

人参皂苷 Rg3 抗肿瘤及其作用机制研究进展

张晓平 马大龙 陈新梅

(山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

【摘要】 人参皂苷 Rg3 是人参中的一种稀有活性成分,应用广泛。本文就人参皂苷 Rg3 诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和血管生成,逆转肿瘤细胞的耐药作用,增强肿瘤患者免疫能力,改善患者生活质量等方面,总结人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用及其相关机制的研究进展,为抗肿瘤新药的开发奠定基础。

【关键词】 人参皂苷 Rg3;肿瘤;作用机制

doi: 10.3969/j.issn.1672-5433.2012.11.014

A Review on the Anti-tumor Effects and Mechanism of Ginsenoside Rg3

Zhang Xiaoping, Ma Dalong, Chen Xinmei (College of Pharmacy of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Ji'nan 250355, China)

ABSTRACT Ginsenoside Rg3 is one of the biologically active components, which rarely exists in ginseng, and has been used widely. It can induce the apoptosis of tumor cell, resist the proliferation of tumor cell and formation of new blood vessel, reverse the multi-drug resistance of tumor cells, improve the human immunity and improve life quality of the patients. This article discussed its anti-tumor effects and the relative mechanism. The research on ginsenoside Rg3 will provide a basis for the development of new anti-tumor drugs.

KEY WORDS Ginsenoside Rg3; Tumor; Mechanism

人参是我国传统的中药,其有效成分为人参皂苷,现已分离出 40 多种,其中一种四环三萜类成分人参皂苷 Rg3 具有显著的抗肿瘤作用,现广泛应用于对肿瘤的治疗研究。近年来,人们对人参皂苷 Rg3 抗肿瘤及其作用机制的研究仍在深入,以促进其在临床上的应用^[1]。本文就近些年人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用及其作用机制的研究进展作一综述。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡,并不是病理条件下自体损伤的一种现象,是

机体维持细胞结构、功能正常及细胞数量动态平衡的一种重要调节机制。但肿瘤发展过程中细胞凋亡常受到抑制,因此诱导肿瘤细胞凋亡对肿瘤的治疗具有一定作用。张荣等^[2]以 Hca-F25//6A3-F(F) (具有高淋巴道转移特性的瘤株)接种于 615 近交系小鼠,建立肝癌转移动物模型,检测血管内皮生长因子(VEGF)的表达,结果表明人参皂苷 Rg3 抗肿瘤生长及抑制淋巴转移机制可能与诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤血管生成有关。简捷等^[3]也研究了人参皂苷 Rg3 对人肝癌细胞 SMMC-7721 中 Pim-3 及磷酸化 Bad 蛋白 pBad (Ser112)、pBad

基金项目:山东省高等学校科技计划项目(J09LF56)

作者简介:张晓平,女,硕士。研究方向:中药制剂。E-mail:xia_opingzhang@126.com

陈新梅,女,博士,副教授。研究方向:中药制剂。通讯作者:E-mail:xinmeichen@126.com

(Ser136)表达的影响。结果发现人参皂苷 Rg3 抑制 Pim-3 的表达,促进 pBad(Ser112)表达,可能是 Rg3 诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞凋亡,抑制其增殖的原因之一。赵自然等^[4]对兔耳增生性瘢痕模型用药前后进行研究,观察人参皂苷 Rg3 对兔成纤维细胞凋亡的影响,对成纤维细胞凋亡情况进行组织原位标记检测,与对照组相比用药组凋亡细胞数量随着用药时间的增加明显增多,说明人参皂苷 Rg3 能够诱导成纤维细胞凋亡,从而为抑制病理性瘢痕的形成提供理论基础。陈俊霞等^[5]以人膀胱癌 EJ 细胞为工作模型,研究探讨 Rg3 对细胞生长抑制和诱导凋亡作用机制,实验证明,Rg3 可通过诱导 EJ 细胞凋亡而发挥其抑制细胞增殖的作用。人参皂苷 Rg3 能够抑制人肝癌细胞 Hep1-6 和 HepG2 的增殖,通过诱导细胞固有凋亡途径,能改变 B 细胞淋巴瘤因子(bcl)-2 家族蛋白和半胱天冬酶(caspase)-3 的活性,从而促进细胞凋亡^[6]。Rg3 能够通过干扰一些信号通路诱导细胞凋亡,Yuan HD 等^[7]通过调节 HT-29 结肠癌细胞中的腺苷酸蛋白活化激酶(AMPK)的信号通路诱导细胞凋亡,20(S)-Rg3 能够下调抗凋亡蛋白 bcl-2 的表达,上调促凋亡蛋白 p53 和 Bax 蛋白的表达,引起线粒体中的细胞色素 C、DNA 修复酶(PARP)和 caspase-3 的活化,通过介导 AMPK 信号通路,诱导结肠癌的细胞凋亡。Kim BJ 等^[8]使用 TRPM7 通道阻断剂和小片段干扰(siRNA)来证明 TRPM7 通路在 Rg3 诱导人胃癌细胞株凋亡中的作用,实验表明 TRPM7 能阻断 Rg3 对细胞生长和存活的抑制,亚 G₁ 期(sub-G₁)显著增长,caspase-3 的活性增强,DNA 修复酶(PARP)的裂解增多,也证明了 Rg3 能够阻断 TRPM7 通路的活性从而抑制细胞增殖。

人参皂苷 Rg3 能在分子水平上通过不同途径诱导细胞凋亡,凋亡细胞在被诱导产生特征性 DNA 降解和形态学改变之前,有一个不可逆的线粒体膜结构和功能改变,包括线粒体皱缩、内膜跨膜电位消失、通透性转换孔打开和线粒体内活性蛋白酶产物释放等,作用机制较为广泛。

2 抑制肿瘤细胞增殖生长

Rg3 对不同的肿瘤细胞,其作用的增殖周期

是不同的,同时其抑制增殖作用程度呈剂量依赖性及时间依赖性。辛颖等^[9]也探讨 20(S)-Rg3 抗肿瘤生长作用机制,发现不同浓度 Rg3 各组瘤重、肿瘤周围的血管数明显低于对照组,体外实验也证明 Rg3 可阻滞 B16 黑色素瘤细胞于 G₀/G₁ 和 S 期,使 G₂/M 期细胞数明显减少,Rg3 抗肿瘤生长主要作用于细胞 G₂ 和 S 期,其机制可能是通过抑制肿瘤内血管生成及阻止肿瘤细胞进入分裂期来发挥作用的。Rg3 也可作为一种有效辅助剂,为结肠癌患者提供临床治疗。结肠癌多是由 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的异常活化作用引起的,He BC 等^[10]对 Rg3 抗结肠癌细胞活性及其潜在机制进行研究,发现 Rg3 能抑制癌细胞增殖及其在体外的生存,其作用部分是通过细胞核中 β -连环蛋白迁移而抑制其转录活性造成的,组织学检查也证明 Rg3 能抑制癌细胞增殖,降低核抗原(PNCA)的表达,减少细胞核中 β -连环蛋白的着色程度,有效地抑制肿瘤细胞的增殖,为 Rg3 作为辅助剂治疗结肠癌的研究提供了新的方法。Rg3 对人膀胱癌细胞增殖也有一定影响,邹霞等^[11]用不同浓度 Rg3 处理人膀胱癌 T24 细胞株,观察 Rg3 对人膀胱癌 T24 细胞增殖的抑制作用及对细胞凋亡的诱导作用,用反转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)和蛋白印迹法(Western blot)检测不同浓度人参皂苷 Rg3 处理后 T24 细胞中 EphB4 mRNA 及其蛋白的表达情况,结果发现 Rg3 对膀胱癌 T24 细胞具有较强的抑制作用,不同浓度 Rg3 作用下细胞中 EphB4 mRNA 及其蛋白的表达明显减弱,考虑人参皂苷 Rg3 的抗癌活性与其抑制 EphB4 表达有关。也有实验表明^[12],Rg3 对人类乳腺癌 MCF-7 增殖抑制作用、连接蛋白 Cx26 基因表达及对细胞间隙连接通讯(GJIC)功能有一定影响,一定浓度人参皂苷 Rg3 可增强人类乳腺癌细胞 MCF-7 Cx26 基因表达,可能通过调节细胞内钙离子的浓度,促进间隙连接蛋白 Cx26 基因表达,从而恢复其 GJIC 功能,这可能是人参皂苷 Rg3 抑制 MCF-7 细胞增殖,发挥抗肿瘤作用机制之一。Rg3 对雌激素受体(ER)阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 增殖也有影响^[13],低浓度 Rg3 处理的细胞中细胞周期蛋白 E(Cyclin E)及细胞分裂周期蛋白 25A(Cdc25A)表达增高,

高浓度处理组中二者表达下降,说明高浓度的 Rg3 能够抑制乳腺癌细胞生长,这可能与抑制细胞周期关键蛋白 E(Cycfin E)及 CIX25A 的表达有关。

人参皂苷 Rg3 抗肿瘤生长主要作用于细胞 G₂ 期,有促进处于肿瘤发生不同阶段的细胞凋亡作用,对肿瘤的复发和转移的治疗有积极意义。

3 抑制肿瘤新生血管生成

新生血管形成是恶性肿瘤生长和转移中的重要生理过程,而血管内皮细胞(VEC)的增殖是新生血管形成的基础,若能阻断肿瘤内新生血管的形成,则可抑制肿瘤的生长和转移,积极寻找具有抗肿瘤新生血管形成作用的中草药成分成为当今热点。王兵等^[14]探讨了人参皂苷 Rg3 对胃癌细胞 MKN-45 诱导 VEC 增殖的抑制作用,筛选出 Rg3 抑制 VEC 增殖的最适浓度,从而得出人参皂苷 Rg3 对胃癌细胞条件培养液诱导的 VEC 增殖有抑制作用。陈明伟等^[15]采用 Rg3 干预人肺腺癌细胞株 A549 探讨中药单体人参皂苷 Rg3 对肿瘤 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、间质金属蛋白酶-2(MMP-2)蛋白表达的抑制作用,检测上述因子蛋白表达阳性率和灰度变化以及 A549 细胞基因的差异的表达,发现 Rg3 干预后,A549 细胞 VEGF 蛋白阳性表达率、VEGF 及其 Fit、KDT 和 MMP-2 蛋白阳性表达强度以及这些蛋白阳性表达的灰度与对照组相比都显著降低,基因芯片差异性表达显示有不同数目的基因下调或上调,说明 Rg3 对肿瘤细胞和 VEC 的血管生长调控因子蛋白表达有抑制作用,通过不同靶点作用于肿瘤细胞影响肿瘤新生血管的生成。Rg3 能够抑制低氧状态诱导下人肝癌细胞中 VEGF 因子表达,以低氧诱导的多重信号通路为目标来下调肝癌细胞中 VEGF 表达,能够抑制低氧状态下低氧诱导因子(HIF)-1 α 的表达,常氧条件下环氧合酶(COX)-2 的表达和高氧状态核转录因子(NF)- κ B 的表达,同时 Rg3 能够以低剂量依赖方式降低低氧状态下 Eca-109 和 786-0 两种细胞株中转录激活因子 3 (STAT3)的磷酸化作用,也能抑制低氧状态下细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化作用,从而抑制肿瘤细胞的增殖与生长^[16]。

4 抗肿瘤细胞黏附、侵袭和转移

人参皂苷 Rg3 能选择性抑制肿瘤细胞转移和浸润,对多种肿瘤均有抑制作用,其抗癌活性也引起关注。目前国内外关于从蛋白组学水平上研究人参皂苷 Rg3 抗肿瘤侵袭转移分子作用机制的报道较少,刘基巍等^[17]观察人参皂苷 Rg3 对小鼠肝癌淋巴结转移模型中肿瘤细胞凋亡的诱导作用,探讨人参皂苷 Rg3 抗肿瘤淋巴结转移的机制,Rg3 预防组、Rg3 治疗组及联合治疗组中可抑制淋巴结转移,发生凋亡的肿瘤细胞数目明显增多,说明 Rg3 具有诱导小鼠肝癌细胞凋亡的作用,实验证明人参皂苷 Rg3 抗肿瘤细胞淋巴结转移的作用与诱导细胞凋亡有关。安宁等^[18]应用双向凝胶电泳技术探讨人参皂苷 Rg3 对肺癌细胞蛋白表达的影响及 Rg3 抗肺癌侵袭转移分子作用机制,发现氯离子通道蛋白 1、泛素结合酶 E2-25 Kda 等蛋白只在对照组有表达,14-3-3 θ 蛋白、ski 作用蛋白只在药物处理组有表达,14-3-3 ζ 蛋白、真核翻译起始因子 4H 在药物处理组的表达与对照组相比显著提高,提示人肺巨细胞癌高转移细胞株蛋白质组的表达在 Rg3 处理前后有明显差异,这些差异蛋白质多与肿瘤的侵袭转移相关。14-3-3 ζ 蛋白在 Rg3 处理肺癌细胞株后表达上调,可能与抑制肺癌转移有关,为筛选其他抗肺癌侵袭转移的药物提供靶点分子,但人参皂苷 Rg3 抗肿瘤侵袭转移作用机制还有待于进一步研究。

Rg3 对早期的粥样动脉硬化有一定作用,Hien TT^[19]等人研究了 Rg3 对人类内皮细胞中肿瘤坏死因子(TNF) α 表达的抑制作用及细胞因子诱导的分子黏附的表达,Rg3 能够抑制 TNF α 诱导的蛋白表达及人内皮细胞中血管细胞黏附分子(VCAM)-1 及细胞间黏附分子(ICAM)-1 mRNA 的表达,也能抑制促炎细胞因子、TNF α 和白细胞介素(IL)-1 β 的表达。说明 Rg3 能通过下调细胞黏附分子和内皮细胞中促炎细胞因子的表达来部分调节抗炎和抗血管动脉粥样硬化。细胞内 Ca²⁺ 浓度升高与肿瘤细胞的侵袭性有密切关系^[20],人参皂苷 Rg3 可通过抑制高阈值电压依赖型 Ca²⁺ 通道,导致 Ca²⁺ 向细胞内流受阻,从而降低细胞内 Ca²⁺ 浓度,表明 Rg3 可通过抑制细胞内 Ca²⁺ 浓度

的升高而降低细胞的侵袭能力,从而发挥其抗肿瘤浸润、转移作用。

5 逆转肿瘤细胞多药耐药(MDR)作用

在对肿瘤细胞治疗的过程中,对抗肿瘤药物产生MDR是导致药物失效的重要因素之一,也是制约肿瘤治疗的关键性问题,通常MDR-1编码的P-糖蛋白(P-gp)高表达被认为是产生MDR最主要的原因,Rg3能抵抗诱变,降低肿瘤的发生率。唐泓波等^[21]采用正常小鼠和用7,12-二甲基苯并蒽诱导原发性乳腺癌肝特异性胰岛素样生长因子(IGF-1)基因缺失小鼠(LID)进行实验,比较用药后各组小鼠乳腺癌的发生率,采用基因芯片分析凋亡相关基因的表达。结果发现,接受Rg3处理的LID小鼠乳腺癌发生率最低,与LID小鼠相比,正常小鼠的TNF α 、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)、caspase-8等部分基因表达下调,淋巴毒素 β 受体(LTbR)、TNF受体相关因子4(TRAF4)等基因表达上调,用药后上述情况有所改变,提示血清IGF-1水平低时可影响一系列凋亡相关基因的表达,对乳腺肿瘤的发展具有抑制作用。Panwar M等^[22]也采用化学方法诱导小鼠发生肿瘤,结果对照组完全发生肿瘤,而实验组则由于给药剂量不同肿瘤发生率也不同,同时实验组的瘤体数量、大小、质量均显著低于对照组,差异明显,经光学显微镜观察染色体的畸变程度,发现实验组处理后小鼠的染色体畸变比例明显降低,且高剂量组降低幅度较低剂量组大,实验说明Rg3可以抗诱变,具有化学防癌作用,而这种作用与剂量具有一定的依赖性。Rg3对耐顺铂人肺腺癌细胞系的逆转也有一定作用,有研究表明^[23]Rg3具有中度逆转肿瘤耐药作用,使过量表达的MDR-1、多药耐药相关蛋白(MRP)表达减弱,并呈一定的时间耐药性。

6 与化疗药物结合,增强肿瘤患者免疫能力

免疫监视功能丧失会使肿瘤有机可乘,机体免疫力低下,对肿瘤细胞的免疫监视功能减弱,同时肿瘤患者预后也差。以手术治疗为主的综合治疗仍然是现今治疗肿瘤的主要手段,但化疗后患者体质下降,不良反应增多而终止治疗。寇小格等^[24]采用参一胶囊联合化疗对非小细胞肺癌术后免疫功能及疲乏情况进行治疗,化疗效果得到改善。

从免疫功能和疲乏情况看,治疗后单纯Rg3组和Rg3联合化疗组能使细胞免疫提高,疲乏发生率降低,其机制可能与Rg3保护骨髓,减轻肝肾毒性等有关。张仲苗等^[25]用不同浓度Rg3与肿瘤化疗患者外周血淋巴细胞共同培养后用流式细胞仪测定淋巴细胞增殖率、细胞膜表面分子表达率各项指标,发现Rg3能增强淋巴细胞增殖,增加人类白细胞抗原(HLA)-DR、HLA-ABC、CD3等分子表达含量,使免疫增强,可能与增强患者淋巴细胞的抗原递呈能力有关。人参皂苷Rg3对非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后的生存期限有一定延长作用, Lu P等^[26]对中成药参一胶囊改变NSCLC患者生存期限的作用机制进行研究,单纯参一胶囊用药组和参一胶囊联合化疗药物组中自然杀伤细胞不同程度增多,联合组能提高NSCLC患者术后的生存率,其机制可能与Rg3抗肿瘤血管生成等有关。人参皂苷Rg3与化疗药物联合应用具有一定的优势,可能为治疗NSCLC提供有效方法。Liu TG等^[27]研究人参皂苷Rg3与吉西他滨联用对C57L/6小鼠肺癌血管生成与生长的抑制作用,以肿瘤大小、抑制率和坏死率为指标,结果表明联合组能明显抑制血管生成及肺癌细胞的生长,提高肿瘤细胞的坏死率,降低肿瘤中VEGF表达,减少微血管密度(MVD),提高肿瘤小鼠生存期。人参皂苷Rg3与化疗药物环磷酰胺联合应用对裸鼠原位种植人乳腺浸润性导管癌有一定作用^[28],联合用药组肿瘤抑制率高于Rg3和环磷酰胺组,环磷酰胺有较强的不良反应,可能与肺内皮细胞损害及免疫功能受到抑制有关,而联合用药组不良反应不明显。

Rg3与化学药物及抗血管新生药物相结合将会成为人类肺癌研究中一项新的具有广阔前景的治疗方法。人参皂苷Rg3可以一定程度地提高机体的免疫能力,对于接受放、化疗的肿瘤患者也有提高免疫力的作用。

7 展望

人参皂苷Rg3是一种有效抗肿瘤的中药成分,具有天然安全的优点及重要开发价值,其作用机制具有多环节、多靶点、多效应的特点,可作用于肿瘤发生的多个环节,抗肿瘤作用明显,不同肿

瘤细胞其作用机制不同,现今国内外的研究进展分别是分子水平研究其抑制肿瘤生长、抗肿瘤转移和浸润作用机制,深入研究其抑制肿瘤血管生成的作用靶点,与化疗药物联合应用调节免疫机制,对离子通道的影响及掌握治疗肿瘤的相关剂量。但其确切的作用机理还有待于进一步研究,新的分子生物学技术将从蛋白组和基因组表达水平上对 Rg3 抗肿瘤的作用机制进行更深入的研究。

人参皂苷 Rg3 可作为肿瘤综合治疗中的重要辅助治疗方法,为防止术后癌症复发和转移的治疗提供有益探索,同时利于更多传统中药抗肿瘤药物的开发利用,促进中医药理论进一步深入研究和发 展,使中药制剂更好地造福人类。■

参考文献:

- [1] 陈迪,王光兰,倪劲松,等. 20(S)-人参皂苷 Rg3 诱导宫颈癌 Hela 细胞凋亡的研究[J].中国实验诊断学,2008,12(4):466-470.
- [2] 张荣,赵翌,刘基巍,等. 人参皂苷 Rg3 诱导小鼠肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤血管内皮生长因子生成的研究[J].时珍国医国药,2007,18(1):130-134.
- [3] 简捷,刘利珍,李小燕,等. 人参皂苷 Rg3 对人肝癌细胞 Pim-3 及 Bad 凋亡蛋白表达的影响[J].世界华人消化杂志,2008,16(20):2229-2233.
- [4] 赵自然,刘鹤松,张可佳,等. TUNEL 法检测人参皂苷 Rg3 对兔成纤维细胞凋亡的影响[J].中国实验诊断学,2010,14(10):1551-1553.
- [5] 陈俊霞,彭惠民,蒲淑萍,等. 人参皂苷 Rg3 诱导膀胱癌细胞系 EJ 的凋亡作用[J].中国中药杂志,2007,32(16):1680-1683.
- [6] Jiang JW, Chen XM, Chen XH, et al. Ginsenoside Rg3 inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(31): 3605-3613.
- [7] Yuan HD, Quan HY, Zhang Y, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg3-induced apoptosis in HT-29 colon cancer cells is associated with AMPK signaling pathway[J]. Mol Med Report,2010,3(5): 825-831.
- [8] Kim BJ, Nah SY, Jeon JH, et al. Transient receptor potential melastatin 7 channels are involved in ginsenoside Rg3-induced apoptosis in gastric cancer cells[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011, 109(4):233-239.
- [9] 辛颖,倪动,姜新,等. 20(S)-人参皂苷 R 够抑制肿瘤生长的作用[J].吉林大学学报(医学版),2006,32(1):61-63.
- [10] He BC, Gao JL, Luo X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Int J Oncol, 2011, 38(2):437-435.
- [11] 邹霞,徐睿来. 人参皂苷 Rg3 抑制人膀胱癌细胞增殖作用的研究[J].中国药师,2009,12(6):709-712.
- [12] 马艳梅,温文斌,刘基巍. 人参皂苷 Rg3 对人类乳腺癌 MCF-7 细胞 Cx26 基因表达及细胞间隙连接通讯功能的影响[J]. 肿瘤研究与临床,2011,23(2):91-93.
- [13] 潘晓华,王墨林,崔行. 人参皂苷 Rg3 对乳腺癌细胞增殖的影响及其机制探讨[J]. 山东医药,2011,51(26):20-22.
- [14] 王兵,王杰军,徐钧,等. 人参皂苷 Rg3 对胃癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 肿瘤防治杂志,2001,8(3):234-236.
- [15] 陈明伟,倪磊,赵小革,等. 人参皂苷 Rg3 对肿瘤血管生长调控因子蛋白表达抑制作用的研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(5):357-360.
- [16] Chen QJ, Zhang MZ, Wang LX. Ginsenoside Rg3 Inhibits Hypoxia-induced VEGF Expression in Human Cancer Cells[J]. Cell Physiol Biochem,2010,26(6):849-858
- [17] 刘基巍,赵翌,富力,等. 人参皂苷 Rg3 在小鼠肝癌淋巴结转移模型中诱导细胞凋亡的作用[J]. 中国肿瘤临床,2004,31(19):1120-1122.
- [18] 安宁,朱文冯,志华叶,等. 人参皂苷 Rg3 对肺癌细胞蛋白表达的影响研究[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(3):311-319.
- [19] Hien TT, Kim ND, Kim HS, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells[J]. Pharmazie,2010,65(9):699-701.
- [20] Kim S, Nah SY, Rhim H, et al. Neuroprotective effects of ginseng seponins against L-type Ca^{2+} channel-mediated cell death in rat cortical neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,365(3):399-405.
- [21] 唐泓波,叶子荣,任玉萍,等.血清胰岛素样生长因子-1 对小鼠乳腺癌组织凋亡相关基因表达的影响[J]. 中华外科杂志,2008,46(13):1018-1021.
- [22] Panwar M, Kumar M, Samarth R, et al. Evaluation of chemopreventive action and antimutagenic effect of the standardized Panax ginseng extract, EFLA400, in Swiss albino mice[J]. Phytother Res, 2005, 19(1):65-71.
- [23] 张伟,刘叙仪,王洁,等. 人参皂苷 Rg3 对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549 逆转作用及其机理的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2002,1(2):100-103.
- [24] 寇小格,张清琴,李小瑞,等. 人参皂苷 Rg3 对非小细胞肺癌术后免疫功能及疲乏情况的临床研究[J]. 中国医疗前沿,2010,5(3):54-55.
- [25] 张仲苗,江波,郑筱祥. 人参皂苷 Rg3 对肿瘤放疗患者外周淋巴细胞免疫增强作用[J]. 中国药学杂志,2004,39(4):261-264.
- [26] Lu P, Su W, Miao ZH, et al. Effect and Mechanism of Ginsenoside Rg3 on Postoperative Life Span of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(1):33-36.
- [27] Liu TG, Huang Y, Cui DD, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 combined with gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice[J]. BMC Cancer, 2009, 9(250):1471-1482.
- [28] 陈大富,赵扬冰,白绍槐,等. 人参皂苷 Rg3 与化疗药物联合应用对裸鼠原位种植人乳腺癌的影响[J]. 中国普外基础与临床杂

作者: 张晓平, 马大龙, 陈新梅, [Zhang Xiaoping](#), [Ma Dalong](#), [Chen Xinmei](#)
作者单位: [山东中医药大学药学院, 山东济南, 250355](#)
刊名: [中国执业药师](#)
英文刊名: [CHINA LICENSED PHARMACIST](#)
年, 卷(期): 2012, 09(11)

参考文献(28条)

1. 陈迪;王光兰;倪劲松 20(S)-人参皂苷Rg3诱导宫颈癌Hela细胞凋亡的研究[期刊论文]-[中国实验诊断学](#) 2008(04)
2. 张荣;赵翌;刘基巍 人参皂苷Rg3诱导小鼠肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤血管内皮生长因子生成的研究[期刊论文]-[时珍国医国药](#) 2007(01)
3. 简捷;刘利珍;李小燕 人参皂苷Rg3对人肝癌细胞Pim-3及Bad凋亡蛋白表达的影响[期刊论文]-[世界华人消化杂志](#) 2008(20)
4. 赵自然;刘鹤松;张可佳 TUNEL法检测人参皂苷Rg3对兔成纤维细胞凋亡的影响[期刊论文]-[中国实验诊断学](#) 2010(10)
5. 陈俊霞;彭惠民;蒲淑萍 人参皂苷Rg3诱导膀胱癌细胞系EJ的凋亡作用[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2007(16)
6. Jiang JW;Chen XM;Chen XH Ginsenoside Rg3 inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway[期刊论文]-[World Journal of Gastroenterology](#) 2011(31)
7. Yuan HD;Quan HY;Zhang Y 20(S)-Ginsenoside Rg3-induced apoptosis in HT-29 colon cancer cells is associated with AMPK signaling pathway 2010(05)
8. Kim BJ;Nah SY;Jeon JH Transient receptor potential melastatin 7 channels are involved in ginsenoside Rg3-induced apoptosis in gastric cancer cells 2011(04)
9. 辛颖;倪动;姜新 20(S)-人参皂苷Rg3抑制肿瘤生长的作用[期刊论文]-[吉林大学学报\(医学版\)](#) 2006(01)
10. He BC;Gao JL;Luo X Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ β -catenin signaling 2011(02)
11. 邹霞;徐睿来 人参皂苷Rg3抑制人膀胱癌细胞增殖作用的研究[期刊论文]-[中国药师](#) 2009(06)
12. 马艳梅;温文斌;刘基巍 人参皂苷Rg3对人类乳腺癌MCF-7细胞Cx26基因表达及细胞间隙连接通讯功能的影响[期刊论文]-[肿瘤研究与临床](#) 2011(02)
13. 潘晓华;王墨林;崔行 人参皂苷Rg3对乳腺癌细胞增殖的影响及其机制探讨[期刊论文]-[山东医药](#) 2011(26)
14. 王兵;王杰军;徐钧 人参皂苷Rg3对胃癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[期刊论文]-[中华肿瘤防治杂志](#) 2001(03)
15. 陈明伟;倪磊;赵小革 人参皂苷Rg3对肿瘤血管生长调控因子蛋白表达抑制作用的研究[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2005(05)
16. Chen QJ;Zhang MZ;Wang LX Ginsenoside Rd3 Inhibits Hypoxia-induced VEGF Expression in Human Cancer Cells 2010(06)
17. 刘基巍;赵翌;富力 人参皂苷Rg3在小鼠肝癌淋巴结转移模型中诱导细胞凋亡的作用[期刊论文]-[中国肿瘤临床](#) 2004(19)
18. 安宁;朱文冯;志华叶 人参皂苷Rg3对肺癌细胞蛋白表达的影响研究[期刊论文]-[中国肺癌杂志](#) 2008(03)
19. Hien TT;Kim ND;Kim HS Ginsenoside Rg3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells[外文期刊] 2010(09)
20. Kim S;Nah SY;Rhim H Neuroprotective effects of ginseng seponins against L-type Ca^{2+} channel-mediated cell death in rat cortical neurons[外文期刊] 2008(03)
21. 唐泓波;叶子荣;任玉萍 血清胰岛素样生长因子-1对小鼠乳腺癌组织凋亡相关基因表达的影响[期刊论文]-[中华外科杂志](#) 2008(13)
22. Panwar M;Kumar M;Samarth R Evaluation of chemopreventive action and antimutagenic effect of the standardized Panax ginseng extract, EFLA400, in Swiss albino mice 2005(01)
23. 张伟;刘叙仪;王洁 人参皂苷Rg3对耐顺铂人肺癌细胞系A549逆转作用及其机理的研究[期刊论文]-[中国呼吸与危重监护杂志](#) 2002(02)
24. 寇小格;张清琴;李瑞 人参皂苷Rg3对非小细胞肺癌术后免疫功能及疲乏情况的临床研究[期刊论文]-[中国医疗前沿](#) 2010(03)
25. 张仲苗;江波;郑筱祥 人参皂苷Rg3对肿瘤放疗患者外周血淋巴细胞免疫增强作用[期刊论文]-[中国药理学杂志](#) 2004(04)
26. Lu P;Su W;Miao ZH Effect and Mechanism of Ginsenoside Rg3 on Postoperative Life Span of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[期刊论文]-[Chinese Journal of Integrated Medicine](#) 2008(01)

27. [Liu TG;Huang Y;Cui DD Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 combined wim gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice](#) 2009(250)
28. [陈大富;赵扬冰;白绍槐 人参皂苷Rg3与化疗药物联合应用对裸鼠原位种植人乳腺癌的影响](#)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzyys201211014.aspx