

毕佳佳,周 强,张 培. 四大怀药化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 江苏农业科学,2018,46(20):1-7.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.20.001

四大怀药化学成分及抗肿瘤作用研究进展

毕佳佳,周 强,张 培

(新乡医学院生命科学技术学院,河南新乡 453003)

摘要:四大怀药即怀山药、怀地黄、怀牛膝、怀菊花,均是我国传统的道地药材,具有抗菌消炎、抗病毒、抗衰老等多种功效。现代药理学研究表明,四大怀药中的部分化学成分还具有抗肿瘤生物活性。与放化疗等传统治疗肿瘤的手段相比,四大怀药因药食同源、绿色天然而在预防及治疗肿瘤中具有巨大潜能。因此,对四大怀药的化学成分和抗肿瘤作用及机制进行系统综述,以期对四大怀药在抗肿瘤方面的深入研究和开发利用提供理论依据。

关键词:四大怀药;化学成分;抗肿瘤;分子机制;多糖

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)20-0001-07

产于河南古怀庆即现今焦作一带的四大怀药是我国传统的道地药材,在最早的药理学经典《神农本草经》中便被列为上品,而今更是享誉中外。四大怀药分别为怀山药、怀地黄、怀牛膝、怀菊花。怀山药为薯蓣科植物薯蓣(*Dioscorea opposita* Thunb.)的块茎,具有健脾益胃、滋肾益精等功效。怀山药位居四大怀药之首,其最好的品系属铁棍山药,与长白山人参齐名。怀地黄为玄参科植物怀地黄(*Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis*)的新鲜或干燥根茎,具有滋阴清热,补血止血的作用。怀牛膝为苋科草本植物牛膝属牛膝(*Achyranthes bidentata* Blume.)的干燥根,有强筋骨、补肝肾、活血化痰、祛湿利尿等攻补兼具的功效。怀菊花为菊科植物菊(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)的干燥头状花序,具有清热解毒、清肝明目等功效。现代药理学研究表明,除具有上述功效外,四大怀药中的部分化学成分还具有抗肿瘤生物活性。本文对有关四大怀药的文献资料进行系统整理,简要概述其主要化学成分,并总结归纳其抗肿瘤作用及机制,以挖掘四大怀药预防和治理肿瘤的巨大潜能,为四大怀药在抗肿瘤方面的进一步开发研究和临床应用提供参考。

1 四大怀药的化学成分

1.1 怀山药的化学成分

怀山药素有怀参之称,具有极高的药食同用价值。目前已报道的怀山药的主要化学成分包括多糖、多酚类化合物、甾醇类化合物等。

1.1.1 多糖 怀山药多糖是公认的怀山药中最重要的天然有效成分之一。然而,由于提取方法不同,目前报道的怀山药多糖的组成结构各异。如 Fan 等通过酸提取和乙醇沉淀得到的怀山药多糖 DOTP-80 主要由甘露糖和葡萄糖组成^[1]。Yang 等通过热水提取法得到了分子量为 1.66×10^4 的怀山药多糖,其单糖由 β -1,3-葡萄糖、 α -1-半乳糖、 α -1,6-

半乳糖组成,葡萄糖和半乳糖的摩尔比为 1.52:1^[2]。Zhao 等用水提取怀山药根部多糖,得到了分子量为 4.20×10^4 的多糖 YP-1,该多糖由葡萄糖、甘露糖、半乳糖以摩尔比为 1:0.37:0.11 组成,其中主链是(1→3)连接的 α -D-吡喃葡萄糖残基,在 O-6 位有(1→2)连接的 α -D-吡喃甘露糖残基和 β -D-吡喃半乳糖残基组成的支链^[3]。

1.1.2 多酚类化合物 多酚类化合物是分子结构中具有多个酚性羟基成分的总称,包括黄酮类、单宁类、酚酸类以及花色苷类等,具有抗氧化、抗癌等作用。Yang 等从怀山药中分离出 19 种酚类化合物,包括 8 种二氢类化合物[3,5-二羟基-4-甲氧基联苳(1)、3,3',5-三羟基-2'-甲氧基联苳(2)、山药素Ⅲ(3)、山药素Ⅳ(4)、3,4',5-三羟基-3'-甲氧基联苳(5)、2',3,5-三羟基联苳(6)、2',4-二羟基-3,5-二甲氧基联苳(7)、3,4-二甲氧基-2'-羟基联苳(8)]、5 种二芳基庚烷[(1E,4E,6E)-1,7-双(4-羟基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮(9)、(4E,6E)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基苯基)-4,6-庚二烯-3-酮(10)、(4E,6E)-1,7-双(4-羟基苯基)-4,6-庚二烯-3-酮(11)、(3R,5R)-3,5-二羟基-1,7-双(4-羟基苯基)-3,5-庚二醇(12)、(3R,5R)-1,7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,5-庚二醇(13)]、3 种菲类[3,5-二甲氧基-2,7-菲二醇(14)、赫西西酚(15)、9,10-二氢-7-甲氧基-2,5-菲二醇(16)]、2 种二恶庚英[10,11-二氢二苯并[b,f]恶庚英-2,4-二醇(17)、10,11-二氢-4-甲氧基-二苯并[b,f]恶庚英-2-醇(18)以及芹菜素(19)]^[4]。从怀山药中分离得到的多酚类化合物结构见图 1。

1.1.3 甾醇类化合物 植物甾醇具有很强的生理活性,被科学家们誉为“生命的钥匙”。牛建平等从怀山药中提取分离出 41 种有机成分,其中甾醇类化合物含量最高,包括 β -谷甾醇、麦角甾醇、豆甾烯-3 β -醇、麦角甾三烯-3 β -醇、3 α -甲氧基-5 α -胆甾-6-酮、谷甾醇乙酸酯、(3 β ,5 α)-14-甲基-麦角甾-8-烯-3-醇、3 β -24-亚丙基胆甾-5-烯-3-醇、4-豆甾烯-3-酮^[5]。白冰等从怀山药中分离到 7-羰基- β -谷甾醇和 β -谷甾醇醋酸酯^[6-7]。

1.1.4 其他化学成分 怀山药中还含有腺苷、尿囊素、黄酮、

收稿日期:2017-05-26

基金项目:国家自然科学基金(编号:81402416)。

作者简介:毕佳佳(1985—),女,河南新乡人,博士,讲师,主要从事肿瘤基础研究。E-mail:bjiajia2006@126.com。

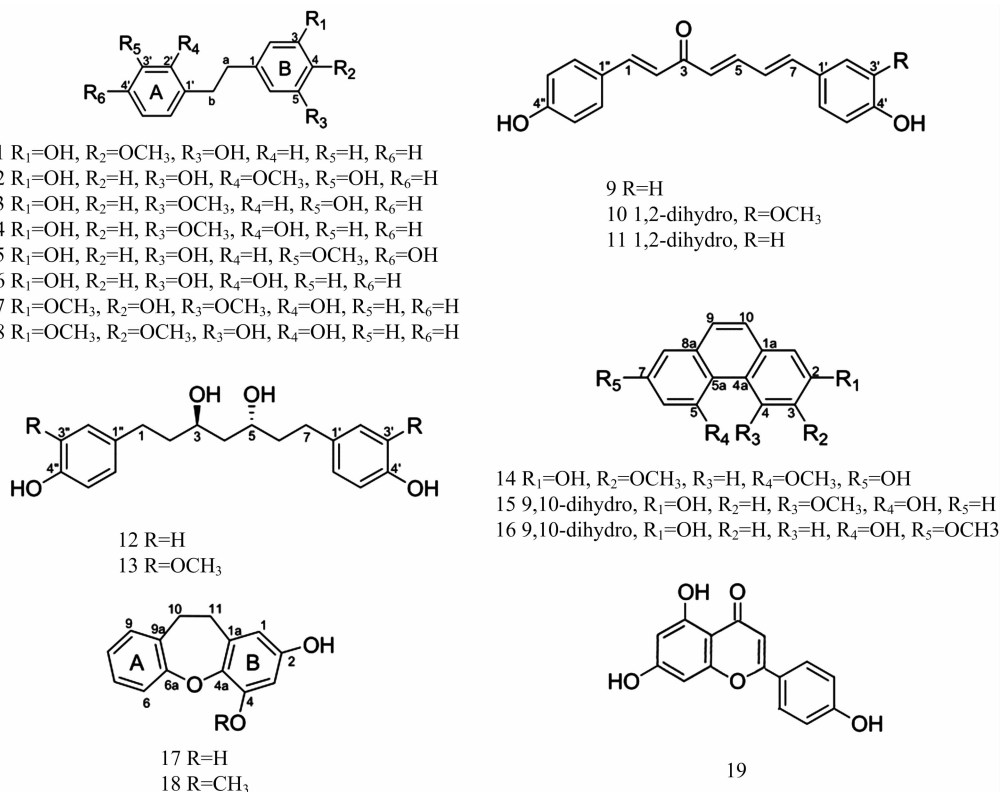


图1 怀山药中多酚类化合物结构

四氢异喹啉、盐酸多巴胺、多种维生素、微量元素和氨基酸等化学成分。

1.2 怀地黄的化学成分

全国各省均有地黄种植,但以怀地黄药效最佳。在同等剂量下,怀地黄的药效是他地产地黄的 3 倍甚至 10 倍以上。怀地黄药效发挥的主要物质基础是糖类和苷类等化学成分。

1.2.1 糖类 目前已报道的从怀地黄中提取的糖类包括单糖(葡萄糖、半乳糖、果糖)、低聚糖(蔗糖、棉子糖、甘露三糖、水苏糖、毛蕊糖)、多糖(地黄多糖 a、地黄多糖 b)^[8-10]。鲜地黄根中水苏糖含量最高,达总糖的 64.9%,而在干地黄中达地黄干质量的 30% 左右^[11]。

1.2.2 苷类 苷类是怀地黄的主要成分,包括环烯醚萜苷、腺苷、胡萝卜甾醇、1-乙基- β -D-半乳糖苷等,其中以环烯醚萜苷为主。目前,在怀地黄中分离得到的环烯醚萜类化合物有梓醇(1)、桃叶珊瑚苷(2)、益母草苷(3)、密力特苷(4)、地黄苷 A、B、C、D (5~8)、胡萝卜苷(9)、毛蕊花糖苷(10)、氯化臭蚁醛苷、2'-乙酰基毛蕊花糖苷等 30 多种^[12-14],其中梓醇含量最高,已作为地黄的质量评价标准。从怀地黄中分离得到的部分环烯醚萜苷结构见图 2。

1.2.3 其他化学成分 除上述成分外,怀地黄中还含有 20 多种氨基酸、微量元素及苯甲酸、辛酸、苯乙酸、壬酸等多种有机酸。

1.3 怀牛膝的化学成分

作为抗肿瘤药方中的 1 味常用中药,怀牛膝发挥作用的物质基础主要是多糖、皂苷类、甾酮类化合物。

1.3.1 多糖 李根林等曾测量了不同产地牛膝中多糖的含量,其中产于河南焦作的怀牛膝多糖含量最高^[15]。怀牛膝多糖为均一多糖,相对分子质量为 1 300~1 400,由果糖和葡萄

糖以 8:1 组成^[16]。

1.3.2 皂苷类化合物 从怀牛膝中分离得到的皂苷种类繁多,其中以齐墩果酸为苷元的五环三萜皂苷类化合物为主,是怀牛膝的主要活性成分。Mitaine - Offer 等从牛膝中分离得到二尺皂苷 I (Bidentatoside I) (1)、二尺皂苷 II (Bidentatoside II) (2)^[17]。Wei 等从牛膝中分离到牛膝皂苷 C (3)、竹节参苷 IV (4)^[18]。王广树等在 2004 年、2005 年先后从怀牛膝中分离得到牛膝皂苷 I (5)、牛膝皂苷 II (6)、牛膝皂苷 III (7)、牛膝皂苷 IV (8)^[19-20]。2005 年祈乃喜等从怀牛膝根中分离得到齐墩果酸-3-O- β -D-葡萄糖醛酸苷(9)、竹节参苷 IV a (10)、竹节参苷 IV a 甲酯(11)、竹节参苷 IV a 丁酯(12)、28-去葡萄糖牛膝皂苷 D 甲酯(13)^[21]。Li 等分离得到牛膝皂苷 C 二甲酯(14)、牛膝皂苷 C 丁基二甲酯(15)、牛膝皂苷 D 三甲酯(16)、牛膝皂苷 E 二甲酯(17)、牛膝皂苷 E 丁基甲酯(18)、牛膝皂苷 E 三甲酯(19)、3-O- β -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃(1 \rightarrow 3)葡萄糖基-齐墩果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖酯(20)、地肤子皂苷(21)、牛膝皂苷 A 三甲酯(22)^[22]。贾淑萍等分离得到牛膝皂苷 E (23)、牛膝皂苷 A (24)^[23]。2007 年李娟等分离得到齐墩果酸(25)、3-O-(β -D 吡喃葡萄糖醛酸)-齐墩果酸 28-O-(β -D 吡喃葡萄糖)(26)、竹节参皂苷-1(27)、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷(28)、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷(29)、竹节参苷 IV a 乙酯(30)^[24]。鲁磊等分离得到竹节参苷 V (31)、竹节参苷 V 甲酯(32)、竹节参苷 V 丁酯(33)、姜状三七皂苷 R1(Zingibroside R1) (34)^[25]。从怀牛膝中分离得到的五环三萜类化合物的结构见图 3。

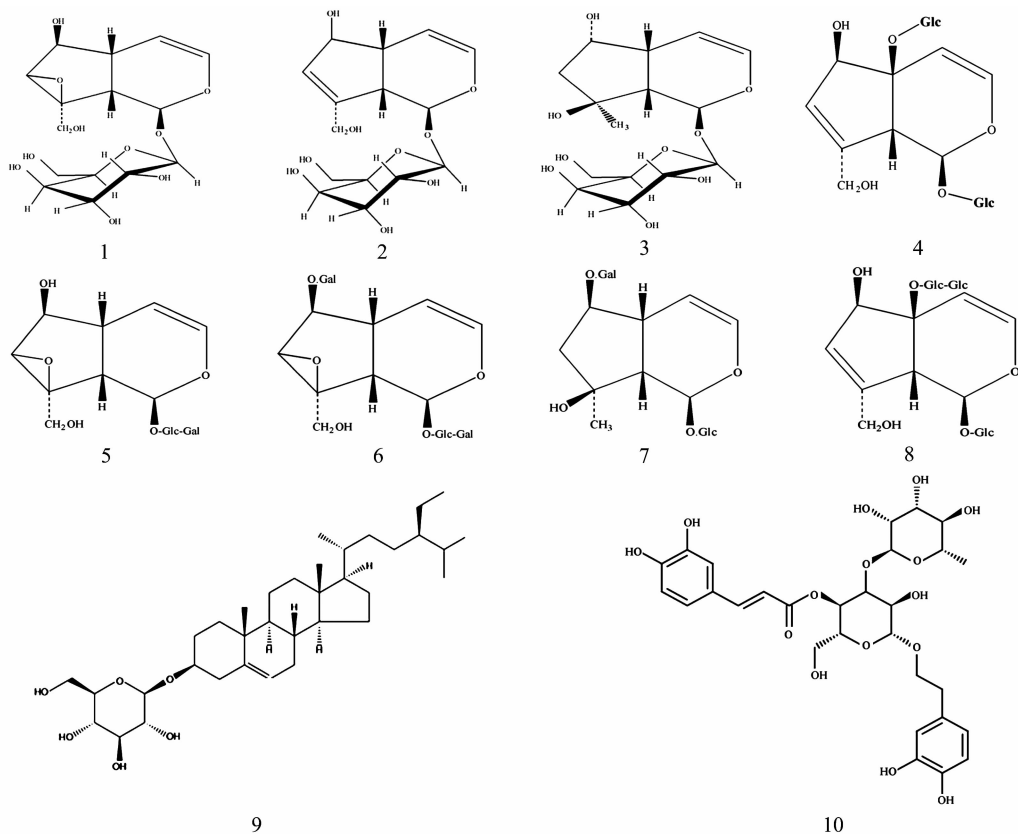
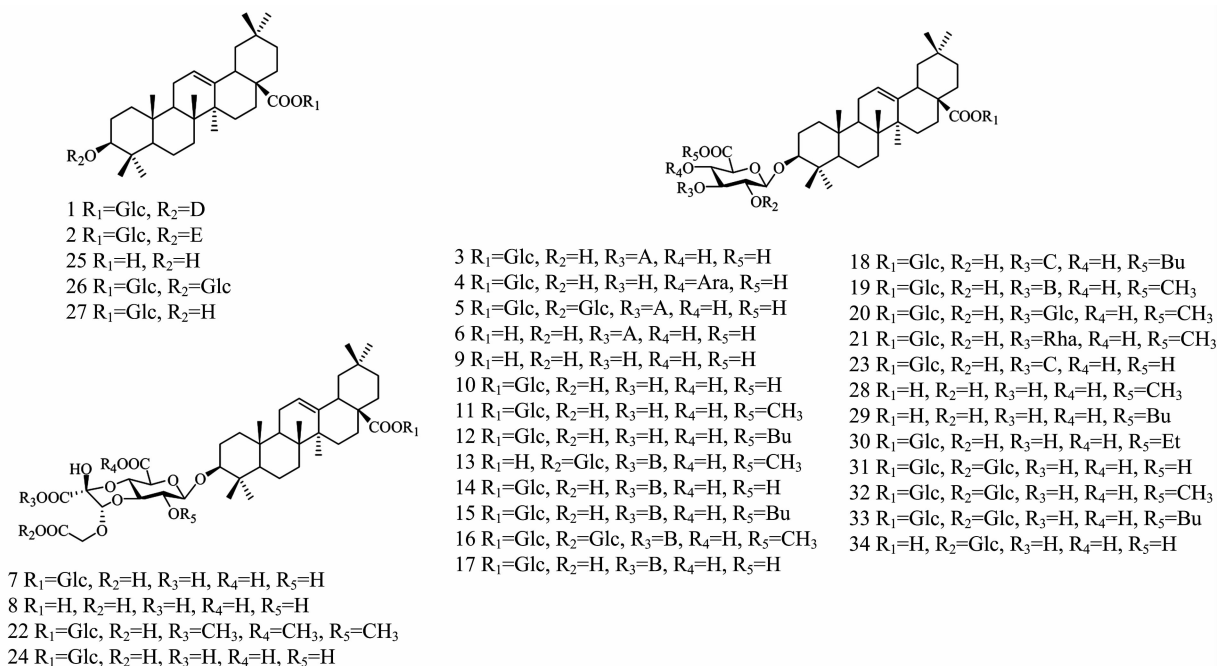


图2 怀地黄中部分环烯醚萜苷结构



Glc 表示葡萄糖; Ara 表示阿拉伯糖; Rha 表示鼠李糖

图3 怀牛膝中五环三萜类化合物结构

1.3.3 甾酮类化合物 汪涛等从怀牛膝根中分离得到 β -蜕皮甾酮(1)^[26]。祁乃喜等分离到牛膝甾酮(2)^[21]。Meng 等在 2005、2006 年先后从怀牛膝饮片中获得牛膝甾酮 A(3)、旌节花甾酮 D(4)、红苋甾酮(5)、水龙骨甾酮 B(6)、漏芦甾酮 B(7)^[27-28]。2006 年,林大专等分离到 1 种新的蜕皮甾酮类成分 $2\beta,3\beta,20\beta,22\alpha,25$ -五羟基-8,14-二烯-胆甾-6-酮(8)^[29]。2007 年,赵婉婷等从怀牛膝饮片中进一步分离到旌节花甾酮 A(9)、罗汉松甾酮 C(10)^[30];Li 等

分离到(20*R*,22*R*)- $2\beta,3\beta,20,22,26$ -五羟基-胆甾-7,12-二烯-6-酮(11)^[31]。2012 年,王秋红等在怀牛膝干燥根中分离到旌节花甾酮 C(12)^[32];同年,杨柳等分离到 25,26-二去氢坡那甾酮 A(13)^[33]。从怀牛膝中分离得到的甾酮类化合物的结构见图 4。

1.3.4 其他化学成分 怀牛膝中还含有挥发油类^[34]、甾醇类、酯类^[35]、尿囊素、氨基酸类^[26]、小蘖碱^[33]等化合物。

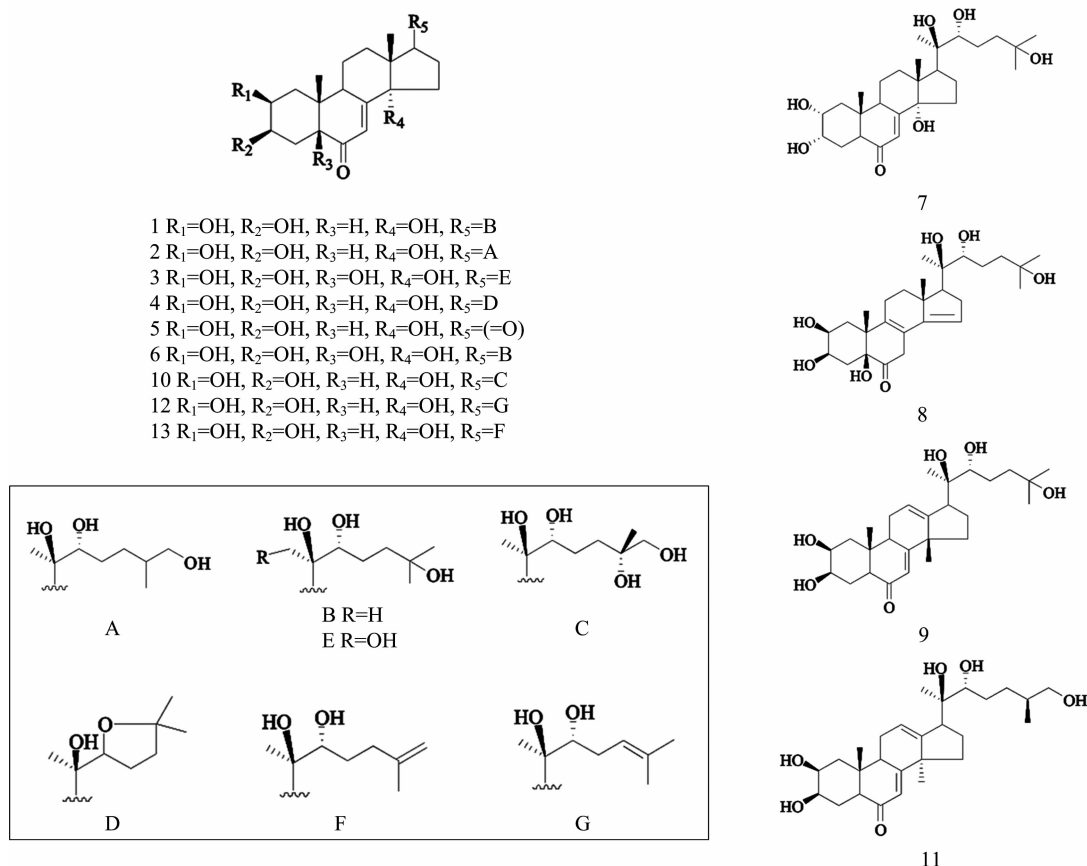


图4 怀牛膝中甾酮类化合物结构

1.4 怀菊花的化学成分

按照产地不同,菊花分为多个品系,如杭菊、亳菊、贡菊、滁菊、怀菊、祁菊、济菊等。其中,怀菊花是药用菊花的始祖^[36]。怀菊花的药用成分主要有多糖、挥发油和黄酮类化合物。

1.4.1 多糖 2013 年,范灵婧等通过水提法从怀菊花中分离到 2 种怀菊花多糖 CMJA0S1 和 CMJA0S2,其中 CMJA0S1 分子量为 7.80×10^4 ,由半乳糖、阿拉伯糖和葡萄糖以摩尔比为 $2.18:1.00:0.53$ 组成;CMJA0S2 分子量为 1.04×10^4 ,由半乳糖、阿拉伯糖、葡萄糖和甘露糖以摩尔比为 $1.39:1.00:0.84:0.55$ 组成^[37]。2015 年,Zheng 等通过水提法从怀菊花中获得 8 种多糖,分别为 CMJA0S1、CMJA0S2、CMJA1aS2、CMJA1aS3、CMJA1bS2、CMJA1bS3、CMJA2S2、CMJA2S3、CMJA0S2^[38-39]。其中,CMJA0S1 是一种分子量为 4.7×10^4 的中性阿拉伯半乳聚糖;CMJA0S2 的分子量为 6.5×10^3 ,是由半乳糖、葡萄糖、甘露糖和阿拉伯糖以摩尔比为 $4.1:3.3:1.0:2.3$ 组成的半乳甘露糖聚糖;CMJA1aS2、

CMJA1aS3、CMJA1bS2、CMJA1bS3、CMJA2S2 均属于鼠李半乳糖醛酸聚糖 I (rhamngalacturonan,简称 RG-I) 型果胶多糖,但分子量、半乳糖醛酸含量和支链糖基组成各不相同;CMJA2S3 分子量为 1.1×10^4 ,属于同型半乳糖醛酸聚糖 (homogalacturonan,简称 HG) 型果胶多糖。Zheng 等又通过碱提法从怀菊花中分离到多糖 JHB0S2,其分子量为 1.6×10^4 ,是由葡萄糖、木糖、阿拉伯糖、半乳糖以摩尔比为 $2.9:2.3:1.0:1.2$ 组成的木葡聚糖^[40]。

1.4.2 挥发油 怀菊花挥发油的主要成分为倍半萜、单萜类及其含氧衍生物,有较强的生物活性。黄保民等先后分析了怀菊花、怀小白菊的挥发油成分,分别鉴定出 45、75 种化合物,其含量均占挥发油总量的 80% 以上;其中,怀菊花中含量较多的成分为 β -水芹烯、对聚伞花烯、菊烯酮、1,8-桉油精、冰片、桉烯及菊蓝烃等,而怀小白菊中含量较多的成分为石竹烯、氧化石竹烯、 α -杜松醇、杜松脑等^[41-42]。

1.4.3 黄酮类化合物 2009 年,谢婷婷等首次从怀菊花中分离得到 10 种黄酮类化合物,分别为木犀草素(1)、芹菜素

(2)、金合欢素(3)、香叶木素(4)、木犀草素 7-O- β -D-葡萄糖苷(5)、芹菜素 7-O- β -D-葡萄糖苷(6)、金合欢素 7-O- β -D-葡萄糖苷(7)、金合欢素 7-O-(6"-O-乙酰基)- β -D-葡萄糖苷(8)、香叶木素 7-O- β -D-葡萄糖苷(9)、蒙花苷(10)^[43]。2015 年,李婷婷等比较了不同来源菊花总黄酮含量及其抗氧化活性,结果发现,怀菊花总黄酮含量达到 75 mg/g,仅次于滁菊和湖北麻城菊花,并且怀菊花具有较强的清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯基(DPPH)自由基和羟自由基的能力,而该能力与总黄酮含量相关^[44]。从怀菊花中分离得到的黄酮类化合物的结构见图 5。

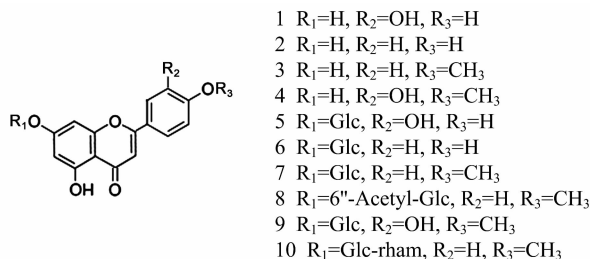


图5 怀菊花中黄酮类化合物结构

1.4.4 其他化合物 怀菊花中还含有绿原酸、氨基酸、胆碱、维生素、微量元素等物质。

2 四大怀药的抗肿瘤作用

近年来,对四大怀药的抗肿瘤作用研究较多,大量药理学试验证实,四大怀药中的主要活性成分多糖对多种癌细胞具有杀伤作用,黄酮和皂苷也有一定的抗肿瘤活性。四大怀药发挥抗肿瘤作用的机制主要是提高机体免疫力、抑制肿瘤细胞生长和促进肿瘤细胞凋亡,这与中医扶正祛邪的抗癌方针相一致。

2.1 提高机体免疫力

机体的免疫监视体系在防止肿瘤发生中起重要作用,当免疫力低下时免疫监视功能减弱,利于肿瘤的发生和转移。研究表明,怀山药多糖和怀地黄多糖均能增强环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数,并促进其溶血素和溶血空斑的形成,明显提高外周血 T 淋巴细胞比率^[45-46]。怀山药多糖和怀地黄多糖还能拮抗 D-半乳糖所致衰老小鼠免疫器官组织胸腺和脾脏的萎缩,增强免疫功能^[47-48]。马霞等发现,怀地黄多糖具有促进小鼠脾脏淋巴细胞增殖的作用,而怀山药-怀地黄对药多糖促淋巴细胞增殖的作用更是优于其单一中药^[49]。另外,怀山药多糖对鸡的免疫功能同样有增强作用^[50]。怀牛膝多糖也能促进雏鸡免疫器官发育,提高雏鸡体液免疫和细胞免疫水平^[51]。另有文献报道,200、300 mg/L 牛膝多糖能提高小鼠骨髓来源树突细胞的抗原呈递能力,增强树突细胞诱导的 T 淋巴细胞对食管癌细胞 EC9706 的杀伤活性^[52]。对金菊花的研究发现,菊花多糖可调节肠道淋巴细胞分泌肿瘤坏死因子- α 和 γ -干扰素,具有免疫调节作用^[53]。而怀菊花还能显著增加黄河鲤血清中补体 C 含量和白蛋白水平,通过改善肝脏功能促进机体核酸和蛋白质的合成,增强机体的物质代谢功能,提高机体免疫力^[54]。由此可见,四大怀药在提高机体免疫功能,增强抗肿瘤基本防线中起重要作用。

2.2 抑制肿瘤细胞生长

多项研究证实,四大怀药的有效化学成分对肿瘤细胞有细胞毒作用,能够抑制多种肿瘤细胞在体内外的生长。高启禹等研究发现,铁棍山药多糖在 500 μ g/mL 浓度下显著抑制人肝癌细胞 Hepa1-6 和大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞 PC12 的体外增殖^[55]。Liu 等研究发现,怀山药皮的水提物和怀山药肉相比有更强的体内抗肿瘤生长作用,这与其高含量的活性成分尿囊素、酚类、黄酮类化合物密切相关^[56]。贾绍华等通过体外试验证明,怀地黄中水苏糖能明显抑制人肝癌细胞 HepG-2 和人胃癌细胞 SGC-7901 的生长;体内试验证明,水苏糖可增强环磷酰胺的抑瘤作用^[57]。Gao 等分别报道怀地黄中的梓醇对人卵巢癌细胞 OVCAR-3、膀胱癌细胞 T24、乳腺癌细胞 MCF-7 的生长均有抑制作用^[58-60]。余上才等研究表明,牛膝多糖在高浓度即 2 μ g/mL 时对小鼠肉瘤细胞 S180 和人白血病细胞 K562 的增殖均有直接细胞毒作用,可与化疗药物环磷酰胺协同抗瘤^[61]。王一飞等研究表明,怀牛膝总皂甙同样具有体外抑制小鼠艾氏腹水癌细胞((ehrllich ascites carcinoma,简称 EAC)增殖,体内抑制小鼠肉瘤 180 腹水型(S180A)及肝癌实体瘤生长的作用^[62]。范灵婧等的研究显示,怀菊花多糖对人正常肝细胞株 LO2 不但没有细胞毒性,反而表现出促进 LO2 细胞生长的作用,但对胰腺癌细胞 PANC-1 具有明显抑制作用,抑制率接近 70% 且呈现浓度依赖性^[37]。

2.3 促进肿瘤细胞凋亡

目前,诱导肿瘤细胞凋亡是治疗癌症的主要策略。四大怀药诱导肿瘤细胞凋亡的机制主要集中在以下 2 个方面。

2.3.1 抑制肿瘤细胞增殖周期 细胞周期紊乱、增殖体系不受调控是肿瘤无限增殖的原因。杨林松等通过流式细胞仪分析发现,怀牛膝多糖处理能引起肺腺癌细胞 LTP- α -2 的 G2/M 期阻滞,抑制肺腺癌细胞周期,诱导其凋亡^[63]。另有研究表明,连续 15 d 低剂量怀牛膝多糖腹腔注射 C57BL/6 小鼠后,多数肺癌细胞 Lewis 停留在 G2/M 期^[64]。而对牛膝多糖影响食管癌细胞 EC9706 细胞周期的研究显示,随着牛膝多糖浓度的升高阻滞在 G0/G1 期的 EC9706 细胞显著增多,机制研究发现,牛膝多糖处理能提高细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21、p27 的基因表达,从而使细胞周期停滞^[65]。中药菊花挥发油中的萜烯类化合物被报道可以诱导癌细胞的凋亡,绿原酸同样具有显著的抗癌作用^[66]。

2.3.2 调控凋亡相关基因的表达或活化细胞因子 p53 是继 Rb 基因后的又一重要抑癌基因,在维持细胞正常生长、抑制恶性增殖中起关键作用。魏小龙等研究发现,0.1、0.5 g/L 地黄多糖在体外作用 12、24 h 能明显增加肺癌细胞 Lewis 中 p53 基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[67]。p53 促进细胞凋亡的机制之一是通过与 Bak 结合阻断 Bak 和 Bcl-2 的相互作用, Bcl-2 的调控与表达是细胞凋亡中的关键因素^[68]。董静等采用免疫组化法证实熟地黄多糖可抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤组织中 Bcl-2 蛋白的表达,进而诱导肿瘤细胞凋亡^[69]。冯婷等发现,牛膝多糖联合食管癌化疗药物 5-氟尿嘧啶能增强食管癌细胞 EC9706 中 Bax 的表达,降低 Bcl-2 基因表达,诱导食管癌细胞凋亡^[65]。肿瘤坏死因子- β 由 T 淋巴细胞产生,能在体内外杀死某些肿瘤细胞,或抑制肿瘤细胞增殖。

有研究报道,50、100 mg/kg 牛膝多糖腹腔注射能明显提高 S180 荷瘤小鼠脾细胞生成肿瘤坏死因子- β ^[61],诱导肿瘤细胞凋亡。

3 结束语

四大怀药作为我国著名的传统常用大宗中药材,毒副作用小、安全性高,在扶正固本、提高机体免疫力中起重要作用。尽管目前四大怀药的抗肿瘤作用及其相关机制已被报道,但在临床上仍常作为放化疗的辅助药物,其单独用于治疗癌症的临床试验鲜有报道,这可能与癌细胞种类及人体抵抗力不同等各方面因素有关,因此无法确定确切的用药剂量。另外,虽然四大怀药抗肿瘤的作用机制已日趋明朗,但仍不够全面深入。相信随着进一步的深入研究,四大怀药在预防和治疗肿瘤中的巨大潜在价值将被不断挖掘,应用前景广阔。

参考文献:

- [1] Fan Y J, He Q Y, Luo A S, et al. Characterization and antihyperglycemic activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb roots[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(3): 6391–6401.
- [2] Yang W F, Wang Y, Li X P, et al. Purification and structural characterization of Chinese yam polysaccharide and its activities[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 117: 1021–1027.
- [3] Zhao G H, Kan J Q, Li Z X, et al. Structural features and immunological activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb roots[J]. Carbohydrate Polymers, 2005, 61(2): 125–131.
- [4] Yang M H, Yoon K D, Chin Y W, et al. Phenolic compounds with radical scavenging and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory activities from *Dioscorea opposita* [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2009, 17(7): 2689–2694.
- [5] 牛建平, 孙瑞霞, 孙剑辉. 气相色谱-质谱法分析怀山药中的有机成分[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2007, 35(2): 122–125.
- [6] 白冰, 李明静, 王勇, 等. 怀山药化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 1272–1274.
- [7] 白冰, 刘绣华, 王勇, 等. 怀山药化学成分研究(Ⅱ)[J]. 化学研究, 2008, 19(3): 67–69.
- [8] Tomoda M, Miyamoto H, Shimizu N, et al. Characterization of two polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the root of *Rehmannia glutinosa* [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994, 42(3): 625–629.
- [9] Kitagawa I, Nishimura T, Furubayashi A, et al. On the constituents of rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. forma *hueichingensis* Hsiao [J]. Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1971, 91(5): 593–596.
- [10] Tomoda M, Kato S, Onuma M. Water-soluble constituents of *Rehmanniae Radix*. I. carbohydrates and acids of *Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis* [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1971, 19(7): 1455–1460.
- [11] Wang T X, Li J Y, Hu Z H. Morphogenesis and structural development of the root tuber of *Rehmannia glutinosa* cv. *hueichingensis* [J]. Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica, 2003, 23(7): 1217–1223.
- [12] 王宏洁, 刘婷, 梁爱华, 等. 鲜地黄化学成分的分离鉴定及活

- 性作用初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(1): 15–16.
- [13] 李更生, 王慧森, 刘明, 等. 地黄中环烯醚萜苷类化学成分的研究[J]. 中医研究, 2008, 21(5): 17–19.
- [14] 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1104–1108.
- [15] 李根林, 杜天信, 梁生旺. 怀牛膝中多糖含量的测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 6–7.
- [16] 陈晓明, 徐愿坚, 田庚元. 牛膝多糖的理化性质研究及结构确证[J]. 药学学报, 2005, 40(1): 32–35.
- [17] Mitaine-Offer A C, Marouf A, Hanquet B, et al. Two triterpene saponins from *Achyranthes bidentata* [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, 49(11): 1492–1494.
- [18] Wei H L, Li Y J, Chen J, et al. Triterpenoid saponins in roots of *Achyranthes bidentata* [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2012, 10(2): 98–101.
- [19] 王广树, 周小平, 杨晓虹, 等. 牛膝中酸性三萜皂苷成分的分离与鉴定[J]. 中国药物化学杂志, 2004, 14(1): 40–42.
- [20] 王广树, 丛登立, 杨锦竹, 等. 牛膝中三萜皂苷的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(4): 224–226.
- [21] 祈乃喜, 贾淑萍, 郝志芳, 等. 怀牛膝成分的分离与鉴定[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(3): 162–166.
- [22] Li J X, Hareyama T, Tezuka Y, et al. Five new oleanolic acid glycosides from *Achyranthes bidentata* with inhibitory activity on osteoclast formation[J]. Planta Medica, 2005, 71(7): 673–679.
- [23] 贾淑萍, 俞智勇, 郝志芳, 等. 怀牛膝根成分的分离与鉴定[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1244–1247.
- [24] 李娟, 毕志明, 肖雅洁, 等. 怀牛膝的三萜皂苷成分研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(3): 178–180.
- [25] 鲁磊, 冯锋, 柳文媛, 等. 怀牛膝成分的分离与鉴定[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(3): 202–204.
- [26] 汪涛, 崔书亚, 索有瑞, 等. 怀牛膝水溶性化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(7): 649–651.
- [27] Meng D L, Li X, Wang J H, et al. A new phytosterone from *Achyranthes bidentata* B1 [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2005, 7(2): 181–184.
- [28] 孟大利, 侯柏玲, 汪毅, 等. 中药牛膝中的植物甾酮类成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(9): 562–564.
- [29] 林大专, 王广树, 杨晓虹, 等. 牛膝中新蜕皮甾酮类成分的研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(17): 1295–1297.
- [30] 赵婉婷, 孟大利, 李锐, 等. 牛膝的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(4): 207–210.
- [31] Li X, Zhao W T, Meng D L, et al. A new phytosterone from the roots of *Achyranthes bidentata* [J]. Fitoterapia, 2007, 78(7/8): 607–608.
- [32] 王秋红, 杨柳, 姜海, 等. 怀牛膝中甾酮类成分的分离与鉴定[J]. 中医学报, 2012, 40(1): 69–71.
- [33] 杨柳, 姜海, 杨炳友, 等. 怀牛膝中化学成分的分离与鉴定[J]. 中医药信息, 2012, 29(1): 22–24.
- [34] 巢志茂, 何波, 尚尔金. 怀牛膝挥发油成分分析[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(4): 41–44.
- [35] 韦松, 梁鸿, 赵玉英, 等. 怀牛膝中化合物的分离鉴定[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(5): 293–295.
- [36] 王德群, 梁益敏, 刘守金. 中国药用菊花的品种演变[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(10): 584–587.

- [37] 范灵婧,倪鑫炎,吴纯洁,等. 菊花多糖的结构特征及其对 NF- κ B 和肿瘤细胞的活性研究[J]. 中草药,2013,44(17):2364-2371.
- [38] Zheng C P, Dong Q, Chen H J, et al. Structural characterization of a polysaccharide from *Chrysanthemum morifolium* flowers and its antioxidant activity[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 130:113-121.
- [39] 郑昌平. 菊花多糖的分离纯化、结构鉴定及其生物活性研究[D]. 南昌:南昌大学,2015:10-57.
- [40] Zheng C P, Dong Q, Du Z Y, et al. Structural elucidation of a polysaccharide from *Chrysanthemum morifolium* flowers with anti-angiogenic activity [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 79:674-680.
- [41] 黄保民,王 蕾. 怀菊花挥发油的化学成分研究[J]. 中药材, 1997,20(3):144-145.
- [42] 王 莹,杨秀伟. 不同炮制品怀小白菊挥发油成分的 GC-MS 分析[J]. 中国中药杂志,2006,31(6):456-459.
- [43] 谢婷婷,袁 丹,田慧芳,等. 怀菊花化学成分的研究[J]. 中国药物化学杂志,2009,19(4):276-279.
- [44] 李婷婷,易超凡. 不同来源菊花总黄酮含量及其抗氧化活性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(5):72-74.
- [45] 苗明三. 怀山药多糖对小鼠免疫功能的增强作用[J]. 中药药理与临床,1997,13(3):25-26.
- [46] 苗明三,方晓艳. 怀地黄多糖免疫兴奋作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,2002,9(3):159-160.
- [47] 蒋艳玲. 怀山药多糖对衰老小鼠免疫器官组织的影响[J]. 河南中医药学刊,2002,17(6):18-19.
- [48] 苗明三. (怀)地黄多糖对衰老模型小鼠免疫器官的影响[J]. 河南中医,1999,19(3):30.
- [49] 马 霞,王长林,刘永录,等. 怀山药-怀地黄对药多糖对小鼠淋巴细胞增殖的影响[J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报, 2014,34(4):10-13.
- [50] 张红英,崔保安,邱 妍,等. 怀山药多糖对鸡免疫功能的影响[J]. 中兽医医药杂志,2007,26(1):11-13.
- [51] 邱 妍,胡元亮,崔保安,等. 怀牛膝多糖对雏鸡疫苗免疫效果的影响[J]. 畜牧兽医学报,2007,38(7):723-727.
- [52] 冯 婷,赵明耀,孙丽莎,等. 牛膝多糖对小鼠骨髓来源树突状细胞抗肿瘤能力的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2010,45(3):359-362.
- [53] 马 力,唐风敏,曾天舒,等. 菊花多糖和绿原酸免疫调节作用的研究[J]. 医药导报,2008,27(10):1168-1170.
- [54] 乔志刚,郭向辉,张英英,等. 两种怀药对黄河鲤幼鱼非特异性免疫的影响[J]. 饲料工业,2008,29(16):25-27.
- [55] 高启禹,徐光翠,尚腾飞,等. 铁棍山药多糖对 PC12 及 Hepa1-6 细胞在体外增殖的影响[J]. 河南大学学报(自然科学版), 2012,42(6):742-746.
- [56] Liu Y X, Li H F, Fan Y Y, et al. Antioxidant and antitumor activities of the extracts from Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) flesh and peel and the effective compounds[J]. Journal of Food Science, 2016,81(6):H1553-H1564.
- [57] 贾绍华,张道勇,刘冰洁. 地黄不同炮制品中水苏糖含量比较及其水苏糖抗肿瘤活性的研究[J]. 黑龙江医药,2012,25(4):511-514.
- [58] Gao N, Tian J X, Shang Y H, et al. Catalpol suppresses proliferation and facilitates apoptosis of OVCAR-3 ovarian cancer cells through upregulating microRNA-200 and downregulating MMP-2 expression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014,15(11):19394-19405.
- [59] Jin D, Cao M, Mu X, et al. Catalpol inhibited the proliferation of T24 human bladder cancer cells by inducing apoptosis through the blockade of Akt-Mediated anti-apoptotic signaling [J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2015,71(3):1349-1356.
- [60] Liu C, Wu F, Liu Y, et al. Catalpol suppresses proliferation and facilitates apoptosis of MCF-7 breast cancer cells through upregulating microRNA-146a and downregulating matrix metalloproteinase-16 expression[J]. Molecular Medicine Reports, 2015,12(5):7609-7614.
- [61] 余上才,章育正. 牛膝多糖抗肿瘤作用及免疫机制实验研究[J]. 中华肿瘤杂志,1995,17(4):275-278.
- [62] 王一飞,王庆端,刘晨江,等. 怀牛膝总皂甙对肿瘤细胞的抑制作用[J]. 河南医科大学学报,1997,32(4):4-6.
- [63] 杨林松,李盼盼,岳 婷,等. 怀牛膝多糖对肺腺癌细胞系凋亡的调节[J]. 河南师范大学学报(自然科学版),2014,42(5):139-142.
- [64] Jin L Q, Zheng Z J, Peng Y, et al. Opposite effects on tumor growth depending on dose of *Achyranthes bidentata* polysaccharides in C57BL/6 mice [J]. International Immunopharmacology, 2007,7(5):568-577.
- [65] 冯 婷,刘 霞,赵明耀,等. 牛膝多糖联合 5-氟尿嘧啶对食管癌的作用及相关机制的探讨[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(5):531-534.
- [66] 郭 娟. 中药菊花主要药用成分分析[J]. 中国卫生产业,2013(36):185-186.
- [67] 魏小龙,茹祥斌. 低分子质量地黄多糖体外对 Lewis 肺癌细胞 p53 基因表达的影响[J]. 中国药理学通报,1998,14(3):245-248.
- [68] Leu J I, Dumont P, Hafey M, et al. Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex [J]. Nature Cell Biology, 2004,6(5):443-450.
- [69] 董 静,吴勃岩,车艳新,等. 熟地黄多糖诱导 H22 荷瘤小鼠细胞凋亡作用的研究[J]. 中医药信息,2015,32(4):32-34.