

# 远志的化学成分及治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

易东阳<sup>1\*</sup>, 闫磊<sup>2</sup>, 张慧<sup>3</sup>, 倪健<sup>3#</sup>, 林龙飞<sup>3</sup>(1.重庆三峡医药高等专科学校药理学系, 重庆 404120; 2.北京市丰台区社区卫生服务中心, 北京 100141; 3.北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

中图分类号 R282;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1049-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.31

**摘要** 目的:为远志的进一步开发、利用提供参考。方法:查阅1991—2013年有关远志化学成分及治疗阿尔茨海默病的相关文献,并进行归纳、总结。结果与结论:远志中含有皂苷类、山酮类、寡糖酯类、生物碱类、多糖类、黄酮类等化学成分,这些成分可通过改善胆碱能系统功能、抗氧化、清除自由基、保护神经元等途径对阿尔茨海默病起到治疗作用。

**关键词** 远志;化学成分;阿尔茨海默病;研究进展

远志(*Polygalae Radix*)是常用于治疗情志类疾病的中药,最早记载于《神农本草经》,2010年版《中国药典》收录的远志来源于远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd或卵叶远志 (*P. sibirica* L.)的干燥根,春、秋二季采挖,除去须根和泥沙,晒干。其性温,味苦、辛,具有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿的功效。用于治疗心肾不交引起的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚、咳痰不爽、疮疡肿毒、乳房肿痛等症<sup>[1]</sup>。现代研究表明,远志中的化学成分具有多种药理学作用,尤其在治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)方面有显著的疗效。故本文对远志中的化学成分及对AD的治疗机制进行归纳、总结,为远志的开发和利用提供参考。

## 1 远志的化学成分

### 1.1 皂苷类

皂苷类成分是远志中的主要药效成分,其有祛痰止咳、镇静的作用,大多为齐墩果烷型三萜皂苷。目前,已研究报道有近百种远志皂苷,大多数远志皂苷的性质不稳定,遇酸易水解,水解后可生成远志酸、远志皂苷元和羟基远志皂苷元。远志皂苷在远志中的含量随生长周期的变化而变化。万德光等<sup>[2]</sup>用薄层扫描法测定了不同时期远志根中远志皂苷的含量,得出远志皂苷的含量变化规律为蕾期>盛花期>果期>果后营养期。并且,远志不同部位中的皂苷含量也是不同的,地下部分的含量高于茎叶部分<sup>[3]</sup>。远志中的皂苷元种类见表1<sup>[4]</sup>。

### 1.2 山酮类

山酮是从远志中提取的一类脂溶性并且具有荧光性的黄色或类白色酚性化合物,又称苯并色原酮,其结构类型主要分为5类:简单氧代山酮、山酮糖苷、异戊烯基取代山酮、山酮木脂素及其他山酮类化合物。目前报道远志含有简单氧代山酮约30余种,山酮糖苷1种<sup>[5]</sup>,取代基有甲氧基、羟基、亚甲二氧基3种。远志中山酮类化合物主要包括:7-羟基-1,2,3-三甲氧基山酮、1,3,6-三羟基-2,7-二甲氧基山酮、3-羟基-2,8-二甲氧基山酮、3-羟基-1,2,7-三甲氧基山酮、1,7-二甲氧基-2,3-亚甲

表1 远志中的皂苷元种类

母核结构类型编号	皂苷元名称	衍生皂苷数量/个
I	2 $\beta$ ,23-二羟基齐墩果酸(Bayogenin)瓜子金皂苷元	11
II	瓜子金皂苷元	3
III	2 $\beta$ -羟基-23-醛基齐墩果酸(Polygalagenin)	8
IV	2 $\beta$ -羟基齐墩果酸	1
V	2 $\beta$ -羟基-23-羧基齐墩果酸(Medicagenic acid)	2
VI	2-酮基-23-羧基齐墩果酸原远志皂苷元	1
VII	原远志皂苷元	55
VIII	2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,23-三羟基-28-羧基-11,13(18)-齐墩果酸二烯	2
IX	常春藤皂苷元	1
X	2 $\beta$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-24-nor olean-4(23),12-dien-28 oic acid	1
XI	23,27,29-三羟基齐墩果酸	2

二氧基山酮、6,8-二羟基-1,2,4-三甲氧基山酮、6,8-二羟基-1,2,3-三甲氧基山酮、6-羟基-1,2,3,7-四甲氧基山酮、1,2,3,7-四甲氧基山酮、1,2,3,6,7-五甲氧基山酮、1,7-二羟基山酮、1,7-二甲氧基山酮等。孙红祥<sup>[6]</sup>详细地例举了这30余种山酮类化合物的名称、取代基的种类及其取代位置、分子式、相对分子质量及植物来源。除此之外,吴志军等<sup>[7]</sup>从黄花远志中分离出黄花远志素D、黄花远志素E,为2个新山酮类化合物。

### 1.3 寡糖酯类

寡糖酯类成分是远志中重要的活性成分,研究表明,其具有脑保护、抗衰老等多种药理活性。寡糖酯类成分在结构上可以看作是以蔗糖为母核与葡萄糖或鼠李糖以糖苷键连接而成寡糖,再与有机酸类成分形成酯类,并且分子中不超过5分子糖的一类化合物。20世纪80年代,Hamburger<sup>[8]</sup>首次对远志属寡糖酯类成分进行研究,从草叶远志中分离到3个寡糖酯类化合物。到目前为止,共从远志属类植物中鉴别出100余种寡糖酯类化合物,远志中约有40余种。刘大伟等<sup>[9]</sup>对远志中寡糖酯类成分的母核、取代基、分子质量等结构信息进行了详细的分析,发现远志糖酯(Tenuifoliside)A~E的取代基多为苯丙烯酸,远志寡精(Tenuifoliose)A~Q的结构则是以蔗糖上连接3个葡萄糖为母核,取代基多为甲酸、苯甲酸、苯丙烯酸或鼠李糖等。

### 1.4 生物碱类

金宝渊<sup>[10]</sup>利用理化鉴定及紫外光谱、红外光谱等光谱分析手段及核磁共振、质谱手段首次从远志根中分离出7个生物碱,分别为N<sub>6</sub>-乙酰基哈尔满、1-丁氧羰基- $\beta$ -咪啉、1-乙氧羰基- $\beta$ -咪啉、1-甲氧羰基- $\beta$ -咪啉、perlolirine、降哈尔满和哈尔

<sup>Δ</sup> 基金项目:重庆市中药产业重构提升行动创新专项(No.CSTC, 2010AC5171)

\* 副教授,硕士。研究方向:中药制剂。电话:023-58556899。E-mail:yidongyang@126.com

# 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中药制剂新剂型与新技术。电话:010-84738607。E-mail:njtcn@263.net

满,其中1-丁氧羰基- $\beta$ -咪啉为首次报道的新化合物。

### 1.5 多糖类

远志中的糖类成分具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗老化和脑保护等作用。赵云生等<sup>[11]</sup>应用苯酚-硫酸显色法对16份晋产不同远志品种中的糖类进行了分析,发现大部分远志药材的总糖量达20%以上,其中可溶性多糖量占总糖量的一半以上。

### 1.6 黄酮类

远志中的黄酮类成分具有抗氧化活性。Tianxing Shi等<sup>[12]</sup>通过硅胶、SepHadex LH-20、ODS柱气相色谱法和半制备型HPLC法从远志中分离、鉴别出10种黄酮类成分,包括异鼠李素-3-*O*- $\beta$ -*D*-吡喃半乳糖苷、槲皮素-3-*O*- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖基(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-吡喃半乳糖苷、槲皮素-3-*O*- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖基(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷、蒙花苷、槲皮素-3-*O*- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷、异鼠李素、山奈酚和槲皮素。这些化合物均是第一次从该植物中分离出,并且显示出有效的抗氧化剂活性。

### 1.7 其他有机成分

毛士龙等<sup>[13]</sup>首次从黄花远志根中分离出豆甾醇、豆甾醇- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷。远志中脂肪油含量约为4%,远志脂肪油中含有多种脂肪酸。有研究表明,远志脂肪油中含有十五烷酸甲酯、十六碳烯(9)酸甲酯、十六烷酸甲酯(软脂酸甲酯)、异十七烷酸甲酯、十七碳烯(17)酸甲酯、十七烷酸甲酯、油酸乙酯、十九烷酸甲酯、二十烷酸甲酯等17种化合物<sup>[14]</sup>。李萍等<sup>[15]</sup>从远志挥发性成分中分离出55种化合物,通过质谱分析出其中18种化学成分,包括醇类、酮类、酸类、酯类、胺类、有机酸及烷烃类化合物,其中己酸、苯乙酸、*n*-十六烷酸、硬脂酸、甲氧基-4-乙烯基苯酚和十六烷酸-1,1-二甲氧基甲酯含量较高。李文魁等<sup>[16]</sup>在对黄花远志的研究中分离鉴定出远志醇、丁二酸、豆甾醇、豆甾醇-3-*O*-葡萄糖苷、对羟基苯甲酸等化合物。沈行良<sup>[17]</sup>从远志中分离、鉴别出四氢非洲防己胺,它是一种多巴胺受体的活性化合物。

### 1.8 无机成分

乔俊缠等<sup>[18]</sup>利用空气-乙炔火焰原子吸收光谱法对远志中金属元素进行鉴别,并且测定出Zn、Cu、Fe、Mn、K、Ca、Mg等7种金属元素的含量。

## 2 远志治疗阿尔茨海默病(AD)概况

目前,对AD的治疗主要通过以下几个途径:改善胆碱能系统功能;抗氧化、清除自由基;保护神经元;抗焦虑及抑制中枢神经等。远志自古以来即为治疗痴呆的常用药物,如《东医寿世保元》里的太阴人方剂:石菖蒲远志散,从肺论治太阴人AD<sup>[19]</sup>。现代研究证明,远志中的活性成分,如皂苷类、寡糖酯类、山酮类化合物等可以通过不同途径对AD产生治疗作用。目前,对远志治疗AD的研究已逐渐成为众多研究者关注的焦点。

### 2.1 改善胆碱能系统功能

现代研究表明,远志能够通过改善胆碱能系统功能,从而提高AD模型大鼠学习记忆能力,起到治疗AD的作用。研究证实,远志可降低AD模型大鼠脑中升高的脑胆碱酯酶(AchE)活性,表明远志对AD模型大鼠胆碱能系统功能减退有一定的治疗作用<sup>[20]</sup>。远志能改善腹腔注射*d*-半乳糖并联合使用ApoE4双侧注射海马AD模型大鼠的大脑皮质及海马乙酰胆碱酯酶活力,提高脑内乙酰胆碱水平<sup>[21]</sup>。陈勤等<sup>[22]</sup>也发现

远志皂苷可以升高脑内降低的M受体密度和胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性,降低AchE活性,从而提高学习记忆功能;赵大鹏等<sup>[23]</sup>发现远志总皂苷可以改善AD模型海马AChE、ChA等中枢胆碱能系统标志酶的活性及上调海马区烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 的表达水平,进而提高大鼠学习记忆能力,并且有剂量依赖性。李富仁等<sup>[24]</sup>人对远志、茯苓醇提物进行研究,发现其能抑制乙酰胆碱酯酶合成,减少乙酰胆碱水解,提高血清和脑内乙酰胆碱水平。曹杜娟等<sup>[25]</sup>、李新毅等<sup>[26]</sup>发现远志可通过提高AD大鼠海马突触传递的长时程增强效应而改善痴呆大鼠的学习记忆能力,且此作用具有剂量依赖性。远志还有可能通过提高间脑等古老的脑结构的区域性代谢率而对动物体力和智力有促进作用<sup>[27]</sup>。莫微等<sup>[28]</sup>对远志改善记忆障碍研究进行了综述,指出远志提取物通过抗A $\beta$ 引起的神经毒性、神经营养与再生、抗氧化、胆碱能效应和单胺能效应来改善学习记忆能力。

### 2.2 抗氧化、清除自由基作用

石成男等<sup>[29]</sup>对远志改善痴呆大鼠的学习记忆能力的作用机制进行探讨,发现远志水提物可以明显增加血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)含量,减轻和逆转氧自由基的产生,加速其清除,减少机体内的过氧化脂质,减少氧自由基对脑组织的氧化损伤。闫明等<sup>[30]</sup>研究发现,远志水提物可明显提高AD模型小鼠血清中SOD和肝细胞中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活力,降低MDA含量,达到清除机体过多的自由基、改善机体的抗氧化能力。陈骥等<sup>[31]</sup>通过对远志、石菖蒲药对配伍的研究发现,远志能显著提高AD模型大鼠脑组织中SOD活力,降低MDA和NO含量,减轻氧自由基的产生,加速清除过氧化脂质,从而减轻氧自由基对脑组织的损伤,进而改善AD。

### 2.3 神经元保护作用

姚允怡等<sup>[32]</sup>研究表明,远志醇提取物可以促进正常及AD老年小鼠齿状回颗粒细胞下层新生神经元的再生,促进小鼠大脑皮层神经元生长,减少海马区大脑皮层的神经元纤维缠结和淀粉样纤维弥散性老年斑,降低大脑氧化应激和 $\beta$ 淀粉样蛋白40、 $\beta$ 淀粉样蛋白42的水平,改善AD老年模型小鼠的病理学特征。远志皂苷对A $\beta_{1-40}$ 引起的神经细胞毒性也有明显的保护作用<sup>[33]</sup>。黄晓舞等<sup>[34]</sup>对远志醇提物进行研究,发现蔗糖酯类、寡糖酯类成分可以阻断单胺类神经递质的重摄取功能<sup>[35]</sup>,其中以寡糖酯类作用最好,并且能够提高抑郁模型大鼠海马CA3区Bcl-2蛋白及抑制Bax蛋白的表达,从而减少神经细胞凋亡。

### 2.4 其他作用

远志总皂苷可以使海马CA<sub>1</sub>区长时程增强效应升高和NR2A表达增加,从而改善AD模型大鼠突触可塑性<sup>[36]</sup>;也有报道称Tenuifolioside A、C是远志安神作用的有效成分,其在肠道细菌的作用下,转化成具有镇静活性的3,4,5-三甲氧基桂皮酸,从而产生镇静作用<sup>[37]</sup>;远志乙酸乙酯部位提取物可以与戊巴比妥钠产生协同作用,对小鼠产生中枢性镇静催眠和抗焦虑及中枢神经的抑制作用<sup>[38]</sup>。

## 3 结语

综上所述,学者们对远志的化学成分及药理活性已有较全面的研究。远志对AD的治疗是多靶点的作用,其药理作用涉及机体的多个系统。尤其是近年来,关于远志对AD治疗作

用的研究日益增多,这些成果为其在临床上的应用提供了依据。但是,远志治疗AD的作用机制尚未完全阐明,此方面研究已成为现代医学研究的热点。虽然人们对于AD的病理特征和临床表现已有一定了解,但医学上仍没有疗效确切的药物以及方法来根治AD。远志在我国有丰富的自然资源,对AD的治疗具有较好的临床应用价值,进一步研究其作用机制,不仅有着深远的现实意义和广阔的市场前景,而且也能为更合理、有效地开发利用我国的药用植物资源打下基础。

## 参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:146.

[2] 万德光,陈幼竹,刘友平.远志活性成分的动态变化[J].成都中医药大学学报,1999,22(3):42.

[3] 刘友平,万德光,刘涛,等.分光光度法测定不同产地远志总皂苷的含量[J].成都中医药大学学报,2000,23(2):46.

[4] 傅晶,张东明,陈若芸.远志属植物的皂苷类成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2006,37(1):144.

[5] 杨学东,徐丽珍,杨世林.远志属植物中山酮类成分及其药理研究进展[J].天然产物研究与开发,2000,12(5):88.

[6] 孙红祥.远志中皂苷类免疫佐剂活性成分的分离及活性评价[D].杭州:浙江大学,2005.

[7] 吴志军,欧阳明安,杨崇仁.黄花远志茎皮的寡糖酯和酚类成分[J].云南植物研究,2002,22(4):114.

[8] 杜伏玲,王静.远志的研究进展[J].华章,2012,28:319.

[9] 刘大伟,康利平,马百平.远志化学及药理作用研究进展[J].国际药学研究杂志,2012,39(1):32.

[10] 金宝渊.远志生物碱成分的研究[J].中国中药杂志,1993,18(11):675.

[11] 赵云生,严铸云,李占林,等.晋产远志品种资源多糖含量测定[J].时珍国医国药,2005,16(9):867.

[12] Tianxing Shi, Yuguang Li, Yong Jiang, *et al.* Isolation of flavonoids from the aerial parts of *Polygala tenuifolia* Willd. and their antioxidant activities [J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2013, 22(1):36.

[13] 毛士龙,廖时董,吴久鸿,等.黄花远志根化学成分分离和结构鉴定[J].药学学报,1996,31(2):118.

[14] 孙晓飞,时素琴,杨国红.远志脂肪油成分分析[J].中药材,2000,23(1):35.

[15] 李萍,卢丹,刘金平,等.远志挥发油成分的GC-MS分析[J].特产研究,2003(4):43.

[16] 李文魁,肖培根,陈志良,等.黄花远志化学成分研究[J].中国中药杂志,1999,24(8):477.

[17] 沈行良.从远志中分离、鉴定出1种多巴胺受体的活性化合物[J].海南医学院学报,2004,10(3):133.

[18] 乔俊缠,杨卿.蒙药远志金属元素含量测定[J].中国民族医药杂志,2001(4):32.

[19] 郑明星.石菖蒲远志散治疗太阴人阿尔茨海默型痴呆[J].中国民族医药杂志,2010(2):16.

[20] 穆俊霞,李新毅.中药远志对阿尔茨海默病大鼠模型学习记忆和胆碱酯酶活性的影响[J].世界中西医结合杂志,

2007,2(1):18.

- [21] 李新毅,郭锋,崔丽霞,等.远志对双侧海马注射ApoE4致大鼠学习记忆障碍的影响[J].山西中医学院学报,2008,9(2):20.
- [22] 陈勤,高晨曦,葛礼浩.远志皂苷对脑定位注射A $\beta_{1-40}$ 拟AD大鼠脑内神经形态病理学变化的影响[J].激光生物学报,2006,15(3).
- [23] 赵大鹏,李晓峰,陈树沙,等.远志总皂苷对AD模型大鼠学习记忆及海马nAChR7亚基的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(5):349.
- [24] 李富仁,丑莉莉,范新田.远志茯苓醇提取物改善学习记忆障碍的实验研究[J].北京大学学报:自然科学版,2011,12(2):172.
- [25] 曹杜娟,李新毅,郭芬,等.远志对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及在体海马LTP的影响[J].世界中西医结合杂志,2010,5(8):661.
- [26] 李新毅,郭锋,崔丽霞,等.远志对双侧海马注射ApoE4致大鼠学习记忆障碍的影响[J].山西中医学院学报,2008,9(2):20.
- [27] 郑秀华,沈政.远志石菖蒲对大鼠穿梭行为及脑区域性代谢率的影响[J].锦州医学院学报,1991,12(5):288.
- [28] 莫微,林志宏.中药远志改善记忆障碍研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2012,14(4):1913.
- [29] 石成男,李秀国,许青松,等.远志水提取物对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆的影响[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(7):620.
- [30] 闫明,李萍.远志抗衰老作用的研究[J].实用药物与临床,2006,9(1):22.
- [31] 陈骐,张宇燕,杨洁红,等.远志、石菖蒲配伍抗阿尔茨海默病模型大鼠脑自由基损伤的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2010,5(7):579.
- [32] 姚允怡,孙黎,薛建红,等.远志醇提取物改善阿尔茨海默病小鼠病理学的研究[J].山东大学学报:医学版,2012,50(11):11.
- [33] 陈勤,李磊珂.远志皂苷对 $\beta$ 淀粉样蛋白A $\beta_{1-40}$ 诱导的体外培养皮层神经细胞损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2007,32(13):1336.
- [34] 黄晓舞,谢婷婷,王东晓,等.远志醇提取物的抗抑郁作用[J].中国药物应用与监测,2007,4:22.
- [35] 刘屏,王东晓,郭代红,等.远志3,6-二芥子酰基蔗糖在药物诱发抑郁模型上的药效评价[J].中国药学杂志,2008,43(18):1391.
- [36] 陈树沙,李新毅,赵大鹏.远志总皂苷增强鹅膏蕈氨酸诱导阿尔茨海默病大鼠的突触可塑性研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(6):449.
- [37] 王建,瞿燕,吴晖晖,等.远志及其不同蜜炙品的镇静安神作用对比研究[J].江苏中医药,2007,39(6):60.
- [38] 文莉.远志抗焦虑作用部位的筛选[J].中国中医药科技,2006,13(6):401.

(收稿日期:2013-07-20 修回日期:2013-10-25)