

人参皂苷 Rg1 治疗阿尔茨海默病的研究进展*

董蓉¹ 李春颖^{2**} 丁希艳^{1**}

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林 132011; ²吉林医药学院基础医学院, 吉林 吉林 132000

[摘要] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病, 其发病机制复杂, 现有治疗手段疗效有限。人参皂苷 Rg1 作为传统中药人参的主要活性成分, 可显著改善认知功能并减轻神经元损伤, 并因其多靶点、低毒性的特点成为 AD 治疗的研究热点。本文系统综述了人参皂苷 Rg1 通过调控自噬功能、抑制 β -淀粉样蛋白 (A β) 沉淀、减少 Tau 蛋白过度磷酸化、缓解神经炎症、改善铁代谢紊乱、雌激素样作用及调节肠-脑轴等多种机制干预 AD 的研究, 为人参皂苷 Rg1 干预 AD 的理论依据和潜在治疗策略提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默病; 人参皂苷 Rg1; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.02.017

Ginsenoside Rg1 and Alzheimer's disease: research advances in treatment potential

Dong Rong¹, Li Chunying^{2**}, Ding Xiyan^{1**}

¹School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin 132011, China; ²School of Basic Medicine, Jilin Medical University, Jilin 132000, China

** Corresponding author; Ding Xiyan, email: dingmuzi88@126.com; Li Chunying, email: lcythunder@163.com

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder marked by progressive cognitive impairment, with a complex pathogenesis and limited efficacy of existing therapies. Ginsenoside Rg1, a principal active constituent of the traditional Chinese herb ginseng, significantly enhances cognitive function and alleviates neuronal damage. It has lately become a focus of research in Alzheimer's disease treatment due to its multi-target benefits and low toxicity. This article thoroughly examines the mechanisms through which Ginsenoside Rg1 influences Alzheimer's disease, including the regulation of autophagy, inhibition of A β deposition, reduction of Tau protein hyperphosphorylation, alleviation of neuroinflammation, improvement of iron metabolism disorders, exertion of estrogen-like effects, and modulation of the gut-brain axis. The review seeks to establish a theoretical foundation and prospective therapeutic approaches for Ginsenoside Rg1 in the intervention of Alzheimer's disease.

[Key words] Alzheimer's disease; Ginsenoside Rg1; Treatment

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性的神经系统退行性疾病, 该病的临床特点是出现明显的认知障碍和行为异常, 包括记忆障碍、失语、失用、失认、视觉空间能力损害、抽象思维和计算力损害等。患者常伴有显著的人格改变和行为异常。作为痴呆中最常见的类型, AD 的发病率呈现随年龄增长而急剧上升的趋势^[1]。截至 2023 年, 中国 60 岁以上人群 AD 的综合患病率约为 3.48%, 85 岁以上人群患病率高达 20% 以上。预计到 2030 年, 中国 AD 患者总数将突破 2 000 万, 成为全球患病人数最多的国家之一^[2]。2022 年第八次全国人口普查数据显示, 我国已进入深度老龄化社会阶段, 这一人口结构变化直接导致 AD 发病率、患病率和死亡率的大幅攀升。随着病程进展, AD 患者逐渐出现生活自理能力衰退, 终末期则完全丧失独立生活能力, 这种进行性功能退化不仅严重损害患者的生存质量,

更给家庭和社会带来沉重的经济负担^[3]。中国 AD 患者年治疗费用已达 1 677.4 亿美元, 预计到 2050 年将激增至 1.8 万亿美元^[4]。这些数据凸显 AD 已成为 21 世纪全球公共卫生领域面临的重大挑战之一。

然而, AD 的发病机制复杂且尚未完全阐明, 也没有有效的治疗方案。目前认为, β -淀粉样蛋白 (Beta amyloid protein, A β) 积聚、Tau 蛋白过度磷酸化是主要的神经病理学特征, 同时伴随突触功能障碍、神经炎症、氧化应激、神经元凋亡以及肠道菌群紊乱等病理改变^[5]。目前, 多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚、甘露酸钠胶囊等已经被批准用于 AD 的治疗, 虽能一定程度改善临床症状, 但存在显著局限性: 其一, 临床疗效欠佳, 仅能暂时缓解部分症状; 其二, 药物不良反应较为常见。更关键的是, 现有药物均未能针对 AD 的核心病理机制发挥作用。此外, 这些药物难以有

收稿日期: 2025-08-05 修回日期: 2025-08-26 录用日期: 2025-08-27

* 吉林省科技发展计划项目 (YDZJ202501ZYTS219)

** 通信作者: 丁希艳, 电子邮箱 dingmuzi88@126.com; 李春颖, 电子邮箱 lcythunder@163.com

效预防 AD 的发生^[3]。因此, 深入开展研究副作用低、疗效高的新药来预防和治疗 AD 具有重要意义, 将极大地延缓老年痴呆的发生, 降低家庭与社会负担, 促进全社会健康老龄化事业的发展。

人参作为五加科植物的典型代表, 在传统医学体系中具有悠久的历史 and 重要地位, 素有“百草之王”的美誉, 中国第一部药理学专著《神农本草经》中记载: 人参具有益智、安神等功效, 含有人参的经典处方, 如养心汤等可用于治疗健忘症, 这与 AD 的核心症状高度吻合^[6]。人参含有的生物活性成分多样, 主要包括人参皂苷、多糖、生物碱、有机酸、黄酮和挥发油等, 其中以人参皂苷最具生物活性价值^[7]。现代药理学研究证实人参皂苷可以通过调控神经炎症反应, 减轻氧化应激损伤, 抑制神经元老化与凋亡, 重塑突触可塑性, 改善神经递质紊乱, 提高学习记忆和认知能力, 具有抗 AD 的独特优势, 可通过多靶点调控, 多途径协同, 对 AD 发生发展过程中的重要环节进行调控。更重要的是, 人参在发挥显著神经保护作用的同时, 还表现出良好的安全性特征, 这种高效低毒的治疗特性使其成为 AD 防治领域极具开发潜力的天然药物^[8]。人参皂苷属三萜类物质, 根据糖的位置不同, 可分为原人参二醇 (Protopanaxadiol, PPD) 型 (如 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3 和 Rh2)、原人参三醇 (Protopanaxatriol, PPT) 型 (例 Re、Rg1、Rg2 和 Rh1) 和齐墩果酸 (Oleanolic acid, OA) 型^[9]。Rg1 是一种 PPT 型人参皂苷, 在人参中含量较高, 对 AD 模型动物的记忆获取和保留影响最大, 在预防和治疗 AD 方面展现出了巨大潜力。本文拟对人参皂苷 Rg1 在 AD 防治中的多靶点药理机制及临床应用前景进行系统性综述, 以期深入阐明神经保护作用的具体信号通路与分子基础, 明确其在改善认知功能障碍、延缓疾病进展方面的潜在价值, 并为开发以 Rg1 为基础的新型抗 AD 药物提供理论依据和研发思路, 推动中医药在现代神经退行性疾病防治中的高质量转化与应用。

1 人参皂苷 Rg1 治疗 AD 的网络药理学分析与验证

网络药理学作为系统生物学的重要分支, 通过整合疾病-药物-靶点相互作用网络, 结合分子对接模拟、网络拓扑学特征分析以及生物通路富集等技术手段, 系统揭示中药多组分协同调控的分子机制。其中, 分子对接技术通过量化配体-受体结合自由能, 可精确预测活性成分与靶蛋白的结合模式及亲和力, 为网络药理学研究提供可靠的分子水平证据^[10]。

人参皂苷 Rg1 在 AD 治疗中展现出多靶点协同调控的特点。人参皂苷 Rg1 可作用于多个 AD 关键靶点, 主要涉及表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR)、原癌基因, 非受体

酪氨酸激酶 Src、肿瘤蛋白 p53、纤连蛋白 1、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、信号转导和转录激活因子 3、基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP9)、表皮生长因子、白细胞介素-1 β 、BCL2 细胞凋亡调节因子、胰岛素样生长因子 1、C-X-C 基序趋化因子配体 8、雌激素受体 1 (Estrogen receptor 1, ESR1)、白蛋白 (Albumin, ALB)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 8 和脑源性神经营养因子等, 这些靶点在蛋白互作网络中处于枢纽位置, 通过调控神经炎症, 细胞增殖、分化、凋亡以及氧化应激等多种生物学过程, 形成协同抗 AD 作用^[8]。

有研究利用网络药理学结合分子对接技术进一步拓展了这一发现, 鉴定出人参皂苷 Rg1 治疗 AD 的重要靶点有 ALB、蛋白激酶 B、MAPK1、半胱天冬酶 3、EGFR、MAPK8、MMP9、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1、非受体酪氨酸激酶 Src、ESR1、MAPK14 等, 这些靶点通过调控细胞自噬、神经元保护、抗凋亡、抗炎、抗氧化以及改善脑代谢等多条通路共同作用, 可有效减少 A β 沉积、抑制 Tau 蛋白异常磷酸化、减轻神经血管单元损伤, 从而改善 AD 病理进程^[11]。

2 人参皂苷 Rg1 治疗 AD 的机制

2.1 调节自噬功能障碍

自噬是一种重要的细胞清除机制, 可通过溶酶体的降解来清除体内的错误折叠蛋白、损伤的细胞器等多余的生物成分, 对维持细胞内稳态至关重要。然而, 在 AD 患者的大脑中, 自噬流明显受阻, 表现为自噬体异常堆积和溶酶体功能障碍, 从而导致 A β 清除效率下降。因此, 靶向调控自噬过程, 恢复其清除功能, 可能为 AD 治疗提供新的干预策略。Gardner-Rasheed 猫肉瘤病毒癌基因同源物 (Gardner-rasheed feline sarcoma viral oncogene homolog, FGR) 原癌基因作为非受体酪氨酸激酶 Src 家族成员, 在 AD 患者血液中呈高表达, 并在 AD 小鼠模型中促进自噬激活。有研究利用 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 小鼠模型和 HT22 细胞 (小鼠海马神经元细胞) 实验发现, 人参皂苷 Rg1 可通过抑制 FGR 的表达来促进神经元自噬, 进而发挥抗 AD 作用^[12]。FGR 基因敲除不仅能改善 AD 小鼠的认知功能, 减少海马区 A β 沉积, 还能缓解自噬过度激活, 发挥神经保护作用, 明显改善小鼠的学习和记忆能力。这些发现为靶向 FGR-自噬通路治疗 AD 提供了新的理论依据。研究表明, 人参皂苷 Rg1 还可通过调节 AD 模型 APP/PS1 小鼠的核苷酸结合寡聚化结构域富含亮氨酸重复序列的受体家族含 pyrin 结构域的蛋白 1 (Nucleotide-binding oligomeric domain leucine-rich repeat-containing receptors family pyrin domain-containing protein 3, NLRP1) 炎症小体及 AMP 活化蛋白激酶/哺乳动

物雷帕霉素靶蛋白 (AMP-activated protein kinase/Mammalian target of rapamycin, AMPK/mTOR) 自噬通路, 改善嗅觉功能障碍、认知损伤及 A β 沉积, 进一步支持其可以作为 AD 治疗剂的潜力^[13]。

线粒体功能障碍在 AD 的病理进程中起着关键作用。AD 患者海马区存在显著的线粒体自噬缺陷, 在这一过程中, PINK1/Parkin 信号通路发挥着核心调控作用。当线粒体受损时, PINK1 蛋白在线粒体外膜聚集并磷酸化泛素分子, 继而募集 Parkin 蛋白对损伤线粒体进行泛素化标记, 最终启动选择性自噬清除过程。激活这一通路不仅能够促进受损线粒体的清除, 还能有效抑制神经元凋亡, 发挥神经保护作用^[14]。通过分析线粒体自噬相关标志物的表达水平发现, 人参皂苷 Rg1 可以通过 PINK1/Parkin 通路恢复 AD SH-SY5Y 细胞或 5XFAD 模型小鼠中的线粒体自噬功能, 改善 5XFAD 模型小鼠的记忆缺陷, 增强小胶质细胞的吞噬活性, 促进 A β 清除^[15]。利用 A β 诱导的 PC12 细胞损伤模型证实, 人参皂苷 Rg1 通过激活 PINK1/Parkin 通路显著提升线粒体自噬活性, 有效修复 A β 导致的线粒体结构损伤^[16]。人参皂苷 Rg1 通过激活自噬途径促进 A β ₁₋₄₂ 清除, 显著降低氧化应激水平, 展现出显著的神经保护效应^[17]。

综上所述, 人参皂苷 Rg1 通过调控 FGR、AMPK/mTOR 及 PINK1/Parkin 等关键通路, 恢复自噬功能、减轻氧化应激并促进 A β 清除, 为 AD 治疗提供了新的干预策略。

2.2 改善 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化

A β 作为 AD 的特征性病理标志物, 其异常沉积形成的老年斑具有显著的神经毒性, 与认知功能障碍及空间记忆损害密切相关。Rg1 能通过多途径调节 A β 代谢, 在多种 AD 模型中展现出显著的神经保护作用。人参皂苷 Rg1 治疗 28 d 后, APP/PS1 双转基因 AD 小鼠的认知功能障碍得到改善, 病理和免疫组织化学结果表明, 人参皂苷 Rg1 处理显著减少了 AD 小鼠模型的海马区的 A β 沉积和神经元丢失, 人参皂苷 Rg1 通过 AMPK/发动蛋白相关蛋白 1 (Dynamamin-related protein 1, Drp1) 信号通路调节线粒体动力学, 从而缓解 APP/PS1 小鼠和 AD HT22 细胞模型中线粒体裂变和融合的不平衡, 减少 A β 积累以及突触功能障碍^[18]。人参皂苷 Rg1 通过抑制 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 2 的活化来减轻 A β 沉积以及 A β 斑块的形成, 减轻了 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠的学习和记忆障碍^[19]。人参皂苷 Rg1 能改善 AD 模型树鼩认知功能障碍, 改善海马神经元的排列紊乱、细胞核萎缩, 对神经元有保护作用, 降低 A β ₁₋₄₂ 的表达, 改善细胞凋亡^[20]。使用 A β ₁₋₄₂、人参皂苷 Rg1 和细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK)

抑制剂 PD98059 处理原代培养的大鼠海马神经元, 人参皂苷 Rg1 通过抑制 ERK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 磷酸化途径促进 AD 神经元模型中 A β 的降解, 减少神经元凋亡^[21]。

Wnt 信号通路作为进化上高度保守的调控系统, 在维持细胞稳态和组织功能中具有重要作用。抑制 Wnt 信号通路可减少 A β 的产生并减轻 Tau 蛋白的磷酸化, 从而改善 AD。糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β) 是 Wnt 通路的关键负调控因子, 在 AD 中, GSK-3 β 的过度激活会增强 APP 的裂解和神经原纤维缠结的形成, 并促进 Tau 蛋白的磷酸化^[22]。目标蛋白的激活导致 A β 和磷酸化 Tau 蛋白的积累, 并随着 AD 的发展而增加。人参皂苷 Rg1 通过调节 Wnt/GSK-3 β / β -连环蛋白信号通路, 显著抑制 Tau 蛋白的磷酸化、减少 A β ₁₋₄₂ 的沉积、下调 β 淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 (Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) 的表达水平, 改善 AD 树鼩模型的认知功能障碍^[23]。经人参皂苷 Rg1 治疗的 AD 树鼩在水迷宫测试中逃避潜伏期显著缩短, 平台穿越次数明显增加, 表明其空间学习记忆能力得到改善。分子机制研究表明, 人参皂苷 Rg1 能下调 BACE1 表达, 减少 A β 生成; 抑制 Tau 蛋白在 Ser404 位点的磷酸化; 调节凋亡相关蛋白, 下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X-protein, Bax) 的表达, 增加 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 的表达; 促进突触可塑性相关蛋白微管相关蛋白 2 (Microtubule-associated protein 2, MAP2) 和 Fox-3 基因的表达^[24]。这些发现揭示了人参皂苷 Rg1 通过协同调控 Wnt/GSK-3 β 信号通路, 调节线粒体功能、氧化应激、蛋白降解等多重机制, 有效减少 A β 沉积和 Tau 过度磷酸化, 同时增强突触可塑性和神经元存活, 发挥显著的神经保护作用 and 认知改善效应。

2.3 改善神经炎症

神经炎症作为 AD 的核心病理特征之一, 会导致神经元损伤以及认知功能障碍, 构成 AD 进展的核心驱动力^[6]。人参皂苷 Rg1 具有显著的抗神经炎症作用, 通过多靶点调控机制有效抑制 IL-6、IL-1 β , TNF- α 等炎症因子的过度表达, 减轻神经炎症反应进而改善 A β 病理沉积及相关认知功能障碍^[13]。人参皂苷 Rg1 通过特异性调控 NLRP3 炎症小体活性, 显著抑制 TNF- α 等促炎因子的释放, 并有效降低星形胶质细胞和小胶质细胞的异常活化状态, 改善脑内氧化应激水平, 抑制海马中磷酸化核因子 κ B p65 亚基 (Phospho-nuclear factor kappa B p65 subunit, p-NF- κ B-p65)、含有 caspase 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis associated speck like protein containing caspase recruitment domain, ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白水解酶 1 (CysteinyI aspartate specific protein-

ase 1, caspase-1) 和诱导型一氧化氮合酶的表达, 从而抑制神经炎症, 改善 SAMP8 AD 小鼠的记忆障碍^[25]。人参皂苷 Rg1 通过 MAPK 和 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶 sirtuin-1 (NAD⁺-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT1) 信号通路抑制核因子- κ B (Nuclear factor Kappa B, NF- κ B) 活化, 从而阻断炎症信号级联放大, 减少神经炎症^[26]。人参皂苷 Rg1 可显著降低 NADPH 氧化酶 2 表达, 抑制反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的过量产生, 阻断 NLRP1 炎症小体活化通路, 减轻氧化应激诱导的海马神经元损伤, 预防年龄相关性神经元退行性变, 延缓 AD 病理进程^[27]。综上所述, 人参皂苷 Rg1 通过调控多重炎症信号通路, 抑制小胶质细胞过度活化, 减轻氧化应激损伤, 改善突触可塑性和记忆功能来防治 AD。

2.4 改善铁沉积

人参皂苷 Rg1 参与维持铁调节蛋白的稳态, 减少脂质过氧化诱导的神经元死亡以发挥神经保护作用, 异常铁代谢可催化羟基自由基生成, 引发氧化应激反应, 导致细胞脂质、蛋白质和 DNA 的结构和功能破坏, 并导致细胞死亡, 也称为铁死亡。细胞内异常的铁积累和异常水平的铁调节分子与 AD 发病机制有关^[28]。人参皂苷 Rg1、淀粉样前体蛋白 (Amyloid precursor protein, APP) 和铁死亡可能作用于 EGFR、非受体酪氨酸激酶 Src、松弛素和叉头框转录因子 O (Forkhead box O, FoxO) 信号通路, 调节蛋白质代谢、蛋白质磷酸化等途径, 改善 AD 症状。人参皂苷 Rg1 通过抑制黑色素瘤缺乏因子 2 (Absent in melanoma 2, AIM2) 炎症小体和激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号传导来抑制小鼠神经元铁死亡的发生, 最终改善慢性神经炎症引起的行为缺陷和神经元损伤^[29]。还可以在在一定程度上恢复铁代谢, 抑制铁死亡, 提高细胞活力、抑制细胞凋亡和迁移以及减少 ROS^[30]。

2.5 雌激素样作用

人参皂苷 Rg1 作为一种植物源性雌激素类似物, 其糖苷配基结构与内源性雌激素具有相似性, 可表现出显著的雌激素样活性, 具有神经保护作用^[31]。人参皂苷 Rg1 通过激活人血小板中 MAPK/ERK 信号通路调控 APP 的代谢过程, 从而发挥神经保护作用并抑制 AD 的病理进程^[32]。人参皂苷 Rg1 通过雌激素活性促进 APP 的 α 分泌酶裂解, MAPK/ERK 通路可能参与人参皂苷 Rg1 对 APP 下游代谢, 影响雌激素受体信号传导的效应器, 雌激素戒断是 AD 发病的危险因素, 人参皂苷 Rg1 在血小板的 APP 加工中发挥雌激素活性被认为是 AD 治疗的靶点^[33]。卵巢切除术 (Ovariectomy, OVX) 联合 D-半乳糖 (D-galactose, D-gal) 诱导的 AD 大鼠模型研究发现人参皂苷 Rg1 和雌激素可以增加解整合素金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10), 抑制 BACE1, 同时降

低了与雌激素类似的 BACE1, 减少了 $A\beta_{1-42}$ 的产生, 从而抑制了 $A\beta$ 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化^[34]。人参皂苷 Rg1 和雌激素协同作用, 通过抑制 caspase-3 的信号通路的激活, 显著降低 OVX + D-gal 诱导的 AD 模型大鼠海马区神经元凋亡, 这种抗凋亡作用与其减少 $A\beta_{1-42}$ 沉积和改善空间学习记忆能力密切相关, 证实了两者在 AD 中的神经保护作用^[6]。综上所述, 人参皂苷 Rg1 和雌激素在治疗 AD 时可能具有协同效应, 人参皂苷 Rg1 的作用不仅表现为神经保护, 还可能通过与雌激素相似的机制进一步增强疗效, 人参皂苷 Rg1 可作为雌激素替代疗法的补充, 有望在临床上为绝经后女性 AD 患者提供更有有效的治疗方案。

2.6 改善肠道菌群

人类肠道微生物群被认为是第二大脑, 微生物组成的改变不仅会导致多种肠道疾病, 还会导致 AD 等中枢神经系统疾病^[35]。基于多项动物模型研究, 人参皂苷 Rg1 通过调节肠道菌群改善 AD 的作用机制已得到证实。AD 模型 5XFAD 小鼠肠道中拟杆菌属的定植和活性丧失以及梭菌丰度的增加共同导致 AD 的进展, 拟杆菌属和溶血磷脂酰胆碱递送给 AD 模型 5XFAD 小鼠可降低 $A\beta$ 斑块负荷、挽救突触功能、改善认知障碍、减少胶质增生和缓解髓鞘变性^[36]。中高剂量的人参皂苷 Rg1 可以改变树鼩 AD 模型肠道微生物的组成与丰度, 从而改善 AD, 并且发现变形杆菌和疣体菌是关键微生物群^[37]。人参皂苷 Rg1 可以调节 AD 树鼩的肠道菌群紊乱, 可能通过增加唾液乳杆菌的数量来改善认知障碍。这些研究共同表明, 人参皂苷 Rg1 能够通过调节肠道菌群稳态, 重塑肠道微生态平衡, 从而改善 AD^[24]。

3 总结与展望

总而言之, AD 发病机制复杂, 临床缺乏有效治疗手段。人参皂苷 Rg1 作为一种天然活性成分, 在防治 AD 中展现出多维度调控优势, 通过调控自噬、抑制 $A\beta$ 沉积、调节 Tau 蛋白磷酸化、改善神经炎症、纠正铁沉积、模拟雌激素效应以及重塑肠道菌群稳态等来发挥积极的治疗效果。其作用靶点与网络药理学预测高度吻合, 并有新机制不断拓展。但目前研究仍以临床前为主, 需推进临床试验以验证其疗效与安全性, 推动临床转化应用。若临床转化成功, 人参皂苷 Rg1 或将成为兼具预防与治疗潜力的 AD 干预手段, 助力应对老龄化社会的健康挑战。

参考文献

- [1] D'Alessandro M C B, Kanaan S, Geller M, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 107: 102713.
- [2] Ji Q, Chen J, Li Y, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-

- analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(7): 701-714.
- [3] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. *诊断学理论与实践*, 2024, 23(3): 219-256.
Wang G, Qi J L, Liu X Y, et al. China Alzheimer's disease report 2024[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2024, 23(3): 219-256.
- [4] 贾建平, 王舒衡. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5): 387-390.
Jia J P, Wang S H. Advances in pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2023, 40(5): 387-390.
- [5] Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 43-73.
- [6] Wu J J, Yang Y, Wan Y, et al. New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113207.
- [7] 王永宏, 艾芷伊, 张俊顺, 等. 人参皂苷抗肿瘤活性与机制研究进展[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(1): 485-491.
Wang Y H, Ai Z Y, Zhang J S, et al. Research progress on antitumor activity and mechanism of ginsenosides [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2023, 44(1): 485-491.
- [8] Jiang M, Chi J, Qiao Y, et al. Ginsenosides Rg1, Rb1 and rare ginsenosides: promising candidate agents for Parkinson's disease and Alzheimer's disease and network pharmacology analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 212: 107578.
- [9] 徐维茵, 许天阳, 邵思梦, 等. 人参活性成分在防治神经退行性疾病中应用的研究进展[J]. *应用化学*, 2023, 40(4): 486-499.
Xu W Y, Xu T Y, Shao S M, et al. Research progress on the application of ginseng active components in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Chin J Appl Chem*, 2023, 40(4): 486-499.
- [10] Wang L, Xu X, Wang Z, et al. Network pharmacology and molecular docking-based strategy to investigate the multitarget mechanisms of Shenqi Yizhi Granuleon Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8032036.
- [11] 盛望, 王瑾茜, 殷淑婷, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究人参皂苷 Rg1 治疗阿尔茨海默病的分子生物学机制 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(12): 54-60.
Sheng W, Wang J X, Yin S T, et al. Molecular mechanism of ginsenoside Rg1 in treating Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2020, 48(12): 54-60.
- [12] Quan Q, Ma X, Feng J, et al. Ginsenoside Rg1 improves autophagy dysfunction to ameliorate Alzheimer's disease via targeting FGR proto-oncogene [J]. *Neuropeptides*, 2025, 111: 102514.
- [13] Li X, Huang L, Kong L, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates learning and memory impairments and A β disposition through inhibiting NLRP1 inflammasome and autophagy dysfunction in APP/PS1 mice [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27(1): 6.
- [14] Wu X, Li X, Liu Y, et al. Hydrogen exerts neuroprotective effects on OGD/R damaged neurons in rat hippocampal by protecting mitochondrial function via regulating mitophagy mediated by PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 89.
- [15] Wang N, Yang J, Chen R, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates Alzheimer's disease pathology via restoring mitophagy [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(3): 448-457.
- [16] 李和梅, 蒋怡萱, 黄盼玲, 等. 人参皂苷 Rg1 通过激活 PINK1/parkin 增强线粒体自噬保护 A β 损伤的 PC12 细胞 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 484-491.
Li H M, Jiang Y X, Huang P L, et al. Ginsenoside Rg1 enhances mitophagy by activating PINK1/parkin to protect PC12 cells damaged by A β [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(2): 484-491.
- [17] Liu Z, Cecarini V, Cuccioloni M, et al. Ginsenosides Rg1 and Rg2 activate autophagy and attenuate oxidative stress in neuroblastoma cells overexpressing A β (1-42) [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(3): 310.
- [18] Zhang Y, Liu S, Cao D, et al. Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dynamics mediated by the AMPK/Drp1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119285.
- [19] Zhang H, Su Y, Sun Z, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 665-675.
- [20] 吴超, 袁鑫, 郑红. 基于 APP/BACE1/A β 信号通路的人参皂苷 Rg1 对 AD 树鼯模型的神经保护作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(1): 18-22, 34.
Wu C, Yuan X, Zheng H. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 on AD tree shrew model based on APP/BACE1/A β signaling pathway [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(1): 18-22, 34.
- [21] Quan Q, Ma X, Li M, et al. Ginsenoside Rg1 promotes β -amyloid peptide degradation through inhibition of the ERK/PPAR γ phosphorylation pathway in an Alzheimer's disease neuronal model [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 27(1): 31.
- [22] Li H, Liu Y, Tian D, et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 192: 112163.
- [23] Yang Y, Wang L, Zhang C, et al. Ginsenoside Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating oxidative stress, apoptosis, and neuroinflammation through Wnt/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(6): 884-896.
- [24] Guo Y, Wang L, Lu J, et al. Ginsenoside Rg1 improves

- cognitive capability and affects the microbiota of large intestine of tree shrew model for Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 291.
- [25] Yang Y, Li S, Huang H, et al. Comparison of the protective effects of ginsenosides Rb1 and Rg1 on improving cognitive deficits in SAMP8 mice based on anti-neuroinflammation mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 834.
- [26] Sun Y, Yang Y, Liu S, et al. New therapeutic approaches to and mechanisms of ginsenoside Rg1 against neurological diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2529.
- [27] Xu T Z, Shen X Y, Sun L L, et al. Ginsenoside Rg1 protects against H₂O₂-induced neuronal damage due to inhibition of the NLRP1 inflammasome signalling pathway in hippocampal neurons in vitro [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 717-726.
- [28] Luo C L, Wu G Y, Li Z Z, et al. Research progress on iron homeostasis in ferroptosis in Alzheimer's disease [J]. *Int J Geriatr*, 2025, 46(4): 477-482.
- [29] Kong L, Liu Y, Li J, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates chronic inflammation-induced neuronal ferroptosis and cognitive impairments via regulation of AIM2 - Nrf2 signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118205.
- [30] Guo J, Chen L, Ma M. Ginsenoside Rg1 suppresses ferroptosis of renal tubular epithelial cells in sepsis-induced acute kidney injury via the FSP1-CoQ10-NAD(P)H pathway [J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(15): 2119-2132.
- [31] Li J Y, Li N J. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of ginsenosides in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Pract Geriatr*, 2017, 31(7): 606-608, 612.
- [32] Su P, Wang L, Du S J, et al. Advance in studies of Panax notoginseng saponin pharmacological mechanism of nervous system disease [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2014, 39(23): 4516-4521.
- [33] Shi C, Na N, Zhu X, et al. Estrogenic effect of ginsenoside Rg1 on APP processing in post-menopausal platelets [J]. *Platelets*, 2013, 24(1): 51-62.
- [34] Zhang X, Wang J, Xing Y, et al. Effects of ginsenoside Rg1 or 17 β -estradiol on a cognitively impaired, ovariectomized rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2012, 220: 191-200.
- [35] Wang S S, Liu P. Research progress on the correlation between gut microbiota and pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Beijing Med J*, 2022, 44(7): 633-635, 639.
- [36] Zha X, Liu X, Wei M, et al. Microbiota-derived lysophosphatidylcholine alleviates Alzheimer's disease pathology via suppressing ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1): 169-186. e9.
- [37] Wang L, Lu J, Zeng Y, et al. Improving Alzheimer's disease by altering gut microbiota in tree shrews with ginsenoside Rg1 [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(4): fnaa011.

片语健康

碳水化合物毒性

“碳水化合物毒性 (Carbotoxicity)” 的说法出现在 2018 年, 可用来描述碳水化合物在诱发代谢综合征中的作用^[1]。碳水化合物由碳、氢、氧组成, 是人的主要能量来源, 包括糖、淀粉和纤维等。糖又分为单糖 (如葡萄糖、果糖)、双糖 (如蔗糖) 和多糖 (如淀粉和糖原), 淀粉和纤维是含糖碳水化合物。

在以谷物为主食的农业时代 (约 1 万年前) 之前, 人作为狩猎采摘者 (Forager) 已进化了 200 多万年^[2-3]。这些狩猎采摘者以动物性食物 (肉类、鱼和昆虫等) 为主食, 辅以植物性食物 (果实、种子、块茎、坚果、根茎和球茎等)。因为来源有限, 碳水化合物是支持他们生存的“挚友”, 没有什么毒性^[1]。

在 19—20 世纪, 从甜菜中提取的糖在欧洲出现。由于产量有限, 糖首先成为了王公贵族的奢侈品。当他们消耗多了的时候, 碳水化合物毒性开始显现, 导致肥胖和糖尿病患者增多。随着技术的成熟, 糖从奢侈品变为日常食品。再晚些, 果酱、甜点、含糖饮料等大规模进入家庭餐桌, 碳水化合物毒性开始大规模凸显^[1]。

第二次世界大战后, 食品工业驱动的超加工食品及碳酸饮料消费量在全球范围内迅速攀升。自 1975 年起, 高果糖玉米糖浆作为新型添加糖在食品工业中广泛使用, 进一步强化了现代饮食中的碳水化合物毒性。这空前提高了肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、高血压和心血管疾病的发生率^[1]。

参考文献

- [1] Kroemer G, López-Otín C, Madeo F, et al. Carbotoxicity-noxious effects of carbohydrates [J]. *Cell*, 2018, 175(3): 605-614.
- [2] Arbuckle B S. Genomic insights into social life in Neolithic Anatolia [J]. *Science*, 2025, 388(6754): 1372-1373.
- [3] Gibbons A. The riddle of coexistence [J]. *Science*, 2025, 389(6758): 338-343.

(作者: 于永利)