

## 综述

# 稀有人参皂苷 IH901 在体内外的生物转化及其生物活性

童宇星<sup>1,2</sup>, 郑志忠<sup>2</sup>, 童庆宣<sup>2</sup>, 林毅<sup>1</sup>, 明艳林<sup>2</sup>

1 华侨大学化工学院, 福建 厦门 361021

2 厦门华侨亚热带植物引种园 药用植物与植物药研发中心 厦门市植物引种检疫与植物源产物重点实验室, 福建 厦门 361002

童宇星, 郑志忠, 童庆宣, 等. 稀有人参皂苷 IH901 在体内外的生物转化及其生物活性. 生物工程学报, 2012, 28(6): 684-695.  
Tong YX, Zheng ZZ, Tong QX, et al. Biotransformation *in vivo/vitro* and bioactive properties of rare ginsenoside IH901. Chin J Biotech, 2012, 28(6): 684-695.

**摘要:** 人参皂苷 IH901 是近年人参代谢组学研究中新发现的一种稀有人参皂苷。IH901 在天然人参中并不存在, 系口服人参后通过系列肠道微生物在体内代谢转化, 最终入血的主要代谢产物之一。最新药理学研究表明, IH901 在抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病和抗衰老等方面均表现出良好的生物活性, 是人参在体内发挥活性作用的主要物质。近年来, 在体内转化 IH901 的理论指导下, 国内外学者通过体外酶转化和微生物转化等生物工程技术在大规模提取制备 IH901 等研究方面均取得突破性的进展。以下综述了稀有人参皂苷 IH901 在体内外的生物转化及其生物活性等研究进展。

**关键词:** 稀有人参皂苷 IH901, 体内外生物转化, 生物活性

## Biotransformation in *vivo/vitro* and bioactive properties of rare ginsenoside IH901

Yuxing Tong<sup>1,2</sup>, Zhizhong Zheng<sup>2</sup>, Qingxuan Tong<sup>2</sup>, Yi Lin<sup>1</sup>, and Yanlin Ming<sup>2</sup>

1 College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, Fujian, China

2 Xiamen Botanical Plant Introduction, Quarantine and Plant Products Key Laboratory, Research and Development Center for Medicinal Plants and Plant Drugs, Xiamen Overseas Chinese Subtropical Plant Introduction Garden, Xiamen 361002, Fujian, China

**Abstract:** Recent metabolomics research revealed a new ginseng ginsenoside IH901 that is synthesized by intestinal

**Received:** October 21, 2011; **Accepted:** January 10, 2012

**Supported by:** Natural Science Foundation of Fujian Province, China (No. 2010D012), Xiamen Municipal Science and Technology Innovation Foundation (No. 3502Z20081143).

**Corresponding author:** Yanlin Ming. Tel: +86-592-2063215; E-mail: xmyanlin@yahoo.com.cn

福建省自然科学基金 (No. 2010D012), 厦门市科技创新基金 (No. 3502Z20081143) 资助。

microbial transformation in oral administration of ginseng. IH901 shows various biological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, anti-diabetic, and anti-aging. In recent years, great effort has been made to prepare IH901 by microbial and enzymatic transformation in a large scale. In this paper, we reviewed the biotransformation pathways both *in vivo* and *in vitro* and bioactive properties of rare ginsenoside IH901.

**Keywords:** rare ginsenoside IH901, transformation *in vivo/vitro*, bioactive properties

人参 *Panax ginseng* C.A. Meyer 是我国传统名贵中药, 具有抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病和抗衰老等多种疗效, 其主要活性成分为人参皂苷。目前已经从人参科属植物中分离出 60 多种人参皂苷单体, 而且还有一些新单体被不断发现<sup>[1-2]</sup>。按照其苷元上糖基位置及数量的不同, 人参皂苷可分为 3 类: 第 1 类为 20(S)-原人参二醇型 (20-S-Protopanaxadiol) 人参皂苷, 如人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rc、Rd、Rh<sub>2</sub> 等; 第 2 类为 20(S)-原人参三醇型 (20-S-Protopanaxatriol) 人参皂苷, 如人参皂苷 Re、Rf、Rg<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>、Rh<sub>1</sub> 等; 第 3 类为齐墩果酸型 (Oleanolic acid) 人参皂苷, 如人参皂苷 R<sub>0</sub>、Rh<sub>3</sub> 等<sup>[2]</sup>。其中二醇型和三醇型皂苷占人参皂苷的大多数, 目前被认为是人参的最主要的活性成分。最新药理学研究表明, 人参发挥其多种作用的最终有效活性物质并不是天然人参皂苷, 而是天然人参皂苷的一系列肠道菌代谢产物, 这些产物均具有多种特殊的药理活性。

人参皂苷肠道菌代谢产物 20-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-20(S)-原人参二醇 (简称 IH901, Compound K 或 M1, 如图 1 所示) 为天然二醇型人参皂苷在肠道细菌作用下的最终代谢产物, 是人参皂苷发挥各种作用的最终主要活性形式之一, 因此具有极大的药用价值和应用前景。然而, 迄今为止, 有关 IH901 各方面的研究尚处于探索阶段, 文中就国内外对该化合物的体内外生物转

化及其生物活性的研究进行综述, 为 IH901 的深入研究提供参考和思路。

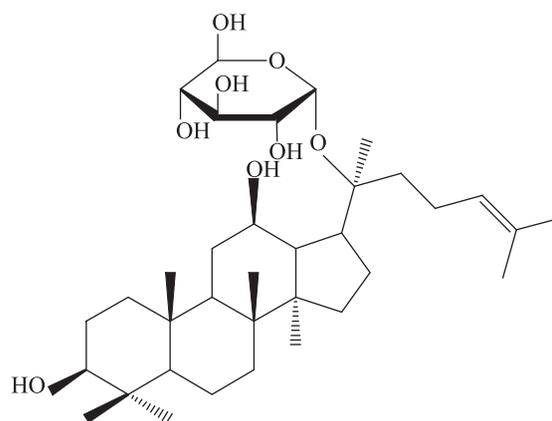


图 1 IH901 的化学结构<sup>[5]</sup>

Fig. 1 Chemical structure of IH901<sup>[5]</sup>.

## 1 人参皂苷 IH901 的体内转化

长期以来, 人们一直认为人参中的天然二醇型人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rc、Rh<sub>2</sub> 和天然三醇型人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 等是人参最终的主要活性物质, 但是随着现代分析测试技术和先进仪器的发展, 最新人参代谢组学的研究才发现, 人参口服后最终进入血液循环, 并发挥活性作用的物质是人参皂苷在肠道中由肠道微生物代谢产生, 而在天然人参中并不存在的系列人参皂苷肠道代谢产物。其中 Hasegawa 等<sup>[3]</sup>的研究最具代表性, 该研究揭示口服的人参皂苷在经过胃和小肠时无法被胃液和肝酶分解, 只有进入大肠去糖基化后才能进入循

环系统并被吸收。

### 1.1 人参皂苷的体内代谢

人参皂苷肠道代谢的途径是在多种肠道微生物协同作用下降解,如口普氏菌 *Prevotella oris*<sup>[4]</sup>、真细菌 *Eubacterium* sp. A-44<sup>[5]</sup>、双歧杆菌 *Bifidobacterium* K-506<sup>[6]</sup>、拟杆菌 *Bacteroides* JY-6<sup>[6]</sup>和梭杆菌 *Fusobacterium* K-60<sup>[6]</sup>等。首先,体内肠道菌从糖端阶梯式地切开低聚糖与糖苷配基的连接,20(S)-原人参二醇型的代谢产物为 IH901 (M1)、CY、Mc、F<sub>2</sub>、M6、M7、Gp-XV II 和 Gp-LXXV,其中 IH901 为其最终代谢产物;20(S)-原人参三醇型代谢物为 20(S)-原人参三醇 (M4)、Rh<sub>1</sub> 和 F<sub>1</sub>,其中 M4 为最终代谢产物,如图 2 和表 1 所示。然后,最终代谢产物 IH901 (M1) 和 20(S)-原人参三醇 (M4) 进一步与脂肪酸酯化形成 EM1 和 EM4,脂肪酸化的 EM1 和 EM4 仍具有分子活性,而且在体内比亲本代谢物存留时间更久。总之,人参皂苷在人体内经过肠道菌的去糖基化后成为有活性的物质,并被肝脏内的脂肪酸酯化作用后持续发挥作用。Akao 等<sup>[5]</sup>将人体内能够代谢 Rb<sub>1</sub> 的肠道菌株 *Eubacterium* sp. A-44 植入到无菌大鼠,形成悉生动物模型,比

较其与无菌动物口服 Rb<sub>1</sub> (200 mg/kg) 后血浆、胃肠道及排泄物中 Rb<sub>1</sub> 和 IH901 的差异,结果证实 Rb<sub>1</sub> 在肠道中的吸收很少,只是一个“天然前药”,IH901 才真正被吸收和发挥活性作用的实体。

### 1.2 人参皂苷 IH901 的体内转化

20(S)-原二醇型人参皂苷肠道内转化的主要活性产物为 IH901,其中,肠道菌将 Rb<sub>1</sub> 代谢成 IH901 的途经研究的较为清楚,整个过程是分步进行的。首先,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 在 C-20 位的末端糖苷键断裂,脱去一分子葡萄糖,形成人参皂苷 Rd。然后,人参皂苷 Rd 在 C-3 位上的末端糖苷键断裂,失去一分子葡萄糖,形成人参皂苷 F<sub>2</sub>,进一步代谢 C-3 位上糖苷键断裂,失去一分子葡萄糖,形成了代谢物 IH901,经长时间的酶解 (15 d 以上),代谢物 IH901 在 C-20 位上的糖苷键断裂,脱去最后一分子葡萄糖,形成 20(S)-原人参二醇 (PPD)。在整个酶解体系中,各代谢产物的量会此消彼长,处于一个动态变化过程中,最终的产物中代谢物 IH901 最多,其次是人参皂苷 Rd,少量 PPD,极少量的人参皂苷 F<sub>2</sub><sup>[7-10]</sup>,其转化过程如图 3 所示。

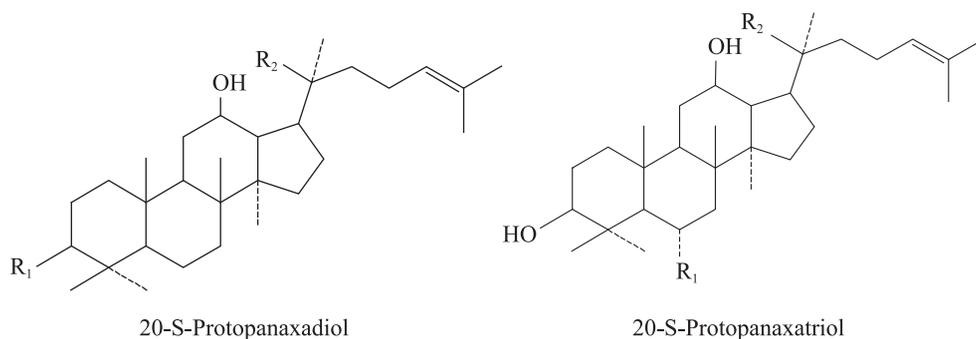


图 2 人参皂苷的化学结构<sup>[3]</sup>

Fig. 2 Chemical structure of Ginsenoside<sup>[3]</sup>.

表 1 人参皂苷及其肠道代谢物<sup>[3]</sup>Table 1 Ginsenoside and the chemical structure of its intestinal metabolites<sup>[3]</sup>

Ginsenoside		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
20-S-Protopanaxadiol	Rb <sub>1</sub>	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Glc
	Rb <sub>2</sub>	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Arap
	Rc	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Arap
	Rd	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Glc	O-Glc
The intestinal metabolites of 20-S-Protopanaxadiol	Rd (M10)	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Glc	O-Glc
	Gp-XV II (M9)	O-Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Glc
	Mb (M7)	O-Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Araf
	M6	O-Glc	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Arap
	Gp-LXXV (M13)	OH	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Glc
	F <sub>2</sub> (M5)	O-Glc	O-Glc
	Mc (M3)	OH	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Araf
	CY (M2)	OH	O-Glc <sup>6</sup> - <sup>1</sup> Arap
	IH901 (CK, M1)	OH	O-Glc
PPD (M12)	OH	OH	
20-S-Protopanaxatriol	Re	O-Glc <sup>2</sup> - <sup>1</sup> Rha	O-Glc
	Rg <sub>1</sub>	O-Glc	O-Glc
The intestinal metabolites of 20-S-Protopanaxatriol	Rh <sub>1</sub> (M8)	O-Glc	OH
	F <sub>1</sub> (M11)	OH	O-Glc
	PPT (M4)	OH	OH

Glc: β-D-glucose; Arap: α-L-arabinose (pyranose); Araf: α-L-arabinose; Rha: α-L-rhamnose

## 2 人参皂苷 IH901 的体外生物转化

近年来, 鉴于稀有人参皂苷 IH901 作为药物开发的潜力及其广阔的市场前景, 如何通过体外酶转化和微生物转化等生物工程技术大规模提取制备 IH901 已成为业内研究的热点。随着最新人参体内代谢组学的深入研究, 人们发现非天然的人参皂苷 IH901 也可由其他二醇型人参皂苷

转化而来, 同时人参皂苷四环三萜母核结构上 3 位和 20 位糖苷键的特异性决定常用的酸或碱水解方法相对较难获得 IH901, 但可以通过体外酶转化和微生物转化等生物转化法提取制备。目前, 一般都是以人参和三七为原料, 先制备出二醇型人参皂苷, 然后在体外通过糖苷键酶和可以分泌该类酶的微生物转化获得。

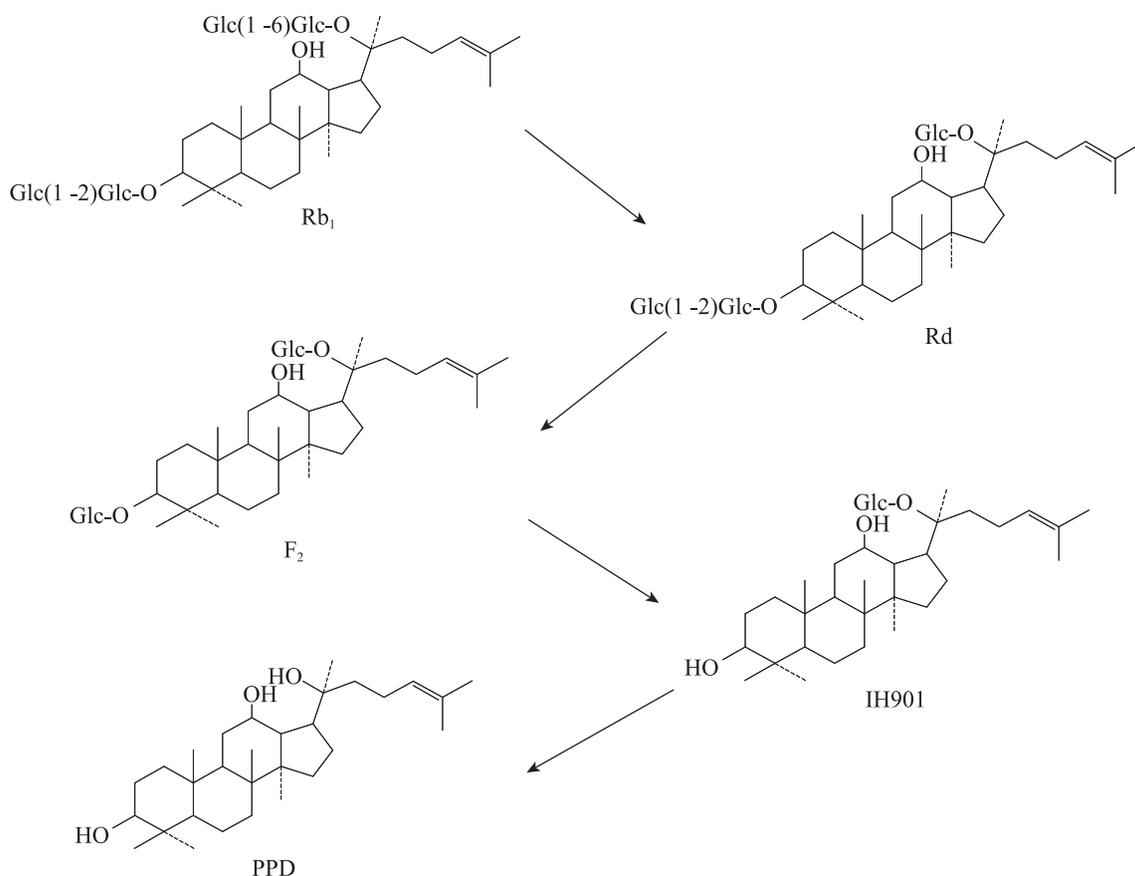


图3 稀有人参皂苷 IH901 的体内转化<sup>[7-10]</sup>

Fig. 3 Biotransformation *in vivo* of rare ginsenoside IH901<sup>[7-10]</sup>.

## 2.1 IH901 的体外酶法转化

酶转化法的优点在于流程短、专一性强、产物易分离纯化。目前用于制备人参皂苷 IH901 的酶主要是工业酶制剂, 国外主要采用柚苷酶、果胶酶、纤维素酶及乳糖酶转化二醇型人参皂苷混合物来制备 IH901<sup>[11-12]</sup>。将人参根部粗提物酶转化为 IH901 的方法有很多, Kim 等<sup>[9]</sup>使用黑曲霉的果胶酶, Yu 等<sup>[13]</sup>使用曲霉属真菌 *Aspergillus* 的  $\beta$ -糖苷酶, Ko 等<sup>[14]</sup>使用青霉菌 *Penicillium* 的乳糖酶和米曲霉的  $\beta$ -牛乳糖酶, 均能成功将人参根部粗提物转化为人参皂苷 IH901。国内学者严钦等<sup>[15]</sup>研究发现从拟青霉属真菌 *Bainier* sp. 229

中分离的  $\beta$ -葡萄糖苷酶能有效地将人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 转化为 IH901。本实验室<sup>[16]</sup>采用蜗牛酶转化三七的二醇型皂苷来制备人参皂苷 IH901。有研究者直接从具有转化活性的菌株中分离专一性更强的转化酶。如从食用微生物 *Bifidobacterium* sp. Int-57 和 *Bifidobacterium* sp. SJ-32 中提取的粗酶, 可转化人参皂苷 Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub> 和 R<sub>c</sub> 制备 IH901<sup>[7-8]</sup>。从人肠道菌 *Fusodobacterium* K-60 分离纯化的四聚体  $\beta$ -葡萄糖苷酶, 也能直接转化 Rb<sub>1</sub> 生成 IH901<sup>[17]</sup>。这些方法往往存在酶的用量大、来源困难、底物成本较高等缺点, 因而比较少见于工业化生产。

## 2.2 IH901 的体外微生物转化

相对于酶法转化而言,微生物转化的优点在于可以通过发酵罐进行大规模提取制备,而且可以重复使用,更容易实现工业化生产,因此更受业界的青睐。目前用于转化 IH901 的微生物主要是厌氧菌,如口普氏菌 *Prevotella oris*<sup>[4]</sup>、*Eubaceteria* sp. A-44<sup>[5]</sup>等,其他微生物研究的相对较少。Hasegawa 等<sup>[18]</sup>运用体外厌氧培养人肠道菌群技术,对人参皂苷的肠道菌代谢过程进行

了系统研究,提出了 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub> 和 Rc 降解到 IH901 的具体代谢途径(图 4),对人参皂苷在体内转化生成的研究起到了重要的作用。

Bac 等<sup>[19]</sup>采用肠道乳酸菌转化二醇型皂苷制备 IH901,结果发现运用双歧杆菌 *Bifidobacterium minimum* KK-1 和豚双歧杆菌 *B. choerinum* KK-2 共发酵转化 Rb<sub>1</sub> 时效果最好,转化率达到 41% 左右。周伟等<sup>[20]</sup>从野山参土样分离筛选到了高转化活性拟青霉菌株 *Bainier* sp.

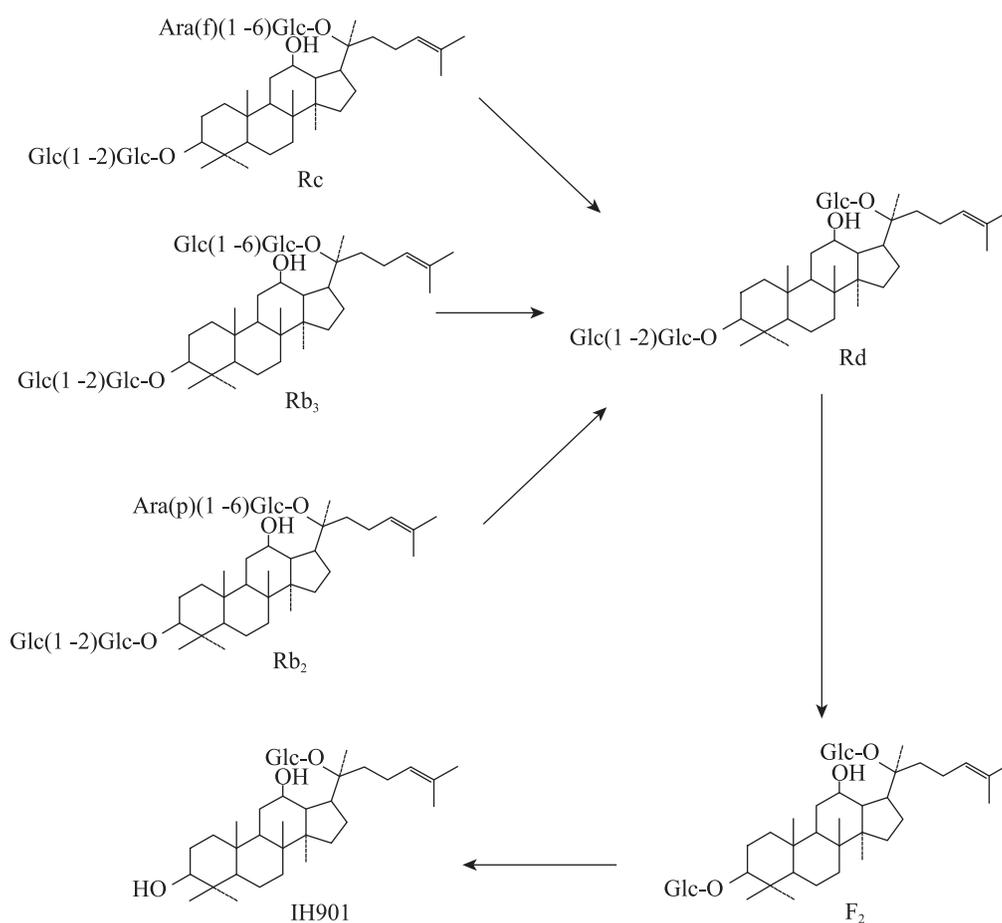


图 4 人参皂苷 IH901 由人肠道微生物的代谢途径<sup>[18]</sup>

Fig. 4 Specific metabolic pathway of ginsenoside IH901 by human intestinal bacteria<sup>[18]</sup>. First, the glycosidic bond of Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc at C-20 site are broken, lose one glucose to form Rd; then the glycosidic bond of Rd is broken at C-3 site, loses one glucose to form F<sub>2</sub>; in the end, the glycosidic bond of F<sub>2</sub> is broken at C-3 site, loses one glucose to form IH901.

229, 通过菌种诱变和发酵工艺优化, 选用二醇型三七茎叶总皂苷作为底物转化生成 IH901。陈广通等<sup>[21]</sup>用点枝顶孢 *Acremonium strictum* 转化 Rb<sub>1</sub> 产生的 5 种已知代谢物中含有 IH901, 在 Rb<sub>1</sub> 添加到点枝顶孢培养物后的第 6 天, IH901

含量达到最大值。韩颖等<sup>[22]</sup>研究甘蔗镰孢霉 *Fusarium sacchari* 转化三七叶皂苷提取物的 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>3</sub>、Rc 的转化效果, 发现甘蔗镰孢霉能将 Rb<sub>1</sub> 和 Rc 转化为 IH901, 具体途径如图 5 所示。

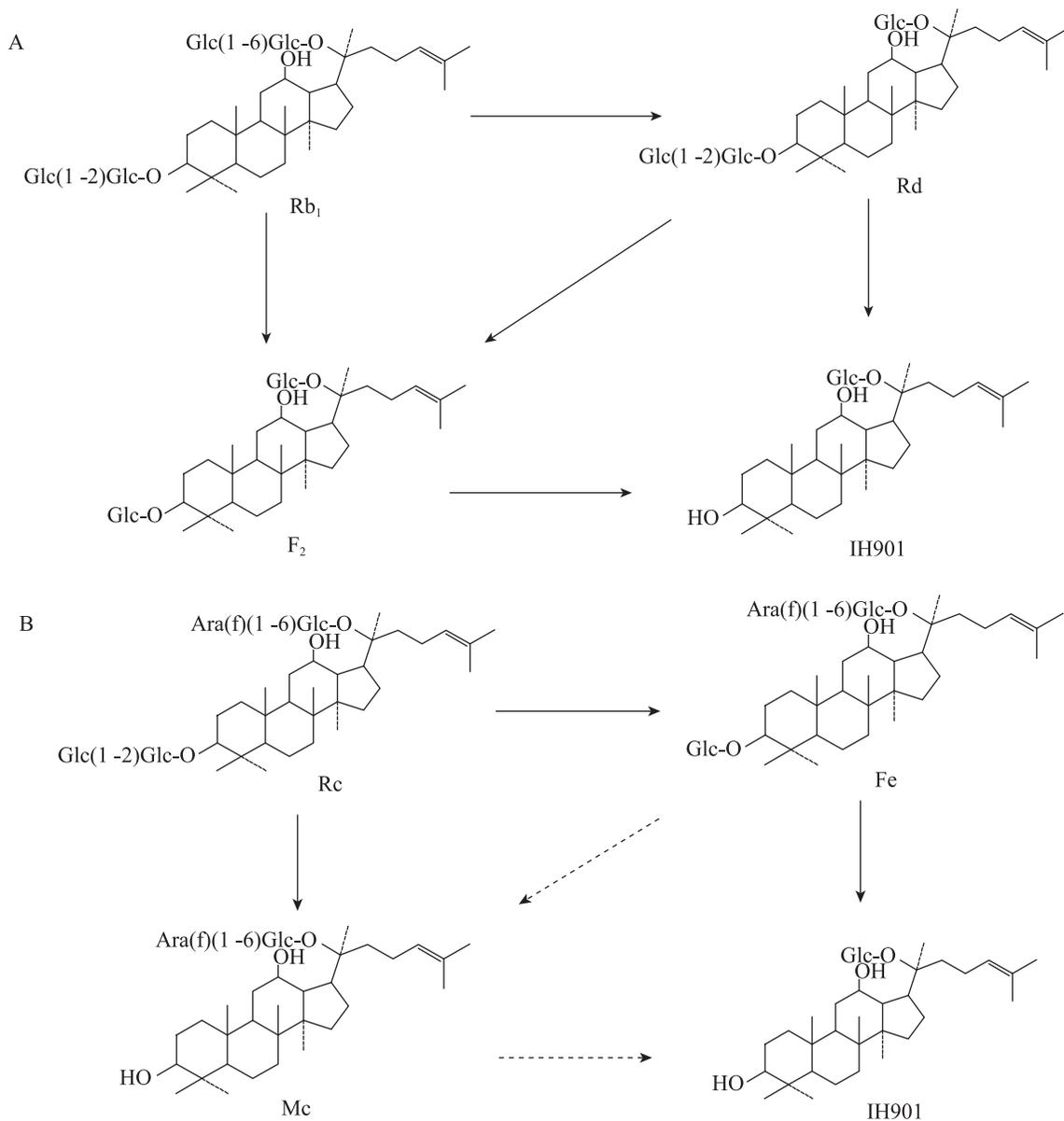


图 5 Rb<sub>1</sub>(A) 和 Rc(B)被 *Fusarium sacchari* 转化的途径<sup>[22]</sup>

Fig. 5 Transform pathway of Rb<sub>1</sub> (A) and Rc (B) by *Fusarium sacchari*<sup>[22]</sup>. —> major transform pathway; ---> minor transform pathway.

### 3 人参皂苷 IH901 的生物活性

最新药理药效学研究表明, 人参皂苷 IH901 是人参在体内发挥活性作用的最终主要活性成分之一, 其在抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病和抗衰老等方面均具有良好的活性作用, 尤其在抗癌活性方面显示出显著的抑制肿瘤细胞增殖生长、诱导凋亡和抑制侵袭转移的活性作用, 而且其不良反应低。因此, 人们普遍认为 IH901 具有极佳的药物开发潜力, 尤其具有抗癌新药研发的前景。

#### 3.1 抗肿瘤活性

最近体外药理药效学研究表明, IH901 能诱导 B16-BL6、HL-60、HepG2、U937、ECV304、SMMC7721、MHCC97-H 和 SV-40 转染的大鼠星状肝细胞等多种肿瘤细胞凋亡, 并能抑制肿瘤细胞的侵袭转移作用<sup>[23-32]</sup>。IH901 抑制人纤维肉瘤 HT1080 细胞对基底膜的侵袭能力, 比细胞结合素功能抑制多肽 (RGDS peptide, 阳性对照药物) 强 1 000 倍<sup>[33]</sup>。人参总提取物和人参皂苷都能明显地抑制 B16-BL6 黑色素瘤细胞在小鼠体内的肺转移, 但却不能在体外抑制 B16-BL6 黑色素瘤细胞和 HT1080 纤维肉瘤细胞的侵袭与转移, 而 IH901 却能在无毒或微毒浓度下在体内抑制黑色素瘤肺转移和在体外抑制肿瘤细胞侵袭转移<sup>[34]</sup>。本实验室<sup>[35]</sup>研究 IH901 对人肝癌细胞株 BEL7402 增殖抑制作用时发现, IH901 能明显抑制 BEL7402 细胞的生长, 通过细胞形态进一步分析发现 IH901 作用 BEL7402 细胞后出现了大量的凋亡细胞, 表明这种抑制作用是诱导细胞凋亡而非细胞毒作用引起的细胞坏死。IH901 在体外与常用的抗肝癌药物, 如环磷酰胺 (CTX)、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、顺铂 (cDDP) 联合用药能提

高其药效, 表明其对抗肝癌药物具有增敏作用<sup>[36]</sup>。

在分子水平上, IH901 作用于 HepG2 细胞后, 线粒体膜电位的下降和线粒体内的细胞色素 *c* 释放到胞质, Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的活化, P53 和 Bax 表达水平提高, ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的水解作用增强, 这些结果证明了 IH901 诱导的细胞凋亡受到线粒体通路的调节<sup>[30]</sup>。IH901 能引起肿瘤细胞发生细胞周期阻滞, 从而抑制细胞增殖 IH901 通过上调 P21 (Cyclin-CDK 复合物的抑制蛋白), 抑制 Cyclin D、CDK4 和 Cyclin E 的活化, 诱导 JNK 和转录因子 P21 的活化, 从而引起 U937G1 期阻滞<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 抗炎活性

Shin 等<sup>[38]</sup>运用噁唑酮诱导的慢性小鼠耳炎症模型研究了 IH901 的抗炎活性。结果发现, 0.05% 倍他米松 (噁唑酮致炎前 30 min 及致炎后 3 h, 各耳缘注射 20  $\mu$ L) 的抑制率达到了 84%, 同剂量 IH901 的抑制率也达到了 76%, 显示相当好的抗炎活性。Lee 等<sup>[39]</sup>对 IH901 的抗炎活性机制进行了深入研究, 他们以 12-O-2 十四烷酰佛波-13-醋酸酯 (TPA) 诱导建立了小鼠皮肤发炎模型, 研究了 IH901 对多种蛋白表达的影响。实验发现, IH901 下调了 ERK 和 Akt 蛋白的表达, 从而阻断了 NF- $\kappa$ B 的活性, 同时抑制了 TPA 诱导的 *cox-2* 基因激活物 AP-1 的活性, 最终抑制 *cox-2* 的表达, 并且 IH901 能有效抑制 TPA 诱导产生的 PGE2 (前列腺素 E2), 使其恢复到正常水平, 从而达到了抗炎和抑制肿瘤增生的目的。

#### 3.3 抗糖尿病

糖尿病是一种严重影响生活质量和生命健康的疾病, 控制好血糖是有效治疗糖尿病的方法

法, 而 IH901 已被研究证实能有效控制血糖。Xie 等<sup>[40]</sup>给予 *ob/ob* 鼠 (具有高血糖、糖耐量受损、肥胖等特征, 与人类 2 型糖尿病表型相似) 每天腹腔注射 100~200 mg/kg 或口服 150~300 mg/kg 人参总皂苷 12 d。结果表明, 接受人参总皂苷的小鼠空腹血糖较对照组明显下降。研究表明, 2 型糖尿病通常伴随着  $\beta$  细胞的凋亡, 而 SAPK (Stress-activated protein kinase)/JNK (c-Jun N-terminal kinase) 调控凋亡的产生。Kim 等<sup>[41]</sup>发现, IH901 通过调控 SAPK/JNK 的活化来抑制棕榈酸盐诱导的细胞凋亡, 表明其具有抗糖尿病的作用。为了研究 IH901 抗糖尿病的作用机理, Yoon 等<sup>[42]</sup>比较了 IH901 和二甲双胍的治疗效果, 同时比较了 IH901 单独使用和与二甲双胍联用的治疗效果, 发现 IH901 能通过提高胰岛细胞 HIT-T15 的胰岛素分泌水平来降低血糖, 其作用机制可能是阻断了 ATP 敏感的  $K^+$  通道。此外, IH901 与二甲双胍的联用比二者单独使用更能显著降低血糖并能有效抵抗胰岛素耐受现象。

### 3.4 抗衰老和提高记忆力

近代研究认为, 衰老是机体各种生化反应的综合表现, 是体内外许多因素 (环境污染、精神紧张、遗传等) 共同作用的结果。透明质酸 (Hyaluronic acid, HA) 的含量和新陈代谢随着人类皮肤成熟和老化过程而变化, 它可以改善皮肤营养代谢, 使皮肤柔嫩、光滑、去皱、增加弹性、防止衰老, 在保湿的同时又是良好的透皮吸收促进剂。Kim 等<sup>[43]</sup>发现 IH901 能改善皮肤的衰老状况, 他们以人用生化表皮细胞 HaCaT 细胞作为模型研究, 在基因水平研究 IH901 对延缓皮肤老化的机制, 发现细胞经 IH901 作用后, 透明质酸合成酶 2 (HAS2) 基因的变化最明显。裸鼠皮肤

试验证实, IH901 可显著增加表皮和乳突状真皮中的 HA 含量, 表皮厚度明显增加, 局部使用 IH901 可以延缓皮肤出现干燥、皱纹等老化现象。Tohda 等<sup>[44]</sup>以  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导的早发性痴呆 (Alzheimer's disease, AD) 小鼠模型研究 IH901 对记忆损伤的修复作用, 结果显示 IH901 能明显提高大脑皮层和海马回路中神经丝蛋白 NF-H 和突触素水平, 促进轴突伸展, 逆转轴突神经炎性萎缩及突触缺失, 从而改善 AD 患者的记忆障碍。

### 3.5 其他生物活性

IH901 具有一定的抗过敏功效。Choo 等<sup>[45]</sup>研究表明, IH901 抑制老鼠嗜碱性白血病细胞 RBL-2H3 释放过敏物质  $\beta$ -氨基己糖苷酶的能力是传统抗过敏药色甘酸二钠的 22 倍; 抑制大鼠腹膜肥大细胞释放组胺的活性更是色甘酸二钠的 45 倍, 而且其细胞毒性很小 ( $EC_{50} > 0.2$  mmol/L)。ICR 小鼠的被动皮肤过敏反应实验显示, IH901 (25 mg/kg) 的抑制率达到了 98%, 是同剂量下色甘酸二钠的 6.5 倍, 也优于抗组胺药氮卓斯汀。Shin 等<sup>[46]</sup>发现, 在用化学药物 Compound 48/80 (N-甲基-对甲氧基苯乙胺和甲醛缩合产生的聚合物) 诱发皮肤搔痒之前口服 IH901 能减轻搔痒, 从而发现 IH901 具有抗搔痒作用。另外, IH901 也能在一定程度上保护肝脏。Lee 等<sup>[47]</sup>在体外实验中研究发现, IH901 能有效减轻或抑制叔丁基过氧化氢 (TBHP) 诱导的 HepG2 细胞损伤症状。而在体内实验中, 将 IH901 口服或腹膜注射, 然后检测小鼠体内的血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 含量, 结果也表明 IH901 有效抑制 TBHP 诱导后老鼠血浆中 ALT 和 AST 的增加, 表明 IH901 具有一定的保肝护肝效果。

## 4 展望

稀有人参皂苷 IH901 是天然的 20(S)-原二醇型人参皂苷在人肠道内的代谢产物, 是人参在体内发挥活性的物质基础之一。生物活性研究表明 IH901 是一个多靶点、高活性的化合物, 鉴于其良好的药学活性和应用价值, 发现并研究其代谢具体过程及其体外生物转化途径具有重大意义, 因此, 进一步发现 IH901 新的代谢途径, 新的代谢微生物或酶, 以及 IH901 新的生物活性及其作用分子机理, 均是该领域未来继续研究的重点和热点。在体内转化研究方面, 我们推测除 Rb<sub>1</sub> 外, 其他二醇型皂苷均能不同程度转化为 IH901, 但其代谢过程和代谢机理仍有待深入研究。另外, 不同年龄的人和不同人种之间的人体内肠道菌落是有差异, 因此比较研究不同的人口服人参后的代谢组学, 可从理论上揭示不同的人服用人参后的效果差异原因。在体外生物转化方面, 首先由于大部分转化人参皂苷的微生物都是不可食用的, 为了使人参皂苷及其转化产物能更安全的使用, 发现并研究能转化人参皂苷的可食用微生物将是人参皂苷微生物转化的一个重要方向, 本实验室已经尝试筛选人参和三七的内生菌进行转化的研究。另外由于目前普遍使用人参和三七作为原料进行转化, 而二者不仅昂贵而且来源有限, 因此寻找新转化原料替代是我们未来考虑的重点, 本实验室已经开始尝试使用富含二醇型皂苷的“南方人参”绞股蓝作为原料进行体外转化, 并已经取得突破。在生物活性研究方面, 因其高效低毒的特性值得引起研究者的重视并进行更加深入研究, 尽管 IH901 在抗肿瘤、抗炎、降血糖和抗衰老等多个方面表现了良好的活性, 但目前 IH901 的研究主要集中在动物的体内或体外

实验, 临床研究的报道并不多见, 而且 IH901 某些活性的作用机理并没有研究得很透彻, 说明人参皂苷 IH901 的活性研究和临床应用还有待深入研究。

## REFERENCES

- [1] Attete AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(11): 1685–1693.
- [2] Chen YJ, Dou DQ, Zhao CJ, et al. New ingredients, activity and quality standardization research of ginseng. *Gins Res*, 2002, 14(1): 2–19. 陈英杰, 窦德强, 赵春杰, 等. 人参的新成分、新活性和质量规范化研究. *人参研究*, 2002, 14(1): 2–19.
- [3] 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 Pharmacol Sci*, 2004, 95(2): 153–157.
- [4] Hasegawa H, Sung JH, Benno Y. Role of human intestinal *Prevotella oris* in hydrolyzing ginseng saponins. *Planta Med*, 1997, 63(5): 436–440.
- [5] 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 Rb<sub>1</sub> from *Panax ginseng*. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(10): 1155–1160.
- [6] Bae EA, Choo MK, Park EK, et al. Metabolism of ginsenoside R<sub>c</sub> by human intestinal bacteria and its related antiallergic activity. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(6): 743–747.
- [7] Chi H, Ji GE. Transformation of ginsenosides Rb<sub>1</sub> and Re from *Panax ginseng* by food microorganisms. *Biotechnol Lett*, 2005, 27(11): 765–771.
- [8] Chi H, Kim DH, Ji GE. Transformation of ginsenosides Rb<sub>2</sub> and Rc from *Panax ginseng* by food microorganisms. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(11): 2102–2105.
- [9] Kim BH, Lee SY, Cho HJ, et al. Biotransformation of Korean *Panax ginseng* by pectinex. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2472–2478.

- [10] Cheng LQ, Kim MK, Lee JW, et al. Conversion of major ginsenoside Rb<sub>1</sub> to ginsenoside F<sub>2</sub> by *Caulobacter leidyia*. *Biotechnol Lett*, 2006, 28(14): 1121–1127.
- [11] Jang IS, Kang HH, Kim DH. Preparing compound K and ginsenoside F<sub>1</sub> from saponin of ginseng comprises dissolving purified saponin of ginseng in an aqueous solvent and adding naringinase and/or pectinase into the saponin solution: KR, 2003037005-A. 2003-05-12.
- [12] Cho BG, Choi GJ, Kim YH. Method of preparing ginsenoside compound K using cellulase or lactase composition y-ao: KR, 2003043168-A. 2003-06-02.
- [13] Yu HS, Zhang CZ, Lu MC, et al. Purification and characterization of new special ginsenosidase hydrolyzing multi-glycosides of protopanaxadiol ginsenosides, ginsenosidase type I. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(2): 231–235.
- [14] Ko SR, Suzuki Y, Suzuki K, et al. Marked production of ginsenosides Rd, F<sub>2</sub>, Rg<sub>3</sub>, and compound K by enzymatic method. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(10): 1522–1527.
- [15] Yan Q, Zhou W, Shi XL, et al. Biotransformation pathways of ginsenoside Rb<sub>1</sub> to compound K by  $\beta$ -glucosidases in fungus *Paecilomyces bainier* sp. 229. *Process Biochem*, 2010, 45(9): 1550–1556.
- [16] Tong QX, Chen LH, Ming YL, et al. Study on enzymatic transformation and preparation of rare ginsenoside IH901. *Nat Prod Res Dev*, 2009, 21(6): 1039–1044.  
童庆宣, 陈良华, 明艳林, 等. 稀有人参皂苷 IH901 酶法转化与制备研究. *天然产物研究与开发*, 2009, 21(6): 1039–1044.
- [17] Park SY, Bae EA, Sung JH, et al. Purification and characterization of ginsenoside Rb<sub>1</sub>-metabolizing  $\beta$ -glucosidase from *Fusobacterium* K-60, a human intestinal anaerobic bacterium. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(5): 1163–1169.
- [18] Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med*, 1996, 62(5): 453–457.
- [19] Bae EA, Kim NY, Han MJ, et al. Transformation of ginsenosides to compound K (IH-901) by lactic acid bacteria of human intestine. *J Microbiol Biotechnol*, 2003, 13(1): 9–14.
- [20] Zhou W, Luo ZS, Zhou P. Determination of ginsenoside compound-K by reversed-phase high performance liquid chromatography. *Chin J Chromatogr*, 2005, 23(3): 270–272.
- [21] Chen GT, Yang M, Song Y, et al. Microbial transformation of ginsenoside Rb<sub>1</sub> by *Acremonium strictum*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 77(6): 1345–1350.
- [22] Han Y, Sun B, Jiang B, et al. Microbial transformation of ginsenosides Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>3</sub> and Rc by *Fusarium sacchari*. *J Appl Microbiol*, 2010, 109(3): 792–798.
- [23] Kang KA, Lim HK, Kim SU, et al. Induction of apoptosis by ginseng saponin metabolite in U937 human monocytic leukemia cells. *J Food Biochem*, 2005, 29(1): 27–40.
- [24] Yim HW, Jong HS, Kim TY, et al. Cyclooxygenase-2 inhibits novel ginseng metabolite-mediated apoptosis. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1952–1960.
- [25] Choi HH, Jong HS, Park JH, et al. A novel ginseng saponin metabolite induces apoptosis and down-regulates fibroblast growth factor receptor 3 in myeloma cells. *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1087–1093.
- [26] Park EJ, Zhao YZ, Kim J, et al. A ginsenoside metabolite, 20-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol, triggers apoptosis in activated rat hepatic stellate cells via Caspase-3 activation. *Planta Med*, 2006, 72(13): 1250–1253.
- [27] 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 725–730.
- [28] Ming YL, Chen ZY, Chen LH, et al. Inhibitory effect of ginseng saponin IH901 on proliferation and metastasis of ECV304 cell line and its molecular mechanism. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 44(9): 967–972.  
明艳林, 陈忠炎, 陈良华, 等. 人参皂苷 IH901 对 ECV304 细胞增殖和迁移的影响及其分子机制. *药学学报*, 2009, 44(9): 967–972.
- [29] Ming YL, Song G, Chen LH, et al. Anti-proliferation and apoptosis induced by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin in human hepatocellular carcinoma cells. *Cell Biol Int*, 2007,

- 31(10): 1265–1273.
- [30] Ming YL, Chen ZY, Chen LH, et al. Ginsenoside Compound K attenuated metastatic growth of hepatocellular carcinoma is associated with the translocation of nuclear factor- $\kappa$ B p65 and reduction of matrix metalloproteinase-2/9. *Planta Med*, 2010, 76(1): 1–6.
- [31] Oh SH, Lee BH. A ginseng saponin metabolite-induced apoptosis in HepG2 cells involves a mitochondria-mediated pathway and its downstream caspase-8 activation and Bid cleavage. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 194(3): 221–229.
- [32] Ming YL, Zheng ZZ, Chen LH, et al. Anti-tumor mechanism of ginseng saponin IH901 on proliferation, invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Sci Sin Vitae*, 2011, 41(3): 219–225.  
明艳林, 郑志忠, 陈良华, 等. 人参皂苷 IH901 抗肝癌生长及其侵袭转移的作用机理. *中国科学: 生命科学*, 2011, 41(3): 219–225.
- [33] Hasegawa H, Sung JH, Huh JH. Ginseng intestinal bacterial metabolite IH901 as a new anti-metastatic agent. *Arch Pharm Res*, 1997, 20(6): 539–544.
- [34] Wakabayashi C, Hasegawa H, Murata J, et al. *In vivo* antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncol Res*, 1997, 9(8): 411–417.
- [35] Ming YL, Zheng ZZ, Chen LH, et al. Apoptosis induced by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells. *Chin Herb Med*, 2007, 38(10): 1511–1514.  
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. *中草药*, 2007, 38(10): 1511–1514.
- [36] Ming YL, Zheng ZZ, Chen LH, et al. Sensitization of 20-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranoside-20(S)-protopanaxadiol on chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Chin Herb Med*, 2010, 41(6): 935–938.  
明艳林, 郑志忠, 陈良华, 等. 20-*O*- $\beta$ -*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. *中草药*, 2010, 41(6): 935–938.
- [37] Kang KA, Kim YW, Kim SU, et al. G1 phase arrest of the cell cycle by a ginseng metabolite, compound K, in U937 human monocytic leukemia cells. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(6): 685–690.
- [38] Shin YW, Bae EA, Kim SS, et al. Effect of ginsenoside Rb<sub>1</sub> and compound K in chronic oxazolone-induced mouse dermatitis. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(7/8): 1183–1191.
- [39] Lee JY, Shin JW, Chun KS, et al. Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin. *Carcinogenesis*, 2005, 26(2): 359–367.
- [40] Xie JT, Wang CZ, Wang AB, et al. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of *Panax ginseng*. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(9): 1104–1110.
- [41] Kim K, Kim DH, Kim HY. Compound K protects MIN6N8 pancreatic beta-cells against palmitate-induced apoptosis through modulating SAPK/JNK activation. *Cell Biol Int*, 2009, 34(1): 75–80.
- [42] Yoon SH, Han EJ, Sung JH, et al. Anti-diabetic effects of compound K versus metformin versus compound K-metformin combination therapy in diabetic *db/db* mice. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(11): 2196–2200.
- [43] Kim S, Kang BY, Cho SY, et al. Compound K induces expression of hyaluronan synthase 2 gene in transformed human keratinocytes and increases hyaluronan in hairless mouse skin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(2): 348–355.
- [44] Tohda C, Matsumoto N, Zou K, et al. A  $\beta$ (25-35)-induced memory impairment, axonal atrophy, and synaptic loss are ameliorated by M1, a metabolite of protopanaxadiol-type saponins. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(5): 860–886.
- [45] Choo MK, Park EK, Han MJ, et al. Antiallergic activity of ginseng and its ginsenosides. *Planta Med*, 2003, 69(6): 518–522.
- [46] Shin YW, Kim DH. Antipruritic effect of ginsenoside Rb<sub>1</sub> and compound K in scratching behavior mouse models. *J Pharmacol Sci*, 2005, 99(1): 83–88.
- [47] Lee HU, Bae EA, Han MJ, et al. Hepatoprotective effect of ginsenoside Rb<sub>1</sub> and compound K on *tert*-butyl hydroperoxide-induced liver injury. *Liver Int*, 2005, 25(5): 1069–1073.