

◆ 文献研究 ◆

人参皂苷治疗缺血性脑卒中研究进展

顾玉宝¹, 刘敬霞^{2,3}, 王枫¹, 刘抒雯¹, 刘超¹, 甘佳乐¹

1. 宁夏医科大学研究生院, 宁夏 银川 750004
2. 宁夏医科大学中医学学院, 宁夏 银川 750004
3. 宁夏医科大学回医药现代化省部共建教育部重点实验室, 宁夏 银川 750004

[关键词] 缺血性脑卒中; 人参皂苷; 作用机制; 文献综述

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 04-0194-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.04.073

缺血性脑血管病是指脑部血液供血不足引起的脑组织缺血性损害, 使局部血液循环所提供的氧和其它营养物质与神经元代谢需求之间骤然供应与需求不平衡, 最终导致缺血中央区的神经元坏死的一类疾病, 其临床表现为肢体无力、偏瘫、感觉障碍、语言障碍、视觉障碍、共济失调等^[1]。脑血管疾病是造成人类死亡的三大疾病之一, 具有高发病率、高病死率、高致残率的特点, 严重危害人类健康并降低患者的生存质量。缺血性脑卒中是由于大脑主要动脉的血流短暂或持久阻断所引起, 占脑卒中的 70%~90%。研究表明, 缺血性脑卒中的发病由多因素、多环节造成, 其发病机制涉及由血管闭塞引起的缺血中心区和缺血半暗区的细胞功能衰竭、脑组织能量代谢、兴奋性氨基酸毒性、自由基损伤、神经细胞凋亡等多个环节^[2]。

人参是五加科植物的干燥根, 其性味甘, 微寒, 主入脾、肺经, 具有补脾益肺、大补元气、生津、安神增智等功效, 常用于治疗体虚欲脱、脾虚食少、惊悸失眠、心力衰竭等临床病变, 被称作“百药之王”。人参是治疗心脑血管疾病的常用药物, 人参中含有人参皂苷、人参多糖、蛋白质、多肽、氨基酸等多种化学成分, 其中人参皂苷是决定人参药效的、最重要的活性成分^[3]。研究证明, 三七总皂苷(PNS)对缺血性卒中引起的缺血性脑损伤具有积极的修复作用, 而在 PNS 中, 人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 含量最高, 这些成分是 PNS 发挥脑保护作用的主要药效物质, 由此说明人参皂苷具有脑保护作用^[4]。笔者就近年来国内外对人参皂苷及其单体治疗缺血性脑卒中的相关研究概述如下。

1 人参皂苷治疗缺血性脑卒中的作用机理

1.1 抗自由基脂质过氧化 自由基及氧衍生自由基是具有未配对电子的原子、原子团及分子, 是人体内氧化还原过程最重要、最广泛的反应成分。人体正常代谢产生的自由基可被体内相应的自由基清除酶及时清除, 使自由基的产生与清除之间处于动态平衡。自由基的过量产生则会打破这种平衡, 引起不同程度的细胞毒性及不可逆性损伤。脑缺血再灌注期间, 脑组织需要更多的供氧, 供氧量的增加可导致活性氧(ROS)过度生成, ROS 可直接与缺血脑组织中的大分子物质如核酸、脂质和蛋白质等作用造成脑组织损伤^[5]。此外, 再灌注期大量产生的一氧化氮(NO)可促进自由基的生成, 诱导细胞凋亡。人参皂苷可使大鼠脑缺血再灌注后脑组织中的超氧化物歧化酶的表达显著增多, 谷胱甘肽过氧化物酶活性显著增强, 同时减少脂质过氧化物丙二醛含量^[6~7]; 提示人参皂苷可通过抑制 NO 释放, 提高机体清除氧自由基的能力, 从而降低脑缺血时自由基和脂质过氧化物对脑组织细胞的病理性损害。研究表明, 人参皂苷 Rg₁ 对溶酶体膜具有保护作用, 可抑制生物膜的脂质过氧化反应, 提高超氧化物歧化酶(SOD)活性, 降低丙二醛(MDA)含量^[8]。因此, 人参皂苷对脑的保护作用与清除自由基、抑制脂质过氧化反应相关。

1.2 抑制炎症因子的表达 脑缺血后引起的炎症反应在脑缺血损伤过程中扮演重要角色^[9]。研究结果显示, 参与脑缺血的炎症因子主要有肿瘤坏死因子 α (TNF-α), 白介素-1(IL-1), 黏附分子(ICAM-1)等, 它们与血管内皮细胞、神经元、神经

[收稿日期] 2016-11-06

[基金项目] 宁夏自然科学基金资助 (NZ15072)

[作者简介] 顾玉宝 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治老年病。

[通讯作者] 刘敬霞, E-mail: ljx199566@163.com。

胶质细胞以及血管周围的免疫活性细胞相互作用,促使缺血区形成一个复杂的级联反应,再加上其它炎症因子的释放与参与,使缺血炎症反应进入到恶性循环状态,加重了脑组织继发性损伤,直接影响着脑卒中后治疗与康复^[10~11]。因此,抑制炎症反应成为脑保护的重要措施。

1.3 抑制神经细胞凋亡,促进周围神经细胞再生 中枢神经系统疾病与神经细胞凋亡密切相关,脑缺血早期梗死灶周围的神经元死亡主要以凋亡为主^[12]。脑缺血再灌注后引发的钙超载、氧化应激、兴奋性氨基酸释放都能引起细胞凋亡^[13~14]。细胞凋亡与多种蛋白有关,其相关蛋白包括 Bcl-2 蛋白家族,半胱氨酸蛋白酶(Caspase)蛋白家族等。研究认为 Caspase 蛋白家族是多条细胞凋亡通路的枢纽。大量研究证实人参皂苷具有良好的神经保护作用,其通过多途径多靶点能保护脑组织、抑制半暗带细胞凋亡及促进周围神经细胞再生。

1.4 抑制谷氨酸 (Glu) 的兴奋性毒性和 Ca²⁺内流 兴奋性氨基酸(EAA)是中枢神经系统的兴奋性神经递质,其中 Glu 是 EAA 中含量最多、分布最广的氨基酸,其发育早期阶段对组织具有神经营养作用,发育后期则表现为毒性作用^[15]。目前认为缺血性脑损伤中 Glu 毒性发生的机制主要是因为缺血时三磷酸腺苷合成不足导致 Glu 的重摄取发生障碍,病灶局部谷氨酸大量聚集,刺激谷氨酸相关受体,导致 Ca²⁺内流,如此恶性循环,使缺血区持续高浓度的谷氨酸引起兴奋性神经毒性^[16]。因此,抑制 Glu 兴奋性毒性,包括抑制 Glu 过度释放,促进其再摄取以及抑制其受体活性,对脑缺血损伤具有防治作用。研究证明人参皂苷能明显降低脑组织中 Glu 含量,改善脑组织和神经细胞的病理损伤,从而对脑缺血再灌注损伤起到一定的保护作用。

1.5 对血栓形成的干预作用 血栓的形成与血管壁的正常、血液成分的改变及血流异常密切相关。全血黏度是反映血液流变学特征的基本指标之一,为反映血流阻力的重要参数。全血黏度升高使血流减慢,导致微循环灌注不足,组织缺氧,有利于血栓的形成。因此,降低血黏度、改善微循环可能在不同程度上阻止或延缓血栓的形成。三七能够抑制血小板聚集,发挥抗血栓形成的作用,尤其以三七总皂苷有效成分人参皂苷 Rg₁抗血栓作用明显^[17]。

2 人参皂苷不同单体治疗缺血性脑卒中的研究

2.1 人参皂苷 Rg₁ 治疗缺血性脑卒中 研究证实,局灶性脑缺血损伤时脑细胞可出现不同程度的细胞凋亡和细胞坏死现象。以往的防治主要集中于干预细胞凋亡的过程,而忽略了脑缺血早期炎症反应对脑组织的损害^[18~19],因此,防治效果不甚理想。人参皂苷 Rg₁ 是从人参中提取的小分子活性物质,也是临床应用的主要药理活性成分,具有抗氧化、抗衰老、减小脑梗死体积,改善神经功能缺损症状等脑保护作用。研究显示,人参皂苷 Rg₁ 能抑制细胞内 Ca²⁺ 超载,减少星形胶质细胞的活性氧产生^[20],抑制受损脑组织中一氧化氮的过量产生,从而

减轻局灶性脑缺血再灌注损伤后的神经功能障碍,增加海马 CA1 区锥体细胞存活数,对脑缺血神经元起到保护作用^[21]。

邹晓莉等^[22]用右侧大脑中动脉阻断法制备局灶性脑缺血模型发现,人参皂苷 Rg₁ 对大鼠局灶性脑缺血具有保护作用,其作用机制可能通过下调脑组织诱导型一氧化氮合酶(iNos)、上调内皮细胞型一氧化氮合酶(Enos)的表达而发挥作用。李亮等^[23]采用线栓法制备左侧大脑中动脉栓塞模型发现,人参皂苷 Rg₁ 不同剂量组(10、20、40 mg/kg)均能减少神经细胞损伤后的凋亡,实现其神经保护作用。同时,人参皂苷 Rg₁ 能上调皮质金属蛋白酶抑制因子(TIMP1)表达,降低神经细胞凋亡率,实现其神经元的保护作用。吴露等^[24]研究发现,人参皂苷 Rg₁ 能降低脑组织胞浆核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)蛋白含量,升高胞核 Nrf2 含量,使 Nrf2 核转位率升高,并使脑组织血红素加氧酶 1(HO-1)表达显著增加,提示人参皂苷 Rg₁ 可激活 Nrf2/HO-1 信号途径,促进 Nrf2 蛋白的合成和核转位,从而发挥抗缺血再灌注损伤作用。

2.2 人参皂苷 Rg₂ 治疗缺血性脑卒中 人参皂苷 Rg₂ 与人参皂苷 Rg₁ 同属于三醇型人参皂苷,是治疗心脑血管疾病的常用药物。研究证实,人参皂苷 Rg₂ 能够抑制缺血再灌注引起的神经细胞凋亡^[25]。人参皂苷 Rg₂ 对谷氨酸引起的神经细胞毒性亦有保护作用,同时可以降低细胞内 Ca²⁺ 浓度,增强中枢突出传递作用^[26]。有研究表明,人参皂苷 Rg₂ 具有抗脑水肿作用,可增加脑血流量,降低脑血管阻力,从而起到神经保护作用^[27]。

田建明等^[28]采用体内血栓形成测定法观察人参皂苷 Rg₂ 对动物体内血栓形成的影响,发现人参皂苷 Rg₂(尾静脉注射 2.5~10 mg/kg)能明显延长大鼠体内血栓形成的时间,并且能明显抑制大鼠由 ADP 诱导的血小板聚集率,说明人参皂苷 Rg₂ 对体内血栓的形成有明显的预防作用,对血小板聚集有明显的抑制作用。陈美华等^[29]采用线栓法制备左侧大脑中动脉阻塞模型发现,人参皂苷 Rg₂ 可通过减少缺血再灌注大鼠神经功能评分,减少脑梗死面积,提高胆碱能神经活性,对脑缺血再灌注损伤起到保护作用。

2.3 人参皂苷 Rb₁ 治疗缺血性脑卒中 人参皂苷 Rb₁ 是人参的主要有效成分之一,是人参二醇型最具代表性的活性成分。有研究表明,人参皂苷 Rb₁ 对中枢神经系统疾病具有保护作用,其主要作用机制包括:抑制钙超载,抑制神经元细胞凋亡,抗氧化,清除自由基^[30]。Chen Z 等^[31]研究发现谷氨酸作用于细胞后,其细胞内的自噬体被激活,Beclin-1 增加,人参皂苷 Rb₁ 能够抑制这种作用,保护皮层神经元细胞免受谷氨酸诱导的细胞损伤。

刘俊伟等^[32]用线栓法制备脑缺血再灌注损伤大鼠模型发现,人参皂苷 Rb₁ 可以不同程度地降低大鼠神经功能缺损程度评分和脑梗死体积,抑制脑组织 IL- β 蛋白的表达,降低血液中 IL- β 的含量,提示人参皂苷 Rb₁ 对大鼠局灶性脑缺血

再灌注损伤有保护作用,其机制与抑制炎症因子 IL- β 蛋白表达有关。余录等^[33]建立大鼠中动脉缺血再灌注损伤模型,结果显示人参皂苷 Rb₁可降低大鼠神经行为学评分,降低脑组织中炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的含量,减少 p-JAK2、p-STAT3 的表达,提示人参皂苷 Rb₁可能通过调控细胞因子介导的 JAK2/STAT3 信号途径保护脑缺血再灌注损伤。胡光强等^[34]研究发现人参皂苷 Rb₁对脑缺血再灌注损伤的白质胶质细胞、轴突以及髓鞘有一定的修复作用,对脑缺血再灌注损伤神经元具有明显的保护作用。

2.4 人参皂苷 Rg₃、Rb₃ 等单体治疗缺血性脑卒中 何波等^[35]用线栓法制备 SD 大鼠脑缺血再灌注模型,结果显示人参皂苷 Rg₃可显著改善大鼠的行为障碍,减少神经细胞凋亡数,显著降低 Calpain I、Caspase-3 的表达,提示人参皂苷 Rg₃通过抑制 Calpain 和 Caspase-3 的表达对大鼠脑缺血再灌注后迟发性神经元损伤起保护作用。张宏伟等^[36]通过结扎大鼠双侧颈总动脉制备脑缺血模型发现,人参皂苷 Rb₃能明显降低脑缺血大鼠的脑指数和脑含水量,降低血清及脑组织 MDA 及 NO 含量,提高 SOD 活性,提示人参皂苷 Rb₃可通过抑制脂质过氧化反应,提高抗氧化酶活性,改善细胞能量代谢从而对脑缺血损伤起到保护作用。陈健文等^[37]研究发现,人参皂苷 Rb₃能显著降低脑组织中 Glu 和天冬氨酸(Asp)的含量,提示人参皂苷 Rb₃可防止缺血时兴奋性氨基酸升高,从而发挥对脑损伤的保护作用。胡瑜等^[38]研究了不同剂量人参皂苷 Rb₃对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用,结果显示人参皂苷 Rb₃不同剂量组均能明显缓解脑缺血大鼠的行为学症状,减轻其脑水肿程度,降低血清 MDA 的含量,升高 SOD 含量,并能减轻组织病理学损伤,说明人参皂苷 Rb₃对大鼠局灶性脑缺血损伤有明显保护作用。

3 思考与展望

综上所述,脑缺血是一个多环节、多因素、多途径损伤的复杂的病理生理过程,人参皂苷及其单体能够通过抗自由基脂质过氧化,抑制炎症因子的表达,抗神经细胞凋亡,减轻谷氨酸的兴奋性毒性作用,改善缺血损伤部位的微环境,对缺血性脑损伤产生保护作用,是一种极具前景的治疗脑缺血的药物,现已广泛运用于临床,具有多靶点、多向调节、防治结合的临床意义。然大多文献仅单纯局限于人参皂苷对防治脑缺血损伤的研究,而对其内所含的有效成分如人参皂苷 Re、Rg₁在脑缺血的干预机制缺乏系统的研究;其次,关于人参皂苷的药理作用研究也多集中于动物实验,缺乏具有说服力的临床研究;再者,目前关于人参皂苷的实验研究也仅能证明其在脑缺血损伤的某个病理环节起作用,而对进一步的机制研究较少。所以针对人参皂苷本身多靶点、多途径的作用,在药效研究上有待制备多因素符合脑缺血病证结合动物模型,并结合分子生物学、蛋白组学、基因与生物工程学等技术,从细胞、分子等微观水平揭示人参皂苷对脑缺血的作用机制,以期为临床应用提

供更好的依据。

[参考文献]

- [1] 王展波,党辉,朱沂. 脑缺血后细胞死亡的形式及其分子机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2013, 21(4): 310.
- [2] 陈奇. 中药药效研究思路与方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 214.
- [3] 杨武韬. 人参的化学成分和药理研究进展[J]. 中国医药指南, 2014, 12(3): 33-34.
- [4] 刘抒雯,刘敬霞,虎喜成,等. 三七总皂苷治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 217-220.
- [5] LEE JC, WON MH. Neuroprotection of antioxidant enzymes against transient global cerebral ischemia in gerbils [J]. Adv Anat Embryol Cel, 2014, 47 (3): 149-156.
- [6] CHEN F, YANG SQ, JIANG PQ, et al. Protective effect of Xue sai tong injections on cerebral ischemic reperfusion injury in rats [J]. Med Innov China, 2014, 11(7): 15-17.
- [7] TANG YH, HUANG XP, TAN H, et al. Effect of Panax notoginseng saponins on extracellular matrix damage and oxidative stress after cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2010, 28(11): 2327-2330.
- [8] 郑桃,彭成,谢晓芳,等. 人参皂苷 Rg₁对大脑皮质神经细胞生物膜的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(2): 56-59.
- [9] Chen GH. Inflammation and ischemic stroke[J]. Chin J Neur, 2010, 43(8): 334-342.
- [10] Walter N, Dur N. The double edgesword of TNF- α in ischemia reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(6): 2221-2222.
- [11] Freedman JE, Vitseva O, Tanriverdi K. The role of the blood transcriptome in innate inflammation and stroke [J]. Annals New York Acad Sci, 2010, 12(7): 41-45.
- [12] Mehta SL, Manhas N, Raghurib R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics[J]. Brain Res Rev, 2007, 54(1): 34-66.
- [13] Bernaerro A, Braun A, Kraft R, et al. STIM2 regulates capacitive Ca²⁺ entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death [J]. Sci Signal, 2009, 2(93): 67.
- [14] Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, et al. Circulating

- biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(2): 108-126.
- [15] Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia[J]. *Life Sci*, 2001, 69(4): 369-81.
- [16] 陆海芬, 陈兆耀. 人参皂苷 Rb₁ 对谷氨酸导致海马神经元损伤的保护作用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(8): 3467-3470.
- [17] 刘晓青. 三七药物在临床中的应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2009, 2(4): 88-89.
- [18] Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischemia [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(4): 267-278.
- [19] Yang GY, He XS, Wang YT. The role and significance of the neurovascular unit in the treatment of cerebral ischemia [J]. *Chin J Contemp Neurosurg*, 2011, 11(2): 125-131.
- [20] Sun C, Lai X, Huang X, et al. Protective effects of ginsenoside Rg₁ on astrocytes and cerebral ischemic-reperfusion mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37: 1891-1898.
- [21] 王巧云, 吴峰阶. 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 NOS 活性及蛋白表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(12): 2328-2332.
- [22] 邹晓莉, 杜继卫, 梁佳, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血大鼠 iNOS 和 eNOS 表达的影响[J]. *山东医药*, 2012, 52(13): 44-45.
- [23] 李亮, 邓文祥, 何军锋, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(2): 95-98.
- [24] 吴露, 黄小平, 邓常清, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对小鼠脑缺血再灌注后脑组织损伤及 Nrf2/HO-1 途径的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(11): 2066-2071.
- [25] Gong Zhihua, Liu Mingxia, Gong Lili, et al. Ginsenoside Rg₂ attenuates learning and memory loss through an anti-apoptotic property in a rat model of multi-infarct dementia [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2010, 10(6): 1069-1075.
- [26] Li N, Liu B, Dluzen DE, et al. Protective effects of ginsenoside Rg₂ against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 458-463.
- [27] 田建明, 刘洁, 李浩, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对动物脑循环及脑水肿的影响[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(17): 1664-1666.
- [28] 田建明, 宋丽晶, 李浩, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对大鼠体内血栓形成及血小板聚集的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(11): 79-80.
- [29] 陈美华, 吴月鹏, 张颜波, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对脑缺血再灌注大鼠神经保护作用的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(12): 1089-1092.
- [30] Gao XQ, Yang CX, Chen GJ, et al. Ginsenoside Rb₁ regulates the expressions of brain-derived neurotrophic factor and Caspase-3 and induces neurogenesis in rats with experimental cerebral ischemia [J]. *Ethnopharmacology*, 2010, 132(2): 393-399.
- [31] Chen Z, Lu T, Yue X, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rb₁ on glutamate-induced neurotoxicity: with emphasis on autophagy [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482(3): 264-268.
- [32] 刘俊伟, 任冶龙, 刘旭玲, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑梗死体积及脑组织和血清 IL- β 的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12): 1696-1700.
- [33] 余录, 胡光强, 陈碧琼, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对大鼠脑缺血再灌注 JAK2/STAT3 信号转导通路的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42(17): 1932-1934.
- [34] 胡光强, 张慧, 肖洪文, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对大鼠局灶性脑缺血蛋白质重塑的影响[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2015, 33(4): 451-454.
- [35] 何波, 陈鹏, 龙江, 等. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对大鼠缺血再灌注后迟发性神经元损伤的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(1): 35-38.
- [36] 张宏伟, 孙伟伦, 李凤, 等. 人参皂苷 Rb₃ 对大鼠实验性脑缺血的保护作用[J]. *人参研究*, 2013, (1): 2-5.
- [37] 陈健文, 谭敏谊, 陈浩凡, 等. 人参皂苷 Rb₃ 对脑缺血再灌注后大鼠脑组织中兴奋性氨基酸的作用研究[J]. *中药材*, 2012, 35(8): 1301-1304.
- [38] 胡瑜, 陈浩凡, 臧林泉, 等. 人参皂苷 RB₃ 对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用[J]. *广东药学院学报*, 2008, 24(5): 590.

(责任编辑:冯天保)