

- [16] 王凌晖, 曹福亮, 汪贵斌, 等, 何首乌野生种质资源的 RAPD 指纹图谱构建 [J]. 南京林业大学学报 (自然科学版), 2005, 29(4): 37.
- [17] Christoph L, John C. Whittaker On Prediction of Genetic Values in Marker Assisted Selection [J]. Genetics, 2001, 159: 1375.
- [18] Zhang L, Huang BB, KaiGY, et al. Analysis of intraspecific variation of Chinese *Carthamus tinctorius* L. using AFLP markers [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2006, 41(1): 91.
- [19] N. F. Mark Plant genes and molecular manipulations [M]. Agriculture Laboratory Press, 2002: 245~250.
- [20] Orlando BH, Bart PHJ, Thamma et al. Identification of sugar cane genes induced in disease resistant clones upon inoculation with *Ustilago scitaminea* or *Bipolaris sacchari* [J]. Plant Physiology and Biochemistry, 2005, 43: 1115.
- [21] Ayako A, Akemi K, Michiko M. Molecular cloning and characterization of a novel soybean gene encoding a leucine zipper like protein induced to salt stress [J]. Gene, 2005, 356: 135.
- [22] Ke KA, Li G, Wei C, et al. Transformation and Functional Expression of the rFCA-RRM2 Gene in Rice [J]. Journal of Integrative Plant Biology, 2005, 47(7): 823.
- [23] Hon CC, Chow YC, Zeng FY, et al. Genetic authentication of ginseng and other traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharmacol, 2003, 4(9): 841.

收稿日期: 2006-04-06

三萜皂苷的中枢神经系统作用

王逢春¹, 张瑞麟² (1. 北京军区联勤部第一干休所, 北京 100010; 2. 空军总医院药学部摆药中心, 北京 100036)

摘要 目的: 综述三萜皂苷的中枢神经系统作用。方法: 根据三萜皂苷作用于中枢神经系统的不同方面分别阐述不同三萜皂苷的作用及其机制。结果: 三萜皂苷具有广泛的中枢神经系统作用, 它可以通过多种途径改善学习记忆功能, 并且具有明显的抗抑郁、镇静等中枢调节作用。结论: 三萜皂苷的中枢神经系统作用具有较好的应用前景, 值得深入研究。

关键词 三萜皂苷; 中枢神经系统; 作用机制

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)03-0140-03

三萜皂苷分为五环三萜与四环三萜两类, 主要分布在桔梗科、五加科、豆科、七叶树科、石竹科、远志科、玄参科等植物中。药理学研究表明, 三萜皂苷类化合物具有中枢神经系统作用、抗肿瘤作用、抗炎、抗菌、降胆固醇及心血管活性等。三萜皂苷在中枢神经系统方面的作用主要有改善学习记忆功能、抗抑郁、镇静催眠、镇痛等功效。本文就三萜皂苷的中枢神经系统作用作一综述。

1 镇静催眠作用

研究发现, 人参根皂苷不仅使群养小鼠戊巴比妥钠诱发的睡眠时间延长, 也能够使隔离孤独饲养小鼠戊巴比妥钠诱发的睡眠时间延长, 作者认为 Rg1 可能是人参根皂苷中延长小鼠睡眠的主要活性成分^[1]。柴胡皂苷可能影响脑内 5-HT 的浓度变化从而延长猫的睡眠时间^[2]。柴胡皂苷对最大电休克模型有明显效果, 能延缓但不能阻止戊四唑化学惊厥的发生^[3]。灌胃酸枣仁总皂苷 (20~80 mg/kg) 可减少小鼠自发活动, 显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间, 能对抗苯丙胺引起的小鼠

兴奋作用^[4]。

2 对学习记忆的影响

在 Morris 水迷宫实验中发现, 人参总皂苷有改善去卵巢所致大鼠记忆功能障碍的作用^[5]。另外, 人参皂苷能拮抗 β 淀粉样蛋白诱导的神经细胞凋亡, 对 β 淀粉样蛋白引起的神经细胞毒性有一定的保护作用, 提示人参皂苷可能有助于老年性痴呆 (AD) 和帕金森氏症等神经退行性疾病的治疗^[6]。绞股蓝总皂苷对老龄大鼠学习记忆功能也有改善作用^[7]。研究还发现, 远志皂苷^[8], 黄精总皂苷^[9] 和胡芦巴总皂苷^[10] 可改善东莨菪碱所致记忆获得障碍, 提示这些皂苷类化合物具有改善学习记忆障碍的作用。三萜皂苷改善学习记忆功能的机理可能有清除自由基, 稳定膜系统和调节中枢神经系统单胺类递质。

3 抗抑郁作用

亚活性浓度的氟西汀 (20 mg/kg) 加上柴胡皂苷能够缩短小鼠强迫游泳不动时间, 认为氟西汀与柴胡皂苷合用可以增加疗效同时减少其副作用, 因此在重症抑郁症的治疗上有一定的应用价值^[11]。绞股蓝皂苷可以通过影响中枢神经系统单胺递质的

代谢而具有一定的抗抑郁作用^[12], 研究发现, 绞股蓝皂苷不仅能改善利血平对单胺递质的耗竭, 同时能对抗利血平引起的活动性下降。人参茎叶皂苷和人参根皂苷有与三环类抗抑郁药相似的效果, 能显著缩短大鼠强制游泳累计不动时间^[13]。

4 皂苷的神经保护作用

4.1 清除自由基 海马是脑内自由基含量较高的脑区。人参皂苷可对抗氧自由基使海马神经元 CCK-8 含量增加, 使变性坏死的神经元数量减少, 免疫反应阳性细胞数增多, 其机制可能是激活了 SOD 活性^[14]。七叶皂苷钠对大鼠短暂性、局灶性脑缺血具有保护作用, 而且能提高家兔缺血再灌注脑组织的 SOD 活性^[15]。

4.2 抑制蛋白表达 研究发现人参皂苷 Rg1 能够抑制细胞周期蛋白依赖激酶 K4 (CDK4) 的活性、减少 pRB 的磷酸化并且下调 E2F1 的表达, 从而削弱 β 淀粉样肽诱导的大鼠脑皮层神经元的凋亡^[16]。Rg1 还能使黑质致密带 Nissl 阳性神经元和 TH 阳性神经元的脱失减少, 同时降低 TUNEL 阳性率, 提示 Rg1 小鼠黑质神经元凋亡有明显的保护作用^[17]。 β -七叶皂苷能抑制局灶性缺血再灌注大鼠 caspase-3 的激活, 抑制细胞色素 c 的释放, 增加模型大鼠 Bcl-2 的表达, 从而抑制脑缺血损伤诱导的神经元凋亡^[18]。

4.3 降低神经细胞内 Ca^{2+} 浓度 过量的谷氨酸可促使突触前过量的蛋白激酶 C (PKC) 向细胞膜转移并活化, 从而过渡激活突触后膜的谷氨酸受体 - NMD 受体, 促使 Ca^{2+} 内流。神经节苷脂可以防止 PKC 与膜的结合与活化, 从而阻断过量 PKC 反应。人参皂苷可使原代培养的神经细胞的神经节苷脂含量大约增加 1.5 倍, 提示人参皂苷可通过诱生而增加神经节苷脂含量进而抑制 PKC 与膜结合、活化, 减少谷氨酸与其受体的结合, 起到保护神经细胞的作用^[19]。脑血管性痴呆的主要病因之一就是细胞内钙超载, 研究发现, 三七总皂苷对缺血再灌注损伤后海马神经元的凋亡过程具有抑制作用, 能明显改善损伤细胞内 LDH 的释放, 降低细胞内 Ca^{2+} 水平, 降低细胞凋亡及坏死的神经元百分率^[20]。毛绞股蓝皂苷也能保护谷氨酸介导的神经毒作用, 并且对神经细胞的缺糖缺氧损害亦具有直接保护作用^[21]。

5 三萜皂苷的升压作用

微量注射大豆皂苷到下丘脑后核有与神经肽类似效应, 能引起平均动脉压升高, 心率加快, 且与三萜皂苷具有加强作用, 阿托品可以对抗二者单用或

合用引起的升压效应, 提示大豆皂苷的心血管效应可能是经过脑内神经肽介导和加强的^[22], 推测原因是大豆皂苷可引起丘脑后核的兴奋^[23]。另外, 侧脑室注射大豆皂苷引起升压的原因可能是降低脑内 5-HT 的含量、升高脑干及外周血中去甲肾上腺素及外周血中肾上腺素水平, 以及升高端脑及间脑中的多巴胺水平^[24]。

6 三萜皂苷的镇痛作用

怀牛膝总皂苷对热刺激及醋酸致小鼠疼痛模型均有显著的镇痛作用^[26]。牛膝总皂苷在 30~300 mg/kg 剂量下, 能延长热板上小鼠舔足时间^[25]。 β -七叶皂苷钠能够维持细胞膜稳定性, 恢复毛细血管正常通透性, 改善微循环的作用^[27], 还能对抗磷酸组织胺、5-HT 和缓激肽等炎性介质的作用。重楼皂苷可翻转完全福氏佐剂性关节炎大鼠因急性吗啡镇痛耐受而引起的下丘脑 ACTH 水平下降, 并使模型鼠下丘脑内 β -内啡肽水平明显升高^[28]。野木瓜注射液可阻滞神经传导和解髓鞘, 在临床上有显著的镇痛作用^[29]。

7 三萜皂苷的应激作用

人参总皂苷可增强机体应对应激的能力。研究中发现人参总皂苷能明显增加下丘脑弓状核和下丘脑腹内侧核酪氨酸羟化酶阳性细胞数, 而且人参总皂苷可以明显降低下丘脑酪氨酸水平, 对海马酪氨酸有上调趋势, 因此作者认为人参总皂苷对调解反复心理应激反应的中枢机制就是促进下丘脑酪氨酸合成儿茶酚胺^[30]。

综上所述, 三萜皂苷具有广泛地中枢神经系统作用, 它可以通过多种途径改善学习记忆功能, 并且具有明显的抗抑郁、镇静等中枢调节作用。另外, 三萜皂苷是一类天然来源的化合物, 因此, 其应用于中枢神经系统疾病的治疗具有广阔的前景。三萜皂苷的中枢神经系统作用也值得药学界更加深入的研究。

参考文献:

- [1] 倪小虎, 吕有齐, 姜成忠, 等. 人参根及茎叶皂苷对群养及隔离小鼠神经精神药理作用的研究 [J]. 药理实验与临床观察, 1999, 30(3): 193.
- [2] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 等. 柴胡皂甙调节猫睡眠节律电活动激励的初探 [J]. 天津医科大学学报, 2000, 6(3): 274.
- [3] 刘燕, 廖卫平, 郭姣, 等. 柴胡三种萃取物的抗惊厥作用比较研究 [J]. 中医学报, 2002, 30(6): 21.
- [4] 郭胜民, 范晓雯, 宋少刚, 等. 酸枣仁总皂苷中枢抑制作用研究 [J]. 西北药学杂志, 1996, 11(4): 166.

- [5] 陈 霁, 贡岳松, 张均田. 17-β-雌二醇和人参总皂苷对去卵巢大鼠记忆障碍的改善作用[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(8): 522
- [6] 余上才, 增旭东, 顾菊英, 等. 人参皂苷对β-淀粉样蛋白诱导PC12细胞损伤及凋亡的影响[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(10): 662
- [7] 高南南, 于 人, 吕瑞绵. 绞股蓝皂甙对老龄大鼠学习技艺的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 1995, 15(6): 359
- [8] 陈 勤, 曹炎贵, 张传惠. 远志皂苷对β-淀粉样肽和鹅膏蕈氨酸引起胆碱能系统功能降低的影响[J]. 药理学报, 2002, 37(12): 913.
- [9] 孙隆儒, 李 铎, 郭月英, 等. 黄精改善小鼠学习记忆障碍等作用的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(4): 286
- [10] 李琳琳, 毛新民, 三雪飞, 等. 胡芦巴总皂苷对小鼠学习记忆的促进作用及抗脑缺血作用初探[J]. 新疆医科大学学报, 2001, 24(2): 98
- [11] 王 斌, 刘天培. 柴胡皂甙加强氟西汀在强迫游泳模型上的抗抑郁作用[J]. 中草药, 1997, 28(12): 729
- [12] 程 彤, 阮金秀, 袁淑兰, 等. 绞股蓝皂甙对正常及利血平化小鼠脑单胺递质量和体征的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 34
- [13] 胡 靖, 付宝忠. 三环类药物及人参皂甙抗抑郁作用的研究[J]. 黑龙江医学, 2003, 27(4): 268
- [14] 赖 红, 吕永利, 章培军, 等. 自由基对海马神经元的损害及人参皂甙保护作用的免疫组化研究[J]. 中国医科大学学报, 1999, 28(8): 253
- [15] 崔 丽, 郑惠民, 倪灿荣, 等. 七叶皂甙钠对大鼠脑缺血损伤中神经细胞凋亡的影响[J]. 药学服务与研究, 2000, 2(1): 34
- [16] Chen XC, Chen LM, Zhu YG, *et al*. Involvement of CDK4, pRB, and E2F1 in ginsenoside Rg1 protecting rat cortical neurons from β-amyloid-induced apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(12): 1259.
- [17] Chen XC, Chen Y, Zhu YG, *et al*. Protective effect of ginsenoside Rg1 against MPTP-induced apoptosis in mouse substantia nigra neurons[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(9): 829.
- [18] Hu XM, Zhang Y, Zeng FD. Effects of β-aescin on apoptosis induced by transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(10): 1267.
- [19] 戚云淑, 熊 文, 程 刚. 人参皂甙对兴奋毒损伤的保护作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2003, 7(2): 132
- [20] 朱陵群, 范吉平, 黄启福, 等. 三七总皂苷抗缺氧缺血再给氧诱导大鼠海马神经细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 52
- [21] 霍海如, 王天佑, 于澍仁, 等. 毛绞股蓝皂甙对体外培养小鼠脑皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(2): 120.
- [22] 李建华, 柏素霞, 王 绍. 大豆皂甙和 NPY 在下丘脑后核引起的心血管效应关系[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 444.
- [23] 李建华, 柏素霞, 王 绍. 大豆皂甙对下丘脑后核作用的电生理学研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1995, 21(1): 11.
- [24] 郭建晖, 唐毓环, 卫永第, 等. 大豆总皂甙在中枢引起的心血管效应及其与单胺类递质的关系[J]. 中国药理学报, 1996, 17(3): 239.
- [25] 高昌琨, 高 建, 马如龙, 等. 牛膝总皂甙抗炎、镇痛和活血作用研究[J]. 安徽医药, 2003, 7(4): 248.
- [26] 李小川, 郭胜民, 孙海燕, 等. 怀牛膝总皂甙镇痛作用研究[J]. 陕西医学杂志, 1999, 28(12): 735.
- [27] 刘金彪, 张寿熙, 吕昆章, 等. 七叶皂甙钠对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 14(3): 187.
- [28] 徐海伟, 黎海蒂, 王 建, 等. 重楼皂甙翻转急性吗啡耐受关节炎大鼠下丘脑内 ACTH 水平的下降[J]. 中国神经科学杂志, 2001, 17(3): 259
- [29] 叶文博, 金荣华, 胡 刚, 等. 野木瓜注射液阻滞神经传导[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2002, 31(4): 71
- [30] 严 灿, 徐志伟, 李 艳, 等. 调肝健脾补肾方药对反复心理应激大鼠的中枢调整作用[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(2): 143.

收稿日期: 2006-01-18

(上接第 136 页)

- [12] Cavadas C, Araújo J, Cotrim MD, *et al*. In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABA_A receptor in rat brain[J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(7): 753.
- [13] Santos MS, Feneira F, Cunha AP, *et al*. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract: involvement of the GABA carrier[J]. Arch-Int Pharmacodyn Ther, 1994, 327(2): 220.
- [14] Ortiz J, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [³H] flunitrazepam binding, synaptosomal [³H] GABA uptake, and hippocampal [³H] GABA release[J]. Neurochem-Res, 1999, 24(11): 1373.
- [15] Balduini W. Displacement of [³H]-N⁶-cyclohexyladenosine binding to rat cortical membranes by an hydroalcoholic extract of *Valeriana officinalis* [J]. MED. -SCI-RES, 1989, 17(15): 639.

- [16] Schumacher B, Scholle S, Holz J, *et al*. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a novel olivolid derivative with partial agonistic activity at A₁ adenosine receptors[J]. J Nat Prod, 2002, 65(10): 1479.
- [17] Muller CE, Schumacher B, Bratsrum A, *et al*. A₁ adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments[J]. Famaco, 2001, 56(1-2): 77
- [18] Mawa J, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts[J]. Neurotox-Res, 2004, 6(2): 131.
- [19] Bodesheim U, Holz J. Strukturauflösung und Radrezeptorsays von Alkaloiden und Lignanen aus Valeriana officinalis L. [J]. Pharmazie, 1997, 52(5): 386.

收稿日期: 2006-01-21