

DOI:10.16720/j.cnki.tcyj.2022.074

人参皂苷抗胃癌作用研究进展

王冬雪¹, 吴新民², 蔺冬梅³, 刘馨泽¹, 刘淑莹^{1,4}, 万茜淋^{1,5*}, 吴巍^{1*}

(1. 长春中医药大学吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117; 2. 吉林大学第一医院神经肿瘤外科, 吉林 长春 130021; 3. 吉林市中医院, 吉林 吉林 132000; 4. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林 长春 130022; 5. 吉林农业大学食药菌教育部工程研究中心, 吉林 长春 130118)

摘要: 人参为多年生草本植物, 具有多种生物活性, 常被用于治疗疾病或日常保健中。胃癌是全球性发病率和致死率较高的恶性肿瘤之一, 临床中多使用手术、化疗及放疗等方法对其进行治疗, 但是治疗的同时均对身体造成较大损害。人参皂苷具有良好的抗肿瘤活性, 其中很多已被证实对胃癌细胞具有良好的抑制作用。对 1960—2020 年间所发表的研究性论文以“人参皂苷”和“胃癌”等为关键词, 于知网、万方和 PubMed 等数据库进行文献检索, 将人参皂苷抑制胃癌细胞的作用及相关机制进行总结和分析, 希望能对未来关于人参皂苷与胃癌的相关基础或临床研究提供参考。

关键词: 人参皂苷; 胃癌; 胃癌诱因; 胃癌治疗

中图分类号: R285; S567.5+1 文献标识码: A 文章编号: 1001-4721(2022)03-0118-07

Research Progress of Ginsenoside Against Gastric Cancer

WANG Dong-xue¹, WU Xin-min², LIN Dong-mei³, LIU Xin-ze¹, LIU Shu-ying^{1,4}, WAN Xi-lin^{1,5*}, WU Wei^{1*}

(1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Department of Neurosurgery, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Jilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jilin 132000, China; 4. Changchun Center of Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China; 5. International Cooperation Research Center of China for New Germplasm and Breeding of Edible Mushrooms, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: Ginseng, a perennial herb, has a variety of biological activities and has been used in the treatment of many diseases as well as in daily health care. Gastric cancer is one of the malignant tumors with high morbidity and fatality rate over the world. Surgery, chemotherapy, radiotherapy and other methods are used to treat it in clinical, but these treatments are also causing great damage to the body. Ginsenosides have good anti-tumor activity, many of which have been proved to have good inhibitory effect on gastric cancer cells. In this review, research papers published between 1960 and 2020 were retrieved from CNKI, Wanfang, PubMed and other databases using "ginsenoside" and "gastric cancer" as key words. The inhibitory effect of ginsenoside on gastric cancer cells and its related mechanism were summarized and analyzed. It is hoped to provide a reference for future research or clinical drug use on ginsenosides and gastric cancer.

Key words: ginsenoside; gastric cancer; gastric cancer causes; treatment of gastric cancer

人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)为五加科多年生宿根草本植物的干燥根及根茎, 是我国延用了多年的传统名贵药材。其所含化学成分较为复杂, 主要有皂苷、多糖、挥发油、氨基酸、蛋白质、多肽和有机酸等^[1]。

作为药食同源的一味中药材其具有延缓衰老^[2]、抗疲劳^[3]、调节免疫功能^[4]、抗肿瘤^[5]、保护心脑血管^[6,7]和保护神经系统^[8]等多种生物活性。

胃癌是现如今发病率较高的恶性肿瘤之一, 据我

收稿日期: 2022-01-06

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20220876KJ); 吉林省中医药科技项目(2021003)

作者简介: 王冬雪(1991-), 女, 吉林省长春市人, 博士研究生, 从事中药化学研究。

*通讯作者: 万茜淋(1987-), 女, 山东省日照市人, 博士, 实验师, 从事中药活性物质筛选表征及新药研发研究; 吴巍(1974-), 女, 吉林省通化市人, 博士, 研究员, 从事中药化学研究。

国国家癌症中心统计,2019年以来我国胃癌的发病人数已处于所有癌症中第二名,是仅次于肺癌的主要癌症。胃癌也是全球常见的恶性肿瘤之一,每年新增病例超过100万,而且,由于早期症状的不明显,常常导致发现即为晚期,因此死亡率很高。不论是手术治疗还是化疗等治疗方法,都对人体造成极大损害,且预后存活率并不十分理想。因人参皂苷良好的抗肿瘤活性以及一些研究表明其对胃癌具有良好的抑制作用^[9,10],由此,共检索文献126篇,从中选取51篇(英文24篇,中文27篇),主要从人参皂苷对胃癌的抗肿瘤作用的角度展开论述。

1 胃癌的诱因及治疗方法

1.1 胃癌的诱因

胃癌是指发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤。经研究发现,胃癌的诱发因素如下:盐以及盐腌食品可能会是引发胃癌的原因^[11]。多项实验表明^[12-14],喜欢食用咸食品的人患胃癌的风险更高;蔬菜和水果的摄入偏少也会增加患胃癌的风险^[15];同时,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)与胃炎、胃溃疡^[16]及胃癌^[17]都有着密切的联系,流行病学将75%的胃癌归因于Hp^[18];生活习惯方面,吸烟会提高多种癌症的患病风险,当然也包括胃癌在内^[19,20],戒烟者胃癌发生风险会降低,但是仍旧高于从不吸烟者^[21]。此外,还有一些其他因素,如年龄的增长^[22]、性别、肥胖、抗氧化剂以及他汀类药物的使用、社会经济地位等等^[23,24]。

1.2 胃癌的治疗方法

目前,对于胃癌患者一般采用多模式、个体化的治疗方式,但是何为最佳治疗方法仍旧没有统一的标准。胃癌的治疗方法主要有分期治疗和靶向治疗等,其中分期治疗包括手术治疗和细胞毒性治疗。手术治疗一般较适用于早期胃癌患者,手术的类型因肿瘤发生位置和侵袭深度而异,一般包括内镜下黏膜切除术、远端食管切除术、胃次全切除术或全胃切除术等^[25-27]。细胞毒性治疗适用于进展期胃癌,是指以手术治疗为主,在新辅助治疗前、辅助治疗后或围手术期使用化疗药物。靶向治疗是指明确致癌靶点后,设计出与致癌靶点能发生特异性结合的药物,使肿瘤细胞发生特异性死亡,而不对正常细胞造成不良影响。目前所使用的胃癌靶向药物主要有酪氨酸激酶抑制剂^[28],细胞骨架成分抑制剂^[29]等。

针对于胃癌诱发原因的多样性,除了建立良好的饮食习惯,调整作息時間,还要定期做好Hp筛查,早

发现早治疗,从各方面尽量避免胃癌的诱发。胃癌的治疗方法较多,手术治疗以及细胞毒性治疗都会对身体造成较大的伤害,靶向药物的出现,减少了化疗药物所带来的不良反应,降低了对身体的损害,但是单独凭借靶向药物是否可以完全清除胃癌细胞,或是针对胃癌最为有效的靶向药物是什么还有待研究发现。找寻或制造具有抗胃癌作用的低毒性或无毒性药物用于治疗或辅助治疗,是未来不断攻克胃癌的行之有效的途径之一。

2 人参皂苷抗胃癌作用及机制研究

人参作为一味药食同源中药材,其皂苷类成分具有良好的抗肿瘤活性,许多实验表明人参皂苷能够对胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移起到良好的抑制作用,其中人参皂苷Rg₃、Rg₅、Rg₁、Rh₂及CK的抗胃癌作用相关研究较多,本综述分别从以下几个方面进行分别阐述。

2.1 人参皂苷Rg₃(GS-Rg₃)抗胃癌作用及机制

汪彦君等^[30]研究了GS-Rg₃对胃癌细胞生长的抑制作用,实验选取0.02 μmol/L、0.04 μmol/L和0.08 μmol/L GS-Rg₃作用于体外培养的SNU-216胃癌细胞,分别培养24 h、48 h和72 h后计算细胞的生长抑制率,结果显示,培养24 h后生长抑制率分别为70.13%、79.22%和83.11%;48 h后,抑制率分别为72.37%、80.26%和85.53%;72 h后,抑制率分别为70.97%、78.71%和85.16%,均与对照组具有显著差异($P < 0.01$),培养48 h与72 h两组间抑制率无显著差异,此研究表明GS-Rg₃对胃癌细胞的增殖具有抑制作用,72 h内呈剂量和时间依赖性。Yang等^[31]研究发现,GS-Rg₃处理后胃癌SGC-7901细胞与阴性组相比,增殖率、侵袭数量和迁移能力显著降低,凋亡率显著增加($P < 0.05$)。通过对PTEN、P53、p-PI3k和AKT蛋白的表达进行检测来探讨GS-Rg₃对SGC-7901细胞的作用机制,发现PTEN、P53蛋白表达水平显著升高,p-PI3k、AKT蛋白表达水平显著降低,且均呈剂量依赖关系($P < 0.05$),最后得出GS-Rg₃可通过调节PTEN/p-PI3K/AKT信号通路抑制胃癌SGC-7901细胞的结论。楼亭等^[32]通过使用实时荧光定量PCR(Real Time-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)方法检测了SGC-7901胃癌细胞中长链非编码RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)CDKN2B-AS1的表达水平,发现加有1 μmol/L GS-Rg₃的LncRNA CDKN2B-AS1表达量显著低于对照组,抗凋亡蛋白Bcl-2的mRNA表达量由对照组的 $1.12 \pm$

0.23 降至给有 GS-Rg₃ 组的 0.65 ± 0.11 , 促凋亡蛋白 Bax 的 mRNA 的相对表达量由对照组的 1.23 ± 0.34 升至给有 GS-Rg₃ 组的 3.41 ± 0.27 。除此以外, 实验中发现 GS-Rg₃ 抑制了上皮细胞与间质细胞的转换, 一定程度上控制了胃癌病灶的转移。通过抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 的磷酸化从而抑制了与癌症密切相关的 MAPK 信号通路。唐立等^[33]认为 GS-Rg₃ 对胃癌细胞增殖及迁移的抑制作用与其下调 LncRNA LINP1 的表达有关。

GS-Rg₃ 的抗胃癌作用目前多通过使用体外胃癌细胞来进行实验和求证。从结果来看, GS-Rg₃ 可对胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移起到良好的抑制作用。从机制角度分析, PTEN 作为一种抑癌基因, 其缺失可导致细胞增殖加速、凋亡减少以及细胞迁移和形态的改变, 促进肿瘤的形成, 而 GS-Rg₃ 可通过上调 PTEN 的蛋白表达, 抑制其下游通路 PI3K/AKT 的活性, 诱导胃癌细胞凋亡。对 AKT 蛋白的抑制又可间接增强 P53 蛋白的表达, 从而对细胞周期和细胞增殖实现调控, 使胃癌细胞阻滞于 G₁ 期, 提升其凋亡率; MAPK 信号通路对细胞的生长、分化、应激及炎症反应等都有着重要的调节作用, 与癌症也有着很高的关联度, GS-Rg₃ 可通过降低 ERK1/2 蛋白的表达, 抑制 MAPK 信号通路活性, 减少胃癌细胞增殖; LncRNA 是不能翻译为蛋白质的功能性 RNA 分子, 在发育和基因表达过程中起着重要的调控作用, 实验表明胃癌细胞中 LncRNA 表达上调^[34], 通过在体外胃癌细胞中对其进行敲低, 则可降低细胞活力, 减少细胞的侵袭和迁移, 提升凋亡率, 目前所发现的 LncRNA 种类繁多, 其中大部分作用还不明确, GS-Rg₃ 能够通过调节 LncRNA CDKN2B-AS1、LncRNA LINP1 的表达, 对胃癌细胞的增殖和迁移起到抑制作用。GS-Rg₃ 基于以上几种不同机制都可对胃癌细胞产生抑制作用, 但是体内实验相对较少, 目前, 也有将 GS-Rg₃ 应用于胃癌的临床试验, 比如与新辅助放化疗的联合使用显示可有效提高胃癌患者的免疫力及生存率^[35]。综上所述, GS-Rg₃ 具有抗胃癌活性, 可为治疗或辅助治疗胃癌提供新的药物选择。

2.2 人参皂苷 Rg₅ (GS-Rg₅) 抗胃癌作用及机制

赵翔宇等^[36]使用 GS-Rg₃ 和 GS-Rg₅ 对 MKN-45 胃癌细胞进行 24 h 处理, 测得半抑制浓度分别为 $(29.41 \pm 1.84) \mu\text{mol/L}$ 和 $(22.50 \pm 1.60) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), 由此得出 GS-Rg₅ 对胃癌细胞株的抗癌活性强于 GS-Rg₃。

此外, GS-Rg₅ 可抑制与胃癌密切相关 Notch 1 信号通路的活性及其所在通路中 CyclinA1、CDK2、PCNA 和 P21 等多种周期相关蛋白的表达, 使细胞发生 S 期阻滞, 有效抑制癌细胞的增殖。在 GS-Rg₅ 浓度为 $20 \mu\text{mol/L}$ 时, 基质金属蛋白酶家族成员 MMP-2 和 MMP-9 两种与侵袭转移相关蛋白的表达量均有明显下降 ($P < 0.01$)。李为等^[37]研究了 GS-Rg₅ 通过影响微小 RNA-125b (microRNA-125b, miR-125b)/类固醇敏感性调节蛋白相关脂类转运体结构域 13 (StAR-related lipid transfer domain protein 13, STARD13)/唾液酸酶 1 (neuraminidase 1, NEU1) 信号通路对 BGC-823 胃癌细胞侵袭迁移的影响, 结果表明当 GS-Rg₅ 浓度由 $12.5 \mu\text{mol/L}$ 增至 $50 \mu\text{mol/L}$ 时, miR-125b 的相对表达量由 0.904 ± 0.032 降至 0.435 ± 0.059 , STARD13 和 NEU1 的相对表达量分别由 1.084 ± 0.028 增至 1.485 ± 0.091 、 1.032 ± 0.011 增至 1.713 ± 0.040 。当 GS-Rg₅ 浓度为 $12.5 \mu\text{mol/L}$ 时所引起的蛋白相对表达量与空白组无显著差异, 当浓度升至 $50 \mu\text{mol/L}$ 时, 具有显著差异 ($P < 0.01$)。后经进一步研究发现^[38], GS-Rg₅ 对胃癌细胞增殖的抑制作用, 其作用机制可能是源自对细胞中与线粒体凋亡途径相关的抗凋亡因子 Bcl-2 的下调作用以及对促凋亡因子 Bax 的上调作用实现的。此外, 卓少华等^[39]研究发现, GS-Rg₅ 还可通过抑制 LncRNA-PCAT12 的表达抑制 SNU-1 人胃癌细胞的增殖与迁移, 促进其凋亡。

作用机制方面, GS-Rg₅ 能够通过抑制 Notch 1 信号通路活性、调节与线粒体凋亡途径相关的 Bcl-2、Bax 因子的表达来抑制胃癌细胞的增殖。癌细胞的侵袭和转移是导致患者死亡的因素之一, GS-Rg₅ 能够下调 MMP-2、MMP-9 两种重要转移调控因子的表达、降低 miR-125b 的表达, 提高其靶基因 STARD13、NEU1 的表达, 从而起到抑制胃癌细胞侵袭和转移的作用, 且其具有与 GS-Rg₃ 相似的抑制胃癌细胞中 LncRNA 的作用。GS-Rg₅ 对胃癌细胞的抑制作用是多途径、多靶点的, 不单只是抑制了胃癌细胞的增殖, 还有效控制住了肿瘤细胞的侵袭和转移。虽然上述实验表明 GS-Rg₅ 的抗胃癌活性强于 GS-Rg₃, 但其是否是抑制胃癌细胞活性最强的人参皂苷还有待进一步研究。

2.3 人参皂苷 Rg₁ (GS-Rg₁) 抗胃癌作用及机制

Shang Y 等^[40]研究发现, GS-Rg₁ 对胃癌细胞的增殖具有抑制作用, 且呈浓度和时间依赖性。在进展期胃癌中, GS-Rg₁ 可通过上调调控因子 p16^{INK4a}、p21^{WAF1} mRNA 的表达来影响细胞周期, 抑制 CDK4 的活性,

阻止细胞进入S期,从而抑制胃癌细胞的增殖。赵保胜等^[41]通过使用RT-PCR和MTT等方法,测定了不同浓度GS-Rg₁作用24h时BGC-823胃癌细胞中促凋亡因子Bax和半胱天冬酶家族成员caspase-3 mRNA的表达,发现随着GS-Rg₁浓度的增加,Bax、caspase-3 mRNA含量随之增加,当GS-Rg₁浓度达到80 mg/L时,Bax和caspase-3 mRNA含量已接近于阳性药物紫杉醇(10 mg/L)作用下的效果,药效与阳性组相近,对细胞增殖的抑制率高达92.3%。李靖等^[42]研究了主要有效成分为GS-Rg₁的四君子汤对胃癌细胞SGC-7901中侧群(side population, SP)细胞、非侧群(non side population, NSP)细胞以及未经分选的所有细胞的抑制作用,最终发现,随着GS-Rg₁浓度的升高,SP、NSP以及总细胞的增殖能力均有所降低,但是对SP细胞增殖的抑制作用明显低于NSP细胞和总细胞。

上述研究表明,GS-Rg₁可通过诱导肿瘤细胞发生周期阻滞来实现抑制胃癌细胞的增殖。GS-Rg₁上调的p16^{INK4a} mRNA所编码的蛋白质可直接促进细胞内与细胞周期相关的固有蛋白与CDK4结合,抑制CDK4活性,阻止细胞G1-S周期转换。上调的p21^{WAF1} mRNA所编码的蛋白质可抑制cyclin-CDK复合物活性,减少Rb蛋白磷酸化,抑制DNA合成,使细胞周期阻滞于G1期;另一方面,GS-Rg₁又可提升促凋亡因子Bax、caspase-3 mRNA含量,促进细胞凋亡。由此GS-Rg₁可在诱导已有癌细胞凋亡的同时,通过对细胞周期的调控,减少新的癌细胞增殖,两种机制并存可放大其对胃癌细胞的抑制作用。而以GS-Rg₁为主要有效成分的四君子汤可有效抑制对化疗药物不敏感的SP细胞的增殖,虽然抑制效果低于NSP细胞,但是这将为胃癌术后的药物治疗或与新辅助放化疗的联合使用提供新的思路。

2.4 人参皂苷Rh₂(GS-Rh₂)抗胃癌作用及机制

Qian J等^[43]研究发现在胃癌细胞株中SP细胞增殖较快,因此着重研究了GS-Rh₂对SGC-7901胃癌细胞中SP细胞增殖和凋亡的影响。在GS-Rh₂作用下,SP细胞发生G1/G0周期阻滞,当GS-Rh₂浓度为20 μg/mL,处理时间24h时,SP细胞的凋亡率为(17.5±1.6)%,48h达到(39.4±1.0)%($P < 0.05$),GS-Rh₂发挥抗胃癌作用的部分机制可能是与其使Bax活性增加,Bcl-2活性降低有关。李靖等^[44]在分别考察了GS-Rh₂和低浓度化疗药物奥沙利铂(Oxaliplatin, OHP)对人胃癌细胞SGC-7901细胞周期增殖情况以及细胞

增殖抑制率的影响后,将不同浓度的GS-Rh₂与低浓度(1.45 μg/mL)L-OHP联合使用,发现随着GS-Rh₂浓度的增高,细胞凋亡率也随之增高,当GS-Rh₂浓度达到30 μg/mL时,细胞凋亡率为(46.58±3.13)%,这与单独使用低浓度L-OHP的凋亡率(7.91±1.43)%具有显著差异。GS-Rh₂在与阿霉素(Adriamycin, ADR)联合使用时可抑制人胃癌SGC7901/ADR耐药细胞的增殖^[45],使半数抑制浓度(IC₅₀)由单独使用ADR的54.52 μmol/L减小至30.14 μmol/L,将细胞周期阻滞在G2/M期,与单药组相比,GS-Rh₂与ADR的联合使用进一步降低了抗凋亡蛋白的表达,抑制胃癌细胞增殖,促进其凋亡。

由此可见,GS-Rh₂可通过对Bax、Bcl-2蛋白的调节来促进胃癌细胞凋亡,以此起到抗胃癌作用,低浓度OHP在与GS-Rh₂一同使用后,对胃癌细胞的敏感性增强,可以更好地促进癌细胞的凋亡,两种药物的联合使用提升了单独药物的抗癌效果,同时降低了药物使用浓度。与ADR的联合使用也同样提高了细胞的化疗敏感性。因此,GS-Rh₂未来也可能成为与其他抗癌药物联合使用的一种增敏剂。

2.5 人参皂苷CK(GS-CK)抗胃癌作用及机制

GS-CK是天然二醇型人参皂苷在肠道内的代谢产物和在体内发挥作用的活性实体。目前,它是人们发现的人体中抗肿瘤活性较强的人参皂苷单体。李波等^[46]发现GS-CK可使BGC-823胃癌细胞的增殖受到抑制,当浓度为5 μmol/L作用48h时,可使细胞发生G2/M期阻滞,细胞凋亡率为(21.17±3.16)%,显著高于对照组(4.09±0.53)%($P < 0.01$),Bid和Bcl-2蛋白表达量随GS-CK浓度增加而减少。邓晶等^[47]在研究中发现,当GS-CK浓度达到50 μg/mL时,对SGC-7901胃癌细胞的抑制率可达到90%。除此以外,当GS-CK浓度为50 μg/mL作用96h时,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的含量为(11.67±1.59) μg/mL,对照组为(24.36±1.74) μg/mL($P < 0.05$),这表明GS-CK通过影响VEGF而发挥作用也是其抗胃癌的机制之一。

综上所述,GS-CK可通过调节线粒体介导的凋亡途径来抑制胃癌细胞的增殖,促进其凋亡。肿瘤生长和转移都需依赖新生血管,从其中获得营养供给,VEGF是促进肿瘤新生血管形成的主要因子,随着GS-CK给药浓度的升高以及药物作用时间的延长,对VEGF的抑制作用也愈加明显,GS-CK通过减少内源性VEGF

的产生,抑制胃癌组织内新生血管的生成,从而发挥抑制胃癌发生发展的作用。GS-CK 抗胃癌作用的多靶点和高活性为拓宽抗胃癌药物提供了更多思路。

2.6 其他人参皂苷抗胃癌作用及机制

人参皂苷 Rd (GS-Rd) 同样是二醇型人参皂苷在人体肠道内的主要代谢产物之一,具有多种生物活性。研究表明^[48]GS-Rd 可明显抑制胃癌细胞的增殖,作用 48 h 时对 SGC-7901 和 MKN-45 两种胃癌细胞的 IC₅₀ 分别为 (86.96 ± 0.23) μg/mL 和 (71.70 ± 2.16) μg/mL,诱导细胞发生 G0/G1 期阻滞,通过增加半胱天冬酶家族成员 caspase-3、caspase-9 蛋白和 bax/bcl-2 蛋白的比值以及降低周期蛋白 D1 的表达来促进细胞凋亡。王小平等^[49]研究发现,人参皂苷 Ro (GS-Ro) 可诱导 MFC 胃癌细胞阻滞于 G0/G1 期,当浓度在 6~96 μg/mL 范围内时,GS-Ro 对 MFC 细胞的增殖抑制率由 (14.5 ± 1.18) % 增长至 (64.0 ± 3.63) %,且呈浓度依赖性。人参皂苷 F2 (GS-F2) 对人胃癌细胞 SGC7901 在体内体外均有良好的抑制作用^[50],当作用时间为 24 h 时,GS-F2 对体外 SGC7901 细胞的 IC₅₀ 为 (49.9 ± 4.2) μM,使细胞受损发生萎缩,表现出较强的细胞毒性。对于胃癌异种移植的小鼠模型,当给药浓度为 1.6 mg/kg 时,肿瘤体积增长降低 47.14 %。

GS-Rd 对胃癌细胞的抑制作用主要源自其对凋亡蛋白以及周期蛋白的调控;GS-Ro 作用于胃癌细胞的相关实验相对较少,其对胃癌细胞的抑制作用是通过诱导细胞发生周期阻滞,提升细胞增殖抑制率实现的;GS-F2 对胃癌细胞的体外抑制作用主要是通过诱导 ROS 积累,激活线粒体凋亡途径,增加 caspase-3、caspase-9 蛋白表达来促进细胞凋亡的。对胃癌的体内抑制作用则是诱导 ROS 积累、激活 ASK1/JNK 信号通路,从而诱导细胞凋亡。人参皂苷种类繁多,抑制胃癌细胞的机制和效果也各有不同,这将为以后的研究带来更多的可能。

3 前景与展望

胃癌是如今常见的恶性肿瘤之一,寻找有效的治疗方法多年来一直是科学研究的焦点。目前胃癌的治疗方法中较为常见的是手术治疗、化疗和放疗等,但是这些方法其中一部分免不了对身体造成巨大的损害,手术治疗并不能控制肿瘤后续的复发和转移,化疗和放疗的毒副作用又比较大,在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也有较大的损伤,这些方法的预后效果和生存率都不是十分理想^[51]。因此,找到新的或可与新辅

助治疗法联合应用的胃癌治疗方法和药物变得尤为重要。

人参皂苷具有良好的抗肿瘤活性,对胃癌的发展具有良好的控制作用。通过对文献的整理、归纳和分拆得知人参皂苷对胃癌细胞的干预作用是多途径多靶点的,可调节细胞凋亡相关蛋白、肿瘤抑制因子和细胞侵袭相关蛋白等多种分子以及基因的表达,例如 LncRNA 和 VEGF 的表达,进一步调控细胞内 MAPK、miR-125b/STARD13/NEU1 和 Notch 1 等多条信号通路中蛋白分子的表达,对胃癌细胞的凋亡、侵袭和转移等过程产生影响,有效抑制胃癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,从而达到控制病情发展的目的。因此,研究表明单独使用人参皂苷或与化疗药物联合使用都可表现出较好的抑制胃癌发生发展的作用。进一步将人参皂苷开发成单体药物,或开发成与其他化疗药物联合使用的辅助药物,应用于胃癌的治疗领域,可能会有较好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 于雪妮,冯小刚,张建民,等. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究,2019,31(1):47-51.
- [2] LUO Q, Liu J, Wang H L, et al. Structural characterization of ginseng oligopeptides and anti-aging potency evaluation in *Caenorhabditis elegans*[J]. RSC Advances, 2020, 10(65): 39485-39494.
- [3] 黄超. 人参及其炮制品对小鼠耐缺氧和抗疲劳能力的作用分析[J]. 临床合理用药杂志,2019,(12):101-102.
- [4] 任国庆,邹晓峰,韩亚男,等. 人参全草免疫调节作用研究简[J]. 中国现代中药,2019,21(1):54-61.
- [5] WAN X L, Jin X, Ren Y H, et al. Antitumor effects and mechanism of protein from *Panax ginseng* C. A. Meyer on human breast cancer cell line MCF-7[J]. Pharmacognosy Magazine, 2019, 15(65): 715.
- [6] 张洁. 人参皂苷在心血管系统药理作用的研究进展[J]. 中医临床研究,2019,11(7):141-144.
- [7] 孔令提,宋春丽,石庆平. 人参皂苷对脑缺血再灌注损伤的保护机制研究现状[J]. 中国药房,2019,30(17):2445-2448.
- [8] 郑丽娜,赵大庆,赵文学,等. 人参总蛋白对 Aβ(25-35)诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的机制研究[J]. 食品研究与开发,2019,40(5):6-11.
- [9] 权恺,刘群,李萍,等. 人参皂苷抗癌活性的最新研究进展[J]. 医学研究生学报,2015,28(4):427-431.
- [10] 魏朝辉,张文军,赵艳明,等. 人参皂苷佐治晚期胃癌效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(16):70-71.
- [11] WISEMAN M. The second world cancer research Fund/American institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. [J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(3): 253-256.
- [12] SHIKATA K, KIYOHARA Y, KUBO M, et al. A prospective

- study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(1): 196-201.
- [13] JEONGSEON K, SOHEE P, BYUNG-HO N. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 91(5): 1289-1293.
- [14] TSUGANE S, SASAZUKI S, KOBAYASHI M, et al. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 128-134.
- [15] LARSSON S C, BERGKVIST L, WOLK A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: A prospective study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(10): 1998-2001.
- [16] WARREN J R, MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. *Lancet*, 1983, 321(8336): 1273-1275.
- [17] ALIPOUR M. Molecular mechanism of helicobacter pylori-Induced gastric cancer[J]. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021, 52(1): 23-30.
- [18] HERRERA V, PARSONNET J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009, 15(11): 971-976.
- [19] AGUDO A, CANTOR K P, CHAN P C, et al. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins[J]. *Iarc Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2010, 94: 411-412.
- [20] LADEIRAS-LOPES R, PEREIRA A K, NOGUEIRA A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(7): 689-701.
- [21] 李洋. 吸烟与胃癌的关系[J]. 全文版:医药卫生, 2016, 8(4): 186.
- [22] 王静雷, 杨一兵, 耿云霞, 等. 1990—2017 年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(5): 321-325.
- [23] 梁文全, 郝洪庆, 乔岫, 等. 基于单中心万例胃癌专病数据库的胃癌外科临床病理信息分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(11): 1051-1058.
- [24] CHEN P, LIN Y, ZHENG K, et al. Risk factors of gastric cancer in High-risk region of China: A Population-based Case-control study[J]. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2019, 20(3): 775-781.
- [25] RAUSEI S, LIANOS G D. Treatment of Gastric Cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2627.
- [26] 季加孚, 季鑫. 胃癌治疗的新进展[J]. *循证医学*, 2011, 11(2): 82-86.
- [27] SEXTON R E, HALLAK M N A H, DIAB M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. *Cancer and Metastasis Review*, 2020, 39(4): 1179-1203.
- [28] XIE L, SU X, ZHANG L, et al. FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547[J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(9): 2572-2583.
- [29] HUANG M, Ma X, SHI H, et al. FAM83D, a microtubule-associated protein, promotes tumor growth and progression of human gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74479-74493.
- [30] 汪彦君, 胡海燕, 王婷, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对胃癌(SNU-216)细胞的生长抑制作用[J]. *人参研究*, 2019, 31(2): 18-19.
- [31] YANG Q, CAI N, CHE D B, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits the biological activity of SGC-7901[J]. *Food Science & Nutrition*, 2020, 8(8): 4151-4158.
- [32] 楼亨, 胡学谦, 张婷素, 等. 人参皂苷 Rg₃ 调控 LncRNA CDKN2B-AS1 对胃癌细胞抑制作用的研究[J]. *新中医*, 2020, 52(17): 1-4.
- [33] 唐立, 徐惠亮, 郝双影. 人参皂苷 Rg₃ 调控 lncRNA-LINP1 抑制胃癌细胞生长的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(11): 1157-1160.
- [34] LIU P, ZHANG M M, NIU Q H, et al. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2018, 51(10): 1-10.
- [35] 孙义长. 人参皂苷 Rg₃ 联合新辅助放化疗对胃癌患者免疫功能及生存率的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(6): 894-895.
- [36] 赵翔宇, 何振宇, 宰守峰. 人参皂苷 Rg₅ 对胃癌细胞周期和侵袭的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(1): 51-55.
- [37] 李为, 刘伟, 邹君君. 人参皂苷 Rg₅ 通过 miR-125b/STARD13/NEU1 信号通路对胃癌 BGC-823 细胞侵袭迁移的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(22): 138-142.
- [38] 李为, 刘伟, 邹君君. 人参皂苷 Rg₅ 对胃癌 BGC-823 细胞增殖凋亡及凋亡相关因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(6): 955-958.
- [39] 卓少华, 丘远聪, 郑俊德, 等. 人参皂苷 Rg₅ 调控 lncRNA-PCAT12 抑制胃癌细胞生长实验研究[J]. *陕西中医*, 2020, 41(4): 437-439.
- [40] SHANG Y, CAI Q Z. Inhibiting effects and its mechanisms of ginsenoside Rg₁ on human gastric cancer cell line in vitro[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2011, 33(3): 269-274.
- [41] 赵保胜, 刘洋, 徐敬海. 人参皂苷 Rg₁ 对人胃癌 BGC-823 的抑制作用研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(4): 361-365.
- [42] 李靖, 钱军, 贾建光, 等. 四君子汤对胃癌细胞株 SGC-7901 侧群细胞增殖的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(6): 704-709.
- [43] QIAN J, LI J, JIA J G, et al. Ginsenoside-Rh₂ inhibits proliferation and induces apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 side population cells[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2016, 17(4): 1817-1821.

(下转第128页)

- [2] 白也明. 刺五加多糖的分离纯化和结构研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2015.
- [3] 胡勇超, 符群. 刺五加不同部位的乙醇提取物成分分析[J]. 森林工程, 2018, 34(6): 1-6.
- [4] HU H, LI H, HAN M, et al. Chemical modification and antioxidant activity of the polysaccharide from *Acanthopanax leucorrhizus*[J]. Carbohydr Res, 2020, 487: 107890.
- [5] HU H B, LIANG H P, LI H M, et al. Isolation, purification, characterization and antioxidant activity of polysaccharides from the stem barks of *Acanthopanax leucorrhizus*[J]. Carbohydr Polym, 2018, 196: 359-367.
- [6] SUN D, CHEN J, HU H, et al. *Acanthopanax senticosus* polysaccharide suppressing proliferation and metastasis of the human non-small cell lung cancer NCI-H520 cells is associated with Wnt/ β -catenin signaling[J]. Neoplasma, 2019, 66(4): 555-563.
- [7] 佟潇禹. 刺五加果多糖的提取纯化及其体外抗肿瘤活性研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2021.
- [8] 李利红, 李凯, 李向辉, 等. 刺五加多糖的提取工艺研究[J]. 饲料研究, 2019, 42(6): 93-96.
- [9] MENG Q, PAN J, LIU Y, et al. Anti-tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1694-1701.
- [10] 于淼, 王冰, 付叶珊, 等. 响应面法优化刺五加根废弃物多糖提取工艺的研究[J]. 中草药, 2019, 50(7): 1610-1613.
- [11] 李俊萍, 郭盛磊, 王谦博, 等. 不同产地刺五加中多糖含量测定、聚类分析及其超声提取工艺优化[J]. 中国药房, 2019, 30(18): 2541-2545.
- [12] 刘冉, 郝晓亮, 方志刚. 正交试验优化刺五加多糖超声提取研究[J]. 农业技术与装备, 2021(5): 20-21+23.
- [13] 张小飞, 果秋婷. Box-Behnken 响应面法优化微波提取刺五加多糖工艺[J]. 中国药师, 2015, 18(9): 1502-1505.
- [14] 李天金, 翟树平, 李洁, 等. 刺五加多糖提取纯化工艺的优化[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(17): 7977-7980+8029.
- [15] HU H, LIANG H, WU Y. Isolation, purification and structural characterization of polysaccharide from *Acanthopanax bra-*
chypus[J]. Carbohydr Polym, 2015, 127: 94-100.
- [16] 刘俊秋, 高语枫, 郑佳怡, 等. 三叶青化学成分及其抗肿瘤作用研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-16[2022-03-08]. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211855.
- [17] 牛淑睿, 石芸, 杨鑫, 等. 半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1915-1920.
- [18] 陈高, 杨晓婷, 王曦, 等. 车前子多糖对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1848-1853.
- [19] 陈靖昀, 于书剑, 肖冬. 刺五加多糖对肿瘤干细胞的作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1233-1238.
- [20] 靳祎, 肖锋, 武均宜, 等. 刺五加多糖下调 Survivin 蛋白表达诱导 HeLa 细胞凋亡[J]. 中成药, 2016, 38(4): 902-904.
- [21] 赵俊霞, 闫永鑫, 王彦玲, 等. 刺五加多糖通过 ERK 信号转导途径诱导 H446 细胞 G2/M 期阻滞[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(1): 59-62.
- [22] 周丽菁, 龙婷婷, 周星, 等. 刺五加多糖对 Lewis 荷瘤小鼠抗肿瘤免疫调节作用及机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(6): 849-853+858.
- [23] 孟庆龙, 刘雅婧, 崔文玉, 等. 刺五加多糖抗炎作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2621-2624.
- [24] 张娜, 赵良友, 毛迪, 等. 刺五加多糖调控炎症因子对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2947-2952.
- [25] 张海燕, 熊莉华. 刺五加多糖对糖尿病大鼠代谢功能的影响及作用机制[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2021, 22(3): 333-337.
- [26] 盛瑜, 白丽丹, 段懿涵, 等. 北虫草刺五加组合物抗疲劳活性及机理研究[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(20): 15-21.
- [27] XIA Y G, HUANG Y X, LIANG J, et al. Comparable studies of two polysaccharides from leaves of *Acanthopanax senticosus*: Structure and antioxidation[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 147: 350-362.
- [28] 孙守坤, 宋涛, 卢义. 刺五加酸性多糖对免疫低下小鼠的免疫调节作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 863-868.

(上接第123页)

- [44] 李靖, 郑旭薇, 贾建光, 等. 人参皂苷 Rh₂ 对低浓度的奥沙利铂诱导人胃癌 SGC-7901 侧群细胞凋亡的增敏作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(5): 561-566+572.
- [45] 胡双双, 闫克敏, 王娇娇, 等. 人参皂苷 Rh₂ 对胃癌细胞 SGC7901/ADR 耐药敏感性的影响[J]. 中草药, 2018, 49(17): 4113-4117.
- [46] 李波, 毛莉, 董霞, 等. 人参皂甙肠道代谢物 Compound K 对人胃癌细胞增殖及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(5): 12-14.
- [47] 邓晶, 蒋永新, 寸英丽, 等. 人参皂苷 CK 对胃癌细胞株 SGC-7901 及其内源性 VEGF 的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(1): 17-20.
- [48] TIAN Y Z, LIU Y P, TIAN S C, et al. Antitumor activity of ginsenoside Rd in gastric cancer via up-regulation of Caspase-3 and Caspase-9[J]. Pharmazie, 2020, 75(4): 147-150.
- [49] 王小平, 王鹏飞, 白吉庆, 等. 人参皂苷 Ro 对胃癌细胞 MFC 增殖和凋亡的影响[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(5): 499-501.
- [50] MAO Q, ZHANG P H, WANG Q, et al. Ginsenoside F(2) induces apoptosis in human gastric carcinoma cells through reactive oxygen species-mitochondria pathway and modulation of ASK-1/JNK signaling cascade in vitro and in vivo[J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2014, 21(4): 515-522.
- [51] LORENZO F, ENRICO V, GIUSEPPE A, et al. Locally advanced gastro-oesophageal cancer: recent therapeutic advances and research directions[J]. Cancer Treatment Reviews, 2018, 69: 90-100.