

• 综 述 •

薯蓣皂苷元药理作用及其机制研究进展

何 焱¹, 王继双¹, 张 鹏¹, 华子春^{1,2*}

1. 澳门科技大学中医药学院 澳门药物与健康应用研究所 中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078

2. 南京大学 医药生物技术国家重点实验室, 江苏 南京 210093

摘 要: 薯蓣皂苷元(diosgenin)作为一种重要的天然甾体皂苷元, 来源广泛, 主要从葫芦巴中获得, 是合成甾体激素类药物的重要原料, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种显著的药理作用, 有很高的药用价值。综述了近5年有关薯蓣皂苷元药理作用及其机制的研究进展, 着重阐述了薯蓣皂苷元的抗肿瘤活性。

关键词: 薯蓣皂苷元; 甾体皂苷元; 抗肿瘤; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)19-2759-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.19.024

Research progress on pharmacological properties of diosgenin and its mechanism

HE Yan¹, WANG Ji-shuang¹, ZHANG Peng¹, HUA Zi-chun^{1,2}

1. State Key Laboratory for Quality Research in Chinese Medicine, Faculty of Traditional Chinese Medicine and Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China

Key words: diosgenin; steroid sapogenin; antitumor; anti-inflammation; anti-oxidation

薯蓣皂苷元(diosgenin)俗称皂素, 是一种植物自然合成的甾体皂苷元, 属螺甾烷醇糖苷元(图1), 结构式为 $C_{27}H_{42}O_3$, 相对分子质量为414.63, 广泛存在于豆科和薯蓣科植物中。薯蓣皂苷元最主要的来源是葫芦巴 *Trigonella foenum-graecum* L. 的种子, 也可通过水解、发酵、萃取等方法从盾叶薯蓣 *Dioscorea zingiberensis* C. H. Wright、穿龙薯蓣 *D. nipponica* Makino、黄山药 *D. panthaica* Prain et Burkill、紫黄姜 *D. nipponica* Makino ssp. *rosthornii* (Prain et Burkill) C. T. Ting 等植物的块茎中提取获得。作为合成甾体激素类药物和甾体避孕药的重要原料, 薯蓣皂苷元一般被用来生产孕烯醇酮、孕酮、可的松等药物。在过去的几十年间, 薯蓣皂苷元的药理作用得到了深入的研究。薯蓣皂苷元有明显的抗肿瘤作用, 另外还有调血脂、抗血小板聚集以及促进胆汁分泌的作用, 是治疗心血管疾病、脑炎、皮肤病及肿瘤的重要用药。本文就近5年来薯蓣皂苷元药理作用的研究进展进行综述。

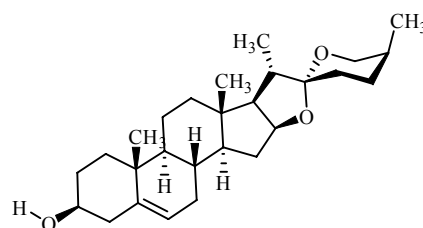


图1 薯蓣皂苷元的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of diosgenin

1 抗肿瘤作用

体内外研究均表明, 薯蓣皂苷元对多种肿瘤细胞, 包括乳腺癌细胞、结肠癌细胞、前列腺癌细胞、肺癌细胞、胃癌细胞、成骨肉瘤细胞等均有细胞毒性, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻断细胞周期和抗肿瘤转移等方式发挥抗肿瘤作用。

研究表明薯蓣皂苷元能够通过环氧酶(COX-2)和脂肪氧合酶(5-LOX)途径诱导人结肠癌细胞 HT-29 和 HCT116 细胞凋亡。COX-2 和 5-LOX 参与花生四烯酸的不同代谢途径, HT-29、HCT116 细胞

收稿日期: 2013-06-23

基金项目: 澳门科技发展基金(071/2009/A3, 091/2009/A)

作者简介: 何 焱(1988—), 女, 硕士, 主要研究方向为肿瘤分子药理学。E-mail: heyancui@163.com

*通信作者 华子春 Tel/Fax: (025)83324605 E-mail: zchua@nju.edu.cn

均表达 5-LOX, 但只有 HT-29 细胞表达 COX-2。用薯蓣皂苷元处理 2 种细胞, 均出现凋亡, 但是 HT-29 细胞出现凋亡延迟的现象, 且细胞中 COX-2 表达增加。2 种细胞中 5-LOX 和白三烯 B4 表达均增加。5-LOX 抑制剂多西苯醌 (AA-861) 显著降低薯蓣皂苷元对 2 种细胞的凋亡诱导作用, 但 COX-2 抑制剂 NS-389 显著增强薯蓣皂苷元诱导 HT-29 细胞凋亡的作用^[1]。在薯蓣皂苷元与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 合用的实验中得到同样的结果。HT-29 对 TRAIL 不敏感, 而薯蓣皂苷元通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路, 促进下游死亡受体 5 (DR5) 的表达, 从而增敏 TRAIL。此外两药单用或合用均可激活 HT-29 细胞中 COX-2 的表达, 增强前列腺素 E₂ (PGE₂) 活性。COX-2 抑制剂塞来昔布增强两药诱导的细胞凋亡^[2]。

使用氧化偶氮甲烷 (AOM) /葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导小鼠结肠癌实验发现, 薯蓣皂苷元给药组小鼠结肠癌症状明显减轻, 结肠黏膜溃疡和发育异常隐窝显著减少。由 AOM/DSS 诱导产生的炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表达增加和血清三酰甘油水平升高的现象也在给药后得到缓解。另外, 薯蓣皂苷元可增加脂蛋白脂肪酶的表达, 改变与抗氧化应激和凋亡有关的如血红素氧化酶-1 (HO-1)、超氧化物歧化酶-3 (SOD-3) 和半胱氨酸蛋白酶-6 (caspase-6) 的蛋白表达水平^[3]。

薯蓣皂苷元抑制前列腺癌细胞 PC-3 的增殖、转移和侵袭, 与其降低基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的活性有关。实验发现, 给予薯蓣皂苷元后 MMP-2、MMP-7、MMP-9 mRNA 水平降低, 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (EMMPRIN) 诱导物受到抑制, 而 MMP 组织抑制因子-2 (TIMP-2) 增加, 血管内皮生长因子 (VEGF) 表达降低, 内皮细胞的管状形成减少。此外薯蓣皂苷元还抑制胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、氨基端激酶 (C-jun)、C-jun 氨基末端激酶 (JNK) 的磷酸化, 抑制核因子 κ B (NF- κ B)^[4]。而对于前列腺癌 DU145 细胞, 薯蓣皂苷元则通过下调泛素蛋白连接酶 (Mdm2) 和波形蛋白 (vimentin) 抑制肝细胞生长因子 (HGF) 诱导的上皮间叶细胞转移 (EMT)。肝细胞生长因子/酪氨酸激酶 (HGF/c-Met) 通路的大量激活导致肿瘤细胞的扩散和侵袭这一现象出现在多种类型的肿瘤细胞中, 包括前列腺癌。对于

DU145 细胞, 在 HGF 诱导的 EMT 中, 薯蓣皂苷元不是通过调控一系列 EMT 标志蛋白, 而是特异性增加 Mdm2 和 vimentin 的蛋白表达, 下调 Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的磷酸化^[5]。

近年来, 在强侵袭性且具有抗性的恶性肿瘤治疗中, Akt 信号通路得到了极大的关注。对于雌激素阳性 (ER⁺) 和阴性 (ER⁻) 的乳腺癌 BCa 细胞, 薯蓣皂苷元在不影响 PI3K 水平的情况下抑制 pAkt 的表达和 Akt 激酶活性, 导致其下游靶点 NF- κ B、凋亡相关蛋白 Bcl-2、凋亡抑制蛋白 survivin 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 受到抑制。其他功能性下游靶点 Raf/MEK/ERK 信号通路, 在 ER⁺ BCa 细胞中被薯蓣皂苷元抑制, 而 ER⁻ BCa 中无此现象。此外, 薯蓣皂苷元在 2 种细胞中, 还通过下调周期素 D1 (cyclin D1)、周期素依赖性激酶 (cdk-2、cdk-4) 的表达而导致细胞周期 G₁ 期被阻断、细胞增殖抑制和细胞凋亡。实验表明薯蓣皂苷元显著抑制乳腺癌细胞 MCF-7 (ER⁺) 和 MDA-231 (ER⁻) 在裸鼠体内生长, 但对正常胸上皮细胞 MGF-10A 没有明显毒性^[6]。薯蓣皂苷元还可抑制人类表皮生长因子受体 (HER2) 过表达的乳腺癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 作用机制是抑制 Akt 和 mTOR 的磷酸化, 增加 JNK 磷酸化。薯蓣皂苷元还可以增强紫杉醇对 HER2 过表达乳腺癌细胞的毒性^[7]。

薯蓣皂苷元剂量依赖性地诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡, 激活天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)、caspase-8、caspase-9, 导致聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 切割, 细胞色素 C (cytC) 释放, 凋亡相关蛋白 Bax 表达上调, Bcl-2 和 Bid 下调。细胞凋亡同时还伴随着 p38、JNK 和凋亡信号调节激酶 1 (ASK-1) 的磷酸化, 以及活性氧 (ROS) 的产生。细胞 ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可逆转薯蓣皂苷元诱导的细胞凋亡。这些结果表明, 薯蓣皂苷元通过 ROS 和线粒体途径诱导 HpeG2 凋亡^[8]。信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 介导多种通路, 包括细胞内转录、肿瘤细胞存活、增殖、转移、侵袭和血管形成。STAT3 激活在多种肿瘤细胞包括肝癌细胞 (HCC) 中出现。研究表明薯蓣皂苷元抑制 STAT3 的激活, 但对 STAT5 没有作用, 抑制与 STAT3 激活相关的非受体酪氨酸激酶 (c-Src)、两面神激酶 (JAK1、JAK2) 的活性, 诱导与下调 STAT3 激活有关的 SH-PTP2 蛋白表达。薯蓣皂苷元同样下调 STAT3 调控的基因产物的表达, 并且增强紫杉醇

和阿霉素的诱导细胞凋亡作用,作为 STAT3 激活通路的新颖阻断剂,薯蓣皂苷元为肝癌和其他癌症的治疗提供了新方法^[9]。

药物抵抗是限制抗癌药物发挥疗效的一个重要因素,缺氧诱导因子(HIF-1 α)是缺氧条件下的中心转录因子,已被研究证明与药物抵抗有关。用氯化钴作用人胃癌细胞 BGC-823z 模拟缺氧,发现在缺氧条件下,薯蓣皂苷元抑制肿瘤细胞侵袭和增殖效果更好。此外,HIF-1 α 特异性的短发夹 RNA(shRNA)与薯蓣皂苷元合用,对 BGC-823z 细胞抑制效果更好。薯蓣皂苷元抗侵袭作用与钙黏素(E-cadherin)和整合素(integrin α 5、integrin β 6)有关。因此得出结论,薯蓣皂苷元对于缺氧条件下的胃癌细胞有抗侵袭和增殖抑制作用,比合用下调 HIF-1 α 表达的药物效果更好^[10]。

薯蓣皂苷元可抑制人皮肤鳞状细胞癌 SCCA431 和喉鳞状细胞癌 Hep2 细胞增殖,诱导细胞凋亡。通过增加 Bax/Bcl-2 比例,激活 caspase,切割 PARP,抑制 Akt 和 JNK 磷酸化等发挥作用。百里香醌与薯蓣皂苷元合用,能够协同抑制肿瘤细胞存活,显著减小荷瘤小鼠瘤体,诱导细胞凋亡。百里香醌与薯蓣皂苷元合用为治疗皮肤鳞状癌提供了新的策略^[11]。

诱导肿瘤细胞分化是阻滞肿瘤细胞增殖的一个重要方法。薯蓣皂苷元可以诱导人红细胞白血病细胞(HEL)分化和凋亡。薯蓣皂苷元诱导 HEL 细胞分化后诱导成熟巨核细胞凋亡的通路与激酶 c-Src、雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)、Akt、环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)、核糖体 S6

蛋白激酶(RSK)和细胞周期检测点激酶 2(checkpoint kinase 2, Chk2)有关^[12]。

研究者利用薯蓣皂苷元诱导 HEL 细胞分化后凋亡的研究模型改进了沉降场流分化(SdFFF)装置,从而实现更快、更早、可回收地监测细胞凋亡与分化;并将该装置用于肿瘤相关研究,分离细胞,研究生物学状态(如凋亡)与细胞状态(如细胞周期)之间的关系^[13]。利用 SdFFF 装置证明了薯蓣皂苷元能够增加 COX-2 和血栓素合酶(TxS)表达,诱导 HEL 细胞分化^[14]。利用 SdFFF 装置评价细胞周期和薯蓣皂苷元诱导的细胞分化之间的关系,发现 G₁ 期的 HEL 细胞对于薯蓣皂苷元的分化诱导比 S/G₂/M 期细胞更为敏感^[15]。利用 SdFFF 装置研究薯蓣皂苷元诱导人慢性髓原白血病细胞 K562 凋亡的动力学^[16]时也发现, G₀/G₁ 期细胞比其他细胞周期(S/G₂/M 期)更易发生细胞凋亡^[17]。

从薯蓣皂苷元抗肿瘤药理作用及其机制研究中可以看出,薯蓣皂苷元具有抗结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、口腔癌和皮肤癌等多种肿瘤的作用。总结薯蓣皂苷元抗肿瘤作用的可能机制(图 2)可以看出,薯蓣皂苷元通过调整多种细胞信号通路发挥抗肿瘤作用,与生长、分化、凋亡、肿瘤形成等众多重要的分子靶点密切相关。

2 抗炎作用

中药通过预防和治疗许多慢性疾病保护着人类的健康。许多慢性疾病是由慢性炎症介导。薯蓣皂苷元的抗炎分子靶点有 NF- κ B、survivin、XIAP、cyclin D1、cdk-2、cdk-4、mTOR、JNK、羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶、p53、细胞凋亡

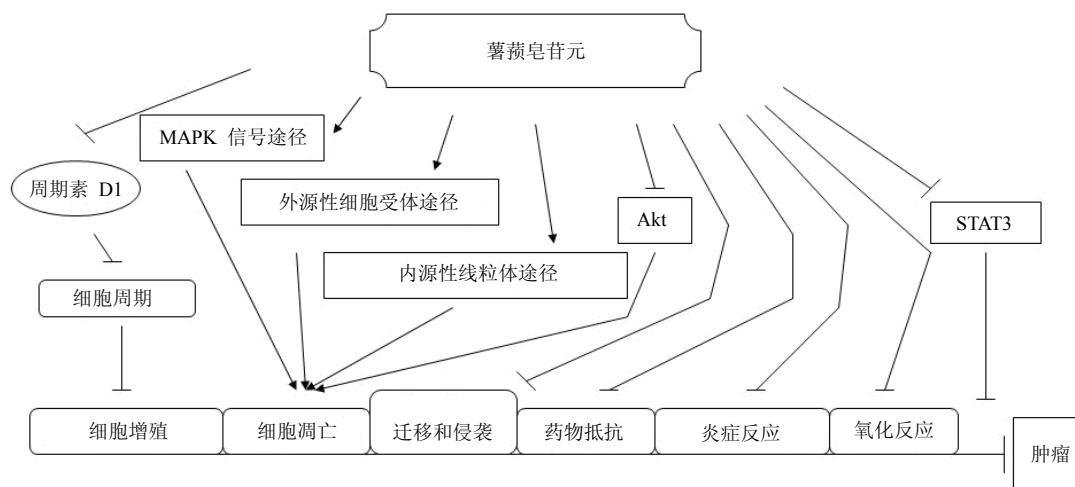


图 2 薯蓣皂苷元在细胞水平抗癌的可能作用机制

Fig. 2 Proposed mechanism of diosgenin at cellular level as an anticancer agent

诱导因子 (AIF)、p21 ras、 β -链蛋白 (β -catenin) 等。薯蓣皂苷元能用于治疗关节炎、哮喘、糖尿病、心血管疾病、动脉粥样硬化、肥胖症等多种慢性疾病^[18]。研究表明薯蓣皂苷元发挥抗炎作用是通过抑制酪氨酸激酶 2 (CK-2), 激活 JNK、NF- κ B 和转录激活因子 (AP-1), 减少巨噬细胞产生炎症介质, 如 ROS、IL-1 和 IL-6 等^[19]。薯蓣皂苷元可通过促进脂肪细胞分化, 抑制肥胖症脂肪组织的炎症进程^[20-21]。对于食物过敏小鼠, 薯蓣皂苷元具有增强肠道 T 细胞免疫, 消除体内过敏原诱导肠道炎症的作用^[22-23]。

薯蓣皂苷元通过阻断 NF- κ B 抑制剂激酶 (IKK β) 和胰岛素受体底物 (IRS-1) 通路改善棕榈酸酯诱导的内皮紊乱和胰岛素抵抗, 表明薯蓣皂苷元具有治疗心血管疾病如动脉粥样硬化的能力^[24], 通过 MAPK/Akt/NF- κ B 信号通路调节免疫应答, 抵抗动脉粥样硬化病变相关炎症。因为血管平滑肌细胞 (VSMCs) 黏附因子的表达, 促进动脉粥样硬化病程的发展, 而肿瘤坏死因子 (TNF- α) 可诱导黏附因子的表达。薯蓣皂苷元可以剂量依赖性地抑制 TNF- α 诱导的一系列反应, 包括 THP-1 单核细胞黏附, 血管细胞黏附分子 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子 (ICAM-1) 的表达, 以及 ROS 的产生, p38、ERK、JNK、Akt 的磷酸化, NF- κ B 激活, 抑制蛋白 (I κ B) 激酶激活, I κ B α 降解^[25]。

薯蓣皂苷元在体外实验中显示可抑制 S₁₈₀ 肉瘤细胞生长, 在体实验显示其可增加荷瘤小鼠胸腺和脾脏质量, 上调血清 TNF- α 水平, 激活淋巴细胞, 增强巨噬细胞吞噬能力。说明薯蓣皂苷元具有改善细胞特异性以及非特异性免疫应答, 通过免疫应答而不是通过直接的肿瘤细胞毒性发挥抗 S₁₈₀ 作用^[26]。

3 抗氧化作用

薯蓣皂苷元对 7, 12-二甲基苯并蒽 (DMBA) 诱导的实验性口腔癌有抑制作用。雄性叙利亚金仓鼠口腔颊袋涂抹 0.5% DMBA 的液体石蜡, 诱发口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 造模, 对仓鼠给予 DMBA 的同时交替给药薯蓣皂苷元, 结果发现薯蓣皂苷元可显著降低口腔肿瘤的形成。证明薯蓣皂苷元治疗 DMBA 诱导的口腔癌可能与其抗氧化作用有关^[27]。

除此之外, 其他药理作用如心肌保护和抗高血脂作用也证明薯蓣皂苷元具有抗氧化作用。薯蓣皂苷元可抑制异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的谷胱甘肽

(GSH) 及其依赖的抗氧化酶和抗过氧化物酶水平的改变, 证明了薯蓣皂苷元具有清除氧自由基的心肌保护作用^[28]。

对于链脲霉素 (STZ) 诱导的大鼠糖尿病模型, 薯蓣皂苷元能够剂量依赖性地降低血糖, 升高胰岛素水平, 同时通过调整抗氧化防御和减少动脉脂质过氧化作用, 对糖尿病状态下氧化应激所导致的动脉损伤起保护作用^[29]。

4 抗高血脂作用

高血脂是在心血管疾病中导致动脉粥样硬化和相关疾病的主要诱因。氧化应激作为血管内皮细胞凋亡和动脉粥样硬化发展的主要危险诱因, 成为心血管疾病的发病机制之一。多项研究证明薯蓣皂苷元有调控血脂和抗氧化损伤的作用。

薯蓣皂苷元能够增加高血脂模型大鼠体内脂蛋白脂酶 (LPL)、肝脂酶 (HL)、超氧化歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和一氧化氮合成酶 (NOS) 的活性, 减少氧自由基, 降低肝丙二醛 (MDA)、血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平。薯蓣皂苷元显著性降低过氧化氢诱导的人血管内皮细胞 (HUVECs) 凋亡, 减少细胞内 ROS、谷胱甘肽 (GSH) 耗损以及 DNA 片段化, 使 NO 和线粒体膜电位恢复。薯蓣皂苷元控制高血脂, 改善脂谱, 调整氧化应激, 阻止细胞凋亡是通过线粒体功能进行调控的^[30]。实验证明薯蓣皂苷元可降低血肝脏中的胆固醇水平, 减轻红细胞和淋巴细胞 DNA 损伤, 血肝中 SOD、红细胞中 GSH-Px 和过氧化氢酶 (CAT) 以及肝中 CAT 水平显著增加。表明薯蓣皂苷元是通过改善脂谱和调节氧化应激发挥控制高血脂症的作用^[31]。薯蓣皂苷元通过抑制胆固醇吸收和增加胆汁分泌发挥降胆固醇的作用, 但促进胆固醇排泄不依赖固醇脂质吸收的关键蛋白质 NPC1L1 介导的肠吸收^[32]。

5 抗病毒作用

基于丙型肝炎 (HCV) 亚基因组复制系统, 发现微摩尔浓度的薯蓣皂苷元即能抑制 HCV 复制, EC₅₀ 为 3.8 μ mol/L, 并且在此浓度下, 没有细胞毒性。薯蓣皂苷元通过降低病毒 RNA 和蛋白质水平, 减少转录信号激活而发挥抗病毒作用。与干扰素 α 合用, 具有协同抗 HCV 病毒作用^[33]。

6 其他药理作用

对于 D-半乳糖诱导的大鼠衰老模型, 薯蓣皂苷元能够显著性改善大鼠的学习能力和记忆能力, 增

强 SOD 和 GSH-Px 活性,降低大鼠脑内的 MDA 水平,通过增强内源抗氧化酶的活性,改善大鼠的认知障碍^[34]。对于阿尔茨海默病(AD)记忆缺失的小鼠模型,薯蓣皂苷元能够显著改善物体认知记忆能力。薯蓣皂苷元使大脑皮质和海马的淀粉状斑块和神经元纤维节减少,淀粉状斑块相关区域出现轴突和突触前末端退化。膜相关快速响应甾体偶联蛋白(1, 25D₃-MARRS)通路是治疗 AD 的关键信号通路^[35],薯蓣皂苷元是 1, 25D₃-MARRS/Pdia3/ERp57 的外源激活剂。此外,在卵巢切除大鼠(更年期模型)体内,薯蓣皂苷元能够发挥神经免疫和改善行为功能^[36]。

髓鞘脱失之后少突胶质细胞祖细胞(OPC)分化成成熟的少突胶质细胞是髓鞘再生的先决条件;若这个过程发生损伤,髓鞘再生就会失败。薯蓣皂苷元能够在不影响 OPC 存活、增殖和迁移的条件下诱导其分化,且能被雌激素受体而不是糖皮质激素或孕激素受体阻断。薯蓣皂苷元能够激活细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2),加速髓鞘再生,增加胼胝体内的成熟少突胶质细胞数目。这一作用使得薯蓣皂苷元可用于脱髓鞘症如多发性硬化症的治疗^[37]。糖尿病型神经病变由于轴索再生,髓鞘再生和突触产生失败,而出现轴索退化,髓鞘脱失,突触萎缩的特征。薯蓣皂苷元能够增加糖尿病大鼠体内坐骨神经的神经生长因子(NGF)水平,促进 PC12 细胞神经突的生长,增加糖尿病神经病模型小鼠的神经传导速度,抑制髓鞘紊乱,增加髓鞘轴突面积。实验证明薯蓣皂苷元通过诱导 NGF 改善糖尿病神经病变^[38]。

抗老化作用是薯蓣皂苷元近几年新发现的作用。体外实验表明,薯蓣皂苷元能增加人类皮肤模型的 DNA 合成,增加溴脱氧尿苷摄取,上调人角质化细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)水平。腺苷酸环化酶抑制剂能阻断薯蓣皂苷元引起的溴脱氧尿苷摄取增加,但不是通过反义寡核苷酸对抗雌激素受体 α 、 β 或 G 蛋白偶联受体(GPR30)。体内实验证明,薯蓣皂苷元能够在不改变脂肪堆积程度的情况下,改善卵巢切除小鼠的表皮厚度。同时对乳腺癌荷瘤小鼠给予薯蓣皂苷元和 17 β -雌二醇,结果显示 17 β -雌二醇加速肿瘤生长,而薯蓣皂苷元没有,证明了薯蓣皂苷元在用于老化皮肤上角化细胞的增殖修复的安全性^[39]。

薯蓣皂苷元具有剂量依赖性舒张大鼠肠系膜动

脉血管的作用。在血管内皮移除后,舒张作用依然存在,但显著降低。薯蓣皂苷元的血管舒张作用在选择性和非选择性的大电导钙离子依赖的钾通道(BKCa)阻断剂预处理后被显著抑制。但在内皮移除血管后,BKCa 通道阻断剂不抑制薯蓣皂苷元的舒血管作用。结果表明,薯蓣皂苷元是通过增加细胞内钙浓度,激活内皮 M 受体,接着释放内皮细胞衍生舒张因子(EDRFs),激活 BKCa 通道来发挥血管舒张作用^[40]。

类胰岛素生长因子(IGF-1)参与甲状腺肿的形成,能够诱导人甲状腺细胞增殖且阻止细胞凋亡。而薯蓣皂苷元通过下调 cyclin D1 蛋白表达,引起细胞周期 G₀/G₁ 期阻断;并且通过激活细胞凋亡受体(FAS)相关通路和线粒体凋亡通路,剂量依赖性地诱导甲状腺细胞凋亡,对抗 IGF-1 的细胞增殖促进和细胞凋亡阻断作用^[41-42]。

薯蓣皂苷元还具有成骨特性,在鼠 MC3T3-E1 成骨细胞上研究薯蓣皂苷元的促骨生成作用,发现薯蓣皂苷元具有促进成骨细胞增殖、促进钙沉积、增加 2 种主要的骨基质蛋白骨胶原和碱性磷酸酶(ALP)水平的作用。低浓度薯蓣皂苷元可诱导骨髓特异性转录因子(Runx 2)及其调控成骨蛋白的表达。实验结果证明薯蓣皂苷元具有促骨形成的作用^[43]。

薯蓣皂苷元调控血管平滑肌细胞增殖迁移和钙稳态,显著阻断受体介导的钙离子信号和离体动脉平滑肌收缩,在不引起细胞病变的情况下,阻断血管平滑肌细胞迁移和收缩。说明薯蓣皂苷元可用于血管相关疾病的治疗^[44]。

7 展望

薯蓣皂苷元是甾体类药物合成的重要前体。对薯蓣皂苷元进行结构改造,如改变取代基团、加糖基形成糖苷等方法,可以发现更多的药物。将薯蓣皂苷元与其他药物联合使用,可以达到降低毒副作用、增强药理活性的目的。

从近 5 年的薯蓣皂苷元药理作用及其机制研究中可以看出,薯蓣皂苷元通过调整多种细胞信号通路发挥抗癌作用,且与生长、分化、凋亡、肿瘤形成等众多重要的分子靶点密切相关。虽然大量研究表明薯蓣皂苷元作为新型多靶点抗癌药具有良好的应用前景,但是怎样使薯蓣皂苷元更安全、更有效地发挥抗肿瘤作用,这才是未来需要重点关注的问题。

除了抗肿瘤作用外,薯蓣皂苷元还具有抗炎、

免疫调节、抗氧化、保护心血管、调血脂、抗神经系统紊乱、抗皮肤老化、抗病毒、舒张血管、预防甲状腺肿瘤、促进骨骼形成等广泛的药理活性。随着对薯蓣皂苷元作用机制研究的进一步深入,可以期待薯蓣皂苷元能够发挥更加安全、有效的药理作用,更好地应用于疾病的临床治疗。

参考文献

- [1] Lepage C, Liagre B, JEANNE C M, *et al.* Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways in diosgenin-induced apoptosis in HT-29 and HCT-116 colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1183-1191.
- [2] Lepage C, Léger D Y, Bertrand J, *et al.* Diosgenin induces death receptor-5 through activation of p38 pathway and promotes TRAIL-induced apoptosis in colon cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 301(2): 193-202.
- [3] Miyoshi N, Nagasawa T, Mabuchi R, *et al.* Chemo-prevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by freeze-dried yam *Sanyaku* and its constituent diosgenin [J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(6): 924-934.
- [4] Chen P S, Shih Y H, Huang H C, *et al.* Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits migration and invasion of human prostate cancer PC-3 cells by reducing matrix metalloproteinases expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20164.
- [5] Chang H Y, Kao M C, Way X D, *et al.* Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF) induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(10): 5357-5363.
- [6] Srinivasan S, Koduru S, Kumar R, *et al.* Diosgenin targets Akt-mediated prosurvival signaling in human breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 961-967.
- [7] Chiang C T, Way T D, Tsai S J, *et al.* Diosgenin, a naturally occurring steroid, suppresses fatty acid synthase expression in HER2-overexpressing breast cancer cells through modulating Akt, mTOR and JNK phosphorylation [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(30): 5735-5742.
- [8] Kim D S, Jeon B K, Lee Y E, *et al.* Diosgenin induces apoptosis in HepG2 cells through generation of reactive oxygen species and mitochondrial pathway [J]. *Evid Based Comp Alternat Med*, 2012: 981675.
- [9] Li F, Fernandez P P, Rajendran P, *et al.* Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits STAT3 signaling pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 299(2): 197-207.
- [10] Mao Z J, Tang Q J, Zhang C A, *et al.* Anti-proliferation and anti-invasion effects of diosgenin on gastric cancer BGC-823 cells with HIF-1 α shRNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(5): 6521-6533.
- [11] Das S, Dey K K, Dey G, *et al.* Antineoplastic and apoptotic potential of traditional medicines thymoquinone and diosgenin in squamous cell carcinoma [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): e46641.
- [12] Cailleteau C, Liagre B, Beneytout J L. A proteomic approach to the identification of molecular targets in subsequent apoptosis of HEL cells after diosgenin-induced megakaryocytic differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(4): 785-796.
- [13] Bégaud-Grimauda G, Battu S, Liagre B, *et al.* Development of a downscale sedimentation field flow fractionation device for biological event monitoring [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(2009): 9125-9133.
- [14] Cailleteau C, Liagre B, Battu S, *et al.* Increased cyclooxygenase-2 and thromboxane synthase expression is implicated in diosgenin induced megakaryocytic differentiation in human erythroleukemia cells [J]. *Anal Biochem*, 2008, 380(1): 26-34.
- [15] Cailleteau C, Micallef L, Lepage C, *et al.* Investigating the relationship between cell cycle stage and diosgenin-induced megakaryocytic differentiation of HEL cells using sedimentation field-flow fractionation [J]. *Anal Biochem*, 2010, 398(1007): 1273-1283.
- [16] Bertrand J, Liagre B, Bégaud-Grimaud G, *et al.* Study of diosgenin-induced apoptosis kinetics in K562 cells by sedimentation field flow fractionation [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 869(1/2): 75-83.
- [17] Bertrand J, Liagre B, Bégaud-Grimaud G, *et al.* Analysis of relationship between cell cycle stage and apoptosis induction in K562 cells by sedimentation field-flow fractionation [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(11/12): 1155-1161.
- [18] Yadav V R, Prasad S, Sung B, *et al.* Targeting inflammatory pathways by triterpenoids for prevention and treatment of cancer [J]. *Toxins*, 2010, 2(10): 2428-2466.
- [19] Jung D H, Park H J, Byun H E, *et al.* Diosgenin inhibits macrophage-derived inflammatory mediators through downregulation of CK2, JNK, NF- κ B and AP-1 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1047-1054.
- [20] Uemura T, Hirai S, Mizoguchi N, *et al.* Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(11): 1596-1608.
- [21] Hirai S, Uemura T, Mizoguchi N, *et al.* Diosgenin

- attenuates inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(6): 797-804.
- [22] Huang C H, Liu D Z, Jan T R. Diosgenin, a plant-derived sapogenin, enhances regulatory T-cell immunity in the intestine of mice with food allergy [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1033-1037.
- [23] Huang C H, Ku C Y, Jan T R. Diosgenin attenuates allergen induced intestinal inflammation and IgE production in a murine model of food allergy [J]. *Planta Med*, 2009, 75(12): 1300-1305.
- [24] Liu K, Zhao W, Gao X, *et al*. Diosgenin ameliorates palmitate-induced endothelial dysfunction and insulin resistance via blocking IKK β and IRS-1 pathways [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 350-358.
- [25] Choi K W, Parka H J, Jung D H, *et al*. Inhibition of TNF- α -induced adhesion molecule expression by diosgenin in mouse vascular smooth muscle cells via downregulation of the MAPK, Akt and NF- κ B signaling pathways [J]. *Vasc Pharmacol*, 2010, 53(5/6): 273-280.
- [26] He Z, Tian Y, Zhang X, *et al*. Anti-tumour and immunomodulating activities of diosgenin, a naturally occurring steroidal saponin [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(23): 2243-2246.
- [27] Rajalingam K, Sugunadevi G, Arokia Vijayaanand M, *et al*. Anti-tumour and anti-oxidative potential of diosgenin against 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene induced experimental oral carcinogenesis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(2): 405-412.
- [28] Salimeh A, Mohammadi M, Rashidi B. Preconditioning with diosgenin and treadmill exercise preserves the cardiac toxicity of isoproterenol in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2012.
- [29] Pari L, Monisha P, Mohamed J A. Beneficial role of diosgenin on oxidative stress in aorta of streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 691(1/3): 143-150.
- [30] Gong G H, Qin Y, Huang W, *et al*. Protective effects of diosgenin in the hyperlipidemic rat model and in human vascular endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2010, 184(3): 366-375.
- [31] Son I S, Kim J H, Sohn H Y, *et al*. Antioxidative and hypolipidemic effects of diosgenin, a steroidal saponin of yam (*Dioscorea* spp.) on high-cholesterol fed rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(12): 3063-3071.
- [32] Temel R E, Brown J M, Ma Y, *et al*. Diosgenin stimulation of fecal cholesterol excretion in mice is not NPC1L1 dependent [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(5): 915-923.
- [33] Wang Y J, Pan K L, Hsieh T C, *et al*. Diosgenin, a plant-derived sapogenin, exhibits antiviral activity in vitro against hepatitis C virus [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4): 580-584.
- [34] Chiu C S, Chiu Y J, Wu L Y, *et al*. Diosgenin ameliorates cognition deficit and attenuates oxidative damage in senescent mice induced by D-galactose [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(3): 551-563.
- [35] Tohda C, Urano T, Umezaki M, *et al*. Diosgenin is an exogenous activator of 1, 25D₃-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice [J]. *Sci Rep*, 2012, 2(535): 1-11.
- [36] Ho Y J, Tai S Y, Pawlak C R, *et al*. Behavioral and IL-2 responses to diosgenin in ovariectomized rats [J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(2): 91-100.
- [37] Xiao L, Guo D, Hu C, *et al*. Diosgenin promotes oligodendrocyte progenitor cell differentiation through estrogen receptor-mediated ERK1/2 activation to accelerate remyelination [J]. *Glia*, 2012, 60(7): 1037-1052.
- [38] Kang T H, Moon E J, Hong B N, *et al*. Diosgenin from *Dioscorea nipponica* ameliorates diabetic neuropathy by inducing nerve growth factor [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(9): 1493-1498.
- [39] Tada Y, Kanda N, Haratake A, *et al*. Novel effects of diosgenin on skin aging [J]. *Steroids*, 2009, 74(6): 504-511.
- [40] Dias K L, Correia N A, Pereira K K, *et al*. Mechanisms involved in the vasodilator effect induced by diosgenin in rat superior mesenteric artery [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 574(2/3): 172-178.
- [41] Mu S, Tian X, Ruan Y, *et al*. Diosgenin induces apoptosis in IGF-1-stimulated human thyrocytes through two caspase-dependent pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(2): 347-352.
- [42] Bian D, Li Z, Ma H, *et al*. Effects of diosgenin on cell proliferation induced by IGF-1 in primary human thyrocytes [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(6): 997-1005.
- [43] Alcantara E H, Shin M Y, Sohn H Y, *et al*. Diosgenin stimulates osteogenic activity by increasing bone matrix protein synthesis and bone-specific transcription factor Runx2 in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(11): 1055-1063.
- [44] Esfandiarei M, Lam J T, Yazdi S A, *et al*. Diosgenin modulates vascular smooth muscle cell function by regulating cell viability, migration, and calcium homeostasis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(3): 925-939.