

- [4] 周中银, 靖泽友. 猴头菌提取物颗粒治疗重度慢性溃疡性结肠炎临床探讨 [J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(6): 376-378.
- [5] 江必武, 吴玉芳, 李桂珍, 等. 猴头菌提取物颗粒预防胃、十二指肠溃疡复发的临床疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2007, 14(4): 656-657.
- [6] 刘少俊, 唐五良. 猴头菌颗粒联合潘托拉唑治疗消化性溃疡 150 例临床观察 [J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(5): 317-318.
- [7] 吴达荣, 吴振强, 董志勇. 猴头菌颗粒、胶体果胶铋、羟氨苄青霉素、克拉霉素联合治疗消化性溃疡的临床研究 [J]. 现代医药卫生, 2005, 21(8): 908-909.
- [8] 丘碧芬, 马启玲. 谓葆治疗儿童腹痛的疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2006, 18(5): 306-307.
- [9] 潘超雄, 陈立军, 许燕云. 猴头菌片治疗慢性胃炎及消化性溃疡的临床疗效观察 [J]. 海南医学院学报, 2004, 10(4): 260-261.
- [10] 樊伟伟, 黄惠华. 猴头菇多糖研究进展 [J]. 食品科学, 2008, 29(1): 355-358.
- [11] 高泽立, 安淑华, 吴敏生, 等. 猴头菇多糖对胃癌前病变的逆转治疗研究 [J]. 中成药, 2000, 22(8): 555-558.
- [12] Wang JC, Hu SH, Lee WL, et al. Antitumorigenicity of extracts of *Hericium erinaceus* [J]. Kaohsiung J Med Sci 2001, 17(5): 230-238.
- [13] Wang JC, Hu SH, Su CH, et al. Antitumor and immunoenhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Hericium spp.* [J]. Kaohsiung J Med Sci 2001, 17(9): 461-467.
- [14] 唐省三, 朱晓琴. 复合真菌多糖的抗肿瘤及免疫增强作用初探 [J]. 基础医学与临床, 2004, 24(5): 599-600.
- [15] 崔玉海. 猴头菌多糖的分离纯化及活性探讨 [J]. 黑龙江医药科学, 2004, 27(4): 18-19.
- [16] 杜志强, 任大明, 葛超, 等. 猴头菌丝多糖降血糖作用研究 [J]. 生物技术, 2006, 16(6): 40-41.
- [17] Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an Exopolymers produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2003, 67(6): 1292-1298.
- [18] Kolotushkina EV, Mokolvan MG, Voronin KY, et al. The influence of *Hericium erinaceus* extract on myelination process *in vitro* [J]. Fiziol Zh, 2003, 49(1): 38-45.
- [19] Mori K, Obara Y, Hiota M, et al. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells [J]. Biol Pharm Bull 2008, 31(9): 1727-1732.
- [20] Mori K, Inatani S, Ouchi K, et al. Improving effects of the mushroom *Yanabushitake (Hericium erinaceus)* on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Phytother Res 2009, 23(3): 367-372.

收稿日期: 2007-10

三七三醇皂苷生物学功能的研究进展

方丽波¹, 刘广志²

(1. 首都医科大学附属复兴医院, 北京 100038; 2. 北京大学人民医院, 北京 100044)

摘要: 对近年来三七三醇皂苷的实验研究、临床观察等有关文献进行分析和综述, 证实三七三醇皂苷具有治疗心脑血管疾病的主要作用以及具有的抗炎、镇静、镇痛等作用。

关键词: 三七三醇皂苷; 脑缺血; 生物学功能

中图分类号: R28

文献标识码: B

文章编号: 1006-0103(2009)05-0557-04

三七为五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen 的干燥根, 是中国特产的珍贵药材, 主产于云南、广西。具有滋补、强壮、补血、消肿镇痛、止血散瘀等功效, 最近还发现有抑癌作用。三七除根外, 其茎、叶、花、果都有相同的效用。三七三醇皂苷 (PTS) 主要活性成分人参三醇皂苷 Rg1 的含量达 60% 以上, 近 20 年来, 各地学者对三七三醇皂苷进行了大量深入的研究, 证实三七三醇皂苷在治疗缺血性心脑血管疾病中具有广泛的生物学功能。现通过对三七三醇皂苷主要生物学功能的研究进展进行综述, 为临床应用的研究提供思路。

1 三七三醇皂苷的成分

三七含有多种化学成分, 其皂苷类成分三七

皂苷类。将三七总皂苷水解, 得到人参二醇与人参三醇。目前已从三七根中分离出 12 种单体皂苷成分, 从三七不同生长部位中已分离到 20 种单体皂苷成分。将三七总皂苷进行酸水解, 得到人参二醇 (panaxadiol) 和人参三醇 (panaxatriol)。人参三醇皂苷 Rg1 属于原人参三醇型, 主要存在于人参和三七中, 三七三醇皂苷为新研发出的三七类新药, 其主要活性成分 Rg1、R1、Re 的含量达 80%, 主要有效成分之一是人参三醇皂苷 Rg1, 其在三七中含量丰富且药理作用广泛而显著。

2 三七三醇皂苷生物学功能

2.1 对脑缺血性损伤的保护作用

近年来, PTS 对缺血性脑损伤的保护作用的研

究成了热点。文献^[1]采用改良的线栓法制备动物脑缺血再灌注模型^[1],通过对大鼠短暂脑缺血再灌注损伤的动态观察,发现 PTS 治疗组 12 h 组及 72 h~7 d 组的脑梗死体积均较对照组有明显缩小,具有统计学意义 ($P < 0.01$),证实该药具有对脑缺血再灌注损伤的保护作用,从而有效地减少脑梗死体积。文献^[2]也通过动物模型试验,利用图像分析仪测定每个脑片表面的梗死灶面积,并计算出每只大鼠脑梗死体积。结果表明,缺血再灌注 72 h 时,PTS 干预组的脑梗死体积为 $84.75 \pm 12.26 \text{ mm}^3$,生理盐水组为 $126.48 \pm 13.42 \text{ mm}^3$,两者比较有统计学意义 ($P < 0.01$)。表明 PTS 对大鼠脑缺血再灌注损伤有显著的保护作用。众所周知,脑缺血后的再灌注是神经功能恢复的基本条件,也是脑组织损伤加重的重要因素。脑缺血再灌注损伤的病理生理是一个多环节、多因素、多途径损伤的酶促级联反应。导致脑缺血再灌注损伤的因素包括自由基、脂质过氧化、细胞内钙超载、神经细胞凋亡、兴奋性递质的神经毒性效应及炎症损害等多重病理机制^[3,4]。现代药理研究证实 PTS 对缺血性脑损伤的保护作用与以下因素有关:钙通道阻断作用;抗自由基作用;PTS 能抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、改善血液的高凝状态、改善梗死区的血液供应;保护血脑屏障、抑制炎症反应及细胞凋亡^[5-7]。脑缺血再灌注可诱导内皮细胞大量表达 ICAM-1,介导炎性细胞进入脑组织,从而启动炎症反应。实验中也发现,IL-1 β 细胞因子在再灌注后 6 h 表达明显增加,3 d 时达高峰,生成的 IL-1 β 可通过诱导黏附分子表达、促进脑内兴奋性氨基酸和自由基的释放、引起钙超载等途径加重脑损伤。再灌注在早期腹腔内注射 PTS,可显著降低 ICAM-1、IL-1 β 细胞因子的表达,从而抑制炎症反应,减轻再灌后脑损伤;众多研究也表明凋亡机制参与了脑缺血再灌注损伤^[8,9],因此,抑制细胞凋亡已成为干预脑缺血再灌注损伤的一个治疗靶点。李巾伟^[10]在实验中发现,PTS 能促进抑制凋亡基因 bcl-2 的表达,从而抑制缺血后的脑细胞凋亡。

2.2 促进脑缺血后神经干细胞的增殖及微血管的形成

许多研究表明,在中枢神经系统内存在神经干细胞 (NSC)。NSC 在一定的生理和病理条件下可以发生增殖,并能分化成神经元和胶质细胞,显示了中枢神经系统具有自我修复的潜能。巢蛋白 (Nestin) 被认为是 NSC 的标志,已广泛用于 NSC 的鉴定。在动物实验中发现^[11],给予 PTS 后,侧脑室的室管膜下区 (SEZ)、梗死区周围的 Nestin 阳性细胞数目均

明显增多,染色加深,结果提示 PTS 能促进 NSC 的增殖。其机理可能是 PTS 通过提高 NSC 丝裂原 bFGF 或类似物的浓度而加速了 NSC 的增殖。因此,可以推测,此类细胞对脑缺血后的神经修复有利。另外,脑缺血后,在梗死区周围存在活跃的微血管增殖^[11],实验也发现在各时间段,PTS 组的梗死侧和对照侧的 Nestin 阳性微血管结构较相应的 NS 组者为多,提示 PTS 可能有促进脑缺血后微血管形成的作用。另外,PTS 还有减轻缺血再灌注损伤的脑水肿^[12],采用 Koizumi 法制备大鼠脑缺血再灌注模型,通过苏木素-伊红染色来观察病理的改变,并进行脑含水量的测定;免疫组化观察脑组织血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 及层黏连蛋白的表达变化,并使用多媒体彩色病理图像分析系统进行定量分析。结果发现,三七可能减少缺血再灌注后脑含水量,并增强 VEGF 及层黏连蛋白的表达,减轻缺血再灌注性脑损伤,促进缺血区域内皮细胞的增殖和新生血管的生成,从而改善梗死周边区的血液供应和侧支循环,促进脑损伤的愈合,起到保护神经和促进神经组织修复等作用。也有实验结果提示,其对脑细胞缺血损伤具有保护作用,减少梗死面积^[13]。

2.3 增加脑的缺血耐受性

脑缺血耐受 (ischemic tolerance, IT) 是指预先给予一次或多次的亚致死性短暂缺血性损伤,可以增进脑组织对再次发生的更严重的缺血性损伤的抵抗,减轻脑损伤程度。文献^[14]采用改进的局灶缺血预处理模型,通过对星形胶质细胞 (AST) 的胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达来探讨 PTS 对脑缺血耐受的影响。实验发现,PTS 组的病灶区 AST 标志物 GFAP 和 bFGF 的表达增加,与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结果提示,PTS 可进一步增进预缺血诱导的内源性脑保护,增进脑的缺血耐受性,减轻再发致死性缺血性脑损伤,对缺血性脑卒中的二级预防有益。其可能的机制与增加的 AST 的数量和 bFGF 的表达有关。文献^[15]发现 AST 不仅对神经元具有支持和营养作用,而且参与了细胞内外的离子平衡调节、血脑屏障保护和多种神经营养因子 (NTF) 合成及释放。脑缺血后,AST 数目增多、胞体变大、GFAP 合成增加、促进成年神经干细胞转化为神经元、bFGF 合成和分泌、清除兴奋性氨基酸 (EAA)、缓冲 K^+ 能力加强,减轻神经元损伤^[16]。

2.4 抗血栓作用

近年来许多新的研究发现,三七对多种心脑血管栓塞性疾病具有良好的预防和治疗作用。药理学

研究显示, PTS能提高血小板内 cAMP的含量, 减少血栓素 A₂的合成, 抑制 Ca²⁺、5-HT等促血小板聚集的活性物质释放, 抑制胶原、ADP诱导的血小板聚集, 发挥抗血小板聚集的作用; Rg1能显著抑制纤维蛋白降解产物(FDP)的增加, 表明具有抗DIC, 减少凝血因子消耗的作用。PTS能显著降低血浆纤维蛋白原的含量, 抑制凝血酶诱导的从纤维蛋白原至纤维蛋白的转化, 并能激活尿激酶, 促进纤维蛋白的溶解。以上作用表明, 三七三醇皂苷抗血栓形成作用环节包括了抗血小板聚集、抗凝血酶和促进纤维蛋白溶解过程。有人也通过研究发现, Rg1能增强纤溶系统的活性, 通过提高血管内皮细胞合成和分泌组织型纤溶蛋白原激活物起作用, 促进血管内皮一氧化氮的释放、抑制血小板的聚集从而发挥抗血栓的作用^[17]。

2.5 抗心律失常作用

动物研究表明, 三七对多种心律失常具有良好的治疗作用。三七中的PTS对浦氏纤维外向钾电流有明显抑制作用, 因而可以通过阻滞延迟流钾通道而延长心肌细胞跨膜电位和相关电位, 但不影响0相上升最大速度而发挥抗心律失常作用。研究证明, PTS能明显对抗大鼠结扎冠状动脉诱发的缺血性心律失常及再灌注性心律失常, 并可使缺血再灌注引起的心肌梗死范围明显缩小。PTS对多种实验性心律失常都有对抗作用^[18]; 抑制异丙肾上腺素加快豚鼠右心房自发频率的作用, 使量效反应曲线右移; 抑制大鼠主动脉螺旋条由高K去极化和去甲肾上腺素诱发收缩力增加的作用; 拮抗受体控制性钙通道(ROC)和电位依赖性钙通道(PDC); 对内Ca²⁺释放和外Ca²⁺内流诱发的主动脉螺旋条的收缩有抑制作用^[19]等。

2.6 降血脂作用

文献^[20]采用动物试验, 研究了三七提取物对大鼠高脂血症的预防和治疗作用, 观察了三七提取物对大鼠血中胆固醇、三酰甘油和肝重、体重等指标的影响。结果, 三七提取物对大鼠的外源性高脂血症具有明显的预防作用, 大鼠进食高脂饲料4周后, 预防组大鼠的血中胆固醇比高脂对照组大鼠下降了21.88%, 三酰甘油下降了15.28%, 肝重下降了7.9%, 肝体比下降了13.9%。三七提取物对已形成的高脂血症具有显著的治疗作用, 高脂血症大鼠经饮用三七提取物1周后, 治疗组大鼠的血胆固醇比高脂对照组大鼠下降31%、三酰甘油下降24.3%、肝重下降4.7%、肝体比下降了6.2%。证明三七提取物在动物试验中对大鼠的外源性高脂血症具有显著的预防和治疗作用。三七的有效成分

PTS对体外培养的血管平滑肌细胞具有保护作用, 能显著抑制低浓度高脂血清对体外血管平滑肌细胞的作用; 给予食物性高脂血症家兔灌胃, PTS可降低血清胆固醇和三酰甘油的含量, 显著提高血清中高蛋白胆固醇与胆固醇的比值^[21]; 给予大鼠和鹌鹑高脂模型灌服PTS 7 d均能显著降低其血清中总胆固醇和三酰甘油的含量。经10例高脂血症患者口服亦证实了其降血脂的作用^[22]。

2.7 抗炎、镇静、镇痛作用

给予小鼠腹腔注射PTS, 可使咖啡因对小鼠的运动兴奋性减弱, 与戊巴比妥钠和氯丙嗪有明显的协同作用, 可延长硫喷妥钠的睡眠时间, 即三七三醇皂苷可抑制中枢神经系统, 有镇静作用, 对小鼠热刺激和醋酸扭体反应有镇痛作用^[23]。PTS对急性渗透性炎症有抗炎作用, 升高中性粒细胞内cAMP水平及升高肿瘤坏死因子和一氧化氮的水平、降低中性粒细胞内[Ca²⁺]的水平, 从而抑制中性粒细胞功能^[24]; 可能与其抑制花生四烯酸代谢限速酶PLA₂活性, 从而降低其炎性产物(如PEG₂)生成有密切关系^[25]; 对缓激肽, 5-羟色胺和组胺引起的毛细血管通透性增高有明显的抑制作用。这种作用对摘除肾上腺小鼠仍然有效, 提示其抗炎作用不依赖肾上腺的存在, 与垂体-肾上腺系统无关, 可能是一种直接作用^[26]。

2.8 其他作用

PTS能缩短凝血时间和凝血酶原时间而止血^[27]; 能提高红细胞的免疫功能^[28]; 三七茎叶人参二醇皂苷和人参三醇皂苷都能清除氧自由基^[29], 提高果蝇的平均寿命及飞翔能力, 降低头部脂褐素的含量。说明其有一定的延缓衰老及抗疲劳的作用^[29]。

3 结语

三七三醇皂苷为新研发的三七类新药, 是一种临床应用范围极广的药物。近年来, 全球范围内对三七类药物及其主要提取物三七三醇皂苷的研究方兴未艾。现代药理研究表明其生物学功能广泛, 具有抗自由基、降低全血黏度、抗血小板聚集、扩张血管、增强颈动脉血流量、降低血脂和改善微循环及抗炎、抗血栓、保护神经组织、增加脑的缺血耐受性、促进抑制凋亡基因bc1-2的表达, 对缺血再灌注损伤具有减轻钙超载、减少脑梗死体积及脑含水量、促进再灌注时的神经修复、促进脑缺血后微血管形成、增强血管内皮生长因子VEGF及层黏连蛋白Laminin的表达、降血脂、抗心律失常等作用。三七三醇皂苷可通过上述生物学功能来改善人体血液状态及相应临床症状, 从

而达到预防及治疗心脑血管疾病的目的。

参考文献:

- [1] 胡晓松,周东,周德明,等.三七三醇皂苷对脑缺血再灌注大鼠的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2004 (8): 354-356
- [2] 刘宗超,周官恩,赵克建,等.三七三醇皂苷对大鼠脑缺血再灌注脑损伤保护作用的实验研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(1): 38-40.
- [3] Weinstein PR, Hong S, Sharp FR. Molecular identification of the ischemic penumbra [J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2666-2670
- [4] 刘建辉,冀风云,王婷,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤脑保护作用的实验研究 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10(1): 90.
- [5] 侯安会,三七的临床运用和实验研究概要 [J]. 中医药信息, 1999 6(1): 21-24.
- [6] Liu T, McDonnell PC, Young PR, et al. Interleukin-1 β mRNA expression in ischemic rat cortex [J]. Stroke 1994, 25(6): 1481-1488.
- [7] Frijs CJ, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease [J]. Stroke 2002 33(8): 2115-2122.
- [8] Janardhan V, Qureshi AL. Mechanisms of ischemic brain injury [J]. Curr Cardiol Rep 2004, 6(2): 117-123
- [9] Zador Z, Lacza Z, Benyo Z, et al. Apoptosis in focal brain ischemia [J]. Ideggyogy Sz 2003, 56(7-8): 216-228
- [10] 李巾伟,朱培纯,司银楚,等.脑出血大鼠前脑抑制凋亡基因 bcl-2 的表达及三七总皂苷的影响 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(2): 205-206
- [11] 胡晓松,周德明,周东,等.三七三醇皂苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠细胞增殖的影响 [J]. 华西医学, 2004 9(3): 458-459
- [12] 张微微,周小英.三七通舒胶囊对大鼠局灶脑缺血再灌注后神经功能保护作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(41): 99-101
- [13] 张英鸽,刘天培.人参皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 12.
- [14] 周俊英,刘小利,罗祖明.三七三醇皂苷增进大鼠脑缺血耐受的作用及对 GFAP 和 bFGF 表达的影响 [J]. 华西药 学 杂 志, 2005, 20(6): 489-492
- [15] Laso la C, Kraig RP. Astroglial acid-base dynamics in hyperglycemic and normoglycemic global ischemia [J]. Neurosci Biobehav Rev 1997, 21: 143-145.
- [16] Gomez-Pinilla F, Lee JWK, Cotman CW. Basic FGF in adult rat brain: cellular distribution and response to entorhinal lesion and fimbria-fornix transection [J]. J Neurosci 1992 12 345-347
- [17] 徐陪亮,刘宛斌,饶曼人.三七皂苷 Rg1 对实验性血栓形成的影响及其机制探讨 [J]. 药学学报, 1997, 32(7): 502-505
- [18] 黄胜英,谢世荣,黄彩云,等.三七叶皂甙抗心律失常作用的实验研究 [J]. 大连大学学报, 2001, 22(6): 82-83
- [19] 谢世荣,但汉雄,黄彩云,等.三七叶总甙对细胞内钙和外钙的影响 [J]. 基础医学与临床, 1999, 19(2): 81-83
- [20] 贺小琼,张丽芬,陈平.三七提取物防治大鼠高血脂症作用研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2004 25(1): 32-35
- [21] 吕萍,陈海峰.三七叶苷降脂作用的实验研究 [J]. 中国药物杂志, 2004, 25(4): 235
- [22] 徐庆,赵一,成桂仁.三七叶总皂苷降血脂作用的研究 [J]. 桂林医学院学报, 1992 5(2): 92-93
- [23] 雷伟亚,史栓桃,余思畅.三七叶总皂苷的镇痛及中枢神经系统的抑制作用 [J]. 中药通报, 1984, 9(3): 38.
- [24] 李淑惠,李晓辉,张海港,等.三七叶皂苷抗炎作用机理的实验研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报, 2002, 18(1): 30-32
- [25] 李淑惠,楚延.三七叶皂甙抗炎作用的实验研究 [J]. 四川生理科学杂志, 1999 21(4): 22-23
- [26] 周国富,曾繁典.三七叶总皂苷的药理与临床应用 [J]. 医药导报, 1992, 11(5): 42-44
- [27] 向胜群,向明利.三七叶神安片的临床应用 [J]. 现代医药卫生, 2005, 21(24): 3453
- [28] 张文琦,楚延,李俊华.三七根叶皂甙对小鼠红细胞免疫功能的影响 [J]. 云南中医学院学报, 1994, 17(4): 1-3.
- [29] 徐庆.三七叶总皂甙对果蝇寿命的影响 [J]. 广西中医药, 1999, 13(4): 43-44

收稿日期: 2009-05

**《华西药 学 杂 志 》2008年被英国皇家化学学会
系列数据库收录。欢迎订阅！欢迎投稿！**