

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200826.1636.004.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200826.1636.004.html(2020-08-27))

人参皂苷 Rg1 在肝脏中的作用及其研究进展*

陈顺宏,黄汉飞,林 杰 综述,曾 仲[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院器官移植中心,昆明 650032)

[摘要] 人参皂苷也称人参皂苷,是人参等中药中提取的主要活性成分之一,具有抗氧化应激、抗炎、抗凋亡、抗疲劳、镇痛、神经保护等药理作用,根据其结构可以分为不同的类型。研究发现人参皂苷 Rg1 在多器官、多疾病中能发挥有效作用,随着研究的不断深入,人参皂苷 Rg1 在肝脏损伤中的应用被逐渐发现,本文就其在肝脏疾病中的作用进行综述,为进一步开发利用提供理论基础。

[关键词] 人参皂苷 Rg1;再灌注损伤;脂肪肝,非酒精性;胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)23-4021-04

Research progress on effects of ginsenoside Rg1 in liver*

CHEN Shunhong, HUANG Hanfei, LIN Jie, ZENG Zhong[△]

(Center of Organ Transplantation, the First Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Ginsenoside is one of the main active ingredients extracted from ginseng. It has pharmacological effects on anti-oxidative stress, anti-inflammation, anti-apoptosis, anti-fatigue, labour pains, nerve protection and others. According to its structure, it can be divided into different types. Studies have found that ginsenoside Rg1 can play an effective role in multiple organ and diseases. With the deepening of research, the application of ginsenoside Rg1 in liver injury has been gradually discovered. This paper reviews its role in liver diseases, providing a theoretical basis for further development and utilization.

[Key words] ginsenoside Rg1; reperfusion injury; fatty liver, nonalcoholic; insulin resistance

人参作为传统医学中最古老的草药之一,其主要活性成分人参皂苷是从人参属的根中提取的,根据人参皂苷中甾体结构和羟基(糖基)的数量,可将其分为原人参二醇类(protoginsenoside, PPD)、齐墩果酸、拟人参皂苷元、原人参三醇类(protoginsenoside, PPT)^[1]。人参皂苷 Rg1(G-Rg1)属于 PPT。研究发现 G-Rg1 在包括心脏、肾脏、神经系统等多种器官保护和多种疾病治疗中能发挥有效作用,其抗衰老、抗肿瘤、神经、心血管保护作用也不断被发现^[2-3]。也有越来越多的研究证明其在多种肝脏疾病中能发挥有效作用。本文就近年来 G-Rg1 在肝脏疾病中的应用及研究进展进行综述,以进一步促进 G-Rg1 在肝脏疾病中的深入研究及临床推广应用。

1 G-Rg1 治疗非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 临床主要表现为 NAFL 和非酒精性脂

肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 这些疾病若在早期未得到及时的干预, 可进一步发展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。同时 NAFLD 还会增加心血管疾病、癌症和肝相关死亡的风险。实验发现^[4-6], G-Rg1 可以通过其抗炎、抗凋亡的作用, 减轻急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 和酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 的肝损伤。G-Rg1 也可通过改善脂质过氧化和炎症小体的活化来预防 NAFL^[7]。在 NAFLD 小鼠模型中, G-Rg1 可通过提高氧化酶活性, 抑制炎症小体活化来改善 NAFL, 同时试验中观察到 CHOP、Caspase12 表达都明显增高, 表明发生 NAFLD 时能诱发内质网应激, 而 G-Rg1 治疗后表达明显降低, 证明 G-Rg1 能改善和干预内质网应激^[8-9]。

在肝脏中, 游离脂肪酸 (free fatty acid, FFAs) 通过 β 氧化消耗, 以三酰甘油形式存储, 而 FFAs 的积累会引起线粒体功能障碍、内质网应激和脂肪毒性的发

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760119, 81660113); 省基础研究计划项目[2019FE001(-202)]。 作者简介: 陈顺宏(1990-), 在读硕士, 主要从事肝移植方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 952797349@qq.com。

生。AMPK 磷酸化后抑制下游脂肪酸从头合成关键靶基因的表达,包括胆固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)。因此, AMPK 被认为是代谢综合征的治疗靶点之一^[10]。肖晴等^[11]发现, G-Rg1 可通过调控 AMPK 通路减少 NAFLD 细胞模型的脂质沉积。在先前的研究中证明,熊去氧胆酸钠及 G-Rg1 均可以通过调节大鼠 β -氧化途径来改善其脂代谢,而 G-Rg1 治疗效果要好于熊去氧胆酸钠, G-Rg1 通过调节大鼠 β -氧化相关的酶改善脂肪代谢对 NAFLD 大鼠的肝损伤,从而发挥治疗作用^[11]。同时 G-Rg1 也能通过调节 NF- κ B 通路抑制炎症反应,对 NAFL 发挥保护作用^[5]。

2 G-Rg1 减轻肝脏胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)

IR 在 2 型糖尿病发展中有重要作用。肝脏是机体的主要代谢器官,对 IR 的影响最大,当葡萄糖摄取减少,肝糖原合成受到抑制时,就会发生 IR。正常情况下,胰岛素通过与肝脏胰岛素受体(insulin receptors, IRs)结合,启动胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)蛋白的酪氨酸磷酸化,进而激活磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)。PI3-K 随后激活蛋白激酶 B(Akt/PKB),激活的 Akt/PKB 一方面磷酸化激活 FOXO1,从而抑制糖异生基因如磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6 磷酸酶(glucose-6 phosphatase, G6P)的转录。另一方面, Akt/PKB 导致糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase, GSK3)的磷酸化失活,增加糖原的合成。实验证明^[12], G-Rg1 作用后可以增加葡萄糖的摄取,并降低 G6P 的表达而减少肝脏葡萄糖的生成从而发挥抗 IR 作用。G-Rg1 处理可以上调 p-IRS1(Tyr465),下调 p-IRS1(Ser636),促进 PI3-K/Akt 信号通路,从而增加葡萄糖摄取。生化分析显示, G-Rg1 作用后可明显降低血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平,升高血清高密度脂蛋白水平,提示 G-Rg1 改善了肝脂肪变性的程度。在肥胖和 IR 个体中,肿瘤坏死因子(TNF)- α 可以通过提高 IRS 丝氨酸的磷酸化来抑制其酪氨酸的磷酸化,而 G-Rg1 作用后,白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、TNF- α 、核因子- κ B(NF- κ B)、G6P 表达下调, p-Akt 上调,通过抑制炎症反应和糖输出,作为肝脂肪变的潜在治疗方法^[13]。在 IR HepG2 细胞中^[14], G-Rg1 对 HepG2 细胞活力无影响,但通过降低 NOX3 的表达减少活性氧的产生,抑制 P38MAPK 信号通路的激活,增加 Akt 磷酸化,抑制 GSK3 β 的表达,以剂量依赖的方式促进 HepG2 细胞的葡萄糖消

耗,减轻 HepG2 细胞胰岛素诱导的 IR。

3 G-Rg1 减轻急性肝脏损伤

G-Rg1 在多种急性肝损伤模型中发挥有效治疗作用。不当使用对乙酰氨基酚(APAP)可导致继发性肝坏死的发病率和死亡率提高。高剂量的 APAP 通过毒性代谢中间体 n-乙酰-对苯醌亚胺(NAPQI)引起肝坏死,近年来也有不少关于过量使用 APAP 导致死亡报道。G-Rg1 可通过激活 Nrf2 信号通路在体内和体外 APAP 诱导的肝损伤发挥保护作用^[15-16]。生理条件下, Keap1 与 Nrf2 相互作用,抑制了 Nrf2 的活性并调节其降解,在氧化/亲电应激作用下, Nrf2 从 Keap1 中释放并转位到细胞核中,随后激活抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)响应基因表达,通过与 ARE 的结合, Nrf2 调节血红素氧合酶-1(HO-1)、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1(NQO1)、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化修饰亚基(GCLC 和 GCLM)的表达; Nrf2 还能调节外排转运蛋白,如多药耐药相关蛋白 Mrp2、Mrp3 和 Mrp4,以及 Cyp 酶,包括 Cyp2e1、Cyp3a11 和 Cyp1a2^[17]。G-Rg1 作用能有效增强机体抗氧化和解毒能力,主要依赖于其上调 Nrf2 核易位,下调 Keap1 蛋白表达,从而上调 GCLC、GCLM、HO-1、NQO1 等 Nrf2 靶基因;此外, G-Rg1 能抑制 Cyp2e1、Cyp3a11、Cyp1a2 的活性,而后者是 APAP 毒性代谢物 NAPQI 形成的重要酶。在体外实验中, G-Rg1 能有效提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)活性,抑制活性氧 ROS 和凋亡^[18]。但与之矛盾的是,在神经元的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)中, G-Rg1 可以减轻细胞损伤,伴有 Nrf2 积累,提高 Nrf2 的转录活动,以及促进目标基因的表达,并且 G-Rg1 激活 Nrf2/ARE 通路并不依赖于与 Keap1 的分离, G-Rg1 处理并没有伴随 Keap1 的改变,而是翻译后调控的结果^[19]。这说明 G-Rg1 的调控效果可能存在组织间差异。

在肿瘤治疗中顺铂的应用会对肝脏造成损伤, G-Rg1 处理可以有效减轻这种损伤,其机制主要是通过抑制 Keap1 和 Nrf2 的结合,促进 Nrf2 活性,减少降解,并促进 Nrf2 相关抗氧化蛋白的表达,从而保护肝脏免受顺铂诱导的毒副作用^[20]。在四氯化碳所致小鼠急性肝损伤模型中, G-Rg1 可通过激活 Nrf2 信号通路,调节相关基因的表达水平,增强抗氧化应激和肝脏解毒能力,并可调节肝脏转运蛋白和细胞色素 P450 酶的表达,提高肝脏的解毒能力^[21-22]。在 D-半乳糖诱导的肝损伤中, G-Rg1 能明显增加超氧化物歧化酶(SOD)和 GSH-px 的活性,增加 GSH 的消耗,部分逆转 MDA 的升高,通过其抗氧化特性发挥保护作用,并减轻慢性氧化应激引起的 DNA 损伤^[23]。并且与薯蓣皂甙(100 mg/kg)相比, G-Rg1(60 mg/kg)对

SOD 有更好的上调效果^[24]。

Toll 样受体 4(TLR4)作为 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路上游因子,在炎症反应中发挥重要作用。有研究发现^[25-26],G-Rg1 可以通过抑制 TLR4 的表达,减轻半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤,同时也能竞争性抑制脂多糖与 TLR4 的结合,减少脂多糖刺激产生的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,从而减轻脂多糖引起的肝损伤^[27]。

4 G-Rg1 减轻 IRI

G-Rg1 在多种器官缺血和再灌注损伤中发挥抗氧化作用,减轻组织的 IRI。肝脏血供丰富,在手术过程中常需要阻断血管,使肝脏经历缺血和再灌注两个过程,从而造成 IRI。实验发现,G-Rg1 预处理可有效减少肝细胞凋亡,抑制炎症的反应,这部分是通过 NF- κ B 信号通路实现的^[28]。G-Rg1 还能通过不同的作用机制,在多种器官中发挥减轻 IRI 作用。G-Rg1 可以改善小鼠缺血肢体的血流,明显地促进血管新生,抑制缺血组织细胞的凋亡,其作用机制与 G-Rg1 增加组织血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF 受体、p-Akt 及 NO 的表达有关^[29]。而通过减少 TNF- α 、IL-6、MDA 水平,提高 SOD 活性,对大鼠肠缺血再灌注后的肠道有保护作用^[30]。腹腔注射 G-Rg1 能有效改善缺血神经细胞形态改变并减少神经细胞的丢失,并且呈剂量依赖趋势,其作用随剂量增大而增强,作用机制与其抑制海马神经元的凋亡及 p-JNK、p-ERK1/2 的表达有关^[31]。在大鼠局灶性脑缺血模型中,G-Rg1 通过下调大脑组织聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)、肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)的表达,对抗脑细胞坏死,通过抑制细胞凋亡来发挥脑保护作用^[32]。

5 结 语

G-Rg1 已被证明在多种肝脏疾病中发挥有效作用,也逐步应用于针对肝脏损伤的治疗当中。与其他合成类药物相比,其具有抗氧化、抗炎、不良反应小等特点。G-Rg1 在肝脏不同疾病中的作用被不断发现,还被证明有改善纤维化^[33]、免疫调节^[34]等作用。随着研究的不断深入,其新的药理作用被不断发现。基于 G-Rg1 的抗氧化功能和对 Nrf2 通路的调节作用,G-Rg1 的作用还有待进一步发现。

参考文献

[1] SHIN B K, KWON S W, PARK J H. Chemical diversity of ginseng saponins from panax ginseng[J]. J Ginseng Res, 2015, 39(4): 287-298.

[2] SUN J, ZHANG L, ZHANG J, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on splenocytes and thymocytes in an aging rat model induced by d-

galactose[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58: 94-102.

- [3] WANG L, ZHAO H, ZHAI Z Z, et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg1 in cerebral ischaemia-reperfusion injury in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 876-882.
- [4] LI J, YANG C, ZHANG S, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits inflammatory responses via modulation of the nuclear factor- κ B pathway and inhibition of inflammasome activation in alcoholic hepatitis[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 899-907.
- [5] ZHAO J, SHI Z, LIU S, et al. Ginsenosides Rg1 from panax ginseng: a potential therapy for acute liver failure patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 538059.
- [6] 肖阳, 侯云鹤, 尹鑫, 等. 人参皂苷 Rg1 干预非酒精性脂肪肝模型大鼠肝细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3): 384-390.
- [7] OTA T, GAYET C, Ginsberg H. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents [J]. J Clin Invest, 2008, 118(1): 316-332.
- [8] 徐雅姝, 黄文祥, 阳成, 等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用和机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(11): 1434-1438.
- [9] XU Y, YANG C, ZHANG S, et al. Ginsenoside Rg1 protects against non-alcoholic fatty liver disease by ameliorating lipid peroxidation, endoplasmic reticulum stress, and inflammasome activation[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(11): 1638-1644.
- [10] CHOI Y J, LEE K Y, JUNG S H, et al. Activation of AMPK by berberine induces hepatic lipid accumulation by upregulation of fatty acid translocase CD36 in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 316: 74-82.
- [11] 肖晴, 黄文祥, 章述军. 人参皂苷 Rg1 激活 AMPK 抑制体外诱导的非酒精性脂肪肝细胞模型脂质沉积[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(12): 1343-1349.
- [12] CNOP M F F, VELLOSO L A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(1): 59-68.
- [13] XIAO M F, CHAO Z, SHI W N, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates hepatic insulin resistance induced by high-fat and high-sugar by inhibiting inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2019,

854;247-255.

- [14] RIQUELME A, ARRESE M, SOZA A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics[J]. *Liver Int*, 2009, 29(1):82-88.
- [15] NING J, HONG T, WARD A, et al. Constitutive role for IRE1 α -XBP1 signaling pathway in the insulin-mediated hepatic lipogenic program [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(6):2247-2255.
- [16] CHEN Q N, XIAO G G, CHANG Y W, et al. Ginsenoside Rg1 protects against acetaminophen-induced liver injury via activating Nrf2 signaling pathway in vivo and in vitro[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 98:58-68.
- [17] JIANG Y M, WANG Y, TAN H S, et al. Schisandrol B protects against acetaminophen-induced acute hepatotoxicity in mice via activation of the NRF2/ARE signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(3):382-389.
- [18] OBERKOFER H, PFEIFENBERGER A, SOYAL S, et al. Aberrant hepatic TRIB3 gene expression in insulin resistant obese humans[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(9):1971-1975.
- [19] LEE A, SCAPA E, COHEN D, et al. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1 [J]. *Science*, 2008, 320(5882):1492-1496.
- [20] GAO Y, CHU S, SHAO Q, et al. Antioxidant activities of ginsenoside Rg1 against cisplatin-induced hepatic injury through Nrf2 signaling pathway in mice[J]. *Free Rad Res*, 2017, 51(1):1-13.
- [21] 齐本权. 人参皂苷 Rg1 对致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2016, 36(4):260-264.
- [22] YAMAZAKI H, HIRAMATSU N, HAYAKAWA K, et al. Activation of the Akt-NF-kappaB pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):1480-1487.
- [23] XIAO M H, XIA J Y, WANG Z L, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates liver injury induced by D-galactose in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5):4100-4106.
- [24] LU B, XU Y, XU L, et al. Mechanism investigation of dioscin against CCl4-induced acute liver damage in mice[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(2):127-135.
- [25] HETZ C E, OAKES S A. Proteostasis control by the unfolded protein response[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7):829-838.
- [26] ACHARD C S, LAYBUTT D R. Lipid-induced endoplasmic reticulum stress in liver cells results in two distinct outcomes: adaptation with enhanced insulin signaling or insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5):2164-2177.
- [27] OZCAN U, CAO Q, YILMAZ E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. *Science*, 2004, 306(5695):457-461.
- [28] TAO T, CHEN F, BO L, et al. Ginsenoside Rg1 protects mouse liver against ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-apoptosis properties[J]. *J Surg Res*, 2014, 191(1):231-238.
- [29] 王晓丽, 金跃, 刘鹭, 等. 人参皂苷 Rg1 改善小鼠肢体缺血后血管新生[J]. *江苏大学学报*, 2018, 28(2):126-128.
- [30] 李茜, 张彦敏, 关玥, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠肠缺血/再灌注损伤的影响[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(3):358-361.
- [31] 王巧云, 刘凤, 吴峰阶, 等. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马 p-ERK1/2 与 p-JNK 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(2):229-234.
- [32] 于洋, 刘学政, 包翠芬, 等. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血大鼠 PARP-1 和 TNFR1 表达的影响[J]. *天津医药*, 2015, 43(3):245-248.
- [33] WEI X, CHEN Y, HUANG W. Ginsenoside Rg1 ameliorates liver fibrosis via suppressing epithelial to mesenchymal transition and reactive oxygen species production in vitro and in vivo[J]. *BioFactors*, 2018, 44(4):327-335.
- [34] WANG Y, LIU Y, ZHANG X, et al. Ginsenoside Rg1 regulates innate immune responses in macrophages through differentially modulating the NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1):77-84.