

本文引用:彭青侠,许小凡,段丽芳,等. 细胞外囊泡在胰腺癌中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9):893-896. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.09.021.

【综述】

细胞外囊泡在胰腺癌中的作用研究进展

彭青侠¹, 许小凡², 段丽芳¹, 张红^{1,2}

(1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 西安 712046; 2. 陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西 西安 712046)

摘要: 胰腺癌(PC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有高度侵袭性。PC患者早期临床症状较为隐匿,大部分患者确诊时已处于进展期或晚期。细胞外囊泡(EV)可作为细胞间信息交换的载体,通过抑制机体免疫反应、促进血管生成、产生转移前的利基环境等,参与PC的发展与转移。因此,EV可作为PC的临床诊断指标和治疗手段之一。本文就EV在PC发生、发展、转移、治疗等方面的研究进展做一综述。

关键词: 胰腺癌;细胞外囊泡;免疫抑制;耐药

中图分类号: R735.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)09-0893-04

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种常见的恶性程度高且预后差的消化系统恶性肿瘤,据2018年全球癌症统计学数据显示,PC是世界上第七大最常见的恶性肿瘤,在美国和中国,分别是癌症相关死亡的第四和第六大原因^[1]。目前,手术在PC早期具有积极的治疗意义,但由于大多数PC起病隐匿,无法实现早期发现,大多数患者确诊时已处于疾病的中晚期,错过了最佳的手术治疗时期。早期检出率低是PC患者预后差的主要原因之一^[2],此外,PC患者预后不良的主要原因还包括远处转移风险高、化学治疗效果不理想等。因此,早期诊断、抑制转移、探索有效的治疗方法是PC治疗中亟待解决的问题。近年来,细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)在PC发生、发展和治疗中的作用引起了广泛关注。本文对EV在PC发展、转移以及诊断和治疗中的研究进展进行综述。

1 EV

EV可参与细胞通讯,在细胞间运输DNA、RNA和蛋白质等物质。根据生物学特性或释放途径不同可将EV分为微囊泡(microvesicle, MV)、外泌体、内体和凋亡小体^[3]。MV直接从细胞膜释放,直径为100 nm~1 μm^[4];外泌体直径为30~120 nm,由细胞内多泡体释放;内体主要由恶性组织细胞产生,直

径为1~10 μm;凋亡小体直径为50 nm~2 μm,由凋亡细胞释放^[5]。EV几乎由所有类型的细胞分泌,存在于多种体液,如血浆、唾液、尿液和母乳等^[6]。尽管EV的确切生理作用还不清楚,但其被公认为可介导细胞间的特异性通讯,并激活细胞中信号通路的融合或相互作用^[7]。大量研究证实,EV存在于肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)中,其主要功能是促进癌症的发展、刺激血管生成、激活TME中的成纤维细胞、产生肿瘤转移前的利基环境并抑制宿主免疫反应等^[8-11]。

2 EV促进PC发展及转移的机制

2.1 肿瘤细胞源性EV抑制免疫细胞功能 免疫细胞浸润肿瘤是TME的重要组成部分^[12]。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是先天性淋巴细胞,具有识别和清除病毒感染细胞和恶性细胞的能力^[13]。但大量研究显示,在TME中NK细胞处于功能失调状态^[14-15]。ZHAO等^[16]采用超速离心法从高转移性PC细胞系L3.6pl中分离出EV并与NK细胞共培养,结果发现,NK细胞中的天然杀伤基因2D、CD107a、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、血清干扰素(interferon, INF)-γ以及CD71和CD98的表达水平降低,葡萄糖摄取能力受损,使得NK细胞对PC干细胞的细胞毒性减弱,提示PC细胞衍生的EV具有免疫抑制作用。SHEN等^[17]研究发现,T淋巴细胞摄取PC外泌体后,PC外泌体可以通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)诱导内质网应激介导T淋巴细胞凋亡,最终导致免疫抑制。肥大细胞(mast cells, MCs)与过敏反应相关,多项研究表明,MCs在肿瘤的发生过程中发挥重要作用^[18-19]。一方面,MCs释放趋化因子和启动免疫反应,可能根除肿瘤;

DOI:10.7683/xyxyxb.2021.09.021

收稿日期:2020-08-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81673816);陕西省自然科学基金基础研究一般项目(编号:2018JM7085);陕西中医药大学校级课题一般项目(编号:2020CX39)。

作者简介:彭青侠(1990-),女,陕西铜川人,硕士研究生在读,研究方向:慢性胰腺炎的机制研究及其中西医结合疗法。

通信作者:张红(1971-),女,陕西铜川人,博士,教授,研究方向:慢性胰腺炎的机制研究及其中西医结合疗法;E-mail:zhangh1227@163.com。

另一方面,MCs释放的血管生成因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和免疫抑制性细胞因子可为肿瘤提供支持性环境^[20]。有研究发现,在重现细胞间接触的条件下,癌细胞不但可以直接激活MCs,其驱动的EV还具有激活肿瘤周围MCs的可能性^[21-22]。以上研究说明,肿瘤源性EV可以通过多种途径作用于多种免疫细胞,使机体免疫功能受到抑制,从而促进肿瘤的发展。

2.2 EV介导的特殊蛋白传递促进PC的转移

WEI等^[23]研究发现,酪氨酸激酶Eph受体A2(tyrosine kinase Eph receptor A2, EphA2)在高转移PC细胞Panc-1的外泌体中过表达,且EphA2可提高PC细胞的迁移能力。CHE等^[24]研究发现,从表达组织因子的胰腺肿瘤细胞株中获得的EV可通过产生活化因子X和裂解蛋白酶激活受体-1激活静息内皮细胞,上调E-选择素并诱导IL-8分泌,将静息的内皮细胞转化为活化的表型从而促进胰腺肿瘤细胞转移。有研究发现,PC细胞PK-45H释放的EV可增强PK-45P细胞MAPK通路的磷酸化,并通过MAPK依赖途径刺激PK-45P细胞迁移,提示PC细胞释放的EV可作用于周围其他PC细胞,这可能是TME中肿瘤细胞转移的重要诱因^[25]。

2.3 EV促进肿瘤血管形成

血管生成是从现有的内皮细胞中生成新的血管,并向肿瘤组织提供充足氧气和营养的过程,在肿瘤的生长和转移中发挥重要作用^[26]。有研究发现,将人微血管内皮细胞(human microvascular endothelial cell, HMVEC)暴露于PC细胞系PANC-1衍生的携带miR-27a的外泌体中,携带miR-27a的PC细胞来源的外泌体可促进HMVEC的增殖、侵袭和血管生成;而将敲除miR-27a基因的PANC-1细胞植入裸鼠体内后,可抑制裸鼠体内PC肿瘤的形成和微血管密度,由此可见,携带miR-27a的细胞源性外泌体在PC血管生成中起着促进作用^[27]。另有研究发现,与敲除膜联蛋白A1(annexin A1, ANXA1)的PC细胞MIA paca-2相比,野生型MIA paca-2细胞能释放更多富含外泌体的EV,且细胞的迁移和侵袭能力更强;而与野生型MIA paca-2细胞释放的EV共培养后,敲除ANXA1的MIA paca-2细胞迁移和侵袭能力会显著提高,且HMVEC生成的更快,提示EV相关的ANXA1能够促进PC细胞迁移、侵袭和血管生成^[28]。COSTA-SILVA等^[29]研究发现,与未发生转移的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者相比,发生肝脏转移的PDAS患者的外泌体中巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)表达较高,其机制可能为库普弗细胞(肝巨噬细胞)摄取PDAC衍生的外泌体,导致肝星状细胞分

泌转化生长因子- β 和上调纤维连接蛋白的表达,这种纤维化的微环境增强了骨髓源性巨噬细胞的募集,使促炎细胞因子MIF水平升高,促进肿瘤血管生成和增殖,从而导致肝转移。

3 EV在PC诊断中的作用

EV是一种有前景的人类肿瘤诊断生物标志物。研究发现,EV蛋白标记物磷脂酰肌醇蛋白聚糖-1(glypican-1, GPC-1)单独或联合其他蛋白标记物,如表皮生长因子受体、上皮细胞黏附分子,可用于诊断PDAC^[30]。MELO等^[8]研究发现,GPC-1特异性地富集在癌细胞来源的外泌体上,PC患者血清中GPC-1联合循环外泌体(circulating exosomes, crExos)具有绝对特异性和敏感性,可用于鉴别诊断健康人、胰腺良性疾病患者与早、晚期PC患者,提示GPC-1联合crExos可能作为一种潜在的非侵入性诊断和筛查工具来检测早期PC。但LUCIEN等^[31]研究发现,PDAC患者血液中的GPC-1阳性EV和糖蛋白2/GPC-1阳性EV均有不同程度的表达,且与良性胰腺疾病患者比较差异无统计学意义,认为GPC-1阳性EV单独或联合糖蛋白2不能有效区分良性胰腺疾病患者和PC。因此,关于GPC-1是否可以成为PC诊断的生物标志物,仍需进一步研究。

SHIN等^[32]研究发现,转染碱性磷酸酶胎盘样蛋白2的PDAC panc-1细胞的生长和侵袭能力高于未转染的panc-1细胞,且碱性磷酸酶胎盘样蛋白2在panc-1细胞中呈阳性表达,而在胰腺正常导管上皮细胞中未表达,提示碱性磷酸酶胎盘样蛋白可作为早期诊断PDAC的生物标志物。LECA等^[33]研究发现,膜联蛋白A6/低密度脂蛋白受体相关蛋白1/血小板反应素1复合物可使PDAC细胞的侵袭能力提高,而PDAC相关成纤维细胞中缺乏ANXA6会抑制该复合体的形成,进而抑制PDAC的侵袭和转移,同时还发现膜联蛋白A6⁺EV仅存在于PDAC患者的血清中,提示膜联蛋白A6可作为PDAC诊断的潜在生物标志物。

4 EV参与PC化学治疗耐药的诱导

吉西他滨(gemcitabine, GEM)单药或联合用药仍是PC化学治疗的一线方案,但患者对药物的耐药性是目前影响PC治疗效果的关键因素之一^[34]。有研究发现,使用GEM干预PC相关成纤维细胞后,外泌体的释放显著增加;将PC相关成纤维细胞释放的外泌体与PC细胞共培养后发现,PC细胞中耐药诱导因子Snail的表达和PC细胞的增殖能力升高;而用外泌体释放抑制剂GW4869干预PC相关成纤维细胞后,可显著降低该细胞的存活率,表明

癌相关成纤维细胞外泌体在 PC 化学治疗耐药中起促进作用,也显示了外泌体抑制剂与化学治疗药物联合克服 PDAC 化学治疗耐药的潜力^[35]。YANG 等^[36]研究发现,GEM 抗性 PC 细胞来源的外泌体可通过 miR-210 介导 GEM 敏感的 PC 细胞的耐药性。

FAN 等^[37]从 3 株表现出不同程度 GEM 耐药的 PC 细胞系 (panc-1、MIA-PaCa-2 和 BxPC-3) 中分离出外泌体,检测外泌体在这些细胞系间的耐药性传播能力,结果显示,耐药性 PANC-1 细胞的外泌体增加了 MIA PaCa-2 和 BxPC-3 细胞的 GEM 抗性;与 MIA-PaCa-2 和 BxPC-3 细胞相比,panc-1 细胞的外泌体过表达了外泌体 EphA2;在 panc-1 细胞中,敲除 EphA2 基因抑制了其向 MIA-PaCa-2 和 BxPC-3 细胞传递外泌体介导的耐药性;表明外泌体 EphA2 可以传递耐药性。

5 EV 在 PC 中的潜在治疗作用

KIMURA 等^[38]研究发现,不同表位的抗分泌细胞骨架相关蛋白 4 (cytoskeleton-associated protein 4, CKAP4) 单抗对 Dickkopf1 和 CKAP4 的结合、蛋白激酶 B 活性以及 PDAC 细胞的增殖和迁移均有抑制作用,且具有良好的抗肿瘤效果,因此推测抗 CKAP4 单抗可用于 PC 的分子靶向治疗和辅助诊断。YING 等^[39]研究发现,肿瘤常见致癌基因 KRAS 的突变形式是 PC 的关键驱动因素,同时也是一个具有挑战性的 PC 治疗靶点。KAMERKAR 等^[40]将来自正常成纤维细胞样间充质细胞的外泌体设计成携带短干扰 RNA 或短发夹 RNA (工程外泌体),可靶向于特异性致癌基因 KrasG12D (这是 PC 中常见的突变基因)。研究发现,工程外泌体治疗可显著抑制 PC 小鼠肿瘤生长并显著提高小鼠的总生存率,此研究提供了一种使用工程外泌体直接和特异性靶向 PC 中致癌基因 KRAS 的方法^[40]。

6 小结

EV 在介导 PC 进展和转移中发挥多重作用,可作为治疗 PC 的潜在靶点。尽管大量研究都强调了 EV 在胰腺组织生理和病理条件下的潜在重要作用,但其作为 PC 早期诊断的生物标志物的相关性研究仍非常局限。这在很大程度上是由于分离高浓度 EV 存在困难性。目前,关于 EV 的研究面临的主要挑战之一是缺乏标准化和特征化的分离方法,因此,开拓高质量、标准化的 EV 的提取方法,是 EV 研究中最亟待解决的问题。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer; global trends, etiology and risk factors[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1):10-27.
- [3] ZABOROWSKI M P, BALAJ L, BREAKFIELD X O, et al. Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study[J]. *Bioscience*, 2015, 65(8):783-797.
- [4] HEIJNEN H F, SCHIEL A E, FIJNHEER R, et al. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules[J]. *Blood*, 1999, 94(11):3791-3799.
- [5] LOWRY M C, GALLAGHER W M, O'DRISCOLL L. The role of exosomes in breast cancer[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(12):1457-1465.
- [6] YANG N, LI S, LI G, et al. The role of extracellular vesicles in mediating progression, metastasis and potential treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):3683-3695.
- [7] KALLURI R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1208-1215.
- [8] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559):177-182.
- [9] MELO S A, SUGIMOTO H, O'CONNELL J T, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5):707-721.
- [10] THÉRY C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications[J]. *F1000 Biol Rep*, 2011, 3:15.
- [11] WHITESIDE T L. Exosomes and tumor-mediated immune suppression[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1216-1223.
- [12] VAHIDIA F, DUIJF P H G, SAFARZADEH E, et al. Interactions between cancer stem cells, immune system and some environmental components: friends or foes[J]. *Immunol Lett*, 2019, 208:19-29.
- [13] RAUTELA J, DAGLEY L F, SCHUSTER I S, et al. Therapeutic blockade of activin-A improves NK cell function and antitumor immunity[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(596):eaat7527.
- [14] MAMESSIER E, SYLVAIN A, THIBULT M L, et al. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9):3609-3622.
- [15] PLATONOVA S, CHERFILS-VICINI J, DAMOTTE D, et al. Profound coordinated alterations of intratumoral NK cell phenotype and function in lung carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16):5412-5422.
- [16] ZHAO J, SCHLOBER H A, WANG Z, et al. Tumor-derived extracellular vesicles inhibit natural killer cell function in pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6):874.
- [17] SHEN T, HUANG Z, SHI C, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes induce apoptosis of T lymphocytes through the p38 MAPK-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6):8442-8458.
- [18] LUNDEQUIST A, PEJLER G. Biological implications of preformed mast cell mediators[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6):965-975.
- [19] MOON T C, BEFUS A D, KULKA M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:569.
- [20] KRSTEL-WHITTEMORE M, DILEEPAN K N, WOOD J G. Mast cell: a multi-functional master cell[J]. *Front Immunol*, 2016, 6:620.

- [21] GORZACZANY Y, AKIVA E, KLEIN O, *et al.* Mast cells are directly activated by contact with cancer cells by a mechanism involving autocrine formation of adenosine and autocrine/paracrine signaling of the adenosine A3 receptor [J]. *Cancer Lett*, 2017, 397:23-32.
- [22] GORZALCZANY Y, MERIMSKY O, SAGI-EISENBERG R. Mast cells are directly activated by cancer cell-derived extracellular vesicles by a CD73⁻ and adenosine-dependent mechanism [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(12):1549-1556.
- [23] WEI Q, WEI L, ZHANG J, *et al.* EphA2 enriched exosomes promote cell migration and are a potential diagnostic serum marker in pancreatic cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):2941-2947.
- [24] CHE S P Y, PARK J Y, STOKOL T. Tissue factor-expressing tumor-derived extracellular vesicles activate quiescent endothelial cells via protease-activated receptor-1 [J]. *Front Oncol*, 2017, 7:261.
- [25] CHIBA M, KUBOTA S, SAKAI A, *et al.* Cellocell communication via extracellular vesicles among human pancreatic cancer cells derived from the same patient [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3989-3996.
- [26] LI M, ZHANG F, SU Y, *et al.* Nanoparticles designed to regulate tumor microenvironment for cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2018, 201:37-44.
- [27] SHANG D, XIE C, HU J, *et al.* Pancreatic cancer cell-derived exosomal microRNA-27a promotes angiogenesis of human microvascular endothelial cells in pancreatic cancer via BTG2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):588-604.
- [28] PESSOLANO E, BELVEDERE R, BIZZARRO V, *et al.* Annexin A1 may induce pancreatic cancer progression as a key player of extracellular vesicles effects as evidenced in the *in vitro* MIA PaCa-2 model system [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3878.
- [29] COSTA-SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, *et al.* Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):816-26.
- [30] YU S, LI Y, LIAO Z, *et al.* Plasma extracellular vesicle long RNA profiling identifies a diagnostic signature for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2020, 69(3):540-550.
- [31] LUCIEN F, LAC V, BILLADEAU D D, *et al.* Glypican-1 and glycoprotein 2 bearing extracellular vesicles do not discern pancreatic cancer from benign pancreatic diseases [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(10):1045-1055.
- [32] SHIN H S, JUNG S B, PARK S, *et al.* ALPPL2 is a potential diagnostic biomarker for pancreatic cancer-derived extracellular vesicles [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 15:204-210.
- [33] LECA J, MARTINEZ S, LAC S, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6⁺ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11):4140-4156.
- [34] WEIZMAN N, KRELIN Y, SHABTAY-ORBACH A, *et al.* Macrophages mediate gemcitabine resistance of pancreatic adenocarcinoma by upregulating cytidine deaminase [J]. *Oncogene*, 2014, 33(29):3812-3819.
- [35] RICHARDS K E, ZELENIAK A E, FISHEL M L, *et al.* Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(13):1770-1778.
- [36] YANG Z, ZHAO N, CUI J, *et al.* Exosomes derived from cancer stem cells of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells enhance drug resistance by delivering miR-210 [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1):123-136.
- [37] FAN J, WEI Q, KOAY E J, *et al.* Chemoresistance transmission via exosome-mediated EphA2 transfer in pancreatic cancer [J]. *Theranostics*, 2018, 8(21):5986-5994.
- [38] KIMURA H, YAMAMOTO H, HARADA T, *et al.* CKAP4, a DKK1 receptor, is a biomarker in exosomes derived from pancreatic cancer and a molecular target for therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1936-1947.
- [39] YING H, KIMMELMAN A C, LYSSIOTIS C A, *et al.* Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism [J]. *Cell*, 2012, 149(3):656-670.
- [40] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, *et al.* Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2017, 546(7659):498-503.

(本文编辑:郭 潇)

(上接第 892 页)

- [19] MA J, LIU H, WANG X. Effect of ginseng polysaccharides and dendritic cells on the balance of Th1/Th2 T helper cells in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(6):641-645.
- [20] HWANG I, AHN G, PARK E, *et al.* An acidic polysaccharide of *Panax ginseng* ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells [J]. *Immunol Lett*, 2011, 138(2):169-178.
- [21] 计竹娃. 人参多糖的提取及其对帕金森病小鼠的神经保护作用的研究 [D]. 杭州:浙江大学, 2020.
- [22] SUN Y, GUO M, FENG Y, *et al.* Effect of ginseng polysaccharides on NK cell cytotoxicity in immunosuppressed mice [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6):3773-3777.
- [23] WANG K, ZHANG H, HAN Q, *et al.* Effects of astragalus and ginseng polysaccharides on growth performance, immune function and intestinal barrier in weaned piglets challenged with lipopolysaccharide [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2020, 104(4):1096-1105.
- [24] 王璐, 孙小虎, 刘春娜, 等. 人参多糖通过下调炎症因子及 AKT 防治结肠癌的研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(22):3693-3697.
- [25] BYEON S E, LEE J, KIM J H, *et al.* Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:732860.
- [26] WILSON S A, WONG M H, STRYJECKI C, *et al.* Unraveling the adipocyte inflammomodulatory pathways activated by North American ginseng [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(3):350-356.
- [27] 韩旭萌, 焦明丽, 詹合琴. 藤黄酸作用靶点及相关信号通路研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(7):696-701.
- [28] KIM H N, KIM H W, YU K W, *et al.* Polysaccharides fractionated from enzyme digests of Korean red ginseng water extracts enhance the immunostimulatory activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121:913-920.
- [29] REYES A W, SIMBORIO H L, HOP H T, *et al.* Inhibitory effect of red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng on phagocytic activity and intracellular replication of *Brucella abortus* in RAW 264.7 cells [J]. *J Vet Sci*, 2016, 17(3):315-321.
- [30] ZHOU H, YAN Y, ZHANG X, *et al.* Ginseng polysaccharide inhibits MDA-MB-231 cell proliferation by activating the inflammatory response [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6):229.

(本文编辑:周二强)