

结合网络分析方法探讨人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的作用机制*

卢鑫¹, 尹硕鑫¹, 吕哲¹, 张馨月¹, 李绅绅¹, 张涛^{2**}, 陈远能²

(1. 广西中医药大学研究生院 南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院 南宁 530000)

摘要:目的 人参是我国特产珍贵药材之一,在我国用药历史悠久,被称为“百草之王,百药之长”。人参与临床用药使用频率高,人参皂苷 Rg3 是其重要的化学成分,在防治胃癌上发挥了重要作用,人参皂苷 Rg3 具有重要研究价值。人参皂苷 Rg3 是人参主要成分,同时具有多种生物活性,在抗免疫调节、抗血管生成、抑制肿瘤细胞生长、增殖、凋亡、迁移等方面具有一定作用。掌握人参皂苷 Rg3 防治胃癌作用机制和进展,为胃癌治疗提供参考。方法 ①以“胃癌”“人参皂苷 Rg3”“Ginsenoside Rg3”“gastric carcinoma”“gastric cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed 等数据库中检索建库至 2021 年 10 月以来发表的相关文献,通过纳入及排除标准最终纳入 42 篇文献。②运用 Meta 网络分析方法分析文献中人参皂苷 Rg3 对胃癌重要指标的作用进行分析。结果 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌可改善胃癌患者免疫力,提高患者生存,改善胃癌术后情况,抑制胃癌细胞生长、增殖、迁移,促进胃癌细胞凋亡及调控血管生长因子,调控 PI3K/AKT、Wnt/β 联蛋白通路、Ca²⁺/CaM、NF-κB 信号通路等达到防治胃癌的作用。结论 通过分析可明确人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的部分作用机制,为人参皂苷 Rg3 药物剂型的进一步研发及临床应用提供参考方向。

关键词:人参皂苷 Rg3 胃癌 血管内皮生长因子 作用机制

doi: 10.11842/wst.20211023008 中图分类号: R285 文献标识码: A

胃癌(Gastric cancer)是全球第五大最常见的癌症,也是第三大最常见的癌症死亡原因^[1],世界卫生组织最新公布数据显示,在中国胃癌总发病率和死亡率均排名第三^[2]。胃癌早期发病特征不明显,多数患者发现时已是中晚期,给家庭和社会带来沉重负担^[3]。近年来,中医药治疗胃癌取得了显著成效,中药及其活性成分对肿瘤转移有明确抑制作用^[4],尤其中药化学成分治疗胃癌报道较多,人参皂苷在抑制胃癌细胞生长方面发挥了重要作用^[5]。人参在我国具有极高的用药价值是我国著名珍贵药材之一,其历史悠久有着“百药之长,百草之王”的美誉。人参皂苷为人参主要活性化学成分,因此开展

人参皂苷 Rg3 治疗胃癌进展综述,对新药研发及临床治疗具有一定的指导价值。现将人参皂苷 Rg3 治疗胃癌及其作用机制对近年来相关实验研究文献综述如下。

1 资料和方法

1.1 检索方法

中文以“胃癌”“人参皂苷 Rg3”,英文以“Ginsenoside Rg3”“gastric carcinoma”“gastric cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed 等数据库中检索建库至近年来发表的相关文献。

收稿日期:2021-10-23

修回日期:2022-03-10

* 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81360531):从 CD14/TLR-4-NF-κB 通路过度活化参与幽门螺杆菌感染相关胃癌探讨清热化湿类方药防治研究,负责人:陈远能;广西壮族自治区科学技术厅面上项目(2020GXNSFAA238030):清热化湿方调控 miRNA-155 介导 Wnt/β-catenin 通路防治胃癌荷瘤小鼠的应用基础研究,负责人:陈远能;2019 年广西中医药大学一流学科项目(05019018H4):miRNA-155 过表达介导 Wnt/β-catenin 信号通路调控细胞凋亡及清热化湿方防治胃癌的研究,负责人:陈远能。

** 通讯作者:张涛,博士后,博士研究生导师,主任医师,主要研究方向:中医药治疗消化系统疾病的基础与临床研究。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的作用机理研究及临床研究等。

1.2.2 排除标准

①重复文献;②综述文献;③时间跨度大的文献;④低质量文献。

1.3 数据提取

本次研究由课题组多名研究者一同进行研究,安排2名研究者分别独立在各大数据库查找文献,并筛选文献和提取文献中数据,课题组设定第三方对文献筛选和数据提取等意见分歧进行仲裁。若仍不能解决分歧,则由课题组几人协商解决。数据提取主要分为临床研究和实验研究文献,其中临床研究提取第一作者、发表年份、结局指标、治疗组和实验组样本量、治疗药物等。基本情况结局指标为 CD4+/CD8+ 比例、血清 VEGF 浓度等。实验研究文献的数据提取主要包括第一作者、发表年份、治疗药物、胃癌细胞种类、动物模型、检测指标、作用通路、给药剂量及给药时间等,对于数据不全的研究尽量与原文作者取得联系进行补充。

1.4 文献质量评价方法

安排课题组2人作为研究评价员,独立对所有与人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的作用机理研究及临床研究的相关文献进行评价,意见分歧时由第3名评价员介入评价。对于临床研究文献评价,本次研究根据改良的 Jadad 评分量表评价纳入临床研究的质量,具体包括随机序列产生方法、盲法应用(单盲或双盲)、分配隐

藏方法、退出或失访病例及原因、其他偏倚分配方案等。总分为7分,1-3说明文献质量较低,4-7说明文献质量高。若评分低于1分或为0和数据不全文献直接排除;对于实验研究文献,查看其研究方法、数据结果等是否完整,发表年限是否太过久远,药物剂量用法是否明确等,若不满足纳入标准直接排除。最后仔细阅读文章内容,总结有效信息运用 Meta 分析方法分析临床研究文献,同时对实验研究文献进行总结分析并严谨撰写文章。

1.5 Meta 分析

提取人参皂苷 Rg3 治疗胃癌临床研究文献的研究数据,采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析,若 $P>0.05$ 且 $I^2\leq 50\%$,采用固定效应模型,若 $P<0.05$ 或 $I^2>50\%$,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

各数据库检索共得到140相关篇文献,根据标题及摘要进行初步筛选,排除重复文献、综述文献、低质量文献和年代久远的文献。最终共42篇文章纳入。文献检索流程图如图1。

2.2 人参皂苷 Rg3 结构式

通过 PubChem 得到人参皂苷 Rg3 结构式,其分子式为 $C_{42}H_{72}O_{13}$,如图2。

2.3 文献总结分析

2.3.1 改善胃癌患者免疫力,提高患者生存率

人的免疫力降低时易受病邪侵袭,提高免疫力可

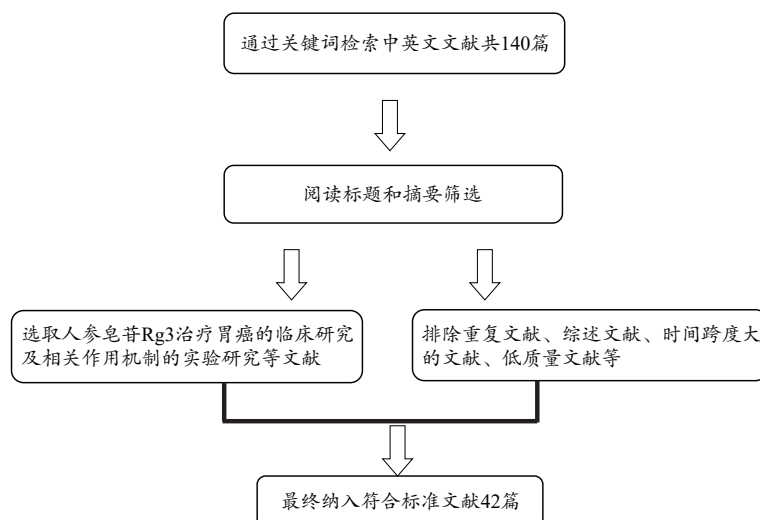


图1 文献检索流程图

以有效预防疾病,也对胃癌等肿瘤防治有一定作用。郑伊妮等^[6]发现人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)治疗可以明显提高患者外周血 CD4+T 淋巴细胞水平,胃癌患者的肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、癌胚抗原 (Carcinoembryonic antigen, CEA) 水平明显低于对照组(卡培他滨+奥沙利铂),研究结果提示人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案更能提高晚期胃癌患者的免疫力,可以明显延长晚期胃癌患者的生存期。孙义长等^[7]也发现人参皂苷 Rg3 联合新辅助放化疗使胃癌患者 CD3+、CD4+、T 淋巴细胞转化率及 CD4+/CD8+ 值均上升,且 CD8+ 值下降,可有效改善患者免疫能力,提高患者生存率。另有研究发现人参皂苷 Rg3 与卡培他滨、奥沙利铂方案联合治疗晚期胃癌具有协同作用,不良反应轻、耐受性好,能提高化疗疗效及改善患者生活质量^[8-9]。此外,益生菌联合人参皂苷 Rg3 对胃癌术后患者免疫球蛋白 A、M、G (Immunoglobulin A、M、G, IgA、IgM、IgG) 和 CD4+/CD8+ 均显著提高,说明人对胃癌术后患者免疫力及术后恢复均有较好的促进作用,

且能明显地延长晚期胃癌患者生存期^[10-11]。Fu 等^[12]研究显示,CD4+/CD8+ 比例失衡是介导肿瘤细胞免疫逃避的主要原因,其数值大小与机体免疫力呈正相关,CD4+/CD8+ 比例升高,表明免疫力提高。除此之外,进展期胃癌患者术后采用丝裂霉素加呋喃尿嘧啶方案(MF)联合 Rg3 治疗可明显降低血清血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)含量,提高生存率^[13]。通过仔细阅读文章提取刘世祥、郑伊妮、孙义长、乔林邦等文献数据,利用 Review Manager 5.3 软件对提取的数据进行 Meta 分析,Meta 分析结果见森林图(图 3),结果表明人参皂苷 Rg3 联合化疗治疗胃癌在 CD4+/CD8+ 升高程度上优于单纯化疗($P < 0.05$);对 VEGF 浓度改变上 Meta 分析森林图见图 4,结果表明人参皂苷 Rg3 联合化疗治疗胃癌在 VEGF 降低程度上要优于单纯化疗($P < 0.05$);这些研究说明人参皂苷 Rg3 参与治疗胃癌的确能起到改善胃癌患者免疫力,提高患者生存率,降低血清 VEGF 含量等作用。其数据提取,见表 1。

2.3.2 调节 VEGF, 改善胃癌术后情况

血管抑制剂人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇治疗,可提高疗效及患者生活质量、增强患者免疫功能、延长患者生存时间,值得临床应用^[14]。有研究表明人参皂苷 Rg3 联合 EAP(表柔比星、多柔比星)或者 ELFP(依托泊苷、甲酰四氢叶酸钙、顺铂)化疗治疗进展期胃癌术后患者可调节其血清 VEGF、CD3、CD4、CD4/CD8 等免疫指标水平,提高胃癌术后化疗总有效率^[15]。谢晓东等^[16]、袁国荣等^[17]亦发现人参皂苷 Rg3 可明显降低胃癌患者术后血清 VEGF 浓度,研究还发现人参

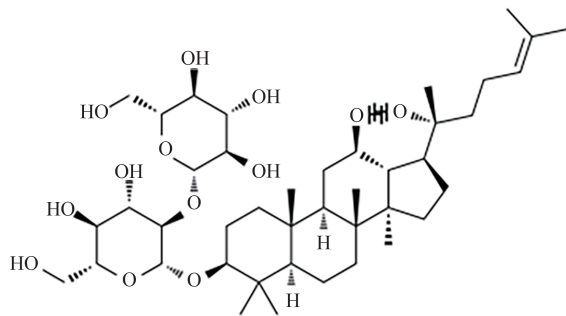


图2 人参皂苷 Rg3 结构式

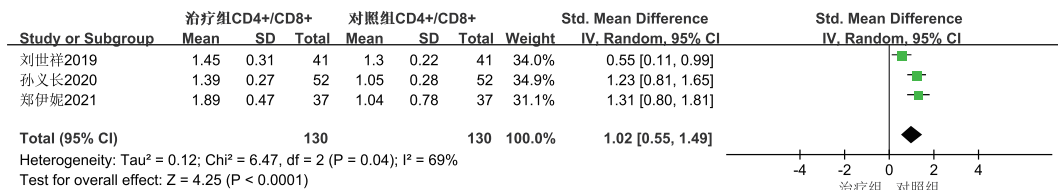


图3 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌调节“CD4+/CD8+”森林图

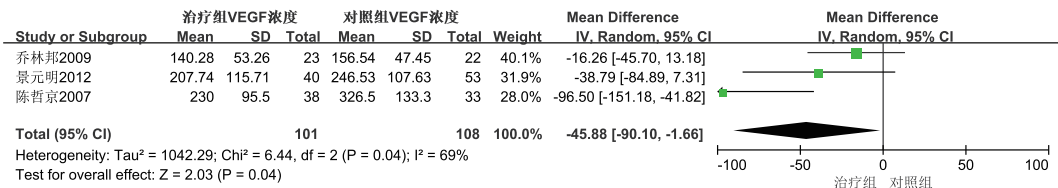


图4 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌调节“VEGF”浓度森林图

表1 文献中人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的数据表

文献来源	检测指标	CD4+/CD8+		血清 VEGF 浓度($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
刘世祥 2019 ^[10]	对照组(益生菌常规治疗, $n=41$)	—	1.30±0.22	—	—
	治疗组(人参皂苷 Rg3+益生菌, $n=41$)	—	1.45±0.31	—	—
郑伊妮 2021 ^[6]	对照组(化疗, $n=52$)	1.12±0.32	1.05±0.28	—	—
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=52$)	1.07±0.33	1.39±0.27	—	—
孙义长 2020 ^[7]	对照组(化疗, $n=37$)	1.35±0.41	1.04±0.78	—	—
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=37$)	1.33±0.23	1.89±0.47	—	—
乔林邦 2009 ^[8]	对照组(化疗, $n=22$)	—	—	307.58±156.69	156.54±47.45
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=23$)	—	—	315.21±154.32	140.28±53.26
景元明 2012 ^[9]	对照组(化疗, $n=53$)	—	—	378.56±169.36	246.53±107.63
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=40$)	—	—	387.63±159.74	207.74±115.71
陈哲京 2007 ^[13]	对照组(化疗, $n=33$)	—	—	284.14±143.0	230.0±95.5
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=38$)	—	—	313.6±112.2	326.5±133.3

注: n 为样本量。

表2 文献中人参皂苷 Rg3 治疗胃癌调控 VEGF 的数据表

文献来源	检测指标	血清 VEGF 浓度($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
李思就 2016 ^[14]	对照组(化疗, $n=25$)	330.41±119.98	298.31±100.32
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=25$)	334.31±120.11	210.34±61.34
谢晓东 2014 ^[16]	对照组(化疗, $n=42$)	429.86±169.48	178.92±117.53
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=52$)	419.44±193.75	108.96±78.92
于学涛 2010 ^[15]	对照组(化疗, $n=40$)	329.6±117.4	293.6±121.5
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=56$)	340.1±102.5	205.8±84.3
叶再元 2008 ^[17]	对照组(化疗, $n=21$)	321.56±118.25	290.23±120.67
	治疗组(人参皂苷 Rg3+化疗, $n=18$)	335.23±120.61	210.47±67.14

注: n 为样本量。

皂苷 Rg3 联合紫杉醇为主化疗治疗胃癌术后肝转移能提高近期总有效率。人参皂苷 Rg3 联合化疗治疗胃癌对胃癌术后患者 VEGF 的影响见数据提取见表 2。利用 Review Manager 5.3 软件对提取的数据进行 Meta 分析, 通过分析结果见图 5, 表明人参皂苷 Rg3 对胃癌术后患者的血清 VEGF 浓度升高上有明显优势 ($P < 0.05$), 这些研究表明人参皂苷 Rg3 可调节 VEGF, 改善胃癌术后情况, 缓解患者病情。

2.3.3 抑制胃癌细胞生长与增殖

人参皂苷 Rg3 具有抗肿瘤作用, 为四环三萜类人参二醇型皂苷单体。楼亭^[18]等发现人参皂苷 Rg3 能够抑制丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活、抑制下游靶基因活化, 在胃癌细胞中加入人参皂苷 Rg3, 可下调长链非编码 RNA (Long non-coding RNA CDKN2B-Asl, LncRNA

CDKN2B-Asl)、神经钙粘蛋白 (N-cadherin)、血管内皮生长因子 (VEGF)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、p-ERK1/2、基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP-9); 上调上皮钙粘蛋白 (E-cadherin)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 等; 通过抑制 LncRNA CDKN2B-Asl 作用, 有效抑制胃癌细胞上皮间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)、增殖及迁移等生物学行为。人参皂苷 Rg3 各种剂量对胃癌 (SNU-216) 细胞生长具有明显地抑制作用, 抑制效率与药物浓度呈正比^[19]。体外研究也发现人参皂苷 Rg3 在体外可抑制胃癌细胞株 MFC 细胞增殖, 具体作用机制通过上调诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白介素 12 (Interleukin-12, IL-12); 下调 ↓: 白介素 10 (IL-10), 重组人精氨酸

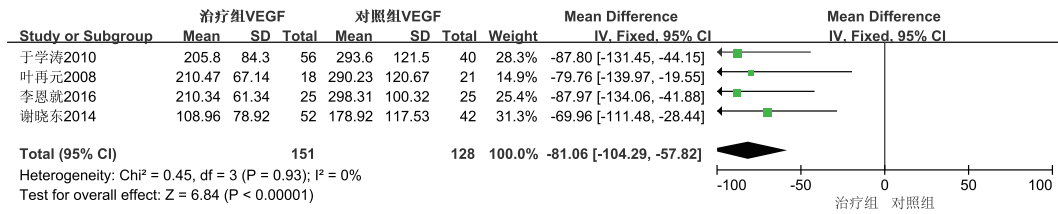


图5 人参皂苷Rg3联合化疗治疗胃癌调节“VEGF”浓度森林图

表3 人参皂苷Rg3抑制胃癌细胞生长与增殖作用

参考文献	胃癌细胞/胃癌裸鼠模型种类	给药剂量	给药时间	作用机制
楼亭 ^[18]	胃癌细胞系 SGC-7901	$1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	72 h	上调 ↑ : E-cadherin、Bax 下调 ↓ : LncRNA CDKN2B-AS1、N-cadherin、VEGF、Bcl-2; ERK1/2、p-ERK1/2、MMP-9
江昌 ^[20]	胃癌细胞株 MFC	25、50、100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	72 h	上调 ↑ : iNOS、IL-12 下调 ↓ : IL-10、ARG1
戴小军 ^[21]	胃癌裸鼠模型	$1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ VEGFR3 靶向性纳米人参皂苷 Rg3 (VRIN)	15 天	下调 ↓ : VEGF-C
万品文 ^[26]	人胃癌细胞株 SGC7901、人胃癌顺铂耐药细胞株 SGC7901/DDP	10、20、40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	48 h	上调 ↑ : PD-L1

酶 1 (Arginase-1, ARG1) 实现, 且具有剂量依赖性, 体内具有抗肿瘤活性, 其机制可能与 Rg3 诱导巨噬细胞向 M1 极化, 改善胃癌炎性微环境相关^[20]。人参皂苷免疫纳米 VRIN (VEGFR3-mediated immune-nanoemulsion of ginsenoside Rg3, VRIN) 是采用聚乙二醇法制备, 将血管内皮细胞生长因子受体 3 抗体 (VEGFR-3) 抗体与人参皂苷 Rg3 纳米乳结合的新制剂, VRIN 可抑制人胃癌细胞裸鼠移植瘤生长及淋巴结转移, 并通过下调血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 表达抑制肿瘤淋巴管生成^[21-22]。聂娜等^[23]发现 5-氟尿嘧啶与人参皂苷 Rg3 均具有对 MGC-803 胃癌细胞和 MKN-28 胃癌细胞的增殖抑制效果以及对荷瘤裸鼠肿瘤生长的抑制能力, 二者联合应用更是一种潜在的治疗胃癌的有效手段。另有研究证明人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇能协同抗胃癌细胞增殖, 抑制肿瘤的生长^[24]。转移是胃癌等恶性肿瘤恶性程度的评价标准之一, 胃癌细胞的转移与肿瘤血管形成关系密不可分。人参皂苷 Rg3 对胃癌细胞条件培养液诱导的胃癌诱导血管内皮细胞 (VEC) 增殖具有抑制作用^[25]。万品文等^[26]研究发现人参皂苷 Rg3 可有效抑制对顺铂 (DDP) 耐药性, 通过下调程序性死亡配体 1 (Programmed death-1 ligand 1, PD-L1) 表达抑制胃癌细胞株 (SGC7901/DDP) 的细胞增殖。此外人参皂苷

Rg3 能阻断神经纤毛蛋白 (Neuropilin-1, NRP1) 和纤连蛋白 (Fibronectin, FN1) 的相互作用, 抑制胃癌的进展^[27]。有研究也发现人参皂苷 Rg3 抑制胃癌细胞的生长和存活, 其原因是阻断了瞬时受体电位 7 通道 (Transient receptor potential melastatin 7, TRPM7) 通道的活性^[28]。这些研究证明人参皂苷 Rg3 防治抑制胃癌细胞生长及增殖可能通过调控 LncRNA CDKN2B-AS1、PD-L1 或 VEGF-C 等来实现, 人参皂苷 Rg3 抑制胃癌细胞生长与增殖作用机制详见表 3。

2.3.4 促进或诱导胃癌细胞凋亡

国外研究发现人参皂苷 Rg3 可通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 (Caspase-8)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 (Caspase-9) 以及调节 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、兔抗人单克隆抗体 (BCL2-Associated X, Bax) 表达诱导胃癌细胞凋亡^[29]。Aziz 等^[30]发现人参皂苷 Rg3 能增促凋亡蛋白表达, 通过激活 Caspases-3、Caspases-8、Caspases-9 和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (Poly-ADP-ribose polymerase, PARP) 调控特异性蛋白 1 (Specificity protein 1, SP1)、热休克转录因子 1 (Heat Shock Transcription Factor 1, HSF1) 抑制岩藻糖基转移酶 4 (Fucosyltransferase 4, FUT4) 表达, 最终诱导胃癌细胞凋亡。目前研究普遍认为肿瘤

细胞的恶性生长及增殖是肿瘤发生发展必不可少的一步,近年来对胃癌相关作用机理的研究表明, lncRNA 调控基因的表达可影响胃癌细胞凋亡^[31-32]。国内研究亦发现人参皂苷 Rg3 能通过抑制长链非编码 RNA-LINP1 (lncRNA-LINP1) 的表达,从而抑制胃癌细胞的增殖与迁移,并促进其凋亡,且这种作用随着 Rg3 浓度的增加而增强,从而发挥抑癌作用^[33]。还有研究发现人参皂苷 Rg3 和紫杉醇联合可协同提高 Caspase-3 的活性,诱导胃癌细胞的凋亡^[34]。此外,李想^[35]发现人参皂苷 Rg3 的抗癌活性与其调节原癌基因 pim3 (Pro-oncogene pim-3, Pim-3) 以及磷酸化 Bad 蛋白表达有关, Pim-3 可磷酸化相关死亡促进因子 BCL-xL (BCL-2-associated death promoter, Bad) 抑制胃癌细胞的凋亡。此类研究证明人参皂苷 Rg3 可通过调控 Bcl-2、Bax、HSF1、SP1 等表达起到诱导胃癌细胞凋亡的作用,人参皂苷 Rg3 促进胃癌细胞凋亡作用机制详见表 4。

2.3.5 抑制胃癌细胞侵袭转移

戴小军^[36]研究发现 VEGFR3 靶向性纳米人参皂苷 Rg3 能通过抑制 VEGF-C、血管内皮生长因子 D (VEGF-D) 和 VEGFR-3 的表达抑制胃癌转移。研究还发现人参皂苷 Rg3 能抑制人胃癌细胞缺氧诱导因子 1 α 多肽 (Hypoxia-inducible factor 1-Alpha, HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,影响胃癌的腹腔种植转移^[37]。罗玉妍^[38]发现人参皂苷 Rg3 联合 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 可降低胃癌组织中 CD133 (突起蛋白-1, prominin-1) 表达进而降低胃癌细胞远处转移率。丁健^[39]发现人参皂苷 Rg3 纳米乳通过降低 VEGF-C、VEGFR-3 等淋巴生长转移因子表达,进而减少胃癌组织细胞微淋巴管生

成抑制胃癌细胞转移。人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇具有协同抗胃癌转移作用,可能通过协同抑制肿瘤新生血管形成实现^[40]。研究还发现人参皂苷 Rg3 可能通过下调细胞间黏附因子 1 (Intercellular adhesion factor 1, ICAM-1)、上调闭合蛋白 (Claudins) 表达从而抑制人胃癌 SGC-790 细胞体外转移^[41]。人参皂苷 Rg3 还能够抑制人胃癌细胞 SNU601 增殖、迁移和侵袭的作用,抑制上皮间质转化,发挥其抗癌作用^[42]。抑胃癌细胞转移是防治胃癌的重要手段,人参皂苷 Rg3 可通过抑制 VEGFR-3、VEGF-C、VEGF-D 等表达,降低胃癌组织中 CD133 表达,以及抑制上皮间质转化等达到抑制胃癌细胞转移的作用,人参皂苷 Rg3 抑制胃癌细胞转移作用机制详见表 5。

2.3.6 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌涉及通路

有研究发现人参皂苷 Rg3 可通过调节磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)、丝氨酸/苏氨酸激酶 (AKT)、雷帕霉素机制性靶标 (Mechanistic target of rapamycin, mTOR)、HIF-1 α 、乳酸脱氢酶 A (Lactate dehydrogenase A, LDHA)、己糖激酶-II (Hexokinase-II, HK-II) 和微小核糖核酸 (MicroRNA-21, miRNA-21) 的表达来缓解 GPL 小鼠异常糖酵解,人参皂苷 Rg3 是 GPL 治疗的有效补充物,可抑制 GPL 细胞的增殖和诱导凋亡,证明人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/AKT/miRNA-21 通路抑制糖酵解,改善 Atp4a^{-/-} 小鼠胃癌前病变^[43]。人参皂苷 Rg3 通过阻断 PI3K/AKT 信号通路来抑制钙调蛋白 (Calmodulin, Ca M) 的表达,进而促进胃癌细胞的凋亡^[44-45]。这些研究证明人参皂苷 Rg3 发挥防治胃癌与 PI3K/AKT 信号通路密切相关。研究发现人参皂苷 Rg3 通过抑制 SGC7901 细胞中 Wnt/ β 联蛋白通路激活从而抑制细胞的侵袭、迁移^[46]。人参皂苷 Rg3 通过

表 4 人参皂苷 Rg3 促进胃癌细胞凋亡作用机制

参考文献	胃癌细胞/胃癌裸鼠模型种类	给药剂量	给药时间	作用机制
Eun-Hwa Park ^[29]	人胃癌 AGS 细胞	12.5、25、50、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	24 h	上调 \uparrow : Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Bax 下调 \downarrow : Bcl-2
Faisal Aziz ^[30]	人胃癌上皮细胞系 (SGC-7901)	50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	24 h	上调 \uparrow : Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、PARP、SP1 下调 \downarrow : HSF1、FUT4
唐立 ^[33]	人胃癌细胞株 SNU-1 细胞	0.03、0.06、0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	72 h	下调 \downarrow : lncRNA-LINP1
叶再元 ^[34]	胃癌裸鼠模型	10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3 组、紫杉醇组、人参皂苷 Rg3+紫杉醇组	21 天	均上调 \uparrow : Caspase-3, 联合组上调最高
李想 ^[35]	人胃癌细胞株 MKN28	10、20、40、80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 人参皂苷 Rg3	28 h	下调 \downarrow : pim-3、pBad (Ser112)

Ca²⁺/CaM 信号系统抑制胃癌 BGC-823 细胞增殖,可能是通过降低 Ca M 的表达来抑制核因子 κB(Nuclear factor kappa-B,NF-κB)信号通路的活性,进而抑制胃癌细胞的增殖和侵袭、促进其凋亡^[47]。通过已经有文献研究,表明人参皂苷 Rg3 治疗胃癌主要涉及 PI3K/AKT、Wnt/β 联蛋白通路、Ca²⁺/CaM、NF-κB 信号通路等。对其靶点通路总结如表 6。人参皂苷 Rg3 调控 PI3K/AKT、Wnt/β-catenin、Ca²⁺/CaM、NF-κB 等信号通路防治胃癌作用机制详见图 6。

2.3.7 对血管生长因子(VEGF)的影响

人参皂苷 Rg3 免疫纳米乳剂(VRIN)可抑制人胃癌细胞裸鼠移植瘤淋巴结转移,调控淋巴管生长因子

VEGF-D 蛋白^[48]。临床研究发现人参皂苷 Rg3 联合新辅助放化疗治疗胃癌,可显著降低患者 VEGF 和 MTA1 阳性率^[49]。另有研究发现以淋巴管生成为靶点的人参皂苷 Rg3 免疫纳米乳通过抑制 VEGF-C、VEGF-D 和 VEGFR-3 在人胃癌原位小鼠模型中的表达,抑制肿瘤生长和降低淋巴结转移^[50]。这些临床及实验机制研究均表明人参皂苷 Rg3 能起到调控血管生长因子(VEGF)治疗胃癌的作用。现通过以上总结分析将人参皂苷 Rg3 治疗胃癌其详细可能作用机制图绘制如图 7。

表 5 人参皂苷 Rg3 抑制胃癌细胞转移作用机制

参考文献	胃癌细胞/胃癌裸鼠模型种类	给药剂量	给药时间	作用机制
戴小军 ^[36]	胃癌裸鼠模型	1 mg·kg ⁻¹ VEGFR3 靶向性纳米人参皂苷 Rg3(VRIN)	21 天	下调 ↓: VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3
Li B ^[37]	人胃癌细胞系 BGC823	100 μmol·mL ⁻¹ 人参皂苷 Rg3	24 h	下调 ↓: HIF-1α、VEGF
罗玉妍 ^[38]	胃癌裸鼠模型	1 mg·kg ⁻¹ 人参皂苷 Rg3 组、20 mg·kg ⁻¹ 5-Fu 组、1 mg·kg ⁻¹ Rg3+5-Fu 组	21 天	下调 ↓: CD133
丁健 ^[39]	胃癌裸鼠模型	1 mg·kg ⁻¹ 人参皂苷 Rg3 纳米乳组、20 mg·kg ⁻¹ 5-Fu 组	30 天	下调 ↓: VEGF-C、VEGFR-3
黄思付 ^[41]	人胃癌细胞株 SGC-7901	80、160、320 μmol·mL ⁻¹ 的人参皂苷 Rg3	24 h	上调 ↑: Claudins 下调 ↓: ICAM-1

表 6 文献中与 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的相关通路

参考文献	干预通路	检测指标
石燕燕 ^[44]	PI3K/AKT 信号通路	Ca M、IGF-1、p-AKT
李烨婷 ^[46]	Wnt/β 联蛋白通路	MMP-9、MMP2、GSK-3β、Wnt2B mRNA、β 联蛋白
孙大鹏 ^[47]	Ca ²⁺ /Ca M 和 NF-κB 信号通路	Ca M、IκB、Ca MK II、NF-κB

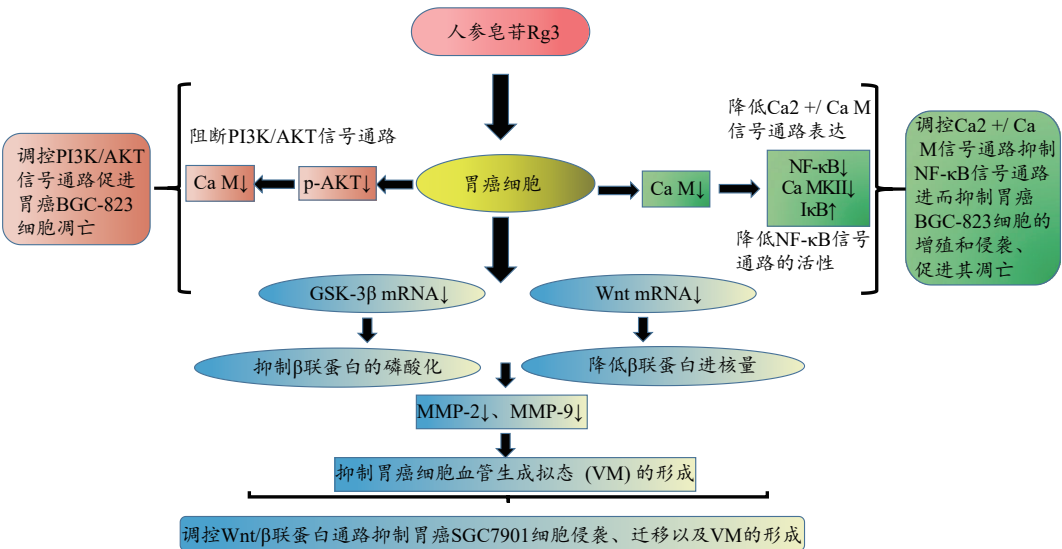


图 6 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌相关信号通路

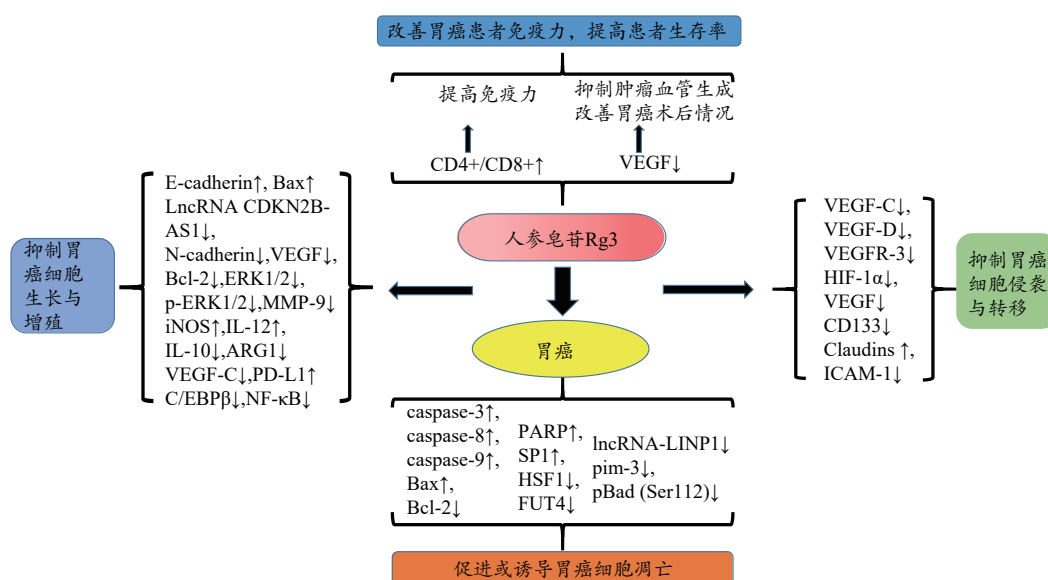


图7 人参皂苷 Rg3 治疗胃癌可能作用机制

3 结语与展望

目前胃癌仍然是威胁人类生命健康的重大疾病,人参皂苷 Rg3 在临床研究中已经证实对胃癌患者疗效明确,可改善胃癌患者免疫力,提高患者生存率,改善胃癌患者术后情况。通过对部分临床研究文献进行 Meta 网络分析可知人参皂苷 Rg3+化疗对比单纯化疗治疗胃癌在降低血清 VEGF 含量及其它炎性因子上具有明显优势,达到治疗胃癌的作用,还可改善胃癌化疗术后情况。VEGF 的发现彻底改变了我们对发育和生理稳态过程中血管生成和血管生成的理解,VEGF 在多种癌症发病机制中作用明显^[51-53]。总结上述文献已知人参皂苷 Rg3 与化疗药物联合可起到明确的增效作用,在增效减副作用上为胃癌化疗提供了重要参考。人参皂苷 Rg3 是人参重要化学成分,国内外各大医家及科研工作者对人参皂苷 Rg3 防治胃癌作用机制做了大量研究,人参皂苷 Rg3 防治胃癌作用机制主要是阻断 TRPM7 通道活性及调控 LncRNA CDKN2B-AS1、PD-L1 等抑制胃癌细胞生长及增殖;抑制 lncRNA-LINP1 的表达等促进胃癌细胞凋亡;降低胃癌癌组织中 CD133 表达及抑制上皮间质转化等抑胃癌细胞迁移;抑制肿瘤新生血管生成等。其涉及通路包括 PI3K/AKT、Wnt/β 联蛋白通路、Ca²⁺/CaM 信号通路、NF-κB 信号通路等。值得肯定的是这些国内外研究方法严谨、结果明确、数据完整、不乏高质量文献。人参皂苷 Rg3 治疗胃癌研究类型多样,既有临床研究,又有离体胃癌细胞研究和动物在体研究。但也存

在缺点,如在人体内的作用机制研究尚缺乏、胃癌实验鼠模型造模方法等不统一,人参皂苷 Rg3 的给药剂量多数研究不统一,大多是动物在体研究和离体细胞研究,临床研究较少,因而仍需大量且深入的对人参皂苷 Rg3 治疗胃癌进行研究以明确人参皂苷 Rg3 防治胃癌作用机理。

目前,人参皂苷 Rg3 在临床已有应用,且用途较广,如主要成分为人参皂苷 Rg3 的参一胶囊就在多种癌症患者中使用,参一胶囊可补益气血、培元固本,每一粒参一胶囊就包含人参皂苷 Rg3 约 10 mg。其药理作用既可与其它化疗药物配合使用,有助于提高胃癌、肝癌、原发性肺癌等癌症疗效,又能改善肿瘤患者的虚弱症状,提高患者免疫功能。还有人参皂苷 Rg3 其它用药,如人参皂苷复合压片、人参皂苷 Rg3 胶囊、水溶性人参皂苷 Rg3 冲剂等药物主要成分均为人参皂苷 Rg3,这些药在肿瘤治疗以及其它多种疾病中多有应用。但人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的临床研究以及人体作用机制研究较少,说明人参皂苷 Rg3 尚未大量投入胃癌的临床使用。目前大多是与其它化疗药物组合使用,以增强疗效,改善患者免疫力、减少化疗药物副作用等。通过前文总结分析大量的实验研究可知人参皂苷 Rg3 的确对胃癌有效,但是人参皂苷 Rg3 对胃癌患者的临床应用研究尚缺乏,故很有必要充分挖掘人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的临床应用价值。

综上所述,本文主要对人参皂苷 Rg3 及其联合化

疗药物治疗胃癌作用及其机理的研究进展进行了归纳总结,人参皂苷 Rg3 治疗胃癌涉及多通路、多靶点,除本文总结归纳的通路靶点外,还可能通过其它通路和靶点发挥防治胃癌的作用,需进一步探索,如采用网络药理学、分子对接等方法结合实验验证进一步挖

掘其作用机制。对人参皂苷 Rg3 治疗胃癌的作用机理进行归纳总结以及拓展分析意义非凡,希望可为人参皂苷 Rg3 进一步开展临床试验研究提供参考,以及把人参皂苷 Rg3 药物的进一步研发应用于临床作为未来着重研究的方向。

参考文献

- Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.
- World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. IARC, 2020. <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>
- 白日兰, 杜娜雯, 崔久嵬. 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(6):700-704.
- Wang K L, Chen Q, Shao Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111044.
- Hong H, Baatar D, Hwang S G. Anticancer activities of ginsenosides, the main active components of ginseng. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:8858006.
- 郑伊妮, 王兴, 徐丹. 人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者生存期的影响. *健康研究*, 2021, 41(3):335-339.
- 孙义长. 人参皂苷 Rg3 联合新辅助放化疗对胃癌患者免疫功能及生存率的影响. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(6):894-895.
- 乔林邦. 人参皂苷 Rg3 联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌疗效观察. *郑州大学学报(医学版)*, 2009, 44(4):844-846.
- 景元明, 杨飞英, 叶民峰, 等. 人参皂甙 Rg3 联合化疗对老年胃癌患者血管内皮生长因子的影响及疗效. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(12):1076-1078.
- 刘世祥. 益生菌联合人参皂苷 Rg3 对胃癌术后患者免疫力及术后恢复的影响研究. *贵州医药*, 2019, 43(4):573-574.
- 王沛. 人参皂苷 Rg3 联合化疗治疗多耐药基因晚期胃癌的疗效观察及预后分析. 新乡: 新乡医学院硕士学位论文, 2014:1-39.
- Fu S, Qu P S, Cai S N. Effect of anesthetic methods on postoperative CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺CD25⁺ in patients with lung cancer undergoing radical operation. *Oncol Lett*, 2018, 16(5):6547-6551.
- 陈哲京, 程骏, 黄颖鹏, 等. 术后采用人参皂甙 Rg3 联合丝裂霉素加呋喃尿嘧啶方案对进展期胃癌的疗效. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(1):64-66.
- 李恩就, 龚志军, 卿笃桔, 等. 血管抑制人皂苷 Rg3 联合紫杉醇治疗胃癌术后肝转移临床疗效观察. *海峡药学*, 2016, 28(1):122-123.
- 于学涛, 王淑萍. 人参皂苷 Rg3 联合化疗治疗对胃癌术后患者的临床观察. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(10):779-781.
- 谢晓东, 朱永康. 人参皂苷对胃癌术后化疗患者血清 VEGF 的影响. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(3):149-152.
- 袁国荣, 叶再元. 中药血管抑制剂人皂苷 Rg3 联合紫杉醇治疗胃癌术后肝转移的研究. *中华中医药学刊*, 2008, 26(4):884-886.
- 楼亨, 胡学谦, 张婷素, 等. 人参皂苷 Rg3 调控 LncRNA CDKN2B-AS1 对胃癌细胞抑制作用的研究. *新中医*, 2020, 52(17):1-4.
- 汪彦君, 胡海燕, 王婷, 等. 人参皂苷 Rg3 对胃癌(SNU-216)细胞的生长抑制作用. *人参研究*, 2019, 31(2):18-19.
- 江昌. 人参皂苷 Rg3 对 TME 巨噬细胞极化的调控研究. 上海: 中国人民解放军海军军医大学硕士学位论文, 2018:1-50.
- 戴小军, 陆建伟, 王珍, 等. 人参皂苷免疫纳米对人胃癌裸鼠移植瘤生长抑制机制探讨. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(24):1935-1939.
- 戴小军, 张晓春, 孙卫东, 等. VRIN 治疗后人胃癌裸鼠原位移植瘤活体成像观察. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2014, 35(2):11-14.
- 聂娜, 吴小翎, 罗红春, 等. 5-氟尿嘧啶联合人参皂苷 Rg3 抑制胃癌细胞的增殖. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(5):645-649.
- 袁国荣, 叶再元. 人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇协同抗胃癌细胞增殖的研究. *中华中医药学刊*, 2011, 29(2):380-383.
- 王兵, 王杰军, 徐钧, 等. 人参皂苷 Rg3 对胃癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用. *肿瘤防治杂志*, 2001, 8(3):234-236.
- 万品文, 王倩, 万春. 人参皂苷 Rg3 通过下调 PD-L1 逆转胃癌细胞的顺铂耐药性. *医学研究杂志*, 2018, 47(12):120-125.
- Wu C, Zeng M H, Liao G, et al. Neuropilin-1 interacts with fibronectin-1 to promote epithelial-mesenchymal transition progress in gastric cancer. *Oncotargets Ther*, 2020, 13:10677-10687.
- Kim B J, Nah S Y, Jeon J H, et al. Transient receptor potential melastatin 7 channels are involved in ginsenoside Rg3-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109(4):233-239.
- Park E H, Kim H K, Jang H J, et al. Stereospecific anticancer effects of ginsenoside Rg3 epimers isolated from heat-processed American ginseng on human gastric cancer cell. *J Ginseng Res*, 2014, 38(1):22-27.
- Aziz F, Wang X, Liu J, et al. Ginsenoside Rg3 induces FUT4-mediated apoptosis in *H. pylori* CagA-treated gastric cancer cells by regulating SP1 and HSF1 expressions. *Toxicol In Vitro*, 2016, 31:158-166.
- 蒋志俊, 陈洁, 黎乐群. 长链非编码 RNA 在肝癌侵袭转移中的研究进展. *医学研究生学报*, 2019, 32(7):765-770.
- Liu T, Zuo L, Guo D, et al. Ginsenoside Rg3 regulates DNA damage in non-small cell lung cancer cells by activating VRK1/P₅₃/BP1 pathway.

- Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109483.
- 33 唐立, 徐惠亮, 郝双影. 人参皂苷 Rg3 调控 lncRNA-LINP1 抑制胃癌细胞生长的作用机制. *医学研究生学报*, 2020, 33(11):1157-1160.
 - 34 袁国荣, 叶再元. 人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇协同诱导胃癌细胞凋亡的研究. *中华中医药学刊*, 2011, 29(6):1383-1386.
 - 35 李想. 人参皂苷 Rg3 对人胃癌细胞 Pim-3 及 Bad 凋亡蛋白表达的影响. *江西医药*, 2009, 44(6):555-558.
 - 36 戴小军. 运化毒邪方及其有效成分控制胃癌的研究. 扬州: 扬州大学博士学位论文, 2020:1-93.
 - 37 Li B Q, Qu G F. Inhibition of the hypoxia-induced factor-1 α and vascular endothelial growth factor expression through ginsenoside Rg3 in human gastric cancer cells. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7):1642-1646.
 - 38 罗玉妍. 人参皂苷 Rg3 联合 5-Fu 对胃癌荷瘤裸鼠肿瘤侵袭转移及 CD133 表达的影响. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2014: 1-33.
 - 39 丁健. 人参皂苷 Rg3 纳米乳对胃癌荷瘤裸鼠淋巴转移影响的实验研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2014:1-31.
 - 40 袁国荣, 叶再元. 人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇抗胃癌转移的作用及机制研究. *中华中医药学刊*, 2011, 29(3):625-628.
 - 41 黄思付, 简捷, 房太勇. 人参皂苷 Rg3 对胃癌细胞 SGC-7901 体外迁移、侵袭的影响及相关机制. *中华消化杂志*, 2019, 39(7):488-490.
 - 42 吕青. 人参皂苷 Rg3 对人胃癌细胞株 SNU601 上皮间质转化的影响. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2017:1-30.
 - 43 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. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:2672648.
 - 44 石燕燕, 李树才, 孙军. 人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/AKT 信号系统调控 CaM 基因表达促进胃癌 BGC-823 细胞的凋亡. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(6):590-594.
 - 45 Yang Q, Cai N, Che D B, *et al.* Ginsenoside Rg3 inhibits the biological activity of SGC-7901. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(8):4151-4158.
 - 46 李烨婷, 唐有为. 人参皂苷 Rg3 体外通过抑制 Wnt/ β 联蛋白通路阻止胃癌 SGC7901 细胞血管生成拟态的形成. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5):518-523.
 - 47 孙大鹏, 鲁明明, 王硕, 等. 人参皂苷 Rg3 通过 Ca²⁺/CaM 信号系统抑制胃癌 BGC-823 细胞增殖及其可能的机制. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(2):225-229.
 - 48 戴小军, 王维民, 罗玉妍, 等. 人参皂苷免疫纳米对裸鼠人胃癌 NUGC-4 组织中血管内皮生长因子 D 表达的影响. *江苏中医药*, 2014, 46(8):76-78.
 - 49 李祥伟, 张正元, 周光荣. 人参皂苷 Rg3 联合新辅助放化疗对胃癌组织 VEGF、MTA1 蛋白表达及预后的影响. *医学临床研究*, 2017, 34(3):459-461.
 - 50 Dai X J, Liu D M, Liu M X, *et al.* Anti-metastatic efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) ginsenoside conjugated to a VEGFR-3 antibody on human gastric cancer in an orthotopic mouse model. *nticancer Res*, 2017, 37(3):979-986.
 - 51 Apte R S, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176(6):1248-1264.
 - 52 陈晓琦, 张鹏鹏, 陈新蕊, 等. 扶正消瘤颗粒对原发性肝癌血清中 VEGF、HIF-1 α 表达的影响及临床意义. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(10):3629-3635.
 - 53 耿良, 吕静, 范敬. 从抑制髓源抑制性细胞的募集探索肺癌平联合化疗对肺癌的作用和机制. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(10):3711-3717.

Research Progress on the Mechanism of Ginsenoside Rg3 in the Treatment of Gastric Cancer by Network Analysis

Lu Xin¹, Yin Shuoxin,¹ Lv Zhe¹, Zhang Xinyue¹, Li Shenshen¹, Zhang Tao², Chen Yuanneng²

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 53000, China; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

Abstract: Objective Ginseng is one of the rare and special medicinal materials in China. It has a long history of medicine in China and is known as "the king of herbs and the long of medicines". Ginsenoside Rg3 is an important chemical component of ginseng, which plays an important role in the prevention and treatment of gastric cancer. Therefore, ginsenoside Rg3 has important research value. Ginsenoside Rg3 is the main component of ginseng, and has a variety of biological activities, such as anti-immune regulation, anti-angiogenesis, inhibition of tumor cell growth, proliferation, apoptosis, migration and other aspects. To understand the mechanism and progress of ginsenoside Rg3 in the prevention and treatment of gastric cancer, and to provide reference for the treatment of gastric cancer. Methods ①With the keywords of "gastric cancer", "ginsenoside Rg3", "Ginsenoside Rg3", "gastric cancer", "gastric cancer", etc., search

the relevant literatures published since October 2021 in databases such as CNKI, Wanfang Data, Vip, PubMed, etc., and finally include 42 literatures through inclusion and exclusion criteria. ② Meta-analysis was used to analyze the effects of ginsenoside Rg3 on important indicators of gastric cancer. Results Ginsenoside Rg3 in the treatment of gastric cancer can improve the immunity of patients with gastric cancer, improve the survival of patients, improve the postoperative conditions of gastric cancer, inhibit the growth, proliferation and migration of gastric cancer cells, promote the apoptosis of gastric cancer cells and regulate vascular growth factors. The regulation of PI3K/AKT, Wnt/ β synprotein pathway, Ca^{2+} /CaM, NF- κ B signaling pathway can prevent and treat gastric cancer. Conclusions Through the analysis, the partial mechanism of action of ginsenoside Rg3 in the treatment of gastric cancer can be clarified, providing reference direction for the further development and clinical application of ginsenoside Rg3 drug dosage form.

Keywords: Ginsenoside Rg3, Gastric cancer, VEGF, Mechanism of action

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)