

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.006>

人参皂苷 Rg3 联合顺铂对肝癌小鼠体内肿瘤的作用

买二辉, 李四桥, 雷霆, 户平安, 查中明, 张树交

(洛阳市中心医院肝胆胰脾外科, 河南 洛阳 471009)

[摘要] **目的:** 探讨人参皂苷Rg3联合顺铂对肝癌小鼠体内抑瘤的作用。**方法:** 通过H22肝癌细胞构建小鼠实体肿瘤模型和腹水肿瘤模型, 分为对照组、顺铂组、人参皂苷Rg3组和联合用药组。称重小鼠肿瘤质量, 检测药物对肝癌的抑制情况; 计算小鼠生存时间, 检测药物对生存的影响; 通过检测小鼠的胸(脾)腺指数、白细胞反映药物对小鼠免疫系统的影响; HE染色检测药物对肝癌细胞结构的影响。**结果:** 与对照组相比, 人参皂苷Rg3组、联合用药组和顺铂组对小鼠体内肿瘤生长有显著的抑制作用, 抑制率分别为45.83%, 27.50%, 51.66%, 联合用药能显著抑制肿瘤的生长; 人参皂苷Rg3联合顺铂治疗小鼠能使其寿命延长66.83%, 延长肝癌小鼠模型的存活时间; 人参皂苷Rg3能一定程度上促进小鼠体重增长, 对抗顺铂的药物毒性; 人参皂苷Rg3一定程度上减弱顺铂引起的白细胞减少、脾和胸腺萎缩等药物毒性; 在联合治疗组中, 肝癌细胞有明显的染色质凝集现象。**结论:** 人参皂苷Rg3可显著抑制小鼠体内肿瘤的生长, 与药物顺铂联合使用能增强化疗效果, 一定程度上抑制顺铂毒性。

[关键词] 人参皂苷Rg3; 顺铂; 肝癌; 生存时间

Effect of ginsenoside rg3 combined with cisplatin on in vivo tumor in liver cancer mice

MAI Erhui, LI Siqiao, LEI Ting, HU Ping'an, ZHA Zhongming, ZHANG Shujiao

(Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Luoyang Central Hospital, Luoyang Henan 471009, China)

Abstract **Objective:** To investigate the antitumor effect of ginsenoside Rg3 combined with cisplatin on hepatocarcinoma mice. **Methods:** Mouse solid tumor model and ascites tumor model were constructed by H22 hepatocellular carcinoma cells. All groups were divided into a control group, a cisplatin group, a ginsenoside Rg3 group and a combination group. The inhibitory effect of drugs on hepatocellular carcinoma were evaluated by weighing mice. The survival time of mice was calculated to detect the effect of drugs on survival. The effect of the drug on the immune system of mice was detected by detecting the thymus (spleen) gland index and white blood cells counts. Effects of drugs on the structure of hepatocellular carcinoma cells in mice were detected by HE staining.

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-01

通信作者 (Corresponding author): 买二辉, Email: doccl55@126.com

Results: Compared with the control group, the ginsenoside Rg3 group, the combination group and the cisplatin group had significant inhibitory effect on tumor growth in mice. The inhibitory rates were 45.83%, 27.50%, and 51.66%. Combination therapy significantly inhibited tumor growth. Ginsenoside Rg3 combined with cisplatin in mice prolonged the life of 66.83%. Ginsenoside Rg3 promoted the growth of mice, against drug toxicity of cisplatin. Ginsenoside Rg3 attenuated cisplatin-induced leukopenia, spleen and thymic atrophy and other drug toxicity. In the combined treatment group, hepatocellular carcinoma cells had obvious chromatin agglutination.

Conclusion: Ginsenoside Rg3 can significantly inhibit the growth of tumor in mice, combination with drug cisplatin can enhance the effect of chemotherapy, to a certain extent, inhibition of cisplatin toxicity.

Keywords ginsenoside Rg3; cisplatin; liver cancer; survival time

肝细胞肝癌(hepatic cellular cancer, HCC)是最常见的肿瘤类型之一, HCC患者的5年生存率往往低于5%^[1-2]。此外, 流行病学调查^[3]显示HCC发病率和病死率在所有的恶性肿瘤中排第3位。全球超过50%的HCC病例发生在中国, 此外, 不同地区HCC的病死率也不尽相同^[4]。

尽管目前的治疗方式越来越丰富, 但肝移植和根治切除术仍然被认为是标准的治疗方式, 5年生存率在30%~70%之间^[5]。然而由于大多数患者肿瘤体积过大(>5 cm), 或因为多发性肿瘤, 或合并肝功能不佳, 或肿瘤接近重要血管和胆道等原因, 均无法接受肝移植和根治切除术^[6]。只有不到15%的患者满足上述治疗方式的条件^[7]。

由于化疗药物的毒副作用, 且其对HCC的敏感性较差, 临床上并未将化疗认作治疗HCC的常用方式^[8]。而在绝大多数的非三甲医院, 特别是基层医院, 由于技术、资金等各种的原因, 推广和应用介入治疗、靶向治疗等新型治疗方式存在很多困难^[8]。因此, 近年来许多临床医生开始尝试使用与化疗药物联合使用来加强其抗肿瘤功效并减少化疗的毒副作用。人参皂苷Rg3是从人参中提取的一种皂苷, 分子式为 $C_{42}H_{72}O_{13}$, 分子质量为784.30 D^[9]。研究^[10]发现人参皂苷Rg3可以抑制多种癌细胞株的生长, 可能具有抗肿瘤作用。但是, 人参皂苷Rg3在人HCC中的作用以及涉及到的机制尚不清楚。

本研究联合人参皂苷Rg3和顺铂对小鼠HCC模型的影响, 了解人参皂苷Rg3联合顺铂治疗HCC的效果及可行性。

1 材料与方法

1.1 材料

人参皂苷Rg3购自吉林亚泰药业有限公司(批

号: 050302)。顺铂购自锦州九台药业有限公司(批号: 060302)。上述药物均以无菌生理盐水配置成所需要的浓度。

H22肿瘤细胞购自上海生物化学与细胞生物学研究所。培养条件: 10% FBS, 100 mg/mL青霉素和100 mg/mL链霉素的培养基, 37 °C在5%CO₂培养箱中培养, 生长至80%左右浓度时进行传代和冻存。

1.2 动物实验设计

40只雄性BALB/c小鼠(18~20 g)由郑州大学医学院动物中心提供。小鼠喂养在25 °C和70%相对湿度的环境下, 同时给予12 h光照/黑暗循环。所有小鼠的饮水及饲料都经过高温高压处理。在无菌条件下, 小鼠首先被固定, 用酒精消毒右腋窝皮肤。20只用0.2 mL含有 2×10^4 个肿瘤细胞的培养基接种在小鼠右腋窝, 建立实体肿瘤模型, 然后以数量相同的肿瘤细胞接种到对照组20只小鼠腹膜中, 建立腹水肿瘤模型。将所有处理后的小鼠成瘤模型随机分为以下四组: 对照组(生理盐水); 顺铂组(3 mg/kg); 人参皂苷Rg3组(14 mg/kg); 顺铂与人参皂苷Rg3联合用药组(顺铂3 mg/kg+人参皂苷Rg3 14 mg/kg)。每组各10只小鼠, 所有药物腹膜内注射给药, 1次/d, 持续10 d, 对照组给予相同体积的生理盐水。

1.3 对小鼠体内肿瘤生长情况的测量

在对小鼠实体肿瘤模型进行最后一次给药后, 观察小鼠的一般情况。24 h后, 通过颈椎脱臼法处死荷瘤小鼠。然后切除体内的瘤体并称重。抑制率由以下公式计算所得: 抑制率=[(对照组重量-实验各组肿瘤重量)/对照组肿瘤重量]×100%。

1.4 对小鼠的生存时间的计算

在对小鼠腹水肿瘤模型连续给药治疗10 d

后, 观察小鼠的一般情况和腹水肿瘤生长的情况, 并记录其生存时间。按照以下计算公式: 存活率=[(实验各组的平均生存期-对照组的平均生存期)/对照组的平均生存期]×100%。生存期以天为单位进行计算。

1.5 小鼠体重的变化的评估

在对小鼠肿瘤模型药物处理前和处理结束24 h后分别测量其体重, 所得差值即为治疗过程中小鼠体重发生的变化。

1.6 小鼠免疫系统的检测

药物处理结束后24 h, 通过颈椎脱位法处死腹水肿瘤模型的小鼠。然后切除小鼠的胸腺和脾脏, 并称量。胸腺或脾指数由以下公式计算所得: 胸腺(脾)指数=胸腺(脾)重量/小鼠体重。在处死腹水肿瘤模型的小鼠之前, 通过尾静脉采血, 并进行常规白细胞计数。

1.7 肝癌组织 HE 染色

小鼠处死后, 将切下的肿瘤包块固定在40 g/L的甲醛溶液中, 24 h后进行包埋, 切成3 μm的切片, 用苏木精和伊红染色, 并在光学显微镜下进行观察。

1.8 统计学处理

使用SPSS 17.0软件进行分析数据。所有测量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。通过单因素方差分析(ANOVA)分析组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠的一般状况和药物对肿瘤生长的抑制

在肿瘤接种后的5 d内, 小鼠的外观及行为差异无统计学意义。1周后, 小鼠的右侧腋窝皮下可触及肿块, 随之肿块迅速增长, 而且可见局部肿胀和压迫状。在治疗组中, 肿瘤呈椭圆形, 且在小鼠体内生长缓慢。在顺铂治疗组中, 小鼠受到药物毒性作用, 表现出厌食、腹泻、消瘦、脱皮等。而在顺铂与人参皂苷Rg3联合用药组中, 小鼠受到药物毒性作用较小, 并且没有明显的体重减轻、活动下降及摄食行为的改变。与对照组相比, 人参皂苷Rg3组、联合用药组和顺铂组对小鼠体内肿瘤生长有显著的抑制作用($P < 0.05$), 抑制率

分别为45.83%, 27.50%, 51.66%, 其中联合用药组的抑制率高于其他组(表1)。

表1 人参皂苷和顺铂对肿瘤生长的抑制($n=10$)

Table 1 Inhibitory effects of ginsenoside rg3 and cisplatin on tumor growth ($n=10$)

组别	肿瘤质量/g	抑制率/%
对照组	$1.20 \pm 0.18^{\#}$	—
顺铂组	$0.65 \pm 0.06^*$	45.83
人参皂苷Rg3组	$0.87 \pm 0.13^{* \#}$	27.50
联合用药组	$0.58 \pm 0.01^*$	51.66

与对照组相比, $*P < 0.05$; 与顺铂组相比, $^{\#}P < 0.05$ 。

Compared with the control group, $*P < 0.05$; compared with the cisplatin group, $^{\#}P < 0.05$.

2.2 人参皂苷和顺铂对小鼠生存时间的影响

肿瘤接种6 d后, 在对照组中, 小鼠的腹水开始凸显出来, 小鼠的活动能力明显下降, 而且随着时间的推移, 活动能力下降的程度越发严重。肿瘤接种8 d后顺铂组和人参皂苷Rg3组中的小鼠也出现腹水, 但进展较为缓慢。顺铂组的小鼠显得消瘦, 缺乏活力。联合用药组的小鼠在停药以后才出现腹水并缓慢增长, 但小鼠体重无明显下降, 活动能力良好, 摄食正常。肿瘤接种15 d后, 随着腹水增长的速度加快, 小鼠开始表现出消瘦、活动能力下降、摄食困难。人参皂苷Rg3组和联合用药组中小鼠的生存时间显著高于其他组, 分别达到38.46%和87.02%。与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。人参皂苷Rg3组的生存时间也显著高于顺铂组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

表2 人参皂苷和顺铂对小鼠生存时间的影响($n=10$)

Table 2 Effects of ginsenoside rg3 and cisplatin on mouse survival time ($n=10$)

组别	生存时间/d	生存率/%
对照组	$20.80 \pm 2.44^{\#}$	—
顺铂组	$25.95 \pm 1.56^*$	20.19
人参皂苷Rg3组	$27.80 \pm 2.81^{* \#}$	38.46
联合用药组	$38.90 \pm 1.99^{* \#}$	87.02

与对照组相比, $*P < 0.05$; 与顺铂组相比, $^{\#}P < 0.05$ 。

Compared with the control group, $*P < 0.05$; compared with the cisplatin group, $^{\#}P < 0.05$.

2.3 人参皂苷和顺铂对小鼠体重的影响

人参皂苷Rg3组的荷瘤小鼠体重有显著的增长, 而顺铂组的小鼠体重却有所下降, 联合用药组中小鼠的体重增加显著高于顺铂组, 差异均有统计学意义($P<0.01$, 表3)。

表3 人参皂苷和顺铂对小鼠体重的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)
Table 3 Effects of ginsenoside Rg3 and cisplatin on body weight in mice ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	体重增长/g
对照组	$1.77 \pm 0.93^{\#}$
顺铂组	$0.82 \pm 0.21^{*}$
人参皂苷Rg3组	$2.71 \pm 0.38^{*\#}$
联合用药组	$2.23 \pm 0.45^{*\#}$

与对照组相比, $*P<0.05$; 与顺铂组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

Compared with the control group, $*P<0.05$; compared with the cisplatin group, $^{\#}P<0.05$.

2.4 人参皂苷和顺铂对小鼠免疫系统的影响

与对照组相比, 顺铂组和联合用药组中小鼠的白细胞数量显著低于对照组, 其中联合用药组的小鼠白细胞数量高于顺铂组, 差异均有统计学意义($P<0.01$, 表4)。而在对照组和人参皂苷Rg3组中, 小鼠的白细胞数量没有明显差异。仅仅在人参皂苷Rg3组中, 小鼠脾和胸腺的重量是上升的($P<0.05$), 而在顺铂组中, 小鼠胸腺($P<0.01$)和脾($P<0.05$)的重量均有显著的下降。而比较联合用药组和顺铂组时发现, 同时接受化疗药物治疗时, 人参皂苷Rg3能有效改善顺铂对胸腺和脾的杀伤作用($P<0.01$)。

2.5 HE 染色监测小鼠体内肝癌细胞变化

在对照组中, 中度分化的肝癌细胞被较厚的纤维囊包绕, 细胞核大。而在人参皂苷Rg3组中, 肿瘤细胞不规则且呈浓缩状。在顺铂组中, 肝癌细胞周围没有结缔组织或血液供应。在联合治疗组中, 肝细胞有明显的染色质凝集现象(图1)。

表4 人参皂苷和顺铂对小鼠免疫系统的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of ginsenoside rg3 and cisplatin on immune system in mice ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	白细胞总数/ $\times 10^9$	胸腺指数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	脾指数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)
对照组	$10.60 \pm 1.85^{\#}$	$0.80 \pm 0.22^{\#}$	$7.90 \pm 1.26^{\#}$
顺铂组	$5.70 \pm 0.96^{*}$	$0.48 \pm 0.08^{*}$	$5.59 \pm 1.09^{*}$
人参皂苷Rg3组	$9.06 \pm 0.98^{\#}$	$1.00 \pm 0.15^{*\#}$	$10.50 \pm 1.83^{*\#}$
联合用药组	$7.80 \pm 0.97^{*\#}$	$0.85 \pm 0.13^{\#}$	$9.90 \pm 1.86^{\#}$

与对照组相比, $*P<0.05$; 与顺铂组相比, $^{\#}P<0.05$ 。

Compared with the control group, $*P<0.05$; compared with the cisplatin group, $^{\#}P<0.05$.

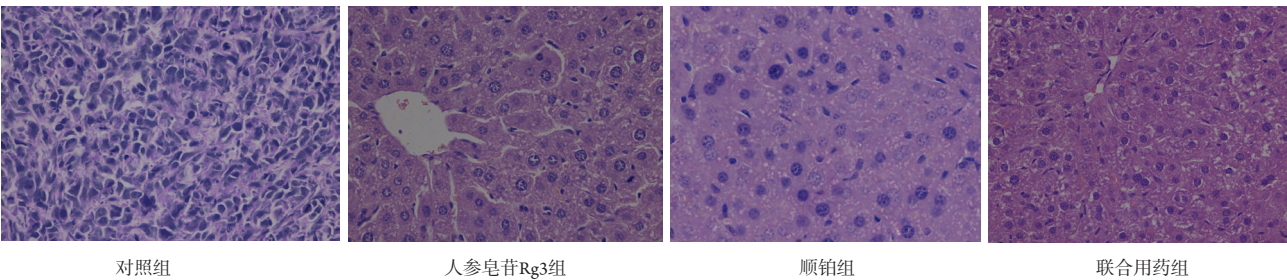


图1 荷瘤小鼠内肝癌细胞组织的HE染色($\times 40$)

Figure 1 HE staining of tumor tissue in tumor-bearing mice ($\times 40$)

3 讨论

目前, 国际公认的 HCC 的治疗方式分为两类, 一种是根治性的, 包括手术切除和肝移植^[11]。切除术仅适用于无转移、肝功能良好、未合并严重的门静脉高压和胆红素异常的患者^[12], 而肝源的匮乏也制约了肝移植的广泛应用^[13]。还有一些其他的治疗方法, 如经皮介入热消融治疗、冷冻疗法、乙醇注射法、射频消融法、微波消融法及激光消融法等^[14-15]。这些姑息疗法在一定程度上不仅能提高患者的生活质量, 改善预后, 还能为他们争取一个手术治疗的机会。除此之外, 靶向治疗^[16]和免疫治疗^[17]的应用也使得肝癌的治疗朝多元化发展。

由于 HCC 的发生和发展涉及非常复杂分子病理过程, 这使得单一用药的效果并不理想。人参作为传统中医药材, 已被广泛应用于临床治疗^[18], 而其活性成分中的人参皂甙最为重要^[19], 它能起到滋补、抗衰老、免疫调节等作用^[10]。近来, 人参皂甙 Rg3 被认为可以抑制肿瘤细胞的生长, 抑制肿瘤侵袭和转移, 在肺癌^[20]、前列腺癌^[21]、结肠直肠癌^[20]、卵巢癌^[22]和乳腺癌^[23]中都得到了证实。在肝癌中, Kim 等^[24]发现人参皂苷 Rg3 是一种新型的自噬抑制剂, 能提高肝癌细胞对多柔比星的敏感性。

本研究结果显示: 人参皂苷 Rg3 可以改善荷瘤小鼠的一般状况, 在一定程度上缓解化疗药物引起的体征和症状, 能显著抑制 H22 肝癌细胞的生长情况, 延长小鼠的存活时间。张荣等^[25]通过体内实验发现: 人参皂甙 Rg3 能诱导小鼠肝癌细胞凋亡, 抑制肿瘤血管内皮生长因子生成。但是其并未结合化疗药物进行验证, 也未对药物的毒性作用和小鼠的生存时间进行探讨。本研究结果还显示: 人参皂甙 Rg3 可以联合顺铂用药减弱顺铂药物毒性作用, 如小鼠摄食下降, 体重减轻, 白细胞减少和胸腺和脾的缩小; 而且还证实人参皂苷 Rg3 可以增加顺铂药物的抗肿瘤效果。人参皂苷 Rg3 使顺铂诱导的抑制率不仅提高了 5.83%, 达到了 51.66%, 同时也将小鼠的寿命延长了 66.83%, 达到了 87.02%。模型体重是测量药物的毒性的指标之一^[26]。人参皂苷 Rg3 组相比于对照组, 荷瘤小鼠的体重增加明显, 而顺铂组小鼠体重增长显著低于其他组, 甚至表现为体重减轻。在顺铂组中, 部分小鼠在完成整个 10 d 的药物处理前已经发生死亡, 表明化疗治疗的失败, 也许是因为其他的一些原因, 但是这种现象并未发生在人参皂苷

Rg3 和顺铂联合用药情况中。尽管 Tao 等^[27]也发现一种含有人参皂甙 Rg3 的中药制剂与顺铂联合应用能提高化疗的效果, 减少顺铂的毒性, 但不能说明是制剂中哪种成分的单独效应或联合效应, 而本研究明确了人参皂苷 Rg3 联合顺铂对肝癌细胞的作用。

本实验通过探讨人参皂苷 Rg3 对 H22 小鼠肝癌肿瘤细胞活性及小鼠的生存影响, 对人参皂苷 Rg3 治疗 HCC 提供理论基础及一定的实验依据, 但本实验结果仅限于针对 H22 肝癌细胞进行初步的研究, 未检测其他肝癌细胞株在小鼠体内的作用效果。针对顺铂药物的毒性机制和人参皂苷 Rg3 的联合作用方式有待于进一步研究, 为中医药防治肿瘤、缓解肿瘤铂类毒性的临床应用提供一定的参考意见。

综上所述, 人参皂苷 Rg3 可显著抑制荷瘤小鼠体内肿瘤的生长, 延长小鼠生存时间。此外, 人参皂苷 Rg3 具有一定程度的协同抗肿瘤作用, 将其与顺铂联合使用能增强其药物功效, 同时还能降低顺铂所产生的药物毒性, 为人参皂苷 Rg3 在肝癌的临床治疗中提供参考意见。

参考文献

1. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. *Gut*, 2014, 63(5): 844-855.
2. Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(4): 441-447.
3. Altekruse SE, Henley SJ, Cucinelli JE, et al. Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4): 542-553.
4. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(5): 753-770.
5. Yau T, Tang VYF, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1691-1700.e3.
6. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 929-937.
7. Zhong J, Ke Y, Gong W, et al. Hepatic resection associated with good

- survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2): 329-340.
8. Deng GL, Zeng S, Shen H. Chemotherapy and target therapy for hepatocellular carcinoma: New advances and challenges[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(5): 787-798.
 9. Xia T, Wang YN, Zhou CX, et al. Ginsenoside Rh2 and Rg3 inhibit cell proliferation and induce apoptosis by increasing mitochondrial reactive oxygen species in human leukemia Jurkat cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3591-3598.
 10. 张翔, 叶宝东, 陈丹, 等. 人参皂苷Rg3抗肿瘤机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(2): 328-330.
ZHANG Xiang, YE Baodong, CHEN Dan, et al. Progress of anti-tumor mechanism of ginsenoside Rg3[J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 31(2): 328-330.
 11. 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 手术切除在肝癌多学科综合治疗中的地位[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(8): 677-680.
LIU Yunyi, LAI Junxiong, LIU Xiaoxin. Surgical resection in liver cancer multidisciplinary comprehensive treatment of the status[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2014, 34(8): 677-680.
 12. Heimbach JK, Hirose R, Stock PG, et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1643-1650.
 13. Nicolas CT, Nyberg L, Heimbach JK, et al. Liver transplantation after share 35: Impact on pretransplant and posttransplant costs and mortality[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(1): 11-18.
 14. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(3): 458-464.
 15. Chan FS, Ng KK, Poon RT, et al. Duodenopleural fistula formation after percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Asian J Surg*, 2007, 30(4): 278-282.
 16. 邢荣春, 郑军. 肝细胞癌基因靶向治疗新进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(3): 285-288.
XING Rongchun, ZHENG Jun. New progress of gene therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2016, 31(3): 285-288.
 17. 杨梦园, 袁瑛. PD-1阻断剂在晚期肝癌治疗中的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(2): 184-186.
YANG Mengyuan, YUAN Ying. Research progress of PD-1 blocker in the treatment of advanced liver cancer[J]. *Practical Journal of Medicine*, 2017, 32(2): 184-186.
 18. 范莎莎, 王楠. 人参的药用研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(5): 825-826.
FAN Shasha, WANG Nan. Medicinal research on Ginseng[J]. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 30(5): 825-826.
 19. 杨金玲, 高丽丽, 朱平. 人参皂苷生物合成研究进展[J]. *药学学报*, 2013, 48(2): 170-178.
YANG Jinling, GAO Lili, ZHU Ping. Advances in the biosynthesis research of ginsenosides[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2013, 48(2): 170-178.
 20. Tian L, Shen D, Li X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1619-1632.
 21. Park JY, Choi P, Kim H, et al. Increase in apoptotic effect of Panax ginseng by microwave processing in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo studies[J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(1): 62-67.
 22. Xu TM, Wu SY, Li D, et al. Experimental Study of Rg3 Pharmacological Action and Therapy on Ovarian Cancer[C]//*Medicine and Biopharmaceutical: Proceedings of the 2015 International Conference*. World Scientific, 2016: 396-401.
 23. Zhang Y, Liu QZ, Xing SP, et al. Inhibiting effect of Endostar combined with ginsenoside Rg3 on breast cancer tumor growth in tumor-bearing mice[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(2): 180-183.
 24. Kim DG, Jung KH, Lee DG, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg3 is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4438-4451.
 25. 张荣, 赵翌, 刘基巍, 等. 人参皂苷Rg3诱导小鼠肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤血管内皮生长因子生成的研究[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(1): 130-133.
ZHANG Rong, ZHAO Yi, LIU Jiwei, et al. Effects of ginsenoside Rg3 on apoptosis and inhibition of tumor vascular endothelial growth factor in mice[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2007, 18(1): 130-133.
 26. Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 71-79.
 27. Tao C, Dan L, Peng G. In vivo and in vitro effects of QHF combined with chemotherapy on hepatocellular carcinoma[J]. *J Biomed Res*, 2010, 24(2): 161-168.

本文引用: 买二辉, 李四桥, 雷霆, 户平安, 查中明, 张树交. 人参皂苷Rg3联合顺铂对肝癌小鼠体内肿瘤的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2317-2322. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.006

Cite this article as: MAI Erhui, LI Siqiao, LEI Ting, HU Pingan, ZHA Zhongming, ZHANG Shujiao. Effect of ginsenoside rg3 combined with cisplatin on in vivo tumor in liver cancer mice[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2317-2322. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.006