

淫羊藿素的药理作用及机制研究进展

张利^{1,2}, 李佳莉^{1,2}, 高苑^{1,2}, 侯泉杰¹, 张紫璇³, 徐希科², 冯玉^{1*}, 祖先鹏^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 海军军医大学药学院, 上海 200433

3. 海军军医大学基础医学院, 上海 200433

摘要: 淫羊藿素是中国传统中药淫羊藿 *Epimedii Folium* 的单体有效成分。其结构含有稠合苯并吡喃环骨架, 是一种具有广泛生物活性的异戊二烯类黄酮衍生物。近年来的研究发现, 淫羊藿素在多个生物医学领域表现出显著的药理作用, 包括抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗肝纤维化和抗骨质疏松等, 显示了其作为新型治疗剂的潜力, 具有良好的临床应用前景。基于近年来国内外淫羊藿素的研究现状, 对其主要药理作用及其机制的研究进展进行综述, 为淫羊藿素的临床应用以及新药研发提供参考。

关键词: 淫羊藿素; 抗肿瘤; 抗炎; 免疫调节; 抗肝纤维化; 抗骨质疏松

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-6069-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.032

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of icaritin

ZHANG Li^{1,2}, LI Jiali^{1,2}, GAO Yuan^{1,2}, HOU Quanjie¹, ZHANG Zixuan³, XU Xike², FENG Yu¹, ZU Xianpeng²

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

3. Basic Medicine School, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Icaritin is the active component of the traditional Chinese medicine Yinyanghuo (*Epimedii Folium*). Its structure contains a condensed benzopyran ring skeleton, and it represents a class of isoprenoid-derived flavonoids with extensive biological activities. Recent research has revealed that icaritin exhibits remarkable pharmacological effects including antitumor, anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-hepatic fibrosis, and anti-osteoporotic properties, demonstrating its potential as a novel therapeutic agent with promising clinical applications. Based on the current research status of icaritin both domestically and internationally, this article provides a comprehensive review of its primary pharmacological effects and its mechanisms, aiming to serve as a reference for the clinical application and new drug development.

Key words: icaritin; antitumor; anti-inflammation; immune regulation; anti-hepatic fibrosis; anti-osteoporotic

淫羊藿 *Epimedii Folium* 又名仙灵脾、刚前, 具有补肾壮阳、强筋健骨和祛风祛湿的功效, 是临床常用的中药材。现代药理学研究表明, 淫羊藿具有抗炎、抗氧化、抗骨质疏松、抗肿瘤、抗抑郁等作用^[1]。淫羊藿素是一种来自淫羊藿属植物中淫羊藿昔水解而成的具有生物活性的异戊二烯类黄酮衍生物^[2]。现代临床医学研究发现, 其具有广泛的生物

活性, 如骨保护、神经保护、心血管保护、抗癌、抗炎及免疫调节等药理作用^[3-5]。其结构含有稠合苯并吡喃环骨架, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 相对分子质量为 368.4。由于淫羊藿素具有脂溶性高、口服生物利用度低等缺点, 使其在临床上应用受到一定限制^[6]。然而, 由于其广泛的药理活性, 淫羊藿素逐渐成为一种新的潜在治疗剂, 吸引了众多研究者的关注。

收稿日期: 2024-03-01

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2024QN057); 国家重点研发计划项目(2022YFC3502000); 军队后勤科研项目(BHJ22J020); 海军军医大学“深蓝”工程启航人才计划; 海军军医大学教学成果立项培育项目(JPY2024B06)

作者简介: 张利, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制。E-mail: 18053068143@163.com

*通信作者: 冯玉, 副教授, 从事中药有效成分分析和药理作用研究。E-mail: fyshandong@163.com

祖先鹏, 副教授, 从事中药药效物质基础与系统生物学及军事特殊环境药物研究。E-mail: zuxianpeng@163.com

本文针对淫羊藿素相关的最新研究动态,对其药理学作用及机制研究进行综述,为进一步开发和利用提供理论依据。

1 抗肿瘤作用

癌症治疗仍是世界生物医学研究和实践的一大难题。传统的治疗方法包括手术、化疗、放射治疗及新开发的免疫疗法,尽管这些治疗方法可以延长癌症患者的生存时间,但在治疗过程中常会引发严重的不良反应,并且许多患者仍然面临复发的问題,难以实现长期生存^[7]。随着对中药研究的深入,其在抗肿瘤治疗中的独特优势逐渐受到关注。中药抗肿瘤治疗不仅能减毒增效,还能提高患者免疫功能,结合多种通路提高疗效,从而实现更好的抗肿瘤效果。

1.1 对血液系统肿瘤的作用

血液系统恶性肿瘤是指累及血液、骨髓、淋巴及淋巴系统,并最终导致造血障碍的一系列恶性疾病。急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)是一种源于髓系干细胞前体的恶性肿瘤,其主要致病因素是导致肿瘤变化和克隆性增殖的基因变异^[8]。目前 AML 的治疗方法仍以化学药为主。然而,随着对该疾病基因变异机制的深入探究,新疗法的研发为改善患者预后提供了希望。有研究表明细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)被认为是癌症治疗中有吸引力的靶点,而 CDK2 是肿瘤细胞中淫羊藿素的直接靶标^[9],淫羊藿素一方面可以与 CDK2 相互作用并干扰 CDK2/细胞周期蛋白 E 复合物的形成,导致 CDK2 活性下调;另一方面通过调节 microRNA-597 的表达降低 CDK2 mRNA 的稳定性和翻译效率,进而抑制肿瘤细胞的增殖并促进其凋亡^[10]。Wnt 信号传导通路是细胞分化增殖的重要环节,而 Wnt 信号途径的重要因子 β -连环蛋白(β -catenin)是白血病细胞生物信号从胞膜转运到胞浆的重要信使^[11]。因此,淫羊藿素可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路及其下游相关基因表达裂解多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP),诱导人髓系白血病 KG-1a 细胞的凋亡^[12]。

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种以费城染色体为特征的克隆性骨髓增生性疾病。已有研究证实,淫羊藿素主要通过作用于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导通路诱导细胞凋亡、阻滞

细胞周期的进行,活性氧能够作为上游调控因子参与对 MAPK 家族 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的调控^[13]。在以人慢性粒细胞白血病 K562 细胞为模型来探讨淫羊藿素抑制血液系统肿瘤细胞增殖的机制中,发现淫羊藿素可通过激活活性氧/JNK/c-Jun 信号通路发挥抑制血液肿瘤细胞增殖的作用^[14]。此外,淫羊藿素可以通过刺激血液肿瘤细胞产生活性氧的同时激活 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/p21 通路,进而抑制癌细胞的增殖、诱导癌细胞周期阻滞并促进其凋亡^[15]。Hou 等^[16]研究发现淫羊藿素可以通过抑制白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/JAK2/STAT3 信号通路,降低白血病小鼠脾脏和肝脏中 IL-6、JAK2 和 STAT3 的 mRNA 表达,同时增加抑制抗凋亡蛋白 B 淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,促进白血病细胞的凋亡。因此,淫羊藿素有望成为一种安全有效的抗白血病候选药物。

1.2 对肝癌的作用

甲胎蛋白是一种糖蛋白,在健康胎儿肝脏和卵黄囊中产生^[17]。研究表明,细胞内的甲胎蛋白不仅可促进肝细胞癌细胞的增殖,还能抑制细胞凋亡。Li 等^[18]研究发现, p53 转录因子的靶基因是甲胎蛋白,淫羊藿素可通过抑制肝癌细胞中甲胎蛋白的表达,有效抑制细胞生长并促进细胞凋亡。其作用机制涉及阻断小鼠双微体扩增基因 2 (murine double minute 2, MDM2) 癌基因介导的 p53 泛素化降解,从而提高 p53 的稳定性。p53 蛋白水平的升高进一步抑制甲胎蛋白启动子的活性,最终实现甲胎蛋白表达下调,促进肝癌细胞凋亡,抑制肝癌细胞增殖的效果。

在晚期肝细胞癌的治疗药物中,索拉菲尼发挥着重要作用,但其应用面临应答率低和复发率高的问题。研究表明,淫羊藿素可以通过线粒体途径增强索拉菲尼的诱导凋亡作用,从而增加索拉菲尼诱导的肝细胞凋亡。Bcl-2 家族蛋白,包括促凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2,是调节线粒体膜电位变化的重要因子,在线粒体凋亡途径中具有关键作用^[19]。这些蛋白质的相对表达水平影响着细胞的生存与凋亡,因此,通过调节这些蛋白质的表达,淫羊藿素可能进一步增强索拉菲尼的抗肿瘤效果。有研究表

明, 单独使用淫羊藿素或索拉菲尼均能降低人肝癌 HepG2 和 Huh-7 细胞中 Bcl-2 的水平, 并提高 Bax 的水平。当二者联合使用时, 效果更明显, 且半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9 的裂解活性显著高于对照组和单用组^[20]。

黏着斑激酶作为胞内外信号传导的中枢之一, 可以激活胞内细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) /cyclin D1 及蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等信号通路, 达到多靶点、多通路调节细胞生长的作用^[21]。在对淫羊藿素治疗肝细胞癌的最新研究中发现, 线粒体自噬对癌细胞具有保护作用, 淫羊藿素可通过调控 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /Parkin 信号通路抑制线粒体自噬, 并且与自噬/线粒体自噬抑制剂联合使用, 可以协同增强淫羊藿素的抗肿瘤效果^[22]。

1.3 对前列腺癌的作用

前列腺癌是一种发病率极高的致命恶性肿瘤, 在我国男性人群中, 其发病率逐年增加^[23]。目前, 针对前列腺癌的治疗方法相对单一, 雄激素剥夺疗法是治疗局部晚期前列腺癌患者的标准治疗方法。尽管化疗的初始治疗效果较为理想, 但患者容易产生耐药性和严重的不良反应。因此, 探索中药对前列腺癌的治疗方法迫在眉睫。持续性的雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号传导被认为是去势抵抗性前列腺癌进展的关键因素。研究表明, 淫羊藿素可以通过抑制人前列腺癌细胞中的 AR 信号, 发挥抗前列腺癌的作用^[24]。这一机制为前列腺癌的治疗提供了新的思路。Hu 等^[25]通过对淫羊藿素的抗前列腺癌机制研究, 发现淫羊藿素可显著抑制前列腺癌组织中细胞周期调节蛋白-67 的表达, 表明淫羊藿素对前列腺癌细胞具有生长抑制作用。泛素结合酶 E2C (ubiquitin-conjugating enzyme E2C, UBE2C) 是有丝分裂周期蛋白和调控后期促进复合体所必需的, 并且在前列腺癌细胞中, 确定 UBE2C 为微小 RNA-381-3p (microRNA-381-3p, miR-381-3p) 的直接靶基因。通过分析 UBE2C 在前列腺癌肿瘤组织中的表达发现, 淫羊藿素可通过上调前列腺癌细胞中 microRNA、miR-381-3p, 进而下调前列腺癌组织中 UBE2C 表达, 使转基因前列腺癌小鼠肿瘤的发展受到抑制, 以达到对前列腺癌的抗癌作

用。Wu 等^[26]研究发现人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 和多瘤病毒增强子激活因子 3 (polyomavirus enhancer activator 3, PEA3) 是参与前列腺癌发生发展的关键因子, 淫羊藿素能通过上调 PEA3 的表达, 抑制 HER2 的转录活性, 从而抑制 HER2 介导的前列腺癌发展。

1.4 对乳腺癌的作用

乳腺癌是目前最常见的癌症, 严重危害女性的生存及健康, 是全球女性癌症死亡的主要原因。晚期乳腺癌患者通常需要进行药物化疗和手术切除治疗, 但术后患者的创伤较大, 且切除不彻底复发率极高。研究表明, 淫羊藿素对乳腺癌具有一定的抑制作用, 其抗乳腺癌作用与雌激素受体的调节密切相关。Tao 等^[27]采用雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的人乳腺癌 MCF-7 细胞和 ER 阴性的人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞研究淫羊藿素对细胞的影响。实验结果表明, 淫羊藿素可诱导 MCF-7 细胞自噬, 抑制 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞的增殖和迁移, 并诱导细胞周期停滞。其作用机制为淫羊藿素通过激活 Caspase-3, 增加微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated-proteinlight-chain 3II, LC3II)/LC3I, 促进 p62 的降解, 积累内源性的 LC3 斑点形成, 并增加自噬通量, 从而诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡, 并促进 MCF-7 细胞自噬。此外, 有研究发现 ER α 36 通过激活 PI3K/Akt 信号通路参与三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 细胞的恶性增殖, 且其表达水平在 TNBC 细胞中较高。淫羊藿素可以下调 ER α 36 表达, 抑制 TNBC 细胞的增殖和诱导其凋亡。且淫羊藿素和西妥昔单抗联用还可协同抑制 TNBC 细胞的增殖并促进其凋亡^[28]。因此, 淫羊藿素在肿瘤新策略治疗中拥有巨大的潜力。

综上, 淫羊藿素作为一种中药活性成分, 在抗肿瘤治疗中展现出多方面的潜力, 包括通过多靶点策略抑制肿瘤细胞增殖、调节免疫系统、减少不良反应及与现有治疗方法的协同作用。针对血液系统肿瘤、肝癌、前列腺癌和乳腺癌等多种癌症类型的研究表明, 淫羊藿素具有显著的抗肿瘤效果和较低的不良不良反应, 显示出作为未来抗肿瘤药物的巨大潜力 (图 1)。然而, 为了确保其安全性和有效性, 仍需进一步的临床试验和研究来优化治疗方案, 并探索其在个性化医疗中的应用。

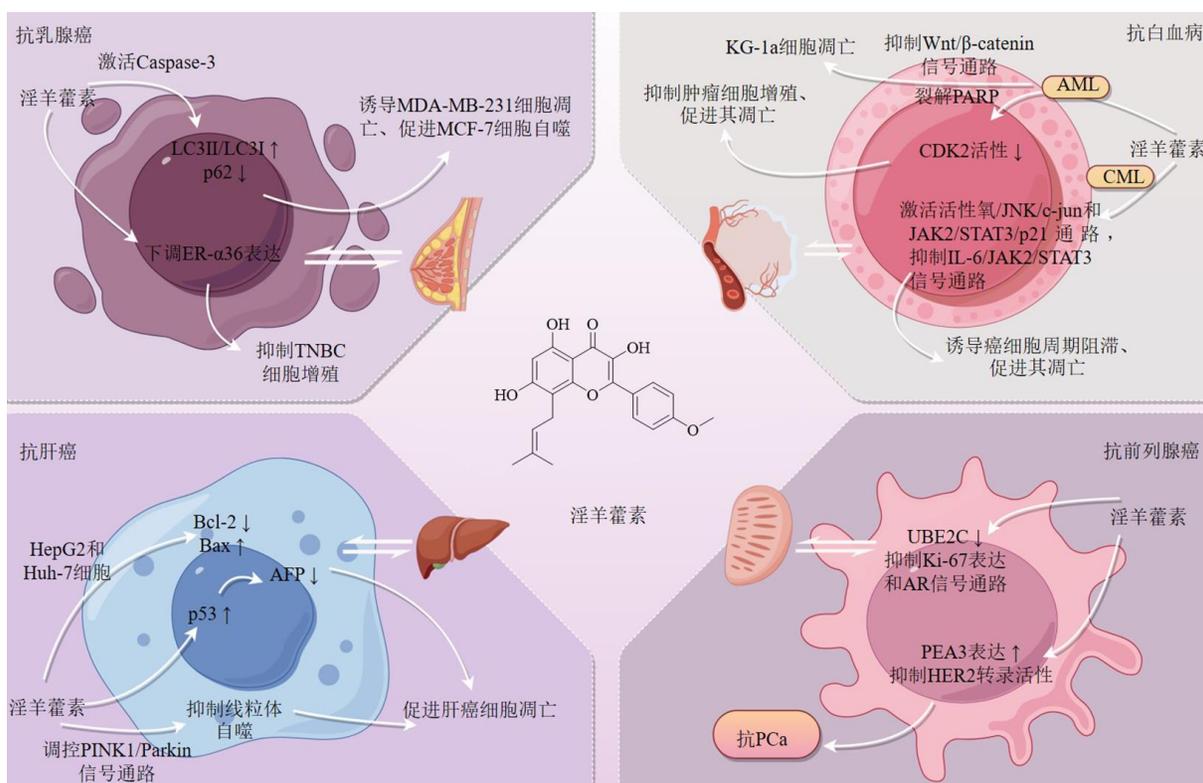


图 1 淫羊藿素的抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanisms of action of icaritin

2 抗炎作用

炎症是一个复杂的病理生理过程，由宿主的微循环系统介导，以抵御化学成分、微生物病原体引起的刺激和感染等病理状态为主要表现。然而，过度的炎症反应可能会导致进行性组织损伤，并且还会在癌症等许多慢性疾病的发展过程中不断演变^[29]。目前炎症性疾病的治疗较为单一，主要以非甾体类抗炎药物治疗为主，但长期使用此类药物会引发多种不良反应^[30]，这些不良反应给患者造成了额外负担。因此，寻找选择性高、不良反应小的新型抗炎药物迫在眉睫。近年来，淫羊藿素作为一种天然的植物雌激素，其在抗炎方面具有的积极作用备受关注。

2.1 对皮肤炎症的抗炎作用

紫外线辐射是诱导各类皮肤病发生和发展的关键危险因素^[31]。研究发现紫外线诱导的皮肤老化的主要原因是紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 诱导细胞内形成过量活性氧，破坏了细胞的氧平衡并导致氧化应激^[32]。Hwang 等^[33]在研究淫羊藿素和淫羊藿苷对 UVB 照射诱发的人角质形成细胞的抗炎作用中，发现淫羊藿素和淫羊藿苷对自由基具有较强的清除作用，其中淫羊藿素清除活性氧的能力更强，并且可通过抑制皮肤炎症和诱导胶原蛋白的生物合

成防止 UVB 诱导的皮肤老化，其作用机制为淫羊藿素激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)，提高了抗氧化应激能力，并且抑制核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 的激活，减少了血管内皮生长因子蛋白和炎症因子诱导的细胞外基质降解酶分泌。此外，淫羊藿素比淫羊藿苷更有利于提高转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 和 I 型前胶原的表达，促进胶原蛋白的合成。多西紫杉醇在治疗肿瘤的过程中，可减少细胞内线粒体数量，增加活性氧的累积，造成细胞活力并导致皮肤损伤。而淫羊藿素作为 ER 调节剂，可通过 ER 途径激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 来调节自噬和活性氧水平，从而减轻多西紫杉醇诱导的皮肤损伤^[34]。此外，淫羊藿素和多西紫杉醇联用也为后续临床治疗肿瘤时减少不良反应提供了新的策略。

癌症是世界发病率和致死率最高的疾病之一，在癌症的治疗手段中，放射治疗占据重要地位。虽然随着放射治疗技术的不断进步优化，与过去放射治疗技术相比较，降低了对正常组织的损伤，但放射治疗在杀伤、抑制肿瘤细胞的同时，对放射周围

正常组织的损伤仍不容忽视^[35]。近年来,在减少放疗不良反应方面的研究取得了新的突破。研究发现淫羊藿素能够缓解小鼠急性放射性皮炎的症状,并对软组织放射性纤维化有一定的改善作用。细胞实验表明,淫羊藿素可以减少活性氧的产生,并抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌^[36]。表明淫羊藿素能够减轻外界因素引起的炎症反应,并对皮肤损伤具有一定的保护作用。然而,目前其机制尚未完全明确,仍需进一步深入研究,以揭示淫羊藿素在放疗相关不良反应中的作用机制和潜在应用。

2.2 对肺部损伤的保护作用

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种常见的临床危重疾病,过度的炎症反应与肺微血管屏障的破坏是 ALI 发病机制的关键机制,并且有研究表明,炎症反应在 ALI 的发生过程中具有关键作用^[37]。研究发现,经脂多糖处理后的小鼠,其肺泡灌洗液中白细胞总数显著增加,而经淫羊藿素处理后的小鼠肺泡灌洗液中的白细胞总数显著降低,结果与阳性药一致。实验表明淫羊藿素可抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌,对肺部感染导致的炎症有抑制作用,从而可以减轻炎症介导的肺部损伤^[38]。

肺转移一直以来都是多种恶性肿瘤常见的器官转移,同样也是肿瘤患者预后面临的主要问题。近年来的研究发现,外泌体在肿瘤转移中有着重要的作用^[39],其促肿瘤转移的机制可能与炎症因子的浸润密切相关。屠书梅等^[40]研究发现淫羊藿素能显著抑制肺组织中促炎因子 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物、血清淀粉样蛋白 A 和 IL-6 的表达,从而抑制外泌体诱导的黑色素瘤向肺部转移,减少对肺组织的损伤。

2.3 对非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的保护作用

NAFLD 是以肝细胞内脂肪堆积和沉积过多为主要特征的肝脏变性疾病^[41]。已有研究表明,身体存在一些代谢疾病或身处严寒环境时,体内的脂肪组织容易受到损伤,进而发生慢性炎症,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子分泌增加并通过体循环作用于肝脏,促进肝脏的炎症^[42]。Wu 等^[43]通过体外细胞实验,将淫羊藿素作用于 L02、Huh-7 细胞 24 h,结果表明淫羊藿素可明显抑制 L02、Huh-7 细胞的脂质蓄积,促进 L02 细胞线粒体的生物合成。淫羊

藿素通过促进小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞和小鼠成肌 C2C12 细胞对葡萄糖的摄取,降低三磷酸腺苷含量,激活 AMPK 信号通路。此外,还可以促进 3T3-L1、C2C12 细胞的自噬,减少 3T3-L1、C2C12 细胞的自噬,从而促进线粒体的生物发生。因此,淫羊藿素可以通过增加能量消耗和通过激活 AMPK 途径调节自噬来减少脂肪堆积,降低脂肪细胞的慢性炎症反应,达到对 NAFLD 的保护作用。

2.4 对神经炎症的抗炎作用

抑郁症是一种患病率高的情感障碍性疾病,与免疫失调和炎症密切相关。由于患者对该病缺乏足够认知,导致患者对抑郁症缺乏足够重视,因此该病治疗率低,且复发率高^[44]。细胞因子引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴异常是抑郁症的关键神经生物学因素,而神经炎症在抑郁症的过程中发挥着关键作用。Liu 等^[45]研究发现淫羊藿素可显著改善小鼠的抑郁行为,其作用机制与抑制高迁移率族蛋白盒 1/晚期糖基化终产物受体信号转导并同时激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) NF- κ B 信号传导有关,改善海马的神经炎症,对神经起保护作用。据报道,有效抑制星形胶质细胞的炎症反应可以对治疗中枢神经系统的炎症病变等疾病起关键作用^[46]。张文娣等^[47]在研究淫羊藿素对脂多糖诱导的原代星形胶质细胞炎症反应的抑制作用中,发现淫羊藿素能够通过激活 ER 途径来抑制脂多糖诱导的原代星形胶质细胞环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 基因的表达,发挥抗神经炎症作用。

2.5 对脑缺血再灌注损伤的保护作用

脑缺血再灌注损伤是一种复发率高的不治之症。尽管抗血小板药物和他汀类药物在一级和二级卒中预防中的应用广泛,但仍需要新的有效策略^[48]。天然药物是现代医学发展的重要源泉。*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体是脑缺血时介导兴奋性毒性的关键信号分子,淫羊藿素可抑制兴奋性毒性损伤,对脑缺血再灌注损伤具有保护作用,其机制可能与增强细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路激活、调节突触内外 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体功能有关^[49]。此外, Yu 等^[50]研究发现淫羊藿素可能通过 G 蛋白偶联雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER) /ERK/ NF- κ B 信号通路调节小胶质细胞的激活和极化,从而抑制炎症反应,减轻大鼠脑缺血再灌注后的神经

炎症反应，为防治脑缺血提供新的治疗途径。

淫羊藿素作为一种具有广泛抗炎作用的天然植物雌激素，其在皮肤、肺部、肝脏、神经系统和脑部等多个组织和器官中展现出显著的保护作用。通过调节多种信号通路，如 NF-κB、Nrf2、AMPK、ERK 等，淫羊藿素不仅能够有效抑制炎症反应，还能促进组织修复和再生，减少癌症治疗和放射治疗的不良反应（图 2）。这些特性使得淫羊藿素成为开

发新型抗炎药物的潜在候选，尤其是在治疗炎症相关疾病方面具有重要价值。然而，尽管淫羊藿素的抗炎效果和保护作用已得到初步证实，其具体作用机制和临床应用仍需进一步深入研究和验证，以确保其安全性和有效性。

3 免疫调节作用

免疫调节在维持人体内环境平衡方面具有重要作用。已有研究表明，淫羊藿素可通过多种途径和

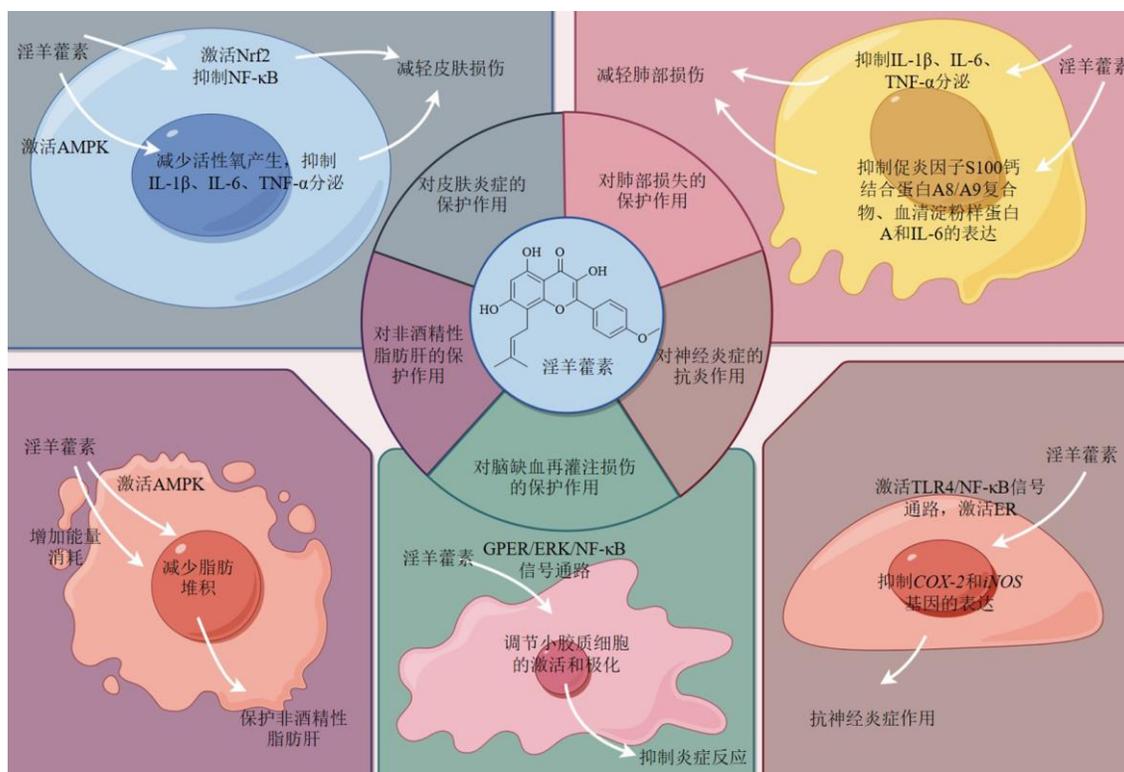


图 2 淫羊藿素的抗炎作用机制

Fig. 2 Anti-inflammatory mechanisms of action of icaritin

靶点，调节炎症因子的产生并干扰免疫细胞的功能，且临床毒性低。Lu 等^[51]研究发现淫羊藿素可以与髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /IκB 激酶 α 蛋白复合物相互作用，通过抑制下游 IL-6/JAK/STAT3 信号通路，下调肿瘤相关脾脏外髓造血，从而减少髓系抑制细胞的生成、活化和聚集，恢复效应 T 细胞的功能。

支气管哮喘是一种先天性和获得性免疫反应导致的持续性呼吸道炎症，常伴有辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) /Th2 失衡，表现为 Th1 型细胞因子如 γ 干扰素减少，Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-13 升高。研究表明淫羊藿素可下调卵清蛋白免疫球蛋白、IL-1β、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 和 TNF-α 的水平，增加 γ 干扰素的表达。因此，淫

羊藿素可通过调节 Th1/Th2 来源的细胞因子平衡和各种免疫相关促炎因子的分泌，改善哮喘引起的动物模型呼吸道炎症^[3]。并且 ERK/IL-6/STAT3 信号通路在调节癌症炎症和免疫方面起多重调节作用，淫羊藿素可通过此通路在肿瘤细胞和免疫细胞中显示出抗癌活性^[52]。

淫羊藿素通过其独特的免疫调节作用，显示出在治疗多种免疫相关疾病中的潜力。通过调节 MyD88/IκB 激酶 α 蛋白复合物和下游的 IL-6/JAK/STAT3 信号通路，淫羊藿素能够有效抑制炎症因子的产生，减少髓系抑制细胞的生成，从而恢复效应 T 细胞的功能。此外，淫羊藿素还能调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡，改善哮喘等呼吸道炎症。这些发现表明，淫羊藿素不仅能够作为抗炎药物，还

可能在癌症治疗中发挥作用,通过调节 ERK/IL-6/STAT3 信号通路来增强抗癌活性。然而,尽管淫羊藿素的免疫调节作用显示出良好的前景,其长期效果和安全性仍需通过更多的临床研究来验证。

4 其他作用

慢性肝病目前仍是全世界主要的公共卫生问题,肝纤维化是各种慢性肝病引起的慢性肝损伤状态^[53]。在肝纤维化的发展和消退中,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)发挥着重要作用。且研究证实,淫羊藿素可能通过作用于 TGF- β /Smad2 通路,抑制 TGF- β 1 诱导的 HSC 活化及细胞外基质成分的合成,从而发挥体外抗肝纤维化作用^[54]。

骨质疏松症因其脆性增加,患者容易出现骨折,因此也成为老年人发病和死亡的常见原因^[55],并且我国 60 岁及以上老年人群骨质疏松发病率逐年升高。健康的骨骼是一种动态的活组织,主要由 2 种不同类型的细胞组成:成骨细胞(骨形成细胞)和破骨细胞(骨吸收细胞)。引起骨质疏松症发生和进展的因素有很多,根本机制是成骨细胞与破骨细胞的失衡^[56]。因此,骨形成和骨吸收平衡的重建对于骨质疏松的治疗尤为关键。已有研究表明,淫羊藿素可抑制破骨细胞的骨吸收活性,促进骨髓基质前体细胞和成骨细胞的成骨分化和成熟。在作用机制上,淫羊藿素调节 2 种转录因子核心结合蛋白因子 2 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的相对活性,决定间充质干细胞向成骨细胞的分化,促进成骨细胞的表达,抑制 NF- κ B 受体活化因子配体 mRNA 的表达^[4]。淫羊藿素作为天然植物雌激素可以避免临床上激素替代治疗的高风险,并且有着显著的成骨作用,因此淫羊藿素是一种很有前途的抗骨质疏松药物候选药物。

5 结语与展望

淫羊藿素具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗肝纤维化和抗骨质疏松等药理作用,在治疗过程中,其作用机制复杂多样,多通路、多靶点间相互协同,共同发挥治疗作用。因此系统认识淫羊藿素的药理作用机制,可为其进一步的药理作用研究和临床应用提供坚实的基础。淫羊藿素在现阶段研究中,抗炎作用及其机制取得了显著进展。众多研究已经证明淫羊藿素作为天然雌激素,可有效减少活性氧的产生和炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌^[36],在抗炎方面发挥积极作用。相比甾体和非甾体类抗炎药物长期使用引发的不良反应,淫羊藿素临床毒性

低成为其显著优势^[57]。对于恶性肿瘤的治疗,淫羊藿素有着不容忽视的优势,对肿瘤细胞发挥抗癌作用的同时,也保护了正常组织不受损伤。淫羊藿素与索拉非尼联用可以增强索拉非尼的抗癌作用,不仅可增强了阳性药物的抗癌效果,还可减轻了药物治疗的不良应对身体的伤害。在对肿瘤的放射治疗中,淫羊藿素可以增加癌细胞的放射敏感性,既增强了电离辐射的杀伤作用,又避免了对正常组织造成更大的损伤。在后期对淫羊藿素的研究中,应对淫羊藿素与常规治疗联合应用进行更深入研究,使中药更好的应用于临床。近些年,基于纳米颗粒的靶向药物递送系统由于其优异的理化性质,如增强药物溶解度和负载能力、延缓药物分子的降解等,在改善淫羊藿素水溶性差、口服利用度低等缺陷中表现出突出的潜力,加强新型给药系统的研究,会大大提高其在未来广泛用于临床的可能。目前,对于淫羊藿素药理作用的研究较为充分,但其作用机制仍需进一步研究,以期在临床应用中实现淫羊藿素更好的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张成龙,刘爱峰,张超,等.基于文献计量学的淫羊藿研究现状及热点分析[J].药物评价研究,2021,44(10):2242-2251.
- [2] Huong N T, Son N T. Icaritin: A phyto molecule with enormous pharmacological values [J]. *Phytochemistry*, 2023, 213: 113772.
- [3] Bi Z Y, Zhang W, Yan X Y. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of icariin and icaritin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113180.
- [4] Gao L F, Zhang S Q. Antiosteoporosis effects, pharmacokinetics, and drug delivery systems of icaritin: Advances and prospects [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 397.
- [5] 邓冬杰,李励,谈相云,等.淫羊藿素通过 Akt/mTOR 调控糖酵解抑制肝内胆管癌细胞增殖的作用机制研究[J].中草药,2022,53(10):3061-3069.
- [6] 曾华婷,郭健,陈彦.淫羊藿素药理作用及其新型给药系统的研究进展[J].中草药,2020,51(20):5372-5380.
- [7] Yin W, Wang J, Jiang L, et al. Cancer and stem cells [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2021, 246(16): 1791-801.
- [8] Pelcovits A, Niroula R. Acute myeloid leukemia: A review [J]. *R I Med J*, 2020, 103(3): 38-40.
- [9] Sánchez-Martínez C, Lallena M J, Sanfeliciano S G, et al.

- Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs: Recent advances (2015-2019) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(20): 126637.
- [10] Zhang C, Wang X, Zhang C B. Icaritin inhibits CDK2 expression and activity to interfere with tumor progression [J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104991.
- [11] 辛琪, 符爽, 张继红. Wnt 信号通路在急性髓系白血病中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(21): 4089-4092.
- [12] 李莉, 王黎, 魏广民, 等. 淫羊藿素对 KG-1a 细胞增殖和凋亡的影响及其相关作用机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 738-742.
- [13] Song J J, Lee Y J. Differential role of glutaredoxin and thioredoxin in metabolic oxidative stress-induced activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 [J]. *Biochem J*, 2003, 373(Pt 3): 845-853.
- [14] Hou X J, Han Y H, Hirad A H, *et al.* N-ethyl-N-nitrosourea induced leukaemia in a mouse model: Protective effect of icaritin via inhibition of IL-6/JAK2/STAT3 pathway causes apoptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 777-790.
- [15] Zhu S C, Xing C, Zhang G S, *et al.* Icaritin induces cellular senescence by accumulating the ROS production and regulation of the JAK2/STAT3/p21 pathway in imatinib-resistant, chronic myeloid leukemia cells [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 8860-8872.
- [16] Hou X J, Han Y H, Hirad A H, *et al.* N-ethyl-N-nitrosourea induced leukaemia in a mouse model: Protective effect of icaritin via inhibition of IL-6/JAK2/STAT3 pathway causes apoptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 777-790.
- [17] Głowska-Ciemny J, Szymanski M, Kuszarska A, *et al.* Role of alpha-fetoprotein (AFP) in diagnosing childhood cancers and genetic-related chronic diseases [J]. *Cancers*, 2023, 15(17): 4302.
- [18] Li H, Liu Y J, Jiang W, *et al.* Icaritin promotes apoptosis and inhibits proliferation by down-regulating *AFP* gene expression in hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 318.
- [19] Alam M, Alam S, Shamsi A, *et al.* Bax/Bcl-2 cascade is regulated by the EGFR pathway: Therapeutic targeting of non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 869672.
- [20] Shi A X, Shen T T, Xia W B, *et al.* Icaritin enhances sorafenib-induced apoptosis through a mitochondria-dependent pathway [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2022, 31(12): 928.
- [21] Pang X J, Liu X J, Liu Y, *et al.* Drug discovery targeting focal adhesion kinase (FAK) as a promising cancer therapy [J]. *Molecules*, 2021, 26(14): 4250.
- [22] Luo P, An Y H, He J Q, *et al.* Icaritin with autophagy/mitophagy inhibitors synergistically enhances anticancer efficacy and apoptotic effects through PINK1/Parkin-mediated mitophagy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216621.
- [23] Rebello R J, Oing C, Knudsen K E, *et al.* Prostate cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 9.
- [24] Sun F, Indran I R, Zhang Z W, *et al.* A novel prostate cancer therapeutic strategy using icaritin-activated arylhydrocarbon-receptor to co-target androgen receptor and its splice variants [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(7): 757-768.
- [25] Hu J M, Wu X B, Yang C, *et al.* Anticancer effect of icaritin on prostate cancer via regulating miR-381-3p and its target gene *UBE2C* [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7833-7845.
- [26] Wu X B, Long X B, Yang C, *et al.* Icaritin reduces prostate cancer progression via inhibiting high-fat diet-induced serum adipokine in TRAMP mice model [J]. *J Cancer*, 2020, 11(22): 6556-6564.
- [27] Tao C C, Wu Y, Gao X, *et al.* The antitumor effects of icaritin against breast cancer is related to estrogen receptors [J]. *Curr Mol Med*, 2021, 21(1): 73-85.
- [28] Yin L, Qi X W, Liu X Z, *et al.* Icaritin enhances the efficacy of cetuximab against triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3950-3958.
- [29] Leuti A, Fazio D, Fava M, *et al.* Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 133-169.
- [30] LaForge J M, Urso K, Day J M, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Clinical implications, renal impairment risks, and AKI [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(5): 2082-2096.
- [31] Frommeyer T C, Gilbert M M, Brittain G V, *et al.* UVB-induced microvesicle particle release and its effects on the cutaneous microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880850.
- [32] 李娜坤, 王雪萌, 刘黎瑶, 等. 黄芩提取物抗紫外辐射作用的体外研究 [J]. *天津农学院学报*, 2018, 25(4): 63-67.
- [33] Hwang E, Lin P, Ngo H T T, *et al.* Icaritin and icaritin recover UVB-induced photoaging by stimulating Nrf2/ARE and reducing AP-1 and NF- κ B signaling pathways: A comparative study on UVB-irradiated human keratinocytes [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(10): 1396-1408.
- [34] Zou J, Xu M X, Li F, *et al.* Icaritin alleviates docetaxel-induced skin injury by suppressing reactive oxygen species via estrogen receptors [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(2):

- 190-201.
- [35] Wang K, Tepper J E. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(5): 437-454.
- [36] Zou J, Xu M X, Li F, *et al.* Icaritin alleviates docetaxel-induced skin injury by suppressing reactive oxygen species via estrogen receptors [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(2): 190-201.
- [37] Liu C, Xiao K, Xie L X. Advances in the use of exosomes for the treatment of ALI/ARDS [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 971189.
- [38] Zhao X Q, Lin Y, Jiang B J, *et al.* Icaritin inhibits lung cancer-induced osteoclastogenesis by suppressing the expression of IL-6 and TNF- α and through AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(10): 1004-1011.
- [39] Zhang L, Yu D H. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 455-468.
- [40] 屠书梅, 刘玉萍, 陈彦. 淫羊藿素抑制外泌体介导的黑色素瘤肺转移及机制初探 [J]. *药学学报*, 2021, 56(3): 778-785.
- [41] Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans [J]. *Mol Metab*, 2021, 50: 101122.
- [42] Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, *et al.* Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 1136-1160.
- [43] Wu Y, Yang Y, Li F, *et al.* Icaritin attenuates lipid accumulation by increasing energy expenditure and autophagy regulated by phosphorylating AMPK [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(3): 373-383.
- [44] 王洪雪, 王杰琼, 高杰, 等. 中医常见抗抑郁药的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 17-19.
- [45] Liu L M, Zhao Z X, Lu L W, *et al.* Icaritin and icariin ameliorated hippocampus neuroinflammation via mediating HMGB1 expression in social defeat model in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105799.
- [46] Lu X F, Ma L L, Ruan L F, *et al.* Resveratrol differentially modulates inflammatory responses of microglia and astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 46.
- [47] 张文娣, 张梅, 白金月, 等. 淫羊藿素对 LPS 诱导原代星形胶质细胞 COX-2 和 iNOS 基因表达影响 [J]. *青岛大学学报: 医学版*, 2019, 55(1): 32-34.
- [48] Tang Y F, Sun L X, Zhao Y, *et al.* UHPLC-ESI-QE-Orbitrap-MS based metabolomics reveals the antioxidant mechanism of icaritin on mice with cerebral ischemic reperfusion [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e14483.
- [49] Liu S, Xiong L J, Yu Z N, *et al.* Icaritin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating NMDA receptors through ERK signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 941: 175492.
- [50] Yu Z N, Su G J, Zhang L M, *et al.* Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the GPER-ERK-NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 142.
- [51] Lu Y, Gao Y, Yang H, *et al.* Nanomedicine-boosting icaritin-based immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 69.
- [52] Qin S K, Li Q, Ming-Xu J, *et al.* Icaritin-induced immunomodulatory efficacy in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Immunodynamic biomarkers and overall survival [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4218-4231.
- [53] Sun M H, Zhang Y Q, Guo A B, *et al.* Progress in the correlation between inflammasome NLRP3 and liver fibrosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(2): 191-200.
- [54] 黄钊, 刘渝淇, 李傲, 等. 淫羊藿素通过抑制 TGF- β /Smad2 信号通路发挥抗肝纤维化作用机制研究 [J]. *云南民族大学学报 (自然科学版)*, 2023, 40(3): 1-9.
- [55] 李金牛, 李跃华. 李跃华治疗骨质疏松症学术思想和临床经验浅谈 [J]. *贵州中医药大学学报*, 2023, 45(2): 9-12.
- [56] 马毓, 赵翔凤, 杨素文, 等. 墨旱莲及蟛蜞菊内酯抗骨质疏松研究进展 [J/OL]. *中华中医药学刊*, [2024-01-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240118.1649.008.html>.
- [57] Qian Q, Li S L, Sun E, *et al.* Metabolite profiles of icariin in rat plasma by ultra-fast liquid chromatography coupled to triple-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2012, 66: 392-398.

[责任编辑 赵慧亮]