

人参多糖的化学结构及其降血糖活性研究进展[△]

南敏伦^{1,2*}, 赵昱玮^{1,2}, 吕娜², 赫玉芳^{1#}, 司学玲³, 赵全成¹(1.吉林省中医药科学院, 长春 130012; 2.吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 3.修正药业长春高新制药有限公司, 长春 130012)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)47-4506-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.47.31

摘要 目的:了解人参多糖的化学结构及其降血糖活性的研究情况,为其进一步研究、开发提供参考。方法:通过对国内外关于人参多糖的化学结构及降血糖活性的相关文献进行归纳和总结,对人参多糖的化学结构及降血糖活性进行综述。结果与结论:人参多糖的结构及降血糖活性因分离、纯化的手段不同而表现出明显差异,因此今后应对其分析手段及活性机制进行进一步研究。

关键词 人参多糖;化学结构;降血糖;胰岛素

人参 *Panax ginseng* C.A.Mey. 是名贵中药之一,早在《本草纲目》就有记载。从古到今,人参在民间是延年益寿的补品,药用价值已为世界公认,至今盛用不衰^[1]。现代药学研究表明,皂苷和多糖是人参的主要有效成分,多糖可分为人参根多糖、人参茎叶多糖和人参果多糖,其中人参根主要含有酸性杂多糖和葡聚糖。多糖药理活性主要为抗肿瘤、降血糖、抗疲劳、抗氧化和免疫调节等^[2-3]。目前已有许多关于人参多糖生物活性的报道,但缺乏对人参多糖化学结构及其降血糖活性的系统综述。为此,笔者查阅了国内外相关文献,总结了人参多糖的化学结构及其降糖活性的研究情况,旨在为人参多糖的开发和利用提供参考依据。

1 人参多糖的化学结构研究进展

1.1 人参根多糖

赵俊等^[4]的研究发现,人参根经提取分离得到一种人参果胶,经部分酸水解后检测发现分子中存在 α -(1 \rightarrow 4)-*D*-聚半乳糖醛酸的片断,再进一步经果胶酶和部分酸水解处理后得到 α -(1 \rightarrow 6)-*D*-聚半乳糖、 α -(1 \rightarrow 3)-*D*-聚半乳糖和一种杂多糖。对人参果胶进一步纯化、分离得到SA、SB两种均一级分的多糖,其中SA是一种结构复杂并且具有多层分支的酸性杂多糖,而SB则以 α -(1 \rightarrow 4)-*D*-聚半乳糖醛酸为主体结构^[5]。Yoshiko S等^[6]从人参根水提取液中经 Sephacryl-S-500 和 DEAE-Sephadex-A-50 分离得到一种酸性多糖 Ginsan,其主要由 α -(1 \rightarrow 6)-吡喃型葡萄糖和 β -(2 \rightarrow 6)-呋喃型果糖构成,其分子质量约为200万。Lee JH等^[7]人则利用 Q-Sepharose FF、Sephacryl-S-200 等色谱柱从人参水提取液中分离得到 PG-HMW 和 PG-F2 两种果胶型多糖。

研究表明^[5,8-9],经 DEAE-Toyopearl 650 系列分离后,再经 Sephacryl 系列分离,可从高丽白参中分离得到 Panaxan A-L 8 种多糖,从中国人参中分离得到 Panaxan M、N、O、P 4 种多糖,从日本人参中分离得到 Panaxan Q、R、S、T、U 5 种多糖,且 Panaxan Q、U、S 均为中性糖,从朝鲜人参中分离得到 Gisenan PA、S-NA 及 S-OA。进一步的研究证明, Panaxan A 的主链是

由 α -吡喃葡萄糖通过(1 \rightarrow 6)糖苷键连接起来的,在主链葡萄糖残基的3-C 位上有1个或2个(1 \rightarrow 6)键连的葡萄糖取代基, Panaxan B 的结构与 Panaxan A 相似。Giscnan S-NA 及 S-OA 还具有 *l*-Ara- β -3,6-分支的 *D*-半乳糖的结构单元^[10]。

Sun XB等^[11]的研究发现,人参根经过碱提取、季铵盐沉淀分离得到一种碱溶性多糖 GRA-4,其中蛋白质占10.9%,中性糖占66.5%,酸性糖占22.6%。Tomoda M等^[12]以人参根多糖的季铵盐沉淀和上清液为原料,经 DEAE-Sephadex-A-25、ConA-Sepharose、Toyopearl-HW-55 凝胶色谱柱,分离得到 S-II A、S-II B、PA 和 PB 4 个均一级分的多糖,其分子量分别为5.6万、10万、16万、5.5万。傅平等^[13]的研究表明,利用 DEAE-Toyo-Pearl、ConA-Sepharose、Sephacryl-S-500 凝胶色谱柱,经季铵盐沉淀得到的人参根多糖中分离纯化出3个均一级分的多糖,其主链为 α -(1 \rightarrow 4)-连接的葡萄糖 GR-5N 和两种果胶类多糖 GR-5AUL 和 GR-5AUH。

李先华^[14]的研究发现,人参根粗多糖提取物经过除淀粉、脱蛋白、乙醇醇沉后,分离得到 GRP 和 GRS 两种多糖组分。其中,GRP 单糖组分是由 GalUA、Ara、Gal、Glc 组成的。进一步研究发现,GRP 中的葡萄糖醛酸为 α -构型,GRP 主要是由 α -(1 \rightarrow 4)-*D*-GalUA 构成的,并且在2、3位上有由 α -(1 \rightarrow 4)-*D*-GalUA 构成的支链。GRS 经过 DEAE-Sepharose-CL-6B、Sephacryl-S-500 和 Sephadex-G-75 色谱柱可分离纯化得到 GRS1-I、GRS2、GRS3-II、GRS4。进一步研究表明,GRS1-I 是由大量 α -(1 \rightarrow 4)-*D*-Glc 和少量的 β -(1 \rightarrow 6)-*D*-Galp 构成的;GRS2 由 1 \rightarrow 4、1 \rightarrow 4,6 键型和 1 \rightarrow 2、1 \rightarrow 6、1 \rightarrow 2,6 键型链接而成的;GRS3-II 主要是由 α -(1 \rightarrow 5)-*D*-Araf、 β -(1 \rightarrow 3)-*D*-Galp 和 β -(1 \rightarrow 4)-*D*-Galp 构成的;GRS4 中大部分 GalUA 是以不被高碘酸氧化的键型连接,一部分 GalUA 是以 1 \rightarrow 2、1 \rightarrow 2,6 键型连接,还有极少量的 GalUA 是以 1 \rightarrow 4、1 \rightarrow 4,6 键型连接,表明 GalUA 的糖苷键构型非常复杂。通过 DEAE-Sepharose 和 CL-6B 色谱柱,可从人参水提取液中分离得到 GP II 和 GP III 两种中性糖。进一步研究表明,GP II 的连接形式为(1 \rightarrow 6)连接的糖苷键和(1 \rightarrow 3)连接的糖苷键。GP III 的连接形式为(1 \rightarrow 6)连接的糖苷键、(1 \rightarrow 2)连接的糖苷键和(1 \rightarrow 3)连接的糖苷键。Zhang

[△] 基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20086042)

* 副研究员,硕士。研究方向:植物资源及植物化学。E-mail: nml2000@163.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:植物资源及植物化学。电话:0431-86058683。E-mail:hyf_1992@163.com

X等^[15]从人参中分离得到WGPN和WGPA-N两种中性糖。WGPN是由Glc、Gal及Ara组成的葡聚糖,而WGPA-N是由Glc、Gal及Ara组成的葡聚糖和阿拉伯半乳糖组成。

1.2 人参茎叶多糖

高其品等^[6]从人参叶中相继分离出了8种人参茎叶多糖,分别为GL-P I、GL-P II、GL-P III、GL-P IV、GL-N1a、GL-N1b、GL-A1a、GL-A1b,并对GL-P III的结构进行了分析,其主链均由1→2 Rha和1→4 GalA构成,侧链由阿拉伯半乳糖及高分支的岩藻聚糖构成。倪秀珍^[16]的研究表明,人参叶经水提取、乙醇沉淀,得到人参叶水溶性粗多糖GL,经高效液相色谱法分析,GL的单糖组成为Glc、Man、Gal、Ara、GalA和Rha。GL经DEAE-Cellulose离子交换柱分离,得多糖GLN、GLA-1、GLA-2和GLA-3。中性糖含量最高的GLN为多糖混合物,通过DEAE-Sephrose FF柱层析分级得到4个级分的多糖GLN-1、GLN-2、GLN-3和GLN-4。GLN-1主要由Ara、Glc、Gal和Man组成;GLN-2主要由Ara、Glc、Gal、Man和GalA组成;GLN-3主要由Ara、Gal、GalA、Glc和Man组成;GLN-4的单糖组成与GLN-3相似。

1.3 人参果多糖

刘春兰^[17]从人参果残渣中提取了一种酸性杂多糖F,由GalA、Ara、Gal、Glc、Rha、Xyl等单糖组成。杂多糖F的主体结构是由 β -(1→3)-*d*-Gal基构成的,而且部分糖基在C₄或C₆位带有侧链。杂多糖F分子中Ara以1→5苷键连接, Gal以1→4或1→6苷键相连接, GalA以1→3或1→4苷键连接, Glc以1→3苷键连接, Rha以1→4苷键连接,其中C₂位有分支。刘春兰^[18]进一步对人参果中水溶性多糖与其蛋白质的结合关系进行了研究,结果显示,人参果中水溶性粗多糖中含有的蛋白质多为游离蛋白质,在纯化多糖中含有少量的结合蛋白质,糖与蛋白质的结合是糖与蛋白质中的Thr、Ser通过O-糖苷键连接的。

2 人参多糖的降血糖活性研究进展

人参作为消渴药早在中药典籍中就有记载。实验证明,人参多糖对健康和糖尿病动物的糖代谢都有明显影响,对血糖水平有明显调整作用,能促进紊乱的糖代谢恢复正常,代替部分胰岛素的作用,对糖尿病患者有一定的治疗和保健作用^[14]。

2.1 人参多糖对胰岛素作用的影响

Suzuki Y等^[19]研究了人参多糖Panaxan A和Panaxan B降血糖的机制。结果表明,Panaxan A不影响肝脏葡萄糖激酶的活性,但可以增加葡萄糖-6-磷酸酯酶的活性;Panaxan B不影响这些酶的活性,但可降低肝糖原酶的活性。进一步研究表明,Panaxan A对血浆胰岛素水平及胰岛素敏感性没有影响,Panaxan B可以增加胰岛素敏感性,升高血浆胰岛素水平。王本祥等^[20]研究了人参糖肽(ginseng glycopeptide, GGP)的降血糖活性及机制,经腹腔或静脉注射GGP,在正常和豚佐菌素或四氧嘧啶诱导的高血糖动物模型中,都具有很好的降糖效果;并且在降糖同时,GGP可明显降低肝糖原水平,呈明显的剂量依赖性。注射GGP 20 min后,血浆胰岛素水平即明显升

高,且降糖作用持续时间可达16 h;由于胰岛素通过促进肝糖原合成降低血糖含量,进而推测,GGP不完全是通过促进胰岛素释放发挥降血糖作用的^[21]。进一步的研究发现,GGP可以通过促进磷酸化酶的活性进而分解肝糖原;同时,GGP可以增加三羧酸循环中限速酶的活性。试验证明,GGP能够与 β 肾上腺素受体发生竞争性结合。由此可见,GGP的降血糖活性是通过与 β 肾上腺素受体结合引发cAMP传导信号通路,进而促进线粒体葡萄糖的有氧酵解实现的^[22]。杨明等^[23]的研究发现,从人参根中分离得到人参多糖GH1腹腔注射正常小鼠,可促进胰岛素释放及升高血浆胰岛素水平。

2.2 人参多糖对正常血糖及高血糖动物的影响

杨明等^[23]的研究表明,人参多糖对正常小鼠血糖和肝糖原含量均有降低作用,人参多糖可增强离体二倍体人胚肺成纤维细胞的琥珀酸脱氢酶活性,这是其降血糖的主要原因。杨明等^[24]还发现,人参多糖对去肾上腺大鼠仍具有降低肝糖原和血糖的作用,表明其降低肝糖原的作用并不依赖于肾上腺素。人参多糖降低肝糖原的作用与其抑制乳酸脱氢酶活性使乳酸减少有关。杨明等^[25]进一步的研究发现,小鼠腹腔内连续注射人参多糖可明显降低链佐菌素所致的小鼠的高血糖,并且有显著的量效关系。给小鼠腹腔注射人参茎叶多糖,可明显降低正常小鼠血糖含量,增加肝糖原含量,并能对抗肾上腺素和四氧嘧啶引起的高血糖,但对葡萄糖所致的高血糖却无明显影响。连续肌肉注射人参多糖对四氧嘧啶所致的免高血糖具有相同的作用。杨明^[24]等从人参根中分离得到人参多糖GP,不同剂量GP腹腔注射正常小鼠和各种实验性高血糖小鼠,均具有明显降血糖作用。研究发现,人参多糖Panaxan A~U分别腹腔注射正常小鼠,均具有降血糖作用,其中Panaxan U、T、S、R、Q对四氧嘧啶诱发高血糖具有显著的降血糖作用,且降糖活性最高的是Panaxan A^[13]。

此外,李才等^[26]的研究发现,GGP可显著提高糖尿病大鼠尾腱胶原的溶解性,提示GGP能减轻胶原交联的程度。Kim EJ等^[27]亦观察了GGP临床的降血糖作用,结果令人满意。张秋梅等^[28]研究发现,GGP用于治疗2型糖尿病患者,可以使患者餐后2 h血糖降低较空腹血糖更明显,果糖胺也明显降低,患者的血糖控制得到改善,停药4周后血糖仍能维持在较低的水平,胰岛素抵抗减低,胰岛B细胞功能有所恢复。张旗等^[29]研究了人参糖肽注射液对糖基化的体外抑制作用,采用了3种不同的体外实验观察人参糖肽注射液对糖基化产物形成的抑制效果。结果表明,人参糖肽注射液对体外糖基化有明显抑制作用,对蛋白早期和晚期糖基化产物的形成都具有明显抑制作用,提示人参糖肽注射液可能对糖尿病慢性并发症有较好的治疗效果。

3 结语

上述研究表明,人参多糖的结构及降血糖活性与分离、纯化的手段不同而表现出差异,所以需要对其分析手段及活性机制进行进一步研究^[30-31]。这方面研究国内尚属起步阶段,研究手段还比较落后,某些方面还存在分歧,若能找到人参多糖

作用的靶组织和靶细胞,搞清药物化学结构与生物学效应的联系将有益于人参多糖的开发应用。鉴于人参多糖诸多方面的药理活性,且毒副作用少,可以预测其具有良好的开发应用前景。

参考文献

- [1] 李珂珂,杨秀伟.人参茎叶化学成分的研究进展[J].中国现代中药,2012,14(1):47.
- [2] 刘贤铭.植物多糖抗肿瘤作用研究[J].中国药房,2005,16(19):1502.
- [3] 吴发玲,施小妹,钱华,等.人参多糖抗肿瘤作用机制研究新进展[J].西北药学杂志,2010,25(5):390.
- [4] 赵俊,吴宏,王亚平,等.人参多糖的化学和药理学研究进展[J].国外医学:中医中药分册,2004,26(2):79.
- [5] 张彬,林瑞超,冯芳.人参多糖的研究概况[J].中国药事,2004,18(9):566.
- [6] Yoshiko S, Tadashi K, Naofumi M, *et al.* Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of *Panax ginseng*[J]. *Immunopharmacology*, 1998, 38(3): 287.
- [7] Lee JH, Shim JS, Lee JS, *et al.* Pectin like acidic polysaccharides from *Panax ginseng* with selective antiadhesive activity against pathogenic bacteria[J]. *Carbohydrate Research*, 2006, 341(9): 1154.
- [8] 高其品,姜瑞芝,付平平,等.人参根及茎叶多糖的化学结构及构效关系研究[J].医学研究通讯,1999, 28(3):11.
- [9] Konno C, Murakami M, Oshima Y, *et al.* Isolation and hypoglycemic activity of Panaxans Q, R, S, T and U, glycans of *Panax ginseng* roots[J]. *J Ethnopharmacol*, 1985,14(1):69.
- [10] 刘晓满.人参多糖降糖机制[D].长春:东北师范大学,2009.
- [11] Sun XB, Matsumoto T, Kiyohara H, *et al.* Cytoprotective activity of pecticpolysaccharides from the root of *Panax ginseng*[J]. *J Ethnopharmacol*,1991,31(1):101.
- [12] Tomoda M, Shimada K, konno C, *et al.* Partial structure of Panaxan A, a hypoglycaemic glycan of *Panax ginseng* roots[J]. *Planta Med*,1984,50(5):436.
- [13] 傅平平,王维盅,高其品,等.人参根多糖化学性质及抗肿瘤活性的研究[J].白求恩医科大学学报,1994,20(5):439.
- [14] 李先华.人参多糖的分离、纯化及结构研究[D].长春:东北师范大学,2007.
- [15] Zhang X, Yu L, Bi HT, *et al.* Total fractionation and characterization of the water-soluble polysaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer[J]. *Carbohydrate Polymers*,2009,77(3):544.
- [16] 倪秀珍.人参叶多糖的系统分级及抗肿瘤活性研究[D].长春:东北师范大学,2010.
- [17] 刘春兰.人参果中杂多糖F的结构研究[J].首都师范大学学报:自然科学版,1996,17(2):74.
- [18] 刘春兰.人参果水溶性多糖与其蛋白质的关系研究[J].中央民族大学学报:自然科学版,1997,6(1):49.
- [19] Suzuki Y, Hikino H. Mechanisms of hypoglycemic activity of panaxans A and B, glycans of panax ginseng roots: effects on the key enzymes of glucose metabolism in the liver of mice[J]. *Phytotherapy Research*, 1989,3(1):15.
- [20] 王本祥,杨明,金玉莲,等.人参多肽降血糖机制的研究[J].药学报,1990,25(10):727.
- [21] Wang B, Zhou Q, Yang M, *et al.* Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003,24(1):61.
- [22] Xie JT. Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharides fraction from American ginseng berry extract in ob/ob mice[J]. *Phytomedicine*,2004,11(2/3):182.
- [23] 杨明,王本祥.人参多糖降低肝糖原的作用[J].中国药理学报,1991,12(3):272.
- [24] 杨明,王本祥,金玉莲,等.人参多糖降血糖和肝糖原的作用[J].中国药理学报,1990,11(6):520.
- [25] 杨明,崔志勇,王本祥,等.人参茎叶多糖降血糖作用的研究[J].中成药,1991,13(12):24.
- [26] 李才,李相军,苗春生,等.人参糖肽对糖尿病大鼠尾腱胶原交联的改善作用[J].中国中药杂志,2005,30(7):544.
- [27] Kim EJ. The ginsenoside-Rb2 lowers cholesterol and triacylglycerol levels in 3T3-L1 adipocytes cultured under high cholesterol or fatty acids conditions[J]. *BMB Rep*, 2009,42(4):194.
- [28] 张秋梅,张喆,于德民,等.人参糖肽治疗2型糖尿病的临床观察[J].中国现代医学杂志,2003,13(6):59.
- [29] 张旗,王诗雯,苗春生,等.人参糖肽对糖基化抑制作用的体外研究[J].中国老年学杂志,2009,29(5):557.
- [30] 马萍,胡荣,王小英,等.中药人参治疗糖尿病的研究进展[J].湖北中医药大学学报,2013,15(1):63.
- [31] 王丽杰,王春艳,张冬燕,等.人参治疗糖尿病及作用机制研究进展[J].中国热带医学,2013,13(7):906.

(收稿日期:2014-07-22 修回日期:2014-10-31)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅