

柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展

余刘勤¹, 贾爱梅², 宋永砚²

(川北医学院 1. 药学院, 2. 基础医学院, 四川省南充市 637000)

[关键词] 柴胡皂苷; 抗炎; 抗氧化; 降脂; 动脉粥样硬化

[摘要] 柴胡皂苷是中药柴胡的主要活性成分, 包括原生苷、同环双烯类、异环双烯类、齐墩果酸型和 Δ^{12} 齐墩果烷型等 5 种类型。柴胡皂苷具有强抗炎活性, 体内研究结果显示柴胡皂苷可有效缓解炎症性疾病, 降低促炎性细胞因子的表达, 主要通过抑制核因子 κ B 信号通路发挥抗炎作用。柴胡皂苷具有较强的抗氧化活性, 可显著降低氧自由基和脂质过氧化产物丙二醛的水平, 增强超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的活性。柴胡皂苷也具有降脂作用。基于柴胡皂苷在抗炎、抗氧化和降脂中的作用, 柴胡皂苷可望应用于动脉粥样硬化的防治。

[中图分类号] R96; R5

[文献标识码] A

Progress in the study of saikosaponins on anti-inflammation, anti-oxidation and lipid-lowering effects

YU Liuqin¹, JIA Aimei², SONG Yongyan²

(1. School of Pharmacy, 2. Basic Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] saikosaponins; anti-oxidation; anti-inflammation; lipid-lowering; atherosclerosis

[ABSTRACT] Saikosaponins are the main active ingredients of *Bupleurum chinense*, including five subtypes: protoglycoside, homoannular diene, heteroannular diene, oleanolic acid and Δ^{12} oleanane. Saikosaponins have strong anti-inflammatory activities. In vivo studies have shown that saikosaponins can effectively alleviate inflammatory diseases and reduce the expression of pro-inflammatory cytokines, mainly by inhibiting the nuclear factor- κ B signaling pathway. Saikosaponins have antioxidant activities. It can significantly reduce the levels of reactive oxygen species and malondialdehyde which is one of the lipid peroxidation products, and enhance the activities of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase. Saikosaponins may also have lipid-lowering effects. Based on the roles of saikosaponins in anti-inflammation, anti-oxidation and lipid-lowering effects, saikosaponins are expected to be used in the prevention and treatment of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是冠心病、中风以及外周血管病的主要病理基础。As 病变从动脉内膜开始, 先有脂质沉积形成脂质条纹, 进而动脉中层纤维增生及钙质沉积导致动脉壁增厚变硬, 一旦发展到血管腔狭窄, 血流受阻, 则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死^[1]。随着对 As 发病机制的深入研究, 普遍认为 As 的形成不是血浆脂质在血管内膜的简单沉积, 还伴随一种慢性炎症性过程^[2]。炎症参与了 As 的各个环节, 从脂质条纹开始, 到最终形成粥样斑块^[3-4]。脂质过氧化在 As 形

成中也有至关重要的作用^[5]。经氧化修饰的脂蛋白如氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)不能被脂蛋白受体所识别, 但可以被巨噬细胞作为内源性异物所吞噬, 形成泡沫细胞后在细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的介导下黏附于血管内膜是 As 发生的始动环节。普罗布考、异甘草素和野黄芩苷等药物或天然产物因其具有抗氧化活性而发挥抗 As 作用^[6-7]。本综述总结了近年来柴胡

[收稿日期] 2019-03-05

[修回日期] 2019-05-16

[基金项目] 南充市校企合作科研专项课题(NSMC20170403)

[作者简介] 余刘勤, 硕士研究生, 研究方向为心血管基础与临床药理学, E-mail 为 yuliuqin001@qq.com。通信作者宋永砚, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail 为 songyongyan2014@foxmail.com。

皂苷抗炎、抗氧化和降脂的相关研究,为其运用于As的防治提供理论依据。

1 柴胡皂苷的结构和性质

中药柴胡的化学成分复杂多样,主要有皂苷类、挥发油类、黄酮类和多糖类等。柴胡皂苷是从中药柴胡中经超声、回流等提取工艺分离到的一大类重要化合物,具有多种药理活性。迄今为止,已从柴胡中分离到150多种皂苷类化合物,其苷元均为齐墩果烷型衍生物。柴胡皂苷A和D是最早从柴胡中分离到的2种皂苷,已作为柴胡质量控制标准的主要指标。2015版《中国药典》规定中药柴胡中皂苷A和D的总含量不得低于0.3%。柴胡皂苷具有以下5种结构类型:I型是柴胡中的原生苷,其结构中含有13、28 β -环氧醚键,如柴胡皂苷A、C、D、E等;II型属于异环双烯类,如柴胡皂苷B1等;III型具有 Δ^{12} 齐墩果烷型结构,并且大多在C-11位被 α -OCH₃取代,如柴胡皂苷B3等;IV型具有同环双烯结构,被认为是原生苷的环氧醚键断裂并发生双键转移而形成的,如柴胡皂苷G;V型为齐墩果酸型衍生物。柴胡皂苷IV型和V型的数量较少。此外,柴胡皂苷中有相当一部分被酰基化修饰,如3"-O-乙酰基柴胡皂苷A、2",3"-二氧乙酰基柴胡皂苷B2等。柴胡皂苷酰基化修饰以单、双酰化修饰为主,参与酰化的有机酸有乙酸、丙二酸等^[8]。2017年,Wang等^[9]通过液相色谱-质谱联用法鉴定出7种新的柴胡皂苷类化合物:柴胡皂苷X、柴胡皂苷Y-1、柴胡皂苷Y-2、23-O-乙酰基柴胡皂苷B2、柴胡皂苷Z以及分子结构为C₄₆H₇₈O₁₄的2种柴胡皂苷差向异构体。

2 柴胡皂苷的抗炎作用

柴胡皂苷具有强抗炎活性,主要表现在其抑制促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-6的表达,增强抗炎性细胞因子转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和IL-10的表达,缓解炎症性疾病如结肠炎、子宫内膜炎和肝炎等。柴胡皂苷的抗炎机制主要是抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路。其次,丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)信号通路和哺乳动物雷帕霉素靶

蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路可能也参与了柴胡皂苷的抗炎作用。

2.1 体外研究

通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理建立小鼠巨噬细胞的炎症模型,发现柴胡皂苷能显著抑制促炎性细胞因子的产生^[10-13]。Zhu等^[10]采用LPS刺激建立小鼠巨噬细胞RAW 264.7的炎症模型,发现柴胡皂苷A处理后促炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6显著降低,抗炎性细胞因子IL-10显著升高。在小鼠原代巨噬细胞中,Wei等^[11]发现柴胡皂苷A不仅显著抑制TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,还可抑制干扰素 β 和调节活化正常T细胞表达与分泌趋化因子的表达。除柴胡皂苷A外,Shin等^[13]和Lu等^[12]发现柴胡皂苷B2和D也可使TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达显著降低。Kim等^[14]以脂肪细胞为研究对象得到了相似的发现,即柴胡皂苷A显著降低TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达水平。在针对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)的研究中,Yang等^[15]采用ox-LDL诱导HUVEC的炎症模型,发现柴胡总皂苷显著降低TNF- α 和IL-6的表达水平,而Fu等^[16]报道在HUVEC细胞中柴胡皂苷A显著抑制TNF- α 和IL-8的产生,呈剂量依赖性。在小鼠小胶质细胞中,Park等^[17]发现柴胡皂苷B3、B4和D显著抑制TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,降低幅度达30%~70%。顺铂是临床上广泛使用的抗癌药,但具有肾毒性。Ma等^[18]以肾皮质近曲小管上皮细胞HK-2为研究对象,探讨柴胡皂苷D是否可以缓解顺铂所致的肾毒性,结果显示,柴胡皂苷D显著抑制TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达。

在As形成过程中,单核细胞穿过内皮间隙,在血管内膜下分化为巨噬细胞。巨噬细胞通过B类清道夫受体CD36大量吞噬ox-LDL形成泡沫细胞,堆积于内皮下形成脂质条纹,脂质条纹相互融合进而发展为As斑块。黏附分子在介导单核细胞-内皮细胞黏附方面起重要作用。ICAM-1和VCAM-1广泛分布于血管内皮细胞表面,大量研究证实这2个黏附分子直接参与了As的发生、发展^[19-20]。Yang等^[15]报道柴胡总皂苷能够显著抑制ox-LDL诱导的HUVEC凋亡,降低ICAM-1和VCAM-1的表达水平,提示柴胡皂苷可通过减少单核细胞对血管内皮细胞的黏附而发挥抗As作用。

2.2 体内研究

在体内研究中,绝大多数研究人员使用小鼠或大鼠建立炎症相关的疾病模型,探讨柴胡皂苷A和

D 对疾病的治疗作用以及对炎症的改善作用。Zhou 等^[21]通过灌胃葡聚糖硫酸钠诱导小鼠溃疡性结肠炎,发现柴胡皂苷 A 可显著缓解肠道炎症,TNF- α 和 IL-1 β 的血清水平显著降低,呈剂量依赖性。在 LPS 和 D-半乳糖胺诱导的小鼠肝损伤模型中,Zhu 等^[22]也有相似的发现,即柴胡皂苷 A 显著降低 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,并呈剂量依赖性。在 LPS 诱导的小鼠子宫内膜炎模型中,研究人员发现柴胡皂苷 A 不仅降低 TNF- α 和 IL-1 β ,IL-6 也显著降低^[23]。其他几项研究中,分别以急性脊髓损伤模型大鼠^[24]、癫痫模型大鼠^[25]、创伤性脑损伤模型大鼠^[26]、脓毒症模型大鼠^[27]为研究对象,一致报道柴胡皂苷 A 可显著降低 TNF- α 和 IL-6 的水平,并有效改善疾病症状。Zhou 等^[28]建立神经性疼痛大鼠模型,发现柴胡皂苷 A 显著降低脊髓中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-2 的含量,并显著改善疼痛症状。Wu 等^[29]在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导的大鼠肝纤维化模型中,发现柴胡皂苷 A 不仅显著抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达,而且增强抗炎细胞因子 TGF- β 1 和 IL-10 的表达。除柴胡皂苷 A 外,也有报道柴胡皂苷 D 可显著抑制炎症因子并改善疾病症状。Wang 等^[30]在呼吸机诱发的肺损伤模型大鼠中,发现柴胡皂苷 D 显著抑制促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白 2 的表达,增强抗炎细胞因子 TGF- β 1 和 IL-10 的表达。Dang 等^[31]在 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型中也发现柴胡皂苷 D 显著降低 TNF- α 和 IL-6 的表达水平。

2.3 抗炎机制

柴胡皂苷主要通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。另外,MAPK 信号通路、LXR α 信号通路和 mTOR 信号通路可能也参与了柴胡皂苷的抗炎过程。Park 等^[17]采用 LPS 诱导小鼠小胶质细胞的炎症模型,发现柴胡皂苷 B3、B4 和 D 均显著抑制 NF- κ B 的表达和激活,从而抑制炎症因子的产生。Wu 等^[29]通过注射 CCl₄ 诱导大鼠肝炎和肝纤维化,发现柴胡皂苷 A 显著抑制 NF- κ B 的磷酸化激活以及炎症因子的产生,肝脏炎症和纤维化也得到明显改善。其他几项体内外研究也报道柴胡皂苷 A 和 D 抑制 NF- κ B 的表达和磷酸化激活,并有效降低炎症因子的表达水平^[14,23-24,27,31]。MAPK 信号通路在柴胡皂苷的抗炎机制中也有重要作用。Mao 等^[26]在创伤性脑损伤大鼠模型中,发现柴胡皂苷 A 显著抑制 MAPK 信号通路。在其他几项研究中,研究人员观察到柴胡皂苷 A、B2 和 D 同时显著抑制 NF- κ B

信号通路和 MAPK 信号通路^[10,13,18,28]。在巨噬细胞 RAW264.7 中,Shin 等^[13]发现柴胡皂苷 B2 不仅显著抑制 NF- κ B 信号通路,也抑制 MAPK 通路中的 p38 和 ERK1/2 的磷酸化激活。LXR α 信号通路可能也参与了柴胡皂苷的抗炎过程。Wei 等^[11]采用 LPS 处理小鼠巨噬细胞诱导炎症,发现柴胡皂苷 A 显著抑制 NF- κ B 信号通路和炎症因子的产生,同时还观察到 LXR α 信号通路被显著激活,而 LXR α 基因敲除后柴胡皂苷 A 的抗炎效应消失,提示 LXR α 在柴胡皂苷 A 的抗炎过程中发挥重要作用。另外几项体内外研究^[16,21-22,32]也得到了相似的发现,即 LXR α 信号通路参与了柴胡皂苷 A 的抗炎过程。mTOR 信号通路和炎性小体 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein-3, NLRP3) 可能也参与了柴胡皂苷的抗炎过程。Ye 等^[25]采用戊四唑诱导大鼠癫痫模型,发现柴胡皂苷 A 通过抑制 mTOR 信号通路而抑制炎症因子的表达,mTOR 激活剂使柴胡皂苷 A 对炎症因子的下调作用消失。Du 等^[33]采用 LPS 诱导小鼠急性肺损伤,发现柴胡皂苷 A 处理后 NF- κ B 和 NLRP3 同时受到抑制。

3 柴胡皂苷的抗氧化作用

体内外研究结果显示,柴胡皂苷可显著降低氧自由基活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化产物丙二醛(malonaldehyde, MDA)的含量,显著升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶的活性。柴胡皂苷的抗氧化作用可能与核转录因子 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路的激活有关。

3.1 体外研究

在体外细胞实验中,Yang 等^[15]在氧化应激细胞模型中,发现柴胡皂苷能够显著降低脂质过氧化产物 MDA 的含量,升高 SOD 的活性。在 LPS 刺激建立的 HUVEC 细胞氧化应激模型中,柴胡皂苷 A 显著抑制 ROS 的产生,并呈剂量依赖性^[16]。Park 等^[17]采用 LPS 诱导小鼠小胶质细胞的炎症模型,发现柴胡皂苷 B3、B4 和 D 均显著降低 ROS 含量 30%~50%。在 CCl₄ 诱导的人肝细胞 HL-7702 氧化应激模型中,柴胡皂苷 D 处理显著升高 SOD 的活性,MDA 水平则显著降低^[34]。Zhang 等^[35]通过热处理建立 LLC-PK1 细胞的氧化应激模型,发现柴胡皂苷

D 预处理可显著升高 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性,并降低 MDA 的浓度。Lin 等^[36]采用 H₂O₂ 诱导神经细胞凋亡,发现柴胡皂苷 D 显著抑制 MDA 的产生,同时显著增强 SOD 的活性和总抗氧化能力。

3.2 体内研究

在体内实验中,Wu 等^[37]通过腹腔注射 CCl₄ 制备大鼠肝损伤模型,发现柴胡皂苷 A 处理后肝损害程度减低,血清 MDA 水平降低。在最近一项来自温州医科大学的研究^[38]中,研究人员用柴胡皂苷 A 干预治疗吸烟诱导的小鼠肺炎模型,结果显示肺组织中的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和 MDA 含量显著降低,抗氧化效应明显。Zhu 等^[22]采用 LPS 和 D-半乳糖胺处理建立小鼠肝损伤模型,柴胡皂苷 A 显著降低肝 MPO 和 MDA 的含量,肝功能指标也显著改善。郑金旭等^[39]采用博来霉素诱导小鼠肺纤维化,柴胡皂苷 D 干预后血清及肺组织中 MDA 含量较模型组显著降低,SOD 含量较模型组显著升高。何燕等^[40]采用腹腔注射二甲亚硝胺诱导大鼠肝纤维化,柴胡皂苷 D 预防给药后血清和肝组织 MDA 含量显著降低,肝 SOD 含量显著升高。在抗氧化的机理上,Nrf2 信号通路可能参与了柴胡皂苷的抗氧化作用。Wang 等^[23]采用 LPS 诱导小鼠子宫内膜炎,发现柴胡皂苷 A 处理后转录因子 Nrf2 的表达显著增强。

4 柴胡皂苷的降脂作用

血脂是指血液中的脂质成分,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇和磷脂等。高脂血症,包括高甘油三酯血症和高胆固醇血症,是公认的 As 危险因素。在高脂血症大鼠模型中,发现不同剂量的大柴胡汤均能显著降低 TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平,显著升高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平,作用效果呈剂量依赖性^[41]。Yamamoto 等^[42]报道柴胡皂苷 A 和 D 能显著降低高脂血症模型大鼠的血浆 TG 和 TC 水平,加速肝脏对胆固醇的转化和排泄。这些发现在 Wu 等^[37]的研究中被部分证实,研究人员使用 CCl₄ 腹腔注射制备肝损伤大鼠模型,发现柴胡皂苷 A 显著降低血浆 TG 和 TC 水平。最近,Liu 等^[43]采用柴胡皂苷 B1 和 B2 处理 HepG2 肝细胞,探讨这 2 种柴胡皂苷是否促进 HepG2 细胞吸收 HDL,结果显示柴胡皂苷

B2 可显著促进 HepG2 细胞吸收 HDL,提示柴胡皂苷 B2 可促进肝脏对血浆脂蛋白的清除。He 等^[44]报道柴胡皂苷 A 能够抑制 THP-1 单核细胞摄取 ox-LDL,减少泡沫细胞的形成,进一步研究发现柴胡皂苷 A 通过上调 LXR α 、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)和 ABCG1 等促进胆固醇转化排泄的蛋白质表达,下调 B 类清道夫受体如 CD36 等促进胆固醇吞噬和泡沫细胞形成的蛋白质表达而发挥作用^[11,44]。

5 展望

随着研究的不断深入,柴胡皂苷降血脂,尤其是抗炎和抗氧化作用越来越受到人们的关注,有望成为新一代疗效好、持续稳定、毒副作用小的 As 治疗药物。但是,目前大多数研究还停留在细胞实验水平和动物实验,临床研究有待进一步加强。另外,柴胡皂苷各组分的提取工艺、分离纯化和理化性质研究也需要大力开展。总之,将柴胡皂苷开发成 As 治疗药物还需要各国科学家共同努力,以及多学科、多中心的通力合作。

[参考文献]

- [1] Ternushchak TM, Tovt-Korshynska MI. Dyslipidemia as risk factor of atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Wiad Lek, 2019, 72 (4): 617-621.
- [2] Ditaranto R, Vitale G, Lorenzini M, et al. The complex interplay between fitness, genetics, lifestyle, and inflammation in the pathogenesis of coronary atherosclerosis: lessons from the amazon rainforest [J]. Eur Heart J Suppl, 2019, 21(Suppl B): B76-B79.
- [3] Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 98-108.
- [4] Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk [J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34 (4): 418-423.
- [5] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(11): 42.
- [6] Mo J, Yang R, Li F, et al. Scutellarin protects against vascular endothelial dysfunction and prevents atherosclerosis via antioxidation [J]. Phytomedicine, 2018, 42: 66-74.
- [7] Du F, Gesang Q, Cao J, et al. Isoliquiritigenin attenuates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): E1932.

- [8] Liu G, Zhang Z, Lv X, et al. Localization of malonyl and acetyl on substituted saikosaponins according to the full-scan mass spectra and the fragmentation of sodium-adduct ions in the positive mode[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2019, 33(9): 883-893.
- [9] Wang YY, Guo Q, Cheng ZB, et al. New saikosaponins from the roots of *bupleurum chinense* [J]. *Phytochem Lett*, 2017, 21: 183-189.
- [10] Zhu J, Luo C, Wang P, et al. Saikosaponin a mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [11] Wei Z, Wang J, Shi M, et al. Saikosaponin a inhibits LPS-induced inflammatory response by inducing liver X receptor alpha activation in primary mouse macrophages [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 48995-49007.
- [12] Lu CN, Yuan ZG, Zhang XL, et al. Saikosaponin a and its epimer saikosaponin d exhibit anti-inflammatory activity by suppressing activation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 121-126.
- [13] Shin JS, Im HT, Lee KT. Saikosaponin B2 suppresses inflammatory responses through IKK/I κ B α /NF- κ B signaling inactivation in LPS-induced RAW 264.7 macrophages [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 342-353.
- [14] Kim SO, Park JY, Jeon SY, et al. Saikosaponin a, an active compound of *radix bupleuri*, attenuates inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes via ERK/NF- κ B signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(4): 1126-1132.
- [15] Yang L, Liu J, Qi G. Mechanism of the effect of saikosaponin on atherosclerosis in vitro is based on the MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8868-8874.
- [16] Fu Y, Hu X, Cao Y, et al. Saikosaponin a inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 777-785.
- [17] Park WH, Kang S, Piao Y, et al. Ethanol extract of *bupleurum falcatum* and saikosaponins inhibit neuroinflammation via inhibition of NF- κ B [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 37-44.
- [18] Ma X, Dang C, Kang H, et al. Saikosaponin-D reduces cisplatin-induced nephrotoxicity by repressing ROS-mediated activation of MAPK and NF- κ B signalling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 399-408.
- [19] Santos JCD, Cruz MS, Bortolin RH, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73: e203.
- [20] Fu Z, Zhou E, Wang X, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced microparticles promote endothelial monocyte adhesion via intercellular adhesion molecule 1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(5): C567-C574.
- [21] Zhou F, Wang N, Yang L, et al. Saikosaponin A protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 454-458.
- [22] Zhu Y, Chen X, Rao X, et al. Saikosaponin a ameliorates lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced liver injury via activating LXR α [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 131-137.
- [23] Wang J, Wang W, Pang Y. Saikosaponin a inhibits LPS-induced endometritis in mice through activating Nrf2 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1508-1514.
- [24] 朱双龙, 段会全, 刘英富, 等. 柴胡皂苷 A 对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用与机制研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 31(7): 825-829.
- [25] Ye M, Bi YF, Ding L, et al. Saikosaponin a functions as anti-epileptic effect in pentylenetetrazol induced rats through inhibiting mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 281-287.
- [26] Mao X, Miao G, Tao X, et al. Saikosaponin a protects TBI rats after controlled cortical impact and the underlying mechanism [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 133-141.
- [27] Zhao H, Li S, Zhang H, et al. Saikosaponin a protects against experimental sepsis via inhibition of NOD2-mediated NF- κ B activation[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 823-827.
- [28] Zhou X, Cheng H, Xu D, et al. Attenuation of neuropathic pain by saikosaponin a in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(11): 2136-2142.
- [29] Wu SJ, Tam KW, Tsai YH, et al. Curcumin and saikosaponin a inhibit chemical-induced liver inflammation and fibrosis in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(1): 99-111.
- [30] Wang HW, Liu M, Zhong TD, et al. Saikosaponin-d attenuates ventilator-induced lung injury in rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15137-15145.
- [31] Dang SS, Wang BF, Cheng YA, et al. Inhibitory effects of saikosaponin-d on CCl₄-induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 557-563.
- [32] Gao H, Song Y, Li D, et al. Saikosaponin a inhibits IL-1 β -induced inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocytes by activating LXR α [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88941-88950.
- [33] Du ZA, Sun MN, Hu ZS. Saikosaponin a ameliorates

- LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 193-198.
- [34] Lin L, Que R, Shen Y, et al. Saikosaponin D alleviates carbontetrachloride induced acute hepatocellular injury by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation in the HL-7702 cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7939-7946.
- [35] Zhang BZ, Guo XT, Chen JW, et al. Saikosaponin-D attenuates heat stress-induced oxidative damage in LLC-PK1 cells by increasing the expression of anti-oxidant enzymes and HSP72 [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42 (5): 1261-1277.
- [36] Lin X, Wu S, Wang Q, et al. Saikosaponin-D reduces H₂O₂-induced PC12 cell apoptosis by removing ROS and blocking MAPK-dependent oxidative damage [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(8): 1365-1375.
- [37] Wu SJ, Lin YH, Chu CC, et al. Curcumin or saikosaponin a improves hepatic antioxidant capacity and protects against CCl₄-induced liver injury in rats[J]. *J Med Food*, 2008, 11(2): 224-229.
- [38] Chen RJ, Guo XY, Cheng BH, et al. Saikosaponin a inhibits cigarette smoke-induced oxidant stress and inflammatory responses by activation of Nrf2[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1297-1303.
- [39] 郑金旭, 卢坤琴, 夏德刚, 等. 柴胡皂甙 D 对博来霉素诱导肺纤维化小鼠的治疗作用及机制研究[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(12): 808-812.
- [40] 何燕, 胡志峰, 李平, 等. 柴胡皂苷 D 抗肝纤维化大鼠脂质过氧化作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(8): 915-919.
- [41] 常一川, 王凤荣. 大柴胡汤干预高脂高胆固醇大鼠模型量效关系研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4): 37-39.
- [42] Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Structure and action of saikosaponins isolated from *bupleurum falcatum* L. II. Metabolic actions of saikosaponins, especially a plasma cholesterol-lowering action [J]. *Arzneimittel-Forsch*, 1975, 25(8): 1240-1243.
- [43] Liu S, Tan Z, Li P, et al. HepG2 cells biospecific extraction and HPLC-ESI-MS analysis for screening potential antiatherosclerotic active components in *bupeuri radix* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 121: 56-62.
- [44] He D, Wang H, Xu L, et al. Saikosaponin-a attenuates oxidized LDL uptake and prompts cholesterol efflux in THP-1 cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6): 510-518.
- (此文编辑 曾学清)