

人参皂苷 R_{g1} 改善糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展

王雪晴, 王 斌*

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: 糖尿病视网膜病变是一种常见的糖尿病微血管病变和神经退行性病变, 可造成视网膜细胞不可逆损伤, 造成患者视力下降。目前临床治疗糖尿病视网膜病尚缺乏根治的治疗手段, 且常规治疗药物也较缺乏。人参皂苷 R_{g1} 为人参中重要活性成分, 具有多种活性, 可通过减轻炎症反应, 减轻氧化应激反应, 抑制视网膜细胞凋亡, 抑制血管形成, 延缓视网膜纤维化, 预防突触神经变性以改善糖尿病视网膜病变。总结了人参皂苷 R_{g1} 改善糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展, 为人参皂苷 R_{g1} 的临床使用提供参考。

关键词: 人参皂苷 R_{g1}; 糖尿病视网膜病变; 炎症反应; 氧化应激反应; 视网膜细胞凋亡; 血管形成; 视网膜纤维化; 突触神经变性

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0816-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.045

Research progress on pharmacological effects of ginsenoside R_{g1} in improving diabetic retinopathy

WANG Xueqing, WANG Bin

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Diabetes retinopathy is a common microvascular disease and neurodegenerative disease in diabetes, which can cause irreversible damage to retinal cells and cause visual impairment in patients. At present, the clinical treatment of diabetes retinopathy is still lack of a radical cure method, and lack of conventional treatment drugs. Ginsenoside R_{g1} is an important active ingredient in *Ginseng Radix et Rhizoma*, with various activities. Ginsenoside R_{g1} can improve diabetic retinopathy by reducing inflammation, alleviating oxidative stress, inhibiting retinal cell apoptosis, suppressing angiogenesis, delaying retinal fibrosis, and preventing synaptic degeneration. This article summarized the research progress of pharmacological effects of ginsenoside R_{g1} on diabetes retinopathy, providing reference for clinical use of ginsenoside R_{g1}.

Key words: ginsenoside R_{g1}; diabetic retinopathy; inflammation; oxidative stress; retinal cell apoptosis; angiogenesis; retinal fibrosis; synaptic degeneration

糖尿病视网膜病变是一种常见的糖尿病微血管病变和神经退行性病变, 可造成视网膜细胞不可逆损伤, 约 1/3 的糖尿病患者伴有不同程度的视网膜损伤, 造成其中 1/10 的患者视力下降, 给患者的生活质量造成严重影响^[1]。高血糖可激活多种炎症反应和血管生成相关信号通路, 改变视网膜血管的通透性, 造成细胞内钙超载、氧化应激、炎症反应、兴奋性氨基酸的神经毒性、能量代谢紊乱等病理进程, 促进神经细胞损伤和新血管形成^[2]。目前临床

治疗糖尿病视网膜病变除了光凝、玻璃体切除等手术治疗外, 主要以雷珠单抗、贝伐珠单抗等靶向治疗为主, 尚缺乏根治的治疗手段, 且常规治疗药物也较缺乏^[3]。人参皂苷 R_{g1} 为人参中重要活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗凋亡、抗衰老等多种活性, 其调节神经递质分泌、促进神经细胞生长、保护神经元、促进神经发生等神经保护作用已获得证实^[4]。人参皂苷 R_{g1} 可通过减轻炎症反应, 减轻氧化应激反应, 抑制视网膜细胞凋亡, 抑制血管形

收稿日期: 2025-01-20

作者简介: 王雪晴 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗内分泌代谢病。E-mail: 17320039036@163.com

*通信作者: 王 斌 (1978—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢病。E-mail: 15260691@qq.com

成, 延缓视网膜纤维化, 预防突触神经变性以改善糖尿病视网膜病变。本文总结了人参皂苷 Rg₁ 改善糖尿病视网膜病变的药理作用研究进展, 为人参皂苷 Rg₁ 的临床使用提供参考。

1 减轻炎症反应

1.1 抑制 Tol 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路活化

TLR4/NF- κ B 信号通路通过调节炎症介导糖尿病视网膜病变的进展, 抑制 TLR4/NF- κ B 的活化, 可减轻高糖引起的视网膜炎症反应^[5]。Xue 等^[6]使用 50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗高脂饮食和链脲佐菌素建立的糖尿病视网膜病变大鼠, 通过上调 miR-216a-5p 的表达以抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化, 抑制血清中白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平, 减轻视网膜血管内皮细胞的炎症反应。

1.2 抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化

NLRP3 炎症小体活化参与糖尿病视网膜病变的慢性炎症反应, 可通过刺激下游 IL-1 β 、IL-18 的表达, 加重视网膜的炎性损伤^[7]。李彬等^[8]使用 1、5、10 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗糖尿病视网膜病变小鼠, 可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化, 进一步降低视网膜中转化受体电位阳离子通道亚家族 C 成员 6 (TRPC6)、IL-1 β 、核因子- κ B (NF- κ B) 的蛋白的表达, 显著减轻视网膜神经节细胞紊乱、数目减少等病理改变, 减轻视网膜的炎性损伤。

2 减轻氧化应激反应

2.1 激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 (keap1/Nrf2) 信号通路

高糖可产生大量的活性氧 (ROS), 导致 keap1/Nrf2 的连接断裂, 抑制 Nrf2 的核转录和降低 Nrf2 泛化, 抑制视网膜抗氧化能力^[9]。Zhou 等^[10]使用 2.5、5.0、10.0、15.0、20.0 μ mol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预小鼠视网膜神经节细胞系 661W 细胞, 通过激活 keap1/Nrf2 信号通路以减轻细胞的氧化损伤, 活化细胞的活力, 降低 ROS 的水平和提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性, 提高下游血红素加氧酶-1 (HO-1)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 醌氧化还原酶 1、前列腺素内过氧化物合酶 2 的表达水平。

2.2 激活 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2/HO-1 是抗氧化应激的重要成分, 通过产

生自由铁、胆绿素、一氧化碳发挥强大抗氧化作用, 对视网膜细胞发挥保护作用^[11]。李柯然^[12]使用 12.5、25.0、50.0 μ mol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预视网膜色素上皮细胞, 可显著激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 提高 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 活性, 降低 ROS 的产生, 降低视网膜色素上皮细胞的炎性损伤。

3 抑制视网膜细胞凋亡

3.1 调控凋亡相关蛋白的表达

高糖刺激视网膜可引起神经和血管细胞凋亡, B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2)、半胱天冬酶 (Caspase) 是主要的线粒体凋亡途径相关蛋白, Bax 具有促凋亡作用, Bcl-2 具有抗凋亡活性, 抑制 Bax 的活性, 阻止神经元损伤; Caspase 为细胞凋亡的主要执行蛋白, 在多种信号通路刺激下, 可激活和促进细胞凋亡的发生^[13]。Gao 等^[14]使用 25、50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗糖尿病视网膜病变小鼠, 可通过调控凋亡相关蛋白的表达, 抑制 Bax、Caspase-9 的表达和提高 Bcl-2 的表达, 抑制神经节细胞层和内核层中细胞凋亡, 维持视网膜正常的生理结构和通透性。Zhou 等^[10]研究发现, 2.5、5.0、10.0、15.0、20.0 μ mol/L 人参皂苷 Rg₁ 可通过调控凋亡相关蛋白的表达, 降低 Bax、Caspase-3、Caspase-9、细胞色素 C 的表达, 提高 Bcl-2 的表达, 显著降低视网膜神经节细胞的凋亡。高晔^[15]使用 25、50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗糖尿病小鼠视网膜小鼠, 可调控凋亡相关蛋白的表达, 降低 Bax/Bcl-2 比值和 Caspase-3 的水平, 抑制视网膜内核层、神经节细胞层中的细胞凋亡, 进而减轻视网膜的病理改变和损伤, 防止视网膜变薄。

3.2 抑制 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路活化

AMPK 是细胞凋亡的重要调节因子, 通过刺激产生 ATP 的分解代谢途径和抑制消耗 ATP 的合成代谢途径, 持续的 AMPK 激活也可以通过调节其下游信号 (JNK、p38、p53) 来促进细胞凋亡^[16]。Li 等^[17]使用 50、125、250 mmol/L 人参皂苷 Rg₁ 治疗视网膜色素上皮细胞, 可通过抑制 AMPK 信号通路活化, 抑制 JNK/p38 的表达, 促进 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 的表达, 降低 ROS 的沉积, 抑制细胞的凋亡。李柯然^[12]使用 12.5、25.0、50.0 μ mol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预视网膜色素上皮细胞, 可通过 AMPK/mTORC1 的活性, 抑制 ROS 的产生, 抑制 JNK/p38 MAPK 的活性, 降低细胞的凋亡, 发挥保

护作用。

3.3 抑制 ROS 的产生

ROS 产生和随后的 MAPK 激活是介导高糖导致细胞死亡的主要信号机制，高糖刺激可造成视神经细胞中 Notch1 受体降低，而促进 MAPK 的表达，促进下游细胞凋亡和坏死相关蛋白的分泌^[18]。唐平等^[19]使用 10 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗高糖损伤视网膜大鼠，可激活 Notch1 受体，调控 Notch/MAPK 信号通路，抑制 JNK、ERK1、p38 蛋白、ROS 的表达，显著降低视神经细胞损伤。白玫等^[20]使用 25、50、125 μmol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预人视网膜色素上皮细胞，可通过抑制细胞低氧诱导因子-1α (HIF-1α)、ROS 的表达，显著降低细胞的氧化损伤，恢复细胞活性，降低细胞凋亡。

3.4 上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的表达

SIRT1 为细胞损伤的保护因子，可通过抑制 ROS 的产生和阻止 Caspase 的活化，以减轻高糖诱导的视网膜细胞凋亡^[21]。胡楚璇等^[22]使用 50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗视网膜损伤大鼠，可上调 SIRT1 的表达，显著降低视网膜神经节细胞凋亡，提高细胞的存活率，改善视觉诱发电位。方庆等^[23]使用 50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗视网膜损伤大鼠，可通过降低视网膜神经节的细胞凋亡，对视神经发挥保护作用。

4 抑制血管形成

4.1 抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达

糖尿病视网膜病变可促进 VEGF 的表达，进而促进血管内皮细胞增殖、迁移，在缺血缺氧区域强效刺激新生血管形成，VEGF 可被 SIRT3 过表达抑制，达到保护视网膜免受损伤的目的^[24]。1 项 50 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗糖尿病视网膜病变大鼠的研究中，人参皂苷 Rg₁ 可以通过上调 miR-216a-5p 的表达，抑制 VEGF、血小板源性生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 的表达水平，显著抑制高糖诱导的血管生成，降低大鼠视网膜的微血管密度^[6]。Xue 等^[25]使用 10 μmol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预人视网膜内皮细胞 (hREC)，可通过下调 VEGF 的表达，调节 lncRNA SNHG7/miR-2116-5p/SIRT3 轴，显著抑制内皮细胞的增殖和迁移，抑制血管的形成。

4.2 抑制丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 的活性

PKM2 的活性与细胞的糖酵解分解代谢有关，可促进葡萄糖摄取和 ATP 产生，通过影响 VEGF、

FGF-2 等活性因子的表达，促进新生血管形成^[26]。薛黎萍等^[27]使用 10 μmol/L 人参皂苷 Rg₁ 干预高糖诱导的人视网膜毛细血管内皮细胞，可抑制 PKM2 的活性，显著降低细胞对葡萄糖的摄取量和 ATP、乳酸的水平，有助于抑制 VEGF、FGF-2、血管生成素 (Ang) -1、Ang-2 的表达，降低血管的形成数量。

5 延缓视网膜纤维化

人转化生长因子-β (TGF-β) /Smad 信号通路参与糖尿病视网膜病变的发生、发展，可促进细胞外基质重构，加快上皮细胞充间质转化和成纤维细胞增殖，促进糖尿病视网膜病变向增殖性糖尿病视网膜病变转化^[28]。李玉^[29]使用 1 mg/mL 人参皂苷 Rg₁ 干预人视网膜微血管内皮细胞，可抑制 TGF-β/Smad 信号通路，以抑制内皮细胞的间充质转换，下调基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9、α-平滑肌肌动蛋白 (α-SMA) 的表达，阻止视网膜纤维化进程。

6 预防突触神经变性

tau 过度磷酸化可引起视网膜神经节细胞变性，造成神经元损伤，是糖尿病视网膜病变的早期发病机制^[30]。He 等^[31]使用 20 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗视网膜中神经原纤维缠结小鼠，可通过抑制 tau 蛋白磷酸化，提高蛋白激酶 A 活性，改善视网膜功能。Ying 等^[32]使用 5、10 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ 治疗糖尿病视网膜病变小鼠，可通过激活胰岛素受体底物 1/蛋白激酶 B/糖原合成激酶-3β (IRS-1/Akt/GSK3β) 信号通路，防止 tau 过度磷酸化，改善小鼠视觉电生功能，提高突触蛋白、突触素和突触素-1 的表达，预防突触神经变性，发挥神经保护作用。

7 结语

糖尿病视网膜病变的发病机制复杂，主要病理进程包括视网膜内皮细胞增生、膜增厚、微血管瘤形成、内皮细胞增生以及新生血管引起的视网膜脱离等。人参皂苷 Rg₁ 可通过减轻炎症反应，减轻氧化应激反应，抑制视网膜细胞凋亡，抑制血管形成，延缓视网膜纤维化，预防突触神经变性，多途径、多靶点地降低视网膜损伤，延缓病情发展。广大研究者应加快人参皂苷 Rg₁ 的制药工艺的研究，争取尽快研发出满足糖尿病视网膜病变适应证的相关新药，为开展临床试验奠定基础。人参皂苷 Rg₁ 在人体的作用机制也需进行临床试验来验证。同时还应加入人参皂苷 Rg₁ 用于其他眼科疾病的研究，以全面了解人参皂苷 Rg₁ 防治糖尿病视网膜病变的机

制。总之, 人参皂苷 Rg₁ 在糖尿病视网膜病变具有良好的研制前景, 有望使更多糖尿病视网膜病变患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sabanayagam C, Banu R, Chee M L, *et al.* Incidence and progression of diabetic retinopathy: A systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 140-149.
- [2] Tang L, Xu G T, Zhang J F. Inflammation in diabetic retinopathy: Possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5): 976-982.
- [3] Striglia E, Caccioppo A, Castellino N, *et al.* Emerging drugs for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(3): 261-271.
- [4] Yang S, Wang J, Cheng P, *et al.* Ginsenoside Rg₁ in neurological diseases: From bench to bedside [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5): 913-930.
- [5] Bayan N, Yazdanpanah N, Rezaei N. Role of toll-like receptor 4 in diabetic retinopathy [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105960.
- [6] Xue L P, Hu M, Zhu Q, *et al.* GRg₁ inhibits the TLR4/NF- κ B signaling pathway by upregulating miR-216a-5p to reduce growth factors and inflammatory cytokines in DR [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 9379-9394.
- [7] Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, *et al.* NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): 803-808.
- [8] 李彬, 张大传, 李学望, 等. 人参皂苷 Rg₁ 抑制 NLRP3 炎症小体对 2 型糖尿病小鼠视网膜病变的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 476-483.
- [9] Chen J, Wang Q, Li R, *et al.* The role of Keap1-Nrf2 signaling pathway during the progress and therapy of diabetic retinopathy [J]. *Life Sci*, 2024, 338: 122386.
- [10] Zhou M, Ma X Q, Xie Y Y, *et al.* Protective effect of ginsenoside Rg₁ on 661W cells exposed to oxygen-glucose deprivation/reperfusion via keap1/nrf2 pathway [J]. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(7): 1026-1033.
- [11] Zhang D, Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 1017-1024.
- [12] 李柯然. 人参皂苷 Rg₁ 对缺氧诱导的视网膜色素上皮 (RPE) 细胞损伤的保护作用和机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2015.
- [13] Khalfauoi T, Basora N, Ouertani-Meddeb A. Apoptotic factors (Bcl-2 and Bax) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. *J Mol Histol*, 2010, 41: 143-152.
- [14] Gao Y, Ji Y B, Luo Y, *et al.* Ginsenoside Rg₁ prevents early diabetic retinopathy via reducing retinal ganglion cell layer and inner nuclear layer cell apoptosis in db/db mice [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 232.
- [15] 高晔. 人参皂苷 Rg₁ 对糖尿病小鼠视网膜细胞凋亡的保护作用研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2020.
- [16] Song S, Bao S, Zhang C, *et al.* Stimulation of AMPK prevents diabetes-induced photoreceptor cell degeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 5587340.
- [17] Li K R, Zhang Z Q, Yao J, *et al.* Ginsenoside Rg₁ protects retinal pigment epithelium (RPE) cells from cobalt chloride (CoCl₂) and hypoxia assaults [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84171.
- [18] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101799.
- [19] 唐平, 陈春妹, 陈执, 等. 人参皂苷 Rg₁ 治疗高糖损伤大鼠视神经细胞的机制研究: 基于生物信息学分析 [J]. *眼科新进展*, 2021, 41(10): 920-924.
- [20] 白玫, 苗得雨, 吴忱. 人参皂苷 Rg₁ 对缺氧诱导所致人视网膜色素上皮细胞损伤的抑制作用及机制 [J]. *山东医药*, 2024, 64(34): 29-33.
- [21] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic retinopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 190-194.
- [22] 胡楚璇, 李穗华, 张霞, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠视神经损伤的保护作用研究 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(3): 17-21.
- [23] 方庆, 陆卫华, 赵智刚, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠视网膜神经节细胞的保护作用 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9): 1548-1550.
- [24] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, *et al.* Diabetic retinopathy and VEGF [J]. *Open Ophthalmol J*, 2013, 7: 4.
- [25] Xue L P, Hu M, Li J J, *et al.* Ginsenoside Rg₁ inhibits high glucose-induced proliferation, migration, and angiogenesis in retinal endothelial cells by regulating the lncRNA SNHG7/miR-2116-5p/SIRT3 axis [J]. *J Oncol*, 2022, 2022(1): 6184631.
- [26] Tu C, Wang L, Wei L. The role of PKM2 in diabetic microangiopathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022; 15: 1405-1412.
- [27] 薛黎萍, 胡敏, 李亚娣, 等. 人参皂苷 Rg₁ 调控丙酮酸激酶 M2 影响视网膜毛细血管内皮细胞糖酵解和血管形成 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(10): 1559-1564.
- [28] Xue L, Xiong C, Li J, *et al.* miR-200-3p suppresses cell proliferation and reduces apoptosis in diabetic retinopathy via blocking the TGF- β 2/Smad pathway [J]. *Biosci Rep*,

- 2020, 40(11): BSR20201545.
- [29] 李玉. 人参皂苷 Rg₁ 对糖尿病视网膜病变 TGF- β /Smad 信号通路调控机制 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [30] Zhu H, Zhang W, Zhao Y, *et al.* GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13: 1-17.
- [31] He Y H, Zhao H J, Su G F. Ginsenoside Rg₁ 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.
- [32] Ying Y, Zhang Y L, Ma C J, *et al.* Neuroprotective effects of ginsenoside Rg₁ against hyperphosphorylated tau-induced diabetic retinal neurodegeneration via activation of IRS-1/Akt/GSK3 β signaling [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67(30): 8348-8360.

【责任编辑 解学星】