

人参皂苷 Rg1 的神经保护作用研究进展

龙俊鹏^{1,2}, 孙洋^{1,2}, 刘莎莎³, 姚娇^{1,2}, 阳松威^{1,2}, 杨岩涛^{1,2}, 裴刚^{1,2},
孟蕾^{1,2}, 艾启迪^{1,2*}, 陈乃宏^{1,2,4*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南长沙 410208; 3. 湘潭市中心医院, 湖南湘潭 411199; 4. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 人参皂苷 Rg1 是人参中最主要的皂苷成分之一, 具有广泛的药理活性, 被认为是一种强大的神经保护剂, 具有抗神经炎症、抗氧化应激、抗神经凋亡和增强记忆力等神经保护作用。Rg1 在防治阿尔茨海默症、帕金森病、脑卒中等神经退行性疾病及抑郁症等精神类疾病中展现出了良好的应用前景。本文就近些年国内外对 Rg1 的神经保护作用机制研究进行综述, 旨在为临床上治疗神经系统性疾病提供新的研究思路。

关键词: 人参皂苷 Rg1; 神经保护; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默症; 脑卒中

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)01-0021-06

Progress on the neuroprotective effects of ginsenoside Rg1

LONG Jun-peng^{1,2}, SUN Yang^{1,2}, LIU Sha-sha³, YAO Jiao^{1,2}, YANG Song-wei^{1,2}, YANG Yan-tao^{1,2},
PEI Gang^{1,2}, MENG Lei^{1,2}, AI Qi-di^{1,2*}, CHEN Nai-hong^{1,2,4*}

(1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces, Changsha 410208, China; 3. Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411199, China; 4. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Ginsenoside Rg1 is one of the most important saponins in ginseng. It has a wide range of pharmacological activities. It is considered to be a powerful neuroprotective agent. It has neuroprotective effects such as anti-neuroinflammation, anti-oxidative stress, anti-neuronal apoptosis, and enhancing memory. Rg1 shows a good application prospect in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, stroke, and mental diseases such as depression. This paper reviews the research on the neuroprotective mechanism of Rg1 at home and abroad in recent years, in order to provide new research ideas for the clinical treatment of nervous system diseases.

Key words: ginsenoside Rg1; neuroprotection; neurodegenerative disease; Alzheimer's disease; stroke

收稿日期: 2022-06-16; 修回日期: 2022-07-14.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174271); 湖南省自然科学基金项目 (2021JJ30512, 2022JJ40456); 湖南省教育厅优秀青年项目 (21B0354); 长沙市自然科学基金资助项目 (kq2202269); 湖南中医药大学校级基金重点项目 (2019xjj001); 湖南中医药大学生物工程专业重点学科 ([2018] No 3); 湖南中医药大学中药学一流学科建设项目。

*通讯作者 Tel: 86-731-88458225, E-mail: 278339420@qq.com;

Tel: 86-10-63165177, E-mail: chennh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0740

人参被誉为“百草药之王”, 为补气虚要药, 有扶正祛邪、滋补元气、醒神益智等功效^[1]。作为人参最活跃活性分子之一, 人参皂苷 Rg1 (ginsenoside Rg1, Rg1) 拥有抗神经炎症、抗氧化应激、抗神经细胞凋亡等神经药理活性, 表现出良好的神经保护作用, 被认为是一种潜在的神经保护剂。神经系统性疾病是目前危害性最大的一类疾病, 同时也是临床上难以攻克的难题, 由于患病机制的复杂, 大多数药物在 III 期临床试验中的结

果并不理想,而神经系统性疾病在越来越发达的医疗水平下,患病人群依旧在逐年增加,因此找到切实可行的治疗药物迫在眉睫。Rg1强大的神经保护作用令其有望在临床上成为治疗神经系统性疾病的神经保护剂。

1 Rg1的神经保护作用研究现状

Rg1是一类三萜皂苷和甾体苷,以多效作用靶点著称,主要用于预防和治疗心脑血管疾病和神经系统变性疾病。大量的实验证实,Rg1在神经保护领域有广阔的研究前景,Rg1能够修复受损的神经元,抑制神经元凋亡,修复脑血管破损,增强海马体神经发生,增强学习记忆能力,同时还有抗衰老等功效^[1,2]。Rg1的神经毒性很小,在大量文献的报道中,都将Rg1视为一种潜在的神经保护剂,但其血脑屏障透过率较低,极大地限制了Rg1在临床上的应用。表1^[3-16]总结了Rg1在治疗神经系统性疾病的实验案例。

2 Rg1的神经保护作用机制

2.1 Rg1治疗神经退行性疾病

2.1.1 阿尔茨海默症 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 又名老年痴呆症,最常见的患病人群为老年人,其典型的特征为记忆障碍,严重者还伴有运动功能丧失及其他神经精神病症。AD的患病机制有多种假设,如 β -淀粉样蛋白斑块、tau蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结等^[2],靠单侧机制去治疗AD在临床上还未取得比较好的效果。Shi等^[17]发现Rg1可以通过调节蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)/cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)的活性从而抑制AD,其中CREB是一种神经元的内分泌物,被认为与长期记忆有关。 β -淀粉样肽 ($A\beta$) 在大脑中的积累和tau蛋白的过度磷酸化是AD最显著的标志, $A\beta$ 的积累会促进tau的磷酸化,而tau的过度磷酸化又可以促进 $A\beta$ 的沉积。淀粉样前体蛋白 (APP) 和早老素-1 (presenilin-1, PS-1) 是造成 β -淀粉样蛋白斑块的主要因素,Li等^[3]建立APP/PS1双转基因小鼠AD模型,并且长期给予Rg1治疗,在10 mg·kg⁻¹给药剂量下AD小鼠记忆力和认知能力得到显著改善,脑源性神

经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和其受体酪氨酸蛋白激酶B (tyrosine protein kinase B, TrkB) 在Rg1应用后得到上调,并且恢复了海马长时程增强作用 (long-term potentiation, LTP)。Rg1还可以通过控制过氧化物酶体增殖物受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 的表达进而调控胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, Ide) 和 β -淀粉样蛋白裂解酶1 (Bace1) 在脑内的表达,这两个蛋白均参与了 $A\beta$ 的沉积过程^[18],这些研究结果表明Rg1能够通过抑制 β -淀粉样蛋白斑块形成和tau蛋白过度磷酸化来抑制AD的恶化。同时,Rg1可以通过介导Wnt信号通路抑制AD的发生,而且经过Rg1治疗后,抗凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl2) 与Bcl2关联X蛋白 (Bcl2 associated X protein, Bax) 比例增加,促炎因子白介素-18 (interleukin 18, IL-18)、白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 等下调,而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 等抗氧化活性的增加,表明Rg1还可以通过抑制细胞凋亡、神经炎症、氧化应激等途径来抑制AD的发生^[4]。近些年来,肠道菌群也被认为参与了AD的发生过程。AD发病期间,肠道益生菌种类和数量显著减少,导致肠道菌群的代谢紊乱,进而加重AD病症,而Rg1可以降低肠道菌群中一些益生菌的能量消耗,这可能在肠道菌群和脑之间建立某种联系,在一定程度上有益于改善AD症状^[19]。总的来说,Rg1可以通过多个途径抑制AD病症。

2.1.2 脑卒中 脑卒中又名中风,是一种危害性很大的神经退行性疾病,伴随着严重的脑损伤,在老年人中有极高的发病率、死亡率及致残率。目前临床上唯一的有效治疗方式是溶栓治疗,但治疗时间窗仅3~4.5 h,且溶栓后仍有再灌注损伤出血性转化的潜在威胁,因此需要找到更高效且低不良反应的治疗药物。脑卒中的发生常伴随着神经细胞的凋亡、神经炎症、氧化应激、脑血管损伤及血脑屏障破坏等过程^[20]。

Table 1 Experimental examples of Rg1 in the treatment of various neurological disorders

Type of disease	<i>In vivo/ in vitro</i>	Administration method	Dose /mg·kg ⁻¹	Mechanisms of action	Reference
Alzheimer's disease	<i>In vivo</i>	i.p./i.g.	10	Inhibits $A\beta$ plaque formation and tau protein hyperphosphorylation; enhances hippocampal neurogenesis; anti-apoptotic, antioxidant, anti-inflammatory	[3-5]
Stroke	<i>In vivo</i>	i.g.	40	Repair of blood-brain barrier damage and vascular breakdown; inhibition of neuroinflammation and cellular scorching; anti-stress damage and anti-apoptosis	[6-8]
Parkinson's disease	<i>In vivo</i>	i.g.	10, 20, 40	Maintains iron ion homeostatic environment; reduces α -synuclein-mediated neuroinflammation; promotes dopamine synthesis and protects against neuronal damage	[9-12]
Depression	<i>In vivo</i>	i.g.	40	Increase total connexin Cx43 expression to increase gap junctions; inhibit microglia activation and mitochondrial dysfunction; anti-apoptosis	[13-16]

人参在古代就被用于治疗脑卒中, Rg1 在其中起到重要作用。研究发现 Rg1 可以降低凝血酶受体 PAR1 (被认为与神经元损伤有关的蛋白) 激活来修复脑缺血/再灌注损伤后的神经损伤, 同时下调基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 的表达以减少脑损伤后的血脑屏障通透性^[21]。另有研究表明, Rg1 可以通过调控磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 进而促进损伤后血管的生成, 并且这一功能对新生儿的脑损伤同样起到神经保护作用^[6]。神经炎症在脑卒中的发生中起到关键作用, 初始阶段的神经炎症起到良性作用, 而随着炎症的进一步发展, 小胶质细胞就会向 M1 型 (促进炎症发生的模式) 转化, 进而诱发更严重的脑损伤。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 是目前研究最多的炎症小体, 由受体蛋白 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 及 caspase 家族的半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteiny l aspartate specific proteinase-1, caspase-1) 组成。NLRP3 炎症小体参与了许多炎症反应, 发生脑卒中后其在小胶质细胞中大量表达, 其中从 NLRP3 炎症小体自我切割下来的 caspase-1 可以将消皮素 D (gasdermin-D, GSDMD) 切割成 N-GSDMD 和 C-GSDMD, 而 N-GSDMD 可以与细胞质膜结合形成 10~20 nm 小孔, 同时 caspase-1 还负责将 pro-IL-18、pro-IL-1 β 切割成有促炎作用的小分子蛋白 IL-18、IL-1 β , 并从小孔流出, 从而引起细胞焦亡^[7]。Rg1 可以显著改善脑卒中后的炎症反应, 抑制小胶质细胞向 M1 型转化, 降低 IL-6、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子含量, 抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NLRP3 焦亡通路, 下调凋亡相关蛋白 caspase-3 的表达, 有文献报道表明 caspase-3 也可以通过切割 GSDME 引发细胞焦亡 (常见于化疗药物治疗引起的细胞焦亡)^[22,23]。

应激反应是脑卒中后诱发严重脑损伤的另一个重要原因, 氧化应激和硝化应激都可以引发细胞炎症反应, 破坏血脑屏障完整性, 增加神经元细胞死亡。Rg1 可以通过增加 PPAR γ 表达及调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 与抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 内源

性抗氧化通路降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 含量, 从而减少脑卒中后的应激损伤^[24]。Rg1 还通过下调葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78)、激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 [protein kinase R (PKR)-like ER kinase, PERK]-PERK 真核翻译起始因子 2 α (the PERK-eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α)-激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 信号通路来保护神经元免受内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERs), 从而改善脑缺血症状^[25]。

多项研究结果表明, Rg1 对缺血/再灌注损伤后的神经元凋亡也有很好的抑制效果, Rg1 治疗缺血/再灌注大鼠后, TUNEL 阳性神经元显著减少, 表明其可有效减少细胞凋亡, 此外 Rg1 降低了 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) 和信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的磷酸化表达, 这表示 Rg1 可通过抑制 JAK1/STAT1 信号通路来发挥抗凋亡作用^[8]。此外, 线粒体自噬在脑卒中中也扮演着重要的角色, 在脑缺血期间线粒体自噬会抑制细胞凋亡, 而在再灌注损伤期间, 由于过度的自噬反而会促进凋亡过程, Rg1 可通过抑制再灌注损伤期间的线粒体自噬发挥神经保护作用。

2.1.3 帕金森病 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种运动功能受限的神经系统退行性疾病, 虽然未有文献报道 PD 会影响人类寿命, 但是会对人们的日常生活造成巨大困扰^[26]。PD 最典型的标志就是黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) 中多巴胺能神经元的进行性丧失, 神经炎症、氧化应激、凋亡等均可以导致多巴胺能神经元受损^[27]。氧化应激可以引起脑内铁离子稳态失调从而损伤多巴胺能神经元, Rg1 除了有强大的抗氧化应激作用外, 还可以通过增加少突胶质细胞, 尤其是成熟少突胶质细胞中铁蛋白重链的表达和减少铁蛋白轻链的表达来维持铁调节蛋白的稳态, 从而保护多巴胺能神经元^[9]。 α -突触核蛋白的积累是 PD 主要的病理学特征之一, 在 Heng 等^[10]的研究中, Rg1 可以靶向减轻 α -突触核蛋白的异常增加, 同时减少 TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子的释放, 促使小胶质细胞由 M1 型向 M2 型 (抗炎型) 转变; 而 Liu 等^[11]用 Rg1 治疗脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导亚急性 PD 模型, 在 10、20、40 mg·kg⁻¹ 给药剂量下, 呈现出剂量依赖性地抑制神经元损伤及神经炎症的发生, 表明 Rg1 可以减轻 α -突触核蛋白介导的神经炎症从而发挥抗 PD 作用。Song 等^[12]使用 516 只动物样本进行了符合 PD 病症的 25 项研究项目, 结果显示 Rg1 除了通过增加抗炎、抗氧化、抗凋亡活性途径抑制 PD 外, 还

可以通过增加酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的表达来促进多巴胺的合成从而发挥抗PD作用。

2.1.4 其他神经退行性疾病 有文献报道 Rg1 还能对其他一些神经退行性疾病如亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 有治疗作用, 其机制可能与 Rg1 调节有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 通路有关^[28]。

2.2 Rg1 治疗精神类疾病

抑郁症是当前最常见的一类精神疾病, 患病机制十分复杂。随着社会竞争压力的增加, 抑郁症的患病人群逐渐年轻化, 早期的抑郁症往往难以察觉, 这极大地增加了治疗难度, 中高度的抑郁症患者需要借助药物的治疗才能缓解症状, 但是复发率极高, 目前还没有能够完全有效解决抑郁症的药物。Rg1 的抗抑郁作用已经被证实, 然而具体的机制目前还在探索之中^[29]。大量的研究数据表明 Rg1 可通过上调间隙连接蛋白 43 (recombinant connexin 43, Cx43) 表达来发挥抗抑郁作用。Cx43 可以形成前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 与海马星形胶质细胞之间的间隙连接, 被认为与抑郁症紧密相关, 抑郁症的发生会伴随 Cx43 的加速降解, Rg1 通过抑制 Cx43 的泛素-蛋白酶体和自噬-溶酶体降解等途径, 同时调控 Cx43 的生物合成和 Cx43 的降解途径, 从而上调总 Cx43 的表达来发挥抗抑郁效用^[13-16]。

神经炎症也被认为与抑郁症的发生有紧密联系, 在慢性不可预测的轻度应激抑郁模型 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 中, 可以检测到促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-18 等含量增加, 磷酸化的 c-Jun 氨基末端激酶 (p-c-Jun N-terminal kinase, p-JNK) 1/2 和 p-p38 MAPK 表达增加, 磷酸化的细胞外调节蛋白激酶 (p-extracellular regulated protein kinases, p-ERK) 1/2 表达减少, 而 Rg1 治疗后可以逆转这些变化发挥抗抑郁作用^[30]。Fan 等^[31]研究发现 Rg1 治疗后抑郁小鼠的 Bcl2 含量增加, 而 PFC 区域内切割的 caspase-3、caspase-9 表达降低, 表明 Rg1 还可以通过抗凋亡途径发挥抗抑郁作用。Li 等^[32]通过对生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 进行过表达与敲除处理, 指出 Rg1 可以逆转 GAS5 对 Nrf2、细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的抑制作用, 从而抑制小胶质细胞的活化与改善抑郁样小鼠的线粒体功能障碍。另有研究证明 Rg1 可以上调 TrkB 及 PKA/CREB 信号通路的表达, 并增加 BDNF 表达来改善抑郁行为^[16]。总而言之, Rg1 在治疗抑郁症上有广大的应用前景。

Rg1 可以有效预防和治疗精神障碍, 对创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 和功能认

知障碍也有防治效果。Rg1 治疗 PTSD 的潜在机制可能与其降低皮质酮 (corticosterone, CORT) 和下丘脑促皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 水平有关, 并且有相关实验表明 Rg1 通过促进突触蛋白合成, 减少海马中的细胞内流钾通道蛋白 Kir4.1 和 TNF- α 表达起到防治作用^[33,34]。Rg1 可以对多种原因导致的认知障碍有防止效果, 其机制与增加神经元可塑性、抑制神经炎症、抑制氧化应激引起的海马神经功能障碍有关^[35]。

2.3 Rg1 保护神经元损伤

Rg1 对氧化应激诱导的神经元损伤有很好的神经保护作用。Rg1 可以通过 NF- κ B、AKT/ERK1/2、Nrf2 等途径来挽救过氧化氢 (H₂O₂) 对神经元的损伤^[1,36]; 还可以通过调控 NF- κ B/A β ₂₅₋₃₅ 途径减少活性氧的表达, 从而抑制氧化应激诱发的神经元凋亡^[37]; 此外 Rg1 对缺血导致的神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 受损有保护作用, Rg1 可以减轻缺血带来的氧化应激反应, 同时降低受损 NSC 中的 p38/JNK 的磷酸化表达, 从而保护受损的神经元细胞^[38]。

Rg1 还可以修复破损的神经血管再生, 促进海马神经再生, 对各种神经系统变性疾病导致的神经元损伤均有不错的修复作用。Rg1 可以增强 D-半乳糖 (D-galactose, D-gal) 诱导的衰老大鼠模型中海马体的神经发生, 这可能与 Rg1 促进神经干细胞/祖细胞 (NSC/NPC) 增殖分化, 提高海马突触可塑性, 以及增加 BDNF 表达有关^[5]。

2.4 Rg1 其他神经保护作用

文献^[39]报道, Rg1 通过调控腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 与 mTOR 介导的自噬途径来延缓细胞衰老, 还可以在正常生理状态下促进海马体的神经发生, 增加 CREB 表达, 从而发挥抗衰老、增强记忆力等功能。

总的来说, Rg1 治疗各类神经系统变性疾病是基于其抗氧化应激、抗神经凋亡、抑制细胞焦亡及抗神经炎症等作用, 同时还通过介导自噬等途径发挥神经保护作用 (图 1)。以脑卒中为例, Rg1 可以通过降低脑卒中后的氧化应激, 减少应激反应引起的炎症反应, 也可以直接作用于小胶质细胞抑制炎症反应和细胞焦亡, 并且 Rg1 还拥有修复破损脑血管、保护神经元等功效, 这些功效均有助于抑制脑卒中的恶化。正是由于 Rg1 有多效靶点治疗这一特性, 让它在众多神经保护药物中脱颖而出。

3 结语与展望

神经系统疾病给全球带来了巨大的社会压力, 其中一些神经退行性疾病在发展中国家甚至位居死因前列。

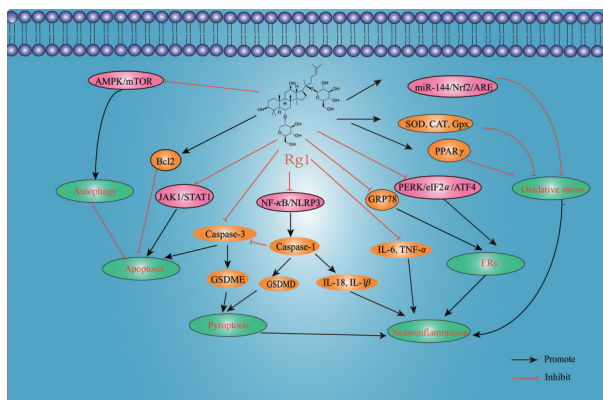


Figure 1 Neuroprotective mechanism of Rg1

Rg1 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、增强记忆和抗衰老等神经药理活性, 以往的研究证明有强大的神经保护作用, 并且神经毒性极小, 在治疗神经系统疾病方面展现出广阔的应用前景^[40]。Rg1 可以增强海马体神经发生和突触可塑性, 增加 BDNF、CREB 表达, 改善多种疾病类型导致的认知功能障碍, 尤其是在 AD 中, 10 mg·kg⁻¹ 给药剂量就可以有效改善症状^[3,17]。Rg1 的神经保护作用在越来越多的实验中被不断挖掘出来, Rg1 可以促进脑卒中损伤后的血管再生, 保护血脑屏障完整性, 抑制神经元死亡; Rg1 可以促进多巴胺合成, 抑制氧化应激保护多巴胺能神经元细胞; Rg1 还通过增加 Cx43 表达来增加间隙连接, 发挥抗抑郁作用等。遗憾的是, 尽管 Rg1 在各种动物模型中证实了可以通过多靶点有效抑制各类神经系统疾病, 但是在临床上却难以取得良好的效果, 究其原因在于 Rg1 的血脑屏障透过率极低, 难以达到有效治疗神经系统疾病的效果。因此, 在不影响 Rg1 神经保护作用的基础上借助药物载体输送或者改变某个基团来增加 Rg1 的血脑屏障透过率, 或有助于将 Rg1 开发为临床上用于治疗神经系统疾病的药物, 这需要学者们去进一步深入研究。

作者贡献: 龙俊鹏是本文的主要完成者; 孙洋、刘莎莎、姚娇、阳松威、杨岩涛、裴刚和孟蕾协助查询相关文献并进行图片的整理; 艾启迪、陈乃宏对本文撰写进行指导并提出修改意见。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Zarneshan SN, Fakhri S, Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106099.
- [2] Yang PF, Song XY, Chen NH. Advances in pharmacological studies of Panax notoginseng saponins on brain ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 1039-1046.
- [3] Li F, Wu X, Li J, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 4904-4910.
- [4] Yang Y, Wang L, Zhang C, et al. Ginsenoside Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating oxidative stress, apoptosis, and neuroinflammation through Wnt/GSK-3β/catenin signaling pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99: 884-896.
- [5] Zhu J, Mu X, Zeng J, et al. Ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment and hippocampus senescence in a rat model of *D*-galactose-induced aging [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e101291.
- [6] Chen L, Yao H, Chen X, et al. Ginsenoside Rg1 decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by *D*-galactose [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43: 430-440.
- [7] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 128.
- [8] Huang XP, Ding H, Lu JD, et al. Effects of the combination of the main active components of Astragalus and Panax notoginseng on inflammation and apoptosis of nerve cell after cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43: 1419-1438.
- [9] Chen Y, Li YY, Wang S, et al. Ginsenoside Rg1 plays a neuroprotective role in regulating the iron-regulated proteins and against lipid peroxidation in oligodendrocytes [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47: 1721-1735.
- [10] Heng Y, Zhang QS, Mu Z, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP-probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting α-synuclein abnormalities in the substantia nigra [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 243: 7-21.
- [11] Liu JQ, Zhao M, Zhang Z, et al. Rg1 improves LPS-induced Parkinsonian symptoms in mice *via* inhibition of NF-κB signaling and modulation of M1/M2 polarization [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 523-534.
- [12] Song L, Xu MB, Zhou XL, et al. A preclinical systematic review of ginsenoside-Rg1 in experimental Parkinson's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2163053.
- [13] Wang H, Yang Y, Yang S, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates neuroinflammation *via* suppression of connexin43 ubiquitination to attenuate depression [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709019.
- [14] Wang HQ, Yang SW, Gao Y, et al. Novel antidepressant mechanism of ginsenoside Rg1: regulating biosynthesis and degradation of connexin43 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114212.
- [15] Lou YX, Wang ZZ, Xia CY, et al. The protective effect of ginsenoside Rg1 on depression may benefit from the gap junction function in hippocampal astrocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173309.
- [16] Liu Z, Qi Y, Cheng Z, et al. The effects of ginsenoside Rg1 on chronic stress induced depression-like behaviors, BDNF expres-

- sion and the phosphorylation of PKA and CREB in rats [J]. Neuroscience, 2016, 322: 358-369.
- [17] Shi YQ, Huang TW, Chen LM, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19: 977-989.
- [18] Quan Q, Li X, Feng J, et al. Ginsenoside Rg1 reduces β -amyloid levels by inhibiting CDK5-induced PPAR γ ; phosphorylation in a neuron model of Alzheimer's disease [J]. Mol Med Rep, 2020, 22: 3277-3288.
- [19] Guo Y, Wang L, Lu J, et al. Ginsenoside Rg1 improves cognitive capability and affects the microbiota of large intestine of tree shrew model for Alzheimer's disease [J]. Mol Med Rep, 2021, 23: 291.
- [20] Yan N, Xu Z, Qu C, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis *via* NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107844.
- [21] Xie CL, Li JH, Wang WW, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside-Rg1 on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by downregulating protease-activated receptor-1 expression [J]. Life Sci, 2015, 121: 145-151.
- [22] Wang L, Zhao H, Zhai ZZ, et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg1 in cerebral ischaemia-reperfusion injury in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 876-882.
- [23] Cheng Z, Zhang M, Ling C, et al. Neuroprotective effects of ginsenosides against cerebral ischemia [J]. Molecules, 2019, 24: 1102.
- [24] Chu SF, Zhang Z, Zhou X, et al. Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion-induced neuronal injury through miR-144/Nrf2/ARE pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40: 13-25.
- [25] Gu Y, Ren K, Wang L, et al. Rg1 in combination with mannitol protects neurons against glutamate-induced ER stress *via* the PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 263: 118559.
- [26] Rasheed M, Liang J, Wang C, et al. Epigenetic regulation of neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 4956.
- [27] Dionísio PA, Amaral JD, Rodrigues CMP. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2021, 67: 101263.
- [28] Yang X, Chu SF, Wang ZZ, et al. Ginsenoside Rg1 exerts neuroprotective effects in 3-nitropropionic acid-induced mouse model of Huntington's disease *via* suppressing MAPKs and NF- κ B pathways in the striatum [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42: 1409-1421.
- [29] Ren SY, Wang ZZ, Chen NH. Research progress on anti-depression effects of ginsenosides [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2019, 54: 2204-2208.
- [30] Jiang N, Lv J, Wang H, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors and hippocampal neuroinflammation [J]. Life Sci, 2020, 252: 117669.
- [31] Fan C, Song Q, Wang P, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 against depression-like behaviors *via* suppressing glial activation, synaptic deficits, and neuronal apoptosis in rats [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2889.
- [32] Li J, Gao W, Zhao Z, et al. Ginsenoside Rg1 reduced microglial activation and mitochondrial dysfunction to alleviate depression-like behaviour *via* the GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2 axis [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59: 2855-2873.
- [33] Wang Z, Zhu K, Chen L, et al. Preventive effects of ginsenoside Rg1 on post-traumatic stress disorder (PTSD)-like behavior in male C57/B6 mice [J]. Neurosci Lett, 2015, 605: 24-28.
- [34] Zhang Z, Song Z, Shen F, et al. Ginsenoside Rg1 prevents PTSD-like behaviors in mice through promoting synaptic proteins, reducing Kir4.1 and TNF- α in the hippocampus [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58: 1550-1563.
- [35] Shi DD, Huang YH, Lai CSW, et al. Ginsenoside Rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56: 5626-5642.
- [36] Fernández-Moriano C, González-Burgos E, Iglesias I, et al. Evaluation of the adaptogenic potential exerted by ginsenosides Rb1 and Rg1 against oxidative stress-mediated neurotoxicity in an *in vitro* neuronal model [J]. PLoS One, 2017, 12: e0182933.
- [37] Wu J, Yang H, Zhao Q, et al. Ginsenoside Rg1 exerts a protective effect against A β ₂₅₋₃₅-induced toxicity in primary cultured rat cortical neurons through the NF- κ B/NO pathway [J]. Int J Mol Med, 2016, 37: 781-788.
- [38] Li J, Cai D, Yao X, et al. Protective effect of ginsenoside Rg1 on hematopoietic stem/progenitor cells through attenuating oxidative stress and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in a mouse model of D-galactose-induced aging [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17: 849.
- [39] Zhang J, Wang SH, Wang L. Ginsenoside Rg1 regulates autophagy through AMPK/mTOR signaling pathway and delays brain aging in mice [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2022, 38: 987-993.
- [40] Zheng M, Xin Y, Li Y, et al. Ginsenosides: a potential neuroprotective agent [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 8174345.