

# 20-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷-20(*S*)-原人参二醇对抗肝癌药物的增敏作用研究

明艳林, 郑志忠, 陈良华, 童庆宣

(厦门华侨亚热带植物引种园 药用植物与植物药研发中心, 福建 厦门 361002)

**摘要:** 目的 探讨 20-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷-20(*S*)-原人参二醇 (人参皂苷 IH901) 与医学上常用抗肝癌药物环磷酰胺 (CTX)、5 氟尿嘧啶 (5-FU)、顺铂 (cDDP) 单独用药及联合用药体外抗肝癌细胞 Be1 7402、SMMC-7721 的活性。方法 应用 MTT 法检测人参皂苷 IH901、CTX、5-FU、cDDP 分别在不同质量浓度下单独及联合用药对肝癌细胞的增殖抑制率, 并根据金氏公式计算其协同指数 (*Q* 值), 进而评价两药联用的增敏效果。结果 IH901 与 CTX 联合用药后对 Be1 7402、SMMC-7721 抑制作用明显增强, 且二者合用具有协同作用; 而 IH901 与 5-FU 联合用药后对 2 种细胞仅相加效果; IH901 与 cDDP 联合用药, 对 Be1 7402 仍然是相加的效果, 对 SMMC-7721 则是具有轻微的协同效果。结论 人参皂苷 IH901 可增强 CTX 对肝癌细胞增殖的抑制作用, 具有化疗协同效果, 且具有一定的广谱性, 可能成为一种潜在的抗肝癌药物。

**关键词:** 20-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷-20(*S*)-原人参二醇 (人参皂苷 IH901); 化疗增敏; 肝癌

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)06-0935-04

## Sensitization of 20-*O*-β-*D*-glucopyranoside-20(*S*)-protopanaxadiol on chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma

MING Yarrlin, ZHENG Zhi-zhong, CHEN Liang-hua, TONG Qing-xuan

(The Research and Development Center for Medicine Plant and Plant Drugs, Xiamen Oversea Chinese

Subtropical Plant Introduction Garden, Xiamen 361002, China)

**Abstract: Objective** In order to investigate the sensitization of 20-*O*-β-*D*-glucopyranoside-20(*S*)-protopanaxadiol (ginsenoside IH901) with several common drugs CTX, 5-FU, cDDP in hepatocellular carcinoma (HCC) Be1 7402 and SMMC-7721. **Methods** The inhibitory rates on HCC in IH901, CTX, 5-FU, cDDP, IH901 with CTX, IH901 with 5-FU, and IH901 with cDDP groups were detected by MTT assay. The synergism index, *Q* value, was calculated to judge the sensitization of combined drugs. **Results** The IH901 with CTX group could increase the inhibitory effect on cell proliferation of HCC significantly with the synergistic effect. The inhibitory rate in IH901 with 5-FU group was just superposition on two cell lines. IH901 with cDDP group was still superposition on Be1 7402, but lightly had the synergistic effect on SMMC-7721. **Conclusion** The IH901 could increase the inhibitory effect of CTX on cell proliferation of HCC and the sensitization on chemotherapy and also have wide adaptability.

**Key words:** 20-*O*-β-*D*-glucopyranoside-20(*S*)-protopanaxadiol (ginsenoside IH901); chemotherapeutic sensitization; hepatocellular carcinoma (HCC)

20-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷-20(*S*)-原人参二醇 (人参皂苷 IH901, 亦称 compound K、CK 或 M1, 下文均称为人参皂苷 IH901) 是天然二醇组人参皂苷 (如 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub> 等) 口服后由肠道细菌代谢形成的最终主要代谢产物, 为二醇组人参皂苷的最终活性形式<sup>[1-4]</sup>。目前国内外学者对人参皂苷 IH901 的药理学活性进行了多方面的研究<sup>[5]</sup>, 主要集中在其抗肿瘤方面, 发现它具有抗突变、抑制癌细胞转移<sup>[6]</sup>、细胞毒、诱导细胞凋亡、逆转药物耐药<sup>[7]</sup> 和抗

肿瘤诱导的血管新生<sup>[8]</sup> 等多种药理活性。自 1997 年以来, Wakabayashi 等<sup>[9]</sup> 日本学者陆续报道人参皂苷 IH901 具有抗肿瘤细胞生长以及侵袭转移等作用, 但是在国内尚未见过人参皂苷 IH901 与其他化疗药物联合用药的报道。因此本实验研究人参皂苷 IH901 与化疗药物环磷酰胺 (CTX)、5 氟尿嘧啶 (5-FU)、顺铂 (cDDP) 联合用药对人肝癌细胞 Be1 7402、SMMC-7721 的增殖抑制作用, 旨在探讨人参皂苷 IH901 在体外对常用抗肝癌药物的增敏效果

①收稿日期: 2009-09-05

基金项目: 厦门市科技创新基金重点项目 (3502z20062008)

作者简介: 明艳林 (1973—), 男, 湖北黄冈人, 副研究员, 博士, 厦门华侨亚热带植物引种园副主任, 兼药用植物与植物药研发中心副主任, 主要从事天然产物化学及抗肿瘤新药研究。Tel: (0592) 2063215 Fax: (0592) 2061150 E-mail: xmyanlin@yahoo.com.cn

以及增敏效果的广谱性,为其进一步应用于临床治疗肝癌提供有力的实验依据。

## 1 材料

1.1 药品与主要试剂:稀有人参皂苷 IH901 由厦门华侨亚热带植物引种园药用植物与植物药研发中心提供,经 HPLC 检测质量分数大于 98%;5-FU、CTX、cDDP (美国 Sigma 公司)。新生胎牛血清 (FBS, 美国 Hyclone 公司);细胞培养基 RPMI 1640 (美国 Gibco 公司);胰蛋白酶、MTT、DMSO、其他试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 细胞株:人肝癌细胞株 BeT 7402、SMMC-7721 购自中国科学院上海细胞研究所。

1.3 主要仪器:生物安全柜 (日本 Airtech 公司);台式离心机 (德国 Eppendorf 公司);微孔板快速振荡器 (江苏海门其林贝尔);CO<sub>2</sub> 培养箱、酶标自动分析仪 Multiskan MK3 (美国 Thermo Electron 公司)。

## 2 方法

2.1 细胞培养:人肝癌细胞 BeT 7402 和 SMMC-7721 常规培养于含 10% 热灭活胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 U/mL 链霉素的 RPMI 1640 完全培养液中,于 37 °C 恒温、5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度条件下培养,每隔 1~2 天更换 1 次培养液,取对数生长期细胞进行各项实验。

2.2 MTT 试验:肝癌细胞 BeT 7402、SMMC-7721 经胰酶消化、PBS 洗涤后悬浮于培养基中,台盼蓝染色计数活细胞后,调节细胞悬浮液密度至  $5 \times 10^4$  /mL;在平底 96 孔板中,每孔接种 100  $\mu$ L,使每孔中细胞总数约为 5 000 个,培养过夜;次日,向每孔中加入 200  $\mu$ L 用培养基稀释的样品。实验采用各药单独用药以及人参皂苷 IH901 与 CTX、5-FU、cDDP 分别联合用药来处理肝癌细胞 BeT 7402、SMMC-7721,其中人参皂苷 IH901 反应终质量浓度为 0、25、40  $\mu$ g/mL,CTX 反应终质量浓度为 0、10、20、30、40、50  $\mu$ g/mL,5-FU 与 cDDP 反应终质量浓度均为 0、2、4、6、8、10  $\mu$ g/mL;另采用相应量的 DMSO 加入未经药物处理的细胞中作为对照,未

经药物和 DMSO 处理的且不含细胞的孔作为空白对照。培养 72 h 后,向每孔中加入 100  $\mu$ L 的 1 mg/mL MTT 溶液,继续培养 4~8 h;将细胞培养板于 1 000 r/min 离心 5 min,真空吸去培养液,加入 200  $\mu$ L PBS 洗涤后离心,并小心地吸去 PBS;每孔加入 200  $\mu$ L DMSO,置于微孔振荡器上,以 500 r/min 震荡 20 min,在 492 nm 处测定吸光度 (A) 值;计算药物对细胞的抑制率。每个质量浓度设 4 个复孔,重复 3 遍。

抑制率 =  $[1 - (\text{药物组 } A \text{ 值} - \text{空白对照 } A \text{ 值}) / (\text{DMSO 组 } A \text{ 值} - \text{空白对照 } A \text{ 值})] \times 100\%$

体外两药联合应用时,用金正均法 (即金氏公式法) 求协同指数 (Q 值),再进行判断拮抗、相加、协同效果:  $Q = E_{(a+b)} / (E_a + E_b - E_a \times E_b)$ , 其中  $E_{(a+b)}$  为联合用药的抑制率,即实测合并效应;  $E_a$  和  $E_b$  为单独用药时的抑制率;  $(E_a + E_b - E_a \times E_b)$  为期望合并效应; Q 值 < 0.85 为拮抗; Q 值在 0.85~1.15 时,两药合并效应为相加; Q 值 > 1.15 时为协同。

2.3 统计学处理:数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,分析采用方差分析方法,用统计学软件 SPSS 13.0 进行统计学分析。

## 3 结果

肝癌细胞 BeT 7402、SMMC-7721 对不同质量浓度的 4 种药物 (IH901、CTX、5-FU、cDDP) 在一定剂量范围内均敏感;另外除 5-FU 外,随着其他 3 个药物质量浓度的升高,细胞的存活率也相应降低,呈浓度依赖性;而且联合用药对 2 种肝癌细胞的抑制率多数都比单独用药抑制率高。

3.1 IH901 与 CTX 联合用药效果: IH901 与 CTX 联合用药对 BeT 7402、SMMC-7721 抑制效果均强于 CTX 单独用药,并且 Q 值多数大于 1.15,因此人参皂苷 IH901 对 CTX 具有协同效果,且随 IH901、CTX 质量浓度升高而增强,结果见表 1 和 2。

3.2 IH901 与 5-FU 联合用药效果: IH901 与 5-FU 联合用药其 Q 值主要在 0.85~1.15 的范围内,因此判断其对 2 种细胞都没有协同效果,但也没

表 1 IH901、CTX 单药以及联合用药对 BeT 7402 细胞的抑制率及 Q 值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 4$ )

| Table 1 Inhibitory rate and Q value of IH901 and CTX single use and their combination on BeT 7402 cells ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 4$ ) |                             | 不同质量浓度 CTX 的抑制率/% (Q 值)     |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )                                                                                      |                             | 0                           | 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
| 0                                                                                                                                     | 0.0 $\pm$ 0.0               | 1.6 $\pm$ 1.1 (Q = 1.00)    | 4.3 $\pm$ 1.2 (Q = 1.00)              | 8.5 $\pm$ 0.4 (Q = 1.00)              | 10.0 $\pm$ 2.5 (Q = 1.00)             | 15.3 $\pm$ 1.9 (Q = 1.00)             |                                       |
| 25                                                                                                                                    | 23.1 $\pm$ 1.8 (Q = 1.00)*  | 15.7 $\pm$ 3.5 (Q = 1.12)*  | 18.1 $\pm$ 2.7 (Q = 1.11)*            | 22.1 $\pm$ 5.3 (Q = 1.11)*            | 29.2 $\pm$ 2.6 (Q = 1.37)*            | 32.7 $\pm$ 3.7 (Q = 1.26)*            |                                       |
| 40                                                                                                                                    | 41.2 $\pm$ 1.0 (Q = 1.00)** | 49.7 $\pm$ 5.2 (Q = 1.12)** | 54.8 $\pm$ 3.5 (Q = 1.26)**           | 63.4 $\pm$ 1.6 (Q = 1.37)**           | 69.4 $\pm$ 2.8 (Q = 1.47)**           | 73.4 $\pm$ 1.3 (Q = 1.46)**           |                                       |

与 CTX 单独用药组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$ ; 表 2 同

\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs CTX single use group; Table 2 is same

有拮抗效果,处于相加效果,结果见表 3 和 4。

3.3 IH901 与 cDDP 联合用药效果: IH901 与 cDDP 联合用药对 Bel-7402,  $Q$  值主要在 0.85~1.15 范围内,呈相加效果,但对 SMMC-7721, 则  $Q$  值多数大于 1.15,有轻微的协同效果,结果见表 5 和 6。

3.4 实验结果表明了人参皂苷 IH901 能够对 CTX 产生协同效果,并且对 2 种肝癌细胞 Bel-7402、SMMC-7721 都有效果,具有一定的抗肝癌广谱性;另外人参皂苷 IH901 与其他药物联合用药虽

然不产生协同效果,但也不产生拮抗效果,因此具有很大的使用范围。

#### 4 讨论

肝癌是一种常见先天性耐药的恶性肿瘤,素以“癌中之癌”著称,放疗、化疗仍然是其治疗的主要手段。虽然近年来的医学发展使肝癌的治疗效果有了很大的提高,但肝癌患者的死亡率仍是极高,患者发病后的 5 年生存率只有 2%~10%,平均生存期仅 4~6 个月。因此,寻找毒性较低、疗效好的药物来

表 2 IH901、CTX 单药以及联合用药对 SMMC 7721 的抑制率及  $Q$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

| Table 2 Inhibitory rate and $Q$ value of IH901 and CTX single use and their combination on SMMC 7721 cells ( $\bar{x} \pm s$ , $n = 4$ ) |                                 |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )                                                                                         | 不同质量浓度 CTX 的抑制率/% ( $Q$ 值)      |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |  |
|                                                                                                                                          | 0                               | $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |  |
| 0                                                                                                                                        | $0.0 \pm 0.0$                   | $1.9 \pm 0.5$ ( $Q = 1.00$ )          | $4.5 \pm 1.1$ ( $Q = 1.00$ )          | $13.8 \pm 2.4$ ( $Q = 1.00$ )         | $18.6 \pm 2.0$ ( $Q = 1.00$ )         | $24.7 \pm 2.1$ ( $Q = 1.00$ )         |  |
| 25                                                                                                                                       | $23.1 \pm 0.1$ ( $Q = 1.00$ )** | $29.1 \pm 0.7$ ( $Q = 1.19$ )**       | $32.8 \pm 1.9$ ( $Q = 1.24$ )**       | $42.8 \pm 1.9$ ( $Q = 1.27$ )**       | $48.6 \pm 2.9$ ( $Q = 1.30$ )**       | $56.6 \pm 4.6$ ( $Q = 1.34$ )**       |  |
| 40                                                                                                                                       | $42.7 \pm 1.5$ ( $Q = 1.00$ )** | $47.3 \pm 2.2$ ( $Q = 1.08$ )**       | $54.5 \pm 3.2$ ( $Q = 1.20$ )**       | $64.7 \pm 0.4$ ( $Q = 1.28$ )**       | $70.7 \pm 0.8$ ( $Q = 1.32$ )**       | $81.4 \pm 3.4$ ( $Q = 1.43$ )**       |  |

表 3 IH901、5-FU 单药以及联合用药对 Bel-7402 细胞的抑制率及  $Q$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

Table 3 Inhibitory rate and  $Q$  value of IH901 and 5-FU single use and their combination on Bel-7402 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 不同质量浓度 5-FU 的抑制率/% ( Q 值)   |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                  | 0                           | $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
| 0                                                | $0.0 \pm 0.0$               | $2.6 \pm 5.3$ (Q= 1.00)              | $8.4 \pm 0.6$ (Q= 1.00)              | $22.5 \pm 1.8$ (Q= 1.00)             | $24.7 \pm 1.3$ (Q= 1.00)             | $22.8 \pm 1.9$ (Q= 1.00)              |
| 25                                               | $13.9 \pm 6.7$ (Q= 1.00) ** | $16.7 \pm 1.5$ (Q= 1.04) **          | $16.6 \pm 6.0$ (Q= 0.79) **          | $33.9 \pm 5.3$ (Q= 1.02) **          | $33.2 \pm 0.3$ (Q= 0.95) **          | $28.0 \pm 1.6$ (Q= 0.84) **           |
| 40                                               | $36.0 \pm 4.5$ (Q= 1.00) ** | $49.5 \pm 1.5$ (Q= 1.34) **          | $44.9 \pm 0.9$ (Q= 1.09) **          | $57.4 \pm 0.1$ (Q= 1.14) **          | $58.1 \pm 1.5$ (Q= 1.12) **          | $44.9 \pm 1.5$ (Q= 0.89) **           |

与 5-FU 单独用药组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 表 4 同

\*\*  $P < 0.01$  vs 5-FU single use group; Table 4 is same

表 4 IH901、5-FU 单药以及联合用药对 SMMC 7721 细胞的抑制率及  $Q$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

Table 4 Inhibitory rate and  $Q$  value of IH901 and 5-FU single use and their combination on SMMC 7721 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 不同质量浓度 5-FU 的抑制率/% ( Q 值)     |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                  | 0                             | $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
| 0                                                | $0.0 \pm 0.0$                 | $16.9 \pm 3.9$ ( $Q=1.00$ )          | $21.0 \pm 4.1$ ( $Q=1.00$ )          | $54.0 \pm 1.2$ ( $Q=1.00$ )          | $53.7 \pm 2.3$ ( $Q=1.00$ )          | $53.6 \pm 2.3$ ( $Q=1.00$ )           |
| 25                                               | $18.3 \pm 1.4$ ( $Q=1.00$ )** | $30.5 \pm 1.0$ ( $Q=0.95$ )**        | $28.2 \pm 1.7$ ( $Q=0.79$ )**        | $55.0 \pm 1.5$ ( $Q=0.88$ )**        | $53.9 \pm 1.5$ ( $Q=0.87$ )**        | $54.0 \pm 3.4$ ( $Q=0.87$ )**         |
| 40                                               | $32.2 \pm 2.1$ ( $Q=1.00$ )** | $31.6 \pm 3.3$ ( $Q=0.72$ )**        | $33.1 \pm 0.6$ ( $Q=0.71$ )**        | $60.0 \pm 1.3$ ( $Q=0.87$ )**        | $59.3 \pm 1.2$ ( $Q=0.86$ )**        | $56.5 \pm 2.2$ ( $Q=0.83$ )**         |

表 5 IH901、cDDP 单药以及联合用药对 Bel-7402 细胞的抑制率及  $Q$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

Table 5 Inhibitory rate and  $Q$  value of IH901 and cDDP single use and their combination on Bel-7402 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 不同质量浓度 cDDP 的抑制率/ % ( $Q$ 值)  |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                  | 0                             | $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
| 0                                                | $0.0 \pm 0.0$                 | $5.9 \pm 3.4$ ( $Q=1.00$ )           | $7.8 \pm 5.8$ ( $Q=1.00$ )           | $37.4 \pm 1.1$ ( $Q=1.00$ )          | $44.3 \pm 3.9$ ( $Q=1.00$ )          | $52.8 \pm 4.7$ ( $Q=1.00$ )           |
| 25                                               | $12.5 \pm 0.7$ ( $Q=1.00$ )** | $20.0 \pm 9.5$ ( $Q=0.98$ )**        | $30.0 \pm 9.2$ ( $Q=1.19$ )**        | $53.0 \pm 2.3$ ( $Q=0.94$ )**        | $68.0 \pm 4.2$ ( $Q=1.14$ )**        | $71.3 \pm 3.9$ ( $Q=1.08$ )**         |
| 40                                               | $29.1 \pm 5.1$ ( $Q=1.00$ )** | $38.8 \pm 5.5$ ( $Q=1.10$ )**        | $41.8 \pm 7.7$ ( $Q=1.06$ )**        | $60.4 \pm 2.1$ ( $Q=0.94$ )**        | $57.5 \pm 4.4$ ( $Q=0.86$ )**        | $56.2 \pm 2.6$ ( $Q=0.78$ )**         |

与 cDDP 单独用药组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 表 6 同

\*\*  $P < 0.01$  vs cDDP single use group; Table 6 is same

表 6 IH901、cDDP 单药以及联合用药对 SMMC 7721 细胞的抑制率及  $Q$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

Table 6 Inhibitory rate and  $Q$  value of IH901 and cDDP single use and their combination on SMMC 7721 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=4$ )

| IH901/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | 不同质量浓度 cDDP 的抑制率/% (Q 值)   |                                      |                                      |                                      |                                      |                                       |
|--------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                  | 0                          | $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
| 0                                                | $0.0 \pm 0.0$              | $2.6 \pm 1.0$ (Q= 1.00)              | $4.2 \pm 2.2$ (Q= 1.00)              | $24.7 \pm 11.2$ (Q= 1.00)            | $28.0 \pm 11.6$ (Q= 1.00)            | $29.3 \pm 10.1$ (Q= 1.00)             |
| 25                                               | $19.6 \pm 1.6$ (Q= 1.00)** | $20.7 \pm 1.7$ (Q= 0.95)**           | $22.5 \pm 1.1$ (Q= 0.98)**           | $47.6 \pm 4.9$ (Q= 1.21)**           | $55.2 \pm 2.6$ (Q= 1.31)**           | $60.0 \pm 3.1$ (Q= 1.39)**            |
| 40                                               | $40.7 \pm 2.7$ (Q= 1.00)** | $42.6 \pm 0.9$ (Q= 1.01)**           | $42.4 \pm 2.0$ (Q= 0.98)**           | $67.0 \pm 3.5$ (Q= 1.21)**           | $69.2 \pm 2.9$ (Q= 1.21)**           | $69.7 \pm 3.8$ (Q= 1.20)**            |

提高肝癌的疗效具有非常重要的临床意义。而 CTX、5-FU、cDDP 等药物是目前肝癌化疗的常用药物,其对肝癌有明显的抑制作用,但由于其不良反应和耐药性限制了其用量和疗效。

本研究结果显示联合用药组生长抑制率多数较单用化疗药物组明显增高,提示人参皂苷 IH901 可增强 CTX 对肝癌细胞 BeT 7402、SM M G-7721 的增殖抑制作用,提高两种细胞对 CTX 的敏感性, IH901 与 CTX 合用有协同作用 ( $Q > 1.15$ ),另外人参皂苷 IH901 与其他药物联合用药虽然不产生协同效果,但也不产生拮抗效果,表明人参皂苷 IH901 具有化疗协同或相加作用,且具有一定的抗肝癌广谱性。

人参皂苷 IH901 对肿瘤细胞抑制作用为人参皂苷抗肿瘤的研究提供了更多的实验依据<sup>[10]</sup>,其与 CTX 的联合应用也为肿瘤的临床联合用药拓宽了思路,由于本研究是体外细胞学实验,与体内药理学实验有一定的差距,化疗增敏的机制尚不清楚,真正应用于临床还需要进行更加深入的研究。

参考文献:

[1] Tawab M A, Bahr U, Karas M, *et al.* Degradation of gins

enosides in human after oral administration [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(8): 1065-1071.

[2] Bae E A, Choo M K, Park E K, *et al.* Metabolism of ginsenoside R<sub>c</sub> by human intestinal bacteria and its related anti-allergic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 743-747.

[3] Dong H J, Jiang B H, Han Y, *et al.* Transformation of compound K from saponins in leaves of *Panax notoginseng* by immobilized  $\beta$ -glucanase [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 41-47.

[4] 崔玉娜, 张怡轩, 赵余庆. 利用生物转化法制备稀有人参皂苷的研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 676-680.

[5] Ming Y L, Song G, Chen L H, *et al.* Anti proliferation and apoptosis induced by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(10): 1265-1273.

[6] Jung S H, Woo M S, Kim S Y, *et al.* Ginseng saponin metabolite suppresses phorbol ester induced matrix metalloproteinase 9 expression through inhibition of activator protein 1 and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in human astrogloma cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2): 490-497.

[7] Lee S J, Sung J H, Lee S J, *et al.* Antitumor activity of a novel ginseng saponin metabolite in human pulmonary adenocarcinoma cells resistant to cisplatin [J]. *Cancer Lett*, 1999, 144(1): 39-43.

[8] Lee B H, Lee S J, Hur J H, *et al.* In vitro antigenotoxic activity of novel ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 500-503.

[9] Wakabayashi C, Hasegawa H, Murata J, *et al.* In vivo anti-metastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration [J]. *Oncol Res*, 1997, 9: 411-417.

[10] 明艳林, 郑志忠, 陈良华, 等. 人参皂苷肠道代谢物诱导人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡 [J]. *中草药*, 2007, 38(10): 1511-1514.

## 当归苯酞类和萜类成分作用的虚拟评价

裴媛<sup>1,2</sup>, 谭初兵<sup>2</sup>, 徐为人<sup>2</sup>, 刘鹏<sup>2</sup>, 刘冰妮<sup>2</sup>, 刘巍<sup>2</sup>, 韩英梅<sup>2</sup>, 汤立达<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院 天津市新药设计与药物发现重点实验室, 天津 300193)

**摘要:**目的 利用理论对接方法对当归苯酞类和萜类成分可能的活性进行虚拟评价。方法 选取当归苯酞类和萜类 11 种成分作为配体, 选取与疾病相关的靶标晶体结构作为受体, 利用 Schrodinger 软件进行对接计算。根据对接得分  $G_{score}$  进行分级评价。结果 当归苯酞类和萜类除具有文献报道的药理作用外, 还可能用于肿瘤、糖尿病、类风湿性关节炎、皮肤病、白血病、肝硬化、肾病综合征的治疗。对接结果显示当归苯酞类和萜类作用较弱。结论 通过虚拟评价得到的结果与实验研究和临床报道一致, 当归苯酞类和萜类挥发油成分可能的药效作用需要从实验上进一步证实。计算机辅助药物筛选联合实验技术是一种快速有效的研究中药作用机制的方法。

**关键词:** 当归; 苯酞; 萜类; 虚拟评价

中图分类号: R285.51

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)06-0938-04

### Virtual evaluation on activities of phthalides and terpenoids from *Angelica sinensis*

PEI Yuan<sup>1,2</sup>, TAN Churbing<sup>2</sup>, XU Weiren<sup>2</sup>, LIU Peng<sup>2</sup>, LIU Bing-ni<sup>2</sup>,  
LIU Wei<sup>2</sup>, HAN Ying-mei<sup>2</sup>, TANG Li-da<sup>2</sup>

(1. Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the potential activities of phthalides and terpenoids from *Angelica*

①收稿日期: 2010-01-20

基金项目: 科技部支撑项目 (2007BAI41B01); 天津市应用基础与前沿技术项目 (07T C Z D J C 05300)

作者简介: 裴媛, 女, 河南人, 硕士研究生。E-mail: peiyuan2007@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 徐为人 Tel: (022) 23003529 E-mail: xwrtj@yahoo.com.cn