



人参皂苷 CK 对神经退行性疾病神经保护作用

蒋 岩 许 洁 董扬扬 赵丽艳 张万明

河北北方学院药理学系,河北省神经药理学重点实验室,张家口,075000,中国

【摘要】 近年来,随着我国人口老龄化速度加快,神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)的发病率和死亡率都有所增加,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、血管性痴呆(vascular dementia,VD)、帕金森病(Parkinson's disease,PD)、缺血性脑血管病(ischemia cerebral vascular disease,ICVD)、癫痫(epilepsy,EP)等。人参(ginseng)是我国传统的草本植物,具有安神益智、抗衰老等功效。人参皂苷(ginsenoside)是人参中的主要活性成分,其中人参皂苷 CK(ginsenoside compound K,CK)是原人参二醇型人参皂苷在肠道内的代谢产物,研究发现 CK 具有神经保护等作用。CK 的神经保护机制涉及抗氧化应激、抗炎、提高能量代谢、抗自噬、抗凋亡、调节神经递质等。该文综述了 CK 对神经退行性疾病的神经保护作用以及 CK 的神经保护作用机制,以期对神经退行性疾病药物的治疗及研发提供理论参考。

【关键词】 神经退行性疾病;人参皂苷 CK;神经保护;机制

【中图分类号】 R964

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2021.04.009

The Neuroprotective Effect of Ginsenoside Compound K on Neurodegenerative Diseases

JIANG Yan, XU Jie, DONG Yang-yang, ZHAO Li-yan, ZHANG Wan-ming

College of Pharmacy, Hebei North University, Hebei Key Laboratory of Neuropharmacology, Zhangjiakou, 075000, China

【ABSTRACT】 In recent years, the incidence and mortality of neurodegenerative diseases have increased with the acceleration of population aging in China, such as Alzheimer's disease, vascular dementia, Parkinson's disease, ischemia cerebral vascular disease, epilepsy and so on. Ginseng is a traditional herb in China, which has the effects of anti-aging, calming the mind and promoting intelligence. Ginsenoside is the main active ingredient in ginseng. Ginsenoside compound K is the metabolite of protopanaxadiol ginsenoside in the intestine. It was found that CK has neuroprotective effects. The neuroprotective mechanism of CK was involved in antioxidant stress, anti-inflammation, increased energy metabolism, anti-autophagy, anti-apoptosis, regulation of neurotransmitters and so on. Here we review the neuroprotective effect of CK on neurodegenerative diseases and the neuroprotective mechanism of CK, in order to provide theoretical reference for the treatment and research and development of drugs for neurodegenerative diseases.

【KEY WORDS】 neurodegenerative diseases; ginsenoside compound K; neuroprotection; mechanism

基金项目:河北省教育厅高校基本科研业务费项目(No.JYT2020002),河北省卫生健康委科研基金项目(No.20180812)

作者简介:蒋岩,在读硕士研究生;研究方向:药物分析、药理学;E-mail:250562424@qq.com

通信作者:张万明,教授,硕士生导师;研究方向:药物分析、药理学;E-mail:429269523@163.com

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)是一种进行性神经疾病,是由于神经元坏死或功能丧失而导致的神经功能障碍^[1]。这类疾病的机制复杂,具有神经细胞退行性病变的特征,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、缺血性脑血管病(ischemia cerebral vascular disease, ICVD)、癫痫(epilepsy, EP)等^[2]。近几年来,神经退行性疾病的发病逐年增多,有数据显示,AD 患者的数量在 2050 年预计超过一亿^[3];VD 在发达国家 65 岁以上老人中的患病率为 5%^[4];PD 在 60 岁以上的老年人群中发病率达 1%^[5];ICVD 占心血管疾病的 60%~80%^[6];EP 在我国每年以约 40 万人次的速度增加,全世界有超过 7 000 万人受到 EP 的影响^[7]。所以研究神经退行性疾病的预防和治疗机制成为近年来的焦点。

人参(ginseng)是我国多种中药材中的一种,是伞形目五加科人参属的草本植物。人参含有多种成分,主要有皂苷类、多糖类、挥发油、微量元素、蛋白质和有机酸等^[8],其具有抗肿瘤、抗抑郁、抗衰老,安神益智等功效^[9]。人参皂苷(ginsenoside)是人参中的主要活性成分,属于固醇类化合物,含有由 30 个碳原子形成四个环的甾烷类固醇核,又称为三萜皂苷^[10]。人参皂苷可根据糖苷基架构的不同分为两大类:达玛烷型和齐墩果烷型^[11-12]。其中达玛烷型又包含原人参二醇型(如人参皂苷 Rb1、Rb2、Rb3、Rd、Rg3)和原人参三醇型(如 Rg1、Rg2、Rh1)。人参皂苷 CK([20-O-β-(glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxadiol])(ginsenoside compound K, CK)(Fig.1),是天然二醇型人参皂苷在肠道里的代谢产物和最终吸收形式^[13],是体内循环中被吸收的人参皂苷的去糖基化代谢物,是人参皂苷在体内发挥药物活性的主要型体^[14]。CK 不存在于天然人参中,有研究人员利用生物学方法从二醇型人参皂苷降解物中分离出了 CK^[15],用于 CK 制备的工艺主要包括:酶法^[16]、微生物转化法^[11,17-18]、菌丝

发酵^[19]和代谢工程^[20]。研究发现,CK 在许多方面都表现出良好的药物活性,在某些方面甚至超过了一线药物,所以 CK 的药用价值也越来越受重视,CK 作为一种新兴的药物已被用于多种疾病的治疗。研究表明,CK 具有多个作用靶点,可通过多种途径对神经退行性疾病产生神经保护作用^[21]。

1 CK 对神经退行性疾病的神经保护作用

神经退行性疾病的特征是进行性功能障碍和神经元丢失,随着时间的推移而恶化,出现功能障碍。神经退行性疾病可分为急性神经退行性疾病和慢性神经退行性疾病,前者主要包括 ICVD、EP 等,后者主要包括 AD、VD、PD 等。研究发现^[22]能引起神经退行性疾病的原因有很多,其中包括线粒体功能障碍、氧化应激、神经兴奋性毒性和神经炎症等。随着我国神经退行性疾病的发病逐年增多,研究其预防和治疗机制已成为近年来的热点内容。

1.1 CK 对 AD 的神经保护作用

AD 又称老年痴呆,是一种中枢系统慢性神经退行性疾病,主要表现为记忆障碍、失去语言能力,严重者可导致基本功能完全丧失或早逝^[23]。Oh 等^[24]研究了 CK 对幼年(2 个月)和老年(24 个月)小鼠海马神经发生的影响。结果表明,CK 低(5 mg·kg⁻¹)、中(10 mg·kg⁻¹)和高剂量组(15 mg·kg⁻¹)都可以使幼年小鼠齿状回新生细胞数量增加,且呈剂量依赖性,只有高剂量组的 CK 可以使老年小鼠的齿状回新生细胞增加;利用双重免疫荧光染色观察到 CK 促进了幼年和老年小鼠的齿状回新生细胞增殖;利用免疫组织化学染色观察到 CK 处理的幼年和老年小鼠的神经元存活率增加,这些结果都表明 CK 可以促进海马神经元发生,这可能有益于对抗 AD。此外,陈俊锡等^[25]建立氢溴酸东莨菪碱(scopolamine hydrobromide, SCOP)诱导的 AD 小鼠模型,并进行了水迷宫实验、跳台实验。结果显示,在水迷宫实验中,空白组的逃避潜伏期和平台距离分别约为 65 s、10 000 mm,而 AD 组的逃避潜伏期(约 100 s)显著延长,平台距离(约 20 000 mm)显著延长,说明腹腔膜内注射 SCOP 会引起小鼠记忆和空间认知障碍,而 CK 组的逃避潜伏期(约 45 s)和平台距离(约 8 000 mm)显著降低;在跳台实验中,空白组的潜伏期约为 240 s,而 AD 组的潜伏期(约 100 s)明显缩短,CK 组的潜伏期(约 280 s)明显延长。此外,在海马细胞凋亡检测中,观察到 CK 组的海马细胞凋亡率(约 4%)明显低于模型组(约 7%);在海马神经元超微结构中,观察到模型组的海马有明显的神经元水肿,核被膜破裂,线粒体和其他细胞器肿胀,而 CK 组的海马神经元具有完

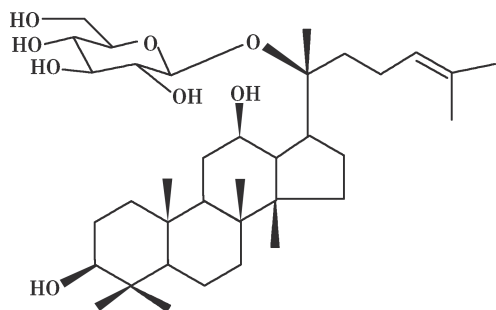


Fig.1 Chemical structural formula of ginsenoside CK

整的核膜、均匀的染色质分布、线粒体以及正常大小和形状的细胞器。这些实验结果表明 CK 可以改善 AD 的认知功能障碍和记忆障碍,对 AD 具有一定的神经保护作用。

1.2 CK 对 VD 的神经保护作用

VD 是一种由慢性脑灌注不足引起认知障碍的神经退行性疾病,它是继 AD 之后第二个导致痴呆的主要原因^[26]。血管病变可以导致淀粉样蛋白 $A\beta_{1-42}$ 在脑内清除异常,使其在脑内蓄积,进而可能表现出与 AD 相同的症状^[27]。VD 对个人和社会都产生了巨大影响,已经成为日益严重的全球健康问题。Zong 等^[28]通过永久性双侧颈动脉结扎手术(bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO)建立慢性脑低灌注(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)大鼠模型,并分别给予低($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和高剂量($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 CK 进行治疗。结果显示,在水迷宫实验中,CK 低(约 16 s)、中(约 17 s)和高剂量组(约 9 s)大鼠在水迷宫实验第四天中的逃离潜伏期明显短于 VD 组(约 25 s);在空间探测实验中,CK 低(约 2.5)、中(约 3.5)和高剂量组(约 3.8)的大鼠穿越平台的次数明显多于 VD 组(约 1),CK 低(约 49%)、中(约 48%)和高剂量组(约 50%)在靶象限停留的时间也明显长于 VD 组(约 35%)。实验中还观察到随着 CK 治疗天数的增加,上述各种行为学改善作用也就越明显。此外,在病理学中对大鼠海马组织的观察中发现,VD 组大鼠的海马区有明显的病理改变,神经元排列疏松,而 CK 治疗组的正常神经元密度明显大于 VD 组。这些实验结果都说明了 CK 对 VD 产生的认知障碍有一定的神经保护作用。

1.3 CK 对 PD 的神经保护作用

PD 是临床上常见的进行性、慢性神经退行性疾病,PD 的运动病症表现主要有肌强直、静止性震颤、运动迟缓和姿势不稳等,还有一些非运动的症状,如睡眠障碍、便秘、抑郁等^[29]。PD 的病理特征主要为中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性缺失,导致黑质-纹状体通路多巴胺水平下降以及黑质残存神经元胞质内路易小体形成^[29]。PD 的发病机制可能与 α -突触核蛋白调控异常、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症等多个方面相关^[30]。目前尚没有 CK 直接治疗 PD 的相关研究。但是,人参皂苷 Rb1 作为一种原人参二醇皂苷,在肠道内可代谢成为 CK,且 Rb1 对 PD 有一定的神经保护作用。当小鼠暴露于甲基多碘化碘时,可观察到小鼠多巴胺细胞开始死亡,神经元突触长度缩短^[31],尽管人参皂苷不能完全防止多巴胺细胞核神经元的丢失,但是 Rb1 通过刺激神经元突触的生长以及恢复线粒体膜电位来抑制钙离子的过量摄入,从而显

著提高多巴胺细胞的存活率。因此,研究人员普遍认为 Rb1 具有神经保护作用^[32],至于其代谢产物 CK 是否也有相同的作用,还需接下来的继续研究。

1.4 CK 对 ICVD 的神经保护作用

ICVD 是由血栓或其他栓塞物导致的血管阻塞引起的^[33],属于急性神经退行性疾病。ICVD 的主要临床表现通常有突然发作的头晕眼花、走路不稳,甚至意识模糊、肢体无力等。有体内实验表明^[34],建立 Wistar 大鼠脑缺血再灌注模型,并给予 CK 低($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和高剂量($60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗。结果发现,CK 低(约 2)和高剂量组(约 1.7)的 Wistar 大鼠神经行为评分显著低于模型组(约 2.5);CK 低(约 80%)和高剂量组(约 70%)的脑组织含水量明显低于模型组(约 90%);CK 低(约 28%)和高剂量组(约 25%)的脑缺血再灌注损伤的脑梗死体积明显低于模型组(35%)。这些结果表明 CK 可能具有一定的神经保护作用。刘伟等^[35]通过颈动脉栓线法制备大鼠大脑中动脉栓塞模型,给予大鼠低($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和高剂量($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 CK 治疗。TTC 染色显示,大鼠模型组的脑片与周围正常脑组织界限清楚,且梗死边缘分布有大量凝集素标记阳性的细胞,而 CK 低(30 ± 7)个/ $500\text{ }\mu\text{m}^2$ 、中(20 ± 5)个/ $500\text{ }\mu\text{m}^2$ 和高剂量组(13 ± 4)个/ $500\text{ }\mu\text{m}^2$ 的凝集素阳性细胞数量低于模型组(46 ± 11)个/ $500\text{ }\mu\text{m}^2$ 。此外,实验中观察到 CK 低(约 25%)、中(约 20%)和高剂量组(约 15%)的脑梗死体积百分比明显少于模型组(约 40%),提示 CK 可以改善脑缺血症状;还观察到 CK 对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的原代小胶质细胞形态有所改善,激活的原代培养小胶质细胞形态变大,呈多角形,荧光强度强,而 CK 组的细胞呈圆形,荧光强度弱,且实验观察到的结果与 CK 呈剂量依赖性。这些结果表明 CK 对 ICVD 具有一定的神经保护作用。

1.5 CK 对 EP 的神经保护作用

EP 属于急性神经退行性疾病,特征是反复无缘无故地发作。EP 是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍的一种疾病^[36]。EP 发病主要可分为全面强直阵挛性发作、失神发作、强直发作、肌阵挛发作、痉挛等。EP 发生的机制主要有:神经炎症的发生;小胶质细胞和星形胶质细胞的激活^[37];脑内神经递质的失衡等^[38]。Zeng 等^[39]通过建立大鼠 EP 发作和持续状态模型,来研究 CK 对 EP 的作用。结果显示,对用戊四氮处理诱导的大鼠强直-阵挛和肌阵挛的急性 EP 动物模型,大鼠表现出明显的 EP 行为特征,给予低($80\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和中剂量($160\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 CK 并未显示出保护作用,但是高剂量($320\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 CK 不仅降

低了大鼠 EP 发作的强度,而且使 EP 的潜伏期(约 110 s)明显长于模型组(约 85 s),使 EP 的持续时间(约 17 s)明显短于模型组(约 19 s);对氯化锂-毛果芸香碱诱导的 EP 持续状态大鼠模型,模型大鼠均表现出较高的惊厥评分,如出现前肢阵挛,直立、跌落甚至死亡,而高剂量 CK 可以显著改善大鼠上述的症状。提示 CK 对 EP 具有神经保护作用。

2 CK 的神经保护作用机制

CK 可以通过抗氧化应激、抗炎、提高能量代谢、抗自噬、抗凋亡、调节神经递质等机制来发挥神经保护作用,下面对 CK 神经保护作用的机制做一综述。

2.1 抗氧化应激

大脑内的氧化应激是累积的自由基损伤的结果,当机体的神经元抗氧化防御不足以抵抗呼吸和能量生产过程中不断产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)时,自由基损伤会产生分子、细胞和临床病理表现的迹象^[40]。当发生氧化应激时,体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和还原性谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化酶水平受到抑制。而且脑神经系统中的不饱和脂肪酸对氧化应激反应十分敏感,更容易造成中枢神经系统损害。Yang 等^[41]建立了 SCOP 诱导的记忆损伤小鼠模型,并给予 CK 低(20 mg·kg⁻¹)和高剂量(40 mg·kg⁻¹)治疗。结果显示,CK 低和高剂量组的 SOD 活性(80 和 82 U·mg⁻¹)明显高于模型组(50 U·mg⁻¹);CK 低和高剂量组的 GSH-Px 含量(0.9 和 0.92 μg·mg⁻¹)明显高于模型组(0.6 μg·mg⁻¹)。这就表明 CK 可以升高脑内抗氧化酶的水平,提高机体的抗氧化能力,抑制神经元的氧化损伤。Seo 等^[42]建立由东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍模型,分别给予低(1 mg·kg⁻¹)、中(5 mg·kg⁻¹)和高剂量(10 mg·kg⁻¹)的 CK 治疗,并进行了行为学测试实验和相关指标的检测。结果表明,在 Y 迷宫实验中,CK 低、中和高剂量组的自发变化(约 65%、70%、70%)明显高于模型组(约 55%);在被动逃避实验中,CK 低、中和高剂量组的潜伏期(约 75 s、100 s、170 s)明显长于模型组(约 50 s)。然而在之后 Nrf2 敲除的小鼠中未观察到 CK 对东莨菪碱诱导的认知功能的保护作用。随后的机制研究观察到 CK 可以诱导 Nrf2 介导的抗氧化酶如:血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1[(NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1)];携带抗氧化剂反应原件(antioxidant response element, ARE)序列和报告荧光素酶基因的 HT22-ARE 细胞报告分析表明,CK 激活了 Nrf2 相关基因的转录,特别是

抗氧化标记物 NQO1 酶的活性被 CK 以剂量依赖的方式提高。此外,CK 在不影响乙酰胆碱酯酶活性的前提下,以 Nrf2 介导的方式诱导抗氧化酶,有效地减轻谷氨酸诱导的 HT22 细胞的细胞毒性和线粒体损伤,提示 CK 可以通过其抗氧化机制来发挥神经保护作用。

2.2 抗炎

大脑内的炎症是有双面效应的,一方面通过小胶质细胞和星形胶质细胞的吞噬活性来清除包括蛋白聚集体在内的致病因素;另一方面,胶质细胞的激活会诱导产生对神经系统有害的因子。小胶质细胞是中枢神经系统中主要的免疫细胞,这些细胞在大脑受损或者神经退行性疾病中容易被激活,它们可以释放神经营养因子,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)或者神经营养因子-3(neurotrophins-3, NT-3),也可以释放神经毒性因子,如 ROS、NO 和促炎细胞因子^[43],所以小胶质细胞与炎症息息相关。即使小胶质细胞激活对于宿主防御来说是重要的,但其过度激活就会产生一定的神经毒性^[44]。有研究显示^[45],CK 对于 LPS 或者 Aβ 刺激的小胶质细胞具有抗炎效应。实验中,给予 CK 低(10 μmol·L⁻¹)和高剂量(20 μmol·L⁻¹)治疗,观察到 CK 低和高剂量组处理的 LPS 诱导的小胶质细胞中 NO 含量(约 60 和 40 μmol·L⁻¹)明显低于未经处理组(约 75 μmol·L⁻¹)。此外, Park 等^[46]建立了全身性炎症和脑缺血的小鼠脑疾病模型,分别给予 CK 低(25 μmol·L⁻¹)、中(50 μmol·L⁻¹)和高剂量(70 μmol·L⁻¹)治疗。实验结果表明,CK 组脓毒症小鼠大脑皮质中的小胶质细胞激活标志物 Iba1 的数量(28/500 μm²)明显低于模型组(45/500 μm²),在大脑纹状体区结果相似;CK 组脑缺血小鼠的大脑中动脉阻塞所致的缺血性脑梗死体积明显低于模型组(约 35 mm³),尤其是在大脑皮质区(约 15 mm³)。此外,实验中还观察到:CK 抑制了 LPS 诱导刺激的小胶质细胞中 NO、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和炎症因子白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的表达,并且呈剂量依赖性;CK 抑制了在 LPS 诱导的炎症反应中起重要作用的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、炎症因子白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、单细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达;CK 抑制了调节小胶质细胞中的细胞因子、MCP-1、MMP 和 iNOS 基因表达的重要转录因子核因子-κB

(nuclear factor- κ B)和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的活性;CK抑制了LPS诱导的ROS生成、还原型烟碱腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶中P47^{phox}(NADPH氧化酶的主要成分,负责小胶质细胞ROS的释放)的磷酸化作用,还抑制了炎症反应中三种重要的上游信号分子丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)的表达;CK上调了解决氧化应激和炎症的关键分子HO-1的表达。这些实验结果就表明了CK是一种很有前途的预防或治疗各种神经炎症性疾病的药物,其神经保护作用可能就是通过上述机制抑制胶质细胞激活,从而抑制炎症因子的释放。

2.3 提高能量代谢

AD患者大脑中的ATP含量减少,ATP合酶活性下降^[47]。这就说明AD产生的学习记忆功能障碍可能与能量代谢相关。Chen等人^[48]假设CK通过对A β 诱导的能量代谢通路的介导来改善AD,并且在HT22细胞中证实了这一假设。实验建立了HT22细胞的AD模型,且给予CK低(CK 2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +A β_{1-42} 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(CK 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +A β_{1-42} 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和高剂量(CK 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +A β_{1-42} 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)治疗。细胞结果显示,在暴露于A β 的HT22细胞中,CK低、中和高剂量组的细胞活性(约80%、85%和90%)明显高于模型组(约75%);显微镜观察显示,模型组神经元形态胞体较小,呈梭形,神经元生长稀疏,未形成网状结构,而CK中和高剂量组处理后的细胞均能正常生长,胞体呈椭圆形,多个神经元聚集成网络。此外,在实验中还观察到ATP含量在CK低(10.153 $\pm$ 0.279 nmol $\cdot$ mg⁻¹)、中(10.969 $\pm$ 0.310 nmol $\cdot$ mg⁻¹)和高剂量组(11.603 $\pm$ 0.358 nmol $\cdot$ mg⁻¹)的含量显著高于模型组(8.831 $\pm$ 0.964 nmol $\cdot$ mg⁻¹)。这就说明CK可以通过提高能量代谢来发挥神经保护作用。越来越多的证据表明,AD其实是一种大脑葡萄糖利用障碍和能量产生障碍的代谢异常^[49-51],并且这些代谢异常与AD中枢神经系统胰岛素信号通路异常相关,当中枢神经系统胰岛素信号通路异常时,可导致神经元葡萄糖的摄取利用障碍和能量功能障碍,从而引起代谢异常和突触损伤,进而使认知功能下降,参与AD的发展^[52-53]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)在中枢神经系统中的作用主要与脂质和葡萄糖代谢有关,它是调节代谢平衡、糖、脂质和能量代谢以及胰岛素敏感性的重要转录因子^[54]。根据已有研究推测,PPARs中PPAR γ 的激动可能会促进胰岛素刺激的葡萄糖转运

体1(glucose transporters 1, GLUT1)和葡萄糖转运体3(glucose transporters 3, GLUT3)的功能,从而促进葡萄糖转入神经细胞,而PPAR γ 的缺失,则会降低脑部葡萄糖代谢,产生能量障碍的代谢疾病。陈锡俊等人^[25]建立AD小鼠模型,并给予CK(CK 40 mg $\cdot$ kg⁻¹+SCOP 2 mg $\cdot$ kg⁻¹)治疗。实验中观察到:在水迷宫实验中,CK组的逃离潜伏期(约45 s)明显低于模型组(约100 s),CK组的平台距离(约8 000 mm)明显低于模型组(约20 000 mm);在跳台实验中,CK组的逃离潜伏期(约280 s)明显高于模型组(约100 s)。此外,在实验中还观察到:CK组小鼠模型后海马中的ATP含量(427.00 $\pm$ 27.06 nmol $\cdot$ mg⁻¹)显著高于模型组(205.33 $\pm$ 1.53 nmol $\cdot$ mg⁻¹);CK组的PPAR γ 的相对表达(1.25)显著高于模型组(0.4),且强度也显著增强;还检测到CK组与能量代谢相关的蛋白GLUT1(约1.3)、GLUT3(约1.2)等的表达水平显著高于模型组GLUT1(约0.8)、GLUT3(约0.7)的表达水平,这就说明CK能使与能量代谢有关的蛋白质表达正常化。以上实验表明CK可以通过提高能量代谢来发挥神经保护作用。

2.4 抗自噬

自噬可以导致细胞适应、细胞存活或者细胞死亡,调节自噬越来越被认为是一种很有前途的治疗神经退行性疾病的方法。自噬是神经元中移除蛋白质或受损细胞器,进行循环利用的动态过程^[55-56]。在缺血期间自噬是有益的,而在再灌注阶段自噬可以诱导细胞整体细胞器和成分的过度消耗,进而导致自噬的凋亡和损伤^[57]。因此,减少自噬诱导的凋亡可能是治疗神经退行性疾病的潜在机制。Huang等^[58]建立了大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系PC12和原代培养的大鼠神经元缺氧缺糖再灌注(oxygen and glucose deprivation and reperfusion, OGD/R)模型,已知在OGD/R中伴随着AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化和雷帕霉素激活的哺乳动物靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)的激活减少^[59]。因此,他们利用AMPK抑制剂BML-275和mTOR抑制剂雷帕霉素,研究了CK抑制ODG/R损伤中自噬介导的神经元凋亡的机制。为了观察OGD/R诱导的细胞凋亡是否由自噬介导,在未经CK处理的OGD/R模型中,检测了一系列与自噬相关的蛋白水平。结果显示,OGD/R模型中的自噬相关蛋白Atg5和Atg7的表达明显增加,提示OGD/R模型的神经元存在较高水平的自噬通量。后续实验中,给予OGD/R模型CK低(2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和高剂量(8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)治疗,并进行免疫荧光染色和Western blot分析。结果显示在CK低(约35)、中(约32)和高剂量

组(约 18)处理过的 OGD/R 模型中的每一个神经元上,代表自噬形成标志的 LC3 斑点数量明显低于模型组(约 50);在 NGF 诱导的 PC12 细胞中,检测到自噬相关蛋白 Atg5 和 Atg7 的表达有所升高,而这可以被 CK 缓解。这些结果表明 CK 抑制了 OGD/R 诱导的神经元自噬。实验中还观察到 CK 抑制了 AMPK 的磷酸化,并且增加了 mTOR 的激活,而 BML-275 可以部分逆转 CK 诱导的磷酸化 AMPK (phosphorylation-AMPK, p-AMPK) 表达下降, BML-275 和雷帕霉素均能显著逆转 CK 诱导的磷酸化 mTOR (phosphorylation-mTOR, p-mTOR) 表达增加。这就表明, CK 通过调节 AMPK-mTOR 通路,从而抑制 OGD/R 诱导的自噬介导的神经元凋亡,来发挥神经保护作用。

2.5 抗凋亡

氧化应激反应可加剧 APP 的剪切和 A β 产生^[60], ROS 的产生和大量的 A β 聚集可促进神经元线粒体凋亡^[61]。线粒体凋亡导致细胞色素 C 从线粒体释放,随后激活凋亡蛋白酶 caspase-3, 进一步发展细胞凋亡进程^[62]。Bcl-2 是抗凋亡蛋白, Bax 是促凋亡蛋白^[63], 共同调节细胞凋亡^[64]。Yang 等^[41]通过建立 AD 小鼠模型, 给予低 (20 mg·kg⁻¹) 和高剂量 (40 mg·kg⁻¹) CK 治疗, 并对其脑组织凋亡的指标进行检测。结果显示模型组小鼠的海马区荧光强度增强, 神经元凋亡率 (约 32%) 升高; CK 处理后的小鼠海马区检测荧光强度降低, CK 低 (约 12%) 和高剂量组 (约 10%) 神经元凋亡率明显减少。提示 CK 可抑制 AD 模型小鼠海马神经元凋亡, 减轻神经元损伤。此外, 实验还观察到模型组小鼠脑内 Bcl-2 蛋白相对表达明显降低, Bax 和 caspase-3 蛋白相对表达明显升高, 而 CK 组明显上调 Bcl-2 蛋白水平, 下调 Bax 和 caspase-3 蛋白水平, 提示 CK 可以调控线粒体凋亡途径蛋白, 抑制神经元线粒体凋亡。

2.6 调节神经递质

CK 还可以调节中枢神经递质的释放, 尤其是 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经系统。Bac 等人^[65]用急性分离的大鼠海马 CA3 区锥体神经元进行膜片钳实验, 结果显示 CK 通过增加突触末梢的钙离子浓度来刺激 GABA 的自发释放, 从而影响海马介导的生理功能, 海马区与多种神经退行性疾病都息息相关。因此, 调节氨基酸神经递质可能也是 CK 发挥神经保护作用的机制, 但是 GABA 的释放如何与海马功能和学习记忆过程相关的机制尚不清楚。

2.7 其他机制

除了以上的一些神经退行性疾病的共同机制, 还有一些其他机制。如对于 AD 来说, A β 聚集是主要的病理特征。针对这一病理特征, Yang 等^[41]建立

了 SCOP 诱导的记忆损伤小鼠模型, 并给予 CK 低 (20 mg·kg⁻¹) 和高剂量 (40 mg·kg⁻¹) 治疗。结果显示, A β ₄₂ 蛋白相对表达在 CK 低 (0.26) 和高剂量组 (0.22) 明显低于模型组 (0.35)。提示 CK 可以抑制 AD 模型小鼠脑组织中 A β 的表达, 产生神经保护作用, 此作用可能与促进 Nrf2/Keap1 信号通路的转导相关。此外, Zong 等^[28]通过 2VOCCH 大鼠模型来探究 CK 对 VD 的作用。CCH 可以引起神经元损伤, 加剧 A β ₁₋₄₂ 的聚集, 从而引起认知功能障碍和神经毒性。实验结果表明, CK 可以减轻 CCH 诱导的 A β ₁₋₄₂ 沉积, 其次还增强了参与 A β ₁₋₄₂ 产生和清除的 pSer9-糖原合成酶激酶 3 β (pSer9-Glycogen synthase kinase 3 β , pSer9-GSK3 β) 和胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 的活性, 而 pSer9-GSK3 β 和 IDE 的激活则依赖磷脂酰肌醇 3 激酶 /Akt (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K/Akt) 信号通路, 该通路和胰岛素与其受体的结合相关。这就表明, CK 可能通过增强 pSer9-GSK3 β 和 IDE 的表达而减轻认知功能障碍和 A β ₁₋₄₂ 在海马的沉积, 减轻胰岛素抵抗, 从而发挥神经保护作用。

3 小结与展望

神经退行性疾病对于老年人来说是高发疾病, 随着我国老龄化速度的加快, 神经退行性疾病的发病率和死亡率逐年增长。因此, 人们越来越重视神经退行性疾病的预防和治疗。神经退行性疾病包括 AD、VD、PD、ICVD、EP 等, 这些疾病的具体机制十分复杂, 目前还不是很清楚。人参皂苷是人参中主要的活性成分, 其中 CK 是原人参二醇型人参皂苷在肠道中的代谢产物, 其神经保护作用是近几年来研究的热点内容。CK 对多种神经退行性疾病都具有神经保护作用, 保护的机制主要涉及抗氧化应激、抗炎、提高能量代谢、抗自噬、抗凋亡、调节神经递质等。各种机制看似独立存在, 实际上它们之间有着一定的联系。虽然近几年对 CK 神经保护作用的相关研究较多, 但是对于其具体机制以及各种机制之间联系的相关研究还不足, 因此, 接下来对这些具体问题的继续研究将会是重中之重。

参考文献

- [1] Hena Khanam, Abad Ali, Mohd Asif, *et al.* Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 124: 1121-1141.
- [2] Dugger B N, Dickson D W. Pathology of neurodegenerative

- diseases [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(7): a028035.
- [3] Anders Wimo, Maelenn Guerchet, Gemma-Claire Ali, *et al.* The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 1-7.
- [4] Rincon F, Wright C B. Vascular cognitive impairment [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(1): 29-36.
- [5] Andrea Lee, Rebecca M Gilbert. Epidemiology of Parkinson disease [J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4): 955-965.
- [6] He Zhang-ping, Tang Yan-yan, Qin Chao. Increased circulating leukocyte-derived microparticles in ischemic cerebrovascular disease [J]. *Thromb Res*, 2017, 154: 19-25.
- [7] Anthony K Ngugi, Christian Bottomley, Ley Sander, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- [8] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2021, 27(1): 127-130, 137.
- [9] 李倩, 柴艺汇, 高洁, 等. 人参现代药理作用研究进展[J]. *贵阳中医学院学报*, 2019, 41(5): 89-92.
- [10] Heng Yang, Zhang Qiu-shuang, Mu Zheng, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP-probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting α -synuclein abnormalities in the substantia nigra [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 243: 7-21.
- [11] Jisun Oh, Jong-Sang Kim. Compound K derived from ginseng: neuroprotection and cognitive improvement [J]. *Food Funct*, 2016, 7(11): 4506-4515.
- [12] Jia Lee, Zhao Yu-qing, Liang Xing-jie. Current evaluation of the millennium phytomedicine-ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(22): 2924-2942.
- [13] Lee Sang Hun, Mincheol Kwon, Jun-Pil Jang, *et al.* The ginsenoside metabolite compound K inhibits growth, migration and stemness of glioblastoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 414-424.
- [14] 于雷, 李成龙, 于珊珊. 人参皂苷 CK 的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2013, (1): 31-35.
- [15] Lars Porskjar Christensen. Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects [J]. *Adv Food Nutr Res*. 2009, 55: 1-99.
- [16] Yang Xi-ding, Yang Yong-yu, Dong-Sheng Ouyang, *et al.* A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K [J]. *Fitoterapia*, 2015, 100: 208-220.
- [17] Li Yang, Zou He-cun, Gao Yong-chao, *et al.* Insights into gastrointestinal microbiota-generated ginsenoside metabolites and their bioactivities [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(1): 125-138.
- [18] Hideo Hasegawa, Jong-Hwan Sung, Satoshi Matsumiya, *et al.* Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Planta Med*, 1996, 62(5): 453-457.
- [19] Jitendra Upadhyaya, Min-Ji Kim, Young-Hoi Kim, *et al.* Enzymatic formation of compound-K from ginsenoside Rb1 by enzyme preparation from cultured mycelia of *Armillaria mellea* [J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(2): 105-112.
- [20] Li Da-shuai, Wu Yu-fen, Zhang Chuan-bo, *et al.* Production of triterpene ginsenoside compound K in the non-conventional yeast *Yarrowia lipolytica* [J]. *J. Agric Food Chem*, 2019, 67(9): 2581-2588.
- [21] Xiao Yong-kun, Liu Chun-ying, Wan-Teak Im, *et al.* Dynamic changes of multi-notoginseng stem-leaf ginsenosides in reaction with ginsenosidase type-I [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(2): 186-195.
- [22] Alla Katsnelson, Bart De Strooper, Huda Y Zoghbi. Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(364): 364ps18.
- [23] Camille Heitz, Vincent Noblet, Clélie Phillippis, *et al.* Cognitive and affective theory of mind in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 10.
- [24] Jung-Mi Oh, Jae Hoon Jeong, Sun Young Park, *et al.* Ginsenoside compound K induces adult hippocampal proliferation and survival of newly generated cells in young and elderly mice [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 484.
- [25] 陈锡俊. 基于 PPAR γ 通路人参皂苷 CK 调节能量代谢对阿尔茨海默病的机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [26] Martin Dichgans, Didier Leys. Vascular cognitive impairment [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 573-591.
- [27] Ilaria Canobbio, Aisha Alsheikh Abubaker, Caterina Visconte, *et al.* Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 65.
- [28] Zong Wen-jing, Zeng Xiang-chang, Chen Si-yu, *et al.* Ginsenoside compound K attenuates cognitive deficits in vascular dementia rats by reducing the A β deposition [J].

- J Pharmacol Sci, 2019, 139 (3): 223-230.
- [29] Barnett R. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2016, 387 (10015): 217.
- [30] Reich S G, Savitt J M. Parkinson's disease [J]. Med Clin North Am, 2019, 103 (2): 337-350.
- [31] Radad K, Gille G, Moldzio R, *et al.* Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on mesencephalic dopaminergic cells stressed with glutamate [J]. Brain Res, 2004, 1021 (1): 41-53.
- [32] Radad K, Gille G, Moldzio R, *et al.* Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on survival and neurite growth of MPP⁺-affected mesencephalic dopaminergic cells [J]. J Neural Transm (Vienna), 2004, 111 (1): 37-45.
- [33] Reggie H C Lee, Michella H H Lee, Celeste Y C Wu, *et al.* Cerebral ischemia and neuroregeneration [J]. Neural Regen Res, 2018, 13 (3): 373-385.
- [34] Jiang Shuang, Zhang Hai-na, Qian Min, *et al.* Effects of ginsenoside CK pretreatment on oxidative stress and inflammation in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2018, 32 (6): 1-7.
- [35] 刘伟, 缪建春. 人参皂苷 CK 的抗炎及神经保护作用研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10 (21): 13-16, 20.
- [36] 廖勇, 吴碧华. 癫痫与 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38 (2): 186-188.
- [37] 郭雅静, 薛国芳. 小胶质细胞和星形胶质细胞及其相互作用对癫痫发生影响的研究进展 [J]. 癫痫杂志, 2021, 3: 252-256.
- [38] Nicky Scheefhals, Harold D MacGillavry. Functional organization of postsynaptic glutamate receptors [J]. Mol Cell Neurosci, 2018, 91: 82-94.
- [39] Zeng Xiang-chang, Hu Kai, Chen Lu-lu, *et al.* The effects of ginsenoside compound K against epilepsy by enhancing the γ -aminobutyric acid signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1020.
- [40] Roberto Rodrigues, Robert B Petersen, George Perry. Parallels between major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability [J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34 (7): 925-949.
- [41] Yang Qing, Lin Jianan, Zhang Hui-yuan, *et al.* Ginsenoside compound K regulates amyloid β via the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice with scopolamine hydrobromide-induced memory impairments [J]. J Mol Neurosci, 2019, 67 (1): 62-71.
- [42] Ji-Yeon Seo, Sung Hee Ju, Jisun Oh, *et al.* Neuroprotective and cognition-enhancing effects of compound K isolated from red ginseng [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64 (14): 2855-2864.
- [43] Michelle L Block, Jau-Shyong Hong. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism [J]. Prog Neurobiol, 2005, 76 (2): 77-98.
- [44] Wolfgang J Streit, Jessica R Conde, Sarah E Fendrick, *et al.* Role of microglia in the central nervous system's immune response [J]. Neurol Res, 2005, 27 (7): 685-691.
- [45] Jin-Sun Park, Eun-Mi Park, Dong-Hyun Kim, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponins in activated microglia [J]. J Neuroimmunol, 2009, 209 (1-2): 40-49.
- [46] Jin-Sun Park, Eun-Mi Park, Dong-Hyun Kim, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of compound K in activated microglia and its neuroprotective effect on experimental stroke in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 341 (1): 59-67.
- [47] Beatrice Terni, Jordi Boada, Manuel Portero-Otin, *et al.* Mitochondrial ATP-synthase in the entorhinal cortex is a target of oxidative stress at stages I/II of Alzheimer's disease pathology [J]. Brain Pathol, 2010, 20 (1): 222-233.
- [48] Chen Xi-jun, Li Hui, Yang Qing, *et al.* Ginsenoside compound K ameliorates Alzheimer's disease in HT22 cells by adjusting energy metabolism [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46 (5): 5323-5332.
- [49] Siegfried Hoyer. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD) [J]. A Mini-Review J Neural Transm (Vienna), 2002, 109 (7-8): 991-1002.
- [50] Siegfried Hoyer. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 490 (1-3): 115-25.
- [51] Enrique J Rivera, Alison Goldin, Noah Fulmer, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine [J]. J Alzheimers Dis, 2005, 8 (3): 247-268.
- [52] Domenico Bosco, Antonietta Fava, Massimiliano Plastino, *et al.* Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. J Cell Mol Med, 2011, 15 (9): 1807-1821.
- [53] William A Banks. The source of cerebral insulin [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 490 (1-3): 5-12.

- [54] Barbara Gross, Michal Pawlak, Philippe Lefebvre, *et al.* PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (1): 36-49.
- [55] Song Dan-dan, Zhang Tong-tong, Chen Jia-li, *et al.* Sphingosine kinase 2 activates autophagy and protects neurons against ischemic injury through interaction with Bcl-2 via its putative BH3 domain [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (7): e2912.
- [56] Noboru Mizushima, Beth Levine, Ana Maria Cuervo, *et al.* Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. *Nature*, 2008, 451 (7182): 1069-1075.
- [57] Han Jing-yan, Li Quan, Ma Zhi-zhong, *et al.* Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 146-173.
- [58] Huang Qing-xia, Lou Ting-ting, Wang Man-ying, *et al.* Compound K inhibits autophagy-mediated apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion via regulating AMPK-mTOR pathway in neurons [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117793.
- [59] Tom Leech, Nipon Chattipakorn, Siriporn C Chattipakorn. The beneficial roles of metformin on the brain with cerebral ischaemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146 (7): 104261.
- [60] 郭秀美, 官志忠. siRNA 沉默 STAT3 后降低 A β 寡聚体诱导的小胶质细胞氧化应激的水平 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35 (9): 778-781.
- [61] Jae-Yeob Jeong, Hee-Jae Cha, Eun-Ok Choi, *et al.* Activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to the protective effects of baicalein against oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in HEI193 Schwann cells [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16 (1): 145-155.
- [62] Cheng Jian, Wang Hao-hao, Zhang Zhi-da, *et al.* Stilbene glycoside protects osteoblasts against oxidative damage via Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15 (1): 196-203.
- [63] Ezgi Kaya-Aksoy, Ahmet Cingoz, Filiz Senbabaoglu, *et al.* The pro-apoptotic Bcl-2 family member Harakiri (HRK) induces cell death in glioblastoma multiforme [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5 (1): 64.
- [64] Lu Yang, Han Wen-li, Luo Ying, *et al.* Adapentpronitrile, a new dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, ameliorates diabetic neuronal injury through inhibiting mitochondria-related oxidative stress and apoptosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 214.
- [65] Man-Yeol Bae, Jin-Hwa Cho, In-Sun Choi, *et al.* Compound K, a metabolite of ginsenosides, facilitates spontaneous GABA release onto CA3 pyramidal neurons [J]. *J Neurochem*, 2010, 114 (4): 1085-1096.