

人参皂苷 Re 对心血管系统的药理作用研究进展

田静¹, 任雨贺¹, 刘淑莹^{1,2*}, 万茜淋^{1*}

(1. 长春中医药大学吉林省人参科学研究院, 吉林长春 130117; 2. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林长春 130022)

摘要 人参皂苷 Re 作为人参皂苷的一类主要有效成分, 在治疗心血管系统疾病方面受到国内外学者的持续关注。查阅人参皂苷 Re 在保护心血管系统方面的药理活性的相关文献, 从对心肌缺血组织的保护作用、抗心肌细胞凋亡、抗心律失常及对心肌细胞的减毒作用等方面进行综述, 以期为进一步研究人参皂苷 Re 在保护心血管系统方面的临床应用与新药开发提供参考。

关键词 人参皂苷 Re; 心血管系统; 心肌缺血; 作用机制; 临床应用

中图分类号 R932 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2019)06-0023-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.06.008



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Advances in Pharmacological Effects of Ginsenoside Re on Cardiovascular System

TIAN Jing¹, REN Yu-he¹, LIU Shu-ying^{1,2} et al (1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130117; 2. Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun, Jilin 130022)

Abstract As a main active ingredient of ginsenosides, ginsenoside Re has received continuous attention from scholars at home and abroad in the treatment of cardiovascular diseases. To review the literature on the pharmacological activity of ginsenoside Re in protecting the cardiovascular system, this article reviewed the improvement of myocardial ischemia, anti-myocardial ischemia-reperfusion injury, anti-myocardial apoptosis, anti-arrhythmia and other aspects of cardiovascular protection, in order to provide reference for the development and clinical application of ginsenoside Re in the protection of cardiovascular system.

Key words Ginsenoside Re; Cardiovascular system; Myocardial ischemia; Action mechanism; Clinical application

人参(*Panax ginseng* C.A.Mey.)为多年生草本植物, 并享有“百草之王”的美誉, 是我国乃至东南亚传统中药和滋补佳品, 据《神农本草经》记载人参具有“主养命以应天, 无毒, 多服久服不伤人, 欲轻身益气不老延年”的功效^[1]。人参皂苷(ginsenoside)为人参中的主要活性成分, 以糖苷基架构的不同而被分为达玛烷型和齐墩果烷型 2 种类型。原人参三醇型(protoanaxatriol type, PPT)属于达玛烷型皂苷, 人参皂 Re(ginsenoside Re, GS-Re)为原人参三醇型(PPT)中的单体皂苷之一, 是近几年来单体人参皂苷的研究热点^[2]。研究表明, 人参皂苷 Re 主要存在于五加科人参属植物及菌伞科绞股蓝属植物的根、茎、叶或花蕾中^[3]。

据文献报道, 目前我国因患有心血管病(cardiovascular diseases, CVD)的患者死亡率仍处于持续增长阶段, 占居民疾病死亡构成的 40% 以上, 高于其他疾病的致死率, 位居榜首^[4]。心血管病具有发病形式多样、并发症多等特点, 它的发生发展与心肌生理结构的改变、Ca²⁺离子信号传导、细胞代谢功能、氧化应激反应、肾素-血管紧张素系统的激活和线粒体功能障碍等方面有着密切的联系^[5]。近年来, 众多学者对人参皂苷 Re 在保护心血管系统方面的药理作用及作用机制进行了研究。笔者归纳了人参皂苷 Re 对心血管系统保护作用的相关科研成果, 为挖掘人参皂苷 Re 在保护心血管系统方面的临床应用与新药研发提供参考。

1 对心肌缺血组织的保护作用

1.1 改善心肌缺血作用

心肌缺血(myocardial ischemia, MI)为中老年人常见的心血管疾病, 是指心肌血液供需失衡, 导致心脏供氧减少, 出现心肌能量代谢出现障碍的病理状态。据文献报道, 在心肌缺血时人参皂苷 Re 具有升高血压的作用, 增加左室收缩压与心率, 调节心肌缺血时心肌的舒缩功能^[6]。

曹霞^[7]研究发现, 人参皂苷 Re 能够通过改善心肌萎缩和舒张、降低全身血液及血浆黏度, 使心肌缺血的范围缩小。陈彩霞^[8]利用家兔复制触发性室性心律失常模型, 发现人参皂苷 Re 能够通过改善心肌萎缩和舒张、降低全身血液及血浆黏度, 使心肌缺血的范围缩小。冷雪等^[9]以人参皂苷 Re 对急性心肌缺血大鼠进行预处理证明, 人参皂苷 Re 具有抗心肌缺血作用, 其机制可能与增加心肌血流量、稳定抗氧化系统、调节凋亡蛋白表达及 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/转录激活子 3(janus protein tyrosine kinase 2/transcriptional activator 3, JAK2/STAT3)信号通路有关。Wang 等^[10]以雄性 Wistar 大鼠为研究对象, 连续 7 d 灌胃人参皂苷 Re(5、20 mg/kg), 然后皮下注射异丙肾上腺素连续 20 d, 剂量为 20 mg/(kg·d); 以肌钙蛋白 T、肌酸激酶 MB、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等为指标, 结果发现, 人参皂苷 Re 通过调节心肌细胞的抗氧化功能, 从而达到保护异丙肾上腺素诱导的心肌缺血的作用。据文献报道^[11], SLC4A1 为红细胞膜上的糖蛋白, 在稳定红细胞膜生理结构、调节红细胞携氧、释氧平衡及能量代谢等方面起着关键性作用, 与心血管病有着密切的关联。笔者认为以上研究为人参皂苷 Re 对心血管病作用机制的研究提供新的参考方向。

1.2 抗心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤(ische-

基金项目 国家自然科学基金面上项目(21475012); 吉林省中医药管理局科技项目(2017015, 2018026)。

作者简介 田静(1993—), 女, 满族, 吉林通化人, 硕士研究生, 研究方向: 中药分析与检验方法。* 通信作者: 万茜淋, 实验师, 硕士, 从事中药活性物质的筛选及表征研究; 刘淑莹, 教授, 博士, 从事中药化学研究。

收稿日期 2018-11-13; **修回日期** 2018-11-20

mia reperfusion injury, IRI)是指心肌缺血组织恢复血流供给时,对器官造成了结构上的损害及代谢功能上的障碍,是诱发冠心病的主要病因,临床上患者主要表现为心绞痛、急性心肌梗死、心力衰竭等症状^[12]。经查阅文献发现,心肌缺血再灌注损伤的机制,主要是与缺血时细胞内氧自由基(oxygen free radical, OFR)的产生过多、细胞内的钙超载、细胞中性粒细胞浸润、细胞凋亡、微循环及能量代谢障碍等方面有关^[13]。

心肌缺血时细胞内 OFR 过剩,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量积蓄,而清除活性自由基的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和维生素等的活性降低,机体内的氧化与抗氧化作用失衡,ROS与不饱和脂肪酸及蛋白质发生氧化应激反应,破坏了细胞的组织结构与生理功能^[14-15]。其中MDA为体内自由基与生物膜的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的产物,因此是间接反映组织细胞的氧化损伤程度的指标^[16]。据研究表明,人参皂苷Re为三醇组中抗氧化能力最强^[17-18]。李杰等^[19]用高脂高糖饲料喂养,腹腔注射链脲佐菌素(streptozocin, STZ)35 mg/kg制作Wistar大鼠糖尿病模型,以血糖、血脂、血清和心肌组织中SOD的活性与MDA为指标,发现人参皂苷Re能明显提高抗氧化酶的活性,降低MDA的水平。人参皂苷Re具有抑制内源性及外源性的氧化剂,改善缺血再灌注心肌的收缩能力,可以增加心肌细胞的存活率,减少中性粒细胞数,降低髓过氧化物酶活性,减少自由基产生等^[20-21]。

Shen等^[22]在1972年经试验发现,夹闭犬心脏冠状动脉一段时间,再次进行血液灌注后,会加快钙离子在细胞内的聚积,从而提出了在心肌缺血再灌注损伤中的钙超载学说。经进一步研究表明,当缺血再灌注发生时,细胞中因缺氧发生了糖降解反应,造成乳酸的堆积,且在此期间存在能量代谢障碍,ATP急剧缺乏,加剧了细胞内的钠离子过载,导致细胞内Na⁺外流、细胞外Ca²⁺内流,造成细胞内钙超载^[23]。研究人员应用单通道膜片钳技术,经试验发现人参皂苷Re可显著抑制乳鼠培养心肌细胞钙通道的活动,且对通过通道的离子流幅度并无明显影响^[24-25]。人参皂苷Re可通过对K⁺-L型钙离子通道的交换速率的调节作用,缩短动作电位持续时间(action potential duration, APD),从而保护心脏免受缺血再灌注损伤,并控制NO通道,参与机体的生命活动^[26]。此外经研究证实,人参皂苷Re能够减少大鼠心肌缺血再灌注损伤中的梗死区与危险区的面积比值(infarction size/area at risk, IS/AAR),减少血清中LDH、CK、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的含量^[27-28]。

2 抗心肌细胞凋亡

心肌细胞的凋亡对心肌缺血和心肌梗死的发生发展均有一定的影响,其过程是受到许多因子的共同作用,其中最主要的就是Bcl-2/Bax值,其比值与细胞凋亡率呈反比例关系^[29]。曾和松等^[30-31]研究发现,人参皂苷Re可以减少心肌

细胞凋亡的机制,可能是抑制促凋亡基因(Bax、Bad、Fas)的表达,使Bcl-2/Bax、Bcl-2/Bad和Bcl-2/Fas比值增大。高莹等^[32]分析发现,人参皂苷Re可减少胱天蛋白酶(Caspase-3)表达,减少大鼠的心肌细胞凋亡。参与细胞凋亡的不仅有凋亡的相关基因,还有细胞应激反应中的信号通路。吴红金等^[33]用⁶⁰Co照射心肌细胞诱导凋亡,经试验得出结论,人参皂苷Re对⁶⁰Co照射所致的心肌细胞凋亡具有明显的保护作用,应用RT-PCR和western blotting技术经检测发现,其作用机制是有效抑制了凋亡基因Caspase-3、Bax的过度表达,并且与JNK、p38激酶信号通路的作用有关。

3 抗心律失常作用

3.1 抗心肌缝隙连接重塑 缝隙连接重塑(gap-junction remodeling)是指在病理状态下,主要存在于心肌细胞中的缝隙连接蛋白CX43(connexin 43, CX43)的表达降低,并伴有非均匀化,改变电传导的各向异性,降低电传导速率^[34]。其中缝隙连接蛋白的表达与分布异常及心脏电生理的改变会使窦房结细胞减少诱发病态窦房结综合征,临床表现为缓慢型心律失常^[35]。张渤^[36]利用血管紧张素II在离体心房灌流模型中诱导缝隙连接重塑,经试验研究发现,人参皂苷Re通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)发挥抵制血管紧张素II诱导的缝隙连接重塑的作用。据文献报道,激活过氧化物酶体增殖物激活受体(eroxisome proliferator-activated receptor β , PPAR β)及其配体可通过抗炎、抗氧化应激及改善糖、脂代谢等多靶点作用的机制,发挥预防及改善心血管系统疾病的作用^[37]。

3.2 对离子通道的作用 据文献报道,人参皂苷抗心律失常的机制主要包含以下几个方面:对钙离子的控制作用、对ATP敏感性钾通道(ATP sensitive potassium channels, KATP)的调节、消除氧自由基、促进NO的生成以及膜稳定性作用等^[38]。Hu^[39]研究指出,人参皂苷Re具有抗心律失常、抗缺血、促进血管生成再生和相关的的心脏电生理活动的作用。陈彩霞^[8]以家兔为动物模型,经试验研究发现,人参皂苷Re对触发性、缺血性、折返性心律失常可能有作用,在临床上可用于触发性室性心律失常的治疗。据文献报道,人参皂苷Re对心脏的收缩性与自律性均有影响,人参皂苷Re对心肌细胞电压依赖性的钠通道有抑制作用,对钙、钾离子通道也产生抑制影响,其抑制程度与人参皂苷Re浓度呈正相关^[40]。徐佳蓿等^[41]利用斯氏法制备离体蟾蜍心脏标本进行试验,发现人参皂苷Re对离体蟾蜍心脏收缩性具有双向调节作用,这种调节作用可能与调控心肌膜上的钙离子通道有关。

4 对心肌细胞的减毒作用

参附注射液源自传统古方参附汤,主要成分为人参皂苷和乌头类生物碱,经现代研究表明,它对心血管系统疾病具有治疗作用^[42]。肖勇^[43]用注射乌头碱诱发大鼠心律失常模型,观察参附注射液对其作用,结果发现,其有效成分人参皂苷Re对细胞色素CYP2C11基因、CYP2J3基因及mRNA水平有诱导作用,对细胞色素P450 CYP4A1的mRNA及

CYP4A1 功能蛋白水平有抑制作用。可见,人参皂苷 Re 可以通过调节细胞色素羟氧化酶和表氧化酶之间的平衡发挥对心肌细胞的减毒保护作用。而目前人参皂苷 Re 的减毒作用机制相关报道较少,笔者认为对此领域可进一步深入研究。

5 结语

人们不均衡的日常饮食、不规律的作息时间等不良生活习惯导致心血管疾病的患病率持续增高。为攻克心血管系统疾病这一难题,科研者们需要寻找毒副作用小且具有多靶点作用的有效药物。迄今为止,人们发现人参皂苷 Re 具有改善心肌缺血、抗心肌缺血再灌注损伤、抗心肌细胞凋亡、抗心律失常、对缝隙连接重塑的作用及对心肌细胞的减毒作用等方面对心血管系统的保护作用,为心血管系统疾病的治疗带来了希望。尽管近年来学者们对人参皂苷 Re 保护心血管系统的作用机制进行了广泛的研究,并取得了一定的进展,但是为了能给临床应用提供更多理论和数据支持,仍需进一步的深入探讨。笔者认为需要以药效研究为基础,采用药代动力学研究和分析手段,进一步挖掘透彻的作用机制,为研发新型高效的心血管系统保护剂提供指导性作用。

参考文献

[1] 孙莹莹,刘玥,陈可冀.人参皂苷的心血管药理效应:进展与思考[J].中国科学:生命科学,2016,46(6):771-778.

[2] 张鹏飞.人参皂苷 Re 转化稀有皂苷的分离、鉴定及活性研究[D].长春:吉林大学,2016.

[3] ZOU K,ZHU S,MESELHY M R,et al.Dammarane-type saponins from *Panax japonicus* and their neurite outgrowth activity in SK-N-SH cells[J].J Nat Prod,2002,65(9):1288-1292.

[4] 马丽媛,吴亚哲,王文,等.《中国心血管病报告 2017》要点解读[J].中国心血管杂志,2018(1):3-6.

[5] 张梓桑,张薪茹,李光宇,等. β_3 肾上腺素受体与心血管疾病相关性的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(2):207-212.

[6] YU J,GU L Q,XIN Y F,et al.Simultaneous determination and pharmacokinetics of eight ginsenosides by LC-MS/MS after intravenously infusion of 'Shenmai' injection in dogs[J].Pak J Pharm Sci,2017,30(2):421-427.

[7] 曹霞.人参皂苷 Re 对心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[D].长春:吉林大学,2004.

[8] 陈彩霞.人参皂苷 Re 对在体家兔触发室性心律失常、血液动力学和心肌保护的实验研究[D].天津:天津医科大学,2005.

[9] 冷雪,宋因,臧安缘,等.JAK2/STAT3 信号通路在人参皂苷 Re 预处理预防异丙肾上腺素致急性心肌缺血损伤中的作用[J].中国药理学通报,2018,34(1):103-107.

[10] WANG Q W,YU X F,XU H L,et al.Ginsenoside Re attenuates isoproterenol-induced myocardial injury in rats[J/OL].Evid Based Complement Alternat Med,2018-04-22[2018-10-20].http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59375701.doi.10.1155/2018/8637134.

[11] 欧尾妹,付志方,刘梅林.溶质载体家族 4 成员 A1 在心血管疾病中的研究进展[J].中国循环杂志,2018,33(3):310-312.

[12] 张毅,戴胜云,徐冰,等.三七总皂苷抗心肌缺血再灌注损伤的药理研究进展[J].江苏中医药,2017,49(1):82-85.

[13] 王紫监,张立民,赵自刚,等.心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1532-1532.

[14] WU J S,TAI H D,CHEUNG W M,et al.PPAR- γ ameliorates neuronal apoptosis and ischemic brain injury via suppressing NF- κ B-driven p22phox transcription[J].Molecular neurobiology,2016,53(6):3626-3645.

[15] 赵佳,左林,姚创利,等.冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究[J].现代检验医学杂志,2016,31(5):27-29.

[16] 徐砥斌,蒋黎峰,杨华,等.三七皂苷心血管保护作用研究进展[J].药学进展,2016,40(10):723-729.

[17] LIU Z Q,LUO X Y,LIU G Z,et al.In vitro study of the relationship between the structure of ginsenoside and its antioxidant or prooxidative activity in free radical induced hemolysis of human erythrocytes[J].J Agric food Chem,2003,51(9):2555-2558.

[18] LI G X,LIU Z Q.The protective effects of ginsenosides on human erythrocytes against hemin-induced hemolysis[J].Food Chem Toxicol,2008,46(3):886-892.

[19] 李杰,宋嘉懿,张丽英,等.人参皂苷 Re 对糖尿病大鼠的心肌保护作用及其机制探讨[J].山东医药,2013,53(42):9-11.

[20] XIE J T,SHAO Z H,VANDEN HOEK T L,et al.Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes[J].European journal of pharmacology,2006,532(3):201-207.

[21] 郑振中,刘正湘,刘晓春.人参皂苷 Re 抑制心肌缺血再灌注损伤中性粒细胞浸润和髓过氧化物酶活性的研究[J].临床心血管病杂志,2004,20(12):736-738.

[22] SHEN A C,JENNINGS R B.Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury[J].Am J Pathol,1972,67(3):441-452.

[23] AVKIRAN M,MARBER M S.Na⁺/H⁺ exchange inhibitors for cardioprotective therapy:Progress,problems and prospects[J].J Am Coll Cardiol,2002,39(5):747-753.

[24] 梁金锐,沈璐华,刘秀兰.卡维地洛对模拟缺血时豚鼠乳头肌动作电位和心室肌细胞 ATP 敏感钾电流的影响[J].中华心律失常学杂志,2003,7(2):107-111.

[25] 孙乾,睢大员,于晓风,等.人参 Re 皂苷对实验性心肌梗死犬心脏血流动力学及氧代谢的影响[J].中草药,2002,33(8):718-720.

[26] BAI C X,TAKAHASHI K,MASUMIYA,et al.Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K⁺ current and the L-type Ca²⁺ current by ginsenoside Re,an ingredient of *Panax ginseng*,in guinea-pig cardiomyocytes[J].British journal of pharmacology,2004,142(3):567-575.

[27] HE K,YAN L,PAN C S,et al.ROCK-dependent ATP5D modulation contributes to the protection of notoginsenoside NR1 against ischemia reperfusion-induced myocardial injury[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2014,307(12):1764-1776.

[28] LIM K H,LIM D J,KIM J H.Ginsenoside-Re ameliorates ischemia and reperfusion injury in the heart:A hemodynamics approach[J].J Ginseng Res,2013,37(3):283-292.

[29] PASUPATHY S,HOMER-VANNIASINKAM S.Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury:Emerging concepts[J].Eur J Vasc Endovasc Surg,2005,29(2):106-115.

[30] 曾和松,刘正湘,刘晓春.人参皂甙 Rb1 与 Re 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[J].中华物理医学与康复杂志,2003,25(7):402-405.

[31] 曾和松,刘正湘.人参皂甙 Re 对急性缺血再灌注心肌细胞凋亡及 fas 基因表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2004,33(3):286-288.

[32] 高莹,杨积武,王艳春,等.人参皂苷 Re 对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡及 Caspase-3 的影响[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(2):123-124.

[33] 吴红金,刘宇娜.人参皂甙 Re 对⁶⁰Co 照射诱导心肌细胞凋亡的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(8):923-924.

[34] KELLY J J,SIMEK J,LAIRD D W.Mechanisms linking connexin mutations to human diseases[J].Cell Tissue Res,2015,360(3):701-721.

[35] 戴亚楠,赵翠萍.病态窦房结综合征的病因及药物治疗研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(7):549-552.

[36] 张渤.人参皂苷 Re 抵制 Ag1 诱导心肌缝隙连接重塑的作用机制研究[D].延吉:延边大学,2017.

[37] 刘森,王丹,蔡国才,等.过氧化物酶体增殖物激活受体 β 在心血管代谢性疾病中的作用[J].中国医药导报,2018,15(5):34-36.

[38] 霍记平,黄凯,李新刚,等.人参皂苷对心血管疾病的药理作用和药代动力学特征[J].药品评价,2014,11(18):11-15.

[39] HU S Y.A contribution to our knowledge of ginseng[J].Am J Chin Med,1997,5(1):1-23.

[40] 孟红旭,姚明江,刘建勋.人参皂苷 Re 对大鼠心室肌细胞钠、钾离子通道的影响[J].世界中医药,2013,8(10):1147-1149.

[41] 徐佳蓓,任长春.人参皂苷 Re 对离体蟾蜍心脏收缩性的双向调节作用研究[J].亚太传统医药,2017,13(2):12-15.

[42] 赵萱,傅超美,曹丽梅,等.参附注射液化学成分与药理作用研究进展[J].中药与临床,2018,9(2):70-74.

[43] 肖勇.参附注射液及其有效成分人参皂苷 Re 的减毒作用机制研究[D].长沙:中南大学,2014.