

• 综述与进展 •

人参皂苷 Rg3 现代药理作用及作用机制的研究进展



刘倩倩¹, 樊官伟^{1,2}

摘要:综述人参皂苷 Rg3 在癌症、心血管疾病和神经保护中的治疗作用及分子机制。人参皂苷 Rg3 主要存在于人参的根中,属于天然产物中的植物甾醇。人参皂苷 Rg3 主要具有抗肿瘤、抗心血管疾病、抗炎、抗病毒、神经保护等多种药理作用,可调节多种与疾病相关的信号转导途径和分子靶点,为包括癌症在内的多种疾病提供了一种安全有效的治疗药物。

关键词:人参皂苷 Rg3; 作用机制; 癌症; 心血管疾病; 神经保护; 综述

doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.13.012

天然产物在治疗各种疾病方面具有独特的治疗效果。人参作为一种传统的中草药,对多种疾病都有防治作用。人参皂苷是人参的天然产物,具有良好的药理作用^[1]。由于人参皂苷的化学结构和物理化学性质的多样性,不同皂苷具有不同的药理作用。最常被研究的是 Rb1、Rg1、Rg3、Re、Rd 和 Rh1。在这些人参皂苷中,Rg3 已被证明具有广泛的药理活性,包括抗肿瘤^[2]、抗心血管疾病、抗炎、抗病毒、抗疲劳、抗抑郁和神经保护作用^[3-7]。因此,本研究综述近年来关于 Rg3 的临床和实验研究,并总结 Rg3 现代药理作用及其作用机制。

1 人参皂苷 Rg3 的化学结构

人参皂苷 Rg3 是一种人参二醇四环三萜皂苷。根据氢在碳 20(C20)上的定位,人参皂苷有两个立体异构体:20(S)和 20(R)。由于构型不同,两种结构的抗肿瘤活性也不同。

1.1 抗肿瘤 癌症的特点是增殖不受控制、抵抗凋亡、组织浸润和转移,以及持续的血管生成^[8]。近年来,人参皂苷 Rg3 已被证实可以抑制肿瘤血管生成,诱导肿瘤细胞凋亡,选择性抑制肿瘤细胞转移,提高机体免疫功能。总结通过体内和体外实验获得的人参皂苷 Rg3 的抗癌活性,根据现有研究,概述 Rg3 对肿瘤

的具体作用机制如下。

1.1.1 抑制肿瘤增殖 正常体细胞的增殖能力有限,但最终细胞老化为非增殖状态。另一方面,肿瘤细胞可以避免衰老,并具有无限增殖的潜力。大量研究表明,Rg3 可以抑制肿瘤细胞的生长。通过上调活性氧(ROS)水平来抑制前列腺癌细胞系前列腺癌 PC3 细胞的生长来诱导细胞周期阻滞^[9]。此外,Rg3 能够降低组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3),增加 p53 的乙酰化作用,从而阻止 A375 黑色素瘤的增殖^[10]。Rg3 通过抑制 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,对 3 种人结直肠癌细胞系(HCT116、HT29、SW480)的癌细胞增殖和裸鼠移植瘤生长均有抑制作用^[11]。Rg3 在体内异种移植模型中抑制肿瘤生长,并在体外中对结肠癌细胞系 HCT116 细胞的增殖有明显的抑制作用^[12]。并通过改变凋亡相关基因(Bcl-2、Caspase-3)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,诱导骨肉瘤细胞系(MG-63、U-2OS 和 SaOS-2)的增殖^[13]。另一项实验证实,Rg3 通过减少胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的分泌和调节 Akt/mTOR 通路来抑制多发性骨髓瘤细胞(U266、RPMI8226 和 SKO-007)的增殖并诱导细胞凋亡(Bcl-2 相关蛋白失衡和 Caspase 激活)^[14]。说明 Rg3 可能通过靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和蛋白修饰来抑制肿瘤增殖。

1.1.2 抑制肿瘤的转移和侵袭 肿瘤转移是指肿瘤从原发部位扩散到远端,是导致肿瘤治疗失败和病人死亡的主要原因。Rg3 对多种癌症具有抑制侵袭和转移的作用^[15]。研究表明,Rg3 可以通过抑制 LncRNA 结肠癌相关转录本 1(CCAT1)的表达来抑制结肠癌的迁移和侵袭,影响凋亡相关蛋白(上调 p53、Bax、Caspase-3,下调 Bcl-2 的表达),促进 Caco-2 细胞凋

基金项目 国家自然科学基金项目(No.81774050);天津杰出青年科学基金项目(No.17JJCQJC46200)

作者单位 1.天津中医药大学组分中药国家重点实验室(天津 301617);
2.天津中医药大学第一附属医院,国家中医针灸临床研究中心(天津 300193)

通讯作者 樊官伟, E-mail: guanwei.fan@tjutcm.edu.cn

引用信息 刘倩倩,樊官伟.人参皂苷 Rg3 现代药理作用及作用机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2375-2381.

亡^[16]。另有研究证实,20(S)-Rg3 可以通过上调脯氨酸羟化酶结构域蛋白 1,从而降低缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的表达,也可能降低 NF- κ B 的表达,从而抑制人卵巢癌细胞系 (SKOV3 和 3AO)的迁移^[17]。此外,Liu 等^[18]研究证实,20(S)-Rg3 激活泛素-蛋白酶体途径促进 HIF-1 α 降解,进而导致上皮细胞特异性标记钙黏蛋白 E(E-cadherin)上调,有效抑制卵巢癌细胞和卵巢癌异种移植模型的上皮-间充质转化(EMT)。类似结果表明,20(R)-Rg3 明显增加上皮标记的钙黏蛋白 E 的表达,抑制 Snail 和间充质标记波形蛋白上调,抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)诱导的 A549 肺癌细胞上皮-间充质转化,从而抑制肺癌迁移、侵袭和抗性。以上结果表明,Rg3 抑制肿瘤侵袭和迁移的作用可能与上皮-间充质转化的调控高度相关^[19]。

1.1.3 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞的死亡和更新是多细胞生物整个生命过程中不可或缺的一重要环节。它能及时清除体内多余的受损细胞。研究表明,Rg3 对癌症模型的疗效常与凋亡标志物的增加有关^[20]。Sin 等^[21]报道 20(S)-Rg3 通过 Akt 和 p53/p21 依赖的信号通路上调胶质瘤细胞中衰老相关 β -半乳糖苷酶的表达,诱导人胶质瘤衰老样生长阻滞。Rg3 诱导的肿瘤细胞凋亡与抑制 NF- κ B 信号通路,可能是通过抑制 NF- κ B 与 FUT4 启动子的结合,降低 NF- κ B 的易位和转录活性,下调 NF- κ B 下游分子的表达^[22]。热处理西洋参(HAG)产生的活性成分-20(S)-Rg3 促进人胃癌细胞凋亡通过调节 Bcl-2 和 Bax 的表达和激活。Rg3 增加 Bax/Bcl-2,线粒体膜电位的去极化和细胞色素 C 增加^[23]。同样,介导的影响是通过降低细胞活力和线粒体膜电位,线粒体细胞色素 C 的释放,Caspase-3 和 Bax 蛋白的表达增加,Bcl-2 蛋白的表达降低。以上研究证明 Rg3 诱导细胞凋亡的作用主要是针对 Bax/Bcl-2、Caspase 家族、PI3K/Akt、p53/p21、NF- κ B/FUT4 和表皮生长因子受体(EGFR)信号通路的比例。

1.1.4 抑制肿瘤血管生成 当肿瘤血管不受控制和不规则的形成时,肿瘤生长迅速。因此,抑制血管生成被认为是抑制肿瘤增殖和迁移的有效手段。胶质母细胞瘤是一种相对常见和致命的成人原发性脑肿瘤。低剂量节律学和替莫唑胺通过靶向血管生成治疗胶质母细胞瘤。低剂量节律学和替莫唑胺联合 Rg3 在大鼠 C6 胶质瘤细胞中的应用对血管生成具有加性抑制作用,可增强低剂量节律学和替莫唑胺对胶质母细胞瘤的疗效^[24]。Rg3 与导管动脉栓塞术(TAE)联合治疗可缩小肿瘤体积、微血管密度,减少肿瘤转移,抑制 CD₃₁ 和血管内皮生长因子受体 2(VEGF-R2)磷酸化的蛋白表

达^[25]。Rg3 联合吉西他滨治疗小鼠 Lewis 肺癌,不仅可增强对肿瘤生长的抑制作用,也可增加肿瘤坏死的速度,并明显减少血管内皮生长因子(VEGF)的表达,缩小微血管密度以及血流和收缩速度峰值(PSV)^[26]。此外,Guo 等^[27]认为 Rg3 通过下调血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)、Ephrina 型受体 2(EphA-2)的表达,明显抑制胰腺癌中血管生成拟态的形成,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白及 mRNA 水平。Chen 等^[28]研究表明,Rg3 在缺氧条件下作用于人食管癌细胞系 Eca-109 和 786-0 细胞,抑制缺氧诱导的 HIF-1 α 、环氧化酶-2(COX-2)和 NF- κ B 表达,降低缺氧诱导的信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)和 JNK 磷酸化,下调 VEGF 表达,抑制肿瘤血管生成。Rg3 被认为可以抑制内皮祖细胞(EPC)的增殖、细胞迁移、EPC 管形成,并在体外减弱 VEGF 依赖的 p38/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号的磷酸化级联,同时抑制肿瘤生长和调节 VEGF 依赖的肿瘤血管生成^[29]。总之,Rg3 抑制血管生成的机制主要以 VEGF、p38/ERK 信号通路和 ephrin 受体为靶点。

1.1.5 改善免疫功能 现代免疫学的发展表明,免疫功能的稳定性在肿瘤发生发展、转移、逆转和回归中起着重要作用。Rg3 缓解环磷酰胺(CTX)诱导免疫抑制通过增强巨噬细胞的吞噬,增加相关免疫因子的释放[免疫球蛋白 G(IgG)、白细胞介素-2(IL-2)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]和 T 细胞活动,并调节 Th1/Th2 CTX 诱导免疫抑制小鼠^[30]。研究证实,肝细胞癌 H22 移植肿瘤 20(S)-Rg3 和 20(R)-Rg3 治疗后的生长明显抑制,含 H22 的小鼠免疫更强,这可能是归因于刺激 ConA 诱导淋巴细胞增殖和增加 Th1 型细胞因子、IL-2 和干扰素- γ (IFN- γ)^[31]。Rg3 增强红参制剂(Rg3-RGP)对人非小细胞肺癌(H460)具有细胞毒性,促进体内淋巴细胞增殖,增强血液巨噬细胞的碳颗粒吞噬指数,说明 Rg3-RGP 通过间接增强免疫力发挥重要的抗肿瘤作用^[32]。

2 人参皂苷 Rg3 治疗心血管疾病

研究证明,人参皂苷 Rg3 对心血管疾病存在重要影响(见图 1)。Guo 等^[33]研究表明,20(S)-Rg3 可抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)诱导的平滑肌细胞的增殖和迁移。在动脉粥样硬化小鼠模型中,20(S)-Rg3 治疗后,斑块缩小,血管平滑肌细胞(VSMCs)增殖受到抑制。Rg3 还可以通过降低三酰甘油、低密度脂蛋白。在低密度脂蛋白基因敲除(LDLR^{-/-})小鼠中,逆转 M1 型极化为 M2 表型,促进动脉粥样硬化损伤稳定性,并

通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 依赖机制减轻斑块负荷^[34]。在晚期糖基化终末产物处理的巨噬细胞和糖尿病小鼠模型中,富含 Rg3 的红参提取物(Rg3-RGE)不仅具有有效的降压作用,降低自发性高血压大鼠(SHR)病人的收缩压和舒张压,提高主动脉内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化水平^[35]。并且 Rb1 和 Rg3 共同给予 SHR 大鼠,可改善心室重构,减弱 SHR 心肌肾素-血管紧张素系统(RAS)活性,降低 TGF- β_1 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)和内皮素-1(ET-1)水平^[36]。Rg3 可明显降低收缩压、舒张压和肾素活性(RA),增强对血管紧张素 I 转换酶的抑制作用,增加一氧化氮(NO)的含量,发挥降压作用^[37]。Rg3 通过增加左室缩短和

射血分数,降低左室舒张末期内径、收缩压和左室内压变化速率($\pm dp/dt$),抑制凋亡细胞 Caspase-3 活化,降低 TNF- α 和 IL-1 水平,诱导心肌缺血再灌注 SD 大鼠心功能障碍^[7]。另一项实验利用心肌缺血再灌注损伤大鼠模型和新生大鼠心肌细胞(NRC)来研究 Rg3 的药理作用,结果表明,Rg3 通过 Akt/eNOS 信号和 Bcl-2/Bax 通路发挥心肌缺血再灌注诱导的细胞凋亡的心脏保护作用。Rg3 可降低左心室射血分数和左心室短轴缩短率,促进细胞活力,减少氧化损伤和细胞凋亡,从而改善阿霉素诱导的心脏毒性^[38],并且 F127 胶束联合使用阿霉素可降低阿霉素的心脏毒性,改善线粒体和代谢功能,减少 ROS 的产生,从而对心脏发挥保护作用^[39]。

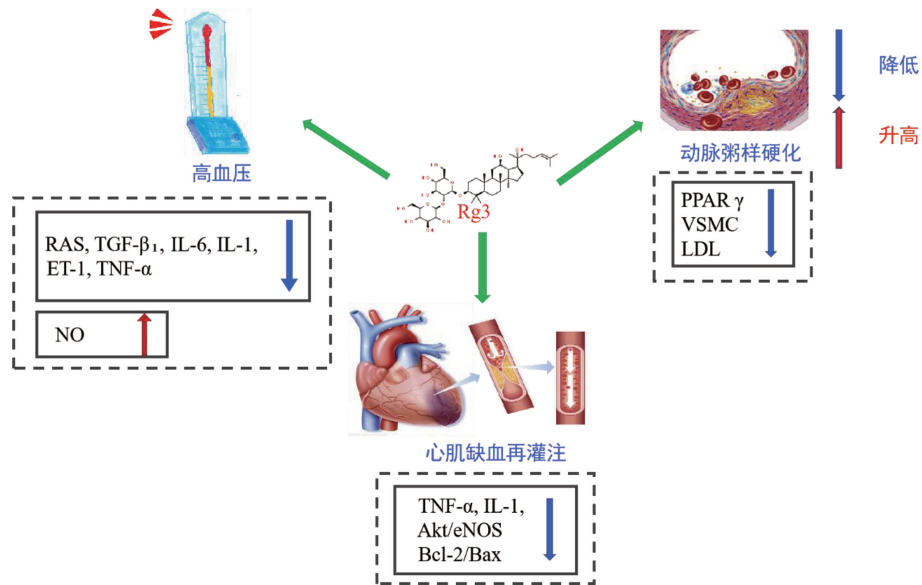


图 1 人参皂苷 Rg3 治疗心血管疾病

3 人参皂苷 Rg3 对其他疾病的药理活性

人参皂苷 Rg3 除了对肿瘤、心血管疾病有明显的药理作用,另外有部分文献表明,Rg3 还具有抗炎、抗病毒、抗抑郁、抗疲劳、抗衰老、减轻肺损伤的药理特性。

3.1 神经保护作用 Rg3 是一种具有神经保护作用的原人参二醇。Kim 等^[40]研究了 Rg3 对大鼠脊髓损伤(SCI)的神经保护作用,实验数据表明,Rg3 可抑制脊髓损伤后的神经元凋亡和炎症反应,可明显恢复运动功能,减少脊髓组织损伤。Rg3 可以保护神经元免受朊病毒蛋白(PrP)诱导的细胞毒性和由自噬通量引起的线粒体损伤。Rg3 降低 cocl2 诱导的 PC12 细胞损伤模型的 ROS,抑制缺血/再灌注损伤大鼠细胞凋亡,增加线粒体膜电位,缩小脑梗死体积,改善颅神经功能障碍^[41]。糖皮质激素地塞米松降低神经 SHSY-5Y 细胞活力,增加大鼠脑器官类型海马切片培养细胞

mRNA 表达,导致神经元死亡,而 Rg3 和 Rb1 可以逆转地塞米松的损伤作用^[42]。因此,Rg3 主要通过抑制神经元凋亡和神经毒性对神经发挥保护作用。

3.2 抗炎作用 炎症是一种重要的生理反应,由于炎症介质的持续释放,炎症与大多数疾病有关。Rg3 通过抑制 NF- κ B 介导的细胞因子/趋化因子[如白细胞介素-4(IL-4)、TNF- α 、嗜酸性粒细胞趋化因子],调节 NF- κ B 的活性,对 A549 细胞和人哮喘气道上皮组织中 IL-1 诱导的炎症产生抗炎作用^[43]。Rg3 在人类肥大细胞-1(HMC-1)和大鼠嗜碱性细胞白血病细胞 RBL-2H3 中,通过抑制促炎细胞因子的产生,提高环磷酸腺苷(cAMP)水平和钙流入减少组胺释放激活肥大细胞,调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B 和受体相互作用蛋白激酶 2(RIP2)/Caspase-1 信号通路发挥抗过敏作用^[44]。Rg3 通过诱导 M2 标记基因的表达,抑制 M1

标记基因的表达,促进巨噬细胞 M2 极化,加速炎症反应的消退^[45]。20(R)-Rg3 通过抑制氧化应激和炎症反应,激活 PI3K/Akt 信号通路,减轻肝细胞坏死和凋亡。Hou 等^[3]用 Rg3 和 Rh2 治疗三甲基素中毒诱导的小鼠模型的神经退行性变,结果表明,Rg3 和 Rh2 可明显降低三甲基素诱导的癫痫发作和行为改变,减轻氧化应激反应和神经炎症反应,选择性上调 PI3K/Akt,抑制 ERK 激活。Rg3 能够通过调节诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达来抑制 NO 的产生,从而抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)的致死性内毒素休克和炎症小体的 s-亚硝基化和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的产生。Rg3 还能抑制脂多糖或紫外线照射诱导的巨噬细胞和人永生表皮细胞(HaCaT)中的 ROS 水平,从而防止脾细胞凋亡。因此,Rg3 可能作为治疗炎症和氧化应激相关疾病的双重治疗调节剂^[46],并主要靶向 PI3K/AKT、MAPK/NF- κ B 信号通路和炎症因子。

3.3 抗病毒 据报道,口服 Rb2 及其水解液 20(S)-Rg3 可以预防轮状病毒(RV)感染。研究人员使用 1.5×10^6 斑块形成单位/RV 菌株 SA11 治疗新生小鼠(10 d 龄),评价人参皂苷对 RV 感染的保护作用。结果表明,持续给药 20(S)-Rg3 可降低 RV 感染小鼠肠道内的病毒滴度,并预防了 RV 感染^[47]。此外,Rg3 治疗丙型肝炎病毒(HCV)感染的细胞,使 HCV 核心蛋白介导的细胞质 p21 表达水平的降低,这是增加周期蛋白依赖性激酶 1 活性所必需的。在 HCV 诱导的线粒体裂变后,Rg3 也能恢复 HCV 诱导的线粒体裂变后的线粒体自噬^[4]。另一项实验证实,Rg3 通过降解肿瘤坏死因子受体相关因子 6/转化生长因子活化激酶-1 和抑制 c-JunN 端激酶/AP-1 信号通路,减少了乙肝表面抗原、e 抗原和乙肝病毒颗粒的分泌^[48]。

3.4 抗抑郁 抑郁症是一种心理健康问题,定义为无休止的抑郁情绪。疲劳、疼痛、对预期活动失去兴趣和睡眠障碍是抑郁情绪中出现的一些身体特征。Rg3 可以通过调节免疫发挥抗抑郁作用。Kang 等^[49]在尾悬挂试验和强迫游泳试验抑郁动物模型中通过脂多糖诱导小鼠抑郁样行为。Rg3 治疗后,小鼠血浆 IL-6 和 TNF- α 水平升高,吲哚-2,3-双加氧酶(IDO)mRNA 表达降低,色氨酸-犬尿氨酸代谢恢复。此外,Rg3 通过改变 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)处理的 HT22 小鼠海马神经元的细胞周期来恢复细胞增殖并抑制细胞凋亡。Rg3 通过磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和激活脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路来介导抗抑郁作用,从而介导慢性轻度应激模型中

明显的生理和行为变化^[50]。在慢性社会挫败应激(CSDS)抑郁模型中,Rg3 恢复了 CSDS 诱导的海马 BDNF 信号通路的衰减,并预防了 CSDS 引起的抑郁症状^[6]。

3.5 抗疲劳 Rg3 被证明可以缓解疲劳,疲劳这是一种伴随各种情况的非特异性症状。有研究建立大鼠术后疲劳综合征(POFS)模型,结果表明,Rg3 明显增加了进食频率,减缓了休息时间,激活沉默信息调节因子 1(SIRT1),抑制了 p53 的转录活性,因此,Rg3 可能通过提高运动表现和增加沉默信息调节因子 1 去乙酰化酶活性来预防疲劳^[5]。采用多步乳化法制备了装载 Rg3 的壳聚糖微球,发现装载 Rg3 的壳聚糖微球可延长小鼠负重游泳时间,上调肝糖原、乳酸脱氢酶水平,降低乳酸和血清尿素氮水平,从而发挥抗疲劳作用^[51]。在疲劳动物模型中建立负重强迫游泳,发现疲劳导致多巴胺的减少,这可能部分是由于酪氨酸羟化酶表达和磷酸化的变化,而 Rg3 逆转了这些疲劳诱导的病理变化。可能的机制包括调控蛋白激酶 A($\text{PKA}\alpha$)、ERK1/2、Akt 和 α -突触核蛋白活性(α -synuclein)^[52]。

3.6 抗衰老 近年来,从面霜到面膜,抗衰老补充剂都被用于延缓或中止衰老。这些补充剂大多含有来自天然来源的成分或天然产品。20(S)-Rg3 通过下调 PI3K/Akt、mTOR 和激活 sirtuin3/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC1 α)来促进线粒体生物发生,从而逆转人真皮成纤维细胞(HDFs)的复制衰老^[53]。蛋白质组学方法表明,20(S)-Rg3 通过诱导线粒体过氧化物还原蛋白(PRD3)的转录和翻译增加,至少部分逆转了 HDFs 的衰老^[54]。Lee 等^[55]发现 Rg3 可以恢复三磷酸腺苷(ATP)和膜电位,增加紫外线辐射诱导的损伤皮肤细胞的细胞增殖基因和细胞外基质蛋白的表达。这说明 Rg3 通过靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节线粒体功能,发挥抗衰老作用。

3.7 减轻肺损伤 急性肺损伤是一种常见的临床疾病。Yang 等^[56]研究了 Rg3 对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的影响,发现 Rg3 降低了促炎介质(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平,并增加了抗炎细胞因子[白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- β (TGF- β)]的产生,以减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤。其潜在的机制是通过 MERTK 依赖的激活和下游的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来介导的。此外,脂多糖诱导的急性肺损伤导致病理改变,包括上调 NF- κ B/p65 磷酸化和下游 COX-2 表达,触发肺组织中 NF- κ B 信号,增加肺干重比(W/D)和促炎细胞因子水平。与预期的一样,Rg3 干预逆转了脂多糖诱导的急性肺损伤的病理改变^[57]。虽然

Rg3 对 BEAS-2B 细胞的增殖和凋亡没有明显影响,但 Rg3 通过抑制炎症反应和激活 PI3K 和 MAPK 信号通路来预防高血糖诱导的肺损伤^[58]。因此,Rg3 减少肺损伤的靶点始终围绕着 PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B/MAPK 信号通路抑制炎症。

4 小结与展望

人参皂苷 Rg3 作为一种活血产品,预防肿瘤术后复发转移,具有广阔的发展前景。Rg3 还能抵抗心血管疾病,发挥神经保护功能,以及抗炎、抗病毒、抗抑郁、抗疲劳、抗衰老,减轻肝、肺损伤。实验已经证实,当 Rg3 作用于心脏、肝、肺、肾、骨髓和神经系统时,它是相对安全的。然而,Rg3 有其局限性。首先,Rg3 在全球范围内的应用范围较窄,而 Rg3 在我国主要用于癌症治疗,在心血管疾病,神经保护等方面的药理作用并未得到有效的开发,Rg3 的口服生物利用度较低也限制了 Rg3 的应用。仍有必要评估这些优化疗法的体内疗效,开发新的 Rg3 类似物提高生物利用度特性。而且,基于这些研究,还没有进行实际的临床治疗。目前迫切需要对 Rg3 的详细、合理的分子机制进行研究,以证实其有效性和更好的临床应用。

参考文献:

- [1] DZUBAK P, HAJDUCH M, VYDRA D, *et al* . Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications[J]. *Natural Product Reports*, 2006, 23(3): 394-411.
- [2] LYU J M, YAO Q Z, CHEN C Y. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications[J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2009, 7(3): 293-302.
- [3] HOU J G, XUE J 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.
- [4] KIM S J, JANG J Y, KIM E J, *et al* . Ginsenoside Rg3 restores hepatitis C virus-induced aberrant mitochondrial dynamics and inhibits virus propagation[J]. *Hepatology*, 2017, 66(3): 758-771.
- [5] YANG Q Y, LAI X D, JING O Y, *et al* . Effects of Ginsenoside Rg3 on fatigue resistance and SIRT1 in aged rats[J]. *Toxicology*, 2018, 409: 144-151.
- [6] YOU Z C, YAO Q, SHEN J H, *et al* . Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg3 in mice via activation of the hippocampal BDNF signaling cascade[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2017, 71(2): 367-379.
- [7] ZHANG L P, JIANG Y C, YU X F, *et al* . Ginsenoside Rg3 improves cardiac function after myocardial ischemia/reperfusion via attenuating apoptosis and inflammation [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 6967853.
- [8] PREVARSKAYA N, SKRYMA R, SHUBA Y. Ion channels in cancer: are cancer hallmarks oncochannelopathies? [J]. *Physiological Reviews*, 2018, 98(2): 559-621.

- [9] PENG Y F, ZHANG R, YANG X, *et al* . Ginsenoside Rg3 suppresses the proliferation of prostate cancer cell line PC3 through ROS-induced cell cycle arrest[J]. *Oncology Letters*, 2019, 17(1): 1139-1145.
- [10] SHAN X, FU Y S, AZIZ F, *et al* . Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115401.
- [11] YANG X L, ZOU J, CAI H Y, *et al* . Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBP β /NF- κ B signaling[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 96: 1240-1245.
- [12] GAO J L, LV G Y, HE B C, *et al* . Ginseng saponin metabolite 20 (S)-protopanaxadiol inhibits tumor growth by targeting multiple cancer signaling pathways[J]. *Oncology Reports*, 2013, 30(1): 292-298.
- [13] LI Y, LU J Y, BAI F R, *et al* . Ginsenoside Rg3 suppresses proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 4306579.
- [14] LI Y, YANG T, LI J, *et al* . Inhibition of multiple myeloma cell proliferation by ginsenoside Rg3 via reduction in the secretion of IGF-1[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(3): 2222-2230.
- [15] WANG D K, WU C, LIU D B, *et al* . Ginsenoside Rg3 inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells and suppresses epithelial mesenchymal transition [J]. *Bio Med Research International*, 2019, 2019: 8407683.
- [16] LI J L, QI Y X. Ginsenoside Rg3 inhibits cell growth, migration and invasion in Caco-2 cells by downregulation of lncRNA CCAT1 [J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2019, 106: 131-138.
- [17] LIU T, ZHAO L, HOU H L, *et al* . Ginsenoside 20(S)-Rg3 suppresses ovarian cancer migration via hypoxia-inducible factor 1 α and nuclear factor- κ B signals[J]. *Tumour Biology*, 2017, 39(5): 1010428317692225.
- [18] LIU T, ZHAO L, ZHANG Y, *et al* . Ginsenoside 20(S)-Rg3 targets HIF-1 α to block hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e103887.
- [19] KIM Y J, CHOI W I, JEON B N, *et al* . Stereospecific effects of ginsenoside 20-Rg3 inhibits TGF- β ₁-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses lung cancer migration, invasion and anoikis resistance[J]. *Toxicology*, 2014, 322: 23-33.
- [20] CHOI Y J, LEE H J, KANG D W, *et al* . Ginsenoside Rg3 induces apoptosis in the U87MG human glioblastoma cell line through the MEK signaling pathway and reactive oxygen species [J]. *Oncology Reports*, 2013, 30(3): 1362-1370.
- [21] SIN S, KIM S Y, KIM S S. Chronic treatment with ginsenoside Rg3 induces Akt-dependent senescence in human glioma cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(5): 1669-1674.
- [22] SHAN X, TIAN L L, ZHANG Y M, *et al* . Ginsenoside Rg3 suppresses FUT4 expression through inhibiting NF- κ B/p65 signaling pathway to promote melanoma cell death [J]. *International Journal of Oncology*, 2015, 47(2): 701-709.

- [23] PARK H M, KIM S J, KIM J S, *et al* . Reactive oxygen species mediated ginsenoside Rg3- and Rh2-induced apoptosis in hepatoma cells through mitochondrial signaling pathways [J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(8): 2736-2741.
- [24] SUN C X, YU Y, WANG L Z, *et al* . Additive antiangiogenesis effect of ginsenoside Rg3 with low-dose metronomic temozolomide on rat glioma cells both in vivo and in vitro [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2016, 35: 32.
- [25] ZHOU B, WANG J H, YAN Z P. Ginsenoside Rg3 attenuates hepatoma VEGF overexpression after hepatic artery embolization in an orthotopic transplantation hepatocellular carcinoma rat model [J]. OncoTargets and Therapy, 2014, 7: 1945-1954.
- [26] LIU T G, HUANG Y, CUI D D, *et al* . Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 combined with gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 250.
- [27] GUO J Q, ZHENG Q H, CHEN H, *et al* . Ginsenoside Rg3 inhibition of vasculogenic mimicry in pancreatic cancer through downregulation of VE-cadherin/EphA2/MMP9/MMP2 expression [J]. International Journal of Oncology, 2014, 45(3): 1065-1072.
- [28] CHEN Q J, ZHANG M Z, WANG L X. Ginsenoside Rg3 inhibits hypoxia-induced VEGF expression in human cancer cells [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2010, 26(6): 849-858.
- [29] KIM J W, JUNG S Y, KWON Y H, *et al* . Ginsenoside Rg3 attenuates tumor angiogenesis via inhibiting bioactivities of endothelial progenitor cells [J]. Cancer Biology & Therapy, 2012, 13(7): 504-515.
- [30] LIU X, ZHANG Z J, LIU J H, *et al* . Ginsenoside Rg3 improves cyclophosphamide-induced immunocompetence in Balb/c mice [J]. International Immunopharmacology, 2019, 72: 98-111.
- [31] WU R H, RU Q, CHEN L, *et al* . Stereospecificity of ginsenoside Rg3 in the promotion of cellular immunity in hepatoma H22-bearing mice [J]. Journal of Food Science, 2014, 79(7): H1430-H1435.
- [32] PARK D, BAE D K, JEON J H, *et al* . Immunopotential and antitumor effects of a ginsenoside Rg3-fortified red ginseng preparation in mice bearing H460 lung cancer cells [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2011, 31(3): 397-405.
- [33] GUO M Q, GUO G L, XIAO J, *et al* . Ginsenoside Rg3 stereoisomers differentially inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and migration in diabetic atherosclerosis [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 22(6): 3202-3214.
- [34] GUO M Q, XIAO J, SHENG X, *et al* . Ginsenoside Rg3 mitigates atherosclerosis progression in diabetic ApoE^{-/-} mice by skewing macrophages to the M2 phenotype [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 464.
- [35] NAGAR H, CHOI S, JUNG S B, *et al* . Rg3-enriched Korean Red Ginseng enhances blood pressure stability in spontaneously hypertensive rats [J]. Integrative Medicine Research, 2016, 5(3): 223-229.
- [36] JIANG Y C, LI M, LU Z Y, *et al* . Ginsenoside Rg3 induces ginsenoside Rb1-comparable cardioprotective effects independent of reducing blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14(5): 4977-4985.
- [37] LEE K H, BAE I Y, PARK S I, *et al* . Antihypertensive effect of Korean red ginseng by enrichment of ginsenoside Rg3 and arginine-fructose [J]. Journal of Ginseng Research, 2016, 40(3): 237-244.
- [38] WANG Y P, HU Z H, SUN B, *et al* . Ginsenoside Rg3 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling and the B cell lymphoma/B cell lymphoma associated X protein pathway [J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11(6): 4518-4524.
- [39] LI L, NI J Y, LI M, *et al* . Ginsenoside Rg3 micelles mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity and enhance its anticancer efficacy [J]. Drug Delivery, 2017, 24(1): 1617-1630.
- [40] KIM D K, KWEON K J, KIM P, *et al* . Ginsenoside Rg3 improves recovery from spinal cord injury in rats via suppression of neuronal apoptosis, pro-inflammatory mediators, and microglial activation [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2017, 22(1): 122.
- [41] HE B, CHEN P, YANG J Y, *et al* . Neuroprotective effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 against transient focal cerebral ischemia in rats [J]. Neuroscience Letters, 2012, 526(2): 106-111.
- [42] KIM S O, YOU J M, YUN S J, *et al* . Ginsenoside Rb1 and Rg3 attenuate glucocorticoid-induced neurotoxicity [J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2010, 30(6): 857-862.
- [43] LEE I S, UH I, KIM K S, *et al* . Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg3 via NF- κ B pathway in A549 cells and human asthmatic lung tissue [J]. Journal of Immunology Research, 2016, 2016: 7521601.
- [44] KEE J Y, HONG S H. Ginsenoside Rg3 suppresses mast cell-mediated allergic inflammation via mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. Journal of Ginseng Research, 2019, 43(2): 282-290.
- [45] KANG S, PARK S J, LEE A Y, *et al* . Ginsenoside Rg3 promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization [J]. Journal of Ginseng Research, 2018, 42(1): 68-74.
- [46] YOON S J, PARK J Y, CHOI S, *et al* . Ginsenoside Rg3 regulates S-nitrosylation of the NLRP3 inflammasome via suppression of iNOS [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 463(4): 1184-1189.
- [47] YANG H, OH K H, KIM H J, *et al* . Ginsenoside-Rb2 and 20(S)-ginsenoside-Rg3 from Korean red ginseng prevent Rotavirus infection in newborn mice [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2018, 28(3): 391-396.
- [48] KANG L J, CHOI Y J, LEE S G. Stimulation of TRAF6/TAK1 degradation and inhibition of JNK/AP-1 signalling by ginsenoside Rg3 attenuates hepatitis B virus replication [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2013, 45(11): 2612-2621.

中医药防治血脂异常的实验研究进展



耿秀超¹, 王 梓², 蔡紫贇², 尹艳紫², 张晓蕾², 孙坤举², 张雨豪³, 李 强^{1,2}

摘要: 血脂异常是脂质代谢紊乱性疾病,与多种心脑血管疾病密切相关。中医药防治血脂异常具有多靶点、多途径和副作用少的优点,但目前相关研究大多停留在处方总结、疗效观察层面,如何选择合适的实验模型,积极探索中医药在细胞、基因和分子水平的研究,最大限度地发挥中医药特色优势显得尤为重要。从实验研究的角度出发,对中药有效成分、中药复方治疗血脂异常实验研究及常见实验模型进行分析比较,以期为进一步探究中医药在防治该病的临床应用方面提供新思路。

关键词: 血脂异常; 中药; 实验模型; 实验研究; 综述

doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.13.013

血脂异常与脂肪肝、高血压、糖尿病及多种心脑血管疾病发生都密切相关,我国成人血脂异常患病率超过40%,且发病呈低龄化趋势^[1]。中医学通常不采用

“血脂”或“血脂异常”表述,而常将其引起的诸多症状归于各种内伤杂病。他汀类药物是临床调节血脂异常的一线用药,但不良反应限制了临床治疗效果^[23]。中医药具有多靶点的作用优势,为其在安全性和有效性方面奠定了基础。但中药成分复杂,配伍方式多样,研究多停留在处方总结、疗效观察的层面。因此,如何选择和制备合适的实验模型,积极探索中医药在细胞、分子水平的研究,发挥中医药特色优势就显得尤为重要。本研究检索和整理了国内外相关文献,从实验研究的角度出发,对中药有效成分、中药复方治疗血脂异常实验研究及常见实验模型进行比较分析,以期为中医药防治血脂异常提供新思路。

基金项目 河北省高等学校科学技术研究青年基金项目(No. QN2018088);河北省中医药管理局科研计划项目(No.2020132);国家级大学生创新创业训练计划项目(No.201914432020)

作者单位 1.台州学院(浙江台州 318000);2.河北中医学院(石家庄 050200);3.浙江省人民医院(杭州 310000)

通讯作者 李强, E-mail: qiangli2020@163.com; 张雨豪, E-mail: zyhazzy@163.com

引用信息 耿秀超,王梓,蔡紫贇,等.中医药防治血脂异常的实验研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2381-2384.

- [49] KANG A,XIE T,ZHU D,*et al* .Suppressive effect of ginsenoside Rg3 against lipopolysaccharide-induced depression-like behavior and neuroinflammation in mice[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2017,65(32):6861-6869.
- [50] ZHANG H L,ZHOU Z L,CHEN Z M,*et al* .Ginsenoside Rg3 exerts anti-depressive effect on an NMDA-treated cell model and a chronic mild stress animal model[J].Journal of Pharmacological Sciences,2017,134(1):45-54.
- [51] ZHANG W,WANG X Y,ZHANG M,*et al* .Intranasal delivery of microspheres loaded with 20(R)-ginsenoside Rg3 enhances anti-fatigue effect in mice[J].Current Drug Delivery,2017,14(6):867-874.
- [52] CHENG L Y,SUN X M,HU C M,*et al* .In vivo inhibition of hypertrophic scars by implantable ginsenoside-Rg3-loaded electrospun fibrous membranes[J].Acta Biomaterialia,2013,9(12):9461-9473.
- [53] YANG K E,JANG H J,HWANG I H,*et al* .Stereoisomer-specific ginsenoside 20 (S)-Rg3 reverses replicative senescence of human diploid fibroblasts via Akt-mTOR-sirtuin signaling[J].Journal of Ginseng Research,2020,44(2):341-349.
- [54] JANG I S,JO E,PARK S J,*et al* .Proteomic analyses reveal that

ginsenoside Rg3(S) partially reverses cellular senescence in human dermal fibroblasts by inducing peroxiredoxin[J].Journal of Ginseng Research,2020,44(1):50-57.

- [55] LEE H,HONG Y,TRAN Q,*et al* .A new role for the ginsenoside RG3 in antiaging via mitochondria function in ultraviolet-irradiated human dermal fibroblasts [J]. Journal of Ginseng Research,2019,43(3):431-441.
- [56] YANG J,LI S Y,WANG L Y,*et al* .Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J].Frontiers in Pharmacology,2018,9:850.
- [57] CHENG Z Q,LI L. Ginsenoside Rg3 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through inactivating the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway [J]. International Immunopharmacology,2016,34:53-59.
- [58] WANG H Y,WU W,WANG G X,*et al* .Protective effect of ginsenoside Rg3 on lung injury in diabetic rats[J].Journal of Cellular Biochemistry,2019,120(3):3323-3330.

(收稿日期:2021-12-16)

(本文编辑 郭怀印)