

## 植物源皂苷的研究与应用

郝蓓琼<sup>1,2</sup>, 曹艳<sup>2</sup>, 刘晨星<sup>2</sup>, 李永新<sup>1</sup>, 夏其乐<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>浙江农林大学食品与健康学院 杭州 311300

<sup>2</sup>浙江省农业科学院食品科学研究所 农业农村部果品产后处理重点实验室 浙江省果蔬保鲜与加工技术研究重点实验室  
农业农村部蔬菜采后保鲜与加工重点实验室(部省共建) 杭州 310021)

**摘要** 皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,它作为一种常见的活性成分,具有很重要的营养价值,如抑菌、抗肿瘤、降血糖、调节肠道菌群。同时,皂苷也存在很多局限性,如溶血性、器官毒性,生物利用度低,组织刺激性强,这极大地限制了皂苷在功能食品上的应用。目前通过一些方法来改善这些问题。本文综述近年来常见植物源皂苷的研究进展,基于其分类与结构解析,介绍其生理活性,临床应用的局限性及其解决措施,旨在为植物源皂苷在疾病预防与治疗中的应用提供理论依据。

**关键词** 植物源皂苷; 结构分类; 生理活性; 应用局限; 解决措施

**文章编号** 1009-7848(2024)11-0459-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.11.042

皂苷是一类具有多种生物活性的天然糖苷类化合物,种类繁多,组成复杂,广泛存在于植物的根、茎、叶中,豆科、蔷薇科、葫芦科、苋科等植物和海参、海星等动物中的皂苷含量较为丰富<sup>[1]</sup>。皂苷是一种天然的两亲性糖苷,相对分子质量较高,是一种良好的表面活性剂<sup>[2]</sup>。除此之外,皂苷还具有多种生理活性,可应用于一些疾病的预防与治疗。

皂苷虽有很高的利用价值,但普遍较低的生物利用度限制了其应用,如人参皂苷 CK,大鼠口服剂量为 10 mg/kg 时,它的生物利用度仅有 4.3%<sup>[3]</sup>。了解皂苷口服后的消化吸收情况和生物利用度,有助于加快皂苷相关健康食品和新药的开发。目前,目标皂苷化合物的结构修饰,乳液包埋和制备纳米复合物是当前的研究热点<sup>[4]</sup>。这些稳态化技术不仅在一定程度上提高了皂苷类化合物在人体内的稳定性和生物利用度,而且可以增强其生物活性,为皂苷在人体内的有效传递提供一种新的策略。也有研究表明,皂苷类成分在肠道菌群的作用下经逐级脱糖生成的转化产物皂苷元表现出更加优越的生物利用度,一些皂苷元的生物活性甚至高于原皂苷,这主要是因皂苷元无糖链具有更有

利的化学性质<sup>[5]</sup>,故将皂苷转化为皂苷元也是提高皂苷生物利用度及活性的有效方法之一。

除生物利用度低外,部分皂苷对人体还有一定的危害。胆固醇是构成细胞膜的基本组成成分,有些皂苷可以裂解细胞膜中的胆固醇,引起细胞破裂,使机体发生溶血现象<sup>[6]</sup>。越来越多的研究显示皂苷对多种肿瘤细胞具有杀伤作用,然而,其毒副作用不容忽视,如重楼皂苷 I、II、VII 被证实均具有肝脏、肾脏、心血管细胞毒性<sup>[7]</sup>。

植物源皂苷大多来自于人们熟知的中药材,其中有一部分中药材被列入食药同源的名称中,可被人们日常食用。相较于化学合成的皂苷,植物源可食用性皂苷在具有相似生理活性的基础上,毒副作用更小,对人体健康造成的危害也更小。本文结合植物源皂苷的前期研究,综述其结构分类、生理活性、应用局限及解决措施。

### 1 皂苷的结构与分类

皂苷是一类结构复杂的苷类化合物,它的结构可分为苷元和糖两个部分。组成皂苷的糖常见的有葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸等<sup>[8]</sup>。根据苷元性质的不同又可将皂苷进行不同的分类。根据苷元化学结构的不同可将皂苷分为甾体皂苷和三萜皂苷两大类<sup>[9]</sup>,这是最常见的分类方式。甾体皂苷主要由 C27 螺旋甾烷骨架(一般为六环结构)或呋喃甾烷骨架

收稿日期: 2023-11-15

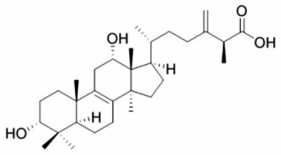
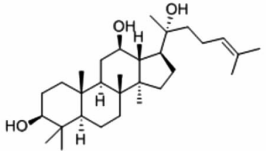
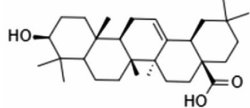
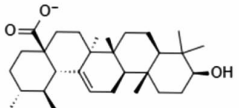
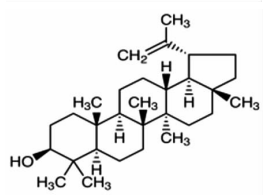
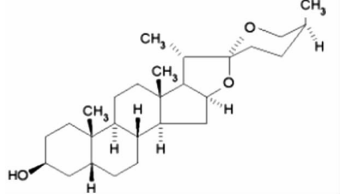
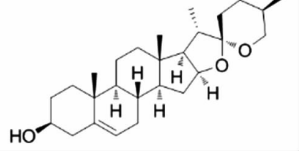
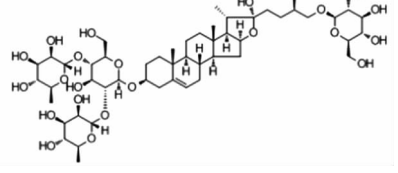
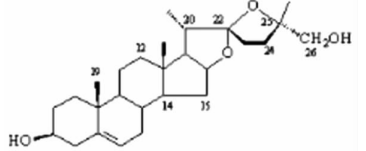
基金项目: 浙江省重点研发领雁项目(2023C04027); 浙江省三农九方项目(2023SNJF028, 2023SNJF016)

第一作者: 郝蓓琼,女,硕士生

通信作者: 夏其乐 E-mail: cookxql@163.com

表1 皂苷的结构分类

Table 1 Structure classification of saponins

类别	结构类型	结构特点	实例	结构
三萜皂苷	四环三羊毛脂烷萜类	1、A/B、B/C、C/D环均为反式;2、C10、C13均有 $\beta$ -CH <sub>3</sub> ;C14有 $\alpha$ -CH <sub>3</sub> ;C17为 $\beta$ -侧链;C20为R构型( $\beta$ -H);3、一般C3位均有-OH,或游离,或成苷,或氧取代	猪苓酸A	
	达玛烷型	1、环与环之间均为反式;2、与羊毛脂烷区别在于C8及C13位;C8为 $\beta$ -CH <sub>3</sub> ,C13为 $\beta$ -H;C10有 $\beta$ -CH <sub>3</sub> ;C14为 $\alpha$ -CH <sub>3</sub> ;C17为 $\beta$ -侧链;C20为R或S构型	20(S)-原人参二醇	
	五环三萜类	齐墩果烷型	齐墩果酸	
		乌苏烷型	熊果酸	
		羽扇豆烷型	羽扇豆醇	
甾体皂苷	螺旋甾醇型	C25为S构型	菝葜皂苷元	
	异螺旋甾醇型	C25为R构型	薯蓣皂苷元	
	呋喃烷醇型	F环为开环的衍生物	原薯蓣皂苷	
	变形螺旋甾醇型	F环为五元四氢呋喃环	纽替皂苷元	

注:皂苷依据苷元化学结构进行分类。

(五环结构)组成,大多存在于单子叶植物的百合科、石蒜科、薯蓣科、玄参科等植物中,分子中不含羧基,呈中性,是合成甾体避孕药和激素类药物的重要原料<sup>[10]</sup>。甾体皂苷的苷元含有 A、B、C、D、E、F 6 个环,其中 A、B、C、D 环为甾体母核环戊烷多氢菲,甾体母核连接一个呋喃环 E 和一个吡喃环 F,并多以缩酮形式相连接<sup>[11]</sup>。三萜皂苷主要由 C30 五环骨架或 C30 四环骨架组成,主要分布于五加科、豆科、桔梗科、远志科和伞形科等植物中,多含羧基,呈酸性<sup>[12]</sup>。人参皂苷是最常见的一种三萜皂苷,三萜皂苷在自然界中的分布较甾体皂苷更广泛,种类更多。表 1 对两类皂苷的结构特点及其分类进行了详细的归纳总结。

## 2 药理作用

### 2.1 抑菌

病原菌是一种能引起人体疾病的微生物,它们会产生致病物质,造成宿主感染。抗生素是目前用来对抗病原菌的常见药物,然而抗生素的使用存在诸多弊端,如过敏反应、二重感染、毒性反应等<sup>[13]</sup>。因此,寻找一些新的抗菌药物成为迫切之举。相较于抗生素的缺点,从天然物质中提取出活性成分用来抑菌的效果理想很多,这些活性成分来源广泛,取材天然,价格低廉。据报道,不同的植物和草药都具有显著的抑菌活性,皂苷作为众多草本植物中富含的抑菌活性成分之一,因其独特的化学结构在参与抑菌的过程中发挥着重要的作用<sup>[14]</sup>。

目前,植物源皂苷的抑菌机制主要包括以下两个方面:一是破坏菌体细胞结构的完整性。完整的细胞形态是细菌正常生存的必要条件,皂苷抑菌途径之一就是破坏细菌的完整形态,导致内容物从细胞内大量流失,使细胞壁丧失防御功能,最后细菌在低渗环境下胀破或因电解质平衡失调而死。孙晓燕<sup>[15]</sup>测定并研究了经分离纯化、碱处理后的藜麦皂苷组分对口腔致病菌包括牙龈卟啉单胞菌、产气荚膜杆菌和具核梭状杆菌的抑制效果及其作用机理。透射电子显微镜下显示,经最小抑菌浓度碱处理后的 80%乙醇洗脱藜麦皂苷干预后,具核梭状杆菌细胞壁破裂,细胞内容物在细胞膜周围聚集和凝结;经最小杀菌浓度碱处理后

的 80%乙醇洗脱藜麦皂苷干预后,具核梭状杆菌形态不完整,细胞壁和细胞膜破裂,内容物溶出,这与 Dong 等<sup>[16]</sup>的研究结果相似。Dong 等<sup>[16]</sup>从藜麦壳中提取的皂苷化合物能破坏蜡样芽孢杆菌的细胞膜,导致细胞内成分丢失,观察到的核酸和蛋白质的渗漏显示细胞膜功能异常,导致细胞死亡,在细胞外检测到这些成分证实了皂苷可能导致细菌细胞膜的丧失。二是抑制生物膜的形成与生长。白色念珠菌是一种两相型真菌(酵母相和菌丝相),作为条件致病菌与人体共存,一般在正常机体中数量少,不会引起疾病,然而当机体免疫力下降时,白色念珠菌开始生长繁殖,改变自身细胞形态,形成生物膜侵入宿主组织诱发疾病<sup>[17]</sup>。研究发现生物膜的定植可以保护白色念珠菌免受宿主免疫反应的影响,所以抑制生物膜的生长是抑制白色念珠菌大量繁殖的重要手段<sup>[18]</sup>。李璐<sup>[19]</sup>从生物膜的活性入手,探究无患子皂苷提取物对白色念珠菌的抑菌机理。试验结果表明,在相对较高浓度下,无患子皂苷可以清除成熟的生物膜。进一步的研究发现,无患子皂苷可降低白色念珠菌菌体表面的黏附性和疏水性,且使白色念珠菌中与黏附和菌丝生长的相关基因表达水平下调,负转录调节因子表达水平上调,以此来抑制白色念珠菌生物膜的生长。

值得注意的是,皂苷的抗菌活性效果也与化合物的构型、设定的皂苷浓度密切相关。人参皂苷抗菌活性的构效关系表明,低极性的人参皂苷具有良好的抑菌作用,主要原因之一是人参皂苷通过脱糖和脱水降低极性,极性较低的皂苷与微生物细胞膜的亲和力更强,更能破坏细菌膜系统的稳定性,从而进一步导致细胞的崩溃<sup>[20]</sup>。浓度方面,Bernard 等<sup>[21]</sup>从椴子根中分离出来了 9 种不同的新皂苷化合物。经测定,在质量浓度为 25 mg/mL 时,化合物 1 对伤寒沙门氏菌的抑菌效果最好,在质量浓度为 125 mg/mL 和 625 mg/mL 时,抑菌圈直径并没有因为皂苷的质量浓度的增加而扩大。 $\beta$ -七叶皂苷经证实对金黄色葡萄球菌的抑菌效果呈现出了明显的质量浓度依赖性<sup>[22]</sup>。

### 2.2 抗肿瘤

肿瘤是细胞生长与增殖调控发生严重紊乱的结果,它是致死性最高的非传染性疾病之一,发病

率高,严重威胁了人体的生命健康。迄今为止,手术协同化疗仍是肿瘤治疗的主要手段,而这种治疗方式同时也会伤害正常、健康细胞的生长,且治疗后会造一些不良反应,如毛发脱落、恶心、免疫功能降低等<sup>[23]</sup>。目前从天然产物中寻找高效的活性成分用来治疗肿瘤已成为研究趋势,它不仅在抗肿瘤方面效果显著,并且具有副作用小、安全性高等优势,是开发新型抗肿瘤药物的重要来源。皂苷作为能够有效抑制肿瘤生长的生物活性成分之一,它的抗肿瘤作用涉及多种调控途径和分子机制,体现出多靶点、多通路的作用特点。近几年关于皂苷抗肿瘤的报道多集中在抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、阻断肿瘤血管生成、增强机体免疫系统、抵抗氧化应激这几个方面<sup>[24]</sup>。表2就植物源皂苷参与抗肿瘤活性的机制进行了总结归纳。

除此之外,肿瘤的中西医联合治疗方式在多种报道中已经表明,其效果均优于单独治疗,且一般的抗癌药物毒副作用较大,而与皂苷联用后,能显著降低药物的毒副作用,提高患者的生存质量。顺铂,是一种含铂的抗癌药物,临床上虽然对多种实体肿瘤均能显示疗效,但在起到抗肿瘤作用的同时表现出了明显的肾毒性、恶心呕吐和骨髓抑制等不良反应<sup>[34]</sup>。吉西他滨,一种细胞周期特异性抗代谢类抗肿瘤药物,常会引起轻到中度的消化系统反应,如便秘、腹泻、口腔炎等<sup>[35]</sup>。王柯等<sup>[36]</sup>通过建立 Lewis 肺癌小鼠移植瘤模型,比较评估吉西他滨联合顺铂组、人参皂苷 Rg3 组、联合组(吉西他滨联合顺铂联合人参皂苷 Rg3)3 组对小鼠 Lewis 肺癌细胞株的治疗效果。实验结果显示,给药后,3 组均对 Lewis 肺癌小鼠实体瘤产生抑制作用,其中以联合组抗肿瘤作用最明显,表明人参皂苷 Rg3 能提高吉西他滨联合顺铂对肿瘤细胞的杀伤能力,不仅如此,人参皂苷 Rg3 对吉西他滨联合顺铂所致的肝、肾、脾的损伤具有显著的解毒作用。这又为癌症的治疗提供了新的思路与方法。

还有一种治疗癌症的手段是利用皂苷的细胞毒性。Yan 等<sup>[37]</sup>发现从滇重楼中提取出的皂苷化合物对 3 株人肝癌细胞株(SMMC-7721、HepG2 和 SK-HEP-1)和 1 株非小细胞肺癌细胞株(A549)具有显著毒性,可以通过诱导细胞凋亡和细胞周

期阻滞,从而发挥抗癌作用,其机制与线粒体膜电位的丧失有关。Sun 等<sup>[38]</sup>测定了从龙葵中提取分离出的不同种皂苷化合物对 HeLa 细胞系、A375-S2 细胞系、MCF7 细胞系、L929 细胞系、SGC-7901 细胞系和 Bel-7402 细胞系这几种肿瘤细胞系的毒性活性影响,试验结果表明不同的皂苷化合物对不同的肿瘤细胞系都具有细胞毒性,以促进肿瘤细胞的凋亡,但具体作用机制并未得到阐明。

### 2.3 降血糖

糖尿病是一种代谢性疾病,它的特征是患者的血糖长期高于标准值,并伴随着一系列的并发症,如肾脏病变、视网膜病变、心脑血管疾病等,使患者总体生活质量下降<sup>[39]</sup>。糖尿病是一种慢性病,当胰腺产生不了足够的胰岛素或者人体无法有效地利用所产生的胰岛素时,就会出现糖尿病。越来越多的研究证实,糖尿病的发病机制与各种信号通路有关,如胰岛素信号通路、碳水化合物代谢通路、内质网应激相关通路、涉及胰岛素分泌和 PPAR 调节的通路以及染色质修饰通路<sup>[40]</sup>,这些信号通路已成为治疗糖尿病新药物靶点的主要来源。常见的口服药物有二甲双胍、罗格列酮等,而这些药物服用后陆续产生了不良反应<sup>[41-42]</sup>。从植物源食药材中提取的活性成分在治疗糖尿病方面具有多靶点、多途径、毒副作用小的特点,皂苷通过多靶点、多通路效应而综合发挥改善胰岛素抵抗、调节炎症反应、调节脂类代谢、抗氧化等作用,这为其防治糖尿病的研究提供了科学依据<sup>[43]</sup>。

研究发现皂苷治疗糖尿病的机制涉及促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性、调节肠道菌群、抗氧化应激、调节脂代谢这几个方面。其中胰岛素的调控是最主要的治疗方向。胰岛素是由胰脏内胰岛  $\beta$  细胞分泌的,具有重要代谢调节作用的蛋白质激素<sup>[44]</sup>。当人体内的血糖水平快速上升的时候,胰脏需要分泌大量的胰岛素,把血糖水平降下来。当胰岛素分泌不足时,机体血糖升高,就会引发糖尿病。胰岛素的正常分泌离不开胰岛  $\beta$  细胞的正常发育生长, $\beta$  细胞功能障碍会导致胰岛素分泌的绝对或相对不足,从而导致糖尿病<sup>[45]</sup>。张翕宇等<sup>[46]</sup>建立了高糖诱导的大鼠胰岛细胞瘤细胞焦亡模型,细胞焦亡是一种新型细胞程序性死亡,相比于细胞凋亡,细胞焦亡发

表 2 植物源皂苷参与抗肿瘤活性的机制

Table 2 Mechanism of plant-derived saponins involved in anti-tumor activity

作用机制	肿瘤类型举例	肿瘤细胞	皂苷	途径
促进肿瘤细胞凋亡	甲状腺乳头状癌(恶性肿瘤)	TPC-1 细胞	桔梗皂苷 D	桔梗皂苷 D 能有效阻断进展甲状腺癌中 NF-κB 活化来抑制增殖并促进细胞凋亡 <sup>[25]</sup>
诱导内源性的细胞凋亡	胃癌(恶性肿瘤)	SGC-7901 和 MKN-45 细胞	人参皂苷 Rg1	通过上调 Bcl-2 家族成员 Bax 的表达和降低 Bcl-2 的表达, 促使 Bcl-2/Bax 的比率下降, 导致线粒体的跨膜电位降低, 线粒体参与的凋亡途径被激活, 使下游凋亡受体 Caspase 家族激活, 导致细胞凋亡 <sup>[26]</sup>
调控氧化应激	食管癌(恶性肿瘤)	人食管鳞癌 KYSE-30 细胞	常春藤皂苷	诱导细胞内 ROS 的积累, 进而触发线粒体依赖性凋亡途径诱导细胞死亡 <sup>[27]</sup>
促使细胞周期停滞	乳腺癌(恶性肿瘤)	MCF-7 乳腺癌细胞株和 MDA-MB-231 三阴性乳腺癌细胞株	人参皂苷 Rk1	人参皂苷 Rk1 通过促进 p53 和 p21 蛋白的表达, 抑制 cyclin/CDK 复合物的表达来诱导乳腺癌细胞周期阻滞 <sup>[28]</sup>
诱导肿瘤细胞自噬	T 细胞急性淋巴细胞白血病(恶性肿瘤)	T-ALL Jurkat 细胞株	知母皂苷 A III	通过抑制 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 的表达, 使 PI3K/Akt/mTOR 信号通路失活, 促进 Jurkat 细胞自噬 <sup>[29]</sup>
抑制肿瘤细胞增殖	肺癌(恶性肿瘤)	A549 和 H1299 细胞株	柴胡皂苷 D	可能通过抑制 STAT3 的磷酸化和激活 Caspase3, 以剂量依赖性的方式抑制肺癌细胞增殖 <sup>[30]</sup>
抑制肿瘤血管生成	黑色素瘤(恶性肿瘤)	黑色素瘤细胞 B16F10	重楼皂苷 II	重楼皂苷 II 通过调控 PI3K/Akt 信号转导通路抑制黑色素瘤 B16F10 细胞血管生成 <sup>[31]</sup>
抑制肿瘤细胞侵袭转移	胃癌(恶性肿瘤)	胃癌细胞 MGC-803	麦冬皂苷 B	下调 MMP-2、MMP-9 表达 <sup>[32]</sup>
免疫调节	卵巢癌(恶性肿瘤)	SKOV3 细胞	人参皂苷 Rg1	Rg1 促进抗肿瘤免疫细胞分泌免疫效应因子 IL-2、INF-γ、IL-12P40, 增强机体抗肿瘤免疫反应 <sup>[33]</sup>

生的更快,并伴随着大量促炎症因子的释放。结果显示高糖环境下细胞形态肿胀,胰岛素分泌减少,经人参皂苷 Rb1 干预后,细胞形态明显改善,肿胀减轻,死亡减少,其中高剂量组改善最为明显,高剂量组细胞胰岛素分泌显著增加,呈剂量相关性。这证实了人参皂苷 Rb1 可以减轻高糖诱导的胰岛细胞损伤,显著促进胰岛素的分泌,可以发挥保护胰岛  $\beta$  细胞的功能。除此之外,Pazhanichamy 等<sup>[45]</sup>发现,电镜下经薯蓣皂苷元处理过的糖尿病大鼠的  $\beta$  细胞中含有大量未成熟的分泌颗粒、线粒体和高尔基复合体、内质网等细胞器,数量较糖尿病模型大鼠显著增多。作者认为薯蓣皂苷元对高血糖引起的  $\beta$  细胞损伤具有修复作用,并且能够促进  $\beta$  细胞的更新,刺激胰岛素分泌,控制血糖。

一旦患上胰岛素抵抗,即正常或高于正常浓度的胰岛素只能发挥低于正常水平的生物作用,这时胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降。Chen 等<sup>[47]</sup>建立了二型糖尿病小鼠模型,经测定二型糖尿病小鼠的胰岛素水平明显高于正常小鼠,这种持续的高胰岛素状态会损害身体,加剧胰岛素抵抗症状,破坏胰岛素耐受性,给小鼠注射黄精皂苷后,小鼠 HOMA-ir 指数下降,HOMA- $\beta$  指数升高,提示胰岛素抵抗症状缓解,胰岛  $\beta$  细胞修复。胰岛素耐受实验结果也表明黄精皂苷能有效提高二型糖尿病小鼠的胰岛素敏感性,从而促进葡萄糖的代谢和利用。

## 2.4 调节肠道菌群

肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群。肠道微生物中最主要是细菌,厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门等为优势菌群,其具有多种多样的功能,能够合成各种机体所不能产生的或缺乏的代谢化合物。肠道菌群在正常情况下可以和宿主及外部环境建立起动态的生态平衡,一旦肠道菌群紊乱平衡失衡,会引发宿主多种功能丧失,如屏障功能丧失和免疫功能丧失等,从而诱发疾病<sup>[48]</sup>。有研究表明,在正常健康的肠道菌群中,皂苷可以优化肠道菌群系统的构成,发挥类似于益生元的作用。Zhang 等<sup>[49]</sup>从 10 名成年健康男性的粪便中分离培养肠道菌群,证实了原人参二醇型皂苷在门和属水平上增加了肠道菌群中有益菌的种类组成,降低了肠道菌群中有害菌的相对

丰度,说明原人参二醇型皂苷可以通过改善肠道菌群在疾病治疗和保健功能中发挥重要作用。Zheng 等<sup>[50]</sup>研究了人参皂苷 Rb1、Rb2、Rb3 和 Rc 对健康肠道菌群的结构和多样性的影响。统计学数据显示,在门水平上,这些人参皂苷能显著增加厚壁菌门和变形菌门的相对丰度,显著降低拟杆菌门的相对丰度;在属水平上,不同类群大肠杆菌属的相对丰度显著增加,而多尔氏菌属、普雷沃氏菌属和巨球型菌属的相对丰度显著降低,肠道菌群结构趋向平衡。Del 等<sup>[5]</sup>研究了从葫芦巴、藜麦、小扁豆中提取出来的皂苷对正常的代表性肠道微生物菌群的影响,首先证实了富含皂苷的提取物可被人体肠道微生物有效水解为皂苷元,其次发现以上 3 种富含皂苷的提取物都会影响、调节肠道微生物菌群的发育,并以菊粉作为参照,通过对比得出葫芦巴提取物作为富含甾体皂苷的提取物,最具有与菊粉相似的益生元效果。值得注意的是,所有干预的效果都与粪便初始微生物群的组成、皂苷的种类之间存在一些特殊的关系。

另一方面,除了考虑皂苷对肠道微生物群的调节作用,肠道菌群对饮食中的皂苷也有生物转化的作用<sup>[51]</sup>。皂苷类成分由于分子质量大、极性大导致生物利用度往往较低,而药代动力学研究表明,许多肠道菌可以将大极性的皂苷转化为小极性的化合物,使它们快速积累到所需的血药浓度,如人参皂苷 Re 可以在普雷沃氏菌属、乳杆菌属、拟杆菌属产生的糖苷酶作用下发生去糖基化反应,得到生物利用度更高的人参皂苷 Rg1、Rg2、Rh1 和 F1<sup>[52]</sup>。

## 3 应用局限性

### 3.1 溶血性

溶血反应是红细胞膜被破坏,致使血红蛋白从红细胞流出的反应。皂苷溶血作用的机制是其可与红细胞膜上的胆甾醇结合形成不溶性的分子复合物,破坏红细胞的正常渗透压,使细胞内渗透压增加而发生崩解,从而引起溶血<sup>[53]</sup>。一旦发生溶血,身体会引发一系列不适如头晕、胸痛,严重者可导致死亡。研究表明,皂苷是否具有溶血现象与苷元部分的结构有关,而溶血强度与糖部分有关,单糖链皂苷溶血作用一般较显著,双糖链皂苷中,

苷元是中性三萜的溶血作用较弱或无溶血作用,属于酸性皂苷的溶血作用介于两者之间,所以,并非所有的皂苷都能破坏红细胞而产生溶血作用<sup>[54]</sup>。为了进一步探究皂苷的溶血毒性与其化学结构之间的关系,Zheng 等<sup>[55]</sup>利用扩展连接指纹图谱和多种机器学习方法建立了一个共识分类模型,通过这个信息模型可以根据化学结构直接预测给定的皂苷是否具有溶血毒性;为了进一步使药物化学家在自己的项目中能够充分利用该预测模型,还开发了一个易于使用的程序“溶血-皂苷”,用于自动预测和设计非溶血药物导向皂苷和溶血化学探针导向皂苷,这一研究成果能够指导医药/有机化学家合理设计和合成更多具有治疗作用的非溶血皂苷。

皂苷是否具有溶血作用与浓度也有很大的关系,沈放等<sup>[56]</sup>证实重楼皂苷类化合物在特定浓度下不具有溶血作用,陈新梅<sup>[57]</sup>经考查发现 1%,2%,3%的人参皂苷 Rg1 对红细胞无溶血作用。各类皂苷的溶血强、弱可以通过溶血指数来表示。溶血指数是指一定条件下能使血液中红细胞完全溶解的最低溶血浓度,它成为皂苷类物质的一个重要生物测定手段而被广泛用于筛选、标识、分离纯化等研究工作。张国松等<sup>[58]</sup>测得柴胡皂苷的溶血指数为 1:100 000,说明柴胡皂苷的溶血毒性较大。

### 3.2 器官毒性

参麦注射液的作用是益气固脱、养阴生津,用于治疗气阴两虚型的休克、冠心病等多种疾病,其成分主要是红参和麦冬。近年来有关报道参麦注射液在使用过程中会发生不良反应,任思嘉<sup>[59]</sup>通过试验证明,参麦注射液中主要皂苷成分麦冬皂苷 D' 具有显著地心肌细胞毒性,这可能是产生这些不良反应的重要原因之一。麦冬皂苷 D' 作用于大鼠心肌细胞时,可激活凋亡通路诱导细胞凋亡。不仅如此,麦冬皂苷 D' 能使乳鼠原代心肌细胞瞬间停止跳动,细胞皱缩,大量钙离子内流,不可恢复,具有显著地浓度依赖性。重楼皂苷同样被证实具有潜在的器官毒性,王文平<sup>[6]</sup>比较了重楼皂苷 I、II、VII 的肝脏、肾脏、心血管细胞毒性,斑马鱼实验研究确定了 3 种皂苷中毒性最强的为重楼皂苷 I,毒性最明确的毒性靶部位是肝脏和心血管。

与其它化合物一样,皂苷的毒性也取决于其

剂量。商陆皂苷 A 是商陆的有效活性成分,通过体内外肝毒性试验研究发现,大剂量的商陆皂苷 A 不仅使体外肝细胞发生不同程度的凋亡和坏死(300~400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),且使小鼠的肝组织出现明显的病变(剂量 10 mg/kg),具有较强的毒性作用。郭秀欢等<sup>[60]</sup>对商陆的肝毒性作用机制进行了进一步地探讨,商陆中的主要毒性成分三萜皂苷类通过多靶点、多通路来促进炎症发生,调控肝纤维化进程,诱导肝细胞凋亡,从而导致肝损伤发生,这为后期毒理学试验验证提供了参考。

### 3.3 生物利用度低

口服药物经吞服或灌胃后到达胃肠道,经溶出释放溶解于胃肠液中,部分药物通过被动扩散、载体蛋白介导的主动转运以及旁途径等跨膜转运方式进入肠上皮细胞;部分未跨过肠上皮细胞顶侧膜的药物随着粪便排出体外。随后,进入肠上皮细胞的部分药物,依靠肠上皮细胞与血液中的浓度差,跨过肠上皮细胞底侧膜进入肝门静脉,而后经肝脏进入全身系统循环;部分药物可能会在肠上皮细胞顶侧外排转运体的作用下被转运至肠腔内。在吸收、分布、代谢、排泄这 4 个阶段中,吸收是药效发挥的关键环节<sup>[61-62]</sup>。

在药物吸收过程中,肠道黏膜成为大多数药物吸收的主要屏障,大多数生物活性化合物在肠道上皮内的吸收率都很低,首要原因是化合物的分子质量,大分子物质一般不容易被吸收,这种分子质量限制是由肠细胞构成的机械屏障造成的,肠细胞膜、肠黏膜,以及肠细胞间的紧密连接,会

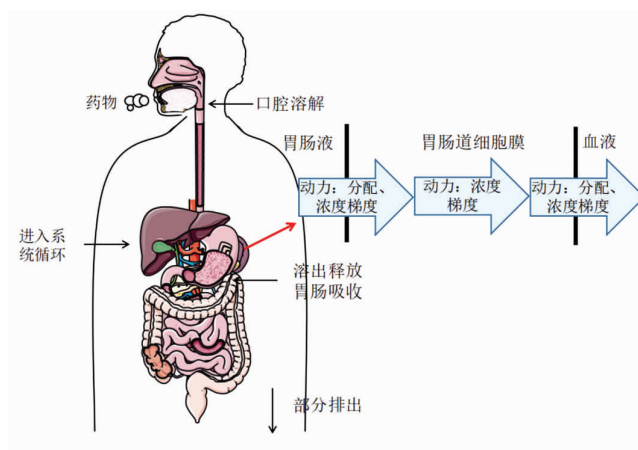


图 1 口服药物体内吸收示意图

Fig.1 *In vivo* absorption of oral drugs

阻止大分子化合物通过<sup>[63]</sup>。皂苷属于高分子质量化合物(>500 u),极性大,导致本身难以透过生物膜。其次,体内外多种模型研究显示,皂苷类成分的吸收机制以被动扩散为主,有时也伴有主动转运,在吸收转运过程中受至少1个外排转运蛋白的影响。P-糖蛋白是一种位于细胞膜上的外排转运蛋白,是一个比较常见的保护细胞免受外来有害分子入侵的分子泵,在保持细胞内环境稳态和排出潜在有害物质过程中起到重要作用,也是影响药物吸收的一大因素<sup>[64]</sup>。马莹慧<sup>[65]</sup>通过建立Caco-2单层细胞模型,在体外模拟人体小肠的吸收过程,研究了人参皂苷在体内的吸收转运机制。试验结果显示,人参皂苷Rb1、Rc、Rb2、Rd的外排转运并未随着人参单煎液浓度的增加而不断增加,说明这4种人参皂苷的转运具有饱和性,可以推断这4种皂苷是P-糖蛋白的作用底物,P-糖蛋白所介导的药物转运具有饱和性,低剂量时会影响药物的吸收。

#### 4 稳态化技术的应用

如何打破皂苷的应用局限,进一步提高其利用价值是当前的一大研究热点。

值得注意的是,皂苷的生物活性取决于皂苷的化学结构,化学结构如果被合理修饰,也可以提高皂苷的生物活性,这使得对皂苷进行结构修饰成为当下最为普遍的一种方法。以人参皂苷为例,目前PEG修饰、酰基化修饰、硫酸化修饰、氧化修饰、氨基酸化修饰、氮杂化修饰等方法是比较常见的方法,经过结构修饰后的人参皂苷,不仅稳定性增强,生物利用度也得到了显著的提高,还能降低毒副作用,甚至可以更好地发挥疗效<sup>[4,66-67]</sup>。刘梅等<sup>[68]</sup>对人参皂苷Rg1进行了PEG修饰,通过动物实验发现经PEG修饰后的人参皂苷Rg1(PEG-Rg1)改善了Rg1在大鼠体内的稳定性,保护其糖配基不受破坏,稳定性大幅度提高,不仅如此,PEG-Rg1对各脏器的靶向选择性明显加强,可更有效地靶向选择身体其它组织和器官,释放药物,发挥疗效。

由于人体复杂的生理环境,以天然活性物质为基质的药物传递载体在到达靶部位时会遇到各

种障碍<sup>[69]</sup>。因此,需要智能的输送系统来保护生物活性化合物,并将其准确地输送到特定靶点。为了实现这一目标,人们已经探索出了各种微/纳米级尺寸的给药系统,如微乳液/纳米乳液、聚合微颗粒/纳米颗粒,以及包括脂质体、醇质体和转移体在内的囊泡系统。为了提高人参皂苷Rg3的有效性和靶向性,潘翠珊<sup>[70]</sup>制备并对比了人参皂苷Rg3脂质体、纳米粒及微乳3种制剂与人参皂苷Rg3单体在小鼠体内组织分布的差异,实验结果显示,相较于人参皂苷Rg3单体对照组,3种人参皂苷Rg3制剂组在肝、脾、肺中的组织浓度更高,说明改善效果明显。

除此之外,近年来一些新兴的技术也逐渐被研发出来,新兴的技术倾向于利用皂苷的应用局限,将其转化为突破口。皂苷溶血的根本原因是其倾向于与红细胞膜上的胆固醇结合,形成一种不溶性的复合物,虽然这会制约皂苷的进一步应用,但同时这个特点又为加强皂苷在体内的递送提供了一种新的思路。在此,Wang等<sup>[71]</sup>设计并制备了2种皂苷-胆固醇纳米复合物:薯蓣皂苷-纳米纤维和七叶皂苷-纳米颗粒。Langmuir Blodgett试验表明它们能够紧密结合。与单一皂苷相比,制备的复合物一方面保留了皂苷原有的抗肿瘤活性,同时又能显著降低溶血和器官毒性,不会对小鼠造成极度刺激和生理疼痛。相信今后还会有更多新兴技术出现,未来的输送系统将最大限度地发挥皂苷作为一种天然药物的潜力,从而进一步促进人体健康。

#### 5 结语

在国家卫生健康委员会最新公布的既是食品又是药品的名单中,皂苷作为一种活性成分存在于大多数食药同源植物中,目前有关皂苷的研究工作目前主要集中在“效”的部分,背后涉及到关于量与效、构与效之间的关系研究甚少。“效”不仅仅指疗效,还包括危害,所以不管是积极作用还是负面影响,都必须要对其作用机制、用量范围进行进一步的探索,才能更好地发挥皂苷的生物活性价值。相信未来皂苷在功能食品、医药等领域的开发应用方向一定具有广阔的市场前景。



## 参 考 文 献

- [1] 张哲, 龙佳瑶, 陈晓勇, 等. 皂苷类化合物抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(5): 1307-1314.  
ZHANG Z, LONG J Y, CHEN X Y, et al. Research progress on anti-hepatocarcinoma mechanism of saponins[J]. Zhongnan Pharmacy, 2023, 21(5): 1307-1314.
- [2] FINK R, FILIP S. Surface-active natural saponins. Properties, safety, and efficacy [J]. International Journal of Environmental Health Research, 2022, 33(7): 11-10.
- [3] PAEK I B, MOON Y, KIM J, et al. Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats [J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2006, 27(1): 39-45.
- [4] CHAI J J, JIANG P, WANG P J, et al. The intelligent delivery systems for bioactive compounds in foods: Physicochemical and physiological conditions, absorption mechanisms, obstacles and responsive strategies[J]. Trends in Food Science & Technology, 2018, 78: 144-154.
- [5] DEL H J N, CUEVA C, TAMARGO A, et al. *In vitro* colonic fermentation of saponin-rich extracts from quinoa, lentil, and fenugreek. Effect on saponin yield and human gut microbiota[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(1): 106-116.
- [6] STEFAN B, MATTHIAS F, MELZI G. The influence of saponins on cell membrane cholesterol[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21(22): 7118-7124.
- [7] 王文平. 重楼皂苷 I、II、VII 的毒性评价及重楼皂苷 I 的肝毒性机制探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.  
WANG W P. Toxicity evaluation of polyphyllin I, II, VII and exploration of hepatotoxic mechanism of polyphyllin I[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [8] RAI S, ELISA A S, KAFLE A, et al. Plant-derived saponins: A review of their surfactant properties and applications[J]. Sci, 2021, 3(4): 44.
- [9] 彭川, 胡学芳, 陈正涛, 等. 中药皂苷类成分的降糖作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 266-275.
- PENG C, HU X F, CHEN Z T, et al. Research progress on hypoglycemic effect and mechanism of Chinese herbal saponins[J]. Chinese Journal of Experimental Formulaology, 2023, 29(11): 266-275.
- [10] AHMAD F, DANNY G. Saponins and their role in biological processes in plants[J]. Phytochemistry Reviews: Proceedings of the Phytochemical Society of Europe, 2013, 12(4): 877-893.
- [11] 陈硕, 王崇川, 朱德强, 等. 植物天然甾体化合物研究进展[J]. 齐鲁工业大学学报, 2023, 37(2): 66-73.  
CHEN S, WANG C C, ZHU D Q, et al. Advances in research on plant natural steroids[J]. Journal of Qilu University of Technology, 2023, 37(2): 66-73.
- [12] LAMBERT E, FAIZAL A, GEELEN D. Modulation of triterpene saponin production: *In vitro* cultures, elicitation, and metabolic engineering [J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2011, 164(2): 230-237.
- [13] SINGH A A, NAAZ Z T, RAKASET E, et al. Antimicrobial activity of selected plant extracts against common food borne pathogenic bacteria [J]. Food and Humanity, 2023, 1: 64-70.
- [14] 刘云宁, 李小凤, 班旭霞, 等. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 1012-1017.  
LIU Y N, LI X F, BAN X X, et al. Research progress on antibacterial components and antibacterial mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Global Chinese Medicine, 2015, 8(8): 1012-1017.
- [15] 孙晓燕. 藜麦皂苷对口腔致病菌的抑制作用及其机理研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2017.  
SUN X Y. Study on the inhibitory effect and mechanism of quinoa saponins on oral pathogenic bacteria [D]. Jinan: Qilu University of Technology, 2017.
- [16] DONG S X, YANG X S, ZHAO L, et al. Antibacterial activity and mechanism of action saponins from *Chenopodium quinoa* Willd. husks against food-borne pathogenic bacteria [J]. Industrial Crops & Products, 2020, 149: 112350.
- [17] 郭慧阳, 王彤, 姜明, 等. 生物源抑制白念珠菌活性物质的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(1): 80-85.  
GUO H Y, WANG T, JIANG M, et al. Advances

- in biologically active substances against *Candida albicans*[J]. Chinese Journal of Mycology, 2023, 18(1): 80–85.
- [18] JENSEN G S, CRUICKSHANK D, HAMILTON D E. Disruption of established bacterial and fungal biofilms by a blend of enzymes and botanical extracts [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2023, 33(6): 1–9.
- [19] 李璐. 无患子皂苷体内外抗白色念珠菌及其生物膜活性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- LI L. *In vitro* and *in vivo* anti-*Candida albicans* and biofilm activity of sapindus saponins[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.
- [20] PENG X, YANG X S, ZHAO L, et al. Relationship between antimicrobial activity and amphipathic structure of ginsenosides[J]. Industrial Crops & Products, 2020, 143: 111929.
- [21] BERNARD D, HASSANA Y, DJAOUDA M, et al. Antibacterial effects of a new triterpenoid saponin from roots of *Gardenia ternifolia* Schumach. & Thonn (Rubiaceae) [J]. Results in Chemistry, 2022, 4: 100366.
- [22] DAHASH S, ABASS O, ABDUL R M, et al. *Aesculus hippocastanum*-derived extract  $\beta$ -aescin and *in vitro* antibacterial activity[J]. Journal of Microscopy and Ultrastructure, 2021, 9(1): 26–30.
- [23] 徐兴阳, 徐宁, 李久明, 等. 天然产物中抗肿瘤活性成分研究新进展[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2022, 37(1): 26–29.
- XU X Y, XU N, LI J M, et al. New progress in the study of anti-tumor active components in natural products[J]. Journal of Inner Mongolia University for Nationalities (Natural Science Edition), 2022, 37(1): 26–29.
- [24] WANG R. Current perspectives on naturally occurring saponins as anticancer agents [J]. Archiv der Pharmazie, 2022, 355(5): e2100469.
- [25] DENG B, SUN M Y. Platycodin D inhibits the malignant progression of papillary thyroid carcinoma by NF- $\kappa$ B and enhances the therapeutic efficacy of pembrolizumab[J]. Drug Development Research, 2021, 83(3): 708–720.
- [26] 刘亚鹏. 人参皂苷 Rd 对人胃癌细胞的抑制作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- LIU Y P. The inhibitory effect of ginsenoside Rd on human gastric cancer cells and its mechanism [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2019.
- [27] 周方. 常春藤皂苷激活 ROS-JNK 通路诱导食管鳞癌细胞凋亡的研究[D]. 洛阳: 河南科技大学, 2023.
- ZHOU F.  $\alpha$ -Hederin promote apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cells by activating ROS-JNK pathway[D]. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2023.
- [28] 洪一楠. 人参皂苷 Rk1 抗乳腺癌作用及其分子机制 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- HONG Y N. Anti - Breast cancer effect and Mechanism of Ginsenoside Rk1[D]. Xi'an: Northwest University, 2019.
- [29] WANG H, DONG R, FAN W W, et al. Timosaponin A III induces autophagy of T cell acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells via inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Oncology Reports, 2019, 41(5): 2937–2944.
- [30] WU S B, CHEN W Z, LIU K T, et al. Saikosaponin D inhibits proliferation and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells by inhibiting the STAT3 pathway[J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(9): 300060520937163.
- [31] 高俊. 重楼皂苷 II 调控 PI3K/Akt 信号通路诱导黑色素瘤 B16F10 细胞自噬抗肿瘤血管生成的作用研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- GAO J. Effects of paris polyphyllia II on angiogenesis of tumour induced via autophagy by PI3K/Akt signaling pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2021.
- [32] 杨婧. 麦冬皂苷 B 对人胃癌 MGC-803 细胞抑制作用的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- YANG J. Study on ophiopogonin B against gastric cancer MGC-803 cells [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [33] 武文华. 人参皂苷 Rg1 在裸鼠抗肿瘤治疗中免疫调节作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- WU W H. Immunomodulatory effects of ginsenoside Rg1 in nude mice with antitumor therapy [D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- [34] 连小龙, 张尚龙, 邓毅, 等. 甘草联合顺铂对 H<sub>22</sub> 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及肾损伤保护作用[J/OL]. 中成药, (2023-05-31)[2023-06-15]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=-xbefZa1Cds675ZXPRL8zXo70471khazcITNt6trtQIFewCE6RiXM2F21vFGNlAK7zk92Nbb6k2LBKsiiE1h\\_sA8sjAGsBEI-EkVJR32Zhl1JF98f-vrHwhtCPMyo6sux5Pq6pMUBNXc0\\_IYte-Z6iQiP5](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=-xbefZa1Cds675ZXPRL8zXo70471khazcITNt6trtQIFewCE6RiXM2F21vFGNlAK7zk92Nbb6k2LBKsiiE1h_sA8sjAGsBEI-EkVJR32Zhl1JF98f-vrHwhtCPMyo6sux5Pq6pMUBNXc0_IYte-Z6iQiP5)

- eX3-wl&uniplatform=NZKPT&language=CHS&version=LYDG.
- LIAN X L, ZHANG S L, DENG Y, et al. Licorice combined with cisplatin on H<sub>22</sub> tumor-bearing mice tumor inhibition and renal injury protective effect[J/OL]. Chinese patent medicine, (2023-05-31)[2023-06-15]. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=-xxbfZa1Cds675ZXPRl8zXo70471khazcITNt6trtQtFEwCE6RiXM2F21vFGNIAK7zk92Nbb6k2LBKsiiE1h\\_sA8sjAGsBEI-EkVJR32Zhl1JF98f-vrHwhTcPMYo6sux5Pq6pMUbNXc0\\_IYte-Z6iQiP5eX3-wl&uniplatform=NZKPT&language=CHS&version=LYDG](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=-xxbfZa1Cds675ZXPRl8zXo70471khazcITNt6trtQtFEwCE6RiXM2F21vFGNIAK7zk92Nbb6k2LBKsiiE1h_sA8sjAGsBEI-EkVJR32Zhl1JF98f-vrHwhTcPMYo6sux5Pq6pMUbNXc0_IYte-Z6iQiP5eX3-wl&uniplatform=NZKPT&language=CHS&version=LYDG).
- [35] 何杨, 杨魁, 栾家杰. *CDA-G208A* 基因多态性对吉西他滨一线治疗肺鳞癌的疗效影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(3): 299-306.
- HE Y, YANG K, LUAN J J. The effect of *CDA-G208A* gene polymorphism on the efficacy of gemcitabine in the first-line treatment of lung squamous cell carcinoma[J]. Chinese Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2023, 28(3): 299-306.
- [36] 王柯, 陈函, 胡志强, 等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 联合 GP 对 Lewis 肺癌小鼠抗肿瘤作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(4): 343-348.
- WANG K, CHEN H, HU Z Q, et al. Anti-tumor effect of ginsenoside Rg<sub>3</sub> combined with GP on Lewis lung cancer mice[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2022, 44(4): 343-348.
- [37] YAN X X, ZHAO Y Q, HE Y, et al. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of botanical drugs derived from the indigenous cultivated medicinal plant *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1100825.
- [38] SUN L X, FU W W, LI W, et al. Diosgenin glucuronides from *Solanum lyratum* and their cytotoxicity against tumor cell lines[J]. Zeitschrift für Naturforschung C, 2015, 61(3/4): 171-176.
- [39] 彭剑飞, 施慧, 李儒婷, 等. 药食同源中药干预糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. 河南中医, 2023, 43(4): 625-630.
- PENG J F, SHI H, LI R T, et al. Research progress on the mechanism of action of homologous Chinese medicine in the intervention of diabetes and its complications [J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2023, 43(4): 625-630.
- [40] ZHOU Y F, XU B J. New insights into anti-diabetes effects and molecular mechanisms of dietary saponins [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 63(33): 21-26.
- [41] 钱旭, 吴薇, 徐斌. 二甲双胍的不良反应及其机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1278-1288.
- QIAN X, WU W, XU B. Research progress on the adverse reactions and mechanisms of metformin [J]. Modern Medicine and Clinical, 2023, 38(5): 1278-1288.
- [42] 郑媛媛, 聂鹏. 罗格列酮的不良反应机制及应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(9): 1282-1289.
- ZHENG Y Y, NIE P. Adverse reaction mechanism and application research progress of rosiglitazone [J]. China Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(9): 1282-1289.
- [43] AMIRA R E B, SAMY A H, ABEERABD E, et al. Saponins and their potential role in diabetes mellitus [J]. Diabetes Management, 2017, 7(1): 148-158.
- [44] ROBINSON S, NEWSON R S, LIAO B, et al. Missed and mistimed insulin doses in people with diabetes: A systematic literature review [J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2021, 23(12): 844-856.
- [45] PAZHANICHAMY K, BHUVANESWARI K, EEV-ERA T, et al. Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats [J]. Phytomedicine, 2014, 21(10): 1154-1161.
- [46] 张翕宇, 邢亦谦, 何雨池, 等. 基于 NLRP3/GSDMD 信号通路研究人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 对高糖诱导的胰岛 β 细胞焦亡的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1766-1770.
- ZHANG X Y, XING Y Q, HE Y C, et al. To study the effect of ginsenoside Rb<sub>1</sub> on high glucose-induced islet β-cell pyroptosis based on NLRP3/GSDMD signaling pathway [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(17): 1766-1770.
- [47] CHEN Z F, LUO J Y, JIA M J, et al. *Polygonatum sibiricum* saponin exerts beneficial hypoglycemic effects in type 2 diabetes mice by improving hepatic insulin resistance and glycogen synthesis-related proteins [J]. Nutrients, 2022, 14(24): 5222.
- [48] 彭海英, 寇芳芳, 文姝. 肠道菌群与代谢综合征研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(11): 1352-1355.

- PENG H Y, KOU F F, WEN S. Research progress on intestinal flora and metabolic syndrome[J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(11): 1352-1355.
- [49] ZHANG M Y, WANG Y Z, WU Y X, et al. Transformation of protopanaxadiol saponins in human intestinal flora and its effect on intestinal flora[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 1735803.
- [50] ZHENG F, ZHANG M Y, WU Y X, et al. Bio-transformation of ginsenosides (Rb1, Rb2, Rb3, Rc) in human intestinal bacteria and its effect on intestinal flora[J]. Chemistry & Biodiversity, 2021, 18(12): e2100296.
- [51] 於李龙, 陈文华, 秦路平, 等. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(9): 881-884.
- YU L L, CHEN W H, QIN L P, et al. Research progress on the interaction between traditional Chinese medicine and intestinal flora[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 32(9): 881-884.
- [52] JOAQUIN N D H, TERESA H, TIZIANA F, et al. The gastrointestinal behavior of saponins and its significance for their bioavailability and bioactivities[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 40: 484-497.
- [53] 韩淑娴, 游云. 三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 818-822.
- HAN S X, YOU Y. The cardiovascular and cerebrovascular pharmacological effects and hemolytic reaction of *Panax notoginseng* saponins [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 41(5): 818-822.
- [54] 杨光. 人参皂苷溶血规律研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- YANG G. Study on hemolysis law of ginsenoside[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [55] ZHENG S Q, WANG Y B, LIU H M, et al. Prediction of hemolytic toxicity for saponins by machine-learning methods [J]. Chemical Research in Toxicology, 2019, 32(6): 1014-1026.
- [56] 沈放, 杨黎江, 彭永芳, 等. 重楼皂苷类化合物溶血作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2280-2281.
- SHEN F, YANG L J, PENG Y F, et al. Study on hemolysis of polyphyllin compounds[J]. Shi Zhenguo Medicine, 2010, 21(9): 2280-2281.
- [57] 陈新梅. 人参皂苷 Rg1 的体外溶血作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(15): 49.
- CHEN X M. Hemolytic effect of ginsenoside Rg1 *in vitro*[J]. Chinese Folk Medicine, 2011, 20(15): 49.
- [58] 张国松, 封传华, 罗晓健, 等. 柴胡总皂苷提取物体外溶血作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 166-169.
- ZHANG G S, FENG C H, LUO X J, et al. Hemolytic effect of saikosaponin extract *in vitro*[J]. Chinese Journal of Experimental Prescriptions, 2011, 17(20): 166-169.
- [59] 任思嘉. 麦冬皂苷 D' 致心脏毒性的发现及其机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- REN S J. The discovery and mechanism of cardiac toxicity induced by ophiopogonin D' [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2018.
- [60] 郭秀欢, 雷艳, 黄宏威, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络毒理学的商陆致肝损伤潜在毒性成分及作用机制探讨[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 37-49.
- GUO X H, LEI Y, HUANG H W, et al. Potential toxic components and mechanism of liver injury induced by *Phytolacca Radix* based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network toxicology[J]. Drug Evaluation Study, 2023, 46(1): 37-49.
- [61] RADICE C, KORZEKWA K, NAGRA S. Predicting impact of food and feeding time on oral absorption of drugs with a novel rat continuous intestinal absorption model[J]. Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals, 2022, 50(6): 750-761.
- [62] 于志鹏, 薛文君, 武思佳, 等. 食源性生物活性肽的胃肠道吸收障碍及跨膜转运研究进展[J]. 中国食品学报, 2022, 22(11): 400-409.
- YU Z P, XUE W J, WU S J, et al. Research progress on gastrointestinal absorption disorder and transmembrane transport of food-borne bioactive peptides[J]. Chinese Journal of Food Science, 2022, 22(11): 400-409.
- [63] KHEOANE P S, ENSLIN G M A, TARIRAI C. Determination of effective concentrations of drug absorption enhancers using *in vitro* and *ex vivo* models [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences:

- Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 2021, 167: 106028.
- [64] ZHAO H J, QIU W, LIU W, et al. Enhancement of oral bioavailability and immune response of Ginsenoside Rh2 by co-administration with piperine[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(2): 143-149.
- [65] 马莹慧. 中药复方和药对配伍中皂苷类成分吸收转运和药效学的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- MA Y H. Study on absorption, transport and pharmacodynamics of saponins in traditional Chinese medicine compound and drug pair compatibility[D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [66] MURUGESAN M, MATHIYALAGAN R, BOOPATHI V, et al. Production of minor ginsenoside CK from major ginsenosides by biotransformation and its advances in targeted delivery to tumor tissues using nanoformulations[J]. Nanomaterials, 2022, 12(19): 3427-3427.
- [67] HYEONGMIN K, JONG H L, JEE E K, et al. Micro-/nano-sized delivery systems of ginsenosides for improved systemic bioavailability[J]. Journal of Ginseng Research, 2018, 42(3): 361-369.
- [68] 刘梅, 王莉, 胡凯莉, 等. 人参皂苷 Rg1 经 PEG 修饰前后的组织分布研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(12): 1747-1750.
- LIU M, WANG L, HU K L, et al. Tissue distribution of ginsenoside Rg1 before and after PEG modification[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 37(12): 1747-1750.
- [69] 谭明乾, 崔国馨, 于潇婷, 等. 食品功能因子稳态化靶向递送与精准营养[J]. 中国食品学报, 2022, 22(7): 1-20.
- TAN M Q, CUI G X, YU X T, et al. Steady-state targeted delivery of food functional factors and precise nutrition[J]. Chinese Journal of Food, 2022, 22(7): 1-20.
- [70] 潘翠珊. 人参皂苷 Rg3 纳米载药系统的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- PAN C S. Study on ginsenoside Rg3 nano-drug delivery system[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2016.
- [71] WANG D, SHA L P, XU C, et al. Natural saponin and cholesterol assembled nanostructures as the promising delivery method for saponin [J]. Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces, 2022, 214: 112448.

## Research and Application of Plant-derived Saponins

Hao Beiqiong<sup>1,2</sup>, Cao Yan<sup>2</sup>, Liu Chenxing<sup>2</sup>, Li Yongxin<sup>1</sup>, Xia Qile<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Food and Health, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Hangzhou 311300

<sup>2</sup>Institute of Food Science, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Postharvest Handling of Fruits, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Key Laboratory of Fruits and Vegetables Postharvest and Processing Technology Research of Zhejiang Province, Key Laboratory of Postharvest Preservation and Processing of Vegetables (Co-construction by Ministry and Province), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Hangzhou 310021)

**Abstract** Saponins are a class of glycosides in which aglycones are triterpenoids or spiral steranes. They are regarded as common active ingredients and have important nutritional value, such as bacteriostasis, anti-tumor, hypoglycemic, and regulation of intestinal flora. At the same time, saponins also have many limitations, such as hemolysis, organ toxicity, low bioavailability, strong tissue irritation, which greatly limits the application of saponins in functional foods. At present, some methods are used to improve these problems. This paper reviewed the research progress of common plant-derived saponins in recent years. Based on their classification and structural analysis, this paper introduced their physiological activities, limitations of clinical application and solutions, aiming to provide theoretical basis for the application of plant-derived saponins in disease prevention and treatment.

**Keywords** plant-derived saponins; structural classification; physiological activity; application limitations; solutions