

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200319.1556.019.html>(2020-03-20)

## 薯蓣皂苷抗癌机制的研究进展\*

王胜超 综述, 吴 敏, 黄尤光<sup>△</sup> 审校

(昆明医科大学第三附属医院肿瘤研究所/云南省肿瘤医院肿瘤研究所 650100)

**[摘要]** 薯蓣皂苷是一种甾体皂苷类化合物,它可从某些薯蓣科植物的根茎中被提取出来。药理学研究发现,它具有改善心血管功能、护肝、调节机体免疫能力、抗血小板聚集、降血脂等多种药理作用。近年来的研究表明,薯蓣皂苷还具有很好的抗肿瘤作用,是一种抗癌新药,其可以通过多种途径介导肿瘤细胞凋亡,并在体内外已经得到试验证实。本文就近年来关于薯蓣皂苷的抗癌机制研究作一综述。

**[关键词]** 薯蓣皂苷;肿瘤;抗癌药物;药理作用分子作用机制

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3123-04

### Research progress on anticancer mechanism of dioscin

WANG Shengchao, WU Min, HUANG Youguang<sup>△</sup>

(Cancer Research Institute, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/  
Cancer Institute of Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650100, China)

**[Abstract]** Dioscin is a natural steroidal saponin compound which can be extracted from the rhizomes of some dioscoreaceae plants. Pharmacological study showed that it could improve cardiovascular function, protect the liver, regulate the body's immunity, and anti-platelet aggregation, lower blood lipids and other pharmacological effects. Recent studies have shown that dioscin has a good anti-tumor effect and is a new anticancer drug with great potential. It can cause tumor cell apoptosis through various pathways, which has been confirmed by a large number of experiments in vivo and in vitro. This article reviews the anticancer mechanism of dioscin studied in recent years.

**[Key words]** dioscin; tumor; antineoplastic agents; molecular mechanisms of pharmacological action

薯蓣皂苷(dioscin)在百合科、石竹科、薯蓣科和蔷薇科等植物中广泛存在,是一种天然甾体皂苷类化合物,其在薯蓣科植物的根茎中含量高,我国生产提纯薯蓣皂苷的原材料是一种叫盾叶薯蓣的薯蓣科植物。中医认为,薯蓣归脾、肺、肾经,具有祛痰、消食利水、舒筋活血、截疟等功效,有着改善心血管功能、护肝、调节机体免疫力、抗血小板聚集、降血脂等多种药理作用<sup>[1-2]</sup>。薯蓣皂苷抗癌作用的发现最开始来自对云南白药的研究逐步被人们发现<sup>[3-4]</sup>。相关文献报道,其抗癌作用可能与调控细胞增殖,死亡受体途径、线粒体凋亡途径等其他可能介导细胞凋亡的途径或通路密切相关。本文就近年来关于薯蓣皂苷抗癌作用的机制研究作一简要综述。

#### 1 薯蓣皂苷对肿瘤细胞增殖的调控

细胞周期是细胞增殖过程中的关键环节,如果细胞周期发生了紊乱或者阻滞,细胞的生长状态就会受到抑制,目前有大量研究表明,细胞周期失调对于肿

瘤细胞的增殖有重大的影响。ZHANG 等<sup>[4]</sup>在对肝癌细胞的研究中发现,薯蓣皂苷对肝癌细胞 HepG2 的增殖有较强的抑制作用,用半数抑制浓度的薯蓣皂苷处理细胞后的流式细胞术检测结果表明,其细胞周期被阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期。在对肺癌的研究中发现<sup>[5]</sup>,薯蓣皂苷处理 3 种肺癌细胞系 A549、NCI-H446 及 NCT-H460 后,细胞的增殖明显受抑制,其细胞周期被阻滞在 S 期,并且导致 DNA 的破坏从而诱导细胞凋亡。在人胃癌细胞中,使用薯蓣皂苷处理后的胃癌细胞,其细胞周期被阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期,细胞周期相关蛋白如细胞周期蛋白 B1 和周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinases1, CDK1)表达下调,细胞色素 C(Cytochrome C, CytC)和 Caspase-3 表达上调,从而介导胃癌细胞发生凋亡<sup>[6]</sup>。

#### 2 薯蓣皂苷对细胞凋亡的调控

##### 2.1 参与死亡受体途径

死亡受体途径是研究较多的经典细胞凋亡途径

\* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660417)。  
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: huangyouguang2008@126.com。

作者简介:王胜超(1992—),在读硕士,主要从事肿瘤分子标记物的

之一,它参与了绝大多数细胞的凋亡。死亡受体途径中,Fas 与其配体 FasL 的结合,进而使 Fas 激活,激活后的 Fas 通过其死亡域(death domain,DD)聚集成簇,随后募集接头蛋白 Fas 相关死亡结构域(FADD),进而形成死亡诱导信号复合体(death inducing signalling complex,DISC),从而使 Caspase-8 活化,级联激活下游凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7,介导细胞凋亡<sup>[7]</sup>。研究表明,薯蓣皂苷作用于人胃癌细胞时,会使 Fas 及其配体 FasL、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子受体-1、肿瘤坏死因子受体相关因子 1 和 FADD 表达上调,从而介导胃癌细胞的凋亡,并且这种细胞凋亡的程度存在量效关系<sup>[8]</sup>,该研究结果提示,薯蓣皂苷作用于胃癌细胞时,可通过死亡受体途径介导细胞凋亡。有研究表明,在急性髓系白血病中,薯蓣皂苷可通过 tBid 和 Bak 形成协同作用,通过上调死亡配体和死亡受体,以及线粒体凋亡途径的联合激活来发挥其抗白血病作用<sup>[9]</sup>。

## 2.2 参与线粒体凋亡途径

线粒体凋亡途径是另外一种研究较多的经典细胞凋亡途径。在凋亡过程中,线粒体膜完整性的破坏及线粒体膜电位下降被认为是细胞死亡的早期事件<sup>[10]</sup>。线粒体凋亡途径受 Bcl-2 家族成员的调控,其核心是线粒体胞质中的 CytC 释放至细胞质中<sup>[11]</sup>。CytC 与细胞质中的凋亡蛋白酶活化因子 1(apoptosis protease activating factor 1,Apaf-1) 结合形成凋亡小体,进而激活 Caspase-9,继而引发 Caspase 级联反应,介导细胞凋亡<sup>[12]</sup>。研究表明,线粒体膜电位发生变化和活性氧(reactive oxygen species,ROS)的释放可导致 JNK、MAPK 和 p38 的磷酸化,最终结果是导致上游的 Caspase 级联激活,进而引发细胞凋亡<sup>[13]</sup>。宋晓玲<sup>[14]</sup>在对胆囊癌的研究中发现,薯蓣皂苷可通过 PI3K/AKT 信号通路破坏线粒体膜的通透性及诱导 ROS 的释放,进而诱导细胞发生线粒体凋亡,介导胆囊癌细胞凋亡。ZHAO 等<sup>[15]</sup>的研究表明,用薯蓣皂苷处理人宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞后发现,薯蓣皂苷可显著抑制它们增殖,并通过 ROS 途径介导其 DNA 损伤;对其机制的研究发现,薯蓣皂苷可致使 CytC 释放到细胞质中,可显著上调 Bak、Bax、Bid、p53、Caspase-3、Caspase-9 蛋白水平,并下调 Bcl-2 和 Bcl-x1 蛋白水平,通过线粒体凋亡途径诱导 HeLa 和 SiHa 细胞凋亡。KIM 等<sup>[16]</sup>在对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的研究中发现,薯蓣皂苷以剂量依赖的方式抑制细胞生长,它可通过凋亡诱导因子(AIF) 促进 Caspase 非依赖性途径,以及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、cIAP1、cIAP2-1 和 Mcl-1 的表达。

## 2.3 介导细胞凋亡的信号通路

信号通路在调节细胞正常的生理活动中起着十分重要的作用,信号通路的异常往往会导致细胞稳态的紊乱,引起细胞非正常的生理活动。湛海燕等<sup>[17]</sup>在对耐三苯氧胺乳腺癌细胞的研究中发现,薯蓣皂苷明显抑制耐三苯氧胺乳腺癌细胞的增殖,Western blot 结果显示,细胞自噬相关蛋白 LC3、Beclin-1 表达较未经任何处理的三苯氧胺乳腺癌细胞升高,且可通过 MAPK 通路的激活介导耐三苯氧胺乳腺癌细胞的凋亡。在对卵巢癌细胞 SKOV3 的研究中发现<sup>[18]</sup>,薯蓣皂苷可显著抑制 SKOV3 细胞的增殖,进一步研究发现,与未经任何处理比较,薯蓣皂苷处理的 SKOV3 细胞中 p-p38/p38 和 p-JNK1/2/JNK1/2 的比值显著升高,这一结果表明,薯蓣皂苷可通过 JNK/p38 MAPK 信号通路介导 SKOV3 细胞的凋亡。LIU 等<sup>[19]</sup>的研究发现,将薯蓣皂苷以时间和剂量依赖的方式处理骨肉瘤细胞,骨肉瘤细胞的增殖明显受到抑制,这种抑制作用可能是通过抑制 Akt/GSK3/ $\beta$ -catenin 途径来实现的,且进一步研究表明, $\beta$ -catenin 可能作为临床上骨肉瘤患者潜在的治疗靶点和重要的预后指标。MAO 等<sup>[20]</sup>研究发现,用薯蓣皂苷处理肝癌细胞后,其细胞增殖明显受到抑制,其原因可能是通过调节 TIGAR 介导的 p53、Akt/mTOR 和 CDK5/ATM 途径来促进细胞凋亡,进一步研究发现,其凋亡还与细胞自噬和 DNA 损伤有关。

## 3 薯蓣皂苷对上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition,EMT)的调控

EMT 是指上皮细胞失去细胞极性及基底膜连接等上皮样特性,从而获得高迁移、侵袭及降解细胞外基质能力等间质样特性的过程,是肿瘤侵袭转移的关键起始步骤<sup>[21]</sup>。方瑞等<sup>[22]</sup>研究表明,使用薯蓣皂苷处理三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231、BT549 后,细胞间质样标志物波形蛋白(vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)的表达明显下调,并促进上皮样标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,EMT 关键转录因子 Snail 的表达也受到抑制,进一步研究表明,这种抑制作用可能是通过上调 p38/MAPK 磷酸化水平并促进转录因子 FOXO3a 的表达来实现的,而干扰 FOXO3a 的表达可以得到相反的结论。CHEN 等<sup>[23]</sup>研究发现,在肝癌细胞 HepG2 中,薯蓣皂苷处理后 E-Cadherin 和间隙连接蛋白的表达增加,而间充质标志物表达减少,包括 N-Cadherin, Vimentin, Snail 和 Slug。在肺癌细胞 H1299 中的研究发现,在使用薯蓣皂苷处理后 H1299 细胞中的 PI3K、AKT 的表达明显下调<sup>[24]</sup>,磷酸化 AKT 的表达也明显下调,推测薯蓣皂苷可能通过抑制 PI3K、AKT 的表达及其磷酸化,从而抑制 H1299 细胞的 EMT。

#### 4 薯蓣皂苷对肿瘤耐药性的逆转作用

目前,由于化疗及靶向药物的使用,肿瘤耐药性成为了一个亟待解决的问题。已有研究发现,薯蓣皂苷对多药耐药性(multiple drug resistance,MDR)也有一定的逆转作用。SUN 等<sup>[25]</sup>的研究揭示了一种可能性,该研究在利用抗阿霉素人肝癌细胞株进行研究时发现,薯蓣皂苷能够降低其抗性,并显著下调 P-糖蛋白的表达,使用流式细胞仪分析后可以观测到细胞内阿霉素水平增加,其逆转耐药的核心关键在于 MDR1 基因,薯蓣皂苷能够显著抑制 MDR1 mRNA 和蛋白质的表达,并且可降低核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 MDR1 启动子的活性。该研究为薯蓣皂苷成为化疗辅助剂提供了理论基础。

#### 5 薯蓣皂苷的其他作用

除上述以外,薯蓣皂苷还有一些其他方面的作用。SONG 等<sup>[26]</sup>研究表明,薯蓣皂苷可通过抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡对阿霉素诱导的肝损伤表现出保护作用。WU 等<sup>[27]</sup>研究表明,在 C57BL/6 小鼠气管内注射博来霉素诱发小鼠出现急性肺损伤,随后建立对照组和薯蓣皂苷处理组,结果表明,薯蓣皂苷可显著抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、COX-2 和 HMGB1 的表达水平,并上调 IL-10 水平,这一结果显示,薯蓣皂苷可减轻博来霉素诱导的急性肺损伤。YANG 等<sup>[28]</sup>研究发现,薯蓣皂苷可通过 PGC-1 $\alpha$ /ER $\alpha$  途径抑制氧化应激、炎症和凋亡来减轻绝经后动脉粥样硬化,并且该研究还证实了薯蓣皂苷有调节脂质代谢平衡的作用。另有其他研究表明,薯蓣皂苷还具有降尿酸<sup>[29]</sup>、抗菌<sup>[30]</sup>、抗骨质疏松<sup>[31]</sup>等作用。

#### 6 薯蓣皂苷元的作用

薯蓣皂苷元(diosgenin)是薯蓣皂苷的水解产物,因其毒副作用较小,故近些年来应用较薯蓣皂苷更为广泛<sup>[32]</sup>。薯蓣皂苷元具有和薯蓣皂苷相似的药理学作用。研究表明<sup>[33]</sup>,薯蓣皂苷元可通过影响细胞周期和导致 DNA 损伤从而介导肝癌细胞 HepG2 凋亡。另有研究发现<sup>[34]</sup>,薯蓣皂苷元可通过 AMPK 和 LXR 信号通路阻止非酒精性脂肪性肝病发展,其可以成为治疗非酒精性脂肪性肝病的潜在药物。其作用机制远远不止这些,目前的研究表明薯蓣皂苷元还具有诱导细胞分化<sup>[35]</sup>、逆转侵袭和转移<sup>[36]</sup>、药物增敏及逆转耐药性<sup>[37]</sup>、诱导细胞自噬<sup>[38]</sup>等作用。

#### 7 结 语

综上所述,薯蓣皂苷可通过调节细胞周期、调控细胞凋亡、介导肿瘤细胞 EMT 改变及逆转肿瘤细胞耐药性来抑制肿瘤细胞的增殖及增加细胞对药物的敏感性,其诱导的细胞自噬机制<sup>[39]</sup>也在其他实验中所研究。总而言之,薯蓣皂苷可通过多种机制来发挥

其抑癌作用。薯蓣皂苷取材广泛、易得,药理学机制广泛,有着良好的应用前景。但是,由于对其认识的局限性,对于薯蓣皂苷的研究还较为浅显,深入研究迫在眉睫。目前对于薯蓣皂苷的应用多局限于如盾叶冠心宁片、维奥新等心血管方面用药,其他方面的临床应用尚处于一个探索时期。但是,随着对薯蓣皂苷抗癌机制研究的不断深入,新的抗癌药物的研发也将令人充满期待。

#### 参考文献

- [1] 陈亚琴,曹拥军.薯蓣皂苷的现代药理学研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(23):2613-2617.
- [2] XU T T,ZHENG L L,XU L N,et al. Protective effects of dioscin against alcohol-induced liver injury[J]. Arch Toxicol,2013,88(3):739-753.
- [3] 张紫薇,李滢,曹鹏,等.薯蓣皂苷的抗癌机制研究进展[J].食品科学,2017,38(1):297-302.
- [4] ZHANG Y S,MA Y L,THAKUR K,et al. Molecular mechanism and inhibitory targets of dioscin in HepG2 cells[J]. Food Chem Toxicol,2018,120:143-154.
- [5] 卫永丽.薯蓣皂苷体外抗肺癌作用及分子机制的初步研究[D].大连:大连医科大学,2013.
- [6] GAO L L,LI F R,JIAO P,et al. Paris chinensis dioscin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. World J Gastroenterol,2011,17(39):4389-4395.
- [7] 郭天舒,徐玲,刘云鹏.泛素连接酶 cbl 家族蛋白调控死亡受体信号通路的研究进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(21):3523-3527.
- [8] HU M,XU L,YIN L,et al. Cytotoxicity of dioscin in human gastric carcinoma cells through death receptor and mitochondrial pathways[J]. J Appl Toxicol,2013,33(8):712-722.
- [9] CHAN S H,LIANG P H,GUH J H. An integrated approach to elucidate signaling pathways of dioscin-induced apoptosis,energy metabolism and differentiation in acute myeloid leukemia [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2018,391(6):587-602.
- [10] GUM S I,RAHMAN M K,WON J S,et al. A distinctive pattern of beauveria bassiana-bio-

- transformed ginsenoside products triggers mitochondria/fasI-mediated apoptosis in colon cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1): 136-143.
- [11] 邹宝安,高胜兰,刘刚. 线粒体凋亡途径在肺纤维化中的作用及机制研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(4): 721-725.
- [12] SHAKERI R, KHEIROLLAHI A, DAVOODI J. Apaf-1: regulation and function in cell death[J]. *Biochimie*, 2017, 135: 111-125.
- [13] ZHANG X K, JIANG J W, CHEN Z W, et al. Silibinin inhibited autophagy and mitochondrial apoptosis in pancreatic carcinoma by activating JNK/SAPK signaling[J]. *Pathology Research and Practice*, 2019, 215(9): 152530.
- [14] 宋晓玲. 薯蓣皂苷对胆囊癌增殖凋亡的作用及机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [15] ZHAO X W, TAO X F, XU L N, et al. Dioscin induces apoptosis in human cervical carcinoma HeLa and siHa cells through ROS-Mediated DNA damage and the mitochondrial signaling pathway[J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 730.
- [16] KIM E A, JANG J H, LEE Y H, et al. Dioscin induces caspase-in-dependent apoptosis through activation of apoptosis-inducing factor in breast cancer cells[J]. *Apoptosis*, 2014, 19(7): 1165-1175.
- [17] 湛海燕,丁晓庆. 薯蓣皂苷对耐三苯氧胺乳腺癌细胞生长的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(29): 3570-3575.
- [18] 朱利红,段树鹏,秦海霞,等. 原薯蓣皂调控 JNK/P38 MAPK 信号通路对卵巢癌 SKOV3 细胞系增殖、凋亡及迁移侵袭的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(14): 1728-1734.
- [19] LIU W, ZHAO Z, WANG Y, et al. Dioscin inhibits stem-cell-like properties and tumor growth of osteosarcoma through Akt/GSK3/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 343.
- [20] MAO Z, HAN X, CHEN D, 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.
- [21] 张彦璐,陈影,应国清. 上皮间质转化在肿瘤侵袭转移中的研究进展[J]. *浙江化工*, 2019, 50(7): 11-15.
- [22] 方瑞,赵晶晶,盛飞凤,等. 薯蓣皂苷激活 p38MAPK/FOXO3a 信号抑制三阴性乳腺癌细胞上皮-间质转化及侵袭[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(5): 64-647.
- [23] CHEN B, ZHOU S, ZHAN Y, 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.
- [24] 茆文莉,周芷晴,王小兰,等. 薯蓣皂苷通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制人肺腺癌细胞 H1299 上皮间质转化[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(1): 39-46.
- [25] SUN B T, ZHENG L H, BAO Y L, et al. Reversal effect of dioscin on multidrug resistance in human hepatoma Hep G2/adriamycin cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 654(2): 129-134.
- [26] SONG S, CHU L, LIANG H, 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.
- [27] WU Z L, WANG J. Dioscin attenuates Bleomycin-Induced acute lung injury via inhibiting the inflammatory response in mice[J]. *Exp Lung Res*, 2019, 45(8): 236-244.
- [28] YANG Q, WANG C, JIN Y, et al. Dioscin prevents postmenopausal atherosclerosis in ovariectomized LDLR $^{-/-}$  mice through a PGC-1 $\alpha$ /ER $\alpha$  pathway leading to promotion of autophagy and inhibition of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104414.
- [29] ZHANG Y, JIN L, LIU J, et al. Effect and mechanism of dioscin from *Dioscorea spongiosa* on uric acid excretion in animal model of hyperuricemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214: 29-36.
- [30] YANG L F, LIU X, ZHONG L L, et al. Dioscin inhibits virulence factors of candida albicans[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4651726.
- [31] TAO X, QI Y, XU L, et al. Dioscin reduces ovariectomy-induced bone loss (下转第 3131 页)

- IL-37 水平变化[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(4):442-446.
- [22] DENG L, ZENG Q, WANG M, et al. Suppression of NF-kappaB activity: a viral immune evasion mechanism[J]. *Viruses*, 2018, 10(8):409.
- [23] FULCHER J A, KOUKOS G, KOUTSIUM-PA M, et al. Unique microRNA expression in the colonic mucosa during chronic HIV-1 infection[J]. *Aids*, 2017, 31(14):1925-1934.
- [24] HOJEN J F, RASMUSSEN T A, ANDERSEN K L, et al. Interleukin-37 expression is increased in chronic HIV-1-infected individuals and is associated with inflammation and the size of the total viral reservoir[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1):337-345.
- [25] CHATTERGOON M A, SANGAL N, COX A. IL-37 inhibits HIV-1 replication in human T-cells[J]. *Cytokine*, 2015, 76(1):108.
- [26] SAMARANI S, ABULKHIR A, AMRE D, et al. The anti-inflammatory IL-37/SIGIRR axis is functionally compromised in HIV infection [J]. *Aids*, 2019, 33(11):1693-1703.
- [27] AMPOMAH P B, KONG W T, ZHARKOVA O, et al. Annexins in influenza virus replication and pathogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1282.
- [28] ZHOU F, ZHU C L, NIU Z L, et al. Influenza A virus inhibits influenza virus replication by inducing IL-37[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1):e22638.
- [29] DAVIS C J, ZIELINSKI M R, DUNBRASKY D, et al. Interleukin 37 expression in mice alters sleep responses to inflammatory agents and influenza virus infection [J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2017, 3:1-9.
- [30] AN B, LIU X, LI G, et al. Interleukin-37 ameliorates coxsackievirus B3-induced viral myocarditis by modulating the Th17/regulatory T cell immune response[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(5):305-313.

(收稿日期:2020-03-21 修回日期:2020-05-01)

(上接第 3126 页)

- by enhancing osteoblastogenesis and inhibiting osteoclastogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 108:90-101.
- [32] 王弥, 李卫, 郭亚春, 等. 薯蓣皂苷元抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 承德医学院学报, 2017, 6(34):511-513.
- [33] CRUZ M S, NAVONI J A, DA COSTA XAVIER L A, et al. Diosgenin induces genotoxic and mutagenic effects on HepG2 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120:98-103.
- [34] CHENG S, LIANG S, LIU Q, et al. Diosgenin prevents high-fat diet-induced rat non-alcoholic fatty liver disease through the AMPK and LXR signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2):1089-1095.
- [35] LIU W, ZHU M, YU Z, et al. Therapeutic effects of diosgenin in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313:152-160.
- [36] HUANG H, NIE C, QIN X, et al. Diosgenin inhibits the epithelial-mesenchymal transition initiation in osteosarcoma cells via the p38MAPK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4):4278-4287.
- [37] LI C, DAI J, ZHENG D, et al. An efficient pro-drug-based nanoscale delivery platform constructed by water soluble eight-arm-polyethylene glycol-diosgenin conjugate[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98:153-160.
- [38] CHEN X B, WANG Z L, YANG Q Y, et al. Diosgenin glucoside protects against spinal cord injury by regulating autophagy and alleviating apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2274.
- [39] YANG Q, WANG C, JIN Y, et al. Disocin prevents postmenopausal atherosclerosis in ovariectomized LDLR<sup>-/-</sup> mice through a PGC-1 $\alpha$ /ER $\alpha$  pathway leading to promotion of autophagy and inhibition of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104414.

(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-05-22)