞的增殖和迁移,其机制是通过上调 IL-18 基因的表达从而抑制 A549 肿瘤细胞的增殖和迁移。知母抗肿瘤的作用已经非常显著,尤其是知母皂苷 A III 是其抗肿瘤作用的最主要活性成分之一,而且其抗肿瘤活性是多靶点的综合作用,将其开发成一种新的抗肿瘤制剂的可能性值得考虑。

2.2 中枢神经系统

2.2.1 抗阿尔茨海默病、改善学习记忆功能

知母皂苷和单体化合物对于阿尔茨海默病(老年性痴呆,AD)、改善学习记忆能力具有明显的效果。大量资料证明,脑内 M 胆碱系统和学习记忆有密切关系。胡雅儿等^[18]研究认为,菝葜皂苷元能显著改善多种动物模型的学习记忆功能,是一种新型的能显著改善学习记忆功能的药物。菝葜皂苷元主要是调整脑内 M 受体的密度和它的 M₁、M₂ 受体亚型,使之从低于正常调整到接近或达到正常,并且脑内 M 受体的改善与学习记忆的改善呈正相关。通过促进 M 受体蛋白分子的生成,提高 M₁ 和 M₂ 受体的 mRNA 表达并提高 mRNA 的稳定性,从而促进 M 受体的表达。陈勤等^[19,20]研究了菝葜皂苷元对痴呆大鼠模型脑内 M 受体密度分布的影响,结果表明,菝葜皂苷元能上调脑胆碱能 M 受体,使痴呆动物脑内 M 受体密度增加,提示菝葜皂苷元改善胆碱能系统功能的作用可能是通过清除 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积或降低 A β 的毒性,可通过保护神经元免受 β -AP 的毒性或清除 β -AP 的沉积,由此激活胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性和升高胆碱能 M 受体密度而提高动物学习记忆能力的。胡梅等^[21]也认为,菝葜皂苷元能上调脑 M₂ 受体,这很可能是知母改善脑学习记忆功能的重要因素之一。张新站等^[22]通过三氯化铝造模,连续 75 d 给予不同剂量的知母皂苷,结果给药组较模型组学习记忆能力提高、脑内单胺类神经递质水平增加,且存在一定的剂量相关性,可对抗老年痴呆,可能与其上调 M 和 M₁ 受体表达有关。知母皂苷 A III 能够通过抑制乙酰胆碱改善学习记忆,能够增加菝葜碱所致老年痴呆大鼠的海马乙酰胆碱水平,口服给药 50 mg/kg,5 h 后学习记忆功能增强最明显,知母皂苷 A III 能够抑制菝葜碱所致的 TNF- α 和 IL-1 β 表达升高,从而改善记忆能力^[23]。

AD 的关键特征之一是脑内的炎症,一些炎症因子导致脑内组织损伤,从而损害神经元。因此,有

些研究者从抗炎方面研究知母皂苷的抗 AD 的作用。刘卓等^[24]研究表明,知母皂苷能明显改善脂多糖(LPS)所致大鼠学习记忆能力损伤,抑制海马的炎症反应,能明显缩短大鼠的逃避潜伏期,增加大鼠在原平台象限的游泳时间占总游泳时间的百分比,明显减轻海马 CA1 区椎体神经元损伤,对抗 LPS 引起的 IL-1 β 及 iNOS 的蛋白表达水平增加。刘卓等^[25]继而通过 LPS 造成星形胶质细胞(AC)炎症模型,知母皂苷对 AC 炎症反应有明显的抑制作用,可明显减少 LPS 引起的炎症因子 TNF- α 和 NO 分泌增多,同时能下调磷酸化 JNK、c-Jun 和 ATF-2 蛋白表达水平,通过抑制 AC 的炎症作用,为其治疗 AD 又提供了一条新途径。Tie 等^[26]研究表明,知母皂苷 B II 能改善大鼠的学习记忆功能紊乱,其机制是通过提高 IL-10 和抗炎因子的表达,从而起到改善学习记忆的作用。邓云等^[27]研究表明,知母有效成分(化合物 9714)能提高拟血管性痴呆(VD)模型大鼠的学习记忆能力,同时对缺血后神经元损伤、炎性损伤具有一定的保护作用,实验结果表明,化合物 9714 不仅能提高大鼠对学习记忆的获取能力,且能提高大鼠对平台空间位置记忆的保持能力。

参与老年斑形成的 A β 与 AD 发病关系密切,而 A β 是由 β -APP 产生的,因此,可通过抑制 β -APP 的产生达到抑制 AD 发病的目的^[28]。隋海娟等^[29]研究表明,A β 1~42 作用 48 h 可使大鼠神经层神经元细胞存活率明显降低,时间神经元 SYP、PSD-95、p-Akt473 和 p-mTOR 蛋白表达明显降低,知母皂苷 B 可明显对抗 A β 1~42 引起的神经元细胞存活率下降,并呈一定的浓度依赖性,也可使 SYP、PSD-95、p-Akt473 和 p-mTOR 蛋白表达明显增加。成之福等^[28]、马玉奎等^[30]研究表明,知母皂苷能明显对抗谷氨酸和三氯化铝致 AD 模型小鼠学习记忆能力的下降,增加脑内胆胺类递质的含量,抑制背海马和齿状回内 β -APP 阳性神经元的生成,对 AD 有明显的改善作用。王艳等^[31,32]研究认为,知母总皂苷对 A β 诱导 PC12 细胞凋亡具有保护作用,知母总皂苷能升高 A β 25~35 诱导的 PC12 细胞的活力降低,其机制可能与升高 Bcl-2 的表达水平有关。钟雷等^[33]研究了知母皂苷 B 对大鼠海马注射 β -AP (25~35) 致 tau 蛋白磷酸化的影响,知母皂苷 B 可通过抑制 β -AP 引起的 p53 及后续的 DKK 的表达增加而有效改善脑内神经元的 tau 蛋白过度磷酸化,维护海马神经元微管的正常结构,使其功能正常运转,从而达到治疗 AD 病症的目的。王立军等^[34]研究表明,菝葜皂苷元能改善 A β 1~42 引起的海马神经元损伤,其机制可能与抑制激活 Caspase-3 有关。

谷氨酸是中枢神经系统的兴奋性神经递质,其浓度增加将使细胞 Ca²⁺ 内流,细胞内 Ca²⁺ 超载,导致自由基的大量产生,自由基可导致神经细胞的损伤^[35]。马玉奎等^[35]研究表明,知母皂苷能对抗连续 6 周给予 50 g/L D-半乳糖所致小鼠脑组织中 LPO、LF 含量的升高、提高全血 GSH-Px、红细胞 CAT 和脑中 SOD 的活力,对抗小鼠体重、脾脏及胸腺指数下降等小鼠衰老体征的出现和学习记忆能力的下降。王琦等^[36]研究了知母皂苷元对谷氨酸引起的皮层神经元损伤的保护作用,菝葜皂苷元能明显对抗谷氨酸引起的神经凋亡,SYP 蛋白表达降低及 Caspase-3、钙蛋白酶 I 蛋白表达增加,AD 的发病机制与谷氨酸的酸性毒性有关。

杨成等^[37]研究表明,知母皂苷能显著改善老年大鼠学习记忆能力,可能与上调海马突触素蛋白(SYP)和突触后致密蛋白 95(PSD95)表达及激活 Akt/mTOR 信号通路有关。徐江平^[38]研究表明,知母皂苷抗衰老的机制还与上调 N 受体密度有关,知母皂苷可剂量依赖性地上调 N 受体,N 受体密度的增加有助于动物的益智治疗。隋海娟等^[39]研究表明,知母皂苷能明显减少 AD 模型大鼠海马 P-tau、p-Akt、p-GSK-3 的表达,同时增加胆碱能系统中乙酰胆碱的合成和释放,增强脑突触受体对胆碱的提取,提高大鼠 ChAT 的活性,发挥抗 AD 作用。

知母在抗 AD 及改善学习记忆功能方面的作用已经有了深入的研究,知母总皂苷及其单体均有抗 AD,改善学习记忆能力的作用,是一个很有潜力的抗 AD 的药物。

2.2.2 抗抑郁

路明珠等^[40]研究了知母皂苷 B II 的抗抑郁作用,可能与增强脑内 5-HT、DA 神经系统作用有关。Li 等^[41]研究了菝葜皂苷元抗抑郁作用,结果表明,菝葜皂苷元能影响不动反应时间但是不影响自主活动量,除此之外,影响神经系统实验表明,菝葜皂苷元能显著增加下丘脑及海马去甲肾上腺素和 5-羟色胺的水平,还可抑制单胺氧化酶的活性。龚林等^[42]研究了知母总皂苷对血管性抑郁小鼠抑郁行为的影响,知母总皂苷可以显著抑制血管性抑郁小鼠脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 这 3 种促炎性细胞因子的表达。在以炎症反应为主导的血管性抑郁症状中,知母总皂苷可能是通过抗炎干预起到一定的治疗作用。知母总皂苷能明显改善血管性抑郁小鼠脑组织病理学变化,对血管性抑郁模型小鼠脑组织损伤有保护作用。

2.3 心血管系统

2.3.1 抗凝血、抗血栓作用

李素燕等^[43]从体内和体外两方面研究了知母皂苷 A III 抗血小板聚集的作用,体外实验研究表明,知母皂苷 A III 可抑制由二磷酸腺苷(ADP)、胶原和凝血酶诱导的大鼠血小板聚集,并呈剂量效应。体内知母皂苷 A III 同样可以有效抑制血小板聚集,其抗血栓的功效可能是由于抑制血小板的聚集、黏附和活化而起作用。Cong 等^[44]研究表明,知母皂苷 A III 具有对抗 U46619 诱导的大鼠血小板聚集效应,具有抗血小板和抗血栓的作用。其机制依赖于增加 cAMP 和 cGMP,并且抑制 TXA₂ 的生成增加,知母皂苷 A III 优先通过 G_q 介导 TP 受体的 PLC/PKC 信号通路,更强地诱导体外抗血小板聚集并在体内起抗血栓的作用。Kang 等^[45]分离了知母中的 13 种化合物,其中知母皂苷 A III 抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集作用最强。研究表明,知母皂苷 B II 也有抗血小板聚集的作用^[46],知母皂苷 B II 具有保护大脑缺血性损伤的作用,知母皂苷 B II 体外可以有效地、剂量依赖性地抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,延长活化部分凝血活酶时间,凝血酶原时间不受影响,减少体外血栓的湿重、干重和长度;知母皂苷 B II 不影响动、静脉短路模型兔子的血栓形成,血浆优球蛋白水解时间(ELT)和血浆纤维蛋白降解产物(FDP)不改变,明显减少了血纤维蛋白溶酶原的水平,知母皂苷 B II 具有明显的抑制血小板聚集和抗血栓的作用。Kaname 等^[47]研究表明,知母皂苷 E1 和 E2 具有抑制血小板聚集和活化部分促凝血酶原激酶时间(APTT)的作用,且没有溶血的作用。

知母皂苷的多种成分具有明显的抑制血小板聚集的作用,有望开发成为一种抗血栓的有效药物。

2.3.2 降血脂作用

韩兵^[48]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,用知母皂苷给鹌鹑连续灌胃 2 周,可明显降低其血清 TC、TG、LDL、HDL 含量,提高 HDL/TC 比值,缩小斑块面积、减轻动脉粥样硬化程度。付宝才等^[49]采用高脂大鼠模型,以辛伐他丁为对照组,研究了知母总皂苷对高脂血症大鼠肝脏低密度脂蛋白受体活性的影响,研究显示知母皂苷组和辛伐他丁组可以促使低密度脂蛋白受体(LDLR)活性升高,获得脂类胆固醇,从而使血脂降低,减轻高脂血症引起的心脑血管损害,减轻动脉粥样硬化。

2.3.3 降血压作用

Wang 等^[50]研究表明,知母皂苷 A III 能增加内层细胞、平滑肌细胞以及肾小管的钙离子浓度,内皮细胞的钙离子内流导致平滑肌细胞的 NO 增加,使

得知母皂苷 A III 能对抗血压。李泽松等^[51]研究了知母皂苷降血压的基因表达的作用机制,知母皂苷作用于内皮细胞后,使血管紧张素酶原基因、内皮素转化酶-1 基因、肾上腺 α 2A 受体(ADRA2R)的表达明显下调,从而调节血压。

2.4 内分泌系统

2.4.1 降糖作用

Li 等^[52]研究表明,知母皂苷 B II 能明显降低四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠的血糖水平,并且能够减轻肾脏组织的损害,显著降低肾功能生化指标,如肾指数、血尿素氮、血清肌酐、尿酸、尿肌酐、尿蛋白,并且降低了 TC 和 TG 代谢水平及 IL-6 和 TNF- α 的水平,其作用机制是通过抑制 mTOR、TXNIP 和 NF- κ B 的表达起到降糖的作用。

Liu 等^[53]研究表明,大鼠腹腔注射链脲霉素致糖尿病模型,给予知母皂苷治疗 8 周后,明显抑制了糖尿病大鼠血清中 TNF- α 水平,显著降低血糖水平,增加了糖尿病大鼠的体重。钟艳梅等^[54]的研究表明,知母总皂苷能够显著改善 2 型糖尿病大鼠的病症,显著降低 T2DM 大鼠的空腹血糖水平,改善糖耐量异常,并改善 T2DM 大鼠的高血脂状态。其机制可能与知母总皂苷抑制大鼠体内肝脏 TNF- α 等炎症因子的释放,改善肝脏功能,修复胰岛素信号通路障碍有关。李春梅等^[55]研究了知母皂苷对小鼠血糖的影响,知母皂苷可显著提高小鼠糖耐量,具有 α -葡萄糖苷酶抑制剂的作用,降低实验性糖尿病小鼠的餐后血糖,同时还发现,知母皂苷能够显著降低四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖,初步研究了其降糖机制,可能为促进 β 细胞的修复与再生,使胰岛素分泌功能增强,还可能与组织靶细胞胰岛素受体敏感性增强有关。Officinalisinin I 为新提取的单体,刘健等^[56]研究表明,Officinalisinin I 可以有效降低糖尿病小鼠血糖,对糖尿病引起的神经损伤具有保护作用。机体通过 GLP-1 的生成,对糖尿病小鼠起到降糖作用,同时脑源性神经营养因子(BDNF)分泌增加和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力的上升与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)共同协作,对糖尿病小鼠神经损伤产生保护效果。

2.4.2 抗骨质疏松作用

杨茗等^[57]研究表明,菝葜皂苷元能促进体外培养的骨细胞的增殖与分化成熟,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,从而减少骨细胞产生。菝葜皂苷元对维 A 酸致小鼠骨质疏松有防治作用,菝葜皂苷元(SAR)可对抗维 A 酸所致的小鼠骨横径、骨矿物质及骨胶原的减少,升高雌二醇(s-E2)及骨钙素(s-BGP)值,降

低碱性磷酸酶(s-ALP)及酒石酸酸性磷酸酶(s-TRAP)水平,其机制可能与减缓雌激素水平降低,抑制骨高转换有关^[58]。

2.5 抗炎作用

潘会君等^[10]采用 LPS 和 IFN- γ 联合刺激 RAW264.7 建立炎症模型,发现 10 $\mu\text{mol/L}$ 知母皂苷 A III 能明显抑制活化巨噬细胞亚硝酸盐的含量,提示其具有明显的抗炎作用。其抗肿瘤炎症的作用可能与 TLR-4/NF- κB 、TRL-4/MAPK、JAK-STAT 信号通路有关。刘炳彤等^[59]研究表明,知母皂苷能明显降低肥大细胞脱颗粒率,也能抑制组胺的释放,明显抑制肥大细胞 TNF- α 和 IL-6 的释放与合成。表明知母皂苷能够抑制肥大细胞活化介导的过敏性炎症反应。知母皂苷抑制肥大细胞脱颗粒以及 TNF- α 和 IL-6 的合成释放,可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路实现的。

2.6 其他作用

研究表明,知母皂苷还有改善甲亢症状的作用,李欣等^[60]研究表明,知母皂苷中剂量组对甲亢的改善作用更加显著,能降低模型动物的血清 T_4 水平,增加甲亢动物的体重、减慢心率、减少自发活动,能明显改善甲亢症状。

3 结语

知母的使用和研究历史悠久,近年的药理作用研究有长足的发展,知母中皂苷类成分具有广泛的药理活性,尤其是在抗肿瘤、抗 AD、改善学习记忆、降脂、抗动脉粥样硬化等方面的活性尤为突出,如单体知母皂苷 B II、A III 和菝葜皂苷元是治疗 AD、心血管疾病、抗癌等疾病的有效成分。因此,开发知母皂苷的有效部位或单体应用于临床是很有前景的。但其作用机制和体内代谢等方面的研究还有待进一步阐明,以期能为开发新药提供研究基础。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版(一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 王迪,姜艳艳,石任兵. 中药知母质量控制方法研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(4):263-265.
- [3] 孙小明. 知母化学组分特征及其影响因素研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
- [4] 戴骏宇,喻凯,王明奎. 知母皂苷 Officialisinin I 对心肌缺血的保护作用及其机制研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(3):27-30.
- [5] 廖子君,张晓明,郭亚焕,等. 菝葜皂苷元对胃癌 BGC-823 细胞增殖、凋亡影响的实验研究[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(6):1085-1087.
- [6] Ni Y, Gong XG, 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):337-343.

- [7] Bao WN, Pan HF, Lu M, et al. The apoptotic effect of sarsasapogenin from Anemarrhena asphodeloides on HepG2 human hepatoma cells[J]. Cell Biol Int, 2007, 31(9):887-892.
- [8] King FW, Fong S, Griffin C, et al. Timosaponin AIII is preferentially cytotoxic to tumor cells through inhibition of mTOR and induction of ER stress[J]. PLoS ONE, 2009, 4(9):e72-83.
- [9] 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):10229-10237.
- [10] 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):701-706.
- [11] 潘会君,莫小辉,冯彦军,等. 知母皂苷 A III 对人脐静脉内皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国药房,2014,25(43):4049-4051.
- [12] 潘会君,陈中建,章丹丹. 知母皂苷 A III 对 2 种黑色素瘤细胞生长及巨噬细胞活化的影响[J]. 中国药师,2015,18(2):181-185.
- [13] 潘会君,史海霞,陈中建,等. 知母皂苷 A III 对黑色素瘤 B16 细胞生长和 Bax, Bcl-2 mRNA 的影响[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(1):48-52.
- [14] Kim KM, Im A, Kim SH, et al. Timosaponin AIII inhibits melanoma cell migration by suppressing COX-2 and *in vivo* tumor metastasis[J]. Cancer Science, 2016, 107(2):181-188.
- [15] 谭希,潘会君,吴伟达,等. 知母皂苷 A III 抑制人脑胶质瘤增殖生长的机制研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(6):1160-1166.
- [16] 潘会君,裴绪强,刘朵,等. 4 种中药单体对人胰腺癌 PANC-1 细胞移植瘤生长的影响及分子机制探讨[J]. 中国中药杂志,2013,38(2):245-248.
- [17] 陆文铨,邱彦,庞涛,等. 知母皂苷 B-II 抑制人肺癌细胞 A549 细胞增殖和迁移的机制研究[J]. 中国药房,2016,27(10):1346-1349.
- [18] 胡雅儿,王子玫,张永芳,等. 老年痴呆症药物治疗的一条新途径,知母皂苷元促进脑 M 受体生成改善记忆功能[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2007,9(2):127-133.
- [19] 陈勤,夏宗勤,胡雅儿. 知母皂苷元对痴呆模型大鼠脑内 M 受体密度分布的影响[J]. 激光生物学报,2003,12(6):445-449.
- [20] 陈勤,夏宗勤,胡雅儿. 知母皂苷元对拟痴呆大鼠 β 淀粉样肽沉积及胆碱能系统功能的影响[J]. 中国药理学通报,2002,18(4):390-393.
- [21] 胡梅,胡雅儿,张蔚,等. 知母活性成分 ZMS 对老年大鼠脑 M 受体的调节作用[J]. 中华核医学杂志,2001,21(3):158-161.
- [22] 张新战,戴晓莉. 知母皂苷用于老年痴呆大鼠效果观察[J]. 山东医药,2008,48(48):43-44.
- [23] Lee B, Jung K, Kim DH. Timosaponin AIII, a saponin isolated from Anemarrhena asphodeloides, ameliorates learning and memory deficits in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2009, 93(2):121-127.
- [24] 刘卓,金英,刘婉珠,等. 知母皂苷对脂多糖引起的大鼠

- 学习记忆障碍和炎症反应的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(10):1362-1366.
- [25] 刘卓, 隋海娟, 闫恩志, 等. 知母皂苷对脂多糖引起星形胶质细胞炎症因子释放的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7):970-974.
- [26] 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):147-151.
- [27] 邓云, 马百平, 徐秋萍, 等. 知母有效成分对拟痴呆模型大鼠学习记忆的影响及机制[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(7):830-833.
- [28] 成之福, 王毅华, 张桂英, 等. 知母皂苷对谷氨酸致老年性痴呆模型小鼠的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23):1997-1999.
- [29] 隋海娟, 马瑞国, 刘佳颖, 等. 知母皂苷对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的皮层神经元突触损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6):27-30.
- [30] 马玉奎, 李莉, 刘国斌. 知母皂苷对三氯化铝致老年性痴呆模型大鼠的作用[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(10):625-626.
- [31] 王艳, 王艳杰, 宋少江, 等. 知母总皂苷对 β 淀粉样蛋白诱导 PC12 细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(13):2778-2781.
- [32] 王艳杰, 柳春, 王艳, 等. 知母总皂苷对 β 淀粉样蛋白诱导的 PC12 细胞 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):208-211.
- [33] 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):1106-1109.
- [34] 王立军, 金英, 隋海娟, 等. 知母皂苷元改善淀粉样 β 蛋白 1-42 引起的体外培养大鼠海马神经元的损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4):1-6.
- [35] 马玉奎, 周晓棉, 王立辉, 等. 知母皂苷对 D-半乳糖衰老模型小鼠的作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(6):450-453.
- [36] 王琦, 隋海娟, 屈文慧, 等. 知母皂苷元对谷氨酸引起的皮层神经元损伤的保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2):281-285.
- [37] 杨成, 金英, 李世章, 等. 知母总皂苷对老年大鼠学习记忆行为和海马突触相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2):145-150.
- [38] 徐江平. 知母皂苷对衰老大鼠脑 M、N 胆碱受体的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(5):379-380.
- [39] 隋海娟, 马瑞国, 刘卓, 等. 知母皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆能力及磷酸化 Tau 蛋白和胆碱乙酰基转移酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2):71-73.
- [40] 路明珠, 张治强, 伊佳, 等. 知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其机制研究[J]. 药实践杂志, 2010, 28(4):283-287.
- [41] 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):2304-2306.
- [42] 龚林, 邱彦, 刘静, 等. 知母总皂苷对血管性抑郁小鼠抑郁行为和脑组织病理学的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2):88-92.
- [43] 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(4):340-342.
- [44] Cong Y, Wang LM, Peng RJ, *et al.* Timosaponin AIII induces antiplatelet and antithrombotic activity *via* Gq-mediated signaling by the thromboxane A2 receptor[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:1-13.
- [45] Kang LP, Zhang J, Cong Y, *et al.* Steroidal glycosides from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and their antiplatelet aggregation activity[J]. *Planta Med*, 2012, 78(6):611-616.
- [46] Lu WQ, Qiu Y, Li TJ, *et al.* Antiplatelet and antithrombotic activities of timosaponin B-II, an extract of *Anemarrhena asphodeloides*[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(7):430-434.
- [47] Kaname N, Zhang JY, Meng ZY, *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):129-140.
- [48] 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):68-70.
- [49] 付宝才, 林娟, 杨林海. 知母总皂苷对高脂血症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):2226-2227.
- [50] 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):1081-1090.
- [51] 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制研究中的应用[J]. 药学报, 2003, 38(7):496-500.
- [52] Yuan YL, Guo CR, Cui LL, *et al.* Timosaponin B-II ameliorates diabetic nephropathy *via* TXNIP, mTOR, and NF- κ B signaling pathways in alloxan-induced mice[J]. *Drug Design, Develop Ther*, 2015, 6247-6258.
- [53] Liu YW, Zhu X, Lu Q, *et al.* Total saponins from *Rhizoma Anemarrhena* ameliorate diabetes-associated cognitive decline in rats: involvement of amyloid-beta decrease in brain[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1):194-200.
- [54] 钟艳梅, 钟静君, 石忠峰, 等. 知母总皂苷干预 T2DM 大鼠的药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1):71-74.
- [55] 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):22-23.
- [56] 刘健, 喻凯, 王明奎, 等. 知母中 Officialisinin I 降糖机制及中枢神经保护研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2):782-785.
- [57] 杨茗, 季晖, 戴胜军, 等. 菝葜皂苷元对去卵巢大鼠内分泌及抗氧化功能的影响[J]. 中草药, 2007, 38(2):245-247.
- [58] 杨茗, 季晖, 戴胜军, 等. 知母皂苷元对维 A 酸致小鼠骨质疏松的防治作用[J]. 中国天然药物, 2006, 4(3):219-223.
- [59] 刘炳彤, 李良昌, 李光昭. 知母皂苷对肥大细胞活化的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5):1033-1035.
- [60] 李欣, 陈长勋, 郭娟. 知母总皂苷对甲亢模型小鼠影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(7):1581-1583.

[收稿日期] 2017-06-15 [修回日期] 2017-09-20
[本文编辑] 李睿旻