

Research Progress of Anticancer Mechanism on Saponins within Genuine Medicinal Materials in Gansu Province

Yijun Yuan^{1*}, Hongzhen Jia², Xin Li², Xiangjun Zhou¹

¹College of Bioengineering and Technology, Tianshui Normal University, Tianshui Gansu

²College of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou Gansu

Email: *tsjoan@163.com

Received: Oct. 22nd, 2017; accepted: Nov. 5th, 2017; published: Nov. 13th, 2017

Abstract

Aiming at the antitumor activity of saponins within genuine medicinal materials in Gansu province, a comprehensive literature in this paper summarized the research situation of anticancer mechanism on saponins in geo-herbals of Gansu province. And it provides data for the further study of saponins in genuine Chinese herbs of Gansu province and development of anti-cancer drugs.

Keywords

Genuine Medicinal Materials of Gansu Province, Saponins, Anticancer

甘肃道地药材中的皂甙类成分抗癌机制研究进展

袁毅君^{1*}, 贾鸿震², 李欣², 周向军¹

¹天水师范学院生物工程与技术学院, 甘肃 天水

²兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州

Email: *tsjoan@163.com

收稿日期: 2017年10月22日; 录用日期: 2017年11月5日; 发布日期: 2017年11月13日

*通讯作者。

摘要

本文综合文献资料, 针对甘肃道地药材中皂甙类成分的抗癌活性, 就其抗癌机制方面的研究概况进行综述, 为甘肃道地药材中皂甙类成分的进一步研究及抗癌药物的研发提供资料。

关键词

甘肃道地药材, 皂甙类, 抗癌

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

甘肃特殊的地理位置, 地形地貌与气候复杂多样, 造就了甘肃道地药材种类多样性的良好生态条件, 是理想的中药材种植基地, 也是我国重要的中药生产地之一, 使得甘肃省药材蕴藏种类和数量均居全国前列。有许多国家重点品种, 如当归、党参、黄芪、大黄、甘草等, 甘肃现已培育了许多既具有广泛药用价值又具有商业价值的大宗道地药材, 道地药材抗癌作用的研究已成为抗癌药物研发的重要部分。

2. 含有皂甙类成分的甘肃道地药材

甘肃药材品种总计 1527 种, 植物类药材 1270 种, 其中 35 种菌类、4 种苔藓类、5 种地衣类、47 种蕨类、1179 种种种子植物; 动物类药材 214 种; 矿物类 43 种[1]。甘肃丰富的药用植物资源为我国中药的研究以及抗癌药物研发做出了重要贡献。

2.1. 甘肃大宗道地药材的种类

甘肃为“秦药”或“西药”的主产地[2]。受多种因素影响, 中药材不但种类丰富多样, 而且品种优质。大宗道地药材有 30 多种, 其中当归、大黄、党参、黄芪、红芪、甘草、柴胡、猪苓、半夏、款冬花、苦参、杏仁、地骨皮、刺五加、赤芍、远志、麻黄、羌活等品种产量大, 品种优良, 而且大部分是早期开发、中医临床最为常用的品种[1]。但有些品种并不是甘肃原有, 而是经过多年的适应性种植, 才形成当今的道地药材, 如党参等。而甘肃传统的道地药材有当归、红芪、党参、大黄、甘草、贝母、款冬花、秦艽等[3]。

2.2. 含有皂甙类成分的甘肃大宗道地药材

入药黄芪药典规定为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Beg.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的干燥根。别名绵芪、绵黄芪[4]。黄芪富含多种活性成分, 皂甙、黄酮、多糖, 以及氨基酸、亚油酸、生物碱、胆碱等, 成分的多样性使其有着广泛的药理作用[5] [6]。研究表明, 黄芪皂甙(*Astragalus saponin*, AS)能直接或间接杀死癌细胞。甘肃所产黄芪已占全国总量的一半, 主产陇西、渭源、岷县[7]。

刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms, 别名刺拐棒, 为五加科多年生落叶灌木。五加皮为树皮入药制成, 民间多用根及茎。刺五加益精壮骨、补肾安神、益气健脾[8] [9]。刺五加中提取

的活性成分是来自叶部位的皂甙(*Acanthopanax senticosus*, ASS)为[8], 刺五加皂甙促进肝癌细胞凋亡, 其作用机制可能与 bcl-2 表达降低、bax 表达增高有关。刺五加皂甙不仅能抑制肿瘤的生长, 而且能减轻抗癌药物的毒性。具有保护心脑血管、抗炎、抗氧化、降糖等广泛的药理作用[10]。

柴胡为伞形科植物的根, 其(中国药典)记载的为柴胡 *Bupleurum chinese* DG, 狭叶柴胡 *Bupleurum secorzoniferolium* wiud, 其性凉, 味苦[11]。已从柴胡中分离得到柴胡皂甙 d (saikosaponinsd, SSd), 为三萜皂甙单体, 药理活性强, 除解热、镇痛和抗炎等作用外, SSd 调节免疫系统功能与抑制肿瘤效应, 表现出较强的抗肿瘤活性, 但作用机制尚需进一步研究[12] [13]。甘肃省是我国柴胡的主产区之一, 以品种较多、量大而著称, 是我省医药行业重要的野生资源[14]。

赤芍 *Paeoniae Radix Rubra* 为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch. 的干燥根[15], 其主要成分芍药甙具有多种活性作用, 如调整血液凝固和使纤维蛋白溶解、解痉、镇静、止痛、抗惊厥、抗菌抗炎、调节免疫功能和抗肿瘤[16]。

3. 甘肃道地药材中皂甙类成分及其抗癌机制

3.1. 皂甙的主要结构特点

由皂甙元(Sapogenins)和糖、糖醛酸或其他有机酸构成皂甙。由于似肥皂, 水溶液振摇后产生大量持久蜂窝状泡沫[17], 得名皂甙, 皂甙的基本结构特点及植物分布见表 1。

3.2. 大宗道地药材中皂甙类成分的抗癌机制

皂甙类是当前抗癌研究中的一类重要中草药抗癌活性成分, 除了抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡外, 还能增强免疫功能、影响细胞信号转导通路、抑制肿瘤血管生成等, 具有良好的研究和开发前景。

3.2.1. 增强免疫功能

研究表明, 柴胡皂甙 d (saikosaponinsd, SSd)、黄芪皂甙(*Astragalus saponin*, AS)或黄芪以及赤芍总甙(Total glucosides of radix paeoniae, TGC)具有增强机体免疫功能的作用, 见图 1。

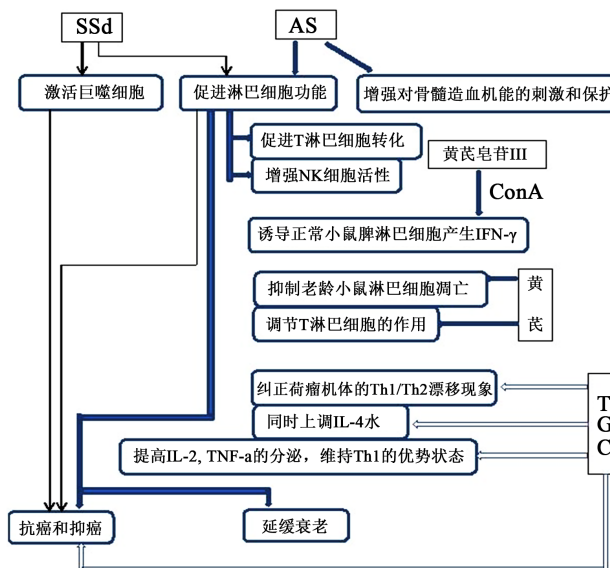


Figure 1. The immune function enhancement of SSd, AS and Astragalus as well as TGC [16] [19] [20] [21] [22]

图 1. SSd、AS 与黄芪及 TGC 的机体免疫功能增强作用[16] [19] [20] [21] [22]

Table 1. Basic composition and plant distribution of saponins [18]**表 1.** 皂甙基本构成与植物中的分布[18]

皂甙基本构成			植物分布
皂甙元	三萜皂甙	四环三萜	常见类型
		五环三萜	
皂甙	甙体皂甙 (27个碳原子)	螺旋甙烷 (Spirostane)	植物中已发现的 甙体皂甙元有近百种
		异构体异螺旋甙烷 (isospirostane)	
糖	葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、 阿拉伯糖、木糖及其他戊糖类		双子叶植物中有发现， 如豆科、玄参科、茄科等中。
葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸或其他有机酸			

3.2.2. 抑制细胞增殖

在体外试验中发现柴胡皂甙 d (saikosaponinsd, SSd)对多种肿瘤细胞具有抑制增殖作用。SSd 显著减轻实验大鼠肝细胞变性坏死，抑制实验性大鼠肝癌形成[23]，而且对人肝癌细胞有明显的抑制作用，SSd 可能通过上调自噬基因 BECN1 的表达诱导自噬性死亡发生，从而达到抑制肝癌细胞 SMMC-7721 增殖的作用[24] [25]。SSd 通过非 mTOR 依赖途径诱导 HeLa 细胞自噬[26]。周航等采用 MTT 比色法观察到 SSd 对肺腺癌 A549 细胞的增殖具有较强的抑制作用[27]。MTT 法显示黄芪皂甙明显抑制肾小球系膜细胞的增殖，从细胞水平表明在一定浓度范围内，黄芪皂甙可以通过影响细胞周期来抑制细胞增殖[28]。黄芪总提物(total astragalus extract, TAE)能显著抑制小鼠肝癌 HepA 的移植瘤生长。TAE (20~160 mg/L)对 Bel-7404 细胞和 HeLa 细胞有明显的抑制作用；通过细胞周期分析，TAE 阻滞 Bel-7404 细胞 G0/G1 期，而 S 期细胞减少使 Bel-7404 细胞凋亡率上升[29]。叶红军等[30] [31]发现刺五加叶皂甙(*Acanthopanax senticosus*, ASS)和维甲酸(RA)高、中浓度对体外培养 HepG2 肝癌细胞的 S 期细胞有抑制作用，其作用与时间和剂量成依赖性关系。另有研究表明，ASS 能促进肝癌细胞 nm23-H1 基因蛋白表达，抑制人肝癌细胞在小鼠体内生长和转移[32]。

3.2.3. 促进细胞凋亡

冯雪梅等发现刺五加叶皂甙(*Acanthopanax senticosus*, ASS)抑制人肝癌细胞在小鼠体内的生长和转移，推测此作用可能与 ASS 促进肝癌细胞凋亡有关[33]；ASS 诱导体外培养的肺癌细胞凋亡[34]；赤芍总甙(TGC)具有诱导细胞凋亡作用，其分子机制与 c-myc、Bcl-2 表达有关，抑制细胞恶性增殖，具有明显抑瘤效应[35]。柴胡皂甙 D (SSd)通过诱导 A549 细胞凋亡抑制其生长[36]；抑制 survivin 表达而诱导人宫颈癌 Hela 细胞凋亡[37]。黄芪皂甙诱导结肠癌细胞凋亡级联反应，使肿瘤细胞停滞在 S 期，黄芪甲甙处理肝癌细胞 HepG2 后 Vav3.1 表达下调[38]。

3.2.4. 抑制肿瘤血管生成

SSd 剂量依赖性抑制 SMMC-7721 细胞转录因子 STAT3 的磷酸化及降低 HIF-1 α 的蛋白水平，推测 SSd 通过影响 STAT3 活化及 HIF-1 α 表达来抑制肿瘤血管生成[39]。SSd 抑制实验性大鼠肝癌形成的作用与 SSd 下调肝肿瘤中 COX-2 的表达、抑制 VEGF 的活性有关[40]。SSd 下调大鼠肝癌组织及血清中 Ang-2 和 VEGF 表达，抑制实验大鼠肝癌发生及血管形成。因此，在研究 SSd 抑制肿瘤血管生成、抗肿瘤作用机制的过程中，需深入研究其与 Ang-2、VEGF 及 COX-2 信号通路的关系[41]。丰俊东[42]等发现肝癌细胞的浸润与转移是在肝癌组织中显著表达血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)之后，刺五加皂甙

抑制肿瘤生长与转移的机制之一是通过抑制 VEGF 的 mRNA 及蛋白表达量实现。刺五加皂苷作用于 SMMC-7721 肝癌细胞及裸鼠人食管管癌 EC9706 移植瘤模型结果显示, 增加凋亡相关基因 Bax 蛋白的表达, 降低 Bcl-2 蛋白的表达, 表现出体外培养肝癌细胞与体内抗肿瘤的效应, 为进一步的分子机制研究奠定了基础[9] [43]。

3.2.5. 影响胞内信号转导

分子水平研究表明, ASS 激活细胞凋亡过程通过升高体外培养胃癌细胞外向 K⁺流通透性, 促使细胞 Ca²⁺缓慢内流使胃癌细胞 DNA 断裂实现[44]。柴胡皂甙 d (SSd) 抑制 Y79 细胞生长并诱导其凋亡的过程由磷酸化的 p38 介导[45]。此外, SSd 可能通过影响 HIF-1 α /COX-2 信号通路发挥其抗癌作用; 提高细胞内钙离子浓度, 可能是 SSd 抑制 COX-2 活性, 诱导人肝癌细胞凋亡的机制之一[46] [47]。张雅欣等结合实验结果推测 SSd 可能通过抑制 STAT3 磷酸化下调 COX-2 的表达, 进而发挥防治肝癌的作用[48]。

3.2.6. 促进癌细胞分化

赤芍总甙(TGC)能促细胞进分化, 具有明显抑瘤效应; SSd 对人肝癌细胞 SMMC-7721 具有显著诱导分化作用; 并且将 SMMC-7721 的细胞周期明显阻滞于 G0/G1 期[49], 祝葆华等的实验结果显示 SSd 能够诱导人肝癌细胞株 HepG2 细胞向正常细胞方向分化, 表明 SSd 具有逆转人肝癌细胞株 HepG2 细胞恶性表型的作用[50]。

3.2.7. 抑制肿瘤细胞侵袭、迁移

肿瘤复发是通过肿瘤细胞的侵袭、迁移实现, 此环节是抗肿瘤研究的突破口。黄芪甲苷或联用贝伐单抗作用肺癌细胞 A549 后, Western blot 结果显示, 黄芪甲苷通过影响自噬通路 P62 和 LC3 的表达从而抑制自噬发生。黄芪甲苷增强 A549 细胞黏附能力而抑制其转移和侵袭, 是通过显著减低侵袭相关基因 MMP-2 和 MMP-9 表达实现[51]。Transwell 小室实验表明胃癌细胞 SGC7901 在黄芪甲苷处理 48 h 后, 细胞侵袭能力显著下降, 分子检测表明 MMP-2 和 MMP-9 分子的 mRNA 和蛋白水平均下降, 在体外黄芪甲苷抑制胃癌细胞侵袭的能力通过减少细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达实现; 一定程度上通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路实现抑制侵袭作用[52]。

4. 展望

甘肃道地药材种类繁多, 相关领域的研究人员对于甘肃道地药材还需进一步系统化研究。皂甙类成分是多中药的有效成分, 在自然界中分布广泛, 但针对甘肃道地药材中皂甙类成分体内抗癌机制的研究报道尚少, 有待深入研究其生物学活性与结构的关系; 现有的实验结果显示道地药材中皂甙类成分具有抗癌作用, 但其详细机理的阐释还需积累更多的实验数据和临床试验数据; 仍需深入研究皂甙类成分与其他抗癌药物、放疗及手术相结合的疗效, 为癌症的治疗提供疗效显著的抗癌药物与最佳的治疗方法。随着中药药理学、分子生物学和分子药理学等多学科的发展, 将抗肿瘤中药的研发与分子细胞生物学和生物信息学等结合起来, 深入研究中药活性成分作用机理与靶点是目前中医药学研究的重点与方向。中药抗癌的研究水平会显著提高, 应用前景会更广阔。从中发现高效、靶向性强和低毒的抗癌新药实现治疗癌症的新突破有着重要意义。

基金项目

国家自然科学基金项目(81360619)。

参考文献 (References)

- [1] 李成义, 张雅聪, 杨扶德, 杜弢. 甘肃省中药材资源及有效利用研究[J]. 中药研究与信息, 2005, 7(11): 36-38.

- [2] 何霖, 李福兵, 杨晓东. 地理、人文与甘肃道地药材[J]. 中药与临床, 2010, 1(3): 46-50.
- [3] 李金田, 朱向东, 戴恩来, 杨扶德, 金华. 陇原药圃 百草飘香——甘肃代表性道地药材的生态条件和药用价值分析[J]. 中国现代中药, 2013(1): 80-82.
- [4] 杨庆珍, 王增绘, 付娟, 刘德旺, 黄林芳. 黄芪化学成分与生态因子的相关性[J]. 应用生态学报, 2015(3): 732-738.
- [5] 刘德丽, 包华音, 刘杨. 近 5 年黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2014(1): 68-70.
- [6] 李亚男, 荣小凤, 曹文富, 余秋波. 黄芪抗肿瘤有效成分及作用机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(3): 341-343.
- [7] 唐汉. 甘肃家种药材主要品种简析[J]. 中药经济与信息, 2003(32): 12-14.
- [8] 杜佳新, 顾玉红, 张博, 朱小红. 刺五加有效成分的抗肿瘤作用研究与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(3): 199-200.
- [9] 李颖璐, 王留兴, 樊青霞, 王瑞林, 赵培荣, 夏金, 肖鹏. 刺五加叶皂甙在 EC9706 裸鼠模型中的抑瘤作用[J]. 山东医药, 2008, 48(9): 49-50.
- [10] 王秀岩, 杜爱林, 吕冬霞, 范晓艳, 金岳雷. 刺五加皂甙对肝癌 SMMC-7721 细胞 bcl-2 和 bax 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(5): 13-14.
- [11] 苏馨梓, 王颖, 曹北进. 柴胡药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2003, 13(5): 297.
- [12] 王艳丽, 和水祥, 罗金燕. 柴胡皂苷抗肿瘤机制研究进展[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(1): 98-100.
- [13] 梁云, 崔若兰. 柴胡皂甙 d 治疗抗肾小球基膜性肾炎的实验研究[J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(7): 416-419.
- [14] 丁永辉, 宋平顺, 朱俊儒, 卫玉玲, 张伯崇. 甘肃柴胡属植物资源及中药柴胡的商品调查[J]. 中草药, 2002, 33(11): 1036-1038.
- [15] 阮金兰, 赵钟祥, 曾庆忠, 钱忠明. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 966-970.
- [16] 华东, 吴明媛, 于晓红, 王雅贤, 张德山. 赤芍总甙对荷瘤鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中医药学报, 2004, 32(1): 47-48.
- [17] 管敏强, 毛华明, 易礼胜, 刘影. 生物活性添加剂——皂甙[J]. 国外畜牧科技, 2001, 28(5): 12-15.
- [18] 金婷. 皂甙的保健药理作用与提取分离研究进展[J]. 食品和工程, 2008(1): 19-21.
- [19] 程延安, 王宝峰, 刘振国, 党双锁, 马红兵, 杨扬. 柴胡皂甙 D 对 DEN 致大鼠肝癌免疫功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2451-2455.
- [20] 周好田. 浅谈抗癌中药有效成分的诱导分化作用[J]. 实用中医药杂志, 2003, 19(3): 156-157.
- [21] 万春平. 黄芪皂苷III通过 IFN- γ 介导体外免疫调节作用的研究[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(9): 69-71.
- [22] 邢文婷, 张李峰, 程卫东, 卫东锋, 杨光, 孙晓芬. 含红芪和含黄芪的补中益气汤含药血清对老龄小鼠脾淋巴细胞抗氧化损伤作用的比较[J]. 中药材, 2014, 37(2): 299-302.
- [23] 程延安, 王宝峰, 马红兵, 王顺达, 高宁, 白明华, 马小斌, 党双锁. 柴胡皂甙-d 对 DEN 致大鼠实验性肝癌形成的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(3): 406-410.
- [24] 王艳丽, 和水祥, 罗金燕, 徐俊, 赵刚, 符寒. 柴胡皂甙 d 对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的抑制作用[J]. 西安交通大学学报, 2006, 27(6): 572-574.
- [25] 肖祎, 任牡丹, 卢桂芳, 赵艳, 张丹, 刘亚萍, 卢新兰, 和水祥. 柴胡皂甙 d 对人肝癌细胞 BECN1 表达及自噬功能的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(1): 127-131.
- [26] 袁鹏, 金琨琪, 程威, 杨志强, 施晓晨, 史祺云, 申凤鸽, 于录. 柴胡皂甙 D 通过非 mTOR 依赖途径诱导 HeLa 细胞自噬[J]. 黑龙江畜牧兽医(科技版), 2014(9): 27-30.
- [27] 周航, 梅同华. 柴胡皂甙 D 对肺腺癌 A549 细胞的影响[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 637-638.
- [28] 孙晋芳, 焦金菊, 宋其蔓, 白玉红. 黄芪皂甙对大鼠肾小球系膜细胞增殖及周期的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(15): 2926-2918.
- [29] 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪总提物抗肿瘤作用及其机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(12): 771-772.
- [30] 叶红军, 邹兵, 杜意平. 刺五加叶皂甙诱发肝癌细胞凋亡的研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 18(3): 162-163.
- [31] 陈凌, 王利. 刺五加叶皂甙研究进展[J]. 兰州大学学报, 2005, 31(3): 91-93.

- [32] 叶炯贤, 叶红军, 杜意平, 王陆黎. 刺五加叶皂甙对肝癌癌基因表达的调节作用[J]. 中华实验外科杂志, 2000, 17(5): 426-427.
- [33] 冯雪梅, 叶红军, 韩登春, 方卓, 房家智. 刺五加叶皂甙对动物实验性肝癌抑制作用的研究[J]. 中国老年学杂志, 1999, 19(5): 298-199.
- [34] 张曼颖, 安继红, 李昌辉. 刺五加叶皂甙诱导肺癌细胞凋亡的研究[J]. 吉林大学学报, 2002, 28(1): 37-38.
- [35] 许惠玉, 汪广荫, 陈志伟. 赤芍总甙对 Bcl-2、c-myc 基因表达影响及诱导细胞凋亡机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(10): 778-780.
- [36] 周航. 柴胡皂甙 D 对肺腺癌 A549 细胞凋亡的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2008.
- [37] 徐明明. 柴胡皂甙 D 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞系凋亡的研究[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(8): 89-91.
- [38] 刘爽. 黄芪药理作用的研究进展[J]. 北方药学, 2015, 12(12): 95-96.
- [39] 侯和磊, 卢新兰, 和水祥, 赵刚, 朱占芳, 李红霞, 陈静宏, 王治伦. 柴胡皂甙 d 抑制人肝癌细胞低氧诱导因子 1 α 的表达及相关机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(8): 2100-2105.
- [40] 王宝峰, 程延安, 王西京, 刘振国, 马红兵, 白明华, 党双锁, 贾晓黎. 柴胡皂甙 D 对实验性大鼠肝癌血管形成的抑制作用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(12): 1273-1280.
- [41] 王艳丽, 宋涛, 胡雅楠, 卢新兰, 张雅欣, 刘恩岐, 和水祥. 柴胡皂甙 d 对实验性大鼠肝癌 Ang-2 及 VEGF 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(5): 664-668.
- [42] 丰俊东, 林代华, 刘希琴, 戴耀东. 刺五加皂苷对人肝癌细胞株血管内皮生长因子表达的抑制作用[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 339-341.
- [43] 王秀岩, 杜爱林, 吕冬霞, 范晓艳, 金岳雷. 刺五加皂甙对肝癌 SMMC-7721 细胞 bcl-2 和 bax 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(5): 13-14.
- [44] 叶红军, 吴远, 房家智, 王俊萍. 刺五加皂甙对胃癌细胞膜电位和亚细胞结构的影响[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(3): 48-49.
- [45] 阎红波, 黄勤, 郭志勇, 王建文, 步世忠. 柴胡皂甙 d 通过磷酸化 P38 诱导视网膜母细胞瘤细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(s1): 100-103.
- [46] 侯和磊, 和水祥, 朱占芳, 任牡丹, 李红霞, 陈静宏, 王治伦. 柴胡皂甙 d 对人肝癌细胞 HIF-1 α /COX-2 信号通路的调节作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2011, 32(1): 81-84.
- [47] 任牡丹, 卢新兰, 和水祥, 赵刚, 卢桂芳, 胡雅楠, 罗金燕. 柴胡皂甙 d 对人肝癌细胞 COX-2 表达及细胞内钙离子的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(29): 3587-3591.
- [48] 张雅欣, 王艳丽, 和水祥, 赵刚, 胡雅楠, 卢新兰, 刘恩岐. 柴胡皂甙 d 对实验性大鼠肝癌 STAT3 及 COX-2 表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(8): 731-735.
- [49] 张丰华, 黄秀深. 柴胡皂甙 D 对肝癌细胞体外分化的影响[J]. 广东医学, 2009, 30(12): 1775-1777.
- [50] 祝葆华, 蒲荣, 张国平, 李明意, 王兰天, 苑进凯. 柴胡皂甙 d 对 HepG2 细胞恶性表型的逆转作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(10): 764-767.
- [51] 庞歆桥, 王婧, 姚婷, 龚明涛, 马妮娜. 黄芪甲苷通过调节细胞自噬增强贝伐单抗在肺癌细胞 A549 中抗肿瘤作用机制的研究[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(3): 220-225.
- [52] 曹艳, 何利红, 孙赞, 于泳. 黄芪甲苷对胃癌细胞 SGC7901 侵袭能力的影响及其机制探讨[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(6): 656-659.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2168-5665，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：br@hanspub.org