

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

陈德云, 沈志强*, 何 波*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500

摘要: 20(R)-人参皂苷 Rg3 是人参皂苷的主要活性单体之一, 主要用于抗肿瘤治疗。近年来, 20(R)-人参皂苷 Rg3 的药理作用不断取得进展, 其中保护心脑血管、增强免疫功能、抗增生性瘢痕、抗疲劳的药理作用尤为值得关注。本文整理近年来国内外与 20(R)-人参皂苷 Rg3 相关文献, 论述其主要药理作用及其作用机制, 为进一步开发 20(R)-人参皂苷 Rg3 提供了科学依据。

关键词: 20(R)-人参皂苷 Rg3; 皂苷单体; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)7-1285-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.7.024

Advances in the research of pharmacological effects and its mechanisms of 20(R)-ginsenoside Rg3

CHEN De-yun, SHEN Zhi-qiang*, HE Bo*

School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, 650500, China

Abstract: 20(R)-ginsenoside Rg3 was one of the major active components of ginseng saponins and was mainly used in anti-tumor therapy. In recent years, the pharmacological effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 had made continuous progress. It was important to pay attention to the pharmacological effects of 20(R)-ginsenoside Rg3, especially the protective effects on cardiovascular diseases, immune function enhancement, anti-hypertrophic scar and anti-fatigue activities. In this article, we summarized the relevant literature on 20(R)-ginsenoside Rg3 at home and abroad, and discussed its pharmacological effects and molecular mechanisms, which provided a scientific basis for the further research.

Key words: 20(R)-ginsenoside Rg3; saponins monomer; pharmacologic effects; molecular mechanisms

1980年, 日本著名的天然药物化学家北川勋从红参中提取出 20(R)-人参皂苷 Rg3 活性单体^[1], 确定其分子式为 C₄₂H₇₂O₁₃, 为四环三萜类人参二萜型皂苷单体化合物, 相对分子质量 784.30, 化学名称: 20(R)-达玛烷烯二醇-3-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基(1-2)-β-D-葡萄糖吡喃糖, 可溶于甲醇、乙醇, 水中溶解度低, 不溶于乙醚、氯仿。自然界中根据 C-20 位羟基空间位置的差异, 存在 R 构型及 S 构型两种差向异构

体。研究报道, 人参皂苷 Rg3 的两种异构体的生物活性存在着差异, 如人参皂苷 Rg3 的 R 构型抗肿瘤活性强于 S 构型^[2]; 而 S 构型比 R 构型能更有效的刺激机体胰岛素分泌和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 活化^[3]。S 构型 Rg3 可以激活 AKT/ERK-eNOS 信号通路及过氧化酶活化增生受体 γ, 诱发比 R 构型 Rg3 更强的促血管内皮细胞增殖作用^[4]。近年来, 随着 20(R)-人参皂苷 Rg3 的深入研究, 20(R)-人参皂苷 Rg3 的药理作用已不仅只具有抗肿瘤作用, 而且具有心脑血管保护作用、增强免疫功能、抗疲劳、抗病毒、抗增生性瘢痕等生物学活性, 一度成为近年来热点研究的活性成分。因此本文综述了近年来 20(R)-人参皂苷 Rg3 药理作用及相关作

收稿日期: 2018-12-29 接受日期: 2019-05-21

基金项目: 国家自然科学基金(81441129, 81660613, 81860665); 云南省应用基础研究-昆医联合专项(2013FZ268); 昆明医科大学“百名中青年学术和技术骨干”培养计划(60117190442)

* 通信作者 E-mail: hebokm@aliyun.com, 13888400622@139.com

用机制的研究结果,为未来的进一步研究、开发和利用此皂苷单体化合物提供了理论基础。

1 抗肿瘤作用

肿瘤是全球致死率最高的恶性疾病,危害人类的生命与健康,目前临床上的肿瘤治疗药物很多来源于植物,如长春碱^[5]、喜树碱^[6]等。但是许多抗肿瘤药物在应用过程中极易产生耐药性和白细胞降低等不良反应,所以需要发现更多抗肿瘤的活性成分,为肿瘤的治疗提供更多的选择^[7,8]。现代药理学研究表明,20(R)-人参皂苷 Rg3 具有显著的抗肿瘤作用,其可以通过抑制肿瘤生长、侵袭、转移,诱导凋亡、抑制增殖以及抑制血管生成等机制发挥其抗肿瘤作用。

1.1 诱导凋亡

细胞凋亡是指为了维持细胞内环境的稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡。细胞在受到病理或生理的信号刺激后会启动凋亡程序,诱导肿瘤细胞凋亡是抑制肿瘤细胞生长的重要方式之一。柳云恩等^[9]采用人胶质瘤 U87 细胞模型检测了 20(R)-人参皂苷 Rg3 对 U87 细胞活力的影响,结果发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 可抑制肿瘤细胞的生长,高浓度的 Rg3 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 对肿瘤细胞的生长抑制率可达 97% 以上,其抑制肿瘤生长作用呈时间-剂量依赖性关系。同时发现,20(R)-人参皂苷 Rg3 可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号转导通路中的 AKT 磷酸化,使得促凋亡基因 Bax 表达增加,凋亡抑制基因 Bcl-2 表达降低,从而促进胶质瘤细胞的凋亡。严春花等^[10]研究发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 能诱导人肺腺癌细胞株凋亡,其机制与上调抑制凋亡蛋白 Bid 和细胞色素 c (cytochrome c, Cyt-c) 的表达,并上调 Bax 及下调 Bcl-2 蛋白表达有关。

1.2 抑制增殖

肿瘤细胞无限增殖是肿瘤的主要特征之一,可通过抑制肿瘤细胞的增殖来发挥抗肿瘤作用。Li 等^[11]通过在大鼠肝肿瘤模型上给予 20(R)-人参皂苷 Rg3,发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 可显著抑制肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤细胞坏死,并且有剂量依赖性。陈凯云等^[12]研究不同浓度 (37.5 ~ 600 mg/L) 的 20(R)-人参皂苷 Rg3 对人乳腺癌细胞 (MCF-7) 自噬作用的影响,发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 能显著抑制 MCF-7 细胞的增殖;其中,在 600.0 mg/L 浓度作用于 24h 时的抑制率为 70.74%。研究表明,20(R)-人参皂苷 Rg3 具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,

呈现良好的剂量、时间依赖性。

1.3 抑制黏附、浸润、转移

癌细胞的黏附、浸润、转移是恶性肿瘤的重要生物学特征之一,也是恶性肿瘤致死的主要原因,目前临床上治疗恶性肿瘤的主要方法就是通过减少肿瘤细胞的黏附、浸润、转移来减缓肿瘤细胞由局部向全身病变的过程。柳云恩等^[13]利用人胶质瘤 U87 细胞模型,给予不同浓度 (2.5、25、50 mg/L) 的 20(R)-人参皂苷 Rg3,通过采用 MTT 法、细胞侵袭实验 (Transwell 法) 和明胶酶活性测定法,检测了 U87 细胞的黏附纤维连接蛋白能力、侵袭能力、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein, MMP-9) 和 MMP-2 蛋白表达。结果表明 20(R)-人参皂苷 Rg3 能显著抑制 U87 细胞的黏附和侵袭能力,其机制可能与 20(R)-人参皂苷 Rg3 降低 MMP-2 酶原及其活性片段表达有关。也有研究报道,20(R)-人参皂苷 Rg3 具有抑制肺癌等肿瘤细胞转移的能力,其抑制转移作用机制与抑制转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有关^[14,15]。Zhou 等^[16]发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 可减少结肠癌、肺癌、卵巢癌的转移,这一过程与 20(R)-人参皂苷 Rg3 抑制对卵巢癌细胞系中 SKOV-3 细胞的入侵和降低 MMP-9 的表达有关。

1.4 抑制新生血管生成

在肿瘤的生长、复发和转移过程中,新生血管的形成起着非常重要的作用,因而抑制新生血管的生成是目前治疗肿瘤的方式之一。当给予抗肿瘤的药物时,血管生成抑制因子会将新形成的血管降解,肿瘤因失去营养供应而缩小。在抑制肿瘤血管生成因子中,与肿瘤血管最为密切的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)^[17]。Chen 等^[18]利用人肺腺癌细胞株 A549 和人类脐静脉内皮细胞株 HUVEC304 模型,观察 20(R)-人参皂苷 Rg3 对细胞中血管生成因子蛋白 (VEGF、BFGF、MMP-2) 表达的影响,发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 可通过影响多个靶基因 (TNFAIP3、SAFB、MN1 等) 在肿瘤细胞和血管内皮细胞中抑制了血管生成因子蛋白的表达,从而抑制血管生成。Yue 等^[19]研究发现 20(R)-人参皂苷 Rg3 可以抑制人类脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的增殖,由于 HUVEC 的形成涉及到了血管内皮细胞

(endothelial cells, EC)增殖、迁移和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 会干扰这些过程, 从而抑制人类脐静脉内皮细胞的增殖。Keung 等^[20] 证明了 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 诱导的血管抑制作用可通过微 RNA (miR-520h) 所介导, 其机制可通过抑制小鼠杂交瘤细胞的促红细胞生成素产生肝细胞 B2 受体 (erythropoietin-producing hepatocyte B2 receptor, EphB2) 和 EphB4 的方式来抑制血管生成。Geng 等^[21] 研发了 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 新剂型--PEG-PLGA-Rg₃ 纳米微粒, 比较 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 和 PEG-PLGA-Rg₃ 纳米微粒的效果, 发现了 PEG-PLGA-Rg₃ 纳米缓释微粒和 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 均可抑制体内肿瘤血管的生成, 并且 PEG-PLGA-Rg₃ 纳米缓释微粒抗体内肿瘤血管生成的能力更强。这些发现进一步补充了关于 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 血管抑制作用的机制, 表明了将 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 作为一种强有力的血管抑制剂的巨大潜力。

除此之外, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 还能通过提高宿主细胞免疫来抑制 H22 小鼠的肿瘤在体内生长, 通过增强机体免疫功能来发挥抗肿瘤的作用^[22]。并且 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 与其他药物 (顺铂等)^[23] 联用能发挥协同增效的抗肿瘤作用, 能增加药物的敏感性。

2 心脑血管保护作用

20(R)-人参皂苷 Rg₃ 不仅具有抗肿瘤作用, 而且还具有广泛的心脑血管保护作用, 目前研究表明, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 的心脑血管保护作用机制, 主要包括保护血管内皮细胞、抗细胞凋亡以及抗氧化应激等。

2.1 血管内皮保护作用

内皮细胞形态结构和功能完整对维持正常的血管通透性、张力和免疫防御等具有重要生理和病理学意义。多种因素 (如高血脂、高血压、高血糖等) 可促进血管内皮细胞衰老、凋亡、脱落等导致血管内皮功能紊乱, 所以保护内皮细胞对心血管保护具有重要意义。在 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对血管内皮保护研究中, 何波等^[24] 采用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 HUVEC 损伤模型, 通过 MTT 法观察 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对 HUVEC 活性的影响, 采用双波长荧光分光光度法测定 HUVEC 细胞内游离钙离子浓度, 用 ELISA 法测定培养的细胞上清液中组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator

inhibitor-1, PAI-1)、纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA) 含量的变化。结果发现 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 可逆转内皮细胞活性降低, 其机制可能与降低细胞内钙离子浓度、抑制 PAI-1 产生、调节 t-PA/PAI-1 平衡有关。喻卓等^[25,26] 研究发现, 利用肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 及抗血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 诱导损伤 HUVEC 模型, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 可逆转内皮细胞活性的降低, 其机制也与降低细胞内钙离子浓度、调节 t-PA/PAI-1 平衡有关。

2.2 抗神经细胞凋亡及抗氧化应激作用

神经细胞对于脑的认知、学习、记忆功能具有重要作用, 神经细胞的凋亡发生机制是各种脑损伤研究的重点之一, 如何抑制神经细胞凋亡是拮抗各种脑损伤的重中之重。何波等^[27-29] 研究证实 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对早发型/迟发性大鼠缺血再灌注后所致的神经元损伤均有保护作用, 发现 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 可明显改善大鼠脑缺血再灌注损伤后的行为障碍, 缩小梗死灶体积, 减少神经凋亡, 其机制与抑制了钙蛋白酶 calpain、半胱天冬酶 caspase-3 表达有关。同时, 采用人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的缺糖缺氧/复糖复氧 (oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 模型, 证实 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 能增加 SH-SY5Y 细胞存活率, 降低 LDH 漏出率, 呈一定浓度依赖性降低 Bax/Bcl-2 比值。提示, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 减少 OGD/R 所致 SH-SY5Y 细胞凋亡, 其机制可能与其下调 Bax 表达、上调 Bcl-2 表达有关。氧化应激反应是引起继发性脑损伤的主要病理机制, Li 等^[30] 采用 H₂O₂ 诱导的神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 的氧化应激诱导模型, 发现该模型可导致细胞明显死亡。而给予不同剂量 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 和 20(S)-人参皂苷 Rg₃ (1.5 ~ 200 μ g/mL) 处理能够提高细胞存活率和活力。提示, 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 有抗氧化应激作用, 并且 20(R)-Rg₃ 表现出的抗氧化应激活性比 20(S)-Rg₃ 更强。

3 增强免疫功能

免疫佐剂是先于抗原或与抗原同时应用, 能非特异性地改变或增强机体对抗原的特异性免疫应答, 能增强相应抗原的免疫原性或改变免疫反应类型, 而本身并无抗原性的物质。韦晓洁^[31] 发现 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 免疫佐剂调节机体免疫平衡效果优于其异构体 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 免疫佐剂, 其

机制可能与通过增强细胞呼吸爆发作用和吞噬作用,清除机体内的活性氧自由基,发挥抗氧化作用有关。Wei 等^[32,33]研究表明,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 能够通过较高的抗氧化作用来刺激免疫应答,它对卵清蛋白(ovalbumin, OVA)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)诱导的免疫应答具有辅助作用,能显著提高血清特异性 IgG 及其亚类(IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3)和 IgM 水平,且能使 IFN- γ 和 IL-5 高度上调;还能使总抗氧化能力、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和溶菌酶增加,黄嘌呤氧化酶的活性降低,丙二醛和一氧化氮减少,从而发挥增强免疫的作用。这表明,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 可以作为一种免疫佐剂而发挥增强免疫功能的作用。

4 抗增生性瘢痕作用

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)是病理性瘢痕中最为常见的一种,是机体对各种创伤修复持续过度而形成的一种病理状态。由于增生性瘢痕高出皮肤表面、刺痛、瘙痒、色素沉着及挛缩,严重影响患者容貌及运动功能,所以抗增生性瘢痕药物的研制有着十分重要的意义。丘丽菁等^[34]发现 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 通过抑制体外培养的兔角膜成纤维细胞的增殖,从而抑制角膜瘢痕增生;并随着 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 浓度的增加和培养时间的延长,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 和对兔角膜成纤维细胞增殖的抑制作用增强。20(*R*)-人参皂苷 Rg3 对兔角膜成纤维细胞的抑制作用的可能与抑制兔角膜 TGF- β 1 mRNA 表达有关。Tang 等^[35]研究 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 抑制 HS 的作用,发现 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 可通过 Tgf-ss/smad 和 Erk 信号通路抑制细胞增殖、血管化和细胞外基质沉积。Cheng 等^[36]、Cui 等^[37]用静电纺丝法制备携带 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 的可生物降解高分子聚乳微纳米纤维膜 PLLA,并加工成适合瘢痕修复的植入制剂,植入兔耳破损组织内,观察对成纤维细胞的作用,结果证实 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 可有效抑制成纤维细胞增殖、修复破损组织,并明显抑制增生性瘢痕。

5 其他作用

随着对 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 研究的深入,发现 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 还具有很多其他的作用,如降血糖、抗疲劳、抗炎等作用。这些作用的发现,丰富了 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 的研究内容和药理作用。

20(*R*)-人参皂苷 Rg3 能够通过影响机体代谢,发挥降血糖和抗疲劳的作用。Kim 等^[38]发现 20

(*R*)-人参皂苷 Rg3 能够通过 CaMKK-AMPK 通路刺激葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter-4, GLUT4)转移,从而增加葡萄糖摄取。Tang 等^[39]发现 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 可以通过鼻内给药发挥抗疲劳的作用,其机制与肝糖原贮存量的增加,以及乳酸和血清尿素氮等代谢物积累的减少有关。Zhang 等^[40]研究发现通过鼻腔内给予 20(*R*)-人参皂苷 Rg3,可以提高机体抗疲劳的作用。

最新的一些研究发现,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 能够通过抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,发挥抗炎的作用^[41]。此外,Zhou 等^[42]发现 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 能够保护由对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)所诱导的肝损伤,其机制可能与抑制氧化应激和炎症反应,激活 PI3K/AKT 信号通路有关。对于 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 这些新的药理作用,还需要研究者们做进一步的深入的研究和探讨。

6 结论

综上所述,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 具有抗肿瘤作用,其已发现的机制有诱导凋亡、抑制增殖、抑制黏附、浸润、转移和抑制新血管生成。目前,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用不仅在动物和细胞实验得以证实,而且参一胶囊已经逐渐应用于临床,取得较好效果^[43,44]。同时也发现和证实,20(*R*)-人参皂苷 Rg3 具有心脑血管保护、增强免疫和抗增殖瘢痕等药理作用。随着药理作用机制的不断阐明,相信不久的将来 20(*R*)-人参皂苷 Rg3 将广泛用于相关疾病的治疗。

参考文献

- 1 Kitagawa I, et al. Chemical studies of crude drugs(1). Constituents of ginseng radix rubra[J]. Yakugaku Zasshi, 1983, 103:612-622.
- 2 Zhang X, et al. Progress on anti-tumor effects and mechanisms of ginsenoside-Rg3[J]. Chin Arch of Trad Chin Med (中华中医药学刊), 2013, 31:328-330.
- 3 Park MW, et al. 20(*S*)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31:748-751.
- 4 Kwok HH, et al. Stereoisomers ginsenosides-20(*S*)-Rg(3) and-20(*R*)-Rg(3) differentially induce angiogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83:893-902.
- 5 Yang L, et al. Research progress in antineoplastic vinblastine[J]. Cent South Pharm(中南药学), 2016, 14:625-630.

- 6 Hou JC, et al. Progress in the study of clinical anti-tumor effect of hydroxycamptothecin[J]. J Jilin Med Univ(吉林医药学院学报), 2017, 38: 282-285.
- 7 Lin MF, et al. Analysis of adverse reactions of antineoplastic drugs[J]. China & Fore Med Treat(中外医疗), 2018, 37: 114-115.
- 8 Li Y, et al. Review on anticancer mechanism of new natural alkaloids[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2016, 28: 1850-1855.
- 9 Liu YE, et al. Effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 on apoptosis of human glioma U87 cells[J]. J Chengdu Med Univ(成都医学院学报), 2014, 9(1): 4-7.
- 10 Yan CH, et al. Study on the mechanism of induction of apoptosis by ginsenoside Rg3[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2016, 27: 2634-2637.
- 11 Li X, et al. Anticarcinogenic effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 on induced hepatocellular carcinoma in rats[J]. J Sichuan Univ(四川大学学报), 2005, 36: 217-220.
- 12 Chen KY, et al. Effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 on autophagy of human breast cancer cells[J]. Contemp Med(当代医学), 2016, 22(23): 1-3.
- 13 Liu YE, et al. Effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 on invasion of human glioma U87 cells[J]. Clini J of Med Officer(临床军医杂志), 2014, 42: 1138-1141.
- 14 Mochizuki M, et al. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside-Rb2, 20(R) and 20(S)-ginsenoside-Rg3, of red ginseng[J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18: 1197-1202.
- 15 Kim YJ, et al. Stereospecific effects of ginsenoside 20-Rg3 inhibits TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses lung cancer migration, invasion and anoikis resistance[J]. Toxicology, 2014, 322: 23-33.
- 16 Zhou B, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates hepatoma VEGF overexpression after hepatic artery embolization in an orthotopic transplantation hepatocellular carcinoma rat model[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7: 1945-1954.
- 17 Zhang RL, et al. Research progress in inhibiting neovascularization of lung cancer and its clinical application[J]. Chin Mod Med(中国当代医药), 2018, 25(26): 36-38.
- 18 Chen MW, et al. The inhibition of 20(R)-ginsenoside Rg3 on the expressions of angiogenesis factors proteins in human lung adenocarcinoma cell line A549 and HUVEC304 cell[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2005, 30: 357-360.
- 19 Yue PY, et al. The angiosuppressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg3[J]. Biochem Pharm, 2006, 72: 437-445.
- 20 Keung MH, et al. Role of microRNA-520h in 20(R)-ginsenoside-Rg3-mediated angiosuppression[J]. J Ginseng Res, 2016, 40: 151-159.
- 21 Geng L, et al. Preliminary study for the roles and mechanisms of 20(R)-ginsenoside Rg3 and PEG-PLGA-Rg3 nanoparticles in the Lewis lung cancer mice[J]. J Peking Univ: Health Sci Ed(北京大学学报:医学版), 2016, 48: 496-501.
- 22 Wu R, et al. Stereospecificity of ginsenoside Rg3 in the promotion of cellular immunity in hepatoma H22-bearing mice[J]. J Food Sci, 2014, 79: 1430-1435.
- 23 Wang JJ, et al. Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF-kappa B mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness[J]. Cancer Lett, 2018, 415: 73-85.
- 24 He B, et al. Protective effects of 20(R)-Ginsenoside Rg3 on human umbilical vein endothelial cell injury induced by LPS[J]. Chin Pharma J(中国药学杂志), 2009, 44: 1703-1707.
- 25 Yu Z, et al. Protective effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 against PAF-induced injury of human umbilical vein endothelial cells[J]. J Kunming Univ(昆明医学院学报), 2011, 32(5): 7-12.
- 26 Yu Z, et al. Protective effects of 20(R)-ginsenoside Rg3 on human umbilical vein endothelial cell injury induced by tumor necrosis factor- α [J]. South China J of Card Disea(岭南心血管病杂志), 2011, 17: 198-201.
- 27 He B, et al. Neuroprotective effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 against transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Neurosci Lett, 2012, 526: 106-111.
- 28 He B, et al. 20(R)-Ginsenoside Rg3 protects SH-SY5Y cells against apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27: 3867-3871.
- 29 He B, et al. The protective effect of 20(R)-Ginsenoside Rg3 on delayed neuronal injury after ischemia reperfusion in rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2016, 27(1): 35-38.
- 30 Li G, et al. Preparation of ginsenoside Rg3 and protection against H₂O₂-induced oxidative stress in human neuroblastoma SK-N-SH cells[J/OL]. J Chem, 2014.
- 31 Wei XJ, Effect and mechanism of stereospecific adjuvant and antioxidant effects of ginsenoside Rg3 in mice[D]. Nanning: Guangxi University(广西大学), 2012.
- 32 Wei X, et al. Stereospecific antioxidant effects of ginsenoside Rg3 on oxidative stress induced by cyclophosphamide in mice[J]. Fitoterapia, 2012, 83: 636-642.
- 33 Wei XJ, et al. Stereospecificity of ginsenoside Rg3 in promo-

- tion of the immune response to ovalbumin in mice [J]. *Int Immunol*, 2012, 24:465-471.
- 34 Xue LJ, et al. The study of the 20(*R*)-ginsenoside Rg3 on inhibition of corneal scar [J]. *Shenzhen J Chin Western Med (深圳中西医结合杂志)*, 2017, 27(16):3-6.
- 35 Tang MY, et al. The inhibitory effects of 20(*R*)-ginsenoside Rg3 on the proliferation, angiogenesis, and collagen synthesis of hypertrophic scar derived fibroblasts *in vitro* [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21:309-317.
- 36 Cheng L, et al. *In vivo* inhibition of hypertrophic scars by implantable ginsenoside-Rg3-loaded electrospun fibrous membranes [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9:9461-9473.
- 37 Cui W, et al. Electrospun poly(L-lactide) fiber with ginsenoside Rg3 for inhibiting scar hyperplasia of skin [J]. *PLoS One*, 2013, 8:68771.
- 38 Kim DY, et al. Ginsenoside 20(*R*)-Rg3 stimulates glucose uptake in C₂C₁₂ myotubes via CaMKK-AMPK pathways [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2010, 19:1277-1282.
- 39 Tang W, et al. The anti-fatigue effect of 20(*R*)-ginsenoside Rg3 in mice by intranasally administration [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31:2024-2027.
- 40 Zhang W, et al. Intranasal delivery of microspheres loaded with 20(*R*)-ginsenoside Rg3 enhances anti-fatigue effect in mice [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14:867-874.
- 41 Yoon SJ, et al. Ginsenoside Rg3 regulates S-nitrosylation of the NLRP3 inflammasome via suppression of iNOS [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463:1184-1189.
- 42 Zhou YD, et al. 20(*R*)-ginsenoside Rg3, a rare saponin from red ginseng, ameliorates acetaminophen-induced hepatotoxicity by suppressing PI3K/AKT pathway-mediated inflammation and apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:21-30.
- 43 Li MJ, et al. Research progress of ginsenoside Rg3 [J]. *Chin J of Geront (中国老年学杂志)*, 2017, 37:6000-6002.
- 44 Yu TY, et al. Impact analysis of clinical effect of chemotherapy and immunologic function on advanced NSCLC with shenyi capsule [J]. *Chin J of Immun (中国免疫学杂志)*, 2018, 34:1012-1016.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社