

DOI:10.16306/j.1008-861x.2023.03.014

人参皂苷相关代谢产物抗肿瘤机制的研究进展

陈丹青¹, 郑艳艳², 郭 静¹, 许庆娟¹, 张 利², 吴咏梅¹, 王 源²

1. 上海上药神象健康药业有限公司(上海 200336); 2. 上海中医药大学创新中药研究院(上海 201203)

【摘 要】 人参作为名贵中药材,具有抗肿瘤等多种药理活性,其有效成分主要为人参皂苷。已知人参皂苷以达玛烷型四环三萜类皂苷为主,包括原人参二醇型和原人参三醇型皂苷。此类原型成分口服后难以直接被人体吸收利用,在肠道菌群作用下水解生成的次级人参皂苷或苷元才能被人体吸收利用。近年来研究显示,原人参二醇型皂苷主要通过肠道菌群转化为人参皂苷 CK、Rh2 和原人参二醇(PPD),而原人参三醇型皂苷则可经肠道菌群转化为人参皂苷 Rh1、F1 和 PPT,其代谢产物往往表现出比原型人参皂苷更强的抗肿瘤活性。以人参皂苷在肠道菌群干预下的脱糖基作用为切入点,梳理归纳其代谢途径,并对相关代谢产物的抗肿瘤机制进行总结,为人参皂苷在抗肿瘤方面的开发应用提供科学依据。

【关键词】 人参皂苷;肠道菌群;代谢产物;抗肿瘤

Research progress on antitumor mechanism of ginsenoside-related metabolites

CHEN Danqing¹, ZHENG Yanyan², GUO Jing¹, XU Qingjuan¹, ZHANG Li², WU Yongmei¹, WANG Yuan²

1. Shanghai SPH Shenxiang Health Co. Ltd., Shanghai 200336, China; 2. Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

ABSTRACT Ginseng, as a valuable traditional Chinese medicine, has a variety of pharmacological activities, and its active ingredient is mainly ginsenoside. Ginsenosides are mainly known as dammarane type tetracyclic triterpenoid saponins, including protopanaxadiol and protopanaxatriol saponins, which are difficult to be absorbed and utilized directly by human body after oral administration. But the secondary ginsenosides or aglycones generated by hydrolysis under the action of intestinal flora can be absorbed and utilized by the human body. Recent studies have shown that protopanaxadiol saponins can be converted into ginsenosides CK, Rh2 and protopanaxadiol (PPD) mainly by intestinal flora, while protopanaxatriol saponins can be converted into ginsenosides Rh1, F1 and PPT by intestinal flora, and the metabolites often show stronger antitumor activity than the prototype ginsenosides. The deglycosylation of ginsenosides by intestinal flora was used as an entry point to sort out their metabolic pathways and summarize the anti-tumor mechanisms of related metabolites, providing a scientific basis for the development and application of ginsenosides in antitumor fields.

KEYWORDS ginsenosides; intestinal flora; metabolites; antitumor

人参是五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根及根茎,作为一种药食同源的中草药,在我国的使用历史已有千年之久。现代药理研究揭示,人参具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化和缓解疲劳等多种药理活性,蕴藏着重要的药用价值^[1-3]。当今,癌症在世界各国已成为导致死亡的首要原因之一,严重影响着人类的生存质量^[4]。多项研究证

明,人参皂苷是人参发挥抗肿瘤作用的主要活性物质^[5],具有显著的抗癌特异性,在肿瘤的预防和治疗方面均发挥着重要作用,是一类非常有前景的,可开发为癌症治疗辅助药物的天然产物^[6]。

原型人参皂苷是一类可直接从人参中提取得到的皂苷成分,因其骨架上含有糖基,分子极性较大,不易被人体直接吸收,生物利用度非常低,例如

【基金项目】 国家重点研发计划“中医药现代化研究”专项(2017YFC1702301)

【作者简介】 陈丹青,女,硕士研究生,主要从事中药药效物质基础研究

【通信作者】 王源,副研究员,硕士生导师;E-mail: amoness@163.com

收稿日期:2022-08-09;修回日期:2022-11-05

人参皂苷 Rc、Rb1、Rb2 的生物利用度仅为 0.17%、0.78% 和 0.08%^[7]。原型人参皂苷口服后,在一系列肠道微生物的介导下发生去糖基化反应,部分代谢为极性较小的各类次级人参皂苷和苷元,也就是稀有人参皂苷^[8]。稀有人参皂苷不仅能更好地穿透肠壁进入血液循环,大幅提高生物利用度,而且现代药理研究更证实,其中一些特定的代谢产物往往表现出比原型人参皂苷更强的抗肿瘤效果。如人参皂苷 CK 相比原型人参皂苷 Rb1 具有更显著的抗结肠癌细胞增殖的生物活性^[9]。因此,肠道菌群转化的代谢产物可能是人参皂苷在体内发挥药效的主要形式。

近年来,致力于原型人参皂苷在肠道微环境中的生物转化工作者有了进一步的认识,同时,相关次级代谢产物的抗肿瘤活性及机制探索也有了新的积累。基于此,通过归纳梳理原型人参皂苷在肠道菌群作用下的代谢途径,并围绕代谢产物的抗肿瘤作用和机制展开综述,以期丰富原型人参皂苷体内转化及药理活性的研究内容。

1 原型人参皂苷在肠道内的生物转化途径

人参皂苷根据皂苷元结构的不同,通常分为 3 类:原人参二醇型、原人参三醇型和齐墩果烷型^[10]。

因人参皂苷分子结构上糖基数量不一,可将其分为苷元、单糖苷、二糖苷、三糖苷等。原型人参皂苷口服后,除少量在胃中的酸性条件下发生水解外,大部分则在肠道中经肠道菌群表达的糖苷水解酶(如 β -葡萄糖苷酶、鼠李糖苷酶^[11])作用,发生脱糖基反应,进一步代谢为次级人参皂苷或苷元。人参皂苷经肠道菌群转化后,既可直接吸收入血,也可作用于肠道,有助于改善肠道微环境^[12-14]。接下来围绕二醇型和三醇型人参皂苷在肠道微生物群作用下的生物转化途径进行总结。

1.1 原人参二醇型皂苷 在结构上,人参皂苷 Rb1、Rb2、Rc 等均被归类为原人参二醇型皂苷。它们在肠道微生物的作用下,主要代谢为人参皂苷 Rd、Rh2、CK、PPD 等产物,其中,CK 为人参代谢产物中吸收入血的主要形式,PPD 是二醇型人参皂苷逐步去糖基化产生的最终代谢产物,也就是苷元。原人参二醇型皂苷在肠道菌群作用下的代谢途径见图 1。

1.1.1 人参皂苷 Rb1 Akao 等研究发现^[15],灌胃给予无菌大鼠人参皂苷 Rb1 后的 7~15 h,在血浆、肠道内容物和累积粪便中均未检测到任何人参皂苷代谢产物,但给大鼠定植真杆菌 A-44(*Eubacterium* A-44)后,可发生途径为“Rb1→Rd→F2→CK→PPD”的脱糖基转化,且在生成的代谢物中,人参皂苷 CK

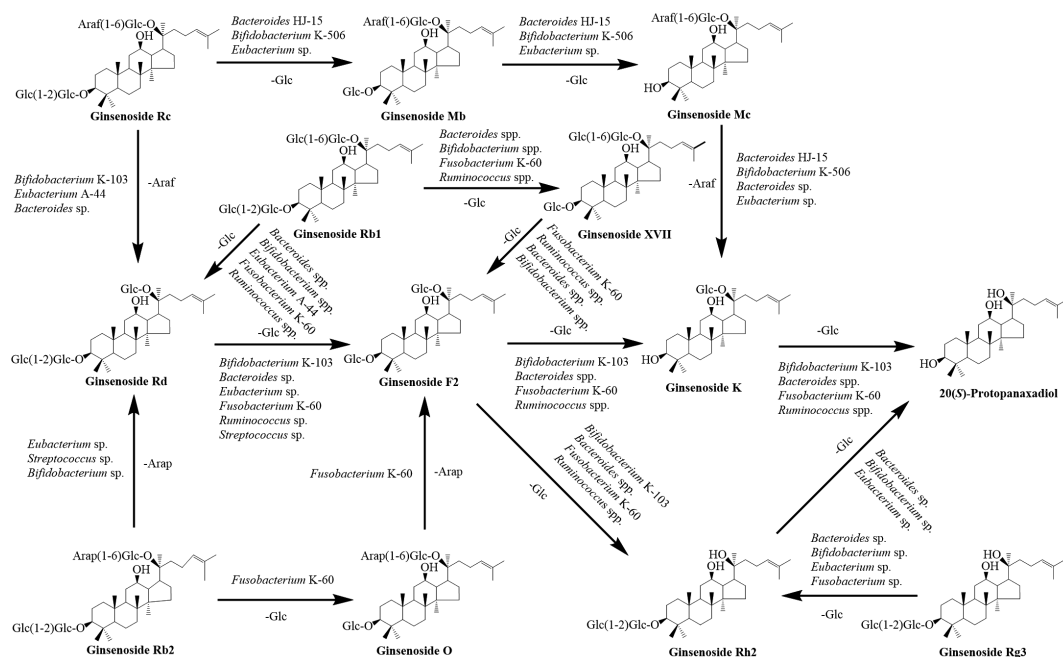


图 1 原人参二醇型皂苷在肠道菌群作用下的生物转化途径

Fig. 1 Biotransformation pathway of protopanaxadiol saponins under action of intestinal flora

的含量最高。另有报道,Bae等^[16]将Rb1与人肠道菌群厌氧孵育时,发现在梭杆菌K-60(*Fusobacterium* K-60)的作用下,Rb1在肠道中也存在以“Rb1→绞股蓝皂苷XVII→F2→CK→PPD”为主要形式的代谢途径。Kim等^[17]发现人类粪便微生物群中的瘤胃球菌属(*Ruminococcus* spp.)、拟杆菌属(*Bacteroides* spp.)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium* spp.)能将Rb1转化为CK。此外,Kim等在后期的研究^[18]中发现,益生元可通过调节肠道微生物的代谢活动,促进人参皂苷的代谢转化及其代谢物在胃肠道中的吸收,并可能增强人参的药理作用。

1.1.2 人参皂苷Rb2 Rb1和Rb2除了C20位的 α -L-吡喃阿拉伯糖基和 β -D-吡喃葡萄糖基不同外,其分子结构几乎相同。研究发现,将Rb2与人肠道菌群厌氧孵育时,Rb2在肠道中的代谢途径也与Rb1相似。在真杆菌属(*Eubacterium* sp.)、链球菌属(*Streptococcus* sp.)和*Bifidobacterium* sp.的作用下,可通过人参皂苷Rd将Rb2转化为CK、PPD等产物,即“Rb2→Rd→F2→CK→PPD”;也可在*Fusobacterium* K-60的作用下经化合物O(CO)将人参皂苷Rb2代谢,代谢途径为“Rb2→CO→F2→CK→PPD”^[19]。此外,Bae等^[16]将Rb1、Rb2等二醇型皂苷分别与人肠道细菌在37℃的厌氧条件下孵育转化48 h,结果表明Rb2在人类肠道菌群的作用下转化为CK的转化率最高,可达88.7%。

1.1.3 人参皂苷Rc 有研究报道人参皂苷Rc与人粪便微生物群落厌氧孵育时,大多数菌群,如*Bacteroides* sp.、*Eubacterium* sp.和*Bifidobacterium* sp.,可将Rc转化为CK和PPD等产物,主要代谢产物为CK。例如,在双歧杆菌K-103(*Bifidobacterium* K-103)和*Eubacterium* A-44的作用下,通过人参皂苷Rd将Rc进行转化,即“Rc→Rd→F2→CK→PPD”,而拟杆菌HJ-15(*Bacteroides* HJ-15)和双歧杆菌K-506(*Bifidobacterium* K-506)则可通过人参皂苷Mb将Rc代谢为CK和PPD等产物,转化途径为“Rc→Mb→Mc→CK→PPD”^[20]。近年来,有关内生菌用于转化人参皂苷Rc的研究有了新的进展,Zhang等^[21]从花旗参中分离出内生细菌G9y,并根据16s rDNA基因序列鉴定其为芽孢杆菌属。G9y可在25h内将人参皂苷Rc完全转化为Rd,为生物转化制备人参皂苷Rd提供了新的微生物资源。

1.1.4 人参皂苷Rg3 人参皂苷Rb1、Rb2和Rc口服后,一部分在胃中不会发生反应,直接进入肠道,

在肠道菌群的作用下转化为CK、PPD等产物,另一部分先在胃中的酸性环境下转化为人参皂苷Rg3,当人参皂苷Rg3与人类粪便菌群一起培养时,先转化为人参皂苷Rh2,接着转化为PPD,孵育24 h后的主要代谢产物为Rh2^[22]。在转化过程中,因菌属不同,Rg3的转化途径也存在差别。如*Bacteroides* sp.、*Eubacterium* sp.和*Bifidobacterium* sp.需通过人参皂苷Rh2将人参皂苷Rg3转化为PPD,即“Rg3→Rh2→PPD”。然而,梭杆菌属(*Fusobacterium* sp.)可将人参皂苷Rg3直接转化为人参皂苷Rh2,即“Rg3→Rh2”^[23]。

1.2 原人参三醇型皂苷 因在C-6位置连有羟基,原人参三醇型皂苷结构上与原人参二醇型皂苷有区别。原人参三醇型皂苷Re和Rg1,在肠道菌群的作用下转化为人参皂苷Rh1、F1、PPT等产物,其中PPT是指三醇型人参皂苷逐步去糖基化产生的最终代谢产物。原人参三醇型皂苷的代谢途径见图2。

1.2.1 人参皂苷Re Kim等^[24]通过液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)检测大鼠粪便和尿液中人参皂苷Re及其代谢物的水平,结果表明在尿液和粪便中排泄的主要是人参皂苷Re和Rg1,在粪便中检测到进一步的去糖基化代谢物,人参皂苷F1和PPT,定量后发现24 h内排泄的人参皂苷总回收率约为46%。同时,Bae等^[25]围绕Re的转化进行研究,发现拟杆菌JY-6(*Bacteroides* JY-6)可催化Re向Rg1和其他去糖基化人参皂苷进行转化,并表现出与人类粪便相当的代谢活性。值得注意的是,*Bacteroides* JY-6表达的 α -鼠李糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶具有底物特异性, α -鼠李糖苷酶可将人参皂苷Re转化为Rg1和Rg2,而 β -葡萄糖苷酶则可将Rg1转化为Rh1和F1。即Re的转化途径包含“Re→Rg1→Rh1/F1→PPT”和“Re→Rg2→Rh1→PPT”,其中Rh1为F1的同分异构体。有趣的是,大鼠口服人参皂苷Re后,可在血浆中可以检测到Rg2,而人体口服Re后,血浆中却无法检测到Rg2,推测可能由于人体缺乏转运鼠李糖基部分的转运体(如槲皮素-4-O-鼠李糖苷)造成的^[26]。此外,也有研究提出,Re在肠道中可能还会发生脱氢反应,即PPT羟基化后脱水,生成脱氢PPT,相关结果有待证实^[27]。

1.2.2 人参皂苷Rg1 人参皂苷Rg1口服给药3 h后,在血浆中检测到Rg1在胃中的水解产物人参皂苷Rh1,给药8 h后,除Rh1外,血浆中又检测出人

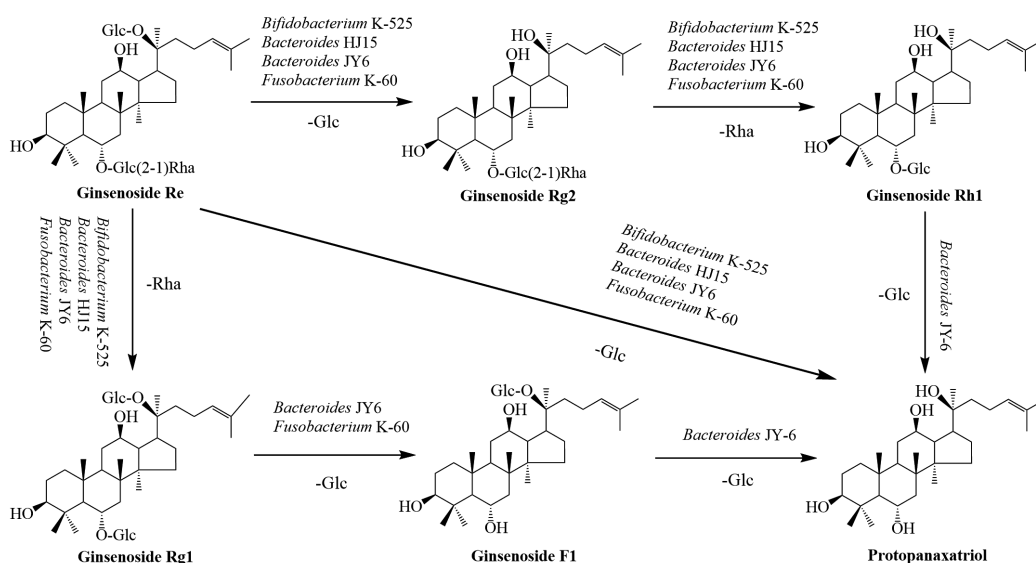


图2 原人参三醇型皂苷在肠道菌群作用下的生物转化途径

Fig. 2 Biotransformation pathway of protoginsengtriol saponins under the action of intestinal flora

参皂苷 F1, 表明部分 Rg1 在胃中水解, 另一部分 Rg1 在肠道中被微生物水解为 F1。故人参皂苷 Rg1 在肠道中的整个代谢过程由一系列肠道细菌共同完成, 例如双歧杆菌 K-525 (*Bifidobacterium* K-525)、拟杆菌 HJ15 (*Bacteroides* HJ15)、*Bacteroides* JY6、*Fusobacterium* K-60, 转化途径为“Rg1→Rh1/F1→PPT”^[25, 28]。此外, Wang^[29]等通过建立高灵敏度和特异性 LC-MS/MS 方法, 从口服人参皂苷 Rg1 的大鼠尿液和粪便中检测到 4 种代谢物, 其中 2 种为 Rg1 的含氧代谢产物单氧 Rg1 和单氧 PPT, 推测这 2 种代谢产物是在血液循环系统中被氧化生成的, 另外 2 种则是在胃肠道中发生去糖基反应生成的产物, 分别为人参皂苷 Rh1 和 PPT。

2 人参皂苷代谢产物的抗肿瘤作用和机制

原人参皂苷经肠道菌群转化后, 抗肿瘤活性通常会增强^[30-31]。通过搜索整合 Pubmed 数据库近 5 年文献, 对人参皂苷 CK、Rh2、PPD 等代谢产物的抗肿瘤作用和机制进行归纳总结, 为学者们研究其抗肿瘤相关作用机制提供思路。相关人参皂苷代谢产物的抗肿瘤作用和机制见图 3。

2.1 细胞毒性 细胞毒性是由细胞或化学物质直接造成的单纯细胞杀伤事件, 不依赖于凋亡或坏死的细胞死亡机制, 在肿瘤的治疗中, 细胞毒性药物占很大比重。近年报道, 人参皂苷 CK、Rh2 对肺癌、肝癌、胃癌等癌细胞, 均表现出具有高度选择性的

细胞毒性作用, 其 IC_{50} 值在 5~50 $\mu\text{mol/L}$ 左右, 呈现时间和剂量依赖性^[32-34]。此外, CK 可使肿瘤细胞发生显著的形态变化, Yin 等^[35]研究发现 CK 使癌细胞活力丧失, 细胞表面出现空泡, 随着处理时间的延长, 空泡更加明显。有研究报道, PPD 对子宫内膜腺癌细胞有着显著的细胞毒性, 加药 24 h 后的 IC_{50} 为 3.5 $\mu\text{mol/L}$, 且以剂量依赖性方式抑制其增殖^[36]。

2.2 诱导肿瘤细胞周期阻滞 细胞周期代表一系列紧密结合的事件, 使细胞生长和增殖。影响细胞周期机制的关键是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK), CDK 受细胞周期蛋白 (Cyclin) 正向调节, 受 CDK 抑制剂负调节。当 CDK 被激活时, 可使细胞周期进入下一个阶段。癌症代表细胞周期的失调, 使过度表达的 Cyclin 或不表达 CDK 抑制剂的细胞进行不受控制的生长^[37]。研究发现, 组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 (EZH2) 的过度表达常见于肝癌, 而人参皂苷 Rh2 可通过抑制 EZH2, 从而显著激活 CDK 抑制剂 2A/2B (*CDKN2A/2B*) 基因簇的转录, 增加肿瘤抑制基因 *P14*、*P15* 和 *P16* mRNA 的表达水平, 导致 G0/G1 期细胞周期停滞, S 期减少^[38]。此外, 人参皂苷 CK 可显著上调 *CDKN1A* 的表达, 下调 *CDK6*、*Cyclin D*、*Cyclin E* 的表达, 使结肠癌 G1 期停滞^[39]。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长

2.3.1 体外诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是由基因控制的细胞自主有序的主动死亡过程, 癌症的发生与凋亡途径的潜在缺陷密切相关, 使本应被淘汰

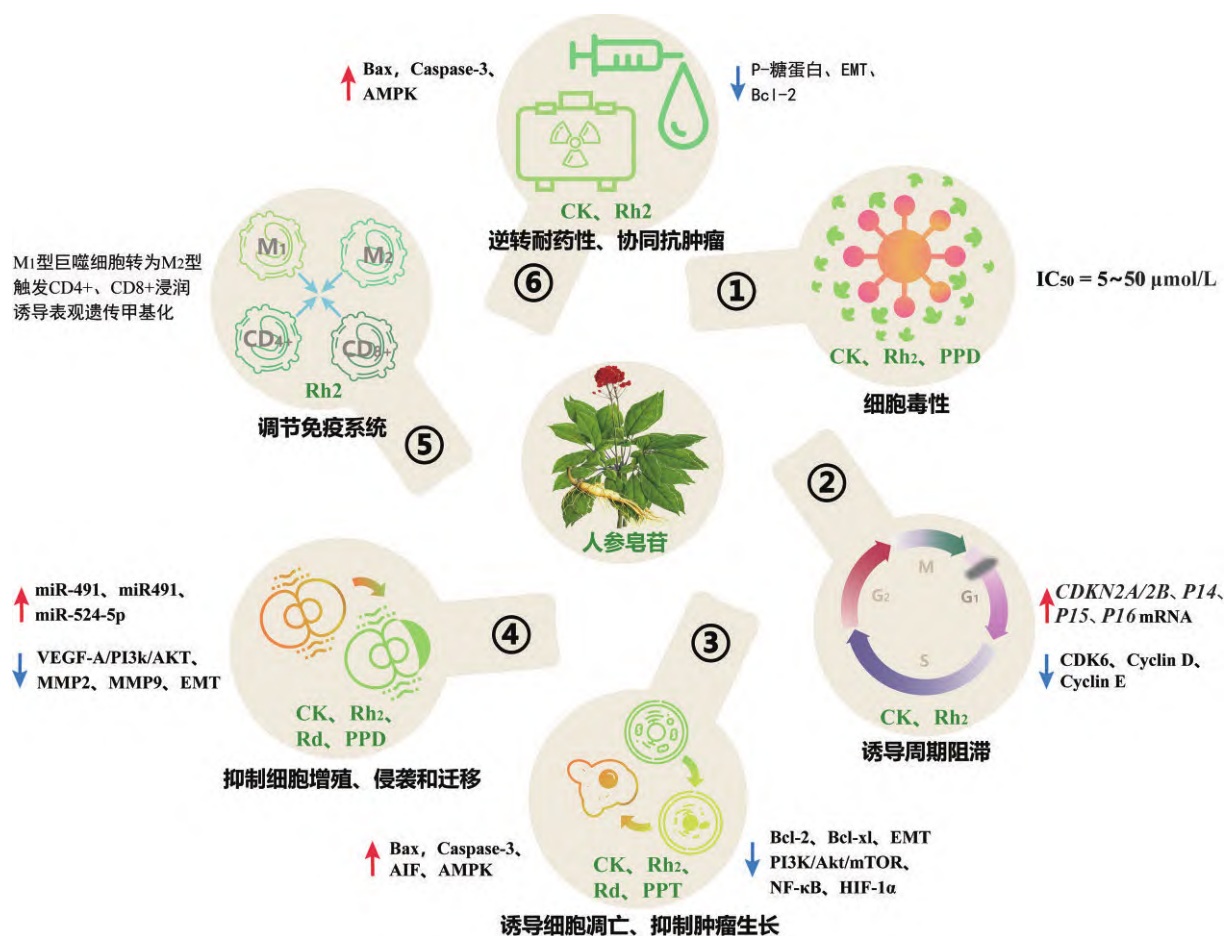


图3 人参皂苷相关代谢产物的抗肿瘤作用和机制

Fig.3 Antitumor effects and mechanisms of ginsenoside-related metabolites

的细胞得以存活,即癌细胞具有不死性^[40]。近年来研究表明,人参皂苷 CK、Rh2 等代谢产物可通过影响 Bcl-2 家族和 Caspase 家族的蛋白表达、调节信号通路等途径诱导细胞凋亡。例如,人参皂苷 CK 和 Rh2 均可通过降低抗凋亡因子(如 Bcl-2、Bcl-xl 等),提高促凋亡因子(如 Bax、Caspase-3/7/8/9 等)的表达水平,以 Caspase 依赖的方式诱导细胞凋亡^[41-42]。Wang 等^[43]发现, Rh2 通过损伤线粒体功能,导致凋亡诱导因子(AIF)释放,抑制饥饿诱导的自噬通量和溶酶体活性,从而促进宫颈癌细胞凋亡。此外, Rh2 可促进有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制 PI3K/Akt/mTOR 和核因子 κB(NF-κB)信号通路诱导骨肉瘤细胞凋亡^[42]。CK 可通过核浓缩、线粒体膜电位去极化^[44]、抑制低氧诱导因子-1α(HIF-1α)介导的糖酵解^[45]、阻断 Akt/mTOR/c-Myc 信号通路的传导^[46]、诱导活性氧(ROS)介导的自噬抑制^[33]等途径诱导癌细胞凋亡。有研究表明, F2 可降低线粒体膜电位,抑制细胞耗

氧量,激活 AMPK 信号,最终诱导细胞死亡^[47]。

2.3.2 体内抑制肿瘤生长 研究发现,人参皂苷 CK、Rh2 和 Rd 等代谢产物在体内也具有显著的抗肿瘤作用。例如,CK 可诱导 Caspase-3 裂解,抑制裸鼠体内肾细胞癌的生长^[41]。Shao 等^[48]发现 60 mg/kg CK 能显著抑制小鼠体内肿瘤的生长,显著上调能抑制人结肠癌细胞增殖的嗜粘菌,恢复荷瘤小鼠失调的肠道菌群,推测其抗肿瘤效果可能是通过上调嗜粘菌群实现的。此外,体内研究发现,在缺氧诱导的肝癌细胞系中,CK 可通过抑制 HIF-1α/NF-κB 的信号传导,影响上皮间质转化(EMT)相关蛋白及细胞因子的表达水平来实现抗肝癌的效果^[49]。Rh2 对多种类型的异种移植癌模型表现出抗肿瘤作用,包括黑色素瘤、肺癌、肝癌、前列腺癌、结直肠癌、卵巢癌等肿瘤模型^[52-54]。Rh2 在体内抗肿瘤的机制涉及到很多方面,可通过调节内质网应激诱导活化转录因子 4 和 Caspase-4 的过度表达^[50]、抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)^[51]、增强 T 淋巴活性^[52]和抑制

信号通路^[53]等途径来达到抗肿瘤的效果。Rd 通过抑制 Akt/mTOR/P70S6K 信号通路,减少肿瘤血管生成,显著减少乳腺癌实体瘤的体积和质量^[54]。PPT 在体内则可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路诱导 TNBC 细胞的非保护性自噬和凋亡^[55]。

2.4 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移 肿瘤细胞的增殖是其生长和发展的基础,侵袭和迁移是导致肿瘤恶化的重要原因。研究发现 CK、Rh2、PPD、Rd 等人参皂苷代谢物,均可对肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移产生一定的影响。CK 通过调节 PI3k/mTOR/p70S6K1 信号通路^[56]以及 VEGF-A/PI3k/AKT 信号通路^[57]抑制骨肉瘤、食管癌细胞的增殖、侵袭与迁移。研究发现,Rh2 可通过调节 miRNAs 的表达水平达到抗肿瘤的效果。例如,Rh2 可诱导 miR-491、miR-524-5p、miR491 的表达,以抑制肺腺癌^[58]、甲状腺癌^[59]、结肠癌细胞^[60]的增殖与迁移。此外,Rh2 还可通过增加 E-钙黏蛋白的表达水平,下调波形蛋白表达来抑制肿瘤细胞的增殖^[61]。低剂量的 PPD ($<20 \mu\text{mol/L}$)可直接抑制细胞黏附性、运动性和侵袭性来抑制乳腺癌细胞的迁移^[62]。另一项研究^[63]发现,PPD 通过下调基质金属蛋白酶-2 和 9(MMP2/9)的表达,减少癌细胞的侵袭和迁移。Rd 与表皮生长因子受体(EGFR)结合,可诱导干细胞和 EMT 相关基因表达下调,显著减少大肠癌细胞的转移^[64]。

2.5 调节免疫系统抗肿瘤 机体免疫力是人体自身的防御机制,是人体识别和排除“异己”的生理反应。肿瘤患者的机体免疫功能受到肿瘤细胞的侵袭,遭到破坏,导致机体免疫功能下降。多项研究表明,Rh2 可通过调节免疫系统发挥抗肿瘤作用。肿瘤微环境有两种主要的巨噬细胞表型,即 M1 和 M2,其分别具有抗肿瘤和促肿瘤生长的能力。M2 亚群巨噬细胞可驱动更具侵袭性的肺癌细胞,而人参皂苷 Rh2 具有在微环境中将肿瘤相关巨噬细胞从 M2 亚群转化为 M1 的潜力,可防止肺癌细胞迁移^[65]。人参皂苷 Rh2 还可触发肿瘤组织中 CD4⁺和 CD8⁺ T 淋巴细胞的浸润,减小黑色素瘤的瘤块体积,延长小鼠存活时间^[54]。此外,Rh2 诱导参与免疫应答和肿瘤发生基因的表观遗传甲基化变化,以剂量依赖性方式抑制乳腺癌细胞的生长^[66]。

2.6 逆转耐药性、协同抗肿瘤 肿瘤患者在放化疗后会产生一定的副作用,长期大剂量用药会导致许多肿瘤细胞产生耐药性,而耐药性是导致治疗失败的主要因素。因此开发新的治疗策略以减少副作

用和逆转耐药性显得尤为紧迫。Rh2 和 CK 被报道可以逆转多种癌细胞的耐药性,且具有协同抗肿瘤的作用。Rh2 和奥沙利铂处理可显著降低耐药相关基因 P-糖蛋白和 Bcl-2、提高肿瘤抑制因子 Bax 和 Caspase-3 的表达水平,提示 Rh2 逆转了结肠癌耐药细胞对奥沙利铂表现出的耐药性^[6]。Rh2 还可增强 5-氟尿嘧啶在耐药结直肠癌(CRC)细胞中的细胞毒性,使 G0/G1 期细胞周期停滞、S 期减少,抑制耐药 CRC 细胞的迁移过程和 EMT 过程,诱导细胞凋亡^[67]。研究发现,人参皂苷 CK 和顺铂均能抑制乳腺癌细胞的增殖及其 EMT 过程,并诱导细胞凋亡,并与 PI3k/Akt 通路有关,且 CK 与顺铂联合用药可以产生更好的抗肿瘤效果^[68]。此外,人参皂苷 CK 与 γ 射线辐射相结合,对裸鼠异种移植的人肺癌的消退具有增强作用^[69]。

3 小结与展望

肠道菌群是寄生在体内最主要的微生物群落,包含胃肠道中 $10^{13} \sim 10^{14}$ 种微生物的集体基因组,其基因数量至少是人类基因组的 100 倍^[70]。肠道菌群基因组因其携带有可编码能催化碳水化合物降解和摄取的相关酶系家族,如糖苷水解酶、多糖裂解酶、糖基转移酶等^[71],从而被报道可广泛参与到天然产物的体内代谢、吸收过程中。人参皂苷类成分在人体内的转化过程中,糖苷水解酶的作用不可或缺,肠道菌群中的双歧杆菌属、球菌属以及拟杆菌属均可表达具有较高活性的糖苷水解酶^[72]。原型人参皂苷在肠道中经糖苷酶水解,脱糖基生成人参皂苷 Rh2、CK、PPD 等一系列的次级人参皂苷或苷元。上述代谢产物则通过抑制 EMT 转化、糖酵解、激活内质网应激等多种机制,最终发挥比原型人参皂苷更强的抗肿瘤功效。

目前,肠道菌群与人参皂苷的相互作用已成为研究热点。虽然,肠道菌群在促进人参皂苷的生物转化和吸收利用方面已形成共识,但由于体内环境的复杂性和菌群的多样性,如何更精确地区分肠道菌群在人参皂苷体内转化中的贡献度,鉴别出具有生物转化特异性的菌属仍是当下研究的难点之一。此外,体内转化得到的人参皂苷相关代谢产物在表现出更优抗肿瘤活性的同时,其作用机制及作用靶点仍有待进一步的深入探究。相信随着宏基因组学、代谢组学、蛋白质组学等新技术、新方法的引

入,围绕肠道菌群对人参皂苷体内转化及其抗肿瘤机制的研究一定会取得长足的进步,从而为人参皂苷相关产品早日进入临床应用、造福人类健康提供助力。

参考文献:

- [1] PATEL S, RAUF A. Adaptogenic herb ginseng (Panax) as medical food: Status quo and future prospects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 120-127.
- [2] CAO M, YAN H, HAN X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 326.
- [3] HUANG J, LIU D, WANG Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy [J]. *Gut*, 2022, 71(4): 734-745.
- [4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [5] LI X, CHU S, LIN M, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112627.
- [6] MA J, GAO G, LU H, et al. Reversal effect of ginsenoside Rh2 on oxaliplatin-resistant colon cancer cells and its mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 630-636.
- [7] CHU Y, ZHANG H C, LI S M, et al. Determination of ginsenoside Rc in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 919-920: 75-78.
- [8] WANG W, HA L, LI X, et al. Pharmacokinetic and metabolism study of ginsenoside Rb2 in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(11): e5191.
- [9] YAO H, WAN J Y, 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.
- [10] SHIN B K, KWON S W, PARK J H. Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(4): 287-298.
- [11] DABEK M, MCCRAE S I, STEVENS V J, et al. Distribution of beta-glucosidase and beta-glucuronidase activity and of beta-glucuronidase gene gus in human colonic bacteria [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2008, 66(3): 487-495.
- [12] KIM D H. Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 255-263.
- [13] KANG A, ZHANG S, ZHU D, et al. Gut microbiota in the pharmacokinetics and colonic deglycosylation metabolism of ginsenoside Rb1 in rats: Contrary effects of antimicrobials treatment and restraint stress [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 258: 187-196.
- [14] LEE S Y, YUK H G, KO S G, et al. Gut Microbiome prolongs an inhibitory effect of Korean red ginseng on high-fat-diet-induced mouse obesity [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 926.
- [15] AKAO T, KIDA H, KANAOKA M, et al. Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from Panax ginseng [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(10): 1155-1160.
- [16] BAE E A, PARK S Y, KIM D H. Constitutive beta-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(12): 1481-1485.
- [17] KIM K A, JUNG I H, PARK S H, et al. Comparative analysis of the gut microbiota in people with different levels of ginsenoside Rb1 degradation to compound K [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62409.
- [18] KIM K A, YOO H H, GU W, et al. A prebiotic fiber increases the formation and subsequent absorption of compound K following oral administration of ginseng in rats [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(2): 183-187.
- [19] ZHENG F, ZHANG M Y, WU Y X, et al. Biotransformation of ginsenosides (Rb1, Rb2, Rb3, Rc) in human intestinal bacteria and its effect on intestinal flora. *Chem Biodivers*, 2021, 18(12): e2100296.
- [20] BAE E A, CHOO M K, PARK E K, et al. Metabolism of ginsenoside R(c) by human intestinal bacteria and its related antiallergic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(6): 743-747.
- [21] ZHANG C, XU Y, GU M, et al. Biotransformation of ginsenoside Rc to Rd by endophytic bacterium *Bacillus* sp. G9y isolated from Panax quinquefolius [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2021, 114(4): 437-444.
- [22] BAE E A, HAN M J, KIM E J, et al. Transformation of ginseng saponins to ginsenoside rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27: 61-67.
- [23] BAE E A, HAN M J, CHOO M, et al. Metabolism of 20(S)- and 20(R)-ginsenoside Rg3 by human intestinal bacteria and its relation to in vitro biological activities [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 251: 58-63.
- [24] KIM U, PARK M H, KIM D H, et al. Metabolite profiling of ginsenoside Re in rat urine and faeces after oral administration [J]. *Food Chem*, 2013, 136(3-4): 1364-1369.
- [25] BAE E A, SHIN J E, KIM D H. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1903-1908.
- [26] LIU L, HUANG J, HU X, et al. Simultaneous determination of ginsenoside (G-Re, G-Rg1, G-Rg2, G-F1, G-Rh1) and protopanaxatriol in human plasma and urine by LC-MS/MS and its application in a pharmacokinetics study of G-Re in volunteers [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(22): 2011-2017.

- [27] 高霞, 耿婷, 马阳, 等. 离体大鼠肠道菌对 6 种皂苷类成分代谢研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2329-2338.
- GAO X, GENG T, MA Y, et al. Metabolism of six saponins by rat intestinal bacteria in vitro[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(12): 2329-2338.
- [28] TAWAB M A, BAHR U, KARAS M, et al. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration[J]. Drug Metab Dispos. 2003;31(8):1065-1071
- [29] WANG X, WANG C, PU F, et al. Metabolite profiling of ginsenoside Rg1 after oral administration in rat[J]. Biomed Chromatogr, 2014, 28(10): 1320-1324.
- [30] ZHOU W, FENG M Q, LI J Y, et al. Studies on the preparation, crystal structure and bioactivity of ginsenoside compound K[J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(6): 519-527.
- [31] CHOI K, CHOI C. Proapoptotic ginsenosides compound K and Rh enhance Fas-induced cell death of human astrocytoma cells through distinct apoptotic signaling pathways[J]. Cancer Res Treat, 2009, 41(1): 36-44.
- [32] LEE J H, LEE D Y, LEE H J, et al. Inhibition of STAT3/PD-L1 and activation of miR193a-5p are critically involved in apoptotic effect of compound K in prostate cancer cells[J]. Cells, 2021, 10(8): 2151.
- [33] OH J M, KIM E, CHUN S. Ginsenoside compound K induces ros-mediated apoptosis and autophagic inhibition in hman neuroblastoma clls inVtro and in Vivo[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4279.
- [34] SHIN D H, LEEM D G, SHIN J S, et al. Compound K induced apoptosis via endoplasmic reticulum Ca^{2+} release through ryanodine receptor in human lung cancer cells[J]. J Ginseng Res, 2018, 42(2): 165-174.
- [35] YIN Q, CHEN H, MA R H, et al. Ginsenoside CK induces apoptosis of human cervical cancer HeLa cells by regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. Food Funct, 2021, 12(12): 5301-5316.
- [36] JO H, JANG D, PARK S K, et al. Ginsenoside 20 (S)-protopanaxadiol induces cell death in human endometrial cancer cells via apoptosis[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(1): 126-133.
- [37] SCHWARTZ G K, SHAH M A. Targeting the cell cycle: a new approach to cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9408-9421.
- [38] HAN Q, HAN L, TIE F, et al. (20S)-Protopanaxadiol ginsenosides induced cytotoxicity via blockade of autophagic flux in HGC-27 Cells[J]. Chem Biodivers, 2020, 17(7): e2000187.
- [39] YAO H, WAN J Y, ZENG J, et al. Effects of compound K, an enteric microbiome metabolite of ginseng, in the treatment of inflammation associated colon cancer. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8339-8348.
- [40] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [41] CHEN S, YE H, GONG F, et al. Ginsenoside compound K exerts antitumour effects in renal cell carcinoma via regulation of ROS and lncRNA THOR[J]. Oncol Rep, 2021, 45(4): 38.
- [42] LI C, GAO H, FENG X, et al. Ginsenoside Rh2 impedes proliferation and migration and induces apoptosis by regulating NF-kappaB, MAPK, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in osteosarcoma cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(12): e22597.
- [43] WANG J, BIAN S, WANG S, et al. Ginsenoside Rh2 represses autophagy to promote cervical cancer cell apoptosis during starvation[J]. Chin Med, 2020, 15(1): 118.
- [44] LEE S, KWON M C, JANG J P, et al. The ginsenoside metabolite compound K inhibits growth, migration and stemness of glioblastoma cells[J]. Int J Oncol, 2017, 51(2): 414-424.
- [45] ZHANG S, ZHANG M, CHEN J, et al. Ginsenoside compound K regulates HIF-1 α -Mediated glycolysis through bclaf1 to inhibit the proliferation of human liver cancer cells[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 583334.
- [46] SHIN N, LEE H J, SIM D Y, et al. Apoptotic effect of compound K in hepatocellular carcinoma cells via inhibition of glycolysis and Akt/mTOR/c - Myc signaling[J]. Phytotherapy Research, 2021, 35(7): 3812-3820.
- [47] KIM T J, KIM H J, KANG M, et al. Ginsenoside F2 induces cellular toxicity to glioblastoma through the impairment of mitochondrial function[J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153483.
- [48] SHAO L, GUO Y P, WANG L, et al. Effects of ginsenoside compound K on colitis-associated colorectal cancer and gut microbiota profiles in mice[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(7): 408.
- [49] ZHANG J, MA X, FAN D. Ginsenoside CK inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transformation through the HIF-1 α /NF-kappaB feedback pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Foods, 2021, 10(6): 1195.
- [50] GE G, YAN Y, CAI H. Ginsenoside Rh2 inhibited proliferation by inducing ROS mediated ER stress dependent apoptosis in lung cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(12): 2117-2124.
- [51] QIANG S Q, QIN G C, JING L, et al. Anticancer effect of Rh2, a histone deacetylase inhibitor, in HepG2 cells and HepG2 cell-derived xenograft tumors occurs via the inhibition of HDACs and activation of the MAPK signaling pathway[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(8): 2529-2539.
- [52] WANG M, YAN S J, ZHANG H T, et al. Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 681-685.
- [53] LI S, GAO Y, MA W, et al. EGFR signaling-dependent inhibition of glioblastoma growth by ginsenoside Rh2[J]. Tumour Biol, 2014, 35(6): 5593-5598.
- [54] ZHANG E, SHI H, YANG L, et al. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth[J]. Oncol Rep, 2017, 38(1): 359-367.
- [55] LI Y, WANG P, ZOU Z, et al. Ginsenoside (20S)-protop-

- anaxatriol induces non-protective autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR signaling pathway in triple-negative breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 583: 184-191.
- [56] CHEN K, JIAO J, XUE J, et al. Ginsenoside CK induces apoptosis and suppresses proliferation and invasion of human osteosarcoma cells through the PI3K/mTOR/p70S6K1 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(3): 886-896.
- [57] HUANG J, PAN D, LIU F, et al. Ginsenoside compound K inhibits the proliferation, migration and invasion of Eca109 cell *via* VEGF-A/Pi3k/Akt pathway [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 99.
- [58] CHEN Y, ZHANG Y, SONG W, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits migration of lung cancer cells under hypoxia *via* mir-491 [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(13): 1633-1641.
- [59] JIANG S, YAN J, CHEN X, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits thyroid cancer cell migration and proliferation *via* activation of miR-524-5p [J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18(1): 164-170.
- [60] WEI W, GUO Q, GUO C, et al. Ginsenoside Rh2 suppresses metastasis and growth of colon cancer *via* miR-491 [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 1-7.
- [61] ZHANG G, HE L, CHEN J, et al. Ginsenoside Rh2 activates alpha-catenin phosphorylation to inhibit lung cancer cell proliferation and invasion [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2913-2922.
- [62] PENG B, HE R, XU Q, et al. Ginsenoside 20 (S)-protopanaxadiol inhibits triple-negative breast cancer metastasis *in vivo* by targeting EGFR-mediated MAPK pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 1-13.
- [63] LI W, WANG Y, ZHOU X, et al. The anti-tumor efficacy of 20 (S)-protopanaxadiol, an active metabolite of ginseng, according to fasting on hepatocellular carcinoma [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(1): 167-174.
- [64] PHI L T H, SARI I N, WIJAYA Y T, et al. Ginsenoside Rd inhibits the metastasis of colorectal cancer *via* epidermal growth factor receptor signaling Axis [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 601-610.
- [65] LI H, HUANG N, ZHU W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2 [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 579.
- [66] 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.
- [67] LIU G W, LIU Y H, JIANG G S, 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.
- [68] ZHANG K, LI Y. Effects of ginsenoside compound K combined with cisplatin on the proliferation, apoptosis and epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells of human breast cancer [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(4): 561-568.
- [69] CHAE S, KANG K A, CHANG W Y, et al. Effect of compound K, a metabolite of ginseng saponin, combined with gamma-ray radiation in human lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(13): 5777-5782.
- [70] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [71] MESSAOUDI M, LALONDE R, VIOLLE N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects [J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(5): 755-64.
- [72] KAOUTARI A E, ARMOUGOM F, GORDON J I, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(7): 497-504.

(编辑:杨小林)