

人参皂苷 Rg3 的药理作用综述

苏文涛¹ 王海波²

云南中医药大学 云南昆明 650500

【摘要】 人参是我国的贵重中药材，在多数中医典籍中对该药材的功效有记录。人参主要活性成分是人参皂甙 Rg3，该成分是一种药用极高的中药成分，具有较好的药理性质，为人参皂甙 Rg3 的进一步开发与利用提供支持。为此，本文对人参皂甙 Rg3 的药理功能进行综述，为相关性疾病预防提供帮助。

【关键词】 人参皂甙 Rg3；药理；临床应用

Summary of the pharmacological effects of ginsenoside Rg 3

Su Wentao, 1, Wang Haibo, 2

Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Yunnan Kunming 650500

Abstract: Ginseng is a valuable Chinese medicine in China, and the efficacy of this medicine is recorded in most traditional Chinese medicine books. The main active ingredient of ginseng is ginsenoside Rg 3, which is a very high medicinal TCM ingredient and provides support for the further development and utilization of ginsenoside Rg 3. To this end, the present paper reviews the pharmacological functions of ginsenoside Rg 3 to provide help in the treatment of related diseases.

Key words: ginsenoside Rg 3; pharmacology; clinical application

人参是广为人知的中药，其药用历史悠久，具有补充远期及改善脾胃功能、生津安神的效果。人参皂苷是人参中的重要成分，属于四环三萜达玛烷型糖苷衍生物，药理活性非常明显。人参经过热处理后主要活性成分是 Rg5，可发挥药物的抗肿瘤及抗氧化功能^[1]。人参皂苷 Rg5 在人体内会转变为 Rg3，随后发挥中其中的药理性质，对肿瘤及炎性病变等均有很好的效果。我国对人参皂苷 Rg3 单体开发为参一胶囊，是我国首个中药单体抗癌药物。随着人参皂苷 Rg3 的研究更加深入，发现了该药物的抗肿瘤、降低化学药物毒性及肾脏功能毒性的功效，并保护人体的中枢血管，抗疲劳及降低血糖水平，对创面也有很好的修复效果。本文对人参皂苷 Rg3 的药理作用展开分析，并为药物的进一步利用提供指导。

1 人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用

现阶段，临床上对抗肿瘤的药物一般是以化疗为主，过往化疗药物对癌细胞的杀伤作用强，但也会伤害到周围的正常细胞。人参皂苷属于一种活性强的成分，对其中的多个分子具有调节功能，也具有较好的抗肿瘤毒性，对正常细胞所产生的毒性反应低。有研究中针对大肠癌患者展开研究，分析了人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤活性功能，人参皂苷 Rg3 自剂量及时间依赖性上，一般在 120 μg/ml 时产生抑制反应，抑制肿瘤的作用一般在 9h 出现，在 12h 达到峰值，最终保持 48h，可抑制大肠癌细胞不断增殖。其机制是调节人体内的直肠癌细胞周期蛋白 (cyclin)、周期性蛋白依赖性激酶 (CDKs) 表达^[2]。人参皂苷 Rg3 也能改善 Caspase-3 的表达水平，促进肿瘤细胞凋亡。自体外的结肠癌细胞培养中，通过人参皂苷 Rg3 可诱导结肠癌细胞增殖、凋亡^[3]。人参皂苷 Rg3 经处理后，对卵巢癌患者的细胞活性也有较好的抑制效果，增高凋亡相关蛋白 Caspase-3 及 Caspase-9 的表达水平。人参皂苷 Rg3 对卵巢肿瘤系统中的 SKOV-3 有显著的增殖抑制功能，其机制是开启细胞中的凋亡路径，药物处理浓度处于 100 μg/ml，一般在使用后 8h 有良好的抗肿瘤活性^[4]。恶性肿瘤的细胞分化异常，白雪粒细胞在人体外可能会被一些化合物诱导，并转变为正常的粒细胞。早诱颗粒白血病 HL-60 粒细胞分化往往要 G1 期及 S 期维持，在白血病患者群体中，人参皂苷 Rg3 可阻断早幼粒细胞白血病的 HL-60 细胞缩短，并使其分化为形态及功能上的粒细胞。以上调查结果显示，人参皂苷 Rg3 作为一种潜在肿瘤细胞凋亡的诱导剂，其功能是诱导凋亡蛋白表达，发挥抗肿瘤的功效^[5]。

2 人参皂苷 Rg3 抗氧化作用

在人体氧化应激反应中，活性氧的产生是氧化应激反应的基础，抗氧化反应对器官功能障碍也有一定的治疗功效。人参皂苷 Rg5 有明显的 ROS 清除功能，代谢性产物人参皂苷 Rg3 的药理作用更为明显。紫外线在人体照射中，对视网膜色素上皮细胞 (RPEs) 及视网膜神经节细胞 (RGCs)

具有良好的细胞毒性功能，进一步会产生视网膜变性。在人体实验中^[6]，人参皂苷 Rg3 可诱导 MicroRNA-141 表达，激活核因子 E2 相关因子水平，保护人体的视网膜发生光导损伤。在体外细胞实验中，人参皂苷 Rg3 也能抑制紫外线诱导，并促进 RPEs 及 RGCs 凋亡^[4]。氧糖剥夺-再氧化也能促进子宫内细胞损伤，在人参皂苷 Rg3 的反应下，可保护热门的子宫内细胞，促进人参皂苷 Rg3 的诱导及离散，保持蛋白及核稳定性，促进抗氧化剂的基因转录表达，Nrf2 及 Keap1 可调节人参皂苷 Rg3 对子宫内细胞的保护功能，并削弱 OGDH 诱导子宫内细胞产生。在人体内，出现血清乳酸脱氢酶或者丙二醛水平增高的情况下，人参皂苷 Rg3 预处理能促进氧自由基缩减。该结果提示，Nrf2 信号传导通路激活往往是人参皂苷 Rg3 抗氧化损伤药理反应的关键^[7]。

3 人参皂苷 Rg3 的抗炎作用

在一项大鼠实验中^[8]，准备噁唑酮诱导的模型，在实验期间发现，人参皂苷 Rg3 具有很好的抵抗炎症损伤的功能，通过调节巨噬细胞所产生的环氧合酶、白介素-1β 及肿瘤坏死因子-α 等反应，可改善人体中常见的皮炎等疾病。人参皂苷 Rg3 具有遏制噁唑酮诱导的皮肤炎症反应。粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 是重要的炎症介质，在人体免疫反应及慢性反应中发挥着稳定的功效。紫外线往往会促进皮肤损伤或者生长因子介导^[9]。人参皂苷 Rg3 可降低紫外线 B 照射诱导中的 SP-1 角质形成，在 10min 内诱导细胞细胞调节蛋白酶，降低 ERK 磷酸化反应。人参皂苷 Rg3 也能抑制 UVB 诱导反应，评估上有信号表皮因子的受体磷酸化，说明人参皂苷 Rg3 对 GM-CSF 表达有良好的抑制功能。有研究中对人参皂苷 Rg3 的 SP-1 诱导角质形成有良好的抑制反应，可发现人参皂苷 Rg3 的剂量对角质细胞产生及释放有很好的效果，该抑制反应是一种作用在蛋白酶 C 的反应。有研究中指出^[10]，人参皂苷 Rg3 在不同剂量及作用时间上，对脂多糖 (LPS) 刺激的胶质细胞有很好的抗炎效果，该功能发挥与腺苷单磷酸激活酶下游信号分子等相关，也能促进 NF-κB/Nrf2 调节，说明人参皂苷 Rg3 对胶质细胞活化中的各项神经功能紊乱有很好的调节功能。人参皂苷 Rg3 也能降低顺铂所导致的言行分子，通过 AMPK 及 ERK、NF-κB 信号通路发挥抵抗炎性的功能^[11]。

4 人参皂苷 Rg3 的抗凋亡作用

在病理反应中，细胞过度凋亡在多种系统常见，包括心血管系统及神经系统、免疫系统，常见的疾病是心梗、阿尔茨海默症、获得性免疫缺陷综合征等，抗凋亡一直是药物探究的重点内容。人参皂苷 Rg3 具有调节人体内的 Caspase-3 功效，可适当上调心肌细胞中的凋亡蛋白 Bcl-2，并有效抑制 Bax 表达，缩减心肌细胞凋亡情况，并减轻患者的心肌再灌注损伤，发挥药物的保护性效果^[10]。在肿瘤疾病治疗上，比较常见

的药物是顺铂,但该药物的不良反应严重,尤其是会产生肾脏毒性。在人体外的实验中,人参皂苷 Rg3 100 μmol/L 时,根据剂量依赖性可改善顺铂诱导的细胞活力降低,并展开图像细胞分析,进一步验证人参皂苷 Rg3 的抵抗凋亡功能。与顺铂治疗相比,人参皂苷 Rg3 具有降低细胞凋亡的功效。自机制角度上看,抑制丝裂原活化蛋白酶在介导人参皂苷 Rg3 过程中,可发挥保护肾脏的功能。过往研究发现^[12],人参皂苷 Rg3 浓度多处于 5-80 μmol/L 情况下,对肝脏的中的毒性细胞会产生抵抗作用。人参皂苷 Rg3 在不会干扰肿瘤细胞活性的情况下,使药物的毒性作用降低,并作为潜在降低副作用的药物,在化疗没啥肿瘤活性的同时,进一步保护人们的正常细胞。

5 人参皂苷 Rg3 的中枢系统作用

有研究中指出^[13],人参皂苷 Rg3 具有保护脑血管神经的功效,对短暂时局缺血性神经有很好的保护功能。大鼠腹部注射 20R Rg3,可减轻小脑梗死的面积,缩减脑缺血再灌注损伤,也能保护神经功能。人参皂苷 Rg3 可抑制 Calpain 的表达,并调节大鼠的行为障碍的情况,缩减神经细胞的凋亡反应,具有保护神经功能的效果^[14]。舌下给药 20S 的 Rg3 后,该成分可缩减大鼠的脑部梗死面,使局部血流量增高。人参皂苷 Rg3 也能调节线粒体能量的代谢反应,改善脑缺血诱发的 SOD 及 GSHPX 活性。其原理是人参皂苷 Rg3 缩减脂质过氧化物的代谢功能,清除自由基及提升人体内的能量代谢,发挥抵抗脑损伤的功效。人参皂苷 Rg3 自脑中发挥清除效果,抑制线粒体的渗透转换功能,并保护人们的脑部神经^[15]。

人参皂苷 Rg3 也具有保护毒性神经的功能,说明人参皂苷 Rg3 可增高神经生长因子的表达水平,缩减脊髓背根神经的调剂功能,促进细胞凋亡,降低奥沙利铂所引发的 DRG 神经元细胞变性^[16]。通过被动回避实验也能发现检测记忆较为紊乱,随后以人参皂苷 Rg3 治疗,可发现人参皂苷 Rg3 具有翻转乙醇所引发的记忆功能损伤,发挥改善记忆力的功效,也能抵抗兴奋中毒神经的保护功效。现阶段,抑郁症发生率大幅增高,在强迫游泳及慢性社会挫败应激性抑郁模型中,可观察人参皂苷 Rg3 的抗抑郁功效。其结果显示,人参皂苷 Rg3 在 TST 及 FST 中发挥着抗抑郁的功效,也可能抑制 CSDS 诱发的抑郁症状。人参皂苷 Rg3 可改善 CSDS 诱发的海马脑源性神经营养因子缩减,促使 BDNF 信号得到抑制,并阻断人参皂苷 Rg3 的抗抑郁功效,为此,人参皂苷 Rg3 可增强海马 BDNF,达到抗抑郁的功能。人参皂苷 Rg3 在研究中^[17],通过 NMDA 处理小鼠神经,在人参皂苷 Rg3 的反应下促进细胞周期改变,调节 HT22 的细胞恢复功能,并抑制其凋亡。在人体 FST 及 TST 的实验中,人参皂苷 Rg3 可改善生理性行为。该效应是 CREB 及 BDNF 信号介导功能,同样反映了人参皂苷 Rg3 抗抑郁功效。

6 其他药理作用

人参能促进胰岛素分泌,改善葡萄糖的摄取功能,并抑制葡萄糖吸收,缩减人体中的糖分分解,可改善糖尿病病情。人参皂苷 Rg3 是人参中抗糖尿病的重点成分,降血糖的原理并非是增高胰岛 β 细胞中的胰岛素分泌,而是调节骨骼肌的胰岛素耐受性。人参皂苷 Rg3 具有调节线粒体的功效^[18]。人参皂苷 Rg3 还可改善创面,人参皂苷 Rg3 可促进创面愈合,改善创面的组织形态,降低患者治疗后的瘢痕情况,改善形体美观性^[19]。

结束语

临床上对人参皂苷 Rg3 的研究更加深入,认识到该成分的抗肿瘤及保护神经、减轻肾脏毒性等功能,在降低血糖及抗疲劳等方面也有广泛的药理功能。但目前对人参皂苷 Rg3 的药理研究多集中在动物实验上,且具有靶向作用机制,对不良反应的研究并未透彻,在未来的研究中,应强化临床研究,进一步丰富人参皂苷 Rg3 的药理功能。在药理实验中多涉及动物实验,人体所用药的情况少,等待药理性质稳定后,相关疾病患者可使用药物治疗,并探究人参皂苷 Rg3 与化疗药物联合治疗疾病的效果,并评估其毒副作用。

参考文献:

[1]李晨阳,张学红. 人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制大鼠卵巢型子宫内腺异位症血管生成相关因子表达机制研究[J]. 西部中医

药, 2022, 35 (11): 66-72.

[2]吴胜斌,曹振东,王应灯,王蕾,黄纲. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探究人参皂苷 Rg3 对高糖诱导 HMC 细胞纤维化及生物活性作用机制[J]. 西部医学, 2022, 34 (10): 1414-1419.

[3]王皎皎,胡燃燃,张丹,譙雁彬. 人参皂苷 Rg3 对糖尿病视网膜病变大鼠 PI3K-Akt/PKB 通路和血管内皮生长因子、细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. 眼科新进展, 2020, 40 (01): 20-25.

[4]起荣林,柯瑾,李静平. 人参皂苷 Rg3 对糖尿病皮肤损伤的 AGEs 表达及氧化应激反应的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40 (12): 51-54.

[5]陶涛,汪国文,李其才,黎传奎. 人参皂苷 Rg3 通过 TGF-β 1/E RK 信号通路调控原位荷瘤人肺癌裸鼠的淋巴管生成的机制[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29 (11): 34-40.

[6]唐立,徐惠亮,郝双影. 人参皂苷 Rg3 调控 lncRNA-LINP1 抑制胃癌细胞生长的作用机制[J]. 医学研究生学报, 2020, 33 (11): 1157-1160.

[7]杨晓瑞,王江,潘琼,刘凡凡,丁孝良. 奥希替尼联合人参皂苷 Rg3 对非小细胞肺癌 H1975 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37 (11): 1007-1012+1017.

[8]张奉海,张瑞荣,陈淑娟,王金红,于永兰. 人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇抑制人肝癌细胞 HepG2 增殖和对裸鼠移植瘤模型的作用机制研究[J]. 中国药学报, 2020, 48 (10): 16-20.

[9]楼亭,胡学谦,张婷素,袁春樱. 人参皂苷 Rg3 调控 lncRNA C DKN2B-AS1 对胃癌细胞抑制作用的研究[J]. 新中医, 2020, 52 (17): 1-4.

[10]何昕. 人参皂苷 Rg3 对食管癌放疗患者体外免疫增强作用的探讨[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22 (18): 1-4+32.

[11]黄琳,李彬,胡作为. 人参皂苷 Rg3 通过调控 PXN-AS1 促进肺癌放疗增敏的机制探讨[J]. 中西医结合研究, 2022, 14 (04): 239-242+252.

[12]张鼎峰,钱柯,马莉莎,赵悦,施程斌,许淑君,熊阳. 人参皂苷 Rg3 和大黄酸纳米乳的制备及其联合 aPD-L1 治疗三阴性乳腺癌的药效学研究[J]. 中草药, 2022, 53 (16): 4973-4981.

[13]杨青,蔡宁,车道标,金鑫. 普鲁兰多糖修饰的人参皂苷 Rg3 纳米结构脂质载体促吸收及其体外抗肿瘤评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (21): 5184-5192.

[14]衣同辉,吴艳敏,刘睿,张春晶,姚淑娟,师岩,李淑艳. 人参皂苷 Rg3 联合肿瘤抑素 19 肽对肝癌 HepG2 细胞凋亡的影响及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43 (07): 575-582.

[15]刘倩倩,樊官伟. 人参皂苷 Rg3 现代药理作用及作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (13): 2375-2381.

[16]袁国荣,袁见,朱莹杰. 人参皂苷 Rg3 对人胃腺癌 BGC-823 细胞皮下移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40 (07): 168-172+274-275.

[17]孟子琪,张睿,吴旭微,金铁峰,张美花. 人参皂苷 Rg3 靶向 Wnt/β-连环蛋白信号通路调控胃癌顺铂耐药性[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44 (03): 366-376.

[18]刘元媛,王欢,周平,刘海林. 人参皂苷 Rh2 和 Rg3 对胃癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22 (05): 539-543.

[19]钟京霖,曹惠敏,潘亚茹,简文轩,王奇. 人参皂苷 Rg3 对氧糖剥夺/复糖复氧损伤 PC12 细胞保护作用的机制[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27 (02): 177-183.

作者简介: 苏文涛, 2002 年 5 月 18 日, 男, 彝族, 本科, 云南省楚雄市, 无, 研究专业方向: 中药学。

王海波, 2001 年 6 月 6 日, 男, 彝族, 本科, 云南省昭通市, 无, 研究专业方向: 中药学。