

人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 及其代谢产物益智作用的研究进展

王琼^{1,2}, 王逸^{1#}, 韩春勇³, 刘新民^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

2. 泸州医学院, 四川 泸州 646000

3. 北大未名生物工程集团有限公司 未名天人药业有限公司, 北京 101300

摘要: 人参皂苷是人参的主要活性成分, 人参皂苷具有许多药理作用, 其益智作用是其药理作用的重要方面。在各种皂苷中, 以人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 的量最高。综述人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对动物学习记忆行为的影响、动物不同脑区的作用、中枢神经递质的影响, 以及对学习记忆相关信号通路的作用, 总结人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 的益智作用, 并对其代谢产物的益智作用进行简要介绍。

关键词: 人参; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Rb₁; 代谢产物; 益智

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)13-1960-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.13.025

Nootropic effect of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ and their metabolites

WANG Qiong^{1,2}, WANG Yi¹, HAN Chun-yong³, LIU Xin-min¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

3. Beijing Sinobioway Group Co., Ltd., Bioway Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Beijing 101300, China

Abstract: As the main active ingredients of ginseng, ginsenosides have many pharmacologic effects, and the nootropic effects are the important pharmacologic action of ginsenosides. Among all of the ginsenosides, the contents of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ are the highest. The nootropic effects of ginsenosides Rg₁, Rb₁, and their metabolites are summarized in this paper following four aspects: the effects of ginsenoside Rg₁ and Rb₁ on the animal behaviors, their effects on different brain regions in rodents, the effects on neurotransmitters, and their effects on signaling pathway on learning and memory. The nootropic effects of their metabolites are also mentioned.

Key words: *Panax ginseng* C. A. Meyer; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Rb₁; metabolites; nootropic effect

人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 为五加科植物人参的根, 属于中药上品, 性温、微寒, 味甘, 无毒, 在我国已经有两千多年的药用历史, 《神农本草经》对其有“安精神”、“开心益智”的功效描述。现代研究证明, 人参皂苷是人参的主要活性成分。迄今为止, 结构确定的皂苷成分有 40 余种。其中人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 的量最高, 药理研究最广泛。本文就此 2 种皂苷及其代谢产物的益智药效进行综述。

1 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对学习记忆的影响

人参皂苷对正常动物的学习记忆有明显的促进

作用, 可提高分辨学习能力, 加速条件反射能力的形成, 促进学习记忆的获得、再现和巩固过程^[1]。杨迎等^[2]用人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 给幼鼠长期喂养, 可促进动物身体和脑神经发育, 能使动物在跳台和避暗实验中的错误次数减少和进入暗室的潜伏期延长, 促进动物成年后的学习和记忆获得过程。仅 1 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 或 Rb₁ 给小鼠 ip 给药 4 d, 就能加强动物 Morris 水迷宫的空间学习记忆能力^[3]。

人参皂苷对学习记忆障碍动物也有明显改善作用。人参皂苷 Rg₁ (2.5、5、10 mg/kg) ip 3 个月后,

收稿日期: 2013-12-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81001655); 中长期航天飞行所致应激损伤评价与防护关键技术研究 (BWS11J052); 人参益智药效与基因/蛋白表达谱关联规律合作研究 (2011DFA32730)

作者简介: 王琼, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为中药神经药理。Tel: (0830)3161283 E-mail: wqimplad@126.com

*通信作者 刘新民, 博士生导师。Tel: (010)57833245 E-mail: liuxinmin@hotmail.com

#共同第一作者 王逸, 女, 硕士研究生, 研究方向为神经药理。E-mail: wangyi3394@126.com

可明显缩短 SAMP8 快速老化小鼠 Y 迷宫的学习成功时间,并能降低跳台实验中错误次数,延长逃避潜伏期^[3]。通过直流电定位损伤大鼠海马后,ig 人参皂苷 Rg₁ 50 mg/kg, 给药 14 d 后,可明显改善大鼠在水迷宫中的表现,与模型组相比,给药组逃避潜伏期在 4~5 d 明显缩短^[4]。Tg APP 过表达的转基因小鼠 ip 人参皂苷 Rg₁ 10 mg/kg 3 个月后,在八臂水迷宫实验中,给药组的错误次数从第 3 天开始显著下降,第 5 天与模型组比较有显著差异^[5]。

卵巢切除合并 D-半乳糖注射的 AD 模型大鼠 ip 人参皂苷 Rg₁ (5、10、20 mg/kg) 6 周后,进行学习记忆能力检测。水迷宫结果显示,给药组潜伏期缩短,穿台次数增加,且中、高剂量组优于低剂量组^[6]。Shi 等^[7]研究发现,用 9 月龄去卵巢 Wistar 大鼠模拟绝经后妇女年龄发生的生理变化,iv 人参皂苷 Rg₁ 10 mg/kg 8 周后,给药组大鼠水迷宫寻台总游程显著降低。此外,人参皂苷 Rg₁ 还能改善 sc 吗啡引起的空间学习障碍^[8]。

对人参皂苷 Rb₁ 的研究表明,ig 人参皂苷 Rb₁ 2 mg/kg, 30 d 后,成年 SD 大鼠的空间学习记忆能力有显著提高,水迷宫中的穿台次数和实台象限时间均显著高于对照组^[9]。β 淀粉样蛋白 1-42 (Aβ₁₋₄₂) 脑室注射学习记忆障碍模型大鼠 ip 人参皂苷 Rb₁ 2 mg/kg, 4 周后,空间学习能力有所改善,表现为水迷宫潜伏期的显著缩短^[10]。

人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对学习记忆虽然都有改善作用,但由于其化学结构的差异,其药理作用机制可能不尽相同。在人参皂苷 Rg₁ 与 Rb₁ 的比较研究中发现,虽然人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对东莨菪碱引起的小鼠学习记忆障碍有改善作用,但人参皂苷 Rg₁ 改善水迷宫空间学习能力的作用优于 Rb₁^[11]。

2 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对脑区的影响

2.1 对海马的影响

海马是研究较多的与学习记忆相关的脑区。1957 年,米尔纳等^[12]通过观察两侧海马损伤病人记忆的丧失情况,初步阐述了海马在学习记忆中的作用。

Inhee 等^[13]研究发现,ip 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ (1 mg/kg) 4 d 后,小鼠海马突触蛋白显著增加,且水迷宫寻台潜伏期缩短。Lim 等^[14]研究发现脑缺血 3.5 min 再灌注致脑损伤蒙古沙鼠,侧脑室注射人参皂苷 Rb₁ (60、600 ng/只) 后,可增加海马 CA1 区神经元密度,增加被动逃避反射潜伏期,且行为表现以及神经元密度与剂量呈正相关。Liu 等^[9]研究表

明,长期 po 人参皂苷 Rb₁ 可增加海马齿状回和 CA3 区新生细胞的存活率。

赖红等^[15]观察了老龄大鼠海马 CA3 区神经元超微结构的改变以及人参皂苷对其改变的影响,发现老龄大鼠 CA3 区神经元内脂褐素量增加,线粒体等细胞器明显变性,同时突触变性,并出现髓样体和膜性结构等异常改变。人参皂苷可明显减轻上述结构的改变。利用突触定量技术研究发现,长期给予人参皂苷 Rb₁ 和 Rg₁ 可明显增加小鼠海马 CA2、CA3 区椎体细胞上层的突触数目,从而揭示了人参皂苷促进动物学习记忆的组织形态学基础^[3]。包峰等^[16]用电子显微镜观察老龄大鼠神经突触超微结构发现,人参皂苷能明显改善老龄大鼠突触形态的变化。薛雨芳^[17]观察了人参皂苷 Rg₁ 对海马脑片细胞电生理变化的影响,发现其可显著提高海马脑片细胞外电生理 PS 波幅,促进海马脑片 LTP 效应的形成与巩固。Wang 等^[18]研究发现,人参皂苷 Rg₁ 可呈正反馈性增强突触传递效能。

2.2 对皮层的影响

美国心理学家 Lashley 通过不同的动物实验表明,对动物大脑皮层不同程度的破坏会引起学习记忆的相应损伤。因此,皮层作为感觉、记忆整合的高级中枢,其与认知的关系不言而喻。

王晓英等^[19]研究表明,ip 人参皂苷 Rg₁ 10 mg/kg 在改善侧脑室注射 Aβ₂₅₋₃₅ 学习记忆障碍模型大鼠水迷宫和被动回避实验中的学习记忆能力的同时,可提高皮层胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 的活性,提示人参皂苷 Rg₁ 对 AD 模型动物学习记忆的改善可能与大脑皮层此酶的活性有关。王东吉等^[20]研究表明,人参皂苷 Rg₁ 对脑缺血再灌注大鼠不同缺血时间点 (0.5、6、12、24、48、60 h) 的皮层神经细胞凋亡均有显著抑制作用。体外模拟 AD 患者皮层病变的细胞实验研究表明,人参皂苷 Rb₁ 可降低 Aβ₂₅₋₃₅ 引起的 tau 蛋白磷酸化的水平,从而减轻 AD 病变中 Aβ 对皮层神经元的损伤^[21-23]。有研究表明,人参皂苷 Rb₁ 在 10~100 μg/mL 内,对缺氧皮层神经元的抗凋亡作用呈剂量依赖性^[24]。

2.3 对其他脑部位的影响

纹状体作为边缘系统的一部分,虽然主要支配情绪的变化,但其与海马之间的相互联系及其作为高级神经中枢的重要组成部分,与学习记忆之间的关系也十分密切。

张向阳等^[25]研究表明,纹状体内多种氨基酸的

水平与 Wistar 大鼠在 Y-迷宫中学习记忆能力的表现密切相关。

用脑微透析法研究人参单体皂苷对脑内化学物质的影响,发现 ip 20 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 可选择性地作用于纹状体多巴胺 (DA) 系统,使纹状体细胞外液 DA 代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸 (DOPAC) 和 3-甲氧基-4-羟基苯乙酸 (HVA) 显著降低^[26]。在脑缺血再灌注大鼠模型中,ip 人参皂苷 Rb₁ 40 mg/kg 可使缺血 3 h、12 h、2 d、3 d 的大鼠纹状体缺血周边区胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 阳性细胞数增加,改善脑缺血再灌注导致的大鼠脑损伤及学习记忆能力的下降^[27]。

3 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对中枢神经递质及氨基酸的影响

乙酰胆碱 (Ach) 是脑内重要的神经递质,其缺乏通常会导致学习记忆障碍。Benishin 等^[28]进行的体外研究表明,人参皂苷 Rb₁ 能够促进海马切片 Ach 的释放,并伴随有胆碱摄取的增多;胆碱重摄取药动力学研究表明,摄取速率而非亲和力的增加,是其主要的机制^[29]。人参皂苷 Rg₁ 还可通过抑制乙酰胆碱酯酶 (AchE) 活性提高 Ach 水平^[11]。

多巴胺系统是中枢神经系统中参与学习记忆的重要组成部分,研究表明动物的短时记忆与皮层和海马的多巴胺系统都有一定的关系^[30-31]。大剂量的谷氨酸具有神经毒性,可损伤神经细胞。由谷氨酸引起的多巴胺神经细胞凋亡中,人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 均能增加多巴胺神经细胞的存活数量,并增加存活细胞的突触长度^[32]。

谷氨酸是哺乳动物神经系统内量很高的一类兴奋性氨基酸。大量研究表明谷氨酸参与不同类型的学习记忆巩固过程^[33-34]。人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 可通过不同的信号通路调节海马内谷氨酸的释放,其中人参皂苷 Rb₁ 主要通过环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖性蛋白激酶 (PKA) 依赖的信号通路促进谷氨酸的释放^[35]。人参皂苷 Rg₁ 主要通过钙调依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 途径促进谷氨酸神经递质的释放^[36]。Chang 等^[37-38]对大脑皮层神经细胞的研究表明,人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 可通过 PKA、蛋白激酶 C (PKC) 途径影响谷氨酸的释放。

4 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 对学习记忆相关信号通路的影响

动物学习记忆的形成和巩固是通过感知外界环境,将外界信号转化成细胞内信号,进而形成短

时记忆或长时记忆的过程。人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 可通过影响不同的信号通路而影响学习记忆的形成过程。

4.1 对 cAMP-PKA-CREB 信号通路的激活作用

腺苷酸环化酶/cAMP 依赖性蛋白激酶途径是学习记忆形成过程中重要的第 2 信使信号转导系统。王玉珠等^[39]研究显示,给正常成年大鼠 ig 20 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 连续 3 d,检测脑区 cAMP 和磷酸化环磷酸腺苷反应蛋白结合元件 (p-CREB) 水平的变化,发现人参皂苷 Rg₁ 能提高脑内 cAMP、p-CREB 水平,认为其可以通过激活 cAMP-PKA-CREB 信号通路发挥促智作用。给予 SAMP8 小鼠人参皂苷 Rg₁ 3 个月后发现,小鼠海马组织 p-CREB 水平明显升高,且伴随着小鼠学习记忆能力的改善^[40]。

Xue 等^[35]研究发现,10 μmol/L 人参皂苷 Rb₁ 可通过 PKA 途径提高 PC12 细胞的突触素磷酸化水平,从而增加谷氨酸神经递质的释放,同时人参皂苷 Rb₁ 也能增加大鼠皮层匀浆中突触体的突触素磷酸化水平,这种改变都是通过 PKA 途径实现的。这表明人参皂苷 Rg₁ 在细胞和组织水平都能对 PKA 通路产生影响。

4.2 对 Ca²⁺-CaMKIIα-CREB 信号通路的激活作用

Ca²⁺-CaMKIIα-CREB 信号通路 (CaMKII 信号转导途径) 也是在学习记忆形成过程中重要的第 2 信使信号转导系统之一。Liu 等^[41]研究表明,人参皂苷 Rg₁ 通过 CaMKII 依赖的信号通路促进了谷氨酸释放,从而改善学习记忆障碍。LIN 等^[42]研究表明,人参皂苷 Rb₁ 可作用于 L 型 Ca²⁺通道,通过调节海马神经元内 Ca²⁺浓度,影响与之相关的下游信号途径。

4.3 其他信号通路 (与细胞存活相关通路)

神经细胞的生长和存活对于神经系统功能具有直接的影响。人参皂苷可通过提高神经细胞的存活和生长改善神经退行性疾病的学习记忆功能。

4.3.1 对丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的抑制作用

MAPK 是存在于胞浆中的一种丝/苏氨酸蛋白激酶。MAPK 家族主要分为:细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK)、p38 以及 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 3 条信号通路。大量研究表明 MAPK 对神经系统细胞存活和凋亡具有重要意义^[43]。宋锦秋等^[21]研究表明,不同浓度的人参皂苷 Rb₁ (5、10、20、40 μmol/L) 可通过减少 JNK/p38 MAPK 不同位点的磷酸化水平,使由 Aβ₂₅₋₃₅ 引起的 tau 蛋白磷酸

化水平降低,从而保护神经细胞免于受 tau 蛋白过度磷酸化而导致细胞形态及功能的改变。同时,在帕金森模型的体外实验中,人参皂苷 Rb₁ (1×10⁻⁶ mol/L) 可抑制 MPP⁺引起的 PC12 细胞的凋亡,其抗凋亡的机制主要是通过下调 JNK/p38 的磷酸化水平,同时上调 ERK1/2 的磷酸化水平实现的^[44]。

在亚急性帕金森(PD)小鼠模型中,人参皂苷 Rg₁ 可通过增加 TH 阳性细胞数、减少环氧合酶-2 (Cox-2) 等炎症因子的表达,减少多巴胺(DA)神经元的变性与丢失。其机制主要是通过下调 JNK 和 p38 的磷酸化水平,减轻四氢吡啶(MTPT)诱导的 PD 小鼠黑质神经元细胞的改变,抑制由此而引发的小鼠行为异常^[45-46]。

4.3.2 对线粒体细胞凋亡通路的抑制作用 线粒体不仅是细胞的产能场所,在细胞凋亡过程中也发挥重要作用,线粒体损伤与神经细胞凋亡的关系已得到证实。其中,由于线粒体跨膜电位的下降引发的线粒体内相关物质的释放,是细胞凋亡的先导^[47]。吴佳莹等^[48]研究表明人参皂苷 Rg₁ 预处理,可对抗 Aβ₂₅₋₃₅ 引起的大鼠皮层神经元细胞线粒体膜电位的降低,并由此减少细胞色素 C 释放入胞浆后对 caspase3、caspase9 的活化,从而减少神经元的凋亡。

5 人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 代谢产物的益智作用

人参皂苷在肠道内的直接吸收率非常低,主要通过肠道菌群的作用下代谢形成次生苷或苷元而发挥疗效。人参皂苷 Rg₁ 在体外模拟人体肠道菌作用下,生成人参皂苷 Rh₁ 和 20(S)-PPT,而在大鼠肠道菌(体内外)的作用下,代谢为人参皂苷 Rh₁、F1 和 20(S)-PPT 3 种产物^[49]。人参皂苷 Rg₁ 的代谢模式简写为 Rg₁→Rh₁ (F1)→PPT。人参皂苷 Rb₁ 在人和大鼠肠内菌的作用下的典型代谢过程为 Rb₁→Rd→compound K→PPD^[50-51]。所以,在考察人参皂苷的生物活性作用时,不能仅考虑原型药物的作用,还要考虑其在体内是否代谢,代谢物是否有活性及其活性强弱。

关于人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 代谢产物改善学习记忆障碍的报道不多。在对人参皂苷 Rb₁ 及其代谢产物研究中,给小鼠口服 10 μmol/kg 人参皂苷 Rb₁ 和其在肠道内的代谢产物 M1, 14 d 后, Aβ₂₅₋₃₅ 脑室注射诱导的小鼠学习记忆障碍得到改善。在培养的原代大鼠皮层神经细胞, M1 (0.01~1 μmol/L) 能刺激正常条件下的神经细胞轴突生长, M1 (0.01~10 μmol/L) 能刺激 Aβ₂₅₋₃₅ 损伤的神经细胞轴突生长^[52]。

口服人参皂苷 Rb₁ 次级代谢产物 compound K (2.5、5、10 mg/kg) 4 周后的行为学检测表明,中高剂量的 compound K 能明显改善由环磷酸胺引起的 ICR 小鼠的学习记忆障碍。其中, Y-迷宫实验中的交替百分比以及被动逃避实验中的潜伏期指标,中、高剂量组明显高于模型组。同时,可发现高剂量 compound K (10 mg/kg) 能够提高海马再生神经细胞数^[53]。应用膜片钳技术,可发现 compound K (10 μmol/L) 能增加大鼠海马 CA3 区 mIPSC 的频率^[54]。在人参皂苷 Rg₁ 及其代谢产物研究中,将人参皂苷 Rh₁ 和 PPT 以 5~10 mg/kg 的浓度给小鼠 ig, 用避暗检测法发现,二者有改善东莨菪碱所致学习障碍的作用,并且人参皂苷 Rg₁、Rh₁、PPT (2×10⁻⁷ mol/L) 能改善麻醉大鼠海马齿状回兴奋性,而人参皂苷 Rh₁、PPT 在更低的浓度 (2×10⁻⁸ mol/L) 下也有此作用,暗示人参皂苷 Rh₁ 和 PPT 在改善学习记忆障碍以及增强海马兴奋性作用方面,具有与人参皂苷 Rg₁ 相似又强于 Rg₁ 的潜力^[55]。

6 展望

人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 作为人参益智作用的主要活性成分,可通过改变脑内主要神经递质的量、信号转导途径中的蛋白分子等,改善动物的学习记忆行为能力。讨论人参皂苷及其代谢产物改善学习记忆的作用和作用机制,可为阐明人参皂苷促智作用,寻找有效防治阿尔茨海默病、血管性痴呆及帕金森病等神经退行性疾病的治疗药物、治疗靶点提供有益的思路。

参考文献

- [1] Lim J H, Wen T C, Matsuda S, *et al.* Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb₁, a main ingredient of ginseng root [J]. *Neurosci Res*, 1997, 28(3): 191-200.
- [2] 杨迎, 张均田, 石成璋, 等. 人参皂甙 Rb₁ 和 Rg₁ 促智作用机制的探讨——对小鼠脑神经发育的影响 [J]. *药理学报*, 1994, 29(4): 241-245.
- [3] Shi Y Q, Huang T W, Chen L M, *et al.* Ginsenoside Rg₁ attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 977-989.
- [4] 陈志勇, 杜天明, 陈善成. 人参皂甙 Rg₁ 对海马电损伤大鼠的学习记忆功能和海马神经细胞形态的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(6): 1039-1042.
- [5] Fang F, Chen X, Huang T, *et al.* Multi-faced neuroprotective effects of ginsenoside Rg₁ in an

- Alzheimer mouse model [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(2): 286-292.
- [6] Zhang X, Wang J, Xing Y, *et al.* Effects of ginsenoside Rg₁ or 17 β -estradiol on a cognitively impaired, ovariectomized rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2012, 220: 191-200.
- [7] Shi C, Zheng D D, Fang L, *et al.* Ginsenoside Rg₁ promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(4): 453-460.
- [8] Qi D, Zhu Y, Wen L, *et al.* Ginsenoside Rg₁ restores the impairment of learning induced by chronic morphine administration in rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(1): 74-83.
- [9] Liu L, Hoang-Gia T, Wu H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ improves spatial learning and memory by regulation of cell genesis in the hippocampal subregions of rats [J]. *Brain Res*, 2011, 1382: 147-154.
- [10] Wang Y, Liu J, Zhang Z, *et al.* Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb₁ in a rat model of Alzheimer disease [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487(1): 70-72.
- [11] Wang Q, Sun L H, Jia W, *et al.* Comparison of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ for their effects on improving scopolamine-induced learning and memory impairment in mice [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(12): 1748-1754.
- [12] 温二生, 王凤珍, 胡志莘. 海马与学习记忆的研究进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2006(4): 651-652.
- [13] Inhee M J, Hong H S, Boo J H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ and Rg₁ improve spatial learning and increase hippocampal synaptophysin level in mice [J]. *J Neurosci Res*, 2001, 63(6): 509-515.
- [14] Lim J H, Wen T C, Matsuda S, *et al.* Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb₁, a main ingredient of ginseng root [J]. *Neurosci Res*, 1997, 28(3): 191-200.
- [15] 赖红, 吕永利, 包峰, 等. 海马神经元的老龄性改变及人参皂甙对其作用的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 1996, 25(3): 225-228.
- [16] 包峰, 何维为, 吕永利, 等. 大鼠下丘脑神经元突触的老龄性改变及人参皂甙对其影响的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 1995, 24(4): 338-341.
- [17] 薛雨芳. 人参皂甙 Rg₁ 对大鼠海马脑片长时程增强效应影响的实验研究 [J]. *中医研究*, 1999, 12(2): 10-13.
- [18] Wang X Y, Zhang J T. Effects of ginsenoside Rg₁ on synaptic plasticity of freely moving rats and its mechanism of action [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(7): 657-662.
- [19] 王晓英, 陈霁, 张均田. 人参皂甙 Rg₁ 对 β -淀粉样肽 (25-35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制 [J]. *药学学报*, 2001, 36(1): 1-4.
- [20] 王东吉, 尚改萍, 武凡, 等. 三七皂甙单体 Rg₁ 对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(7): 513-515.
- [21] 宋锦秋, 陈晓春, 张静, 等. 人参皂甙 Rb₁ 通过 JNK/p38 MAPK 途径减轻 A β ₍₂₅₋₃₅₎ 诱导的胎鼠皮层神经元 tau 蛋白过度磷酸化 [J]. *药学学报*, 2008, 43(1): 29-34.
- [22] 黄天文, 陈晓春, 张静, 等. p25/cdk5 可能参与人参皂甙 Rb₁ 减轻 A β ₍₂₅₋₃₅₎ 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(6): 688-693.
- [23] 曾育琦, 陈晓春, 朱元贵, 等. 人参皂甙 Rb₁ 抑制 β 淀粉样蛋白 (25-35) 诱导的皮层神经元 tau 蛋白过度磷酸化 [J]. *药学学报*, 2005, 40(3): 225-230.
- [24] 聂荣庆, 李扣华, 胡国柱, 等. 人参皂甙 Rb₁ 抗新生大鼠大脑皮层神经细胞缺氧性凋亡研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2004, 10(12): 7-9.
- [25] 张向阳, 刘玉庆, 孔庆胜. 大鼠学习记忆能力与特定脑区某些氨基酸含量的相关性 [J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(1): 62-63.
- [26] 张予阳, 于庆海, 吴春福. 用脑内透析法测定人参茎叶皂甙及其单体对大鼠纹状体 DOPAC、HVA 及 5-HIAA 的影响 [J]. *中药药理与临床*, 1991, 7(1): 9-12.
- [27] 徐鹏, 付晓宇, 仲维高. 人参皂甙 Rb₁ 对大鼠局灶性脑缺血组织 GDNF 表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(8): 937-939.
- [28] Benishin C G, Lee R, Wang L C, *et al.* Effects of ginsenoside Rb₁ on central cholinergic metabolism [J]. *Pharmacology*, 1991, 42(4): 223-229.
- [29] Benishin C G. Actions of ginsenoside Rb₁ on choline uptake in central cholinergic nerve endings [J]. *Neurochem Int*, 1992, 21(1): 1-5.
- [30] White N M, Packard M G, Seamans J. Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists: possible autoreceptor effect [J]. *Behav Neural Biol*, 1993, 59(3): 230-241.
- [31] Levin E D, Rose J E. Acute and chronic nicotinic interactions with dopamine systems and working memory performance [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1995, 757: 245-252.
- [32] Radad K, Gille G, Moldzio R, *et al.* Ginsenosides Rb₁ and Rg₁ effects on mesencephalic dopaminergic cells stressed with glutamate [J]. *Brain Res*, 2004, 1021(1): 41-53.
- [33] Miranda M I, Ferreira G, Ramirez-Lugo L, *et al.* Glutamatergic activity in the amygdala signals visceral input during taste memory formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(17): 11417-11422.
- [34] Riedel G. Function of metabotropic glutamate receptors in

- learning and memory [J]. *Trends Neurosci*, 1996, 19(6): 219-224.
- [35] Xue J F, Liu Z J, Hu J F, *et al.* Ginsenoside Rb₁ promotes neurotransmitter release by modulating phosphorylation of synapsins through a cAMP-dependent protein kinase pathway [J]. *Brain Res*, 2006, 1106(1): 91-98.
- [36] Liu Z J, Zhao M, Zhang Y, *et al.* Ginsenoside Rg₁ promotes glutamate release via a calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2010, 1333: 1-8.
- [37] Chang Y, Wang S J. Ginsenoside Rg₁ and Rb₁ enhance glutamate exocytosis from rat cortical nerve terminals by affecting vesicle mobilization through the activation of protein kinase C [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1/3): 74-79.
- [38] Chang Y, Huang W J, Tien L T, *et al.* Ginsenosides Rg₁ and Rb₁ enhance glutamate release through activation of protein kinase A in rat cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(1): 28-36.
- [39] 王玉珠, 王永胜, 楚世峰, 等. 人参皂苷 Rg₁ 促智信号转导途径研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(6): 740-746.
- [40] Shi Y Q, Huang T W, Chen L M, *et al.* Ginsenoside Rg₁ attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 977-989.
- [41] Liu Z J, Zhao M, Zhang Y, *et al.* Ginsenoside Rg₁ promotes glutamate release via a calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2010, 1333: 1-8.
- [42] Lin Z Y, Chen L M, Zhang J, *et al.* Ginsenoside Rb₁ selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 438-444.
- [43] 陶 昕, 孟祥志, 孙 丽, 等. MAPK 信号通路与神经系统损伤的研究进展 [J]. 解剖科学进展, 2010, 16(6): 574-577.
- [44] Hashimoto R, Yu J, Koizumi H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ prevents MPP (+)-induced apoptosis in PC12 cells by stimulating estrogen receptors with consequent activation of ERK1/2, Akt and inhibition of SAPK/JNK, p38 MAPK [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 693-717.
- [45] 王 茜, 郑 桓, 张作风, 等. 人参皂甙 Rg₁ 通过 P38 信号通路影响帕金森病 MPTP 模型小鼠黑质 COX-2 的表达 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(9): 1594-1598.
- [46] 刘 江, 李 冉, 刘丽娜, 等. JNK 通路介导帕金森病小鼠黑质神经元丢失及人参皂甙 Rg₁ 的保护作用 [J]. 现代预防医学, 2008, 35(10): 1973-1975.
- [47] 姜国均, 周帮会, 王 萍, 等. 线粒体在细胞凋亡中的作用 [J]. 动物医学进展, 2003, 24(5): 36-38.
- [48] 吴佳莹, 沈圆圆, 朱闻杰, 等. 人参皂苷 Rg₁ 经线粒体通路抗 Aβ₍₂₅₋₃₅₎ 致原代大鼠皮层神经元凋亡 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2012, 41(4): 393-401.
- [49] 王 毅, 刘铁汉, 王 巍, 等. 肠内菌群对人参皂苷 Rg₁ 的代谢转化作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(3): 188-190.
- [50] 陈 昕, 周秋丽, 王本祥. 人参皂苷 Rb₁ 在大鼠肠内菌代谢物吸收入血成分的研究 [J]. 药科学报, 1999, 34(7): 481-483.
- [51] Tawab M A, Bahr U, Karas M, *et al.* Degradation of ginsenosides in humans after oral administration [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(8): 1065-1071.
- [52] Tohda C, Matsumoto N, Zou K, *et al.* Abeta (25-35)-induced memory impairment, axonal atrophy, and synaptic loss are ameliorated by M1, A metabolite of protopanaxadiol-type saponins [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(5): 860-868.
- [53] Hou J G, Xue J J, Lee M R, *et al.* Compound K is able to ameliorate the impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following chemotherapy treatment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(1): 104-109.
- [54] Bae M Y, Cho J H, Choi I S, *et al.* Compound K, a metabolite of ginsenosides, facilitates spontaneous GABA release onto CA3 pyramidal neurons [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(4): 1085-1096.
- [55] 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]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(4): 504-510.