

薯蓣属植物中菲类化学成分及其药理活性研究进展

李会会, 吕洁丽*, 张来宾* (新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 薯蓣属(*Dioscorea*)植物是中药材的重要来源, 山药、穿山龙、粉萆薢、黄山药、绵萆薢等中药皆来源于该属植物。菲类化合物是该属植物中一类重要的化学成分, 包括菲单体、二氢菲、四氢菲、菲醌和菲二聚体 5 种结构类型, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖、抗肥胖、抗菌、抗病毒、神经保护等药理活性, 其中一些菲类化合物活性多样且作用显著, 有较好的开发利用前景。目前未见针对薯蓣属植物中菲类化学成分的系统性综述报道, 本文对薯蓣属植物中的菲类化学成分及其药理活性进行综述, 旨在为相关研究提供参考, 以促进薯蓣属植物的开发利用。

关键词: 薯蓣属; 菲; 药理活性; 研究进展

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)23-3148-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.23.016

引用本文: 李会会, 吕洁丽, 张来宾. 薯蓣属植物中菲类化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3148-3158.

Research Progress on Phenanthrenes from *Dioscorea* Plants and Their Pharmacological Activities

LI Huihui, LYU Jieli*, ZHANG Laibin* (School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

ABSTRACT: *Dioscorea* is an important source of traditional Chinese medicine, many traditional Chinese medicine such as *Dioscoreae Rhizoma*, *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma*, *Dioscorea Hypoglauca Rhizoma*, *Dioscoreae Panthaicae Rhizoma*, *Dioscoreae Spongiosae Rhizoma* all come from this genus. Phenanthrene compounds are an important class of chemical constituents in this genus, including five structural types of phenanthrene monomer, dihydrophenanthrene, tetrahydrophenanthrene, phenanthrenequinone and phenanthrene dimer. They possess anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, hypoglycemic, anti-obesity, antibacterial, antiviral, neuroprotective and other pharmacological activities. Some phenanthrenes from *Dioscorea* have various activities and significant effects, and have good prospects for development and utilization. At present, there has been no systematic review on phenanthrenes from *Dioscorea* plants. In this paper, the phenanthrenes from *Dioscorea* plants and their pharmacological activities are reviewed to provide reference for related studies and promote the development and utilization of *Dioscorea* plants.

KEYWORDS: *Dioscorea*; phenanthrenes; pharmacological activities; research progress

薯蓣属(*Dioscorea*)是薯蓣科(Dioscoreaceae)中最大的一个属, 该属植物全球约 600 多种, 广布于热带及温带地区; 中国约有 49 种, 主产西南和东南部^[1]。薯蓣属植物资源丰富, 是中药材来源的重要类群, 中国药典曾收录 8 种薯蓣属植物, 分别为根茎组(穿龙薯蓣 *D. nipponica*、黄山药 *D. panthaica*、盾叶薯蓣 *D. zingiberenensis*、绵萆薢 *D. septemloba*、福州薯蓣 *D. futschauensis*、粉背薯蓣 *D. hypoglauca*); 周生翅组(薯蓣 *D. opposita*); 基生翅组(黄独 *D. bulbifera*)^[2]。薯蓣属植物药用价值较大, 具有很好的开发和应用潜力。

菲类化合物是薯蓣属植物中一类重要的化学

成分, 这类成分具有广泛的生物活性, 如抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌等^[3]。目前未见针对薯蓣属植物中菲类化合物的系统性综述报道, 本文对薯蓣属植物中的菲类化学成分及其药理活性进行综述, 旨在为薯蓣属植物中该类成分的深入研究和开发利用提供参考。

1 菲类化学成分

薯蓣属植物中菲类化合物的研究最早始于 20 世纪 70 年代, 目前从薯蓣属植物中已分离鉴定了 70 个菲类化合物, 依据该类成分的饱和程度、氧化程度及所含菲的个数不同, 将其分为菲单体、二氢菲、四氢菲、菲醌和菲二聚体, 见表 1^[4-65]。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773898); 河南省优秀青年科学基金项目(212300410066)

作者简介: 李会会, 女, 硕士生 E-mail: 1175531175@qq.com *通信作者: 吕洁丽, 女, 博士, 教授 E-mail: jielily2009@xxmu.edu.cn
张来宾, 男, 博士, 教授 E-mail: zhanglb@xxmu.edu.cn

表1 薯蓣属植物中的菲类化学成分

Tab. 1 Phenanthrenes from the *Dioscorea* plants

化合物编号	化合物名称	植物来源	参考文献
1	batatasin I	<i>D. batatas</i> ; <i>D. opposita</i> ; <i>D. dumetorum</i> ; <i>D. rotundata</i> ; <i>D. sansibarensis</i> ; <i>D. oppositifolia</i>	[4-22]
2	3,5-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol	<i>D. opposita</i> ; <i>D. oppositifolia</i> ; <i>D. batatas</i> ; <i>D. sansibarensis</i>	[12-14,17,19,22-26]
3	2,6-dihydroxy-4,7-dimethoxyphenanthrene	<i>D. opposita</i>	[14]
4	6,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene	<i>D. opposita</i> ; <i>D. oppositifolia</i> ; <i>D. batatas</i>	[14-15,18,20-21,25-26]
5	7-hydroxy-2,4,6-trimethoxyphenanthrene	<i>D. rotundata</i> ; <i>D. batatas</i> ; <i>D. sansibarensis</i>	[16,20,22]
6	2,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene	<i>D. rotundata</i> ; <i>D. sansibarensis</i>	[16,22]
7	4,7-dihydroxy-2,3,6-trimethoxyphenanthrene	<i>D. nipponica</i>	[27]
8	3,7-dihydroxy-2,4,6-trimethoxyphenanthrene	<i>D. nipponica</i>	[27-28]
9	2,7-dihydroxy-3,4,6-trimethoxyphenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[29]
10	1,6-dihydroxy-2,5,7-trimethoxyphenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[29]
11	2,4-dimethoxyphenanthrene-3,7-diol	<i>D. bulbifera</i> ; <i>D. antaly</i>	[29-33]
12	flavanthrinin	<i>D. bulbifera</i>	[29-30,33-35]
13	confusarin	<i>D. esculenta</i>	[36]
14	nudol	<i>D. esculenta</i> ; <i>D. bulbifera</i>	[30,32-33,36-38]
15	herorensol	<i>D. communis</i>	[39]
16	chrysotoxene	<i>D. communis</i>	[39]
17	2,4,8-trimethoxy-3,7-phenanthrenediol	<i>D. communis</i>	[39]
18	2,3,4-trimethoxy-7,8-methylenedioxyphenanthrene	<i>D. communis</i>	[39]
19	2,4-dimethoxy-7,8-methylenedioxy-3-phenanthrenol	<i>D. communis</i>	[39]
20	2,4,6,7-phenanthrenetetrol	<i>D. bulbifera</i>	[30]
21	cassigarol D	<i>D. bulbifera</i> ; <i>D. antaly</i>	[30-31]
22	dioscopposide A	<i>D. opposita</i>	[40]
23	dioscopposide B	<i>D. opposita</i>	[40]
24	3,4,6-trihydroxyphenanthrene-3-O- β -D-glucopyranoside	<i>D. opposita</i>	[41]
25	4-methoxyphenanthrene-2,3,7-triol	<i>D. bulbifera</i>	[32,37]
26	7-hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[32,38]
27	2,3,4,6,7-pentamethoxyphenanthrene	<i>D. sansibarensis</i>	[22]
28	hircinol	<i>D. rotundata</i> ; <i>D. opposita</i> ; <i>D. bulbifera</i>	[16-17,24,32]
29	2,5-dihydroxy-7-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. opposita</i> ; <i>D. communis</i> ; <i>D. bulbifera</i>	[17,24,32,39]
30	7-hydroxy-2,3,5-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. nipponica</i>	[27]
31	6-methoxycoclonin	<i>D. nipponica</i>	[27-28]
32	4,7-dihydro-2,6-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. nipponica</i>	[28]
33	diosniposide B	<i>D. nipponica</i>	[28]
34	2,4,6,7-tetrahydroxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i> ; <i>D. persimilis</i>	[29-30,42-43]
35	diobulbinone A	<i>D. bulbifera</i>	[29]
36	orchinol	<i>D. communis</i> ; <i>D. bulbifera</i>	[38-39]
37	flavanthridin	<i>D. bulbifera</i>	[30,32,37-38]
38	2,7-dihydroxy-3,4-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[32-33,38]
39	2,7-dihydroxy-4-methoxy-9,10-dihydroxyphenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[32]
40	3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[38]
41	2-hydroxy-3,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[38]
42	7-hydroxy-2,3,4-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[38]
43	2-hydroxy-4,7-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. bulbifera</i>	[38]
44	5,6-dihydroxy-2,4-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. membranacea</i> ; <i>D. zingiberensis</i> ; <i>D. septemloba</i>	[44-47]
45	5-hydroxy-2,4,6-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. membranacea</i>	[44]
46	2,5,6-trihydroxy-3,4-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. membranacea</i> ; <i>D. zingiberensis</i> ; <i>D. septemloba</i>	[44-47]
47	2,5-dihydroxy-3,4,6-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. zingiberensis</i>	[46]
48	diospersimiloside A	<i>D. persimilis</i>	[42]
49	diospersimiloside B	<i>D. persimilis</i>	[42]
50	2,7-dihydroxy-3,4,6-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. nipponica</i>	[48]
51	2,5-dihydroxy-4,6-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. zingiberensis</i>	[49]

续表 1

化合物编号	化合物名称	植物来源	参考文献
52	prazerol	<i>D. prazeri</i>	[50]
53	9,10-dihydrophenanthrene-2,4,7-triol	<i>D. alata</i>	[51]
54	2,7-dihydroxy-1,3,5-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>D. decipiens</i>	[52]
55	dioscoroside F ₁	<i>D. septemloba</i>	[53]
56	dioscoroside F ₂	<i>D. septemloba</i>	[53]
57	diosbulbinone	<i>D. bulbifera</i>	[54]
58	6-hydroxy-2,7-dimethoxy-1,4-phenanthraquinone	<i>D. batatas</i>	[20,55]
59	7-hydroxy-2,6-dimethoxy-1,4-phenanthraquinone(dioscoreanone)	<i>D. batatas</i> ; <i>D. membranacea</i> ; <i>D. hypoglauc</i> ; <i>D. nipponica</i>	[20,44,56-60]
60	2,6,7-trihydroxy-1,4-phenanthrenedione	<i>D. bulbifera</i>	[30]
61	ephemeranyhoquinone	<i>D. bulbifera</i>	[37]
62	2,5,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene-1,4-dione	<i>D. zingiberensis</i>	[46]
63	3,5,7-trimethoxyphenanthrene-1,4-dione	<i>D. prazeri</i>	[61]
64	6,7-dihydroxy-2-methoxy-1,4-phenanthrenedione	<i>D. opposita</i> ; <i>D. septemloba</i>	[62-63]
65	2,2',7,7'-tetrahydroxy-4,4',6,6'-tetramethoxy-1,10-biphenanthrenes	<i>D. nipponica</i>	[27]
66	[1,1'-biphenanthren]-2,2',3,3',6,6',7,7'-octaol	<i>D. bulbifera</i>	[30]
67	2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4',7,7'-tetrahydroxy-1,1'-biphenanthrenes	<i>D. septemloba</i>	[47]
68	diosbiphenanthrene	<i>D. persimilis</i>	[42]
69	4,4',7,7'-tetrahydroxy-2,2',6,6'-tetramethoxy-1,1'-bi-9,10-dihydrophenanthrenyl	<i>D. nipponica</i> ; <i>D. septemloba</i>	[48,64]
70	2,2',7,7'-tetramethoxy-[1,1'-biphenanthrene]-4,4',6,6'-tetrol	<i>D. nipponica</i>	[65]

1.1 菲单体类

菲是一种含 3 个苯环的稠环芳烃, 3 个环的中心不在一条直线上, 基本结构母核含有 14 个碳原子。菲单体类化合物在薯蓣属植物中较为常见, 迄今为止, 国内外学者从薯蓣属植物中分离鉴定了 27 个菲单体(1~27), 见图 1^[4-41]。薯蓣属植物已分离鉴定的这类化合物均在菲母核 C1~C8 位有取代基, 常见的取代基为羟基和甲氧基, 其中 C1 和 C8 位取代的菲较少见(10, 13 和 15~19), 目前薯蓣属植物中尚未发现 C9 和 C10 位有取代基的菲。化合物 10 和 15 的 C1 位有羟基取代, 分别从 *D. bulbifera* 和 *D. communis* 中发现^[29,39]。化合物 13, 16 和 17 的 C8 位有甲氧基取代, 分别从 *D. esculenta* 和 *D. communis* 中发现^[36,39]。化合物 18 和 19 含有 7, 8-亚甲二氧基, 从 *D. communis* 的根茎分离得到^[39]。菲昔在薯蓣属植物中也比较罕见, 迄今仅从薯蓣(*D. opposita*)中发现 3 个菲昔(22~24), 糖链均是取代于菲母核 C6 位^[40-41]。此外, 目前仅从薯蓣属植物 *D. bulbifera* 和 *D. antaly* 中分离得到一个菲和联苳化合物形成的聚合物 cassigarol D(21)^[30-31]。

1.2 二氢菲类

二氢菲指的是 9,10-二氢菲, 即一种 C9~C10 键为饱和键的菲。目前从薯蓣属植物中发现了 29 个二氢菲(28~56), 均是母核 C1~C7 位有取代基^[27-30,32,38,42-53], 薯蓣属植物中尚未发现 C8、C9

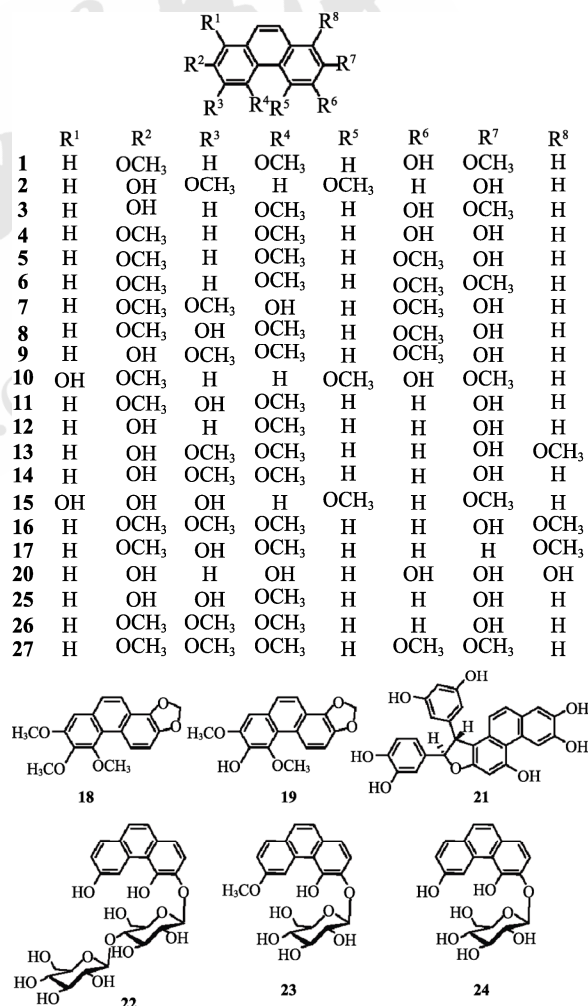


图 1 薯蓣属植物中的菲单体类化合物结构

Fig. 1 Structure of phenanthrene monomers from the *Dioscorea* plants

或 C10 位有取代基的二氢菲，见图 2。C1 有取代基的二氢菲很少，化合物 **54** 的 C1 位有甲氧基取代，从 *D. decipiens* 中发现^[52]。Diobulbinone A(**35**)是一个从黄独(*D. bulbifera*)中分离得到的二氢菲和 diarylheptanone 分子形成的聚合物，2,7-二羟基-4-甲氧基-9,10-二氢菲和 diarylheptanone 通过 C1-C4'

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
28	H	OH	H	OCH ₃	OH	H	H
29	H	OCH ₃	H	OH	H	H	OH
30	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OH
31	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OH
32	H	OCH ₃	H	OH	H	OCH ₃	OH
34	H	OH	H	OH	H	OH	OH
36	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OH
37	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	OH
38	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH
39	H	OH	H	OCH ₃	H	H	OH
40	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	OCH ₃
41	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃
42	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH
43	H	OH	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
44	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OH	H
45	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
46	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	H
47	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
50	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH
51	H	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
52	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	OH	H
53	H	OH	H	OH	H	H	OH
54	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OH

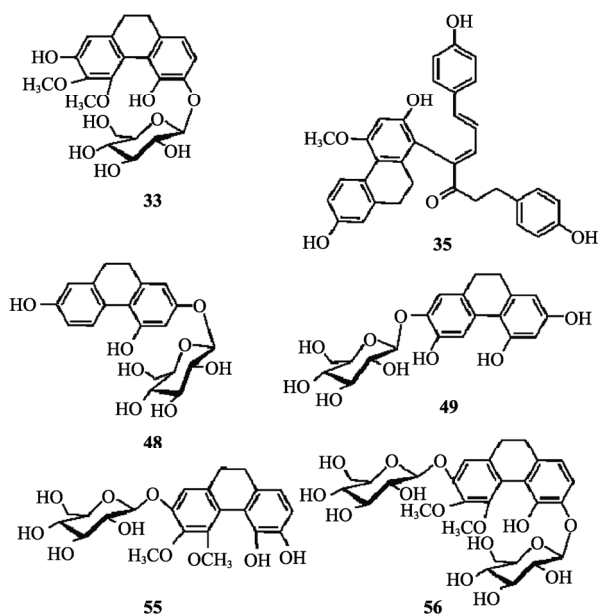


图 2 薯蓣属植物中的二氢菲类化合物结构
Fig. 2 Structure of dihydrophenanthrenes from the *Dioscorea* plants

碳碳键聚合而成^[29]。此外，二氢菲苷在薯蓣属植物中也颇为少见，二氢菲苷 **33**, **48**, **49**, **55** 和 **56** 从薯蓣属植物 *D. nipponica*、*D. persimilis* 和 *D. septemloba* 中分离得到^[28,42,53]。

1.3 四氢菲类

迄今从薯蓣属植物中只发现 1 个四氢菲类化合物，diosbulbinone(**57**)，见图 3。该化合物从黄独(*D. bulbifera*)的茎叶中分离得到，具有抗神经炎症作用，对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的 BV2 细胞中一氧化氮生成显示出显著的抑制作用，IC₅₀ 为(27.2±1.4)μmol·L⁻¹^[54]。

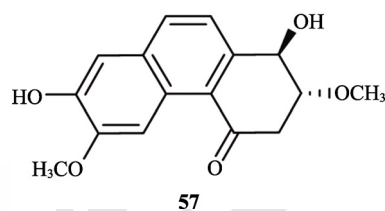


图 3 薯蓣属植物中的四氢菲类化合物结构
Fig. 3 Structure of tetrahydrophenanthrene from the *Dioscorea* plants

1.4 菲醌类

菲醌指的是 1,4-菲二酮，目前从薯蓣属植物中共发现了 7 个菲醌(**58~64**)^[30,37,46,55-63]，见图 4。其中化合物 **58~60**, **63** 和 **64** 为 5 个 1,4-菲醌；化合物 **61** 和 **62** 是 2 个 9,10-二氢-1,4-菲醌，分别从 *D. bulbifera* 和 *D. zingiberensis* 中分离得到^[37,46]。

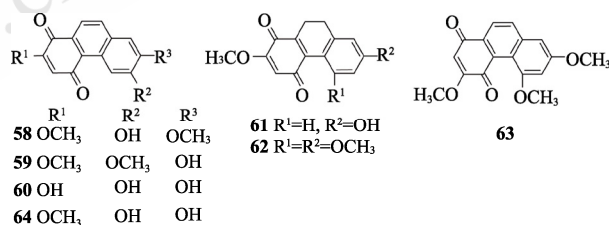


图 4 薯蓣属植物中的菲醌类化合物结构
Fig. 4 Structure of phenanthrenequinones from the *Dioscorea* plants

1.5 菲二聚体类

菲二聚体类化合物在薯蓣属植物中分布较少。迄今从薯蓣属植物 *D. nipponica*、*D. bulbifera*、*D. septemloba* 和 *D. persimilis* 中共分离鉴定了 6 个菲二聚体类化合物(**65~70**)，见图 5。化合物 **65~68** 和 **70** 为菲二聚体，**69** 为 9,10-二氢菲二聚体，它们都是 2 分子相同菲单体或二氢菲通过 C1-C1' 碳碳键聚合而成，都具有对称的分子结构^[27,30,42,47,64-65]。

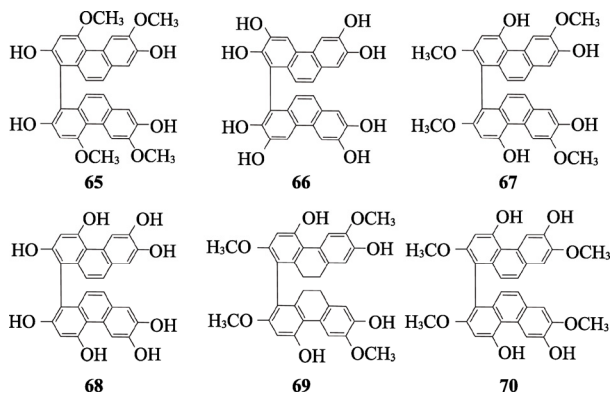


图5 薯蓣属植物中的菲二聚体类化合物结构

Fig. 5 Structure of phenanthrene dimers from the *Dioscorea* plants

2 药理活性

2.1 抗肿瘤

薯蓣属植物中二氢菲、菲醌、菲二聚体类化合物显示出抗肿瘤活性。Itharat 等^[44]采用活性导向分离方法从 *D. membranacea* 的根茎中得到3个具有细胞毒活性的二氢菲(44~46)，磺酰罗丹明 B 法评价它们的细胞毒活性，结果表明化合物 44 对肺癌细胞(COR-L23)、乳腺癌细胞(MCF-7)和前列腺癌细胞(PC3)显示出最强的细胞毒活性， IC_{50} 分别为 14.89, 17.49, 19.04 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，45 对 PC3 表现出选择性细胞毒活性($IC_{50}=23.54 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，新化合物 46 对 MCF-7 表现出选择性细胞毒活性($IC_{50}=31.41 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。Thongdeeying 等^[45]进一步研究 *D. membranacea* 中的二氢菲 44 和 46 的细胞毒活性，发现这 2 个化合物对肝癌细胞(HepG2)显示出一定的细胞毒活性， IC_{50} 分别为(24.96 ± 2.32)和(51.31 ± 3.52) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；此外，还从该植物中分离得到一个菲醌 59，该化合物对胆管癌细胞(KKU-M156)显示选择性细胞毒活性[$IC_{50}=(3.46\pm0.11)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$]。此外，*D. membranacea* 中的菲醌 59 对 COR-L23、结肠癌细胞(LS-174T)、MCF-7 也具有细胞毒活性^[56-57]。Ngan 等^[42]从 *D. persimilis* 块茎中分离得到 2 个新的二氢菲苷 48 和 49、1 个新的菲二聚体 68 和 1 个已知二氢菲 34，化合物 68 和 34 对 HepG2、MCF-7 和黑色素瘤细胞(SK-MEL-2)显示出显著的细胞毒活性(IC_{50} 范围 8.2~22.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，而化合物 48 和 49 未显示出细胞毒活性。研究其结构特点发现：化合物 68 和 34 分别含有 4 个和 8 个羟基，化合物 48 和 49 结构中的部分羟基苷化，由此推测游离羟基可能在菲类化合物的细胞毒活性中起着重要作用。此外，

从 *D. nipponica* 根茎中分离得到的一个新的菲二聚体化合物 70，对肺癌细胞(NCI-H460)具有中等强度的细胞毒活性^[65]。

2.2 抗炎

有关薯蓣属植物中菲 1~4 的抗炎活性研究报道较多，且这几个化合物具有较好的体内外抗炎活性。Batatasin I(1)是薯蓣属植物中分布较广的一个菲类化合物，存在于 *D. batatas*、*D. opposita*、*D. dumetorum*、*D. rotundata*、*D. oppositifolia* 等植物中^[4-22]。研究发现化合物 1 可以剂量依赖性显著抑制环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)的活性($IC_{50}=1.78 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，降低 COX-2 的蛋白表达，从而抑制鼠骨髓肥大细胞(bone marrow mast cells, BMMC)中前列腺素 D_2 的生成；此外，1 还可以剂量依赖性抑制 5-脂氧化酶的活性($IC_{50}=1.56 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，从而抑制白三烯 C_4 的生成；还可以抑制 BMMC 细胞脱颗粒反应($IC_{50}=6.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，表现出潜在的抗炎活性^[9]。Li 等^[14]从山药皮中分离得到化合物 1，进一步评价了它的抗炎活性，发现 1 具有显著的 COX-2 和 COX-1 抑制活性。此外还从山药皮中分离得到化合物 2~4 共 3 个菲，这 3 个化合物也具有强的 COX-2 和 COX-1 抑制活性，并且化合物 1~4 比非甾体类抗炎药阿司匹林、布洛芬和萘普生具有更强的活性，构效关系分析推测游离羟基有助于增强对 COX-1 和 CO-2 的抑制活性。Dissanayake 等^[22]从 *D. sansibarensis* 中分离出菲 1, 2, 5, 6 和 27，并对其进行了体外抗炎活性研究，结果表明这些化合物具有较好的 COX 酶抑制活性，菲 1, 2 和 5 的抗炎活性高于阿司匹林、布洛芬和萘普生。化合物 2 可降低 LPS 刺激 RAW 264.7 巨噬细胞中炎症介质的水平，并可通过核因子- κB (NF- κB)通路增强核因子(红细胞衍生 2)-样 2(Nrf2)及其下游血红素加氧酶-1 蛋白的表达，降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、COX-2 促炎细胞因子的表达^[23]。化合物 2 和 4 还可以减少 $\text{PM}_{2.5}$ 诱导的肺组织中血管蛋白渗漏、白细胞浸润和促炎细胞因子的释放，可能对 $\text{PM}_{2.5}$ 诱导的小鼠炎症性肺损伤和血管通透性有保护作用^[25]。Li 等^[66]研究山药皮中菲 4 对肠上皮完整性的保护作用 and 分子机制，结果表明 4 对葡聚糖硫酸钠诱导的肠黏膜损伤小鼠的活动指数、组织学损伤评分和存活率均有改善，其药效优于盐酸小檗碱。该

化合物可以下调氧化应激相关因子(MPO 和 NO),改善紧密连接蛋白 occludin,下调肠上皮细胞 caspase-3 的表达及凋亡率,改善结肠中炎症细胞因子包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 和 IL-23 的产生,抑制 ERK1/2、NF- κ B p65、pNF- κ B 和 COX-2 蛋白表达。该化合物可以通过下调 NF- κ B/COX-2 信号通路改善溃疡性结肠炎。Lim 等^[67]研究发现菲 4 可通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,及降低 NO、TNF- α 、IL-6、iNOS 和 COX-2 等促炎介质的产生,从而有效抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症反应的发生,并促进 HT22 神经元细胞的存活,具有潜在治疗神经炎症的作用。

化合物 22 和 23 是从山药中分离得到的 2 个新的菲苷,2 个化合物均能显著抑制 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 NO 的生成,IC₅₀ 分别为 5.8, 7.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[40]。二氢菲 28 具有选择性 COX-2 体外抑制活性,IC₅₀ 为(10.6 $\pm$ 0.2) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[24]。从 *D. nipponica* 的根茎中分离得到的二氢菲 31~33 和菲 8 能够抑制 LPS 诱导的小神经胶质细胞 BV-2 中 NO 的生成,表现出抗神经炎症作用^[28]。二氢菲 44 和 46 以及菲醌 62 从 *D. zingiberensis* 的根茎中分离得到,其中化合物 46 和 62 是 2 个新化合物,它们对 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞中 NO 生成表现出中等程度的抑制活性^[46]。菲醌 58 能够呈剂量依赖性抑制 BMMC 中 COX-2 和 COX-1 的活性,IC₅₀ 分别为 0.08, 0.27 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,通过 Western blotting 进一步研究发现,菲醌 58 能够抑制 COX-2 的蛋白表达,同时减少前列腺素 D₂ 的释放;还可以剂量依赖性抑制 5-脂氧化酶的活性(IC₅₀=0.032 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),同时减少白三烯 C₄ 的生成。此外,菲醌 58 还可以抑制 BMMC 细胞脱颗粒反应(IC₅₀=2.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),提示该化合物能抑制肥大细胞介导的炎症反应^[55]。Tewtrakul 等^[68]从 *D. membranacea* 分离得到菲醌 59,并研究其对 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞产生 NO 和 TNF- α 的抑制活性,结果表明该化合物对 NO 的生成具有较强的抑制作用(IC₅₀=9.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),远小于阳性对照 L-硝基精氨酸(IC₅₀=61.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);此外,该化合物对 TNF- α 的生成也具有较强的抑制作用(IC₅₀=17.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

2.3 抗氧化

利用植物中的天然抗氧化剂治疗多种疾病,在世界范围内引起了越来越多的关注。Boudjada

等^[39]通过 DPPH 和 ABTS 阳离子自由基清除、铜离子还原能力和铁离子还原能力测试法来评价化合物 16 和 17 的抗氧化能力,2 个化合物都表现出显著的抗氧化活性,且 17 的抗氧化活性强于 16,推测可能因为 17 的结构上含有更多的羟基。Confusarin(13)和 nudol(14)是从 *D. esculenta* 中分离得到的 2 个菲,它们表现出 DPPH 自由基清除作用,IC₅₀ 分别为(19.63 $\pm$ 0.09)和(37.91 $\pm$ 0.08) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[36]。化合物 2 和 4 除了具有抗炎作用,2 还能够降低叔丁基过氧化氢刺激 RAW 264.7 细胞中活性氧的水平,能够清除 DPPH 自由基和超氧阴离子自由基,2 和 4 还对 PM_{2.5} 诱导的活性氧具有明显的清除活性,表现出抗氧化作用^[23-25]。Kim 等^[69]从 *D. batatas* 中分离得到菲 1, 2 和 4,通过 DPPH、ABTS 阳离子自由基脱色法测定了这 3 种菲的抗氧化活性,结果显示菲 2 对 DPPH 自由基和 ABTS 阳离子自由基都表现出较强的抑制活性,IC₅₀ 分别为 0.064 5, 0.048 2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,阳性 L-抗坏血酸(IC₅₀ 分别为 0.043 1, 0.049 9 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$);化合物 1 和 4 对 DPPH 自由基和 ABTS 阳离子自由基表现出相对较弱的抑制活性。化合物 67 是从 *D. septemloba* 根茎中分离得到的一个新的菲二聚体,该化合物具有 DPPH 自由基和羟自由基清除作用,IC₅₀ 分别为(0.13 $\pm$ 0.09)和(4.25 $\pm$ 0.17) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[47]。

二氢菲 28, 29 和 53 具有清除 DPPH 自由基或超氧阴离子自由基作用,表现出一定的抗氧化作用^[24,51]。Du 等^[46]评价二氢菲 44, 46 和 47 在 20, 40, 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下清除 DPPH 自由基的能力,通过与阳性对照维生素 C 的比较,化合物 46(80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)具有较强的 DPPH 自由基清除率,清除率为 53.32%。这些化合物清除 DPPH 自由基的活性似乎与它们骨架中类酚羟基的数量有关。菲醌也具有抗氧化作用,化合物 59 具有 DPPH 自由基清除作用,化合物 64 能够降低兔血浆低密度脂蛋白氧化敏感性和大鼠脑内丙二醛水平^[57,62]。

2.4 降血糖

山药(*D. opposita*)治疗糖尿病,始载于《神农本草经》,至今已有二千多年的应用历史。现代研究表明,山药具有胰岛素敏感性,且与 GLUT4 表达调控相关^[70]。山药多糖能够降低地塞米松诱导的糖尿病小鼠的空腹血糖水平,改善糖耐量,而总胆固醇和甘油三酯水平无明显升高^[71];能够降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的空腹血糖水平,

改善体质量,提高抗氧化酶活性水平^[72];能够改善高脂饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的胰岛素抵抗,降低空腹血糖和餐后血糖水平,其机制可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,改善肝脏糖代谢,减少糖异生而发挥降血糖作用^[73]。Zhang 等^[10]采用活性导向并结合高速逆流色谱从新鲜山药分离得到化合物 **1**,该化合物显示出 α -葡萄糖苷酶抑制活性($IC_{50}=0.77\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。Zhang 等^[21]采用 α -葡萄糖苷酶功能化磁性纳米颗粒固相萃取,结合高效液相色谱-质谱技术,从山药皮提取物中快速筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂,得到化合物 **1** 和 **4**,2 个化合物的 α -葡萄糖苷酶抑制活性(IC_{50} 分别为 2.55, $0.40\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)强于阿卡波糖($IC_{50}=3.52\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。该课题组还将 α -葡萄糖苷酶固定化在合适的载体上构建酶促微反应器,并将其应用于山药皮中高效抑制剂的筛选,筛选出了化合物 **1** 和 **4** 共 2 个 α -葡萄糖苷酶抑制剂^[18]。Zhao 等^[30]从 *D. bulbifera* 中得到菲 **21**、二氢菲 **34** 和菲二聚体 **66**,这 3 个化合物表现出显著的 α -葡萄糖苷酶抑制活性($IC_{50}=2.08\sim 46.29\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),强于阿卡波糖的活性($IC_{50}=328.21\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);并且这些化合物具有蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制活性($IC_{50}=3.36\sim 23.79\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),提示这 3 个化合物具有 α -葡萄糖苷酶和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 双重抑制作用。

2.5 抗肥胖

肥胖的发生由脂肪组织大量聚集引起,脂肪组织的生长是脂肪细胞增殖和分化的结果^[74]。研究发现,化合物 **1** 能够抑制 3T3-L1 脂肪细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ($20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 条件下可下降 76.2%)和 CCAAT/增强子结合蛋白 α ($20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 条件下可下降 20.9%)的表达;同时,浓度为 $20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可增加磷酸化 AMP 活化蛋白激酶(p-AMPK)和肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)的表达,提示化合物 **1** 可能通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 CCAAT/增强子结合蛋白 α 以及激活 p-AMPK 和 CPT-1 来抑制脂肪细胞分化和脂肪生成^[11]。胰脂肪酶是人体中一种主要的脂解酶,负责肠道内 50%~70%的膳食脂肪的水解和吸收。因此,胰脂肪酶在预防肥胖中起着关键作用,而胰脂肪酶抑制已成为确定天然产物是否具有抗肥胖特性的一种策略^[75-76]。化合物 **2**, **28** 和 **29** 具有胰脂肪酶抑制活性, IC_{50} 分别为(12.72 ± 1.41), (40.61 ± 1.93)和(25.09 ± 6.35) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[17]。Jeong 等^[19]研究 *D.*

oppositifolia 正丁醇提取物对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的抗肥胖作用发现, *D. oppositifolia* 正丁醇提取物可显著降低肥胖雌性 ICR 小鼠的体质量、子宫旁脂肪组织质量以及血清中甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平,对膳食脂肪吸收的抑制作用也很明显,植物化学分析结果表明提取物中含有化合物 **1** 和 **2**。从 *D. zingiberensis* 中分离得到的二氢菲 **44** 能够抑制 HepG2 细胞中甘油三酯的聚集^[46]。二氢菲 **46** 也能够抑制 HepG2 细胞中甘油三酯的生成^[53]。

2.6 抗菌抗病毒

菲 **5** 和二氢菲 **27** 能够影响 *Botryodiplodia theobromae*、*Fusarium moniliforme*、*Penicillium sclerotigenum*、*Aspergillus niger*、*Botrytis cinerea* 或 *Cladosporium cladosporioides* 等真菌胚芽管的生长($ED_{50}=16\sim 79\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),表现出抗真菌作用^[16]。研究发现,菲 **1** 对 *Candida albicans*、*B. cinerea* 和 *Saccharomyces cerevisiae* 真菌显示出较弱的抑菌作用,菲 **4** 具有强的抗真菌作用,对 *C. albicans* 和 *S. cerevisiae* 的最低抑菌浓度值为 $25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,最低杀菌浓度值为 $25\sim 50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;同时 **4** 表现出强的和广谱的抗菌活性,对革兰氏阴性菌 *Proteus vulgaris* 和 *Salmonella typhimurium* 以及革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus* 的最低抑菌浓度值为 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[20]。HIV-1 整合酶一直是开发新型抗 HIV 药物的一个非常有吸引力的靶点,因为它是用于 HIV 病毒复制的必要酶之一。从 *D. bulbifera* 的珠芽中分离得到的二氢菲 **34** 显示出抑制 HIV-1 整合酶活性, IC_{50} 值为 $14.20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,进一步分子对接研究表明 **34** 与 Thr66、Gln148、Glu152、Asn155 和 Lys159 等位点形成氢键,发生相互作用,说明该化合物对 HIV-1 整合酶的催化反应具有抑制作用^[43]。

2.7 神经保护

受损的神经元细胞会通过细胞凋亡而死亡,在这个过程中,神经生长因子可以修复受损神经元细胞恢复至正常状态^[77]。菲 **8**、二氢菲 **32** 和 **33** 能够促进 C6 神经胶质细胞中神经生长因子的分泌,化合物 **8** 的作用最强[水平升高至(162.35 ± 16.18)%],**8** 还能够刺激 N2a 细胞中神经突的生长^[28]。Ma 等^[62]采用氧和葡萄糖剥夺评价菲醌 **64** 对皮层细胞中乳酸脱氢酶的影响,结果表明 **64** 具有明显的神经保护作用。

2.8 抗过敏

I 型过敏反应可导致肥大细胞和血液嗜碱性粒细胞分泌组胺, 由于 β -己糖胺酶通常与组胺一起从肥大细胞或嗜碱性细胞中释放, 该酶可作为 RBL-2H3 肥大细胞脱颗粒的标记物。过敏的早期反应发生在接触过敏原后的几分钟内, 而晚期反应发生在几小时后, 并涉及细胞因子的分泌, 如 TNF- α 和 IL-4^[78]。菲醌 **59** 可抑制抗原诱导 RBL-2H3 肥大细胞对 β -己糖胺酶的释放($IC_{50}=7.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 但 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下显示弱的 β -己糖胺酶抑制活性, 说明该化合物抑制了抗原诱导的脱粒作用, 但对 β -己糖胺酶活性无明显影响。此外, **59** 还显示出对抗原诱导的 RBL-2H3 肥大细胞中 TNF- α 和 IL-4 释放的抑制活性, IC_{50} 分别为 $8.1, 6.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。**59** 对早期和晚期 I 型过敏反应的抑制活性相当^[58]。

2.9 抗凝血

菲 **2** 和 **4** 化合物表现出抑制凝血因子 Xa 和血小板聚集活性, 它们可以抑制凝血因子 Xa 的催化作用, 抑制二磷酸腺苷和 U46619 诱导的血小板聚集。它们还可抑制 ADP-和 U46619 诱导的肉豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物磷酸化和 P-选择素的表达, 同时激活血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体。促进一氧化氮的产生和抑制内皮素-1 过多分泌。体内实验研究表明, 2 个化合物具有强的抗血栓作用和抗凝血作用。它们的抗血栓药效与利伐沙班相当^[79]。

2.10 其他活性

乙酰胆碱酯酶抑制剂药物可用于阿尔茨海默病的治疗。菲 **17** 显示出乙酰胆碱酯酶抑制活性($IC_{50}=69.41 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 菲 **17** 和 **19** 具有丁酰胆碱酯酶抑制活性(IC_{50} 分别为 $14.60, 11.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 强于阳性对照加兰他敏的抑制活性($IC_{50}=34.75 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[39]。抑制高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)信号通路已成为治疗脓毒症的有前景的治疗策略^[80]。Jeong 等^[26]考察菲 **2** 和 **4** 对 HMGB1 介导的脓毒反应和盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症模型存活率的影响, 结果表明, 化合物 **2** 和 **4** 抑制 HMGB1 的释放, 下调 HMGB1 介导的人脐带静脉内皮细胞炎症反应。2 个化合物还能抑制 HMGB1 诱导的小鼠高渗透性和白细胞迁移。此外, 用 2 个化合物治疗可降低盲肠结扎穿刺诱导的 HMGB1 释放、脓毒症相关死亡率和体内肺损伤。菲 **2** 和 **4** 是通过抑制

HMGB1 信号通路治疗脓毒症的潜在药物。菲 **1** 和 **4** 可促进 MCF-7 细胞增殖和雌激素 β 受体(estrogen receptor β , ER β)在 MCF-7 细胞中的表达, 表现出雌激素样活性。此外, 阻断 ER β 可完全抑制 MCF-7 细胞增殖和 ER β 表达, 提示 2 个化合物的增殖作用是由 ER β 介导的^[15]。

3 结语与展望

薯蓣属植物在中国分布广泛, 资源丰富, 且为中药材的重要来源。菲类化合物是薯蓣属植物中重要的一类化学成分, 结构上包括菲单体、二氢菲、四氢菲、菲醌和菲二聚体 5 种类型。目前从薯蓣属植物中已分离鉴定了 70 个菲类化合物, 它们具有广泛的药理活性, 菲单体和二氢菲具有抗炎、抗氧化、降血糖、抗肥胖、抗菌抗病毒等活性, 四氢菲具有抗炎活性, 菲醌具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、神经保护、抗过敏等活性, 菲二聚体具有抗肿瘤、抗氧化和降血糖活性。尤其是 batatasin I(**1**)、3,5-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol(**2**)和 6,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene(**4**), 这几个化合物药理活性多样, 如抗炎、抗氧化、降血糖、抗肥胖、抗菌抗病毒、抗凝血等, 且具有较好的药理作用, 有很好的开发利用前景。虽然目前有关薯蓣属植物中菲类化合物的研究取得了一定的进展, 但仍有研究不足之处, 四氢菲、菲醌和菲二聚体研究不够深入, 大多数药理活性停留在简单的活性筛选层面上, 有待进一步深入研究。菲类化合物在薯蓣属植物中资源丰富, 结构和药理活性多样, 相信随着研究的深入, 将促进薯蓣属植物资源及其菲类化学成分的开发利用。

REFERENCES

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志: 第 16 卷 [M]. 北京: 科学出版社, 1985: 54-55.
- [2] WANG J H, GAO H R, GUAN Y, et al. Overview of research and application of *Dioscorea*[J]. Res Pract Chin Med(现代中药研究与实践), 2019, 33(5): 83-86.
- [3] TÓTH B, HOHMANN J, VASAS A. Phenanthrenes: A promising group of plant secondary metabolites[J]. J Nat Prod, 2018, 81(3): 661-678.
- [4] HASHIMOTO T, HASEGAWA K, YAMAGUCHI H, et al. Structure and synthesis of batatasins, dormancy-inducing substances of yam bulbils[J]. Phytochemistry, 1974, 13(12): 2849-2852.
- [5] HASHIMOTO T, HASEGAWA K, KAWARADA A. Batatasins: new dormancy-inducing substances of yam bulbils[J]. Planta, 1972, 108(4): 369-374.
- [6] EL-OLEMY M, REISEN J. Isolation of batatasin I from

- non-dormant bulbils of *Dioscorea opposita*. an improved method for isolation of batatasin I.[J]. *Planta Med*, 1979, 37(9): 67-69.
- [7] IRELAND C R, SCHWABE W W, COURSEY D G. The occurrence of batatasins in the Dioscoreaceae[J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(7): 1569-1571.
 - [8] EL-OLEMY M M, REISCH J. Notizen: isolation of batatasin I from *Dioscorea dumetorum* Rhizomes[J]. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 1979, 34(3/4): 288-289.
 - [9] LU Y, JIN M H, PARK S J, et al. Batatasin I, a naturally occurring phenanthrene derivative, isolated from tuberous roots of *Dioscorea batatas* suppresses eicosanoids generation and degranulation in bone marrow derived-mast cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(7): 1021-1025.
 - [10] ZHANG L, BAI B, LIU X H, et al. A-glucosidase inhibitors from Chinese yam (*Dioscorea opposita* thunb.)[J]. *Food Chem*, 2011, 126(1): 203-206.
 - [11] YANG M H, CHIN Y W, CHAE H S, et al. Anti-adipogenic constituents from *Dioscorea opposita* in 3T3-L1 cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10): 1683-1688.
 - [12] YOON K, YANG M, CHIN Y, et al. Development of gradient centrifugal partition chromatography method and its application for the isolation of 3,5-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol and batatasin-I from *Dioscorea opposita*[J]. *Nat Prod Sci*, 2009(15): 144-150.
 - [13] YOON K D, YANG M H, NAM S I, et al. Phenanthrene derivatives, 3,5-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol and batatasin -I, as non-polar standard marker compounds for *Dioscorea rhizoma*[J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13(4): 378-383.
 - [14] LI Q, ZHANG C R, DISSANAYAKE A A, et al. Phenanthrenes in Chinese yam peel exhibit antiinflammatory activity, as shown by strong *in vitro* cyclooxygenase enzyme inhibition[J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11(9): 1313-1316.
 - [15] REN Y J, ZENG M N, CAO Y G, et al. A new diphenylethane and a new dibenz[b, f]oxepin with estrogenic activity from the stems and leaves of *Dioscorea oppositifolia* L[J]. *Phytochem Lett*, 2019(33): 26-30.
 - [16] COXON D T, OGUNDANA S K, DENNIS C. Antifungal phenanthrenes in yam tubers[J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(6): 1389-1392.
 - [17] YANG M H, CHIN Y W, YOON K D, et al. Phenolic compounds with pancreatic lipase inhibitory activity from Korean yam (*Dioscorea opposita*)[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2014, 29(1): 1-6.
 - [18] ZHANG S S, QIU B B, ZHU J H, et al. Rapidly screening of α -glucosidase inhibitors from *Dioscorea opposita* Thunb. peel based on rGO@Fe₃O₄ nanocomposites microreactor[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33(1): 1335-1342.
 - [19] JEONG E J, JEGAL J, AHN J, et al. Anti-obesity effect of *Dioscorea oppositifolia* extract in high-fat diet-induced obese mice and its chemical characterization[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(3): 409-414.
 - [20] KUM E J, PARK S J, LEE B H, et al. Antifungal activity of phenanthrene derivatives from aerial bulbils of *Dioscorea batatas* Decne[J]. *J Life Sci*, 2006, 16(4): 647-652.
 - [21] ZHANG S S, WU D 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[J]. *Food Funct*, 2017, 8(9): 3219-3227.
 - [22] DISSANAYAKE A A, MMONGOYO J A, NAIR M G. Zanzibar yam(*Dioscorea sansibarensis* Pax) isolates exhibit cyclooxygenase enzyme and lipid peroxidation inhibitory activities[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(18): 4719-4723.
 - [23] LIM J S, HAHN D, GU M J, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of 2,7-dihydroxy-4,6-dimethoxy phenanthrene isolated from *Dioscorea batatas* Decne[J]. *Appl Biol Chem*, 2019(62): 29.
 - [24] YANG M H, YOON K D, CHIN Y W, et al. Phenolic compounds with radical scavenging and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory activities from *Dioscorea opposita*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(7): 2689-2694.
 - [25] LEE W, JEONG S Y, GU M J, et al. Inhibitory effects of compounds isolated from *Dioscorea batatas* Decne peel on particulate matter-induced pulmonary injury in mice[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(12): 727-740.
 - [26] JEONG S Y, KIM M, PARK E K, et al. Inhibitory functions of novel compounds from *Dioscorea Batatas* decne peel on HMGB1-mediated septic responses[J]. *Biotechnol Bioprocess Eng*, 2020, 25(1): 1-8.
 - [27] LU D, LIU J P, LI H J, et al. Phenanthrene derivatives from the stems and leaves of *Dioscorea nipponica* Makino[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(1): 1-6.
 - [28] WOO K W, KWON O W, KIM S Y, et al. Phenolic derivatives from the rhizomes of *Dioscorea nipponica* and their anti-neuroinflammatory and neuroprotective activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1164-1170.
 - [29] LIU H, TSIM K W K, CHOU G X, et al. Phenolic compounds from the rhizomes of *Dioscorea bulbifera*[J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(11): 2110-2116.
 - [30] ZHAO Y, KONGSTAD K T, LIU Y Q, et al. Unraveling the complexity of complex mixtures by combining high-resolution pharmacological, analytical and spectroscopic techniques: Antidiabetic constituents in Chinese medicinal plants[J]. *Faraday Discuss*, 2019(218): 202-218.
 - [31] RAKOTOBÉ L, MAMBU L, DEVILLE A, et al. Clerodane and 19-norclerodane diterpenoids from the tubers of *Dioscorea antalya*[J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(8/9): 1007-1013.
 - [32] LI L M, LI G Q, WU X, et al. Stilbenoids from rhizomes of *Dioscorea bulbifera*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2014, 45(3): 328-332.
 - [33] LIU J S, GAO W N, ZHENG J, et al. Chemical constituents from fresh tubers of *Dioscorea bulbifera*[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2017, 42(3): 510-516.
 - [34] KUETE V, BETRANDTEPONNO R, MBAVENG A T, et al. Antibacterial activities of the extracts, fractions and compounds from *Dioscorea bulbifera*[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012(12): 228.
 - [35] TEPONNO R B, TAPONDJOU A L, DJOUKENG J D, et al. Isolation and NMR assignment of a pennogenin glycoside from *Dioscorea bulbifera* L. var sativa[J]. *Nat Prod Sci*, 2006(12): 62-66.
 - [36] AMINAH N S, HIDAYAH R, TANJUNG M. Confusarin and nudol, two phenanthrene group compounds, from *Dioscorea*

- esculenta* L. and their antioxidant activities[J]. J Chem Technol and Metall, 2017(52): 1135-1139.
- [37] WANG Q, XU F H. Chemical constituents of ethyl acetate fraction from *Aeschynanthus bracteatus*[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(3): 414-415.
- [38] LUO G Y, LANG T Q, ZHOU M, et al. Chemical components from rhizomes of *Dioscorea bulbifera*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2017, 29(9): 1504-1511.
- [39] BOUDJADA A, TOUIL A, BENSOUICI C, et al. Phenanthrene and dihydrophenanthrene derivatives from *Dioscorea communis* with anticholinesterase, and antioxidant activities[J]. Nat Prod Res, 2019, 33(22): 3278-3282.
- [40] ZHENG K Y Z, ZHANG Z X, ZHOU W L, et al. New phenanthrene glycosides from *Dioscorea opposita*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(2): 148-152.
- [41] SAUTOUR M, MITAINE-OFFER A C, MIYAMOTO T, et al. A new phenanthrene glycoside and other constituents from *Dioscorea opposita*[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2004, 52(10): 1235-1237.
- [42] NGAN N T T, HOANG N H, HIEN N T, et al. Cytotoxic phenanthrenes and phenolic constituents from the tubers of *Dioscorea persimilis*[J]. Phytochem Lett, 2020(40): 139-143.
- [43] CHANIAD P, WATTANAPIROMSAKUL C, PIANWANIT S, et al. Anti-HIV-1 integrase compounds from *Dioscorea bulbifera* and molecular docking study[J]. Pharm Biol, 2016, 54(6): 1077-1085.
- [44] ITHARAT A, THONGDEEYING P, RUANGNOO S. Isolation and characterization of a new cytotoxic dihydrophenanthrene from *Dioscorea membranacea* rhizomes and its activity against five human cancer cell lines[J]. J Ethnopharmacol, 2014(156): 130-134.
- [45] THONGDEEYING P, ITHARAT A, UMEHARA K, et al. A novel steroid and cytotoxic constituents from *Dioscorea membranacea* Pierre against hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2016(194): 91-97.
- [46] DU D, ZHANG R, XING Z H, et al. 9,10-Dihydrophenanthrene derivatives and one 1, 4-anthraquinone firstly isolated from *Dioscorea zingiberensis* C. H. Wright and their biological activities[J]. Fitoterapia, 2016(109): 20-24.
- [47] HE T, LIU Y, XIONG R F, et al. A new phenanthropyran and a new biphenanthrene from the rhizomes of *Dioscorea septemloba* and their antioxidant activities[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(15): 2202-2207.
- [48] LU D, LIU J P, LI P Y. Dihydrophenanthrenes from the stems and leaves of *Dioscorea nipponica* Makino[J]. Nat Prod Res, 2010, 24(13): 1253-1257.
- [49] DU D, JIN T, ZHANG R, et al. Phenolic compounds isolated from *Dioscorea zingiberensis* protect against pancreatic acinar cells necrosis induced by sodium taurocholate[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(6): 1467-1470.
- [50] BISWAS M, SOM U K, GHOSH P K, et al. Prazerol, a new 9, 10-dihydrophenanthrene derivative isolated from *Dioscorea prazeri*[J]. Tetrahedron, 1988, 44(15): 4871-4876.
- [51] AMINAH N S, YULVIA A, TANJUNG M. Methyl-3, 4-dihydroxybenzoate and 9-10-dihydrophenanthrene-2,4, 7-triol two phenolic compounds from *Dioscorea alata* L. and their antioxidant activity[J]. AIP Conf Proc, 2017, 1888(1): 020050.
- [52] SUNDER R, RANGASWAMI S, REDDY G C S. A new dihydrophenanthrene from *Dioscorea decipiens*[J]. Phytochemistry, 1978, 17(6): 1067.
- [53] ZHANG Y, RUAN J Y, LI J, et al. Bioactive diarylheptanoids and stilbenes from the rhizomes of *Dioscorea septemloba* thunb[J]. Fitoterapia, 2017(117): 28-33.
- [54] NGAN N T T, HOANG N H, TRUONG V V, et al. Anti-inflammatory norclerodane diterpenoids and tetrahydrophenanthrene from the leaves and stems of *Dioscorea bulbifera*[J]. Fitoterapia, 2021(153): 104965.
- [55] JIN M H, LU Y, YANG J H, et al. Anti-inflammatory activity of 6-hydroxy-2, 7-dimethoxy-1, 4-henanthraquinone from tuberous roots of yam(*Dioscorea batatas*) through inhibition of prostaglandin D₂ and leukotriene C₄ production in mouse bone marrow-derived mast cells[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(9): 1495-1501.
- [56] ITHARAT A, PLUBRUKARN A, KONGSAEREE P, et al. Dioscorealides and dioscoreanone, novel cytotoxic naphthofuranoxepins, and 1,4-phenanthraquinone from *Dioscorea membranacea* Pierre[J]. Org Lett, 2003, 5(16): 2879-2882.
- [57] ITHARAT A, PLUBRUKARN A, KAEWPRADUB N, et al. Selective cytotoxicity and antioxidant effects of compounds from *Dioscorea membranacea* rhizomes[J]. Nat Prod Commun, 2007, 2(6): 643-648.
- [58] TEWTRAKUL S, ITHARAT A. Anti-allergic substances from the rhizomes of *Dioscorea membranacea*[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(24): 8707-8711.
- [59] ZHU D, LI S Q, YUAN Y B, et al. Study on liposoluble compounds in rhizome of dioscoreae hypoglaucae[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(3): 379-382.
- [60] LU D, WANG C Y, LIU J P, et al. Chemical constituents from aerial parts of *Dioscorea nipponica*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2007, 38(12): 1785-1787.
- [61] BRAHMACHARI G, DAS S, BISWAS (SINHA) M, et al. 3, 5, 7-Trimethoxyphenanthrene-1, 4-Dione: A new biologically relevant natural phenanthrenequinone derivative from *Dioscorea prazeri* and studies on its single X-ray crystallographic behavior, molecular docking and other physico-chemical properties[J]. RSC Adv, 2016, 6(9): 7317-7329.
- [62] MA C, WANG W, CHEN Y Y, et al. Neuroprotective and antioxidant activity of compounds from the aerial parts of *Dioscorea opposita*[J]. J Nat Prod, 2005, 68(8): 1259-1261.
- [63] JIANG Z, LI X Z, LI N, et al. Chemical constituents in *Dioscorea septemloba*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2009, 40(7): 1024-1026.
- [64] EMORI W, ZHANG R H, OKAFOR P C, et al. Adsorption and corrosion inhibition performance of multi-phytoconstituents from *Dioscorea septemloba* on carbon steel in acidic media: Characterization, experimental and theoretical studies[J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects, 2020(590): 124534.
- [65] LI X J, ZHAO C C, JING S S, et al. Novel phenanthrene and isocoumarin from the rhizomes of *Dioscorea nipponica*

- makino subsp. rosthornii(Prain Et Burkill) C. T. Ting (Dioscoreaceae)[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(15): 3595-3601.
- [66] LI Q, LI K H, HU T G, 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[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(16): 4720-4731.
- [67] LIM J S, OH J, YUN H S, 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[J]. J Ethnopharmacol, 2022(282): 114633.
- [68] TEWTRAKUL S, ITHARAT A. Nitric oxide inhibitory substances from the rhizomes of *Dioscorea membranacea*[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 109(3): 412-416.
- [69] KIM M, GU M J, LEE J G, et al. Quantitative analysis of bioactive phenanthrenes in *Dioscorea Batatas* decne peel, a discarded biomass from postharvest processing[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(11): 541.
- [70] GAO X P, LI B G, JIANG H W, et al. *Dioscorea opposita* reverses dexamethasone induced insulin resistance[J]. Fitoterapia, 2007, 78(1): 12-15.
- [71] LI Q, LI W Z, GAO Q Y, et al. Hypoglycemic effect of Chinese yam(*Dioscorea opposita* rhizoma) polysaccharide in different structure and molecular weight[J]. J Food Sci, 2017, 82(10): 2487-2494.
- [72] FAN Y J, HE Q Y, LUO A S, et al. Characterization and antihyperglycemic activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb roots[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 6391-6401.
- [73] FENG X J, ZHANG Q, LI J Y, et al. The impact of a novel Chinese yam-derived polysaccharide on blood glucose control in HFD and STZ-induced diabetic C57BL/6 mice[J]. Food Funct, 2022, 13(5): 2681-2692.
- [74] SPIEGELMAN B M, FLIER J S. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture[J]. Cell, 1996, 87(3): 377-389.
- [75] EMBLETON J K, POUTON C W. Structure and function of gastro-intestinal lipases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, 25(1): 15-32.
- [76] BIRARI R B, BHUTANI K K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: Unexplored potential[J]. Drug Discov Today, 2007, 12(19/20): 879-889.
- [77] APFEL S C, AREZZO J C, BROWNLEE M, et al. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy[J]. Brain Res, 1994, 634(1): 7-12.
- [78] CHEONG H, CHOI E J, YOO G S, et al. Desacetylmatricarin, an anti-allergic component from *Taraxacum platycarpum*[J]. Planta Med, 1998, 64(6): 577-578.
- [79] JEONG S Y, LEE M, LIM J S, et al. Phenanthrenes isolated from *diocorea Batatas* Decne peel with anti-platelet aggregation activity via direct factor Xa inhibitory activity[J]. J Funct Foods, 2020(73): 104138.
- [80] WANG H, YANG H, CZURA C J, et al. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10 Pt 1): 1768-1773.

收稿日期: 2022-02-16

(本文责编: 沈倩)