

三七三醇皂苷化学成分及药理作用的研究进展

冷 静^{1,2}, 傅超美^{1*}, 万 方³

(1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137; 2. 重庆市中医研究院, 重庆 400021; 3. 成都华神集团股份有限公司制药厂, 四川 成都 610225)

摘要: 全面系统地综述了近 20 年来三七三醇皂苷的化学成分和药理作用的研究概况。

关键词: 三七三醇皂苷; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R96

文献标志码: B

文章编号: 1006-0103(2011)01-0083-04

三七 *Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen 为五加科植物, 迄今已从三七的不同部位分离得到 60 余种单体皂苷类成分, 其主要有效成分为三七总皂苷 (PNS), 主要含人参皂苷 Rb₁ (约 30%)、人参皂苷 Rg₁ (约 20%)、三七皂苷 R₁ (约 5%) 和人参皂苷 Re (约 2.5%)。按照其结构特点, PNS 分为两类: 二醇皂苷 (PDS) 和三醇皂苷 (PTS)。PTS 制剂现已在中国上市, 临床上对缺血性脑卒中具有较好的疗效^[1-2]。现就近 20 年来 PTS 化学成分及药理作用的研究进展作一综述。

1 三醇皂苷 (PTS) 的化学成分

1.1 化学结构及其主要单体皂苷

PTS 为达玛烷四环三萜类皂苷, 其苷元为 20(s)-原人参三醇型 [20(S)-protopanaxatriol], 结构特点: C₈ 为 β 甲基、C₁₃ 为 β-H、C₁₀ 有 β-CH₃、

C₁₇ 有 β-侧链、C₂₀ 构型多为 S。三七中 PTS 的结构及所含主要单体皂苷见表 1^[3-6]。在三七的不同生长部位中, 其地下部分与地上部分的皂苷组成不尽相同, 含量各异。地下部分以 20(S)-原人参三醇型 (PTS) 为主, 与 PDS 的含量比约为 3:1; 而地上部分则相反, 以 PDS 为主, 因此, 在利用各个不同生长部位的资源时, 应加以选择^[7]。

1.2 制备工艺及质量控制

PTS 的传统提取方法与三七总皂苷的基本一致。可采用超声法和微波辅助提取法提取, 其中, 超声提取法步骤简单, 提出杂质少, 可在低温下进行, 有利于保护三七中对热不稳定的皂苷^[8]; 微波辅助提取法用时最短, 效率最高^[9]。但这两种方法尚待进一步研究, 以降低设备成本, 增加工业化应用的可行性。三七皂苷常用的分离纯化方法有柱层析法、薄层层析法、液滴逆流层析法及 HPLC 法。用 ADS-2 吸附树

表 1 三七中 PTS 结构及其主要单体皂苷

结构式	名称	R ₁	R ₂
<p>PTS 结构母核</p> <p>O-Glc Ginsenoside Rh4</p>	Ginsenoside-Re	glc-rha	glc
	Ginsenoside-Rg ₁	glc	glc
	Malonyl-ginsenoside-Rg ₁	glc malonyl	glc
	Ginsenoside-Rg ₂	glc-rha	H
	Ginsenoside-Rh ₁	glc	H
	Notoginsenoside-R ₁	glc-xyl	glc
	Notoginsenoside-R ₂	glc-xyl	H
	Notoginsenoside-R ₃	glc	glc-glc
	Notoginsenoside-R ₆	glc	glc-glc
	Notoginsenoside-U	H	glc-glc
	Ginsenoside-R _f	glc-glc	H
	20-O-glucoginsenoside-R _f	glc-glc	glc
	Ginsenoside-F ₁	H	glc
	Chikusetsusaponin-L ₅	H	glc-ara(p)-xyl
	Yesaninoside E	glc-rha	glc-glc

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划项目(编号: 2006BAI1B04); 2007 年度成都市科技计划项目(编号: 07GGYB074SF); 2008 年度成都市双流县科技成果孵化资金

作者简介: 冷静 (1979-), 女, 四川中江, 博士, 主管中药师, 从事中药新药及医院制剂的科研工作。Email: ljlengjing@sina.com

* 通信作者, Email: chaomeifu@126.com

脂分离三七皂苷,50%乙醇作洗脱液可分得 31.7% R_{g_1} 、5.4% R_e 、5.79% R_{b_1} 、29.7% R_1 ,产率为 7.75%^[10]。

1.3 PTS的含量测定研究

三七单体皂苷的含量测定方法有薄层扫描法、HPLC法和GC法等。分别采用TLCS法和HPLC法测定三七总皂苷中 R_{b_1} 、 R_{g_1} 、 R_1 的含量^[11]发现:HPLC法能将多种皂苷很好地分离并检测,简便快速,减少了误差,其准确度和测定结果的稳定性均优于TLCS法。

2 PTS的药理作用

2.1 对血液系统的作用

2.1.1 抗血小板凝集的作用 以 R_{g_1} 为代表的PTS是三七中的活血成分,三醇皂苷 R_{g_1} 以浓度依赖式抑制凝血酶诱导的血小板聚集,浓度升高时, R_{g_1} 作用增强,而二醇皂苷 R_{b_1} 反而促进血小板聚集。三醇皂苷 R_{g_1} 可明显降低实验性血栓形成,并以剂量信号3方式抑制凝血酶诱导的血小板聚集; R_{g_1} 还可抑制凝血酶诱导的正常血压及肾性高血压大鼠的血小板内游离钙(Ca^{2+})升高。这也表明: R_{g_1} 的抗血小板聚集作用可能与抑制血小板升高有关^[12]。

2.1.2 抗血栓的作用 PTS可通过降低脑血管阻力,增加脑血流量来改善脑循环;能抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的大鼠血小板聚集和大鼠动-静脉旁路血栓的形成,具有良好的活血化淤功能^[13]。PTS的主要活性成分 R_{g_1} 能增强纤溶系统的活性,促进血管内皮一氧化氮的释放而发挥抗血栓的作用^[14];能有效对抗由纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)活性增高和t-PA活性降低所引起的血栓^[15],这可能是具有抗血栓作用的有效机制之一。

2.2 对心血管系统的作用

2.2.1 对心脏的影响 R_{g_1} 与胺碘酮均可不同程度地延长心室有效不应期及心室MAP时程,提示 R_{g_1} 与胺碘酮均可延长心室不应性及心室复极化时程,表明 R_{g_1} 对心室的电生理作用类似于胺碘酮^[16]。

2.2.2 对心肌细胞的保护作用 PTS能明显延长羊心浦氏纤维动作电位时程(APD),对动作电位幅度(APA)无明显影响;能明显抑制羊心浦氏纤维延迟整流钾电流的峰值,且此种抑制作用呈时间及剂量依赖性,这揭示PTS了通过阻滞延迟整流钾通道而延长APD^[17]。

R_e 、 R_{g_1} 、 R_{g_2} 和 R_{h_1} 使B、L、T三型钙通道的开放时间缩短、关闭时间延长、开放概率减小,使L型钙通道的开放时间缩短、关闭时间延长、开放概率减小;

R_e 、 R_{g_1} 、 R_{g_2} 和 R_{h_1} 拮抗Xan-XOD诱发的自由基含量增多, R_f 无此作用^[18]。这表明三醇皂苷中 R_e 、 R_{g_1} 、 R_{g_2} 、 R_h 兼有钙通道阻滞作用和抗自由基作用,而三醇皂苷 R_f 对L型钙通道有阻滞作用。但 R_{g_1} 对L-钙通道可能无阻滞作用^[19],详尽机制尚待研究。

2.2.3 抗心律失常 PTS能对抗多种化学物质诱发的动物心律失常,与胺碘酮相似。其可使豚鼠乳头肌细胞APD和ERP延长,且能抑制交感神经传出放电;可减慢心率、降低血压,是一个有潜在前景的抗心律失常药^[20]。PTS对整体大鼠结扎冠脉诱发心肌缺血及再灌注损伤所致心律失常具有明显的抑制作用;可提高小鼠耐缺氧的能力,通过降低耗氧量而延长动物在缺氧条件下的存活时间;还能缩小心肌梗死范围,减轻心肌组织的损伤。这亦是其对缺血再灌注性心律失常产生良好抑制作用的原因之一^[21]。

2.2.4 对血压的影响 PDS可引起血压明显下降,而PTS可引起血压升高,其升压作用不被妥拉苏林和心得安所对抗,其升压作用可能与 α 、 β 受体无关,其升压作用机制尚待研究^[22]。两种皂苷在引起血压变化时均未引起心率和呼吸的明显改变。PTS或血管紧张素转换酶抑制剂均可降低易卒中型肾血管性高血压大鼠的脑卒中发生率,两药合用还能减轻卒中的严重程度^[23]。

2.3 对脑血管的影响及对作用机制的探讨

2.3.1 对脑缺血缺氧损伤的保护作用 PTS可通过抑制脑血管通透性的增加来降低脑指数,减轻脑水肿。PTS对大鼠大脑中动脉栓线法局灶性脑缺血(MCAO)损伤、小鼠不完全全脑缺血损伤均具有明显的保护作用^[24]。

2.3.2 对脑缺血再灌注损伤的保护作用 PTS可促进缺血再灌注后细胞的增殖水平,可抑制脑缺血/再灌注后炎症因子分泌及细胞凋亡,从而起到保护脑的作用^[25]。对脑缺血的保护机制可能是上调HSP70和下调转铁蛋白来保护血脑屏障^[26]。

2.3.3 对PTS脑血管药理作用机制的探讨 PTS能有效抑制级联反应中炎症细胞因子IL-6的产生,减轻或消除脑缺血级联反应中的炎症反应,发挥保护神经元的作用^[27];可使缺血再灌注大鼠的Nogo-A表达下降、Nestin表达上调,这可能是其发挥脑保护作用的机理之一^[28];具有增强预缺血诱导的脑缺血耐受作用,并上调GFAP、bFGF的表达^[29];可通过上调BDNF和TrkB表达对脑缺血神经元损伤起保护作用,促进神经元的重塑,发挥其对脑缺血的治疗作用^[30];可促进大鼠脑梗死后不同时点Syp和PSD-95的表达,即突触的重塑过程,对大脑功能重塑有积极作用^[31]。

2.4 对神经系统的影响

2.4.1 益智作用 R_{g_1} 能明显提高衰老模型鼠对电刺激的逃避能力,改善 D-gal 所致的学习记忆能力下降^[32];可改善记忆损伤模型动物的学习记忆功能,其机制可能与降低脑组织中 AChE 活性、降低脑组织中脂质过氧化物、脂褐质等的含量有关^[33]。

2.4.2 对受损神经的修复作用 R_{g_1} 对神经系统由多巴胺氧化引起的损伤有明显的治疗和保护作用^[34]。

2.5 对代谢的影响

2.5.1 降血糖作用 R_{g_1} 有降低葡萄糖性高血糖、协同胰岛素降低葡萄糖性高血糖症的作用^[35],对糖尿病动物的降血糖作用可能是通过直接促进糖代谢的主要去路对葡萄糖的摄取、氧化和糖原合成等环节而实现的^[36]。

2.5.2 对血脂的影响 R_{g_1} 具有较强的抗脂质过氧化作用,能显著降低血脂及脂质过氧化终产物丙二醛,显示有一定的延缓衰老的药用价值^[37]。

2.6 抗纤维化作用

2.6.1 抗肝纤维化 PTS 中 R_{g_1} 能改善肝纤维化大鼠的肝功能,降低血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、透明质酸(HA)、黏连蛋白(LN)的水平; R_{g_1} 能明显减轻肝组织胶原的沉积,改善肝纤维化程度^[38]。

2.6.2 抗肾间质性纤维的变性 R_{g_1} 能够抑制单侧输尿管堵塞大鼠肾间质性纤维的变性,其机理可能是通过抑制血小板凝集素 1(TSP-1)的表达来阻断肾小管上皮-肌成纤维细胞的转化^[39]。

2.7 抗肿瘤和免疫调节的作用

应用光镜、电镜及端粒序列重复扩增银染法,观察 PTS 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 的形态及端粒酶活性的影响,结果发现该药能引起 SMMC-7721 细胞核浓缩、线粒体空泡化、微绒毛减少。该药不能抑制端粒酶活性,但能诱导分化抑制肝癌细胞的增殖^[40]。 R_1 能诱导人白血病细胞株 HL-60 细胞的凋亡,其作用可能与凋亡调节基因 survivin、bcl-2 的下调有关^[41]。 R_{g_1} 对体细胞和生殖细胞的 DNA 损伤均有保护作用,对小鼠移植性肿瘤也有一定的抑瘤作用^[42]。

2.8 抗衰老和抗氧化的作用

PTS 对氧自由基具有清除作用^[43]。 R_{g_1} 可通过抗氧化作用和抑制胞内钙的超载来抑制神经细胞的凋亡和前炎因子增多,延缓衰老^[44]。三七中人参皂苷 R_{g_2} 在体外可增强人脐静脉 L 皮细胞系 EVC-304 细胞的抗氧化作用,增加细胞对 H_2O_2 所致凋亡的抵抗能力^[45]。

3 结语

PTS 中化学成分基本明确,药效物质基础清楚;PTS 对血液系统、心血管系统、神经系统、免疫系统等均具有广泛的作用,临床上广泛地应用于心血管疾病、肝炎、外科疾病等的治疗,具有广阔的应用前景,开发利用潜力大。目前,对 PTS 的研究,主要侧重于对其中的单体皂苷成分的研究而忽视了中药多成分间的相互协调作用和整体作用,因此,有必要以 PTS 作为一个整体物质,采用多种皂苷成分作为系统研究指标,进一步对其质量控制、理化性质及药理、药代等方面进行深入研究。

参考文献:

- [1] 吴孝萍,唐宇凤,苏牟萧,等.三七通舒胶囊对血管性痴呆模型大鼠学习记忆的影响[J]. 华西药理学杂志,2010,25(2):159-160.
- [2] 刘川,王淳,刘平,等.三七三醇皂苷治疗脑梗塞 116 例疗效分析[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(1):6-7.
- [3] 魏均娴,陈业高,杜元冲. 人参属植物中的达玛烷型皂苷及其分离方法简介[J]. 昆明医学院学报,1991,12(2):56-64.
- [4] Sun HX, Yang ZG, Ye YP. Structure and biological activity of protopanaxatriol-type saponins from the roots of Panax notoginseng[J]. Inter Immunophar, 2006,6(1):14-25.
- [5] 方丽波,刘广志. 三七三醇皂苷生物学功能的研究进展[J]. 华西药理学杂志,2009,24(5):557-560.
- [6] Liu JH, Wang X, Cai SQ, et al. Analysis of the constituents in the Chinese drug notoginseng by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry[J]. J Chinese Pharm Sci, 2004,13(4):225-237.
- [7] 刘刚,鲍建材,郑友兰,等. 三七化学成分研究进展[J]. 人参研究,2004,16(2):10-18.
- [8] Wu J, Lin L, Chau FT. Ultrasound-assisted extraction of ginseng saponins from ginseng roots and cultured ginseng cells[J]. Ultrasonics Sonochemi, 2001,8(4):347-352.
- [9] Vongsangnak W, Gua J, Chauvatcharin S, et al. Towards efficient extraction of notoginseng saponins from cultured cells of panax notoginseng[J]. Biochem Engin J, 2004,18(2):115-120.
- [10] 欧来良,史作清,施荣富,等. 强极性大孔吸附树脂对三七皂苷的分离纯化研究[J]. 中草药,2003,34(10):905-907.
- [11] 冯亮,蒋学华,叶利民. 三七总皂苷中各组分含量测定方法的改进[J]. 华西药理学杂志,2006,21(2):187-189.
- [12] 徐皓亮,季勇. 三七皂苷 R_{g_1} 对大鼠实验性血栓形成,血小板聚集率及血小板内游离钙水平的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1998,12(1):40-42.
- [13] 陈健文,谭敏谊,向秋玲,等. 三七中人参三醇皂苷活血化瘀作用研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(3):38-41.
- [14] 徐皓亮,刘宛斌,饶曼人. 三七三醇皂苷 R_{g_1} 对实验性血栓形成的影响及其机制探讨[J]. 药学报,1997,32(7):23-26.
- [15] 詹合琴,李平法,杨锦南,等. 三七皂苷 R_{g_1} 对 t-PA 和 PAI-1 水平的影响[J]. 中国药理学通报,2006,22(7):869-872.
- [16] 伍卫,张旭明,刘品明,等. 三七皂苷 R_{g_1} 与胺碘酮对犬心室电

- 生理作用的比较[J]. 中山医科大学学报, 1996, 17(2): 99 - 102.
- [17] 李学军, 范劲松. 三七中人参三醇甙对羊心浦氏纤维动作电位及延迟整流的影响[J]. 药学期刊, 1993, 28(2): 81 - 84.
- [18] JIANG Y, LIU W, WANG XM, *et al.* Calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxatriol saponins in cultured myocardiocytes [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1996, 17(2): 138 - 141.
- [19] 张斌, 金士翱. 三七皂甙单体 R_{g1} 对心肌细胞膜钙离子通道的影响[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(10): 624 - 626.
- [20] 李学军, 张宝恒. 三七中人参三醇甙抗心律失常作用的交感神经机理[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, 4(3): 161 - 163.
- [21] 高宝英, 李学军. 三七中人参三醇甙对动物缺血性心律失常的影响[J]. 药学期刊, 1992, 27(9): 641 - 644.
- [22] 杨世杰, 王丹. 人参茎叶二醇组和三醇组皂甙对血压等作用影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1991, 17(1): 20 - 22.
- [23] 赵湛, 余剑, 熊丽, 等. 三七三醇皂甙配合抗高血压治疗预防高血压性脑卒中[J]. 高血压杂志, 2006, 14(7): 527 - 530.
- [24] 向秋玲, 陈健文, 马仁强, 等. 三七中人参三醇皂甙对脑缺血的保护作用[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2008, 29(6): 705 - 709.
- [25] 闫俊岭, 王云波, 张华献, 等. 三七皂甙 R_{g1} 对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 华西药学期刊, 2007, 22(2): 160 - 162.
- [26] 姚小皓, 李学军. 三七中人参三醇皂甙对脑缺血的保护作用及其机制[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 371 - 373.
- [27] 邹蔚萌, 翟建英, 崔方圆, 等. 三七三醇皂甙对大鼠脑中动脉梗塞大鼠行为学、病理形态学及血清白细胞介素-6 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 393 - 396.
- [28] 张利军, 白宇, 侯郁青. 三七三醇皂甙对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 Nogo-A 表达的影响[J]. 中医药导报, 2008, 14(5): 11 - 14.
- [29] 周俊英, 刘小利, 罗祖明. 三七三醇皂甙增进大鼠脑缺血耐受的作用及对 GFAP 和 bFGF 表达的影响[J]. 华西药学期刊, 2005, 20(6): 489 - 492.
- [30] 王席玲, 邹忆怀, 翟建英, 等. 三七三醇皂甙对 MCAO 大鼠 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(2): 102 - 105.
- [31] 崔方圆, 翟建英, 邹蔚萌, 等. 三七通舒胶囊对脑梗死后不同恢复时点 Syp 和 PSD-95 表达的影响[J]. 中成药, 2008, 30(1): 31 - 34.
- [32] 乔萍, 杨贵贞. 三七皂甙单体 R_{g1} 对 D-半乳糖模型鼠学习记忆和免疫功能的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2003, 29(3): 267 - 269.
- [33] 张小超, 何波, 陈鹏. 三七皂甙 R_{g1} 对学习记忆功能障碍的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 13 - 16.
- [34] 张林波, 杨贵贞. 多巴胺对 PC12 细胞活性的影响及三七皂甙 R_{g1} 的保护作用[J]. 吉林农业大学学报, 2003, 25(2): 175 - 178.
- [35] 蒋家雄, 张肇玖, 张连慧, 等. 三七总皂甙和三七皂甙 C1 对实验性动物血糖的作用[J]. 药学期刊, 1982, 17(3): 222 - 225.
- [36] 贡云华, 蒋家雄. 三七皂甙 C1 对四氧嘧啶糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 药学期刊, 1991, 26(2): 81 - 85.
- [37] 张嘉麟, 徐文安, 吴双凤. 三七中人参皂甙对老年鼠血浆脂质及其代谢产物含量的影响[J]. 昆明医学院学报, 2001, 22(1): 45 - 46.
- [38] 马岚青, 梁兵, 柳波, 等. 人参皂甙 R_{g1} 抗肝纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(3): 165 - 168.
- [39] Xie XS, Yang M, Liu HC, *et al.* Influence of ginsenoside R_{g1}, a panaxatriol saponin from *Panax notoginseng*, on renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(11): 885 - 94.
- [40] 王英凯, 张明磊, 张立波. 人参三醇组皂甙诱导分化人肝癌细胞的研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2003, 19(4): 242 - 243.
- [41] 郑文球, 朱敏. 三七皂甙 R₁ 诱导 HL-60 细胞凋亡中 survivin、bcl-2 的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(3): 198 - 200.
- [42] 黄清松, 李红枝, 张咏莉, 等. 三七皂甙 R_{g1} 抗突变和抗肿瘤研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(8): 1124 - 1125.
- [43] 韦嘉松. 三七茎叶人参二醇组皂甙和人参三醇组皂甙清除氧自由基作用的研究[J]. 广西医科大学学报, 1995, 12(3): 388 - 390.
- [44] 乔萍, 杨贵贞. 三七皂甙 R_{g1} 改善 D-半乳糖模型鼠学习记忆能力与其作用的可能因素[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(11): 772 - 774.
- [45] Xin XJ, Zhong JJ, Wei DZ, *et al.* Protection effect of 20(S)-ginsenoside R_{g2} extracted from cultured panax notoginseng cells on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity of human umbilical cord vein endothelial cells *in vitro* [J]. *Proc Biochem*, 2005, 40(10): 3202 - 3205.

收稿日期: 2010-05-12