

人参皂苷 Rk3 对肝癌 HepG2 细胞凋亡的影响

范洁^{1,2,3} 张磊^{1,2} 王啸⁴

摘要 目的 研究人参皂苷 Rk3 对肝癌 HepG2 细胞凋亡影响。方法 体内实验采用 HepG2 细胞裸鼠腹部皮下接种, 制备荷瘤鼠肝癌模型, 分为生理盐水组、人参皂苷 Rk3 (25、50、100 mg/kg) 组和 5-氟尿嘧啶 (5-Fu 20 mg/kg) 组; 体外实验分为正常组、人参皂苷 Rk3 (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 组和 5-Fu (50 $\mu\text{g/ml}$) 组; MTT 法检测 HepG2 细胞增殖; 流式细胞术检测 HepG2 细胞凋亡; RT-PCR 法检测 HepG2 细胞中 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 mRNA 表达; Western blot 法检测 HepG2 细胞中 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 蛋白表达。结果 人参皂苷 Rk3 (100 mg/kg) 能明显抑制瘤体重量 ($P < 0.05$); 人参皂苷 Rk3 (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 能明显抑制 HepG2 细胞增殖, 诱导 HepG2 细胞凋亡; 人参皂苷 Rk3 (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 能显著增加 Bax、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 蛋白和 mRNA 的表达, 降低 Bcl-2 蛋白和 mRNA 的表达 ($P < 0.05$)。结论 人参皂苷 Rk3 可能通过 DR4、DR5 诱导 HepG2 细胞凋亡。

关键词 人参皂苷 Rk3; HepG2; 凋亡

中图分类号 R 332; R 735.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)11-1604-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.011

肝癌的发生发展经历了肝炎-肝硬化-肝癌三个病变过程, 是一个多步骤、多阶段的病理学过程^[1-2]。肝癌因其恶性程度高、进展迅速以及治疗复杂造成的疗效预后差^[3]一直是临床研究的热点。目前治疗肝癌最有效的方法是手术切除或肝移植, 但是多数患者并不具备手术指征和条件, 术后发病

率高也导致治疗困难。研究^[4-5]表明, 通过诱导肝癌细胞的凋亡能够有效控制肿瘤, 因此, 诱导肝癌细胞凋亡是抗肝癌药物研究的重要思路之一。人参皂苷 Rk3 是人参在蒸制成红参过程中生成的一种重要的稀有人参皂苷, 研究^[6]表明, 红参提取物能明显抑制 DMBA 诱导的肿瘤细胞增殖, 延长荷瘤小鼠的存活时间。近年来, 关于人参皂苷抗肿瘤活性的研究取得了重大进展, 体内外抗肿瘤研究^[7-10]表明, 具有肿瘤细胞毒性作用的人参皂苷多为一些稀有人参皂苷, 研究较多的是稀有人参皂苷 Rg3、Rh2、Rh1 以及苷元原人参二醇和原人参三醇, 在促进肿瘤细胞凋亡、促使肿瘤细胞分化、提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性以及提高机体抗肿瘤免疫力方面均有显著作用。然而, 稀有人参皂苷 Rk3 的抗肿瘤药理活性尚未见报道。该研究通过体内体外实验探讨人参皂苷 Rk3 对肝癌的作用。体内采用裸鼠建立肝癌模型, 观察人参皂苷 Rk3 对肿瘤大小的影响; 体外观察其对 HepG2 细胞株凋亡的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株和动物 人肝癌细胞株 (HepG2) 购自中国科学院上海细胞库; 清洁级 Balb/c 裸鼠, 16~20 g, 雌雄各半, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.1.2 试剂 人参皂苷 Rk3 购自大连美仑生物技术有限公司, 有效成分 $\geq 98\%$; 5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-Fu) 购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 有效成分 = 99%; 胎牛血清购自杭州四季青公司; DMEM 高糖培养基购自美国 Hyclone 公司; TR-Izol 购自美国 Sigma 公司; Reverse Transcription System 逆转录试剂盒购自日本 Ferments 公司; 小鼠抗 β -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司; Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 抗体购自武汉博士德公司; Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4、DR5 引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.1.3 主要仪器 MK3 型酶标仪 (荷兰雷勃公司); SW-CJ-IF 型超净工作台 (江苏苏净集团苏州安

2016-06-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (编号: 81100302); 安徽高校省级自然科学研究重点项目 (编号: KJ2014A124)

作者单位: ¹安徽医科大学药学院, 合肥 230032

²安徽省天然药物活性成分研究重点实验室, 合肥 230032

³铜陵市人民医院药剂科, 铜陵 244000

⁴安徽医科大学第一附属医院放射科, 合肥 230022

作者简介: 范洁, 女, 主管药师, 硕士研究生;

张磊, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhangl@ahmu.edu.cn;

王啸, 男, 博士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: hfwangxi-ao@aliyun.com

泰空气技术有限公司); PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司); Bio-rad 电泳仪(美国伯乐公司); COULTER EPICS XL-MCL 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)。

1.2 方法

1.2.1 HepG2 细胞的培养 采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,在 37 °C、5% CO₂ 及饱和湿度条件下培养,待细胞生长至 70% ~ 80% 密度时进行传代。

1.2.2 HepG2 荷瘤鼠肝癌模型的建立 取对数期细胞 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ /ml 200 μ l 接种于裸鼠右腋部皮下。第 4 周给予人参皂苷 Rk3(25、50、100 mg/kg) 和 5-Fu(20 mg/kg) 灌胃,生理盐水组给予等体积的生理盐水,连续灌胃 4 周;8 周后处死裸鼠取出瘤体,测量瘤体重量。

1.2.3 细胞增殖试验 取对数生长期的 HepG2 细胞制成单细胞悬液,以 1×10^8 /ml 的细胞密度接种于 96 孔板,每孔约 100 μ l,37 °C 过夜。待细胞完全贴壁后加入人参皂苷 Rk3(0.5、10、20、40、80 μ mol/L),分别作用 6、12、24、48 h 后,弃去培养基,换无血清培养液,然后每孔加 MTT(5 mg/ml) 20 μ l,37 °C 继续孵育 4 h 后,弃上清液并每孔加 150 μ l DMSO 溶解细胞内结晶,室温振荡溶解 10 min 后,于 492 nm 波长处测吸光度(absorbance, A) 值。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 取不同浓度的人参皂苷处理后的 HepG2 细胞制成细胞悬液后;1 200 r/min 离心 5 min,收集细胞,弃培养基,用 PBS 洗涤 2 次;用 400 μ l Binding Buffer 悬浮细胞;加入 5 μ l Annexin V 染液,轻轻混匀后于 2 ~ 8 °C 避光孵育 15 min;加入 10 μ l PI 后轻轻混匀,于 2 ~ 8 °C 避光条件下孵育 5 min;上流式细胞仪检测细胞凋亡,实验重复 3 次。

1.2.5 Western blot 法检测 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 的蛋白表达 取对数生长期 HepG2 细胞,加入 400 μ l 含 PMSF 的 RIPA 细胞裂解液,冰上裂解 30 min 后;4 °C、12 000 r/min 离心 30 min;取上清液加入 SDS 上样缓冲液,99.9 °C 变性 10 min。样品经 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,将蛋白转移至 PVDF 膜上,室温 5% 脱脂牛奶孵育 3 h 后;一抗孵育过夜后,二抗孵育 1 h,ECL 发光试剂盒显影。

1.2.6 RT-PCR 法检测 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 的 mRNA 表达 使用 TRIzol 法提取 HepG2 细胞总 RNA,逆转录得到 cDNA。PCR 扩增

反应条件为 94 °C 变性 40 s,51 ~ 58 °C 复性 40 s,72 °C 延伸 1 min,35 个循环。引物序列见表 1。PCR 产物在琼脂糖凝胶上电泳,凝胶图像分析系统检测光密度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 One-Way ANOVA 检验。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 荷瘤鼠瘤体重量的影响 与生理盐水组比较,人参皂苷 Rk3(100 mg/kg) 能够明显降低肿瘤的重量($F = 56.6$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')
β -actin	F: CCCACACTGTGCCATCTACG R: GCCATCTCTTGCTCGAAGTCC
Bax	F: ACATGGAGCTGCAGAGGAT R: AACCACCCTGCTCTTGAT
Bcl-2	F: GTGCTGGAGGAGCTCTTCA R: CTTGTGGCTCAGATAGGCA
cleaved-Caspase-3	F: AGCGAATCAATGGACTCTGG R: ACCATGGCTCAGAAGCACAC
DR4	F: GGTCCACAAGACCTTCAAGT R: TGCAGGGACTTCTCTTCT
DR5	F: ATGGAACAACGGGGACAGA R: GTGTCCAGGTGGACACAAT

表 2 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 荷瘤鼠瘤体重量的影响($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	重量(g)	P 值
生理盐水	1.5 ± 0.3	
人参皂苷 Rk3 25 mg/kg	1.2 ± 0.2	> 0.05
人参皂苷 Rk3 50 mg/kg	0.9 ± 0.3	> 0.05
人参皂苷 Rk3 100 mg/kg	0.6 ± 0.2	< 0.05
5-Fu	0.5 ± 0.2	< 0.05

2.2 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞增殖的影响 与未加入人参皂苷 Rk3 比较,人参皂苷 Rk3(20、40、80 μ mol/L) 在 24、48、72 h 能够明显抑制 HepG2 细胞增殖($F = 38.4$ 、 48.5 、 69.7 , $P < 0.05$)。人参皂苷 Rk3 随着药物作用时间延长和浓度增加抑制 HepG2 细胞增殖作用增强。见图 1。

2.3 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞凋亡的影响 Annexin V 和 PI 双标经流式细胞仪检测显示,与正常组(3 ± 0.32) % 比较,人参皂苷 Rk3 20 μ mol/L 组(13 ± 1.31) %、40 μ mol/L 组(17 ± 1.92) % 和 80 μ mol/L 组(25 ± 2.92) % 能够明显诱导 HepG2 细胞

凋亡, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 2。

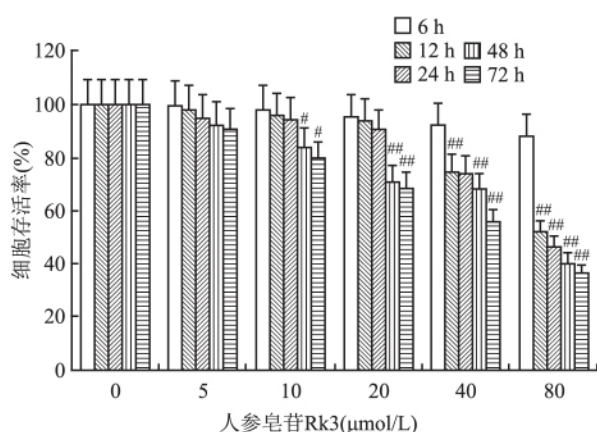


图1 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞增殖的影响
与 0 μmol/L 比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

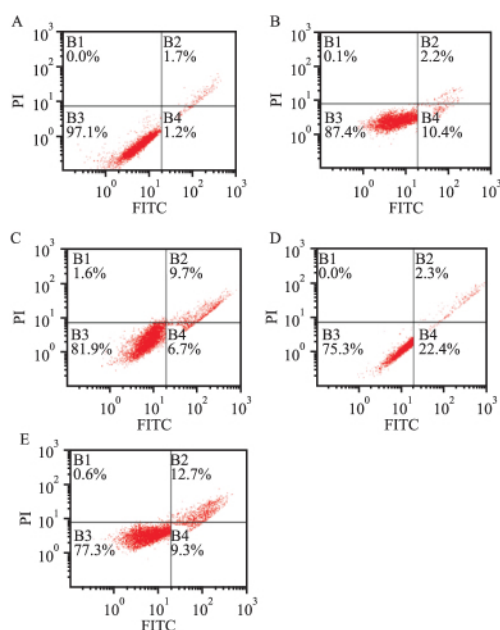


图2 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞凋亡的影响
A~D: 人参皂苷 Rk3 0、20、40、80 μmol/L; E: 5-Fu 50 μg/ml

2.4 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞中 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 mRNA 和蛋白表达的影响 RT-PCR 和 Western blot 结果见图 3、4, 给予不同浓度的人参皂苷 Rk3 (20、40、80 μmol/L) 后, Bax、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 mRNA 和蛋白明显增加 ($P < 0.05$); Bcl-2 的 mRNA 和蛋白显著减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

人参皂苷 Rk3 是从人参炮制品红参药材中分离提纯的一种单体, 为四环三萜类人参二醇型皂苷。

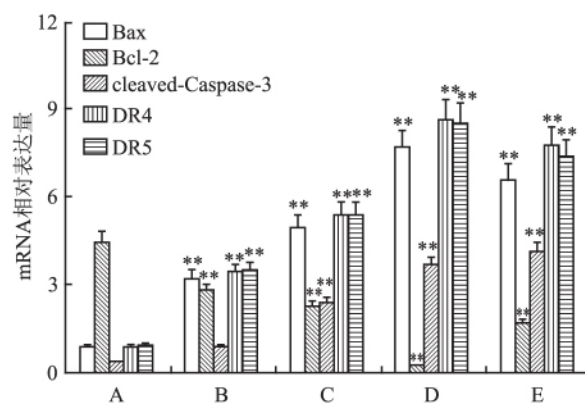
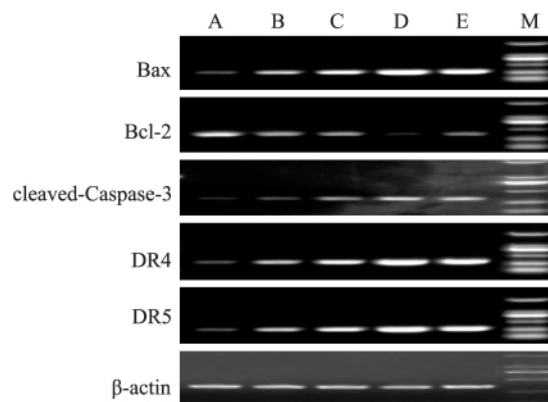


图3 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞中 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 mRNA 表达的影响

M: Marker; A~D: 人参皂苷 Rk3 0、20、40、80 μmol/L; E: 5-Fu 50 μg/ml; 与 0 μmol/L 比较: ** $P < 0.01$

Quan et al^[11] 通过体外实验证明 稀有人参皂苷 Rk3 对胰腺癌、白血病、结肠癌等细胞株的增殖有明显抑制作用。

本研究显示, 人参皂苷 Rk3 能够显著抑制 HepG2 荷瘤鼠肝癌模型中肿瘤的重量。同时, MTT 结果显示人参皂苷 Rk3 (20、40、80 μmol/L) 在 24、48、72 h 能够明显抑制 HepG2 细胞增殖, 并随着药物作用时间延长和浓度增加抑制 HepG2 细胞增殖作用增强。为了观察人参皂苷 Rk3 对 HepG2 凋亡的影响, 本研究使用 Annexin V 和 PI 双标流式细胞仪检测, 结果显示人参皂苷 Rk3 (20、40、80 μmol/L) 能够增加 HepG2 细胞凋亡, 同时 cleaved-Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达显著升高。

死亡受体分子 DR4 和 DR5 与 TRAIL 结合后, 通过招募 Caspase-8 传递死亡信号, 能够诱导肿瘤细胞凋亡^[12]。本研究显示给予人参皂苷 Rk3 后, DR4 和 DR5 的表达明显增加, 提示人参皂苷 Rk3 能够诱导 HepG2 的凋亡可能与 DR4 和 DR5 有关。Bcl-2

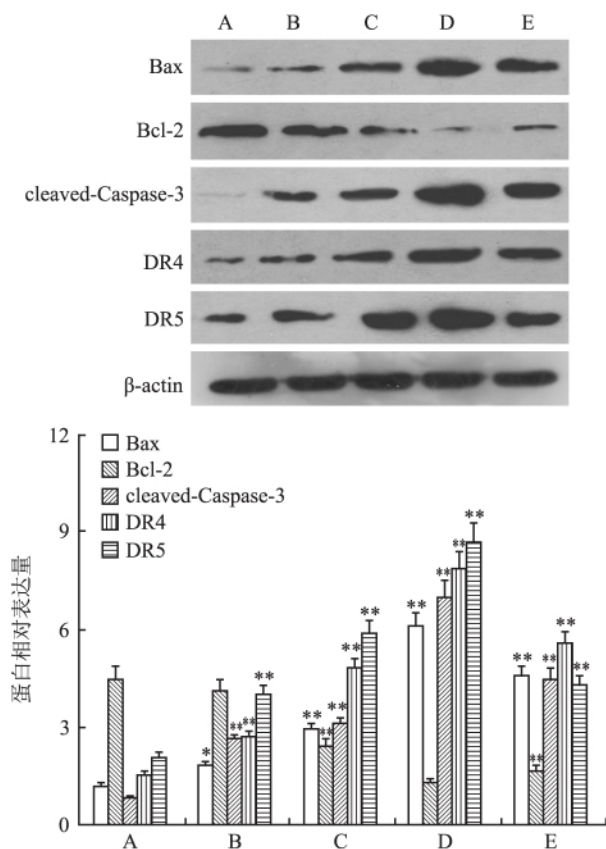


图4 人参皂苷 Rk3 对 HepG2 细胞中 Bax、Bcl-2、cleaved-Caspase-3、DR4 和 DR5 蛋白表达的影响

A~D: 人参皂苷 Rk3 0、20、40、80 μmol/L; E: 5-Fu 50 μg/ml; 与人参皂苷 Rk3 0 μmol/L 比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

是一种原癌基因,能够增强细胞对大多数 DNA 损伤因子的抵抗性,抑制细胞的凋亡,而其同源的 Bax 能够促进细胞凋亡^[13]。Bax 的过表达可拮抗 Bcl-2 的保护效应而使细胞凋亡。本研究结果表明人参皂苷 Rk3 能够降低 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达,增加 Bax 的表达。上述结果提示,人参皂苷 Rk3 诱导 HepG2 细胞的凋亡可能是通过上调 DR4、DR5 及调控凋亡相关蛋白的表达。

综上所述,本研究结果证实人参皂苷 Rk3 对荷瘤鼠肝癌有一定的抑制作用,并可能通过影响

DR4、DR5 和凋亡相关蛋白的表达诱导 HepG2 细胞的凋亡,但具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级防护[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 256-60.
- [2] 白阳秋, 丁光伟, 杨玉秀, 等. 肝癌发生过程中的差异基因表达[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(22): 2537-41.
- [3] 陈建斌, 魏思东, 陈国勇, 等. 索拉菲尼联合雷帕霉素治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(2): 56-9.
- [4] Wang Y, Wang C M, Jiang Z Z, et al. MicroRNA-34c targets TGFB-induced factor homeobox 2, represses cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 3095-102.
- [5] 何金花, 黎毓光, 张 鹏, 等. 原花青素联合 Apollon siRNA 抑制肝癌 HepG2 细胞增殖及凋亡[J]. 安徽医药, 2013, 17(4): 552-5.
- [6] Yun T K, Lee Y S, Lee Y H, et al. Anticarcinogenic effect of Panax ginseng C. A. Meyer and identification of active compounds[J]. J Korean Med Sci, 2001, 12(16): 6-18.
- [7] Junmin S, Hongxiang L, Zhen L, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colon cancer cell migration by suppressing nuclear factor kappa B activity[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(4): 440-4.
- [8] Guan N, Huo X, Zhang Z, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits metastasis of glioblastoma multiforme through Akt-regulated MMP13[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9): 6789-95.
- [9] 张树臣. 中国人参[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1992: 93.
- [10] 王本祥. 人参的研究[M]. 北京: 科学技术出版社, 1984: 1-101.
- [11] Quan K, Liu Q, Wan J Y, et al. Rapid preparation of rare ginsenosides by acid transformation and their structure-activity relationships against cancer cells[J]. Sci Rep, 2015, 16(5): 8598-604.
- [12] Park C, Jeong J S, Jeong J W, et al. Ethanol extract of Kalopanax septemlobus leaf induces caspase-dependent apoptosis associated with activation of AMPK in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2016, 48(1): 261-70.
- [13] 刘郁东, 郑启新, 吴宏斌, 等. 雷帕霉素对不同肿瘤 Bax/Bcl-2 和活性 caspase-3 表达的影响[J]. 肿瘤, 2013, 33(2): 138-43.

Effect of ginsenoside Rk3 on apoptosis of HepG2

Fan Jie^{1,2,3}, Zhang Lei^{1,2}, Wang Xiao⁴

(¹School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Anhui Provincial Key Laboratory of Nature Medicines, Hefei 230032; ³Pharmaceutical Preparation Section, Tongling People's Hospital, Tongling 244000; ⁴Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To study the effect of ginsenoside Rk3 on apoptosis of HepG2. **Methods** Tumor bearing

网络出版时间: 2016-10-12 13:23:00 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161012.1323.012.html>

氯化锂抑制丙泊酚诱导原代培养神经元凋亡

李建立¹ 朱喜春¹ 崔红赏² 刘 锐³

摘要 目的 探讨氯化锂对丙泊酚诱导原代培养皮层神经元凋亡的影响及机制。方法 体外原代培养 7 d 的大鼠皮层神经元,用 MTT 法检测不同浓度氯化锂(0.1、1、5、10 $\mu\text{mol/L}$)单独作用皮层神经元 12 h 后神经元存活率的变化。神经元随机分为 6 组:溶剂对照组(给予等容积的 20% 脂肪乳),丙泊酚组(终浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$),氯化锂 + 丙泊酚组(氯化锂终浓度分别为 0.1、1、5、10 $\mu\text{mol/L}$,丙泊酚终浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$)。药物处理 12 h 后,MTT 法检测神经元存活率的变化,Hoechst33258 核染色法和流式细胞仪检测神经元凋亡,Western blot 法测定神经元磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (pGSK-3 β)和裂解半胱天冬酶-3(cleaved-Caspase-3)蛋白水平。结果 与溶剂对照组比较,不同浓度氯化锂单独作用神经元 12 h 后,神经元存活率未见显著变化。与溶剂对照组比较,丙泊酚组神经元存活率显著下降($P < 0.01$),神经元凋亡率显著增加($P < 0.01$),pGSK-3 β 蛋白水平显著下降($P < 0.01$),cleaved-Caspase-3 蛋白水平显著增加($P < 0.01$)。与丙泊酚组比较,氯化锂可剂量依赖性增加神经元存活率

($P < 0.01$),神经元凋亡率显著下降($P < 0.01$),pGSK-3 β 蛋白水平显著增加($P < 0.01$),cleaved-Caspase-3 蛋白水平显著下降($P < 0.01$)。结论 氯化锂可抑制丙泊酚诱导的原代培养皮层神经元凋亡,其机制可能与提高神经元 pGSK-3 β 蛋白水平和降低 cleaved-Caspase-3 蛋白水平有关。

关键词 丙泊酚;氯化锂;神经凋亡;原代培养皮层神经元;pGSK-3 β ;cleaved-Caspase-3

中图分类号 R 971.2; R 965

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)11-1608-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.012

研究^[1-2]表明出生 7 d SD 大鼠连续大剂量应用丙泊酚可引起大脑多个脑区神经细胞的凋亡,并引起大鼠成年后的学习记忆功能损伤。体外原代培养细胞实验也表明丙泊酚可诱导神经元凋亡^[3-4]。氯化锂作为精神科的常用药物,在临床上被广泛用于治疗双向情感障碍^[5]。近年来研究^[6-7]表明锂剂可用于治疗中枢神经系统损伤和老年退行性疾病,如阿尔茨海默病等。以往有研究^[8]表明氯化锂可对抗麻醉药氯胺酮和丙泊酚所引起的发育期大鼠大脑神经细胞损伤,但具体机制目前还不清楚,该研究利用原代培养皮层神经元,探讨氯化锂对丙泊酚诱导皮层神经元凋亡的影响及其可能机制。

2016-06-27 接收

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(编号:ZL20140095);
2015 年政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究
项目(编号:361003-6)

作者单位:河北省人民医院¹ 麻醉科,² 胸外科,石家庄 050051

³河北省胸科医院呼吸内科,石家庄 050000

作者简介:李建立,男,副教授,博士,责任作者,E-mail: hbljijianli@163.com

mice model of liver cancer was prepared inoculating HepG2 cells in axilla of nude mice subcutaneously. The nude mice were grouped into saline group, ginsenoside Rk3 (25, 50, 100 mg/kg) group and 5-Fu (20 mg/kg) group *in vivo*. And the HepG2 cells were divided into normal group, ginsenoside Rk3 (20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$) group and 5-Fu (50 $\mu\text{g/ml}$) group *in vitro*. The inhibition rate of HepG2 cells was evaluated by MTT assay. The apoptosis distribution of HepG2 cells was detected by flow cytometric analysis. The mRNA expressions of Bax, Bcl-2, cleaved-Caspase-3, DR4 and DR5 in HepG2 cells were detected by RT-PCR. The protein expressions of Bax, Bcl-2, cleaved-Caspase-3, DR4 and protein in HepG2 cells were observed by Western blot. **Results** Ginsenoside Rk3 (100 mg/kg) significantly inhibited tumor weight ($P < 0.05$). Ginsenoside Rk3 (20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) significantly inhibited the proliferation and induced apoptosis in HepG2 cells. Ginsenoside Rk3 (20, 40 and 80 $\mu\text{mol/L}$) significantly increased Bax, cleaved-Caspase-3, DR4 expression and DR5 mRNA and protein, reduced the expression of Bcl-2 mRNA and protein. The difference was statistically significant. **Conclusion** Ginsenoside Rk3 can induce apoptosis of HepG2 cells possibly through the DR4 and DR5.

Key words ginsenoside Rk3; HepG2; apoptosis