

Research progress on the mechanism of ginsenoside Rg3 in inhibiting liver cancer

Chengyu Wang Haitao Zhang Fang Zhao Hui Luo Yanfang Pan

The Second Clinical College of Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract

Liver cancer is a serious threat to human health worldwide malignant tumors, morbidity and mortality remain high. The search for effective treatment strategies is urgent. Ginsenoside Rg3, as an important active component in ginseng, has made a lot of progress in liver cancer inhibition research in recent years. In this paper, the mechanism and clinical application of ginsenoside Rg3 in inhibiting liver cancer were reviewed, in order to provide new ideas for the treatment of liver cancer.

Keywords

ginsenoside Rg3; Liver cancer; Inhibition mechanism; Clinical application

人参皂苷 Rg3 抑制肝癌的作用机制研究进展

王成宇 张海涛 赵芳 罗辉 潘艳芳

陕西中医药大学第二临床医学院, 中国·陕西 咸阳 712046

摘要

肝癌是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤,发病率和死亡率居高不下。寻找有效的治疗策略迫在眉睫。人参皂苷 Rg3 作为人参中的重要活性成分,近年来在肝癌抑制研究方面取得了诸多进展。本文综合相关研究,对人参皂苷 Rg3 抑制肝癌的作用机制及临床应用研究进行综述,以期对肝癌治疗提供新思路。

关键词

人参皂苷 Rg3; 肝癌; 抑制机制; 临床应用

1 引言

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见以及最致命的癌症之一,也是导致癌症相关死亡的三大原因之一。HCC 因发病率高、恶性程度高、强侵袭与转移、预后差而广受关注^[1]。2018 年全球肝癌发病人数达到 84.1 万人,死亡人数高达 78.2 万人,其中 HCC 占原发性肝癌病例的 75%~85%^[2]。近年来, HCC 的发病率在世界范围内持续上升,在治疗方面,主要为局部和系统治疗,包括经动脉放射栓塞、化疗栓塞或消融治疗及靶向免疫治疗等^[3]。但由于肝癌的隐蔽性,其患者在医院就诊时已经错过了能够采取相关治疗手法的最佳时期。其他靶向治疗因其高昂的治疗费用、耐药及不良的药物副作用大大降低了治疗的有效率因此,探索并寻找一种新的途径,以了解新型药品在肝癌中的

分子机制是刻不容缓的事情。同时在此基础上需要寻找一种新的出路,去提升对于肝癌治疗的有效程度。

在大补元气,生津养血功效的药物中,我们选择了人参这样一种中药拟治疗肿瘤。人参皂苷是人参的主要有效成分,是三萜类糖苷化合物,现阶段研究已从人参中提取 40 多种人参皂苷^[4]。大量研究表明,人参皂苷具有抗炎、抗肿瘤的能力,其作用机制可能与凋亡、增殖、迁移和血管生成等有关^[5]。相关研究表明,人参皂苷具有良好的抗肺癌细胞增殖活性,靶向 MAPK、NF- κ B、Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin)、局域性蛋白质配体 Hedgehog 和活性氧 (ROS) 介导的通路和 DNA 修复是人参皂苷抑制肺癌生长和增殖的主要机制。抑制胃癌 SGC7901 细胞活力方面,人参皂苷的作用是极为明显的,其 24h IC50 值为 50 μ mol/L。对于肝癌细胞,相关实验证明人参皂苷对于 HepG2 的增殖有着抑制作用,其可以抑 HepG2 的细胞迁移能力,划痕实验表明,12h 以及 24h 小时人参皂苷组的划痕愈合率明显小于实验对照组,人参皂苷组相关蛋白 ApoM, Bax, Caspase-3, Caspase-9 表达水平显著升高, Bcl2 表达水平显著降低,差异有统计学意义。因此,深入研究人参皂苷 Rg3 防治肝癌的作用机制,

【基金项目】陕西省大学生创新创业项目 (项目编号: S202310716082)。

【作者简介】王成宇 (2002-), 男, 中国陕西乾县人, 本科, 从事肝癌的发病机制研究。

将对寻找确切的防治肝癌的分子靶点，对中医药防治肝癌有重要的意义。

2 人参皂苷 Rg3 抑制肝癌的作用机制

2.1 诱导肝癌细胞凋亡

细胞凋亡是细胞在基因精准调控下主动且有序的死亡过程，这一过程对维持机体细胞稳态发挥着不可或缺的作用。它就像机体的“质量监督员”，及时清除受损、老化或异常的细胞，保证细胞群体的健康和功能正常，对于多细胞生物的发育、组织修复及免疫调节等生理过程至关重要。在肝癌产生到晚期的进程中，肝癌细胞的异常增殖与凋亡失衡有着紧密的联系。当细胞凋亡机制受到抑制，癌细胞便不受控制地大量增殖，进而导致肿瘤的生长和恶化。诸多研究表明，人参皂苷 Rg3 在对抗肝癌方面展现出重要作用，它能够诱导肝癌细胞凋亡，从而有效抑制肝癌发展。在相关实验中，观察电镜下可发现，人参皂苷 Rg3 预防组及治疗组分别有较多细胞凋亡小体的形成，这是细胞凋亡的典型形态学特征。流式细胞学检测分析结果显示，Rg3 预防组、治疗组及联合治疗组均出现细胞凋亡的特征峰^[6,7]。不仅如此，科研人员通过建立 SD 大鼠诱发肝癌模型，经肿瘤供血动脉灌注不同剂量的人参皂苷 Rg3，结果发现高剂量组较其它组诱导大鼠肝癌细胞的平均凋亡率显著提高^[8]。这一系列研究结果充分表明人参皂苷 Rg3 在诱导肝癌细胞凋亡、抑制肝癌发展方面具有显著功效，为肝癌的防治提供了新的方向和潜在策略。

2.2 抑制肝癌细胞增殖

肝癌细胞具有无限增殖能力，这一特性犹如脱缰的野马，是肝癌发生发展的重要特征，也是肝癌难以治愈、容易复发转移的关键因素。在对抗肝癌的研究中，MTT 实验等研究方法证实，人参皂苷 Rg3 如同一位“制动者”，能够有效抑制肝癌细胞的增殖。研究者精心选取人类肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞作为研究对象，运用细胞抑制实验（MTT 法）展开细致观察。结果显示，各浓度组的人参皂苷 Rg3 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞的抑制作用，明显强于相应浓度的人参皂苷 Rg3 溶解液 DMSO。而且，这种抑制作用呈现出独特的规律，即与药物浓度及作用时间呈正相关，剂量越大、药物作用时间越长，抑制率越高^[9,10]。另有研究采用不同浓度人参皂苷 Rg3 处理人肝癌细胞，随着人参皂苷 Rg3 作用时间的延长、浓度的升高，对肝癌细胞的抑制作用不断增强，到第 6 天抑制率可达到 50%。深入探究其背后机制发现，人参皂苷 Rg3 抑制肝癌细胞增殖可能与影响细胞周期相关蛋白的表达、干扰细胞代谢途径等有关。比如，它可能通过调节关键蛋白的活性，使癌细胞的增殖进程受阻，也可能打乱癌细胞的代谢节奏，让癌细胞因“营养匮乏”而生长受限，这些都为肝癌的治疗提供了新的理论依据和潜在方案。

2.3 抑制肝癌细胞侵袭和转移

肝癌细胞的侵袭和转移是导致肝癌患者预后不良的主要原因。人参皂苷 Rg3 在抑制肝癌细胞侵袭和转移方面发挥着重要作用。通过细胞粘附试验和免疫组化方法研究发现，人参皂苷 Rg3 有明显的抑制 SMMC-7721 细胞与纤维粘连蛋白（FN）粘附的作用，且能够调节与肝癌细胞侵袭与转移密切相关的基因表达，抑制 SMMC-7721 细胞 CD44、VEGF 的表达，而增强 nm23 基因的表达。细胞免疫化学研究结果显示，SMMC-7721 细胞未加药时，细胞粘附分子 CD44 呈强阳性表达，抑癌基因 nm23 呈阴性表达，血管内皮生长因子 VEGF 呈强阳性表达，经 125μg/ml 的人参皂苷 Rg3 作用 48 小时后，CD44 表达减弱，nm23 则表达增强，VEGF 表达亦减弱。这些结果表明，人参皂苷 Rg3 具有抗人肝癌细胞侵袭和转移的作用，机制可能与其能够抑制肝癌细胞侵袭活力、调节相关基因表达有关^[11]。

2.4 抑制肝癌血管生成

肿瘤的生长和转移依赖于新生血管的形成，血管内皮生长因子（VEGF）在肿瘤血管生成过程中发挥着关键作用。它就像一把“钥匙”，开启了肿瘤血管新生的大门，为肿瘤的发展提供了必要的营养输送通道。人参皂苷 Rg3 则像是一把“锁”，能够抑制肝癌血管生成，从而抑制肝癌的生长和转移。张荣等应用免疫组化方法检测 VEGF 的表达，发现应用 Rg3 各组均较未用药组 VEGF 表达减少。周波等的研究表明，TACE 联合人参皂苷 Rg3 治疗肝癌，能有效降低肝癌患者血清 VEGF 水平。人参皂苷 Rg3 抑制血管生成的机制可能是通过抑制血管内皮细胞的增殖、迁移，抑制 VEGF 活性及信号的传导通路，减少肿瘤血管的生成，进而切断肿瘤细胞的营养供应，抑制肿瘤生长和转移。这一系列研究为肝癌的治疗提供了新的思路 and 方向，有望为肝癌患者带来更多的治疗选择和更好的预后。

2.5 调控自噬逆转耐药

自噬是细胞内的一种自我保护机制，在肿瘤的发生发展过程中具有双重作用。在肝癌中，自噬有助于癌细胞新陈代谢，从而维持快速的生长增殖，且与肝癌细胞的耐药性密切相关。研究发现，人参皂苷 Rg3 能抑制肝癌细胞的自噬，影响癌细胞的新陈代谢，从而诱导癌细胞凋亡，同时还可以逆转肝癌细胞的多药耐药性。例如，人参皂苷 Rg3 可以作为肿瘤耐药逆转剂提高化疗药物的抗肿瘤活性，在体外可以促进白血病耐药细胞系 P388/ADM 发生耐药逆转，从而提高了柔毛霉素和长春碱的细胞毒作用。其具体的调控机制可能涉及多条信号通路，仍有待进一步探索。

2.6 调控肝癌细胞焦亡

【研究现状】当前研究证实，程序性细胞坏死（焦亡）在肝细胞癌发生发展过程中呈现双向调控特征。实验数据显示，该病理现象中同时存在肿瘤细胞快速消亡与胞质内容物外泄的生物学过程。这种双重效应既可能抑制肿瘤侵袭转移潜能，又可通过释放内源性损伤相关分子模式（DAMPs）

介导肝脏微环境重构,进而影响疾病转归。值得注意的是,局部焦亡事件还可能通过旁分泌效应引发级联性细胞死亡反应。

【免疫调控机制】作为人体重要免疫器官,肝脏内驻留的天然免疫细胞(如 Kupffer 细胞、自然杀伤细胞)与适应性免疫细胞(如细胞毒性 T 淋巴细胞)共同构成抗肿瘤防御体系。其中, Kupffer 细胞作为固有免疫屏障,在生理状态下通过模式识别受体 (PRRs) 快速响应病原相关分子模式 (PAMPs), 执行吞噬清除功能。然而在慢性炎症微环境中,其 NLRP3 炎症小体 /Caspase-1 信号通路的异常活化可导致过激免疫反应,研究显示这可能与其内毒素敏感性增强引发的正反馈效应密切相关。

【协同作用】肝脏微环境中的 NK 细胞与 CD8⁺ T 细胞通过互补机制维持免疫稳态。具体而言, T 细胞通过 TCR 介导的抗原特异性识别实现靶向清除,而 NK 细胞则依赖细胞因子激活发挥非特异性杀伤作用。最新研究发现,这两类细胞均可通过颗粒酶释放机制诱导肿瘤细胞焦亡:颗粒酶 A 通过非经典途径激活 GSDMB 蛋白,而颗粒酶 B 除激活 Caspase-3/GSDME 通路外,还能直接切割 gasdermin 家族蛋白。这种焦亡诱导能力可能是其抑制肿瘤免疫逃逸的重要分子基础。

3 人参皂苷 Rg3 抑制肝癌的临床研究

3.1 单药治疗

以人参皂苷 Rg3 单体为主要成分可应用于肝癌的辅助治疗。虽然人参皂苷 Rg3 单药对肝癌有一定的抑制作用,但相对作用较弱。如在一些临床观察中,单独使用人参皂苷 Rg3 治疗肝癌患者,能在一定程度上改善患者的症状,如缓解疼痛、提高生活质量等,但对肿瘤的控制效果有限。不过,其安全性较高,不良反应较少,为肝癌患者提供了一种相对温和的治疗选择。

3.2 联合治疗

为提高治疗效果,人参皂苷 Rg3 常与其他治疗方法联合应用。在与化疗药物联合方面,人参皂苷 Rg3 与索拉非尼、奥沙利铂两两联合后,对裸鼠肝癌移植瘤的抑瘤作用得到增强,三药联合后抑瘤作用更加明显,表现出了协同作用。同时,联合治疗还能改善化疗药物所具有的毒副作用,提高患者的生活质量。在介入治疗联合方面, TACE 联合人参皂苷 Rg3 治疗肝癌有效、安全,能有效抑制 VEGF 蛋白表达。Child B 期患者 TACE+Rg3 治疗能显著提高中位生存期,中位 PFS 也有明显改善,且肿瘤反应方面 TACE+Rg3 组有效率相对于 TACE 组有明显提高,肿瘤转移方面 TACE+Rg3 组发生淋巴结转移相对于 TACE 组有明显减少。但相关临床研究还需进一步深入开展和验证。

4 结论与展望

综上所述,人参皂苷 Rg3 通过诱导肝癌细胞凋亡、抑

制肝癌细胞增殖、抑制肝癌细胞侵袭和转移、抑制肝癌血管生成以及调控自噬逆转耐药等多种机制,展现出良好的抗肝癌活性。临床研究也证实了人参皂苷 Rg3 在肝癌治疗中的应用价值,尤其是联合治疗模式为肝癌患者带来了新的希望。然而,目前人参皂苷 Rg3 抗肝癌的研究仍存在一些问題。例如,其主要的作用通路和相关靶点还不够清晰,在体内的药代动力学特性尚需深入研究,不同研究中人参皂苷 Rg3 的剂量、剂型及给药方式等存在差异,影响了研究结果的一致性和可比性。未来,需要进一步开展基础研究,明确人参皂苷 Rg3 抗肝癌的具体分子机制和作用靶点;优化临床研究设计,规范人参皂苷 Rg3 的应用方案,开展大规模、多中心、随机对照临床试验,深入评估其在肝癌治疗中的疗效和安全性;同时,探索新的联合治疗策略,挖掘人参皂苷 Rg3 与其他治疗方法协同增效的潜力,为肝癌患者提供更有有效的治疗手段,推动肝癌治疗领域的发展。

参考文献

- [1] 安澜,曾红梅,冉显会,等.肝细胞癌和肝内胆管细胞癌流行病学研究进展[J].中国肿瘤,2020,29(11):879-884.
- [2] 曹毛毛,李贺,孙殿钦等.全球肝癌2020年流行病学现状[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(05):322-328.
- [3] 何龙,阎雄.中晚期肝癌转化治疗方法的应用进展[J].山东医药,2023,63(03):108-111.
- [4] 刘倩倩,樊官伟.人参皂苷Rg3现代药理作用及作用机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2375-2381.
- [5] 朱甜甜,刘培民,李东东.天然化合物通过细胞焦亡途径抗肿瘤作用的研究进展[J].中华中医药学刊:1-12[2023-04-09].
- [6] Zhao H, Liu J, Zhang X, et al . Bioinformatics and experimental verification to explore the potential mechanism of ginsenoside Rg3 suppresses hepatocellular carcinoma progression. Int Immunopharmacol[J]. 2024, 143(Pt 3):113543.
- [7] Survival of the Orthotopic Hepatocellular Carcinoma Model by Inducing Apoptosis and Inhibiting Angiogenesis[J]. Anal Cell Pathol (Amst). 2019 Aug 26;2019:3815786.
- [8] Yi YS. Roles of ginsenosides in inflammasome activation. J Ginseng Res[J]. 2019 , 43(2):172-178.
- [9] Wang B, Xu Q, Zhou C, Lin Y. Liposomes co-loaded with ursolic acid and ginsenoside Rg3 in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Acta Biochim Pol. 2021, 68(4):711-715.
- [10] Jiang J W , Chen X M , Chen X H ,et al. Ginsenoside Rg3 inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway[J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(031):3605-361
- [11] Pu Z, 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. Bioengineered [J].2021,12(1):2398-2409.