

人参皂苷用于肝脏疾病的研究进展

张带荣, 冯丹* (华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要: 人参皂苷是五加科人参属人参的主要有效成分, 目前发现其单体多达 150 余种, 且不同人参皂苷单体的药理作用也各有差异。人参皂苷主要有抗肿瘤、抗老年痴呆等作用。近年来的研究表明, 人参皂苷在肝脏疾病如肝癌、肝纤维化、肝损伤和肝炎等, 以及肝移植与肝脏切除中已经显现出一定的治疗作用。人参皂苷在肝脏疾病中的作用机制较为复杂, 主要是通过抗氧化、抗炎等作用来保护肝细胞和调节肝功能。本文在查阅国内外文献的基础上, 综述了人参皂苷在肝脏疾病治疗中的研究进展, 同时就其作用机制进行了阐述, 以期为该成分在肝脏疾病中的进一步研究提供参考。

关键词: 人参皂苷; 肝脏疾病; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)05-0671-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.039

Research Advances on Application of Ginsenosides in Liver Diseases

ZHANG Dairong, FENG Dan* (Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: Ginsenoside is the main active ingredient of Ginseng Radix et Rhizoma. More than 150 species of monomers have been found and different monomers have different pharmacological activities. Ginsenosides mainly exert anti-tumor, anti-senile dementia and other pharmacological effects. Recent studies showed that ginsenosides had some therapeutic actions on liver diseases such as hepatocellular carcinoma, hepatic fibrosis, liver damage, and liver regeneration and transplantation. The mechanism of ginsenosides on liver diseases is relatively complicated, mainly through its antioxidant and anti-inflammatory action to protect the liver cells and regulate liver function. This article reviewed the recent researches about treatment of liver diseases with ginsenosides and the mechanisms of ginsenosides, to provide the reference for further research.

KEY WORDS: ginsenosides; liver diseases; pharmacological effect; mechanism

人参为五加科人参属的药用植物, 作为传统名贵药材, 其药用价值极高, 具有大补元气、补脾益肺、生津、安神益智等功效。人参皂苷是人参的主要有效成分, 以往的研究主要集中于探究其在神经系统、内分泌系统、抗肿瘤增效、降血糖等方面的作用^[1-2]。近年来, 人参皂苷在肝脏疾病中的应用越来越受到重视, 相关研究涉及肝癌、肝纤维化、肝损伤、肝炎等疾病。研究表明, 人参皂苷对不同肝病的作用机制迥异, 不同人参皂苷单体在各种肝脏疾病中的治疗应用研究也不尽相同。因此, 深入探讨人参皂苷在不同肝脏疾病中的治疗作用和作用机制, 对于人参皂苷在肝病治疗中的临床应用具有重要意义。笔者结合国内外文献, 综述人参皂苷在肝脏疾病中的应用及相关机制, 以期进一步提高人参皂苷的临床应用价值。

1 人参皂苷的分类与药理作用

迄今为止, 已经分离得到的人参皂苷单体多达 150 余种^[3]。根据皂苷元的不同, 人参皂苷可分为齐墩果烷型和达玛烷型 2 类, 化学结构见图 1。除了人参皂苷 Ro 属于齐墩果烷型, 其余人参皂苷都是达玛烷型。达玛烷型又分为二醇型皂苷和三醇型皂苷, 二者的结构区别在于 C-6 位上是否存在羟基^[4]。二醇型皂苷包括人参皂苷 Ra₁、Ra₂、Ra₃、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Rg₃、Rh₂、Rs₁、Rs₂, 丙二酰基人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd, 三七皂苷 R₄, 西洋参皂苷 R₁, 20(S)-人参皂苷 Rg₃, 20(R)-人参皂苷 Rh₂, 20(S)-人参皂苷 Rh₂; 三醇型皂苷包括人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁、Rh₃、Rf₁、20-葡萄糖基人参皂苷 Rf、20(R)-人参皂苷 Rg₂、20(R)-人参皂苷 Rh₁、三七人参皂苷 R₁、假人参皂苷 R₁₁、Rp₁、Rt₁、竹节参皂苷 IV 和 IV_a、

作者简介: 张带荣, 女, 主任药师 Tel: (027)83663559
Tel: (027)83643083 E-mail: 48436806@qq.com

E-mail: 439931101@qq.com

*通信作者: 冯丹, 女, 硕士, 主管药师

20(R)原人参三醇^[2]。目前研究较多的人参皂苷单体有 Rh₂、Rg₃、Rg₁、Rb₁、Rh₁ 等。由于人参皂苷单体之间结构的不同,其药理作用也存在一些差异。

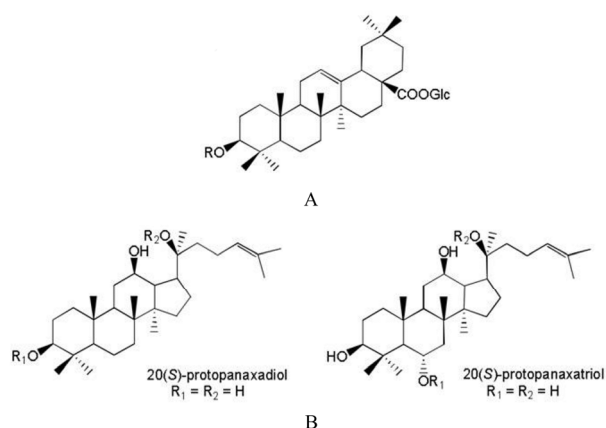


图1 人参皂苷结构

A—齐墩果烷型; B—达玛烷型。

Fig. 1 The structure of ginsenosides

A—oleanane type; B—dammarane type.

上述单体中,人参皂苷 Rh₂ 和 Rg₃ 是目前临床上常用的抗肿瘤药。Rh₂ 具有增强机体免疫力、快速恢复体质的作用,可以抑制肿瘤细胞向其他器官转移。Rg₃ 可作用于细胞生殖周期的 G₂ 期,抑制肿瘤细胞有丝分裂前期蛋白质和 ATP 的合成,并且有促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长和浸润、拮抗肿瘤细胞转移等作用^[5-6]。除此之外, Rg₁ 可快速恢复疲劳、改善学习记忆、延缓衰老,具有兴奋中枢神经和抑制血小板凝集的作用。Rb₁ 具有增强胆碱系统的功能、增加乙酰胆碱的合成和释放以及改善记忆力作用。Rh₁ 具有促进肝细胞增殖和促进 DNA 合成的作用,可用于治疗和预防肝炎、肝硬化^[5-6]。

2 人参皂苷对肝脏疾病的作用

人参皂苷在多种肝脏疾病中均显现出较好的治疗效果,同时其作用机制也较为复杂、多样,主要通过抗氧化、抗炎和抑制细胞色素 P450 保护肝细胞和调节肝功能。

2.1 肝癌

原发性肝癌是临床常见恶性肿瘤之一,人参皂苷抗肿瘤作用温和,不良反应较少,在治疗原发性肝癌中有其独到的优势。多项临床研究结果显示人参皂苷能显著增强机体免疫功能,缓解肝癌相关症状,减少介入治疗的不良反应,可以协同肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发

性肝癌,延长生存期,提高生存质量^[7-9]。肝炎和肝硬化很有可能进一步发展为肝癌,在 300 名肝炎或者肝硬化患者中,每日服用红参(主要有效成分是人参皂苷)1 g,持续服用 5 年,相比没有服用红参的患者,存活率更高^[8]。此外,在 SD 大鼠体内用二乙基亚硝胺诱导形成肝癌模型,食用含 1% 红参提取物食物 10 周后,结果发现实验组可以通过调节细胞氧化还原环境、减少细胞氧化损伤而显著改善肝脏功能,说明其在肝癌患者中还具有较好的护肝和抗病毒效果^[10]。在预防癌症方面,研究发现服用野山参水提物(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)4 周后能选择性地抑制 SD 大鼠体内细胞色素 P450 的活性,通过下调其基因表达抑制苯并芘诱导的 CYP1A1 活性增加,从而抑制苯并芘的致癌活性^[11]。

在不同人参皂苷单体抗肝癌方面,学者们也进行了大量的研究。人参皂苷 Rg₃ 是目前在人参皂苷中在抗肝癌领域研究最多的单体,常与化疗药物协同使用,可获得更好疗效。Zhou 等^[12]研究发现布法罗肝细胞癌模型大鼠在口服人参皂苷 Rg₃(1 mg·kg⁻¹)4 周后能减弱原位性肝移植患者 TACE 后肝细胞瘤的过度表达。Yu 等^[13]利用成年兔子的肝脏 VX2 肿瘤模型,发现 Rg₃ 通过调控肝动脉的作用来结合 TACE 治疗肝癌。同时也有研究表明人参皂苷 Rg₃(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)连续灌胃 10 d,对昆明小鼠肝癌血管形成有明显的抑制作用,且与 5-氟尿嘧啶联用疗效明显比单用 5-氟尿嘧啶更好^[14],其作用机制可能是人参皂苷 Rg₃ 对血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和基质蛋白酶-2 这些肿瘤血管生长调控因子蛋白表达产生了抑制作用^[15]。另外,人参皂苷单体还具有提高机体免疫功能的作用,通过比较服用参一胶囊(有效成分是人参皂苷 Rg₃)试验组(61 例)和对照组(30 例)临床疗效、T 淋巴细胞及亚群变化,证明参一胶囊在乳腺癌患者化疗期间应用可明显改善肿瘤患者气虚症状,提高患者的免疫功能^[16]。

作为人参皂苷 Rg₃ 的降解产物,人参皂苷 Rh₂ 具有较为明显的抗肿瘤细胞转移作用,可通过恢复组蛋白去乙酰化酶和抑制激活蛋白 1 转录因子来抑制人 HepG2 肝肿瘤细胞的转移,在治疗肝癌时也具有独到的作用^[17]。李林均等^[18]选取晚期原发性肝癌患者共 60 例,随机分为治疗组和对照组,2 组均给予肝动脉栓塞介入化疗,而治疗组在此基础上加用人参皂苷 Rh₂,结果发现其可延长患者的疾病进展时间和总体生存时间,且无显著的不良

反应。樊光华等^[19]用流式细胞术证实人参皂苷 Rh₂ 对肝肿瘤细胞 Bel-7047 具有诱导凋亡作用, 细胞凋亡率随人参皂苷 Rh₂ 浓度增高和作用时间延长而升高, 发现人参皂苷 Rh₂ 通过使肿瘤细胞周期阻滞于 G₁ 期, 诱导细胞凋亡。Cheong 等^[20]发现不同立体异构型的 Rg₃ 和 Rh₂ 对肝肿瘤细胞的抑制活性有差别, Rg₃ 和 Rh₂ 的 20(S) 构型通过线粒体和钙离子相关通道显著诱导人肝肿瘤细胞的自噬和凋亡, 且 Rg₃ 和 Rh₂ 的 20(S) 构型相比 20(R) 构型具有更强的抗肿瘤活性, 这说明分离出其异构体将有助于提高肝癌疗效。除了 Rg₃ 和 Rh₂, 最新研究发现, Rg₁ 能通过抑制肝肿瘤细胞中转化生长因子-β₁ 诱导的上皮间质转变来减弱肿瘤细胞的侵入和转移^[21]。

2.2 肝损伤

药物、饮酒、感染、中毒造成的急慢性肝毒性有可能造成肝损伤和肝纤维化。研究发现人参皂苷不仅对体外肝细胞损伤模型具有保护作用, 而且对于过氧化氢^[22]、酒精^[23]、CCl₄^[22-25]、黄曲霉素 B₁^[26-27]、伏马菌素^[27]、叔丁基过氧化氢^[28]、氯化镉^[29-30]、苯并芘^[11]、硫代乙酰胺^[31]这些肝毒性物质所诱导的肝脏损伤均有较好的保护作用。有研究报道, 人参皂苷能增加超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等的活性, 而人参皂苷的护肝作用机制与其抗氧化特性密切相关^[32-33]。对于 CCl₄ 诱导的大鼠肝损伤模型, 人参皂苷 CK 小剂量(0.3 mg·kg⁻¹)能降低大鼠血清 ALT、AST 水平, 增加血清中超氧化物歧化酶的含量, 降低 MDA 含量; CK 中、高剂量无明显作用。说明低剂量的人参皂苷 CK 对 CCl₄ 引起的慢性肝损伤有一定的保护作用, 可能与其抗氧化作用有关^[34]。

CYP 是存在于肝细胞中代谢的关键酶, 参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。如上所述, 人参皂苷具有抑制 CYP 的转录和表达的作用, 从而在减轻毒物所致肝损伤方面发挥重要的作用。另外有研究表明, 在口服人参皂苷后, 此作用不是服用的人参皂苷本身所发挥, 而是一些代谢后的人参皂苷(如人参皂苷 CK)最终抑制 CYP 的代谢活性^[35]。

2.3 肝纤维化

肝纤维化是指肝脏纤维结缔组织的过度沉积, 是纤维增生和纤维分解不平衡的结果。纤维增生是机体对于损伤的一种修复反应, 各种病因

所致反复或持续的慢性肝实质炎症、坏死可导致肝脏持续不断的纤维增生而形成肝纤维化。人参皂苷单体能减轻肝纤维化, 降低肝损伤。研究发现, 人参皂苷 Rb₁(0.05 g·kg⁻¹ 口服)能降低大鼠体内肝损伤升高 ALT 和 AST 的血浆浓度, 并能够抑制甘油三酯在肝脏中的堆积, 从而能减轻 CCl₄ 所致的大鼠肝细胞纤维化^[25], 这表明人参皂苷可加快肝细胞修复, 减轻肝细胞损伤。Rg₁ 能预防硫代乙酰胺和 CCl₄ 所诱导的肝纤维化, 能明显抑制血清中的肝纤维化标志物, 治疗由硫代乙酰胺造成的大鼠肝组织羟脯氨酸升高。在细胞培养实验中, Rg₁ 能显著抑制肝星状细胞的增殖与活化, 且随着剂量(15, 50, 100 mg·kg⁻¹)增加, 抑制肝纤维化的作用越明显^[31], 其机制可能是通过激活 Nrf2 通路和增加抗氧化酶的表达而发挥抗纤维化的作用^[36]。

2.4 肝脏缺血再灌注损伤

肝脏缺血再灌注损伤多发生于休克及需要阻断肝蒂血流的肝脏外科手术中, 是影响肝移植、肝脏叶段切除术后肝功能的重要因素之一。肝脏缺血再灌注损伤的发生可能部分是由于肝脏缺血过程中产生的损伤, 另一部分可能与缺血的肝脏得到血流再灌注时产生一系列损伤有关^[37]。Guo 等^[38]研究发现, 在小鼠发生肝脏缺血再灌注后口服 Rh₁(20 mg·kg⁻¹)能使小鼠缺血再灌注导致的肝脏功能和形态学损伤显著减弱, 血清 ALT 明显减少。同时, Rb₁ 能显著降低 MDA 浓度, 上调一氧化氮及诱导型一氧化氮合酶的浓度。由此说明, Rb₁ 可以通过抗氧化损伤预防和治疗肝脏缺血再灌注损伤。也有研究表明, 静注 Rg₁(20 mg·kg⁻¹)能通过抗炎和抗细胞凋亡来保护小鼠肝脏局部缺血再灌注损伤^[39]。

2.5 肝炎

人参皂苷具有较好的抗炎作用, 能够减轻肝细胞损伤。研究发现, 人参皂苷能抑制 CCl₄ 处理的大鼠体内炎症细胞因子(白介素-1β、干扰素-γ)和趋化因子(单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-2β)的活性^[40]。也有研究发现人参皂苷 Rd 能抑制 TNF-α 诱导的转录因子激活而进一步抑制诱导型一氧化氮合酶的基因表达和肿瘤细胞中的环氧合酶-2, 从而产生显著的抗炎活性^[41]。另外, 对于病毒性肝炎, 人参皂苷对肝细胞也具有明显的保护作用, 能改善病毒性肝炎的一系列症状^[42]。

2.6 脂肪肝

肝脏脂肪组织在脂质代谢和糖代谢中起着重

要的作用。研究发现,大鼠摄入一定量的人参提取物后其体内的脂质和糖的代谢发生了明显变化^[43-44]:大鼠肝脏胆固醇含量和甘油三酯含量下降,而磷脂的含量增加,说明人参皂苷能有效地改善脂肪肝症状^[45]。高脂饮食导致大鼠发生脂肪肝,腹腔注射 $Rb_1(10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1})$ 4 周后,发现 Rb_1 显著改善高脂饮食诱导肥胖大鼠肝脏脂肪积累,减少肝脏重量,减少肝中甘油三酯含量,用肝脏切片 HE 染色及油红染色进行组织学评价,结果证明人参皂苷 Rb_1 主要通过激活腺苷酸活化蛋白激酶,减轻肝脏脂肪堆积和肝脏肥大,从而治疗脂肪肝^[46]。

2.7 其他

肝移植手术后易发生急性排斥反应,促炎性细胞因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 在移植物抗宿主病发病机制中起重要作用,而人参皂苷能有效抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 等促炎性细胞因子,有效治疗急性移植物对抗宿主排斥反应,提高移植器官的存活率。12 名肝移植手术患者疑似发生移植物抗宿主病,1 名患者服用高丽参后,对比服用前炎症指标下降,免疫抑制表现减轻,使机体暂时达到免疫平衡^[47]。

此外,通过监测肝脏重量和肝细胞增殖速率,人参皂苷能够显著增加部分肝切除狗的肝再生能力^[48]。具体试验为 15 只杂交犬分为 3 组:对照组(40%肝切除,不给药)、实验组 1(40%肝切除,口服 1 周 $250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的高丽参水溶液)、实验组 2(40%肝切除,口服 1 周 $500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的高丽参水溶液)。在试验中观测肝组织再生、组织学检查、血常规、肝功能检查,结果显示实验组的肝组织再生率比对照组高,且是其主要有效成分人参皂苷在发挥作用。

急性肝衰竭在肝脏疾病中有发病急、致死率高的特点,研究表明人参皂苷 Rg_1 在小鼠急性肝衰竭模型中能显著减轻肝损伤,从而可以减轻急性肝衰竭症状。这为人参皂苷用于治疗临床急性肝衰竭提供了理论依据^[49]。

3 结论

综上所述,人参皂苷在治疗肝癌、肝纤维化、肝损伤、肝炎、肝脏缺血再灌注、脂肪肝等疾病中有着广泛的药理作用,其作用机制已有部分研究和探讨,并取得了一定的进展。然而,目前对于其护肝机制的分析,仍然集中于抗氧化、抗炎、抑制 CYP450 和促进肝细胞再生等几个方面。虽然目前的治疗效果显示出一定的优越性,但尚缺乏

较为广泛的临床研究进一步证实其疗效。因此,人参皂苷在肝脏疾病中的应用有待进一步的研究。另外,进行人参皂苷与其他肝病药物的联合使用,并探索它们可能的协同作用效果也是重要的研究方向。笔者相信随着研究的深入,人参皂苷在肝脏疾病中将有更广泛的运用。

REFERENCES

- [1] WU D D, LIU Q. Synergistic effects of ginsenoside Rg_3 with cyclophosphamide on tumor-bearing mice [J]. *Her Med(医药导报)*, 2010, 29(7): 850-853.
- [2] 黎阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参化学成分和药理研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(1): 164-166.
- [3] CHRISTENSEN L P. Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects [J]. *Adv Food Nut Res*, 2009, 55: 1-99.
- [4] HUU TUNG N, UTO T, MORINAGA O, et al. Pharmacological effects of ginseng on liver functions and diseases: a minireview [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 173297. Doi:10.1155/2012/173297
- [5] DOU D, WEN Y, PEI Y P, et al. Studies on the minor saponins from leaves of *Panax ginseng* C.A.Meyer [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 1997, 22(1): 36-37.
- [6] 王红燕, 徐绥绪, 陈英杰, 等. 人参单体成分药理活性研究的新进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 1992, 2(3): 73-78.
- [7] HELMS S. Cancer prevention and therapeutics: *Panax ginseng* [J]. *Altern Med Rev*, 2004, 9(3): 259-274.
- [8] Ginseng-HCC Chemopreventive Study Osaka Group. Study on chemoprevention of hepatocellular carcinoma by ginseng: an introduction to the protocol [J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(Suppl): S70-S74.
- [9] 赵刚. 人参皂苷对原发性肝癌免疫微环境的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [10] KIM H, HONG MK, CHOI H, et al. Chemopreventive effects of korean red ginseng extract on rat hepatocarcinogenesis [J]. *J Cancer*, 2015, 6(1): 1-8.
- [11] GUM S I, JO S J, AHN S H, et al. The potent protective effect of wild ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) against benzo[α]pyrene-induced toxicity through metabolic regulation of CYP1A1 and GSTs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(3): 568-576.
- [12] ZHOU B, WANG J H, YAN Z P. Ginsenoside Rg_3 attenuates hepatoma VEGF overexpression after hepatic artery embolization in an orthotopic transplantation hepatocellular carcinoma rat model [J]. *Onco Targets Ther*, 2014(7): 1945-1954.
- [13] YU Y, ZHANG C, LIU L, et al. Hepatic arterial administration of ginsenoside Rg_3 and transcatheter arterial embolization for the treatment of VX2 liver carcinomas [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3): 761-766.
- [14] MA Y, LI Y L, KONG L. Effect of ginsenoside Rg_3 on expression of VEGF in mice with hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志)*, 2014, 24(1): 41-42, 46.
- [15] CHEN M W, NI L, ZHAO X G, et al. The inhibition of 20(R)-ginsenoside Rg_3 on the expressions of angiogenesis factors proteins in human lung adenocarcinoma cell line A549 and HUVEC304 cell [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2005, 30(5): 357-360.
- [16] LIU J W, SUN L X, ZHAO Y, et al. Clinical phase II study on immunimprovement of patients with breast cancer treated

- by Shenyi capsule [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2000, 27(7): 534-536.
- [17] SHI Q, LI J, FENG Z, et al. Effect of ginsenoside Rh2 on the migratory ability of HepG2 liver carcinoma cells: recruiting histone deacetylase and inhibiting activator protein 1 transcription factors [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 1779-1185.
 - [18] 李林均, 俞建云, 李敏, 等. 人参皂苷 Rh2 联合肝动脉栓塞介入化疗治疗肝郁气滞型晚期肝细胞癌的临床研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(1): 81-83.
 - [19] FAN G H, JIANG H, OU W S. The Effect of ginsenoside-Rh2 in induction of apoptosis on Bel-7404 cell line [J]. Pract J Cancer(实用癌症杂志), 2003, 18(1): 16-18.
 - [20] CHEONG J H, KIM H, HONG M J, et al. Stereoisomer-specific anticancer activities of ginsenoside Rg₃ and Rh₂ in HepG2 cells: disparity in cytotoxicity and autophagy-inducing effects due to 20(S)-epimers [J]. Biol Pharm Bull. 2015, 38(1): 102-108.
 - [21] YU M, YU X, GUO D, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates invasion and migration by inhibiting transforming growth factor- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition in HepG2 cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 3167-3173.
 - [22] BAK M J, JUN M, JEONG W S. Antioxidant and hepatoprotective effects of the red ginseng essential oil in H(2)O(2)-treated hepG2 cells and CCl(4)-treated mice [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(2): 2314-2330.
 - [23] ZUIN M, BATTEZZATI P M, CAMISASCA M, et al. Effects of a preparation containing a standardized ginseng extract combined with trace elements and multivitamins against hepatotoxin-induced chronic liver disease in the elderly [J]. J Int Med Res, 1987, 15(5): 276-281.
 - [24] EL DENSHARY E S, AL-GHAZALI M A, MANNAA F A, et al. Dietary honey and ginseng protect against carbon tetrachloride-induced hepatonephrotoxicity in rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(7/8): 753-760.
 - [25] HOU Y L, TSAI Y H, LIN Y H, et al. Ginseng extract and ginsenoside Rb1 attenuate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 415. Doi: 10.1186/1472-6882-14-415.
 - [26] KIM Y S, KIM Y H, NOH J R, et al. Protective effect of korean red ginseng against aflatoxin B1-induced hepatotoxicity in rat [J]. J Ginseng Res, 2011, 35(2): 243-249.
 - [27] ABDEL-WAHHAB M A, HASSAN N S, EL-KADY A A, et al. Red ginseng extract protects against aflatoxin B1 and fumonisins-induced hepatic pre-cancerous lesions in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(2): 733-742.
 - [28] LEE H, KIM J, LEE S Y, et al. Processed Panax ginseng, Sun ginseng, decreases oxidative damage induced by tert-butyl hydroperoxide via regulation of antioxidant enzyme and anti-apoptotic molecules in HepG2 cells [J]. J Ginseng Res, 2012, 36(3): 248-255.
 - [29] SHUKLA R, KUMAR M. Role of Panax ginseng as an antioxidant after cadmium-induced hepatic injuries [J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(4): 769-773.
 - [30] KARADENIZ A, CEMEK M, SIMSEK N. The Effects of panax ginseng and spirulina platensis on hepatotoxicity induced by cadmium in rats [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2009, 72(1): 231-235.
 - [31] GENG J, PENG W, HUANG Y, et al. Ginsenoside-Rg₁ from *Panax notoginseng* prevents hepatic fibrosis induced by thioacetamide in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 634(1/3): 162-169.
 - [32] KANG K S, YAMABE N, KIM H Y, et al. Effect of sun ginseng methanol extract on lipopolysaccharide-induced liver injury in rats [J]. Phytomedicine, 2007, 14(12): 840-845.
 - [33] YOKOZAWA T, KANG K S, YAMABE N, et al. Therapeutic potential of heat-processed *Panax ginseng* with respect to oxidative tissue damage [J]. Drug Discov Ther, 2007, 1(1): 30-44.
 - [34] ZHANG L M, FU F H, WANG T, et al. Effect of Compound K on chronic hepatic injury induced by carbon tetrachloride(CCl₄) in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2006, 17(1): 38-39.
 - [35] LIU Y, ZHANG J W, LI W, et al. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes [J]. Toxicol Sci, 2006, 91(2): 356-364.
 - [36] LI J P, GAO Y, CHU S F, et al. Nrf2 pathway activation contributes to anti-fibrosis effects of ginsenoside Rg₁ in a rat model of alcohol- and CCl₄-induced hepatic fibrosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(8): 1031-1044.
 - [37] 王冰. 肝脏缺血再灌注损伤的发生机制研究进展[J]. 器官移植, 2010, 1(5): 317-320.
 - [38] GUO Y, YANG T, LU J, et al. Rb₁ postconditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through ROS-NO-HIF pathway [J]. Life Sci, 2011, 88(13/14): 598-605.
 - [39] TAO T, CHEN F, BO L, et al. Ginsenoside Rg₁ protects mouse liver against ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-apoptosis properties [J]. J Surg Res, 2014, 191(1): 231-238.
 - [40] SHIM J Y, KIM M H, KIM H D, et al. Protective action of the immunomodulator ginsan against carbon tetrachloride-induced liver injury via control of oxidative stress and the inflammatory response [J]. Toxicol Appl Pharm, 2010, 242(3): 318-325.
 - [41] SONG S B, TUNG N H, QUANG T H, et al. Inhibition of TNF- α -mediated NF- κ B transcriptional activity in HepG2 cells by dammarane-type saponins from *Panax ginseng* leaves [J]. J Ginseng Res, 2012, 36(2): 146-152.
 - [42] ABDEL-WAHHAB M A, GAMIL K, AHMED A, et al. Therapeutic effects of korean red ginseng extract in egyptian patients with chronic liver diseases [J]. J Ginseng Res, 2011, 35(1): 69-79.
 - [43] YOKOZAWA T, SENO H, OURA H. Effect of ginseng extract on lipid and sugar metabolism. I. Metabolic correlation between liver and adipose tissue [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1975, 23(12): 3095-3100.
 - [44] YOKOZAWA T, KANAI K, TAKEFUJI M, et al. Effect of ginseng saponin on liver glycogen content [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1976, 24(12): 3202-3204.
 - [45] YAMAMOTO M, UEMURA T, NAKAMA S, et al. Serum HDL-cholesterol-increasing and fatty liver-improving actions of Panax ginseng in high cholesterol diet-fed rats with clinical effect on hyperlipidemia in man [J]. Am J Chin Med, 1983, 11(1/4): 96-101.
 - [46] SHEN L, XIONG Y, WANG D Q, et al. Ginsenoside Rb₁ reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats [J]. J Lipid Res, 2013, 54(5): 1430-1438.
 - [47] XU X, LING Q, WEI Q, et al. Korean red ginseng: a new approach for the treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2011, 43(7): 2651-2655.
 - [48] KWON Y S, JANG K H, JIANG I H. The effects of Korean red ginseng (*Ginseng radix rubra*) on liver regeneration after partial hepatectomy in dogs [J]. J Vet Sci, 2003, 4(1): 83-92.
 - [49] ZHAO J, SHI Z, LIU S, et al. Ginsenosides Rg₁ from *Panax ginseng*: a potential therapy for acute liver failure patients? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 538059. Doi: 10.1155/2014/538059.

收稿日期: 2015-12-16