

# New Progress in Ginseng Anti-Aging Effects on Blood and Cardiovascular System

Huijuan Zhang<sup>1</sup>, Min Lai<sup>2</sup>, Xuanzhen Lu<sup>3</sup>, Fenfang Hong<sup>4</sup>, Shulong Yang<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Excellent Program for Clinical Medicine in 2013, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

<sup>2</sup>Class 1313, Clinical Medicine, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

<sup>3</sup>Class 1305, Clinical Medicine, Medical College, Nanchang University, Nanchang Jiangxi

<sup>4</sup>Medical Experimental Teaching Center, Nanchang Jiangxi

<sup>5</sup>Department of Physiology, Basic Medical College, Nanchang Jiangxi

Email: \*slyang@ncu.edu.cn

Received: Oct. 28<sup>th</sup>, 2017; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2017; published: Nov. 22<sup>nd</sup>, 2017

## Abstract

Ginsenosides is the main anti-aging ingredients of ginseng. Senescence is a comprehensive manifestation of human body on account of a variety of influential factors *in vivo* and *in vitro*. Ginsenosides play an important anti-aging role in blood and cardiovascular system. Ginsenosides Rg1 can delay the senescence procedure of hematopoietic stem cell by activating telomerase and preventing telomerase from shortening. The protective effects of ginsenosides on blood and the cardiovascular system are conducted by decreasing VSMCs proliferation evidently, increasing the expression of PPAR- $\gamma$  and reducing the production of free radicals and accelerating the level of NO release. Ginseng extracts can inhibit the expression of negative cytokines, thus postponing the senescence of blood vessel. Three seven Chuanxiong extract of ginseng down-regulated the expression of NAD (P) H oxidase p47phox and reduced ROS production, delaying the endothelial cell senescence induced by angiotensin II. Besides, ginsenosides Rb1 and Re both can reduce the apoptosis of ischemia-reperfusion (IR) myocardial cells. Furthermore, Ginsenosides Rb1 might have lightened myocardial IR injury by suppressing IR myocardial cell apoptosis. Ginsenosides Rb1 has also shown to inhibit myocardial contractility in aged rats. This article reviewed the recent researches related to the anti-aging effects of ginsenosides on blood and cardiovascular system so as to provide a theoretical basis for its clinical application for the prophylaxis and treatment of diseases involved in blood and vascular system aging in human body.

## Keywords

Ginsenosides, Aging, Blood System, Telomeres and Telomerase, Cardiovascular System

# 人参抗血液和心血管系统衰老作用研究新进展

张慧娟<sup>1</sup>, 赖敏<sup>2</sup>, 卢选珍<sup>3</sup>, 洪芬芳<sup>4</sup>, 杨树龙<sup>5\*</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>南昌大学医学部, 临床医学2013级临床实验班, 江西 南昌

<sup>2</sup>南昌大学医学部, 临床医学1313班, 江西 南昌

<sup>3</sup>南昌大学医学部, 临床医学1305班, 江西 南昌

<sup>4</sup>南昌大学医学部, 医学实验教学中心, 江西 南昌

<sup>5</sup>基础医学院生理教研室, 江西 南昌

Email: \*slyang@ncu.edu.cn

收稿日期: 2017年10月28日; 录用日期: 2017年11月15日; 发布日期: 2017年11月22日

## 摘要

人参皂苷(Ginsenosides, GS)是人参的主要的抗衰老成分, 衰老是体内外多因素共同作用于机体后的综合表现, GS在抗血液和心血管系统衰老中起到重要作用。Rg1可激活端粒酶并抑制端粒长度缩短而延缓造血干细胞衰老; GS明显降低血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs)增殖力并增加PPAR- $\gamma$ 表达, 减少自由基产生, 增加NO释放, 对心血管系统起保护作用; 人参提取物可减少负性细胞因子表达, 延缓血管老化; 人参三七川芎提取物通过下调NAD(P)H氧化酶p47phox表达而使ROS产生减少, 延缓血管紧张素II诱导的内皮细胞衰老; 人参皂甙Rb1和人参皂甙Re均可减少缺血再灌注(Ischemia reperfusion, IR)心肌细胞的凋亡; 人参皂甙Rb1可能具有抑制缺血再灌注心肌细胞凋亡的作用, 从而减轻心肌IR损伤; 实验表明人参皂甙Rb1对老龄大鼠心肌收缩有抑制作用。本文综述了近期有关于GS抗血液及心血管系统衰老作用及其机制的研究进展, 将为其临床防治血液及心血管系统衰老相关疾病提供理论依据。

## 关键词

人参皂苷, 衰老, 血液系统, 端粒与端粒酶, 心血管系统

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 人参的主要生物活性成分

人参为五加科植物的干燥根, 根及须中的主要有效成分是人参皂甙[1], 人参皂甙是从人参根茎叶中提取的主要药理活性成分, 具有提高人体免疫力、促进物质代谢、抗肿瘤、抗疲劳、抗衰老作用。目前已分析出的单体皂甙有40多种, 主要为Ra1、Ra2、Ra3、Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rg3、Rh1等, 其中以Rb1、Rc、Rd和Re居多[2]。

Rh与Rg群对中枢神经系统的作用相反, 前者抑制而后者兴奋。人参皂甙水解后生成人参皂元二醇、人参三醇及齐墩果酸。人参所含的挥发油主要成分有三类: 倍半萜类、长链饱和羧酸、芳香烃类, 是人参特异香气的来源。人参还含有各种氨基酸肽类、糖类、人参酸、维生素、黄酮类、蛋白质合成促进因子(Prostisol)和多种微量元素, 如钾、钠、钙、锶、锆、铁、铜、锰、钴、锌等[3]。

## 2. 衰老

衰老是自然界一种复杂的、不同器官和系统发生一系列特定变化的生命现象, 存在于生命的任何时期, 受到各种因素的影响。近代研究认为, 衰老是机体各种生化反应的综合表现, 是体内外许多因素(环

境污染、精神紧张、遗传等)共同作用的结果。衰老引起的变化很多,如记忆减退,其与脑内的一些酶如单胺氧化酶 B(monoamine oxidase-B)等的变化有关,同时伴有机体的新陈代谢能力减低,脑、肾、心肌细胞膜上 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP 酶活力下降;另外,由于皮肤暴露于体外,故在老化中表现得最为明显。

近代关于衰老的学说有很多,其中氧化自由基学说于 1956 年由 Harman 提出,是目前比较公认的学说之一。该理论指出,机体内时刻产生着自由基,同时超氧化物歧化酶等有效的自由基清除系统使体内自由基维持在正常水平。随着年龄增长,这种平衡逐渐被破坏,造成自由基过剩。过量自由基可通过氧化作用攻击细胞膜、线粒体膜等膜性结构及核酸、蛋白质和酶类等生物大分子,引起细胞膜和线粒体膜上的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,产生脂质过氧化物。这些脂质过氧化物及其分解产物使核酸及蛋白质分子发生交联聚合,进一步造成 DNA 基因突变或复制异常以及生物酶活力下降,最终导致细胞功能严重受损甚至衰老死亡[4]。

### 3. 人参抗血液系统衰老作用

#### 3.1. 人参延缓造血干细胞衰老

端粒与端粒酶活性是评价细胞衰老的重要依据。端粒长度是细胞的生物学年齡标志,端粒缩短促发细胞衰老的分子钟,可作为细胞衰老的特异性指标。端粒长度由端粒酶维持,细胞衰老与端粒缩短和端粒酶活性下降有密切联系[5][6]。周玥等人的实验研究[7]发现,造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)具有中等水平的端粒酶活性,这对维持 HSC 的正常功能非常重要。在 HSC 连续移植模型中发现,随移植代数的增加,HSC 发生衰老,每次移植后 HSC 端粒变短,这种机制可限制 HSC 的自我更新与分化并损伤其功能[8]。Rg1 可能通过激活端粒酶,抑制端粒长度缩短,延缓三丁基过氧化氢(tert-butyl hydroperoxide t-BHP)诱导的 Sca-1 + HSC 衰老[7]。

#### 3.2. GS 调控白血病细胞衰老

近年来研究证实,衰老并非正常细胞所独有的生物学特征,肿瘤细胞也可经药物诱导而呈现衰老改变。衰老肿瘤细胞的高度增殖、转移等特性也随之衰减。Rg1 可诱导人白血病 K562 细胞呈现复制性衰老特征,其中包括染色质碎裂、核膜内陷、核内包含物形成,线粒体与溶酶体体积增大、数目增加[9],异染色质聚集[10]。这可能与 Rg1 激活端粒介导的复制性衰老相关信号转导通路有关。有研究显示,人参皂苷 Rg1 在一定浓度(0~20  $\mu\text{mol/L}^{-1}$  范围内)对 K562 细胞的体外增殖有显著抑制作用,以终浓度 20  $\mu\text{mol/L}^{-1}$  作用 48h 为最佳[11]。周期阻滞是细胞衰老的重要表现,流式细胞术检测细胞周期分布发现,人参皂苷 Rg1 能有效促进 K562 细胞出现 G2/M 期阻滞[11]。目前的研究表明,衰老有两种不同的表现形式,即复制性衰老(replicative senescence)和应激诱导的衰老,前者被认为是细胞端粒 DNA 的缩短,后者则是由不同应激原引起[12][13][14]。P53-p21 是一条重要的细胞衰老相关通路,p53 能在转录水平激活 p21 的表达,主要介导端粒依赖的复制性衰老和(或)多种应激诱导的 DNA 损伤所致的衰老[15],干扰 p53 功能的肿瘤病毒编码的原癌基因能够延长人类细胞的复制时间[16]。p21 能结合多种 cyclin-CDK 复合物从而抑制其活性,所以在调控 G1 期和 G2/M 期阻滞中扮演重要角色[17]。李建平等研究发现,Rg1 将终浓度为 20  $\mu\text{mol/L}^{-1}$  Rg1z 干预 K562 细胞 48 h 后,复制性衰老通路相关蛋白 P53、P21、Rb 表达高于对照组,初步提示,Rg1 可能激活了复制性衰老信号转导通路,开启 K562 细胞衰老进程[16]。

### 4. 人参抗心血管系统的衰老作用

#### 4.1. 对血管平滑肌细胞的影响

血管老化时血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs)表现为形态、功能、表型及其对生

长因子、细胞因子和细胞外基质成分反应的变化[18]。VSMCs 从中膜迁移至内膜,并在内膜下大量增殖,分泌含锌的 MMP-9、血管紧张素 II (AngII)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等活性物质,进一步诱导并促进内皮细胞功能失调、血管的炎性改变及血管重塑[19]。无论是在健康增龄的生理情况下还是在高血压的病理情况下,主动脉 VSMCs 增殖旺盛,过氧化物酶体增生物激活  $\gamma$  受体(peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )表达减少而基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)表达增加[20]。应用人参皂甙类干预后, VSMCs 增殖力明显降低, PPAR- $\gamma$  表达增加而 MMP-9 表达减少。PPARs 是一类配体激活的核转录因子超家族成员,在血管系统中包括内皮细胞和 VSMCs 在内的几乎所有主要细胞均表达 PPAR- $\gamma$ [21]。研究表明 PPAR- $\gamma$  可改善内皮功能,抑制炎症反应,抑制 VSMCs 的增殖和迁移等,具有心血管保护作用[22],其改善血管功能的作用可能与减少氧自由基的产生、增加 NO 释放有关。关于 PPAR- $\gamma$  改善血管重构的具体机制,诸多研究提示可能与其抑制 MMP-9 表达密切相关。MMP-9 是 MMPs 中的重要成员,几乎可降解所有细胞外基质成分。研究发现, MMP-9 通过降解细胞外基质,使得 VSMCs 增殖造成血管壁增厚,并且促进 VSMCs 迁移,参与血管重构[23]。研究证实,人参改变 VSMCs 行为与其调节 VSMCs 基因表达有关[24]。增龄和高血压均可引起 VSMCs 的异常增殖及相关细胞活性因子的表达改变,这些细胞因子的改变在血管结构和功能改变过程中起着重要的作用。人参提取物可能通过诱导 PPAR- $\gamma$  的表达,抑制 MMP-9 的表达,对 VSMCs 的增殖起抑制作用,降低其增殖水平,减少负性细胞因子的表达,从而降低增龄和高血压对 VSMCs 的伤害,延缓血管老化[25]。

## 4.2. 对内皮细胞的影响

### 4.2.1. 抑制内皮细胞衰老和凋亡

长期以来,高脂血症引发动脉粥样硬化已成为固定模式而被人们所接受。氧化低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞过度凋亡是内皮功能失调的原因之一,对动脉粥样硬化的发生发展起重要作用。氧化低密度脂蛋白作用于主动脉内皮细胞,可抑制内皮型一氧化氮合酶的表达,减少一氧化氮的产生。而人参皂甙 Rg1 可上调氧化低密度脂蛋白所导致内皮型一氧化氮合酶的下降,抑制血管内皮细胞的过度凋亡[26]。

Perez [27]等研究报道,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可使培养的人脐静脉内皮细胞过度表达纤溶酶原激活物抑制剂,从而使内皮细胞的抗凝血功能转变为抗纤溶功能,易导致血栓栓塞性疾病发生。人参皂甙与 LPS 同时作用于培养的人脐静脉内皮细胞时,人参皂甙通过 NF- $\kappa$ B 途径,下调 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂的过度表达,促进纤溶,阻止血栓形成以维持血管内皮功能稳定[28]。

人参三七川芎提取物可通过 AT1 R 下调 NAD(P)H 氧化酶 p47phox 表达,进而使活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生减少,延缓血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)诱导的内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)衰老,这可能是益气活血中药延缓内皮细胞衰老的主要原因之一[29]。

### 4.2.2. 其他作用

研究显示周围空气颗粒物(Ambient airborne particulate matter) PM2.5 (50~800  $\mu$ g/ml)可降低脐静脉内皮细胞活力,使细胞内 ROS 和丙二醛的生成增加,该作用具有浓度依赖性,但在增加 HO-1 表达的作用中没有浓度依赖性。Rg1 (10 and 40  $\mu$ g/ml)降低 PM2.5 诱导的脐静脉内皮细胞活力减退,减少 ROS 和 MDA 的生成,增加 HO-1 与 Nrf2 的表达并促进 Nrf2 易位到细胞核,该作用同样呈浓度依赖性。这些结果表明,周围空气颗粒物的有机提取物可增强氧化应激并使细胞活力下降; Rg1 能够拮抗 PM2.5 引起的过度氧化应激; HO-1 表达增加及 Nrf2 的细胞核内易位可能与周围空气颗粒物(PM2.5)和 Rg1 对人脐静脉内皮细胞的作用有关[30]。

## 4.3. 对心肌细胞的影响

人参皂甙 Rb1 和人参皂甙 Re 均可减少 IR 心肌细胞的凋亡,而人参皂甙 Rb1 的效果优于人参皂甙 Re。

人参皂甙作为心脏停搏液的添加剂,在 20~80 mL 的浓度范围内,具有抗心肌 IR 损伤作用。IR 使得心肌细胞 Bcl 2, Bax, Bad, Fas 基因的表达明显增加。人参皂甙 Rb1 可以明显抑制 Bax, Bad, Fas 的表达,但不影响 IR 所诱发的 Bcl 2 表达的增加,导致 Bcl 2/Bad, Bcl 2/Bax 及 Bcl 2/Fas 比值的增大。人参皂甙 Rb1 通过上述机制可能具有抑制 IR 心肌细胞凋亡的作用,从而减轻心肌 IR 损伤[31]。

#### 4.4. 对心肌收缩力的影响

孙晓霞等[32]研究不同剂量人参皂甙 Rb1 对老龄大鼠心率、动脉压、左室收缩压、左室舒张压、左室内压最大升降速率的作用。实验结果显示人参皂甙 Rb1 三个剂量组均使这些 6 项指标明显下降,且具有剂量依赖性。以大鼠新功能 6 项指标之一的左室收缩压变化为例,对照组为  $7.98 \pm 5.9$  kPa, 静脉注入三种剂量(95 mg/kg, 190 mg/kg, 285 mg/kg)的 Rb1 后,左室收缩压分别下降至  $6.65 \pm 2.3$  kPa、 $5.32 \pm 1.9$  kPa、 $5.00 \pm 1.5$  kPa, 表明人参皂甙 Rb1 对老龄大鼠心肌收缩有抑制作用。

### 5. 小结和展望

人参临床应用广泛,疗效显著且毒副作用少。近代研究证明人参有滋补、抗疲劳、扩血管、甚至抗癌等多方面的药理和生物活性,人参皂甙是人参的主要活性成分。本文显示人参对于抗血液及心血管系统衰老也发挥着重要作用,GS 通过作用于端粒和端粒酶、调控造血干细胞和白血病细胞的生理活动等作用于血液系统;GS 可以抑制 IR 心肌细胞凋亡,从而减轻心肌 IR 损伤;其作用于血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、心肌细胞等减缓心血管系统衰老。人参的营养和治疗价值都很高,今后应做更充分的研究,使其更好地服务于临床。

### 基金项目

江西省重点研发计划项目(No. 20161BBG70067)和江西省自然科学基金项目(No. 20171BAB205085); 国家自然科学基金项目(No. 81660751, 81660151, 81260504)。

### 参考文献 (References)

- [1] 王小勇, 毕志刚, 王云贵, 蒋琰, 王燕飞. 人参皂苷和枸杞多糖对 UVB 诱导培养的成纤维细胞提早衰老的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(3): 184-187.
- [2] 张春红, 张连学, 李向高, 刘双利, 刘桓宇, 赵向南. 人参皂苷常规水提取法和新提取方法的比较研究[J]. 中药材, 2006, 29(10): 1040-1042.
- [3] 张利红, 章培军. 人参的药用研究[J]. 大同医学专科学校学报, 2003, 23(1): 31-32.
- [4] 雷秀娟, 冯凯, 孙立伟, 姜锐. 人参皂苷抗衰老机制的研究进展[J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(1): 44-47.
- [5] Sahin, E. and Depiho, R.A. (2010) Linking Functional Decline of Telomeres, Mitochondria and Stem Cells during Ageing. *Nature*, **464**, 520. <https://doi.org/10.1038/nature08982>
- [6] Lansdorp, P.M. (2008) Telomeres, Stem Cells, and Hematology. *Blood*, **111**, 1759. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-084913>
- [7] 赵朝晖, 陈晓春, 朱元贵, 等. 人参皂苷 Rg1 延缓细胞衰老过程中端粒长度和端粒酶活性的变化[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(1): 61.
- [8] 周玥, 姜蓉, 杨斌, 姚欣, 王萍, 刘典锋, 王亚平. 人参皂苷 Rg1 延缓造血干细胞衰老过程中端粒长度和端粒酶活性的变化[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3172-3175.
- [9] Cristofalo, V.J., Lorenzini, A., Allen, R.G., et al. (2004) Replicative Senescence: A Critical Review. *Mechanisms of Ageing and Development*, **125**, 827-848. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.07.010>
- [10] Narita, M., Nunes, S., Heard, E., et al. (2003) Rb-Mediated Heterochromatin Formation and Silencing of E2F Target during Cellular Senescence. *Cell*, **113**, 703-716. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00401-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00401-X)
- [11] 蔡世忠, 周玥, 刘俊, 刘典锋, 姜蓉, 王亚平. 人参皂苷 Rg1 诱导人白血病 K562 细胞株衰老的实验[J]. 中国中药

- 杂志, 2012, 37(16): 2424-2428.
- [12] Muller, M. (2009) Cellular Senescence; Molecular Mechanisms, *In Vivo* Significance, and Redox Considerations. *Antioxidants & Redox Signaling*, **11**, 59-98. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2104>
- [13] Grimes, A. and Chandra, S.B. (2009) Significance of Cellular Senescence in Aging and Cancer. *Cancer Research and Treatment*, **41**, 187-195. <https://doi.org/10.4143/crt.2009.41.4.187>
- [14] 蔡世忠, 王亚平. 细胞衰老与细胞自噬的生物学关联及其意义[J]. 生命科学, 2011, 23(4): 335-341.
- [15] d'Adda di Fagagna, F., Teo, S.H. and Jackson, S.P. (2004) Functional Links between Telomeres and Proteins of the DNA-Damage Response. *Genes & Development*, **18**, 1781-1799. <https://doi.org/10.1101/gad.1214504>
- [16] 李建平, 蔡世忠, 刘俊, 周玥, 刘典锋, 王亚平, 顾恒伟. 人参皂苷 Rg1 诱导人白血病 K562 细胞复制性衰老的机制[J]. 解剖学报, 2012, 43(4): 473-478.
- [17] Wiebusch, L. and Hagemeyer, C. (2010) p53- and p21-Dependent Premature APC/C-Cdh1 Activation in G2 Is Part of the Long-Term Response to Genotoxic Stress. *Oncogene*, **29**, 3477-3489. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.99>
- [18] Orlandi, A., Bochaton-Piallat, M.L., Gabbiani, G., *et al.* (2006) Aging Smooth Muscle Cells and Vascular Pathobiology: Implications for Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **188**, 221-230. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.018>
- [19] 李虹, 白小涓, 陈香美. 血管衰老指标的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 212-215.
- [20] Waleher, D. and Marx, N. (2004) Insulin Resistance and Cardiovascular Disease: The Role of PPARgamma activators beyond Their Anti-Diabetic Action. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **1**, 76-81. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2004.011>
- [21] Jozkowiez, A., Dulak, J., Prager, M., *et al.* (2001) Prostaglandin-J2 Induces Synthesis of Interleukin 8 by Endothelial Cells in a PPAR-Gamma-Independent Manner. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **66**, 165-177. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(01\)00155-1](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(01)00155-1)
- [22] 杨静, 雷燕, 崔巍, 等. 人参三七川芎提取物延缓内皮细胞复制性衰老的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1544-1548.
- [23] Mason, D.P., Kenagy, R.D., Hasenstab, D., *et al.* (1999) Matrix Metallo-Proteinase-9 Overexpression Enhances Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Ather Remodeling in the Injured Rat Carotid Artery. *Circulation Research*, **85**, 1179-1185. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.12.1179>
- [24] 温进坤, 韩梅. 益气活血法与血管平滑肌细胞基因表达调节[J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1): 12-14.
- [25] 陶丽丽, 雷燕. 人参、三七、川芎提取物对血管平滑肌细胞衰老相关  $\beta$  半乳糖苷酶及 p16-cyclin D/CDK-Rb 通路的影响[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(1): 76-84.
- [26] 李志刚, 蓝荣芳. 人参皂甙 Rg1 抗 OxLDL 诱导内皮细胞凋亡及分子机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2002, 11(3): 248-251.
- [27] Perez-Ruiz, A., Montes, R., Velasco, F., *et al.* (2002) Regulation by Nitric Oxide of Endotoxin-Induced Tissue Factor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Endothelial Cells. *Thrombosis and Haemostasis*, **88**, 1060-1065.
- [28] 阮秋容, 宋建欣. 人参皂甙对血管内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 和核因子- $\kappa$ B 的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(4): 351-354.
- [29] 杨静, 雷燕, 方素萍, 陈可冀. 人参三七川芎提取物延缓血管紧张素 2 诱导内皮衰老机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 524-528.
- [30] Li, C.-P., Qin, G., Shi, R.-Z., Zhang, M.-S. and Lv, J.-Y. (2013) Ginsenoside Rg1 Reduces Toxicity of PM2.5 on Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Upregulating Intracellular Antioxidative State. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **35**, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.11.006>
- [31] 李丽艳, 路新国. 人参皂甙对心血管系统、神经系统的影响及抗运动疲劳的作用[J]. 中国组织工程研究, 2005, 9(16): 196-197.
- [32] 孙晓霞, 夏映红, 钟国赣. 人参皂甙单体 Rb1 对大鼠在体心脏收缩性能的影响[J]. 长春中医学院学报, 2003, 19(1): 43-44.

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2160-441X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[pi@hanspub.org](mailto:pi@hanspub.org)