

人参皂苷 Rg5 的抗癌作用研究进展

徐小雪¹ 张文文² 杨 潮¹

1.江西中医药大学科技学院,江西南昌 330000;2.江西中医药大学中西医结合癌症研究中心,江西南昌 330000

[摘要]癌症是一类严重危害生命的疾病,其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。化疗是目前癌症治疗中最常用的治疗方法,但化疗药物产生的不良疗效、严重副作用和耐药性降低了治疗效果。越来越多的研究发现,来源于参类的一种三萜皂苷即人参皂苷 Rg5 在预防和治疗癌症方面发挥着重要作用,甚至与主要的人参皂苷相比,具有更好的药物活性。近年来,人参皂苷 Rg5 被发现对肝癌、宫颈癌、乳腺癌、食管癌和胃癌等癌症有良好的抑制效果。因此,在这篇综述中,回顾并讨论了以往的一些文献研究,就人参皂苷 Rg5 对多种癌症的作用和生物学机制进行了总结和归纳,以期促进人参皂苷 Rg5 在癌症化学预防和治疗中的深入研究和应用。

[关键词]人参皂苷 Rg5;抗癌作用;生物学机制;化学预防;化疗

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2023)4(b)-0029-05

Research progress on the anticancer effect of ginsenoside Rg5

XU Xiaoxue¹ ZHANG Wenwen² YANG Chao¹

1. College of Science and Technology, Jiangxi University of Chinese Medicine, Jiangxi Province, Nanchang 330000, China;

2. Integrated Chinese & Western Medicine Oncology Research Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Jiangxi Province, Nanchang 330000, China

[Abstract] Cancer is a serious and life-threatening disease, its incidence and mortality rates are increasing year after year. Chemotherapy is currently the most commonly prescribed treatment for cancer, but the adverse effects, severe side effects and resistance to chemotherapy drugs have reduced the effectiveness of treatment. A growing number of studies have found that ginsenoside Rg5, a triterpenoid saponin derived from the ginseng family, plays an important role in the prevention and treatment of cancer, and even has better pharmaceutical activity compared to the major ginsenosides. In recent years, ginsenoside Rg5 has been found to have good inhibitory effects against cancers such as liver, cervical, breast, oesophageal and gastric cancers. Therefore, in this review, some previous literature studies were reviewed and discussed, and the effects and biological mechanisms of ginsenoside Rg5 on various cancers were summarized, in order to promote the in-depth research and application of ginsenoside Rg5 in cancer chemoprevention and treatment.

[Key words] Ginsenoside Rg5; Anticancer effect; Biological mechanism; Chemical prevention; Chemotherapy

人参是一种我国传统的名贵中草药,具有大补元气、补脾益肺、安神益智等功效,常被用于治疗体虚欲脱,肢冷脉微,脾虚食少,肺虚喘咳,津伤口渴,内热消渴,久病虚羸,惊悸失眠,阳痿宫冷等症状^[1-2]。通过组分分析,发现人参皂苷是人参的主要成分,并且含有多种亚型如 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rg5 和 Rh2 等^[3]。近年来,国内外对人参皂苷的药理作用及其分子机制进行了大量的研究,稀有人参皂苷的药用潜力逐渐被发掘,尤其对癌症具有良好的抑制作用。

人参皂苷 Rg5 是从人参中提取出来的一种白色结晶粉末,分子式为 C₄₂H₇₀O₁₂,分子量约为 766.998,可溶于甲醇、乙醇、二甲基亚砜等有机溶剂。人参皂苷

[基金项目]江西中医药大学校级大学生创新创业训练计划项目(202210412585)。

[通讯作者]杨潮(1984-),男,汉族,安徽巢湖人,博士,副教授;研究方向:癌症病因学。

Rg5 是一种很好的化学预防药物,常用于预防和治疗各种疾病,如糖尿病、癌症、免疫力过低以及记忆阻碍和过敏性疾病等^[4]。近年来的研究发现,人参皂苷 Rg5 对肿瘤细胞的增殖、转移能够产生一定程度的抑制效果,并且能诱导肿瘤细胞发生凋亡,展现出优良的抗癌药物潜力。因此,为了促进人参皂苷 Rg5 在癌症方面的研究,本综述结合国内外相关文献,总结了人参皂苷 Rg5 的抗癌研究进展,旨在为其在抗癌领域的进一步开发利用提供参考。

1 人参皂苷 Rg5 与消化系统癌症

1.1 Rg5 与食管癌

食管癌是常见的消化道癌症,全球每年约有 604 000 例新发病例,发病率为 3.1%,2020 年全球约有 544 000 人因食管癌而死亡,死亡率为 5.5%,高于其他类型癌症^[1]。食管癌分为两种类型,一种是食管鳞状细胞癌,占有食管癌的 90%,另外一种为食管腺

癌,占 10%^[5]。化学治疗作为临床上常用的一种癌症治疗方式,被应用于食管癌患者中,长期使用化疗药物易产生多种不良反应和耐药性。开发副作用少且耐药性低的中药化疗药物越来越受追捧,其中人参皂苷 Rg5 抗癌生物活性被发现,并应用于食管癌细胞的基础研究中。

梅志宏等^[6]通过利用不同浓度的人参皂苷 Rg5 在体外对人食管癌 Eca109 细胞作用不同时间,采用 CCK-8 法检测细胞抑制率,结果显示人参皂苷 Rg5 能够有效抑制人食管癌细胞增殖。药物处理后的样本经 Annexin V-FITC/PI 双荧光染色和 PI 单染后,用上流式细胞仪考察了细胞的凋亡率和细胞周期变化,发现用人参皂苷 Rg5 处理的 Eca109 细胞发生明显的凋亡,且细胞周期被阻滞在 S 期和 G₂ 期。张道明等^[7]研究发现人参皂苷 Rg5 能够通过调控 Bcl-2 家族蛋白中抑制凋亡蛋白 Bcl-2 的下调,诱导食管癌细胞发生凋亡。Zhang 等^[8]通过分子生物学实验发现人参皂苷 Rg5 能够促进肿瘤凋亡的作用可能是与下调 PI3K/Akt 信号通路有关。

1.2 Rg5 与胃癌

胃癌是仅次于肺癌的第二大癌症,在亚洲、非洲、南美洲和东欧拥有很高的发病率。胃癌的发生发展不仅与人们的饮食习惯密切相关,还与幽门螺杆菌的感染引起的肠化生有关^[9]。开展胃癌的化学预防药物研究,将有助于减轻胃癌患者的痛苦,提升胃癌的治愈率。因而,人参皂苷 Rg5 被广泛应用于胃癌的基础研究中。

李为等^[10]用人参皂苷 Rg5 处理胃癌细胞 BGC-823,在处理 24 h 和 48 h 采用 CCK-8 法检测,结果发现 BGC-823 的增殖明显受到抑制。分别用高浓度和低浓度的人参皂苷 Rg5 处理 BGC-823 细胞,流式细胞实验发现两组细胞都有明显的凋亡现象出现,同时蛋白免疫印迹实验结果显示线粒体途径相关的细胞凋亡因子 Bcl-2 蛋白的表达降低,Bax 蛋白的表达升高。卓少华等^[11]通过 MTT 实验和 Annexin V-FITC/PI 双染法发现 Rg5 能够抑制人胃癌 SNU-1 细胞增殖,诱导细胞凋亡,进一步研究发现人参皂苷 Rg5 能通过抑制 lncRNA-PCAT12 的表达,实现对 SNU-1 细胞增殖与迁移的抑制,从而发挥抑癌作用。李为等^[12]采用不同浓度的人参皂苷 Rg5 (12.5、25 和 50 μmol/L) 处理 BGC-823 细胞后,通过 transwell 实验评估 BGC-823 细胞侵袭、迁移能力的影响,发现人参皂苷 Rg5 可能通过降低 miR-125b 的表达,上调 miR-125b 靶基因 STARD13、NEU1 的表达,抑制胃癌 BGC-823 细胞的

侵袭、迁移。赵翔宇等^[13]发现 Rg5 抗胃癌细胞的活性强于 Rg3,且 20 μmol/L Rg5 能够下调 CyclinA1/CDK2/PCNA 的表达和上调 P21CIP1 蛋白的表达,诱导 MKN-45 细胞被阻滞在 S 期。人参皂苷 Rg5 还可以抑制 Notch1 蛋白的表达从而调控其下游的周期及侵袭相关蛋白 MMP2 和 MMP9 的表达,实现对 MKN-45 细胞迁移的抑制。Liu 等^[14]首次验证了人参皂苷 Rg5 可以通过诱导 G₂/M 期阻滞、凋亡和自噬等机制有效抑制胃癌细胞的生长,并通过动物活体实验发现 Rg5 能够通过激活胃癌细胞的内源性和外源性途径诱导 caspase 依赖性凋亡从而抑制动物移植瘤的生长。

1.3 Rg5 与肝癌

肝癌是一种常见的消化系统癌症,有乙型肝炎、丙型肝炎和肝硬化等疾病的患者有较高的肝癌发生风险。由于肝脏是人体血液循环和淋巴循环系统中关键器官,肝癌发生复发和转移的概率较高。手术治疗是肝癌的首选治疗方式,但大多数患者一经诊断为肝癌就是中晚期,丧失了手术机会。索拉非尼和乐伐替尼等是近年肝癌治疗的主要化疗药物,但患者的耐药性和药物副作用限制了抗癌疗效^[15]。

郭慧等^[16]采用体外 MTT 法检测不同浓度人参皂苷 Rg5 对 HepG2 细胞在不同时间点的细胞存活率发现,人参皂苷 Rg5 能抑制 HepG2 细胞的增殖,且这种抑制作用呈时间-剂量性依赖;同时还证实人参皂苷 Rg5 能够下调肝癌细胞株 HepG2 中 AKT 信号通路相关蛋白的表达水平,如 p-AKT、cyclin D1、MMP-9 和 Bcl-2 蛋白等,不仅诱导 HepG2 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,还抑制 HepG2 细胞的侵袭、迁移并促进细胞凋亡,发挥抵抗肝癌的作用。Chen 等^[17]通过网络药理学预测人参皂苷 Rg5 可能作用于肝癌细胞的相关靶点基因,并通过实验验证,人参皂苷 Rg5 能够通过诱导 caspase-9 介导的细胞凋亡来抑制 MHCC-97H 细胞的存活和增殖。同时,通过线粒体膜电位去极化试验发现人参皂苷 Rg5 诱导 MHCC-97H 细胞凋亡是通过 Bax/Bak 的易位和细胞色素 C/Smac 的释放介导的。监测抗凋亡蛋白的表达水平发现它们都有不同程度的下降,且 Bcl-2、Bcl-xL、c-IAP2 在人参皂苷 Rg5 处理后下调较为明显,从而进一步揭示了 Rg5 诱导细胞凋亡的机制。Song 等^[18]首次直接证明了人参皂苷 Rg5 能够通过抑制 TAK1 活性来抑制 p65 磷酸化从而达到抑制其下游核因子 κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路的目的,以及通过溶酶体系统促进 EphA2 的降解来抑制 EphA2 的表达从而抑制癌细胞迁移,但人参皂苷 Rg5 在溶酶体系统中的作用分子机制还不明确。

2 人参皂苷 Rg5 与妇科癌症

2.1 Rg5 与宫颈癌

宫颈癌是一种可以事先预防的癌症,可通过注射人乳头状瘤病毒疫苗实现。然而,在缺乏有组织的筛查和预防计划的发展中国家,宫颈癌发病率和死亡率还是比较高的。作为一种全球性妇科肿瘤,其发病率和死亡率在女性肿瘤中均位居第四^[19]。Song 等^[18]通过碱性彗星试验和测量 γ H2AX 聚焦形成,发现人参皂苷 Rg5 具有诱导人宫颈癌细胞系 DNA 损伤的作用,通过促使癌细胞的 DNA 链断裂,加速细胞的凋亡过程,实现对宫颈癌的抑制效果。马春兰等^[20-21]通过体外实验发现人参皂苷 Rg5 可抑制 HeLa 细胞增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡和阻断细胞周期,并且预测其作用机制可能与抑制 HeLa 细胞中 Notch 1 信号通路的激活有关。Sparano 等^[22]则将人参皂苷 Rg5 与紫杉醇联合使用在宫颈癌细胞中,两种药物的协同作用抑制了 p-Akt 蛋白的表达,促进了人参皂苷 Rg5 在增强 PTX 诱导细胞凋亡的作用。

2.2 Rg5 与乳腺癌

全球乳腺癌新发病例高达 226 万例,其新发病率占女性首位。乳腺癌是一种涉及遗传和环境因素的异质性疾病,与雌激素、雄激素和人表皮生长因子受体等基因密切相关,这也导致乳腺癌治疗药物呈现多样化,如抗代谢药物、内分泌药物和靶向治疗药物等^[23]。虽然乳腺癌的治疗方式繁多,但也要面临癌细胞对治疗药物产生耐受性的障碍。寻求丰富多样的化学预防药物就是为了能够缓解这一难题。在 MCF-7 细胞中,加入人参皂苷 Rg5 能够调控周期相关蛋白的表达,促使细胞发生凋亡,并使细胞周期被阻滞在 G₀/G₁ 期^[24]。Liu 等^[25]通过体内实验发现人参皂苷 Rg5 对人乳腺癌具有较强的抗肿瘤作用,且其作用机制是人参皂苷 Rg5 通过抑制 PI3K/Akt 通路进而诱导乳腺癌细胞凋亡和自噬。Liu 等^[25]通过分子对接技术证实了人参皂苷 Rg5 具有调节靶向 PI3K 的乳腺癌细胞的功能,且通过研究发现人参皂苷 Rg5 能够通过诱导 MCF-7 细胞凋亡和自噬来抑制癌细胞增殖。

3 人参皂苷 Rg5 与其他癌症

人参皂苷 Rg5 还被用于其他类型癌细胞的疗效研究中,如骨肉瘤和视网膜母细胞瘤等。人参皂苷 Rg5 可以有效抑制人骨肉瘤增殖,并且抑制效果会随着人参皂苷 Rg5 浓度增加而增强,呈现剂量依赖性^[26]。在正常生理条件下,激活 PI3K/AKT/mTORC1 信号通路能够抑制 LC3 活性和 caspase-3 相关的细

胞凋亡,通过人参皂苷 Rg5 处理的骨肉瘤细胞的抑制 PI3K/AKT/mTORC1 来激活 LC3 活性,人参皂苷 Rg5 通过 Lc3 介导的自噬途径诱导人骨肉瘤细胞凋亡^[27]。Cui 等^[28]证实人参皂苷 Rg5 能够通过抑制 Akt 信号通路,下调 Bcl-2 表达,从而促进视网膜母细胞瘤细胞凋亡。

4 结论与展望

癌症是导致全球人类死亡的重大疾病原因,严重危害公众健康。2020 年,全球癌症新发病例达 1 930 万例,而将近有 1 000 万人因为癌症而死亡,预计 2040 年新增病例将增至将达到 2 840 万例,与 2020 年相比增加 47%^[29]。由于癌症发生和发展的生物学机制复杂多样,尚未有有效的方式遏制癌症的蔓延,因而对社会造成了严重的财政和医疗负担。

目前,手术治疗、放射性治疗和化学治疗是临床治疗癌症的主要手段。手术治疗是早期肿瘤和局部肿瘤临床治疗的首选方法。而针对患者肿瘤发生转移扩散或肿瘤晚期患者,手术切除通常是没有效果的。虽然手术可以切除原发病灶肿瘤,但手术后肿瘤复发、扩散甚至转移,会出现预后不良状况,患者 5 年生存率仍然较低^[30]。在许多情况下,放射治疗效果比手术更为有效。然而,它的应用会因肿瘤的转移和各种副作用的限制受到制约。化疗是目前最常用的癌症治疗方法。然而,高剂量使用传统化疗药物总是会导致患者产生非选择性毒性,如骨密度降低和免疫抑制,而降低化疗药物的剂量不仅不能发挥出显著的抗肿瘤作用,还可能会导致癌症患者产生耐药性、基因突变等问题^[31]。因而,开发出具有特异性靶向诱导癌细胞死亡且低副作用的新型药物是非常迫切的。

人参皂苷 Rg5 是人参蒸制过程中合成的一种次要的人参皂苷,可通过人参皂苷 Rb1 的去糖基化和人参皂苷 Rg3 的 20 位碳的脱水得到,与主要的人参皂苷相比具有更好的药理作用,如抗肿瘤、抗炎症、抗糖尿病、抗骨关节炎(osteoarthritis,OA)、神经保护和心脏保护特性^[32]。人参皂苷 Rg5 对多种癌症都有一定的治疗效果,它不仅能够阻滞细胞周期影响细胞增殖,还能诱导细胞凋亡,抑制癌症细胞的侵袭和迁移。相关作用的分子机制也是十分复杂的,Rg5 可下调 PI3K/Akt、NF- κ B 和 lncRNA-PCAT12 等信号通路作用来实现对癌症的治疗。人参皂苷 Rg5 具有高安全性和多种生物学功能,可作为多种疾病的潜在治疗候选药物。然而,目前人参皂苷 Rg5 的抗癌研究还存在一

些局限性,如研究范围较窄、研究深度较浅、缺乏动物活体实验论证等,而对于人参皂苷 Rg5 在抗癌过程中是如何调控癌症关键基因的表达或相关细胞信号通路的具体分子作用机制仍不明确,有较大的探索空间。因此,未来关于人参皂苷 Rg5 抗癌研究的重点应放在人参皂苷 Rg5 具体作用的分子靶点以明确其作用的分子机制,这将为人参皂苷 Rg5 在未来癌症的临床治疗提供理论基础和实验依据。

[参考文献]

- [1]孙光芝,刘志,张俊杰.人参二醇组皂苷的药理学研究概况[J].中国农学通报,2005,21(5):136-140.
- [2]尤江莲,郭治,孙爱学.参一胶囊联合 5-氟尿嘧啶对小鼠结肠癌血管生成抑制作用的机制研究[J].中国比较医学杂志,2019,29(1):54-59.
- [3]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.
- [4]Piao XM, Huo Y, Kang JP, et al. Diversity of Ginsenoside Profiles Produced by Various Processing Technologies[J]. Molecules, 2020, 25(19): 4390.
- [5]Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v50-v57.
- [6]梅志宏,丁雅明,李凡,等.人参皂苷 Rg5 对人食管癌细胞作用的研究[J].中国实验诊断学,2016,20(12):1982-1985.
- [7]张道明,张奇,刘林林,等.人参皂苷 Rg5 通过下调 Bel-2 蛋白促进食管癌 Eca-109 细胞凋亡[J].中国实验诊断学,2018,22(4):700-703.
- [8]Zhang D, Wang A, Feng J, et al. Ginsenoside Rg5 induces apoptosis in human esophageal cancer cells through the phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 4019-4026.
- [9]Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2021, 52(1): 23-30.
- [10]李为,刘伟,邹君君.人参皂苷 Rg5 对胃癌 BGC-823 细胞增殖、凋亡及凋亡相关因子的影响[J].中国中医急症,2018,27(6):955-958.
- [11]卓少华,丘远聪,郑俊德,等.人参皂苷 Rg5 调控 IncRNA-PCAT12 抑制胃癌细胞生长实验研究[J].陕西中医,2020,41(4):437-439.
- [12]李为,刘伟,邹君君.人参皂苷 Rg5 通过 miR-125b/STARD13/NEU1 信号通路对胃癌 BGC-823 细胞侵袭迁移的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(22):138-142.
- [13]赵翔宇,何振宇,宰守峰.人参皂苷 Rg5 对胃癌细胞周期和侵袭的影响及其机制[J].中国应用生理学杂志,2020,36(1):51-55.
- [14]Liu Y, Fan D. Ginsenoside Rg5 induces G₂/M phase arrest, apoptosis and autophagy via regulating ROS-mediated MAPK pathways against human gastric cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 168: 285-304.
- [15]万赤丹,王国斌.原发性肝癌治疗进展[J].腹部外科,2019,32(1):1-6,22.
- [16]郭慧,刘鹏飞.人参皂苷 Rg5 通过抑制蛋白激酶 B 信号通路调控肝癌 HepG2 细胞生物学行为[J].安徽医药,2021,25(6):1095-1099,1275.
- [17]Chen C, Lv Q, Li Y, et al. The Anti-Tumor Effect and Underlying Apoptotic Mechanism of Ginsenoside Rk1 and Rg5 in Human Liver Cancer Cells[J]. Molecules, 2021, 26(13): 3926.
- [18]Song L, Yang F, Wang Z, et al. Ginsenoside Rg5 inhibits cancer cell migration by inhibiting the nuclear factor- κ B and erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2 signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 452.
- [19]Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, et al. Cancer Stem Cells and Their Possible Implications in Cervical Cancer: A Short Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5167.
- [20]马春兰,李富娟,张常虹.人参皂苷 Rg5 介导 Notch 信号通路对宫颈癌细胞转移的作用[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(10):1365-1368.
- [21]Liang LD, He T, Du TW, et al. Ginsenoside Rg5 induces apoptosis and DNA damage in human cervical cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 940-946.
- [22]Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(25): 2395-2405.
- [23]Ramesh J, Thilakan RC, Gopalakrishnan RM, et al. Ginsenoside Rg5 Sensitizes Paclitaxel-Resistant Human Cervical-Adeno-Carcinoma Cells to Paclitaxel-And Enhances the Anticancer Effect of Paclitaxel[J]. Genes (Basel), 2022, 13(7): 1142.
- [24]Kim SJ, Kim AK. Anti-breast cancer activity of Fine Black ginseng (*Panax ginseng* Meyer) and ginsenoside Rg5[J]. J Ginseng Res, 2015, 39(2): 125-134.
- [25]Liu Y, Fan 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.

(下转第 37 页)

- al.*The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics[J].*Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20:409-420.
- [25]Wu Q, Ma J, Wei J, *et al.*FOX D1-AS1 regulates FOX D1 translation and promotes gastric cancer progression and chemoresistance by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J].*Mol Oncol*, 2021, 15(1):299-316.
- [26]Gu Y, Fei Z, Zhu R.miR-21 modulates cisplatin resistance of gastric cancer cells by inhibiting autophagy *via* the PI3K/Akt/mTOR pathway[J].*Anticancer Drugs*, 2020, 31(4):385-393.
- [27]Qi Y, Qi W, Liu S, *et al.*TSPAN9 suppresses the chemosensitivity of gastric cancer to 5-fluorouracil by promoting autophagy[J].*Cancer Cell Int*, 2020, 20:4.
- [28]Shin JY, Kim JO, lee SK, *et al.*LY294002 may overcome 5-FU resistance *via* down-regulation of activated p-AKT in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer cells[J].*BMC Cancer*, 2010, 10:425.
- [29]Ishida K, Ito C, Ohmori Y, *et al.*Inhibition of PI3K suppresses propagation of drug-tolerant cancer cell subpopulations enriched by 5-fluorouracil[J].*Sci Rep*, 2017, 7(1):2262.
- [30]Kim KJ, Kim JW, Sung JH, *et al.*PI3K-targeting strategy using alpelisib to enhance the antitumor effect of paclitaxel in human gastric cancer[J].*Sci Rep*, 2020, 10(1):12308.
- [31]Jin P, Wong CC, Mei S, *et al.*MK-2206 co-treatment with 5-fluorouracil or doxorubicin enhances chemosensitivity and apoptosis in gastric cancer by attenuation of Akt phosphorylation[J].*Onco Targets Ther*, 2016, 9:4387-4396.
- [32]Almhanna K, Cubitt CL, Zhang S, *et al.*MK-2206, an Akt inhibitor, enhances carboplatinum/paclitaxel efficacy in gastric cancer cell lines[J].*Cancer Biol Ther*, 2013, 14(10):932-936.
- [33]Li J, Davies BR, Han S, *et al.*The AKT inhibitor AZD5363 is selectively active in PI3KCA mutant gastric cancer, and sensitizes a patient-derived gastric cancer xenograft model with PTEN loss to Taxotere[J].*J Transl Med*, 2013, 11:241.
- [34]Matsuzaki T, Yashiro M, Kaizaki R, *et al.*Synergistic antiproliferative effect of mTOR inhibitors in combination with 5-fluorouracil in scirrhous gastric cancer[J].*Cancer Sci*, 2009, 100(12):2402-2410.
- [35]Trivedi ND, Armstrong S, Wang H, *et al.*A phase I trial of the mTOR inhibitor temsirolimus in combination with capecitabine in patients with advanced malignancies [J].*Cancer Med*, 2021, 10(6):1944-1954.
- [36]Bhattacharya B, Akram M, Balasubramanian I, *et al.*Pharmacologic synergy between dual phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin inhibition and 5-fluorouracil in PIK3CA mutant gastric cancer cells[J].*Cancer Biol Ther*, 2012, 13(1):34-42.
- [37]Li L, Zhang S, Xie D, *et al.*Dual inhibitor of PI3K and mTOR (NVP-BEZ235) augments the efficacy of fluorouracil on gastric cancer chemotherapy[J].*Onco Targets Ther*, 2018, 11:6111-6118.

(收稿日期:2022-09-30)

(上接第 32 页)

- [26]Liu Y, Fan D.The Preparation of Ginsenoside Rg5, Its Antitumor Activity against Breast Cancer Cells and Its Targeting of PI3K[J].*Nutrients*, 2020, 12(1):246.
- [27]Liu MY, Liu F, Li YJ, *et al.*Ginsenoside Rg5 Inhibits Human Osteosarcoma Cell Proliferation and Induces Cell Apoptosis through PI3K/Akt/mTORC1-Related LC3 Autophagy Pathway[J].*Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5040326.
- [28]Cui Y, Su Y, Deng L, *et al.*Ginsenoside-Rg5 Inhibits Retinoblastoma Proliferation and Induces Apoptosis through Suppressing BCL2 Expression[J].*Chemotherapy*, 2018, 63(5):293-300.
- [29]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.*Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J].*CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [30]Lecot P, Ardin M, Dussurgey S, *et al.*Gene signature of circulating platelet-bound neutrophils is associated with poor prognosis in cancer patients[J].*Int J Cancer*, 2022, 151(1):138-152.
- [31]Lecca P.Control Theory and Cancer Chemotherapy:How They Interact[J].*Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 8:621269.
- [32]Liu MY, Liu F, Gao YL, *et al.*Pharmacological activities of ginsenoside Rg5 (Review)[J].*Exp Ther Med*, 2021, 22(2):840.

(收稿日期:2022-11-24)