

人参皂苷 Rh₂ 抗癌作用机制与临床疗效

杨金祥¹ 章建芳² 郑波² 张江峰² (1. 华中科技大学同济医学院药学院 武汉 430030; 2. 海南亚洲制药有限公司 药物研究所)

关键词 人参皂苷 Rh₂; 抗癌作用; 临床功效

中图分类号: R282.710 7

文献标识码: A

文章编号: 1008-049X(2007)S-006-03

人参皂苷(ginsenoside, GS)是人参中天然存在的重要抗癌活性成分^[1], 现已明确化学结构的 GS 单体约有 40 余种; 通过对各种人参皂苷抗癌作用的比较研究发现, 人参皂苷 Rh₂(GS-Rh₂) 抑制癌细胞增殖作用的能力最强。GS-Rh₂ 可改变细胞周期的时相性分布, 诱导细胞分化或凋亡, 从而抑制多种癌细胞的增殖与生长, 为一种有应用前景的癌细胞分化诱导剂^[2-7]。早在 1983 年, 日本学者北川勲等从红参中发现了 GS-Rh₂, 其化学名为原人参二醇-3-氧-β-D-吡喃葡萄糖苷(protopanaxadiol-3-O-β-D-glucopyranoside), 它是由于原人参二醇组皂苷受热分解, 配基上的糖链断裂降解而产生的次皂苷。实验研究发现, 多种人参皂苷单体如 Rb1, Rg3 等可在肠道内菌群的代谢下, 转化产生 GS-Rh₂ 而进入循环系统发挥抗癌作用^[8,9]。我国对 GS-Rh₂ 的提取分离方法、制剂工艺、抗癌作用机制及临床应用方面都做了大量研究, 而且已有 Rh₂ 的单体口服新产品推向市场(例如浙江亚克药业有限公司生产的“今幸胶囊”, 每 100 克内容物含 GS-Rh₂ 16.2g)。兹将 GS-Rh₂ 抗癌作用机理与临床功效研究概况作一综述。

1 人参皂苷 Rh₂ 能有效抑制人肝癌细胞的增殖, 并诱导其分化、凋亡

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 居癌症病人死亡率的第二位。其恶性程度高, 病情进展快, 治疗难度大; 一般经临

床发现确诊后生存时间都比较短, 尚缺乏较为有效的治疗药物。寻找发现疗效明显、毒副作用较小的药物, 是医药研究中的迫切任务。首都医科大学附属北京安贞医院曾小莉等^[10]以 MTT 法、光镜、电子显微镜观察 GS-Rh₂ 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 的细胞增殖、形态、超微结构的影响。用免疫组化染色和 ELISA 法检测细胞浆中甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)合成情况, 酶促反应试剂盒检测细胞浆中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 γ 谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltranspeptidase, γ-GT)活性, 放射免疫法检测细胞 AFP 和白蛋白(albumin, Alb)分泌量, 并观察 GS-Rh₂ 对以上指标的影响。结果表明 GS-Rh₂ 以时间和浓度依赖性抑制 SMMC-7721 细胞的增殖, 10 μg · ml⁻¹ GS-Rh₂ 作用 6d 抑制率达 50%; 而 20 μg · ml⁻¹ GS-Rh₂ 作用 4d 抑制率近 50%, 肝癌细胞形态及亚细胞结构向正常肝细胞方向逆转。10 μg · ml⁻¹、20 μg · ml⁻¹ GS-Rh₂ 作用 SMMC-7721 细胞后, AFP 合成明显下降; 分泌量从 6.60 ± 0.30 下降到 (2.35 ± 0.60); γ-GT 及耐热型 ALP 活性显著降低; ALP 活性及 Alb 分泌量显著升高。

姜浩等^[11]采用 MTT 比色法观察 GS-Rh₂ 对体外培养的人肝癌 Bel-7404 细胞生长的抑制作用; 应用流式细胞仪检测凋亡细胞和细胞周期变化, 并以免疫组化 S-P 法检测药物处理前后凋亡相关基因产物 p53、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达。结果亦显示出, 人肝癌 Bel-7404 细胞经 GS-Rh₂ 作用后生长受抑

参 考 文 献

- Wolters L, Niesters H, Man R, et al. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(12):1499-1506
- Guerhier F, Thermet A, Guerret S, et al. Antiviral effect of adefovir in combination with a DNA vaccine in the duck hepatitis B virus infection model[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(3):328-334
- 黄砚青, 龚作炯, 蔡鸿生, 等. 阿德福韦体外抗乙肝病毒活性[J]. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(11):656-658
- Delmas J, Schorr O, Jamard C, et al. Inhibitory effect of adefovir on viral DNA synthesis and covalently closed circular DNA formation in duck hepatitis B virus - infected hepatocytes in vivo and in vitro[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(2):425-433
- Maecellin P, Chang T, Lim S, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen - positive chronic Hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:808-816
- Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B[J]. *Drugs*, 2003, 63:2215-2234
- Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine - resistant hepatitis B mutants[J]. *Hepatology*, 2000, 32(1):129-134
- Delaney W, Edwards R, Colledge D, et al. Cross - resistance testing of antihepadnaviral compounds using novel recombinant baculoviruses which encode drug - resistant strains of hepatitis B virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(6):1705-1713
- Marugan R, Gomez L, Serrano P. Use of adefovir in the treatment of the chronic hepatitis B virus infection with resistance to lamivudine[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35:1841-1843
- Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125:292-297

(2007-03-07 收稿)

制,并呈剂量依赖性和时间依赖性,半数抑制浓度(IC_{50})为 $27.6\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$;流式细胞仪检测证实,GS-Rh₂能诱导Bel-7404细胞凋亡。当GS-Rh₂浓度由 $12.5\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 增加至 $50.0\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 时,细胞凋亡率(AR)依次升高;但GS-Rh₂浓度进一步增加时,AR未见相应升高。GS-Rh₂可将细胞周期阻滞于G1期。GS-Rh₂处理细胞后,突变型p53表达下调而Bax表达上调,Bcl-2在GS-Rh₂处理前后无明显变化。

Ham等^[12]研究也证实:经GS-Rh₂处理过的人肝癌SK-HEP-1细胞会发生明显凋亡,并且在细胞凋亡过程中,c-Jun末端蛋白激酶1(JNK1)的活性随之显著上升。但异位的JNK1过度表达可抑制肿瘤细胞凋亡,而隐性的JNK1突变体表达则能促进凋亡。Park等^[13]还发现,在GS-Rh₂诱导人肝癌SK-HEP-1细胞的凋亡过程中,有Bcl-2敏感的caspase-3蛋白激酶的活化。

值得重视的是GS-Rh₂抗癌作用机制中,它对人和动物免疫功能的影响。制迎春等^[14]以荷肝癌(H₂₂)小鼠为实验模型,观察GS-Rh₂注射液对荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能、血清溶血素、NK细胞毒活性和IL-2免疫指标的影响。结果表明,GS-Rh₂注射液能提高荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能和促进荷瘤小鼠血清中羊红血球抗体的生成。NK细胞是细胞免疫中非特异部分,荷肝癌(H₂₂)模型组小鼠的NK细胞活性处于严重低下状态,而GS-Rh₂注射液高、中剂量组与荷瘤组比较,NK细胞杀伤活性有明显增强。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,但在大多数荷瘤机体,IL-2系统处于明显的抑制或紊乱,荷瘤小鼠的IL-2活性低于正常组,而GS-Rh₂注射液通过调节和增强机体免疫功能,发挥其抗肿瘤作用。

2 人参皂苷Rh₂能抑制食管癌细胞增殖,阻滞于G0/G1期,诱导其分化

肿瘤细胞与正常细胞最大的区别是前者增殖速度非常快,而细胞周期调控的紊乱是肿瘤细胞异常增殖的主要原因之一。李丽等^[15]通过测定GS-Rh₂对食管癌细胞的生长抑制作用,发现GS-Rh₂能明显抑制食管癌细胞Eca-109的增殖。他们采用MTT法测定癌细胞受GS-Rh₂作用后的抑制情况,并以HE染色后光镜观察细胞形态的改变;应用免疫细胞化学和Western blot检测细胞周期调控因子cyclinE,CDK2,p21^{WAF1}基因蛋白表达,采用半定量RT-PCR检测基因mRNA表达。结果发现,GS-Rh₂对Eca-109细胞生长有抑制作用,并呈剂量、时间依赖性。 $20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ GS-Rh₂作用1d后细胞达到半数抑制;作用3d的Eca-109细胞较对照细胞数目明显减少,细胞形态向正常细胞方向逆转; $40\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ GS-Rh₂处理后,发生了明显的细胞毒作用,继续作用至3d后可致细胞死亡。通过细胞周期分析显示,随着GS-Rh₂药物剂量的增加,G0/G1期细胞数逐渐增加,S和G2/M期细胞数逐渐减少, $10\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 和 $20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ GS-Rh₂处理组和对照组比较有显著性差异。 $20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ GS-Rh₂处理细胞后,随着作用时间延长,cyclinE和CDK2蛋白及其mRNA表达水平逐渐增高,而p21^{WAF1}基因蛋白及其mRNA表达水平逐渐降低。

由此可见,GS-Rh₂可以将人食管癌细胞Eca-109阻滞于G0/G1期,诱导肿瘤细胞分化,并且通过影响细胞周期调控因子cyclinE,CDK2及p21^{WAF1}基因的表达抑制食管癌细胞的增殖。

反复实验证实,GS-Rh₂抗癌的机理主要是通过改变细胞周期的时相性分布,诱导细胞的分化或凋亡,它是一种有效的癌细胞分化诱导物质。

3 人参皂苷Rh₂具有促进人肺癌耐化疗细胞凋亡的作用

目前,化疗仍然是临床治疗晚期肺癌患者的重要手段之一,造成化疗失效的主要原因是由于肺癌细胞对抗癌药物产生了耐药性。因此,寻找能有效克服肿瘤细胞耐药,且毒副作用较小的抗癌药物,引起众多研究者的关注。胡硕等^[16]检测了GS-Rh₂对肺腺癌A549细胞、顺铂(DDP)耐药细胞A549的抑制率,发现GS-Rh₂对这两种细胞均有明显抑制作用,且随着药物浓度的增加,GS-Rh₂对A549DDP细胞的抑制作用显著增强,最终能促使A549DDP细胞的凋亡。将GS-Rh₂作用于A549DDP细胞后,Hoechst33258染色荧光显微镜下观察细胞核形态,流式细胞仪检测细胞跨膜电位($\Delta\psi$)。结果表明顺铂对A549细胞、A549DDP细胞的 IC_{50} 分别为 $24\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $325\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,其耐药指数为13.54。当GS-Rh₂浓度 $>10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,对A549DDP细胞有明显抑制作用,其抑制强度与GS-Rh₂存在一定的依赖关系。观察发现,GS-Rh₂作用后A549DDP细胞核缩小或变形,荧光成团块分布,有凋亡小体形成;细胞线粒体跨膜电位显著性降低,最后A549DDP细胞凋亡。

陈明伟等^[17]观察了人参皂苷对肺癌的临床辅助疗效,结果也显示治疗组的有效率明显高于对照组,患者生活质量有明显改善,体重增加,且检查心、肝、肾功能均无明显变化。

4 人参皂苷Rh₂联合应用顺铂对人喉癌细胞的抑制作用

顺铂(DDP)是临床常用的化疗药物之一,具有抗癌谱广和疗效确切等特点,但其副作用较大。徐洪君等^[18]将体外培养的人喉癌细胞Hep-2,分别加入终浓度为0.5,1.0,2.0,5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的顺铂(DDP)、终浓度为10,20,30,40 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的GS-Rh₂,以及终浓度为20 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的GS-Rh₂分别联合终浓度为0.5,1.0,2.0,5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ DDP的混合液中;设空白对照组,待药物作用48h后,分别用光学显微镜、MTT法、流式细胞仪、荧光显微镜检测培养细胞的作用结果。发现在光镜下可见正常喉癌细胞生长密集,细胞呈梭型或多角型,细胞彼此之间相接触。在低剂量GS-Rh₂组和DDP组,可见细胞数量略减少,细胞形态无明显改变。在高剂量GS-Rh₂组和DDP组,细胞数量明显减少,并可见有细胞碎片。而低剂量GS-Rh₂和低剂量DDP联合应用后,可获得与高剂量GS-Rh₂组和DDP组相同的效果。MTT结果显示GS-Rh₂、DDP单独应用或联合应用都呈剂量依赖性,增强了抑制人喉癌细胞的生长;而低剂量GS-Rh₂和低剂量DDP联合应用,亦可明显抑制人喉癌细胞的生长。FCM显示GS-Rh₂和DDP单独应用,虽可诱导细胞凋亡,但联合应用可获得比单独应用更为明显的诱导细胞凋亡效应。用吖啶橙染色后可看到各给药组均有细胞膜出芽、染色质凝集、核片段化及凋亡小体

等典型的细胞凋亡特征。由此结论:GS-Rh₂及DDP均可诱导人喉癌细胞凋亡,二者联合应用后呈现出协同作用,可发挥更为明显的抗癌效果,并可相应减少DDP用量,从而降低DDP的毒副作用。

5 人参皂苷 Rh₂ 对黑色素瘤和 C6 胶质瘤细胞的诱导分化凋亡作用

中国医学科学院和中国协和医科大学药物研究所曾以小鼠黑色素瘤 B16 细胞为模型,研究了 GS-Rh₂ 对 B₁₆ 细胞的诱导分化作用,获得了明确的结果。据夏丽娟等^[19]报道,GS-Rh₂ 在 10mg · L⁻¹ 浓度下,对 B₁₆ 细胞有较强的诱导分化作用,表现为黑色素生成能力明显增加;形态向正常上皮样细胞分化;细胞呈网状结构;黑色素颗粒增加;生长变缓慢。酪氨酸是黑色素合成的限速酶,控制黑色素的合成;用 10mg · L⁻¹ 浓度的 GS-Rh₂ 作用于细胞,4d 后酪氨酸活力明显升高,与黑色素生成能力成正比,说明 GS-Rh₂ 可诱导 B₁₆ 细胞向正常色素细胞分化。Fei 等^[20]也发现 GS-Rh₂ 还可通过诱导凋亡,抑制体外培养的人恶性黑色素瘤 A375-S2 细胞的生长。其凋亡的发生部分依赖于 caspase-3 和 caspase-8 的通路,但其他凋亡通路也可能参与其中。

白求恩医科大学李殿友等^[21]通过实验观察 GS-Rh₂ 对 C6 胶质瘤细胞的增殖影响。采用细胞计数法检测细胞增殖,流式细胞仪分析细胞周期和凋亡;结果发现,GS-Rh₂ 浓度为 2,4,8 μmol · L⁻¹ 对 C6 胶质瘤细胞有增殖抑制作用,且呈明显量效关系。GS-Rh₂ 作用 72h 后,4 μmol · L⁻¹ 浓度对 C6 胶质瘤细胞诱导凋亡作用最为明显;GS-Rh₂ 作用后,G0/G1 期细胞百分率明显下降,而 S 期细胞百分率显著增加。清楚表明 GS-Rh₂ 对 C6 胶质瘤细胞有明显的增殖抑制和诱导凋亡作用,且这种作用有周期特异性。Kim 等^[22]在研究 GS-Rh₂ 对脑肿瘤的作用时发现,经 Rh₂ 处理过的小鼠 C6 神经胶质瘤细胞引起凋亡,而凋亡相关基因 Bcl-2 和 bax 表达水平无变化,证明 GS-Rh₂ 诱导的细胞凋亡与细胞内活性氧和 Bcl-x1 非依赖方式激活的 caspase 通路有关。

6 人参皂苷 Rh₂ 可使前列腺癌细胞株的增殖速度受到明显抑制

周桂华等^[23]应用 [³H]-TdR 掺入法和流式细胞仪测定 DNA 含量及进行细胞周期的分析。结果发现,用不同浓度的 GS-Rh₂ 处理后,前列腺癌细胞株的 [³H]-TdR 掺入量明显少于对照组 (P < 0.01),其作用随着药物浓度的增大而增强;流式细胞仪测定 G1 期细胞数百分比明显高于对照组,而 S、G2 期峰降低,且在 G1 期峰的前面出现一个小的亚 2 倍体峰(凋亡峰)。此一现象说明,GS-Rh₂ 可使 PC-3M 细胞增殖周期被阻滞在 G1 期,癌细胞增殖速度减慢。

7 人参皂苷 Rh₂ 能增强宫颈癌与直肠癌同步放疗或手术治疗效果

子宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,紫杉醇现已被广泛应用于宫颈癌的同步放疗或辅助治疗,获得一定效果,但对晚期已转移或复发的宫颈癌患者而言,目前的治疗仍未有较大进展。焦玉莲等^[24]利用体外培养的 HeLa 细胞系,探讨了 GS-Rh₂ 和紫杉醇单用或联用对宫颈癌细胞增殖和凋亡

的影响,研究结果显示:GS-Rh₂ 可浓度依赖性地抑制 HeLa 细胞的增殖,并可协同性地增强紫杉醇对细胞增殖的抑制作用。GS-Rh₂ 既有本身的抗肿瘤活性和免疫调节作用,又具有增强紫杉醇的协同作用,如能应用于临床,将使广大宫颈癌患者受益。

邢建华等^[25]观察了 GS 对直肠癌细胞凋亡的影响。将 50 例经病理诊断为直肠癌的患者,随机分为治疗组 (35 例) 与对照组 (15 例),治疗组术前每天用 84.5% 人参皂苷溶液 40 ~ 60ml 保留灌肠 4 ~ 6h,连续用药 6 ~ 8d;对照组用等量 0.9% 氯化钠溶液同样方法灌肠,用药后手术切除肿瘤,术中取新鲜标本,送电镜检查。结果:治疗组用药后,25 例便秘、便血、肛坠感减轻,占 71.4%;7 例不全梗阻患者腹痛全部减轻;电镜检查 23 例发现凋亡癌细胞,占 65.7%,对照组无上述改变。表明人参皂苷能明显诱导直肠癌细胞凋亡。

8 人参皂苷对肿瘤放、化疗中引起正常生理功能损伤的保护作用

封颖璐等^[26]以人参皂苷联合小剂量地塞米松 (dexamethasone, Dex) 对原发性肝癌患者经动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 后,肝肾功能损伤的防治效果进行评价。采用前瞻性随机对照研究方法,将 120 例原发性肝癌病人分为 GS 组、GS + Dex 组、Dex 组及安慰剂组,每组 30 例。按 WHO 抗肿瘤药物毒副反应分度标准,观察各组患者 TACE 术前第 3d 和术后第 3、7d 的肝肾功能变化。结果显示:与安慰剂组比较,GS + Dex 组对总胆红素、谷丙转氨酶/谷草转氨酶、尿素氮及 Child-Pugh 分级有明显减低作用。GS 和 Dex 单药分别应用,对肝肾功能部分指标虽有一定保护作用,但从总体角度看,它们的效果都不及联合用药显著。

姜建华等^[27]采用小鼠经 ⁶⁰Co-γ 射线全身一次均匀照射后,每天灌胃人参皂苷溶液。观察结果表明,人参皂苷可显著增加受照小鼠外周血白细胞数,促进骨髓造血功能恢复,减轻受照小鼠胸腺和脾脏重量的降低,明显增加其胸腺细胞和脾细胞数。

综上所述,人参皂苷 Rh₂ 的抗癌作用机制主要是通过调控癌细胞增殖周期、诱导细胞分化和凋亡来发挥抗癌作用的;但也可以通过调节和增强机体免疫功能,实现其抗癌功效,且对多种癌细胞具有广泛的抗癌活性。与化疗药联合应用,可减少化疗药的用量,降低毒副作用,增强患者依从性。另外,GS-Rh₂ 具有很好的安全性,高峰等^[28]通过实验证实,GS-Rh₂ 对正常小鼠和犬的神经系统、呼吸系统、心血管系统均无明显影响,这与其他抗癌化疗药物有明显不同。GS-Rh₂ 作为一种天然抗癌药物将为广大癌症患者带来新的希望。

参 考 文 献

- 1 Yun TK, Lee YS, Lee YH, et al. Anticarcinogenic effect of panax ginseng C. A. meyer and identification of action compounds [J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16 (suppl): S6
- 2 Zeng XL, Tu ZG. In vitro induction of differentiation by ginsenoside Rh₂ in SMMC-7721 hepatocarcinoma cellline [J]. *Pharmacol. Toxicol.* 2003, 93 (6): 275

- 3 Kim YS, Kim DS, Kim SI. Ginsenoside Rh₂ and Rh₃ induces differentiation of HL-60 cells into granulocytes; modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh₂ [J]. *J Biochem Cell Biol*, 1998, 30(3):327
- 4 Lee KY, Park JA, Chung E, et al. Ginsenoside Rh₂ blocks the cell cycle of SK-HEP-1 cells at the G1/s boundary by selectively inducing the protein expression of p27^{kip1} [J]. *Cancer Lett*, 1996, 110(1~2):193
- 5 赵越, 苏适. 人参皂苷 Rh₂ 抗肿瘤作用的研究[J]. *微生物学杂志*, 2003, 23(2):61
- 6 Tambaro R, Scambia G, Di Maio M, et al. The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 52(1):33
- 7 Kim YS, Jin SH. Ginsenoside Rh₂ induces apoptosis via activation of caspase-1 and -3 and up-regulation of Bax in human neuroblastoma [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27:834
- 8 Skehan P, Strohreng, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82:1107
- 9 Ribble D, Goldstein NB, Norris DA, et al. A simple technique for quantifying apoptosis in 96-well plates [J]. *BMC Biotechnol*, 2005, 10(5):12
- 10 曾小莉, 涂植光. 人参皂苷 Rh₂ 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的诱导分化作用 [J]. *癌症*, 2004, 23(8):879
- 11 姜浩, 樊光华. 人参皂苷 Rh₂ 对人肝癌 Bel-7404 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2004, 11(4):289
- 12 Ham YM, Chun KH, Choi JS, et al. SEK1-dependent JNK1 activation prolongs cell survival during G-Rh₂-induced apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304(2):358
- 13 Park J A, Lee K Y, Oh Y J, et al. Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2 insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh₂-induced apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 1997, 121(1):73
- 14 葛迎春, 李晨燕, 任慧君, 等. 人参皂苷 Rh₂ 注射液对荷肝癌 (H22) 小鼠免疫功能的影响 [J]. *特产研究*, 2002, 24(3):4
- 15 李丽, 齐凤英, 刘俊茹, 等. 人参皂苷 Rh₂ 对食管癌细胞 Eca-109 细胞周期的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(20):1617
- 16 胡硕, 胡成平, 梁昌华, 等. 人参单体 Rh₂ 对肺腺癌耐药细胞促凋亡作用的研究 [J]. *湖南中医学院学报*, 2005, 25(2):14
- 17 陈明伟, 陈健, 姚焜. 人参皂苷 20-(R)Rg₃ 治疗肺癌的临床疗效观察 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2003, 24(3):288
- 18 徐洪君, 孟艳, 孙宇新. 人参皂苷 Rh₂ 联合顺铂应用对人喉癌细胞 Hep-2 的作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2005, 9(4):584
- 19 夏丽娟, 韩锐. 人参皂苷 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):742
- 20 Fei XF, Wang BX, Tashiro S, et al. Apoptotic effects of ginsenoside Rh₂ on human malignant melanoma A375-S2 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(4):315
- 21 李殿友, 杨红, 罗毅男. 人参皂苷 Rh₂ 对 C6 胶质瘤细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用 [J]. *白求恩医科大学学报*, 2000, 26(4):342
- 22 Kim HE, Oh JH, Lee SK et al. Ginsenoside Rh₂ induces apoptotic cell death in rat C6 glioma via a reactive oxygen and caspase-dependent but Bcl-X(L) independent pathway [J]. *Life Sci*, 1999, 65(3):PL33
- 23 周桂华, 孟艳, 李扬, 等. 人参单体皂甙 Rh₂ 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
- 24 焦玉莲, 王强修, 李建峰, 等. 人参皂苷 Rh₂ 增强紫杉醇诱导 HeLa 细胞的凋亡 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(21):1623
- 25 邢建华, 陈永芹, 纪明霞, 等. 人参皂苷诱导直肠癌细胞凋亡的临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(4):260
- 26 封颖璐, 凌昌全, 陈喆, 等. 人参皂苷联合地塞米松防治 TACE 后肝肾功能损伤的前瞻性研究 [J]. *中国肿瘤杂志*, 2006, 28(11):844
- 27 姜建华, 张学进, 王育丽. 人参皂苷对 60Co 照射小鼠不良反应的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2005, 15(11):682
- 28 高峰, 尤胜权, 韩锐, 等. 人参皂苷 Rh₂ 对小鼠、犬神经、呼吸、心血管系统的作用研究 [J]. *人参研究*, 1995, (4):45

(2007-01-12 收稿 2007-05-10 修回)

2 型糖尿病治疗用药

梁绪中 杨树声 李文霞 陈彦花 (定西市人民医院药械科 甘肃定西 743000)

中图分类号:R977.1⁺5

文献标识码:A

文章编号:1008-049X(2007)S-009-02

糖尿病(diabetes mellitus)是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的临床综合征。是因胰岛素分泌绝对或相对不足以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低,引起糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱。我国成人糖尿病患病率约为3.2%,而2型糖尿病(NIDDM)病例约占90%或以上。此外,在糖尿病患者中发生冠心病、缺血性或出血性脑血管病、失明、肢端坏疽等严重并发症明显高于非糖尿病患者^[1]。糖尿病已成为世界的第5位死亡主因。本文重点对2型糖尿病的药物治疗进展做一综述。

1 胰岛素分泌促进剂

1.1 磺酰脲类(SU)

分为长效如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲和短效类如格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮、格列美脲等。

1.1.1 作用机制 本类药物通过与胰岛β细胞的磺酰脲受体(SUR)结合,使ATP依赖性钾通道失活,K⁺外流导致β细胞去极化。后者促进钙内流增加,激活细胞内分泌颗粒运动至胰表面,最终引起胰岛素外排。近年的实验证明,该类药物降糖作用与肝葡萄糖的释放速率减缓有密切关系。