

酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展

杜晨晖¹, 崔小芳¹, 裴香萍¹, 闫 艳^{2*}, 秦雪梅²

1. 山西中医药大学中药学院, 山西 太原 030619

2. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

摘 要: 酸枣仁是中医药治疗失眠的首选药物, 酸枣仁皂苷类成分是其活性成分。目前已从酸枣仁及酸枣其他部位中获得 51 个皂苷类成分, 根据苷元结构不同主要分为四环三萜和五环三萜类皂苷。随着对酸枣仁皂苷类成分研究的不断深入, 主要发现其具有镇静安神、抗焦虑、抗抑郁、抗肿瘤及心肌保护等广泛药理作用。鉴于神经系统疾病对于人类健康危害日益严重, 以及酸枣仁在防治神经系统疾病方面的重要作用, 重点对酸枣仁皂苷类成分化学结构类型进行系统归纳, 同时对酸枣仁皂苷类成分在神经系统方面的药理作用进行综述, 以期对酸枣仁皂苷类成分的开发与利用提供科学参考。

关键词: 酸枣仁; 四环三萜类皂苷; 五环三萜类皂苷; 化学分布; 神经系统疾病

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)05-1258-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.033

Research progress on *Ziziphi Spinosae Semen* saponins and its biological action on nervous system

DU Chen-hui¹, CUI Xiao-fang¹, PEI Xiang-ping¹, YAN Yan², QIN Xue-mei²

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Ziziphi Spinosae Semen* (ZSS) is the first choice for traditional Chinese medicine in the treatment of insomnia. The saponins are the main active ingredient of ZSS. At present, 51 kinds of saponin components have been obtained from ZSS, which are mainly classified into tetracyclic triterpenes and pentacyclic triterpenoid saponins according to the aglycon structure. With the deep research on the saponins from ZSS, it has been found that it has a wide range of pharmacological effects, such as calming, anti-anxiety, anti-depression, anti-tumor, and myocardial protection. In view of the increasingly serious harm to human health caused by nervous system diseases and the important role of ZSS in the prevention and treatment of nervous system diseases, this study focused on systematically summarizing the structural types of ZSS saponins and the pharmacological effects in the nervous system to provide a scientific reference for the development and utilization of ZSS saponins.

Key words: *Ziziphi Spinosae Semen*; tetracyclic triterpenoid saponins; pentacyclic triterpenoid saponins; chemical distribution; nervous system disease

神经系统(nervous system)是人体内最重要的调控系统, 在人体各生命系统中起着主导作用。随着现代人压力日益增大, 人口老龄化日益加剧, 失眠、抑郁症、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病、缺血性脑卒中等神经系统疾病(nervous system disease)已成为严重危害人类健康的疾病。基于

2003—2016 年国内各省失眠症调查分析显示, 我国失眠症的总体发病率为 15.0%, 并且年轻人的发病率较高^[1]。失眠是抑郁症重要诱因之一, 抑郁症是最常见的精神障碍之一, 人群发病率为 2%~3%, 尤其在青少年人群中发病率最高^[2]。中医药以其绿色安全、疗效显著的作用特点, 被广泛应用于神经

收稿日期: 2018-11-17

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81603251); 国家自然科学基金青年基金项目(81603289); 山西省科技厅中药现代化关键技术研究专项(2014ZD0306, 2016ZD0105, 2016ZD0104); 山西省基础研究计划自然科学基金项目(2015011105); 晋药综合开发利用协同创新中心项目(2017-JYXT-25); 山西中医药大学科技创新团队(2018TD-009)

作者简介: 杜晨晖(1981—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351)3179979 E-mail: 13653412562@163.com

*通信作者 闫 艳(1982—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为中药体内过程研究及中药质量控制。Tel: (0351)7018379 E-mail: yanyan520@sxu.edu.com

系统疾病治疗^[3]。如以三七叶皂苷为主要原料的七叶神安片治疗失眠的总有效率可达到 88.9%^[4]；人参皂苷 Rb₁ 已作为一种具有潜在治疗 AD 药物进行开发研究^[5-6]。

酸枣仁为鼠李科枣属植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子^[7]。《名医别录》中记载酸枣仁“治烦心不得眠，虚汗，烦渴，补中益肝气”，酸枣仁是中医药临床治疗失眠的首选中药^[8]。目前从酸枣仁中分离鉴定出的化合物已经超过 130 余种，包括皂苷、黄酮、生物碱、脂肪酸等类成分^[9]。酸枣仁皂苷根据苷元结构不同又分为四环三萜和五环三萜 2 种类型。现代药理学研究表明，酸枣仁皂苷是其镇静安神的主要药效成分，此外在神经系统、免疫系统、心脑血管系统等方面亦表现出广泛的药理活性^[10]。本文对酸枣仁皂苷类成分结构及其分布进行了系统归纳，同时对酸枣仁皂苷类成分在神经系统方面的药理作用进行综述，为从酸枣仁皂苷中发现和开发治疗神经系统疾病新药提供科学参考。

1 酸枣仁皂苷类成分

从 20 世纪 30 年代开始，国内外学者对酸枣的种子、果肉、叶片、根等不同部位化学成分进行了系统研究。到目前为止从酸枣仁及酸枣不同部位中

共分离鉴定了 51 个皂苷类成分，其中四环三萜类皂苷 20 个，五环三萜类皂苷 31 个，且酸枣不同部位中皂苷类型明显不同。

1.1 四环三萜类皂苷

四环三萜类皂苷是自然界广泛存在的一类化合物，具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗衰老、改善记忆等重要的药理作用。达玛烷型四环三萜皂苷是人参、三七、西洋参等名贵中药的主要活性成分^[11-12]。同属于达玛烷型的酸枣仁皂苷最早从酸枣仁（种子）中分离得到，同时也是酸枣仁中最重要的皂苷类成分。目前从酸枣仁中共分离鉴定了 20 个达玛烷型皂苷，根据达玛烷型母核结构不同初步分为酸枣仁皂苷元型、C-16 酮基型和 C-17 侧链变化型 3 种类型。

1.1.1 酸枣仁皂苷元型 酸枣仁皂苷与人参皂苷、三七皂苷同属于达玛烷型四环三萜皂苷，但结构上略有不同的是酸枣仁皂苷元（*jujubogenin*）母核上具有 2 个醚键，即分别在 C-16 位与 C-30 位、C-16 位与 C-23 位，含有醚键的化学结构通常较不稳定，容易发生氧化反应。酸枣仁皂苷经化学反应 Smith-de May 降解反应，可得到真正的酸枣仁皂苷元；如果用酸（5% H₂SO₄）水解，则得到次生物质伊比林内酯（*ebelin lactone*），具体结构见图 1。

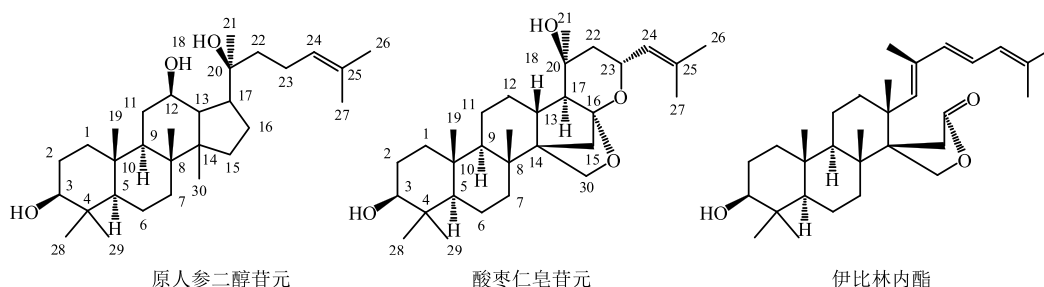


图 1 原人参二醇苷元、酸枣仁皂苷元、伊比林内酯化学结构

Fig. 1 Chemical structures of protopanaxadiol, jujubogenin, and ebelin lactone

早在 1978 年，日本学者 Otsuka 等^[13]从酸枣仁中分离得到酸枣仁皂苷 A（*jujuboside A*, JuA, **1**）和酸枣仁皂苷 B（*jujuboside B*, JuB, **2**）2 种达玛烷型皂苷，并利用酸水解和酶水解方法阐明 JuA 的糖基组成为阿拉伯糖基-木糖基-鼠李糖基-葡萄糖基 1:1:1:2，JuB 的糖基组成为 1:1:1:1。之后国内外学者陆续从酸枣仁中分离到 10 个与 JuA、JuB 苷元相同，但糖链结构不同的达玛烷型皂苷，分别是酸枣仁皂苷 B₁（*jujuboside B₁*, JuB₁, **3**）、酸枣仁皂苷 A₁（*jujuboside A₁*, JuA₁, **4**）、酸枣仁皂

苷 C（*jujuboside C*, JuC, **5**）、乙醚酸枣仁皂苷 B（*acetyljujuboside B*, **6**）、酸枣仁皂苷 D（*jujuboside D*, JuD）。随后经王建忠等^[14]又证明 JuD 与 JuA₁ 是同一化合物。刘朋朋^[15]从酸枣仁中分离得到大枣皂苷 I（*zizyphus saponin I*, **7**）、大枣皂苷 II（*zizyphus saponin II*, **8**）、大枣皂苷 III（*zizyphus saponin III*, **9**），这 3 种皂苷亦存在于大枣叶片中。2013 年 Wang 等^[16]和 Lee 等^[17]分别从酸枣仁中分离得到酸枣仁皂苷 I（*jujuboside I*, JuI, **10**）、酸枣仁皂苷 A₂（*jujuboside A₂*, JuA₂, **11**）。

1.1.2 C-16 酮基型酸枣仁皂苷 C-16 酮基达玛烷型酸枣仁皂苷是一类结构新颖的四环三萜类皂苷，其结构特点是 C-16 位具有一个酮基取代，目前从酸枣仁中发现 5 个此类型皂苷。1999 年 Matsuda 等^[18]分离得到以原酸枣仁皂苷元（protojumbogenin）为母核的 3 个新达玛烷型皂苷，分别是原酸枣仁皂苷 A（protojumboside A, PJuA, **12**）、原酸枣仁皂苷 B（protojumboside B, PJuB, **13**）、原酸枣仁皂苷 B₁（projujumboside B₁, PJuB₁, **14**）。PJuA 在 C-16 位有酮基取代，除 C-3 位常见的糖基取代以外，其 C-23 位尚有一个葡萄糖基取代，是具有 6 个糖基取代的三萜皂苷。研究表明原酸枣仁皂苷元在 β -葡萄糖苷酶催化下可脱水转化为酸枣仁皂苷元。PJuA、PJuB、PJuB₁ 苷元左侧的糖链分别与之相对应的 JuA、JuB、JuB₁ 糖链完全一致。王建忠等^[14,19]分离得到 2 个结构新颖的达玛烷型皂苷，分别是酸枣仁皂苷 H（jujumboside H, JuH, **15**）、酸枣仁皂苷 G（jujumboside G, JuG, **16**），令人惊奇的是 JuH 与 JuA 的糖链完全一致，JuG 与 JuB 的糖链完全一致，初步推测 JuH

和 JuG 可能是 JuA 和 JuB 经 C-16 位与 C-23 位含氧杂环开环后的反应产物。

1.1.3 C-17 侧链变化型酸枣仁皂苷 酸枣仁中还含有一类 C-17 侧链具有细微变化的四环三萜类皂苷，该皂苷类成分在酸枣仁中为稀有皂苷。2003 年白焱晶等^[20]分离得到了 1 个结构新颖的酸枣仁皂苷 E（jujumboside E, JuE, **17**）。JuE 与原酸枣仁皂苷同样具有 6 糖基取代，并且 C-23 位与 C-16 位之间的醚键断裂开环，更为奇特的是 JuE 的 C-3 位的糖链与 JuA 的完全一致。2013 年 Wang 等^[16]从酸枣仁中分离得到 3 个新结构皂苷，酸枣仁皂苷 II（jujumboside II, JuII, **18**）、酸枣仁皂苷 III（jujumboside III, JuIII, **19**）、酸枣仁皂苷 IV（jujumboside IV, JuIV, **20**）。JuII、JuIII、JuIV 等皂苷特殊之处在于其苷元 C-23 位为 *R* 构型，而酸枣仁皂苷元 C-23 位为 *S* 构型。除此结构变化之外，JuII 结构与 JuB 完全一致；JuIII 与 JuIV 第 5 个环 E 环均为五元环，且 JuIII 的糖链与 JuB 完全一致；而 JuIV 的糖链与 JuA 完全一致。

酸枣仁中四环三萜类皂苷化学结构见图 2。

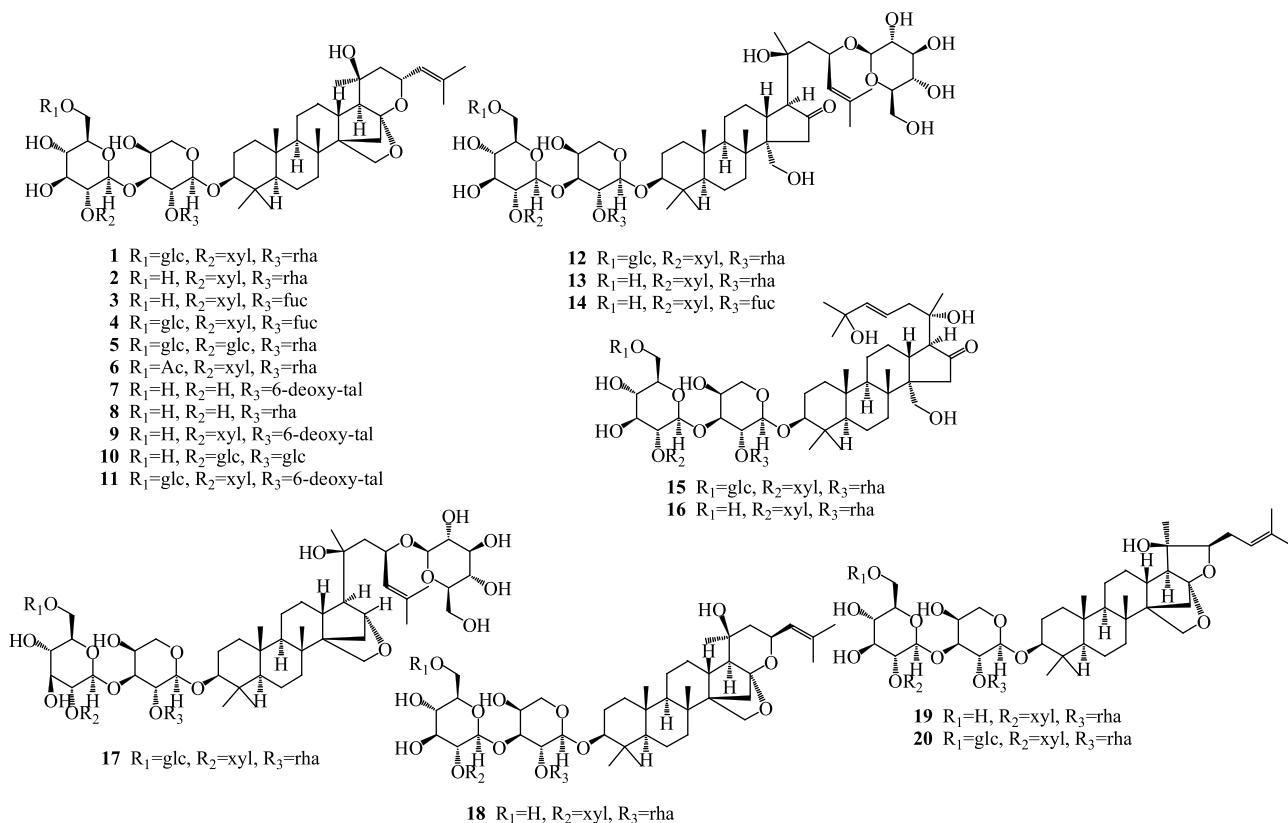


图 2 酸枣仁中四环三萜类皂苷化学结构

Fig. 2 Chemical structures of tetracyclic triterpenoid saponins in *Ziziphi Spinosa Semen*

1.2 四环三萜类皂苷的分布

通过对酸枣的种子、果肉、叶片、根等不同部位中的四环三萜皂苷类成分进行比较,发现其主要分布在酸枣种子(仁)中,而在酸枣果肉、叶片中分布极少,具体情况见表 1。目前关于酸枣果肉、叶片中达玛烷型四环三萜类皂苷报道较少,

仅见于少数几篇文献报道。郭盛等^[21]从酸枣果肉乙醇提取物中分离鉴定了 2 个达玛烷型皂苷,大枣皂苷 I 和 II。而酸枣叶中四环三萜类皂苷的报道仅见于 2011 年 Guo 等^[22]利用 HPLC-PDA-MS/ELSD 法从酸枣叶中分析鉴定出大枣皂苷 I 和 II 2 种达玛烷型皂苷。

表 1 酸枣中四环三萜类皂苷的分布

Table 1 Distribution of tetracyclic triterpenoid saponins in *Z. jujuba* var. *spinosa*

编号	化合物	来源部位	编号	化合物	来源部位
1	酸枣仁皂苷 A (jujuboside A)	种子 ^[13]	11	酸枣仁皂苷 A ₂ (jujuboside A ₂)	种子 ^[17]
2	酸枣仁皂苷 B (jujuboside B)	种子 ^[13]	12	原酸枣仁皂苷 A (portojujuboside A)	种子 ^[18]
3	酸枣仁皂苷 B ₁ (jujuboside B ₁)	种子 ^[18]	13	原酸枣仁皂苷 B (portojujuboside B)	种子 ^[18]
4	酸枣仁皂苷 A ₁ (jujuboside A ₁)	种子 ^[18-23]	14	原酸枣仁皂苷 B ₁ (portojujuboside B ₁)	种子 ^[18]
5	酸枣仁皂苷 C (jujuboside C)	种子 ^[18]	15	酸枣仁皂苷 H (jujuboside H)	种子 ^[19]
6	乙酞酸枣仁皂苷 B (acetyljujuboside B)	种子 ^[18]	16	酸枣仁皂苷 G (jujuboside G)	种子 ^[14]
7	大枣皂苷 I (zizyphus saponin I)	种子 ^[15] 、果肉 ^[21] 、叶 ^[22]	17	酸枣仁皂苷 E (jujuboside E)	种子 ^[20]
8	大枣皂苷 II (zizyphus saponin II)	种子 ^[15] 、果肉 ^[21] 、叶 ^[22]	18	酸枣仁皂苷 II (jujuboside II)	种子 ^[16]
9	大枣皂苷 III (zizyphus saponin III)	种子 ^[15]	19	酸枣仁皂苷 III (jujuboside III)	种子 ^[16]
10	酸枣仁皂苷 I (jujuboside I)	种子 ^[16]	20	酸枣仁皂苷 IV (jujuboside IV)	种子 ^[16]

1.3 五环三萜类皂苷

五环三萜类皂苷是一类由 30 个碳原子组成的五环萜类化合物,其药理活性广泛,是一类极具研究和开发价值的天然产物^[11]。从酸枣植物不同部位共分离鉴定了 31 个五环三萜类皂苷,根据苷元结构不同主要分为齐墩果烷(oleanane)型、熊果烷(ursane)型、羽扇豆烷(lupane)型、ceanothane 型 4 种类型。五环三萜类皂苷化学结构见图 3。

1.3.1 齐墩果烷型 齐墩果烷型皂苷的基本碳架是多氢蒎的五环母核,母核上具有 8 个甲基取代,结构修饰的位点主要集中在 A 环、C 环和 C-28 位上^[24]。目前从酸枣不同部位共分离得到 7 个齐墩果烷型皂苷,均呈游离状态,分别是齐墩果酸(oleanolic acid, **21**)、齐墩果酮酸(oleanonic acid, **22**)、山楂酸(maslinic acid, **23**)、3-*O*-顺式-对香豆酰山楂酸(3-*O*-*cis*-*p*-coumaroyl maslinic acid, **24**)、3-*O*-反式-对香豆酰山楂酸(3-*O*-*trans*-*p*-coumaroyl maslinic acid, **25**)、羟基齐墩果酸内酯(hydroxyoleanonic acid lactone, **26**)、赤豆皂苷 II (azukisaponin II, **27**)。

1.3.2 熊果烷型 熊果烷型皂苷结构同齐墩果烷型基本一致,不同之处是熊果烷型皂苷在 C-19 位和

C-20 位上分别各有 1 个甲基。目前从酸枣不同部位共分离得到 6 个熊果烷型皂苷,分别是 3-酮基熊果酸(3-ketoursolic acid, **28**)、熊果酸(ursolic acid, **29**)、坡模酮酸(pomonic acid, **30**)、坡模醇酸(pomolic acid, **31**)、科罗索酸(corosolic acid)/2 α -羟基熊果酸(2 α -hydroxyursolic acid) (**32**)、cecropiacic acid (**33**)。

1.3.3 羽扇豆烷型 羽扇豆烷型与齐墩果烷型不同之处是,其 E 环为五元碳环,且在 E 环 C-19 位有异丙基以 α -构型存在。目前从酸枣不同部位共分离得到 12 个羽扇豆烷型皂苷,分别是白桦脂酸(betulinic acid, **34**)、白桦脂醇(betulin, **35**)、麦珠子酸(alphitolic acid, **36**)、桦木酮酸(betulonic acid, **37**)、羽扇豆醇(lupeol, **38**)、罗珠子酸甲酯(alphitolic acid methyl ester, **39**)、白桦脂酸甲酯(methyl betulinate, **40**)、platanic acid (**41**)、3-*O*-顺式-对香豆酰麦珠子酸(3-*O*-*cis*-*p*-coumaroyl alphitolic acid, **42**)、3-*O*-反式-对香豆酰麦珠子酸(3-*O*-*trans*-*p*-coumaroyl alphitolic acid, **43**)、2-*O*-原儿茶酰麦珠子酸(2-*O*-protocatechuoyl alphitolic acid, **44**)、2 α -羟基圆齿火棘酸(2 α -hydroxypyraecenic acid, **45**)。

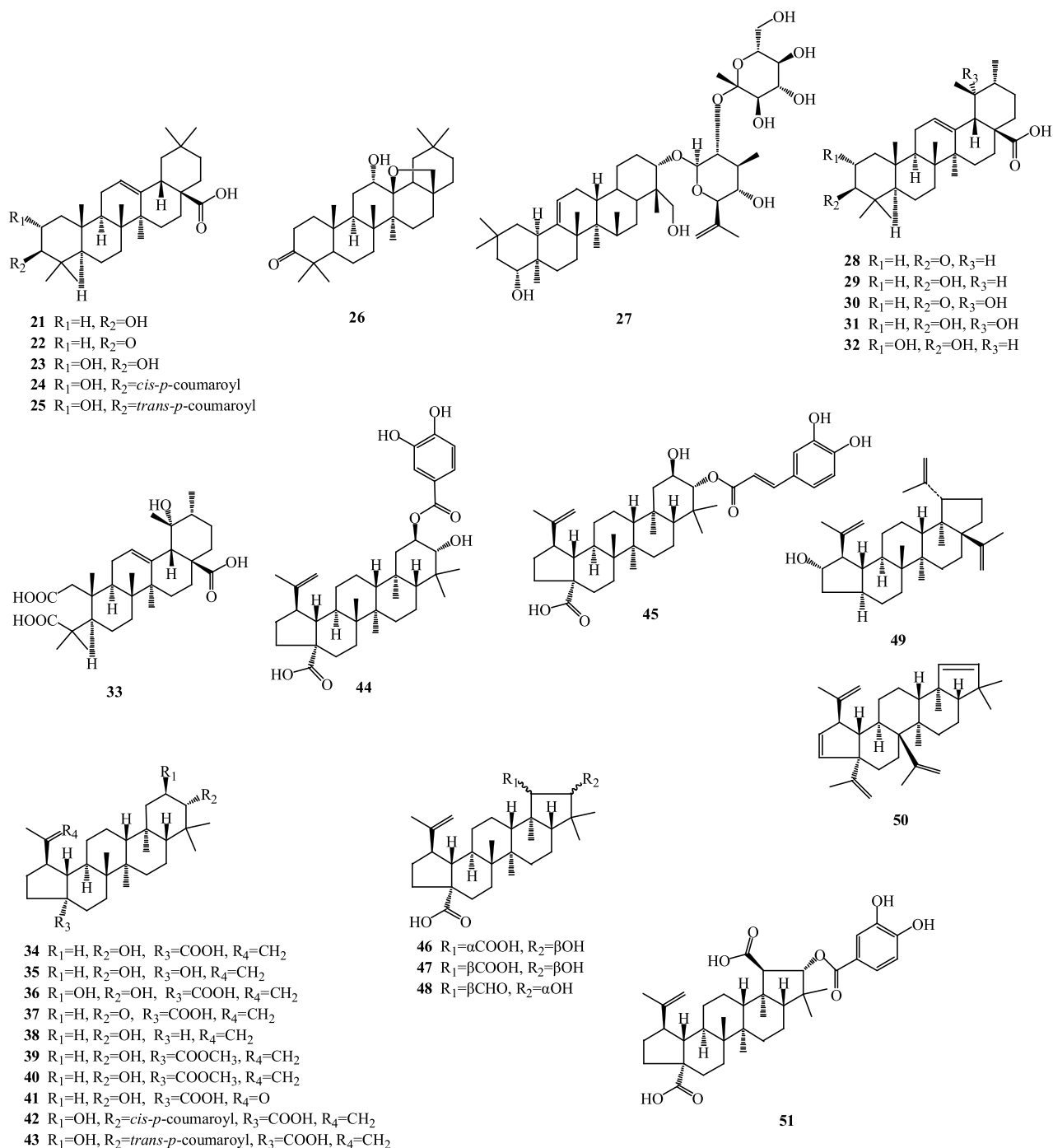


图 3 酸枣中五环三萜类皂苷化学结构

Fig. 3 Chemical structures of pentacyclic triterpenoid saponins in *Z. jujuba* var. *spinosa*

1.3.4 ceanothane 型 ceanothane 型皂苷结构与羽扇豆烷型基本一致，E 环均为五元环，不同之处是 ceanothane 型 A 环也是五元环。目前从酸枣不同部位共分离得到 6 个 ceanothane 型皂苷，分别是美洲茶酸 (ceanothic acid, **46**)、表美洲茶酸 (epiceanothic acid, **47**)、colubrinic acid/zizyberanalic acid (**48**)、异美洲茶酸 (isocanothic acid, **49**)、ceanothenic acid

(**50**)、3-*O*-原儿茶酰美洲茶酸 (3-*O*-protocatechuoyl ceanothic acid, **51**)，其中表美洲茶酸首次从自然界中分离得到。

1.4 五环三萜类皂苷的分布

比较分析酸枣不同部位中五环三萜类皂苷的分布，表明五环三萜类皂苷在酸枣果肉中分布较多，这也是酸枣果肉味甚酸的重要原因。目前已从酸枣

果肉分离鉴定了 24 个五环三萜类皂苷, 其中齐墩果烷型 6 个、熊果烷型 6 个、羽扇豆烷型 8 个、ceanothane 型 4 个。从酸枣仁中分离得到 10 个五环三萜类皂苷, 其中齐墩果烷型 2 个、羽扇豆烷型 6 个、ceanothane 型 2 个。从酸枣叶分离得到 10 个五环三萜类皂苷, 齐墩果烷型 2 个、熊果烷型 1 个、羽扇豆烷型 3 个、ceanothane 型 4 个。酸枣根部化学成分研究较少, 仅

从酸枣根部分离得到 7 个五环三萜类皂苷, 其中羽扇豆烷型 4 个、ceanothane 型 3 个。此外, 羽扇豆烷型皂苷是酸枣中种类最丰富的一类五环三萜类皂苷, 共发现 12 个, 广泛分布于酸枣的果肉、种子、叶和根部; 而熊果烷型皂苷种类最少, 共发现 6 个, 大多数分布于果肉中, 叶片中仅鉴定出 1 个。酸枣中五环三萜类皂苷的分布情况见表 2。

表 2 酸枣中五环三萜类皂苷的分布

Table 2 Distribution of pentacyclic triterpenoid in *Z. jujuba* var. *spinosa*

编号	化合物	来源部位
齐墩果烷型		
21	齐墩果酸 (oleanolic acid)	种子 ^[25] 、果肉 ^[26-27] 、叶 ^[22]
22	齐墩果酮酸 (oleanonic acid)	果肉 ^[26-27]
23	山楂酸 (maslinic acid)	果肉 ^[27] 、叶 ^[22]
24	3- <i>O</i> -顺式-对香豆酰山楂酸 (3- <i>O</i> - <i>cis</i> - <i>p</i> -coumaroyl maslinic acid)	果肉 ^[26]
25	3- <i>O</i> -反式-对香豆酰山楂酸 (3- <i>O</i> - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroyl maslinic acid)	果肉 ^[26]
26	羟基齐墩果酸内酯 (hydroxyoleanonic acid lacton)	果肉 ^[27]
27	赤豆皂苷 II (azukisaponin II)	种子 ^[28]
熊果烷型		
28	3-酮基熊果酸 (3-ketoursolic acid)	果肉 ^[27]
29	熊果酸 (ursolic acid)	果肉 ^[27]
30	坡模酮酸 (pomonic acid)	果肉 ^[27]
31	坡模醇酸 (pomolic acid)	果肉 ^[27]
32	科罗索酸 (corosolic acid) / 2 α -羟基熊果酸 (2 α -hydroxyursolic acid)	果肉 ^[27] 、叶 ^[22]
33	cecropiacic acid	果肉 ^[27]
羽扇豆烷型		
34	白桦脂酸 (betulinic acid)	种子 ^[29] 、果肉 ^[26] 、叶 ^[22] 、根 ^[30]
35	白桦脂醇 (betulin)	种子 ^[29] 、果肉 ^[31]
36	麦珠子酸 (alphitolic acid)	种子 ^[29] 、果肉 ^[26] 、叶 ^[22]
37	桦木酮酸 (betulonic acid)	果肉 ^[26-27]
38	羽扇豆醇 (lupeol)	种子 ^[32] 、叶 ^[33] 、根 ^[30]
39	罗珠子酸甲酯 (alphitolic acid methyl ester)	种子 ^[34] 、果肉 ^[31]
40	白桦脂酸甲酯 (methyl betulinate)	种子 ^[32]
41	platanic acid	果肉 ^[31]
42	3- <i>O</i> -顺式-对香豆酰麦珠子酸 (3- <i>O</i> - <i>cis</i> - <i>p</i> -coumaroyl alphitolic acid)	果肉 ^[26]
43	3- <i>O</i> -反式-对香豆酰麦珠子酸 (3- <i>O</i> - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroyl alphitolic acid)	果肉 ^[26]
44	2- <i>O</i> -原儿茶酰麦珠子酸 (2- <i>O</i> -protocatechuoyl alphitolic acid)	根 ^[35]
45	2 α -羟基圆齿火棘酸 (2 α -hydroxypyracrenic acid)	根 ^[35]
ceanothane 型		
46	美洲茶酸 (ceanothic acid)	种子 ^[29] 、果肉 ^[27] 、叶 ^[22] 、根 ^[30]
47	表美洲茶酸 (epiceanothic acid)	种子 ^[28] 、果肉 ^[31] 、叶 ^[22,33]
48	colubrinic acid/zizyberanolic acid	果肉 ^[26] 、叶 ^[22,33]
49	异美洲茶酸 (isoceanothic acid)	根 ^[30]
50	ceanothenic acid	果肉 ^[31] 、叶 ^[22]
51	3- <i>O</i> -原儿茶酰美洲茶酸 (3- <i>O</i> -protocatechuoyl ceanothic acid)	根 ^[35]

2 酸枣仁神经系统方面药理活性

酸枣仁具有镇静安神、抗焦虑、抗抑郁、抗肿瘤及心肌保护等多种药理活性,广泛用于神经系统、免疫系统、心血管系统等疾病的治疗。含有酸枣仁的常用中药复方如酸枣仁汤、归脾汤、枣仁安神胶囊等,在临床上被广泛应用于失眠、健忘、焦虑、抑郁、神经衰弱等神经系统疾病的治疗,具有明显临床疗效^[36-38]。回顾近年来酸枣仁的相关研究,酸枣仁在治疗神经系统疾病方面显示出明显的优势,因此本文着重对酸枣仁皂苷在神经系统药理方面研究进展进行简要综述。

2.1 镇静安神

失眠是由于交感神经活性增高造成植物神经功能紊乱,而引起一种具有慢性、复发性或持续性的睡眠障碍^[39]。酸枣仁是中医药治疗失眠的首选药物,而酸枣仁皂苷类成分是其改善睡眠的主要活性成分^[40]。目前酸枣仁皂苷治疗失眠的药理研究,主要集中于酸枣仁总皂苷(jujubosides)和 JuA、JuB 等单体成分研究方面。

2.1.1 酸枣仁总皂苷 酸枣仁皂苷类成分镇静催眠作用的研究最初以酸枣仁总皂苷为研究对象。陈百泉等^[41]采用抖笼换能器法、玻板倾斜法及戊巴比妥钠(pentobarbital sodium, PS)小鼠模型研究酸枣仁总皂苷(含总皂苷 91.2%)镇静催眠作用,结果显示酸枣仁总皂苷高、中、低剂量均能显著抑制正常小鼠的活动次数,抑制苯丙胺的中枢兴奋作用,显著延长给予 PS 阈剂量的小鼠睡眠时间以及增加 PS 阈下剂量的入睡小鼠数量。Jiang 等^[42]比较了酸枣仁中总皂苷、总黄酮及总多糖的镇静安神作用,结果显示酸枣仁中总皂苷和总黄酮均可显著抑制小鼠行走时间及行走的稳定性,显著延长 PS 模型小鼠睡眠时间并提高入睡率。该研究同时表明酸枣仁总皂苷的镇静催眠作用明显强于总黄酮,而酸枣仁总多糖则没有明显的镇静催眠作用。Cao 等^[43]利用脑电图和肌电图研究了酸枣仁总皂苷对正常 ICR 小鼠睡眠参数的影响,结果表明酸枣仁总皂苷在日间可以显著增加小鼠总睡眠和快速眼动睡眠时间(REM),而在夜间可以使处于亮光环境中的小鼠显著增加总睡眠和非快速眼动睡眠时间(NREM);同时 PS 治疗模型和对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导失眠模型研究结果提示,酸枣仁皂苷改善睡眠作用与其对血清素系统调控有关。目前酸枣仁总皂苷改善睡眠作用的研究,多使用经乙醇粗提的酸枣仁皂苷部

位,纯度较低,化学成分复杂,只对药效作用进行了简单评价,未见其作用机制的深入研究。

2.1.2 JuA JuA 是酸枣仁中含量最高的一种皂苷类成分^[44],同时 JuA 也是酸枣仁治疗失眠的体内效应成分之一^[45]。青霉素钠是通过 γ -氨基丁酸(GABA)途径发挥作用的中枢神经系统激动剂^[46],Shou 等^[47]研究发现高剂量的 JuA 在体外可以显著抑制由青霉素钠导致的大鼠海马 CA1 神经元兴奋状态,同时可显著降低海马齿状回颗粒细胞突触后电位的兴奋性和群体峰电位的振幅,初步推断 JuA 是通过 GABA 途径发挥中枢神经系统抑制作用的^[48]。之后 Zhang 等^[49]研究了 JuA 在海马神经元中对谷氨酸(Glu)信号通路的调控作用,结果表明 JuA 可以显著抑制 Glu 诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,提示 JuA 具有类似钙调蛋白拮抗剂三氟吡啶嗪(TFP)的神经抑制作用。You 等^[50]利用半定量 RT-PCR 技术研究了 JuA 对大鼠海马神经元细胞 γ -氨基丁酸 A (GABA_A) 受体 mRNAs 表达的影响,结果显示低剂量或高剂量 JuA 均可显著影响 GABA_A 受体 mRNAs 的 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 、 $\beta 2$ 亚型基因表达;同时 JuA 与地西洋相比成瘾性较低,因此有望成为长期治疗失眠症的新药。Wang 等^[51]利用 UPLC/ESI-SYNAPT-HDMS 和模式识别技术相结合表证 JuA 干预失眠的代谢通路轮廓,结果表明 JuA 给予黑腹果蝇失眠模型后,可使与失眠相关的代谢产物显著向健康水平回调, JuA 可能是通过调控抗坏血酸、色氨酸、淀粉-蔗糖、氨基糖-核糖、泛酸盐-辅酶 A、戊糖-葡萄糖醛酸转化等多种代谢途径发挥其治疗失眠作用。Wang 等^[52]研究亦证明 JuA 可以显著增加海马神经元中 GABA 受体亚型 mRNA 的表达;更重要的是 JuA 可以下调肠黏膜系统中相关血清素细胞因子水平,从而干预脑神经细胞间细胞因子网络,推断 JuA 改善睡眠的作用机制与褪黑素类似。综上, JuA 是酸枣仁中主要的活性成分,可明显减少动物的自发活动,加快入睡速度,延长睡眠时间; JuA 可调控多个代谢途径从而改善睡眠质量,同时 JuA 对“肠-脑轴”细胞因子网络的调控机制,为阐释其改善睡眠作用提供了一个崭新的研究窗口。

2.1.3 JuB 随着“微生物-肠-脑轴”对中枢神经系统疾病调控机制的逐渐明确^[53],肠道菌群日益成为研究酸枣仁皂苷类成分干预神经系统疾病的重要手段。JuB 是酸枣仁治疗失眠的主要活性成分之一,

同时也是 JuA 肠道菌群最重要的代谢产物之一^[54]。Wang 等^[55]基于代谢组学和生物数据通路分析,结果表明 JuB 给予野生型黑腹果蝇失眠模型后,可以使其与失眠相关的 12 种差异代谢产物调向健康水平,可能是通过调控色氨酸代谢,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成,花生四烯酸代谢和苯丙氨酸代谢等途径发挥治疗失眠作用。与 JuA 不同的是, JuA 治疗失眠主要是通过调控糖代谢途径,而 JuB 治疗失眠则更多调节脂肪酸代谢。Song 等^[56]应用 HPLC-MS/MS 分析技术也证明 JuB 是 JuA 最主要的肠道菌群降解代谢产物,同时利用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (RTFQ-PCR) 技术,研究表明 JuB 可以增加海马神经元细胞膜表面 GABA_A 受体表达的数量;同时增加氯离子通道开放的频率,从而发挥镇静安神作用。以上研究表明, JuB 作为 JuA 的肠道菌群代谢产物,更有可能是 JuA 进入人体后发挥改善睡眠作用的药效物质;同时也提示应该重视肠道菌群对酸枣仁皂苷类成分治疗神经系统疾病的重要媒介作用。

2.2 抗抑郁

据世界卫生组织预测,到 2020 年抑郁症将成为危害人类健康的第二大类疾病。抑郁症发病机制普遍认为是中枢神经系统去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经活性或传导功能低下引起的。目前对酸枣仁皂苷抗抑郁作用的研究主要集中在酸枣仁总皂苷。赵启铎等^[57]通过小鼠强迫游泳和悬尾实验,证明酸枣仁总皂苷 (总皂苷质量分数为 53.75%) 具有明显的抗抑郁作用,能够增强活动而减少小鼠的绝望不动时间。任利妍等^[58]采用小鼠强迫游泳、悬尾等实验,证明酸枣仁合欢方具有抗抑郁药效,并初步确定酸枣仁总皂苷为酸枣仁合欢方的有效部位。已有大量研究证明酸枣仁具有抗抑郁作用,并指出酸枣仁抗抑郁的机制是通过减少前额叶 5-HT 和多巴胺含量而发挥作用的^[59]。综合以分析,酸枣仁皂苷也可能是通过调控 5-HT 途径从而发挥抗抑郁作用。

2.3 抗焦虑

我国约 4.1% 的人在一生中会罹患焦虑症,若长期不进行治疗,有 40%~50% 的患者可能会进而演变成抑郁症^[60]。焦虑症发病涉及到突触间隙单胺类神经递质浓度的改变、内分泌系统及免疫功能紊乱等^[61]。Peng 等^[62]将酸枣仁 95% 乙醇提取物 ig 给予焦虑症模型小鼠后,进行黑白实验 (BWT) 和迷宫

实验 (EPM), 结果发现酸枣仁提取物治疗焦虑症具有低剂量抗焦虑、高剂量镇静的特点。荣春蕾等^[63]发现酸枣仁醇提物对甲状腺片造成小鼠阴虚模型具有明显的抗焦虑作用,其抗焦虑机制可能与提高小鼠脑内 GABA 含量,增强 GABA_AR₁ 表达,降低 Glu 含量和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 (NMDAR1) 表达有关。现有研究初步证明了酸枣仁总皂苷抗焦虑的作用,但是其作用机制及发挥抗焦虑作用的活性成分尚待进一步阐释。

2.4 改善记忆

轻度认知障碍以记忆功能障碍为特征,记忆功能障碍也是老年性痴呆的重要早期症状^[64]。Zhang 等^[65]通过 Y 迷宫实验和被动回避实验 (PAT) 已经证明酸枣仁总皂苷提取物 (JuA 和 JuB 总含量在 9% 以上) 对酒精引起的记忆障碍小鼠有改善作用,并在一定程度上有助于提高小鼠的学习能力,并初步证实酸枣仁提取物中主要活性成分是 JuA 和 JuB。

2.5 治疗 AD

近年来 AD 发病率呈逐年上升趋势,老年性痴呆症患者中有约 70% 为 AD。其发病机制主要有胆碱能学说和 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, A β) 学说^[2]。2014 年 Liu 等^[66]首次通过侧脑室注射 JuA 评价其对 β -淀粉样肽 (1-42) (A β ₁₋₄₂) 诱导的认知损害的影响。结果发现 JuA 主要是通过降低海马中 A β ₁₋₄₂ 的水平,并且显著抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和 NO 的活性,从而达到缓解由 A β ₁₋₄₂ 导致的小鼠学习和记忆的障碍,其研究结果表明 JuA 对 AD 有一定的治疗效果, JuA 有望开发为治疗 AD 的新型天然药物。

3 讨论

酸枣为我国特有的野生药用植物,资源蕴藏量巨大,而其种子——酸枣仁用于治疗神经系统疾病已有数千年的历史。自 20 世纪 30 年代,国内外研究者开始对酸枣仁皂苷类成分、药理作用等方面进行系统研究。从酸枣中共分离鉴定了 51 个皂苷类成分,其中达玛烷型四环三萜类皂苷共 20 个,主要分布在酸枣仁 (种子) 中,而五环三萜类皂苷共 31 个,主要分布于酸枣果肉及叶中。酸枣仁皂苷类成分在镇静安神、抗焦虑、抗抑郁、改善记忆、治疗 AD 等神经系统疾病领域表现出显著的活性。但是由于酸枣仁皂苷类成分本身不易获得,现有中枢神经系统药理模型有限,皂苷类成分化学结构复杂,导致目前酸枣仁皂苷类成分在治疗神经系统疾病领

域研究进度较为缓慢。

蓬勃发展的合成生物学 (synthetic biology) 为解决酸枣仁皂苷类成分不易获得的难题提供了新的技术手段。合成生物学于 20 世纪提出, 是一种基于工程化设计理念, 通过生物元件的挖掘与设计、元件和功能的组装和集成、系统的优化与适配, 从而获得符合预期目标的人造生命单元或系统, 改造已存在的天然系统或者从头合成全新的人工生命体系的新技术^[67]。目前合成生物学在天然产物合成方面取得了突破性进展, 尤其是青蒿素、紫杉醇及银杏内酯等萜类化学成分领域。如由于青蒿素含量较低、结构不稳定, 传统的植物化学提取方法提取时间长、提取率较低, 而利用合成生物学可以解决青蒿素生产中的这一难题, 目前主要有生物全合成和生物半合成方法, 可使青蒿素的总回收率达到 46%, 极大地推动了青蒿素工业化生产^[68]。笔者研究发现酸枣仁达玛烷型皂苷结构具有高度相似性, 推测其合成路径具有明显的连续性, 因此利用现代分子生物学技术阐明酸枣仁皂苷类成分合成路径, 通过合成生物学技术挖掘与设计生物元件, 组装和集成生物元件功能, 定向合成酸枣仁皂苷类成分, 将其药理学作用机制研究提供丰富的物质基础。更进一步通过合成生物学技术改造酸枣仁皂苷类成分结构, 丰富酸枣仁皂苷类成分类型, 将为阐明酸枣仁皂苷类成分构效关系提供强有力的技术手段。

“微生物-肠-脑轴”理论认为肠道微生物、肠道以及大脑 3 者间有着密切的信息交流, 且肠道与中枢神经系统具有双相调节作用^[69]。皂苷类成分大多具有较长的糖链, 在口服给药后必然与肠道菌群、肠道发生复杂的相互作用, 因此对于皂苷类成分的研究应该高度重视“微生物-肠-脑轴”的媒介作用。已有研究表明人参皂苷 Compound K 是人参皂苷肠道菌作用的主要代谢产物, 比人参皂苷原型化合物具有更高的生物利用度, 在 AD 和脑缺血的动物模型中, Compound K 具有明显的神经保护和认知增强作用^[70]。Zhang 等^[54]通过大鼠肠道菌群研究亦证明 JuA 最终代谢产物是酸枣仁皂苷元, 且酸枣仁皂苷元等肠道菌群代谢产物可能是发挥镇静安神作用的真正有效成分。但酸枣仁皂苷肠道菌群代谢产物如何通过“微生物-肠-脑轴”调控神经系统的机制仍不明确, 代谢产物穿越血脑屏障的能力及途径尚不清楚。因此酸枣仁皂苷类成分药理学作用机制研究应立足现有研究基础, 结合“微生物-肠-脑轴”理

论最新研究成果, 为阐明酸枣仁皂苷类成分治疗神经系统疾病机制探索新的研究方向。

皂苷类成分有高度复杂的化学结构、不可预测的代谢反应及浓度较低的代谢产物, 这些因素均极大限制了酸枣仁皂苷类成分结构鉴定及体内作用机制研究, 因此酸枣仁皂苷类成分结构鉴定研究迫切需要引入新技术。最新的液质联用技术, 特别是不断涌现的新型的质谱检测器, 如混合高分辨率质谱仪 (HRMS)、四极杆飞行时间质谱 (Q-TOF)、线性离子阱质谱仪 (LTQ-Orbitrap) 等, 具有良好的灵敏度、高动态范围和通用性, 已成为分析未知产物的主要分析手段。再结合 Mass Frontier、Compound Discoverer 等质谱结构解析软件可自动对质谱数据进行处理分析, 预测碎片并提供碎片生成机制途径, 从而快速、便捷地将质谱数据转换为化合物结构信息, 推测代谢产物、未知化合物结构。液质联用等结构鉴定技术为解决酸枣仁皂苷类成分及代谢产物结构复杂性问题提供了良好的技术方案。

随着科学技术的不断进步, 各学科不断融合发展, 各种天然产物制备、结构解析和药理学研究模型等新型方法的不断涌现, 必将加快酸枣仁皂苷类成分治疗神经系统疾病的有效成分及作用机制的研究, 在很大程度上推动酸枣仁药效物质成分的研究进入崭新的历史阶段。相信随着酸枣仁皂苷类成分治疗神经系统疾病的有效物质不断明确及作用机制的不断阐明, 必将有力推动基于酸枣仁皂苷类成分的神经系统疾病新药的研究与开发。

参考文献

- [1] Cao X L, Wang S B, Zhong B L, *et al.* The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170772.
- [2] 杨宝峰, 陈建国. 药理学 [M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] Kim H J, Kim P, Shin C Y. A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system [J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(1): 8-29.
- [4] 杨文静. 三七皂苷治疗神经系统疾病的临床应用 [J]. *北方药学*, 2016, 13(9): 160-161.
- [5] Wang Y, Liu J, Zhang Z, *et al.* Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb₁ in a rat model of Alzheimer disease [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487(1): 70-72.
- [6] Liu L, Hoanggia T, Wu H, *et al.* Ginsenoside Rb₁ improves spatial learning and memory by regulation of

- cell genesis in the hippocampal subregions of rats [J]. *Brain Res*, 2011, 1382: 147-154.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [8] 郑 晔, 钱苏瑜, 游自立. 酸枣仁药理作用研究进展 [J]. *四川生理科学杂志*, 2006, 28(1): 35-37.
- [9] Junghoon K. Chemical compounds in the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Korean Herb Med Inf*, 2016, 4(1): 13-28.
- [10] 张 雪, 丁长河, 李和平. 酸枣仁的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2009, 30(3): 348-350.
- [11] Gershenzon J, Dudareva N. The function of terpene natural products in the natural world [J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(7): 408-414.
- [12] 朱晓丽. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(12): 152-154.
- [13] Otsuka H, Akiyama T, Kawia K I, et al. The structures of jujubosides A and B, the saponins isolated from the seeds of *Ziziphus jujuba* [J]. *Phytochemistry*, 1978, 17(8): 1349-1352.
- [14] 王建忠, 杨劲松. 酸枣仁中三萜皂苷的分离和结构研究 [J]. *有机化学*, 2008, 28(1): 69-72.
- [15] 刘朋朋. 酸枣仁化学成分及其四种皂苷含量测定研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [16] Wang Y, Ding B, Luo D, et al. New triterpene glycosides from *Ziziphi Spinosa* Semen [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90(10): 185-191.
- [17] Lee S Y, Ju S K, Lee J H, et al. A new saponin from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2013, 34(2): 657-660.
- [18] Matsuda H, Murakami T, Ikebata A, et al. Bioactive saponins and glucoside. XIV. Structure elucidation and immunological adjuvant activity of novel protojujubogenin type triterpene bisdesmosides, protojujubosides A, B, and B₁, from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* (*Ziziphi Spinosa* Semen) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(12): 1744-1748.
- [19] 王建忠, 陈小兵, 叶利明. 酸枣仁化学成分研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(10): 1534-1536.
- [20] 白焱晶, 程 功, 陶 晶, 等. 酸枣仁皂苷 E 的结构鉴定 [J]. *药学报*, 2003, 38(12): 934-937.
- [21] 郭 盛, 段金彪, 赵金龙, 等. 酸枣果肉资源化学成分研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(10): 1905-1909.
- [22] Guo S, Duan J A, Tang Y, et al. Simultaneous qualitative and quantitative analysis of triterpenic acids, saponins and flavonoids in the leaves of two *Ziziphus* species by HPLC-PDA-MS/ELSD [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 264-270.
- [23] 刘沁红, 王 邠, 梁 鸿, 等. 酸枣仁皂苷 D 的分离及结构鉴定 [J]. *药学报*, 2004, 39(8): 601-604.
- [24] 孙 华, 胡 春, 方唯硕. 齐墩果酸类化合物的结构改造及抗癌活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [25] 曹 琴, 王凯伟. 中药酸枣仁的化学成分研究 [J]. *药实践杂志*, 2009, 27(3): 209-213.
- [26] Lee S M, Park J G, Lee Y H, et al. Anti-complementary activity of triterpenoids from fruits of *Zizyphus jujuba* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(11): 1883-1886.
- [27] Guo S, Duan J A, Tang Y, et al. Triterpenoids from the fruits of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2011, 39(4/6): 880-882.
- [28] Li M L, Liao X, Peng S L, et al. Chemical constituents from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *Spinosa* (Bunge) Hu [J]. *J Integr*, 2005, 47(4): 494-498.
- [29] 曾 路, 张如意, 王 序, 等. 酸枣仁化学成分研究 [J]. *植物学报*, 1986, 28(5): 517-522.
- [30] Che Y, Li S T, Zhang Y Q. Chemical constituents of *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* roots [J]. *林产化学与工业*, 2012, 32(4): 83-86.
- [31] Wu Y, Chen M, Du M B, et al. Chemical constituents from the fruit of *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2014, 57(57): 6-10.
- [32] 王贱荣, 张 健, 殷志琦, 等. 酸枣仁的化学成分 [J]. *中国天然药物*, 2008, 6(4): 268-270.
- [33] 车 勇, 郑冰清, 滕勇荣, 等. 酸枣叶化学成分的研究 [J]. *中成药*, 2012, 34(4): 686-688.
- [34] 何 峰, 潘 勤, 闵知大. 酸枣仁中的一种新羽扇豆烷型三萜 [J]. *中草药*, 2006, 37(2): 168-171.
- [35] Lee S S, Lin B K. Three triterpene esters from *Zizyphus jujuba* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(4): 847-851.
- [36] 陈 莺, 陈少玫. 酸枣仁汤临床应用及药理实验研究进展 [J]. *山西中医*, 2014, 30(12): 41-43.
- [37] 贾青珍. 归脾汤加减治疗心脾两虚型失眠症疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(4): 60-61.
- [38] 王 忠, 谢 雯, 阙建宇, 等. 枣仁安神胶囊治疗失眠障碍研究进展 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26(6): 407-410.
- [39] 程国良, 钱彦方, 李 静, 等. 失眠机制研究进展 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2016, 3(3): 174-179.
- [40] 耿 欣, 李廷利. 酸枣仁主要化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2016, 44(5): 84-86.
- [41] 陈百泉, 杜钢军, 许启泰. 酸枣仁皂苷的镇静催眠作用 [J]. *中药材*, 2002, 25(6): 429-430.
- [42] Jiang J G, Huang X J, Chen J, et al. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from *Semen Ziziphus Jujube* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(4): 310-320.
- [43] Cao S Y. Hypnotic effect of jujubosides from *Semen*

- Ziziphi Spinosae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 163-166.
- [44] 闫 艳, 杜晨晖, 李小菊, 等. HPLC-DAD-ELSD 法同时测定酸枣仁中斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A 和 B 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(1): 30-33.
- [45] 李 强, 杜晨晖, 张 敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [46] Ayala G F, Matsumoto H, Gumnit R J. Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures [J]. *J Neurophysiol*, 1970, 33(1): 73-85.
- [47] Shou C, Feng Z, Wang J, *et al*. The inhibitory effects of jujuboside A on rat hippocampus *in vivo* and *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(9): 799-803.
- [48] Shou C H, Wang J, Zheng X X, *et al*. Inhibitory effect of jujuboside A on penicillin sodium induced hyperactivity in rat hippocampal CA1 area *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(11): 986-990.
- [49] Zhang M, Ning G, Shou C, *et al*. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus [J]. *Planta Med*, 2003, 69(8): 692-695.
- [50] You Z L, Xia Q, Liang F R, *et al*. Effects on the expression of GABAA receptor subunits by jujuboside A treatment in rat hippocampal neurons [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2): 419-423.
- [51] Wang X J, Yang B, Zhang A, *et al*. Potential drug targets on insomnia and intervention effects of jujuboside A through metabolic pathway analysis as revealed by UPLC/ESI-SYNAPT-HDMS coupled with pattern recognition approach [J]. *J Proteomics*, 2012, 75(4): 1411-1427.
- [52] Wang X X, Ma G, Xie J B, *et al*. Influence of JuA in evoking communication changes between the small intestines and brain tissues of rats and the GABAA and GABAB receptor transcription levels of hippocampal neurons [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 215-223.
- [53] Feng Z Y, Zheng X X. The effect of jujuboside A on the evoked field potentials of granule cells in dentate gyrus [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2002, 3(5): 591-593.
- [54] Zhang Y, Xie J, Zhang Y, *et al*. Degradation kinetics of jujuboside a by rat intestinal flora and identification of the metabolites by HPLC-Ms/Ms [J]. *Int J Food Prop*, 2014, 17(8): 1841-1849.
- [55] Wang X, Yang B, Sun H, *et al*. Pattern recognition approaches and computational systems tools for ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry-based comprehensive metabolomic profiling and pathways analysis of biological data sets [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(1): 428-439.
- [56] Song P, Zhang Y, Ma G, *et al*. The gastrointestinal absorption and metabolic dynamics of Jujuboside A, a saponin derived from the seed of *Ziziphus jujuba* [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(38): 8331-8339.
- [57] 赵启铎, 舒乐新, 王 颖, 等. 酸枣仁总皂苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中南药学, 2011, 9(7): 489-491.
- [58] 任利妍, 乔 卫, 刘婧姝, 等. 酸枣仁合欢方抗抑郁有效部位的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 602-605.
- [59] 张 峰, 曹仲伟, 张学杰, 等. 酸枣仁对慢性应激抑郁大鼠的治疗作用及作用机制探讨 [J]. 山东师范大学学报: 自然科学版, 2005, 2(2): 88-90.
- [60] 冯超英. 焦虑症的药物治疗研究进展 [J]. 医药导报, 2006, 25(5): 447-450.
- [61] 陈兆斌, 张 博, 刘秀敏, 等. 焦虑症发病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2018, 35(4): 316-320.
- [62] Peng W H, Hsieh M T, Lee Y S, *et al*. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 72(3): 435-441.
- [63] 荣春蕾, 代永霞, 崔 瑛. 酸枣仁对阴虚小鼠焦虑行为的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1703-1705.
- [64] Bäckman L, Jones S, Berger A K, *et al*. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease [J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 195-204.
- [65] Zhang Y Q, Qiao L D, Song M Y, *et al*. HPLC-ESI-MS/MS analysis of the water-soluble extract from *Ziziphi spinosae* semen and its ameliorating effect of learning and memory performance in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 509-516.
- [66] Liu Z, Zhao X, Liu B, *et al*. Jujuboside A, a neuroprotective agent from semen *Ziziphi spinosae* ameliorates behavioral disorders of the dementia mouse model induced by A β_{1-42} [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 738: 206-213.
- [67] Kitney R, Freemont P. Synthetic biology-the state of play [J]. *Febs Lett*, 2012, 586(15): 2029-2036.
- [68] Corsello M A, Garg N K. Synthetic chemistry fuels interdisciplinary approaches to the production of artemisinin [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(3): 359-366.
- [69] Mayer E A, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938.
- [70] Oh J, Kim J S. Compound K derived from ginseng: Neuroprotection and cognitive improvement [J]. *Food Funct*, 2016, 7(11): 4506-4515.