



· 综 述 ·

人参皂苷 Re 的药理活性研究进展

李 璟, 朱慧果* (湖南省人民医院湖南省老年医学研究所, 长沙 410016)

摘要: Re 是人参三醇系皂苷, 属于达玛烷型三萜皂苷类化合物, 属于人参中的丰量皂苷单体。具有多种生物活性。作者从心血管系统、中枢神经系统及抗衰老、抗疲劳、降血糖等方面, 对人参皂苷 Re 近 10 年来的研究进展进行了综述。

关键词: 人参皂苷 Re 药理活性 中枢神经系统 心血管系统 降血糖

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2016) 10-360-02

基金项目: 湖南省中医药科研计划项目 (2015155)

人参是名贵的中药材, 应用历史悠久, 而人参皂苷是一种固醇类化合物, 为三萜类皂苷, 主要存在于人参的根, 茎, 叶, 花和果实之中。具有多种药理活性, 是极具药用价值的化学物质。人参皂苷 Re 是人参三醇系皂苷^[1], 属于达玛烷型三萜皂苷类化合物, 属于人参中的丰量皂苷单体, 属于人参中的丰量皂苷单体。其分子量为 947.12, 分子式为 C₄₈H₈₂O₁₈, 对于 Re 的研究, 近年来逐步深入, 尤其在心血管系统、中枢神经系统、免疫系统以及抗肿瘤、缺血再灌注等方面的研究非常广泛^[2,3], 笔者就国内外相关的研究对人参皂苷 Re 的药理作用研究进展进行综述。

1 对心血管系统的作用

1.1 对心肌细胞凋亡的影响

GS-Re 具有抗心肌细胞凋亡作用, 人参皂苷 Re 可通过抑制心肌中性粒细胞 (PMNs) 的浸润和活化, 进而抑制 PMNs 释放髓过氧化物酶 (MPO), 从而减轻心肌缺血再灌注损伤^[4]。人参皂苷 Re 还可通过下调缺血-再灌注时心肌细胞中的促凋亡基因 Bax、Bad 和 Fas 的表达, 从而增大 Bcl-2/Bax、Bcl-2/Bad、Bcl-2/Fas 比值起到抑制缺血-再灌注心肌细胞凋亡的作用, 进而减轻心肌缺血-再灌注损伤^[5]。Jing-Tian Xie 等人^[6]用 Re 预处理后将心肌细胞暴露在 H₂O₂, 发现降低了的外源 H₂O₂ 引起的 DCF 荧光, 并具有浓度依耐性。相应的 PI 实验还显示存在剂量依赖的减少细胞死亡。表明了 Re 对急性氧化损伤保护心肌细胞具有抗氧化活性高莹等人^[7]采用健康成年 Wistar 大鼠 30 只, 随机分为假手术组、缺血再灌注模型组、人参皂苷 Re 治疗组给药后, 开胸取出心脏用冰冷 0.85% 氯化钠注射液洗涤后取左心室前壁缺血再灌注心肌, TUNEL 法, 检测细胞凋亡数目, Caspase-3 分光光度法检测 Caspase-3。发现人参皂苷 Re 治疗组细胞凋亡指数显著低于模型组。Re 治疗组 Caspase-3 酶活性测定及蛋白表达指数显著低于模型组。证明人参对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用。

1.2 对心肌细胞信号传导的影响

NO 由内皮型一氧化氮合酶产生, 而 NO 无论在生理还是病理条件下, 呈现出多种适度抑制作用, 发挥心肌保护作用^[8] Tetsushi Furukawa 等人在^[9]发现人参皂苷 Re 释放 NO, 通过性类固醇受体的非基因组途径导致 IKs 心肌细胞的动作电位激活人参皂苷不激活类固醇激素的基因通路。因为它不能接受在连接在人参皂苷的 LBD 性激素受体的辅活化因子因此, 人参皂苷是一个特定的非基因组途径的途径的性类固醇的受体激动剂。

2 抗衰老作用

自由基具有强氧化性, 可对机体的组织和细胞产生损伤, 进而引起机体的衰老效应^[10]。GS-Re 可以清除细胞内的氧自由基, 从而达到抗衰老的作用。GS-Re 能增强某些清除自由基的酶类活性, 从而达到抑制细胞膜上的不饱和脂肪酸的过氧化反应的效果。进而保护细胞的结构和功能。GS-Re 可通过抑制前列腺素的释放以及 Ca²⁺ 的内流等途径, 清除兔心肌肌浆网的自由基。另有研究表明, GS-Re 不仅可以促进衰老细胞的增殖, 而且可以提高那些因衰老导致活性下降的酶活性 (如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、乳酸脱氢酶、丙酮酸脱

氢酶等与物质代谢有关的酶)^[11]。

3 对糖尿病的作用

Attele^[12]利用 2-型糖尿病肥胖模型, 发现 GS-Re 具有显著的抗糖尿病作用。其机制可能如下: a, 高血糖会使胰岛 β 细胞老化, 导致胰岛素的分泌量减少。GS-Re 能提高胰岛 β 细胞的抗老化能力, 增强细胞的分泌功能, 从而达到降低血糖的作用^[13]; b, 胰岛素发挥作用必须与细胞膜上的胰岛素 β 受体结合, 通过 IR-1、PI3-K、Akt、葡萄糖转运蛋白-4 相关的一系列信号转导途径发挥作用。GS-Re 可以与 IR-1 结合, 并激活 PI3-K/Akt 这条信号通路。同时, GS-Re 还能抑制 JNK 和 NF-κB 的激活, 并减少 NF-κBα 的降解, 从而降低糖尿病鼠模型对胰岛素的抗性。从而达到治疗 2-型糖尿病的效果^[14]。

高鈞^[15]用 STZ 诱导大鼠糖尿病动物模型, 用人参皂苷治疗组后发现相对于糖尿病模型组, 无论是血浆或肠道组织, 人参皂苷 Re 治疗组显著增加了胰高血糖素样肽-1 的分泌, 实验还显示治疗组显著增加了血浆中胰岛素的含量, 降低了血糖和摄食量, 改善了糖尿病症状。

Jing-Tian Xie^[16]提出人参皂苷 Re 可以用于治疗 2 型糖尿病, 使用人参皂苷 Re 连续 12 天腹腔内注射 7、20 和 60mg/kg 在 ob/ob 糖尿病小鼠空腹血糖水平的大约 230 mg/dl, 发现在连续的 20mg/kg 治疗下, 空腹血糖水平在第 5 日和第 12 日分别降低到 188 f9.2 和 180 f10.8 mg/dl; 人参皂苷 Re 对空腹血糖水平具有剂量依赖性影响。William C.S. Choa^[17]使用人生皂苷处理链脲霉素诱导糖尿病大鼠, 然后采用高通量蛋白质组学方法、SELDI-TOF MS、生物信息学分析发现 Re 对糖尿病大鼠血清蛋白的表达有显著影响, 后通过 ELISA 验证为 c 反应蛋白, 从而说明 Re 可以改善糖尿病及其并发症的减轻炎症。

4 促智作用及对神经细胞保护作用

徐琲琲^[18]等通过给 C57 BL 小鼠皮下注射 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 制备帕金森病模型, 灌胃给予人参皂苷 Re 预处理后, 运用逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR)、免疫组织化学染色以及图像分析等技术分别对纹状体前脑啡肽原 (PPE)mRNA、前强啡肽原 (PPD)mRNA 的表达水平和黑质酪氨酸羟化酶 (TH)、γ-氨基丁酸 (GABA) 免疫反应阳性神经元数目等多项指标进行考察。结果 Re 能使黑质致密部 (SNc) 的 TH 阳性神经元和黑质网状部 (SNr) 的 GABA 阳性神经元数目显著增多。人参皂苷 Re 对 MPTP 诱致帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元具有明显的保护作用, 其作用可能与改变 GABA 能神经元以及 PPDmRNA 表达水平, 从而调节帕金森病中直接回路和间接回路的兴奋-抑制平衡有关。赵莹^[18]采用 Morris 水迷宫法观察人参皂苷 Re 对大鼠学习记忆功能的影响, 同时采用电生理学方法观察人参皂苷 Re 对大鼠突触长时程增强 (LTP) 的作用。发现人参皂苷 Re 能显著对抗自然衰老引起的记忆获得障碍, 对麻醉大鼠海马齿状回基础突触传递有增强作用, 且能形成突触长时程增强现象。在人参皂苷 Re 对老年性痴呆小鼠的治疗作用及机制探讨中发现^[19]人参皂苷 Re 能改善化学药物造成小鼠学习记忆的损伤、AD 小鼠的认知能力及病理变化; 人参皂苷 Re 有抗 AD 小鼠脑组织氧化损伤的作用。人参皂苷 Re 对化学药物造成小鼠学习记忆的损伤的改善作用可能与改善胆碱能系统、抗氧化及血液流变学有关; 人参皂苷 Re 对 AD 小鼠有治疗作用, 其机制可能与改善胆碱能系统、抗氧化及降低 Aβ 蛋白的表达有关, 调亡

* 通信作者: 朱慧果, Email: zhuhuiguoguo@163.com



结果中未见显著性差异。

宋志斌^[20]测定人参皂苷Re对神经细胞血清剥夺损伤的保护作用。实验结果显示人参皂苷Re体外抗氧化能力微弱,不是通过提供电子来达到抗氧化作用,但可保护血清剥夺损伤的神经细胞,提高神经细胞成活率,抑制其损伤,凋亡的作用。

徐等人^[21]发现人参皂苷Re对MPTP诱致帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元具有明显的保护作用,其作用可能与改变GABA能神经元以及PPDmRNA表达水平,从而调节PD中直接回路和间接回路的兴奋-抑制平衡有关

5 抗疲劳作用

冯毅等人^[22]将30只雄性SD大鼠,随机均分为空白对照组、模型对照组和人参皂苷Re组,共3组,每组10只。人参皂苷Re组每天灌胃给药50mg/kg,模型对照组和空白对照组灌胃等量生理盐水,人参皂苷Re组和模型组大鼠在灌胃1h,后进行中等运动强度的水平跑台运动,速度为15m/min,坡度0,跑台20min,间歇40min,再跑台20min,每天1次,连续14d。采用硫代巴比妥酸法测定各组组织丙二醛含量,黄嘌呤氧化酶法测定SOD活性。结果显示人参皂苷Re组血清、肝组织和骨骼肌SOD含量均明显低于模型对照组,且 $p<0.01$,人参皂苷Re组红细胞、肝和骨骼肌SOD活性均明显高于模型组,且 $p<0.01$ 。验证人参皂苷Re能降低运动性疲劳模型大鼠血清、肝和骨骼肌MDA含量,提高红细胞、肝和骨骼肌SOD活性,从而达到抗疲劳的作用。

6 其它

6.1 空肠收缩性

GRe对空肠段的影响,在2.5-5.0 1M的剂量范围起刺激作用,但在10.0-80.0 1M的剂量范围起抑制效果。GRe表现刺激和抑制效果分别在4.0和35.0 μ m,固定剂量的10.0 1M,被选来形容它的影响,在空肠的低收缩性和高收缩。

6.2 对人精子活力的影响

体外实验表明^[23],人参皂苷Re能浓度依赖性地显著增强有生育能力者及弱精不育者的精子活力、NO合成酶活性及NO的产生。作为NO供体的硝普钠能模拟出Re的作用。若采用NO合成酶抑制剂(L-NAME)或NO清除剂(LNAC)预处理上述精子,则可完全阻断Re的作用。研究数据提示,Re或许是通过诱导NO合成酶以增加NO产生而起作用的。

7 展望

综上所述,对人参皂苷Re对中枢神经系统、心血管系统、免疫系统以及抗疲劳、降血糖

等方面均有较好的作用,目前,对于人参皂苷Re的药理作用还有很多机制未能明确的阐明,而且关于人参皂苷Re的各方面药理研究也多集中于动物体外和体内的机制探讨上,最具有说服力的临床研究鲜有报道,这说明对于人参皂苷Re药理机制的全面阐释以及其临床应用研究尚有更多的工作要做,由于人参皂苷Re是三七、西洋参、人参的主要化学成分之一,作为含量较大的有效成分,提取和分离相对简单,相信随着对人参皂苷Re的深入研究,药效作用机制的逐步阐明,结合植物化学和药物制剂的深层次研究,人参皂苷Re将进一步得到开发利用,为人类造福。

参考文献

- [1] Qi, L.W., C.Z. Wang, and C.S. Yuan, ChemInform Abstract: Isolation and Analysis of Ginseng: Advances and Challenges. Cheminform, 2011. 42(23): p. 467-95.
- [2] Takako, Y., S. Akiko, and C.E. Ju, Ginsenoside-Rd attenuates oxidative damage related to aging in senescence-accelerated mice. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2004. 56(1): p. 107-113.
- [3] Wang, W., et al., Experimental therapy of prostate cancer with novel natural product anti-cancer ginsenosides. Prostate, 2008. 68(8): p. 809-819.
- [4] 郑振中, 刘正湘, and 刘晓春. 人参皂苷Re抑制心肌缺血再

灌注损伤中性粒细胞浸润和髓过氧化物酶活性的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2004.20(12):p.736-738.

[5] 刘正湘, 刘晓春, and 李志刚. 人参皂苷Re抗大鼠急性缺血-再灌注心肌细胞凋亡及相关基因蛋白表达[J]. 中华急诊医学杂志, 2003.12(3):p.158-160.

[6] Xie, J.-T., et al., Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. European journal of pharmacology, 2006. 532(3): p. 201-207.

[7] 高莹, et al. 人参皂苷Re对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡及Caspase-3的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011.13(2):p.123-124.

[8] Yue, Z. and Z. Yu, [Cardioprotection by the inhibitory effect of nitric oxide]. Sheng li xue bao:[Acta physiologica Sinica], 2011. 63(3): p. 191-197.

[9] Furukawa, T., et al., Ginsenoside Re, a main phytosterol of Panax ginseng, activates cardiac potassium channels via a nongenomic pathway of sex hormones. Molecular pharmacology, 2006. 70(6): p. 1916-1924.

[10] 姜川. 人参皂苷单体Re对缺血心肌细胞离子通道作用的研究. 2006, 吉林大学.

[11] Liu, K., et al., Experimental study on the scavenging effects of ginsenosides on oxygen free radicals using model of heterotopic heart transplantation in rats. Annals of Thoracic & Cardiovascular Surgery Official Journal of the Association of Thoracic & Cardiovascular Surgeons of Asia, 1998. 4(4): p. 188-191.

[12] Attele, A.S., et al., Antidiabetic Effects of Panax ginseng Berry Extract and the Identification of an Effective Component. Diabetes, 2002. 51(6): p. 1851-8.

[13] Lin, E., et al., Antioxidant protection by American ginseng in pancreatic beta-cells. American Journal of Chinese Medicine, 2008. 36(5): p. 981-8.

[14] Zhang, Z., et al., Ginsenoside Re Reduces insulin resistance through inhibition of c-Jun NH2-Terminal Kinase and Nuclear Factor- κ B. Molecular Endocrinology, 2008. 22(1): p. 186-95.

[15] 高钧, et al. 人参皂苷Re促进胰高血糖素样肽-1分泌的研究[J]. 中国药物与临床, 2011.11(12):p.1383-1385.

[16] JT, X., et al., Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2005. 1740(3): p. 319-325.

[17] Cho, W.C., et al., Ginsenoside Re of Panax ginseng possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol, 2006. 550(1-3): p. 173-9.

[18] 赵莹, et al. 人参皂苷Re促进自然衰老大鼠学习记忆作用及其机理的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007.18(1):p.20-22.

[19] 姜红柳, 人参皂苷Re对老年性痴呆小鼠的治疗作用及机制探讨. 2008, 吉林大学.

[20] 宋志斌, et al. 人参皂苷Re体外抗氧化能力及其对血清剥夺神经细胞作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012.18(7):p.225-228.

[21] 徐琲琲, et al. 人参皂苷Re对MPTP致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2005.22(1):p.36-44.

[22] 冯毅, et al. 人参皂苷Re对运动性疲劳模型大鼠MDA含量和SOD活性的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009.20(6):p.542-544.

[23] Zhang and Hong, Ginsenoside Re Increases Fertile and Asthenozoospermic Infertile Human Sperm Motility by Induction of Nitric Oxide Synthase. Archives of Pharmacal Research, 2006. 29(2): p. 145-51.