DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.041

三七皂苷及其衍生物合成和抗肿瘤作用研究进展

王君涛[1],汪凤臣[2],杜鹏飞[1],盛韵脂[1],冯自立[1,3,4,5],陈旺[1,3,4,5]
[1.陕西理工大学生物科学与工程学院,陕西 汉中 723001;2.陕西萃程生物医药科技有限公司,陕西 汉中 723007;
3.陕西省天然活性产物产业化工程技术研究中心,陕西 汉中 723000;4.秦巴生物资源与生态环境省部
共建国家重点实验室(培育),陕西 汉中 723000;5.陕西省资源生物重点实验室,陕西 汉中 723000]

摘要:三七皂苷(Panax notoginseng saponins,PNS)是从中药三七中提取的关键活性成分,主要包含人参皂苷Rb1、Rd、Rg1、Re和三七皂苷R1等常量成分,以及人参皂苷CK、F1、F2等微量成分。这些成分可以通过β-葡萄糖苷酶、α-L-鼠李糖苷酶等生物酶催化或化学方法实现从常量成分向微量成分的定向转化,主要作用位点是原人参二醇型皂苷的C-3、C-20位和原人参三醇型皂苷的C-6、C-20位糖苷键。研究显示,三七皂苷可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞转移和侵袭、调控细胞周期和能量代谢、促进肿瘤微血管正常化、逆转多药物耐药和化疗药物增敏等多种途径,发挥抗肿瘤效果。总结了三七皂苷的32种单体皂苷结构;并综合分析了酶法和化学法转化三七皂苷结构的机制、作用位点和基团。同时,探讨了三七皂苷及其衍生物的抗肿瘤活性和作用机制。此外,未来的研究应深入探究三七皂苷的构效关系和药代动力学,以期高效、多向地开发基于三七皂苷类化合物的抗肿瘤药物,以优化其药效,为其在临床上的进一步开发提供参考。

关键词:三七皂苷;衍生物;结构修饰;构效关系;抗肿瘤
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)04-0248-07

Research Progress on Synthesis and Anti-Tumor Effects of Panax Notoginseng Saponins and Their Derivatives

WANG Juntao[1],WANG Fengchen[2],DU Pengfei[1],SHENG Yunzhi[1],FENG Zili[1,3,4,5],CHEN Wang[1,3,4,5]
[1. Shaanxi University of Technology School of Biological and Engineering,Hanzhong 723001,Shaanxi,China;
2. Shaanxi Cuicheng Biomedical Technology Co.,Ltd.,Hanzhong 723007,Shaanxi,China;
3. Shaanxi Province Natural Active Product Industrialization Engineering Technology Research Center,Hanzhong 723000,Shaanxi,China;
4. Qinba Biological Resources and Ecological Environment Provincial and Ministry Co-Constructed State
Key Laboratory(Cultivation),Hanzhong 723000,Shaanxi,China;
5. Key Laboratory of Resource Biology of Shaanxi Province,Shaanxi University of Technology,Hanzhong 723000,Shaanxi,China]

Abstract:Panax notoginseng saponins (PNS) are the key active components extracted from Sanqi [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen.]. They mainly include constant components such as ginsenoside Rb1, Rd, Rg1, Re and notoginsenoside R1, as well as rare components such as ginsenoside CK, F1 and F2. These components can be converted from constant components to rare components by biological enzyme catalysis such as β-glucosidase and α-L-rhamnosidase or chemical methods. The main action sites were the C-3 and C-20 glycosidic bonds of protopanaxadiol-type ginsenoside and the C-6 and C-20 glycosidic bonds of protopanaxatriol-type ginsenosides. Studies have shown that PNS can exert anti-tumor effects by inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting cell metastasis and invasion, regulating cell cycle and energy metabolism, promoting tumor microvascular normalization, reversing multi-drug resistance, and sensitizing chemotherapeutic drugs. In this paper, the structures of 32 monomer saponins in PNS were summarized. The mechanism, action sites and groups of enzymatic and chemical conversions of PNS structure were comprehensively analyzed. At the same time, the anti-tumor activity and mechanism of PNS and its derivatives were discussed. In addition, this paper believes that future research should explore the structure-activity relationship and pharmacokinetics of PNS in order to efficiently and multi-directionally develop anti-tumor drugs based on PNS to optimize their efficacy and provide reference for their further clinical development.

Keywords:Panax notoginseng saponins;derivative;structural modification;structure-activity relationship;anti-tumor

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2022SF-406);陕西理工大学秦巴生物资源与生态环境重点实验室(培育)"市校共建"科研专项(SXZC-2302)

作者简介:王君涛(2001-),男,陕西咸阳人,硕士在读,研究方向:天然药物生物技术。
通讯作者:冯自立(1979-),男,陕西汉中人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:天然产物化学。E-mail:fengzili@snut.edu.cn。

癌症的发病率和病死率逐年递增，对人类的健康与生命造成了严重威胁，且我国癌症发病率及病死率已居全球第一[1]。化疗、放疗作为癌症治疗的常规手段，在引起机体严重不良反应的同时，预后和疗效较差。因此，探究药物的抗肿瘤机制，研发高效、安全的抗肿瘤药物，对于解决恶性肿瘤治疗中面临的难题有重要意义。

三七皂苷（Panax notoginseng saponins，PNS）是中药材三七的主要活性成分，具有抗炎、抗凝血、保护心血管和抗肿瘤等多种活性[2]。通过酶转化制备的人参皂苷 CK 等化合物能够通过抑制肿瘤细胞增殖、转移或调节多种信号通路达到抗肿瘤的目的，也可作为治疗癌症的联合药物对化疗、放疗起辅助作用[3]。本文对三七含有的皂苷类成分进行了整理，总结了常量人参皂苷制备稀有人参皂苷的方法，综述了此类成分抗肿瘤作用机制的研究，为后续深入研发三七皂苷类抗肿瘤药物提供一定的参考。

1 三七中的单体皂苷成分

目前从三七药材中分离得到的单体皂苷已有 70 余种，主要成分包括常量人参皂苷 Rb1、Rg1、Rd、Re 和三七皂苷 R1 及稀有人参皂苷 CK、F1、F2 等，整理如表 1、图 1。大多数为达玛烷型四环三萜类，根据其苷元结构不同，可分为 20（S）原人参二醇型（PPD 型，表中 1～15，26～27，31）、20（S）原人参三醇型（PPT 型，表中 16～25，28～30）和齐墩果烷型（表中 32）[20-22]。

2 三七皂苷结构转化与修饰

研究发现，对人参皂苷结构进行改造修饰可改善其抗肿瘤活性[23]。通过微生物发酵、酶催化等方法可以实现三七皂苷结构的定向转化，与化学合成相比，具有反应条件温和、绿色环保等优点。

2.1 *三七皂苷的生物转化* 三七皂苷结构的生物转化常用的微生物主要有乳植杆菌 S165（保藏号：CCTCC NO：M2022783）[14]、双歧杆菌[24]、热袍菌属嗜油菌[25]、黑曲霉[26]、猴头菇菌株（保藏号：CGMCC No. 22450）[27]和乳植杆菌 MB11（保藏号：CCTCC NO：M2022221）[28]等，主要通过 β－葡萄糖苷酶、α－L－阿拉伯呋喃糖酶、α－半乳糖苷酶等水解侧链糖基，位点为原人参二醇型皂苷的 C－3 位和 C－20 位和原人参三醇型皂苷的 C－6 位和 C－20 位糖基，作用机制如表 2 所示。综上，三七皂苷结构的生物转化主要由菌类来源的水解酶类完

表 1 三七皂苷的单体化合物

序号	单体皂苷	母核	取代基	CAS	参考文献
1	人参皂苷 Rb1	A	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －Glc(6－1)Glc，R3 = －H	41753－43－9	[4]
2	人参皂苷 Rd	A	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －Glc，R3 = －H	52705－93－8	[4]
3	绞股蓝皂苷Ⅻ	A	R1 = －Glc，R2 = －Glc(6－1)Glc，R3 = －H	80321－69－3	[5]
4	绞股蓝皂苷LXXV	A	R1 = －H，R2 = －Glc(6－1)Glc，R3 = －H	110261－98－8	[6]
5	人参皂苷 CK	A	R1 = －H，R2 = －Glc，R3 = －H	39262－14－1	[7]
6	人参皂苷 c－Mx	A	R1 = －H，R2 = －Glc(6－1)Xyl，R3 = －H	－	[8]
7	人参皂苷 c－Mc	A	R1 = －H，R2 = －Glc(6－1)Ara(f)，R3 = H	－	[7]
8	人参皂苷 c－Mcl	A	R1 = －Glc，R2 = －Glc(6－1)Ara(f)，R3 = －H	－	[7]
9	人参皂苷 CY	A	R1 = －H，R2 = －Glc(6－1)Ara(p)，R3 = －H	83480－65－3	[9]
10	人参皂苷 F2	A	R1 = －Glc，R2 = －Glc，R3 = －H	62025－49－4	[7]
11	人参皂苷 Rc	A	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －Glc(6－1)Ara(p)，R3 = －H	11021－14－0	[7]
12	人参皂苷 Rg3	A	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －H，R3 = －H	41753－43－9	[10]
13	人参皂苷 Rh2	A	R1 = －Glc，R2 = －H，R2 = －H	78214－33－2	[2]
14	人参皂苷 Rs3	A	R1 = －Glc(2－6)Glc－Ac，R2 = －H，R3 = －H	194861－70－6	[11]
15	三七皂苷 ST－4	A	R1 = －Glc(3－1)Glc(2－1)Xyl，R2 = －H，R3 = －H	155683－02－6	[12]
16	人参皂苷 Rg1	A	R1 = －H，R2 = －Glc，R3 = －O－Glc	22427－39－0	[7]
17	三七皂苷 R1	A	R1 = －H，R2 = －Glc，R3 = －O－Glc(2－1)Xyl	439858－23－8	[4]
18	人参皂苷 Re	A	R1 = －H，R2 = －Glc，R3 = －O－Glc(2－1)Rha	51542－56－4	[2]
19	人参皂苷 F1	A	R1 = －H，R2 = －Glc，R3 = －OH	53963－43－2	[10]
20	人参皂苷 Rf	A	R1 = －H，R2 = －H，R3 = －O－Glc(2－1)Glc	52286－58－5	[12]
21	人参皂苷 Rg2	A	R1 = －H，R2 = －H，R3 = －O－Glc(2－1)Rha	52286－74－5	[13]
22	人参皂苷 Rh1	A	R1 = －H，R2 = －H，R3 = －O－Glc	63223－86－9	[7]
23	三七皂苷 R2	A	R1 = －H，R2 = －H，R3 = －O－Glc(2－1)Xyl	80418－25－3	[14]
24	人参皂苷 F4	B	R1 = －H，R2 = －O－Glc(2－1)Rha	181225－33－2	[11]
25	人参皂苷 Rh4	B	R1 = －H，R2 = －O－Glc	174721－08－5	[15]
26	人参皂苷 Rg5	B	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －H	186763－78－0	[2]
27	人参皂苷 Rk1	C	R1 = －Glc(2－1)Glc，R2 = －H	494753－69－4	[16]
28	人参皂苷 Rg6	C	R1 = －H，R2 = －O－Glc(2－1)Rha	147419－93－0	[11]
29	人参皂苷 Rk3	C	R1 = －H，R2 = －O－Glc	364779－15－7	[17]
30	三七皂苷 T5	C	R1 = －H，R2 = －O－Glc(3－1)Xyl	69932－34－5	[18]
31	三七皂苷 R7	D	R1 = Glc	－	[19]
32	人参皂苷 Ro	E	R1 = －Glu(2－1)Glc，R2 = Glc	34367－04－9	[2]

注：Glc 为葡萄糖，Rha 为鼠李糖，Xyl 为木糖，Glu 为葡萄糖醛酸，Ara(f)为阿拉伯呋喃糖，Ara(p)为阿拉伯吡喃糖，Ac 为乙酰基。

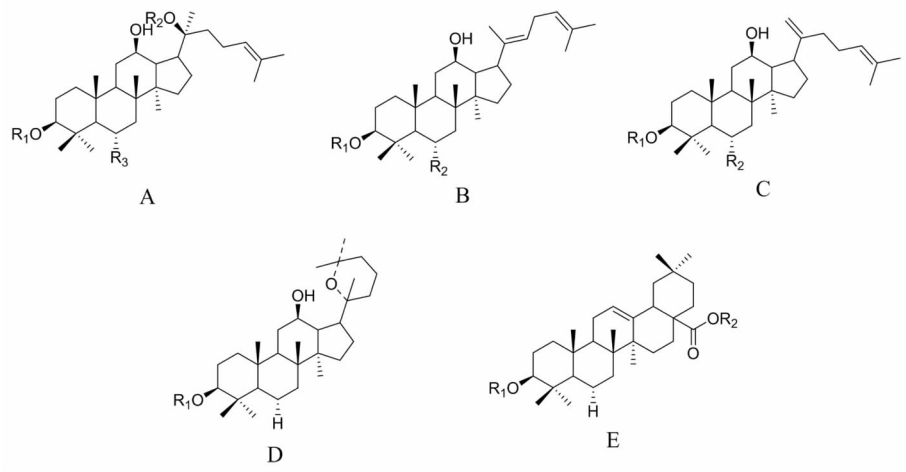


图 1 三七皂苷的母核结构

表 2 三七皂苷的生物转化途径

酶	转化机制	转化途径	文献
β－葡萄糖苷酶	水解人参皂苷 C－20 位和 C－3 位的葡萄糖基	F2、Rb1、Rc、Rg3→Rh2	[29]
		Rb1→F2→Rg3→Rh2	[14]
		Rb1→Rg3、Rd；LXXV→CK	[30]
		绞股蓝皂苷 XVII→绞股蓝皂苷 LXXV→CK	[31]
		Rd→F2、CK、原人参二醇；Rh3→CY	
		Rb1、Rb2、Rc→CK、c－Mc；Rb3→c－Mx	
		三七皂苷 R1→三七皂苷 R2→三七皂苷 T5	
α－L－阿拉伯呋喃糖酶	水解 C－20 位阿拉伯呋喃糖	Rc→Rd，c－Mc→CK	[30]
α－L－阿拉伯吡喃糖酶	水解 C－20 位阿拉伯吡喃糖	Rb2→Rd→F2	[32]
β－半乳糖苷酶	水解 α－L－阿拉伯糖苷，水解 C－3 位葡萄糖基	Rg3→Rh2，CY→CK	[30]
α－L－鼠李糖苷酶	水解 C－6 位鼠李糖基	Re→Rg1，Rg2→Rh1	[23]
β－木糖苷酶	水解木寡糖	R1→Rg1，R2→Rh1，c－Mx→CK	[30]
人参皂苷糖苷酶	水解 C－6 位糖基	Rg1、Re、Rf→F1；Rh1、Rg2→原人参三醇	[33]
纤维素酶和果胶酶混合物	—	Rb1→Rd	[34]
混合水解酶	—	Re→Rg2、Rg6、F4；Rg1→Rk3、Rh1、Rh4	[35]

成，这类酶可以选择性地断开三七皂苷特定位点的糖苷键。然而，水解酶的种类丰富，在实际应用中应选择合适的酶类和反应条件，以达到最佳转化效果。

2.2 三七皂苷的结构修饰 根据文献报道，对人参皂苷进行结构修饰能改善其膜通透性、提高肠胃吸收率和生物利用度[36]。

刘吉爽课题组通过其优化后的真菌 Y 催化体系对三七皂苷 R1、人参皂苷 Rh1、Rg2 等 PPT 型皂苷进行定向转化，如图 2A、B 所示，得到 25－OH－20(S/R)－Rh1、20(S/R)－Rf2、25－OH－20(S/R)－Rf 和 25－OH－20(S/R)－R2 8 种水合衍生物，并研究了其衍生物对肿瘤细胞、炎症细胞、受损的神经细胞及心肌细胞活力的影响，结果表明，其对心肌细胞的修复作用优于原皂苷，细胞活性提升约 20%，并且经细胞毒性测试表明 8 种衍生物在 10～100 μg/mL 浓度范围内，对所测试的细胞均无细胞毒性[37]。LI K K 等[38]提供了两种修饰人参皂苷 Rh2 的策略，包括对 C－6、C－12 位羟基进行酯化修饰得到锌酯衍生物 G－Rh2－O 和 D－G－Rh2－O，和对 C－17 位侧链进行选择性修饰得到衍生物伪人参皂苷 Rh2，如图 2B、C 所示，并对得到的衍生物进行了体内外抗肿瘤活性测试，结果表明，修饰后的人参皂苷 Rh2 对多种人肿瘤细胞系的抗增殖作用显著增强。ZHANG J J 等[39]对人参皂苷 CK 的羟基进行乙酰化得到 CK－3，如图 2D 所示，体外抗肿瘤活性测试显示，CK－3 的半数抑制浓度(Halfmaximal inhibitory concentration，IC_{50})低于人参皂苷 CK，且能诱导肝癌细胞周期阻滞在 G2/M 期。人参二醇是原人参二醇环合生成的具有三甲基四氢吡喃环侧链的结构，如图 2A。TENG J Y 等[40]将 6－芳基－5－氰嘧啶和喹唑啉硫酮引入原人参二醇中，如图 2E 所示，获得了 25 种新人参皂苷衍生物，经测试其衍生物抗肿瘤活性均高于原人参二醇。综上，三七皂苷的结构修饰主要包括引入外源基团和结构内环化，以增强化合物的亲水性、改善药物吸收。

3 三七皂苷的抗肿瘤作用

三七皂苷及其衍生物能够通过抑制细胞增殖、转移，促进细胞自噬或凋亡发挥其抗肿瘤作用。几种主要的抗肿瘤作用机制如图 3 所示。

3.1 乳腺癌 XIA L Y 等[41]研究表明，PNS 在 RNA 水平上抑制 EphA2 受体表达，改善乳腺癌(Breast cancer，BC)免疫微环境，促进肿瘤血管正常化，抑制乳腺癌的增殖和转移。GAO H 等[42]设计了一种人参皂苷衍生物——2－脱氧－人参皂苷

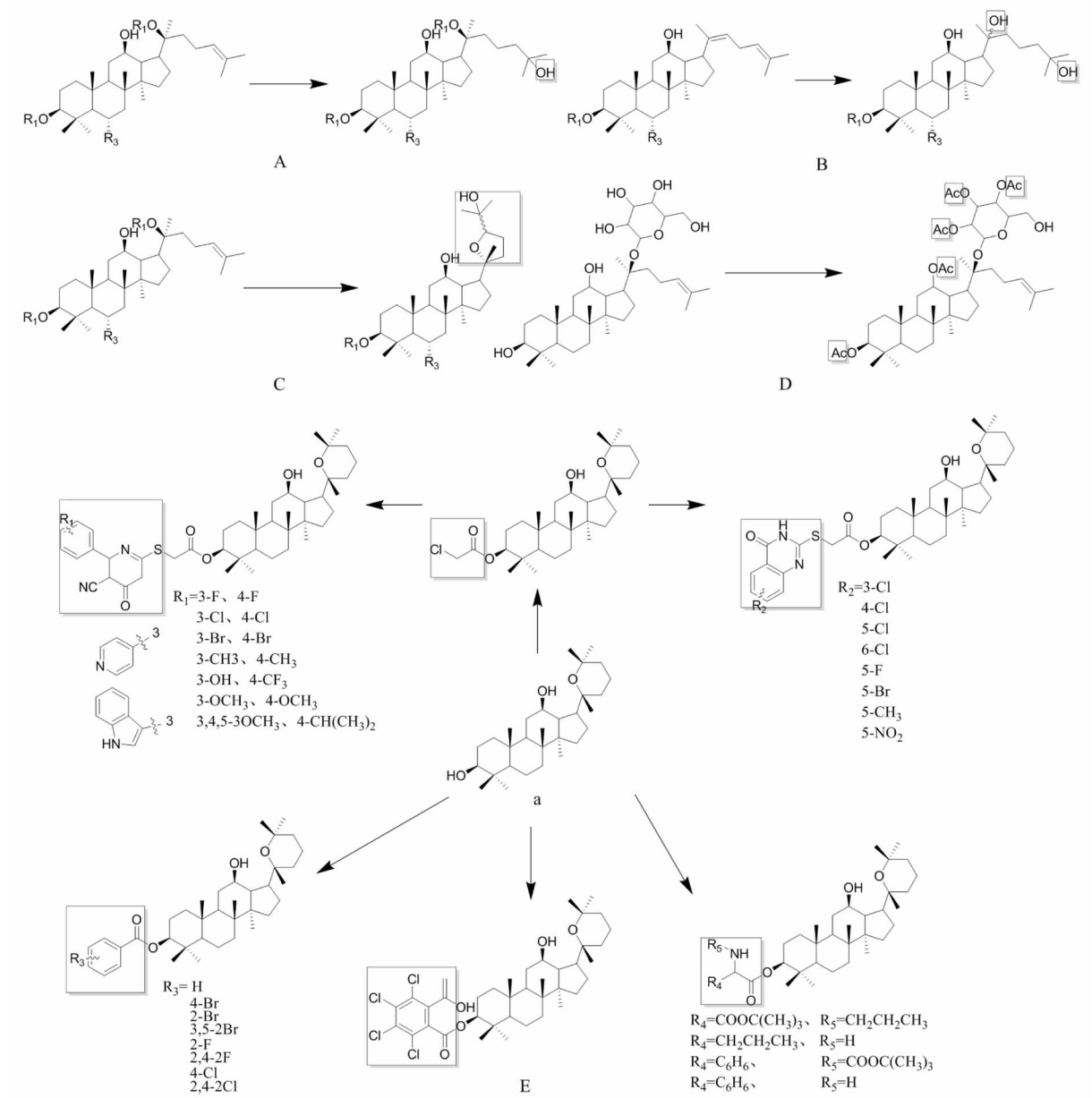


图 2 三七皂苷的结构修饰

Rh2,能诱导线粒体功能障碍、上调 B 淋巴细胞瘤 - 2 相关 X 蛋白(B - cell lymphoma - 2 associated x protein,Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 - 9(Cleaved - caspase - 9)的表达,促使人乳腺癌 MCF - 7 细胞凋亡;同时抑制糖酵解途径,降低肿瘤细胞摄取葡萄糖和生成 ATP 的能力,影响能量代谢。FANG X Y 使用 β - 葡萄糖苷酶 Tpebg13 将 PNS 转化为 E - PNS(主要成分为人参皂苷 R2、Rh1 和 Rg3),其研究显示 E - PNS 可能通过抑制蛋白激酶 B(Protein kinase B,AKT)磷酸化、线粒体和死亡受体途径介导的细胞凋亡诱导肿瘤细胞死亡,其对小鼠乳腺癌细胞系 4T1 的 IC50 为 132 μg/mL[43]。YUAN Z G 等[44]通过测定人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇对多个三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer,TNBC)细胞活力的影响,证明人参皂苷 Rg3 能促进紫杉醇对 TNBC 的细胞毒性和异种移植细胞凋亡,降低 TNBC 细胞的核因子 - κB(Nuclear factor - κB,NF - κB)活化,下调 p65 和 B 淋巴细胞瘤 - 2(B - celllymphoma - 2,Bcl - 2)表达水平,上调 Bax 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 - 3(Caspase - 3)蛋白表达,作为一种增敏剂对治疗 TNBC 起作用。

3.2 肝癌 QU L L 等[45]建立小鼠肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma,HCC)模型,研究发现人参皂苷 Rk3 能在小鼠肿瘤细胞中下调 Bcl - 2 和脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)诱导的 Toll 样受体 4(Toll - like receptor 4,TLR4)信号通路、上调 Bax 和 3 种 TJ 细胞(ZO - 1、occludin 和 claudin)的表达水平,降低结肠巨噬细胞的浸润。此外,蛋白质组学和 siRNA 实验显示,人参皂苷 Rk3 具有靶向抑制磷脂酰肌醇 - 3 激酶(Phosphatidylinositol3 - kinase,PI3K)/AKT 磷酸化作用,与 siRNA 共处理可以降低细胞周期依赖性激酶 4(Cyclin - dependent kinases4,CDK4)、细胞周期蛋白 D1(Cyclion D1)和抗自噬蛋白 p62 水

平,并上调 Bax 和裂解的聚 ADP 核糖聚合酶[Cleaved poly(ADP-ribose) polymerase,c-PARP]水平,可以阻滞 HCC 细胞于 G1 期并促进其自噬和凋亡[46]。PU Z J 等[47]进行了体外细胞转染实验发现,人参皂苷 Rg3 可通过下调 PI3K/AKT 途径的长链非编码 RNA(Long noncoding RNA,lncRNA) HOX 转录反义基因间 RNA(HOX transcript antisense RNA,HOTAIR)表达,抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭。WANG P H 等[14]使用植物乳杆菌 S165 将三七皂苷 R1 转化为 20(S/R)-三七皂苷 R2,发现其可以通过阻断 PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路促进肝癌细胞 H22 凋亡。CHEN Y J 等[48]采用索拉尼耐药 HepG2 细胞和小鼠模型,评价人参皂苷 Rg3 联合青蒿琥酯(Artesunate,ART)的抗肝癌作用,研究表明该组合能抑制肝癌细胞 HepG2 的信号转导及转录激活因子 3(Signal transducer and activator of transcription3,STAT3)通路,克服 HepG2 的索拉非尼耐药。

3.3 结直肠癌 LEE C Y 等[49]证明三七皂苷 R1 可通过抑制细胞迁移、侵袭和黏附以及通过调节转移相关信号分子抑制剂的表达来影响人结直肠癌细胞(Colorectal cancer,CRC)HCT-116 转移。WU Y C 等[15]研究表明,人参皂苷 Rh4 通过激活活性氧(Reactive oxygen species,ROS)/抑癌基因 p53 信号通路、激活细胞自噬诱导 CRC 细胞铁死亡,从而抑制肿瘤细胞增殖。SHAO L 等[50]研究发现 60 mg/kg 剂量的人参皂苷 CK 能有效恢复 CRC 引起的肠道菌群失调,抑制 CRC 肿瘤生长。DAI G L 等[51]研究发现人参皂苷 Rb2 对结直肠癌 HCT-116 和 SW-620 细胞有较强的细胞毒性,能破坏转化生长因子 β1(Transforming growth factor-β1,TGF-β1)的二聚化,抑制下游信号蛋白 Smad4 和磷酸化 Smad2/3 的表达,抑制癌细胞的上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)、生长、黏附和转移。LIU H 等[52]研究发现,迷迭香酸(Rosmarinic acid,RA)与人参皂苷 Rg1 联合使用,能有效抑制结肠癌组织中环氧合酶 2(Cyclooxygenase-2,COX-2)和程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(Programmed cell death 1/Programmed cell death-ligand 1,PD-1/PD-L1)的表达水平,更有效地抑制小鼠结直肠癌细胞系 MC38 的病灶转移,且比 COX-2 抑制剂和抗细胞程序性死亡-配体 1(Anti-programmed cell death-ligand1,aPD-L1)抑制剂的安全性更高。

3.4 肺癌 KIM H 等[53]对肺癌(Lung cancer,LC)细胞 A549 进行 TGF-β1 或 Rk1 和 Rg5 交替处理,发现 Rk1 和 Rg5 能抑制 TGF-β1 诱导的基质金属蛋白酶 2/9(Matrix metalloproteinase,MMP2/9)活性,激活 Smad2/3 和 NF-κB/细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路,调控 EMT 诱导 TGF-β1,抑制肺癌细胞转移、侵袭。CHEN P F 等[54]研究发现人参皂苷 Rg1 能抑制 miR-126 在肺癌细胞中的表达,靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,并增加 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,促进 A549 和 H1650 细胞系细胞凋亡。HUANG Q 等[55]研究表明 20(S)-伪人参皂苷 Rh2 能下调糖酵解酶 α-烯醇化酶和参与脂肪酸 β-氧化的代谢酶,减少 ATP 和乙酰辅酶 A 的产生,促进肺癌肿瘤的缩小和转移;也能抑制 S 期激酶相关蛋白 2(S-phase kinase-associated protein2,SKP2)对 p21 和 p27 的降解作用,导致细胞周期蛋白依赖性激酶/细胞周期蛋白(Cyclin-dependent kinase cyclin,Cdks/Cyclins)复合物失活,将癌细胞阻滞于 S 期。PENG Z 等[56]通过系统评价和 Meta 分析,表明人参皂苷 Rg3 可以作为辅助药物来优化晚期非小细胞肺癌的治疗,能够更好地提高客观缓解率、疾病控制率和生存率等指标。

3.5 其他 三七皂苷对骨髓瘤、宫颈癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤也有一定的抑制作用。YIN Q 等[57]研究发现,人参皂苷 CK 能引起宫颈癌 HeLa 细胞形态改变并抑制细胞增殖,其 IC_{50} 为 45.95 μmol/L。SHAN X 等[58]发现人参皂苷 Rg3 降低黑色素瘤细胞中组蛋白脱乙酰基酶 3(HDAC3)的表达、增加 p53 上赖氨酸乙酰化,抑制黑色素瘤增殖。WANG X D 等[59]合成了新的人参皂苷衍生物 4-XL-PPD,其能显著上调 Cl-caspase-9、8、3 和 C-PARP,抑制 MMP-2、MMP-9、E-钙黏蛋白(E-cadherin)和高度糖基化的 I 型跨膜糖蛋白 34(Highly glycosylated I-type transmembrane glycoproteins34,CD34)的表达,降低胃低分化黏液腺癌细胞 MGC-803 的迁移和侵袭能力,同时刺激产生 ROS 诱导细胞凋亡,抑制细胞迁移和侵袭。

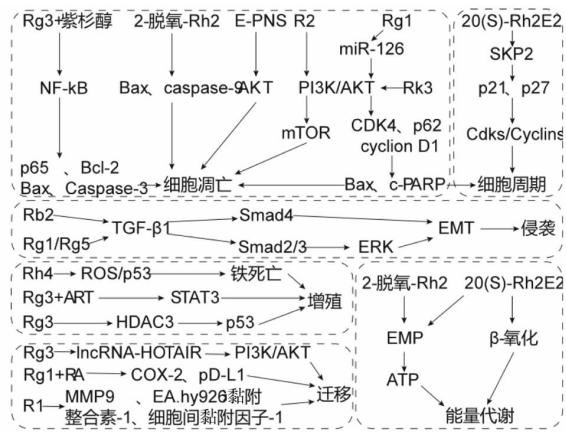


图 3 三七皂苷的抗肿瘤作用机制

4 结论与展望

三七皂苷是中药三七的主要活性成分,具有良好的抗肿瘤作用。三七皂苷及其衍生物首先能通过 PI3K/AKT/mTOR、NF-κB、STAT3 等靶点通路抑制多种癌细胞的增殖、黏附、侵袭和转移,诱导肿瘤细胞自噬或凋亡;其次,能调节肿瘤细胞能量代谢、EMT 和相关蛋白的表达;此外,能作为增敏剂与传统肿瘤药物联合使用,逆转肿瘤细胞的耐药性。

目前发现,三七皂苷的抗肿瘤作用主要依赖于稀有皂苷成分,加之天然三萜类皂苷溶解性差、口服利用率低[60],限制了三七皂苷在抗肿瘤方面的应用。通过微生物转化制备活性更高的稀有皂苷,增强其抗肿瘤活性以及通过酶催化方法进行结构修饰合成衍生物新结构,以改善其溶解性、生物利用率以及在体内的药代动力学特征成为新的研究热点和方向。未来,随着三七皂苷构效关系和作用机制的深入研究,有利于促进三七皂苷抗肿瘤药物多向、高效开发,更好地发挥其药效,为临床提供服务。

参考文献

[1] HAN B,ZHENG R,ZENG H,et al. Cancer incidence and mortality

in China,2022[J]. J Natl Cancer Cent,2024,4(1):47 - 53.
[2] XIE W J,MENG X B,ZHAI Y D,et al. *Panax notoginseng* saponins: a review of its mechanisms of antidepressant or anxiolytic effects and network analysis on phytochemistry and pharmacology[J]. Molecules,2018,23(4):940.
[3] 魏明珠,田静,邹苏. 中医药资源助力构建人类卫生健康共同体[J]. 南京中医药大学学报(社会科学版),2022,23(3):155 - 160.
[4] TAN M M,CHEN M H,HAN F,et al. Role of bioactive constituents of *Panax notoginseng* in the modulation of tumorigenesis: a potential review for the treatment of cancer[J]. Front Pharmacol,2021,12:738914.
[5] ZHOU K L,ZHANG Y Y,ZHOU Y K,et al. Production of gypenoside XVII from ginsenoside Rb1 by enzymatic transformation and their anti - inflammatory activity *in vitro* and *in vivo*[J]. Molecules,2023,28(19):7001.
[6] CUI C H,KIM D J,JUNG S C,et al. Enhanced production of gypenoside LXXV using a novel ginsenoside - transforming β - glucosidase from ginseng - cultivating soil bacteria and its anti - cancer property[J]. Molecules,2017,22(5):844.
[7] CUI L,WU S Q,ZHAO C A,et al. Microbial conversion of major ginsenosides in ginseng total saponins by *Platycodon grandiflorum* endophytes[J]. J Ginseng Res,2016,40(4):366 - 374.
[8] LIU X Y,HWANG E,PARK B,et al. Ginsenoside C - mx isolated from notoginseng stem - leaf ginsenosides attenuates ultraviolet B - mediated photoaging in human dermal fibroblasts[J]. Photochem Photobiol,2018,94(5):1040 - 1048.
[9] LIU X Y,XIAO Y K,HWANG E,et al. Antiphotoaging and antimelanogenesis properties of ginsenoside C - Y,a ginsenoside Rb2 metabolite from American ginseng PDD - ginsenoside[J]. Photochem Photobiol,2019,95(6):1412 - 1423.
[10] WANG Y,CHOI K D,YU H S,et al. Production of ginsenoside F1 using commercial enzyme Cellulase KN[J]. J Ginseng Res,2016,40(2):121 - 126.
[11] SHEN W W,ZHANG H X,QIU S B,et al. Biotransformation of ginsenosides F_4 and Rg_6 in zebrafish[J]. J Asian Nat Prod Res,2018,20(7):686 - 696.
[12] LIU J S,XIN Y,QIU Z D,et al. Bioconversion of ginsenoside Rf into its hydrated derivative with elevated anti - inflammatory effect by a highly specific biocatalytic system of *Cordyceps sinensis*[J]. Chem Biodivers,2023,20(4):e202200421.
[13] LI X F,LUI C N,JIANG Z H,et al. Neuroprotective effects of ginsenosides Rh1 and Rg2 on neuronal cells[J]. Chin Med,2011,6(1):19.
[14] WANG P H,GAO Y S,YANG G,et al. Enhancing the inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in H22 hepatoma cells through biotransformation of notoginsenoside R1 by *Lactiplantibacillus plantarum* S165 into 20(S/R) - notoginsenoside R2[J]. RSC Adv,2023,13(42):29773 - 29783.
[15] WU Y C,PI D J,CHEN Y L,et al. Ginsenoside Rh4 inhibits colorectal cancer cell proliferation by inducing ferroptosis via autophagy activation[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:6177553.
[16] ZHANG Y C,LIU C M,QI Y J,et al. Application of accelerated solvent extraction coupled with counter - current chromatography to extraction and online isolation of saponins with a broad range of polarity from *Panax notoginseng*[J]. Sep Purif Technol,2013,106:82 - 89.
[17] WANG D,LIAO P Y,ZHU H T,et al. The processing of *Panax notoginseng* and the transformation of its saponin components[J]. Food Chem,2012,132(4):1808 - 1813.
[18] TENG R W,LI H Z,WANG D Z,et al. Hydrolytic reaction of plant extracts to generate molecular diversity: new dammarane glycosides from the mild acid hydrolysate of root saponins of *Panax notoginseng*[J]. Helv Chim Acta,2004,87(5):1270 - 1278.
[19] LI L,SUN J X,WANG X Q,et al. Notoginsenoside R7 suppresses cervical cancer via PI3K/PTEN/Akt/mTOR signaling[J]. Oncotarget,2017,8(65):109487 - 109496.
[20] 王莹,褚扬,李伟,等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J]. 中草药,2015,46(9):1381 - 1392.
[21] PEI Y,DU Q,LIAO P Y,et al. Notoginsenoside ST - 4 inhibits virus penetration of herpes simplex virus *in vitro*[J]. J Asian Nat Prod Res,2011,13(6):498 - 504.
[22] 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.
[23] 吴秀丽,刘成,陈靖. 黑曲霉 Aspergillusniger 对人参皂苷 Re 的微生物转化[J]. 中国当代医药,2011,18(33):7 - 9.
[24] 张儒,张变玲,李谷才,等. 一种转化人参皂苷 Rb1 制备稀有人参皂苷 CK 的方法与应用: 中国,CN 201510802369.9[P]. 2015 - 11 - 18.
[25] ZHONG P,XIU Y,ZHOU K L,et al. Characterization of a novel thermophilic beta - glucosidase from *Thermotoga* sp. and its application in the transformation of notoginsenoside R1[J]. 3 Biotech,2022,12(11):289.
[26] ZHANG X,XIE Y F,DAI Z P,et al. Gypenoside biotransformation into ginsenoside F_2 by endophytic *Aspergillus niger* from *Gynostemma pentaphyllum*[J]. Nat Prod Res,2024,38(17):3086 - 3092.
[27] 王欢,陈长宝,王淑敏,等. 猴头菇菌株及其培养方法、猴头菌 - 人参双向固体发酵方法和高效转化稀有人参皂苷的方法: 中国,202310587239.2[P]. 2021 - 07 - 13.
[28] 李盛钰,吴兴宏,高岩松,等. 植物乳植杆菌 MB11 及其在生物转化制备稀有人参皂苷中的应用: 中国,202210732736.2[P]. 2022 - 06 - 27.
[29] ZHU H R,ZHANG R,HUANG Z X,et al. Progress in the conversion of ginsenoside Rb1 into minor ginsenosides using β - glucosidases[J]. Foods,2023,12(2):397.
[30] ZHANG S,XIE J,ZHAO L,et al. Cloning,overexpression and characterization of a thermostable β - xylosidase from *Thermotoga petrophila* and cooperated transformation of ginsenoside extract to ginsenoside 20(S) - Rg3 with a β - glucosidase[J]. Bioorg Chem,2019,85:159 - 167.
[31] FU Y. Biotransformation of ginsenoside Rb1 to Gyp - XVII and minor ginsenoside Rg3 by endophytic bacterium *Flavobacterium* sp. GE 32 isolated from *Panax ginseng*[J]. Lett Appl Microbiol,2019,68(2):134 - 141.

[32] CUI J, WANG Y B, ZHOU A D, et al. Cloning, expression, purification, and characterization of a novel β-galactosidase/α-L-arabinopyranosidase from *Paenibacillus polymyxa* KF-1[J]. Molecules, 2023, 28(22): 7464.

[33] WANG D M, YU H S, SONG J G, et al. A novel ginsenosidase from an *Aspergillus* strain hydrolyzing 6-O-multi-glycosides of protopanaxatriol-type ginsenosides, named ginsenosidase type Ⅳ[J]. J Microbiol Biotechnol, 2011, 21(10): 1057-1063.

[34] YUAN Y, LUAN X N, RANA X K, et al. Covalent immobilization of cellulase in application of biotransformation of ginsenoside Rb_1[J]. J Mol Catal B Enzym, 2016, 133: S525-S532.

[35] 王岱杰, 耿岩玲, 崔莉, 等. 一种稀有人参皂苷的转化方法: 中国, 201910074582.0[P]. 2019-05-14.

[36] WANG M Y, LI H N, LIU W W, et al. Dammarane-type leads panaxadiol and protopanaxadiol for drug discovery: biological activity and structural modification[J]. Eur J Med Chem, 2020, 189: 112087.

[37] 刘吉爽. PPT 型皂苷定向水合催化体系构建及衍生物的活性筛选与作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.

[38] LI K K, LI Z Y, MEN L, et al. Potential of ginsenoside Rh_2 and its derivatives as anti-cancer agents[J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(12): 881-901.

[39] ZHANG J J, TONG Y L, LU X, et al. A derivant of ginsenoside CK and its inhibitory effect on hepatocellular carcinoma[J]. Life Sci, 2022, 304: 120698.

[40] TENG J Y, CHEN Y, XIAO S N, et al. Novel ginsenoside derivatives induce apoptosis in HepG-2 cells via the MDM2-p53 signaling pathway[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2022, 78: 129045.

[41] XIA L Y, LIU X L, MAO W Y, et al. *Panax notoginseng* saponins normalises tumour blood vessels by inhibiting EphA2 gene expression to modulate the tumour microenvironment of breast cancer[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154787.

[42] GAO H, LIANG D, LI C C, et al. 2-Deoxy-Rh2: a novel ginsenoside derivative, as dual-targeting anti-cancer agent via regulating apoptosis and glycolysis[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020, 124: 109891.

[43] FANG X Y, DAI Y, WANG J Q, et al. Conversion by thermostable β-glucosidase Tpebgl3 improves the anti-tumor activity of *Panax notoginseng* saponins against breast cancer[J]. Food Biosci, 2023, 54: 102734.

[44] YUAN Z G, JIANG H, ZHU X H, et al. Ginsenoside Rg3 promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF-κB signaling and regulating Ba_x/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer[J]. Biomedecine Pharmacother, 2017, 89: 227-232.

[45] QU L L, MA X X, FAN D D. Ginsenoside Rk3 suppresses hepatocellular carcinoma development through targeting the gut-liver axis[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(35): 10121-10137.

[46] QU L L, LIU Y N, DENG J J, et al. Ginsenoside Rk3 is a novel PI3K/AKT-targeting therapeutics agent that regulates autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(5): 463-482.

[47] PU Z J, GE F, WANG Y J, et al. Ginsenoside-Rg3 inhibits the proliferation and invasion of hepatoma carcinoma cells via regulating long non-coding RNA HOX antisense intergenic[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2398-2409.

[48] CHEN Y J, WU J Y, DENG Y Y, et al. Ginsenoside Rg3 in combination with artesunate overcomes sorafenib resistance in hepatoma cell and mouse models[J]. J Ginseng Res, 2022, 46(3): 418-425.

[49] LEE C Y, HSIEH S L, HSIEH S, et al. Inhibition of human colorectal cancer metastasis by notoginsenoside R1, an important compound from *Panax notoginseng*[J]. Oncol Rep, 2017, 37(1): 399-407.

[50] 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.

[51] DAI G L, SUN B T, GONG T, et al. Ginsenoside Rb2 inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by suppressing TGF-β/Smad signaling[J]. Phytomedicine, 2019, 56: 126-135.

[52] LIU H, DENG R, ZHU C W, et al. Rosmarinic acid in combination with ginsenoside Rg1 suppresses colon cancer metastasis via co-inhition of COX-2 and PD1/PD-L1 signaling axis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(1): 193-208.

[53] KIM H, CHOI P, KIM T, et al. Ginsenosides Rk1 and Rg5 inhibit transforming growth factor-β1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppress migration, invasion, anoikis resistance, and development of stem-like features in lung cancer[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(1): 134-148.

[54] CHEN P F, LI X P, YU X, et al. Ginsenoside Rg1 suppresses non-small-cell lung cancer via microRNA-126-PI3K-AKT-mTOR pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1244836.

[55] HUANG Q, ZHANG H, BAI L P, et al. Novel ginsenoside derivative 20(S)-Rh2E2 suppresses tumor growth and metastasis *in vivo* and *in vitro* via intervention of cancer cell energy metabolism[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 621.

[56] PENG Z, WU W W, YI P. The efficacy of ginsenoside Rg3 combined with first-line chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in China: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 630825.

[57] 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.

[58] SHAN X, FU Y S, AZIZ F, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115401.

[59] WANG X D, SUN Y Y, QU F Z, et al. 4-XL-PPD, a novel ginsenoside derivative, as potential therapeutic agents for gastric cancer shows anti-cancer activity via inducing cell apoptosis medicated generation of reactive oxygen species and inhibiting migratory and invasive[J]. Biomedecine Pharmacother, 2019, 118: 108589.

[60] 王丽, 杨冰, 牛玉清, 等. 中药四环三萜类化合物吸收转运机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 162-170.