

• 化学成分 •

人参茎叶总皂苷碱水解产物中的新人参皂苷 20(R)-人参皂苷 Rh₁₉

马丽媛, 杨秀伟*

北京大学 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 药学院天然药物学系, 北京 100191

摘要: 目的 研究人参 *Panax ginseng* 茎叶总皂苷碱水解产物的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱及半制备高效液相色谱等方法进行分离、纯化, 通过 NMR、MS 等谱学方法进行化学结构鉴定。结果 从人参茎叶总皂苷的碱水解产物中共分离鉴定了 30 个化合物, 报道其中的 1 个新化合物和 27 个已知化合物, 分别为 20(S)-原人参二醇 (1)、20(R)-原人参二醇 (2)、达玛-20(21),24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇 (3)、达玛-20(22)*E*,24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇 (4)、20(S)-原人参三醇 (5)、20(R)-原人参三醇 (6)、20(S)-人参皂苷 Rh₂ (7)、20(R)-人参皂苷 Rh₂ (8)、人参皂苷 Rh₁₆ (9)、异人参皂苷 Rh₃ (10)、20(S)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇 (11)、20(R)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇 (12)、人参皂苷 Rk₃ (13)、20(S)-人参皂苷 Rh₁ (14)、20(R)-人参皂苷 Rh₁ (15)、人参皂苷 F₁ (16)、人参皂苷 Rh₁₉ (17)、20(R)-人参皂苷 Rh₁₉ (18)、达玛-20(22)*E*-烯-3 β ,6 α ,12 β ,25-四醇 (19)、三七皂苷 T₂ (20)、人参皂苷 Rg₆ (21)、20(22)*E*-人参皂苷 F₄ (22)、人参皂苷 Rk₁ (23)、20(S)-人参皂苷 Rg₃ (24)、20(R)-人参皂苷 Rg₃ (25)、20(S)-人参皂苷 Rg₂ (26)、20(R)-人参皂苷 Rg₂ (27) 和 3 β ,6 α ,12 β ,25-四羟基-达玛-20(22)*E*-烯-6-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷 (28)。结论 化合物 18 为 1 个新的化合物; 3、4、11、12 和 19 是稀有达玛烷型三萜; 7~10、13~18 和 20~28 是稀有人参皂苷。

关键词: 人参; 人参皂苷; 20(R)-人参皂苷 Rh₁₉; 稀有达玛烷型三萜; 稀有人参皂苷; 达玛-20(21),24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇; 达玛-20(22)*E*,24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇; 20(S)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇; 20(R)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇; 达玛-20(22)*E*-烯-3 β ,6 α ,12 β ,25-四醇

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)01-0006-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.01.002

20(R)-Ginsenoside-Rh₁₉, a novel ginsenoside from alkaline hydrolysates of total saponins in stems-leaves of *Panax ginseng*

MA Li-yuan, YANG Xiu-wei

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Natural Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of alkaline hydrolysates of total saponins from the stems and leaves of *Panax ginseng*. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by various chromatographic methods, and the chemical structures were identified by NMR and MS spectra analyses. **Results** A total of 30 compounds were isolated and identified. Among them, 28 were determined as 20(S)-protopanaxadiol (1), 20(R)-protopanaxadiol (2), dammar-20(21),24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol (3), dammar-20(22)*E*,24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol (4), 20(S)-protopanaxatriol (5), 20(R)-protopanaxatriol (6), 20(S)-ginsenoside Rh₂ (7), 20(R)-ginsenoside Rh₂ (8), ginsenoside Rh₁₆ (9), isoginsenoside Rh₃ (10), 20(S)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol (11), 20(R)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol (12), ginsenoside Rk₃ (13), 20(S)-ginsenoside Rh₁ (14), 20(R)-ginsenoside Rh₁ (15), ginsenoside F₁ (16), ginsenoside Rh₁₉ (17), 20(R)-ginsenoside Rh₁₉ (18), dammar-20(22)*E*-ene-3 β ,6 α ,12 β ,25-tetrol (19), notoginsenoside T₂ (20), ginsenoside Rg₆ (21), 20(22)*E*-ginsenoside F₄ (22), ginsenoside Rk₁ (23), 20(S)-ginsenoside Rg₃ (24), 20(R)-ginsenoside Rg₃ (25), 20(S)-ginsenoside Rg₂ (26), 20(R)-ginsenoside Rg₂ (27), and 3 β ,6 α ,12 β ,25-tetrahydroxy-dammar-20(22)*E*-ene-6-*O*- α -L-rhamno-

收稿日期: 2015-09-24

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目 (2011BAI07B08)

作者简介: 马丽媛 (1985—), 女, 博士研究生。

*通信作者 杨秀伟, 博士生导师。Tel: (010)82805106 E-mail: xwyang@bjmu.edu.cn

pyranosyl-(1→2)- β -D-glucopyranoside (**28**). **Conclusion** Compound **18** is a new saponin. Compounds **3**, **4**, **11**, **12**, and **19** are rare dammarane-type triterpenes, and **7**—**10**, **13**—**18**, and **20**—**28** are rare ginsenosides.

Key words: *Panax ginseng* C. A. Meyer; ginsenoside; 20(R)-ginsenoside Rh₁₉; rare dammarane-type triterpene; rare ginsenoside; dammar-20(21),24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol; dammar-20(22)*E*,24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol; 20(S)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol; 20(R)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol; dammar-20(22)*E*-ene-3 β ,6 α ,12 β ,25-tetrol

传统中药人参为五加科 (Araliaceae) 人参属 *Panax* L. 植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的根和根茎, 始载于《神农本草经》, 列为上品, 具有补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气等功效。作为传统的名贵中药, 人参具有多样性药理学作用, 如抗衰老、抗疲劳、抗氧化、抗肿瘤、抗糖尿病等^[1-2], 实属无毒^[3-4]。人参根和根茎中的主要生物活性成分为人参皂苷 (ginsenosides)^[2,5], 以达玛烷型四环三萜皂苷为特征性成分, 根据苷元结构不同, 可分为原人参二醇型, 如人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc 和 Rd; 原人参三醇型, 如人参皂苷 Re、Rf、Rg₁, 它们是人参根和根茎中存在的主要人参皂苷, 其量较高, 称之为常见人参皂苷; 而一些低极性的人参皂苷如人参皂苷 Rg₂、Rg₃、Rh₁、Rh₂ 等, 在人参根和根茎中量很低或不含 (但在红参中含有), 称之为稀有人参皂苷。稀有人参皂苷多为常见人参皂苷的脱糖基化产物, 疏水性和穿越细胞性增强^[6], 如人参皂苷 Rg₃^[7-9]、Rh₁^[10]、Rh₂、Rh₃^[11] 有更强的抗肿瘤、抗癌细胞转移、保肝、保护神经、免疫刺激和血管扩张活性。在对人参茎叶化学成分系统性研究工作中^[12-15], 发现人参茎叶总皂苷 (GTSSL) 中含有大量稀有人参皂苷。GTSSL 已刊载于《中国药典》2010 年版一部的植物提取物项下。人参茎叶资源丰富, 每年均可收获, 原料价格低廉, 是稀有人参皂苷的丰富来源之一。

为了获得多样性化学结构的达玛烷型四环三萜及其皂苷、提供生物活性筛选先导化合物样本, 本课题组先后开展了 GTSSL 酸水解产物^[16-17]和碱水解产物^[18]的化学成分研究。从 GTSSL 的碱水解产物中共分离鉴定了 30 个化合物, 本实验报道其中的 1 个新化合物和 27 个已知化合物, 分别为 20(S)-原人参二醇 [20(S)-protopanaxadiol, **1**]、20(R)-原人参二醇 [20(R)-protopanaxadiol, **2**]、达玛-20(21), 24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇 [dammar-20(21),24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol, **3**]、达玛-20(22)(*E*),24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇 [dammar-20(22)*E*,24-diene-3 β ,6 α ,12 β -triol, **4**]、20(S)-原人参三醇 [20(S)-protopanaxatriol, **5**]、20(R)-原人参三醇 [20(R)-protopanaxatriol, **6**]、20(S)-人

皂苷 Rh₂ [20(S)-ginsenoside Rh₂, **7**]、20(R)-人参皂苷 Rh₂ [20(R)-ginsenoside Rh₂, **8**]、人参皂苷 Rh₁₆ (ginsenoside Rh₁₆, **9**)、异人参皂苷 Rh₃ (isoginsenoside Rh₃, **10**)、20(S)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇 [20(S)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol, **11**]、20(R)-达玛-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇 [20(R)-dammar-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-pentol, **12**]、人参皂苷 Rk₃ (ginsenoside Rk₃, **13**)、20(S)-人参皂苷 Rh₁ [20(S)-ginsenoside Rh₁, **14**]、20(R)-人参皂苷 Rh₁ [20(R)-ginsenoside Rh₁, **15**]、人参皂苷 F₁ (ginsenoside F₁, **16**)、人参皂苷 Rh₁₉ (ginsenoside Rh₁₉, **17**)、20(R)-人参皂苷 Rh₁₉ [20(R)-ginsenoside Rh₁₉, **18**]、达玛-20(22)*E*-烯-3 β ,6 α ,12 β ,25-四醇 [dammar-20(22)*E*-ene-3 β ,6 α ,12 β ,25-tetrol, **19**]、三七皂苷 T₂ (notoginsenoside T₂, **20**)、人参皂苷 Rg₆ (ginsenoside Rg₆, **21**)、20(22)*E*-人参皂苷 F₄ [20(22)*E*-ginsenoside F₄, **22**]、人参皂苷 Rk₁ (ginsenoside Rk₁, **23**)、20(S)-人参皂苷 Rg₃ [20(S)-ginsenoside Rg₃, **24**]、20(R)-人参皂苷 Rg₃ [20(R)-ginsenoside Rg₃, **25**]、20(S)-人参皂苷 Rg₂ [20(S)-ginsenoside Rg₂, **26**]、20(R)-人参皂苷 Rg₂ [20(R)-ginsenoside Rg₂, **27**] 和 3 β ,6 α ,12 β ,25-四羟基-达玛-20(22)*E*-烯-6-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1→2)- β -D-吡喃葡萄糖苷 [3 β ,6 α ,12 β ,25-tetrahydroxy-dammar-20(22)*E*-ene-6-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1→2)- β -D-glucopyranoside, **28**]。

1 仪器与材料

X-4 型数字显示显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司); Autopol III 型旋光仪 (Rudolph Research Analytical, Flanders, NJ, 美国); Nexus 470 FT-IR 光谱仪 (Thermo Nicolet, Inc., Madison, WI, 美国); Bruker AV 400 型核磁共振波谱仪 (Bruker BioSpin AG Facilities, Fällanden, 瑞典); MDS SCIEX API QSTAR 质谱仪 (Applied Biosystems/MDS Sciex., Foster City, CA, 美国); Waters Xevo G2 Q-TOF/YCA 质谱仪 (Waters, Milford, MA, 美国)。CXTH 3000 型半制备高效液相色谱 (SP-HPLC) 仪 (北京创新通恒科技发展有限公司, 北京), 配置 UV3000 检测器、P3050 二元泵、Daisogel

C₁₈ 色谱柱 (250 mm×30 mm, 10 μm), 紫外检测波长为 203 nm, 体积流量为 15 mL/min。柱色谱硅胶 (200~300 目) 和薄层色谱 (TLC) 硅胶板 GF₂₅₄ (0.20~0.25 mm) 均为青岛海洋化工厂产品; 醋酸乙酯 (EtOAc)、三氯甲烷 (CHCl₃)、甲醇 (MeOH)、乙腈 (MeCN) 等试剂为分析纯或色谱纯。

人参茎叶样品于 2008 年 8 月采自吉林省集安县, 经北京大学杨秀伟教授鉴定为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的茎和叶。凭证标本 (2008001) 存放于北京大学药学院天然药物及仿生药物国家重点实验室。

2 提取与分离

GTSSL 按照专利^[19]中的制备方法获得, 主要流程为: 取干燥的人参茎叶粗粉 (10 kg), 用水煎煮 3 次, 加水量依次为原料的 20、15、10 倍, 依次提取 3、2、1.5 h。合并煎煮液, 滤过, 减压浓缩, 加入 3 倍量 95% 乙醇, 沉淀杂质, 上清液用活性炭脱色, 回收乙醇, 得提取物 (1 837 g)。将提取物于 10 倍量水中溶解, 加入氯化钠使其达到饱和后进行盐析, 静置过夜, 滤得沉淀即为 GTSSL (140 g)。

取 GTSSL 120 g, 用 2 mol/L NaOH 水溶液沸水浴水解 8 h, 放置至室温, 用等体积的 EtOAc 萃取 6 次, 合并 EtOAc 萃取液, 减压浓缩后得到水解产物 (85.6 g)。取此碱水解产物 (75 g), 经硅胶柱色谱分离, CHCl₃-MeOH (10:1→1:1) 梯度洗脱, TLC 检测合并相同的组分, 得到 6 个流分, 分别为 F1 (3.5 g)、F2 (6.1 g)、F3 (12.5 g)、F4 (15.6 g)、F5 (4.9 g) 和 F6 (25.2 g)。

F1 (3.5 g) 经硅胶柱色谱分离, CHCl₃-MeOH (10:1→2:1) 梯度洗脱, TLC 检测合并相同组分, 得到 3 个流分 F1-1~F1-3。F1-2 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 70:30) 纯化, 得到化合物 **1** (*t_R*=80 min, 8 mg) 和 **2** (*t_R*=85 min, 8 mg)。

F2 (6.1 g) 经硅胶柱色谱, CHCl₃-MeOH (8:1→2:1) 梯度洗脱, TLC 检测合并相同组分, 得到 4 个流分 F2-1~F2-4。F2-1 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 65:35) 纯化, 得到化合物 **3** (*t_R*=53 min, 15 mg) 和 **4** (*t_R*=63 min, 35 mg); F2-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 48:52) 纯化, 得到化合物 **5** (*t_R*=58 min, 1.02 g) 和 **6** (*t_R*=64 min, 840 mg)。

F3 (12.5 g) 经硅胶柱色谱, CHCl₃-MeOH (8:1→2:1) 梯度洗脱, TLC 检测合并相同组分, 得到 6 个流分 F3-1~F3-6。F3-1 经 SP-HPLC

(MeCN-H₂O 54:46) 分离, 得到 3 个流分 (F3-1-1~F3-1-3); F3-1-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 54:46) 二次纯化, 得到化合物 **7** (*t_R*=113 min, 610 mg) 和 **8** (*t_R*=150 min, 260 mg); F3-2 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 54:46) 分离, 得到人参茎叶苷 I (*t_R*=56 min, 9 mg) 和 3 个流分 (F3-2-1~F3-2-3), F3-2-2 再经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 54:46) 二次纯化, 得到 20(S)-人参皂苷 Rh₁-6'-乙酸酯 (*t_R*=75 min, 23 mg)^[18]。F3-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 52:48) 纯化, 得到化合物 **9** (*t_R*=37 min, 20 mg)。F3-5 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 52:48) 纯化, 甲醇重结晶, 得到化合物 **10** (*t_R*=7 min, 22 mg)。F3-6 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 54:46) 分离, 得到 4 个流分 (F3-6-1~F3-6-4); F3-6-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 52:48) 二次纯化, 得到化合物 **11** (*t_R*=31 min, 20 mg) 和 **12** (*t_R*=39 min, 50 mg)。

F4 (15.6 g) 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 42:58) 分离, 得到 6 个流分 F4-1~F4-6。F4-1 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 42:58) 二次纯化, 得到化合物 **13** (*t_R*=65 min, 10 mg); F4-2 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 40:60) 纯化, 得到化合物 **14** (*t_R*=36 min, 550 mg)、**15** (*t_R*=42 min, 840 mg) 和 **16** (*t_R*=50 min, 280 mg)。F4-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 42:58) 分离, 得到 3 个流分 (F4-3-1~F4-3-3)。F4-3-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 40:60) 二次纯化, 得到化合物 **17** (*t_R*=49 min, 50 mg) 和 **18** (*t_R*=52 min, 50 mg); F4-4 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 40:60) 纯化, 得到化合物 **19** (*t_R*=87 min, 11 mg); F4-6 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 35:65) 纯化, 得到化合物 **20** (*t_R*=12 min, 8 mg)。

F5 (4.9 g) 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 50:50) 分离, 得到 5 个流分 (F5-1~F5-5)。Fr. 5-2 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 40:60) 二次纯化, 得到化合物 **21** (*t_R*=62 min, 300 mg) 和 **22** (*t_R*=76 min, 280 mg)。

F6 (25.2 g) 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 50:50) 分离, 得到 5 个流分 (F6-1~F6-5)。F6-1 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 50:50) 二次纯化, 得到化合物 **23** (*t_R*=61 min, 52 mg); F6-2 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 45:55) 纯化, 得到化合物 **24** (*t_R*=50 min, 800 mg) 和 **25** (*t_R*=55 min, 1.2 g); F6-3 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 32:68) 纯化, 得到化合物 **26** (*t_R*=60 min, 1.5 g) 和 **27** (*t_R*=63 min, 1.02 g); F6-5 经 SP-HPLC (MeCN-H₂O 32:68) 纯化, 得到化合

物 **28** ($t_R=23$ min, 10 mg)。

3 结构鉴定

3.1 新化合物的结构解析

化合物 **18**: 白色无定形粉末 (甲醇), mp 188~190 °C; $[\alpha]_D^{20}+34.4^\circ$ (c 0.11, MeOH); 在 TLC 板上展开后喷雾 10% 硫酸乙醇试液显紫色斑点; Libermann-Burchard 和 Molish 反应均为阳性, 提示其为三萜皂苷类化合物。ESI-MS 负离子模式给出准分子离子峰 m/z 637.8 $[M-H]^-$ 和脱葡萄糖基碎片峰 m/z 475.5 $[M-H]^-$; HR-ESI-MS 负离子模式给出准分子离子峰 m/z 683.435 9 $[M+COOH-H]^-$ (理论值 683.437 0, $C_{37}H_{63}O_{11}$)。结合 NMR 谱, 确定分子式为 $C_{36}H_{62}O_9$ 。IR 在 3 406, 1 640, 1 077 cm^{-1} 处有强吸收, 分别为羟基、双键和糖苷键特征吸收。

将 **18** 的 NMR (C_5D_5N) 谱与原人参二醇 (化合物 **1**、**2**) 和原人参三醇 (化合物 **5**、**6**) 比较, 推断 **18** 为原人参三醇衍生物。在 **18** 的 1H -NMR 谱中, 双键区 δ_H 5.32 (1H, t, $J=6.8$ Hz) 处出现 1 个质子信号, 结合其 ^{13}C -NMR 谱中 δ_C 126.4 和 131.1 处的信号, 提示双键在 C-24(25)位^[20]。 δ_H 4.41 (1H, dd, $J=10.4, 5.1$ Hz)、3.95 (1H, m) 和 3.48 (1H, dd, $J=11.9, 3.7$ Hz) 分别归属为连氧碳质子 H-6 β 、H-12 α 和 H-3 α ; 8 个季碳甲基信号分别出现在 δ_H 2.08 (3H, s, H-28), 1.71 (3H, s, H-21), 1.66 (3H, s, H-18), 1.43 (3H, s, H-26), 1.40 (3H, s, H-27), 1.14 (3H, s, H-29), 1.03 (3H, s, H-19) 和 0.96 (3H, s, H-30); H-5 α 信号出现在 δ_H 1.54 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 进一步证明了 **18** 为原人参三醇衍生物。**18** 的 ^{13}C -NMR 谱呈现 36 个碳信号, 结合 HSQC 实验, 30 个归属为原人参三醇母核, 6 个碳信号归属为吡喃葡萄糖基。从异构碳质子信号 δ_H 5.01 (1H, d, $J=7.7$ Hz, glu-H-1') 有较大的耦合常数, 判定该吡喃葡萄糖基为 β -构型。与原人参三醇 (化合物 **5**、**6**) 比较, **18** 的 C-3 信号呈现在 δ_C 89.8, 向低场位移了 δ 11.6, 说明葡萄糖基连接在 C-3 位。**18** 的 δ_H 5.01 与 δ_C 89.8 呈现 HMBC 相关性亦支持这一结论。从 **18** 的 C-17、C-21 和 C-22 信号分别出现在 δ_C 52.0、22.9 和 43.6, 判断 C-20 为 *R* 型。因此, **18** 是 **17** 的 C-20 差向异构体, 即 20(*R*)-人参皂苷 Rh₁₉ (图 1), 为 1 个新化合物。 ^{13}C -NMR 谱数据见表 1。

3.2 已知化合物的结构鉴定

化合物 **1**~**17** 和 **19**~**28** 在硅胶 TLC 板上展开后喷雾 10% 硫酸乙醇试液显紫色斑点; Libermann-

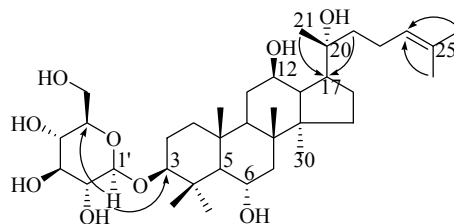


图 1 化合物 **18** 的化学结构和主要 HMBC 相关

Fig. 1 Chemical structure and key HMBC correlations of compound **18**

Burchard 反应阳性, 结合它们的 ^{13}C -NMR 谱学数据, 判断它们均为达玛烷型三萜。其 20(*S*) 和 20(*R*) 差向异构体的甄别, 主要依据文献总结的规则^[20], 即 20(*S*) 型 C-17、C-21 和 C-22 的化学位移呈现在 δ_C 55、27 和 36 左右; 20(*R*) 则出现在 δ_C 50、23 和 43 左右。相关的每个化合物鉴定时不再赘述。

由于物理性状、NMR 和 ESI-MS 数据与前文报道的数据一致, 化合物 **1**、**2**、**5**、**6**、**7**、**8**、**14**、**15**、**22**、**24**、**25** 分别鉴定为 20(*S*)-原人参二醇、20(*R*)-原人参二醇、20(*S*)-原人参三醇、20(*R*)-原人参三醇、20(*S*)-人参皂苷 Rh₂、20(*R*)-人参皂苷 Rh₂、20(*S*)-人参皂苷 Rh₁、20(*R*)-人参皂苷 Rh₁、20(22) *E*-人参皂苷 F₄、20(*S*)-人参皂苷 Rg₃、20(*R*)-人参皂苷 Rg₃^[15]; **11** 和 **12** 分别鉴定为 20(*S*)-达玛烷-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇和 20(*R*)-达玛烷-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇^[17]; **26** 和 **27** 分别鉴定为 20(*S*)-人参皂苷 Rg₂ 和 20(*R*)-人参皂苷 Rg₂^[20]; **28** 鉴定为 3 β ,6 α ,12 β ,25-四羟基-达玛-20(22) *E*-烯-6-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷^[14]。其他代表性化合物 (图 2) 鉴定如下。

化合物 **3**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 118~120 °C; ESI-MS m/z : 457.7 $[M-H]^-$ 。 1H -NMR (400 MHz, C_5D_5N) δ : 5.31 (1H, t, $J=6.6$ Hz, H-24), 5.15 (1H, brs, H-21a), 4.92 (1H, brs, H-21b), 4.43 (1H, t, $J=9.2$ Hz, H-6 β), 3.94 (1H, m, H-12 α), 3.54 (1H, dd, $J=11.6, 4.2$ Hz, H-3 α), 2.00 (3H, s, H-28), 1.68 (3H, s, H-26), 1.61 (3H, s, H-27), 1.46 (3H, s, H-18), 1.25 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-5 α), 1.18 (3H, s, H-29), 1.03 (3H, s, H-19), 0.99 (3H, s, H-30)。 ^{13}C -NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **3** 为达玛-20(21),24-二烯-3 β ,6 α ,12 β -三醇^[21]。

化合物 **4**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 217~219 °C; ESI-MS m/z : 457.7 $[M-H]^-$ 。 1H -NMR (400 MHz, C_5D_5N) δ : 5.51 (1H, t, $J=7.2$ Hz, H-22), 5.24 (1H, t, $J=7.0$ Hz, H-24), 4.43 (1H, dd, $J=10.7, 2.9$

表 1 化合物 3~6、9、10、13、16~21 和 23 的 ^{13}C -NMR 数据 (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)
Table 1 ^{13}C -NMR data of compounds 3—6, 9, 10, 13, 16—21, and 23 (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

碳位	3	4	5	6	9	10	13	16	17	18 ^a	19	20	21 ^b	23 ^c
1	39.2	39.2	39.1	39.1	39.3	39.7	39.8	39.8	39.5	39.4t	39.8	39.8	39.8	39.5
2	27.9	28.6	27.8	27.9	27.9	28.6	28.2	28.5	27.4	27.0t	28.5	28.2	28.0	27.2
3	78.2	78.2	78.2	78.2	89.8	89.2	78.3	78.9	89.8	89.8d	78.8	78.9	78.6	89.2
4	40.1	40.1	40.4	40.1	41.0	40.1	40.6	40.7	40.9	40.9s	40.7	40.7	40.0	39.9
5	61.6	61.6	61.5	61.6	62.3	56.8	61.7	62.2	62.2	62.0d	62.2	61.7	61.2	56.6
6	67.5	67.5	67.5	67.5	67.9	18.1	80.3	68.1	67.9	67.9d	68.1	80.3	74.7	18.6
7	47.4	47.4	47.2	47.3	48.1	35.8	45.6	47.9	47.9	47.9t	48.1	45.7	46.4	35.6
8	41.1	41.2	40.9	41.0	41.8	40.7	41.6	41.6	41.5	41.5s	41.8	41.7	41.7	40.4
9	50.9	51.2	49.9	49.9	50.8	50.9	50.9	50.3	50.4	50.3d	51.0	51.3	48.5	48.4
10	39.2	39.2	39.1	39.1	39.6	37.5	40.0	39.8	39.2	39.2s	39.9	40.0	40.0	37.2
11	32.4	32.0	31.8	32.0	31.8	32.6	32.8	31.2	31.7	31.8t	33.0	33.0	33.0	32.8
12	72.2	72.3	70.8	70.7	72.9	73.0	72.8	70.6	71.4	71.2d	73.0	72.5	72.9	72.7
13	50.3	50.3	48.0	48.7	50.8	51.2	51.4	49.6	48.6	49.2d	50.9	51.0	51.5	52.6
14	51.9	50.5	51.4	50.4	51.1	51.3	52.4	51.8	52.0	51.0s	51.2	51.4	52.4	51.4
15	32.5	32.4	31.1	31.2	33.0	33.0	33.0	31.4	31.8	32.5t	32.3	32.0	32.9	31.1
16	30.5	27.9	26.6	26.4	26.1	27.9	31.0	26.1	26.3	26.2t	32.6	29.7	27.4	27.3
17	48.0	50.6	54.5	51.5	51.2	51.5	48.5	52.0	55.1	52.0d	50.9	50.9	50.6	51.1
18	17.2	17.4	17.4	17.2	17.8	17.2	17.1	18.1	18.0	17.8q	18.0	17.1	17.5	16.8
19	17.4	17.2	17.3	17.3	17.9	17.5	17.6	17.9	17.9	17.8q	17.8	17.7	17.5	17.2
20	155.2	139.8	72.8	72.7	140.5	140.6	155.7	83.7	73.3	73.3s	139.9	146.8	155.8	155.7
21	107.9	13.4	26.8	22.4	13.5	13.6	108.4	22.7	27.0	22.9q	13.4	14.3	108.4	108.4
22	33.6	123.0	35.6	43.0	123.3	123.3	34.0	36.6	36.2	43.6t	126.0	120.8	34.0	34.1
23	26.8	27.2	22.8	22.5	29.2	27.2	27.4	23.6	23.4	23.1t	24.1	78.4	31.0	26.9
24	125.1	123.7	126.1	125.8	123.3	123.5	125.6	126.4	126.7	126.4d	44.7	67.0	125.6	125.5
25	131.0	131.0	130.5	130.5	131.7	131.7	131.5	131.2	131.3	131.1s	69.9	57.6	131.5	131.4
26	25.5	25.6	25.6	25.6	26.1	26.1	26.0	27.0	26.2	26.2q	30.1	25.3	26.1	26.0
27	17.5	17.5	17.5	17.5	18.1	16.9	18.0	18.1	17.8	17.7q	30.4	20.2	17.9	18.0
28	31.7	31.7	31.7	31.7	31.8	32.6	32.0	32.4	32.4	32.5q	29.2	32.8	32.5	28.3
29	16.2	16.2	16.3	16.3	17.4	16.2	16.6	16.9	17.7	17.3q	16.9	16.7	17.2	16.0
30	16.8	16.8	16.9	17.1	17.5	16.2	17.1	16.9	17.8	17.4q	17.5	17.0	17.3	16.6
OCH ₃												56.0		
glu					3-glu	3-glu	6-glu	20-glu	3-glu	3-glu		6-glu	6-glu	3-glu
1'					107.6	107.3	106.2	98.7	107.6	107.6d		106.3	102.2	105.2
2'					76.3	75.9	75.7	75.5	76.3	76.2d		75.8	79.6	82.4
3'					78.7	78.8	79.9	79.7	79.2	79.1d		79.9	78.7	78.4
4'					72.3	72.0	72.1	72.1	72.3	72.2d		72.4	72.8	71.8
5'					79.2	78.4	78.9	78.6	78.7	78.7d		78.3	78.9	78.1
6'					63.6	63.2	63.4	63.4	63.5	63.5t		63.4	63.4	63.0

^a 化合物 18 的 ^{13}C -NMR 信号根据 2D NMR 实验进行归属, q-CH₃, t-CH₂, d-CH, s-C; ^b 化合物 21 2'-吡喃鼠李糖基的碳信号为 δ_{C} 102.2 (C-1'), 72.6 (C-2'), 72.7 (C-3'), 74.5 (C-4'), 69.7 (C-5'), 18.8 (C-6'); ^c 化合物 23 2'-吡喃葡萄糖基的碳信号为 δ_{C} 106.0 (C-1'), 77.2 (C-2'), 78.5 (C-3'), 71.9 (C-4'), 78.2 (C-5'), 63.0 (C-6')

^aThe ^{13}C -NMR signals of compound 18 were assigned by their 2D NMR experiments, carbon multiplicities: q-CH₃, t-CH₂, d-CH, s-C; ^bThe ^{13}C -NMR signals of 2'-rhamnopyranosyl group of compound 21 were δ_{C} 102.2 (C-1'), 72.6 (C-2'), 72.7 (C-3'), 74.5 (C-4'), 69.7 (C-5'), 18.8 (C-6'); ^cThe ^{13}C -NMR signals of 2'-glucopyranosyl group of compound 23 were δ_{C} 106.0 (C-1'), 77.2 (C-2'), 78.5 (C-3'), 71.9 (C-4'), 78.2 (C-5'), 63.0 (C-6')

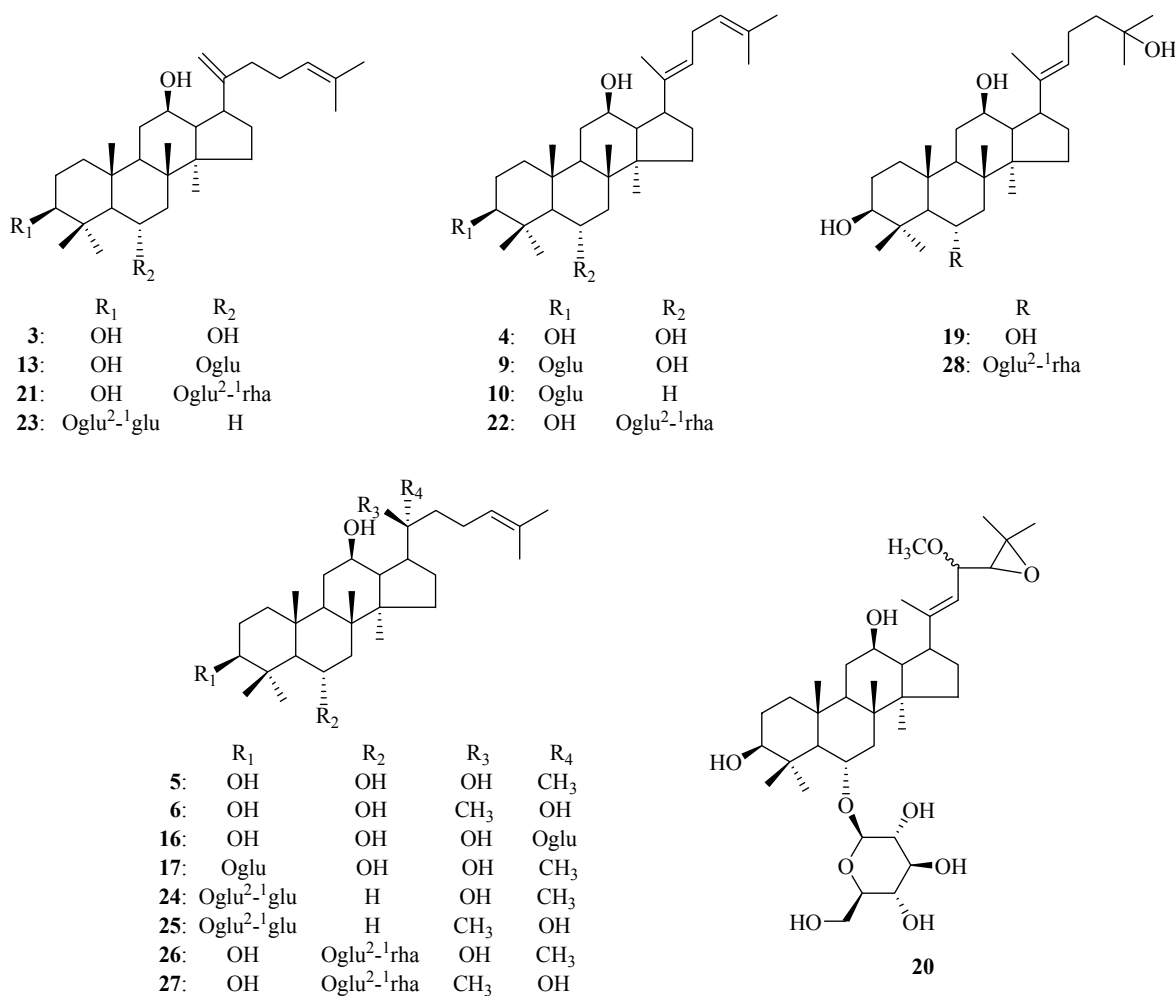


图 2 GTSSL 碱水解产物代表性化合物的结构

Fig. 2 Structures of typical compounds in alkaline hydrolysates of total saponins from stems and leaves of *P. ginseng*

Hz, H-6β), 3.95 (1H, m, H-12α), 3.54 (1H, dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, H-3α), 2.01 (3H, s, H-21), 1.84 (3H, s, H-28), 1.64 (3H, s, H-26), 1.60 (3H, s, H-27), 1.47 (3H, s, H-18), 1.25 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-5α), 1.18 (3H, s, H-29), 1.04 (3H, s, H-19), 0.99 (3H, s, H-3)。¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 4 为达玛-20(22)*E*,24-二烯-3β,6α,12β-三醇^[22]。

化合物 9: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 255~257 °C; ESI-MS m/z : 619.8 $[M-H]^-$ 。¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.51 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-22), 5.24 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-24), 5.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 3-glu-H-1'), 4.42 (1H, dd, $J = 10.7, 5.6$ Hz, H-6β), 3.95 (1H, m, H-12α), 3.49 (1H, dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, H-3α), 2.09 (3H, s, H-21), 1.83 (3H, s, H-28), 1.64 (3H, s, H-26), 1.60 (3H, s, H-27), 1.43 (3H, s, H-18), 1.18 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-5α), 1.14 (3H, s, H-29), 1.01 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, s, H-30)。¹³C-NMR 数据

见表 1。由此鉴定化合物 9 为人参皂苷 Rh₁₆^[12]。

化合物 10: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 248~250 °C; ESI-MS m/z : 603.8 $[M-H]^-$ 。¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.52 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-22), 5.24 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-24), 4.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 3-glu-H-1'), 4.05 (1H, dd, $J = 11.3, 3.1$ Hz, H-3α), 4.02 (1H, m, H-12α), 1.83 (3H, s, H-21), 1.64 (3H, s, H-28), 1.60 (3H, s, H-26), 1.33 (3H, s, H-27), 1.04 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-29), 0.99 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-30), 0.77 (1H, brd, $J = 11.4$ Hz, H-5α)。¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 10 为异人参皂苷 Rh₃^[23]。

化合物 13: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 145~147 °C; ESI-MS m/z : 619.8 $[M-H]^-$ 。¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.28 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-24), 5.12 (1H, brs, H-21a), 4.89 (1H, brs, H-21b), 5.01 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 6-glu-H-1'), 4.48 (1H, dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz,

H-6 β), 3.96 (1H, m, H-12 α), 3.52 (1H, dd, J = 11.6, 3.9 Hz, H-3 α), 2.05 (3H, s, H-28), 1.66 (3H, s, H-26), 1.59 (3H, s, H-27), 1.58 (3H, s, H-18), 1.17 (1H, d, J = 10.8 Hz, H-5 α), 1.23 (3H, s, H-29), 1.03 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-30)。¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **13** 为人参皂苷 Rk₃^[24]。

化合物 **16**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 175~177 °C; ESI-MS m/z : 637.8 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.26 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-24), 5.19 (1H, d, J = 7.6 Hz, 20-glu-H-1'), 4.19 (1H, t, J = 9.8 Hz, H-6 β), 4.01 (1H, m, H-12 α), 3.52 (1H, dt, J = 10.4, 4.9 Hz, H-3 α), 1.99 (3H, s, H-28), 1.63 (3H, s, H-21), 1.61 (6H, s, H-26, H-27), 1.46 (3H, s, H-18), 1.23 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-5 α), 1.11 (3H, s, H-29), 1.03 (3H, s, H-19), 0.98 (3H, s, H-30)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **16** 为人参皂苷 F₁^[25]。

化合物 **17**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 179~181 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +20.9° (c 0.11, MeOH); ESI-MS m/z : 637.8 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.33 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-24), 5.01 (1H, d, J = 7.5 Hz, 3-glu-H-1'), 4.41 (1H, dd, J = 10.4, 5.1 Hz, H-6 β), 3.95 (1H, m, H-12 α), 3.49 (1H, dd, J = 12.1, 3.8 Hz, H-3 α), 2.08 (3H, s, H-28), 1.66 (3H, s, H-21), 1.63 (3H, s, H-18), 1.55 (1H, d, J = 10.4 Hz, H-5 α), 1.42 (6H, s, H-26, H-27), 1.08 (3H, s, H-29), 1.00 (3H, s, H-19), 0.94 (3H, s, H-30)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **17** 为人参皂苷 Rh₁₉^[13]。

化合物 **19**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 269~271 °C; ESI-MS m/z : 475.7 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.61 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-22), 4.45 (1H, dd, J = 10.3, 5.0 Hz, H-6 β), 3.96 (1H, m, H-12 α), 3.55 (1H, dd, J = 11.5, 3.8 Hz, H-3 α), 2.01 (3H, s, H-21), 1.85 (3H, s, H-28), 1.47 (3H, s, H-18), 1.38 (6H, s, H-26, H-27), 1.25 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-5 α), 1.19 (3H, s, H-29), 1.04 (3H, s, H-19), 0.99 (3H, s, H-30)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **19** 为达玛-20(22)*E*-烯-3 β ,6 α ,12 β ,25-四醇^[26]。

化合物 **20**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 231~233 °C; ESI-MS m/z : 665.8 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.53 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-22), 5.04 (1H, d, J = 7.8 Hz, 6-glu-H-1'), 4.44 (1H, dd, J = 10.3, 4.3 Hz, H-6 β), 4.07 (1H, dd, J = 10.2, 7.8 Hz, H-23), 3.97 (1H, m, H-12 α), 3.53 (1H, dt, J = 11.8, 5.2 Hz,

H-3 α), 3.09 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-24), 3.43 (3H, s, -OCH₃), 2.08 (3H, s, H-28), 1.89 (3H, s, H-21), 1.61 (3H, s, H-29), 1.45 (3H, s, H-27), 1.27 (3H, s, H-26), 1.24 (3H, s, H-18), 1.42 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-5 α), 1.05 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, s, H-30)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **20** 为三七皂苷 T₂^[27]。

化合物 **21**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 262~264 °C; ESI-MS m/z : 765.9 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 6.45 (1H, brs, 2'-rha-H-1''), 5.25 (1H, d, J = 7.5 Hz, 6-glu-H-1'), 5.24 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-24), 5.11 (1H, brs, H-21), 4.89 (1H, brs, H-21), 4.33 (1H, dd, J = 10.3, 3.3 Hz, H-6 β), 3.93 (1H, m, H-12 α), 3.47 (1H, dd, J = 11.0, 4.0 Hz, H-3 α), 2.09 (3H, s, H-28), 1.77 (3H, d, J = 5.6 Hz, rha-CH₃), 1.67 (3H, s, H-26), 1.60 (3H, s, H-27), 1.44 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-5 α), 1.35 (3H, s, H-18), 1.25 (3H, s, H-29), 1.02 (3H, s, H-19), 0.97 (3H, s, H-30)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **21** 为人参皂苷 Rg₆^[28]。

化合物 **23**: 白色无定形粉末 (甲醇); mp 178~181 °C; ESI-MS m/z : 765.9 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ : 5.37 (1H, d, J = 8.2 Hz, 2'-glu-H-1''), 5.29 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-24), 5.19 (1H, brs, H-21a), 4.94 (1H, brs, H-21b), 4.92 (1H, d, J = 7.5 Hz, 3-glu-H-1'), 3.94 (1H, m, H-12 α), 3.31 (1H, dd, J = 11.5, 3.7 Hz, H-3 α), 1.70 (3H, s, H-28), 1.64 (3H, s, H-26), 1.30 (3H, s, H-27), 1.13 (3H, s, H-18), 1.05 (3H, s, H-29), 1.00 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-30), 0.72 (1H, brd, J = 10.4 Hz, H-5 α)。 ¹³C-NMR 数据见表 1。由此鉴定化合物 **23** 为人参皂苷 Rk₁^[24]。

4 结论与讨论

本实验报道的 28 个化合物中, 化合物 **18** 是 1 个新的达玛烷三萜皂苷。化合物 **3**、**4**、**11**、**12** 和 **19** 是稀有达玛烷型三萜; 化合物 **7**~**10**、**13**~**18** 和 **20**~**28** 是稀有人参皂苷。在对人癌 HL-60 和肝癌 HepG₂ 增殖抑制活性实验中, 它们表现出不同程度的抑制活性^[18]。对 HL-60, 化合物 **4** 是最强的, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 10.32 μ mol/L, 阳性对照药长春瑞滨 (vinorelbine) 的 IC₅₀ 为 11.47 μ mol/L; 其次为化合物 **1** 和 **3**, IC₅₀ 分别为 15.53 和 18.27 μ mol/L; 人参茎叶苷 **1**、**2**、**5**、**6** 和 **10** 亦呈现出抑制活性, IC₅₀ 分别为 24.78、23.42、22.79、28.68 和 24.85 μ mol/L。对于 HepG₂, 化合物 **4** 亦是活性最强的, 有与长春瑞滨 (IC₅₀=23.12 μ mol/L) 基本相同的 IC₅₀

值 24.33 $\mu\text{mol/L}$ 。许多研究表明, 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent information regulator two homologue 1, SIRT1) 在动脉粥样硬化、糖尿病心脏病、心肌缺血、心肌肥厚等心血管疾病^[29]和癌症^[30-32]的发生发展中有重要调节作用。化合物 **1**~**6**、**9**、**10**、**14**、**15**、**22**、**23**、人参茎叶苷 I 和 20(S)-人参皂苷 Rh₁-6'-乙酸酯, 对 SIRT1 活性有不同程度的上调作用, 在浓度 20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 活性最强者为化合物 **4**、**23** 和人参茎叶苷 I, 比阳性对照药白藜芦醇还强; 与白藜芦醇活性相当者有化合物 **1**、**5**、**10** 和 20(S)-人参皂苷 Rh₁-6'-乙酸酯等^[18]。在上述 2 种模型实验中, **4** 都呈现出很强的活性。这些结果提示了 GTSSL 碱水解产物潜在的发展前景。

与人参根和根茎中常见的达玛烷型三萜相比, GTSSL 碱水解产物中含有许多 C-17 侧链发生变异的化合物, 其应用价值亟待研究。与其酸水解产物组成相比^[17], 从 GTSSL 中获得具有抗癌活性的化合物 **7** 和 **8**^[33-35]、**24** 和 **25**^[7-9] 的得率更高, 具有规模化生产的可能, 应用前景广阔。

参考文献

- [1] Park J D, Rhee D K, Lee Y H. Biological activities and chemistry of saponins from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *Phytochem Rev*, 2005, 4(2/3): 159-175.
- [2] Ru W W, Wang D L, Xu Y P, *et al.* Chemical constituents and bioactivities of *Panax ginseng* (C. A. Mey.) [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(1): 23-32.
- [3] Chan P C, Peckham J C, Malarkey D E, *et al.* Two-year toxicity and carcinogenicity studies of *Panax ginseng* in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(4): 779-788.
- [4] Carabin I G, Burdock G A, Chatzidakis C. Safety assessment of *Panax ginseng* [J]. *Int J Toxicol*, 2000, 19(4): 293-301.
- [5] 杨鑫宝, 杨秀伟, 刘建勋. 人参中皂苷类化学成分的研究 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(5): 349-358.
- [6] Shibata S. Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds [J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(Suppl): S28-S37.
- [7] Shinkai K, Aakedo H, Mukai M, *et al.* Inhibition of *in vitro* tumor cell invasion by ginsenoside Rg₃ [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1996, 87(4): 357-362.
- [8] Bae E A, Han M J, Choo M K, *et al.* Metabolism of 20 (S)- and 20 (R)-ginsenoside Rg₃ by human intestinal bacteria and its relation to *in vitro* biological activities [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(1): 58-63.
- [9] Kim N D, Kim E M, Kang K W, *et al.* Ginsenoside Rg₃ inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(4): 661-670.
- [10] Jung J S, Ahn J H, Le T K, *et al.* Protopanaxatriol ginsenoside Rh₁ inhibits the expression of matrix metalloproteinases and the *in vitro* invasion/migration of human astrogloma cells [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(2): 80-86.
- [11] Kim Y S, Kim D S, Kim S I. Ginsenoside Rh₂ and Rh₃ induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh₂ [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30(3): 327-338.
- [12] Li K K, Yao C M, Yang X W. Four new dammarane-type triterpene saponins from the stems and leaves of *Panax ginseng* and their cytotoxicity on HL-60 cells [J]. *Planta Med*, 2012, 78(2): 189-192.
- [13] Li K K, Yang X B, Yang X W, *et al.* New triterpenoids from the stems and leaves of *Panax ginseng* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1030-1035.
- [14] 李珂珂, 杨秀伟. 人参茎叶中 1 个新三萜类天然产物 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 169-173.
- [15] 杨秀伟, 李珂珂, 周琪乐. 20 (S)-人参皂苷 Rf₂, 人参茎叶中 1 个新皂苷 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3137-3145.
- [16] Ma L Y, Yang X W. Six new dammarane-type triterpenes from acidic hydrolysate of the stems-leaves of *Panax ginseng* and their inhibitory-activities against three human cancer cell lines [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 13: 406-412.
- [17] 马丽媛, 杨秀伟. 人参茎叶总皂苷酸水解产物化学成分研究 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2522-2533.
- [18] Ma L Y, Zhou Q L, Yang X W. New SIRT1 activator from alkaline hydrolysate of total saponins in the stems-leaves of *Panax ginseng* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5321-5325.
- [19] 李龙云, 田建明, 金毅. 人参皂苷 Rg₂ 的制备方法, 其药物组合物及在制药中的应用: 中国, CN100378119C [P]. 2008-04-02.
- [20] 杨秀伟. 20 (R)和 20 (S)-人参皂苷-Rg₂ 碳氢 NMR 信号全指定 [J]. 波谱学杂志, 2000, 17(1): 9-15.
- [21] 马双刚, 姜永涛, 宋少江, 等. 西洋参茎叶总皂苷碱降解成分 [J]. 药学报, 2005, 40(10): 924-930.
- [22] Wu L J, Wang L B, Gao H Y, *et al.* A new compound from the leaves of *Panax ginseng* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(7/8): 556-560.
- [23] Wang J Y, Li X G, Zheng Y N, *et al.* Isoginsenoside-Rh₃, a new triterpenoid saponin from the fruits of *Panax*

- ginseng* C. A. Mey. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6(4): 289-293.
- [24] Park I H, Kim N Y, Han S B, *et al.* Three new dammarane glycosides from heat processed ginseng [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(4): 428-432.
- [25] Han L F, Sakah K J, Liu L L, *et al.* Saponins from roots of *Panax notoginseng* [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(2): 159-163.
- [26] Chen G T, Yang M, Lu Z Q. Microbial transformation of 20(S)-protopanaxatriol-type saponins by *Absidia coerulea* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(7): 1203-1206.
- [27] Teng R W, Li H Z, Wang D Z, *et al.* Hydrolytic reaction of plant extracts to generate molecular diversity: New dammarane glycosides from the mild acid hydrolysate of root saponins of *Panax notoginseng* [J]. *Helv Chim Acta*, 2004, 87(5): 1270-1278.
- [28] Yang X W, Li L Y, Tian J M, *et al.* Ginsenoside Rg₆, a novel triterpenoid saponins from stem-leaves of *Panax ginseng* C. A. Mey. [J]. *Chin Chem Lett*, 2000, 11(10): 909-912.
- [29] 马 赛, 曹 丰. SIRT1 在心血管疾病的研究进展 [J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5(6): 43-47.
- [30] Olmos Y, Brosens J J, Lam E W F. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer [J]. *Drug Resist Update*, 2011, 14(1): 35-44.
- [31] Sasca D, Haehnel P S, Szybinski J, *et al.* SIRT1 prevents genotoxic stress-induced p53 activation in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(1): 121-133.
- [32] Kim E J, Kho J H, Kang M R, *et al.* Active regulator of SIRT1 cooperates with SIRT1 and facilitates suppression of p53 activity [J]. *Mol Cell*, 2007, 28(2): 277-290.
- [33] Chen W W, Qiu Y R. Ginsenoside Rh₂ targets EGFR by up-regulation of miR-491 to enhance anti-tumor activity in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2): 325-331.
- [34] Zhang Q C, Hong B, Wu S H, *et al.* Inhibition of prostatic cancer growth by ginsenoside Rh₂ [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2377-2381.
- [35] Liu S L, Chen M R, Li P C, *et al.* Ginsenoside Rh₂ inhibits cancer stem-like cells in skin squamous cell carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(2): 499-508.