

## 基于上皮间质转化的人参活性成分抗肿瘤作用的研究进展

杨岩涛<sup>1,2,3</sup>, 肖佳妹<sup>1,2#</sup>, 杨岩<sup>1,2</sup>, 赵佳柱<sup>1,2</sup>, 陈乃宏<sup>1,3,4\*</sup>

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208
4. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

**摘要:** 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是胚胎发育、细胞纤维化及肿瘤转移过程中的重要环节, 其因可促进肿瘤细胞侵袭和扩散而成为肿瘤转移的关键促进剂, 也是许多肿瘤的最终病理变化过程。在 EMT 过程中, 上皮细胞失去极化结构并获得迁移和侵袭能力, 导致肿瘤转移, 是造成恶性肿瘤临床治疗失败且死亡率高的原因之一。研究表明, 人参活性成分在不同类型肿瘤的 EMT 过程中均可发挥抑制作用, 具有较好的临床疗效且不良反应少。因此, 总结人参活性成分通过抑制 EMT 过程的抗肿瘤作用, 以期能为肿瘤治疗提供新思路以及为新型抗肿瘤中药的开发提供支撑。

**关键词:** 人参; 上皮间质转化; 人参皂苷; 红参提取物; 人参多糖; 抗肿瘤作用

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)16-5052-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.030

## Research progress on antitumor effects of active components from *Panax ginseng* based on epithelial interstitial transformation

YANG Yan-tao<sup>1,2,3</sup>, XIAO Jia-mei<sup>1,2</sup>, YANG Yan<sup>1,2</sup>, ZHAO Jia-zhu<sup>1,2</sup>, CHEN Nai-hong<sup>1,3,4</sup>

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Druggability and Preparation of Chinese Medicine Key Laboratory of Hunan Province, Changsha 410208, China
3. Center for Standardization and Functional Engineering of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province, Changsha 410208, China
4. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

**Abstract:** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is an important link in the process of embryonic development, cell fibrosis and tumor metastasis. It can promote tumor cell invasion and spread and become a key promoter of tumor metastasis. It is also the final pathological change of many tumors. During the EMT process, epithelial cells lose their polarized structure and gain the ability to migrate and invade, leading to tumor metastasis, which is one of the important reasons for the failure of clinical treatment of malignant tumors and the high mortality rate. Studies have shown that active components from *Panax ginseng* can play an inhibitory role in the EMT process of different types of tumors, with good clinical efficacy and few adverse reactions, which provide a new idea for the treatment of tumors by inhibiting EMT. Therefore, research progress on anti-tumor effects of active components from *Panax ginseng* based on epithelial interstitial transformation is summarized in this paper, hoping to provide new ideas for tumor therapy and support for the development of new anti-tumor traditional Chinese medicine.

**Key words:** *Panax ginseng*; C. A. Meyer; epithelial-mesenchymal transition; ginsenoside; extracts of *Talinum paniculatum*; polysaccharide of *Panax ginseng*; antitumor effect

收稿日期: 2021-01-19

基金项目: 湖南省重点研发计划项目 (2018NK2041); 长沙市自然科学基金资助项目 (kq2014091); 湖南省教育厅一般项目 (19C1406); 湖南省研究生教育创新工程和专业能力提升工程项目 (CX20200759); 湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目

作者简介: 杨岩涛 (1981—), 男, 河南太康人, 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要从事中药药剂学、中药药理学、中药制药工程与工艺的科学与科研工作。E-mail: xdyt1@163.com

\*通信作者: 陈乃宏, 教授, 博士生导师, 主要从事神经药理学、中药药理学、神经系统相关疾患的创新药物开发及机制研究。

E-mail: chennh@imm.ac.cn

#并列第一作者: 肖佳妹 (1996—), 女, 湖南耒阳人, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学、中药制药工程等研究。

Tel: (0731)88458223 E-mail: 1319286212@qq.com

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转分化的现象<sup>[1]</sup>。生理性 EMT 是组织修复所需的自我调节能力, 与胚胎发育、组织再生、器官形成和伤口愈合有关。在不受控制的情况下形成的病理性 EMT 则失去了自我调节的能力, 可导致纤维化、正常器官功能丧失以及上皮细胞肿瘤恶性进展<sup>[2]</sup>, 被认为是肿瘤和器官纤维化等疾病治疗的重要靶点<sup>[3]</sup>。EMT 过程主要涉及如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) /Smads、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、WNT (wingless/integrated)、核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等信号通路及 Snail 家族、锌指结构转录因子 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB) 家族、螺旋-环-螺旋 (helix-loop-helix, HLH) 结构域家族等转录因子<sup>[4-5]</sup>。当上皮细胞发生 EMT 过程时, N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (vimentin)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 等间质细胞标志分子表达增加; E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、 $\alpha$ -连环素 ( $\alpha$ -catenin)、紧密连接蛋白 (claudins)、角蛋白 (cytokeratins)、IV 型胶原 (collagen-IV) 等上皮细胞标志分子表达降低<sup>[6-7]</sup>。另外, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 也参与到降解细胞外基质, 在 EMT 过程中起到关键作用。EMT 的形成会使细胞黏附能力丧失, E-cadherin 表达下降, 纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1) 表达上升, 细胞运动能力和侵袭能力增强, 致癌性和转移性增强。因此, 找到针对 EMT 的有效疗法可能是治疗肿瘤的合适方案。

肿瘤的常规化学治疗剂不仅对肿瘤细胞有毒, 对正常细胞也会产生毒性, 从而限制了它们在临床上的治疗应用。新型天然产物抗癌化合物基于其良好的安全性和功效特征, 是合成化合物的一种有吸引力的替代品, 天然产物为开发新型抗癌药提供了丰富的资源。人参的低毒性及其对炎症的抑制作用使它成为广泛治疗癌症、糖尿病和心血管疾病最受欢迎的替代药物之一, 其可诱导多种生理和药理作用, 主要包含多糖、皂苷和酚类化合物<sup>[8]</sup>3 大有效部位, 其中人参皂苷是其活性成分。在 150 种人参皂苷中, 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、RC、RD、Re、Rg<sub>1</sub>

占总量的 90% 以上, 并对多种癌症表现出显著的抗癌活性, 其机制包括诱导凋亡、抑制增殖、转移和血管生成。其类固醇结构与细胞膜、膜结合离子通道以及胞外和细胞内受体相互作用, 体现了抗癌、抗衰老、抗氧化、抗炎等活性作用。人参活性成分在 EMT 过程中表现出明显的抑制作用, 其通过调节 EMT 过程可以为癌症、炎症和纤维化疾病开辟新的治疗选择, 成为了相关疾病的理想治疗剂。因此, 本文总结了人参活性成分通过调节控制 EMT 过程实现对不同癌症的治疗作用, 以期为人参开发成抗肿瘤创新药物提供有效治疗策略。

## 1 基于 EMT 的人参皂苷抗肿瘤活性

人参皂苷是人参的主要生物活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗疲劳、抗心律失常、保护心脑血管、保护神经系统等多种生物活性<sup>[9]</sup>。研究表明人参皂苷可以通过调节不同的通路抑制 EMT, 从而影响肿瘤细胞的迁移和侵袭, 其可能是靶向 EMT 的潜在治疗剂。

### 1.1 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 抑制 EMT, 抑制肿瘤转移

人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 是一种原人参二醇型人参皂苷, 分为 20(S)-Rg<sub>3</sub> (Rg<sub>3</sub>S) 和 20(R)-Rg<sub>3</sub> (Rg<sub>3</sub>R) 2 种差向异构体, 是人参的药理和生理天然活性成分之一, 已被证明具有抗肿瘤、提高免疫力、抑制癌细胞的增殖、浸润和转移以及促进癌细胞凋亡等作用, 其对肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、黑色素瘤等多种肿瘤均表现出低毒、高效的作用。特别是人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 比 Rg<sub>3</sub>S 具有更强的抗氧化作用和更多的佐剂活性, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 已显示出抗黑色素瘤、肝癌和肺癌的作用。目前, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 单体制剂参一胶囊已在临床上广泛应用于多种恶性肿瘤的辅助治疗<sup>[10]</sup>。

1.1.1 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 介导 NF- $\kappa$ B 信号通路和岩藻糖基转移酶 IV (fucosyltransferase, FUT4) 抑制 EMT 治疗肺癌 肺癌是全球致死率最高的肿瘤类型, 肺癌中的缺氧微环境往往会造成 EMT 和癌细胞的干细胞化, 为肺癌治疗造成相当大的难度, 通常顺铂药物敏感性的下降是影响治疗效果的关键因素。研究发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 联合顺铂能够抑制缺氧激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路及其介导的 EMT 和干性并增加体外内顺铂药物的敏感性<sup>[11-12]</sup>。在肺癌中, FUT4 及其合成的癌糖抗原 Lewis Y (LeY) 会异常升高, FUT4 在肺癌组织中高表达, 而人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 以剂量和时间相关的方式显著下调 FUT4 表达, 减少 LeY 的生物合成, 减少携带表皮生长因子受体

(epidermal growth factor receptor, EGFR) LeY 的生物合成从而抑制 EGFR 活化, 并阻断丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路从而抑制癌细胞的迁移、侵袭和 EMT 过程<sup>[13]</sup>, 由此可见, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可能是靶向肺癌中 FUT4 的重要抑制性 EMT 药物, 可通过抑制 EGFR 及其下游信号通路来抑制肿瘤的生长。人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 抑制肺癌迁移、侵袭和失巢凋亡抵抗的研究发现, 其能显著增加 TGF- $\beta$ 1 诱导过程中的上皮标记蛋白的表达<sup>[14]</sup>。显然人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可以通过抑制 EMT 过程实现对肺部肿瘤迁移和侵袭的抑制, 表明人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可能是治疗肺癌的潜在新型抗转移药, 有望成为综合治疗肺癌的重要药物。

**1.1.2 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 作为组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylases 3, HDAC3) 抑制剂抑制 EMT 治疗皮肤癌** HDAC 的异常表达与肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关, HDAC3 则是 HDACs 家族中已鉴定出的 18 个 HDAC 之一, 在多种癌症细胞中均能高表达, 有望成为多种肿瘤的重要治疗靶标<sup>[15]</sup>, 目前已有多种 HDAC 抑制剂被开发作为抗癌剂进行测试<sup>[16]</sup>。在皮肤癌症中, 恶性黑色素瘤具有侵袭性高且致命性强的特点, 传统药物如维罗非尼和伊匹单抗因低反应率和高毒性而受到使用限制。Shan 等<sup>[17]</sup>研究发现, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 对黑色素瘤具有明显作用, 其对黑色素瘤的抗肿瘤机制与下调 HDAC3 表达和增加赖氨酸 (k373/k382) 上 p53 乙酰化有关, 而其作用机制尚未明确阐明。此外, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 还可以抑制皮肤鳞状癌 CSCC 细胞中 HDAC3 的异常高表达, 并增加 c-Jun 乙酰化抑制人 CSCC 细胞 EMT 和迁移能力<sup>[18]</sup>。而在口腔鳞状癌 OSCC 细胞中发现 miRNA-221 异常高表达, 并伴随其靶基因金属蛋白酶组织抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP3) 下调, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 体内给药后, 通过上调 TIMP3 使 OSCC-9 细胞中的 PI3K/Akt 和 MAPK/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 通路失活, 从而抑制细胞活力、增殖和 EMT 过程的发生<sup>[19]</sup>。由此可知, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 通过下调 HDAC3 表达, 可作为一种潜在的 HDAC3 抑制剂, 有望开发成为治疗皮肤肿瘤的靶向药物。

**1.1.3 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 通过激活泛素-蛋白酶体途径促进缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 降解来降低 EMT 表达抑制卵巢癌** 卵巢癌是一种高度致命的妇科恶性肿瘤, 通常在整个腹

腔扩散并转移到远处的器官, 这也是卵巢癌患者低生存率的主要原因<sup>[20]</sup>。缺氧的肿瘤微环境是诱导肿瘤 EMT 的关键诱导剂, EMT 在卵巢癌中可以促进卵巢癌的迁移、侵袭和耐药性。因此, 针对靶向 EMT 过程以抑制转移对于卵巢癌具有重要的治疗价值。据报道, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 在体外和体内均能有效阻断低氧诱导的卵巢癌细胞 EMT, 其通过激活泛素-蛋白酶体途径促进 HIF-1 $\alpha$  降解来降低其表达。在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  的减少又会导致通过 Snail 的转录抑制 E-cadherin 的上调及波形蛋白的下调。同时成束蛋白 (fascin-1, FSCN1) 在卵巢癌细胞中通过与 Snail1 进行生理相互作用可促进卵巢癌细胞 EMT<sup>[21]</sup>, FSCN1 是抑制卵巢癌细胞侵袭和转移的有吸引力的新型靶标。而在 Li 等<sup>[22-23]</sup>研究发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 通过下调甲基转移酶 DNMT3A 来减弱 miRNA-145 中启动子区域的高甲基化, 从而提高 miRNA-145 表达, 抑制人卵巢癌细胞 EMT 的靶标 FSCN1, 使其和 Snail 生理结合含量变低, 抑制 EMT, 从而抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。以上实验结果表明, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 作为一种高效、低毒、多靶点的天然药物, 在体内对缺氧诱导的 EMT 和肿瘤生长具有显著的活性, 能有效抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移, 强调了其作为广谱抗癌药物分子的治疗潜力, 有望成为抗卵巢癌的新型天然药物。

**1.1.4 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 通过抑制 EMT 治疗其他癌症** EMT 转录因子的激活或 EMT 的诱导可以导致癌细胞类似干细胞的功能, 癌症干细胞是癌症复发的主要驱动力。在结肠癌细胞中, 大肠干细胞被认为是大肠癌侵袭和转移的“种子”细胞。人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 可以通过 Snail 依赖性方式显著下调结肠癌细胞中茎基因和 EMT 标记的表达从而抑制结肠癌细胞的迁移能力, 减少肿瘤结节数量和大小<sup>[24]</sup>, 该发现突出了人参皂苷 Rg<sub>3</sub>R 在大肠癌临床治疗中的潜在用途。远处转移同时也是鼻咽癌患者治疗失败的主要原因, 但人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可以通过调节 MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制 EMT, 从而实现抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭<sup>[25]</sup>, 因此, 通过了解鼻咽癌侵袭和转移的分子机制能有效地提高鼻咽癌患者的生存率。这些研究均证实了人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 是控制肿瘤侵袭和转移的潜在治疗剂。

**1.2 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 激活 NF- $\kappa$ B 阻断卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT 治疗卵巢癌**

巢腺癌是妇科肿瘤疾病之一, 其致死率居女性

生殖系统肿瘤的首位<sup>[26]</sup>。通过缺氧构建 EMT 模型后, SKOV3 细胞呈现纺锤形、松散排列的形态, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 40 μg/mL 处理一段时间后, 细胞形态变化被部分逆转, E-cadherin 蛋白表达恢复, vimentin 蛋白表达被抑制, 同时 NF-κB 蛋白的表达与 E-cadherin 呈相反的趋势, NF-κB 参与 E-cadherin、MMP-2、snail 家族等多种基因的替代, 可与 Twist 蛋白基因启动子调节序列结合并上调 ZEB1 基因, 从而抑制 E-cadherin 的表达, 诱导 EMT 发生<sup>[27]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可能通过 NF-κB 信号通路阻断卵巢腺癌细胞 EMT 过程。

### 1.3 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 通过 TGF-β 信号通路抑制卵巢癌细胞 EMT 治疗卵巢癌

卵巢癌是影响女性生殖系统最致命的恶性肿瘤, 癌转移是卵巢癌患者死亡的主要原因。EMT 则与促进侵袭和癌细胞的远处转移有着积极的联系。因此, 阻断 EMT 过程的药物可能是用于治疗卵巢癌的武器。人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 是从西洋参和三七的根茎中分离出来的天然皂苷, 在抗衰老、心血管系统以及逆转肿瘤细胞耐药性等方面具有广泛的应用<sup>[28]</sup>。已确定 miRNA-25 可能是卵巢癌转移治疗的潜在靶标, miRNA-25 在卵巢癌细胞中的强制表达会触发 EMT。而在卵巢癌缺氧诱导模型中, 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 可以下调 miRNA-25 表达, 导致 E-cadherin 转录激活因子 EP300 的过表达, 增加 E-cadherin 的水平并抑制缺氧诱导的卵巢癌细胞 EMT 过程, 表明人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 能通过减轻缺氧对 EP300 的抑制从而维持 E-cadherin 的表达来阻断缺氧诱导的卵巢癌细胞 EMT<sup>[29]</sup>, 该研究结果为将人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 用作卵巢癌治疗的有效候选药物提供了支持, 可进一步深入探讨人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 对卵巢癌治疗的作用机制, 为将其开发成抑制卵巢癌转移的新型药物奠定基础。

### 1.4 人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 通过 EGFR/性别决定区 Y 框蛋白 2 (sex determining region Ybox2, SOX2) 信号通路抑制 EMT 治疗大肠癌

结肠直肠癌细胞离开原始肿瘤部位, 并通过血液或淋巴系统扩散到人体的远处是大多数癌症患者死亡的主要原因, 癌细胞转移也是导致结肠癌治疗产生耐药性和癌症复发的重要原因。有研究证明, 人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 不仅能降低对结肠癌细胞在体外的集落形成、迁移、侵袭和伤口愈合能力, 还能降低肝、肺、肾中转移性结节的数量起到抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。其抗转移作用主要是通过 EGFR/SOX2 信号通路,

EGFR 是一种重要的受体酪氨酸激酶, 是结肠癌的预后标志物<sup>[31]</sup>, 主要受到神经调节蛋白、生长转化因子、上皮调节蛋白等配体刺激, 磷酸化后, 激活下游 SOX2 信号通路, 两者之间形成正反馈关系进而影响 EMT 相关标志蛋白(下调 Snail、FN、Twist、vimentin, 上调 E-cadherin)<sup>[30]</sup>。结合此前通过反向对接技术明确作为抗癌目标的 EGFR 与人参皂苷具有高结合亲和力, 更能验证人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 可以通过激活 EGFR 信号通路作为有效的抗转移抑制剂<sup>[32]</sup>。此外同样发现人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 还能破坏 TGF-β1 的二聚作用激活 Smad2 影响相关 EMT 标志蛋白的表达<sup>[33]</sup>。因此, 如能阐明人参皂苷 Rb<sub>2</sub> 对 EMT 的调控作用, 则有望将其开发成结肠癌的治疗药物。

### 1.5 人参皂苷 Rd 通过与 EGFR 结合以及激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 EMT

人参皂苷 Rd 是天然的三萜皂苷, 已被证明其对乳腺癌、结肠癌、子宫颈癌和胃癌等多种恶性肿瘤均具有抗癌的药理作用。有研究发现人参皂苷 Rd 也能通过抑制 EMT 从而实现抗肿瘤的治疗作用, 与其他单体成分不同的是, 人参皂苷 Rd 抑制 EMT 机制主要是直接与 EGFR 结合进而激活 PI3K/Akt 信号通路, 而人参中其余大多数成分均只能起到一定抑制 EGFR 的作用。因此, 人参皂苷 Rd 对 PI3K/Akt 信号通路的激活将比人参其他成分更有优势。人参皂苷 Rd 能够显著降低结肠癌的转移, 主要是由于人参皂苷 Rd 对 EGFR 及 2 种突变形式的 EGFR 均具有很强的结合亲和力, 可降低 MMP-2 和 MMP-9 的酶活性, 降低结肠癌细胞的集落形成、迁移、侵袭和伤口愈合能力, 且明显减少肝脏中肿瘤转移结节的数量和大小, 具有清除结肠干细胞和抑制结肠癌转移的潜力<sup>[34]</sup>。同样对于乳腺癌, TGF-β 信号传导在乳腺癌的致癌或肿瘤抑制方面具有重要作用, 其病理生理作用是由 Smads 转录因子来执行的。研究表明, 人参皂苷 Rd 的抗转移药理学活性主要是通过 TGF-β1 的表达下调和抑制 miRNA-18a 介导的 Smad2 表达调节来减轻乳腺癌的转移<sup>[35]</sup>。由此可知, 人参皂苷 Rd 可作为一种新的抗肿瘤药物治疗剂, 但仍需进一步阐明其他多种因素的影响以推动 Rd 的抗肿瘤作用。

### 1.6 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 激活 p53/鼠双微基因 2 (murine double minute 2, MDM2) 负反馈机制抑制 EMT

25-OCH<sub>3</sub>-PPD 是从人参中分离鉴定的一个新生物, 能发挥抗多种癌症的作用, 并且在体外

抗癌活性比较中发现其半数抑制浓度 (median inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>) 值均优于 20(S)-原人参二醇 (PPD) 和人参皂苷 Rg<sub>3</sub><sup>[36]</sup>。在其抗乳腺癌活性及其潜在的作用机制研究中, 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 主要是通过激活细胞凋亡相关蛋白: Caspase、Bax、Bcl、p21、p27 等诱导细胞凋亡<sup>[37]</sup>。同时 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 能引起癌细胞细胞周期停滞, 降低与细胞周期 G<sub>1</sub> 期有紧密关系的 MDM2、E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1)、细胞周期蛋白 DI (cyclin DI) 和 Cdk2/Cdk4/Cdk6 的蛋白连接程度。其关键机制在于 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 能够激活 p53/MDM2 这一负反馈机制, 使 MDM2 自身泛素化,

抑制 p53, 进而能够起到抑制体外细胞迁移, 防止乳腺癌的体内转移, 减少 EMT 标记物 (Twist、Snail 等) 表达的抗癌作用。综合考虑 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 可以作为直接靶向癌基因 MDM2 发展为潜在的人类乳腺癌治疗和抗转移药物<sup>[38]</sup>。综合以上研究表明, 25-OCH<sub>3</sub>-PPD 可作为人类乳腺癌的潜在治疗剂和抗转移剂, 为针对转移性疾病新型抗乳腺癌药物的未来开发提供基础。

综上所述, 多种人参皂苷都可通过对 EMT 的调控实现抗肿瘤作用, 其作用机制见图 1, 如进一步展开深入研究将有力推动人参皂苷作为有效的抗肿瘤潜在药物的开发。

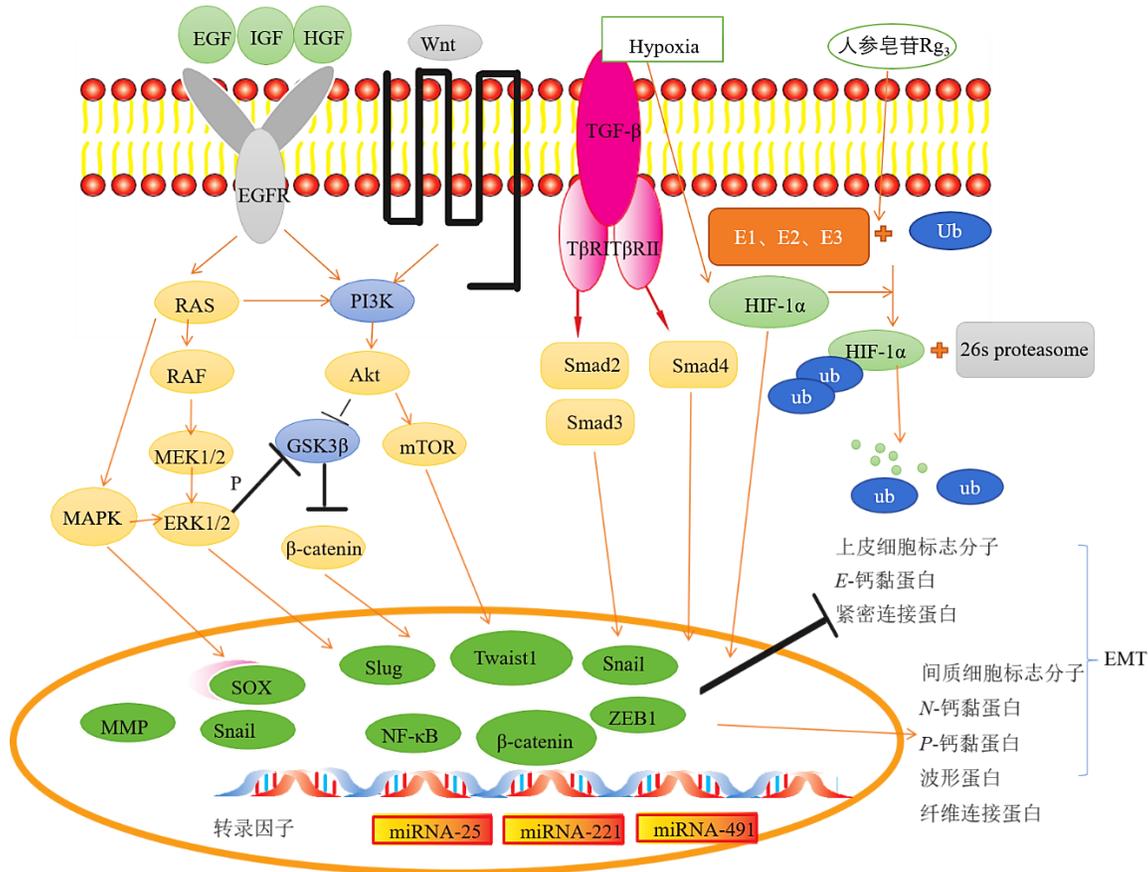


图 1 人参皂苷通过调控 EMT 抗肿瘤机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of ginsenoside by regulating EMT

## 2 人参其他成分对 EMT 的抑制作用

人参为常用补益中药, 其多种化合物都具有一定的药理活性, 如前所述, 多种人参皂苷可以通过抑制 EMT 发挥不同的抗肿瘤功效, 事实上, 人参中所含的其他成分也具有很强的抗肿瘤药理活性<sup>[39]</sup>。此外, 中药原型成分口服进入人体后, 经肠道菌群代谢产生新的代谢产物, 这些代谢产物与原型成分

有望发挥协同作用, 尤其是部分具有明显活性作用的人参皂苷本身的生物利用度较低, 其活性作用可能是通过其代谢产物发挥作用<sup>[40]</sup>。

### 2.1 红参提取物通过 TGF-β/Smads 和 p38/ERK 信号通路降低 EMT 抑制结肠癌转移

红参是人参经浸润、清洗、分选、蒸制、晾晒、烘干等工序加工而成的熟用品, 具有抗肿瘤、抗衰

老、抗疲劳、抗氧化和治疗糖尿病等药理活性<sup>[41]</sup>。已知缺氧是多种实体瘤发展最常见的基本生物学现象之一，HIF-1 $\alpha$ 作为主要转录因子在调节缺氧反应基因、肿瘤侵袭、转移和化学辐射抗性中起关键作用，而缺氧和 HIF 信号通路已显示出对干细胞和 EMT 表型的调节和维持起着重要作用<sup>[42]</sup>。研究发现，红参提取物处理的干细胞显示出升高血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 的水平和 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达。因此，针对 HIF 途径和 EMT 的生物学功能，红参提取物可以作为潜在的新型药物调节肿瘤微环境。此外，红参提取物还能通过 TGF- $\beta$ /Smads 和 p38/ERK 信号通路降低 EMT 过程来抑制干细胞癌转移<sup>[43]</sup>。同时韩国红参提取物通过 NF- $\kappa$ B 和 ERK1/2 途径抑制 *Snail*、*Slug* 和 *Twist* mRNA 表达和整联蛋白  $\alpha$ V $\beta$ 6 水平，升高低氧导致的 E-cadherin，进而阻止干细胞癌细胞的侵袭、迁移和 EMT 过程<sup>[44]</sup>。由此可知，红参提取物是具有抗癌活性的天然产品，因此阐明其抗癌作用非常重要。但红参提取物仍是多种成分的混合物，且经过炮制后其成分含量相比人参有一定变化，仍需要对其进一步展开深入研究，以明确其抑制肿瘤细胞生长转移的活性成分及作用机制。

## 2.2 人参代谢产物对 EMT 过程的抑制

人参皂苷 CK 是二醇型人参皂苷，系人参皂苷经肠道代谢后的产物，对多种肿瘤细胞的增殖具有显著抑制作用，还具有促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵入、转移和提高耐药性等药理作用<sup>[45]</sup>。研究表明人参皂苷 CK 10  $\mu$ mol/L 能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路从而抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖并诱导细胞凋亡和 EMT<sup>[46]</sup>。同时，其与某些一线抗肿瘤药物联合应用具有良好减毒增效作用。同样 PPD 作为人参皂苷的主要代谢产物之一，也可通过抑制肿瘤细胞的转移而具有广泛抗肿瘤作用，在将血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 构建成的转移模型中，PPD 能够下调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 有效阻止 Ang II 诱导的 EMT<sup>[47-48]</sup>。且 PPD 治疗乳腺癌时观察到 PPD 通过靶向 EGFR 介导的 MAPK 途径能够显著降低肿瘤的生长和肺转移，降低 MMPs 的表达和活性，升高 TIMP 的表达，逆转 EMT<sup>[49]</sup>。

人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 是原人参二醇型人参皂苷，目前正在胶质母细胞瘤、皮肤鳞状细胞癌、胰腺癌、前列腺癌中表现出明显的抗癌活性<sup>[50]</sup>。研究发现人

参皂苷 Rh<sub>2</sub> 对食管癌具有明显抑制 EMT 的作用，在食管癌 Eca-109 细胞中人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 呈剂量相关性地抑制 E-cadherin、vimentin 和 Slug 的表达，其作用机制是通过介导 Egr-1/TRL4/mTOR 信号通路参与到对 EMT 的抑制，该结果对人参皂苷治疗食管癌提供了有效的理论依据<sup>[51]</sup>。人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 还能够阻止人宫颈癌 HeLa 细胞中 Akt/GSK3 $\beta$  信号通路的激活，降低了间充质标记蛋白 N-cadherin 和 vimentin 的表达以及 ZEB1 和 snail1 的表达，抑制 EMT 实现减弱 HeLa 细胞的增殖，抑制迁移和侵袭<sup>[52]</sup>，其可能是具有新型抗肿瘤活性的宫颈癌抗癌药物。另外，人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 还能够激活上调肝癌 SMMC-7721 细胞中 *miRNA-491* 的表达直接反向靶向抑制 EGFR 发挥抗肿瘤作用<sup>[53]</sup>。大肠癌的淋巴结转移 (the lymph node metastasis of colorectal cancer, LMN-CRC) 作为大肠癌严重预后的威胁，有研究在结肠癌 SW480、CoLo205 细胞中均发现人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 通过调节 EMT 降低结肠癌细胞的体外增殖、迁移和侵袭能力，以抑制淋巴结转移和肿瘤生长<sup>[54]</sup>。且这种抑制作用是能够在不造成器官损害情况下完成的<sup>[55]</sup>。以上研究表明人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 可通过对 EMT 过程的抑制和调节实现对多种肿瘤的抑制和治疗作用。

多种人参成分透血脑屏障能力较弱，其活性作用的发挥很可能通过肠道代谢后由代谢产物发挥作用，因此有必要进一步阐述人参肠道代谢产物的抗肿瘤作用机制，为明确人参抗肿瘤活性成分奠定基础。

## 2.3 人参多糖对 EMT 过程的抑制

人参多糖是从人参的根中分离出的、研究较早的多糖类生物活性成分之一，其生物活性主要表现在对免疫功能的影响以及由此产生的免疫性抗肿瘤活性。研究发现，人参多糖也参与到了 EMT 的抑制作用中，人参多糖给药后可抑制胃癌 HGC-27 细胞的迁移和侵袭，而 *Twist* 及其下游基因 *AKRIC2* 和 NF1 蛋白水平显著降低，这主要得益于人参多糖能够抑制 EMT 的关键信号通路<sup>[56]</sup>，人参多糖可以作为针对胃癌转移的强大化学预防剂。

综上所述，多种人参皂苷及人参中其他的活性成分均能表现出抗肿瘤活性，这与人参“大补元气，复脉固脱”的功效密不可分，也为用现代科学语言阐明人参功效提供了思路。人参中多种活性成分均可能通过多种通道抑制 EMT，其对 EMT 过程的抑制又有望实现对多种肿瘤的治疗作用，见表 1。显然 EMT 过程与肿瘤的发生、发展、迁移、侵袭有较

表1 人参活性成分通过抑制 EMT 发挥抗肿瘤作用

Table 1 Anti-tumor effects of active components from *Panax ginseng* by inhibiting EMT

人参活性成分	抑制 EMT 抗肿瘤作用	文献
人参皂苷 Rg <sub>3</sub>	下调 FUT4 表达, 减少 LeY 生物合成, 抑制 EGFR 及其下游信号通路来抑制肺癌细胞的迁移、侵袭和 EMT	13
	下调 HDAC3 表达和增加赖氨酸 (k373/k382) 上 p53 乙酰化抑制黑色素瘤	17
	抑制 CSCC 细胞中 HDAC3 的异常高表达, 并增加 c-Jun 乙酰化抑制人 CSCC 细胞 EMT 和迁移能力	18
	上调 TIMP3 使 OSCC-9 细胞中的 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路失活, 从而抑制细胞活力、增殖和 EMT 过程的发生, 从而抑制 OSCC	19
	激活泛素-蛋白酶体途径促进 HIF-1 $\alpha$ 降解来降低 EMT 表达, 有效阻断低氧诱导的卵巢癌细胞 EMT	21
	抑制人卵巢癌细胞 EMT 的靶标 FSCN1, 使其和 Snail 生理结合含量变低, 抑制 EMT, 从而抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭	22-23
	通过 Snail 依赖性方式显著下调结肠癌细胞中茎基因和 EMT 标记的表达从而抑制结肠癌细胞的迁移能力, 减少肿瘤结节数量和大小	24
人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	通过调节 MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制 EMT, 从而实现抑制鼻咽癌 NPC 细胞的迁移和侵袭	25
	激活 NF- $\kappa$ B 阻断 SKOV3 细胞 EMT 治疗卵巢癌	27
人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	通过减轻缺氧对 EP300 的抑制从而维持 E-cadherin 的表达来阻断缺氧诱导的卵巢癌细胞 EMT	29
人参皂苷 Rb <sub>2</sub>	通过激活 EGFR/SOX2 信号通路抑制 EMT 治疗结肠癌	30
	破坏 TGF- $\beta$ 1 的二聚作用激活 Smad2 影响相关 EMT 标志蛋白的表达治疗结肠癌	33
人参皂苷 Rd	与 EGFR 结合以及激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 EMT 降低结肠癌细胞的迁移	34
	通过 TGF- $\beta$ 1 的表达下调和抑制 miRNA-18a 介导的 Smad2 表达调节来减轻乳腺癌的转移	35
人参皂苷 CK	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路从而抑制 MCF-7 细胞增殖并诱导细胞凋亡和 EMT	46
	通过激活细胞凋亡相关蛋白诱导细胞凋亡, 发挥抗乳腺癌活性	37
25-OCH <sub>3</sub> -PPD	能够激活 p53/MDM2 这一负反馈机制, 防止乳腺癌的体内转移, 减少 EMT 标记物表达的抗癌作用	38
	通过靶向 EGFR 介导的 MAPK 途径能够显著降低肿瘤的生长和肺转移, 降低 MMPs 的表达和活性, 升高 TIMPs 的表达, 逆转 EMT 治疗乳腺癌	49
PPD	通过介导 Egr-1/TRL4/mTOR 信号通路参与对食管癌的 EMT 抑制	51
	阻止 HeLa 细胞中 Akt/GSK3 $\beta$ 信号通路的激活, 抑制 EMT 实现减弱 HeLa 细胞的增殖, 抑制迁移和侵袭	52
	通过调节 EMT 降低结肠癌细胞的体外增殖、迁移和侵袭能力, 以抑制淋巴结转移和肿瘤生长	54
红参提取物	通过 TGF- $\beta$ /Smads 和 p38/ERK 信号通路降低 EMT 过程来抑制干细胞癌转移	43
	通过 NF- $\kappa$ B 和 ERK1/2 途径, 进而阻止干细胞癌细胞的侵袭、迁移和 EMT 过程	44
人参多糖	抑制 HGC-27 细胞的迁移和侵袭	56

为密切的联系,如能进一步阐明 EMT 和肿瘤之间的关系以及中药活性成分对 EMT 抑制的作用机制,将为肿瘤的控制和治疗提供巨大的帮助。

### 3 结语

随着研究的不断深入,越来越多的证据表明 EMT 与肿瘤之间存在密切联系,作为 EMT 逆过程的间充质-上皮转化过程与 EMT 过程在肿瘤中处于动态化的可塑性调整状态,形成中间体 EMT<sup>[57]</sup>,上皮细胞并未失去其上皮起源的所有痕迹,同时表现出间充质和上皮特征,该中间体被认为是器官纤维化和肿瘤进展的关键驱动器<sup>[58]</sup>。目前对人参皂苷、人参多糖及人参提取物抑制 EMT 作用的研究基本是集中在完全间质化,并未对中间体 EMT 进行详细的讨论。在肿瘤发展过程中,中间体 EMT 可以增强癌细胞的侵袭特性,产生循环的肿瘤细胞和肿瘤干细胞,从而对抗癌药物产生耐药性<sup>[59]</sup>。尽管近年来已经发表了数百项研究来证明人参的抗癌和抗炎作用,但仍需要进一步研究以确定其确切的作用机制。人参的抗肿瘤功效主要归因于皂苷的存在,人参皂苷可以通过调节多种信号通路抑制 EMT 从而影响癌的迁移和侵袭,发挥其抗癌作用,可能是靶向 EMT 的潜在治疗剂,这使其成为开发人参衍生药物和替代产品的主要候选者。人参多糖及其他代谢产物所具有的抗肿瘤活性,对控制肿瘤侵袭和转移具有潜在的积极作用。鉴于此,如能通过对中间体 EMT 的深入研究,开展单味中药及中药复方在不同 EMT 状态控制过渡中的作用,从临床和治疗药理学角度探讨中药如何逆转和抑制化疗耐药性,全面综述抗癌作用,阐明药物对 EMT 控制的作用机制,将有望为开发新型抗肿瘤中药提供支撑。

中医治疗在于扶正祛邪,在诸多疾病的治疗中发挥了重要的作用,但其作用机制多未阐明,仍需深入探讨,伴随着上皮细胞不断地向间质细胞转化,推动了恶性肿瘤的侵袭和转移,人参对 EMT 抑制作用的研究还在不断地推进,如前所述,人参多种成分可通过抑制 EMT 发挥抗肿瘤效果,为肿瘤治疗提供了新的思路,但目前的研究多集中在单体成分的作用,尚未充分考虑基于七情和合的复方配伍、协同作用的中医用药精髓,鉴于此,有必要在现有研究基础上开展对复方多成分抑制 EMT 的作用机制研究,尝试阐明其多成分协同作用机制,用现代科学语言阐明中药复方作用,推动中医药理论的现代化进程,为进一步推动中药服务于人类健康奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 姚婵, 来茂德. 上皮间质转化(EMT)及其分子机制 [J]. 国际遗传学杂志, 2006, 29(4): 290-294.
- [2] Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1417-1419.
- [3] 胡倩雯, 韩向晖. 中药干预肿瘤及纤维化疾病上皮间充质转化的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(3): 69-72.
- [4] 王庆兰, 潘岑, 郑永法. 中药通过 EMT 调节肿瘤细胞侵袭转移的作用机制进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 25-28.
- [5] 陈彦, 王瑞平, 邹玺. 中药干预 TGF- $\beta$  介导上皮-间质转化机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(10): 93-96.
- [6] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [7] Zeisberg M, Neilson E G. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1429-1437.
- [8] Ru W W, Wang D L, Xu Y P, et al. Chemical constituents and bioactivities of *Panax ginseng* (C. A. Mey.) [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(1): 23-32.
- [9] 杨娜, 周柏松, 王亚茹, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 生物活性研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1463-1465.
- [10] 成远, 华海清. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 抗肿瘤作用的临床研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(16): 2938-2940.
- [11] 王晶晶. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 增加肺癌顺铂药物敏感性的分子机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [12] Wang J J, Tian L L, Khan M N, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF- $\kappa$ B mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 73-85.
- [13] Tian L L, Shen D C, Li X D, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1619-1632.
- [14] Kim Y J, Choi W I, Jeon B N, et al. Stereospecific effects of ginsenoside 20-Rg<sub>3</sub> inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses lung cancer migration, invasion and anoikis resistance [J]. *Toxicology*, 2014, 322: 23-33.
- [15] Bartling B, Hofmann H S, Boettger T, et al. Comparative application of antibody and gene array for expression profiling in human squamous cell lung carcinoma [J]. *Lung*

- Cancer*, 2005, 49(2): 145-154.
- [16] Weichert W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies [J]. *Cancer Lett*, 2009, 280(2): 168-176.
- [17] Shan X, Fu Y S, Aziz F, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115401.
- [18] 张荔. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 抑制皮肤鳞状细胞癌细胞 EMT 的机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [19] Cheng Z, Xing D Y. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits growth and epithelial-mesenchymal transition of human oral squamous carcinoma cells by down-regulating miR-221 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 353-363.
- [20] Cho K R, Shih I M. Ovarian cancer [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2009, 4(1): 287-313.
- [21] Liu T, Zhao L, Zhang Y, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg<sub>3</sub> targets HIF-1 $\alpha$  to block hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e103887.
- [22] Li J, Lu J J, Ye Z X, et al. 20(S)-Rg<sub>3</sub> blocked epithelial-mesenchymal transition through DNMT3A/miR-145/FSCN1 in ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53375-53386.
- [23] Li J, Zhang S L, Pei M L, et al. FSCN1 promotes epithelial-mesenchymal transition through increasing Snail1 in ovarian cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5): 1766-1777.
- [24] Phi L T H, Wijaya Y T, Sari I N, et al. 20(R)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> influences cancer stem cell properties and the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer via the Snail signaling axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10885-10895.
- [25] Wang D K, Wu C, Liu D B, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells and suppresses epithelial mesenchymal transition [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8407683.
- [26] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [27] 刘丹, 刘婷, 赵乐, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过 NF- $\kappa$ B 阻断缺氧诱导卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(3): 273-275.
- [28] 贾继明, 王宗权, 吴立军, 等. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 的药理活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(12): 1371-1377.
- [29] Liu D, Liu T, Teng Y, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer cells by regulating microRNA-25 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2895-2902.
- [30] Phi L T H, Wijaya Y T, Sari I N, et al. The anti-metastatic effect of ginsenoside Rb<sub>2</sub> in colorectal cancer in an EGFR/SOX2-dependent manner [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5621-5631.
- [31] Italiano A, Saint-Paul M C, Caroli-Bosc F X, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors correlates with EGFR expression in related metastatic sites: Biological and clinical implications [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(9): 1503-1507.
- [32] Park K, Cho A E. Using reverse docking to identify potential targets for ginsenosides [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 534-539.
- [33] Dai G, Sun B, Gong T, et al. Ginsenoside Rb<sub>2</sub> inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by suppressing TGF- $\beta$ /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 126-135.
- [34] Phi L T H, Sari I N, Wijaya Y T, et al. Ginsenoside Rd inhibits the metastasis of colorectal cancer via epidermal growth factor receptor signaling axis [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 601-610.
- [35] Wang P W, Du X Y, Xiong M Q, et al. Ginsenoside Rd attenuates breast cancer metastasis implicating derepressing microRNA-18a-regulated Smad2 expression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33709.
- [36] 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.
- [37] Wang W, Zhang X, Qin J J, et al. Natural product ginsenoside 25-OCH<sub>3</sub>-PPD inhibits breast cancer growth and metastasis through down-regulating MDM2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41586.
- [38] Qin J J, Wang W, Voruganti S, et al. Identification of a new class of natural product MDM2 inhibitor: *In vitro* and *in vivo* anti-breast cancer activities and target validation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 2623-2640.
- [39] 于雪妮, 冯小刚, 张建民, 等. 人参化学成分与药理作用研究新进展 [J]. *人参研究*, 2019, 31(1): 47-51.
- [40] 冯亮, 胡昌江, 余凌英. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 及其代谢产物的药代动力学研究 [J]. *药学报*, 2010, 45(5): 636-640.
- [41] 周秋秋, 任谓明, 王艳红, 等. 红参的炮制、化学成分及药理活性研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(2): 97-100.
- [42] Bao B, Azmi A S, Ali S D, et al. The biological kinship of hypoxia with CSC and EMT and their relationship with deregulated expression of miRNAs and tumor aggressiveness [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2): 272-296.
- [43] Kee, Han Y H, Mun J G, et al. Effect of Korean red ginseng extract on colorectal lung metastasis through inhibiting the

- epithelial-mesenchymal transition via transforming growth factor- $\beta$ /Smad-signaling-mediated Snail/E-cadherin expression [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(1): 68-76.
- [44] Kim E J, Kwon K A, Lee Y E, *et al.* Korean Red Ginseng extract reduces hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition by repressing NF- $\kappa$ B and ERK1/2 pathways in colon cancer [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 288-297.
- [45] 邓晶, 蒋永新. 人参皂苷 CK 抗肿瘤活性研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2234-2236.
- [46] 姜爽, 任艳平, 魏琳, 等. 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2018, 40(9): 1925-1929.
- [47] Wang Y C, Xu H L, Fu W W, *et al.* 20(S)-protopanaxadiol inhibits angiotensin II-induced epithelial- mesenchymal transition by downregulating SIRT1 [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 475.
- [48] Noh S J, Baek H A, Park H S, *et al.* Expression of SIRT1 and cortactin is associated with progression of non-small cell lung cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(6): 365-370.
- [49] Peng B, He R, Xu Q H, *et al.* Ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol inhibits triple-negative breast cancer metastasis *in vivo* by targeting EGFR-mediated MAPK pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 1-13.
- [50] Li S Y, Gao Y, Ma W N, *et al.* EGFR signaling-dependent inhibition of glioblastoma growth by ginsenoside Rh<sub>2</sub> [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5593-5598.
- [51] 王慧霞, 孔海燕, 任山峰. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 通过 Egr-1/TRL4/mTOR 信号通路抑制食管癌细胞 Eca-109 增殖、迁移和 EMT [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(8): 1266-1271.
- [52] Shi X, Yang J, Wei G. Ginsenoside 20(S)-Rh<sub>2</sub> exerts anti-cancer activity through the Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway in human cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4811-4816.
- [53] Chen W W, Qiu Y R. Ginsenoside Rh<sub>2</sub> targets EGFR by up-regulation of miR-491 to enhance anti-tumor activity in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2): 325-331.
- [54] Wang J, Chen Y M, Dai C X, *et al.* Ginsenoside Rh<sub>2</sub> alleviates tumor-associated depression in a mouse model of colorectal carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2189-2195.
- [55] Yuan Y H, Wang J, Xu M, *et al.* 20(S)-ginsenoside Rh<sub>2</sub> as agent for the treatment of LMN-CRC via regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20191507.
- [56] Cai J P, Wu Y J, Li C, *et al.* *Panax ginseng* polysaccharide suppresses metastasis via modulating Twist expression in gastric cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 57: 22-25.
- [57] Liao T T, Yang M H. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: The connection between epithelial plasticity and stemness [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7): 792-804.
- [58] Nieto M A, Huang R Y J, Jackson R A, *et al.* EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [59] Saitoh M. Involvement of partial EMT in cancer progression [J]. *J Biochem*, 2018, 164(4): 257-264.

[责任编辑 崔艳丽]