

综述

人参皂甙抗疲劳作用的研究进展

赵文莉^{1,2} 张立实¹ 贾旭东² 李 宁²

(1. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都 610000;

2. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050)

摘要: 人参皂甙(Gnsenosides or ginseng saponins)是我国传统的滋补养生名贵药材人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)的主要功效成分。通过综合国内外文献,着重从抗氧自由基、调节细胞内钙、能源物质和乳酸代谢以及抗中枢疲劳作用等方面阐述了人参皂甙抗疲劳的机制,并对比分析了目前抗疲劳研究的动物模型的异同。

关键词: 人参属;人参皂甙;乳酸

Progress in Antifatigue Function of Ginsenosides

ZHAO Wen-li, ZHANG Li-shi, JIA Xu-dong, LI Ning

(Huaxi Department of Public Health of Sichuan University, Sichuan Chengdu 610000, China)

Abstract: Ginseng, the root of the *Panax* species, has been used as traditional tonic medicine in Korea, Japan and China for thousands of years. Ginsenosides were the main ingredients of Ginseng. The antifatigue mechanisms of ginsenosides were described at the aspects of the function of antioxygen free radical, accommodating the calcium in cells, energy substances, and the metabolism of lactic acid, and the function of anti-central fatigue, and so on. The similarities and differences of animal models of antifatigue were compared and analyzed.

Key word: Panax; GINSENOSE; Lactic Acid

人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)为五加科多年生草本植物,中国古老的关于中药的药学典籍《神农本草经》把人参列为上品,言其具有“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,明目,开心益智,久服有轻身延年之功效”。人参味甘、微苦、性温,素有“百草药”之美称,应用于中医已有两千多年的历史,由于其具有广泛的药理作用和医疗前途,因而受到国内外众多学者的重视。人参的化学成分包括人参皂甙(ginsenosides)、人参多糖(ginseng polysaccharides)和多种活性肽等,其中人参皂甙为人参最重要的有效成分。

1 人参皂甙

根据甙元的结构不同,人参皂甙可分为齐墩果烷型五环三萜皂甙,其皂甙元为齐墩果酸,在自然界中普遍存在,人参皂甙 Ro、Rh3 等即属此类;另一类为达玛烷型四环三萜皂甙,绝大多数人参皂甙属于此类,该类皂甙又可分为 20(S) - 人参二醇组皂甙(PDS)(如人参皂甙 Rb1、Rb2、Rc、Rd、Rh2 等)和

20(S) - 人参三醇组皂甙(PTS)(如人参皂甙 Rg1、Re、Rf、Rg2、Rh1 等)。其中人参皂甙 Rb1 和 Rg1 是人参的最主要的活性成分^[1]。

人参中人参皂甙的含量及其成分组成,主要取决于人参的种类、参龄、培育方法、保存方法、收获季节、提取部位以及提取方法等。亚洲参含有更多的 PTS,而美洲参含有更多的 PDS,此外人参皂甙 Rg2 和 Rf 仅存在于亚洲参中。一般来说,人参皂甙在酸性环境中化学性质不稳定,会发生水解同时伴有侧链的成环,糖基消元等。对人参皂甙的干燥方法包括冷冻干燥、自然干燥和真空微波干燥,其中自然干燥可导致大量人参皂甙的遗失^[2]。

近年来国内外研究表明,人参皂甙具有抗疲劳、抗肿瘤、抗衰老、抗氧化作用^[3]。

2 疲劳

长期以来,疲劳一直是学者们深入研究的课题,随着科学技术的不断发展以及各种检测技术如核磁共振、顺磁共振、电子显微镜、组织化学、电控针技术、同位素示踪、组织器官活检技术等逐步应用,人们对运动性疲劳有了较为深入的了解。运动性疲劳可分为中枢疲劳和外周疲劳两种类型。中枢疲劳是由于运动神经中枢紊乱,造成运动神经兴奋性下

基金项目:国家科技部“十一五”支撑项目(2006NAK02A07)

作者简介:赵文莉 女 医学硕士

通讯作者:李 宁 女 医学博士

降的现象;外周疲劳则主要表现为肌肉疲劳,即肌力下降。目前国内外学者对疲劳机制的认识已深入到了细胞、亚细胞乃至分子、量子水平,较为公认并具有代表性的机制是中枢疲劳学说、能源物质耗竭学说、堵塞或窒息学说、内环境稳定失调学说、突变学说、内分泌系统失调理论、自由基学说等,各种学说分别从不同的角度揭示疲劳发生的机制^[4]。而人参皂甙可能正是通过其中几方面发挥抗疲劳作用的,本文着重从以下几方面阐述人参皂甙缓解体力疲劳的机制。

3 人参皂甙抗疲劳机制

3.1 抗氧自由基作用

大量研究证明^[5,6],急性运动和力竭运动都可以导致内源性氧自由基生成增多,氧自由基可与细胞膜多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,其产物丙二醛(MDA)与膜蛋白上的NH₂交联形成Schiff's碱,降低了细胞膜的通透性和流动性,导致细胞功能的破坏。对红细胞而言,失去正常氧运转和变形能力,引起组织缺氧,最终诱发疲劳的发生。对肌细胞而言,导致胞内的肌酸激酶、乳酸脱氢酶、磷酸果糖激酶、磷酸化酶、ATP酶和肌红蛋白等物质逸出,影响能量的代谢过程,使ATP的生成进一步减少,引发疲劳。对产能的主要场所线粒体而言,力竭运动后体内大量活性氧的产生使线粒体膜活性下降,影响了线粒体电子的传递和氧化磷酸化的进行,导致ATP合成不足,造成运动能力下降,诱发运动性疲劳的发生。

人参皂甙可以通过抑制羟、氧自由基产生、过氧化氢的脂质过氧化作用以及加速自由基清除等途径发挥抗氧自由基的作用,从而达到缓解体力疲劳的目的。Voces J^[7]等对大鼠灌胃给予人参后进行力竭运动试验,发现肝SOD活性增强,表明人参皂甙有可能通过增加组织中SOD的含量从而使SOD活性增强,进而增强对自由基的清除作用。Kim Y H^[8]等发现人参乙醇型皂甙能激活Cu/Zn-SOD基因的转录,减轻自由基对酶蛋白的氧化损伤作用,或通过某种机制对酶蛋白分子起修饰作用而增强SOD的活性,从而加速自由基的清除。王密等^[9]通过研究人参二醇组皂甙(PDS)对游泳训练大鼠体内过氧化物(LPO)水平的影响,发现PDS组大鼠肝、肾、心、骨骼肌中LPO含量及血浆中MDA含量均低于对照组,且差异有统计学意义。贺洪^[10]等还研究了人参皂甙对急性力竭游泳后恢复期小鼠骨骼肌自由基代谢的影响,结果表明与生理盐水对照组相比,人参皂甙组各恢复时点的SOD活性显著升高,这说明人参皂

甙还具有提高力竭运动后恢复期小鼠骨骼肌抗自由基的能力和增强骨骼肌SOD活性的作用。

3.2 对细胞内钙的调节作用

正常情况下,细胞间隙钙浓度远高于细胞内游离钙浓度,大强度运动后,体内活性氧生成增加,细胞膜脂质过氧化反应增强,导致胞膜通透性增加,引起细胞外钙内流,细胞内的钙超载。如不及时纠正这种情况一方面会损伤线粒体,导致ATP合成减少;另一方面则会诱发细胞凋亡的发生,这两者都会造成肌细胞的工作能力下降,从而诱发运动性疲劳的产生^[3,4]。Han等^[11]研究证明人参皂甙能够抑制由缺氧或氯化钾和谷氨酸诱导的脑细胞内钙超载,从而达到保护脑部的作用。赵昕等^[12]通过研究人参皂甙Rg1对缺氧豚鼠心肌细胞游离钙浓度作用的研究,证实Rg1在缺氧条件下,使心肌游离钙浓度明显下降,从而阻止心肌细胞内钙超载。张云峰^[13,14]等通过体外实验证明人参皂甙Rb1和Rb3可通过抑制细胞外钙离子内流减轻胞内的钙超载从而保护缺血神经细胞,且保护作用呈浓度依赖性,在60 mol/L时达到最大。目前对这方面的研究多数为体外研究,而体内研究相关资料报道较少,尚有待于深入探讨。

3.3 对能源物质的调节作用

一般认为在长时间运动中,肌肉不仅消耗肌糖原,而且大量摄取血糖,当其摄取速度大于肝糖原分解入血的速度时,则引起血糖降低,工作能力下降,诱发疲劳产生^[15]。体内的肌糖原是运动时能量的来源,肌糖原储备充足,供应的能量就越多,耐力就越好。肝糖原可以维持运动时血糖水平,肝糖原的储备增多可以为机体提供更多的能量从而达到抗疲劳的目的。张雪香^[16]等的西洋参人参皂甙(GS)抗疲劳作用的研究表明,食用GS 15 d后,小鼠的肌糖原、肝糖原含量显著增加。此外有研究显示^[17],人参制剂组的大鼠在游泳1 h和3 h后,肌糖原下降率明显低于对照组(两组下降率分别为39%和115%);对照组肝糖原随游泳时间增加呈明显下降趋势,而人参组肝糖原一直保持较高水平。由此可见,人参皂甙能保证充足的肌、肝糖原储备,促进组织对糖原的利用,这对增强耐力及抗疲劳十分有利。

3.4 对乳酸代谢的调节作用

过多的乳酸使肌细胞内pH值下降,当降至一定程度时则引起肌肉的输出功率、多种细胞酶(如磷酸果糖激酶、磷酸化激酶、腺苷酸环化酶、肌酸激酶、ATP酶等)的活性、肌质网对Ca²⁺的转移以及肌钙蛋白对Ca²⁺的结合能力下降,从而降低肌肉的功能,进而导致疲劳的发生^[18]。乳酸脱氢酶(LDH)广

泛存在于心肌、骨骼肌、脑、肝、肾等各种组织及红细胞中,它有利于机体通过糖酵解途径获取 ATP,而且其活性增强能加速乳酸的清除,减少乳酸积累。唐晖等^[19]研究了人参皂甙 Rg1 (30 mg/kg) 对小鼠力竭游泳后恢复期血乳酸浓度的影响,结果显示力竭游泳后即刻,小鼠血乳酸浓度显著高于安静组;运动后 0.5 h 和 1 h,人参皂甙 Rg1 给药组小鼠血乳酸浓度均显著低于生理盐水对照组;给药组的血乳酸浓度在 1 h 时已基本恢复到安静组水平,而生理盐水对照组至 3 h 才基本恢复到安静组水平。用竹节人参提取物进行抗疲劳的研究^[19],证实与对照组相比,竹节人参组小鼠 LDH 活性明显增加,且差异有统计学意义。这表明人参皂甙能够通过增加 LDH 活性,加速乳酸清除从而减少乳酸的堆积,促进疲劳的恢复。

3.5 抗中枢疲劳的作用

中枢疲劳^[21]是与中枢神经系统特异性功能改变有关的疲劳,不能仅用肌肉本身功能紊乱来解释,有研究表明^[4,6,21]中枢疲劳的产生与 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、-氨基丁酸(GABA)、乙酰胆碱、氨、一氧化氮以及神经细胞的凋亡有关。目前研究表明^[22-25]人参皂甙可以通过作用于 GABA、一氧化氮、乙酰胆碱、氨基酸代谢及凋亡调节蛋白 bcl-2/bax,达到保护中枢神经系统及抗中枢疲劳的作用。

支链氨基酸(BCAA)是长时间持续运动时参与供能的氨基酸,是体内骨骼肌功能的主要氨基酸,在运动功能过程中有着重要意义。脑组织中 BCAA 含量与血中 BCAA 含量有很高的相关性,研究发现,长时间运动后肌肉摄取 BCAA 增多,因而进入脑中的 BCAA 减少而导致与其竞争通过血脑屏障的芳香族氨基酸(AAA)尤其是游离色氨酸(f-Tip)大量进入脑组织中,f-Tip 是合成脑中神经递质 5-羟色胺(5-HT)的底物,大量 5-HT 的合成能引起细胞外 Ca^{2+} 大量内流,造成细胞内 Ca^{2+} 超载,过度激活酯酶、激酶和内切酶,进而破坏细胞膜、神经纤维,造成细胞结构破坏,引起脑神经元损伤使其功能受抑制,从而导致中枢疲劳产生。有研究^[17]通过分析运动后大鼠脑部氨基酸含量的变化,证实人参皂甙能够抑制脑组织中 BCAA 含量降低、Tip 含量升高,从而抑制 5-HT 生成,延缓中枢疲劳发生。

与 5-HT 相似,乙酰胆碱由底物胆碱在乙酰胆碱转移酶的作用下合成,经乙酰胆碱酯酶作用而降解。长期运动可使胆碱耗竭而引起乙酰胆碱合成减少胆碱能神经活性下降,进而导致疲劳的发生。Wang 等^[26]研究发现,人参皂甙 Rg1 和 Rb1 可以通过增加乙酰胆碱转移酶活性,抑制乙酰胆碱酯酶活

性,使脑内乙酰胆碱合成、含量增加,从而缓解大鼠中枢疲劳状态。

Joo S S 等^[27]通过体外实验研究人参皂甙 Rb1 和 Rg1 对大鼠脑内促炎细胞因子、一氧化氮及凋亡调节蛋白 bcl-2/bax 表达的作用,发现人参皂甙 Rg1 和 Rb1 联合给药(浓度为 250 μ g/ml)可以上调凋亡调节蛋白 bcl-2 的基因表达,同时下调 bax 的基因表达,从而启动抗凋亡通路达到抗神经细胞凋亡的作用。但人参皂甙 Rb1 和 Rg1 对促炎细胞因子及一氧化氮的作用恰好相反,即 Rg1 促进一氧化氮和促炎细胞因子的释放,而 Rb1 则对它们的释放起到了显著的抑制作用。对于人参皂甙抗中枢疲劳的疗效,目前尚没有相关的动物体内试验论证,因此尚有待于进一步深入研究。

4 抗疲劳模型比较

目前国内抗疲劳实验研究大多数是通过小鼠一次性负重(或不负重)力竭游泳实验造模,检测指标主要有游泳时间、血清尿素氮、血乳酸、肝糖元、肌糖原等^[16,17,28,29];此外也有文献^[19,30,31]通过大鼠连续游泳数天运动造成大鼠体力疲劳模型,检测指标除了上述各项外还有血清和肝组织超氧化物歧化酶、丙二醛的水平及细胞凋亡的检测。前者操作较简便,但能用于检测的指标较少且敏感度不够;后者操作较复杂,但更接近人体疲劳的产生且能造成稳定的疲劳模型,可检测的指标也相对较多。

国外关于抗疲劳实验动物模型的建立也各不相同,有研究^[32]通过多次强迫小鼠游泳 6 min,记录并比较各组小鼠游泳过程中的不动时间(即小鼠一直保持直立向上的姿势并且仅作少许运动来保持它的头部高出水面);另有实验^[33,34]利用可调节水流的游泳槽,强迫小鼠进行游泳运动,通过调节水流速度确定小鼠运动强度,最后记录并比较力竭游泳时间;此外,还有试验通过大鼠灌胃给药一段时间后,对其进行力竭游泳实验,从而比较游泳时间^[20]。检测指标除了血清尿素氮、血乳酸、肝糖原、肌糖原等,还增加了血红蛋白、总胆固醇、碱性磷酸酶、血清共轭二烯、丙二酰硫脲反应物、谷胱甘肽过氧化物酶、肌酸激酶、氨基酸分析及肾上腺、脾脏、胸腺、甲状腺的重量^[20,32-34]。总之,方法各异,未见有统一标准。因此笔者认为,建立简便且行之有效的抗疲劳模型及反应疲劳的灵敏且特异的指标尚有待进一步摸索。

5 结语

目前人参皂甙抗疲劳机制的研究仅局限于心脏、肝脏等个别脏器,监测指标也较局限,因此在人

参皂甙发挥抗疲劳作用的靶器官、主要机制及反应机体疲劳更灵敏可靠的指标等方面尚有待于深入探讨。此外抗疲劳动物模型的建立方法也需要进一步研究及推敲。

参考文献

- [1] LI X Y. Pharmacokinetic and absolute bioavailability study of total panax notoginsenoside, a typical multiple constituent traditional Chinese medicine (TCM) in Rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30 (5):847-851.
- [2] LEUNG KW, YUNG K K, MAK N K, et al. Angiomodulatory and neurological effects of ginsenosides [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14 (12): 1371-1380.
- [3] XU Q F, FANG X L, CHEN D F. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from Panax notoginseng in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 84(2-3): 187-192.
- [4] EVANS W J, LAMBERT C P. Physiological basis of fatigue [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007, 86(4): 29-46.
- [5] 张燕,丁建国,赵光. 运动性疲劳的机制研究与进展[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(44): 133-136.
- [6] 宋海军,刘静霞,蔡国梁. 运动性疲劳的分子生物学机制[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(16): 200-202.
- [7] VOEES J, ALVAREZ A I, VILA L, et al. Effects of administration of the standardized panax ginseng extract G15 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise [J]. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1999, 123(2): 175-184.
- [8] KIM Y H, PARK K H, RHO H M. Transcriptional activation of the Cu, Zr superoxide dismutase gene through the AP2 site by ginsenoside Rb2 extracted from a medicinal plant, Panax ginseng [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(40): 24539-24543.
- [9] 王密,杨柯,赵丹,等. 人参二醇组皂甙对游泳训练大鼠LPO和SOD的影响[J]. *白求恩医科大学学报*, 2001, 27(4): 358-360.
- [10] 贺洪,唐晖. 人参皂甙 Rg1 对小鼠力竭游泳后恢复期骨骼肌自由基代谢的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(6): 610-612.
- [11] HAN J, HU W, SUN Z. Effect of panax notoginseng saponin on Ca²⁺, CaM in craniocerebral injury [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(4): 227-229.
- [12] 赵昕,李智. 人参皂甙 Rg1 对缺氧豚鼠心肌细胞游离钙浓度降低作用的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2001, 30(6): 431-432.
- [13] 张云峰,姜正林,曹茂虹,等. 人参皂甙 Rb1 对模拟缺血环境中的大鼠神经元胞内游离钙的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(6): 440-442.
- [14] 张云峰,曹茂虹,柯开富. 人参皂甙单体 Rb3 对缺血神经元胞内游离钙的影响[J]. *中国交通医学杂志*, 2004, 18(6): 636-638.
- [15] 冯炜权. 运动疲劳及过度训练的生化诊断[J]. *北京体育大学学报*, 2000, 23(4): 286-288.
- [16] 张雪香,张桂英,王宝贵. 西洋参人参皂甙抗疲劳作用的实验研究[J]. *中国公共卫生学报*, 1998, 17(4): 238-239.
- [17] AVAKIAN E V, EVONU K E. Effect of panax ginseng extract on energy metabolism during exercise in rats [J]. *Planta Med*, 1984, 41 (2): 151-154.
- [18] 侯春丽,闫守扶,孙红梅. 运动性疲劳的细胞机制及研究进展. *首都体育学院学报*, 2003, 5(1): 89-92.
- [19] 唐晖,汪保和,贺洪. 人参皂甙力竭游泳 Rg1 促进小鼠后体能恢复的作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(4): 375-377.
- [20] WANG J J, SHIEH M J, KUO S L, et al. Effect of red mold rice on antifatigue and exercise-related changes in lipid peroxidation in endurance exercise [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 70(2): 247-253.
- [21] DAVIS J M, BAILEY S P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1997, 29 (1): 45-57.
- [22] RAUSCH W D, LIU S, GILLE G, et al. Neuroprotective effects of ginsenosides [J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2006, 66(4): 369-375.
- [23] LEE T F, SHIAO Y J, CHEN C F, et al. Effect of ginseng saponins on beta-amyloid α -suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices [J]. *Planta Med*, 2001, 67(7): 634-637.
- [24] KIM Y C, KIM S R, MARKELONIS G J, et al. Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration [J]. *J Neurosci Res*, 1998, 53(4): 426-432.
- [25] 沈洪妹,张志军,姜正林. 人参皂甙 Rb3 对大鼠缺氧性损伤的脑组织神经递质-氨基酸的影响. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(6): 455-456.
- [26] WANG X Y, CHEN J, ZHANG J T, et al. Effect of ginsenoside Rg1 on learning and memory impairment induced by beta-amyloid peptide (25-35) and its mechanism of action [J]. *药学报*, 2001, 36 (1): 1-4.
- [27] JOO S S, WON T J, LEE D I. Reciprocal activity of ginsenosides in the production of proinflammatory repertoire, and their potential roles in neuroprotection in vivo [J]. *Planta Med*, 2005, 71(5): 476-481.
- [28] 李良鸣,杨则宜. 刺五加皂甙和水飞蓟素提高小鼠运动后立即肌糖原含量[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(28): 202-205.
- [29] 周青,刘建新,周俐. 佛甲草抗疲劳作用的动物实验[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(47): 53-55.
- [30] 刘丽萍,李雷,王光平,等. 游泳训练后大鼠肝细胞 SOD、MDA、线粒体膜电位变化与细胞凋亡的关系[J]. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(2): 161-165.
- [31] 王静,刘洪涛,马强,等. 运动性中枢疲劳时大鼠脑乳酸和糖原含量的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2005, 24(2): 152-155.
- [32] SHIN H Y, SHIN T Y, SEO S W, et al. Decrease of immobility behavior in forced-swimming test and immune system enhancing effect of traditional medicine *Ganmisipjundaebot-tang* [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 79(2): 253-259.
- [33] KOHJ H, KIM K M, KIM J M, et al. Antifatigue and antistress effect of the hot-water fraction from mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(5): 691-694.
- [34] KAMAKURA M, MITANI N, FUKUDA T, et al. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2001, 47(6): 394-401.

[收稿日期:2008-04-16]

中图分类号:R15;S567.51 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2008)05-0445-04