三七總皂苷在腫瘤病中的作用機理研究

Effect and mechanism of notoginseng triterpenes in tumor treatments

張福鵬[1] 趙曉燕[2] 王晞星[1] 郝旭亮[1] 劉麗坤[1] 汪欣文[1]

ZHANG Fupeng, ZHAO Xiaoyan, WANG Xixing, et al.

（1.山西省中醫院腫瘤科 2.山西中醫學院附屬山西省中西醫結合醫院腎病內科）

[摘要] 三七的主要藥理成分為三七總皂苷，其主要功能為散瘀止血，消腫定痛。目前研究三七總皂苷在腫瘤中應用機理包括：直接抑制作用，誘導凋亡，逆轉耐藥，調節免疫，血管新生，並能針對腫瘤治療相關併發症起一定作用，包括：骨髓抑制，放射損害，肝功損傷，骨轉移等方面。

[關鍵詞] 三七總皂苷；腫瘤；機理；研究

三七是五加科植物三七的乾燥根和根莖，功能是散瘀止血，消腫定痛，用於咯血，吐血，衄血，便血，崩漏，外傷出血等病症[1]，三七總皂苷（total sponins of panax notognseng, PNS）是其主要化學成分，並含有60餘種單體皂苷成分，包括人參皂苷Rb1、Rg1、Rg3、Rc等[2]，從20世紀40年代開始，國內外學者對PNS進行了一系列研究，揭示了其在中樞神經系統，腦血管系統，心血管系統，血液造血系統及免疫系統的作用靶點，近年來，其在腫瘤病及其相關併發症的應用亦進入研究課題，現將其在腫瘤病中的作用機理作一簡要概述。

1 在腫瘤發病機制中的研究

腫瘤的發病機制至今仍未完全闡明，但現在研究多從信號傳導、細胞凋亡、基因突變及免疫失控等機制出發。

1.1 直接抑制

吳再起等[3]以胃癌細胞MKN-28為研究對象，顯示PNS對其增殖有明顯的抑制作用，且呈濃度依賴性。陳鵬等[4]也發現PNS對肝癌高轉移細胞HCCLM3生長有抑制作用。鄒存華等[5]通過PNS阻斷mTOR信號通路，降低mRNA翻譯效率，抑制蛋白質翻譯起始複合物形成提示PNS能抑制宮頸癌Hela細胞增殖。倪曉辰等[6]向前列腺癌PC-3細胞200、400、800mg/L的PNS，認為隨着PNS濃度的增加，對PC-3細胞的抑制率分別增加至13.0%、29.5%和35.9%（P<0.05）。PNS下調PC-3細胞增殖標誌物PCNA的表達水平，該效應呈量效及時效關係。

另外，王琦俠等[7]應用MTT法檢測PNS對多發性骨髓瘤RPM18226細胞增殖的影響，發現PNS可抑制骨髓瘤RPMI8226細胞的增殖，並呈劑量依賴性，24hIC_{50}值213.42±2.21μg/ml；PNS與阿霉素（ADM）聯合，表現出協同效應。黃梅等[8]研究發現PNS對乳腺癌細胞有直接抑制作用，該作用具有時間和濃度依賴性；高濃度PNS與三苯氧胺（TAM）聯合可以增強TAM對乳腺癌細胞的抑制作用，二者聯合應用會使抗腫瘤作用增強。吳映雅等[9]將大鼠肝癌細胞CBRH7919與PNS共同進行體外培養，發現PNS對CBRH7919增殖具有直接的抑制作用，並且呈濃度依賴性。

1.2 誘導凋亡

細胞凋亡是腫瘤發病機理及治療思路之一，特別是對於抗癌治療的研究，激發了有效腫瘤防治策略的產生。吳再起等[3]以培養基濃度為0.4mg/L的PNS培養人胃癌MKN-28細胞，PNS以時間和濃度依賴性方式誘導胃癌細胞株MKN-28細胞凋亡，且使細胞周期阻滯於G1期。崔玲玲等[10]通過MTT實驗和集落形成實驗結木表明，200、400和800μg/mL的PnS聯用5、10、20ug/mLAra-C對於白血病K562細胞的抑制增殖作用均明顯高於相同劑量單用Ara-C的抑制作用，通過金氏公式判斷，PnS聯用Ara-C對抑制白血病K562細胞增殖有協同作用，在200、400和800Mg/mL範圍內隨PnS濃度提高，聯合5、10、20μg/mLAra-C抑制K562細胞增殖作用呈上升趨勢，呈濃度依賴性。馬強等[11]發現PNS對肝癌細胞具有明顯的促凋亡作用，並初步探索了PNS對肝癌細胞mc1-1L基因的表

版權所有 All Rights Reserved

達起抑制作用，而對Bab表達起到了上調作用，mc1-1L/Bak呈上升趨勢，細胞增殖受到抑制。黃梅等[12]研究顯示三苯氧胺（TAM）及PNS單用或聯用均可加速乳腺癌MCF-7細胞凋亡，並顯示出時間及濃度依賴。鄭文球等心[13]應用MTT法測三七皂苷R1對HL-60細胞生長抑制率顯示75μg/mL-1200μg/mL三七皂苷R1作用48h可顯著抑制HL-60細胞增殖，且隨着藥物濃度及時間增加抑制作用增強，有藥物濃度-時間依賴性。且揭示其作用可能與凋亡調節基因p53的上調和survivin的下調有關。

1.3 逆轉耐藥

化療藥物耐藥是惡性腫瘤治療中面臨的重要難題，也是治療失敗的重要原因，有研究顯示PNS在逆轉一些腫瘤耐藥方面起到一定作用。劉麗麗等[14]發現PNS是一種有效安全的多藥耐藥逆轉劑，且能夠部分逆轉耐藥乳腺癌細胞MCT-7/（阿霉素）ADM的多藥耐藥性。王琦俠等[15]通過細胞培養、MTT實驗及黏附實驗顯示，PNS可減低多發性骨髓瘤RPMI8226細胞與纖連蛋白（FN）的黏附率，並能部分逆轉黏附介導的骨髓瘤耐藥。王艷等[16]將人參皂苷Rg3與人肺癌細胞株A549/順鉑DDP細胞共培養，得出結論，三七中的人參皂苷Rg3可通過上調nm23的表達抑制人肺腺癌細胞株A549順鉑DDP細胞的侵襲和轉移能力，還可通過上調caspas-3的表達，減低細胞膜的流動性達到逆轉耐藥的作用。

1.4 調節免疫

腫瘤免疫概念的提出已有一百餘年，然而免疫抑制與腫瘤發生的相互機制仍未完全闡明，尤其是藥物干預腫瘤免疫功能成為研究熱點。汪蕾等[17]經過人參皂苷Rb1、黃芪以及兩者聯合預處理後人肝癌細胞系HepG2培養上清的制備，並行實驗檢查發現肝癌細胞系HepG2能分泌IT-10，抑制NK細胞釋放殺傷介質從而抑制其殺傷功能可能是肝癌細胞免疫逃逸的機制之一，而PNS中的人參皂苷Rb1和黃芪能顯著逆轉這種免疫抑制，提高機體的抗腫瘤免疫。洪梅等[18]採用BCG2.5mg靜脈注射致敏小鼠，第10天給於LPS7.5μg靜脈攻擊造成小鼠免疫性肝損傷模型，通過灌胃給予PNS連續10天，發現PNS能降低免疫性肝炎小鼠TGF-β1和NF-κBp65水平，從而達到調節免疫作用。

1.5 血管新生

腫瘤的生長和轉移有賴於血管的形成，但腫瘤能否形成血管則取決於促血管生成分子（VEGF、FGF、EGF/TGF-a等）和抗血管生成分子（血管抑素、內抑素等）二者之間的平衡。研究發現，在人類乳腺癌細胞（mcf-7）中，人參皂苷Rb1通過激活ERα通路發揮其雌激素樣作用從而抑制血管生成[19]。色素上皮衍生因子（pigment epithelium derived factor, PEDF）是一種血管生成抑制劑，研究表明人參皂苷Rb1是ERβ的選擇性激動劑，Rb1能夠直接作用於人類PEDF基因啟動子，它能夠顯著增加PEDF轉錄、蛋白表達和分泌。結果表明Rb1的抗血管生成作用源於PEDF的特異性，即人參皂苷Rb1通過ERβ調節PEDF來抑制內皮細胞的管狀結構形成[20]。PNS及其單體皂苷在腫瘤阻斷血管生成的作用機制尚待進一步挖掘。

2 在腫瘤治療相關併發症的研究

2.1 骨髓抑制

化學治療（化療）是目前治療惡性腫瘤的重要手段之一，然而多數腫瘤化療藥物在殺傷或控制腫瘤細胞的同時，對骨髓造成暫時性或永久性的損傷，成為限制用量、阻礙發揮作用的障礙。

上世紀九十年代，陳俊等[20]實驗結果表明PNS可增加正常小鼠骨髓CFU-S的增殖，直接說明三七的造血促進作用在造血乾細胞階段就出現。而高潤蘭等[21]採用cDNA芯片技術分析PNS能誘導造血細胞的基因表達譜，從而促進人造血細胞巨核系、粒系、紅系增生。陳小紅等[22]通過細胞培養法顯示，PNS在某種程度上能夠抑制Daxx、Fas蛋白表達，而減少造血細胞的凋亡。高潤蘭等[23]發現PNS可通過誘導GATA-1和GATA-2蛋白合成增加，與相關基因上游調控區的啟動子和（或）增強子結合的活性增高，而調控與造血細胞增殖、分化相關基因的表達。錢煦岱等[24]通過實驗顯示PNS對CD34+造血乾/祖細胞不但具有顯著地刺激增殖作用，而且能夠誘導其向粒系細胞定向分化的效應。

香港中醫藥會 版權所有 Copyright HKCM All Right Reserved

然而，對於PNS刺激造血細胞的研究主要針對血液系統疾病（白血病、再生障礙性貧血等），惡性腫瘤化療後應用PNS制劑（注射用血塞通粉針）治療骨髓抑制的研究尚缺。

2.2 肝功損害

化療引起肝功能損害是腫瘤治療的另一方面副作用。洪梅等[18]發現PNS能顯著減低免疫性肝損傷小鼠血清中升高的ALT、AST活性。因此，我們可以認為PNS在化療引起肝損害的臨床應用可獲得一定療效，其機理有待進一步研究。

2.3 放射損傷

放射治療是腫瘤的三大治療手段之一，而對於食管癌、肺癌等胸部腫瘤的放療產生的放射性肺損傷成為臨床常見的問題，目前應用糖皮質激素治療早期放射性肺損傷取得一定療效，但其副作用及後期的治療受到限制。孫曉芳等[25]等通過實驗發現PNS能明顯減輕博來霉素（BLM）所致的小鼠肺泡炎及纖維化程度，可能與其抑制肺組織中CatB的過度表達有關。因此，PNS針對放射性肺損傷的纖維化修復應有一定作用。

2.4 骨轉移

許多學者報告，至少50%癌症病人死後屍解發現有骨轉移，其中僅一半病人在臨床上出現症狀，尤其在乳腺癌、甲狀腺癌、肺癌的發生率較高。前列腺癌、膀胱癌和部分乳腺癌和肺癌的骨轉移是成骨性破壞。研究表明，PNS可促進大鼠成骨細胞的增殖、分化，促進成骨細胞OPG的表達[26]，還能促進大鼠骨髓基質細胞向成骨細胞的增殖、分化[27]，盛華剛等[28]等研究結果顯示PNS和淫羊藿苷組分配伍比例為5:2時，可明顯促進成骨細胞增殖並有明顯的鈣化作用。

目前，三七在抗腫瘤方面的實驗研究還沒有得到廣泛的開展，尤其對於PNS含量較豐富的血栓通粉針在腫瘤發病機制方面的臨床及實驗研究。因此，研究其抗腫瘤活性及機理，為臨床應用提供理論支持，同時在辨證的基礎上，提高對腫瘤治療的療效。

版權所有 All Rights Reserved

參考文獻

[1] 國家藥典委員會. 中華人民共和國藥典[S]. 2010版. 北京：中國醫藥科技出版社：2010, 11.

[2] 劉剛，鮑建材，鄭友蘭. 三七的化學成分研究進展[J]. 人參研究，2004, 2: 10-18.

[3] 吳再起，彭耀金，李有秋，等. 三七總皂苷對人胃癌細胞株MKN-28增殖和凋亡的影響[J]. 腫瘤藥學，2012, 2(5): 351-355, 394.

[4] 陳鵬，王志萍，李文. 三七總皂苷對肝癌高轉移細胞HCCLM3的抑制作用研究[J]. 雲南中醫中藥雜誌，2012, 33(9): 50-51.

[5] 鄒存華，付婷婷，魯強，等. 三七總皂苷抑制Hela細胞增殖的實驗研究[J]. 中華腫瘤防治雜誌，2012, 19(12): 888-889.

[6] 倪曉辰，趙志紅，仇煒，等. 三七總皂苷對前列腺癌PC-3細胞增殖及遷徙的抑制作用[J]. 中國腫瘤臨床，2011, 38(11): 638-641.

[7] 王琦俠，宋豔萍，倪慶仁. 三七總皂苷對多發性骨髓瘤細胞的增殖抑制作用及機制的研究[J]. 現代腫瘤醫學，2011, 19(10): 1953-1955.

[8] 黃梅，楊麗娟，謝丹. 三七總皂苷聯合三苯氧胺對乳腺癌T47D細胞生長與凋亡影響[J]. 世界中醫藥，2011, 6(4): 340-342.

[9] 吳映雅，譚宇蕙，鍾富有，等. 三七總皂苷丹參注射液苦參鹹對大鼠肝癌細胞CBRH-791生長的抑制作用[J]. 遼寧中醫雜誌，2005, 32(10): 1010-1012.

[10] 崔玲玲，尹利明，鄭智茵 .三七總皂苷聯合阿糖胞苷對K56細胞的影響[J]. 浙江中醫藥大學學報，2012, 36(9): 1025-1028.

[11]馬強，李來慶，吳英松，等. 三七總皂苷對肝癌細胞（QGY-7703）中mcl-1L和Bak基因表達水平的初步探索[J]. 亞太傳統醫藥，2011, 7(9): 35-36.

[12]黃梅，楊麗娟，童彩玲. 三七總皂苷聯合三苯氧胺對乳腺癌MCF-7細胞生長與凋亡的影響[J]. 廣州中醫藥大學學報，2011, 28(3): 249-252.

[13]鄭文球，朱敏. 三七皂苷對HL-60細胞凋亡及survivin、p53表達的影響[J]. 腫瘤學雜誌，2007, 13(3): 198-200.

[14] 劉麗麗，劉豔娥，房國濤，等. PNS逆轉乳腺癌細胞MCF-7/ADM多藥耐藥的實驗研究[J]. 時珍國醫國藥，2008, 19(4): 954-956.

[15] 王琦俠，陳協群，潘耀柱，等. 三七總皂苷部分逆轉黏附誘導的骨髓瘤細胞耐藥性[J]. 第四軍醫大學學報，2008, 29(16): 1465-1467.

[16] 王豔，劉靜蕾，劉莉，等. 人參皂苷Rg3對人肺腺癌細胞株A549-DDP抑制轉移及逆轉耐藥作用的研究[J]. 中國衛生檢驗雜誌，2011, 21(3): 609-611, 614.

[17] 汪蕾，陳紅霞. 人參皂苷Rb1與黃芪協同逆轉肝癌細胞免疫抑制的實驗研究[J]. 當代醫學，2012, 18(32): 1-3.

[18] 洪梅，孫文靜，畢昱，等. 三七總皂苷對免疫性肝損傷小鼠的保護作用[J]. 實用臨床醫藥雜誌，2011, 15(1): 9-14.

[19] Leung KW, Cheng LW, Pan YL, et al. Ginsenoside Rb1 inhibitstube-like structure formation of endothelial cells by regulatingpigment epithelium-derived factor through the oestrogen β receptor. British Journal of Pharmacology, 2007, 152(2): 207-215.

[20] A Papapetropoulos. A ginseng-derived oestrogen receptor b β(ER β) agonist, Rb1 ginsenoside, attenuates capillary morphogenesis. British Journal of Pharmacolgy, 2007, 152(2): 172-174.

[20] 陳俊，趙波，李樹濃，等.三七總皂苷對小鼠多能造血乾細胞的作用[J].中山醫科大學學報，1991,12(3): 177, 187.

[21] 高潤蘭，林筱潔，陳小紅，等. PNS誘導造血細胞基因表達譜的體外實驗研究[J]. 中國中西醫結合雜誌，2007, 27(11): 999-1003.

[22] 陳小紅，高瑞蘭，鄭智茵，等. 三七總皂苷對人骨髓造血細胞凋亡相關蛋白表達的影響[J]. 中國實驗血液學雜誌，2006, 14(2): 343-346.

[23] 高潤蘭，徐衛紅，林筱潔等. 三七總皂苷對造血細胞GATA-1和GATA-2轉錄調控蛋白的誘導作用[J]. 中華血液學雜誌，2004, 25(5): 281-284.

[24] 錢煦岱，高潤蘭，馬珂，等. 三七皂苷對人骨髓CD34+造血乾/祖細胞的增殖分化作用[J]. 中國實驗血液學雜誌，2003, 11(2): 120-123.

[25] 孫曉芳，段斐，劉佳琳，等. PNS對肺纖維化小鼠組織蛋白□B表達的影響[J]. 時珍國醫國藥，2013, 24(5): 1134-1136.
[26] 吳麗萍，陶天尊，石義剛，等. 三七總皂苷對成骨細胞增殖、分化及OPG表達影響的研究[J]. 中國骨質疏鬆雜誌，2004, 10(2): 239.
[27] 李學東，陳斌，鄭創義，等. 三七總皂苷通過P38MAPK信號通路促進大鼠骨髓基質細胞向成骨細胞的增殖、分化[J]. 中國傷殘醫學，2009, 17(4): 167.
[28] 盛華剛，李娜，朱立俏. 三七總皂苷和淫羊藿苷組分配伍對成骨細胞的增殖和鈣化作用研究[J]. 中國實驗方劑學雜誌，2012, 18(19): 183-186.

（編委：馮丹審校2014.12.13）

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved