

## 刺五加的研究进展

涂正伟<sup>1,2</sup>, 周渭渭<sup>1,2</sup>, 单洪<sup>1</sup>, 辛宁<sup>2</sup>, 侯文彬<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193
2. 广西中医学院, 广西 南宁 530001

**摘要:** 刺五加含有苷类、黄酮、多糖等多种活性成分, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、抗疲劳等药理作用。对国内外刺五加相关文献进行总结, 为刺五加进一步的研究和开发提供参考资料。

**关键词:** 刺五加; 苷类; 黄酮; 抗衰老; 抗疲劳

**中图分类号:** R282.710.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 6376 (2011) 03 - 0213 - 04

## Advances in studies on chemical constituents of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effects

TU Zheng-wei<sup>1,2</sup>, ZHOU Wei-wei<sup>1,2</sup>, SHAN Qi<sup>1</sup>, XIN Ning<sup>2</sup>, HOU Wen-bin<sup>1</sup>

1. Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Techniques for TCM, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

**Abstract:** Based on the literatures on *Acanthopanax senticosus*, a variety of active constituents in the medicinal plant were found, such as glycosides, flavonoids, and polysaccharides, which showed the effects on regulating immunity, anticancer, anti-aging, and anti-fatigue. This review will provide the reference information for further researching and exploitation.

**Key words:** *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms; glycosides; flavonoids; anti-aging; anti-fatigue

刺五加为五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根及根茎、树皮、叶、茎、果实亦可供药。该药性温, 味辛、微苦, 无毒, 入脾肾经。能扶正固本、补肾健脾、益智安神。主治脾肾阳虚、腰膝酸软、体虚乏力、失眠多梦、食欲不振。现代研究表明, 刺五加有促性腺、抗疲劳和防止记忆衰退等活性, 特别是所含的多种糖类及刺五加苷是理想的干扰素 (IFN) 促诱生剂, 可提高机体内 IFN 水平, 增强肌体免疫力。近年来, 国内外学者经过大量的研究和实验, 证实刺五加含有多种活性成分。鉴于刺五加中各种成分的多种生物活性, 本文就其近年来化学成分和药理活性的研究进展进行系统综述。

### 1 化学成分

#### 1.1 苷类

已分离出 8 种刺五加苷分别为多刺五加苷 A、B、B1、C、D、E、F、G, 具体化学名为  $\beta$ -谷甾醇

葡萄糖苷、紫丁香酚苷, 7-羟基-6, 8-二甲基香豆精葡萄糖苷、乙基半乳糖苷、紫丁香树脂酚二葡萄糖苷 (D 和 E 是异构体)、芝麻酯素 (F 和 G 是异构体)<sup>[1-2]</sup>。王子灿等<sup>[3]</sup>利用高效液相色谱-质谱联用技术分析刺五加抗疲劳化学成分, 结果发现刺五加根中含有 L-芝麻素、松苷、刺五加苷 B、异秦皮啶葡萄糖苷和去羟栀子苷 (geniposide)。

从刺五加根的甲醇提取物中分离到 2 种三萜皂苷, 为原报春花素 A (protoprimulagenin A) 的糖苷。从叶中分离得到齐墩果酸为配基的五加叶苷 I、K、L 和 M 等, 齐墩果酸也存在于刺五加茎皮中。刺五加叶中发现了 13 个新化合物, 命名为刺五加苷 (ciwujianoside) -A1、A2、A3、A4、B、C1、C2、C3、C4、D1、D2、D3 和 E, 均为三萜皂苷, A3、A4、D3 的苷元为首次从天然产物中分离得到。Park 等<sup>[4]</sup>从无刺刺五加 *A. senticosus forma inermis* 叶的甲醇提取物获得 4 种新的三萜类化合物, 均为

收稿日期: 2010-10-12

\*通讯作者 侯文彬 (1969—), 男, 研究员, 硕士生导师。Tel: (022)23006295 E-mail: houwb@tjipr.com

3, 4-开环-羽扇豆烷型三萜苷, 分别命名为 nermoside、1-deoxychiisanoside、24-hydroxychiisanoside、11-de-oxyisochiisanoside。吴立军等<sup>[5-6]</sup>从刺五加茎叶中分离出 2 个新的木脂素类化合物, 即刺五加酮 (ciwujiatone) 和新刺五加酚 (neociwujia-phenol), 并首次分得阿魏葡萄糖苷 (fereloylsucrose) 以及 4 个已知化合物异秦皮啶、五加苷 B1、阿魏酸葡萄糖苷和丁香苷。

### 1.2 黄酮类成分

从刺五加叶分得金丝桃苷 (槲皮素-3-*O*- $\beta$ -*D*-半乳糖, hyperoside)。陈貌连等<sup>[7]</sup>发现刺五加叶中存在槲皮素苷 (槲皮素-3-*O*- $\alpha$ -*L*-鼠李糖)、金丝桃苷、槲皮素和芦丁 (槲皮素-3-*O*-芦丁糖)。除金丝桃苷外, 其他 3 种为刺五加叶中尚未报道的黄酮类成分。

### 1.3 多糖

刺五加多糖 (*Acanthopanax senticosus* polysaccharides, ASPs) 为其免疫活性组分, 包括葡萄糖、果糖、阿拉伯糖等<sup>[1]</sup>, 刺五加含 2%~6%碱性多糖及 2.3%~5.7%水溶性多糖, 五加多糖 PES 中的 2 种多糖被命名 PES-A 和 PES-B。PES-A 的组成葡萄糖、乳糖、阿拉伯糖比例为 3.3:2:1, 主要为 1-3 $\alpha$ -*D*-葡萄糖吡喃糖及一些 1 $\rightarrow$ 2 与 1 $\rightarrow$ 4 连接的吡喃型己醛糖<sup>[8]</sup>。刺五加果中也含有与根多糖组成极为相似, 具有一定保肝作用的水溶性多糖。

### 1.4 其他成分

除上述成分外, 从刺五加的根和根皮提取物中分离的成分还有脂肪酸类及其酯类化合物, 如油酸甲酯、油酸乙酯、10, 13-十八碳二烯酸甲酯、10, 13-十八碳二烯酸乙酯、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、9, 11-十八碳二烯酸和十六碳三烯酸; 2 种微量萜类化合物, 分别为反式 4, 4'-二羟基-3, 3-二甲氧基萜和 7-羟基-6, 8-二甲基香豆素即异嗪皮啶 (isofraxidin);  $\beta$ -谷甾醇、胡萝卜苷、丁香苷、白桦脂酸、苦杏仁苷、蔗糖以及鹅掌秋碱 (liriodendrin)<sup>[9-11]</sup>。

## 2 药理作用

### 2.1 对中枢神经系统的影响

刺五加对中枢神经的兴奋和抑制过程均有影响, 单独 1 次给药显示出中枢神经系统的刺激作用, 连续给药则显示出强壮作用。而且也加强抑制过程, 使抑制趋于集中, 使分化更完全, 增加大脑皮层的内抑制过程。刺五加叶皂苷 (*Acanthopanax senticosus* saponins, ASS) 能减少缺血性神经元凋亡, 细胞超微结构呈现凋亡样改变, 其凋亡率与正常对

对照组比较有差异 ( $P < 0.01$ ), 提高神经元存活率、降低 LDH 释放量及 NO 水平<sup>[12]</sup>。刺五加能显著减少小鼠的自主活动, 并可显著延长异戊巴比妥钠引起的小鼠睡眠时间, 对抗防己毒素引起的小鼠惊厥有抑制作用, 说明刺五加对神经系统有镇静安神之功效。刺五加可提高学习记忆能力, 刺五加皂苷能减轻海马缺血氧后神经元损害, 从而改善血管性模型大鼠学习记忆功能<sup>[13]</sup>。

### 2.2 对心脑血管系统的影响<sup>[14]</sup>

ASS 对心肌线粒体 ATP 敏感性钾通道 (mito KATP) 有开放作用, 而对细胞膜 ATP 敏感性钾通道 (sarcol KATP) 没有作用, ASS 通过开放 mito KATP 对缺血心肌产生保护作用<sup>[15]</sup>, ASS 可明显缩小心肌梗死范围 (MIS), 降低血清磷酸肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 活性及脂质过氧化物 (LPO) 水平, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSHPx) 活性及水平<sup>[16]</sup>。ASS 对大鼠心肌缺血再灌注心律失常具有明显保护作用, ASS 50、100 mg/L 能防止 Wista 大鼠心肌缺血再灌注模型缺血再灌注室性心律失常的发生, 缩短心律失常的射持时间, 降低 ST 段抬高的程度<sup>[17]</sup>。大鼠静脉滴注刺五加皂苷 (10、30 mg/kg) 可明显降低平均动脉压、左室内压和  $\pm dp/dt_{max}$ , 但左室舒张末压不增加。其作用与  $\beta$ -受体阻断剂普萘洛尔相似<sup>[18]</sup>。

### 2.3 调节机体对非特异刺激反应性作用

**2.3.1 抗疲劳作用** 刺五加总苷可改善实验动物的疲劳状态, 调节机体应激反应水平, 具有对抗睡眠剥夺所致疲劳的作用<sup>[19]</sup>。小鼠疲劳性游泳运动研究表明, 复方刺五加液通过减少疲劳性游泳运动时小白鼠的 MDA 生成和提高 SOD 活性, 对机体起到一定保护作用。刺五加制剂对人恒定负荷运动中脂肪利用的影响研究提示, 刺五加可能通过增加运动中的脂肪供能, 节省肌糖元, 从而发挥抗疲劳作用<sup>[20]</sup>。

**2.3.2 抗辐射作用** 刺五加对机体辐射损伤具有保护作用。对 <sup>60</sup>Co- $\gamma$  射线照射后致胸腺损伤小鼠的胸腺皮质淋巴细胞对辐射损伤敏感性明显高于髓质, 说明刺五加能加速胸腺淋巴细胞的持续恢复, 促进骨髓干细胞增殖并迁往胸腺, 保证了胸腺淋巴细胞增殖功能<sup>[21]</sup>。

**2.3.3 耐缺氧及耐低温** 对小鼠 ip 给予 20 g/kg 刺五加乙醇提取物, 可明显提高小鼠耐低压缺氧能力<sup>[22]</sup>。刺五加总黄酮可能是抗缺氧作用的有效成

分,给小鼠 ip 总黄酮 0.2 mL (0.2 mg) /只,可延长小鼠存活时间 152%。刺五加复方口服液能增强冷暴露机体的能量代谢,增加 SOD 活性,改善机体局部微循环功能,并有一定的抗疲劳作用<sup>[23]</sup>。

#### 2.4 对免疫功能的影响

ASPS 有增强小鼠免疫功能的作用,增强正常小鼠及免疫抑制小鼠免疫器官细胞数目和体视学参数<sup>[24]</sup>,ASPS 能增强小鼠脾脏和肠系膜淋巴结的细胞数目、脾脏骨髓总体积淋巴结皮质总体积。郑日男等<sup>[25]</sup>在刺五加对实验性胃缺血再灌注损伤的防护效果实验中,对免疫作用机制进行了研究。结果表明,刺五加组胃黏膜受损程度明显轻于再灌注组。刺五加对胃缺血再灌注损伤的防护作用可能通过 4 种途径来实现:(1)刺五加中含有的多种皂苷、维生素 C、维生素 E、胡萝卜素等成分均能有效的抗自由基,增加 SOD 活力,降低 MDA 水平,减轻脂质过氧化引起的黏膜损伤,对缺血再灌注有防护作用;(2)通过抑制白细胞急骤增加,减少炎症引起的氧自由基产生,对缺血再灌注胃黏膜损伤起防护作用;(3)通过减少损害因素(胃酸分泌),增强保护因素(黏液分泌)来保护胃黏膜;(4)增强 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞活性,促诱生干扰素及白细胞介素 2 等来增强机体免疫作用,ASPS 能明显提高细胞产生干扰素的能力<sup>[26]</sup>。ASPS 对因免疫抑制及放射线引起的白细胞降低有明显的保护作用,且能增强小鼠 T 细胞对刀豆蛋白的增殖反应,同时能明显增强杀伤性 T 细胞杀伤靶细胞活性<sup>[27]</sup>。

#### 2.5 抗肿瘤

刺五加可增强机体的适应性,提高机体免疫力,具有抗癌作用,且本身几乎无毒性,长期用药不会出现不良反应。日本学者认为刺五加对药物诱发性肿瘤、移植性肿瘤、肿瘤转移及小白鼠自发性白血病均有一定抑制作用,且其作用比人参强而稳定。ASPS 对小鼠肉瘤 S180 细胞、人白血病 K562 细胞体外增殖有强烈抑制作用,其抗癌机制与膜生化特性改变有关,其中对膜磷脂水平、脂肪酸组成和作为膜磷脂组分之一肌醇磷脂代谢的影响是重要环节<sup>[28]</sup>。ASPS 有抑制肿瘤生长,降低瘤、肺组织和血浆中 PAI-I 活性以及血浆  $\mu$ PA 水平的作用,其对 C57/BL 小鼠 Lewis 肺癌的发病有一定的干预作用,适于用作抗癌辅助药品<sup>[29]</sup>。

近年研究发现 ASS 同样具有抗肿瘤作用。张曼颖等<sup>[30]</sup>研究显示 ASS 可诱发肺癌细胞凋亡,ASS

具有促进体外培养的肺癌细胞凋亡、抑制 DNA 合成的作用。ASS 能通过促使胃癌细胞的  $Ca^{2+}$ 内流,诱导人 SGC7901 胃癌细胞凋亡,随着时间的增加和剂量的加大,诱发凋亡作用增强;肝癌方面,ASS 作用于细胞周期的 S 期,抑制肝癌细胞的 DNA 合成,还可以减少 G<sub>2</sub>-M 期细胞数量,抑制细胞有丝分裂,诱发细胞凋亡率显著高于维甲酸的作用,且其效应与作用时间和剂量有关<sup>[31]</sup>。

#### 2.6 对糖代谢的影响

刺五加可一定程度预防肌肉内 ATP、糖元和磷酸盐的减少及乳酸、丙酮酸增加,可能由于刺五加使糖元和高能磷酸化合物更经济的利用,促进了乳酸和丙酮酸的代谢,通过有氧氧化为肌肉活动及时提供能量。ASS 具有降低实验性糖尿病大鼠血糖的作用,其与提高抗氧自由基酶类活性及抗过氧化损伤有密切关系<sup>[32]</sup>。ASS 可促进 II 型糖尿病大鼠模型类胰升血糖素肽-1 (GLP-1) 的分泌。ASS 增强 II 型糖尿病大鼠胰岛素分泌,对正常大鼠无影响;在模型组可见胰岛数量减少,胰岛细胞稀疏,排列不规则,ASS 对胰岛 B 细胞具有保护作用<sup>[33]</sup>。

#### 2.7 其他

刺五加叶中三萜类(chiisanoside)及其苷元(chiisanogenin)均具有明显抗炎作用。chiisanogenin 对 G (+) 菌和 G (-) 菌具有中等广谱抗菌活性。ASS 能明显改善高脂血症大鼠的血流状态,降低全血高切变率及低切变率黏度、血沉和血沉方程常数,且能防止高脂血症大鼠血小板的形态改变,明显抑制血小板聚集。

#### 3 结语

刺五加的化学成分多种多样,但目前的研究主要涉及皂苷和多糖,其在免疫调节、抗疲劳、中枢神经系统及心血管方面的生物活性较为显著,相关研究逐渐得到重视。刺五加的应用历史悠久,但其更多是用于保健。要充分开发其药用价值,还应对其化学成分及其药理活性做更近一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 侯团章. 中药提取物 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004.
- [2] 黄青, 张洪岩, 张本, 等. 刺五加化学药理研究的新进展[J]. 中草药, 1999, 20(3): 234-236.
- [3] 王子灿, 乔善义, 马安德, 等. 高效液相色谱-质谱联用技术分析刺五加抗疲劳化学成分 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(4): 355-357.

- [4] Park S Y, Chang S Y, Yook C S, et al. New 3,4-secolupane-type triterpene glycosides from *Acanthopanax senticosus forma inermis* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1630-1633.
- [5] 吴立军, 郑健, 姜宝虹, 等. 刺五加茎叶化学成分 [J]. *药学学报*, 1999, 34(4): 294-296.
- [6] 吴立军, 阮丽军, 郑健, 等. 刺五加茎叶化学成分 [J]. *药学学报*, 1999, 34(11): 839-841.
- [7] 陈貌连, 宋凤瑞, 郭明全, 等. 刺五加叶中黄酮类化合物的结构鉴定 [J]. *高等学校化学学报*, 2002, 23(5): 805-808.
- [8] 苗明三, 李振国. 现代实用中药质量控制技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [9] 赵余庆, 吴立军, 李铄. 刺五加活性成分 Lificendfin 结构研究 [J]. *中草药*, 1990, 21(3): 44-45.
- [10] 赵余庆. 刺五加中异秦皮啶和芪类化合物的分离鉴定 [J]. *中草药*, 1991, 22(11): 516-518.
- [11] 赵余庆, 柳江华, 赵光燃. 刺五加中脂肪酸类和酯类成分的分离与鉴定 [J]. *中医药学报*, 1989, (3): 55-56.
- [12] 陈应柱, 顾永健, 吴小梅. 刺五加皂苷对缺血性脑损伤的保护作用 [J]. *中国急救医学*, 2004, 24(8): 583-584.
- [13] 葛许华, 顾永健, 姜正林. 刺五加皂苷对大鼠血管性痴呆防治作用的研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2004, 11(6): 353-356.
- [14] 睢大员, 于晓风, 曲绍春, 等. 刺五加叶皂苷对实验性脑缺血大鼠的保护作用 [J]. *中草药*, 2005, 36(4): 561-563.
- [15] 周逸, 唐其柱, 史锡腾, 等. 刺五加叶皂苷对心肌ATP敏感性钾通道的作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(12): 1369-1373.
- [16] 睢大员, 曲绍春, 于小风, 等. 刺五加叶皂苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(1): 71-74.
- [17] 睢大员, 于小风, 曲绍春, 等. 刺五加叶皂苷对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2004, 30(4): 530-533.
- [18] 周鸣, 陈霞, 陈立, 等. 刺五加皂苷对大鼠血流动力学的作用 [J]. *白求恩医科大学学报*, 1995, 21(2): 142-143.
- [19] 李求实, 王升旭. 刺五加总苷穴位贴敷抗睡眠剥夺作用的实验研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2002, 16(2): 11-14.
- [20] 李强, 吴永宁, 王绪卿, 等. 刺五加制剂对中老年人恒定负荷运动中脂肪利用的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2000, 19(4): 365-367.
- [21] 张明溪, 戎诚兴. 刺五加对辐射损伤后小鼠胸腺影响 [J]. *时珍国医国药*, 1999, 10(6): 408-409.
- [22] 吴立军, 阮丽军, 郑健, 等. 刺五加茎叶化学成分研究 [J]. *药学学报*, 1999, 34(11): 839-841.
- [23] 杨义军. 刺五加复方口服液提高耐冷能力的研究 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2000, 18(4): 241.
- [24] 袁学千, 王淑梅, 高权国. 刺五加多糖增强小鼠免疫功能的实验研究 [J]. *中医药学报*, 2004, 32(4): 48-49.
- [25] 郑日男, 金海艳, 裴风郁. 刺五加对胃缺血再灌注损伤防护作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 1998, 6(4): 226-228.
- [26] 杨吉成. 多糖类及刺五加苷类的干扰素促诱生效应 [J]. *中草药*, 1990, 21(1): 270.
- [27] 许士凯. 刺五加多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. *中成药*, 1990, 12(3): 25.
- [28] 佟丽, 黄添友, 梁谋, 等. 刺五加多糖抗肿瘤作用与机理的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 1994, 10(2): 105-109.
- [29] 张敬一, 杨惠敏, 付琳杰, 等. 刺五加多糖对小鼠Lewis肺癌的实验性干预作用研究 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2001, 13(4): 270.
- [30] 张曼颖, 安继红, 李昌辉. 刺五加叶皂苷诱导肺癌细胞凋亡的研究 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2002, 28(1): 37-39.
- [31] 叶红军, 吴远, 房家智, 等. 刺五加皂苷对胃癌细胞膜电位和亚细胞结构的影响 [J]. *中华消化杂志*, 2002, 22(1): 48-49.
- [32] 王柏欣, 王淑湘, 谭宏, 等. 刺五加皂苷对糖尿病大鼠脂质过氧化物的作用 [J]. *黑龙江医学科学*, 2004, 27(2): 1-2.
- [33] 扈清杨, 李艳君, 王景涛. 刺五加皂苷对II型糖尿病大鼠胰岛素分泌影响的形态学研究 [J]. *黑龙江医药科学*, 2003, 22(6): 54-56.