

人参炮制对其化学成分和药理作用的影响^Δ

孙娜^{1*},徐钢¹,徐珊¹,刘蓬蓬¹,张凡^{1,2,3},贾天柱^{1,2,3#}(1.辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116600;2.辽宁省中药炮制工程技术研究中心,辽宁大连 116600;3.国家中医药管理局中药炮制重点研究室,辽宁大连 116600)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0857-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.45

摘要 目的:探究炮制对人参化学成分和药理作用方面的影响,为其新的炮制品研发奠定基础。方法:查阅中国知网、万方数据库、维普数据库等收录的近20年有关人参及炮制品化学成分和药理作用研究的文献资料,进行总结和综述。结果:人参炮制方法多样,炮制品以生晒参和红参为主。在人参加工成红参过程中,产生红参的特有成分,包括人参皂苷Rh₂、20-(R)-人参皂苷Rh₁、20-(S)-人参皂苷Rg₃、20-(R)-人参皂苷Rg₂、人参皂苷Rs₁、人参皂苷Rs₂、麦芽酚、人参炔三醇和人参炔二醇等;炮制使人参在抗肿瘤、抗疲劳、抗衰老、抗肝毒及促进组织血液循环方面的活性增强。结论:人参在加工过程中不但使各类成分发生转化,而且生成活性更强的新化合物,但是目前并没有彻底解决其副作用问题。应根据中医传统理论和临床应用的需要,结合中药炮制学理论,研制新的人参炮制品,使其既能体现中医辨证施治精髓,又制约其副作用,提高临床应用安全性。

关键词 人参;生晒参;红参;炮制;化学成分;药理作用

人参为五加科植物 *Panax ginseng* C. A. Mey 的干燥根或根茎,《神农本草经》将其列为药中上品,“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智。久服,轻身延年……”。其在抗肿瘤、抗衰老、抗心律失常、提高免疫力及抗疲劳等方面有很好的作用^[1-2],表明人参具有很高的药用价值。但是,服用人参过程中会出现血压升高、鼻衄、精神高度兴奋、烦躁不安、失眠等症状^[3],因此人参一般炮制后应用。笔者通过查阅中国知网、万方数据库、维普数据库等收录的近20年有关人参及炮制品化学成分和药理作用研究的文献资料,并对其进行总结和综述,以探讨炮制对人参的化学成分和药理作用影响,为其新的炮制品研发奠定基础。

1 人参炮制方法

人参的诸多加工方法其目的在于清洁药材,防止人参虫蛀和发霉变质,有利于贮存和运输;抑制人参中酶活性,减少在自然干燥过程中酶对有效成分的破坏,以保存人参的药性;增强其补益作用同时降低其对神经产生的毒害作用,使人参炮制品比人参用作滋补药更安全、可靠、有效。由于人参加工方法不同,使得人参各炮制品之间存在化学成分的种类和含量差异,这样就引起其药理活性的变化,使临床应用亦不尽相同。

1.1 古代炮制方法

人参古代炮制方法,南北朝刘宋时代有去芦头(《雷公炮炙论》),唐代有“锉入药中,焙干”(《外台秘要》),宋代有焙制、微炒、黄泥裹煨(《类编朱氏集验医方》)、去芦上蒸(《疮疡经验全书》),元代有蜜炙法(《世医得效方》),明代有盐炒(《普济方》)、陈酒浸(《寿世保元》)、人乳浸后饭上蒸(《先醒斋广笔

记》),清代有五灵脂制(《本草新编》)、川乌煮(《医学从众录》)等方法。

1.2 现代炮制方法

现代人参炮制品是以鲜人参为原料,洗刷后经过不同的加工工艺而制成的各具特色的产品。现在市面上销售的人参炮制品包括鲜人参刷洗干净,晒干或40~50℃烘干为“生晒参”;鲜人参去除支根和须根,蒸制后干燥为“红参”;鲜人参经保鲜处理后为“保鲜参”;鲜人参经灌糖为“糖参”;鲜人参经冷冻干燥后为“冻干参”或“活性参”;鲜人参经煮烫后晒干为“大力参”;人参切成厚度为0.1 mm、直径1.5 cm左右的“人参超薄切片”^[4]。

2 炮制对人参化学成分的影响

2.1 人参皂苷

人参皂苷是人参的主要活性成分。大约有46种人参皂苷已被分离鉴定,主要分为人参二醇型皂苷、人参三醇型皂苷和齐墩果酸型皂苷三种类型。鲜人参、生晒参和红参中共有的皂苷包括人参皂苷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F₁₁、人参皂苷Rh₁、人参皂苷Rg₃。鲜人参和生晒参中特有成分包括丙二酸单酰基人参皂苷Rb₁、丙二酸单酰基人参皂苷Rb₂、丙二酸单酰基人参皂苷Rc和丙二酸单酰基人参皂苷Rd,而鲜人参加工成红参过程中,人参皂苷发生脱羧、水解和异构化反应,致使有些成分转化为活性更强的新化合物,从而产生红参特有的人参皂苷,包括人参皂苷Rh₂、20-(R)-人参皂苷Rh₁、20-(S)-人参皂苷Rg₃、20-(R)-人参皂苷Rg₂、人参皂苷Rs₁、人参皂苷Rs₂^[5],且红参中人参皂苷Rh₁、人参皂苷Rg₃、人参皂苷Rg₂含量显著高于生晒参^[6]。

鲜人参在加工过程中,人参皂苷的含量有一定的损失,但冻干参损失的相对少些,因为降温冷冻干燥既能破坏人参体内的酶类,又防止人参皂苷的破坏和流失^[7];而鲜人参加工成红参过程中,由于丙二酸单酰基人参皂苷在加工过程中发生水解生成丙二酸及其相应皂苷,使整体环境偏酸性,人参皂

Δ 基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项(No.201107007)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制工艺与原理。E-mail: 15141174852@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药炮制原理。电话:0411-85890135。E-mail: jiatzh@126.com

苷在酸性的环境下容易水解生成人参皂苷元及其糖等,使得人参总皂苷含量平均损失31.55%^[8-9];在糖参加工过程中大量人参皂苷流失,使糖参中人参总皂苷的含量在所有人参炮制品种中最低,此是一种不理想的加工方法^[10]。

2.2 人参多糖类

日本学者从人参根中分离得到21种多糖类化合物。人参含有的糖类成分主要有单糖、低聚糖和多糖。有一定生理活性的人参糖类成分为人参多糖,人参含38.3%的水溶性多糖和7.8%~10.0%的碱性多糖。从人参根中提取的人参多糖,80%是人参淀粉,经淀粉酶脱去淀粉后的人参果胶主要由半乳糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖残基组成,还有少量鼠李糖及未知的戊糖衍生物。而在蒸制和烘烤过程中,人参淀粉糊化,转变为白糊精,最后变成红糊精,使人参颜色变红。

鲜人参在蒸制、烘干等过程中部分淀粉降解为低聚糖和单糖^[11-12],因此在单寡糖的组成上,红参中麦芽糖含量很高,同时含有较多的阿拉伯糖、鼠李糖、半乳糖、半乳糖醛酸等,而果糖较少。因此,红参中游离糖以蔗糖和麦芽糖为主(而生晒参以蔗糖为主),使得红参的棕色提取物(淀粉糊化降解物)的紫外吸收、还原性和抗氧化性均比白参强^[13]。

2.3 挥发油

目前为止,已从人参挥发性成分中分离得到90余种化合物,主要由倍半萜类、长链饱和羧酸以及少量的芳香烃类物质组成,其中最重要的成分是倍半萜类。鲜人参蒸制加工成红参过程中,挥发油成分平均损失69.50%,同时倍半萜种类占总挥发油成分种类增加,且损失34种挥发油成分,产生6种红参特有成分,从而引起挥发油成分的组成也发生了变化^[14]。

人参炔醇是聚乙炔醇类化合物的一种,在植物界中分布甚广。1964年,高桥三雄等首次从生晒参中分离得到一种聚炔醇类化合物单体,定名为人参炔醇。目前已从人参中分离得到十一个聚炔烯类化合物。人参环氧炔醇在人参加工过程中环氧经水解作用后开环生成的人参炔三醇和人参炔二醇,因此人参炔三醇和人参炔二醇成为红参的特有成分之一^[15-16]。

2.4 其他成分

人参中含有生物碱、氨基酸、微量元素、维生素、酶类、低聚肽及多肽等成分。此外,人们还从人参根中分离鉴定了水杨酰胺、麦芽酚及其葡萄糖苷、10种有机酸和非皂苷类的水溶性苷等。人参中的微量元素含量十分丰富,常量元素中Ca、Mg、P元素含量较高,微量元素中Fe、Mn、Sr、Zn等营养元素含量均较高。微量元素在炮制过程中因受高温、碳化被破坏,使其在炮制前后的疗效有所不同。

人参根中的麦芽糖和氨基酸化合物在蒸制和烘烤干燥中产生梅拉德反应生成麦芽酚,因此麦芽酚为红参特有成分之一,白参中不含有^[17]。在加工成红参的过程中各种类型氨基酸都有不同程度的损失^[18]。田七素是一种特殊的氨基酸,在炮制过程中田七素受热发生脱羧降解反应,会使其含量降低一半^[19];同时人参加工过程中,鲜人参中的麦芽糖或葡萄糖与精氨酸经梅拉德反应生成的精氨酸双糖苷(AFG)和精氨酸果糖苷(AF),使得红参中游离精氨酸含量急剧下降^[20]。另外,由于温度高、时间长的炮制对蛋白质也产生影响,使红参中总蛋白质损失较多。

脂肪酸中含量最高的是亚油酸,亚油酸是人体必需的脂肪酸,是人体组织、细胞的组成成分。鲜人参蒸制成红参过程中,加工热处理使甘油糖脂、甾醇苷脂肪酸酯等脂质类成分发

生水解,使亚油酸的相对含量上升,而棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚麻油酸含量下降^[21]。

3 炮制对人参药理作用影响

鲜人参含有多种活性成分,经加工成生晒参或红参等制品后,有些成分会发生转化,产生新的化学成分,而且某些成分间的含量比例也发生改变,尤其是加工红参后变化更大,这就是人参各炮制品某些药理活性在性质和作用强度上存上一些差异的物质基础和原因。

3.1 对抗肿瘤作用的影响

对于恶性肿瘤的治疗,传统的化疗药物容易造成正常细胞的损伤,进而引起一系列的并发症。红参中的特有成分人参皂苷Rh₂和人参炔三醇等具有良好的抗肿瘤活性。现代药理学研究证实:人参皂苷Rh₂能诱导癌细胞的凋亡、分化及调控细胞周期,抑制癌细胞的增殖和转移,还能诱导癌细胞的逆向转化,使增殖的癌细胞逆转为正常细胞^[22]。人参炔三醇也被证实具有较强抗肿瘤活性,它通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期停止于G₂/M期^[23]。在鲜人参和生晒参中不存在人参皂苷Rh₂和人参炔三醇,因此红参的抗肿瘤活性较生晒参强。

3.2 对耐缺氧、抗疲劳作用的影响

人参为补虚要药,具有扶正固本、大补元气之功效。按现代药理学解释其实质为增强各脏器的功能,提高整个机体的免疫能力。通过小鼠负重游泳试验和常压缺氧试验,结果表明:生晒参和红参都具有抗疲劳和耐缺氧的作用,红参耐缺氧时间显著长于生晒参,而红参与生晒参抗疲劳作用没有显著差异^[24]。

3.3 对抗衰老作用的影响

在《神农本草经》中记载人参“久服轻身延年”,表明人参具有抗衰老的作用。比较生晒参和红参对H₂O₂处理的HepG₂细胞作用,结果表明红参具有更强的自由基清除活性^[25]。而红参抗氧化活性增强的原因在于红参中特有的人参皂苷Rh₂能显著提高过氧化氢酶活性^[26]。同时,从红参中分离得到的麦芽酚显著抗衰老作用。麦芽酚可与组织中自由基结合,抑制小鼠肝内脂质过氧化反应,防止脂褐素生成与沉着,从而延缓了细胞整合性的降低,从而起到抗衰老的作用^[27]。人参皂苷Rh₂麦芽酚及其苷类是红参特有成分之一,在鲜人参和生晒参中不含有。因此,红参较生晒参抗衰老作用强。

3.4 对抗肝毒作用的影响

采用四氯化碳和半乳糖胺造成小鼠初级培养肝细胞致毒药理模型,比较生晒参和红参的抗肝毒作用。结果表明,红参含有20(S)-人参皂苷Rg₃、人参皂苷Rh₂、20(R)-人参皂苷Rg₂、人参皂苷Rh₁,而生晒参不含有这些化合物。20(S)-人参皂苷Rg₂、Rh₁和20(R)-人参皂苷Rg₃等稀有皂苷抗肝毒活性较强,且R构型皂苷的抗肝毒活性强于S构型。特有的稀有皂苷及R构型皂苷的存在,使得红参可能比生晒参有更强的抗肝毒作用^[28-29]。

3.5 对组织血液循环作用的影响

《名医别录》载人参有“通血脉”的作用,可用于治疗麻木、头痛及与血液循环有关的症状。红参中特有皂苷对花生四烯酸、U46619所致的小血小板凝聚具有抑制作用,大大强于对照组乙酰水杨酸^[30-31]。松田秀秋等以红参和生晒参的70%甲醇提取物对组织血液循环、抗血栓及纤维蛋白溶解活化作用为指标,研究红参与生晒参对组织血流特性的影响。结果表明,红参与生晒参甲醇提取物各20 mg/kg均使大白鼠胃黏膜组织血流量显著增加,且作用强度红参大于生晒参^[32]。

3.6 红参与生晒参毒副作用比较

人参的毒性甚小,但是人内服人参酊剂100 ml后,仅感觉轻度兴奋,内服200 ml可见中毒现象,出现瘙痒、眩晕、头痛及鼻出血等症状,这主要是由于田七素的神经毒作用。在红参加工过程中,田七素含量降低一半,因此红参作为滋补药更安全^[33]。

4 结语

目前,人们对人参的化学成分和药理作用研究比较深入,但是却忽略了人参不同炮制品之间的比较研究,虽然它们之间有相似的临床应用,但是并不能相互替换使用^[34-35]。因此,本文对人参炮制前后化学成分和药理作用的改变进行系统比较,为临床合理用药提供理论依据。另外,现今市场上人参制品繁多,为确保人参制品质量的安全性、可靠性及药理活性,应严格制定人参制品的生产加工规范。尽管现有的人参制品在一定程度上能方便人们的使用,但是并没有彻底解决其副作用问题。因此,今后应根据中医传统理论和临床应用的需要,结合中药炮制学理论,研制新的人参炮制品,使其既能体现中医辨证施治精髓,又制约其副作用,提高临床应用安全性。总之,如何既充分利用人参良好的补益作用又确保其应用安全性将是人参加工炮制与应用研究领域面临的新挑战,值得广泛关注和深入研究。

参考文献

[1] 黎阳,张铁军,刘素香,等.人参化学成分和药理研究进展[J].中草药,2009,40(1):164.

[2] 王悦虹,娄大伟,于晓洋,等.人参的药理学作用研究进展[J].吉林化工学院学报,2010,27(2):38.

[3] 林丽娟,李淑萍.“人参滥用综合征”浅析[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(10):223.

[4] 赵英.人参超薄切片工艺及主成分含量分析[J].中药材,1990,13(8):23.

[5] 吴锦忠,李向高,杨继祥,等.红参加工前后人参总皂苷含量比较[J].中药材,1990,13(10):27.

[6] 徐绥绪,陈英杰,吕永俊,等.人参和国产西洋参化学的系统研究[J].沈阳药学院学报,1989,6(4):56.

[7] 曹立亚,陈轶兰,王友茹.冻干参与传统商品参化学成分的比较研究: I.人参皂苷的含量分析[J].军事医学科学院院刊,1991,15(4):260.

[8] 吴锦忠,李向高,杨继祥,等.用不同工艺加工红参总皂苷、总挥发油含量比较[J].中国野生植物,1992(4):10.

[9] 李向高,富力,鲁歧,等.红参炮制加工中的皂苷水解反应及其产物的研究[J].吉林农业大学学报,2000,22(2):1.

[10] 李向高.提高人参加工炮制质量的探讨[J].中成药研究,1982(9):16.

[11] 齐滨,刘莉,赵大庆,等.人参、西洋参和红参中糖类含量的比较研究[J].中国药房,2013,24(7):616.

[12] 张浩,赵景辉,张瑞,等.人参、西洋参制品糖含量特性研究[J].人参研究,2013(2):6.

[13] 刘成基,苏孝礼,曾詮.国外中药炮制研究[J].中药材,1990,13(5):25.

[14] 吴锦忠,李向高,杨继祥.红参与鲜人参挥发油成分比较研究[J].海峡药学,1996,8(1):5.

[15] Kitagawa I, Yoshikawa M, Yoshihara M, *et al.* Chemical studies of crude drugs (1). Constituents of Ginseng radix

rubra[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1983, 103(6):612.

[16] Matsunaga H, Katano M, Yamamoto H, *et al.* Studies on the panaxytriol of Panax ginseng C.A.Meyer. Isolation, determination and antitumor activity[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1989, 37(5):1 279.

[17] 李向高,郑毅男,崔雨林.红参加工中麦芽酚形成机理的研究[J].吉林农业大学学报,1994,16(4):57.

[18] 吴锦忠,李向高,杨继祥.鲜参与红参氨基酸成分比较研究[J].中药材,1990,13(5):27.

[19] 李向高,郑毅男,张连学,等.田七素在加工红参中的变化及其转化机理[J].吉林农业大学学报,2005,27(4):405.

[20] 曹国军,郑毅男,许传莲,等.红参加工过程中精氨酸及其衍生物的含量变化[J].吉林农业大学学报,2001,23(3):69.

[21] 濮存海.人参不同加工品中脂肪酸成分的测定[J].中国野生植物资源,1997,16(2):35.

[22] 曲婷婷.人参有效成分抗肿瘤的研究进展[J].中医药学刊,2005,23(12):2 275.

[23] 丁晓霜.人参炔三醇抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期停止于G₂/M期[J].国外医学中医中药分册,2004,26(1):42.

[24] 赵远,戴佳丽,吕佳,等.人参与其炮制品对小鼠耐缺氧抗疲劳作用的研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(5):1 040.

[25] Sohn SH, Kim SK, Kim YO, *et al.* A comparison of antioxidant activity of Korean white and red ginsengs on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG₂ hepatomacells[J]. *Journal of Ginseng Research*, 2013, 37(4):442.

[26] Kim, Sun J, Won J, *et al.* Screening of antioxidative components from red ginseng saponin [J]. *Koryo Insam HakhoeChi*, 1996, 20(2):173.

[27] 张丽玲,李向高.中国红参抗衰老成分分析:麦芽酚的分离鉴定与含量测定[J].吉林农业大学学报,1987,9(4):34.

[28] 郑棣君.人参皂苷的抗肝毒作用[J].国外医学药学分册,1986(1):59.

[29] 李向高,郭若薇,李莉.人参加工炮制所致药理学的变化[J].中国中药杂志,1991,16(1):3.

[30] Lee JG, Lee YY, Wu B, *et al.* Inhibitory activity of ginsenosides isolated from processed ginseng on platelet aggregation [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(7):520.

[31] 杨鑫宝,杨秀宝,刘建勋.人参与皂苷类化学成分的研究[J].中国现代中药,2013,15(5):349.

[32] 焦国英,商大伟.炮制人参对药理作用的影响[J].邯郸医学高等专科学校学报,2001,14(6):510.

[33] 李向高.中药材加工学[M].北京:中国农业出版社,2004:84-93.

[34] 叶定江,原思通.中药炮制学辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2005:202-205.

[35] 李向高.第三届中国人参讨论会内容简介[J].中药材科技,1981(3):44.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2016-01-18)

(编辑:周 簪)