

人参皂苷Rh2：一种潜在的肝癌治疗策略

王子琦^{1,2}, 蒋树龙^{2*}

¹山东第一医科大学山东省医学科学院研究生部, 山东 济南

²济宁市第一人民医院肿瘤实验室, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘要

人参皂苷Rh2 (Ginsenoside Rh2)作为稀有人参皂苷, 通过多靶点机制抑制肝癌进展: 其可诱导肝癌细胞凋亡(如激活Nur77、下调Survivin), 调控自噬性死亡(激活p38通路), 并显著阻断致癌性Wnt/ β -catenin信号通路(通过激活Gsk-3 β 抑制 β -catenin核转位及EMT过程); 同时, Rh2能降低IL-6等炎性因子水平, 改善肿瘤微环境并增强化疗敏感性, 为肝癌治疗提供潜在分子策略。

关键词

人参皂苷Rh2, 肝癌, 细胞凋亡, 自噬, Wnt/ β -catenin信号通路, 抗肿瘤活性

Ginsenoside Rh2: A Potential Therapeutic Strategy for Liver Cancer

Ziqi Wang^{1,2}, Shulong Jiang^{2*}

¹Graduate Department, Shandong First Medical University, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Tumor Laboratory, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Ginsenoside Rh2, a rare ginsenoside, suppresses hepatocellular carcinoma progression via multi-target mechanisms including apoptosis induction (Nur77 activation/Survivin downregulation), autophagic death regulation (p38 pathway), and blockade of the Wnt/ β -catenin pathway (Gsk-3 β -mediated inhibition of β -catenin nuclear translocation/EMT). It concurrently reduces IL-6-driven inflammation to remodel the tumor microenvironment and enhance chemosensitivity, demonstrating potential as a

*通讯作者。

文章引用: 王子琦, 蒋树龙. 人参皂苷 Rh2: 一种潜在的肝癌治疗策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2269-2279.
DOI: 10.12677/acm.2026.161285

molecular therapeutic strategy.

Keywords

Ginsenoside Rh2, Hepatocellular Carcinoma, Apoptosis, Autophagy, Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway, Anti-Tumor Activity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 因其高发病率和死亡率而成为严重的全球健康问题。尽管近年来对肝癌的认识及诊治有所进步, 肝癌的治疗仍面临许多挑战, 目前, 手术和化疗是治疗癌症的主要手段[1], 但手术治疗风险较大且预后不佳[2], 化疗药物易发生耐药性且不良反应也较大。目前, 全球肝癌五年生存率低至 10%~20% [3], 因此研发一种高效的肝癌治疗策略极为迫切。

人参是一味十分珍贵且常用的中药材, 享有“百药之王”的美名, 一般常被作为补品和治疗剂使用, 其主要活性成分为人参皂苷, 人参皂苷 Rh2 作为红参的关键成分, 近来经多项研究证实对多种癌症如乳腺癌[4]、卵巢癌[5]、前列腺癌[6]、白血病[7]、结直肠癌[8]、和肝细胞癌(HCC) [9]等具有显著抗肿瘤作用, 且能够对化疗药物起到辅助作用, 并能逆转肿瘤多耐药性的发生[10]-[12], 是一种潜在的抗癌药物, 且因其毒性低、药食同源受到广泛关注, 然而其作用机制目前待进一步深入研究, 本文就人参皂苷 Rh2 与肝癌进行综述, 以期为人参皂苷 Rh2 治疗肝癌的深入临床研究提供借鉴和参考。

2. 人参皂苷 Rh2 的化学成分及来源

人参皂苷 Rh2 属于达玛烷型四环三萜皂苷中的 20(S)-原人参二醇类化合物, 其化学名为原人参二醇-3-氧-B-D-吡喃葡萄糖苷, 化学式为 $C_{36}H_{62}O_8$, 分子量为 622.87 g, 其常温下稳定, 呈现白色或淡黄色粉末状态, 人参皂苷 Rh2 主要来源于人参, 尤其是从人参的根和茎部分提取, 最初由日本学者自红参中分离获得[13], 红参是由白参经过蒸制而成的, 蒸制过程中淀粉转变为红糊精, 人参颜色逐渐变红, 故称为红参, 同时也产生了白参不含有、红参具有的特征人参皂苷 Rg3、Rh2、20(R)-Rg2 和 Rh1 等稀有皂苷成分[14] [15], 但红参中 G-Rh2 的含量极低, 目前人参皂苷 Rh2 的制备方法主要有化学法和微生物转化法[16], 化学法主要是通过其他人参二醇类皂苷经过选择性水解糖基或者由人参二醇苷元和相应的糖基进行缩和反应而获得人参皂苷 Rh2, 微生物转化法是利用特定微生物所产的酶类对外源底物进行催化反应而获得人参皂苷 Rh2。此外, 金凤燮等人[17]采用酶转化法, 提取效果较传统方法提高了 500 倍以上, 为工业生产奠定了基础, 显著提升了人参皂苷 Rh2 应用的可行性。

3. 人参皂苷 Rh2 的抗癌作用及机制

3.1. 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一个受控的、程序化的细胞死亡过程, 是生物体内发展、维持稳态和清除异常细胞的重要机制。诱导癌细胞凋亡可以在一定程度上抑制癌症的发展, 对肿瘤的治疗具有积极的意义。研究发现, 人参皂苷 Rh2 能够通过激活内外源性凋亡途径及调节凋亡相关蛋白的表达诱导癌细胞凋亡。在内源性途

径中[18], 人参皂苷 Rh2 促使线粒体释放细胞色素 c, 激活 caspase-9, 后者进一步激活 caspase-3、-6 和 -7 等效应子, 导致细胞凋亡。在外源性途径中[19], 人参皂苷 Rh2 可以通过提高死亡受体(如 Fas/FasL、TRAIL 受体)的表达来促进 caspase-8 及 caspase-3 的激活, 这也会进一步激活下游的效应子 caspase, 最终导致细胞凋亡。人参皂苷 Rh2 能够在癌细胞中诱导凋亡蛋白 Bax 的上调和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的下调[20]-[22], 改变 Bax/Bcl-2 的比例。这种改变增强了线粒体的透过性, 导致细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质中, 从而激活 caspase 家族的凋亡的执行。此外 Survivin 基因是最近新发现的一种凋亡抑制基因, 仅在绝大多数癌细胞中表达, 组织和细胞中不表达, 与癌症的预后有着密切的关系[23]-[25]。刘艳红等[26]研究在正常组证实人参皂苷 Rh2 能抑制肝癌细胞 HepG2 中 Survivin 基因的表达, 而且随着药物浓度的增加, 抑制作用也呈增加的趋势。

3.2. 刺激自噬

细胞死亡包括 3 种类型: 坏死、凋亡及自噬性细胞死亡, 自噬属于 II 型细胞程序性死亡方式[27], 是细胞内的一种清理机制, 由自噬相关基因控制的细胞与溶酶体结合, 破坏受损的蛋白质和细胞器。自噬水平的高低也被认为与癌症患者的预后相关[28], 刺激癌症细胞自噬是癌症治疗的一项重要途径, Beclin-1 是自噬过程中的核心蛋白之一, 它参与了自噬小泡的形成和发展, 在正常情况下, Beclin-1 与 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白如 Bcl-2 和 Bcl-xL 相结合, 这种相互作用可以抑制 Beclin-1 的自噬活性, 人参皂苷 Rh2 可以促使 Beclin-1 从其与 Bcl-2 或 Bcl-xL 的结合中解离。这种解离增强了 Beclin-1 的活性, 从而推动自噬小泡的形成和成熟, 加速自噬过程。此外, 人参皂苷 Rh2 还可以通过上调自噬相关基因和蛋白分子(Beclin-1, LC3A 和 LC3B) [29]的表达促进细胞自噬。自噬标志蛋白 LC3-II/I 比值的变化经常被用来检测自噬的水平[30] [31], 有研究发现, 在肝癌细胞中人参皂苷 Rh2 剂量依赖性上调自噬相关的蛋白质 beclin, ATG7, ATG7, 并增加了细胞中 LC3 II 与 LC3 I 的比率, 进而促进肝癌细胞自噬[32]。

3.3. 抑制细胞生长和诱导细胞周期阻滞

肿瘤细胞具有无限增殖的特性, 抑制肿瘤细胞增殖对于抗肿瘤治疗起到至关重要的作用, 在癌细胞中组蛋白乙酰化主要由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)与组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)调节, 低组蛋白乙酰化常使染色质失去转录活性, 不利于肿瘤抑制基因的表达。研究发现人参皂苷 Rh2 [33]可降低肿瘤细胞中 HDAC1、HDAC2 及 HDAC6 的活性及表达, 并增加 HAT 的活性, 促进组蛋白(histone) H3 的乙酰化, 从而对肿瘤细胞发挥抗增殖作用。肿瘤细胞在有氧的情况下进行高效糖酵解反应, 制造适合肿瘤细胞增殖的微环境, 即 Warburg 效应, 研究发现人参皂苷 Rh2 可以下调磷酸葡萄糖异构酶(phosphoglucose isomerase, PGI)的表达[34], 抑制有氧糖酵解, 进而抑制肿瘤细胞增殖。细胞周期阻滞是抑制肿瘤细胞增殖的重要环节[35]。正常细胞周期由 G1-S-G2-M 的顺序进程有赖于细胞周期蛋白依赖性激酶复合物特异性信号传递。在细胞周期由 G1 进入 S, 存在 G1/S 阻滞点, 发生 G1 阻滞的细胞可通过修复受损细胞或进入凋亡程序。而 G1/S 阻滞点这一调控功能一旦丧失, 携带受损基因的细胞就不发生阻滞, 导致细胞增殖失控, 最终形成肿瘤。研究表明人参皂苷 Rh2 可以提升 CDK 抑制因子的表达[36]-[38], 例如 p21 和 p27, 这些抑制因子能够抑制 CDKs 的活性, 降低某些周期蛋白(例如 Cyclin D1、Cyclin E 等)的表达[39], 进一步加强对细胞周期进程的阻断, 阻塞细胞周期在 G1/S 或 G2/M 转换点, 避免细胞的进一步分裂。此外, 多项研究表明, 人参皂苷 Rh2 可使人肝癌细胞停滞于 G1 期, 且呈现剂量依赖性[40]-[42], 更加有力地证实了人参皂苷 Rh2 可以通过诱导细胞周期阻滞进而抑制肝癌细胞增殖。

3.4. 抑制血管生成

血管生成是肿瘤生长和转移的关键过程[43], 异常的血管生成为肿瘤细胞的生存、侵袭和转移提供了营养和氧气, 特别是, HCC 高度依赖于已建立的血供来促进其生长并实现转移[44], 因此抗血管新生治疗成为了肝癌治疗的方法之一。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成的关键因子[45], 它通过与其受体结合激活下游信号通路, 促进血管内皮细胞的增殖和迁移。人参皂苷 Rh2 能够抑制 VEGF 表达抑制血管生成[46]-[48], 从而抑制肿瘤的生长转移。细胞间连接粘附分子(junction adhesion molecule, JAM)是一类整合膜蛋白, 主要参与上皮或内皮细胞之间连接复合物的形成, 介导细胞间的粘附, 在介导肿瘤血管与淋巴管生成中起重要作用[49] [50]。人参皂苷 Rh2 可下调肿瘤细胞 JAM 的表达[51], 从而影响 JAM-1、JAM-2 介导的血管、淋巴管生成, 抑制肿瘤组织血管生成。

3.5. 抑制 EMT、肿瘤细胞迁移和侵袭

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转分化的现象, 当其失去控制时, 可导致纤维化、正常器官功能丧失以及细胞肿瘤恶性进展[52], 被认为是肿瘤和器官纤维化等疾病治疗的重要靶点[53]。细胞发生 EMT 过程时, N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)等间质细胞标志分子表达增加; E-钙黏蛋白(E-cadherin)、 α -连环素(α -catenin)、紧密连接蛋白(claudins)、角蛋白(cytokeratins)、IV 型胶原(collagen-IV)等上皮细胞标志分子表达降低[54] [55], 研究发现, 在多种肿瘤细胞中人参皂苷 Rh2 可以通过抑制 N-cadherin、vimentin 表达抑制 EMT 过程[56] [57]。细胞侵袭和迁移是细胞由原发部位经血液和淋巴被带到另一部位生长繁殖的过程。肝癌早期易于发生侵袭和转移, 侵袭和转移是肝癌细胞重要的生物学行为。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类可以分解细胞外基质(ECM)成分的酶, 它们在肿瘤细胞迁移和侵袭中发挥重要作用。肝癌和癌旁组织内 MMP-2、MMP-9 的表达水平能作为肝癌侵袭与转移的主要判别指标之一[58], MMP-2、MMP-9 不但能使细胞间基质成分降解, 还能使基底膜中 IV 型胶原降解, 加速癌细胞浸润至周边组织, 并造成癌细胞远处转移与局部浸润[59], 研究显示人参皂苷 Rh2 可以降低肝癌细胞基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的表达水平[60] [61], 减少其对细胞外基质和基底膜的降解, 导致细胞的侵袭和转移能力降低。

3.6. 增强免疫应答, 改善治疗效果提高免疫检查点抑制剂治疗效果

免疫疗法是继手术、化疗、放疗和靶向治疗之后出现的一种新型治疗方法, 在癌症治疗领域表现极为突出。在肿瘤微环境中存在多种免疫细胞的浸润, 这些细胞在介导免疫监视和控制肿瘤生长中起着关键作用[62]研究发现, 人参皂苷 Rh2 对天然杀伤细胞(NKC)的活性具有增强作用, 使 NKC 更有效的发挥对肿瘤细胞的杀伤作用[63]-[65]人参皂苷 Rh2 还可以提高 CD8⁺T 细胞比例, 促进由活化的辅助性 T 淋巴细胞产生的细胞因子白细胞介素-2 (IL-2)分泌, 增强胸腺细胞和淋巴因子活性[66]。减少免疫抑制性 Treg 细胞的数量, 并促进 DC 的成熟[67]。此外, 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是机体必需的免疫细胞, 其中巨噬细胞可分为 2 个亚群: 活化巨噬细胞的经典亚型(M1)和活化巨噬细胞的替代亚型(M2), 分别发挥抗肿瘤和促肿瘤作用。研究发现, 人参皂苷 Rh2 可通过增加 M1 标记物 CD16/32 和减少 M2 标记物 CD206, 显著诱导 M2 表型巨噬细胞转化为 M1 表型, 从而改善肿瘤免疫抑制的微环境[68]。在机体细胞免疫过程中, 细胞毒性 T 细胞是主要的杀伤细胞, T 细胞表面有一种蛋白被称为免疫检查点, 主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)、细胞程序性死亡蛋白 1 (PD1)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (TM3)等[69], 可以调节免疫反应的强度和广度, 使免疫系统的活化保持在正常范围之内, 从而避免过度激活的免疫反应损伤正常组织。PD-1 是最具代表性最常见的免疫检查点, 主要在活化的 T 细胞上表达, 而肿瘤细胞可以通过表达 PD-L1/PD-

L2 与 PD-1 相结合, 使免疫活性受到抑制从而引发免疫逃逸[70]。研究表明 PD-1 阻断剂可以竞争性地与 PD-1 结合, 从而抑制 PD-L1/PD-L2 与 PD-1 的相互作用, 使免疫系统恢复正常功能并清除肿瘤细胞[71], 目前免疫检查点阻断剂在多种肿瘤中疗效显著, 但患者响应率普遍低下。研究表明, 联合治疗可显著提高肿瘤缓解率、降低疾病进展风险。中药具有免疫调节的功效, 在增强疗效的同时可以减少毒副作用, 具有与免疫检查点阻断剂联合应用的良好潜质。研究表明, 人参皂苷 Rh2 可以通过增加肿瘤内 CXCL10, 促进肿瘤微环境(TME)中 CD8⁺T 细胞的浸润、增殖和活化, 进而增强 PD-L1 阻断的抗癌效果[72]。

3.7. 抗纤维化作用

肝纤维化的特点是细胞外基质蛋白的过度积累, 导致纤维组织的形成。肝纤维化可发展为肝硬化, 这是肝癌, 特别是肝细胞癌(HCC)发展的重要危险因素。肝星状细胞(HSCs)在未激活状态下存储维生素 A, 一旦激活, 便转化为肌成纤维细胞(myofibroblasts), 积极参与纤维化进程。人参皂苷 Rh2 可以抑制肝星状细胞(HSCs)的活化, 减少促纤维细胞的增殖和产生。机体发生肝纤维化时常伴随炎症反应的发生, 炎症会诱导肝星状细胞激活, 导致肝纤维化进一步发展[73], Rh2 在体外和体内可发挥抗炎作用[74], 进而抑制肝纤维化的进展。此外, 有研究表明人参皂苷 Rh2 可以通过修复肠道损伤, 改变肠道微生物成分, 改善小鼠的肝纤维化[75]。

4. 人参皂苷 Rh2 调控的信号通路

研究表明肿瘤的发生发展是多因素共同作用的结果, 细胞信号转导通路在肿瘤发生发展过程中起着至关重要的作用。以下列举了人参皂苷发挥抗肿瘤活性的相关信号通路。

4.1. PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 通路是一个重要的细胞信号途径, 参与调控细胞的生长、存活、代谢和增殖等生物学过程[76], 该通路通过影响下游效应分子的活性调节细胞增殖, 并且与癌症的发展和进展密切相关[77]。mTOR 是 PI3K/Akt 下游的关键激酶, 调节肿瘤细胞的细胞凋亡和自噬[78]。研究发现, 人参皂苷 Rh2 能够下调了磷酸化 PI3K、Akt 和 mTOR 的水平, 且呈现剂量依赖性, 进而抑制肿瘤细胞生长和增强肿瘤细胞凋亡和自噬[79]。此外研究发现在人多形型恶性胶质瘤细胞中, 人参皂苷 Rh2 可以通过下调血管内皮生长因子 A, 抑制 EGFR/PI3k/Akt/mTOR 信号通路, 降低肿瘤细胞的侵袭转移能力。

4.2. MAPK 通路

MAPK 通路(RAS-RAF-MEK-ERK)是细胞内一个重要的信号传导途径, 参与调控细胞的生长、增殖、分化和凋亡等多种生物学过程[80], 通过抑制 MAPK 通路的异常激活, 可以减少癌细胞增殖、侵袭能力及生长, 促进癌细胞凋亡[81]。MAPK 通路的主要分支包括 ERK (细胞外信号调节激酶)通路、JNK (c-jun 氨基末端激酶)通路、P38 MAPK 通路[82]。人参皂苷 Rh2 通过抑制上游 Raf 激酶的活性, 减少 ERK 的磷酸化, 抑制 ERK 通路的激活。c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路与癌细胞凋亡密切相关[83], 其中 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)是其信号通路中的重要调控者, 在肝癌细胞中人参皂苷 RH2 促进 c-Jun 的磷酸化, JNK1 活性显著上升, 进而诱导肝癌细胞凋亡。此外研究证明人参皂苷 RH2 还可以增强 p38 的磷酸化水平, 促进细胞自噬凋亡。

4.3. JAK/STAT3 级联

JAK/STAT3 级联是另一个重要的细胞信号传导途径, 参与调控细胞的生长、增殖、分化和免疫应答等多种生物学过程。这一级联主要由 JAK (Janus 激酶)和 STAT3 (信号转导和转录激活因子 3)组成。STAT3

是一种致癌基因,在多种恶性肿瘤中呈现异常激活的状态,抑制 STAT3 的表达可以显著抑制肿瘤的生长与增殖[84]-[86]。人参皂苷 Rh2 通过抑制 JAK 的磷酸化,降低 STAT3 的激活,减少 STAT3 靶基因的转录活性,进而抑制 STAT3 的磷酸化。JAK/STAT3 级联是抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-xL 的上游通路[87],通过调控 JAK/STAT3 级联,人参皂苷 Rh2 减少 Bcl-2 的表达,增加 Bax 的表达,促进细胞凋亡。此外研究发现人参皂苷 Rh2 通过调节 JAK/STAT3 通路的活性,影响免疫细胞(T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等)功能和细胞因子(IL-6、TNF- α)的分泌,增强免疫反应或减少炎症反应。

4.4. Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 通路是细胞内一个重要的信号传导途径,参与调控细胞的生长、分化、发育等多种生物学过程。若该条通路中的关键蛋白发生突变,导致信号异常活化,将诱导肿瘤的发生[88][89]。先前已有研究表明人参皂苷 Rh2 可以通过对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节抑制前列腺癌、乳腺癌和脑胶质瘤等多种癌症的发生[90]-[92]。近期研究发现人参皂苷 Rh2 在肝癌细胞中能抑制信号传递因子 β -catenin 的过表达,诱导 HepG2 细胞的凋亡并抑制其增殖转移[93][94]。此外研究发现在肝癌细胞中 β -catenin 蛋白的表达水平明显高于正常细胞,并且 β -catenin 蛋白对抗癌药物有明显的抵抗作用,人参皂苷 Rh2 可以通过抑制 β -catenin 蛋白的表达,进而降低肝癌细胞的耐药性。

4.5. JNK/c-Jun 通路

c-Jun 通路是一个重要的细胞信号传导途径,涉及调控细胞的增殖、分化、凋亡和应激反应等多种生物学过程。c-Jun 是该通路的核心成员,能够形成 AP-1 转录因子复合物,调控靶基因的转录活性。人参皂苷 Rh2 可以通过抑制 c-Jun N-末端激酶(JNK)的活性,减少 c-Jun 的磷酸化。磷酸化是 c-Jun 激活的关键步骤,磷酸化水平的降低会导致 c-Jun 的转录活性下降。此外,人参皂苷 Rh2 具有抗氧化作用,可以减少氧化应激,而氧化应激是激活 c-Jun 的一个重要因素。通过减少氧化应激,人参皂苷 Rh2 间接抑制 c-Jun 的激活,从而降低其转录活性。

5. 总结与展望

总体来说人参皂苷 Rh2 在肝癌治疗中展现出显著的潜力,其多靶点作用机制和较低的毒副作用使其成为一个有希望的治疗候选药物。然而,目前的研究主要集中在体外和动物实验阶段,临床应用仍面临诸多挑战,包括药代动力学特性不佳(如低吸收率、短半衰期)、生物利用度低以及潜在剂量依赖性毒性(如肝损伤风险)。为解决这些问题,研究者提出了多种优化策略,如开发纳米载体药物递送系统(如脂质体和 PLGA 纳米粒)以提高靶向性和水溶性,进行结构修饰(如糖基化衍生物和前药设计)以增强活性和稳定性,以及通过联合用药(如与化疗药物或免疫检查点抑制剂联用)实现协同治疗。未来研究需聚焦临床转化,结合人工智能和生物合成技术,进一步优化 Rh2 的制剂形式与治疗策略,以推动其成为肝癌治疗的有效候选药物,同时开展大规模的临床试验以验证其疗效和安全性。此外,探索 Rh2 与其他治疗手段的联合应用,可能为肝癌患者提供更加有效的治疗方案。尽管存在一定的挑战,但 Rh2 作为肝癌治疗策略的潜在价值不容忽视,值得进一步深入研究和开发。

参考文献

- [1] Rahbari, N.N., Mehrabi, A., Mollberg, N.M., Müller, S.A., Koch, M., Büchler, M.W., *et al.* (2011) Hepatocellular Carcinoma: Current Management and Perspectives for the Future. *Annals of Surgery*, **253**, 453-469. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31820d944f>
- [2] Han, M., Moon, K., Lee, K., Cho, S., Lim, S., Jang, W., *et al.* (2013) Brain Metastasis from Hepatocellular Carcinoma: The Role of Surgery as a Prognostic Factor. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 567.

- <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-567>
- [3] Ilikhan, S.U., Bilici, M., Sahin, H., Akca, A.S.D., Can, M., Oz, I.I., *et al.* (2015) Assessment of the Correlation between Serum Prolidase and Alpha-Fetoprotein Levels in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 6999-7007. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6999>
 - [4] Oh, M., Choi, Y.H., Choi, S., Chung, H., Kim, K., Kim, S.I., *et al.* (1999) Anti-Proliferating Effects of Ginsenoside Rh2 on MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **14**, 869-875. <https://doi.org/10.3892/ijo.14.5.869>
 - [5] Nakata, H., Kikuchi, Y., Tode, T., Hirata, J., Kita, T., Ishii, K., *et al.* (1998) Inhibitory Effects of Ginsenoside Rh2 on Tumor Growth in Nude Mice Bearing Human Ovarian Cancer Cells. *Japanese Journal of Cancer Research*, **89**, 733-740. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb03278.x>
 - [6] Xie, X., Eberding, A., Madera, C., Fazli, L., Jia, W., Goldenberg, L., *et al.* (2006) Rh2 Synergistically Enhances Paclitaxel or Mitoxantrone in Prostate Cancer Models. *Journal of Urology*, **175**, 1926-1931. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00891-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00891-8)
 - [7] Xia, T., Wang, Y., Zhou, C., Wu, L., Liu, Y., Zeng, Q., *et al.* (2017) Ginsenoside Rh2 and Rg3 Inhibit Cell Proliferation and Induce Apoptosis by Increasing Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Human Leukemia Jurkat Cells. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 3591-3598. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6459>
 - [8] Yang, J., Yuan, D., Xing, T., Su, H., Zhang, S., Wen, J., *et al.* (2016) Ginsenoside Rh2 Inhibiting HCT116 Colon Cancer Cell Proliferation through Blocking PDZ-Binding Kinase/T-LAK Cell-Originated Protein Kinase. *Journal of Ginseng Research*, **40**, 400-408. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.03.007>
 - [9] 郑雪莹, 曹宁宁, 裴帅, 等. 人参皂苷 Rh2 抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 208-213.
 - [10] Wang, P., Wei, Y., Fan, Y., Liu, Q., Wei, W., Yang, C., *et al.* (2015) Production of Bioactive Ginsenosides Rh2 and Rg3 by Metabolically Engineered Yeasts. *Metabolic Engineering*, **29**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2015.03.003>
 - [11] Zhang, H., Gong, J., Zhang, H.L. and Kong, D. (2015) Induction of Apoptosis and Reversal of Permeability Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance of MCF-7/ADM by Ginsenoside Rh2. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 4444-4456.
 - [12] Wen, X., Zhang, H., Zhao, L., Yao, Y., Zhao, J. and Tang, J. (2015) Ginsenoside Rh2 Differentially Mediates microRNA Expression to Prevent Chemoresistance of Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 1105-1109. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.3.1105>
 - [13] Kitagawa, I., Yoshikawa, M., Yoshihara, M., Hayashi, T. and Taniyama, T. (1983) Chemical Studies on Crude Drug Precession. I. On the Constituents of Ginseng Radix Rubra (1). *Yakugaku Zasshi*, **103**, 612-622. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.103.6_612
 - [14] 赵岩, 刘金平, 卢丹, 李平亚, 马兴龙. 反相高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定西洋参和西洋红参中人参皂苷的含量[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 1956-1958.
 - [15] 张天斌, 丁长江, 李绪文, 孟勤. HPLC 法测定红参总皂苷中人参皂苷-Rh2 的含量[J]. 吉林大学学报(医学版), 2003, 29(4): 533-534.
 - [16] 郭佳龙, 刘畅, 王瑶, 等. 稀有人参皂苷的应用基础与开发利用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(2): 304-314.
 - [17] 金凤燮. 高活性红参的制作方法[P]. 中国, CN200510136799.8. 2006-10-18.
 - [18] Ow, Y.P., Green, D.R., Hao, Z. and Mak, T.W. (2008) Cytochrome C: Functions Beyond Respiration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 532-542. <https://doi.org/10.1038/nrm2434>
 - [19] Wang, C., He, H., Dou, G., Li, J., Zhang, X., Jiang, M., *et al.* (2017) Ginsenoside 20(s)-Rh2 Induces Apoptosis and Differentiation of Acute Myeloid Leukemia Cells: Role of Orphan Nuclear Receptor Nur77. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 7687-7697. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02299>
 - [20] Choi, S., Oh, J. and Kim, S. (2011) Ginsenoside Rh2 Induces Bcl-2 Family Proteins-Mediated Apoptosis *in Vitro* and in Xenografts *in Vivo* Models. *Journal of Cellular Biochemistry*, **112**, 330-340. <https://doi.org/10.1002/jcb.22932>
 - [21] Chen, F., Sun, Y., Zheng, S., Qin, Y., Julian McClements, D., Hu, J., *et al.* (2017) Antitumor and Immunomodulatory Effects of Ginsenoside Rh2 and Its Octyl Ester Derivative in H22 Tumor-Bearing Mice. *Journal of Functional Foods*, **32**, 382-390. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.03.013>
 - [22] Li, B., Zhao, J., Wang, C., Searle, J., He, T., Yuan, C., *et al.* (2011) Ginsenoside Rh2 Induces Apoptosis and Paraptosis-Like Cell Death in Colorectal Cancer Cells through Activation of P53. *Cancer Letters*, **301**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.11.015>
 - [23] Kannangai, R., Wang, J., Liu, Q.Z., Sahin, F. and Torbenson, M. (2005) Survivin Overexpression in Hepatocellular Carcinoma Is Associated with p53 Dysregulation. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, **35**, 53-60.

- <https://doi.org/10.1385/ijgc:35:1:053>
- [24] 刘乃政, 王纪敏, 司磊, 等. 血清 survivin 抗体及 mRNA 含量检测对肺癌诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(7): 1042-1043.
 - [25] Sah, N.K., Khan, Z., Khan, G.J. and Bisen, P.S. (2006) Structural, Functional and Therapeutic Biology of Survivin. *Cancer Letters*, **244**, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.03.007>
 - [26] 刘艳红, 章秀丽, 陈少文, 等. 人参皂苷 Rh2 诱导人肝癌 Hep G2 细胞凋亡的研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(12): 2011-2013.
 - [27] Sbrana, F.V., Cortini, M., Avnet, S., Perut, F., Columbaro, M., De Milito, A., *et al.* (2016) The Role of Autophagy in the Maintenance of Stemness and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **12**, 621-633. <https://doi.org/10.1007/s12015-016-9690-4>
 - [28] 石峰, 王明荣. 细胞自噬及其与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(12): 1366-1373.
 - [29] 刘小霞, 夏菁, 唐家锋, 等. 人参皂苷 Rh₂ 通过激活 p38 诱导 K562 细胞自噬凋亡的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 146-151.
 - [30] Kim, Y.J., Jeon, J.N., Jang, M.G., *et al.* (2014) Ginsenoside Profiles and Related Gene Expression during Foliation in *Panax ginseng* Meyer. *Journal of Ginseng Research*, **38**, 66-72.
 - [31] Chow, L., Johnson, M., Wells, A. and Dasgupta, A. (2003) Effect of the Traditional Chinese Medicines Chan Su, Lu-Shen-Wan, Dan Shen, and Asian Ginseng on Serum Digoxin Measurement by Tina-Quant (Roche) and Synchron LX System (Beckman) Digoxin Immunoassays. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **17**, 22-27.
 - [32] Yang, Z., Zhao, T., Liu, H. and Zhang, L. (2016) Ginsenoside Rh2 Inhibits Hepatocellular Carcinoma through β -Catenin and Autophagy. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19383. <https://doi.org/10.1038/srep19383>
 - [33] Liu, Z., Li, J., Xia, J., Jiang, R., Zuo, G., Li, X., *et al.* (2015) Ginsenoside 20(S)-Rh2 as Potent Natural Histone Deacetylase Inhibitors Suppressing the Growth of Human Leukemia Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **242**, 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.014>
 - [34] You, Z., Zhao, L., Xia, J., Wei, Q., Liu, Y., Liu, X., *et al.* (2014) Down-Regulation of Phosphoglucose Isomerase/Autocrine Motility Factor Enhances Ginsenoside Rh2 Pharmacological Action on Leukemia K562 Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 1099-1104. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.3.1099>
 - [35] Park, E., Sang-Ngern, M., Chang, L.C. and Pezzuto, J.M. (2016) Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis with Downregulation of Hsp90 Client Proteins and Histone Modification by 4 β -Hydroxywithanolide E Isolated from *Physalis peruviana*. *Molecular Nutrition & Food Research*, **60**, 1482-1500. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500977>
 - [36] Cheng, C.C., Yang, S.M., Huang, C.Y., Chen, J.C., Chang, W.M. and Hsu, S.L. (2005) Molecular Mechanisms of Ginsenoside Rh2-Mediated G1 Growth Arrest and Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **55**, 531-540. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0919-6>
 - [37] Choi, S., Kim, T.W. and Singh, S.V. (2009) Ginsenoside Rh2-Mediated G1 Phase Cell Cycle Arrest in Human Breast Cancer Cells Is Caused by P15 Ink4b and P27 Kip1-Dependent Inhibition of Cyclin-Dependent Kinases. *Pharmaceutical Research*, **26**, 2280-2288. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-9944-9>
 - [38] Lee, K.Y., Park, J.A., Chung, E., Lee, Y.H., Kim, S. and Lee, S.K. (1996) Ginsenoside-Rh2 Blocks the Cell Cycle of SK-HEP-1 Cells at the G1/S Boundary by Selectively Inducing the Protein Expression of P27kip1. *Cancer Letters*, **110**, 193-200. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(96\)04502-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(96)04502-8)
 - [39] Peng, K., Luo, T., Li, J., Huang, J., Dong, Z., Liu, J., *et al.* (2022) Ginsenoside Rh2 Inhibits Breast Cancer Cell Growth via ER β -TNF α Pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **54**, 647-656. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022039>
 - [40] 王惠, 徐陆周, 吴坚, 等. 理冲汤加减联合 5-氟尿嘧啶对人肝癌细胞 Hep G2 上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 14-21.
 - [41] 冯子强, 左国伟, 石庆强, 等. 人参皂苷 Rh2 抑制肝癌 Hep G2 细胞迁移的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1): 61-65.
 - [42] 何鑫, 何翦太, 张阳德. 人参皂苷 Rh2 对人肝癌 Bel-7402 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(20): 24-27.
 - [43] Sieczkiewicz, G.J., Hussain, M. and Kohn, E.C. (2002) Angiogenesis and Metastasis. In: Stack, M.S. and Fishman, D.A., Eds., *Ovarian Cancer*, Springer US, 353-381. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3587-1_17
 - [44] Ribatti, D., Vacca, A., Nico, B., Sansonno, D. and Dammacco, F. (2006) Angiogenesis and Anti-Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, **32**, 437-444. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.06.002>
 - [45] Folkman, J. (2006) Angiogenesis. *Annual Review of Medicine*, **57**, 1-18. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.57.121304.131306>

- [46] Li, S., Gao, Y., Ma, W., Cheng, T. and Liu, Y. (2015) Ginsenoside Rh2 Inhibits Invasiveness of Glioblastoma through Modulation of VEGF-A. *Tumor Biology*, **37**, 15477-15482. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3759-6>
- [47] 杨慧科, 吕艳华, 刘慧冬, 等. 人参皂甙 Rh2 对小鼠移植瘤血管内皮生长因子 C 及淋巴管生成的影响[J]. 解剖学报, 2009, 2(4): 265-268.
- [48] Huang, Y., Huang, H., Han, Z., Li, W., Mai, Z. and Yuan, R. (2019) Ginsenoside Rh2 Inhibits Angiogenesis in Prostate Cancer by Targeting Cnnm1. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **19**, 1942-1950. <https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16404>
- [49] Parise, L.V. (2003) JAM-1 Regulation of Endothelial Cell Migration: Implications for Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 2119-2120. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000102926.54780.e7>
- [50] Weber, C., Fraemohs, L. and Dejana, E. (2007) The Role of Junctional Adhesion Molecules in Vascular Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **7**, 467-477. <https://doi.org/10.1038/nri2096>
- [51] 王强, 吴美清, 赵玲辉, 等. 人参皂苷 Rh2 对小鼠移植瘤生长及对细胞间连接黏附分子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2116-2119.
- [52] Kalluri, R. (2009) EMT: When Epithelial Cells Decide to Become Mesenchymal-Like Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1417-1419. <https://doi.org/10.1172/jci39675>
- [53] 胡倩雯, 韩向晖. 中药干预肿瘤及纤维化疾病上皮间充质转化的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(3): 69-72.
- [54] Kalluri, R. and Weinberg, R.A. (2009) The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1172/jci39104>
- [55] Zeisberg, M. and Neilson, E.G. (2009) Biomarkers for Epithelial-Mesenchymal Transitions. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1429-1437. <https://doi.org/10.1172/jci36183>
- [56] 王慧霞, 孔海燕, 任山峰. 人参皂苷 Rh2 通过 Egr-1/TRL4/mTOR 信号通路抑制食管癌细胞 Eca-109 增殖、迁移和 EMT[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(8): 1266-1271.
- [57] Shi, X., Yang, J. and Wei, G. (2018) Ginsenoside 20(s)-Rh2 Exerts Anti-Cancer Activity through the Akt/GSK3 β Signaling Pathway in Human Cervical Cancer Cells. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 4811-4816. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8454>
- [58] Lu, M., Fei, Z. and Zhang, G. (2018) Synergistic Anticancer Activity of 20(s)-Ginsenoside Rg3 and Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma by Modulating PTEN/Akt Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 1282-1288. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.006>
- [59] Li, Y., Xiao, Z., Li, B., Liu, K., Wang, H., Qi, J., et al. (2016) Ginsenoside Exhibits Concentration-Dependent Dual Effects on HepG2 Cell Proliferation via Regulation of C-Myc and HNF-4 α . *European Journal of Pharmacology*, **792**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.10.017>
- [60] 朴丽花, 金政, 蔡英兰, 等. 人参皂苷对肝癌 Bel-7402 细胞侵袭和转移能力的影响[J]. 延边大学医学学报, 2011, 34 (1): 40-42.
- [61] 朴丽花, 金政, 蔡英兰, 等. 人参皂甙 Rh2 抗乳腺癌细胞细胞侵袭和转移的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 11(4): 867-870.
- [62] Chen, S.M.Y., Krinsky, A.L., Woolaver, R.A., Wang, X., Chen, Z. and Wang, J.H. (2020) Tumor Immune Microenvironment in Head and Neck Cancers. *Molecular Carcinogenesis*, **59**, 766-774. <https://doi.org/10.1002/mc.23162>
- [63] 马冉冉, 韩琛, 王朝霞, 等. 人参总皂苷调控 NK 细胞活性促进 5-氟尿嘧啶抗肿瘤的作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(4): 43-50.
- [64] 葛迎春, 李晨燕, 任慧君, 等. 人参皂苷 Rh2 注射液对荷肝癌(H22)小鼠免疫功能的影响[J]. 特产研究, 2002, 24(3): 4-7.
- [65] Nakada, H., et al. (1998) Inhibitory Effects of Ginsenoside Rh2 on Tumor Growth in Nude Mice Bearing Human Ovarian Cells. *Japanese Journal of Cancer Research*, **89**, 7.
- [66] Wu, H., Hu, Q., Luo, T., Wei, W., Wu, H., Li, J., et al. (2021) The Immunomodulatory Effects of Ginsenoside Derivative Rh2-O on Splenic Lymphocytes in H22 Tumor-Bearing Mice Is Partially Mediated by TLR4. *International Immunopharmacology*, **101**, Article ID: 108316. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108316>
- [67] Wang, M., Yan, S., Zhang, H., Li, N., Liu, T., Zhang, Y., et al. (2016) Ginsenoside Rh2 Enhances the Antitumor Immunological Response of a Melanoma Mice Model. *Oncology Letters*, **13**, 681-685. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5490>
- [68] Li, H., Huang, N., Zhu, W., Wu, J., Yang, X., Teng, W., et al. (2018) Modulation the Crosstalk between Tumor-Associated Macrophages and Non-Small Cell Lung Cancer to Inhibit Tumor Migration and Invasion by Ginsenoside Rh2. *BMC*

- Cancer*, **18**, Article No. 579. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4299-4>
- [69] Mei, Z., Huang, J., Qiao, B. and Lam, A.K. (2020) Immune Checkpoint Pathways in Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oral Science*, **12**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0084-8>
- [70] Xu, Y., Wu, Y., Zhang, S., Ma, P., Jin, X., Wang, Z., *et al.* (2019) A Tumor-Specific Super-Enhancer Drives Immune Evasion by Guiding Synchronous Expression of PD-L1 and PD-L2. *Cell Reports*, **29**, 3435-3447.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.093>
- [71] Barclay, J., Creswell, J. and León, J. (2018) Cancer Immunotherapy and the PD-1/PD-L1 Checkpoint Pathway. *Archivos Españoles de Urología*, **71**, 393-399.
- [72] Huang, M., Chen, Y., Lyu, W., He, X., Ye, Z., Huang, C., *et al.* (2023) Ginsenoside Rh2 Augmented Anti-Pd-L1 Immunotherapy by Reinvigorating CD8⁺ T Cells via Increasing Intratumoral CXCL10. *Pharmacological Research*, **198**, Article ID: 106988. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106988>
- [73] Bataller, R. and Brenner, D.A. (2005) Liver Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 209-218. <https://doi.org/10.1172/jci24282>
- [74] Bi, W., Fu, B., Shen, H., Wei, Q., Zhang, C., Song, Z., *et al.* (2012) Sulfated Derivative of 20(S)-Ginsenoside Rh2 Inhibits Inflammatory Cytokines through MAPKs and NF-Kappa B Pathways in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages. *Inflammation*, **35**, 1659-1668. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9482-1>
- [75] Chen, S., He, Z., Xie, W., Chen, X., Lin, Z., Ma, J., *et al.* (2022) Ginsenoside Rh2 Attenuates Cdahfd-Induced Liver Fibrosis in Mice by Improving Intestinal Microbial Composition and Regulating Lps-Mediated Autophagy. *Phytomedicine*, **101**, Article ID: 154121. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154121>
- [76] Tan, A.C. (2020) Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **11**, 511-518. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13328>
- [77] Yu, J.S.L. and Cui, W. (2016) Proliferation, Survival and Metabolism: The Role of PI3K/AKT/mTOR Signalling in Pluripotency and Cell Fate Determination. *Development*, **143**, 3050-3060. <https://doi.org/10.1242/dev.137075>
- [78] Zhang, L., Wang, H., Zhu, J., Xu, J. and Ding, K. (2014) Mollugin Induces Tumor Cell Apoptosis and Autophagy via the PI3K/AKT/mTOR/p70S6K and ERK Signaling Pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **450**, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.101>
- [79] Xia, T., Zhang, J., Zhou, C., Li, Y., Duan, W., Zhang, B., *et al.* (2020) 20(s)-Ginsenoside Rh2 Displays Efficacy against T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia through the PI3K/Akt/mTOR Signal Pathway. *Journal of Ginseng Research*, **44**, 725-737. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.07.003>
- [80] Wang, J.Q. and Mao, L. (2019) The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Molecular Neurobiology*, **56**, 6197-6205. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1524-3>
- [81] Yamada, K., Oikawa, T., Kizawa, R., Motohashi, S., Yoshida, S., Kumamoto, T., *et al.* (2021) Unconventional Secretion of PKC δ Exerts Tumorigenic Function via Stimulation of ERK1/2 Signaling in Liver Cancer. *Cancer Research*, **81**, 414-425. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-2009>
- [82] 鲍朝霞, 魏泓毓, 陈灰, 等. 兔子宫内膜上皮细胞 $\alpha 7$ -nAChR 介导 MAPK 信号通路抑制炎症反应的机制[J]. 中国兽医学报, 2022, 42(3): 582-586.
- [83] Ham, Y.M., Chun, K.H., Choi, J.S., Kim, D. and Lee, S. (2003) Sek1-Dependent JNK1 Activation Prolongs Cell Survival during G-Rh2-Induced Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **304**, 358-364. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00591-6](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00591-6)
- [84] Kotowicz, B., Fuksiewicz, M., Jonska-Gmyrek, J., Bidzinski, M. and Kowalska, M. (2015) The Assessment of the Prognostic Value of Tumor Markers and Cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF Receptors in Patients with Squamous Cell Cervical Cancer, Particularly with Early Stage of the Disease. *Tumor Biology*, **37**, 1271-1278. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3914-0>
- [85] Chung, Y.C. and Chang, Y.F. (2003) Serum Interleukin-6 Levels Reflect the Disease Status of Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **83**, 222-226. <https://doi.org/10.1002/jso.10269>
- [86] Chen, M., Chen, P., Lu, M.S., Lin, P.Y., Chen, W. and Lee, K. (2013) IL-6 Expression Predicts Treatment Response and Outcome in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-26>
- [87] Jinno, T., Kawano, S., Maruse, Y., Matsubara, R., Goto, Y., Sakamoto, T., *et al.* (2015) Increased Expression of Interleukin-6 Predicts Poor Response to Chemoradiotherapy and Unfavorable Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oncology Reports*, **33**, 2161-2168. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3838>
- [88] Miyazawa, K., Iwaya, K., Kuroda, M., Harada, M., Serizawa, H., Koyanagi, Y., *et al.* (2000) Nuclear Accumulation of Beta-Catenin in Intestinal-Type Gastric Carcinoma: Correlation with Early Tumor Invasion. *Virchows Archiv*, **437**, 508-

513. <https://doi.org/10.1007/s004280000283>

- [89] 董天一. WNT/ β -Catenin 信号通路在不同癌症发生中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [90] 赵良中, 崔家博, 马静, 等. 胡桃醌通过调节 Wnt/ β -catenin/Snail 通路抑制前列腺癌细胞上皮-间充质转化[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(10): 1910-1913, 1920.
- [91] 马兴聪, 闫婉君, 赵小瑶, 等. Wnt/ β -catenin 信号活化与乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞的相关性及其临床意义[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2018, 39(6): 860-864, 870.
- [92] 华夏, 李广兴, 刘仲涛, 等. 人参皂苷 Rh2 下调 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 SHG44 细胞的增殖和凋亡[J]. 解剖学研究, 2018, 40(3): 189-192.
- [93] 石庆强, 左国伟, 冯子强, 等. 人参皂苷 Rh2 通过激活 Gsk-3 β 削弱 β -catenin 在肝癌 HepG2 细胞中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 8(31): 1476-1485.
- [94] 曾小莉, 涂植光. 人参皂苷 Rh2 对人肝癌细胞 SMMC-7721 信号传导的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(9): 565-566.