

人参皂苷 Rg3 与 Rh2 的研究进展

程 慧, 宋新波*, 张丽娟

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要 人参是我国传统的名贵中草药材, 人参皂苷是人参的主要有效成分。人参皂苷 Rg3, Rh2 具有抗疲劳、舒张血管、提高免疫力、抗肿瘤等药理作用。综述了人参皂苷 Rg3, Rh2 的药理作用及制备方法。

关键词 人参皂苷 Rg3; 人参皂苷 Rh2; 药理作用; 制备方法

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0307-05

Advances in research on the ginsenoside Rg3 and ginsenoside Rh2

CHENG Hui, SONG Xin-bo, ZHANG Li-juan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193

Abstract *Panax ginseng* is one of traditional Chinese medicines. Ginsenosides are the main components of *Panax ginseng* especially ginsenoside Rg3 and ginsenoside Rh2 with anti-fatigue, anti-tumour and other pharmacological effects. This paper summarized the pharmacological effects and preparation methods of ginsenoside Rg3 and ginsenoside Rh2.

Keyword ginsenoside Rg3; ginsenoside Rh2; pharmacological effects; preparation methods

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C.A. Meyer 的根^[1], 是我国传统的名贵中草药材。人参的药用历史悠久,《神农本草经》就把人参列为上品,素有“百草药王”之美誉,其中人参皂苷是人参中一类主要的有效成分,约占 4%,现代药理学研究表明,人参皂苷具有抗肿瘤、抗疲劳、增强免疫力等作用,尤其是人参皂苷 Rg3、Rh2 的抗肿瘤作用最为显著^[2-5]。

1 人参皂苷的分类与发现

1.1 人参皂苷的分类

人参皂苷具有相似的基本结构,都含有由 17 个碳原子排列成 4 个环的 gonane 类固醇核。他们依糖基架构的不同而被分为 2 组:齐墩果烷型五环三萜皂苷和达玛烷型四环三萜皂苷。达玛烷型包括 2 类:人参二醇类和人参三醇类。人参二醇类数目较多,包括人参皂苷 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2 等。人参三醇类包含了人参皂苷 Re、Rg1、Rg2、Rh1 等。Rh2、Rh3、Rg3、Rg5 等是人参中的稀有皂苷。

1.2 人参皂苷 Rg3 与 Rh2 的发现

1983 年,日本学者北川勋首次从朝鲜红参中分离出 20(R)-人参皂苷 Rg3 和 20(S)-人参皂苷 Rg3,而人参皂苷 Rh2 为 20(R)-人参皂苷 Rg3 降解产物^[6],研究表明,红参中特有的人参皂苷 Rh2 在白参中几乎没有。这说明人参皂苷 Rg3 和 Rh2 是在白参蒸制成红参的过程中生成的次生皂苷。人参皂苷 Rh2 属于人参二醇类皂苷,它与其他人参二醇类皂苷的差别仅在于糖基的不同。

2 药理作用

2.1 人参皂苷 Rg3 的药理作用

2.1.1 抗疲劳作用

疲劳是一个复杂的生理生化过程,它的发生发展不是单一因素的作用,而是多种因素共同作用的结果。运动性疲劳的宏观表现主要是运动时能量体系输出最大功率下降和肌肉力量的下降。根据中华人民共和国卫生部 1996 年公布的《保健食品功能学评价程序和检验方法》,抗疲劳检验项目有:负重游泳实验、爬杆实验、血乳酸实验、血清尿素实验和

收稿日期: 2010-04-20

作者简介:程慧(1985—),女,湖北襄樊人,硕士,中药学,主要从事天然药物的分离及工艺。电话:13672036709 邮箱:assemb@sina.com

* 通讯作者 宋新波,电话:13302121899,邮箱:songxinbo@tjutcm.edu.cn

肝糖原实验,若1项以上运动实验和2项以上生化指标为阳性,即可判断该受试物具有抗疲劳的作用。张艳^[7]实验表明人参皂苷 Rg3 可延长小鼠负重游泳时间,累计爬杆时间,可减少疲劳小鼠血尿素氮水平,可减少疲劳小鼠的血乳酸的量,可增加疲劳小鼠肌、肝糖原的量,可增加小鼠肌肉组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力,可降低小鼠血清丙二醛的量,可增加小鼠网状内皮细胞吞噬功能,综上所述,人参皂苷 Rg3 具有明显的抗疲劳、抗氧化损伤和增强机体免疫的作用。

2.1.2 舒张血管作用

田京伟^[8]实验表明其机制可能与血管平滑肌细胞上的钙离子通道和钙激活的钾通道有关,而与内皮细胞的功能无关。

2.1.3 提高免疫力

机体的免疫可分为固有免疫^[9]和特异性免疫。固有免疫是一种非特异性的免疫,是生物体在长期种系进化过程中形成的一系列防御机制。固有免疫是机体在出生时就具备的,可对入侵的病原体等异物迅速应答,并产生迅速的抗异物免疫作用。参与固有免疫应答的物质主要包括:组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子。固有应答可分为瞬时固有免疫应答、早期固有免疫应答和诱导适应性免疫应答3个阶段。固有免疫应答又称非特异性免疫应答,在免疫应答过程中,不能形成免疫记忆。它可以启动特异性免疫应答,可影响特异性免疫应答的类型,并协助特异性免疫应答发挥免疫效应。吞噬细胞作为固有免疫细胞的一种,其主要包括中性粒细胞和单核巨噬细胞,这些细胞是执行固有免疫的效应细胞,可及时清除入侵体内的病原微生物等异物,在早期抗感染免疫过程中发挥重要的作用,同时也参与特异性免疫应答的各个阶段。当病原微生物等异物入侵体内时,巨噬细胞通过表面模式识别受体和表面调理受体如表面 IgG Fc (FcγR) 受体和补体受体等迅速识别异物并与其结合后,经吞噬或吞饮作用将异物摄入胞内形成吞噬体。在吞噬体内,可通过氧依赖和氧非依赖杀菌系统杀伤异物。异物被杀伤或破坏后,在吞噬体内多种水解酶如蛋白酶、核酸酶、脂酶和磷酸酶等作用下,可进一步降解。其产物大部分通过胞吐作用排出胞外,其中有些被加工处理为具有免疫原性的小分子肽段,此种小分子肽段能与 MHC 分子结合形成抗原肽-MHC 分子

复合物,表达于巨噬细胞表面供 T 细胞识别,启动特异性免疫应答。小鼠碳廓清^[10]实验是常用的一种非特异性免疫功能测定实验,主要是用来测定吞噬细胞系统即肝、脾及血管内皮吞噬细胞构成的网状内皮吞噬系统的吞噬功能,其原理是颗粒状异物碳粒通过静脉进入小鼠血液循环后,迅速被单核吞噬细胞所清除,主要被定居在肝和脾脏的巨噬细胞所吞噬(其中肝脏的 KuPffer 细胞约吞噬 90%,脾脏的巨噬细胞约吞噬 10%)。若将异物量恒定,则从血流中消除的速率可反映吞噬细胞的吞噬功能。小鼠碳廓清实验结果表明,人参皂苷 Rg3 能够增加网状内皮细胞的吞噬功能,显示其具有增强机体免疫的作用。

2.1.4 抗肿瘤

人参皂苷 Rg3 和人参皂苷 Rh2 具有抑制肿瘤细胞的粘附、浸润、增殖以及抗肿瘤新生血管的形成作用,从而有显著的抗肿瘤作用。

恶性肿瘤的侵袭、转移特性是最终导致患者死亡的主要原因,而血管形成被认为是肿瘤转移的重要条件之一,但这种新生的血管在结构和功能方面均不正常,如血管内皮细胞稀少、基底膜不完整、血管渗透性高、血管不具备收缩功能等。这些因素使肿瘤细胞更容易透过血管进入血液循环,从而形成大量肿瘤转移灶。其次,血管生成本身就具有一定的组织侵袭性,肿瘤细胞可以沿着新生血管所开启的胶原裂隙侵袭,从而为肿瘤转移创造了条件,故抑制肿瘤新生血管的形成可降低肿瘤转移的发生率^[11]。辛颖等^[11]采用 B16 黑色素瘤自发肺转移和人工肺转移模型观察了 Rg3 的抗肿瘤转移作用,研究发现,20(S)-人参皂苷 Rg3 在体内对 B16 黑色素瘤诱导的新生血管形成具有明显的抑制作用,结合肺转移实验结果可以认为,Rg3 抑制 B16 黑色素瘤的肺转移与其抑制肿瘤新生血管的形成密切相关。肿瘤转移是个多步骤的复杂过程,而肿瘤细胞侵袭基底膜是其中的重要环节。在体外重组基底膜侵袭试验中,利用 Matrigel 模拟体内环境,观察到人参皂苷 Rg3 可明显降低 B16 黑色素瘤细胞的侵袭能力。肿瘤细胞侵袭基底膜包括其首先与基底膜粘附,进而分泌 IV 型胶原酶降解基底膜,最后做阿米巴运动穿过基底膜3个步骤。Rg3 可能通过作用于上述某一或某几个环节来降低 B16 细胞对基底膜的侵袭能力,从而达到抑制转移的目的。刘基巍

等^[12]建立小鼠肝癌淋巴道转移模型,应用免疫组织化学方法检测PCNA、P16及MMP9在人参皂苷Rg3抗荷瘤小鼠淋巴道转移中的表达,发现人参皂苷Rg3抗淋巴道转移作用的机制与上调P16表达及下调PCNA和MMP9表达有关,并与常用化疗药物顺铂之间有协同作用。

2.2 人参皂苷Rh2的药理作用

2.2.1 抗过敏

从红参中分离出Rg3,经人肠道菌转化,分离得到主要代谢物人参皂苷Rh2,研究表明,人参皂苷Rh2抗过敏活性与其细胞膜稳定作用和抑制NO和PGE₂产生的抗炎作用有关^[13]。

2.2.2 抗肿瘤

1) 阻滞细胞周期

细胞周期的失控在肿瘤发病中处于极其重要的环节。正常细胞周期由G₁-S-G₂-M的顺序进程有赖于细胞周期蛋白依赖性激酶复合物特异性信号传递。在细胞周期由G₁进入S,存在G₁/S阻滞点,发生G₁阻滞的细胞可通过修复受损细胞或进入凋亡程序。而G₁/S阻滞点这一调控功能一旦丧失,携带受损基因的细胞就不发生阻滞,导致细胞增殖失控,最终形成肿瘤。Tatsuka等^[14]在体外试验对BALB/c 3T3细胞系和对致癌物质更敏感的变异系A31-1-13细胞进行人参皂苷Rh2联合培养,发现人参皂苷Rh2对2种细胞抑制的增殖作用都有统计学意义,其机制是通过抑制DNA复制的关键激酶CDK2抑制,从而间接抑制DNA的复制。Ota等^[15]进一步发现CDK2活性被抑制在B16细胞的G₁期,但不会抑制Meth-A细胞在S期的CDK2活性,所以推测Rh2是特异性抑制G₁期的。研究还显示,人参皂苷Rh2在剂量高于10 μg时还能降低蛋白质CDC25A的水平。而CDC25A的磷酸酶活性能解除磷酸化对CDK2的抑制作用,这在另一途径阻滞了细胞周期。Lee等^[16]的研究表明,人参皂苷Rh2抑制细胞增殖也可能是由于P27蛋白的增加。P27蛋白是细胞周期蛋白-激酶抑制因子,其作用是抑制G₁期CDK-周期蛋白复合体活性而引起G₁期停滞。

2) 诱导细胞凋亡

细胞的凋亡是机体细胞在正常生理或病理状态下发生的一种自发的、程序化的死亡过程。它的发生受到机体的严密调控。细胞凋亡的不足是肿瘤发生的重要原因。而通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡

是人参皂苷Rh2抗肿瘤的重要机制之一。Kim等^[17]在研究人参皂苷Rh2诱导人神经母细胞瘤SK-N-BE(2)细胞的凋亡时发现,人参皂苷Rh2诱导凋亡与蛋白激酶C有关。Rb蛋白是细胞生长的负性调节子,是重要的肿瘤抑制因子,通过结合E2F而抑制细胞周期进展。通过下调低磷酸化的Rb,使得E2F转录因子的活性消失。在对细胞SMMC-7721的研究中发现,人参皂苷Rh2可通过影响人端粒酶逆转录酶有效地降低端粒酶活性和转录,同时诱导细胞分化,上调P21、P16的表达,下调细胞周期蛋白D1和E的活性,阻滞细胞周期在G₁/S期,引起细胞凋亡^[18]。

3) 诱导细胞分化

恶性肿瘤可以看作是细胞分化异常的疾病,至少是某些恶性肿瘤细胞分化受阻的结果。人参皂苷Rh2对体外培养的低分化高恶性度的黑色素瘤B16具有很强的诱导再分化作用,明显抑制B16细胞的生长和增殖,使得黑色素的生成能力明显增加,而形态学试验提示形态向正、向上皮样细胞分化,细胞平行排列,呈网状,细胞核缩小,胞浆体积增加,进一步证明人参皂苷Rh2具有诱导再分化作用^[19]。有人通过细胞增殖、细胞形态、超微结构、细胞周期、细胞功能和代谢功能的观察发现,人参皂苷Rh2可使扩散的肿瘤细胞被抑制,形态和超微结构正常,分泌和表达α-甲胎蛋白,而肝脏特异性的γ-谷氨酰转氨酶、耐热碱性磷酸酶均明显下降,分泌的白蛋白及碱性磷酸酶活性都明显升高^[20]。

4) 增强机体免疫活性

Nakata等^[21]研究表明,人参皂苷Rh2可以提高荷卵巢瘤裸鼠脾脏的自然杀伤细胞的活性,使NKC更有效地发挥对肿瘤细胞的杀伤作用,同时促进NKC分泌干扰素(IFN)和白细胞介素-2(IL-2),进一步增强其抗肿瘤作用。而IFN可以使NKC前体细胞加速成熟,使NKC结合肿瘤细胞速度加快,使重复杀伤肿瘤细胞的周期缩短,IL-2可以诱导IFN和LAK(淋巴因子激活的杀伤细胞)的产生,发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。而试验证明,人参皂苷Rh2在100~25 mg/kg剂量下,可明显提高荷瘤小鼠的T、B淋巴细胞转化功能,明显促进溶血素的形成,增强巨噬细胞吞噬功能。

5) 抗肿瘤转移作用

陶丽华等^[22]研究表明,人参皂苷Rh2试验所选

定的剂量下对 B16-BL6 细胞自发性肺转移具有明显的抑制作用, 人参皂苷 Rh2 在 8.3、16.6 mg / kg 剂量下预先给药, 肺转移抑制率分别为 44%、64%, 其中 16.6 mg / kg 剂量下肺转移结节数与对照比较具有明显的差异, 其作用机制与抑制基质金属蛋白酶有关。

2.3 人参皂苷抗肿瘤活性与构效关系

有学者对人参皂苷抗肿瘤活性构效关系进行研究, 发现抗肿瘤活性构效关系规律如下: (1) 抗肿瘤活性受母核影响, 其强弱规律是: 齐墩果酸型 > 人参二醇型 > 人参三醇型; (2) 抗肿瘤活性受糖影响强弱规律是: 单糖苷 > 二糖苷 > 三糖苷 > 四糖苷; (3) 抗肿瘤活性受 C-20 构型的影响强弱: 20 (S) > 20 (R) [23]。

3 人参皂苷 Rg3 与 Rh2 的制备

3.1 人参皂苷 Rg3 的制备研究

人参皂苷 Ra1, Ra2, Ra3, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, notoginsenoside R4 和人参皂苷 Rg3 在 C-3 位取代基均为 Glc²-Glc, 只是它们在 C-20 位取代基有所不同, 其中人参皂苷 Rg3, 在 C-20 位取代基为 H。因此可以通过在 C-20 位取代基处进行选择性水解, 将以上所提到的几种人参皂苷转化成人参皂苷 Rg3。由于 C-3 位为仲醇糖苷键, C-20 位为叔醇糖苷键, 叔醇糖苷键稳定性弱于仲醇糖苷键, 使得这种选择性水解成为可能[23]。

有学者利用达玛烷型皂苷的热不稳定性, 将人参二醇组皂苷用水浴加热回流的方法制得人参皂苷 Rg3, 但较为常见的方法是弱酸水解法, 如用醋酸和盐酸等[24]。

李平亚等[25]从人参二醇类皂苷作为半合成原料, 采用化学方法, 经半合成及提纯得到 20 (S) - 人参皂苷 Rg3 纯品。该方法既使二醇类皂苷得以充分利用, 反应条件又不是很苛刻, 是目前较为理想的一种方法。

3.2 人参皂苷 Rh2 的制备研究

制备人参皂苷的方法有化学法和微生物转化法。化学法制备人参皂苷 Rh2 主要有 2 条路线。第一条是由其它人参二醇类皂苷经过选择性水解糖基而来, 另一种是由人参二醇苷元和相应糖基缩和而成。采用第一条路线的有如下几种方法。

碱水解法: 反应温和、容易控制, 用正丁醇钠-正丁醇溶液和 NaOH-正丁醇溶液水解西洋参, 可得

人参皂苷 Rh2。宋长春[26]以人参属植物的总皂苷或原人参二醇类皂苷为原料, 转化、分离和提取 20 (S) - 原人参皂苷-Rh2。该制备方法的优点是利用了大量的二醇类皂苷, 但是需在高温和高压下反应。

日本学者曾将人参二醇类皂苷如 Rb1、Rb2、Rb3、Rc 等进行部分水解获得了人参皂苷 Rh2[27], 韩国人参烟草研究所公开了 2 种从人参成分中制备 20 (R&S) - 人参皂苷-Rh2 的方法。其特征首先得到原人参二醇皂苷组分, 再经酸水解处理得 20 (R&S) - 人参皂苷-Rg3, 然后将人参皂苷 Rg3 处理得到人参皂苷 Rh2[26]。以上这些方法主要缺陷在于产物的起始材料需要原人参二醇类系列单体皂苷, 使得反应步骤较繁琐, 原料损失较大, 操作繁琐, 从而导致成本增加, 而且难以提高产率。

采用第二条路线的有如下几种方法: 韩国人参烟草研究所公开了用强碱的醇溶液水解人参叶和根的干燥粉末, 得到 20 (S) - 人参皂苷元, 然后再在碳酸银等催化剂存在下与葡萄糖缩合以制备 20 (S) - 人参皂苷-Rh2 的方法[26]。该方法催化缩合反应的条件较难控制, 且成本较高而产率偏低。

许多学者还对化学法半合成人参皂苷 Rh2 进行了研究。如前苏联学者用人参三醇和乙酰溴代葡萄糖缩合合成了该化合物[28], 选择性较差, 混合物难以分离。之后, 又有前苏联学者采用从桦树叶分得的白桦烯三醇为原料, 通过五步区域选择性和立体选择性反应合成了人参皂苷 Rh2[28], 但反应步骤繁琐, 经济上也不实用。

此外还有微生物转化法。微生物转化其本质是利用微生物本身所产生的酶对外源底物进行的催化反应。人参皂苷的生物转化是用微生物产生的酶对人参皂苷的某一部位进行特定的酶催化反应来获得一定结构的产物。金凤燮[29]对微生物转化法制备人参皂苷 Rh2 进行了研究, 共申请了 4 项专利, 目前公开一种高活性红参的制作方法为通过控制人参的蒸煮温度及时间, 充分发挥人参根部含有人参自身皂苷酶和其他物质的作用, 不加任何外来物质, 使人参中含量高的二醇类皂苷 Ra、Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd 多转化为 Rg3、Rg5、Rh2、Rh3 等人参稀有皂苷, 使三醇类皂苷 Re、Rg1 等多转化为 Rg2、Rg4、Rh1、Rh4 等活性成分, 可制备稀有皂苷量比传统红参高几倍至几十倍的高活性特定红参。可适合于高丽参、西洋参、三七、竹节参等人参属植物

的加工。采用生物法制备人参稀有皂苷,条件温和,无需高温高压,不需要强酸强碱的条件,且反应具有很高的选择性。

4 展望

人参在我国有悠久的食用和药用历史,人参皂苷作为天然、价廉、低毒的抗肿瘤药物,从红参中提取出稀有人参皂苷的生物转化法可作为开发新药与发现新化合物的一种途径。

参考文献

- [1] 郑江. 药用植物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [2] 王庭富, 陈拯民. 人参皂苷 Rg3 对免疫功能的影响[J]. 中国药科大学学报, 1999, 30 (2): 133-135.
- [3] 陈声武, 王岩, 王毅, 等. 人参皂苷 Rg1 和 Rh2 抗肿瘤作用的研究[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2003, 29 (1): 25-28.
- [4] 何芳. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用的实验研究进展[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2005, 23 (2): 155-156.
- [5] 窦德强, 靳玲, 陈英杰. 人参的化学成分及药理活性的研究进展与展望[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16 (2): 151-156.
- [6] Kitapwa. I, Yoshikawa M, Yoshihawa M, *et al.* Chemical studies on crude drugs I [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1983, 103 (6): 612-622.
- [7] 张艳. 人参皂苷 Rg3 的抗疲劳作用研究[C]. 吉林大学硕士学位论文, 2007.
- [8] 田京伟, 杨剑雄, 傅风华. 20(S)-人参皂苷 Rg3 的舒张血管作用及其机理研究[J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20 (13): 352-355.
- [9] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [10] 潘京一, 杨隽, 潘喜华, 等. 枸杞子抗疲劳与增强免疫作用的实验研究[J]. 上海预防医学杂志, 2003, 15 (8): 377-379.
- [11] 辛颖, 倪劲松, 王心蕊, 等. 20(S)-人参皂苷 Rg3 抗 B16 黑色素瘤转移的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2004, 30 (4): 540-542.
- [12] 刘基巍, 赵翌, 富力, 等. PCNA、P16、MMP9 在人参皂苷 Rg3 抗肝癌淋巴道转移中的表达及意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9 (3): 225-227.
- [13] Park E. 人参皂苷 Rh2 的抗过敏活性[J]. 国外医学·中医中药分册, 2005, 27 (1): 35-36.
- [14] Tatsuka M, Maedam, Ota T. Anticarcinogenic effect and enhancement of metastatic potential of BALB/C3T3 cells by ginsenoside Rh2 [J]. *Jpn Jcancer Res*, 2001, 92 (11): 1184-1189.
- [15] Ota T, Maed A M, Odashim A S, *et al.* G₁ phase-specific suppression of the CDK2 activity by ginsenoside [J]. *Life Sci*, 1996, 60: 39-44.
- [16] Lee K Y, Park J A, Chung E, *et al.* Ginsenoside-Rh2 blocks the cell cycle of SK-HEP-1 cells at the G₁/S boundary by selectively inducing the protein expression of p27KIP1 [J]. *Cancer Lett*, 1996, 110: 193-200.
- [17] Kim Y S, Lee Y H. Differential expression of protein kinase C subtypes during ginsenoside Rh2-induced apoptosis in SK-N-BE(2) and C6Bu-1 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2000, 23 (5): 518-24.
- [18] Zeng X L. *In vitro* induction of differentiation by ginsenoside Rh2 in SMMC-7721 hepatocarcinoma cell line [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93 (6): 275-283.
- [19] 陶丽华, 高峰. 20(R)-人参皂苷 Rh2 抗癌细胞转移实验研究[J]. 人参研究, 2002, 14(4): 17-18.
- [20] Zeng X L, Tu Z G. Induction of differentiation by ginsenoside Rh2 in hepatocarcinoma cell SMMC-7721 [J]. *Ai Zheng*, 2004, 23 (8): 879-884.
- [21] Nakada H, Kikuchi, Todet, *et al.* Inhibitory effects of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89: 733-740.
- [22] 陶丽华, 刘红岩, 韩锐. 20(R)-人参皂苷 Rh2 抗 B16-BL6 黑色素瘤转移作用[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33 (11): 1505-1506.
- [23] 李欣, 万红贵, 卢定强, 等. 人参皂苷的抗肿瘤研究进展[J]. 生物加工过程, 2003, 1 (2): 13-17.
- [24] 马小琼, 鱼红闪, 田兵, 等. 人参皂苷的分离方法[J]. 大连轻工业学院学报, 1999, 18 (1): 39-43.
- [25] 李平亚, 赵文杰, 吴家祥. 20(S)-人参皂苷 Rg3 的半合成方法及其药物用途[P]. 中国专利: CN1243128A, 2000-2-2.
- [26] 宋长春, 徐景达, 陈燕萍, 等. 20(S)-人参皂苷-Rh2 的制备方法及其药物组合物及应用[P]. 中国专利: 1225366, 1999-8-11.
- [27] 养场启三, 大川直士, 小川纪之. Rh2 制造方法[P]. 日本专利: 特开平 8-208688, 1996-8-13.
- [28] 工红燕, 徐媛绪, 陈英杰. 人参化学成分研究的新进展[J]. 中国药物化学杂志, 1992, 2 (1): 64-70.
- [29] 金凤燮. 高活性红参的制作方法[P]. 中国专利: CN200510136799.8, 2006-10-18.