

人参皂苷调控转化生长因子- β 信号通路的作用机制

郑思道 曹 春 姚 全

(北京市中西医结合医院心内科, 北京, 100039)

摘要 2000 多年前, 人参就被东亚各国视为珍贵药材, 用于防治心血管、中枢神经系统、糖尿病、肿瘤和免疫疾病等相关疾病的现代药理作用被逐渐证实, 前述药理作用的基础在于以人参皂苷为代表的活性成分。转化生长因子- β 可以调节细胞生长、分化、凋亡、侵袭、细胞外基质合成、血管生成、免疫等多种病理生理过程, 是药物治疗的重要靶点。目前研究显示, 由转化生长因子- β 介导的人参药效作用主要表现为对免疫的调节、对中枢神经的保护、对糖尿病及并发症的治疗、对肿瘤的抑制等方面。相关研究从现代药理机制阐释了人参及其主要活性成分的药效特点, 具有较一致的研究结论。部分人参皂苷对不同组织转化生长因子- β 的调控作用存在相反结果, 提示其治疗作用的组织特异性, 也可能是中药双向调节理论的又一个例证。通过阐述经由转化生长因子- β 信号通路介导的人参皂苷药理作用, 不仅能够促进探索传统中药的现代药理机制, 利于现代医学和更多地区理解、接受传统药物, 也可以在传统药物活性成分基础上研发新药物, 同时也在一定程度上促进传统中医药理论的发展。

关键词 人参; 人参皂苷; 转化生长因子- β ; 信号通路

Regulatory Effects of Ginsenosides on Transforming Growth Factor β Signal Pathway

Zheng Sidao¹, Cao Chun², Yao Quan³

(Department of Cardiology, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China)

Abstract The root of *Panax ginseng* C. A. Mayer, named Ginseng, had been used as one of valuable medicinal herbs in East Asia approximately 2000 years ago. Recent evidence has shown that Ginseng is effective in preventing and reversing different types of diseases, such as cardiovascular diseases, central nervous system disorders, diabetes mellitus, tumors, immunity diseases. Moreover, several important active ingredients had been found, in which ginsenoside predominates. Transforming growth factor beta (TGF- β) are potent regulators of multiple cellular functions, including cell growth, differentiation, apoptosis, migration, excessive extracellular matrix production and immunity, which is a critical target spot in the treatment of diseases. Current studies have revealed that Ginseng's therapeutic effects mentioned above are induced mainly by ginsenoside and its regulation on TGF- β signaling pathways. Ginsenoside has multiple regulating effects on TGF- β signaling pathways, and elucidation of the mechanisms is progressing. The same ginsenoside could regulate TGF- β signaling pathways in directions that are completely contrary to each other between different tissues, indicating the fact that ginsenoside regulates TGF- β signaling pathways in a tissue - specific manner, confirming the bi-directional regulating theory of Chinese medicinal herbs. The studies of ginsenoside on TGF- β signaling pathways not only alleviate the exploration of the pharmacological mechanism of Chinese medicinal herbs, but also facilitate understanding and accept traditional medical herbs for modern medicine and western people. All such studies would provide evidence for ginsenoside's clinical application and drug discovery.

Key Words Ginseng; Ginsenoside; TGF- β ; Signal transduction pathway

中图分类号: R282; R284 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.051

广泛种植于中国东北、朝鲜半岛和俄罗斯的人参按照不同制作工艺可分为生参、白参和红参 3 种, 从 2000 多年前就被当地民间视为极其珍贵的药材, 如今也逐渐被北美、欧洲和其他地区作为营养补充剂, 而其作用于心血管、中枢神经系统和免疫系统, 以及糖尿病、肿瘤等疾病的现代药理作用也被逐渐证实^[1]。其药理作用的基础在于包括人参皂苷、多聚糖、多肽、聚炔醇和脂肪酸在内的人参众多活性成

分, 其中最主要的活性成分是一类被称为人参皂苷 (Ginsenoside, GS) 的三萜达玛烷苷^[2]。尽管有百余种 GS, 但含量丰富的种类仅有包括 GS Rb1、GS Rb2、GS Rc、GS Rd、GS Re 和 GS Rg1 等在内不到 10 种, 其余的含量较少 (GS Rg3、GS Rh1、GS Rh2), 并且不同种类的人参所含 GS 的种类和比例存在明显差异^[1-3]。人参所含的 GS 之间的相对比例会因体内吸收、代谢等发生变化, 一些含量少的 GS 可能发挥

更重要的药理作用^[3]。

转化生长因子 (Transforming Growth Factor, TGF)- β 信号通路通过 Smad、细胞外信号调节蛋白激酶 (Extracellular Regulated Protein Kinase, ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal Kinase, JNK) 和蛋白激酶 B (Akt) 等下游效应分子可以调节细胞生长、分化、凋亡、侵袭、细胞外基质合成、血管生成、免疫等多种病理生理过程,是药物作用的重要靶点^[4-5]。现综述 GS 对 TGF- β 信号通路的调节作用及其机制,探讨由 TGF- β 通路介导的 GS 药理作用特点。

1 分类综述

1.1 GS 调控 TGF- β 信号通路的机制

1.1.1 GS 研究显示,TGF- β_1 可以促进肾成纤维细胞活化,肾成纤维细胞活化后也激活 TGF- β_1 信号通路,形成 TGF- β_1 信号通路激活-肾成纤维细胞活化的正反馈循环,诱导纤维化形成,而 GS 对这一过程显示出抑制作用:GS Rf、Rg1、Rc 等呈不同程度抑制肾成纤维细胞活化,而 GS Rd、F2、Rc、Rf 和 F1 则呈不同程度抑制肾成纤维细胞分泌 TGF- β_1 ,提示 GS 通过阻断抑制 TGF- β 信号通路激活-肾成纤维细胞活化循环发挥拮抗肾纤维化的作用^[6]。另有研究显示,联合应用 GS 和重组组织型纤溶酶原激活剂能够改善缺血性中风溶栓治疗患者 24 h 及 1 周内的临床结局,可能原因在于 GS 具有促进 TGF- β_1 表达进而抑制血浆基质金属蛋白酶-2 (Matrix Metalloprotein, MMP-2)、MMP-9 表达及最终降低症状性颅内出血风险的作用^[7]。

1.1.2 GS Rb1 和 GS F2 GS Rb1 可以抑制肝癌 HepG2 细胞 TGF- β_1 升高,进而恢复自然杀伤细胞功能,增强机体免疫;也通过抑制 TGF- β_1 诱导的上皮-间充质细胞转分化拮抗肿瘤细胞侵袭和转移,提示尽管均由 TGF- β_1 介导,GS Rb1 具有多种抗肿瘤机制^[8-9]。此外,GS Rb1 抑制增生性瘢痕组织中 TGF- β_1 、MMP-2、TIMP1、 α -SMA 表达水平,并降低 I 型胶原蛋白表达,提示 GS Rb1 可能通过失活 TGF- β 信号通路抑制促纤维蛋白和生长因子的表达,具有抗瘢痕组织增生的效应^[10]。

作为 GS Rb1 代谢产物的 GS F2 也显示出对 TGF- β 信号通路的调节作用。研究显示,以二氢睾酮增加为特点的雄激素性脱发可以应用非那雄胺治疗,但往往存在不同程度的性相关不良反应,因此可以替代的天然药物成为新的研发对象,其中 GS F2 的疗效确切,可以比非那雄胺更有效地抑制毛细胞

凋亡及其过早进入毛发生长休止期,更有利于改善毛发生长速度、密度、厚度和组织结构异常^[11]。该研究表明,GS F2 的上述作用与其对 TGF- β_2 的抑制和相关其效应分子 sp1、Smad 2、Smad3、Bax、caspase-3 的调节密切相关。

1.1.3 GS Rd GS Rd 呈剂量依赖性上调 TGF- β 家族成员骨形成蛋白 2 基因表达水平,增加 Smad1/5 表达,促进 Smad1/5 与 Smad4 结合并易位至细胞核,最终调控成骨基因表达,强化成骨细胞分化与矿化,显示出抗骨质疏松作用^[12]。而对高糖诱导人肾小球系膜细胞活化的研究显示,GS Rd 抑制 TGF- β_1 mRNA 表达,失活 TGF- β 信号通路,可用于防治糖尿病肾病^[13]。可见不同组织中 GS Rd 对 TGF- β 的调控方向存在不同。

1.1.4 GS Re 在体实验显示,GS Re 可以改善头发长度及生存时间,效果优于护发药物米诺地尔;离体研究显示,上述作用与 GS Re 抑制 TGF- β 介导的 ERK 磷酸化作用及后续效应分子对头发生长周期的调控有关^[14]。

1.1.5 GS Rg1 TGF- β_1 在肾小管上皮细胞的表达水平与细胞凋亡率呈正相关,而 GS Rg1 能够通过下调 TGF- β_1 抑制糖尿病大鼠肾小管上皮细胞凋亡,改善肾组织结构^[15]。研究显示,GS Rg1 可以通过抑制包括 TGF- β_1 在内的纤维化相关分子拮抗高糖诱导的心肌成纤维细胞增殖,提示其对糖尿病性心肌纤维化具有治疗作用^[16]。此外,GS Rg1 也抑制 TGF- β_1 诱导的肌成纤维细胞分化和 ECM 增殖,可以用来治疗鼻息肉^[17]。该研究同时表明,这一作用与 GS Rg1 下调 ERK 信号通路活性及其下游效应分子激活蛋白的机制有关;该研究同时显示,核因子- κ B 并未参与上述调控过程。

另有研究显示,GS Rg1 可以抑制 TGF- β_1 诱导的上皮-间充质细胞转分化,从而拮抗肾脏纤维化,这一效应可能与 GS Rg1 上调肾小管上皮细胞红细胞生成素受体进而增强肾小管保护效应等的作用有关^[18-19]。同样通过对 TGF- β_1 的抑制,GS Rg1 对环孢素 A 诱导的肾脏肾小管上皮-间充质细胞转分化也显示出拮抗作用,能够减轻肾组织病理改变,延缓肾脏纤维化和功能不全的发生^[20-21]。另一研究也表明,GS Rg1 可呈剂量依赖性抑制 TGF- β_1 诱导的肾小管上皮细胞间充质转分化,对肾间质纤维显示出拮抗作用,其中 TGF- β_1 下游分子纤连蛋白、 β 诱导蛋白 IG-H3 及超氧化物歧化酶可能参与了上述调节作用^[22-23]。

此外,对脊髓损伤动物模型的研究显示,GS Rg1 通过抑制 TGF- β 表达上调脑源性神经营养因子,从而保护受损的脊髓组织^[24]。而对于脑细胞缺血性损伤,GS Rg1 则通过上调 TGF- β 表达水平,抑制谷氨酸能细胞毒性,保护细胞活性^[25]。与 GS Rd 类似,GS Rg1 在不同组织中对 TGF- β 的调控存在差异。

1.1.6 GS Rg3 GS Rg3、苏拉明均能下调小鼠 Lewis 肺组织 TGF- β_1 表达,并且两者联合应用时对 TGF- β_1 表达的抑制最明显,抗肺癌生长转移作用最强,提示两者具有协同抗肿瘤作用^[26]。有研究显示,GS Rg3 对 TGF- β_1 的下调可能是其增强免疫、治疗肿瘤的作用机制之一^[27]。进一步研究显示,GS Rg3 的一个立体异构体 20(R)-Rg3 而不是 20(S)-Rg3 具有抑制 TGF- β_1 表达的效应,从而调控基质金属蛋白酶-2、Smad2 及 p38 等下游分子,抑制肺癌转移、侵袭及失巢凋亡抵抗的发生^[28]。

另有研究表明,GS Rg3 可以通过活化 AKT 信号通路上调核因子 E2 相关因子 2 及抗氧化反应元件表达水平,减轻氧化应激引起的血管内皮损伤和凋亡,可能是其改善心脏功能、拮抗阿霉素心脏毒性的作用机制之一^[29]。

1.1.7 GS Rh2 研究显示,GS Rh2 呈剂量依赖性上调 TGF- β_1 表达、下调 Smad 2/3 表达,从而抑制一氧化氮、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-1 β 、环氧合酶 2 和诱导型一氧化氮合酶的生成,对小胶质细胞活化及相关炎症反应显示出抑制作用,提示 GS Rh2 通过 TGF- β_1 /Smad 途径显示出治疗炎症性脑病的潜在作用^[30]。另一研究显示,GS Rh2 可以通过激活 TGF- β 信号通路抑制溃疡性肠炎,TGF- β 信号通路的 TGF- β 受体 I 起到主要的介导作用^[31]。上述研究均提示 GS Rh2 可以用于治疗炎症性疾病。

另有研究显示,GS Rh2 通过活化 TGF- β 信号通路抑制周期蛋白依赖激酶促进白血病细胞 G₁ 期阻滞和分化,显示出抗增殖作用^[32]。此外,GS Rh2 也可以通过活化 TGF- β 信号通路调节下游细胞周期调控因子和 MMPs 等效应分子,抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭,提示 GS Rh2 具有抗肿瘤效应^[33]。

对于脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞核因子- κ B 活化及 HIF1 α 表达增加,GS Rh2 则显示出明显抑制作用,可能与其下调 TGF- β 活化激酶、阻滞核因子- κ B 易位至细胞核的作用有关^[34]。可见 GS Rh2 对 TGF 的调控也存在组织差异性。

1.1.8 GS Compound K GS 代谢产物 GS Com-

pound K 不仅能够降低糖尿病大鼠空腹血糖、异常血脂、尿酸等水平,改善氧化应激状态,更能够通过抑制肾组织 TGF- β_1 表达改善肾脏结构,并降低尿素氮、血清肌酐表达,改善肾脏功能,提示 Compound K 通过 TGF- β_1 的介导显示出肾脏保护作用^[35]。

此外,Compound K 通过下调 ERK 信号活性抑制 DNA 甲基转移酶 1 表达,因而提高被 DNA 甲基转移酶 1 抑制的 Runt 相关转录因子 3 表达水平,这一作用提示 Compound K 通过 TGF- β 信号通路可以在转录后水平调控基因表达,具有治疗结肠癌的潜在作用^[36]。

另一研究也证实,Compound K 可以激活 ERK 和 AKT 信号通路,通过上调角质化细胞中下游效应分子透明质酸合成酶的表达水平增强透明质酸合成,改善皮肤含水量,此过程中未显示有 JNK 和 p38 信号通路参与^[37]。

1.1.9 GS Rp1 在体和离体研究均显示,GS 衍生物 GS Rp1 可以通过活化 TGF- β 信号通路促进调节性 T 细胞分化、激活树突状细胞等机制调控炎症反应,增强免疫抑制作用^[38]。

1.2 以药效为指导的 GS 调控作用 由前述分析可以看出,由 TGF- β 介导的人参药效作用主要表现为对免疫的调节,对中枢神经的保护,对糖尿病及并发症的治疗,对肿瘤的抑制等(表 1)。

2 小结

GS 具有广泛的药理作用,对心血管系统、神经系统、衰老、糖尿病、免疫、血脂、血栓等均有调节作用^[1,3]。而作为 TGF- β 信号通路对转录及转录后调控因子等均具有广泛调节作用^[39,40],如对影响心脏重构的心肌肥厚、心肌纤维化、凋亡、炎症反应及祖细胞分化等均有调节作用^[41];对影响免疫作用的免疫细胞发生、分化、耐受诱导和稳态等均有调节作用^[42]。通过对 TGF- β 信号通路进行干预是药物治疗的重要靶点^[4],如可以调控心脏重构,改善心脏功能^[41];增强免疫,治疗肿瘤^[42]。

目前研究显示,由 TGF- β 介导的人参药效作用主要表现为对免疫的调节、对中枢神经的保护、对糖尿病及并发症的治疗、对肿瘤的抑制等方面。相关研究从现代药理机制阐释了人参与其主要活性成分的药效特点,具有较一致的研究结论。部分 GS 对不同组织 TGF- β 的调控作用存在相反结果,提示其治疗作用的组织特异性,也可能是中药双向调节理论的又一个例证^[12-13,24-27,29]。

表 1 TGFβ 介导的人参药效作用

药理作用	GS	TGF 调控	靶效应	引用文献
增强免疫及抗肿瘤	Rb1	β ₁ ↓	恢复自然杀伤细胞功能,抑制上皮-间充质细胞转分化	[8-9]
	Rg3	β ₁ ↓	增强免疫,抑制转移、侵袭及巢巢凋亡抵抗	[26-28]
	Rh2	β ↑	促进白血病细胞 G ₁ 期阻滞和分化	[32]
	Rh2	β ↑	抑制前列腺癌细胞增殖和侵袭	[33]
	Compound K	ERK ↓	抑制 DNA 甲基转移酶 1	[36]
保护中枢神经	Rg1	β ↓	上调脑源性神经营养因子	[24]
	Rg1	β ↑	抑制谷氨酸能细胞毒性	[25]
	Rh2	β ₁ ↑	抑制小胶质细胞活化及炎症反应	[30]
	Rp1	β ↑	促进调节性 T 细胞分化、激活树突状细胞	[38]
防治糖尿病及并发症	Rd	β ₁ ↓	抑制肾小球系膜细胞活化	[13]
	Rg1	β ₁ ↓	抗高糖诱导的心肌成纤维细胞增殖	[16]
			抑制糖尿病肾小管上皮细胞凋亡	[15]
	Compound K	β ₁ ↓	抗氧化应激	[35]
治疗脱发	F2	β2 ↓	抑制毛细胞凋亡	[11]
	Re	β ↓	改善头发长度及生存时间	[14]
抗炎	Rh2	β ↓	阻滞核因子-κB 易位至细胞核	[34]
	Rh2	β ↑	抑制溃疡性肠炎	[31]
拮抗肾脏纤维化	Rg1	β ₁ ↓	抑制上皮-间充质细胞转分化	[20-23]
治疗鼻息肉	Rg1	β ₁ ↓	抑制肌成纤维细胞分化和 ECM 增殖	[17]

3 讨论

人参作为传统常用中药,一直应用于中医临床实践。现代药理研究为人参研究提供了新工具和新视角,可以用于探索其活性成分及其化学结构,既能提高中医药认同度,又为现代医学提供研究原料,推动中医学和现代医学的结合,共同服务于人类卫生健康。通过阐述经由 TGF-β 信号通路介导的 GS 药理作用,不仅能够促进探索传统中药的现代药理机制,利于现代医学和更多地区理解、接受传统药物,也可以在传统药物活性成分基础上研发新药物,同时在一定程度上促进传统中医药理论的创新和发展。

参考文献

[1] Ru W, Wang D, Xu Y, et al. Chemical constituents and bioactivities of Panax ginseng(C. A. Mey.) [J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(1) : 23-32.

[2] Shin BK, Kwon SW, Park JH. Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng [J]. J Ginseng Res, 2015, 39(4) : 287-298.

[3] Zheng SD, Wu HJ, Wu DL. Roles and mechanisms of ginseng in protecting heart [J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(7) : 548-555.

[4] Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, et al. Targeting the TGFβ pathway for cancer therapy [J]. Pharmacol Ther, 2015, 147 : 22-31.

[5] Macias MJ, Martin-Malpartida P, Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF-β signaling [J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(6) : 296-308.

[6] 王东, 张江, 陈刚, 等. 人参有效单体对活化的肾成纤维细胞生长及 TGF-β 表达的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(8) : 917-920.

[7] Chen J, Bai Q, Zhao Z, et al. Ginsenoside Represses Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy by Promoting Transforming Growth Factor-β1 [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3) : 549-555.

[8] 李寿林. 高效液相色谱法测定三钱丹克癌贴中三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rb1 的浓度及其药动学研究 [J]. 中国医药, 2012, 7(11) : 1461-1462.

[9] Yu M, Yu X, Guo D, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates invasion and migration by inhibiting transforming growth factor-β1-induced epithelial to mesenchymal transition in HepG2 cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4) : 3167-3173.

[10] Tark KC, Lee DW, Lew DH, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on hypertrophic scar remodeling in rabbit model [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 750 : 151-159.

[11] Shin HS, Park SY, Hwang ES, et al. Ginsenoside F2 reduces hair loss by controlling apoptosis through the sterol regulatory element-binding protein cleavage activating protein and transforming growth factor-β pathways in a dihydrotestosterone-induced mouse model [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(5) : 755-763.

[12] Kim DY, Park YG, Quan HY, et al. Ginsenoside Rd stimulates the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells by activating AMP-activated protein kinase via the BMP-2 signaling pathway [J]. Fitoterapia, 2012, 83(1) : 215-222.

[13] 赵怡, 胡道钜, 张娴, 等. 人参皂苷 Rd 对高糖所致 HMC 表达 TGF-β1 的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7) : 786-789.

[14] Li Z, Ryu SW, Lee J, et al. Protopanaxatrol type ginsenoside Re promotes cyclic growth of hair follicles via inhibiting transforming growth factor β signaling cascades [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(4) : 924-929.

[15] 周彤, 张丽红, 辛颖, 等. 20(S) 人参皂苷 Rg3 对糖尿病大鼠肾小

- 管上皮细胞 TGF- β 1 表达及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, (18): 5093-5094, 5095.
- [16] 韩路拓, 任钧国, 杨佳妹, 等. 人参皂苷 Rg1 对高糖培养的心肌成纤维细胞 Wnt 信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 758-762, 766, 后插 1 页.
- [17] Cho JS, Moon YM, Um JY, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg1 on extracellular matrix production via extracellular signal-regulated protein kinase/activator protein 1 pathway in nasal polyp-derived fibroblasts[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2012, 237(6): 663-669.
- [18] 吉丽娜, 冯伟红, 王智民, 等. HPLC-DAD 测定人参首乌胶囊中 8 种人参皂苷类成分[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2798.
- [19] 徐浩岑, 唐雪骐, 刘光陵. 人参皂苷 Rg1 抑制 TGF- β 1 诱导肾小管上皮细胞转分化实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 34-36.
- [20] 刘其锋, 郁丽霞, 李莎莎, 等. Rg1 对环孢素 A 慢性肾毒性大鼠肾脏肾小管上皮-间充质细胞转分化的抑制作用[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(6): 736-738.
- [21] 陈洪磊, 刘其锋, 郁丽霞, 等. 三七总皂苷提取物 Rg1 对 CsA 慢性肾毒性大鼠肾组织 TGF- β 1 及 α -SMA 表达的影响[J]. 中医药信息, 2015, 32(1): 20-23.
- [22] 叶洪, 金建生, 陈晓春, 等. 人参皂苷 Rg1 通过下调 TGF β 1 及 β h3 表达延缓拟衰老小鼠肾脏纤维化[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6143-6146.
- [23] 叶洪, 陈晓春, 张静. 人参皂苷 Rg1 对 D-半乳糖诱导的亚急性衰老小鼠的肾保护机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(14): 1435-1438.
- [24] 孙建忠, 刘欣伟, 管华鹏, 等. 人参皂甙 Rg1 干预脊髓损伤模型大鼠转化生长因子- β 和脑源性神经营养因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(18): 2862-2866.
- [25] 王筠, 侯金才, 向丽华, 等. 栀子苷与人参皂苷 Rg1 配伍对缺氧诱导损伤小鼠小胶质细胞炎症因子分泌的平衡调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 91-95.
- [26] 张平, 许霞辉, 贺兼斌, 等. 人参皂苷 Rg3 联合苏拉明通过下调 TGF- β 1 表达抑制小鼠肺癌生长转移[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(21): 4039-4043.
- [27] Son KJ, Choi KR, Lee SJ, et al. Immunogenic Cell Death Induced by Ginsenoside Rg3: Significance in Dendritic Cell-based Anti-tumor Immunotherapy[J]. *Immune Netw*, 2016, 16(1): 75-84.
- [28] Kim YJ, Choi WI, Jeon BN, 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]. *Toxicology*, 2014, 322: 23-33.
- [29] Wang X, Chen L, Wang T, et al. Ginsenoside Rg3 antagonizes adriamycin-induced cardiotoxicity by improving endothelial dysfunction from oxidative stress via upregulating the Nrf2-ARE pathway through the activation of akt[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 875-884.
- [30] Kumar RV, Oh TW, Park YK. Anti-Inflammatory Effects of Ginsenoside-Rh2 Inhibits LPS-Induced Activation of Microglia and Overproduction of Inflammatory Mediators Via Modulation of TGF- β 1/Smad Pathway[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 951-957.
- [31] Ye H, Wu Q, Zhu Y, et al. Ginsenoside Rh2 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via augmenting TGF β signaling[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(8): 5485-5490.
- [32] Chung KS, Cho SH, Shin JS, et al. Ginsenoside Rh2 induces cell cycle arrest and differentiation in human leukemia cells by upregulating TGF- β expression[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 331-340.
- [33] Zhang Q, Hong B, Wu S, et al. Inhibition of prostatic cancer growth by ginsenoside Rh2[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2377-2381.
- [34] Lian LH, Jin Q, Song SZ, et al. Ginsenoside Rh2 Downregulates LPS-Induced NF- κ B Activation through Inhibition of TAK1 Phosphorylation in RAW 264. 7 Murine Macrophage [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 646728.
- [35] Shao X, Li N, Zhan J, et al. Protective effect of compound K on diabetic rats[J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(2): 243-245.
- [36] Kang KA, Kim HS, Kim DH, et al. The role of a ginseng saponin metabolite as a DNA methyltransferase inhibitor in colorectal cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 228-236.
- [37] Lim TG, Jeon AJ, Yoon JH, et al. 20-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol, a metabolite of ginsenoside Rb1, enhances the production of hyaluronic acid through the activation of ERK and Akt mediated by Src tyrosine kinase in human keratinocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1388-1394.
- [38] Bae J, Koo J, Kim S, et al. Ginsenoside Rp1 Exerts Anti-inflammatory Effects via Activation of Dendritic Cells and Regulatory T Cells [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(4): 375-382.
- [39] Barcellos-Hoff MH, Cucinotta FA. New tricks for an old fox: impact of TGF β on the DNA damage response and genomic stability[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(341): re5.
- [40] Santos JJ, Teixeira AL, Dias F, et al. Restoring TGF β 1 pathway-related microRNAs: possible impact in metastatic prostate cancer development[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6245-6253.
- [41] Heger J, Schulz R, Euler G. Molecular switches under TGF β signaling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(1): 3-14.
- [42] Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(2): 92-101.

(2016-10-29 收稿 责任编辑: 杨觉雄)