人参皂苷 Rb_1、Rg_3、Rh_2 抗肿瘤作用与机制概况*

姜卫卫**，刘　嘉

（江苏建康职业学院　南京　211800）

摘　要：人参皂苷是中药人参抗肿瘤作用的主要成分，临床药理研究表明：人参皂苷 Rb_1 可以通过抑制 P-gp 外排药物，增强细胞对药物的敏感性，降低肿瘤细胞多药耐药性，拮抗免疫功能的抑制和维持机体对肿瘤细胞的免疫功能；Rg_3 则主要通过影响肿瘤细胞蛋白质表达、作用于细胞分裂来诱导肿瘤细胞凋亡，并能抑制肿瘤新血管生长；Rh_2 通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导其凋亡、控制肿瘤细胞转移来起到抗肿瘤作用，本文通过对人参皂苷 Rb_1、Rg_3、Rh_2 抗肿瘤作用及机制的阐述，为其临床应用开发提供理论依据。

关键词：人参皂苷 Rb_1　人参皂苷 Rg_3　人参皂苷 Rh_2　抗肿瘤　机制

doi: 10.11842/wst.2013.07.027　　中图分类号：R285.6　　文献标识码：A

人参为五加科植物人参（*Panax ginseng* C.A. Meyer）的干燥根，《神农本草经》将人参列为上品，具有主补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，除邪气，明目开心益智，久服轻身延年的功效。人参主要化学成分为人参皂苷、人参多糖和挥发油类。现代药理与临床研究表明，人参的活性成分具有诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖，抑制肿瘤细胞的转移和血管生长、降低肿瘤细胞的多药耐药性。目前认为人参皂苷是人参抗肿瘤的主要成分，已发现人参中含有 40 多种人参皂苷成分，多数为达玛烷型四环三萜皂苷，如人参皂苷 Ra_1、Ra_2、Ra_3、Rb_1，Rb_2，Rb_3、Rg_1、Rg_2、Rh_1、Rh_2，少数为齐墩果酸型皂苷，如人参皂苷 Ro。本文主要从人参皂苷 Rb_1、Rg_3、Rh_2 入手，阐述其抗肿瘤的作用与机制。

1　人参皂苷 Rb_1

人参皂苷 Rb_1 是人参二醇系皂苷的一种代表成分，主要来源于五加科人参、西洋参、三七等药用植物，具有抑制和逆转肿瘤细胞的多药耐药性，拮抗免疫功能的抑制和维持机体对肿瘤细胞的免疫功能。肿瘤细胞多药耐药性（Multidrug Resistance，MDR）是指肿瘤细胞接触某种药物后，不仅对该药物产生耐药性，而且对其他结构和作用机制不同的药物产生耐药性[1]。P-gp 介导的 MDR 是典型的 MDR，P-gp 糖蛋白是一种能量泵，可主动将细胞内药物泵出，使细胞内药物浓度降低，从而使肿瘤细胞产生多药耐药性。临床研究试验表明，人参皂苷 Rb_1 是一种钙离子拮抗剂，可以通过与抗肿瘤药物竞争结合 P-gp 上的药物结合点，抑制 P-gp 外排细胞内药物。将 20、40 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 人参皂苷 Rb_1 作用于多药耐药细胞系 k562/HHT，能抑制 P-gp 外排药物，提高细胞内药物浓度[2]，起到逆转多药耐药性。此外，Rb_1 作用于肿瘤细胞株细胞 KB8-5，可以直接提高细胞内柔红霉素（NDR）的浓度，通过提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感度[3]，从而抑制其耐药性。金岩等[4]通过研究人参皂苷 Rb_1 与 5-氟脲嘧啶对地塞米松诱导 S180 荷瘤小鼠淋巴细胞凋亡的影响及对荷瘤小鼠免疫功能的交互影响时发现，人参皂苷 Rb_1 能抑制地塞米松对脾淋巴细胞凋亡的诱导，能显著提高 NK 细胞功能，拮抗 5-氟脲嘧啶对免疫功能的抑制[5]。王红宁等[6]发现人参皂苷 Rb_1 能抑制急性髓系白血病细胞株（KG1α）增值，且呈浓度依赖

收稿日期：2012-11-27

修回日期：2013-10-16

*　江苏建康职业学院院级课题（JK201108）：星形胶质细胞在 D-半乳糖诱导脑衰老发生发展中的作用及其机制，负责人：雷鸣。

**　通讯作者：姜卫卫，讲师，主要研究方向：天然药物。

性，于 48 h 抑制率最高。机体 CD^+T 淋巴细胞在不同细胞因子作用下分化成 Th_1 和 Th_2，Th_1 介导细胞免疫，Th_2 介导体液免疫，Rivera E 等[7]研究发现人参皂苷 Rb_1 可以维持 Th_1 和 Th_2 的免疫平衡，维持机体对肿瘤细胞的免疫能力。

2 人参皂苷 Rg_3

人参皂苷 Rg_3 为四环三萜类原人参二醇型皂苷，Rg_3 存在两种同型异构体，即 20(S)-型和 20(R)-型，一般认为 20(S)-型人参皂苷 Rg_3 具有抗肿瘤作用，是诸多人参皂苷中抗肿瘤作用最显著的成分[8,9]，其主要是抑制肿瘤细胞的生长，诱导肿瘤细胞凋亡，选择性抑制肿瘤细胞粘附和浸染，抑制肿瘤细胞转移和新生血管形成[10,11]，而抗肿瘤的机制则较为复杂，诸多学者从不同的机制途径进行研究。简捷等[12]研究发现，20(S)-人参皂苷 Rg_3 可能通过增加细胞内 Bax/Bcl-2 比值，降低线粒体跨膜电位，提高细胞内游离钙离子浓度，诱导肺癌细胞 NC1-H460 凋亡。杜卫东等[13]从基质金属蛋白酶（MMPS）途径进行探索，其研究认为 Rg_3 能抑制结肠癌细胞株 HT-29 细胞 MMP-1 的表达和抑制 HT-29 细胞的迁移，并认为抑制作用随 Rg_3 浓度增大及时间增加而增强。李想[14]通过不同浓度的 Rg_3 处理人胃癌细胞 MKN28，发现 10~80 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 的浓度内，MKN28 的 Pim-3he pBad(Ser112)的表达会随着浓度的增加而明显降低，从而抑制胃癌细胞。20 (S)-Rg_3 也能明显抑制体外培养的卵巢细胞株 SKOV3，许天敏等[15]发现 20(S)-Rg_3 对 SKOV3 细胞有明显抑制作用，且与 20(S)-Rg_3 浓度成正比，并认为抑制机制可能是 20(S)-Rg_3 限制了增殖细胞核抗原（PCNA），从而限制了 DNA 的合成，使卵巢癌细胞生长受到抑制。Rg_3 可以增强乳腺癌 MCF-7 细胞 FAS 蛋白质的表达，诱导其凋亡[16]；Rg_3 也可以下调胰腺癌细胞 PANC-1 的 Pim-3 和磷酸化 Bad 蛋白的表达，来抑制 PANC-1 的增殖[17]。在临床使用上，Rg_3 与化疗药物联合使用具有一定的优势，陈明伟等[18]通过观察临床化疗结合参一胶囊（主要抗肿瘤成分为 Rg_3）治疗 30 例中晚期肺癌患者的疗效，发现化疗联合 Rg_3 能显著提高疗效。张清琴等[19]发现非小细胞肺癌术后 Rg_3 联合化疗药物使用能提高患者长期生存的优势。此外，Rg_3 可以抑制肿瘤新生血管的形成，显著降低肿瘤细胞内微血管密度（MVD），与 As_2O_3 联合应用能明显抑制裸鼠肝癌细胞的生长[20]。

3 人参皂苷 Rh_2

人参皂苷 Rh_2 抗肿瘤研究进展也有报道[21]，其主要为体外抑制肿瘤细胞的增殖和转移，诱导肿瘤细胞凋亡和分化，但上述作用机理各不相同。通过分析近 5 年来的研究报道，笔者总结人参皂苷 Rh_2 抗肿瘤作用如下：人参皂苷 Rh_2 可以抑制肿瘤细胞分裂周期来抑制肿瘤细胞，如 Rh_2 对于人食管癌细胞 Eca-109 阻滞于 G_0/G_1 期，使 G_1 期细胞增多[13]；对于骨髓瘤细胞 SP_2/O，Rh_2 可以使 G_0/G_1、G_2/M 期细胞数目减少，从而抑制骨髓瘤细胞增殖；Rh_2 对于 C_6 胶质瘤细胞可促使肿瘤细胞由 G_0/G_1 期进入 S 期，又同时阻滞 S 期细胞进入 G_2/M 期，使细胞停留在 S 期[22]，从而抑制细胞增殖提高化疗效果[23,24]，对于人脑胶质瘤细胞（SHG44），可以阻滞 G_1 期，显著降低 G2-M 期和 S 期细胞的比例，从而抑制人脑胶质瘤细胞生长[25]，王占峰等[26]证实人参皂苷 Rh_2 对胶质瘤细胞有较好的生长抑制和凋亡诱导作用，且效果好于榄香烯和阿霉素。人参皂苷 Rh_2 还可以直接抑制癌细胞 DNA 复制和转录，诱导蛋白磷酸化来调控细胞周期，如可通过作用于不同类型的细胞周期蛋白（cyclin）和周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)特异性结合，而影响不同种类的肿瘤细胞[27]，也可上调 GRIM-19 基因影响蛋白质表达来诱导激素非依赖性人前列腺细胞株（PC-3M）的凋亡[28]。目前研究表明，人参皂苷 Rh_2 可诱导肿瘤细胞凋亡，如 Rh_2 可以诱导人乳腺癌细胞 T47D 和恶性黑色素瘤细胞 A375-S2 凋亡，这两者的凋亡都与 Caspase3 有关[29,30]；也可以抑制白血病 HL-60 细胞[31]、结肠癌细胞株 SW062 和 LOVO[32]、人胃癌细胞株（SGC-7901）[33]的增殖，并诱导其凋亡，且呈浓度和时间依赖效应。人参皂苷 Rh_2 还可通过抑制肿瘤细胞血管和淋巴管的生长和转移来抑制肿瘤细胞的转移，王强等[34]通过观察 Rh_2 对小鼠移植瘤生长及对细胞间连接黏附分子（JAM）的表达，发现 Rh_2 可以下调 JAM 的表达来抑制肿瘤细胞组织血管及淋巴管的生成。人参皂苷 Rh_2 还可以通过提高柔红霉素、长春新碱等药物对细胞的毒性逆转肿瘤细胞多药耐药性，并且与紫杉醇有协同作用，能促进紫杉醇抑制 Hela 细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡[35~37]，此外

Rh_2 与化疗药顺铂 (DDP) 具有协同作用，两者联用时，Rh_2 能增强 DDP 的抗肿瘤作用[38]，但也有研究表明 Rh_2 与环磷酰胺 (CTX) 联用时，存在拮抗作用，削弱 CTX 的抗肿瘤作用[39]。

4 结语

综上所述，人参皂苷 Rb_1、Rg_3、Rh_2 有明显的抗肿瘤活性，然而其临床应用尚处于开始阶段，大规模的临床试验还有待于进一步的开展。有关抗肿瘤活性靶点的发现及中西医结合应用亦是将来研究的重点。人参皂苷 Rb_1 目前临床研究较多，人参皂苷 Rg_3、Rh_2 相对较少，研究已证实后两者有明显的抗肿瘤效应，且毒副作用低，不易产生耐药性，在肿瘤防治中具有广阔的应用前景。针对后两者，笔者认为目前的研究还存在一定的问题：尽管已证实人参皂苷 Rg_3、Rh_2 具有广谱的抗肿瘤作用，但由于不同的肿瘤细胞具有不同的遗传背景，目前的研究侧重于两者对不同的肿瘤细胞不同的作用机制，而是否存在一种共同的药靶蛋白介导的信号通路，发挥其非器官特异性抗肿瘤效应迄今尚不清楚；目前研究大多集中于对单个和 (或) 多个已知的肿瘤相关因子的探讨，而缺乏对两者抗肿瘤效应分子调控网络系统的研究；虽然 Rg_3 已被开发成一类中药抗癌新药——参一胶囊，投入了临床使用，但还缺乏大量的基础研究，Rg_3、Rh_2 在临床上的应用还太少，将基础研究成果转化为患者实际治疗手段的道路还很漫长。因此，有必要应用新的现代分子生物学技术，从基因组和蛋白组表达水平更进一步全面深入研究 Rg_3、Rh_2 对不同肿瘤的作用机制，并切实有效的将研究成果转化成临床应用的抗肿瘤药物。

参考文献

1 刘嘉.肿瘤多药耐药机制及其逆转方案的研究进展. 中国肿瘤外科杂志, 2010, 2(3):174~178.

2 史曦凯,张翼军,赵春景.人参皂苷单体 Rb1 对多药耐药细胞系 K562/HHT 的耐药逆转作用.第三军医大学学报, 1999, 21(11):825~827.

3 李惠芳,孙桂香.人参皂甙单体 Rb1 逆转肿瘤细胞耐药的实验研究.中国小儿血液, 1999, 4(4):168~170.

4 金岩,曲婷婷,柳越冬,等.人参皂苷 Rb1,Rg1 与 5-氟脲嘧啶对地塞米松诱导 S180 荷瘤小鼠脾淋巴细胞凋亡影响的实验研究.中医药学刊, 2006, 24(7):1272~1273.

5 曲婷婷,金岩,柳越冬,等. 人参皂苷 Rb1,Rg1 与 5-氟脲嘧啶对荷瘤小鼠免疫功能的影响.中医研究, 2006, 19(5):16~18.

6 王红宁,左国伟,陈地龙,等.人参皂苷 Rb_1、Rg_1、Rg 对白血病细胞株 KG1α 增殖的影响.生物技术, 2010, 20(2):56~58.

7 River E, Ekholm P E, Ingmanas M, *et al*. The Rb1 fraction of ginseng elicits a balanced Th_1 and Th_2 immune response. *Vaccine*, 2005, 23:5411~5419.

8 赵翌,刘基巍.20(R)-人参皂苷 Rg_3 抗肿瘤作用的研究进展.临床肿瘤学杂志, 2001, 6(1):81~82.

9 黎阳,张铁军,刘素香,等. 人参化学成分和药理研究进展. 中草药, 2009, 16(1):170~172.

10 储继红,许美娟,吴婷,等.人参皂苷 Rg_3 药理学及药代动力学研究进展.中国药物与临床, 2011, 11(2):180~182.

11 安宁,朱文. 人参皂苷 Rg_3 抗肿瘤作用机制研究进展. 2008, 16(4):648~652.

12 简捷,胡志方,黄缘.人参皂苷 Rg_3 对人胰腺癌细胞 Pim-3 及 Bad 凋亡蛋白表达的影响.癌症, 2009, 28(5):461~465.

13 杜卫东,屠巍巍,华晨,等.人参皂苷 Rg_3 对 HT-29 细胞株 MMP-1 表达和迁移能力的影响.中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(5):544~546.

14 李想. 人参皂苷 Rg_3 对人胃癌细胞 Pim-3 及 Bad 凋亡蛋白表达的影响.江西医药, 2009, 44(6):555~558.

15 许天敏,崔满华,谷丽萍,等.20(S)-人参皂苷 Rg_3 对卵巢癌生长抑制作用的试验研究. 研究与探索, 2007, 23(2):108~110.

16 何芳,曾文铤,朱科伦.人参皂苷 Rg_3 抑制肝癌转移植瘤新生血管形成的研究.河南科技大学学报 (医学版), 2005, 23(4):245~247.

17 马利军,王伏生.人参皂苷 Rg_3 上调 FAS 表达诱导乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡.中国医疗前沿, 2009, 35(15):861~863.

18 陈明伟,姚显,石志红,等.人参皂苷 Rg_3 联合化疗对 30 例非细胞肺癌的近期疗效观察.华南国防医学杂志, 2005, 19(1):4~6.

19 张清琴,田小军,李树军,等.人参皂苷 Rg_3 对非小细胞肺癌术后长期生存的影响及机制.中国医疗前沿, 2010, 5(21):10~11.

20 李丽,齐凤英,刘俊茹,等.人参皂苷 Rh_2 对食管癌细胞 Eca-109 细胞周期的影响.中国中药杂志, 2005, 30(20):1617~1621.

21 程春,何志贤,王华.人参皂苷 Rh_2 抗肿瘤细胞作用研究进展.交通医学, 2010, 24(1):23~25.

22 李殿友,罗毅男,杨红,等. 人参皂苷 Rh_2 诱导 C6 胶质瘤细胞凋亡的实验研究.中国肿瘤临床, 2003, 30(7):474~477.

23 Tatsuka M, Maeda M, Ota T. Anticarcinogenic effect and enhancement of metastatic potential of BALB/c3T3 cells ginsenoside Rh_2. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(11):1184~1189.

24 Kim Y S, Jin S H, Lee Y H, *et al*. Differential expression of protein kinase C subtypes during ginsenoside Rh_2-induced apoptosis in SK-N-BE (2) and C6 Bu-1 cells. *Arch Pharm Res*, 2000, 23(5):518~524.

25 洪新雨,罗毅男,崔佳乐,等.人参皂苷 Rh_2 抑制人脑胶质瘤细胞 SHG44 生长及机制研究.中华神经外科杂志, 2006, 22(8):513~514.

26 王占峰,罗毅男,洪新雨,等.人参皂苷 Rh_2 对胶质瘤细胞的体外抑制作用.吉林大学学报 (医学版), 2006, 32(4):658~661.

27 吴歌,杨世杰.人参皂苷单体 Rh_2 对小鼠前胃癌 MFC 细胞的增殖抑制作用.吉林大学学报 (医学版), 2008, 34(1):101~104.

28 邵月婷,李峰,高丽芳,等.人参皂苷 Rh_2 诱导 PC-3M 细胞凋亡及其对新基因 GRIM-19 表达的影响. 吉林大学学报 (医学版),

2006, 32(2):186~193.
29 朱君荣,孙建国,谢海棠,等.人参皂苷 Rh_2 对人乳腺癌 T470D 细胞的生长抑制作用及对 Caspase23 表达的影响.中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(6):630~634.
30 Yi J S,Choo H J, Cho B R, *et al*. Ginsenoside Rh_2 induces ligand-independent Fas activation via linpid raft disruption.*Biochenical and Biophy Rese comm*, 2009, 385(2):154~159.
31 李罗丝,罗志勇,文斌,等.人参皂苷 Rh_2 对白血病 HL-60 细胞凋亡的诱导作用.中国现代医学杂志, 2006, 16(21):3215~3217.
32 代群,刘培.人参皂苷 Rh_2 对人结肠癌细胞株 SW620 和 LOVO 生长的抑制作用.浙江中西医结合杂志, 2010, 20(8):466~467.
33 李晶华,李杨,何侃,等.人参皂苷 Rh_2 诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究.中国生物制品学杂志, 2008, 21(1):45~46.
34 王强,吴美清,赵玲辉,等.人参皂苷 Rh_2 对小鼠移植瘤生长及对细胞间连接黏附分子表达的影响.中国中药杂志, 2008, 33(18):2116~2119.
35 焦玉莲,王强修,李建峰,等.人参皂苷 Rh 增强紫杉醇诱导 Hela 细胞的凋亡.中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(21):1623~1626.
36 张文静,包丽华,俞春莺,等. 人参皂苷 Rh2 对荷肺癌小鼠基因表达的肿瘤特异性调节. 肿瘤防治研究, 2008, 35(8):555~559.
37 崔艳茹,屈飞.人参皂苷 Rh_2 对荷 Lewis 肺癌小鼠抗肿瘤作用. 肿瘤药学, 2011, 1(5):28~31.
38 樊锦坤,王嘉怡,卿晨.人参皂苷 Rh_2 与顺铂对荷 S180 小鼠抗肿瘤作用实验研究.中国药师, 2010, 13(1):15~17.
39 王嘉怡,卿晨.人参皂苷 Rh_2 与环磷酰胺联用对荷 S180 小鼠抗肿瘤作用实验研究.中国药师, 2008, 11(8):897~899.

Overview of Antitumor Effects and Mechanism of Ginsenoside Rb_1, Rg_3, Rh_2

Jiang Weiwei, Liu Jia

(Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing 211800, China)

Abstract: Ginsenoside is the main component of antitumor effects of traditional Chinese medicine (TCM) *Ginseng*. Clinical pharmacological studies have shown that Ginsenoside Rb_1 can inhibit P-gp which can lead to efflux of drugs, enhance the sensitivity of cells to drugs, reduce the multidrug resistance of the tumor cell, and maintain the immune function of the body to tumor cells. Ginsenoside Rg_3 can impact tumor cell protein expression, play a role in cell division, induce tumor cell apoptosis and inhibit tumor growth of blood vessels. Ginsenoside Rh_2 may play an antitumor effect by inhibiting tumor cell proliferation and metastasis, inducing tumor cell apoptosis. This article explained the antitumor effects and mechanism of Ginsenoside Rb_1, Rg_3, Rh_2 in order to provide theoretical evidences for the clinical development and application.

Keywords: Ginsenoside Rb_1, Ginsenoside Rg_3, Ginsenoside Rh_2, antitumor effects, mechanism

(责任编辑 叶丽萍 张志华,责任译审 王 晶)

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

人参皂苷Rb1、Rg3、Rh2抗肿瘤作用与机制概况

作者： 姜卫卫， 刘嘉， Jiang Weiwei， Liu Jia
作者单位： 江苏建康职业学院 南京 211800
刊名： 世界科学技术-中医药现代化
ISTIC
英文刊名： World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine
年，卷(期)： 2013(7)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sjkxjs-zyxdh201307028.aspx