

远志属植物的皂苷类成分及其药理作用研究进展

傅 晶, 张东明*, 陈若芸*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘 要: 远志属植物在我国多数被药用, 具有益智安神、镇咳祛痰之功效, 现代药理研究还发现其具有降糖和免疫增强等活性。该属植物主要含有皂苷、甾酮及寡糖多酯等成分, 其中皂苷是该属植物的主要活性成分之一, 苷元均为齐墩果烷型三萜, 糖的种类有葡萄糖、鼠李糖、木糖、蔗糖、半乳糖等。现对该类成分的化学结构、波谱学特征及现代药理研究进行总结, 以利于这类植物的进一步研究、开发与利用。

关键词: 远志属; 皂苷; 谱学特征; 生物活性

中图分类号: R 282. 71

文献标识码: A

文章编号: 0253 2670(2006)01 0144 03

Advances in studies on saponins and their pharmacological activities in plants of Polygala L.

FU Jing, ZHANG Dongming, CHEN Ruoyun

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Key words: *Polygala L.*; saponin; spectral characteristic; biological activity

远志属植物在全世界有 500 多种, 我国有 39 种 8 变种, 遍及全国各地, 而以西南和华南为盛。该属植物中可供药用的有 17 种 2 变种, 其中远志是一个重要的常用中药, 始载于《神农本草经》, 视为上品。《中国药典》2005 年版收载 2 种基源植物: 远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 和卵叶远志 *P. sibirica* L., 药用部位为根。民间以全草或根入药, 具有镇咳、祛痰、益智、安定、解毒消肿、补益强壮作用。现代药理研究表明其某些活性成分还具有抗菌、降糖、免疫增强等活性, 并对其作用机制进行了深入的探讨。

本属植物所含成分的结构复杂且相对分子质量较大, 直到 20 世纪 60 年代末才第一次得以阐明。随后日渐发展, 已成功地分离并鉴定了大量的皂苷、甾酮、寡糖多酯等成分。本文主要就本属植物中作为主要成分之一的皂苷类成分的化学结构、结构鉴定和药理活性进行综述, 以便为其进一步的开发利用提供依据。

1 化学结构

本属植物的皂苷为齐墩果烷型三萜皂苷, 常见苷元有原远志皂苷元 (presenegenin)、 2β -羟基-23-醛基齐墩果酸 (polygalagenin)、 2β -23-二羟基齐墩果酸 (bayogenin) 等。苷元的区别在于 2 位碳取代基不同 (羟基或酮基), 23 位碳氧化度不同 (甲基、醛基、羟甲基、羧基或亚甲基), 双键的数量和位置的差异 [有的在 12(13) 位, 有的在 11(2)、13(18) 位 2 个双键]。皂苷多为 3-O-苷和 28 位酯苷, 其中 3 位连接的糖为葡萄糖, 28 位连接的糖地下部分以岩藻糖为主, 地上部分以葡萄糖为主。各种皂苷元结构见表 1 和图 1。

表 1 远志属植物中的皂苷元

Table 1 Saponin aglycons in plants of Polygala L.

结构类型	名 称	衍生皂苷数量	文献
I	2β -23-二羟基齐墩果酸 (bayogenin)	11	1
II	瓜子金皂苷元	3	2
III	2β -羟基-23-醛基齐墩果酸 (polygalagenin)	8	1
IV	2β -羟基齐墩果酸	1	3
V	2β -羟基-23-羧基齐墩果酸 (medicagenic acid)	2	3
VI	2-酮基-23-羧基齐墩果酸	1	3
VII	原远志皂苷元	55	3~13
VIII	2β -3 β -23-三羟基-28-羧基-11, 13(18)-齐墩果二烯	2	3
IX	常春藤皂苷元	1	3
X	2β -3 β -二羟基-24-诺olean-4(23), 12-二烯-28-羧酸	1	3
XI	23, 27, 29-三羟基齐墩果酸	2	14

2 结构鉴定

皂苷是远志属植物中含有的一类结构较为复杂的成分, 在分离和结构鉴定方面难度较大, 结构研究直到 20 世纪 60 年代末才开始取得进展, 近 10 年来由于分离纯化技术的进步, 各种微量分析方法特别是质谱和核磁共振等新技术的发展, 皂苷化合物的结构研究工作取得了巨大的进展。远志皂苷的结构研究工作可分为两个方面, 即苷元和寡糖基的结构研究。

* 收稿日期: 2005-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20372087, 20432030); 回国人员科研启动项目

作者简介: 傅 晶 (1982—), 女, 山西长治人, 硕士在读研究生。Tel: (010) 63165702

* 通讯作者 张东明 Zhangdm@imm. ac. cn Tel: (010) 63165227

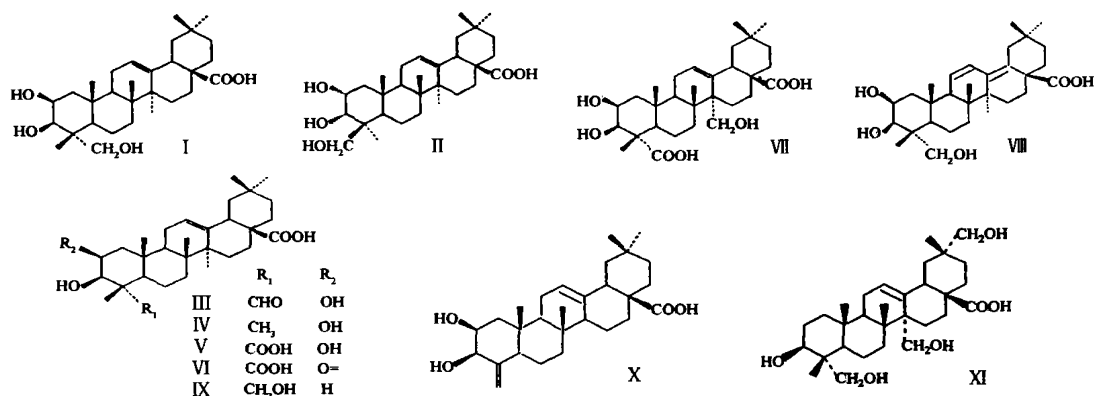


图 1 远志属植物皂苷元的母核和结构类型

Fig 1 Skeleton of saponin aglycones in plants of Polygala L.

本属植物中皂苷多为齐墩果烷型三萜皂苷, EI 质谱一般得不到分子离子峰, 会出现一般三萜皂苷的 RDA 裂解基峰, 现多采用 FAB 质谱, 可方便地得到相对分子质量。而结构鉴定更多地应用核磁共振氢谱、碳谱技术和 2D-NMR, 并结合水解、衍生化、HPLC、GC、TLC 方法。因此本文主要讨论其氢谱和碳谱。

齐墩果烷型三萜皂苷元一般含有 8 个角甲基, 该属植物中所含皂苷多为 28 位取代基, 即羧基或羧基与糖成酯。23 位多有不同程度的氧化, 所以角甲基信号一般少于 6 个, 化学位移值依取代情况的不同在 0.8~2.0。23, 24 为偕二甲基时, 其 24 位甲基出现在最低场, 与 25 位甲基化学位移值相近, 小于 1.5, 且所有甲基均为孤立的单峰; 若最低场甲基的化学位移值大于 1.5, 则 23 位有不同程度的氧化, 根据出现的氧化度不同的碳上的氢信号确定取代基类型(具体化合物各举一例见表 2)。该属植物中所含皂苷元多为 2β -3 β 羟基取代, 少数 2 位为酮羰基或二氢取代。若为酮基取代, 25 位甲基会因羰基的屏蔽效应出现在较高场, 化学位移值小于 1, 仅高于 29, 30 位甲

基信号, 同时碳谱出现化学位移值大于 200 的羰基峰。

该属植物中所含皂苷的双键多为 12(13) 位双键, 少数会出现 11(12) 和 13(18) 共轭双键, 亦有 23 位双键的情况。双键的判断可采用的方法: 化学位移值大于 5 为环内双键, 小于 5 为环外双键, 双键的情况可综合烯碳和烯氢的化学位移值的峰值和峰数判断。

该属植物中所含 3-O 糖苷和(或)28 位酯苷遵循苷化位移规律, 3 位氢呈现特征的 $J = 3 \sim 4$ Hz 的双峰或宽、单峰。糖的端基氢位于 4.5~6.5, 端基碳位于 90~110, 将苷完全酸水解成苷元与糖, 再与各种糖对照品比较, 可以确定糖的种类和数量。糖上羟基常与不同的酸成酯, 将其碱水解后与对照品比较确定。糖的碳氢的归属通过 $^1\text{H}-\text{HCO}^1\text{SY}$ 、 $^1\text{HOHA}-\text{HA}$ 、 $^1\text{HM}^1\text{QC}$ 、 $^1\text{HM}^1\text{BC}$ 、 ^1NOE 谱确定。糖与酸、糖与苷元的连接位置主要通过 $^1\text{HM}^1\text{BC}$ 、 ^1NOE 差谱确定。

近年的研究中 HPLC 和 GC 在该类成分的分离和结构鉴定中的广泛应用, 使得大量的结构极近似的化合物得以分离和鉴定。

表 2 远志属皂苷的部分氢谱数据(500 MHz, pyridine- d_6)

Table 2 $^1\text{H-NMR}$ Spectral data of some polygalasaponins (500 MHz, pyridine- d_6)

名 称	C-23	C-24	C-25	C-26	C-27	C-29	C-30	苷元类型
polygalasaponin XX	1.35(s)	1.45(s)	1.45(s)	1.05(s)	1.31(s)	0.96(s)	1.02(s)	IV
polygalasaponin I	3.66(d)	1.33(s)	1.56(s)	1.16(s)	1.22(s)	0.89(s)	0.88(s)	I
	4.30(d)							
polygalasaponin XII	9.72(s)	1.68(s)	1.48(s)	1.10(s)	1.24(s)	0.92(s)	0.89(s)	III
polygalasaponin XI		1.94(s)	1.54(s)	1.14(s)	1.24(s)	0.85(s)	0.86(s)	V
polygalasaponin XIII		1.51(s)	0.97(s)	1.05(s)	1.24(s)	0.85(s)	0.85(s)	VI

3 药理研究

远志植物作为药用历史悠久, 具镇咳、祛痰、益智、安定、解毒消肿、补益强壮作用, 近年来药理研究证明了其中的皂苷类成分是一类具有重要生物活性的物质, 并对其作用机制进行了探讨, 有助于更好的揭示药物作用的物质基础。

3.1 降血糖作用: Kako 等^[5]的研究表明宽叶美远志 *P. senega* L. var. *latifolia* Torrey et Gray 的正丁醇提取物可明显降低正常小鼠和 KK-Ay 小鼠(又称黄色 KK 小鼠, 用于研究高胰岛素血症的非胰岛素依赖型糖尿病的动物模型)的血

糖。其中的三萜皂苷 senegin II、senegin III 在 1 和 5 mg/kg 剂量下 ip 给药 4 h 后显示较好的降血糖活性, 活性强度与剂量相关, 而 senegin IV、desmethoxysenegin II 和 senegose A (一种寡聚糖酯) 对正常小鼠无效。同时 4 种皂苷均可降低 KK-Ay 小鼠的血糖并且活性强于对照品 tolbutamide。研究者认为苷元部分是降血糖的决定性因素, 而糖的数目与活性强弱有关。

3.2 免疫增强作用: Nagai 等^[16]对新皂苷 senegasaponin 的免疫增强活性进行了研究, 结果表明以原远志皂苷元骨架作

为母核, 28 位连接不同糖的皂苷都具有免疫佐剂活性。并证明了从 *P. tenuifolia* Willdenow 的甲醇提取物中分离到的 onjisaponin A、E、F、G 具有流感疫苗和百日咳疫苗的有效安全佐剂活性。各皂苷与流感疫苗合并接种可明显增加血清血凝效价, 并明显增加血清 HA 抗体和抗流感病毒 IGA、IgG 抗体效价, 最高可增加 27~50 倍, 鼻内疫苗合并 F 可抑制感染鼠支气管肺泡盥洗流感病毒 A/PR/8/34, 与百日咳疫苗合并应用, 血清 IgG, 鼻皂苷 IgA 抗体效价亦明显增加。皂苷用量一般为 10 mg, onjisaponin F 的最低剂量为 1 mg, 实验表明, 所有皂苷质量浓度达 100 mg/mL 几乎无溶血活性。

3.3 镇静作用: 远志的镇静安定作用古已用之, 现代药理研究对其中 polygalasaponin 成分的镇静活性和机制进行了探讨, 研究提示该物质的体内作用机制为多巴胺和 5-羟色胺受体拮抗作用。该成分可抑制阿朴吗啡诱导的小鼠刻板行为和攀登行为 (ED_{50} 为 25 mg/kg ip, 250 mg/kg sc 和 po), 可缓冲 5-羟色胺和 M-K-801 诱导的高活性 5-羟色胺症状, 并显示剂量相关性, ED_{50} 分别为 25 和 50 mg/kg^[17]。

3.4 祛痰、镇咳作用: 彭文铎等^[18]采用酚红法和氨水引咳法测定 4 种远志皂苷 (分别简称为 2D、3D、5D、3C) 的祛痰镇咳作用, 其中皂苷 3D 可能是祛痰作用的主要成分, 2D、3C 则为镇咳的主要成分, 作用甚至强于等剂量的可待因和咳必清。

3.5 对心脏的作用: 彭文铎^[19]用尾袖法测定清醒大鼠和肾性高血压大鼠收缩压, 并与麻醉后左侧颈总动脉记录的平均动脉压比较, 研究远志皂苷的降压作用及其机制, 结果表明远志皂苷有降压作用, 此作用与迷走神经兴奋、神经节阻断以及外周 α -肾上腺素、M-胆碱能和 H_1 受体无关。在对离体兔心肌的研究中发现, 远志皂苷对离体兔心肌具有抑制作用^[20]。

4 结语

远志皂苷作为远志属植物中的主要化学成分, 在化学结构、结构鉴定和生物活性方面的研究已经取得了比较系统和深入的研究。我国药典虽已收载了远志流浸膏和酊剂, 但仅用其祛痰作用, 且均为简单粗提物, 功效成分尚未明确, 缺乏可控的质量标准。现代药理研究发现了远志皂苷的一些新的生物活性及其作用机制, 因此, 还有待进一步利用现代药学的研究手段, 对远志皂苷类化合物及其他有效成分进行合理的开发利用, 将其直接开发成新药, 或以有效成分为先导化合物, 设计合成更有效的药物, 扩展这一药用植物的应用范围。

References

- [1] Zhang D, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Studies on the constituents of *Polygala japonica* Houtt. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43: 966.
- [2] Fang Z P, Yin G J. Studies on the structures of two new triterpene saponins C and D from *Polygala japonica* Houtt. [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1989, 31(9): 708.
- [3] Zhang D, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Studies on the constituents of *Polygala japonica* Houtt. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44: 173.
- [4] Zhang D, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Five new triterpene saponins, polygalasaponins XXIII-XXXII from the roots of *Polygala japonica* Houtt. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44: 810.
- [5] Seiichi S, Junzo S. Studies on the constituents of the root of *Polygala tenuifolia* Willdenow I. Isolation of saponins and the structures of onjisaponins G and F [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29: 2431.
- [6] Seiichi S, Junzo S. Studies on the constituents of the root of *Polygala tenuifolia* Willdenow II. On the structures of jisaponins A, B, and E [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(3): 810.
- [7] Miyase T, Saitoh H, Shikawa K, et al. Six new presenegenin glycosides, reinosides A-F, from *Polygala reinii* root [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43: 466.
- [8] Zhang D, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Nine new triterpene saponins, polygalasaponins XXXIII-XL I from the roots of *Polygala fallax* Hemsl. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(11): 2092-2099.
- [9] Zhang D, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Polygalasaponins XL II-XLV I from roots of *Polygala glomerata* Lour. [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(3): 459.
- [10] Ouyang M G, Yang C R, Wang H Q. Triterpenoid saponins from yellow flower milkwort root (*Polygala arillata*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(12): 881.
- [11] Teng R W, Wu Z J, He Y N, et al. Revised structures of arilatanosides A-C from *Polygala arillata* [J]. *Magn Reson Chem*, 2002, 40(6): 424.
- [12] Yoshikawa M, Murakami T, Matsuda H, et al. Bioactive saponins and glycosides II. *Senegae Radix* (2): chemical structures, hypoglycemic activity, and ethanol absorption-inhibitory effect of E-Senegasaponin c, Z-senegasaponin c, and Z-seneginins II, III, and IV [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44: 1305.
- [13] Rieskorn C H, Kilbinger W. Structure of a saponin of *Polygala chinensis* L. [J]. *Arch Pharmaz*, 1975, 308: 824.
- [14] Hamburger M, Hostetman K. New saponins and a prosapogenin from *Polygala chamaebuxus* L. [J]. *Helv Chim Acta*, 1986, 69: 221.
- [15] Kako M, Miura T, Nishiyama Y, et al. Hypoglycemic activity of some triterpenoid glycosides [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(6): 604-605.
- [16] Nagai T, Suzuki Y, Kiyohara H, et al. Onjisaponins, from the root of *Polygala tenuifolia* Willdenow, as effective adjuvants for nasal influenza and diphtheria-pertussis-tetanus vaccines [J]. *Vaccine*, 2001, 19(32): 4824-4834.
- [17] Chung I W, Moore N A, Oh W K, et al. Behavioural pharmacology of polygalasaponins indicates potential antipsychotic efficacy [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71(1-2): 191-195.
- [18] Peng W D, Xu S P. Antitussive and expectorant effects of four saponins isolated from *Polygala tenuifolia* Willd. [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1998, 33(8): 491.
- [19] Peng W D. Hypopietic effect and mechanism of onjisaponin. [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, 20(7): 639.
- [20] Peng W D. Effects of saponin H isolated from *Polygala tenuifolia* Willd on isolated smooth muscle and heart [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1999, 34(4): 241.

保 护 植 被 造 福 人 类