

文章编号: 1004-0374(2010)05-0421-05

人参皂苷-Rh2 诱导肿瘤细胞凋亡信号 转导通路研究进展

周琳, 黄景嘉, 罗志勇*

(中南大学湘雅医学院 生物科学与技术学院分子生物学研究中心, 长沙 410078)

摘要: 人参皂苷-Rh2 诱导肿瘤细胞凋亡机制复杂, 且不同机制间相互联系。它主要通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶复合物特异性信号传递引发细胞周期阻滞诱导细胞凋亡, 或通过调控细胞信号转导通路, 如 ROS、Ca²⁺、PKC、JNK 介导的线粒体信号通路和 TRAIL-R1 (DR4) 介导的死亡受体信号通路等诱导肿瘤细胞凋亡。

关键词: 人参皂苷-Rh2; 肿瘤; 周期蛋白依赖性激酶; 信号转导通路; 细胞凋亡

中图分类号: R730.52; Q255 **文献标识码:** A

Progress in the study of tumor apoptosis signalling pathway induced by ginsenoside-Rh2

ZHOU Lin, HUANG Jing-jia, LUO Zhi-yong*

(Molecular Biology Research Center, School of Biological Science and Technology, XiangYa School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Ginsenoside-Rh2-induced tumor apoptosis signaling pathways are complicated and always involved in cross-talking among different pathways. It can cause tumor apoptosis by inducing cell cycle arrest or regulating ROS, Ca²⁺, PKC, or JNK-mediated cell signaling pathways and TRAIL-R1 (DR4)-mediated death receptor pathways.

Key words: ginsenoside-Rh2; tumor; cyclin-dependent kinase; signal transduction pathway; apoptosis

细胞凋亡又称为程序性细胞死亡, 是一种基本生命现象。正常细胞的生长和分裂是一个高度复杂和精细的过程。当细胞基因组受到损伤而不能通过修复恢复正常时, 损伤的细胞进入凋亡程序, 使损伤不被带入子代细胞, 消除了细胞变异而导致肿瘤发生的潜在可能。如果凋亡机制异常, 造成细胞增殖失控, 分化受阻, 使应凋亡的细胞继续存活而产生可能的恶变细胞。已经发现许多肿瘤的发生机制就是由于凋亡受阻引起的, 因此诱导肿瘤细胞凋亡的凋亡疗法被认为是一种新的有效治疗方法, 开发高效低毒的细胞凋亡诱导剂可能成为最有前途的肿瘤治疗药物, 诱导肿瘤细胞凋亡的天然药物及其衍生物的研究也已成为近几年的抗肿瘤药物研究热点

之一。人参皂苷便是肿瘤治疗天然药物中凋亡诱导剂的一种。

人参皂苷是从人参中分离得到的主要活性物质。人参皂苷单体按其苷元结构类型可分为三大类: 人参二醇型、人参三醇型和齐墩果酸型。人参皂苷-Rh2 (ginsenoside-Rh2, G-Rh2) 属于人参二醇型, 是一位日本学者 Nakata 在 20 世纪 80 年代中期首先从红参中分离得到的。G-Rh2 是一种含有达玛烷型骨架的四环三萜类寡低糖链皂苷单体, 为次生苷(图 1)。

收稿日期: 2009-11-15; 修回日期: 2010-03-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(30572208)

*通讯作者: E-mail: luo_zhiyong@hotmail.com; Tel: 0731-84805449

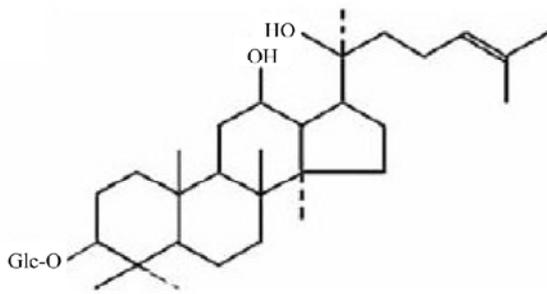


图1 G-Rh2的结构

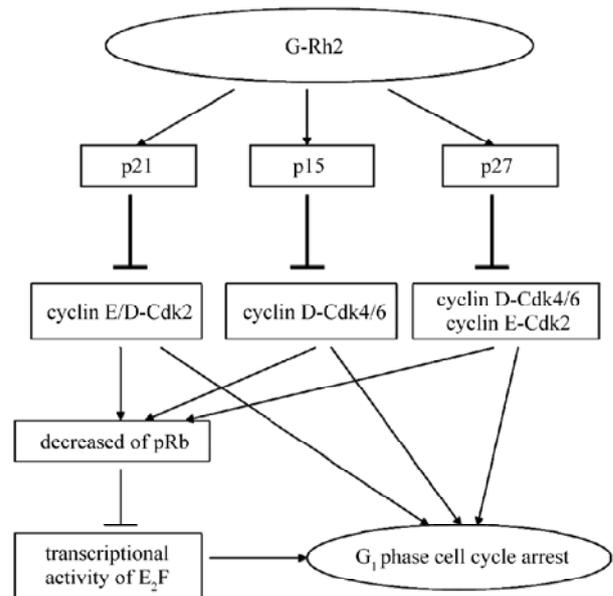
近年来,国内外大量研究证实 G-Rh2 在癌症的预防和治疗方面具有较强的活性:可以通过诱导癌细胞凋亡而抑制肿瘤的生长或诱导细胞分化使其逆转;抑制肿瘤的转移;通过影响和调节免疫功能,增强机体对疾病的抵抗能力;可增强抗癌药的疗效。G-Rh2 最大的优点在于对正常组织或是细胞无或低毒害作用。基于 G-Rh2 广谱抗肿瘤效应,故广泛应用于临床以补充手术、放疗、化疗的不足和防止毒副作用的发生。研究表明, G-Rh2 主要通过细胞周期阻滞,调控细胞信号通路诱导肿瘤细胞凋亡。现主要将近年来诱导细胞凋亡信号转导机制研究进展综述如下。

1 G-Rh2 引发细胞周期 G₁ 期阻滞, 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞周期的失控在肿瘤发病中处于极其重要的环节。正常细胞周期 G₁-S-G₂-M 的顺序进程有赖于细胞周期蛋白依赖性激酶复合物特异性信号传递。在细胞周期由 G₁ 进入 S 的过程中存在一个调节细胞增殖周期开和关的阀门,称为限制点,即 G₁/S 期阻滞点,发生 G₁ 阻滞的细胞可通过修复使受损细胞向正常细胞分化或进入凋亡程序。而 G₁/S 阻滞点这一调控功能一旦丧失,携带受损基因的细胞就不发生阻滞,导致细胞增殖失控,最终形成肿瘤。

大量的研究表明, G-Rh2 诱导细胞凋亡与细胞周期阻滞有关,细胞周期阻滞的机制在不同的细胞系中有所区别,但是在不同的报道以及不同的细胞系中所得到的结果却是基本相同的,即 G-Rh2 可以调控 G₁/S 期阻滞点,引发 G₁ 期停滞(图 2)。

G-Rh2 通过上调细胞周期蛋白激酶抑制因子 p21 的表达而引发细胞周期阻滞。p21 是广泛的细胞周期蛋白激酶抑制因子,能抑制含有 Cdk2、Cdk4、Cdk5、Cdk6 复合物的激酶活性。Li 等^[1]发现 G-Rh2 可以引起人食管癌细胞 Eca-109 于 G₀/G₁ 期阻滞,通

图2 G-Rh2引发细胞周期G₁期阻滞

过上调 p21 的表达,下调细胞周期调控因子 cyclin E、Cdk2 的表达而抑制食管癌细胞的增殖。Oh 等^[2]和 Jin 等^[3]分别发现 G-Rh2 可以通过上调 p21^{WAF1/CHIP1}, 下调 cyclin D/A、Cdk2 水平致 MCF7 乳腺癌细胞、SK-Hep-1 肝癌细胞周期 G₁ 期阻滞。

G-Rh2 引发细胞周期阻滞的另一机制是上调 p27 或 p15 的表达。周期蛋白激酶抑制因子 p27 为非特异性 G₁/S 期负性调控蛋白,其低表达或缺失与多种癌症的发生和发展有关,可抑制 cyclin A-Cdk2、cyclin E-Cdk2 和 cyclin D1-Cdk2 等多种蛋白酶的活性而控制细胞周期 G₁/S 的转换。周期蛋白激酶抑制因子 p15 为 Ink4 家族成员,抑制的靶蛋白为 cyclin D-Cdk4/6。Wu 和 Yang^[4]应用流式细胞仪和免疫细胞化学法定性和定量分析 G-Rh2 处理 MFC 胃癌细胞中 cyclin D1、p27^{kip1} 的表达,发现各药物处理组 G₀/G₁ 细胞比率随着剂量增加而上升, cyclin D1 表达呈浓度依赖性降低, p27^{kip1} 表达呈浓度依赖性升高。早在 1996 年, Lee 等^[5]亦报道 G-Rh2 通过上调 p27^{kip1} 的表达,下调 cyclin E 的表达而致 SK-Hep-1 细胞 G₁ 期阻滞。Choi 等^[6]运用免疫印迹和 RNA 干扰等方法研究发现 G-Rh2 可通过上调 p15^{Ink4B}、p27^{kip1}, 下调 Cdk4、Cdk6、cyclin D1 的表达引发乳腺癌 MCF7 细胞 G₁ 期阻滞,继而诱导凋亡。

此外, G-Rh2 还可通过降低 Rb 蛋白的磷酸化水平而使细胞周期阻滞。Choi 等^[6]和 Oh 等^[2]发现 G-Rh2 可降低 MCF7 细胞 Rb 蛋白的磷酸化水平,阻碍 Rb 蛋白与转录因子 E₂F 结合,抑制 E₂F 的活性,

阻止DNA转录,通过与细胞周期蛋白激酶抑制因子(p27^[2]、p15^[6])的协同作用,抑制MCF7细胞由G₁期进入S期,引起细胞周期G₁期停滞^[7]。

2 G-Rh2调控细胞信号通路诱导肿瘤细胞凋亡

2.1 通过调节活性氧(ROS)和Ca²⁺介导的线粒体途径诱导细胞凋亡

在动物细胞中,线粒体信号转导通路是最普遍的凋亡机制。研究表明细胞色素C从线粒体释放是细胞凋亡的关键步骤。释放到细胞浆的细胞色素C能与凋亡相关因子1(Apaf-1)结合,使其形成多聚体,并与胱天蛋白酶Caspase-9结合形成凋亡体,激活Caspase-9,进一步激活Caspase-3^[8],从而诱导细胞凋亡。Ca²⁺浓度的升高参与了线粒体凋亡早期信号转导和凋亡的执行阶段^[9-10]。而细胞内活性氧(ROS)的增多可提高Ca²⁺的浓度。细胞内Ca²⁺浓度升高可以激活其他的酶来进一步增加氧自由基的水平,因此ROS可以间接地产生更多的氧化物而进一步促进线粒体Ca²⁺水平升高^[11]。国内有报道在小鼠前胃癌细胞系MFC细胞凋亡早期,G-Rh2通过影响跨膜转导钙离子、膜离子通道的通透性等作用使线粒体内Ca²⁺浓度升高,导致钙超载和钙稳态的破坏,致线粒体PT孔开放后,激活Ca²⁺依赖磷脂酶、Ca²⁺依赖蛋白激酶和Ca²⁺依赖核酸内切酶等多种凋亡相关蛋白酶的活性,最终通过线粒体通路诱导细胞发生凋亡^[12]。国外亦有报道,G-Rh2能够促进HeLa、MCF10A-ras、MCF7等细胞线粒体内ROS的产生,继而引起线粒体Ca²⁺浓度升高,使线粒体膜电位降低,膜去极化,促凋亡蛋白Bax聚集,释放细胞色素C、Caspase-3等相关凋亡蛋白,诱导细胞凋亡^[13]。另外,G-Rh2对脑瘤作用时亦有ROS系列的产生^[14],其促使凋亡的信号分子和效应分子加大对线粒体的破坏,导致线粒体膜通透性增加,为细胞色素C和凋亡诱导因子的释放,Caspase酶解级联反应等凋亡执行过程提供前提条件。

2.2 通过影响蛋白激酶C亚型水平诱导细胞凋亡

蛋白激酶C(PKC)广泛分布于机体各器官、组织和细胞。根据激动剂的不同,通常分为三类:经典型PKC(cPKC),由 α 、 β I、 β II、 γ 组成;新型PKC(nPKC),由 δ 、 ϵ 、 η 、 θ 组成;非典型PKC(aPKC),由 ζ 、 λ 、 τ 组成。经典型PKC激活时需要依赖Ca²⁺,而后两种不需要依赖Ca²⁺。在很多细胞系中,PKC α 、 ϵ 和 τ 是抗凋亡的激酶,而PKC δ 、 θ 则是促凋亡的激酶^[15]。研究认为,G-Rh2

可通过降低SMMC-7721人肝癌细胞内Ca²⁺浓度来抑制PKC的转位和激活,并通过抑制细胞内PKC α 蛋白的表达,最终阻碍PKC α 介导的增殖信号传导过程^[16]。Kim等^[17]研究发现人参皂苷Rh2诱导HL-60细胞向粒系分化前Ca²⁺依赖性的PKC活性较高,而转化后PKC各异构体的活性都有一定程度的降低。Anantharam等^[18]报道,PKC δ 是Caspase-3的作用底物,因此PKC δ 成为了诱导细胞凋亡的组分。Oh等^[15]发现G-Rh2诱导SK-Hep-1肝癌细胞中PKC δ 的活性依赖于Caspase-3,而且还发现PKC δ 的抑制剂不仅可阻止细胞色素C从线粒体的释放,还可抑制Caspase-3的活性。提示Caspase-3与PKC δ 存在反馈调节的机制,而且G-Rh2诱导细胞凋亡是通过线粒体途径实现的。

2.3 通过JNK信号通路诱发肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡的发生需要多种分子的协同作用,其中c-Jun氨基末端激酶(JNK)是其中的重要调控者。一般认为,JNK经Thr183和Tyr185位点被MAPK激酶双磷酸化激活后,能通过转录依赖或非依赖的方式调控下游靶基因的表达或靶蛋白的活性而介导细胞凋亡。在转录依赖机制中,JNK被活化后可从胞质中转位入核,通过磷酸化激活c-Jun、c-Fos、Elk-1等转录因子而调节下游凋亡相关基因的表达。JNK入核激活转录因子后能诱导FasL、TNF等配体蛋白的表达而启动死亡受体途径的细胞凋亡;也可上调BH3-only蛋白,如Bim、Bid、DP5的表达而活化Bax等促凋亡蛋白介导线粒体途径的细胞凋亡^[19]。G-Rh2主要是通过JNK转录依赖机制,磷酸化激活c-Jun,通过Caspase-3实现细胞凋亡诱导,如G-Rh2处理小鼠前胃癌细胞系4h,p-JNK激酶和p-c-Jun活性持续升高,且Caspase-3的活性也相继升高,此过程可被预处理2h的SP600125(JNK抑制剂)部分抑制^[20]。Ham等^[13,21-22]发现G-Rh2处理HeLa细胞后,p-JNK激酶和p-c-Jun活性均显著升高,且Bax在线粒体中聚集,最后通过线粒体途径凋亡。而在SK-Hep-1细胞中,G-Rh2处理10min后,JNK-1、SEK-1(MKK4)、SEK-2(MKK7)活性开始升高,30min时达到最大值,然后SEK-1、SEK-2的活性逐渐消失,而JNK-1的活性却被延长,此凋亡途径与PARP、PKC δ 、p21^{WAF1/CHIP1}存在直接的关系。

2.4 激活死亡受体TRAIL-R1(DR4)信号通路诱导细胞凋亡

死亡受体为一类跨膜蛋白,属肿瘤坏死因子受体(TNFR)基因超家族。已知的死亡受体有五种,

即 TNFR1、Fas、DR3、TRAIL-R1 (DR4)、DR5。死亡受体 DR4 与 TRAIL 结合, 引起死亡受体的寡聚化, 募集 FADD (Fas-associated death domain) 分子, FADD 包含一个 C 末端的 DD (death domain) 及 N 末端的 DED (death effector domain), 通过两个 DD 之间的相互作用来结合受体, 通过 DED 之间的相互作用募集到 Caspase-8 的前体, 最后形成一个死亡信号复合体 DISC (death-inducing signaling complex), Caspase-8 的前体被激活, 并形成 Caspase-8, 进而引发细胞凋亡过程^[23]。

杨淑梅等^[24]和 Cheng 等^[25]证实 G-Rh2 诱导 A549 肺腺癌细胞时 DR4 表达量呈剂量依赖性表达上调, Caspase-2、Caspase-3、Caspase-8 作为凋亡信号的执行分子, 先诱发 Caspase-8, 再诱发 Caspase-2、Caspase-3, 使得 DNA 片段化, 最终诱导细胞凋亡。

另外, 韩国学者 Choi 等^[26]报道, 人胶质瘤细胞中, 因 TNF- α 与死亡受体 TNFR1 结合激活 NF- κ B 和 JNK 蛋白激酶活化信号通路, 引发这种炎症介导的神经性肿瘤的增殖, 而 G-Rh2 可通过抑制 NF- κ B 和 JNK 蛋白激酶活化而阻止人胶质瘤细胞的增殖。

3 G-Rh2 诱导肿瘤细胞凋亡机制与其他天然凋亡诱导剂的区别

除了 G-Rh2 等皂苷类单体外, 自然界还存在着多种天然凋亡诱导剂, 如葱醌衍生物、萜类化合物和挥发油、类黄酮及其衍生物等^[27]。作为细胞凋亡

诱导剂, 其作用机制主要是通过激活 Caspase 依赖性途径, 改变线粒体跨膜电位与线粒体通透性, 使与细胞凋亡相关基因群重新启动和表达, 同时促细胞恶变的基因受抑制或失活。如葱醌衍生物中芦荟大黄素通过调控 Bcl-2 家族的表达诱导 H-460 细胞凋亡; 萜类化合物中的丹参酮通过上调促凋亡相关基因 *Fas*、*Bax*、*p53* 及 *p21*, 下调 *Bcl-2* 等抗凋亡基因诱导人鼻咽癌 CNE-1 细胞凋亡; 类黄酮中的 Vitexicarpin 通过激活线粒体调控的凋亡通路诱导大肠癌 K562 细胞凋亡。综上所述可以看出, 除 G-Rh2 外的其他类天然凋亡诱导剂作用机制相对单一, 复杂程度低, 抗肿瘤作用存在一定的局限性。而 G-Rh2 却在多种肿瘤细胞中表现出卓越的抗肿瘤效应, 只是由于价格比较昂贵, 限制了其应用的广泛性。

4 结语与展望

人参皂苷-Rh2 诱导肿瘤细胞凋亡存在着多种信号转导机制, 且不同的肿瘤细胞系可能有不同的诱导凋亡机制, 如通过改变细胞周期蛋白、细胞周期蛋白激酶、细胞周期蛋白激酶抑制因子的表达水平调控细胞周期而诱导细胞凋亡^[1-7]; 通过调控细胞信号转导通路, 如线粒体信号通路^[12-14, 17, 20-22]或死亡受体信号通路^[24-26], 且最终均以 Caspase^[7, 12-14, 21-22, 25-26]作为凋亡效应分子诱导细胞凋亡, 是一个涉及多因素多层次多途径相互关联的复杂过程(图 3)。

近年来, 随着对人参皂苷-Rh2 诱导肿瘤细胞

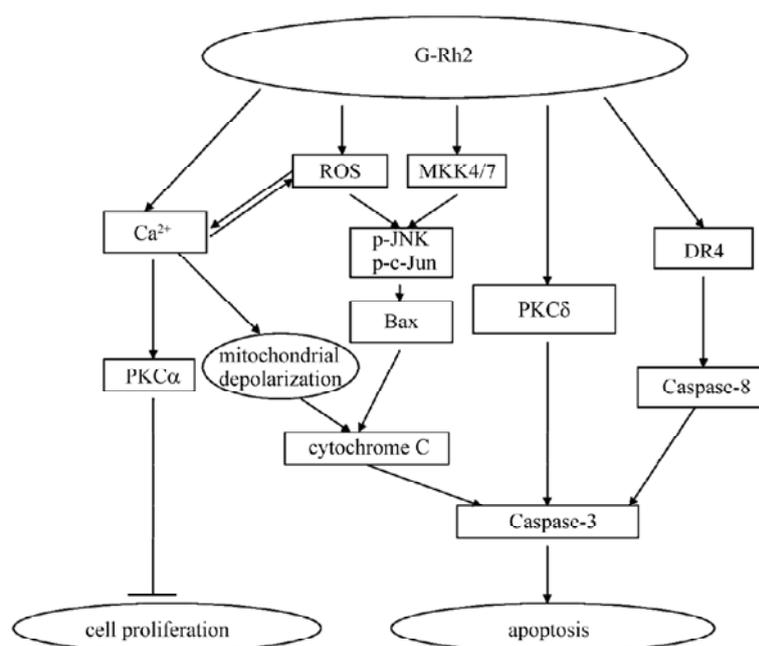


图3 G-Rh2调控细胞信号通路诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡机制研究的深入,发现它在不同的肿瘤细胞中可能存在不同的诱导凋亡信号通路,那么能否找到一种控制各种肿瘤细胞诱导凋亡共同的关键信号蛋白,将是今后探讨人参皂苷-Rh2诱导肿瘤细胞凋亡信号转导机制的新方向。本课题组正致力于这方面的研究,已获得初步进展。从现有的文献报道中可以看出,对G-Rh2抗肿瘤作用机制的探讨还停留在下游的研究阶段,那么G-Rh2是如何调控其与靶分子结合的,如死亡受体DR4信号通路,G-Rh2是直接还是间接作用于DR4而诱发细胞凋亡。这些目前仍不清楚,需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Li L, Qi FY, Liu JR, et al. Effects of ginsenoside Rh2 (GS-Rh2) on cell cycle of Eca-109 esophageal carcinoma cell line. *Chin J Chin Mater Med*, 2005, 30(20): 1617-21
- [2] Oh M, Choi YH, Choi S, et al. Anti-proliferating effects of ginsenoside Rh2 on MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol*, 1999, 14(5): 869-75
- [3] Jin YH, Yoo KJ, Lee YH, et al. Caspase 3-mediated cleavage of p21^{WAF1/CIP1} associated with the cyclinA-cyclin-dependent kinase 2 complex is a prerequisite for apoptosis in SK-HEP-1 cells. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30256-63
- [4] Wu G, Yang SJ. Anti-proliferation effect of ginsenoside Rh2 on MFC cells. *J Jilin Univ Med*, 2008, 34(1): 101-4
- [5] Lee KY, Park JA, Chung E, et al. Ginsenoside-Rh2 blocks the cell cycle of SK-HEP-1 cells at the G₁/S boundary by selectively inducing the protein expression of p27^{kip1}. *Cancer Lett*, 1996, 110(1-2): 193-200
- [6] Choi S, Kim TW, Singh SV. Ginsenoside Rh2-mediated G₁ phase cell cycle arrest in human breast cancer cells is caused by p15^{Ink4B} and p27^{Kip1}-dependent inhibition of cyclin-dependent kinases. *Pharm Res*, 2009, 26(10): 2280-8
- [7] Molinari M. Cell cycle checkpoints and their inactivation in human cancer. *Cell Prolif*, 2000, 33(5): 261-74
- [8] Salvcsen GS, Renatus M. Apoptosome: the seven spoked death machine. *Dev Cell*, 2002, 2(3): 256-7
- [9] Sareen D, Darjatmoko SR, Albert DM, et al. Mitochondria, calcium, and calpain are key mediators of resveratrol-induced apoptosis in breast cancer. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(6): 1466-75
- [10] Mizobuchi M, Ogata H, Hatamura I, et al. Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(1): 11-6
- [11] Khare PD, Shao-Xi L, Kuroki M, et al. Specifically targeted killing of carcinoembryonic antigen (CEA)-expressing cells by a retroviral vector displaying single-chain variable fragmented antibody to CEA and carrying the gene for inducible nitric oxide synthase. *Cancer Res*, 2001, 61(1): 370-5
- [12] Wu G, Yang SJ. Molecular mechanism of G-Rh2 induced apoptosis in gastric carcinoma cells. *World Chin J Digestol*, 2007, 15(28): 2972-6
- [13] Ham YM, Lim JH, Na HK, et al. Ginsenoside-Rh2-induced mitochondrial depolarization and apoptosis are associated with reactive oxygen species and Ca²⁺-mediated c-Jun NH₂-terminal kinase 1 activation in HeLa cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 3(319): 1276-85
- [14] Kim HE, Oh JH, Lee SK, et al. Ginsenoside Rh2 induces apoptosis cell death in rat C6 glioma via a reactive oxygen and caspase-dependent but Bcl-X_L-independent pathway. *Life Sci*, 1999, 65(3): PL33-40
- [15] Oh JI, Chun KH, Joo SH, et al. Caspase-3-dependent protein kinase C δ activity is required for the progression of ginsenoside-Rh2-induced apoptosis in SK-HEP-1 cells. *Cancer Lett*, 2005, 18(230): 228-38
- [16] Zeng XL, Tu ZG. Effects of ginsenoside Rh2 on signal transduction in hepatocarcinoma SMMC-7721 cells. *Chin J Hepatol*, 2004, 12(9): 565-6
- [17] Kim YS, Kim DS, Kim SI. Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30(3): 327-38
- [18] Anantharam V, Kitazawa M, Wagner J, et al. Caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase C δ is essential for oxidative stress mediated dopaminergic cell death after exposure to methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *J Neurosci*, 2002, 22(5): 1738-51
- [19] Xiang WJ, Zhang YJ, Li MF, et al. Role of JNK-mediated apoptosis in development and diseases. *Chin J Cell Biol*, 2009, 31(1): 21-7
- [20] Wu G, Li H, Yang SJ. Mechanism of anti-proliferation effect of ginsenoside-Rh2 on mouse MFC gastric cells. *Chin Pharmacol Bull*, 2008, 24(1): 101-5
- [21] Ham YM, Choi JS, Chun KH, et al. The c-Jun N-terminal kinase activity is differentially regulated by specific mechanisms during apoptosis. *J Cell Biol*, 2003, 278(50): 50330-7
- [22] Ham YM, Chun KH, Choi JS, et al. SEK1-dependent JNK1 activation prolongs cell survival during G-Rh2-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304(2): 358-64
- [23] Yang SJ, Meng JP, Liu YB. The progress on the signal transduction pathways of apoptosis. *Chin J Commun Med*, 2007, 17(5): 297-301
- [24] 杨淑梅, 陈延年, 蔡昆道. 细胞膜上的死亡受体TRAIL-R1 (DR4) 在人参皂苷-Rh2诱导胰腺癌细胞的凋亡的过程中扮演重要的角色. *中华医学杂志*, 2004, 15(4): 273-91
- [25] Cheng CC, Yang SM, Huang CY, et al. Molecular mechanisms of ginsenoside Rh2-mediated G₁ growth arrest and apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Cancer Chemother Pharm*, 2005, 55(6): 531-40
- [26] Choi K, Kim M, Ryu J. Ginsenosides compound K and Rh2 inhibit tumor necrosis factor-α-induced activation of the NF-κB and JNK pathways in human astroglial cells. *Neurosci Lett*, 2007, 421(1): 37-41
- [27] Song Y, Zeng Y, Zhang ZY, et al. Advance of study on apoptosis inducer of several types of natural drug. *J Biomed Eng*, 2007, 24(3): 701-4