

# 人参皂苷 Rh1 免疫调节作用的研究进展<sup>\*</sup>

牛瑞娟<sup>1</sup> 马思佳<sup>1</sup> 唐亮<sup>1</sup> 李江<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup> 吉林大学口腔医院修复科, 长春 130021; <sup>2</sup> 广州医科大学口腔医院, 广州 510180

**[摘要]** 人参皂苷 Rh1 具有良好的免疫调节活性, 对多种疾病具有免疫调节作用。本文重点综述了人参皂苷 Rh1 对炎症反应, 过敏性皮炎、哮喘、系统性红斑狼疮等超敏反应及对肿瘤的免疫调节作用的研究进展, 以期为人参皂苷 Rh1 的后续基础研究和转化应用提供依据。

**[关键词]** 人参皂苷 Rh1; 免疫调节; 抗炎; 超敏反应; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2022.03.028

## Advances in Immunomodulatory Effects of Ginsenoside Rh1

Niu Ruijuan<sup>1</sup>, Ma Sijia<sup>1</sup>, Tang Liang<sup>1</sup>, Li Jiang<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021; <sup>2</sup> Affiliated Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180

\*\* Corresponding author: Li Jiang, E-mail: ljiang@jlu.edu.cn

**[Abstract]** Ginsenosides Rh1 has a significant immunomodulatory activity which can be seen in numerous diseases. The entire paper focus on the ginsenoside Rh1 effects on the inflammation, hypersensitivity diseases such as the allergic dermatitis, asthma and systemic lupus erythematosus (SLE) and tumors will be introduced in order to provide the basis for the follow-up basic research and transformational application of ginsenoside Rh1.

**[Key words]** Ginsenoside Rh1; Immune regulation; Anti-inflammation; Hypersensitivity; Tumor

人参皂苷 Rh1 (ginsenosides - Rh1, G - Rh1) 是一种四环三萜达玛烷型皂苷单体, 按结构分类属于原三醇型人参皂苷 (protopanaxatriol, PPT), 在红参、人参、三七、西洋参等植物中微量存在<sup>[1]</sup>。G - Rh1 具有显著的免疫调节活性, 在许多老年性疾病治疗中具有较高的药用价值。G - Rh1 可以抑制炎症反应, 调节超敏反应性疾病异常免疫应答, 抑制肿瘤细胞扩散<sup>[2-5]</sup>。本文就 G - Rh1 在炎症、超敏反应、肿瘤的不同病理条件下发挥免疫调节作用的研究进展作一综述。

### 1 G - Rh1 抑制炎症反应

炎症是天然免疫反应的一部分, 避免机体受到外部刺激的损害。识别外部刺激是炎症发生的第一步, 主要通过细胞表面分子受体的识别功能来实现。这些受体会激活一系列信号通路包括核因子  $\kappa$ B (nuclear factor - kappa B, NF -  $\kappa$ B) 和 AP - 1 等的信号通路, 进而诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor - alpha, TNF -  $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) 6 和干扰素  $\gamma$  (interferon - gamma, IFN -  $\gamma$ ) 等炎性因子的表达上调, 从而促进效应

免疫细胞向损伤处聚集并分泌有毒化学物质, 清除异物<sup>[6]</sup>。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是细菌感染中最常见的致炎因子, LPS 与血清中的结合蛋白结合后抵达免疫细胞膜表面, 借助免疫细胞表面的 CD14 蛋白激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), 触发细胞信号转导通路, 最终活化转录因子 NF -  $\kappa$ B, 使其进入细胞核, 促进 IL - 6、IL - 1 $\beta$ 、TNF -  $\alpha$  等一系列炎性因子的表达<sup>[7-8]</sup>。LPS 可激活巨噬细胞表面的 TLR4, 最终造成机体的炎症和异常免疫应答<sup>[9-11]</sup>。

G - Rh1 可抑制 LPS 刺激诱导后活化的小鼠腹腔巨噬细胞 RAW264.7 中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase - 2, COX - 2) 的特异表达, 并有效抑制 NF -  $\kappa$ B 的活化, 提示 G - Rh1 可能通过调节 NF -  $\kappa$ B 信号转导而发挥其抗炎活性<sup>[4]</sup>。此外, G - Rh1 能显著降低 LPS 激活的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 的释放, 抑制 NF -  $\kappa$ B 活化, 降低 TNF -

\* 基金项目: 吉林省财政厅项目 (jsz2018170 - 3)

\*\* 通讯作者: 李江, 电子邮箱 ljiang@gzmu.edu.cn

$\alpha$ 、IL-6 的产生，并调节细胞外信号调节激酶（extracellular signal regulated kinases, ERK）1/2 与 HMGB1 的关系，从而改善 HMGB1 介导的严重炎症反应<sup>[12]</sup>。研究表明，联合使用人参皂苷 Rg2 和 Rh1，能显著降低 LPS 诱导的主要炎症介质 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IL-1 $\beta$  的释放，抑制 iNOS 和 NO 的产生，此外人参皂苷 Rg2 和 Rh1 联合还可抑制 LPS 与 RAW264.7 细胞膜上的 TLR4 结合，从而阻断 TLR4 的信号通路，抑制炎症反应<sup>[13]</sup>。上述研究证明了 G-Rh1 可有效抑制 LPS 诱导的炎症，且 LPS 诱导的炎症发展过程与自身免疫疾病相似，因此 G-Rh1 在自身免疫疾病的治疗中可能发挥抑制炎症产生和发展的作用，终止病程。

## 2 G-Rh1 对超敏反应性疾病的免疫调节作用

超敏反应是一种机体对抗原刺激介导的异常免疫应答，从而造成机体免疫异常的一组病理性免疫反应<sup>[14]</sup>。G-Rh1 可通过对各种炎性因子及超敏反应相关免疫球蛋白进行调节，发挥对超敏反应性疾病治疗作用。G-Rh1 可改善肥大细胞和免疫球蛋白 IgE 诱导的被动皮肤过敏反应（passive cutaneous anaphylaxis, PCA），进一步的研究证实，G-Rh1 可通过抑制 RAW264.7 的炎症反应而发挥治疗作用，这是由于 G-Rh1 能抑制 RAW264.7 细胞中 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达，激活 NF- $\kappa$ B，抑制大鼠腹腔肥大细胞和 IgE 介导的 PCA 组胺的释放，改善过敏引起的炎症并且具有稳定细胞膜的作用<sup>[4]</sup>。此外，有研究表明利用 G-Rh1 干预恶唑酮诱导的无毛小鼠特异性皮炎反应模型，G-Rh1 (20 mg/kg) 组耳肿胀和耳重显著低于对照组，血清 IL-6 水平和血清总 IgE 水平降低，IFN- $\gamma$  和叉状头转录因子家族 Foxp3 的基因表达显著增加<sup>[15]</sup>。表明 G-Rh1 可通过对炎性因子及免疫球蛋白的调节发挥抑制超敏反应性疾病的作用。

抗原诱导的过敏性哮喘模型是迄今使用最广泛的体内研究方法，常用卵白蛋白（ovalbumin, OVA）进行诱导。研究表明，G-Rh1 可使 OVA 所致哮喘模型小鼠支气管肺泡冲洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）中嗜酸性粒细胞计数减少，降低炎性因子的表达，下调血清中 IgE 的含量，通过对各种炎性因子和免疫球蛋白的调节从而减轻哮喘小鼠的症状<sup>[16]</sup>。G-Rh1 除了通过调节炎性因子及免疫球蛋白的表达发挥治疗作用外，还可通过影响 Th1 或 Th2 细胞分泌的细胞因子的平衡发挥作用。利用 G-Rh1 干预 OVA 诱导的哮喘模型小鼠，发现 G-Rh1 可显著减轻哮喘小鼠的肺阻力和气道阻力，减少 BALF 中的总炎症细胞、白细胞和淋巴细胞的数量，表明 G-Rh1 可通过调节 Th1 或 Th2 细胞分泌的细胞因子平衡减轻 OVA 诱导的小鼠哮喘模型的

症状<sup>[17]</sup>。因此，可推测 G-Rh1 可以作为良好的抗过敏药物，应用于过敏性疾病治疗。

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）属于Ⅲ型变态反应，特征是自身抗体产生和免疫功能障碍，发病机制复杂，目前主要集中于对淋巴细胞及细胞因子水平的研究<sup>[18]</sup>。B 细胞高度增殖活化和大量自身抗体复合物的快速产生是 SLE 发病的主要生物学特点<sup>[19]</sup>。研究证实，在 G-Rh1 干预下，高度活化的 B 细胞的增殖被显著抑制，B 细胞分泌物 IgM 和 IgG 的产生被显著下调，凋亡相关蛋白 Fas/Fas 配体和 caspase-3 的表达上调。结果也表明了 G-Rh1 可以通过抑制 B 淋巴细胞增殖，诱导凋亡，调节 B 细胞亚群的比例对 SLE 的治疗产生作用<sup>[20]</sup>。除对 B 细胞具有调节作用外，G-Rh1 对 T 细胞也有作用。研究发现，G-Rh1 可通过调节 CD4 $^+$ T 细胞活化和 Th1/Th2 平衡来增强地塞米松在 MRL/lpr 小鼠治疗中的作用，提高糖皮质激素在激素依赖性疾病中的疗效<sup>[21-22]</sup>。以上研究提示，G-Rh1 通过对体液免疫和细胞免疫的调节减轻 SLE 的器官组织损伤，为临床使用 G-Rh1 辅助治疗 SLE 提供实验依据。

## 3 G-Rh1 对肿瘤的免疫调节作用

金属基质蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）在肿瘤细胞的迁徙、增殖和侵袭中发挥至关重要的作用，这是由于 MMPs 可溶解正常组织中的蛋白成分，破坏抵抗肿瘤侵袭的屏障<sup>[23]</sup>。G-Rh1 可通过抑制 MMPs 的作用减少肿瘤细胞的侵袭和迁移。G-Rh1 可通过抑制 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路以及 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 等下游转录因子抑制人脑胶质瘤细胞 U87MG、U373MG 的 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 的表达，从而有效抑制胶质瘤细胞的侵袭和转移<sup>[24]</sup>。基质金属蛋白酶组织酶抑制剂（tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs）是 MMPs 的内源性抑制剂。G-Rh1 可剂量依赖性抑制结肠癌细胞 CRC 增殖，并通过促进 TIMP3 的表达从而抑制 MMP-1 和 MMP-3 的表达，抑制 CRC 的侵袭与迁移，此外 G-Rh1 还可抑制结肠癌细胞 SW620 和荷瘤小鼠组织中 MAPK 信号通路，使其失活从而抑制 SW620 的迁移和侵袭<sup>[25]</sup>。

G-Rh1 还可以通过对免疫细胞如树突状细胞（dendritic cell, DC）的调节发挥抗肿瘤的作用<sup>[26-27]</sup>。研究表明，G-Rh1 可以作为一种佐剂上调 DC 的 IL-12 的基因表达和分泌，刺激 DC 促进 T 细胞增殖，增强淋巴因子和植物血凝素激活的杀伤（lymphokine and phytohaemagglutinin activated killer, LPAK）细胞的抗肿瘤活性，即使在 G-Rh1 浓度为 1 mg/L，且 LPAK 细胞在肿瘤细胞中占比为 1/10 时，G-Rh1 也能有效协同 LPAK 细胞，

发挥细胞杀伤作用, 抑制肿瘤生长<sup>[2]</sup>。

#### 4 小结

综上所述, G - Rh1 在人体多种疾病及不同类型的组织病理状态下可发挥不同形式的免疫调节作用。在发生炎症、超敏反应等多种免疫应答亢进情况下, G - Rh1 可有效地通过其对多种细胞信号转导途径如 NF - κB 和 PI3K/Akt 等信号通路双向调节从而达到抑制多种炎性因子表达的目的。同时促进某些特异性抗炎免疫复合物的产生, 抑制机体自身免疫亢进。在肿瘤微环境中, 主要通过抑制 MMPs 活性和刺激 DC 产生等作用, 使肿瘤细胞的侵袭和生长受到抑制。尽管 G - Rh1 在免疫调节和抗肿瘤方面表现优异, 但其精确的作用靶点和深入的作用机制仍缺乏足够的研究, 尤其缺乏临床应用的研究。因此, 后续的研究应着重于药物靶点预测、药物作用的分子机制以及临床应用研究的合理开展。

#### 参考文献

- [1] Jeon JH, Lee S, Lee W, et al. Herb - drug interaction of red ginseng extract and ginsenoside Rc with valsartan in rats [J]. *Molecules*, 2020, 25 (3). doi: 10. 3390/molecules25030622.
- [2] Tam D, Truong DH, Nguyen T, et al. Ginsenoside Rh1: a systematic review of its pharmacological properties [J]. *Planta Med*, 2018, 84 (3): 139 – 152.
- [3] Vinh LB, Lee Y, Han YK, et al. Two new dammarane - type triterpene saponins from Korean red ginseng and their anti - inflammatory effects [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27 (23): 5149 – 5153.
- [4] Han MJ, Kim DH. Effects of red and fermented ginseng and ginsenosides on allergic disorders [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (4). doi: 10. 3390/biom10040634.
- [5] Yi YS. Ameliorative effects of ginseng and ginsenosides on rheumatic diseases [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43 (3): 335 – 341.
- [6] 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.
- [7] Yuan DH, Jia Y, Hassan OM, et al. LPS - treated podocytes polarize naive CD4 (+) T cells into Th17 and Treg cells [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8587923.
- [8] Kim YS, Ahn CB, Je JY. Anti - inflammatory action of high molecular weight *Mytilus edulis* hydrolysates fraction in LPS - induced RAW264. 7 macrophage via NF - κB and MAPK pathways [J]. *Food Chem*, 2016, 202: 9 – 14.
- [9] Oh H, Park SH, Kang MK, et al. Asaronic acid attenuates macrophage activation toward M1 phenotype through inhibition of NF - κB pathway and JAK - STAT signaling in glucose - loaded murine macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67 (36): 10069 – 10078.
- [10] Hu X, Yu Q, Hou K, et al. Regulatory effects of *Ganoderma atrum* polysaccharides on LPS - induced inflammatory macrophages model and intestinal - like Caco - 2/macrophages co - culture inflammation model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111321.
- [11] Li Q, Ye T, Long T, et al. Ginkgetin exerts anti - inflammatory effects on cerebral ischemia/reperfusion - induced injury in a rat model via the TLR4/NF - κB signaling pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83 (4): 675 – 683.
- [12] Lee W, Cho SH, Kim JE, et al. Suppressive effects of ginsenoside Rh1 on HMGB1 - mediated septic responses [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47 (1): 119 – 133.
- [13] Huynh D, Baek N, Sim S, et al. Minor ginsenoside Rg2 and Rh1 attenuates LPS - induced acute liver and kidney damages via downregulating activation of TLR4 - STAT1 and inflammatory cytokine production in macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18). doi: 10. 3390/ijms21186656.
- [14] Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology 2019 [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180 (4): 291 – 305.
- [15] Zheng H, Jeong Y, Song J, et al. Oral administration of ginsenoside Rh1 inhibits the development of atopic dermatitis - like skin lesions induced by oxazolone in hairless mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11 (4): 511 – 518.
- [16] Zhang CJ, Li SY, Zhao RJ, et al. Effects of ginsenoside Rh1 on expression of inflammatory factors in mouse asthma model [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2018, 34 (1): 163 – 167.
- [17] Li Q, Zhai C, Wang G, et al. Ginsenoside Rh1 attenuates ovalbumin - induced asthma by regulating Th1/Th2 cytokines balance [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85 (8): 1809 – 1817.
- [18] Zhao X, Zhang J, Liang Y, et al. Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (6): 1251 – 1268.
- [19] Ren J, Catalina MD, Eden K, et al. Selective histone deacetylase 6 inhibition normalizes B cell activation and germinal center formation in a model of systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2512.
- [20] Yu X, Zhang N, Lin W, et al. Regulatory effects of four ginsenoside monomers in humoral immunity of systemic lupus erythematosus [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (2): 2097 – 2103.
- [21] 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: 727650.
- [22] Yi YS. Ameliorative effects of ginseng and ginsenosides on rheumatic diseases [J]. J Ginseng Res, 2019, 43 (3): 335–341.
- [23] Conlon GA, Murray GI. Recent advances in understanding the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis [J]. J Pathol, 2019, 247 (5): 629–640.
- [24] Jung JS, Ahn JH, Le TK, et al. Protopanaxatriol ginsenoside Rh1 inhibits the expression of matrix metalloproteinases and the in vitro invasion/migration of human astrogloma cells [J]. Neurochem Int, 2013, 63 (2): 80–86.
- [25] Lyu X, Xu X, Song A, et al. Ginsenoside Rh1 inhibits colorectal cancer cell migration and invasion in vitro and tumor growth in vivo [J]. Oncol Lett, 2019, 18 (4): 4160–4166.
- [26] Falcón – Beas C, Tittarelli A, Mora – Bau G, et al. Dexamethasone turns tumor antigen – presenting cells into tolerogenic dendritic cells with T cell inhibitory functions [J]. Immunobiology, 2019, 224 (5): 697–705.
- [27] Liu J, Nile SH, Xu G, et al. Systematic exploration of Astragalus membranaceus and Panax ginseng as immune regulators: insights from the comparative biological and computational analysis [J]. Phytomedicine, 2021, 86: 153077.

(2021-04-13 收稿)

(上接第 367 页)

- [22] Han KH, Lee JY, Shin SW. Implant – and tooth – supported fixed prostheses using a high – performance polymer (Pekkton) framework [J]. Int J Prosthodont, 2016, 29 (5): 451–454.
- [23] Lee KS, Shin JH, Kim JE, et al. Corrigendum to “biomechanical evaluation of a tooth restored with high performance polymer PEKK post – core system: a 3D finite element analysis” [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7196847.
- [24] Song CH, Choi JW, Jeon YC, et al. Comparison of the microtensile bond strength of a polyetherketoneketone (PEKK) tooth post cemented with various surface treatments and various resin cements [J]. Materials (Basel), 2018, 11 (6): 916.
- [25] Tannous F, Steiner M, Shahin R, et al. Retentive forces and fatigue resistance of thermoplastic resin clasps [J]. Dent Mater, 2012, 28 (3): 273–278.
- [26] 冀堃, 朱顶贵, 陆伟, 等. 聚醚酮酮数字化乳牙早失间隙保持器的临床应用观察 [J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2019, 13 (6): 368–372.
- [27] Egusa H, Ko N, Shimazu T, et al. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report [J]. J Prosthet Dent, 2008, 100 (5): 344–347.
- [28] 闻志靖, 顾鹏真, 贺西京, 等. 高分子聚合物聚醚酮酮的发展及其医学应用前景 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25 (22): 3603–3608.
- [29] 孙方方, 景建龙, 吴国锋. 数字化铣削技术制作聚醚酮酮口腔修复体的初步临床报告 [J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35 (6): 908–912.

(2020-12-30 收稿)