

人参化学成分和药理研究进展

黎 阳¹, 张铁军², 刘素香², 陈常青²

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 人参是驰名中外的名贵药材, 其研究和应用已受到国内外的普遍重视。随着对人参研究的深入和发展, 人参化学成分及其药理作用已逐渐被发现。对人参主要活性成分人参皂苷和多糖以及人参对中枢神经系统、循环系统、内分泌系统等药理作用研究进展做了简要概述, 为其研究开发提供有价值的参考。

关键词: 人参; 人参皂苷; 多糖

中图分类号: R282.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)01-0164-03

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根, 是子遗植物, 也是珍贵的中药材, 在我国药用历史悠久。人参具有对多种疾病防治效果和对人体滋补强壮作用, 主要产于我国吉林的长白山等地区。本文对人参的主要化学成分和近年来药理作用研究进展进行了综述。

1 人参的化学成分

人参中含有皂苷类、糖类、挥发性成分、有机酸及其酯、蛋白质、酶类、甾醇及其苷、多肽类、含氮化合物、木质素、黄酮类、维生素类、无机元素等成分。其中主要有效成分为人参皂苷和人参多糖。

1.1 皂苷类

1.1.1 齐墩果酸(OA)类: 人参皂苷 Ro

1.1.2 原人参二醇(PPD)类: 人参皂苷 Ra₁、Ra₂、Ra₃、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Rg₃、Rh₂、Rs₁、Rs₂, 丙二酰基人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd, 三七皂苷 R₄, 西洋参皂苷 R₁, 20(S)-人参皂苷 Rg₃, 20(R)-人参皂苷 Rh₂, 20(S)-人参皂苷 Rh₂。

1.1.3 原人参三醇(PPT)类: 人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁、Rh₃、Rf₁, 20-葡萄糖基人参皂苷 Rf, 20(R)-人参皂苷 Rg₂, 20(R)-人参皂苷 Rh₁, 三七人参皂苷 R₁, 假人参皂苷 R₁₁、Rp₁、Rt₁, chikusetsusaponin 和 a, 20(R)原人参三醇。

1.2 多糖: 人参含 38.3% 的水溶性多糖和 7.8% ~ 10.0% 的碱性多糖。其中 80% 左右为人参淀粉, 20% 人参果胶, 少量糖蛋白。主要由半乳糖醛酸、半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖残基组成, 也有少量鼠李糖及未知的戊糖衍生物。人参果胶中有两种酸性杂多糖 SA 和 SB。SA 是由半乳糖、阿拉伯糖、鼠李糖以 4.7 : 2.6 : 1 的比例组成, 并含 26% 半乳糖醛酸。SB 是由半乳糖、阿拉伯糖、鼠李糖以 3.3 : 1.8 : 1 的比例组成, 并含 76% 的半乳糖醛酸。

从人参热水提取物中分离出 PA 和 PB 两个蛋白多糖部分。PA 相对分子质量约为 180 万, 含蛋白质 5.34%。PB 相对分子质量约为 5.2 × 10⁵, 含蛋白质 7.6%。PA 和 PB 均含有苏氨酸和多糖的糖残基以氧糖苷键相连的共价结合蛋白质。PB 中尚存在另一种形式的蛋白质, 其中精氨酸等碱性氨基酸丰富, 可与多糖的半乳糖醛酸基以静电力结合。

2 人参的药理作用

2.1 对中枢神经系统的作用: 人参有镇静和兴奋双向作用, 与用药时神经系统的功能状态有关系, 与剂量大小及人参的不同成分亦有关。人参皂苷 R_b 和 R_c 的混合物对小鼠的中枢神经系统有安定、镇痛作用, 以及中枢性肌肉松弛、降温、减少自发活动等作用。人参水煎剂对很多兴奋药有对抗作用, 能减轻中枢抑制药(水合氯醛、氯丙嗪等)的抑制作用。人参皂苷 Rg₁、Rg₂ 和 Rg₃ 的混合物对中枢神经系统呈兴奋作用, 大剂量则呈抑制作用。研究表明人参皂苷 Rg₁ 可明显改善淀粉样肽所致小鼠被动回避, 能够改变 AChE 活性, 并且认为对胆碱能系统的影响可能是其对中枢神经系统的作用机制之一^[1]。人参皂苷 Rg₁ 可保护大鼠大脑皮质神经细胞, 防止细胞凋亡的发生, 对多巴胺能神经元也有保护作用。人参皂苷 Re 对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶致帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元具有明显的保护作用^[2]。人参皂苷 Rb₂、Rb₂、Rg₁ 对神经细胞有明显的抗缺血效应, 抗缺血的作用机制可能与其提高神经细胞抗氧化能力、减少自由基的生成, 保护细胞的结构与功能有关^[3]。

2.2 对人体应激性作用: 一些研究表明, 手术前口服人参皂苷胶囊有助于降低手术后应激反应, 减轻手术后疲劳, 促进老年胃肠外科病人的早期康复。人参多糖具有抑制绒毛膜促性腺激素诱导黄体细胞孕酮分泌, 促进绒毛膜促性腺激素诱导颗粒细胞孕酮分泌的作用; 但可协同黄体细胞与颗粒细胞 cAMP 生成, 人参多糖使卵母细胞生长抑制率降低, 呈区间剂量依赖关系^[4]。人参多糖可促进低温应激大鼠生殖器官发育, 使动情期缩短, 怀孕率升高, 上调黄体生成素与绒毛膜促性腺激素分泌水平。还可促进卵母细胞成熟, 能使低温应激大鼠卵巢颗粒细胞蛋白合成增加, 而对带卵丘的卵母细胞无作用^[5]。

2.3 对循环系统的作用: 人参具有双向调节血压、强心、保护心肌的作用。人参皂苷 Rb₁ 能有效抑制急性心肌梗死大鼠的心室重构, 保护心功能^[6]。人参皂苷 Rg₁ 治疗 AMI 大鼠, 能显著提高外周血的干细胞数量, 并促进干细胞归巢梗死心肌分化为心肌细胞样细胞, 缩小梗死面积, 明显减轻心

室重构,保护缺血心肌的基本结构^[7]。同时人参皂苷 R_{g1} 通过刺激心肌局部组织分泌粒细胞集落刺激因子(G-CSF)而诱导骨髓细胞游走至心肌组织,进而向血管内皮细胞分化。内皮细胞的再生直接对缺血心肌组织的毛细血管再生及血流供应的维护起到一定的促进作用^[8]。人参皂苷 R_{g2} 能改善心功能不全免的血流动力学状况,具有强心作用^[9]。人参二醇皂苷对急性心肌梗死犬心肌细胞有保护作用,可能与其提高血清一氧化氮和一氧化氮合酶水平有关^[10]。人参茎叶二醇可减轻心肌缺血程度和缺血范围,缩小心肌梗死面积,降低全血黏度和红细胞压积,对急性心源性休克犬具有保护作用^[11]。人参茎叶皂苷预适应对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,其作用机制与改善自发性高血压大鼠心肌收缩功能,改善心肌代谢,增强抗氧化活性和诱导内源性心肌保护物质的释放有关^[12]。

对 9 种人参皂苷抗大鼠心律失常活性研究表明:当苷元不同、连接糖数目相同时,其活性强度顺序为原人参二醇型 > 齐墩果酸型 > 原人参二糖型;当苷元相同连接糖数目不同时,其活性强度顺序为人参三糖型 > 人参二糖型 > 人参单糖型^[13]。

以 ADP 诱导兔血小板聚集为模型,对 15 种人参单体皂苷元进行抗血小板聚集活性测试,探讨其构效关系如下:苷元强度为:PPT > PPD > OA;人参皂苷活性强度为:PPT 型 > OA 型 > PPD 型;PPT 型皂苷:单糖苷 > 双糖苷 > 苷元;OA 型皂苷:Ro > OA;PPD 型皂苷:人参皂苷 R_b 、 R_b > R_c 、 R_d > PPD > R_h ^[14]。

2.4 对内分泌的作用:人参无性激素样作用,而能促进垂体分泌促性腺激素,加速大鼠的性成熟过程,或使性已成熟的雌性大鼠的动情期延长,摘除卵巢后此作用消失。人参皂苷有明显的抗应激作用,可明显地抑制小鼠肾上腺、胸腺、脾、甲状腺等器官在应激反应中质量的变化。研究应用计算机辅助的精子分析系统(CASA)将不同浓度的人参皂苷 R_{b1} 体外作用于弱精子症患者的精子,观察其对精子运动的影响,结果人参皂苷 R_{b1} 能明显改善小鼠的性能力。

2.5 对物质代谢的影响:人参具有降血糖等作用。人参乙醇提取物对四氧嘧啶引起的实验动物高血糖有降血糖作用。人参的降糖作用可能与促进脂肪细胞分化,增加胰岛素敏感性和抑制基础脂解有关^[15]。人参皂苷 R_{g1} 能延缓大鼠游泳过程中肌、肝糖原水平的降低,降低大鼠游泳过程中血乳酸浓度。长期应用人参治疗,能改善血浆代谢组学使机体的功能趋于正常^[16]。人参皂苷 R_c 、 R_h 、 R_{b2} 可以通过抑制胰脂肪酶活性起到降脂作用^[17]。

2.6 对造血系统的作用:人参乙醇或水提取物可使骨髓、肝、脾等红细胞生成素的水平升高。人参总皂苷是由具溶血性和抗溶血性的 2 种类型的皂苷所组成。一定剂量的人参总皂苷能够促进 CD34+ 造血干/祖细胞体外扩增与定向诱导分化^[18]。人参多糖对小鼠造血干/祖细胞(HSPC)具有动员作用。PPT 型人参皂苷 R_e 、 R_{g1} 、20(R)- R_{g2} 、20(S)- R_{g2} 和 R_h 都具有抗溶血作用,其中 20(R)- R_{g2} 、20(S)- R_{g2} 和 R_{h1} 在较

高浓度时还表现出溶血作用;PPD 型人参皂苷 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_c 和 R_d 均表现出抗溶血作用,其中人参皂苷 R_d 还在浓度较高时表现出了溶血作用。齐墩果酸型人参皂苷 R_o 在较低浓度便表现出抗溶血作用^[19]。人参总皂苷能使红白血病细胞株的红细胞生成素受体位置重塑,诱导细胞分化^[20]。

2.7 对肝功能作用:人参二醇对梗阻性黄疸肝损伤有一定的保护作用^[21]。人参皂苷 CK 低剂量对 CC14 致慢性肝损伤具有一定的保护作用,其作用可能与抗氧化有关^[22]。观察人参皂苷 R_{g1} 对实验性肝纤维化的作用,检测肝功能,血清型前胶原(PC)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)水平,实验结果表明人参皂苷 R_{g1} 能改善肝纤维化大鼠的肝功能,降低血清 PC、HA、LN 水平;人参皂苷 R_{g1} 中、高剂量组明显减轻肝组织胶原的沉积,改善肝纤维化程度。人参皂苷 R_{g1} 具有抗肝纤维化作用^[23]。

2.8 抗肿瘤作用:人参皂苷 R_{g2} 抑制 B₁₆ 黑色素瘤的生长,其机制可能是通过抑制肿瘤内血管生成及阻滞肿瘤细胞进入分裂期来发挥作用的^[24]。人参皂苷 R_{g3} 具有中度逆转耐顺铂人肺腺癌细胞系 A₅₄₉^{DDP} 耐药的作用,并呈时间依赖性^[25]。一定浓度的人参皂苷 R_{g3} 或肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体均能有效抑制人大癌细胞株 HCE8693 的生长,人参皂苷 R_{g3} 对 HCE8693 的生长抑制及促凋亡作用有浓度依赖性,二者联合应用后,其对 HCE8693 的生长抑制作用及凋亡诱导作用有明显增强^[26]。人参皂苷 R_{h2} 对人喉癌细胞株 Hep-2 具有明显的生长抑制作用,并可导致其 G₁ 期细胞周期阻滞。从而说明, G₁ 期细胞周期阻滞可能是人参单体皂苷 R_{h2} 抗肿瘤作用的机制之一。人参皂苷 R_{h2} 对肝癌细胞 SMMC-7721 具有抑制增殖、诱导分化的作用。人参皂苷 R_{h1} 较其前体 R_{g1} 具有更强的在体和离体抗肿瘤作用^[27]。

人参皂苷抗肿瘤活性构效关系规律如下:(1)抗肿瘤活性受母核影响,其强弱规律是 OA > PPD > PPT;(2)抗肿瘤活性受糖影响强弱规律是苷元 > 单糖苷 > 二糖苷 > 三糖苷 > 四糖苷 > ;(3)抗肿瘤活性受 C₂₀ 构型影响的强弱规律是 20(R)-人参皂苷 > 20(S)-人参皂苷。此外还发现人参皂苷 RA 可明显增强肿瘤坏死因子(TNF)的抗肿瘤作用,体外可增强 80 倍,体内可达 10 倍,是一个有希望的先导化合物^[13]。

2.9 免疫作用:人参皂苷 R_{g1} 能增加正常小鼠脾脏、胸腺的质量,增强巨噬细胞的吞噬功能,同时能提高正常大鼠血清中 IL-2 及补体 C₃、C₄ 的水平^[28]。刘靖华等^[29] 观察了人参皂苷对创伤失血性休克大鼠免疫功能的调节作用,实验结果表明人参皂苷对大鼠创伤失血性休克免疫功能抑制有一定的改善作用。人参皂苷 R_{g1} 及其代谢产物人参皂苷 R_{g1} 调节机体免疫功能的作用可能与其在体内直接激活 T 细胞增殖、抑制活化状态的 T 细胞,并提高巨噬细胞吞噬及释放 NO 的能力等有关,其中人参皂苷 R_{g1} 对 T 细胞的作用更强^[30]。人参皂苷 R_{g3} 能增强正常小鼠体液免疫功能,部分增强非特异性免疫功能,对细胞免疫无明显影响。人参皂苷 R_{g3} 还能显著促进淋巴细胞的增殖,以及 NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群的活性水平^[31]。

2.10 抗衰老:人参皂苷 R_{g1} 可通过改变细胞周期调控因子的表达而发挥其抗 t-BHP 诱导的 WF38 细胞衰老作用^[32]; 还可通过激活端粒酶活性和减少端粒长度而发挥其抗三丁基过氧化氢诱导的 WF38 细胞衰老作用^[33]。人参皂苷有显著的抗小鼠皮肤衰老作用,可明显提高皮肤抗氧化酶活力和增强成纤维细胞活性^[34]。人参水煎剂对衰老小鼠脑组织的基因表达谱具有显著影响,其中 Nckap1 基因和 Atp5a1 基因可能是人参抗衰老作用的靶基因。人参总皂可提高小鼠抗氧化酶活性,增加免疫器官质量,具有较好的抗衰老作用。

3 结语

人参的化学成分和药理活性还在不断的探索研究中,对其分析方法还有待提高。同时对于人参的单体化合物制剂的研究,以及人参代谢产物尤其是人参皂苷的代谢研究都应给与高度的重视。人参制品的研究应本着无农药残留、无重金属残留的原则,这样才能将中药推向世界市场。

参考文献:

- [1] 赖红,王铁民,赵海花,等. 人参皂苷对老龄大鼠海马结构胆碱能纤维的影响[J]. 解剖学杂志, 2006, 29(2): 249-251.
- [2] 徐琪琪,刘纯青,马涛,等. 人参皂苷 Re 对 MPTP 致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(1): 35-44.
- [3] 李爱红,柯开富,吴小梅,等. 人参皂苷 R_{b1}、R_{b2}、R_{g1} 对培养皮层神经细胞的抗缺血效应及其机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2004, 21(3): 231-233.
- [4] 孙艳,冯立,王洪军,等. 人参多糖对 HCG 诱导黄体与颗粒细胞功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(8): 1925-1926.
- [5] 冯立,褚征,孙艳,等. 人参多糖对低温应激大鼠颗粒细胞与卵母细胞的调节[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(3): 256-258.
- [6] 李朋,刘正湘. 人参皂苷 R_{b1} 对急性心肌梗死大鼠心室重构的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(2): 118-121.
- [7] 杨敏,陈广玲,陈畅,等. 人参皂苷 R_{g1} 对大鼠急性心肌梗死的治疗作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 59(11): 1075-1077.
- [8] 王宁元,吕传江,陈学海,等. 人参皂苷 R_{g1} 诱导骨髓干细胞游走分化促进家兔心肌梗死后心血管内皮细胞再生的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 916-919.
- [9] 孙文娟,刘洁,曲少春,等. 人参皂苷 R_{g2} 对兔戊巴比妥钠心力衰竭的影响[J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(6): 447-450.
- [10] 刘洁,刘芬,王秋静. 人参二醇组皂苷对心肌梗死犬血清一氧化氮、一氧化氮合酶水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(4): 46-49.
- [11] 王秋静,刘洁,刘芬. 人参二醇组皂苷对犬急性心源性休克的保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版, 2005, 31(4): 557-560.
- [12] 宋清,张晓文,徐志伟,等. 人参茎叶皂苷预适应对自发性高血压大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(1): 42-48.
- [13] 窦德强,靳玲,陈英杰. 人参的化学成分及药理活性研究进展与展望[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(2): 151-156.
- [14] 陈智,伊春萍,刘继红,等. 人参皂苷 R_{b1} 体外对弱精子症患者精子运动参数的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(3): 369.
- [15] 尚文斌,杨颖,姜博仁,等. 人参皂苷 R_{b1} 促进 3T3-L1 脂肪细胞分化并抑制脂解[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(3): 258-263.
- [16] 陆益红,王广基,黄青,等. 自发性高血压大鼠代谢组学 GC/MS 模式识别人参总皂苷[J]. 中国天然药物, 2007, 5(6): 443-447.
- [17] 贾桂燕,张晶,韩立坤,等. 人参皂苷降脂作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 160-162.
- [18] 王建伟,王亚平,王莎莉,等. 人参总皂苷协同造血生长因子体外诱导 CD34⁺ 造血干/祖细胞体外扩增与分化的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2006, 14(5): 959-963.
- [19] 程大任,付锐,窦德强,等. 人参皂苷溶血及抗溶血作用研究[J]. 中国现代中药, 2007, 9(4): 19-23.
- [20] 官涛,王建伟,张晓云,等. 人参皂苷对 K562 细胞红细胞生成素受体表达的影响[J]. 解剖学杂志, 2008, 31(1): 22-24.
- [21] 张学斌,马冲. 人参二醇组皂苷对梗阻性黄疸大鼠肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7): 618-619.
- [22] 张磊明,傅风华,王天,等. 人参皂苷 CK 对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 38-39.
- [23] 马岚青,梁兵,柳波,等. 人参皂苷 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.
- [24] 辛颖,倪劲松,姜新,等. 20(S)-人参皂苷 R_{g3} 抑制肿瘤生长的作用[J]. 吉林大学学报, 2006, 32(1): 61-64.
- [25] 张伟. 人参皂苷 R_{g3} 对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A₅₄₉^{DDP} 逆转作用及其机理的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2002, 1(2): 100-103.
- [26] 何超,吴彤. 人参皂苷 R_{g2} 与 TRAIL 联合应用对大肠癌细胞株 HCE8693 作用的实验[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(8): 599-601.
- [27] 陈声武,王岩,王毅,等. 人参皂苷 R_{g1} 和 R_{h1} 抗肿瘤作用的研究[J]. 吉林大学学报, 2003, 29(1): 25-28.
- [28] 任杰红,陈林芳,张路晗,等. 人参皂苷 R_{g1} 的免疫促进作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 92.
- [29] 刘靖华,陈惠孙,胡德耀. 人参皂苷对创伤失血性休克免疫功能的调节作用[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(4): 324.
- [30] 王毅,姜艳,王本祥. 人参皂苷 R_{g1} 及其肠内菌代谢产物 R_{h1} 对小鼠免疫细胞功能的影响[J]. 药理学杂志, 2002, 37(12): 927.
- [31] 王华庆,张会来,姚智,等. 人参皂苷 R_{g2} 促进自体外周血干细胞移植后免疫重建的临床观察[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(6): 508-509.
- [32] 金建生,赵朝晖,陈晓春,等. 人参皂苷 R_{g1} 抗衰老作用可能与改变 p16、cyclinD、CDK4 的表达有关[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(1): 29-34.
- [33] 赵朝晖,陈晓春,朱元贵,等. 人参皂苷 R_{g1} 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): 61-66.
- [34] 王红丽,吴铁,吴志华,等. 人参皂苷、丹参酮和川芎嗪抗小鼠皮肤衰老作用研究[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(5): 525-527.