

doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2022.02.024

人参皂苷治疗自身免疫性肝炎机制研究进展*

张克慧^{1,2} 周蒙恩^{1,2} 曹梦醒^{1,2} 李 勇^{1,2,△}

1. 上海市中医医院脾胃科 (上海, 200071) 2. 上海中医药大学

关键词 自身免疫性肝炎; 人参皂苷; 治疗前景

中图分类号 R575.1; R285.5

文献标志码 A

自身免疫性肝炎(AIH)是一种慢性肝病,其特征是遗传易感人群中T细胞介导的自身免疫反应。患者临床表现差异很大,从无症状的肝酶升高到急性肝衰竭均有报道。目前AIH的治疗主要是采用激素联合免疫抑制剂,副作用大,临床应用时存在一定的局限性。人参皂苷是中药人参的主要有效成分之一,研究证实,人参皂苷在治疗多种自身免疫性疾病及肝脏病变方面均有成效,目前已被广泛应用于多种疾病的前临床模型。本文分别从AIH的现代医学认识、目前治疗措施及其局限性,以及人参皂苷的现代药理学认识等方面进行讨论,探讨人参皂苷治疗AIH的作用机制及应用前景,为AIH临床用药提供理论支持。

1 AIH的现代医学认识

AIH是由遗传易感人群对肝自身抗原的免疫反应引起的。这种免疫应答可能是由分子模拟触发的,因此使本应对外部病原体的免疫应答直接针对结构相似的自身蛋白产生错误的免疫反应。靶向自身蛋白的T细胞被刺激诱发启动免疫反应,产生效应T细胞的募集扩增,诱导刺激各种炎性细胞因子出现,以及自身抗体的产生,补体激活,调节性T细胞(Treg)数量的减少和功能上的缺陷,导致机体自我耐受机制破坏,促进自身过度免疫反应的发生发展,从而导致自身免疫反应介导的肝损伤发生,使得永久性免疫反应及损伤的存在^[1]。AIH的特征是血清天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高,自身抗体的存在和免疫球蛋白G水平升高。诊断上需要肝活检标本的组织学确认,并且需要排除与病毒性肝炎、原发性胆源性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、药物性肝损伤和Wilson病相关的肝炎。根据自身免疫血清学可将AIH分为两种类型:抗核抗体和抗平滑肌抗体是AIH-1的特征抗体,抗肝肾微粒体1型、3型(LKM1、LKM3)和抗肝细胞溶质抗体1型是AIH-2的特征抗体^[2]。流行病学调查结果显示,AIH-1的发病率估计为每年1.5人/10万人~3人/10万人,而AIH-2的发病率是每年0.23人/10万人^[3]。

1.1 AIH的病因病理 病因学方面,AIH的高危风险因素很多,包括年龄、性别、基因、环境等。AIH存在明显的性别差异,患病人群中75%~80%是女性,可能与雌激素调节相关^[4]。发病年龄也存在差异性,AIH-1的发病率有两个高峰,第一个是儿童期和青春期,第二个是40岁左右;AIH-2的患病人群则主要集中于婴儿、儿童和青少年人群^[5]。AIH存在遗传易感性,几种编码主要组织相容性复合蛋白的HLA基因型增加了人群发生AIH的风险^[6]。环境因素也会影响AIH的发生率,例如病毒感染可能会诱导AIH自身免疫的发生^[7]。有研究已经确认了AIH-2存在分子拟态,此时免疫反应针对的是肝细胞色素P450酶,它与丙型肝炎病毒和几种疱疹病毒中存在的多种蛋白表现出高度的同源性^[8]。肠道菌群也可能在AIH的疾病进程中起作用^[9]。但是,目前AIH的确切病理机制仍未明了,AIH是单病种还是异质性综合征仍存在争议。

1.2 AIH的治疗措施及局限性 目前AIH的主要初始治疗为高剂量的免疫抑制剂皮质类固醇药物,达到疾病稳态后逐渐减少剂量,通过引入硫唑嘌呤(一种嘌呤类似物)最大程度地减少激素使用的不良反应。对硫唑嘌呤不耐受的患者和对标准治疗反应不足的患者可能需要其他替代疗法,如霉酚酸酯等^[10]。然而很多患者还是不可避免地进展为终末期肝病,需要进行肝移植,然而移植后仍存在复发或者新发的概率^[11,12]。AIH患者通常需要终身用药,研究调查显示,AIH患者的发病与心理健康障碍以及抑郁焦虑状态的发生呈现相关性,尤其是AIH患儿的健康状态、生活质量及成长心理也受到一定的创伤,这种损害与终末期肝病的发生概率、长期类固醇及免疫抑制剂的副作用有关^[13]。一些有针对性的干预措施已经逐步开始临床适用或者投入研发,以期弥补或替代常规的免疫抑制方案,包括研发新型药物、开发常规药物的潜在治疗可能、探索新型治疗策略等,比如研发抑制T淋巴细胞活性、分化、增殖药物,研发抑制氧化应激、炎症效应因子、亚硝化能力的药物,探索过继性转移Treg细胞、调控肠道菌群等治疗

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81873157, No. 81573775),上海中医药大学研究生创新培养专项(No. Y2020020); △通讯作者, E-mail: liyong8256@126.com

策略。

2 人参皂苷治疗 AIH 的机制研究及展望

几千年来,人参作为补气第一要药已成为消费量最大的保健营养品之一^[14]。目前人参的药用价值评估研究侧重于使用单一的人参化合物而非人参总提取物,人参皂苷是人参的主要成分,根据化学结构可分为原人参二醇、原人参三醇和齐墩果烷 3 类,迄今为止已鉴定和分离出 40 多种人参皂苷。人参皂苷的命名基于来源,Rx 和 Fx 的名称分别代表源于根和叶的人参皂苷,二者药理作用各有千秋。同一人参皂苷的不同立体异构体,如 20(R) 和 20(S) 人参皂苷,药理作用也不同^[15]。

2.1 人参皂苷的现代药理学认识

2.1.1 改善心脑血管疾病 血管内皮损伤,神经、血管炎症,血糖、血压、脂蛋白异常均可导致心脑血管疾病的发展。研究发现,人参皂苷 Rd 通过操控 Ca^{2+} 通道减少高血压对心脏重塑的作用^[16];Rd 还可以改善缺血性脑卒中患者的预后,其作用机制可能与抑制小胶质蛋白酶体活性、序贯性炎症和抗氧化能力有关^[17];Re 通过调节 NO 诱导心脏 K^{+} 通道活化,保护心脏免受缺血再灌注损伤^[18];Rg3 通过减少线粒体功能障碍预防阿尔茨海默病(AD)模型大鼠的认知障碍^[19];Rg2 通过抗氧化和抗凋亡机制对谷氨酸诱导的神经毒性发挥神经保护作用^[20]。

2.1.2 抗衰老作用 在半乳糖诱导的衰老大鼠模型中,人参皂苷 Rg1 通过下调衰老相关蛋白的表达并减少氧化应激损伤来改善脾脏和胸腺损伤和氧化性肾脏损伤^[21];Rb1 喂养自然衰老的 C57 小鼠,可抑制细胞周期的激活和 Bax、Caspase-3 等凋亡相关因子,延缓衰老过程^[22];在皮肤抗衰老方面,Rb1 可能通过去除活性氧(ROS)并降低基质金属蛋白酶 2(MMP-2)的含量来抵抗 HaCaT 细胞中 UVB 照射引起的氧化应激^[23]。

2.1.3 抗肿瘤作用 人参皂苷 Rg3、Rg5、Rh2 均具有抗肿瘤作用。人参的主要体内活性代谢物 20(S)-原人参二醇可以明显抑制三阴性乳腺癌异种移植和同基因模型的肿瘤生长及转移^[24];Rg3 可抑制结直肠癌细胞的生长,还可通过降低 EGF、EGFR、磷酸化 ERK1/2 和缺氧诱导因子 1 α 的表达而抑制肝细胞癌的发生和发展^[25];Rg3 还显示出抑制甲状腺癌生长、转移的作用^[26];Rg5 通过剂量依赖方式抑制 PI3K/Akt 途径诱导乳腺癌细胞的自噬和凋亡^[27]。

2.2 人参皂苷治疗 AIH 的机制研究

2.2.1 抗炎、抗氧化应激作用 AIH 中存在炎症反应,并在疾病的发展中起着重要作用。炎症是一个动态过程,涉及多种细胞因子和趋化因子,是一系列生理和病理过程的基础。当外部刺激被细胞表面受体,如 TLRs 和 Nod 样受体识别时,就会发生炎症反应^[28,29]。这些受体被激活以刺激 NF- κ B 和活化蛋白 1(AP-1)信号通路,进而激活促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、干扰素- γ ,最终促进效应免疫细胞的聚集和有毒化

学物质的释放,包括 ROS 和氮物质,从而产生细胞毒性环境。

研究表明,多种人参皂苷能通过抑制促炎细胞因子的产生并调节炎症信号传导途径发挥抗炎活性^[30]。人参皂苷 Rh1 可以抑制脂多糖(LPS)和 NF- κ B 介导的 MAPK 磷酸化,而不影响 NF- κ B 结合 DNA,并增加 cAMP 反应元件结合蛋白激活以达到抗炎作用^[31]。Rk1 可以通过阻断 RAW264.7 细胞中 LPS 介导的 JAK2/STAT3 和 NF- κ B 途径的激活来抑制炎症介质的表达,并进一步抑制炎症^[32]。人参皂苷可以通过 JNK 和 p38/ERK 依赖性的方式抑制与肝纤维化相关的炎症因子,包括 TNF- α 、IL-1 β 、caspase-1 和 IL-6^[33]。人参皂苷对 LPS/D-半乳糖胺诱导的暴发性肝损伤的保护作用可能与 SIRT1/NRF2/NF- κ B 信号通路有关^[34]。人参皂苷 Rg1 可以抑制 TLR4 蛋白和下游基因(NF- κ B 和 MAPKs)的表达,并减轻 LPS/D-半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤^[35]。人参皂苷 Rg3 能够显著减轻 LPS 诱导的血浆/血清促炎因子升高,恢复了色氨酸-尿氨酸新陈代谢的系统平衡,改善免疫激活引起的抑郁症^[36]。人参提取物还具有降低受试者血脂的潜力,这可能与抗氧化应激作用有关^[37]。有研究报道,人参可以通过增加绝经后女性的抗氧化酶活性来减少氧化应激^[38]。

2.2.2 激活糖皮质激素受体或发挥糖皮质激素样活性 糖皮质激素(GCs)目前用于治疗 AIH 的有效药物。但是 GC 的临床应用受到其大量副作用的限制。因此,需要寻找能够发挥 GC 的抗炎效力、副作用又少的药物。甾族配体的抗炎潜力主要在于它们通过糖皮质激素受体(GRs)负调控转录因子的能力。有研究报道,体外实验用 LPS 刺激 RAW264.7 细胞时,人参皂苷 Rg1 可以显著抑制 TNF- α 和 IL-6 的分泌,这表明 GC 抗炎作用某些方面的潜在机制可能是通过 NF- κ B 的反式抑制,Rg1 也具有抗炎作用^[39]。Rg1 可降低 I κ B α 磷酸化水平并减弱 I κ B α 的降解,从而阻碍 NF- κ B 向核的转运^[40];Rg1 还能显著下调 MAPKs 磷酸化水平,包括 p38、ERK 和 JNK,这与 DEX 的作用相似^[40,41]。此外,Rg1 作为选择性 GR 激动剂,可以发挥强大的抗炎作用,并且不影响组织再生^[42]。因此,人参皂苷 Rg1 代表了一种新型 GR 激动剂,具有组织或基因特异性活性。

2.2.3 调节免疫 AIH 属于机体免疫紊乱性疾病,不同的人参皂苷单体可以对机体免疫产生不同的作用。研究表明,人参皂苷 Rh2 通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制特异性皮炎小鼠胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)生成,抑制幼稚 CD4⁺T 细胞分化为 Th2 细胞及其体外效应功能,可以改善小鼠特异性皮炎症状^[43]。人参皂苷活性代谢产物 M1 可以抑制与自噬相关的 NLRP3 炎症体的活化,调节辅助性 T 细胞的活化,诱导 Treg 细胞产生,对进行性重度狼疮性肾炎(ASLN)小鼠发挥治疗作用。人参皂苷代谢物化合物 K(CK)是人参皂苷在体内的活性代谢产物,可通过激活 GR 抑制 β -arrestin2 的表达而产生抗炎作用,还可以抑制巨噬细胞吞噬作用并降低 M1 比例^[44]。进

一步研究表明,CK 还能通过 β -arrestin1-AP2 依赖性方式触发 IgD-BCR 内部化来抑制 B 细胞活化,从而缓解胶原性关节炎症状^[45]。与单独使用地塞米松或联合安慰剂相比,地塞米松联合人参皂苷 Rh1 可更加显著地降低 MRL/lpr 小鼠的蛋白尿水平,减低抗 dsDNA 和抗 ANA 自身抗体水平,说明 Rh1 可增强地塞米松治疗系统性红斑狼疮的效果^[46]。但是,也有研究表明,热处理加工过的人参具有免疫刺激活性,能够促进 RAW264.7 细胞产生 TNF- α 、IL-6^[47]。人参皂苷还可能通过激活 Hippo-Yap 信号通路,Hippo-Yap/TAZ 信号通路在免疫调节中具有突出作用。研究表明,YAP 在 T 细胞激活时表达水平升高,具有抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞激活信号、抑制 Th 细胞分化的免疫抑制功能^[48],YAP 也被认为是 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞实现正常功能所必需的^[49],但是 YAP/TAZ 在先天免疫反应中发挥抑制作用的机制尚不明确^[50]。我们已经通过实验证实,人参总皂苷(TGS)可以调控 Hippo-YAP 通路,上调 YAP 表达,降低 AIH 模型鼠的肝酶水平及炎症反应,具体作用机制尚不清楚,需要进一步研究。

3 展望

综上所述,人参皂苷具有抗炎、抗氧化应激,激活类固醇受体,发挥 GR 样活性,调节机体免疫反应的作用。AIH 病理进程存在明显的炎症反应及免疫紊乱,人参皂苷有望针对 AIH 的病理机制发挥治疗效果,具有成为 AIH 的临床替代性治疗药物潜力。

参考文献

- [1] Arndtz K, Hirschfeld G M. The pathogenesis of autoimmune liver disease[J]. Dig Dis, 2016, 34(4): 327-333.
- [2] Liberal R, Longhi M S, Mieli-Vergani G, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(6): 653-664.
- [3] Czaja A J. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9): 2277-2292.
- [4] Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, et al. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2012, 38(2): J109-J119.
- [5] Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(1): 60-83.
- [6] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S100-111.
- [7] Ehser J, Holdener M, Christen S, et al. Molecular mimicry rather than identity breaks T-cell tolerance in the CYP2D6 mouse model for human autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2013, 42: 39-49.
- [8] Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in

autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2016, 75: 6-19.

- [9] Cai W, Ran Y, Li Y, et al. Intestinal microbiome and permeability in patients with autoimmune hepatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(6): 669-673.
- [10] Roberts SK, Lim R, Strasser S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis and Suboptimal Outcomes After Standard Therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(2): 268-277.
- [11] Chi XL, Xiao HM, Xie YB, et al. Protocol of a prospective study for the combination treatment of Shu-Gan-jian-Pi decoction and steroid standard therapy in autoimmune hepatitis patients[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 505.
- [12] Kerker N, Yanni G. De novo and recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 17-24.
- [13] Sciveres M, Nastasio S, Maggiore G. Novel diagnostic and therapeutic strategies in juvenile autoimmune hepatitis[J]. Frontiers in pediatrics, 2019, 7: 382.
- [14] Baeg IH, So SH. The world ginseng market and the ginseng (Korea)[J]. J Ginseng Res, 2013, 37(1): 1-7.
- [15] Liu J, Shiono J, Shimizu K, et al. 20(R)-ginsenoside Rh2, not 20(S), is a selective osteoclastogenesis inhibitor without any cytotoxicity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(12): 3320-3323.
- [16] Lee C, Kim J. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases[J]. J Ginseng Res, 2014, 38(3): 161-166.
- [17] Zhang G, Xia F, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rd is efficacious against acute ischemic stroke by suppressing microglial proteasome-mediated inflammation[J]. Mol neurobiol, 2016, 53(4): 2529-2540.
- [18] Furukawa T, Bai CX, Kaihara A, et al. Ginsenoside Re, a main phytosterol of Panax ginseng, activates cardiac potassium channels via a nongenomic pathway of sex hormones[J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(6): 1916-1924.
- [19] Zhang Y, Yang X, Wang S, et al. Ginsenoside Rg3 prevents Cognitive impairment by improving mitochondrial dysfunction in the rat model of alzheimer's disease[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(36): 10048-10058.
- [20] Li N, Liu B, Dluzen DE, et al. Protective effects of ginsenoside Rg2 against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(3): 458-463.
- [21] Sun J, Zhang L, Zhang J, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on splenocytes and thymocytes in an aging rat model induced by d-galactose[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 5(8): 94-102.
- [22] Yu S, Xia H, Guo Y, et al. Ginsenoside Rb1 retards aging process by regulating cell cycle, apoptotic pathway and metabolism of aging mice[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255(1): 746.
- [23] Oh SJ, Kim K, Lim CJ. Protective properties of ginsenoside Rb1 against UV-B radiation-induced oxidative stress in human dermal ke-

- ratinoocytes[J]. *Pharmazie*, 2015, 70(6): 381–387.
- [24] Peng B, He R, Xu Q, *et al.* Ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol inhibits triple-negative breast cancer metastasis in vivo by targeting EGFR-mediated MAPK pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142(4): 1–13.
- [25] Tang YC, Zhang Y, Zhou J, *et al.* Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 127–138.
- [26] Wu W, Zhou Q, Zhao W, *et al.* Ginsenoside Rg3 inhibition of thyroid cancer metastasis is associated with alternation of actin skeleton[J]. *J Med Food*, 2018, 21(9): 849–857.
- [27] Liu Y, Fan D. Ginsenoside Rg5 induces apoptosis and autophagy via the inhibition of the PI3K/Akt pathway against breast cancer in a mouse model[J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5513–5527.
- [28] Roach J C, Glusman G, Rowen L, *et al.* The evolution of vertebrate Toll-like receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27): 9577–9582.
- [29] Rhule A, Rase B, Smith JR, *et al.* Toll-like receptor ligand-induced activation of murine DC2.4 cells is attenuated by Panax notoginseng[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(1): 179–186.
- [30] Kim JH, Yi YS, Kim MY, *et al.* Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases[J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 435–443.
- [31] Jung JS, Shin JA, Park EM, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh1 in lipopolysaccharide-stimulated microglia; critical role of the protein kinase a pathway and hemeoxygenase-1 expression[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(6): 1668–1680.
- [32] Yu Q, Zeng KW, Ma XL, *et al.* Ginsenoside Rk1 suppresses pro-inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells by inhibiting the Jak2/Stat3 pathway[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(10): 751–757.
- [33] Su GY, Li ZY, Wang R, *et al.* Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver injury in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3992–4000.
- [34] Wang W, Zhang Y, Li H, *et al.* Protective effects of sesquiterpenoids from the root of Panax ginseng on fulminant liver injury induced by lipopolysaccharide/d-Galactosamine [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(29): 7758–7763.
- [35] Ning C, Gao X, Wang C, *et al.* Protective effects of ginsenoside Rg1 against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice through inhibiting toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 266–276.
- [36] Kang A, Xie T, Zhu D, *et al.* Suppressive effect of ginsenoside Rg3 against lipopolysaccharide-induced depression-like behavior and neuroinflammation in Mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(32): 6861–6869.
- [37] Kim SH, Park KS. Effects of Panax ginseng extract on lipid metabolism in humans[J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(5): 511–513.
- [38] Seo SK, Hong Y, Yun BH, *et al.* Antioxidative effects of Korean red ginseng in postmenopausal women; a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 753–757.
- [39] Akira S, Kishimoto T. NF-IL6 and NF-kappa B in cytokine gene regulation[J]. *Adv Immunol*, 1997, 65: 1–46.
- [40] Du J, Cheng B, Zhu X, *et al.* Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects[J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 942.
- [41] Toh ML, Yang Y, Leech M, *et al.* Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, a negative regulator of the mitogen-activated protein kinases, in rheumatoid arthritis; up-regulation by interleukin-1beta and glucocorticoids[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(10): 3118–3128.
- [42] He M, Halima M, Xie Y, *et al.* Ginsenoside Rg1 acts as a selective glucocorticoid receptor agonist with anti-inflammatory action without affecting tissue regeneration in Zebrafish Larvae[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1107.
- [43] Ko E, Park S, Lee JH, *et al.* Ginsenoside Rh2 ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice by suppressing NF-kappaB-Mediated thymic stromal lymphopoietin expression and T helper type 2 Differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6111.
- [44] Wang R, Zhang M, Hu S, *et al.* Ginsenoside metabolite compound-K regulates macrophage function through inhibition of β -arrestin2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115(7): 108909.
- [45] Zhang M, Hu S, Tao J, *et al.* Ginsenoside compound-K inhibits the activity of B cells through inducing IgD-B cell receptor endocytosis in mice with collagen-induced arthritis[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4): 845–856.
- [46] Feng Y, Wang C, Cheng S, *et al.* Ginsenoside Rh1 improves the effect of dexamethasone on autoantibodies production and lymphoproliferation in MRL/lpr Mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(3): 727650.
- [47] Shin M, Song J, Choi P, *et al.* Stimulation of innate immune function by panax ginseng after heat processing [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(18): 4652–4659.
- [48] Stampoulglou E, Cheng N, Federico A, *et al.* Yap suppresses T-cell function and infiltration in the tumor microenvironment [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(1): e3000591.
- [49] Ni X, Tao J, Barbi J, *et al.* YAP Is Essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 1026–1043.
- [50] Wang S, Xie F, Chu F, *et al.* YAP antagonizes innate antiviral immunity and is targeted for lysosomal degradation through IKK ϵ -mediated phosphorylation[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(7): 733–743.

引证本文 张克慧,周蒙恩,曹梦醒,等.人参皂苷治疗自身免疫性肝炎机制研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(2):189–192.

(修回日期:2021–10–09 编辑:高翔)