

• 综 述 •

基于抗肿瘤活性的达玛烷型人参皂苷(元)结构修饰

刘雅飞¹, 崔玉娜^{1,2}, 赵余庆^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 大连工业大学, 辽宁 大连 116034

摘 要: 现代社会中恶性肿瘤已经是常见病、多发病, 对人类生命健康造成了极大的威胁。常规化疗药物往往不仅对肿瘤细胞具有毒性, 对正常细胞也有较大毒性, 限制了其在临床上的应用。人参是一种被广泛应用的传统中药, 临床前和临床研究已证实其具有抗肿瘤活性, 而人参皂苷是其发挥抗肿瘤疗效的主要物质基础。作为人参皂苷的主要组成部分, 达玛烷型人参皂苷在其抗肿瘤活性方面发挥了重要作用, 其结构修饰成为了研究热点。综述了达玛烷型人参皂苷结构修饰的主要反应类型和抗肿瘤构效关系, 为人参皂苷在抗肿瘤方面的开发利用提供参考。

关键词: 达玛烷型; 人参皂苷(元); 结构修饰; 抗肿瘤活性; 构效关系

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)09-1203-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.027

Structure modification of dammarane-type ginsenosides (aglycone) focusing on antitumor activities

LIU Ya-fei¹, CUI Yu-na^{1,2}, ZHAO Yu-qing¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, China

Key words: dammarane-type; ginsenosides (aglycone); structure modification; antitumor activity; structure-activity relationship

大量研究证明, 传统草药可有效预防和治疗糖尿病、心脏病和癌症等疾病^[1-2]。目前, 美国以及其他西方国家的草药销售额逐年增加, 西方国家对天然产物的研究也越来越多^[3-4]。据统计目前在美国有 13%~60% 的癌症患者正在服用各种不同形式的草药^[4]。

尽管人们已经从天然产物中发现了一些具有抑制肿瘤细胞生长作用的化合物, 如紫杉醇、长春碱类等^[5]。但是大部分化合物活性不高或不符合癌症化疗低毒的要求, 因此发现低毒、高效的具有靶向性抑制活性的新化合物成为了新型抗癌药物研究与开发的首要任务。

近年来研究发现人参的主要活性成分人参皂苷

具有较强的抗肿瘤活性^[6-8]。其中人参皂苷 Rg₃ 已成为第一个被开发上市的一类抗癌新药^[9], 20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 β , 12 β , 20-三醇 [20(S)-25-OCH₃-PPD]、20(R)-达玛烷-3 β , 12 β , 20, 25-四醇 (25-OH-PPD)、20(R)-原人参二醇 (PPD) 具有更强的抗癌活性^[10-13], 25-OCH₃-PPD 细胞毒活性尤为突出, 其体外细胞毒活性比人参皂苷 Rg₃ 强 10~100 倍^[14-16]。

对人参皂苷进行结构修饰, 可以改善其理化性质, 提高生物活性和生物利用度, 降低毒副作用。不仅可以扩大其临床应用范围, 还可以获得众多新化合物, 供生物活性筛选。达玛烷型皂苷在人参发挥抗肿瘤活性方面发挥了重要的作用, 已被广泛作为结构修饰的研究对象。本文对达玛烷型人参皂苷结构修饰的

收稿日期: 2013-01-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273389)

作者简介: 刘雅飞 (1988—), 男, 山东人, 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤活性成分的结构修饰研究。

Tel/Fax: (024)23986521 E-mail: liuyafei124@sina.com

*通信作者 赵余庆 Tel/Fax: (024)23986521 E-mail: zyq4885@126.com

主要反应类型和抗肿瘤的构效关系进行综述,为人参皂苷在抗肿瘤方面的开发利用提供参考。

1 结构修饰的类型

人参皂苷的基本结构是相同的,大部分的骨架是由17个碳原子组成的四元环,此类皂苷被称为达玛烷型人参皂苷,根据C-6位是否连接有-OH,达玛烷型人参皂苷又分为原人参二醇型和原人参三醇型2种类型(图1)。目前对于达玛烷型皂苷(元)的结构修饰主要有酯化、烷基化、催化氢化等。

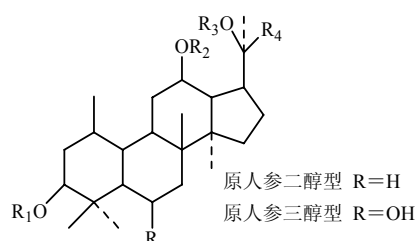


图1 达玛烷型人参皂苷母核结构

Fig. 1 Stem nucleus of dammarane-type ginsenosides

1.1 酯化

药代动力学研究认为人参皂苷进入人体内生成酯化产物,而酯化产物可能是体内发挥抗肿瘤活性的真正物质^[17-18],目前研究较多的是脂肪酸衍生化和氨基酸衍生化。

1.1.1 苷元的酯化 目前,25-OH-PPD被誉为最具抗肿瘤活性的人参皂苷之一,其抗肿瘤活性强于PPD和人参皂苷Rg₃(图2),对于乳腺癌、胰腺癌、肺癌等具有明显的抑制作用^[14,19-20],可能成为一种安全有效的抗癌药物。为了获得活性更强的衍生物,25-OH-PPD成为了酯化研究的主要对象。

25-OH-PPD的酯化研究中,C-3和C-12位-OH取代对于提高其抗肿瘤活性起着至关重要的作用。

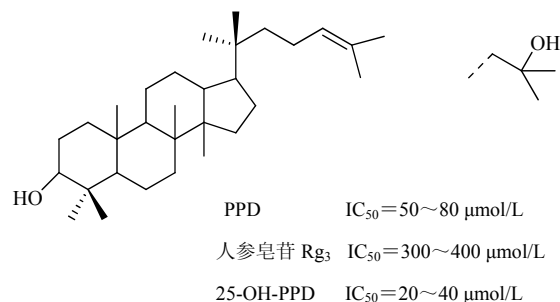


图2 PPD、25-OH-PPD、人参皂苷Rg₃及其IC₅₀

Fig. 2 PPD, 25-OH-PPD, Rg₃, and their IC₅₀ values

C-3脂肪酸(C<4)单取代、C-12脂肪酸(C<10)单取代与C-3、C-12脂肪酸(C<4)双取代衍生物的活性均高于底物,其中甲酰化、乙酰化和丙酰化的单取代衍生物在体外对人乳腺癌细胞MCF-7和人肺癌细胞A549的增殖抑制作用均强于临床常用药5-氟尿嘧啶(5-Fu),并且对人卵巢表皮正常细胞IOSE144无明显的抑制作用^[21]。25-OH-PPD的氨基酸衍生物表现出更强的抗肿瘤活性,所获得的一系列C-3与C-12单取代衍生物的体外抗肿瘤活性均明显高于底物(10倍左右),同时明显高于5-Fu,具有开发成为新药的潜力^[22]。对于25-OH-PPD的氨基酸和脂肪酸衍生化来说,C-3与C-12之间存在着不同的构效关系。在氨基酸的单取代产物中,C-3取代活性明显强于C-12。而相同的脂肪酸衍生物中,单取代活性强于双取代,单取代中C-12强于C-3。此外,不同碳链长度的脂肪酸单取代与双取代产物中,活性均随着碳链的增长而降低,并且降低的趋势越来越快。

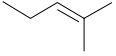
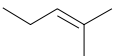
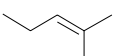
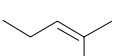
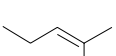
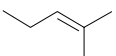
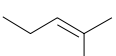
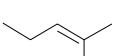
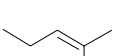
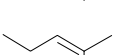
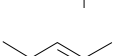
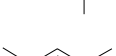
20(S)-人参二醇(PD)也具有强烈的抗肿瘤活性,对于多种肿瘤细胞的活性强于上市药物人参皂苷Rg₃,其C-3位不饱和脂肪酸与氨基酸衍生物中,部分活性明显强于底物PD和人参皂苷Rg₃^[16]。

近年来研究结果表明,PPD能够促进肿瘤细胞凋亡,进而抑制肿瘤生长^[23-25]。PPD酯化可以使抗肿瘤活性提高^[26],在其琥珀酸的衍生化中发现取代位置、取代基数量不同,衍生物体外细胞毒活性不同,活性强弱为C-3单取代>C-12单取代>C-3、C-12双取代^[27]。原人参二醇型皂苷(元)酯化见表1。

1.1.2 皂苷的酯化 在达玛烷型皂苷中,不仅皂苷元的酯化修饰取得了突出的进展,由于人参皂苷Rg₃、Rh₂等能诱导肿瘤细胞分化、抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡等,在肿瘤治疗和预防方面具有很高的药用价值,因此,对这些皂苷也进行了大量的酯化研究。

化合物K(compound K, M1, CK或IH-901)是二醇型人参皂苷进入人体后的肠内菌代谢产物。人参发挥抗癌的不是人参皂苷本身,而是其肠内菌代谢产物M1, M1经血液进入肝脏后,发生酯化反应形成脂肪酸酯类化合物EM1, EM1细胞毒性比M1小,通过免疫调节及有效地积累,加强了M1的生物活性,降低了细胞毒性,提高了抗癌活性^[18]。弓晓杰^[28-29]等采用体外Schotten-Baumann法将M1进行了脂肪酸衍生化,获得了M1硬脂酸酯SM1和棕榈酸酯PM1,其中

表 1 原人参二醇型皂苷 (元) 酯化
Table 1 Esterification of protopanaxdiol-type ginsenosides (aglycone)

底物	衍生物基团				文献
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
AD-2	C _{1~18} 脂肪酰基	H	H		19
	H	C _{1~18} 脂肪酰基	H		
	C _{1~20} 脂肪酰基	C _{1~18} 脂肪酰基	H		
	氨基酸残基	H	H		20
	H	氨基酸残基	H		
PPD	C _{1~20} 脂肪酰基、芳酰基、杂芳酰基、二元羧酸芳酰基	H	H		24
	H	C _{1~20} 脂肪酰基、芳酰基、杂芳酰基、二元羧酸芳酰基	H		
	C _{1~20} 脂肪酰基、芳酰基、杂芳酰基、二元羧酸芳酰基	C _{1~20} 脂肪酰基、芳酰基、杂芳酰基、二元羧酸芳酰基	H		
	HCOOCH ₂ CH ₂ CO	H	H		25
	H	HCOOCH ₂ CH ₂ CO	H		
	HCOOCH ₂ CH ₂ CO	HCOOCH ₂ CH ₂ CO	H		
	C _{2~21} 不饱和脂肪酰基	H			14
PD	氨基酸残基	H			
CK	H	H	棕榈酰基、油酰基、硬脂酰基		29

PM1 对小鼠肝肿瘤、胃肿瘤具有明显的抑制作用，为人参一类抗癌新药的研发奠定理论基础。孙印石^[30]改进了合成方法，将这两种产物的转化率提高了 4 倍。

在人参皂苷抗癌研究中，报道最多的是 20(S)-人参皂苷 Rh₂，其次是 20(S)-人参皂苷 Rg₃^[31-33]。刘继华等^[34]对这两种皂苷进行氨基酸酯化修饰，通过羟基与羧基酯化反应将氨基酸连接在葡萄糖侧链上，制备了一系列衍生物，这些衍生物水溶性增强，可以作为先导化合物进入体内，经过代谢将氨基酸脱去再发挥药效。

对于不同种类的氨基酸来说，分子结构越大的

氨基酸越不易与皂苷发生反应。氨基酸与皂苷的连接位置是具有多样性的。对于 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 和 20(S)-人参皂苷 Rh₂ 来说，与 C-12 和 C-20 的-OH 相比，葡萄糖侧链的-OH 更具有反应活性。而对于糖上不同位置的-OH 而言，最易发生反应的是 Glc-6' 位-OH，得到的产物中氨基酸几乎都是通过酯键连接于 Glc-6' 碳原子上。对于分子最小的甘氨酸，可以与 Glc-6'、Glc-6''、Glc-4'、Glc-3'和 Glc-2'反应，反应的易难顺序为 Glc-6'>Glc-6''>Glc-2'>Glc-3'。而对于不含有糖基的 20(S)-PPD 来说，只有 C-3、C-12 和 C-20 各存在 1 个羟基。C-20 由于空间位阻较大，

较难与氨基酸反应,而 C-3 和 C-12 易与氨基酸反应。二者反应难易程度接近,产物比例相当。另外,相对分子质量较小的氨基酸(甘氨酸、丙氨酸、蛋氨酸)同时连接在 C-3 和 C-12 位上。对于相对分子质量较大的氨基酸,通常仅连接于 C-3 位等^[35]。

1.2 烷基化

楼金等^[26]对 PPD 进行了碳数小于 20 的饱和与不饱和烷基衍生化,获得了一系列 C-3 与 C-12 单取代与双取代衍生物,这些化合物具有较好的抗癌、抗病毒活性(表 2)。

表 2 原人参二醇型皂苷(元)烷基化

Table 2 Alkylation of protopanaxdiol-type ginsenosides (aglycone)

底物	衍生物基团				文献
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
PPD	C _{1~20} 烷基、C _{2~20} 烯烃基	H	H		26
	H	C _{1~20} 烷基、C _{2~20} 烯烃基	H		
	C _{1~20} 烷基、C _{2~20} 烯烃基	C _{1~20} 烷基、C _{2~20} 烯烃基	H		

1.3 硫酸化

目前对人参皂苷(元)的硫酸化研究较少。王鲁等^[36]利用氯磺酸-吡啶 Wolffrom 法探索性地对人参总皂苷进行组合硫酸化修饰,成功得到了 2 个新的人参皂苷 Rh₂ 硫酸化钠盐衍生物,其中 1 个是 C-20 位-OH 取代,另 1 个是 C-3 位葡萄糖的-OH 取代,前者抗癌、抗病毒活性大于 PPD,后者比底物的免疫活性增强,对肿瘤也具有间接的辅助抑制作用(表 3)。

表 3 原人参二醇型皂苷(元)硫酸化

Table 3 Sulfation of protopanaxdiol-type ginsenosides (aglycone)

底物	衍生物基团				文献
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
人参皂苷 Rh ₂	Glc	H			34
		H	H		

1.4 氧化

刘继华等^[37]首次采用过氧三氟乙酸对原人参二醇型皂苷的侧链进行氧化结构修饰,为寻找更加适合于临床应用的人参皂苷类抗癌药物提供了先导化合物。

1.5 催化氢化

国内已有对 PPD 型人参皂苷催化氢化的研究,

以期得到活性更好或具有新药理活性的氢化产物。黄樱^[36]利用二氧化铂为催化剂在常温、常压下成功获得了人参皂苷 Rh₂ 和 Rg₃ 的催化氢化衍生物。宋彬彬等^[38]通过组合催化氢化的方法对西洋参茎叶总皂苷进行组合催化氢化,得到组合催化氢化的化合物库,并对组合氢化后的产物进行组合酸催化水解,得到组合酸催化水解的化合物库,创造出了大量结构多样性的新的达玛烷型衍生物(表 4、5)。

2 人参皂苷抗肿瘤作用

2.1 抗肿瘤作用机制

人参皂苷衍生物抗肿瘤作用机制主要通过 2 个途径:一是细胞外途径,主要改变肿瘤细胞膜的通透性、抑制胞内药物的流出;二是细胞内途径,主要是抑制细胞的分裂周期,诱导凋亡^[39]。

人参皂苷的结构中具有亲脂性的类固醇骨架,其类固醇骨架上的羟基、糖基具有亲水性,因而人参皂苷具有两性性质。细胞膜的结构(图 3)中磷脂极性头与胆固醇带有 β-OH,均是亲水基团。类固醇骨架以与脂肪酸和胆固醇的疏水性侧链发生反应,而骨架上连接的极性基团与细胞膜的 β-OH 基团极性头相互作用从而穿过细胞膜,引起细胞膜的流动性发生变化,影响了细胞膜的功能,诱导细胞反应。这些相互作用影响了人参皂苷在细胞内发挥药效,而这些相互作用主要取决于每个人参皂苷分子上的极性基团的数量和分布,因此,羟基、糖基数量和连接的位置对人参皂苷的活性产生了不同的影响。对于胞内的深层次作用机制有待于更深入透

表 4 原人参二醇型皂苷 (元) 催化氢化
Table 4 Hydrogenation of protopanaxdiol-type ginsenosides (aglycone)

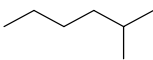
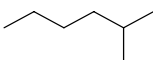
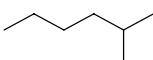
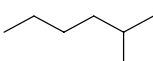
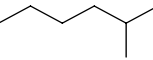
底物	衍生物基团				文献
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
人参皂苷 Rh ₂	Glc	H	H		37
PPD	H	H	H		38
人参皂苷 Rg ₃	β-D-Glc (2→1) Glc	H	H		37
人参皂苷 Rb ₁	β-D-Glc (2→1) Glc	H	β-D-Glc (6→1) Glc		38

表 5 原人参三醇型皂苷 (元) 催化氢化
Table 5 Hydrogenation of protopanaxatriol-type ginsenosides (aglycone)

底物	衍生物基团					文献
	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
人参皂苷 Re	β-D-Glc (2→1) Rha	H	H	β-D-Glc		38

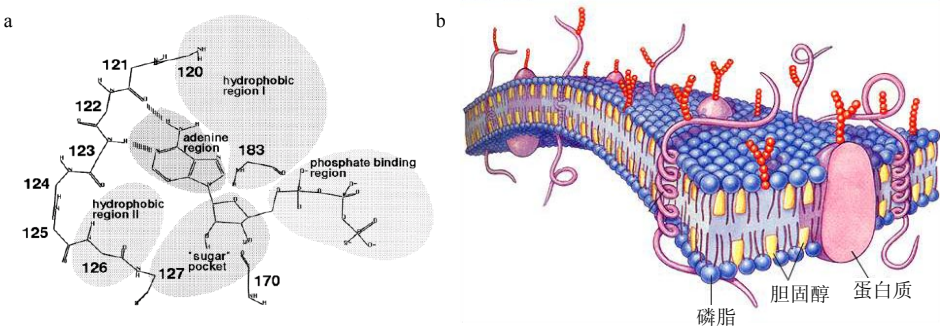


图 3 化合物分子的亲水与疏水区域 (a) 和细胞膜的亲水与疏水结构 (b)

Fig. 3 Hydrophilic and hydrophobic regions of compounds (a) and hydrophilic and hydrophobic structure of cell membrane (b)

彻的药理学研究。

2.2 抗肿瘤活性的构效关系

2.2.1 母核类型 对于达玛烷型人参皂苷分为原人参二醇型和原人参三醇型，二者的区别仅在于 C-6 位是否连有羟基。二醇型抗癌活性普遍强于三醇型。如人参皂苷 Rg₃ 的抗肿瘤活性明显强于人参皂苷 Rg₁，PPD 的抗肿瘤活性明显强于 20(R)-原人参三醇 (PPT)，人参皂苷 Rh₂ 强于人参皂苷 Rh₁^[40]。

2.2.2 羟基的数目和位置 人参皂苷的极性基团 (主要是羟基和糖基) 与细胞膜中胆固醇的 β-OH 作用，引起细胞膜流动性的改变，从而影响细胞膜的功能，这种影响随羟基基团数目和位置的不同而不同。羟基基团的数量和位置不仅影响细胞膜的流动性，也影响着人参皂苷的生物学特性。

消除 C-24/C-25 位的双键，在 C-25 引入-OH- 或-CH₃ 可以增强人参皂苷的抗癌能力。通过对 20(S)-25-OCH₃-PPD、25-OH-PPD、25-OH-PPT、PPD 和人参皂苷 Rg₃ 的抗癌活性系统的比较，发现 20(S)-25-OCH₃-PPD、25-OH-PPD 具有非常强的抑制肿瘤细胞增殖或转移、诱导肿瘤细胞凋亡等效应，可望开发成为新的临床抗癌药物^[14-15,19-20,41-42]。

C-20 位脱水通常会增强人参皂苷的抗肿瘤活性。人参皂苷 Rg₅ 与 Rg₃ 的区别仅在于人参皂苷 Rg₃ 的 C-20 位存在-OH，其抗肿瘤活性是人参皂苷 Rg₃ 的 4 倍^[43-44]。

2.2.3 糖基的数目和位置 抗癌活性与糖基的数目呈反比关系，可能的原因有两方面：一是糖基影响化合物与细胞膜的相互作用；二是糖基数目增加，化合

物极性增大,肿瘤细胞对皂苷的吸收能力下降^[45]。

人参皂苷的抗癌活性随着分子中糖基数目的减少而增强。糖基数目 ≥ 4 的人参皂苷几乎没有抗癌活性,如人参皂苷 Rb₁和 Rc^[41,46-47];糖基数为3的人参皂苷 Rd 对肿瘤细胞的增殖具有微弱的抑制作用^[48]。人参皂苷 Rg₃(2个糖基)、Rh₂(1个糖基)、CK(1个糖基)、PPT(没有糖基)和 PPD(没有糖基)对不同类型肿瘤细胞的增殖均具有较好的抑制作用,当它们与常规化疗药物同时使用时还能增强化疗药物的疗效^[47,49-51],其中人参皂苷 Rh₂的抗癌活性是人参皂苷 Rg₃的5~10倍,原人参二醇的抗癌活性最强^[19]。

人参皂苷的抗癌活性也因糖基连接位置的不同而不同。人参皂苷 F1与 Rh₁都属于原人参三醇型皂苷,都带有一个葡萄糖基,其区别仅在于葡萄糖所连接的位置不同,分别连接在 C-20和 C-6上,但人参皂苷 F1的体外抗前列腺癌活性明显强于人参皂苷 Rh₁^[52],可见对于单糖苷来说,C-6位连有葡萄糖会使其抗癌活性降低。分子建模和对接实验也证明了这一点,认为 C-6位存在一个糖基会增强这些分子连接到靶向蛋白的位阻,从而显著降低皂苷的抗癌活性^[53]。

2.2.4 立体构型 20(S)-与 20(R)-型人参皂苷互为旋光异构体,构型的确定取决于 C-20位的-OH的取向,C-20位-OH与 C-12位近的为 S型,远的为 R型。这种构型的差异产生了不同的药理效应。20(S)-人参皂苷 Rg₃比其对映体具有更好的抗肿瘤活性^[54]。与 20(S)-人参皂苷 Rg₃相比,20(R)-人参皂苷 Rg₃更易与离子通道中的-OH受体接触,使其成为电压依赖性离子通道的调节因子,电压敏感型离子通道在癌症的发生发展中起到了重要的作用^[55-56]。总体来说,20(S)-型人参皂苷具有比 20(R)-型更强的抗肿瘤细胞增殖的作用,而 20(R)-型化合物如 20(R)-人参皂苷 Rg₃具有更好地抑制肿瘤细胞入侵和转移的作用。

3 展望

由于人参皂苷(元)具有显著的抗肿瘤、免疫调节、改善微循环和提高生命质量等多种生物活性,国内外对人参皂苷(元)的结构修饰特别是抗肿瘤作用机制及构效关系的研究日益受到重视。目前对于达玛烷型人参皂苷(元)的结构修饰主要集中在酯化、烷基化、硫酸化、氧化、催化氢化等反应类型。在众多的结构修饰产物中,结合现代抗肿瘤药理学研究手段,发现达玛烷型人参皂苷(元)母核

的类型、羟基与所连接糖基的数目和位置以及某些 C位的立体构型等因素对其抗肿瘤活性均具有显著的影响。随着对人参皂苷的结构修饰方法和药理作用研究的深入,达玛烷型人参皂苷(元)及其衍生物将发挥着更加重要的作用。

通过对达玛烷型人参皂苷(元)的结构修饰及其衍生物的药理活性研究,探讨发现新的构效关系,试图找到影响其生物活性的关键化学基团,为研究中国传统药物,扩展和延伸传统中药的价值,进一步结构修饰及研制出活性更强的抗肿瘤药物提供参考。另一方面对人参皂苷(元)结构修饰的研究对于改善其某些性质,使其更具开发利用的潜力具有重要意义。

参考文献

- [1] Coon J T, Ernst E. *Panax ginseng*: A systematic review of adverse effects and drug interactions [J]. *Drug Saf*, 2002, 25(5): 322-344.
- [2] Zhu M, Chan K W, Ng L S, *et al*. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(2): 175-180.
- [3] Helms S. Cancer prevention and therapeutics: *Panax ginseng* [J]. *Altern Med Rev*, 2004, 9(3): 259-274.
- [4] Sparreboom A, Cox M C, Acharya M R, *et al*. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2489-2503.
- [5] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [6] Attele A S, Wu J A, Yuan C S. Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(11): 1685-1693.
- [7] Gillis C N. *Panax ginseng* pharmacology: A nitric oxide link? [J] *Biochem Pharmacol*, 1997, 54(1): 1-8.
- [8] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [9] Lee S Y, Kim G T, Roh S H, *et al*. Proteomic analysis of the anti-cancer effect of 20S-ginsenoside Rg₃ in human colon cancer cell lines [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(4): 811-816.
- [10] Wang W, Rayburn E R, Hao M, *et al*. Experimental therapy of prostate cancer with novel natural product anti-cancer ginsenosides [J]. *Prostate*, 2008, 68(8): 809-819.
- [11] Zhao J M, Li N, Zhang H, *et al*. Novel dammarane-type

- sapogenins from *Panax ginseng* berry and their biological activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(3): 1027-1031.
- [12] Akao T, Kida H, Kanaoka M, *et al.* Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb₁ from *Panax ginseng* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(10): 1155-1160.
- [13] Wakabayashi C, Murakami K, Hasegawa H, *et al.* An intestinal bacterial metabolite of ginseng protopanaxadiol saponins has the ability to induce apoptosis in tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 725-730.
- [14] Zhao Y, Wang W, Han L, *et al.* Isolation, structural determination, and evaluation of the biological activity of 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β , 12 β , 20-triol [20(S)-25-OCH₃-PPD] a novel natural product from *Panax notoginseng* [J]. *Med Chem*, 2007, 3(1): 51-60.
- [15] Wang W, Wang H, Rayburn E R, *et al.* 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β , 12 β , 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: Activity *in vitro* and *in vivo* and mechanisms of action [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(4): 792-802.
- [16] Liu X K, Ye B J, Wu Y, *et al.* Synthesis and anti-tumor evaluation of panaxadiol derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(6): 1997-2002.
- [17] Hasegawa H, Suzuki R, Nagaoka T, *et al.* Prevention of growth and metastasis of murinemelanoma through enhanced natural-killer cytotoxicity by fatty acid-conjugate of protopanaxatriol [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(7): 861-866.
- [18] Hasegawa H. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: Basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 95(2): 153-157.
- [19] Wang W, Zhao Y, Rayburn E R, *et al.* *In vitro* anti-cancer activity and structure activity relationships of natural products isolated from fruits of *Panax ginseng* [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(5): 589-601.
- [20] Wang W, Rayburn E R, Zhao Y Q, *et al.* Novel ginsenosides 25-OH-PPD and 25-OCH₃-PPD as experimental therapy for pancreatic cancer: Anticancer activity and mechanisms of action [J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(2): 241-248.
- [21] Wang P, Bi X L, Guo Y M, *et al.* Semi-synthesis and anti-tumor evaluation of novel 25-hydroxyprotopanaxadiol derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 55: 137-145.
- [22] Wang P, Bi X L, Guo Y M, *et al.* Synthesis and anti-tumor evaluation of novel 25-hydroxyprotopanaxadiol analogs incorporating natural amino acids [J]. *Steroids*, 2013, 78(2): 203-209.
- [23] 秦俊杰, 李永杰, 付 君, 等. 20(S)-原人参二醇对肝癌生长的抑制作用及对癌细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 9(26): 1257-1258.
- [24] 张 锐, 徐华丽, 于小凤, 等. 20(S)-原人参二醇对荷瘤裸鼠化疗的增效减毒作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 195-200.
- [25] 冷吉燕, 付 军, 王继萍. 20(S)-原人参二醇对肝癌血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子蛋白表达的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(1): 42-43.
- [26] 楼 金, 张龙清, 张兴权. 20(S)-原人参二醇衍生物、含有它们的药物组合物及其应用: 中国, CN1651451 [P]. 2005-8-10.
- [27] 马双刚, 姚建文, 王振华, 等. 原人参二醇低元醇衍生物及制备方法和用途: 中国, CN1778810A [P]. 2006-5-31.
- [28] 弓晓杰. 人参皂苷酶代谢产物化学修饰及其抗癌活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2004.
- [29] 弓晓杰, 陈丽荣. 人参皂苷化学修饰物 PM1 抗肿瘤活性的研究 [J]. 大连大学学报, 2006, 12, 27(6): 84-86.
- [30] 孙印石. 人参皂苷 compound K 的酯类合成研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2005.
- [31] 李学哲, 朴惠顺. 人参皂苷 Rh₂ 含量测定方法及药理作用研究现状 [J]. 延边大学医学学报, 2009, 32(2): 153-156.
- [32] Wang C Z, Xie J T, Fishbein A, *et al.* Antiproliferative effects of different plant parts of *Panax notoginseng* on SW480 human colorectal cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(1): 6-13.
- [33] 李晶华, 李 杨, 何 侃, 等. 人参皂苷 Rh₂ 诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究 [J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(1): 45-46.
- [34] 刘继华, 刘金平, 李平亚, 等. 人参皂苷 Rh₂ 的氨基酸衍生物的合成 [C]. 北京: 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集, 2010.
- [35] 王 鲁, 郭志廷, 付本懂. 硫酸化人参总皂苷的制备及其对鸡外周血淋巴细胞增殖的影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2007, 4: 7-9.
- [36] 黄 樱. PtO₂ 催化氢化二醇型人参皂苷及其产物的水解、分离和鉴定 [D]. 扬州: 扬州大学, 2005.
- [37] 刘继华. 具有抗肿瘤活性人参皂苷的结构修饰研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [38] 宋彬彬. 西洋参茎叶皂苷组合催化氢化及其产物的研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2007.
- [39] 尚丽丽, 孙建国, 谢海棠, 等. 皂苷的抗肿瘤活性研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(2): 225-232.

- [40] 马成俊. 半合成稀有人参皂苷及抗肿瘤构效关系的研究 [D]. 北京: 中国科学院研究生院 (海洋研究所), 2005.
- [41] Wang C Z, Li X L, Wang Q F, *et al.* The mitochondrial pathway is involved in American ginseng-induced apoptosis of SW-480 colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(3): 577-584.
- [42] Wang W, Rayburn E R, Hang J, *et al.* Anti-lung cancer effects of novel ginsenoside 25-OCH(3)-PPD [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3): 306-331.
- [43] Kang K S, Kim H Y, Yamabe N, *et al.* Stereospecificity in hydroxyl radical scavenging activities of four ginsenosides produced by heat processing [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19): 5028-5031.
- [44] Shin Y W, Bae E A, Han M J, *et al.* Metabolism of ginsenoside Rg₅, a main constituent isolated from red ginseng, by human intestinal microflora and their antiallergic effect [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2006, 16(11): 1791-1798.
- [45] Ha Y W, Ahn K S, Lee J C, *et al.* Validated quantification for selective cellular uptake of ginsenosides on MCF-7 human breast cancer cells by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 396(8): 3017-3025.
- [46] Yue P Y, Wong D Y, Wu P K, *et al.* The angiosuppressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg₃ [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(4): 437-445.
- [47] Li W, Liu Y, Zhang J W, *et al.* Anti-androgen-independent prostate cancer effects of ginsenoside metabolites *in vitro*: Mechanism and possible structure-activity relationship investigation [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(1): 49-57.
- [48] Yang Z G, Sun H X, Ye Y P. Ginsenoside Rd from *Panax notoginseng* is cytotoxic towards HeLa cancer cells and induces apoptosis [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(2): 187-197.
- [49] Hasegawa H, Sung J H, Matsumiya S, *et al.* Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug-resistant P388 leukemia *in vitro* through enhanced cytotoxicity by triterpenoids [J]. *Planta Med*, 1995, 61(5): 409-413.
- [50] Yue P Y, Wong D Y, Wu P K, *et al.* The angiosuppressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg₃ [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(4): 437-445.
- [51] Wang C Z, Aung H H, Ni M, *et al.* Red American ginseng: ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed *Panax quinquefolius* roots [J]. *Planta Med*, 2007, 73(7): 669-674.
- [52] Yu Y, Zhou Q, Hang Y, *et al.* Antiestrogenic effect of 20S-protopanaxadiol and its synergy with tamoxifen on breast cancer cells [J]. *Cancer*, 2007, 109(11): 2374-2382.
- [53] Chen J Y, Chung T Y, Li F Y, *et al.* Effect of sugar positions in ginsenosides and their inhibitory potency on Na⁺/K⁺-ATPase activity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(1): 61-69.
- [54] Lee Y J, Kim H Y, Kang K S, *et al.* The chemical and hydroxyl radical scavenging activity changes of ginsenoside-Rb-1 by heat processing [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(16): 4515-4520.
- [55] Jeong S M, Lee J H, Kim J H, *et al.* Stereospecificity of ginsenoside Rg₃ action on ion channels [J]. *Mol Cells*, 2004, 18(3): 383-389.
- [56] Fiske J L, Fomin V P, Brown M L, *et al.* Voltage-sensitive ion channels and cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3): 493-500.