

芦笋皂苷的抗肿瘤作用研究进展 *

王洁琼 赵 嶝 冉 霞 瞿伟菁[△]

(华东师范大学生命科学学院 上海 200062)

摘要: 芦笋是一种常见蔬菜, 富含多种营养物质, 在多种疾病的预防和治疗中发挥良好的药理效应。芦笋中的甾体皂苷是其生物活性的主要表现物质, 现已从芦笋中分离出的皂苷单体有 19 种。本文概述了它们的来源及结构, 对其中已被报道的几种皂苷单体在肿瘤预防和治疗方面的作用、机理及研究进展加以综述, 为进一步分离新的芦笋皂苷单体及其对肿瘤的预防和治疗提供参考。

关键词: 芦笋; 皂苷; 肿瘤

中图分类号: R730.5, R966 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)02-393-04

Research Advancement on Anti-tumor Activity of Saponins from *Asparagus officinalis* L.*WANG Jie-qiong, ZHAO Di, RAN Xia, QU Wei-jing[△]

(School of Life Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

ABSTRACT: *Asparagus officinalis* L. is a common green vegetable, rich in a variety of nutrients, and possesses pharmacological effects on the prevention and treatment of several diseases. The saponins are the main active component of *Asparagus officinalis* L. and performance of potential biological actions. This paper has outlined 19 saponin monomers separated from *Asparagus* and summarized their anti-tumor functions and corresponding mechanism, which may serve as a reference for further researches.

Key words: *Asparagus officinalis* L.; Saponin; Cancer

Chinese Library Classification: R730.5, R966 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-393-04

芦笋(*Asparagus officinalis* L.), 天门冬科天门冬属植物, 又名石刁柏。以嫩茎供食用, 富含多种氨基酸、蛋白质和维生素, 含量均高于一般水果和蔬菜, 特别是芦笋中的天冬酰胺和微量元素硒、钼、铬、锰等, 具有调节机体代谢, 提高身体免疫力的功效, 在对高血压、心脏病、白血病、血癌、水肿、膀胱炎等疾病的预防和治疗中, 具有良好的药理效应。现有研究表明, 芦笋的活性成分主要有三类: 皂苷类、多糖类和黄酮类化合物。此外芦笋还含氨基酸、脂肪酸、活性酶和微量元素等^[1], 其中甾体皂苷是主要成份也是表现生物活性的主要物质^[2]。目前, 芦笋皂苷的抗肿瘤作用已引起国内外学者的广泛关注, 但相关的总结性报道较少。因此, 本文将针对芦笋皂苷种类及其抗肿瘤作用和机理报道进行系统综述, 望能对今后的研究工作提供参考。

1 芦笋皂苷的种类

Huang^[3-4]等人从芦笋根中提取出的 17 种皂苷(结构如图 1 所示): 菝葜皂苷元(Sarsasapogenin) (1)、Sarsasapogenin M (2)、Sarsasapogenin N (3)、(25S)-5 β -spirostan-3 β -ol-3-O- β -D-glucopyranosyl- (1,2)- β -D-xylopyranosyl- (1,4)- β -D-glucopyranoside (4)、Asparanin A (5)、(25S)-5 β -Spirostan-3 β -ol-3-O- α -L-rhamnopyranosyl- (1,2)-

[α -L-rhamnopyranosyl- (1,4)] β -D-glucopyranoside (6)、亚莫皂苷元(Yamogenin) (7)、Sarsasapogenin O (8)、豆甾醇(Stigmasterol) (9)、 β -谷甾醇(β -sitosterol) (10)、 β -谷甾醇- β -D-葡萄糖苷(sitosterol- β -D-glucoside) (11)、石刁柏皂苷 A (Asparaguside A) (12)、Sarsasapogenone (13)、(25S)-26-O- β -D-glucopyranosyl-5 β -furost-20 (22)-ene-3 β , 26-diol-3-O- β -D-glucopyranosyl- (1,2)- β -D-glucopyranoside (14)、(25S)-neospirost-4-en-3-one (15)、(25R)-5 β -spirostan-3 β -ol-3-O- β -D-glucopyranoside (16)、25S-spirosta-1,4-dien-3-one (17)。Makoto^[5]等人从芦笋的下脚料中提取出一种抗真菌的皂苷, 结构为: 3-O- [α -L-rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)] [α -L-rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-glucopyranosyl] (25s) spirost-5-ene-3 β -ol (18)。随后 Sun^[6]等人从干芦笋的茎中又提取出一种新的甾体皂苷, 名为亚莫皂苷元 II (19), 该化合物是首次报道的 C-21 位有一羟基的螺旋甾烷类甾体皂苷。

2 芦笋皂苷的抗肿瘤研究

2.1 芦笋总皂苷的抗肿瘤作用

芦笋总皂苷的抗肿瘤作用已被较多报道。从芦笋嫩芽即食用部位中提取出的芦笋粗皂苷类物质(ACS), 能剂量和时间依

* 基金项目: 上海市科学技术委员会项目(07DZ12043)

作者简介: 王洁琼, (1987-), 女, 研究生, 主要研究方向: 资源植物化学。

Tel: 13585565802, 021-54345016, E-mail: jqwang0408@ecnu.cn

[△]通讯作者: 瞿伟菁, Tel: 021-62232019, Email: wjqu@bio.ecnu.edu.cn

(收稿日期: 2010-09-15 接受日期: 2010-010-10)

赖性地抑制人类白血病 HL-60 细胞的生长。ACS 浓度在 6 到 50 $\mu\text{g/ml}$ 范围内可显著抑制 HL-60 细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成,抑制率分别为 41~84 %、5~68 %和 4~59 %,而且 ACS 对 DNA 合成的抑制作用是不可逆转的^[7]。另有研究发现芦笋总皂苷对肝癌 HepG2 细胞和胃癌 SGC-7901 细胞生长均有抑制作用,并呈剂量依赖性。芦笋皂苷对 HepG2 细胞的最大抑制率为 73.1 %,IC₅₀ 为 172.3 mg/L,对 SGC-7901 细胞的最大抑制

率为 84.1 %,IC₅₀ 为 177.5 mg/L,可见,芦笋总皂苷对这两种肿瘤细胞的抑制作用相近。荧光显微镜观察细胞凋亡形态和流式细胞仪测定凋亡率证明芦笋皂苷具有明显的诱导细胞凋亡作用,其作用机制可能是通过调控细胞周期,增加细胞内 Ca²⁺ 浓度,提高活性氧水平,降低线粒体膜电位。以上实验均说明,芦笋皂苷可以通过诱导肿瘤细胞凋亡起到抗肿瘤作用^[8]。

R=H 2 R=glc		<table><tr><td>R1</td><td>R2</td><td>R3</td></tr><tr><td>2 glc</td><td>H</td><td>OH</td></tr><tr><td>3 rha</td><td>rha</td><td>OH</td></tr><tr><td>4 glc</td><td>xyl</td><td>H</td></tr><tr><td>5 glc</td><td>H</td><td>H</td></tr><tr><td>6 rha</td><td>rha</td><td>H</td></tr></table>	R1	R2	R3	2 glc	H	OH	3 rha	rha	OH	4 glc	xyl	H	5 glc	H	H	6 rha	rha	H	
R1	R2	R3																			
2 glc	H	OH																			
3 rha	rha	OH																			
4 glc	xyl	H																			
5 glc	H	H																			
6 rha	rha	H																			
7		8																			
9		10 R=H 11 R=glc																			
13		14																			
15		16																			
17		<table><tr><td>R1</td><td>R2</td><td>R3</td></tr><tr><td>18 rha</td><td>rha</td><td>H</td></tr><tr><td>19 rha</td><td>rha</td><td>OH</td></tr></table>	R1	R2	R3	18 rha	rha	H	19 rha	rha	OH										
R1	R2	R3																			
18 rha	rha	H																			
19 rha	rha	OH																			

图 1 芦笋中提取出的 19 种皂苷元

Fig.1 19 saponins extracted from *Asparagus officinalis* L.

2.2 皂苷单体化合物的抗肿瘤作用

由前部分可知,从芦笋中提取出的皂苷单体约有十九种,

下面就几种研究较多的单体进行总结分析。

2.2.1 菝葜皂苷元 菝葜皂苷元 (Sarsasapogenin)是被最早报道

的皂苷元之一,又名知母皂苷元,分子式为 $C_{27}H_{44}O_3$, 分子量为 416.64 g/mol。Sarsasapogenin M、Sarsasapogenin N、Sarsasapogenin O 从结构分析上都被认为是菝葜皂苷元的衍生物,有关 Sarsasapogenin M、Sarsasapogenin N、Sarsasapogenin O 这三种皂苷单体的抗肿瘤作用报道较少,本综述就菝葜皂苷元来总结这一类结构相似物的抗肿瘤作用。

菝葜皂苷元是一种具抗癌功能的甾体皂苷元,研究发现在菝葜诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡时,线粒体中活性氧的爆发是一上游早期凋亡信号,随后是线粒体膜电位去极化、活性氧产生的延长,GSH 水平的显著降低^[9]。从百合科知母的根茎中提取出的菝葜皂苷元,纯度在 98 %以上,除了抑制人肝癌 HepG2 细胞生长的作用外,还具有抗糖尿病及改善记忆的作用。菝葜皂苷元以明显的剂量和时间依赖方式降低细胞活力,48 小时的半数抑制率 IC_{50} 为 $42.4 \pm 1.0 \mu g/ml$ 。流式细胞仪分析表明其诱导凋亡的机制是使细胞周期停留在 G_2/M 期^[10]。

2.2.2 Asparanin A Asparanin A,又名知母皂苷 A-III,分子式为 $C_{30}H_{50}O_{13}$, 分子量为 740.91766 g/mol。有研究从芦笋中提取 Asparanin A,纯度在 98 %以上,能抑制人肝癌 HepG2 细胞的生长及诱导细胞周期停滞在 G_2/M 期。细胞周期相关蛋白如 Cyclin A、Cdk1 和 Cdk4 被下调,而 p21WAF1/Cip1 及 p-Cdk1 (Thr¹⁴/Tyr¹⁵) 表达及活力上调。此外,还涉及到细胞内 PARP 的切割及 caspase-3、caspase-8 及 caspase-9 的活化,Bax/Bcl-2 的表达比率增加,BAX 表达上调,但 P53 的表达不受影响。这说明 Asparanin A 是通过一种不依赖 p53 的方式来诱导 HepG2 细胞周期停滞及触发凋亡^[11]。

2.2.3 亚莫皂苷元 亚莫皂苷元 (Yamogenin),又名雅姆皂苷元,分子式为 $C_{27}H_{42}O_3$, 分子量为 414.62 g/mol。亚莫皂苷元为薯蓣皂苷元 (Diosgenin) 的立体异构体,前者为 $C_{25}S$ (L 或 neo) 构型,后者为 $C_{25}R$ (D 或 iso) 构型,二者可通过 IR 谱或 ¹³CNMR 谱区别^[12]。

目前,对此种单体的抗癌研究较少,大多是对其衍生物的研究。从托鲁巴姆 (Solanum torvum) 地上部分提取出的 yamogenin 3-O- $[\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glucopyranoside] 等皂苷类物质,比抗肿瘤药物顺铂疗效更好,对人胃癌细胞系 MGC-803,人肝癌细胞系 HepG2,人肺腺癌细胞系 A549 及人乳腺癌细胞系 MCF-7 的 IC_{50} 分别为 25.2 ± 1.6 、 32.7 ± 2.0 、 34.2 ± 2.2 、 $29.4 \pm 1.6 \mu g/mL$ ^[13]。

2.2.4 豆甾醇 天然植物甾醇在结构上与动物甾醇如胆固醇相似,是由一类结构相似,物理性质差别较小的甾类化合物组成,主要包括豆甾醇 (Stigmasterol)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、菜油甾醇 (campesterol)、麦角固醇 (ergosterol)、菜子甾醇 (brassicasterol)、燕麦甾醇 (delta-7-avenasterol) 等。Awad^[14]总结了这一类物质的抗肿瘤作用,在饮食中加入植物性食物可降低与激素相关的肿瘤(如卵巢癌等)的风险^[15]。豆甾醇是一种不饱和的植物固醇,已有报道对某些癌症起预防作用,包括卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和结肠癌。其分子式为 $C_{29}H_{48}O$, 分子量为 412.69 g/mol。

有关豆甾醇与其他植物甾醇综合作用的研究较多,而豆甾醇单独作用的报道较少。从棕榈浆果中提取出的豆甾醇和 β -

谷甾醇可通过增加 p53 蛋白、减少 p21 和 p27 蛋白的表达来抑制前列腺癌细胞的生长^[16]。从柑橘类植物 (Citrus jambhiri Lush、Citrus pyriformis Hassk) 中提取的柠檬苦素、豆甾醇等次生代谢产物抑制人类结肠癌细胞系和白血病细胞系中 P-糖蛋白活性的作用,从而对癌症起到治疗作用^[17]。白花蛇舌草豆甾醇 (SHD) 对人肝癌细胞 SMMC-7721 和 BEL-7402 具有显著的体外抑制作用,且呈剂量和时间依赖性;SHD 使癌基因 fos、myc、ras、pim-1、met、rel 下调至正常水平,使抑癌基因 NF-2 和磷酸激酶 MAP2K6 的表达上调至正常水平。对肝癌 H22 的体内抑制作用显著,可增加 G_0/G_1 期细胞比例,降低 G_2/M 期细胞比例,促进肿瘤细胞凋亡。上述结果说明 SHD 在体外、体内均具有抑制肝癌细胞的作用,此作用与阻滞肿瘤细胞增殖周期,促进肿瘤细胞凋亡有关^[18-19]。

2.2.5 β -谷甾醇 β -谷甾醇 (β -sitosterol), 植物甾醇类物质,分子式为 $C_{29}H_{50}O$, 分子量为 414.71 g/mol。 β -谷甾醇作用于肿瘤细胞的研究很多。目前已报道对乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、前列腺癌、胃癌等细胞均具有抑制作用。16 mmol/L 的 β -谷甾醇可抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的生长,而 1 mmol/L 的它莫西芬 (tamoxifen, TAM) 只能抑制 MCF-7 的生长, β -谷甾醇和它莫西芬的联合作用可更大程度地抑制这两种细胞系的生长,这种效果在 MDA-MB-231 细胞系中更显著。 β -谷甾醇能促进转化细胞膜的富集并显著抑制癌细胞生长,与此同时,Fas 的水平及 caspase-8 的活性显著提高,这说明 β -谷甾醇是一种有效地细胞凋亡促进物质,可对乳腺癌起预防作用^[20-21]。此外 β -谷甾醇还可以剂量依赖方式抑制人结肠癌 HT116 细胞的生长并呈明显的细胞凋亡特征并能诱导 caspase-3 和 caspase-9 的活化,抗凋亡 Bcl-2 蛋白及其 mRNA 的表达减少,但抗凋亡 Bax 蛋白及其 mRNA 却随之增加,同时线粒体释放细胞色素 C 进入细胞质中^[22]。在 β -谷甾醇对人类结肠癌 HT-29 细胞生长的抑制作用中,检测到了细胞膜磷脂的变化,推断 β -谷甾醇的抑制作用可能是通过介导与膜磷脂有关的信号转导。此后发现鞘磷脂循环的活化在 β -谷甾醇抑制人结肠癌 HT-29 细胞生长中起到重要作用^[23-24]。 β -谷甾醇还可明显抑制宫颈癌 SiHa 细胞的增殖,并显著促进 S 期细胞的集聚。降低 SiHa 细胞微管蛋白 α 及微管相关蛋白 2 的表达,并抑制微管聚合,说明 β -谷甾醇具有一定的抗微管作用^[25]。

β -谷甾醇- β -D-葡萄糖苷 (sitosterol- β -D-glucoside), β -谷甾醇的衍生物,也是一种植物固醇,目前对其抗肿瘤作用尚无报道。Cho^[26]等人为发挥降解酶的保护作用,阳离子脂质体被人为的改造成包含 β -谷甾醇- β -D-葡萄糖苷,靶向肝癌细胞中的唾液酸糖蛋白受体,这些脂质体帮助转运 siRNA 到特定的细胞,并保护其不被各种裂解酶所降解。

3 展望

芦笋皂苷具有广泛抗肿瘤作用,但对其确切的靶向机制还有待进一步深入研究,除上文中总结的皂苷单体外,存在于芦笋中其他的皂苷单体的抗肿瘤作用相关报道较少。目前,芦笋中已分离出约 19 种皂苷元单体,更多新的皂苷单体还有待进一步的分离纯化。有关这些皂苷单体抗肿瘤作用和机制的研究有望成为新的研究热点,预期其在肿瘤的预防和治疗中将会发

挥作用。

参考文献(References)

- [1] 季宇彬,许贺. 芦笋抗肿瘤活性成分及作用机制的研究进展[J]. 药品评价. 2008,5(9):428-32
Ji Yu-bin, Xu He. Study progress on anti-tumor mechanism of active components in *Asparagus officinalis* [J]. Drug Evaluation, 2008, 5(9): 428-432(In Chinese)
- [2] Shao, Y., et al. Steroidal saponins from *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity [J]. Planta Med, 1997, 63(3): 258-62
- [3] Huang, X. and L. Kong. Steroidal saponins from roots of *Asparagus officinalis* [J]. Steroids, 2006, 71(2): 171-6
- [4] Huang XF, L.Y., Kong LY. Steroidals from the roots of *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity [J]. Journal of Integrative Plant Biology, 2008, 50(6): 717-22
- [5] Makoto Shimoyamada, M.S., Makiko Maruyamab, Kenji Watanabe. An antifungal saponin from White *Asparagus* (*Asparagus officinalis* L) [J]. J Sci Food Agric, 1996, 72: 430-34
- [6] Sun, Z., X. Huang, L. Kong. A new steroidal saponin from the dried stems of *Asparagus officinalis* L[J]. Fitoterapia, 2010, 81(3): 210-3
- [7] Shao, Y., et al. Anti-tumor activity of the crude saponins obtained from asparagus [J]. Cancer Lett, 1996, 104(1): 31-6
- [8] 汲晨峰,季宇彬,岳磊. 芦笋皂苷诱导肿瘤细胞凋亡作用及机制初步研究[J]. 中国药理通讯, 2007, 11-2
Ji Chen-feng, Ji Yu-bin, Yue Lei. The function and mechanism of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* in apoptosis induction of tumor cells [J]. Chinese Pharmacologist, 2007, 11-2
- [9] Ni, Y., et al. Mitochondrial ROS burst as an early sign in sarsasapogenin-induced apoptosis in HepG2 cells [J]. Cell Biol Int, 2008, 32(3): 337-43
- [10] Bao, W., et al. The apoptotic effect of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* on HepG2 human hepatoma cells. Cell Biol Int, 2007, 31(9): 887-92
- [11] Liu, W., et al. Asparanin A induces G (2)/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 381(4): 700-5
- [12] 肖崇厚. 中药化学[M]. 1987, 上海: 上海科技出版社
Xiao Chong-hou. Chinese medicinal chemistry[M]. Shanghai:Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1987
- [13] Lu, Y., et al., Four new steroidal glycosides from *Solanum torvum* and their cytotoxic activities [J]. Steroids, 2009, 74(1): 95-101
- [14] Awad, A.B. and C.S. Fink. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action [J]. J Nutr, 2000, 130(9): 2127-30
- [15] McCann, S.E., et al. Risk of human ovarian cancer is related to dietary intake of selected nutrients, phytochemicals and food groups [J]. J Nutr, 2003, 133(6): 1937-42
- [16] Scholtyssek, C., et al. Characterizing components of the Saw Palmetto Berry Extract (SPBE) on prostate cancer cell growth and traction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(3): 795-8
- [17] El-Readi, M.Z., et al., Inhibition of P-glycoprotein activity by limonin and other secondary metabolites from Citrus species in human colon and leukaemia cell lines [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 626(2-3): 139-45
- [18] 张硕,王宏韬,石振艳等.应用基因芯片技术研究白花蛇舌草豆甾醇抑制人肝癌细胞体外生长的靶基因调控 [J]. 现代生物医学进展. 2007.7(8):1181-1183
Zhang Shuo, Wang Hong-tao, Shi Zhen-yan, et al. Using gene chip technology to study the inhibitory effect of stigmasterol from *Hedyotis diffusa* willd on target gene regulation of human hepatoma cell line SMMC-7721 in vitro[J]. Progress in Modern Biomedicine,2007,7(8):1181-1183(In Chinese)
- [19] 张硕,岳旺,王蕾等.白花蛇舌草豆甾醇对肝癌细胞的体内外抑制作用及其增殖周期、凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008,11: 2016-2017
Zhang Shuo, Yue Wang, Wang Lei, et al. Inhibitive effect of stigmasterol from *Hedyotis diffusa* willd, on hepatoma cells in vitro & vivo and its influence on transplanted H22 tumor cell's multiplication cycle,apoptosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008,11: 2016-2017. (In Chinese)
- [20] Awad, A.B., et al. beta-Sitosterol enhances tamoxifen effectiveness on breast cancer cells by affecting ceramide metabolism [J]. Mol Nutr Food Res, 2008. 52(4): 419-26
- [21] Awad, A.B., et al. beta-Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells [J]. Phytomedicine, 2007, 14(11): 747-54
- [22] Choi, Y.H., et al. Induction of Bax and activation of caspases during beta-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells [J]. Int J Oncol, 2003, 23(6): 1657-62
- [23] Awad, A.B., et al. beta-Sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids [J]. Anticancer Res. 1996, 16(5A): 2797-804
- [24] Awad, A.B., et al. beta-Sitosterol inhibits growth of HT-29 human colon cancer cells by activating the sphingomyelin cycle [J]. Anticancer Res, 1998, 18(1A): 471-3
- [25] Wang, L., et al. Effects of beta-sitosterol on microtubular systems in cervical cancer cells [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(39): 2771-5
- [26] Cho, H.A., et al. Suppression of hepatitis B virus-derived human hepatocellular carcinoma by NF-kappaB-inducing kinase-specific siRNA using liver-targeting liposomes [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(7): 1077-86