

·综述·

本文引用:周蕾,王梦楠,朱霄,程慧敏,王语馨,杜帆,郭冷秋.刺五加对中枢神经系统的活性成分、药理作用及临床应用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):961-964.

刺五加对中枢神经系统的活性成分、药理作用及临床应用

周蕾,王梦楠,朱霄,程慧敏,王语馨,杜帆,郭冷秋*
(苏州卫生职业技术学院药学院,江苏苏州 215000)

[摘要] 本文通过梳理近十年来国内外关于刺五加在中枢神经系统方面的研究文献,阐述刺五加对中枢神经系统作用的活性成分主要为皂苷类和黄酮类成分;刺五加在中枢神经系统方面具有改善睡眠、增强学习记忆、抗抑郁、抗帕金森病等作用 and 临床应用,但关于刺五加对多种神经系统疾病的作用机制尚不十分清楚,以期刺五加治疗中枢神经系统方面的疾病提供理论和实验依据。

[关键词] 刺五加;中枢神经系统;化学成分;药理作用;临床应用

[中图分类号]R285.5;R284;R741 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.028

Active Ingredients, Pharmacological Actions, and Clinical Applications of *Acanthopanax senticosus* in the Central Nervous System

ZHOU Lei, WANG Mengnan, ZHU Xiao, CHENG Huimin, WANG Yuxin, DU Fan, GUO Lengqiu*
(College of Pharmacy, Suzhou Vocational Health College, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[Abstract] This paper reviews the research literature about the effect of *Acanthopanax senticosus* on the central nervous system all over the world in the last decade and reveals that the main active ingredients of *Acanthopanax senticosus* for the central nervous system are saponins and flavonoids. For the central nervous system, *Acanthopanax senticosus* has several clinical applications, including improving sleep quality, enhancing learning and memory, anti-depression, and anti-Parkinson. However, the mechanism of the effect of *Acanthopanax senticosus* on various nervous system diseases remains elusive. This paper provides theoretical and experimental evidence for the clinical applications of *Acanthopanax senticosus* in the central nervous system.

[Keywords] *Acanthopanax senticosus*; central nervous system; chemical constituents; pharmacological action; clinical application

刺五加 *Acanthopanax Senticocus* (Rupr. Et Maxim.) Harms 是伞形目五加科植物,为东北道地药材,其根茎、树皮、果实均可药用。刺五加内含皂苷类、黄酮类化合物及其他多种化学成分,对中枢神经系统具有广泛作用。本文通过梳理近十年来国内外关于刺五加在中枢神经系统方面的研究文献,阐述刺五加在神经系统方面发挥作用的化学成分、药理作用和临床应用,为深入研究刺五加临床用于多种神经系统疾病的活性成分、药理作用及临床应用奠定基础,为刺五加的研究开发提供实验依据。

1 对中枢神经系统有活性的化学成分

1.1 皂苷类化合物

有学者在刺五加叶中发现了刺五加苷 A1、A2、A3、A4、C1、C2、C3、C4、D1、D2、D3、B2、E 等16种^[1-3],从叶中分离得到五加叶苷 I、K、L、M 等^[4],其中大部分属于三萜皂苷,且有单糖/双糖链连在齐墩果烷上。现代研究认为刺五加的苷类成分是其作用于神经系统的主要活性成分^[5]。

[收稿日期]2017-11-24

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81001657);江苏省大学生创新创业训练计划(201712688001Y)。

[作者简介]周蕾,女,在读本科学学生,研究方向:睡眠及学习记忆障碍。

[通讯作者]*郭冷秋,女,博士,副教授,E-mail:glq3@sina.com。

1.2 黄酮类化合物

陈貌连等^[6]利用质谱技术对刺五加叶的化学成分进行了研究,从中提取分离得到金丝桃苷(槲皮素-3-O- β -D-半乳糖)、槲皮苷(槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖)、槲皮素和芦丁(槲皮素-3-O-芦丁糖)等黄酮类成分。

1.3 其他成分

闫兆威等^[7]从刺五加果肉中分离得到儿茶酚、角鲨烯等成分。研究表明角鲨烯类成分有较强的抗氧化性^[8]。赵余庆等^[9]在刺五加提取物中分离出芝麻素、 β -谷甾醇等成分。

2 对中枢神经系统的药理作用

2.1 改善睡眠

《本草纲目》中记载刺五加能扶正固本、益智安神,主治神疲乏力、失眠健忘等症,现代药理研究也证明刺五加确有改善睡眠的作用。韩春霞等^[10]以酒石酸唑吡坦作为阳性对照,发现刺五加水煎液对戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间具有显著延长作用。张睿等^[11]发现刺五加叶茶能明显改善戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠时间,提示长期服用刺五加叶茶具有改善睡眠的作用。韩春霞等^[12]评估刺五加根水提液对自由活动大鼠睡眠时相的影响,发现刺五加根水提液增加了快动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)和慢波睡眠2期(2 phase of slow wave sleep, SWS2)的时间,说明刺五加能够延长睡眠时间,改善睡眠质量。许光辉等^[13]发现刺五加对睡眠剥夺果蝇的睡眠具有明显的改善作用。肖军等^[14]发现给予刺五加注射液的大鼠睡眠周期发生较显著的变化,其中以慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)增加最为显著,提示刺五加注射液在治疗睡眠障碍方面具有较大的优越性。

2.2 增强学习记忆

研究表明,刺五加能够增强记忆障碍动物的学习记忆能力。黄德彬等^[15]以水迷宫法测试刺五加注射液对老年痴呆型大鼠的学习能力,发现刺五加注射液能显著缩短记忆缺失模型大鼠的潜伏期,减少错误次数,研究发现其机制可能与海马单胺类神经递质有关。张茹等^[16]建立REMS睡眠剥夺大鼠记忆障碍模型,观察刺五加对其学习记忆能力的影响。结果在刺五加干预下,大鼠出错次数明显减少、认知率升高。郭冷秋等研究刺五加总苷对REMS睡眠剥夺所致记忆获得障碍^[17]和记忆巩固障碍^[18]的改善作用,实验发现刺五加总苷对记忆获得障碍和记忆巩固障碍均有一定的改善作用:刺五加给药组大鼠与

睡眠剥夺组比较,完成任务时间缩短、犯错误次数减少、认知率提高,其机制可能与增强大鼠海马CA1区PP-DG通路的突触可塑性有关。许妍姬等^[19]对老年性痴呆(Alzheimer's disease AD)模型小鼠进行实验并在实验后进行生化学检测,发现模型组跳台实验潜伏期缩短、错误反应率增加,水迷宫实验中小鼠全程游泳时间延长、无误率减少,经检测其脑组织发现MDA含量增高、SOD活性降低、TChE活性增加。而给予低、高剂量刺五加提取液能不同程度地缓解学习记忆能力障碍及脑组织生化学改变,提示刺五加提取液对学习记忆障碍的改善作用可能与脑组织生化学改变有关。

2.3 抗抑郁

研究发现,刺五加对小鼠悬尾模型、强迫游泳模型、慢性温和性不可预知应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)等多种抑郁模型均有一定的改善作用。陈忠新等^[20]用小鼠研究刺五加浸膏的抗抑郁作用,结果显示刺五加浸膏可以明显缩短小鼠悬尾的失望时间和强迫游泳的不动时间。唐晓伟等^[21]通过建立经典抑郁症模型,观察刺五加浸膏对模型动物行为学的影响,结果发现在大鼠强迫游泳实验中,刺五加浸膏能显著缩短大鼠水面停留时间。并在此实验中,各治疗组的运动学指标基本达到正常组水平,提示刺五加改善抑郁大鼠的快感缺乏以及其他行为学变化的作用可能与盐酸氯丙咪嗪相似,且在提高动物对环境的要求和自身关注度等方面的改善作用刺五加优于盐酸氯丙咪嗪。傅锦华等^[22]建立抑郁大鼠模型,应用舒肝解郁胶囊(贯叶金丝桃、刺五加)干预,分别检测大鼠内侧前额叶皮质(mPFC)及海马CA3区5-HT、DA及其代谢产物的含量。结果与模型组比较,舒肝解郁胶囊可显著升高大鼠mPFC区5-HT、DA和HVA浓度,而且海马CA3区5-HT、DA和5-HIAA浓度明显升高,表明舒肝解郁胶囊能增强抑郁模型大鼠中枢5-HT和DA神经递质系统的功能,这可能是其抗抑郁作用的神经生化机制之一。

2.4 抗帕金森

杨婷婷等^[23]采用C57 BL/6小鼠制备帕金森(Parkinson's disease PD)模型,通过测定小鼠的爬杆时间,并用免疫组化法测定小鼠黑质纹状体 γ -氨基丁酸(GABA)、黑质酪氨酸羟化酶(TH)及海马区胶质原酸性蛋白(GFAP)的阳性表达。结果显示刺五加有效部位可以增强GABA和TH的阳性表达,而对海马区GFAP则无影响,提示刺五加对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

tetrahydropyridine, MPTP) 导致的 PD 可能有脑保护作用。潘思文等^[24]构建帕金森病的细胞模型,以刺五加有效部位进行给药干预,并用 MTT 法测细胞存活率,荧光定量 PCR 法检测细胞富亮氨酸重复序列激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK 2)mRNA 的表达水平,Western blot 法和免疫细胞化学法检测细胞 LRRK 2 蛋白的表达。结果:给药组的细胞存活率明显提高,细胞中 LRRK 2 的蛋白表达水平明显降低。显示刺五加有效部位对 PD 细胞模型具有保护作用,刺五加有效部位下调 LRRK 2 蛋白的表达水平可能是其起到保护作用的机制之一。陈专等^[25]研究刺五加对鱼藤酮诱导的 PD 进行实验,结果发现给予刺五加可明显提高 PD 果蝇的攀爬能力,测定 PD 果蝇脑部多巴胺(dopamine,DA)含量,发现 DA 含量增加并呈剂量依赖性,由此提示刺五加可能为治疗 PD 的有效药物。

3 临床应用

3.1 治疗失眠

大量临床研究证实,刺五加临床用于治疗失眠症,疗效确切,不良反应低。王卫民等^[26]将 110 例顽固性失眠患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予刺五加注射液,对照组给予地西泮片,结果刺五加治疗组总有效率 72.73%,对照组总有效率 52.73%,表明刺五加注射液治疗顽固性失眠有较好疗效,且作用优于地西泮片。曹桂玉等^[27]选取 50 例重度失眠症患者给予刺五加注射液进行治疗,痊愈 20 例,显效 15 例,有效 7 例,无效 8 例,总有效率为 84%,由此可看出刺五加注射液对重症失眠有较好的治疗作用。阮宏鹏等^[28]将 67 例失眠症患者随机分成治疗组和对照组并分别使用氯硝西泮与刺五加片、氯硝西泮。结果治疗组有效率 94%,对照组 69%,可见刺五加片对辅助治疗失眠症疗效显著。

3.2 治疗血管性痴呆

为观察刺五加对血管性痴呆有辅助治疗作用,临床在血管性痴呆基础治疗之上应用刺五加注射液或刺五加其他剂型进行观察。李富慧等^[29]将 82 例血管性痴呆患者随机分为观察组和对照组,观察组在基础治疗之上应用刺五加注射液及盐酸多奈哌齐,在治疗前后进行瑞文测验联合型(combined Raven's test,CRT)及临床记忆量表(clinical management system,CMS)的检测。发现 CRT 评分显示出观察组治疗后在类同比较、比较推理、系列关系、抽象思维等方面比对照组疗效更显著;CMS 评分表明观察组治疗后的联想学习、指向记忆、图形再认、人像特点回忆、

总分比对照组治疗效果更好。由此可看出刺五加联合盐酸多奈哌齐对改善血管性痴呆患者的认知障碍具有显著疗效。杨蕾等^[30]将 74 例血管性痴呆患者,随机平均分为对照组与观察组,对照组 37 例患者予以常规治疗,而观察组 37 例患者则再予以刺五加联合盐酸多奈哌齐,通过对比两组患者简易精神状态检查(mini-mental state examination,MMSE)、日常生活能力量表(activity of daily living scale,ADL)以及痴呆程度(clinical dementia rating,CDR)评分对刺五加治疗血管性痴呆的疗效进行评价。结果显示对照组总有效率为 70.27%,观察组为 91.89%,同时两组患者的 MMSE、ADL 以及 CDR 评分治疗后均比治疗前有改善,且观察组改善程度更具优势。由此可见,采用刺五加制剂联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆,能够改善认知功能障碍,并能在一定程度提高其生活质量。

3.3 治疗帕金森病

临床使用刺五加治疗 PD 常与其他治疗 PD 药物联合应用,通过相关评分对刺五加的治疗作用及安全性进行评价。程秀兰等^[31]对 28 例 PD 患者在原有药物的基础上加用刺五加片口服 3 个月,治疗前、后进行临床症状的运动功能评分(MDRSPD)和各项实验安全性检查。结果显示:2 例无效(7.1%),6 例稍进步(21.4%),12 例进步(42.8%),8 例明显进步(28.5%),与原先的进步率相比显著提高。除 1 例出现皮疹外,其他未发现明确不良反应。由此可以看出,刺五加与美多巴联合治疗 PD 有效且安全性较高。况时祥等^[32]研究发现,应用刺五加注射液配合西药治疗可明显改善 PD 的临床症状,延长开期,减少剂末少动症状。

3.4 治疗抑郁症

临床在使用刺五加治疗抑郁症时常与化学合成抗抑郁药物联合应用,通过相关抑郁量表评分对治疗作用进行评价。刘宏等^[33]将 56 例脑卒中后抑郁状态患者随机分为治疗组(加用刺五加注射液)和对照组(常规治疗),进行对照观察。用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)、日常生活能力指数量表(Barthel,BL)及神经功能缺损评分量表(scandinavian stroke scale,SSS)进行评定其疗效。结果显示治疗组 HAMD 评分治疗后较治疗前显著下降,而对照组治疗前后无显著差异。治疗组治疗后 SSS 评分显著降低,BL 评分明显提高,与对照组相比有显著差异。提示刺五加注射液不仅对抑郁有明显效果,且可促进脑卒中后神经功能的恢复。周晋丽等^[34]对 96 名抑郁症患者采用刺五加注射液穴位注

射并给予文拉法辛进行治疗,结果总有效率为95.83%,提示刺五加注射液穴位注射治疗抑郁效果显著。黄文等^[35]将100例脑梗塞伴抑郁症患者随机分为刺五加组与复方丹参组,治疗一个疗程后,两组相比,刺五加组的有效率明显高于复方丹参组,提示刺五加注射液为治疗脑梗塞伴有抑郁表现的理想药物。

4 小结

综上所述,作为临床神经系统疾病常用治疗中药,刺五加具有改善睡眠、增强学习记忆、抗焦虑、抗抑郁、抗帕金森病等作用,广泛用于治疗失眠、焦虑症、血管性痴呆、帕金森病以及抑郁症等,且治疗效果显著。但目前关于刺五加治疗以上多种神经系统疾病的有效成分和作用机制仍不十分清楚,严重制约了刺五加的开发和临床应用。经前人研究表明睡眠与学习记忆关系密切,睡眠及记忆障碍是多种神经系统疾病如焦虑、抑郁、老年痴呆、帕金森病等共有的临床症状。因此,刺五加可能通过改善睡眠和记忆,从而对以上多种疾病起治疗作用。但目前从睡眠记忆这一方面研究比较少,随着现代化学及医学研究技术和手段的飞速发展,对刺五加的化学成分、药理作用及作用机制等方面的研究也将更加深入。

参考文献:

[1] SHAO C J. Saponins from leaves of *Acanthopanax senticosus* Harms [J]. *Chem Pharm Bull*,1989,37(1):42.
 [2] LI Z F, WU Z H, CHEN G. et al. Two new com-pounds from *Acanthopanax senticosus* Harms[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2009,11(8):715-718.
 [3] 朱立刚,李志峰.刺五加的化学成分研究[J].*黑龙江中医药*,2013,42(5):852-855.
 [4] 侯团章.中药提取物[M].北京:中国医药科技出版社,2004:119-120.
 [5] 白云,刘莉莉,刘萍,等.刺五加的研究进展[J].*黑龙江科技信息*, 2014,34(21):72.
 [6] 陈貌连,宋凤瑞,郭明全,等.刺五加叶中黄酮类化合物的结构鉴定[J].*高等学校化学学报*,2002,23(5):805-808.
 [7] 闫兆威,周明娟,卢丹,等.刺五加果肉化学成分的研究[J].*天然产物研究与开发*,2013,22(3):1015-1017.
 [8] 金祖汉,金捷,毛培江,等.角鲨烯对四氯化碳急性肝损伤模型小鼠的抗氧化和护肝作用研究[J].*浙江中医药大学学报*,2015,39(9):666-670.
 [9] 赵余庆,杨松松,柳江华,等.刺五加化学成分的研究[J].*中国中药杂志*,1993,18(7):428-429.
 [10] 韩春霞,李廷利,郭冷秋,等.刺五加水煎剂改善睡眠作用研究[J].*中华中医药学刊*,2007,25(10):2084-2085.
 [11] 张睿,李廷利,陈宏昌,等.刺五加叶茶调节戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间的影响[J].*黑龙江中医药*,2015,44(1):52-53.

[12] 韩春霞,李廷利,郭冷秋,等.刺五加根水提液对大鼠睡眠时相的影响[J].*中药药理与临床*,2007,23(5):148-149.
 [13] 许光辉,李廷利,等.刺五加对果蝇睡眠剥夺模型睡眠及全基因组表达谱的影响[J].*中药药理与临床*,2012,28(5):119-121.
 [14] 肖军,朱易凡,张宁新,等.刺五加注射液对大鼠睡眠影响的实验研究[J].*河北医药*,2009,31(9):1031-1032.
 [15] 黄德彬,刘晓海.刺五加注射液对衰老模型大鼠学习记忆障碍及海马单胺类神经递质的影响[J].*湖北民族学院学报*,2008,25(3):1-4.
 [16] 张茹,李廷利,刘晓岩,等.刺五加对睡眠剥夺大鼠记忆及海马LTP的影响[J].*中药药理与临床*,2011,27(1):63-66.
 [17] 郭冷秋,郭壮丽,康施瑶,等.刺五加总苷对REM睡眠剥夺所致大鼠记忆获得障碍的改善作用及其LTP机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2014,20(13):125-128.
 [18] 郭冷秋,郭壮丽,叶晓楠,等.刺五加总苷对睡眠剥夺所致大鼠记忆巩固障碍及海马群峰电位的影响[J].*中国新药杂志*,2014,23(19):2304-2308.
 [19] 许妍姬.刺五加对痴呆模型小鼠记忆障碍及MDA含量、SOD和乙酰胆碱酯酶活性的影响[J].*中国老年学杂志*,2010,30(9):1238-1240.
 [20] 陈忠新,李强,闫莉莉,等.刺五加浸膏抗抑郁作用的实验研究[J].*黑龙江科技信息*,2011,21(13):48.
 [21] 唐晓伟,李伟,林圣斌,等.刺五加对抑郁症大鼠行为学的影响[J].*中国应用生理学杂志*,2010,26(3):333-335.
 [22] 傅锦华,刘勇.舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠脑内5-HT、DA及其代谢产物水平的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(6):47-51.
 [23] 杨婷婷,刘树民,崔立然,等.刺五加有效部位对C57BL/6小鼠PD模型GABA、TH、GFAP影响的实验研究[J].*中成药*,2009,31(11):1662-1665.
 [24] 潘思文,白云,阎超,等.刺五加有效部位干预MPP⁺诱导PC12细胞损伤中LRRK2的表达[J].*中国药师*,2017,20(4):612-616.
 [25] 陈专,李廷利.刺五加对鱼藤酮诱导的帕金森病果蝇模型作用的研究[J].*中国中医药科技*,2011,18(5):410.
 [26] 王卫民,屈宝华.刺五加注射液治疗老年性失眠症100例[J].*中国医药指南*,2013,11(8):278-279.
 [27] 曹桂玉,曹方瑞.刺五加注射液治疗重度失眠症50例[J].*医药理论与实践*,2011,24(1):43-44.
 [28] 阮宏鹏.刺五加辅助治疗失眠症32例[J].*现代中西医结合杂志*, 2010,19(17):2140.
 [29] 李富慧.刺五加联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆认知功能障碍的疗效[J].*中国老年学杂志*,2011,31(14):2668-2669.
 [30] 杨蕾.刺五加联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆认知功能障碍的疗效[J].*医学理论与实践*,2016,29(9):1157-1158.
 [31] 程秀兰,夏丽红.刺五加与美多巴联合治疗帕金森氏病[J].*光明中医*,2010,25(10):1883-1884.
 [32] 况时祥,谢敏,杨丹,等.刺五加治疗帕金森病的临床研究[J].*吉林中医药*,2004,25(1):14-15.
 [33] 刘宏.刺五加注射液治疗卒中后抑郁及神经功能缺损的疗效观察[J].*海南医学*,2008,19(1):56-53.
 [34] 周晋丽.刺五加注射液穴位注射治疗抑郁症96例[J].*中医外治杂志*,2012,21(4):34.
 [35] 黄文,吕伟华,庞龙,等.刺五加注射液治疗脑梗塞伴抑郁症的疗效观察[J].*中国药物滥用防治杂志*,2011,17(3):153-155.