

# 人参皂苷 - Re 的研究进展

庞芳苹, 刘墨祥

(扬州大学 药物研究所, 江苏 扬州 225000)

**摘要:** 就人参、西洋参中有效成分人参皂苷 - Re 的提取分离纯化、结构修饰及药理活性研究进展进行综述, 为人参皂苷 - Re 的进一步研究提供有力依据。通过检索大量的中英文文献及专利, 对文献进行分析、归纳、总结。通过对人参皂苷 - Re 进行探索性的结构修饰和特定的活性筛选研究, 人参皂苷 - Re 在临床和保健品上的应用价值日益受人瞩目。

**关键词:** 人参皂苷 - Re; 分离纯化; 结构修饰; 药理活性

中图分类号: R283.6; TQ461

文献标识码: A

文章编号: 1008-021X(2015)08-0053-02

人参皂苷主要存在于人参、西洋参、三七等植物中, 根据皂苷元结构的不同分为达玛烷型四环三萜皂苷、齐墩果烷型五环三萜皂苷、奥克梯隆型人参皂苷。其中达玛烷型四环三萜皂苷是研究的热点, 达玛烷型皂苷根据苷元不同, 分为原人参二醇型皂苷和原人参三醇型皂苷。人参皂苷 - Re 是原人参三醇型人参皂苷的主要代表成分, 在西洋参茎叶中含量最高, 具有多种药理活性, 是人参界研究的重点皂苷之一。

通过查阅大量中英文文献及专利, 本文对人参皂苷 - Re 国内外研究的最新情况做出总结, 为人参皂苷 - Re 能更好地适用于临床提供思路和依据。

## 1 人参皂苷 - Re 的提取、分离纯化

### 1.1 人参皂苷的提取方法

人参皂苷的提取方法(如表 1)。

表 1 人参皂苷的提取方法

传统提取方法	近代提取方法	新技术
水煎煮法	超临界流体萃取法	脉冲电场提取法
水、甲醇浸渍法	超声辅助提取法	仿生化提取法
甲醇浸渍 - 回流法	微波辅助萃取法	基质固相分散提取法
索氏提取法	泡沫分离法	
	高压与超高压提取法	

### 1.2 人参皂苷的分离纯化方法

人参皂苷主要的分离纯化方法包括常规分离纯化方法和新技术。常规分离纯化方法分为固液分离和液液分离, 固液分离有(硅胶、C18、ODS、凝胶)柱色谱、大孔树脂、氧化铝柱层析和重结晶, 液液分离有离心分配色谱和高速逆流色谱。近几年出现的活性炭吸附、化学和免疫亲和色谱等新技术。

### 1.3 人参皂苷 - Re 的分离纯化

#### 1.3.1 普通分离纯化人参皂苷 - Re 的方法

人参皂苷粗提物过大孔树脂初步分离, 20% ~ 35% 的乙醇洗脱, 用甲醇 - 水交替重结晶三次得到纯度大于 95% 的人参皂苷 - Re<sup>[1]</sup>。杨博<sup>[2]</sup>利用硅胶柱层析对原人参三醇型皂苷分离, 二次重结晶后纯度达 98.89%。

孙成贺<sup>[3]</sup>将人参果渣经 70% 乙醇浸泡、超声提取、浓缩

得到粗浸膏, 采用高速逆流色谱, 溶剂为乙酸乙酯 - 正丁醇 - 水, 得到 98.84% 的人参皂苷 - Re。Qi<sup>[4]</sup>利用大孔吸附树脂对人参总皂苷分段分离, 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>OH - H<sub>2</sub>O 溶剂系统下, 用高性能隔离逆流色谱对其进一步分离, 最终得到 93.7% 的人参皂苷 - Re。

#### 1.3.2 人参皂苷 - Re 分离纯化新技术

袁其朋<sup>[5]</sup>采用甲醇提人参皂苷花蕾粉, 粗提液过活性炭柱, 洗脱液用制备高效液相色谱 23% 乙腈/水分离, 得到纯度 98% 的人参皂苷 - Re。赛佳祥<sup>[6]</sup>用免疫亲和色谱法制备出人参皂苷 - Re 的单克隆抗体。

## 2 人参皂苷 - Re 的结构修饰

人参皂苷 - Re 中糖分子的数量、羟基数量和立体构型都会影响抗癌活性, 人参皂苷 - Re 抗肿瘤细胞活性随糖基数目的增加依次减弱, 即人参皂苷苷元 > 单糖苷 > 二糖苷 > 三糖苷 > 四糖苷, 因此通过化学修饰改造人参皂苷的分子结构, 得到的新化合物可用于抗癌活性筛选。近年来对人参皂苷 - Re 的结构修饰研究反应包括降解反应、酰化反应、美拉德反应。

### 2.1 降解反应

人参皂苷 - Re 约占总皂苷的 30%, 通过对人参皂苷 - Re 进行体外降解得到活性更高的降解产物, 具有重大研究价值。

#### 2.1.1 体内降解

人参皂苷 - Re 在体内的代谢途径为: 人参皂苷 - Re → 人参皂苷 - Rg1 → 人参皂苷 - Rh1 → 20(S) - PPT。人参皂苷 - Re 在体内的主要代谢途径是脱糖水解反应。

#### 2.1.2 体外降解

人参皂苷 - Re 体外降解反应包括酸降解、酶降解、微生物降解和碱降解。人参总皂苷的酸降解和微生物降解研究的比较深入, 而人参皂苷 - Re 的降解反应中, 酸水解、微生物降解至今没有单独报导, 通过对人参总皂苷的酸水解研究可以得知: 在强酸中降解产物容易环合, 得不到原人参三醇, 在弱酸中降解, 反应立体选择性差, 容易得到构型转变的异构体混合物, 不易拆分。

包海鹰<sup>[7]</sup>利用黑根霉对人参皂苷 - Re 28℃ 摇床培养 7

收稿日期: 2015-01-27

作者简介: 庞芳苹(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 天然药物化学; 通讯作者: 刘墨祥(1954—), 硕士生导师, 教授, 研究方向: 中药与天然药物。

天, 转化率为92%的人参皂苷-Re发酵产物, 经纯化得到人参皂苷-Rg2、稀有皂苷-Rg5和Rk1。利用微生物产生的 $\alpha$ -鼠李糖苷酶, 使Re末端的 $\alpha$ -鼠李糖基水解, 转化为人参皂苷-Rg1。付建国<sup>[8]</sup>采用F98菌株以人参皂苷-Re为底物固态发酵, 产生的 $\beta$ -葡萄糖苷酶对人参皂苷-Re酶解, 得到人参皂苷降解产物。因此, 酶解和微生物降解专一性受限且周期长, 条件苛刻, 经济不合理, 不适合人参皂苷-Re的工业化生产。

吴彦君<sup>[9]</sup>以人参皂苷-Re为原料在NaOH甘油溶液中进行碱降解, 并采用正交试验法优化了20(S)-PPT 20(S)-Rh1的降解条件。Cui<sup>[10]</sup>将人参皂苷-Re在NaOH的正丁醇溶液中, 反应温度为90℃, 水解24h后, 得到20(S)-PPT和少量的20(S)-人参皂苷-Rh1和Rg1。经对比可知, 碱降解反应条件温和, 操作简单方便, 可以得到构型单一的皂苷或皂苷元, 适合工艺放大。

## 2.2 酰化反应

对人参皂苷-Re的羟基进行酰化可以增强Re的脂溶性, 人参皂苷-Re和棕榈酸酐以氯仿为溶剂, 150℃下得到褐色物质, 分离得到3 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 12 $\beta$ -三棕榈酸酐基-20(22)-24-二烯-原人参醇<sup>[11]</sup>。

## 2.3 美拉德反应

美拉德反应指食品中的羰基化合物(还原糖类)和氨基化合物(氨基酸和蛋白质)间发生的复杂反应, 又称羰胺反应<sup>[12]</sup>。人参皂苷-Re中含有的单糖与多种氨基酸中的氨基发生美拉德反应。

将等量的人参皂苷-Re、葡萄糖和氨基酸(亮氨酸、丝氨酸、赖氨酸、丙氨酸<sup>[13]</sup>)在高压釜中120℃下反应3h, C-20位的糖苷键降解, 人参皂苷-Re逐渐转化为弱极性的人参皂苷Rg2、Rg6和F4, 最终得到的人参皂苷-Re-氨基酸的混合物。并通过实验证实, 人参皂苷-Re-氨基酸的混合物可以增强抗氧化、抗肿瘤、细胞保护的药理活性。

## 3 人参皂苷-Re的药理活性

人参皂苷-Re作为原人参三醇型人参皂苷最重要的成分之一, 具有广泛的药理活性。

人参皂苷-Re通过增加细胞内超氧化物歧化酶、清除机体的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和自由基而起到抗氧化作用, 与氨基酸发生美拉德反应后可明显增强抗氧化能力; 通过基因调控促进葡萄糖吸收和脂肪细胞的转化利用而发挥降血糖作用; 刺激细胞免疫和体液免疫对机体进行免疫调节; 通过调节皮层-神经节-丘脑环路兴奋抑制的平衡来抵抗帕金森综合症, 对阿尔茨海默病相关的多个靶点都有抑制作用; 延长过敏性、烫伤性休克动物的生存时间, 增加心脏收缩力进而发挥抗休克和保护心血管系统的作用; 增强海马齿状回基础突触传递、促进突触传递长时程效应的形成而增强学习记忆能力; 抑制因肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导的白细胞的活化发挥抗肿瘤作用。

## 4 结语与展望

古往今来, 素有“百草之王”美称的人参仅作为一种中药材和保健品被人们熟知与使用, 主要是因为人参皂苷有效成分复杂、难以分离。如今随着医药技术的迅猛发展, 人们对人参的认识越来越深入, 开发具有药理活性的皂苷新药意义

非凡。人参皂苷-Re含量丰富, 提取分离纯化工艺成熟, 单体的容易获得, 具有较好的成药性。对其药理研究证实了它在改善记忆、促智、抗衰老、抗肿瘤、降血糖、提高免疫力、抗帕金森综合症和阿尔茨海默病、保护神经系统和心血管系统等方面都有明显的活性。此外, 人参皂苷-Re不会引起染色体发生畸变<sup>[14]</sup>, 各种研究表明人参皂苷-Re药理活性广泛并且无毒副作用。

但是, 到目前为止, 人们对人参的结构修饰研究主要停留在以人参总皂苷为原料上, 普遍采用组合化学、生物转化的方法。而对人参皂苷-Re的结构修饰主要停留在降解和热加工阶段, 其它方面的结构修饰未见报导, 导致人参皂苷-Re在临床应用中未发挥其应有的利用价值, 也充分说明了对Re结构修饰方面的研究, 依然有广阔的发展空间, 因此, 随着高科技的进步与发展, 开辟新的人参皂苷-Re的结构修饰研究思路对Re的新药开发具有重大意义。如今创新药物人参皂苷-Re片剂已经进行II期临床研究阶段, 人参皂苷-Re正迈着矫健的步伐走向寻常百姓家, 在医药领域发挥人参家族“百草之王”的作用。与此同时, 以人参皂苷-Re为本体的一系列创新药物的研发, 具有重大研究价值和广阔的市场前景。

## 参考文献

- [1] 徐绯绯, 张万琴, 曹颖林, 等. 人参皂苷-Re医药新用途和制备方法: CN 200410021113.6[P]. 2005-08-10.
- [2] 杨博, 富瑶瑶, 付邵平, 等. 人参皂苷-Re的分离提纯[J]. 大连工业大学学报, 2009, 28(4): 258-260.
- [3] 孙成贺. 用高速逆流色谱法从人参果中分离制备高纯度人参皂苷-Re的方法: CN 200810050528.4[P]. 2009-09-23.
- [4] Qi X C, Svetlana I, Luo G, et al. Preparative isolation and purification of ginsenosides Re from the roots of panax ginseng with a salt containing solvent system and flow step-gradient[J]. J Chromatogr A, 2010, 1217: 1995-2001.
- [5] 袁其朋, 王冠, 梁浩, 等. 一种以人参花蕾为原材料制备高纯度人参皂苷-Re的方法: CN 201010178470.9[P]. 2011-11-23.
- [6] 赛佳洋. 人参皂苷-Re单克隆抗体的制备及其酶联免疫分析方法的建立[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] 包海鹰, 李磊, 咎立峰, 等. 黑根霉对人参皂苷-Re的生物转化[J]. 吉林农业大学学报, 2010, 29(4): 548-554.
- [8] 付建国. 人参皂苷微生物转化的研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2004.
- [9] 吴彦君. 人参皂苷-Re碱降解产物的成分研究[D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [10] Cui J F, Garle M, Lund E, et al. Analysis of ginsenosides by chromatography and mass spectrometry Release of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol for quantitation[J]. Anal Biochem, 1993, 210(2): 411-417.
- [11] 李凤伟. 人参皂苷脂肪酸结构修饰与体外抗肿瘤活性研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2007.

(下转第58页)

物密度大而在爆炸气氛中下沉,而其他组分则成为气体而逸出。固气分离容易,从而得到纳米金属氧化物。但是,在实践生产中,原材料中的杂质的存在和爆炸瞬间剥离的爆炸器壁导致的杂质存在,都直接影响了金属氧化物的纯度。有文献报道<sup>[7-8]</sup>,乳化炸药爆炸合成纳米氧化铈过程中,爆炸过程导致的爆炸容器的铁质杂质是很多的,造成了巨大的氧化铈纯化工作的劳动投入。在纳米氧化铈的爆炸合成中,纯度检测还发现存在杂质铝,铝源在哪里?跟踪检测发现,原料硝酸铈中存在一定量的铝杂质。其实,乳化油相材料,也是金属氧化物杂质源之一,只有有效控制杂质源,才能保证爆炸合成产物的纯度。

对应爆炸合成产物的提纯问题,只有认清了杂质源和杂质品质,才能采取对应的有效手段,除去杂质。乳化炸药爆炸产物,从乳化炸药本身的组成来看,其杂质的形式很简单,基本属于氧化物。中国发明专利公开了一则专利<sup>[9]</sup>,如何有效除去爆炸合成的纳米金属氧化物中杂质的方法,简明高效。如果通过乳化炸药爆炸合成轻金属氧化物,则有可能存在氮化金属的副产物,例如,爆炸合成氧化钛,则在硝酸铵爆轰区域,有形成氮化钛的可能性。对应地,还会出现氮化铝等氮化物杂质。对于这种杂质的除去,则需要寻求新的除杂方法。

### 7 爆炸合成中的安全生产问题

爆炸合成纳米材料的前提是必须具有可引爆的乳化炸药,普通工业乳化炸药的生产、储存、运输和使用,有其成熟的规范的管理章程。而对于爆炸合成纳米金属氧化物材料的乳化炸药而言,则存在一些认知的空白区,比如,硝酸金属盐在乳化膏体中的安定性,有无诱导化学反应的潜在能量;含有金属硝酸盐的乳化膏体在敏化过程中,有无局部过敏化问题;爆炸粉尘中残存的金属氧化物的环境污染和环境生物安全性问题;为提高爆炸产物的纳米化程度而特别制造的特殊设备的本征安全与管理安全问题,在普通工业乳化炸药生产线安全基础上,应该注重爆炸合成纳米材料前躯体乳化炸药的生产特殊性,保障生产环节的生产设备的本征安全和管理安全。只有解决安全生产问题,才能建立起新技术新材料的生产观念,才能有爆炸器材综合利用的新观念新思想。

### 8 爆炸产物的产品对商品的转化问题

一组新技术,一份新材料,一款新产品,都是发明创造的成果,但是他们不是商品。只有成为商品的产品,才是成熟的产品,才是新材料,对应的生产技术才是新技术。而把产品转变为商品,也是一项创造的过程,创新的过程。一款新产品,用户有一个接受的过程,用户必须有接受新产品的理念,认知新产品的新颖性和应用价值,认知终端产品的用途

和效果,认知中间产品的再创造性,经济价值附加性;进而用户知道如何使用和消费新产品。这一系列宣传推销过程中,不是销售团队成员就能够完成的,必须是技术开发人员,产品生产人员和销售人员齐心协力,才能完成这系列性创作过程,建立新市场,取得新用户,获得新成就。

纳米金属氧化物,在目前的市场经济中,还有市场开拓问题,存在消费者认知问题,存在消费对象问题,存在消费效果问题。也还存在经济成本问题,没有经过市场经济核算的纳米金属氧化物,需要自身具有强大的市场生存力和市场竞争力。

当然,纳米金属氧化物依据其性质性能,有的放矢,积极开拓,都具有强大市场前景。纳米氧化铈作为芯片加工的研磨料、作为燃料尾气净化的催化剂,作为紫外线吸收剂等等,都是诱人的潜在市场;纳米氧化钛,纳米氧化铈,纳米氧化锌等新型方法生产的纳米材料,作为太阳能转换材料,作为高端洗涤用品的添加剂,有其准成熟的市场;乳化炸药爆炸合成纳米金属氧化物在不远的将来,必将构成一道新产品新技术新市场的整体产业化的靓丽朝霞。

### 参考文献

[1] 晓杰,王小红,阎鸿浩,等. 爆轰法制备纳米颗粒的探索[J]. 材料导报, 2007 21( 专辑): 171 - 174.

[2] 倪欧琪. 一种粒径可控的爆轰合成纳米氧化铈的方法: CN 201110232978. 7 [P], 2013 - 02 - 20.

[3] 解一超. 爆轰法制备纳米氧化铈及其性能研究[D]. 南京: 南京理工大学学位论文, 2013.

[4] 颜事龙,徐国财. 丁二酰亚胺在乳化炸药体系中的乳化机理[J]. 中国矿业大学学报, 1999 28( 4): 357 - 359.

[5] 王小红,李晓杰,闫鸿浩. 一类爆轰合成用乳化炸药的爆轰反应特征[J]. 爆炸与冲击. 2012 32( 5): 523.

[6] 李晓杰,杜云艳,王小红,等. 爆轰法制备球形纳米 CeO<sub>2</sub> 粉末[J]. 中国稀土学报, 2008 26( 2): 209 - 212.

[7] 解一超,韩志伟,倪欧琪. 爆轰法制备纳米氧化铈的提纯工艺参数研究[J]. 广州化工, 2012 40( 19): 63 - 66.

[8] 韩志伟,解立峰,王栋,等. 爆轰法制备纳米氧化铈的提纯方法[J]. 材料科学与工程学报. 2013 31( 3): 347 - 350.

[9] 徐国财,夏礼稳,吴同成,等. 纳米氧化铈中的铁铝等杂质的除去方法: CN 104030336A [P], 2014 - 06 - 24.

(本文文献格式:王自军,邢宏龙,徐国财,等. 乳化炸药爆炸法合成纳米金属氧化物的探讨[J]. 山东化工, 2015 44( 8): 55 - 58.)

(上接第 54 页)

[12] Jaeger H, Janositz A, Knorr D. The Maillard reaction and its control during food processing the potential of emerging technologies[J]. Pathol Biol 2010 58( 3): 207 - 213.

[13] Wojung Lee, Soon H P et al. Increase in antioxidant effect of ginsenoside Re - alanine mixture by Maillard reaction [J]. Food Chem 2012 135( 4): 2430 - 2435.

[14] 曹冲,高梅,张婷婷,等. 人参皂苷 - Re 致中国仓鼠肺细胞染色体畸变作用[J]. 医学动物防制 2013 29 ( 7): 712 - 714.

(本文文献格式:庞芳苹,刘墨祥. 人参皂苷 - Re 的研究进展[J]. 山东化工, 2015 44( 8): 53 - 54 58.)