

基于网络药理学鉴定人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌的分子靶点研究

崔 熙^{1,2}, 张小玲³, 李 旭², 赵 静⁴, 赵 乐²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 西安交通大学第一附属医院转化医学中心, 陕西 西安 710061;
3. 西安大兴医院妇产科, 陕西 西安 710002; 4. 西安市人民医院/西安市第四医院生殖医学中心, 陕西 西安 710004)

[摘要]目的 通过网络药理学寻找人参皂苷 Rg3 抑制卵巢癌的可能靶点, 探索人参皂苷 Rg3 抑制卵巢癌的药理机制。**方法** 利用比较毒理基因组学数据库(CTD)收集人参皂苷 Rg3 的作用靶点, 利用药物靶标数据库(TTD)和基因卡(GeneCards)数据库收集卵巢癌异常表达分子, 通过交集分析获得人参皂苷 Rg3 作用于卵巢癌的可能靶点; 对所选靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建、基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析, 选取富集度最高的靶点进行实验, 验证人参皂苷 Rg3 对该靶点表达水平的影响。**结果** 在 CTD 数据库中获得人参皂苷 Rg3 的潜在作用靶点 65 个, 在 GeneCards 数据库和 TTD 数据库中搜索到卵巢癌的潜在疾病作用靶点 8 412 个, 共获得 4 个人参皂苷 Rg3 与卵巢癌的交集靶点, 包括表皮生长因子受体(EGFR)、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1(PARP1)、含杆状病毒 IAP 重复序列蛋白 5(BIRC5)和凸素 1(PROM1)。GO 富集分析得到 $P < 0.05$ 的条目共计 433 个, 包括生物过程(BP)条目 357 个、细胞组成(CC)条目 33 个、分子功能(MF)条目 43 个。KEGG 信号通路富集分析得到 $P < 0.05$ 的通路共计 23 条, 均与肿瘤发生发展密切相关。蛋白免疫印迹检测结果显示人参皂苷 Rg3 可显著降低卵巢癌细胞系(3AO、A2780 和 SKOV3)的 EGFR 蛋白水平。**结论** 人参皂苷 Rg3 可能通过 EGFR 相关信号通路来抑制卵巢癌的进展。

[关键词] 卵巢癌; 人参皂苷 Rg3; 网络药理学; 表皮生长因子受体

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2022.09.014

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2022)09-0083-07

Exploring the molecular targets of ginsenoside Rg3 for ovarian cancer treatment based on network pharmacology

CUI Xi^{1,2}, ZHANG Xiaoling³, LI Xu², ZHAO Jing⁴, ZHAO Le²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2. Center for Translational Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China;

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Daxing Hospital, Shaanxi Xi'an 710002, China;

4. Reproductive Medicine Center, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Shaanxi Xi'an 710004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential therapeutic targets and pharmacological mechanisms of ginsenoside Rg3 to inhibit ovarian cancer based on network pharmacology. **Methods** The targets of ginsenoside Rg3 action were collected using Comparative Toxicogenomics Database (CTD) database, ovarian cancer targets were collected using Therapeutic Target Database (TTD) and Genecards databases, and the possible targets of ginsenoside Rg3 action in ovarian cancer were obtained by intersection analysis using Venn diagram. These targets were subjected to protein-protein interaction (PPI) network construction, gene ontology (GO) enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis to reveal the possible mechanism of action of Rg3 on ovarian cancer. The target gene with the highest enrichment was selected for experimental validation. **Results** 65 possible targets of ginsenoside Rg3 were obtained from CTD database. 8 412 potential ovarian cancer targets were obtained from GeneCards and TTD databases. A total of 4 ginsenoside Rg3 and ovarian cancer intersection targets were obtained, including epidermal growth factor receptor (EGFR), polyadenosine diphosphate ribose polymerase 1 (PARP1), baculovirus IAP repeat-containing protein 5 (BIRC5) and prominin1 (PROM1). GO enrichment analysis showed a total of 433 items with $P < 0.05$, including 357 items for biological process (BP), 33 items for cell composition (CC), and 43 items for molecular function (MF). KEGG signaling pathway enrichment analysis showed that there were 23 pathways with $P < 0.05$, all of which were related to the occurrence and development of tumors. Western blotting results showed that Rg3 significantly reduced EGFR protein level of ovarian cancer cell lines (3AO, A2780 and SKOV3). **Conclusion** Ginsenoside Rg3 may inhibit the progression of ovarian cancer through EGFR-related signaling pathway. **[Key words]** ovarian cancer; ginsenoside Rg3; network pharmacology; epidermal growth factor receptor

[收稿日期] 2022-04-07

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-376); 陕西省重点研发计划(一般项目)(2017SF-217)

[作者简介] 崔 熙(1997—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事妇科疾病和生殖医学的研究。

[通讯作者] 赵 静, 主任医师。

卵巢癌的死亡率居妇科恶性肿瘤之首^[1]。卵巢癌的危险因素包括高脂饮食、肥胖、终生未育、子宫内膜异位症、遗传因素等^[2-4]。卵巢癌的治疗方法主要为手术辅以化疗及维持治疗^[5]。随着医疗技术的不断发展,卵巢癌的治疗方案中也引入了靶向治疗药物,但患者的5年生存率未有显著改善^[6-7]。开发新的卵巢癌治疗药物是改善卵巢癌患者预后的一个有效途径。

中草药是中华民族几千年智慧的结晶,越来越多的临床实例证实中草药在保健益寿方面发挥着重要作用,其中人参自古以来就被用作许多疾病的营养强化剂和治疗药物。人参皂苷 Rg3 是提取自人参的活性单体,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抑制皮肤瘢痕增生和血管生成等特性^[8-13]。体内外实验结果表明,人参皂苷 Rg3 能抑制卵巢癌细胞的体内外增殖、侵袭和转移能力^[14-20]。

网络药理学借助于生物信息学、分子生物学主要数据库信息,综合考虑机体内靶标分子、生物效应分子的多种相互作用关系,通过与疾病相关的基因进行联合分析,构建“药物-疾病-靶点”网络,从而促进新靶向药物的研发,提高靶向药物筛选的成功率^[21-22]。为探索人参皂苷 Rg3 抑制卵巢癌的作用机理,本研究采用网络药理学研究方法鉴定人参皂苷 Rg3 的分子靶点,以便为卵巢癌的临床治疗提供实验依据。

1 研究资料与方法

1.1 研究资料

1.1.1 确定人参皂苷 Rg3 的作用靶点

借助整合了化学物质、基因、功能表型和疾病之间相互作用的比较毒理基因组学数据库(Comparative Toxicogenomics Database, CTD) (<http://ctd.mdibl.org>),检索识别人参皂苷 Rg3 的潜在靶点。

1.1.2 筛选卵巢癌的靶点分子

对卵巢癌的靶点通过药物靶标数据库(Therapeutic Target Database, TTD) (<http://db.idrblab.org/ttd/>)和基因卡(GeneCards)网站(<https://www.genecards.org/>)输入关键词“ovarian cancer”进行筛查,整合信息、去除重复项,得到卵巢癌的靶点。

1.1.3 构建人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌靶点的蛋白互作网络

使用在线韦恩图(Venny 2.1.0)获取 1.1.1 和 1.1.2 中检索到的靶点交集,将共有靶点输入 STRING 蛋白质相互作用数据库(<https://string-db.org>),于 Organism 栏中选择 Homo sapiens、限定物种为人源,构建靶点的相互关系网络图,用 Cytoscape 3.7.1 软件进一步构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,在输出栏(Exports)中选择下载 TSV 格式文件,然后将文件中的 node1、node2、combined score 信息导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化处理,通过 Cytoscape 内置的“Network Analyzer”对 PPI 网络进行拓扑学分析,获得各靶点的节点连接度(Degree 值)、节点紧密度(Closeness 值)和节点介度(Betweenness 值)等信息。

1.1.4 人参皂苷 Rg3 作用于卵巢癌靶点的富集分析和京都基因与基因组百科全书通路分析

首先用 R 包(3.7.0)将 4 个共有交集靶点的基因 symbol 转换为 id,然后通过 R 包(3.7.0)中的 Cluster profiler 模块对其进行基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路富集分析。GO 富集分析基于超几何分布检验, $P < 0.05$ 达到显著水平,认为这群基因在该 GO 术语(term)富集。KEGG 信号通路富集分析 $P < 0.05$ 说明其富集显著性强、富集程度高。将所得到的结果使用 R 包(3.7.0)进行可视化处理。图片中不同的颜色代表不同 P 值,从蓝色到红色表示 P 值从大到小,富集程度越来越显著。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养

用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(Gibco-BRL, 美国)在二氧化碳培养箱中培养人卵巢癌细胞系 3AO、A2780 和 SKOV3,培养箱条件设定为湿度 100%、温度 37℃、二氧化碳含量 5%。取对数生长期细胞进行药物处理。

1.2.2 药物和抗体

20(S)-Rg3 购自天士力制药集团股份有限公司(天津)。将 20(S)-Rg3 以 4mg/mL 的浓度溶解于二

甲亚砷 (DMSO) 中作为原液,并在 -20°C 下保存。使用的抗体有:小鼠抗人 β -actin 单克隆抗体,兔抗人表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单克隆抗体 (Cell Signaling Technology, 美国);HRP-羊抗兔/鼠二抗 (Pierce, 美国)。

1.2.3 蛋白免疫印迹实验

将对数生长期的 SKOV3 细胞以 (3×10^5) 个细胞/孔的密度种于 6 孔板,种板 24 小时后,一孔加终浓度 $80 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 20(S)-Rg3 作为处理组,另一孔加等浓度 DMSO 作为阴性对照,处理 72 小时后用含蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀法缓冲液 (radio-immunoprecipitation assay buffer, RIPA) 提取细胞总蛋白,二辛可宁酸含量测定法 (bicinchoninic acid assay, BCA) 定量,加入蛋白体积 1/4 的 $5 \times$ 上样缓冲液,混匀后煮沸变性,按照每孔 $30 \mu\text{g}$ 蛋白进行 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 电泳,0.32A 转印 90 分钟至硝酸纤维素 (NC) 膜,10% 脱脂奶室温封闭 3 小时,抗人 EGFR 或 β -actin 抗体 4°C 过夜孵育,二抗室温孵育 2 小时,化学发光成像系统显影拍照。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rg3 对卵巢癌作用靶点的筛选

利用 CTD 数据库获得人参皂苷 Rg3 的潜在作用靶点 65 个;以“ovarian cancer”为关键词,在 GeneCards 数据库和 TTD 数据库中搜寻相应靶点,共得到 8 412 个卵巢癌潜在疾病作用靶点;将人参皂苷 Rg3 的所有靶点与卵巢癌的所有靶点进行比对,通过 Venny 2.1.0 软件共获取 4 个交集靶点,包括 EGFR、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]、含杆状病毒 IAP 重复序列蛋白 5 (Baculoviral IAP repeat containing 5, BIRC5) 和凸素 1 (prominin 1, PROM1),见图 1。

2.2 人参皂苷 Rg3 和卵巢癌靶点的互作网络

人参皂苷 Rg3 与卵巢癌的共同靶点被认为可能是人参皂苷 Rg3 治疗卵巢癌的作用靶点。将其交集分析获得的 4 个人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌靶点导入基因/蛋白相互作用检索搜查工具 (search tool for the retrieval of interacting genes/proteins, STRING) 在线数据库,分析获得 PPI 网络图,见图 2。

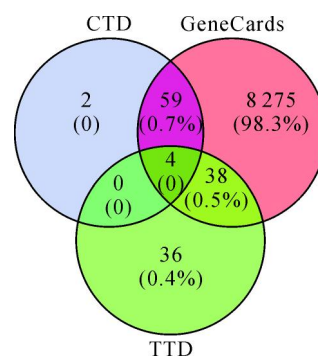
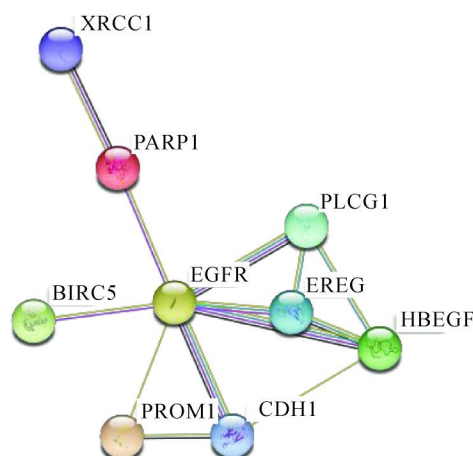


图 1 人参皂苷 Rg3 调控基因与卵巢癌异常表达基因的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of Rg3-regulated genes and ovarian cancer-related aberrantly expressed genes



注:XRCC1 (X-ray repair cross complementing 1) 为人类 X 射线交错互补修复基因 1;PLCG1 (phospholipase C gamma 1) 为磷酸脂酶 C- γ 1;CDH1 (cadherin 1) 为钙粘蛋白 1;EREG (epiregulin) 为表皮调节素;HBEGF (heparin binding EGF like growth factor) 为肝素结合表皮生长因子样生长因子。

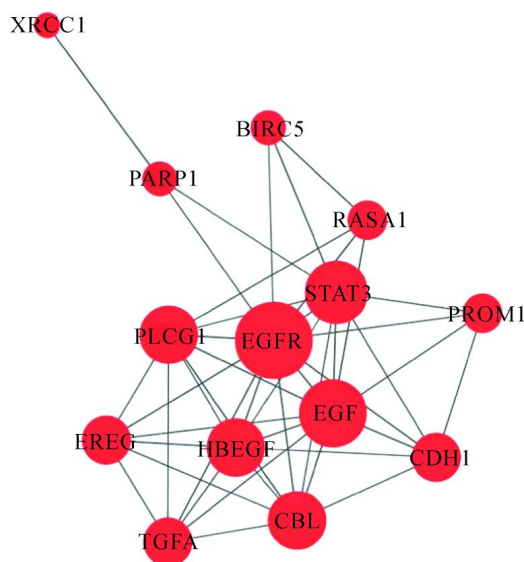
图 2 人参皂苷 Rg3 调控基因与卵巢癌异常表达基因交集靶点的网络关系图

Fig. 2 Network plot of the intersection targets of ginsenoside Rg3 genes and abnormally expressed genes in ovarian cancer

借助 Cytoscape 3.7.1 软件获得 PPI 网络的拓扑学分析结果,展示了所有靶点的节点连接度 (Degree 值)、节点紧密度 (Closeness 值) 和节点介度 (Betweenness 值),EGFR 的节点最大,见图 3。节点越大、颜色越深,则度值越大,因此将 EGFR 确定为后续实验验证的靶点。

2.3 人参皂苷 Rg3 对基因功能及信号通路的影响

为深入了解各交集靶点的生物学功能,对这些靶点进行了 GO 富集分析与 KEGG 信号通路富集分析。



注: RASA1 [RAS p21 protein activator (GTPase activating protein) 1]为 RAS p21 蛋白激活因子(GTP 酶激活蛋白)1; STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)为信号传导与转录激活因子3; TGFA (transforming growth factor alpha)为转化生长因子 α ; EGF(epidermal growth factor)为表皮生长因子; CBL (casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene)为 Casitas B 系淋巴瘤原癌基因。

图3 人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌的靶蛋白网络互作图

Fig. 3 Interaction map of Rg3-targeted protein against ovarian cancer

GO 富集分析得到 $P < 0.05$ 的条目共计 433 个,包括生物过程(biological process, BP)条目 357 个、细胞组成(cell composition, CC)条目 33 个、分子功能(molecular function, MF)条目 43 个,各类别排名前 10 位的条目见图 4。这些靶点所涉及的生物过程主要为解剖结构稳态(anatomical structure homeostasis)、DNA 修复的正向调控(positive regulation of DNA repair)及对 DNA 损伤刺激反应的正调控(positive regulation of response to DNA damage stimulus)。这些靶点的细胞组成主要分布于染色体区域(chromosomal region)、顶端质膜(apical plasma membrane)、细胞顶端部分(apical part of cell)、核膜(nuclear envelope)等。这些靶点所涉及的分子功能主要有钙粘蛋白的结合(cadherin binding)、蛋白 ADP-核糖酶活性(protein ADP-ribosylase activity)及半胱氨酸型内肽酶抑制剂参与的细胞凋亡过程(cysteine-type endopeptidase inhibitor activity involved in apoptotic process)等。

KEGG 信号通路富集分析得到 $P < 0.05$ 的通路共计 23 条,均与肿瘤发生发展密切相关,见图 5。富集的主要通路包括结直肠癌(colorectal cancer)、细胞凋亡(apoptosis)、膀胱癌(bladder cancer)、子宫内膜癌(endometrial cancer)等。

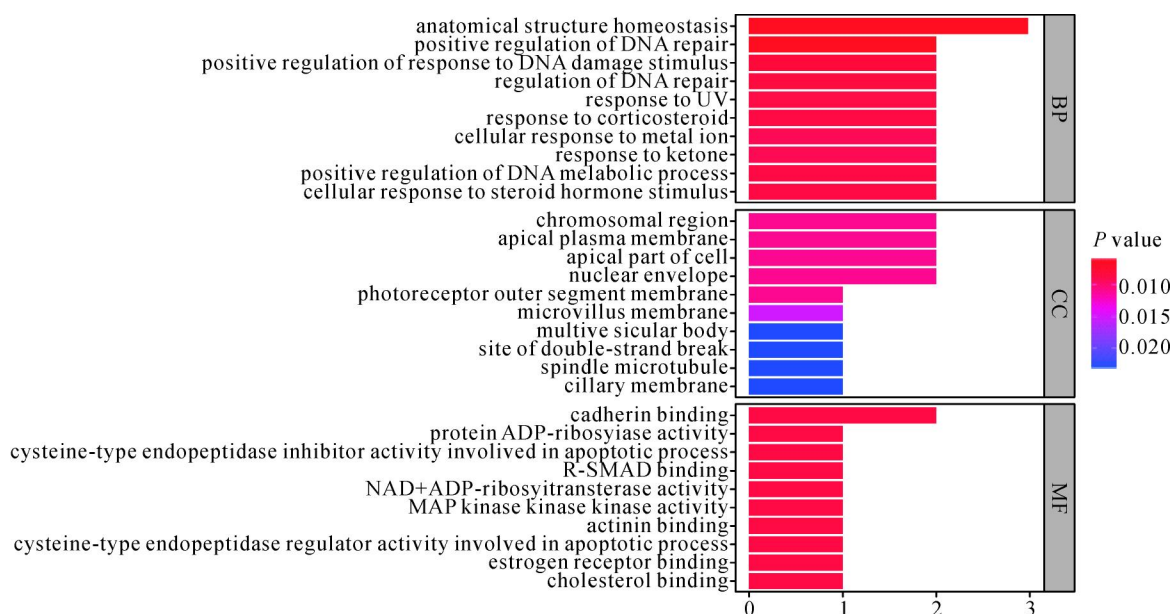


图4 人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌靶分子的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of Rg3-targeted molecules against ovarian cancer

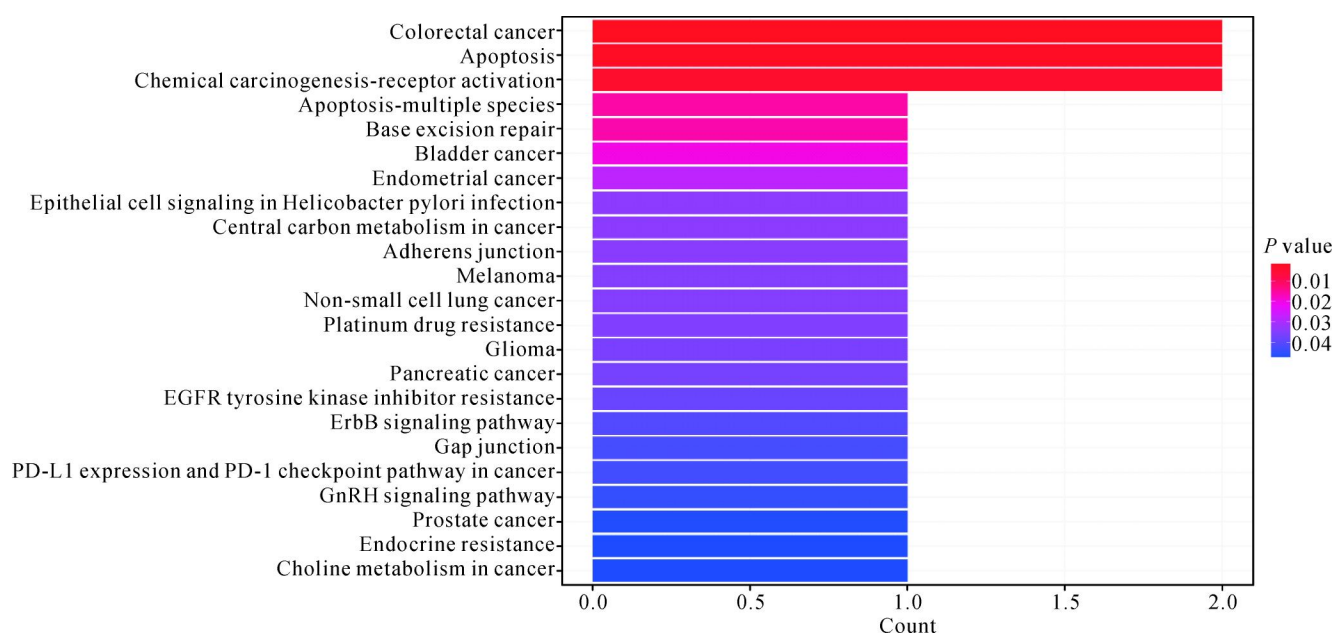


图 5 人参皂苷 Rg3 抗卵巢癌靶分子的 KEGG 信号通路富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of KEGG pathway analysis of Rg3-targeted molecules against ovarian cancer

2.4 20(S)-Rg3 下调卵巢癌细胞的 EGFR 表达情况

为验证上述分析结果,采用人参皂苷 Rg3 的主要成分 20(S)-Rg3 处理了卵巢癌细胞 3AO、A2780 和 SKOV3,采用蛋白免疫印迹法检测 20(S)-Rg3 对 EGFR 表达的影响,结果显示,经 20(S)-Rg3 处理后,3 株细胞的 EGFR 蛋白表达水平显著下调,见图 6。

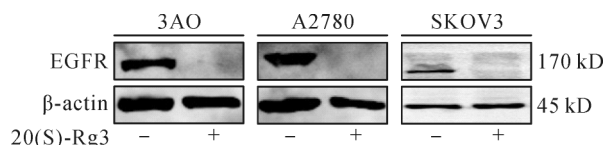


图 6 20(S)-Rg3 下调卵巢癌细胞的 EGFR 表达

Fig. 6 20(S)-Rg3 downregulates EGFR expression in ovarian cancer cells

3 讨论

3.1 人参皂苷 Rg3 介导下卵巢癌细胞中 EGFR 的表达意义

关键信号转导通路的异常是促进肿瘤进展的重要因素。EGFR 的突变、扩增是推动肿瘤进展的重要因素,癌细胞中 EGFR 信号通路的激活参与了细胞增殖、血管生成、侵袭转移等功能。EGFR 过表达或激活与肿瘤患者预后不良相关^[23]。有 70% 以上的卵巢癌患者 EGFR 通路被激活。EGFR 突变或扩增也与化疗耐药密切相关。因此,EGFR 被认为是

晚期卵巢癌治疗的关键分子靶点。目前发现 EGFR 下游的信号通路主要包括大鼠肉瘤癌基因/丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶激酶/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/Raf/MEK/ERK)和大鼠肉瘤癌基因/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白(Ras/PI3K/AKT/mTOR)通路,以 EGFR、Raf 和 AKT 为靶点的药物已获准用于临床,但多项研究报告,在单用或者联合使用的情况下,它们对卵巢癌的治疗有效率均较低^[24]。

EGFR 是本次人参皂苷 Rg3 网络药理学研究中富集度最高的靶基因,实验初步证实了人参皂苷 Rg3 的主要组分 20(S)-Rg3 处理卵巢癌细胞的 EGFR 表达显著降低,这为人参皂苷 Rg3 作用机制的研究提供了实验依据。

3.2 20(S)-Rg3 对卵巢癌临床治疗的潜在应用价值

课题组在前期的研究中发现,人参皂苷 Rg3 的主要组分 20(S)-Rg3 通过多种途径抑制了卵巢癌的细胞恶性表型。有研究揭示了 20(S)-Rg3 在卵巢癌细胞和裸鼠皮下荷瘤模型中均能促使缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 α)降解,阻断缺氧驱动的癌细胞上皮-间质转化,有效地抑制了卵巢癌的迁移和腹腔内扩散^[14]。有研究从 DNA 甲基化调控机制入手,发现 20(S)-Rg3 通过降低 DNA 甲基转移酶 DNMT3A 的表达

水平而抑制其介导的抑癌基因 VHL 的启动子甲基化,使得卵巢癌细胞中的 VHL 上调^[25]。20(S)-Rg3 还可以通过下调 DNMT3A 介导的 microRNA 启动子甲基化而促进对有氧糖酵解关键酶 HK2 和 PKM2 的直接抑制,进而拮抗有氧糖酵解,发挥抑制卵巢癌的作用^[17-18]。这些研究结果证实了 20(S)-Rg3 的作用途径较为丰富,但其抗卵巢癌的直接靶点有待鉴定。

在实验证实 20(S)-Rg3 具有抗卵巢癌活性的基础上,本研究进行了网络药理学分析,以期发现潜在的药物作用直接靶点。通过对药物与疾病共同作用靶点的交集分析,借助 PPI、GO 和 KEGG 等分析工具,筛选获得靶标,并进行实验验证,本研究证实 20(S)-Rg3 能够抑制 EGFR。

遗憾的是,由于人参皂苷 Rg3 的生物利用度较低,水溶性和生物膜通透性较差,胃肠道作用不稳定,体内代谢率高,因此临床应用有限。未来可以通过开发有效的给药系统或给药途径来提高人参皂苷 Rg3 的生物利用度,使其快速高效地应用于临床治疗,这也为后续研究提出了更多的要求^[26]。

综上,本研究利用网络药理学方法,快速构建出人参皂苷 Rg3—靶点—卵巢癌的网络模型,有利于预测和分析人参皂苷 Rg3 对卵巢癌的作用途径和药理机制,为人参皂苷 Rg3 成为卵巢癌临床治疗候选药物提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al*. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Yang D, Huang H, Ruan T, *et al*. Global, regional, and national burden of ovarian cancer and the attributable risk factors in all 194 countries and territories during 2007-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(12):4389-4402.
- [3] Zhou Z, Wang X, Ren X, *et al*. Disease burden and attributable risk factors of ovarian cancer from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. *Front Public Health*, 2021, 9:619581.
- [4] Huang J, Chan W C, Ngai C H, *et al*. Worldwide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: a global study[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2230.
- [5] Hinchcliff E, Westin S N, Herzog T J. State of the science: contemporary front-line treatment of advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(1):18-24.
- [6] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, *et al*. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2416-2428.
- [7] Banerjee S, Moore K N, Colombo N, *et al*. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12):1721-1731.
- [8] Shi Y, Wang H, Zheng M, *et al*. Ginsenoside Rg3 suppresses the NLRP3 inflammasome activation through inhibition of its assembly[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1):208-221.
- [9] Ahn J W, Jang S K, Jo B R, *et al*. A therapeutic intervention for Alzheimer's disease using ginsenoside Rg3: its role in M2 microglial activation and non-amyloidogenesis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2021, 72(2):185-193.
- [10] Fu Z, Xu Y S, Cai C Q. Ginsenoside Rg3 inhibits pulmonary fibrosis by preventing HIF-1 α nuclear localisation[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):70.
- [11] Han Y, Wang T, Li C, *et al*. Ginsenoside Rg3 exerts a neuroprotective effect in rotenone-induced Parkinson's disease mice via its anti-oxidative properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909:174413.
- [12] Nakhjavani M, Smith E, Yeo K, *et al*. Anti-angiogenic properties of ginsenoside Rg3 epimers: in vitro assessment of single and combination treatments[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2223-2242.
- [13] Xia J, Ma S, Zhu X, *et al*. Versatile ginsenoside Rg3 liposomes inhibit tumor metastasis by capturing circulating tumor cells and destroying metastatic niches[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6):eabj1262.
- [14] Liu T, Zhao L, Zhang Y, *et al*. Ginsenoside 20(S)-Rg3 targets HIF-1 α to block hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e103887.
- [15] Li J, Liu T, Zhao L, *et al*. Ginsenoside 20(S)Rg3 inhibits the Warburg effect through STAT3 pathways in ovarian cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2):775-781.
- [16] Zheng X, Chen W, Hou H, *et al*. Ginsenoside 20(S)-Rg3 induced autophagy to inhibit migration and invasion of ovarian cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85:620-626.

- [17] Zheng X, Zhou Y, Chen W, *et al*. Ginsenoside 20(S)-Rg3 Prevents PKM2-Targeting miR-324-5p from H19 sponging to antagonize the warburg effect in ovarian cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3):1340-1353.
- [18] Zhou Y, Zheng X, Lu J, *et al*. Ginsenoside 20(S)-Rg3 Inhibits the Warburg Effect Via Modulating DNMT3A/MiR-532-3p/HK2 pathway in ovarian cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2548-2559.
- [19] Lu J, Zhou Y, Zheng X, *et al*. 20(S)-Rg3 upregulates FDFT1 via reducing miR-4425 to inhibit ovarian cancer progression[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 693:108569.
- [20] Zhao L, Sun W, Zheng A, *et al*. Ginsenoside Rg3 suppresses ovarian cancer cell proliferation and invasion by inhibiting the expression of lncRNA H19[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(4):575-582.
- [21] Wu J, Zhang F, Li Z, *et al*. Integration strategy of network pharmacology in Traditional Chinese Medicine :a narrative review[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3):479-486.
- [22] Noor F, Tahir Ul Qamar M, Ashfaq U A, *et al*. Network pharmacology approach for medicinal plants :review and assessment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5):572-604.
- [23] Cirstea A E, Stepan A E, Zăvoi R E, *et al*. EGFR immunoexpression in malignant serous and mucinous ovarian tumors [J]. *Curr Health Sci J*, 2018, 44(2):129-134.
- [24] Cortez A J, Tudrej P, Kujawa K A, *et al*. Advances in ovarian cancer therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1):17-38.
- [25] 王莉洁, 韩曦, 郑霞, 等. 人参皂苷 20(S)-Rg3 通过抑制 DNMT3A 介导的启动子甲基化促进卵巢癌细胞中抑癌基因 VHL 的表达[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(1):100-106.
- [26] Yu S E, Mwesige B, Yi Y S, *et al*. Ginsenosides ;the need to move forward from bench to clinical trials [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(3):361-367.
- [专业责任编辑:杨红 高艳娥]
[中文编辑:王懿;英文编辑:张博星]