

# 人参皂苷抗结直肠癌作用机制的研究进展

王领, 倪敏, 江滨

基金项目: 南京市人社局“六大人才高峰”基金( WSN-201)

作者单位: 210029 江苏 南京 南京中医药大学( 王领); 210022 江苏 南京 南京中医药大学附属南京中医院  
肛肠外科( 倪敏, 江滨)

第一作者: 王领, 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 中西医结合肛肠外科, E-mail: 876765294@qq.com

通信作者: 江滨, 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 结直肠肿瘤的微创外科治疗, E-mail: jbfirsh@aliyun.com

**【摘要】** 人参皂苷作为人参的主要活性成分, 具有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期停滞、抑制肿瘤血管生成、免疫调节、化疗增效、抗炎以及调节肠道菌群等作用。现如今, 人参皂苷对结直肠癌的作用已成为研究的热点。文章就人参皂苷抗结直肠癌的作用机制进行综述。

**【关键词】** 人参皂苷; 结直肠癌; 作用机制

doi: 10.3969/j.issn.1674-4136.2019.05.016

文章编号: 1674-4136( 2019) 05-0370-04

**Progress in the mechanism of ginsenoside on anti-colorectal cancer** WANG Ling<sup>1</sup>, NI Min<sup>2</sup>, JIANG Bin<sup>2</sup>.  
( 1.Nanjing University of TCM Nanjing 210029, China; 2.Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of TCM Nanjing 210022, China)

Corresponding author: JIANG Bin, E-mail: jbfirsh@aliyun.com

**【Abstract】** Ginsenoside, as the main active component of Panax ginseng, has the functions of inducing tumor cell apoptosis and cell cycle arrest, inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis as well as immune regulation aiming at improving the efficacy of chemotherapy drugs, anti-inflammation and regulating intestinal flora. Nowadays, the effect of ginsenoside on anti-colorectal cancer has become a research hotspot. The mechanism of ginsenoside on anti-colorectal cancer will be reviewed in this article.

**【Key words】** Ginsenoside; Colorectal cancer; Mechanism

结直肠癌是消化道常见恶性肿瘤之一, 已成为癌症致死的第三大主要原因, 且发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。目前对于结直肠癌的治疗主要是以外科手术及传统放化疗为主的综合治疗<sup>[2]</sup>, 但其不良反应多, 恢复时间长, 有一定的局限性, 因此需要寻求预防或治疗结直肠癌的新方法。

中药在我国有得天独厚的优势, 中药联合手术及化疗在临床治疗结直肠癌中显示出一定的疗效<sup>[3]</sup>。人参皂苷作为人参的主要活性成分, 有着广泛的药理作用。研究显示人参皂苷主要可分为达玛烷型和齐墩果酸型<sup>[4]</sup>, 而达玛烷型人参皂苷作为人参皂苷的主要抗癌活性成分, 可分为原人参二醇

型和原人参三醇型皂苷。原人参二醇型皂苷包括 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2 等; 原人参三醇型皂苷有 Rg1、Rh1 等<sup>[5]</sup>。本文将对人参皂苷抗结直肠癌的作用机制做一综述。

## 1 诱导肿瘤细胞周期停滞及细胞凋亡

细胞凋亡在生物体发育和组织稳态中起重要作用。然而在病理条件下, 尤其是在肿瘤中, 细胞丧失了凋亡的能力<sup>[6]</sup>, 因此诱导肿瘤细胞凋亡可有效地抑制结直肠癌的发展。Liu 等<sup>[7]</sup>研究了人参皂苷 Rh2 对耐药结直肠癌细胞周期及凋亡相关分子表达的影响, 发现一定浓度的人参皂苷 Rh2 可以降低细胞周期

蛋白 D1, CDK2, p-Rb 及 Bcl-2 的水平, 同时还能提高耐药结直肠癌细胞系 HCT-8/5-FU 以及 LoVo/5-FU 中 cleaved-caspase 3 的蛋白质水平, 从而预示着人参皂苷 Rh2 通过调节细胞周期和凋亡相关蛋白而诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。Wang 等<sup>[8]</sup> 为了探索人参皂苷 C-K 抑制肿瘤细胞生长的潜在机制, 通过流式细胞术测定细胞周期谱并对细胞凋亡进行评估, 在低至 20  $\mu\text{mol/L}$  的浓度下观察到人参皂苷 C-K 对细胞周期分布产生影响, 即人参皂苷 C-K 抑制结直肠癌细胞中的 G1 期到 S 期的转换。用 50  $\mu\text{mol/L}$  的人参皂苷 C-K 处理 48 h 后, HCT-116 细胞的早期和晚期凋亡细胞百分比分别为  $39.9\% \pm 2.5\%$  和  $32.0\% \pm 4.2\%$ , 对照组分别为  $4.0\% \pm 1.3\%$  和  $1.4\% \pm 0.3\%$ , 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。人参皂苷 C-K 可诱导肿瘤细胞凋亡。此外, Wu 等<sup>[9]</sup> 发现人参皂苷 Rh4 通过激活结直肠癌细胞中的 ROS/JNK/p53 途径诱导肿瘤细胞凋亡和自噬, 提供了 Rh4 作为抗癌剂的巨大潜力的基本科学依据。

## 2 抑制肿瘤细胞增殖

正常细胞的生长依赖于生长因子的调节, 但肿瘤细胞可以在很少甚至完全没有生长因子的条件下, 保持其持续增殖的能力, 大量研究都表明人参皂苷可以通过抑制肿瘤细胞的增殖来发挥抗肿瘤作用。张龙江等<sup>[10]</sup> 研究了人参皂苷 Rg1 对结肠癌的体外及体内的增殖抑制作用, 体外研究通过将不同浓度的人参皂苷 Rg1 作用于人结肠癌细胞系 SW480, 结果显示浓度为 10  $\mu\text{g/ml}$  时抑制作用最显著, 抑制率为  $47.6\% \pm 2.2\%$  ( $P < 0.05$ )。体内以 Lewis 结肠癌小鼠为模型, 发现当给药浓度为 300 mg/kg 时, 人参皂苷 Rg1 对肿瘤抑制率最大, 为  $26.4\% \pm 0.2\%$  ( $P < 0.05$ )。这提示 Rg1 可有效的抑制结直肠癌细胞的增殖。Kim 等<sup>[11]</sup> 对人参皂苷 Rp1 (一种衍生自人参皂苷 Rk1 的新型人参皂苷) 抗结直肠癌细胞增殖的作用机制进行研究, 结果显示人参皂苷 Rp1 以剂量依赖性方式通过上调载脂蛋白 A-1 (Apo-A1) 的水平抑制结直肠癌细胞的增殖。He 等<sup>[12]</sup> 以人参皂苷 Rg3 对结肠癌细胞的抗癌活性为研究方向, 观察到人参皂苷 Rg3 在体外以剂量依赖性的方式抑制人结肠癌 HCT116 细胞的增殖, 抑制作用最明显的是在 100~150  $\mu\text{mol/L}$  之间。同时观察人参皂苷 Rg3 对 HCT 116 细胞集落形成的影响, 发现浓度在 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 人参皂苷 Rg3 能有

效地抑制 HCT 116 细胞集落形成。这些结果表明人参皂苷 Rg3 可有效地抑制人结肠癌细胞的增殖。

## 3 抑制肿瘤新生血管形成

血管的营养供给与肿瘤的发生发展密不可分, 它作为肿瘤生长的重要因素之一, 参与并影响着肿瘤的侵袭和转移<sup>[13]</sup>。新血管的产生为肿瘤提供代谢需要, 而血管内皮生长因子 (VEGF) 是最关键的促血管生成生长因子之一, 对肿瘤新生血管的形成有重要作用<sup>[14]</sup>。曾东香等<sup>[15]</sup> 使用人参皂苷 Rg3 联合 FOLFOX4 方案治疗 35 例晚期结直肠癌患者, 通过对治疗组 (人参皂苷 Rg3 联合 FOLFOX4 方案) 和对照组 (单纯 FOLFOX4 方案化疗) 的 VEGF 水平变化进行测定, 结果显示治疗组的 VEGF 水平下降相对于对照组差异有统计学意义, 而 VEGF 对新生血管形成及肿瘤生长起重要作用, 提示人参皂苷 Rg3 可有效地抑制肿瘤新生血管形成。Tang 等<sup>[16]</sup> 为了研究人参皂苷 Rg3 是否也可以影响结直肠癌原位异种移植物的血管形成。使用抗 CD34 抗体对组织中的内皮细胞进行阳性染色, 通过测定微血管密度水平, 发现人参皂苷 Rg3 可以有效抑制肿瘤新生血管生成; 同时, 通过实时 pCR 分析了 41 种血管生成相关基因的表达, 结果发现 22 种促血管生成基因的 mRNA 水平下调, 说明人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤新生血管生成的作用可能是通过下调某些血管生成相关基因的表达来实现。

## 4 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

恶性肿瘤最重要的特点是其具有局部浸润和远处转移的能力, 这也是其致死的主要原因<sup>[17]</sup>。LTH 等<sup>[18]</sup> 通过使用小鼠转移模型, 将 HT-29 细胞注射到免疫受损小鼠中, 观察人参皂苷 Rb2 对肿瘤转移的影响, 结果发现人参皂苷 Rb2 明显减少肝、肺以及肾中肿瘤转移结节的数量, 表明人参皂苷 Rb2 可以有效的抑制结直肠癌细胞的转移。Han 等<sup>[19]</sup> 的研究表明人参皂苷 20(S)-Rh2 降低了癌细胞的侵袭活力; 同时, 人参皂苷 20(S)-Rh2 有效抑制 IL-6 诱导的信号转导、转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化以及基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达, 包括 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9, 这些影响因子与肿瘤细胞的侵袭与转移密切相关。这些研究结果提示人参皂苷 20(S)-Rh2 抑制结直肠癌细胞的侵袭和转移的作用机制与其抑制肿瘤细胞的侵袭活力、调节与结直肠癌

的侵袭与转移相关影响因子的表达相关。

## 5 增强机体免疫力

免疫系统有免疫监督功能,这种功能的降低与结直肠癌的发生、发展、复发率以及生存期等都有密切联系。张才军等<sup>[20]</sup>研究人参皂苷 Rb1 对免疫功能降低的小鼠的免疫调节的作用机制,结果发现人参皂苷 Rb1 增加小鼠的脾及胸腺指数、增强巨噬细胞的吞噬功能,促进 T 淋巴细胞增殖等作用,使免疫功能低下模型小鼠的免疫功能上调。周英武等<sup>[21]</sup>以 BALB/c 小鼠为模型,通过测定 IgG 抗体反应、脾细胞增殖和相关细胞因子来观察人参皂苷 Rg1 对小鼠免疫功能的影响,实验结果显示人参皂苷 Rg1 可提高小鼠的免疫力。

## 6 提高化疗药物的疗效

肿瘤细胞多次与化疗药物接触之后,对药物的敏感性下降甚至消失,产生耐药性。耐药性一旦产生,药物的化疗作用就明显下降,导致药物的疗效降低或无效。5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂是临床治疗中两种广泛使用的一线化疗药物,Tang 等<sup>[16]</sup>首先研究 5-FU 和奥沙利铂可以抑制结直肠癌异种移植物的生长,然而,人参皂苷 Rg3 和 5-FU 或 Rg3 和奥沙利铂的组合将肿瘤的体积降低到更显著的水平。表明 Rg3 联合 5-FU 或奥沙利铂的化疗方案更为有效。吴迪等<sup>[22]</sup>研究人参皂苷 Rg3 联合 5-FU 化疗对抑制大肠癌生长和转移能否起到协同作用,通过对抑瘤率进行测定,结果显示 5-FU 及人参皂苷 Rg3 联合治疗组的抑瘤率为 34.82%,相较于 5-FU 组 25.00%的抑瘤率来说,人参皂苷 Rg3 与 5-FU 联合应用能够明显提高抑制效果,即两者的联合作用更加有效。

## 7 抗炎

在结直肠癌的发展中,慢性炎症已被确定为关键的诱发因素<sup>[23]</sup>。结肠的炎症状态可以强烈影响结直肠癌的过程<sup>[24]</sup>。Yu 等<sup>[25]</sup>通过使用肠道特异性炎症和致癌作用的 Apc<sup>min/+</sup>小鼠模型,结果发现低剂量人参皂苷明显降低基因表达炎症细胞因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、G-CSF 以及来自小肠和结肠组织中的 GM-CSF 的水平,说明人参皂苷减少了肠道炎症和肿瘤的发生与发展。Yao 等<sup>[26]</sup>使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)分析人参皂苷 C-K 对结直肠癌细胞系 HT-29 分泌的炎症细胞因子 IL-8 的作

用,结果人参皂苷 C-K 显著降低了 HT-29 细胞中 IL-8 的产生,这表明人参皂苷 C-K 可能在预防炎症相关结直肠癌中具有潜在的临床价值。

## 8 调节肠道微生物群

人体肠道微生物至少有 1000 种,这些肠道微生物群对于消化食物、控制肠上皮稳态以及肠道发育至关重要。最近,已有研究表明肠道微生物群通过改变肠道细菌生物膜、微环境稳态和免疫反应促进结直肠癌的发展<sup>[27]</sup>。Huang 等<sup>[28]</sup>评估了人参皂苷 Rb3/Rd 对 Apc<sup>min/+</sup>小鼠肠道微生物群和肠道微环境的影响,发现人参皂苷 Rb3/Rd 下调与结直肠癌发展相关的生物标志物(磷酸化信号转导子和转录激活因子 3)的表达、促进有益细菌的生长以及下调与恶病质相关细菌的丰度,这些结果表明人参皂苷 Rb3/Rd 可以通过调节肠道微生物群以及改善肠道微生态来发挥抗癌作用。刘艳艳等<sup>[29]</sup>通过研究 PCR-DGGE 技术使饲喂人参总皂苷的小鼠粪便产生菌群结构的多样性以及相似性后发现,小鼠肠道菌群的结构发生改变,而菌群及其代谢模式与结直肠癌的发生与发展密切相关<sup>[30]</sup>,提示人参皂苷可能以肠道菌群为靶点发挥抗结直肠癌作用。

## 9 小结与展望

综上所述,人参皂苷有着显著的抗肿瘤活性,现已证明人参皂苷可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、诱导细胞周期停滞、抑制肿瘤血管生成以及和化疗药物联合增效等机制达到抗肿瘤的目的,而且人参皂苷可以调节机体的免疫力,其通过不同途径来激活机体的免疫力,从而增强机体对抗肿瘤的能力。但是现阶段人参皂苷通过肠道菌群介导作用于结直肠癌的机制尚未明确,是否可以通过肠道菌群在早期阶段检测结直肠癌或通过肠道微生物组寻找肿瘤生物标记物,甚至通过改善肠道微生态来增强机体的免疫力来发挥抗结直肠癌作用等有着广阔的前景,需要进一步的研究探索。

此外,结直肠癌作为一种常见的恶性肿瘤,主要以手术及化疗治疗为主,而人参皂苷有着较好的抗肿瘤作用,且可以增强化疗的效果,但是人参皂苷的临床应用尚处在起步阶段,现只有人参皂苷 Rg3(参一胶囊)运用于临床治疗,因此大规模的临床试验还有待于进一步的开展,尽管有多种人参皂苷复合物<sup>[31-32]</sup>的出现,其中包括人参皂苷药物纳米



复合物以及人参皂苷混合胶束等,但是将这些基础实验的研究成果转化为临床治疗结直肠癌方法的道路仍然很漫长,因此还需要大量的基础以及临床研究进一步深入了解人参皂苷的抑癌作用机制,并将研究成果转化为可以应用于临床的抗肿瘤药物。

# 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 徐洪丽,胡俊杰,魏少忠. 结直肠癌精准医疗发展趋势[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(5): 273-277 282.
- [3] 黄坚,胡可. 结直肠癌患者采用扶正消癌汤联合化疗治疗疗效及其免疫功能、临床症状及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1617-1620.
- [4] Nah SY. Ginseng ginsenoside pharmacology in the nervous system: involvement in the regulation of ion channels and receptors[J]. Front Physiol, 2014, 5: 98.
- [5] Wang CZ, Yuan CS. Potential role of ginseng in the treatment of colorectal cancer[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(6): 1019-1028.
- [6] Mohammad RM, Muqbil I, Lowe L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35 Suppl: S78-5103.
- [7] Liu GW, Liu YH, Jiang GS, et al. The reversal effect of Ginsenoside Rh2 on drug resistance in human colorectal carcinoma cells and its mechanism[J]. Hum Cell, 2018, 31(3): 189-198.
- [8] Wang CZ, Du GJ, Zhang Z, et al. Ginsenoside compound K, not Rb1, possesses potential chemopreventive activities in human colorectal cancer[J]. Int J Oncol, 2012, 40(6): 1970-1976.
- [9] Wu Q, Deng J, Fan D, et al. Ginsenoside Rh4 induces apoptosis and autophagic cell death through activation of the ROS/JNK/p53 pathway in colorectal cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 148: 64-74.
- [10] 张龙江,周二付. 人参皂苷 Rg1 对结肠癌肿瘤体外和体内的增殖抑制作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(30): 4599-4603.
- [11] Kim MY, Yoo BC, Cho JY. Ginsenoside-Rp1-induced apolipoprotein A-I expression in the LoVo human colon cancer cell line[J]. J Ginseng Res, 2014, 38(4): 251-255.
- [12] He BC, Gao JL, Luo X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. Int J Oncol, 2011, 38(2): 437-445.
- [13] 施凉潘,潘运龙. 结直肠癌血管形成、侵袭和转移的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(1): 62-67.
- [14] Liu T, Duo L, Duan P. Ginsenoside Rg3 Sensitizes Colorectal Cancer to Radiotherapy through Downregulation of Proliferative and Angiogenic Biomarkers[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 1580427.
- [15] 曾冬香,凌扬,杨全良,等. 中药血管抑制剂人参皂 Rg3 联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(9): 57-58.
- [16] Tang YC, Zhang Y, Zhou J, et al. Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo[J]. Int J Oncol, 2018, 52(1): 127-138.
- [17] 王青. 人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用及其机制研究[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 296-300.
- [18] LTH P, Wijaya YT, Sari IN, 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.
- [19] Han S, Jeong AJ, Yang H, et al. Ginsenoside 20(S)-Rh2 exerts anti-cancer activity through targeting IL-6-induced JAK2/STAT3 pathway in human colorectal cancer cells[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 83-90.
- [20] 张才军,郭民,柳波,等. 人参皂苷 Rh1 对免疫功能降低小鼠的免疫调节作用研究[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(11): 51-54 58.
- [21] 周英武,彭桂英,葛东宇,等. 人参皂苷 Rg1 对 BALB/c 小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1232-1234.
- [22] 吴迪,邹青峰,马磊,等. 人参皂苷 Rg3 联合化疗抑制大肠癌生长的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(5): 96-98.
- [23] Lewis B, Lin J, Wu X, et al. Crohn's disease-like reaction predicts favorable prognosis in colitis-associated colorectal cancer[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(10): 2190-2198.
- [24] Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, inflammation, and colorectal cancer[J]. Annu Rev Microbiol, 2016, 70: 395-411.
- [25] Yu C, Wen XD, Zhang Z, et al. American ginseng significantly reduced the progression of high-fat-diet-enhanced colon carcinogenesis in Apc (Min/+) mice[J]. J Ginseng Res, 2015, 39(3): 230-237.
- [26] Yao H, Wan JY, Zeng J, et al. Effects of compound K, an enteric microbiome metabolite of ginseng, in the treatment of inflammation associated colon cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8339-8348.
- [27] Ding C, Tang W, Fan X, et al. Intestinal microbiota: a novel perspective in colorectal cancer biotherapeutics[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 4797-4810.
- [28] Huang G, Khan I, Li X, et al. Ginsenosides Rb3 and Rd reduce polyps formation while reinstate the dysbiotic gut microbiota and the intestinal microenvironment in ApcMin/+mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12552.
- [29] 刘艳艳,张凯,关家伟,等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1041-1045.
- [30] Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. ISME J, 2012, 6(2): 320-329.
- [31] Tao C, Zhang J, Wang J, et al. Ginsenoside Drug Nanocomposites Prepared by the Aerosol Solvent Extraction System for Enhancing Drug Solubility and Stability[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3). DOI: 10.3390/pharmaceutics10030095.
- [32] Jin X, Yang Q, Cai N. Preparation of ginsenoside compound-K mixed micelles with improved retention and antitumor efficacy[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 3827-3838.

[收稿日期: 2019-01-07][本文编辑: 李庆]