

# 人参皂苷神经药理作用研究进展

宋佳<sup>1</sup>, 何俊桓<sup>1</sup>, 王仙婷<sup>1</sup>, 朱诗敏<sup>1</sup>, 唐根云<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1.湖南医药学院基础医学院, 怀化 418000; 2.脑与神经内分泌疾病湖南省高等学校重点实验室, 怀化 418000; 3.中药合成生物学研究湖南省重点实验室, 怀化 418000; 4.侗医药研究湖南省重点实验室, 怀化 418000)

**摘要:** 人参皂苷是人参中主要的活性成分, 具有多种功能, 被认为具有治疗人类疾病的潜在价值, 包括抗炎、抗癌、创伤愈合、心血管保护和神经保护。本文分析了人参皂苷对阿尔茨海默病、认知障碍、缺血性脑卒中、帕金森病和抑郁症等疾病的神经药理作用及其作用机制, 以为上述疾病的临床治疗提供参考。

**关键词:** 人参皂苷; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 神经保护; 药理作用

## Research Progress on Neuroparmacology Effect of Ginsenosides

SONG Jia<sup>1</sup>, HE Jun-huan<sup>1</sup>, WANG Xian-ting<sup>1</sup>, ZHU Shi-min<sup>1</sup>, TANG Gen-yun<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1. Basic Medical College, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000; 2. Key Laboratory of Brain and Neuroendocrine Diseases, College of Hunan Province, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 3. Hunan Provincial Key Laboratory for Synthetic Biology of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 4. Hunan Provincial key Laboratory of Dong Medicine, Hunan University of Medicine, huaihua, 418000, China.)

**Abstract:** Ginsenoside is the main active ingredient in ginseng, which has a variety of functions and is considered to have potential value in the treatment of human diseases, including anti-inflammatory, anti-cancer, wound healing, cardiovascular protection and neuroprotection. The pharmacological effects of ginsenosides on Alzheimer's disease, cognitive impairment, ischemic stroke, Parkinson's disease and depression and their mechanisms were analyzed in this paper, in order to provide reference for the clinical treatment of these diseases.

**Keywords:** Ginsenoside; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neuroprotection; pharmacological effect

人参属于五加科(*Araliaceae*)人参属(*Panax* L.)植物, 作为一种补益中药具有抗肿瘤、免疫调节、抗哮喘、抗抑郁、抗疲劳、抗病毒、抗氧化、抗溃疡等多种药理作用<sup>[1]</sup>。人参皂苷是主要活性成分, 已被证明可以影响中枢神经系统、心血管系统、内分泌系统、免疫和代谢系统, 并具有抗应激和抗衰老的药理活性。人参皂苷主要分为三种, 即原人参三醇(PPTs; 人参皂苷 Rg1、Re、Rg2、Rh1、Rf)、原人参二醇(PPD; 人参皂苷 Rb1、Rb2、Rd、Rg3 和 Rh2) 和齐墩果酸衍生物(人参皂苷 Ro)<sup>[2]</sup>。目前, 我国人口老龄化的程度不断加剧, 神经系统疾病和神经退行性疾病的发生率逐年升高, 本文就近 7 年国内外文献中人参皂苷的神经药理活性以及治疗神经退行性疾病和神经系统疾病做如下综述。

### 1 人参皂苷对阿尔茨海默病和认知障碍的治疗作用

#### 1.1 人参皂苷抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白的沉积

阿尔茨海默病症(Alzheimer disease, AD)是一种进

行性中枢神经系统退行性疾病<sup>[3]</sup>, 主要特点是胆碱能异常、 $\beta$  淀粉样蛋白(beta-amyloid protein, A $\beta$ )、神经原纤维缠结、广泛的神经元丢失<sup>[4]</sup>。AD 患者大脑积累的大量  $\beta$ -淀粉样斑块是 AD 发病机制中的关键事件, 其由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)被  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶水解形成, 同时膜成分如胆固醇和神经节苷脂也能增强  $\beta$ -淀粉样斑块的产生<sup>[5]</sup>。有研究发现人参皂苷 Rh2 能够降低细胞胆固醇和脂筏水平, 减少  $\beta$  淀粉样蛋白分泌, 从而抑制膜 APP 内吞过程<sup>[6]</sup>。人参皂苷 Rg2 诱导自噬可降低 AD 小鼠大脑细胞内 A $\beta$ 42 的水平和细胞外斑块的形成, 改善 AD 小鼠模型的认知障碍<sup>[7]</sup>, 人参皂苷 Rb1 和 Rg1 通过 Akt 和 ERK1/2 信号通路上调 p-Akt 和 p-ERK1/2 水平, 促进海马神经元的神经突生长, 对暴露于 A $\beta$ 25-35 的海马神经元发挥神经保护作用<sup>[8-9]</sup>, 且人参皂苷 Rg1 通过促进 AD 相关蛋白的清除, 激活脑源性

**基金项目:** 国家自然科学基金青年项目, 项目编号: 81703821; 湖南省自然科学基金, 项目编号: 2017JJ3224; 湖南省教育厅项目, 项目编号: 2018B530。湖南医药学院自然科学基金, 项目编号: 19KJPY01; 国家级大学生创新创业训练计划项目, 项目编号: S202012214012。

**作者简介:** 宋佳, 女, 本科, 主要从事中药神经药理研究。

**\* 通信作者:** 唐根云, 女, 副教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事中药神经药理研究。E-mail: tanggenyun@foxmail.com。

神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和 p-TrkB 通路来修复海马长时程增强效应和记忆<sup>[10]</sup>。人参皂苷 Rg1 通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (Peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 与 Bace1 启动子的结合来抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白裂解酶 1 (Bace1) 的转录和翻译, 从而降低 Bace1 活性, 最终减弱 A $\beta$  的产生, 此外, Rg1 增加胰岛素降解酶 IDE (另一种 PPAR $\gamma$  靶基因) 的表达, 并促进 A $\beta$ 1-42 的清除<sup>[11]</sup>。

## 1.2 人参皂苷具有中枢拟胆碱活性

AD 的大脑发病过程与神经递质乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 缺乏密切相关, 胆碱能系统在 AD 患者中严重受损, 而胆碱能标志物乙酰胆碱转移酶 (choline acetyl transferase, ChAT) 和囊泡乙酰胆碱转运体 (vesicle acetylcholine transporter, VAcHT) 在胆碱能神经传递过程中起着重要的作用。有研究发现, 人参皂苷 Re 和 Rd 能有效增强 N2a 细胞中 ChAT/VAcHT 基因的表达, 增加 ACh 的产生, 对抗 AD 的发病过程和进展<sup>[14]</sup>。大脑暴露于脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可显著损害工作和空间记忆, 人参皂苷 Rg1 阻止 LPS 诱导的乙酰胆碱 (ACh) 水平下降和乙酰胆碱酯酶活性增加, 使 LPS 处理小鼠的前额皮层 (PFC) 和海马中减少的  $\alpha$  烟碱型乙酰胆碱受体表达恢复, 有效缓解 LPS 引起的认知功能下降<sup>[12]</sup>。

## 1.3 人参皂苷具有抗炎、抗氧化应激的作用

在大脑皮层和海马皮层中, A $\beta$  诱发炎症反应、氧化应激导致神经元的损伤<sup>[13]</sup>。而人参皂苷 Rg3 和 Rh2 能够选择性上调 PI3K/Akt, 抑制 ERK 活化, 降低神经炎症的毒性, 抑制炎症因子, 减少三甲基氯化锡损伤大鼠星形胶质细胞的死亡<sup>[14]</sup>。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 作为氧化应激早期标志, 其过度的氧化作用可引起细胞损伤。有研究认为人参皂苷 Rb1 可通过作为 PPAR $\gamma$  的激动剂, 通过减少由胆固醇流出增强引起的活性氧积累和脂质过氧化以及增加抗氧化的过氧化氢酶 CAT 的表达发挥神经保护作用<sup>[10]</sup>, 同时人参皂苷 Rb1、Rd、Rg1、Rg3 和 Rh2 通过激活 Nrf2 通路, 增强 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性并显著降低过氧化氢和 A $\beta$  损伤神经细胞模型中的 ROS 的水平, 起到抗氧化应激的作用, 参与 AD 的防治过程<sup>[14-20]</sup>。

## 1.4 人参皂苷能够抑制细胞凋亡

Caspases 作为细胞凋亡信号的蛋白水解酶, 参与 AD 神经元细胞凋亡的病理过程。人参皂苷 Rd、Rb1 和 Rg1 能够下调 Caspase-3 和 Caspase-9 的蛋白水平、升高 Bcl-2/Bax 的比例来改善过氧化氢和 A $\beta$  诱导的神经元凋亡<sup>[2, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19]</sup>。研究证明人参皂苷 Rb2 通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 中 p38, ERK 和 JNK 活性和凋亡诱导因子 (Apoptosis Inducing Factor, AIF) 易位抑制谷氨酸诱导的神经毒性, 并上调抗凋亡基因 Bcl-2 表达, 降低了促凋亡基因 Bax 水平。抑制 AIF 介导的凋亡细

胞死亡。发挥神经保护作用, 达到治疗 AD 的效果<sup>[17]</sup>。

## 1.5 人参皂苷能够增强自噬过程

越来越多的研究指出了自噬体在 AD 早期在海马和皮质轴突中的积累这导致自噬通量的阻断和自噬体不能与细胞体周围的溶酶体正确融合<sup>[21]</sup>, 因此, 自噬增强是对抗错误折叠蛋白毒性的一种有前途的治疗策略, 人参皂苷在肠道中的代谢产物人参皂苷 CK 可抑制 mTOR 的磷酸化, 增强自噬, 提高星形胶质细胞对 A $\beta$  的清除率<sup>[3]</sup>。而人参皂苷 Rg2 以 AMPK 依赖和 mTOR 非依赖的方式激活自噬过程, 增强了淀粉样物质的清除, 改善了阿尔茨海默病小鼠模型中的认知行为<sup>[22]</sup>。

## 2 人参皂苷对缺血性脑卒中的治疗作用

### 2.1 人参皂苷减轻缺血性脑卒中患者的再灌注损伤

缺血性脑卒中是由于脑供血不足而导致脑组织坏死的总称, 会导致患者有不同程度的神经功能障碍, 造成患者的生活与社交能力障碍, 甚至导致病人肢体残疾或死亡<sup>[23]</sup>。人参皂苷可有效地减轻该病患者脑组织缺血再灌注的损伤, 改善脑神经的功能。相关实验表明, 人参皂苷 Rg1 通过抑制  $Ca^{2+}$  过度流入神经元细胞, 降低缺血再灌注后神经元中 NO 活性, 发挥对海马神经元细胞缺血再灌注损伤的保护作用<sup>[23]</sup>。且 Rg1 能够下调水通道蛋白 (AQP4) 和蛋白酶活化受体-1 (PAR-1) 的表达, 防止缺血再灌注脑损伤大鼠血脑屏障破坏和脑梗死<sup>[24-25]</sup>。而人参皂苷 Rd 通过抑制 ASK1-JNK 通路, 下调 Caspase-3 的表达来实现对脊髓缺血/再灌注损伤 (ischemic/reperfusion injury I/RI) 的神经保护作用<sup>[26]</sup>。另外, 有研究证明 Rd 通过 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  通路减轻脑缺血所致神经功能障碍<sup>[27]</sup>。

### 2.2 人参皂苷促进神经元的再生

缺血性卒中由于脑损伤会导致快速和显著的神经功能障碍<sup>[23]</sup>。轴突再生和重连在神经重塑中起关键作用, 通过重连神经网络来补偿受损神经<sup>[28]</sup>。有研究显示, 人参皂苷 Rd 通过增加血管内皮生长因子和脑源性神经营养因子的表达, 激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 通路, 增加调节转录因子和基因表达, 从而促进神经再生<sup>[29]</sup>。还过 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 通路上调特异性蛋白 (growth associated protein-43, GAP-43) 的表达, 促进 PC12 细胞的神经突的生长<sup>[30]</sup>。同时有研究表明, Rg1 还能够刺激神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 的分化, 而分化的 NSCs 细胞分泌的神经生长因子可以改善脊髓局部微环境, 诱导轴突再生进而产生多种细胞外基质, 填补新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 后的空洞, 为轴突再生提供支持, 促进 HIE 大鼠模型脑功能的恢复<sup>[31]</sup>。同时还有研究显示 Rb1 可以通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路改善脑卒中后小鼠的运动功能恢复和增强轴突再生<sup>[32]</sup>。

### 2.3 人参皂苷通过抗氧化应激降低对神经元的损伤

脑缺血再灌注后产生的大量自由基对神经细胞

有严重的损伤作用,抑制氧化应激反应成为预防缺血损伤的重要手段。有研究表明人参皂苷 Rb1 能抑制因脑缺血而过度活化的小胶质细胞中 (nitric oxide, NO)、O<sub>2</sub>-和(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达,从而保护大鼠大脑皮层神经元免受过度活化的小胶质细胞所介导的损伤<sup>[33]</sup>。也有研究表明,人参皂苷 Rb1 作为抗氧化剂在老年神经系统疾病(如中风)的抗衰老治疗中具有良好的应用前景<sup>[34]</sup>。同时,人参皂苷 Rg1 通过抑制 miR-144 活性,并随后在翻译后水平上促进 Nrf2/ARE 通路,从而减轻 I/RI 后的氧化应激<sup>[35]</sup>。

### 3 人参皂苷对帕金森病的治疗作用

帕金森(Parkinson's disease, PD)是老年人最常见的中枢神经系统退行性疾病之一,其主要病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的逐渐丧失,因而保护多巴胺能神经元免受渐进性损伤的成为了一种治疗策略。Rg1 抑制 MPTP 诱导的 PD 小鼠的小胶质细胞活化,减少 SNPC 区域多巴胺能神经元的丢失从而起到神经保护的作用<sup>[36]</sup>。且 Rg1 通过抑制 ROS-NF- $\kappa$ B 途径,激活 PI3K/Akt 通路抑制促凋亡蛋白磷酸化,减少异常的  $\alpha$ -突触核蛋白(PD 致病基因)介导的神经炎症而发挥抗氧化、抗凋亡和神经保护的作用<sup>[37-38]</sup>。而人参皂苷 Rb1 不仅通过抑制核因子  $\kappa$ B 磷酸化防止 LPS 诱导的神经炎症以及减少黑质纹状体系统中多巴胺能神经元的丢失<sup>[39]</sup>。而且通过跨突触  $\alpha$ -突触核蛋白/PSD - 95 途径上调谷氨酸转运体 GLT-1 水平来改善运动缺陷并防止多巴胺神经元死亡,使突触可塑性和兴奋性传递得到改善<sup>[40-41]</sup>。人参皂苷 Rd 和 Re 通过抑制氧化应激和炎症反应,逆转 PD 小鼠多巴胺神经元凋亡一系列调控基因和蛋白的异常表达来实现多巴胺神经元的保护作用<sup>[41]</sup>。

### 4 人参皂苷对抑郁症的治疗作用

抑郁症是一种神经精神疾病,但其确切机制尚不清楚。早期的研究表明,单胺类神经递质的缺乏与抑郁症的发病机理有关<sup>[42]</sup>, (5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种重要的单胺类神经递质,外源性给予 5-HT 可明显减轻抑郁症状。人参皂苷 Rb1 通过促进 5-HT 的合成产生抗抑郁作用<sup>[43]</sup>。而人参皂苷 Rg3 通过调节 NA、ACTH 和皮质酮水平发挥抗抑郁作用<sup>[44]</sup>。人参皂苷 Rh2 可促进海马神经元成熟和神经发生,并通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路降低海马组织炎症反应来发挥抗抑郁作用<sup>[45]</sup>。最近的研究表明缺乏 BDNF/TrkB 使啮齿类动物易患抑郁症,而人参皂苷 Rb1 和 Rg5 可通过激活 BDNF/TrkB-CREB 通路起到抗抑郁作用<sup>[43]</sup>、<sup>[46]</sup>,此外人参皂苷的肠道代谢产物 CK 通过增加 CUMS 大鼠 PFC 和海马区 5-HT、DA 及其代谢产物水平,促进 BDNF 和 NGF 表达,逆转 MAOB 过表达而在啮齿动物中发挥抗抑郁作用<sup>[47]</sup>。人参皂苷 Rg1 一方面上调抑郁和记忆相关蛋白 CPLX2, 记忆相关蛋白 SYN2、SNP25 的表达,改善 3xTg-AD 小鼠的记忆障碍和抑郁样行为<sup>[48]</sup>,另一方面通过调节 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路

减轻大鼠慢性不可预测的轻度应激诱导的抑郁样作用<sup>[49]</sup>。

### 5 结论与展望

本文总结了近 7 年来人参皂苷神经生物学药理活性以及人参皂苷治疗神经退行性疾病和神经系统疾病的最新进展。上述体外研究表明人参皂苷具有较好的治疗神经退行性疾病和神经系统疾病的作用,多种人参皂苷单体大多通过抑制 A $\beta$  沉积、增加神经营养因子表达、抗炎症、抗氧化应激,激活特定通路、信号分子及表达相关蛋白等方面治疗神经退行性疾病和神经系统疾病,体内实验也表明可以减轻小鼠的认知障碍。人参皂苷更多的作用靶点及其最有效的作用途径还有待研究。

目前,AD 致病因素和发病机制复杂,暂未有有效的药物能将其治愈。寻找人参皂苷最有效的作用靶点及其与其他中西药结合治疗 AD 应成为日后重点研究方向。此外,人参皂苷可以有效治疗 PD 和抑郁症,相对于目前临床使用药物来说毒性较小。但研究范围仍比较局限,故人参皂苷也是一种治疗 PD 和抑郁症具有研究意义的前景药物,现在人参皂苷药效研究多在体外开展,但缺乏体内试验及相关神经药理学数据,随着当代中医药事业及现代医学的发展,人参皂苷的药理研究将会取得新的突破。

### 参考文献

- [1]Rajabian A, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Therapeutic potential of Panax ginseng and its constituents, ginsenosides and gintonin, in neurological and neurodegenerative disorders: a patent review [J]. Expert opinion on therapeutic patents, 2019, 29(1): 55-72.
- [2]Hou J, Xue J, Lee M, et al. Ginsenoside Rd as a potential neuroprotective agent prevents trimethyltin injury[J]. Biomedical reports, 2017, 6(4): 435-440.
- [3]Guo J, Chang L, Zhang X, et al. Ginsenoside compound K promotes  $\beta$ ?amyloid peptide clearance in primary astrocytes via autophagy enhancement [J]. Experimental and therapeutic medicine, 2014, 8(4): 1271-1274.
- [4]Kim M S, Yu J M, Kim H J, et al. Ginsenoside Re and Rd enhance the expression of cholinergic markers and neuronal differentiation in Neuro-2a cells[J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2014: b14-00011.
- [5]Changhong, K., et al., Ginsenoside Rb1 protected PC12 cells from A $\beta$ 25-35-induced cytotoxicity via PPAR $\gamma$  activation and cholesterol reduction. Eur J Pharmacol, 2021. 893: p. 173835.
- [6]Qiu J, Li W, Feng S H, et al. Ginsenoside Rh2 promotes nonamyloidogenic cleavage of amyloid precursor

sor protein via a cholesterol –dependent pathway [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 3586–98.

[7]Fan Y, Wang N, Rocchi A, et al. Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction [J]. Autophagy, 2017, 13(1): 41–56.

[8]Liu J, He J, Huang L, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rb1 on hippocampal neuronal injury and neurite outgrowth [J]. Neural regeneration research, 2014, 9(9): 943.

[9]Huang L, Liu L, Liu J, et al. Ginsenoside Rg1 protects against neurodegeneration by inducing neurite outgrowth in cultured hippocampal neurons [J]. Neural regeneration research, 2016, 11(2): 319.

[10]Wang B, He L, Cui B, et al. Protection of ginsenoside Rg1 on central nerve cell damage and the influence on neuron apoptosis [J]. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2014, 27(6).

[11]Quan, Q., et al., Ginsenoside Rg1 reduces  $\beta$  amyloid levels by inhibiting CD5K –induced PPAR $\gamma$  phosphorylation in a neuron model of Alzheimer’s disease. Molecular Medicine Reports, 2020.

[12]Jin Y, Peng J, Wang X, et al. Ameliorative effect of ginsenoside Rg1 on lipopolysaccharide –induced cognitive impairment: role of cholinergic system [J]. Neurochemical research, 2017, 42(5): 1299–1307.

[13]Wu J, Yang H, Zhao Q, et al. Ginsenoside Rg1 exerts a protective effect against A $\beta$ 25 –35 –induced toxicity in primary cultured rat cortical neurons through the NF – $\kappa$ B/NO pathway [J]. International journal of molecular medicine, 2016, 37(3): 781–788.

[14]Hou J, Xue J, Wang Z, et al. Ginsenoside Rg3 and Rh2 protect trimethyltin – induced neurotoxicity via prevention on neuronal apoptosis and neuroinflammation[J]. Phytotherapy Research, 2018, 32 (12): 2531 – 2540.

[15]Liu J, Yan X, Qi L, et al. Ginsenoside Rd attenuates A $\beta$ 25 – 35 –induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons [J]. Chemico–biological interactions, 2015, 239: 12–18.

[16]Wang Y, Liu Q, Xu Y, et al. Ginsenoside Rg1 protects against oxidative stress –induced neuronal apoptosis through myosin IIA –actin related cytoskeletal reorganization[J]. International journal of biological sciences, 2016, 12(11): 1341.

[17]Dong Hoi Kim, Dae Won Kim, Bo Hyun Jung, et al. Ginsenoside Rb2 suppresses the glutamate –mediated oxidative stress and neuronal cell death in HT22 cells. 2019, 43(2):326–334.

[18]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(8): e0182933.

[19]Wang J, Hou J, Lei H, et al. Synergistic neuroprotective effect of microglial?conditioned media treated with geniposide and ginsenoside Rg1 on hypoxia injured neurons [J]. Molecular medicine reports, 2015, 12 (4): 5328–5334.

[20]王利军,何静春,王丽芳等.人参皂苷 Rb–1 对阿尔茨海默病模型大鼠的神经保护作用[J].中华医学杂志,2020,100(31):2462–2466.

[21]Boland Barry,Kumar Asok, Lee Sooyeon, et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer’s disease. [J]. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2008,28(27).

[22]Yuying Fan, Nan Wang, Altea Rocchi, et al. Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction. 2017, 13(1):41–56.

[23] He Q, Sun J, Wang Q, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 against oxygen – glucose deprivation in cultured hippocampal neurons [J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2014, 77(3): 142–149.

[24]Xie C L, Li J H, Wang W W, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside –Rg1 on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by downregulating protease – activated receptor –1 expression[J]. Life sciences, 2015, 121: 145–151.

[25]Zhou Y, Li H, Lu L, et al. Ginsenoside Rg1 provides neuroprotection against blood brain barrier disruption and neurological injury in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion through downregulation of aquaporin 4 expression[J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 998–1003.

[26]Wang B, Zhu Q, Man X, et al. Ginsenoside Rd inhibits apoptosis following spinal cord ischemia/reperfusion injury [J]. Neural regeneration research, 2014, 9 (18): 1678.

[27]Zhang X, Shi M, Ye R, et al. Ginsenoside Rd attenuates Tau protein phosphorylation via the PI3K/ AKT/GSK –3 $\beta$  pathway after transient forebrain ischemia[J]. Neurochemical research, 2014, 39(7): 1363–1373.

[28]Nelles G, Spiekramann G, Jueptner M, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. Ann Neurol,1999, 46 (6), 901–909.

[29]Liu X, Zhou X, Hou J, et al. Ginsenoside Rd

promotes neurogenesis in rat brain after transient focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 36(4): 421.

[30] Wu S D, Xia F, Lin X M, et al. Ginsenoside-Rd promotes neurite outgrowth of PC12 cells through MAPK/ERK -and PI3K/AKT -dependent pathways [J]. *International journal of molecular sciences*, 2016, 17(2): 177.

[31] Li Y, Wang Y, Tang J, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 -induced neural stem cell transplantation on hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Neural regeneration research*, 2015, 10(5): 753.

[32] Cerebrovascular Diseases and Conditions - Stroke Data on Stroke Discussed by Researchers at Hebei Medical University (Ginsenoside Rb1 Promotes Motor Functional Recovery and Axonal Regeneration In Post-stroke Mice Through Camp/CREB Signaling Pathway) 2020:499.

[33] Ke L, Guo W, Xu J, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates activated microglia-induced neuronal damage[J]. *Neural regeneration research*, 2014, 9(3): 252.

[34] Dong X, Zheng L, Lu S, et al. Neuroprotective effects of pretreatment of ginsenoside Rb1 on severe cerebral ischemia - induced injuries in aged mice: Involvement of anti - oxidant signaling [J]. *Geriatrics & gerontology international*, 2017, 17(2): 338-345.

[35] Shi-feng Chu, Zhao Zhang, Xin Zhou, et al. Ginsenoside Rg1 protects against ischemic/reperfusion-induced neuronal injury through miR -144/Nrf2/ARE pathway. 2019, 40(1):13-25.

[36] Zhou T, Zu G, Wang X, et al. Immunomodulatory and neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 in the MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine)-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *International immunopharmacology*, 2015, 29 (2): 334-343.

[37] Heng Y, Zhang Q S, Mu Z, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP -probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting  $\alpha$ -synuclein abnormalities in the substantia nigra[J]. *Toxicology letters*, 2016, 243: 7-21.

[38] Fu W, Zhuang W, Zhou S, et al. Plant-derived neuroprotective agents in Parkinson's disease[J]. *American journal of translational research*, 2015, 7(7): 1189.

[39] Da-Wei Li, Fa-Zhan Zhou, Xian-Chang Sun, et al. Ginsenoside Rb1 protects dopaminergic neurons from inflammatory injury induced by intranigral lipopolysaccharide injection. 2019, 14(10).

[40] Qu S, Meng X, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb1 prevents MPTP-induced changes in hippocampal mem-

ory via regulation of the  $\alpha$ -synuclein/PSD-95 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2019 Apr 4;11(7):1934-1964.

[41] 李冬,王欣笛,郭道宇,等.人参皂苷 Rg1、Rb1、Rd、Re 和帕金森病的研究进展[J].*解剖学杂志*,2020,43(6):517-521.

[42] Xu D, Wang C, Zhao W, et al. Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg5 in mice: Involving of hippocampus BDNF signaling pathway [J]. *Neuroscience letters*, 2017, 645: 97-105.

[43] Wang G L, He Z M, Zhu H Y, et al. Involvement of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1, a major active ingredient of Panax ginseng CA Meyer [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2017, 204: 118-124.

[44] Zhang H, Li Z, Zhou Z, et al. Antidepressant-like effects of ginsenosides: a comparison of ginsenoside Rb3 and its four deglycosylated derivatives, Rg3, Rh2, compound K, and 20 (S)-protopanaxadiol in mice models of despair [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2016, 140: 17-26.

[45] 方玲,杨莉莉.人参皂苷 Rh2 对慢性不可预知应激所致抑郁小鼠的治疗作用及机制研究[J].*浙江医学*. 2019(21):2269-2273.

[46] Wang Guoli, Lei Cong, Tian Ya, et al. Rb1, the Primary Active Ingredient in Panax ginseng C.A. Meyer, Exerts Antidepressant-Like Effects via the BDNF-Trkb-CREB Pathway.. 2019, 10:1034. [53] Song W, Guo Y, Jiang S, et al. Antidepressant effects of the ginsenoside metabolite compound K, assessed by behavioral despair test and chronic unpredictable mild stress model [J]. *Neurochemical research*, 2018, 43(7): 1371-1382.

[47] Lulin Nie, Junxia Xia, Honglian Li, et al. Ginsenoside Rg1 Ameliorates Behavioral Abnormalities and Modulates the Hippocampal Proteomic Change in Triple Transgenic Mice of Alzheimer's Disease. 2017, 2017.

[48] Nie L, Xia J, Li H, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates behavioral abnormalities and modulates the hippocampal proteomic change in triple transgenic mice of Alzheimer's disease[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1-17.

[49] Yong-Qiang Zhang, Xu-Bo Wang, Ran-Ran Xue, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect via regulating NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway in rats. 2019, 30(13):893-900.