

[6] 曾 苏. 药物代谢学[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2007.

[7] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical drug interaction studies-study design, data analysis, and clinical implications guidance for industry [S/OL]. [2017-10-24]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf>.

[8] Hewitt N J, Lecluyse E L, Ferguson S S. Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and *in vitro-in vivo* correlations[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(10-11): 1196-1224.

[9] Laetitia K, Véronique D, Nathalie V, *et al.* Mitochondrial CYP2E1 is sufficient to mediate oxidative stress and cytotoxicity induced by ethanol and acetaminophen[J]. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25(2): 475-484.

[10] Hassan H M, Guo H, Yousef B A, *et al.* Role of inflammatory and oxidative stress, cytochrome P450 2E1, and bile acid disturbance in rat liver injury induced by isoniazid and lipopolysaccharide cotreatment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5285-5293.

人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、PI3K/Akt 信号通路的影响

姜 爽¹, 任艳平², 魏 琳¹, 孙晓琦¹, 武天琦¹, 郭 焱¹, 刘 智¹, 宋 伍^{1*}
(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 修正药业集团长春高新制药有限公司, 吉林 长春 130021)

摘要: 目的 探讨人参皂苷 CK 对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、PI3K/Akt 信号通路的影响。
方法 MCF-7细胞经不同浓度的人参皂苷 CK 处理后, MTT 法检测细胞增殖, 流式细胞术检测细胞凋亡, real-time qPCR 法检测 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 表达, Western blot 法检测 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达。
结果 与对照组比较, 10 μmol/L 人参皂苷 CK 处理 72 h, 20、40、80 μmol/L 人参皂苷 CK 处理 24、48、72 h 后, 对细胞增殖的抑制率显著增加 ($P<0.05$); 20、40、80 μmol/L 人参皂苷 CK 处理 48 h 后, 细胞凋亡率和 E-钙黏蛋白 mRNA 表达显著增加 ($P<0.05$); 20、40、80 μmol/L 人参皂苷 CK 处理 48 h 后, N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 表达, 以及 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达显著降低 ($P<0.05$)。
结论 人参皂苷 CK 可抑制 MCF-7 细胞增殖、上皮间质转化, 并诱导细胞凋亡, 这可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路相关。
关键词: 人参皂苷 CK; MCF-7 细胞; 增殖; 凋亡; 上皮间质转化; PI3K/Akt 信号通路
中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)09-1925-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.006

Effects of ginsenoside CK on the proliferation, apoptosis, epithelial-mesenchymal transition and PI3K/Akt signaling pathway of MCF-7 cells

JIANG Shuang¹, REN Yan-ping², WEI Lin¹, SUN Xiao-qi¹, WU Tian-qi¹, GUO Yan¹, LIU Zhi¹, SONG Wu^{1*}
(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Xiuzheng Pharmaceutical Group Changchun High-tech Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun 130021, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the effects of ginsenoside CK on the proliferation, apoptosis, epithelial-mesenchymal transition and PI3K/Akt signaling pathway of human breast cancer MCF-7 cells. **METHODS** The breast cancer MCF-7 cells treated with different concentrations of ginsenoside CK had their cell proliferation, cell apopto-

收稿日期: 2017-12-28
基金项目: 吉林省教育厅“十三五”科学技术研究项目(吉教科合字[2016]第27号)
作者简介: 姜 爽(1982—), 博士, 副教授, 从事中医药防治肿瘤研究。Tel: 17804315103, E-mail: jiangshuang_2000@163.com
* 通信作者: 宋 伍(1984—), 男, 博士, 副教授, 从事中医药防治肿瘤研究。Tel: 18626619519, E-mail: five841110@126.com

sis, mRNA expressions of E-cadherin, N-cadherin and vimentin, protein expressions of p-PI3K and p-Akt detected by MTT, flow cytometry, real-time qPCR and Western blot, respectively. **RESULTS** Compared with the control group, groups treated with 10 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside CK for 72 h, and 20 $\mu\text{mol/L}$, 40 $\mu\text{mol/L}$, 80 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside CK for 24, 48, 72 h, respectively, shared significantly increased inhibition rates of cell proliferation ($P < 0.05$); groups treated with 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside CK for 48 h shared obviously increased cell apoptosis rate and E-cadherin mRNA expression ($P < 0.05$); groups treated with 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside CK for 48 h were found with markedly decreased N-cadherin, vimentin mRNA expressions, and p-PI3K, p-Akt protein expressions ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Ginsenoside CK's inhibition on the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of MCF-7 cells, and induction of cell apoptosis may be related to the inhibition of PI3K/Akt signaling pathway.

KEY WORDS: ginsenoside CK; MCF-7 cells; proliferation; apoptosis; epithelial-mesenchymal transition; PI3K/Akt signaling pathway

皂苷类成分是人参的主要活性物质,在抗衰老、抗炎、保肝、改善记忆、抗肿瘤等方面均具有较好的效果^[1]。Akao 等^[2]发现,在肠道中人参皂苷 Rb₁ 较难吸收,在体内经代谢活化后生成人参皂苷 CK,后者才是真正发挥生物活性的成分,有着抗肿瘤、降血糖、抗心肌缺血再灌注损伤、保肝、抗炎等多种药理作用^[3-6],对膀胱癌、鼻咽癌、结肠癌、肝癌等多种肿瘤细胞的增殖均具有显著抑制作用^[7],但鲜有其对乳腺癌细胞抑制作用及分子机制的报道。因此,本实验采用 MTT、流式细胞术、real-time qPCR、Western blot 法考察了人参皂苷 CK 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、PI3K/Akt 信号通路的影响,为今后相关临床研究奠定基础。

1 材料

1.1 细胞株 人乳腺癌 MCF-7 细胞(美国 ATCC 细胞库)。

1.2 试剂 人参皂苷 CK(含有量 >98.0%,四川维克奇生物科技有限公司);DMEM、胎牛血清(美国 Hyclone 公司);MTT 检测试剂盒(美国 Amresco 公司);凋亡检测试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司);p-PI3K、p-Akt、磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);辣根过氧化物酶标记的二抗(北京中杉金桥生物技术公司)。

1.3 仪器 Forma 317 型 CO₂ 培养箱、Attune NxT 型流式细胞仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);2-16R 型低温高速离心机(湖南恒诺仪器设备有限公司);Ti-E 型倒置显微镜(日本 Nikon 公司);蛋白电泳及转印设备、Mini Opticon 型荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);Vmax 型酶标仪

(美国 Molecular Device 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 MCF-7 细胞采用 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清、100 $\mu\text{g/L}$ 链霉素、100 U/L 青霉素)培养,条件为 5% CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 。培养的细胞呈贴壁生长,隔天换液,每 3~4 d 传代 1 次。

2.2 细胞增殖检测 将处于对数生长期的 MCF-7 细胞密度调整至 $1 \times 10^5/\text{mL}$,每孔 100 μL 接种于 96 孔板中,培养 24 h 使其完全贴壁。小心倒掉培养液后,加入 100 μL 新培养液,再加入 20 μL 不同浓度人参皂苷 CK(终浓度 0、2.5、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$),分别在 CO₂ 培养箱中培养 24、48、72 h。实验结束前,每孔中加入 20 μL MTT 溶液,继续培养 4 h,小心倒掉培养液后,加入 150 μL 二甲基亚砜(DMSO),在 490 nm 波长处检测吸光度,计算细胞增殖抑制率。

2.3 细胞凋亡检测 将处于对数生长期的 MCF-7 细胞密度调整至 $1 \times 10^6/\text{mL}$,每孔 2 mL 接种于 6 孔板中,培养 24 h 使其完全贴壁。小心倒掉培养液后,加入 1.8 mL 新培养液,再加入 200 μL 不同浓度人参皂苷 CK(终浓度 0、2.5、5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$),分别在 CO₂ 培养箱培养 48 h。胰酶消化后收集细胞,调整密度至 $5 \times 10^5/\text{mL}$,取 1 mL 细胞悬液,PBS 缓冲液洗涤 2 次后,200 μL 结合缓冲液重悬细胞。在避光条件下,加入 10 μL 膜联蛋白-V(Annexin-V)静置 10 min,再加入碘化吡啶(PI)5 μL ,继续静置 5 min,上机检测并分析细胞凋亡情况。

2.4 上皮间质转化相关标记物 mRNA 表达检测 收集经不同浓度人参皂苷 CK 处理 48 h 后的 MCF-7 细胞,TRIzol 法提取总 RNA,反转录酶法

将其逆转录为 cDNA，所需引物由大连生工生物工程有限公司合成。E-钙黏蛋白正向 5'-TGAGGGGT-TAAGCACAACAGCAA-3'，反向 5'-GCCATCGTTGT-TCACTGGAT-3'；N-钙黏蛋白正向 5'-TGCCCCT-CAAGTGTTACCTC-3'，反向 5'-AAAATCACCATT-AGCCGAGT-3'；波形蛋白正向 5'-CTTGACATT-GAGATTGCCACC-3'，反向 5'-CATCTCTAGTTTCAA-CCGTCT-3'；GAPDH 正向 5'-AACGGATTTGGTCG-TATTG-3'，反向 5'-GGAAGATGCTGATGGGATT-3'。Real-time qPCR 反应体系为 2 μL cDNA，上下游引物各 1 μL，2 × SYBR Green Mix 10 μL，蒸馏水 6 μL。采用 2^{-ΔΔCt}法，以 GAPDH 为内参基因，检测上皮间质转化相关标记物 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 相对表达情况。

2.5 p-Akt/Akt 比值检测 收集经不同浓度人参皂苷 CK 处理 48 h 后的 MCF-7 细胞，PBS 漂洗 3 次，加入适量细胞裂解液，BCA 法测定样本总蛋白，

每个样本取 20 μg，加入上样缓冲液，加热变性后进行 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳及转膜。然后，加入适量 p-PI3K、p-Akt、GAPDH 多克隆抗体 (1 : 500)，4 ℃ 下冷藏放置 12 h，再加入二抗 (1 : 2 000)，室温下孵育 2 h，电化学发光 (ECL) 显色、曝光后，通过 Gel-Pro analyzer 软件分析蛋白条带光密度。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 SNK-q 法进行两两比较，单因素方差分析进行多组样本均数比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞增殖抑制率的影响 10 μmol/L 人参皂苷 CK 组处理 72 h，以及 20、40、80 μmol/L 人参皂苷 CK 组处理 24、48、72 h 后，细胞增殖抑制率与对照组比均显著增加 ($P < 0.05$)，并呈量效关系。见表 1。

表 1 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)
Tab. 1 Effect of ginsenoside CK on the proliferation of MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	浓度/(μmol·L ⁻¹)	增殖抑制率/%		
		24 h	48 h	72 h
对照组	0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
人参皂苷 CK 组	2.5	2.09 ± 0.26	2.95 ± 0.37	2.29 ± 0.24
人参皂苷 CK 组	5	2.22 ± 0.16	2.68 ± 0.49	3.11 ± 0.31
人参皂苷 CK 组	10	2.57 ± 0.28	3.46 ± 0.40	6.14 ± 0.66 [#]
人参皂苷 CK 组	20	13.20 ± 1.08 [#]	28.43 ± 3.25 [#]	34.06 ± 3.36 [#]
人参皂苷 CK 组	40	26.21 ± 3.51 [#]	43.44 ± 4.84 [#]	52.13 ± 5.19 [#]
人参皂苷 CK 组	80	41.65 ± 5.42 [#]	57.03 ± 6.33 [#]	66.38 ± 6.19 [#]

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3.2 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞凋亡率的影响 不同剂量的人参皂苷 CK 处理 MCF-7 细胞 48 h 后，细胞凋亡率与对照组比较均显著增加 ($P < 0.05$)，并呈量效关系。见表 2、图 1。

表 2 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Tab. 2 Effect of ginsenoside CK on the apoptosis of MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	浓度/(μmol·L ⁻¹)	细胞凋亡率/%
对照组	0	3.14 ± 0.27
人参皂苷 CK 组	20	20.76 ± 2.21 [#]
人参皂苷 CK 组	40	38.35 ± 3.82 [#]
人参皂苷 CK 组	80	47.50 ± 4.62 [#]

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3.3 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞上皮间质转化的影响 不同浓度人参皂苷 CK 处理 MCF-7 细胞 48 h

后，E-钙黏蛋白 mRNA 表达与对照组比较均显著增加 ($P < 0.05$)，N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 表达均显著减少 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞上皮间质转化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Tab. 3 Effect of ginsenoside CK on the epithelial-mesenchymal transition of MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	浓度/(μmol·L ⁻¹)	E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白
对照组	0	0.33 ± 0.03	0.74 ± 0.08	0.55 ± 0.07
人参皂苷 CK 组	20	0.40 ± 0.04 [#]	0.52 ± 0.06 [#]	0.49 ± 0.06 [#]
人参皂苷 CK 组	40	0.42 ± 0.05 [#]	0.38 ± 0.04 [#]	0.44 ± 0.05 [#]
人参皂苷 CK 组	80	0.51 ± 0.06 [#]	0.29 ± 0.03 [#]	0.32 ± 0.04 [#]

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3.4 人参皂苷 CK 对 MCF-7 细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响 不同浓度人参皂苷 CK 处理 MCF-7 细胞 48 h 后，p-PI3K、p-Akt 表达与对照组比较显著减少 ($P < 0.05$)。见表 4、图 2。

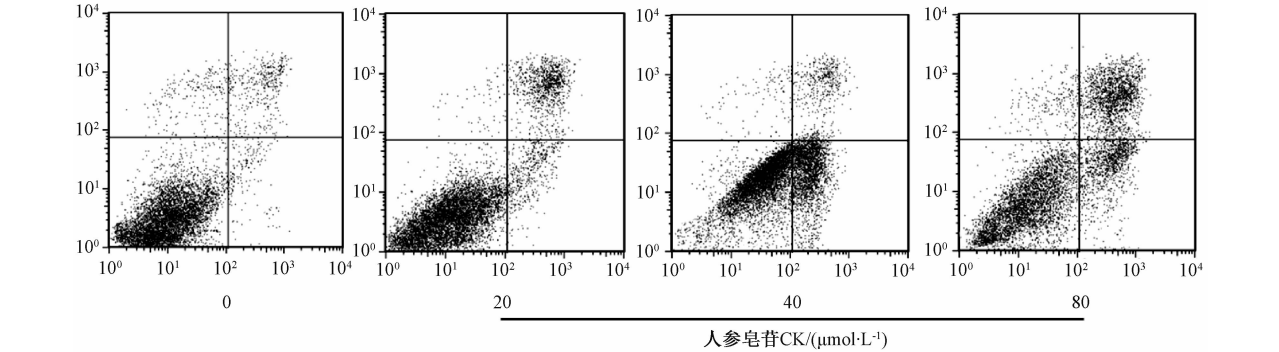


图 1 人參皂昔 CK 对 MCF-7 细胞凋亡的影响
Fig. 1 Effect of ginsenoside CK on the apoptosis of MCF-7 cells

表 4 人參皂昔 CK 对 MCF-7 细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Tab. 4 Effect of ginsenoside CK on PI3K/Akt signaling pathway of MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	浓度/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	p-PI3K	p-Akt
对照组	0	0.83 ± 0.10	0.43 ± 0.05
人參皂昔 CK 组	20	$0.62 \pm 0.08^\#$	$0.31 \pm 0.04^\#$
人參皂昔 CK 组	40	$0.55 \pm 0.07^\#$	$0.29 \pm 0.04^\#$
人參皂昔 CK 组	80	$0.27 \pm 0.03^\#$	$0.14 \pm 0.02^\#$

注:与对照组比较, $^\#P < 0.05$

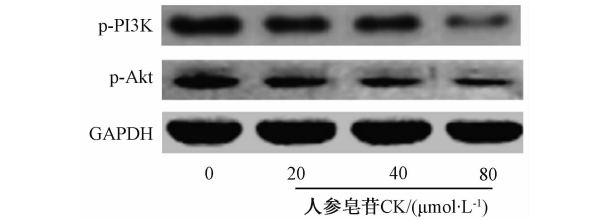


图 2 人參皂昔 CK 对 MCF-7 细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响
Fig. 2 Effect of ginsenoside CK on PI3K/Akt signaling pathway of MCF-7 cells

4 讨论

恶性肿瘤是导致人类死亡的首要原因，其发病率和死亡率均呈逐年上升趋势^[8]。化疗是继手术、放疗之外最重要的治疗手段，但常常伴有骨髓抑制、脱发、呕吐、进食困难、疼痛等较严重的毒副作用，而且易导致耐药性，在一定程度上限制了应用^[9]。由于中药较低的毒副作用，近年来从中筛选抗肿瘤活性成分已逐渐成为人们关注的热点领域^[10-11]，目前植物来源的抗肿瘤药物已超过 30%，其中长春新碱、喜树碱、紫杉醇等已成为多种肿瘤化疗的一线药物^[12]。本实验采用不同浓度人參皂昔 CK 处理 MCF-7 细胞，发现 10 $\mu\text{mol/L}$ 下处理 72 h，以及 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 下处理 24、48、72 h 后细胞增殖抑制率显著降低，表明该成分具有

抑制 MCF-7 细胞增殖的作用。
肿瘤产生除了因细胞增殖能力异常增强外，细胞凋亡能力减弱也是重要原因^[13]。人參皂昔 CK 的抗肿瘤作用主要是通过诱导肿瘤细胞凋亡而实现，它可使细胞线粒体跨膜电位大幅度降低，线粒体膜完整性破坏，从而增加细胞色素 C 释放，激活半胱天冬酶（caspase）-9、caspase-3，最终引起前列腺癌 PC-3 细胞凋亡^[14]；文献 [15] 报道，该成分也可通过促进人早幼粒白血病细胞株 HL-60 发生凋亡，从而起到抗肿瘤作用。本实验通过流式细胞术检测发现，与对照组比较，20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 人參皂昔 CK 组处理 48 h 后细胞凋亡率显著增加，并呈量效关系，表明该成分具有诱导 MCF-7 细胞凋亡的作用，与上述研究结果一致。

上皮间质转化作为生理病理现象，以得到间充质干细胞特性、丧失上皮细胞特性为主要特征，是肿瘤细胞发生侵袭转移的重要证据^[16]。在上皮间质转化过程中，代表上皮细胞间紧密连接的胞膜蛋白—E-钙黏蛋白 mRNA 表达降低，而代表间质细胞间的连接蛋白—N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 表达升高^[17]。本实验发现，与对照组比较，20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 人參皂昔 CK 组处理 48 h 后 E-钙黏蛋白 mRNA 表达显著增加，N-钙黏蛋白、波形蛋白 mRNA 表达显著减少，表明该成分具有抑制乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化进程的作用。

PI3K/Akt 信号通路在细胞增殖、凋亡、上皮间质转化进程中均具有重要作用，在多种肿瘤细胞中 p-PI3K、p-Akt 表达水平均显著增加^[18]。文献 [19] 报道，青龙衣多糖具有较强的增殖抑制及诱导凋亡能力，在体外可直接抑制或杀伤人结肠癌 HCT-116 细胞，其抗肿瘤机制与 PI3K/Akt 信号通路有关。此外，多项研究也表明^[20]，PI3K/Akt 信

号通路激活可促进上皮间质转化的发生；Yang 等^[21]报道，PI3K/Akt 信号通路激活的受阻可抑制乳腺癌 BT-20、MCF-7 细胞上皮间质转化进程；本实验发现，与对照组比较，20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 CK 组处理 48 h 后 p-PI3K、p-Akt 表达水平均显著降低，表明该成分可抑制 PI3K/Akt 信号通路激活，其机制可能与抑制 MCF-7 细胞增殖、上皮间质转化进程、诱导凋亡有关。

综上所述，人参皂苷 CK 具有抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、上皮间质转化、诱导凋亡的作用，其机制可能与该成分抑制 PI3K/Akt 信号通路相关。

参考文献：

[1] 何道同, 王 兵, 陈珺明. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 118-121.

[2] Akao T, Kida H, Kanaoka M, *et al.* Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb₁ from *Panax ginseng* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(10): 1155-1160.

[3] 张雷明, 傅风华, 王 天, 等. 人参皂苷 CK 对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 38-39.

[4] 刘 伟, 缪建春. 人参皂苷 CK 的抗炎及神经保护作用研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(21): 13-16, 20.

[5] 汪 晶, 杨 蕾, 金 鑫, 等. 黄芪甲苷对人参皂苷 CK 肿瘤细胞摄取及抗肿瘤作用的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2308-2312.

[6] 苟 平, 孙 莉. 人参皂苷 CK 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 155-158.

[7] 邓 晶, 蒋永新. 人参皂苷 CK 抗肿瘤活性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2234-2236.

[8] Wenzel E S, Singh A T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(1): 1-5.

[9] Mayer S A, Solimando D A, Waddell J A. Cancer chemotherapy update: bevacizumab, etoposide, and cisplatin regimen for refractory brain metastases[J]. *Hosp Pharm*, 2017, 52(6): 394-399.

[10] 李馨刚. 葛根素对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15): 4167-4169.

[11] 卢晓燕, 王 琰, 陈旻静, 等. 三七总苷抑制黑色素瘤 A375 细胞增殖的作用及机制研究[J]. 中药材, 2017, 40(5): 1199-1202.

[12] Ando M, Yonemori K, Katsumata N, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(2): 457-465.

[13] 张 晶, 吕镇城, 郑 倩, 等. 金线莲抗肿瘤活性部位的体外筛选及对 LoVo 细胞凋亡的影响[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1507-1511.

[14] Li W, Liu Y, Zhang J W, *et al.* Anti-androgen-independent prostate cancer effects of ginsenoside metabolites *in vitro*: mechanism and possible structure-activity relationship investigation [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(1): 49-57.

[15] Cho S H, Chung K S, Choi J H, *et al.* Compound K, a metabolite of ginseng saponin, induces apoptosis via caspase-8-dependent pathway in HL-60 human leukemia cells [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 449.

[16] Qin Y, Yang G, Li M, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits EMT induced by platinum-based drugs via Akt-Snail pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103815-103827.

[17] Feng L M, Wang X F, Huang Q X. Thymoquinone induces cytotoxicity and reprogramming of EMT in gastric cancer cells by targeting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Biosci*, 2017, 42(4): 547-554.

[18] 陈冬雪, 陈 亮. 刺五加皂苷对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖、凋亡、EMT 及 VEGF、bFGF 表达的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(4): 880-882.

[19] 胡泽成. 青龙衣多糖对结肠癌 HCT-116 细胞增殖、凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18): 136-139.

[20] Ha G H, Park J S, Breuer E K. TACC3 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) through the activation of PI3K/Akt and ERK signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 63-73.

[21] Yang J, Zeng Z, Peng Y, *et al.* IL-7 splicing variant IL-7 δ 5 induces EMT and metastasis of human breast cancer cell lines MCF-7 and BT-20 through activation of PI3K/Akt pathway [J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(4): 401-410.