

人参皂苷 Rc 药理作用和药动学研究进展

鲁文茜, 张斯琪, 沈尚竹, 魏莉*

上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 人参皂苷 Rc 广泛分布在五加科植物中, 其中在人参 *Panax ginseng* 全株、西洋参 *Panax quinquefolium* 根部、三七 *Panax pseudoginseng* 花中含量尤为丰富。且已有研究表明人参皂苷 Rc 在抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调血脂、预防糖尿病、保护神经系统等方面疗效显著。对人参皂苷 Rc 的药理作用及药动学方面的研究进展进行综述, 以期为富含人参皂苷 Rc 药物的开发和应用提供参考。

关键词: 人参皂苷 Rc; 药动学; 抗炎活性; 抗氧化活性; 抗肿瘤活性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)24-5961-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.033

Research progress in pharmacological effects and pharmacokinetics of ginsenoside Rc

LU Wen-xi, ZHANG Si-qi, SHEN Shang-zhu, WEI Li

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Ginsenoside Rc is widely distributed in Araliaceae plants, especially in whole plant of *Panax ginseng*, roots of *Panax quinquefolium*, and flowers of *Panax pseudoginseng* var. *notoginseng*. And studies have shown that ginsenoside Rc has remarkable effects in anti-inflammatory, anti-oxidation, antitumor, lipid-lowering activities, prevention of diabetes, and protection of the nervous system. In this paper, the pharmacological effects and pharmacokinetics of ginsenoside Rc were reviewed in order to provide references for the development and application of drugs with rich ginsenoside Rc.

Key words: ginsenoside Rc; pharmacokinetics; anti-inflammatory activity; anti-oxidation activity; antitumor activity

人参皂苷是五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.、西洋参 *Panax quinquefolium* L.、三七 *Panax pseudoginseng* (Burk.) F. H. Chen 等的主要有效成分。研究表明人参皂苷具有丰富的药理作用, 在保护神经系统、心血管系统及抗肿瘤方面都有良好作用^[1]。人参皂苷一般分为原人参二醇、原人参三醇和齐墩果酸 3 种类型^[2]。其中人参皂苷 Rc 属于人参二醇型皂苷, 是多种名贵中药的主要活性成分之一。Wang 等^[3]通过代谢组学方法筛选出人参皂苷 Rc 为人参中最具代表性的特异性生物标志物之一。同时, 研究证明人参皂苷 Rc 也是三七花中最为丰富的活性成分之一^[4-5]。近年来人参皂苷 Rc 在保护中枢神经系统、抗肿瘤、预防糖尿病、抗炎、抗氧化、调脂等方面的作用日益突出, 引起了极大的关注。笔者就近年来国内外对人参皂苷 Rc 药理作用和药动

学方面的研究进展进行综述, 以期为人参皂苷 Rc 的开发与应用提供参考。

1 药理作用

1.1 对中枢神经系统的作用

1.1.1 对阿尔茨海默病(AD)的作用 已有研究表明 AD 发病机制中的关键环节和起始因素是患者大脑中老年斑主要成分淀粉样 β 肽的增多^[6]。Ran 等^[7]根据过氧亚硝酸盐 (ONOO^-) 清除活性和 ONOO^- 介导的硝基酪氨酸抑制活性评估人参皂苷 Rc 抗 AD 的功效, 结果表明人参皂苷 Rc 对硝基酪氨酸的形成具有明显的抑制作用, 揭示了其在 AD 治疗或预防方面的应用潜力。也有研究指出 AD 可能与淀粉样纤维的形成有关。Liu 等^[8]研究结果表明人参皂苷 Rb_1 和 Rg_1 对还原和羧甲基化的酪蛋白(RCMk-CN) 纤维有明显的抑制作用, 而人参皂苷 Rc 无影响,

收稿日期: 2018-09-13

作者简介: 鲁文茜 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药新剂型及新技术研究。Tel: (021)51322684 E-mail: 17621951020@163.com

*通信作者 魏莉 (1970—), 女, 博士, 教授, 从事中药新剂型及新技术研究。Tel: (021)51322197 E-mail: weilitem@163.com

说明人参皂苷 Rc 并不是通过抑制 RCMk-CN 酪蛋白从而抑制 AD, 其作用机制有待进一步阐明。

1.1.2 促进大脑发育和增强记忆作用 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA) 是一种离子型谷氨酸受体, 对中枢神经系统的发育以及神经元回路的形成有不可替代的作用, 并且对大脑记忆和学习过程有双向调节作用^[9-10]。Kim 等^[11]通过原位杂交组织化学技术研究在大鼠脑中施用的人参皂苷 Rc 和人参皂苷 Rg₁ 对 NMDA 各亚型 (NR1、NR2A、NR2B、NR2C) mRNA 水平的调控作用。结果表明人参皂苷 Rc 注入大鼠脑中后, NR1 和 NR2A mRNA 表达水平没有显著变化, 而 NR2B mRNA 表达水平在皮层、尾状核壳和丘脑中显著升高。NR2B 基因有助于增强记忆功能, 该研究揭示了人参皂苷 Rc 增强记忆功能的机制。Nah 等^[12]研究表明, 大鼠中枢给予人参皂苷 Rc 后, 脑中额叶皮质和海马中 Gα 蛋白 i 亚基 (Gai) mRNA 水平显著升高, 说明人参皂苷 Rc 可以影响中枢神经系统 G 蛋白表达。Hu 等^[13]发现给予不同剂量人参皂苷 Rc (10、45、90 μg/mL) 后, SD 幼鼠前脑、中脑、后脑的长度值均显著增加, 血浆型谷胱甘肽过氧化物酶 (pGPx) mRNA 的表达水平提高, 且在 10、45 μg/mL 时增加显著, 说明一定剂量的人参皂苷 Rc 可以明显增强胚胎脑 pGPx mRNA 的表达, 促进胚胎脑发育。

1.1.3 对 γ-氨基丁酸 (GABA) 的作用 GABA 是中枢神经系统中的一种抑制性神经递质, 其受体是治疗焦虑症药物的重要靶点^[14]。Lee 等^[15]指出人参皂苷 Rc 可增强 GABA 受体 A (GABAA) 介导的离子通道电流, 调节 GABA 通道活性。Choi 等^[16]用双电极电压钳技术考察人参皂苷对人类重组 GABAA 在爪蟾卵母细胞中表达的影响, 结果发现人参皂苷 Rc 可以有效增强 GABA 诱导的内向峰电流, 对 GABA 的作用既有剂量依赖性又有可逆性。

1.2 抗炎作用

人参皂苷 Rc 的抗炎作用显著, 尤其是抗关节炎。Tao 等^[17]以脂多糖 (LPS) 处理的巨噬细胞, 肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、干扰素 (IFNs) 处理的滑膜细胞和转染各种炎症诱导剂的人胚肾 HEK293 细胞作为体外炎症模型, 考察人参皂苷 Rc 抗关节炎的作用机制, 结果发现人参皂苷 Rc 有显著的抗炎活性, 可以通过抑制靶向结合激酶 1 (TBK1) / 干扰调节因子-3 (IRF-3) 和 p38/激活转录因子-2 (ATF-2) 途径减少炎症反应。研究结果与 TBK 和

p38 可作为治疗关节炎和其他炎症性疾病的靶点相符^[18-19]。Endale 等^[20]以胶原蛋白诱导性关节炎 (CIA) 小鼠为模型, 采用红参皂苷组分 (RGSF-A, 主要包括人参皂苷 Rb₁、Rc 和 Rb₂) 治疗 5 周, 结果表明 RGSF-A 能够降低小鼠关节炎评分和组织学损害, 减轻免疫和炎症反应, 改善细胞因子失衡。其中人参皂苷 Rc 参与抑制 TBK1, 并调节下游信号通路, 这为进一步评估人参皂苷 Rb₁、Rc 和 Rb₂ 作为治疗类风湿性关节炎和其他慢性自身免疫性疾病的新型治疗剂提供了有力的理论依据。另有研究发现在关节软骨中基质金属蛋白酶 (MMPs) 由软骨细胞合成和分泌, 其中 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 是胶原酶, 特别是 MMP-13 在骨关节炎等特定病理状态下对软骨中主要胶原的降解具有重要意义^[21]。Lee 等^[22]发现 1~50 μmol/L 的人参皂苷 Rc 能抑制白细胞介素-1β (IL-1β) 处理的人软骨 SW1353 细胞中 MMP-13 的表达, 揭示了人参皂苷 Rc 具有预防软骨胶原基质分解的潜力。

除此之外, 人参皂苷 Rc 对其他炎症 (肝炎、肺炎、胃炎等) 也发挥着重要作用。Yu 等^[23]发现人参皂苷 Rc 对 TNF、IL-1 和 IFNs 的表达具有很高的抑制活性, 同时也可减弱 II 型胶原诱导的关节炎、EtOH/HCl 诱导的胃炎和 LPS/D-半乳糖胺 (D-GalN) 诱导的肝炎的炎症症状, 并且不会造成胃刺激。Li 等^[24]在网络药理学基础上运用 UPLC/Q-TOF-MS 方法考察参麦注射液 (SFI) 的抗炎活性成分, 结果表明 SFI 可通过核转录因子-κB (NF-κB) 途径显著抑制炎症反应。而高通量筛选结果显示, 人参皂苷 Rc 是 SFI 的抗炎成分之一, 也具有抗 NF-κB 活性。Ju 等^[25]采用小鼠鼻内 LPS 给药所致的急性肺损伤模型评价人参皂苷 Rc 抑制炎症的作用及作用机制, 并在肺上皮 A549 细胞和肺泡巨噬细胞 MH-S 中检测其抗炎活性, 结果表明人参皂苷 Rc 明显减少了中性粒细胞和巨噬细胞在肺内的浸润。

1.3 抗氧化作用

人参皂苷 Rc 有明显的抗氧化作用, 可以对溶血产生影响。Liu 等^[26]检测了人参皂苷对水溶性引发剂 2,2'-偶氮 (2-脒基丙烷盐酸盐) (AAPH) 诱导的人红细胞溶血的半抑制浓度 (IC₅₀), 发现 IC₅₀ 的顺序为人参皂苷 Rb₃ ≈ Rb₁ < Rg₂ < Rc < Rg₁ ≈ Rc < Rh₁ < R₁。其中人参皂苷 Rb₁、Rc 和 Rg₂ 作为抗氧化剂可以延长溶血的滞后时间。此外, 各种人参皂苷与 α-生育酚 (TOH) 的协同抗氧化性能顺序为人

参皂苷 $Rb_1 > Rc > Re > Rh_1 > R_1 > Rg_2 > Rb_3$ 。后续研究发现人参皂苷(原人参二醇型或原人参三醇型)的中心结构在 AAPH 诱导的红细胞溶血中发挥促氧化作用,对于单个人参皂苷,如果三萜达玛烷的 C-20 位上没有附着糖部分,则起到促氧化作用,如人参皂苷 Rg_3 、 Rh_2 和 Rg_2 ; C-6 位上有糖,但 C-20 位没有糖的皂苷可以作为抗氧化剂,如人参皂苷 Rh_1 ,其中二醇型人参皂苷抗氧化活性为人参皂苷 $Rc > Rb_1$,三醇型人参皂苷中人参皂苷 Re 抗氧化活性最强^[27]。Li 等^[28]发现除人参皂苷 Rh_2 和 Rg_3 外,其他所有 20(S)-原人参二醇(PD)和 20(S)-原人参三醇(PT)型人参皂苷都能起到保护人红细胞免受氯化血红素诱导的溶血的作用,其顺序为人参皂苷 $Rc > Rd > Re \approx Rb_1 > Rg_1 \approx Rh_1 > Rb_3 \approx Rg_2 \approx R_1 \approx F_{11} \approx PT$,揭示了人参皂苷有着较强的抗氧化和抑制溶血作用。

Sirtuin 1 (SIRT1) 属于 NAD^+ 依赖性组蛋白脱乙酰酶家族,在细胞代谢和氧化应激反应中起重要作用。Kim 等^[29]发现人参皂苷 Rc 可以通过诱导过氧化氢酶过度表达抑制 HEK293T 细胞中活性物质(RS)的产生,通过激活 PI3K/蛋白激酶 B (Akt) 通路调节 FoxO1 靶向基因的磷酸化,并可通过与 CREB 结合蛋白(CBP)和 SIRT1 的相互作用进而抑制 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)和 FoxO1 乙酰化,在氧化应激条件下上调过氧化氢酶表达。Wang 等^[30]从中药中筛选出人参皂苷 Rb_2 、 F_1 、 Rc 和五味子素 A 4 种具有抗线粒体损伤活性的 SIRT1 激活剂,并进一步验证了其对 SIRT1 的激活效应及抗心肌 H9C2 细胞氧化损伤的活性。结果表明这些化合物增强了 SIRT1 的乙酰化活性,增加了 ATP 的含量,抑制了细胞内活性氧的形成,调节了锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)活性。且证明 4 种 SIRT1 激活剂通过恢复 H9C2 细胞耗氧量和增加线粒体 DNA 量,对叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的细胞线粒体功能损伤显示出中等的保护效应。Oh 等^[31]发现人参皂苷 Rc 可防止紫外线(UVB)诱导的 HaCaT 角质形成细胞中 ROS 产生和 MMP-2、MMP-9 的增加;增加细胞中总谷胱甘肽量、超氧化物歧化酶活性、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 14 活性;并消除了 UVB 诱导的丝聚蛋白表达下调。表明人参皂苷 Rc 可以在角质形成细胞中发挥抗光老化和屏障功能保护作用,从而保护皮肤免受 UVB 诱导的光氧化应激。

1.4 抗肿瘤作用

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官常见的恶性肿瘤

之一^[32]。Lee 等^[33]发现人参皂苷 Rc 能诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞中 c-fos mRNA 和蛋白的表达,但是在 AP-1/TPA 反应元件的控制下却不能激活报道基因的表达。此外,研究结果表明人参皂苷 Rc 并不是通过雌激素受体影响 c-fos 的表达,可能是通过其他转录因子发挥作用。Wang 等^[34]采用多维 HPLC 指纹图谱和药理学实验测定了理冲生髓饮(LCSSY)中抗卵巢癌的生物活性成分,结果表明人参皂苷 Rc 是 LCSSY 抗卵巢癌活性的药效物质基础之一。研究表明 ROS 在肿瘤生长和转移期间起关键作用,是导致 DNA 突变和细胞基因组不稳定的主要原因^[35]。Chae 等^[36]发现人参皂苷去除 ROS 的能力依次为人参皂苷 $RC > Rb_2 > Rg_2 > Rh_2 > Rh_1 > RF > Rg_3 > Rg_1 > Rb_1 > Re > Rd$ 。Berek 等^[37]研究结果表明人参皂苷 Rc 和 Rd 能够促进 T 细胞增殖,提高 NK 细胞活性,降低淋巴细胞 MDR 外排泵活性。以上研究结果提示人参皂苷 Rc 可能是通过诱导基因表达,减少 ROS,促进 T 细胞增殖等方式发挥抗癌作用。

1.5 预防糖尿病

研究表明人参二醇类皂苷如人参皂苷 Rb_1 、 Rb_2 、 Rc 、 Rd 、 Rg_3 和 Rh_2 均具有抗糖尿病活性^[38]。Lee 等^[39]发现人参皂苷 Rc 可通过诱导 ROS 的生成显著增加成肌细胞 C2C12 肌管葡萄糖的摄取,从而导致 AMPK 和 p38 MAPK 活化,揭示了人参皂苷 Rc 可作为一种有效的天然抗糖尿病药物。

1.6 调脂作用

人参皂苷 Rc 有很强的调脂作用。Yang 等^[40]发现人参皂苷 Rc 能抑制前脂肪细胞 3T3-L1 的增殖和存活,并呈剂量依赖性,随着人参皂苷 Rc 浓度的增加,成熟的 3T3-L1 细胞数量减少,脂质积累减少,对脂肪形成有抑制作用。此外,还发现人参皂苷 Rc 能够直接诱导脂肪细胞脂肪的分解,下调了脂肪发生途径主要转录因子过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ) 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 的表达,说明人参皂苷 Rc 可能为脂肪组织质量调节有效的天然生物活性因子。郑毅男等^[41]研究发现人参皂苷 Rc 对胰脂肪酶活性显示很强的抑制作用,当质量浓度为 0.5 mg/mL 时抑制率为 100%,表明其具有被开发为调血脂新药的良好前景。除此之外,有研究表明人参皂苷 Rc 可以抑制促肾上腺皮质激素、双丁酰环 AMP 及肾上腺素诱导的脂解,且能使胰岛素刺激的脂肪生成减少^[42]。

1.7 其他

人参皂苷 Rc 还具有增强精子活力^[43]、抑制固定应激引起的血浆皮质酮水平的增加^[44]、剂量依赖性的镇痛^[45]、预防骨质疏松^[46]、抑制活化的肾成纤维细胞增殖、防治肾纤维化^[47]、抑制非人参保病原菌和人参锈腐病菌菌丝生长^[48]、诱导 CYP1A1 mRNA 与蛋白表达^[49]等作用, 且其没有胚胎毒性^[50]。

2 药动学研究

2.1 代谢研究

在不同的肠道菌群或代谢酶环境下, 人参皂苷的代谢途径和产物可能存在显著差异。有研究考察黑曲霉 g.848 菌株酶对人参皂苷 Rc 的生物转化, 其代谢途径为人参皂苷 Rc → C-Mc1 → C-Mc → C-K^[51-52]。Liu 等^[53]总结了人参皂苷 Rc 的 2 种代谢途径, 发现人参皂苷 Rc 转化为人参皂苷 Rd 是转化的重要转折点, 其不同途径分别为人参皂苷 Rc → Rd → F₂ → C-K 及人参皂苷 Rc → Rd → Rg₃(S) → Rh₂(S)。Bae 等^[54]发现当人参皂苷 Rc 与人粪便微生物

菌群厌氧培养时, 人参皂苷 Rc 均代谢成人参皂苷 C-K 和原人参二醇, 并总结了人参皂苷 Rc 在肠道菌群中可能的代谢途径为人参皂苷 Rc → Mb → F₂ → C-K; Rc → Mb → Mc → C-K 及人参皂苷 Rc → Rd → F₂ → C-K。Upadhyaya 等^[55]考察了人参皂苷 Rc 在 β-葡萄糖苷酶中的代谢途径, 其具体为人参皂苷 Rc → Mc1 → Mc 及人参皂苷 Rc → Rd → F₂ → C-K, 其最佳反应条件为 pH 4.0~4.5, 温度 45~60 °C, 反应时间 72~96 h。徐利云等^[56]总结了达玛烷型人参皂苷在体内的药动学变化, 其中人参皂苷 Rc 可以迅速分布于组织和器官中, 但是其消除较慢, 经 ig 给药后大部分转化为人参皂苷 Mc 和人参皂苷 C-K; 而经 iv 给药后, 人参皂苷 Rc 部分在尿中以原型形式代谢, 还有部分代谢成人参皂苷 Mb 和 Mc, 说明人参皂苷类成分的代谢不仅与肠道菌群有关, 不同的给药方式、用药配伍可能都会对其代谢产生影响。人参皂苷 Rc 在肠道菌群内的代谢途径见图 1。

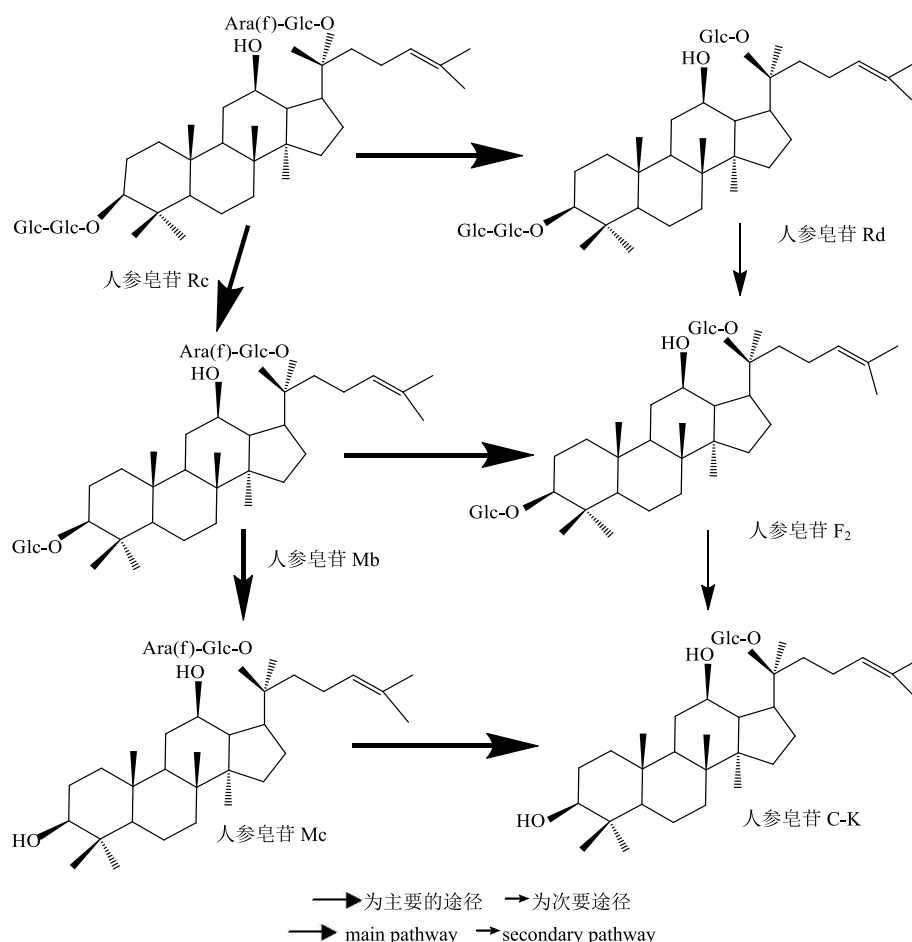


图 1 人参皂苷 Rc 在肠道菌群内的可能的代谢途径

Fig. 1 Possible metabolic pathways of ginsenoside Rc in intestinal flora

2.2 动力学研究

Sun 等^[57]建立了快速分离液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用 (RRLC-Q-TOF-MS) 法用于人参皂苷 Rc 的药动学研究, 实验结果表明, 大鼠 iv 0.4 mg/kg 人参皂苷 Rc 后呈双室药动学模型, 人参皂苷 Rc 的半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 $t_{1/2\alpha} = (7.30 \pm 1.13) \text{ min}$ 、 $t_{1/2\beta} = (1\ 091.67 \pm 173.18) \text{ min}$, 曲线下面积 (AUC) = $(1\ 701.19 \pm 144.81) \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 。结果表明人参皂苷 Rc 的血浆蛋白结合率较高, 分布系数相对较大, 广泛分布于体内。Zheng 等^[58]用超快液相色谱串联质谱法 (UFLC-MS/MS) 同时测定益气复脉粉针剂 iv 给药后 CHF 大鼠血浆中 10 种人参皂苷的含量。结果显示人参皂苷在不同速率下逐渐被消除, 其中人参皂苷 Rc 消除最慢, 其 $t_{1/2}$ 为 $(29.81 \pm 5.03) \text{ h}$, $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ 为 $(30\ 484.65 \pm 10\ 459.18) \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ 。Zhang 等^[59]考察了 iv 不同剂量参附注射液 (2、4、8 mL/kg) 后比格犬体内人参皂苷 Rc 的药动学变化, 结果表明人参皂苷 Rc 的 $t_{1/2}$ 相对较长, 约 90 h, 且其血浆浓度与剂量呈正比, 较长的 $t_{1/2}$ 有助于维持有效的血药水平, 达到较好的治疗效果。

3 结语与展望

药理学研究表明人参皂苷 Rc 在保护中枢神经系统、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗糖尿病、调血脂等方面都有良好的作用, 在预防骨质疏松、促性功能、镇痛等方面也有疗效。人参皂苷 Rc 有良好的药用价值, 但是其具体的作用机制还未阐明, 需要更深入的研究。同时其在临床疗效、不同药物和剂型配伍等方面也有待进一步研究。

而药动学研究表明人参皂苷类成分在体内分布与代谢十分复杂, 易受肠道菌群、不同药物配伍、不同剂型等影响, 这可能是因为人参皂苷 Rc 的结构较复杂, 相对分子质量较大, 且其分子中连接着许多稳定性不同的官能团, 在生物体内各种条件、部位代谢的产物有很大差异, 进而产生丰富的生物活性。人参皂苷 Rc 的血浆蛋白结合率较高, 可以迅速分布于体内, 经 ig 给药后, 大部分转化为人参皂苷 Mc 和 C-K; 而经 iv 给药后, 人参皂苷 Rc 部分在尿中以原型形式代谢, 还有部分代谢成为人参皂苷 Mb 和 Mc, 且其在体内半衰期较长, 消除较慢, 可以达到持续给药增强疗效的作用。

因此, 在人参皂苷 Rc 相关药物研究和应用中需要综合考虑以上因素, 充分发挥其药理活性。相信随着对其药效机制、临床研究及药动学的进一步

研究, 人参皂苷 Rc 将得到更好的开发和应用。

参考文献

- [1] 朱晓丽. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(12): 152-154.
- [2] Dan X, Hao Y, Yang X, *et al.* Accumulation characteristics and correlation analysis of five ginsenosides with different cultivation ages from different regions [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(4): 338-344.
- [3] Wang H P, Liu Y, Chen C, *et al.* Screening specific biomarkers of herbs using a metabolomics approach: A case study of *Panax ginseng* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-9.
- [4] Yang W Z, Bo T, Ji S, *et al.* Rapid chemical profiling of saponins in the flower buds of *Panax notoginseng* by integrating MCI gel column chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry analysis [J]. *Food Chem*, 2013, 139(1/4): 762-769.
- [5] Wang Z, Chen Y Y, Pan H J, *et al.* Saponin accumulation in flower buds of *Panax notoginseng* [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(2): 179-184.
- [6] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb₁ 的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15): 1233-1237.
- [7] Ran J C, Roy A, Jung H J, *et al.* BACE1 molecular docking and anti-Alzheimer's disease activities of ginsenosides [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.06.013.
- [8] Liu J, Chen F, Yin J, *et al.* The effects of ginsenosides to amyloid fibril formation by RCMκ-casein [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.046.
- [9] 韩太真, 李延海. NMDA 受体的结构与药理学特性 [J]. 心理科学进展, 2008, 16(3): 464-474.
- [10] 董晓华, 张丹参. NMDA 受体对学习记忆影响的双向性 [J]. 医学综述, 2005, 11(7): 603-604.
- [11] Kim H S, Hwang S L, Oh S. Ginsenoside Rc and Rg₁ differentially modulate NMDA receptor subunit mRNA levels after intracerebroventricular infusion in rats [J]. *Neurochem Res*, 2000, 25(8): 1149-1154.
- [12] Nah S Y, Oh S. Modulation of G protein alpha-subunit mRNA levels in discrete rat brain regions by cerebroventricular infusion of ginsenoside Rc and Rg₁ [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28(5): 691-697.
- [13] Hu Y, Zhang J, Jiang F, *et al.* Influences of ginsenosides Rb₁, RC on embryonal brain development and expression of GPx gene in rats [J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2009, 18(5): 606-610.
- [14] Savage K, Firth J, Stough C, *et al.* GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence [J]. *Phytother Res*, 2018,

- 32(1): 3-18.
- [15] Lee B H, Choi S H, Shin T J, *et al.* Effects of ginsenoside metabolites on GABAA receptor-mediated ion currents [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(1): 55-60.
- [16] Choi S E, Choi S, Lee J H, *et al.* Effects of ginsenosides on GABA(A) receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(1): 28-33.
- [17] Tao Y, Yang Y, Kwak Y S, *et al.* Ginsenoside Rc from *Panax ginseng* exerts anti-inflammatory activity by targeting TANK-binding kinase 1/interferon regulatory factor-3 and p38/ATF-2 [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(2): 127-133.
- [18] Hammaker D, Boyle D L, Firestein G S. Synovocyte innate immune responses: TANK-binding kinase-1 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2012, 51(4): 610-618.
- [19] Migita K, Nakamura T. TBK1: A potential therapeutic target in RA [J]. *Rheumatology*, 2012, 51(4): 588-589.
- [20] Endale M, Im E J, Lee J Y, *et al.* Korean red ginseng saponin fraction rich in ginsenoside-Rb₁, Rc and Rb₂ attenuates the severity of mouse collagen-induced arthritis [J]. *Med Inflamm*, 2014, doi: 10.1155/2014/748964.
- [21] Ma W, Dong Q, Xie Z. Expression of MMP-1 and MMP-13 in rat osteoarthritis cartilage [J]. *Modern Med J China*, 2011, 13(3): 5-7.
- [22] Lee J H, Lim H, Shehzad O, *et al.* Ginsenosides from Korean red ginseng inhibit matrix metalloproteinase-13 expression in articular chondrocytes and prevent cartilage degradation [J]. *European J Pharmacol*, 2014, 724(1): 145-151.
- [23] Yu T, Rhee M H, Lee J, *et al.* Ginsenoside Rc from Korean red ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) attenuates inflammatory symptoms of gastritis, hepatitis and arthritis [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(3): 595-615.
- [24] Li P, Lv B, Jiang X, *et al.* Identification of NF-κB inhibitors following Shenfu injection and bioactivity-integrated UPLC/Q-TOF-MS and screening for related anti-inflammatory targets *in vitro* and *in silico* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.10.052
- [25] Ju H L, Dong S M, Chan W L, *et al.* Ginsenosides from Korean red ginseng ameliorate lung inflammatory responses: Inhibition of the MAPKs/NF-κB/c-Fos pathways [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(4): 476-484.
- [26] Liu Z Q, Luo X Y, Sun Y X, *et al.* Can ginsenosides protect human erythrocytes against free-radical-induced hemolysis? [J]. *Biochim Biophys Acta General Subjects*, 2002, 1572(1): 58-66.
- [27] Liu Z Q, Luo X Y, Liu G Z, *et al.* *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(9): 2555-2558.
- [28] Li G X, Liu Z Q. The protective effects of ginsenosides on human erythrocytes against hemin-induced hemolysis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(3): 886-892.
- [29] Kim D H, Park C H, Park D, *et al.* Ginsenoside Rc modulates Akt/FoxO1 pathways and suppresses oxidative stress [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(6): 813-820.
- [30] Wang Y, Liang X, Chen Y, *et al.* Screening SIRT1 activators from medicinal plants as bioactive compounds against oxidative damage in mitochondrial function [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/4206392.
- [31] Oh Y, Lim H W, Park K H, *et al.* Ginsenoside Rc protects against UVB-induced photooxidative damage in epidermal keratinocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2907-2914.
- [32] Zhang S S, Xia Q M, Zheng R S. Incidence and mortality of ovarian cancer in China, 2010 [J]. *China Cancer*, 2016, 25(3): 169-173.
- [33] Lee Y J, Jin Y R, Lim W C, *et al.* Ginsenoside Rc and Re stimulate c-fos expression in MCF-7 human breast carcinoma cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(1): 53-57.
- [34] Wang Y, Li Y, Zhang Y, *et al.* Multi-dimensional spectrum-effect relationship of the impact of Chinese herbal formula Lichong Shengsui Yin on ovarian cancer [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22060979.
- [35] 代晓阳, 卿晨. 细胞活性氧 (ROS) 与肿瘤发生及干预的关系 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(6): 7-8.
- [36] Chae S, Piao M J, Kang K A, *et al.* Inhibition of matrix metalloproteinase-1 induced by oxidative stress in human keratinocytes by mangiferin isolated from *Anemarrhena asphodeloides* [J]. *J Agri Chem Soc Jpn*, 2011, 75(12): 2321-2325.
- [37] Berek L, Szabó D, Petri I B, *et al.* Effects of naturally occurring glucosides, solasodine glucosides, ginsenosides and parishin derivatives on multidrug resistance of lymphoma cells and leukocyte functions [J]. *In Vivo*, 2001, 15(2): 151-156.
- [38] Suda K, Murakami K, Murata J, *et al.* An intestinal bacterial metabolite (M1) of ginseng protopanaxadiol saponins inhibits tumor-induced neovascularization [J]. *J Tradit Med*, 2000, 17: 144-150.
- [39] Lee M S, Hwang J T, Kim S H, *et al.* Ginsenoside Rc, an active component of *Panax ginseng*, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes through an AMPK-dependent mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3): 476-484.

- 771-776.
- [40] Yang J W, Kim S S. Ginsenoside Rc promotes anti-adipogenic activity on 3T3-L1 adipocytes by down-regulating C/EBP β and PPAR γ [J]. *Molecules*, 2015, 20(1): 1293-1303.
- [41] 郑毅男, 李慧萍, 张晶, 等. 西洋参皂苷对高脂肪小鼠脂肪和胰脂肪酶活性的影响 [J]. 吉林农业大学学报, 2005, 27(5): 519-521.
- [42] Ng T B, Wong C M, Yeung H W. Effect of ginsenosides Rg₁, Rc and Rb₂, on hormone-induced lipolysis and lipogenesis in rat epididymal fat cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 1986, 16(2): 191-199.
- [43] Chen J C, Chen L D, Tsauer W, et al. Effects of ginsenoside Rb₂ and Rc on inferior human sperm motility in vitro [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(1): 155-160.
- [44] Kim D H, Moon Y S, Jung J S, et al. Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 343(1): 62-66.
- [45] Shin Y H, Jung O M, Nah J J, et al. Ginsenosides that produce differential antinociception in mice [J]. *Gen Pharmacol Vasc Sys*, 1999, 32(6): 653-659.
- [46] Lee H Y, Park S H, Chae S W, et al. Aqueous ginseng extract has a preventive role in RANKL-induced osteoclast differentiation and estrogen deficiency-induced osteoporosis [J]. *J Funct Food*, 2015, 13: 192-203.
- [47] Wang D, Zhang J, Chen G. The effect of utility monomer in ginseng to the growth and transforming growth factor- β expression of renal fibroblast cell [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2012, 36(8): 917-920.
- [48] Wang J, Chen H, Gao J, et al. Ginsenosides and ginsenosidases in the pathobiology of ginseng-*Cylindrocarpon destructans* (Zinss) Scholten [J]. *Plant Physiol Bioch*, 2017, doi: 10.1016/j.plaphy.2017.12.038.
- [49] Li H, Wang Y G, Ma Z C, et al. Study on the induction of drug metabolizing enzyme CYP1A1 activity by ginsenoside Rc, Re, Rf and Rg₁ [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(9): 1217-1223.
- [50] Chan L Y, Chiu P Y, Lau T K. Embryotoxicity study of ginsenoside Rc and Re in in vitro rat whole embryo culture [J]. *Reprod Toxicol*, 2004, 19(1): 131-134.
- [51] Liu C Y, Zhou R X, Sun C K, et al. Preparation of minor ginsenosides C-Mc, C-Y, F2, and C-K from American ginseng PPD-ginsenoside using special ginsenosidase type-I from *Aspergillus niger*, g.848 [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(3): 221-229.
- [52] Xiao Y K, Liu C Y, Lm W T, et al. Dynamic changes of multi-notoginseng stem-leaf ginsenosides in reaction with ginsenosidase type-I [J]. *J Ginseng Res*, 2017, doi: 10.1016/j.jgr.2017.10.001.
- [53] Liu Q M, Jung H M, Cui C H, et al. Bioconversion of ginsenoside Rc into Rd by a novel α -L-arabinofuranosidase, Abf22-3 from *Leuconostoc* sp. 22-3: Cloning, expression, and enzyme characterization [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2013, 103(4): 747-754.
- [54] Bae E A, Choo M K, Park E K, et al. Metabolism of ginsenoside R(c) by human intestinal bacteria and its related antiallergic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(6): 743-747.
- [55] Upadhyaya J, Yoon M S, Kim M J, et al. Purification and characterization of a novel ginsenoside Rc-hydrolyzing-glucosidase from *Armillaria mellea* mycelia [J]. *Amb Express*, 2016, doi: 10.1186/s13568-016-0277-x.
- [56] 徐利云, 杨志宏, 孙晓波. 达玛烷型人参皂苷的药物代谢动力学研究概述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 220-227.
- [57] Sun J, Wu W, Guo Y, et al. Pharmacokinetic study of ginsenoside Rc and simultaneous determination of its metabolites in rats using RRLC-Q-TOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, doi: 10.1016/j.jpba.2013.08.015.
- [58] Zheng H R, Chu Y, Zhou D Z, et al. Integrated pharmacokinetics of ginsenosides after intravenous administration of YiQiFuMai powder injection in rats with chronic heart failure by UFLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.10.056.
- [59] Zhang Y, Tian D, Huang Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of Shenfu Injection in beagle dogs after intravenous drip administration [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(6): 584-592.