

## 人参皂苷 Rd 通过调控 *circDONSON* 表达对结肠癌 SW480 细胞增殖和凋亡的影响

卞龙艳<sup>1</sup>, 杨威<sup>2</sup>, 陈晓玲<sup>3</sup>, 周金才<sup>4</sup>

(1. 江苏医药职业学院, 江苏 盐城 224005; 2. 盐城市第一人民医院普外科, 江苏 盐城 224000; 3. 东台市人民医院伤口造口门诊, 江苏 盐城 224000; 4. 南通大学附属建湖县人民医院普外科, 江苏 盐城 226021)

**摘要:** 目的 探讨人参皂苷 Rd 是否可通过调控环状 RNA DONSON (*circDONSON*) 表达来抑制结肠癌 SW480 细胞的增殖和凋亡。方法 选取 30 例结肠癌患者癌组织及匹配的癌旁组织, 体外培养结肠癌 SW480 细胞, 将其分为对照组, 50、100、150  $\mu\text{mol}/\text{L}$  人参皂苷 Rd 组, si-NC 组, si-*circDONSON* 组, 人参皂苷 Rd+pcDNA 组, 人参皂苷 Rd+pcDNA-*circDONSON* 组, RT-qPCR 法检测 *circDONSON* 表达, MTT 法检测细胞活力, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot 法检测蛋白表达。结果 与癌旁组织比较, 结肠癌组织中 *circDONSON* 表达升高 ( $P<0.05$ )。与对照组比较, 100、150  $\mu\text{mol}/\text{L}$  人参皂苷 Rd 组细胞活力、*circDONSON* 表达和 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率和 p21、Bax 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ), 并呈剂量依赖性 ( $P<0.05$ ); 与 si-NC 组比较, si-*circDONSON* 组细胞活力和 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率和 p21、Bax 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ); 与人参皂苷 Rd+pcDNA 组比较, 人参皂苷 Rd+pcDNA-*circDONSON* 组细胞活力和 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率和 p21、Bax 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ )。结论 人参皂苷 Rd 可能通过下调 *circDONSON* 表达来抑制结肠癌 SW480 细胞的增殖和凋亡。

**关键词:** 人参皂苷 Rd; 结肠癌; *circDONSON*; 增殖; 凋亡

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2023)01-0075-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.01.014

## Effects of ginsenoside Rd on proliferation and apoptosis of colon cancer SW480 cells via regulation on *circDONSON* expression

BIAN Long-yan<sup>1</sup>, YANG Wei<sup>2</sup>, CHEN Xiao-ling<sup>3</sup>, ZHOU Jin-cai<sup>4</sup>

(1. Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, China; 2. Department of General Surgery, Yancheng No. 1 People's Hospital, Yancheng 224000, China; 3. Wound Ostomy Care Clinic, Dongtai Municipal People's Hospital, Yancheng 224000, China; 4. Department of General Surgery, Jianhu People's Hospital Affiliated to Nantong University, Yancheng 226021, China)

**ABSTRACT: AIM** To investigate whether ginsenoside Rd can inhibit the proliferation and apoptosis of colon cancer SW480 cells by regulating the expression of circular RNA DONSON (*circDONSON*). **METHODS** Thirty patients colon cancer tissues and matching adjacent healthy tissues were selected. Colon cancer SW480 cells were cultured *in vitro* and divided into the control group, ginsenoside Rd groups (50, 100, 150  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), si-NC group, si-*circDONSON* group, ginsenoside Rd + pcDNA group, ginsenoside Rd + pcDNA-*circDONSON* group. The cells were subsequently subjected to the determination of *circDonson* expression by RT-qPCR; assessment of cell viability by MTT method; detection of cell apoptosis by flow cytometry; and determination of protein expression by Western blot. **RESULTS** Compared with the adjacent healthy tissues, colon cancer tissues was found to be with increased *circDONSON* expression ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the 100, 150  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ginsenoside Rd groups shared decreases in cell viability, *circDONSON* expression, CyclinD1 and Bcl-2 protein expressions ( $P<$

收稿日期: 2022-01-24

作者简介: 卞龙艳 (1982—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为药理学。Tel: 15189303306, E-mail: bpjrfu@163.com

0.05), and increases in apoptosis rate and expressions of p21 and Bax proteins ( $P<0.05$ ) in a dose-dependent manner ( $P<0.05$ ). Compared with the si-NC group, the si-circDONSON group was observed with decreased cell viability, CyclinD1 and Bcl-2 protein expressions, and the apoptosis rate as well as the expressions of p21 and Bax proteins ( $P<0.05$ ). Compared with the ginsenoside Rd+pcDNA group, the ginsenoside Rd+pcDNA-circDONSON group exhibited increased cell viability, expressions of CyclinD1 and Bcl-2 proteins ( $P<0.05$ ), and decreased apoptosis rate and expression of p21 and Bax proteins ( $P<0.05$ ). **CONCLUSION** Ginsenoside Rd may inhibit the proliferation and apoptosis of colon cancer SW480 cells by down-regulating the *circDONSON* expression.

**KEY WORDS:** ginsenoside Rd; colon cancer; *circDONSON*; proliferation; apoptosis

结肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，其发病率和病死率分别位居恶性肿瘤第三位和第五位<sup>[1-2]</sup>。大多数结肠癌患者确诊时已为中晚期，失去了最佳治疗时间，预后较差，因此，急需寻找有效的治疗策略。人参皂苷已被报道具有抗癌、抗炎、抗氧化等作用<sup>[3-4]</sup>，其中人参皂苷 Rd 可抑制结肠癌的进展<sup>[5-6]</sup>，但其抗癌机制仍不清楚。随着 RNA 测序技术和生物信息学的发展，越来越多的非编码 RNA 被筛选和鉴定，如微小 RNA (microRNA, miR)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA)<sup>[7]</sup>，circRNA 呈封闭环状结构，没有 5'-3' 极性，也没有聚腺苷化尾，表达更稳定<sup>[8]</sup>，可通过与 miR、lncRNA 或蛋白相互作用参与调控细胞的各种生理和病理过程<sup>[9-10]</sup>。研究发现，circRNA 与肿瘤的发生发展密切相关，*circOSBPL10* 通过浸润 *miR-136-5p* 和上调 *WNT2* 促进胃癌细胞的生长和转移<sup>[11]</sup>；*circHPK3* 通过海绵 *miR-558* 抑制肝素酶的表达，延缓膀胱癌细胞的侵袭、转移和血管生成<sup>[12]</sup>；*circ-SLC7A6* 通过大量浸润 *miR-21* 在非小细胞肺癌中发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>。近年来，许多 circRNA 被发现在结肠癌中异常表达<sup>[14]</sup>，例如 *circDONSON* 来源于 *DONSON* mRNA 的剪接，位于 21q22.11 染色体上，本研究探讨了人参皂苷 Rd 是否通过调控 *circDONSON* 表达发挥抗癌作用。

## 1 材料与方法

1.1 临床资料 选取盐城市第一人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间病理检测为结肠癌的患者 30 例，获得原发性结肠癌组织及匹配的癌旁组织，每位患者均知情且同意，手术切除后立即将样本保存在 -80 ℃ 下。本研究经医院伦理委员会批准（批准号 201612-20）。

1.2 材料 结肠癌 SW480 细胞系购自中国科学院上海细胞库。人参皂苷 Rd 购自中国食品药品检定研究院（批号 111818-201603，纯度 > 98%）。

RPMI-1640 培养基、胎牛血清购自美国 Gibco 公司；青-链霉素购自上海宝曼生物科技有限公司；MTT 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司；Annexin V-FITC/PI 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司；Lipofectamine2000 购自上海信帆生物科技有限公司；TRIzol 试剂、反转录、荧光定量试剂盒购自日本 TaKaRa 公司；RIPA 蛋白裂解液、BCA 试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司。

1.3 细胞处理与分组 SW480 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基，在 5% CO<sub>2</sub>、37 ℃ 条件下孵育。取对数生长期 SW480 细胞接种于 6 孔板，每孔  $3 \times 10^4$  个，分别加入含不同浓度（50、100、150 μmol/L）人参皂苷 Rd 的培养基孵育 24 h，同时将正常培养的细胞作为对照组。后续实验分别将 si-NC、si-DONSON 转染至 SW480 细胞，孵育 24 h，分别作为 si-NC 组、si-DONSON 组；将 pcDNA、pcDNA-DONSON 转染至 SW480 细胞后，加入含 150 μmol/L 人参皂苷 Rd 的培养基孵育 24 h，分别作为人参皂苷 Rd + pcDNA 组、人参皂苷 Rd + pcDNA-circDONSON 组，各组转染过程严格按照 Lipofectamine2000 试剂盒说明书进行操作。

1.4 RT-qPCR 法检测 *circDONSON* mRNA 表达 提取组织和细胞总 RNA，反转录成 cDNA，以 GAPDH 为内参，采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算相对表达量，检测各组 *circDONSON* 表达以验证转染效果。*circDONSON* 正向序列 5'-ATATCAGGCTCGGAGA ATGATACATGTGAAGT-3'，反向序列 5'-CTT AAGCATTTGCATTGTGGCACCTCGG-3'；GAPDH 正向序列 5'-CCCACATGGCCTCCAAGGAGTA-3'，反向序列 5'-GTGTACATGGCAACTGTGAGGAGG-3'，引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成。

1.5 MTT 法检测细胞活力 取 SW480 细胞（密度  $2.5 \times 10^4/\text{mL}$ ）接种于 96 孔板，每孔 100 μL，按“1.3”项下方法培养 24 h 后，每孔加入 20 μL MTT 溶液继续培养 4 h，弃上清，每孔加入 150 μL

DMSO, 室温振荡孵育 5 min, 采用酶标仪检测 490 nm 波长处光密度 (OD) 值, 计算细胞存活率。

**1.6 流式细胞术检测细胞凋亡率** SW480 细胞按“1.3”项下方法培养后, 收集各组细胞并用 PBS 漂洗 2 次, 按照 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明检测细胞凋亡情况, 结合缓冲液重悬细胞, 加入 Annexin V-FITC、碘化丙啶 (PI) 各 5  $\mu$ L, 37  $^{\circ}$ C 孵育 15 min 后, 流式细胞仪检测细胞凋亡率。

**1.7 Western blot 法检测 CyclinD1、Bcl-2、p21、Bax 蛋白表达** SW480 细胞按“1.3”项下方法培养, 提取细胞总蛋白, 用 BCA 试剂盒进行定量, SDS-PAGE 凝胶电泳后转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶室温封闭, 一抗 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 二抗室温孵育 2 h, 暗室中曝光显影, 定影后用 Quantity One 软件检测目的条带蛋白表达。

**1.8 统计学分析** 通过 SPSS 21.0 软件进行处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 并均符合正态分布, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比

较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

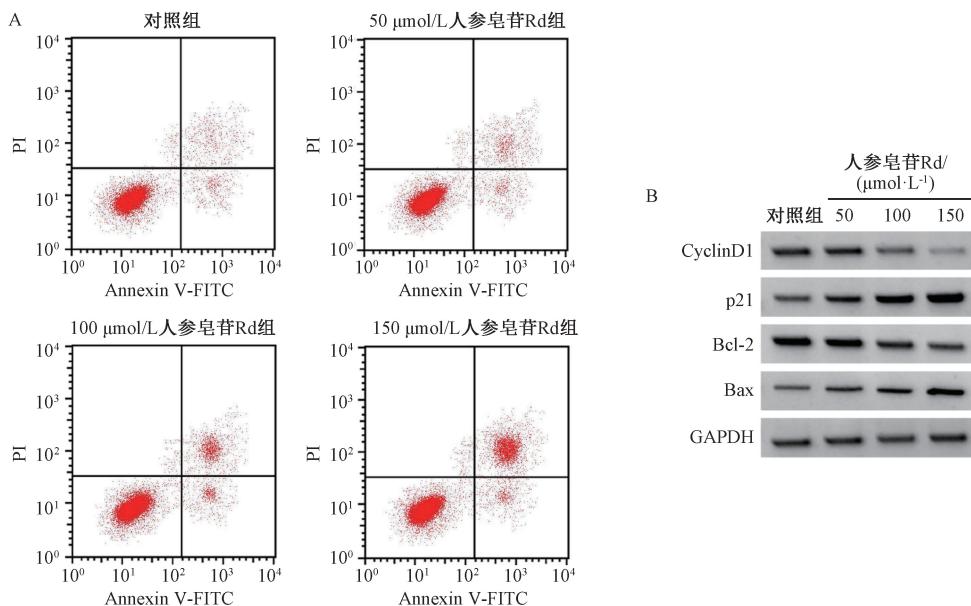
**2.1 circDONSON 在结肠癌组织中的表达** 与癌旁组织比较, 结肠癌组织中 circDONSON 表达升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**表 1 circDONSON 在结肠癌组织中的表达 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )**  
**Tab. 1 Expressions of circDONSON in colon cancer tissue ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 30$ )**

组别	circDONSON
癌旁组织	1.01 $\pm$ 0.03
结肠癌组织	2.94 $\pm$ 0.12 *

注: 与癌旁组织比较, \*  $P < 0.05$ 。

**2.2 人参皂苷 Rd 对 SW480 细胞增殖和凋亡的影响** 与对照组比较, 100、150  $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组细胞活力和 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ), 细胞凋亡率和 p21、Bax 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), 并呈剂量依赖性 ( $P < 0.05$ ), 见图 1、表 2。



**图 1 各组细胞凋亡情况 (A) 和相关蛋白表达 (B)**

**Fig. 1 Apoptosis (A) and related protein expressions (B) in each group**

**表 2 人参皂苷 Rd 对 SW480 细胞增殖和凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )**

**Tab. 2 Effects of ginsenoside Rd on proliferation and apoptosis of SW480 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )**

组别	存活率/%	凋亡率/%	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
对照组	100.00 $\pm$ 0	5.19 $\pm$ 0.39	0.69 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.02	0.63 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.01
50 $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组	92.09 $\pm$ 7.66	9.54 $\pm$ 0.49	0.58 $\pm$ 0.03	0.41 $\pm$ 0.03	0.52 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.03
100 $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组	69.20 $\pm$ 4.94 *#	17.56 $\pm$ 1.05 *#	0.41 $\pm$ 0.02 *#	0.56 $\pm$ 0.04 *#	0.39 $\pm$ 0.03 *#	0.45 $\pm$ 0.03 *#
150 $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组	37.85 $\pm$ 3.78 *#&	28.21 $\pm$ 1.38 *#&	0.21 $\pm$ 0.02 *#&	0.78 $\pm$ 0.04 *#&	0.18 $\pm$ 0.01 *#&	0.67 $\pm$ 0.05 *#&

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 50  $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 100  $\mu$ mol/L 人参皂苷 Rd 组比较, &  $P < 0.05$ 。

**2.3 人参皂苷Rd对SW480细胞circDONSON表达的影响** 与对照组比较, 100、150 μmol/L 人参皂苷Rd组细胞circDONSON表达降低 ( $P<0.05$ ), 并呈剂量依赖性 ( $P<0.05$ ), 见表3。

**2.4 下调circDONSON表达对SW480细胞增殖和凋亡的影响** 与si-NC组比较, si-circDONSON组细胞circDONSON表达、细胞活力和CyclinD1、Bcl-2蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ), 细胞凋亡率和p21、Bax蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ), 见图2、表4。

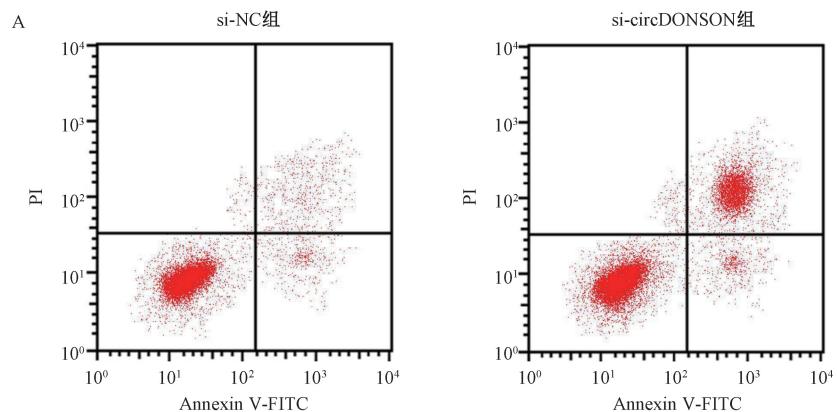


图2 circDONSON表达下调对细胞凋亡(A)和相关蛋白表达(B)的影响

Fig. 2 Effects of circDONSON expression down-regulation on apoptosis (A) and related protein expressions (B)

表4 circDONSON表达下调对SW480细胞增殖和凋亡的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , n=9)

Tab. 4 Effects of circDONSON expression down-regulation on proliferation and apoptosis of SW480 cells ( $\bar{x}\pm s$ , n=9)

组别	circDONSON	存活率/%	凋亡率/%	CyclinD1蛋白	p21蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC组	1.02±0.04	100.00±0	5.79±0.46	0.67±0.04	0.25±0.02	0.66±0.04	0.24±0.01
si-circDONSON组	0.37±0.02*	34.32±2.94*	32.29±1.61*	0.18±0.01*	0.74±0.04*	0.19±0.01*	0.72±0.04*

注: 与si-NC组比较, \*  $P<0.05$ 。

**2.5 上调circDONSON表达能逆转人参皂苷Rd对SW480细胞增殖和凋亡的影响** 与人参皂苷Rd+pcDNA组比较, 人参皂苷Rd+pcDNA-circDONSON组细胞circDONSON表达、细胞活力和CyclinD1、

表3 人参皂苷Rd对SW480细胞circDONSON表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , n=9)

Tab. 3 Effects of ginsenoside Rd on circDONSON expression in SW480 cells ( $\bar{x}\pm s$ , n=9)

组别	circDONSON
对照组	1.01±0.05
50 μmol/L 人参皂苷Rd组	0.92±0.04
100 μmol/L 人参皂苷Rd组	0.68±0.04*#
150 μmol/L 人参皂苷Rd组	0.35±0.02*#&

注: 与对照组比较, \*  $P<0.05$ ; 与50 μmol/L 人参皂苷Rd组比较, #  $P<0.05$ ; 与100 μmol/L 人参皂苷Rd组比较, &  $P<0.05$ 。

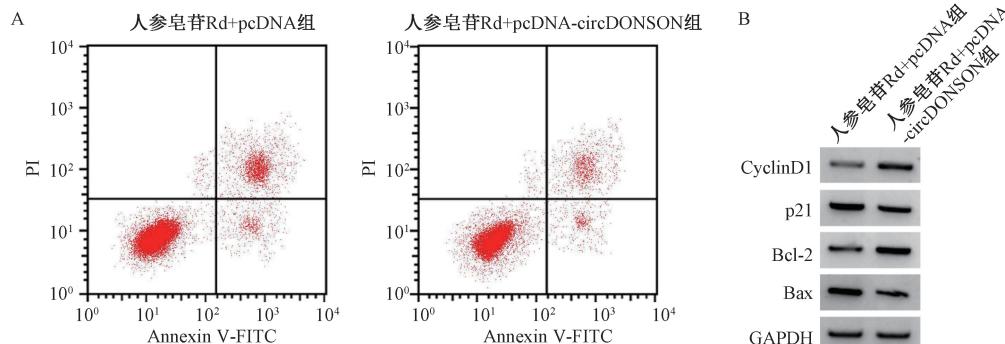


图3 circDONSON表达上调对细胞凋亡(A)和相关蛋白表达(B)的影响

Fig. 3 Effects of circDONSON expression up-regulation on apoptosis (A) and related protein expressions (B)

表5 *circDONSON* 表达上调逆转人参皂苷 Rd 对 SW480 细胞增殖和凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n=9)

**Tab. 5** *circDONSON* expression up-regulation reversed the effects of ginsenoside Rd on proliferation and apoptosis of SW480 cells ( $\bar{x} \pm s$ , n=9)

组别	<i>circDONSON</i>	存活率/%	凋亡率/%	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
人参皂苷 Rd+pcDNA 组	0.99±0.04	100.00±0	26.65±1.23	0.24±0.01	0.75±0.04	0.23±0.01	0.71±0.03
人参皂苷 Rd+pcDNA-circDONSON 组	1.89±0.07*	257.01±22.64*	11.21±0.54*	0.55±0.03*	0.46±0.02*	0.48±0.03*	0.36±0.01*

注：与人参皂苷 Rd+pcDNA 组比较，\* P < 0.05。

### 3 讨论

研究表明，人参皂苷 Rd 具有显著抗癌作用，其可通过调控 TRPM7 通道活性来抑制胃癌 AGS 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>研究表明，人参皂苷 Rd 治疗可减少自发性和实验性转移模型中肺部肿瘤病灶数量减少，并通过下调 miR-18a 来促进 Smad2 表达，从而抑制小鼠乳腺癌细胞的迁移和侵袭，且呈剂量依赖性。Zhang 等<sup>[17]</sup>研究表明，人参皂苷 Rd 可降低实体瘤体积和质量，减少肿瘤血管生成，并通过调节 Akt/mTOR/p70S6K 信号级联，抑制乳腺癌血管生成和细胞增殖，诱导细胞凋亡，从而发挥抗肿瘤活性。人参皂苷 Rd 可抑制肺癌 A549 细胞的增殖，诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞，并通过抑制 Nrf2 通路来提高 A549/DDP 细胞的药物敏感性<sup>[18]</sup>。Tian 等<sup>[19]</sup>发现，人参皂苷 Rd 通过增加 caspase-3、caspase-9 表达和 Bax/Bcl-2 比值，抑制胃癌细胞增殖，诱导细胞凋亡。钱松等<sup>[20]</sup>研究表明，人参皂苷 Rd 可以通过下调 Nrf2 表达抑制非小细胞肺癌 H460 细胞增殖，促进凋亡，并提高其化疗药物敏感性。高境邈<sup>[21]</sup>研究发现，在结肠癌防治过程中，人参皂苷 Rd 联合阿司匹林的治疗效果更佳，有助于降低临床治疗中阿司匹林的使用量，从而降低其对胃肠道产生的不良反应。与上述抗癌作用一致，本研究发现人参皂苷 Rd 以剂量依赖方式抑制结肠癌 SW480 细胞增殖和诱导细胞凋亡。人参皂苷 Rd 能降低 SW480 细胞 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达，升高 p21、Bax 蛋白表达，与功能分析结果一致，提示人参皂苷 Rd 可抑制结肠癌细胞增殖，促进细胞凋亡，在结肠癌中具有抗癌作用。

一些研究表明，*circDONSON* 促进肿瘤的发生发展，如 *circDONSON* 在胶质瘤组织中表达上调，其通过调节 FOXO3 促进胶质瘤恶性进展，且与胶质瘤患者的淋巴结远处转移以及不良预后密切相关<sup>[22]</sup>。*circDONSON* 在胃癌组织中表达升高，且与 TNM 晚期及预后不良呈正相关，其通过 NURF 复合体依赖性激活转录因子 SOX4 促进胃癌的生长和

侵袭<sup>[23]</sup>。*circDONSON* 在胃癌、DDP 耐药胃癌组织和细胞中高表达，通过调节 miR-802/BMI1 轴促进胃癌细胞的顺铂耐药，为克服胃癌患者化疗耐药性的新治疗策略研究提供了依据<sup>[24]</sup>。本研究发现，结肠癌 SW480 细胞中 *circDONSON* 表达升高，而人参皂苷 Rd 处理可降低其表达，提示人参皂苷 Rd 可能通过调控 *circDONSON* 表达在结肠癌中发挥抗癌作用。进一步功能分析显示，下调 *circDONSON* 表达可抑制 SW480 细胞增殖，诱导细胞凋亡，并改变增殖和凋亡相关蛋白的表达。此外，上调 *circDONSON* 表达逆转了人参皂苷 Rd 对 SW480 细胞增殖和凋亡的影响。

综上所述，人参皂苷 Rd 可能通过下调 *circDONSON* 表达抑制结肠癌 SW480 细胞增殖，诱导细胞凋亡。

### 参考文献：

- [1] 彭科瑜, 岳芙蓉, 张力. LncRNA FoxD2-AS1 靶向 miR-324-5p 对结肠癌 SW480 细胞增殖和迁移侵袭的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(16): 1724-1728.
- [2] 刘志军, 康剑锋, 袁世发, 等. LncRNA MALAT1 在结肠癌组织中的表达及其与预后的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 32(9): 70-75.
- [3] 权恺, 刘群, 李萍, 等. 人参皂苷抗癌活性的最新研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4): 427-431.
- [4] 刘博, 俞婷, 韩晓蕾, 等. 人参皂苷抗炎作用及其分子机制的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(4): 253-258.
- [5] Lee S Y, Kim G T, Roh S H, et al. Proteome changes related to the anti-cancer activity of HT29 cells by the treatment of ginsenoside Rd[J]. Pharmazie, 2009, 64(4): 242-247.
- [6] 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.
- [7] Qu S B, Yang X S, Li X L, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs[J]. Cancer Lett, 2015, 365(2): 141-148.
- [8] Chen L L, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. RNA Biol, 2015, 12(4): 381-388.
- [9] Li J Q, Yang J, Zhou P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications[J].

- Am J Cancer Res*, 2015, 5(2): 472-480.
- [10] Ebbesen K K, Kjems J, Hansen T B. Circular RNAs: Identification, biogenesis and function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 163-168.
- [11] Wang S, Zhang X, Li Z, et al. Circular RNA profile identifies circOSBPL10 as an oncogenic factor and prognostic marker in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(44): 6985-7001.
- [12] Li Y W, Zheng F X, Xiao X Y, et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(9): 1646-1659.
- [13] Wang Y, Zheng F S, Wang Z B, et al. Circular RNA circ-*SLC7A6* acts as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer through abundantly sponging miR-21[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(17): 2235-2246.
- [14] Li X N, Wang Z J, Ye C X, et al. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 325.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [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] Chian S, Zhao Y N, Xu M, et al. Ginsenoside Rd reverses cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer A549 cells by downregulating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(8): 838-845.
- [19] Tian Y Z, Liu Y P, Tian S C, et al. Antitumor activity of ginsenoside Rd in gastric cancer via up-regulation of Caspase-3 and Caspase-9[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(4): 147-150.
- [20] 钱松, 柴尹泽, 余潇苓, 等. 人参皂苷 Rd 通过下调 Nrf2 表达调控 H460 细胞的增殖和凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(5): 566-572.
- [21] 高境邈. Rd 与阿司匹林组合物对炎症相关小鼠结肠癌的预防作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [22] Zou Z, Dong Y S, Liu J M, et al. Circ-DONSON promotes malignant progression of glioma through modulating FOXO3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 749-757.
- [23] Ding L X, Zhao Y Y, Dang S W, et al. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 45.
- [24] Liu Y, Xu J Z, Jiang M, et al. CircRNA DONSON contributes to cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating miR-802/BMI1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 261.