

Research Progress on Neurological System and Endocrine System of Ginsenoside

Rui Liu, Yong Li

Peking University Health Science Center, Beijing
Email: 463842729@qq.com, liyongbmu@163.com

Received: Apr. 26th, 2016; accepted: May 13th, 2016; published: May 18th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Ginsenoside is an important chemical material with a lot of pharmacological activities. According to domestic and foreign research reports on ginsenoside in recent years, this article reviewed research advance in ginsenoside's protective effect on the nervous system and endocrine system, to provide relevant information for prevention and treatment of diseases, also for further drug development.

Keywords

Ginsenoside, Nervous System, Endocrine System

人参皂甙对神经系统和内分泌系统的研究进展

刘 睿, 李 勇

北京大学医学部, 北京
Email: 463842729@qq.com, liyongbmu@163.com

收稿日期: 2016年4月26日; 录用日期: 2016年5月13日; 发布日期: 2016年5月18日

摘 要

人参皂甙一种极具药用价值的化学物质, 具有广泛的药理活性。本文将以近年来国内外研究人参皂甙的报道为基础, 对人参皂甙对机体神经系统和内分泌系统的保护作用的研究进展作一综述, 为预防和治疗

疾病及进一步研究开发人参皂甙类药物提供相关信息。

关键词

人参皂甙, 神经系统, 内分泌系统

1. 引言

人参(*Panax ginseng*)是人类认识和应用最早的保健佳品之一,其药用价值也早已为世界所公认。随着现代医药行业及先进技术的发展,其使用范围已扩大到医疗保健、美容护肤及食品饮料等领域。国内外的大量研究证实人参具有增强免疫力、改善记忆力、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗疲劳等多种生物活性,而这很大可能源于人参根茎中含有的多种生物活性物质,如人参皂甙、糖类、氨基酸、植物甾醇类等[1]。随着对人参研究的深入,越来越多的活性物质因其独特的药理活性而被重视,已成为人参研究的热点。

人参皂甙是迄今为止研究最多的活性物质,有着显著的生理活性,目前已有 40 多种人参皂甙单体从人参根茎中分离出来,根据在薄层色谱中比移值(Rf)值的大小,依次命名为: R0, Ra, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2, Rg3 等。人参皂甙均属三萜类皂甙,可分为三种类型:第一类为原人参二醇型(Protopanaxadiol, PPD),如人参皂甙 Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rh2 等;第二类为原人参三醇(Protopanaxatriol, PPT)型,如人参皂甙 Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1 等;第三类为齐墩果酸型(Oleanic Acid, OA),如人参皂甙 R0, Rh3 等。其中,二醇型和三醇型皂甙占人参皂甙的大多数,被认为是人参最主要的有效成分[2]。人参皂甙的作用非常广泛,研究证实人参皂甙对机体神经系统及内分泌系统都有很好的保护作用,本文将对人参皂甙及其甙元对神经系统及内分泌系统的保护作用研究进展作一综述,为预防和治疗神经系统和心血管疾病用药提供参考。

2. 对神经系统的保护作用

大量研究表明人参皂甙具有显著的神经保护作用及神经营养效应,其可能机制是通过抗氧化、抗兴奋性毒性、抗凋亡、抗炎症反应等药理作用来实现的。

2.1. 对神经细胞的保护作用

人参皂甙可增加缺血再灌注脑的血流量,缩小梗塞面积,促进再灌注时脑电活动的恢复,还对脑缺氧损伤的神经细胞具有保护作用。黄飞等研究发现人参皂甙 Rb1 对大鼠脊髓缺血再灌注损伤具有治疗效果,其作用机制可能与人参皂甙 Rb1 上调水通道蛋白 4(AQP4)的表达,减少神经水肿及细胞凋亡有关[3]。Lim 等通过利用离体海马脑片模型,观察到人参皂甙单体 Rb1 对缺血性脑损伤具有显著得保护作用[4]。Baisong L 等发现人参皂甙 Rb1 和 Rg1 可以有效改善谷氨酸诱导的脊髓神经元兴奋性毒性损伤,降低神经元的死亡数量[5]。张晓冬等研究结果表明人参皂甙 Rg1 对 β -淀粉样蛋白诱导的海马皮质神经元具有保护作用。石永江[6]等研究发现人参皂甙 Rg1、Rb1 能够促进室管膜前下区神经干细胞的增殖及对谷氨酸中毒的神经干细胞具有保护作用[7]。

2.2. 抗神经细胞凋亡的作用

细胞凋亡是指细胞在特定环境下的主动自杀过程,又称细胞程序性死亡,细胞凋亡与脑缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、运动神经元病、癫痫、HIV 脑炎等疾病均相关。杨朝鲜等研究了人参皂甙 Rb1 对大鼠脑缺血再灌注时神经细胞凋亡的抑制作用及神经细胞凋亡抑制蛋白(NAIP)、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达

的影响,发现再灌注时间为 12 h~3 d 时,人参皂甙 Rb1 组各亚组的凋亡细胞数与缺血组相比显著下降;再灌注时间为 12 h~10 d 时,人参皂甙 Rb1 组的 NAIP 阳性细胞数和 Bcl-2 阳性细胞数明显高于缺血组;Bax 阳性细胞数则在相同时间点与缺血组相比显著下降[8]。即人参皂甙 Rb1 可能通过上调 NAIP、Bcl-2 表达和抑制 Bax 表达来发挥其神经保护作用。李君庆等报道,人参皂甙 Rg1 可以有效预防神经细胞细胞凋亡,其机制可能与抑制 DNA 断裂有关[9]。

2.3. 神经营养样作用

人参皂甙对神经系统的作用是双向的,不仅对中枢神经系统有“神经营养因子样”作用,也可保护周围神经的神经元胞体免受损害,同时还有促进神经细胞突起生长作用。人参皂甙 Rb1 和 Rg1 是其作用的主要有效成分。

徐鹏等从分子水平探讨了人参皂甙 Rb1 对大鼠局灶性脑缺血再灌注后的胶质细胞源性神经营养因子 mRNA(GDNF mRNA)的影响,实验时,在大鼠脑缺血 2 h 再灌注后立即腹腔注射人参皂甙 Rb1(40 mg/kg),然后在再灌注 3 h、12 h、24 h、2 d、3 d 与 5 d 时检测粪便 GDNF mRNA 表达的变化,结果显示,当无人参皂甙 Rb1 干预时,GDNF mRNA 表达在 3 h~2 d 分别出现了 2 个高峰,而给予人参皂甙 Rb1 干预后,GDNF mRNA 表达在 2 d 达到了高峰;通过对 GDNF mRNA 表达量进行比较,发现在同一时间点给予人参皂甙 Rb1 后的 GDNF mRNA 的表达量较对照组明显增加,且 Rb1 干预组各时间点 GDNF mRNA 的量远远高于单纯脑缺血再灌注组,提示 Rb1 通过诱导大鼠 GDNF mRNA 表达上调发挥了对脑损伤的保护作用,其可能机制是否为 Rb1 通过清除自由基以提高 GDNF mRNA 表达来保护神经元免遭破坏,以利于神经组织再生和功能恢复,尚待进一步研究。Wang H N 等通过体外研究发现人参皂甙 Rb1 能显著抑制显著慢性粒细胞白血病细胞株 K562 细胞的增殖,并当 Rb1 在 20~160 $\mu\text{mol/L}$ 和 5~20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内时呈现出明显剂量依赖关系,并于 48 h 时达到高峰,此外当 Rb1 浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时,观察到 K562 细胞周期的 S 期细胞显著增加,G1 期细胞减少。提示人参皂甙 Rb1 可以抑制 K562 细胞体外增殖,机制可能与破坏细胞周期 S 期细胞有关[10]。

2.4. 抗痴呆作用

人参皂甙对学习记忆能力有着显著的改善提高作用,对不同方式学习记忆的获得、保留与再现都有着不同程度的易化作用,这可能与人参皂甙对脑内神经递质的含量、脑内 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性、大脑核酸和蛋白质合成以及对脑血流和脑能量代谢等方面都有显著地影响有关,而且这其中许多研究都是在已经老年的动物中得到的实验结果[5] [11] [12]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病,以渐进性的学习记忆、行为和人格障碍为主要临床特征,其中记忆障碍老年痴呆的主要表现,且常常是首发症状。由于缺乏有效的治疗方法,AD 已成为严重威胁老年人生命质量的主要疾病之一。在发达国家 AD 已成为继心脏病、癌症和中风之后人类第四位的死亡原因,而老化又是 AD 最主要的危险因素[13]。因此由于人参皂甙对神经系统的保护作用,及可有效改善 AD 相关症状如记忆障碍及增龄性记忆减退等,而日益受到人们的重视,其中人参皂甙 Rb1 及 Rg1 被认为是人参皂甙发挥抗痴呆作用的主要成分。

赵海峰等利用快速老化倾向小鼠(senescence accelerated prone mouse, SAMP8)和 C57BL/6J 小鼠,对人参皂甙预防 AD 相关的记忆减退以及增龄性的记忆减退进行探索研究,结果发现人参皂甙可以有效预防老年 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠的空间参考记忆、被动回避和主动回避能力的减退;可以有效抑制 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠体内氧化应激水平;可以减少 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海马神经细胞的凋亡比例,改善海马神经元的超微结构受损;可以使 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海

马突触可塑性相关蛋白 PSD95、p-NMDAR1、p-CAMKII、p-PKA C 等的表达明显增加, 显著降低 A β 1-42 蛋白的表达; 可以提高 SAMP8 小鼠和老年 C57BL/6J 小鼠海马 CREB、BDNF 及 GAP43 mRNA 基因的表达水平。说明人参皂甙可以通过提高老龄 SAMP8 和 C57BL/6J 小鼠体内的抗氧化水平、增强小鼠海马突触可塑性蛋白和 mRNA 的表达, 减少海马神经细胞的凋亡以及减少海马 A β 1-42 蛋白的表达来有效预防 AD 相关的记忆减退以及增龄性的记忆减退。张潇丹等[14]通过以雌激素为对照, 观察人参皂甙 Rg1 对 AD 大鼠模型记忆功能障碍的改善作用, 发现人参皂甙 Rg1 能够明显地改善利用去卵巢结合 D-半乳糖腹腔注射建立的 AD 大鼠模型的认知功能障碍, 可能与人参皂甙 Rg1 的调节淀粉样前体蛋白水解及神经保护作用有关[15] [16]。

3. 对内分泌系统的作用

人参皂甙对内分泌系统有着广泛的影响, 大量研究证实, 人参皂甙可以通过作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴, 参与机体内分泌免疫功能的调节, 并对改善内分泌系统的疾病如糖尿病及提高性功能等有着显著的效果, 其中人参总皂甙及皂甙单体 Re、Rh2、Rc、Rg1、Rg2、Rg3、Rb2 等对糖尿病的治疗都有一定的疗效[17]。

人参的皂甙通过对下丘脑-垂体-肾上腺轴产生影响, 从而提高血浆促肾上腺皮质激素和皮质类固醇激素的水平, 可以在一定程度上抵消外源促肾上腺皮质激素(ACTH)导致的肾上腺肥大及皮质酮分泌的增加, 并促进自然杀伤细胞(NK)以及 T 细胞活性的恢复[18]。Ling C 等对人参皂甙是否具有糖皮质激素样作用进行了研究, 结果发现人参皂甙对地塞米松诱导的糖皮质激素受体表达的减少和糖皮质激素结合的能力下降具有明显的逆转作用, 此外还具有降低肾上腺嗜铬细胞分泌儿茶酚胺类激素的水平的能力, 这可能与其代谢产物可以通过作用于乙酰胆碱受体, 阻止 Na⁺内流有关[19]。

孟凡丽等[20]研究分析了人参皂甙 Rb3 对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠在, 结果发现人参皂甙 Rb3 灌胃给药 14d 后, 出现了显著的降糖效果(P < 0.01), 其中 30 mg·kg⁻¹ 的剂量组效果最为明显, 且 Rb3 的降糖效果与临床用药盐酸二甲双胍无显著性差异; Rb3 可显著降低糖尿病小鼠血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的浓度, 提高胰岛素(INS)的含量, 且各项指标治疗效果均优盐酸二甲双胍, 且浓度为 30 mg·kg⁻¹ 的剂量组具有更好的疗效; Rb3 可改善糖尿病小鼠抗氧化能力, 显著提高血清超氧化物歧化酶(SOD)含量, 降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的含量, 这对于缓解糖尿病并发症的发生具有重要意义。说明人参皂甙 Rb3 可通过降低糖尿病小鼠血糖血脂浓度、改善胰岛素调节及增强机体抗氧化能力对糖尿病小鼠产生保护作用[21]。Attele 等对人参果提取物(主要成分为人参皂甙 Re)抵抗 obese 基因(肥胖基因)突变基因 ob/ob 的 C57BL/6J 小鼠的高血糖和肥胖效果进行了研究。研究发现给予人参皂甙干预 12 后, 以 150 mg/kg 浓度干预的 ob/ob 小鼠血糖恢复正常, 葡萄糖耐量得到显著改善, 糖尿病小鼠血清胰岛素水平、体重、摄入量和胆固醇水平均显著降低, 并且显著增加了糖尿病小鼠的能量消耗及体温和胰岛素导致的糖分配[22] [23]。Bu Q T 等研究了人参皂甙 Rb3 预防和治疗糖尿病的能力, 研究发现 Rb3 干预两周后, 四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠空腹血糖水平、口服葡萄糖耐量、摄入量和饮水量均显著降低, 受损胰腺组织得到修复, C2C12 肌细胞葡萄糖的消耗显著增加。以上均表明人参皂甙具有的预防和和治疗糖尿病的应用潜力[21]。

Lian X.等针对人参皂甙 Rb1 对重复悬吊应激引起的性功能缺失的小鼠的影响进行了研究。雄性小鼠每天经悬挂产生应激反应 10 天后, 进行性功能评估, 结果反现经重复悬挂应急后的小鼠性行为减少, 血浆睾酮水平下降。而在每次悬挂前 30 min 进行 Rb1 干预的小鼠, 与对照组相比, 性行为次数明显增加, 血浆睾酮水平显著提高, 着说明人参皂甙 Rb1 具有显著地提高性功能的作用, 且其机制可能与维持正常的血浆睾酮水平有关[23]。Wang X.Y.等通过人参皂甙对正常小鼠性功能行为的影响研究, 证实 Rb1 可显

著改善小鼠性功能, 其作用机制可能是通过提高雄性激素水平、激活 NO/cGMP 通路有关[24]。

4. 结论与展望

综上所述, 人参皂甙对神经系统和内分泌系统疾病有着显著地防治效果, 而且现代研究证明人参皂甙还具有抗肿瘤、抗疲劳、增强免疫力、防治心血管疾病等众多功效, 但其作用机制较为复杂, 尚未被完全阐明, 有很多方面需要进一步探讨。此外虽然对人参皂甙的生物活性研究的较为广泛, 但对于人参皂甙在成分及剂量上的配伍研究还显得较为薄弱, 且很多研究发现人参皂甙具有典型的双向调节作用, 因此如何通过控制相关条件及合理的配伍来达到人参皂甙防治疾病的效果, 也是今后亟待研究解决的一个方面。人参皂甙的营养和治疗价值都很高, 今后应做更充分的研究, 使其更好地服务于临床。

参考文献 (References)

- [1] Hasegawa, H. (2004) Proof of the Mysterious Efficacy Of ginseng: Basic and Clinical Trials: Metabolic Activation of Ginsenoside: Deglycosylation by Intestinal Bacteria and Esterification with Fatty Acid. *Journal of Pharmacological Sciences*, 95, 153-157. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4>
- [2] Palazón, J., Cusidó, R.M., Bonfill, M., et al. (2001) Ginsenoside Production in Different Phenotypes of *Panax ginseng* Transformed Roots. *Phytochemistry*, 57, 365-371. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00062-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00062-0)
- [3] 黄飞. 人参皂甙 Rb1 调节 AQP4 表达在大鼠脊髓缺血再灌注损伤中作用的实验研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [4] Lim, J.H., Wen, T.C., Matsuda, S., et al. (1997) Protection of Ischemic Hippocampal Neurons by Ginsenoside Rb1, a Main Ingredient of Ginseng Root. *Neuroscience Research*, 28, 191-200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(97\)00041-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(97)00041-2)
- [5] Liao, B., Newmark, H. and Zhou, R. (2002) Neuroprotective Effects of Ginseng Total Saponin and Ginsenosides Rb1 and Rg1 on Spinal Cord Neurons in Vitro. *Experimental Neurology*, 173, 224-234.
- [6] 石永江. 人参皂甙 Rg1、Rb1 对神经干细胞增殖的影响及保护作用研究[D]: [硕士学位论文]. 第三军医大学, 2007.
- [7] 张晓冬, 李万亥, 枉前, 等. 人参皂甙 Rg₁、Re 对 β -淀粉样蛋白诱导原代培养海马及皮质神经元损伤的保护作用[J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21(10): 934-941.
- [8] 杨朝鲜, 李雷激, 高小青, 等. 大鼠局灶性脑缺血时人参皂甙 Rb1 抑制细胞凋亡和调控凋亡基因的表达[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008(1): 12-16.
- [9] 李君庆, 张香阁, 张均田. 人参皂甙 Rg1 抗神经细胞凋亡作用机制的研究[J]. *药学学报*, 1997(6): 406-410.
- [10] 徐鹏, 付晓宇, 仲维高. 人参皂甙 Rb1 对大鼠局灶性脑缺血脑组织胶质细胞源性神经营养因子 mRNA 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008(23): 3582-3583.
- [11] Lee, S.H., Jung, B.H., Kim, S.Y., Lee, E.H., et al. (2006) The Antistress Effect of Ginseng Total Saponin and Ginsenoside Rg3 and Rb1 Evaluated by Brain Polyamine Level under Immobilization Stress. *Pharmacological Research*, 54, 46-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2006.02.001>
- [12] 赵海峰, 李琼, 裴新荣, 等. 人参皂甙预防 SAMP8 小鼠空间参考记忆减退的作用和机制实验研究[J]. *科技导报*, 2009, 27(17): 52-56.
- [13] Hiroyuki, A. (2007) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and Mild Cognitive Impairment. *Rinshō shinkeigaku = Clinical Neurology*, 47, 905-907.
- [14] 张潇丹. 人参皂甙 Rg1 对阿尔兹海默病大鼠认知功能障碍的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2013.
- [15] Zhao, H., Li, Q., Zhang, Z., Pei, X.R., Wang, J.B. and Li, Y. (2009) Long-Term Ginsenoside Consumption Prevents Memory Loss in Aged SAMP8 Mice by Decreasing Oxidative Stress and Up-Regulating the Plasticity-Related Proteins in Hippocampus. *Brain Research*, 1256, 111-122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.031>
- [16] Zhao, H.F., Li, Q., Pei, X.R., Zhang, Z.F., Yang, R.Y., Wang, J.B. and Li, Y. (2009) Long-Term Ginsenoside Administration Prevents Memory Impairment in Aged C57BL/6J Mice by Up-Regulating the Synaptic Plasticity-Related Proteins in Hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 201, 311-317. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.002>
- [17] Vuksan, V., Sievenpiper, J.L., Koo, V.Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z. and Vidgen, E. (2000) American

- Ginseng (*Panax quinquefolius* L.) Reduces Postprandial Glycemia in Nondiabetic Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 160, 1009-1013. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.1009>
- [18] Nocerino, E., Amato, M. and Izzo, A.A. (2000) The Aphrodisiac and Adaptogenic Properties of Ginseng. *Fitoterapia*, 71, S1-S5.
- [19] Ling, C.Q., Li, Y., Zhu, X.Y., Zhang, C. and Li, M. (2005) Ginsenosides May Reverse the Dexamethasone-Induced Down-Regulation of Glucocorticoid Receptor. *General and Comparative Endocrinology*, 140, 203-209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yggen.2004.11.003>
- [20] 孟凡丽, 苏晓田, 郑毅男. 人参皂苷 Rb3 对糖尿病模型小鼠的降血糖和抗氧化作用[J]. 华南农业大学学报, 2013(4): 553-557.
- [21] Bu, Q.T., Zhang, W.Y., Chen, Q.C., et al. (2012) Anti-Diabetic Effect of Ginsenoside Rb3 in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Medicinal Chemistry*, 8, 934-941. <http://dx.doi.org/10.2174/157340612802084199>
- [22] Attele, A.S., Zhou, Y.P., Xie, J.T., et al. (2002) Antidiabetic Effects of *Panax ginseng* Berry Extract and the Identification of an Effective Component. *Diabetes*, 51, 1851-1858. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1851>
- [23] Lian, X. and Zhang, J. (1998) Effect of Ginsenoside Rb1 on Repeated Stress-Induced Sexual Deficiencies in Male Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 33, 184-187.
- [24] Wang, X.Y. and Zhang, J.T. (2000) Effect of Ginsenoside Rb-1 on Mouse Sexual Function and Its Mechanism. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 35, 492-495.