

中药中皂苷类成分的抗肿瘤机制研究进展

李 勇¹, 杨立平², 朱 青²

(南华大学附属南华医院药剂科, 湖南 衡阳 421002; 2. 湖南省肿瘤医院药剂科)

摘 要: 中药作为天然产物, 具有不良反应低、遗传毒性低的优点, 大量的研究证明, 皂苷类成分具有良好的抗肿瘤作用, 其作用的靶点和途径比较广泛。本文通过综述皂苷类的抗肿瘤作用及其机制, 为研发皂苷类抗肿瘤新药提供新思路。

关键词: 中药; 皂苷; 抗肿瘤; 细胞增殖; 凋亡

中图分类号: R273 **文献标识码:** A

肿瘤成为继心脑血管疾病之后的人类第二大杀手, 抗肿瘤药物的研究是药物研究的重要领域。中药作为天然产物, 具有不良反应低、遗传毒性低的优点, 不仅在治疗癌症时能发挥功效, 同时对机体的功能可以根本上进行恢复。皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷, 在植物界分布很广, 许多中药如人参、三七、威灵仙、知母、远志、桔梗、柴胡等都含有皂苷。大量的研究证明, 皂苷类成分具有良好的抗肿瘤作用, 而且由于皂苷连接的单糖种类和数量不同, 导致皂苷结构具有复杂的多样性, 其抗肿瘤作用的靶点和途径也比较广泛。现代医学研究发现, 皂苷类成分不但能直接杀伤和抑制癌细胞, 通过多种途径抑制肿瘤细胞增殖, 还能增强机体免疫功能、阻滞肿瘤细胞有丝分裂、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞的转移, 这些研究的发现揭示了皂苷类成分具有良好的研究和开发前景。本文就近几年该类化合物的抗肿瘤机制进行综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡

通过抑制细胞生长或增殖的同时也诱导肿瘤细胞凋亡是皂苷类抗肿瘤作用的重要机制之一。绞股蓝是多年生蔓生草本, 是葫芦科绞股蓝属模式种植物。绞股蓝的主要药效成分为绞股蓝皂苷, 至今大约有 169 种达玛脂烷型皂苷从绞股蓝中分离出来,

研究证明, 绞股蓝总皂苷能够诱导肝癌细胞 Hep3B 和 HA22T 的凋亡, 还可使大肠癌细胞 DNA 合成降低, 核分裂数减少, 继而使细胞变性坏死; 绞股蓝总皂苷可以通过下调 Bcl-2、上调 Bax 表达而使人肝细胞瘤细胞 (Huj-7) 凋亡^[1-2]。另外, 重楼总皂苷抗 CNE-2Z 人鼻咽癌作用、白头翁皂苷 B4 抗肝癌作用分别均抑制癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡有关^[3]。也有研究发现, 黄芪皂苷抑制结肠癌细胞增殖, 使癌细胞分裂阻滞在 S 期和 G2/M, 伴抑制 p21 表达, 并且还抑制细胞周期蛋白依赖性激酶活性, 促凋亡和抗增殖^[4]。

2 抑制瘤细胞转移

Xu 等^[5]通过研究发现, 人参皂苷 Rg3 对人卵巢癌细胞的转移有着显著地抑制作用, 这个结果的发生可能与抑制肿瘤诱发的血管增生及降低细胞的侵害有关, 作用的机制可能是基质金属蛋白酶 29 (MMP29) 表达下降而引起的。选择人类肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞和人脐静脉内皮细胞株 ECV304 作为研究对象, 通过细胞抑制实验 (MTT 法)、细胞粘附试验和免疫组化方法系统地观察人参皂苷细胞生长的抑制作用, 发现人参皂苷 Rg3 对肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞及内皮细胞株 ECV304 的生长具有明显抑制作用, 可能的机制是抑制了 SMMC-7721 细胞与 FN 粘附及 CD44、VEGF 的表达, 从而增强 nm23 基因的表达^[6]。还有学者通过大豆皂苷对人纤维肉瘤 HT-1080 细胞和 HT-29 结肠癌细胞作用研究发现, 大豆皂苷可以对肿瘤细胞穿过基底膜的

转移作用产生抑制^[7]。

3 抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的合成

芦笋是天门冬科天门冬属多年生草本植物,在我国南北地区广泛种植。综合文献报道,芦笋中含有多种活性化合物,其中已分离得到 25 种甾体皂苷,多为螺甾皂苷^[8]。观察不同浓度的芦笋原汁和提取液对肿瘤细胞核酸生物合成的抑制作用,实验结果表明不同浓度的绿芦笋原汁和提取液对肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的生物合成有显著的抑制作用,且抑制程度随原汁和提取液浓度的升高而增强^[9]。

有学者利用基因芯片技术,研究了薯蓣皂苷对乳腺癌细胞基因表达的影响,发现利用薯蓣皂苷作用于癌细胞后,导致细胞 *met*、*HGF/SF*、*myb* 和 *CDK4* 基因表达丰度下降,这项研究提示薯蓣皂苷抗肿瘤细胞增殖的机制可能与抑制细胞 *met*、*HGF/SF*、*myb* 基因和 *CDK4* 基因表达相关^[10]。Yu 等^[11]报道了将菊科植物 *Aster lingulatus* 中化合物 *Aster-lingulatosides C* 和 *D* 在掺入 3H 胸腺嘧啶核苷后对 HL-60 细胞 DNA 合成影响,结果表明:化合物 1 和 2 在浓度为 5 μ m 时,对 DNA 抑制合成率分别为 39% 和 44.8%,;浓度为 94.9,97.8 μ m 时抑制率分别为 70.4% 和 79.1%,从结果可以发现皂苷 1、2 抑制 DNA 合成呈剂量依赖关系。

4 抑制肿瘤血管生成

利用从合欢中提取的 *Julibroside J* (8) 作用于 HMEC-1 细胞,发现在浓度 0.5 ~ 4 g/L 时能抑制该细胞生长、迁移,而且呈剂量依赖效应,当浓度达到 10 ~ 50 g/L 时对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成产生抑制作用,浓度为 0.5 ~ 3 mg/kg 时能显著降低血管密度^[12]。运用薏苡仁实验治疗已建立动物肿瘤模型,检测其抑瘤率和肿瘤内血管密度和瘤体中 VEGF 和 bFGF 表达,实验组的 S180 瘤体内微血管密度均明显低于对照组,而主要机制之一就是降低 VEGF、bFGF 的表达可能是其抑制肿瘤血管形成的^[13]。使用健康猪的胸导管内皮细胞进行分离、培养;VIII 因子对淋巴管内皮细胞进行鉴定,用含不同浓度人参皂苷 Rg3 处理淋巴管内皮细胞,发现随着药物浓度的升高和作用时间的延长,人参皂苷 Rg3 对淋巴管内皮细胞的生长抑制率逐渐增高,而且在人参皂苷

Rg3 作用下,淋巴管内皮细胞呈凋亡改变,出现凋亡小体,实验结果说明人参皂苷 Rg3 既有抑制肿瘤新生血管的形成,又能通过诱导淋巴内皮细胞凋亡抑制肿瘤转移^[14]。

5 其他机制

诱导肿瘤细胞大分子的自噬也是重要的抗肿瘤机制,Ellington 等^[15]对大豆皂苷抗人结肠癌增殖的机制进行了深入的研究,通过实验发现 25 ~ 500 ppm 剂量的大豆 B 族皂苷可以将细胞周期的 S 期延长,从而导致诱导大分子的自噬。Tsai 等^[16]研究了五种柴胡皂苷 a、b1、b2、c 和 d 对 C6 胶质瘤细胞的诱导分化作用,柴胡皂苷作为无细胞毒的分化诱导剂可靶向的用于脑部肿瘤的治疗。此外,多数皂苷类成分还具有抗自由基及调节机体免疫水平的能力,因而它们作为抗、促癌剂及免疫增效剂在抗肿瘤药物研究方面的应用同样表现出诱人的前景^[17]。

6 结语与展望

皂苷抗肿瘤活性及其各种作用机制的研究,为皂苷抗肿瘤作用的开发和应用提供了理论基础。众所周知,肿瘤的发生过程是多因素相互作用,多靶点治疗已成为抗肿瘤药物研发方向。目前,国内外对皂苷抗肿瘤的构效关系研究仍处于起步阶段,还没有成熟的理论,随着对构效关系的不断深入研究,从中药中获取皂苷类化合物的活性部位或单体,并通过对化合物化学修饰及人工合成开发活性更强、不良反应较小的药物将会成为重要研究方向。目前国内已有皂苷类新药上市,并取得了一定疗效,皂苷类化合物的广谱抑瘤作用为开发高效低毒的抗癌新药提供了广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 许志超,韩凌,赵余庆.绞股蓝总皂苷水解产物中稀有抗肿瘤活性成分的化学研究[J].亚太传统医药,2008,11(4):41-43.
- [2] 曹红,武丽君,马春蓉,等.绞股蓝总皂苷对肝癌细胞表达 Bcl-2 及 Bax 的影响[J].中药药理与临床,2006,22(5):36-37.
- [3] Xiao X, Bai P, Nguyen TMB, et al. The antitumor effect of Paris Saponin associated with the induction of a Poptosis through the mitochondrial Pathway[J]. MolCane-

- erTher, 2009, 8(5): 1179-1188.
- [4] Tin MMY, Cho CH, Chan K, et al. Astragalus saponins induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft [J]. Carcinogenesis, 2007, 28(6): 1347-1355.
- [5] Xu TM, Cui MH, Xin Y, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 on ovarian cancer metastasis [J]. Chin Med J, 2008, 121(15): 1394-1397.
- [6] 华海清, 沈小昆, 秦叔逵. 人参皂苷 Rg3 抗人肝癌细胞株侵袭和转移的实验研究 [J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(4): 326-330.
- [7] 刘宏帅, 吴晓俊, 胡之璧. 大豆皂苷药理活性及抗癌机制研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(1): 79-84.
- [8] Sun Z, Huang X, Kong L. A new steroidal saponin from the dried stems of *Asparagus of ficinalis* L [J]. Fitoterapia, 2010, 81(3): 210-213.
- [9] 夏俊, 陈治文, 石莹. 绿芦笋提取液抑制肿瘤细胞核酸生物合成的研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2003, 15(4): 212-214.
- [10] 李冬云, 高志捷, 张开泰, 等. 利用基因芯片技术研究薯蓣皂苷抗乳腺癌的作用机制 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(10): 724-729.
- [11] Yu Shao, Chi-Tang Ho, Chee-Kok Chin. As terlingulato sides Cand D, Cytotoxic Triterpenoid Saponins from *Asterlingula latus* [J]. J Nat Prod, 1997, 60: 743.
- [12] 花慧, 冯磊, 张小平, 等. 合欢皂甙 Julibroside J8 对人微血管内皮细胞凋亡的影响研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(3): 432-435.
- [13] 冯刚, 孔庆志, 黄冬生, 等. 薏苡仁注射液对小鼠移植性肉瘤血管形成抑制的作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4): 229-230.
- [14] 李晶波, 李明秋, 郑海兴, 等. 人参皂苷 Rg3 诱导淋巴管内皮细胞凋亡作用的研究 [J]. 中医药信息, 2009, 26(4): 22-23.
- [15] Ellington AA, Berhow M, Singletary KW. Induction of macroautophagy in human colon cancer cells by soybean B-group triterpenoid saponins [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(1): 159-167.
- [16] Tsai YJ, Chen IL, Horng LY, et al. Induction of differentiation in rat C6 glioma cells with Saikosaponins [J]. Phytother Res, 2002, 16(2): 117-121.
- [17] 杨小敏, 徐晓武, 卢荷莲, 等. 黄芪皂苷对小鼠腹腔巨噬细胞的免疫增强作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(9): 804-807.

(此文编辑: 秦旭平)