

人参皂苷药理研究进展

王海南

国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038

摘要 人参皂苷是人参的主要有效物质, 其药理作用表现多样。目前, 对于单个人参皂苷的药理作用研究已非常深入, 尤其在代谢调控方面的研究已成为一个焦点。本文就人参皂苷对神经系统、小肠传递功能、内分泌系统、免疫系统、信号传导、抗衰老、溶血、烧伤创面愈合、抗肿瘤增效、人的精子活力、药物代谢酶、降血糖方面的影响, 综述了国际上近几年来所取得的研究新进展, 并对原人参二醇类皂苷与原人参三醇类皂苷的药效作用进行了简要的比较。

关键词 人参皂苷; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2006)11-1201-06

人参是一味被广泛用于养身治病的传统中药, 与貂皮、鹿茸并称为中国东北三宝。“园参”及“林下参”(又习称“籽海”)被收入《中华人民共和国药典》2005年版一部人参药材项下。人参所含的皂苷(ginsenoside)类成分一直是中外学者与药物研发人员研究的热点。由中国学者富力、鲁歧从人参中提纯出的 Rg₃ 制成的参一胶囊已由吉林亚泰制药公司投产, 尽管该药为肿瘤辅助用药, 但被认为是继人参皂苷 Rh₂ 后的新突破。近几年来, 人参皂苷的药效学作用及其作用机理在国际上又有了新的研究进展, 本文对此加以综述。

1 人参皂苷的成分

人参皂苷被认为是人参的主要有效物质, 量约4%。根据皂苷元的不同, 人参皂苷被分为原人参二醇类皂苷、原人参三醇类皂苷及齐墩果酸类皂苷。

原人参二醇类皂苷含 Ra_{1~3}、Rb_{1~3}、Rc、Rd、Rg₃、Rh₂、Rs_{1~2}、丙二酰人参皂苷 Rb_{1~2}、丙二酰人参皂苷 Rc、丙二酰人参皂苷 Rd、西洋参皂苷 R_{1~2}、F₂ 等; 原人参三醇类皂苷含 Re、Rf、Rg_{1~2}、Rh₁、20-葡萄糖基-Rf、三七皂苷 R₁、三七皂苷 R₄ 等; 齐墩果酸类皂苷含 Ro 等。上述人参皂苷中的有些成分, 不仅存在于人参的根中, 还存在于叶、茎叶、地上茎、花、花蕾、果实、种子之中; 不仅存在于人参、红参之中, 还存在于高丽参、西洋参、三七、绞股蓝等之中。

2 药理作用研究进展

2.1 对神经系统的作用 体外实验研究结果表明, 预先加入人参总皂苷(ginseng total saponins, GTS)或 Rb₂、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₁、Rg₂ 中的任一个, 可抑制经卡巴胆碱(carbachol, 一种毒蕈碱受体促效剂)刺激的皮层神经元中的肌醇磷酸酯([³H] inositol phosphates, [³H] InsPs)的形成^[1]。

小鼠体内实验显示, Rd 可选择性地拮抗卡因酸(kainic acid, KA)引起的致死性兴奋性中毒[增加磷酸化的细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK), 减少磷酸化的环磷腺苷应答元件结合蛋白(cyclic AMP-response element binding protein, CREB)]。人参总皂苷可呈剂量依赖性地减弱 KA 诱导的致死性毒性, 这或许要归功于其中所含的 Rd 成分。Rd 可能扮演了 KA 诱导的 ERK 磷酸化某个上游路径阻断者的角色, Rd 还能引起由 KA 脑室内注射诱导的磷酸化 CREB 脱磷酸化的逆转^[2]。从三七中提取的 Rd 还能促进神经干细胞向星形胶质细胞分化, 而且呈剂量依赖性^[3]。另有学者运用3-硝基丙酸造模的神经变性动物模型观察 Rb₁、Rb₃ 及 Rd 的神经保护作用, 结果发现, 三者的预先给药均可以明显改善动物运动障碍, 降低动物死亡率及减小纹状体损害体积^[4]。还有研究表明, Rb₁ 由静脉内注入永久性大脑中动脉闭塞大鼠

2006-06-19 收稿 2006-07-09 修回

王海南, 通讯作者, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学。

Tel: 010-68585566 E-mail: md_wanghaiann@yahoo.com.cn

后,能减少脑梗塞体积,改善动物的位置导航(place navigation)残疾,其作用机理是抗凋亡和可能存在的促进血管再生^[5]。此外,人参皂苷 Rc 能浓度依赖性地、可逆地增强辣椒碱诱导的爪蟾卵[表达 vanilloid 受体 1(VR1)]内向电流。VR1 的拮抗剂 capsaizepine 几乎完全阻断了由辣椒碱和人参皂苷 Rc 共同引出的内向电流。除 Rc 之外, Rb₁、Rb₂、Rd、Rf、Rg₁ 均明显增强由辣椒碱诱导的内向电流,按作用强度排序,依次是 Rc> Rf> Rg₁ ≈ Rd> Rb₂> Rb₁。上述体外实验结果提示,人参皂苷减弱由辣椒碱诱导的疼痛的可能机理与其调节 VR1 通道的功能有关^[6]。运用 P 物质诱导的小鼠疼痛模型进行实验,结果发现,不仅人参皂苷 Rb₂、Rc、Rd、Re 脑室内注射给药均能产生抗伤害感受作用,而且 Rb₁、Rb₂、Rd、Rf 脊椎鞘内注射也均能产生抗伤害感受作用^[7]。

另有实验显示,人参皂苷 Rd 对吗啡诱导的小鼠条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)有拮抗作用,而 Re 对吗啡诱导的小鼠过度活动有增强作用,且能拮抗由 Rd、Rb₂、Rg₁ 组成的复合物对吗啡作用的抑制^[8]。

2.2 对小肠传送功能的影响 碳酰胆碱或氯化钡(BaCl₂)均可诱导小鼠小肠蠕动亢进的发生,运用上述动物模型观察人参皂苷 Rb₁、Rd 的作用发现,两者均可改善碳酰胆碱引起的小肠蠕动亢进,而只有 Rb₁ 能改善 BaCl₂ 引起的小肠蠕动亢进。这表明 Rb₁ 可通过抑制胆碱能神经系统和直接抑制小肠壁肌肉起作用,Rd 仅通过抑制胆碱能神经系统起作用^[9]。

2.3 对内分泌、免疫系统的影响 固定应激实验(在提供足够通风的前提下,将小鼠固定在 50 ml 容积的限动器内 30 min)显示,GTS 或 Rc 腹腔给药可显著降低固定应激或腹腔注射促肾上腺皮质激素引起的血浆皮质酮水平,但不影响固定应激引起的血浆促肾上腺皮质激素水平的升高。这提示,GTS 及 Rc 是通过阻断促肾上腺皮质激素对肾上腺的作用而抑制固定应激引起的血浆皮质酮水平增加的。但是,在非固定应激状态下,相同剂量的 GTS 是升高小鼠血浆皮质酮水平的,这是 GTS 具有适应原样或称双向调节作用的一个例子^[10]。

GTS、Rb₂、Rg₁ 和 Rd 腹腔给药均可降低固定应激引起的血浆 IL-6 含量升高的水平。Rb₂、Rd 均能显著降低去甲肾上腺素及肾上腺素引起的巨嗜细胞株 IL-6 含量的升高,而 Rg₁ 仅显著降低肾上腺素引

起的巨嗜细胞株 IL-6 含量的升高,但三者的脑室内给药却不能影响固定应激引起的 IL-6 含量的升高。上述结果提示,人参皂苷抑制固定应激引起的血浆 IL-6 含量增加的作用点在外周,至少部分是通过阻断去甲肾上腺素及/或肾上腺素引起的巨嗜细胞中 IL-6 含量的增加而起作用的^[11]。

2.4 对信号传导的影响 关于人参皂苷影响信号传导的内容上文已有部分被提及,下面再就信号传导分子、离子/受体通道、信号转导通路及细胞间通讯等进行综述。

研究显示,人参皂苷能增加巨嗜细胞、NIH3T3 和内皮细胞内的 Ca²⁺ 浓度,能抑制嗜铬细胞和感觉神经元的高阈值电压门控性 Ca²⁺ 通道,还能激活血管平滑肌的 Ca²⁺ 激活性 K⁺ 通道^[12]。

对于人参皂苷减小细胞(neuronal cell)内 Ca²⁺ 水平的途径而言,可能是通过直接抑制电压依赖性 Ca²⁺ 通道和间接减少由受体促效剂刺激的 InsP₃ 形成^[1]。此外,当长期给予小鼠人参皂苷时,人参皂苷又能促进³²P O₄³⁻ 掺入肝脏的肌醇磷脂^[12]。

人参皂苷对培养的人脐静脉内皮细胞中由缺氧/再氧合激活的蛋白酪氨酸激酶(PTK)活性影响实验表明,Rb₁、Rd、Ra₁ 和 Ro 均显示显著的抑制作用。其中,Rb₁ 的活性最强,能以一个宽的浓度范围完全阻断 PTK 的活性。大多数原人参二醇类皂苷和一些原人参三醇类皂苷也均能对该 PTK 活性显示显著的抑制作用^[13]。人参皂苷 Rd 还能通过阻断 C6 大鼠神经胶质瘤细胞的 ERK 磷酸化、依次抑制早期快反应基因产物(JunB 和 Fra-1 蛋白)而抑制由脂多糖与肿瘤坏死因子-α(TNF-α)共同诱导的 NO 的产生。脂多糖与 TNF-α 共同作用于 C6 大鼠神经胶质瘤细胞还能增加 AP-1 DNA 结合活性,Rd 能部分抑制该活性^[14]。

运用双电极电压钳技术观察人参皂苷对爪蟾卵表达的 GABA(A)受体通道作用的实验结果显示,人参皂苷 Rc 能剂量依赖性地、可逆地增强 GABA 引起的内向峰电流[I(GABA)],Rc 也能单独诱导内向膜电流。GABA(A)受体拮抗剂比枯枯灵和 GABA(A)通道阻断剂木防己苦毒素均能阻断 Rc 对 I(GABA)的刺激作用。Cl⁻ 通道阻断剂尼氟酸(Niflumic acid, NFA)和 4,4'-disothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid (DIDS)均能减弱 Rc 对 I(GABA)的作用^[15]。运用双电极电压钳技术观察人参皂苷对爪蟾卵表达的人甘氨酸 α₁ 受体通道活性的影响实验结果又显示,人参

皂苷 Rf 可剂量依赖性地、可逆地增强甘氨酸引起的内向峰电流,但 Rf 自身并不能引出膜电流。甘氨酸受体拮抗剂土的宁能完全阻断甘氨酸与 Rf 共同引出的内向电流。 Cl^- 通道阻断剂 DIDS 也能阻断甘氨酸与 Rf 共同引出的内向电流。除了 Rf 外, Rb₁、Rb₂、Rg₂、Rc 均能显著增强由甘氨酸引出的内向电流,按作用强度排序,依次是: Rb₁ > Rb₂ > Rg₂ > Rc > Rf > Rg₁ > Re^[19]。由于 GABA(A) 受体通道及甘氨酸受体通道均介导中枢神经系统的抑制性神经传递,所以人参皂苷除了能调控兴奋性配体门控性离子通道活性外,也能影响抑制性配体门控性离子通道活性^[15, 19],这或许是人参皂苷具有双向调节作用的机制之一。

人参皂苷还能与毒蕈碱型胆碱能受体共享一条共同的信号转导通路,通过该通路可导致爪蟾卵细胞膜的 Ca^{2+} 激活性 Cl^- 通道开放,产生外向电流,这个过程涉及磷脂酶 C (PLC) 的激活、IP₃ 敏感性细胞内贮库 Ca^{2+} 的释放及对百日咳毒素不敏感 G 蛋白的激活。虽然毒蕈碱型胆碱能受体亦与 G 蛋白偶联的 PLC 的激活和 IP₃ 敏感性细胞内贮库的 Ca^{2+} 动员相关,但是并不能认为人参皂苷就是作用于该受体而起作用的,因为毒蕈碱型胆碱能受体的拮抗剂阿托品对人参皂苷的作用没有影响。人参总皂苷、Rb₁、Rb₂、Rc、Rf、Rg₂ 及 Ro 的作用位点均在爪蟾卵的细胞表面,均以浓度依赖方式起作用,按照作用强度排序,依次是: Rf > Ro > Rb₁ = Rb₂ > Rg₂ > Rc。研究人员还发现一个有趣的现象,即 GTS 的作用强度强于 Rf、Ro、Rb₁、Rb₂、Rg₂、Rc 中的任何一个,这可能是 GTS 中各人参皂苷协同作用所致^[17]。又有研究提示,上述信号转导通路中涉及的 G 蛋白亚单位为 G $\alpha_{q/11}$,该亚单位偶联哺乳动物 PLC β_3 样酶 (PLC β_3 -like enzyme)。结合其他研究结果发现,人参皂苷既能通过激活百日咳毒素不敏感 G 蛋白介导爪蟾卵细胞膜的 Ca^{2+} 激活性 Cl^- 通道开放,又能通过激活百日咳毒素敏感性 G 蛋白而对感觉神经元电压依赖性 Ca^{2+} 电流起抑制作用^[12]。至于 G 蛋白连接蛋白的类型,则依细胞类型而定^[1]。

此外,人参皂苷对通过缝隙连接介导的细胞间通讯 (gap junctional intercellular communication, GJIC) 也有影响。Rc、Rb₃、Rd₂、三七皂苷 Fe、Rh₂、Ra₁、Re、Rg₂ (20R)、Ia、Rh₁ (20S)、Rh₁ (20R)、F₁、原人参三醇、人参三醇、Rg₁、chikusetsaponin-L8 均能不同程度地减少 GJIC。但是, Ro、Rd 和 Rg₃ 又均能阻抑由酪氨酸

磷酸酶抑制剂钒酸盐引起的 GJIC 减少。齐墩果酸、Rb₂、Rd 和 Rg₂ (20S) 则均能抑制细胞因子白介素 1 α (IL-1 α) 引起的 GJIC 减少。Rb₃、Rd₂、三七皂苷 Fe、Rh₁ (20S)、Rh₁ (20R)、F₁、人参三醇和 Rg₁ 引起的 GJIC 减少均可被酪氨酸激酶抑制剂染料木黄酮抑制, Rb₃、Rd₂、Ra₁、Rg₂ (20R)、Ia、Rh₁ (20R) 和人参三醇引起的 GJIC 减少均可被蛋白激酶 C 抑制剂 calphostin C 减弱。Rc、原人参三醇和 chikusetsaponin-L8 引起的 GJIC 减少既不能被染料木黄酮抑制,也不能被 calphostin C 抑制。上述情况表明,人参皂苷作用于 GJIC 的机理是多样的^[18]。

2.5 抗衰老作用 在各种衰老理论中,自由基理论认为,自由基的毒性作用与衰老过程中的功能衰退有关,而抗氧化防卫系统功能的增强可减少自由基造成的损害,从而减缓衰老的进程。运用小鼠加速衰老模型观察人参皂苷 Rd 的抗氧化作用发现, Rd 能提高谷胱甘肽 (GSH) 含量,减少谷胱甘肽二硫化物 (GSSG),提高 GSH/GSSG 的比率。而且, Rd 还能增加谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px, 存在于细胞浆及线粒体基质) 和谷胱甘肽还原酶的活性。Rd 对超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶的活性没有影响,但可降低血清和肝脏中的脂质过氧化标识性产物丙二醛的含量。从研究结果推测, Rd 的作用位点在细胞浆及线粒体基质^[19]。

2.6 对溶血的影响 运用水溶性刺激物 2, 2'-azobis(2-amidinopropane hydrochloride) (AAPH) 诱导人红细胞溶血的体外模型观察人参皂苷的作用发现,抑制溶血的半数抑制浓度排序依次是: Rb₃ - Rb₁ < Rg₂ < Re < Rg₁ - Rc < Rh₁ < R_i。Rb₁、Rc 和 Rg₂ 均能够延长溶血发生的滞后时间。相反, Rg₃、Rd、Rh₁ 与高浓度的 Rb₃、Rg₁ 和 Rh₂ 则加速 AAPH 诱导的溶血。R_i 在 10 ~ 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围内能缩短溶血发生的滞后时间^[20]。由于人参皂苷拥有一个连接糖的四环、类固醇样结构^[12],其三萜达玛烷环上糖的连接位点与类型不同,可使人参皂苷的结构存在差异,因而人参皂苷的分子间存在着相互作用。与 α -维生素 E (TOH) 的协同抗氧化作用研究显示,各人参皂苷协同作用强弱的顺序为: Rb₁ > Rc > Re > Rh₁ > R_i > Rg₂ > Rb₃^[20]。

进一步研究表明,人参皂苷的核心化学结构—原人参二醇或原人参三醇,在 AAPH 诱导的人红细胞溶血中起着促氧化作用。如果三萜达玛烷的 20 位未连接糖,那么这样的人参皂苷如 Rg₃、Rh₂ 就是

促氧化剂;如果 6 位连接一个糖,而不是 20 位上连接糖,就可使人参皂苷成为抗氧化剂^[21]。

2.7 对烧伤创面愈合的影响 研究表明,红参中分离出的人参皂苷 Rb₁ 在低浓度时即能很强烈地促进小鼠烧伤创面愈合,这种促进愈合作用或许与 Rb₁ 在皮肤伤口修复期间促进血管发生有关。而 Rb₁ 促进血管发生的机理与生成增多的血管内皮生长因子(VEGF)的刺激,角质化细胞中缺氧诱导因子(HIF)-1(表达的增加,以及巨嗜细胞在烧伤伤口处聚集所致 IL-1 β 含量的提高有关^[19]。

2.8 抗肿瘤的增效作用 既往的体内、体外实验表明,人参皂苷 Rh₂ 对多种肿瘤有一定的抑制作用,并且 Rh₂ 与紫杉醇或盐酸米托蒽醌联合应用有增效作用。抗前列腺肿瘤的增效作用实验显示,对于体外培养的 LNCaP 细胞,在 ED₅₀、ED₇₅ 时, Rh₂ 与紫杉醇或盐酸米托蒽醌联合应用均有增效作用,而在 ED₀₅ 时, Rh₂ 与紫杉醇或盐酸米托蒽醌联合应用却均表现出拮抗作用,这表明联合应用的剂量比率是关键的。在体内实验中, Rh₂ 与紫杉醇联合应用可以显著减缓肿瘤生长,降低血清前列腺特异抗原含量,但免疫组化分析显示,对于 LNCaP 肿瘤增殖标记物虽有明显的作用却无统计学意义。而 Rh₂ 与盐酸米托蒽醌联合应用在体内实验中对于抗 LNCaP 肿瘤则没有显示显著的益处^[22]。

2.9 对人精子活力的影响 体外实验表明,人参皂苷 Re 能浓度依赖性地显著增强有生育能力者及弱精不育者的精子活力、NO 合成酶活性及 NO 的产生。作为 NO 供体的硝普钠能模拟出 Re 的作用。若采用 NO 合成酶抑制剂(L-NAME)或 NO 清除剂(INAC)预处理上述精子,则可完全阻断 Re 的作用。研究数据提示, Re 或许是通过诱导 NO 合成酶以增加 NO 产生而起作用的^[23]。

2.10 对药物代谢酶的影响 Rb₁ 及其人体内的两种 20(S)-原人参三醇皂苷类水解产物 Rh₁、F₁ 被认为是人参提取物口服后或许能进入体循环的物质,三者对人细胞色素 P450 活性影响的研究表明, Rb₁ 未显示明显的作用,而 Rh₁ 和 F₁ 则表现出对 CYP3A4 的竞争性抑制作用, F₁ 也对 CYP2D6 有弱的抑制作用, Rh₁ 对 CYP2E1 则有弱的刺激作用,而不是抑制作用。人参皂苷在胃肠道的降解或许在人参相关的药物间相互影响方面起着重要的作用,但是这种作用或许不是缘于 Rh₁ 和 F₁ ^[24]。

2.11 降血糖作用 运用链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型观察人参皂苷 Rh₂ 对血糖的影响实验表明,禁食的模型大鼠静脉内注射 Rh₂ 超过 120 min 后,大鼠血糖下降,这种降血糖作用是剂量依赖性的。降血糖的机理研究提示, Rh₂ 或许是通过增加 β -内啡肽分泌起作用的, β -内啡肽能激活阿片 μ -受体,后者可导致葡萄糖载体亚型 4(GLUT4)表达增加^[25]。

3 原人参二醇类皂苷与原人参三醇类皂苷药效作用比较

原人参二醇类皂苷与原人参三醇类皂苷是人参皂苷中的两类主要成分,均有相同的类固醇骨架结构,随着骨架结构 3、6、20 位碳原子上连接侧链的不同而形成相应的人参皂苷。一般而言,化学结构的差异也会带来药效作用的差异,因此,本文对原人参二醇类皂苷与原人参三醇类皂苷的药效作用作了简要的比较,详见表 1。但从汇总的结果看,两类人参皂苷因结构差异而导致的药效作用差异在“有或无”的层面上并不十分明显,只是原人参二醇类皂苷的药效作用似乎比原人参三醇类皂苷的药效作用要更广泛。关于人参皂苷化学结构与药效作用之间的关系,尚有待于进一步积累资料后再作分析。

表 1 原人参二醇类皂苷与原人参三醇类皂苷药效作用比较

皂苷类别	人参皂苷	药效作用
总皂苷	GTS	减弱 KA 诱导的致死性毒性 ^[2] ;降低固定应激或腹腔注射促肾上腺皮质激素引起的血浆皮质酮水平,升高在非固定应激状态下的血浆皮质酮水平 ^[10] ;降低固定应激引起的血浆 IL-6 含量升高水平 ^[11] ;激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[17]
原人参二醇类	Ra ₁	抑制 PTK 活性 ^[13] ;减少缝隙连接介导的 GJIC ^[18]
	Rb ₁	改善神经变性动物运动障碍,降低神经变性动物死亡率及减小纹状体损害体积 ^[4] ;减少永久性大脑中动脉闭塞大鼠脑梗塞体积,改善动物的位置导航残疾 ^[5] ;减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ;减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ;改善小肠蠕动亢进 ^[9] ;抑制 PTK 活性 ^[13] ;兴奋抑制性配体门控性离子通道甘氨酸受体通道活性 ^[10] ;激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[7] ;延长溶血发生的滞后时间 ^[20] ;促进烧伤创面愈合 ^[5]

续上表

原人参三醇类	Rb ₂	减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ；减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ；降低固定应激引起的血浆 IL-6 含量升高水平 ^[11] ；兴奋抑制性配体门控性离子通道甘氨酸受体通道活性 ^[16] ；激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[17] ；阻抑 GJIC 减少 ^[18]
	Rb ₃	改善神经变性动物运动障碍，降低神经变性动物死亡率及减小纹状体损害体积 ^[4] ；减少 GJIC ^[18]
	Rc	减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ；减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ；降低固定应激或腹腔注射促肾上腺皮质激素引起的血浆皮质酮水平 ^[10] ；兴奋抑制性配体门控性离子通道 GABA (A) 受体通道活性 ^[15] ；兴奋抑制性配体门控性离子通道甘氨酸受体通道活性 ^[16] ；激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[17] ；减少 GJIC ^[18] ；延长溶血发生的滞后时间 ^[20]
	Rd	选择性地拮抗 KA 引起的致死性兴奋性中毒 ^[2] ；促进神经干细胞向星形胶质细胞分化 ^[3] ；改善神经变性动物运动障碍，降低神经变性动物死亡率及减小纹状体损害体积 ^[4] ；减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ；减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ；拮抗吗啡诱导的小鼠条件性位置偏爱 ^[8] ；改善小肠蠕动亢进 ^[9] ；降低固定应激引起的血浆 IL-6 含量升高 ^[11] ；抑制 PTK 活性 ^[13] ；抑制 NO 的产生 ^[14] ；阻抑 GJIC 减少 ^[18] ；抗衰老 ^[19]
	Rg ₃	阻抑 GJIC 减少 ^[18]
	Rh ₂	减少 GJIC ^[18] ；具有抗肿瘤增效作用 ^[22] ；降血糖 ^[25]
	Re	减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ；增强吗啡诱导的小鼠过度活动 ^[8] ；减少 GJIC ^[18] ；增强精子活力 ^[23]
	Rf	减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ；减弱 P 物质诱导的疼痛 ^[7] ；兴奋抑制性配体门控性离子通道甘氨酸受体通道活性 ^[16] ；激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[17]
	Rg ₁	减弱由辣椒碱诱导的疼痛 ^[6] ；降低固定应激引起的血浆 IL-6 含量升高水平 ^[11] ；减少 GJIC ^[18]
	Rg ₂	兴奋抑制性配体门控性离子通道甘氨酸受体通道活性 ^[16] ；激活爪蟾卵细胞膜的 Ca ²⁺ 激活性 Cl ⁻ 通道 ^[17] ；延长溶血发生的滞后时间 ^[20]
	Rh ₁	竞争性抑制 CYP3A4 ^[24]

4 研究展望

人参皂苷作为人参的主要有效成分之一，其药效作用表现的多样性在一定程度上揭开了人参具有奇特功效的神秘面纱。作为皂苷类成分，其口服直接经肠道吸收是比较差的，大多需要经肠道菌群代谢后，其代谢产物才能被较好地吸收入体内。从这一点来讲，人参皂苷的药效作用与肠道菌代谢的关系是密不可分的，因此，今后需进一步加强人参皂苷肠道菌代谢这一关键上游环节的研究，这对于进一步认识人参皂苷起效的物质基础及体内过程是相当重要的，而且有利于判断体外实验结果的价值。

目前，对于单个人参皂苷的药效作用研究已非常深入，尤其在代谢调控方面的研究已成为一个聚焦点，诸如对离子 / 受体通道及对信号转导通路多个环节的影响等。但是，对于人参皂苷在成分及剂量上的配伍研究还显得较为薄弱，这需要在今后的研究中予以加强。

通过控制相关条件及合理的配伍来达到治疗目的也是今后值得研究的一个方面。

参 考 文 献

1 Lee JH, Choi S, Kim JH, Kim JK, Kim JI, Nah SY. Effects of ginsenosides on carbachol-stimulated formation of inositol phosphates in rat cortical cell cultures[J] . Neurochem Res, 2003; 28: 1307— 13

2 Lee JK, Choi SS, Lee HK, Han KJ, Han EJ, Suh HW. Effects of ginsenoside Rd and decursinol on the neurotoxic responses induced by kainic acid in mice[J] . Planta Med, 2003; 69: 230— 4

3 Shi Q, Hao Q, Bouissac J, Lu Y, Tian S, Luu B. Ginsenoside-Rd from Panax notoginseng enhances astrocyte differentiation from neural stem cells[J] . Life Sciences, 2005; 76: 983— 95

4 Lian XY, Zhang Z, Stringer JL. Protective effects of ginseng components in a rodent model of neurodegeneration[J] . Ann Neurol, 2005; 57: 642— 8

5 Kimura Y, Sumiyoshi M, Kawahira K, Sakanaka M. Effects of ginseng saporins isolated from Red Ginseng roots on burn wound healing in mice[J] . Br J Pharmacol, 2006; 148: 860— 70

6 Jung SY, Choi S, Ko YS, Park CS, Oh S, Koh SR, et al. Ef-

- fects of ginsenosides on vanilloid receptor (VR1) channels expressed in *Xenopus* oocytes[J] . *Mol Cells*, 2001; 12: 342—6
- 7 Choi SS, Han EJ, Han KJ, Lee HK, Suh HW. Antinociceptive Effects of ginsenosides injected intracerebroventricularly or intrathecally in substance P-induced pain model[J] . *Planta Med*, 2003; 69: 1001—4
- 8 Guo M, Wang JH, Yang JY, Zhu D, Xu NJ, Pei G, *et al.* Roles of ginsenosides on morphine-induced hyperactivity and rewarding effect in mice[J] . *Planta Med*, 2004; 70: 688—90
- 9 Hashimoto K, Satoh K, Murata P, Makino B, Sakakibara I, Kase Y, *et al.* Components of *Panax ginseng* that improve accelerated small intestinal transit[J] . *J Ethnopharmacol*, 2003; 84: 115—9
- 10 Kim DH, Moon YS, Jung JS, Min SK, Son BK, Suh HW, *et al.* Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice[J] . *Neurosci Lett*, 2003; 343: 62—6
- 11 Kim DH, Moon YS, Lee TH, Jung JS, Suh HW, Song DK. The inhibitory effect of ginseng saponins on the stress-induced plasma interleukin-6 level in mice[J] . *Neurosci Lett*, 2003; 353: 13—6
- 12 Seok Choi, Hyun-Ju Kim, Yoo-Seung Ko, Seong-Woo Jeong, Yang In Kim, William F. Simonds, *et al.* $\alpha_{q_{11}}$ coupled to mammalian phospholipase C β_3 -like enzyme mediates the ginsenoside effect on Ca^{2+} -activated Cl^- current in the *Xenopus* oocyte[J] . *J Biol Chem*, 2001; 276: 48797—802
- 13 Dou DQ, Zhang YW, Zhang L, Chen YJ, Yao XS. The inhibitory effects of ginsenosides on protein tyrosine kinase activated by hypoxia/reoxygenation in cultured human umbilical vein endothelial cells[J] . *Planta Med*, 2001; 67: 19—23
- 14 Choi SS, Lee JK, Han EJ, Han KJ, Lee HK, Lee J, *et al.* Effect of ginsenoside R_d on nitric oxide system induced by lipopolysaccharide plus TNF- α in C6 rat glioma cells[J] . *Arch Pharm Res*, 2003; 26: 375—82
- 15 Choi SE, Choi S, Lee JH, Whiting PJ, Lee SM, Nah SY. Effects of ginsenosides on GABA(A) receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes[J] . *Arch Pharm Res*, 2003; 26: 28—33
- 16 Noh JH, Choi S, Lee JH, Betz H, Kim JI, Park CS, *et al.* Effects of ginsenosides on glycine receptor $\alpha 1$ channels expressed in *Xenopus* oocytes[J] . *Molecules and Cells*, 2003; 15: 34—9
- 17 Choi S, Rho SH, Jung SY, Kim SC, Park CS, Nah SY. A novel activation of Ca^{2+} -activated Cl^- channel in *Xenopus* oocytes by Ginseng saponins: evidence for the involvement of phospholipase C and intracellular Ca^{2+} mobilization[J] . *Br J Pharmacol*, 2001; 132: 641—8
- 18 Zhang YW, Dou DQ, Zhang L, Chen YJ, Yao XS. Effects of ginsenosides from *Panax ginseng* on cell-to-cell communication function mediated by gap junctions[J] . *Planta Med*, 2001; 67: 417—22
- 19 Yokozawa T, Satoh A, Cho EJ. Ginsenoside-R_d attenuates oxidative damage related to aging in senescence-accelerated mice [J] . *J Pharm Pharmacol*, 2004; 56: 107—13
- 20 Liu ZQ, Luo XY, Sun YX, Chen YP, Wang ZC. Can ginsenosides protect human erythrocytes against free-radical-induced hemolysis[J] ? *Biochim Biophys Acta*, 2002; 1572: 58—66
- 21 Liu ZQ, Luo XY, Liu GZ, Chen YP, Wang ZC, Sun YX. *In vitro* study of the relationship between the structure of ginsenoside and its antioxidative or prooxidative activity in free radical induced hemolysis of human erythrocytes[J] . *J Agric Food Chem*, 2003; 51: 2555—8
- 22 Xie X, Eberding A, Madera C, Fazli L, Jia W, Goldenberg L, *et al.* Rh₂ Synergistically Enhances Paclitaxel or Mitoxantrone in Prostate Cancer Models[J] . *J Urol*, 2006; 175: 1926—31
- 23 Zhang H, Zhou QM, Li XD, Xie Y, Duan X, Min FL, *et al.* Ginsenoside R(e) increases fertile and asthenozoospermic infertile human sperm motility by induction of nitric oxide synthase[J] . *Arch Pharm Res*, 2006; 29: 145—51
- 24 Liu Y, Ma H, Zhang JW, Deng MC, Yang L. Influence of Ginsenoside Rh₁ and F1 on Human Cytochrome P450 Enzymes[J] . *Planta Med*, 2006; 72: 126—31
- 25 Lai DM, Tu YK, Liu IM, Chen PF, Cheng JT. Mediation of β -endorphin by ginsenoside Rh₂ to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats[J] . *Planta Med*, 2006; 72: 9—13

Progresses in studies on pharmacologic effects of ginsenosides

WANG Hai-nan

Centre for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

ABSTRACT Ginsenosides are major active ingredients of ginseng. The Pharmacologic effects of ginsenosides are various. The pharmacologic effects of individual ginsenoside have been studied deeply now, especially focusing on regulation of metabolism. In this article, we reviewed progresses in studies on pharmacologic effects of ginsenosides in recent years in the world, referring to nervous system, small intestinal transit, endocrine system, im-

mune system, signal transduction, anti-aging, hemolysis, burn wound healing, synergy of anti-tumor, human sperm motility, drug metabolism enzyme and lowering plasma glucose. Furthermore, protopanaxadiol-type ginsenosides were compared with protopanaxatriol-type ginsenosides on the pharmacologic effects briefly.

KEY WORDS ginsenoside; pharmacologic effect; research progress