

人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用研究现状

Research progress of ginsenoside Rg3 in anticancer effects

乔雪涵, 岳丽玲, 朱文斌

(齐齐哈尔医学院医药科学研究院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

QIAO Xue-han, YUE Li-ling,
ZHU Wen-bin(Research Institute of Medical Science
and Pharmacy, Qiqihar Medical
University, Qiqihar 161006, Heilongjiang
Province, China)

收稿日期: 2021-01-15

定稿日期: 2021-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81972491); 黑龙江省博士后科研
启动基金资助项目(LBH-17178);
黑龙江省省属高校基本科研业务费
基金资助项目(2019-KYYWF-
1256)作者简介: 乔雪涵(1997-), 女, 硕士研究生, 主
要从事中药抗肿瘤方向研究

通信作者: 岳丽玲, 教授, 硕士生导师

Tel: (0452) 2663380

E-mail: yuell1025@126.com

摘要: 人参在我国药用历史悠久, 是传统名贵中药材, 其主要活性成分人参皂苷 - Rg3 (G - Rg3) 因具有广泛药理作用而备受关注。作为天然植物药物, G - Rg3 通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤增殖/转移及提高免疫和逆转耐药性等方面在肿瘤的预防和治疗中发挥重要的作用。本文以近年 G - Rg3 的国内外文献为基础, 对其抗肿瘤作用及机制进行总结和分析, 以促进 G - Rg3 进一步开发和利用。

关键词: 人参; 人参皂苷 Rg3; 抗肿瘤; 作用机制**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.10.032**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2021)10-1272-05

Abstract: Ginseng has a long history of medicinal use in China and is a traditional and valuable Chinese medicinal material. Its main active ingredient, ginsenoside - Rg3 (G - Rg3), has received much attention because of its extensive pharmacological effects. As a natural plant medicine, G - Rg3 plays an important role in the prevention and treatment of tumors by inducing cell apoptosis, inhibiting tumor proliferation / metastasis, improving immunity and reversing drug resistance. Based on the literatures, this paper summarized and analyzed the anti-tumor effect and mechanism of G - Rg3 to promote the further development and utilization of G - Rg3.

Key words: ginseng; ginsenoside Rg3; anti-tumor; mechanism of action

以细胞生长失控为特征的癌症被认为是全球第二大死亡原因, 严重威胁公共健康。全球恶性肿瘤目前正以惊人的速度增长, 迄今为止还没有有效的治疗方法来遏制。人参作为我国名贵的传统中药材, 拥有两千多年的使用历史, 具有补脾益肺, 补气生津, 安神益智等功效。人参皂苷 - Rg3 (ginsenoside Rg3, G - Rg3) 是人参中的主要活性成分, 属于人参二醇型四环三萜类皂苷, 研究发现其具有抗肿瘤、神经保护、心血管系统保护、抗疲劳、抗氧化、降血糖、增强免疫功能^[1]等广泛药理作用。研究证据表明, G - Rg3 在肿瘤的预防和治疗中起着重要作用, 可用作常规恶性肿瘤治疗的佐剂, 通过协同作用提高疗效和降低药物不良反应发生率。我国第一个上市的一类中药单体抗癌新药——参一胶囊, 就是以 G - Rg3 为主要成分, 临床上用于多种癌症的辅助治疗^[2]。本文将就近年国内外对 G - Rg3 抗肿瘤作用的相关研究进行综述, 以期为 G - Rg3 的进一步开发和利用提供理论指导。

1 抗肿瘤作用

多项研究表明 G-Rg3 可以作用于肿瘤发生的不同进程中,包括增殖、凋亡、迁移、血管生成和肿瘤免疫原性。与靶向药物不同,G-Rg3 具有多种靶点,并通过多种机制发挥抗癌活性。

1.1 诱导凋亡和抑制增殖

肿瘤中细胞增殖和凋亡的失衡是导致其无限生长的重要原因。诱导凋亡是 G-Rg3 在不同癌症中最重要的作用机制之一。G-Rg3 可以通过两个主要途径诱导凋亡:线粒体依赖性内在凋亡途径和死亡受体依赖性外在途径^[3]。G-Rg3 能上调促凋亡蛋白 Bax 和 Bid、细胞色素 c(Cyt-c)的表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,诱导人肺腺癌细胞株凋亡^[4]。有研究表明 G-Rg3 与 TRAIL 具有协同作用,G-Rg3 可以激活 TRAIL,同时提升 caspase-8 的表达来提高肺癌 H358 细胞对 TRAIL 的敏感性,诱导肺癌 H358 细胞的凋亡^[5]。最近有报道,G-Rg3 可通过调节自噬促进肿瘤细胞凋亡^[6]。

G-Rg3 对癌细胞增殖具有显著的抑制作用。JOO 等^[7]发现 G-Rg3 作用于人肺癌 A549 细胞,可下调表皮生长因子受体 EGFR,减弱 EGFR 信号转导,最终导致细胞死亡。G-Rg3 也可抑制 C/EBP β /NF- κ B 信号通路^[8],调节细胞周期蛋白依赖性激酶途径诱导细胞周期 G1 期阻滞^[9],从而抑制肿瘤细胞增殖,发挥抗癌功效。

1.2 抑制上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT)

一般认为,上皮间质转化通过诱导极化的上皮肿瘤细胞获得间质细胞表型,导致肿瘤细胞从原发部位扩散。因此,EMT 现象被认为是促进肿瘤细胞迁移和侵袭的重要因素。研究发现,20(R)-G-Rg3 在 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程中可显著增加上皮标志物 E-cadherin 的表达,并抑制 Snail 的上调和间充质标志物波形蛋白(Vimentin)的表达,在体外抑制肺癌细胞迁移、侵袭和抗失巢凋亡^[10]。20(S)-G-Rg3 可增加鼻咽癌细胞中 E-cadherin 的表达,降低 Vimentin 和 N-cadherin 的表达,逆转 TGF- β 诱导的上皮细胞形态学转变和 EMT 标记蛋白的变化,作者认为抑制 EMT 可能是 G-Rg3 抑制鼻咽癌细胞迁移和侵袭的另一种机制^[11]。20(S)-G-Rg3 还可以通过上述机制抑制胶质瘤^[12]、骨肉瘤^[13]细胞的上皮间质转化。此外,20(S)-G-Rg3 可以靶向 HIF-1 α ,在体内有效地阻断缺氧诱导的卵巢癌细胞的上皮间质转化^[14]。

1.3 抑制肿瘤细胞的干性

已证实肿瘤细胞群体中存在肿瘤干细胞(tumor stem cells, TSCs),这些细胞具有自我更新和多向分化潜能。TSCs 的存在被认为是癌症起始、转移、复发和化疗耐药的驱动因素。干性相关调节因子 NANOG、SOX2、Bmi-1 和 OCT4 在肿瘤细胞自我更新和维持干细胞未分化状态中发挥重要作用,常在肿瘤细胞中高表达增强癌细胞的干性。OH 等^[15]证明 G-Rg3 能够通过抑制 Sox-2 和 Bmi-1 信号来调节自我更新能力而削弱乳腺癌干细胞样特性;PHI 等^[16]发现在用 20(R)-G-Rg3 治疗后 NANOG 和 SOX2 的表达信号失调,肿瘤细胞的自我更新能力受到抑制,并证实 G-Rg3 通过 Snail 信号轴影响结直肠癌的肿瘤干细胞特性和上皮间质转化;TAN 等^[17]发现 G-Rg3 能够通过降低非小细胞肺癌细胞体外成球能力、ALDH1 活性以及干细胞标记物的表达而抑制肿瘤细胞的干性,并减弱非小细胞肺癌细胞对奥希替尼(osimertinib)的耐药性。这些研究表明,G-Rg3 具有靶向肿瘤干细胞的治疗潜力。

1.4 激活内质网应激

已经证明内质网应激触发不同的生化过程,包括细胞内钙离子稳态失衡;未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生等。已有几种激活内质网应激的药物被批准用于临床前和临床使用,包括索拉非尼,everestatin,坦螺旋霉素,radicol 和 MAL3-101^[18]。WU 等^[19]提出,G-Rg3 体内外抗胆囊癌活性是由内质网应激介导的。G-Rg3 能够通过上调 C/EBP 同源蛋白、磷酸化 IRE1/PERK 和活化 caspase-12,诱导胆囊癌细胞激活内质网应激,从而发挥抗癌的作用。WU 等^[20]后续研究进一步证实 G-Rg3 通过 PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP/Lcn2 信号通路诱导胆囊癌 GBC-SD 细胞凋亡。在 G-Rg3 处理的 GBC-SD 细胞系和异种移植小鼠模型中,内质网应激的标志性蛋白 p-eIF2 α 和 ATF4 被上调,ROS 表达增加,GPX 和 SOD 酶活性降低。这些结果表明,G-Rg3 诱导的胆囊癌细胞凋亡是通过内质网应激信号通路介导的。

1.5 调节表观遗传修饰

表观遗传修饰与癌基因激活和抑癌基因失活密切相关,其中 DNA 启动子异常高甲基化是肿瘤抑制基因失活的潜在机制。研究表明,20(S)-G-Rg3 可降低肝癌 HepG2 细胞全基因组 DNA 甲基化水平,改变 P53、Bcl-2 和 VEGF 启动子区的甲基化,并下调 DNA 甲基转移酶 3a 和 3b 的表达^[21]。全基因组甲基

化分析发现 G-Rg3 通过改变肿瘤相关基因甲基化水平而导致乳腺癌 MCF-7 细胞生长抑制^[22]。除了甲基化,组蛋白乙酰化是转录调节的另一种重要方式。研究证实,G-Rg3 可通过下调组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase-3, HDAC-3) 的表达,增加 p53 乙酰化而抑制黑色素瘤细胞增殖^[23];还可通过作用于 HDAC-3 导致 c-Jun 乙酰化,抑制皮肤鳞状细胞癌细胞上皮间质转化^[24]。ZHAO 等^[25]发现 G-Rg3 能够通过降低 p53、p16 和 hMLH1 基因启动子甲基化水平和增加组蛋白 H3 及 H4 乙酰化而抑制卵巢癌细胞的增殖、转移和侵袭,促进细胞凋亡。这些结果表明,调节表观遗传修饰可能在 G-Rg3 的药物活性中起重要作用。

1.6 促进 DNA 损伤修复

环境因素引起的 DNA 损伤是将正常细胞转化为癌细胞的关键因素之一,而细胞对 DNA 损伤的第一反应是修复,以防止肿瘤发生^[26]。研究表明,G-Rg3 可以减少由烷化剂和氧化应激诱导的正常细胞的 DNA 损伤和凋亡^[27-29]。此外,G-Rg3 对射线诱导的 DNA 双链断裂具有保护作用^[30]。临床研究表明,G-Rg3 可以缓解放疗或化疗对血液系统产生药物不良反应,这些药物不良反应与电离辐射、烷基化剂或靶向药物引起的 DNA 损伤和突变密切相关^[31]。LIU 等^[32]通过体内外研究发现,G-Rg3 可以通过激活 vrk1/p53bp1 途径促进 DNA 损伤修复,保护 DNA 完整性并显著抑制非小细胞肺癌细胞的增殖,减缓肿瘤的进展。

1.7 抑制糖酵解

糖酵解即 Warburg 效应被认为是癌症发展的重要能量来源,对肿瘤细胞的生长、增殖和存活至关重要。LIU^[33]等证实 G-Rg3 能够通过下调 miRNA-21 介导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制糖酵解而减轻 Atp4a-/- 小鼠胃黏膜的癌前病变。G-Rg3 能够下调糖酵解途径的两个关键酶 HK2 和 PKM2,抑制卵巢癌细胞的 Warburg 效应。其机制研究表明,G-Rg3 通过调节 STAT3^[34]或 DNMT3A/miR-532-3p^[35]途径下调 HK2;下调 PKM2 的机制是通过阻断 H19 对 miR-324-5p 的竞争性抑制,使 miR-324-5p 对 PKM2 的靶向抑制增强,从而抑制 Warburg 效应减少肿瘤发生^[36]。因此,Rg3 对糖酵解的调节是一种潜在的抗癌机制。

2 讨论

越来越多的文献证实 G-Rg3 具有强大的药理学活性,在体外和体内对多种类型的癌症显示出良好的

抗肿瘤作用,同时其耐受性较好,无明显药物不良反应,可作为有效的化疗增敏剂应用。然而,G-Rg3 存在水溶性低、口服生物利用度差的问题,严重影响临床应用。因此,研究者将其与新型制剂相结合,构建靶向纳米递药系统,以增大递药效率和治疗效果。REN 等^[37]将 G-Rg3 与 Fe@Fe₃O₄ 纳米粒子通过偶联反应合成了纳米药物 NpRg3,可显著抑制 DEN 诱导的原发性肝癌的发展和肺转移;还有研究证实 PLGA 纳米粒子包裹的 20(R)-G-Rg3 显示了更强的抗肿瘤活性^[38];SU 等^[39]研究表明,Angiopep-2 修饰的 G-Rg3 纳米粒表现出良好的缓释特性,更容易透过血脑屏障,并加速 C6 胶质瘤细胞对纳米粒的摄取。这些数据将有利于 G-Rg3 新剂型的开发和广泛应用。

目前,G-Rg3 的作用机制尚未完全阐明,其对肿瘤微环境有何影响、能否增强靶向药物的疗效等均不明确;G-Rg3 与化学药物联合运用,增强疗效的同时可有效降低化学药物的药物不良反应发生率,但其药物不良反应及抵抗肿瘤的种类及适应人群还有待进一步的研究。后续研究应加强临床研究,丰富 G-Rg3 药理作用,阐明作用靶点及机制,明确其药物不良反应。

参考文献:

- [1] 陈德云,沈志强,何波. 人参皂苷活性单体-20(R)-人参皂苷 Rg3 药理作用及其机制的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019,31(7):1285-1290.
- [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] SUN M, YE Y, XIAO L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg3 (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3):507-518.
- [4] 王艳. 人参皂苷 Rg3 对人肺腺癌细胞株抗肿瘤作用及相关机制的研究[D]. 黑龙江 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [5] 安辉,李思思,高野,等. 人参皂苷 Rg3 协同 TRAIL 促进肺癌 H358 细胞凋亡的机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(9):988-992.
- [6] BIAN S, ZHAO Y, LI F, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg3 promotes HeLa cell apoptosis by regulating autophagy[J]. *Molecules*, 2019, 24(20):3655.
- [7] JOO E J, CHUN J, HA Y W, et al. Novel roles of ginsenoside Rg3 in apoptosis through downregulation of epidermal growth factor receptor[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2015, 233: 25-34. 2015-05-25 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824408/>.
- [8] YANG X, ZOU J, CAI H, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBPβ/NF-κB signaling[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:1240-1245. 2017-11-21 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169725/>.

- [9] LI Y, YANG T, LI J, *et al.* Inhibition of multiple myeloma cell proliferation by ginsenoside Rg3 via reduction in the secretion of IGF-1[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2222-2230.
- [10] KIM Y J, CHOI W I, JEON B N, *et al.* Stereospecific effects of ginsenoside 20-Rg3 inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses lung cancer migration, invasion and anoikis resistance[J/OL]. *Toxicology*, 2014, 322: 23-33. 2014-05-02 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793912/>.
- [11] WANG D, WU C, LIU D, *et al.* Ginsenoside Rg3 inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells and suppresses epithelial mesenchymal transition[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8407683. 2019-02-24 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915362/>.
- [12] CHEN Z, WEI X, SHEN L, *et al.* 20(S)-ginsenoside-Rg3 reverses temozolomide resistance and restrains epithelial-mesenchymal transition progression in glioblastoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 389-400.
- [13] MAO X, JIN Y, FENG T, *et al.* Ginsenoside Rg3 inhibits the growth of osteosarcoma and attenuates metastasis through the Wnt/ β -Catenin and EMT signaling pathway[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6065124. 2020-07-11 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733585/>.
- [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): 103887.
- [15] OH J, YOON H J, JANG J H, *et al.* The standardized Korean Red Ginseng extract and its ingredient ginsenoside Rg3 inhibit manifestation of breast cancer stem cell-like properties through modulation of self-renewal signaling[J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(3): 421-430.
- [16] PHI L T H, WIJAYA Y T, SARI I N, *et al.* 20(R)-ginsenoside Rg3 influences cancer stem cell properties and the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer via the SNAIL signaling axis[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10885-10895. 2019-12-11 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849492/>.
- [17] TAN Q, LIN S, ZENG Y, *et al.* Ginsenoside Rg3 attenuates the osimertinib resistance by reducing the stemness of non-small cell lung cancer cells[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(6): 643-651.
- [18] HETZ C, CHEVET E, HARDING H P. Targeting the unfolded protein response in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(9): 703-719.
- [19] WU K, LI N, SUN H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress activation mediates Ginseng Rg3-induced anti-gallbladder cancer cell activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(3): 369-375.
- [20] WU K, HUANG J, LI N, *et al.* Antitumor effect of ginsenoside Rg3 on gallbladder cancer by inducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5687-5696.
- [21] TENG S, WANG Y, LI P, *et al.* Effects of R type and S type ginsenoside Rg3 on DNA methylation in human hepatocarcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2029-2038.
- [22] 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.
- [23] SHAN X, FU Y S, AZIZ F, *et al.* Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3(HDAC3) and increase of p53 acetylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): 115401.
- [24] ZHANG L, SHAN X, CHEN Q, *et al.* Downregulation of HDAC3 by ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition of cutaneous squamous cell carcinoma through c-Jun acetylation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22207-22219.
- [25] ZHAO L, SHOU H, CHEN L, *et al.* Effects of ginsenoside Rg3 on epigenetic modification in ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3209-3218.
- [26] MA J, SETTON J, LEE N Y, *et al.* The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3292.
- [27] ZHANG Y H, LI H D, LI B, *et al.* Ginsenoside Rg3 induces DNA damage in human osteosarcoma cells and reduces MNNG-induced DNA damage and apoptosis in normal human cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 919-925.
- [28] POON P Y, KWOK H H, YUE P Y, *et al.* Cytoprotective effect of 20S-Rg3 on benzo[a]pyrene-induced DNA damage Drug Metab[J]. *Dispos*, 2012, 40(1): 120-129.
- [29] LEE C K, PARK K K, CHUNG A S, *et al.* Ginsenoside Rg3 enhances the chemosensitivity of tumors to cisplatin by reducing the basal level of nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated heme oxygenase-1/NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 and prevents normal tissue damage by scavenging cisplatin-induced intracellular reactive oxygen species[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(7): 2565-2574.
- [30] KIM J Y, PARK J Y, KANG H J, *et al.* Beneficial effects of Korean red ginseng on lymphocyte DNA damage, antioxidant enzyme activity, and LDL oxidation in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *Nutr J*, 2012, 11: 47. 2012-07-11 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805313/>.
- [31] 张英,王学谦,刘浩,等. 参一胶囊联合化疗改善晚期非小细胞肺癌患者预后的多中心大样本随机临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(4): 295-299.
- [32] LIU T H, ZUO L, GUO D Q, *et al.* Ginsenoside Rg3 regulates DNA damage in non-small cell lung cancer cells by activating VRK1/P53BP1 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120(1): 109483.
- [33] LIU W, PAN H F, YANG L J, *et al.* *Panax ginseng* C. A. Meyer (Rg3) ameliorates gastric precancerous lesions in Atp4a^{-/-} mice via inhibition of glycolysis through PI3K/AKT/miRNA-21 pathway[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2672648. 2020-01-31 [2020-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076440/>.

- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] REN Z, CHEN X, HONG L, *et al.* Nanoparticle conjugation of ginsenoside Rg3 inhibits hepatocellular carcinoma development and metastasis [J]. *Small*, 2020, 16(2): 1905233.
- [38] ZHANG S, LIU J, GE B, *et al.* Enhanced antitumor activity in A431 cells via encapsulation of 20(R) - ginsenoside Rg3 in PLGA nanoparticles [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(10): 1734 - 1741.
- [39] SU X, ZHANG D, ZHANG H, *et al.* Preparation and characterization of angiopep - 2 functionalized Ginsenoside - Rg3 loaded nanoparticles and the effect on C6 Glioma cells [J]. *Pharm Dev Technol*, 2020, 25(3): 385 - 395.

(本文编辑 王超群)

(上接第1271页)

- [37] YUAN Z, YANG L, ZHANG X, *et al.* Huang - Lian - Jie - Du decoction ameliorates acute ulcerative colitis in mice via regulating NF - κ B and Nrf2 signaling pathways and enhancing intestinal barrier function [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1354. 2019 - 11 - 21 [2020 - 12 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849642/>
- [38] PRIEGO S, FEDDI F, FERRER P, *et al.* Natural polyphenols facilitate elimination of HT - 29 colorectal cancer xenografts by chemoradiotherapy: a Bel - 2 - and superoxide dismutase 2 - dependent mechanism [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(10): 3330 - 3342.
- [39] DARBAND SG, SADIGHPARVAR S, YOUSEFI B, *et al.* Quercetin attenuated oxidative DNA damage through NRF2 signaling pathway in rats with DMH induced colon carcinogenesis [J/OL]. *Life Sci*, 2020, 253: 117584. 2020 - 07 - 15 [2020 - 12 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220623/>.
- [40] 王子元, 孙明瑜, 陈佳, 等. 健脾解毒方通过 NF - κ B/Nrf2/MRP2 信号通路逆转大肠癌多药耐药的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3367 - 3371.
- [41] WANG C, YANG S, GAO L, *et al.* Carboxymethyl pachyman (CMP) reduces intestinal mucositis and regulates the intestinal microflora in 5 - fluorouracil - treated CT26 tumour - bearing mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2695 - 2704.
- [42] 李伟锋, 蒋建兰. 姜黄素药理作用的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(10): 957 - 960.
- [43] ZHANG C, HE L J, YE H Z, *et al.* Nrf2 is a key factor in the reversal effect of curcumin on multidrug resistance in the HCT - 8/5 - Fu human colorectal cancer cell line [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5409 - 5416.
- [44] TONG W, WANG Q, SUN D, *et al.* Curcumin suppresses colon cancer cell invasion via AMPK - induced inhibition of NF - κ B, uPA activator and MMP9 [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4139 - 4146.
- [45] ZHOU J, TAN L, XIE J, *et al.* Characterization of brusatol self - microemulsifying drug delivery system and its therapeutic effect against dextran sodium sulfate - induced ulcerative colitis in mice [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1667 - 1679.
- [46] EVANS J P, WINIARSKI B K, SUTTON P A, *et al.* The Nrf2 inhibitor brusatol is a potent antitumour agent in an orthotopic mouse model of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(43): 27104 - 27116.
- [47] 汤齐, 高霞, 耿婷, 等. 肠道菌群与中药相互作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3629 - 3635.

(本文编辑 王超群)