

[综 述]

# 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗阿尔茨海默病作用及机制的研究进展

王超楠<sup>1</sup>, 赵大庆<sup>1</sup>, 王 健<sup>1\*</sup>, 王隶书<sup>1,2\*</sup>

(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 吉林省中医药科学院, 吉林 长春 130012)

**摘要:** 阿尔茨海默病 (AD) 是一种常见的起病隐匿、呈渐进性发展的脑部神经退行性疾病, 以认知功能障碍为主要表现, 目前尚无逆转其病程的特效药物。近年来, 对 AD 发病机制及药物, 尤其是天然产物干预方面的研究逐步取得了实质性进展, 诸多学者利用动物与细胞模型已从不同角度证实了人参皂苷 R<sub>g1</sub> 是人参总皂苷中活性最显著的相关成分。本文就近年来国内外关于人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗 AD 作用及机制的研究进展进行梳理归纳, 以期将该成分开发成治疗 AD 和其他类型记忆障碍的新药提供参考依据。

**关键词:** 阿尔茨海默病 (AD); 人参皂苷 R<sub>g1</sub>; 作用机制

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2021)04-0984-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.028

阿尔茨海默病 (AD) 又称老年痴呆症, 是德国精神科医师及神经病理学家 Alois Alzheimer 于 1906 年发现, 并以其名字命名的疾病, 患者会出现认知障碍、失语、执行功能障碍等全面性痴呆表现, 严重影响日常生活, 甚至导致死亡。根据国际阿尔茨海默病协会 (ADI) 的相关数据统计, 发达国家 65 岁以上人群中至少有 13% 遭受 AD 带来的痛苦<sup>[1]</sup>。世界卫生组织 (WHO) 估计, 到 2050 年 AD 患者可能将接近 1.14 亿, 给全世界带来严重的社会和经济负担<sup>[2]</sup>。AD 发病机制尚不明确, 其病理特征包括  $\beta$  淀粉样蛋白胞外沉积形成的老年斑 (来源于细胞内淀粉样前体蛋白)、神经纤维缠结的形成 (包含异常的 Tau 蛋白的磷酸化形式, 微管相关蛋白)、神经元突触和锥体神经元的丢失等, 由此产生了多种假说, 如  $\beta$  淀粉样蛋白、Tau 蛋白、胆碱能, 但目前临床上尚无疗效显著的相关药物<sup>[3]</sup>。

基于胆碱能假说开发的胆碱酯酶抑制剂, 是目前获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的治疗 AD 的主要上市药物, 但只能改善部分临床症状而不能逆转病程<sup>[4]</sup>。自 2003 年以来, 基于某个单一假说开发的药物均在二期三期临床试验中宣告失败, 已经有 16 年无新药上市<sup>[5]</sup>。

中药具有多靶点的作用特点, 从中筛选出治疗 AD 的活性成分正在成为研究热点。人参皂苷 R<sub>g1</sub> (C<sub>42</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>) 是原人参三醇型皂苷, 即达玛烷型 20 (p)-原人参三醇, 为人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.、三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、西洋参 *Panax quinquefolius* L) 中共有的生物活性成分<sup>[6]</sup>。前期通过梳理关于人参皂苷治疗 AD 的文献发现, 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 是人参总皂苷中活性最显著的相关成分, 但尚无对其进行归纳总结的综

述。因此, 本文对人参皂苷 R<sub>g1</sub> 在突触功能可塑性及神经发生、 $\beta$  淀粉样蛋白水平、线粒体功能、Tau 蛋白神经毒缠结、胆碱能神经系统、氧化应激与神经炎症过程等方面治疗 AD 作用及机制的研究进展进行综述, 以期将该成分开发成治疗 AD 和其他类型记忆障碍的新药提供参考依据。

## 1 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 对突触功能可塑性及神经发生的影响

突触是中枢神经系统的基本结构, 神经元间信号的产生、传递和整合通过其进行, 其功能的可塑性也被认为是学习和记忆的神经生物学基础。在认知障碍发生前, 突触功能障碍是一种早期、显著的 AD 小鼠脑神经元丢失病理特征。大量研究表明, 与对照组比较, 即使在疾病的早期症状阶段, 每个神经元的皮质突触密度也降低了 25% ~ 30%, 突触密度也降低了 15% ~ 35%, 故突触成为 AD 早期干预的靶点之一。作为人参有效成分之一, 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 已在药代动力学研究中被证明可穿过血脑屏障, 在皮质、海马、纹状体中发挥作用, 故该成分可能改变神经结构、环形网络, 进而改变老年动物突触可塑性与记忆。另外, 经生物化学、电生理实验证实, 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 在结构及效能方面均能增强突触神经可塑性<sup>[7-10]</sup>。

Zhu 等<sup>[11]</sup> 对 12 月龄中年小鼠腹腔注射人参皂苷 R<sub>g1</sub> 30 d, 发现该成分可通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (AKT) 信号通路来增强基底突触传递, 促进中老年动物海马脑片弱  $\theta$  脉冲刺激 (TBS) 诱导的长时程增强 (LTP), 增加树突顶棘的数目和海马 CA1 区面积, 上调海马磷酸化蛋白激酶 B (p-AKT)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、脑源性神经营养因子前体蛋白 (proBDNF) 和谷氨酸受体 1 (GluR<sub>1</sub>) 表达, 明显改善中

收稿日期: 2020-06-29

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1702100, 2019YFC1711405); 吉林省医药健康产业专项 (20191102014YY)

作者简介: 王超楠 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为神经内科相关药物药效活性及作用机制。E-mail: 604281481@qq.com

\* 通信作者: 王 健 (1970—), 男, 博士, 教授, 从事神经内科科研临床工作。E-mail: wangjian70123@163.com

王隶书 (1966—), 女, 博士, 主任药师, 从事中药药效活性物质基础及作用机制研究。E-mail: wls6856@163.com



年小鼠记忆能力,显示了其治疗 AD 相关记忆衰退或丧失候选药物的潜力。Li 等<sup>[12]</sup>对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠进行 30 d 的人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 腹腔注射,发现小鼠 BDNF、磷酸化的酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 突触可塑性的相关蛋白上调,其海马 LTP 和记忆能力也得到恢复,提示该成分可通过促进与 AD 相关的蛋白清除和激活 BDNF/TrkB 途径来改善 AD 小鼠的记忆,从而为相关治疗提供新证据。

突触素是突触小泡中含量最多的特异性膜通道蛋白,在所有神经末梢内几乎都有分布,其数量和密度可间接反映突触数量和密度,也是学习记忆过程中的重要蛋白。李明等<sup>[13]</sup>观察人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对老年痴呆模型大鼠脑中突触素 (SYN) 表达的影响,发现与模型组比较,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 各剂量组 SYN 蛋白表达均升高,提示该成分可能通过调节突触素活性表达来发挥抗老年痴呆神经退行性变的作用,减缓大脑的老化进程。神经突起生长是神经元发育、突触形成和再生的重要过程,为突触形成提供了形态学基础,是学习和记忆的基础<sup>[14]</sup>。Huang<sup>[15]</sup>发现,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可基于细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 和 Akt 信号通路来促进大鼠海马神经突起的生长,并保护大鼠海马神经免受 A $\beta$ <sub>25-35</sub> 诱导的损伤,阻止其诱导的细胞凋亡,揭示该成分治疗神经退行性疾病如 AD 的潜力。

细胞凋亡引起的神经元变性是 AD 的病因之一。Shi 等<sup>[16]</sup>报道,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可通过调节快速老化痴呆模型-SAMP8 小鼠海马神经元中 miR-873-5p 表达来抑制神经元细胞凋亡,明显减轻 AD 症状,为进一步相关治疗提供依据。

## 2 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对 $\beta$ 淀粉样蛋白水平、线粒体功能及 Tau 蛋白神经毒缠结的调节作用

**2.1  $\beta$  淀粉样蛋白、线粒体功能**  $\beta$  淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 是由 36~43 个氨基酸残基组成的几种肽的通用名称,为 A $\beta$  前体蛋白 (APP) 所形成,后者是种含 695 个氨基酸的跨膜蛋白,被  $\beta$  分泌酶 1 (BACE1) 和  $\gamma$ -分泌酶水解形成  $\beta$  淀粉样蛋白。A $\beta$  形成不溶性 A $\beta$  细丝后,在细胞间隙中粘在一起形成致密的结构,称为老年斑<sup>[17-18]</sup>。叶茂盛等<sup>[19]</sup>对模型组、人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 干预组大鼠海马体直接注射 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 造模,采用 Morris 水迷宫测试大鼠学习记忆能力,发现该成分人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可明显减少海马组织的 A $\beta$  沉积,抑制 A $\beta$  诱导的大鼠海马细胞凋亡,改善 A $\beta$  所致 AD 大鼠学习记忆功能。

流行病学研究表明,绝经后妇女 AD 发生率高于同年龄层的男性<sup>[20]</sup>,大量临床实验也发现,女性绝经后脑源雌激素水平的下降与 AD 患病风险有关<sup>[21]</sup>。Shi 等<sup>[22]</sup>研究表明,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可有效降低卵巢切除术诱导的大鼠海马中 A $\beta$  水平,改善神经功能,上调可溶性淀粉样前体细胞外分泌蛋白 (sAPP $\alpha$ ) 水平,提高空间学习记忆能力,可用于减缓或预防绝经后女性 AD 的发生。体外细胞实验表明,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能通过促进雌激素受体 (ER) 在 Ser<sub>118</sub> 残基的磷酸化以激活 ER 信号,促进 sAPP $\alpha$  的细胞外分泌,增强  $\alpha$ -分泌酶活性,降低 A $\beta$  胞外释放。

线粒体动力学平衡是维持线粒体功能和形态正常的前提,A $\beta$  沉积作为 AD 患者脑中的重要病理特征之一,可直接或间接引起线粒体动力学改变,线粒体功能障碍是 AD 发病的主要原因之一<sup>[23]</sup>。Shim 等<sup>[24]</sup>发现,在  $\beta$ -淀粉样肽处理后的人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 细胞中,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 干预后 17- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 10、丙氨酰 tRNA 合成酶 2 等线粒体蛋白发生显著改变,表明该成分可通过改善线粒体功能障碍来发挥在 AD 中对机体的保护作用。

**2.2 Tau 蛋白神经毒缠结** AD 的特征在于神经纤维缠结 (NFTs) 在脑组织中的积累,Tau 蛋白是在中枢神经系统中表达的一种微管相关磷蛋白,由 Tau 蛋白激酶、蛋白磷酸酶调节,使其只有少数位点被磷酸化。然而,过多 Tau 磷酸化会使 Tau 蛋白对蛋白水解降解具有抗性,导致磷酸化的 Tau 蛋白在细胞中逐渐积累,并促进 NFT 的形成。在 AD 患者中,Tau 蛋白过度磷酸化会导致神经元营养缺乏继而死亡,导致突触功能障碍、神经元变性、认知障碍,故抑制 Tau 蛋白的磷酸化可能是预防 AD 的潜在治疗策略<sup>[25-27]</sup>。

冈田酸 (OKA) 是一种磷酸抑制剂,经大鼠侧脑室注射冈田酸可导致记忆障碍,常用于模拟阿尔茨海默病样的 NFT 损伤,研究 SD 大鼠的记忆损伤和相关机制<sup>[28]</sup>。Song<sup>[29]</sup>通过对大鼠单侧静脉注射 OKA 建立空间记忆损伤模型,发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 后可有效减弱 OKA 诱发的空间记忆障碍。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对 OKA 引起的神经病理学改变可能有 2 种有效途径,即稳定 Tau/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  途径、抑制 A $\beta$  形成,提示人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可能对 AD 和其他神经退行性疾病的认知障碍和神经病理学改变有治疗作用。

He 等<sup>[30]</sup>研究人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对双转基因 APP/PS1 模型小鼠视网膜色素上皮细胞 (RPE) 中 NFTs 的抑制作用,RPE 视网膜内的上皮细胞是细胞神经嵴起源发育之地,而该成分可通过升高脑啡肽酶 (NEP) 活性、降低蛋白激酶 A (PKA) 活性来下调 tau 蛋白磷酸化,降低 RPE 细胞 NFTs 的积累,改善 AD 中黄斑变性视网膜损伤。Yang 等<sup>[31]</sup>进一步评估了以人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 为主要成分的扶正祛邪汤对 SAMP8 小鼠 AD 模型的功效,结果表明扶正祛邪汤通过抑制海马 Tau 蛋白的过度磷酸化改善了 SAMP8 小鼠的学习和记忆能力。张彩凤等<sup>[32]</sup>研究发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能通过促进蛋白磷酸酯酶 2A (Protein phosphatase2A, PP2A) 的活性以减少 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而防治 AD。

## 3 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对胆碱能神经系统的调节作用

中枢胆碱能系统与学习、记忆密切相关,当 AD 发病时,中枢神经系统中的胆碱能神经元减少,导致乙酰胆碱 (Ach) 合成、储存和释放逐渐减少,出现以记忆、识别功能障碍为主要症状的一系列临床表现。Ach 是副交感神经系统中的主要神经递质,可被体内特定的乙酰胆碱酯酶 (AChE)、丁酰胆碱酯酶 (BChE) 破坏,在 AD 中起重要作用<sup>[33]</sup>。抑制 AChE 和 BChE 是 AD 治疗手段之一,已创造了效果可观的维持疗法,被美国 FDA 批准上市多年的多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀这 3 种 AChE 抑制剂是构成



AD 患者维持治疗的基础<sup>[34]</sup>。Liu 等<sup>[35]</sup>研究表明, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能穿透血脑屏障并分布于髌关节, 进而增加可溶性 Aβ 寡聚体诱导的 AD 模型大鼠髌关节内 Ach 水平, 具有促进智力发育的作用。Choi 等<sup>[36]</sup>用体外抑制胆碱酯法 (Ellman 和 Callaway 开发的分光光度法) 测定胆碱酯酶活性, 发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对诱导 AD 的 AChE、BChE、β 位淀粉样蛋白前体裂解酶均具有抑制作用, 可为该成分在 AD 患者治疗中的应用提供科学依据。

#### 4 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对氧化应激、神经炎症过程的作用

氧化应激、神经炎症在与衰老相关的神经退行性疾病 (如 AD 等) 发病机制中具有重要地位, 活性氧所致氧化应激是造成细胞凋亡的重要环节, 导致病理损伤的 NADPH 氧化酶 2 (NOX<sub>2</sub>) 为脑内活性氧的主要来源。核苷酸结合寡聚结构域 (NOD) 样受体蛋白 1 炎症小体 (NLRP1) 负责神经元中促炎分子的形成, 但 NOX<sub>2</sub>-NLRP1 炎症信号通路是否参与神经元老化和年龄相关损伤尚不明确, 有待阐明<sup>[37-38]</sup>。

向玥<sup>[39]</sup>用 D-半乳糖 (D-gal) 建立转基因小鼠氧化损伤衰老模型, 以氧化锂激活体外培养的神经干细胞 (NSC) 的 Wnt/β-catenin 信号通路, 并用人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 进行治疗, 发现该成分能通过抑制氧化应激损伤和 Wnt/β-catenin 信号通路的过度激活, 进而减轻海马 NSCs 损伤, 延缓海马衰老, 保护学习记忆功能。Chen 等<sup>[40]</sup>研究表明, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可通过降低氧化应激水平增加小鼠体内外超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 下调 Akt/mTOR 信号通路、经 D-gal 处理的神经干细胞中下游的细胞周期调控蛋白 p53、p16、p21 水平, 从而减缓神经干细胞的衰老, 改善 D-gal 诱导的小鼠认知障碍。刘琳等<sup>[41]</sup>通过 ELISA 法、HE 染色、Western Blot 发现, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能显著改善 APP/PS1 双转基因模型小鼠的氧化应激状态, 减轻炎症反应, 通过调节相关凋亡蛋白 (如 Bcl-2/Bax、Cyt-c、Caspase-3、Caspase-9 等) 表达来抑制神经元凋亡, 进而改善认知功能。Xu 等<sup>[42]</sup>采用过氧化氢 (200 μmol/L)、Rg<sub>1</sub> (1、5、10 μmol/L) 处理原代海马神经元 24 h, 模拟年龄相关损伤, 发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可降低过氧化氢处理海马神经元 ROS 产生及 NOX<sub>2</sub>、NLRP1 炎症小体的表达, 抑制神经元衰老和损伤, 对 AD 治疗具有重要参考意义。王莹莹等<sup>[43]</sup>报道, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对过氧化物酶 (CAT) 活性的改善作用尤为明显, 提示该成分主要通过提升 CAT 活性, 在 OKA 诱导的 AD 细胞模型中通过抗氧化应激作用来发挥抗细胞死亡及保护神经细胞的作用, 为抗 AD 新药的研发提供前期数据支持。

#### 5 讨论与展望

AD 作为一种起病隐匿、呈渐进性发展的神经系统退行性疾病, 具有记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍、人格和行为改变等临床特征, 对患者及其家庭造成了巨大影响。目前, 由美国 FDA 批准的 5 种临床治疗 AD 的药物有卡巴拉汀、加兰他敏、多奈哌齐、

美金刚、他克林, 均可改善相关症状, 但它们既不能减轻病理变化, 也不能延缓病程进展, 故寻找新的特异性药物势在必行<sup>[44]</sup>。本文通过综述发现, 近年来国内外学者利用动物与细胞模型从不同角度证实了人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 治疗和改善阿尔兹海默病的作用, 并具有多靶点、毒副作用小等优势。目前, 关于人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的提取制备技术也较为成熟, 如洗脱-推挤逆流色谱 (EECCC)、C<sub>18</sub> 色谱中压制备等<sup>[45-46]</sup>, 具有提取纯度高、可工业化生产等优点, 可为该成分研究提供物质基础。但关于人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 系统的成药性研究仍较少, 故应进一步加强对该成分临床前系统规范的药理学、药效学、毒理学研究, 以期为其开发成治疗 AD 新药提供理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [2] Zhao L H. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 391-460.
- [3] 贾建平, 侯婷婷. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(29): 2351-2356.
- [4] Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(2): 227-240.
- [5] 王晓珍, 王 蓉. 阿尔茨海默病的药物治疗及研发进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(24): 2960-2964.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2015 年版一部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 8; 11; 122.
- [7] 邓 洁, 李仲铭, 张航铭, 等. 神经可塑性与认知功能关系研究进展[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(5): 462-466.
- [8] 杨联勇, 沈金娥, 余发春. 阿尔茨海默病体液生物标记研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(10): 1586-1588; 1570.
- [9] Yu H L, Fan C Q, Yang L J, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> prevents chronic stress-induced depression-like behaviors and neuronal structural plasticity in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6): 2470-2482.
- [10] Shi D D, Huang Y H, Lai C S W, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5626-5642.
- [11] Zhu G, Wang Y, Li J, et al. Chronic treatment with ginsenoside Rg<sub>1</sub> promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 292: 81-89.
- [12] Li F L, Wu X Q, Li J, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4904-4910.
- [13] 李 明, 李 玺, 权乾坤, 等. 老年痴呆模型中人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 预处理对大鼠脑片中突触素表达的影响[J]. *西部医学*, 2018, 30(4): 485-488.
- [14] Gibbons C H. Basics of autonomic nervous system function[J].

- Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 407-418.
- [15] Huang L, Liu L F, Liu J, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> protects against neurodegeneration by inducing neurite outgrowth in cultured hippocampal neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(2): 319-325.
- [16] Shi R, Zhang S S, Cheng G Q, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> and *Acori Graminei Rhizoma* attenuates neuron cell apoptosis by promoting the expression of mir-873-5p in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(8): 1529-1538.
- [17] 刘 铮, 魏成喜. 阿尔兹海默症的发病机制探究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(8): 170-171.
- [18] Zhang H, Zheng Y.  $\beta$  Amyloid hypothesis in Alzheimer's disease: pathogenesis, prevention, and management [J]. *Acta Acad Med Sin*, 2019, 41(5): 702-708.
- [19] 叶茂盛, 赵东杰, 周 勇, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对  $\beta$  淀粉样蛋白诱导的神经细胞凋亡的研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 642-645; 634.
- [20] Giacobini E, Pepeu G. Sex and gender differences in the brain cholinergic system and in the response to therapy of Alzheimer disease with cholinesterase inhibitors[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(11): 1077-1084.
- [21] 杨 琳, 艾 静. 脑源雌激素在阿尔茨海默病中的作用研究进展[J]. 神经药理学报, 2019, 9(5): 50-64.
- [22] Shi C, Zheng D D, Fang L, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(4): 453-460.
- [23] 于 罡, 刘 鑫, 何 蔚. 阿尔茨海默病的线粒体损伤机制[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(4): 390-395.
- [24] Shim J S, Song M Y, Yim S V, *et al.* Global analysis of ginsenoside Rg<sub>1</sub> protective effects in  $\beta$ -amyloid-treated neuronal cells[J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 566-571.
- [25] 乔 蕾, 孙寅轶, 曲忠森. tau 蛋白和  $\beta$ -淀粉样蛋白在阿尔茨海默病病理过程中作用及自噬机制的研究概况[J]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(2): 94-97.
- [26] 刘 菊. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 黔南民族医学学报, 2018, 31(4): 261-263.
- [27] 陈光银, 董长治, 王 静, 等. 阿尔茨海默症的发病机理假说[J]. 广东化工, 2019, 46(11): 115-117.
- [28] Kaushal A, Wani W Y, Bal A, *et al.* Okadaic acid and hypoxia induced dementia model of Alzheimer's type in rats [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3): 621-634.
- [29] Song X Y, Hu J F, Chu S F, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 $\beta$ /tau signaling pathway and the A $\beta$  formation prevention in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 710(1-3): 29-38.
- [30] He Y H, Zhao H J, Su G F. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> decreases neurofibrillary tangles accumulation in retina by regulating activities of neprilysin and PKA in retinal cells of AD mice model[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(1): 101-106.
- [31] Yang Y, Jia X X, Feng J C, *et al.* Fuzheng quxie decoction ameliorates learning and memory impairment in SAMP8 mice by decreasing tau hyperphosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5934254.
- [32] 张彩凤, 刘志帆, 宋 珍, 等. 黄腐酸及人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对蛋白磷酸酯酶 2A 影响的初步研究[J]. 腐植酸, 2018(3): 47-55; 63.
- [33] Hampel H, Mesulam M M, Cuello A C, *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(7): 1917-1933.
- [34] Sultzer D L. Cognitive ageing and Alzheimer's disease: the cholinergic system redux [J]. *Brain*, 2018, 141(3): 626-628.
- [35] Liu Y, Gao Y, Li K X, *et al.* Pharmacokinetics and acetylcholine releasing effects of ginsenoside Rg<sub>1</sub> in hippocampus of beta-amyloid model rats[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(8): 772-781.
- [36] Choi R J, Roy A, Jung H J, *et al.* BACE<sub>1</sub> molecular docking and anti-Alzheimer's disease activities of ginsenosides [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 219-230.
- [37] Tobore T O. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(8): 1527-1540.
- [38] Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, *et al.* A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1319-1335.
- [39] 向 玥. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路延缓神经干细胞衰老的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [40] Chen L B, Yao H, Chen X B, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by *d*-galactose[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2): 430-440.
- [41] 刘 琳, 张 凯, 何 勐, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1264-1272.
- [42] Xu T Z, Shen X Y, Sun L L, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> protects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced neuronal damage due to inhibition of the NLRP1 inflammasome signalling pathway in hippocampal neurons *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 717-726.
- [43] 王莹莹, 宋修云, 王 奇, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过抗氧化应激保护冈田酸诱导的 PC12 细胞损伤[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(10): 1364-1370.
- [44] 李 潭, 张 萌, 林 韬, 等. 阿尔茨海默病治疗药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2479-2482.
- [45] 程屹俊, 梁琼麟, 王义明, 等. 应用洗脱-推挤逆流色谱法高效分离制备人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rf 及 Rd[J]. 中成药, 2012, 34(1): 89-93.
- [46] 李 滢, 张 敏, 高宏涛, 等. 三醇皂苷中人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的分离纯化工艺研究[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(11): 69-71.