

人参皂苷抗乳腺癌分子机制的研究进展

徐子晨^{1,2}, 范子祥³, 王文倩⁴, 孟 帅², 崔海燕^{1,2}, 朱明宇^{1,2}, 王婧斯^{3*}, 张 鲁^{1,2*}

1. 天津市肿瘤医院空港医院, 天津 300308

2. 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060

3. 盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司, 天津 300385

4. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 人参皂苷是一种三萜皂苷类化合物, 研究发现其对乳腺癌具有治疗潜力。基于人参皂苷的分子分型, 综述了人参皂苷抗乳腺癌的主要药理作用, 其作用机制为诱导乳腺癌细胞的凋亡、调节乳腺癌细胞的周期和增殖、促进乳腺癌细胞自噬、对乳腺癌中上皮细胞-间充质转变 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的调节, 对其进一步临床应用具有一定的指导意义。

关键词: 人参皂苷; 乳腺癌; 细胞凋亡; 细胞周期; 自噬; 上皮细胞-间充质转变

中图分类号: R284.121 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)20-6601-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.032

Research progress on molecular mechanism of ginsenosides against breast cancer

XU Zi-chen^{1,2}, FAN Zi-xiang³, WANG Wen-qian⁴, MENG Shuai², CUI Hai-yan^{1,2}, ZHU Ming-yu^{1,2}, WANG Jing-si³, ZHANG Lu^{1,2}

1. Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, Tianjin 300308, China

2. National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment, Ministry of Education, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

3. Increasepharm (Tianjin) Institute Co., Ltd., Tianjin 300385, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Ginsenosides are triterpenoid saponins, and studies have reported ginsenosides have the potential of treatment of breast cancer. Based on molecular typing of ginsenosides, the main pharmacological effects of ginsenosides against breast cancer were reviewed. The mechanisms of action are inducing apoptosis of breast cancer cells, regulating the cycle and proliferation of breast cancer cells, promoting autophagy in breast cancer cells, and regulating of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer, which has certain guiding significance for their further clinical application.

Key words: ginsenosides; breast cancer; cell apoptosis; cell cycle; autophagy; epithelial-mesenchymal transition

2022年2月, 国家癌症中心发布了全国最新的癌症统计数据: 2016年中国约有406.4万新发癌症病例和241.35万新发癌症死亡病例。其中, 肺癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌和女性乳腺癌是最常见的5种癌症, 占新发癌症病例总数的57.4%。报告指出, 我国女性乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势。尤

其在东部沿海地区及经济发达的大城市, 乳腺癌发病率上升更为明显^[1]。乳腺癌已经成为全世界妇女中最常见的癌症相关死亡原因。目前, 乳腺癌的主要治疗方法是手术治疗、放疗和化疗, 但放疗和化疗常伴有包括恶心、呕吐、脱发、骨髓抑制等严重不良反应。因此, 开发新的、有效的低毒药物至关

收稿日期: 2022-07-21

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2019KJ187); 天津医科大学肿瘤医院种子基金项目 (1810); 天津市“131”创新型人才培养工程第二层次 (2018); 西青区专业技术人才“金字塔”培养工程 (2019)

作者简介: 徐子晨 (1984—), 女, 医师, 从事乳腺癌手术、内分泌、靶向及新辅助治疗的研究。E-mail: 79849808@qq.com

*通信作者: 张 鲁 E-mail: zhanglu6618@tmu.edu.cn

王婧斯 E-mail: wangjs.521@163.com

重要。作为传统的药用植物，人参已经受到了研究者广泛的关注。人参皂苷是人参属植物的主要有效成分，已经在多种肿瘤的抗癌作用中被证明有效，在治疗乳腺癌方面也展现了巨大的潜力。本文介绍了人参皂苷的分子类型，根据人参皂苷可以诱导乳腺癌细胞的凋亡、调节乳腺癌细胞的周期和增殖、促进乳腺癌细胞自噬、对乳腺癌中上皮细胞-间充质转变 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的调节等分子机制出发，归纳总结了不同类型人参皂苷抗乳腺癌的主要药理作用及分子机制，对其进一步临床应用具有一定的指导意义。

1 人参皂苷的分子类型

五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根或根茎始载于《神农本草经》：“味甘微寒。主补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，除邪气，明目，开心益智，久服，轻身延年”。作为我国应用历史悠久的传统中药，人参在临床上广泛用于治疗心血管、消化系统、肿瘤等疾病^[2]。研究表明，人参皂苷及其代谢产物是人参发挥药理作用的主要有效成分^[3]。人参皂苷是一种固醇类化合物，易溶于水，因其振荡时可产生持久、加热也不消失的肥皂样泡沫，取名为“皂苷”^[4]。人参皂苷主要由糖分子上的半缩醛羟基和非糖类化合物上的羟基脱水缩合而成，根据

皂苷元分子中四环或五环三萜达玛烷型骨架的不同，人参皂苷主要分成3类：原人参二醇型（人参皂苷 Ra₁、Ra₂、Ra₃等）、原人参三醇型（人参皂苷 Re、Rf、Rg₁等）和齐墩果酸型（人参皂苷 R₀、Rh₃、R₁等）。其中，大多数人参皂苷属于原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷^[5]。具有明确抗乳腺癌活性的人参皂苷见表1，从中发现：①抗乳腺癌人参皂苷中除了原人参二醇型和原人参三醇型外，人参皂苷的次级代谢衍生物在抗乳腺癌方面也有巨大作用；②不同人参皂苷虽然都具有抗乳腺癌的药理作用，但是不同人参皂苷发挥作用的分子信号各不相同，且分子机制复杂。为进一步对比不同人参皂苷抗乳腺癌的分子机制，根据抗乳腺癌的药理作用，对不同人参皂苷进行了分类总结。

2 作用机制

2.1 诱导乳腺癌细胞的凋亡

细胞凋亡是程序性细胞死亡的类型之一，也是多种抗癌药物的重要作用机制，研究表明，细胞凋亡主要通过2种途径：外在死亡受体途径和内在线粒体途径。这些途径导致半胱氨酸蛋白酶 (cysteineprotease, Caspase) 的激活，这些酶可以裂解生成不同的底物，然后导致细胞死亡^[6-9]。细胞凋亡是人参皂苷抗乳腺癌的主要作用机制之一。目前

表1 抗乳腺癌相关人参皂苷的主要类型及作用机制

Table 1 Major types and mechanisms of antibreast cancer-related ginsenosides

名称	主要类型	主要药理作用及分子机制
人参皂苷 Rh ₂	原人参二醇型	诱导乳腺癌细胞的凋亡；导致乳腺癌细胞周期停滞；抑制乳腺癌细胞的增殖；促进乳腺癌细胞自噬；调节乳腺癌细胞的小分子核糖核酸 (microRNAs, miRNAs)；调控乳腺癌细胞的长非编码 RNA；影响乳腺癌细胞的甲基化
人参皂苷 Rg ₃	原人参二醇型	诱导乳腺癌细胞的凋亡；调节乳腺癌中上皮细胞-间充质的转变；调节乳腺癌细胞的 miRNAs；调控乳腺癌细胞的长非编码 RNA；影响乳腺癌细胞的甲基化；调节乳腺癌中泛素化和组蛋白的修饰
人参皂苷 Rd	原人参二醇型	诱导乳腺癌细胞的凋亡；调节乳腺癌细胞的 miRNAs；调节乳腺癌中泛素化和组蛋白的修饰
人参皂苷 Rh ₄	原人参三醇型	诱导乳腺癌细胞的凋亡；导致乳腺癌细胞周期停滞；抑制乳腺癌细胞的增殖
人参皂苷 Rg ₂	原人参三醇型	促进乳腺癌细胞自噬
人参皂苷 Rg ₅	原人参二醇型衍生物	诱导乳腺癌细胞的凋亡；导致乳腺癌细胞周期停滞；抑制乳腺癌细胞的增殖；促进乳腺癌细胞自噬
人参皂苷 Rp ₁	原人参三醇型衍生物	诱导乳腺癌细胞的凋亡；导致乳腺癌细胞周期停滞；抑制乳腺癌细胞的增殖
人参皂苷 Rk ₁	原人参二醇型衍生物	诱导乳腺癌细胞的凋亡；导致乳腺癌细胞周期停滞；抑制乳腺癌细胞的增殖
人参皂苷 F ₂	原人参二醇型衍生物	促进乳腺癌细胞自噬
人参皂苷 CK	原人参二醇型衍生物	调节乳腺癌中上皮细胞-间充质的转变

已发现的多种人参皂苷中,包括人参皂苷 Rh₂、Rh₄、Rk₁、Rp₁、Rd、Rg₃和 Rg₅,均可诱导乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231、T-47D 细胞等的凋亡^[10-16]。研究表明,人参皂苷 Rh₂可显著抑制 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的增殖,这与线粒体介导的细胞凋亡有关,人参皂苷 Rh₂可以引起抗凋亡蛋白基因家族 B 淋巴瘤细胞瘤因子-2 (B-cell leukemia-2, Bcl-2)、重组 B 淋巴瘤细胞因子 2 相关蛋白-xL (B-cell leukemia-xL, Bcl-xL) 和髓样细胞白血病因子-1 (myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) 的下调,还能引起促凋亡因子家族因子 (Bak、Bax 和 Bim) 的上升,导致 Caspases 的激活后,促进癌细胞凋亡^[10]。人参皂苷 Rh₄通过激活 Caspase-3、Caspase-8 和腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 蛋白水平,降低 Bcl-2 的表达,抑制 MCF-7 细胞在体内的增长^[11]。人参皂苷 Rk₁可通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路途径,参与 Caspase 依赖的外在和内在凋亡途径,提高 Bax、细胞色素 C、裂解的 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的表达水平,从而促进抗凋亡因子 Bcl-2 的水平下降,诱导

乳腺癌细胞的凋亡^[12]。人参皂苷 Rp₁可通过胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R)/Akt 信号通路诱发 MCF-7、MDA-MB-231、T-47D 细胞产生停滞和凋亡,从而抑制乳腺癌细胞的生长^[13]。人参皂苷 Rd 被发现能诱导 MDA-MB-231、MCF-7 细胞的凋亡^[14,17]。在 MCF-7 细胞中,人参皂苷 Rd 可以增加细胞的 Caspase-3 活性、线粒体去极化以及非 G₁ 细胞的比例,促进乳腺癌细胞凋亡^[14];在 MDA-MB-231 细胞中,人参皂苷 Rd 能够上调 Bax、裂解 Caspase-3、降低 Bcl-2 的表达,通过抑制 Akt/mTOR/P70S6 激酶的信号传导,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡^[17]。人参皂苷 Rg₃通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 Akt 的失活,以及增强鼠双微体 2 基因 (murine double minute 2, MDM2) 与突变体 p53 蛋白的结合促进突变体 p53 的不稳定,阻断核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路诱导 MDA-MB-231 细胞的凋亡^[15,18-21]。人参皂苷 Rg₅可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,降低 PI3K、Akt、mTOR 和 Bad 的磷酸化水平,介导 MCF-7 细胞的凋亡,从而抑制乳腺癌细胞的增殖^[16,22-23]。人参皂苷诱导乳腺癌细胞凋亡的分子机制见表 2。

表 2 人参皂苷诱导乳腺癌细胞凋亡的分子机制

Table 2 Molecular mechanism of apoptosis in breast cancer induced by ginsenosides

名称	乳腺癌细胞	分子机制	文献
人参皂苷 Rh ₂	MCF-7、MDA-MB-231	Bcl-2 ↓、Bcl-xL ↓、Mcl-1 ↓、Bak ↑、Bax ↑、Bim ↑	10
人参皂苷 Rh ₄	MCF-7	Bcl-2 ↓	11
人参皂苷 Rk ₁	MDA-MB-231	Bak ↑	12
人参皂苷 Rp ₁	MCF-7、MDA-MB-231、T-47D	IGF-1R ↓、Akt ↓、ERK1/2 ↓、NF-κB ↓	13
人参皂苷 Rd	MDA-MB-231	Bax ↑、Bcl-2 ↓	17
人参皂苷 Rg ₃	MDA-MB-231、MDA-MB-453、MCF-7/阿霉素	MGBA ↓、PI3K/Akt ↓、NF-κB ↓、STAT3 ↓	15,18
人参皂苷 Rg ₅	MCF-7	PI3K ↓、Akt ↓、mTOR ↓、Bad ↓	16,22-23

“↑”表示上升,“↓”表示下降,下表同 MGBA-菌群-肠-脑轴 STAT3-信号转导及转录激活因子 3

“↑” means rising, “↓” means falling, same as the below tables MGBA-microbiota gut brain axis STAT3-signal transducers and activators of transcription 3

2.2 调节乳腺癌细胞的周期和增殖

正常细胞周期的调节过程主要由 4 个阶段组成: G₀/G₁ 期 (间隙 1)、S 期 (DNA 合成)、G₂ 期 (间隙 2) 和 M 期 (有丝分裂)。在这个进程中,细胞周期的进展主要由细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDKs) 调节,CDKs 是参与细胞增殖的关键调节酶,可通过调节细胞周期

检查点和转录响应细胞内外信号。CDKs 的催化活性可由细胞周期蛋白和 CDK 抑制剂 (CDK inhibitor, CDKIs) 的相互竞争作用决定^[20-22]。作为乳腺癌的标志物之一,抑制失控的 CDKs 已被认为是乳腺癌有效治疗的突破口。目前被美国食品药品监督管理局批准用于治疗激素受体阳性、晚期或转移性乳腺癌以及其他亚型乳腺癌的 CDK4/6 抑制

剂 palbociclib、ribociclib 和 abemaciclib 就是这种策略^[24-27]。研究表明, 人参皂苷 Rg₅、Rh₂、Rk₁、Rh₄、Rp₁ 也可以通过调节细胞周期对乳腺癌细胞产生抗癌作用^[11-13,28-29], 这些人参皂苷通过诱导乳腺癌细胞的细胞周期停滞而抑制癌细胞的增殖。人参皂苷 Rh₄ 可以促使 MCF-7 细胞的细胞周期停滞在 S 期^[11]。人参皂苷 Rk₁、Rg₅ 均可以导致 MDA-MB-231 细胞的 G₀/G₁ 细胞周期停滞^[12,29]。而人参皂苷 Rp₁ 不但可以导致 MCF-7 细胞的 G₀/G₁ 细胞周期停滞^[12], 还发现其可以导致 MDA-MB-231、

T-47D 细胞的 G₂/M 期停滞^[13]。已有相关研究通过进一步的分子机制挖掘发现, 人参皂苷 Rg₅ 调节 MCF-7 细胞周期的作用主要是通过增加 p53、p21 (WAF1/CIP1) 和 p15 (INK4B) 的表达, 降低细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E2 和 CDK4 的表达导致的^[29]。CDKs 和 CDKIs 的调节对控制肿瘤生长至关重要^[30-32], 人参皂苷拥有通过调节细胞周期相关蛋白诱导细胞周期停滞的能力, 这为乳腺癌的治疗提供了新的有效治疗的研究方向。人参皂苷调节乳腺癌细胞周期的作用机制见表 3。

表 3 人参皂苷调节乳腺癌细胞周期的分子机制

Table 3 Molecular mechanism of ginsenoside regulation of breast cancer cell cycle

名称	乳腺癌细胞	作用机制	文献
人参皂苷 Rh ₄	MCF-7	诱导细胞周期 S 期停滞	11
人参皂苷 Rk ₁	MDA-MB-231	诱导细胞周期 G ₀ /G ₁ 期停滞	12,25
人参皂苷 Rp ₁	MCF-7	诱导细胞周期 G ₀ /G ₁ 期停滞	12
	MDA-MB-231	诱导细胞周期 G ₂ /M 期停滞	13
	T-47D	诱导细胞周期 G ₂ /M 期停滞	13
人参皂苷 Rg ₃	MCF-7	诱导细胞周期 G ₀ /G ₁ 期停滞	33-34
	MDA-MB-231	诱导细胞周期 G ₁ /S 期停滞	34
人参皂苷 Rg ₅	MCF-7	诱导细胞周期 G ₀ /G ₁ 期停滞	29

2.3 促进乳腺癌细胞自噬

除了诱导细胞凋亡和细胞周期停滞外, 细胞自噬也可能是人参皂苷有效杀伤乳腺癌细胞的机制之一。作为一种程序细胞死亡, 自噬相关的许多抗胸腺细胞球蛋白 (anti-human thymus globulin, ATG) 蛋白及其核心复合物在癌症进展和抑制方面的双重作用仍有争议, 这些蛋白复合物 (包括了 ULK1/2 激酶核心复合物、自噬特异性 III 类 PI3K 复合物、ATG9A 转运系统、ATG12 和微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 泛素样结合系统) 参与自噬的启动、成核、延伸、成熟、融合和降解。在癌症发展的不同背景和阶段, 自噬发挥着动态的肿瘤抑制或肿瘤促进作用。在肿瘤发生的早期, 自噬作为一种生存途径和质量控制机制, 防止了肿瘤的发生并抑制了癌症的发展。一旦肿瘤发展到晚期, 建立起来并受到环境压力的影响, 自噬作为一个动态的降解和循环系统, 有助于已建立的肿瘤的生存和生长, 并通过促进转移而增强癌症的侵略性^[35-37]。调节自噬同样可以作为乳腺癌治疗的有效干预策略^[35]。人参皂苷 Rh₅、Rg₂、Rg₃、Rh₂、F₂,

已被证明可以通过激活自噬途径抑制乳腺癌^[16,26,38-43]。其中, 体内外分析表明, 人参皂苷 Rh₅ 可通过调节自噬相关 ATG5、ATG12 和 LC3B-II 的增加, 以及 p62 蛋白表达的减少, 抑制 PI3K/Akt 途径, 促进 MCF-7 细胞自噬和凋亡^[16,26]。人参皂苷 Rg₂ 可通过上调 ATG7 和 LC3-II 的水平诱导 MCF-7 细胞自噬^[38,41]。人参皂苷 Rh₂ 可以降低同源磷酸酶张力蛋白诱导的激酶 1 [phosphatase and tensin homologue (PTEN)-induced putative kinase 1, PINK1] 和帕金森病蛋白 (Parkin) 的表达, 增加过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达, 减少有丝分裂, 调节活性氧和线粒体自噬, 抑制 MCF-7 细胞增殖^[39]。人参皂苷 Rg₃ 能显著抑制 MCF-7 细胞的增殖, 主要通过 MCF-7 细胞的自噬产生作用^[42]。人参皂苷 F₂ 通过调节 p53 介导的凋亡途径, 同时诱导酸性泡状细胞器的形成, 将绿色荧光蛋白-LC3-II 招募到自噬体中, 提高 ATG-7 水平, 刺激乳腺癌干细胞的自噬^[43]。人参皂苷促进乳腺癌细胞自噬的分子机制见表 4。

表4 人参皂苷促进乳腺癌细胞自噬的分子机制

Table 4 Molecular mechanism of ginsenosides promoting autophagy in breast cancer cells

名称	乳腺癌细胞	分子机制	文献
人参皂苷 Rg ₅	MCF-7	ATG5 ↑、ATG 12 ↑、LC3B-II ↑、PI3K ↓、Akt ↓	16,26
人参皂苷 Rg ₂	MCF-7	ATG 7 ↑、LC3-II ↑	38,41
人参皂苷 Rg ₃	MCF-7	LC3-I ↑、LC3-II ↑	42
人参皂苷 Rh ₂	MCF-7	PINK1 ↓、Parkin ↓、PGC-1α ↑	39
人参皂苷 F ₂	MCF-7	ATG 7 ↑、LC3-II ↑	43

2.4 对乳腺癌中 EMT 的调节

EMT 是一种生理和病理现象,可以影响细胞间上皮特征的丧失和获得,在肿瘤细胞的侵袭和转移中扮演了重要角色^[44]。上皮细胞呈柱形或立方形,极性较强,细胞与细胞之间连接紧密,不运动,按线状成排覆盖在黏膜表面上,当受到外部因子刺激后,上皮细胞可以通过一系列生长因子和细胞因子诱导转变成没有极性的、运动能力较强的间质表型特性细胞,在这个 EMT 过程中,上皮细胞的形态逐步变成纺锤样纤维形,细胞极性减弱甚至丧失,细胞黏附性较差,细胞松散,容易转移^[45]。锌指转录因子、细胞转型调控因子和 E 盒结合锌指蛋白等转录因子对 EMT 的调控,以及 EMT 的诱导,通过转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF-κB 信号通路增强了转移的

可能性^[46]。研究表明,EMT 在乳腺癌的远处转移中发挥关键性作用^[47-48],人参皂苷 Rg₃、Rb₁、CK 等可通过干预 EMT 有效阻止乳腺癌的发生和发展。人参皂苷 Rg₃ 在鼠乳腺癌 FM3A 细胞中通过调节骨髓源性抑制细胞,抑制 STAT3 依赖性途径、肿瘤源性细胞因子和跨膜受体 NOTCH 信号通路,阻碍 EMT 的发生,有效控制乳腺癌的进展^[49]。人参皂苷 CK 可通过 PI3K/Akt 途径抑制 MCF-7 细胞的增殖和 EMT,并诱导乳腺癌细胞凋亡^[50-51]。人参皂苷 Rb₁ 可通过抑制 MDA-MB-231 细胞 EMT 和受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 1 (receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1, ROR1) 表达来减缓乳腺癌的发生、发展^[52]。这些研究也均表明抑制 EMT 也是人参皂苷发挥作用的重要机制。人参皂苷抗乳腺癌 EMT 调节的分子机制见表 5。

人参皂苷抗乳腺癌的主要分子机制见图 1。

表5 人参皂苷抗乳腺癌 EMT 调节的分子机制

Table 5 Molecular mechanism of ginsenosides against EMT regulation in breast cancer

名称	乳腺癌细胞	分子机制	文献
人参皂苷 Rg ₃	FM3A	NOTCH ↓、STAT3 ↓、GLUT1 ↑、ALDH1 ↑、OCT4 ↑、KLF4 ↑	41
人参皂苷 CK	MCF-7	PI3K ↓、Akt ↓	50-51
人参皂苷 Rb ₁	MDA-MB-231	ROR1 ↓	52

GLUT1-葡萄糖转运蛋白 1 ALDH1-乙醛脱氢酶 1 型抗体 OCT4-八聚体结合因子 4 KLF4-Krüppel 样因子 4

GLUT1-glucose transporter isoform 1 ALDH1-aldehyde dehydrogenas 1A1 OCT4-octamer-binding protein 4 KLF4-Krüppel-like factor 4

2.5 其他

2.5.1 调节乳腺癌中 miRNA

miRNA 是长度为 18~25 nt 的非蛋白编码的小型 RNA,通过调节其目标 mRNA 的降解和抑制翻译来发挥基因调节器的功能^[53]。在癌细胞中,miRNA 可以通过调节各种信号通路来影响细胞的凋亡、增殖、转移、EMT 和肿瘤的发生^[54-56]。Wang 等^[57]研究发现人参皂苷 Rd 可以降低小鼠乳腺癌 4T1 细胞中 miR-18a 的表达,下调大鼠信号转导分子 2 (signal transducer 2, Smad2) 的表达水平,抑制乳腺癌细胞的增殖、转移和侵袭。

Wen 等^[58]研究发现人参皂苷 Rh₂ 可以通过调节 MCF-7 细胞中 miRNA-222、miRNA-34a、miRNA-29a 的表达,逆转化疗药物多西紫杉醇或阿霉素对乳腺癌的耐药性。Park 等^[59]研究认为人参皂苷 Rh₂ 通过控制突触融合蛋白结合蛋白 5-AS1/miR-4425/新型 E3 泛素连接酶信号通路来抑制 MCF-7 细胞生长。Kim 等^[60]研究表明人参皂苷 Rg₃ 通过控制长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) ATXN8OS 和 miRNA-424-5p 信号通路来抑制 MCF-7 细胞的增殖并刺激其死亡。

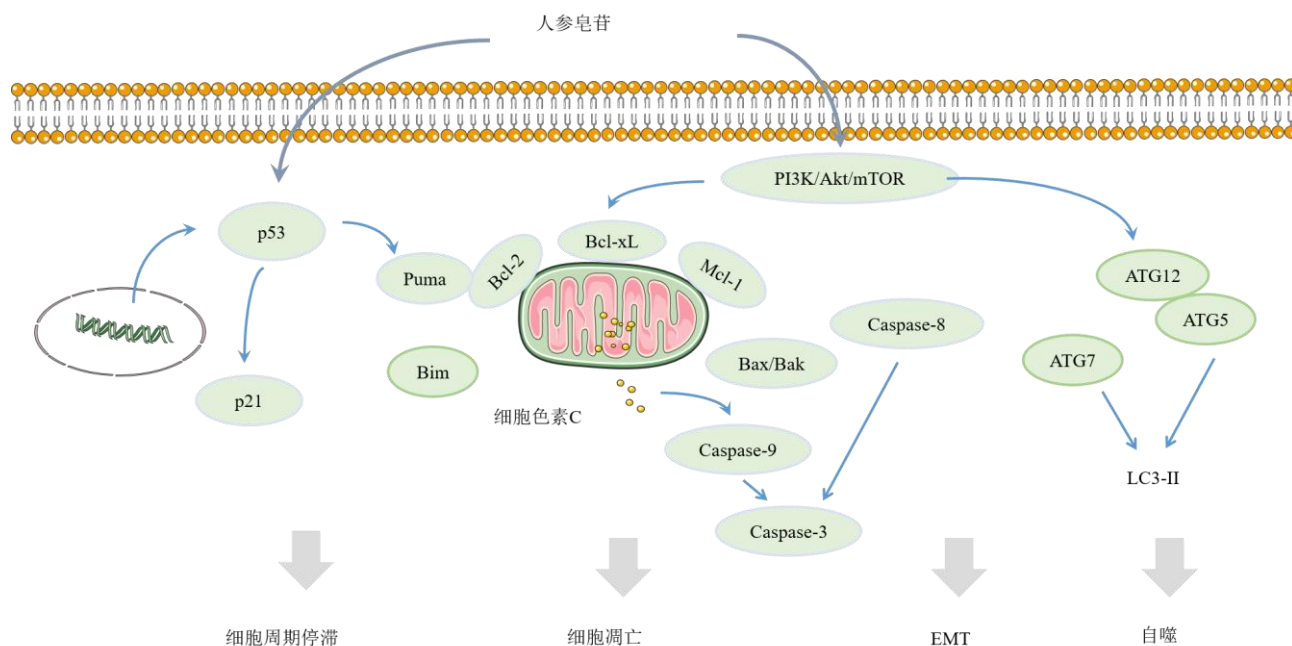


图1 人参皂苷抗乳腺癌的主要分子机制

Fig. 1 Main molecular mechanism of ginsenoside against breast cancer

2.5.2 调控乳腺癌中 lncRNA lncRNA 是一种 200 nt 以上的 RNA，具有与外显子结构、RNA 聚合酶 II 的转录处理和中间 mRNA 相同的特征。乳腺癌患者的预后与免疫细胞的浸润与 lncRNA 的表达密切相关^[61-62]，人参皂苷 Rg₃、Rh₂ 可以通过调节 lncRNA 的表达，抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。人参皂苷 Rg₃ 可以抑制乳腺癌细胞的增殖，这可能是通过调控 MCF-7 细胞中的 2 个 lncRNA 的启动子 STXBP5-AS1 和 DNA 结合调节因子 X3 (regulatory factor X3, RFX3) -AS1，影响 STXBP5、代谢型谷氨酸受体 1 (recombinant glutamate receptor metabotropic 1, GRM1)、RFX3 和溶质载体家族 1 成员 1 (solute carrier family 1 member 1, SLC1A1) 基因的表达^[63]，也可能是通过控制 lncRNA (ATXN8OS)^[60]来实现的。人参皂苷 Rh₂ 抑制 MCF-7 细胞的扩增与 lncRNA 的启动子 STXBP5-AS1^[59]和 3 号染色体开放阅读框 67 抗体 (chromosome 3 open reading frame 67, C3orf67) -AS1^[64]相关。

2.5.3 影响乳腺癌的甲基化 表观遗传调控改变了遗传密码，通过诱导癌症的基因型变化而影响表型。修饰是由甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 等组成。表观遗传学修饰导致肿瘤基因的激活和肿瘤抑制基因的失活，已被认为是诊断癌症的新标志^[65]。通过甲基化高低的变化，人参皂苷 Rh₂、Rg₃ 可以抑

制乳腺癌细胞的恶性增殖。Ham 等^[66]研究发现，人参皂苷 Rg₃ 抑制 MCF-7 细胞是通过高甲基化的 1 号染色体开放阅读框 25 抗体、ATP 酶蛋白酶体 26S 亚基 6 和人 NADPH 氧化酶 4，低甲基化的人 α-2,3-唾液酸转移酶、肾胺酶基因和人赖氨酸特异性脱甲基酶 5A 来实现的。Lee 等^[67]研究发现人参皂苷 Rh₂ 抑制 MCF-7 细胞的生长与高甲基化 Caspase-1 和小鼠胰岛素样蛋白 5 基因，低甲基化人嗅觉受体 52 家族成员 1 基因相关。

2.5.4 调节乳腺癌中的泛素化和组蛋白修饰 泛素化是指泛素 (一类低相对分子质量的蛋白质) 分子在一系列特殊的酶作用下，将细胞内的蛋白质分类，从中选出靶蛋白分子，并对靶蛋白进行特异性修饰的过程。这些特殊的酶包括泛素激活酶、结合酶、连结酶和降解酶等。蛋白质泛素化通过调节细胞周期停滞，影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、发生和发展^[68]。Zou 等^[69]研究发现人参皂苷 Rg₃ 可以调节 MDA-MB-231 细胞中 13 个位点的磷酸化状态，抵制乳腺癌的进展，调节的这些磷酸化蛋白包含了 E3 泛素蛋白连接酶 MYCBP2 和 E3 SUMO 蛋白连接酶 RAN 结合蛋白 2。Pokharel 等^[70]研究发现人参皂苷 Rd 与多柔比星耐药 MCF-7/ADR 细胞中多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance 1, MDR1) 的泛素化增加有关。MDR1 的稳定性可以通过泛素化进行

下调, 而人参皂苷 Rd 可通过泛素化降低了 MDR1 的蛋白表达, 增加了多柔比星的敏感性。

3 人参皂苷协同其他化疗药物联合治疗对乳腺癌的影响

人参皂苷联合常规化疗药物的抗乳腺癌具有协同作用。Zhang 等^[71]研究发现人参皂苷 Rd 可以通过 MAPK/NF- κ B 途径, 降低多柔比星耐药 MCF-7/ADR 细胞诱导的 ATP 结合盒 B1 抑制剂的表达水平, 抑制多柔比星外流, 同时还能抑制 NF- κ B 与人类 MDR1 启动子的结合, 改善多柔比星的药动学, 减少其抗药性。Hou 等^[72]研究证实人参皂苷 Rh₂ 在暴露于多柔比星的 MDA-MB-231 细胞中对抗乳腺癌的效果是缓解衰老相关的分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。研究发现由多柔比星诱导的 SASP 激活而迁移和侵袭的细胞, 可以被人参皂苷 Rh₂ 通过 p38 MAPK、NF- κ B 信号和 STAT3 途径抑制。Yuan 等^[73]研究发现在 MDA-MB-231 细胞中, 人参皂苷 Rg₃ 联合紫杉醇比单用紫杉醇可以大大降低乳腺癌细胞中 Bcl-2 蛋白的表达, 并显著提高 Bax 和 Caspase-3 的表达, 人参皂苷 Rg₃ 通过调节 Bax/Bcl-2 和抑制 NF- κ B 信号通路在激活紫杉醇的细胞毒性和诱导细胞凋亡的作用中发挥关键作用。Zhang 等^[50]研究发现人参皂苷 CK 和顺铂都能抑制 MCF-7 细胞的增殖、EMT 和诱导细胞凋亡, 而且人参皂苷 CK 和顺铂联用可以增强作用效果, 其分子机制主要与 PI3K/Akt 信号通路相关。Pokharel 等^[70]研究发现人参皂苷 Rd 与多柔比星耐药 MCF-7/ADR 细胞中 MDR1 的泛素化增加有关。

4 结语

乳腺癌是全球妇女最常发生的癌症。根据荷尔蒙受体的表达, 它被分为 4 个基本类型。包括雌激素受体阳性、孕激素受体阳性、人类上皮生长因子受体 2 阳性和三阴性乳腺癌。乳腺癌的治疗方法是手术治疗、放疗和化疗。人参皂苷作为一种天然的抗肿瘤活性成分, 在治疗乳腺癌方面展现了广阔的应用前景, 抑制乳腺癌的分子机制主要包括促进细胞凋亡、影响细胞周期、诱导自噬、调节 EMT、表观遗传变化和联合治疗等。特别是, 有研究发现人参皂苷的抗癌作用可以影响它们与传统化疗相结合的问题。化疗是利用药物杀伤癌细胞, 在乳腺癌的临床中是常用的治疗方式。由于化疗对肿瘤细胞并没有特异性, 这种方式在杀伤肿瘤细胞同时也会杀

伤正常细胞, 从而会导致一系列的恶心、腹泻、呕吐、脱发等不良反应。但是, 人参皂苷联合化疗的使用为乳腺癌的治疗提供了一种新颖的潜在治疗方式, 为未来在临床治疗中减少传统化疗对抗乳腺癌产生的不良反应提供了新的思路。

本文综述了人参皂苷抗乳腺癌的分子机制, 发现目前人参皂苷在乳腺癌方面的研究更多的是基于乳腺癌细胞系开展的, 这些乳腺癌细胞系主要是 MCF-7、MDA-MMB-231、T-47D 细胞。人 MCF-7 细胞来自一名 69 岁的乳腺癌白人女性患者的胸腔积液内的细胞。该细胞系保留了乳腺分化上皮的特征, 可表达癌基因 Wnt 蛋白家族 7B 抗体 (protein Wnt-7b, WNT7B), 并能通过胞质雌激素受体加工雌二醇并能形成隆突结构, 同时, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以抑制 MCF-7 细胞的生长, 抗雌激素处理能调节细胞胰岛素样生长因子结合蛋白的分泌。人 MDA-MB-231 细胞来自一名 51 岁的乳腺癌白人女性患者的胸腔积液内的细胞, 该细胞可表达表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体、TGF- α 受体和癌基因 WNT7B, 是一种常用的三阴性乳腺癌模型细胞系。人 T-47D 细胞是来自一名 54 岁女性患者侵入性乳房导管癌的胸腔积液内的细胞, 可表达癌基因 WNT7B, 有细胞质连接、可表达 17 β -雌二醇及其他类固醇激素、降钙素的受体。细胞水平的研究虽然提供了很好的平台并明确了人参皂苷的抗乳腺癌作用, 但是, 细胞水平的模型结构较单一, 不能完全代表乳腺癌的特征, 缺乏足够的动物水平、人体水平的研究。这也主要是因为低等动物或高等动物水平缺少足够的研究模型, 而人体水平还未达到应有的研究等级导致的, 这其实是目前人参皂苷在抗乳腺癌治疗研究方面的难点。如何进一步明确人参皂苷抗乳腺癌的作用, 推动其临床前、甚至开展相关临床研究, 以治疗原发性和转移性乳腺肿瘤, 还需要科研工作者继续努力探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(3): 582-596.
- [3] Kang Z P, Zhong Y B, Wu T T, et al. Ginsenoside from

- ginseng: A promising treatment for inflammatory bowel disease [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(3): 700-711.
- [4] Kratka A K, Britton K A, Thompson R W, *et al.* National hospital initiatives to improve performance on heart failure readmission metrics [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021, 31: 78-82.
- [5] Segal S P. Hospital utilization outcomes following assignment to outpatient commitment [J]. *Adm Policy Ment Health*, 2021, 48(6): 942-961.
- [6] Babaei G, Gholizadeh-Ghaleh A S, Rajabi B M, *et al.* A comprehensive review of anticancer mechanisms of action of Alantolactone [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111231.
- [7] Jung J, Song D Y, Hwang J J, *et al.* Induction of p53-mediated senescence is essential for the eventual anticancer therapeutic effect of RH1 [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(9): 815-823.
- [8] Shin S A, Moon S Y, Park D, *et al.* Apoptotic cell clearance in the tumor microenvironment: A potential cancer therapeutic target [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(8): 658-671.
- [9] Gibellini L, Moro L. Programmed cell death in health and disease [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1765.
- [10] Choi S, Oh J Y, Kim S J. Ginsenoside Rh₂ induces Bcl-2 family proteins-mediated apoptosis *in vitro* and in xenografts *in vivo* models [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(1): 330-340.
- [11] Duan Z G, Wei B, Deng J J, *et al.* The anti-tumor effect of ginsenoside Rh₄ in MCF-7 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(3): 482-487.
- [12] Hong Y N, Fan D D. Ginsenoside Rk₁ induces cell cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231 triple negative breast cancer cells [J]. *Toxicology*, 2019, 418: 22-31.
- [13] Kang J H, Song K H, Woo J K, *et al.* Ginsenoside Rp₁ from *Panax ginseng* exhibits anti-cancer activity by down-regulation of the IGF-1R/Akt pathway in breast cancer cells [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2011, 66(3): 298-305.
- [14] Kim B J. Involvement of melastatin type transient receptor potential 7 channels in ginsenoside Rd-induced apoptosis in gastric and breast cancer cells [J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(2): 201-209.
- [15] Kim B M, Kim D H, Park J H, *et al.* Ginsenoside Rg₃ inhibits constitutive activation of NF- κ B signaling in human breast cancer (MDA-MB-231) cells: ERK and Akt as potential upstream targets [J]. *J Cancer Prev*, 2014, 19(1): 23-30.
- [16] Liu Y N, Fan D D. Ginsenoside Rg₅ induces apoptosis and autophagy via the inhibition of the PI3K/Akt pathway against breast cancer in a mouse model [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5513-5527.
- [17] Zhang E Y, Shi H L, Yang L, *et al.* Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 359-367.
- [18] 戴依懿, 汪佳兵. 人参皂苷 Rg₃ 对乳腺癌细胞 MDA-MB-453 增殖、迁移及凋亡的影响 [J]. *江苏医药*, 2020, 46(12): 1189-1193.
- [19] 张立. 人参皂苷 Rg₃ 诱导乳腺癌 MCF7Adr 细胞凋亡的作用及其可能的分子机制 [J]. *医学综述*, 2015, 21(18): 3391-3393.
- [20] 孙大鹏, 顾立学, 李晨光, 等. 人参皂苷 Rg₃ 通过人乳腺珠蛋白 A 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡及其可能的机制 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(6): 615-619.
- [21] 彭梦娇, 翟惠, 冯艳华, 等. Rg₃ 通过 PI3K/Akt 调控 MGBA 表达促进乳腺癌细胞凋亡的研究 [J]. *辽宁医学院学报*, 2016, 37(3): 1-3.
- [22] 张龙月, 陈莹. 人参皂苷 Rg₃ 对失巢凋亡耐受乳腺癌细胞 MCF-7 抑制作用 [J]. *中南药学*, 2014, 12(2): 128-131.
- [23] 蒋钰为, 孙涛. 人参皂苷 Rg₃ 对人乳腺癌细胞株 MCF-7 增殖及凋亡的影响 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(14): 1-4.
- [24] 廖天志, 成宏. 人参皂苷 Rg₃ 联合沉默 MMP-9 抑制乳腺癌肿瘤细胞的生长和转移 [J]. *河北医药*, 2020, 42(9): 1285-1290.
- [25] Liu Y N, Fan D D. The preparation of ginsenoside Rg₅, its antitumor activity against breast cancer cells and its targeting of PI3K [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 246.
- [26] Dong Y N, Fu R Z, Yang J, *et al.* Folic acid-modified ginsenoside Rg₅-loaded bovine serum albumin nanoparticles for targeted cancer therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6971-6988.
- [27] Ding L, Cao J Q, Lin W, *et al.* The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): E1960.
- [28] Larkins B A, Dilkes B P, Dante R A, *et al.* Investigating the hows and whys of DNA endoreduplication [J]. *J Exp Bot*, 2001, 52(355): 183-192.
- [29] Pennycook B R, Barr A R. Restriction point regulation at the crossroads between quiescence and cell proliferation [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(13): 2046-2060.
- [30] Susanti N M P, Tjahjono D H. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in cell cycle dysregulation for breast

- cancer treatment [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4462.
- [31] Choi S, Kim T W, Singh S V. Ginsenoside Rh₂-mediated G₁ phase cell cycle arrest in human breast cancer cells is caused by p15 Ink4B and p27 Kip1-dependent inhibition of cyclin-dependent kinases [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(10): 2280-2288.
- [32] Kim S J, Kim A K. Anti-breast cancer activity of fine black ginseng (*Panax ginseng* Meyer) and ginsenoside Rg₅ [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(2): 125-134.
- [33] Icard P, Fournel L, Wu Z R, et al. Interconnection between metabolism and cell cycle in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(6): 490-501.
- [34] Amani J, Gorjizadeh N, Younesi S, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs) and the DNA damage response: The link between signaling pathways and cancer [J]. *DNA Repair*, 2021, 102: 103103.
- [35] Cocco S, Leone A, Piezzo M, et al. Targeting autophagy in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): E7836.
- [36] Li X H, He S K, Ma B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12.
- [37] Yamazaki T, Bravo-San Pedro J M, Galluzzi L, et al. Autophagy in the cancer-immunity dialogue [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 169: 40-50.
- [38] Chung Y, Jeong S, Choi H S, et al. Upregulation of autophagy by ginsenoside Rg₂ in MCF-7 cells [J]. *Anim Cells Syst*, 2018, 22(6): 382-389.
- [39] Hou J G, Yun Y, Xue J J, et al. Doxorubicin-induced normal breast epithelial cellular aging and its related breast cancer growth through mitochondrial autophagy and oxidative stress mitigated by ginsenoside Rh₂ [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(7): 1659-1669.
- [40] Li Y, Wang P P, Zou Z L, et al. Ginsenoside (20S)-protopanaxatriol induces non-protective autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR signaling pathway in triple-negative breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 583: 184-191.
- [41] Liu G, Qi X Y, Li X T, et al. Ginsenoside Rg₂ protects cardiomyocytes against trastuzumab-induced toxicity by inducing autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 473.
- [42] 陈凯云, 何洁, 梁文丽. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对人乳腺癌细胞自噬作用的影响 [J]. *当代医学*, 2016, 22(23): 1-3.
- [43] Mai T T, Moon J, Song Y, et al. Ginsenoside F₂ induces apoptosis accompanied by protective autophagy in breast cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 321(2): 144-153.
- [44] Cho E S, Kang H E, Kim N H, et al. Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(1): 14-24.
- [45] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4669-4679.
- [46] Debnath P, Huiem R S, Dutta P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20211754.
- [47] Scimeca M, Trivigno D, Bonfiglio R, et al. Breast cancer metastasis to bone: From epithelial to mesenchymal transition to breast osteoblast-like cells [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 155-164.
- [48] Wang H J, Mei Y, Luo C, et al. Single-cell analyses reveal mechanisms of cancer stem cell maintenance and epithelial-mesenchymal transition in recurrent bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(22): 6265-6278.
- [49] Song J H, Eum D Y, Park S Y, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg₃ on cancer stemness and mesenchymal transition in breast cancer via regulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240533.
- [50] Zhang K Q, Li Y W. Effects of ginsenoside compound K combined with cisplatin on the proliferation, apoptosis and epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells of human breast cancer [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(4): 561-568.
- [51] 王楠, 廖莎, 陈璐, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞上皮-间质转化及 ROR1 表达的影响 [J]. *中国药业*, 2020, 29(21): 25-29.
- [52] 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.
- [53] Kalogianni D P, Kalligosfyri P M, Kyriakou I K, et al. Advances in microRNA analysis [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(3): 695-713.
- [54] Hill M, Tran N. miRNA interplay: Mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [55] Ali Syeda Z, Langden S S, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723.
- [56] He B X, Zhao Z Y, Cai Q D, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [57] 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.
- [58] Wen X, Zhang H D, Zhao L, et al. Ginsenoside Rh₂ differentially mediates microRNA expression to prevent chemoresistance of breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3): 1105-1109.

- [59] Park J E, Kim H W, Yun S H, *et al.* Ginsenoside Rh₂ upregulates long noncoding RNA STXBP5-AS1 to sponge microRNA-4425 in suppressing breast cancer cell proliferation [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 754-762.
- [60] Kim H, Ji H W, Kim H W, *et al.* Ginsenoside Rg₃ prevents oncogenic long noncoding RNA ATXN8OS from inhibiting tumor-suppressive microRNA-424-5p in breast cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 118.
- [61] Liu Z J, Mi M, Li X Q, *et al.* A lncRNA prognostic signature associated with immune infiltration and tumour mutation burden in breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12444-12456.
- [62] Shen Y, Peng X W, Shen C L. Identification and validation of immune-related lncRNA prognostic signature for breast cancer [J]. *Genomics*, 2020, 112(3): 2640-2646.
- [63] Ham J, Jeong D, Park S, *et al.* Ginsenoside Rg₃ and Korean Red Ginseng extract epigenetically regulate the tumor-related long noncoding RNAs RFX3-AS1 and STXBP5-AS1 [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(4): 625-634.
- [64] Jeong D, Ham J, Park S, *et al.* Ginsenoside Rh₂ suppresses breast cancer cell proliferation by epigenetically regulating the long noncoding RNA C3orf67-AS1 [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(7): 1643-1658.
- [65] Trager M H, Sah B, Chen Z M, *et al.* Control of breast cancer pathogenesis by histone methylation and the hairless histone demethylase [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8): bqab088.
- [66] Ham J, Lee S, Lee H, *et al.* Genome-wide methylation analysis identifies NOX4 and KDM5A as key regulators in inhibiting breast cancer cell proliferation by ginsenoside Rg₃ [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(6): 1333-1355.
- [67] Lee H, Lee S, Jeong D, *et al.* Ginsenoside Rh₂ epigenetically regulates cell-mediated immune pathway to inhibit proliferation of MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(4): 455-462.
- [68] Dale B, Cheng M, Park K S, *et al.* Advancing targeted protein degradation for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 638-654.
- [69] Zou M J, Wang J, Gao J D, *et al.* Phosphoproteomic analysis of the antitumor effects of ginsenoside Rg₃ in human breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 2889-2898.
- [70] Pokharel Y R, Kim N D, Han H K, *et al.* Increased ubiquitination of multidrug resistance 1 by ginsenoside Rd [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(2): 252-259.
- [71] Zhang J W, Lu M, Zhou F, *et al.* Key role of nuclear factor- κ B in the cellular pharmacokinetics of adriamycin in MCF-7/Adr cells: The potential mechanism for synergy with 20(S)-ginsenoside Rh₂ [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(10): 1900-1908.
- [72] Hou J G, Jeon B M, Yun Y J, *et al.* Ginsenoside Rh₂ ameliorates doxorubicin-induced senescence bystander effect in breast carcinoma cell MDA-MB-231 and normal epithelial cell MCF-10A [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): E1244.
- [73] Yuan Z, Jiang H, Zhu X, *et al.* Ginsenoside Rg₃ promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF-kappaB signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother* 2017, 89: 227-232.

[责任编辑 崔艳丽]