人参皂苷抗肿瘤机制及其纳米药物递送系统的研究进展

李铭莹[1]，林　霖[1]，王　岩[1]，时　军[1]，吴传斌[2]，朱春娥[1*]

1. 广东药科大学中药学院，广东 广州　510006
2. 暨南大学药学院，广东 广州　510032

摘　要：癌症是威胁人类健康的最大挑战之一，开发有效的癌症治疗方法是医药领域迫切需要解决的难题。人参皂苷是从人参属植物中提取的活性成分，体内外实验证明人参皂苷具有显著的抗肿瘤活性。由于人参皂苷的组成成分复杂，大部分单体为难溶性物质，在一定程度上限制了其临床应用。纳米药物递送系统在抗肿瘤研究中呈现多方面优势，可提高难溶性药物的溶解度、增加敏感药物的稳定性、改善肿瘤细胞对药物的摄取率、实现缓控释及靶向给药等。为了实现癌症的精准治疗，通过制剂学完成人参皂苷纳米递送系统（如聚合物胶束、纳米粒、脂质体等）在抗肿瘤应用中的研究与日俱增。通过对人参皂苷的抗肿瘤机制、临床应用、纳米递送系统等的最新研究进展进行综述，为人参皂苷的剂型设计及临床应用提供参考。

关键词：人参皂苷；抗肿瘤；纳米药物递送系统；聚合物胶束；纳米粒；脂质体

中图分类号：R285；R283　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2024)02 - 0688 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.02.034

Research progress on antitumor mechanism and nano-drug delivery system for ginsenosides

LI Mingying[1], LIN Lin[1], WANG Yan[1], SHI Jun[1], WU Chuanbin[2], ZHU Chune[1]

1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
2. School of Pharmaceutical Sciences, Jinan University, Guangzhou 510032, China

Abstract: Cancer remains one of the greatest health challenges of our lifetime and developing efficient therapy for cancer has been an urgent need. Ginsenoside, a natural and bioactive component isolated from genus *Panax*, has shown potent antitumor activity in both *in vitro* and *in vivo* pre-clinical cancer models. However, the monomer composition of ginsenosides is complex, and most monomers are insoluble substances, which hinders the clinical translation of ginsenosides for cancer therapy. Nano-drug delivery system exhibits many advantages in antitumor researches, such as improving the solubility of insoluble drugs, maintaining the stability of sensitive drugs, increasing the uptake rates by tumor cells, and achieving controlled or targeted drug release. Recently, in order to accurate cancer precise treatment. Ginsenoside nano-delivery system (such as polymer micelles, nanoparticles, liposomes, etc.) in antitumor applications was increased multiply daily. This paper therefore reviews recent advances on ginsenoside nano-delivery system, their physiochemical properties, and antitumor mechanisms, with view to providing insights into formulation development and clinical application.

Key words: ginsenosides; antitumor effect; nano-drug delivery system; polymer micelle; nanoparticles; liposome

癌症是威胁全球人类健康的重大疾病之一。根据世界卫生组织的报告，2022 年中国癌症新发病例占全球的 23.7%，死亡病例占全球的 30.2%，死亡人数约为美国癌症死亡人数的 5 倍[1]。目前，手术、放射治疗及化学药治疗虽能有效延长癌症患者的生存时间，但仍无法根治，且治疗过程会降低患者的免疫功能，出现多药耐药等不良反应。因此，寻找新型抗肿瘤途径是现代医药研究领域的热门方向之一。

现代研究发现，人参属植物的主要活性成分——

收稿日期：2023-09-10

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82003665）；广东省学位与研究生教育改革研究项目（2023JGXM_087）

作者简介：李铭莹（1998—），女，硕士研究生，研究方向为药物缓控释制剂。E-mail: lmydkh2022@163.com

***通信作者：**朱春娥（1985—），女，副教授，硕士生导师，从事药物缓控释制剂及肺部吸入给药制剂研究。E-mail: zhuchune1108@163.com

人参皂苷具有抗肿瘤功效。人参皂苷是一类三萜皂苷化合物，对心血管类、精神类、肿瘤类及内分泌疾病等均具有积极的治疗作用[2-5]。在治疗癌症方面，人参皂苷不仅具有显著的抗肿瘤活性，且对化疗药物具有明显的增效减毒作用[6]。目前已有人参皂苷类口服用或注射用制剂应用于临床，但由于人参皂苷的组成成分复杂，且大部分单体难溶于水，其生物利用度低，使其使用范围仍较局限[7]，因此，人参皂苷新剂型的研究与开发极其重要。综合查阅近年来的文献记载，本文对人参皂苷的基本性质、抗肿瘤作用机制及剂型研究等方面进行综述，为人参皂苷的临床应用及剂型研究提供参考。

1 人参皂苷分类

人参皂苷是糖基化的三萜类化合物，根据苷元结构不同可分为 4 类：人参二醇型（protopanaxadiol，PPD）、人参三醇型（protopanaxatriol，PPT）、齐墩果酸型（oleanolic，OA）及奥克梯隆型（ocotillone，C17SCV）。不同类型人参皂苷的代谢产物可归纳为原型人参皂苷和稀有人参皂苷（表 1），其中稀有人参皂苷主要是原型人参皂苷的部分糖基水解转化得到的次级代谢衍生物，其极性低，具有较强的疏水性和细胞穿透性，可用于癌症的治疗，尤其是人参皂苷 Rg_3 和 Rh_2，是目前研究最多的人参皂苷单体成分，也是最具应用前景的用于辅助治疗癌症的药物。

2 人参皂苷的抗肿瘤作用机制

大多数人参皂苷对肿瘤细胞具有良好的抑制作用，其中稀有人参皂苷抗肿瘤活性相对较好，主要通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，诱导肿瘤细胞凋亡和周期阻滞，抑制肿瘤新生血管的形成及增强细胞的免疫调节等实现抗肿瘤功效（图 1），对肺癌、胃癌、肝癌、直肠癌和乳腺癌等均具有良好的预防及治疗效果。

表 1 人参皂苷单体及代谢产物的分类

Table 1 Classification of ginsenosides monomers and metabolites

类型	原型人参皂苷	稀有人参皂苷
PPD	人参皂苷 Rb_1、Rb_2、Rb_3、Rc、Rd	人参皂苷 Rg_3、Rh_2、F_2、CK，原人参二醇（aPPD）
PPT	人参皂苷 Rg_1、Rf、Re	人参皂苷 Rg_2、Rh_1，20(*R*)-人参皂苷 Rh_2、原人参三醇（aPPT）
OA	人参皂苷 Ro	无
C17SCV	无	人参皂苷 Rg_5、Rg_6、Rk_1、Rk_2、Rk_3、Rh_3、Rh_4、Rh_5

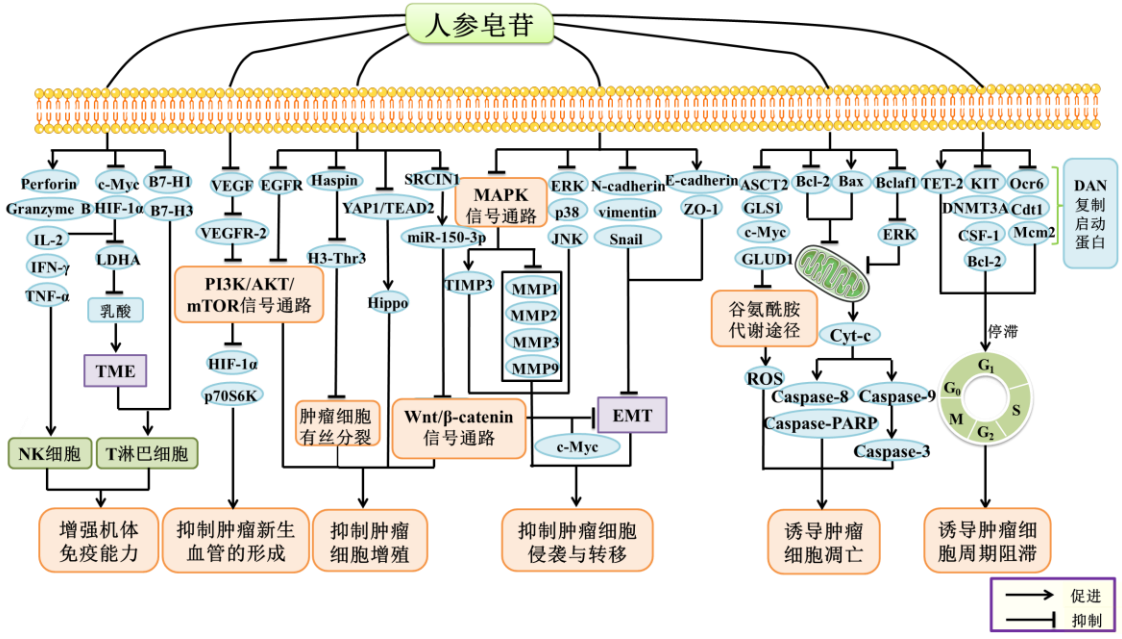

图 1 人参皂苷抗肿瘤的作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of ginsenosides

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

近年来，研究发现人参皂苷可通过靶向微小 RNA（microRNA，miRNA）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor，EGFR）和组蛋白等，抑制肿瘤细胞的增殖。Li 等[8]研究发现，人参皂苷 Rh_2 在体外可剂量相关地促进 *miR-150-3p* 的表达，阻断非受体酪氨酸激酶信号传导抑制剂 1/分泌型糖蛋白/β-连环蛋白（sarcoma receptor coactivator kinase signaling inhibitor 1/Wnt/β-catenin，SRCIN1/Wnt/β-catenin）信号通路，从而抑制结肠癌 SW620 和 HCT-116 细胞的增殖。Tang 等[9]研究发现生物合成的人参皂苷 3β-*O*-Glc-DM（C3DM）在剂量 25～50 μmol/L 时可抑制 EGFR 的磷酸化，并靶向磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）下游信号通路，抑制胶质瘤 G422 和 GL261 细胞的增殖，并呈现了一定的剂量相关性。当采用 5 mmol/L 人参皂苷 Rg_1 作用于宫颈癌 HeLa 细胞时，药物可抑制人组蛋白 H3 相关蛋白激酶（homo sapiens histone H3 associated protein kinase，HASPIN）介导的组蛋白 H3-Thr3 磷酸化，使着丝粒 Aurora-B 缺失，导致着丝粒的完整性和纺锤体动力学发生异常，从而阻断 HeLa 细胞有丝分裂，进一步发挥抗肿瘤作用[10]。由此可见，人参皂苷不仅能调控 miRNAs、EGFR 及其下游信号通路，还能靶向组蛋白进一步影响细胞的有丝分裂，从而抑制肿瘤细胞增殖。

2.2 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）是导致肿瘤细胞侵袭和转移的物质基础，而上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是肿瘤细胞侵袭和转移的重要生物学过程。研究发现，MMP1 高表达会促进肿瘤细胞的转移。人参皂苷 Rh_4 通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路和 c-Myc 水平来抑制 EMT，以延缓食管鳞状肿瘤细胞向淋巴结和肺部转移[11]。同时，人参皂苷 Rh_1 可抑制 MMP1 和 MMP3 的表达，提高组织中金属蛋白酶抑制因子 3 的水平，从而抑制结肠癌细胞的侵袭和转移。此外，人参皂苷 Rh_1 能降低荷瘤小鼠组织中细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase1/2，ERK1/2）、p38 及氨基末端激酶（jun kinase，JNK）的磷酸化水平，阻断丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）信号通路，最终延缓肿瘤细胞的侵袭和迁移[12]。综上，人参皂苷可通过多种信号通路抑制 EMT 过程和 MMPs 的表达，从而延缓肿瘤细胞的侵袭与转移。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡和周期阻滞

肿瘤细胞的过度生长是基于癌细胞凋亡失效而完成的。细胞凋亡主要涉及 2 个蛋白家族：半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine aspartate protease，Caspase）家族——细胞凋亡的执行者；B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族——细胞凋亡的协调者，控制线粒体外膜通透性，其中 Bcl-2 蛋白是肿瘤细胞凋亡的阻碍者。人参皂苷可靶向调控与这两大蛋白家族相关的信号通路及细胞因子，从而促进肿瘤细胞的凋亡[13]。研究者们发现人参皂苷化合物 K（ginsenoside compound K，CK）衍生物（CK-3）可显著抑制 Bcl-2 的合成，促进 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白（B-cell lymphoma-2 associated X protein，Bax）等促凋亡蛋白的表达，水解激活 Caspase-9 后，进一步激活 Caspase-3；同时，CK-3 可剂量相关性地提高 Caspase-8 的表达量[14]，进而诱导肝癌 HepG2 和 HCC-LM3 细胞凋亡。研究发现，以 20～60 μmol/L 的 CK 作用于肝癌细胞，可抑制 Bcl-2 相关转录因子的表达及 ERK 通路的激活，从而破坏线粒体的结构和功能，使线粒体释放促凋亡因子，最终促进肝癌细胞的凋亡[15]。此外，CK 还可抑制谷氨酰胺酶 1 的表达，减少肿瘤细胞三磷酸腺苷（adenosine triphosphatase，ATP）的产生，降低谷氨酰胺代谢相关氨基酸的利用率，诱导谷胱甘肽的消耗和活性氧积累，阻断肿瘤细胞的营养供给，从而促进对谷氨酰胺高依赖的三阴性乳腺癌细胞凋亡[16]。还有研究发现，CK 可抑制 *Bcl-2*、*KIT*、*DNMT3A*、*MYC* 和 *CSF-1* 的基因表达，促进 *TET2* 基因的表达，进而诱导急性髓系白血病细胞（包括 U937、THP-1、MV4-11 和 C1498 细胞）停滞于 G_1 期，使其凋亡[17]。除此之外，人参皂苷 Rh_3 可改变参与 DNA 复制启动蛋白 Orc6、Cdt1 和 Mcm2 的表达，使 HCT116 细胞处于 G_1 期，致使结肠直肠癌细胞凋亡[18]。综上说明，人参皂苷不仅通过激活线粒体凋亡信号通路，还能激发外源性受体的凋亡通路，最终诱导肿瘤细胞凋亡。

2.4 抑制肿瘤新生血管的形成

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth

factor，VEGF）家族蛋白具有增加血管通透性和促进内皮细胞增殖的功能，在肿瘤新生血管的形成中发挥关键作用，是预防和治疗肿瘤的重要靶点。人参皂苷可靶向 VEGF 及其受体，抑制肿瘤新生血管的形成，从而阻断肿瘤细胞的氧气和营养供给，延缓肿瘤的发展。在裸鼠原位肿瘤异种移植模型中，人参皂苷 Rg_3（25 mg/kg）不仅可以抑制结肠直肠癌细胞的生长与干性，还可以降低血管生成因子（VEGF、ANGPT1、ANGPT2、CCL13）的表达，最终抑制肿瘤血管的生成[19]。人参皂苷 Rd 通过阻断 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路，抑制缺氧反应因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）/VEGF 通路和 VEGFR2 的激活，有效消除 VEGF 诱导的细胞迁移、侵袭及毛细血管样结构的发生[20]，最终抑制肿瘤血管的形成。这一抗肿瘤作用机制即目前备受研究者们关注的“饥饿疗法”，在未来的肿瘤治疗中将扮演重要的角色。

2.5 增强细胞的免疫调节

众所周知，免疫系统与肿瘤的形成和发展有关。目前，免疫治疗已成为肿瘤治疗的一个新方向，其中人参皂苷可通过增加免疫细胞活性及调控免疫细胞因子来增强机体的免疫功能。去甲肾上腺激素可诱导肺癌 A549 细胞和肉瘤 S_{180} 细胞的增殖和侵袭，并抑制粒细胞的抗肿瘤功能，人参皂苷 Rg_1 通过降低 *ARG2*、*MMP1*、*S100A4*、*RAPSN* 的 mRNA 表达，促进 *LAMC2*、*DSC2*、*KRT6A*、*FOSB* 的 mRNA 转录，进而提高荷瘤小鼠中粒细胞的迁移能力及抗肿瘤活性[21]。硫酸盐修饰的人参总皂苷衍生物可促进 T 淋巴细胞增殖并激活 γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），从而增强自然杀伤细胞活性，协助 YAC1 小鼠淋巴瘤细胞的凋亡[22]。因此，在肿瘤治疗过程中，提高免疫细胞的活性是激活人体免疫能力的关键。而细胞因子是先天性和适应性抗肿瘤免疫的重要介质，在癌症的发生、发展和消除中均起着重要作用，也是治疗肿瘤的关键靶点。

肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）由细胞、脉管系统、细胞外基质、代谢物和趋化因子组成，通常 TME 呈酸性。癌细胞中高浓度的乳酸会诱导免疫细胞凋亡并改变细胞因子的分泌，导致免疫逃逸的发生。在 G422 和 GL261 小鼠模型中，按 10.0 mg/kg 的剂量给予小鼠生物合成的人参皂苷 C3DM 后，发现肿瘤组织中乳酸的生成量显著降低，而 $CD3^+$、$CD4^+$和 $CD8^+$细胞的百分比显著增加，从而改善小鼠的 TME，进而激活 T 细胞的免疫功能，最终抑制胶质瘤细胞的增殖和迁移[9]。由此可见，采用人参皂苷调节 TME 可直接或间接抑制肿瘤的进程。

3 人参皂苷抗肿瘤的临床应用

2000 年，全球第 1 个人参皂苷抗癌新药在中国成功上市，即参一胶囊。参一胶囊不仅能“负向抑制”局部肿瘤，还能“正向重建”全身免疫系统。艾迪注射液是含人参提取物的中药注射剂，已被纳入美国国立综合癌症网络，广泛应用于非小细胞肺癌的辅助治疗。此外，康艾注射液、复方斑蝥胶囊等含人参皂苷的复方制剂，作为化疗药物的辅助用药也在临床上有了一席之地。目前已上市的含人参皂苷的中药制剂及其主要功效见表 2，这些制剂的功效特点表明，人参皂苷不仅具有较强的抗肿瘤活性，与化疗联用时还可发挥增效减毒、逆转肿瘤多药耐药性等作用，进而延长患者的生存时间，并改善患者的生活质量，具有极大的应用前景。

4 人参皂苷的纳米药物递送系统

剖析人参皂苷相关的上市制剂发现，大部分制剂由多味中药联合应用，只有参一胶囊是以人参的单体提取物入药，主要是因为人参皂苷的大部分单体成分具有溶解度低、渗透性差、半衰期短、外排严重等缺点，导致其生物利用度低，临床应用受到了限制。近年来，利用制剂学手段提高人参皂苷生物利用度的研究越来越多，如聚合物胶束、纳米粒、脂质体等药物递送系统（图 2），基于载体材料的特殊性能实现缓释、控释、靶向等给药目的，最终提高人参皂苷的生物利用度。

4.1 聚合物胶束

聚合物胶束是两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的纳米级胶体分散体系，可包载亲水或疏水药物，从而防止药物降解、增加难溶性药物的溶解度、提高药物稳定性和靶向性、延长药物在血液中的循环时间。此外，聚合物胶束还可改变药物的组织分布和药动学特征，从而实现更好的抗肿瘤效果。目前，聚合物胶束在药物递送系统中已经有了广泛的研究及应用。

Zhang 等[28]以脱氧胆酸-*O*-羧甲基壳聚糖为载体，利用 A54 肽制备了肝靶向的 CK 聚合物胶束（APD-CK），结果发现 APD-CK 具有良好的分散性、pH 响应性及缓释性，并能增加细胞对药物的摄取率，提高了药物的肝癌靶向性及抗肿瘤活性。Xia 等[29]以

表 2　已上市的人参皂苷中药制剂及其主要功效

Table 2　Marketed preparations related to ginsenosides and their main effects

药品名称	主要组成	主要功效
参一胶囊	人参皂苷 Rg_3	与化疗药配合，可改善肿瘤患者的气虚症状，提高机体免疫力；联合铂类药物治疗非小细胞肺癌[23]
艾迪注射液	人参、斑蝥、黄芪、刺五加	用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科肿瘤等，可清热解毒、消瘀散结；联合长春瑞滨、顺铂等治疗非小细胞肺癌[24]
康艾注射液	人参、黄芪、苦参素	用于原发性肝癌、直肠癌、恶性淋巴瘤等，可益气扶正、增强机体免疫力、改善白细胞减少症；联合铂类药物治疗非小细胞肺癌[25]
复方斑蝥胶囊	斑蝥、人参、黄芪、刺五加、三棱、半枝莲、莪术、山茱萸、女贞子、熊胆粉、甘草	用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤等，可破血消瘀、攻毒蚀疮；联合索拉非尼等用于晚期肝癌[26]
十味扶正颗粒	人参、熟地黄、白术、黄芪、茯苓、白芍、当归、肉桂、甘草、川芎	用于肿瘤放、化疗引起的白细胞减少、免疫功能下降等症，改善气血双亏症，补气健脾
养正合剂	红参、黄芪、枸杞子、女贞子（酒蒸）、猪苓、茯苓	用于化疗引起的气阴两虚、神疲乏力、少气懒言、五心烦热、口干咽燥及白细胞减少等；可益气健脾、滋养肝肾；联合顺铂治疗肺癌[27]
安康欣胶囊	半枝莲、山豆根、夏枯草、蒲公英、鱼腥草、石上柏、枸杞子、穿破石、人参、黄芪、鸡血藤、灵芝、黄精、白术、党参、淫羊藿、菟丝子、丹参	用于肺癌、胃癌、肝癌、食道癌、直肠癌等，可活血化瘀、软坚散结、清热解毒、扶正固本

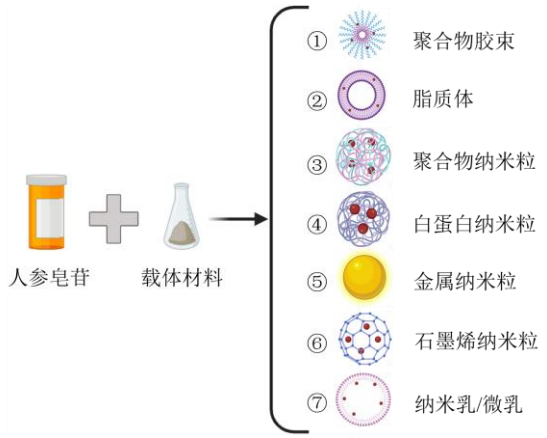

图 2　人参皂苷纳米药物递送系统

Fig. 2　Nano-drug delivery systems of ginsenoside

Solutol®HS15 和 *D*-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯为载体，采用薄膜分散法制备人参皂苷 Rh_2 胶束（Rh_2-M）。实验结果表明，Rh_2-M 不仅具有粒径小、载药量及包封率高等优点，还可以提高药物的溶解度（约提高 150 倍），并通过抑制 P-糖蛋白作用，增加药物在肿瘤部位的浓度和滞留时间，逆转肿瘤耐药性，最终提高抗肿瘤效果。Jin 等[30]以磷脂酰胆碱和 1,2-二硬脂酰-锡-甘油-3-磷酸乙醇胺聚乙二醇 2000 为载体材料，制备 CK 聚合物胶束，与游离药物相比，该聚合物胶束表现出更好的溶解性、渗透性、滞留性、细胞摄取率和肿瘤靶向性，显著增强了抗肿瘤效果。由此可见，聚合物胶束可大大提高人参皂苷单体在抗肿瘤领域的应用效率，亟待进一步深入研究。

4.2　纳米粒

随着纳米技术的迅速发展和生命科学世纪的到来，研究人员致力将纳米技术应用于癌症治疗中，以达到更加安全、有效地治疗癌症的目标。目前常用的纳米粒包括无载体型纳米粒、有机载体纳米粒和无机载体纳米粒 3 类。

无载体型纳米粒因无须引入其他物质、载药量高等优势，是目前研究的热点，但并不是所有药物都适合制备成无载体型纳米粒。人参皂苷单体具有两亲性分子结构，可将人参皂苷直接制成纳米粒应用于纳米给药系统中。Zuo 等[31]采用纳米沉淀法将人参皂苷 Rg_3 和 Rb_1 制备成无载体型纳米粒（Rg_3-Rb_1 NPs）。与人参皂苷 Rg_3 和 Rb_1 的物理混合物相比，Rg_3-Rb_1 NPs 具有显著的 pH 敏感性，在肿瘤 pH 微环境下释药更完全，且无明显的毒副作用。

有机载体纳米粒主要分为聚合物纳米粒和蛋白纳米粒。其中聚合物纳米粒是聚酯类材料通过自组装形成的纳米制剂，以有效递送其他药物。Zhang 等[32]采用离子交联法制备的 *O*-羧甲基壳聚糖载 CK 纳米粒（CK-OCMC NPs）改善了 CK 的溶解性，同时，CK-OCMC NPs 呈现了明显的 pH 依赖性、对 PC3 细胞较大的细胞毒性以及较高的细胞摄取率，

最终表现出显著的抗肿瘤细胞增殖的特性。El-Banna 等[33]以乳清分离蛋白、麦芽糊精及阿拉伯胶为载体，制备人参皂苷 Rg_3 纳米粒（Rg_3-NPs）。基于人参皂苷 Rg_3 与 3 种载体的协同抗氧化及免疫调节作用，Rg_3-NPs 对埃利希实体瘤鼠的发育表现出了明显的保护作用。另一类有机载体纳米粒常以白蛋白作为载体材料，由于白蛋白能与 Gp60 受体靶向结合，再与细胞内 Caveolin-1 蛋白结合形成转运囊泡，通过细胞膜的内吞作用将纳米粒递送至富含半胱氨酸（酸性分泌蛋白）的肿瘤部位，并与之结合，实现靶向递送药物的目的。Dong 等[34]设计了 1 种新型的叶酸修饰牛血清白蛋白（folic acid modified bovine serum albumin，FA-BSA）纳米载体，该载体具有明显的肿瘤靶向性，并能提高人参皂苷 Rg_5 的溶解度。利用脱溶剂法制备的 FA-Rg_5-BSA 纳米粒载药量大、包封率高、稳定性好，并呈现出明显的 pH 依赖性释药特征。细胞实验结果显示，叶酸修饰后的载药纳米粒在受体介导的内吞作用下，有显著的细胞内化趋势，增加了肿瘤细胞内人参皂苷 Rg_5 的摄取量，最终诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。基于有机载体材料的特殊性能，设计人参皂苷纳米递送系统可改善人参皂苷单体自身的局限性，为人参皂苷的临床应用提供了无限的潜能。

无机载体纳米粒多以金属和石墨烯为主要载体材料，基于材料的多重功能提高药物的生物利用度，降低药物的毒副作用。目前，无机载体材料在抗肿瘤应用领域已暂露头角。金属纳米复合材料尤其是金纳米粒，因其独特的结构和性能在生物医药领域受到越来越多的关注。Kim 等[35]将 CK 与细菌介导的 DCY51T-金纳米粒通过非共价键偶联成光热治疗剂，与原料药对比，偶联后的制剂对 A549 及 HT29 细胞的毒性显著增强，并更有效地促进了细胞凋亡。Fu 等[36]以阿仑膦酸钠修饰的 K7M2 细胞膜及中空的二氧化锰为载体，制备人参皂苷 Rh_2 纳米粒，该纳米粒靶向骨肉瘤组织后可成功释放人参皂苷 Rh_2，从而激活 TME 应用于核磁共振成像，并能有效增强机体的免疫功能。石墨烯作为蜂窝晶格的二维碳纳米材料广泛应用于光热治疗、生物成像及药物递送等领域。Lu 等[37]以叶酸和聚乙二醇修饰的氧化石墨烯（PEG-GO-FA）为载体，以吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）为光敏剂，制备人参皂苷 Rg_3 纳米粒（PEG-GO-FA/ICG-Rg_3）。与游离的人参皂苷 Rg_3 相比，联用了光动力治疗的 PEG-GO-FA/ICG-Rg_3 对骨肉瘤细胞的恶性进展有更显著的抑制作用。此外，氧化石墨烯与人参皂苷 Rg_3 结合（GO-Rg_3）可消除人体细胞因氧化石墨烯产生的活性氧，显著降低了氧化石墨烯载体的毒性。Rahimi 等[38]基于 GO-Rg_3 设计了 pH 响应的载多柔比星纳米递药系统，该载药系统在肿瘤组织的酸性环境中会特异性释放药物，基于靶向释药原理以降低化疗药物多柔比星的使用剂量。综上表明，无机新型多功能纳米材料的发展，对人参皂苷在抗肿瘤领域的应用产生了极大的推动作用，前景值得期待。

4.3 脂质体

近年来，脂质体作为药物递送系统已获得了极大的关注。基于脂质体的双分子层结构，除能提高难溶性药物的溶解度外，还可将药物靶向递送至肿瘤细胞。由白桦酸、小白菊内酯、厚朴酚和人参皂苷 Rh_2 制成的鸡尾酒脂质体不但可以促进肿瘤细胞对制剂的摄取，还能帮助脂质体逃离溶酶体，从而改善癌症治疗效果[39]。为了减少脂质体被单核吞噬细胞摄取，有研究对脂质体表面进行糖基化或利用亲水性物质进行修饰，以减少脂质体与血液中其他成分（如血浆蛋白、调理素等）的结合，降低单核吞噬细胞对脂质体的摄取。Jin 等[40]用肿瘤归巢肽修饰载有小白菊内酯和 CK 的长循环脂质体，成功避免了网状内皮系统的非特异性清除，提高了药物在血清中的稳定性，并延长了药物的作用时间，增强抗肿瘤功效的同时降低了药物的毒副作用。

最新研究发现，人参皂苷不仅可作为癌症辅助治疗药物，还可替换胆固醇作为脂质体的载体材料，与抗肿瘤药物协同发挥治疗癌症的作用。研究发现，部分人参皂苷单体（如人参皂苷 Rh_2）具有与胆固醇相似的甾体结构（图 3），可增加磷脂脂肪酰链中的无序构象及氢键缔合，进而促进脂质体中磷脂与人参皂苷紧密排列[41]，对脂质体结构有潜在的稳定作用。此外，糖基化的人参皂苷单体对脂质体的性质有显著影响，如人参皂苷的 C-3 糖基化可促进人参皂苷与磷脂的连接，有利于脂质体在体内实现长循环；而 C-3 和 C-6 糖基化可增加肿瘤细胞对脂质体的摄取，显著增强脂质体的肿瘤靶向性[42]。因此，将人参皂苷取代胆固醇作为脂质体的载体材料，不仅能稳定脂质体的结构，还可与化疗药物实现协同抗肿瘤作用。基于此，Hong 等[43]将人参皂苷 Rh_2 替

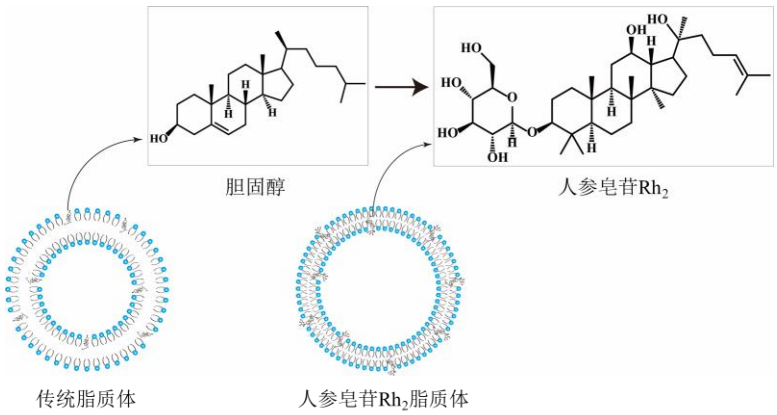

图 3　人参皂苷 Rh_2 替代胆固醇制备的脂质体

Fig. 3　Liposomes prepared by ginsenoside Rh_2 instead of cholesterol

代胆固醇制备紫杉醇（paclitaxel，PTX）脂质体（PTX-Rh_2-lipo）（图 3），与传统脂质体相比，PTX-Rh_2-lipo 的结构更稳定，并能显著延长脂质体在血液中的循环时间，重塑 TME；同时，人参皂苷 Rh_2 对 PTX 具有化学增敏作用，可逆转肿瘤的耐药性。此外，Zhu 等[44]发现人参皂苷 Rg_3 替换胆固醇制备载 PTX 的脂质体后，其肿瘤抑制率高达 90.3%，远高于普通脂质体的肿瘤抑制率。由此可见，随着对人参皂苷研究的不断深入，其鲜为人知的性能将不断被发掘，在抗肿瘤领域中的应用将进一步扩大。

4.4　纳米乳/微乳

纳米乳/微乳具有表面张力低、粒径小、高效分散药物的性能，从而可提高难溶性药物的溶解度和生物利用度。Qu 等[45]将依托泊苷、薏苡仁油和人参皂苷 Rh_2 共分散制成纳米乳/微乳，该纳米乳/微乳体外释药曲线表现出明显的有序释药特性，体内研究显示出快速的肿瘤细胞渗透率以及长效的肿瘤细胞滞留率。以人参皂苷 Rg_3、灵芝多糖和冬凌草甲素为药物制备的自微乳给药系统（RGO-SMEDDS），与药物的物理混合液相比，RGO-SMEDDS 对肝癌细胞的增殖具有更显著的抑制作用，且安全性及稳定性更好[46]。上述研究表明，基于纳米乳/微乳的剂型优势，人参皂苷部分单体的应用难题可迎刃而解。

5　结语与展望

人参皂苷作为一种多活性的天然药物，其抗肿瘤作用已有较深入的研究，作用机制不仅包括直接抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，诱导肿瘤细胞凋亡和周期阻滞，抑制肿瘤新生血管的形成，还能调节机体的免疫功能，间接实现抗肿瘤功效。此外，人参皂苷与化疗药物联用，在逆转肿瘤多药耐药性的同时，最终实现增效减毒的目标。随着人们对人参皂苷研究的不断深入，其进一步的药用价值也逐渐被发现。首先，人参皂苷作为葡萄糖转运蛋白 1 的底物，其可跨越血脑屏障，对脑胶质瘤的治疗具有特殊的意义。其次，人参皂苷单体具备疏水性的皂苷结构和亲水性的糖基结构，可自组装形成聚合物胶束，对人参皂苷剂型的研究有重要启示作用。最后，部分人参皂苷单体具有类似胆固醇的结构，可取代胆固醇与磷脂相互作用，形成结构更加稳定的脂质体，不仅弥补了传统脂质体结构不够稳定的弊端，还能兼具脂质体自身的剂型优势。因此，人参皂苷在抗肿瘤领域具有极大的应用前景。

然而，人参皂苷的大部分单体水溶性低、半衰期短、稳定性差，导致其生物利用度低，研究者们正试图通过制剂学手段来解决人参皂苷的应用难题，目前已取得了一定的进展。特别在聚合物胶束、纳米粒、脂质体、纳米乳/微乳等纳米药物递送系统方面，人参皂苷的抗肿瘤制剂的研究也在不断深化，力求解决人参皂苷单体自身局限性的同时，保持人参皂苷原有的抗肿瘤作用。尽管目前与人参皂苷相关的纳米药物递送系统还处于临床前研究阶段，但其相关制剂的应用前景不容小觑。进一步完善人参皂苷纳米药物递送系统的药动学研究及安全性评价数据，为人参皂苷的抗肿瘤应用提供有力的证据，是医药学者们共同努力的方向。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1]　Xia C F, Dong X S, Li H, *et al*. Cancer statistics in China

and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.

[2] Liu L C, Hu J, Mao Q Y, *et al*. Functional compounds of ginseng and ginseng-containing medicine for treating cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1034870.

[3] Gong L, Yin J Y, Zhang Y, *et al*. Neuroprotective mechanisms of ginsenoside Rb_1 in central nervous system diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 914352.

[4] Chen X M, Lin G X, Wang X, *et al*. Beneficial effects of ginsenosides on diabetic nephropathy: A systematical review and meta-analysis of preclinical evidence [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt A): 115860.

[5] 徐子晨, 范子祥, 王文倩, 等. 人参皂苷抗乳腺癌分子机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6601-6610.

[6] Hu Q R, Pan Y, Wu H C, *et al*. The ways for ginsenoside Rh_2 to fight against cancer: The molecular evidences *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(2): 173-182.

[7] 孙景鑫, 崔云秋, 金哲浩, 等. 可视化人参皂苷 Rg_3 脂质体的制备及初步评价 [J]. 中药材, 2021, 44(9): 2161-2165.

[8] Li S P, Han W F, He Q C, *et al*. Ginsenoside Rh_2 suppresses colon cancer growth by targeting the miR-150-3p/SRCIN1/Wnt axis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(4): 633-648.

[9] Tang M, Deng H D, Zheng K L, *et al*. Ginsenoside 3β-*O*-Glc-DM (C3DM) suppressed glioma tumor growth by downregulating the EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and modulating the tumor microenvironment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 460: 116378.

[10] Hong J, Gwon D, Jang C Y. Ginsenoside Rg_1 suppresses cancer cell proliferation through perturbing mitotic progression [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(3): 481-488.

[11] Chen J, Duan Z G, Liu Y N, *et al*. Ginsenoside Rh_4 suppresses metastasis of esophageal cancer and expression of c-myc via targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3042.

[12] Lyu X, Xu X D, Song A L, *et al*. Ginsenoside Rh_1 inhibits colorectal cancer cell migration and invasion *in vitro* and tumor growth *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4160-4166.

[13] 孙小单, 王天鸣, 李慧, 等. 人参皂苷 Rh_2 抑制人非小细胞肺癌细胞增殖的机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 441-448.

[14] 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.

[15] Chen J X, Sun M Q, Cui X M, *et al*. Ginsenoside compound K induces mitochondrial apoptosis in human hepatoma cells through Bclaf1-mediated modulation of ERK signaling [J]. *Food Agric Immunol*, 2022, 33(1): 799-816.

[16] Zhang B, Fu R Z, Duan Z G, *et al*. Ginsenoside CK induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells by targeting glutamine metabolism [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115101.

[17] Hou Y Z, Meng X R, Sun K J, *et al*. Anti-cancer effects of ginsenoside CK on acute myeloid leukemia *in vitro* and *in vivo* [J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12106.

[18] Teng S Y, Lei X, Zhang X M, *et al*. Transcriptome analysis of the anti-proliferative effects of ginsenoside Rh_3 on HCT116 colorectal cancer cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 5002.

[19] Tang Y C, Zhang Y, Zhou J, *et al*. Ginsenoside Rg_3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression *in vivo* [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 127-138.

[20] Zhang E Y, Shi H L, Yang L, *et al*. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 359-367.

[21] Zhu Y Q, Chen J Y, Li J, *et al*. Ginsenoside Rg_1 as a promising adjuvant agent for enhancing the anti-cancer functions of granulocytes inhibited by noradrenaline [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1070679.

[22] Guo Z T, Wang L, Haq S U, *et al*. *In-vitro* evaluation of immunomodulatory activity of sulphation-modified total ginsenosides derivative-3 [J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1068315.

[23] Xu Y, Peng W P, Han D, *et al*. Combined treatment of non-small-cell lung cancer using shenyi capsule and platinum-based chemotherapy: A meta-analysis and systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3957193.

[24] Xiao Z, Jiang Y, Wang C Q, *et al*. Clinical efficacy and safety of aidi injection combination with vinorelbine and cisplatin for advanced non-small-cell lung carcinoma: A systematic review and Meta-analysis of 54 randomized controlled trials [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104637.

[25] Zhu D W, Xu Y, Feng F C, *et al*. Effect of Kangai Injection combined with platinum-based chemotherapy on the immune function of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154088.

[26] Lai X H, Wang A M. Effects of Fufang Banmao Capsule associated with sorafenib on liver function, immune status, quality of life improvement, and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study [J]. *Computat Intellig Neurosci*, 2023, 2023: 6336107.

[27] 刘佩, 谢淑琴, 彭伟, 等. 养正合剂治疗肺癌患者化疗相关性疲乏的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 197-200.

[28] Zhang J M, Jiang Y Y, Li Y P, *et al*. Micelles modified with a chitosan-derived homing peptide for targeted intracellular delivery of ginsenoside compound K to liver cancer cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 230: 115576.

[29] Xia X J, Tao J, Ji Z W, *et al*. Increased antitumor efficacy of ginsenoside Rh_2 via mixed micelles: *In vivo* and *in vitro* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1369-1377.

[30] Jin X, Yang Q, Cai N. Preparation of ginsenoside compound-K mixed micelles with improved retention and antitumor efficacy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 3827-3838.

[31] Zuo S T, Wang J, An X Q, *et al*. Fabrication of ginsenoside-based nanodrugs for enhanced antitumor efficacy on triple-negative breast cancer [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 945472.

[32] Zhang J M, Zhou J Y, Yuan Q Y, *et al*. Characterization of ginsenoside compound K loaded ionically cross-linked carboxymethyl chitosan-calcium nanoparticles and its cytotoxic potential against prostate cancer cells [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(2): 228-235.

[33] El-Banna M A, Hendawy O M, El-Nekeety A A, *et al*. Efficacy of ginsenoside Rg_3 nanoparticles against Ehrlich solid tumor growth in mice [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(29): 43814-43825.

[34] Dong Y N, Fu R Z, Yang J, *et al*. Folic acid-modified ginsenoside Rg_5-loaded bovine serum albumin nanoparticles for targeted cancer therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6971-6988.

[35] Kim Y J, Perumalsamy H, Markus J, *et al*. Development of *Lactobacillus kimchicus* DCY51^T-mediated gold nanoparticles for delivery of ginsenoside compound K: *In vitro* photothermal effects and apoptosis detection in cancer cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 30-44.

[36] Fu L W, Zhang W Y, Zhou X J, *et al*. Tumor cell membrane-camouflaged responsive nanoparticles enable MRI-guided immuno-chemodynamic therapy of orthotopic osteosarcoma [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 221-233.

[37] Lu S L, Wang Y H, Liu G F, *et al*. Graphene oxide nanoparticle-loaded ginsenoside Rg_3 improves photodynamic therapy in inhibiting malignant progression and stemness of osteosarcoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 663089.

[38] Rahimi S, van Leeuwen D, Roshanzamir F, *et al*. Ginsenoside Rg_3 reduces the toxicity of graphene oxide used for pH-responsive delivery of doxorubicin to liver and breast cancer cells [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 391.

[39] Jin X, Yang Q, Cai N, *et al*. A cocktail of betulinic acid, parthenolide, honokiol and ginsenoside Rh_2 in liposome systems for lung cancer treatment [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2020, 15(1): 41-54.

[40] Jin X, Zhou J P, Zhang Z H, *et al*. The combined administration of parthenolide and ginsenoside CK in long circulation liposomes with targeted tLyp-1 ligand induce mitochondria-mediated lung cancer apoptosis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S931-S942.

[41] Ke Y, Huang L, Song Y, *et al*. Preparation and pharmacological effects of minor ginsenoside nanoparticles: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 974274.

[42] Chen C, Xia J X, Ren H W, *et al*. Effect of the structure of ginsenosides on the *in vivo* fate of their liposomes [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(2): 219-229.

[43] Hong C, Liang J M, Xia J X, *et al*. One stone four birds: A novel liposomal delivery system multi-functionalized with ginsenoside Rh_2 for tumor targeting therapy [J]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 129.

[44] Zhu Y, Wang A N, Zhang S Y, *et al*. Paclitaxel-loaded ginsenoside Rg_3 liposomes for drug-resistant cancer therapy by dual targeting of the tumor microenvironment and cancer cells [J]. *J Adv Res*, 2023, 49: 159-173.

[45] Qu D, Guo M F, Qin Y, *et al*. A multicomponent microemulsion using rational combination strategy improves lung cancer treatment through synergistic effects and deep tumor penetration [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1179-1190.

[46] He S, Tian S, He X, *et al*. Multiple targeted self-emulsifying compound RGO reveals obvious anti-tumor potential in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 604-616.

[责任编辑 潘明佳]