

酸枣仁皂苷 A 的药理学研究进展

祝凌丽, 邵红艳

(安庆医药高等专科学校药理学教研室, 安徽 安庆 246052)

摘要:酸枣仁皂苷 A(JuA)是酸枣仁中皂苷的主要成分。国内外研究表明 JuA 具有镇静催眠、降压降脂、抗炎、抗缺氧、增强免疫功能以及对心脏的保护等广泛的药理效应。随着药理学研究方法和技术的更新以及神经生物学的发展, JuA 的药动学及其具有广泛的药理学作用不断被发现和深入研究。该文旨在对 JuA 的药动学研究和药理作用的研究进展作一综述, 以期对以后的研究有所裨益。

关键词:酸枣仁皂苷 A; 药动学; 药效学; 镇静催眠

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.005

Pharmacokinetics and pharmacologic activities research progress of Jujuboside A

ZHU Lingli, SHAO Hongyan

(Department of Pharmacy, Anqing Medical College, Anqing, Anhui 246052, China)

Abstract: Jujuboside A(JuA) is one of the main components of saponin in Semen Zizyphi Spinosae (SZS) which is a traditional Chinese medicine. Domestic and foreign researches showed that pharmacological effects of JuA lie in sedative and hypnotic, Anti-hypertension, reducing blood lipid, anti-inflammation, oxygen resistance, enhance the immune function, the protection on the heart and so on. With the update of pharmacology research methods and technologies and the development of neurobiology, pharmacokinetics and extensive pharmacological effects of JuA have been found and further study. To be useful for the later research, this paper reviews the research progress on pharmacokinetics and pharmacologic activities of JuA.

Key words: Jujuboside A; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Sedative and hypnotic

酸枣仁皂苷 A(JuA) 是传统安神宁心中药——酸枣仁中皂苷的主要成分之一。1978 年 Otsuka 等^[1] 确认了 JuA 的结构式(图 1)及糖链部分的排列, 为达玛烷型三萜皂苷化合物。近年来, JuA 的药动学和药效学的研究逐渐完善, 随着药理研究方法和技术的不断革新, 其作用机制的研究不断深入。本研究综述 JuA 的药动学和药效学及其机制的研究进展。

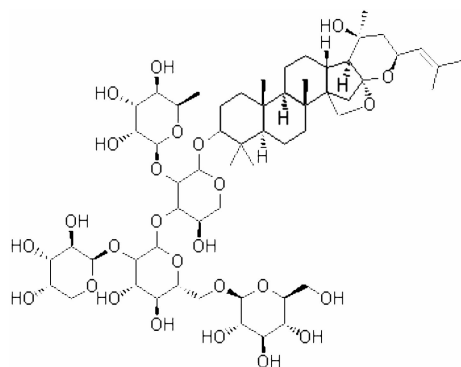


图 1 JuA 的化学结构式

1 JuA 的药动学

JuA($C_{58}H_{94}O_{26}$) 为双亲特性, 分子大, JuA 含有较多糖配体, 难透过血脑屏障, 水解为酸枣仁皂苷元可透过血脑屏障(BBB)。JuA 在大鼠体内呈现线性动力学特征, 药物可能是以原型的形式或发生某种转化后大量存在与胃肠道中, 或是通过其他途径发挥药效作用^[2]。

Liu 等^[3] 利用液相色谱-质谱串联 LC-MS/MS 检测大鼠血浆中的 JuA 及研究其药动学, 发现大鼠口服给药后药动学符合二房模型, 主要的药代动力学参数: $Kel = (0.1022 \pm 0.023) h^{-1}$, $t_{(1/2\beta)} = (6.7 \pm 0.9) h$, $AUC_{0-36} = (1989.6 \pm 421.7) h \cdot ng^{-1} \cdot mL^{-1}$, $AUC_{0-\infty} = (2159.1 \pm 401.4) h \cdot ng^{-1} \cdot mL^{-1}$, $V_d = (131.3 \pm 38.6) L$, $Cl_{tot} = 39.95247 L \cdot h^{-1}$, $T_{max} = (2.0 \pm 0.0) h$, $C_{max} = (252.4 \pm 39.7) \mu g \cdot L^{-1}$ 。Zhang 等^[4] 利用高效液相色谱-质谱串联(HPLC-MS/MS)法检测 JuA 尾静脉注射和灌胃大鼠不同时间血浆中 JuA 的含量, 测定出 JuA 在 $40 \sim 4000 \mu g \cdot L^{-1}$ 的范围内线性关系良好($r^2 = 0.9991$), 静脉给药的药

动力学参数为 $K_e = 0.28 \text{ h}$, $t_{1/2} = 2.55 \text{ h}$, $T_{max} = 0.17 \text{ h}$, $C_{max} = 853.97 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $AUC_{0 \rightarrow t} = 2\ 839.89 \text{ h} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 3\ 201.51 \text{ h} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, $F = 1.32\%$ 。灌胃给药的药动力学参数为 $K_e = 0.51 \text{ h}$, $t_{1/2} = 1.35 \text{ h}$, $T_{max} = 2 \text{ h}$, $C_{max} = 42.84 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $AUC_{0 \rightarrow t} = 206.02 \text{ h} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 211.13 \text{ h} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, 两结果显示了 JuA 口服给药吸收很快, 消除很慢, 生物利用很低。

2 JuA 的药效学

2.1 JuA 对机体细胞的作用

2.1.1 对脑细胞的保护作用 JuA 对神经元有保护作用, 缓解脑缺血再灌注引起的损伤, 神经保护的可能机制: 一是 JuA 与其抗氧化活性相关, 氧化应激被证明是阿尔茨海默病 (AD) 发病的主要毒性诱发因素。超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 是细胞内保护氧化应激的重要的抗氧化酶。氧化应激的最常见的结果是脂质过氧化作用^[5]。脂质过氧化的常见标识物是丙二醛 (MDA)^[6], MDA 是脂质过氧化的最后的产物, 对细胞和细胞膜有毒性。有研究结果^[7]表明, JuA 通过减少在海马体和大脑皮层的 MDA 数量以减少氧化损伤; 也有报道^[8] JuA 通过降低脂质过氧化物的浓度, 有效抑制钙调蛋白 (CaM) 活化的环腺苷磷酸二酯酶活性, 使血清中环磷酸腺苷含量升高, 从而明显降低缺血灌注大鼠血清中脂质过氧化物的浓度, 提高 SOD 活性, 减轻细胞内 Ca^{2+} 超载, 并能清除自由基, 减少神经元细胞的凋亡。二是抑制谷氨酸 (Glu) 释放, Glu 是中枢神经系统兴奋性氨基酸 (EAA), JuA 能抑制脑组织 Glu 免疫组化阳性细胞的表达, 缓解谷氨酸升高引起细胞大量 Ca^{2+} 内流导致的细胞凋亡^[9]。三是增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 表达, GABA 是以 Glu 为底物经谷氨酸脱羧酶脱羧而成。JuA 能增加 GABA 的含量, 增强 GABA 的表达, 对神经功能有一定的改善作用, 抑制细胞凋亡^[10-11]。

2.1.2 对心肌细胞的保护作用 有研究报道^[12] 过氧化氢诱导心肌细胞活性下降, 凋亡率明显增加, JuA 可能抑制线粒体信号通路中 Caspase-3 和 Caspase-9。亦有报道^[13] 其机制可能与下调胞浆中 cytc 蛋白表达和 Caspase-3 活性有关。并有报道^[14] JuA 可抑制再灌注损伤后大鼠心肌组织 bcl-2 降低和 bax 表达的升高, 可降低心肌细胞凋亡指数, 对缺血再灌注损伤大鼠心律失常具有保护作用。

2.1.3 对视神经节细胞的保护作用 JuA 具有钙拮抗及降低细胞内 Glu 的作用, 由于细胞内 Ca^{2+} 超载和 Glu 兴奋毒性与青光眼的发生发展尤其与视网膜神经细胞 (RGCs) 凋亡有着密切的联系。林志雄等^[15] 通过建立急性高血压大鼠模型将 JuA 引入青光眼领域的研究, 发现 JuA 可降低 THY-1 蛋白含量和 mRNA 的表达, 达到了保护视神经节细胞的作用。

2.1.4 对肝细胞的影响 徐吉敏等^[16] 采用 MTT 法进行体外实验, 观察 JuA 对人正常肝细胞 (LO₂ cell)、大鼠肝星状细胞 (HSC)-T6 和人肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖的影响, 发现 JuA 对 LO₂ cell, HSC-T6 的活性均无抑制作用, 对 SMMC-7721 有显著抑制, 提示了 JuA 可能有一定的抗癌作用, 为后期抗癌作用的研究提供了参考。

2.2 JuA 对镇静催眠的影响 酸枣仁是传统的宁心安神药, 其皂苷提取物能减少小鼠的自主活动, 有镇静催眠作用, JuA 是皂苷提取物的主要成分, 有研究表明 JuA 可减少自主活动次数, 有很好的镇静催眠作用。

封洲燕等^[17] 发现 JuA 显著降低小鼠总活动强度和增加安静状态时间。JuA 的镇静效果比 DZP 更稳定、更持久。然而, JuA 未能抵制和延缓小鼠诱导的癫痫活动。早期研究报道^[18], 运用细胞外记录仪检测海马切片 CA1 区神经的群信号, 发现 JuA 能提高颗粒细胞兴奋性突触后电位 (EPSP) 和群峰电位 (PS) 的振幅, 抑制青霉素钠引起的大鼠海马 CA1 区过度兴奋。有研究^[19] 采用氨基甲酸乙酯麻醉大鼠后脑室内注射 JuA, 以检测其对齿状回颗粒细胞层成对的脉冲响应的影响, 及体外检测在 JuA 对海马切片 CA1 区锥体细胞的反应, 结果显示 JuA 明显降低颗粒细胞第一反应的 EPSP 斜率和 PS 振幅, 亦可明显降低海马 CA1 锥体细胞反应的 EPSP 和 PS 的振幅, 体内体外实验的结果一致, 提示了体内体外 JuA 对海马形成有抑制作用。

此外, 有研究^[20] 发现 JuA 可以抑制盘尼西林钠诱导海马 CA1 区过度兴奋, 故推测 JuA 减少自主活动可能与 JuA 抑制海马谷氨酸介导的兴奋通路有关。JuA 可以显著降低谷氨酸诱导 Ca^{2+} 的增加, 通过其对 CaM 拮抗作用对 Glu 介导兴奋信号通路产生抑制作用。同时在体内检测大脑皮层脑电图 (EEG)、海马的 Glu 浓度和功率谱密度 (PSD) 分析再发现^[21], JuA 能显著降低青霉素钠诱发的海马

Glu 浓度增高,抑制大脑皮层 EEG 的 $\delta 1$ 和 $\delta 2$ 波强度的增加,降低 PSD 的重心频率,不同于地西洋影响 EEG 的 $\beta 2$ 波。JuA 对神经抑制作用比其对 Glu 抑制作用更稳定持久。随后 Wang 等^[22]进一步验证了 JuA 明显降低了小鼠总活动强度,从基因转录水平阐明 JuA 对小鼠的抑制作用,证实了 JuA 对小鼠自主活动有抑制作用,同时对小鼠海马 *Mark3* 和 *Rpgripl* 基因有上调作用。其作用存在两条可能通路,一是直接或间接对海马 *Mark3* 和 *Rpgripl* 基因有上调作用,而引起自主活动减少,另一是通过未知机制导致自主活动减少而引起海马 *Mark3* 和 *Rpgripl* 基因的上调。两条通道揭示了自主活动的减少和海马 *Mark3* 和 *Rpgripl* 基因的上调有着密切的联系。

有研究证实 JuA 和地西洋对 $GABA_A$ 受体 ($GABA_A$ -R) 各个亚型表达的调节作用既相似也有不同^[23-24],且能增加 GABA 的表达。JuA 易水解,其水解产物酸枣仁皂苷元可以透过 BBB 并与 $GABA_A$ -R 结合位点上的关键残基 $\beta 2$ -Thr266 和 $\beta 2$ -Thr229 形成氢键结合而发挥镇静催眠作用^[2]。还有研究显示脑室内注射 JuA 不影响自主活动^[25],我们进一步发现 JuA 可能通过影响血液中的化学物质然后影响受体、神经递质、酶、信号转导和电子载体,而不是直接作用于中枢神经系统神经递质而产生镇静作用,或者是 JuA 的代谢物能透过 BBB 作用于神经递质。

2.3 JuA 对学习记忆的影响 海马主要负责记忆和学习,日常生活中的短期记忆都储存在海马体中,一个事物在短时间内被重复提及的话海马体就会将其转存入大脑皮层,成为永久记忆。以往研究报道的 JuA 对神经细胞和海马神经元的保护作用^[8,11],提示了 JuA 可能有改善学习记忆作用。

在研究 JuA 对阿尔茨海默病的作用中^[25],连续 5 d 在给予 $A\beta_{1-42}$ 诱导为认知障碍的小鼠脑室内注射 JuA。通过水迷宫、Y-迷宫和主动避障仪检测发现 JuA 能改善学习记忆,降低海马中 $A\beta_{1-42}$ 水平,抑制胆碱酯酶 (AChE) 和一氧化氮 (NO) 的活性,能降低脑室内注射 $A\beta_{1-42}$ 小鼠的海马和大脑皮层的 MDA 的升高。JuA 改善 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 小鼠的海马中神经元胞体的肿胀和异常及核萎缩等病理学损伤。并发现 JuA 可显著降低海马和大脑皮层 NO 水平以提高认知, JuA 可能用于治疗 AD。

线粒体功能紊乱被认为是 $A\beta$ 行为毒性的最早

因素^[26]。研究^[25]显示 JuA 显著消除 $A\beta_{1-42}$ 诱导的病理损害。另外,有研究^[27]报道 JuA 能降低线粒体中可以激活细胞凋亡的 Caspase-9 和 Caspase-3 活性。Swerdlow 等^[28]在 2004 年最先报道 AD 线粒体级联假说,认为线粒体功能影响淀粉样前体蛋白 (APP) 表达、应用程序处理和 $A\beta$ 累积物。研究证实了线粒体能启动和驱动多种 AD 病态^[29]。Caspase-9 和 Caspase-3 在线粒体内能激活细胞凋亡。研究^[25]提示了 JuA 亦可能是通过降低减少 Caspase-9 和 Caspase-3 活性以提高学习记忆的能力。

2.4 JuA 对炎症应激反应影响 JuA 通过对 NO 和 AChE 影响对炎症有一定的对抗作用^[8]。NO 在炎症反应中发挥一定的作用,大量的 NO 能刺激一些蛋白质和酶参与炎症反应,如 NF- κ B 和 MAPKS 通路^[30]。有报道^[31]NO 有促氧化作用,过量的 NO 会产生细胞毒性。JuA 可显著降低海马和大脑皮层 NO 水平。除此之外,脑室内注射 JuA 5 d,可明显阻止了 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AChE 增加。AChE 被认为是轻度全身(系统性)炎症一个标识物,可以水解血浆中的乙酰胆碱 (ACh)^[32]。AChE 抑制剂 (AChEI) 有抗炎作用,可以增加细胞外 ACh 的浓度, ACh 能抑制肿瘤坏死因子和炎症因子的产物^[33],故得出 JuA 可能是通过降低 NO 和 AChE 水平发挥抗炎作用。

3 总结

本研究归纳了 JuA 的药动学和药效学的研究进展。JuA 的药动学研究还处于初步阶段,其体内分布和代谢规律均未明确,还待进一步探索。JuA 的药理学作用广泛,作用机制错综复杂。如何将药代动力学和药效学结合,以更好的发掘 JuA 的药理学作用和药用价值,值得更深层次探讨。

参考文献

- [1] OTSUKA H, AKIYAMA T, KAWAI KI, et al. The structure of jujubosides A and B, the saponins isolated from the seeds of *Zizyphus jujuba* [J]. *Phytochemistry*, 1978, 17(8): 1349-1352.
- [2] CHEN CY, CHEN YF, TSAI HY. What is the effective component in suanzaoren decoction for curing insomnia? Discovery by virtual screening and molecular dynamic simulation [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2008, 26(1): 57-64.
- [3] LIU C, LI Y, ZHONG Y, et al. An LC-MS/MS method for determination of jujuboside A in rat plasma and its application to pharmacokinetic studies [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 899: 21-26.
- [4] ZHANG Y, XIE JB, ZHANG YQ. Determination of Jujuboside A in

- Rat Plasma by HPLC-MS/MS and Its Pharmacokinetics Study[J]. Food Research And Development, 2015, 36(3):110-114.
- [5] YIN Y, REN Y, WU W, et al. Protective effects of bilobalide on A β (25-35) induced learning and memory impairments in male rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 106:77-84.
- [6] HU D, CAO Y, HE R, et al. Schizandrin, an antioxidant lignan from Schisandra chinensis, ameliorates A β 1-42-induced memory impairment in mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012:721721.
- [7] ZAMPAGNI M, WRIGHT D, CASCELLA R, et al. Novel S-acyl glutathione derivatives prevent amyloid oxidative stress and cholinergic dysfunction in Alzheimer disease models[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(8):1362-1371.
- [8] 陆晖, 陆艳玲, 吴云虎, 等. 酸枣仁皂甙 A 对脑缺血再灌注损伤大鼠神经保护作用的研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(5):621-623.
- [9] 张永全, 陆晖, 熊瑜, 等. 酸枣仁皂苷 A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注后谷氨酸免疫组化阳性细胞及神经行为学的影响[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(6):88-90.
- [10] 陆晖, 吴云虎, 陆艳玲, 等. 酸枣仁皂苷 A 对脑缺血再灌注损伤大鼠神经行为学及脑组织氨基酸含量的影响[J]. 广西中医药, 2008, 31(6):47-50.
- [11] 吴云虎, 陆晖, 张永全. 酸枣仁皂苷 A 对大鼠脑缺血海马区氨基酸递质水平及细胞凋亡的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7):403-405.
- [12] 黄宜生, 潘芸芸, 贾钰华. 酸枣仁皂苷 A 抗过氧化氢诱导心肌细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3):454-456.
- [13] 黄宜生, 贾钰华, 糜小英. 酸枣仁皂苷 A 预处理对过氧化氢诱导大鼠心肌细胞凋亡的作用[J]. 西部中医药, 2013, 26(7):8-11.
- [14] 黄宜生, 贾钰华, 孙学刚, 等. 酸枣仁皂苷 A 对缺血再灌注损伤大鼠心律失常及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国新药与临床药理, 2011, 22(1):51-54.
- [15] 林志雄, 王玮. 酸枣仁皂甙 A 对急性高血压大鼠视网膜神经节细胞的保护作用[J]. 解剖学研究, 2010, 32(1):49-52.
- [16] 徐吉敏, 张世安, 黄艳, 等. MTT 法研究酸枣仁皂苷 A 对肝细胞、肝星状细胞和肝癌细胞增殖的影响[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3):281-284.
- [17] 封洲燕, 郭殿武, 苏松, 等. 酸枣仁皂甙 A 镇静和抗惊厥作用试验[J]. 浙江大学学报, 2002, 31(2):103-106.
- [18] SHOU CH, WANG J, ZHENG XX, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on penicillin sodium induced hyperactivity in rat hippocampal CA1 area in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(11):986-990.
- [19] SHOU C, FENG Z, WANG J, et al. The inhibitory effects of jujuboside A on rat hippocampus in vivo and in vitro[J]. Planta Med, 2002, 68(9):799-803.
- [20] ZHANG M, NING G, SHOU C, et al. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus[J]. Planta Med, 2003, 69(8):692-695.
- [21] LU YJ, ZHOU J, ZHANG SM, et al. Inhibitory effects of jujuboside A on EEG and hippocampal glutamate in hyperactive rat[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(4):265-271.
- [22] WANG C, YOU ZL, XIA Q, et al. Upregulation of Mark3 and Rpgrip1 mRNA expression by jujuboside A in mouse hippocampus[J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(3):334-338.
- [23] YOU ZL, XIA Q, LIANG FR, et al. Effects on the expression of GABAA receptor subunits by jujuboside A treatment in rat hippocampal neurons[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(2):419-423.
- [24] WANG XX, MA GI, XIE JB, et al. Influence of JuA in evoking communication changes between the small intestines and brain tissues of rats and the GABA_A and GABA_B receptor transcription levels of hippocampal neurons[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 159:215-223.
- [25] LIU Z, ZHAO X, LIU B, et al. Jujuboside A, a neuroprotective agent from semen Ziziphi Spinosae ameliorates behavioral disorders of the dementia mouse model induced by A β 1-42[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 738:206-213.
- [26] MORÁN M, MORENO-LASTRES D, MARÍN-BUERA L, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction: implications in neurodegeneration[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(3):595-609.
- [27] 黄宜生, 潘芸芸, 贾钰华. 酸枣仁皂苷 A 抗过氧化氢诱导心肌细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3):454-455.
- [28] SWERDLOW RH, KHAN SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease[J]. Med Hypotheses, 2004, 63(1):8-20.
- [29] SWERDLOW RH, BURNS JM, KHAN SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(8):1219-1231.
- [30] GUO LY, HUNG TM, BAE KH, et al. Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of Schisandra chinensis Baill[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 591(1/3):293-299.
- [31] YADAV R, SAMUNI Y, ABRAMSON A, et al. Pro-oxidative synergic bactericidal effect of NO: kinetics and inhibition by nitroxides[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 67:248-254.
- [32] DAS UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation[J]. Med Sci Monit, 2007, 13(12):214-221.
- [33] PRAKASH A, MEDHI B, CHOPRA K. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid- β induced experimental model of Alzheimer's disease[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 110:46-57.

(收稿日期:2016-08-18, 修回日期:2016-09-03)