

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201207.0933.003.html\(2020-12-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201207.0933.003.html(2020-12-08))

人参皂苷 Rh2 抗胶质瘤机制的研究进展*

杨新宇¹, 李苗苗¹ 综述, 潘 东², 李少一^{1△} 审校

(1. 中国医科大学附属盛京医院神经外科, 沈阳 110004; 2. 辽宁省鞍山市中心医院神经外科 114001)

[摘要] 胶质细胞瘤是一种恶性程度极高的神经上皮组织肿瘤, 目前已归入星形细胞瘤类别。其生长迅速, 侵袭性强, 预后极差。人参皂苷 Rh2 (GRh2) 为类固醇化合物, 能抑制胶质瘤细胞的生长与侵袭, 并诱导胶质瘤细胞凋亡等, 从而发挥抗癌作用。GRh2 的抗肿瘤分子机制系通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR)/磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTor)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、细胞外调节激酶 (ERK)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 并且上调 miRNA-128 表达水平, 抑制 miRNA-21 表达, 从而抑制胶质瘤生长及促进其细胞凋亡, 并可能下调基质金属蛋白酶 (MMP) 家族蛋白及血管内皮生长因子 (VEGF) 表达水平来减弱胶质瘤细胞侵袭性, 可能调控核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路及免疫微环境的表达, 以抑制促肿瘤因子的过度表达。该文对目前 GRh2 抗胶质瘤机制的研究进展作一综述。

[关键词] 皂苷类; 神经胶质瘤; MAP 激酶信号系统; 分子机制; 微 RNAs; 受体, 表皮生长因子; 综述

[中图分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0509-06

Advances in the mechanism of ginsenoside Rh2 against glioma*

YANG Xinyu¹, LI Miaomiao¹, PAN Dong², LI Shaoyi^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China; 2. Department of Neurosurgery, Anshan Central Hospital, Anshan, Liaoning 114001, China)

[Abstract] Human glioblastoma multiforme is an extremely malignant neuroepithelial neoplasm characterized by rapid growth, high cell invasiveness and a poor prognosis. Currently, a variety of active molecules have been extracted from ginseng, of which ginsenoside Rh2 (GRh2) is a steroid compound. Studies have shown this molecule exerts anti-cancer activities by inhibiting glioma cell growth and invasion, and inducing cell apoptosis and other anti-cancer biological behaviors. According to the literature, the evidence suggests GRh2 inhibits epidermal growth factor receptor (EGFR)/phosphatidylinositol kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTor), c-Jun amino terminal kinase (JNK), extracellular regulation Kinase (ERK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways, increases microRNA-128 (miRNA) expression levels and inhibits RNA-21 expression, which inhibit glioma growth and promote apoptosis. Besides, GRh2 might decrease metalloproteinase (MMP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression levels to weaken the invasion ability of glioma. It also might inhibit over-expression of protumor factors via regulating nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway and immune microenvironments. This paper reviews the molecular mechanisms that underpin the GRh2 inhibitory role in glioma tissue, and provide references for further studies and clinical pharmacological experiments.

[Key words] saponins; glioma; map kinase signaling system; molecular mechanism; micrnas; receptor, epidermal growth factor; review

人参是一种历史悠久的药材, 在古时候就被认为具有十分珍贵的药理作用。多种研究发现, 人参在人类抗癌、抗炎、抗衰老中效果明显, 具有十分强大的生物学效应^[1]。研究者利用现代化的提取技术, 从人参

中提取了多种活性物质, 包括 Rh2、Rg3 等生物活性因子, 其中 Rh2 在抑制肿瘤生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞侵袭性等方面具有重要作用^[2]。人多形性胶质母细胞瘤是脑内最常见的原发性恶性肿瘤, 病

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81573460)。 作者简介: 杨新宇(1994—), 住院医师, 硕士, 主要从事胶质瘤免疫微环境及相关药物治疗研究。 △ 通信作者, E-mail: lishaoyi2097@163.com。

理学上分为原发和继发两种类型,前者原发于脑实质内,后者多由间变性星形细胞瘤恶变而来。胶质母细胞瘤具有生长迅速,侵袭性强等特点,由于胶质瘤干细胞的存在,胶质瘤具备了根治率低、复发性高的特征^[3]。经过研究发现,人参皂苷 Rh2(GRh2)可通过多种途径发挥抑制胶质瘤的作用,综述如下。

1 抑制周期蛋白依赖性激酶(CDK)/周期蛋白(Cyclin)蛋白表达水平

细胞周期蛋白是一类随着真核细胞周期进展而浓度规律变化的蛋白质,他们通过活化周期蛋白依赖性激酶来调节周期中各时相的进程。根据 LI 等^[4]研究,经过 GRh2 处理后,胶质瘤细胞的存活率明显降低,且这种抑制作用呈剂量依赖性,同时,GRh2 下调了胶质瘤细胞中 CDK4 和 Cyclin E 及蛋白激酶 B(Akt)的表达。经过深入研究发现,GRh2 的处理使肿瘤细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期,这种效应在多种癌型中均被验证,并明显促进了凋亡调节因子(Bcl2)相关 X 凋亡调节因子(Bax)和天冬氨酸蛋白水解酶(caspase-3)的表达,同时下调了 Cyclin D1 的表达^[5]。此外,GRh2 被发现能够下调细胞黏附蛋白 N-cadherin 和整联蛋白(Integrin-β1)的表达,同时抑制黏着斑激酶的磷酸化^[6]。上述结果表明 GRh2 不但可以抑制细胞周期蛋白基因的表达,而且可以阻止其激活相应 CDK 分子,从而抑制细胞增殖分裂。关于其是与细胞周期蛋白基因结合以抑制转录,还是结合其 mRNA 以抑制表达,或与 miRNA 相关,目前仍不十分清楚,有待进一步探索。

2 抑制表皮生长因子受体(EGFR)/磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTor)信号通路

EGFR 广泛分布于哺乳动物上皮细胞、胶质细胞、成纤维细胞表面,大量研究证实,EGFR 信号通路在细胞组织的增殖分化中发挥着重要作用^[7]。该信号通路不仅调控正常细胞生长与增殖,还在肺癌、胶质瘤等肿瘤组织的恶性增殖中发挥重要作用。有研究报道,EGFR 通路中的部分因子在胶质瘤细胞中存在明显的过度表达,提示其与胶质瘤细胞的繁衍过程密不可分^[8]。LI 等^[9]研究发现,在经过 GRh2 处理后的小鼠胶质母细胞瘤的细胞中,EGFR 的表达水平相比于对照组有明显降低,这种情况在体内和体外实验中均得到证实,若提高 EGFR 表达水平,则 GRh2 对胶质瘤的生长抑制作用明显降低。由此可得知,GRh2 的抗胶质瘤活性很大程度上依赖于下调 EGFR 的表达水平。而针对其作用机制,目前已有研究证实,GRh2 与表皮生长因子(EGF)竞争结合 EGFR^[10];且经过试验发现,GRh2 对 EGFR 的亲和力要远高于 EGF,而前者所形成的 GRh2-EGFR 复合体并不会对其下游信号因子产生明显激活效应。在另一项研究中,采用胶质瘤细胞系 A-172 细胞,并加入

PI3K 抑制剂(LY294002)和雷帕霉素以分别抑制 Akt 和 mTor,结果发现 EGF 促进胶质瘤生长的作用受到明显抑制^[10],证明了 EGFR/PI3K/Akt/mTor 级联反应在胶质瘤的生长中发挥重要作用。

3 下调血管内皮生长因子(VEGF)表达水平

血管新生及血管形成在恶性肿瘤的生长和侵袭过程发挥重要作用,而 VEGF 能明显促进肿瘤组织中血管的新生,此分子效应在包括胶质瘤在内的多种肿瘤模型中广泛存在^[11]。据研究发现,VEGF 家族中有多种分泌蛋白,可作为配体与 3 种特定结构域的受体结合,构成 VEGF-血管内皮生长因子受体(VEGFR)循环调控多种细胞内效应^[12-13]。而在癌症相关的新生血管形成的机制中,有多种细胞因子参与该过程的调控,经过大量实验,目前刺激肿瘤血管生长的可能因子有成纤维细胞生长因子、血管生成素、基质金属蛋白酶(MMP)、VEGF,其中研究最为广泛和深入的效应因子为 VEGF 家族蛋白^[14-15]。据研究发现,相比于正常组织,在胶质瘤细胞系及胶质瘤组织中,VEGF 蛋白表达水平明显升高,而替莫唑胺作为胶质瘤患者常用化疗药物之一,被发现可以明显下调 U87MG 细胞中的 VEGF 表达水平^[16]。据生物信息数据库预测,肿瘤组织中 VEGF 的表达很可能受到 miRNA-497 的调控,后者已被证实可以在多种癌组织中发挥抑癌效应,这为 GRh2 在胶质瘤中调控 VEGF 的作用机制提供了新的思路^[17]。

4 调控细胞内 miRNA 表达水平

miRNA 表达家族谱在细胞的各种生理生化活动中扮演着重要角色,它们参与细胞的增殖、分化及表型等多数正常或异常的细胞生命进程,故而在抗肿瘤及抑制异常细胞增生中具有难以估量的潜在作用^[18]。越来越多的证据表明,miRNA 在上皮间质转化、肿瘤干细胞发生和肿瘤代谢的过程中发挥重要作用,某些 miRNA 分子的异常表达成为肿瘤进展的关键点^[19],这些发现不仅为包括胶质瘤在内的多种肿瘤的发病机制提供了新的见解,还对识别 miRNA 作为治疗干预的潜在靶点提示了作用。

4.1 调控 miRNA-128 表达

WU 等^[20]研究发现,通过对胶质瘤细胞系 A172、T98MG 及 U251 细胞的观察,在使用 GRh2 处理后,利用 miRNA 芯片阵列和实时荧光定量 PCR 测定法检测 miRNA 表达谱,发现 14 种 miRNA 表达水平上调、12 种 miRNA 表达水平下调,其中最具特征性的为 miRNA-128 表达增加和 miRNA-21 表达降低。研究发现,GRh2 可使得胶质瘤细胞中 miRNA-128 过度表达,而加入 miRNA-128 抑制剂后,GRh2 对胶质瘤细胞系的抑制作用明显降低。此外,单独使用 GRh2 或 GRh2 + miR-128 抑制剂处理细胞后中,经比色实验结果显示,在 GRh2 处理的 U251 胶质瘤细胞中,caspase-3 活性呈明显剂量和时间依赖性,再根

据检测了含有 E2F3a-3-UTR 序列的荧光素酶报告基因的活性,发现 GRh2 处理后的胶质瘤细胞系相比于对照组的 E2F 转录因子 3a(E2F3a)表达水平明显下降。既往研究证实,E2F3a 过表达对肿瘤细胞增殖、生长具有促进作用^[21],这表明 GRh2 可促进胶质瘤细胞 miRNA-128 过表达,从而增强 caspase-3 的活化作用,促进肿瘤细胞凋亡^[22];同时,抑制 E2F3a 的表达,可抑制肿瘤增殖作用。

4.2 调控 miRNA-21 表达

经过研究发现,miRNA-21 是一种的致癌基因表达产物,在多种恶性肿瘤中最常过度表达,且已被证明参与多种相关过程,包括细胞增殖、凋亡、侵袭和转移^[23]。而 miRNA-21 在细胞内的作用靶点可能包括同源性磷酸酶(PTEN)^[24]、原肌球蛋白 1(TPM1)^[25]、程序性细胞凋亡因子 4(PDCD4)^[26]和异质性细胞核糖核蛋白 K(HNRPK)^[27]等。其中,PTEN 是位于人类染色体 10q23 区域的抑癌基因,通过干扰多种通路诱导肿瘤细胞凋亡,其主要靶点为质膜内在蛋白(PIP3),是 PI3K 的直接产物,该基因的激活可阻断 PI3K/Akt 信号通路,抑制包括胶质瘤在内的多种癌细胞的增殖生长^[28-29],在胶质瘤中,miRNA-21 的下调有助于抑制胶质瘤细胞增殖侵袭及降低其耐药性,而这种小分子 RNA 可能作为 GRh2 的潜在靶点^[30]。在 SHI 等^[31]研究中,miRNA-21 的表达在胶质瘤中被上调,从而降低 Bax/Bcl 比值、抑制 caspase-3 分子活性,下调胶质瘤细胞的凋亡过程。

5 调控 MMP 家族蛋白表达

细胞外基质是存在于正常组织细胞周围的复合物,在肿瘤细胞的侵袭中具有一定的阻碍作用,而 MMP 是一种蛋白水解酶,他们几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白组分,破坏正常细胞的组织学屏障,在肿瘤细胞侵袭转移中发挥关键作用^[32]。目前为止,MMP-2、MMP-9、MMP-13 都被证实胶质瘤细胞中表达^[33-34]。

5.1 调控 MMP-13

GUAN 等^[35]研究发现,采用胶质瘤细胞系 U251 检测 GRh2 对胶质瘤细胞侵袭性的影响,使用划痕愈合试验和 Transwell 迁移试验,证实 GRh2 确实抑制了胶质瘤细胞的侵袭扩散。同时,研究人员检测了经过 GRh2 处理后胶质瘤细胞中 3 种 MMP 蛋白的表达情况,利用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)和 Western blot 检测其蛋白水平,结果发现 GRh2 可明显抑制胶质瘤中 MMP-13 的表达水平,而对 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平未见明显影响,同时,酶联免疫吸附法可进一步证实 MMP-13 的表达水平下调。已知 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、细胞外调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 PI3K/Akt 这 3 种信号通路均可激活 MMP-13,实验中分别加入 3 种通路的特定抑制剂,发现只有 Akt 抑制剂 LY294002 明显抑

制 MMP-13 的分泌。综上所述,GRh2 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,降低了胶质瘤中 MMP-13 的分泌,减少了肿瘤组织对细胞外基质的破坏,降低了胶质瘤的侵袭性。

5.2 调控 MMP-2

GONG 等^[36]研究发现,VEGF 在胶质瘤细胞中的过表达可以增加 MMP-2 的含量,也就是说前者对后者起正调控作用。相反,MMP-2 的含量变化却对 VEGF 无明显调控作用。而 VEGF 主要通过激活 ERK/MAPK 通路发挥作用来上调 MMP-2 的表达水平。因而 GRh2 可能通过下调 VEGF 的表达水平,抑制 MMP-2 的分泌,从而抑制胶质瘤组织的侵袭性。

5.3 调控 MMP-9

根据 QI 等^[37]研究,MMP-9 在胶质瘤侵袭中起重要作用,而 GRh2 可以抑制佛波酯(PMA)诱导的人星形胶质细胞 MMP-9 的分泌和蛋白表达,且在这个过程中 GRh2 可能是通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)、K-box 和 MADS-box 转录因子家族蛋白(AP-1)信号因子来实现对 MMP-9 的调控。在这一过程中,笔者发现前述两种因子的 DNA 结合和转录活动被明显抑制,此外,GRh2 抑制了由 PMA 诱导的 p38 MAPK、ERK 和 JNK 信号通路的活动,而这些因子正是 NF- κ B 和 AP-1 的上游调控途径。

6 调节细胞内离子水平

细胞内的各种离子在生物信息转导调控过程中发挥着重要作用,细胞内离子浓度水平的高低可以直接或间接地对各种信号通路的级联分子产生影响,从而调控细胞的增殖、生长、黏附、转移和凋亡等生物学行为。当细胞内钙离子浓度过高时,钙过载将促进细胞凋亡^[38]。最近的一项研究证实,GRh2 可以上调 U-87MG 细胞内的钙离子浓度,增加 U-87 胶质瘤细胞的凋亡比例,文献同时指出,介于未检测到细胞器内钙离子的过量释放,GRh2 可能通过影响细胞表面钙通道 LTCC 来调节细胞内钙离子的浓度变化^[39]。随着研究的进展,有学者发现,GRh2 对 U-87 细胞钙离子的调节还可依靠于上调胶质瘤的电压依赖性 L 型钙通道蛋白(Cav1.2)的表达来实现^[40]。

7 调节免疫相关机制

7.1 调控 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路的激活与正常组织的癌变具有密切关系,在组织细胞遭到外界刺激和破坏时,会诱发激活包括 NF- κ B 在内的炎症信号通路,通过作用于 NF- κ B 激酶抑制剂(IKK)及 NF- κ B 抑制剂(IKB)等分子,促进和加快肿瘤发展进程^[41]。在一项针对胶质瘤患者病理组织的研究中,与正常脑组织相比,胶质瘤组织中的 NF- κ B 表达水平明显升高,且与肿瘤的恶性程度具有明显正向相关性^[42]。而在加用了 NF- κ B 抑制剂后,体外胶质瘤细胞的增殖活性受到明显抑制^[43]。此外,活化的 NF- κ B1 可以通过促进 Bcl2 的表

达来抑制胶质瘤细胞的早期凋亡^[44],这表明寻求新型药物来抑制 NF- κ B 通路成为治疗胶质瘤的潜在靶点。在针对肝细胞癌的研究中,GRh2 可以结合膜联蛋白(Annexin A2),抑制后者与 NF- κ B p50 亚基交互作用和细胞核共定位,下调 NF- κ B 信号通路的表达^[45]。上述研究表明,GRh2 可能通过 NF- κ B 通路发挥抗胶质瘤的效应。

7.2 调节炎症因子

白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 等分子是免疫相关的重要炎症因子。有研究发现,在 86 例胶质瘤患者的病理组织切片及脑脊液和血清标本中,与未患此病的成人相比,IL-6 表达水平均升高,且随着胶质瘤级别的提高,其含量也逐渐增高。同时,经外源 IL-6 处理后,U87 和 U251 胶质瘤细胞的侵袭性明显升高,因此,该分子可作为治疗胶质瘤的靶点蛋白^[46]。此外,利用胶质瘤细胞系 T98G 和 U87 的研究发现,IL-6 可诱导蛋白多糖结合蛋白(SDCBP)及其 mRNA 的过度表达,从而增强胶质瘤细胞的增殖和侵袭能力,此过程可能由酪氨酸蛋白激酶家族蛋白(JAK2)/信号转导与转录激活因子(STAT3)信号通路介导^[47]。而 GRh2 对脑组织损伤状态下 IL-6 的表达存在抑制效应^[48],这表明炎症因子可作为人参皂苷的潜在治疗靶点,值得更加深入的研究。

7.3 与免疫系统的相互作用

免疫系统是人体抵抗外来病原体和自身异物的主要功能部分,包括巨噬细胞/小胶质细胞、白细胞分化抗原阳性(CD)细胞及自然杀伤(NK)细胞,恶性程度较高的胶质瘤普遍存在着免疫逃逸的机制,从而降低免疫系统对胶质瘤的抑制效应^[49]。对巨噬细胞而言,未暴露于肿瘤衍生因子中的幼稚小胶质细胞可发挥抗肿瘤活性,刺激细胞周期阻滞^[50]。但此种效应在胶质瘤微环境中出现了缺失^[51],而这种现象极有可能由巨噬细胞亚型分化导致^[52]。同时,最近的一项研究证实,GRh2 在体外环境中可以对巨噬细胞产生调控^[53],这表明 GRh2 可能作用于胶质瘤免疫微环境,从而抑制胶质瘤的免疫逃逸状态。

8 总 结

目前,GRh2 抗胶质瘤的主要分子机制见图 1。人多形性胶质母细胞瘤是中枢神经系统最严重的肿瘤之一,手术切除难度大,术后复发率极高,多数患者预后生存时间不超过 1 年。GRh2 在大量的实验研究中被证实可通过多种机制抑制胶质瘤的生长增殖和侵袭转移,这对胶质瘤的药物治疗的开发提供了许多思路。根据目前的技术,在临床手术切除的基础上配合有效的药物治疗方案,可提高胶质瘤患者的预后生存率。

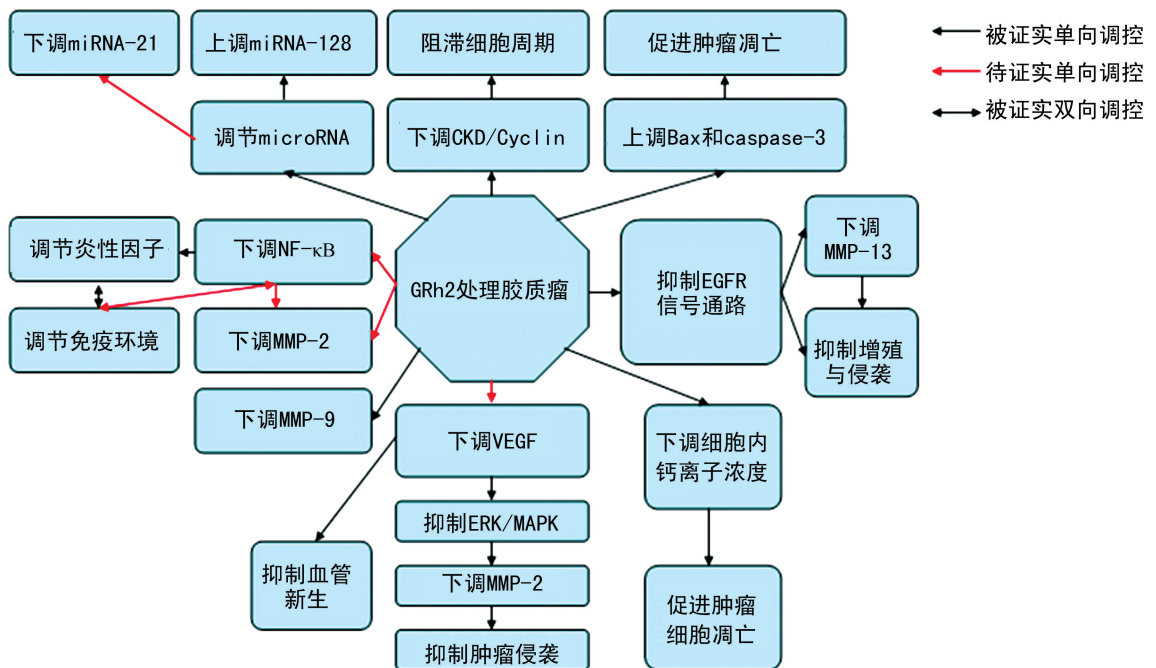


图 1 GRh2 抗胶质瘤分子机制

参考文献

[1] WANG C M, LIU J, DENG J Q, et al. Advances in the chemistry, pharmacological diversity, and

metabolism of 20 (R)-ginseng saponins[J]. J Ginseng Res, 2020, 44(1): 14-23.

[2] 徐文, 曹辉, 杨远荣. 人参皂苷 Rh2 的药理活性研究进展[J]. 中国医药导报. 2017, 14(28): 42-45.

- [3] BAZZONI R, BENTIVEGNA A. Role of notch signaling pathway in glioblastoma multiforme pathogenesis[J]. *Cancers*, 2019, 11(3):292.
- [4] LI K F, KANG C M, YIN X F, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits human A172 glioma cell proliferation and induces cell cycle arrest status via modulating Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):3062-3068.
- [5] 聂柳, 彭罕鸣. 人参皂苷 Rh2 对人急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞诱导凋亡的作用及其机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4):1111-1117.
- [6] WANDERI C, KIM E, CHANG S, et al. Ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol suppresses viability of human glioblastoma cells via down-regulation of cell adhesion proteins and cell-cycle arrest[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3):925-932.
- [7] LIN Q H, WANG H G, LIN X Q, et al. PT-PN12 affects nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and migration through regulating EGFR[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(2):60-64.
- [8] ZHENG Y H, YANG W W, ALDAPE K, et al. Epidermal growth factor (EGF)-enhanced vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression promotes macrophage and glioblastoma cell interaction and tumor cell invasion[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(27):18667.
- [9] LI S, GAO Y, MA W, et al. EGFR signaling-dependent inhibition of glioblastoma growth by ginsenoside Rh2[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):5593-5598.
- [10] LI S, GUO W, GAO Y, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits growth of glioblastoma multiforme through mTor[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4):2607-2612.
- [11] BALAJI R V A, ANWAR M, AKHTER M Z, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 activity promotes tumor growth by amplifying VEGF-VEGFR2 angiogenic signaling [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11):3472-3487.
- [12] STEVENS M, OLTEAN S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the VEGF-A/VEGFR axis[J]. *Cells*, 2019, 8(4):288.
- [13] YANG J G, WANG L L, MA D C. Effects of vascular endothelial growth factors and their receptors on megakaryocytes and platelets and related diseases [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(3):321-334.
- [14] KARAMAN S, LEPPANEN, V M, ALITALO K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J]. *Development*, 2018, 145(14):dev151019.
- [15] XIAO X, PRASADAN K, GUO P, et al. Pancreatic duct cells as a source of VEGF in mice. *Diabetologia*, 2014, 57:991-1000.
- [16] MIRABDALY S, ELIEH A K D, SHAKIBA Y, et al. Effects of temozolomide on U87MG glioblastoma cell expression of CXCR4, MMP2, MMP9, VEGF, anti-proliferatory cytotoxic and apoptotic properties [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(2):1187-1197.
- [17] ZHOU T B, JIANG Z P, LIU Z S, et al. Roles of miR-497 and its potential signaling pathway in diseases and with vascular endothelial growth factor (Review) [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(4):303-306.
- [18] YAMAMOTO M, SAWADA K, KIMURA T. Therapeutic potential of microRNAs in the regulation of cancer energy metabolism [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 8):S292.
- [19] ZHENG N, YANG P, WANG Z, et al. OncomicroRNAs-mediated tumorigenesis: implication in cancer diagnosis and targeted therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(1):40-47.
- [20] WU N, WU G C, HU R, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(3):345-353.
- [21] SHEN Z G, LIU X Z, CHEN C X, et al. Knock-down of E2F3 inhibits proliferation, migration, and invasion and increases apoptosis in glioma cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9):1555-1566.
- [22] WU N, WU G C, HU R. Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(3):345-353.
- [23] WANG Q, ZHANG L. Possible molecular mechanisms for the roles of microRNA-21 played in lung cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1533033819875130.

- [24] HAO B, ZHANG J. miRNA-21 inhibition suppresses the human epithelial ovarian cancer by targeting PTEN signal pathway[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8):2026-2029.
- [25] NINA P. MiR-21 might be involved in breast cancer promotion and invasion rather than in initial events of breast cancer development[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(2):97-110.
- [26] PAN L, CHEN H, BAI Y, et al. Long non-coding RNA CASC2 serves as a ceRNA of microRNA-21 to promote PDCD4 expression in oral squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:3377-3385.
- [27] YANG K, WANG S, CHENG Y, et al. Role of miRNA-21 in the diagnosis and prediction of treatment efficacy of primary central nervous system lymphoma (Article)[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3):3475-3481.
- [28] WU Y, WEI X, ZHENG RONG C, et al. MiR-1269b drives cisplatin resistance of human non-small cell lung cancer via modulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:109-118.
- [29] YAO X, JIANG W, YU D, et al. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells in vivo and in vitro by suppressing MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway[J]. Food Funct, 2019, 10(2):703-712.
- [30] GANG W, JUN J W, HONG M T, et al. Targeting strategies on miRNA-21 and PDCD4 for glioblastoma[J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 580:64-74.
- [31] SHI L, CHEN J, YANG J, et al. MiR-21 protected human glioblastoma U87MG cells from chemotherapeutic drug temozolomide induced apoptosis by decreasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 activity[J]. Brain Res, 2010, 1352:255-264.
- [32] MANABU O, TOMOTSUGU I, KAZUHIKO K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma[J]. Brain Tumor Pathol, 2011, 28(1):13-24.
- [33] RAMASWAMY P, ADITI D N, HURMATH F K, et al. Activation of nmda receptor of glutamate influences MMP-2 activity and proliferation of glioma cells[J]. Neurol Sci, 2014, 35(6):823-829.
- [34] CHOU Y C, CHANG M Y, WANG M J, et al. PEITC inhibits human brain glioblastoma GBM 8401 cell migration and invasion through the inhibition of uPA, Rho A, and Ras with inhibition of MMP-2, -7 and -9 gene expression (Article)[J]. Oncol Rep, 2015, 34(5):2489-2496.
- [35] GUAN N, HUO X, ZHANG Z, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits metastasis of glioblastoma multiforme through Akt-regulated MMP13[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9):6789-95.
- [36] GONG J, ZHU S G, ZHANG Y, et al. Interplay of VEGFa and MMP2 regulates invasion of glioblastoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12):11879-11885.
- [37] QI L W, WANG C Z, YUAN C S. Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity[J]. Phytochemistry, 2011, 72(8):689-699.
- [38] ZHU P, HU S, JIN Q, et al. Ripk3 promotes ER stress-induced necroptosis in cardiac IR injury: A mechanism involving calcium overload/XO/ROS/mPTP pathway (Article)[J]. Redox Biol, 2018, 16:157-168.
- [39] 白磊, 陈晨, 李志磊, 等. 人参皂甙 Rh2 对人胶质瘤细胞 U87MG 凋亡的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(3):155-158.
- [40] 吴章泽, 王一芳, 王正伟, 等. 人参皂甙 Rh2 对人胶质瘤细胞内钙离子浓度的影响[J]. 东南国防医药, 2019, 21(1):12-16.
- [41] SEBASTIAN H, DOMINIC G H, WOLFGANG S L. The atypical inhibitor of NF- κ B, I κ B ζ , controls macrophage interleukin-10 expression[J]. J Biol Chem, 2016, 291(24):12851-12861.
- [42] 刘文广, 张忠民, 顾志成. IL-8 和 NF- κ B 在人脑胶质瘤中的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(4):34-35.
- [43] 刘畅, 徐玉杰, 曹亮, 等. NF- κ B 抑制剂 QNZ 对人胶质瘤细胞生物学功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5):664-667.
- [44] 杨天权, 王杭州, 王勇强, 等. NF- κ B1 通过促进 BCL2 表达抑制胶质瘤细胞的早期凋亡[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(5):326-330.
- [45] 王宇石. 人参皂苷 Rh2 的人类内靶点鉴定及抗肿瘤分子机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [46] SHAN Y Z, HE X, SONG W, et al. Role of IL-6 in the invasiveness and prognosis of glioma[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6):9114-9120.
- [47] CAO F, ZHANG Q, CHEN W, (下转第 519 页)

- SOX4 regulates gonad morphogenesis and promotes male germ cell differentiation in mice [J]. *Dev Biol*, 2017, 423(1):46-56.
- [19] CARRÉ G A, SIGGERS P, XIPOLITA M, et al. Loss of p300 and CBP disrupts histone acetylation at the mouse Sry promoter and causes XY gonadal sex reversal [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(1):190-198.
- [20] KIDO T, SUN Z, LAU Y C. Aberrant activation of the human sex-determining gene in early embryonic development results in postnatal growth retardation and lethality in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4113.
- [21] BELLOTT D W, HUGHES J F, SKALETSKY H, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators [J]. *Nature*, 2014, 508(7497):494-499.
- [22] KHOSRAVI P, ZAHIRI J, GAZESTANI V H, et al. Analysis of candidate genes has proposed the role of y chromosome in human prostate cancer [J]. *Iran J Cancer Prev*, 2014, 7(4):204-211.
- [23] SARKAR A, HOCHEDLINGER K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(1):15-30.
- [24] LI Y M, KIDO T, GARCIA-BARCELO M M, et al. SRY interference of normal regulation of the RET gene suggests a potential role of the Y-chromosome gene in sexual dimorphism in Hirschsprung disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(3):685-697.
- [25] 陈巧媛, 王树玉. Y 染色体基因与男性生殖 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(2):1-4.
- [26] NAGARAJA M R, GUBBALA S P, DELPHINE S C, et al. Molecular diagnostics of disorders of sexual development: an Indian survey and systems biology perspective [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(2):105-120.
- [27] 向萍霞, 戴翔, 冷培, 等. SRY 基因检测在儿童性发育疾病诊断中的应用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(7):555-558.
- [28] BARNABAS L C, SUMATHY A, INDUMATHI M A, et al. Localization of the SRY gene on Chromosome 3 in a patient with azoospermia and a complex karyotype 45, X/46, X, i(Y)(q10)/46, XX/47, XX, i(Y)(q10) [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 156(3):134-139.
- [29] 贺静, 唐新华, 朱宝生, 等. 46, XX 男性综合征的遗传学诊断和临床分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(1):68-72.
- [30] ZHANG L, REN M H, SONG G N, et al. Prenatal diagnosis of sex chromosomal inversion, translocation and deletion [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2811-2816.

(收稿日期:2020-04-18 修回日期:2020-09-22)

(上接第 514 页)

- et al. IL-6 increases SDCBP expression, cell proliferation, and cell invasion by activating JAK2/STAT3 in human glioma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10):4617-4626.
- [48] CHENG Z K, ZHANG M, LING C L, et al. Neuroprotective effects of ginsenosides against cerebral ischemia [J]. *Molecules*, 2019, 24(6):1102.
- [49] ASLAN K, TURCO V, BLOBNER J, et al. Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):931.
- [50] SUSOBHAN S, AXINIA D, FRANZ J Z et al. Therapeutic activation of macrophages and microglia to suppress brain tumor-initiating cells (Article) [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1):46-55.
- [51] ANA R P A, ISABELLE S, JOHNNY D, et al. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies [J]. *Elife*, 2020, 9:e52176.
- [52] KAMINSKA B. Microglia in gliomas: friend or foe? // SEDO A, MENTLEIN R. *Glioma Cell Biology* [M]. Vienna: Springer, 2014:241-270.
- [53] LI H L, HUANG N, ZHU W K, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2 [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):579.

(收稿日期:2020-05-22 修回日期:2020-10-21)