

· 综述 ·

三七皂苷类成分的神经保护机制研究进展

袁茵, 张妍妍, 鞠爱霞, 牛雯颖*, 刘思莹, 肖洪彬*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 三七皂苷类成分是从五加科植物三七中提取分离得到的一类化合物, 具有抗炎、抗氧化、保护神经系统、保护心血管系统、抗肿瘤、降糖降脂等多种药理作用。目前, 三七皂苷类成分在临床上广泛应用于中风、中风后遗症、高血压病、冠心病和阿尔兹海默病等多种疾病的治疗, 尤其对于中风、中风后遗症等神经系统疾病的治疗具有明显的临床疗效。近年来, 关于三七皂苷类成分保护神经系统的机制不断被发掘, 为了推进三七皂苷类成分在防治中枢神经系统疾病方面的研究, 本文结合国内外最新报道, 对近年来三七皂苷类成分发挥神经保护作用及其机制进行总结, 主要包括调控电压门控离子通道、保护神经细胞、抑制氧化应激、抑制炎症反应、促进血管新生、降低兴奋性神经毒性、保护神经血管单元等几个方面。虽然三七皂苷类成分对神经系统的保护机制主要涉及以上几个方面, 但是对于其某些部分的研究还不够深入, 需要借助分子生物学、代谢组学、蛋白质组学等技术, 为三七皂苷类成分发挥神经系统的保护作用进行更深入的探索。

[关键词] 三七皂苷; 神经保护; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0184-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211106

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210414.1016.001.html>

[网络出版日期] 2021-4-14 14:04

Neuroprotective Effect and Mechanisms of Notoginsenosides: A Review

YUAN Yin, ZHANG Yan-yan, JU Ai-xia, NIU Wen-ying*, LIU Si-ying, XIAO Hong-bin*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Notoginsenosides, the saponins extracted from *Panax notoginseng*, have many pharmacological effects, such as anti-inflammation, anti-oxidation, anti-tumor, nervous system and cardiovascular system protection, microcirculation improvement and calcium overload inhibition. At present, notoginsenosides are widely used clinically for treating many diseases with good efficacy, especially for nervous system diseases such as stroke, stroke sequelae and Alzheimer's disease. In recent years, the mechanism underlying their neuroprotective effect has been continuously explored. To advance the applied research on notoginsenosides in the prevention and treatment of central nervous system diseases, this paper, combined with the latest reports, summarizes their neuroprotective effect and mechanisms in terms of regulating voltage-gated ion channels, protecting nerve cells and neurovascular unit, inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction, promoting angiogenesis and reducing excitatory neurotoxicity. Although the protective mechanism of notoginsenosides for the nervous system mainly involves the above several aspects, some of them still remain to be fully elucidated, which necessitates the further exploration of neuroprotective effect of notoginsenosides with molecular biology, metabolomics, proteomics and other technologies.

[Key words] notoginsenosides; neuroprotective effect; mechanism of action; research progress

[收稿日期] 20210203(030)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074326)

[第一作者] 袁茵, 在读博士, 从事方剂配伍规律及物质基础研究, E-mail: swyuanyin@126.com

[通信作者] * 牛雯颖, 研究员, 硕士生导师, 从事活血化瘀方药药理学研究, E-mail: nwy012603001@126.com;

* 肖洪彬, 教授, 博士生导师, 从事方剂配伍规律及物质基础研究, E-mail: hrxbiaohongbin@126.com;

三七是五加科植物三七 *Panax notoginseng* 的干燥根及根茎,主要分布在我国云南、广西等地区。三七是一味名贵的中药材,具有散瘀止血,消肿定痛之功。皂苷类成分是三七提取物的主要化学成分,主要包括人参皂苷 Rg_1 , 人参皂苷 Rb_1 和三七皂苷 R_1 等。迄今已从三七中分离出 70 余种单体皂苷成分,其成分主要是原人参二醇型和原人参三醇型^[1]。目前大量研究表明三七皂苷具有改善心肌缺血、抗心律失常、保护脑组织、提高学习记忆能力、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降糖降脂、调节免疫、护肝、保护神经系统等多种生物活性^[2],尤其对中枢神经系统(CNS)的作用日益受到重视,大量研究发现三七皂苷对脑卒中、帕金森、阿尔兹海默病(AD)等神经系统疾病有良好的治疗作用。为了进一步挖掘三七皂苷对神经系统疾病的预防和治疗作用,阐明其作用机制,为临床用药提供借鉴,本文结合国内外最新研究报道,对其在神经系统方面的药理作用及可能的作用机制进行综述。

1 调控电压门控离子通道

AD 是一种常见的神经退行性疾病,其病理学特征以 β -淀粉样蛋白($A\beta$)和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)在脑中累积为主。在 AD 的发病过程中会导致神经元的兴奋性调节失衡,突触功能障碍,这与 CNS 中的电压门控通道的改变密切相关。电压门控钠离子通道(Nav)和电压门控钾离子通道对 CNS 神经元兴奋性的产生和传递起到重要作用。Nav 主要包括 9 个 α 亚型,即 Nav1.1~Nav1.9,和至少 1 个 β 亚单元。Nav1.1 主要分布在 γ -氨基丁酸能神经元而不在兴奋的锥体神经元。Nav β_2 是 β 位点裂解酶 1 (BACE1)和 γ -分泌酶的底物,对 Nav1.1 在细胞内非正常转位发挥重要作用^[3-4]。三七皂苷 R_1 能够改善 APP/PS1 小鼠的学习记忆能力以及调节神经元的兴奋性。对于过度兴奋的神经元,三七皂苷 R_1 通过降低皮质和海马中 BACE1 的表达,增加全长 Nav β_2 ,纠正 Nav1.1 α 细胞内、外的非正常分布,从而提高神经元存活率。同时体外通过膜片钳技术来验证三七皂苷 R_1 对 $A\beta_{1-42}$ 诱发的神经元的过度兴奋也是通过影响 Nav 来实现的。而随着 $A\beta$ 的积累,海马锥体神经元兴奋性受到抑制,三七皂苷 R_1 能够通过抑制神经元上电压门控钾离子通道的电流,修复长时程增强效应,保护突触可塑性,降低动作电位阈值,以提高神经元兴奋性^[5-6]。

2 保护神经细胞

2.1 减轻神经细胞损伤 神经细胞损伤是神经细

胞丢失的关键因素。在脑缺血/缺氧、脑出血等疾病发生发展过程中会引起脑部神经元损伤甚至死亡。由于神经元缺乏强大的再生能力,导致预后效果不佳。因此,减轻神经细胞损伤、促进神经细胞修复及再生是治疗 CNS 疾病的有效手段。近年来,关于三七皂苷类成分保护神经细胞的作用及机制受到了广泛关注,它能通过多条信号转导通路保护神经细胞。具体三七皂苷类成分减轻神经细胞损伤作用及机制见表 1。

2.2 促进神经细胞修复和重塑 轴突生长抑制因子 A(Nogo-A)可以与其受体 NgR 结合发挥对轴突生长的抑制作用。Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)蛋白是小 G 蛋白超家族 Rho 亚族的成员之一,对于神经元轴突的延伸起到重要作用。Nogo 与 NgR 首先形成复合物后,再通过第二信使环磷酸腺苷(cAMP)和 Ca^{2+} 作用,激活蛋白激酶 C(PKC),启动下游 Rho/Rho 相关激酶(ROCK)信号通路,通过诱导生长锥的塌陷,调节微丝,最终抑制轴突再生^[28]。研究表明,三七总皂苷能明显减轻糖氧剥夺/复氧(OGD/R)引起的 SH-SY5Y 细胞损伤,提高细胞存活率,促进轴突的再生和重塑,其机制与降低 NgR1, ROCK2 和 Nogo 受体作用蛋白-1(Lingo-1)表达,提高表皮生长因子受体(EGFR)/PI3K/Akt 信号通路表达有关^[29-32]。同时,三七总皂苷能通过抑制 NgR1, RhoA 和 Rock2 蛋白表达,促进突触素、突触后致密物质-95(PSD-95)蛋白表达,减轻神经细胞损伤及促进神经重塑^[33-34]。此外,三七总皂苷也可以通过促进突触分化诱导基因 1(SynDIG1)的表达来修复脊髓损伤区神经元^[35]。

3 抑制氧化应激

氧化应激是由于机体生成与清除氧自由基失衡导致体内氧自由基堆积的反应^[36],大量研究表明,多种 CNS 疾病的发病机制都与氧化应激反应密切相关。据报道,三七总皂苷通过上调核因子 E2 相关转录因子 2(Nrf2)和血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白的表达,提高 SOD,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)以及过氧化氢酶(CAT)的水平,降低 MDA 的含量,从而提高细胞抗氧化能力^[37]。而三七皂苷 R_1 能通过上调 Nrf2/HO-1 表达,减少 ROS 产生,从而减轻七氟烷所致的神经毒性^[38]。解偶联蛋白(UCP)是存在于线粒体内膜的载体蛋白,能够抑制线粒体产生过多的 ROS。研究发现,处于高度氧化应激状态的 AD 模型老年痴呆(SAMP8)小鼠,三七总皂苷通过提高 SOD, GSH-Px, CAT 水平,减少 8-羟化脱氧鸟

表 1 三七皂苷减轻神经细胞损伤作用

Table 1 Alleviating nerve cells damage of notoginsenoside

药物	作用机制	评价模型	应用文献
三七皂苷 R _{g1}	抑制 APP-Thr668 磷酸化及 β 位点裂解酶 1/早老蛋白 1(BACE1/PS1)表达, 提高解聚素与金属蛋白酶 10(ADAM10)及胰岛素降解酶(IDE)表达	Aβ ₁₋₄₂ 诱导的 AD 模型大鼠	体内 [7]
人参皂苷 Rf	提高线粒体膜电位, 降低细胞内 Ca ²⁺ 浓度, 活性氧(ROS)含量及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达, 减轻炎症反应	Aβ 刺激的 N2A 细胞	体外 [8]
人参三醇皂苷	抑制斑马鱼神经元丢失及行为学损伤, 减轻 PC12 细胞损伤, 上调 p-10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和三磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)/沉默调节蛋白 1(SIRT1)/叉头框蛋白 O3(FOXO3)信号通路	6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的帕金森模型斑马鱼 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞	体内 [9] 体外
三七皂苷 R ₁	改善大鼠行为学功能和学习记忆能力, 减少脑梗死体积, 抑制神经元凋亡, 促进 PI3K, p-Akt 和 p-mTOR 表达, 降低磷酸化 c-Jun 氨基端激酶(p-JNK)和 p-c-Jun 表达	单侧颈总动脉结扎合并低氧环境复制缺血缺氧性脑病模型大鼠	体内 [10]
	降低 Janus 激酶 2(JAK2)与信号转导和转录激活因子 3(STAT3)表达	OGD/R 诱导原代皮质神经元 Aβ ₂₅₋₃₀ 刺激的 PC12 细胞	体外 [11]
	降低 JAK2 和 STAT3 表达, 升高 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和存活素(survivin), 降低 p-JAK2 和 p-STAT3 表达	Aβ ₂₅₋₃₀ 诱导的 AD 模型小鼠	体内
三七总皂苷	提高散乱蛋白 1, 卷曲蛋白 1 和细胞周期蛋白 D ₁ 表达水平	OGD/R 诱导海马神经干细胞	体外 [12]
	促进大鼠侧脑室室管膜区(SVZ)区 DCX 和 Brd U 阳性细胞表达, 促进星形胶质细胞向神经元转化	四血管阻断法复制全脑缺血模型大鼠	体内 [13]
原人参三醇	抑制线粒体膜电位下降, 增加超氧化物歧化酶(SOD)活性, 减少乳酸脱氢酶(LDH)渗漏, 降低丙二醛(MDA)水平, 减少 ROS 生成。降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)/Bcl-2, 抑制 cleaved Caspase-3, p-NMDAR1 和钙/钙调蛋白依赖性激酶 II(CaMK II)表达, 减少 Cyt-C 释放, 抑制凋亡信号调节激酶 1(ASK1), p-JNK 和 p-p38 MAPK 磷酸化	谷氨酸诱导的 PC12 细胞	体外 [14]
血塞通注射液	促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转化, 下调 STAT3 信号通路	MCAO 模型小鼠	体内 [15]
三七茎叶总皂苷	调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 抑制微管相关蛋白轻链 3(LC3B), 自噬关键分子酵母 Atg1 同系物(Beclin-1), 核孔糖蛋白 p62 表达, 下调 Bax, cleaved Caspase-3 表达, 上调 Bcl-2 表达	睡眠剥夺小鼠 HT-22 细胞	体内 [16] 体外
三七皂苷 R ₁	减少 LDH 漏出率, 提高葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)表达, 抑制雌激素受体 α, β 表达, 提高 Bcl-2 表达, 降低 P-PERK, p-IRE1, CCAAT 增强子结合蛋白(CHOP), cleaved-Caspase-12, 内质网氧化还原酶 1α(ERO1α)表达, 上调 ATF6α 表达, 促进 Akt 磷酸化并且减少 Bax, cleaved Caspase-3 蛋白的表达	OGD/R 诱导的神经元	体外 [17-19]
三七总皂苷	抑制 NMDAR 的过度表达, 提高 SOD 抑制 MDA 水平, 抑制 IL-1β, IL-6, IL-18, 趋化因子(CXCL)-10, 抑制 Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 基因表达, 降低 Bax/Bcl-2 表达	趋化因子 CCL-2 诱导认知功能障碍模型大鼠	体内 [20]
	上调 Bcl-2, 下调 Bax 及 Caspase-3 表达	四血管结扎法制备全脑缺血模型大鼠	体内 [21]
	下调 Bax, Caspase-3, 上调 Bcl-2	胶原酶注射尾状核法复制脑出血模型大鼠	体内 [22]
	提高 Bcl-2/Bax 阳性细胞数和蛋白水平的比值, 抑制 Caspase-3 的活化	四血管阻断法制备大鼠全脑缺血模型	体内 [23]
人参皂苷 R _{g1} , 人参皂苷 Rb ₁ , 三七皂苷 R ₁	抑制 Caspase-3, GRP78, Caspase-12, p-JNK1/2 表达	双侧颈总动脉夹闭再灌注小鼠	体内 [24]
三七总皂苷	抑制 Caspase-3, Caspase-9, Bax 表达, 增加 Bcl-2 表达, 降低 Bace1 表达, 减少 APP, Aβ 含量, 增加 p-Akt 表达	异氟醚诱导的神经细胞	体外 [25]
三七皂苷 R _{g1}	降低 cleaved Caspase-3 表达, 提高磷酸化丝裂原激活蛋白激酶 5(p-MEK5)/MEK5 及细胞外信号相关激酶 5(p-ERK5)/ERK5 信号通路	双侧颈总动脉结扎-再灌注大鼠	体内 [26]
三七皂苷 Rb ₁	促进 p-Akt 和 p-mTOR 表达, 降低 p-PTEN 和 Caspase-3 表达	光栓法复制中风模型大鼠	体内 [27]

昔(8-OHdG)含量,促进UCP4和UCP5的表达,从而提高SAMP8小鼠的抗氧化能力^[39]。此外,血栓通注射液通过活化Nrf2/HO-1/NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)信号通路从而减轻大脑中动脉阻塞(MCAO)模型大鼠脑损伤^[40]。

4 抑制炎症反应

三七皂苷类成分具有良好的抗炎作用,在非酒精性脂肪肝、哮喘、缺血性脑卒中等模型中均有报道。研究表明,CNS的炎症反应与胶质细胞激活密切相关,尤其是小胶质细胞的激活。小胶质细胞是CNS的固有免疫细胞,相当于CNS的“巨噬细胞”,能对缺血、缺氧等病理刺激迅速做出反应,在CNS的宿主防御和组织修复过程中扮演着重要角色。研究发现,三七醇提物(主要活性成分含Rb₁, Rg₁, Re)可以抑制脂多糖(LPS)和干扰素- γ (IFN- γ)诱导的N9和EOC20小胶质细胞活化,减少白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生以及一氧化氮(NO)的释放,从而减轻CNS的炎症反应^[41]。同样,三七总皂苷也可抑制LPS刺激的BV小胶质细胞的活化^[42]。体内研究发现,三七总皂苷和阿替普酶联用减少BV2细胞分泌TNF- α 和IL-6,从而发挥神经保护作用^[43]。WANG等^[44]从三七中分离提取的绞股蓝皂苷,通过降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧化酶2(COX2),TNF- α ,IL-6,白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达以及调节p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/Akt/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,从而抑制C6细胞的活化。在一项关于糖尿病脑病的研究中发现,三七皂苷R₁通过激活Akt/Nrf2信号通路以及抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,以减轻自发性糖尿病db/db小鼠认知功能障碍以及高糖诱导的小鼠海马神经元(HT22细胞)损伤^[45]。而针对缺血、缺氧诱发的脑部疾病,三七总皂苷通过下调促炎因子IL-1 β ,TNF- α 表达,上调抗炎因子IL-10表达,从而改善MCAO模型大鼠神经功能评分和脑梗死体积。这种抗炎作用的发挥,经体外研究证实可能与三七总皂苷调控miR-155基因的表达有关^[46-47]。

5 促进血管新生

脑缺血后,血管新生可以恢复缺血脑区的血、氧的供应,重建缺血区周围的微环境,有助于神经发生和突触形成,从而减小脑梗死面积,促进脑功能恢复^[48]。血管新生是一个复杂的过程,在促进血管新生的过程中,涉及的信号通路主要有Notch信号通路和音猬因子(Shh)信号通路。Notch信号通

路是一条高度保守的信号通路,与细胞的增殖、分化、凋亡以及细胞再生密切相关,对调节微血管形成具有重要作用。研究表明,三七总皂苷能明显改善MCAO模型大鼠神经功能评分,促进神经元特异性核蛋白(NeuN),内皮屏障抗原蛋白(EBA)表达,通过调控Notch信号通路,上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达,促进脑缺血区微血管新生,从而发挥抗脑缺血的作用^[49]。Shh信号通路同样也参与到脑缺血后的血管新生,通过与补丁受体-1(Ptch-1)结合,使受体内在化且降解,平滑受体(Smo)的抑制被解除,从而调节VEGF和血管生成素-1(Ang-1),减轻脑缺血损伤。研究表明,人参三醇皂苷能够改善MCAO模型大鼠神经功能评分,减小脑梗死体积,提高缺血半暗带毛细血管密度并上调VEGF和Ang-1及其相应受体表达,上调Shh及其受体Ptch-1和Smo的表达^[50]。

6 降低兴奋性神经毒性

脑缺血后,谷氨酸过度释放,而谷氨酸的清除与其受体谷氨酸转运体-1(GLT-1)密切相关。由于脑部受损,影响GLT-1的表达,使谷氨酸不能及时被清除,造成谷氨酸的堆积,促进N-甲基-D天冬氨酸受体(NMDAR)活化,引起Ca²⁺内流增加,导致脑部微环境异常,最终产生兴奋性神经毒性反应,引起神经元凋亡。WANG等^[51]采用谷氨酸和钙微灌注法及光栓法诱导脑缺血,制备大鼠海马微环境紊乱模型,三七皂苷Rb₁能够促进两种模型大鼠GLT-1表达,抑制NMDAR表达和细胞色素C(Cyt-C)释放。GUO等^[52]发现人参皂苷Rb₁能明显提高海马微环境紊乱模型大鼠磷酸化(p)-Akt,p-mTOR表达,减少p-10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)表达,从而减少海马CA1区锥体细胞凋亡,改善大鼠的学习记忆功能。在体外,人参皂苷Rb₁对OGD/R处理后SH-SY5Y细胞的保护作用与体内相一致。此外,原人参二醇皂苷Rd通过抑制钙调磷酸酶,促进死亡相关蛋白激酶1(DAPK1)磷酸化,抑制NMDAR活性,提高OGD原代皮质神经元和MCAO模型大鼠及神经元存活率^[53]。

7 保护神经血管单元(NVU)

NVU是神经系统的结构和功能单位,其主要由微血管、胶质细胞和神经元组成,被认为是缺血性脑卒中的整体救治模型^[54]。梁萍等^[55]采用SD大鼠MCAO模型和原代共培养神经元、星形胶质细胞和微血管内皮细胞进行OGD/R两种模型,分别在体内、体外模拟急性脑缺血/再灌注损伤。在SD大鼠

MCAO模型中,三七50,100,150 mg·kg⁻¹可明显改善大鼠神经功能评分,减小脑梗死体积,减轻神经元、星形胶质细胞、微血管内皮细胞超微结构损伤。在OGD/R模型中观察到NVU共培养模型transwell池内渗漏液面下降,经三七处理后,渗漏液面回升,表明三七能够提高NVU共培养模型的屏障功能,同时能减少细胞凋亡。而三七的提取物,三七总皂苷在脑缺血再灌注损伤的体内实验中也表现出同样的对NVU的保护作用^[56]。

8 其他

研究表明,三七总皂苷通过降低MCAO模型小鼠白细胞黏附,抑制白蛋白渗漏和紧密连接蛋白降解,减少基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,激活PI3K/Akt信号通路,从而减轻脑血管内皮屏障损伤,发挥脑组织的修复作用^[57]。而三七总皂苷也具有抗抑郁的作用。三七总皂苷通过促进外源性细胞增殖标记物(BrdU)和微管相关蛋白(DCX),I κ B激酶 β (IKK β),神经外胚层干细胞标记蛋白(Nestin)表达,下调NF- κ B,IL-1 β ,TNF- α 表达,发挥抗抑郁的作用。对于三七总皂苷,能够通过促进脑内脑源性神经营养因子(BDNF),原肌球蛋白相关激酶B(TrkB),磷酸化cAMP反应原件结合蛋白(p-CREB),磷酸化细胞外信号相关激酶1/2(p-ERK1/2)表达,发挥抗抑郁的作用^[58-60]。此外,三七皂苷R₁通过上调 β -连环蛋白(β -catenin),散乱蛋白和卷曲蛋白水平,从而促进神经元生长^[61]。

9 展望

三七是一种非常名贵的中药材,在《本草纲目拾遗》中记载:“人参补气第一,三七补血第一,味同而功亦等,故称人参三七,为中药中之最珍贵者。”现代研究表明,三七中含有大量的皂苷类成分,在体内实验和体外实验以及不同的生物模型中均表现出不同程度的神经保护作用。对三七皂苷类成分的研究,目前主要集中在三七总皂苷上,而中药所含成分复杂,可进一步研究三七皂苷类成分的多样性,扩展在单体皂苷方面的探索,为三七的新药开发提供先决条件。相对于化药而言,三七发挥神经保护作用不仅仅对某个靶点有效,而是“一对多”的效应。目前国内外对三七保护神经系统的报道主要集中在调控电压门控离子通道、抑制氧化应激、抑制炎症反应、保护神经细胞等方面,而且也是今后对三七研究的重点所在,但是由于中药本身复杂性的特点,在神经保护作用的机制方面研究还不够深入,需进一步阐明三七神经保护的分子生物学

机制和信号转导途径,为中药三七的合理应用和开发奠定基础。

[参考文献]

- [1] 鲍建才,刘刚,丛登立,等.三七的化学成分研究进展[J].中成药,2006,28(2):246-253.
- [2] 王莹,褚扬,李伟,等.三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J].中草药,2015,46(9):1381-1392.
- [3] YU F H,MANTEGAZZA M,WESTENBROEK R E, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy [J]. Nat Neurosci, 2006, 9 (9) : 1142-1149.
- [4] HU T,LI S S,LU M N, et al. Neuroprotection induced by Nav β 2-knockdown in APP/PS1 transgenic neurons is associated with NEP regulation [J]. Mol Med Rep, 2019,20(2):2002-2011.
- [5] HU T,LI S,LIANG W Q, et al. Notoginsenoside R₁-induced neuronal repair in models of alzheimer disease is associated with an alteration in neuronal hyperexcitability, which is regulated by nav [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 280.
- [6] YAN S,LI Z,LI H, et al. Notoginsenoside R₁ increases neuronal excitability and ameliorates synaptic and memory dysfunction following amyloid elevation [J]. Sci Rep, 2014, 4: 6352.
- [7] LIU S Z, CHENG W, SHAO J W, et al. Notoginseng Saponin Rg₁ prevents cognitive impairment through modulating APP processing in A β ₁₋₄₂-injected rats [J]. Curr Med Sci, 2019, 39(2) : 196-203.
- [8] DU Y, FU M, WANG Y T, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rf on amyloid- β -induced neurotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(1) : 309-322.
- [9] ZHANG C, LI C, CHEN S, et al. Hormetic effect of panaxatriol saponins confers neuroprotection in PC12 cells and zebrafish through PI3K/AKT/mTOR and AMPK/SIRT1/FOXO3 pathways [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41082.
- [10] TU L, WANG Y, CHEN D, et al. Protective effects of notoginsenoside R₁ via regulation of the PI3K-Akt-mTOR/JNK pathway in neonatal cerebral hypoxic-ischemic brain injury [J]. Neurochem Res, 2018, 43 (6) : 1210-1226.
- [11] 许哲郝.基于JAK2/STAT3通路探讨三七皂苷R₁对A β ₂₅₋₃₅诱导的神经凋亡和AD模型小鼠学习记忆的影响[D].南宁:广西中医药大学,2018.
- [12] 陈琳,甘露,周红艳,等.三七总皂苷对缺糖缺氧-再

- 灌注损伤新生大鼠海马神经干细胞的保护作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3042-3044.
- [13] 贺旭,葛金文,黄俊,等. 三七总皂苷对全脑缺血成年大鼠侧脑室室管膜区神经再生的影响[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1535-1540.
- [14] ZHANG B B, HU X L, WANG Y Y, et al. Neuroprotective effects of dammarane-type saponins from *Panax notoginseng* on glutamate-induced cell damage in PC12 cells[J]. *Planta Med*, 2019, 85(9/10): 692-700.
- [15] LI F, ZHAO H, HAN Z, et al. Xuesaitong may protect against ischemic stroke by modulating microglial phenotypes and inhibiting neuronal cell apoptosis via the STAT3 signaling pathway[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(2): 115-123.
- [16] CAO Y, YANG Y, WU H, et al. Stem-leaf saponins from *Panax notoginseng* counteract aberrant autophagy and apoptosis in hippocampal neurons of mice with cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(3): 442-452.
- [17] 王岩. 三七皂苷R₁对新生鼠缺血缺氧性脑病的保护作用及其机制的初步研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2017.
- [18] 侯倩伶,王岩,李英博,等. 三七皂苷R₁通过雌激素受体调节ATF6/Akt信号通路减轻OGD/R所导致的神经元损伤[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1167-1174.
- [19] WANG Y, TU L, LI Y, et al. Notoginsenoside R₁ protects against neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury through estrogen receptor-dependent activation of endoplasmic reticulum stress pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357(3): 591-605.
- [20] ZHOU Y J, CHEN J M, SAPKOTA K, et al. Panax notoginseng saponins attenuate CCL2-induced cognitive deficits in rats via anti-inflammation and anti-apoptosis effects that involve suppressing over-activation of NMDA receptors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110139.
- [21] 贺旭,刘英飞,王伟,等. 三七总皂苷对全脑缺血大鼠学习记忆的影响及其作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(22): 5521-5526.
- [22] 丘穗珊,薛莲芳,李康宪,等. 三七总皂苷对脑出血大鼠神经细胞凋亡及相关基因的影响[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版, 2017, 38(5): 387-392.
- [23] 贺旭,葛金文,邓长青,等. 三七总皂苷抑制大鼠全脑缺血后海马CA1区神经元凋亡及其机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1337-1344.
- [24] 黄小平,欧阳国,丁煌,等. 黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2257-2264.
- [25] YANG X, YANG S, HONG C, et al. Panax Notoginseng Saponins attenuates sevoflurane-induced nerve cell injury by modulating AKT signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7829-7834.
- [26] 毛成远,顾应江,侯小林,等. 三七皂苷R₁通过调控MEK5/ERK5信号通路改善血管性痴呆大鼠神经损伤及认知功能[J]. 中药材, 2020, 43(4): 984-988.
- [27] YAN Y T, LI S D, LI C, et al. Panax notoginsenoside saponins Rb₁ regulates the expressions of Akt/mTOR/PTEN signals in the hippocampus after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 345: 83-92.
- [28] MOHAMMED R, OPARA K, LALL R, et al. Evaluating the effectiveness of anti-Nogo treatment in spinal cord injuries[J]. *Neural Dev*, 2020, 15(1): 1.
- [29] 张晓萌,娄利霞,柴立民,等. 三七总皂苷对缺糖缺氧/再灌注损伤SH-SY5Y细胞NgR1、ROCK2 mRNA和蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1124-1127.
- [30] SHI X, YU W, YANG T, et al. Panax notoginseng saponins provide neuroprotection by regulating NgR1/RhoA/ROCK2 pathway expression, *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 301-312.
- [31] 杨田田. 三七总皂苷对MCAO大鼠和SH-SY5Y细胞缺氧缺糖损伤后Lingo-1及EGFR/PI3K/AKT通路的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [32] WU S, YANG T, CEN K, et al. *In vitro* evaluation of the neuroprotective effect of *Panax notoginseng* Saponins by activating the EGFR/PI3K/AKT pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/1403572.
- [33] 刘炜,刘丽星,史晓伟,等. 三七总皂苷对局灶性脑缺血大鼠不同恢复时点神经重塑和突触重建的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1556-1559.
- [34] 刘炜. 三七总皂苷对局灶性脑缺血大鼠Nogo-A/NgR及下游Rho激酶信号通路和神经可塑性调控机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [35] 徐纪伟,孙丹华,陈旭东. 大鼠脊髓损伤后三七总皂苷治疗增强脊髓损伤区突触分化诱导基因1(SynDIG1)的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 356-359.
- [36] LUO H, CHIANG H H, LOUW M, et al. Nutrient sensing and the oxidative stress response [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 449-460.
- [37] 赵静宇,汪梦霞,赵自明,等. 基于Nrf2信号通路的三七总皂苷对A β ₂₅₋₃₅诱导PC12细胞凋亡的保护作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(3): 343-349.

- [38] ZHANG Y, ZHAO Y, RAN Y, et al. Notoginsenoside R₁ attenuates sevoflurane-induced neurotoxicity [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1):215-226.
- [39] HUANG J L, JING X, TIAN X, et al. Neuroprotective properties of *Panax notoginseng* Saponins via preventing oxidative stress injury in SAMP8 mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi: 10.1155/2017/8713561.
- [40] GUO H, ADAH D, JAMES P B, et al. Xueshuantong injection (Lyophilized) attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by the activation of Nrf2-VEGF pathway [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(5):1096-1103.
- [41] BEAMER C A, SHEPHERD D M. Inhibition of TLR ligand- and interferon gamma-induced murine microglial activation by *Panax notoginseng* [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(2):465-476.
- [42] 范盎然,于雪,王旭,等.三七总皂苷对小鼠巨噬细胞炎性反应的影响[J].*世界中医药*,2020,15(8):1098-1101.
- [43] 王萍,闫东明,黄茜,等.三七总皂苷治疗缺血性脑卒中的神经保护机制[J].*中国药理学通报*,2018,34(12):1750-1755.
- [44] WANG X, YANG L, YANG L, et al. Gypenoside IX suppresses p38 MAPK/Akt/NFκB signaling pathway activation and inflammatory responses in astrocytes stimulated by proinflammatory mediators [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6):2137-2150.
- [45] ZHAI Y, MENG X, LUO Y, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10):9344-9363.
- [46] SHI X, YU W, LIU L, et al. *Panax notoginseng* saponins administration modulates pro-/anti-inflammatory factor expression and improves neurologic outcome following permanent MCAO in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1):221-233.
- [47] MENG L, LIN J, HUANG Q, et al. *Panax notoginseng* Saponins attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury in human SH-SY5Y cells by regulating the expression of inflammatory factors through miR-155 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(3):462-467.
- [48] KANAZAWA M, TAKAHASHI T, ISHIKAWA M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5):753-769.
- [49] 欧阳波,刘晓丹,杨筱倩,等.冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过Notch信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用[J].*中草药*,2020,51(23):5990-5997.
- [50] HUI Z, SHA D J, WANG S L, et al. Panaxatriol saponins promotes angiogenesis and enhances cerebral perfusion after ischemic stroke in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):70.
- [51] WANG S, LI M, GUO Y, et al. Effects of *Panax notoginseng* ginsenoside Rb₁ on abnormal hippocampal microenvironment in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202:138-146.
- [52] GUO Y, WANG L P, LI C, et al. Effects of Ginsenoside Rb₁ on expressions of phosphorylation Akt/phosphorylation mTOR/phosphorylation PTEN in artificial abnormal hippocampal microenvironment in rats [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(10):1927-1937.
- [53] ZHANG C, LIU X, XU H, et al. Protopanaxadiol ginsenoside Rd protects against NMDA receptor-mediated excitotoxicity by attenuating calcineurin-regulated DAPK1 activity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):8078.
- [54] MUOIO V, PERSSON P B, SENDESKI M M. The neurovascular unit-concept review [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210(4):790-798.
- [55] 梁萍,黄清,农立宇,等.三七对急性脑缺血/再灌注损伤大鼠神经血管单元的整体保护作用研究[J].*中国药理学通报*,2020,36(12):1756-1764.
- [56] 刘明瑜.三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠神经血管单元超微结构的影响[J].*基因组学与应用生物学*,2019,38(5):2375-2381.
- [57] WU T, JIA Z, DONG S, et al. *Panax notoginseng* Saponins ameliorate leukocyte adherence and cerebrovascular endothelial barrier breakdown upon ischemia-reperfusion in mice [J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(1):1-10.
- [58] 贺旭,汤艳,阳泽华,等.三七总皂苷对全脑缺血后抑郁大鼠抑郁行为及海马神经再生的影响[J].*中华行为医学与脑科学杂志*,2019,28(6):487-492.
- [59] 曾佳玉. PNS通过抑制海马小胶质细胞激活改善LPS所致小鼠抑郁样行为[D].衡阳:南华大学,2018.
- [60] 张华林,李中,周中流,等.三七叶总皂苷对抑郁大鼠脑内单胺及神经因子的影响[J].*现代食品科技*,2015,31(12):32-41.
- [61] LI X T, MA W, WANG X B, et al. Notoginsenoside R1 promotes the growth of neonatal rat cortical neurons via the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(7):547-556.

[责任编辑 周冰冰]