

獐牙菜苦苷药理作用的研究进展

孔 莉, 王献珍*

青海大学附属医院烧伤整形外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月17日

摘 要

獐牙菜苦苷是多种植物的活性成分之一, 综述其在药理作用各方面的研究现状。

关键词

獐牙菜苦苷, 药理作用, 综述

Research Progress on the Pharmacological Effects of Swertiamarin

Li Kong, Xianzhen Wang*

Department of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 9th, 2023; published: Nov. 17th, 2023

Abstract

Swertiamarin is one of the active ingredients of a variety of plants, and the research status of its pharmacological effects is reviewed.

Keywords

Swertiamarin, Pharmacological Action, Review

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

獐牙菜苦苷是一种天然环烯醚萜类化合物, 主要产于龙胆科龙胆属, 是多种中药的主要活性成分[1]。国内外研究表明, 其具有抗炎、抗关节炎、止痛、护肝、抗糖尿病、抗氧化、神经保护等多种特性[1][2]。本文对其药理特性进行综述。

2. 抗炎和抗关节炎

在一些研究中, 已经报道了獐牙菜苦苷对于炎症诱导的模型中具有保护作用。张等[3]研究发现, 使用叠氮化物标记的獐牙菜苦苷探针研究了獐牙菜苦苷的抗炎机制, 该探针用于蛋白靶向捕获, 其中蛋白激酶 B (AKT) 被特异性捕获, 并使用免疫荧光证实了獐牙菜苦苷对于蛋白激酶 B 有靶向性。张[3]还使用 AKT 抑制剂进行膜易位实验确认了 AKT-PH 同源结构域, 獐牙菜苦苷的这种特异性结合直接使 AKT 在 Ser473 和 Thr308 上的去磷酸化, 从而诱导 IKK 和 NF- κ B 的去磷酸化。獐牙菜苦苷治疗在 AKT-PH 结构域中抑制了细胞(BEAS-2B 细胞、RAW264.7 细胞和 HEK293T 细胞)和急性炎症细胞促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-8)的表达。研究表明, 獐牙菜苦苷可以作为天然 AKT 抑制剂来调节炎症状况。Saravanan 等[4][5][6]在建立大鼠佐剂性关节炎模型的研究中发现, 獐牙菜苦苷可以控制自由基、溶酶体酶和骨破坏酶的水平, 从而调节关节炎大鼠的脚掌厚度。进一步研究发现, 在动物模型和脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中, 通过调节 NF- κ B/I κ B 和 JAK2/STAT3 通路, 发现 P65、NF- κ B、p-I κ B α 、p-STAT3 和 p-JAK2 蛋白水平显著降低。与未给药的大鼠相比, 给药的关节炎大鼠的促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平降低, 而 IL-4 和 IL-10 水平升高。此外, 疾病进展也得到改善, 这表明獐牙菜苦苷在类风湿关节炎的治疗中是有用的。并在用 IL-1 β 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞考察獐牙菜苦苷的抗炎作用, 结果表明, 其可以抑制 IL-1 β 诱导的细胞增殖和 NO 的生成, caspase-3、促炎介质[TNF- α 、IL-6、前列腺素-e2 (PGE2)、环氧合酶-2 (COX-2)、一氧化氮合酶(iNOS)和基质金属蛋白酶(MMPs)]和破骨细胞介质(RANKL)的 mRNA 和蛋白水平均减少, 同时 P38MAPK 在剂量依赖上受到抑制, 在时间依赖上显著减少。Hairul-Islam M [6]通过给予獐牙菜苦苷(2、5 和 10 mg/kg)发现能减少促炎细胞因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α)水平, 增加抗炎因子(IL-10、IL-4)的 mRNA 和蛋白水平, 进一步研究发现獐牙菜苦苷还具有通过调节炎症反应来达到抗破骨作用, 降低了体内模型中 TRAP、RANKL 和 RANK 的表达水平, 提高了 OPG 水平, 在体外獐牙菜苦苷(50 μ g/mL)对于成骨细胞和破骨细胞的研究中发现, 獐牙菜苦苷同样可以调节促炎细胞因子、MMPs 和 NF- κ B 的水平。王保等[7]在链脲佐菌素法(STZ)构建的糖尿病大鼠的模型中发现獐牙菜苦苷通过抑制促炎因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-8), 促进抑炎因子(IL-10 和 TGF- β)的表达, 并通过降低 DPN 大鼠脊髓组织的 NOXS、ROS 以及 NLRP3 的表达水平, 来抑制 NOXS/ROS/NLRP3 炎症级联反应的信号通路, 维持炎症因子平衡纠正炎症因子失衡, 治疗 DPN 大鼠。王君燕等[8]通过构建 RAW264.7 巨噬细胞体外炎症模型, 研究发现, 通过 CCK-8 法、ELISA 法和 RT-PCR 法发现獐牙菜苦苷对 LPS 诱导的炎症模型中 TNF- α 、IL-6 的生成具有抑制作用, 其机制可能与抑制 NF- κ B 通路相关因子 p65、IKK- α 的表达有关。Naisargee Patel 等人[9]研究发现, 与未经治疗的对照组相比, 实验小鼠在感染伯士疟原虫之前口服獐牙菜苦苷显示出寄生虫发育延迟。IFN- γ 和 IL-10 似乎通过常规的獐牙菜苦苷治疗来调节。在绵羊红细胞(SRBC)模型中, 通过评估其对器官重量、血凝抗体滴度(HA)、斑块形成细胞(PFC)、SRBC 定量溶血和迟发型超敏反应(DTH)的影响, 评估了獐牙菜苦苷(2、5 和 10 mg/kg b.w.)的体内免疫调节活性。通过将獐牙菜苦苷与促炎细胞因子评估其免疫调节作用。在体内研究中, 用獐牙菜苦苷处理的动物显示出抗体滴度、斑块形成细胞以及胸腺和肝脏重量的显著增加($P \leq 0.05$) [4][10]在 Con a 刺激的脾细胞中, Th2 介导的细胞因子(IL-4、IL-10)的 mRNA 和蛋白水平升高, Th1 介导的因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)水平降低, 獐牙菜苦苷起到抗炎介质的作用。

3. 解痉止痛

Jaishree 等人[11]报道了獐牙菜苦苷的阵痛潜力。Yamahara J [12]发现通过大鼠胃痉挛体内实验, 獐牙菜苦苷有抗胆碱作用, Oztürk N [13]通过以 250 mg/kg 和 500 mg/kg 的不同剂量獐牙菜苦苷发现可以显著增加小鼠的游泳耐力测试, 并且表现出轻微的镇痛活性, 并对小鼠没有产生致死作用, 并且在所使用的剂量下, 没有表现出镇静或肌肉疲劳的迹象。Jaishree V [11]研究发现在小鼠热板法和尾巴缩回反射法发现獐牙菜苦苷表现出比乙酰氨基酚更强的活性, 在醋酸诱导腹部扭动法中獐牙菜苦苷也表现出明显的止痛作用。

4. 保肝

李[14]研究发现, 獐牙菜苦苷在内毒素诱导的胆汁淤积大鼠模型中, 可能通过上调的肝脏膜转运蛋白 Mrp3、Mrp4 和核受体 Car、Pxr 蛋白水平的表达, 从而达到明显减轻大鼠肝脏损伤。Jaishree V [15]通过 d-GaIN 诱导的肝毒性大鼠, 在诱导前 8 天口服 100 和 200 mg/kg 的獐牙菜苦苷治疗, 发现其有强大的抗氧化和保肝作用。H. Vaidya 等人[16]通过阻断 HMG-CoA 还原酶抑制肝胆固醇的生物合成, 并引发肝 LDL 受体的过度表达。血清胆固醇与 HDL-C 的比值降低。Phoboo S 等人[17]发现其对 α -葡萄糖苷酶有中度至高度的抑制活性[15]。口服 100 和 200 mg/kg 獐牙菜苦苷治疗 D-氨基半乳糖胺导致的肝毒性明显降低, 各项生化参数显著恢复到正常水平, 表现出显著的抗氧化和保肝作用。

5. 抗糖尿病

据报道, 獐牙菜苦苷可上调 3T3-L1 细胞中 PPAR- γ 基因的表达, 并增强胰岛素敏感性, 从而恢复肝脏和血脂异常中葡萄糖代谢的基因表达[18] [19] [20]。獐牙菜苦苷及其衍生物也被报道具有抗糖尿病和抗高脂血症的特性[21], 有研究表明獐牙菜苦苷通过抑制 HMG-CoA 还原酶从而达到抗糖尿病的作用[19]; 研究发现[22]胆固醇、甘油三酯和肌酸酐水平均有明显降低。并且能提高胰岛素敏感性, 使血脂异常正常化, 保护糖尿病大鼠的肾脏[23]。獐牙菜苦苷在实验诱导的大鼠非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)中的降脂和胰岛素增敏作用。对大鼠口服獐牙菜苦苷(50 mg/kg) 40 天, 发现血清血糖、胰岛素和脂质水平(甘油三酯、总胆固醇、LDL 和 VLDL)降低, HDL 水平升高[24]。通过以 15、25、50 mg/kg bw 的剂量口服獐牙菜苦苷 28 天, 空腹血糖、HbA1c、TC、TG、LDL 可显著降低, 并显著血红蛋白、血浆胰岛素、TP、体重和 HDL 水平等显著增加, 并且与 STZ 诱导的糖尿病大鼠相比, 獐牙菜苦苷治疗的糖尿病大鼠病理显示胰岛再生。研究结果清楚地证明了獐牙菜苦苷具有抗高血糖、抗高脂血症、细胞保护和免疫反应性, 并且在治疗糖尿病和其他与糖尿病相关的并发症方面具有广泛的潜力。

6. 抗氧化作用

Vaidya 等人[25]发现当獐牙菜苦苷以 75 mg/kg/天腹腔注射 28 天时, 血清葡萄糖、胆固醇、甘油三酯、非酯化游离脂肪酸(NEFA)、尿素和基质金属蛋白酶 3 和 9 (MMP-3 和 MMP-9)已显示出比未经治疗的 Zucker fa/fa 大鼠显著降低, 这些结果表明血清 MMP-9 和 MMP-3 水平的降低是獐牙菜苦苷改善这些并发症的可能机制之一。Vasu VT 等人[26]发现经獐牙菜苦苷(1.5 g/100g 体重/天)治疗的大鼠 HDL 水平升高, 血清胆固醇、甘油三酯、LDL、极低密度脂蛋白、LDL/HDL 比率均降低; Mahendran G 等人[27]发现獐牙菜苦苷可以降低血清甘油三酯和低密度脂蛋白, 并导致 HDL-C 和体重显著增加。Vaidya HB 等[28]发现獐牙菜苦苷衍生物 LMP-09-1 和-2 使细胞内甘油三酯积累显著减少。LMP-09-1 和-2 均显著降低了过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 和乙酰辅酶 A 羧化酶-1 的 mRNA 表达($P < 0.001$), 并增加了异丙肾上腺素诱导的脂肪细胞脂解。LMP-09-1 即使在无异丙肾上腺素的情况下也能诱导脂解, 并且还显示出肉碱棕

棕榈酰转移酶-1 α 和激素敏感脂肪酶(HSL)基因表达的显著上调[29]。在 H₂O₂ 存在下, 獐牙菜苦苷显示出比标准抗坏血酸更强的抗氧化活性。

7. 抗肿瘤

韩[30]等研究表明, 獐牙菜苦苷可以显著降低人类白血病细胞系和原代人类白血病细胞的细胞活力, 并通过下调 CyclinD1、cyclin-dependentkinase4 (CDK4)、CDC2 和 CDC25 的表达以及上调 p53 和 p21 的表达来诱导 S 和 G2/M 细胞周期阻滞。此外, sweroside 也可以通过增强 cleaved Caspase-3 和 poly (ADP-核糖)转移酶(PARP)的作用来诱导细胞凋亡。杨伟强等人[31]研究通过体外、体内实验证实獐牙菜苦苷具有明显的抗肿瘤活性, 经 AnnexinV-FITC/PI 法检测细胞凋亡, 结果显示獐牙菜苦苷对 MGC803 细胞凋亡呈剂量依赖性其作用机制可能是通过升高 Bax/Bcl-2 比值, 其可以导致线粒体膜电位失衡激活 caspase-3 等凋亡途径, 从而引起肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖。发现[32]獐牙菜苦苷降低了 HepG2 细胞的存活率和侵袭能力, 并增加其凋亡, 而 SK-Hep-1 细胞的生长受到显著抑制, 发现与 PI3-Akt 通路最为重要。Kumarasamy 等[33]研究发现, 獐牙菜苦苷可以有效抑制蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌和粘质沙雷氏菌生长, 采用 BSLB (brine shrimp lethality bioassay)法对獐牙菜苦苷进行初步筛选, 结果表明, 獐牙菜苦苷的 LD50 值为 8.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

8. 神经保护作用

据报道, 獐牙菜苦苷还具有神经保护作用, 王等发现獐牙菜苦苷通过对 PC12 细胞 OGD/R 损伤具有保护作用, 其作用机制与抗氧化应激损伤和细胞凋亡有关。氧糖剥夺再灌注(OGD/R)损伤的保护作用及其机制, 獐牙菜苦苷显著抑制 OGD/R 损伤后 PC12 细胞内 Ca²⁺超载, 提高 MMP 水平[34], 其研究发现在 LPS 诱导 BV-2 细胞的炎症模型, 然后用 10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 的獐牙菜苦苷发现可以剂量依赖性抑制促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α)的分泌, 通过蛋白质印迹进一步验证了这些结果。并且蛋白质组学分析结果表明, 獐牙菜苦苷调控的潜在生物过程主要涉及一氧化碳的细胞反应, 链位移、棕榈酰转移酶活性、D2 多巴胺受体结合和 RNA 聚合酶 II 转录因子活性[35]。王等[36]人发现在高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠中獐牙菜苦苷通过 kat-1 (酮酰基硫酶-1)调节改善了高脂肪饮食诱导的脂质沉积和高脂血症。研究[37]发现 C57BL/6 小鼠被喂食高脂肪饮食或含有獐牙菜苦素的高脂肪饮食 8 周。獐牙菜苦素可减轻高脂肪饮食引起的体重增加、葡萄糖耐受不良、氧化应激和胰岛素抵抗, 并增强小鼠的胰岛素信号传导。与高脂肪饮食喂养的小鼠相比, 獐牙菜苦素处理的小鼠在附睾白色脂肪组织中表现出脂肪分解增加, 脂肪细胞肥大和巨噬细胞浸润减少。此外, 獐牙菜苦素通过抑制肥胖小鼠附睾白色脂肪组织和肝脏中 p38 MAPK 和 NF- κ B 通路的激活, 减轻了高脂肪饮食诱导的肝脂肪变性和炎症。研究[38]发现通过线栓法阻塞大鼠大脑中动脉制备局灶性脑缺血(MCAO)模型。灌胃连续用药 7 天。凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间均明显延长; Niraj M Bhatt 等人[39]用獐牙菜苦苷治疗 HF 喂养的大鼠显示出胰岛素抵抗改善, 同时高甘油三酯血症、高血压、血小板聚集性、凝血、血清酶(CK-MB、SGOT、LDH 和 SGPT)和血管反应性降低。

参考文献

- [1] 马养民, 汪洋. 植物环烯醚萜类化合物生物活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 234-238+243. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2010.17.015>
- [2] 韵海霞, 陈志. 川西獐牙菜的研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2020, 35(5): 567-571. <https://doi.org/10.13375/j.cnki.wcjps.2020.05.022>
- [3] Zhang, M., Ma, X., Xu, H., Wu, W., He, X., Wang, X., Jiang, M., Hou, Y. and Bai, G. (2020) A Natural AKT Inhibitor

- Swertiamarin Targets AKT-PH Domain, Inhibits Downstream Signaling, and Alleviates Inflammation. *The FEBS Journal*, **287**, 1816-1829. <https://doi.org/10.1111/febs.15112>
- [4] Saravanan, S., Islam, V.I., Babu, N.P., Pandikumar, P., Thirugnanasambantham, K., Chellappandian, M., Raj, C.S., Paulraj, M.G. and Ignacimuthu, S. (2014) Swertiamarin Attenuates Inflammation Mediators via Modulating NF- κ B/I κ B and JAK2/STAT3 Transcription Factors in Adjuvant Induced Arthritis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **56**, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.005>
- [5] Saravanan, S., Islam, V.I., Thirugnanasambantham, K., Pazhanivel, N., Raghuraman, N., Paulraj, M.G. and Ignacimuthu, S. (2014) Swertiamarin Ameliorates Inflammation and Osteoclastogenesis Intermediates in IL-1 β Induced Rat Fibroblast-Like Synoviocytes. *Inflammation Research*, **63**, 451-62. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0717-5>
- [6] Hairul-Islam, M.I., Saravanan, S., Thirugnanasambantham, K., Chellappandian, M., Simon Durai Raj, C., Karikalan, K., Gabriel Paulraj, M. and Ignacimuthu, S. (2017) Swertiamarin, a Natural Steroid, Prevent Bone Erosion by Modulating RANKL/RANK/OPG Signaling. *International Immunopharmacology*, **53**, 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.022>
- [7] 王保, 姚嘉茵, 尧新华, 等. 獐牙菜苦苷可减轻糖尿病大鼠的周围神经痛: 基于抑制 NOXS/ROS/NLRP3 通路实验[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 937-941.
- [8] 王君燕, 童晔玲, 赵文慧. 獐牙菜苦苷的抗炎活性及其对 NF- κ B 通路相关因子 p65 和 IKK- α 表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1817-1820. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.013>
- [9] Patel, N., Zinzuvadia, A., Prajapati, M., Tyagi, R.K. and Dalai, S. (2022) Swertiamarin-Mediated Immune Modulation/Adaptation Confers Protection against *Plasmodium berghei*. *Future Microbiology*, **17**, 931-941. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0298>
- [10] Saravanan, S., Pandikumar, P., Prakash Babu, N., Hairul Islam, V.I., Thirugnanasambantham, K., Gabriel Paulraj, M., Balakrishna, K. and Ignacimuthu, S. (2014) *In Vivo* and *in Vitro* Immunomodulatory Potential of Swertiamarin Isolated from *Enicostema axillare* (Lam.) A. Raynal That Acts as an Anti-Inflammatory Agent. *Inflammation*, **37**, 1374-1388. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9862-9>
- [11] Jaishree, V., Badami, S., Rupesh Kumar, M. and Tamizhmani, T. (2009) Antinociceptive Activity of Swertiamarin Isolated from *Enicostemma axillare*. *Phytomedicine*, **16**, 227-232. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.09.010>
- [12] Yamahara, J., Kobayashi, M., Matsuda, H. and Aoki, S. (1991) Anticholinergic Action of Swertia Japonica and an Active Constituent. *Journal of Ethnopharmacology*, **33**, 31-35. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90157-9](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90157-9)
- [13] Oztürk, N., Başer, K.H., Aydin, S., Oztürk, Y. and Caliş, I. (2002) Effects of *Gentiana lutea* ssp. *Symphyantra* on the Central Nervous System in Mice. *Phytotherapy Research*, **16**, 627-631.
- [14] 李绍雪. 獐牙菜苦苷对内毒素诱导的胆汁淤积大鼠肝细胞膜转运蛋白 Mrp3、Mrp4 表达的影响[D]: [硕士学位论文文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2014.
- [15] Jaishree, V. and Badami, S. (2010) Antioxidant and Hepatoprotective Effect of Swertiamarin from *Enicostemma axillare* against D-Galactosamine Induced Acute Liver Damage in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **130**, 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.019>
- [16] Vaidya, H., Rajani, M., Sudarsanam, V., Padh, H. and Goyal, R. (2009) Swertiamarin: A Lead from *Enicostemma littorale* Blume for Anti-Hyperlipidaemic Effect. *European Journal of Pharmacology*, **617**, 108-112. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.053>
- [17] Phoboo, S., Pinto Mda, S., Barbosa, A.C., Sarkar, D., Bhowmik, P.C., Jha, P.K. and Shetty, K. (2013) Phenolic-Linked Biochemical Rationale for the Anti-Diabetic Properties of *Swertia chirayita* (Roxb. ex Flem.) Karst. *Phytotherapy Research*, **27**, 227-235. <https://doi.org/10.1002/ptr.4714>
- [18] Vaidya, H., Rajani, M., Sudarsanam, V., Padh, H. and Goyal, R. (2009) Antihyperlipidaemic Activity of Swertiamarin, a Secoiridoid Glycoside in Poloxamer-407-Induced Hyperlipidaemic Rats. *Journal of Natural Medicines*, **63**, 437-442. <https://doi.org/10.1007/s11418-009-0350-8>
- [19] Vaidya, H., Rajani, M., Sudarsanam, V., Padh, H. and Goyal, R. (2009) Swertiamarin: A Lead from *Enicostemma littorale* Blume. for Anti-Hyperlipidaemic Effect. *European Journal of Pharmacology*, **617**, 108-112. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.053>
- [20] Vaidya, H., Goyal, R.K. and Cheema, S.K. (2013) Anti-Diabetic Activity of Swertiamarin Is Due to an Active Metabolite, Gentianine, That Upregulates PPAR- γ Gene Expression in 3T3-L1 Cells. *Phytotherapy Research*, **27**, 624-627. <https://doi.org/10.1002/ptr.4763>
- [21] Patel, N., Tyagi, R.K., Tandel, N., Garg, N.K. and Soni, N. (2018) The Molecular Targets of Swertiamarin and Its Derivatives Confer Anti-Diabetic and Anti-Hyperlipidemic Effects. *Current Drug Targets*, **19**, 1958-1967. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180406113428>
- [22] Murali, B., Upadhyaya, U.M. and Goyal, R.K. (2002) Effect of Chronic Treatment with *Enicostemma littorale* in

- Non-Insulin-Dependent Diabetic (NIDDM) Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **81**, 199-204. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00077-6)
- [23] Patel, T.P., Soni, S., Parikh, P., Gosai, J., Chruvattil, R. and Gupta, S. (2013) Swertiamarin: An Active Lead from *Enicostemma littorale* Regulates Hepatic and Adipose Tissue Gene Expression by Targeting PPAR- γ and Improves Insulin Sensitivity in Experimental NIDDM Rat Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 358673. <https://doi.org/10.1155/2013/358673>
- [24] Dhanavathy, G. (2015) Immunohistochemistry, Histopathology, and Biomarker Studies of Swertiamarin, a Secoiridoid Glycoside, Prevents and Protects Streptozotocin-Induced β -Cell Damage in Wistar Rat Pancreas. *Journal of Endocrinological Investigation*, **38**, 669-684. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0243-5>
- [25] Vaidya, H.B., Giri, S., Jain, M. and Goyal, R.K. (2012) Decrease in Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Matrix Metalloproteinase-3 Levels in Zucker fa/fa Obese Rats after Treatment with Swertiamarin. *Experimental & Clinical Cardiology*, **17**, 12-16.
- [26] Vasu, V.T., Modi, H., Thaikootathil, J.V. and Gupta, S. (2005) Hypolipidaemic and Antioxidant Effect of *Enicostemma littorale* Blume Aqueous Extract in Cholesterol Fed Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**, 277-282. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.007>
- [27] Mahendran, G., Thamotharan, G., Sengottuvelu, S. and Narmatha Bai, V. (2014) RETRACTED: Anti-Diabetic Activity of *Swertia corymbosa* (Griseb.) Wight ex C. B. Clarke Aerial Parts Extract in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **151**, 1175-1183. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.032>
- [28] Vaidya, H.B., Goyal, R.K. and Cheema, S.K. (2014) Acetylated and Propionated Derivatives of Swertiamarin Have Anti-Adipogenic Effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **5**, 232-238. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.142429>
- [29] Vaijanathappa, J., Badami, S. and Bhojraj, S. (2008) *In Vitro* Antioxidant Activity of *Enicostemma axillare*. *Journal of Health Sciences*, **54**, 524-528. <https://doi.org/10.1248/jhs.54.524>
- [30] Han, X.L., Li, J.D., Wang, W.L., Yang, C. and Li, Z.Y. (2017) Sweroside Eradicated Leukemia Cells and Attenuated Pathogenic Processes in Mice by Inducing Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 477-486.
- [31] 杨伟强, 万伯顺, 常庆. 獐牙菜苦苷对 MGC803 细胞的体内外抑制作用[J]. 胃肠病学, 2019, 24(2): 86-89.
- [32] Tang, H., Ke, Y., Ren, Z., et al. (2019) Bioinformatics Analysis of Differentially Expressed Genes in Hepatocellular Carcinoma Cells Exposed to Swertiamarin. *Journal of Cancer*, **10**, 6526-6534. <https://doi.org/10.7150/jca.33666>
- [33] Kumarasamy, Y., Nahar, L., Cox, P.J., et al. (2003) Bioactivity of Secoiridoid Glycosides from *Centaurium erythraea*. *Phytomedicine*, **10**, 344-347. <https://doi.org/10.1078/094471103322004857>
- [34] 王慧, 兰小兵, 郑萍, 等. 獐牙菜苦苷对 PC12 细胞氧糖剥夺再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(2): 90-97.
- [35] Wang, G., Quan, J., Su, N., Li, P. and Yu, Q. (2022) Proteomic Analysis of Swertiamarin-Treated BV-2 Cells and Possible Implications in Neuroinflammation. *Journal of Oleo Science*, **71**, 395-400. <https://doi.org/10.5650/jos.ess21333>
- [36] Wang, J. and He, J. (2019) Swertiamarin Decreases Lipid Accumulation Dependent on 3-Ketoacyl-coA Thiolase. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article ID: 108668. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108668>
- [37] Xu, L., Li, D., Zhu, Y., et al. (2021) Swertiamarin Supplementation Prevents Obesity-Related Chronic Inflammation and Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet. *Adipocyte*, **10**, 160-173. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1906510>
- [38] 王玮, 邓庚, 陈利达, 等. 大秦苳汤对脑缺血大鼠凝血及血小板黏附、聚集功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 116-117.
- [39] Bhatt, N.M., Chavda, M., Desai, D., Zalawadia, R., Patel, V.B., Burade, V., Sharma, A.K., Singal, P.K. and Gupta, S. (2012) Cardioprotective and Antihypertensive Effects of *Enicostemma littorale* Blume Extract in Fructose-Fed Rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **90**, 1065-1073. <https://doi.org/10.1139/y2012-055>