

人参皂苷对癌前病变药理作用的研究现状

Research status on the pharmacological effects of ginsenosides on precancerous lesions

张晟郡, 张学武, 朴英实

(延边大学 医学院, 吉林 延吉 133000)

ZHANG Sheng - jun,

ZHANG Xue - wu,

PIAO Ying - shi

(Medical College, Yanbian University,
Yanji 133000, Jilin Province, China)

收稿日期: 2022 - 02 - 28

定稿日期: 2022 - 04 - 01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81760728, 81860651); 国家级大
学生创新创业计划训练基金资助
项目(202110184010)

作者简介: 张晟郡(1999 -), 男, 本科生, 主要从
事临床医学的相关研究

通信作者: 朴英实, 教授, 硕士生导师

MP: 13179146680

E - mail: yspiao@ybu.edu.cn

摘要: 人参皂苷是一种人参属药材中的活性成分, 是一种天然的类固醇类化合物, 参与体内下游蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶、腺苷酸激活蛋白激酶、c - Jun 氨基末端激酶 Hedgehog、Wnt、上皮细胞 - 间充质转化等多重代谢通路, 还可抑制血管内皮生长因子、清除细胞内活性氧, 阻滞细胞周期、下调某些基因的表达以及减少某些促炎因子和促纤维化趋化因子的产生等方式抑制细胞癌病的发生, 具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤等药理作用。此外, 人参皂苷对胰腺癌、胃癌、口腔癌、肝癌、乳腺癌等癌症均有一定的抗肿瘤作用, 而对口腔黏膜白斑、黑色素瘤、萎缩性胃炎、肝纤维化等癌前病变也可通过促进细胞凋亡、调控信号通路、阻断细胞周期等方式抑制病变发展为肿瘤。本文对人参皂苷及其代谢产物对癌前病变的抑制作用及其机制进行综述。

关键词: 人参皂苷; 癌前病变; 分子机制; 信号通路; 抗肿瘤作用**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.11.030**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2022)11-1283-04

Abstract: Ginsenoside is an active ingredient in ginseng medicinal materials. It is a natural steroid compound that is involved in downstream protein kinase B, extracellular regulated protein kinase, adenylyate - activated protein kinase, c - Jun amino - terminal kinase Hedgehog, multiple metabolic pathways such as Wnt and epithelial - mesenchymal transition and can also inhibit vascular endothelial growth factor, remove intracellular reactive oxygen species, block cell cycle, down - regulate the expression of certain genes, and reduce certain pro - inflammatory factors and fibrosis. The production of chemokines inhibits the occurrence of cell carcinoma, and has pharmacological effects such as anti - inflammatory, anti - oxidation, anti - aging, and anti - tumor. In addition, ginsenosides have certain anti - tumor effects on pancreatic cancer, gastric cancer, oral cancer, liver cancer, breast cancer and other cancers, and can also promote oral leukoplakia, melanoma, atrophic gastritis, liver fibrosis and other precancerous lesions by promoting cell apoptosis, regulation of signaling pathways, and cell cycle blockade can inhibit the development of lesions into tumors. In this paper, the inhibitory effects and mechanisms of ginsenosides and their metabolites on precancerous lesions were reviewed.

Key words: Ginsenoside; precancerous lesions; molecular mechanism; signal pathway; antitumor effect

人参皂苷是人参的活性成分,是一种类固醇类化合物,具有抗疲劳、改善记忆、促进 DNA 和 RNA 合成、抗休克等作用^[1]。人参皂苷具有抗增殖、诱导凋亡、抑制转移和侵袭、抑制血管新生、抗氧化等作用^[2],还抑制癌前病变的演进。癌前病变指某些具有癌变潜能的良性病变,长期不治疗有癌变的可能的组织的异型增生。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)感染、错配修复基因导致 hMSH2 蛋白低表达和细胞异常增殖均是发生癌变的高危因素。目前,常见的癌前病变有黏膜白斑、黑色素瘤、胃上皮细胞异型增生、肝纤维化、子宫颈糜烂、结直肠的多发性腺瘤息肉等。本文从分子水平对人参皂苷抑制癌前病变的药理作用做一综述。

1 人参皂苷对黏膜白斑的抑制作用

口腔黏膜白斑是公认的癌前病变,病理表现为上皮细胞不典型增生,较容易发展成鳞状细胞癌,癌变率为 4%~40%^[3]。黏膜白斑与吸烟有密切关系,吸烟的高温对黏膜层造成灼伤及尼古丁、焦油、二苯蒽等致癌物长时间作用使基因突变发生癌变。陈佳怡等^[4]研究表明,对 SD 大鼠颊部黏膜涂抹 0.5% 的 7,12-二甲基苯并[a]蒽丙酮试剂建立颊部白斑动态模型,每日灌胃 200 mg·kg⁻¹ 的 2% 人参皂苷 Rh2 悬浊液的大鼠组与生理盐水对照组比较,在第 4,7 和 10 周时的组织学病变分布程度均轻于对照组,表明人参皂苷对口腔黏膜白斑有一定的抑制作用,其详细机制有待进一步的研究。

血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是血管生成的关键介质,主要通过受体 VEGFR2 促进内皮细胞增殖、存活、迁移和血管生成^[5]。宁静^[6]研究表明,当用人参皂苷 G-Rh2 处理口腔鳞状细胞癌 Kb 细胞后用酶联免疫吸附测定法检测 VEGF 的表达水平,与对照组比较,20, 40 μg·mL⁻¹ GRh2 处理组的 VEGF 表达量分别为 1 524 和 1 234 ng·mL⁻¹,均显著降低,表明人参皂苷可有效抑制 Kb 细胞内 VEGF 的表达,从而抑制肿瘤的血管新生。也有文献报道,GRh2 破坏人脐静脉内皮细胞的 VEGF 诱导的 VEGFR2-Grb-2 相关结合物 1(Gab1)的结合,导致下游蛋白激酶 B(Protein Kinase B, AKT)、细胞外调节蛋白激酶(Extracellular Regulated Protein Kinases, ERK)信号转导的失活,减轻血管新生和炎症反应^[7]。人参皂苷还可抑制细胞增殖、促进凋亡、停滞细胞周期,抑制细胞生长^[6]。

2 人参皂苷对黑色素瘤的抑制作用

人参皂苷对黑色素瘤细胞具有诱导凋亡、抑制增殖和血管新生等抑癌作用。研究表明,人参皂苷 Rg3 降低组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylase, HDAC)3 的表达,并促进赖氨酸 p53 的乙酰化(k373/k382)。组蛋白的乙酰化修饰是调控基因的重要方式,乙酰化与去乙酰化的失衡导致细胞周期的调控因子和细胞增殖影响分子的表达失控,出现异常增殖或异型增生。人参皂苷 Rg3 还通过 siRNA 或组蛋白去乙酰化酶抑制药 MS-275 调控 HDAC3d 表达,抑制细胞增殖,增加 p53 乙酰化和转录活性。人参皂苷 Rg3 与 HDAC3 短发夹 RNA 抑制移植瘤的生长,下调 HDAC3 表达、上调 p53 乙酰化,抑制黑色素瘤的发生^[8]。

人参皂苷还通过调控 B 淋巴细胞瘤-2(B-Cell Lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-Associated X, Bax),改变线粒体膜通透性,膜电位发生变化,释放凋亡因子诱导黑色素瘤细胞凋亡^[9]。人参皂苷体内的代谢产物也有抗癌作用。红参人参皂苷 Rb1 的主要代谢产物,即 20-O-β-D-吡喃葡萄糖基-20(S)-原人参二醇(GPD)通过腺苷酸激活蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶信号通路诱导细胞自噬和凋亡,抑制黑素瘤的生长。GPD 还可通过阻滞细胞周期于 S/G2 期和 G2/M 期,抑制黑色素瘤细胞的增殖、诱导凋亡^[10]。

3 人参皂苷对萎缩性胃炎的抑制作用

萎缩性胃炎是消化系统常见癌前病变,具有病因多、病程长、反复发作、易癌变等特点,病理特征为胃黏膜上皮、腺体萎缩或胃黏膜肠化生或不典型增生。Hp 感染和自身免疫性胃炎是引起萎缩性胃炎的 2 个主要病因。Hp 相关性萎缩性胃炎是胃腺癌的危险因素,而自身免疫性萎缩性胃炎还与胃 I 型类癌的实质风险有关,与高胃泌素血症对肠嗜铬细胞样细胞的慢性刺激有关^[11]。萎缩性胃炎的独立危险因素有家族癌症史、高钠饮食、水果摄入少和 Hp 感染等。

人参皂苷对萎缩性胃炎有抑制作用,主要通过激活 Hedgehog 信号通路关键因子促进免疫应答。Hedgehog 信号通路对胚胎发育有重要的调控作用,其信号过度激活可通过跨膜受体蛋白(Ptc)、G 蛋白偶联受体样蛋白(Smo)及核转录因子蛋白(Gli)等促进多种肿瘤的发生^[12]。此外,Hedgehog 信号通路通过跨膜受体与 Hedgehog 蛋白家族成员结合,导致其下游 SUFU、CyclinD1 等蛋白表达异常,调控细胞增殖、凋亡等过程。赵唯含等^[13]研究表明,与对照组相比,每日 0.5 或 1.0 mg·kg⁻¹ 人参皂苷实验组的 Shh、

Ptch、Gli-1 蛋白表达明显升高,且呈浓度依赖性;人参皂苷实验组的 SUFU 蛋白明显减弱,而 CyclinD1 蛋白表达则增强。以上结果表明,人参皂苷可上调 Hedgehog 信号通路的正反馈因子的表达,下调负反馈因子的表达,维持细胞增殖与凋亡的动态平衡,起到保护胃黏膜的作用。

研究表明,中医药还可通过 Wnt 信号通路治疗慢性萎缩性胃炎,减轻反酸、腹痛等临床症状,改善胃黏膜^[14]。楼亭等^[15]的研究显示,与空白对照组相比,加入 $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的人参皂苷 Rg3 处理 72 h 后的研究组胃癌 SGC-7901 细胞的抑制率为 89.34%,显著高于空白对照组,同时其他检测指标也显示 EMT 发生被显著抑制,避免进一步发展为胃癌。

因此,慢性萎缩性胃炎是 Hp 感染、自身免疫反应、环境因素等综合作用的结果,胃黏膜细胞异常增殖是萎缩性胃炎发病并发展为胃癌的重要生物分子机制之一。人参皂苷主要通过调控 Hedgehog、Wnt 等信号通路调节下游蛋白表达,阻滞细胞周期,抑制炎症反应,抑制血管新生,进而调控胃黏膜细胞的增殖和凋亡平衡,抑制萎缩性胃炎进一步转变为胃癌。

4 人参皂苷对肝纤维化的抑制作用

随肝癌发病率的不断攀升,人参皂苷等天然药物的保肝作用备受关注。肝纤维化是可逆的肝组织损伤过度修复反应,肝纤维化的分子机制可能与促炎因子和促纤维化趋化因子[如白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、IL-6、趋化因子 1 (CXCL1)、CXCL10 等]、肿瘤干细胞因子 (Notch、Hedgehog、Wnt 信号通路) 及生长因子 [VEGF、转化生长因子 β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β) 等] 等有关^[16-17]。

人参皂苷作用于四氯化碳 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型,可显著抑制肿瘤坏死因子 (Tumour Necrosis Factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的产生,诱导细胞凋亡,延缓肝纤维化的发展,抑制肝癌进展^[18]。人参皂苷还可通过下调金属蛋白酶组织抑制因子-1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1, TIMP-1) 和 I 型胶原的 mRNA 表达水平,减少 TIMP-1 和相关胶原蛋白的产生,减少细胞外基质沉积抑制小鼠肝纤维化^[19]。

肝纤维化过程中上皮细胞-间充质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 起重要作用,预防 EMT 可有效控制肝纤维化进程。人参皂苷 Rg1 显著降低大鼠肝星形细胞 HSC-T6 的增殖,逆转 TGF- β 诱导的 EMT,诱导细胞凋亡,降低 HSC-T6 细胞中胶原蛋白 I、III 的表达,改善肝纤维化。人参皂苷 Rg1

还可减少细胞 ROS,降低谷丙转氨酶和谷草转氨酶的水平,延缓 CCl₄ 诱导的肝纤维化进程^[20]。

因此,人参皂苷 Rg1 通过调控促炎因子、促纤维化趋化因子、干细胞因子、生长因子表达,逆转 EMT 进程,阻断延缓肝纤维化进程,抑制肝纤维化的癌变。

5 人参皂苷对其他癌症前期的抑制作用

对于肺癌、前列腺癌、乳腺癌等没有明确癌前病变的癌症,人参皂苷及其代谢产物同样有抑癌作用。人参皂苷的抑癌作用主要通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、调控信号通路蛋白表达等相关。人参皂苷的代谢产物 20(R)-Rg3 激活胞内磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylin-Ositol-3-Kinase, PI3K)/AKT 信号通路,抑制氧化应激和炎症反应,诱导细胞凋亡,抑制对乙酰氨基酚 APAP 引起的肝损伤,起抗肿瘤作用^[21]。

人参皂苷还促进白血病细胞向成熟细胞的分化,这可能与人参皂苷诱导促红细胞生成素受体相关^[22]。人参皂苷 Rh2 增强肿瘤 T 淋巴细胞的浸润并引发脾淋巴细胞的细胞毒性,增强抗肿瘤免疫应答^[23]。人参皂苷 Rh2 处理结直肠癌细胞,通过表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)/SOX2 信号轴下调干细胞和 EMT 相关基因的表达,减轻了 EMC 的破坏,抑制 EMT 的发生,显著减少肝、肺、肾转移性结节的数量,抑制肿瘤转移和侵袭^[24]。前列腺癌研究中,Rh2 通过降低癌细胞的细胞周期调节蛋白-1 的表达抑制血管新生,抑制前列腺癌细胞增殖,起抑癌作用^[25]。

6 讨论

人参是一味广为人知的中药,属于五加科植物的干燥根,被称之为“百草之王”,其应用历史悠久,具有大补元气、补脾益肺、生津安神等功效。人参皂苷是人参属植物的主要成分之一,作为人参中提取出的一种类固醇类化合物,为四环三萜达玛烷型糖苷衍生物,但现在发现并研究的部分人参皂苷成分在天然人参中含量极少甚至不存在,批量制备成本较高,且工程化生产工艺不成熟,导致其在临床应用方面受到限制,对其药理、毒副作用方面的研究尚欠缺。由对人参皂苷其他单体成分的研究可知,其对神经系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统,肿瘤等各方面均有影响,在改善肝细胞损伤、抗肝纤维化、改善口腔黏膜白斑、抑制黑色素瘤的产生、缓解萎缩性胃炎等方面亦有特殊作用。

人参皂苷具有良好的抗肿瘤作用,由于其药物不良反应小,与临床抗癌药物具有协同作用的特点,已

经用于癌症的辅助治疗。随着人参皂苷相关单体成分研究的深入,人参皂苷的抗癌作用已得到广泛证实,目前更重要的是人参皂苷对癌症的预防作用。人参皂苷对多种癌前病变也都有着良好的抑制作用,证明人参皂苷对癌症的预防也有一定的临床意义,中西医结合用药势必将成为今后抗肿瘤的发展方向,也期待人参皂苷中的有效成分能够成为抗肿瘤的特效药。此外,人参皂苷还有缓解疲劳、改善记忆和学习能力、延缓衰老、改善心肌缺血再灌注损伤、治疗预防冠心病、保护神经系统、抗血小板凝集等作用,但由于其溶解度和生物利用度较低,限制了临床上的应用推广。因此,人参皂苷的分子机制研究仍需要进一步探索。

参考文献:

- [1] MOHANAN P, SUBRAMANIAM S, MATHIALAGAN R, et al. Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1 and Rg3 and their mode of actions [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(2): 123–132.
- [2] LEE H, LEE S, JEONG D, et al. Ginsenoside Rh2 epigenetically regulates cell-mediated immune pathway to inhibit proliferation of MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(4): 455–462.
- [3] MELLO F W, MIGUEL A F P, DUTRA K L, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(7): 633–640.
- [4] 陈佳怡, 郑纪伟, 刘宗响, 等. 运用人参皂苷 Rh2 治疗口腔黏膜白斑的动物实验研究[J]. *中国校医*, 2018, 32(6): 451–452, 481.
- [5] GORADEL N H, MOHAMMADI N, HAGHI – AMINJAN H, et al. Regulation of tumor angiogenesis by microRNAs: State of the art [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 234(2): 1099–1110.
- [6] 宁静. 人参皂苷 Rh-2 抑制口腔鳞癌细胞增殖、侵袭及转移的研究[D]. 甘肃 兰州: 兰州大学, 2012.
- [7] ZHANG X P, LI K R, YU Q, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits vascular endothelial growth factor-induced corneal neovascularization [J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3782–3791.
- [8] 张荔. 人参皂苷 Rg3 抑制皮肤鳞状细胞癌细胞 EMT 的机制研究[D]. 辽宁 大连: 大连医科大学, 2019.
- [9] LIU T H, ZUO L, GUO D Q, et al. Ginsenoside Rg3 regulates DNA damage in non-small cell lung cancer cells by activating VRK1/P53BP1 pathway [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: e109483. 2019-10-16 [2022-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629252/>.
- [10] KANG S, KIM J E, SONG N R, et al. The ginsenoside 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol induces autophagy and apoptosis in human melanoma via AMPK/JNK phosphorylation [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104305. 2014-08-19 [2021-04-30]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104305>.
- [11] LI Y, XIA R, ZHANG B, et al. Chronic atrophic gastritis: A review [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2018, 37(3): 241–259.
- [12] 孙婧, 菅天孜, 王珂, 等. Hedgehog 信号通路临床研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(4): 625–628, 633.
- [13] 赵唯含, 史瑞, 杨美娟, 等. 黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hedgehog 信号通路的调控影响[J]. *环球中医药*, 2017, 10(12): 1428–1433.
- [14] 刘先勇, 刘雪梅, 杨振斌. 胃复春治疗胃黏膜肠上皮化生的临床观察及机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(2): 44–47.
- [15] 楼亭, 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.
- [16] KAPS L, SCHUPPAN D. Targeting cancer associated fibroblasts in liver fibrosis and liver cancer using nanocarriers [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2027.
- [17] HE S, LU Y, GUO Y, et al. CXCL1/CXCR2 Krüppel-like factor 15 modulates signaling-mediated inflammatory response contributing to angiotensin II-induced cardiac remodeling [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: e644954. 2021-04-01 [2022-01-30]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.644954/full>.
- [18] GAO Y, CHU S, ZHANG Z, et al. Hepatoprotective effects of ginsenoside Rg1 – A review [J/OL]. *J Ethnopharmac*, 2017, 206: e178–e183. 2017-04-17 [2022-01-28]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-8741\(16\)32004-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-8741(16)32004-9).
- [19] 李小勇, 刘雅. 人参皂苷 Rd 抑制肝星状细胞活化作用与机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 34–37.
- [20] WEI X, CHEN Y, HUANG W. Ginsenoside Rg1 ameliorates liver fibrosis via suppressing epithelial to mesenchymal transition and reactive oxygen species production *in vitro* and *in vivo* [J]. *BioFactors (Oxford, England)*, 2018, 44(4): 327–335.
- [21] ZHOU Y D, HOU J G, LIU W, et al. 20(R)-ginsenoside Rg3, a rare saponin from red ginseng, ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by suppressing PI3K/AKT pathway-mediated inflammation and apoptosis [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: e21–e30. 2016-06-01 [2022-01-30]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711316000891>.
- [22] 李弯, 高瑞兰, 余潇冬, 等. 低极性人参皂苷 F₄ 抑制 SHI-1 和 K562 白血病细胞增殖及诱导分化的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(11): 1988–1995.
- [23] WANG M, YAN S J, ZHANG H T, et al. Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of melanoma mice model [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2): 681–685.
- [24] PHI L T H, WIJAYA Y T, SARI I N, et al. The anti-metastatic effect of ginsenoside Rb2 in colorectal cancer in an EGFR/SOX2-dependent manner [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5621–5631.
- [25] HUANG Y, HUANG H, HAN Z, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits angiogenesis in prostate cancer by targeting CNNM1 [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(4): 1942–1950.

(本文编辑 戴荣源)