

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.004

人参皂苷 Rh2 对大鼠 C6 胶质瘤细胞 Siah-1、Synaptophysin、MMP9 及 VEGF 表达的影响 *

吴国玉 杨 俊 熊绍权 祝 捷[△] 李建梅

(成都中医药大学附属医院肿瘤一科 四川 成都 610075)

摘要 目的:探讨人参皂苷 Rh2 对大鼠 C6 胶质瘤细胞 Siah-1、突触素(Synaptophysin)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。**方法:**将大鼠 C6 胶质瘤细胞分为对照组、人参皂苷 Rh2 低剂量组(16 $\mu\text{g/mL}$)、人参皂苷 Rh2 中剂量组(32 $\mu\text{g/mL}$)、人参皂苷 Rh2 高剂量组(48 $\mu\text{g/mL}$)、CCK-8 法和平板克隆实验检测细胞增殖;流式细胞术检测细胞凋亡;Transwell 检测细胞侵袭;实时荧光定量-聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达;蛋白质印迹法(Western blot)检测 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达。**结果:**与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组大鼠 C6 胶质瘤细胞 OD₄₅₀ 值(24 h、48 h)、克隆形成率、细胞侵袭数、VEGF、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 及蛋白表达降低,细胞凋亡率、Siah-1 mRNA 及蛋白表达升高,且呈剂量依赖性($P<0.05$)。**结论:**人参皂苷 Rh2 可能通过上调 Siah-1,下调 VEGF、Synaptophysin、MMP-9 表达来抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞增殖与侵袭,促进细胞凋亡。

关键词:人参皂苷 Rh2;胶质瘤;Siah-1;Synaptophysin;MMP9;VEGF;增殖;侵袭;凋亡

中图分类号:R-33;R739.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2419-05

Impacts of Ginsenoside Rh2 on the Siah-1, Synaptophysin, MMP9 and VEGF Expression in Rat C6 Glioma Cells*

WU Guo-yu, YANG Jun, XIONG Shao-quan, ZHU Jie[△], LI Jian-mei

(First Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, 610075, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the impacts of ginsenoside Rh2 on the Siah-1, synaptophysin, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in rat C6 glioma cells. **Methods:** Rat C6 glioma cells were grouped into control group, low-dose ginsenoside Rh2 group (16 $\mu\text{g/mL}$), medium dose ginsenoside Rh2 group (32 $\mu\text{g/mL}$), and high-dose ginsenoside Rh2 group (48 $\mu\text{g/mL}$), cell proliferation was detected by CCK-8 method and plate cloning test. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. Cell invasion was detected by Transwell. The VEGF, Siah-1, Synaptophysin and MMP-9 mRNA expression in C6 glioma cells was detected by real-time fluorescence quantitation-polymerase chain reaction (qRT-PCR); and Western blot was used to detect the protein VEGF, Siah-1, Synaptophysin and MMP-9 expression in C6 glioma cells. **Results:** Compared with the control group, the OD₄₅₀ value (24 h, 48 h), clone formation rate, cell invasion number, VEGF, Synaptophysin, MMP-9 mRNA and protein expression in C6 glioma cells in the low-dose ginsenoside Rh2 group, the medium dose ginsenoside Rh2 group, and the high-dose ginsenoside Rh2 group were decreased, the cell apoptosis rate and the Siah-1 mRNA and protein expression were increased, which were dose dependent ($P<0.05$). **Conclusion:** Ginsenoside Rh2 may inhibit the proliferation and invasion of rat C6 glioma cells and promote cell apoptosis by up-regulating Siah-1 and down-regulating the VEGF, Synaptophysin and MMP-9 expression.

Key words: Ginsenoside Rh2; Glioma; Siah-1; Synaptophysin; MMP9; VEGF; Proliferation; Invasion; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2419-05

前言

神经胶质瘤是最常见的原发性颅内恶性肿瘤,死亡率极高,平均生存期不到 14 个月^[1]。目前的治疗方法有手术治疗、术后辅助放疗、化疗和靶向药物治疗等^[2]。由于其快速浸润性生

长,通常无法通过手术完全切除,且胶质瘤细胞容易对化疗和放疗产生耐药性,导致预后仍然很差^[3]。因此,探索能够控制胶质瘤细胞增殖、侵袭等恶性行为的新型候选药物至关重要。人参皂苷 Rh2 作为人参的有效药理成分之一,在体外对多种癌细胞系具有显著的抗癌作用^[4]。已有研究报道,人参皂苷 Rh2 可

* 基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2021MS445)

作者简介:吴国玉(1980-),女,硕士,主治医师,研究方向:中医肿瘤,E-mail: w329869422@163.com

[△] 通讯作者:祝捷(1962-),男,本科,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤病证与方药,E-mail: zhujie@cdutcm.edu.cn

(收稿日期:2023-02-04 接受日期:2023-02-27)

抑制胶质瘤细胞增殖、侵袭,但具体机制尚未完全明确^[5]。C6 胶质瘤细胞是由 Benda 等^[6]用 N-亚硝基甲脒诱导的大鼠胶质瘤克隆,并经过一系列的体外培养和动物传代交替后建成的。因此,本研究主要探究人参皂苷 Rh2 对大鼠 C6 胶质瘤细胞 Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 及 VEGF 表达的影响,旨在为胶质瘤的临床治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞来源

大鼠 C6 胶质瘤细胞购自武汉益普生物科技有限公司。

1.2 主要试剂

人参皂苷 Rh2 购自北京伊塔生物科技有限公司;CCK-8 试剂盒购自深圳市纽邦生物技术有限公司;Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司;兔源一抗血管内皮生长因子(VEGF)、E3 泛素连接酶 Siah-1、突触素(Synaptophysin)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、 β -肌动蛋白(β -actin)、辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司。

1.3 细胞培养与分组

将大鼠 C6 胶质瘤细胞在添加有 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素溶液的高糖 DMEM 培养基中培养,培养条件为 37℃、5% CO₂。取对数生长期的 C6 胶质瘤细胞,分别利用 16、32、48 μ g/mL 人参皂苷 Rh2^[7]处理 48 h,并命名为人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组。另取正常培养的 C6 胶质瘤细胞作为对照组。

1.4 CCK-8 法检测 C6 胶质瘤细胞增殖

将在对数生长期收获的细胞以 1×10^4 个/孔的密度接种在 96 孔板中。细胞贴壁后,按照 1.3 进行处理。在处理 0、24、48 h 时向每孔中加入 10 μ L CCK-8 试剂,孵育 2 h 后,通过酶标仪测量 450 nm 处的吸光度。

1.5 平板克隆实验检测 C6 胶质瘤细胞克隆形成能力

将 1.3 中的各组 C6 胶质瘤细胞(200 个)接种于 6 cm 细胞培养板中,并在 DMEM 培养基中培养 2 周后,将细胞用 4%多聚甲醛固定 30 min,结晶紫溶液染色 15 min。观察并统计各个细胞板上形成的克隆数。克隆形成率(%)=(克隆数/接种细胞数)×100%。

1.6 流式细胞术检测 C6 胶质瘤细胞凋亡

将 1.3 中的各组 C6 胶质瘤细胞用 PBS 洗涤后调整浓度为 6×10^5 个/mL。加入 5 μ L Annexin-V-FITC 和 5 μ L PI 在 4℃下避光孵育 15 min,离心后,用结合缓冲液重悬细胞,通过流式细胞仪观察 C6 胶质瘤细胞凋亡情况。

1.7 Transwell 检测 C6 胶质瘤细胞侵袭能力

将 200 μ L 用无血清 DMEM 培养基悬浮的 C6 胶质瘤细胞(1×10^4 个)接种到涂覆有基质胶的 Transwell 上室中。再向下室加入 500 μ L 含 10% FBS 的 DMEM 培养基。37℃孵育 24 h 后,将侵入基质胶的细胞用甲醇固定,结晶紫染色,最后利用光学显微镜观察并计数。

1.8 实时荧光定量-聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达

使用 TRIzol 试剂提取 C6 胶质瘤细胞总 RNA,将总 RNA

逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 反应。以 β -actin 为内参,通过 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法计算 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达水平。 β -actin:正向 5'-CCTGGCACCAGCACAAT-3';反向 5'-GCTGATCCACATCTGCTGGAA-3';VEGF:正向 5'-GCAGCATAGCAGATGTGAAT-3';反向 5'-TTGACCCTTTCCTTTCCT-3';Siah-1:正向 5'-ACAGCCATTATGAATAGTGATTG-3';反向 5'-GTTACATTGATGCTAGATTACC-3';Synaptophysin:正向 5'-AAAGGCCTGTCCGATGTGAA-3';反向 5'-CAGGAAGCCAAACACCACTGA-3';MMP-9:正向 5'-ACACGACATCTTCCAGTA-3';反向 5'-CACCTTGTCACCTCATT-3'。

1.9 蛋白质印迹法(Western blot)检测 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达

使用 RIPA 缓冲液裂解 C6 胶质瘤细胞并提取蛋白质,将蛋白质进行定量、电泳分离、转膜、封闭后,将膜与一抗 VEGF(1:1000)、Siah-1(1:1000)、Synaptophysin(1:1000)、MMP-9(1:1000)、 β -actin(1:1000)在 4℃下孵育过夜,次日,将印迹与二抗(1:5000)在室温下孵育 1 h。使用 ECL 试剂可视化蛋白,ImageJ 软件用于分析蛋白质条带的灰度值。

1.10 统计学分析

使用 IBM SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布且方差齐性的计量资料表示为平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)。使用单因素方差分析进行多组间比较分析,进一步两组间比较采用 snk-q 检验。 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rh2 对 C6 胶质瘤细胞增殖能力的影响

与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞 OD₄₅₀ 值(24 h、48 h)、克隆形成率降低,且呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 1 和表 1。

2.2 人参皂苷 Rh2 对 C6 胶质瘤细胞凋亡能力的影响

与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞凋亡率升高,且呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 2 和表 2。

2.3 人参皂苷 Rh2 对 C6 胶质瘤细胞侵袭能力的影响

与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞侵袭数目降低,且呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 3 和表 3。

2.4 人参皂苷 Rh2 对 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达的影响

与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达降低,Siah-1 mRNA 表达升高,且呈剂量依赖性($P < 0.05$),见表 4。

2.5 人参皂苷 Rh2 对 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达的影响

与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达降低,Siah-1 蛋白表达升高,且呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 4 和表 5。

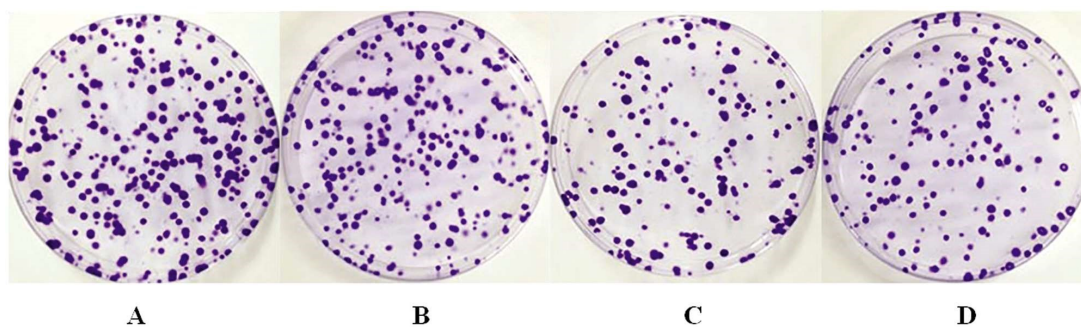


图1 平板克隆实验检测 C6 胶质瘤细胞克隆形成能力

Fig.1 Cloning ability of C6 glioma cells was detected by plate cloning test

Note: A: Control group; B: Low-dose ginsenoside Rh2 group; C: Medium dose ginsenoside Rh2 group; D: High-dose ginsenoside Rh2 group.

表1 各组 C6 胶质瘤细胞增殖能力比较($\bar{x} \pm s$, n=6)Table 1 Comparison of proliferation ability of C6 glioma cells in each group($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	OD ₄₅₀ value			Clone formation rate(%)
	0 h	24 h	48 h	
Control group	0.22± 0.01	0.58± 0.04	1.09± 0.09	61.93± 4.15
Low-dose ginsenoside Rh2 group	0.23± 0.02	0.45± 0.03*	0.88± 0.08*	52.26± 3.05*
Medium dose ginsenoside Rh2 group	0.24± 0.02	0.38± 0.02* [#]	0.69± 0.05* [#]	36.69± 2.03* [#]
High-dose ginsenoside Rh2 group	0.22± 0.02	0.28± 0.02* ^{#&}	0.43± 0.03* ^{#&}	25.57± 1.32* ^{#&}

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with low-dose ginsenoside Rh2 group, [#] $P < 0.05$. Compared with medium dose ginsenoside Rh2 group, [&] $P < 0.05$.

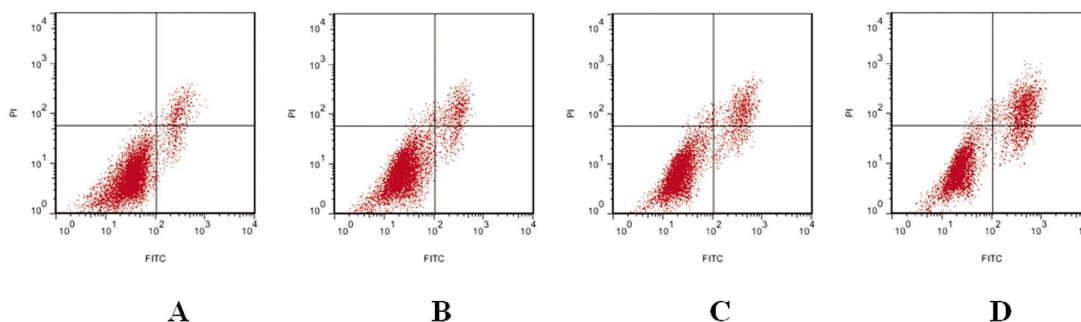


图2 流式细胞术检测 C6 胶质瘤细胞凋亡能力

Fig.2 Detection of C6 glioma cell apoptosis rate by flow cytometry

Note: A: Control group; B: Low-dose ginsenoside Rh2 group; C: Medium dose ginsenoside Rh2 group; D: High-dose ginsenoside Rh2 group.

表2 各组 C6 胶质瘤细胞凋亡率比较($\bar{x} \pm s$, n=6)Table 2 Comparison of cell apoptosis rate of C6 glioma in each group($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	Cell apoptosis rate(%)
Control group	12.26± 1.03
Low-dose ginsenoside Rh2 group	18.82± 1.13*
Medium dose ginsenoside Rh2 group	27.75± 1.24* [#]
High-dose ginsenoside Rh2 group	41.65± 1.85* ^{#&}

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with low-dose ginsenoside Rh2 group, [#] $P < 0.05$. Compared with medium dose ginsenoside Rh2 group, [&] $P < 0.05$.

3 讨论

药用植物及其提取物因其抗炎、抗癌等生物学特性而被广泛应用^[8,9]。有研究表明,许多药用植物的提取物具有抗癌作用,

如紫杉醇、喜树碱、长春新碱等,其类似物已广泛应用于临床^[10]。人参皂苷 Rh2 是从人参中提取的主要药理生物活性成分之一,具有抗氧化、抗炎和抗癌等作用^[11]。据报道,人参皂苷 Rh2 可抑制胶质瘤 SHG44 细胞增殖、诱导其凋亡^[12];且人参皂

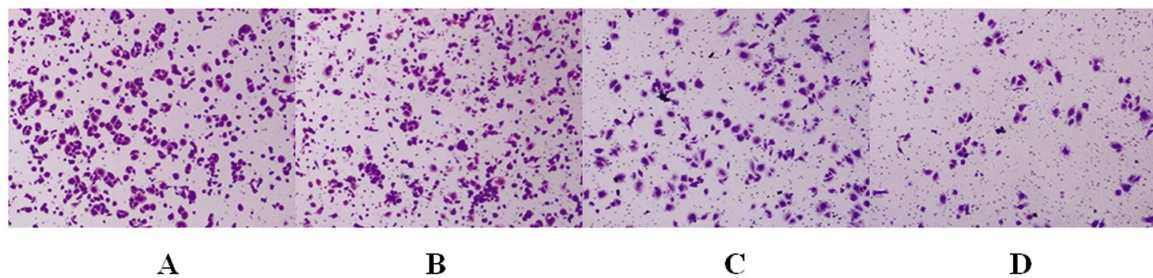


图3 Transwell 实验检测 C6 胶质瘤细胞侵袭能力

Fig.3 Transwell test to detect the invasive ability of C6 glioma cells

Note: A: Control group; B: Low-dose ginsenoside Rh2 group; C: Medium dose ginsenoside Rh2 group; D: High-dose ginsenoside Rh2 group.

表3 各组 C6 胶质瘤细胞侵袭数目比较($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 3 Comparison of cell invasion number of C6 glioma in each group($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	Cell invasion number(pcs)
Control group	96.54± 4.23
Low-dose ginsenoside Rh2 group	78.84± 3.16*
Medium dose ginsenoside Rh2 group	57.69± 2.33* [#]
High-dose ginsenoside Rh2 group	18.84± 1.93* ^{#&}

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with low-dose ginsenoside Rh2 group, [#] $P < 0.05$. Compared with medium dose ginsenoside Rh2 group, [&] $P < 0.05$.

表4 各组 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 4 Comparison of VEGF, Siah-1, Synaptophysin and MMP-9 mRNA expression in C6 glioma cells of each group($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	VEGF mRNA	Siah-1 mRNA	Synaptophysin mRNA	MMP-9 mRNA
Control group	1.00± 0.00	1.00± 0.00	1.00± 0.00	1.00± 0.00
Low-dose ginsenoside Rh2 group	0.82± 0.06*	1.29± 0.11*	0.91± 0.08*	0.75± 0.08*
Medium dose ginsenoside Rh2 group	0.61± 0.05* [#]	1.84± 0.16* [#]	0.73± 0.06* [#]	0.43± 0.04* [#]
High-dose ginsenoside Rh2 group	0.34± 0.03* ^{#&}	2.56± 0.19* ^{#&}	0.25± 0.03* ^{#&}	0.18± 0.01* ^{#&}

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with low-dose ginsenoside Rh2 group, [#] $P < 0.05$. Compared with medium dose ginsenoside Rh2 group, [&] $P < 0.05$.

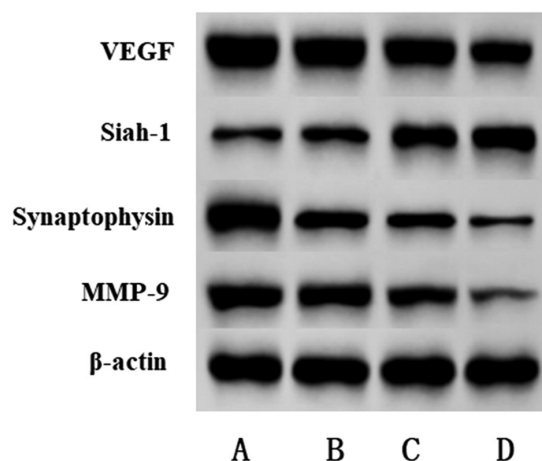


图4 Western blot 检测 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达

Fig.4 Western blot detection of VEGF, Siah-1, Synaptophysin, MMP-9 protein expression in C6 glioma cells

Note: A: Control group; B: Low-dose ginsenoside Rh2 group; C: Medium dose ginsenoside Rh2 group; D: High-dose ginsenoside Rh2 group.

苷 Rh2 对神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的增殖、迁移及侵袭具

有抑制作用,对细胞凋亡具有促进作用^[13]。以上研究表明人参皂苷 Rh2 可以抑制肿瘤的恶性进展与本研究结果相符。本研究显示,与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组大鼠 C6 胶质瘤细胞 OD₄₅₀ 值(24 h、48 h)、克隆形成率、细胞侵袭数降低,细胞凋亡率升高,且呈剂量依赖性,表明人参皂苷 Rh2 可通过抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞 OD₄₅₀ 值升高及克隆形成来抑制细胞增殖,通过降低细胞侵袭数来抑制细胞侵袭,通过上调细胞凋亡率来诱导细胞凋亡。提示人参皂苷 Rh2 可能成为治疗胶质瘤的潜在有效药物。

VEGF 是血管生成的关键介质,新生血管形成后可进入肿瘤实质内提供养分,维持肿瘤细胞的恶性增殖和向周围组织的侵袭转移^[14,15]。Siah-1 作为一种 E3 泛素连接酶,可表达于多种正常组织中,而在多种肿瘤组织中表达缺失,近年研究发现 Siah-1 过表达可促进细胞凋亡^[16,17]。MMP-9 属于基质金属蛋白酶,可参与水解 IV 型胶原蛋白,IV 型胶原蛋白是细胞外基质的核心成分,可促进肿瘤侵袭^[18,19]。Synaptophysin 作为神经内分泌标志物,其与乳腺癌肿瘤分期、肿瘤分级显著相关^[20,21]。据报道,藤梨根活性成分熊果酸、齐墩果酸可能通过抑制 VEGF 表

表 5 各组 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Siah-1、Synaptophysin、MMP-9 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$, n=6)Table 5 Comparison of VEGF, Siah-1, Synaptophysin and MMP-9 protein expression in C6 glioma cells of each group($\bar{x} \pm s$, n=6)

Groups	VEGF/ β -actin	Siah-1/ β -actin	Synaptophysin/ β -actin	MMP-9/ β -actin
Control group	1.56 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.02	1.23 $\pm$ 0.10	1.06 $\pm$ 0.09
Low-dose ginsenoside Rh2 group	1.24 $\pm$ 0.11*	0.36 $\pm$ 0.02*	0.92 $\pm$ 0.08*	0.84 $\pm$ 0.08*
Medium dose ginsenoside Rh2 group	0.96 $\pm$ 0.08**	0.78 $\pm$ 0.06**	0.69 $\pm$ 0.06**	0.46 $\pm$ 0.04**
High-dose ginsenoside Rh2 group	0.57 $\pm$ 0.04***	0.96 $\pm$ 0.09***	0.29 $\pm$ 0.03***	0.15 $\pm$ 0.01***

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with low-dose ginsenoside Rh2 group, ** $P < 0.05$. Compared with medium dose ginsenoside Rh2 group, *** $P < 0.05$.

达来抑制人胃癌细胞 SGC-7901 增殖^[22]。过表达 Siah-1 可诱导乳腺癌细胞凋亡^[23]。去甲斑蝥素可降低前列腺癌 PC-3 细胞的侵袭能力,可能与下调 MMP-9 蛋白表达^[24]。Synaptophysin 与神经内分泌恶性肿瘤较高的肿瘤分期、转移的发生和肿瘤增殖呈正相关^[25]。本研究结果显示,与对照组比较,人参皂苷 Rh2 低剂量组、人参皂苷 Rh2 中剂量组、人参皂苷 Rh2 高剂量组 C6 胶质瘤细胞中 VEGF、Synaptophysin、MMP-9 mRNA 及蛋白表达降低,Siah-1 mRNA 及蛋白表达升高,且呈剂量依赖性,提示在大鼠 C6 胶质瘤细胞中,人参皂苷 Rh2 对细胞凋亡的促进作用可能与上调 Siah-1 有关,对细胞增殖的抑制作用与下调 VEGF、Synaptophysin 有关,对细胞侵袭的抑制作用与降低 MMP-9 表达相关。

综上所述,人参皂苷 Rh2 可抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞增殖与侵袭,促进细胞凋亡,其机制可能与上调 Siah-1,下调 VEGF、Synaptophysin、MMP-9 表达有关;但具体作用机制尚需进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] McCutcheon IE, Preul MC. Historical Perspective on Surgery and Survival with Glioblastoma: How Far Have We Come [J]. World Neurosurg, 2021, 12(149): 148-168
- [2] Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma[J]. Neurosurg Rev, 2017, 40(1): 1-14
- [3] Bao Z, Wang Y, Wang Q, et al. Intratumor heterogeneity, microenvironment, and mechanisms of drug resistance in glioma recurrence and evolution[J]. Front Med, 2021, 15(4): 551-561
- [4] He XL, Xu XH, Shi JJ, et al. Anticancer Effects of Ginsenoside Rh2: A Systematic Review[J]. Curr Mol Pharmacol, 2022, 15(1): 179-189
- [5] 林影,李建红,卢宏全,等.人参皂苷 Rh2 调节转化生长因子 β 活化的长链非编码 RNA 对胶质瘤细胞侵袭和迁移的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(4): 323-330
- [6] Benda P, Lightbody J, Sato G, et al. Differentiated rat glial cell strain in tissue culture[J]. Science, 1968, 161(3839): 370-371
- [7] 陈鹏宇,杨新宇,李苗苗,等.人参皂苷 Rh2 对大鼠 C6 胶质瘤细胞的抑制作用[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(2): 123-126
- [8] Tasneem S, Liu B, Li B, et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents [J]. Pharmacol Res, 2019, 31(139): 126-140
- [9] 臧文霞,王菁,韩长日,等.五种药用植物萃取物对四种组织来源肿瘤细胞体外增殖抑制作用的观察[J]. 山东医药, 2012, 52(42): 7-10
- [10] Gezici S, Şekeroğlu N. Current Perspectives in the Application of Medicinal Plants Against Cancer: Novel Therapeutic Agents [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(1): 101-111
- [11] Jiang S, Yan J, Chen X, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits thyroid cancer cell migration and proliferation via activation of miR-524-5p [J]. Arch Med Sci, 2020, 18(1): 164-170
- [12] 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
- [13] 夏宝佳,张明杰,笪祖科,等.人参皂苷 Rh2 对神经母细胞瘤 SH-SY5Y 的增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 907-910
- [14] Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J]. Development, 2018, 145(14): dev151019
- [15] Elebiyo TC, Rotimi D, Evbuomwan IO, et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy [J]. Cancer Treat Res Commun, 2022, 7(32): 100620
- [16] 贾前伟,雷小平,税民鸿,等.沉默 SIAH1 基因对 H_2O_2 诱导的人晶状体上皮细胞凋亡的影响[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(1): 37-40
- [17] Ning X, Chen Y, Wang X, et al. The potential role of CacyBP/SIP in tumorigenesis[J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 10785-10791
- [18] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview [J]. Eur J Med Chem, 2020, 47(194): 112260
- [19] 钱龙,徐丹,王璐,等.三阴性乳腺癌组织 AR、MMP-9、E-cadherin 表达与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2968-2972, 2977
- [20] Uhlig R, Dum D, Gorbokov N, et al. Synaptophysin and chromogranin A expression analysis in human tumors [J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 49(555): 111726
- [21] van Velthuysen MF, Couvelard A, Rindi G, et al. ENETS standardized (synoptic) reporting for neuroendocrine tumour pathology[J]. J Neuroendocrinol, 2022, 34(3): e13100
- [22] 刘宏飞,何国浓,王杰,等.藤梨根活性成分熊果酸、齐墩果酸对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖以及 VEGF、HIF-1 α 表达影响的研究[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(6): 394-396
- [23] 钱立勇,杨志强,温媛媛.过表达 SIAH1 通过上调 Hrk 表达诱导乳腺癌细胞凋亡[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(1): 20-25, 33
- [24] 雒向宁,王文娟,李凯,等.去甲斑蝥素抑制 cortactin、MMP-9 表达及降低前列腺癌 PC-3 细胞侵袭力的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(6): 728-732
- [25] Hinterleitner M, Sipos B, Wagner V, et al. Platelet-Expressed Synaptophysin (pSyn) as Novel Biomarker in Neuroendocrine Malignancies[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10): 2286