

20(S)-原人参二醇的药理作用研究进展

毛晶晶,张彤,王冰,陶建生*
(上海中医药大学,上海 201203)

[摘要] 目的:对 20(S)-原人参二醇的药理作用方面的研究进行文献整理和分析。方法:查阅中国知网,万方数据,维普,Springer, Pubmed, Ovid 等数据库中近 15 年来国内外有关中药活性化合物 20(S)-原人参二醇的近 30 篇文献资料,对其药理活性按研究的热门程度进行统计概括。结果:20(S)-原人参二醇具有抗癌、抗抑郁、激活氯离子通道和抑制钠离子通道去极化的作用、抑制人胚肾 HEK-293 细胞和幽门螺旋杆菌生长等诸多药理活性。结论:首次对 20(S)-原人参二醇的药理活性进行较为全面的整理,为医药学科人员今后开展有关 20(S)-原人参二醇的药理研究提供参考和借鉴,今后应加强其药理作用机制及毒性的研究,为开发新药打下基础。

[关键词] 20(S)-原人参二醇;药理作用;癌症;抑郁症

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0274-04

[DOI] CNKI:11-3495/R. 20111017. 0941. 008 **[网络出版时间]** 2011-10-17 9:41

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111017.0941.008.html>

Research Progress on Pharmacological Activity of 20(S)-protopanaxadiol

MAO Jing-jing, ZHANG Tong, WANG Bing, TAO Jian-sheng*
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To review and analyze the research papers of 20(S)-protopanaxadiol pharmacological activity. **Method:** References in CNKI, Wan Fang VIP, Springer, Pubmed, Ovid and other databases were accessed for 20(S)-protopanaxadiol, an active compound of traditional Chinese medicine. Some thirty papers in the past 15 years home and abroad were summarized statistically for its pharmacological activity by popularity. **Result:** 20(S)-protopanaxadiol has anti-cancer, anti-depressant actions. It also shows actions of activating chloride ion channel, inhibiting the depolarization of activated sodium Channel, and inhibiting the growth of human embryonic kidney HEK-293 cells and Helicobacter pylori and many other pharmacological activity. **Conclusion:** The 20(S)-protopanaxadiol's pharmacological activities are comprehensively summarized, which may give a reference for the medical researchers to carry out the 20(S)-protopanaxadiol pharmacological research in the future. For new drug development, studies on pharmacological mechanisms and toxicity should be carried out in the futnre.

[Key words] 20(S)-protopanaxadiol; pharmacological activity; cancer; depressant

20(S)-原人参二醇为二醇型人参皂苷元,来源于人参、

西洋参、三七等五加科植物,也可从葫芦科植物如绞股蓝中分离得到。人参皂苷是一种有多种药理活性的四环三萜类化合物,按化学结构可分为原人参二醇型、原人参三醇型和齐墩果酸型三类。原人参二醇(PPD)是二醇组人参皂苷的苷元,也是二醇组人参皂苷经微生物酵解后的最终产物^[1]。PPD 有 20(S),20(R)2 种差向异构体,它们均属于达玛烷型四环三萜类化合物,其中,20(S)-PPD 活性最强。日本学者柴田承二最早确定了 20(S)-PPD 的化学结构,为白色簇晶(丙酮),mp197~198℃,分子式为 C₃₀H₅₂O₃,相对分子质量

[收稿日期] 2011-06-17

[基金项目] 上海市科委项目(1052nm05200);上海市教委重点学科项目(J50302)

[第一作者] 毛晶晶,硕士,从事中药制药技术与新剂型研究, Tel: 021-51322685, E-mail: mogujing0@ yahoo. com. cn

[通讯作者] *陶建生,博士生导师, Tel:021-51322190, E-mail: taojs@sohu.com

为 460.70, $[\alpha]_D^{25} = 29.34^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿)。结构见图 1。

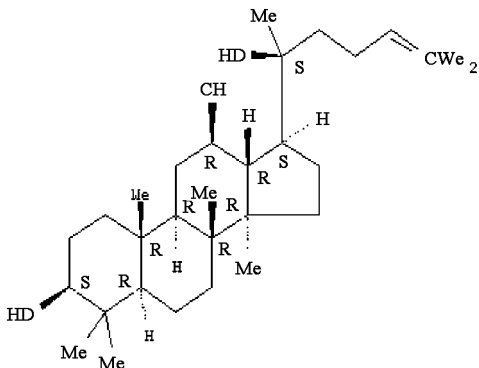


图 1 20(S)-原人参二醇结构

药理实验证实,20(S)-PPD 有抑制多种癌症生长、抗抑郁、激活氯离子通道、抑制被激活的钠通道去极化、抑制人胚肾 HEK-293 细胞生长和幽门螺旋杆菌生长等诸多活性。

1 抗癌

1.1 肺癌 张锐等^[2]建立 A549 人小细胞肺癌裸鼠体内移植肿瘤模型,通过 20(S)-PPD 对环磷酰胺 (CTX) 人小细胞肺癌荷瘤裸鼠的单独以及联合用药的效果比较发现,20(S)-PPD 对 CTX 化疗人小细胞肺癌荷瘤裸鼠有明显的增效、减毒作用,其机制可能与提高机体免疫力、活化 caspase-3 诱导肿瘤细胞凋亡有关。陈明侠等^[3]通过实验证实 20(S)-PPD 对 Lewis 肺癌也有明显抗肿瘤活性。

1.2 前列腺癌 郭亚雄等^[4]研究 20(S)-PPD 对小鼠 RM-1 肿瘤体积变化、瘤质量、抑瘤率、动物死亡率的检测显示:20(S)-PPD 对 RM-1 细胞生长有明显的抑制作用。且 20(S)-PPD 组小鼠在饮食、活动、毛色等一般状态方面不仅优于模型组,也优于紫杉醇 (Taxol) 组,其肿瘤体积增长速度较 Taxol 组小鼠明显减慢,表明 20(S)-PPD 较 Taxol 对机体的毒性更小,抗肿瘤作用更强。利用 RT-PCR 和 Western blotting 法检测 RM-1 肿瘤组织增殖调控基因 Cyclin D₁ 表达,结果显示:20(S)-PPD 组肿瘤组织中 Cyclin D₁ 基因在 mRNA 水平、蛋白水平的表达量均较模型组明显降低。提示 20(S)-PPD 可能抑制了前列腺癌 RM-1 肿瘤组织中 Cyclin D₁ 的过表达,延长了 G₁ 期,降低了发生 G₁/S 期检测点缺陷的可能性,进而抑制了 RM-1 肿瘤细胞增殖。

另有实验证实^[5],20(S)-PPD 能明显地降低 DU145 和 PC3 细胞存活率,明显抑制细胞增殖并诱发其凋亡,并且呈现一定的剂量依赖关系,但对不同细胞系抑制作用强度有一定差异,其中对 PC3 细胞抑制作用稍强。推测 20(S)-PPD 对人前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞的杀伤作用可能由于凋亡诱导。

1.3 肝癌 秦俊杰等^[6]通过建立 H22 肝癌动物模型,探讨 20(S)-PPD 抑制肿瘤生长和促进肿瘤细胞凋亡作用及其机制。将实验动物分为对照组、阳性药组、20(S)-PPD 25, 50, 100 mg·kg⁻¹,20(S)-PPD 给药组肿瘤生长被抑制,其肿瘤体

积、质量均较对照组减小 ($P < 0.01$),TUNEL 结果显示 20(S)-PPD 100 mg·kg⁻¹ 组细胞凋亡数量与对照组之间存在显著性差异 ($P < 0.01$)。结论为 20(S)-PPD 具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,其作用机制的可能是促进肿瘤细胞的凋亡。进一步的实验证明^[7-8],20(S)-PPD 是抑制了肝癌间质血管密度及肿瘤细胞增殖活性,从而抑制了肿瘤生长。张国成等^[9]认为 20(S)-PPD 能够抑制肿瘤组织中癌血管内皮生长因子及其 mRNA 的表达,而抑制肿瘤血管的形成。

研究报道,在体内,20(S)-PPD 可抑制肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞裸鼠异种移植瘤生长;在体外,20(S)-PPD 对 SMMC-7721 细胞的增殖具有明显的抑制及诱导其凋亡的作用,呈时间和剂量依赖性,Hoechst33342 核染色可见凋亡小体,同时伴有 caspase-3 活性的增加。20(S)-PPD 在体内外均可抑制 SMMC-7721 细胞增殖,并诱导其凋亡,其机制可能通过活化 caspase-3 诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。^[10]

1.4 胃癌 冷吉燕等^[11]建立胃癌动物模型,将实验动物分为 5 组:对照组、环磷酰胺组、20(S)-PPD 25, 50, 100 mg·kg⁻¹ 给药组,每组 8 只,给药 4 周后处死动物,进行免疫组化及原位杂交。结果表明,对照组肿瘤间质血管密度增高,VEGF 及其 mRNA 呈高表达,且 VEGF 蛋白及 mRNA 的表达同肿瘤间质血管密度呈正相关,而 PPD 给药组各指标均降低,且呈剂量依赖性,较对照组存在显著差异 ($P < 0.01$),且 50 mg·kg⁻¹ 以上剂量组的抑制作用较环磷酰胺组强 ($P < 0.01$)。从而认为,20(S)-PPD 能够通过抑制肿瘤组织中 VEGF 及其 mRNA 的表达,而抑制肿瘤血管的形成。

20(S)-PPD 对胃癌 SGC-7901 细胞生长有明显的抑制作用,肿瘤细胞产生明显的 G₁ 期阻滞现象,而 S, G₂ ~ M 期细胞数明显减少,且呈量-效关系。20(S)-PPD 促进了胃癌 SGC-7901 细胞凋亡,抑制了胃癌 SGC-7901 细胞的增殖^[12]。后期实验进一步证明,其作用机制与改变细胞周期某些调控物质的基因表达、诱导细胞凋亡有关^[13]。

1.5 白血病 由于近几十年诊断技术和治疗药物的进步,急性淋巴细胞白血病的治理已经取得了显著的成绩。然而部分患者出现了短期或长期的毒性,而一些高危病人还易复发^[14],更有甚者,越来越多的患者对药物产生了多药耐药性^[15]。孙丽华等^[16]通过实验证实,20(S)-PPD 能刺激急性淋巴细胞分化和抑制急性淋巴细胞的生长及阻断其细胞周期,从而产生抗癌作用,而且 20(S)-PPD 毒性小、耐药性小。另有文献证实^[17],20(S)-PPD 有抑制人类白血病细胞 (THP-1) 的细胞增殖和诱导其凋亡的细胞毒作用。

1.6 其他肿瘤 赵丽晶等^[18]体外培养人宫颈癌 Siha 细胞,将其分为阴性对照组 (乙醇) 和实验组 [20 μg·L⁻¹ 20(S)-PPD], 加药 48 h 后流式细胞仪检测细胞的凋亡峰,半定量 RT-PCR, Western blotting 方法检测 20(S)-PPD 处理后 Siha 细胞中 caspase-9 和 caspase-3 基因的转录与表达。结果:实验组 Siha 细胞出现明显凋亡峰, caspase-9 与 caspase-3 的转录与表达均上调, caspase-3 的活化形式 cleaved Caspase-3 含

量增加。表明,20(S)-PPD 可促进人宫颈癌 Siha 细胞凋亡,其机制与激活 caspase 家族级联反应有关。或与 bax 基因表达上调有关^[19]。

陈明侠等^[3]建立黑色素瘤 B16 两种移植瘤动物模型,小鼠每日灌胃 20(S)-PPD(25,50,100 mg·kg⁻¹)1 次,连续 12 d,发现 20(S)-PPD 25,50,100 mg·kg⁻¹对小鼠黑色素瘤 B16 的抑瘤率分别为 30.21%,37.43%,43.20%。从而认为 20(S)-PPD 对小鼠黑色素瘤 B16 移植瘤均具有明显的抗肿瘤活性。

赵光辉等^[20]采用噻唑蓝(MTT)检测 20(S)-PPD 对对鼻咽癌(CNE)细胞凋亡的诱导作用。发现 20(S)-原人参二醇可明显降低 CNE 细胞的细胞活性。表明,20(S)-原人参二醇可诱导人鼻咽癌细胞的凋亡,并存在效应-剂量关系。

1.7 癌症的辅助治疗 20(S)-PPD 可用于增强抗癌药物疗效,降低抗癌药物毒性、预防和治疗化疗引起的白细胞降低及增强机体免疫功能的辅助治疗药物^[21]。王庭富等^[22]发现 20(S)-PPD 具有明显提高小鼠非特异性免疫功能和特异性免疫功能的作用。

20(S)-PPD 对人体肿瘤异种移植于裸鼠模型灌胃给药均显示一定的祛邪作用,20(S)-PPD 与 5-氟脲嘧啶(5-Fu)合用以后可降低 5-Fu 的用量,提示 20(S)-PPD 可以作为辅助药物治疗人体肠癌^[23]。

2 抗抑郁

药理实验研究显示^[24],20(S)-PPD 能明显升高抑郁模型大鼠脑内去甲肾上腺素(NA)、5-羟色胺(5-HT),HAV 含量,能明显加强 5-HT 震颤作用和明显加强左旋多巴胺行为效应的作用;可以抑制 5-HT 和 NA 的再摄取,提示其具有抗抑郁的作用。

大鼠口服 20(S)-PPD 后,进行悬尾实验,强迫游泳实验,嗅球切除抑郁模型实验,均显示有类似氟西汀的抗抑郁的作用。20(S)-PPD 治疗的脑损伤嗅球切除抑郁模型动物能提高动物脑内单胺神经递质的含量并抑制对它的体外再摄取。而且,20(S)-PPD 不会和氟西汀那样显著降低脑损伤嗅球切除抑郁模型动物的脑组织氧应激能力和下调血清中皮质酮的浓度,也不会像一般的抗抑郁药那样对动物中枢神经系统的正常功能产生干扰。由于 20(S)-PPD 的单胺再摄取活性较弱,其抗抑郁作用机制是否与现有的抗抑郁药不同还有待于进一步研究^[25]。

吴炉飞等^[26-28]通过多种抑郁模型和试验方法来研究 20(S)-PPD 的抗抑郁作用均证明 20(S)-PPD 具显著的抗抑郁作用,作用机制与调节脑内 NA 和 5-HT 的含量有关。

3 对氯离子和钙离子通道的作用

文献报道^[29],20(S)-PPD 对依赖于 cAMP 的囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)氯离子通道具有激活作用。20(S)-PPD 能够以剂量依赖的方式激活野生型 CFTR 氯离子通道,其激活作用通过更为可靠的氯离子通道短路电流测定系统得到证实。20(S)-PPD 抑制被激活的钠通道去极化和

Na⁺通道依赖的氨基酸类神经递质在突触部位(从哺乳动物的大脑分离得到)的释放^[30]。

4 其他

20(S)-PPD 对人胚肾 HEK-293 细胞生长也有明显的抑制作用并有剂量依赖关系^[31]。20(S)-PPD 对幽门螺旋杆菌的生长有明显抑制作用^[1]。

5 展望

近年来,随着药学者对人参皂苷的活性代谢产物 20(S)-PPD 的研究逐渐增多,其抗肿瘤作用及其机制是近年来研究的热点之一。肿瘤的发生不仅与细胞的异常增殖和分化有关,也与细胞凋亡的异常有关。20(S)-PPD 抗肿瘤作用与抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡及提高机体免疫等有关。有关研究显示,20(S)-PPD 诱导凋亡的机制有以下几个方面:对肿瘤细胞的直接毒性作用,促进了肿瘤细胞的凋亡;使细胞产生明显的 G₁ 期阻滞现象,可能给抑癌基因提供了作用的靶点;抑制了肿瘤间质血管的生成,从而抑制了肿瘤组织的生长。同时,20(S)-PPD 显著的抗抑郁作用也越来越受到人们的关注,较西药长期服用的毒副作用及依赖性,20(S)-PPD 更加安全,然而其作用机制尚不十分明确。20(S)-PPD 诸多显著的药理活性研究正日益备受关注,但是,有关 20(S)-原人参二醇的长期或急性毒性研究至今未见报道。因此,药学者有必要对其长期及急性毒性进行系统研究,并对其药理作用机制进行深入探讨,为今后将天然来源活性成分的 20(S)-原人参二醇开发为治疗多种疾病的新药提供基础。

[参考文献]

- [1] Mochizuki M, You Y, Matsuzawa K, et al. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponin, ginsenoside Rg₃ of red ginseng [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(9):1197.
- [2] 张锐,徐华丽,于小凤,等. 20(S)-原人参二醇对荷瘤裸鼠化疗的增效减毒作用[J]. 吉林大学学报,2009,35(2):195.
- [3] 陈明侠,徐华丽,于小凤,等. 20(S)-原人参二醇的抗肿瘤及免疫调节作用研究[J]. 中国药师,2007,10(12):1165.
- [4] 郭亚雄,刘艳波,李德龙,等. 20(S)-原人参二醇对前列腺癌 RM-1 细胞的生长抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报,2010,36(2):352.
- [5] 翟旭光,陈广通,熊旭东,等. 20(S)-原人参二醇对人前列腺癌细胞凋亡的诱导作用[J]. 交通医学,2010,24(4):357.
- [6] 秦俊杰,李永杰,付军,等. 20(S)-原人参二醇对肝癌生长的抑制作用及对癌细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2006,26(9):1257.
- [7] 秦俊杰,杨艳秋,李颖新,等. 20(S)-原人参二醇对肝癌

- 间质血管密度和肿瘤细胞增殖活性的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2006,22(4):260.
- [8] 冷吉燕,付军,王继萍,等. 20(S)-原人参二醇对肝癌血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子蛋白表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2008,24(1):42.
- [9] 张国成,秦俊杰,冷吉燕,等. 20(S)-原人参二醇抑制肝癌血管内皮生长因子及其基因的表达[J]. 中国老年学杂志,2006,26(7):945.
- [10] 张锐徐,华丽,于小凤,等. 20(S)-原人参二醇对SMMC-7721细胞体内外作用的研究[J]. 中国药理学通报,2008,24(11):1504.
- [11] 冷吉燕,王桂贤,崔倩卫,等. 20(S)-原人参二醇对胃癌血管形成的抑制作用[J]. 中国老年学杂志,2010,30(20):2956.
- [12] 冷吉燕,李丽新,张婧,等. 20(S)-原人参二醇对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(12):2250.
- [13] 冷吉燕,李修英,张婧,等. 基因芯片技术分析20(S)-原人参二醇抑制人胃癌SGC-7901细胞作用机制[J]. 中国老年医学杂志,2011,31(13):2500.
- [14] Einsiedel H G, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in Children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87 [J]. J Clin Oncol,2005,23(31):7942.
- [15] Mihal V, Hajdich M, Noskova V, et al. The analysis of correlations between drug resistance and clinical/laboratory measures found in a group of children with all treated by ALL-BFM 90 protocol [J]. Bulletin du Cancer,2004,91(4):10080.
- [16] Sun L H, Wang Q, Liu X M. Anti-cancer effects of 20(S)-protopanaxadiol on human acute lymphoblastic leukemia cell lines Reh and RS4;11 [J]. Humana Press, 2010, 28(3):813.
- [17] David G P, David D K. Structure-function relationship exists for ginsenosides in reducing cell proliferation and inducing apoptosis in human leukemia (THP-1) cell line [J]. Arch Biochem Biophys,2002,406(1):1.
- [18] 赵丽晶,许多,程宏,等. 20(S)-原人参二醇对体外培养Siha细胞Caspase-3表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(10):2020.
- [19] 赵丽晶,许多,梁作文,等. 20(S)-原人参二醇诱导体外培养Siha细胞凋亡的作用[J]. 吉林大学学报, 2010,36(2):345.
- [20] 赵光辉,樊学斌,李超,等. 20(S)-原人参二醇对鼻咽癌细胞凋亡的诱导作用[J]. 按摩与康复医学,2011,2(4):46.
- [21] 金永日,睢大员,张辉,等. 一种以20(S)-原人参二醇为有效成分的抗癌辅助药物及应用[P]. 中国专利. CN1418633A. 2003-05-21.
- [22] 王庭富,孟正木. 人参皂苷Rg₃对免疫功能的影响[J]. 中国医科大学学报,1999,30(2):133.
- [23] 惠永正,杨子荣,杨志奇,等. 20(S)-原人参二醇在制备抗肠癌药物中的应用[P]. 中国专利. CN1895257A. 2007-01-17.
- [24] 惠永正,杨子荣,杨志奇,等. 20(S)-原人参二醇在制备抗抑郁药物中的应用[P]. 中国专利. CN1895256A. 2007-01-17.
- [25] Xu C, Teng J, Chen W, et al. 20(S)-protopanaxadiol, an active ginseng metabolite, exhibits strong antidepressant-like effects in animal tests [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(8):1402.
- [26] 吴炉飞,蔡兵,张文静,等. 20(S)-原人参二醇对慢性应激性抑郁大鼠的行为学影响[C]. 第五届中国中医药实验动物科技交流会,上海:2009.
- [27] 张文静,蔡兵,吴炉飞,等. 20(S)-原人参二醇对嗅球损毁抑郁模型大鼠抗抑郁作用研究[C]. 第五届中国中医药实验动物科技交流会,上海:2009.
- [28] 蔡兵,张文静,吴炉飞,等. 20(S)-原人参二醇抗抑郁作用研究[C]. 第五届中国中医药实验动物科技交流会,上海:2009.
- [29] 刘军,那万里,辛伟红,等. 20(S)-原人参二醇促进CFTR氯离子通道开放[J]. 高等学校化学学报, 2008,29(4):731.
- [30] Yin Duan, Russell A. Nicholson. 20(S)-protopanaxadiol and the ginsenoside Rh₂ inhibit Na⁺ channel-activated depolarization and Na⁺ channel-dependent amino acid neurotransmitter release in synaptic fractions isolated from mammalian brain [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol,2008,147(3):351.
- [31] 翟旭光,陈广通. 20(S)-原人参二醇对人胚肾293细胞生长的抑制作用[J]. 南通大学学报,2010,30(5):315.

[责任编辑 何伟]