

# 人参皂苷 Rh1 对 AD 小鼠 认知障碍的改善作用

毕云枫,陶伟明,王溪竹,李彤昕,闫璐,孙航,郑明珠,刘景圣\*  
(吉林农业大学食品科学与工程学院,吉林长春 130118)

**摘要:**本文研究了人参皂苷 Rh1 对东莨菪碱导致的小鼠认知障碍的改善作用。小鼠被随机分成六组:空白组;灌胃等剂量生理盐水;阴性对照组:灌胃等剂量生理盐水;阳性对照组:灌胃 66.7  $\mu\text{g/kg}$  的石杉碱甲;人参皂苷 Rh1 低、中、高剂量组:灌胃 5、10、15  $\text{mg/kg}$ 。分别进行了跳台试验、避暗试验、Morris 水迷宫试验,并测定小鼠脑海马体中乙酰胆碱的含量。结果表明,在跳台试验、避暗试验中,与阴性对照组相比,人参皂苷 Rh1 低、中、高剂量组小鼠消退试验潜伏期明显延长;消退试验错误次数也明显减少(低、高剂量组  $P < 0.05$ ,中剂量组  $P < 0.01$ )。在 Morris 水迷宫试验中,Rh1 低、高剂量组找到平台的时间明显缩短( $P < 0.05$ );Rh1 中剂量组极显著降低( $P < 0.01$ ),且小鼠的游泳速度明显快于阴性对照组( $P < 0.05$ )。实验表明人参皂苷 Rh1 中剂量组在改善小鼠记忆方面有显著效果,且效果与石杉碱甲相当。  
**关键词:**人参皂苷 Rh1,认知障碍,避暗试验,Morris 水迷宫试验,跳台试验,乙酰胆碱含量

## Effect of Ginsenoside Rh1 on Cognitive Impairment in Mice

BI Yun-feng, TAO Wei-ming, WANG Xi-zhu, LI Tong-xin, YAN Lu,  
SUN Hang, ZHENG Ming-zhu, LIU Jing-sheng\*

(College of Food Science and Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

**Abstract:** The improvement of scopolamine-induced cognitive impairment in mice with ginsenoside Rh1 were studied. The mice were randomly divided into six groups: Normal control group (deionized water), control treated group (deionized water), positive control group (66.7  $\mu\text{g/kg}$  Huperzine A), ginsenoside Rh1 low dose group (5  $\text{mg/kg}$ ), ginsenoside Rh1 medium dose group (10  $\text{mg/kg}$ ), ginsenoside Rh1 high dose group (15  $\text{mg/kg}$ ). The step-down test, passive avoidance test, and Morris water maze test were performed, and the contents of acetylcholine of hippocampus in the mice was determined. Results showed that, in the platform test and the dark test, compared with the negative control group, the latency of the regression test of the ginsenoside Rh1 at low, medium and high dose groups was significantly prolonged, the number of regression test errors was also significantly reduced (low and high dose groups  $P < 0.05$ , medium dose group  $P < 0.01$ ). In the Morris water maze test, the time to find the platform in the low and high dose groups of Rh1 was significantly shortened ( $P < 0.05$ ), the middle dose group in Rh1 was significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the swimming speed of the mice was significantly faster than the negative control group ( $P < 0.05$ ). The experiments showed that the medium dose of ginsenoside Rh1 had a significant effect on improving memory in mice, and the effect was similar to Huperzine A.

**Key words:** ginsenoside Rh1; cognitive impairment; step-down test; Morris water maze test; passive avoidance test; acetylcholine contents

中图分类号:TS201.4

文献标识码:A

文章编号:1002-0306(2019)24-0300-05

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2019.24.050

引文格式:毕云枫,陶伟明,王溪竹,等.人参皂苷 Rh1 对 AD 小鼠认知障碍的改善作用[J].食品工业科技,2019,40(24):300-304.

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)又称老年痴呆,属于退行性疾病的一种,此病以认知功能障碍和记忆力减退为主要特征,是目前死亡率最高的四大疾病之一,预计到 2050 年,全世界 85 人中将有

1 人患有此病<sup>[1-3]</sup>。阿尔茨海默症早期阶段的表现轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)<sup>[4-5]</sup>,该病起病隐匿,病程较长<sup>[6]</sup>,且 MCI 转为 AD 的危险性比正常人群高 10 倍,若能尽早发现并干预,可以

收稿日期:2019-03-05

作者简介:毕云枫(1976-),男,博士,副教授,研究方向:食品酶学,E-mail:yunfeng5609@sohu.com。

\* 通讯作者:刘景圣(1964-),男,博士,教授,研究方向:粮食深加工与功能性食品,E-mail:liujings1007@vip.sina.com。

基金项目:吉林省科技厅重点科技研发项目(20180201046NY);长白山学者特聘教授专项资金(00566)。

减轻患者症状,延缓病情发展<sup>[7]</sup>。认知功能下降主要与胆碱能神经传递完整性降低有关。由于东莨菪碱诱导的遗忘症是由胆碱能信号传导阻滞引起的,因此它被用于模拟 AD 相关的认知缺陷<sup>[8-9]</sup>。乙酰胆碱 (Acetylcholine, Ach) 是一种神经递质,属于中枢胆碱能系统,在记忆调节中起着重要作用<sup>[10]</sup>。东莨菪碱是毒蕈碱拮抗剂,诱导中枢胆碱能阻滞,并可在记忆维持中产生可逆损伤可用于 AD 建模<sup>[11]</sup>。

人参指五加科植物人参的干燥根和根茎,在世界范围内用于预防各种疾病,包括抗疲劳、抗压力、免疫调节、抗癌症等<sup>[12-13]</sup>。商崇智等<sup>[14]</sup>发现 Rg2 能改善东莨菪碱诱导的 AD 小鼠的记忆;Gong 等<sup>[15]</sup>研究人参皂苷 Rg2 能显著改善血管性痴呆大鼠的学习记忆障碍;张敏等<sup>[16]</sup>报道了人参皂苷 Rg2 可以减轻大鼠海马神经元的损伤,从而提高学习记忆能力。人参皂苷 Re、Rg1、Rg2 是主要的三醇组天然皂苷,但是随着人参皂苷生物降解技术的发展,人参皂苷 Re、Rg1、Rg2 均可被降解为人参皂苷 Rh1<sup>[17-18]</sup>。人参皂苷 Rh1 在 C-6 键上比 Rg2 少一个鼠李糖糖苷键,其结构如图 1 所示<sup>[19]</sup>。已有研究证实,人参皂苷 Rh1 具有抗癌、抗肿瘤、治疗皮肤疾病、提高免疫力等功效<sup>[20-23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>发现 Rh1 对行为测试和电生理学研究中的记忆障碍和海马兴奋性均有改善作用,但国内外对人参皂苷 Rh1 改善认知障碍的研究尚少。

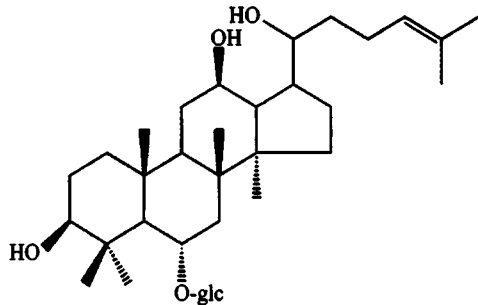


图 1 人参皂苷 Rh1 结构图

Fig.1 Structure diagram of ginsenoside Rh1

因此,本文向雄性昆明小鼠腹腔注射东莨菪碱建立 AD 模型,以石杉碱甲作为阳性对照组,研究人参皂苷 Rh1 对模型小鼠轻度认知障碍的改善作用,为其开发成为延缓 AD 药物作参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

昆明小鼠 40 只,雄性,6 周龄,22~30 g,合格证编号:SCXK(吉 2017-0005),长春市生物制品研究所有限责任公司;人参皂苷 Rh1(纯度 > 98%) 北京英纳泽信化工技术研究所;氢溴酸东莨菪碱 山西玉宁生物公司;石杉碱甲 批号 H10960133,上海复旦复华药业有限公司;乙酰胆碱测定试剂盒 南京建成生物工程研究所。

ZH-800S 跳台仪 淮北正华生物仪器设备有限公司;BA-200 小鼠避暗仪 成都泰盟科技有限公司;WMT-100S Morris 水迷宫视频跟踪系统 成都泰盟软件有限公司;Synergy™ 2 多功能酶标仪 美国 Biotek 公司;Neofuge 23R 台式高速冷冻离心机 上海力申科学仪器有限公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 动物分组 将小鼠放在室温(22 ± 1) °C,湿度 50% ± 5% 环境下,12 h 光暗周期(08:00 am ~ 08:00 pm)适应 5 d。小鼠被随机分成 6 组(n = 30),每组 6 只。空白组:灌胃 10 mL/kg 等剂量生理盐水;阴性对照组:灌胃 10 mL/kg 等剂量生理盐水;阳性对照组:灌胃 66.7 μg/kg 的石杉碱甲;人参皂苷 Rh1 低剂量组:灌胃 5 mg/kg;人参皂苷 Rh1 中剂量组:灌胃 10 mg/kg;人参皂苷 Rh1 高剂量组:灌胃 15 mg/kg。每天灌胃相应药物共 4 周。除空白组外,其他实验组每天(07:00 am~08:00 am)腹腔注射 1 mg/kg 的东莨菪碱,建立认知障碍模型。4 周之后进行行为学试验,试验前 1 h 给予相应药物,30 min 之后腹腔注射 1 mg/kg 东莨菪碱<sup>[25]</sup>。

1.2.2 避暗试验 潜伏期为每只小鼠从放入明室开始到第一次进入暗室后所遭电击的时间。由于小鼠是夜间行动物,本会会逃向暗处,在暗室以电击刺激来训练小鼠的空间学习记忆。训练阶段:将每只小鼠放入明室,5 s 后将门升起,一旦动物完全进入暗室(所有爪子),立即关闭门,并且将 32 V 不可避免的电击传递给小鼠的脚 2 s。然后将小鼠移至明室,5 min 后重复该过程。当小鼠连续 5 min 停留在光照室时,训练结束。24 h 后进行测验,记录每只小鼠进入暗室的潜伏期和 5 min 内进入暗室的错误次数。停止训练 5 d 后进行消退试验<sup>[26]</sup>。

1.2.3 跳台试验 跳台试验是一种普遍的对小鼠在药物和其他干预措施之后进行神经行为学评估的方法。试验时,小鼠放在箱内的绝缘平台上到第一次跳下平台的时间被称为潜伏期。训练阶段:将小鼠预先放入暗箱中适应 3 min 后,立即用 32 V 交流电刺激,然后将小鼠放在平台上适应一段时间。测验阶段:24 h 后进行测验,将小鼠放置在平台上后开始计时,记录潜伏期和 5 min 内的跳下平台的错误次数。停止训练 5 d 后进行消退试验<sup>[27]</sup>。

1.2.4 Morris 水迷宫试验 此实验是根据小鼠在水中有逃避水源的本能,并且会以最快的途径逃出水源,学会逃避水源的过程体现小鼠的记忆力能力。此次试验训练阶段为其 5 d。将游泳池分为 4 个象限,将一个白色的逃生平台放在水面以下 0.5 cm 并位于第 2 象限处,平台的位置在实验期间是固定的<sup>[28]</sup>。整个试验期间水温保持在(30 ± 1) °C,并在 30 cm 深的水里加入 500 mL 牛奶。训练阶段:第 1 d,将小鼠放在平台附近,允许其自行爬上 3 次,停留 30 s 后在下一象限继续训练。如果小鼠在 90 s 内没有找到平台,则将其引至平台并在平台上停留 30 s,然后在下一象限进行训练。之后的 4 d 训练,每次都先将小鼠放在平台附近,使其自行爬上 1 次,以进一步确定训练结果。24 h 后进行最后测验。记录 60 s 内每只小鼠爬上平台所花费的时间以及小鼠的游泳路径。动物行为由摄像机记录并通过特定软件分析<sup>[29]</sup>。

1.2.5 脑海马体中乙酰胆碱含量测定 Morris 水迷宫试验完成后,按照 Sultan<sup>[30]</sup>的方法立即将小鼠脱颈

表1 人参皂苷对小鼠避暗试验的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Table 1 Effects of ginsenosides on passive avoidance test in mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	测验潜伏期(s)	消退试验潜伏期(s)	测验错误次数(次)	消退试验错误次数(次)
空白	73.7 ± 25.1	162.7 ± 18.9	1.6 ± 0.8	1.5 ± 0.7
阴性	32.4 ± 10.6 <sup>##</sup>	81.5 ± 15.4 <sup>##</sup>	5.8 ± 2.3 <sup>##</sup>	4.8 ± 1.6 <sup>##</sup>
阳性	70.8 ± 24.9 <sup>**</sup>	139.7 ± 28.4 <sup>*</sup>	2.8 ± 0.8 <sup>*</sup>	2.3 ± 1.2 <sup>*</sup>
Rh1-低	56.4 ± 13.5 <sup>*</sup>	145.5 ± 29.4 <sup>*</sup>	3.7 ± 0.8	3.2 ± 0.7
Rh1-中	65.6 ± 13.7 <sup>**</sup>	150.3 ± 18.3 <sup>**</sup>	3.0 ± 0.3 <sup>*</sup>	2.0 ± 0.6 <sup>*</sup>
Rh1-高	41.7 ± 22.3	133.8 ± 22.7	4.3 ± 0.9	3.1 ± 0.9

注:阴性组与空白组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与阴性组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;表2,图2~图3、图5同。

表2 人参皂苷对小鼠跳台试验的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Table 2 Effects of ginsenosides on step-down avoidance test in mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	测验潜伏期(s)	消退试验潜伏期(s)	测验错误次数(次)	消退试验错误次数(次)
空白	186.8 ± 35.8	236.8 ± 63.23	2.0 ± 0.9	1.6 ± 1.2
阴性	84.5 ± 21.6 <sup>##</sup>	96.5 ± 38.9 <sup>##</sup>	5.5 ± 1.5 <sup>##</sup>	4.3 ± 1.5 <sup>##</sup>
阳性	121.8 ± 55.4	186.0 ± 38.1 <sup>*</sup>	3.0 ± 0.5	1.4 ± 0.6 <sup>*</sup>
Rh1-低	112.4 ± 16.1	161.4 ± 25.2 <sup>*</sup>	2.0 ± 1.7 <sup>*</sup>	1.0 ± 0.7 <sup>*</sup>
Rh1-中	133.1 ± 37.2 <sup>**</sup>	179.3 ± 18.7 <sup>**</sup>	3.2 ± 0.8 <sup>*</sup>	1.5 ± 0.7 <sup>**</sup>
Rh1-高	103.3 ± 24.3	144.3 ± 20.5	2.7 ± 1.6	1.7 ± 1.2 <sup>*</sup>

椎处死,然后在冰上解剖小鼠脑海马体,存放于100%甲醇中匀浆脱蛋白。将匀浆离心(15000 × g, 4 °C)10 min,并保存上清液<sup>[31]</sup>,使用试剂盒测定 Ach 水平。

### 1.3 数据处理

数值表示为平均值 ± 标准差。数据分析使用 Microsoft Excel 2010 和 SPSS 23.0 软件,统计学显著性设定  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ 。

## 2 结果与分析

### 2.1 人参皂苷 Rh1 对小鼠避暗试验的影响

如表1所示,与空白组相比,阴性对照组测验潜伏期与测验错误次数都极显著高于空白组( $P < 0.01$ ),说明造模有效。药物治疗后,Rh1 低、中剂量组消退试验潜伏期接近空白组;与阴性对照组相比,阳性对照组、Rh1 低剂量组消退试验潜伏期显著增加( $P < 0.05$ ),Rh1 中剂量组极显著提高( $P < 0.01$ )。与阴性对照组相比,阳性对照组和 Rh1 中剂量组的消退试验错误次数显著减少( $P < 0.05$ ),且 Rh1 中剂量组略优于阳性对照组。在避暗试验中,Rh1 高剂量组对小鼠认知障碍的改善效果并不明显。

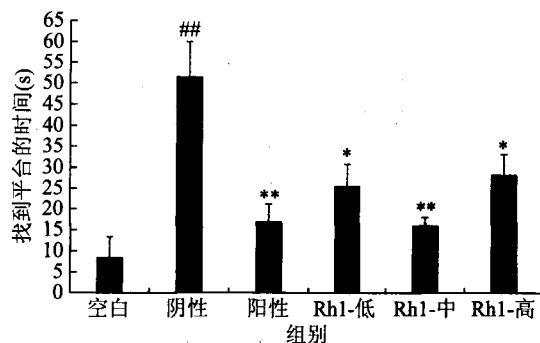
### 2.2 人参皂苷 Rh1 对小鼠跳台试验的影响

如表2所示,与空白组比较,阴性对照组跳台测验潜伏期极显著( $P < 0.01$ )缩短,测验错误次数极显著( $P < 0.01$ )增加,说明造模是有效的。阳性对照组和 Rh1 低、中剂量组与阴性对照组相比,消退试验潜伏期明显延长( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );Rh1 三个剂量组的消退试验错误次数也明显减少(低、高剂量组  $P < 0.05$ ,中剂量组  $P < 0.01$ )。Rh1 中剂量组的疗效与阳性对照组相近。

### 2.3 人参皂苷 Rh1 对小鼠 Morris 水迷宫试验的影响

从图2可知,阴性对照组与空白组相比,找到平

台的时间极显著增加( $P < 0.01$ ),说明其学习记忆能力明显衰退。与阴性对照组进行比较,Rh1 低、高剂量组找到平台的时间显著缩短( $P < 0.05$ );阳性对照组和 Rh1 中剂量组极显著降低( $P < 0.01$ ),且这两组小鼠的游泳速度明显快于阴性对照组( $P < 0.05$ ,图3)。图4为部分小鼠的游泳路径,空白组的小鼠可以快速且直接的找到平台;阴性对照组的小鼠直到60 s 结束仍未找到平台;阳性对照组的小鼠最初游到泳池的第4象限,但很快找到位于第2象限的平台;Rh1 中剂量组的小鼠游泳路径与阳性对照组相似,但在第4象限停留时间稍长;Rh1 低、高剂量组的小鼠也可在60 s 之内找到平台,但比中剂量组的游泳路线更复杂。Rh1 中剂量组游泳速度以及找到平台的时间几乎接近阳性对照组,意味着 Rh1 中剂量组最接近石杉碱甲的药效。

图2 人参皂苷对小鼠水迷宫试验的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Fig.2 Effects of ginsenosides on Morris water maze test in mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

### 2.4 人参皂苷 Rh1 对小鼠脑海马体中 Ach 含量的影响

从图5可以看出,东莨菪碱的干预降低了小鼠脑海马体中 Ach 含量,而经过药物治疗之后,又可以显著提高其含量( $P < 0.05$ )。其中,阳性对照组、Rh1 低、中

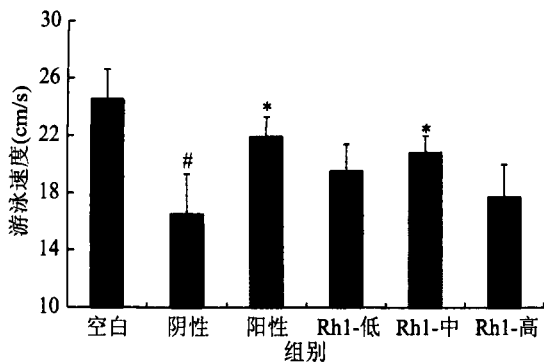


图3 人参皂苷对小鼠游泳速度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig.3 Effects of ginsenosides on swimming speed in mice( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

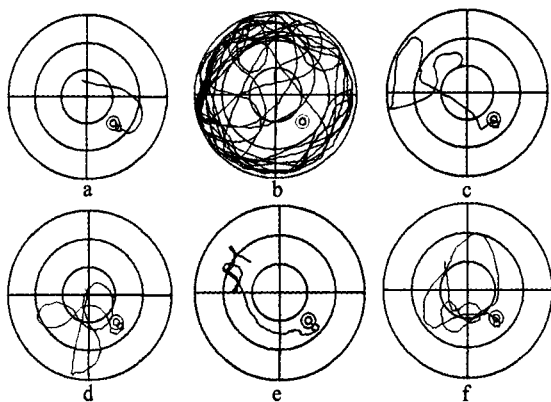


图4 水迷宫试验中各组小鼠的游泳路径

Fig.4 Representation of swimming paths during the Morris water maze test of mice

注:a:空白组;b:阴性对照组;c:阳性对照组;  
d:Rh1-低;e:Rh1-中;f:Rh1-高。

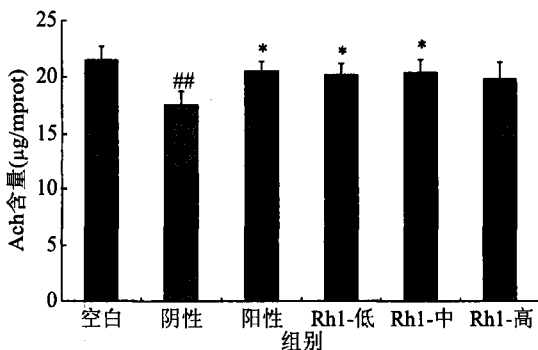


图5 人参皂苷对小鼠脑海马体中ACh含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig.5 Effect of ginsenosides on ACh contents in the hippocampus( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

剂量组与阴性对照组相比差异显著( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论与结论

随着老龄化社会的到来,AD也逐渐成为了越来越严重的社会问题<sup>[32]</sup>。目前仍未发现有效的治疗途径能从根本上防治AD。人参皂苷作为人参的有效活性成分之一,具有对神经系统的保护作用,能够有效防治AD<sup>[33]</sup>。崔婧<sup>[33]</sup>研究表明,人参皂苷Rg2可以抑制Aβ25-35导致的凋亡相关蛋白表达变化,从而达到抗阿尔茨海默病的作用。而Rh1作为Rg2的主要代谢产物,是否具有调节凋亡蛋白表达能力的药

理活性,其作用机制与Rg2是否相同,成为本研究关注的焦点。

本研究结果提示,Morris水迷宫实验、跳台试验、避暗试验中模型组小鼠潜伏期极显著( $P < 0.01$ )延长、测验错误次数多、有效区域游泳时间和路程长,说明模型组小鼠存在严重的认知障碍。给予人参皂苷Rh1后,小鼠逃避潜伏期显著( $P < 0.05$ )缩短、消退试验错误次数明显减少、有效区域滞留时间和路程缩短、其空间辨别行为障碍显著( $P < 0.05$ )改善,说明人参皂苷Rh1可对小鼠的认知能力有显著( $P < 0.05$ )改善,对脑海马体中ACh含量具有一定提高作用。从试验结果可以看出,即使Rh1低剂量组,改善记忆的作用仍然明显。在高剂量组,可能由于浓度过高(15 mg/kg),故其改善小鼠学习和记忆的作用没有中剂量组明显,原因有待进一步深入研究。Rh1中剂量的药效更有助于小鼠改善记忆,由此确定Rh1中剂量(10 mg/kg)改善小鼠认知障碍的效果最好,且效果与石杉碱甲相当。

综上所述,人参皂苷Rh1可以明显提高AD模型小鼠海马体中乙酰胆碱含量,为人参皂苷Rh1应用于AD的临床治疗提供了重要依据。

### 参考文献

- [1] Yang J H, Han S J, Ryu J H, et al. Ginsenoside Rh2 ameliorates scopolamine-induced learning deficit in mice [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2009, 32(10): 1710-1715.
- [2] Boise L, Camicioli R, Morgan D L, et al. Diagnosing dementia: Perspectives of primary care physicians [J]. Gerontologist, 1999, 39(4): 457-464.
- [3] 申艳红. 茛菪及类黄酮AChE抑制剂的设计、合成及生物活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [4] 谢盈瑞. 阿尔茨海默症所引发的抑郁症及护理[A]. 河南省医学会、河南省护理学会, 2007: 2.
- [5] Knox S, Ritchie W C. Recognising early symptoms of Alzheimer's disease in routine clinical practice [J]. European Neurological Review, 2009, 4(2): 14-16.
- [6] 魏鲁刚, 李蕊, 金亚菊, 等. 三七总皂苷配合康复训练对轻中度老年痴呆认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(11): 1294-1295.
- [7] 王威, 崔德, 华童, 等. 阿尔茨海默病症状出现前阶段研究的战略意义[J]. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(2): 109-113.
- [8] 陈燕, 赵春玲, 张春来, 等. 慢性间断性低氧大鼠认知功能和胆碱能神经元的进行性变化[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(2): 192-195.
- [9] Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2010, 34(8): 1307-1350.
- [10] 随子房. 芦笋汁改善记忆和调节肠道菌群的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2017.
- [11] 周世月, 邓之荣, 谭琳, 等. 五味子酚对东莨菪碱诱导的痴呆小鼠学习记忆损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(23): 2088-2091.
- [12] Kennedy D O, Scholey A B. Ginseng: Potential for the

- enhancement of cognitive performance and mood [J]. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2003, 75(3): 687-700.
- [13] Yue P Y, Wong D Y, Wu P K, et al. The angiosuppressive effects of 20 (R) - ginsenoside Rg3 [J]. Biochemical Pharmacology, 2006, 72(4): 437-445.
- [14] 商崇智, 赵明亮. 人参皂苷 Rg2 对东莨菪碱诱导阿尔茨海默病小鼠学习记忆的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(5): 444-447.
- [15] Gong Z H, Liu M X, Gong L L, et al. Ginsenoside Rg2 attenuates learning and memory loss through an anti-apoptotic property in a rat model of multi-infarct dementia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(6): 1069-1075.
- [16] 张敏, 徐丽, 刘黎星, 等. 人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 对脑缺血再灌注大鼠学习记忆及海马神经元 Glu 和 NMDA 受体亚单位表达的影响[J]. 齐鲁医学杂志, 2006, 21(4): 286-289.
- [17] 张丽娜, 明有山, 曲波权, 等. 微生物转化人参皂苷 Re 为人参皂苷 Rh1 的研究[J]. 中国酿造, 2017, 36(11): 114-117.
- [18] 金豆豆, 刘春莹, 徐龙权, 等. 二步法制备稀有人参皂苷 Rh1 异构体[J]. 食品工业科技, 2019, 40(16): 156-162.
- [19] 毕云枫, 姜珊, 郑明珠, 等. 稀有原人参三萜型皂苷的生物转化研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(19): 4120-4125.
- [20] 马赫佳, 郜玉钢, 祝洪艳, 等. 人参皂苷 Rg<sub>2</sub>、Rh1 对神经系统作用及相关机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(12): 110-112.
- [21] 勒义官. 人参皂苷 Rh1 抑制人结肠癌细胞增殖、侵袭和转移的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [22] Yoon J H, Choi Y J, Lee S G. Ginsenoside Rh1 suppresses matrix metalloproteinase - 1 expression through inhibition of activator protein-1 and mitogenactivated protein kinase signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. European Journal of Pharmacology, 2012, 679(1-3): 24-33.
- [23] Shin Y W, Bae E A, Kim S S, et al. The effects of ginsenoside Re and its metabolite, ginsenoside Rh1, on 12 - O - tetradecanoylphorbol 13 - acetate - and oxazolone - induced mouse dermatitis models [J]. Planta Medica, 2006, 72(4): 376-378.
- [24] Wang Y Z, Chen J, Chu S F, et al. Improvement of memory in mice and increase of hippocampal excitability in rats by ginsenoside Rg1 ' s metabolites ginsenoside Rh1 and protopanaxatriol [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2009, 109(3): 504-510.
- [25] Kim J Y, Shim J, Lee S J, et al. Rg3 - enriched ginseng extract ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice [J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2016, 16(1): 66-74.
- [26] Harandi S, Golchin L, Ansari M, et al. Antiamnesic effects of walnuts consumption on scopolamine - induced memory impairments in rats [J]. Basic & Clinical Neuroscience, 2015, 6(2): 91-99.
- [27] 袁力勇, 戴体俊, 苏珍, 等. 跳台实验训练后小鼠自然遗忘时间的观察[J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(2): 84-85.
- [28] Easton A, Sankaranarayanan S, Tanghe A, et al. Effects of sub - chronic donepezil on brain Abeta and cognition in a mouse model of Alzheimer ' s disease [J]. Psychopharmacology, 2013, 230(2): 279-289.
- [29] 李斌, 谢淑玲, 彭丽燕, 等. 3 种拟痴呆动物模型在 Morris 水迷宫行为学测试中学习记忆行为的差异[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(7): 683-685.
- [30] Sultan F A. Dissection of different areas from mouse hippocampus [J]. Bio-protocol, 2013, 3(21): 955-967.
- [31] Jung K, Lee B, Han S J, et al. Mangiferin ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2009, 32(2): 242-246.
- [32] 陈璐, 冉磊. 人参皂苷防治阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(17): 9.
- [33] 崔婧. 人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 抗阿尔茨海默病的作用及其机制研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2018.
- (上接第 299 页)
- 32: 178-185.
- [14] 刘慧. 现代食品微生物学实验技术 (第二版) [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2017: 296-298.
- [15] 董牧群, 张红星, 刘慧, 等. 藏灵菇源克鲁维酵母菌 M3 调节大鼠肠道菌群平衡的研究 [J]. 食品科学, 2016, 37(5): 197-201.
- [16] 冉冉, 王世平, 刘慧. 藏灵菇源酸奶复合菌发酵剂对大鼠降胆固醇的研究 [J]. 营养学报, 2009, 31(1): 59-62.
- [17] Higuchi M, Hashimoto I, Yamakawa K, et al. Effect of exercise training on plasma high-density lipoprotein cholesterol level at constant weight [J]. Clinical Physiology, 1984, 4(2): 125-133.
- [18] Maeda H, Zhu X, Omura K, et al. Effects of an exopolysaccharide (kefir) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation [J]. Biofactors, 2004, 22(1-4): 197-200.
- [19] Maeda H, Zhu X, Suzuki S, et al. Structural characterization and biological activities of an exopolysaccharide kefir produced by *Lactobacillus kefirifaciens* WT - 2BT [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(17): 5533-5538.
- [20] Uchida M, Ishii I, Inoue C, et al. Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2010, 17(9): 980-988.
- [21] London L E, Kumar A H, Wall R, et al. Exopolysaccharide producing probiotic *Lactobacilli* reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in ApoE-deficient mice [J]. Journal of Nutrition, 2014, 144(12): 1956-1962.
- [22] 聂彦芬, 董牧群, 刘慧, 等. 藏灵菇源副干酪乳杆菌 KL1 对蛋鸡脂质过氧化物的研究 [J]. 食品科学, 2017, 38(7): 219-223.
- [23] Pereira D I A, Gibson G R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans [J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2002, 37(4): 259-281.
- [24] Dambekodi P C, Gilliland S E. Incorporation of cholesterol into the cellular membrane of *Bifidobacterium longum* [J]. Journal of Dairy Science, 1998, 81(7): 1818-1824.
- [25] 田政, 王辑, 杨贞耐, 等. 乳酸菌胞外多糖的结构及功能特性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2013, 4(3): 783-790.