

## 人参皂苷抗器官纤维化作用机制研究进展

李媛<sup>1,2</sup>, 高睿<sup>1</sup>, 单颖<sup>1</sup>, 李蜀欣<sup>1</sup>, 李梦帆<sup>1</sup>, 赵余庆<sup>1\*</sup>, 苏光悦<sup>1\*</sup>

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 辽宁医药职业学院, 辽宁 沈阳 110101

**摘要:** 纤维化是许多器官靶向疾病的常见特征, 全世界范围内组织纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因之一。纤维化的发病机制复杂, 涉及细胞因子、信号通道和基因表达等。这些机制的相互作用导致细胞外基质过度积累, 最终取代并破坏生理器官结构和功能。针对发病机制, 临床虽然应用了一些抗纤维化的药物, 但仍未达到满意的治疗效果。因此寻找一种高效低毒的抗纤维化药物一直是临床的迫切需要。人参皂苷(ginsenosides)是从人参 *Panax ginseng* 中发现的一类糖基化三萜类天然产物, 具有抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗肿瘤等作用。归纳人参皂苷抗器官纤维化的药理作用及其机制研究进展, 以期为此类化合物的抗纤维化的成药性研究提供理论依据。

**关键词:** 人参皂苷; 纤维化; 炎症反应; 上皮-间充质转变; 氧化应激反应; 胶原沉积

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)07-2237-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.07.033

## Research progress on mechanism of ginsenosides against organ fibrosis

LI Yuan<sup>1,2</sup>, GAO Rui<sup>1</sup>, SHAN Ying<sup>1</sup>, LI Shu-xin<sup>1</sup>, LI Meng-fan<sup>1</sup>, ZHAO Yu-qing<sup>1</sup>, SU Guang-yue<sup>1</sup>

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Liaoning Vocational College of Medicine, Shenyang 110101, China

**Abstract:** Fibrosis is a common feature of many organ-targeted diseases, and it is one of the major causes of disability and death from many diseases worldwide. The pathogenesis of fibrosis is complex, involving cytokines, signal channels and gene expression. The interaction of these mechanisms leads to the excessive accumulation of extracellular matrix, which eventually replaces and destroys the structure of physiological organs. According to the pathogenesis, although some antifibrosis drugs have been used in clinic, they have not achieved satisfactory therapeutic effect. Therefore, it is an urgent need to find an effective and low toxicity antifibrosis drug. Ginsenosides are a group of glycosylated triterpenoids found in Renshen (*Panax ginseng*), which has anti-oxidant, anti-inflammatory, antifibrosis and antitumor effects. This essay summarizes the research progress on pharmacological effects and mechanism of ginsenosides on organ fibrosis in order to provide a theoretical basis for the study of the antifibrosis properties of these compounds.

**Key words:** ginsenoside; fibrosis; inflammatory response; epithelial-mesenchymal transition; oxidative stress reaction; collagen deposition

医学术语“纤维化”于 19 世纪末首先提出<sup>[1]</sup>, 是一种以组织和器官在损伤修复反应过程中的细胞外基质(extracellular matrix proteins, ECM)成分异常或过度积累为特征的慢性疾病。ECM 不仅是一种

提供组织稳定性的支架, 而且通过结合多种细胞因子和生长因子<sup>[2]</sup>, 积极促进受控的组织内环境稳定和创伤愈合。在某些情况下纤维化是有益的, 然而, 大多数疾病中纤维化是对身体有害的。相关数据显示,

收稿日期: 2021-09-20

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81703386); 沈阳药科大学骨干人才培养计划项目(ZQN2018003); 辽宁省民生科技计划项目(2021JH2/10300074)

作者简介: 李媛(1986—), 女, 硕士研究生, 辽宁医药职业学院讲师, 研究方向为药理学方向。

Tel: 18809866217 E-mail: 44965783@qq.com

\*通信作者: 赵余庆(1957—), 男, 教授, 博士生导师, 主持国家省级项目 30 余项, 获科技进步奖 12 项, 主编著作 21 余部, 享受国务院特殊津贴, 主要从事天然药物及功能食品方向研究。E-mail: zyq4885@126.com

苏光悦(1985—), 女, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药理学及功能食品方向研究。E-mail: suggyy@163.com

与疾病相关的约 45% 死亡与纤维化有关<sup>[3-4]</sup>。纤维化几乎影响所有器官，特别是肝、肺、心、肾等重要器官，一些慢性疾病，如糖尿病、高血压、慢性病毒性肝炎和自身免疫性肝炎、心力衰竭、心肌病、特发性肺病、硬皮病、癌症等都与纤维化密切相关。我国是肝炎大国，肝炎是肝纤维化的主要诱因，肝纤维化是一种以维持器官完整性为目的的，可逆性创伤愈合过程，是肝硬化前期关键的病理进程，肝硬化在没有进行肝移植的情况下，将最终发展为肝癌。相关数据显示，慢性乙型肝炎发展为肝硬化的年发生率为 2%~10%<sup>[5]</sup>，我国一直面临肝硬化防治的难题，并且即将面临肺纤维化治疗的难题。目前我国的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情得到有效控制，但后续的相关治疗是急需解决的问题。肺纤维化是 COVID-19 恢复期患者的关键病理改变<sup>[6-7]</sup>，如能有效终止病因并早期进行干预治疗，纤维化逆转可能性较大。器官纤维化降低了患者的生活质量并对人类的生命健康带来了极大的威胁，那么阐明纤维化的发病机制，研发和使用有效的抗纤维化药物至关重要。

纤维化有 5 个特征性的阶段：器官损伤、效应细胞活化、ECM 生成加剧、结缔组织动态沉积、组织重塑。组织损伤是纤维化的重要触发因素，随着病程的进展异常组织形成并破坏生理器官结构，最终导致器官功能障碍和衰竭<sup>[8]</sup>。越来越多的关于动物纤维化模型的研究证实，在某些情况下部分纤维化损伤是可逆的<sup>[9]</sup>。

广泛的研究揭示了纤维化的复杂机制，包括各种细胞类型、因子、信号通道和基因。其中，ECM 沉积、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth Muscle Actin,  $\alpha$ -SMA) 表达、转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) /Smads 信号通路是目前公认的器官纤维化作用靶点。除了纤维化的一般机制外，每个器官对损伤的反应都不同，在抑制炎症反应、抑制细胞上皮-间充质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT)、改善氧化应激反应、抑制胶原蛋白生成、调节细胞因子表达等方面都表现出独特的纤维化特征。这些有效机制的相互作用导致广泛的 ECM 积累，最终取代并破坏生理器官结构。

目前针对相关靶点的抗肝纤维化药物有 FXR 激动剂奥贝胆酸 (obeticholic acid)、氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha/\delta$  (peroxisome proliferator activated

receptor  $\alpha/\delta$ , PPAR $\alpha/\delta$ ) 双重激动剂 Elafibranor (GFT505)、环氧化酶 (cyclo-oxygenase) 和 TGF- $\beta$  抑制剂羟尼酮 (hydronidone) 等正处于临床试验阶段，目前尚未有批准的药物。虽然扶正化瘀胶囊已经在美国通过 III 期临床试验，但其成分复杂、靶点不明确，目前还未被批准为抗肝纤维化的临床用药。抗肺纤维化药物目前获得批准应用于临床治疗特发性肺纤维化的药物仅有吡非尼酮 (pirfenidone) 和尼达尼布 (nintedanib/BIBF1120) 2 种，吡非尼酮其作用靶点主要是通过下调 TGF- $\beta$  以及胶原前体的表达发挥抗肺纤维化作用；尼达尼布属于小分子酪氨酸激酶抑制剂，通过阻断肺纤维化进程有关的信号通路从而起到抗肺纤维化作用<sup>[10]</sup>。抗心纤维化药物依达拉奉 (edaravone) 通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 减少心肌纤维化，是目前已经获得批准的抗氧化剂和自由基清除剂，体外实验证明曲尼斯特 (tranilast) 有一定的抗 TGF- $\beta$  活性而且可减少成纤维细胞的胶原合成。尽管有众多针对 TGF- $\beta$  的抗肾纤维化药物被报道，但目前尚无抗肾纤维化的临床研究。因此发现一种高效、低毒的天然产物一直是临床的迫切需要。

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 属于五加科植物，作为传统的中药，其应用已有 4000 多年的历史<sup>[11-12]</sup>。人参皂苷 (ginsenosides) 是从人参中发现的一类糖基化三萜类化合物。迄今为止，已从 17 种人参属植物中鉴定出约 180 种人参皂苷<sup>[13-15]</sup>。值得注意的是，人参皂苷在苋菜科植物巴西人参 *Pfaffia glomerata* (Spreng) Pedersen 中也可以被检测到<sup>[16]</sup>。人参皂苷作为人参的主要生物活性成分，对健康有多种益处，包括降糖、抗氧化、抗菌、抗血小板、抗肿瘤等作用<sup>[17-22]</sup>。同时，人参皂苷不仅可以增强中枢神经系统，在改善血管、保护心血管系统和调节免疫功能等方面也发挥着重要作用<sup>[23-24]</sup>。

天然的人参皂苷可以分为以下几大类：(1) 齐墩果酸 (齐墩果烷型五环三萜皂苷) 类：人参皂苷 Ro；(2) 原人参二醇 (达玛烷型四环三萜皂苷) 类：人参皂苷 Ra<sub>1</sub>、Ra<sub>2</sub>、Ra<sub>3</sub>、Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub>、Rc、Rd、Rg<sub>3</sub>、Rh<sub>2</sub>、Rs<sub>1</sub>、Rs<sub>2</sub>，丙二酰基人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rc、Rd，三七皂苷 R<sub>4</sub>，西洋参皂苷 R<sub>1</sub>，20(S)-人参皂苷 Rg<sub>3</sub>，20(R)-人参皂苷 Rh<sub>2</sub>，20(S)-人参皂苷 Rh<sub>2</sub>，原人参二醇等等；(3) 原人参三醇 (达玛烷型四环三萜皂苷) 类：人参皂苷 Re、Rf、Rg<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>、Rh<sub>1</sub>、Rh<sub>3</sub>、Rf<sub>1</sub>，20-葡萄糖基人参皂苷 Rf，20(R)-人参皂苷 Rg<sub>2</sub>，

20(R)-人参皂苷 Rh<sub>1</sub>, 三七人参皂苷 R<sub>1</sub>, 假人参皂苷 R<sub>11</sub>、Rp<sub>1</sub>、Rt<sub>1</sub>, chikusetsusaponin IV和IVa, 原人参三醇等。不同类型的人参皂苷功效不完全相同。

本文对人参皂苷抗器官纤维化的药理作用及其机制研究进展进行综述, 以期为此类化合物的抗纤维化的成药性研究提供理论依据。

### 1 人参皂苷对器官纤维化中炎症反应的抑制作用

器官受创后, 白细胞在创伤处聚集, 同时吸引多种黏附分子、单核细胞和巨噬细胞, 产生过量的一氧化氮和炎性细胞因子, 最终形成了炎症反应。持续的炎症反应造成了纤维化的累积, 从而使其越发严重。因此, 对炎症的缓解是防止器官纤维化的重要方法之一。

慢性病毒性肝炎和自身免疫性肝炎, 是使肝脏形成慢性炎症性疾病的重要病因, 研究表明, 通过消除病原(病毒)或抑制免疫反应(淋巴细胞增殖和浸润)<sup>[25-27]</sup>, 能够迅速、持续地抑制炎症活动, 停止甚至逆转纤维化过程。人参皂苷对肝病的炎症反应有很好的抑制作用。Xiao等<sup>[28]</sup>研究发现, 人参皂苷 R<sub>g1</sub>能减轻肝脏脂肪变性, 降低细胞内三酰甘油含量和ALT、AST水平, 抑制炎性细胞因子的释放, 其作用可能与磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路有关。

肺组织损伤后, 巨噬细胞等活化释放大量炎性因子, 炎性因子的增多会进一步扩大肺组织炎症导致的肺纤维化。罗文娟等<sup>[29]</sup>研究发现, 人参皂苷 R<sub>b1</sub>能够显著抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,

TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1β等炎性因子的释放, 进而缓解肺部炎症。此外, 朱志扬等<sup>[30]</sup>研究发现, 人参皂苷 R<sub>b1</sub>可以通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路保护脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应。

人参皂苷衍生的纯化合物CK是人参皂苷的主要肠道代谢产物, CK通过下调NF-κB信号通路来抑制促炎症细胞因子的产生, 降低肾脏组织中促炎症细胞因子的水平, 对IL-1β、TNF-α、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant proteins-1, MCP-1)和IL-6的肾脏基因表达的分析显示, CK抑制了这些促炎症细胞因子在患病肾脏内的产生, 并已被证明能显著抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族pyrin结构域蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain protein 3, NLRP3)炎症体和单核白细胞浸润的激活, 并下调肾NLRP3炎症体激活相关信号通路。Hsu等<sup>[31]</sup>研究发现, NLRP3炎症体与单侧输尿管闭塞小鼠的肾脏炎症和纤维化有关, CK通过大大降低肾脏中NLRP3、Caspase-1活性和IL-1β蛋白的水平以及尿液中IL-1β的水平来抑制NLRP3炎症体的激活, 对巨噬细胞中NLRP3炎症体的抑制作用可能是通过阻断磷酸化信号转导与转录激活因子3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)产生的。

人参皂苷对器官纤维化中炎症反应的抑制机制见表1。

表1 人参皂苷对器官纤维化中炎症反应的抑制作用机制

Table 1 Inhibition mechanism of ginsenosides on inflammation in organ fibrosis

人参皂苷	器官	作用机制	文献
R <sub>g1</sub>	肝	降低ALT/AST水平和促炎细胞因子的释放, 可能与AMPK/NF-κB信号通路有关	28
R <sub>b1</sub>	肺	下调β-连环蛋白(β-catenin)和基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)表达, 抑制Wnt信号通路	29
R <sub>b1</sub>	心	抑制PI3K/Akt信号通路阻止心肌细胞炎症反应	30
CK	肾	抑制NLRP3炎症体的激活, 下调肾NLRP3炎症体激活相关信号通路	31

### 2 人参皂苷对器官纤维化中细胞EMT的影响

EMT是上皮细胞失去细胞极性和细胞黏附性, 获得迁移和侵袭特性而成为间充质细胞的过程。EMT最初是在胚胎发生中观察到的, 其对组织和器官的发育都至关重要。EMT及其逆过程在肿瘤进展、伤口愈合和器官纤维化中起着至关重要的作用。

在肝脏中, 上皮细胞可以通过EMT获得成纤维细胞的特性, 并参与成纤维化。这使得EMT成为组织抗纤维化策略的潜在靶点之一。预防EMT的发展可以控制甚至逆转肝纤维化。在改善肝纤维化方面, 人参皂苷 R<sub>g1</sub>能够体外抑制HSC-T6细胞的EMT, 动物体内实验也得到了类似的结果。

EMT 也是肺纤维化发病机制中的关键步骤。TGF- $\beta$ 1 信号通路作为 EMT 的总开关,与 PI3K/Akt、Notch、Wnt 等信号通路共同调节 EMT 介导的肺纤维化过程。周平等<sup>[32]</sup>发现,三七总皂苷可降低肺组织羟脯氨酸含量及 TGF- $\beta$ 1 的表达,通过抑制 EMT 起到治疗肺纤维化的作用。有研究<sup>[33-34]</sup>发现,人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 能够通过抑制 EMT 从而减少肺癌的侵袭,且 20(R)-人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 能够影响大肠癌干细胞的 EMT,从而改变其癌特性。

传统上认为心脏成纤维细胞来源于胚胎间充质细胞的直接分化。然而,最近的研究发现,成纤维细胞也可以从内皮细胞到间质细胞的转化过程中产生。在病理条件下,内皮细胞表现出细胞间连接性降低和血小板内皮细胞黏附因子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)表达减少,干细胞也获得了增殖和转移的能力,并表达间充质细胞标记物,如  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)。人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 可以减轻氧化应激、修复内皮损伤、保护

心肌功能。Yang 等<sup>[35]</sup>研究发现,人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 对感染柯萨奇病毒 B3 (coxsackievirus B3, CVB3) 后心脏微血管内皮细胞 EMT 产生影响,人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 组的富含脯氨酸的蛋白酪氨酸激酶 2 (proline-rich protein tyrosine kinase 2 protein, Pyk2)、PI3K、Akt 和 CD31 水平较 CVB3 组升高,而  $\alpha$ -SMA 水平降低。结果表明,人参皂苷 Rb<sub>3</sub> 通过 Pyk2-PI3K-Akt 信号通路抑制 CVB3 感染后的巨细胞病毒上皮细胞的 EMT。

Shi 等<sup>[36]</sup>研究发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过激活 Akt/糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ )/ $\beta$ -连环蛋白途径抑制糖尿病肾病大鼠足细胞内的 EMT。自噬受损会导致足细胞损伤和蛋白尿,而恢复自噬会修复受损的足细胞。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过自噬逆转足细胞上皮间质转化,显著减轻糖尿病大鼠的肾纤维化和足细胞上皮间质转化,表明其对糖尿病肾病和其他肾小球疾病的治疗潜力。

人参皂苷对器官纤维化中 EMT 的作用机制见表 2。

表 2 人参皂苷对器官纤维化中 EMT 的影响

Table 2 Effect of ginsenosides on EMT in organ fibrosis

人参皂苷	器官	作用机制	文献
Rg <sub>1</sub>	肝	下调 TGF- $\beta$ /Smad 和刺激核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 介导的信号通路	37
Rg <sub>3</sub>	肺	下调岩藻糖基转移酶 IV (fucosyltransferase IV, FUT4) 介导的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 失活和阻断丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 EMT	33
Rb <sub>3</sub>	心	通过 Pyk2-PI3K-Akt 信号通路抑制 EMT	35
Rg <sub>1</sub>	肾	通过增强 Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白通路介导的自噬作用减轻足细胞 EMT	36

### 3 人参皂苷对器官纤维化中的氧化应激反应的改善作用

器官纤维化相关的临床和实验研究表明,氧化应激反应 (oxidative stress) 是纤维化进展的介导因素之一,氧化应激反应相关分子可能是与纤维化相关的分子和细胞事件的中介。氧化应激反应破坏脂质、蛋白质和 DNA,诱导细胞坏死和凋亡,增强炎症反应。活性氧可以介导 TGF- $\beta$ 1 诱导的多种细胞反应,活性氧的产生在器官损伤和器官纤维化的发生中起着重要作用。

在肝脏,活性氧还刺激 Kupffer 细胞和循环炎症细胞产生促纤维化介质,直接激活肝星状细胞,导致肝纤维化的发生。在肝纤维化的研究中,Wei 等<sup>[37]</sup>发

现,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可降低四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 诱导的肝纤维化模型中活性氧水平,对肝纤维化具有保护作用。

肺纤维化期间成纤维细胞过度增殖导致肺组织结构异常,并导致缺氧和细胞损伤。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 作为一种缺氧反应因子,在许多疾病的发生发展中起着重要作用。Fu 等<sup>[38]</sup>研究发现,博来霉素诱导缺氧后激活 HIF-1 $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 信号通路,并通过 EMT 进一步促进成纤维细胞的迁移和增殖,通过抑制 HIF-1 $\alpha$  来减缓肺纤维化的进程。这一发现表明早期低氧靶向在肺纤维化治疗中具有潜在价值。氧化应激在肺纤维化的形成中起着重要作用,其可以诱导上皮细胞凋亡,

这可能是肺纤维化早期发生发展的重要因素。在生理状态下，系统处于动态平衡；当身体受到破坏性因素的影响时，氧化-抗氧化系统就会失衡，会产生大量自由基和降解产物，最终导致质膜损伤，促进成纤维细胞增殖和胶原合成。杨露等<sup>[39]</sup>采用 sc 野百合碱诱导大鼠肺纤维化模型，进一步观察人参总皂苷对肺间质纤维化的影响。研究发现人参总皂苷可以降低肺纤维化大鼠血清中髓过氧化物酶、一氧化氮合酶活力和羟自由基的水平，升高超氧化物歧化酶活性和总抗氧化能力。作用机制可能涉及对氧化损伤的抑制作用，与机体抗氧化能力增强有关。

心肌细胞的氧化应激在心血管疾病中起着至关重要的作用，如冠状动脉疾病、高血压和糖尿病性心肌病以及充血性心力衰竭。活性氧水平的增加激活了几种肥大信号激酶和转录因子，这些激酶和转录因子通过破坏 DNA 和线粒体来诱导细胞凋亡。心脏细胞死亡促进心脏组织 ECM 组成的变化，导致心脏纤维化、炎症增加，最终导致心脏功能障碍。Hong 等<sup>[40]</sup>研究发现，人参皂苷 Mc<sub>1</sub> 可以上调过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的水平，降低肥胖小鼠心脏组织中 Bax:B 细胞淋巴瘤超大比例和 Caspase-3 活性，导致胶原沉积减少，证实人参皂苷 Mc<sub>1</sub> 通过 AMPK 依赖机制降低肥胖小鼠心脏组织中的氧化应激并提高细胞活力，提示其作为氧化应激相关心脏疾病的新型治疗剂的潜力。Zhang 等<sup>[41]</sup>研究发现人参皂苷 Rd 显著改善压力超负荷诱导的小鼠收缩功能障碍、纤维化、心肌肥厚、炎症和氧化应激。与对照组相比，人参皂苷 Rd 处理的肝脏中 Akt、钙调神经磷酸酶 A、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinases 1/2, ERK1/2) 和 TGF-β1 的蛋白水平显著降低。这些结果表明人参皂苷 Rd 改善了压力超负荷诱导的心脏功能障碍

和重构，这与抑制多种信号通路有关。

在肾脏，TGF-β1 的表达增加，会进一步减少 ECM 的降解并增强 ECM 的合成，从而导致肾小球和肾小管的纤维化。Du 等<sup>[42]</sup>研究发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 和黄芪甲苷联合应用可以显著降低糖尿病肾病大鼠尿素氮、肌酐、β2-微球蛋白水平；显著降低 TGF-β1 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的增敏因子和基因过表达，但增加肾组织中 Smad7 的表达；证实人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 和黄芪甲苷联合应用可能通过减轻氧化应激和抑制 TGF-β1/Smads 信号级联来保护肾脏。Zhang 等<sup>[43]</sup>研究发现，三七皂苷 R<sub>1</sub> (notoginseng saponin R<sub>1</sub>, NGR<sub>1</sub>) 处理增加了转基因 db/db 小鼠的血脂、β2-微球蛋白、血清肌酐和血尿素氮水平，减轻了肾脏的组织学异常，这可以通过减少糖尿病肾脏的肾小球体积和纤维化来证明。体外进一步发现 NGR<sub>1</sub> 处理可减少晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 诱导的线粒体损伤，限制活性氧的增加，并减少 HK-2 细胞的凋亡，促进细胞核 Nrf2 和血红素氧化酶-1 的表达，以消除诱导细胞凋亡和 TGF-β 信号传导的活性氧可能是其主要作用机制。研究表明 NGR<sub>1</sub> 通过抑制氧化应激引起的细胞凋亡和肾纤维化而对糖尿病肾病发挥肾脏保护作用。NGR<sub>1</sub> 可能是治疗糖尿病肾病的潜在治疗药物。

人参皂苷对器官纤维化中氧化应激反应的改善作用机制见表 3。

#### 4 人参皂苷对器官纤维化中胶原蛋白生成的抑制作用

器官纤维化的病理过程即器官内的胶原含量增加并过度沉积。而胶原沉积所致的器官结构变形是导致一系列临床症状的病因学基础。

自 Ohnchi 等发现肝细胞内存在大量的脯氨酸

表 3 人参皂苷对器官纤维化中氧化应激反应的改善作用机制

Table 3 Improvement mechanism of ginsenosides on oxidative stress in organ fibrosis

人参皂苷	器官	作用机制	文献
Rg <sub>1</sub>	肝	降低 TGF-β 诱导的细胞内活性氧水平，调节 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1) -Nrf2-抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路	37
Rg <sub>3</sub>	肺	抑制 HIF-1α 的核定位，与 HIF-1α/TGF-β1 信号通路有关	38
Mc <sub>1</sub>	心	通过 AMPK 依赖机制降低细胞组织的氧化应激	40
Rd	心	降低 p-ERK1/2、p-Akt、TGF-β1、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-2, NOX2) 和 NOX4 的蛋白水平，下调心房钠尿肽和脑利钠肽 mRNA 表达	41
NGR <sub>1</sub>	肾	促进 Nrf2 和血清血红素加氧酶-1 的表达，消除诱导细胞凋亡和 TGF-β 信号传导的活性氧	43

羟化酶以来,有关肝细胞与胶原代谢的问题引起很多学者的重视。据统计与正常肝脏对照,肝纤维化时胶原含量至少增加 5~10 倍。其中 I、III 型胶原占总胶原量的 90%。因此, I、III 型胶原的增加可反映总胶原量的增加,而胶原总量的增加则与肝纤维化程度呈正相关,与肝硬化活动性进展相关。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 在细胞和动物实验层面都具有抑制肝纤维化过程中胶原蛋白生成的作用。本课题组<sup>[44]</sup>前期研究发现,人参皂苷类物质 AD-2 可降低 I 型胶原,以及组织金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, TIMP-1) 和 MMP13 的表达,抑制 ECM 的沉积,具有抗肝纤维化的作用。此外,人参皂苷对胶原的抑制作用在临床研究也得到了验证, Tang 等<sup>[45]</sup>研究发现,人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可通过 TGF-β/Smad 和胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路抑制增生性瘢痕成纤维细胞的增殖、血管化和 ECM 沉积。对照组与人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 治疗组比较有显著性差异,该研究为人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 作为一种有前途的治疗人类增生性瘢痕的药物提供了足够的体内实验证据。

孙晓芳等<sup>[46]</sup>认为三七总皂苷可通过提高肺组织蛋白酶 K,降低肺纤维化小鼠血清中 III-C、IV-C

型胶原、层黏连蛋白和透明质酸的含量,降低肺纤维化小鼠肺组织羟脯氨酸的含量,减轻肺组织胶原的增生,从而发挥抗肺纤维化的作用。

心肌纤维化和肥大的病理特征的一个主要原因是 ECM 中胶原的积聚。Li 等<sup>[47]</sup>研究发现人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 通过激活 Akt 途径,能显著抑制急性心肌梗死诱导的 I 型胶原 (collagen type I, Col-1)、Col-3 和 α-SMA 的表达。促进心肌梗死后小鼠心功能的恢复,抑制心肌梗死诱导的胶原沉积和炎症,并改善活性氧活化,减少心肌纤维化的发生。Wang 等<sup>[48]</sup>研究发现,人参皂苷 Re 的治疗显著减少了心脏中胶原蛋白的积累和纤维化的形成。人参皂苷 Re 引起的羟脯氨酸含量的降低进一步证明人参皂苷 Re 可以抑制异丙肾上腺素诱导的胶原积累。

单侧输尿管梗阻引起肾小管间质损伤和胶原基质积聚导致肾间质纤维化。Xie 等<sup>[49-50]</sup>研究发现,人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 显著减轻了单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 引起的肾小管间质损伤和胶原沉积,降低 TGF-β1 水平,从而起到抑制肾间质纤维化的作用。

人参皂苷对器官纤维化中胶原蛋白生成的抑制作用机制见表 4。

表 4 人参皂苷对器官纤维化中胶原蛋白生成的抑制作用机制

Table 4 Inhibition mechanism of ginsenosides on collagen production in organ fibrosis

人参皂苷	器官	作用机制	文献
AD-2	肝	降低 ERK 和 p38 蛋白的磷酸化表达,调节 p38 和 ERK 通路	44
三七总皂苷	肺	通过触发溶酶体途径激活组织蛋白酶 K 的传导途径,促进 ECM 的降解	46
Rg <sub>2</sub>	心	激活 Akt 途径,降低 Col-1、Col-3 和 α-SMA 水平	47
Re	心	抑制急性心肌梗死诱导的 Col-1、Col-3 和 α-SMA 的表达	48
Rg <sub>1</sub>	肾	抑制血小板反应蛋白 1 的表达进而抑制 TGF-β1 的转录和激活	49
Rb <sub>1</sub>	肾	与抑制 P47phox 蛋白及 TGF-β1 的表达有关	50

## 5 人参皂苷对器官纤维化中细胞因子的调节作用

TGF-β1 是一种具有纤维化特性的多功能细胞因子,是器官纤维化的重要因素,通过加速 ECM 的沉积和减少其降解来促进器官纤维化<sup>[51]</sup>。Smad 是转导 TGF-β1 依赖信号的主要信号转导因子。此外,ECM 沉积在肺纤维化的发展中起着关键作用。ECM 主要被 MMP 降解,而 MMP 的降解效率主要受 MMP 抑制因子调节。MMP 和金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) 的平衡在器官纤维化的形成中起着至关重要的作用。

在 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化模型中,CCl<sub>4</sub> 的有毒代谢物激活 Kupffer 细胞分泌细胞因子,如 IL-1 和 TNF-α,刺激 TGF-β 的产生。Hou 等<sup>[52]</sup>研究发现,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 通过下调肝脏中 TNF-α、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 和 TIMP-1 的水平进而抑制肝纤维化。

Guan 等<sup>[53]</sup>研究发现,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能显著降低小鼠肺纤维化中 TGF-β1、Smad 2 和 Smad 3 在小鼠肺组织中的蛋白和 mRNA 表达,显著增强 Smad 7 的表达。这些结果表明人参皂苷可能通过抑制 TGF-

$\beta 1$ /Smad 信号通路抑制肺纤维化, 从而调节成纤维细胞增殖和异常 ECM 沉积。Yang 等<sup>[54]</sup>研究发现, 人参总皂苷能显著降低肺纤维化小鼠肺组织中 MMP2、MMP9 和 TIMP-1 蛋白表达的上调, 对博来霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的肺纤维化的保护作用与 MMP 系统有关。TIMP-1 的主要功能是调节 MMP 的分泌和活性, 其表达随肺纤维化的进展而显著增加。MMP2 和 MMP9 的表达在 BLM 诱导的肺纤维化炎症期增强, 可能在破坏基底膜、导致成纤维细胞侵入肺泡腔和导致肺纤维化方面起作用。

Xu 等<sup>[55]</sup>研究发现, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能显著抑制阿霉素诱导的自噬体形成和内质网扩张, 与阿霉素组相比, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 组激活转录因子 6 (activated transcription factor 6, ATF6)、需肌醇酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录中介因子 1 (transcriptional intermediary factor 1, TIF1)、磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 (phosphorylated ribosomal protein S6 kinase, p-p70S6K)、c-Jun N 端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1) 和自噬标记蛋白 Beclin1 的表达降低, 葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulatory protein 78, GRP78) 的表达增加。这些结果表明人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可能通过抑制内质网应激和自噬来改善阿霉素诱导的心脏功能障碍。Zheng 等<sup>[56]</sup>研究发现, 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 可以通过调节小 GTP 结合蛋白 (small GTP binding protein, Rho) /Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-related coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 和 PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制大鼠心肌细胞自噬来发挥抗心力衰竭的功能。此外, 人参皂苷 Re 可以减少血清中 TGF- $\beta 1$  的表达, 通过心脏组织中 Smad 3 和 I 型胶原的表达改善异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化和心力衰竭的药理作用 (至少部分), 与 TGF- $\beta 1$ /Smad 3 途径的调节有关。

Li 等<sup>[57]</sup>研究发现, UUO 能够促进 TGF- $\beta 1$ 、磷酸化 Smad 3 (p-Smad 3) 和阻断克老素 (Klotho, KL)、Smad 7 的表达, 在给予人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 后这些表达被逆转。结果表明, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过靶向 Klotho/TGF- $\beta 1$ /Smad 途径改善肾小管间质纤维化, 并且这种保护模式支持使用人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 治疗与 Klotho 缺乏相关的肾纤维化的可能性。Zhou 等<sup>[58]</sup>通过给予高糖、高脂肪饮食结合 ip 链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型。高血糖波动可能损伤肾小球系膜细胞, 促进细胞凋亡, 而肾小球内脂质代谢紊乱和脂质沉积异常可能导致肾小球细胞膜增生, 引起 ECM 逐渐积聚。研究发现 20(S)-人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 显著下调肾脏中 TGF- $\beta 1$ 、NF- $\kappa$ B p65 和 TNF- $\alpha$  的表达。结果表明, 20(S)-人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可能被用于治疗糖尿病肾病一种新的方向。

人参皂苷对器官纤维化中细胞因子的调节作用机制见表 5。

## 6 结语

纤维化是许多器官靶向疾病的常见特征, 但目前没有满意的治疗药物, 高效、低毒且抗纤维化机制明确的先导化合物的发现一直成为临床的迫切需要。人参皂苷具有多种药理作用, 如抗氧化、抗炎、促凋亡和免疫刺激等, 其抗纤维化作用已被证实, 但所涉及的深层机制尚不明确。人参皂苷抗纤维化的具体机制需要进一步评估。

本文综述了人参皂苷在抗纤维化方面的机制, 见图 1, 包括抑制炎症反应、抑制细胞 EMT、改善氧化应激反应、抑制胶原蛋白生成、调节细胞因子表达等, 为抗纤维化先导化合物的发现和机制研究提供实验基础, 为人参皂苷抗纤维化的成药性研究提供理论依据。

由于人参皂苷结构的多样性, 通常很难使研究标准化。不同的物种、细胞类型、原代或培养、收获时间和加工方法可能会影响人参皂苷的药理作用,

表 5 人参皂苷对器官纤维化中细胞因子的调节作用机制

Table 5 Regulation mechanism of ginsenosides on cytokines in organ fibrosis

人参皂苷	器官	作用机制	文献
Rb <sub>1</sub>	肝	下调 TGF- $\beta$ /Smad 途径	52
Rg <sub>1</sub>	肝	刺激 Nrf-2 核易位	37
Rg <sub>1</sub>	肺	靶向 Klotho/TGF- $\beta 1$ /Smad 途径	53
Rg <sub>1</sub>	心	下降 p-P70S6K、JNK1 和 Beclin1 的表达, 可能与其调节 JNK1 和 P70S6K 有关	55
Rb <sub>1</sub>	心	调节 Rho/ROCK 和 PI3K/mTOR 通路	56
Rg <sub>1</sub>	肾	上调 Smad 7 表达, 下调 TGF- $\beta 1$ 和 p-Smad 3 表达, 靶向 Klotho/TGF- $\beta 1$ /Smad 信号	57
20(S)-Rg <sub>3</sub>	肾	下调 NF- $\kappa$ B p65 和 TNF- $\alpha$ 的表达	58

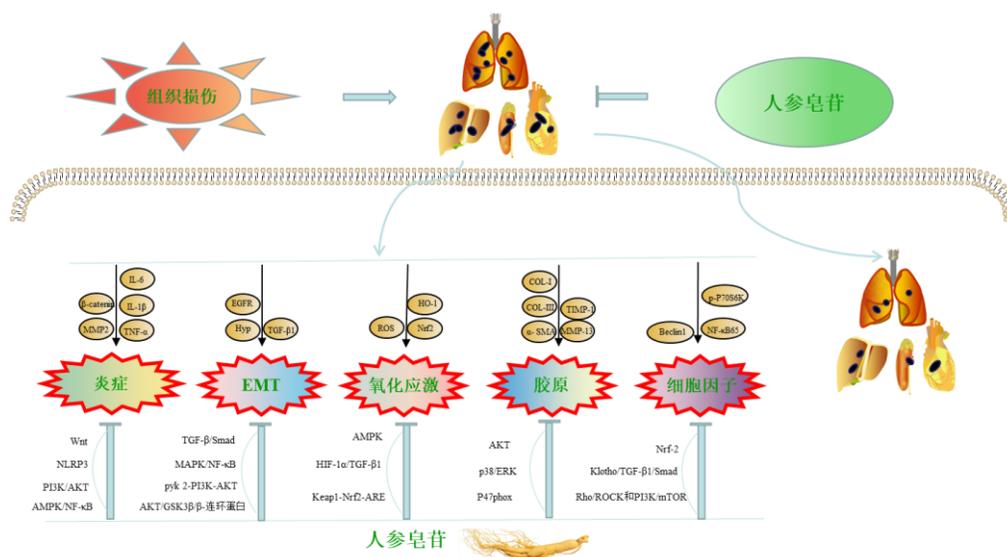


图1 人参皂苷对器官纤维化相关生物学机制的影响

Fig. 1 Effect of ginsenosides on biological mechanism of organ fibrosis

因此需要对这些影响因素进行研究。此外，对单一制剂的使用研究，应更深入的探索其详细的细胞和分子作用机制、结构和功能之间的关系、特异性、毒性以及动物模型和人类的药动学特征。尽管人参皂苷的许多成分在体外和动物模型中被证明具有抗纤维化活性，但在临床上均未被证明有效。因此，在未来的研究中，应加强临床方面的实践，为器官纤维化的治疗和逆转提供可能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Schaefer L. Decoding fibrosis: Mechanisms and translational aspects [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 1-7.  
 [2] Zhan L, Li J. The role of TRPV<sub>4</sub> in fibrosis [J]. *Gene*, 2018, 642: 1-8.  
 [3] Distler J H W, Györfi A H, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730.  
 [4] Ramani K, Biswas P S. Interleukin-17: Friend or foe in organ fibrosis [J]. *Cytokine*, 2019, 120: 282-288.  
 [5] 范治东. 鳖甲丹芍化瘀汤联合替诺福韦二吡夫酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(9): 15-16.  
 [6] 杨先照, 杜宏波, 赫伟丽, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期的中医药干预策略 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(5): 363-367.  
 [7] 赵四林, 柳玉佳, 范伏元, 等. 新型冠状病毒肺炎重症、危重症恢复期患者的中医药治疗策略 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(4): 387-391.  
 [8] Parola M, Pinzani M. Pathophysiology of organ and tissue

fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 1.  
 [9] Jun J I, Lau L F. Resolution of organ fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 97-107.  
 [10] 甘文华, 黄凯, 吕紫薇, 等. 吡非尼酮和尼达尼布体外抗肺纤维化作用 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(10): 1370-1375.  
 [11] Duan L, Xiong X J, Hu J Y, et al. *Panax notoginseng* saponins for treating coronary artery disease: A functional and mechanistic overview [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 702.  
 [12] Mancuso C, Santangelo R. *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius*: From pharmacology to toxicology [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 107(Pt A): 362-372.  
 [13] Liang Y, Zhao S. Progress in understanding of ginsenoside biosynthesis [J]. *Plant Biol (Stuttg)*, 2008, 10(4): 415-421.  
 [14] Kim Y J, Zhang D B, Yang D C. Biosynthesis and biotechnological production of ginsenosides [J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(6 Pt 1): 717-735.  
 [15] Yang J L, Hu Z F, Zhang T T, et al. Progress on the studies of the key enzymes of ginsenoside biosynthesis [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): E589.  
 [16] 方伟. 人参皂苷干预糖尿病微血管并发症研究进展 [J]. *人参研究*, 2018, 30(3): 50-52.  
 [17] 刘丹, 刘婷, 赵乐, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过 NF-κB 阻断缺氧诱导卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(3): 273-275, 278.  
 [18] Irfan M, Jeong D, Kwon H W, et al. Ginsenoside-Rp<sub>3</sub> inhibits platelet activation and *Thrombus* formation by regulating MAPK and cyclic nucleotide signaling [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 109: 45-55.

- [19] Park Y H, Kim Y, Mishra R C, *et al.* Fungal endophytes inhabiting mountain-cultivated ginseng (*Panax ginseng* Meyer): Diversity and biocontrol activity against ginseng pathogens [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16221.
- [20] 郭敬强, 林胜璋. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 对胰腺癌裸鼠皮下移植瘤新生血管的影响 [J]. *中草药*, 2021, 52(6): 1668-1671.
- [21] 石雪萍, 李静, 冉建华, 等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 调控 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1): 114-119.
- [22] Lu J, Li J X, Wang S H, *et al.* Advances in ginsenoside biosynthesis and metabolic regulation [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(4): 514-522.
- [23] Leung K W, Wong A S T. Pharmacology of ginsenosides: A literature review [J]. *Chin Med*, 2010, 5: 20.
- [24] Rajabian A, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Therapeutic potential of *Panax ginseng* and its constituents, ginsenosides and gintonin, in neurological and neurodegenerative disorders: A patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(1): 55-72.
- [25] Czaja A J, Carpenter H A. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2004, 40(4): 646-652.
- [26] Cotler S J, Jakate S, Jensen D M. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32(5): 428-430.
- [27] Dufour J F, DeLellis R, Kaplan M M. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(11): 981-985.
- [28] Xiao Q, Zhang S J, Yang C, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> ameliorates palmitic acid-induced hepatic steatosis and inflammation in HepG2 cells via the AMPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 7514802.
- [29] 罗文娟, 王灿敏, 叶敏宜. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 对百草枯所致呼吸衰竭大鼠肺功能影响及机制研究 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(2): 86-91.
- [30] 朱志扬, 葛然, 杨露露. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路保护脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7): 823-826.
- [31] Hsu W H, Hua K F, Tuan L H, *et al.* Compound K inhibits priming and mitochondria-associated activating signals of NLRP3 inflammasome in renal tubulointerstitial lesions [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 74-85.
- [32] 周平, 王磊, 刘彦, 等. 三七总皂甙对油酸致大鼠肺纤维化的治疗作用机制研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(94): 1-2.
- [33] Tian L L, Shen D C, Li X D, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1619-1632.
- [34] Phi L T H, Wijaya Y T, Sari I N, *et al.* 20(R)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> influences cancer stem cell properties and the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer via the SNAIL signaling axis [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 10885-10895.
- [35] Yang L, Liu Q, Yu Y, *et al.* Ginsenoside-Rb<sub>3</sub> inhibits endothelial-mesenchymal transition of cardiac microvascular endothelial cells [J]. *Herz*, 2019, 44(1): 60-68.
- [36] Shi Y M, Gao Y B, Wang T, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> alleviates podocyte EMT passage by regulating AKT/GSK<sub>3</sub>  $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway by restoring autophagic activity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1903627.
- [37] Wei X, Chen Y, Huang W. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> ameliorates liver fibrosis via suppressing epithelial to mesenchymal transition and reactive oxygen species production *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biofactors*, 2018, 44: 327-335.
- [38] Fu Z, Xu Y S, Cai C Q. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits pulmonary fibrosis by preventing HIF-1 $\alpha$  nuclear localisation [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 70.
- [39] 杨露, 陈盼盼, 罗敏, 等. 人参总皂苷抑制肺纤维化大鼠血清氧化水平的研究 [J]. *遵义医学院学报*, 2019, 42(2): 121-127.
- [40] Hong S H, Hwang H J, Kim J W, *et al.* Ginsenoside compound-Mc<sub>1</sub> attenuates oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes through an AMP-activated protein kinase-dependent mechanism [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(4): 664-671.
- [41] Zhang N N, An X B, Lang P P, *et al.* Ginsenoside Rd contributes the attenuation of cardiac hypertrophy *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 1016-1023.
- [42] Du N, Xu Z P, Gao M Y, *et al.* Combination of ginsenoside Rg<sub>1</sub> and astragaloside IV reduces oxidative stress and inhibits TGF- $\beta$ 1/Smads signaling cascade on renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3517-3524.
- [43] Zhang B, Zhang X L, Zhang C Y, *et al.* Notoginsenoside R<sub>1</sub> protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): E247.
- [44] Su G Y, Li Z Y, Wang R, *et al.* Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver

- injury in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3992-4000.
- [45] Tang M Y, Wang W B, Cheng L Y, *et al.* The inhibitory effects of 20(R)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> on the proliferation, angiogenesis, and collagen synthesis of hypertrophic scar derived fibroblasts *in vitro* [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(3): 309-317.
- [46] 孙晓芳, 杨会慈, 段斐, 等. 三七总皂苷对肺纤维化小鼠肺组织蛋白酶 K 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(1): 53-55.
- [47] Li X H, Xiang N, Wang Z R. Ginsenoside Rg<sub>2</sub> attenuates myocardial fibrosis and improves cardiac function after myocardial infarction via AKT signaling pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(11): 2199-2206.
- [48] Wang Q W, Yu X F, Xu H L, *et al.* Ginsenoside Re improves isoproterenol-induced myocardial fibrosis and heart failure in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3714508.
- [49] Xie X S, Yang M, Liu H C, *et al.* Influence of ginsenoside Rg<sub>1</sub>, a panaxatriol saponin from *Panax notoginseng*, on renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(11): 885-894.
- [50] Xie X S, Liu H C, Yang M, *et al.* Ginsenoside Rb<sub>1</sub>, a panoxadiol saponin against oxidative damage and renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(2): 133-140.
- [51] 胡娜, 公倩, 来卫东. 泛素-蛋白酶体途径在病毒性肝炎、肝硬化、肝癌中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(26): 95-97.
- [52] Hou Y L, Tsai Y H, Lin Y H, *et al.* Ginseng extract and ginsenoside Rb<sub>1</sub> attenuate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 415.
- [53] Guan S B, Liu Q, Han F F, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- $\beta$ 1/sm $\alpha$ d pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6510198.
- [54] Yang L, Chen P P, Luo M, *et al.* Inhibitory effects of total ginsenoside on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108851.
- [55] Xu Z M, Li C B, Liu Q L, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through the inhibition of autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3658.
- [56] Zheng X, Wang S, Zou X M, *et al.* Ginsenoside Rb<sub>1</sub> improves cardiac function and remodeling in heart failure [J]. *Exp Anim*, 2017, 66(3): 217-228.
- [57] Li S S, He A L, Deng Z Y, *et al.* Ginsenoside-Rg<sub>1</sub> protects against renal fibrosis by regulating the klotho/TGF- $\beta$ 1/sm $\alpha$ d signaling pathway in rats with obstructive nephropathy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(4): 585-591.
- [58] Zhou T, Sun L, Yang S, *et al.* 20(S)-Ginsenoside Rg<sub>3</sub> protects kidney from diabetic kidney disease via renal inflammation depression in diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7152176.

[责任编辑 潘明佳]