

# 白头翁皂苷在癌症中的临床药理研究进展

王 钦<sup>1\*</sup>, 张宇轩<sup>2\*</sup>, 段 娜<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

<sup>2</sup>西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月17日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月17日

## 摘 要

白头翁皂苷是从白头翁根茎中分离出的一种皂苷, 其主要活性物质是单体白头翁皂苷B4, 含量丰富, 价格低廉, 在临床上广泛应用, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、肾损伤保护、镇痛、免疫调节等药理作用。在各种癌症类型中均具有抗癌活性。可以通过调节癌症相关的代谢信号通路来抑制癌症的发展。本文对白头翁皂苷B4临床药理作用的研究进展作一综述, 以期为其开发利用提供参考。

## 关键词

白头翁皂苷, 癌症, 临床药理

# Research Progress in Clinical Pharmacology of *Pulsatilla saponins* in Cancer

Qin Wang<sup>1\*</sup>, Yuxuan Zhang<sup>2\*</sup>, Na Duan<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

*Pulsatilla saponin* is a kind of saponin separated from the rhizome of *Pulsatilla chinensis*. Its main active substance is monomer *Pulsatilla saponin* B4, which is rich in content and cheap in price. It is widely used in clinical practice and has pharmacological effects such as anti-tumor, anti-inflammatory, anti-virus, renal injury protection, analgesia, immune regulation, etc. It has anti-cancer

\*共一作者。

#通讯作者。

**activity in various cancer types. It can inhibit the development of cancer by regulating cancer related metabolic signaling pathways. In this paper, the research progress on the clinical pharmacological effects of *Pulsatilla saponin B4* was reviewed, with a view to providing reference for its development and utilization.**

## Keywords

*Pulsatilla saponins*, Cancer, Clinical Pharmacology

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

白头翁属于毛茛科, 是我国的特有品种。这种植物的根在传统医学中已被广泛用于治疗几种疾病, 特别是疟疾和阿米巴痢疾[1]。原白头翁素和三萜, 对白头翁根化学成分的持续研究导致了許多皂苷的发现[2]。

胰腺癌是最具侵袭性和致命性的癌症形式之一, 总的 5 年存活率低于 5%。目前, 它是西方世界癌症死亡的第四大原因。尽管如此, 在过去的 20 年中, 其预后几乎没有改善[3]。腺癌的不良预后可归因于缺乏早期诊断、肿瘤的侵袭性生物学行为以及对包括化疗、放疗和免疫疗法在内的大多数疗法的不敏感性[4]。此外, 由于诊断不准确, 很少有患者有机会进行根治性手术, 并且那些不能切除的胰腺癌患者通常存活不超过 3~5 个月, 尽管进行了系统性治疗[5]。因此, 对于胰腺癌的治疗, 迫切需要新的和有效的策略, 包括可以克服药物的作用或对药物的化学抗性的低毒性药物。

无毒植物化学物质为各种类型癌症的有效化疗策略提供了有希望的选择。一些研究支持食用生物活性膳食植物化学物质降低胰腺癌风险的概念[6] [7]。此外, 许多研究表明, 各种草药提取物和化合物具有抗肿瘤活性[8], 其中之一是白头翁它属于毛茛科。这种植物的根在传统医学中被广泛用于治疗各种疾病, 包括疟疾和阿米巴痢疾[9]。据报道, 这种化合物还具有抗炎和抗寄生虫作用[10]。该植物含有多种有效成分, 如皂苷、毛茛素、白头翁素、原白头翁素和三萜[11]。具体来说, 其中共有 17 种皂苷白头翁, 据报道皂苷 D 对肺癌细胞具有细胞毒性[12] [13]。因此, 白头翁皂苷 D (SB365)选自分离的多种皂苷白头翁以便进一步调查。在目前的研究中, 有研究机构评估了 SB365 在胰腺癌细胞中的化疗效果。结果表明, 用 SB365 治疗导致胰腺癌中细胞生长/增殖、血管生成和凋亡诱导的抑制。

## 2. 白头翁皂苷的抗肿瘤机制

### 2.1. 抗炎性

在发生有害损害的情况下, 炎症对于保持机体的完整性是必要的[14]。炎症疾病主要改变 T 细胞反应的发展, 导致免疫功能失调, 这种失调始于白细胞和主要是嗜中性白细胞的迁移[15]。在炎症反应过程中, 巨噬细胞大量产生促炎分子, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ )和 IL-6。炎症反应是由多种信号通路转导的。其中, 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)是一种重要的信号分子, 作为转录因子通过反式激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- $\alpha$  和 IL-6 基因的表达。TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路是炎症反应中最重要通路。探讨 PSD 和 AB4 下调大鼠肠微血管内皮细胞 TNF- $\alpha$  表达的药理机制[16]。AB4 是质量控制标

记在草药中的含量超过 4.6% [17]。研究证明 12.5~50 毫克/公斤 AB4 能显著抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀。此外, 它还通过抑制小鼠 NF- $\kappa$ B 介导的前炎症反应来减轻 LPS 诱导的肾和肺损伤[18]。此外, AB4 对顺铂诱导的小鼠急性肾损伤有明显的保护作用。主要作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、环氧合酶-2 (COX-2)和 iNOS 的水平, 从而发挥抗炎活性[19]。此外, 定量蛋白质组学分析发现, 在 2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠模型中, AB4 显著改变了 56 种蛋白质, 其中 S100A9 是最显著下调的蛋白质之一, 并与溃疡性结肠炎发病机制中的 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路相关。此外, AB4 抑制结肠组织中 S100A9 下游基因(包括 TLR4 和 NF- $\kappa$ B)的表达[20]。

早期研究发现皂苷分离显示出抑制 LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中 NO 产生的显著活性[21]。此外, 这些齐墩果烷型三萜皂苷在抑制 TNF $\alpha$  刺激的 NF- $\kappa$ B 活化、iNOS 和 ICAM-1 mRNA 的表达以及 PPARs 的活化方面表现出不同程度的活性, 并呈剂量依赖性[22]。此外, 有证据表明, AA3 治疗通过调节前列腺素 E 受体 4 信号传导, 显著降低了实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠脊髓的严重程度和炎症浸润[23]。此外, AA3 可以抑制 T 细胞对髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)致脑炎表位的反应, 并显著下调某些 Th1 和 Th17 细胞因子在被 MOG 重新刺激的活化 T 细胞中的表达。此外, AA3 抑制 STAT4 和 STAT3 的激活, stat 4 和 stat 3 分别是 Th1 和 Th17 谱系分化的关键转录因子。药理学分析进一步表明 AA3 减少 Th17 细胞的分化和扩增。

## 2.2. 抗氧化活性

氧化应激是 ROS 产生和抗氧化防御机制失衡的结果。氧化应激引起一系列细胞功能障碍并导致各种病理状况, 导致生物大分子的氧化修饰、组织损伤和加速细胞死亡, 这是许多疾病的基础[24]。抗氧化剂在人体中起着至关重要的作用, 以减少氧化过程和 ROS 的有害影响[25]。PS 的抗氧化活性涉及不同的机制。研究表明, 提取物可以特异性地增加超氧化物, 同时显著增加肝组织中线粒体 MnSOD 活性, 这可以防止可能的感染和超氧化物介导的毒性[26]。Seo 等人报道了 SK-PC-B70M, 一种富含齐墩果酸糖苷皂苷的组分, 抑制小鼠海马脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和 4-羟基-2-壬烯醛(HNE) [27]。进一步的研究表明, SK-PC-B70M 治疗还显著降低了肌萎缩侧索硬化(ALS)小鼠模型脊髓中的 MDA 和 HNE 水平[28]。AB4 能有效地增加顺铂处理的 HEK 293 T 细胞的活力, 抑制细胞凋亡, 这可能是由于减少活性氧含量和提高超氧化物歧化酶活性[29]。

## 2.3. 免疫调节活性

PS 能增强小鼠对卵清蛋白(OVA)的细胞特异性免疫应答, 并显著提高 OVA 免疫小鼠的特异性 IgG 抗体水平。此外, PC 处理的免疫脾细胞中细胞因子 IL-2 和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )的水平也显著升高[30]。Th1 免疫反应由 Th1 辅助细胞介导, 其特征在于产生细胞因子 IL-2、TNF- $\beta$  和 IFN- $\gamma$ 。PS 可能主要触发 Th1 型免疫反应, 这通常对细胞内病原体和恶性细胞有效。AB4 抑制猪 IL-4 和 IL-10 的产生, 增加 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的分泌。IL-4 和 IL-10 是对体液免疫起关键作用的重要 Th2 细胞因子, IFN- $\gamma$  和 IL-2 是在细胞免疫应答中起重要作用的 Th1 细胞因子。这些数据表明, AB4 可能通过调节某些细胞因子的产生来有效地调节免疫反应[31]。

## 3. 抗肿瘤相关信号通路

一个复杂的信号通路网络负责多细胞生物的细胞增殖、行为和死亡。在过去的几十年里, 发现针对癌症的药物的研究变得非常重要。最近, 转录因子(Stat3, Smad, AP-1, NF- $\kappa$ B, E2F, MYC, Ets, Notch, FoxO, Wnt, Hdghog, miR-21, k-Ras)作为癌症治疗的新药物靶点引起了相当大的关注。这些是调节细胞学过程的

关键转录因子, 包括分化、细胞死亡、增殖、致癌转化和凋亡[32]。在迄今为止鉴定的数百种癌症相关基因和驱动基因突变中, 绝大多数属于大约 13 多种不同的信号转导途径。在我们的研究中, 我们收集了一组 13 个诱导型荧光素酶报告基因载体(Stat3, Smad, AP-1, NF- $\kappa$ B, E2F, MYC, Ets, Notch, FoxO, Wnt, Hdghog, miR-21, k-Ras), 其中表达由结合特定转录因子的增强子元件驱动[33]。这些载体可用于评估癌症相关信号通路的活性。这些是多种致癌途径的信号节点, 其将细胞内和细胞外信号传导至细胞核, 并控制负责多种生理过程如细胞生长、增殖、分化、定位、迁移、代谢和凋亡的基因的表达。通过选定的癌症相关信号传导途径抑制人类癌细胞的发展。在各种诱导剂(IL-6, TGF- $\beta$ , PMA, wnt-3a)存在的情况下, 当细胞暴露于提取物 4~6 小时时, 研究了信号转导途径中作为转录因子的不同载体(Stat3, Smad, AP-1, NF- $\kappa$ B, E2F, MYC, Ets, Notch, FoxO, Wnt, Hdghog, miR-21, k-Ras, pTK-control)。此外, 有研究还对该物种进行了详细的植物化学分析, 从而可以鉴定三萜皂苷和酚酸类化合物。

转录蛋白(STAT)是一种信号转导子和激活子, 对多种的生物过程发挥着重要的调节作用[33]。IL-12 对 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化成 Th1 细胞是通过激活 STAT4 实现的。IL-4 对 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化成 Th2 细胞是通过激活 STAT6 实现的。有研究发现, 基质的生成及气道的成纤维化与 STAT4 的异常表达有关。实验结果中, 地塞米松和白头翁皂苷 B4 能明显地降低 IL-12、T-bet 及 STAT4 的 mRNA 及蛋白的表达, 抑制了 Th1 的免疫亢进从而达到了抗炎免疫的调节作用。地塞米松组的 IL-4 mRNA 的表达出现了明显的降低, IL-4 的蛋白表达出现了明显的升高, 而 GATA3 及 STAT6 的 mRNA 表达出现了明显的升高, 这说明在取材的这个时间点时, 地塞米松组的大鼠已经比白头翁皂苷 B4 提前进入到了转录 翻译的过程, 这可能是地塞米松和白头翁皂苷 B4 的作用时间点不一样所造成的。白头翁皂苷 B4 能明显地升高 IL-4、GATA3、STAT6 mRNA 的表达及 STAT6 蛋白的表达来增强 Th2 的免疫功能。有研究表明, 根据 T-bet 和 GATA-3、IL-4 和 IL-12、STAT4 和 STAT6 的比值关系得出, 白头翁皂苷 B4 可通过降低三者的比值从而调节 Th1/Th2 间的平衡关系达到抗炎免疫的调节作用。

#### 4. 总结

白头翁是一种中药, 以其抗炎特性而闻名。这种草药的提取物已被用于治疗各种传染病, 如疟疾、肠道阿米巴病和细菌感染[34]。迄今为止, 对虾提取物的明显抗感染作用的分子机制仍不清楚。近年来, 据报道, 发现白头翁 B4 具有抗肿瘤活性。在培养条件下, 中国对虾粗提物抑制 SMMC-7721 癌细胞的生长[35]。提取物在肝癌和肺癌小鼠模型中也显示出显著的抗肿瘤作用[36]。最近的研究已经从华夏草提取物中分离出一系列化合物, 并测试了它们的抗肿瘤活性[37]。在提取物中至少发现了 15 种皂苷衍生物[38]。当用作混合物时, 皂苷衍生物对癌细胞表现出显著的抑制活性。在细胞培养和小鼠异种分析肿瘤模型中, 皂苷混合物可诱导肝癌细胞死亡并减少体内肿瘤生长[39]。其他研究者也报告了与 aponin 相关的化合物具有类似的抗肿瘤活性[40]。有研究发现, 从提取物中分离了个体皂苷化合物, 并检测了它们的抗肿瘤活性, 表现出显著的抗肿瘤活性。在细胞培养和小鼠异种分析肿瘤模型中, 白头翁皂苷 A 抑制肝细胞癌和胰腺癌细胞的生长。我们还进行了细胞和生化实验, 以了解白头翁皂苷 A 抗肿瘤活性的可能分子机制。

AB4 对肝癌、子宫颈癌、结直肠癌均有一定抑制作用, 其机制可能与 PI3K/Akt/mTOR 途径、细胞周期 G2/M、Notch 信号通路、P-gp 有关; 也有一定抗炎作用, 主要是通过抑制内皮细胞分泌细胞因子、调节 TLR4 信号通路来发挥; 对于肾保护作用而言, AB4 机制可能与抗氧化、调控 p53 信号通路、减少炎症因子、PI3K 通路、DTH 有关。另外, AB4 也具有抗病毒、镇痛和免疫调节作用, 但其具体机制有待进一步探索。虽然本文对 AB4 药理作用进行了概述, 但其具体机制还有待研究[41], 在抗肿瘤方面目前只发现该成分在肝癌、子宫颈癌、结直肠癌中有抑制作用, 总体而言相关研究主要集中在抗炎作用。虽然 AB4 具有化学结构明确、作用机制可循的优点, 但也有许多不足之处, 如细胞实验居多, 动物实验不



足, 对疾病作用靶点及机制不明确; 研究思路有待创新。因此, 可通过网络药理学发现 AB4 潜在治疗靶点, 利用 Crispr cas9 技术敲除或过表达基因, 验证差异基因在 AB4 作用中的功能; 将 AB4 用荧光标记, 应用蛋白与细胞膜分子相互作用技术发现其结合靶分子; 通过人源化小鼠肿瘤模型验证 AB4 抗肿瘤效应及机制, 更特异性地治疗相关临床疾病, 从而使该成分能更好地应用于临床, 为患者提供更安全、有效、实惠的治疗手段。

## 参考文献

- [1] Liu, Y., Zhou, M., Yang, M., Jin, C., Song, Y., Chen, J., Gao, M., Ai, Z. and Su, D. (2021) *Pulsatilla chinensis* Saponins Ameliorate Inflammation and DSS-Induced Ulcerative Colitis in Rats by Regulating the Composition and Diversity of Intestinal Flora. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, 728929-728929. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.728929>
- [2] Zhang, X., Liu, A. and Xu, L. (1990) Determination of Ranunculin in *Pulsatilla chinensis* and Synthetic Ranunculin by Reversed Phase HPLC. *Acta pharmaceutica Sinica*, **25**, 932-935.
- [3] Ye, W.-C., Ou, B.-X., Ji, N.-N., Zhao, S.-X., Ye, T., Mc Kervey, M.A. and Stevenson, P. (1995) Patensin, a Saponin from *Pulsatilla patens* var. *multifida*. *Phytochemistry*, **39**, 937-939. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00021-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00021-X)
- [4] Ye, W.-C., Ji, N.-N., Zhao, S.-X., Liu, J.-H., Ye, T., Mc Kervey, M. and Stevenson, P. (1996) Triterpenoids from *Pulsatilla chinensis*. *Phytochemistry*, **42**, 799-802. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(96\)00043-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(96)00043-X)
- [5] Bang, S.-C., Kim, Y., Lee, J.-H. and Ahn, B.-Z. (2005) Triterpenoid Saponins from the Roots of *Pulsatilla koreana*. *Journal of Natural Products*, **68**, 268-272. <https://doi.org/10.1021/np049813h>
- [6] Li, D., Xie, K., Wolff, R. and Abbruzzese, J.L. (2004) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **363**, 1049-1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15841-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15841-8)
- [7] Saif, M.W. (2011) Adjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: Beyond Gemcitabine. *Journal of the Pancreas*, **12**, 106-109.
- [8] Theissen, G., Pardon, B. and Wagner, R. (1990) A Quantitative Assessment for Transcriptional Pausing of DNA-Dependent RNA Polymerases *in Vitro*. *Analytical Biochemistry*, **189**, 254-261. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(90\)90117-R](https://doi.org/10.1016/0003-2697(90)90117-R)
- [9] Block, G., Patterson, B. and Subar, A. (1992) Fruit, Vegetables, and Cancer Prevention: A Review of the Epidemiological Evidence. *Nutrition and Cancer*, **18**, 1-29. <https://doi.org/10.1080/01635589209514201>
- [10] Bueno de Mesquita, H., Maisonneuve, P., Moerman, C., Runia, S. and Boyle, P. (1991) Life-Time History of Smoking and Exocrine Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Case-Control Study in the Netherlands. *International Journal of Cancer*, **49**, 816-822. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490604>
- [11] Cassileth, B.R. (1999) Alternative and Complementary Medicine: Separating the Wheat from the Chaff. *Cancer*, **86**, 1900-1902. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991115\)86:10<1900::AID-CNCR4>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<1900::AID-CNCR4>3.0.CO;2-2)
- [12] Ma, H., Zhou, Z., Chen, L., Wang, L. and Muge, Q. (2022) Anemoside B4 Prevents Chronic Obstructive Pulmonary Disease through Alleviating Cigarette Smoke-Induced Inflammatory Response and Airway Epithelial Hyperplasia. *Phytomedicine*, **107**, Article ID: 154431. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154431>
- [13] Fang, C., Liu, Y., Chen, L., Luo, Y., Cui, Y., Zhang, N., Liu, P., Zhou, M. and Xie, Y. (2021)  $\alpha$ -Hederin Inhibits the Growth of Lung Cancer A549 Cells *in Vitro* and *in Vivo* by Decreasing SIRT6 Dependent Glycolysis. *Pharmaceutical Biology*, **59**, 11-20. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1862250>
- [14] Sherris, J., Herdman, C. and Elias, C. (2001) Beyond Our Borders: Cervical Cancer in the Developing World. *Western Journal of Medicine*, **175**, 231-233.
- [15] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [16] Callaway, E. (2013) Deal Done over HeLa Cell Line. *Nature*, **500**, 132-133., <https://doi.org/10.1038/500132a>
- [17] Adey, A., Burton, J.N., Kitzman, J.O., Hiatt, J.B., Lewis, A.P., Martin, B.K., Qiu, R., Lee, C. and Shendure, J. (2013) The Haplotype-Resolved Genome and Epigenome of the Aneuploid HeLa Cancer Cell Line. *Nature*, **500**, 207-211. <https://doi.org/10.1038/nature12064>
- [18] Landry, J.J., Pyl, P.T., Rausch, T., Zichner, T., Tekkedil, M.M., Stütz, A.M., Jauch, A., Aiyar, R.S., Pau, G. and Delhomme, N. (2013) The Genomic and Transcriptomic Landscape of a HeLa Cell Line. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, **3**, 1213-1224. <https://doi.org/10.1534/g3.113.005777>
- [19] Forment, J.V., Kaidi, A. and Jackson, S.P. (2012) Chromothripsis and Cancer: Causes and Consequences of Chromo-

- some Shattering. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 663-670. <https://doi.org/10.1038/nrc3352>
- [20] Korbel, J.O. and Campbell, P.J. (2013) Criteria for Inference of Chromothripsis in Cancer Genomes. *Cell*, **152**, 1226-1236. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.023>
- [21] Ehrenfeld, E., Modlin, J. and Chumakov, K. (2009) Future of Polio Vaccines. *Expert Review of Vaccines*, **8**, 899-905. <https://doi.org/10.1586/erv.09.49>
- [22] Alimonti, J.B., Ball, T.B. and Fowke, K.R. (2003) Mechanisms of CD4<sup>+</sup> T Lymphocyte Cell Death in Human Immunodeficiency Virus Infection and AIDS. *Journal of General Virology*, **84**, 1649-1661. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19110-0>
- [23] Zur Hausen, H. (2002) Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 342-350. <https://doi.org/10.1038/nrc798>
- [24] Burk, R.D., Chen, Z. and Van Doorslaer, K. (2009) Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity. *Public Health Genomics*, **12**, 281-290. <https://doi.org/10.1159/000214919>
- [25] Zur Hausen, H. (1999) Papillomaviruses in Human Cancers. *Proceedings of the Association of American Physicians*, **111**, 581-587. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x>
- [26] Wadman, M. (2013) Medical Research: Cell Division. *Nature*, **498**, 422-426. <https://doi.org/10.1038/498422a>
- [27] Li, W., Ding, Y., Sun, Y.N., Yan, X.T., Yang, S.Y., Choi, C.W., Kim, E.-J., Kang, H.K. and Kim, Y.H. (2013) Oleane-Type Triterpenoid Saponins from the Roots of *Pulsatilla koreana* and Their Apoptosis-Inducing Effects on HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Archives of Pharmacal Research*, **36**, 768-774. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0042-5>
- [28] Seo, J.-S., Baek, I.-S., Leem, Y.-H., Kim, T.-K., Cho, Y., Lee, S.M., Park, Y.H. and Han, P.-L. (2011) SK-PC-B70M Alleviates Neurologic Symptoms in G93A-SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis Mice. *Brain Research*, **1368**, 299-307. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.048>
- [29] Son, M.K., Jung, K.H., Lee, H.-S., Lee, H., Kim, S.J., Yan, H.H., Ryu, Y.-L. and Hong, S.-S. (2013) SB365, *Pulsatilla Saponin* D Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis of Pancreatic Cancer Cells. *Oncology Reports*, **30**, 801-808. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2517>
- [30] Hamilton, K.L., Sheehan, S.A., Retzbach, E.P., Timmerman, C.A., Gianneschi, G.B., Tempera, P.J., Balachandran, P. and Goldberg, G.S. (2021) Effects of *Maackia amurensis* Seed Lectin (MASL) on Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Gene Expression and Transcriptional Signaling Pathways. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 445-457. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03456-8>
- [31] Jin, M.-M., Zhang, W.-D., Jiang, H.-H., Du, Y.-F., Guo, W., Cao, L. and Xu, H.-J. (2018) UPLC-Q-TOF-MS/MS-Guided Dereplication of *Pulsatilla chinensis* to Identify Triterpenoid Saponins. *Phytochemical Analysis*, **29**, 516-527. <https://doi.org/10.1002/pca.2762>
- [32] Zhang, W., Jiang, H., Yang, J., Song, G., Wen, D., Liu, W., Jin, M., Wang, Q., Du, Y. and Sun, Q. (2019) A High-Throughput Metabolomics Approach for the Comprehensive Differentiation of Four *Pulsatilla Adans* Herbs Combined with A Nontargeted Bidirectional Screen for Rapid Identification of Triterpenoid Saponins. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **411**, 2071-2088. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01631-6>
- [33] Ye, W., Pan, G., Zhang, Q., Che, C.-T., Wu, H. and Zhao, S. (1999) Five New Triterpene Saponins from *Pulsatilla patens* var. *multifida*. *Journal of Natural Products*, **62**, 233-237. <https://doi.org/10.1021/mp9802668>
- [34] Ye, W., Zhang, Q., Hsiao, W.W., Zhao, S. and Che, C.-T. (2002) New Lupane Glycosides from *Pulsatilla chinensis*. *Planta Medica*, **68**, 183-186. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20254>
- [35] Ling, Y., Lin, Z., Zha, W., Lian, T. and You, S. (2016) Rapid Detection and Characterisation of Triterpene Saponins from the Root of *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel by HPLC-ESI-QTOF-MS/MS. *Phytochemical Analysis*, **27**, 174-183. <https://doi.org/10.1002/pca.2613>
- [36] Lee, K.Y., Cho, Y.W., Park, J., Lee, D.Y., Kim, S.H., Kim, Y.C. and Sung, S.H. (2010) Quality Control of *Pulsatilla koreana* Based on the Simultaneous Determination of Triterpenoidal Saponins by HPLC-ELSD and Principal Component Analysis. *Phytochemical Analysis*, **21**, 314-321. <https://doi.org/10.1002/pca.1201>
- [37] Shumova, G., Savelieva, E., Vladymyrova, I. and Tishakova, T. (2017) Phenolic Compound Composition of Herb of *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. *International Scientific and Practical Conference World science*, **4**, 35-38.
- [38] Ben Said, R., Arafa I, H., Usam A, M., Abdullah Sulaiman, A.-A., Kowalczyk, M., Moldoch, J., Oleszek, W. and Stochmal, A. (2017) Tentative Characterization of Polyphenolic Compounds in the Male Flowers of *Phoenix dactylifera* by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry and DFT. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 512. <https://doi.org/10.3390/ijms18030512>
- [39] Bunzel, M., Ralph, J., Brüning, P. and Steinhart, H. (2006) Structural Identification of Dehydrotriferulic and Dehydro-tetraferulic Acids Isolated from Insoluble Maize Bran Fiber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**, 6409-6418. <https://doi.org/10.1021/jf061196a>

- 
- [40] Mahomoodally, M.F., Sieniawska, E., Sinan, K.I., Picot-Allain, M.C.N., Yerlikaya, S., Baloglu, M.C., Altunoglu, Y.C., Senkardes, I., Rengasamy, K.R. and Zengin, G. (2020) Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet Bioactive Compounds as Valuable Source of Enzymes Inhibitors, Antioxidant, and Anticancer Agents. *Food and Chemical Toxicology*, **135**, Article ID: 111052. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111052>
- [41] Sinan, K.I., Chiavaroli, A., Orlando, G., Bene, K., Zengin, G., Cziáky, Z., Jekő, J., Fawzi Mahomoodally, M., Picot-Allain, M.C.N. and Menghini, L. (2020) Biopotential of *Bersama abyssinica* Fresen Stem Bark Extracts: UHPLC Profiles, Antioxidant, Enzyme Inhibitory, and Antiproliferative Propensities. *Antioxidants*, **9**, Article No. 163. <https://doi.org/10.3390/antiox9020163>