

人參的抗癌作用及其机制研究进展

高文芹¹, 贾力², 赵余庆^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 100016

2. 美国国家癌症研究所, 马里兰州 罗克维尔 20852, 美国

摘要: 总结人參抗癌作用的研究, 并就其作用机制进行简述和讨论。人參可以做为一种辅助药品或免疫增强剂用于化疗后的癌症患者, 提高机体免疫力, 增加食欲和增强身体素质。尽管人參皂苷(尤其是 Rh₂、Rg₃、化合物 K 和 25-OCH₃-PPD)可以通过各种途径杀伤多种肿瘤细胞, 但是其临床效果却有待检验。

关键词: 人參; 抗癌; 作用机制; 人參皂苷; 免疫增强剂

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)01-0053-06

Advance in study on antitumor effect of *Panax ginseng* and its active mechanism

GAO Wen-qin¹, JIA Li², ZHAO Yu-qing¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110006, China;

2. National Cancer Institute, Rockville MD 20852, USA

Abstract: This paper concerns the observation and experimental investigation of antitumor effect of *Ginseng Radix et Rhezoma*. Its mechanism of action are narrated and critically discussed. *Ginseng Radix et Rhezoma* is used as an adjuvant or immunotherapeutic agent to enhance immune activity, appetite, and life quality of cancer patients during their chemotherapy and radiation. Although the apoptotic effect of ginsenosides, especially Rh₂, Rg₃, compound K, and 25-OCH₃-PPD on various tumor cells has been shown via different pathways, their clinical effectiveness remains to be tested.

Key words: *Panax ginseng* C. A. Mey.; antitumor effect; mechanism of action; ginsenosides; immunotherapeutic agent

人參 *Panax ginseng* C. A. Mey 在最畅销中草药的名单上占据着显著位置, 作为一种能够增强人体对物理、化学、生理压力的抵抗能力及全面提升人体元气的药物, 人參的使用已经有数百年历史。尽管目前有大量研究已经表明人參及其活性组分具有一定的抗癌功能和其他的药理活性^[1-5], 并且已被广泛用作医疗用药, 用于治疗各种糖尿病、心血管疾病、癌症, 但是并没有研究表明, 单一的人參或人參皂苷具有显著的抗癌活性^[6]。笔者简述了人參及其有效成分在人体中的抗癌作用和作用机制。

1 人參的抗癌作用

最近研究表明, 不同种类人參皂苷显示出一定的体外抗癌活性, 但体外研究结果仅仅是作为一适当的筛选工具, 或者是帮助人们理解人參皂苷作用的机制。此外, 为了产生某种生物效应, 有些体外实验用的人參皂苷的浓度高达 100 μmol/L, 这表明观察到的人參皂苷的生物效应对一个特殊的途径来

说是非特异性的, 因此, 笔者提出当体内与体外结果不一致时, 体内的结果应该优先于体外的研究。

1.1 人參皂苷的生物活性

人參和它的提取物长期以来用于治疗疾病, Wang 等^[7]从人參果中提取并鉴定出 11 种皂苷(1~11), 其结构见图 1, 且用 MTT 分析法测定了化合物 1~11 的体外抗肿瘤活性^[8]。12 种代表 5 种类型人类癌的细胞系在不同浓度(从 1~100 μmol/L)的测试化合物溶液中培养 72 h 后, 测细胞的存活率。5 种化合物对细胞生长抑制作用的效果列于表 1 中。化合物 1 (1-20(R)-达玛烷-3β, 12β, 20, 25-四醇, 25-OH-PPD)、3 (PPD) 和 5 (Rh₂) 对 5 种细胞系表现出持续抑制活性。将这 3 种化合物的活性与化合物 6 (Rg₃)、2 (25-OH-PPT) 的抗癌活性进行比较, 发现它们的活性优于化合物 2 和 6。化合物 2 和 6 作为抗癌制剂流通于中国市场^[9], 但其使用受到控制。尽管化合物 2 与化合物 1 和 3 有相似的结

收稿日期: 2010-09-15

作者简介: 高文芹(1986—), 沈阳药科大学在读硕士, 从事天然抗肿瘤、降血糖成分的发现与构效关系研究。E-mail: gaowenqin0319@163.com

*通讯作者 赵余庆 Tel: (024)23986523 Fax: (024)23986522 E-mail: zyuq4885@126.com

构,但是对于大多数肿瘤细胞系,化合物 2 表现出很弱的活性。化合物 1、3 和 5 对测试细胞的生长抑制效应表现出剂量依赖性; IC₅₀ 值见表 1。化合物 1 的 IC₅₀ 值为 10~70 μmol/L,比人参皂苷 Rg₃ 的细胞生长抑制效应还要高 2~30 倍,并且化合物 1、3 和 5 的效果是相当的。

以上的研究表明人参皂苷的生物活性与苷元的类型和糖基有关^[10]。化合物 1、3 和 5 有抑制癌细胞生长的作用,化合物 6、7~11 却没有表现出类似的

活性或表现出弱的活性,表明在类似人参皂苷 Rh₂ 的结构上连有糖基可降低人参皂苷促进细胞凋亡的活性。并且化合物 1 的 IC₅₀ 值(10~70 μmol/L)为已用作抗癌药物的化合物 6 的 IC₅₀ 值的 1/2~1/30。

1.2 25-OCH₃-PPD 的抗癌活性

Zhao 等^[11]从三七 *Panax Notoginseng* (Burk.)F. H. Chen 中发现了一个新的化合物 20 (S)-25-甲氧基-达玛烷-3β, 12β, 20-三醇(25-OCH₃-PPD)。该化合物在较低的 IC₅₀ 水平下就能使乳腺癌细胞、前列

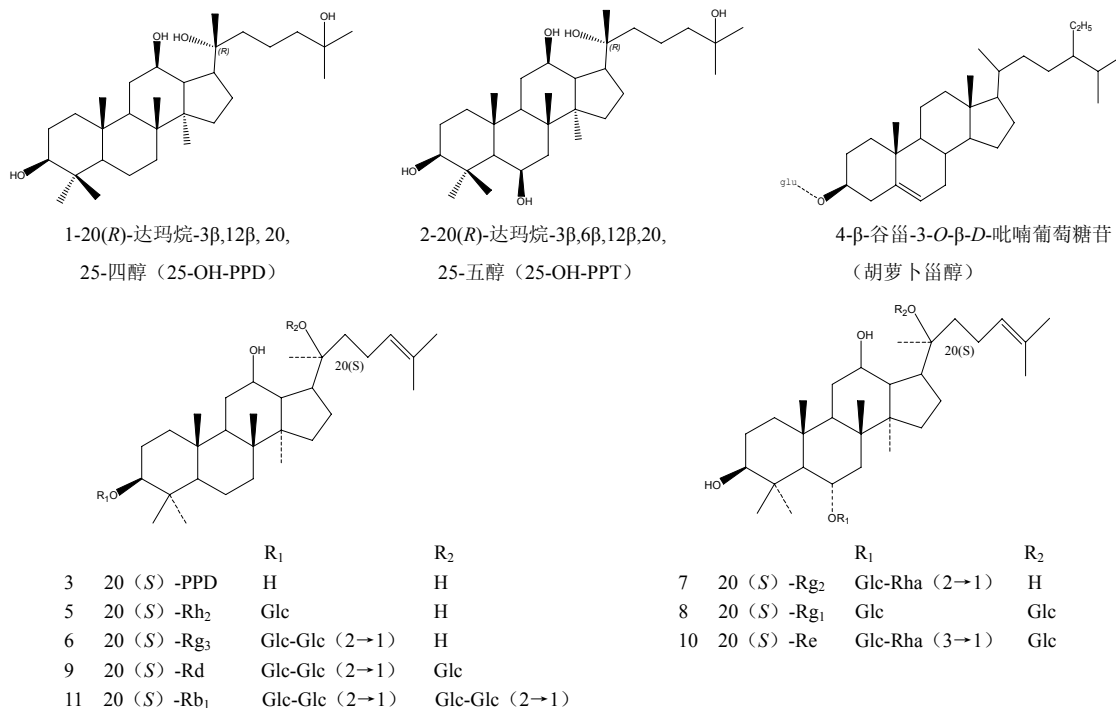


图 1 从人参果中分离得到的化合物 1~11 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1–11 isolated from the fruits of *P. ginseng*

表 1 化合物 25-OH-PPD、25-OH-PPT、PPD、Rh₂ 和 Rg₃ 对人癌症细胞的生长抑制作用

Table 1 Growth inhibition of 25-OH-PPD, 25-OH-PPT, PPD, Rh₂, and Rg₃ in human cancer cells

| 癌细胞类型 | 细胞系 | IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) | | | | |
|-------|------------|---|-----------|------|-----------------|-----------------|
| | | 25-OH-PPD | 25-OH-PPT | PPD | Rh ₂ | Rg ₃ |
| 神经胶质瘤 | A172 | 49.4 | >500 | 77.6 | 56.2 | 303.0 |
| | T98G | 27.5 | 125.9 | 72.8 | 71.8 | 397.0 |
| 胰腺瘤 | HPAC | 22.5 | >500 | 63.9 | 66.4 | >500 |
| | Panc-1 | 21.2 | >500 | 30.2 | 41.3 | 180.3 |
| 肺癌细胞 | A549 | 22.5 | >500 | 27.2 | 33.9 | 369.1 |
| | H1299 | 11.6 | >500 | 20.3 | 20.4 | 357.2 |
| | H358 | 22.9 | >500 | 50.4 | 65.8 | 470.0 |
| 乳腺癌 | HR38 | 25.9 | >500 | 77.4 | 64.4 | 293.0 |
| | MCF7 | 59.8 | >500 | 68.4 | 41.5 | 361.2 |
| | MDA-MB-468 | 68.7 | >500 | 69.0 | 43.0 | 153.1 |
| 前列腺 | LNCAP | 35.7 | >500 | 44.8 | 46.7 | 302.1 |
| | PC3 | 59.8 | >500 | 29.3 | 29.3 | 266.5 |

腺癌细胞、肺癌细胞凋亡或阻滞在细胞周期的G₁期^[12]。

Wang等^[7]用MTT试剂对25-OCH₃-PPD及其相关化合物20(S)-PPD和人参皂苷Rg₃体外活性进行了测试。不同浓度(0~500 μmol/L)的化合物分别加入到12种代表5种类型人类癌细胞的细胞系中培养72 h,测定细胞的存活率。这3种化合物的IC₅₀值如表2所示。并观察了不同的细胞系对这些化

物的敏感性。25-OCH₃-PPD对大多数细胞系的IC₅₀值在一个很低的范围内,并且它的细胞毒活性比20(S)-PPD强1.5~11.5倍,比目前在临床上作为癌症治疗药物的人参皂苷Rg₃的细胞毒活性强10~100倍。为了检验这些化合物对非癌细胞是否具有细胞毒活性,测试了它们对人二倍体成纤维细胞IMR-90和IMR90-EIA的作用。结果显示,25-OCH₃-PPD对上述2种细胞的半数致死量大于100 μmol/L。

表2 25-OCH₃-PPD的人体癌细胞系体外细胞毒性

Table 2 *In vitro* cytotoxicity of 25-OCH₃-PPD in human cancer cell lines

| 癌细胞类型 | 细胞系 | IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹) | | |
|-------|------------|---|------|-----------------|
| | | 25-OCH ₃ -PPD | PPD | Rg ₃ |
| 神经胶质瘤 | A172 | 38.1 | 56.2 | 303.0 |
| | T98G | 5.0 | 71.8 | 397.0 |
| 胰腺瘤 | HPAC | 5.8 | 66.4 | >500 |
| | Panc-1 | 7.8 | 41.3 | 180.3 |
| 肺癌细胞 | A549 | 5.7 | 33.9 | 369.1 |
| | H1299 | 4.9 | 20.4 | 357.2 |
| | H358 | 8.1 | 65.8 | 470.0 |
| | H838 | 11.7 | 64.4 | 293.0 |
| 乳腺癌 | MCF7 | 13.5 | 41.5 | 361.2 |
| | MDA-MB-468 | 18.2 | 43.0 | 153.1 |
| 前列腺 | LNCAP | 12.0 | 46.7 | 302.1 |
| | PC3 | 5.6 | 29.3 | 266.5 |

以上研究表明,化合物25-OCH₃-PPD具有广谱抗癌活性,并且这种活性有可能并不依赖于p53。这一点具有重要意义,因为它可以用于癌细胞的破坏治疗,不管细胞中p53所处的环境如何,此化合物都能诱导细胞凋亡及细胞环化周期的抑制,这一发现表明,25-OCH₃-PPD对广泛的、在不同基因背景下的癌症具有重要作用。

2 作用机制

King等^[13-14]的研究表明,人参的提取物通过改变关键调节蛋白p21的活性抑制了HCT116结肠细胞的增殖及细胞周期的循环,并且得出蛋白p21是人参依赖型蛋白,随体内人参皂苷的减少而减少。人参皂苷能诱导HL-60细胞的凋亡,这为在化疗中用人参皂苷治疗白血病提供了实验依据^[15]。它能诱导直肠癌细胞的凋亡^[16],通过破坏与细胞凋亡紧密相关的线粒体,抑制了活性氧的活性,阻止了NF-κB途径^[17]。

2.1 人参皂苷Rh₂抗肿瘤作用机制

人参皂苷Rh₂通过不同的方式诱导各种肿瘤细胞凋亡。它干预与细胞凋亡相关的B淋巴细胞/白

血病细胞-2的家族蛋白质,并且激活细胞凋亡蛋白酶^[18-19]。人参皂苷Rh₂通过细胞凋亡蛋白酶C诱导鼠的神经胶质瘤细胞和人的SK-N-BE(2)成神经细胞瘤细胞的凋亡^[20],也能导致部分依赖细胞凋亡蛋白酶-8和细胞凋亡蛋白酶-3的人恶性黑素瘤细胞的凋亡^[21]。它能抑制C6神经胶质细胞、A549人肺癌细胞和各种卵巢癌细胞的生长^[22-24],是使A549人肺癌细胞G₁生长期受抑制和凋亡的媒介^[22]。人参皂苷Rh₂通过抑制细胞循环,上调Bax蛋白酶、下调突变的p53蛋白酶的表达,抑制人类肝细胞瘤Bel-7404细胞^[25]。它通过诱导p21蛋白酶的表达,降低细胞周期调节蛋白D的水平,抑制了细胞周期调节蛋白/周期素依赖蛋白激酶复杂的激酶活性、pRb的磷酸化和E2F1的释放^[26],从而抑制MCF-7细胞的生长。

2.2 人参皂苷Rg₃抗肿瘤作用机制

人参皂苷Rg₃是治疗白细胞淤积最有效的人参皂苷之一。它阻止前列腺癌细胞和其他雄激素依赖细胞的增殖^[27]。其作用机制是:(1)降低5α-还原酶的表达;(2)抑制细胞周期进化基因,诸如增殖

细胞核的抗原基因和细胞周期的 D1 蛋白基因, 阻止癌细胞的增殖; (3) 增强 p21 和 p27 等抑制基因的能力, 使癌细胞停止在细胞周期的 G₁ 期; (4) 下调 Bcl-2 (抗感应细胞凋亡的基因); (5) 激活细胞凋亡蛋白酶-3 (感应细胞凋亡的基因) 来诱导细胞凋亡。人参皂苷 Rg₃ 抑制了肿瘤细胞的增殖, 诱导小鼠细胞凋亡且抑制肝癌生成^[28]。此外, 它能影响人体肺癌 A549 细胞系信号传导基因和其他相关基因的差异表达, 从而抑制苯并哌诱导的鼠腺癌细胞, 抑制二甲基苯并蒽诱导的鼠肺癌细胞^[29]。它还能抑制由 N-甲基-亚硝基脲和 N-乙基 N-亚硝基脲引起的鼠腺癌细胞^[30]。同样抑制由二甲基苯并蒽诱导的子宫癌和阴道癌细胞^[31]。Xu 等^[32]把卵巢的 SKOV-3 癌细胞移入无胸腺的小鼠体内, 结果显示把人参皂苷 Rg₃ 或者混合有环磷酸胺的人参皂苷 Rg₃ 注入到小鼠的腹膜内, 与未治疗过的小鼠相比, 鼠肿瘤的质量明显减轻。陈俊霞等^[33]报道在卵巢期 48 h 之后, 人参皂苷 Rg₃ 诱导人类膀胱过度转移细胞细胞系 EJ 的凋亡, IC₅₀ 为 125.5 μg/mL。当用 150 μg/mL 的人参皂苷 Rg₃ 治疗 24、48 h, 细胞表现出明显的 DNA 梯度和细胞凋亡的形态特征, 诸如凝聚染色质、核的分裂、凋亡小体、荧光颗粒和更高的细胞凋亡蛋白酶的表达。当用 75 μg/mL 的人参皂苷 Rg₃ 治疗 24、48 h 或者用 150 μg/mL 治疗 48 h 时, S 期和 G₂/M 期的细胞增加, G₀~G₁ 期的细胞减少。

2.3 化合物 K 的抗癌作用机制

化合物 K (IH901) 通过细胞色素 C 调节细胞凋亡蛋白酶-3 和细胞凋亡蛋白酶-8 的活性, 抑制纤维原细胞受体-3 的表达, 诱导人类肝癌细胞 HepG2^[34]和 KMS-11^[35]的凋亡。通过激活蛋白激酶细胞凋亡蛋白酶-3^[36], 把细胞色素 C 由线粒体释放进入细胞质中, 抑制黑素瘤细胞的增殖^[37]。Western 印迹法测试表明化合物 K 能增强 p27Kipl 的表达, 降解 c-原癌基因和细胞周期蛋白 D1 的表达, 同时通过激活蛋白激酶细胞凋亡蛋白酶-3 诱导小鼠肺癌细胞(LLC)的凋亡^[38]。近年有人报道 IH-901 能导致 G₁ 期的停滞和细胞凋亡, COX-2 能抑制其凋亡^[39]。

2.4 25-OCH₃-PPD 抗癌作用机制

25-OCH₃-PPD 是从人参中分离鉴定的一个新化合物, 对不同遗传背景的肺癌细胞、前列腺癌细胞 LNCaP (雄激素依赖) 和 PC3 (雄激素独立) 显示抑制作用, 减少细胞增殖引发的吞噬作用, 将细胞循环停止在 DNA 合成前期, 抑制了蛋白质的基因表达, 阻碍了动物体内的肿瘤增长。目前研究表

明, 25-OCH₃-PPD 对于肺癌的作用至少有 4 点: (1) 该化合物对非小型肺癌细胞显示出了细胞毒性, 半数致死量较低; (2) 25-OCH₃-PPD 可减少细胞增殖, 引发吞噬作用并引起了肺癌细胞细胞周期停滞; (3) 与癌细胞相比, 25-OCH₃-PPD 对正常的支气管上皮细胞的影响较小; (4) 在剂量依赖性实验中, 25-OCH₃-PPD 对接种在裸鼠上的 A549 肿瘤有抑制作用。这一发现为开发抗肺癌新药奠定了基础^[40]。同时由于 25-OCH₃-PPD 低毒, 在宿主体内也没有明显的细胞毒性, 与 3 个结构相似的化合物人参皂苷 Rh₂、人参皂苷 Rg₃、和 20 (S) 原人参二醇相比, 25-OCH₃-PPD 是近几年发现的治疗前列腺癌最有效的新化合物。其作用机制^[41]可以总结为以下几点: (1) 可以缩短癌细胞存活, 抑制增殖, 诱导细胞凋亡, 阻止第一代细胞分裂; (2) 降低与细胞周期 G₁ 期有紧密关系的 MDM2、E2F1、Bcl2、cyclin DI 和 Cdk2/2/Cdks 4/Cdks 6 的蛋白连接程度, 并增加或激活细胞调谢蛋白 (分裂 PARP, 分裂半胱天冬酶-3、-8、-9); (3) 在 PC3 和 LNCaP 细胞系中, 25-OCH₃-PPD 抑制雄性激素受体和前列腺的特殊抗原的表达, 增强了 p21、p27 和 Bax 的表达, 诱导了 PARP 的分裂, 激活了半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶^[42]; (4) 25-OCH₃-PPD 抑制前列腺癌细胞的转移。且 25-OCH₃-PPD 对乳腺癌细胞系中细胞凋亡的诱导, 使细胞周期抑制在 G₁ 期。细胞增殖的抑制作用都表明 25-OCH₃-PPD 具有强大的生物活性^[13]。

2.5 其他化合物的抗癌作用机制

据报道^[43], 人参皂苷 Rg₁ 能使注入到大鼠体内的黑素瘤细胞凋亡。引起肿瘤细胞的形态的改变是 Rg₁ 的主要机制。Wakabayashi 等^[44]报道原人参二醇皂苷的肠内细菌代谢物人参皂苷 M 能通过上调 p27kipl 的表达和下调原癌基因的表达, 诱导黑素瘤细胞 B16-BL6 的细胞凋亡。Park 等^[45]发现人参皂苷 Rg₃ 和 Rg₅、Rk₁、Rs₅ 和 Rs₄ 对人 Sk-Hep-1 肝细胞瘤具有抑制作用, Rs₅ 和 Rs₄ 通过选择性地增强 p53 和 p21WAF (可逆抑制蛋白激酶的抑制剂) 的蛋白水平和下调细胞周期 E 和 A 蛋白激酶的活性诱导细胞凋亡^[46]。

3 结语

大量的研究表明, 人参皂苷的生物活性与苷元的类型和糖基有关^[10]。人参皂苷构效关系研究表明, PPD 类化合物的活性大于 PPT 类化合物, 并且苷元的活性比皂苷的活性要强。例如, 人参皂苷 Rh₁ (PPT 型) 和 Rh₂ (PPD 型), 各自在 C-6 和 C-3 位

连有糖基, 它们的结构很相似, 但是它们对 B16 黑色素瘤细胞的活性却表现出很大的差别^[47]。不同类型的人参皂苷的活性顺序为: 单糖苷>双糖苷>三糖苷>四糖苷。可以看出, 人参皂苷糖基越少活性越强^[48]。更进一步的研究表明, Rh₂ 和 Rh₁ (都连有 1 个糖) 均对人白血病细胞有抗增殖的作用, 然而, 人参皂苷 Rg₃ (连有 2 个糖基) 却没有表现出抗细胞增殖的作用^[49]

总之, 人参皂苷对人癌症谱具有广泛的生物活性, 尽管其作用机制并不十分清楚, 但是它们的显著活性可能与减少细胞增殖, 引发吞噬作用, 将细胞周期停止在 DNA 合成前期, 抑制蛋白质的基因表达, 阻碍了动物体内的肿瘤增长等有关。为了证明这些化合物的体内抗肿瘤活性和阐明它们的作用机制, 进一步的分子和药学研究还需更加深入。

参考文献

- [1] 明艳林, 郑志忠, 陈良华, 等. 20-O-β-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 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 935-938.
- [2] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [3] 黎阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参化学成分和药理研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 164-附 2.
- [4] Dong H J, Jiang B H, Han Y, et al. Transformation of compound K from saponins in leaves of *Panax notoginseng* by immobilized β-glucanase [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 41-47.
- [5] 潘欣萍, 王玉芹. 精制原人参二醇皂苷对小鼠学习记忆的影响 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(4): 290-292.
- [6] Park E K, Shin Y W, Lee H U. Inhibitory effect of ginsenoside Rb₁ and compound K on and prostaglandin E₂ biosynthesis of RAW 264. 7 cells induced by lipopolysaccharide [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28: 652-656.
- [7] Wang W, Zhao Y, Rayburn E R, et al. *In vitro* anti-cancer activity and structure-activity relationships of natural products isolated from fruits of *Panax ginseng* [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59: 589-601.
- [8] Zhang Z, Li M, Wang H, et al. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, USA 100: 11636-11641.
- [9] Nakata H, Kikuchi Y, Tode T, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rh₂ on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 98: 733-740.
- [10] Xie J T, Wang C Z, Wang A B, et al. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of *Panax ginseng* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26: 1104-1110.
- [11] Zhao Y, Wang W, Han L, et al. Isolation, structural determination and evaluation of the biological activity of 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3β, 12β, 20-triol [20(S)-25-OCH₃-PPD], a novel natural product from *Panax notoginseng* [J]. *Med Chem*, 2007, 3: 51-60.
- [12] Wang W, Wang H; Rayburn, E R, et al. 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3β, 12β, 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: activity *in vitro* and *in vivo* and mechanisms of action [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98: 792-802.
- [13] Lee Y, Lee E, Kim D, et al. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration [J]. *J Ethnopharmacology*, 2009, 122: 143-148.
- [14] King M L, Murphy L L. Role of cyclin inhibitor protein p21 in the inhibition of HCT116 human colon cancer cell proliferation by American ginseng (*Panax quinquefolius*) and its constituents [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17: 261-268.
- [15] Niu Y P, Gao R, Helen T. Study on induction of ginsenosides on HL-60 cell apoptosis [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 22, 450-452.
- [16] Xing J H, Chen Y Q, Ji M X. Clinical study on effect of ginsenoside in inducing rectal cancer cell apoptosis [J]. *Chin J Integr Med*, 2001, 21: 260-261.
- [17] Li B, Zhi C, Wang T, et al. Antioxidants potentiate American ginseng-induced killing of colorectal cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 289: 62-70.
- [18] Park J A, Lee K Y, Oh Y J. Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2 insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh₂-induced apoptosis [J]. *Cancer Lett*, 1997, 121: 73-81.
- [19] Jin Y H, Yoo K J, Lee Y H. Caspase 3 mediated cleavage of p21WAF1/CIP1 associated with the cyclin A2cy2 independent kinase 2 complex is a prerequisite for apoptosis in SK2HEP21 cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 30256-30263.
- [20] Kim Y S, Jin S H, Lee Y H. Differential expression of protein kinase C subtypes during ginsenoside Rh₂ induced apoptosis in SK2N2BE(2) and C6Bu21 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2000, 23: 518-524.
- [21] Fei X F, Wang B X, Tashiro S, et al. Apoptotic effects of ginsenoside Rh₂ on human malignant melanoma A375-S2 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23: 315-322.
- [22] Tran Q, Tezuka Y, Banskota A H, et al. spirostanol steroids and steroidal saponins from roots and rhizomes of *Dracaena angustifolia* and their antiproliferative activity [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64: 1127-1132.
- [23] Nakata H, Kikuchi Y, Tode T. Inhibitory effects of

- ginsenoside Rh₂ on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89: 733-740.
- [24] Cheng C C, Yang S. M, Huang C Y, *et al.* Molecular mechanisms of ginsenoside Rh₂-mediated G₁ growth arrest and apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55: 531-540.
- [25] Jiang H, Fan G H. Efficacy of ginsenoside-Rh₂ on proliferation and apoptosis for Bel-7404 cell line [J]. *Chin J Clin Oncol Rehabil*, 2004, 11: 289-293.
- [26] Oh M, Choi Y H, Choi S. Anti-proliferating effects of ginsenoside Rh₂ on MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 1999, 14: 869-875.
- [27] 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: 1297-1306.
- [28] Li X, Guan Y S, Zhou X P. Anticarcinogenic effect of 20(R)-ginsenoside-Rg₃ on induced hepatocellular carcinoma in rats [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Edi)*, 2005, 36: 217-220.
- [29] Yun T, Lee Y S, Lee Y H. Anticarcinogenic effect of *Panax ginseng* C. A. Meyer and identification of active compounds [J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16: S6-S18.
- [30] Shin H R, Kim J Y, Yun T K, *et al.* The cancer-preventive potential of *Panax ginseng*: a review of human and experimental evidence [J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11: 565-576.
- [31] Bespalov V G, Alexandrov V A, Limarenko A Y. Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using cultured *Panax ginseng* drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium [J]. *Korean Med Sci*, 2001, 16: S42-S53.
- [32] Xu T M, Xin Y, Cui M H, *et al.* Inhibitory effect of ginsenoside Rg₃ combined with cyclophosphamide on growth and angiogenesis of ovarian cancer [J]. *Chin Med J*, 2007, 120: 584-588.
- [33] 陈俊霞, 彭惠民, 浦淑萍, 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): 1680-1684.
- [34] Lee B H. A ginseng saponin metabolite-induced apoptosis in HepG2 cells involves a mitochondria-mediated pathway and its downstream caspase-8 activation and Bid cleavage [J]. *Tox Appl Pharmacol*, 2004, 194(3): 221-229.
- [35] Choi H H, Jong H S, Jung H, *et al.* A novel ginseng saponin metabolite induces apoptosis and down-regulates fibroblast growth factor receptor 3 in myeloma cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23: 1087-1093.
- [36] Lee S J, Ko W G, Kim J H. Induction of apoptosis by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin via cytochrome c-mediated activation of caspase-3 protease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60: 677-685.
- [37] Hasegawa H, Uchiyama M. Antimetastatic efficacy of orally administered ginsenoside Rb₁ in dependence on intestinal bacterial hydrolyzing potential and significance of treatment with an active bacterial metabolite [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 696-700.
- [38] Hideo H, Jong H S, Jae D H. Ginseng intestinal bacterial metabolite IH901 as a new antimetastatic agent [J]. *Arch Pharm Res*, 1996, 6: 539-544.
- [39] Yim H W, Jong H S, Kim T Y. Cyclooxygenase-2 inhibits novel ginseng metabolite-mediated apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 1952-1960.
- [40] Wang W, Rayburn E R, Jie H, *et al.* Anti-lung cancer effects of novel ginsenoside 25-OCH₃-PPD [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65: 306-311.
- [41] Wang W, Wang H, Rayburn E R, *et al.* 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3b, 12b, 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: activity *in vitro* and *in vivo* and mechanisms of action [J]. *Br J Cancer*, 2008, 26: 257-240.
- [42] Wang W, Rayburn E R, Hao M, *et al.* Experimental therapy of prostate cancer with novel natural product anti-cancer ginsenosides [J]. *Prostate*, 2008, 9999: 1-11.
- [43] Kim S E, Lee Y H, Park J H. Ginsenoside-Rs₄, a new type of ginseng saponin concurrently induces apoptosis and selectively elevates protein levels of p53 and p21WAF1 in human hepatoma SK-HEP-1 cells [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35: 507-511.
- [44] Wskabayashi C, Murakami K, Hasegawa H. An intestinal bacterial metabolite of ginseng protopanaxadiol saponins has the ability to induce apoptosis in tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246: 725-730.
- [45] Park I H, Piao L Z, Kwon S W. Cytotoxic dammarane glycosides from processed ginseng [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50: 538-540.
- [46] Lee K Y, Lee S K. Ginsenoside-Rg₅ suppresses cyclin dependent protein kinase activity via up-regulation of p21Waf1 with concomitant down-regulation of cdc25A in SK-HEP-1 cells [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17: 1067-1072.
- [47] Odashima S, Ohta T, Kohno H, *et al.* Control of phenotypic expression of cultured B16 melanoma cells by plant glycosides [J]. *Cancer Res*, 1985, 45: 2781-2784.
- [48] Chen Y J, Wang H Y, Xu S X, *et al.* Study on the chemical constituents of *Panax ginseng* and their structure function relationship anti-arrhythmia and anti-tumor [J]. *Sci Foundation Chin*, 1995, 9: 46-48.
- [49] Popovich D G, Kitts D D. Structure-function relationship exists for ginsenosides in reducing cell proliferation and inducing apoptosis in the human leukemia (THP-1) cell line [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 406: 1-8.