

· 综 述 ·

人参皂苷对动物脑神经保护作用及其机理研究进展

王卫霞¹ 王 巍² 陈可冀²

摘要 本文就近 10 年人参皂苷对脑神经保护作用及其机理的研究概况进行了综述。人参皂苷对正常动物、老年动物和学习记忆障碍模型动物学习记忆功能有改善作用;人参皂苷对脑神经保护作用机制涉及钙通道拮抗作用、对谷氨酸和 γ -氨基丁酸的影响、抗氧化作用、雌激素样作用、对一氧化氮及一氧化氮合酶的影响、抑制脑神经细胞凋亡、改善线粒体功能障碍等。

关键词 中枢神经;保护作用;人参皂苷

Protective Effect and Mechanism of Ginsenosides on Central Nerve System of Animals WANG Wei-xia, WANG Wei *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Press, Beijing (100091)*

Progress of studies concerning the protective effect of ginsenoside on central nerve system (CNS) in animals and its mechanism published in recent decade were reviewed in this paper. It showed that ginsenosides could improve the learning capacity and memory in normal, aged animals, as well as in model animals with impaired memory. The mechanism of the protective effect on CNS involves the effects on calcium channel blockade, glutamate and γ -aminobutyric acid, antiperoxidation, estrogen-like action, nitric oxide and its synthase, also the inhibition on cerebral nerve cell apoptosis and amelioration on mitochondrial dysfunction, etc.

Key words central nerve system; protective effect; ginsenosides

人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)是传统的补益中药,现代药理学研究表明其对中枢神经系统有一定的调节作用,可加强大脑皮层的兴奋和抑制过程,调节两者的平衡,还可降低大脑兴奋过程的疲惫性,易化学习记忆的获得、巩固和再现,具益智功效。其主要成分人参皂苷(ginsenoside)Rg1 和 Rb1 是促智的主要成分。现就近 10 年人参皂苷对脑神经保护作用及其机理的研究概况进行综述。

人参皂苷对学习记忆的改善作用

1 人参皂苷对正常动物学习记忆功能影响 王爱民等^[1]发现,中国人参根、茎叶皂苷各 50mg/kg 分别灌胃大鼠 7 天,大鼠主动性回避反应的次数明显增加,被动性回避反应中台上停留时间(step-down 法)和明照室内停留时间(step-through 法)均明显延长,表明人参根、茎叶皂苷对正常大鼠的学习、记忆过程有促进作用。杨迎等^[2]用人参皂苷单体 Rb 和 Rg1 喂养小鼠,短期内 Rg1 可促进记忆的获得、巩固和再现,Rb1 则主要改善记忆的获得和再现;较长期喂养两者均可使动物在跳台、避暗实验中错误次数减少和进入暗室的潜伏期延长,促进动物成年后的学习和记忆获得过程。

2 人参皂苷对老年动物学习记忆功能影响 老年动物中

枢神经系统表现为退行性改变,并发生一系列生化、电生理和形态学改变,在对老年大鼠学习记忆行为的研究中,刘恣等^[3]通过开阔实验、斜板实验、爬杆试验、牵引实验观察人参皂苷 Rg1(20、40 mg/kg,腹腔注射)给药 10 天对 27 月龄老年大鼠的影响,结果提示 Rg1 可剂量依赖性地改善老年动物衰退的行为活动功能。研究表明老年动物中枢神经系统内过氧化水平显著增加,自由基及脂质过氧化在衰老过程中起着重要作用。项辉等^[4]观察到 32 月龄豚鼠中枢神经系统不同部位丙二醛(MDA)含量显著增加,人参皂苷 20 mg/kg 可显著降低老年豚鼠不同脑区的 MDA 含量。余上材等^[5]应用腹腔注入脂多糖建立慢性炎症刺激的老年大鼠模型,观察到 24 月龄大鼠海马白介素-1 β (IL-1 β)和白介素-6(IL-6)mRNA 的表达水平随增龄而升高,人参皂苷不同剂量(10、20 mg/kg)能有效地抑制这一过度表达。赖红等^[6]研究表明,老龄大鼠海马 CA3 区神经元内线粒体等细胞器明显变性,同时突触变性,并出现髓体膜和膜性结构等异常改变,人参皂苷能稳定神经元膜系统,促进蛋白质合成,从而有助于神经系统的功能活动。刘恣等^[7]发现老年大鼠海马 c-fos 基因和蛋白的表达明显低于青年组,人参皂苷 Rg1 腹腔注射 5 天后,老年大鼠海马组织中 c-fos mRNA、Fos 蛋白含量及 cAMP 含量明显升高,为阐明人参皂苷对神经系统的作用机制提供了部分依据。

3 人参皂苷对学习记忆障碍模型动物学习记忆功能的影响 近年来国内学者通过化学药品、脑缺血、电休克、应激等方法建立各种学习记忆障碍模型,观察人参皂苷对动物学习记忆

作者单位:1. 中国中西医结合杂志社(北京 100091);2. 中国中医研究院西苑医院老年医学研究室

通讯作者:王卫霞, Tel: 010 - 62886827, Fax: 010 - 62877592, E-mail: wangweixia@sina.com

的改善作用。(1)化学药品:张丹参等^[8]采用一次性脑室注射凝固态的 β -淀粉样肽(β -AP)活性片断(25~35)3 nmol 制作早老性痴呆(Alzheimer's disease, AD)动物模型,采用避暗实验(给药 8 天)及 Morris 水迷宫实验(11 天)进行观察,发现人参总皂苷(100、50、25 mg/kg 灌胃)可对抗 β -AP(25~35)的神经毒性,并可改善其引起的学习记忆障碍。王晓英等^[9]观察了人参皂苷 Rg1 对 β -AP(25~35)4 nmol 侧脑室注射所致拟 AD 小鼠智能减退的影响,结果表明人参皂苷 Rg1(5、10 mg/kg)腹腔注射 10 天,小鼠被动回避、空间学习记忆能力均有明显改善,人参皂苷 Rg1 组小鼠皮层及海马组织胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性下降均有明显改善;模型组乙酰胆碱酯酶(AchE)活性与正常对照组比较虽无明显差异,但人参皂苷 Rg1 对模型小鼠皮层及海马组织 AchE 活性有明显的抑制作用。提示人参皂苷 Rg1 对 β -AP(25~35)所致的小鼠学习记忆障碍有显著改善作用,其对胆碱能系统的影响是人参皂苷 Rg1 重要作用机制之一。陈声武等^[10]采用跳台法,观察到人参皂苷 Rb1(100、50 mg/kg,灌胃 7 天)和 Rd(20、10 mg/kg,腹腔注射 7 天)对东莨菪碱所致的小鼠记忆获得障碍和环己米特引起的小鼠记忆巩固障碍均有不同程度的改善作用,但对乙醇引起的小鼠记忆再现障碍无明显影响,分析其作用机理可能与人参皂苷增强中枢胆碱能系统活性或促进脑组织蛋白质合成有关。倪小虎等^[11]采用八肢放射迷路法研究人参根和茎叶皂苷对东莨菪碱所致的大鼠空间学习记忆损伤的影响,结果显示,人参根皂甙 25、50 mg/kg、人参茎叶皂苷 12.5、25 mg/kg 实验前 1h 灌胃给药,能显著降低总错误选择数,增加最初正确选择数,且随药物剂量增加而作用明显。(2)脑缺血:裘月等^[12]观察了人参皂苷(10、100 mg/kg)灌胃对脑缺血再灌注引起的小鼠学习记忆障碍影响,研究表明跳台实验中人参皂苷给药组潜伏期明显延长、错误次数减少;避暗实验中可见人参皂苷给药组错误次数减少、累计刺激时间缩短。申丽红等^[13]在实验中采用夹闭沙土鼠双侧总动脉 6 min 造成短暂性全脑缺血模型,术后 23 天采用避暗装置测试动物的被动回避记忆能力,结果表明,人参皂苷 Rg1 组(5、10 mg/kg)进入暗室潜伏期明显延长,进入电击区的错误次数明显减少,提示人参皂苷 Rg1 能改善全脑缺血对动物被动记忆能力造成的损伤。其后的 Morris 水迷宫实验结果表明,脑缺血组动物的空间学习能力并未明显受损,但人参皂苷 Rg1 组(5 mg/kg)找到安全岛的潜伏期和游泳路程均缩短,提示人参皂苷 Rg1 可提高动物的空间学习记忆能力。(3)电休克:王爱民等^[1]报道人参茎叶皂苷(50 mg/kg)灌胃给药 7 天,对电休克所致的大鼠记忆障碍有明显的改善作用。(4)应激:杨国愉等^[14]用小平台水环境法(Flower Pot)观察剥夺大鼠 24、48、72 h 睡眠后大鼠记忆保持能力的改变,结果显示剥夺 72 h 睡眠后,大鼠记忆保持能力明显受损,在一定睡眠剥夺时间内,人参皂苷 50 mg/kg 灌胃 5 天对其有明显保护作用,且该作用随睡眠剥夺时间的延长而增强。为观察慢性应激对动物空间学习记忆能力的影响,胡圣望等^[15]通过电击足底结合噪声建立模型,用 Morris 水迷宫实验观察动物的空间学习和记忆能力。结果表明应激前腹腔注射人参皂苷 Rg1 50 mg/kg 对慢性应激引起的空间学习和记

忆能力下降有明显的保护作用,但是 10 mg/kg 剂量则不明显。

人参皂苷对脑神经保护作用机制

人参皂苷具有广泛的生物学作用,目前研究表明人参皂苷对脑神经的保护作用机制主要有以下几个方面。

1 钙通道拮抗作用 细胞内持续的钙超载造成神经元损伤已被确认。钙浓度增高可引起细胞坏死,也可导致 DNA 链的断裂,引发细胞凋亡。拮抗钙通道对神经细胞具有保护作用。江岩等^[16]研究显示人参皂苷 Re、Rg1、Rg2、Rh1 对大鼠心室肌细胞 B、L、T3 型钙通道、Rf 对 L 型钙通道有阻滞作用。胡圣望等^[15]在实验中发现,慢性应激大鼠海马神经元数量减少,海马突触体内游离钙浓度显著增高,人参皂苷对 β -AP(50 mg/kg)致慢性应激性认知障碍有保护作用,其机制可能与通过调节海马细胞内的钙浓度、防止海马神经细胞丢失有关。

2 对谷氨酸(GLU)和 γ -氨基丁酸(GABA)的影响 GLU 是兴奋性神经递质,其兴奋性毒性是造成神经元损伤的重要因素,抑制 GLU 兴奋性神经毒性作用对脑神经具有保护作用。GABA 是抑制性神经递质,其作用与 GLU 兴奋性神经元作用相对抗。咸云淑等^[17]在体外建立 GLU 对原代培养海马神经细胞兴奋毒的损伤模型,证明人参皂苷是通过降低神经细胞内 Ca^{2+} 浓度来对抗 GLU 的神经毒性作用,进而保护神经细胞。江山等^[18]报道人参皂苷 Rb1 有明显的抗脑缺血损伤作用,其机理与抗 GLU 的神经毒性作用有关。吴新民等^[19]研究结果表明,缺氧时大鼠离体海马 CA1 区含 GLU 的突触小泡明显减少甚至耗竭,培养的小鼠皮质神经细胞缺血时 GLU 释放明显增加,人参皂苷对以上两种形式的 GLU 的释放均有明显的抑制作用。王天芳等报道^[20]人参皂苷能调整兴奋性与抑制性氨基酸的水平及比值,对抗因慢性复合应激因素所致疲劳、记忆力下降及抑郁倾向的情绪改变。张正等^[21]研究结果提示人参总皂苷的中枢作用部位可能与海马和下丘脑都有密切联系,其作用机制与调节氨基酸水平有关。

3 抗氧化作用 脑的供氧充足、含 50% 以上脂肪、能量转化高、含铁量较高和抗氧化剂偏少等生理及组织学特点使脑组织特别容易氧化损伤,自由基诱导的脂质过氧化可以损伤膜结构,影响膜的电生理活动,抑制膜的修复,改变受体功能,损害受体诱导的钙活动和损害蛋白质,因此抗氧化损伤对神经系统有一定的保护作用。周宜灿等^[22]研究结果显示人参皂苷 Rg1 预处理能提高帕金森病小鼠模型黑质区域谷胱甘肽(GSH)浓度和降低的超氧化物歧化酶(SOD)活力,减少黑质致密带 Nissl 阳性神经元和 TH 阳性神经元的脱失现象,减少活化型蛋白激酶(Caspase)-3 表达阳性细胞,降低黑质神经元 TUNEL 染色的阳性率,表明人参皂苷 Rg1 可能对帕金森病小鼠黑质神经元凋亡有抗氧化保护作用。人参皂苷可显著降低老年豚鼠不同脑区 MDA 含量,保护老年动物神经细胞免受自由基的损伤^[4]。人参皂苷 Re、Rg1、Rg2 和 Rh1 也有抗自由基作用^[16]。

4 雌激素样作用 近年来研究表明雌激素参与中枢神经系统功能的调节。陈霁等^[23]观察了人参总皂苷对成年去卵巢大鼠记忆障碍的改善作用。结果显示人参总皂苷 10、20、40 mg/kg 连续灌胃 6 个月后进行 Morris 水迷宫训练,人参总皂苷

可以有效地阻止因去卵巢而造成的大鼠空间学习记忆能力的降低,并能逆转因去卵巢所引起的前脑皮层和海马中 ChAT 酶活性的降低,其机制可能与促进脑内乙酰胆碱的合成有关。

5 对一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)的影响 NO 具有广泛的生理功能,其作用具有双重性,在脑内、神经元、胶质细胞等都有 NOS 的表达,脑内部分精氨酸通过 NOS 的作用产生 NO。NOS 及 NO 在缺血性脑损伤中产生神经保护作用还是细胞毒性作用,与许多因素有关。王晓英等^[24]报道人参皂苷 Rg1 能明显促进麻醉大鼠的突触传递效能,由神经元型 NOS 所产生的 NO 参与了 Rg1 对齿状回长时程增强(LTP)的诱导过程。潘树义等^[25]观察了人参皂苷保护脊髓神经元与 NO 的关系,结果显示周围神经损伤时 NO 含量增高,人参皂苷保护脑神经作用可能通过抑制 NO 释放而实现的。陈晓春等^[26]报道人参皂苷 Rg1 减少细胞内源性 NO 的生成可能是 Rg1 对抗多巴胺诱导 PC12 细胞凋亡的重要机理之一。朱陵群等^[27]研究结果提示人参皂苷 Rb1 可能通过降低或抑制 NOS 活性、减少 NO 的过量产生以拮抗海马神经细胞凋亡。

6 抑制脑神经细胞凋亡 细胞凋亡即程序性细胞死亡,是调控机体正常生理功能的重要机制,是细胞衰老死亡过程的主要形式。许多神经系统变性及退行性变等疾病均具有某些相似或共同的病理生理机制,均存在细胞坏死与凋亡。李君庆等^[28]用原代培养的大鼠脑皮质神经细胞为实验模型,进行观察发现 Rg1 能增强细胞活性,抑制细胞凋亡。刘正湘等^[29]研究表明人参皂甙 Re 能抑制促凋亡基因 Bax、Bad 和 Fas 的表达,从而达到抑制细胞凋亡和相关蛋白表达的目的。曾和松等^[30]的相关研究表明,人参皂苷 Re 和 Rb1 均有以上作用,且 Rb1 作用优于 Re。也有报道^[27]提示人参皂苷 Rb1 具有拮抗海马神经细胞凋亡的作用。陈滢等^[31]研究发现人参皂苷 Rg1 预处理对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠黑质神经元凋亡有明显的保护作用。方芳等^[32]探讨了人参皂苷 Rg1 抑制细胞凋亡的可能途径,发现 Rg1 可抑制 MPP⁺ 诱导的 SHSY5Y 细胞凋亡,其作用机制可能是通过清除细胞内活性氧、弱 c-junNH2-terminal kinase (JNK) 激酶的活性,从而减少 Caspase-3 的激活。

7 改善线粒体功能障碍 线粒体是能量代谢的主要细胞器,为细胞的活动提供能量。神经元为代谢活跃的细胞,故线粒体功能障碍在神经元死亡中起重要作用。陈晓春等^[26]研究观察到人参皂苷 Rg1 可抑制一氧化氮诱导的 PC12 细胞凋亡,其作用机制可能与其稳定细胞线粒体跨膜电位、减少线粒体细胞色素 C 向胞浆释放及抑制 Caspase-3 的激活有关。腺苷是细胞代谢中若干关键代谢途径间的交叉点,是内源性神经保护剂,很多研究发现升高腺苷水平的药物可通过多种机制对脑神经产生保护作用。有研究结果^[7]表明人参皂苷 Rg1 可明显增加老年和青年大鼠海马组织的腺苷环磷酸(cAMP)含量,为阐明人参皂苷的促智和抗衰老作用提供了依据。

近年研究还表明某些细胞因子在中枢神经系统具有相应的生物学作用。如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-6 具有多相作用,在中枢神经系统发挥神经营养、神经保护及神经毒性

双重作用。王毅等^[33]报道人参皂苷 Rg1 与肠内菌代谢产物 Rh 对 TNF- α 、IL-1 α 、IL-8 有不同影响。

小 结

综上所述,人参皂苷对脑神经功能有一定的保护作用,但影响脑神经功能的作用机制较为复杂,今后应进一步深入探讨。如人参皂苷对与许多神经疾病发生发展有密切关系的钙结合蛋白有何影响、对生物活性脂及神经生长因子有何影响、对其他细胞因子神经毒性及神经保护作用有何作用等,这将为阐明人参皂苷保护脑神经功能的作用机制提供更多的实验依据,也为在临床应用人参皂苷防治阿尔茨海默病、血管性痴呆及帕金森病等神经退行性疾病提供了有益的思路。

参 考 文 献

- 1 王爱民,曹颖林,王玉坤,等.中国人参根、茎叶皂苷对大鼠的学习记忆和脑内单胺类递质含量的影响.中国中药杂志 1995;20(8):493—495.
Wang AM, Cao YL, Wang YK, et al. Effects of Chinese ginseng root and stem-leaf saponins on learning memory and biogenic monoamines of brain in rats. Chin J Chin Materia Med 1995;20(8):493—495.
- 2 杨 迎,张均田,石成璋,等.人参皂苷 Rb1 和 Rg1 促智作用机制的探讨——对小鼠脑神经发育的影响.药学报 1994;29(4):241—245.
Yang Y, Zhang JT, Shi CZ, et al. Study on the nootropic mechanism of ginsenoside Rb1 and Rg1—— Influence on mouse brain development. Acta Pharm Sinica 1994;29(4):241—245.
- 3 刘 恣,张均田.人参皂苷 Rg1 对老年大鼠行为活动的改善作用.中国药理学杂志 1996;31(8):464—467.
Liu M, Zhang JT. Ameliorating age-related alterations of ginsenoside Rg1 in open-field behavioral activity and motor responses in old rats. Chin Pharmacol J 1996;31(8):464—467.
- 4 项 辉,李瑞声,刘文惠.老年豚鼠中枢神经系统的脂质过氧化及海娥甲醇提取物的抗氧化作用.中药材 2002;25(4):275—277.
Xiang H, Li RS, Liu WH. Lipid peroxidation of central nerve system in aged guinea pig and antioxidation effect of the methol extract from pegasus laternarius. J Chin Med Materia 2002;25(4):275—277.
- 5 余上才,李晓玉.人参皂苷对慢性炎症型老年大鼠海马 IL-1 β 和 IL-6mRNA 表达的影响.中国药理学报 2000;21(10):915—918.
Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 (beta) and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. Acta Pharm Sinica 2000;21(10):915—918.
- 6 赖 红,吕永利,包 峰,等.海马神经元的年龄性改变及人

- 参皂苷对其作用的研究. 中国医科大学学报 1996;25(3):225—228.
- Lai H, Lu YL, Bao F, et al. The changes of the neurons in hippocampus of aged rats and the effects of ginsenoside on the neurons. J Chin Pharm Coll 1996;25(3):225—228.
- 7 刘 恣, 张均田. 人参皂苷 Rg1 对大鼠海马 c-fos 基因表达和 cAMP 含量的影响. 中国药理学报 1996;17(2):171—174.
 - Liu M, Zhang JT. Effects of ginsenoside Rg1 on c-fos gene expression and cAMP levels in rat hippocampus. Acta Pharm Sinica 1996;17(2):171—174.
 - 8 张丹参, 张均田. 人参总皂苷对 β -淀粉样肽致小鼠记忆障碍的影响. 中国药理学通报 2000;16(4):422—425.
 - Zhang DS, Zhang JT. Effect of total ginsenoside on memory impairment induced by beta-amyloid peptide. Chin Pharm Bull 2000;16(4):422—425.
 - 9 王晓英, 陈 霁, 张均田. 人参皂苷 Rg1 对 β -淀粉样肽 (25—35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制. 药学报 2001;36(1):1—4.
 - Wang XY, Chen J, Zhang JT. Effect of ginsenoside Rg1 on learning and memory impairment induced by beta-amyloid peptide (25—35) and its mechanism of action. Acta Pharm Sinica 2001;36(1):1—4.
 - 10 陈省武, 王丽娟, 王 岩, 等. 人参皂苷 Rb1 和 Rd 对不同类型记忆障碍模型小鼠学习记忆功能的影响. 中国药理学与毒理学杂志 2001;15(5):330—332.
 - Chen SW, Wang LJ, Wang Y, et al. Effects of ginsenoside Rb1 and Rd on learning and memory function of mice. Chin J Pharm Toxicity 2001;15(5):330—332.
 - 11 倪小虎, 白 洁, 吕育齐, 等. 人参根和茎叶皂苷对大鼠学习记忆障碍改善作用研究. 时珍国医国药 2000;11(9):773—775.
 - Ni XX, Bai J, Lu YQ, et al. Studies on effect of crude saponin extracted from panax ginseng root or stem and leaf on improving the learn and memory-barrier of rats. Lishizhen Med Materia Res 2000;11(9):773—775.
 - 12 裘月, 杜冠华, 屈志炜, 等. 小鼠暂时性脑缺血引起学习记忆障碍模型的制备及人参皂苷的保护作用. 中国药理学通报 1995;11(4):299—301.
 - Qiu Y, Du GH, Qu ZW, et al. Protective effects of ginsenoside on the learning and memory impairment induced by transient cerebral ischemia-reperfusion in mice. Chin Pharm Bull 1995;11(4):299—301.
 - 13 申丽红, 张均田. 人参皂苷 Rg1 对脑缺血沙土鼠神经干细胞存活率和学习记忆能力的影响. 中南药学 2004;2(1):6—9.
 - Shen LH, Zhang JT. Ginsenoside Rg1 increases the survival rate of hippocampal neural stem cells and improves learning and memory in gerbils suffered from transient global ischemia. Central South Pharm 2004;2(1):6—9.
 - 14 杨国愉, 皇甫恩, 苗丹民, 等. 人参皂苷对睡眠剥夺大鼠记忆保持的影响. 中国心理卫生杂志 2001;15(3):150—152.
 - Yang GY, Huang PE, Miao DM, et al. Effect of ginsenosides on memory retention of rats in sleep deprivation. Chin Ment Health J 2001;15(3):150—152.
 - 15 胡圣望, 胡旺平, 周 红. 人参皂苷 Rg1 对慢性应激大鼠空间学习记忆能力的影响. 解剖学研究 2004;26(1):29—31.
 - Hu SW, Hu WP, Zhou H. Effect of ginsenoside Rg1 on the spatial learning and memory induced by chronic stress in rats. Anat Res 2004;26(1):29—31.
 - 16 江 岩, 刘 伟, 王晓明, 等. 人参三醇皂苷对培养心肌细胞的钙通道阻滞作用和抗自由基作用. 中国药理学报 1996;17(2):138—141.
 - Jiang Y, Liu W, Wang XM, et al. Calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxatriol saponins in cultured myocardiocytes. Acta Pharm Sinica 1996;17(2):138—141.
 - 17 咸云淑, 熊 文, 程 刚. 人参皂苷对兴奋性损伤的保护作用的研究. 中国实验诊断学 2003;7(2):132—134.
 - Xian YS, Xiong W, Cheng G. The study of protective effects of ginsenoside against excitotoxicity in neurons. Chin J Lab Diagn 2003;7(2):132—134.
 - 18 江 山, 姜正林. 人参皂苷 Rb1 对大鼠海马脑片缺血损伤的保护作用. 中风与神经疾病杂志 2003;20(5):415—417.
 - Jiang S, Jiang ZL. Protective effect of ginsenoside Rb1 on ischemic brain injury in rats. J Apoplexy Nerv Dis 2003;20(5):415—417.
 - 19 吴新民, 姜正林, 陈益人, 等. 人参皂苷抗缺氧缺血性脑损伤作用与抑制谷氨酸的释放有关. 南通医学院学报 2000;20(4):346—348.
 - Wu XM, Jiang ZL, Chen YR, et al. The antagonism of ginsenosides against hypoxic-ischemic brain damage is related to the inhibition of glutamate release. Acta Acad Med Nantong 2000;20(4):346—348.
 - 20 王天芳, 刘雁峰, 张 倩, 等. 复合应激致大鼠疲劳模型海马氨基酸含量的变化及中药的调节作用. 北京中医药大学学报 2000;23(6):24—26.
 - Wang TF, Liu YF, Zhang Q, et al. The rat fatigue model induced by combined stress factors—Changes of the levels of amino acids in the hippocampus and the regulating effects of traditional Chinese drugs on them. J Beijing Univ Chin Med 2000;23(6):24—26.
 - 21 张 正, 严 灿, 李 艳, 等. 四种调补方对反复心理应激大鼠下丘脑及海马氨基酸含量影响的比较. 安徽中医学院学报 2003;22(4):32—35.
 - Zhang Z, Yan C, Li Y, et al. Comparative study on effect of four kinds of regulation-invigorating recipe on amino acids of

- hypothalamus and hippocampus in rats with repeated psychological stress. *J Anhui TCM* 2003;22(4):32—35.
- 22 周宜灿,陈晓春,朱元贵,等. 人参皂苷 Rg1 可能通过抗氧化作用来保护帕金森病鼠黑质神经元. *中国临床药理学与治疗学* 2003;8(3):273—277.
- Zhou YC, Chen XC, Zhu YG, et al. Down-regulation of oxidative stress is the possible mechanism of ginsenoside Rg1 protecting the substantia nigra neurons in PD mice. *Chin J Clin Pharm Ther* 2003;8(3):273—277.
- 23 陈 霁,贡岳松,张均田. 17- β -雌二醇和人参总皂苷对去卵巢大鼠学习记忆障碍的改善作用. *中国药学杂志* 2001;36(8):522—525.
- Chen J, Gong YS, Zhang JT. Effects of 17-beta-estradiol and total ginsenoside on the spatial learning and memory impairment of ovariectomized rats. *Chin Pharm J* 2001;36(8):522—525.
- 24 王晓英,张均田. 一氧化氮介导麻醉大鼠人参皂苷 Rg1 诱发长时程增强. *中国药理学报* 2001;22(12):1099—1102.
- Wang XY, Zhang JT. NO mediates ginsenoside Rg1-induced long-term potentiation in anesthetized rats. *Acta Pharm Sinica* 2001;22(12):1099—1102.
- 25 潘树义,潘晓雯,王苏平. 人参皂苷保护脊髓神经元与 NO 的关系. *中国中药杂志* 2003;28(9):851—853.
- Pan SY, Pan XW, Wang SP. The relationship between the protection of ginsenoside for spinal cell and nitric oxide. *Chin J Chin Materia Medica* 2003;28(9):851—853.
- 26 陈晓春,朱元贵,陈丽敏,等. 一氧化氮诱导 PC12 细胞凋亡及人参皂苷 Rg1 的保护作用. *中国药理学通报* 2002;18(5):516—519.
- Chen XC, Zhu YG, Chen LM, et al. Nitric oxide induced PC12 cell apoptosis and the protective effect of ginsenoside Rg1. *Chin Pharm Bull* 2002;18(5):516—519.
- 27 朱陵群,范吉平,黄启福,等. 人参皂苷 Rb1 对大鼠胎鼠海马神经细胞凋亡的影响. *中国病理生理杂志* 2001;17(12):1229—1231.
- Zhu LQ, Fan JP, Huang QF, et al. Effect of ginsenoside Rb1 on apoptosis induced by hypoxia/hypoglycemia and re-oxygenation in cultured rat hippocampal neurons. *Chin J Pathophysiol* 2001;17(12):1229—1231.
- 28 李君庆,张香阁,张均田. 人参皂苷 Rg1 抗神经细胞凋亡作用机制的研究. *药学报* 1997;32(6):404—410.
- Li JQ, Zhang XG, Zhang JT. Study on the anti-apoptotic mechanism of ginsenoside Rg1 in culture cortical neurons. *Acta Pharm Sinica* 1997;32(6):404—410.
- 29 刘正湘,刘晓春,李志刚. 人参皂苷 Re 抗大鼠急性缺血再灌注心肌细胞凋亡及相关基因蛋白表达. *中华急诊医学杂志* 2003;12(3):158—161.
- Liu ZX, Liu XC, Li ZG. Effects of ginsenoside Re on anti-cardiomyocyte apoptosis and the expression of related gene proteins in rats after acute ischemia and reperfusion. *Chin J Emerg Med* 2003;12(3):158—161.
- 30 曾和松,刘正湘,刘晓春. 人参皂苷 Re 与 Rb1 抗大鼠实验性缺血再灌注心肌细胞凋亡及相关基因蛋白表达. *中华物理医学与康复杂志* 2003;25(7):402—405.
- Zeng HS, Liu ZX, Liu XC. Effect of ginsenoside-Rb1 and Re against cardiomyocyte apoptosis and expression of the related gene proteins in the experimental cardiac ischemia-reperfusion in rats. *Chin J Phys Med Rehabil* 2003;25(7):402—405.
- 31 陈 滢,陈晓春. 人参皂苷 Rg1 抗黑质神经元凋亡的可能机制. *药学报* 2002;37(4):249—252.
- Chen Y, Chen XC. Possible mechanisms of the protective effect of ginsenoside Rg1 on apoptosis in substantia nigra neurons. *Acta Pharm Sinica* 2002;37(4):249—252.
- 32 方 芳,陈晓春,朱元贵,等. 人参皂苷 Rg1 可能通过丝裂霉素活化蛋白激酶途径抑制细胞凋亡. *药学报* 2003;38(3):176—180.
- Fang F, Chen XC, Zhu YG. Ginsenoside Rg1 may protect SHSY5Y cells from apoptosis induced by MPP+ through JNK way. *Acta Pharm Sinica* 2003;38(3):176—180.
- 33 王 毅,王本祥,刘铁汉,等. 人参皂苷 Rg1 与肠内菌代谢产物 Rh1 免疫活性. *中国药理学报* 2000;21(9):792—796.
- Wang Y, Wang BX, Liu TH, et al. Metabolism of ginsenoside Rg1 by intestinal bacteria II. Immunological activity of ginsenoside Rg1 and Rh1. *Acta Pharm Sinica* 2000;21(9):792—796.

(收稿:2004-07-05 修回:2004-10-25)