

人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用研究进展

陈 曦, 陈 鲁

浙江省肿瘤医院妇科, 浙江杭州 310022

[摘要] 人参皂苷 Rg3 是人参的主要活性成分, 临床研究发现具有促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖, 抗肿瘤细胞侵袭和转移以及抑制肿瘤新生血管形成的作用。同时人参皂苷与临床化疗联合使用, 能够增敏化疗效果, 其机制可能与抑制 NF- κ B 活性有关。人参皂苷 Rg3 作为辅助用药, 在综合治疗模式中有重要作用。

[关键词] 人参皂苷 Rg3; 肿瘤; 凋亡; 增殖; 侵袭; 化疗

[中图分类号] R285.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2011)12(c)-017-03

Advances in anti-tumor effects of Ginsenoside Rg3

CHEN Xi, CHEN Lu

Department of Gynecologic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

[Abstract] Ginsenoside Rg3 is one of the most active ingredients in Ginseng, which can induce the apoptosis of cancer cells, inhibit the growth, adhesion, invasion, metastasis and formation of new blood vessel. Furthermore, the combination of Rg3 and chemotherapeutic agents can increase therapeutic effects. The mechanism may be has some connection with the inhibition of the activation of NF- κ B. Ginsenoside Rg3 as one of adjuvant medicines, play important part in the mode of comprehensive treatment in tumor.

[Key words] Ginsenoside Rg3; Cancer; Apoptosis; Proliferation; Invasion; Chemotherapy

人参是我国传统的滋补养生名贵药材, 其主要功效成分人参皂苷也受到越来越多学者的关注和重视。目前国内外体内、体外实验以及流行病学调查研究表明, 人参皂苷 Rg3 作为中药抗肿瘤药物具有促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖, 抗肿瘤侵袭和转移以及抑制肿瘤新生血管形成的作用, 而且还能明显提高化疗疗效, 起到化疗增敏的作用。本文对人参皂苷 Rg3 的特点、抗癌作用机制及临床研究等综述如下:

1 人参皂苷基本分类

人参皂苷基本分为人参二醇组皂苷(PDT)(包括人参皂苷 Rb1、Rb2、Rc、Rd、Rh2、Rg3、C2K、Ppd 等)和人参三醇组皂苷(PTT)(包括人参皂苷 Rg1、Rg2、Re、F1、Rh1、Ppt 等)。其中人参皂苷 Rg3 和 Rh2 抗肿瘤活性最强, 远高于 Rb1 和 Rg1。目前, 抗肿瘤作用最显著的人参皂苷 Rg3 单体是 1980 年由日本著名天然药物化学家北川勋首先从红参中微量提取, 其化学名为 20(R)-达玛烷烯二醇-3-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基(122)- β -D-葡萄糖吡喃糖, 其分子式属四环三萜类人参二醇型皂苷单体, 分子式 $C_{42}H_{72}O_{13}$, 相对分子质量为 784.30, 与 20(S)-人参皂苷 Rg3 是同型异构体, 其降解产物是 20(R)-人参皂苷 Rh2^[1]。通过癌细胞体外培养与癌症动物模型最新研究证明: 20(R)-人参皂苷 Rg3 对黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、骨肿瘤、结肠癌、血液系统肿瘤等肿瘤细胞从以下几方面发挥作用。

2 抑制肿瘤细胞增殖

人参皂苷 Rg3 具有广谱的抑制肿瘤细胞的增殖作用。国内外多项体外实验发现, 人参皂苷 Rg3 对乳腺癌细胞系 MCF27、人肺腺癌 A549 细胞、视网膜母细胞瘤 HX02RB44、结肠癌 HT29、膀胱移行细胞癌 EJ 等均有明显的抑制增殖作

用, 从而延缓肿瘤生长^[2-6]。辛颖等^[7]报道, 人参皂苷 Rg3 通过抑制肿瘤内血管生成及阻滞肿瘤细胞进入分裂期来抑制 BI6 黑色素瘤的生长。陈鲁等^[8-9]发现在高转移人卵巢癌细胞系 H0-8910PM 中人参皂苷表现出较明显的杀伤作用, 不仅能有效减少细胞集落的形成、抑制细胞增殖, 而且能破坏细胞形态结构。并且中高、高浓度的 Rg3(30 μ g/ml 以上)可以产生较好的抑制肿瘤细胞生长的作用, 并呈一定的剂量依赖性。目前认为 Rg3 能抑制细胞周期通路, 通过抑制肿瘤细胞有丝分裂前期 RNA、DNA 的合成及蛋白质的合成, 从而影响 DNA 的复制以及生长和修复信号。对人参皂苷 Rg3 诱导的结肠癌细胞株 HT-29 的蛋白组学分析显示, 如增殖细胞核抗原 PCNA、丝氨酸/苏胺酸激酶受体相关蛋白 STRAP 和网络蛋白等^[5]。在前列腺癌细胞系中也发现 Rg3 可以抑制细胞周期抑制基因 P21、P27, 使细胞停滞于 G1 期^[10]。

3 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡的形态学特征包括染色质浓缩, 核碎裂, 凋亡小体, 并在光明的荧光颗粒, 以及更高的 caspase-3 的表达。人参皂苷 Rg3 引起细胞凋亡的相关机制可能与抑制 NF- κ B 的表达, 激活 caspase-3 以及血管内皮一氧化氮的释放有关。Seo 等在结肠癌细胞株中发现 Rg3 可以明显抑制 NF- κ B 的活性^[9], 从而激活凋亡基因(Bax, caspase-3, caspase-9)。Kim SM 等^[11]等研究人参皂苷与多西他赛的联合使用情况, 发现与单用 Rg3 或单用化疗比, 联合用药组明显抑制 NF- κ B 活性, 增强其靶向凋亡基因活性(Bax, caspase-3 和 caspase-9), 而 Bcl-2, IAP-1 和 X 染色体 IAP(XIAP), 和细胞周期调控蛋白 cyclin B, cyclin D1, cyclin E, and CDKs 2 和 CDKs4 则明显收到抑制。在巨噬细胞株 RAW264.7 中 Rg3 能够诱导一氧化氮

合酶分泌,促进一氧化氮合成,通过损伤线粒体来激活凋亡内途径,诱导细胞凋亡^[12-13]。Jian J等研究发现 Rg3 在人胰腺癌细胞株 PANC-1 中明显抑制 Bcl-2 的上游基因 Pim-3 和磷酸化 Bad(pBad)蛋白^[14],pBad(Ser112)。此外,Jian Huang 等发现一种新的人参提取物三萜系化合物 20(R),22(ξ),24(S)-dammar-25(26)-ene-3β,6α,12β,20,22,24-hexanol 对肝癌细胞株 HepG2-cells 有明显的抑制作用^[13]。此种复合物可以诱导 P53 介导的抑制细胞周期的通路,使细胞分裂停留在 G1 至 S 期,并随之出现 caspase 依赖的细胞凋亡。这也为研究 Rg3 诱导凋亡提供了新的方向。

4 抑制肿瘤血管生成

高勇等^[14]2001 年通过体外鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)实验发现 Rg3 浓度为 0.1 和 0.5 mmol/L 时,可以观察到 CAM 血管形成受到明显抑制。Rg3 组与空白对照组比较差异非常显著($P<0.01$)。抑制肿瘤新生血管生成的分子机制主要包括抑制内皮细胞增殖;抑制肿瘤血管生成因子的信号传导途径;促进肿瘤血管生成抑制因子的表达以及抑制胞外基质金属蛋白酶(MMP)的活性等方面。Rg3 通过不同靶点作用于肿瘤新生血管的生成过程中,从各个方面抑制肿瘤血管生成。陈明伟等^[15]发现人参皂苷 Rg3 对条件培养液(CM)诱导的血管内皮细胞的增生有明显的抑制作用,当人参皂苷 Rg3 浓度为 6~10 mol/L 时,可使 CM 诱导的血管内皮细胞出现凋亡小体。曾冬香等^[16]在对人参皂苷 Rg3 联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌的研究中发现,治疗前后患者血清 VEGF 水平均有下降,并且人参皂苷 Rg3 与化疗联合应用时 VEGF 水平的下降更明显,提示人参皂苷 Rg3 可能通过降低血清 VEGF 水平来阻滞肿瘤新生血管生成。同样结果可见于王金良等^[17]对急性白血骨髓基质细胞 HIF-1 的研究。他们发现人参皂苷 Rg3 可明显抑制 VEGF mRNA 及蛋白水平的表达,抑制与血管形成密切相关的 MAPK、PI3K/Akt 途径中 Akt、ERK 蛋白的磷酸化,提示人参皂苷 Rg3 可能通过阻断 PI3K/Akt、MAPK 信号途径抑制急性白血骨髓的血管生成。此外,Yue PY 等^[18]发现 Rg3 可以破坏基本成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的血管生成,抑制胞外基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)的活性,从而减低对细胞间质和细胞外基质的降解,影响肿瘤新生血管的生成。

5 与化疗联合增敏和减毒作用

在结肠癌细胞株中^[11],Rg3 联合多西他赛相较于 Rg3 和单纯化疗治疗,在癌症细胞的生长抑制和诱导细胞凋亡方面,联合治疗更有效的,即有协同作用。Kim SM 等^[19]在前列腺癌的细胞株研究中也得出了类似的结果。人参皂苷 Rg3 联合吉西他滨能明显抑制血管生成和肺癌的生长,改善荷瘤小鼠生存和生活质量^[20]。日前进行的一部分大型临床试验并没有足够的证据证实它可以改善生存,并且一些取得生存获益的数据也均来源于动物实验。虽然没有确实的证据证实人参可以治疗肿瘤,但是它作为辅助用药,在综合治疗模式中具有重要作用。一项多中心、前瞻性、随机、双盲对照临床研究晚期非小细胞肺癌化疗联合使用参一胶囊(Rg3)获得通过^[21]。其中 133 例 NSCLC 患者随机分为 3 组:Rg3 组(43 例),联合

治疗组(Rg3 加化疗,46 例),化疗组(44 例)。研究发现化疗组 3 年生存率低于联合用药组,虽然统计学上无明显差异,但是联合用药组患者的 NK 细胞数和 CD4/CD8 比值处于正常范围,而化疗组则明显低于正常。其中 VEGF 阳性组患者的 3 年生存率低于阴性组患者。Rg3 可提高非小细胞肺癌患者手术后生存时间,尤其是在联合化疗,该机制可能与提高机体免疫功能和抗肿瘤血管生成有关。

6 结语

靶向药物是目前生物治疗研究的热点。中药的“多靶作用”使其成为目前中药抗肿瘤研究的热点。人参皂苷 Rg3 作为中药抗肿瘤药物具有诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长。抗肿瘤细胞侵袭和转移,抑制肿瘤新生血管形成等作用,其中抗血管生成作用尤为突出。在临床与多种化疗药物联合使用可以发挥协同作用,机制可能与抑制 NF-κB 活性有关。虽然目前没有改善患者生存率的证据,但是因为人参皂苷可以改善患者食欲,具有明显的免疫增强及放化疗增敏作用^[22],作为辅助用药,在综合治疗模式中具有重要作用。

[参考文献]

- [1] Yun TK, Lee YS, Lee YH, et al. Anticarcinogenic effect of Panax ginseng C.A. Meyer and identification of active compounds[J]. J Korean Med Sci, 2001, 16(Suppl): 6-18.
- [2] 高船舟, 曲淑贤, 吕广艳, 等. 20(R)-人参皂甙 Rg3 对 K562/ADM 细胞凋亡诱导的研究[J]. 大连医科大学学报, 2001, 23(3): 171-173.
- [3] 陈俊霞, 夏俊, 刘基巍, 等. 人参皂甙 Rg3 诱导乳腺癌细胞系 MCF-7 凋亡的实验研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2005, 17(4): 213-216.
- [4] 谭艺兰, 许雪亮. 人参皂甙 Rg3 诱导视网膜母细胞瘤 HXO-RB_(44) 细胞凋亡[J]. 眼科研究, 2007, 25(9): 674-676.
- [5] Lee SY, Kim GT, Roh SH, et al. Proteomic analysis of the anti-cancer effect of 20S-ginsenoside Rg3 in human colon cancer cell lines[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2009, 73(4): 811-816.
- [6] 陈俊霞, 彭惠民, 蒲淑萍, 等. 人参皂苷 Rg3 诱导膀胱癌细胞系 EJ 的凋亡作用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(16): 1680-1684.
- [7] 辛颖, 倪劲松, 姜新, 等. 20(S)-人参皂苷 Rg3 抑制肿瘤生长的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2006, 32(1): 61-63.
- [8] 陈鲁, 朱宽青, 钱丽娟, 等. 人参皂苷 Rg3 与顺铂对高转移人卵巢癌细胞系 HO-8910PM 细胞周期和转移抑制的影响[J]. 浙江医学, 2009, 31(2): 169-172.
- [9] 陈鲁, 朱宽青, 钱丽娟, 等. 人参皂苷 Rg3 联合顺铂对高转移人卵巢癌细胞系 HO-8910PM 增殖的抑制作用[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(4): 258-261.
- [10] Liu WK, Xu SX, Che CT, et al. Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line[J]. Life Sci, 2000, 67(11): 1297-1306.
- [11] Kim SM, Lee SY, Yuk DY, et al. Inhibition of NF-κB by ginsenoside Rg3 enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(5): 755-765.
- [12] Kim ND, Kim EM, Kang KW, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase[J]. Br J Pharmacol, 2003, 140(4): 661-670.
- [13] Huang J, Kim EM, Kang KW, et al. A new triterpenoid from Panax ginseng exhibits cytotoxicity through p53 and the caspase signaling pathway in the HepG2 cell line[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(3): 323-329.

(下转第 27 页)

割开,起到栅栏作用;同时控制细胞旁途径,起到闸门的作用;因此,紧密连接是代表 BBB 的最重要结构^[5]。跨膜蛋白 Claudins 是紧密连接复合物的主要构成成分,参与维持 TJ 的选择通透性和细胞极化^[6]。Takashi Koto 等报道了 Claudin-5 是脑血管内皮细胞通透性的关键调节靶点^[7]。Ohtsuki S 等^[8]通过培养大鼠脑毛细血管内皮细胞发现, Claudin-5 的外源性表达可诱导 BBB 的形成。本文结果显示,创伤性脑损伤后紧密连接相关蛋白 Claudin-5 的表达水平减少,在损伤 3 h 时表达水平最少,而后逐渐恢复,24 h 时基本恢复到损伤前水平,这一结果与伊文兰渗透评估实验的结果相一致,提示创伤性脑损伤可能通过下调紧密连接相关蛋白 Claudin-5 的表达水平,开放紧密连接,通过细胞旁途径增加血脑屏障的通透性。

本研究证明创伤性脑损伤发生后 24 h 内,血脑屏障通透性显著增加,其峰值为 3 h,容易导致血管源性脑水肿和继发性脑损伤,因此在脑外伤急性期要密切观察病情变化,提前采取脱水降颅压等预防性治疗,以提高疗效,减少并发症的发生。进一步研究各类神经保护性药物在这一时期对血脑屏障的影响和机制将为治疗创伤性脑损伤提供新思路。

[参考文献]

[1] 刘卫平,章翔,易声禹,等.大鼠急性颅脑损伤后脑微循环的变化[J].第

四军医大学学报,2000,21(12):1506-1509.

- [2] Sawada N, Murata M, Kikuchi K, et al. Tight junctions and human disease[J]. Med Electron Microsc, 2003, 36(3): 147-156.
- [3] Feeney DM, Boyeson MH, Linn RT, et al. Response to cortical injury: Methodology and local effects of contusions in the rat [J]. Brain Res, 1981, 211(1): 67-77.
- [4] Carrera RM, Pacheco AM Jr, Mastroi RA. Qualitative evaluation of the blood-brain barrier after the use of hypertonic saline solution in young rats[J]. Eur Surg Res, 2001, 33(5-6): 311-317.
- [5] Wollburg H, Noell S, Mack A, et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex[J]. Cell Tissue Res, 2009, 335(1): 75-96.
- [6] Fontijn RD, Volger OL, Fledderus JO, et al. SOX-18 controls endothelial-specific claudin-5 gene expression and barrier function[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(2): H891- H900.
- [7] Takashi Koto, Shoichiro, Susumu Ishida, et al. Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells[J]. Am J Pathology, 2007, 170(4): 1389-1397.
- [8] Ohtsuki S, Sato S, Yamaguchi H, et al. Exogenous expression of Claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells[J]. J Cell Physiol, 2007, 210(1): 81-86.

(收稿日期:2011-12-08)

(上接第 18 页)

- [14] 高勇,王杰军,许青,等.人皂甙 Rg3 抑制肿瘤新生血管形成机制研究[J].肿瘤防治研究,2001,28(3):179-181.
- [15] 陈明伟,杨岚,倪磊,等.RG3 对人肺腺癌 A549 细胞及其内源性 VEGF 的影响[J].四川大学学报(医学版),2006,37(1):60-62.
- [16] 曾冬香,凌扬,杨全良,等.中药血管抑制剂人皂甙 Rg3 联合 FOL-FOX4 方案治疗晚期大肠癌的临床研究[J].实用临床医药杂志,2009,13(5):57-58.
- [17] 王金良,孔佩艳,徐藏,等.人皂甙 Rg3 抑制急性白血病骨髓基质细胞 HIF-1 α 及 VEGF 的表达及其机制探讨[J].第三军医大学学报,2010,32(7):121-124.
- [18] Yue PY, Wong DY, Wu PK et al. The angiosuppressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg3[J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(4): 437-445.
- [19] Kim SM, Lee SY, Cho JS, et al. Combination of ginsenoside Rg3 with do-

cetaxel enhances the susceptibility of prostate cancer cells via inhibition of NF-kappaB[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 631(1-3): 1-9.

- [20] Liu TG, Huang Y, Cui DD, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 combined with gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 250.
- [21] 孙燕,林洪生,朱允中,等.长春瑞滨合并顺铂(NP)加参一胶囊或安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌的多中心双盲随机临床研究报告[J].中国肺癌杂志,2006,9(3):254-258.
- [22] Wang X, Ling CQ. Progress of the study on effective ingredients from Chinese herbal medicine in anti-tumor metastasis[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2004, 24(2): 178-181.

(收稿日期:2011-11-17)

(上接第 20 页)

- [9] 苏桂云,朱薇薇,王丽. Nogo-A 及其受体拮抗剂在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤修复中的作用机制[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(2): 132-140.
- [10] 朱薇薇,赵红洋,温天莲,等.缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑 Nogo 受体水平及 NEP1-40 的神经保护作用[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(2): 138-142.
- [11] Seira O, Gavín R, Gil V, et al. Neurites regrowth of cortical neurons by GSK3- β inhibition independently of Noreceptor[J]. J Neurochem, 2010, 113(6): 1644-58.
- [12] Giger, Roman J, Venkatesh, et al. Mechanisms of CNS myelin inhibition: Evidence for distinct and neuronal cell type specific receptor systems[J]. Restorative Neurology & Neuroscience, 2008, 26(2): 97-115.
- [13] Tan LM, Chi Y, Wang CY, et al. Nogo-A and Nogo-A receptor expres-

sion in periventricular white matter of experimental autoimmune encephalomyelitis rats[J]. Neural Regen Res, 2010, 5(8): 579-584.

- [14] 蓝瑞芳,朱立华,赵伟佳.甲基强的松龙对实验性变态反应性脑脊髓炎大鼠脑组织 Nogo-A 及其受体 NgR 蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志, 2010, 20(17): 2607-2611.
- [15] 岳岩.小鼠脊髓损伤后 Nogo-A 的免疫组织化学研究[J].局解手术学杂志, 2011, 20(3): 237-241.
- [16] Müllner A, Gonzenbach RR, Weinmann O, et al. Lamina-specific restoration of serotonergic projections after Nogo-A antibody treatment of spinal cord injury in rats[J]. Eur J Neurosci, 2008, 27(2): 326-333.
- [17] 周治来,陈银海,靳安民.运动训练对脊髓损伤大鼠 Nogo-A、NgR-mRNA 表达的影响[J].中国康复医学杂志, 2011, 26(2): 143-147.

(收稿日期:2011-11-04)