

基于中、英文文献数据库的欧洲七叶树种子和娑罗子的对比研究

赵丹萍 张建军 费文婷 朱映黎 汤如莹 王林元

(北京中医药大学, 北京, 100029)

摘要 欧洲七叶树种子隶属无患子目、七叶树科、七叶子属、欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum* L.)种,为欧洲七叶树的干燥成熟种子。欧洲七叶树种子、树皮、叶作为一种传统草药在欧洲已有数百年的应用历史,可用于解热、痔疮等疾病的治疗,现代研究表明欧洲七叶树以种子中活性成分最多、应用最广。娑罗子为《中华人民共和国药典》收载中药,是七叶树(*Aesculus chinensis* Bge.)、浙江七叶树(*Aesculus Chinensis* Bge. var. *Chekiangensis* (Hu et Fang) Fang)或天师栗(*Aesculus Wilsonii* Rehd.)的干燥成熟种子,性温味甘,归肝、胃经,具有疏肝理气、和胃、止痛之功效,可用于肝胃气滞、胸腹胀闷、胃脘疼痛。本文基于英文文献数据库 Web of Science (WoS)、PubMed 以及中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI) 通过检索欧洲七叶树种子和娑罗子的相关中、英文文献,从化学成分、药理作用、临床应用等方面对其进行对比总结分析。研究结果显示欧洲七叶树种子中含有皂苷、黄酮、酚类、脂肪酸等化学成分,具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抗癌等多种药理作用,临床上多用于慢性静脉功能不全、心血管等疾病;娑罗子中化学成分与欧洲七叶树种子基本一致,也含有皂苷、黄酮等化合物,具有抗炎、胃肠道保护等药理作用,临床上用于脑出血、脑血栓、外伤肿胀等疾病,可见欧洲七叶树种子和娑罗子在药理作用及临床应用方面有所不同,推测其可能的原因是目前2者研究的侧重点不同,或者是2者在某种化学成分上存在一定的差异,具体原因有待于进一步的深入挖掘,本文将为欧洲七叶树种子在中国的引种、药用价值研究以及相关产品开发等方面提供一些参考。

关键词 欧洲七叶树种子;娑罗子;化学成分;药理作用;临床应用;不良反应;文献数据库;对比研究

A comparative Study on the *Aesculus hippocastanum* L. and Chinese Buckeye Seed Based on Chinese and English Literature Databases

Zhao Danping, Zhang Jianjun, Fei Wenting, Zhu Yingli, Tang Ruying, Wang Linyuan

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract *Aesculus hippocastanum* L. (horse chestnut seed) belongs to the family of *Aesculus* L. species, which are the dry mature seeds for horse chestnut. The seeds, bark and leaves of horse chestnut has been used for hundreds of years as a traditional herbal medicine, which can be applied to the treatment of diseases such as the antipyretic and hemorrhoids. Modern studies have shown that the seeds have the most active ingredient which has been the most widely used. Chinese buckeye seeds are recorded in Chinese Pharmacopoeia, which are dry and mature seeds of *Aesculus chinensis* Bge., *Aesculus chinensis* Bge. var. *cheikiangensis* (Hu et Fang) Fang or *Aesculus wilsonii* Rehd. With warm property, sweet flavors, the channel tropisms of Chinese buckeye seeds are liver and stomach channel. And the functions of Chinese buckeye seeds are soothing the liver to regulate its qi flow, regulating the stomach and relieving the pain which can treat the diseases such as liver and stomach qi stagnation, chest abdominal distension, epigastric pain, etc. In this paper, based on the Web of Science (WoS), PubMed, CNKI database, the chemical composition, pharmacological effects, clinical application and other aspects of comparative were analyzed according to the retrieval of *Aesculus hippocastanum* L. and Chinese buckeye seeds of the Chinese and English literature,. The results showed that *Aesculus hippocastanum* L. contains saponins, flavonoids, phenols, fatty acids and other chemical constituents and has the function of anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-allergic, anti-cancer and other pharmacological effects which could be clinically applied to chronic venous insufficiency, heart blood vessels and other diseases. The chemical composition of Chinese buckeye seed is almost the same as that of *Aesculus hippocastanum* L.. And it has pharmacological effects such as anti-inflammatory and gastrointestinal protection which could be used clinically for cerebral hemorrhage, cerebral thrombosis and trauma. The research showed that the *Aesculus hippocastanum* L. and Chinese buckeye seeds have different pharmacological action and clinical application. It is speculated that the possible reason is that the focus of the two studies is different, or there is a certain difference in some chemical composition between them, which needs further study. This paper will lay the foundation for the introduction, the study of medicinal value and the development of Aes-

基金项目:国家自然科学基金项目(81173569)

作者信息:赵丹萍(1992.03—),女,硕士研究生在读,研究方向:中药新技术与新制剂的研究与应用,E-mail:sherry04220320@163.com

通信作者:王林元(1961.10—),男,本科,教授,硕士研究生导师,研究方向:中药新技术与新制剂的研究与应用,E-mail:13381002202@vip.163.com

culus hippocastanum L. in China.

Key Words Aesculus hippocastanum L.; Chinese buckeye seeds; Chemical composition; Pharmacological action; Clinical application; Adverse reactions; Literature database; Comparative Study

中图分类号:[R931.71] 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.023

欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum* L.),又名欧马栗(Horse chestnut),原产于阿尔巴尼亚、希腊等地,现在我国上海和青岛等城市已有引种栽培^[1]。目前利用欧洲七叶树研制的制剂,如德国的注射剂 Repanl,糖衣片、栓剂 Qescusan germd 等均广泛用于临床。欧洲七叶树种子(Horse chestnut seed)为欧洲七叶树的干燥成熟种子,作为欧洲的一种传统民间草药,早期常用于解热、痔疮等疾病的治疗^[2]。现代研究发现欧洲七叶树种子提取物在慢性静脉功能不全、水肿及血液疾病中应用广泛,具有较高的医疗药用价值^[3]。娑罗子为《中华人民共和国药典》收载的一味常用中药,始见于《本草纲目》,李时珍曾云:“天师栗惟西蜀青城山中有之,他处无有也,张天师学道于此所遗而故名。似栗味美,惟独房若橡为异耳”。《本草纲目拾遗》记载其功效:“治心胃寒痛,虫痛,宽中下气,治胃脘肝膈膨胀,痞积疟痢,吐血劳伤,平胃通络”。由其提取物七叶皂苷钠为主要成分研制的相关注射剂、片剂、搽剂等也已应用于临床。欧洲七叶树种子与娑罗子为同属植物种子,本文基于相关文献数据库,从化学成分、药理作用以及临床应用等方面入手,对比总结分析 2 者之间的异同点。

1 资料与方法

1.1 文献来源 检索 CNKI 数据库发现,欧洲七叶树种子相关中文文献数量较少,且多集中在种植及体细胞胚胎发生研究等方面,故此部分主要以 Web of Science(WoS)、PubMed 数据库为数据来源进行分析。检索 WoS、PubMed 数据库筛选后发现,娑罗子相关英文文献数量共 8 篇,因数量较少不做统计分析。故此部分主要以 CNKI 数据库为数据来源进行分析。

1.2 检索策略 以“*Aesculus hippocastanum*” or “Horse chestnut seed”为主题,检索 1984 年 1 月 1 日至 2017 年 11 月 16 日期间相关文献。以“娑罗子”为主题,检索 1980 年 1 月 1 日至 2017 年 9 月 30 日期间相关文献。

1.3 纳入标准 纳入以欧洲七叶树种子的化学成分研究、药理作用研究、临床研究、生长发育研究为主题的相关文献。纳入以娑罗子的化学成分研究、药理作用研究、临床研究、生长发育研究为主题的相

关文献。

1.4 排除标准 文中涉及欧洲七叶树种子等词语但与其研究内容无关的文献、信息不全的文献、欧洲七叶树树皮、花粉等研究的文献。排除文中涉及娑罗子等词语但与其研究内容无关的文献、信息不全的文献。

1.5 数据的规范与数据库的建立 根据检索式,检索到相关文献共计 649 篇,根据排除标准,排除 437 篇,纳入分析文献 212 篇。将所得数据导出,通过软件 NoteExpress(3.2.0.6941)建立“欧洲七叶树种子”数据库,以化学成分、药理作用、临床应用等方面内容为对象进行分析,分类发文情况见图 1。根据检索式,检索到相关文献共计 153 篇,根据排除标准,排除 28 篇,纳入分析文献 125 篇。将所得数据导出,通过软件 NoteExpress(3.2.0.6941)建立“娑罗子”数据库,以化学成分、药理作用、临床应用等方面内容为对象进行分析,分类发文情况见图 2。

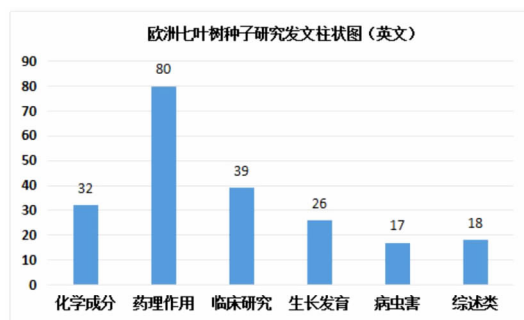


图 1 欧洲七叶树种子研究发文情况图

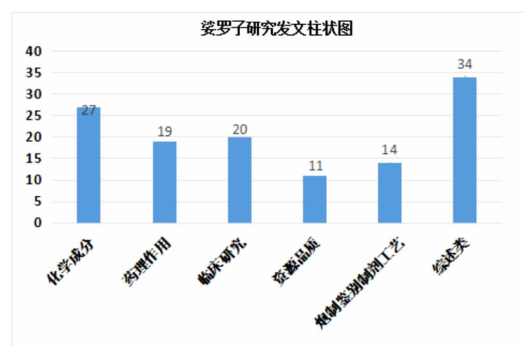


图 2 娑罗子研究发文情况图

2 结果

2.1 对比分析 欧洲七叶树种子与娑罗子的研究主要集中在化学成分、药理作用及临床应用 3 方面,其中欧洲七叶树种子以药理作用研究最多,而娑罗

子研究最多的则是临床应用具体结果见图3。根据文献分析结果,对2者化学成分、药理作用、临床应用3方面做进一步对比分析。

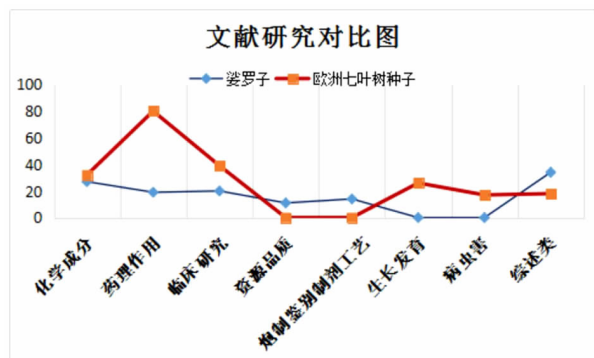


图3 欧洲七叶树种子、娑罗子文献研究对比图

2.2 化学成分对比研究

2.2.1 欧洲七叶树种子化学成分研究 欧洲七叶树种子中化学成分的研究相对较早, Winterstein 最先从欧马栗种子中分离得到了七叶皂苷元 (Escigenin, $C_{35}H_{58}O_7$)^[4]。而后 Paris^[5] 等人对其进行了深入研究, 并将分子式修正为 $C_{30}H_{48}O_5$ 。后期随着研究技术的不断发展, 又从欧洲七叶树种子中分离得到了七叶皂苷 (Escin, Aescin)、巴豆酸、当归酸、七叶皂苷醇等化合物, 并对七叶皂苷结构组成进行分析发现七叶皂苷并非单一化合物, 而是一组混合物^[6]。此外研究发现, 欧洲七叶树种子中除皂苷外, 还含有七叶酸、七叶灵酸以及黄酮类化合物^[7-8]、脂肪油、脂肪酸^[9]、淀粉^[10]等化合物。

2.2.2 娑罗子化学成分研究 早期研究人员从天师栗中分离得到了天师栗酸等6种化合物^[11], 并从三萜总皂苷的水解产物中分离出了七叶皂苷元、原七叶皂苷元等化合物^[12]。宋晓虹等^[13]使用高效液相色谱-离子阱质谱法进一步分析七叶皂苷钠中的皂苷类成分, 分析结果显示其苷元结构类型有2种, 分别是原七叶皂苷元型及玉蕊精醇C型, 而每种类型的取代基及取代位置也各不相同。此外娑罗子中还含有黄酮^[14]、多糖^[15]、脂肪酸等。以上研究提示我们欧洲七叶树种子和娑罗子化学成分基本一致, 以七叶皂苷含量最多, 同时含有黄酮、脂肪酸等成分。

2.3 药理作用对比研究

2.3.1 欧洲七叶树种子 七叶皂苷类化合物为欧洲七叶树种子中最主要的活性成分, 研究发现其主要具有以下药理作用。

2.3.2 抗炎作用 七叶皂苷 (七叶素) 具有强化血管、降低血管通透性、消肿和抗炎作用^[16]。Zhang

等^[17]通过建立缺血性大鼠损伤模型, 探讨七叶皂苷的作用。研究发现七叶素可通过调节特定的炎症反应因子的表达及巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 的表达, 降低缺血性大鼠的认知缺陷及海马损伤。Xin 等^[18]以角叉菜胶建立大鼠足肿胀、胸膜炎模型, 并切除大鼠双侧肾上腺, 探讨七叶皂苷与糖皮质激素合用时是否具有抗炎作用。结果表明2者合用可显著降低渗出液体积以及白细胞数量, 并在脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 研究中发现, 七叶素可降低一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等含量, 2者合用, 可增强其抗炎作用。

2.3.3 抗氧化作用 Yalinkilic 等^[19]研究欧洲七叶树种子提取物对 X 射线 (XR) 损伤大鼠体内的脂质过氧化和抗氧化系统的影响。结果该提取物发现降低了 XR 损伤小鼠血液样本中自由基诱导的脂质过氧化值, 增强体内抗氧化系统, 从而对 XR 的细胞损伤起到了保护作用。Kucukkurt 等^[20]建立标准颗粒饮食 (SPD) 和高脂饮食 (HFD) 雄性小鼠模型, 以观察欧洲七叶树种子皂苷提取物对小鼠血液、组织抗氧化防御系统的作用。结果发现该提取物可以提高机体抗氧化性防御系统的抗氧化性, 防止 HFD 诱导的脂质过氧化的发生。

2.3.4 抗癌、抗肿瘤作用 Patiolla 等^[21]用不同浓度的七叶素对 HT-29 人结肠癌细胞进行治疗, 并通过流式细胞法对细胞凋亡和细胞周期进展进行分析。结果发现在七叶素可对 HT-29 细胞内的 G(1)-S 期起到生长抑制作用, 成为治疗结肠癌化疗和治疗的一种有用的候选剂; 同时发现七叶素可通过抑制 NF-kappa B 激酶复合体 (IKK) 的活化, 使 NF-kappa B 调控细胞存活率和转移性基因产物的降低, 从而导致细胞对细胞因子和化疗药物的敏感性^[22]; 并且对人类脐带内皮细胞 (HUVECs) 和 ECV304 细胞的增殖、迁移和凋亡具有直接影响^[23]。七叶皂苷对急性、慢性髓性白血病细胞 HL-60 和 K562 的增殖具有一定的抑制作用, 可通过诱导其细胞凋亡发挥治疗功效^[24-25]。以上研究提示我们七叶皂苷钠可作为一种新型的抗肿瘤药物应用于临床。

2.4 静脉、血管调节作用 内皮功能障碍是静脉功能不全的主要假说, Carrasco 等^[26]利用大鼠胸主动脉环模型探讨欧洲七叶树种子中七叶素对血管内皮的保护作用, 研究发现七叶素具有静脉收缩作用, 可在一定程度上起到内皮保护作用, 用于治疗静脉功能不足。Ca²⁺ 是静脉平滑肌 (VSM) 功能的主要调节者, Raffetto 等^[27]用组织液固定大鼠下腔静脉, 测定

其收缩性。结果表明七叶素可诱导细胞外的 Ca^{2+} 依赖收缩,并且扰乱但 α -肾上腺素和 $\text{AT}(1)\text{R}$ 受体介导的通路。

2.5 胃肠道保护作用 Wang 等^[28]探讨了七叶素对小鼠胃溃疡发病的潜在机制,对胃损伤形态学、组织病理学以及胃黏膜的抗氧化性参数进行了测定,结果小鼠溃疡指数降低和组织病理学变化衰减,七叶素还使丙二醛、p-胶质、VCAM-1 和脊髓性氧化酶活性减少,改善了胃组织中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷蛋白氧化酶活性。研究表明,七叶素对小鼠胃溃疡具有一定的保护作用,同时这一作用也在一定程度上反应了欧洲七叶树种子的抗氧化、抗炎作用。

2.6 其他 除上述作用外,七叶皂苷钠还具有调节胃肠道血脂^[29]、神经保护^[30-31]等作用。

2.7 娑罗子药理作用

娑罗子的药理作用研究主要集中在抗炎、静脉功能调节、胃肠道保护方面。

2.7.1 抗炎作用 臧艳平^[32]通过建立大鼠海马痴呆局部炎症反应病理模型,测试各组大鼠记忆再现成绩、脑组织病理形态变化以及大鼠海马区神经胶质细胞及细胞因子含量的变化,探讨 β -七叶皂苷钠对该模型大鼠的保护作用及其可能的作用机制,结果表明 β -七叶皂苷钠可通过抑制大鼠海马区胶质细胞活化、减少细胞因子的生成、保护神经元等方式,对痴呆大鼠模型脑内炎症反应损伤起到一定的保护作用。

2.7.2 静脉调节功能 余志红^[33]等采用犬离体螺旋隐静脉条张力试验观察 β -七叶皂苷钠对犬离体隐静脉收缩张力的影响,以及体外循环保持犬股动脉灌流恒定的条件下经静脉全身给药后测定犬股静脉压、股静脉流量和淋巴回流量的变化。结果发现, β -七叶皂苷钠能明显增加犬离体隐静脉条收缩张力,在犬股动脉灌流恒定状态下 β -七叶皂苷钠能明显加强犬股静脉张力,加快其静脉压上升速率、增加犬股静脉流量及淋巴回流,表明娑罗子制取的 β -七叶皂苷钠具有治疗慢性静脉功能不全的作用。

2.7.3 胃肠道保护 辛文好等^[34]用阿司匹林制备溃疡模型,灌胃给药娑罗子提取物(SAE),于显微镜下观察胃溃疡指数。结果发现与模型组相关,给予SAE可以明显降低溃疡指数,对阿司匹林所致胃溃疡有预防作用。姜丽岳等^[35]建立小鼠便秘、肠蠕动抑制及急性胃黏膜损伤模型,通过对小鼠首次排便时间、粪便粒数及溃疡指数等指标的观察,研究娑罗

子提取物的胃肠道保护作用。结果发现,与模型组小鼠比较各剂量的娑罗子提取物对上述指标均具有一定的作用,提示其对实验小鼠胃肠道具有明显的保护作用。

2.8 七叶树种子及娑罗子药理作用对比 从欧洲七叶树种子及娑罗子药理作用对比研究发现,文献研究对比见图4,2者均具有明显的抗炎作用。欧洲七叶树种子在抗氧化剂、抗肿瘤方面的研究较多,而娑罗子目前几乎未见相关研究;在胃肠道保护方面,娑罗子的研究较多,这也与其疏肝、理气、和胃、止痛的功效相一致。由于欧洲七叶树种子和娑罗子化学成分较相近,这就提示我们,在后续药理作用相关研究过程中应从2者之间的差异作用入手进行深入研究。

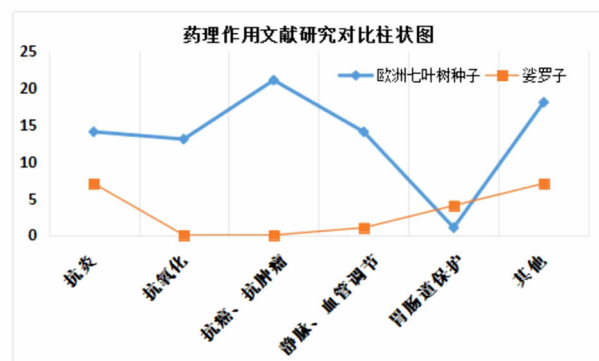


图4 欧洲七叶树种子、娑罗子药理作用文献研究对比图

2.9 临床研究及不良反应对比研究

2.9.1 欧洲七叶树种子

2.9.1.1 临床研究 从欧洲七叶树种子中提取的七叶皂苷目前已应用于临床,常用于水肿、下肢静脉溃烂、静脉曲张以及血管等方面疾病。临床研究发现七叶皂苷对头部外伤后脑水肿的患者具有很好的治疗效果^[36];种子提取物中的皂苷也可用于手臂淋巴水肿的治疗^[37]。Suter 等^[38]通过对慢性静脉功能不足患者的临床试验研究,以降低下肢水肿的指标和减轻腿部疼痛、瘙痒的症状,证明了这些七叶素制剂的有效性。此外 Pittler、Mueller、Dudek 等^[39-41]也对欧洲七叶树种子提取物进行了静脉功能不全的相关临床研究。

2.9.1.2 不良反应 目前关于欧洲七叶树种子不良反应的说法不一。常规体内体外模型研究并没有发现任何毒性或不良事件。但 Liang 等^[42]通过对斑马鱼的研究发现,欧洲七叶树种子提取物七叶皂苷钠具有潜在心脏毒性,也有研究报道口服欧洲七叶树种子提取物还可引起瘙痒和胃病,静脉给药后有个例发生肾和肝毒性,静脉给以七叶昔亦可引起过

敏反应^[43]。具体的不良反应还有待于进一步的研究验证。

2.9.2 娑罗子

2.9.2.1 临床研究 与欧洲七叶树比较,娑罗子的临床研究相对较多。武玉玺等^[44]研究血栓通联合 β -七叶皂甙钠治疗脑血栓形成疗效,通过41例脑血栓患者的观察,发下观察组患者的各项情况都好于对照组患者,说明这2种药物联合使用效果肯定,值得临床使用。阮韶霞^[45]、孟庆方等^[46]研究七叶皂甘钠对脑出血的治疗作用,发现其效果显著。王健等^[47]对七叶皂甙钠联合甘露醇防治手外伤肿胀进行临床研究,结果表明其疗效显著,安全性好。王建刚等^[48]研究发现七叶皂苷治疗腰椎间盘突出症(LIDP)安全、有效,早期治疗改善患者自觉症状和腰部体征效果明显。除此之外,研究发现娑罗子中的皂苷可用于老年支气管哮喘^[49]及周围性面神经炎^[50]的治疗。

2.9.2.2 不良反应 因 β -七叶皂苷钠具有口服肠道不易吸收、肌肉注射易引发组织坏死等特点,目前临床大多以静脉注射的形式给药,但治疗过程中发现其会导致静脉炎的发生率升高,国内报告显示本品(20~30 mg 静脉滴注)不良反应发生率为8.22%^[51]。以上研究也提示我们在临床应用时应尽量避免不良反应的发生,最大限度的发挥其临床疗效。

2.9.3 小结 在临床应用方面,欧洲七叶树种子的研究大多集中在水肿、静脉曲张以及血管等方面疾病,娑罗子则侧重于脑血栓及脑出血等方面的研究,还可用于老年支气管哮喘及周围神经炎,主要以抗炎作用为主。2者在临床应用上的差异,为进一步扩大各自临床适应证的研究提供了方向。

3 讨论

自古以来我国就有吸纳外来医药的传统,对外来药物秉持“开放”的态度。近年来国家相继推出来一些列相关政策,如“一带一路”等,政策的转变使得国外越来越多的优秀品种进入中国医药行业。张建军等^[52]在中医药理论指导下,提出了外来药物“中药化”的研究思路,并应用中药药性现代研究方法,通过“文献研究-理论探讨-药性验证-临床实践”的路径研究外来中药的中药性能,为外来药物进入中医临床提供了科学依据。

娑罗子药理作用显著,临床应用广泛,是很有前景的药物,但随着临床使用的增加,对该植物的需求量也随之增加,现有资源难以长期满足医药及绿化

等需求。欧洲七叶树种子与娑罗子是同属植物,将作用有相似之处、生物活性较强的欧洲七叶树种子以“欧娑罗子”引入中国可以拓展我国药用资源。上对相关中英文文献的初步研究也提示我们2者在化学成分、药理作用以及临床应用等方面确有异议,后续我们继续以文献研究为导向,依据张建军等^[57]提出的外来药物的研究思路,基于中医基础理论研究,探讨欧洲七叶树种子的药性,以期在欧洲七叶树种子在中国的应用研究奠定基础。

参考文献

- [1]植物志编辑委员会.中国植物志(第46卷)[M].北京:科学出版社,1981:274-289.
- [2]Bombardelli E, Morazzoni P, Griffini A. *Aesculus hippocastanum* L [J]. *Fitoterapia*, 2006, 67: 483-511.
- [3]Patiolla JMR, et al. Beta-Escin inhibits colonic aberrant crypt foci formation in rats and regulates the cell cycle growth by inducing p21 (waf1/cip1) in colon cancer cells[J]. *Molecular cancer therapeutics*, 2006, 5(6): 1459-1466.
- [4]Noller CR. The chemistry of the triterpenes [J]. *Ann Rev Biochem*, 1945, 14(1): 383-406.
- [5]Paris R. Chemical composition of seminal tegument and pericarp of the horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L [J]. *Ann Pharm Fr*, 1951, 9(2): 124-128.
- [6]Wulff G, Tschesche R. Triterpenes. XXVI. Structure of *Aesculus hippocastanum* saponins (aescin) and aglycones of related glycosides [J]. *Tetrahedron*, 1969, 25(2): 415-436.
- [7]Kapusta I, et al. Flavonoids of horse chestnut seeds [J]. *PLANTA MEDICA*, 2007, 73(9): 915-915.
- [8]Kapusta, I., et al. Flavonoids in horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water byproducts [J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2007, 55(21): 8485-8490.
- [9]Ocololjic M, et al. Effect of horse chestnut tree genotype on production of fatty oil and fatty acids in seed cotyledons [J]. *African journal of biotechnology*, 2011, 10(10): 1932-1935.
- [10]Castano J, et al. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) starch: Basic physico-chemical characteristics and use as thermoplastic material [J]. *Carbohydrate polymers*, 2014, 112(21): 677-685.
- [11]秦文娟, 杨岚, 范志同, 等. 天师栗化学成分的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 1992, 27(10): 626-629.
- [12]杨岚, 赵晓昂, 马立斌. 天师栗中三萜皂苷元成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 1996, 21(10): 617-618.
- [13]宋晓虹, 王维皓, 陈世涛, 等. 高效液相色谱-离子阱质谱分析七叶皂苷钠中的皂苷类成分 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 13(41): 2449-2454.
- [14]马玲云, 马双成, 魏锋, 等. 娑罗子的黄酮类化学成分研究 [J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(3): 28-29.
- [15]边静静, 付娟, 赵桦. 娑罗子多糖的提取、含量测定及生物学活性研究 [J]. *食品工业科技*, 2010, 31(10): 72-74.
- [16]Eisenburger VR, Hofrichter G, Liehn HD, et al. Zur pharmakodynamik von α - und β -aescin nach applikation per os [J]. *Arzneim Forsch Drug Res*, 1976, 26(5): 821-824.
- [17]Zhang L, et al. Escin attenuates cognitive deficits and hippocampal

- injury after transient global cerebral ischemia in mice via regulating certain inflammatory genes[J]. *Nurochemistry international*, 2010, 57(2): 119-127.
- [18] Xin W, et al. Escin exerts synergistic anti-inflammatory effects with low doses of glucocorticoids in vivo and in vitro[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(4): 272-277.
- [19] Shivarajashankara YM, Shivashankara AR Yalinkilic O, et al. Effect of X-radiation on lipid peroxidation and antioxidant systems in rats treated with saponin-containing compounds[J]. *Photochemistry and photobiology*, 2008, 84(1): 236-242.
- [20] Kucukkurt I, et al. Beneficial effects of Aesculus hippocastanum L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2010, 129(1): 18-22.
- [21] Patiolla JMR, et al. Beta-Escin inhibits colonic aberrant crypt foci formation in rats and regulates the cell cycle growth by inducing p21 (waf1/cip1) in colon cancer cells[J]. *Molecular cancer therapeutics*, 2006, 5(6): 1459-1466.
- [22] Harikumar KB, et al. Escin, a Pentacyclic Triterpene, Chemosensitizes Human Tumor Cells through Inhibition of Nuclear Factor-kappa B Signaling Pathway[J]. *Molecular pharmacology*, 2010, 77(5): 818-827.
- [23] Wang X et al. Effect of beta-escin sodium on endothelial cells proliferation, migration and apoptosis[J]. *Vascular pharmacology*, 2008, 49(4-6SI): 158-165.
- [24] Niu YP, Li LD, Wu LM. Beta-aescin: a potent natural inhibitor of proliferation and inducer of apoptosis in human chronic myeloid leukemia K562 cells in vitro[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(7): 1384-1391.
- [25] Niu YP, Wu LM, Jiang YL, et al. Beta-escin, a natural triterpenoid saponin from Chinese horse chestnut seeds, depresses HL-60 human leukaemia cell proliferation and induces apoptosis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(9): 1213-1220.
- [26] Carrasco OF and H Vidrio, Endothelium protectant and contractile effects of the antivaricose principle escin in rat aorta[J]. *Vascular pharmacology*, 2007, 47(1): 68-73.
- [27] Raffetto, JD and RA Khalil, Ca²⁺ -dependent contraction by the saponoside escin in rat vena cava; Implications in venotonic treatment of varicose veins[J]. *Journal of vascular surgery*, 2011, 54(2): 489-496.
- [28] Wang T, et al. Protective effects of escin against indomethacin-induced gastric ulcer in mice[J]. *Toxicology mechanisms and methods*, 2014, 24(8): 560-566.
- [29] Avcı, G, et al. Effects of escin mixture from the seeds of Aesculus hippocastanum on obesity in mice fed a high fat diet[J]. *Pharmaceutical biology*, 2010, 48(3): 247-252.
- [30] Selvakumar GP, et al. Escin attenuates behavioral impairments, oxidative stress and inflammation in a chronic MPTP/probenecid mouse model of Parkinson's disease[J]. *Brain research*, 2014, 1585: 23-36.
- [31] Selvakumar GP, et al. Escin, a Novel Triterpene, Mitigates Chronic MPTP/p-Induced Dopaminergic Toxicity by Attenuating Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Apoptosis[J]. *Journal of molecular neuroscience*, 2015, 55(1): 184-197.
- [32] 臧艳平. β -七叶皂甙钠对痴呆大鼠模型脑内炎症损伤的保护作用[D]. 长春: 吉林大学, 2006: 1-56.
- [33] 余志红, 苏萍, 王奕. β -七叶皂甙钠治疗慢性静脉功能不全的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11): 220-222.
- [34] 辛文好, 张雷明, 王天, 等. 娑罗子提取物对阿司匹林致胃溃疡作用的研究[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(6): 321-323.
- [35] 姜丽岳, 傅风华, 于昕, 等. 娑罗子提取物对实验小鼠胃肠道的保护作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(10): 2493-2494.
- [36] Diemath HE. Treatment and follow-up treatment in head injuries[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1981, 131(Suppl): 1-8.
- [37] Hutson, PR, et al. Horse chestnut seed extract for the treatment of arm lymphedema[J]. *Journal of clinical oncology*, 2004, 22S(14): 752S-752.
- [38] Suter, AS, Bornmer and J, Rechner, Treatment of patients with venous insufficiency with fresh plant horse chestnut seed extract: A review of 5 clinical studies[J]. *Advances in therapy*, 2006, 23(1): 179-190.
- [39] Pittler MH and E. Ernst, Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency[J]. *Cochrane database of systematic reviews*, 2012 (CD00323011).
- [40] Mueller J, et al. Herbal medicinal products in clinical guidelines: Horse chestnut seed extract as "well established use" medicinal product in chronic venous diseases[J]. *Planta medica*, 2014, 80(16): 1408-1409.
- [41] Dudek-Makuch M, and E. Studzinska-Sroka, Horse chestnut-efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview[J]. *Revista brasileira de farmacognosia-brazilian journal of pharmacognosy*, 2015, 25(5): 533-541.
- [42] Liang J, et al. In Vivo Cardiotoxicity Induced by Sodium Aescinate in Zebrafish Larvae[J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 190.
- [43] 植物药数据库. 欧洲七叶树种子[J]. *国外医药·植物药分册*, 2008, 23(1): 40-41.
- [44] 武玉玺, 宋好. 血栓通联合 β -七叶皂甙钠治疗脑血栓形成疗效观察[J]. *医学信息(中旬刊)*, 2010, 5(12): 3731.
- [45] 阮韶霞. 七叶皂甙钠治疗高血压性脑出血疗效观察[A]. 湖北省药学会第十一届会员代表大会暨 2007 年学术年会[C]. 湖北: 湖北省药学会, 2007: 1.
- [46] 孟庆方. β -七叶皂甙钠治疗脑出血 68 例[J]. *医药导报*, 2000, 19(4): 350.
- [47] 王健. 七叶皂甙钠联合甘露醇防治手外伤肿胀的临床研究[A]. 全国中西医结合学会骨伤科专业委员会第十二次学术年会浙江省中西医结合学会骨伤科专业委员会第十次学术年会[C]. 杭州: 中西医结合学会: 2004: 2.
- [48] 王建刚, 崔子健, 刘丽萍. 七叶皂甙对腰椎间盘突出症的治疗价值[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(26): 5612-5613.
- [49] 周永生, 钟树林, 黄红光. 中药娑罗子皂甙治疗老年支气管哮喘疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 1999, 9(6): 13-14.
- [50] 何静. 七叶皂甙治疗周围性面神经炎[J]. *中国新药与临床杂志*, 2002, 21(4): 224-225.
- [51] 黄振阁, 张秋焕, 党帅. 静滴七叶皂甙钠引起不良反应的观察与护理[J]. *河南实用神经病杂志*, 2002, 5(2): 64-65.
- [52] 张建军, 王淳, 费文婷, 等. 外来药物“中药化”的研究思路与策略[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1425-1430.