

四环三萜化合物在神经系统疾病中的研究进展

杨素梅¹,梅佳辉¹,姜睿¹,杨曦亮^{1,2,3*}

¹ 武汉科技大学 医学院药理学系; ² 武汉科技大学感染免疫与肿瘤微环境研究所;

³ 职业危害识别与控制湖北省重点实验室, 武汉 430081

摘要: 神经系统疾病是严重危害人类健康的一类疾病, 其因复杂的发病机制和神经性损伤的不可逆, 至今仍是一大难题。神经系统天然药物的研究和开发已经受到国内外学者的广泛关注。四环三萜是植物体内重要的次生代谢产物, 在自然界中分布广、活性强。本文通过查阅近 5 年四环三萜在神经系统领域的文献报道, 综述了具有神经药理活性的四环三萜化合物 37 个, 包括达玛烷型、羊毛脂烷型和环阿屯烷型。对四环三萜化合物的结构类型、植物来源、神经药理活性、构效关系进行详细综述, 为四环三萜类化合物在神经系统领域的新药发现和药物设计提供科学依据。

关键词: 四环三萜; 神经系统疾病; 化学结构; 药理作用; 构效关系

中图分类号: R284; R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)12-2157-11

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.12.020

Research progress of tetracyclic triterpenes in nervous disorders

YANG Su-mei¹, MEI Jia-hui¹, JIANG Rui¹, YANG Xi-liang^{1,2,3*}

¹ School of Medicine, Department of Pharmacy, Wuhan University of Science and Technology;

² Institute of Infection, Immunology and Tumor Microenvironments, Wuhan University of Science and Technology;

³ Hubei Province Key Laboratory of Occupational Hazard Identification and Control,

Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China

Abstract: Neurological disorders are regarded as a kind of disease endangering human health seriously, which are characterized by complex pathogenesis and the irreversible neurological damage. It's still one of the diseases that are very difficult to overcome. Recently, the research and development of novel drugs-derived from natural products for the treatment of neurological disorders has been attracted great attention by scholars at home and abroad. Tetracyclic triterpenes are important secondary metabolites of plants that are widely distributed in nature with strong bioactivities. In this paper, thirty-seven tetracyclic triterpenes with neuropharmacological activities were summarized, including damarane, lanolane and cycloaltonane. The structure types, plant sources, neuropharmacological activities and structure-activity relationships of them are reviewed as well in detail based on literature reports in the past five years. This article aims to provide scientific references for the new drug discovery and drug design of tetracyclic triterpenoids.

Key words: tetracyclic triterpenoids; nervous system diseases; chemical structure; pharmacological effect; structure-activity relationship

四环三萜化合物是植物界中具有多种生物活性的一类重要次生代谢产物, 多以游离或成苷的形式存在于自然界中。神经系统是机体内具有调节功能的主导系统, 其一旦受损则不可逆。由于全球人口

老龄化加剧, 老年痴呆、帕金森病、脑卒中、癫痫等神经系统疾病对人类健康的危害日益加重, 且发病率呈上升和年轻化趋势, 病毒攻击及其他疾病亦会导致神经系统损伤^[1,2]。天然药物不良反应小且效果显著, 在神经系统疾病领域的研究和开发已经受到国内外学者的广泛关注。但目前鲜有具有神经活性的四环三萜的综述报道。本文从结构类型、植物来源、神经药理活性和构效关系等方面, 对近五年来具

收稿日期: 2020-08-25 接受日期: 2020-12-01

基金项目: 国家自然科学基金(31900286); 湖北省自然科学基金(2020CFB521); 湖北省大学生创新训练青年项目(S202010488012)

* 通信作者 Tel: 86-27-68893283; E-mail: yxlyx117@163.com

有神经活性的四环三萜化合物进行综述,为神经系统疾病的药物研发提供科学依据和参考。

1 四环三萜化合物的分类

从结构特点来看,主要分为三大类:达玛烷型(1~19)、羊毛脂烷型(20~29)和环阿屯烷型(30~37),详见表1和图1,本文综述具有神经药理活性的四环三萜化合物37个,详述如下。

1.1 达玛烷型

在具有神经活性的四环三萜中,达玛烷型的植物来源最广泛,主要源自五加科,例如我国人参、三七、西洋参等植物,主要活性成分是达玛烷型^[3]。具体参见化合物1~19(见表1)。

1.2 羊毛脂烷型

具有神经活性的羊毛脂烷型大部分来自于多孔

菌科赤芝的干燥子实体灵芝和茯苓的干燥菌核。研究表明,灵芝子实体的化学成分以羊毛脂烷型三萜为主,在神经系统疾病治疗上的研究也较为集中,其主要成分为灵芝酸。具体参见化合物20~29(表1)。

1.3 环阿屯烷型

环阿屯烷型亦称为环菠萝蜜烷型,该类型的神经活性成分存在于莎草科、豆科、毛茛科以及西番莲科。豆科黄芪较早用于治疗神经系统疾病,其目前的临床制剂主要成分为黄芪甲苷。另外莎草科香附子具有抗抑郁作用,西番莲科西番莲具有减轻神经毒性作用。具体活性成分参见化合物30~37(见表1)。

表1 具有神经系统活性的四环三萜化合物

Table 1 Tetracyclic triterpene compounds with neuroprotective activity

编号 No.	化合物 Compound	来源 Source	药理活性 Pharmacological activity
达玛烷型 Dammarane-type			
1	人参皂苷 Rg ₅ Ginsenosides Rg ₅	人参 ^[4] 、西洋参 ^[5] 、三七 ^[6]	改善学习记忆障碍 ^[44] 、抗抑郁 ^[73] 、镇静催眠 ^[83]
2	人参皂苷 Rd Ginsenoside Rd	人参 ^[4] 、西洋参 ^[7] 、竹节参 ^[8] 、三七 ^[9] 、越南人参 ^[10] 、狭叶竹节参 ^[11] 、珠子参 ^[12]	治疗脑卒中 ^[63] 、神经保护 ^[87] 、治疗阿尔茨海默症 ^[45]
3	20(S)-人参皂苷 Rh ₂ 20(S)-Ginsenoside Rh ₂	人参 ^[13] 、西洋参 ^[14] 、三七 ^[6]	NMDA受体拮抗剂治疗神经退行性疾病 ^[59]
4	人参皂苷 Rh ₃ Ginsenoside Rh ₃	人参 ^[15] 、西洋参 ^[14] 、三七 ^[16]	改善学习记忆障碍 ^[95]
5	人参皂苷 Rk ₁ Ginsenoside Rk ₁	人参 ^[17] 、三七 ^[6]	改善学习记忆障碍 ^[44,60] 、镇静催眠 ^[83]
6	人参皂苷 Rk ₃ Ginsenoside Rk ₃	人参 ^[4] 、三七 ^[6]	镇静催眠 ^[82]
7	拟人参皂苷 F11 Pseudoginsenoside F11	西洋参 ^[7] 、越南人参 ^[10] 、竹节参 ^[18] 、喜马拉雅假人参 ^[19]	治疗阿尔茨海默症 ^[48-50] 、改善脑缺血神经功能 ^[65]
8	20(R)-人参皂苷 Rg ₃ 20(R)-Ginsenoside Rg ₃	人参 ^[20] 、西洋参 ^[21] 、三七 ^[21]	保护缺血再灌注损伤 ^[62]
9	人参皂苷 Rb ₁ Ginsenoside Rb ₁	人参 ^[4] 、西洋参 ^[7] 、竹节参 ^[8] 、三七 ^[9] 、越南人参 ^[10] 、珠子参 ^[12]	改善学习记忆 ^[51] 、保护缺血性脑损伤神经元 ^[61]
10	人参皂苷 Rg ₁ Ginsenoside Rg ₁	人参 ^[4] 、西洋参 ^[7] 、竹节参 ^[8] 、三七 ^[9] 、越南人参 ^[10] 、狭叶竹节参 ^[11] 、珠子参 ^[12]	抗抑郁 ^[75-78] 、治疗阿尔茨海默症 ^[46] 、保护脊髓缺血再灌注损伤 ^[88]
11	人参皂苷 Rg ₂ Ginsenoside Rg ₂	人参 ^[4] 、西洋参 ^[21] 、竹节参 ^[8] 、三七 ^[9] 、珠子参 ^[22]	抗抑郁 ^[79] 、治疗阿尔茨海默症 ^[47]
12	人参皂苷 Rg ₃ Ginsenoside Rg ₃	人参 ^[4] 、西洋参 ^[21] 、三七 ^[9] 、珠子参 ^[12]	抗抑郁 ^[72,74] 、抵抗神经毒性 ^[90] 、促神经细胞增殖生长 ^[89] 、治疗神经退行性疾病 ^[59,60]
13	人参皂苷 Re Ginsenoside Re	人参 ^[4] 、西洋参 ^[7] 、竹节参 ^[8] 、三七 ^[9] 、越南人参 ^[10] 、珠子参 ^[12]	治疗老年痴呆 ^[56]
14	人参皂苷 Rh ₁ Ginsenoside Rh ₁	人参 ^[23] 、西洋参 ^[24] 、三七 ^[9] 、越南人参 ^[10] 、狭叶竹节参 ^[11] 、珠子参 ^[25]	增强神经兴奋,改善学习记忆 ^[96]
15	人参皂苷 Rh ₂ Ginsenoside Rh ₂	人参 ^[4] 、西洋参 ^[21] 、三七 ^[26] 、珠子参 ^[12]	抗抑郁 ^[80]

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	来源 Source	药理活性 Pharmacological activity
16	越南人参皂苷 R7 Vina-Ginsenoside R7	三七 ^[27] 、越南人参 ^[28]	治疗神经炎症 ^[91]
17	三七皂苷 R1 Notoginsenoside R1	人参 ^[29] 、三七 ^[26] 、越南人参 ^[10] 、狭叶竹节参 ^[11] 、珠子参 ^[12]	治疗老年痴呆 ^[52] 、保护缺血缺氧脑损伤 ^[65,66]
18	人参皂苷 Rb ₃ Ginsenoside Rb ₃	人参 ^[4] 、西洋参 ^[7] 、三七 ^[9] 、珠子参 ^[12]	保护脑缺血再灌注损伤 ^[67,68]
19	酸枣仁皂苷 A Jujuboside A	酸枣 ^[30]	镇静催眠 ^[84] 、治疗神经退行性疾病 ^[53]
羊毛脂烷型 Lanostane-type			
20	赤芝萜酮 D Lucidone D	灵芝子实体 ^[31]	镇静催眠 ^[85]
21	多孔蕈酸 C Polyporenic C	茯苓菌核 ^[32]	促进神经伸展 ^[32]
22	去氢茯苓酸 Dehydropachymic acid	茯苓菌核 ^[32]	促进神经伸展 ^[32]
23	土莫酸 Tumulolic acid	茯苓菌核 ^[32]	促进神经伸展 ^[32]
24	去氢松苓酸 Dehydrotrametenolic acid	茯苓菌核 ^[32]	促进神经伸展 ^[32]
25	去氢松苓酸甲酯 Dehydrotrametenolic acid methyl ester	茯苓菌核 ^[32]	促进神经伸展 ^[32]
26	灵芝酸 A Ganoderic acid A	灵芝子实体 ^[33]	神经保护 ^[86]
27	灵芝酸 K Ganoderic acid K	灵芝子实体 ^[34]	抗神经炎,治疗阿尔茨海默症 ^[36]
28	脱乙酰灵芝酸 F Deacetyl ganoderic acid F	灵芝子实体 ^[35]	抗神经炎,治疗阿尔茨海默症 ^[57]
29	3 α , 7 β , 15 α -Trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-11,23-dioxo-lanost-8-en-26-oic acid	灵芝子实体 ^[36]	抗神经炎,治疗阿尔茨海默症 ^[36]
环阿屯烷型 Cycloartane-type			
30	Cyprotusides A	香附子 ^[37]	抗抑郁 ^[37]
31	Cyprotusides B	香附子 ^[37]	抗抑郁 ^[37]
32	黄芪甲苷 IV Astragaloside IV	膜荚黄芪 ^[38] 、蒙古黄芪 ^[39]	治疗阿尔茨海默症 ^[54,58] 、保护脑缺血神经细胞 ^[69,70]
33	升麻苷 H-1 Cimicifugoside H-1	大三叶升麻 ^[40]	保护脑缺血组织神经元 ^[71]
34	Clopasifloic acid H	西番莲 ^[41]	减轻神经毒性 ^[41]
35	Cyclopasifloside II	西番莲 ^[42]	减轻神经毒性 ^[41]
36	Cyclopasifloside VIII	西番莲 ^[43]	减轻神经毒性 ^[41]
37	Cyclopasifloside XIV	西番莲 ^[41]	减轻神经毒性 ^[41]

2 四环三萜化合物的神经活性

2.1 治疗神经退行性疾病

神经退行性疾病的特征之一是大脑特定区域的神元进行性和永久性丧失,主要包括阿尔茨海默症(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿病(HD)、血管性痴呆(VD)等。四环三萜化合物是治疗退行性疾病的

潜在天然药物,其主要通过抑制胆碱酯酶、拮抗 $A\beta$ 的生成、抑制细胞凋亡、治疗神经炎症等途径发挥作用。

2.1.1 抑制胆碱酯酶

增强中枢胆碱能活性是改善认知功能的治疗方法之一,使用胆碱酯酶抑制剂可以提高脑乙酰胆碱

水平。An 等^[44]用东莨菪碱诱发的小鼠记忆障碍模型发现 **1** 和 **5** 可通过抑制 AChE 升高大脑中乙酰胆碱水平,来改善记忆障碍。提示人参皂苷可能通过

抑制 AChE 而增加脑胆碱能活性,从而逆转认知功能障碍。

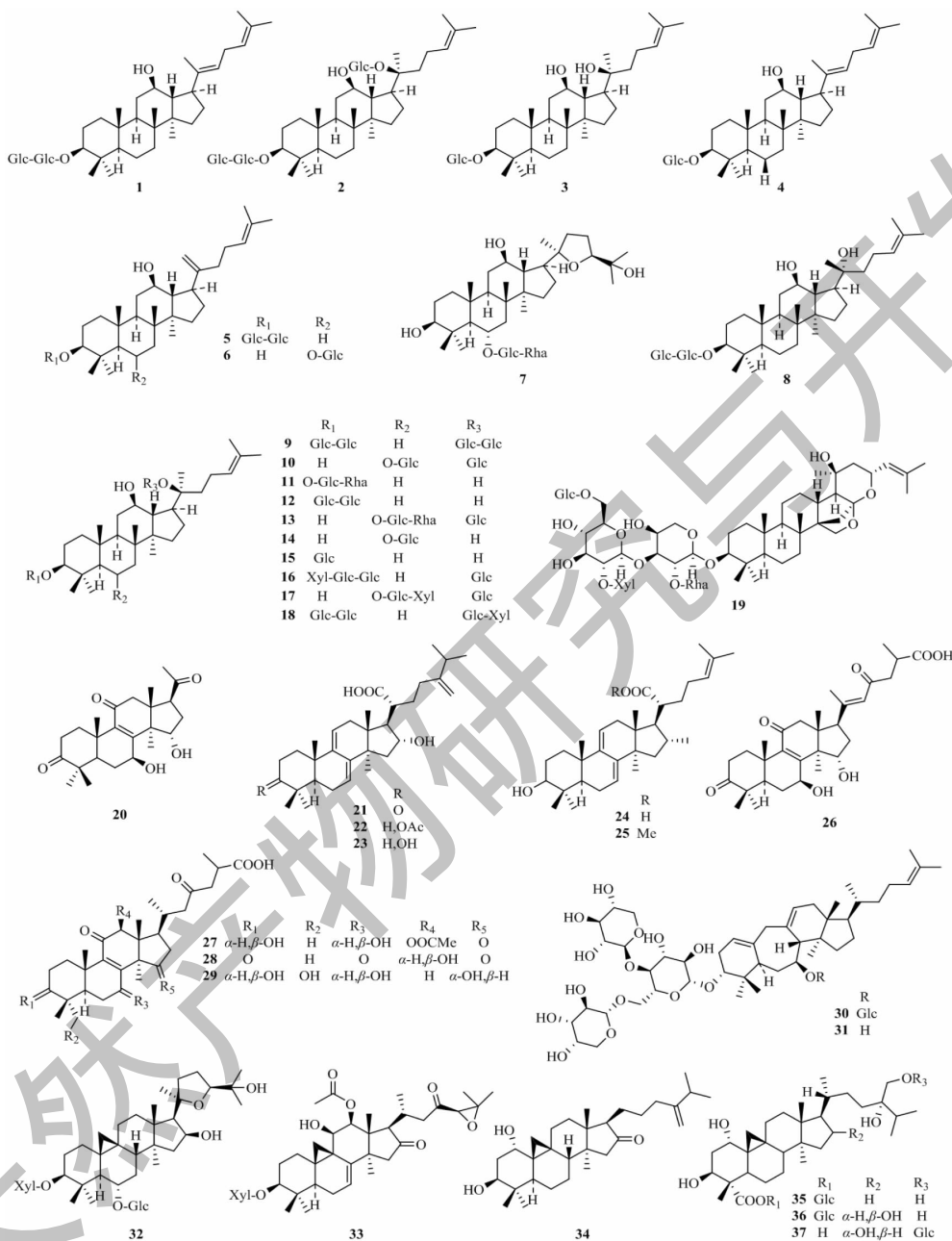


图 1 具有神经系统活性的四环三萜化合物

Fig. 1 Chemical constituents of tetracyclic triterpene compounds with neuroprotective activity

2.1.1.2 抗淀粉样β蛋白作用

淀粉样β蛋白(Aβ)作为老年斑的主要蛋白质成分,是目前AD的治疗靶标之一。人参皂苷具有抗Aβ作用,**2**可通过显著减轻Aβ₂₅₋₃₅诱导的氧化应激和阻止海马神经元丢失等作用,保护Aβ₂₅₋₃₅诱导的原代培养海马神经元^[45]; **10**能明显减少APP/

PS1小鼠模型脑内海马DG区Aβ堆积^[46],**11**则通过减弱Aβ₂₅₋₃₅诱导的乳酸脱氢酶释放、细胞内钙浓度和活性氧水平的增加等系列反应,提高细胞存活率^[47]。此外,有研究报道**7**可改善APP/PS1小鼠和SAMP8小鼠的家族性、散发性AD模型认知障碍,其机制可能是基于抑制淀粉样前体蛋白(APP)

的生成途径,降低小鼠海马和皮层 BACE1 的高表达从而减少 $A\beta$ 聚集,减弱 tau 蛋白过度磷酸化^[48,49]。

2.1.3 抗氧化应激作用

四环三萜化合物通过拮抗活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、过氧化氢(H_2O_2)等氧化标志物,提高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶水平治疗神经系统疾病。**7**可通过降低 H_2O_2 和 MDA 水平,提高 SOD 活性和谷胱甘肽(GSH)含量来缓解认知水平轻度损伤^[50]。**9**可通过抑制顺铂诱导的大鼠脑内氧化应激和神经元丢失等方式有效改善顺铂引起的记忆障碍^[51]。**10**上调 APP/PS1 小鼠海马组织的 SOD、GSH-Px、CAT 活性,下调 MDA 水平发挥抗氧化作用,从而改善认知功能障碍^[46]。**17**可提高 AD 模型小鼠血清及脑组织内抗氧化酶活性改善 AD 小鼠学习记忆能力^[52]。Li 等^[53]通过研究 **19** 对脂多糖诱导的星形胶质细胞 C6 的作用,发现其可以影响 ROS、MDA、GSH 及 SOD 活性发挥抗氧化应激作用。Pan 等^[54]发现 **32** 通过治疗神经炎症和减轻氧化应激治疗 AD,抗氧化应激方面通过 **32** 注射液能有效恢复 SOD、GSH-Px 和过 CAT 的活性,从而清除自由基,保护 $A\beta_{1-42}$ 所致的氧化损伤。

2.1.4 抗凋亡作用

Yang 等^[55]研究发现, H_2O_2 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞凋亡与 JNK/Bcl-2/Bax 信号通路有关,竹节参皂苷通过上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 表达,抑制 JNK 磷酸发挥抗凋亡作用,从而保护神经细胞。**13**有效抑制 ASK1 的磷酸化、JNK1 的活化从而抑制线粒体凋亡作用,拮抗 $A\beta$ 所致的神经毒性,提示其可作为抗 AD 的潜在治疗方式^[56]。

2.1.5 抗炎作用

抑制促炎介质和抑制小胶质细胞的神经炎症反应都可以减轻或延缓神经退行性疾病的恶化。Sheng 等^[57]采用体外的 BV-2 小胶质细胞实验和体内的斑马鱼和小鼠验证模型,研究发现 **28** 通过 NF- κ B 途径抑制脂多糖诱导的神经炎症。Jiao 等^[36]发现,**29** 和 **27** 可以抑制 BV-2 小胶质细胞激活产生 NO 和炎症反应从而减轻神经功能损害。此外,研究报道 **32** 明显抑制 $A\beta_{1-42}$ 大鼠海马区 IL- 1β 及 TNF- α 、IL- 1α 和 β -mRNA 水平^[54],可以显著降低 LPS-AD 小鼠脑内海马区 IL- 1β 及 TNF- α 的含量,抑制小胶质细胞炎症反应改善 AD 小鼠学习记忆能力^[58]。

2.1.6 抑制 NMDA 受体作用

海马神经元 NMDA 受体(NMDAR)作为突触后受体可诱发兴奋性突触后电流,参与神经元-胶质细胞间信息通讯,并可产生兴奋性神经毒性作用,导致学习记忆障碍及 AD 等神经退行性疾病。早期研究发现 **9**、**10** 和 **12** 及其主要代谢物的 20(S) 特异性异构体可通过甘氨酸结合位点抑制 NMDAR,而 **3** 可能通过与多胺结合位点的相互作用抑制受体,两者作用效应相似且具有叠加效应^[59];近期该团队进一步研究发现 **12** 的热脱水产物 **1** 和 **5**,对 NMDAR 也具有抑制作用,其中 **1** 和 **12** 对 NMDAR 的抑制途径相似,**5** 则竞争性结合 NMDAR 的多胺结合位点而发挥拮抗作用,并且其效力明显高于 **9** 和 **12**^[60]。

2.2 对脑缺血损伤的作用

脑缺血是由血液供应不足或出血引起的,大量研究表明,四环三萜主要是通过抑制氧化应激反应、炎症反应、降低内质网钙离子释放和减少血栓形成等机制保护神经元免受损伤。Zhang 等^[61]以大脑动脉闭塞(MCAO)脑缺血再灌注损伤小鼠造模,腹腔注射 **9**,结果显示 **9** 可增加 Cav-1 mRNA 和蛋白含量发挥脑保护作用。类似模型实验表明 **8** 可显著改善大鼠的行为障碍和减少神经细胞凋亡数,剂量依赖性降低 Calpain II 和 Caspase-3 mRNA 的表达,对大鼠缺血再灌注后迟发性神经损伤有保护作用^[62]。Liu 等^[63]对 180 例住院治疗的急性缺血性脑卒中患者进行研究发现,**2** 注射液联合注射用阿替普酶通过抑制血小板活化和功能,进而抑制血栓形成,显著改善患者症状。Yuan 等^[64]研究发现 **7** 不仅能减轻急性脑卒中的损伤,而且在慢性恢复过程中促进了纹状体的神经再生,有利于感觉运动功能障碍的恢复。另外,以短暂中脑动脉闭塞(tMCAO)诱发的缺血性中风小鼠造模,首次判断出 **7** 可能通过激活脑源性神经营养因子(BDNF)/TrkB 信号通路改善远期神经功能缺损,促进神经元再生。缺氧缺血性脑病(HIE)是一种严重的脑部疾病,会导致不可逆转的细胞坏死、凋亡和神经元死亡。氧糖剥夺再灌注(OGD/R)损伤模型实验证明 **17** 通过雌激素受体调控 ATF6/Akt 信号通路,抑制促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,也可通过抑制 PLC/IP3R 通路的激活进而抑制内质网 Ca^{2+} 释放、内质网应激和 CaMKII 激活来减少细胞凋亡^[65,66]。Qu 等^[67]对脑缺血再灌注损伤大鼠模型腹腔注射 **18**,发现其改善机制可能与抗炎及抗氧化应激有关,也可能通过钝

化 Ca^{2+} 依赖的 NMDA 受体,降低细胞内游离 Ca^{2+} 水平,发挥对海马神经元的神经保护作用^[68]。

环阿屯烷型三萜类化合物可以调节兴奋性氨基酸受体、抑制炎症反应来改善脑缺血损伤。Li 等^[69]表明,口服 **32** 可改善双侧颈总动脉结扎所致短暂性脑缺血再灌注后的认知功能障碍,提示 **32** 可能通过减少小胶质细胞活化和炎症细胞因子的表达、抑制 TLR4 信号通路和 NLRP3 炎性小体过度激活而发挥抗炎作用,从而对短暂性脑缺血再灌注具有神经保护作用。骨髓间充质干细胞可向神经细胞方向分化,移植后显著改善实验动物的神经修复能力,有治疗脑缺血损伤的潜能。在通过 OGD/R 建立的体外缺血再灌注损伤模型中^[70],**32** 配伍三七总皂苷能促进 BMSCs 增殖、向损伤部分迁移、向神经元、星形胶质细胞定向分化。此外,Wu 等^[71]用 MCAO 构造局灶脑缺血模型,连续一周对大鼠腹腔注射 **33** (6 mL/kg/d),推测 **33** 能透过血脑屏障,调节脑缺血兴奋性氨基酸神经递质的功能紊乱,以保护缺血脑组织神经元。

2.3 抗抑郁作用

四环三萜化合物还具有抗抑郁作用,目前研究显示,四环三萜通过调节神经递质水平和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 功能、拮抗氧化应激和细胞凋亡、促进 BDNF 信号通路等机制发挥抗抑郁作用。**1** 和 **12** 在强迫游泳试验 (FST)、悬尾试验 (TST)、慢性社会失败压力抑郁 (CSDS) 模型中能促进 BDNF 信号通路,阻止海马 BDNF 信号级联反应的减少^[72,73]。另有研究^[74]表明 **12** 通过磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白和 BDNF 信号介导,使 FST、TST、蔗糖偏好试验 (SPT) 模型中的生理行为有明显好转。Zhu 等^[75]研究表明,长期腹腔注射 **10** 可改善大鼠的 SPT 和 FST 中的抑郁样行为。在慢性不可预测轻度应激 (CUMS) 模型和去性腺 (GDX) 模型中,证实 **10** 可能通过调节 HPA 和下丘脑-垂体-性腺轴 (HPG),减轻动物抑郁行为^[76]。在慢性束缚应激 (CRS) 诱导小鼠的抗抑郁模型中,**10** 与调节神经递质水平和 HPA 功能、抗凋亡氧化、恢复前额叶皮层中 BDNF/TrkB 信号通路有关^[77],还可以通过抗细胞凋亡、保护神经胶质细胞,并调控炎症因子的表达间接发挥治疗抑郁的作用^[78]。Zhang 等^[79]采用坐骨神经慢性压迫损伤模型大鼠,通过明暗箱实验和 FST,检测出 **11** 可抑制机械痛敏,延长热痛潜伏期,显著改善焦虑、抑郁状态。**15** 在 CUMS 模型中的抗

抑郁作用提示与抑制 NF- κ B 信号通路降低海马组织炎症反应、促使海马神经元成熟和神经发生有关^[80]。Zhou 等^[37]采用 UV、MS 和 NMR 分析结合化学降解鉴定香附根茎中分离得到的两个新的环阿屯烷型四环三萜 **30** 和 **31**,通过 FST 和 TST 评价 **30** 和 **31** 在绝望小鼠模型实验中具有抗抑郁活性。

2.4 镇静催眠与镇痛作用

Yu 等^[81]采用直接睡眠实验、延长戊巴比妥钠睡眠时间实验等多项实验发现灵芝三萜酸 (100 mg/kg) 与戊巴比妥钠、巴比妥钠均具有协同作用,可改善小鼠睡眠情况。Mu^[82]研究发现 **6** 可增加下丘脑和皮质层中 5-HT 含量,缩短小鼠的睡眠潜伏期,延长睡眠时长。Shao 等^[83]发现 **1** 和 **5** 可增加脑组织和血清中的 GABA/Glu 的比值,上调 5-HT1A 的表达从而增强催眠效应。**19** 通过调节 GABA 受体亚基 mRNA 的表达,下调肠粘膜系统中相关炎症细胞因子的合成和分泌^[84]。Feng 等^[85]发现 **20** 可使 ICR 雄性小鼠镇静,睡眠时间延长,睡眠潜伏期缩短。

2.5 神经保护作用

四环三萜类化合物还具有神经保护作用,Yu 等^[86]发现 **26** 通过兴奋 β 肾上腺素能受体保护 SH-SY5Y 细胞免受硝普钠损伤。此外,经体内、体外分别研究显示 **2** 通过抑制 NF- κ B 表达来缓解冈田酸导致的神经元损伤,证实其潜在的神经保护作用^[87]。最近,**10** 可对脊髓再灌注损伤大鼠模型神经细胞起保护作用,该作用一定程度上是通过升高脊髓组织 SOD 活性、降低 MDA 含量、降低脊髓组织 IL-6 和 NF- κ B 含量和升高脊髓线粒体 COX 的活性实现的^[88]。

2.6 其他神经活性

Li 等^[32]对从茯苓中分离得到的羊毛脂醇型三萜皂苷进行了神经伸展活性的测试,发现 **21** ~ **25** 对神经生长因子 (NGF) 诱导的 PC12 细胞的神经纤维伸展具有促进活性,但有浓度限制。Zhang 等^[89]通过 BrdU 标记实验和 CCK-8 检测实验研究 **12** 能够明显促进 NSCs 增殖。Xu 等^[41]从西番莲中提取的环阿屯烷型化合物 **34** ~ **37** 可拮抗 Glu 诱导的 PC12 细胞神经毒性。Chen 等^[90]发现, **12** 可通过促进 NGF 表达来减轻大鼠奥沙利铂化疗的神经毒性。Wang 等^[91]证实 **16** 可治疗神经炎症相关的大脑神经系统疾病,具有良好的抑制脂多糖和 TNF- α 联合诱导的大鼠星形胶质细胞 C6 炎症基因表达和致炎

因子分泌的作用。

3 四环三萜化合物神经活性的构效关系研究

四环三萜类作为治疗神经疾病的先导化合物,需要经过合适的结构修饰和改造才能显现出较强的神经活性。药理研究表明,人参皂苷对 NMDARs 有抑制作用,C-3 位和 C-20 位可能是调节 NMDARs 的重要位点。Lee 等^[59]使用反相低压柱色谱分离,比较了人参皂苷 Rg₃ 和 Rh₂ 同分异构体的活性,20(S)-Rg₃ 和 20(R)-Rg₃ 的抑制程度相似,而 20(R)-Rh₂ 的抑制程度明显小于 20(S)-Rh₂ ($P < 0.01$),表明人参皂苷 Rh₂ 具有立体特异性效应。另外,20(S)-Rg₃、20(S)-Rh₂ 和 Rk₁ 通过不同的结合位点抑

制 NMDARs,其中 Rk₁ 的作用最强。Rh₂ 和 Rk₁ 分别为 Rg₃ 的代谢产物和热脱水产物,三者之间的结构差异微小,但与 NMDARs 复合体的结合位点却不同。这种微妙的结构变化可能涉及 C-20 位,因为其周围的局部结构决定着人参皂苷与 NMDARs 之间的相互作用。人参皂苷 Rk₁ 中 C-20 位的双键引入可能是竞争性相互作用从甘氨酸结合位点向多胺结合位点转移的原因^[60]。从此推测出,C-3 位的单糖基团和 C-20 的 S 异构体及其周围局部双键组成的三维结构是与多胺结合所必需的(人参皂苷与 NMDAR 结合位点示意图见图 2)。

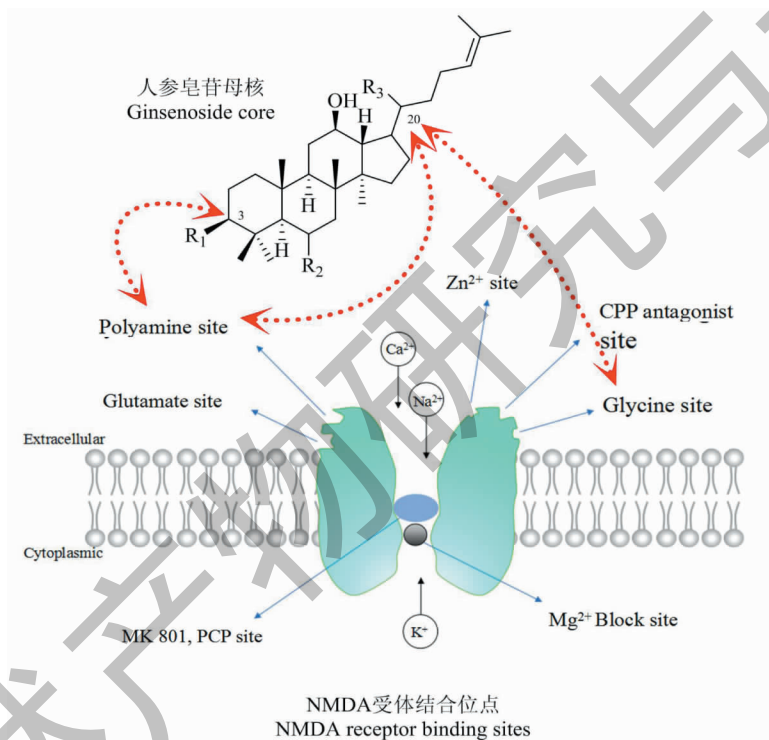


图 2 四环三萜与 NMDA 受体结合位点示意图(以人参皂苷为例)

Fig. 2 Schematic diagram of binding sites between tetracyclic triterpenes and NMDA receptors (Take ginsenosides as an example)

另外,研究发现原人参二醇型皂苷对 H₂O₂ 诱导的 C6 细胞和 SH-SY5Y 神经细胞损伤保护作用强于原人参三醇型皂苷;人参皂苷 C-20 R 构型保护活性大于 S 构型;侧链环化导致作用削弱;C-3 位连接的糖基数量与保护作用呈正比^[92]。因此推测达玛烷型三萜化合物 C-3 以及 C-20 位的结构修饰对神经活性有一定的影响。

有研究运用体外实验证实灵芝子实体中的羊毛脂烷型三萜化合物对 AChE 有抑制作用,尤其是含有正丁酯侧链的羊毛脂烷型三萜的抑制作用比其相

应的酸更强^[93]。Wei 等^[94]通过改良的 Ellman 法,用分子对接建模发现 C₁₇ 侧链长度影响抑制活性,尤其是 25-COOH 与抑制活性密切相关,合成实验时可参考此举提高其药理活性。Li^[32]将茯苓中具有神经伸展促进活性的羊毛脂烷三萜类化合物结构进行对比,表明化合物的 C-7 和 C-9 位连接的二烯键可能是神经伸展促进活性的关键基团。

4 结语

四环三萜类化合物在自然界中分布广泛,资源丰富。近年来,研究四环三萜的神经系统疾病药理

作用机制的文献逐年增多,尤其对 AD、认知障碍、脑缺血损伤和抑郁症均有明显药理作用。四环三萜可通过降低氧化物水平、拮抗线粒体凋亡、抗炎症、拮抗 NMDA 受体、调节神经递质水平、促进 BDNF 信号通路、抑制 PLC/IP3R 通路的激活等不同的机制治疗神经系统疾病,其中达玛烷型和羊毛脂烷型四环三萜效果最为明显。由此可见,该类化合物在未来开发为治疗神经系统疾病药物蕴含较大潜力。四环三萜的构效关系研究主要集中在与 NMDAR 拮抗剂作用相关结合位点的研究,表明对其苷元和侧链糖基进行结构修饰和优化可得到高效低毒的新型神经活性单体药物。前期研究提示,开发四环三萜达玛烷型化合物作为 NMDAR 拮抗剂治疗神经系统疾病将会是有效的路径。

现阶段研究表明,四环三萜类作为神经活性药效物质基础的研究将进一步深入。一方面可以建立快速而可靠的纯化富集方法,逐步采用超临界流体萃取技术提取和超声波辅助提取等先进提取技术,超高效液相色谱联合新型的质谱检测器,如高分辨率质谱仪(HRMS)、四级杆飞行时间质谱仪(Q-TOF)、线性离子阱质谱仪(LTQ-Orbitrap)等液质联用技术高效纯化分离。另一方面是需要结合高通量筛选和计算机辅助药物设计等现代分析技术,研究构效关系,寻找具有神经活性的四环三萜先导化合物,进行结构修饰和优化以期得到高效低毒的新化合物,进行新药研发生产。

综上所述,四环三萜类化合物在药理作用机制及各环节都显现出治疗神经系统疾病的潜力,亟需进一步探寻药效物质基础和深入挖掘药物作用机制,从而为神经系统疾病的临床治疗奠定基石。

参考文献

- 1 Feigin VL, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:459-480.
- 2 Zhang HY, et al. Diagnosis and treatment plan for central nervous system infection and immune-related diseases during the COVID-19 epidemic (Trial version 1) [J]. *Guangdong Med J (广东医学)*, 2020, 41:549-554.
- 3 Kim D. Chemical diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng* [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(1):1-15.
- 4 YANG Yw, et al. Simultaneous determination of twenty gin-

- senosides in ginseng preparations by HPLC [J]. *Food Sci*, 2016, 37(22):131-135.
- 5 Li XG, et al. Research on the chemical constituents of flower buds of *Panax quinquefolium* L. (Abstract) [J]. *J Pharm Pract (药学实践杂志)*, 2000, 18:355-356.
- 6 Chen B, et al. Simultaneous determination of ten active ginsenosides in steamed notoginseng by UPLC [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2014, 39:1614-1619.
- 7 Wang JH, et al. Studies on the leaves and stems of *Panax quinquefolium* L. (I) isolation and identification of eleven triterpenoid saponins [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 1997, 7(2):130-132.
- 8 Li L, et al. Determination of ginsenosides in *Panax Japonicus* C. A. Mey by HPLC [J]. *Anal Test Technol Instrum (分析测试技术与仪器)*, 2008, 14(1):19-22.
- 9 Xu W, et al. Analysis of saponins in *Panax notoginseng* by UPLC-LTQ-Orbitrap MS/MS [J]. *Acta Pharm Sin (药学学报)*, 2012, 47:773-778.
- 10 Wei CY. The Chemical constituents and pharmacological effects of Vietnamese ginseng [J]. *Spec Wild Econ Anim Plant Res (特产研究)*, 2001(1):57-61.
- 11 Wang Z, et al. The triterpenoid saponins of rhizomes of *Panax japonicus* C. A. Meyer var. *angustifolius* (Burk.) Cheng Et Chu [J]. *J Integr Plant Biol (植物学报)*, 1985(6):618-624.
- 12 Liu YR, et al. Simultaneous determination of 15 ginsenosides from *Panacis Majoris Rhizoma* by HPLC-ESI-MS/MS method [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2016, 47:3502-3507.
- 13 Shaolin Z, et al. A new minor saponin from the leaves of *Panax ginseng* [J]. *Planta Med*, 1990, 56:298-300.
- 14 Cong DL, et al. Isolation and identification of 20(S)-ginsenoside-Rh₁, -Rh₂ and ginsenoside-Rh₃ from the leaves of *Panax quinquefolium* [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2000, 35(2):10-12.
- 15 Zhao Y. Studies on the chemical constituents of triterpenoid saponins from the fruits of *Panax ginseng* and its pharmacological activities [D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2007.
- 16 Zhang Y, et al. Application of accelerated solvent extraction coupled with counter-current chromatography to extraction and online isolation of saponins with a broad range of polarity from *Panax notoginseng* [J]. *Sep Purif Technol*, 2013, 106:82-89.
- 17 Li KK, et al. A new triterpene natural product from stems and leaves of *Panax ginseng* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2015, 46:169-173.

- 18 Zou K, et al. Dammarane-type triterpene saponins from *Panax japonicus* [J]. J Nat Prod, 2002, 65: 346-351.
- 19 Osamu T, et al. Saponins of plants of *Panax* species collected in central nepal, and their chemotaxonomical significance. III. [J]. Chem Pharm Bull, 2000, 48(6): 889.
- 20 Yu M, et al. Chemical studies on triterpenoids from *Panax ginseng* C. A. Mey fruit [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2004, 35: 1221-1223.
- 21 Qiu NN, et al. Chemical constituents and bioavailability of saponins from the leaves and stems of *Panax quinquefolium* L. [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2012, 24: 1393-1397.
- 22 Feng BS, et al. Dammarane saponins of leaves of *Panax japonicus* var. *major* collected in Qinling Mountain, China (1) [J]. Acta Bot Yunnan (云南植物研究), 1987(4): 477-484.
- 23 Xu SX, et al. Study on chemical constituents of *Panax ginseng*—13. Study of the saponins composition from ginseng pulp [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药学院学报), 1988, 5(1): 59.
- 24 Yang Y, et al. Study on triterpene glycosides from the leaves and stems of *Panax quinquefolium* L. [J] Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2014, 25: 2086-2087.
- 25 Zhou M, et al. New dammarane-type saponins from the rhizomes of *Panax japonicus* [J]. Helv Chim Acta, 2011, 94: 2010-2019.
- 26 Li HZ, et al. A further investigation on the chemical constituents from the leaves of *Panax notoginseng* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2006, 18: 549-554.
- 27 Wang XY, et al. Two new dammarane-type bisdesmosides from the fruit pedicels of *Panax notoginseng* [J]. Helv Chim Acta, 2008, 91(1): 60-66.
- 28 Nguyen MD, et al. Saponins from Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* HA et Grushv. collected in central Vietnam. II. [J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(3): 634.
- 29 Wang HP, et al. Chemical constituents from roots and rhizomes of *Panax ginseng* cultivated in Jilin Province [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2013, 38: 2807-2817.
- 30 Wang WJ, et al. HPLC-ESI-MSn analysis of chemical constituents in Semen Ziziphi Spinosae [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2009, 34: 2768-2773.
- 31 Liu C, et al. A new terpenoid from *Ganoderma lucidum* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2013, 48: 1450-1452.
- 32 Li GQ, et al. Studies on the chemical constituents and bioactivity of *Poria cocos* Wolf [J]. J Qiqihar Univ: Nat Sci (齐齐哈尔大学学报: 自科版), 2015, 31(4): 50-54.
- 33 Gao J, et al. New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells [J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50: 837-840.
- 34 Aiko M, et al. Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Ganoderma lucidum* [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34(7): 3025.
- 35 Yasuo K, et al. Structures of new terpenoid constituents of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst (Polyporaceae) [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 33: 4829-4835.
- 36 Jiao Y, et al. Lanostane triterpenoids from *Ganoderma curtisii* and their NO production inhibitory activities of LPS-induced microglia [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26: 3556-3561.
- 37 Zhou ZL, et al. New cycloartane glycosides from the rhizomes of *Cyperus rotundus* and their antidepressant activity [J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18: 662-668.
- 38 Iisao K, et al. Saponin and sapogenol. XXXIV. chemical constituents of Astragali Radix, the root of *Astragalus membranaceus* Bunge. (1). Cycloastragenol, the 9, 19-cycloanostane-type aglycone of astragalosides, and the Artifact aglycone astragenol [J]. Chem Pharm Bull, 1983, 31: 709-715.
- 39 Wang HK, et al. Study on constituents from the roots of *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Hsiao [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 1987, 18(1): 5-7.
- 40 Dan C, et al. Cycloartane triterpenoid of *Cimicifuga foetida* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2009, 34: 1930-1934.
- 41 Xu F, et al. Protective effects of cycloartane triterpenoides from *Passiflora edulis* Sims against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cell [J]. Fitoterapia, 2016, 115: 122-127.
- 42 Bombardelli E, et al. Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis* [J]. Pergamon, 1975, 14: 2661-2665.
- 43 Yoshikawa K, et al. Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis* [J]. J Nat Prod, 2000, 63: 1229-1234.
- 44 An KS, et al. Ginsenosides Rg₅ and Rk₁ enriched cultured wild ginseng root extract bioconversion of pediococcus pentosaceus HLJG0702: effect on scopolamine-induced memory dysfunction in mice [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1120.
- 45 Liu JF, et al. Ginsenoside Rd attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons [J]. Chem Biol Interact, 2015, 239: 12-18.
- 46 Liu L, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg₁ in transgenic mice brain with Alzheimer's disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2020, 51: 1264-1272.
- 47 Cui J, et al. Ginsenoside Rg₂ protects PC12 cells against A β ₂₅₋₃₅-induced apoptosis via the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. Chem Biol Interact, 2017, 275: 152-161.

- 48 Wang C, et al. Anti-amnesic effect of pseudoginsenoside-F11 in two mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 106:57-67.
- 49 Zhang Z, et al. Pseudoginsenoside-F11 alleviates cognitive deficits and Alzheimer's disease-type pathologies in SAMP8 mice [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:512-523.
- 50 Zhen Z, et al. Pseudoginsenoside-F11 attenuates cognitive impairment by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in d-galactose-treated mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:78-86.
- 51 Chen C, et al. Ginsenoside Rb₁ ameliorates cisplatin-induced learning and memory impairments [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43:499-507.
- 52 Huang JL, et al. Effect of notoginsenoside R1 on learning and memory ability and antioxidation stress in the dementia mice induced by D-galactose [J]. *J China Pharm (中国药房)*, 2015, 26:4336-4338.
- 53 Li BJ, et al. Protective effect of jujuboside A against lipopolysaccharide-induced oxidative damage in C6 astrocytes [J]. *J Anhui Univ Chin Med (安徽中医药大学学报)*, 2018, 37(2):71-76.
- 54 Pan Y, et al. Astragaloside IV protects against A β ₁₋₄₂-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive impairment in rats [J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33(1):29-37.
- 55 Yang L, et al. Protective effects of total saponins of *Panax japonicus* on H₂O₂-induced SH-SY5Y cell apoptosis through JNK/Bcl-2/Bax signaling pathway [J]. *Tradit Chin Drug Res Pharmacol (中药新药与临床药理)*, 2016, 27:627-631.
- 56 Liu M, et al. Ginsenoside Re inhibits ROS/ASK-1 dependent mitochondrial apoptosis pathway and activation of Nrf2-antioxidant response in beta-amyloid-challenged SH-SY5Y cells [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(15):2687.
- 57 Sheng F, et al. Deacetyl ganoderic acid F inhibits LPS-induced neural inflammation via NF- κ B pathway both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1):85.
- 58 Li J, et al. Effects of astragaloside IV on cognitive function and neuroinflammation in lipopolysaccharide induced Alzheimer's mice model [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med (南京中医药大学学报)*, 2018, 34:597-601.
- 59 Lee E, et al. 20(S)-ginsenoside Rh₂, a newly identified active ingredient of ginseng, inhibits NMDA receptors in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536(1-2):69-77.
- 60 Ryo N, et al. Ginsenoside Rk₁ is a novel inhibitor of NMDA receptors in cultured rat hippocampal neurons [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 44:490-495.
- 61 Zhang GJ, et al. Ginsenoside Rb₁ protects brain through Cav-1 for mice with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Clin Pharm Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2020, 25:265-270.
- 62 He B, et al. Protective effect of 20(R)-ginsenoside Rg₃ on delayed neuronal injury after ischemia reperfusion in rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药)*, 2016, 27(1):35-38.
- 63 Liu YP, et al. Short-term efficacy of ginsenoside Rd injection combined with alteplase in treatment of acute ischemic cerebral stroke [J]. *Hebei Med J (河北医药)*, 2020, 42:522-525.
- 64 Yuan L, et al. Pseudoginsenoside-F11 improves long-term neurological function and promotes neurogenesis after transient cerebral ischemia in mice [J]. *Neurochem Int*, 2020, 133:104586.
- 65 Wang Y, et al. Notoginsenoside R1 alleviates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury by suppressing endoplasmic reticulum calcium release via PLC [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16226.
- 66 Hou QL, et al. Protective effect of notoginsenoside R1 on neuron injury induced by OGD/R through ATF6/Akt signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2017, 42:1167-1174.
- 67 Qu L, et al. Effect of ginsenoside Rb₃ on cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)*, 2016, 36:5791-5793.
- 68 Peng L, et al. Inhibition of NMDA receptors underlies the neuroprotective effect of ginsenoside Rb₃ [J]. *Am J Chin med*, 2009, 37:759-770.
- 69 Li M, et al. Astragaloside IV attenuates cognitive impairments induced by transient cerebral ischemia and reperfusion in mice via anti-inflammatory mechanisms [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 639:114-119.
- 70 Liu XD, et al. Effects of astragaloside IV combined with *Panax notoginseng* saponins on proliferation, apoptosis, migration and neuronal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in OGD/R model rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2019, 50:5795-5801.
- 71 Wu MS, et al. Effect of cimicifugoside H-1 on amino acid neurotransmitters in striatum of rats with cerebral ischemia [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2016, 32:831-835.
- 72 You Z, et al. Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg₃ in mice via activation of the hippocampal BDNF signaling cascade [J]. *J Nat med*, 2017, 71:367-379.
- 73 Xu D, et al. Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg₅ in mice: involving of hippocampus BDNF signaling pathway

- [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 645:97-105.
- 74 Zhang H, et al. Ginsenoside Rg₃ exerts anti-depressive effect on an NMDA-treated cell model and a chronic mild stress animal model[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(1):45-54.
- 75 Zhu X, et al. Ginsenoside Rg₁ reverses stress-induced depression-like behaviours and brain-derived neurotrophic factor expression within the prefrontal cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 44:1878-1885.
- 76 Mou Z, et al. Antidepressive effects of ginsenoside Rg₁ via regulation of HPA and HPG axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:962-971.
- 77 Jiang N, et al. Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg₁ in the chronic restraint stress-induced rat model[J]. *Digital Chin Med(数字中医药)*, 2019, 2:207-218.
- 78 Zhang Y, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective function of ginsenoside Rg₁ and its mechanism in olfactory bulbectomized rat model of depression[J]. *Chin J Immunol(中国免疫学杂志)*, 2019, 35:1573-1579.
- 79 Zhang QL, et al. Effects of ginsenoside-Rg₂ on mechanical allodynia, heat hyperalgesia, depressive state of rats with chronic sciatic nerve constriction injury[J]. *Chin J Appl Physiol(中国应用生理学杂志)*, 2019, 35:228-231.
- 80 Fang L, et al. Therapeutic effect and mechanism of ginsenoside Rh₂ on mice with chronic unpredictable stress-induced depression[J]. *Zhejiang Med J*, 2019, 41:2269-2273.
- 81 Yu Y, et al. Hypnotic effects of *Ganoderma lucidum* triterpene acids in mice[J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业科技)*, 2019, 40(10):297-301.
- 82 Mu N. Study on hypnotic effect and mechanism of rare ginsenosides[D]. Xi'an: Northwest University(西北大学), 2019.
- 83 Shao J, et al. Ginsenoside Rg₅/Rk₁ ameliorated sleep via regulating the GABAergic/serotonergic signaling pathway in a rodent model[J]. *Food Funct*, 2020, 11:1245-1257.
- 84 Xie J, 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.
- 85 Feng X, et al. Anti-inflammatory, anti-nociceptive and sedative-hypnotic activities of lucidone D extracted from *Ganoderma lucidum*[J]. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*, 2019, 65(4):37-42.
- 86 Yu ZR, et al. Ganoderic acid A protects neural cells against NO stress injury *in vitro* via stimulating beta adrenergic receptors[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41:516-522.
- 87 Li L. Protective effect of ginsenoside Rd on okadaic acid-induced neuronal damage based on NF- κ B expression[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志)*, 2000, 9(2):10-12.
- 88 Ye JT, et al. Research of the ginsenoside Rg₁ protective effect on rat spinal cord ischemia-reperfusion injury by improving oxidative stress, mitochondrial damage and inflammatory response[J]. *Chin J Rehabil Med(中国康复医学杂志)*, 2019, 34:1021-1027.
- 89 Zhang FL, et al. Effect of ginsenoside Rg₃ on mouse neural stem cells proliferation *in vitro*[J]. *J Kunming Med Univ(昆明医科大学学报)*, 2018, 39(7):10-14.
- 90 Chen QW, et al. Protective effect of ginsenoside Rg₃ on the neurotoxicity of oxaliplatin in rats[C]. The First Youth Oncology Academic Forum on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine(第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集), 2015:10.
- 91 Wang XS, et al. Inhibitory effects of vina-ginsenoside R7 on activation of rat C6 astrocytes induced by LPS and TNF- α combination[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2016, 41:1498-1503.
- 92 Zhang XX. Chemical transformation of ginsenosides and its protective effects and structure activity relationship on damaged nerve cells induced by H₂O₂[D]. Yantai: Yantai University(烟台大学), 2014.
- 93 Lee I, et al. Selective cholinesterase inhibition by lanostane triterpenes from fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21:6603-6607.
- 94 Wei JC, et al. Chemical characteristics of the fungus *Ganoderma lucidum* and their inhibitory effects on acetylcholinesterase[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20:992-1001.
- 95 Kim E, et al. Ginsenosides Rg₅ and Rh₃ protect scopolamine-induced memory deficits in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(1):294-299.
- 96 Hou J, et al. Long-term administration of ginsenoside Rh₁ enhances learning and memory by promoting cell survival in the mouse hippocampus[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(1):234-240.