

# 薯蓣皂苷的药理作用及机制研究进展

苗常鑫<sup>1</sup>,冷锦红<sup>2</sup>

(1. 辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

**摘要:**薯蓣在中国有着上千年的应用历史,祖国医学认为其归脾、肺、肾三经,可“平补三焦气阴”,兼具补涩之功,有补中益气、强身健骨,治诸虚百损、延年益寿等功效,被誉为“天然小人参”,也是最早药食同源的植物之一。其中穿龙薯蓣更是具有祛风除湿、舒筋通络、活血止痛、止咳平喘等作用。薯蓣因其性平和,功效全面,而被中医广泛应用于各种疾病的治疗之中。近年来,随着科学技术的不断发展,其主要活性成分薯蓣皂苷及水解产物薯蓣皂苷元被广泛发掘并应用于心脑血管疾病、关节炎、癌症、糖尿病等多种疾病的防治当中。现代研究表明,薯蓣皂苷具有改善心脑血管、抗肿瘤、降糖、降脂、保肝、抗炎止痛、提高免疫等多种药理作用,就近几年薯蓣皂苷的药理作用及其机制研究进展进行综述,旨在为该天然中药单体的进一步研发和应用提供参考。

**关键词:**薯蓣皂苷;薯蓣皂苷元;药理作用;机制;研究进展

**中图分类号:**R285

**文献标志码:**A

**文章编号:**1673-7717(2024)11-0113-06

## Research Progress on Pharmacological Effects and Mechanism of Dioscin

MIAO Changxin<sup>1</sup>, LENG Jinhong<sup>2</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

**Abstract:** Shuyu (*Dioscorea polystachya* Turczaninow) has a history of application in China for thousands of years. Traditional Chinese medicine believes that it belongs to spleen, lung and kidney meridians, and can “tonify Qi and Yin of the triple energizer”. It has the functions of tonifying the middle energizer and Qi, strengthening the body and bones, treating all kinds of deficiency and prolonging life. It is known as “natural ginseng” and is also one of the earliest plants with homologous medicine and food. Among them, Chuanlong Shuyu (*Dioscorea nipponica* Makino) has the functions of dispelling wind, removing dampness, relaxing muscles and tendons, promoting blood circulation, relieving pain, relieving cough and asthma, etc. Dioscorea is widely used in the treatment of various diseases by traditional Chinese medicine because of its mild nature and comprehensive efficacy. In recent years, with the continuous development of science and technology, its main active component dioscin and its hydrolysate diosgenin have been widely explored and applied to the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, arthritis, cancer, diabetes and other diseases. Modern studies have shown that dioscin has many pharmacological effects, such as improving cardiovascular and cerebrovascular diseases, resisting tumor, lowering blood sugar, lowering lipid, protecting liver, resisting inflammation and relieving pain, improving immunity, etc. This paper reviewed the research progress of pharmacological effects and mechanism of dioscin and diosgenin in recent years, aiming at providing reference for further research and development and application of this natural traditional Chinese medicine monomer.

**Keywords:** dioscin; diosgenin; pharmacological action; mechanism; research progress

**基金项目:**国家中医药管理局张静生国医大师传承工作室项目(2023-1);辽宁省教育厅项目(LJKMZ20221332);沈阳市科学技术计划项目(22-321-33-39)

**作者简介:**苗常鑫(1989-),女,辽宁东港人,主治医师,博士,研究方向:中医药防治内分泌代谢病。

**通讯作者:**冷锦红(1974-),女,辽宁锦州人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治内分泌代谢病。E-mail: 1577292550@qq.com。

薯蓣皂苷(Dioscin)是主要从穿山龙、盾叶薯蓣、山药等薯蓣属植物根茎中提取的一类天然化合物。薯蓣皂苷元(Diosgenin)为Dioscin的水解产物,是一种植物甾体化合物,是合成类固醇药物的一种基本材料<sup>[1]</sup>。因其具有抗癌、降糖、抗炎、抗氧化、提高免疫力等多种药理作用,以及天然成分具有较低副作用的优势,在医药各领域受到广泛关注和应用<sup>[2]</sup>。本文对Dioscin近几年的药理作用及其机制研究进展进行综述,为该天然产物的应用及开发提供参考。

## 1 对心脏的保护作用

越来越多的证据表明 Dioscin 不仅具有抗心肌缺血、抗心绞痛和预防心肌梗死的作用,还可有效改善心肌肥大、心律失常和心脏毒性损伤等<sup>[3]</sup>。

蒋先训等<sup>[4]</sup>采用左冠状动脉前降支结扎法建立心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)大鼠模型,造模成功后予以 Diosgenin 灌胃。结果证实 Diosgenin 可显著改善 MIRI 大鼠的心肌损伤情况,减少炎症反应及心肌细胞凋亡,改善左心室的泵血效率,保护心肌免受缺血再灌注损伤,其机制可能与抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/半胱氨酸蛋白酶-1(NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3/Cysteine protease-1, NLRP3/Caspase-1)信号通路有关。程阳等<sup>[5]</sup>认为, Dioscin 也可通过抑制 NLRP3 炎症小体表达而改善大鼠心肌纤维化。KONG C Y 等<sup>[6]</sup>发现 Dioscin 通过上调长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) MANTIS 促进缺氧内皮细胞的增殖和迁移,提高内皮细胞血管生成活性,进而发挥对心肌梗死的治疗作用。另外,邱雨美等<sup>[7]</sup>研究了 Dioscin 对异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥大大鼠的作用机制,结果证实 Dioscin 可能通过抑制二酰甘油激酶 $\zeta$ (diacylglycerol kinase zeta, DGKZ)和 VI 组磷脂酶 A2(group VI phospholipase A2, PLA2G6)的表达,发挥良好的抗心肌肥大作用。另一研究<sup>[8]</sup>则证实, Dioscin 通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 $\beta$ /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 beta/mammalian target of rapamycin, Akt/GSK3 $\beta$ /mTOR)通路来防止血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)诱导的心肌肥大。另外, YUAN L 等<sup>[9]</sup>采用阿霉素(Doxorubicin, Dox)诱导心力衰竭小鼠模型,证实 Dioscin 可以通过激活磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(Phosphoinositide dependent protein kinase-1, PDK1)诱导的 Akt/mTOR 途径来阻断心肌细胞凋亡和自噬,从而缓解心脏功能损伤。XU Z 等<sup>[10]</sup>使用不同浓度的 Dioscin(50、100 和 200 ng/mL)处理脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的心肌损伤细胞。研究表明 Dioscin 可通过抑制核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(nuclear factor E2 related factor 2/kelch-like ECH-associated protein 1, Nrf2/Keap1)通路,以浓度和时间依赖性方式抑制 LPS 诱导的心肌细胞炎症、氧化应激损伤以及凋亡,保护受损的心肌细胞。

## 2 抗癌作用

癌症是影响全球人民的最危险的疾病,仅 2019 年全球估计有 2360 万新发癌症病例和 1000 万癌症死亡病例,成为继心血管疾病后威胁全人类健康的第二大杀手<sup>[11]</sup>。目前的治疗方法仍以手术、放、化疗为主,其中化学药物治疗仍是肿瘤治疗的主要方法,而薯蓣皂苷的抗癌作用也被广泛应用在对抗各类癌症中。

2.1 抗肺癌 MAO W L 等<sup>[12]</sup>证实, Dioscin 通过失活 Akt/mTOR/GSK3 $\beta$  信号转导抑制肺腺癌细胞的增殖、侵袭和上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),并抑制其

磷酸化。XI Pi 等<sup>[13]</sup>通过网络药理学的方法筛选出 Akt 激酶是 Dioscin 预防肺癌的关键靶点,并进行了一系列实验验证。结果表明, Dioscin 可以通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphotylinosital 3 kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt)信号通路,降低磷酸化蛋白激酶 B(phosphorylated-Akt, p-Akt)、二型基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-2, MMP2)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达和增加活性半胱天冬酶 3(cysteine protease-3, Caspase-3)的表达来降低小鼠肺癌模型的肺结节、肺损伤和死亡率。YAO Y N 等<sup>[14]</sup>探讨了 Dioscin 对肺鳞状细胞癌的影响及其潜在机制。他们发现 Dioscin 不仅能抑制细胞增殖和细胞迁移,诱导肺鳞状细胞癌细胞凋亡,还能抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长。进一步研究发现,其机制可能是 Dioscin 通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶/热休克蛋白 27(p38 mitogen activated protein kinase/Heat shock protein 27, p38-MAPK/HSP27)介导的肺鳞状细胞癌通路促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的细胞凋亡引起的。

2.2 抗肝癌 MAO Z 等<sup>[15]</sup>研究表明, Diosgenin 通过抑制肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)、细胞周期素依赖蛋白激酶 5/共济失调毛细血管扩张突变基因(cyclin-dependent Kinase 5/Ataxia telangiectasia-mutated gene, CDK5/ATM)和 Akt/mTOR 信号通路,诱导肝癌细胞凋亡、自噬和 DNA 损伤,发挥抗癌作用。CHEN B N 等<sup>[16]</sup>发现, Dioscin 是可抑制转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)诱导的肝癌细胞 EMT,减轻癌细胞侵袭和迁移,降低癌细胞活性,发挥抗肝癌的作用。同时,有研究证实 Dioscin 还能够逆转人肝癌细胞的耐药性,是解决肿瘤耐药性的潜力药物<sup>[17]</sup>。

2.3 抗乳腺癌 CHAE W O 等<sup>[18]</sup>研究发现, Dioscin 可通过细胞周期阻滞调节 p38-MAPK 和 Akt/mTOR 信号通路,减少乳腺癌干细胞样细胞的增殖。有学者等<sup>[19]</sup>发现, Diosgenin 对三阴性乳腺癌细胞的核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ -gene binding, NF- $\kappa$ B)信号通路有抑制作用,抑制该通路的活化可能是 Diosgenin 治疗三阴性乳腺癌的主要机制。BOUCHMAA N 等<sup>[20]</sup>的研究中,评估了 Dioscin 对两种主要亚型的人乳腺癌细胞系(雌激素受体阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌)的作用。结果显示,这两种天然化合物对这两种亚型的乳腺癌细胞都表现出较高的细胞毒性,且可通过提高细胞内氧化应激反应刺激细胞凋亡来发挥抗癌作用。S 期激酶相关蛋白 2(S-phase kinase-associated protein 2, Skp2)被认为在肿瘤发生中起着关键作用,并与人类恶性肿瘤的不良预后相关<sup>[21]</sup>。LIU Y L 等<sup>[22]</sup>发现薯蓣皂苷元可通过抑制乳腺癌细胞中的 Skp2 表达,减少乳腺癌细胞的细胞侵袭,抑制细胞活力并刺激癌细胞凋亡。

2.4 抗结肠癌 结肠炎是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的危险因素之一。XUN J 等<sup>[23]</sup>研究发现, Dioscin 能够通过调节小鼠的免疫功能及抗炎作用,有效缓解结肠炎相关小鼠结肠癌模型的炎症,改善肠道屏障功能和降低肿瘤负荷。ZHOU L 等<sup>[24]</sup>证明 Dioscin 延缓了小鼠异种移植模型中体内肿瘤的生长,促进了 Skp2 泛素化,并抑制了 CRC 组织和细胞系中 Skp2 的表达。WU Z Q 等<sup>[25]</sup>通过体外细胞增殖试验和集落形成试

验以及体内小鼠异种移植模型评价 Dioscin 的抗肿瘤活性。结果表明,经 Dioscin 处理后,随着己糖激酶-2(hexokinase 2, HK2)的抑制,肿瘤糖酵解明显降低,Dioscin 可抑制 CRC 的糖酵解和诱导癌细胞凋亡。管君等<sup>[26]</sup>研究则认为,Dioscin 可能通过 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路激活氧化应激反应,从而抑制结肠癌细胞生长,促进其凋亡。

**2.5 其他抗癌作用** LI X L 等<sup>[27]</sup>研究介绍了 Dioscin 通过阻断细胞周期,从而抑制人子宫内癌细胞的增殖,以及通过线粒体途径促进癌细胞凋亡。李良等<sup>[28]</sup>研究发现,Dioscin 可能与通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力,促进卵巢癌细胞凋亡。HE S Y 等<sup>[29]</sup>研究证实了,Dioscin 通过增加酪氨酸蛋白磷酸酶 1(tyrosine protein phosphatase 1, SHP1)磷酸化和抑制随后的 MAPK 信号通路来抑制细胞生长和侵袭发挥对前列腺癌(prostate cancer, PCa)的治疗作用。LI M 等<sup>[30]</sup>发现 Dioscin 可通过降低存活素(survivin, Surv)蛋白水平和激活凋亡信号传导进而治疗口腔鳞状细胞癌。XIE Y J 等<sup>[31]</sup>发现 Dioscin 以时间和剂量依赖性方式,通过影响转铁蛋白表达来诱导黑色素瘤细胞铁死亡发挥抗肿瘤作用。DING Q Y 等<sup>[32]</sup>认为 Dioscin 通过细胞阻滞以及诱导细胞焦亡治疗骨肉瘤。王熠辉等<sup>[33]</sup>发现 Dioscin 能够明显抑制甲状腺癌 SW579 细胞的活力,且具有浓度依赖性。李亚等<sup>[34]</sup>发现,Diosgenin 可能通过下调微小 RNA-34a(miR-34a)表达,靶向细胞周期相关转录因子 1、3(transcription factor 1、3, E2F1、E2F3)及细胞周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1)的基因表达,发挥抑制胃癌细胞的增殖、克隆形成、迁移及侵袭功能。

### 3 抗糖尿病及其并发症

糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,发病率日益增高,且长期的高血糖和代谢紊乱会对全身组织和器官造成损害,导致严重的并发症,危害人体健康<sup>[35-36]</sup>。如今,市场上用于治疗糖尿病的药物具有很强的不良反应,而薯蓣皂苷以其成分天然、安全性高以及在糖尿病及其并发症的治疗中展现出较高的活性获得青睐<sup>[37]</sup>。

徐在革等<sup>[38]</sup>研究发现,Dioscin 能够通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶/核转录因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase/nuclear transcription factor E2 related factor 2/heme oxygenase 1, PERK/Nrf2/HO-1)通路,抑制氧化应激反应和肝脏细胞过度凋亡,进而发挥对糖尿病胰岛素抵抗的减轻作用。LU Z 等<sup>[39]</sup>研究证实,Dioscin 通过调节 P2X 门控离子通道型受体 7/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(P2X purinoceptor7/NLRP3, P2X7R/NLRP3)炎症小体信号通路来治疗 2 型糖尿病认知功能障碍。CAI S Y 等<sup>[40]</sup>发现,Dioscin 可通过抑制 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B(toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B, TLR4/NF- $\kappa$ B)通路的激活,减轻链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)小鼠炎症反应,改善肾损伤,发挥对 DKD 的治疗作用。而另一研究<sup>[41]</sup>认为,Dioscin 改善 DKD 大鼠胰腺以及肾脏损伤的机制与抑制线粒体和内质网应激诱导的氧化应激、炎症和细胞凋亡有关。WANG J 等<sup>[42]</sup>

通过网络药理学及分子对接的方法筛选出 HERB 数据库中 Diosgenin 是最可能与血管内皮细胞生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)相互作用的化合物,并通过体内及体外实验进行验证。结果证实,Diosgenin 可以通过抑制 VEGFA 及其受体 2(VEGFA-VEGFR2)信号通路的激活,抑制促血管生成因子的表达,减少自发性糖尿病模型小鼠的视网膜血管损伤。WEI Q 等<sup>[43]</sup>证实,Dioscin 可增加糖尿病大鼠射血分数(ejection fraction, EF)和左心室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)以及左心室压力衰减(left ventricular pressure attenuation, Tau)参数的时间常数,改善左心室功能,减轻糖尿病引起的心肌损伤。LENG J H 等<sup>[44]</sup>发现,Diosgenin 有效增加糖尿病模型小鼠的体重,降低血糖水平,并改善了坐骨神经病理改变。机制研究显示,Diosgenin 可以通过 Nrf2/HO-1 信号通路减少氧化应激来改善糖尿病周围神经病变小鼠热痛及机械痛觉过敏,参与神经保护作用。

### 4 保肝作用

多项研究表明,Dioscin 在各种病理条件下都具有良好的肝保护作用<sup>[45]</sup>。印国良等<sup>[46]</sup>研究发现,Diosgenin 可能通过减少脂质合成和炎症反应,增强自噬水平,发挥对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)模型大鼠的治疗作用。ZHONG Y J 等<sup>[47]</sup>证实 Diosgenin 可通过增强脂肪酸  $\beta$ -氧化,调节活化蛋白激酶/乙酰辅酶 A 羧化酶/胆固醇调节元件结合蛋白 1(AMPK/Acetyl CoA carboxylase/Sterol regulatory element binding protein 1, AMPK/ACC/SREBP1)通路防止脂肪从头生成,从而降低 T2DM 大鼠胰岛素抵抗指数、血脂异常和血清肝酶水平。NIE K X 等<sup>[48]</sup>研究结果表明,Diosgenin 对糖尿病小鼠肝脏有保护作用,可防止细胞损伤、氧化应激、脂质积累和轻度炎症。KHATEEB S 等<sup>[49]</sup>发现,Diosgenin 可能通过抑制两个脂肪生成基因,即甾醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)的表达,减少肝细胞内脂质空泡,从而减轻改善肥胖小鼠肝脏损伤。另外,SONG S S 等<sup>[50]</sup>证实,Dioscin 可通过调节去乙酰化酶 1/叉头框蛋白 O1/核因子  $\kappa$ B(Sirtuin type1/Forkhead Box Protein O1/NF- $\kappa$ B, Sirt1/FOXO1/NF- $\kappa$ B)信号,减少氧化应激、炎症和细胞凋亡,保护阿霉素诱导的小鼠肝损伤。卢世云等<sup>[51]</sup>发现,Dioscin 可能通过阻断 PI3K/Akt 信号改善小鼠肝纤维化模型肝组织炎症和肝组织纤维化,发挥保护肝脏的作用。

### 5 抗炎镇痛作用

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是成人最常见的炎症性关节炎,以体内尿酸含量升高,尿酸晶体主要沉积在关节间隙及周围,并伴有急性炎症为特征<sup>[52]</sup>。CAO Y J 等<sup>[53]</sup>证明,Dioscin 可通过抑制辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)的免疫反应而发挥抗关节炎作用。HAN J R 等<sup>[54]</sup>研究证实,Dioscin 可降低尿酸钠(monosodium urate, MSU)诱导的 GA 模型小鼠尿酸和肌酐水平以及 GA 的严重程度,机制研究表明,Dioscin 可通过抑制 NLRP3 炎症小体及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路降低人与 GA 小鼠滑膜组织炎症水平。冯要菊等<sup>[55]</sup>证实 Dioscin

可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活诱导滑膜成纤维 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 细胞凋亡及周期阻滞, 发挥对风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的改善作用。魏志萍等<sup>[56]</sup>探索了不同剂量的 Dioscin 对 TNF- $\alpha$  诱导的关节炎大鼠 FLS 细胞中环氧化酶 1/2 (cyclooxygenase1/2, COX1/2) 的影响。研究证实, 当 Dioscin 浓度  $\leq 3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 能不同程度地降低细胞 COX2 mRNA 和蛋白的表达, 表明了其对 RA 的治疗效果。但当 Dioscin 治疗浓度  $\geq 3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  时显著抑制了 COX1 mRNA 表达, 对 COX1 的高度抑制是治疗 RA 过程产生不良反应的重要原因, 提示在 Dioscin 用于 RA 的治疗时需把握好用量, 避免不良反应的发生。

## 6 调节免疫功能

自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroiditis, AIT) 是一种常见的自身免疫性疾病。ZHANG C F 等<sup>[57]</sup>采用皮下注射甲状腺球蛋白并饮用碘化钠溶液的方法成功诱导自身免疫性甲状腺炎大鼠模型, 之后用不同浓度 Dioscin 混悬液 [25、50 和 100  $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 进行灌胃。研究提示 Dioscin 以剂量依赖性方式, 通过抑制 mTOR 和 TLR4/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路来改善 AIT 模型大鼠甲状腺功能, 减轻甲状腺的病理过程。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 也是最常见的慢性自身免疫性疾病, 其特征在于自身抗体的存在、免疫复合物的形成和补体的活化, 导致肾脏和其他器官的炎性损伤<sup>[58]</sup>。一项关于 Dioscin 对 SLE 的影响的研究证实<sup>[59]</sup>, Dioscin 可通过调节自噬, 减轻肺和脾脏免疫细胞过度凋亡从而改善二氧化硅暴露的系统性红斑狼疮小鼠的狼疮样症状。另有研究证实<sup>[60]</sup>, Dioscin 可通过调节 mTOR 信号传导靶向巨噬细胞极化来恢复免疫平衡, 改善右旋糖酐硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的小鼠溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。

## 7 其他药理作用

WANG S 等<sup>[61]</sup>发现, Dioscin 可通过 Nrf2/HO-1 信号通路减少肾氧化损伤、细胞凋亡和铁死亡, 发挥对顺铂诱导的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的保护作用。LI Y 等<sup>[62]</sup>则证实, Dioscin 可以通过抑制清道夫受体以及 p38 MAPK 的表达, 减少细胞 ROS 的产生、减轻炎症反应和对氧化低密度脂蛋白的摄取来改善动脉粥样硬化。XIAO Y 等<sup>[63]</sup>发现, Dioscin 可通过依赖 X 盒结合蛋白 1/硒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1/selenium-binding protein1, XBP-1/SBP-1) 的方式提高单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFAs) 含量, 发挥抗衰老的益处。李佳妮等<sup>[64]</sup>证实了, 穿龙薯蕨皂苷通过促进 VEGF 和表皮生长因子受体 1 (epidermal growth factor receptor1, EGFR1) 表达, 增加血管新生, 改善造血微环境, 恢复再生障碍性贫血小鼠的骨髓造血功能。武利娟等<sup>[65]</sup>研究表明, Dioscin 可通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  活化, 降低过敏性哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中的炎性细胞数量及促炎因子水平, 减轻肺部黏液的分泌, 从而改善过敏性哮喘小鼠气道炎症。ZHANG X S 等<sup>[66]</sup>认为, Dioscin 通过 SIRT1 依赖性途径抑制 NLRP3 炎症小体激活, 减轻急性炎症反应、氧化损伤、神经损伤和神经细胞变性, 从而

改善蛛网膜下腔出血后早期脑损伤。另一课题组<sup>[67]</sup>发现, Dioscin 能显著降低小鼠海马神经元细胞毒性, 并通过上调 SIRT3 水平, 诱导细胞自噬, 减少阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 神经元损伤或死亡, 发挥神经保护作用。

## 8 小结

中医药是中华文明的瑰宝, 传承创新发展中医药是新时代中国特色社会主义事业的重要内容。中药薯蕨的使用在中国已有上千年的历史, 具有补中益气、强筋骨、充五脏、延年益寿的功效, 其中穿龙薯蕨更是具有祛风除湿、舒筋通络、活血止痛、止咳平喘等作用。而现代研究表明其活性成分 Dioscin 及 Diosgenin 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗衰老及抗糖尿病等多重药理作用, 对人体多器官及系统都具有很好的保护作用。本文没有细分薯蕨的分类, 而是做一概括化总结, 为此中药单体的进一步研究和推广提供参考。

## 参考文献

- [1] SEMWAL P, PAINULI S, ABU-IZNEID T, et al. Diosgenin: an updated pharmacological review and therapeutic perspectives [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1035441.
- [2] BANDOPADHYAY S, ANAND U, GADEKAR V S, et al. Dioscin: a review on pharmacological properties and therapeutic values [J]. *Biofactors*, 2022, 48(1): 22-55.
- [3] LI X F, LIU S L, QU L P, et al. Dioscin and diosgenin: insights into their potential protective effects in cardiac diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114018.
- [4] 蒋先训, 张凯, 张鹰. 薯蕨皂苷元对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响及相关机制的分析 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(5): 526-532.
- [5] 程阳, 葛晨亮, 范奕好, 等. 薯蕨皂苷对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化的作用及机制研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(4): 526-532.
- [6] KONG C Y, LYU D Y, HE C, et al. Dioscin elevates lncRNA MANTIS in therapeutic angiogenesis for heart diseases [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(7): e13392.
- [7] 邱雨美, 尹史帝, 董伟, 等. 薯蕨皂苷对异丙肾上腺素诱导 H9c2 心肌细胞肥大的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 94-99.
- [8] CHEN L, LI Q N, LEI L, et al. Dioscin ameliorates cardiac hypertrophy through inhibition of the MAPK and Akt/GSK3 $\beta$ /mTOR pathways [J]. *Life Sci*, 2018, 209: 420-429.
- [9] YUAN L, JI H G, YAN X J, et al. Dioscin ameliorates doxorubicin-induced heart failure via inhibiting autophagy and apoptosis by controlling the PDK1-mediated Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(10): 1022-1029.
- [10] XU Z, LI X M, LI X W, et al. Dioscin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory myocardial injury through oxidative stress-related pathway [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 8827-8836.
- [11] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, KOCARNIK JM, COMPTON K, et al. Cancer incidence, mortality

- ty, years of life lost, years lived with disability, and disability – adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 420–444.
- [12] MAO W L, YIN H, CHEN W Y, et al. Network pharmacology and experimental evidence reveal dioscin suppresses proliferation, invasion, and EMT via AKT/GSK3b/mTOR signaling in lung adenocarcinoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2135–2147.
- [13] XI P, NIU Y J, ZHANG Y R, et al. The mechanism of dioscin preventing lung cancer based on network pharmacology and experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115138.
- [14] YAO Y N, CUI L Y, YE J N, et al. Dioscin facilitates ROS – induced apoptosis via the p38 – MAPK/HSP27 – mediated pathways in lung squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15): 2883–2894.
- [15] MAO Z, HAN X, CHEN D H, et al. Potent effects of dioscin against hepatocellular carcinoma through regulating TP53 – induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) – mediated apoptosis, autophagy, and DNA damage[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(7): 919–937.
- [16] CHEN B N, ZHOU S K, ZHAN Y J, et al. Dioscin inhibits the invasion and migration of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by reversing TGF –  $\beta$ 1 – induced epithelial – mesenchymal transition[J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2222.
- [17] 宋正伟, 张奇能. 薯蓣皂苷下调 ABCC1 表达对人肝癌细胞 HepG2/ADM 耐药的影响[J]. *中国药师*, 2020, 23(1): 34–39.
- [18] CHAE W O, KIM G D. Dioscin decreases breast cancer stem – like cell proliferation via cell cycle arrest by modulating p38 mitogen – activated protein kinase and AKT/mTOR signaling pathways[J]. *J Cancer Prev*, 2021, 26(3): 183–194.
- [19] 孙晓东, 朱方怡, 谢丽霞, 等. 薯蓣皂苷元通过 NF –  $\kappa$ B 信号通路抑制三阴性乳腺癌的机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 112–116, 后插 14.
- [20] BOUCHMAA N, BEN MRID R, BOUARGALNE Y, et al. *In vitro* evaluation of dioscin and protodioscin against ER – positive and triple – negative breast cancer [J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0272781.
- [21] CAI Z, MOTEN A, PENG D N, et al. The Skp2 pathway: a critical target for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 16–33.
- [22] LIU Y L, ZHOU Z J, YAN J Z, et al. Diosgenin exerts antitumor activity via downregulation of Skp2 in breast cancer cells[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8072639.
- [23] XUN J, ZHOU S Y, LV Z J, et al. Dioscin modulates macrophages polarization and MDSCs differentiation to inhibit tumorigenesis of colitis – associated colorectal cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109839.
- [24] ZHOU L, YU X F, LI M, et al. Cdh1 – mediated Skp2 degradation by dioscin reprogrammes aerobic glycolysis and inhibits colorectal cancer cells growth[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102570.
- [25] WU Z Q, HAN X D, TAN G W, et al. Dioscin inhibited glycolysis and induced cell apoptosis in colorectal cancer via promoting c – myc ubiquitination and subsequent hexokinase – 2 suppression[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 31–44.
- [26] 管君, 荀敬, 王波涛, 等. 薯蓣皂苷对人结肠癌细胞凋亡的作用及机制研究[J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28(5): 483–490.
- [27] LI X L, MA R H, NI Z J, et al. Dioscin inhibits human endometrial carcinoma proliferation via G0/G1 cell cycle arrest and mitochondrial – dependent signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148: 111941.
- [28] 李良, 代雪梅, 张菊, 等. 薯蓣皂苷对卵巢癌细胞体外转移活性及 PI3K/AKT 通路的影响[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29(5): 503–505.
- [29] HE S Y, YANG J R, HONG S B, et al. Dioscin promotes prostate cancer cell apoptosis and inhibits cell invasion by increasing SHP1 phosphorylation and suppressing the subsequent MAPK signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1099.
- [30] LI M, ZHAO Q, LIAO J Z, et al. Dioscin inhibiting EGFR – mediated Survivin expression promotes apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *J Cancer*, 2023, 14(11): 2027–2038.
- [31] XIE Y J, CHEN G X. Dioscin induces ferroptosis and synergistic cytotoxicity with chemotherapeutics in melanoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 213–220.
- [32] DING Q Y, ZHANG W D, CHENG C, et al. Dioscin inhibits the growth of human osteosarcoma by inducing G2/M – phase arrest, apoptosis, and GSDME – dependent cell death *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2911–2924.
- [33] 王熠辉, 周生来, 姚威. 薯蓣皂苷通过下调 Notch 1 信号通路抑制甲状腺癌 SW579 细胞增殖与侵袭[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(4): 462–466.
- [34] 李亚, 李蕊白, 石凤芹, 等. 薯蓣皂苷元通过调控 miR – 34a 及其靶基因发挥抗胃癌作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(2): 108–114.
- [35] ALI M K, PEARSON – STUTTARD J, SELVIN E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1): 3–13.
- [36] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country – level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [37] ARYA P, KUMAR P. Diosgenin: an ingress towards solving puzzle for diabetes treatment [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14390.
- [38] 徐在革, 敖文, 黄婷, 等. 薯蓣皂苷激活 PERK – Nrf2 – HO – 1 通路改善糖尿病小鼠胰岛素抵抗的机制探究[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(11): 966–971.
- [39] LU Z, YAO Y Q, WANG J H, et al. Dioscin ameliorates diabetes cognitive dysfunction via adjusting P2X7R/NLRP3 signal[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108314.
- [40] CAI S Y, CHEN J X, LI Y S. Dioscin protects against diabetic ne-

- phropathy by inhibiting renal inflammation through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in mice[J]. Immunobiology, 2020, 225(3): 151941.
- [41] ZHONG Y J, LIU J Y, SUN D J, et al. Dioscin relieves diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress and apoptosis, and improving mitochondrial quality and quantity control[J]. Food Funct, 2022, 13(6): 3660-3673.
- [42] WANG J, YANG G Y, SUN H Y, et al. Dioscin reduces vascular damage in the retina of *db/db* mice by inhibiting the VEGFA signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 811897.
- [43] WEI Q, ZHU T G, XIAO X, et al. Dioscin Attenuates Myocardial Damages in Diabetic Rats maybe by Regulating NO-sGC-cGMP-PKG Pathway[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(1): 97-104.
- [44] LENG J H, LI X H, TIAN H, et al. Neuroprotective effect of diosgenin in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy involves the Nrf2/HO-1 pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 126.
- [45] MOHSENI-MOGHADDAM P, KHANMOHAMMADI M, ROGHANI M. Literature review on hepatoprotective effects of diosgenin: possible mechanisms of action [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1226548.
- [46] 印国良, 梁鸿艺, 梁朋朋, 等. 薯蓣皂苷元对非酒精性脂肪肝病模型大鼠 mTOR/FASN/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1760-1769.
- [47] ZHONG Y J, LI Z M, JIN R Y, et al. Diosgenin ameliorated type II diabetes-associated nonalcoholic fatty liver disease through inhibiting *de novo* lipogenesis and improving fatty acid oxidation and mitochondrial function in rats [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 4994.
- [48] NIE K X, GAO Y, CHEN S, et al. Diosgenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes through regulating SIRT6-related fatty acid uptake [J]. Phytomedicine, 2023, 111: 154661.
- [49] KHATEEB S, ALBALAWI A, ALKHEDAIDE A. Regulatory effect of diosgenin on lipogenic genes expression in high-fat diet-induced obesity in mice[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(1): 1026-1032.
- [50] SONG S S, CHU L, LIANG H F, et al. Protective effects of dioscin against doxorubicin-induced hepatotoxicity via regulation of Sirt1/FOXO1/NF- $\kappa$ B signal[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1030.
- [51] 卢世云, 林云, 林志辉, 等. 薯蓣皂苷对小鼠肝纤维化模型肝组织损伤和 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2834-2837.
- [52] SCHLESINGER N. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warranting better management[J]. Drugs, 2011, 71(11): 1413-1439.
- [53] CAO Y J, XU Y, LIU B, et al. Dioscin, a steroidal saponin isolated from *Dioscorea nipponica*, attenuates collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 cell response[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(2): 423-437.
- [54] HAN J R, SHI G Y, LI W H, et al. Preventive effect of dioscin against monosodium urate-mediated gouty arthritis through inhibiting inflammasome NLRP3 and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation; an *in vivo* and *in vitro* study[J]. J Nat Med, 2021, 75(1): 37-47.
- [55] 冯要菊, 王中晓, 杨晶. 薯蓣皂苷元调控 PI3K/Akt 信号通路影响滑膜成纤维细胞的凋亡和周期[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(9): 752-759.
- [56] 魏志萍, 刘雅璐, 杨树龙. 薯蓣皂苷对 TNF- $\alpha$  诱导的 CIA 大鼠成纤维样滑膜细胞 COX 表达的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(4): 6-9.
- [57] ZHANG C F, ZHANG Q E, QIN L L, et al. Dioscin ameliorates experimental autoimmune thyroiditis via the mTOR and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2273-2285.
- [58] TSOKOS G C. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121.
- [59] ZHANG P, LEI X, OU L, et al. Dioscin ameliorates silica-aggravated systemic lupus erythematosus via suppressing apoptosis and improving LC3-associated phagocytosis in MRL/lpr mice[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109814.
- [60] WU M M, WANG Q M, HUANG B Y, et al. Dioscin ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization[J]. Pharmacol Res, 2021, 172: 105796.
- [61] WANG S, ZHENG Y C, JIN S Z, et al. Dioscin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by reducing ferroptosis and apoptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling[J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2443.
- [62] LI Y, LI Y, YANG T, et al. Dioscin attenuates oxLDL uptake and the inflammatory reaction of dendritic cells under high glucose conditions by blocking p38 MAPK[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(1): 304-310.
- [63] XIAO Y, LIU F, ZHU X T, et al. Dioscin integrates regulation of monosaturated fatty acid metabolism to extend the life span through XBP-1/SBP-1 dependent manner [J]. iScience, 2023, 26(3): 106265.
- [64] 李佳妮, 宋新龙, 张乐, 等. 穿龙薯蓣皂苷对再生障碍性贫血小鼠 VEGF、EGFR1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5186-5190.
- [65] 武利娟, 韦慧玲, 仝怡宁. 薯蓣皂苷减轻卵清蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠的气道炎症[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(3): 210-216.
- [66] ZHANG X S, LU Y, LI W, et al. Cerebroprotection by dioscin after experimental subarachnoid haemorrhage via inhibiting NLRP3 inflammasome through SIRT1-dependent pathway[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(18): 3648-3666.
- [67] ZHANG Z, HAN K, WANG C Y, et al. Dioscin protects against A $\beta$ 1-42 oligomers-induced neurotoxicity via the function of SIRT3 and autophagy [J]. Chem Pharm Bull, 2020, 68(8): 717-725.