

中药重楼及其提取物单体在结直肠肿瘤信号通路中的研究进展

易小江^{1,2}, 欧阳满照^{2*}

1. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院 胃肠肿瘤中心结直肠外科, 广东 广州 510120

2. 南方医科大学顺德医院 胃肠外科, 广东 佛山 528308

【摘要】 重楼主要的药理活性成分为皂苷类化合物。最近,重楼皂苷在抗肿瘤中的作用机制受到关注。既往研究发现重楼皂苷在诸多类型的肿瘤中能够抑制肿瘤细胞增殖和转移、调控细胞周期、促进细胞凋亡和自噬,以及逆转肿瘤多药耐药。本文对不同重楼单体皂苷在结直肠癌抗肿瘤信号通路方面的研究进展进行分类总结,为发掘重楼单体皂苷中具有抗肿瘤作用且有安全成药潜质的成分提供参考。

【关键词】 重楼皂苷; 抗肿瘤; 信号通路; 研究进展

Research progress on the signaling pathway of traditional Chinese medicine Paris polyphylla and its extract monomers in colorectal tumors

Yi Xiaojiang^{1,2}, Ouyang Manzhao^{2*}

1. Gastrointestinal Cancer Center, Department of Colorectal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine/ Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528308, Guangdong, China

* Corresponding author: Ouyang Manzhao, E-mail: ouyangmanzhao@163.com

【Abstract】 Paris polyphylla main pharmacological active ingredients are saponins. Recently, the mechanism of Paris polyphylla saponin in anti-tumor has received hot attention. Previous studies have found that Paris polyphylla saponin can inhibit tumor cell proliferation and metastasis, regulate cell cycle, promote cell apoptosis and autophagy, and reverse multidrug resistance in many types of tumors. This paper classifies and summarizes the research progress of different parietal saponins in the anti-tumor signal pathway of colorectal cancer, so as to provide a reference for exploring the components with anti-tumor effect and potential for safe patent medicine.

【Key words】 Paris polyphylla saponin; Antitumor; Signal path; Research progress

目前,许多国家对于疾病治疗特别是肿瘤的治疗,除了目前常用的药物和疗法,往往会使用一些补充和替代药物。例如,以草药配方为基础的中医药在癌症患者中被广泛接受。世界卫生组织(WHO)统计全球约80%的人口使用过传统药物来满足他们的初级医疗保健需求^[1]。作为补充和替代药物的重要组成部分,由于其标准化的治疗体系和长期实践应用,中医药有着极大的科学研究价值。目前

部分中医药已被证实是治疗多种疾病的有效药物,目前用于癌症预防和治疗的中药药物也在不断地增加^[2]。

我国结直肠癌的发病率和死亡率均保持上升趋势。其中,城市地区远高于农村,且结肠癌的发病率上升显著,多数患者发现时已属于中晚期。中药重楼作为传统的抗癌药物之一,在祖国医学中使用历史悠久^[3]。目前,结合现代分子生物学技术对其成分进行提纯以及单体分析发现,重楼提取物以及皂苷单体对多种癌种均可产生抑癌作用。在结直肠癌中,重楼提取物及皂苷单体在一些体内外实验已被证实可通过多种信号通路产生抑癌作用,本文对此进行中

基金项目:广东省中医药管理局(20231148)

* 通信作者:欧阳满照, E-mail: ouyangmanzhao@163.com

英文文献回顾和总结。

1 中药重楼简介与其成分分析

中药重楼为百合科重楼属植物,为云南重楼或七叶一枝花的干燥根茎。重楼应用历史悠久,以蚤休之名记载于《神农本草经》,别名有草河车、土三七等,秋季采挖,除去须根,洗净和晒干。重楼味辛苦,微辣,性微寒,在我国已被广泛应用,目前被认为有消炎、抗肿瘤、抑菌、镇静和止血等作用。临床上被广泛应用于子宫出血、流行性腮腺炎、慢性支气管炎以及各种癌症的防治。

重楼的种属除了滇重楼和华重楼这两个种属外,其他种属也同样具有抗肿瘤作用,许多单体化学物从这些种属中被提取出来^[4]。但是,并非所有的种属都具有同样的生物活性,Liu等^[4]在中国不同省份收集了六种不同的重楼种属,包括金线重楼、球药隔重楼、巴山重楼、黑籽重楼和长药隔重楼,其结果表明在凝血活性方面,除了球药隔重楼外其他种属均可缩短凝血时间。在机制方面,其缩短了凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间,但对凝血酶时间并没有影响;球药隔重楼种具有与传统滇重楼种相似的细胞毒性,而金线重楼和巴山重楼种溶血活性功能较差。因此金线重楼和巴山重楼种被认为是潜在的止血药物,而球药隔重楼种则被认为是除滇重楼和华重楼外的抗癌替代药物。Wang等^[5]测定了63种甾体皂苷的溶血活性,证明其溶血活性是高度依赖于它们的结构,同时发现甾体皂苷的溶血活性和细胞毒性不相关,这些结果表明甾体皂苷以不同的机制发挥溶血和细胞毒性作用,有助于开发没有溶血副作用的抗肿瘤药物。

最近,重楼的水、乙醇和甲醇等提取物在多个肿瘤细胞株均被报道显示出抗癌活性,进一步的植物化学和药理学研究表明甾体皂苷是主要抗肿瘤活性成分^[5-8]。随着研究的进展,大量的甾体皂苷从重楼根茎中分离和纯化出来^[8],提取物分为三大类:薯蓣皂苷元(diosgenin)、偏诺皂苷元(pennogenin)和原型(prototype)糖苷类。其中,常见的单体Polyphyllin I (Polyphyllin D)、Polyphyllin II (Formosanin C)属于薯蓣皂苷元,Polyphyllin VI和VII则属于偏诺皂苷元^[9]。Yan等^[10]研究表明3-O-糖苷部分和螺甾醇结构与其抗癌活性相关,同时糖苷数量和多样性也与其抗癌功能呈正相关,在薯蓣皂苷元中,鼠李糖吡喃糖苷(rhamnopyranoside)的作用强于阿拉伯呋喃糖苷(arabinofuranoside),在偏诺皂苷元则相反。

2 重楼提取物及单体在结直肠癌中的抗肿瘤作用机制

2.1 重楼提取物在结直肠癌中的抗肿瘤作用机制 重楼提取物和单体在结直肠癌的作用还没有得到充分的研究,大多通过细胞周期、肿瘤迁移和侵袭、细胞凋亡和自噬等方面进行研究。

早期一些研究仅是聚焦于总提取物对结直肠癌细胞

株的抑制作用。国内陈雪梅等^[11]认为长柱重楼总皂苷对HCT-116细胞增殖有明显的抑制作用,但对小鼠体质量无显著影响。滕文静等^[12]研究表明重楼皂苷可能通过JAK/STAT3通路影响结直肠癌SW480细胞株凋亡。

2.2 重楼单体在结直肠癌中的抗肿瘤作用机制

2.2.1 重楼皂苷 Polyphyllin A 国内彭鹏等^[13]认为Polyphyllin A呈浓度依赖性上调RKO和HRT18细胞中LC3-H表达,自噬体发生聚集,总AMPK、mTOR蛋白无明显变化,而磷酸化AMPK升高和磷酸化mTOR蛋白降低,分子对接分析提示Polyphyllin A与AMPK存在直接结合作用。

2.2.2 重楼皂苷 Polyphyllin I (Polyphyllin D) 重楼皂苷Polyphyllin I (Polyphyllin D)在多种结直肠癌细胞株中,主要通过诱导细胞凋亡起到肿瘤抑制作用,其他一些途径包括调控细胞周期,诱导自噬和抑制肿瘤迁徙和转移(表1)。

Siripuram等^[14]研究揭示Polyphyllin D和Polyphyllin II可抑制结直肠癌肿瘤DLD-1和HCT116细胞株,Polyphyllin D和Polyphyllin II显示出对细胞增殖的抑制和药物消除后的持续反应,分子通路研究表明其可能通过程序化细胞死亡途径产生作用。此外,对DLD-1细胞进行蛋白质组分析揭示了Polyphyllin D和Polyphyllin II差异调节的关键蛋白,包括一种下调的过氧化物酶体毒素-1(peroxiredoxin-1)和上调的延伸因子2(elongation factor-2, EF2)。

在Yu等^[15]研究中,Polyphyllin I可有效抑制HCT116细胞诱导自噬,其通过ROS依赖细胞死亡途径,而非PI3K/AKT/mTOR途径,也可通过调控细胞周期因子p21和cyclinB1诱导细胞G2/M周期骤停从而产生ROS诱导细胞死亡。但是Luo等^[16]研究在经过Polyphyllin I处理的SW480细胞中发现AKT/mTOR通路活性下调,ROS水平的增加导致自噬和细胞凋亡,另外,抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)可降低ROS水平起到反作用。You等^[17]研究表明Polyphyllin I可通过干扰Ca²⁺转运下调线粒体膜电位,诱导ROS水平升高和线粒体中Bax基因表达的上调以及Bcl-2基因表达的下调,同时增加Caspase-3裂解活动的产生。类似的,国内罗吉等^[18]研究也表明Polyphyllin I可抑制HCT116细胞生长,诱导HCT116细胞凋亡,且其诱导细胞凋亡的机制可能与其降低线粒体途径相关的细胞凋亡因子Bcl-2表达,上调Bax表达,并上调线粒体通路下游的Caspase-3蛋白相关。任宇亮等^[19]研究认为与对照组比较,Polyphyllin I可使得结直肠癌RKO和HRT-18细胞凋亡率显著增加,凋亡蛋白Caspase-3和Caspase-8蛋白前体的表达降低,PARP聚合酶切割增加;同时使得自噬相关蛋白LC3 II的表达水平明显增加,并且促进自噬体的形成,使得YAP蛋白的表达明显降低,并且磷酸化LATS1、YAP的表达明显升高,过表达YAP能显著拮抗Polyphyllin I对结直肠癌细胞的凋亡自噬活化作用和增殖抑制作用。

在对化疗耐药方面, Polyphyllin I 对 SW480、LoVo 细胞株及其耐奥沙利铂细胞的半数抑制值 IC50 值相似, 结果显示 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平升高, 证实 Polyphyllin I 能够促进结肠癌细胞及其耐药细胞凋亡^[20]。在抑制肿瘤细胞迁徙和转移方面, Polyphyllin I 在 HCT 116 细胞株可通过抑制 FOXQ1 的表达, 来上调 E-cadherin 的表达和降低 Vimentin 的表达^[21]。

动物实验方面, 在昆明小鼠 H22 皮下瘤模型中, 腹腔注射 Polyphyllin I 可抑制肿瘤生长和腹水生成, 结合水凝胶递送系统可以更好地控制药物释放速率^[22]。

2.2.3 重楼皂苷 Polyphyllin II (Formosanin C) Lee 等^[23]研究表明 Formosanin C 通过磷脂酰丝氨酸的暴露、亚 G1 期细胞聚集、DNA 断裂和核形态改变等方式以时间和剂量依赖性诱导 HT-29 细胞凋亡, 其中凋亡信号通路包括 Caspase-2 的蛋白水解激活、线粒体膜电位的改变、Cytochrome C 和 Smac/DIABLO 蛋白的释放、Caspase-9 和 Caspase-3 的激活和 PARP 聚合酶的切割; 在细胞核观察到凋亡诱导因子的上调和细胞核内切酶 G 的表达, 线粒体中 Bax 和 Bak 基因表达的上调和 Bcl-XL 表达的下调; 使用 Caspase-2 抑制剂 Z-VDVAC 可使得 Formosanin C 诱导的线粒体膜电位改变减弱表明 Caspase-2 为线粒体的上游因子; 使用环孢霉素 A 和 Caspase-9 抑制剂 Z-LEHD 阻断 Formosanin C 诱导的凋亡途径表明线粒体和 Caspase-9 为 Formosanin C 诱导 HT-29 细胞凋亡的通路之一。

Li 等^[24]在 2022 年的研究提示 Polyphyllin II 通过诱导 G2/M 细胞周期骤停和凋亡以及保护性的自噬, 抑制结肠癌 HCT116 和 SW620 细胞株增殖。其中自噬途径与 PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制相关, 蛋白质印迹法结果提示可降低磷酸 Src (Tyr416)、磷酸-JAK2 (Tyr1007/1008)、磷酸-STAT3 (Tyr705) 和 STAT3 靶向分子的蛋白水平。反之, 过度表达的 STAT3 可减弱 Polyphyllin II 对 HCT116 细胞株的毒性, 动物实验方面, Polyphyllin II 也可抑制 HCT116 细胞株在裸鼠上的生长。

2.2.4 重楼皂苷 Polyphyllin VI Lin 等^[25]在 2019 年的研究表明重楼乙醇提取物可通过上调自噬标志物诱导结肠肿瘤细胞 DLD-1 细胞死亡, 而不是触发 p53 和 Caspase-3 依赖性细胞凋亡, 并且可通过联合伊立替康增强对 DLD-1 细胞的杀伤作用, 其中 Pennogenin 3-O-beta-chacotrioxide 和 Polyphyllin VI 为其中主要的活性成分。该团队在 2021 年的研究提示 Pennogenin 3-O-beta-chacotrioxide 和 Polyphyllin VI 等活性成分可抑制肠道中具核梭杆菌, 该细菌被认为可促进结肠肿瘤的生长。同时发现该细菌分泌的细胞外囊泡在结肠肿瘤细胞中可以促进线粒体融合以及细胞侵袭, 可减弱 Pennogenin 3-O-beta-chacotrioxide 和 Polyphyllin VI 对肿瘤的抑制作用^[26]。

2.2.5 重楼皂苷 Polyphyllin VII 与其他单体作用机制稍有不同, Polyphyllin VII 不单是通过诱导细胞凋亡起到肿瘤抑制作用, 在肿瘤迁徙和转移方面也起着重要作用(表 2)。

在 Song 等^[27]研究中 Polyphyllin VII 可显著抑制结肠肿瘤增殖并诱导细胞周期阻滞和凋亡, 通过影响多种蛋白质编码基因和非编码 RNA, 实现生物信息学分析表明 Polyphyllin VII 调节多种信号通路, 包括“从内质网到高尔基囊泡介导的转运”“cAMP 反应”“Ras 蛋白信号转导”“代谢途径”“MAPK 信号通路”, 以及“细胞周期”。蛋白质-蛋白质相互作用网络分析在结肠肿瘤揭示了一系列关键的 Polyphyllin VII 调节基因, 包括核糖核苷二磷酸还原酶亚基 M2, 染色体蛋白 4 结构的维持和 DNA 复制许可因子 MCM4。

在 Li 等^[28]2014 年的研究中, Polyphyllin VII 通过 Ras 信号通路抑制结肠肿瘤细胞 HT29 和 SW620 的生长, 其通过 G1 期细胞周期阻滞和 Caspase-3 依赖的凋亡途径诱导细胞凋亡, 同时通过下调 MEK1/2 和 ERK1/2 磷酸化干扰 MAPK 通路, 下调 AKT 和 GSK-3 β 磷酸化抑制 AKT 通路抑制肿瘤细胞的生长。在结肠炎相关结肠肿瘤模型 (colitis associated colorectal cancer, CACC) 小鼠中给予 Polyphyllin VII 能保护小肠免受由 1,2-二甲基胍 (1,2-

表 1 Polyphyllin I 在结肠直肠癌中抗肿瘤作用机制研究列表

作者	发表年份(年)	细胞株	调控机制	关键基因和蛋白
Siripuram 等 ^[14]	2022	DLD-1, HCT116	程序性细胞死亡	peroxiredoxin-1 ↓, EF2 ↑
Yu 等 ^[15]	2018	HCT 116	自噬, 细胞周期	p21 ↑, cyclinB1 ↑
Luo 等 ^[16]	2022	SW 480	自噬, 凋亡	AKT/mTOR ↓
You 等 ^[17]	2022	HT 29	凋亡	Bax ↑, Bcl-2 ↑
罗吉等 ^[18]	2018	HCT 116	凋亡	Bax ↑, Bcl-2 ↑, Caspase-3 ↑
任宇亮等 ^[19]	2022	RKO, HRT-18	自噬, 凋亡	p-Caspase-3 ↓, p-Caspase-8 ↓, LC3 II ↑, p-LATS1 ↑, YAP ↓
庞晓辉等 ^[20]	2017	SW480, LoVo, 耐奥沙利铂株	凋亡	Bax ↑, Caspase-3 ↑
罗燕等 ^[21]	2020	HCT 116	迁徙和转移	FOXQ1 ↓, E-cadherin ↑, Vimentin ↓

注: EF2, 延伸因子 2; AKT, 丝氨酸/苏氨酸激酶; mTOR, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; Bax, 兔抗人单克隆抗体; Bcl-2, B 淋巴细胞瘤-2; Caspase, 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; LC3 II, 人微管相关蛋白轻链 3 II; LATS1, 类大肿瘤抑制激酶 1; YAP, yes 相关蛋白; FOXQ1, 转录因子叉头框 Q1。

表2 Polyphyllin VII在结直肠癌中抗肿瘤作用机制研究列表

作者	发表年份(年)	细胞株或动物	调控机制	关键基因和蛋白
Song 等 ^[27]	2021	HCT116	细胞周期, 凋亡	NA
Li 等 ^[28]	2014	HT29, SW620	细胞周期, 凋亡	MEK1/2 ↓, ERK1/2 ↓, AKT ↓, GSK-3β ↓
张欣等 ^[29]	2016	SW 480	凋亡	Caspase-3 ↑, Bax ↑, p21 ↑, cyclin D1 ↓
陈鸣旺等 ^[30]	2019	结直肠癌小鼠模型	细胞周期, 凋亡	Wnt ↓
侯亚妮等 ^[31]	2022	HT29, LoVo	迁徙和转移	E-cadherin ↑, N-cadherin, MMP2, MMP9 ↓, p-Smad2, p-Smad3 ↓
张鸿飞等 ^[32]	2018	HCT116, SW620	迁徙和转移	E-cadherin ↑, N-cadherin ↓
Zhu 等 ^[33]	2022	NA	NA	CD44 ↓

注: NA, 未见具体描述; MEK1/2, 丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2; ERK1/2, 细胞外调节蛋白激酶 1/2; AKT, 丝氨酸/苏氨酸激酶; GSK-3β, 糖原合成酶激酶-3 β; Caspase, 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; Bax, 兔抗人单克隆抗体; Wnt, 无翼型 MMTV 整合点家族; MMP, 基质金属蛋白酶。

dimethylhydrazine, DMH) 和葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 引起的损伤或癌变。在裸鼠模型上, Polyphyllin VII 可抑制肿瘤的生长或促进肿瘤细胞的凋亡。张欣等^[29]认为 Polyphyllin VII 可明显抑制 SW480 细胞增殖, 并通过线粒体和死亡受体途径诱导其凋亡, 通过促进 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Bax 及 p21 的表达, 另外通过上调 p21, 抑制 Cdk-4、Cdk-6 与 Cyclin D1 周期调控蛋白的表达将细胞周期阻滞于 G1 期。陈鸣旺等^[30]通过动物实验证实 Polyphyllin VII 诱导肿瘤细胞凋亡, 治疗后 cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-8、cleaved-caspase-9 和 Bax 表达增加, 而 Bcl-2 则降低; 细胞周期相关蛋白 Cyclin D1、CDK-4、CDK-6 表达下降, p21 表达上调; Polyphyllin VII 干预治疗后检测治疗组的 TOP/FOP 比率降低, β-连环蛋白灰度值下降, 干细胞相关基因 OCT4、SOX2、c-Myc 和 TCF4 相关基因的表达下调, 表明 Polyphyllin VII 通过降低 Wnt 通路抑制因子的表达对结直肠癌有一定的治疗作用。

国内侯亚妮等^[31]认为重楼通过体外实验研究表现出了一定的抗癌活性, 其机制可能与 Polyphyllin VII 通过调控 PI3K、Akt 的磷酸化水平抑制结直肠癌细胞的增殖, 调控 Smad2、Smad3 磷酸化水平调控上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程, 从而抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭。另外, 张鸿飞等^[32]类似研究也表明 Polyphyllin VII 对结肠癌 HCT116 细胞和 SW620 细胞增殖、迁移、侵袭有一定的抑制作用, 呈明显剂量依赖性, 并影响 EMT 相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin 的表达。

Zhu 等^[33]研究表明 Polyphyllin VII 可下调结肠癌肿瘤细胞中 CD44 的表达, 同样被证实可抑制 CD44 阳性结肠癌肿瘤细胞。

3 展望

现代医学认为中药具有多成分、多靶点、多途径综合治疗的特点, 其能通过多基因、多信号通路有效抑制恶性肿瘤的发生发展。为了阐明中药的作用机制, 可以尝试提取其中单体, 在肿瘤细胞内或通过动物实验进行相关分子

机制的研究。在众多草本植物中, 重楼属于最为常见的抗癌中草药之一。中药重楼及其单体可以通过多种信号通路干预肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭, 肿瘤化疗敏感性和 EMT, 进而在结直肠癌中发挥作用, 可能成为潜在的新的治疗方法。但目前关于中药重楼单体对结直肠癌作用机制的研究仍需结合新的检测方法, 不断深入探索新的机制, 为结直肠癌的新药开发提供基础。

参考文献:

- [1] KUMAR S, SURESH PK, VIJAYABABU MR, et al. Anticancer effects of ethanolic neem leaf extract on prostate cancer cell line (PC-3)[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 105(1-2):246-250.
- [2] SHOEMAKER M, HAMILTON B, DAIRKEE SH, et al. In vitro anticancer activity of twelve Chinese medicinal herbs [J]. Phytother Res, 2005, 19(7):649-651.
- [3] 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版) 节选 (第一部分)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2018, 10(2):57-65.
- [4] 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.
- [5] WANG Y, ZHANG Y, ZHU Z, et al. Exploration of the correlation between the structure, hemolytic activity, and cytotoxicity of steroid saponins [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(7):2528-2532.
- [6] 宋立人, 洪恂, 丁绪亮. 重楼属植物. 现代中药学大辞典 (2001)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1619-1622.
- [7] RAVIKUMAR PR, HAMMESFAHR P, SIH CJ. Cytotoxic saponins from the Chinese herbal drug Yunnan Bai Yao [J]. J Pharm Sci, 1979, 68(7):900-903.
- [8] ZHANG T, LIU H, LIU XT, et al. Qualitative and quantitative analysis of steroidal saponins in crude extracts from Paris polyphylla var. yunnanensis and P. polyphylla var. chinensis by high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(1):114-124.
- [9] MAN S, GAO W, ZHANG Y, et al. Identification of chemical

- constituents in Rhizoma Paridis Saponins and their oral administration in rat plasma by UPLC/Q-TOF/MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25(6):712-719.
- [10] YAN LL, ZHANG YJ, GAO WY, et al. In vitro and in vivo anticancer activity of steroid saponins of Paris polyphylla var. yunnanensis [J]. *Exp Oncol*, 2009, 31(1):27-32.
- [11] 杨雪梅,杨焕芝,施敏,等.长柱重楼皂苷的抗肿瘤活性及急性毒性作用研究[J].*药物评价研究*, 2017, 40(7):904-910.
- [12] 滕文静,周超,曹晓靖,等.重楼皂苷影响 JAK/STAT3 通路诱导结直肠癌细胞凋亡 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(4):808-811.
- [13] 彭鹏,杨书胜,向雨晨,等.重楼皂苷 A 直接靶向活化 AMPK 诱导结直肠癌细胞自噬[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2021, 31(4):290-295.
- [14] SIRIPURAM R, BARTOLEK Z, PATIL K, et al. Disruption of Colorectal Cancer Network by Polyphyllins Reveals Pivotal Entities with Implications for Chemoimmunotherapy [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3):583.
- [15] 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.
- [16] LUO Q, JIA L, HUANG C, et al. Polyphyllin I Promotes Autophagic Cell Death and Apoptosis of Colon Cancer Cells via the ROS-Inhibited AKT/mTOR Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9368.
- [17] YOU LJ, GENG H, YANG XF, et al. The comparison analysis of polyphyllin I and its analogues induced apoptosis of colon and lung cancer cells via mitochondrial dysfunction [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 129(1):15-25.
- [18] 罗吉,罗燕,李勇敏,等.重楼皂苷 I 对结肠癌 HCT116 细胞凋亡及 Bax, Bcl-2, Caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):172-176.
- [19] 任宇亮,欧虹灵,吴慧袁,等.重楼皂苷 I 激活 Hippo 信号诱导结直肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*. (2022-11-03)[2023-04-13]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221103.1120.002.html>.
- [20] 庞晓辉,王朝杰,崔勇霞,等.重楼皂苷 I 对结肠癌耐奥沙利铂细胞株的毒性研究[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(8):865-868.
- [21] 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.
- [22] 张小力.重楼皂苷水凝胶抗肿瘤疗效评价[D].南京:南京中医药大学, 2021.
- [23] LEE JC, SU CL, CHEN LL, et al. Formosanin C-induced apoptosis requires activation of caspase -2 and change of mitochondrial membrane potential [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(3):503-513.
- [24] LI JK, SUN HT, JIANG XL, et al. Polyphyllin II Induces Protective Autophagy and Apoptosis via Inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 Signaling in Colorectal Cancer Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11890.
- [25] LIN LT, UEN WC, CHOONG CY, et al. Paris Polyphylla II Inhibits Colorectal Cancer Cells via Inducing Autophagy and Enhancing the Efficacy of Chemotherapeutic Drug Doxorubicin [J]. *Molecules*, 2019, 24(11):2102.
- [26] LIN LT, SHI YC, CHOONG CY, et al. The Fruits of Paris polyphylla Inhibit Colorectal Cancer Cell Migration Induced by Fusobacterium nucleatum-Derived Extracellular Vesicles [J]. *Molecules*, 2021, 26(13):4081.
- [27] SONG C, PAN B, YANG X, et al. Polyphyllin VII suppresses cell proliferation, the cell cycle and cell migration in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1):25.
- [28] LI Y, SUN Y, FAN L, et al. Paris saponin VII inhibits growth of colorectal cancer cells through Ras signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(2):150-157.
- [29] 张欣,陈霖霖,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.
- [30] 陈鸣旺,高舒影,刘海光,等.从 Wnt 通路抑制因子表观遗传修饰调控研究重楼皂苷 VII 抗结直肠癌机制[J].*中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(6):574-579.
- [31] 侯亚妮.基于 EMT 探讨重楼对结直肠癌细胞迁移和侵袭的作用机制[D].济南:山东中医药大学, 2022.
- [32] 张鸿飞.重楼皂苷 VII 抑制结肠癌细胞迁移和侵袭作用及机制研究[D].西安:中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [33] ZHU Y, FU F, WANG Z, et al. Polyphyllin VII is a Potential Drug Targeting CD44 Positive Colon Cancer Cells [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2022, 22(5):426-435.