

三七抗肿瘤作用实验研究概况

张静宇 张静波

【摘要】 三七根中可分离出三七皂苷 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和人参皂苷 Rb_1 、 Rd 、 Re 、 Rg_1 、 Rg_2 、 Rh_1 等多种单体皂苷成分,三七总皂苷含量高达 12%。已经明确三七总皂苷和部分三七单体皂苷在抗肿瘤方面具有的多种活性:直接抑制肿瘤细胞、促肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化、逆转肿瘤细胞多药耐药、抗肿瘤转移等作用。三七在抗肿瘤方面具有很大研究潜力与开发前景,如果能从细胞、分子、或基因水平上更深入进行研究,明确其抗肿瘤的多种机制,将对临床合理应用三七治疗肿瘤产生更重大意义。

【关键词】 三七; 三七总皂苷; 三七单体皂苷; 抗肿瘤; 研究进展

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.08.036

Progress on experimental study of Panax notoginseng for anti-tumor ZHANG Jing-yu, ZHANG Jing-bo. Department of pharmaceutical preparation, The First TCM Hospital of Baoding City, Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHANG Jing-yu, E-mail: 2523984981@qq.com

【Abstract】 From the root of Panax notoginseng Burk. F. H. Chen, we can extract many components, such as notoginsenoside R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and ginsenoside Rb_1 , Rd , Re , Rg_1 , Rg_2 , Rh_1 , in which total Panax Notoginseng Saponins accounts for 12%. It is very sure that total Panax notoginseng saponins and part of notoginsenoside are active for antineoplastic. They can treat against tumor from different aspects, such as inhibiting tumor cell directly, leading tumor cells apoptosis, inducing tumor cellular differentiation, reversing multidrug resistance, anti tumor metastasis, and so on. There are huge research potential and development prospect in anti-tumor of Panax notoginseng. If we could do more deeply research from cellular, molecular and genetic levels to explicit the multiple mechanism of anti-tumor, it will be greatly significant for treating tumor in clinic using Panax notoginseng.

【Key words】 Panax notoginseng; Total Panax notoginseng saponin; Notoginsenoside; Anti-tumor; Research progress

三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, 又名田七、人参三七、田三七、山漆,为五加科植物三七的干燥根和根茎。三七味甘、微苦、性温,归肝、胃经,具有散瘀止血,消肿定痛等功效^[1]。三七总皂苷 (panax notoginseng saponins, PNS) 含量高达 12%,包括三七独有的三七皂苷 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和人参皂苷 Rb_1 、 Rd 、 Re 、 Rg_1 、 Rg_2 、 Rh_1 等多种单体皂苷成分^[2]。本文综述了三七部分单体皂苷和 PNS 具有的多种抗肿瘤活性:抑制肿瘤细胞增殖和

生长、促肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化、逆转肿瘤细胞多药耐药、抗肿瘤转移等。

1 对肿瘤细胞的直接抑制作用

1.1 对肿瘤细胞增殖的直接抑制作用

程馥艳等^[2]发现 PNS 对人肝癌细胞 HepG2 移植瘤增殖有较强抑制作用,该作用与给药剂量呈一定量效关系。黄清松等^[3]以肝癌 H-22 瘤细胞移植性肿瘤为实验对象,研究发现三七皂苷 Rg_1 对其有明显的抑制效果,三七皂苷 Rg_1 对机体 DNA 损伤有明显的保护作用,抗肿瘤的机制可能与其抑制肿瘤细胞 DNA 合成复制有关。尚西亮等^[4]以人肝癌细胞 SMMC-7721 为实验对象,对其增殖、凋亡及缝隙

作者单位: 071000 河北省保定市第一中医院制剂室(张静宇);
河北省保定市第一中心医院心胸血管外科(张静波)

作者简介: 张静宇(1975-),女,双专科,副主任中药师。研究方向:中药制剂开发研究。E-mail:2523984981@qq.com

连接细胞间通讯功能的影响进行研究,研究发现 PNS 可抑制 SMMC-7721 细胞增殖、诱导细胞凋亡,并能将细胞生长阻滞于 G0/G1 期;PNS 通过抑制 SMMC-7721 细胞磷酸化,进而上调 SMMC-7721 细胞的缝隙连接细胞间通讯功能,从而抑制细胞增殖、促进其凋亡。吴映雅等^[5]以体外培养的大鼠肝癌细胞 CBRH-791 为实验对象,研究显示 PNS 对其增殖具有直接的抑制作用,且在一定范围内呈浓度依赖性。

王国俊等^[6]、郑文球等^[7]的研究显示三七皂苷 R₁ 可显著抑制白血病 HL-60 细胞增殖,且随着药物浓度及时间增加而作用增强。齐晓燕等^[8]发现三七皂苷 R₁ 抑制 HeLa 细胞的增殖,可以上调细胞缝隙连接功能,增强顺铂的细胞毒性,从而起到缓解癌症病症的作用。邹存华等^[9]研究发现三七总皂苷阻断宫颈癌 HeLa 细胞 mTOR 信号通路,降低 mRNA 翻译效率,抑制蛋白质翻译起始复合物形成,从而达到抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖的作用。

三七提取物可以抑制 SW480 人结肠癌细胞的活性,能阻滞细胞周期中 S 期和 G2/M 期,阻断 DNA 的合成,进一步研究发现三七皂苷 R₁ 等主要的皂苷类化合物对肿瘤细胞增殖均有抑制的作用^[10]。张龙江等^[11]以人结肠癌细胞 SW480 为实验对象进行体外实验,发现人参皂苷 Rg₁ 对其增殖有明显抑制效果。研究结果表明人参皂苷 Rg₁ 能通过下调肿瘤细胞周期及增殖相关蛋白的表达从而有效的抑制结肠癌肿瘤的增殖。

王琦侠等^[12]以多发性骨髓瘤 BPM18226 细胞为实验对象,研究发现 PNS 可抑制其增殖,且在一定范围内呈剂量依赖性。

1.2 对肿瘤细胞生长的直接抑制作用

三七皂苷 Rh₂、Rg₃ 能够抑制小鼠黑素瘤(B16)肿瘤细胞生长并增强荷瘤小鼠免疫功能,提高荷瘤小鼠的免疫应答^[13]。三七活性成分 Rh₂、Rg₃ 能够增强荷瘤小鼠免疫功能,提高其免疫应答,同时抑制荷瘤小鼠的肿瘤细胞生长^[14]。

张龙江等^[11]以 Lewis 结肠癌模型小鼠为实验对象进行体内实验,发现人参皂苷 Rg₁ 使小鼠肿瘤大小均有所降低,对肿瘤生长有抑制作用,且在一定范围内呈药物浓度依赖性。研究结果表明人参皂苷 Rg₁ 能通过下调肿瘤细胞周期及增殖相关蛋白的表达从而有效的抑制结肠癌肿瘤的增殖与生长。

倪晓辰等^[15]以前列腺癌 Pc-3 细胞为实验对

象,研究发现 PNS 对其有明显的抑制作用,该作用呈量效及时效关系。黄梅等^[16]以乳腺癌细胞为实验对象,研究发现 PNS 对其有直接抑制作用,该作用具有时间和浓度依赖性;高浓度 PNS 与三苯氧胺联合可以增强三苯氧胺对乳腺癌细胞的抑制作用,二者联合应用会使抗肿瘤作用增强。陈鹏等^[17]以肝癌高转移细胞 HCCM3L 帕为实验对象,研究发现 PNS 对其生长有抑制作用。

2 促肿瘤细胞凋亡

2.1 三七单体皂苷促肿瘤细胞凋亡

王国俊等^[6]研究发现三七皂苷 R₁ 抑制白血病 HL-60 细胞增殖同时促进细胞凋亡,且作用随着药物浓度增加而增强。有学者研究认为三七中人参皂苷 Rh₂ 具有较强的抗癌活性,能诱导人肝癌 SK-HEP 1 细胞、鼠神经胶质瘤 C6Bu-1 细胞等多种肿瘤细胞发生凋亡^[18]。

2.2 PNS 促肿瘤细胞凋亡

细胞间最重要的信息交流形式是缝隙连接细胞间通讯,其能够调节组织细胞的生长、分化和增殖,保持组织内稳态,与肿瘤的发生发展可能密切相关。

尚西亮等^[4]研究发现 PNS 可抑制 SMMC-7721 细胞增殖、诱导细胞凋亡,并能将细胞生长阻滞于 G0/G1 期;PNS 通过抑制 SMMC-7721 细胞磷酸化,进而上调 SMMC-7721 细胞的缝隙连接细胞间通讯功能,从而抑制细胞增殖、促进其凋亡。

吴再起等^[19]发现 PNS 可诱导人胃细胞株 MKN-28 细胞凋亡且使细胞周期阻滞于 G1 期。黄梅等^[20]研究发现三苯氧胺及 PNS 单用或联用均可加速乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡,并显示出时间及浓度依赖。张志亮等^[21]以肺腺癌 A549 细胞为实验对象,研究发现一定剂量 PNS 可显著降低肺腺癌细胞存活率,显示出效应与时间及药物浓度依赖性。马强等^[22]研究发现 PNS 对肝癌细胞 mcl-II 有明显的促凋亡作用,使细胞增殖受到抑制。

3 诱导肿瘤细胞分化

三七单体皂苷及 PNS 可以诱导肿瘤细胞分化,是其抗肿瘤重要机制之一。

徐罗玲等^[23]发现三七皂苷 R₁ 对白血病 HL-60 细胞粒细胞有诱导分化作用,且成剂量依赖关系。有研究显示三七皂苷 Rh₂ 可抑制小鼠黑色素瘤

(B16)生长,呈浓度依赖关系,并能使瘤细胞再分化诱导转成非瘤细胞。

曾小莉等^[24]发现三七中人参皂苷 Rh_2 能降低人 SMMC-7721 肝癌细胞 γ -谷氨酰转肽酶和耐热型碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性,升高 ALP 总活性,明显减少甲胎蛋白分泌量,增加白蛋白分泌量,对人肝癌细胞 SMMC-7721 具诱导分化作用。

李晓红等^[25]发现 PNS 可提高白血病 NB4 细胞硝基蓝四氮唑还原能力,表明 PNS 在形态及功能方面可诱导 NB4 细胞部分分化,进而使 NB4 细胞的增殖受到抑制。

4 逆转肿瘤细胞多药耐药

肿瘤细胞一旦对某种化疗药物产生耐药,常常对不同类型、结构、细胞靶点和作用机理的抗癌药物同时产生耐受,称为肿瘤细胞多药耐药。耐药现象成为肿瘤治疗面临的一个难题,它降低了化疗药的疗效,是肿瘤治疗失败的一个重要原因。逆转肿瘤细胞多药耐药已经成为临床治疗肿瘤很具实际意义的研究内容。

4.1 通过抑制细胞的侵袭和转移能力、减低细胞膜的流动性逆转肿瘤细胞多药耐药

王艳等^[26]将人参皂苷 Rg_3 与人肺癌细胞株 A549/顺铂 DDP 细胞共培养发现,三七中的人参皂苷可通过上调 nm23 的表达,抑制人肺癌细胞株 A549/顺铂 DDP 细胞的侵袭和转移能力,还可通过上调 caspase-3 的表达,减低细胞膜的流动性达到逆转耐药的作用。

4.2 抑制多药耐药基因表达 P 糖蛋白和(或)与 P 糖蛋白相结合逆转肿瘤细胞多药耐药

许多研究表明钙离子阻滞剂在耐药逆转方面作用确切,中药 PNS 本身具有钙通道阻滞的活性,同时抑制多药耐药基因表达 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和(或)与 P-gp 相结合,进而抑制其药物泵,因此在逆转耐药方面具有很大的优势。

史亦谦等^[27]发现三七和维拉帕米都能够增加阿霉素在耐药细胞中的药物浓度,且 PNS 能够下调 P-gp 糖蛋白的表达。史曦凯等^[28]发现 Rb_1 在体外通过增加耐药细胞内细胞毒药物浓度水平而逆转白血病多药耐药细胞系 (K562/HHT) 的多药耐药性,且呈剂量依赖性。刘丽丽等^[29]发现在无细胞毒性范围内 PNS 能够提高阿霉素对人乳腺癌耐药细

胞 MCF-7/ADM 的细胞毒作用,而且存在药物浓度依赖,PNS 通过下调多药耐药基因对 P-gp 的表达,并与多药耐药基因表达的 P-gp 结合,使药物的外排作用减小,发挥其逆转耐药细胞 MCF-7/ADM 的多药耐药性的作用。

4.3 可能通过其他机制逆转肿瘤细胞多药耐药

王琦侠等^[30]通过细胞培养、MT_r 实验及黏附实验,显示 PNS 可以降低多发性骨髓瘤 RPM18226 细胞与纤连蛋白黏附率,并能部分逆转黏附介导的骨髓瘤耐药。

5 抗肿瘤转移

5.1 抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞的侵袭和运动能力而抗肿瘤转移

有学者研究认为肿瘤的生长和转移有赖于血管的形成,但肿瘤能否形成血管则取决于促血管生成因子和抗血管生成因子二者之间的平衡。研究发现,在人类乳腺癌细胞 (McF-7) 中,人参皂苷 Rg_1 可通过激活 ER α 通路发挥其雌激素样作用从而抑制血管生成^[31]。

有学者研究认为色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是一种血管生成抑制剂,研究表明人参皂苷 Rb_1 是雌激素受体 (estrogen receptor, ER β) 的选择性激动剂, Rb_1 能够直接作用于人类 PEDF 基因启动子,它能够显著增加 PEDF 的转录、蛋白表达和分泌。结果表明 Rb_1 的抗血管生成作用源于 PEDF 的特异性,即人参皂苷 Rb_1 通过 ER β 调节 PEDF 来抑制内皮细胞的管状结构形成^[32]。

在血液高黏状态下其流动速度比较慢,肿瘤细胞容易形成癌栓且易与血管壁接近和黏附。陈培丰等^[33]以脾荷 B16 黑素瘤肝转移小鼠为实验对象,研究发现参三七醇提液可以改善荷瘤小鼠的血液高黏状态,降低红细胞聚集性,使红细胞运行加快,有利于促进血液循环防止癌栓形成,具有较明显的抑瘤和抗肝转移作用。进一步研究表明,不同剂量的参三七醇提液对肿瘤组织的微血管密度、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶表达均有明显的抑制作用,推测参三七醇提液抑制肿瘤肝转移的作用机制与抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞的侵袭和运动能力等有关。

PNS 及其单体皂苷抗肿瘤血管生成的作用机制尚待进一步探索研究。

5.2 抑制肿瘤细胞诱导的血小板聚集而抗肿瘤转移

在血液高黏状态下,肿瘤细胞与血小板的作用变得非常活跃,肿瘤细胞分泌的血小板凝集活性因子促进血小板在肿瘤细胞表面聚集、变形和脱颗粒,肿瘤细胞表面被血小板遮掩,肿瘤特异性抗原更不易被宿主免疫监控系统识别,保护了肿瘤细胞不被宿主免疫细胞破坏,避免被杀伤和清除。

可燕等^[34]对 PNS 抗人乳腺癌细胞诱导的血小板聚集进行研究,结果表明 PNS 无论在体内和体外均可显著抑制肿瘤细胞诱导的血小板聚集,具有潜在的抗肿瘤血行转移能力。

6 结语与展望

三七所含多种活性成分具有高效、低毒、多靶点抗肿瘤作用。三七能够直接抑制肿瘤细胞增殖与生长,还可通过促肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化等途径发挥抗肿瘤作用。三七作为钙离子慢通道阻滞剂,实验研究证实其具有与传统的钙离子拮抗剂的逆转机制不同的逆转肿瘤细胞多药耐药的作用。三七在抗肿瘤转移方面的机制可能为抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞诱导的血小板聚集,降低血液黏稠度等有关。

随着人们越来越青睐于植物提取的天然药物,对三七各种活性成分的药理作用研究也日渐受到重视,但三七单体皂苷及 PNS 作用机制等方面还有诸多不明确领域。如果能从细胞、分子或基因水平明确其抗肿瘤作用机制,将为三七临床应用和新药研发提供有力的科学理论依据,也将对其治疗肿瘤产生更重大影响。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010 年版一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:11.
- [2] 程馥艳,刘锡文,徐晓武. 三七总皂苷对人肝癌细胞 HepG2 移植瘤增殖的影响及其机制的研究[J]. 河北医科大学学报,2011,32(4):448-449.
- [3] 黄清松,李红枝,张咏莉,等. 三七皂苷 R_{g1} 突变和抗肿瘤研究[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(8):1124-1125.
- [4] 尚西亮,傅华群,刘佳,等. 三七总皂苷对人肝癌细胞的抑制作用[J]. 中国临床康复,2006,10(23):121-123.
- [5] 吴映雅,谭字惠,钟富有,等. 三七总皂苷丹参注射液苦参碱对大鼠肝癌细胞 CBRH-791 生长的抑制作用[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(10):1010-1012.
- [6] 王国俊,周黎明,王莉,等. 三七皂苷 R₁ 诱导 HL-60 细胞凋亡的初步研究[J]. 四川生理科学杂志,2004,26(1):14-18.
- [7] 郑文球,朱敏. 三七皂苷 R₁ 对 HL-60 细胞凋亡及 survivin、p53 表达的影响[J]. 肿瘤学杂志,2007,13(3):198.
- [8] 齐晓燕,张波,余美玲,等. 三七皂苷 R₁ 通过细胞间隙连接对顺铂细胞毒性作用的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2012,37(2):134-141.
- [9] 邹存华,付婷婷,鲁强,等. 三七总皂苷抑制 Hela 细胞增殖的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(12):88.
- [10] Wang CZ, Xie JT, Fishbein A, et al. Antiproliferative Effects of Different Plant Parts of Panax notoginseng on SW480 Human Colorectal Cancer Cells[J]. Phytother Res,2009,23(1):6-13.
- [11] 张龙江,周二付. 人参皂苷 R_g 对结肠癌肿瘤体外和体内增殖抑制作用[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(30):4599-4603.
- [12] 王琦侠,宋艳萍,倪庆仁. 三七总皂苷对多发性骨髓瘤细胞的增殖抑制作用及机制的研究[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(10):1953.
- [13] 李元青,马成杰,陈信义. 三七活性成分抗肿瘤作用及其免疫学机制初探[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2008,15(1):17-19.
- [14] 王亚东,杨海燕,王海玉. 三七和灵芝孢子粉提取混合物对小鼠免疫功能的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2008,43(1):150-151.
- [15] 倪晓辰,赵志红,仇炜,等. 三七总皂苷对前列腺癌 Pc-3 细胞增殖及迁徙的抑制作用[J]. 中国肿瘤临床,2011,38(11):638.
- [16] 黄梅,杨丽娟,谢丹. 三七总皂苷联合三苯氧胺对乳腺癌 T47D 细胞生长与凋亡影响[J]. 世界中医药,2011,6(4):34.
- [17] 陈鹏,王志萍,李文. 三七总皂苷对肝癌高转移细胞 HCCLM3 的抑制作用研究[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(9):50.
- [18] Kim YS, Jim SH, Lee YH, et al. Differential expression of protein kinase C subtypes during ginsenoside Rh₂-induced apoptosis in SKN-BE(2) and C6Bu-1 cells[J]. Arch Pharm Res,2000,23(5):518-524.
- [19] 吴再起,彭耀金,李有秋,等. 三七总皂苷对人胃癌细胞株 MKN-28 增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤药理学,2012,2(5):351,394.
- [20] 黄梅,杨丽娟,童彩玲. 三七总皂苷联合三苯氧胺对乳腺癌 MCF-7 细胞生长与凋亡的影响[J]. 广州中医药大学学报,2011,28(3):249.
- [21] 张志亮等,顾翔,邵华军,等. 三七皂苷诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡作用[J]. 徐州医学院学报,2014,34(8):515-519.
- [22] 马强,李来庆,吴英松,等. 三七总皂苷对肝癌细胞(QGY-7703)中 mcl-1 和 Bcl 基因表达水平的初步探索[J]. 亚太传统医药,2011,7(9):35.
- [23] 徐罗玲,吴琦,高军,等. 三七皂苷 R₁ 诱导 HL-60 细胞系分化的形和功能变化[J]. 中国病理生理杂志,1992,8(1):55-58.
- [24] 曾小莉,涂植光. 人参皂苷 Rh₂ 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的诱导分化作用[J]. 癌症,2004,23(8):879-884.
- [25] 李晓红,董作仁,郝红岭,等. 三七总皂苷对 NB4 细胞促凝活性及诱导分化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(1):63-66.
- [26] 王艳,刘静蕾,刘莉,等. 人参皂苷 R_{g3} 对人肺腺癌细胞株

- A549/DDP 抑制转移及逆转耐药作用的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(3): 609-614.
- [27] 史亦谦, 田同德. 三七总皂苷体外逆转 K562/VCR 细胞多药耐药的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(5): 292-294.
- [28] 史曦凯, 张翼军, 赵春竞. 人参皂苷单体 Rb₁ 对多药耐药细胞系 K562/HHT 细胞内柔红霉素浓度的影响[J]. 重庆医学, 2001, 30(6): 507-509.
- [29] 刘丽丽, 刘艳娥, 房国涛. PNS 逆转乳腺癌细胞 MCF-7/ADM 多药耐药的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 954-956.
- [30] 王琦侠, 陈协群, 潘耀柱, 等. 三七总皂苷部分逆转黏附诱导的骨髓瘤细胞耐药性[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(16): 1465.
- [31] Leung K W, Cheng L W, Pan Y L, et al. Ginsenoside Rb₁ inhibits tube-like structure formation of endothelial cells by regulating pigment epithelium-derived factor through the oestrogen receptor [J]. British Journal of Pharmacology, 2007, 152(2): 207.
- [32] A Papadopoulos. A ginseng - derived oestrogen receptor β (ER β) agonist, Rb₁ ginsenoside, attenuates capillary morphogenesis [J]. British Journal of Pharmacology, 2007, 152(2): 172.
- [33] 陈培丰, 刘鲁明, 陈震, 等. 参三七醇提液抑制肿瘤肝转移作用机理的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(2): 96-97.
- [34] 可燕, 蒋嘉烨, 王现珍, 等. 三七根及花总皂苷抗肿瘤细胞诱导的血小板聚集研究[J]. 中药材, 2010, 33(1): 96-99.
- (收稿日期: 2015-06-02)
(本文编辑: 蒲晓田)