

- 杂志, 2020, 36(19): 3049-3052.
- [54] Nusse R, Clevers H. Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [55] Kwak H J, Park D W, Seo J Y, et al. The Wnt/β-catenin signaling pathway regulates the development of airway remodeling in patients with asthma [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(12): e198.
- [56] 杜宁, 刘爱华, 冯艳, 等. 基于 Wnt/β-catenin 信号通路探讨白茅根多糖对哮喘气道重塑的作用 [J]. 广东医学, 2023, 44(4): 441-447.
- [57] 王凯, 李岚. 泡桐花总黄酮调节 Wnt/β-catenin 信号通路对哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. 中药材, 2020, 43(4): 968-973.
- [58] 韩超, 杨柳, 张秋玲, 等. 黄芩苷抗哮喘作用与 HMGB1/TLR4 传导通路的相关性研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1402-1407.
- [59] 蔡强, 李明月, 安建峰, 等. 吴茱萸碱通过调控 Notch 通路抑制 Skp2 的表达对哮喘小鼠气道重塑和炎症反应的影响 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(4): 445-450.
- [60] 王博寒, 杨颖, 史锁芳, 等. 祛风宣肺方对哮喘大鼠气道炎症及 MEK/ERK 信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(3): 74-78.
- [61] 肖湘, 魏颖, 董艳, 等. 黄龙舒喘汤调控 S1P/S1PR 通路干预大鼠气道高反应的效应机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 525-529.

绞股蓝皂苷药理作用研究进展

刘剑波¹, 毕小玲^{2*}, 王世华², 张磊³

(1. 荆州市中医医院制剂中心, 湖北 荆州 434000; 2. 荆州市中医医院药学部, 湖北 荆州 434000;
3. 湖北中医药大学药学院, 教育部中药资源和中药复方重点实验室, 湖北 武汉 430065)

摘要: 绞股蓝皂苷是存在于葫芦科植物绞股蓝的主要活性成分。现代药理研究表明, 绞股蓝皂苷可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞自噬、阻滞肿瘤细胞周期、影响肿瘤细胞侵袭和转移等发挥抗肿瘤作用, 以及参与调控多种信号通路和多途径、调节细胞因子、增强自噬来发挥神经保护、抗动脉粥样硬化、肝脏保护、肾脏保护、心脏及肺保护、治疗骨病、治疗视网膜病等药理作用, 是一类具有重大开发价值的化合物。本文对近五年来有关绞股蓝皂苷的药理作用及相关机制进行综述, 以期为其进一步应用和开发提供理论依据。

关键词: 绞股蓝皂苷; 药理作用; 机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)10-3358-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.028

绞股蓝为葫芦科植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* Thunb. Makino 的根状茎或全草, 又名五叶参、七叶胆, 具有清热解毒、补气健脾、化痰止咳的功效^[1], 含有皂苷、黄酮、多糖、氨基酸、微量元素等成分, 主要有效物质是绞股蓝皂苷, 其皂元部分基本都为达玛烷型四环三萜类^[2]。现代药理研究表明, 绞股蓝皂苷在抗肿瘤、神经保护、抗动脉粥样硬化、肝脏保护、肾脏以及心脏保护、治疗腋臭症、治疗骨代谢疾病、治疗视网膜病等方面药效显著^[3-5]。近年来, 有关绞股蓝皂苷的药效及其相关机制研究得到国内外学者的广泛关注。基于此, 本文综述了近五年来有关绞股蓝皂苷的药理作用及其机制的研究进展, 以期为绞股蓝皂苷的新药开发和临床应用价值提供文献参考。

1 抗肿瘤

1.1 抑制肿瘤细胞增殖 无限增殖是肿瘤细胞的特性之一, 绞股蓝皂苷具有抑制肿瘤细胞增殖的活性, 在肿瘤治疗中具有潜在的应用价值。绞股蓝皂苷 LI (分子式 $C_{42}H_{72}O_{14}$, 分子量 801.01 Da, 属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能够以 miR-128-3p 依赖的方式抑制 Wnt/β-catenin 信号通路, 进一步抑制黑色素瘤的增殖, 同时还可调控 DNA 解旋酶切除修复交叉互补组 6 样 (excision repair cross-complementation group 6 like, ERCC6L) 表达来抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖^[6]。研究表明, 绞股蓝皂苷 L (分子式 $C_{42}H_{72}O_{14}$, 分子量 801.02 Da, 属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能够诱导衰老来抑制人肝癌细胞 HepG2 和食管癌细

收稿日期: 2023-07-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (32100299)

作者简介: 刘剑波 (1990—), 男, 主管中药师, 从事中药制剂、中药药理学研究。Tel: 18107165815, E-mail: liujianbo2024@126.com

*通信作者: 毕小玲 (1991—), 女, 主管中药师, 从事中药药理学、药事管理研究。Tel: 17786665858, E-mail: ys19960630@126.com

胞ECA-109的增殖,其机制可能与丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核转录因子(nuclear factor-kappaB, NF-κB)通路的激活有关^[7-8]。绞股蓝皂苷L和绞股蓝皂苷LI可通过调控MAPK通路中的关键基因和花生四烯酸的代谢来抑制肾癌ACHN细胞的增殖。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是一种由基因控制的细胞自主的有序死亡,是癌症发展的主要生理障碍之一。半胱天冬酶(caspase)可通过切割聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶等底物而执行程序性细胞死亡,在细胞凋亡中起着至关重要的作用。Lu等^[9]证实,绞股蓝皂苷可抑制抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-xL表达,升高促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)表达,诱导细胞色素c释放,升高caspase-9、caspase-3水平,进一步诱导口腔鳞癌细胞发生凋亡。此外,绞股蓝皂苷还可以调节磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinases B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,通过降低Akt、mTOR磷酸化来诱导人膀胱癌细胞T24、5637和人肾癌细胞786-O凋亡,表明PI3K/Akt/mTOR是绞股蓝皂苷诱导肿瘤细胞凋亡的重要靶点^[10-11]。

1.3 干扰肿瘤细胞自噬 在DNA损伤和缺氧等代谢应激下,肿瘤细胞通过自噬增强转移率和存活率,从而诱导肿瘤细胞死亡或增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。绞股蓝皂苷L可以诱导人食管癌细胞中溶酶体相关的非凋亡细胞死亡,其机制与溶酶体肿胀和自噬通量抑制相关。在高浓度活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平下,绞股蓝皂苷L能触发蛋白质泛素化和内质网(endoplasm reticulum, ER)应激反应,导致ER肌醇三磷酸受体释放Ca²⁺,致使细胞死亡。另外,在Ca²⁺释放和内质网应激之间存在着一个相互的正调控环,绞股蓝皂苷L通过ROS-ER-Ca²⁺信号通路诱导人食管癌细胞中溶酶体相关的非凋亡细胞死亡^[12]。

1.4 阻滞肿瘤细胞周期 细胞周期是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程,分为间期(G₁期、S期、G₂期)与分裂期(M期)。E2F1是属于E2F家族的一种转录因子,参与细胞周期调控和凋亡,其转录靶点包括细胞周期基因(如cdk4、cdk6、cdc2、cycE、cycD、DDR1、CDC25A),绞股蓝皂苷LI可通过调节E2F1抑制人乳腺癌MCF-7细胞周期停滞在G₀/G₁期来发挥抗肿瘤作用^[13]。此外, Ma等^[7]发现,绞股蓝皂苷L可诱导HepG2、ECA-109细胞周期在S期停止,并激活衰老相关细胞周期抑制蛋白(p21、p27),抑制肿瘤细胞分裂增殖,进而发挥抗肿瘤作用。

1.5 影响肿瘤细胞侵袭和转移 肿瘤细胞的侵袭和转移是其难以治愈的根源之一,涉及到多因素、多步骤的过程,肿瘤细胞的免疫逃逸是其发生侵袭和转移的关键原因。粘蛋白域3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain

containing-3, Tim-3)和可溶性Tim-3(sTim-3)是调节免疫逃逸机制的参与因子。其中, Tim-3可被金属蛋白酶ADAM-10/17蛋白水解酶释放并产生sTim-3,进一步抑制肿瘤免疫逃逸。绞股蓝皂苷可促进人非小细胞肺癌细胞A549的sTim-3释放,并通过调节sTim-3/Tim-3比率改善A549细胞的免疫逃逸,进一步抑制其侵袭和转移^[14]。

2 神经保护

2.1 改善神经炎症 神经炎症是一种发生在神经退行性疾病进展中的炎症反应,星形胶质细胞作为中枢神经系统中的一种胶质细胞,积极参与神经系统疾病中神经炎症反应的调控。Wang等^[15]发现,绞股蓝皂苷IX(分子式C₄₇H₈₀O₁₇,分子量917.14 Da,属于达玛烷型四环三萜皂苷)可通过抑制Akt/p38 MAPK/NF-κB信号通路来抑制反应性星形胶质细胞增生,进而减轻神经炎症反应。研究表明,绞股蓝皂苷能够改善大鼠海马内注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起认知功能障碍和慢性炎症,其机制可能与调控NF-κB/诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)/Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/脑源性神经营养因子信号(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号通路有关^[16-17],同时还可抑制NF-κB/信号传导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路来减弱LPS诱导的炎症、脱髓鞘和视神经损伤。此外, Geng等^[18]发现,绞股蓝皂苷XIV(分子式C₃₆H₅₈O₉,分子量634.41 Da,属于达玛烷型四环三萜皂苷)可通过抑制NF-κB信号通路缓解高原脑水肿模型小鼠的神经炎症和血脑屏障破坏程度,有望成为一种治疗高原脑水肿的新型药物。

2.2 治疗帕金森 帕金森病是一种主要由黑质致密部多巴胺能神经元细胞退行性变引起的进行性神经系统疾病。研究表明,绞股蓝皂苷能够改善MPTP诱导帕金森病小鼠模型的焦虑障碍症状,增加帕金森病模型小鼠大脑中多巴胺、血清素水平,对多巴胺能神经元具有保护作用^[19]。Wang等^[20]发现,绞股蓝皂苷能缓解MPTP诱导的多巴胺能神经元氧化损伤,并能升高谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性,减少酪氨酸水解酶(tyrosine hydrolase, TH)免疫阳性神经元丢失和TH免疫阳性神经突变性,提示绞股蓝皂苷对多巴胺能神经元的神经保护作用是特异性的,是一类治疗帕金森病的潜在化合物。

2.3 治疗抑郁症 抑郁症是一种严重的精神疾病,BDNF是抑郁症病理生理的关键因素。Yi等^[21]发现,绞股蓝皂苷对慢性皮质酮诱导的抑郁样小鼠产生抗抑郁作用,能升高海马体中糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、酪氨酸受体激酶B(tyrosine receptor kinase B, TrkB)表达,激活BDNF,其机制可能与调节GR-BDNF-TrkB信号通路以及海马组织miR-124表达有关。此外,绞股蓝皂苷能通过抑制海马小胶质细胞活化和调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路来减轻神经炎症反应,进而逆转抑郁行为^[22-23]。

3 缓解动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种先天性和适应性免疫炎症机制都参与的动脉壁慢性疾病，在其早期，循环的单核细胞侵入血管壁转化为巨噬细胞，随后摄取氧化的低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)，形成泡沫细胞。绞股蓝皂苷可通过增强 Sirt1-叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 介导的自噬通量恢复，并抑制 ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的形成，也可调节线粒体功能来改善 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤。内皮细胞凋亡是动脉粥样硬化中的重要过程之一，可导致内皮细胞失去调节脂质稳态、炎症和免疫的能力，进一步破坏内皮的完整性和屏障功能，促进脂质沉积和动脉粥样硬化的发生^[24-25]。Yang 等^[26]发现，绞股蓝皂苷 X VII (分子式 $C_{48}H_{82}O_{18}$ ，分子量 947.17 Da，是一种结构类似于雌二醇的达玛烷型四环三萜类皂苷) 能保护人脐静脉内皮细胞不受 ox-LDL 诱导的凋亡和氧化应激的影响，可通过雌激素受体 α 介导的 PI3K/Akt 通路缓解动脉粥样硬化。Song 等^[27]证实了绞股蓝皂苷可降低 ApoE^{-/-} 小鼠的血脂水平，并缓解动脉粥样硬化病变的形成，其机制可能是通过 PI3K/Akt/Bad 途径调节线粒体来抑制内皮细胞凋亡，并降低线粒体裂变融合蛋白和线粒体能量相关蛋白表达。脂质沉积水平能够直接或间接反应动脉内膜脂质沉积情况，是检测动脉粥样硬化水平的指标之一，研究证实，绞股蓝皂苷可有效改善 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏脂质沉积水平，其机制可能为通过影响长链非编码 RNA TUG1/miR-26a 干扰线粒体凋亡以及调控铁死亡途径^[28-29]。

4 肝脏保护

非酒精性脂肪性肝病是一种以肝实质细胞脂肪变性和脂肪堆积为特征的临床病理综合征。Lu 等^[30]证明了绞股蓝皂苷能够改善高脂模型小鼠总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平，通过促进胆汁酸合成及降低与胆固醇吸收呈正相关的三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值来改善机体异常脂质结构，并验证法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 可能为绞股蓝皂苷潜在的治疗靶点。研究表明，绞股蓝皂苷能够改善非酒精性脂肪性肝病大鼠丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯 (triacylglycerol, TG) 等相关指标的异常状态，通过调节 LPS/TLR4 信号通路来改善非酒精性脂肪性肝病大鼠的脂质代谢和胰岛素抵抗^[31]。此外，绞股蓝皂苷可降低非酒精性脂肪性肝病小鼠粪便厚壁菌门/拟杆菌门的相对丰度比值，通过改善肠道菌群结构来缓解非酒精性脂肪性肝病症状^[32-33]。Li 等^[34-35]发现，绞股蓝皂苷可以改善非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠 ALT、AST、TG、TC 等相关指标水平，其机制可能是通过激活 FXR 信号通路来抑制肝脏脂质沉积，改善胰岛素抵抗，减轻炎症性肝损伤。

肝纤维化是对急性或慢性细胞损伤的创伤愈合反应，反映肝脏修复和瘢痕形成之间的平衡。Chen 等^[36]利用四

氯化碳 CCl_4 致小鼠肝纤维化模型，证明绞股蓝皂苷可以降低模型小鼠 ALT、AST 活性和胶原沉积、羟脯氨酸、 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原 (collagen type I, Col I) 表达，其机制可能是通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 信号通路来抑制肝原始细胞向肌成纤维细胞的分化，进而改善 CCl_4 诱导的肝纤维化。绞股蓝皂苷对酒精性肝损伤具有一定的保护作用，可以通过激活核因子红血球相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /NF- κ B 信号通路来提高机体的抗氧化防御能力，减轻炎症反应，进而改善肝损伤症状^[37]。此外，Zhuang 等^[38]发现，绞股蓝皂苷能减轻致小鼠胆固醇结石的形成并增强其溶解，升高肝组织编码细胞色素 P450 (cytochrome P450, Cyp) 酶 $Cyp7a1$ 、 $Cyp7b1$ 、 $Cyp8b1$ 基因表达，降低编码三磷酸腺苷结合盒 (Adenosine triphosphate-binding cassette, Abc) 转运体 $Abcg5$ 、 $Abcg8$ 基因表达。

5 肾脏保护

急性肾损伤是一种以过度炎症细胞募集和程序性细胞死亡为特征的急性肾实质损伤，肾手术或移植术后可发生缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R)，常导致急性肾损伤、慢性肾功能衰竭和肾移植失败。绞股蓝皂苷 XI IX (分子式 $C_{52}H_{86}O_{21}$ ，分子量 1 047.23 Da，属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能够有效抑制顺铂和 I/R 诱导的急性肾损伤大鼠血清中肌酐、尿素氮水平的异常升高，可通过抑制肾脏炎症和程序性细胞死亡来保护肾毒性药物和 I/R 诱导的急性肾损伤，其机制可能是减少 IGF 结合蛋白 7 (IGF binding protein 7, IGFBP7) 和 IGF1 受体 (IGF1 receptor, IGF1R) 之间的结合，同时增强 IGF1R 信号的激活，表明绞股蓝皂苷 XI IX 可能是一种通过 IGFBP7/IGF1R 依赖机制治疗急性肾损伤的潜在药物^[39]。此外，Liu 等^[40]将绞股蓝皂苷 XI IX 制成纳米新剂型，能够靶向治疗肾纤维化，减少胶原沉积和肾小管坏死，其机制可能与抑制 TGF- β /Sma、Mad 相关蛋白 (Sma-and Mad-related protein, Smad) 3 通路有关，提示绞股蓝皂苷 XI IX 可通过靶向调控 IGFBP7/IGF1R、抑制 TGF- β /Smad3 通路来治疗急性肾损伤，这为肾纤维化的靶向药物治疗提供了先导化合物。

6 心脏保护

心肌 I/R 损伤是冠心病的主要副作用，绞股蓝皂苷具有减弱心肌 I/R 损伤的潜力。研究表明，绞股蓝皂苷能改善 I/R 损伤大鼠的心功能，可激活 PI3K/Akt 通路抑制内质网应激诱导的心肌细胞 H9c2 凋亡，也可通过调控 Bax、Bcl-2 表达来抑制线粒体膜通透性转换通道的开放和下游凋亡通路的激活，进一步减轻心肌 I/R 损伤^[41-42]。Chang 等^[43]发现，绞股蓝皂苷 A (分子式 $C_{46}H_{74}O_{17}$ ，分子量 899.08 Da，属于达玛烷型四环三萜皂苷) 能通过增加细胞活力和抑制细胞凋亡来改善氧-葡萄糖剥夺/再氧合 (oxygen-glucose deprivation/re-oxygenation, OGD/R) 诱导的心肌细胞 H9c2 损伤，同时能够减轻 I/R 引起的心脏结构损

伤, 其机制可能与激活单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /Foxo1 通路抑制 miR-143-3p 水平有关。此外, Zhang 等^[44]证实, 高糖诱导的 ROS 通过细胞色素 c 与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 结合激活 NLRP3 炎症小体, 而绞股蓝皂苷能缓解高糖诱导的糖尿病心肌病, 其机制可能是通过抑制 ROS 介导的 NLRP3 炎症小体激活来改善心肌损伤, 从而发挥心脏保护作用。

7 肺保护

急性肺损伤是非心源性变量引起肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞的损伤。Tu 等^[45]建立 LPS 致小鼠急性肺损伤模型, 发现绞股蓝皂苷可通过抑制 NF-κB 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) 通路抑制上皮细胞和内皮细胞的炎症反应, 减轻肺损伤。肺纤维化是一种慢性致死性的肺间质性疾病, 特征包括炎症、成纤维细胞/肌成纤维细胞增殖、肺泡上皮细胞激活、肺实质中细胞外基质过度沉积。Liu 等^[46]报道, 绞股蓝皂苷能有效减少博莱霉素诱导的肺纤维化小鼠肺组织胶原水平, 降低胶原基因 α-SMA、纤维化基因 Col I 表达及 mTOR、c-Myc mRNA 和蛋白表达, 并能抑制 Akt 信号通路的激活, 其机制可能是通过抑制 Akt/mTOR/c-Myc 轴来发挥抗纤维化作用, 提示绞股蓝皂苷有潜力成为一种治疗肺纤维化的候选药物。

8 治疗骨病

骨关节炎是一种退行性关节疾病, 其特征是关节软骨退化和关节炎症^[47]。研究表明, 绞股蓝皂苷及其单体成分绞股蓝皂苷 A 可有效抑制白介素 (interleukin, IL) -1β 诱导的人骨关节炎软骨细胞中 NO、前列腺素 E₂ 产生及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 3、MMP13 表达, 其机制可能是通过调控 NF-κB/TNF-α/IL-1β 通路, 抑制炎性反应、氧化应激和凋亡, 从而共同发挥软骨保护作用^[48-49]。骨质疏松症是由于骨蛋白和矿物质含量的过度损失而导致骨密度和强度下降的代谢性骨病。据报道, 绞股蓝皂苷可通过调控 NF-κB/Akt、MAPK 信号通路抑制 NF-κB 配体受体激活剂诱导的破骨细胞形成, 同时还能抑制 NOX4 蛋白表达, 并激活骨成型蛋白质 (bone morphogenetic protein, BMP) /Smad 通路来促进成骨细胞增殖分化, 表明绞股蓝皂苷有潜力成为治疗骨质疏松症的新型药物^[50-51]。此外, Kim 等^[52]报道, 绞股蓝皂苷 L 可通过上调 C2C12 骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活剂-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1α, PGC-1α) 水平来促进肌管分化, 并能激活 AMPK/p38/SIRT1 信号通路促进线粒体代谢, 从而提高运动性能。

9 治疗视网膜病

色素性视网膜炎是一种异质性遗传性视网膜疾病的集合, 导致累积性视网膜退化, 其特征是杆状细胞初始变性和晚期锥状细胞死亡。研究表明, 视网膜色素变性 GTPase

调节因子的突变相互作用蛋白 1 (retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1, Rpgrip1) 基因突变会导致色素性视网膜炎, 绞股蓝皂苷对 Rpgrip1 突变斑马鱼光感受器退化具有保护作用, 能够增加抗氧化能力, 抑制内质网应激和炎症, 延缓光感受器死亡, 并能增加 Rpgrip1 突变斑马鱼锥体细胞的存活率^[53]。Li 等^[54]发现, 绞股蓝皂苷可以保护甲状腺眼病来源的眶成纤维细胞免受 IL-1β 诱导的炎症和 TGF-β1 诱导的纤维化, 其机制可能与抑制 TLR4/NF-κB 信号通路和 TGFβ1/Smad2/Smad4 信号通路的激活有关。Luo 等^[55]发现, 绞股蓝皂苷 VII 能改善视网膜通透性、生理结构及内核层厚度, 并降低促凋亡相关蛋白的表达, 升高促自噬相关蛋白的表达, 还可通过调节 Müller 细胞凋亡和自噬来缓解 db/db 小鼠早期糖尿病视网膜病变。

10 结语与展望

绞股蓝皂苷作为绞股蓝的主要活性成分, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞自噬、阻滞肿瘤细胞周期、影响肿瘤细胞侵袭和转移等发挥抗肿瘤作用; 可通过调控 NF-κB/iNOS/TLR4/BDNF、NF-κB/STAT、GR-BDNF-TrkB 等信号通路发挥神经保护作用; 可通过增强 FOXO1 介导的自噬通量、调节线粒体功能、调控 PI3K/Akt 信号通路发挥抗动脉粥样硬化作用; 可通过靶向激活 FXR, 调控 Nrf2/NF-κB、TGF-β 等信号通路, 增强 Cyp7a1、Cyp7b1、Cyp8b1 基因表达来发挥肝脏保护作用; 可通过调控 ERK、TGF-β/Smad3 等信号通路, 减少 IGFBP7 和 IGF1R 之间的结合来发挥肾脏保护作用; 可通过调控 AMPK/Foxo1 通路抑制 miR-143-3p 表达、抑制 ROS 介导的 NLRP3 炎症小体激活来发挥心脏保护作用; 可通过调控 NF-κB/TNF-α、Akt/mTOR/c-Myc 信号通路来发挥肺保护作用; 可通过调控 NF-κB/TTTY15/miR-335-5p、BMP/Smad 信号通路来治疗骨关节炎和骨质疏松等常见骨病; 可通过调控 TLR4/NF-κB、TGFβ1/Smad2/Smad4 等信号通路、调节 Müller 细胞凋亡和自噬来治疗视网膜疾病。

有关绞股蓝皂苷的药理作用已经有较为深入的研究, 可通过多靶点、多通路、多途径来发挥药效活性。但仍存在一定的局限性, 相关药效机制仍并不完善, 部分研究尚停留在药效探索或单一信号通路、靶点, 未能从整体角度来探讨其发挥药效的相关信号通路与具体靶点之间的相互联系。例如, 绞股蓝皂苷能够参与调控 NF-κB 信号通路来发挥抗肿瘤、肝保护、肺保护、治疗骨关节炎以及视网膜病的作用; Akt 信号通路与肿瘤、抑郁症、动脉粥样硬化、心肌 I/R 损伤、骨质疏松等多种疾病之间有密切联系; MAPK 信号通路与绞股蓝皂苷发挥抗肿瘤、神经保护、治疗骨质疏松等作用均紧密相关。后续工作应在验证绞股蓝皂苷治疗单一疾病方面的具体通路与靶点的基础上, 进一步分析各药效活性与具体信号通路及相关靶点之间的联系, 利用分子对接、网络药理学等相关技术全面深入分析绞股蓝皂苷的各靶点与信号通路之间的关系, 明确阐明其药效机制。

绞股蓝皂苷作为绞股蓝的主要活性成分，具有广泛的药理活性，在治疗癌症、帕金森病、动脉粥样硬化等复杂疾病方面具有广阔的应用前景，是一类具有重大研发价值的先导化合物。但在目前有关研究仍有一定局限性，如其单体成分的活性以及作用机制仍需要继续验证；相关毒性实验研究较少；缺乏临床相关的药效评价等。今后，应重点从以下4点入手，①继续深入挖掘绞股蓝皂苷的具体活性成分和药效机制；②开展绞股蓝皂苷毒性方面的探索，建立安全性评价体系；③绞股蓝皂苷的体内药动学研究尚未有明确的结论，仍需要深入考察；④重点开展有关绞股蓝皂苷的临床药效评价。

参考文献：

- [1] 杨 册, 翟新房, 段 宇, 等. 绞股蓝中皂苷类与黄酮类化合物的分离与鉴定 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 401-406.
- [2] 袁志鹰, 谢梦洲, 黄惠勇. 绞股蓝植物资源、化学成分及药理研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(7): 190-197.
- [3] 耿亚楠, 赵 名, 范 明, 等. 绞股蓝皂苷对神经系统疾病的保护效应及作用机理的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 765-768.
- [4] 白 宏, 王 亚, 葛维娟, 等. 绞股蓝皂苷的抗癌作用机制研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(4): 564-567.
- [5] 沈子琳, 王振波, 侯会芳, 等. 绞股蓝的化学成分和药理作用及应用研究新进展 [J]. 人参研究, 2020, 32(5): 59-64.
- [6] Zu M L, Piao X L, Gao J M, et al. Monomer gypenoside LJ from *Gynostemma pentaphyllum* inhibits cell proliferation and upregulates expression of miR-128-3p in melanoma cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(5): e22460.
- [7] Ma J X, Hu X P, Liao C H, et al. Gypenoside L inhibits proliferation of liver and esophageal cancer cells by inducing senescence [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1054.
- [8] Liu H, Li X M, Xie J B, et al. Gypenoside L and gypenoside LI inhibit proliferation in renal cell carcinoma via regulation of the MAPK and arachidonic acid metabolism pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 820639.
- [9] Lu K W, Chen J C, Lai T Y, et al. Gypenosides suppress growth of human oral cancer SAS cells *in vitro* and in a murine xenograft model: the role of apoptosis mediated by caspase-dependent and caspase-independent pathways [J]. *Integr Cancer Ther*, 2012, 11(2): 129-140.
- [10] Li X M, Liu H, Lv C C, et al. Gypenoside-induced apoptosis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in bladder cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9304552.
- [11] Liu H, Li X M, Duan Y, et al. Mechanism of gypenosides of *Gynostemma pentaphyllum* inducing apoptosis of renal cell carcinoma by PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113907.
- [12] Liao C H, Zheng K, Li Y, et al. Gypenoside L inhibits autophagic flux and induces cell death in human esophageal cancer cells through endoplasm reticulum stress-mediated Ca^{2+} release [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47387-47402.
- [13] Zu M L, Duan Y, Xie J B, et al. Gypenoside LI arrests the cell cycle of breast cancer in G0/G1 phase by down-regulating E2F1 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 114017.
- [14] 谭先胜, 李锴男, 苗亚军. 绞股蓝皂苷通过上调 sTim-3/Tim-3比率抑制非小细胞肺癌细胞免疫逃逸因子的表达 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(6): 520-527.
- [15] Wang X S, Yang L, Yang L, et al. Gypenoside IX suppresses p38 MAPK/Akt/NF κ B signaling pathway activation and inflammatory responses in astrocytes stimulated by proinflammatory mediators [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 2137-2150.
- [16] Lee B, Shim I, Lee H. Gypenosides attenuate lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 4183670.
- [17] Wang F, Dang Y L, Wang J, et al. Gypenosides attenuate lipopolysaccharide-induced optic neuritis in rats [J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(4): 340-346.
- [18] Geng Y N, Yang J L, Cheng X, et al. A bioactive gypenoside (GP-14) alleviates neuroinflammation and blood brain barrier (BBB) disruption by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in a mouse high-altitude cerebral edema (HACE) model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108675.
- [19] Shin K S, Zhao T T, Choi H S, et al. Effects of gypenosides on anxiety disorders in MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2014, 1567: 57-65.
- [20] Wang P, Niu L, Guo X D, et al. Gypenosides protects dopaminergic neurons in primary culture against MPP $^{+}$ -induced oxidative injury [J]. *Brain Res Bull*, 2010, 83(5): 266-271.
- [21] Yi L T, Mu R H, Dong S Q, et al. miR-124 antagonizes the antidepressant-like effects of standardized gypenosides in mice [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(4): 458-468.
- [22] Dong S Q, Zhang Q P, Zhu J X, et al. Gypenosides reverses depressive behavior via inhibiting hippocampal neuroinflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1153-1160.
- [23] Cao L H, Zhao Y Y, Bai M, et al. Mechanistic studies of gypenosides in microglial state transition and its implications in depression-like behaviors: Role of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 838261.
- [24] Hui B, Hou X W, Liu R H, et al. Gypenoside inhibits ox-LDL uptake and foam cell formation through enhancing Sirt1-FOXO1 mediated autophagy flux restoration [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118721.
- [25] 汪满意, 王道成, 马小东, 等. 通心痹合剂对动脉粥样硬化家兔血管内皮损伤及炎症反应的影响及其作用机制 [J]. 世界中医药, 2023, 18(17): 2445-2451.
- [26] Yang K, Zhang H J, Luo Y, et al. Gypenoside XVII prevents atherosclerosis by attenuating endothelial apoptosis and oxidative stress: Insight into the ER α -mediated PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 77.
- [27] Song N, Jia L Q, Cao H M, et al. Gypenoside inhibits endothelial cell apoptosis in atherosclerosis by modulating

- mitochondria through PI3K/Akt/Bad pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2819658.
- [28] 宋 囤, 曹慧敏, 陈 丝, 等. 绞股蓝皂苷调控长链非编码RNA TUG1/miR-26a 干扰线粒体凋亡对 ApoE^{-/-} AS 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7): 1178-1185.
- [29] 万俊阳, 宋 囤, 张明香, 等. 绞股蓝皂苷调控铁死亡途径对 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制研究 [J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2022, 24(3): 1158-1165.
- [30] Lu Y L, Du Y M, Qin L, et al. Gypenosides altered hepatic bile acids homeostasis in mice treated with high fat diet [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8098059.
- [31] Shen S H, Wang K G, Zhi Y H, et al. Gypenosides improves nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet induced through regulating LPS/TLR4 signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(22): 3042-3053.
- [32] Huang X Q, Chen W F, Yan C S, et al. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109258.
- [33] 刘嘉平, 王 博, 张晓伟, 等. 绞股蓝皂苷饮食干预小鼠肥胖及肠道菌群研究 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(7): 88-96.
- [34] Li H S, Xi Y F, Xin X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17: 34.
- [35] Li H S, Xi Y F, Liu H L, et al. Gypenosides ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis via farnesoid X receptor activation [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 914079.
- [36] Chen J M, Li X W, Hu Y H, et al. Gypenosides ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by inhibiting the differentiation of hepatic progenitor cells into myofibroblasts [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(5): 1061-1074.
- [37] 南 瑛, 张 薇, 常晋瑞, 等. 绞股蓝皂苷通过 Nrf2/NF-κB 信号通路发挥抗小鼠急性酒精性肝损伤作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 40-45.
- [38] Zhuang Q, Cheng J N, Xia J, et al. Gypenosides prevent and dissolve cholesterol gallstones by modulating the homeostasis of cholesterol and bile acids [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 818144.
- [39] Yang Q, Zang H M, Xing T, et al. Gypenoside XLIX protects against acute kidney injury by suppressing IGFBP7/IGF1R-mediated programmed cell death and inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153541.
- [40] Liu Q X, Chen X H, Kan M, et al. Gypenoside XLIX loaded nanoparticles targeting therapy for renal fibrosis and its mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174501.
- [41] Yu H J, Zhang H S, Zhao W H, et al. Gypenoside protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting cardiomyocytes apoptosis via inhibition of CHOP pathway and activation of PI3K/Akt pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 123-136.
- [42] Liu W X, Deng X T, Su Y M, et al. Effect of gypenosides on myocardial ischemia-reperfusion injury and its mechanism [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2021, 42(1): 22-27.
- [43] Chang L P, Shi R, Wang X J, et al. Gypenoside A protects ischemia/reperfusion injuries by suppressing miR-143-3p level via the activation of AMPK/Foxo1 pathway [J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 432-440.
- [44] Zhang H L, Chen X, Zong B B, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [45] Tu Q, Zhu Y B, Yuan Y, et al. Gypenosides inhibit inflammatory response and apoptosis of endothelial and epithelial cells in LPS-induced ALI: a study based on bioinformatic analysis and *in vivo/in vitro* experiments [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 289-303.
- [46] Liu S Q, Yang Q Q, Dong B B, et al. Gypenosides attenuate pulmonary fibrosis by inhibiting the Akt/mTOR/c-Myc pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 806312.
- [47] 董亚炜, 李述文, 贾 雁, 等. 《中国骨关节炎诊疗指南 (2021 版)》中医药相关内容解读 [J]. 世界中医药, 2023, 18(16): 2377-2381.
- [48] Wan Z H, Zhao Q. Gypenoside inhibits interleukin-1β-induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(9): 21926.
- [49] 牛帅帅, 孙卓伟, 王承群. 绞股蓝皂苷 A 调控 lncRNA TTY15/miR-335-5p 通路对骨关节炎软骨细胞损伤的影响及机制 [J]. 河北医药, 2022, 44(7): 981-985.
- [50] Han J K, Gao W, Su D Y, et al. Gypenoside inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by regulating NF-κB, Akt, and MAPK signaling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7310-7318.
- [51] 林燕平, 黄佳纯, 陈桐莹, 等. 绞股蓝皂苷减轻 H2O2 诱导大鼠成骨细胞氧化应激损伤的机制 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3649-3653.
- [52] Kim Y H, Jung J I, Jeon Y E, et al. *Gynostemma pentaphyllum* extract and gypenoside L enhance skeletal muscle differentiation and mitochondrial metabolism by activating the PGC-1α pathway in C2C12 myotubes [J]. *Nutr Res Pract*, 2022, 16(1): 14-32.
- [53] Alhasani R H, Zhou X Z, Biswas L, et al. Gypenosides attenuate retinal degeneration in a zebrafish retinitis pigmentosa model [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 201: 108291.
- [54] Li H Y, Ma C, Liu W, et al. Gypenosides protect orbital fibroblasts in graves ophthalmopathy via anti-inflammation and anti-fibrosis effects [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(5): 64.
- [55] Luo Y, Dong X, Lu S, et al. Gypenoside XVII alleviates early diabetic retinopathy by regulating Müller cell apoptosis and autophagy in db/db mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173893.