

张均田 主编

人参冠百草

——人参化学、生物学活性和药代动力学研究进展



化学工业出版社
生物·医药出版分社

张均田 主编

人参冠百草

——人参化学、生物学活性和药代动力学研究进展



化学工业出版社
生物·医药出版分社

·北京·

本书从人参的化学、代谢、生物活性三个方面,对目前人参研究中的热点进行了说明,全书由25章组成。本书由国内外相关专家联合编写,所负责章节均为其擅长领域,各章具有较高水平。

本书可供从事人参相关研究的人员学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

人参冠百草:人参化学、生物学活性和药代动力学研究
进展/张均田主编. —北京:化学工业出版社,2008.7
ISBN 978-7-122-03146-4

I. 人… II. 张… III. 人参-研究 IV. R282.71

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第090515号

责任编辑:杨燕玲 韩文阳 郎红旗
责任校对:陶燕华

文字编辑:赵爱萍
装帧设计:关 飞

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司
装 订:三河市万龙印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张17½ 字数433千字 2008年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:98.00元

版权所有 违者必究

编写人员

主 编 张均田
副主编 崔德华 陈介甫
主 审 刘干中

编写人员 (按编写章节先后排序)

| | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 王金辉 | 刘昌达 | 周玉波 | 李 铎 | 戴均贵 | 朱蔚华 |
| 廖彭莹 | 马晓霞 | 张颖君 | 杨崇仁 | 李平亚 | 刘金平 |
| 卢 丹 | 赵 岩 | 刘 勇 | 杨 凌 | 刘昌孝 | 王玉珠 |
| 薛 燕 | 张均田 | 孟 颖 | 孟 云 | 袁汉成 | 萧永基 |
| 王春女 | 陈介甫 | 陈 霁 | 赵文杰 | 许 琳 | 申丽红 |
| 刘 恻 | 楚世峰 | 贾韦国 | 贡岳松 | 王 由 | 张庆柱 |
| 叶 菲 | 刘婷婷 | 周 亮 | 李 溢 | 樊东升 | 崔德华 |
| 张 昀 | 邱文慧 | 连晓媛 | 李春英 | 黄 龙 | 陈乃宏 |
| 贺文彬 | 于 艳 | 刘 敏 | 于 佳 | 葛 嘉 | 樊台平 |
| 刘 茵 | 朱海波 | 彭 勇 | 肖培根 | | |

前 言

人参 (*Panax ginseng* C. A. Mey.) 来源于五加科植物人参的根茎, *Panax* 意为长寿, 包治百病。它的应用历史在中国已经超过 2000 多年。我国现存最早的药理学专著《神农本草经》中对人参的药理学作用有这样的描述: “主补五脏, 安精神, 定魂魄, 止惊悸, 明目, 开心益智。” 亦称人衔, 鬼盖。因其具有神奇而广泛的药理学作用, 在中药领域中享有“百草之王”的美誉。

人参的发现和应源于中国, 其次是日本和韩国。随着现代科技的发展, 关于人参的研究也取得突飞猛进的发展, 其药用价值已经引起了全世界的关注。自 2000 年以后, 关于人参生物活性的报道已经超过了 2300 篇。每年发表在学术刊物上的人参文章如过江之鲫, 而且年年有新发现。如果说阿司匹林历经百年仍有新发现, 那么人参新化合物、新生物活性的发现, 更是不断地给世人带来惊喜。我是从 20 世纪 80 年代初开始从事人参药理研究的。我的第一项试验是: 服用人参小鼠无论是置于低温 (10℃) 或高温 (40℃) 环境里, 存活期均显著延长。用多巴胺尾静脉注射可引起体温升高, 注射利血平则造成体温下降, 服用人参既可以拮抗体温的升高也可以拮抗体温的降低。大肠杆菌内毒素引起动物体温下降 (休克) 随后升高 (过敏), 服用人参的动物的体温始终维持在正常范围内。毋庸多说, 人参的这一作用堪称“神奇”。我开始领略到了人参的王者风范, 从此, 我坚贞不渝地研究人参, 至今热情不减。

由我主编的《The Chemistry, Metabolism and Biological Activities of Ginseng》发行后, 国内外学者均给予一致好评。应国内广大读者要求现将此书改为中文版并增补了一些内容, 更名为《人参冠百草》, 希望能得到国内从事人参研究的科学工作者的青睐。

本书综述了人参的化学、生物学活性和药代动力学的最新进展, 作者都是从事人参研究的著名学者或在名师指导下的博士生, 积累了较丰富的理论知识和实践经验, 所以每篇文章都提供了新的观点或新的经验, 研究工作中的新发现也见于文中, 有些发现是国际上首次报道, 令人读来新鲜有趣或给人启示引人思考。在人参的化学方面, 30 多年前人们对人参有效成分的化学结构几乎一无所知, 今天, 百余种人参皂苷及非皂苷成分已被分离出来并确定了它们的化学结构。在药理学方面, 世界范围内的研究也已证明, 人参的有效成分具有神奇作用, 特别突出的是在延缓衰老和治疗老年有关疾病引起的认知功能障碍和性功能障碍方面有很好的疗效。综观人参的药理学有两个显著特点: 一是人参具有多靶点作用, 但几乎无毒性及副作用; 二是其作用机制主要是通过提高神经可塑性或动员神经保护机制 (如上调神经营养因子和神经保护性基因产物的表达以及增加抗氧酶的生成) 而发挥作用。显然, 这一特点不同于西药, 而是符合我国传统医学的观点和理论。关于人参的药物代谢, 长期以来学术

界存在两个问题：一是人参皂苷能否通过血脑屏障并在脑内有较多的积累；二是人参的生物学活性是原型还是代谢产物起作用或两者均有作用。本书均一一作了回答。

人参的现代研究已遍及全球并取得了巨大进展，当前的人参研究阶段与当年类固醇激素和前列腺素被证明有广泛生物学活性和明确的临床治疗用途的情况极其相似，因此，今后研究的主要任务如下。

(1) 将人参主要有效成分的提取或合成工艺迅速提高到工业化规模，以满足日益增长的临床需要。

(2) 不同的人参成分有不同的生物学活性，应详细阐明其作用机制和信号转导途径，把人参研究上升到理论，为人类医学的发展做出创造性贡献。

(3) 人参有效成分的构效关系以及结构、剂型改进等研究有待深入。

(4) 加强人参的临床研究，按照临床药理学原则，采用双盲随机、安慰剂对照、多中心观察，使其疗效能在世界上得到广泛认同。

最后，我向全体作者表示衷心地感谢，他们是本书得以完成的主要贡献者。我为化学工业出版社的耐心、细致、认真负责的工作态度所感动，没有他们的大力支持和协助，本书的质量和按时出版是难以实现的。我也对我夫人给予的理解，鼓励和支持表示感谢。



2008年7月

目 录

| | | |
|--------|--|-----|
| 第 1 部分 | 人参的化学 | 1 |
| 第 1 章 | 人参的化学研究 | 3 |
| 第 2 章 | 人参的组织与细胞培养 | 17 |
| 第 3 章 | 三七的化学成分 | 34 |
| 第 4 章 | 人参、西洋参、三七化学成分的区别 | 45 |
| 第 2 部分 | 人参的代谢 | 51 |
| 第 5 章 | 人参的药物代谢动力学特性 | 53 |
| 第 6 章 | 人参皂苷 Rg_1 的药代动力学及 PPT 进一步代谢的研究 | 72 |
| 第 7 章 | 大鼠血浆中人参皂苷 Rg_1 及次级苷人参皂苷 Rh_1 , 苷元 PPT 的 UPLC-MS 法快速测定及人参皂苷 Rg_1 的药代动力学研究 | 79 |
| 第 3 部分 | 人参和中枢神经系统的功能 | 87 |
| 第 8 章 | 调节神经可塑性是人参皂苷 Rg_1 改善认知功能的基本机制 | 89 |
| 第 9 章 | 人参在记忆功能的效用 | 99 |
| 第 10 章 | 人参皂苷 Re 对自然衰老的大鼠和小鼠记忆障碍的改善作用 | 107 |
| 第 11 章 | 人参皂苷 Rg_1 对成年海马区神经发生能力的影响 | 111 |
| 第 4 部分 | 人参和老年相关的疾病 | 123 |
| 第 12 章 | 人参的抗衰老和免疫调节作用 | 125 |
| 第 13 章 | 人参皂苷的抗癌活性 | 140 |
| 第 14 章 | 原人参二醇: 代谢后皂苷化合物及其抗癌机制 | 165 |
| 第 15 章 | 人参和骨质疏松 | 176 |
| 第 16 章 | 人参: 糖尿病的辅助治疗药物 | 180 |
| 第 17 章 | 人参对神经退行性疾病的作用 | 187 |
| 第 18 章 | 人参的抗氧化活性 | 197 |
| 第 5 部分 | 人参与应激、性功能 | 213 |
| 第 19 章 | 人参的壮阳作用 | 215 |
| 第 20 章 | 人参的抗应激活性 | 219 |
| 第 21 章 | 人参对肾脏的作用 | 224 |
| 第 6 部分 | 人参和受体与信号转导 | 237 |
| 第 22 章 | 人参皂苷对蛋白激酶信号途径的生物活性作用 | 239 |
| 第 23 章 | 人参的成分及其对中枢神经系统的作用 | 251 |
| 第 24 章 | 人参皂苷对血管新生的多样化作用和多药物抗药性 | 262 |
| 第 25 章 | 人参属植物的分类、分布和传统疗效纲要 | 267 |

第 1 部分 人参的化学

- 第 1 章 人参的化学研究
- 第 2 章 人参的组织与细胞培养
- 第 3 章 三七的化学成分
- 第 4 章 人参、西洋参、三七化学成分的区别

第 1 章 人参的化学研究

Chemical Study on Ginseng

Abstract This review covers the isolation and determination of chemical constituents including ginsenoside, polyacetylene, sesquiterpenoid, flavonoid, dencichine, polyamine, and polysaccharide from *Panax ginseng*. The literature from 1976 to 2005 is reviewed and 38 references are cited.

Key words *Panax ginseng*, ginseng, chemical compounds, saponin, dammarane, nonsaponin.

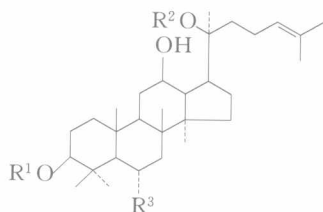
人参 (*Panax ginseng* C. A. Meyer) 是亚洲最重要的药用植物之一, 如今它作为最著名的中药被广泛用于研究。人参经两种方法炮制后分为白参和红参, 前者为剥去表皮后的人参干燥根, 后者为人参的根经蒸熟后干燥制得, 外表呈焦糖色。1854 年 Garriques 首先开始对人参及其同源物的化学成分进行研究, 从此, 人们便对人参展开了大量的化学、生物化学和药理学的研究。到目前为止, 从中发现的化学成分主要为三萜皂苷、聚烯炔、倍半萜、黄酮、田七氨酸、多胺和多糖等类成分。

1.1 三萜皂苷

皂苷是从人参中分离到的主要成分。有很多关于皂苷化学研究的报道。人参的根、茎、花蕾和果实中几乎所有的人参皂苷都被分离得到, 也确定了它们的化学结构。

至今, 从人参中分离得到的皂苷已超过了 30 种, 如表 1-1 所示。除了人参皂苷 Ro, 所有从人参中分离的皂苷都为四环三萜, 可分为两组: 原人参三醇型 (PPT) 和原人参二醇型 (PPD)。

表 1-1 从人参中分离的人参皂苷



| 序号 | 化合物名称 | R ¹ | R ² | R ³ | C, H, O |
|----|----------------------|----------------|--------------------|----------------|-------------|
| 1 | 人参皂苷 Ra ₁ | glc(2)-glc | glc(6)-arap(4)-xyl | H | 58, 98, 26 |
| 2 | Ra ₂ | glc(2)-glc | glc(6)-araf(2)-xyl | H | 58, 98, 26 |
| 3 | Ra ₃ | glc(2)-glc | glc(6)-glc(3)-xyl | H | 58, 100, 27 |
| 4 | Rb ₁ | glc(2)-glc | glc(6)-glc | H | 54, 94, 23 |

续表

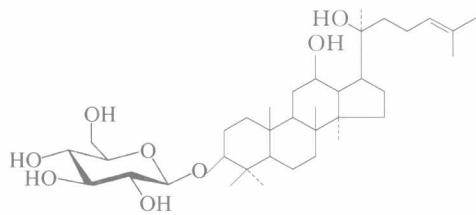
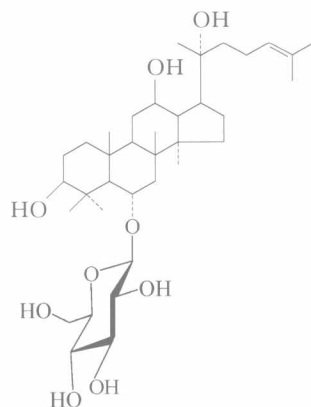
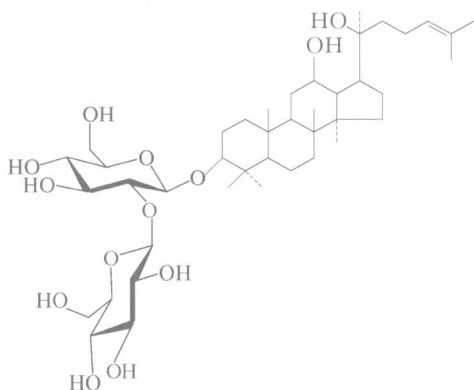
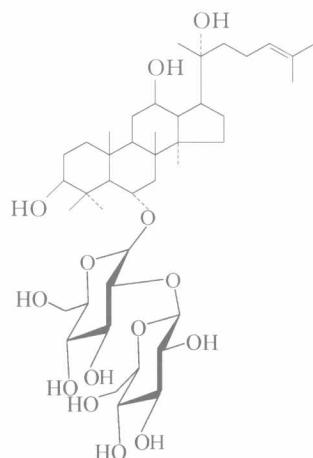
| 序号 | 化合物名称 | R ¹ | R ² | R ³ | C, H, O |
|----|----------------------|-----------------------|-------------------|----------------|-------------|
| 5 | Rb ₂ | glc(2)-glc | glc(6)-arap | H | 53, 90, 22 |
| 6 | Rb ₃ | glc(2)-glc | glc(6)-xyl | H | 53, 90, 22 |
| 7 | Rc | glc(2)-glc | glc(6)-araf | H | 53, 90, 22 |
| 8 | Rd | glc(2)-glc | glc | H | 48, 82, 18 |
| 9 | Re | H | glc | O-glc(2)-rham | 48, 82, 18 |
| 10 | 20(S)-Rf | H | glc | O-glc(2)-glc | 48, 82, 19 |
| 11 | Rf | H | H; 20(S) | O-glc(2)-glc | 42, 72, 14 |
| 12 | Rg ₁ | H | glc | O-glc | 42, 72, 14 |
| 13 | Rg ₂ | H | H; 20(S) | O-glc(2)-rham | 42, 72, 13 |
| 14 | Rg ₃ | glc(2)-glc | H; 20(R) | H | 42, 72, 13 |
| 15 | Rh ₁ | H | H; 20(S) | O-glc | 36, 62, 9 |
| 16 | Rh ₂ | glc | H; 20(S) | H | 36, 62, 8 |
| 17 | Ao | glc(2)-glc(2)-glc | glc(6)-glc | H | 60, 100, 29 |
| 18 | Rs ₁ | glc(2)-glc(6)-Ac | glc(6)-arap | H | 55, 92, 23 |
| 19 | Rs ₂ | glc(2)-glc(6)-Ac | glc(6)-araf | H | 55, 92, 23 |
| 20 | F1 | H | glc | H | 36, 62, 9 |
| 21 | F2 | glc | glc | H | 42, 72, 14 |
| 22 | F3 | H | glc(6)-araf | H | 41, 70, 13 |
| 23 | 20(R)Rg ₂ | H | H; 20(R) | O-glc(2)-rham | 42, 72, 18 |
| 24 | 20(S)Rg ₃ | glc(2)-glc | H; 20(S) | H | 42, 72, 13 |
| 25 | 20(R)Rh ₁ | H | H; 20(R) | H | 36, 62, 9 |
| | 丙二酰基人参皂苷 | | | | |
| 26 | Rb ₁ | glc(2)-glc(6)-malonil | glc(6)-glc | H | 57, 94, 26 |
| 27 | Rb ₂ | glc(2)-glc(6)-malonil | glc(6)-arap | H | 57, 92, 25 |
| 28 | Rc | glc(2)-glc(6)-malonil | glc(6)-araf | H | 56, 92, 25 |
| 29 | Rd | glc(2)-glc(6)-malonil | glc | H | 51, 84, 21 |
| 30 | 三七皂苷 R ₁ | H | glc | O-glc(2)-xyl | 47, 81, 20 |
| 31 | R ₄ | glc(2)-glc | glc(6)-glc(6)-glc | H | 59, 100, 27 |
| 32 | 西洋参皂苷 R ₁ | glc(2)-glc(6)-Ac | glc(6)-glc | H | 56, 94, 24 |

1.1.1 从人参根中分离得到的皂苷

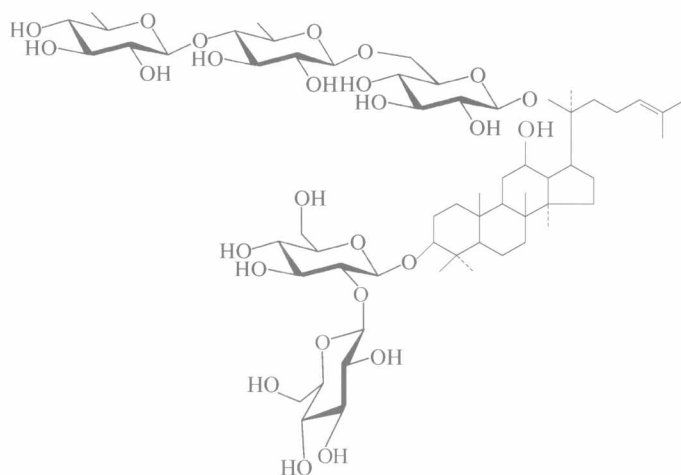
Shibata 等研究确立了人参主要原皂苷元, 20(S)-原人参二醇, 20(S)-原人参三醇, 次皂苷和人参皂苷 Rg₁^[1]。Kitagawa 等以较高的产率从白参中分离得到了丙二酰基人参皂苷 Rb₁, 丙二酰基人参皂苷 Rb₂, 丙二酰基人参皂苷 Rc, 丙二酰基人参皂苷 Rd 以及其他 15 种人参皂苷^[2]。H. Matsuura 等在 1984 年从白参和红参中都分离得到了人参皂苷 Ra₁, 人参皂苷 Ra₂, 人参皂苷 Ra₃ 和三七参皂苷 R₄^[3~5]。

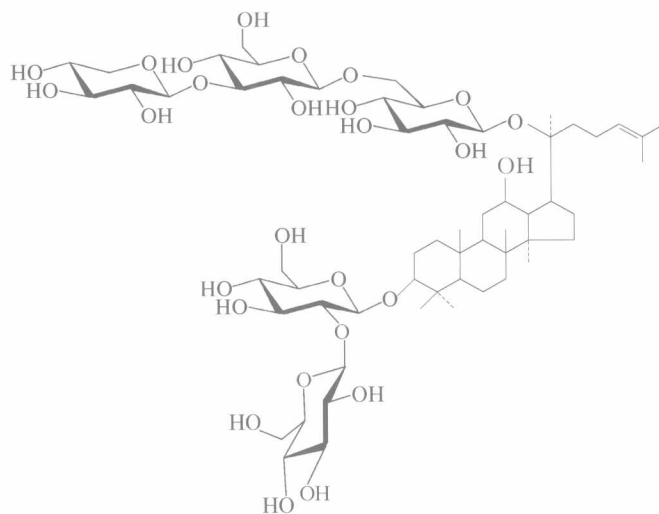
1.1.2 红参中的皂苷

1983 年 Kitagawa 等以白参为参照物比较研究了红参的皂苷。两种人参中相同皂苷有人参皂苷 Ro、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃ 和人参皂苷 Rh₁, 而人参皂苷 Rh₂、20(R)-人参皂苷 Rh₁、20(S)-人参皂苷 Rg₃、20(R)-人参皂苷 Rg₂ 是红参中特有的。他们还发现红参中存在大量的人参皂苷 Rh₁、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 Rg₂, 含量高于白参^[6]。

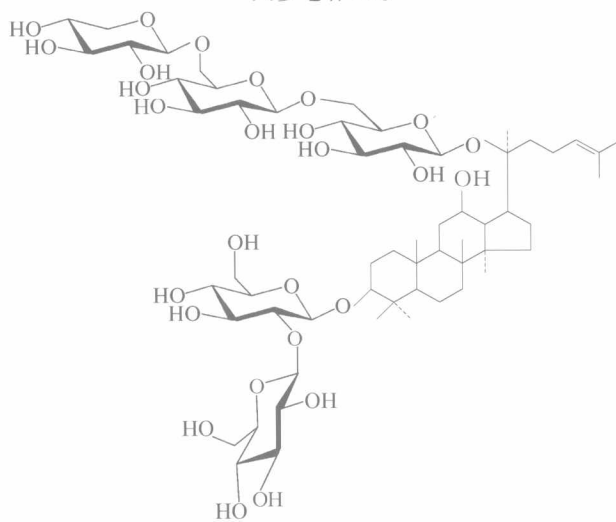
人参皂苷 Rh₂20(R)人参皂苷 Rh₁20(S)-人参皂苷 Rg₃20(R)-人参皂苷 Rg₂

Kasai 等还报道了从红参提取物中分离得到的新皂苷, 人参皂苷 Ra₁, 人参皂苷 Ra₂, 人参皂苷 Ra₃, 人参皂苷 Rs₁, 人参皂苷 Rs₂, 三七参皂苷 R₁, 三七参皂苷 R₄ 和西洋参皂苷 R₁^[7,8]。

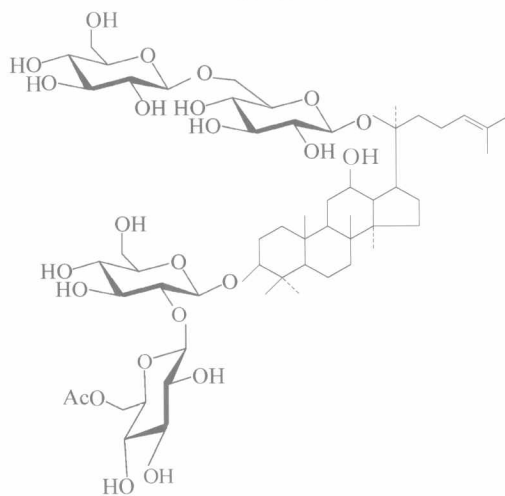
人参皂苷 Ra₁



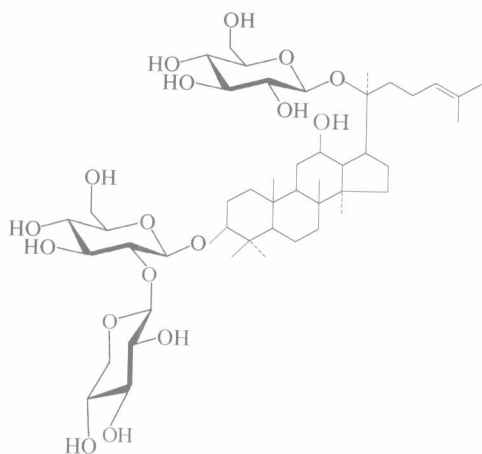
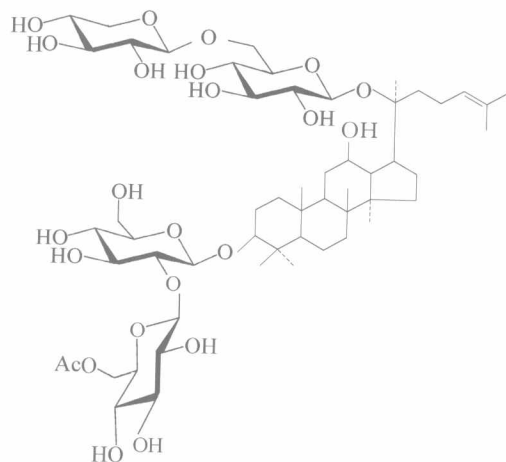
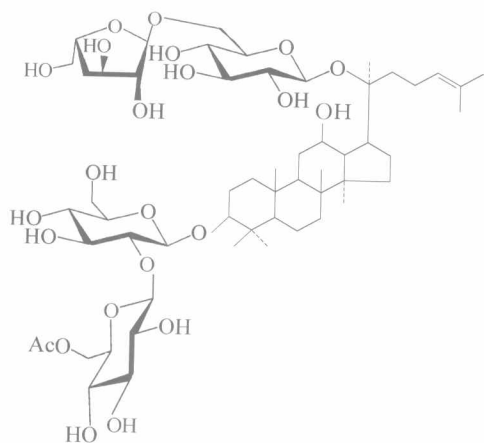
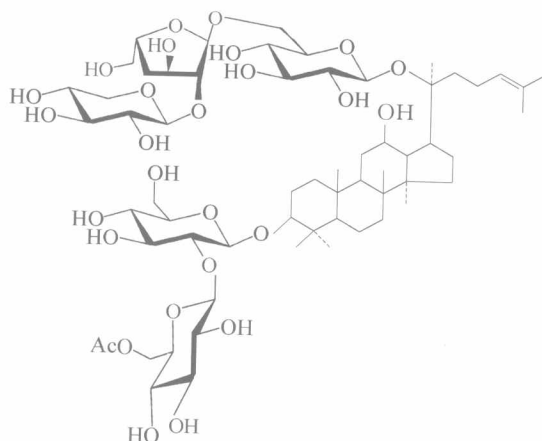
人参皂苷 Ra₃



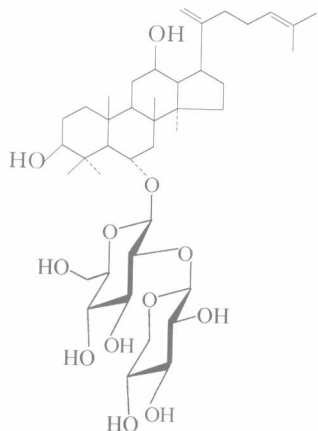
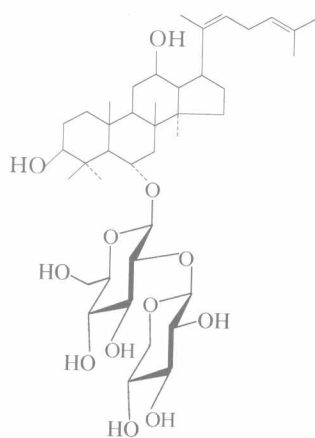
三七参苷 R₄



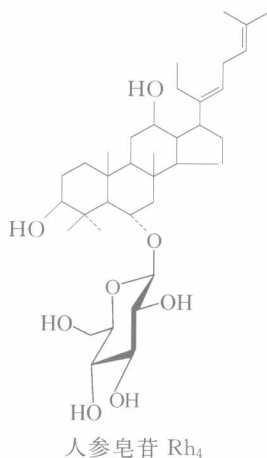
西洋参皂苷 R₁

三七参苷 R₁人参皂苷 R_{S1}人参皂苷 R_{S2}人参皂苷 R_{A2}

Ryu 等在 1997 年从高丽参中分离和鉴定了在 C₂₀ (C₂₁) 处具双键的新的达玛烷型皂苷, 人参皂苷 R_{G6}^[9]。他们在 1995 年就从中分离得到过另一个新的皂苷, 20(*E*)-人参皂苷 F₄^[10]。

人参皂苷 R_{G6}20(*E*)-人参皂苷 F₄

Beak 等通过反复柱色谱方法从高丽参中分离得到一个命名为人参皂苷 Rh₄ 的苷类化合物^[11]。

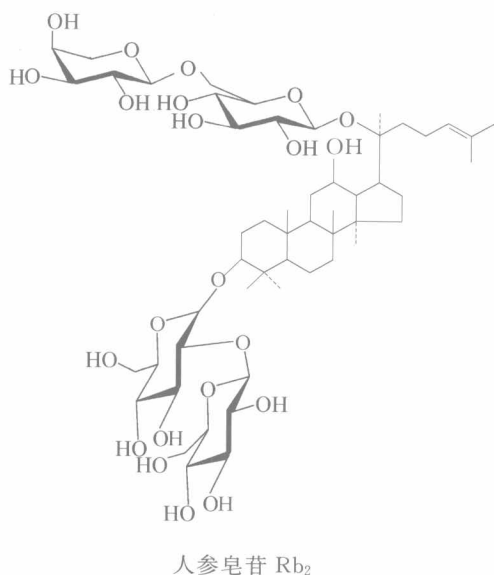
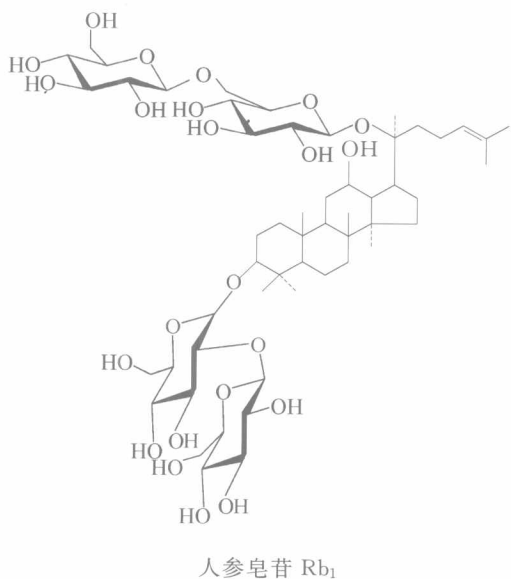


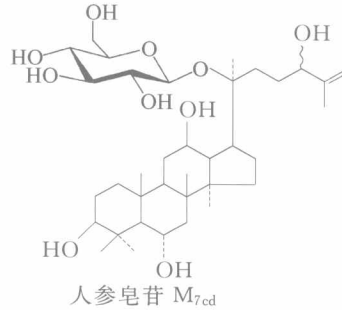
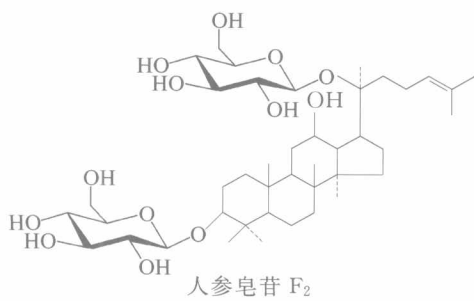
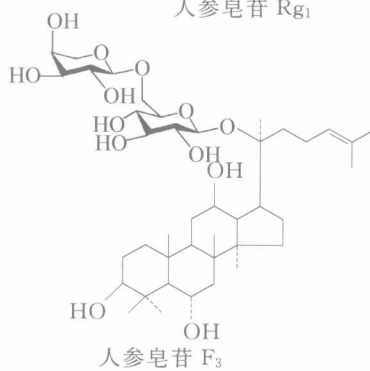
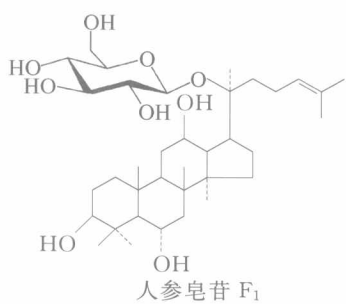
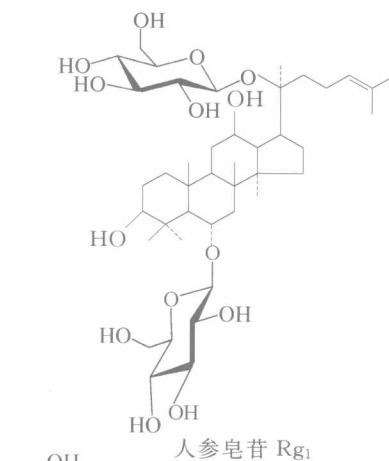
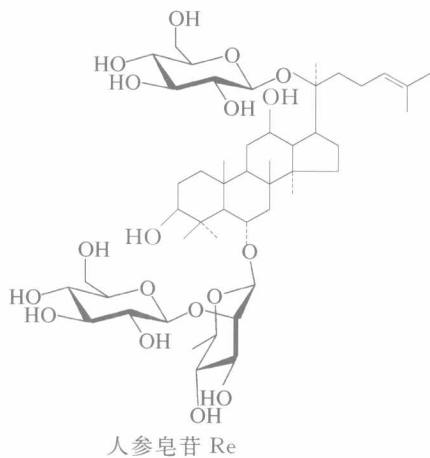
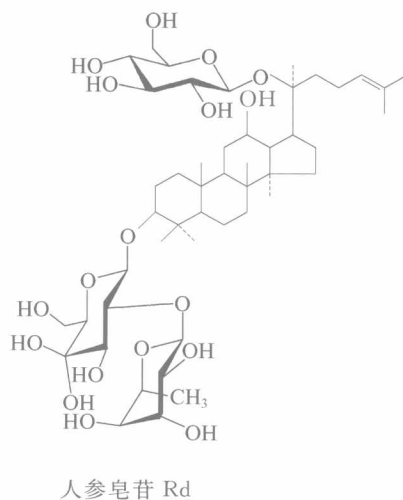
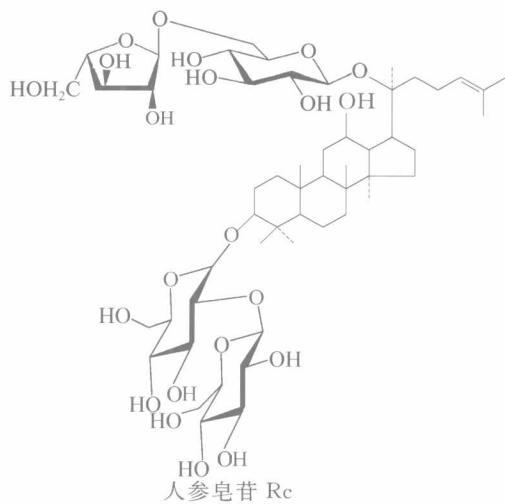
1.1.3 从人参的叶、花蕾和果实中分离的皂苷

Tanaka 等研究了从人参的叶、花蕾和果实中分离的达玛烷型皂苷。从人参茎、叶中分离得到人参皂苷 Rb₁ (0.1%), 人参皂苷 Rb₂ (0.4%), 人参皂苷 Rc (0.2%), 人参皂苷 Rd (1.5%), 人参皂苷 Re (1.5%), 人参皂苷 Rg₁ (1.5%), 人参皂苷 F₁ (0.4%), 人参皂苷 F₂ (0.2%), 人参皂苷 F₃ (0.2%)^[12]。

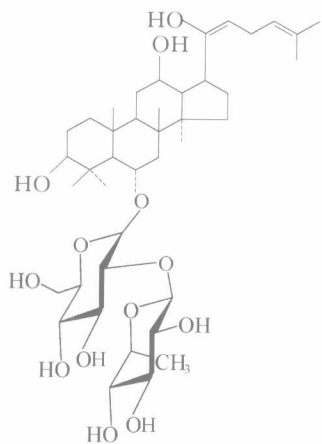
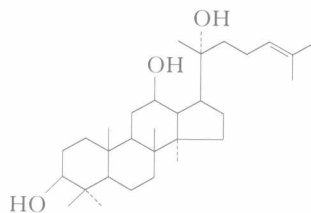
从人参花蕾中分离得到人参皂苷 Rb₁ (0.2%), 人参皂苷 Rb₂ (0.2%), 人参皂苷 Rc (0.2%), 人参皂苷 Rd (0.5%), 人参皂苷 Re (2.8%), 人参皂苷 Rg₁ (0.2%), 人参皂苷 F₃ (0.03%) 和人参皂苷 M_{7cd}^[12,13]。

接着从人参果实中分离得到人参皂苷 Rb₂ (0.2%), 人参皂苷 Rc (0.1%), 人参皂苷 Rd (0.1%), 人参皂苷 Re (6.0%), 人参皂苷 Rg₁ (0.04%)^[12]。

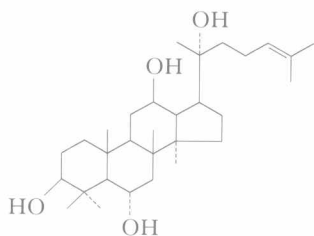




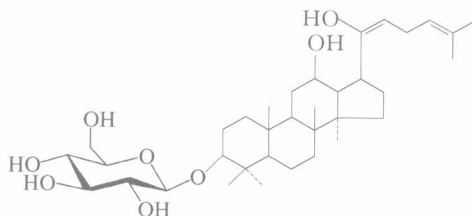
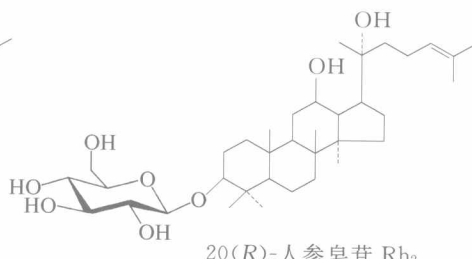
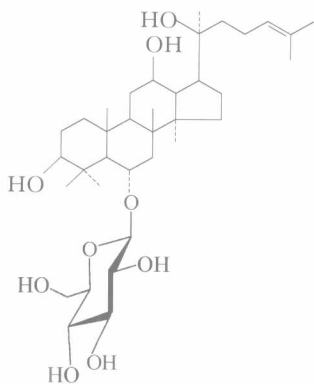
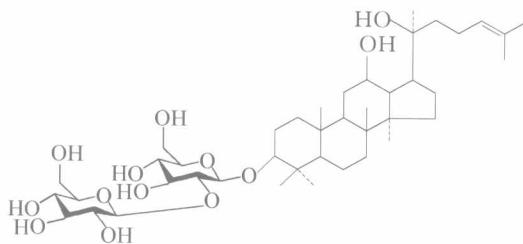
在1990年,从人参的叶中分离和鉴定了一个新的三萜皂苷(人参皂苷 F₄)以及其他14个化合物:20(R)-原人参二醇, 20(R)-原人参三醇, 人参皂苷 Rh₃, 20(R)人参皂苷 Rh₂, 20(S)人参皂苷 Rh₂, 人参皂苷 Rh₁, 人参皂苷 Rg₃, 人参皂苷 Rg₂, 人参皂苷 Rg₁, 人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rd, 人参皂苷 Rc, 人参皂苷 Rb₂, 人参皂苷 Rb₁^[14,15]。

人参皂苷 F₄

20(R)-原人参二醇



20(R)-原人参三醇

人参皂苷 Rh₃20(S)-人参皂苷 Rh₂20(R)-人参皂苷 Rh₂人参皂苷 Rh₁人参皂苷 Rg₃