

人参皂苷生理活性的研究进展

张春枝^{1,2} 安利佳¹ 金凤燮²

(大连理工大学生物工程系,大连,116012) (大连轻工业学院食品科学与生物工程系,大连,116034)

摘要 综述了人参皂苷生理活性作用的最新研究成果,简单介绍了人参皂苷的结构、分类及分离鉴定。

关键词 人参皂苷,生理活性,化学结构,分离鉴定

人参作为高档滋补珍品已有几千年的历史,《神农本草经》一书详细介绍了人参有“补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目、开心益智、久服轻身延年”的功效。人参栽培技术的成功,使人参从奢侈品变为普通消费品,人参保健品也由此产生。目前市场上的人参保健品大都是全参制品,而事实上,人参中各成分的生理功能是有较大差别的。因此,了解人参的各种成分,尤其是主要活性成分,研制开发高活性人参营养品,就显得尤为重要。

人参的主要活性成分是人参皂苷(ginsenoside),目前已分离并鉴定的人参皂苷达60余种,各种人参皂苷都有其独特的生理活性。大量研究结果表明:人参皂苷具有抗疲劳、延缓衰老、调节中枢神经系统、提高机体免疫力、改善心脑血管供血不足、抑制肿瘤细胞生长等作用。因此可以预见,人参皂苷各单体的系列营养保健品,会因其功效显著专一而占据21世纪的保健品市场。

人参起源于中国,但国外尤其是韩国和日本,对人参皂苷做了大量的研究工作。近几年,欧美国家也加快了人参皂苷的研究步伐。本文在查阅大量文献的基础上,主要对人参皂苷的生理活性最新研究进行综述。

1 人参皂苷的化学结构

人参皂苷的结构研究始于21世纪60年代,最初是从人参根中分离得到并确定了结

构,后来又从人参茎叶^[1~4]、花蕾^[5]等部位得到并鉴定。此外,还有从热加工参(红参)中分离鉴定^[6~10]、从“三七”中分离鉴定的报道^[11]。

按照皂苷的系统分类,人参皂苷均属于三萜类皂苷。按其结构不同可分为两类:一类为齐墩果烷型(oleanane type)五环三萜皂苷(如图1所示),其皂苷元为齐墩果酸(oleanolic acid),此类皂苷在自然界中普遍存在,人参皂苷-RO属此类皂苷。另一类为达玛烷型(dammarane type)四环三萜皂苷,人参皂苷绝大多数属此类皂苷。达玛烷型人参皂苷水解可生成不同的皂苷元,据此又将其分成两类:一类为20(S)-原人参二醇类(pro-

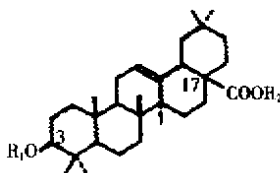


图1 齐墩果酸类皂苷结构

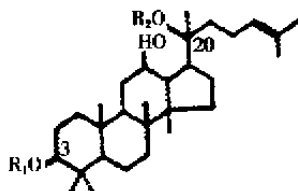


图2 20(S)-原人参二醇类皂苷结构

topanaxadiol, PD) (如图2所示),包括人参皂苷-Ra₁、-Ra₂、-Rb₁、-Rb₂、-Rc、-Rd、-Rg₃和-

Rh₂ 等 ; 另一类为 20(S)-原人参三醇类(protopanaxatriol, PT) (如图 3 所示), 包括人参皂苷-Re、-Rf、-Rg₁、-Rg₂、和-Rh₁ 等。

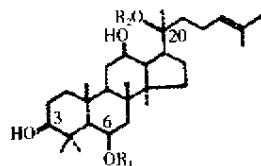


图 3 20(S)-原人参三醇类皂苷结构

2 人参皂苷的分离和鉴定

人参皂苷的分离提取方法很多, 概括起来可分为醇法、水-醇法、醇-吸附树脂法、醇提-醚(酮)沉淀法、透析法、氧化镁吸附法、葡聚糖凝胶法、大孔吸附树脂比色法、硅胶柱层析法。实践认为, 先用醇法提取总皂苷, 再用大孔吸附树脂比色法分离单体组分效果较好。醇法是指以乙醇回流提取, 减压回收溶剂, 将残渣置于水中, 滤出不溶物。水溶液经脱脂后, 用水饱和正丁醇萃取皂苷, 减压蒸去正丁醇即得总皂苷粗品。大孔吸附树脂比色法^[12]是指用大孔吸附树脂吸附人参皂苷后, 先用水洗去糖类等水溶性杂质, 再改用不同体积分数的乙醇洗脱各个组分。

人参皂苷的分析鉴定常用薄层层离比色法^[13]、薄层扫描法^[14,15]和高效液相层析法(HPLC)^[16]。最近, Chan 等人报道了高效液相色谱-质谱联用法(HPLC/MS)^[17], 该方法在准确测定单体皂苷含量的同时, 能够测出其分子质量。此外还有采用酶免疫法(ELISA)、western 杂交法测定人参皂苷含量的报道^[18,19]。

3 人参皂苷的生理功能

人参皂苷的生理活性, 决定了它的食用和药用价值。正因如此, 人参皂苷功能研究是当前研究的热点之一。大量研究结果表明, 人参皂苷具有抗疲劳、提高记忆延缓衰老、提高机体免疫功能、抗肿瘤等多种作用。

3.1 人参皂苷的抗疲劳作用

小白鼠登绳、登轮、游泳和振荡实验^[20]结果显示, 人参皂苷有一定的抗疲劳作用。对其作用机理有 3 点解释: (1) 实验中发现小鼠服用人参皂苷后乳酸的生成量明显降低, 乳酸脱氢酶活力提高。说明动物机体剧烈运动时产生的大量乳酸氧化生成丙酮酸, 进而进入三羧酸循环产生能量, 为肌肉活动提供新的能量。(2) 摄入人参皂苷的小鼠体内脂肪分解速度明显加快, 说明人参皂苷可使机体较早的动用脂肪作为疲劳时的能源供应^[21]。(3) 人参皂苷通过抑制肾上腺嗜铬细胞分泌儿茶酚胺^[22]来调节神经系统, 为机体解除疲劳感觉。

3.2 人参皂苷的提高记忆延缓衰老作用

延缓衰老的含义是延长寿命界限和改善衰老症状, 使老年人精力充沛, 智能和体力不衰。人参皂苷, 特别是 Rb₁ 和 Rg₁ 具有明显的提高记忆、抗衰老作用。Rb₁ 和 Rg₁ 能增加海马趾突触的密度^[23], 促进神经细胞的生长^[24], 促进乙酰胆碱转移酶和神经生长因子 mRNA 的表达^[25], 降低淀粉状蛋白对乙酰胆碱的抑制, 降低 NO 的过量堆积^[26,27], 从而保护神经细胞免受损害。此外, 人参皂苷 Rb₁ 还能通过抑制脂质过氧化, 提高超氧化物歧化酶(SOD)活性来达到延缓衰老的作用^[28]。

3.3 人参皂苷的增强免疫力作用

个体发育在性成熟后不久, 正常的免疫功能就开始下降。人参皂苷 Rg₁ 通过促进血清中白蛋白、γ-球蛋白的合成, 增强脾脏中蛋白质合成效率来提高抗原刺激抗体生成的效率, 它还能通过提高机体 cAMP(环化腺嘌呤-磷酸核苷酸)的浓度来刺激 T、B 淋巴细胞的功能成熟^[29]。人参三醇类皂苷能通过直接增加白细胞介素-6-mRNA 的稳定性而促进其转译效率, 进而增加白细胞介素-6 的产生。而白细胞介素-6 对 T、B 细胞和巨噬细胞具有促分化效应^[30]。最近 Berek 等人^[31]还发现, 人参皂苷 Rc 和 Rd 能促进 T 细胞增殖, 提高天然杀伤细胞(NK)的活性, 从而提高机体免疫力。

3.4 人参皂苷对缺血状态的缓解作用

人参用作补血佳品已有很久的历史。近代研究发现,人参可使因失血所致濒于死亡的动物复苏,改善动物的心脏衰竭状态,刺激外周血液循环。这是源于人参皂苷对缺血细胞的保护作用 and 血管扩张作用。心肌缺血时,胞内 Ca^{2+} 浓度增加,损伤心肌细胞。人参皂苷 Rg_1 和 Rg_3 能抑制 Ca^{2+} 通道,降低胞内 Ca^{2+} 浓度,从而达到保护心肌的作用^[32,33]。人参皂苷 Re 则能增加 NO 的生成量,激活 cGMP 依赖蛋白激酶,使肌凝蛋白轻链去磷酸化而产生平滑肌松弛作用,扩张血管改善心肌^[34,35]。人参皂苷对缺血状态下的神经^[36]、大脑^[37]等其他器官也有明显的保护作用。此外,人参皂苷还能刺激造血祖细胞增殖,促进造血功能^[38]。

3.5 人参皂苷的抗肿瘤作用

肿瘤是人类至今未能攻克的难题之一,人参皂苷的抗肿瘤作用也因此被广为关注。实验证明,人参提取物可以预防治疗食道癌、胃癌、肺癌、肝癌等多种癌症^[39]。特别是人参皂苷 Rh_2 有较强的抑制肿瘤细胞生长作用^[40~42]。进一步研究表明,人参皂苷的抗肿瘤作用机制可概括为 3 个方面: (1) 提高机体免疫系统抑制癌细胞生长; (2) 使癌细胞再分化逆转为非癌细胞; (3) 直接杀灭癌细胞。

提高机体免疫力从而达到抑癌作用是最早提出的人参皂苷抗肿瘤机制,人参皂苷作为免疫调节因子^[43]促进白蛋白、 γ -球蛋白的合成,提高 T-细胞和巨噬细胞的功能,因而能抑制肿瘤细胞的增殖。而人参皂苷 Rh_2 还能抑制正常淋巴细胞染色体突变^[44],稳定免疫系统,达到抑癌效果。

人参皂苷 Rh_2 促进癌细胞再分化并逆转为非癌细胞的脱癌机制越来越引起人们的关注。人参皂苷 Rh_2 能诱导小鼠 B16 黑素瘤细胞、F9 畸胎干细胞、骨髓白血病细胞 HL-60 等分化逆转为非癌细胞^[45,46],作用机理是使细胞在 G_1/S 期停止生长,且 Rh_2 效果好。这可能是由于人参皂苷 Rh_2 影响肿瘤细胞 DNA

合成所致。

更为令人关注的是人参皂苷,特别是 Rh_2 对多种癌细胞的直接杀伤作用。目前观点认为,这种作用是通过诱导肿瘤细胞凋亡而将其杀灭。细胞凋亡是细胞死亡的一种方式,它不同于细胞坏死。凋亡过程伴随一系列细胞生化和形态学特征的改变,包括细胞染色体突变、基因组 DNA 断裂、细胞缩小、细胞膜变形等等。细胞凋亡是一个复杂的网络式的多方位调控过程,人参皂苷 Rh_2 诱导肿瘤细胞凋亡机制也正在进一步研究中,但人参皂苷有显著的抗癌功效已是不争的事实^[47~49]。

4 人参皂苷作为疗效食品添加剂的应用前景

人参皂苷除具有抗疲劳、抗衰老、抗肿瘤、提高机体免疫力、促进血液循环等多种功能外,最新研究还发现,人参皂苷能通过抑制幽门螺杆菌(Hp)而达到预防和治疗十二指肠和胃溃疡的作用^[50];人参皂苷 Rd 还能保护肾脏免受化学药物损伤^[51,52]。目前,台湾已有“吾赐良久 5409”人参皂苷 Rh_2 保健品投放市场,销量和药效都很好。值得一提的是,人参皂苷不仅对多种疾病有治疗和预防作用,而且无任何毒副作用。人参根和人参茎叶中都含有人参皂苷,开发人参皂苷疗效食品,既可提高人参产品的附加值,又可为预防医学提供一种全新的绿色食疗方法。

参 考 文 献

- 徐绥绪,王乃利,申梅等. 植物学报, 1986, 28 (1): 95 ~ 101
- 陈英杰,徐绥绪,马启凤等. 药科学报, 1987, 22 (9): 685 ~ 687
- 张绍林,陈英杰,崔承彬等. 药科学报, 1989, 24 (11): 877 ~ 879
- 陈英杰,张绍林,王 星等. 药科学报, 1990, 25 (5): 379 ~ 381
- Qiu F, Ma Z Z, Xu S X et al. J. Asian Nat. Prod. Res. 2001, 3 (3): 235 ~ 240

- 6 Kim S I, Park J H, Ryu J H et al. Arch. Pharm. Res. ,1996 ,19(6) :551 ~ 553
- 7 Back N I, Kim D S, Lee Y H et al. Planta. Med. , 1996 ,62(1) :86 ~ 87
- 8 Ryu J H, Park J H, Kim T H et al. Arch. Pharm. Res. ,1996 ,19 :335 ~ 337
- 9 Baek N I, Kim J M, Park J H et al. Arch. Pharm. Res. ,1997 ,20(5) :280 ~ 282
- 10 Park J D, Lee Y H, Kim S I et al. Arch. Pharm. Res. ,1998 ,21(5) :615 ~ 617
- 11 Yoshikawa M, Murakami T, Ueno T et al. Chem. Pharm. Bull. ,1997 ,45(6) :1039 ~ 1045
- 12 王乃利,徐绥绪,李 冰. 沈阳药学院学报, 1985 ,2(4) :288 ~ 291
- 13 傅卫国,陈翠萍,刘文英. 中国医科大学学报, 1991 ,22(5) :313 ~ 314
- 14 邵春杰,徐景达. 中草药,1982 ,13(8) :19 ~ 23
- 15 徐绥绪,王乃利,李 冰等. 沈阳药学院学报, 1986 ,3(3) :173 ~ 177
- 16 Park M K, Park J H, Han S B et al. J. Chromatogram, 1996 ,73(6) :77 ~ 80
- 17 Chan T W, But P P, Cheng S W et al. Anal. Chem. , 2000 ,72(6) :1281 ~ 1287
- 18 Yoon S R, Nah J J, Kim S K et al. Chem. Pharm. Bull. ,1998 ,46(7) :1144 ~ 1147
- 19 Fukuda N, Tanaka H, Shoyama Y. Analyst. ,2000 , 125(8) :1425 ~ 1429
- 20 王本祥,崔景朝,刘爱晶等. 中医杂志,1981 ,22 (9) :697 ~ 699
- 21 Masuno H, Kitao T, Okuda H. Biosci. Biotech. Biochem. ,1996 ,60(12) :1962 ~ 1965
- 22 Kim H S, Lee J H, Goo Y S et al. Brain Res. Bull. , 1998 ,46(3) :245 ~ 251
- 23 Mook-Jung I, Hong H S, Boo J H et al. J. Neurosci. Res. ,2001 ,63(6) :509 ~ 515
- 24 Rudakewich M, Ba F, Benishin C G. Planta. Med. , 2001 ,67(6) :533 ~ 537
- 25 Salim K N, McEwen B S, Chao H M. Brain Res. , Mol. Brain Res. ,1997 ,47(1-2) :177 ~ 182
- 26 Lee T F, Shiao Y J, Chen C F et al. Planta. Med. , 2001 ,67(7) :634 ~ 637
- 27 Gong Y S, Zhang J T. J. Asian Nat. Prod. Res. , 1999 ,1(3) :153 ~ 161
- 28 Kim Y C, Kim S R, Markelonis G J et al. J. Neu-
rosce. Res. ,1998 ,53(4) :426 ~ 432
- 29 刘 忞,张均田. 药学学报,1996 ,31(2) :95 ~ 100
- 30 田志刚,杨贵贞,孙 沛等. 中国药理学与毒理
学杂志,1991 ,11(3) :38 ~ 40
- 31 Berek L, Szabo D, Petri I B. In Vivo ,2001 ,15(2) :
151 ~ 156
- 32 Kim N D, Kang S Y, Park J H et al. Eur. J. Phar-
macol. ,1999 ,367(1) :41 ~ 49
- 33 Kim N D, Kang S, Kim M J et al. Eur. J. Pharma-
col. ,1999 ,367(1) :51 ~ 57
- 34 Toda N, Ayajiki K, Fujioka H et al. J. Ethnoph-
armacol. ,2001 ,76(1) :109 ~ 113
- 35 Scott G I, Colligan P B, Ren B H et al. Br. J. Phar-
macol. ,2001 ,134(6) :1159 ~ 1165
- 36 Lim J H, Wen T C, Matsuda S et al. Neurosci.
Res. ,1997 ,28(3) :191 ~ 200
- 37 Wen T C, Yoshimura H, Matsuda S et al. Acta Neu-
ropathol. ,1996 ,91 :15 ~ 22
- 38 高瑞兰,徐从连,金锦梅等. 中国中西医结合杂
志,1992 ,12 :285 ~ 287
- 39 Yun T K, Choi S Y. Cancer Epidemiol. Biomarkers
Prev. ,1995 ,4 :401 ~ 408
- 40 Fujikwa-Yamamoto K, Ota T, Odashima S et al. Can-
cer J. ,1987 ,1 :349 ~ 352
- 41 Lee K Y, Park J A, Chung E et al. Cancer Lett. ,
1996 ,110 :193 ~ 200
- 42 Ota T, Maeda M, Odashima S et al. Life Sci. ,1997 ,
60 :39 ~ 44
- 43 Yun Y S, Lee Y S, Jo S K et al. Planta. Med. ,
1993 ,59 :521 ~ 524
- 44 Zhu J H, Takeshita T, Kitagawa I et al. Cancer Res. ,
1995 ,55 :1221 ~ 1223
- 45 Lee Y N, Lee H Y, Chung H Y et al. Eur. J. Can-
cer,1996 ,32 :1420 ~ 1428
- 46 Kim Y S, Kim D S, Kim S I. Int. J. Biochem. Cell
Biol. ,1998 ,30(3) :327 ~ 338
- 47 Oh M, Choi Y H, Choi S. Int. J. Oncol. ,1999 ,14
(5) :869 ~ 875
- 48 Kim S E, Lee Y H, Park J H et al. Eur. J. Cancer ,
1999 ,35(3) :507 ~ 511
- 49 Liu W K, Xu S X, Che C T. Life Sci. ,2000 ,67
(11) :1297 ~ 1306
- 50 Bae E A, Han M J, Baek N I et al. Arch. Pharm.

- Res. , 2001 ,24(4) :297 ~ 299
- 52 Yokozawa T ,Liu Z W. Ren. Fail ,2000 ,22(2) :115 ~ 127
- 51 Yokozawa T ,Owada S. Nephron. ,1999 ,81(2) :200 ~ 207

Progress on the Research of Physiological Function of Ginsenosides

Zhang Chunzhi^{1 2} An Lijia¹ Jin Fengxie²

1(Department of Biotechnology ,Dalian University of Technology ,Dalian ,116012)

2(Department of Food Science & Biotechnology ,Dalian Institute of Light Industry ,Dalian ,116034)

ABSTRACT In this paper ,the recent research progress on physiological function of ginsenosides was reviewed. The structure ,classification ,separation and identification were introduced briefly.

Key words ginsenoside ,physiological function ,chemical structure ,separation and identification

我国《进口食品国外生产企业注册管理规定》出台

近日 ,国家质检总局公布施行《进口食品国外生产企业注册管理规定》,依法加强对进口食品的管理。

“民以食为天”,在物质极大丰富的今天讲这句话,强调的已不再是吃饱吃好了,而是食品的安全卫生的重要性。近年来发生的比利时二恶英、英国疯牛病和口蹄疫等恶性事件,使食品安全成为各国政府和消费者关注的焦点,加强食品安全控制的呼声一浪高过一浪。

记者在国家认监委注册管理部了解到,我国进口肉类市场非常活跃,2000年我国进口冻鸡肉达80万t,冻猪肉13.6万t,进口食品的安全卫生直接关系到我国消费者的身心健康,因此,加强进口肉类的安全卫生控制已刻不容缓。

根据新出台的《进口食品国外生产企业注册管理规定》(以下简称《规定》),国家认证认可监督管理局(即国家认监委)统一管理进口食品国外生产企业注册和监督管理工作,并负责制定、公布《实施企业注册的进口食品目录》。

《规定》对进口食品注册提出了具体要求。凡向中国输出肉类(包括各种畜禽肉、肉制品、可食用副产品和内脏)产品的国外生产、加工、存放企业,须向国家认证认可监督管理局申请注册。未获得注册的国外企业的产品,不得进口。

《规定》对国外生产企业的注册条件要求:申请注册的国外生产企业所在国家(地区)的兽医服务体系、植物保护体系、公共卫生管理体系须经国家认证认可监督管理局评估合格;申请注册的国外生产企业所在国家(地区)应为非疫区;应提供必要的资料,证明向中国输出的食品所用动植物原料来自非疫区;申请注册的国外生产企业应是经所在国家(地区)主管当局批准的并在其有效监管之下的企业,其卫生条件应符合中国法律法规和标准规范的有关规定。

《规定》要求,已获得注册的国外生产企业必须在其所在国家(地区)主管当局的监督下,从事向中国输出食品的生产、加工和存放,在合格产品包装上标注我国国家认证认可监督管理局认可的注册编号。已获得注册的国外生产企业的产品在进口时,由出入境检验检疫机构依法实施检验检疫。如果不合格,依照中国的有关法律法规的规定,予以退回、销毁或者作卫生除害处理,情节严重的吊销其注册资格。