

·综述·

人参皂甙Rd在神经损伤中的保护作用

方立琛¹,高小亮¹,武明媚²

作者单位

1. 空军军医大学
2013级五年制临床
医学专业

西安 710032

2. 空军军医大学神
经生物学教研室

西安 710032

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81670846);

国家重点研发计划

课题:(No. 2016YF
C1101701)

收稿日期

2018-08-06

通讯作者

武明媚

wumm33@163.com

注:方立琛和高小
亮为并列第一作者

摘要 人参皂甙Rd(GSRd)是人参皂甙的主要活性单位之一,具有保护心血管功能、抗肿瘤、调节免疫等药理作用。近年研究发现,GSRd具有神经保护作用。在神经损伤的过程中,GSRd通过减轻神经元的氧化应激、稳定线粒体膜电位、抑制兴奋性氨基酸介导的Ca²⁺内流、抑制炎症反应及促进神经突生长等途径,减轻神经元损伤,抑制神经元凋亡,发挥了神经保护作用。本文主要从GSRd在脑缺血、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化和脊髓损伤中的神经保护效应等方面,结合大量的体内、体外实验的研究结果,具体阐述GSRd发挥神经保护作用的可能机制,并且通过对GSRd的临床试验阶段的分析,阐述其具有确切的神经保护作用以及良好的药物安全性。

关键词 人参皂甙Rd;神经保护;脑缺血;阿尔茨海默病;帕金森病;多发性硬化;脊髓损伤

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.012

方立琛,高小亮,武明媚.人参皂甙Rd在神经损伤中的保护作用[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):108-110,122.

引言

人参是我国的一种传统名贵药材,因具有极高的药用价值和良好的安全性,一直被用于治疗各种疾病及预防保健。在对中枢神经系统作用方面,它具有平衡大脑的兴奋与抑制、抗氧化、抗疲劳、改善大脑功能、促进大脑的学习与记忆功能等作用。现代药理学证明,人参皂甙是人参的主要活性成分。各种人参皂甙单体的类别和含量不同,单体的药理作用和药用价值各有差异,其中二醇型的人参皂甙Rd(ginsenoside Rd,GSRd)有广泛而独特的作用,如保护心血管、抗肿瘤、调节免疫、保护中枢神经系统等。本文主要讨论GSRd在多种中枢神经系统疾病中的神经保护机制,并通过对GSRd在临床试验阶段的结论分析,探讨GSRd的安全性和临床应用价值。

1 GSRd的结构和药理作用

GSRd是三七总皂甙中的一种单体提取物,分子结构为Dammer-24(25)-ene-3 β ,12 β ,20(S)-triol-(20-O- β -D-glucopyranosyl)-3-O- β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside,见图1;分子式为C₄₈H₈₂O₁₈·3H₂O,相对分子质量为1001,是一种脂溶性很高的达玛烷型人参皂甙的二醇型。GSRd的血浆清除率很慢,单次剂量给药,药物消除半衰期长达17.7~19.3 h^[1]。GSRd具有广泛的药理作用。它可以从多个方面影响神经元的存活,抑制神经元损伤后的氧化应激与炎症反应,并且可能通过促进神经轴突再生等方式,促进神经功能恢复。

2 GSRd在脑缺血损伤中的神经保护作用机制

GSRd在脑缺血损伤中的神经保护作用,可以从氧化应激反应、线粒体的损伤、抗兴奋性氨基酸

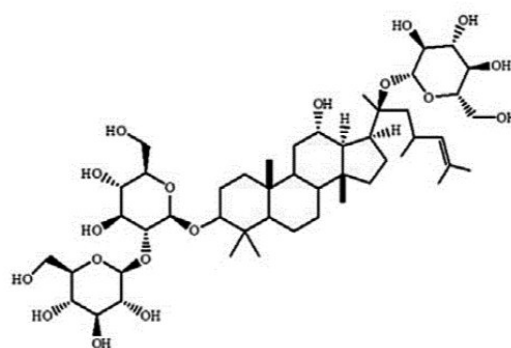


图1 GSRd分子结构

毒性及Ca²⁺内流、损伤后的炎症反应及促神经轴突生长5个方面进行阐述,见图2。

2.1 GSRd对氧化应激的作用

GSRd能够有效抑制氧化应激对神经细胞的损伤。体外人工培养的海马神经元给予氧糖剥夺,在氧糖剥夺期间和复氧期间,GSRd均显示出显著的神经保护作用。与对照组相比,GSRd实验组中海马神经元内的活性氧自由基含量和脂质过氧化水平明显降低,还原性谷胱甘肽含量以及过氧化物酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶等内源性抗氧化酶的活性明显增加^[2]。用双氧水处理PC12细胞后,发现GSRd实验组细胞内活性氧自由基和丙二醛含量下降,并且超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性显著增加^[3]。但在正常情况下,GSRd并不能影响海马神经元内源性抗氧化酶的活性,推测GSRd的抗氧化作用可能是通过对活性氧自由基的直接清除作用^[2]。

2.2 GSRd对线粒体损伤的影响

GSRd在脑缺血后通过减轻神经元线粒体损伤重建能量代谢系统和抑制神经元的凋亡,发挥其神经保护作用。在病理条件下,线粒体膜稳定性受到破坏,氧化呼吸链受到影响,线粒体发生肿胀,不仅导致了线粒体的能量代谢障碍,还会导致其释放细

胞色素C及细胞凋亡诱导因子,引发细胞凋亡。首先,GSrd能够通过清除细胞内的活性氧自由基,抑制双氧水导致的线粒体膜电位去极化,维护电子呼吸链的完整性,维持细胞的正常能量代谢^[3]。其次,GSrd还可直接作用于线粒体,抑制线粒体渗透性转换池开放,稳定线粒体膜电位,减轻Ca²⁺介导的线粒体肿胀,保护氧化呼吸链,维持线粒体正常的能量代谢^[4]。另外,释放细胞色素C会激活线粒体介导的Caspase依赖的细胞死亡途径,引发蛋白质的裂解和DNA的损伤。体外实验已证实,GSrd可通过AKT/ERK信号通路,抑制线粒体释放细胞色素C,减少神经元的凋亡^[5]。GSrd还可通过降低多聚ADP核糖聚合酶1的活性,减少多聚ADP核糖产生及其与细胞凋亡诱导因子的结合,从而抑制细胞凋亡诱导因子从线粒体中释放,发挥神经保护作用^[6]。

2.3 GSrd抗兴奋性氨基酸毒性及Ca²⁺内流的作用

兴奋性氨基酸毒性作用及Ca²⁺超载在中枢神经损伤中发挥着非常重要的角色。GSrd可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/PKB)和细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)通路,促进神经胶质细胞表达谷氨酸载体-1,促进其对谷氨酸的摄取,减轻兴奋性氨基酸对神经元损伤^[7]。此外,GSrd通过抑制谷氨酸和NMDA受体激发的Ca²⁺内流,有效减轻了谷氨酸所致海马神经元兴奋性损伤,且保护效应呈现剂量依赖性^[8]。GSrd可能是通过抑制NMDA受体NR2B亚基的高度磷酸化并减少NR2B亚基在细胞膜上的表达,发挥其神经保护作用^[9]。

2.4 GSrd对炎症反应的作用

脑缺血后,大量炎症因子激活,构成了炎症损伤的级联放大反应,进一步加重脑组织损伤。GSrd有助于抑制脑缺血损伤后的炎症反应,其机制可能有:①GSrd可通过清除自由基,减轻脑缺血后的炎症损伤^[2,3];②小胶质细胞介导的炎症反应通常被认为是脑缺血损伤晚期的重要机制,GSrd可通过直接抑制小胶质细胞中蛋白酶体的活性,降低IκBα的磷酸化水平,从而抑制NF-κB p65亚单位核聚集以减少促炎因子的表达^[10]。此外,NF-κB基因表达的上调与NF-κB p65亚单位在细胞核中的聚集有关,而GSrd能够通过抑制聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1的活性,减轻NF-κB p65亚单位的核聚集,下调NF-κB的表达,减少炎症因子的释放,减轻炎症损伤^[6]。

2.5 GSrd对神经突生长的促进作用

在脑缺血损伤后,新神经突的生长对脑功能的恢复至关重要。在PC12细胞体外培养实验中,GSrd通过激活AKT/ERK1/2通路,上调生长相关蛋白-43的表达,促进神经突生长^[11]。体内实验进一步证实,GSrd可减少缺血再灌注损伤大鼠的大脑梗死体积,其可能是通过PI3K/AKT/ERK1/2通路,增强血管内皮生长因子和脑源性神经营养因子的表达来促进神经发生^[12]。在慢性脑低灌注小鼠模型中,乙酰化的组蛋白H3的含量减少,组蛋白脱乙酰基酶2的含量增加,GSrd可通过维持Ac-H3和HDAC2的平衡,上调脑源性神经营养因子,改善小鼠认知功能的损伤^[13]。

3 GSrd在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)中的神经保护作用

AD是一种以大量β淀粉样蛋白在细胞内沉积和tau蛋白的过度磷酸化为特征的中枢神经退行性疾病。在预先给予GSrd治疗(10 mg/kg,连续7 d)的雄性SD大鼠和体外培养的皮质神经元(2.5或5 μmol/L,12 h)中,GSrd降低了冈田酸(蛋白脱磷酸酶抑制剂)导致的神经毒性损伤和tau蛋白的过磷酸化,增强了tau蛋白脱磷酸化酶PP-2A的活性^[14]。在大鼠短暂性前脑缺血模型中,GSrd降低脑缺血后tau蛋白过磷酸化的作用机制可能与调控PI3K/AKT/GIK-3β信号通路有关^[15]。在β淀粉样蛋白25-35(Aβ25-35)介导的海马神经元的氧化应激损伤模型中,发现GSrd处理组Bcl-2 mRNA的表达上调,Bax mRNA和Cyt C mRNA的表达以及capase-3的含量均下降^[16]。在去卵巢的SD大鼠中,发现GSrd可以通过增强雌激素受体磷酸化来促进非淀粉源途径生产淀粉酶前体蛋白α,下调细胞外β淀粉样蛋白含量,改善大鼠认知记忆功能的损伤^[17]。在Neuro-2a细胞体外培养实验中,GSrd通过神经生长因子-原肌球蛋白受体激酶A信号通路显著诱导胆碱乙酰基转移酶/囊泡乙酰胆碱转运体(ChAT/VACht)基因的表达并提高乙酰胆碱的含量,可能是GSrd发挥神经保护作用的另一作用机制^[18]。

4 GSrd在帕金森病(Parkinson's disease,PD)中的神经保护作用

PD是以中脑背侧致密部多巴胺能神经元显著丢失为特征的渐进性神经系统变性疾病。氧化应激反应和线粒体功能障碍在PD发生与进展中起到重要作用。研究发现,GSrd可以显著抑制暴露于四氯化碳的初级黑质纹状体多巴胺能神经细胞的丢失与变性,保护酪氨酸羟化酶阳性细胞轴突的数量与长度^[19]。Liu^[20]等用1-甲基-4-苯基-吡啶离子(MPP⁺)处理SH-SY5Y细胞后发现,GSrd下调了细胞内活性氧的含量,增加了抗氧化酶的活性,保护了线粒体呼吸链复合体I的活性并提高了细胞内ATP含量,这一现象可能通过PI3K/AKT信号转导通路发挥作用。体内实验进一步证实,GSrd处理组与对照组相比,小鼠大脑黑质中酪氨酸羟化酶阳性细胞死亡明显减少。此外,用鱼藤酮处理SH-SY5Y细胞后,GSrd组线粒体膜电位去极化的程度降低,Ca²⁺水平恢复加快,Bax水平降低并调节了Bax/Bcl-2比率,阻止了Cyt C的释放和capase-3的激活^[21]。上述结果表明,GSrd可能通过减少氧化应激损伤、线粒体功能障碍等途径,在PD治疗中发挥神经保护作用。

5 GSrd在多发性硬化(multiple sclerosis,MS)中的神经保护作用

MS是一种常见的免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘性疾病,其的发生可能与神经免疫性的功能障碍、血脑屏障的完整性受损、细胞因子和神经营养因子代谢紊乱相关。在实验性变态反应性脑脊髓炎C57BL/6小鼠实验中,GSrd可以降低血脑屏障的通透性,调节干扰素-γ和白介素-4的代谢,促进Th2细胞大脑皮质的浸润。与对照组相比,GSrd处理组的脑源性神经营养因子和神经生长因子的表达水平明显增高,提示GSrd可

能在治疗 MS 中发挥重要作用^[22]。

6 GSRd 在脊髓损伤中的神经保护作用

脊髓损伤病理生理学改变与创伤时的初次损伤及随后发生的继发性损伤关系密切。体外实验中发现,GSRd可显著促进p-Akt和p-Erk的表达,减少Ca²⁺诱导的Cyt C的释放。体内实验证实,GSRd稳定了线粒体膜电位,减少Ca²⁺诱导的Cyt C的释放,这种作用可能是通过AKT/ERK信号通路,促进了线粒体渗透性转换池的开放并减少Cyt C的释放^[5]。在脊髓缺血/再灌注损伤的大鼠中,GSRd的神经保护作用与下调capase-3的表达,以及细胞凋亡相关蛋白ASK1和JNK有关^[23]。此外,GSRd给与脊髓损伤大鼠后,大鼠的运动能力明显提升,神经元的存活率显著提高。这一机制可能与GSRd降低丙二醛水平、保护超氧化物歧化酶活性、减少炎症因子前体的产生有关。此外,GSRd还可通过维持氧化还原的平衡,减轻炎症反应,抑制脊髓神经元凋亡,从而减轻脊髓的继发性损伤^[24]。上述结果表明,GSRd可能通过减轻氧化应激损伤、线粒体功能障碍、炎症反应损伤等途径,在修复脊髓损伤中发挥神经保护作用。

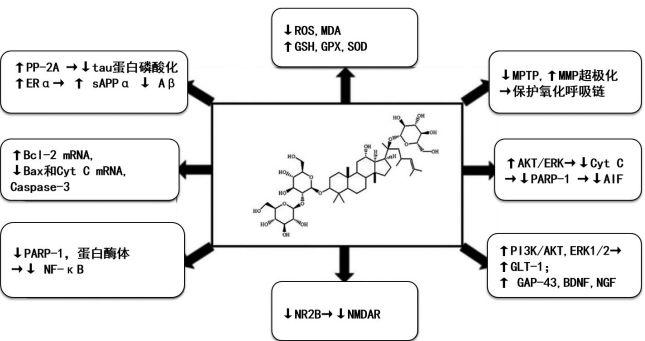


图2 GSRd的神经保护作用机制

7 临床研究阶段

上述体内、体外实验研究结果均表明,GSRd作为一种潜在的神经保护剂,具有临床应用价值。在临床前研究阶段,GSRd的神经保护效应具有明显的剂量依赖性。在大鼠短暂性局灶性大脑中动脉栓塞模型中,GSRd的给药量从10 mg/kg开始具有神经保护作用,且这种保护作用在50 mg/kg最显著。当GSRd的给药量为50 mg/kg时,能够使梗死体积减小52.8%,这种神经保护作用在脑缺血后可以维持2周^[4]。临床前的研究已经表明GSRd具有确切的神经保护效应。在临床研究阶段,国内的学者首先对GSRd在正常人体内的药效学 and 安全性进行了研究。单次给药剂量结果表明,GSRd的血药浓度与其剂量有比例关系,10 mg/kg、75 mg/kg的GSRd给药量,其平均血浆最大浓度和药时曲线下的总面积AUC 0-∞波动于2.8-19.3 mg/L和27.9-212.5 mg·h/L,药物的消除半衰期为17.7~19.3 h。GSRd给药10 mg/d,连续给药6 d,其消除半衰期为20.5 h。多次给药剂量药物半衰期与单次给药剂量相似,且在试验中未出现剂量相关的不良事件,提示该药具有较好的耐受性和安全性^[1]。为进一步探究GSRd的药效性和安全性,Liu等^[25]进行了Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床

试验结果显示,190例患者被随机分为3组,连续14 d分别接受安慰剂(64例)、GSRd 10 mg(61例)、GSRd 20 mg(65例)注射治疗。主要结果显示,给予GSRd治疗的2组患者在第15天,神经功能NIHSS评分显著优于安慰剂组,但主要疗效与GSRd的给药量并没有显著关联。次要疗效结果显示,在第15天、第90天,用于评价自理能力和日常生活能力的Barthel指数和改良Rankin量表的评分无明显差异,GSRd治疗对复发率和死亡率无影响。在全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验中,386例患者被随机分成GSRd治疗组和安慰剂对照组,连续14 d分别接受静脉滴注GSRd 10 mg(290例)和安慰剂治疗(96例)。主要疗效结果显示,与安慰组相比,GSRd治疗组在第90天的改良Rankin量表评分明显优于对照组,并且较为严重的脑卒中患者的效果更为明显。次要疗效结果显示,GSRd治疗组在第15天的NIHSS评分要优于安慰剂对照组,但是两者第90天的Barthel指数无显著差异。Ⅲ期临床试验进一步证实,GSRd在治疗急性缺血性脑卒中方面有确切的疗效。

8 结语与展望

GSRd作为人参的主要活性成分,由于具有较高亲脂性,即使在能量缺乏的情况下,也能穿过血脑屏障和细胞膜,目前GSRd已经成为治疗脑卒中的国家一类候选药。本文就GSRd在脑缺血损伤和其他中枢神经系统疾病中的可能作用机制及对临床研究进行了总结。今后会有更加深入的研究去进一步阐明其神经保护作用。

参考文献

[1] Zeng X, Deng YH, Feng Y et al. Pharmacokinetics and safety of ginsenoside Rd following a single or multiple intravenous dose in healthy Chinese volunteers[J]. Clin Pharmacol, 2010, 50: 285-292.
[2] Ye R, Li N, Han J, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rd against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons[J]. Neuroscience Research, 2009, 64: 306-310.
[3] Ye R, Han J, Kong X, et al. Protective effects of ginsenoside Rd on PC12 cells against hydrogen peroxide[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31: 1923-1927.
[4] Ye R, Zhang X, Kong X, et al. Ginsenoside Rd attenuates mitochondrial dysfunction and sequential apoptosis after transient focal ischemia[J]. Neuroscience, 2011, 178:169-180.
[5] Zhou JS, Wang JF, He BR, et al. Ginsenoside Rd Attenuates Mitochondrial Permeability Transition and Cytochrome c Release in Isolated Spinal Cord Mitochondria: Involvement of Kinase-Mediated Pathways[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 9859-9877.
[6] Hu GY, Wu ZL et al. Ginsenoside Rd blocks AIF mitochondrio-nuclear translocation and NF-κ B nuclear accumulation by inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase-1 after focal cerebral ischemia in rats[J]. Neurol Sci, 2013, 34: 2101-2106.
[7] Zhang X, Shi M, Björås M, et al. Ginsenoside Rd promotes glutamate clearance by up-regulating glial glutamate transporter GLT-1 via PI3K/AKT and ERK1/2 pathways[J]. Front Pharmacol, 2013, 4: 152-160.
[8] Zhang C, Du F, Shi M, et al. Ginsenoside Rd Protects Neurons Against Glutamate-Induced Excitotoxicity by Inhibiting Ca2+ Influx[J]. Cell MolNeurobiol, 2012, 32: 121-128.
[9] Xie Z, Shi M, Zhang C, et al. Ginsenoside Rd Protects Against Cerebral Ischemia - Reperfusion Injury Via Decreasing the Expression of the NMDA Receptor 2B Subunit and its Phosphorylated Product[J]. Neurochem Res, 2016, 41: 2149-2159.
[10] Zhang GY, Xia F, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rd Is Efficacious

参考文献

- [1] 孙雪松, 王宁, 李杰, 等. 重症肌无力风险基因挖掘[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17: 5944-5949.
- [2] 张恒, 钱如林, 祁敏现. 胸腔镜胸腺扩大切除术治疗重症肌无力的临床疗效及影响因素研究[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23: 62-66.
- [3] 闫芳, 臧卫周, 孟祺, 等. 免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗老年重症肌无力患者的临床观察[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37: 398-399.
- [4] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫学分会. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19: 401-408.
- [5] 许贤豪, 侯世芳, 殷剑. 获得性自身免疫性重症肌无力[J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 210-211.
- [6] 李尊波, 郭俊, 沈定国, 等. 放射免疫法定量检测乙酰胆碱受体抗体与重症肌无力患者临床特征的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24: 156-161.

- [7] 董梦琪, 郭军红, 张金. 难治性重症肌无力的治疗管理[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40: 216-220.
- [8] 马甲, 章帆. 芪葛补益方联合溴吡斯的明治疗重症肌无力的疗效观察及其对生活质量的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25: 99-100.
- [9] 辛华雯, 李冉, 刘飞. 他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36: 597-600.
- [10] 陈岷, 侯世芳, 赵明, 等. 重症肌无力患者他克莫司血药浓度监测与影响因素分析[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53: 295-299.
- [11] 陈岷, 侯世芳, 赵明, 等. 重症肌无力患者他克莫司血药浓度与疗效及安全性分析[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17: 370-371.
- [12] 辛华雯, 李冉, 刘飞. 他克莫司治疗重症肌无力临床研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36: 597-600.
- [13] 王娜, 邹利, 袁江, 等. 重症肌无力外周血调节性T细胞线粒体自噬异常的研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24: 270-275.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第77页)

- [4] Di Meco A, Li JG, Barrero C, et al. Elevated levels of brain homocysteine directly modulate the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24: 1696-1706.
- [5] Weekman EM, Woolums AE, Sudduth TL, et al. Hyperhomocysteinemia-Induced Gene Expression Changes in the Cell Types of the Brain[J]. ASN Neuro, 2017, 9: 1759091417742296.
- [6] Chen Z, Ge B, Hudson TJ, et al. Microarray analysis of brain RNA in mice with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and hyperhomocysteinemia[J]. Brain Res Gene Expr Patterns, 2002, 1: 89-93.
- [7] Kluijtmans LA, Wendel U, Stevens EM, et al. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 1998, 6: 257-265.
- [8] 马文斌, 张辉, 赵丽, 等. 高同型半胱氨酸血症通过内质网应激抑制 ApoE 敲除鼠肾脏 CFTR 的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23: 237-242.
- [9] 任晓丽, 杨波, 陈锡文, 等. 高蛋氨酸饲料饮食诱导血管内皮细胞损伤大鼠模型建立[J]. 温州医科大学学报, 2017, 13: 47-51.

- [10] Mccaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality[J]. Nutr Rev, 2015, 73: 723-735.
- [11] Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment[J]. Annu Rev Nutr, 2016, 36: 211-239.
- [12] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia[J]. FEBS Lett, 2006, 580: 2994-3005.
- [13] Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, et al. Serum Folate, Homocysteine, Brain Atrophy, and Auto-CM System: The Treviso Dementia (TREDem) Study[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 38: 581-587.
- [14] Li JG, Barrero C, Merali S, et al. Five lipoxygenase hypomethylation mediates the homocysteine effect on Alzheimer's phenotype[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46002.
- [15] Anna S, Qihua T, Matt MG, et al. Epigenome-Wide Association Study of Cognitive Functioning in Middle-Aged Monozygotic Twins[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 413.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第110页)

- Against Acute Ischemic Stroke by Suppressing Microglial Proteasome-Mediated Inflammation[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53: 2529-2540.
- [11] Wu SD, Xia F, Lin XM, et al. Ginsenoside-Rd Promotes Neurite Outgrowth of PC12 Cells through MAPK/ERK- and PI3K/AKT-Dependent Pathways[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17: E177.
- [12] Liu XY, Zhou XY, Hou JC, et al. Ginsenoside Rd promotes neurogenesis in rat brain after transient focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36: 421-428.
- [13] Wan Q, Ma X, Zhang ZJ, et al. Ginsenoside Reduces Cognitive Impairment During Chronic Cerebral Hypoperfusion Through Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulated by Epigenetic Modulation[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 2889-2900.
- [14] Li L, Liu J, Yan X, et al. Protective effects of ginsenoside Rd against okadaic acid-induced neurotoxicity in vivo and in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138: 135-141.
- [15] Zhang X, Shi M, Ye R, et al. Ginsenoside Rd Attenuates Tau Protein Phosphorylation Via the PI3K/AKT/GSK-3 β Pathway After Transient Forebrain Ischemia[J]. Neurochem Res, 2014, 39: 1363-1373.
- [16] Liu JF, Yan XD, Qi LS, et al. Ginsenoside Rd attenuates A β 25-35-induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons[J]. Chem Biol Interact, 2015, 239: 12-18.
- [17] Yan X, Hu G, Yan W, et al. Ginsenoside Rd promotes non-amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing by regulating phosphorylation of estrogen receptor alpha[J]. Life Sci, 2017,

168: 16-23.

- [18] Kim MS, Yu JM, Kim HJ, et al. Ginsenoside Re and Rd Enhance the Expression of Cholinergic Markers and Neuronal Differentiation in Neuro-2a Cells[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37: 826-833.
- [19] Zhang X, Wang Y, Ma C, et al. Ginsenoside Rd and ginsenoside Re offer neuroprotection in a novel model of Parkinson's disease[J]. Am J Neurodegener Dis, 2016, 5: 52-61.
- [20] Liu Y, Zhang RY, Zhao J, et al. Ginsenoside Rd Protects SH-SY5Y Cells against 1-Methyl-4-phenylpyridinium Induced Injury[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16: 14395-14408.
- [21] González-Burgos E, Fernández-Moriano C, Lozano R, et al. Ginsenosides Rd and Re co-treatments improve rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial impairment in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. Food Chem Toxicol, 2017, 109: 38-47.
- [22] Zhu D, Liu M, Yang Y, et al. Ginsenoside Rd Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice[J]. J Neurosci Res, 2014, 92: 1217-1226.
- [23] Wang B, Zhu Q, Man X, et al. Ginsenoside Rd inhibits apoptosis following spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2014, 9: 1678-1687.
- [24] Cong L, Chen W. Neuroprotective Effect of Ginsenoside Rd in Spinal Cord Injury Rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 119: 193-201.
- [25] Ye R, Zhao G, Liu X. Ginsenoside Rd for acute ischemic stroke: translating from bench to bedside[J]. Expert Rev Neurother, 2013, 6: 603-613.

(本文编辑:唐颖馨)