人参皂苷抗非小细胞肺癌作用机制的研究进展Δ

郭俊松[1,2*]，李　莹[2]，刘海霞[3]，罗　阳[1,2]，王永忠[2#]（1.昆明医科大学生命科学与检验医学学院，昆明　650500；2.重庆大学生物工程学院，重庆　400044；3.重庆大学附属肿瘤医院心血管内科，重庆　400030）

中图分类号　R285.5；R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2753-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.20

摘　要　非小细胞肺癌（NSCLC）治疗的长期疗效受获得性耐药、复发转移及免疫抑制性肿瘤微环境的多重挑战。近年来，人参皂苷Rg_3、Rh_2、Rh_4、Re及其代谢产物化合物K（CK）在NSCLC中的抗肿瘤作用逐渐受到关注。本文围绕NSCLC细胞恶性表型、肿瘤微环境与免疫应答以及联合治疗反应，梳理不同人参皂苷的作用机制。现有研究表明，人参皂苷Rg_3可抑制细胞增殖、上皮-间质转化和血管生成，降低程序性死亡配体1的糖基化及稳定性，并增强部分化疗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂和放疗方案的抗肿瘤作用；人参皂苷Rh_2主要调控凋亡、糖酵解、肿瘤干性和肿瘤相关巨噬细胞；人参皂苷Rh_4、Re和CK分别涉及铁死亡、内质网应激与巨噬细胞M2型极化、自噬及缺氧代谢。目前，人参皂苷Rg_3联合化疗已有临床评价，其他单体的证据仍主要来自临床前模型。未来应在制剂标准化的基础上，结合分子特征和耐药机制开展分层研究，明确联合用药的剂量、顺序及安全性，并通过规范的前瞻性临床研究验证其作为NSCLC辅助干预的长期获益。

关键词　人参皂苷；非小细胞肺癌；恶性表型；肿瘤微环境；联合治疗

Ginsenosides against non-small cell lung cancer: advances in mechanisms of action

GUO Junsong[1,2], LI Ying[2], LIU Haixia[3], LUO Yang[1,2], WANG Yongzhong[2] (1. School of Life Sciences and Laboratory Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. School of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 3. Dept. of Cardiology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT　Long-term outcomes in non-small cell lung cancer (NSCLC) are challenged by acquired resistance, recurrence and metastasis, as well as an immunosuppressive tumor microenvironment. In recent years, the antitumor effects of ginsenosides Rg_3, Rh_2, Rh_4 and Re, as well as their metabolite compound K (CK), in NSCLC have attracted increasing attention. This review summarizes the mechanisms of different ginsenosides with respect to the malignant phenotypes of NSCLC cells, the tumor microenvironment and immune responses, as well as their use in combination therapy. Available evidence indicates that ginsenoside Rg_3 inhibits cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis; reduces programmed death-ligand 1 glycosylation and thereby its stability; and enhances the antitumor effects of certain chemotherapeutic agents, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and radiotherapy regimens. Ginsenoside Rh_2 mainly regulates apoptosis, glycolysis and cancer stemness, and modulates tumor-associated macrophages. Ginsenoside Rh_4 is involved in ferroptosis, ginsenoside Re in endoplasmic reticulum stress and M2 macrophage polarization, and CK in autophagy and hypoxic metabolism. At present, ginsenoside Rg_3 combined with chemotherapy has been clinically evaluated, whereas evidence for the other ginsenosides is still mainly preclinical. Future studies should standardize formulations, incorporate molecular features and resistance mechanisms into stratified studies, clarify the dose, sequence and safety of combination regimens, and confirm the long-term benefits of ginsenosides as an adjunctive intervention for NSCLC in well-designed prospective clinical trials.

KEYWORDS　ginsenosides; non-small cell lung cancer; malignant phenotype; tumor microenvironment; combination therapy

Δ**基金项目**　国家自然科学基金面上项目（No.82372355）；国家科技重大专项（No.2025ZD0551303）；重庆市自然科学基金创新发展联合基金项目（No.CSTB2024NSCQ-LZX0065）；云南省科技厅重大科技专项（No.202302AA310039）

*第一作者　博士研究生。研究方向：合成生物学、纳米材料放疗增敏、抗肿瘤机制。E-mail：513948137@qq.com

#通信作者　教授，博士生导师。研究方向：合成生物学及细胞代谢调控机制。E-mail：wangyzh@cqu.edu.cn

肺癌位居全球恶性肿瘤死因首位。全球癌症观察站（GLOBOCAN）数据库显示，2022年全球新发肺癌约248万例，死亡约182万例[1]，其中约85%为非小细胞肺

癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）[2]。NSCLC的治疗方案需结合病理类型、驱动基因、免疫标志物和临床分期确定，靶向治疗和免疫治疗可延长部分患者的生存期，但获得性耐药、转移和治疗相关毒性仍影响长期疗效[3—4]。在此背景下，探索安全有效的辅助或替代药物成为改善NSCLC预后的重要方向。

已有研究表明，天然活性成分人参皂苷在抗肺癌研究中显示出一定潜力[5—6]。人参皂苷按苷元骨架主要分为原人参二醇型、原人参三醇型和齐墩果酸型[7—8]。人参皂苷Rg_3、Rh_2及化合物K（compound K，CK）属于原人参二醇型，人参皂苷Rh_4、Re属于原人参三醇型。其中，人参皂苷Rg_3、Rh_2、Rh_4属于稀有人参皂苷，天然植物中含量较低；CK是人参皂苷的代谢产物，由人参皂苷Rb_1、Rb_2、Rc等原人参二醇型皂苷经肠道菌群逐步脱糖形成。总体上，人参皂苷抗肿瘤研究早期主要关注其对肿瘤细胞增殖、死亡、迁移和代谢的影响，近年来逐渐拓展至肿瘤微环境和抗肿瘤免疫领域。为此，本文围绕人参皂苷对NSCLC细胞恶性表型逆转、肿瘤微环境与免疫应答及联合治疗的机制进行系统梳理，以期为人参皂苷的临床应用提供参考。

1 人参皂苷改善NSCLC细胞恶性表型

1.1 抑制NSCLC细胞增殖并诱导凋亡

NSCLC细胞持续增殖并凋亡逃逸，是肿瘤进展和耐药的重要细胞学基础。研究发现，人参皂苷Rg_3可下调表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）及其下游Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）/胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号，在人参皂苷Rg_3处理后，A549细胞可被阻滞于G_0/G_1期，细胞周期蛋白依赖性激酶2、细胞周期蛋白A2（cyclin A2）和cyclin E1表达均显著下降[9]。此外，在A549、H23细胞及移植瘤中发现，人参皂苷Rg_3可抑制磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）通路，促使肿瘤细胞凋亡增加，移植瘤生长减慢[10]。上述结果表明，人参皂苷Rg_3可通过抑制EGFR下游增殖信号或通过抑制PI3K/Akt通路，发挥抑制NSCLC细胞增殖的作用。

除人参皂苷Rg_3外，人参皂苷Rh_2、Re也被证实可通过细胞应激促进NSCLC细胞死亡。Ge等[11]研究发现，人参皂苷Rh_2可诱导H1299细胞产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）并促进内质网应激。还有研究认为，人参皂苷Rh_2可通过下调微小RNA-28-5p，恢复丝氨酸/苏氨酸激酶4表达，并抑制Wnt/β-联蛋白信号，进而抑制NSCLC细胞增殖和移植瘤生长[12]。此外，Zhao等[13]研究发现，人参皂苷Re在NCI-H460和95D细胞中能激活蛋白激酶R样内质网激酶相关内质网应激和线粒体凋亡，同时抑制细胞迁移和侵袭。

1.2 调节自噬并诱导铁死亡

自噬在NSCLC中的作用取决于细胞状态和干预条件，既可通过清除受损细胞器维持肿瘤细胞存活，也可在持续干预应激下导致细胞死亡。Zhao等[14]通过代谢组学分析发现，人参皂苷Rg_3、Rh_2可诱导NSCLC细胞自噬，并改变胆碱-磷脂酰胆碱代谢。此外，CK也被证实可通过调控腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白及c-Jun氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）通路，诱导NSCLC细胞自噬并促进凋亡；抑制自噬后，CK诱导的凋亡作用减弱[15]。然而，在与埃克替尼联用时，20（S）-人参皂苷Rg_3可通过抑制埃克替尼诱导的保护性自噬，提高携带*EGFR*激活突变的NSCLC细胞对埃克替尼的敏感性[16]。可见，人参皂苷对自噬的调节作用具有条件依赖性：单药条件下（如CK）可诱导自噬并促进细胞死亡，而与靶向药物联用时（如人参皂苷Rg_3联合埃克替尼）则可通过抑制保护性自噬发挥增敏作用，其具体效应取决于皂苷成分、细胞状态及联合用药条件。

在铁死亡方面，Zhu等[17]在A549人肺腺癌细胞、Lewis小鼠肺癌细胞和荷瘤小鼠中研究了人参皂苷Rh_4的作用。经人参皂苷Rh_4处理后，上述2种细胞内的谷胱甘肽含量及溶质载体家族7成员11和谷胱甘肽过氧化物酶4表达减少，亚铁离子、丙二醛及脂质过氧化增加，提示其可诱导A549和Lewis细胞发生铁死亡；在Lewis肺癌荷瘤小鼠的肿瘤组织中也观察到铁死亡相关指标变化，并伴随肿瘤生长受抑。此外，人参皂苷Rh_4还可抑制Kelch样ECH相关蛋白1/核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶1通路，并通过重塑肠道菌群、增加肠道菌群来源的丁酸，激活转录激活因子3，进一步促进铁死亡[17]。

1.3 调节NSCLC细胞迁移、肿瘤干性和能量代谢

上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）、肿瘤干性和代谢重编程均参与NSCLC的转移和耐药。在抗迁移侵袭方面，研究表明，A549细胞经人参皂苷Rg_3干预后，可抑制Hedgehog信号，促进E-钙黏蛋白表达，抑制N-钙黏蛋白和波形蛋白表达，细胞迁移与侵袭能力随之减弱[18]。人参皂苷Rg_3还可抑制A549和H1299细胞中的环氧合酶2（cyclooxygenase 2，COX-2）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）表达，并抑制EMT相关表型、细胞侵袭及血管生长[19]。人参皂苷Rh_2则可通过促进α-联蛋白磷酸化并抑制Wnt/Hedgehog信号，削弱A549细胞的增殖和侵袭

能力[20]。

除抗迁移侵袭外，人参皂苷Rh_2还可调节NSCLC的能量代谢和干细胞样表型。当人参皂苷Rh_2抑制信号转导及转录激活蛋白3/Myc原癌基因蛋白轴后，NSCLC细胞内葡萄糖摄取、乳酸生成和糖酵解酶表达下降[21]。人参皂苷Rh_2还可抑制缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor 1α，HIF-1α）/丙酮酸脱氢酶激酶4轴，使代谢由有氧糖酵解转向氧化磷酸化，提高ROS水平并促进细胞凋亡，从而抑制肿瘤生长[22]。此外，Liu等[23]发现，人参皂苷Rh_2可直接抑制肽基脯氨酰顺反异构酶1，破坏其与磷酸甘油酸激酶1的结合，随后糖酵解、肿瘤干细胞样表型和对吉非替尼的耐受性均被减弱。与人参皂苷Rh_2相比，人参皂苷Rg_3对肿瘤干性的作用主要指向Hippo通路，可抑制Yes相关蛋白和含PDZ结合基序的转录共激活因子，使得肿瘤干性和对奥希替尼的耐药性均被减弱[24]。可见，人参皂苷Rh_2、Rg_3可通过作用于不同信号通路，降低NSCLC细胞由代谢异常或肿瘤干性引起的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的耐药性。

2 人参皂苷重塑NSCLC微环境与免疫应答

2.1 调节肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞

肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞是NSCLC微环境的重要组成部分，可分泌细胞因子、重塑细胞外基质并维持免疫抑制状态，进而促进肿瘤侵袭和治疗抵抗。研究发现，人参皂苷Rh_2可降低巨噬细胞共培养体系中A549或H1299细胞的VEGF-C及基质金属蛋白酶2/9表达，并降低Lewis肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织中的M2型巨噬细胞标志物分化簇206及VEGF-C表达[25]。此外，肿瘤相关巨噬细胞具有显著的表型可塑性，其中M2型巨噬细胞主要参与免疫抑制、血管生成及肿瘤转移，而M1型巨噬细胞则具有促炎和抗肿瘤作用。调控肿瘤相关巨噬细胞由M2样表型向M1样表型转变是重塑NSCLC免疫微环境的重要途径。有研究表明，人参皂苷Re可阻断巨噬细胞腺苷酸活化蛋白激酶/干扰素基因刺激因子的正反馈环，抑制巨噬细胞向M2型极化，并减弱其对NSCLC细胞的EMT和转移促进作用[26]。Chen等[27]发现，人参皂苷Rh_2可通过下调极光激酶A的表达，抑制HIF-1α相关糖酵解和巨噬细胞向M2型极化，提高NSCLC细胞对顺铂的敏感性。

除巨噬细胞外，人参皂苷还可调节肿瘤相关成纤维细胞。研究表明，人参皂苷Rg_3可上调肿瘤相关成纤维细胞中的白细胞介素17受体D表达，并抑制成纤维细胞生长因子受体1（fibroblast growth factor receptor 1，FGFR1）/MEK4/JNK/c-Jun信号通路，进而削弱肿瘤相关成纤维细胞对NSCLC细胞增殖和迁移的促进作用[28]。此外，CK富集型高丽红参制剂被证实可诱导A549细胞凋亡，降低成纤维细胞活化和促肿瘤细胞因子释放[29]。

2.2 削弱程序性死亡配体1介导的免疫逃逸

程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）的N-糖基化可提高其膜稳定性，从而维持肿瘤细胞的免疫逃逸。研究表明，人参皂苷Rg_3可抑制NSCLC细胞中的EGFR信号通路，抑制PD-L1的N-糖基化，并促进糖原合酶激酶3β相关的PD-L1降解[30]。此外，在顺铂耐药A549/DDP细胞中，人参皂苷Rg_3还可通过抑制Akt/核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）信号通路，下调PD-L1表达并恢复T细胞的细胞毒性[31]。

2.3 抑制血管生成和缺氧适应

肿瘤血管异常和缺氧会限制药物与氧的输送，并促进EMT、糖酵解和免疫抑制。研究揭示，人参皂苷Rg_3不仅能下调NSCLC细胞中的COX-2和VEGF表达，还能抑制相关血管生成[19]。而CK则可下调NSCLC细胞中的HIF-1α及其下游葡萄糖转运蛋白1、己糖激酶Ⅱ等糖代谢相关蛋白的表达，降低缺氧条件下的葡萄糖代谢和细胞生长[32]。可以认为，人参皂苷Rg_3能抑制VEGF驱动的血管生成，CK则抑制HIF-1α介导的缺氧代谢适应。

综上，不同人参皂苷可分别通过抑制肿瘤相关巨噬细胞M2型极化与成纤维细胞活化、抑制PD-L1糖基化并促进其降解、下调PD-L1表达，同时干预VEGF驱动的血管生成和HIF-1α介导的缺氧代谢，削弱NSCLC的免疫逃逸及微环境支持作用。

3 人参皂苷增强NSCLC联合治疗反应

3.1 增强化疗敏感性

缺氧可通过NF-κB介导的EMT和肿瘤干性降低NSCLC细胞对顺铂的反应。人参皂苷Rg_3能阻断该过程，提高耐药细胞对顺铂的敏感性[33]。Liu等[34]在肺腺癌类器官模型中发现，人参皂苷Rg_3与顺铂联用可降低顺铂的半数抑制浓度，促进活性氧生成，并诱导肺腺癌细胞凋亡。其还可通过抑制鼠双微体同源蛋白2/核因子κB抑制蛋白α/NF-κB/P-糖蛋白轴，提高紫杉醇耐药A549/Taxol细胞及其移植瘤对紫杉醇的敏感性[35]。

除人参皂苷Rg_3外，人参皂苷Rh_2也可增强顺铂诱导的A549和H1299细胞凋亡，并在A549细胞中抑制顺铂诱导的超氧阴离子生成、PD-L1表达及自噬[36]。人参来源外泌体中的人参皂苷Rh_2可干扰泛素特异性蛋白酶22与核糖核苷酸还原酶调节亚基M2的相互作用，促进后者的泛素化降解，增强NSCLC对顺铂的敏感性[37]。CK则可增强A549和H460细胞中顺铂诱导的p53表达及活性，协同抑制肿瘤细胞生长并促进凋亡，该效应具有p53依赖性[38]。

临床实践中，Peng等[39]通过系统评价和Meta分析表明，对于晚期NSCLC，与单纯化疗相比，人参皂苷Rg_3制剂联合一线化疗组的客观缓解率、疾病控制率和Karnofsky功能状态改善率均显著升高，胃肠道反应及骨髓抑制发生率均较低。Gao等[40]分析表明，人参皂苷Rg_3制剂联合化疗可提高接受化疗的NSCLC患者外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞水平及自然杀伤细胞活性。因此，该制剂作为辅助用药可提高NSCLC化疗人群的近期疗效，改善免疫指标，并减轻化疗相关不良反应。

3.2 增强NSCLC对EGFR-TKI的敏感性

在EGFR-TKI治疗中，*EGFR*突变的NSCLC可因靶点内突变、旁路受体激活、EMT、肿瘤干性或微环境适应而产生耐药[4]。针对这些耐药机制，人参皂苷Rg_3显示出增强EGFR-TKI敏感性的潜力。在部分*EGFR*突变型NSCLC细胞中，人参皂苷Rg_3可下调其*EGFR*外显子拷贝数和蛋白表达；其与吉非替尼间隔序贯给药，可获得与连续给予吉非替尼单药相当的抑瘤作用[41]。在吉非替尼耐药HCC827细胞中，人参皂苷Rg_3可与膜脂筏胆固醇结合，破坏FGFR1和血管内皮生长因子受体2的膜稳定性，从而抑制旁路信号，使耐药细胞重新对吉非替尼敏感[42]。早期细胞实验也观察到，人参皂苷Rg_3与吉非替尼联用可增强对A549和H1299细胞增殖和迁移的抑制作用，并促进细胞凋亡[43]。此外，人参皂苷Rg_3还可通过抑制保护性自噬增强埃克替尼的疗效[16]，或通过降低肿瘤干性减弱肿瘤细胞对奥希替尼的耐药性[24]。除人参皂苷Rg_3外，CK与吉非替尼联用可进一步抑制耐药NSCLC细胞的增殖和迁移，抑制相关血管生成表型，并下调HIF-1α、VEGF、成纤维细胞生长因子和基质金属蛋白酶2/9表达；在移植瘤模型中，二者联用同样能增强抑瘤作用[44]。

3.3 提高肺癌细胞对放疗的敏感性

在放疗方面，人参皂苷Rg_3处理与辐照联合后，A549和H1299细胞的克隆形成率显著下降，G_2/M期细胞比例和凋亡率显著上升，细胞的迁移与侵袭能力被显著减弱[45]，表明人参皂苷Rg_3具有放射增敏作用。Abdi等[46]指出，人参皂苷在不同实验模型中具有肿瘤放射增敏和正常组织保护作用。其中，人参皂苷Rg_3在大鼠急性放射性直肠炎模型中可下调Toll样受体4、髓样分化因子88及NF-κB的表达，降低白细胞介素1β水平、升高白细胞介素10水平，并调节肠道菌群，从而减轻炎症反应[47]。

4 结语

人参皂苷对NSCLC的抗肿瘤作用并非单一靶点效应，而是同时涉及肿瘤细胞内在程序与肿瘤微环境的多层级调控。其主要机制包括抑制EGFR/Ras/Raf/MEK/ERK、PI3K/Akt及Wnt/Hedgehog等信号通路，诱导细胞凋亡、自噬性死亡和铁死亡，逆转EMT、肿瘤干性及糖酵解依赖。同时，人参皂苷还可抑制肿瘤相关巨噬细胞M2型极化与成纤维细胞活化、抑制PD-L1糖基化并促进其降解及下调其表达，并抑制血管生成和缺氧适应，从而抑制肿瘤生长、侵袭和免疫逃逸，降低耐药性。不同的人参皂苷单体往往表现出不同的抗肿瘤机制。人参皂苷Rg_3兼具肿瘤细胞内信号和微环境调控，作用范围较广；人参皂苷Rh_2主要涉及ROS介导的内质网应激、代谢重编程、肿瘤干性及肿瘤相关巨噬细胞极化；人参皂苷Rh_4主要诱导铁死亡；人参皂苷Re主要涉及蛋白激酶R样内质网激酶相关内质网应激、线粒体凋亡及巨噬细胞M2型极化；CK则主要调节肿瘤细胞自噬和缺氧代谢。人参皂苷与其他抗肿瘤药物联合治疗可产生增敏效应，为抗肿瘤治疗提供了值得探索的途径。

目前，人参皂苷Rg_3联合化疗虽已有临床评价，但不同单体、制剂组成与联合方案的差异较大，难以直接比较其治疗效果。因此，未来应以成分明确的单体或标准化制剂为研究对象，结合NSCLC的分子特征、耐药机制和免疫微环境开展分层验证，明确各单体的适用条件与关键作用环节。对于已有增敏证据的联合方案，应进一步比较给药剂量和顺序，同步评价抗肿瘤效应及正常组织毒性，明确人参皂苷作为NSCLC辅助干预的应用价值。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Huang Q, Li Y X, Huang Y D, et al. Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer[J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 186.

[3] Jeon H, Wang S, Song J M, et al. Update 2025: management of non-small-cell lung cancer[J]. Lung, 2025, 203(1): 53.

[4] Zhao J, Xu W T, Zhou F, et al. Navigating the landscape of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutant NSCLC: mechanisms and evolving treatment approaches[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2026, 23(1): 63-83.

[5] Ding L, Qi H Y, Wang Y S, et al. Recent advances in ginsenosides against respiratory diseases: therapeutic targets and potential mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114096.

[6] Wang L N, Zhang Y X, Song Z M, et al. Ginsenosides: a potential natural medicine to protect the lungs from lung

cancer and inflammatory lung disease[J]. Food Funct, 2023,14(20):9137-9166.

[7] Hou M Q, Wang R F, Zhao S J, et al. Ginsenosides in *Panax* genus and their biosynthesis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021,11(7):1813-1834.

[8] Yang Z Y, Deng J H, Liu M X, et al. A review for discovering bioactive minor saponins and biotransformative metabolites in *Panax quinquefolius* L[J]. Front Pharmacol,2022,13:972813.

[9] Liang Y, Zhang T H, Jing S Y, et al. 20(S)-ginsenoside Rg_3 inhibits lung cancer cell proliferation by targeting EGFR-mediated Ras/Raf/MEK/ERK pathway[J]. Am J Chin Med,2021,49(3):753-765.

[10] Xie Q P, Wen H K, Zhang Q, et al. Inhibiting PI3K-Akt signaling pathway is involved in antitumor effects of ginsenoside Rg_3 in lung cancer cell[J]. Biomed Pharmacother,2017,85:16-21.

[11] Ge G Q, Yan Y, Cai H. Ginsenoside Rh_2 inhibited proliferation by inducing ROS mediated ER stress dependent apoptosis in lung cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(12):2117-2124.

[12] Ma J, Zhao D, Yu D H, et al. Ginsenoside Rh_2 attenuates the progression of non-small cell lung cancer by sponging miR-28-5p/STK4 axis and inactivating Wnt/β-catenin signaling[J]. Cancer Med,2023,12(11):12653-12667.

[13] Zhao J Q, Liu X Z, Sun K J, et al. Ginsenoside Re suppresses tumorigenesis in NSCLC through PERKMediated endoplasmic reticulum stress and the mitochondrial apoptosis pathway[J/OL]. Curr Med Chem(2026-04-22)[2026-09-22]. https://doi.org/10.2174/0109298673422496260121045046.

[14] Zhao M, Che E X, Wang L J, et al. Ginsenosides Rh_2 and Rg_3 exert their anti-cancer effects on non-small cell lung cancer by regulating cell autophagy and choline-phosphatidylcholine metabolism[J]. Front Pharmacol, 2025,16:1507990.

[15] Li C, Dong Y C, Wang L B, et al. Ginsenoside metabolite compound K induces apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells via AMPK-mTOR and JNK pathways[J]. Biochem Cell Biol,2019,97(4):406-414.

[16] Wang X J, Zhou R J, Zhang N, et al. 20(S)-ginsenoside Rg3 sensitizes human non-small cell lung cancer cells to icotinib through inhibition of autophagy[J]. Eur J Pharmacol,2019,850:141-149.

[17] Zhu Q H, Xu W X, Yang G, et al. Ginsenoside Rh4 triggers ferroptosis in lung cancer: targeting KEAP1/NRF2/HO-1 and remodeling gut microbiota for butyrate-mediated ATF3 activation[J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(6): 2703.

[18] Cai N, Yang Q, Che D B, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg_3 regulates the Hedgehog signaling pathway to inhibit proliferation and epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells[J]. Pharmazie,2021,76(9):431-436.

[19] Lv Q, Xia Z H, Huang Y H, et al. Ginsenoside Rg_3 alleviates the migration, invasion, and angiogenesis of lung cancer cells by inhibiting the expressions of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor[J]. Chem Biol Drug Des,2023,101(4):937-951.

[20] Zhang G D, He L X, Chen J H, et al. Ginsenoside Rh_2 activates α-catenin phosphorylation to inhibit lung cancer cell proliferation and invasion[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4):2913-2922.

[21] Sun X D, Zhao P Y, Li H, et al. Ginsenoside Rh_2 inhibits glycolysis through the STAT3/c-Myc axis in non-small-cell lung cancer[J]. J Oncol,2021,2021:9715154.

[22] Liu X Y, Li J J, Huang Q Q, et al. Ginsenoside Rh_2 shifts tumor metabolism from aerobic glycolysis to oxidative phosphorylation through regulating the HIF1-α/PDK4 axis in non-small cell lung cancer[J]. Mol Med, 2024, 30(1):56.

[23] Liu X Y, Mao Z J, Yang J L, et al. Ginsenoside Rh_2 as a novel PIN1 inhibitor disrupting the cancer stem cell-like phenotype in non-small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2025,23(1):1256.

[24] Tan Q Q, Lin S H, Zeng Y H, et al. Ginsenoside Rg_3 attenuates the osimertinib resistance by reducing the stemness of non-small cell lung cancer cells[J]. Environ Toxicol,2020,35(6):643-651.

[25] Li H L, Huang N, Zhu W K, et al. Modulation the cross-talk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh_2[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):579.

[26] Tang X Y, Zhu M, Zhu Z R, et al. Ginsenoside Re inhibits non-small cell lung cancer progression by suppressing macrophage M2 polarization induced by AMPKα1/STING positive feedback loop[J]. Phytother Res,2024,38(11):5088-5106.

[27] Chen Y Y, Zhu W M, Xiang P, et al. Ginsenoside Rh_2 inhibits non-small-cell lung cancermalignant progression through targeting AURKA[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol,2026,399(11):17001-17015.

[28] Zhang X Y, Xia L, Cheng F, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg_3 suppresses lung cancer-associated fibroblast activation

associated with IL-17RD-FGF-MAP2K4-JNK signaling [J]. Cytotechnology, 2026, 78(3): 79.

[29] Hwang J H, Park S Y, Kang J H, et al. Compound K-enriched Korean red ginseng prevents lung cancer progression by targeting cancer cells and fibroblasts[J]. J Ginseng Res, 2025, 49(4): 438-450.

[30] Wang W, Kong M, Shen F, et al. Ginsenoside Rg_3 targets glycosylation of PD-L1 to enhance anti-tumor immunity in non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1434078.

[31] Jiang Z S, Yang Y F, Yang Y L, et al. Ginsenoside Rg_3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 378-383.

[32] Chen H F, Wu L X, Li X F, et al. Ginsenoside compound K inhibits growth of lung cancer cells via HIF-1α-mediated glucose metabolism[J]. Cell Mol Biol (Noisy-legrand), 2019, 65(4): 48-52.

[33] Wang J J, Tian L L, Khan M N, et al. Ginsenoside Rg_3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF-κB mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness[J]. Cancer Lett, 2018, 415: 73-85.

[34] Liu M, Li Y X, Han B, et al. Ginsenoside Rg_3 promotes chemosensitivity in lung adenocarcinoma organoids via apoptotic pathways[J]. Front Pharmacol, 2026, 17: 1791170.

[35] Yang Y Y, Zhang W H, Xie Z H, et al. 20(R)-ginsenoside Rg_3 suppresses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in A549/taxol cells by targeting MDM2-IκB-α signaling axis[J]. Phytother Res, 2026, 40(4): 1935-1950.

[36] Chen Y Y, Zhang Y Q, Song W, et al. Ginsenoside Rh_2 improves the cisplatin anti-tumor effect in lung adenocarcinoma A549 cells via superoxide and PD-L1[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(4): 495-503.

[37] Liu J, Wang M H, Xia M L, et al. Ginsenoside Rh_2 from ginseng exosomes enhances chemotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by modulating the USP22-RRM2 axis[J]. Cell Signal, 2026, 145: 112580.

[38] Li Y, Zhou T, Ma C Y, et al. Ginsenoside metabolite compound K enhances the efficacy of cisplatin in lung cancer cells[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(3): 400-406.

[39] Peng Z, Wu W W, Yi P. The efficacy of ginsenoside Rg_3 combined with first-line chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in China: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 630825.

[40] Gao S, Fang C C, Wang T C, et al. The effect of ginsenoside Rg_3 combined with chemotherapy on immune function in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2023, 102(14): e33463.

[41] Lv X Y, Song Y H, Liu T H, et al. Ginsenoside Rg_3 adjunctively increases the efficacy of gefitinib against NSCLC by regulating EGFR copy number[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2025, 18(7): 1077.

[42] Jiang M, Hong C, Zou W K, et al. Membrane cholesterol-dependent dual VEGFR2/FGFR1 inhibition by ginsenoside Rg_3 to overcome gefitinib resistance in NSCLC[J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157421.

[43] Dai Y M, Wang W R, Sun Q C, et al. Ginsenoside Rg_3 promotes the antitumor activity of gefitinib in lung cancer cell lines[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 953-959.

[44] Song X P, Wang L N, Cai P P, et al. Synergistic anticancer effects of ginsenoside CK and gefitinib against gefitinib-resistant NSCLC by regulating the balance of angiogenic factors through HIF-1α/VEGF[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 486: 116938.

[45] Li J L, Yang B. Ginsenoside Rg_3 enhances the radiosensitivity of lung cancer A549 and H1299 cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2023, 59(1): 19-30.

[46] Abdi S, Heidari-Soureshjani S, Rostamian S, et al. A systematic review of the mechanistic effects of ginsenosides on enhancing radiotherapy and providing radioprotection [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2026, 26(6): 583-601.

[47] Duan X Y, Cai H Y, Hu T T, et al. Ginsenoside Rg_3 treats acute radiation proctitis through the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and regulation of intestinal flora[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1028576.

（收稿日期：2026-04-22　修回日期：2026-10-12）

（本文责编：孙　冰）