

· 药理 ·

几种人参属中药提取物的制备及体外抗卵巢癌活性比较

刘建林, 武秋爽, 王一涛, 张庆文*, 陆金健*

(澳门大学 中华医药研究院, 中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078)

[摘要] **目的:** 从人参、西洋参、竹节参、三七这 4 个人参属中药中提取成分, 对其抗卵巢癌活性进行筛选、比较。**方法:** 人参、西洋参、竹节参和三七分别用水和乙醇热回流提取制备相应的水提物和醇提物; 上述药材 70% 乙醇水提取物经大孔树脂柱色谱分别制备得到总皂苷和相应的原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷部位。用噻唑蓝 (MTT) 法对这些提取物和部位在卵巢癌 HEY 细胞进行活性筛选, 并用碘化丙啶 (PI) 染色检测提取物对细胞周期分布的影响, 进一步用免疫印迹法 (Western blot) 检测了其细胞周期蛋白表达的影响。划痕实验检测了提取物对细胞迁移能力的影响。**结果:** 各提取物都表现出不同程度地抑制卵巢癌 HEY 细胞增殖活性, 其中西洋原人参二醇型皂苷 (PDSPQ)、竹节参总皂苷 (TSPJ)、人参醇提物 (EEPG)、人参总皂苷 (TSPG)、人参原人参二醇型皂苷 (PDSPG) 对 HEY 细胞的增殖抑制比较明显, 抑制率分别为 45.59%, 45.78%, 50.48%, 46.98%, 64.36%, PDSPQ, TSPG, PDSPG 可以不同程度的下调周期蛋白依赖性激酶 (CDK)4, CDK6, 细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达, 但对细胞迁移能力没有明显影响。**结论:** 含有原人参二醇型皂苷的组分的抗卵巢癌 HEY 细胞活性比其他部位更明显, 其机制可能与下调细胞周期相关蛋白 CDK4, CDK6, cyclin D1 的表达有关。

[关键词] 人参属中药; 皂苷; 卵巢癌; 细胞周期; 细胞迁移

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0105-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080105

Extraction of Panax Chinese Medicines and Their Anti-cancer Effects on HEY Ovarian Cancer Cells

LIU Jian-lin, WU Qiu-shuang, WANG Yi-tao, ZHANG Qing-wen*, LU Jin-jian*

(State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China)

[Abstract] **Objective:** To extract effective components from *Panax ginseng*, *P. quinquefolium*, *P. japonicas* and *P. notoginseng*, and compare their inhibitory activities against ovarian cancer HEY cells. **Method:** Water and ethanol extracts of *P. ginseng*, *P. quinquefolium*, *P. japonicas* and *P. notoginseng* were prepared by reflux extraction with water and ethanol. Total saponins and their panaxadiol saponin (PDS) and panaxtrol saponin (PTS) fractions were prepared from 70% ethanol water extracts of above herbs using macroporous resin chromatography. 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide (MTT) assay was used to detect the activities of these extracts and fractions against HEY ovarian cancer cells. propidium iodide (PI) staining was used to detect the effect of extracts on cell cycle distribution, and western blot was performed to detect their effect on expression of cell cycle related proteins. In addition, scratch assay was conducted to detect the effect

[收稿日期] 20151019(009)

[基金项目] 澳门特别行政区科学技术发展基金项目(074/2012/A3); 澳门大学研究委员会项目(MRG013/WYT/2013/ICMS, CPG2014-00012-ICMS)

[第一作者] 刘建林, 研究助理, 主要从事中药药理研究, Tel: 853-88224674, E-mail: vinoliujianlin@126.com

[通讯作者] * 张庆文, 副教授, 博士生导师, 主要从事植物化学研究, Tel: 853-88224879, E-mail: qwzhang@umac.mo;

* 陆金健, 助理教授, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤有效成分筛选及机制研究, Tel: 853-88224674, E-mail: jinjianlu@umac.mo

of extracts on cell migration. **Result:** All the indicated extracts showed varied activities against HEY cells. Among them, panaxadiol saponin of *P. quinquefolium* (PDSPQ), total saponin of *P. japonicas* (TSPJ), ethanol extract of *P. ginseng* (EEPG), total saponin of *P. ginseng* (TSPG), and panaxadiol saponin of *P. ginseng* (PDSPG) showed relative higher inhibitory rate against HEY cells, with 45.59%, 45.78%, 50.48%, 46.98% and 64.36%, respectively. Further, PSDPQ, TSPG, and PSDPG could down-regulate the expressions of CDK4, CDK6, and cyclin D1 to different degrees, but had no significant effect on the migration of HEY cells. **Conclusion:** Fractions with PDS were more effective on inhibiting HEY cells growth, and the mechanism may be associated with down-regulating the protein expressions of CDK4, CDK6, and cyclin D1.

[**Key words**] Panax Chinese medicines; saponin; ovarian cancer; cell cycle; migration

人参、西洋参、竹节参、三七都属于五加科类人参属中药^[1],人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* 的干燥根和根茎,具有大补元气,补脾益肺,生津止渴,安神益智的功效,用于体虚欲脱,肢冷脉微,脾虚食少,肺虚喘咳,津伤口渴等。西洋参为五加科植物西洋参 *P. quinquefolium* 的干燥根,具有补气养阴,清热生津的功效,用于气虚阴亏,虚热烦倦,咳喘痰血,内热消渴,口燥咽干等。竹节参为五加科植物竹节参 *P. japonicus* 的干燥根茎,具有滋补强壮,止血祛痰,散瘀止痛的功效,可用于病后虚弱,劳嗽咯血,咳嗽痰多,跌扑损伤等。三七为五加科植物三七 *P. notoginseng* 的干燥根和根茎,具有散瘀止血,消肿定痛的功效,可用于咯血、吐血、衄血、便血、崩漏、外伤出血、胸腹刺痛、跌扑肿痛等。这 4 种中药来源于同科、同属,其化学成分具有相似性和差异性。人参皂苷是这 4 类人参属中药的主要有效化学成分之一,但苷元的骨架及各类皂苷的含量在各药材中有很大差异性。相对于其他人参属药材,人参中皂苷含量较低,皂苷骨架主要为达玛烷型(原人参二醇和三醇型)三萜皂苷,且原人参二醇型皂苷含量远高于原人参三醇型皂苷,另外还含有微量齐墩果烷型三萜皂苷;西洋参和三七中皂苷含量较高,其骨架都为达玛烷型三萜皂苷,但在西洋参中原人参二醇型皂苷含量要高于原人参三醇型皂苷,在三七中原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷含量相差不大;竹节参中皂苷含量比较高,但其主要含有齐墩果烷型三萜皂苷,约占皂苷含量 85% 左右,其余皂苷为达玛烷型三萜皂苷^[2-7]。现代药理研究表明,人参皂苷具有调节神经中枢^[8],降血脂^[9],保护心血管^[10],调节胃肠功能^[11],抗肿瘤^[12]等作用。本研究从人参、西洋参、竹节参、三七中用不同溶剂提取了不同部位的提取物,并通过大孔树脂柱色谱制备总皂苷及原人参二醇型和三醇型皂苷部位,进行初步的体外抗

卵巢癌活性评价。

1 材料

1.1 提取物 竹节参药材采集于湖北恩施地区,由乔春峰博士鉴定为五加科人参属植物 *P. japonicus* 的干燥根茎。西洋参、人参、三七分别购于广东康美有限公司。分别从西洋参、人参、竹节参、三七中提取分离而得西洋参水提物(WEPQ)、西洋参醇提物(EEPQ)、西洋参总皂苷(TSPQ)、西洋参原人参二醇型皂苷(PDSPQ)、西洋参原人参三醇型皂苷(PTSPQ)、人参水提物(WEPG)、人参醇提物(EEPG)、人参总皂苷(TSPG)、人参原人参二醇型皂苷(PDSPG)、人参原人参三醇型皂苷(PTSPG)、竹节参水提物(WEPJ)、竹节参醇提物(EEPJ)、竹节参总皂苷(TSPJ)、三七水提取(WEPN)、三七醇提物(EEP N)、三七原人参二醇型皂苷(PDSPN)、三七原人参三醇型皂苷(PTSPN)。

1.2 试剂 胎牛血清,100 U·mL⁻¹青霉素,100 mg·L⁻¹链霉素,DMEM 培养基(Gibco 公司,批号分别为 16000-036,15140-122,15140-22,11965-118),噻唑蓝(MTT),二甲基亚砜(DMSO),碘化丙啶(PI)(Molecular Probes 公司,批号分别为 V13154, D12345, R37108),蛋白酶抑制剂(PMSF),酶抑制剂混合物(Cocktails)(Thermo Scientific 公司,批号分别为 36978, 78429),RIPA 裂解液(Beyotime 公司,批号 P0013B);BCATM蛋白定量试剂盒,底物化学发光(ECL)检测试剂盒(Pierce 公司,批号分别为 23225, 32109);一抗周期蛋白依赖性激酶(CDK)4, CDK6, 细胞周期蛋白 D1(cyclin D1),内参(GAPDH)以及相应二抗(Cell Signaling Technology 公司,批号分别为 12790, 13331, 2978, 5174, 7074)。

1.3 细胞株 人卵巢癌 HEY 细胞由美国西北大学强文安博士惠赠。

1.4 仪器 Spectra Max M5 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),FACSCanto II 型流式细胞

仪(美国 FACSCanto II 公司), Rotavapor R-220 EX 型旋转蒸发仪(瑞士 BüCHI 公司), Freeze dryer FD8518 型冷冻干燥机(韩国 iShin 公司)。远航牌 D101 大孔树脂(天津海光化工有限公司)。

2 方法

2.1 大孔树脂预处理 取 D101 大孔树脂,用 95% 乙醇浸泡 24 h,充分溶胀后装柱,用 95% 乙醇冲洗至流出液与水混合(1:5)不呈白色浑浊为止,再用大量清水冲洗。取 5% 盐酸水溶液浸泡树脂 2 h,用水洗至中性;取 5% 氢氧化钠水溶液浸泡树脂 2 h,用水洗至中性。处理好的 D101 大孔树脂浸泡于水中备用。

2.2 提取分离 分别取西洋参、人参、竹节参、三七药材粉末各 5 g,每种药材分别用水、95% 乙醇 50 mL 加热回流提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,浓缩后冷冻干燥,分别得到 WEPQ, EEPQ, WEPG, EEPG, WEPJ, EEPJ, WEPN, EEPN。

分别取西洋参、人参、竹节参、三七药材粉末各 100 g,每种药材分别用 70% 乙醇 400 mL 加热回流提取 3 次,提取时间分别为 1.5, 1, 1 h,合并提取液,旋转蒸发至干,加入适量纯水溶解。取预处理好的 D101 大孔树脂 600 mL,加入提取液,静态吸附 1.5 h,吸附后的树脂平均分成 2 份分别用于制备总苷,分离人参二醇型和三醇型皂苷部位。

分别取空白 D101 大孔树脂 200 mL 装柱,上样。①西洋参:一份分别用 H₂O, 15%, 30%, 80% 乙醇洗脱,取 30%, 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得西洋参原人参三醇型皂苷和西洋参原人参二醇型皂苷;另一份分别用 H₂O, 15%, 80% 乙醇洗脱,取 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得西洋参总皂苷。②人参:一份分别用 H₂O, 30%, 80% 乙醇洗脱,取 30%, 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得人参原人参三醇型皂苷和人参原人参二醇型皂苷,另一份分别用 H₂O, 80% 乙醇洗脱,取 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得人参总皂苷。③竹节参:一份分别用 H₂O, 80% 乙醇洗脱,取 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得竹节参总皂苷。④三七:一份分别用 H₂O, 30%, 80% 乙醇洗脱,取 30%, 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得三七原人参三醇型皂苷和三七原人参二醇型皂苷,另一份分别用 H₂O, 80% 乙醇洗脱,取 80% 乙醇洗脱部位冷冻干燥,得三七总皂苷。

2.3 细胞培养 HEY 细胞在含有 10% 胎牛血清, 100 U·mL⁻¹ 青霉素, 100 mg·L⁻¹ 链霉素的 DMEM 培养基中,在 37 °C 5% CO₂ 的条件下培养。

2.4 MTT 测定细胞增殖 取对数生长期的细胞,以 3 × 10³ 个/孔种于 96 孔板中。贴壁 24 h 后,再分别给予 100 mg·L⁻¹ 的样品(100 μL/孔)作用 48 h,然后去掉上层液,换成 1 g·L⁻¹ 的 MTT 溶液(100 μL/孔),在 37 °C 5% CO₂ 的条件下孵育 4 h。吸去上层液,加入 DMSO 100 μL/孔,避光震荡 10 min 后,用 Spectra Max M5 型酶标仪在波长 570 nm 处测定吸光度 A。

2.5 PI 单染测定细胞周期 取对数生长期 HEY 细胞,2 × 10⁵/孔种于 6 孔板中贴壁 24 h,再给予 100 mg·L⁻¹ 的样品作用 48 h,胰酶消化收集细胞,磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 次后,用 70% 乙醇在 -20 °C 下固定过夜。后细胞离心,重悬,用 PI 溶液(50 g·L⁻¹ PI, 50 g·L⁻¹ RNase A, 0.03% Triton X-100 和 0.01% 柠檬酸钠溶于 PBS 中)1 mL 在室温避光染色 30 min,上流式检测分析。

2.6 Western blot 测定相关蛋白表达 取对数生长期的 HEY 细胞,2 × 10⁵ 个/孔种于 6 孔板中,贴壁 24 h,再给予 100 mg·L⁻¹ 的样品作用 48 h,之后将细胞刮下收集细胞,用细胞裂解液(含 RIPA, PMSF, Cocktails)在冰上裂解 20 min,之后在 4 °C, 12 500 r·min⁻¹ 离心 20 min,吸取上清液,用 BCA™ 蛋白定量试剂盒定量,并加入蛋白上样缓冲液 95 °C 下孵育 5 min 变性。以大约 25 μg 的量上样到 SDS-PAGE 胶,然后转到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,用含有 5% 的无脂奶粉的 Tris-HCl 缓冲盐 + Tween(TBST)室温封闭 2 h。以相应的一抗(1:2 000)4 °C 孵育过夜,然后用 TBST 洗膜 3 次,每次 15 min,再用二抗(兔抗或鼠抗)室温孵育 1 h,再用 TBST 洗膜 3 次,每次 15 min,蛋白条带用 ECL 检测试剂盒检测。

2.7 划痕实验测定细胞迁移能力 取对数生长期的 HEY 细胞,2 × 10⁵ 个/孔种于 6 孔板中贴壁 24 h,然后用 100 μL 枪头在单层的细胞上划一字划痕,用 PBS 洗去划掉细胞,之后加入 100 mg·L⁻¹ 样品作用 48 h。分别在给药前以及给药后 48 h 用倒置显微镜拍摄细胞生长状态的照片。

2.8 统计分析 数据用 SPSS 17.0 软件进行统计,采用单因素方差法进行分析,计量结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 人参属中药提取物对卵巢癌细胞增殖的影响 100 mg·L⁻¹ 的各人参属中药提取物对卵巢癌 HEY 细胞增殖有不同程度的抑制作用,其中 PDSPQ, TSPJ, EEPG, TSPG, PDSPG 对 HEY 细胞的

增殖抑制比较明显,抑制率分别为 45.59%, 45.78%, 50.48%, 46.98%, 64.36% (表 1)。本研究选择了 7 个提取物,即 PDSPQ, PTSPQ, TSPJ, EEPG, TSPG, PDSPG, PTSPG, 对其药理活性及机制进行对比研究。

表 1 人参属中药提取物对卵巢癌 HEY 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 1 Effects of extracts from Panax Chinese medicines on growth of HEY ovarian cancer cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) %

提取物	简称	抑制率
西洋参水提取物	WEPQ	5.39 ± 13.40
西洋参醇提取物	EEQ	34.18 ± 3.94
西洋参总皂苷	TSPQ	24.51 ± 8.71
西洋参原人参二醇型皂苷	PDSPQ	45.59 ± 11.89
西洋参原人参三醇型皂苷	PTSPQ	24.08 ± 5.75
竹节参水提取物	WEPJ	24.68 ± 8.46
竹节参醇提取物	EEPJ	35.74 ± 2.73
竹节参总皂苷	TSPJ	45.78 ± 2.47
人参水提取物	WEPG	22.44 ± 12.42
人参醇提取物	EEPG	50.48 ± 11.26
人参总皂苷	TSPG	46.98 ± 14.23
人参原人参二醇型皂苷	PDSPG	64.36 ± 13.83
人参原人参三醇型皂苷	PTSPG	19.88 ± 11.36
三七水提取物	WEPN	33.34 ± 4.06
三七醇提取物	EEPN	46.79 ± 8.07
三七原人参二醇型皂苷	PDSPN	37.69 ± 2.10
三七原人参三醇型皂苷	PTSPN	26.36 ± 4.47

3.2 人参属中药提取物对 HEY 细胞周期及相关蛋

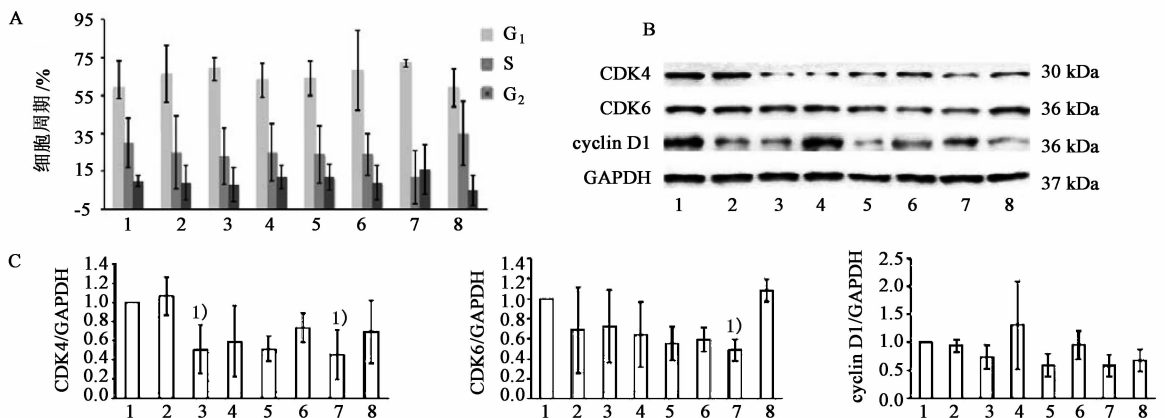


图 1 人参属中药提取物对 HEY 细胞周期分布的影响以及对 HEY 细胞周期相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

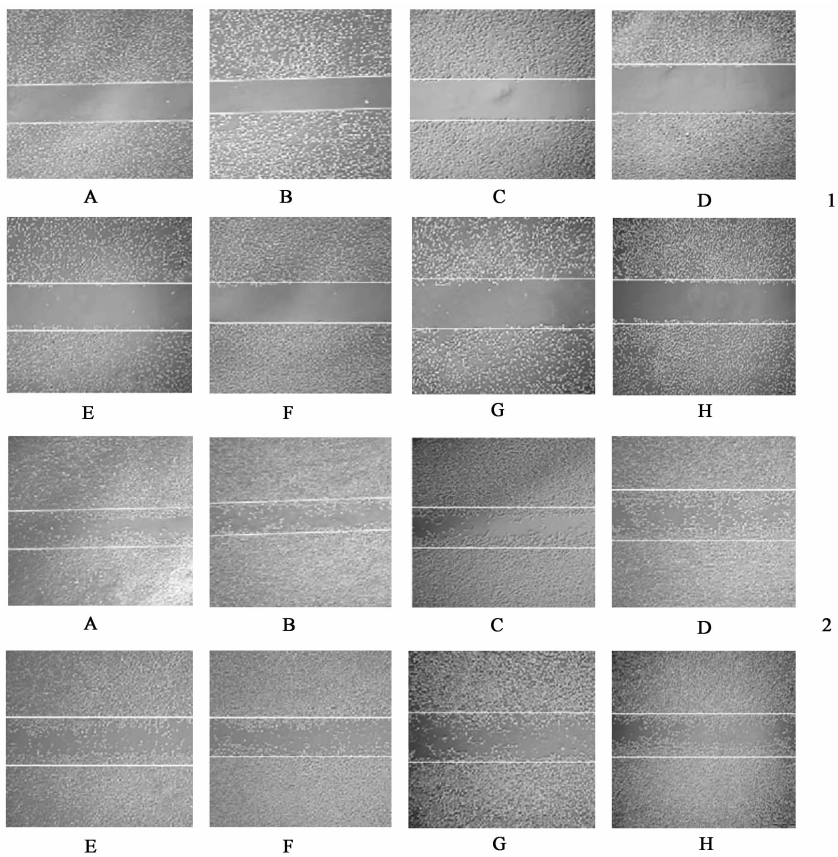
Fig. 1 Effects of extracts from Panax Chinese medicines on distribution of cell cycle and expression of cell cycle related-proteins ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

白的影响 采用 PI 单染实验检测这 7 个提取物,发现 100 mg·L⁻¹ PDSPQ, PDSPG 这两个提取物对静止期/DNA 合成前期 (G₀/G₁) 有一定的阻滞作用 (图 1A)。Western blot 检测相关蛋白表达,发现 PDSPQ, TSPG, PDSPG 可以不同程度的下调 CDK4 的表达; TSPG, EEPG, PDSPG 可以不同程度下调 CDK6 的表达; PDSPQ, TSPG, PDSPG 可以不同程度下调 Cyclin D1 的表达 (图 1B, C)。说明 PDSPQ, TSPG, PDSPG 抑制 HEY 细胞增殖部分是通过下调细胞周期相关蛋白 CDK4, CDK6, cyclin D1 的表达,引起细胞 G₀/G₁ 期阻滞,从而发挥其细胞增殖抑制的作用。结果还表明含二醇型皂苷的人参属提取物对 CDK4, CDK6, cyclin D1 的影响比其他提取物的作用强,这与细胞增殖抑制实验的结果相符。

3.3 人参属中药提取物对 HEY 迁移能力的影响 与 0 h 比较,人参属各个中药提取物对细胞划痕后愈合能力都没有明显影响,说明其不能明显抑制 HEY 细胞迁移。见图 2。

4 讨论

人参、西洋参、竹节参、三七均为五加科类人参属的中药材^[1],主要含有皂苷、多糖、氨基酸等化学成分^[1,13],人参皂苷是其主要活性成分之一^[2]。从人参皂苷中提取的单体化合物的抗癌作用也被广泛的研究,人参二醇型皂苷对多种癌细胞通过不同的机制发挥着抗癌作用,如 Rg₃ 可以通过增加细胞周期蛋白酶抑制基因 (如 p21, p27) 的表达,阻滞前列腺癌 LNCaP 细胞于 G₁ 期^[14],可以抑制细胞周期相关蛋白 cyclin E 的蛋白激酶活性,发挥其抗癌活



A. CONT; B. PTSPQ; C. PDSPQ; D. TSPJ; E. TSPG; F. EEPEG; G. PDSPG; H. PTSPG; 1. 0 h; 2. 48 h

图 2 人参属中药提取物对 HEY 细胞迁移能力的影响 (倒置显微镜, $\times 40$)

Fig. 2 Effects of extracts from Panax Chinese medicines on the migration of HEY ovarian cancer cells (inverted microscope, $\times 40$)

性^[15],还可以通过抑制 CXCR4 的表达从而抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞转移^[16]; Rh₂ 可以使白血病细胞 HL-60, U937, 胰腺癌细胞 Bxpc-3 阻滞于 G₀/G₁ 期^[17],还可以通过诱导丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 失活,导致表皮癌 A431 细胞凋亡^[18]; Rg₃ 和 Rh₂ 都能诱导肝癌细胞 Hep3B 细胞内线粒体细胞色素 C 释放,激活半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 和 Bel-2 基因家族中细胞促凋亡因子 (Bax) 蛋白的释放抑制细胞内活性氧的产生,从而发挥其抗癌作用^[19]; Compound K 通过诱导细胞自噬导致细胞死亡^[20]; Rg₃ 可以通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 通路促进 HO-8910 卵巢癌细胞凋亡^[21]。人参三醇型皂苷亦有抗癌作用,如 Rg₁ 能通过阻断 JAK2, STAT5 通路诱导白血病细胞 TF-1/促红细胞生成素 (Epo) 凋亡^[22]。已报导的化合物中, Rg₃, Rh₂, Rd 为人参原人参二醇型皂苷,只有 Rg₁ 为人参原人参三醇型皂苷,实验结果为 PDSPQ 主要含有人参原人参二醇型皂苷,PTSPQ 主要含有人参原人参三醇型皂苷,在等剂量的情况下, TSPG, PDSPG 的抗卵巢活性强

于 PTSPG, PDSPQ 强于 PTSPQ。对卵巢癌 HEY 细胞周期相关的蛋白 CKD4, CKD6, cyclin D1 的下调可能是其发挥抑制卵巢癌细胞生长的主要原因之一。

本研究已经发现含有人参二醇型皂苷的人参属中药提取物的抗卵巢癌 HEY 细胞增殖活性要强于其他提取部位,且其作用机制可能与下调细胞周期相关蛋白的表达有关,这为今后的进一步的深入研究提供了依据。本研究将进一步对这些人参属中药进行分离提取纯化,以获得单体化合物甚至新的单体化合物,并继续研究其抗卵巢癌作用和机制。

[参考文献]

[1] 鲁歧,富力,李向高. 人参属植物分类学的研究进展 [J]. 吉林农业大学学报, 1992, 14(4): 107-120.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
[3] Yuan C, Xu F X, Huang X J, et al. A novel 12, 23-epoxy dammarane saponin from *Panax notoginseng* [J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(4): 303-306.
[4] Xu F X, Yuan C, Wan J B, et al. A novel strategy for

- rapid quantification of 20 (S)-protopanaxatriol and 20 (S)-protopanaxadiol saponins in *Panax notoginseng* P. *ginseng* and *P. quinquefolium*[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(1):46-52.
- [5] Wan J B, Zhang Q W, Hong S J, et al. 5, 6-Didehydroginsenosides from the roots of *Panax notoginseng*[J]. *Molecules*, 2010, 15(11):8169-8176.
- [6] Wan J B, Zhang Q W, Ye W C, et al. Quantification and separation of protopanaxatriol and protopanaxadiol type saponins from *Panax notoginseng* with macroporous resins[J]. *Sep Purif Technol*, 2008, 60(2):198-205.
- [7] Zhu S, Zou K, Cai S, et al. Simultaneous determination of triterpene saponins in ginseng drugs by high-performance liquid chromatography [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(8):995-998.
- [8] 倪小虎, 杨柳. 人参根及茎叶皂苷对群养及隔离孤独饲养小鼠神经精神药理作用的研究[J]. *中草药*, 1999, 30(3):193-195.
- [9] 张晶, 郑毅男, 李向高, 等. 西洋参总皂苷及单体皂苷对胰脂肪酶活性的影响[J]. *吉林农业大学学报*, 2002, 24(1):62-63.
- [10] 方云祥, 杨剑钢, 李灿, 等. 人参总皂甙对犬戊巴比妥钠心源性休克及心力衰竭的影响[J]. *湖南医科大学学报*, 1996, 21(3):205-208.
- [11] 彭成, 雷载权. 人参皂甙健脾益气作用的实验研究[J]. *中药药理与临床*, 1997, 13(5):17-19.
- [12] 高文芹, 贾力, 赵余庆. 人参的抗癌作用及其机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2011, 34(1):53-58.
- [13] 欧阳丽娜, 向大位, 吴雪, 等. 竹节参化学成分及药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2010, 41(6):1023-1027.
- [14] Liu W K, Xu S X, Che C T. Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line[J]. *Life Sci*, 2000, 67(11):1297-1306.
- [15] He B C, Gao J L, Luo X, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ss-catenin signaling [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2):437-445.
- [16] Chen X P, Qian L L, Jiang H, et al. Ginsenoside Rg₃ inhibits CXCR4 expression and related migrations in a breast cancer cell line[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(5):519-523.
- [17] Chung K S, Cho S H, Shin J S, et al. Ginsenoside Rh₂ induces cell cycle arrest and differentiation in human leukemia cells by upregulating TGF- β expression [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2):331-340.
- [18] Park E K, Lee E J, Lee S H, et al. Induction of apoptosis by the ginsenoside Rh₂ by internalization of lipid rafts and caveolae and inactivation of Akt [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5):1212-1223.
- [19] Park H M, Kim S J, Kim J S, et al. Reactive oxygen species mediated ginsenoside Rg₃-and Rh₂-induced apoptosis in hepatoma cells through mitochondrial signaling pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(8):2736-2741.
- [20] Kim A D, Kang K A, Kim H S, et al. A ginseng metabolite, compound K, induces autophagy and apoptosis via generation of reactive oxygen species and activation of JNK in human colon cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e750. doi:10.1038/cddis.2013.273.
- [21] Wang J H, Nao J F, Zhang M, et al. 20(s)-ginsenoside Rg₃ promotes apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12):11985-11994.
- [22] Li J, Wei Q, Zuo G W, et al. Ginsenoside Rg₁ induces apoptosis through inhibition of the EpoR-mediated JAK2/STAT5 signalling pathway in the TF-1/Epo human leukemia cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(6):2453-2459.

[责任编辑 张丰丰]