

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2007128

人参皂苷 Rh3 药理作用的研究现状

嵇再雄¹, 李家祺², 王建波¹

1.上海交通大学附属第六人民医院介入放射科(上海 200233); 2.上海中医药大学研究生院(上海 201203)

【摘要】 综述近年来人参皂苷 Rh3 的药理作用研究进展。人参皂苷 Rh3 具有多种药理活性,包括抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗凋亡、神经保护等,并且对于多种疾病(大肠癌、卵巢癌、白血病、视网膜变性、产后子宫出血、心肌缺血再灌注损伤、肾化疗损伤、慢性皮炎、紫外线致皮肤病、阿尔茨海默病等)具有显著作用,且化学毒性低,具有深入研究和开发的潜力。

【关键词】 人参皂苷 Rh3; 抗肿瘤; 抗炎; 抗氧化; 抗凋亡; 神经保护; 肠道菌群; 综述

Research status on pharmacological effects of ginsenoside Rh3

Ji Zaixiong¹, Li Jiaqi², Wang Jianbo¹

1.Department of Interventional Radiology, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2.Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: This paper reviews the research progress of the pharmacological effects of ginsenoside Rh3 in recent years. Ginsenoside Rh3 has a variety of pharmacological activities, including anti-tumor, anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-apoptosis, neuroprotection etc. It plays a significant protective role in several kinds of diseases (such as colorectal cancer, ovarian cancer, leukemia, retinal degeneration, postpartum uterine bleeding, myocardial ischemia-reperfusion injury, renal chemotherapy injury, chronic dermatitis, ultraviolet-induced skin disease, Alzheimer's disease, and so on) and shows lower chemical toxicity with the possibility to be deeply researched and developed.

Keywords: ginsenoside Rh3; anti-tumor; anti-inflammatory; anti-oxidation; anti-apoptosis; neuroprotection; intestinal microflora; review

人参(*Panax ginseng* C.A.Meyer)是一味广为人知的中药,其应用历史悠久,具有大补元气、补脾益肺、生津安神等功效^[1-2]。人参皂苷(ginsenoside)是人参属植物的主要成分之一,为四环三萜达玛烷型糖苷衍生物,具有广泛的药理活性^[1-2]。热处理人参的主要活性成分之一为 Rg5,具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化能力^[3-5]。人参皂苷 Rg5 可在人体内代谢为人参皂苷 Rh3^[6],且后者在发挥各种药理活性方面比其亲本皂苷更有效力^[3,6-7]。人参皂苷 Rh3 的分子式为 C₃₆H₆₀O₇,相对分子质量为 604.86。

本文对近年来有关人参皂苷 Rh3 在抗肿瘤、抗氧化损伤、抗炎症反应、抗凋亡等方面的药理研究进行系统地归纳和总结,旨在探究其潜在的治疗价值,为临床应用提供进一步指导。

1 抗肿瘤活性

目前临床上肿瘤药物治疗以化疗药为主,传统化疗药物在杀伤癌细胞的同时,也会对正常细胞造成一定的损伤。人参皂苷作为天然的活性成分,可调节多个分子靶点^[8-9],对肿瘤细胞具有较强的细胞毒性,而对正常细胞的毒性较低^[10-11]。

Cong 等^[8]以人大肠癌 SW1116 细胞为模型,研究了人参皂苷 Rh3 的抗肿瘤活性,结果显示,人参皂苷 Rh3 可通过剂量和时间依赖性(在 120 μg/mL 时抑制率为 62.1%,人参皂苷 Rh3 的抑制作用在 9 h 出现,12 h 达到峰值,并保持到 48 h)抑制大肠癌细胞的增殖;其机制可能是调节了人结肠直肠癌 SW1116 细胞中细胞周期蛋白(cyclin)和周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDKs)的表达^[9]。此外,人参皂苷 Rh3 可显著上调 Caspase-3 的表达水平,促进 SW1116 细胞发生凋亡^[9]。

在体外培养的人结肠癌 SW480 细胞中,人参皂苷 Rh3 同样呈剂量依赖性和时间依赖性抑制结肠癌细胞增殖并诱导其凋亡^[12]。

尉文功等^[13]研究发现,人参皂苷 Rh3 处理后,可呈时间依赖性降低卵巢癌细胞系 SKOV-3 的活性,并

[基金项目] 上海市卫计委智慧医疗专项研究项目(2018ZHYL0217)

[作者简介] 嵇再雄,男,硕士研究生,主要从事血管介入治疗方向研究工作

[通信作者] 王建波,主任医师,教授,硕士研究生导师;

E-mail: jeanbob_wang@163.com

显著增加凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达。人参皂苷 Rh3 对人卵巢癌细胞系 SKOV-3 具有显著的增殖抑制作用,其机制可能是通过启动细胞内在凋亡途径实现的,并且在药物处理浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、作用时间为 8 h 时其抗肿瘤活性最佳^[14]。

恶性肿瘤存在着明显的细胞分化异常。白血病粒细胞可在体外被某些化合物诱导分化为正常或近似正常的粒细胞。人早幼粒细胞白血病 HL-60 粒细胞分化需要 G₁期和 S 期的维持,在白血病中,人参皂苷 Rh3 可在 G₁/S 期阻止人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞的细胞周期,并诱导其分化为形态和功能上的粒细胞^[8]。

上述研究结果显示,人参皂苷 Rh3 可能是潜在的肿瘤凋亡诱导剂和分化诱导剂,其主要机制是通过上调凋亡相关蛋白表达,诱导凋亡和阻止细胞周期分化来发挥抗肿瘤作用。

2 抗氧化

活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生和氧化应激是临床多种疾病损伤的重要病理机制,可引起明显抗氧化反应的药物对这些器官功能障碍具有重要的治疗价值。人参皂苷 Rg5 具有清除 ROS 的能力^[3],其代谢物 Rh3 的药理作用更强^[15-16]。

紫外线过度照射会对视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial cells,RPEs)和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)产生细胞毒性,从而诱发视网膜变性^[17-18]。在体内实验中,人参皂苷 Rh3 (5 mg/kg,预处理 30 min)可诱导小鼠视网膜 microRNA-141(miR-141)表达、Keap1 下调和核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)激活,进而保护小鼠视网膜免受光诱导损伤^[15]。体外细胞实验研究结果表明,人参皂苷 Rh3 (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$,30 min)可抑制紫外线诱导的 RPEs 和 RGCs 的 ROS 产生和凋亡/非凋亡细胞死亡^[15]。

氧糖剥夺-再氧化(oxygen glucose deprivation reoxidation,OGDR)会诱导子宫内膜细胞氧化损伤^[19-21]。Wang 等^[22]通过研究发现,人参皂苷 Rh3 (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$,2 h 预处理)可保护子宫内膜细胞免受 OGDR 的损伤,且该功能依赖 Nrf2 信号通路的激活。人参皂苷 Rh3 诱导 Nrf2(Ser-40)磷酸化和 Keap1-Nrf2 解离,导致 Nrf2 蛋白稳定和核易位,从而导致抗氧化剂响应元件依赖性基因的转录和表达,并且 Nrf2 或者 Keap1 的敲除均可废除人参皂苷 Rh3 对子宫内膜细胞的抗 OGDR 作用。人参皂苷 Rh3 还可有效减弱 OGDR 诱导子宫内膜细胞 ROS 的产生。

在体内研究中^[23-24],缺血再灌注大鼠的血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)和丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平明显升高,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平明显降低,人参皂苷 Rh3(4、8、16 mg \cdot kg⁻¹ \cdot

d⁻¹,7 d)预处理可以显著促进氧自由基的减少。

总结上述研究结果,提示 Nrf2 信号传导通路的激活可能是人参皂苷 Rh3 发挥抗氧化损伤作用的关键机制。

3 抗炎

体内实验结果表明^[7],在恶唑酮诱导的小鼠慢性皮炎模型中,人参皂苷 Rh3 具有显著的炎症损伤抑制作用,可通过调节巨噬细胞产生的环氧合酶(cyclooxygenase,COX)-2、白介素(interleukin,IL)-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)以及辅助性 T(Th)细胞产生的干扰素(interferon,IFN)- γ 显著改善慢性皮炎或牛皮癣。机制上,人参皂苷 Rh3 可显著抑制恶唑酮诱导的小鼠耳部皮肤中 NF- κ B 的 DNA 结合活性。

与假手术组相比,人参皂苷 Rh3(5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,7 d)预处理可显著减低心肌缺血再灌注模型大鼠心肌细胞产生的炎症因子(IL-6、TNF- α)^[24]。

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)为组织炎症的主要介质,在多种自身免疫性和慢性炎症中起重要作用^[26]。紫外线引起的皮肤损伤由生长因子和促炎细胞因子如 GM-CSF 介导。

Chung 等^[27]研究发现,人参皂苷 Rh3 可降低紫外线 B(ultraviolet B,UVB)照射诱导的 SP-1 角质形成细胞 GM-CSF 表达水平,UVB 在 10 min 时诱导细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)的磷酸化,而人参皂苷 Rh3(10 $\mu\text{mol}/\text{L}$,预处理 24 h)可以降低 ERK 的磷酸化。此外,人参皂苷 Rh3 还可抑制 UVB 诱导 ERK 的上游信号表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的磷酸化。这些结果表明人参皂苷 Rh3 对 GM-CSF 表达的抑制源自 EGFR 磷酸化的降低。

Park 等^[28]研究人参皂苷 Rh3 对 UVB 诱导的 SP-1 角质形成细胞中 GM-CSF 表达的抑制作用,发现人参皂苷 Rh3(4、8 $\mu\text{mol}/\text{L}$,预处理 24 h)可剂量依赖阻止 GM-CSF 在 UVB 暴露的 SP-1 角质形成细胞中的产生和释放,并且这种抑制作用是由于蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)和 ERK 磷酸化的降低所致。

Lee 等^[29]研究发现,人参皂苷 Rh3(10、30、50 $\mu\text{mol}/\text{L}$,16 h)对于脂多糖(LPS)刺激的小胶质细胞具有抗炎作用,且该功能的发挥可能是通过对 5'腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)及其下游信号分子磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、janus 激酶 1/信号转导子和转录激活子 1(JAK1/STAT1)和 NF- κ B/Nrf2 的调节,表明人参皂苷 Rh3 可能对伴有小胶质细胞活化的各种神经功能紊乱具有潜在的治疗作用。研究表明^[10],人参皂苷 Rh3 可显著降低顺铂诱导的猪近

端肾小管细胞系(lilly laboratories cell-porcine kidney 1 , LLC-PK1) 中的炎性分子。

现有的研究结果提示 ,AMPK、NF-κB 和 ERK 信号通路可能是人参皂苷 Rh3 发挥抗炎作用的关键机制。

4 抗凋亡

病理情况下的细胞过度凋亡可见于多种系统疾病 ,如心血管疾病(心肌梗死)、神经退行性疾病(阿尔茨海默病)、免疫系统疾病(获得性免疫缺陷综合征)等。因此 ,抗凋亡一直是药物机制的研究热点。

体内研究发现^[23-25] ,人参皂苷 Rh3(16 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ , 7 d) 可抑制心肌组织中 Caspase-3 ,上调心肌细胞抗凋亡蛋白 Bal-2 以及抑制 Bax 蛋白的表达 ,从而减少心肌细胞凋亡 ,进而对大鼠心肌缺血再灌注损伤起到保护作用。

顺铂是治疗各种实体瘤最有效的化疗药物之一^[10]。但其严重的副作用 ,尤其是肾毒性 ,限制了其应用^[10]。在体外研究中 ,人参皂苷 Rh3(10~100 μmol/L) 可剂量依赖性改善顺铂诱导的细胞活力降低。研究同时进行了基于图像的细胞分析 ,以验证人参皂苷 Rh3 的抗凋亡潜力。结果发现 ,与顺铂治疗组相比 ,人参皂苷 Rh3(100 μmol/L) 可显著抑制凋亡细胞(肾近端 LLC-PK1) ^[10]。

机制上 ,抑制丝裂原活化的蛋白激酶(MAPKs) -凋亡信号传导级联在介导人参皂苷 Rh3 的肾保护作用中起关键作用。先前的研究中 ,人参皂苷 Rh3(浓度范围为 5~80 μmol/L 时) 对人肝癌 HepG2 细胞具有中等的细胞毒性作用^[11]。此项研究结果提示 ,人参皂苷 Rh3 可以在不干扰抗肿瘤活性的情况下降低化疗药物的肾毒性 ,可作为潜在的降低化疗副作用的药物 ,在化疗药杀灭肿瘤细胞时可以保护正常细胞。

5 其他药理活性

乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase ,AChE) 抑制剂如多奈哌齐 ,可通过提高脑胆碱能活性来改善认知障碍。然而 ,由于疼痛、恶心和呕吐等副作用 ,批准用于治疗记忆障碍患者的药物数量有限。体内动物实验研究中^[6] ,通过腹腔注射东莨菪碱建立记忆缺陷小鼠模型 ,发现人参皂苷 Rh3(10 mg/kg) 可逆转东莨菪碱诱导的被动回避、Y-迷宫和 Morris 水迷宫记忆减退 ,可能通过抑制 AChE 活性并增加海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor ,BDNF) 的表达和 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding ,CREB) 活化来保护记忆缺陷。此项研究结果提示 ,人参皂苷 Rh3 具有乙酰胆碱酯酶抑制剂的潜能^[6]。此外 ,人参皂苷 Rg5 口服后 ,在肠道内可能被代谢为人参皂苷 Rh3 ,而 Rh3 对记忆缺陷表现出更强的保护作用^[6]。已有研究表明 ,肠道菌群可激活人参皂苷 Rb1 的药理作用^[30-31]。虽然人参皂苷 Rg5 和 Rh3 发

挥功能的详细机制尚未完全阐明 ,但肠道菌群可能同样会增强人参皂苷 Rg5 的保护作用^[7]。

心肌肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶(sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase ,SERCA) 是肌浆网中的一种钙泵酶 ,可调节稳定细胞钙 ,保持心肌的稳定。其在心肌细胞的表达水平远高于其余细胞 ,当心肌细胞发生缺血再灌注后 ,受损心肌中 SERCA 表达水平显著降低 ,进而钙离子调节受阻。研究显示 ,人参皂苷 Rh3(16 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ , 7 d) 可显著增加 SERCA 表达水平 ,调节细胞钙离子平衡 ,进而对大鼠心肌缺血再灌注损伤发挥显著的保护作用^[32]。

研究表明 ,人参皂苷 Rh3 具有更低的溶血性 ,当人参皂苷 Rh3 的浓度不大于 120 μg/mL 时未观察到溶血现象 ,具有更高的安全性^[9]。由于溶血对患者极为危险 ,因此该发现可能为研究如何减少人参皂苷的溶血提供重要参考。

6 安全性

体外研究显示 ,在 BV2(小鼠小胶质细胞) 和原发性小胶质细胞中 ,人参皂苷 Rh3(0~50 μmol/L) 在 48 h 内没有任何细胞毒性^[29]。

RPEs 和 RGCs 经 0~30 μmol/L 的人参皂苷 Rh3 处理 24 h 后 ,其细胞活力无明显变化^[15]。

细胞毒性实验显示 ,1~1 000 μmol/L 的人参皂苷 Rh3 处理 SP-4 角质形成细胞 24 h 不影响细胞活力^[27]。

人参皂苷 Rh3(0~200 μmol/L , 2 h) 对猪近端肾小管细胞无细胞毒性^[10]。

动物体内研究表明 ,小鼠玻璃体内注射人参皂苷 Rh3(5 mg/kg ,预处理 30 min) 未出现显著毒副作用^[15]。

此外 2018 年 ,以人参皂苷 Rh3 为主要成分之一的瑞得生(Redsenol) 人参皂苷胶囊通过了美国 BSCG (Banned Substances Control Group) 认证 ,安全性有一定保障(<https://redsenol.com/16019.html>; www.bscg.org) 。未来仍需大型、随机、对照、双盲临床试验来验证人参皂苷 Rh3 的临床疗效。

7 总结

综上 ,人参皂苷 Rh3 可通过多靶点、多信号途径发挥抗肿瘤、抗氧化、抗炎症、抗凋亡等多方面的药理活性 ,且化学毒性低 ,可在大肠癌、卵巢癌、白血病、视网膜变性、产后子宫出血、心肌缺血再灌注损伤、肾化疗损伤、慢性皮炎、紫外线致皮肤病、阿尔茨海默病等多种疾病体系中发挥治疗作用。此外 ,人参皂苷 Rh3 可能是潜在的 AChE 抑制剂和 PKCδ 抑制剂 ,其更强的药效可能与肠道菌群有关。

过去分离人参皂苷技术上的困难阻碍了其生物学研究 ,但目前人参皂苷 Rh3 已经可以方便地实现化学

合成^[33] 具有深入研究和开发的潜力。未来,人参皂苷活性单体 Rh3 的药理作用、分子靶点及更深入的机制有待进一步探索,以期更好地应用于临床。

参考文献:

- [1] 吴斌,夏亮,冯方,等. 人参皂苷联合替莫唑胺对脑胶质瘤术后患者脑脊液 HGF、TNF- α 、IL-17 水平的影响[J].上海中医药杂志,2017,51(1):50-52.
- [2] CHRISTENSEN L P. Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects[J]. *Adv Food Nutr Res* 2009(55):1-99.
- [3] LI W, YAN M H, LIU Y, et al. Ginsenoside Rg5 ameliorates cisplatin-Induced nephrotoxicity in mice through inhibition of inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis[J]. *Nutrients* 2016,8(9):566-583.
- [4] CHU S, GU J, FENG L, et al. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses [J]. *Int Immunopharmacol* 2014,19(2):317-326.
- [5] DONG Y, FU R, YANG J, et al. Folic acid-modified ginsenoside Rg5-loaded bovine serum albumin nanoparticles for targeted cancer therapy in vitro and in vivo[J]. *Int J Nanomedicine* 2019(14):6971-6988.
- [6] KIM E J, JUNG I H, VAN LE T K, et al. Ginsenosides Rg5 and Rh3 protect scopolamine-induced memory deficits in mice [J]. *J Ethnopharmacol* 2013,146(1):294-299.
- [7] SHIN Y W, BAE E A, KIM D H. Inhibitory effect of ginsenoside Rg5 and its metabolite ginsenoside Rh3 in an oxazolone-induced mouse chronic dermatitis model[J]. *Arch Pharm Res* 2006,29(8):685-690.
- [8] KIM Y S, KIM D S, KIM S I. Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol* 1998,30(3):327-338.
- [9] CONG Z, ZHAO Q, YANG B, et al. Ginsenoside Rh3 inhibits proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *Pharmacology* 2019,105(5-6):329-338.
- [10] LEE H L, KANG K S. Protective effect of ginsenoside Rh3 against anticancer drug-induced apoptosis in LLC-PK1 kidney cells [J]. *J Ginseng Res* 2017,41(2):227-231.
- [11] QUAN K, LIU Q, WAN J Y, et al. Rapid preparation of rare ginsenosides by acid transformation and their structure-activity relationships against cancer cells[J]. *Sci Rep* 2015(5):8598.
- [12] 丛中一,林双铤,丛登立,等. 人参皂苷 Rh3 对人结肠癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志* 2010,30(18):2644-2646.
- [13] 尉文功,朱宝成,许海涛,等. 人参皂苷 Rh3 抑制人卵巢癌细胞 SKOV-3 增殖的影响[J]. *中国妇幼保健* 2018,33(4):908-911.
- [14] 尉文功,朱宝成,金红梅. 人参皂苷 Rh3 对人卵巢癌细胞 SKOV-3 的抑制作用研究[J]. *哈尔滨医科大学学报* 2018,52(1):15-18.
- [15] TANG C Z, LI K R, YU Q, et al. Activation of Nrf2 by Ginsenoside Rh3 protects retinal pigment epithelium cells and retinal ganglion cells from UV[J]. *Free Radic Biol Med* 2018(117):238-246.
- [16] AHN S, SIDDIQI M H, ACEITUNO V C, et al. Ginsenoside Rg5: Rk1 attenuates TNF- α /IFN- γ -induced production of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) and LPS-induced NO production via downregulation of NF- κ B/p38 MAPK/STAT1 signaling in human keratinocytes and macrophages [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2016,52(3):287-295.
- [17] YOUNG R W. Solar radiation and age-related macular degeneration[J]. *Surv Ophthalmol* 1988,32(4):252-269.
- [18] JIN J, YING H, HUANG M, et al. Bioactive compounds in green tea leaves attenuate the injury of retinal ganglion RGC-5 cells induced by H₂O₂ and ultraviolet radiation [J]. *Pak J Pharm Sci* 2015,28(6 Suppl):2267-2272.
- [19] MULLINS T L, MILLER R J, MULLINS E S. Evaluation and management of adolescents with abnormal uterine bleeding [J]. *Pediatr Ann* 2015,44(9):e218-e222.
- [20] VAN DE VELDE M, DIEZ C, VARON A J. Obstetric hemorrhage [J]. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015,28(2):186-190.
- [21] DEERING S, ROWLAND J. Obstetric emergency simulation [J]. *Semin Perinatol* 2013,37(3):179-188.
- [22] WANG X M, SHE C, LI Q, et al. Ginsenoside Rh3 activates Nrf2 signaling and protects endometrial cells from oxygen and glucose deprivation-reoxygenation [J]. *Aging (Albany NY)* 2020,12(7):6109-6119.
- [23] 王俊东,崔勇,王建国,等. 人参皂苷 Rh3 预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. *中华中医药学刊* 2017,35(11):2783-2786.
- [24] 王俊东,崔勇,王建国,等. 人参皂苷 Rh3 预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究[J]. *辽宁中医药大学学报* 2017,19(1):42-45.
- [25] 王俊东,崔勇,王建国,等. 人参皂苷 Rh3 预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织中 caspase-3 的作用[J]. *长春中医药大学学报* 2017,33(1):13-15.
- [26] BECHER B, TUGUES S, GRETER M. GM-CSF: from growth factor to central mediator of tissue inflammation [J]. *Immunity* 2016,45(5):963-973.
- [27] CHUNG I, LEE J, PARK Y S, et al. Inhibitory mechanism of Korean Red Ginseng on GM-CSF expression in UVB-irradiated keratinocytes [J]. *J Ginseng Res* 2015,39(4):322-330.
- [28] PARK Y S, LEE J E, PARK J I, et al. Inhibitory mechanism of ginsenoside Rh3 on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in UV-B-irradiated murine SP-1 keratinocytes [J]. *J Ginseng Res* 2020,44(2):274-281.
- [29] LEE Y Y, PARK J S, LEE E J, et al. Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponin metabolite Rh3 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: critical role of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem* 2015,63(13):3472-3480.
- [30] WAKABAYASHI C, HASEGAWA H, MURATA J, et al. In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration [J]. *Oncol Res* 1997,9(8):411-417.
- [31] AKAO T, KIDA H, KANAOKA M, et al. Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from *Panax ginseng* [J]. *J Pharm Pharmacol* 1998,50(10):1155-1160.
- [32] 王俊东,崔勇,王建国,等. 人参皂苷 Rh3 预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶表达的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2016,18(10):1077-1081.
- [33] SHEN R, LAVAL S, CAO X, et al. Synthesis of Δ 20-Ginsenosides Rh4 (20E)-Rh3, Rg6, and Rk1: a general approach to access dehydrated ginsenosides [J]. *J Org Chem* 2018,83(5):2601-2610.

编辑:季春来

收稿日期:2020-07-19