

茶皂素的生物活性及毒性研究进展

李胜男^{1,2}, 程 贤^{1,2}, 毕良武^{1,2*}, 王 婧^{1,2}, 陈玉湘^{1,2}, 赵振东^{1,2}

¹中国林业科学研究院 林产化学工业研究所; 生物质化学利用国家工程实验室;
国家林业和草原局 林产化学工程重点实验室; 江苏省生物质能源与材料重点实验室;
江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 南京 210042;
²南京林业大学 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 南京 210037

摘要:茶皂素是从山茶科山茶属中提取得到的一种五环三萜类植物皂苷总称。近年来茶皂素在医药、食品领域的基础理论及应用研究也日益增加, 本文综述了茶皂素的化学结构、主要药理活性、毒性、致毒机理和脱毒方法等, 关注上述研究报道可为探索结构化衍生方法降低茶皂素毒性提供新思路, 同时也为茶皂素在医药行业的应用奠定基础。

关键词:茶皂素; 毒性; 致毒机理; 脱毒方法

中图分类号: TQ35

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021) Suppl-0149-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.S.020

Research progress on the biological activity and toxicity of tea saponin

LI Sheng-nan^{1,2}, CHENG Xian^{1,2}, BI Liang-wu^{1,2*},
WANG Jing^{1,2}, CHENG Yu-xiang^{1,2}, ZHAO Zhen-dong^{1,2}

¹Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF; National Engineering Laboratory for Biomass Chemical Utilization; Key Laboratory of Chemical Engineering of Forest Products, National Forestry and Grassland Administration; Key Laboratory of Biomass Energy and Material, Jiangsu Province; Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing 210042, China;

²Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China

Abstract: Tea saponin is a pentacyclic triterpenoid plant saponins extracted from genus *Camellia* (Theaceae family). In recent years, the basic theory and application research of tea saponin in the field of medicine and food has also been increasing. The chemical structure, main pharmaceutical activities, toxicity, toxicity mechanism and detoxification methods of tea saponin were reviewed. The above researches could provide new ideas for reducing the toxicity of tea saponin by structural derivatization, and also lay a foundation for the application of tea saponin in the pharmaceutical industry.

Key words: tea saponin; toxicity; toxicity mechanism; detoxification method

日本学者 Katsuyama 于 1878 年首先从山茶籽粕中分离了茶皂素, 从而开启了茶皂素的研究及应用^[1]。早先研究人员主要对茶皂素的提取工艺以及茶皂素结构进行分析, 随着提取技术的不断成熟, 茶皂素的生理活性也逐渐受到人们的重视, 经实验发现茶皂素具有多种生理功能^[2]。因其独特的结构和特性, 茶皂素已广泛地应用到日化、农业等各个

领域^[3-6], 特别是近年来研究发现茶皂素具有一系列特殊性质, 引起了医药、食品领域研究人员的极大关注, 茶皂素的研究和发展前景日趋广阔^[7,8]。但是由于茶皂素的毒性阻碍了其在医药、食品方面的应用, 基于此本文阐述了茶皂素的结构和性质, 茶皂素的毒性、致毒机理以及脱毒方法, 以期总结和发现其相关规律, 为茶皂素在医药食品领域的研究提供可行性参考。

1 茶皂素的结构和性质

1.1 茶皂素的结构

茶皂素又称茶皂苷 (tea saponin) 是各种山茶属

收稿日期: 2021-05-28 接受日期: 2021-06-18

基金项目: 广西创新驱动发展专项 (桂科 AA20302021-7); 中国林科院林产化学工业研究所研究团队建设创新工程项目 (LHSXKQ2)

* 通信作者 Tel: 86-013645160766; E-mail: biliangwu@126.com

(*Camellia* L.) 植物中存在的茶皂苷单体总称^[9]。茶皂素是一类由苷元、糖链和有机酸组成的五环三萜类齐墩果烷型皂苷。茶皂素单体的结构通常由不同的糖链和苷元构成的,苷元主要为 β -香树素的衍生物,糖链中的糖主要包括吡喃阿拉伯糖、吡喃葡萄糖醛酸、吡喃木糖、吡喃半乳糖等,糖基与配体的结合方式是配体上的羰基与糖基上的羟基以糖苷键形式结合^[10]。茶皂素配基环上的羟基与有机酸中的羧基以酯的形式相结合^[11],茶皂素单体的有机酸主要有阿魏酸、惕各酸等,因此由皂苷元、糖体和有机酸按一定方式连接组成的茶皂苷是一类结构相似的混合物^[12]。茶皂素结构如图1所示。

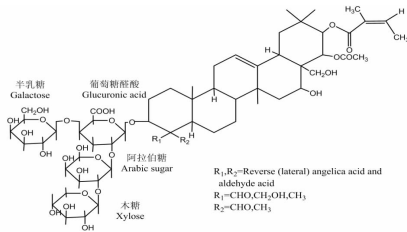


图1 茶皂素结构式

Fig. 1 The structural formula of tea saponin

1.2 茶皂素的性质

茶皂素易溶于含水甲醇、含水乙醇、正丁醇、乙酸、乙酸酐和吡啶中,并且茶皂素的水溶液 pH 值为 5.0~6.5^[13]。茶皂素的亲水亲油平衡值为 10.6,是制备水包油型(O/W)乳液的良好乳化剂,如图2所示。茶皂素的亲水基团包括强电负性的含氧基团如-O-、-OH、-COOH、-COO-,这些含氧基团集中在茶皂素的糖类配体,有机酸配体及皂苷连接部位;而亲油基团是由非极性的碳氢环构成^[12]。茶皂素结构中含有大量热敏感性、强酸敏感性或强碱敏感性的基团,在极端条件下会引起茶皂素配糖体降解,从而使其失去水溶性。所以,茶皂素在弱酸或弱碱等较为苛刻的条件下才能进行化学反应,且原料、溶剂等均需要无水处理^[7]。由于茶皂素这些特殊的化学结构,茶皂素不仅在乳化、分散、湿润、发泡、稳泡、去污等方面具有良好的活性,还具有特殊的生物活性如溶血、鱼毒、抗氧化、抗菌、降血脂、抗渗、消炎、抗菌、杀虫、灭螺、抗高血压和保护肠胃等作用^[14]。因此,在日化、养殖、医药、农药、建材领域应用广泛,经济价值较高。

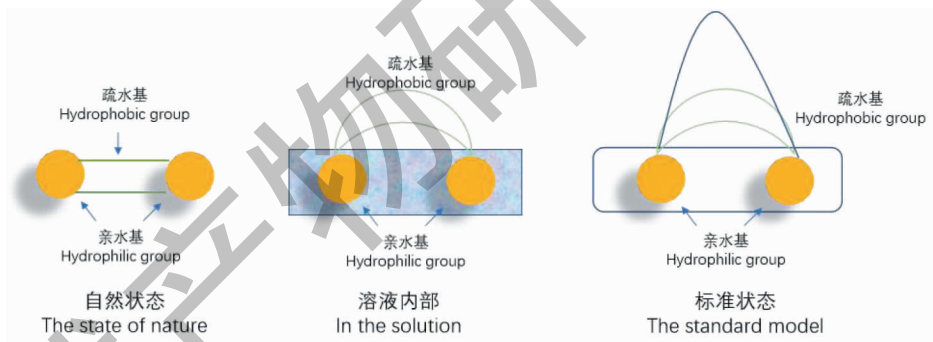


图2 茶皂素的表面活性结构型

Fig. 2 The surface active structure of tea saponin

2 茶皂素的生物活性

2.1 抗氧化作用

茶皂素作为一种天然还原剂,既可消除外源性氧自由基,又可防止内源性氧自由基的生成。Liu^[15]考察了纯化后茶皂素的抗氧化和抑菌活性,结果显示茶皂素还原 Fe^{3+} 的能力强于维生素 C,对超氧阴离子自由基和羟基自由基具有良好的清除作用,因此具有良好的体外抗氧化活性。Guo^[16]的体外抗氧化实验表明,茶皂素对羟基自由基和 DPPH 自由基均有明显的清除作用。Ye^[17]研究了茶皂素结构与抗氧化活性之间的关系,发现皂角苷配基与

酸水解产物具有较强的体外抗氧化性,主要因为茶皂素的羟基和硫酰基团有助于清除自由基,较小的分子和疏水性也有利于其吸收和抗氧化作用。另外,茶皂素中含有的某些三萜类皂苷可以抑制脂肪的氧化及由过氧化物催化的芬顿效应,从而发挥其抗氧化作用^[18]。

2.2 抗菌作用

茶皂素有广谱的抑菌作用,特别是对革兰氏阳性菌的抑制作用最好。Zhang 研究表明茶皂素对白假丝酵母菌和大肠杆菌均有抑制作用,对浅层真菌感染均具有治疗效果。Ma^[3]以粗制的茶皂素为

原料,对枯草芽孢杆菌,大肠杆菌,金黄色葡萄球菌进行抑菌试验,结果表明茶皂素对典型的革兰氏阳性菌均有较好的抑制作用,但是对革兰氏阴性细菌(如金黄色葡萄球菌)的抑制效果不佳。主要因为革兰氏阴性菌细胞膜上的皂苷和脂多糖的结合,革兰氏阴性细菌的细胞膜上存在大量的能够产生内毒素的脂多糖^[19]。Wen^[20]采用滤纸片法测定茶皂素对常见致病菌的抑菌作用,结果表明被抑制的细菌中既有革兰氏阳性细菌又有革兰氏阴性细菌,既有球菌又有杆菌。

2.3 抗肿瘤作用

Robin^[18]利用茶皂素的不同化学结构测试其对人类五种癌细胞(卵巢癌细胞、人类乳腺癌细胞、人类前列腺癌细胞、结肠癌细胞、人类早幼粒细胞白血病细胞)的抑制作用,细胞毒性实验结果表明,茶皂素的浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,对前列腺癌细胞具有较高的抑制作用。用淋巴细胞增殖实验检测这些皂苷对人 PBMCs 的抑制作用时,均未显示出明显的活性。茶籽皂素可以很好地增加奎宁氧化还原酶的活性,天然 QR(奎宁氧化还原酶)诱导剂在癌症化学预防中发挥关键作用,因此茶皂素在抗肿瘤方面有很好的活性^[21]。Jia^[22]研究表明茶皂素可能通过外源途径介导凋亡,并通过降低 HIF-1 α 依赖性途径中的 VEGF 蛋白水平而启动抗血管生成,从而选择性抑制人卵巢癌细胞。

2.4 降血脂作用

不同来源的茶皂素均有降胆固醇的活性,但功效不同。Wu 等^[23]探讨了茶皂素对高脂血症模型大鼠血液流变学、心肌酶活性影响。实验结果表明,茶皂素可以使高脂血症大鼠 TC、TG、LDL-C 含量明显降低,HDL-C 含量升高,因此是红细胞的流动性增加,红细胞的变性能力升高,从而循环淤血的能力增强,血流加快,血液粘稠度降低,故可以防止脂质堆积沉淀防止发生栓塞,起到降血脂的作用。Ye^[17]研究表明水解产物和皂苷元的降血脂作用与降低 MDA 含量和增加 SOD 和 GSH-Px 活性的抗氧化能力有关。Afrose^[24]检验卡拉叶根皂苷对喂喂高胆固醇饮食的大鼠的降胆固醇的研究中发现,皂苷可显著增加血清高密度脂蛋白胆固醇,高密度脂蛋白胆固醇/胆固醇比和粪便胆固醇浓度,并且补充皂苷的大鼠中三酰甘油浓度显著降低。因此可以说明卡拉

叶皂苷可以有效地降低血液中胆固醇的含量,从而起到降血脂的作用。

3 茶皂素的毒性

3.1 溶血作用

皂苷的溶血作用与苷元的种类有关,溶血强弱受所连接的糖基分子大小、糖分子之间的连接方式、糖分子上的取代基等影响。单糖链皂苷的溶血作用较显著,在双糖链中,中性三萜类苷元溶血作用较弱或者没有溶血作用,酸性皂苷的溶血作用大于中性皂苷^[25,26]。也有报道表明皂素的溶血作用与其糖链的长短、连接方式以及磺化基团的数量有关^[27]。茶皂素的毒性强度与其糖链的长度有关,糖链越长,毒性越大^[28]。目前已报道的茶皂素溶血机理归纳为两种,如图 3 所示,其中:1)由于茶皂素与细胞膜上的受体以糖苷键的形式结合,使细胞膜的结构受到破坏^[29],进而导致细胞质外渗,最终使整个红细胞解体^[30];2)Winter^[31]提出皂苷与水通道蛋白的相互作用导致细胞内水分运输增加,诱导红细胞溶血。

Zhang^[32]通过酸水解对 EA(echinoside A)进行改性来降低皂苷溶血性,三种衍生产物分别为 EA、dsEA、糖苷配基,结果表明经过结构修饰后,EA 的抗脂肪合成的生物活性并没有改变,其衍生物对抗溶血作用进一步增强。Eckehard^[14]通过比较皂素溶红细胞和低渗缓冲液溶红细胞的膜蛋白残留,研究了脂质双分子层扰动对膜蛋白的影响,结果表明皂素会降低蛋白质巯基的数量和血红蛋白相连的键,而且皂素会影响跨膜蛋白和细胞骨架的相互作用。

3.2 鱼毒作用

茶皂素的鱼毒机理主要指茶皂素通过破坏鱼鳃的上皮组织,与鱼的血液接触产生溶血中毒,并且随着呼吸作用与血液循环,导致心脏血液溶血,而使鱼中毒死亡;或是通过鱼鳃进入微血管,导致溶血^[33]。茶皂素可以使鱼类中毒,而对虾类无毒性。一方面是因为虾的腮是从角质层发育而来的一个角质层区,表皮的主要成分为几丁质和蛋白质,而几丁质是复杂的含氮多糖类物质,质地较硬,不易发生破坏;另一方面与血液的结构有关,虾的携氧载体为血兰素,其核心为二价铜离子,与鱼血中以二价铜离子为核心的血红素不同^[34],因此茶皂素对虾无毒。

Luo^[35]研究茶皂素对淡水甲壳类养殖池塘中常见的野杂鱼,结果发现低浓度的茶皂素就可杀死野杂鱼,并且对虾蟹安全,完全可以代替五氯酚钠来清

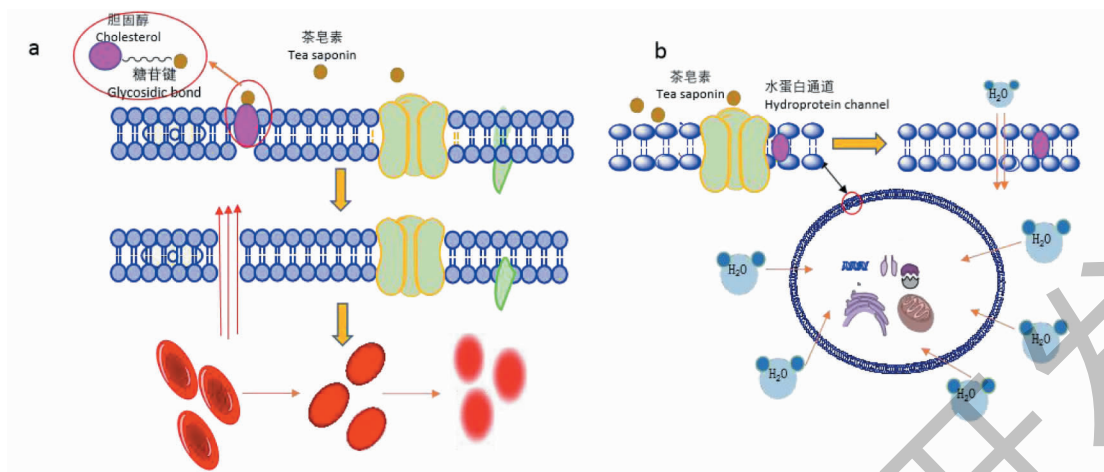


图3 皂苷的溶血机理一(a)和机理二(b)

Fig. 3 Hemolysis mechanism one (a) and mechanism two (b) of saponin

除淡水甲壳类养殖池塘中的野杂鱼。Chen^[36]采用水箱养殖的形式,研究油茶皂素鱼毒制剂对淡水鱼的毒性作用。结果显示,油茶皂素鱼毒制剂对闽江流域常见的淡水鱼类有较强的毒性,并呈现出良好的剂量-药效和时间-药效关系。Zhu^[33]通过对鱼虾活体,鱼虾鸡及人体的离体血液进行显微观察比较,结果发现茶皂素对血液中的红细胞都有溶血作用,而对白细胞和虾血细胞无作用。Yoshikawa等^[9]测得茶皂素的溶血指数可达到 10^5 。

3.3 其他毒性

在茶皂素毒性研究中,Wen^[20]将不同质量浓度的茶皂素分别涂抹于家兔和大鼠背部完整的或破损的脱毛的皮肤上,观察皮肤红斑及水肿情况,结果表明茶皂素对皮肤有轻微刺激的最低量为40 mg/mL。采用不同质量浓度的茶皂素滴于家兔眼内,观察其刺激性,结果表明茶皂素浓度达到16 mg/mL时对眼睛有轻微刺激作用。Guo^[37]研究茶皂素对大鼠亚慢性毒性作用中表明,茶皂素,可导致大鼠气管粘膜下层出现炎性细胞浸润,说明茶皂素对肺有一定的毒性。Hu^[38-40]在研究茶皂素的毒性中发现,茶皂素属于低毒物质,且只有轻度蓄积作用;在对大鼠的亚慢性毒性研究中发现,茶皂素对大鼠的内脏器官也无明显损害;在致突变实验中,经常规的Ames试验、骨髓PCE微核试验和精子畸形试验,三项实验结果均为阴性,可以表明茶皂素无致突变作用。

3.4 茶皂素脱毒减毒的方法

茶皂素具有抗渗消炎和抗肿瘤的作用,使其在医学领域得以显著应用,但是由于茶皂素的溶血作

用,阻碍了茶皂素抗癌注射剂的临床应用^[41,42]。因此,消除茶皂素溶血性的研究与日俱增,据Yin^[26]研究表明, β -D-葡萄糖醛酸苷酶(3-D-glucuronidase)水解能降低茶籽粕的溶血性。 β -D-葡萄糖醛酸苷酶是一种能催化O-D-葡萄糖醛酸苷键水解的糖苷类水解酶。从茶皂素的结构上可以看出,其五环三萜骨架与糖基以葡萄糖醛酸键相连,利用酶解法去除皂苷的糖体配体,可降低皂苷的两亲性,继而减弱茶皂素的溶血性。Chen^[36]通过对碳环、C-28、C-3进行修饰得到17个衍生物,并用新的衍生物进行细胞毒性实验和抗溶血性实验,结果显示新衍生的茶皂素对细胞的溶血性均有降低,因为C-3糖链、12和13号碳之间的双键、C-28和茶皂素的抗溶血性有着密切的关系,通过对这些部位进行修饰,也可降低茶皂素的溶血性,茶皂素脱毒方法机理如图4所示。Qian^[43]以分离得到的酥皮芽孢杆菌和纳豆枯草芽孢杆菌为原料进行固态发酵,对茶籽粕进行脱毒处理,可产生纤维素酶,提高发酵性能,根据糖基在溶血活性中的作用以及 β -葡萄糖苷酶的酶解特性,茶籽皂苷由糖苷降解为苷元导致溶血活性降低。Zhong等^[44]研究发现通过对EA进行结构修饰得到衍生物DsEA和aglycone。其中DsEA是EA脱去硫基得到的产物,DsEA不仅可以起到抗脂肪生成的作用,而且有很好的抗溶血作用。Aglycone是EA脱去糖苷基得到的产物,其抗溶血作用最好,而且对于保护肝损伤、防止脂肪合成也具有非常好的效果。

4 结语

天然产物是人类物质资源的天然宝库,茶皂素作为一种从植物中提取出来的天然产物在医药、食

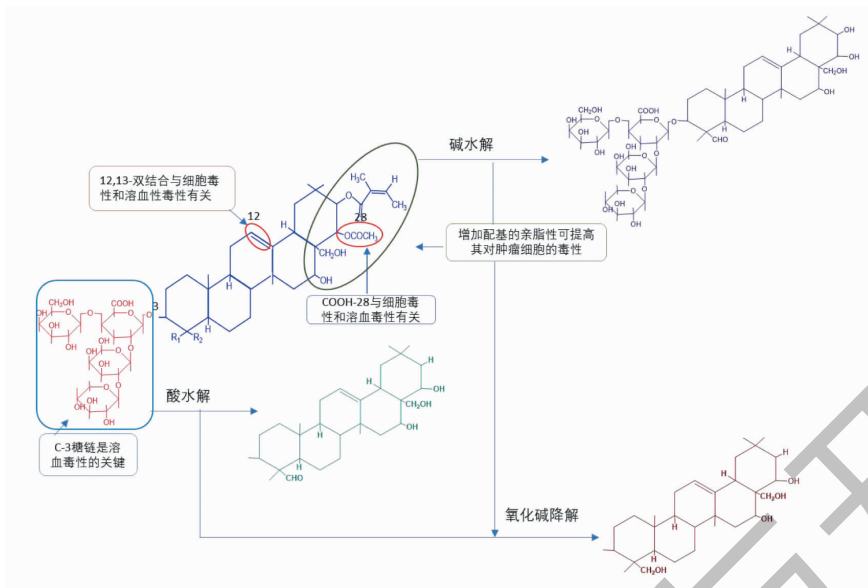


图4 茶皂素脱毒方法机理图

Fig. 4 Mechanism diagram of tea saponin detoxification method

品、日化等方面的应用越来越受到认可。特别是茶皂素的生理功能在医药方面有着重大的研究价值,但茶皂素的毒性阻碍了其在医药临床上的进一步使用,因此期待创制一种新的脱毒技术,消除或降低茶皂素的毒性,进一步拓宽茶皂素的应用领域。

参考文献

- 1 Sun JY. Study on the separation, purification and performance of tea saponin [D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2017.
- 2 Li MD, et al. Study on the comprehensive utilization of tea seed meal [J]. Cereals Oils (粮食与油脂), 2016, 29(1): 11-14.
- 3 Ma R, et al. Study on extraction of tea saponin from tea seed cake and its antibacterial effect [J]. J Heilongjiang Vocat Inst Ecol Eng (黑龙江生态工程职业学院学报), 2014, 27(4): 25-27.
- 4 Chen ZY, et al. Detoxification fermentation and feeding experiments of *Camellia* cake with tea-saponin-removed [J]. Guangzhou Chem Ind Technol (广州化工), 2015, 43(4): 77-78.
- 5 Wang JF, et al. Development status and suggestions of *Camellia* industry in China [J]. World Forest Res (世界林业研究), 2020, 33(6): 82-87.
- 6 State-owned Forest Farm and Tree Seedling Work Station of the State Forestry Administration. Chinese *Camellia* Varieties (中国油茶品种志) [M]. Beijing: China Forestry Publishing House, 2016.
- 7 Huang JF, et al. Extraction and quality analysis of tea saponin [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2008, 20(12): 70-71.

- 8 Xiong DL, et al. Research progress on comprehensive development and application of *Camellia oleifera* seed [J]. Cereals Oils (粮食与油脂), 2017, 30(3): 17-21.
- 9 Yooshikawa M, et al. Medicinal flowers. XIV. New acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides with anti-allergic activity from flower buds of Chinese tea plant (*Camellia sinensis*) [J]. Chem Pharm Bull, 2007, 55: 598-605.
- 10 Man Y, et al. The structure, biological function of tea saponin and its application prospects in animal production [J]. Hunan Feed (湖南饲料), 2012(3): 15-17.
- 11 Chen Y, et al. Quantitative analysis of saponins in *Camellia* seed cake and tea saponins [J]. J Chin Cereals Oils Assoc (中国粮油学报), 2012, 27(2): 105-111.
- 12 Hou RY, et al. Research on chemical structure and bioactivities of tea saponin [J]. J Anhui Agr Univ (安徽农业大学学报), 2005, 32: 369-372.
- 13 Jang HY, et al. The properties, preparation and application of tea saponin [J]. Chin Tea (中国茶叶), 2007(4): 14-15.
- 14 Baumann E, et al. Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure [J]. Acta Histochem, 2000, 102(1): 21-35.
- 15 Liu R, et al. Purification, antioxidant effect of tea saponin activity and bacteriostasis from tea seed residues [J]. J Nanchang Univ; Eng Technol (南昌大学学报: 工科版), 2013, 35(1): 17-21.
- 16 Guo HY, et al. Whitening effect, antibacterial and antioxidant activities of tea saponin [J]. J Chin Cereals Oils Assoc (中国

- 粮油学报),2020,35(6):83-89.
- 17 Ye Y, et al. Antioxidative activities of the hydrolyzed sasanquasaponins from the defatted seeds of *Camellia oleifera* Abel [J]. *Adv Mater Res*,2013,781-784;1068-1071.
- 18 Robin J, et al. *In vitro* cytotoxicity, antimicrobial, and metal-chelating activity of triterpene saponins from tea seed grown in Kangra valley, India [J]. *Med Chem Res*,2013,22:4030-4038.
- 19 Jong DK, et al. HPLC fractionation and pharmacological assessment of green tea seed saponins for antimicrobial, anti-angiogenic and hemolytic activities [J]. *Biotechnol Bioproc E*,2015,20:1035-1043.
- 20 Wen L, et al. Toxicity, irritation and bacteriostasis of tea saponin [J]. *Chin Oils Fats(中国油脂)*,2011,36(6):58-60.
- 21 Zhao W, et al. Cancer chemopreventive theasaponin derivatives from the total tea seed saponin of *Camellia sinensis* [J]. *J Funct Foods*,2015,12:192-198.
- 22 Jia LY, et al. Inhibitory effects of total triterpenoid saponins isolated from the seeds of the tea plant (*Camellia sinensis*) on human ovarian cancer cells [J]. *Molecules*,2017,22:1649-1649.
- 23 Wu WH, et al. Effects of tea saponin on blood lipid and the activity of myocardial enzymes in hyperlipemia model rats [J]. *J Hubei Inst Nationalities; Med(湖北民族学院学报:医学版)*,2009,26(4):14-16.
- 24 Afrose S, et al. Karaya root saponin exerts a hypocholesterolemic response in rats fed a high-cholesterol diet [J]. *Nutr Res*,2009,29:350-354.
- 25 Yang LJ, et al. Study on hemolysis of anti-hemosides saponins [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2011,23:629-632.
- 26 Yin LR. Fermentation and detoxification of tea seed meal and analysis and identification of tea saponin [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University(上海海洋大学),2013.
- 27 Wang YB, et al. Exploration of the correlation between the structure, hemolytic activity, and cytotoxicity of steroid saponins [J]. *Bio Med Chem*,2007,15:2528-2532.
- 28 Yue CN, et al. Research progress on extraction technology and biological activity of tea saponin [J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业科技)*,2019,40(7):326-331.
- 29 Liu H, et al. Research progress in structure and bioactivity of tea saponin [J]. *Hunan Agr Sci(湖南农业科学)*,2017(5):119-122.
- 30 Xia H, et al. Research progress on the extraction, purification and biological activity of tea saponin [J]. *Cereals Oils(粮食与油脂)*,2007(6):41-43.
- 31 Winter WP. Mechanism of saponin-induced red-cell hemolysis-evidence for the involvement of aquaporin chip28 [J]. *Blood*,1994,84(10):115.
- 32 Zhang TT, et al. Sea cucumber saponins echinoside A and its derivatives on hemolytic activity and prevention of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Food Sci*,2020,7:2198-2206.
- 33 Zhu QF, et al. Study on the ichthyism activity of tea saponin and its application V. Haemolysis and ichthyism activity of tea saponin [J]. *J Tea Sci(茶叶科学)*,1993,13(1):69-78.
- 34 Nagesh TS, et al. Survival and histological alterations in juvenile tiger shrimps exposed to saponin [J]. *Aquacult Int*,1999,7(3):159-167.
- 35 Luo YZ, et al. Toxicity test of tea saponin to some common freshwater aquatic organisms [J]. *Freshwater Fisher(淡水渔业)*,2004,34(1):10-12.
- 36 Chen JF, et al. Study on the toxicity of *Camellia* saponin fish poison preparations to common freshwater fish and shrimps [J]. *Freshwater Fisher(淡水渔业)*,2006,36(1):28-31.
- 37 Guo XJ, et al. Subchronic toxicity of tea saponin on rats [J]. *J Environ Hyg(环境卫生学杂志)*,2014,4:523-526.
- 38 Hu SH, et al. Toxicity of *Camellia* saponin (I): acute oral and percutaneous toxicity and accumulative toxicity of *Camellia* saponin in SD rats [J]. *Chin Oils Fats(中国油脂)*,1998,23(4):47-48.
- 39 Hu SH, et al. Study on toxicity of *Camellia* saponin (II): Subchronic toxicity of *Camellia* saponin to SD rats [J]. *Chin Oils Fats(中国油脂)*,1998,23(5):49-50.
- 40 Hu SH, et al. Study on toxicity of *Camellia* saponin (III): mutagenic test of *Camellia* saponin on Kunming mice [J]. *Chin Oils Fats(中国油脂)*,1998,23(6):57-58.
- 41 Cheng DR, et al. Study on hemolysis and anti-hemolysis effects of ginsenosides [J]. *Mod Chin Med(中国现代中药)*,2007,9(4):19-23.
- 42 Cui YN, et al. The application of two hemolytic test methods in the study of compound Shenshao injection [J]. *China Pharm(中国药房)*,2007,18(3):182-183.
- 43 Qian BG, et al. Effects of fermentation on the hemolytic activity and degradation of *Camellia oleifera* saponins by *Lactobacillus crustorum* and *Bacillus subtilis* [J]. *FEMS Microbiol Lett*,2018,365(7):1-23.
- 44 Zhong C, et al. Cytotoxicity, hemolytic toxicity, and mechanism of action of *Pulsatilla* saponin D and its synthetic derivatives [J]. *J Nat Prod*,2017,81:465-474.