

红参皂苷组分对大鼠血浆中神经化学物质的影响

李帅坪¹, 黄鑫^{1*}, 张勇¹, 刘淑莹^{1,2*}

1. 长春中医药大学 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117

2. 中国科学院长春应用化学研究所 长春质谱中心, 吉林 长春 130022

摘要: **目的** 考察红参皂苷组分 A 和 B 对大鼠血浆中 15 种神经化学物质水平的影响。**方法** 将红参总皂苷经大孔吸附树脂分离纯化制备得到皂苷组分 A 和 B, 采用高效液相色谱-质谱法 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 测定其中皂苷成分的组成和量, 并采用超高效液相色谱-三重四级杆质谱 (UPLC-QQQ-MS/MS) 测定大鼠血浆中多巴胺 (DA)、肾上腺素 (E)、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA)、酪氨酸 (Tyr)、甘氨酸 (Gly)、谷氨酸 (Glu)、谷氨酰胺 (Gln)、天冬氨酸 (Asp)、牛磺酸 (Tau)、丝氨酸 (Ser)、色氨酸 (Try)、乙酰胆碱 (Ach)、组胺 (His) 共 15 种神经化学物质的量及其变化情况。**结果** 通过对皂苷组成和量与神经化学物质之间的内在联系分析, 发现组分 A 和 B 在皂苷成分组成方面存在明显差异, 极性较大皂苷类成分主要集中在组分 A 中, 而组分 B 中含有的皂苷成分极性相对较小。组分 A 各剂量组的大鼠血浆中 Ach、Tau、Glu、Gln、Asp、Tyr、E、NE、DA 的量升高, 组分 B 各剂量组的大鼠血浆中 Gly、His、5-HT、Ser、5-HIAA、Try 的量显著升高, 并且与给药剂量呈正相关趋势, 提示极性较大皂苷组分可提高兴奋性神经化学物质的量, 而极性较小皂苷组分表现为提高抑制性神经化学物质的量。**结论** 红参皂苷对中枢神经化学物质的量具有调节作用, 极性较小的皂苷组分与保持大脑活动、改善记忆功能、防止脑部疲劳、维持觉醒状态和神经系统抗衰老等作用相关性较大, 而极性较大的皂苷组分与调节精神节律、削弱应激反应和改善睡眠等作用相关性较大。

关键词: 红参; 皂苷; 神经化学物质; 高效液相色谱-质谱; 超高效液相色谱-三重四级杆质谱

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)14-2918-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.019

Effects of red ginseng saponin components on neurochemicals in rat plasma

LI Shuai-ping¹, HUANG Xin¹, ZHANG Yong¹, LIU Shu-ying^{1,2}

1. Changchun University of Chinese Medicine, Jilin Ginseng Academy, Changchun 130117, China

2. Changchun Center of Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of red ginseng saponin components A and B on 15 neurochemicals in rat plasma. **Methods** Saponin components A and B were prepared from red ginseng total saponin by macroporous adsorption resin. The composition and contents of saponin components A and B were detected using UPLC-Q-TOF-MS/MS method. A total of 15 kinds of neurochemical substances such as dopamine (DA), adrenaline (E), norepinephrine (NE), serotonin (5-HT), 5-hydroxytryptamine (5-hydroxytryptamine), tyrosine (Tyr), glycine (Gly), glutamic acid (Glu), glutamine (Gln), aspartic acid (Asp), taurine (Tau), serine (Ser), tryptophan (Try), acetylcholine (Ach), and histamine (Histamine) were measured by high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-QQQ-MS/MS). **Results** By analyzing the intrinsic relationship between saponin composition and amount of neurochemicals, it was found that components A and B had significant differences in saponin composition, and the larger polar saponins were mainly concentrated in component A. The polar of saponin contained in B is relatively small. The levels of Ach, Tau, Glu, Gln, Asp, Tyr, E, NE, and DA in rat plasma of each dose group were increased, and the plasma levels of Gly, His, 5-HT, Ser, HIAA, and Try were significantly increased and positively correlated with the dose, suggesting that the larger polar saponins could increase the excitatory neurochemical content and the smaller saponin fraction inhibitory neurochemicals. **Conclusion** Red ginseng has a

收稿日期: 2016-12-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (21475012); 农业部公益性行业 (农业) 科研专项经费项目 (20130311106); 吉林省科技发展规划项目 (20160520181JH); 吉林省教育厅“十三五”科学技术研究项目 (吉教科合字 [2016] 第 30 号)

作者简介: 李帅坪 (1994—), 女, 硕士研究生, 从事中药化学研究。Tel: (0431)86763990 E-mail: shuaipingli@163.com

***通信作者** 黄鑫 (1981—), 女, 助理研究员, 从事天然产物化学和质谱学研究。Tel: (0431)86763990 E-mail: huangxinrose@163.com
刘淑莹 (1943—), 女, 研究员, 从事中药化学和有机质谱学研究。Tel: (0431)86763990 E-mail: sylu@ciac.ac.cn

moderating effect on the content of central nervous system. The content of smaller polar saponins is related to the maintenance of brain activity, improvement of memory function, prevention of brain fatigue, maintenance of awakening and nervous system of anti-aging, while the larger polar saponin fraction is associated with the regulation of psychiatric rhythm, reduction of stress response and improvement of sleeping.

Key words: red ginseng; saponin; neurochemicals; UPLC-MS/MS; UPLC-QQQ-MS/MS

人参是五加科 (Araliaceae) 植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根, 具有大补元气的功效^[1], 《神农本草经》记载“人参, 味甘微寒, 主补五脏 (肝、心、脾、肺、肾), 安精神, 定魂魄, 止惊悸, 除邪气, 明目, 开心益智”。临床上常用于各种虚证的治疗^[2]。红参为人参经蒸制后的干燥根和根茎^[1], 人参经过炮制后, 其中的皂苷种类和量发生变化, 具有更丰富的生物活性。研究表明, 红参具有抗疲劳^[3]、抗衰老^[4]、抗氧化^[5]、抗糖尿病^[6]、抗肿瘤^[7-8]等药理作用。人参皂苷对于中枢神经系统兼具兴奋和抑制效应^[9], 可调节神经传递。人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Re 可以防止东莨菪碱引起的记忆缺失^[10-11]。人参皂苷 Rb₂、Rc、Re、Rf 都能调节 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动剂蝇蕈醇 (muscimol) 的结合能力^[12-13]。生物胺类神经化学物质在人体和哺乳动物的中枢神经、心血管和内分泌等组织系统中发挥着广泛的调节作用, 参与情绪、情感、应激行为和睡眠觉醒等多种生理过程^[14]。氨基酸类神经化学物质对于调节机体生理活动具有重要作用, 其量及比例的变化与多种中枢神经系统疾病的发生及发展密切相关^[15-19]。本研究观察红参不同皂苷组分对大鼠血浆中神经化学物质的影响, 探讨红参中皂苷组分与神经兴奋性和抑制性活性的相关性, 确定红参发挥中枢神经系统作用的物质基础。

1 材料

1.1 药品与试剂

鲜人参 (6 年生) 产于吉林省抚松县, 经长春中医药大学王淑敏教授鉴定为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根。

对照品多巴胺 (DA, 批号 D103111, 质量分数 98%)、肾上腺素 (E, 批号 L137183, 质量分数 98%)、去甲肾上腺素 (NE, 批号 N107258, 质量分数 $\geq 98\%$)、5-羟色胺 (5-HT, 批号 S1111661)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA, 批号 H133485, 质量分数 $\geq 98\%$)、酪氨酸 (Tyr, 批号 T103976, 质量分数 $\geq 99\%$)、甘氨酸 (Gly, 批号 A110749, 质量分数 $\geq 99\%$)、谷氨酸 (Glu, 批号 G103978, 质量分数 99%)、谷

氨酰胺 (Gln, 批号 G105425, 质量分数 99%)、天冬氨酸 (Asp, 批号 A108708, 质量分数 98%)、牛磺酸 (Tau, 批号 T-103829, 质量分数 99%)、丝氨酸 (Ser, 批号 S103483, 质量分数 99%)、组胺 (His, 批号 H110868, 质量分数 98%)、色氨酸 (Try, 批号 231123, 质量分数 99%)、乙酰胆碱 (Ach, 批号 A0084, 质量分数 98%) 均购于 Sigma 公司; HG 2-885-76 D101 大孔树脂 (0.3~1.25 mm) 购于天津市光复精细化工研究所; 甲醇、甲酸和乙腈为色谱纯, 购于 Fisher 公司, 水为 Milli-Q 超纯水。

1.2 动物

雄性 Wistar 大鼠, 体质量 180~200 g, 购于辽宁长生生物技术有限公司, 动物许可证号为 SCXK (辽) 2015-0001。

1.3 仪器

1200 型高效液相色谱-6520 Q-TOF 高分辨质谱 (Agilent 公司); Synchronis C₁₈ 色谱柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m, Thermo Scientific 公司); Dionex Ultimate 3000 超高效液相色谱仪-TSQ Endura 三重四级杆质谱仪 (Thermo Scientific 公司); Hypercarb 色谱柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 5 μ m, Thermo Scientific 公司); 电子分析天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); Eppendorf AG 22331 Hamburg 离心机 (Eppendorf 公司); -80 $^{\circ}$ C 低温冰箱 (Thermo Scientific 公司); 涡旋振荡器 (Scientific Industries 公司); 玻璃浮计 (武强县光华仪表厂)。

2 方法

2.1 红参皂苷组分制备与分析

2.1.1 人参的炮制 称取鲜人参 300 g, 用纱布包好, 放入蒸参箱, 在 60 min 内升温到 100 $^{\circ}$ C 后蒸制 6 h, 蒸制完毕后置于 50 $^{\circ}$ C 烘干箱内烘干。将烘干后的红参研碎成粉, 过 80 目筛。

2.1.2 红参不同皂苷组分的制备 称取红参粉末 50 g, 加入 8 倍量 75%乙醇回流提取 2 次, 分别提取 2、1.5 h, 滤过, 合并 2 次滤液, 50 $^{\circ}$ C 水浴蒸干, 制备成冻干粉, 即得红参总皂苷提取物 14.35 g。红参总皂苷提取物经 D101 大孔吸附树脂分离^[20], 分

别以 28%、40%、60%、80%乙醇为洗脱液，每种 4 000 mL 洗脱，各组洗脱液减压浓缩，50 ℃水浴蒸干，制备成冻干粉。取出其中 40%乙醇洗脱皂苷组分（组分 A）和 80%乙醇洗脱皂苷组分（组分 B）各 5 mg，色谱甲醇-水（1：1）定容至 5 mL，过 0.22 μm 微孔滤膜，待测。

2.1.3 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析条件^[21] 色谱条件：柱温为 35 ℃；体积流量为 0.2 mL/min；流动相为甲酸水（A）-乙腈（B）；进样量为 5 μL；洗脱梯度：0~10 min，10%~20% B；10~30 min，20%~40% B；30~50 min，40%~90% B；50~60 min，90%~100% B。

质谱条件：ESI 源，负离子模式，扫描范围： m/z 100~2 000，离子源喷雾电压：4.5 kV；毛细管电压：3 500 V，气体温度 300 ℃，干燥气体积流量 5 L/min，碰撞电压 175 eV。

2.2 动物分组及给药

大鼠适应性喂养 1 周后，随机分为对照组，红参组分 A 低剂量组、中剂量组、高剂量组，红参组分 B 低剂量组、中剂量组、高剂量组。高、中、低剂量分别相当于生药 4、2、1 g/kg，20 mL/kg ig 给药，对照组 ig 给予等量蒸馏水，每天 1 次，连续给药 8 周。

2.3 神经化学物质检测分析

2.3.1 供试品溶液配制 处死大鼠，取血，冰浴静置 10 min，离心 20 min（4 ℃、12 000 r/min），取上清。取 100 μL 血清，加入 400 μL 乙腈，震荡 1 min，静置 10 min 后，离心 15 min（4 ℃、12 000 r/min），取上清液，过 0.22 μm 滤膜，待测。

2.3.2 对照品溶液配制 分别精密称取 DA、E、NE、5-HT、5-HIAA、Tyr、Gly、Glu、Gln、Asp、Tau、Ser、Try、Ach、His 对照品各 5 mg，以水溶解，分别定容至 5 mL，配成质量浓度均为 1 mg/mL 溶液。

2.3.3 UPLC-QQQ-MS/MS 检测条件^[22] 色谱条件：柱温为 25 ℃；体积流量为 0.2 mL/min；流动

相为 0.1%甲酸水（A）-甲醇（B）；进样量 2 L；洗脱梯度：0~3 min，100% A；3~10 min，0~100% B；10~12 min，100% B~100% A。10~12 min 流出物切换至废液，不进入质谱检测。

质谱条件：ESI 正离子模式，多反应监测（MRM），毛细管电压为 3.0 kV，雾化器温度为 300 ℃；离子传输管温度为 300 ℃；鞘气体积流量 35 arb；辅助气体积流量 5 arb。所检测的 15 种神经化学物质的 MRM 质谱采集定量离子对选择和碰撞能力等参数的设置见本实验室前期研究报道^[21]。

3 结果

3.1 红参皂苷组分 A 和 B 成分测定

应用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 方法对组分 A 和 B 的皂苷组成和量进行测定，组分 A 和 B 的总离子流图见图 1。在本课题组前期研究^[21]的基础上，通过将总离子流图中各个峰在负离子模式下的精确质量数和二级串联质谱得到的碎片离子信息分别与各皂苷成分进行比对，归属鉴定了其中 49 个皂苷成分，并将组分 A 和 B 中所含皂苷成分按相对保留时间先后顺序列于表 1 中，组分 A 和 B 分别重复测定 3 次并计算各成分的质量分数。从图 1 和表 1 数据结果可见，相对保留时间在 28 min 之前的皂苷成分在组分 A 和 B 中的质量分数分别为（119.66±11.40）%、（14.58±0.21）%，而相对保留时间在 28 min 之后的皂苷成分在组分 A 和 B 中的质量分数分别为（4.03±0.38）%、（66.82±1.10）%，表明组分 A 和 B 在皂苷成分组成方面存在明显差异，极性较大皂苷类成分主要集中在组分 A 中，而组分 B 中含有的皂苷成分极性相对较小。

3.2 皂苷组分 A 和 B 对大鼠血浆中神经化学物质水平变化的影响

3.2.1 分析方法评价 配制系列混合对照品溶液，采用外标法定量，得到各待测物的线性方程、线性范围和相关系数，如表 2 所示。各待测物的精密度

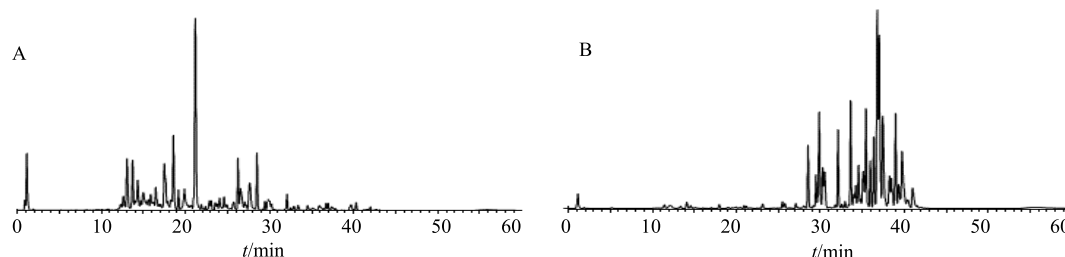


图 1 红参皂苷组分 A (A) 和 B (B) 的总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatography of red ginseng saponin components A (A) and B (B)

表 1 红参皂苷组分 A 和 B 所含 49 种皂苷成分的相对量
Table 1 Relative contents of 49 ginsenoside compounds in components A and B

皂苷成分	<i>t</i> /min	测量质荷比 [M-H] ⁻	相对量/%	
			组分 A	组分 B
20 (<i>S</i>)-Rc	16.39	1 077.596 0	0.019 0±0.001 8	—
Rk ₂	16.43	603.436 7	0.004 8±0.000 5	—
Rf ₂	16.69	801.511 3	0.007 8±0.000 8	—
20 (<i>R</i>)-Rc	16.88	1 077.596 0	0.350 0±0.030 0	—
Re	18.12	945.558 1	0.290 0±0.030 0	—
Rg ₁	18.20	799.496 2	2.820 0±0.270 0	0.401 7±0.005 0
malonyl-Rg ₁	19.30	885.489 0	0.110 0±0.010 0	—
malonyl-Re	19.94	1 031.552 9	0.077 0±0.007 3	—
20 (<i>S</i>)-Rf	24.05	799.496 2	0.1300 ±0.010 0	0.083 4±0.001 6
Ra ₀	24.06	1 269.630 4	0.110 0±0.010 0	0.006 1±0.000 2
20 (<i>R</i>)-Rf	24.44	799.496 2	0.120 0±0.010 0	0.042 2±0.000 5
Ra ₁	24.87	1 209.628 1	0.008 9±0.001 2	—
F ₃	25.05	769.474 8	2.790 0±0.260 0	1.010 0±0.010 0
Rb ₁	25.15	1 107.598 0	15.070 0±1.460 0	1.230 0±0.010 0
Rh ₃	25.21	603.429 7	0.290 0±0.030 0	0.233 6±0.000 5
malonyl-Rb ₁	25.51	1 193.598 3	20.720 0±1.960 0	0.213 4±0.006 3
Rb ₂	25.77	1 077.596 0	12.780 0±1.210 0	0.480 4±0.003 4
20 (<i>S</i>)-Rg ₂	25.84	783.491 0	2.790 0±0.260 0	1.554 2±0.000 6
Ra ₂	25.92	1 209.627 7	2.690 0±0.250 0	0.990 0±0.010 0
Ro	26.02	955.490 7	6.570 0±0.650 0	0.850 0±0.020 0
20 (<i>R</i>)-Rg ₂	26.07	783.491 0	0.950 0±0.090 0	0.110 0±0.010 0
malonyl-Rc	26.11	1 163.584 9	0.870 0±0.090 0	0.084 6±0.002 0
20 (<i>S</i>)-Rh ₁	26.24	637.432 0	1.380 0±0.150 0	0.490 0±0.010 0
Rb ₃	26.27	1 077.596 0	16.360 0±1.550 0	2.950 0±0.080 0
malonyl-Rb ₂	26.59	1 163.584 9	8.300 0±0.780 0	0.376 8±0.000 4
20 (<i>R</i>)-Rh ₁	26.75	637.432 0	1.310 0±0.120 0	0.564 1±0.004 7
malonyl-Rb ₃	27.37	1 163.584 9	1.050 0±0.100 0	0.035 9±0.001 7
Rs ₁	27.65	1 119.596 2	2.160 0±0.210 0	1.410 0±0.020 0
Rd	27.73	945.558 1	19.040 0±1.790 0	1.290 0±0.020 0
F ₁	27.99	637.432 0	0.490 0±0.050 0	0.173 6±0.001 3
malonyl-Rd	28.14	1 031.543 8	0.350 0±0.030 0	0.959 7±0.002 5
Rs ₂	28.28	1 119.596 2	0.290 0±0.030 0	3.910 0±0.120 0
Rg ₈	30.35	781.475 0	—	0.767 9±0.007 2
Rg ₉	31.03	781.475 0	0.140 0±0.010 0	0.163 3±0.000 5
Rg ₆	32.59	765.479 8	0.520 0±0.050 0	2.865 0±0.002 5
Rg ₄	33.12	765.479 8	0.810 0±0.080 0	3.620 0±0.040 0
20 (<i>S</i>)-Rh ₂	33.80	621.437 6	0.029 3±0.002 8	0.228 0±0.006 1
Rk ₃	33.80	619.421 3	0.370 0±0.040 0	2.220 0±0.010 0
F ₂	34.01	783.491 0	0.140 0±0.010 0	0.539 5±0.003 5
20 (<i>R</i>)-Rh ₂	34.34	621.437 6	0.055 8±0.005 3	0.269 6±0.001 9
Rh ₄	34.34	619.421 3	0.570 0±0.050 0	2.600 0±0.120 0
20 (<i>S</i>)-Rg ₃	34.96	783.491 0	0.300 0±0.030 0	17.830 0±0.080 0
20 (<i>R</i>)-Rg ₃	35.23	783.491 0	0.210 0±0.020 0	15.400 0±0.210 0
20 (<i>S</i>)-Rs ₃	37.02	825.500 0	0.008 9±0.001 3	2.260 0±0.020 0
20 (<i>R</i>)-Rs ₃	37.28	825.500 0	0.003 1±0.000 8	1.440 0±0.040 0
Rk ₁	38.23	765.479 8	0.120 0±0.010 0	4.800 0±0.350 0
Rg ₅	38.57	765.479 8	0.110 0±0.010 0	5.080 0±0.070 0
Rs ₅	40.51	807.490 5	—	0.520 0±0.010 0
Rs ₄	40.88	807.490 5	—	0.357 9±0.005 3

表 2 15 种神经化学物质的线性方程、线性范围和相关系数

Table 2 Linear equation, linear range, and correlation coefficient of 15 neurochemicals

神经化学物质	线性方程	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	R^2
DA	$Y=1\,376.2\,X+166.9$	0.04~2.00	0.995
E	$Y=152.6\,X+3\,494.6$	0.01~0.50	0.999
NE	$Y=67.7\,X+408.6$	0.10~5.00	0.998
5-HT	$Y=2.5\,X+93.6$	2~100	0.999
5-HIAA	$Y=22.2\,X+832.7$	6~300	0.999
Ach	$Y=2.7\,X+20.5$	0.004~0.200	0.992
His	$Y=1.4\,X-5.9$	0.02~1.00	0.998
Gln	$Y=141.1\,X+2.5$	2~100	0.995
Glu	$Y=481.4\,X+837.2$	3~150	0.996
Ser	$Y=286.0\,X+53.5$	0.2~10	0.992
Gly	$Y=486.3\,X+219.9$	0.4~20	0.996
Asp	$Y=85.6\,X+30.9$	4~200	0.997
Tau	$Y=61.9\,X+83.9$	1~50	0.996
Tyr	$Y=98.5\,X+456.2$	0.01~0.50	0.994
Try	$Y=4.4\,X+111.0$	600~3.0 $\times 10^4$	0.997

RSD 为 1.0%~9.9%，准确度 RSD 为 2.9%~7.0%，稳定性 RSD 为 1.1%~8.7%、重复性 RSD 为 2.6%~5.7%、加样回收率试验测得回收率为 98.2%~103.8%^[22]。结果表明，各待测物的精密度和准确度满足分析要求。

3.2.2 不同组别大鼠血浆中 15 种神经化学物质比较 15 种神经化学物质在不同组别大鼠血浆中的定量测定结果如表 3 所示，采用方差分析比较各组结果差异的显著性。

与对照组相比，皂苷组分 A 高剂量能显著增加大鼠血浆中 Glu、Asp、Gln、Tau 和 Ach 的量 ($P<0.01$)，表明其具有促进这几种神经化学物质合成和释放的作用。与对照组相比，皂苷组分 A 高剂量能显著增加大鼠血浆中 DA、NE、E 和 Tyr 的量 ($P<0.01$)，表明其具有促进这几种神经化学物质合成和释放的作用。

与对照组相比，皂苷组分 B 高剂量能显著增加大鼠血浆中 5-HT、Try、5-HIAA、Gly、Ser 和 His 的量 ($P<0.01$)，表明其具有促进这几种神经化学物质合成和释放的作用。

对比红参皂苷组分 A 和 B 对 15 种神经活性物质质量的影响，结果表明，组分 A 各剂量组的大鼠血浆中 Ach、Tau、Glu、Gln、Asp、Tyr、E、NE、DA 的量升高，并且与给药剂量呈正相关趋势，提

示红参皂苷 A 组分表现出中枢神经兴奋性作用。组分 B 各剂量组的大鼠血浆中 Gly、His、5-HT、Ser、HIAA、Try 的量显著升高，并且与给药剂量呈相关趋势，提示红参皂苷 B 组分具有抑制性神经活性，与组分 A 相比其镇静安神的作用更显著。

4 讨论

Glu 是中枢神经系统量最高、分布最广且作用最强的兴奋性神经递质。Asp 作为中枢神经系统中重要的兴奋神经递质受体之一，能调节脑和神经的代谢功能，具有防止和恢复疲劳的作用。Gln 具有保护大脑的功能，能促进大脑发育、保持大脑活动、增强记忆和防止脑部疲劳。Tau 具有神经保护和调节神经传导的作用，抗兴奋性氨基酸神经毒性，改善记忆功能，对神经系统抗衰老也有一定的作用^[23]。Ach 是中枢胆碱能系统中重要的神经递质之一，是迄今发现与学习记忆关系最为密切的一种神经递质^[24]，Ach 合成与释放的减少，会导致记忆和识别功能受损。

DA 是脑内分泌的主要负责大脑情欲和感觉的物质，将兴奋及开心的信息传递，也可通过调节精神活动、情绪、识别、思维和推理过程间接影响记忆能力^[25]。NE 既是一种神经递质，也是一种激素。参与心血管活动、体温、情绪活动等多种生理功能的调节，也与维持大脑皮质的觉醒状态有关。E 为

表 3 大鼠血浆中 15 种神经化学物质的水平
Table 3 Levels of 15 neurochemicals in rat plasma

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	神经化学物质/(μg·mL ⁻¹)				
		Ach	Tau	Glu	Gln	Asp
对照	0	0.038 2±0.001 9	13.15±0.08	1.31±0.05	17.07±0.10	1.42±0.03
皂苷组	1	0.044 9±0.004 3	21.31±0.44	1.38±0.04	17.31±0.28	1.55±0.03
分 A	2	0.045 9±0.002 6	22.02±0.13	1.43±0.03	17.81±0.10	1.64±0.04
	4	0.047 7±0.003 3**	23.09±0.15**	1.84±0.04**	19.33±0.13**	1.74±0.04**
皂苷组	1	0.034 7±0.004 4	12.72±0.12	1.25±0.02	16.55±0.05	1.37±0.03
分 B	2	0.035 0±0.002 9	12.58±0.07	1.23±0.04	16.11±0.12	1.36±0.03
	4	0.035 9±0.002 3	11.42±0.04	1.14±0.03	14.82±0.07	1.14±0.03

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	神经化学物质/(μg·mL ⁻¹)				
		NE	Tyr	E	DA	Gly
对照	0	0.36±0.01	44.07±0.10	58.11±0.26	0.98±0.01	11.05±0.08
皂苷组	1	0.48±0.01	59.32±0.33	63.08±0.14	1.73±0.04	10.91±0.03
分 A	2	1.18±0.02	76.02±0.12	84.29±0.18	1.75±0.03	10.53±0.29
	4	1.51±0.01**	133.21±0.32**	85.86±0.19**	1.85±0.03**	9.25±0.24
皂苷组	1	0.26±0.01	28.73±0.11	39.22±0.13	0.66±0.02	12.74±0.26
分 B	2	(2.17±0.07)×10 ⁻³	14.06±0.08	37.28±0.16	(3.62±0.09)×10 ⁻³	13.10±0.22
	4	(0.82±0.03)×10 ⁻³	11.26±0.04	35.52±0.03	(2.64±0.09)×10 ⁻³	17.26±0.20**

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	神经化学物质/(μg·mL ⁻¹)				
		HIAA	His	5-HT	Ser	Try
对照	0	276.84±1.59	0.354 9±0.016 7	(11.37±0.14)×10 ⁴	5.15±0.02	347.17±0.37
皂苷组	1	240.13±0.59	0.279 7±0.005 9	(11.11±0.68)×10 ⁴	5.18±0.04	294.52±0.59
分 A	2	239.32±0.99	0.253 8±0.012 8	(10.81±0.62)×10 ⁴	4.82±0.10	256.42±3.41
	4	207.53±1.91	0.277 1±0.018 4	(97.19±0.48)×10 ³	4.20±0.06	243.50±0.45
皂苷组	1	282.26±0.41	0.384 2±0.009 7	(11.30±0.49)×10 ⁴	6.28±0.09	491.50±0.48
分 B	2	283.37±0.44	0.426 8±0.003 2	(12.33±0.22)×10 ⁴	6.65±0.06	556.24±0.26
	4	460.78±0.31**	0.461 8±0.009 1**	(13.21±0.21)×10 ⁴ **	7.47±0.08**	565.26±0.18**

与对照组比较: ***P*<0.01

***P*<0.01 vs control group

身体活动提供更多能量,使反应更加快速。DA 和 NE 的量下降可导致中枢兴奋性下降。Tyr 是 DA、NE 和 E 的前体,在多种应激情况下,维持正常的生物胺类递质代谢和脑功能的发挥,有刺激和抗抑郁的作用。

5-HT 是调节神经活动的一种重要的神经抑制性物质,是能产生愉悦情绪的信使,几乎影响到大脑活动的每一个方面。另外,5-HT 是维持正常智能的重要神经递质,可以调节学习记忆功能^[26-27]。Try 是 5-HT 的前体,可削弱应激反应、调节精神节律和改善睡眠。5-HIAA 是 5-HT 代谢的产物,5-HIAA 的变化也可间接反映 5-HT 的变化^[22]。Gly 在中枢神经系统是一个抑制性神经递质,对运动神经元起抑制作用。Ser 主要参与突触可塑性调节和信息传递,增强神经兴奋性毒性而导致神经损伤等生理病理过程^[28]。His 是一种活性胺化合物,作为身体内的一种化学传导物质,能影响脑部神经传导,参与睡眠、荷尔蒙的分泌、体温调节、食欲与记忆形成

等功能^[29]。

本研究采用 UPLC-MS 的分析手段,对从红参中制备的 A、B 组分的皂苷组成和二者对大鼠血浆中 15 种神经化学物质的影响进行了深入研究。结果表明,极性较大皂苷类成分主要集中在组分 A 中,而组分 B 中含有的皂苷成分极性相对较小。血浆中 15 种神经递质的量在红参皂苷 A、B 组分的作用下,与对照组相比都发生了明显的变化,红参皂苷组分 A 可提高中枢兴奋性,红参皂苷组分 B 则表现抑制性神经作用。说明极性较小皂苷组分与保持大脑活动、改善记忆功能、防止脑部疲劳、维持觉醒状态和神经系统抗衰老等作用相关性较大,而极性较大的皂苷组分中与调节精神节律、削弱应激反应和改善睡眠等作用相关性较大。说明红参对中枢神经化学物质的量具有调节作用,并且随着皂苷成分极性的变化表现出不同的效应,为从红参中开发专属性更强和功效更加明确的产品奠定基础。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 李 慧, 刘淑莹, 王 冰. 人参皂苷对 HPA 轴作用的研究进展 [J]. 药学学报, 2014, 49(5): 569-575.
- [3] Voces J, Alvarez A I, Vila L, *et al.* Effects of administration of the standardized *Panax ginseng* extract G115 on hepanic antioxidant function after exhaustive exercise [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1999, 123(2): 175-184.
- [4] 雷秀娟, 冯 凯, 孙立伟. 人参皂苷抗衰老机制的研究进展 [J]. 氨基酸与生物资源, 2010, 32(1): 44-47.
- [5] 许海顺, 蒋剑平, 徐 攀, 等. 红参多糖抗氧化活性的研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6): 909-912.
- [6] 张西珍, 苏光悦, 夏晓艳, 等. 天然达玛烷型皂苷降血糖作用的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2758-2763.
- [7] 赵 琛, 苏光悦, 赵余庆. 人参皂苷及其衍生物抗结肠癌作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2477-2483.
- [8] 程 慧, 宋新波, 张丽娟. 人参皂苷 Rg₃ 与 Rh₂ 的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 307-311.
- [9] Odashima S, Ota T, Kohno H, *et al.* Control of phenotypic expression of cultured B16 melanoma cells by plant glycosides [J]. *Cancer Res*, 1985, 45(6): 2781-2784.
- [10] Yamaguchi Y, Haruta K, Kobayashi H. Effects of ginsenosides on impaired performance induced in the rat by scopolamine in a radial-arm maze [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20(6): 645-653.
- [11] Yamaguchi Y, Higashi M, Kobayashi H. Effect of oral and intraventricular administration of ginsenoside Rg₁ on the performance impaired by scopolamine in rats [J]. *Biomedical Res*, 1996, 17(6): 487-490.
- [12] Kimura T, Saunders P A, Kim H S, *et al.* Interaction of ginsenosides with ligand-blindings of GABA and GABA receptors [J]. *Gen Pharmacol*, 1994, 25(1): 193-199.
- [13] Yuan C S, Attele A S, Wu J A, *et al.* Modulation of American ginseng on brainstem GABA ergic effects in the rat [J]. *Ethnopharmacol*, 1998, 62(3): 215-222.
- [14] 王雅丽, 黄俊山. 神经递质与睡眠觉醒及学习记忆的关系研究 [J]. 医学综述, 2011, 17(1): 15-18.
- [15] Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(9): 543-554.
- [16] Carlsson A, Waters N, Carlsson M L. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999, 249(Suppl 4): 37-43.
- [17] Kenche V B, Zawisza I, Masters C L, *et al.* Mixed ligand Cu²⁺ complexes of a model therapeutic with Alzheimer's amyloid- β peptide and monoamine neurotransmitters [J]. *Inorg Chem*, 2013, 52(8): 4303-4318.
- [18] Zhao L S, Zheng S N, Su G Y, *et al.* In vivo study on the neurotransmitters and their metabolites change in depressive disorder rat plasma by ultra high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2015(988): 59-65.
- [19] 杨 培, 李雪春, 田晶辰, 等. 格优泰对抑郁大鼠脑内氨基酸水平的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(10): 2174-217.
- [20] 赵 瑜, 陈 波, 罗旭彪, 等. 大孔吸附树脂分离纯化人参二醇类和三醇类皂甙 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(3): 235-238.
- [21] Wu W, Sun L, Zhang Z, *et al.* Profiling and multivariate statistical analysis of *Panax ginseng* based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 141-150.
- [22] 黄 鑫, 李帅坪, 张 勇, 等. UPLC-MS/MS 法测定大鼠海马和大脑皮层中生物胺类及氨基酸类神经化学物质 [J]. 分析化学, 2016, 44(11): 1652-1658.
- [23] 皮子凤, 王倩倩, 张 静, 等. 北五味子对糖尿病脑病大鼠脑中神经活性物质含量影响的在线微透析-高效液相色谱-串联质谱联用分析 [J]. 高等学校化学学报, 2015, 36(3): 442-448.
- [24] Götz J, Schild A, Hoernli F, *et al.* Amyloid-induced neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease: insight from transgenic mouse and tissue-culture models [J]. *Intl J Dev Neurosci*, 2004, 22(7): 453-465.
- [25] 耿 磊, 刘德山, 郝媛媛, 等. 脑康对糖尿病大鼠脑内单胺类神经递质含量的影响 [J]. 山东大学学报, 2008, 46(7): 689-692.
- [26] Perez-Garcia G, Meneses A. Memory time-course: mRNA 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 202(1): 102-113.
- [27] Sarkisyan G, Hedlund P B. The 5-HT₇ receptor is involved in allocentric spatial memory information processing [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 202(1): 26-31.
- [28] 何文娟, 阮怀珍. D-丝氨酸在神经元-胶质细胞间通讯的新进展 [J]. 生理科学进展, 2009, 40(4): 303-307.
- [29] 刘天雅, 洪宗元, 曲卫敏, 等. 中枢组胺能神经系统调节睡眠-觉醒机制研究进展 [J]. 药学学报, 2011, 46(3): 247-252.