

人参皂苷 Re 的药理作用研究进展

韦豪华 张红玲 李兴太

(大连民族大学 生命科学学院 辽宁 大连 116605)

摘要: 为了使人参皂苷 Re 在新药研究开发方面得到更深入的探讨,通过整理近十年的相关文献,对 GS-Re 的保护心血管系统、中枢神经系统、降血糖以及抗休克、抗血小板聚集等多种药效作用及药动学进行了综述。提出未来可考虑采用成酯的修饰方法对其结构内部的羟基官能团进行化学修饰,进而改变或加强 GS-Re 原有的理化性质。

关键词: 人参皂苷 Re; 药理作用; 代谢研究

中图分类号: R285 文献标志码: A

DOI:10.13744/j.cnki.cn21-1431/g4.2018.01.006

Research Progress in Pharmacological Activities of *Ginsenoside Re*

WEI Hao - hua , ZHANG Hong - ling , LI Xing - tai

(School of Life Science , Dalian Minzu University , Dalian Liaoning 116605 , China)

Abstract: In order to make deeper discussion on *Ginsenoside Re* (GS - Re) in research and development of new drugs , pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of the protection of GS - Re on cardiovascular system and central nervous system , hypoglycemic , anti - shock , anti - platelet aggregation were reviewed by sorting out the relevant literatures in recent 10 years. It is proposed that the esterification chemically modifying the hydroxyl functional groups in the structure may be considered in the future so as to change or enhance the original physical and chemical properties of GS - Re.

Key words: *Ginsenoside Re*; pharmacological activities; metabolism research

人参(*Panax ginseng* C. A. Mey) 是盛产于中国东北、朝鲜、韩国、日本、俄罗斯东部的多年生草本植物,又有“百草之王”的美誉,是中国重要的中药宝藏。人参皂苷(*Ginsenoside*, GS) 是人参的主要化学成分,一种固醇类化合物。人参皂苷 Re (*Ginsenoside Re*, GS - Re) 是人参皂苷的重要组成部分,属于四环三萜类的衍生物,其分子式为 $C_{48}H_{82}O_{18}$, 结构式^[1] 如图 1, 相对分子质量为 947.14 在人参侧根中含量十分丰富,但在西洋参茎叶中含量最高^[2]。

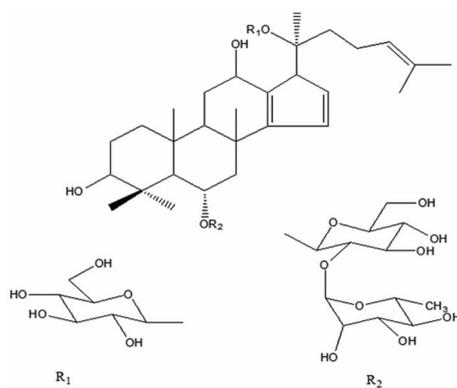


图 1 GS - Re 的结构式

收稿日期: 2017 - 10 - 18; 最后修回日期: 2017 - 12 - 01

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(201602192)。

作者简介: 韦豪华(1994 -) 男,广西河池人,大连民族大学生命科学学院硕士研究生,主要从事中药生化药理学研究。

通讯作者: 李兴太(1966 -) 男,山东菏泽人,副教授,博士,主要从事中药线粒体生物能与生化药理学研究, E -

mail: xltli@dlmu.edu.cn。

GS-Re 的动力学研究^[3]表明,其在 3.2 ~ 120 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 范围内呈线性关系,544 nm 处的相关系数为 0.999 5。GS-Re 在大鼠小肠内吸收率低,为 9.6%,而其固体分散物有所提高,吸收率为 20.4%。一种药物的稳定性会直接影响药物的有效性和安全性,药物动力学的研究则为新药的研发提供了重要的临床指导作用,本文通过查阅近十年的参考文献,对 GS-Re 的药理作用进行综述,为日后对其相关药物的研究开发拓展新的思路。

1 GS-Re 的药效作用

1.1 对心血管系统的作用

GS-Re 能够刺激体内的血管舒张以及血管的生成^[4-5]。在血管内皮细胞中,GS-Re 可以增加 NO 的释放,进而对心血管系统产生有益的影响^[6]。一些研究报道 GS-Re 对心血管系统具有保护作用,包括心肌收缩功能的增加和心电图的改善^[7],促进血管生成功效和有关的心脏电生理活动^[8]。

1.1.1 对心肌的保护作用

曲相如^[9]通过研究得出 GS-Re 可以增强抗氧化酶活性,减少因自由基而造成心肌的进一步氧化损伤,同时能够调整心肌缺血导致的代谢紊乱,降低血液粘度,对大鼠心肌缺血再灌注损伤有一定的保护作用的结论;曹霞^[10]发现 GS-Re 能够改善心肌萎缩和舒张、降低全身血液粘度以及血浆粘度,使心肌标记酶的泄露削减,使心肌缺血的范围降低。与此同时,再灌注心肌细胞活性氧及丙二醛含量均可被 GS-Re 降低,还能使超氧化物歧化酶的活性得到提高,减少氧自由基对心肌的损害。

高莹等^[11]发现 GS-Re 可在削减 Caspase-3 表达的同时,减少大鼠因为急性缺血再灌注损伤所引发的心肌细胞凋亡。卢秀花^[12]指出,GS-Re 能够明显降低血清白介素 1 β 和血清肿瘤坏死因子 α 的含量;心肌组织病理学的相关研究表明,GS-Re 能够减弱心肌组织损伤的水平,还可以相应地削减心肌细胞间质炎细胞浸润,其给药组可以微小改动心肌细胞的超微结构。GS-Re 也可以明显使心肌梗死面积下降。应用原位末端凋亡染色的结果表明了 GS-Re 对心肌细胞凋亡抑制效果显著,免疫组化的成果体现 GS-Re 可以让凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-9 的表达明显削减。曹姗姗^[13]发现 GS-Re 对心肌缺血时的血压

降低有明显的抗衡,并使左心室内压峰值、左心室内压最大上涨和降低速度及心率明显增加,能够明显改善心肌收缩功能。对心肌组织超微结构的损伤有改善效果,对大鼠心肌缺血有巨大的保护功效。GS-Re 具有抗压力超负荷所致大鼠左室心肌肥厚作用,并可能与抑制钙调神经磷酸酶、细胞外信号调节激酶通路相关^[14]。李杰等^[15]得出 GS-Re 对糖尿病大鼠具备心肌保护功用,抗脂质过氧化作用是其作用机制之一的结论。郑振中等^[16]揭示了 GS-Re 可以使心肌缺血再灌注中性粒细胞浸润、髓过氧化物酶活性受到显著抑制。GS-Re 还能够转变缺血再灌注损伤心肌的血流动力学参数,对缺血再灌注损伤心肌的舒缩功能有进一步的改良作用。另外,GS-Re 能够抑制脂质过氧化,使抗氧化酶的活性得到保护,减少并清除有害降解产物的含量,展现出减轻心肌缺血再灌注损伤的作用^[17]。

1.1.2 对心肌细胞凋亡的影响

细胞凋亡是一种受基因调控的主动性细胞死亡,表现为凋亡信号通路的启动及相关基因的表达。缺血再灌注损伤所致心肌细胞凋亡已成为心肌梗死后心肌细胞丧失的主要机制之一^[18]。李志刚等^[19-22]发现缺血再灌注前给予 GS-Re 治疗可以显著减少心肌细胞的凋亡,说明 GS-Re 可以抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌缺血再灌注损伤。Bcl-2 是一种重要的抑制细胞凋亡的基因,而 Bax、Bad 和 Fas 等是促进细胞凋亡的基因。曾和松等^[23]发现 GS-Rb1 和 GS-Re 治疗可以显著减少缺血再灌注心肌细胞的凋亡,其机制可能是抑制了促凋亡基因 Bax、Bad、Fas 的表达,并使 Bcl-2/Bax、Bcl-2/Bad 以及 Bcl-2/Fas 比值增大。另外,GS-Re 能显著抗急性缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞凋亡,抑制急性缺血再灌注诱导心肌细胞内 Fas 蛋白表达可能是其作用机制之一^[24]。

1.1.3 抗心律失常的作用

孟红旭^[25]等发现 GS-Re 可以阻碍心室肌细胞电压依赖性的钠通道、瞬时外向钾通道和内向整流钾通道电流展现抗心律失常的功能。此外,GS-Re 对心脏收缩性和自律性都有一定的影响,具有抗心律失常的作用,这可能与导致心脏电生理的改变有关^[26]。

1.2 对中枢神经系统的影响

1.2.1 对记忆力的改善作用

随着世界人口老龄化程度不断加深,抗衰老

问题得到了更加广泛的关注与研究。越来越多的研究表明 GS-Re 能够明显改善记忆力。赵莹等^[27]发现 GS-Re 对由于自然衰老引发的记忆障碍对抗明显。即 GS-Re 可以使大鼠学习记忆障碍得到明显改善,原因可能是与其增强基础突触传递、促进大鼠突触长时程增强形成有密切的关系。GS-Re 可改善胆碱能系统、抗氧化及血液流变学而对化学药物所致小鼠学习记忆的损伤有保护作用。改善胆碱能系统、抗氧化及降低 $\text{A}\beta$ 蛋白的表达可能是治疗阿尔茨海默病小鼠的机制^[28]。高、中、低剂量的 GS-Re 对化学性记忆障碍有显著改善^[29],而且能改善因自然衰老、脑缺血、侧脑室注射 $\text{A}\beta_{(25-35)}$ 所致大鼠或小鼠的记忆功能障碍,对麻醉大鼠海马齿状回基础突触传递有增强作用,且能形成突触长时程增强作用^[30]。陈立敏^[31]的研究表明了 GS-Re 对与阿尔茨海默病相关的多个靶点都有效果。

1.2.2 对帕金森病的影响

宋少江等^[32]提出了 GS-Re 对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(mptp)致帕金森病小鼠具有保护作用,在保护多巴胺形态与功能、抑制黑质星形胶质细胞增生、调节脑内阿片肽和抗黑质神经元凋亡等方面均有作用。徐琲琲等^[33]表明 GS-Re 对由 mptp 诱导引发的帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元有显著的保护作用,其通过改变 γ -氨基丁酸能神经元和前强啡肽原 mRNA 表达水平来实现调节帕金森病中直接、间接回路的兴奋-阻碍平衡。另一项研究表明^[34],对于 mptp 诱导引发的小鼠黑质神经元凋亡,GS-Re 具有明显的保护作用。李东薇等^[35]发现 GS-Re 对 mptp 阳离子诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤有显著的保护作用,具有潜在的抗帕金森病作用。

1.2.3 对脑缺血损伤的保护作用

孔祥怡等^[36]发现 GS-Re 对脑血管缺血形成的神经元损伤具有一定的修复作用。另外,其对脑缺血有一定的保护作用^[37]。朱海龙等^[38]发现 GS-Re 能显著抑制脑缺血再灌注过程中超氧化物歧化酶的活性下降和脂质过氧化物代谢产物即丙二醛的升高,从而推测 GS-Re 对脑缺血再灌注损伤的保护作用可能与抑制氧自由基及脂质过氧化物有关。

1.3 其他作用

1.3.1 对糖尿病的作用

涟漪^[39]的实验表明 GS-Re 具有显著的降血

糖作用,可作为一类新的抗糖尿病药。研究表明,GS-Re 能够降低糖尿病 ob/ob 小鼠(肥胖小鼠)的血糖^[40]。也可能通过促进肠组织的胰高血糖素样肽-1 分泌来发挥降血糖、治疗糖尿病的作用^[41]。张丽英^[42]发现 GS-Re 能够降低血糖和血脂,并改善糖尿病大鼠的病症;能降低丙二醛含量,让糖尿病心肌病大鼠血清和心肌结构中超氧化物歧化酶活性得到提高,通过抗氧化作用发挥对心肌的保护;能使心肌组织病理结构的变化得到显著的改善;能抑制凋亡蛋白 caspase-9 表达,提高抗凋亡蛋白 Bcl-xl 的表达,让心肌细胞凋亡受到抑制,提高了心肌细胞的存活比例,对早期糖尿病心肌病发挥心肌保护的作用。而 Xie 等^[43]的研究已经证明 GS-Re 在 ob/ob 小鼠中的使用能显著降低其空腹血糖水平,改善葡萄糖耐量和全身胰岛素敏感性而不影响小鼠的体重。另外,GS-Re 通过抑制 c-Jun NH(2)-末端激酶和 NF- κ B 的活化来减少 3T3-L1 脂肪细胞和高脂肪饮食大鼠的胰岛素抵抗^[44]。GS-Re 可能是通过胰岛素信号通路来增加胰岛素的作用,也可以改善由肿瘤坏死因子所引发诱导的胰岛素抵抗^[45]。郑毅男等^[46]发现人参降糖组分 A、Q 与 GS-Re 均未能恢复糖尿病大鼠的体重,但是几乎不影响糖尿病大鼠肝脏的重量,只是使脂肪重量明显下降。Quan 等^[47]人的研究表明 GS-Re 通过激活 AMP 活化蛋白激酶改善高血糖和高脂血症,并对抵抗胰岛素和血脂异常的 II 型糖尿病患者发挥有益的作用。

1.3.2 抗休克作用

吕爽^[48]通过几种休克模型的实验研究表明,GS-Re 可降低肠系膜上动脉夹闭休克模型大鼠的死亡率。其对失血性休克猫血清丙二醛、校正其酸碱之间的失衡,对抗酸中毒等有非常显著的作用。能减少红细胞的压力,使血红蛋白含量升高;能降低烫伤性休克大鼠的心肌酶指标和红细胞的压积。GS-Re 还能扩大胰岛素性休克小鼠的活命时间,即具备抗休克的能力。马文慧^[49]通过休克模型实验揭示了 GS-Re 的抗休克作用,当它和临床常用治疗休克的药物联合使用时,还能够提高休克的抢救率,同时也具备辅助抗休克的临床作用。

1.3.3 抗血小板聚集作用

刘晓春等^[50]的试验成果表明,GS-Re 能增加细胞内的环-磷酸腺苷,并能够抑制二磷酸腺

苷诱导血小板聚集,最有可能是通过增加血小板内环-磷酸腺苷含量,抑制血小板的活化作用。可以推断,通过增加腺苷酸环化酶活性,从而减少血小板细胞内钙离子水平,抑制血小板聚集。闫海峰等^[51]实验发现GS-Re呈剂量依赖性抑制体外二磷酸腺苷钠、血小板活化因子、花生四烯酸诱导的血小板聚集,且抗二磷酸腺苷钠诱导的血小板聚集作用强于血小板活化因子和花生四烯酸。

1.3.4 抗氧化作用

宋志斌等^[52]对GS-Re体外抗氧化能力的测定是经清除二苯代苦味酰肼自由基、还原能力测定法来实现的;并通过细胞计数试剂和测定其对神经细胞血清剥夺损伤的保护作用。GS-Re的体外抗氧化能力极度弱小,其抗氧化作用并非通过供应电子而完成,但是具有维护血清剥夺损伤的神经细胞,提高神经细胞成活的数量,抑制其损伤凋亡作用。

除上述药效作用外,陈建华等^[53]发现GS-Re对人脐静脉内皮细胞上过氧化亚硝酸离子激活的多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1蛋白的表达有抑制作用,对过氧化亚硝酸离子引起的细胞损伤具有保护作用,其效应呈现出剂量依赖性。GS-Re有相对较好的抗短波紫外线能力,可以有效提升RSa细胞的生存率,削减短波紫外线辐射引发的细胞初期凋亡,增加RSa细胞内超氧化物歧化酶活性^[54]。

曹冲等^[55]使用中国仓鼠肺细胞作为试验对象,通过对GS-Re的中国仓鼠肺细胞体外染色体畸变试验的研究,发现其并不能导致中国仓鼠肺细胞染色体畸变。Lee等^[56]人的实验研究结果表明,口服GS-Re能够保护C48/80诱导的大鼠急性胃粘膜损伤,可能通过其对胃粘液合成和分泌的刺激作用,其对嗜中性粒细胞浸润的抑制作用和增强的胃粘膜组织中的脂质过氧化作用。徐志立等^[57]通过实验来观察GS-Re对小鼠炭粒澄清功能、游泳能力及耐常压缺氧能力的影响。结果表明GS-Re对脾虚小鼠免疫功能、抗应激反应有所改善。雷翠蓉等^[58]发现GS-Re浓度为 $90\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可以诱导K562细胞向早期红系细胞分化。据研究^[59]表明GS-Re还具有抗溶血的作用。GS-Re还能降低大鼠血清、肝和骨骼肌丙二醛含量,改善红细胞、肝和骨骼肌超氧化物歧化酶的活性,从而达到抗疲劳的作用^[60]。

2 代谢动力学研究

2.1 动力学研究

除了GS-Re的药理作用得到众多的研究以外,其代谢动力学也得到了一定的研究。彭纓等^[61]采用高效液相色谱法测大鼠静脉注射给药后血浆中GS-Re的血药浓度,再使用3P87方程计算对应动力学参数。大鼠静脉注射20、30、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 3种不同剂量的GS-Re后, $t_{1/2(\alpha)}$ 分别为6.505、6.817、4.499 min, $t_{1/2(\beta)}$ 分别为28.96、30.49、27.57 min,药时曲线下面积(AUC)分别为599.31、1025.65、1415.7 $\text{min}\cdot\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。最后,得出在这个剂量范围内消除的线性关系。JOO K. M.等^[62]使用超高效液相色谱质谱联用方法给小鼠静脉注射和口服10、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的纯GS-Re或人参浆果提取物,确定小鼠血清中人参皂苷Re、Rg1和Rh1。通过蛋白沉淀对血清样品进行预处理,并在AQUITY UPLC BEH C(18)柱上进行色谱分离,使用流动相为5 mM 甲酸铵和乙腈的梯度洗脱液。在选定的离子监测模式下使用电喷雾负离子质谱法分析和鉴定分析物和地高辛,线性浓度范围为5.0~5000.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,检测限低于2.5 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。人参浆果提取物的GS-Re在相当于纯GS-Re剂量下其口服吸收性能优于GS-Re,说明人参果提取物可能是摄取GS-Re的良好形式。

2.2 代谢研究

一种化合物的药理作用的研究往往离不开其体内代谢的研究。陈广通等^[63]指出GS-Re的产物在大鼠体内相对丰富,而且与微生物转化产物的相似性高。姚培培^[64]以雄性基因缺陷的肥胖db/db小鼠(糖尿病小鼠)为实验材料进行研究,得到的结果表明db/db小鼠摄取食物并不受到GS-Re的影响,但是它对基因缺陷小鼠体重的增加有显著的抑制作用;血清甘油三酯和胆固醇的含量在db/db小鼠体内显著下降;能让db/db小鼠肝脏组织脂肪的积淀得到明显改进;能够调控小鼠肝脏、内脏脂肪组织、皮下脂肪中与脂肪酸氧化、脂肪代谢相关基因的表达程度,并能够激活P-AMPK信号通路,从而达到改善机体脂代谢的良好效果。Yang等^[65]通过收集大鼠尿样并在分析检测后分别在静脉内和口服给药后收集的尿中检测到11种代谢物以及GS-Re,还提出了GS-Re的可能代谢途径,发现氧化和去糖基化是大鼠

的主要代谢过程。GS-Re 和 B-复合维生素之间存在药代动力学和药效学药物-营养相互作用。当同时口服时,B-复合维生素可以显著削弱抗脂肪效应并降低 GS-Re 的生物利用度^[66]。

3 现状及展望

人参作为中国名贵的传统中药,得到人们普遍的开发利用,不过并未对其内部的全部活性物质完全分析透彻。GS-Re 是人参皂苷的一种重要单体物质,在人参、西洋参等参类中的含量非常丰富,具有保护心血管系统和中枢神经系统、降血糖以及抗休克、抗血小板聚集、抗氧化、抗心律失常等许多重要的药理活性。目前,人们对人参的研究,特别是其主要活性成分之一 GS-Re 的研究还停留在较浅层面,对 GS-Re 的结构修饰方面和 GS-Re 的功能性药物的研究较少。GS-Re 的多种药理作用,具有十分广阔的市场空间。未来可考虑采用成酯的修饰方法对其结构内部的羟基官能团进行化学修饰,进而改变或加强其原有的理化性质。使其在新药研究开发方面得到更深入的探讨,从而有更多以 GS-Re 为主要功能物质的新型高效药物研发上市,成为百姓的治病良药。

参考文献:

- [1] 姚培培. 人参皂苷 Re 改善脂代谢的作用机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [2] 庞芳苹, 刘墨祥. 人参皂苷-Re 的研究进展 [J]. 山东化工, 2015, 44(8): 53-54.
- [3] 彭纛. 人参皂苷 Re 及其固体分散物药物动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001.
- [4] HUANG, Y C, CHEN C T, CHEN S C, et al. A natural compound (ginsenoside Re) isolated from Panax ginseng as a novel angio-genic agent for tissue regeneration [J]. Pharm. Res. 2005, 22(4): 636-646.
- [5] SCOTT G I, COLLIGAN P B, REN B H, et al. Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: role of nitric oxide [J]. Br. J. Pharmacol. 2001, 134(6): 1159-1165.
- [6] ATTELE A S, WU J A, YUAN C S. Ginseng pharmacology [J]. Biochemical Pharmacology, 1999, 58(11): 1685-1693.
- [7] CHEVALLIER A. Encyclopedia of herbal medicine [M]. New York: DK Adult, 2000.
- [8] HU S Y. A contribution to our knowledge of ginseng [J]. Am J Chin Med, 1977, 5(1): 1-23.

- [9] 曲相如. 人参皂苷 Re 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 卢秀花. 人参皂苷 Re 对心肌缺血再灌注损伤及线粒体凋亡通路影响的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [13] 曹姗姗. 人参皂苷 Re 对心肌缺血大鼠的保护作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [14] 何勇. 人参皂苷 Re 对主动脉缩窄所致大鼠左心室肥厚的影响 [D]. 贵州: 遵义医学院, 2009.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 胡婷婷. 人参皂苷 Re 对心肌缺血再灌注损伤中炎症反应及 PGI₂/TXA₂ 系统的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [18] 李志刚, 刘正湘. 人参皂苷 Re 对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡及 Fas 基因表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2003, 19(6): 361-363.
- [19] STRASSER A, HARRIS A W, JACKS T, et al. DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibitable by Bcl-2 [J]. Cell, 1994, 79(2): 329-339.
- [20] YIN X M, OLTVAI Z N, KORSMEYER S J. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax [J]. Nature, 1994, 369(6478): 321-323.
- [21] OLTVAI Z N, MILLIMAN C L, KORSMEYER S J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. Cell, 1993, 74(4): 609-619.
- [22] YANG E, ZHA J, JOCKEL J, et al. A heterodimeric partner for bcl-x1, and bcl-2, displaces bax and promotes cell death [J]. Cell, 1995, 80(2): 285-291.
- [23] 曾和松, 刘正湘, 刘晓春. 人参皂苷 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): 20-23.
- [24] 曾和松, 刘正湘. 人参皂苷 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

- 学学报(医学版),2004,33(3):286-288.
- [25] 孟红旭,姚明江,刘建勋. 人参皂苷 Re 对大鼠心肌细胞钠、钾离子通道的影响 [J]. 世界中医药,2013,8(10):1147-1149.
- [26] 王健. 人参皂苷 Re 对心血管系统的药理作用概述 [J]. 黑龙江科技信息,2015(11):94.
- [27] 赵莹,刘金平,卢丹,等. 人参皂苷 Re 促进自然衰老大鼠学习记忆作用及其机理的研究 [J]. 中药新药与临床药理,2007,18(1):20-22.
- [28] 姜红柳. 人参皂苷 Re 对老年性痴呆小鼠的治疗作用及机制探讨 [D]. 长春:吉林大学,2008.
- [29] 姜红柳,杨振,孟勤,等. 人参皂苷 Re 对小鼠学习记忆障碍的作用 [J]. 中国药理学通报,2008,24(10):1399-1400.
- [30] 陈霖,屈志炜,许琳,等. 人参皂苷 Re 对多种记忆障碍的改善作用及海马齿状回 LTP 的影响 [C]. 中国药理学学会补益药药理专业委员会成立大会暨人参及补益药学术研讨会会议论文集,2011.
- [31] 陈立敏. 人参皂苷 Re 基于多靶点理论的抗阿尔茨海默病作用研究 [D]. 沈阳:沈阳药科大学,2008.
- [32] SON S J, ZHANG W Q, ZHANG G G, et al. New use of ginseng saponin - Re medicine and its preparation method: CN 201410021113 [P]. 2008-12-17.
- [33] 徐琲琲,刘纯青,马涛,等. 人参皂苷 Re 对 MPTP 致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用 [J]. 沈阳药科大学学报,2005,22(1):36-44.
- [34] 徐琲琲,曹颖林,张万琴. 人参皂苷 Re 对帕金森病小鼠保护作用——人参皂苷 Re 抗黑质神经元凋亡的机制初探 [J]. 中国天然药物,2004,2(3):46-50.
- [35] 李东薇,龚德强. 原人参三醇组皂苷和人参皂苷 - Re 对 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用 [J]. 神经药理学报,2011,1(5):1-7.
- [36] 孔祥怡,郝利铭,苏晓薇,等. 人参皂苷 Re 对慢性缺血致血管性痴呆大鼠行为学及形态学的影响 [J]. 中国老年学杂志,2015,35(21):6033-6036.
- [37] 周晓棉. 人参皂苷 Re 对脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制探讨 [D]. 沈阳:沈阳药科大学,2006.
- [38] 朱海波,方文龙. 人参皂苷单体 Re 对大鼠急性脑缺血 - 再灌注损伤的保护作用 [J]. 延边医学院学报,1993,16(1):20-22.
- [39] 连漪. 人参皂苷 Re 的降血糖作用 [J]. 国外医药(植物药分册),2003,18(1):29-30.
- [40] ATTELE A S, ZHOU Y P, XIE J T, et al. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component [J]. Diabetes,2002,51(6):1851-1858.
- [41] 高钧,卢守四,张蕾,等. 人参皂苷 Re 促进胰高血糖素样肽 -1 分泌的研究 [J]. 中国药物与临床,2011,11(12):1383-1385.
- [42] 张丽英. 人参皂苷 Re 对糖尿病早期抗氧化和抗细胞凋亡作用的研究 [D]. 长春:吉林大学,2012.
- [43] XIE J T, MEHENDALE S R, LI X, et al. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice [J]. Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease,2005,1740(3):319-325.
- [44] LV W. Ginsenoside Re reduces insulin resistance through inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase and nuclear factor - kappaB [J]. Molecular Endocrinology,2008,22(1):186-195.
- [45] 张志国,杨义生,叶蕾,等. 人参皂苷 Re 增加胰岛素敏感性作用机制的研究 [C]. 2006 年中华医学会糖尿病分会第十次全国糖尿病学术会议论文集. 中华医学会,2006.
- [46] 郑毅男,李慧萍,张晶,等. 人参提取物及人参皂苷 Re 对糖尿病大鼠降血糖作用的观察 [C]. 第八届全国中药和天然药物学术研讨会与第五届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集. 中国药学会中药和天然药物专业委员会、中国植物学会药用植物和植物药专业委员会,2005.
- [47] QUAN H Y, YUAN H D, JUNG M S, et al. Ginsenoside re lowers blood glucose and lipid levels via activation, of amp-activated protein kinase in hepg2 cells and high-fat diet fed mice [J]. International Journal of Molecular Medicine,2012,29(1):73-80.
- [48] 吕爽. 人参皂苷 Re 的抗休克作用 [D]. 沈阳:沈阳药科大学,2006.
- [49] 马文慧. 人参皂苷 Re 的抗休克作用 [D]. 沈阳:沈阳药科大学,2009.
- [50] 刘晓春,张瑞英. 人参皂苷 Re 抗血小板聚集及作用机制研究 [J]. 山西医药杂志,2015,44(14):1610-1612.
- [51] 闫海峰,代向东,樊克涛,等. 人参皂苷 Re 对 ADP、PAF、AA 诱导家兔血小板聚集功能的影响 [J]. 天津中医药大学学报,2016,35(5):310-313.
- [52] 宋志斌,朱成琳,师方园,等. 人参皂苷 Re 体外抗氧化能力及其对血清剥夺神经细胞作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(7):225-228.
- [53] 陈建华,朱邦豪. 人参皂苷 Re 对人脐静脉内皮细胞 PARP-1 表达的抑制作用 [J]. 山东大学学报(医学版),2014,52(9):34-38.
- [54] 张洪长,王恩鹏,陈新,等. 人参皂苷 Re 对 UVC 辐射损伤细胞的保护作用 [J]. 吉林大学学报(医学版),2013,39(3):507-511.
- [55] 曹冲,高梅,杨麟珂,等. 人参皂苷 Re 致中国仓鼠肺细胞染色体畸变作用 [J]. 医学动物防制,2013,29(7):712-714.

(下转第35页)

材较薄时,由于辊间摩擦力矩所占比例增大,采用20 辊轧机的驱动功率与6 辊轧机并无明显区别,甚至大于6 辊轧机。

(2) 使用20 辊轧机可明显降低轧制过程中的吨钢电耗,与6 辊轧机相比,本例中吨钢电耗可降低11.94%~27.39%,轧制带材较厚时,吨钢电耗下降更为明显。

参考文献:

- [1] 贺毓辛. 轧制工程学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [2] 潘纯久. 二十辊轧机及高精度冷轧钢带生产[M]. 北京: 冶金工业出版社, 2003.
- [3] MA Q L, TIAN S Q, LI W L. Analysis of mechanical parameters of 20 - high sendzimir mill during rolling

process[C]// Proceeding of the 2nd 2017 International Conference on Mechanical Control and Automation. Guilin: DEStech Publications 2017: 110 - 115.

- [4] 李欣欣, 高全杰, 胡亚男, 等. 20 辊森吉米尔轧机辊系静压力学计算与分析[J]. 机械设计与制造, 2017(4): 13 - 17.
- [5] WANG Z H, GAO Q J, YAN C, et al. Calculation and analysis of force in roll system of 20 - high sendzimir mill[J]. Journal of Iron and Steel research, 2013 20(9): 33 - 39.
- [6] RINGWOOD J V. Ringwood, Shape control systems for sendzimir steel mills[J]. IEEE Transactions on Control Systems Technology, 2000 8(1): 70 - 86.
- [7] 张清东, 张连军, 于孟, 等. 20 辊森吉米尔轧机辊系稳定性研究[J]. 重型机械, 2007(6): 19 - 25.

(责任编辑 赵环宇)

(上接第26页)

- [56] LEE S, KIM M G, KO S K, et al. Protective effect of ginsenoside Re on acute gastric mucosal lesion induced by compound 48/80 [J]. Journal of Ginseng Research, 2014, 38(2): 89.
- [57] 徐志立, 陶小军, 黎明, 等. 人参皂苷 Re 对脾虚小鼠免疫功能及抗应激反应的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(6): 1 - 4.
- [58] 雷翠蓉, 姜蓉, 王红宁, 等. 人参皂苷 Re 对 K562 细胞向红系分化的作用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(49): 9216 - 9220.
- [59] 程大任, 付锐, 龚德强, 等. 人参皂苷溶血及抗溶血作用研究 [J]. 中国现代中药, 2007, 9(4): 19 - 23.
- [60] 冯毅翀, 赵自明, 陈媛, 等. 人参皂苷 Re 对运动性疲劳模型大鼠 MDA 含量和 SOD 活性的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 542 - 544.
- [61] 彭纓, 王淑君, 潘卫三, 等. 人参皂苷 Re 大鼠体内药物动力学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(4): 197 - 200.
- [62] JOO K M, LEE J H, JEON H Y, et al. Pharmacoki-

netic study of ginsenoside Re with pure ginsenoside Re and ginseng berry extracts in mouse using ultra performance liquid chromatography/mass spectrometric method [J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2010, 51(1): 278 - 283.

- [63] 陈广通, 杨敏, 果德安. 人参皂苷 Re 在大鼠体内的代谢研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1540 - 1543.
- [64] 姚培培. 人参皂苷 Re 改善脂代谢的作用机制研究 [D]. 山东: 青岛大学, 2014.
- [65] YANG L, XU S, LIU C, et al. In vivo metabolism study of ginsenoside Re in rat using high - performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2009, 395(5): 1441 - 1451.
- [66] CHEN Y B, WANG Y F, HOU W, et al. Effect of b - complex vitamins on the antifatigue activity and bio-availability of ginsenoside re after oral administration [J]. Journal of Ginseng Research, 2017, 41(2): 209 - 214.

(责任编辑 赵环宇)