

综述文章

山药化学成分及其生物活性研究进展

葛梦焕^{1,2}, 阮元¹, 刘淼^{1,*}, 王丽¹, 文春南¹, 麻兵继^{1,*}¹农学院中药材系, 河南农业大学, 郑州市 450046, 河南省, 中国²药学系, 南阳医学高等专科学校, 南阳市 473061, 河南省, 中国

* 通讯作者: 刘淼, liumiao476600@163.com; 麻兵继, mbj123@sina.com

摘要: 山药为著名的药食同源植物, 含有多糖、甙类、二苯庚烷、甾体、木脂素和萜类等化学成分, 具有显著的抗氧化、增强免疫和降血糖等多种生物活性。本文综述了近年来山药的化学成分及其生物活性研究进展, 为进一步促进山药的开发利用提供参考依据。

关键词: 山药; 化学成分; 生物活性; 研究进展

1. 引言

山药 (*Dioscorea opposita* Thunb.) 为薯蓣科薯蓣属多年生缠绕性藤本^[1]。山药始载于《神农本草经》, 列为上品, 味甘, 性平, 具有补中益气, 滋阴健脾^[2]等功效, 是我国最早的药食同源植物之一, 不论是在食品领域还是医疗保健领域都有广泛应用。山药的栽培起源于中国, 最早可追溯至唐末五代时期韩鄂所著《四时纂要》^[3], 目前, 在河南、山东、河北、安徽、山西、四川、等地均有种植^[4]。其中, 以产于河南省焦作市温县、武陟等沿沁河一带 (古怀庆府) 质量最佳, 称怀山药^[5], 位列四大怀药之首, 有“怀参”之美誉^[6]。

山药不仅含有丰富的淀粉、蛋白质、氨基酸等营养物质和 Fe、Zn、Cu、Ca 等多种矿物质, 还含有多糖、山药素、尿囊素、山药皂苷等多种化学成分, 具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤等多种药理作用^[7-9]。近年来, 国内外学者对山药的研究主要集中在多糖及其生物活性方面, 在小分子化合物及其生物活性的研究方面也有了一些新的进展。随着山药化学成分及其生物活性研究的不断深入, 山药中越来越多的活性物质及其生物学功能逐渐被揭示。本文通过查阅近年来相关文献, 对山药中的化学成分及其相关生物活性进行归纳整理, 以期对山药的进一步开发利用提供一定的参考依据。

2. 化学成分

2.1. 山药多糖

山药多糖是山药中主要的活性物质, 具有抗氧化、降血糖、提高免疫力等一系列保健作用和药理活性。提取山药多糖常用的方法有水浸提法、超声辅助法、超滤浓缩提取法、微波辅助法、酶法、酸水法、热水提取和高压水提法等, 但由于其结构和组成较为复杂, 结构尚不明确, 且提取方法不同, 多糖的单糖组成、糖醛酸含量及相对分子量也会有所差异^[10]。

Wang^[11]采用现代分析和生物大分子研究技术结合甲基化反应对山药多糖进行表征, 初步推测了 DOP1、DOP2 等纯化多糖的结构。体外模拟胃肠道消化研究发现, DOP1 在胃液中有较低程度的降解, 并伴有还原糖和游离单糖的产生; 在肠道消化时未被降解。DOP2 在胃消化过程中可能被低程度

降解, 还原糖含量变化无规律和伴随单糖的生成。通过角叉菜胶致大鼠足趾肿胀模型研究山药多糖的抗炎活性, 结果表明 DOP1 和 DOP2 对炎症渗出物具有抑制作用。Liu^[12]以怀山药为研究对象, 采用水提醇沉法、Sevage 法和透析法等分离和纯化得到山药多糖, 经 SDS-PAGE、Molish 反应及红外光谱法进行鉴定, 苯酚-硫酸法测定该怀山药多糖中多糖含量为 91.77%, 并通过进一步体内和体外的抗衰老实验发现怀山药多糖能明显增加小鼠脑、肾脏组织中 Klotho 基因的表达量进而起到抗衰老作用。Zhang^[6]以零余子为研究对象, 采用水浸法、碱浸法与酶浸法分别对零余子多糖进行提取, 并对纯化后的多糖片段进行结构表征, 获得了一个中性多糖 DBP1 和一个酸性多糖 DBP2, 碳水化合物含量分别为 724.73 mg/g 和 777.24 mg/g, 分子量 (Mw) 分别为 21.9 KDa、109.79 KDa。DBP1 的单糖组成中包含 9 个单糖, 主要由主链上的 1,4-Galp 键与一些可能位于主链或者侧链中的 1,3-Glcp, 1,6-Glcp 和 1,6-Galp 键组成。

2.2. 芪类化合物

芪类成分是一类以 1,2-二苯乙烯为骨架结构的天然酚类化合物, 具有结构和活性多样性。Zheng 等^[13]从山药中分离得到两个新化合物, 分别鉴定为 dioscosposides A (1) 和 B (2)。Sautour 等^[14]从山药根茎中分离得到 1 个新化合物, 鉴定为 3,4,6-trihydroxyphenanthrene-3-O- β -D-glucopyranoside (3)。Yang 等^[15]从山药氯仿可溶性部位分离得到 10 个二苯乙烯型化合物和 3 个菲类化合物, 其中 3,5-dihydroxy-4-methoxybibenzyl (4)、3,3',5-trihydroxy-2'-methoxybibenzyl (5)、10,11-dihydrodibenz[b,f]oxepin-2,4-diol (6) 和 10,11-dihydro-4-methoxy-dibenz[b,f]oxepin-2-ol (7) 为新化合物, batatasin III (8)、batatasin IV (9)、tristin (10)、2',3,5-trihydroxybibenzyl (11)、2',4-dihydroxy-3,5-dimethoxybibenzyl (12)、3,4-dimethoxy-2'-hydroxybibenzyl (13)、3,5-dimethoxy-2,7-phenanthrenediol (14)、hircinol (15) 和 9,10-dihydro-7-methoxy-2,5-phenanthrenediol (16) 均为已知化合物。另外, Ma 等^[16]从山药地上部分分离得到 1 个新化合物, 鉴定为 6,7-dihydroxy-2-methoxy-1,4-phenanthredione (17)。Liu^[17]从山药地上部分分离鉴定了 5 个菲类成分, 分别为 7-hydroxy-2,6-dimethoxy-1,4-phenanthredione (18)、volucrin (19)、6-hydroxy-2,4,7-trimethoxyphenanthrene (batatasin I, 20)、7-hydroxy-2,4,6-trimethoxyphenanthrene (21)。此外, Zhang 等^[18]利用活性导向分离法, 从山药皮中分离得到 2 个 α -糖苷酶抑制剂, 鉴定为 batatasin I (20) 和 2,4-dimethoxy-6,7-dihydroxyphenanthrene (22)。上述芪类化合物的化学结构见图 1。

2.3. 二苯庚烷类化合物

二苯庚烷类可分为线性二苯基庚烷类和环状二苯基庚烷类化合物^[19], 具有多种生物学和药理学活性, 包括抗氧化、抗肝毒性、抗炎、抗增殖、止吐、抗肿瘤等^[20]。研究表明, 二苯庚烷类化合物, 在治疗肝脏疾病方面显示出良好的应用前景^[21]。

Cao 等^[22]从山药中分离得到 2 个新的二苯庚烷类化合物, 即 diosniponols E (23) 和 F (24), 以及 7 个已知化合物, 分别是 diosniponol A (25)、diosniponol B (26)、(1*R*,3*S*,5*R*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-hydroxyheptane (27)、1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane-4*E*,6*E*-heptadien-3-one (28)、(3*R*,5*R*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-heptanediol (29)、(3*S*,5*S*)-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane-3,5-diol (30)、(3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane (31)。Feng 等^[23]从山药根茎中分离得到一个新天然产物 5-ethoxy-1,7-diphenylheptan-3-one (32) 和已知化合物 1,7-diphenyl-4-hepten-3-one (33)、1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4-hepten-3-one (34)、1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-heptanediol (35)、1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-3-hydroxyheptane (36)、5-

hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-heptan-3-one (37)、1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol (38), 但化合物 (32) 和 (35-38) 的绝对构型未说明。Yang 等^[15]从山药氯仿可溶性部位分离得到六个二苯庚烷类化合物, 分别鉴定为(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one (39)、(4*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one (40)、(4*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one (28)、(3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol (31)和(3*R*,5*R*)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol (41)和(3*R*,5*R*)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol (42)。Zhang 等^[24]以怀山药的 α -葡萄糖苷酶抑制活性为导向, 从中分离鉴定了化合物 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane-3,5-diol (43)。以上二苯庚烷类化合物的化学结构见图 2。

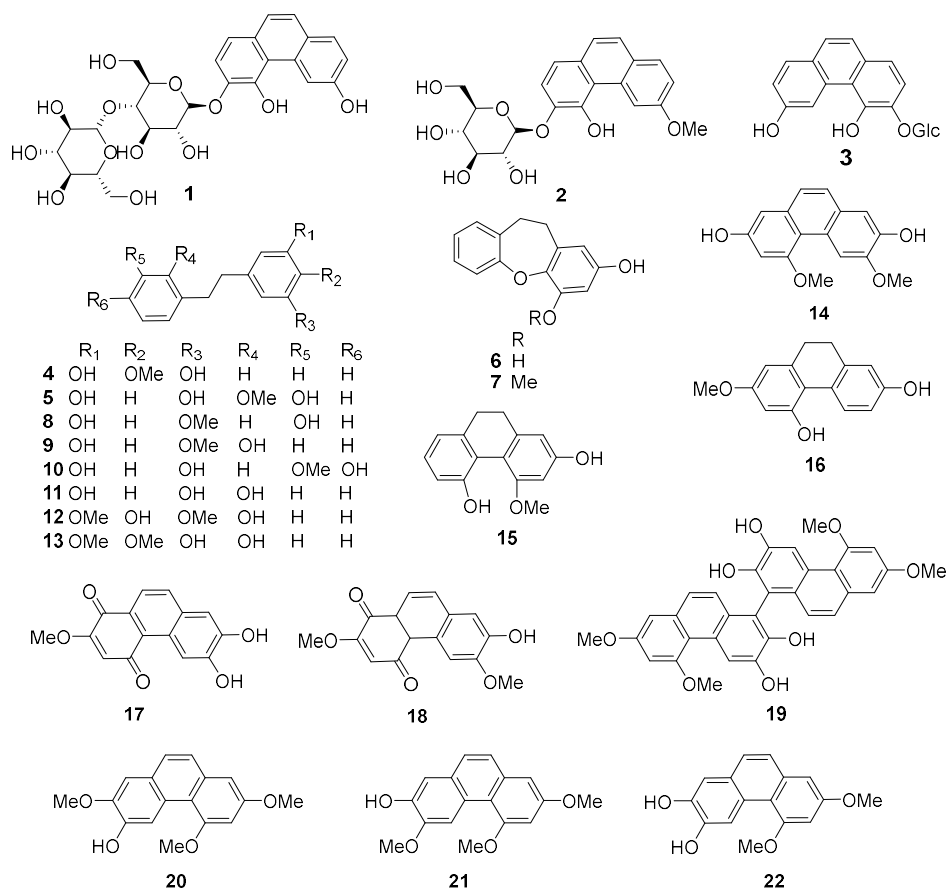


图 1. 芪类化合物。
Figure 1. Stilbenes.

2.4. 酪胺类

山药中有一类包含对羟基苯乙胺 (又称酪胺) 结构片段的化合物, 本文将该类化合物归纳为酪胺类化合物。Zhang 等^[24]以怀山药 α -葡萄糖苷酶抑制活性为导向, 从中分离鉴定得到两个酪胺类化合物, 分别为 *trans*-*N*-*p*-coumaroyltyramine (44)、*cis*-*N*-*p*-coumaroyltyramine (45)。Feng 等^[23]通过研究山药化学成分, 从中分离鉴定了化合物 *trans*-*N*-feruloyltyramine (46)和 *trans*-*N*-cinnamoyltyramine (47)。上述酪胺类化合物的化学结构见图 3。

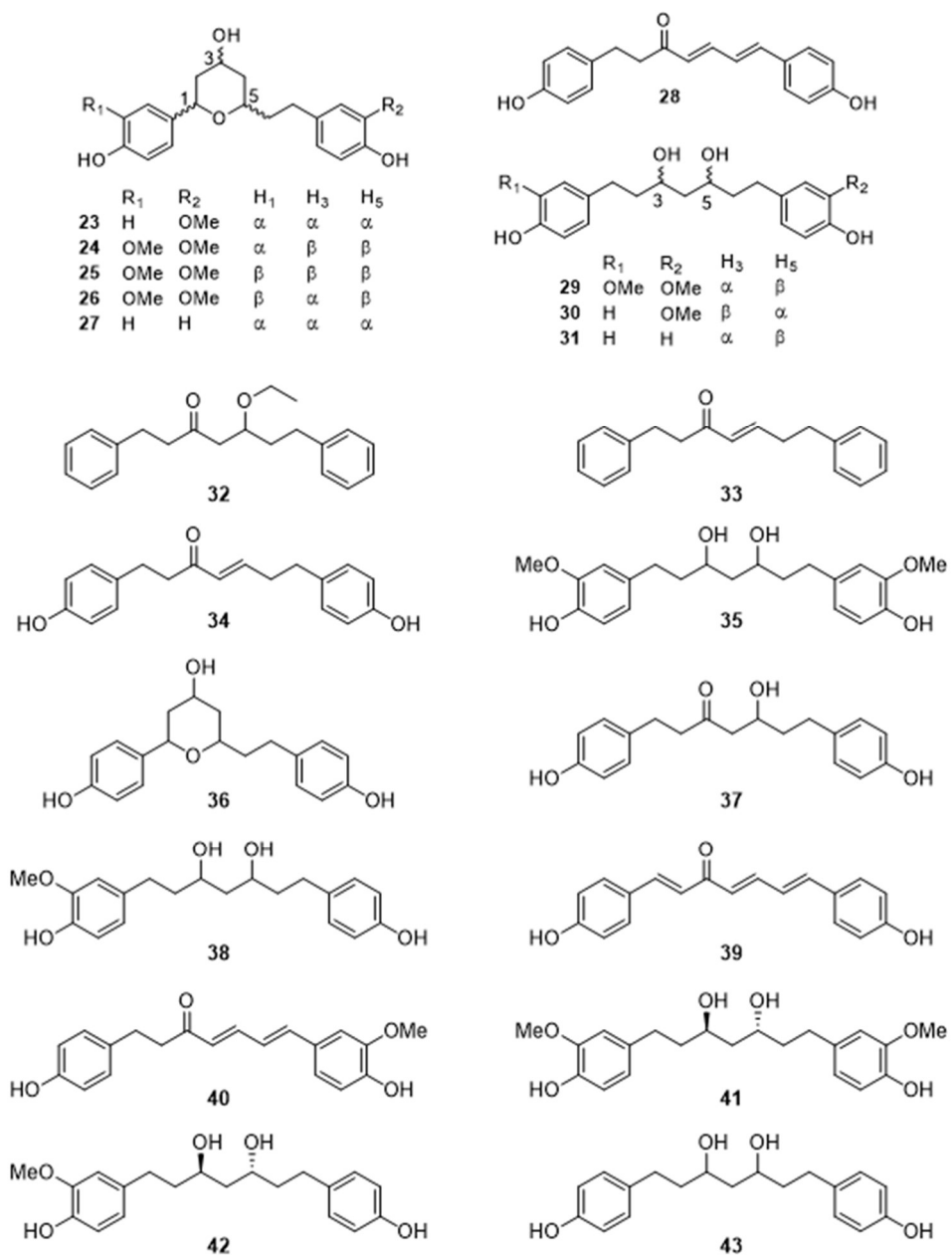


图 2. 二苯庚烷类化合物。
Figure 2. Diphenylheptanes.

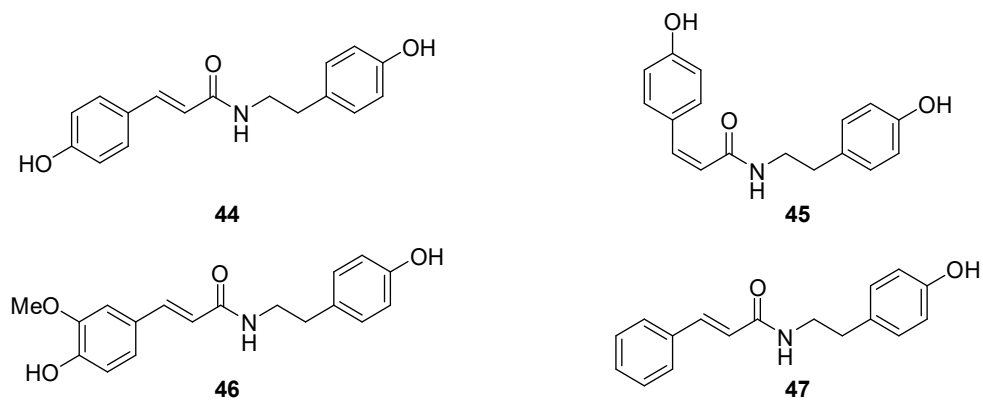


图 3. 酪胺类化合物。
Figure 3. Tyramine compounds.

2.5. 甾体类化合物

Ma 等^[16]从山药地上部分中分离鉴定了化合物胡萝卜苷(48)。Bai 等综合利用柱色谱及波谱分析方法, 从山药乙醇部位分离并鉴定了化合物 β -谷甾醇醋酸酯(49)、7-羰基- β -谷甾醇(50)^[25,26]。Liu^[17]对山药地上部分活性部位进行系统研究, 分离鉴定了(24*S*)-24-乙基胆甾-3,5 α ,6 β -三醇(51)、豆甾-4-烯-3 α ,6 β -二醇(52)、(3 β ,7 α)-7-methoxystigmast-5-en-3-ol (53)、(22*E*)-5 α ,8 α -epidioxyergosta-6,22-dien-3 β -ol (54)等甾醇类成分。上述甾体类化合物的化学结构见图 4。

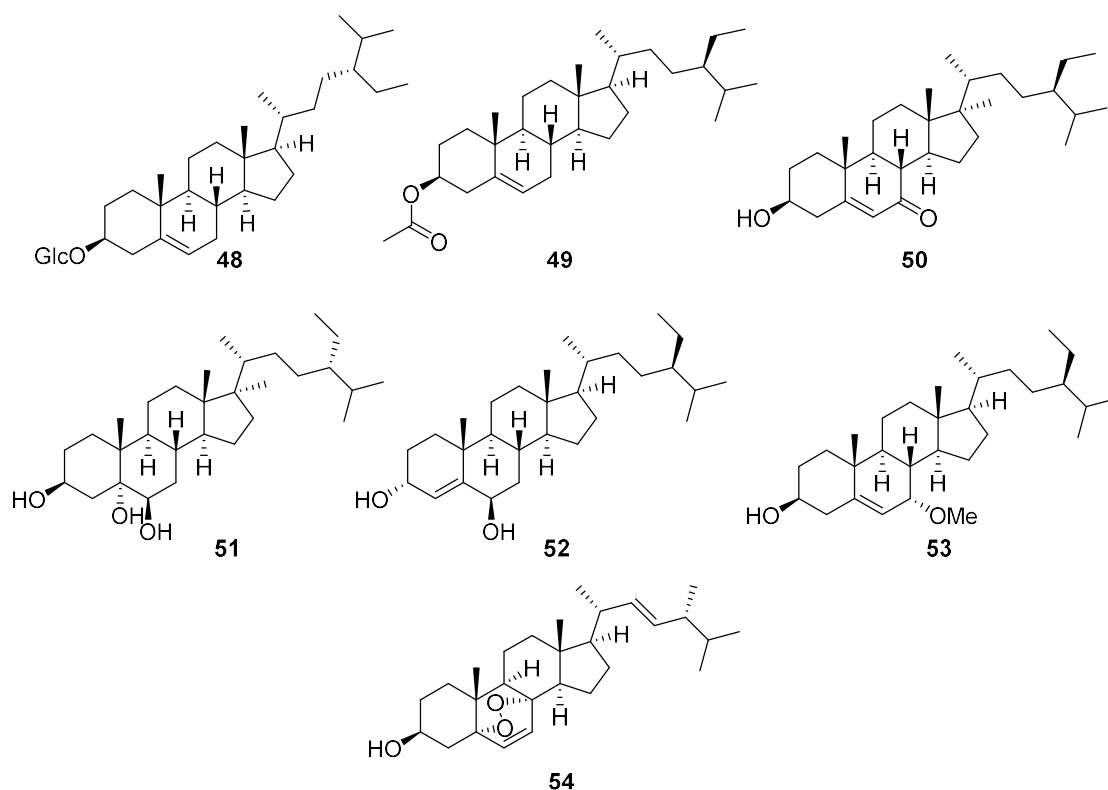


图 4. 甾体类化合物。
Figure 4. Steroids.

2.6. 黄酮类化合物

Feng 等^[27]首次从怀山药中分离得到 1 个黄酮类化学成分, 经鉴定为 helichrysin A (55)。Ma 等^[16]从山药氯仿可溶性部位分离得到 apigenin (56)。Ma 等^[16]从山药地上部分的乙醇提取物中得到多个黄酮类成分, 包括 chrysoeriol 4'-O- β -D-glucopyranoside (57)、chrysoeriol 7-O- β -D-glucopyranoside (58)和 alternanthin (59)。Liu^[17]从山药地上部分分离鉴定了 6 个黄酮类化合物, 分别为 5,7,3',4'-四羟基-8-O- β -D-葡萄糖黄酮碳苷(60)、6-*trans*-[2''-O-(α -rhamnopyranosyl)]ethenyl-5,7,4'-trihydroxyflavone (61)、chrysoeriol (62)、山奈酚-3-甲醚(63)、木犀草素(64)、槲皮素(65)。归纳山药化学成分的研究情况, 可以发现, 黄酮类化合物主要存在于山药地上部分, 目前仅从根茎中发现两个黄酮类化合物, 即 elichrysin A (55)和 apigenin (56)。上述黄酮类化合物的化学结构见图 5。

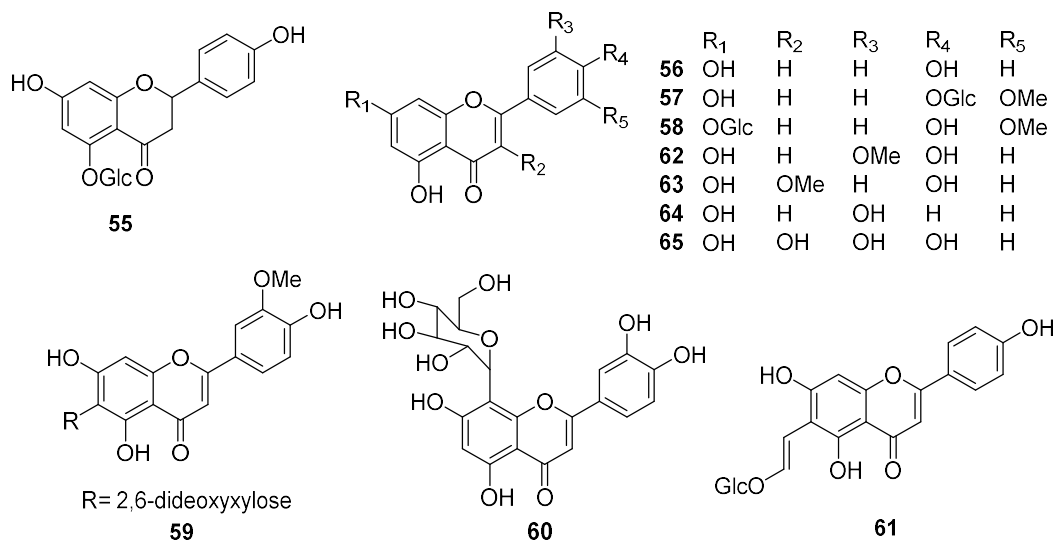


图5. 黄酮类化合物。
Figure 5. Flavonoids.

2.7. 萜类化合物

Liu 等^[17]对山药地上部分活性部位进行研究, 鉴定了多个单萜类化合物, 如(*S*)-dehydromifoliol (66)、blumenol A (67)、(3*R*)-4(2*R*,4*S*)-2-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexylidenej-3-buten-2-oneiol (68)、pubinernoid A (69); 3个三萜类化合物 9,19-cyclolart-25-en-3*R*,24*R*-diol (70)、cycloeucaenol (71)和表木栓醇(72)。上述萜类化合物的化学结构见图6。

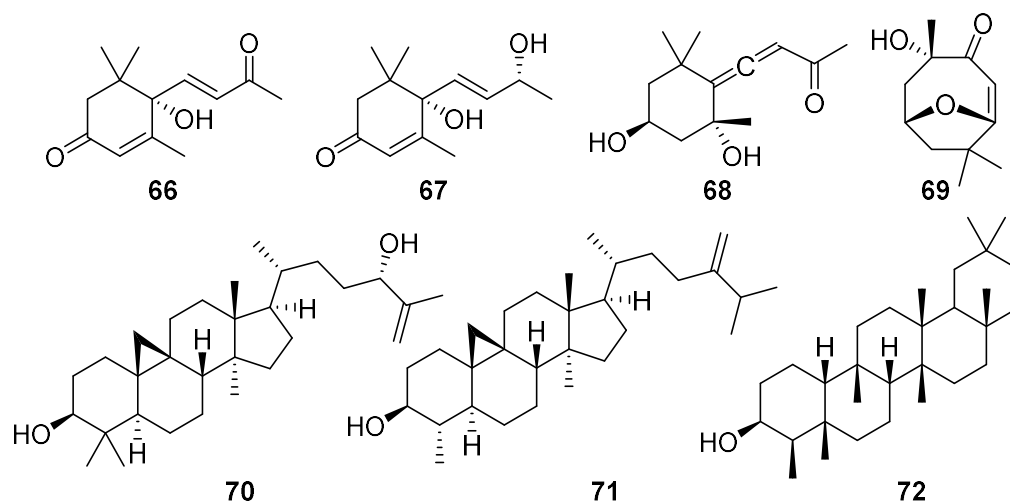


图6. 萜类化合物。
Figure 6. Terpenoids.

2.8. 木脂素类化合物

Liu^[17]从山药地上部分分离纯化, 鉴定得到的(+)-syringaresinol (73)。Ren 等^[28]利用色谱分离方法从怀山药茎叶的丙酮提取物中分离纯化出泡桐素(74)、(+)-8-羟基松脂素(75), 均为首次山药中分离得到。上述木脂素类化合物的化学结构见图7。

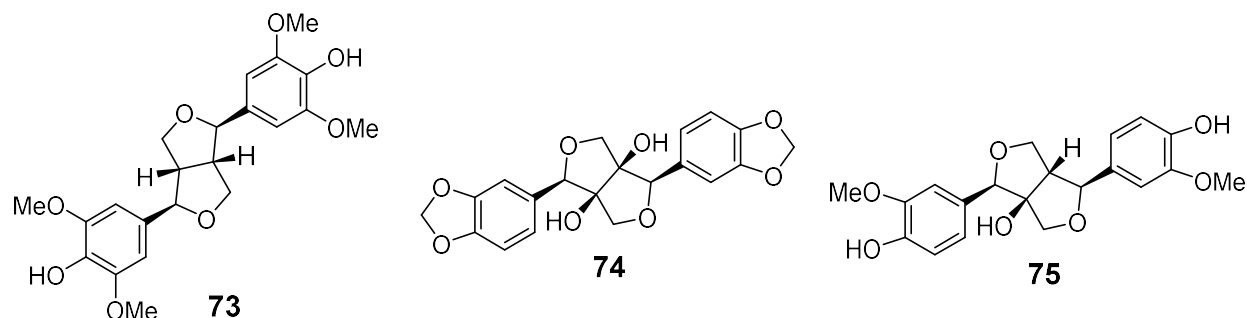


图 7. 木脂素类化合物。
Figure 7. Lignans.

2.9. 其他化合物

Feng 等通过分离纯化怀山药的化学成分, 从中鉴定了 bungein A、对苯二酚、香草醇、熊果苷、丁香酸甲酯-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、苯丙氨酸、1,2-benzenedicarboxylic acid, 1,2-bis[2-(2-hydroxyethoxy) ethyl]ester、胸腺嘧啶和 5'-去氧-5'-亚磺酰腺苷等, 且从怀山药中分离得到 1 个新的吡嗪衍生物, 经鉴定为 2-(1',2', 3'-三羟基丁基-4'-O- α -D-葡萄糖苷)-6-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪^[27,29]。Li 等^[30]从山药中分离得到一个含结合水的化合物, 经鉴定为 1,5-dimethylcitrate monohydrate。Sautour^[14]从山药根茎中分离得到多个已知化合物, 包括 palmitic acid、palmitoylcholine 等。Wang^[31]运用 UC、IR、MS 和 NMR 等鉴定了山药饮片中的多个化学成分, 分别为柠檬酸单甲酯、柠檬酸双甲酯、柠檬酸三甲酯、cyclo-(Phe-Tyr) 等多个化合物。Liu^[17]在山药地上部分鉴定出化合物正丁基- β -D-吡喃果糖苷、对羟基苯甲醛、3,4-二羟基苯甲醛、4-羟基-3-甲氧基苯甲醛、1-正十六烷酸甘油酯、二十四烷酸和十六烷酸、吡啶-3-甲醛和 allantoin。Ren 等^[28]首次从怀山药茎叶丙酮提取物中分离得到 1H-吡啶、amarantholide IV 和 3-吡啶甲酸等。

3. 生物活性

山药多糖在治疗慢性肾病、糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化等具有良好的作用, 研究也最为广泛^[1]。山药皂苷类、酚类等小分子物质同样具有潜在开发利用价值。以下对山药化学成分相关生物活性进行归纳总结, 以期对山药的研究和开发利用提供参考。

3.1. 抗氧化

Yang 等^[15]从山药根茎部位分离得到 19 个化合物, 对部分化合物进行了清除 DPPH 和超氧自由基的抗氧化活性分析, 其中化合物 tristin、2',4'-dihydroxy-3,5-dimethoxybibenzyl、hircinol、9,10-dihydro-7-methoxy-2,5-phenanthrenediol、(4E,6E)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one、(3R,5R)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5-heptanediol 表现出显著的抗氧化活性。Nagai 等^[32]研究发现山药块茎的粘液水提物对血管紧张素转化酶无抑制活性, 但具有较高的清除 DPPH、超氧自由基和羟基自由基活性。Liu 等^[33]分别对山药皮和山药肉乙醇提取物进行抗氧化活性研究, 结果表明山药皮提取物清除 DPPH 和羟基自由基的活性显著优于山药肉提取物。Ma 等^[6]从山药地上部分的乙醇提取物中得到多个化合物进行活性筛选, 结果表明化合物 6,7-dihydroxy-2-methoxy-1,4-phenanthrene-1,4-dione、chrysoeriol 4'-O- β -D-glucopyranoside、chrysoeriol 7-O- β -D-glucopyranoside、alternanin 具有中等强度的抗氧化活性。

3.2. 降血糖

Cao 等^[22]对从山药中分离鉴定的 10 个化合物进行 α -葡萄糖苷酶抑制活性筛选, 其中(2*R*,4*R*)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hexane-1,2,4-triol 和 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptane-4*E*,6*E*-heptadien-3-one 对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用, IC_{50} 分别为 16.2 ± 2.2 和 $8.7 \pm 1.6 \mu\text{M}$ 。Zhang 等^[18]从山药皮提取物中选择性提取鉴定的山药素 I 和 2,4-dimethoxy-6,7-dihydroxyphenanthrene 具有明显的 α -糖苷酶抑制活, IC_{50} 分别为 2.55 mM 和 0.40 mM, 显著高于阳性对照。

Yu 等^[34]研究发现给予高血糖模型大鼠喂食纳米山药多糖, 每天 50 mg/mL 和 100 mg/mL, 分别喂养 12 天和 30 天。纳米山药多糖组的血糖水平显著降低, 糖耐量、糖原和 C 肽含量均有所改善。此外, 糖尿病大鼠的“三多一少”症状得到改善。

3.3. 降血脂

Nishimura 等^[35]研究了山药对大鼠脂质代谢和盲肠发酵的影响, 结果表明山药具有降低血浆胆固醇的作用, 且可能与抑制极低密度脂蛋白(Very low density lipoprotein, VLDL)的释放有关。Yang 等^[36]在研究时发现, 山药正丁醇部位及其分离物具有明显的脂肪酶抑制活性, 进一步对山药素 I 的降血脂机制进行了研究, 结果发现, 在 3T3-L1 脂肪细胞中, 当浓度为 20 μM 时, 山药素 I 可通过增加 p-AMPK 和 CPT-1 抑制脂肪的生成, 表明山药素 I 可能是通过抑制 PPAR γ 和 C/EBP α 激活 p-AMPK 和 CPT-1 来发挥降血脂作用。

3.4. 降血压

Amat 等^[37]采用两肾一夹(two-kidney one-clip, 2K1C)肾血管性高血压 Wistar 大鼠模型探讨了山药水提取物的降血压机制。分别用卡托普利、小剂量山药水提物和大剂量山药水提物治疗 2K1C 组 6 周。检测血压、心脏质量指数(心脏重量/体重)、血管紧张素 II (Ang-II)、内皮素-1 (ET-1)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平, 结果发现山药水提物可显著降低治疗后的平均收缩压和舒张压, 显著提高血浆 SOD 活性, 降低血浆 MDA 浓度。山药水提物能够改善肾功能, 降低血浆 Ang-II 活性和 ET 浓度, 还可以显著降低左心室肥大和心脏质量指数。

3.5. 抗炎

Sun^[38]从山药中分离提取了芦荟大黄素, 并对其进行了相应的抗炎机制探究, 为临床防治变应性接触性皮炎(Allergic contact dermatitis, ACD)和用芦荟大黄素治疗 ACD 提供新的思路。Yang 等^[15]对山药氯仿部位分离鉴定的单体化合物进行抗炎活性筛选, 结果表明 3,3',5-trihydroxy-2'-methoxybibenzyl、10,11-dihydro-dibenz[b,f]oxepin-2,4-diol、2',3,5-trihydroxybibenzyl、9,10-dihydro-7-methoxy-2,5-phenanthrenediol、(4*E*,6*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one、(4*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one 对 COX-2 有选择性抑制活性。Zheng 等^[13]利用小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 细胞对化合物 dioscoposides A–B 进行抗炎活性筛选, IC_{50} 值分别为 5.8 μM 和 7.2 μM 。

3.6. 免疫调节

Huang 等^[39]通过氯磺酸-吡啶法从非淀粉山药多糖中获得硫酸化山药多糖。硫酸化修饰改变了山药多糖的理化性质。与模型组相比, 多糖组小鼠的体重和胸腺指数比环磷酸腺苷诱导的免疫抑制模型组小鼠有所增加, 并能恢复小鼠的脾肿大功能。同时还表明, 硫酸化山药多糖能增强对脾淋巴细胞的免疫调节活性, 因为它能增加脾淋巴细胞的增殖, 并能有效地与 ConA 共同诱导脾淋巴细胞分化为

T 淋巴细胞。同时 CD3⁺CD4⁺和 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞数量升高,多糖组的 CD4⁺/CD8⁺比率得到恢复。硫酸化山药多糖可显著提高脾脏淋巴细胞因子(IL-1 β 、TNF- α)水平和免疫球蛋白(IgG 和 IgM)水平。

目前,山药增强免疫作用的研究主要集中在山药多糖、山药糖蛋白等,关于山药小分子的促免疫活性研究鲜有报道。Hu 等^[40]探究了怀山药皮对淇河鲫免疫的影响,结果表明,饲料中添加怀山药皮,可以上调抑炎因子(IL-10)、紧密连接蛋白基因(Claudin-1)、抗氧化基因(CAT 和 GST)和 TLR 通路基因(TLR4) mRNA 表达量,即说明在饲料中添加山药皮能够在一定程度上增强鱼体免疫力。

3.7. 调节和保护胃肠道

从山药的性味功效来说,山药性平味甘,具有补中益气、调节脾胃的作用,在临床上常用于治疗脾虚久泻、慢性肠胃炎等症,如健胃消食片,同时也可广泛用于食疗,如山药红枣粥^[7]。Zhang 等^[41]通过建立氨苄西林抗生素相关性腹泻(Antibiotic associated diarrhea, AAD)小鼠模型,连续给予含有尿囊素(4.35 mg/g)和多糖(85.51 mg/g)的山药低、中、高剂量 10 天,结果表明,山药有助于修复氨苄西林诱导的肠道菌群紊乱,丰富拟杆菌和梭菌种类。此外,山药的添加还增加了短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFA)的产生。

Li 等^[42]研究了山药中的活性成分 6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲对小鼠肠粘膜的保护作用及其分子机制。在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)处理前给予 BALB/c 小鼠山药酚提物和 6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲。结果表明,药物干预后,DSS 小鼠的疾病活动指数(Disease Activity Indexes, DAIs)、组织损伤评分(Histological Damage Score, HDS)和存活率(survival rate)均有明显改善,其效果优于阳性对照盐酸小檗碱。6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲可下调氧化应激相关因子 MPO 和 NO,改善紧密连接蛋白闭合蛋白。能够显著下调肠上皮细胞 caspase-3 的表达和凋亡率。并且改善结肠炎症细胞因子包括 TNF- α , IFN- γ , IL-10 和 IL-23 的产生。与模型对照相比,6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲处理组 ERK1/2、NF- κ B p65、pNF- κ B 和 COX-2 的蛋白表达均受到抑制。提示该化合物在小鼠肠黏膜损伤模型试验中能有效抑制 NF- κ B/COX-2 的活化,表明山药酚提物和 6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲对小鼠肠黏膜损伤有保护作用,并能预防 DSS 诱导的小鼠结肠炎。

Li 等^[43]从山药中分离得到一个甘露聚糖,可抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞和 DSS 诱导的结肠炎小鼠体内促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)的过度产生。口服给药甘露聚糖能显著减轻结肠病理损伤,抑制结肠炎症信号通路(如 TNF- α 和 IL-1 β 等)的激活,结肠炎症信号通路(如 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体)的激活,恢复连接蛋白(如 ZO-1、claudin-1、occludin 和 connexin-43)的 mRNA 表达,并通过降低肠道微生物群的丰度来调节肠道微生物群。

3.8. 细胞毒活性

Ren 等^[28]从怀山药地上部分鉴定出 20 个单体化合物,并在 25 μ M 浓度下针对 MCF-7 细胞和 HepG2 细胞的细胞毒活性进行了初筛,结果表明,在该浓度下,所分离鉴定的单体化合物未表现出显著的细胞毒活性。Liu 等^[33]对比研究了山药皮提取物和山药肉提取物对艾氏腹水瘤细胞(Ehrlich Ascites Tumor, EAC)和肝癌细胞 H22 的细胞毒活性,发现山药皮提取物的细胞毒活性显著高于山药肉提取物。

3.9. 类雌激素作用

Zeng 等^[44]通过小鼠子宫增重和乳腺癌细胞系 (MCF-7 细胞) 增殖实验研究山药提取物的类雌激素活性, 结果发现山药发挥雌激素样作用的机制主要由雌激素受体 $ER\alpha$, $ER\beta$ 和 GPR30 介导, 且山药中发挥类雌激素样作用的活性成分是腺苷和熊果苷, 其中腺苷的雌激素样作用主要通过雌激素受体 $ER\alpha$, $ER\beta$ 介导, 而熊果苷则主要通过雌激素受体 $ER\beta$ 和 GPR30 介导。

3.10. 抑菌活性

Wang 等^[45]研究发现以羧甲基纤维素、甘油、山药粘液和银纳米颗粒制备的可生物降解薄膜, 该薄膜对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均有显著的抗菌效果。Li 等^[46]采用浇铸法制备了由羧甲基纤维素、甘油、山药粘液和氧化锌纳米颗粒 (ZnO-NPs) 组成的可食性薄膜, 含有 2.0 g ZnO-NPs 的薄膜对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均具有抗菌作用。

3.11. 神经保护作用

Lim 等^[47]研究了 6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲的抗神经炎症活性, 该化合物可以显著降低 BV2 细胞中 NO、TNF- α 、IL-6、i-NOS 和 COX-2 等促炎症介质的产生。此外, 该化合物强烈抑制 BV2 细胞中 NF- κ B 的核移位和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的磷酸化, 但不影响 ERK 和 JNK 的水平和磷酸化。同时, 该化合物还能够增加 HT22 细胞中血红素氧化酶-1 (HO-1) 的表达。研究表明, 6,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲通过抑制 NF- κ B 及其下游介质的转录因子活性, 有效地抑制 LPS 介导的 BV2 细胞的炎症反应, 并促进 HT22 神经元细胞的存活。

Yang 等^[48]通过体内外实验研究发现山药氯仿提取物对小鼠的紧急治疗 (200 mg/Kg 体重, 口服) 和 10 天的每日给药 (50 mg/Kg 体重, 口服) 可显著提高小鼠的空间学习和记忆能力。此外, 提取物对谷氨酸和过氧化氢诱导的原代培养大鼠皮层神经元的神经毒性具有神经保护作用。

4. 总结与展望

山药作为一种著名的药食兼用中药, 在中药材原料和食品领域市场需求量巨大。迄今, 从山药中分离鉴定的化合物已达 150 多种, 山药化学成分多样性必然导致其药理活性的多样性。然而, 这种化学结构的多样性和药理活性的多样性之间尚未建立起直接的、充分的联系。由于山药既缺少特征性指标成分, 更没有明确药效物质, 故 2020 年版《中国药典》中收载山药的项目暂无含量测定项, 只能以薄层鉴别对山药进行低水平的质量控制, 无法实现对山药原药材及其产品的精准质量控制, 因此, 山药质量标准仍有待进一步完善。另外, 山药的附属资源, 如山药地上部分、零余子以及内生真菌等仍有待进一步深入研究, 以实现山药资源的充分利用。

研究资助

本研究由 NSFC-河南联合基金(资助编号 U1604169), 河南省自然科学基金重点项目(资助编号 232300421127)与河南农业大学“青年英才”启动基金(资助编号 30500662)资助。

利益冲突

作者声明没有利益冲突。

参考文献

1. Wang J, Xu J. Research progress on the composition and pharmacological effects of Chinese yam polysaccharides

- (Chinese). *Journal of Jilin Medical University* 2018; 39(4): 304–306.
2. Li S. *Fully Hand-Painted Color Illustration Collection of "Compendium of Materia Medica"* (Chinese). China Medical Science Press; 2016. pp. 1277–1278.
 3. Miao Q. *Revise and Annotation of Compilation of Four Seasons* (Chinese). China Agriculture Press; 1981. p. 54.
 4. Zhang Y, Sun Y, Ge F, et al. Chinese yam resource survey and morphological identification (Chinese). *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine* 2018; 37(5): 463–467, 481.
 5. Feng X, Huang L, Ge X, et al. A study on the origin and evolution of authentic Chinese yam (Chinese). *China Journal of Chinese Materia Medica* 2008; 33(7): 859–862.
 6. Zhang P. *Study on the Structure, Physicochemical Properties, and Antioxidant Activity of Polysaccharides from *Dioscorea Opposita* Residue* (Chinese) [Master's thesis]. Henan Agricultural University; 2020.
 7. Chen M, Liu W, Chou G, et al. Advances in studies on chemical constituents and pharmacological activities of *Dioscorea opposita* Thunb (Chinese). *Acta Chinese Medicine and Pharmacology* 2020; 48(2): 62–66.
 8. Fan X, Hou Y, Jia S, et al. Research progress on chemical components of Chinese yam and pharmacological effects of saponins (Chinese). *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine* 2021; 38(9): 79–84.
 9. Yang Y, Sun Y, Sun J, et al. Research progress on pharmacological effects of active ingredients of Chinese yam (Chinese). *Chinese Wild Plant Resources* 2022; 41(12): 55–60.
 10. Wang R, Ma F. Investigative progress of Chinese yam polysaccharide (Chinese). *Chemical Research* 2019; 30(5): 547–550.
 11. Wang R. *Structural Identification and Activity Evaluation of Chinese Yam Polysaccharide* (Chinese) [Master's thesis]. Henan University; 2021.
 12. Liu Z. *Study on the Isolation, Purification, Anti-Aging Activity and Expression Regulation of Klotho Gene from Chinese Yam Polysaccharide* (Chinese) [Master's thesis]. Zhengzhou University; 2019.
 13. Zheng KYZ, Zhang ZX, Zhou W, et al. New phenanthrene glycosides from *Dioscorea opposita*. *Journal Of Asian Natural Products Research* 2014; 16(2): 148–152. doi: 10.1080/10286020.2013.837459
 14. Sautour M, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, et al. A new phenanthrene glycoside and other constituents from *Dioscorea opposita*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2004; 52(10): 1235–1237. doi: 10.1248/cpb.52.1235
 15. Yang MH, Yoon KD, Chin YW, et al. Phenolic compounds with radical scavenging and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory activities from *Dioscorea opposita*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009; 17(7): 2689–2694. doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.057
 16. Ma C, Wang W, Chen YY, et al. Neuroprotective and antioxidant activity of compounds from the aerial parts of *Dioscorea opposita*. *Journal of Natural Products* 2005; 68(8): 1259–1261. doi: 10.1021/np050021c
 17. Liu J. *Study on the Chemical Components of the Aerial Parts of Chinese Yam and Their Inhibitory Effects on α -Glucosidase* (Chinese) [Master's thesis]. Xinxiang Medical University; 2016.
 18. Zhang S, Wu D, Li H, et al. Rapid identification of α -glucosidase inhibitors from *Dioscorea opposita* Thunb. peel extract by enzyme functionalized Fe₃O₄ magnetic nanoparticles coupled with HPLC-MS/MS. *Food & Function* 2017; 8(9): 3219–3227. doi: 10.1039/C7FO00928C
 19. Wang Z. *Study on the Chemical Composition of Dried Ginger and Phylloxera* (Chinese) [Master's thesis]. Anhui University; 2010.
 20. Cui W, Wang Y, Li Z, Guo Y. Two new diarylheptane derivatives from *Rhizoma Zingiberis* (Chinese). *Acta Pharmaceutica Sinica* 2018; 53(1): 100–103.
 21. Sun Y, Peng M. Research progress on the preventive and therapeutic effects of curcumin and its derivatives in liver-related diseases (Chinese). *Acta Pharmaceutica Sinica* 2014; 49(11): 1483–1490.
 22. Cao Y, Li H, Hao Z, et al. Two new diarylheptanoids and a new phenylhexanol derivative from the bulbils of *Dioscorea opposita* Thunb. and their α -glucosidase inhibitory activity (Chinese). *Phytochemistry Letters* 2021; 44: 142–148. doi: 10.1016/j.phytol.2021.06.016
 23. Feng W, Han Z, Wang Z. Research on chemical components of *Dioscorea opposita* (Chinese). *Chinese Traditional and Herbal Drugs* 2018; 49(21): 5034–5039.
 24. Zhang L, Bai B, Liu X, et al. α -Glucosidase inhibitors from Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.). *Food Chemistry* 2011; 126(1): 203–206. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.10.100
 25. Bai B, Li M, Wang Y, Liu X. Studies on chemical components of *Dioscorea opposita* (Chinese). *China Journal of Chinese Materia Medica* 2008; 33(11): 1272–1274.
 26. Bai B, Liu X, Wang Y, Li M. Study on the chemical components of *Dioscorea opposita* Thunb. (II) (Chinese). *Chemical Research* 2008; 19(3): 67–69.
 27. Feng W, Li F, Guo M, et al. Chemical composition study of *Dioscorea opposita* Thunb (Chinese). *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Meteria Medica* 2017; 19(4): 658–662.
 28. Ren Y, Cao Y, Zhang B, et al. Chemical constituents and antitumor activity from stems and leaves of *Dioscorea opposita* (Chinese). *Chinese Traditional and Herbal Drugs* 2020; 51(4): 918–924. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.015

29. Feng W, Li F, Guo M, et al. A new pyrazine derivative from *Dioscorea opposita* Thunb (Chinese). *Acta Pharmaceutica Sinica* 2017; 52(8): 1299–1301.
30. Li M, Wang Y, Ma P, et al. 1,5-Dimethyl citrate monohydrate from *Dioscorea opposita* Thunb. *Acta Crystallographica Section E* 2007; 63(12): o4632. doi: 10.1107/S1600536807055535
31. Wang Y. *Study on the Chemical Composition of Dioscorea Opposita Thunb Herbal Extract and the Interaction between Several Natural Phenolic Compounds and Proteins* (Chinese) [Master's thesis]. Henan University; 2006.
32. Nagai T, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidative activity of water extracts from the yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) tuber mucilage tororo. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2006; 108(6): 526–531. doi: 10.1002/ejlt.200500231
33. Liu Y, Li H, Fan Y, et al. Antioxidant and antitumor activities of the extracts from Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) flesh and peel and the effective compounds. *Journal of Food Science* 2016; 81(6): H1553–H1564. doi: 10.1111/1750-3841.13322
34. Yu L, Zhang J, Jiao J, et al. Effect of nano yam polysaccharide on the blood glucose and blood lipid in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020; 33: 481–487.
35. Nishimura N, Tanabe H, Yamamoto T, Fukushima M. Raw Chinese yam (*Dioscorea opposita*) promotes cecal fermentation and reduces plasma non-HDL cholesterol concentration in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitamins* 2011; 57(5): 340–347. doi: 10.3177/jnsv.57.340
36. Yang MH, Chin YW, Chen HS, et al. Anti-adipogenic constituents from *Dioscorea opposita* in 3T3-L1 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2014; 37(10): 1683–1688. doi: 10.1248/bpb.b14-00216
37. Amat N, Amat R, Abdureyim S, et al. Aqueous extract of *Dioscorea opposita* thunb. normalizes the hypertension in 2K1C hypertensive rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014; 14(36): 1–10. doi: 10.1186/1472-6882-14-36
38. Sun Y. *Isolation, Purification and Mechanism Study of Anti-Inflammatory Active Substances from Chinese Yam* (Chinese) [Master's thesis]. Nanjing University of Chinese Medicine; 2020.
39. Huang R, Shen M, Yue Y, et al. Physicochemical characterization and immunomodulatory activity of sulfated Chinese yam polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 165(Part A): 635–644. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.213
40. Hu W, Wu S, Li H, et al. Effects of Chinese yam peel on serum biochemical, immunological indices, and tissue structure of *Carassius auratus* (Chinese). *Freshwater Fisheries* 2020; 50(3): 79–86.
41. Zhang N, Liang T, Jin Q, et al. Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) alleviates antibiotic-associated diarrhea, modifies intestinal microbiota, and increases the level of short-chain fatty acids in mice. *Food Research International* 2019; 122(8): 191–198. doi: 10.1016/j.foodres.2019.04.016
42. Li Q, Li K, Hu T, et al. 6,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene from Chinese yam peels alleviates DSS-induced intestinal mucosal injury in mice via modulation of the NF- κ B/COX-2 signaling pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021; 69(16): 4720–4731. doi: 10.1021/acs.jafc.1c00487
43. Li P, Xiao N, Zeng L, et al. Structural characteristics of a mannoglucan isolated from Chinese yam and its treatment effects against gut microbiota dysbiosis and DSS-induced colitis in mice. *Carbohydrate Polymers* 2020; 250: 116958. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116958
44. Zeng M, Zhang L, Miao L, et al. Estrogenic effects of the extracts from the Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) and its effective compounds in vitro and in vivo. *Molecules* 2018; 23(2): 11. doi: 10.3390/molecules23020011
45. Wang R, Li X, Ren Z, et al. Characterization and antibacterial properties of biodegradable films based on CMC, mucilage from *Dioscorea opposita* Thunb. and Ag nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 163: 2189–2198. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.115
46. Li X, Ren Z, Wang R, et al. Characterization and antibacterial activity of edible films based on carboxymethyl cellulose, *Dioscorea opposita* mucilage, glycerol and ZnO nanoparticles. *Food Chemistry* 2021; 349: 129208. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129208
47. Lim JS, Oh J, Yun HS, et al. Anti-neuroinflammatory activity of 6,7-dihydroxy-2,4-dimethoxy phenanthrene isolated from *Dioscorea batatas* Decne partly through suppressing the p38 MAPK/NF- κ B pathway in BV2 microglial cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2022; 282: 114633. doi: 10.1016/j.jep.2021.114633
48. Yang MH, Yoon KD, Chin YW, et al. Neuroprotective effects of *Dioscorea opposita* on scopolamine-induced memory impairment in in vivo behavioral tests and in vitro assays. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 121(1): 130–134. doi: 10.1016/j.jep.2008.10.010

Review Article**Recent advances on chemical constituents of *Dioscorea opposita* and their biological activities****Menghuan Ge^{1,2}, Yuan Ruan¹, Miao Liu^{1,*}, Li Wang¹, Chunnan Wen¹, Bingji Ma^{1,*}**¹ *Department of Traditional Chinese Medicine, College of Agronomy, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, Henan Province, China*² *Department of Pharmacy, Nanyang Medical College, Nanyang 473061, Henan Province, China**** Corresponding authors:** Miao Liu, liumiao476600@163.com; Bingji Ma, mbj123@sina.com

Abstract: *Dioscorea opposita* is a famous medicinal and edible plant that contains polysaccharides, stilbenes, diarylheptanoids, steroids, lignans, and terpenoids. It has many biological activities, such as anti-oxidation, enhancement of immunity, and hypoglycemic activity. In this paper, the research progress on the chemical constituents of *D. opposita* and their biological activities was reviewed. This review provides a scientific basis for the further development and utilization of *D. opposita*.

Keywords: *Dioscorea opposita*; chemical constituents; biological activities; research progress
