

黄山药化学成分、药理作用及临床应用研究进展

赵叶^{1,2}, 王维皓¹, 荆文光¹, 刘安^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 黄山药为我国特有的薯蓣科薯蓣属植物,是国家级(五类)新药地奥心血康的主要药源,该药于2012年获准荷兰上市。本文通过查阅近15年国内外有关黄山药的研究报道,对黄山药化学成分、药理作用以及临床应用进行了综述。对黄山药化学成分研究以甾体皂苷类成分为主,具有治疗心肌缺血、降血脂和抗肿瘤等作用,且临床上对于心肌缺血的应用得到了广泛关注。目前分离得到的甾体皂苷化合物数目还偏少,且药理活性的研究大都集中在薯蓣皂苷上,据此,对黄山药其余甾体皂苷以及其他种类化学成分的发掘和药理活性研究的深度和广度相对匮乏。所以,对其化学成分及药理活性还有待进一步深入研究,以期更好地开发利用。

[关键词] 黄山药; 化学成分; 药理作用; 临床应用

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0235-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014180235

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140722.1454.012.html>

[网络出版时间] 2014-07-22 14:54

Advances on Chemical Constituents, Pharmacological Effects and Clinical Applications of *Dioscorea Panthaicae* Rhizoma

ZHAO Ye^{1,2}, WANG Wei-hao¹, JING Wen-guang¹, LIU An^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** *Dioscorea Panthaica* Rhizoma is the main raw material of Di'ao Xinxuekang, which was approved to sell as drug in Holland in 2012. In this review, researches of the chemical components of *D. panthaica*, their pharmacological actions and clinical applications were summarized based on the domestic and abroad literatures in past 15 years. The researches of the chemical constituents in *D. panthaica* focused on steroid saponins, which had curing myocardial ischemia, hypolipidemic and antitumous effect, and its treatment of myocardial ischemia had drawn widely attention of medical field. Compounds isolated from this herb were less, and only dioscin underwent further researches of pharmacological activities. While the discoveries of the other steroidal saponins and their chemical constituents as well as their pharmacological actions were very scarce. Thereby further research of *D. panthaica* is worthwhile to fulfill the use of plant resources.

[Key words] *Dioscorea Panthaica* Rhizoma; chemical components; pharmacological actions; clinical applications

黄山药 *Dioscorea panthaica* Prain et Burk. 来源于薯蓣科植物^[1]。主要分布于云南、贵州、四川、湖南等地^[2]。其干

燥根茎入药,性味甘、微辛、平。具有解毒消肿、止痛等功能。治疗胃痛,跌打损伤,外用治淋巴结核^[3]。是国家

[收稿日期] 20140513(008)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09401-028,2011-2013)

[第一作者] 赵叶,在读硕士,从事中药化学研究,Tel:13693209742,E-mail:54zy123456@163.com

[通讯作者] *刘安,博士,研究员,从事中药化学研究,Tel:010-64014411-2938,E-mail:liuan_508@163.com

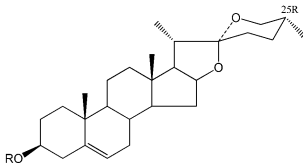
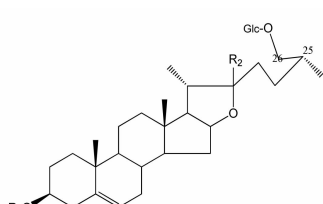
级新药——地奥心血康的主要药源之一。皂苷为其主要的活性成分,有些结构较新颖的化合物表现出很强的胰岛素增敏作用。同时皂苷类化合物也是合成多种激素类药物的主要原料^[4],尤其在心肌缺血方面的临床应用取得很好的疗效,成为我国预防和治疗冠心病、心绞痛的优质天然植物药和冠心病二级预防的首选植物药。最新发现薯蓣皂苷对破骨细胞分化和骨质吸收有很好的抑制作用,这是首次发现天然化合物有此功效,对于以后的临床发展有很好的指导作用。因此,黄山药具有大力开发的意义。为对其深入

系统地研究,现将目前对黄山药的化学成分和药理活性研究进展综述如下。

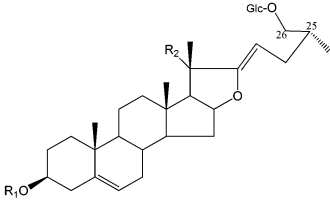
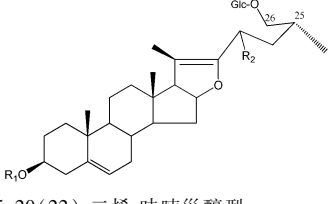
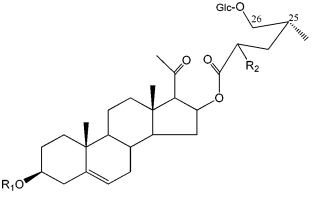
1 化学成分研究

黄山药中的化合物类型包括:甾体皂苷和非甾体皂苷类。到目前为止,从新鲜或干燥的黄山药根茎中共分离得到 38 个化合物,其主要为甾体皂苷,还包括少数非甾体皂苷成分,如: palmitic acid, 9, 10, 11-trihydroxy-(12Z)-12-octadecenoic acid 等。其中甾体皂苷依据苷元的结构主要分为异螺甾烷醇型皂苷和呋甾烷醇型皂苷。结构见表 1。

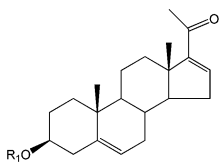
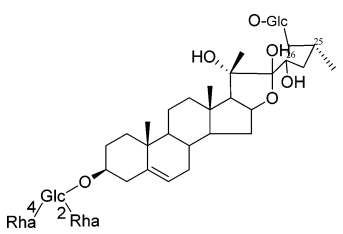
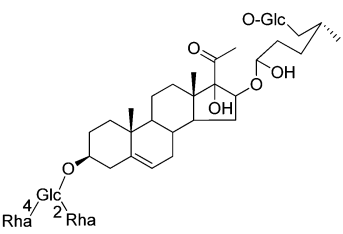
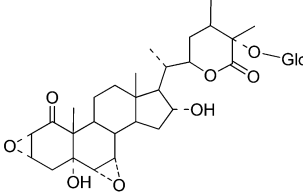
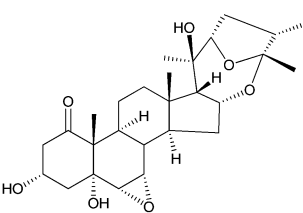
表 1 黄山药中的化学成分

No.	结构类型	化合物	R ₁ 或 R	R ₂	参考文献
1	 异螺甾烷醇类 (25R)	薯蓣皂苷元 (diosgenin)	H	-	[5,6]
2	异螺甾烷醇类 (25R)	延龄草次苷 (trillin)	Glc	-	[5,6]
3	异螺甾烷醇类 (25R)	3-O-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 4)]- β -D-glucopyranoside-diosgenin (progenin II)	Rha(1 \rightarrow 4)-Glc	-	[5,6]
4	异螺甾烷醇类 (25R)	3-O-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside-diosgenin (progenin III)	Rha(1 \rightarrow 2)-Glc	-	[5,6]
5	异螺甾烷醇类 (25R)	薯蓣皂苷 (dioscin)	Rha (1 \rightarrow 4) [Rha(1 \rightarrow 2)]-Glc	-	[5,6]
6	异螺甾烷醇类 (25R)	纤细皂苷 (gracillin)	Glc (1 \rightarrow 3) [Rha(1 \rightarrow 2)]-Glc	-	[5,6]
7	 5-烯-呋甾烷醇型	原薯蓣皂苷 (protodioscin)	Rha (1 \rightarrow 4) [Rha(1 \rightarrow 2)]-Glc	OH	[5,7,9]
8	5-烯-呋甾烷醇型	原纤细皂苷 (protogrillin)	Glc (1 \rightarrow 3) [Rha(1 \rightarrow 2)]-Glc	OH	[7]
9	5-烯-呋甾烷醇型	3-O-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside-diosgenin (Protobioside)	Rha(1 \rightarrow 2)-Glc	OH	[9]
10	5-烯-呋甾烷醇型	26-O- β -D-glucopyranosyl-3 β , 22, 26-triol-25 (R)-furosta-5-en-3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 4)-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside (deltoside)	Glc (1 \rightarrow 4) [Rha(1 \rightarrow 2)]-Glc	OH	[9]
11	5-烯-呋甾烷醇型	26-O- β -D-glucopyranosyl-3 β , 22 ξ , 26-triol-25 (R)-furosta-5-en-3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 4)-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranoside	Glc (1 \rightarrow 3)-Glc (1 \rightarrow 4) [Rha (1 \rightarrow 2)]-Glc	OH	[9]

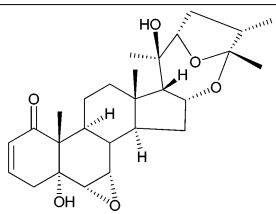
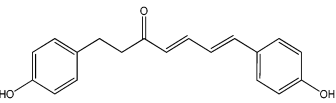
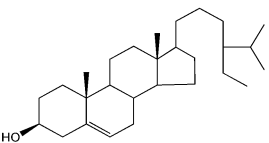
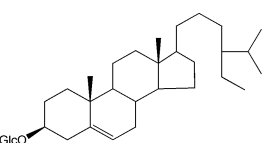
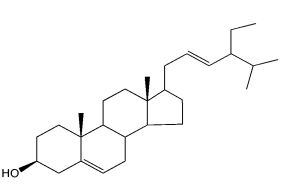
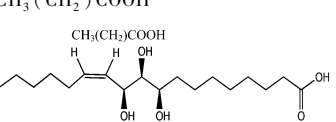
续表

No.	结构类型	化合物	R ₁ 或 R	R ₂	参考文献
12	 5,22(23)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 20α, 26-triol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 22 (23)-dien-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl(1→4)-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Rha(1→4)-Glc	OH	[6]
13	5,22(23)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 22 (23)-dien-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamno-pyranosyl (1 → 4)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside E)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	OCH ₃	[5]
14	5,22(23)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 20α, 26-triol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 22 (23)-dien-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	OH	[6]
15	5,22(23)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 20α, 26-triol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 22 (23)-dien-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl (1 → 3)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Glc (1 → 3) [Rha(1→2)]-Glc	OCH ₃	[6]
16	 5,20(22)-二烯-呋甾醇型	3β, 26-diol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 20 (22)-dien-26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	H	H	[10]
17	5,20(22)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 20 (22)-dien-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamno-pyranosyl (1 → 2)-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Rha(1→2)-Glc	H	[5,6]
18	5,20(22)-二烯-呋甾醇型	伪原薯蓣皂苷 (pseudoprotodioscin)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	H	[5,6]
19	5,20(22)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 20 (22)-dien-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -gluco-pyranosyl (1 → 3)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Glc (1 → 3) [Rha(1→2)]-Glc	H	[6]
20	5,20(22)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 20 (22)-dien-23 (α)-methoxyl-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside C)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	OCH ₃	[5]
21	5,20(22)-二烯-呋甾醇型	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 23, 26-triol-25 (<i>R</i>)-furosta-5, 20 (22)-dien-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamno-pyranosyl(1→4)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl(1→2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside E)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	OH	[5]
22	 其他类型皂苷(1)	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-20, 22-seco-25 (<i>R</i>)-furosta-5-en-20, 22-dione-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-[β- <i>D</i> -glucopyranosyl (1 → 3)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside A)	Glc (1 → 3) [Rha(1→2)]-Glc	H	[5]

续表 1

No.	结构类型	化合物	R ₁ 或 R	R ₂	参考文献
23	其他类型皂苷 (I)	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 23 (α) 26-triol-20, 22-seco-25 (<i>R</i>)-furosta-5-en-20, 22-dione-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside B)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	OH	[5]
24	其他类型皂苷 (I)	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-20, 22-seco-25 (<i>R</i>)-furosta-5-en-20, 22-dione-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside D)	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	H	[5]
25	其他类型皂苷 (I)	26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 26-diol-20, 22-seco-25 (<i>R</i>)-furosta-5-en-20, 22-dione-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-β- <i>D</i> -glucopyranoside	Rha(1→2)-Glc	H	[6]
26	 其他类型皂苷 (II)	3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-[β- <i>D</i> -glucopyranosyl (1 → 3)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside I)	Glc (1 → 3) [Rha(1→2)]-Glc	5,6	[6]
27	其他类型皂苷 (II)	pregnadienolone 3- <i>O</i> -β-chacotriside	Rha (1 → 4) [Rha(1→2)]-Glc	5,6	[5]
28		26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-20(<i>S</i>), 22, 23(α)-25(<i>R</i>)-furosta-5-en-26-pentaol-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside F)	-	-	[5]
29		26- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-3β, 17α, 22, 26-tetraol-20, 22-seco-25 (<i>R</i>)-furosta-5-en-20-one-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 4)-[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 → 2)]-β- <i>D</i> -glucopyranoside (dioscoreside G)	-	-	[5]
30		(20 <i>S</i> , 22 <i>R</i> , 24 <i>R</i> , 25 <i>S</i>)-1-oxo-2α, 3α; 6α, 7α-diepoxy-5α, 16α, 25α-trihydroxy-withanolide-25- <i>O</i> -β-glucopyranoside	-	-	[8]
31		panthogenin A	-	-	[11]

续表 1

No.	结构类型	化合物	R ₁ 或 R	R ₂	参考文献
32		panthogenin B	-	-	[11]
33*		1,7-bis(4-hydroxyphenyl) hepta-4E,6E-dien-3-one	-	-	[6]
34		β -谷甾醇(β -sitosterol)	-	-	[5,6]
35		胡萝卜苷(daucosterol)	-	-	[5]
36		豆甾醇(stigmasterol)	-	-	[5]
37*	CH ₃ (CH ₂)COOH	palmitic acid	-	-	[5]
38*		9, 10, 11-trihydroxy-(12Z)-12-octadecenoic acid	-	-	[6]

注: * 为非甾体皂苷类。

2 药理作用研究

2.1 心血管系统作用

2.1.1 治疗心肌缺血作用 任宏等^[12]研究原薯蓣皂苷等 8 种甾体皂苷对心肌缺血再灌注损伤的保护机制: 这些化合物通过减少过氧化脂质(LPO)含量, 增加超氧化物歧化酶(SOD)活力, 抑制钙超载, 降血脂, 减小血液黏稠度以及血小板的聚集率来改善血循环; 同时可以通过扩张冠状动脉血管, 减小前、后阻力; 减小心肌细胞的耗氧量, 增强心肌细胞抗缺氧的能力和改善缺氧心肌的代谢能力; 抑制 TXA₂ 的升高, 提高红细胞的变形能力, 保护心肌。

杨雪洁等^[13]采用大鼠左冠状动脉结扎法形成急性心肌梗死, 动态观察地奥心血康的结果, 总结显示在 0.10 g·kg⁻¹ 下, 地奥心血康能够使心肌缺血程度(ST)和缺血范围(NST)得到减轻, 心肌梗死面积减少, 说明地奥心血康有抗心肌缺血, 减少缺血程度和缺血范围的作用。此外, 地奥心血康还能降低心率和心脏收缩力, 减少心脏做功, 有效减少心肌耗氧量, 改善受损心肌的营养与修复, 同时可以增加回心血量, 增强左心室壁弹性, 增加心输出量, 有效恢复心肌代

谢和能量平衡。

2.1.2 降血脂作用 临床报道表明, 地奥心血康能使患者胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)下降, 还有研究表明, 地奥心血康可升高高密度脂蛋白(HDL)^[14], 显著降低 TG, 并明显升高载脂蛋白 A1(ApoA1)及载脂蛋白 A1/载脂蛋白 B(ApoA1/ApoB)比值, 这对动脉粥样硬化病变有对抗作用^[15]。

马海英^[16]实验证明, 给小鼠灌胃黄山药总皂苷(TSDP)和薯蓣皂苷元(Dio), Dio 对高脂血症有明显预防和治疗作用, 而 TSDP 只有大剂量才有一定预防作用。小鼠腹腔注射给予 Dio, 仍然有效, TSDP 无效。大鼠灌胃 Dio 的预防效果明显优于 TSDP。Dio 体外对胆固醇微胶粒形成的抑制作用明显强于 TSDP, 说明对于抗高胆固醇血症作用, 薯蓣皂苷元优于黄山药总皂苷。

2.1.3 抗血小板聚集作用 血小板聚集和血栓形成是缺血性心脑血管损伤的重要原因。有实验证明^[17], 薯蓣皂苷元(Dio)抗高脂血症及抗血小板聚集作用明显优于黄山药总皂苷(DX)。小鼠灌胃 DX 和 Dio 时, Dio 对小鼠高胆固醇血症有

明显预防和治作用,而 DX 只有大剂量才有一定预防作用,且 DX 腹腔注射无效。DX ($60 \sim 240 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 Dio ($30 \sim 120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 体外有明显的抗血小板聚集活性,但 Dio 的抑制率明显高于 DX。

2.1.4 对血液流变学及凝血系统的影响 白仲梅等^[18]采用腹腔注射盐酸肾上腺素结合冷水刺激的方法复制血瘀大鼠模型,地奥心血康高、中、低[总皂苷计 100, 60, 30 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$]3 个剂量组与复方丹参片组[阳性对照组, 50 $\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$]结果对比,表明地奥心血康对血瘀大鼠的血液黏度有降低作用,且呈现一定的剂量依赖性。实验结果表明地奥心血康还能显著降低血瘀大鼠的纤维蛋白原(FIB)含量,延长凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT) ($P < 0.05$),说明地奥心血康对血瘀大鼠血液流变学及凝血系统有明显影响。

2.2 钙通道阻滞和抗氧化自由基作用 地奥心血康不影响静息状态下的钙离子内流,但由去甲肾上腺素和高钾去极化引起的钙离子内流可被抑制,对电压依赖性钙通道和配基依赖的钙通道均有明显的阻滞作用^[13]。地奥心血康可增加血超氧化物歧化酶(SOD)活性,直接清除氧自由基,还能降低心肌组织细胞膜丙二醛(MDA)水平,降低脂质过氧化作用^[19]。

王铁杰等^[20]研究了延龄草次酸(trillin)的抗氧化作用,显示它发挥抗氧化作用的机制是通过增加血中 SOD 的活性,从而降低脂质过氧化作用,最终达到抗氧化的目的。

2.3 抗肿瘤作用 董梅^[21]从黄山药中选择了代表性的甾体皂苷类化合物 20 种,进行了体外抗肿瘤活性测试。结果发现螺甾类化合物有较高的体外抗肿瘤活性,而呋甾类化合物的抗肿瘤活性明显降低。不仅如此,她还利用了细胞凋亡的细胞形态学观察法、生物化学研究方法及细胞凋亡的分析生物学研究方法等多种方法对 3-O-[bis- α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2 and 1 \rightarrow 4)- β -glucopyranosyl]-25(R)-spirost-5-en-3 β , 20(s)-diol(HD)诱导人宫颈癌细胞(HeLa 细胞)的凋亡进行了探讨。结果表明,HD 具有诱导 HeLa 细胞凋亡的作用。她还测试了化合物 dioscoreside A 和 dioscoreside B 对人类黑色素瘤细胞(A375-S2)、小鼠成纤维细胞瘤细胞(L929)和 HeLa 细胞的细胞毒活性,发现样品质量浓度在 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的时候对细胞增长的抑制率达到了 90%^[22]。

蔡晶等^[23]通过对体外培养的 HeLa 细胞应用薯蓣皂苷(dioscin),发现它能显著抑制 HeLa 细胞的生长。葛菁^[24]发现薯蓣皂苷对 Lewis 肺腺癌细胞具有一定的细胞毒活性,并且还具具有减缓癌细胞的迁移趋势或速度。王丽娟等^[25]实验证明,薯蓣皂苷元对小鼠体内移植肿瘤肉瘤-180(S-180)、肝癌腹水型(HepA)、小鼠宫颈癌-14(U14)均有明显抑制作用。而在体外,对小鼠肺上皮癌细胞(L929)、人宫颈癌细胞(HeLa)、人乳腺癌细胞(MCF)具有明显抑制作用。

Man 等^[26]总结:薯蓣皂苷对白血病和实体肿瘤的大多数细胞展现了很强的抗恶性细胞增生活性。通过蛋白质组学分析它可能是通过线粒体损伤和其他途径使细胞凋亡。原薯蓣皂苷、原纤维皂苷也展现了对肿瘤细胞 K562 较好的细胞毒性。Wang 等^[27]发现薯蓣皂苷对人类原始粒细胞白

血病 HL-60 细胞有很好的抑制作用。其主要机制在线粒体凋亡途径中诱导激活了 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶/应激活活化蛋白激酶(JNK)。

Matsuda 等^[28]实验表明薯蓣皂苷($1.25 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 口服)对由乙醇和消炎药引起的胃部损伤具有很强的抑制作用。呼明明^[29]通过研究显示薯蓣皂苷可显著抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖并诱导其凋亡。

Wei 等^[30]发现薯蓣皂苷对人体腺癌肿瘤细胞 A549、肥大细胞瘤肿瘤细胞 NCI-H446 和肥小细胞瘤肿瘤细胞 NCI-H460 的抑制作用主要是通过诱导 DNA 损伤和激活线粒体信号途径。

2.4 抗病毒和真菌作用 Liu 等^[31]主要研究了薯蓣皂苷的抗病毒型,主要在腺病毒、水疱性口炎病毒(VSV)、乙型肝炎病毒(HBV)上进行测试,结果显示薯蓣皂苷在腺病毒感染初期就将其阻止,还能影响了宿主细胞对于病毒性感染的应激能力,抑制 VSV 病毒感染的实验表明薯蓣皂苷影响了宿主细胞对于病毒性感染的抵抗而不是干扰病毒感染的初期和末期。在对 Cho 等^[32]通过合成 GUVs(罗丹明标记的)模仿白念珠菌的外膜结构和特性,并用薯蓣皂苷作用之,发现薯蓣皂苷对膜的破坏作用能引发 GUVs 的形体变异和罗丹明泄露。最后总结为薯蓣皂苷能侵入真菌膜内,扰乱内部结构,最终使真菌细胞死亡,发挥了很好的抗真菌能力。

2.5 对破骨细胞分化和骨质吸收的抑制作用 Qua 等^[33]研究表示在体外试验中,随着剂量的增加薯蓣皂苷对破骨细胞分化和骨质吸收有很好的抑制作用。骨质吸收与骨内稳态和病理性骨疾病包括骨质疏松症、风湿性关节炎和骨肿瘤转移等息息相关。这是首次发现的天然化合物有这个功效。

2.6 祛痰作用^[34] 小鼠腹腔注射或口服薯蓣皂苷均有明显的祛痰作用。一般在用药后 1~2 d 即可稀释痰液,痰量随之显著减少,但镇咳作用不够显著。

3 临床应用

随着研究的深入,黄山药发掘出更多有效的临床作用,作为地奥心血康的主要原料之一,临床疗效显著。以下主要以地奥心血康为代表药物对其临床作用简要概述。

3.1 治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血等 黄山药为地奥心血康的主要药源之一,2012 年 3 月,地奥心血康胶囊成功获准荷兰注册上市,成为我国首个进入欧盟主流市场的具有自主知识产权的治疗性药品,也是全球第一个获准进入欧盟市场的非欧盟成员国植物药^[35]。经过 20 多年的临床应用观察和基础研究证实,它是一种安全有效、作用独特的抗心肌缺血的药物,并以疗效确切、安全性良好、治疗可控性稳定及市场价格合理,成为我国预防和治疗冠心病、心绞痛的优质天然植物药和冠心病二级预防的首选植物药^[36]。

地奥心血康用于冠心病、心绞痛、心肌缺血等症。临床报道最多,总有效率达 80% 以上。谭巨涛,刘鑫^[37]观察了 80 例地奥心血康冠心病的临床疗效,发现 80 例患者在用药 2 个月后,心肌缺血症状明显缓解,心电图 ST-T 缺血性改变得以恢复,心绞痛兼心肌缺血总有效率为 86.4%。

黄大弼^[38]总结了68例无症状性心肌缺血患者连续服用1年黄山药提取物制成的胶囊,该胶囊包括8种甾体皂苷。结果显示远期疗效良好,且随着服药时间的推移,心电图上心肌缺血的总有效率稳步升高,从54.4%上升到64.7%,心血管功能6项主要指标心脏指数(CI)、左心室舒张末期压力(LVEDP)、射血分数(EF)、收缩间期(STI)、冠状动脉灌注压(CAP)和总外周阻力(TRP)等异常例数逐步减少,说明心血管功能逐步改善。患者胸闷、气短、心悸、头痛、乏力和失眠等主要症状例数逐步下降。

刘镇^[39]观察地奥心血康胶囊治疗不稳定型心绞痛临床疗效及对心电图的影响,发现地奥心血康胶囊对不稳定型心绞痛有效。

马佰涛^[40]将130例冠心病、心绞痛症状的患者随机分为观察组和对照组,对照组只给予地奥心血康,而观察组在此基础上合用洛汀新和葛根素。结果显示观察组在心绞痛和心电图疗效方面优于对照组,两组治疗后心绞痛发病次数明显减少,持续时间明显缩短,但发作频率和持续时间相比都具有显著性差异。联合用药疗效好,基本无毒副作用,适合临床推广。

3.2 糖尿病合并冠心病 高洁婷^[41]将确诊为糖尿病合并冠心病的58例患者随机分成治疗组和对照组。在积极控制血糖的基础上,对照组给予能量合剂、黄芪及硝酸甘油制剂;治疗组给予地奥心血康口服液,对比8周后的疗效,发现两组ST段低压次数及压低持续时间均明显减少($P < 0.05$),但治疗组疗效更显著,且平均心率、收缩压、心肌耗氧量较治疗前降低,与对照组相比有明显差异。

3.3 糖尿病合并心肌缺血 林爱国^[42]对比了17例治疗组和15例对照组,发现加了地奥心血康的治疗组总有效率88.24%高于治疗组73.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明地奥心血康辅助治疗糖尿病合并心肌缺血疗效好,值得临床推广应用。

3.4 糖尿病及肾病^[43]对26例因各种原因不能入院作血液透析的慢性肾小球炎所致肾衰进行急诊观察和门诊随访,将之随机分为观察组和治疗组,结果显示治疗组在连续服用2个月后,有11例显效,有效率达76.92%。此疗效可能与降低血液黏度和血小板凝聚作用有关。

对比50例对照组的常规治疗,治疗组50例的血液流变学各项指标疗效具有明显差异,且胰岛素、C肽及空腹血糖水平均显著降低,说明地奥心血康能增敏胰岛素,降低血糖。

3.5 其他临床作用 经过临床观察,地奥心血康还能对偏头痛,梅尼埃病,消化性溃疡,难治性肺结核,高脂血症,白病性心脏损害,脑血管闭塞症,阻塞性输卵管炎^[44],高血压^[45]等病症具有一定的治疗作用。

4 不良反应

黄山药中含大量薯蓣皂苷,薯蓣皂苷属于甾体皂苷,当皂苷水溶液与血液接触后会对红细胞产生不同程度的破坏,产生溶血现象,称为溶血作用。因此静脉注射液不能含有皂苷及富含皂苷的生药。甾体皂苷的溶血作用比较弱,而薯蓣

皂苷的溶血指数为1:400 000。

对于地奥心血康的不良反,发生率较低,且较为轻微,一般停药后可自行缓解,除了常见的胃肠道反应(腹部不适、腹泻、便秘等),其次为头晕、头痛及皮肤过敏,面部发红、痒,月经失调等症状。随着临床的逐步深入,现在逐渐发现了一些其他不良反应,如利尿,肝脏损害,咳嗽^[46],嗜睡,四肢麻木,心律失常^[47]。虽然例数基本只有1~2例,但还是需要引起重视。

5 总结与展望

黄山药为我国特有的薯蓣科薯蓣属植物。目前对其化学成分研究主要是甾体皂苷类化合物,针对这一类化合物的化学成分和药理作用的研究取得了一定的进展,不仅仅是令人瞩目的冠心病方面,随着研究的不断深入,其他的药理作用也在不断被发掘。但是目前大多数药理作用是针对薯蓣皂苷及薯蓣皂苷元展开,而对于黄山药中其他化学成分研究鲜见。仅就甾体皂苷类成分而言,目前所已知的化合物个数及种类仍较少。另外,睡茄内酯类成分、panthogenin A、panthogenin B(化合物30,31,32,表1)的发现指示在该植物中仍有许多活性良好的皂苷类成分有待发现。再者,有文献报道新鲜黄山药中得到连有5个糖的甾体皂苷(化合物11,表1),表明干燥贮存等手段会使甾体皂苷的糖链组成发生变化,这些变化与其药理活性或临床应用的关系还有待进一步研究阐明。因此,对干燥或新鲜黄山药的化学成分及药理作用的研究还需深入,为以后更好地开发和利用黄山药打下坚实的基础。

[参考文献]

- [1] 周瑾. 值得大力发展的药用植物——黄山药[J]. 植物杂志, 1994(5):24.
- [2] 徐亚军, 郭华春. 黄山药的研究进展[J]. 中国农学通报, 2005, 21(2):94.
- [3] 谢宗万, 范催生, 朱兆仪. 全国中草药汇编. 下册[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 1996:533.
- [4] 侯娟, 何文辉, 王明霞, 等. 薯蓣皂苷的药理作用[J]. 河北医药, 2004, 26(1):71.
- [5] 董梅. 黄山药化学成分代谢及其诱导细胞凋亡的分子机制的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2001.
- [6] 荆文光. 黄山药化学成分和质量标准研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2010.
- [7] 赵继红. 黄山药中甾体皂苷成分提取分离及结构鉴定(油印稿)[M]. 成都:中国科学院成都生物研究所藏, 1989:75.
- [8] 单晓庆, 梁健, 丁立生, 等. 黄山药根茎中一个新睡茄内酯皂苷[J]. 有机化学, 2013, 33(6):1349.
- [9] 耿勇, 谭宁华, 周俊, 等. 新鲜黄山药中C27甾体皂苷的化学成分的研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(1):25.
- [10] 陈洪超, 付铁军, 刘忠荣, 等. 地奥心血康中的两个新甾体皂苷[J]. 化学学报, 2005, 63(9):869.
- [11] Xiao-qing Shan, Shu-lin Peng, Hai-li Shi, et al. Panthogenins A and B, two novel norergosterol steroids

- from *Dioscorea panthaica* [J]. Chin Chem Lett, 2014, 25:1.
- [12] 任宏,陈建萍,龙启才.地奥心血康保护心肌缺血再灌注损伤的研究现状[J].中国药房,2003,14(6):373.
- [13] 杨雪洁,杨迎春,罗景慧.地奥心血康的药理与临床[J].山东医药工业,2003,22(2):30.
- [14] 贺彦茹,魏其达.地奥心血康对冠心病病人 ApoA1、ApoB 及 ApoA1/ApoB 的影响[J].天津医药,1994,22(6):372.
- [15] 刘忠荣,邹文俊,王若竹,等.地奥心血康十年临床应用概述及疗效分析[J].中国医学学报,2004,19(10):620.
- [16] 马海英,赵志涛,王丽娟,等.薯蓣皂苷元和黄山药总皂苷抗高脂血症作用比较[J].中国中药杂志,2002,27(7):528.
- [17] 马海英,周秋丽,王本祥.黄山药总皂苷和薯蓣皂苷元抗高脂血症及体外抗血小板聚集的比较[J].中国医院药学杂志,2002,22(6):323.
- [18] 白仲梅,张建强,魏玉辉.地奥心血康对大鼠血液流变学及凝血系统的影响[J].兰州大学学报:医学版,2013,39(2):38.
- [19] 杨雪洁,李伯刚,赵德华.中国药用薯蓣资源植物研究与产业化开发[M].北京:科学出版社,2006:121.
- [20] Tiejie Wanga, Roy C Y Choi, Jun Li, et al. Trillin, a steroidal saponin isolated from the rhizomes of *Dioscorea nipponica*, exerts protective effects against hyperlipidemia and oxidative stress [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(1):214.
- [21] 董梅.黄山药化学成分代谢及其诱导细胞凋亡的分子机制的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2001.
- [22] Mei Dong, Xi-zhi Feng, Ben-xiang Wang, et al. Two novel furostanol saponins from the rhizomes of *Dioscorea panthaica* Prain et Burkill and their cytotoxic activity [J]. Tetrahedron, 2001, 57(3):501.
- [23] 蔡晶,巨勇,刘明杰,等.薯蓣皂苷对 HeLa 细胞的凋亡诱导作用及其机制研究[J].中草药,2001,32(增刊):94.
- [24] 葛菁.薯蓣皂苷抗肿瘤作用体内外研究[D].长春:吉林大学,2009.
- [25] 王丽娟,王岩,陈声武,等.薯蓣皂苷体内、外的抗肿瘤作用[J].中国中药杂志,2002,27(10):777.
- [26] Shuli Mana, Wen-yuan Gao, Yan-jun Zhang, et al. Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents[J]. Fitoterapia, 2010, 81(7):703.
- [27] Ying Wang, Qing-yu He, Jen-fu Chiu. Dioscin induced activation of p38 MAPK and JNK via mitochondrial pathway in HL-60 cell line [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 735(15):52.
- [28] Hisashi Matsuda, Yutana Pongpiriyadacha, Toshio Morikawa, et al. Protective Effects of Steroid Saponins from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* on Ethanol-or Indomethacin-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats; Structural Requirement for Activity and Mode of Action [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(6):1101.
- [29] 呼明明.薯蓣皂苷诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡及作用机制研究[D].大连:大连医科大学,2011.
- [30] Yong-li Wei, You-song Xu, Xu Han, et al. Anti-cancer effects of dioscin on three kinds of human lung cancer cell lines through inducing DNA damage and activating mitochondrial signal pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 59:118.
- [31] Chaohong Liu, Yun Wang, Chun-chen Wu, et al. Dioscin's antiviral effect *in vitro* [J]. Virus Res, 2013, 172(1/2):9.
- [32] Jaeyong Cho, Hyemin Choi, Juneyoung Lee, et al. The antifungal activity and membrane-disruptive action of dioscin extracted from *Dioscorea nipponica* [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1828(3):1153.
- [33] Xin-hua Qua, Zan-jing Zhai, Xu-qiang Liu, et al. Dioscin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption though down-regulating the Akt signaling cascades [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(2):658.
- [34] 侯娟,何文辉,王明霞,等.薯蓣皂苷的药理作用[J].河北医药,2004,26(1):71.
- [35] 廖宇靖.地奥心血康胶囊——获欧盟认证的中成药 [N].中国医药报,2014,1:1.
- [36] 王夏玲.地奥心血康胶囊 冠心病二级预防的首选植物药 [N].中国社区医师,2012,12(9):3.
- [37] 谭巨涛,刘鑫.地奥心血康治疗冠心病 80 例疗效观察 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(6):650.
- [38] 黄大弼.黄山药治疗无症状心肌缺血远期疗效观察 [J].实用医学杂志,1995,11(10):682.
- [39] 刘镇,古春花,叶仁群,等.地奥心血康胶囊治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(14):1880.
- [40] 马佰涛.地奥心血康联合洛汀新和葛根素治疗冠心病心绞痛 [J].中国医药导报,2007,4(6):52.
- [41] 高洁婷.地奥心血康治疗糖尿病合并冠心病心肌梗死 58 例临床观察 [J].医学信息,2010(8):2191.
- [42] 林爱国,陈浩.地奥心血康辅助治疗糖尿病合并心肌梗死疗效观察 [J].临床合理用药,2012,5(3A):56.
- [43] 国家天然药物工程技术研究中心.地奥心血康胶囊对糖尿病及肾病的临床疗效 [N].中国社区医师,2010,12(24):16.
- [44] 王淑敏,李和敏,张国琪.地奥心血康的临床新用途 [J].中医医院药学杂志,1999,19(8):482.
- [45] 杨晓帆.地奥心血康软胶囊治疗高血压的特殊价值 [J].求医问药,2012,10(2):124.
- [46] 王伟民,范女,李瑞梅.地奥心血康引起咳嗽 2 例 [J].新医学,2001,32(8):508.
- [47] 雷招宝.地奥心血康胶囊的不良反应分析 [J].中成药,2011,33(6):1037.

[责任编辑 顾雪竹]