

文章编号: 1009-4822(2005)01-0050-03

人参皂甙 Rh₂ 抗肿瘤作用机制的研究

王占峰¹, 罗毅男¹, 洪新雨¹, 鞠 砚¹, 孙玉芹², 韩海铃²

(1. 吉林大学第一医院, 吉林 长春 130021; 2. 北华大学 附属医院, 吉林 吉林 132011)

摘要:恶性肿瘤治疗至今尚无好的方法. 传统化疗药因其缺乏特异性的细胞毒性作用, 治疗中容易造成正常细胞的损伤, 从而引起一系列的并发症. 人参皂甙 Rh₂ 是人参中提取的天然活性成分, 具有很高的抗肿瘤活性, 而对正常细胞无毒副作用. 文章从人参皂甙 Rh₂ 的抗肿瘤作用机制(抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、诱导分化、抑制肿瘤 DNA 合成、提高荷瘤机体的免疫功能和抑制肿瘤转移、抗肿瘤耐药性增强、其他化疗药物对耐药肿瘤作用)等方面进行研究.

关键词:生物提取物; 人参皂甙 Rh₂; 抗肿瘤作用机制

中图分类号: R282 **文献标识码:** A

人参作为中国传统中药, 在中药史上占有重要的地位, 具有大补元气, 补气益肺, 安神益智的功效, 被用于多种古方验方的主药. 人参为五加科多年生草本植物, 其成分具有诸多生物活性成分, 现代医学研究表明, 人参具有抗肿瘤、抗衰老、抗辐射等多种生物活性作用^[1,2]. 人参皂甙是人参中主要的有效成分, 迄今已分离出 40 多种单体, 人参皂甙 Rh₂ 是从人参中提取的天然活性成分, 属于十二醇皂甙, 在体外对黑色素瘤 16 细胞具有分化诱导作用. 通过实验已证实, Rh₂ 可以通过诱导分化或凋亡, 抑制多种肿瘤细胞的增殖和生长, 并证明对正常细胞毒性作用甚低^[3].

肿瘤的常规治疗包括手术治疗、放射治疗、化学治疗. 肿瘤化疗的目的在于通过化疗药物杀伤肿瘤细胞, 促进肿瘤细胞的死亡或阻止其增殖. 但绝大多数药物其细胞毒性缺乏特异性, 造成正常细胞的死亡, 特别是增生活跃的造血干细胞, 导致骨髓移植及全身毒性等并发症, 影响治疗效果. 因此, 迫切需要寻找新的方法弥补和完善常规治疗的不足. 肿瘤细胞区别于正常细胞的一个主要特征在于分化障碍, 因此, 恶性肿瘤被看作是细胞分化异常的疾病. 分化异常后, 返回原始胚胎细胞表型, 即去分化. 近来的研究表明, 引起细胞分化阻抑特异性的基因改变在一定条件下是可逆的. 诱导分化治疗就

是基于以上认识, 应用分化诱导剂, 使恶性肿瘤细胞向正常细胞分化转变, 甚至完全转变为正常细胞, 即再分化或肿瘤逆转, 已成为抗肿瘤药物研究的新途径. 从天然化合物中寻找分化诱导剂成为学者们研究的重点^[4]. 细胞凋亡是一个程序化死亡的过程, 其与肿瘤发生、发展及其对治疗因子的反应关系密切. 近年来, 人们逐渐认识到凋亡可维持细胞的形态, 减轻周围炎症反应, 促进肿瘤细胞的凋亡, 并成为恶性肿瘤化疗的新目标. 大量研究表明, 该药抗肿瘤作用与传统的化疗药物有所不同, 深入研究的抗肿瘤作用机制具有重要的现实意义^[5].

1 抑制肿瘤细胞 DNA 合成

通过 [3H]-TdR 掺入实验检测人参皂甙 Rh₂ 对前列腺癌细胞株 PC-3M 细胞核酸合成的影响, 发现人参皂甙 Rh₂ 作用的 PC-3M 细胞的 [3H]-TdR 掺入率明显少于对照组, 这可能是人参皂甙 Rh₂ 作用于细胞后对 DNA 合成复制有抑制作用, 且作用强度随药物浓度的增高而增强^[6,7].

2 诱导肿瘤细胞的凋亡和分化

2.1 诱导肿瘤细胞的凋亡

人参皂甙 Rh₂ 诱导肿瘤细胞凋亡是其抗肿瘤作用机制的重要方面之一, 超微结构和 DNA 凝胶

收稿日期: 2004-10-10

作者简介: 王占峰(1978 -), 男, 硕士研究生, 主要从事脑外伤及颅脑肿瘤的临床治疗及基础研究.

电泳都发现了人参皂甙 Rh₂ 诱导 C6 胶质瘤细胞凋亡所致的形态学与生化改变。用电镜观察到典型的细胞凋亡特征:核染色体密度增高并凝聚于核膜周边,核固缩,沿核膜孔裂解为核碎裂片,但细胞膜完整,并可见凋亡小体。流式细胞术分析在 DNA 组方图上出现初小典型凋亡峰(Ap 峰),且该作用存在时间与剂量依赖性,随作用时间延长和药物浓度增高,凋亡细胞的比例明显增加^[6,7]。韩国 Hyun-Eui kim 等利用小鼠胶质瘤细胞株观察研究人参皂甙 Rh₂ 对脑瘤的潜在作用时发现,通过引起细胞形态的改变,DNA 断裂,caspe(凋亡活化基因)的激活和活性氧系列(Ros)的产生导致胶质瘤细胞的凋亡,但在应用 Rh₂ 处理后,特异性的(ADP-核酶)多聚酶却没有像在其他凋亡实验中断裂成 85 ku 蛋白,Bcl-2 和 Bax 表达水平也没有发生改变,且过度表达的抗氧化蛋白质也与亲本细胞相类似^[8]。

从细胞增殖动力学角度研究人参皂甙 Rh₂ 诱导人肝癌细胞 SK-HEP-1 的细胞凋亡结果表明,人参皂甙 Rh₂ 诱导人肝癌细胞 SK-HEP-1 的细胞凋亡作用,是通过与细胞周期性蛋白 A 激酶复合物有关的 p²¹WAF/CIP1 分裂蛋白的分裂方式导致 SK-HEP-1 的细胞凋亡^[9]。用流式细胞仪研究人参皂甙 Rh₂ 对 S180 肉瘤细胞周期移型性影响,发现人参皂甙 Rh₂ 能使肉瘤细胞周期阻止于 S 期。通过人参皂甙 Rh₂ 诱导人肝癌 Bel-7404 细胞凋亡的实验证明,人参皂甙 Rh₂ 其抗肿瘤作用是通过诱导肿瘤细胞凋亡而实现其抗肿瘤作用^[9,11]。

2.2 诱导分化

诱导分化是恶性肿瘤细胞在体内外分化诱导剂的作用下,再分化向正常方向逆转现象。它作为肿瘤生物治疗学的一个新领域,已日益受到关注。各国学者先后通过多种体内外实验证实:Rh₂ 其通过诱导分化凋亡,抑制多种肿瘤。Odashima 报告了从红参中提取的有效成分 Rh₂ 在体内外对黑色素瘤细胞具有分化诱导作用^[12]。Rh₂ 作用后,B16 细胞不仅在形态上出现分化改变,如细胞呈网状结构,细胞变大变长,多数细胞具有树突状结构,而且功能上也出现了分化改变,表现为黑色素生成能力和酪氨酸酶活力增加。人参皂甙 Rh₂ 属非细胞毒性抗肿瘤药物,通过诱导肿瘤细胞分化和凋亡可能是其抗肿瘤主要机制,但对于前者目前的研究还比较少^[13]。

3 抗肿瘤的免疫机制

人参皂甙 Rh₂ 抗肿瘤免疫机制是近年来研究

的另一个热点,人参皂甙 Rh₂ 能够通过不同种途径改善和提高机体免疫功能,对免疫系统具有保护作用,这使得该药有可能成为一种独特的新型抗肿瘤药物。人参皂甙 Rh₂ 有提高荷瘤机体细胞免疫功能作用。IL-2 主要是由活化的辅助性 T 淋巴细胞产生的细胞因子,IL-2 具有自身正向免疫调节作用。NK 细胞是细胞免疫中非特异部分。在大多数荷瘤机体 NK 细胞活性明显降低时,IL-2 系统处于明显的抑制或紊乱^[14]。通过人参皂甙 Rh₂ 诱注射液对核肝癌(H₂₂)小鼠免疫功能的影响实验观察到,(H₂₂)荷瘤小鼠的 NK 细胞活性处于严重低下状态,而人参皂甙 Rh₂ 注射液高中剂量组与荷瘤组比较,NK 细胞杀伤活性明显增强。本实验中(H₂₂)荷瘤小鼠的 IL-2 活性低于正常组,人参皂甙 Rh₂ 注射液高剂量组显著提高 IL-2 活性。人参皂甙 Rh₂ 注射液通过调节和增强机体免疫发挥抗肿瘤作用^[15]。

4 相关研究

4.1 抗肿瘤转移

通过 20(R)-人参皂甙 Rh₂ 对抗癌细胞转移实验研究发现,人参皂甙 Rh₂ 对小鼠 B16-BL6 黑色素瘤细胞高转移株自发性肺部转移具有显著的抑制作用,Rh₂ 在 26,52mg/kg 的剂量下的肺系数于对照组有显著的差异,Rh₂ 在 8.3,16.6 mg/kg 的剂量下预先给药,肺转移抑制率为 44%,64%,其中 16.6 mg/kg 的剂量下肺转移节结数与对照比较,具有明显差异。

4.2 抗耐药性

顺铂(Cisplad)为临床广谱抗肿瘤药物,可诱导多种肿瘤细胞凋亡^[16]。通过人参单体皂甙 Rh₂ 增强顺铂对 PC-3M 致凋亡效应的研究发现^[17],以顺铂与 Rh₂ 皆能促进肿瘤细胞凋亡为理论依据,将二者联合应用,以期能提高顺铂对前列腺癌细胞的致凋亡效应,为前列腺癌治疗提供新线索。

人参皂甙 Rh₂ 作为人参有效抗癌成分,具有促进多种肿瘤细胞凋亡作用,可提高柔红霉素、长春新碱等抗肿瘤药物对多耐药白血病细胞的细胞毒性。这表明人参皂甙 Rh₂ 不易使肿瘤细胞产生抗药性,特别适用于已对其他化疗药物产生耐受性的肿瘤治疗。

5 小结和展望

人参皂甙 Rh₂ 属非细胞毒性抗肿瘤药物,它能有效抑制多种肿瘤细胞的生长增殖。抑制肿瘤细胞核酸合成,诱导肿瘤细胞凋亡和分化是其作用机制

的一个主要特点,人参皂甙 Rh₂ 能改善和提高荷瘤机体的细胞免疫功能.此外,榄香烯还具有抗肿瘤转移、毒副作用小和不易耐药、增加其他药物抗肿瘤作用等优点,具有良好的应用前景.虽然对人参皂甙 Rh₂ 的抗肿瘤作用已有多方面研究,但我们发现本领域的研究还缺少系统和深入,尤其是对于人参皂甙 Rh₂ 的作用部位、作用通路,以及榄香烯对癌基因、抑癌基因的影响等还有待阐明.研究中还发现不同肿瘤对该药的敏感性差异较大,人参皂甙 Rh₂ 对不同肿瘤细胞的作用以及其诱导分化效应也需进一步的明确和证实.随着人参皂甙 Rh₂ 在临床的逐渐应用,其抗肿瘤机制将随着进一步深入研究而逐渐清楚.

参考文献:

- [1] Odiashima ST, Kohmo H. Control of Phenotypic Expression of Cultured B16 Melannoma Cell by Plant Glycosides[J]. *Cancer Res*,1985,45:2781.
- [2] 潘正安. 中药大辞典[M]. 上海:上海科技出版社,2003. 3~5.
- [3] 周洪语,钟春龙. 神经胶质瘤诱导分化治疗的研究进展[J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*,2000,27:3.
- [4] 陈一筠,章翔,顾建文. 人脑胶质瘤凋亡的原位研究[J]. *第四军医大学学报*,2000,21(9):49.
- [5] Kerr JFR, Winterford CM, Hamon BV. Apoptosis Its Significance in Cancer and Cancer Therapy[J]. *Cancer*, 1994,73(8):2013~2026.
- [6] 李殿友,罗毅男,杨红,等. 人参皂甙 Rh₂ 诱导参 C6 胶质瘤细胞凋亡实验研究[J]. *中国肿瘤临床*,2003,30(7):231.
- [7] 周桂华,孟艳,李扬,等. 人参单体皂甙 Rh₂ 诱对前列腺癌细胞株 PC-3M 细胞移行周期的影响[J]. *中国病理生理杂志*,2002,18(7):823~825.
- [8] Hyur Eui Kim J, SK Lee, Yong J. Gnsenoside Rh₂ Induces Apoptotic Cell Death in Rat c6 Gionma Via Reactive Oxygen and Caspase Dependent but Bcl-XL-independent Pathway[J]. *Life Sci*,1999,65:33~40.
- [9] 马文彬,宋长春,马兴元. 应用流式细胞光度计研究人参单体 Rh₁ 和 Rh₂ 对 S180 肉瘤细胞周期移型性影响[J]. *白求恩医科大学学报*,1991,19(7):551.
- [10] 赵越,苏适. 人参皂甙 Rh₂ 抗肿瘤作用研究[J]. *微生物学杂志*,2003,23(2):61.
- [11] Odashima S, Ohta T, Kohno H, et al. Control of Phenotypic Expression of Cultured B16 Melanoma Cell by Plant Glycosides[J]. *Cancer Res*,1985,45:2781.
- [12] 夏丽娟,韩锐. 人参皂甙 Rh₂ 体外对小鼠黑色素瘤细胞的分化诱导作用[J]. *药学报*,1996,31(10):7422745.
- [13] 彭贵勇,袁爱力,蔡景修. 荷瘤小鼠脾细胞淋转 NK 和 LAK 活性[J]. *上海免疫学杂志*,1994,14(2):196.
- [14] 葛迎春. 人参皂甙 Rh₂ 诱注射液对核肝癌(H₂₂)消暑免疫功能的影响[J]. *特产研究*,2003,(3):5.
- [15] 元放,张宝泉,徐炎,等. 铂诱导的喉癌细胞凋亡及其对细胞周期的影响[J]. *中华医学杂志*,1999,79(4):298~301.
- [16] 孟艳,周桂华,李扬,等. 人参单体皂甙 Rh₂ 增强顺铂对 PC-3M 致凋亡效应的研究[J]. *中国病理生理杂志*,2003,19(5):689~692.
- [17] 韩锐. 肿瘤化学预防及药物治疗[M]. 北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社,1991. 283~290.

Study on Anti-tumor Mechanism of Crude Extractive Ginseng Saponin Rh₂

WANG Zhan-feng¹, LUO Yi-nan¹, HONG Xin-yu¹, JU Yan¹,
SUN Yu-qin², HAN Hai-ling²

(1. First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China;

2. Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132011, China)

Abstract: Up to day no obvious progression on the therapy of malignant tumor. The tradition chemotherapy drugs defect specific cytotoxicity can result in inducing normal cell damage and a series of complications. Ginseng, as a traditional Chinese herbal drug, plays a leading role in history of herbal drugs, which is used as element drug in all kinds of traitional Chinese medicinal drugs. Protopanaxdiol is the main natural active ingredient in Ginseng. The protopanaxdiol not only has high anti-tumor function but also can not damage normal cell. This article describes that the anti-tumor mechanism of Ginsenoside Rh₂ in detail (induce differentiation, suppress growth and induce apoptosis of tumor cells, enhance cancer bearing organism immune function, anti-tumor-drug-resistance, enhance the anti-tumor effects of other chemotherapy drugs).

Key words: Extract; Ginsenoside-Rh₂; Anti-tumor machanism

【责任编辑:陈丽华】