

人参皂苷的抗疲劳作用研究

张祥¹, 张晶莹², 宋昕恬², 隋自洁², 高峰^{2*}

(1. 吉林大学公共卫生学院, 吉林长春 130021; 2. 吉林省疾病预防控制中心毒理研究所, 吉林长春 130062)

摘要 人参皂苷是人参、三七、西洋参的主要成分, 具有极强的药理活性, 其具有抗疲劳的功效已被广泛证实。查阅和分析国内外文献, 从人参皂苷抗中枢疲劳、调节糖代谢、减少乳酸堆积、抗自由基、阻止钙离子代谢紊乱等方面进行综述。

关键词 人参皂苷; 抗中枢疲劳; 调节糖代谢; 抗自由基

中图分类号 S567.5⁺1 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2018)05-0012-03

Study on Anti-fatigue Effects of Ginsenoside

ZHANG Xiang¹, ZHANG Jing-ying², SONG Xin-tian² et al (1. School of Public Health, Jilin University, Changchun, Jilin 130021; 2. Jilin Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changchun, Jilin 130062)

Abstract Ginsenoside is the main component of *Panax ginseng*, *Panax notoginseng* and *Panax quinquefolius* L. and has extremely strong pharmacological activity. The efficacy of ginsenosides with anti-fatigue has been widely confirmed. Consulting and analyzing the domestic and foreign documents, ginsenoside was reviewed from the aspects of anti-central fatigue, regulating glucose metabolism, reducing lactic acid accumulation, anti-free radicals, preventing calcium ion metabolism and other aspects.

Key words Ginsenoside; Anti-central fatigue; Regulating glucose metabolism; Anti-free radicals

人参皂苷是人参、三七、西洋参的主要活性成分, 也是人参提取物的主要成分, 具有极强的药理活性, 因而成为人们的研究热点。目前分离鉴定的人参皂苷可分为 3 类^[1], 即人参二醇型(达玛烷 A 型), 如 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2 等; 人参三醇型(达玛烷 B 型), 如 Rg1、Re、Rg2、Rh1 等; 齐墩果型, 如 Ro、Rh3、Ri、F4 等。

国内诸多动物试验和临床试验研究表明, 人参皂苷尤其是其中 5 种占据总皂苷含量 80% 以上的主要皂苷(Rb1、Rb2、Rg1、Rc、Re) 具有延缓疲劳产生和促进疲劳恢复的作用, 主要表现在调节中枢神经系统、改善机体功能和消除疲劳等方面。随着现代细胞生物学、分子生物学等学科的发展, 关于人参皂苷抗疲劳作用的认识也在不断深入。笔者综合近年来国内外研究文献, 主要从人参皂苷抗中枢疲劳、调节糖代谢、减少乳酸堆积、抗自由基、平衡电解质紊乱等方面进行综述。

1 抗中枢疲劳

中枢疲劳主要表现为中枢神经系统功能降低, 改变脊髓 α 运动神经元的运动功能, 使其支配相应运动单元的能力下降^[2]。中枢疲劳在人群中普遍存在, 且不仅仅表现为运动能力的下降, 更有认知和思维能力的损伤。人参皂苷对抗中枢疲劳, 主要为影响 HPA 轴功能、各类神经递质(如 5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱等)水平、增强大脑抗缺氧能力。

1.1 调节 HPA 轴功能 HPA 轴是由下丘脑、垂体以及肾上腺组成的复杂系统, 是神经内分泌系统的重要组成部分^[3]。运动强度超出一定限度时, HPA 轴系统兴奋性降低, 分泌激素出现异常, 导致中枢神经系统产生疲劳。Filaretov 等^[4] 给

予大鼠腹腔注射人参皂苷, 大鼠皮质酮水平增高, 连续注射 7 d 后, 皮质酮水平恢复正常, 大鼠学习能力得到明显提升, 证实人参皂苷能够提高动物 HPA 轴敏感性。人参皂苷通过刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)^[5], ACTH 在 cAMP 的介导之下刺激肾上腺分泌皮质酮, 从而维持 HPA 轴的兴奋性。

1.2 调节神经递质水平 中枢疲劳与神经递质和受体调控异常密切相关。单胺类神经递质 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)在中枢疲劳的产生过程中起到至关重要的作用。研究发现, 疲劳产生时, 5-HT 含量升高, 给予 5-HT 激动剂或拮抗剂可缩短或延长运动时间; 而 DA 的含量降低也是诱发中枢疲劳的重要因素^[6]。因此, 5-HT/DA 比值被公认为中枢疲劳的敏感性指标^[7], 而大脑 γ -氨基丁酸(GABA)和乙酰胆碱(Ach)同样是构成中枢疲劳的物质基础。陈昱等^[8] 对大鼠灌胃人参皂苷 Re 或人参总皂苷 1 h 后进行中等强度水平跑台运动, 连续 14 d 后, 大鼠下丘脑 5-HT、Ach 和 GABA 水平均显著性降低, DA 含量则显著性上升。林碧等^[9] 研究发现, 人参皂苷 Rb1 能浓度依赖性抑制低氧诱导的大鼠 PASMCS 增殖, 从而抑制 5-HT1BR 的表达, 其机制可能与抑制 RhoA/Rho 激酶通路表达有关。人参皂苷可以通过影响 5-HT/DA 比值和 GABA、Ach 分泌水平, 从而延缓疲劳的产生, 加速疲劳期的恢复速度。

1.3 增强大脑抗缺氧能力 长时间、高强度的运动会使得供氧不足, 中枢神经系统氧化代谢降低, 能量物质供应不足, 会限制中枢神经的各项作用, 导致中枢疲劳的产生^[10]。近年来研究发现, 缺氧能够损伤海马神经元的生长增殖活力, 而人参皂苷能剂量依赖性提高缺氧损伤海马神经元的增殖活力, 从而减少因缺氧所致的神经细胞凋亡率^[11]。

2 调节糖代谢

糖类是体力活动时的直接能量来源, 肌糖原是体内糖原的最大储存库, 血糖是机体重要的肌外糖来源, 也是中枢神

基金项目 吉林省医药健康产业发展引导资金计划项目(201603087YY)。
作者简介 张祥(1990—), 男, 河南信阳人, 硕士研究生, 研究方向: 营养与食品卫生学。* 通讯作者, 主任医师, 硕士, 硕士生导师, 从事食品、保健食品研究。
收稿日期 2017-11-29

经系统最重要的能量来源。运动时,肌糖原耗竭将导致血糖下降速度过快,直接影响大脑中枢神经系统的供能。肝糖原对体内糖原的后备贮存库,对于耐力运动中维持血糖水平、供能于中枢神经系统和肌肉有着重要意义。因此,延长运动时间、推迟疲劳的发生和加速疲劳期的恢复应该着重于减少糖原消耗和促进肝糖原合成。

2.1 减少糖原消耗 人参皂苷节约糖原主要体现在促进脂肪动员和维持血糖水平。脂肪彻底水解所释放的能量比同等量的糖或蛋白质约多 1 倍。脂肪细胞中储存的甘油三酯经过一系列催化水解释放能量,供全身组织使用。人参皂苷能够使运动时血清甘油三酯含量降低、游离脂肪酸含量上升^[12],血乳酸和血尿素氮含量下降^[13],显示糖类和蛋白质利用降低。服用人参提取物之后的大鼠,经过跑台运动,其体内丙酮酸脱氢酶和柠檬酸合酶的活性显著增加^[14]。丙酮酸脱氢酶和柠檬酸合酶是三羧酸循环的关键酶,三羧酸循环是糖类、脂肪、蛋白质最终氧化的共同途径,由此可知人参皂苷能提高运动过程中的能量供给。Hwang 等^[15]研究证实,人参皂苷能显著提升运动过程中的脂肪代谢,提高运动时脂肪分解供能,减少糖类和蛋白质分解的比例。

2.2 维持血糖水平 经过人参皂苷 Rg1 处理的大鼠相对于安慰剂组在力竭游泳过程中血糖含量下降缓慢,胰岛素水平和胰高血糖素水平变化也较为缓慢^[16]。胰岛素能抑制脂肪动员的限速酶——甘油三酯脂肪酶的活性;而胰高血糖素能促进脂肪酶活性。运动时胰岛素含量下降、胰高血糖素含量上升,这种变化具有一定程度生理意义。但胰岛素和胰高血糖素浓度变化过大会导致糖原消耗过快,并加快血糖下降速度。人参皂苷能通过抑制胰岛素下降速度和胰高血糖素上升速度来减少糖原的消耗,并维持血糖水平,最终延缓疲劳的发生。

2.3 促进糖原合成 人参皂苷对平静状态下糖原的合成没有影响。在运动状态下,人参皂苷能抑制肝糖原合成酶激酶-3 β ^[17],从而促进肝糖原的合成。Hou 等^[18]研究表明,人参皂苷对于运动时肌糖原的合成也有显著的增强作用。人参皂苷能增加运动时糖原的储备量,对于维持耐力、延缓疲劳产生具有重要的意义。

3 减少乳酸堆积

乳酸堆积的速度对机体的疲劳产生有着重要的影响。安静或不超出一定强度运动情况下,机体内乳酸产生速度和清除速度基本平衡。当运动超出一定强度之后,乳酸生成过多,超出机体清除速度后,就会在体内堆积,导致组织和血液中 pH 下降,不仅抑制糖酵解、产生供能障碍,而且导致骨骼肌收缩能力下降,最终引起机体疲劳。已证实人参皂苷能显著减少乳酸堆积^[19],其原因可能是减少乳酸生成和加速乳酸清除等方面。

3.1 减少乳酸生成 乳酸的生成过多是运动强度过大而达到无氧阈值的结果。4 mmol/L 被认为是无氧阈的血乳酸值^[20]。无氧阈出现越晚,个体肌肉代谢水平越高,有氧耐力也越好。人参皂苷能增强骨骼肌能量代谢能力^[21],增强机

体有氧代谢的能力。此外,增加氧的供给也能增加机体有氧运动持续时间,从而推迟乳酸的产生。服用人参皂苷能显著增加机体红细胞数量,增加机体内血红蛋白的含量^[22],因而能提高氧的供给,提高有氧代谢的强度,减少乳酸生成,最终推迟疲劳的产生。

3.2 加速乳酸清除 运动时,乳酸生成急剧升高,造成乳酸堆积。乳酸脱氢酶能催化乳酸生成丙酮酸,实现乳酸清除的第一步。因此,乳酸脱氢酶活性的高低直接决定乳酸的清除速度。人参皂苷的干预,能显著刺激运动时机体 LDH 的活性^[23],减少氢离子的释放,降低机体的酸化程度,增强了肌肉的运动能力,从而延缓疲劳的产生并加快对疲劳感的消除。

4 抗自由基

自由基在体内的堆积对运动性疲劳的产生起到了至关重要的作用。急性运动和力竭运动会使得内源性自由基生成增多。当机体内源性自由基生成速率超过自由基的清除速率时,自由基便会在体内堆积,不仅引起机体细胞膜和细胞器膜流动性下降,影响细胞膜正常的转运功能,同时还会破坏线粒体超微结构和功能^[24],影响线粒体能量代谢,并对细胞造成不可逆转的伤害,导致机体的活动能力下降。人参皂苷的抗自由基作用集中在抑制自由基损害、加速自由基清除速率和增强体内抗氧化酶(SOD、GSH - Px 等)活性等方面。

4.1 抑制自由基损害 人参皂苷不但能抑制超氧阴离子自由基的生成,还能抑制羟自由基的生成。冯立明等^[25]用多种方法在体外产生氧自由基,加入人参提取物,结果发现,人参提取物能直接抑制红细胞中的 O₂、OH⁻、H₂O₂ 的脂质过氧化作用。

4.2 加速自由基清除速率 运动过量时,自由基在体内堆积,体内储存的抗氧化物质耗竭,导致自由基的清除速率下降。丙二醛(MDA)是膜脂过氧化最重要的终产物,具有细胞毒性,是反映细胞中自由基含量的较重要指标。人参皂苷能降低运动疲劳模型大鼠血清、肝脏和骨骼肌的 MDA 含量^[26-27],加速自由基清除速率,减轻自由基对膜脂过氧化损伤作用。人参皂苷具有弱还原性,清除速率较维生素 C 更为温和^[28],这也使得其性质更为稳定,更有利于持续清除体内的有害自由基。

4.3 增强体内抗氧化酶活性 生物体内存在抗氧化物,如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - Px)等。人参皂苷 Rg1 不仅能增加生物体内 SOD 的含量,增强 SOD 活性^[29],同时也能增加 GSH - Px 的含量^[30],从而减轻自由基的损伤作用。人参皂苷对生物体内抗氧化酶活性的增强,不仅能延长运动时间,同时对力竭运动后的恢复也具有重要意义。

5 调节钙离子代谢

高强度、超负荷的训练导致心肌缺血,细胞损伤甚至凋亡,从而影响机体的活动能力和限度^[31]。缺血心肌细胞内钾离子外流,钙离子大量内流,出现钙超载的现象。钙离子

是有氧运动中的重要调控因子,细胞内钙离子浓度过高时会改变心肌电生理特性而致心律失常,同时抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性而导致抑制线粒体呼吸作用,并活化磷脂酶 C、A1、A2,使线粒体膜磷脂水解,花生四烯酸释放增多,产生大量自由基^[32]。因此,细胞内钙离子的代谢异常也是导致疲劳的重要因素之一。

张文杰等^[33]研究证明,人参皂苷单体 Rb1 具有阻断钙离子通道、调控心肌细胞膜电位的作用,且这种作用具有浓度依赖性。Lin 等^[34]的研究进一步证实人参皂苷单体 Rb1 能够选择性阻断 L 型钙离子通道,而对其他钙离子通道没有影响。钙离子内流减少,胞浆钙离子浓度降低,有利于降低心肌收缩力,保护运动性疲劳的心肌。此外,进入细胞内的钙离子浓度降低,有利于线粒体排除钙离子,减少钙超载,降低自由基的堆积,对于运动性疲劳的恢复有着积极的意义。

6 结语

疲劳作为一种复杂的生理现象,不只发生在接受高强度训练的运动员身上,更在社会压力日益增大的今天成为一种普遍而广泛的社会现象,严重影响着人群的身心健康。关于疲劳的假设有很多,从衰竭学说、堵塞学说、保护性抑制学说等到神经-肌肉接头学说、突变学说,直到现在已经成为热点的自由基理论、内环境稳态失衡和疲劳易感性理论。可见,疲劳的产生涉及中枢控制、神经内分泌传导、免疫系统协调,再到终端线粒体,机制和过程极为复杂,表现更是涉及躯体、认知、情绪等方面。

对疲劳的干预目前也没有完整的方案,多以营养补充和物理疗法为主。相较西药较为单一的能量补充方法,传统中药对于抗疲劳有着更为明显的改善作用。人参作为传统的滋补中药,其作用靶点较多,功效全面,对于干预疲劳有着积极的意义。随着药理学的不断发展,以及对整体疲劳链的深入研究,对于人参抗疲劳的认识也将更为明确,从而更好地指导人参皂苷作为抗疲劳保健品添加物的应用。

参考文献

- [1] KIM D H. Chemical diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng* [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(1): 1-15.
- [2] TANAKA M, ISHII A, WATANABE Y. Neural correlates of central inhibition during physical fatigue [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): 70949.
- [3] ZHU L J, LIU M Y, LI H, et al. The different roles of glucocorticoids in the hippocampus and hypothalamus in chronic stress-induced HPA axis hyperactivity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): 97689.
- [4] FILARETOV A A, BOGDANOVA T S, PODVIGINA T T, et al. Role of pituitary-adrenocortical system in body adaptation abilities [J]. *Exp Clin Endocrinol*, 2009, 92(2): 129-136.
- [5] SCHOLEY A, OSSOUKHOVA A, OWEN L, et al. Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: An acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study [J]. *Psychopharmacology*, 2010, 212(3): 345-356.
- [6] 赵丽, 吴建忠, 岳明, 等. 一次性竭运动小鼠中枢单胺类神经递质的代谢特点 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11(6): 8-10.
- [7] 韩晨霞, 李峰, 马捷, 等. 中枢疲劳研究与思考 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(20): 3986-3988.
- [8] 陈豆, 李念. 人参总皂甙对运动性疲劳大鼠海马组织中单胺类递质的影响 [J]. *西安体育学院学报*, 2011, 28(1): 99-101.
- [9] 林碧, 张琼, 戴一迦, 等. 人参皂甙 Rb1 通过 Rho/Rho 激酶通路影响低氧诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及 SERT 和 5-HT1BR 表达 [J]. *中*

- 国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1848-1853.
- [10] MILLET G Y, MUTHALIB M, JUBEAU M, et al. Severe hypoxia affects exercise performance independently of afferent feedback and peripheral fatigue [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(8): 1335-1344.
- [11] YAN C, ZHU J Q, JIA X X, et al. *Panax notoginseng* saponin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in cortical neurons [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(36): 2853-2859.
- [12] 王莹, 马莉, 裴素萍, 等. 人参皂甙 Rg1 抗疲劳作用实验研究 [C] // 第六届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编. 重庆: 中国中西医结合学会, 2015: 89-91.
- [13] 刘娜, 刘鲲, 刘蕊川, 等. 人参皂甙对小鼠抗疲劳作用研究 [J]. *光明中医*, 2015, 30(9): 1867-1869.
- [14] VOCES J, CABRAL DE OLIVEIRA A C, PRIETO J G, et al. Ginseng administration protects skeletal muscle from oxidative stress induced by acute exercise in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2004, 37(12): 1863-1871.
- [15] HWANG H, KIM J, PARK J, et al. Red ginseng treatment for two weeks promotes fat metabolism during exercise in mice [J]. *Nutrients*, 2014, 6(5): 1874-1885.
- [16] 周亮, 李香华, 汪保和. 人参皂甙 Rg1 对大鼠运动过程中血糖及相关调节激素的影响 [J]. *西安体育学院学报*, 2006, 23(2): 61-63.
- [17] 张林海. 人参乙醚提取物的降糖作用及对大鼠肝脏糖原合成酶激酶-3 β 的影响 [D]. 延吉: 延边大学, 2012.
- [18] HOU C W, LEE S D, KAO C L, et al. Improved inflammatory balance of human skeletal muscle during exercise after supplementations of the ginseng-based steroid Rg1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): 1-14.
- [19] 宋昕恬, 张晶莹, 孟令仪, 等. 人参醇组皂甙对运动疲劳大鼠血糖、血乳酸、血尿素氮的影响 [J]. *中国卫生工程学*, 2013, 12(5): 359-361.
- [20] 刘丹. 足球体能训练: 高水平足球体能训练理论与实证 [M]. 北京: 北京体育大学出版社, 2006: 161.
- [21] 谈善军, 周峰, 余震, 等. 术后疲劳综合征大鼠骨骼肌能量代谢特点及人参皂甙 Rb1 的干预研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(24): 3489-3493.
- [22] ZUO G W, GUAN T, CHEN D L, et al. Total saponins of *Panax ginseng* induces K562 cell differentiation by promoting internalization of the erythropoietin receptor [J]. *American J Chin Med*, 2009, 37(4): 747-757.
- [23] OH H A, KIM D E, CHOI H J, et al. Anti-stress effects of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol in immobilized mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(2): 331-335.
- [24] KEHRER J P, KLOTZ L O. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for health [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2015, 45(9): 765-798.
- [25] 冯立明, 潘华珍, 李慧云, 等. 人参的抗氧化作用 [J]. *中西医结合杂志*, 1987, 7(5): 288-290.
- [26] 李凤娥, 孔繁利, 孙新, 等. 人参二醇组皂甙 (PDS) 对血脂、血清 NO、MDA 含量、SOD 活力的影响 [J]. *中国民康医学*, 2009, 21(21): 2653-2655, 2657.
- [27] 潘华山, 焦润艺, 冯毅耕. 人参皂甙对运动性疲劳模型大鼠 MDA 含量和 SOD 活性的影响 [J]. *军事体育进修学院学报*, 2010, 29(1): 108-111.
- [28] 王榆. 人参皂甙对自由基的清除作用 [D]. 重庆: 重庆大学, 2003.
- [29] VOCES J, ALVAREZ A I, VILA L, et al. Effects of administration of the standardized *Panax ginseng* extract G115 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise [J]. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1999, 123(2): 175-184.
- [30] 李超彦, 周媛媛, 陈恒, 等. 人参皂甙 Rg1 与丹参酮 II A 配伍对老龄大鼠血清 SOD、MDA 及 GSH - Px 含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(10): 2826-2827.
- [31] 王福文, 胡志力, 李杰. 力竭性运动致运动性心肌损伤的产生机制 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(8): 144-146.
- [32] DA SILVA M F, NATALI A J, DA SILVA E, et al. Attenuation of Ca^{2+} homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: Insulin therapy or aerobic exercise? [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(2): 148-156.
- [33] 张文杰, 李丽, 赵春燕, 等. 人参皂甙单体 Rb1 对缺血心肌细胞动作电位及 L-型钙离子通道的影响 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2007, 33(6): 978-981.
- [34] LIN Z Y, CHEN L M, ZHANG J, et al. Ginsenoside Rb1 selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(4): 438-444.