

人参皂苷 Rg1 在肝脏疾病中的药理作用研究进展

罗 飘^{1,2}, 楚世峰^{1,2}, 高 岩², 罗林明¹, 彭 兰¹, 陈乃宏^{1,2*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 2. 中国医学科学院神经科学中心, 北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 人参皂苷 Rg1 是人参主要的活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤和抗凋亡等广谱的药理活性。人参皂苷 Rg1 在机体多个组织器官系统中发挥保护作用, 这表明人参皂苷 Rg1 的药理作用具有多靶向性。最近多项研究显示, 人参皂苷 Rg1 具有显著的护肝作用, 可能是因其具有多种药理效应。无论是在化学性肝损伤模型, 还是在其他肝损伤模型中人参皂苷 Rg1 均可减轻因氧化应激和炎症等诱导的肝组织坏死。本文主要针对人参皂苷 Rg1 在各种肝损伤模型中的护肝作用及分子机制的最新研究报道进行综述。

关键词: 肝损伤; 人参皂苷 Rg1; 氧化应激; 抗炎; 抗凋亡

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 01-0021-07

Advances in study of pharmacological effects of ginsenoside Rg1 in hepatic diseases

LUO Piao^{1,2}, CHU Shi-feng^{1,2}, GAO Yan², LUO Lin-ming¹, PENG Lan¹, CHEN Nai-hong^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Ginsenoside Rg1 is one of the main active components of ginseng with various pharmacological activities including anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-aging, anti-tumor and anti-apoptosis. Ginsenoside Rg1 plays a protective role in multiple tissues and organs, which shows the multiple targeting properties of the pharmacological effects. Recently, a number of studies have demonstrated that ginsenoside Rg1 has a protective role in the liver due to its multiple pharmacological effects. In chemical liver injury models, or in other liver injury models, ginsenoside Rg1 can alleviate liver necrosis induced by oxidative stress and inflammation. This article provides a review of the recent studies on the efficacy of ginsenoside Rg1 in the treatment of various liver damage and the molecular mechanism.

Key words: liver injury; ginsenoside Rg1; oxidative stress; anti-inflammatory; anti-apoptosis

人参 (*Panax ginseng* C. A. Mey.) 来源于五加科多年生草本植物人参的根茎, 其具有广谱的药理活

性^[1,2]。人参能滋补强身, 调节中枢神经系统, 改善心脏和肾脏功能, 增强机体的免疫功能, 抗癌抗氧化。人参皂苷 Rg1 是人参中主要的活性成分之一, 它的甾体皂苷结构与固醇类激素具有相似性, 具有多种药理活性, 涉及消化、神经、内分泌及免疫等多系统。肝病是一种严重的世界性疾病^[3], 它可能由许多因素所致, 包括肝炎病毒、化学物质 (酒精和药物等)、代谢紊乱和胆汁淤积等。因为肝脏是机体内最重要的代

收稿日期: 2017-06-19; 修回日期: 2017-09-03.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603315, U1402221, 81373997, 81573640); 湖南省教育厅高校科研经费开放基金项目 (15K091); 新药作用机制研究与药效评价北京市重点实验室资助项目 (BZ0150).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165177, E-mail: chennh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0578

谢性和解毒性器官, 受代谢性毒性损伤较其他组织器官更为严重^[4]。如今, 许多肝保护药已被广泛使用, 但其中一些具有潜在的不利影响。从传统的中草药中提取的天然产物作为肝脏疾病的有效和安全的替代疗法, 现已备受关注。人参皂苷 Rg1 有显著的肝保护作用, 可以作为很好的抗炎剂、抗凋亡剂和抗氧化剂^[5]。近年来, 多项研究已经对人参皂苷 Rg1 在多种肝脏损伤模型和肝纤维化模型中的药理作用进行研究。本文就人参皂苷 Rg1 在各种肝损伤和肝纤维化模型中的保护作用及分子机制做一综述。

1 人参皂苷 Rg1 对化学物质诱导的肝损伤和肝纤维化模型的作用

1.1 酒精性肝损伤模型

现今社会酗酒现象越来越严重, 由于饮酒导致的各类急慢性酒精中毒、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH)、肝硬化甚至肝癌等疾病, 严重危害了人类健康^[6]。大量饮酒后, 血液中的乙醇浓度明显升高, 肝脏乙醇的氧化代谢异常, 产生大量的活性氧自由基, 引起线粒体和脂质过氧化, 致使肝组织严重受损。另外, 乙醇代谢过程伴有乙醛的产生, 而乙醛是一种毒性物质, 其会引发肝脏能量代谢紊乱等。乙醛等代谢物和肠源性的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的炎症因子“瀑布效应”的释放, 加重肝细胞坏死。目前普遍认为酒精导致的肝损伤最主要机制是氧化应激产生的自由基导致肝损伤^[7-9]及炎症反应。

1.1.1 酒精诱导的肝损伤 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是一种全球性疾病^[10], 而我国 ALD 仅次于病毒性肝炎, 因而迫切需要一种既可防治 ALD 又无毒副作用的药物。人参皂苷 Rg1 是一种皂苷单体, 来源于传统补益药人参。通过 HepG2 和 PC12 细胞系检测不同浓度人参皂苷 Rg1 的毒性作用, 结果显示 Rg1 无体外毒副作用, 体内实验也显示 Rg1 能提高酒精诱导的肝损伤小鼠的生存率, 从侧面验证人参皂苷 Rg1 无毒副作用^[11]。因而, 以上研究结果间接说明人参皂苷 Rg1 是安全有效的。本实验室^[12]已证实人参皂苷 Rg1 抗乙醇加速四氯化碳 (CCl₄) 诱导的大鼠肝纤维化, 增强抗氧化酶的活性以减轻脂质过氧化水平, 还可抑制 α 平滑肌肌动蛋白 (alpha smooth muscle actin, α -SMA) 的表达, 这种改善作用与 Rg1 促进核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 核易位和 Nrf2 下游基因的表达相关。

此外, 人参皂苷 Rg1 在酒精性肝炎模型中能有

效地降低异常升高的血清生化指标, 减轻线粒体嵴断裂膜破坏, 缓解肝脏损伤等病理改变, 显著提高酒精造模小鼠生存率^[13]。糖皮质激素与其受体结合通过抑制转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活性而抵抗炎症作用。而糖皮质激素受体的拮抗剂 RU486 (米非司酮)^[14, 15]可以竞争性拮抗人参皂苷 Rg1 或地塞米松的抗炎作用, 这证明 Rg1 可能是糖皮质激素受体的配体^[13]; 并进一步证实人参皂苷 Rg1 可促进糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 入核来抑制 NF- κ B 信号通路的激活及其下游靶基因肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 等炎症因子转录, 从而发挥抗炎护肝的作用。另外, 人参皂苷 Rg1 抗酒精性肝炎还与 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路相关。

1.1.2 NIAAA 造模法诱导的肝损伤 NIAAA 造模法是一种新型的造模方式, 用 Lieber-DeCarli 酒精液体饲料饲养鼠, 很好地模拟了人类每日饮食饮酒的习惯, 诱发的 ALD 更类似于人类酒精性肝炎的发病机制^[16]。该模型可引发较为严重的肝损伤, 主要表现为模型鼠血清生化指标 AST、ALT 等的异常升高, 肝脂质积聚及活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 过度释放。Gao 等^[11]研究人员发现, 在此模型中, 给予人参皂苷 Rg1 之后可有效地逆转酒精饲料带来的肝损伤, 并进一步研究发现人参皂苷 Rg1 可能是潜在的 Nrf2 信号通路激活剂, 能够阻止酒精诱导的肝损伤; 还可通过调控腺苷单磷酸激活蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路促进肝能量代谢活动, 包括促进脂质的形成和 β 氧化降解过程, 发挥护肝作用。在病理情况下, 人参皂苷 Rg1 主要表现为降低甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平, 并下调与脂肪细胞分化相关的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、胆固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 的蛋白表达水平, 提高肝激酶 B1 (LKB1)、AMPK 的水平^[11], 以改善肝功能。

1.2 CCl₄ 诱导的肝损伤和肝纤维化

CCl₄ 诱导的肝损伤和肝纤维化模型是一种经典的模型。随着学术的深入探索, 提出肝纤维化是可以逆转的观点^[17], 这对于防治肝硬化和肝癌具有重要意义。近年来, 天然产物在肝脏保护的作用越来越备受关注。人参皂苷 Rg1 可抑制 CCl₄ 诱导的急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 模型中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子生产, 从而抑制肝细胞凋

亡, 显著减轻 ALF 病变, 缓减肝纤维化的发展进程, 这些可能与 NF- κ B p65 DNA 结合活性和表达相关^[18]。人参皂苷 Rg1 可增强机体抗氧化和抗炎能力, 抑制过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、丙二醛 (malonaldehyde, MDA)、TNF- α 、IL-6 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生, 而缓减 CCl₄ 诱导肝毒性; 并且与模型组相比, Rg1 治疗组 NF- κ B p65、AMPK 和 (silent information regulator 1, Sirt1) 的表达受抑制^[19]。另外, 人参皂苷 Rg1 减轻肝组织学异常和线粒体病变^[20]; 降低小鼠肝组织金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 和 I 型胶原的 mRNA 水平, 抑制 TIMP-1 表达^[21], 显著降低相关胶原蛋白的产生, 减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积增加。人参皂苷 Rg1 可能通过 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路抵抗 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化^[12]。

1.3 硫代乙酰胺诱导的肝损伤和肝纤维化

人参皂苷 Rg1 也能改善硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的大鼠肝损伤的症状, 有效地降低血清中纤维化指标透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、血清 III 型前胶原 (serum precollagen-III, pCIII) 和层粘连蛋白 (laminin, LN) 及转氨酶水平, 减少小鼠肝中硫代巴比妥酸活性底物含量。肝星形细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 在肝纤维化过程中起重要作用。在培养的肝星形细胞中, 人参皂苷 Rg1 显著抑制血小板衍生生长因子-BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB) 刺激的活性氧形成和细胞增殖与活化。此外, 人参皂苷 Rg1 通过降低 NF- κ B 活性来下调血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)- β 的表达^[22]。已有研究证明, 在 HSCs 的 PDGFR- β 启动子活性中, NF- κ B 信号扮演了重要角色^[23]。这些结果也表明, 人参皂苷 Rg1 具有抗氧化和抗肝纤维化作用。总之, 人参皂苷 Rg1 抗肝纤维化的主要机制: ① 增强机体抗氧化和抗炎能力以减轻肝组织学异常和线粒体病变; ② 促进核酸及蛋白质的合成以修复肝损伤; ③ 抑制胶原蛋白大量生成以防止细胞外基质过度沉积。

1.4 药物导致的肝损伤

1.4.1 顺铂诱发的肝损伤 顺铂 (cisplatin) 是目前国内外临床应用于治疗实体瘤的一种首选肿瘤化疗药物。但顺铂对多个器官具有毒副作用, 尤其是消化系统、肝、肾和耳, 这在很大程度上限制了顺铂在临床上的应用。由于顺铂毒副作用造成患者治疗困难、病死率高, 因而急需预防顺铂引起的毒副作用以保

证肿瘤化疗的有效治疗^[24, 25]。类似于酒精造成的损害, 顺铂在机体内产生大量的自由基, 启动氧化应激损伤, 导致肝脏受损, 肝功能失调, 转氨酶水平升高, 抗氧化酶异常。在顺铂诱发的小鼠肝损伤中, 人参皂苷 Rg1 能减轻顺铂导致的氧化应激损伤, 使氧化和抗氧化处于动态平衡, 阻断顺铂的氧化损伤^[26]。具体机制如下: Rg1 有效降低顺铂所致转氨酶水平, 上调抗氧化酶 (GSH 和 GSH-PX) 和降低异常升高的 MDA 和 MPO 来保护受损肝细胞; Rg1 可抑制顺铂诱导的肝组织 ROS 升高, 清除羟自由基; Rg1 还可有效地抑制 Nrf2 与酪氨酸和泛素蛋白的相互作用, 促进 Nrf2 入核并抑制 Nrf2 出核降解, 上调下游基因血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1]、GCLC 和 GCLM 的表达; 此外, Rg1 护肝作用与 p-JNK 和 p62 信号相关^[26]。因此, 人参皂苷 Rg1 能减轻顺铂对肝脏的损伤, 其可能成为一种理想的辅助化疗保肝药物。

1.4.2 对乙酰氨基酚肝损伤 对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP), 又称扑热息痛 (paracetamol) 是临床应用广泛的一种乙酰苯胺类解热镇痛药。现今 APAP 造成的肝损伤已引起研究人员的广泛关注。APAP 中毒时, 肝脏严重受损, 肝小叶坏死和细胞网架的塌陷。电镜结果也显示, 核糖体丢失, 胞浆基质肿胀和内质网水样空泡变性, 线粒体功能的丧失, 血清生化指标大幅度升高^[27]。目前临床最常用的解毒剂是 *N*-乙酰半胱氨酸 (NAC), 它能缓减 APAP 肝损伤症状。Gum 等^[28] 研究显示韩国高丽参 (Korean red ginseng, KRG) 通过调节代谢有效地避免 APAP 诱导的肝毒性, 并降低死亡率。此外, 人参中主要活性成分人参皂苷 Rg1 能够较好地降低 APAP 诱发的肝损害^[27]。人参皂苷 Rg1 能提高 APAP 处理后的 HepG2 和 HEK293 细胞抗氧化能力, 显著提高抗氧化酶 GSH-PX、GSH 和 CAT 的活性; 可抑制 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 的活性, 降低细胞的凋亡率并主要抑制早期凋亡。另外, 通过用 Nrf2 的 siRNA 处理细胞, 再给予 APAP 造模型, 发现抗氧化蛋白 Nrf2、HO-1、NQO1、GCLC 和 GCLM 表达显著下调, 而 Rg1 能缓减蛋白表达的减少, 但当 Nrf2 被敲除或敲减后, Rg1 的这一保护作用减弱。由此推测人参皂苷 Rg1 发挥抗氧化应激活性主要通过介导 Nrf2 信号通路。然后, 通过比较野生型小鼠和 Nrf2 敲除小鼠肝脏对 APAP 造模的灵敏度, 结果显示 Nrf2 敲除后小鼠对 APAP 的耐受程度减弱。这进一步证实人参皂苷

Rg1 缓减 APAP 诱导的肝细胞和肝组织氧化损伤和凋亡, 主要通过介导 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路^[27]。

1.4.3 链脲佐菌素引发的 2 型糖尿病肝损伤 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 是一种广谱抗菌素, 具有抗菌和抗肿瘤作用, 临床上 STZ 用于治疗胰岛细胞瘤 (β 细胞或非 β 细胞瘤)、肝癌等。人参皂苷 Rg1 具有显著的抗炎、抗氧化作用。人参皂苷 Rg1 可显著降低 STZ 诱发的 2 型糖尿病肝损伤模型大鼠血清中 AST、ALT 等水平, 减轻糖脂异常代谢物引发的氧化应激, 改善糖尿病并发肝损伤。人参皂苷 Rg1 也可降低血清 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子和血糖水平, 减少胰岛素抵抗。因此, 人参皂苷 Rg1 能有效降低氧化应激和炎症损伤, 进而对高脂高糖饮食/链脲佐菌素诱发的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2-DM) 肝损伤具有明显的保护作用^[29]。此外, 人参皂苷 Rg1 还能降低 T2-DM 大鼠模型的血脂、血糖水平和改善肝功能^[30]。综上, 人参皂苷 Rg1 主要是通过发挥抗炎、抗氧化作用, 改善糖脂代谢和胰岛素抵抗来抵抗 STZ 诱导的 T2-DM 的病变。

2 人参皂苷 Rg1 对免疫性肝损伤的作用

刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con A) 是植物刀豆中的一种凝集素, 能通过 T 细胞介导肝损伤^[31–33]。Con A 诱导肝损伤导致小鼠体内转氨酶迅速升高, 同时伴有大量的免疫细胞, 如 T 细胞、NK 细胞、NK 细胞和嗜酸性细胞等向肝聚集^[31, 34], 还促进炎症细胞因子 (如 IL-6、IFN- γ 、TNF- α) 和趋化因子释放, 加速肝损伤。人参皂苷 Rg1 具有天然抗氧化和调节免疫功能作用。Rg1 可降低免疫性肝损伤小鼠血清中 IFN- γ 和 TNF- α 炎症因子水平。Rg1 还能选择性增强淋巴细胞增殖能力和 IL-2 的表达和释放, 以介导免疫反应^[31]。此外, Rg1 明显减轻肝细胞及胞膜变性坏死, 炎症细胞浸润, 明显改善肝组织病变, 并降低小鼠血清中 ALT 和 AST。Rg1 可减少 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞向 Con A 诱导的肝损伤浸润, 降低 ICAM-1 mRNA 的表达以发挥保肝作用^[35], 减轻 T 淋巴细胞毒性作用^[36]。总之, 人参皂苷 Rg1 的抗炎和调节免疫功能可减轻 Con A 诱导的免疫性肝损伤。

3 人参皂苷 Rg1 对其他因素导致的肝损伤的作用

3.1 老年化肝衰竭

随着社会老年化越来越严重, 老年化肝衰竭相关的疾病也随之增加。老年衰竭肝组织中血流量减少、脂褐素增加和肝胆代谢功能减弱等^[37]。人参皂苷 Rg1 具有抗衰老、抗氧化和提高免疫力作用。Rg1 可有效抑制 Fe²⁺-半胱氨酸诱发的肝微粒体脂质过氧

化, 并改善快速老化小鼠肝脏中线粒体呼吸功能、膜电位及线粒体膜肿胀程度^[38], 显著减少 MDA 的含量。氧化应激和脂质过氧化反应也是快速老化小鼠 SAMP8 系老年化鼠肝脏衰竭的重要原因之一。人参皂苷 Rg1 能提高体内抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH-PX 的活性, 抑制脂质过氧化反应, 延缓肝脏衰竭。

3.2 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 在临床上是一种常见的代谢异常性肝病。最新数据显示, 我国 NAFLD 发病率已高达 25%, 城市地区已超过 30%, 仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[39–41]。人参皂苷 Rg1 为人参三醇类皂苷, 能促进机体的能量代谢进程, 包括促进脂质 β 氧化降解过程^[11], 以降低血脂。其降脂作用机制可能与下调羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoAR) 和固醇调节元件结合蛋白 (SREBP-2) 表达, 及上调 CYP7 α 水平相关^[42], 从而清除大鼠肝脏中聚集的脂滴。而 NAFLD 的发生会限制 β -氧化相关酶的分泌, 加速 NAFLD 的恶化^[43]。人参皂苷 Rg1 可通过调节大鼠 β -氧化相关的酶, 如肝脏脂酰 CoA 合成酶 1 (CoASH1)、肉毒碱脂酰转移酶 I (CAT I) 及脂酰 CoA 氧化酶 1 (ACOX1), 改善脂肪代谢, 缓解 NAFLD 大鼠的肝损伤^[44]。另外, 人参皂苷 Rg1 与氧化苦参碱 (OMT) 联合使用, 激活 PPAR α 和 PPAR γ 发挥抗氧化功能, 显著降低血清中 ALT、AST、TC 和 TG 水平, 发挥协同护肝作用^[45]。

3.3 肝缺血再灌注

人参皂苷 Rg1 是人参主要活性成分, 在小鼠肝脏缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 损伤模型中也有潜在的保护作用。人参皂苷 Rg1 预处理可减轻缺血再灌注小鼠的肝损伤, 抑制 NF- κ B p65 磷酸化水平升高和炎症反应, 减少肝细胞凋亡^[46]。在再灌注的早期阶段, 内皮细胞肿胀、血管收缩、肝脏缺血再灌注触发的 ROS 产生导致内皮细胞和肝细胞的直接损伤, 同时诱导枯否细胞和嗜中性粒细胞被活化, 产生大量的炎症细胞因子和氧自由基, 进一步加剧了肝损伤^[47, 48]。而人参皂苷 Rg1 可提高小鼠肝细胞生存力, 并具有抗凋亡、抗炎和抗氧化的特性。因而, Rg1 可能为治疗缺血再灌注诱导的肝损伤提供新的治疗策略。

4 人参皂苷 Rg1 对病毒性肝炎和肝癌的作用

人参具有抗肿瘤作用。人参皂苷 Rg1 可能抑制癌细胞侵袭和迁移的能力^[49], 并有效调节多种致癌基因和肿瘤抑制基因, 以发挥抗癌作用^[50]。人参皂苷

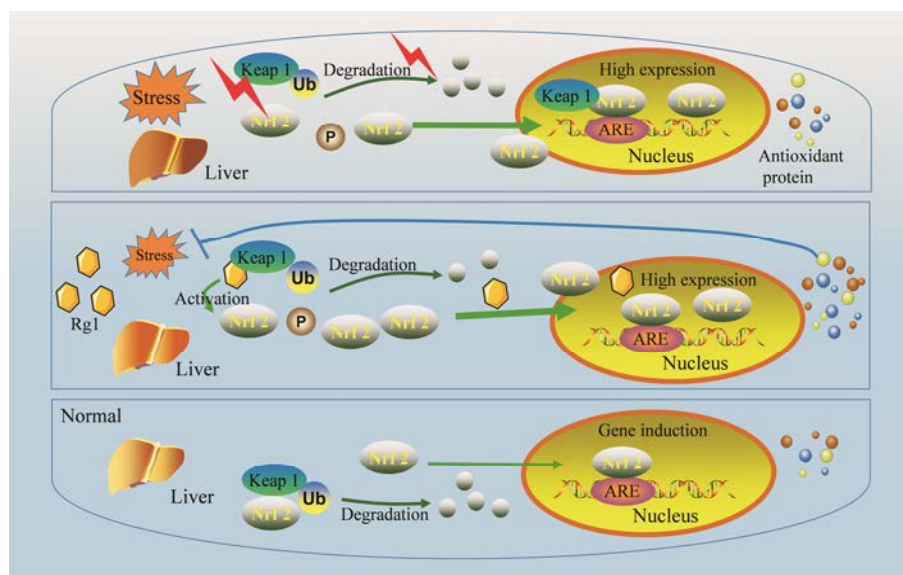


Figure 1 Nrf2 pathway under stressed, normal conditions and ginsenoside Rg1 after stress and mechanisms that regulate Nrf2. Usually, Nrf2 protein is in the cytoplasm with Keap1 and degradation. On this occasion, Nrf2 is ubiquitinated and degraded rapidly. Only few Nrf2 translocates to the nucleus, keeping a basal level of gene expression. When under stress, Nrf2 escapes from Keap1 and gets into the nucleus, binding ARE sequences to transactivate target genes. Ginsenoside Rg1 regulates Keap1 binding to Nrf2 and promotes Nrf2 entry into nucleus to enhance antioxidant gene transcription and protein expression. Rg1 also mediates the degradation of Nrf2, including ubiquitin (Ub) and so on

Rg1 可提高癌症患者免疫力, 通过调节淋巴细胞亚群比例、提高外周血淋巴细胞增殖能力等, 并可辅助化疗, 增加化疗药物效应。Rg1 对人肝癌细胞 (Bel-7402) 有较好的抑制活性。但目前人参皂苷 Rg1 在体内肝癌方面研究甚少, 这有待于研究人员进一步探索。人参皂苷 Rg1 对乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 免疫性小鼠发挥免疫佐剂效应。这种佐剂活性增强 Th1 (IgG2b 和 IFN- α) 和 Th2 (IgG1 和 IL-4) 反应, 并通过 TLR4 信号途径引发 Th1 和 Th2 免疫应答^[51]。因此, 这为未来开发新型的乙肝病毒免疫佐剂提供了可行的途径。另外, 人参皂苷 Rg1 和 Rb1 可以降低 FRhK-4 细胞中甲肝病毒浓度^[52]。

5 结语与展望

人参皂苷 Rg1 是人参三醇类皂苷的重要组成部分, 是一种具有多种靶组织的甾体皂苷, 在机体多个组织器官中发挥药理活性。人参皂苷 Rg1 在肝病及相关肝损伤模型中发挥护肝作用。人参皂苷 Rg1 可以逆转肝损伤血清和肝脏中多种生化指标, 抑制脂质过氧化物的产生^[5, 53]。此外, 人参皂苷 Rg1 还可通过提高抗氧化酶水平以抵抗过度运动引发的肝内氧化应激^[54]。人参皂苷 Rg1 在肝纤维化、药物或酒精性肝炎及免疫性肝损伤等肝损伤模型中均具有一定的保护作用。正如上述所示, 已将 Rg1 与模型、模型相关抗肝损伤和抗肝纤维化的药理机制进行整理。其中

最主要的机制是人参皂苷 Rg1 的抗氧化作用, 调节 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路。在正常、应激和应激后给予人参皂苷 Rg1 条件下 Keap1-Nrf2-ARE 的动态变化如图 1 所示。虽然人参皂苷 Rg1 在化学剂诱导的肝损伤和肝纤维化已有部分研究, 但是研究的肝病类型较少, 并且其药理机制也未阐述清楚。目前在肝肿瘤、病毒性肝病及胆汁淤积性肝病方面, 人参皂苷 Rg1 的作用及药理机制研究缺乏。因此, 仍需进一步深入研究, 人参皂苷 Rg1 有望成为临床治疗肝炎、肝纤维化和肝癌新型的药物。

References

- [1] Unlu A, Nayir E, Kirca O, et al. Ginseng and cancer [J]. J BUON, 2016, 21: 1383-1387.
- [2] Yang PF, Song XY, Chen NH. Advances in pharmacological studies of *Panax notoginseng* saponins on brain ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Pharm Sin (药理学报), 2016, 51: 1039-1046.
- [3] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure [J]. N Engl J Med, 2013, 369: 2525-2534.
- [4] Yao H, Qiao YJ, Zhao YL, et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 6890-6905.
- [5] Ratno Budiarto B, Chan WH. Oxidative stresses-mediated apoptotic effects of ginsenoside Rb1 on pre- and post-

- implantation mouse embryos *in vitro* and *in vivo* [J]. Environ Toxicol, 2017, 32: 1990–2003.
- [6] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [J]. Gastroenterology, 2011, 141: 1572–1585.
- [7] Cao YW, Jiang Y, Zhang DY, et al. Protective effects of *Penthorum chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 161: 92–98.
- [8] Ai Q, Sun G, Luo Y, et al. Ginsenoside Rb1 prevents hypoxia-reoxygenation induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via an estrogen receptor-dependent crosstalk among the Akt, JNK, and ERK 1/2 pathways using a label-free quantitative proteomics analysis [J]. RSC Adv, 2015, 5: 26346–26363.
- [9] Palipoch S, Punsawad C, Koomhin P, et al. Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 1–8.
- [10] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60: 2099–2108.
- [11] Gao Y, Chu SF, Xia CY, et al. Rg1 attenuates alcoholic hepatic damage through regulating AMP-activated protein kinase and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signal pathways [J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18: 765–778.
- [12] Li JP, Gao Y, Chu SF, et al. Nrf2 pathway activation contributes to anti-fibrosis effects of ginsenoside Rg1 in a rat model of alcohol- and CCl₄-induced hepatic fibrosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35: 1031–1044.
- [13] Gao Y, Chu SF, Li JW, et al. Anti-inflammatory function of Ginsenoside Rg1 on alcoholic hepatitis through glucocorticoid receptor related nuclear factor-kappa B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 231–240.
- [14] Leung KW, Wong AS. Pharmacology of ginsenosides: a literature review [J]. Chin Med, 2010, 5: 20.
- [15] De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression [J]. Endocr Rev, 2003, 24: 488–522.
- [16] Bertola A, Mathews S, Ki SH, et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) [J]. Nat Protoc, 2013, 8: 627–637.
- [17] Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation [J]. Gut, 2002, 50: 891–896.
- [18] Zhao J, Shi Z, Liu S, et al. Ginsenosides Rg1 from *Panax ginseng*: a potential therapy for acute liver failure patients? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 538059.
- [19] Yao X, Jiang W, Ma CH, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through suppression of inflammation [J]. Phytomedicine, 2016, 23: 583–588.
- [20] Dong XQ, Duan LP, Liang B, et al. A stereological analysis of ginsenoside Rg1 in inhibiting hepatic fibrosis [J]. Chongqing Med (重庆医学), 2014, 43: 3599–3601, 3616.
- [21] Ma LQ, Dong XQ, Liang B, et al. The effect of panaxsaponin Rg1 on the ultra structure of hepatocytes and the express of TIMP-1 in hepatic fibrotic mice [J]. Chin J Hepatol (中国肝脏病杂志), 2010, 18: 304–306.
- [22] Geng J, Peng W, Huang Y, et al. Ginsenoside-Rg1 from *Panax notoginseng* prevents hepatic fibrosis induced by thioacetamide in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 634: 162–169.
- [23] Chen A, Zhang L. The antioxidant (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits rat hepatic stellate cell proliferation *in vitro* by blocking the tyrosine phosphorylation and reducing the gene expression of platelet-derived growth factor- β receptor [J]. J Biol Chem, 2003, 278: 23381–23389.
- [24] Ko JW, Lee IC, Park SH, et al. Protective effects of pine bark extract against cisplatin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats [J]. Lab Anim Res, 2014, 30: 174.
- [25] Abdulrahman LA, Ahmed ARS. Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 282.
- [26] Gao Y, Chu SF, Shao QH, et al. Antioxidant activities of ginsenoside Rg1 against cisplatin-induced hepatic injury through Nrf2 signaling pathway in mice [J]. Free Radic Res, 2017, 51: 1–13.
- [27] Gao Y, Chu S, Zhang Z, et al. Early stage functions of mitochondrial autophagy and oxidative stress in acetaminophen-induced liver injury [J]. J Cell Biochem, 2017, 118: 3130–3141.
- [28] Gum SI, Cho MK. Korean red ginseng extract prevents APAP-induced hepatotoxicity through metabolic enzyme regulation: the role of ginsenoside Rg3, a protopanaxadiol [J]. Liver Int, 2013, 33: 1071–1084.
- [29] Yao JC. A study on protective effects of ginsenosides Rg1 on pathological liver injury in rats with type 2 diabetes [J]. Clin J Chin Med (中医临床研究), 2016, 8: 13–14.
- [30] Tian W, Chen L, Zhang L, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. Genet Mol Res, 2017. DOI: 10.4238/gmr16019463.
- [31] Qin XY, Tang L, Yan L, et al. Tanshinone IIA protects against immune-mediated liver injury through activation of T-cell subsets and regulation of cytokines [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2010, 32: 51–55.

- [32] Wahl C, Wegenka UM, Leithuser F, et al. IL-22-dependent attenuation of T cell-dependent (Con A) hepatitis in herpes virus entry mediator deficiency [J]. *J Immunol*, 2009, 182: 4521–4528.
- [33] Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90: 196–203.
- [34] Nakaya M, Hashimoto M, Nakagawa R, et al. SOCS3 in T and NKT cells negatively regulates cytokine production and ameliorates Con A-induced hepatitis [J]. *J Immunol*, 2009, 183: 7047–7053.
- [35] Cao L, Zou Y, Zhu J, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibition of cytokine secretion and lymphocyte infiltration [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 380: 203–210.
- [36] Yang Y, Qin XY, Guo Z, et al. Protective effect of ginsenoside Rg1 on immune-mediated liver injury in mice [J]. *Chin J Public Health (中国公共卫生)*, 2015, 31: 309–311.
- [37] Schmucker DI. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40: 650–659.
- [38] Wang YH, He XL, Li XX, et al. Protections of ginsenoside Rg1 on liver mitochondria in senescence accelerated mice [J]. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)*, 2009, 29: 1897–1900.
- [39] Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011, 48: 97–113.
- [40] Karrar A, Stepanova M, Alaparthi L, et al. Anti-adipocyte antibody response in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30: 900–908.
- [41] Lu ZY, Shao Z, Li YL, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: an 8-year follow-up study [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 3663–3669.
- [42] Chen Z, Li C, Yang C, et al. Lipid regulation effects of raw and processed *Notoginseng Radix Et Rhizome* on steatotic hepatocyte L02 cell [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2919034.
- [43] Samovski D, Sun J, Pietka T, et al. Regulation of AMPK activation by CD36 links fatty acid uptake to β -oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64: 353–359.
- [44] Liao WY, Xu D. Study on the improvement effect of ginsenoside Rg1 on nonalcoholic fatty liver phenotype by regulation of β -oxidation [J]. *Chongqing Med (重庆医学)*, 2016, 45: 1179–1182.
- [45] Wu T, Wang LM. Synergic liver protection effects of ginsenoside Rg1 and oxymatrine and its mechanism [J]. *Int J Trad Chin Med (国际中医中药杂志)*, 2014, 36: 894–898.
- [46] Tao TZ, Chen F, Bo LL, et al. Ginsenoside Rg1 protects mouse liver against ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-apoptosis properties [J]. *J Surg Res*, 2014, 191: 231–238.
- [47] Mendes-Braz M, Elias-Miro M, Jimenez-Castro MB, et al. The current state of knowledge of hepatic ischemia-reperfusion injury based on its study in experimental models [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 298657.
- [48] Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, et al. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory network sea – review [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16: 1016–1032.
- [49] Li L, Wang Y, Qi B, et al. Suppression of PMA-induced tumor cell invasion and migration by ginsenoside Rg1 via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 expression [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32: 1779–1786.
- [50] Li QF, Shi SL, Liu QR, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg1, cinnamic acid, and tanshinone IIA in osteosarcoma MG-63 cells: nuclear matrix downregulation and cytoplasmic trafficking of nucleophosmin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40: 1918–1929.
- [51] Yuan D, Yuan Q, Cui Q. Vaccine adjuvant ginsenoside Rg1 enhances immune responses against hepatitis B surface antigen in mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94: 676–681.
- [52] Lee MH, Lee BH, Lee S, et al. Reduction of hepatitis A virus on FRhK-4 cells treated with Korean red ginseng extract and ginsenosides [J]. *J Food Sci*, 2013, 78: M1412–M1415.
- [53] Zhou N, Tang Y, Keep RF, et al. Antioxidative effects of *Panax notoginseng* saponins in brain cells [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21: 1189–1195.
- [54] Korivi M, Hou CW, Huang CY, et al. Ginsenoside-Rg1 protects the liver against exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 932165.