

大枣化学成分的研究进展*

刘世军^{1,2,3}, 唐志书^{1,2,3}, 崔春利^{1,2,3}, 刘红波^{1,2,3}, 梁艳妮^{1,2,3}, 张娱^{1,2,3}, 王梅^{4△}

(1. 陕西中医药大学陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712083;
2. 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712083;
3. 陕西省风湿与肿瘤类中药制剂工程技术研究中心, 陕西 咸阳 712083;
4. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 大枣为鼠李科植物枣(*Ziziphus jujuba* Mill.)的干燥成熟果实, 为药食同源的佳品, 大枣性甘、温, 归脾、胃经, 具有补中益气、养血安神的功效。本文将近年来国内外对大枣化学成分的研究成果进行综述, 为更好地研究、开发、利用大枣资源奠定基础。

关键词: 大枣; 化学成分; 进展

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2015)03-0096-05

大枣始载于《神农本草经》, 为鼠李科落叶灌木或小乔木植物枣(*Ziziphus jujuba* Mill.)的干燥成熟果实。常用于脾胃虚弱, 血虚萎黄, 妇人脏躁等症^[1]。同时, 大枣也是药食同源的佳品, 全国各地均有栽培, 主产于河北、河南、山东、陕西等地^[1]。现代药理研究表明: 大枣具有多重药理活性及保健作用, 主要表现在有增加白细胞内 cAMP 的作用, 抗变态反应, 对神经的抑制作用, 对肝脏的保护作用, 增强肌力作用, 抗癌抗突变抗脂质过氧化作用等^[1]。临床用于治疗过敏性紫癜、非血小板减少性紫癜、内痔出血、慢性萎缩性胃炎、溃疡病、泻痢、小儿哮喘和皮肤癌等疾病^[1]。大枣成分比较复杂, 时至今日, 从大枣中先后分离得到三萜类、皂苷类、生物碱类、黄酮类、糖苷类、核苷类、糖类、蛋白质、氨基酸类、维生素类、酰胺类、有机酸类、甾体类等化学成分。大枣多样性成分和广泛的药理作用, 一直为科研人员研究的热点。现就将大枣的化学成份简要综述如下。

1 三萜类化合物

羽扇豆烷型、齐墩果烷型及 Ceanothane 型三萜为大枣中发现的主要三萜类型。Yagi A, Kundu AM, Lee SM, Su BN, Bai G, Mondal DN, 张荣泉, 郭盛, 王

向红等先后分离到了以下三萜类化合物, 见表 1。发现该类化合物通过抗补体作用, 促进淋巴细胞增殖和巨噬细胞功能而具有免疫调节作用^[4], 通过抑制 COX-1、COX-2 活性而具有抗肿瘤活性^[6], 故可以作为肿瘤细胞增殖抑制剂, 或作为抗肿瘤药物先导化合物。

2 皂苷类化合物

Yoshikawa K^[13-14]等人分得枣树皂苷 I~VI(Jujubasaponin I~VI), 大枣皂甙 I~III(Zizyphus saponin I~III), Ziziphin 和酸枣仁皂甙 B(Jujuboside B)。这些皂苷类成分多集中在枣的叶中, 以达玛烷型三萜皂苷为主。糖多在皂苷 C-3, C-20 位取代其他基团, 糖主要有 D-葡萄糖、D-半乳糖、D-木糖、L-鼠李糖、L-6-脱氧塔络糖、L-阿拉伯糖和乙酰鼠李糖等。揭示出这些皂苷类化合物能够提高人体对蔗糖溶液味感的阈值起到甜味抑制作用^[13-14], 可以作为甜味抑制剂产品的原料进行开发。

3 生物碱类化合物

环肽类和异喹啉类生物碱是在大枣中发现的主要生物碱类型, 主要分布于根皮与干皮部位。自上世纪 80 年以来, 十三元环的间柄型和十四元环的对柄型环肽类生物碱骨架在大枣中不断被发现。

* 基金项目: 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2011KTCL03-05, 2015K7CL03-14); 陕西省重点科技创新团队(2012KCT-20)

收稿日期: 2015-01-26

作者简介: 刘世军(1974-), 男, 陕西合阳人, 高级工程师, 主要从事天然产物分离, 中药制剂工艺与质量标准研究。

△通信作者: 王梅, E-mail: wangm1379@163.com

表1 大枣植物中三萜类化合物

序号	名称	参考文献
1	白桦脂酸	[2,3,4,9]
2	麦珠子酸	[2,4]
3	麦珠子酸-3-O-反式-对-香豆酰酯	[2]
4	麦珠子酸-2-O-反式-对-香豆酰酯	[2]
5	麦珠子酸-3-O-顺式-对-香豆酰酯	[2,4]
6	白桦脂酮酸	[4,5,9]
7	3-O-[9(Z)-9-十八烯酰]白桦脂酸	[6]
8	羽扇豆醇	[3]
9	Dihydroalpytolic acid methyl ester	[7]
10	齐墩果酸	[4]
11	齐墩果酮酸	[4,5,9]
12	马斯里酸	[5]
13	马斯里酸-3-O-反式-对-香豆酰酯	[4,5]
14	马斯里酸-3-O-顺式-对-香豆酰酯	[4,5]
15	Zizyberanalic acid	[3,4,8]
16	Ceanothic acid	[3,8]
17	Zizyberenalic acid	[3,4]
18	Ceanothenic acid	[8]
19	2α-羟基齐墩果酸	[10]
20	2α-羟基熊果酸	[10]
21	Ursonic acid	[10]
22	美洲茶酸	[10]
23	大枣新酸	[10]
24	Epiceanothic acid	[11]
25	熊果酸	[12]

Lewis JR^[15] 报道了无刺枣环肽 I(Daechucyclopride I), 无刺枣因 S1~S7,S8~1,S9~10,S26~S27 (Daechuine S1~S7,S8~1,S9~10,S26~S27); 何峰^[16] 等分离到了 Jubanine-D;Tripathi M^[17] 得到了 Ziziphine A,Scutianine C,Jubanine-C;Otsuka H^[18] 分离到蛇婆子碱 X(Adouetine X);Tschesche R^[19] 分到 Nummularine A,Jubanine-A,Jubanine-B,Amiphidine-H,滇刺枣碱 A,D(Mauritine A,D),和无刺枣因 S9(Daechuine S9)。此外,Han BH 等^[20] 还从大枣果实中分离得到一个吡咯烷型生物碱 daechualkaloid-A。万德光^[21] 报道果实中还含有无刺枣碱 A(daechualkaloid A)。这些生物碱可以延长环己烯巴比妥干预小鼠睡眠时间起到镇静作用^[22]。与大枣的安神作用相一致。

4 黄酮类化合物

黄酮类化合物是大枣的化学成分之一,自从大枣中发现芦丁(Rutin)、当药黄素(swertisin)、棘昔^[21]外,Okamura N^[23]等还分离出了 6,8-二葡萄糖基-2(S)-柑橘素[6,8-di-C-glucosyl-2(S)-naringenin]和 6,8-二葡萄糖基-2(R)-柑橘素[6,8-di-C-glucosyl-2(R)-naringenin];Han BH 等^[20]分离得到三种酰化黄酮苷 acylatedflavone-C-glycoside I、II、III。牛继伟首次从大枣中分离得到槲皮素(Quercetin)^[24]。这些黄酮类化合物对血管有舒张作用,能拮抗血小板活化因子作用,可清除自由基,抑制生物膜上不饱和脂肪酸的过氧化而具有抗氧化作用,同时可延长戊巴比妥干预睡眠时间起到镇静作用,这与大枣的养血安神作用相一致。

5 糖苷类化合物

Okamura N^[23]等分离到了 5 个糖苷类化合物,分别为无刺枣苷 I~II(zizybeoside I~II)、无刺枣催吐醇苷 I~II(zizyvoside I~II)和长春花苷(roseoside),经研究具有降压镇静的作用。

6 核苷类化合物

现代研究表明,大枣中还富含环核苷酸。据测定,果肉中环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)含量是所有已测动植物材料中最高的,分别为 100~500nmol/g 鲜重和 30~40nmol/g 鲜重^[25]。除此之外,在大枣果肉中科研人员还发现了次黄嘌呤、鸟苷、鸟嘌呤、尿苷、胞苷、腺嘌呤等核苷及碱基类化学成分^[26]。大枣中的环磷酸腺苷是人们身体中的一种重要生理活性物质,能抑制血小板聚集,改善心肌营养、增强心肌收缩力、减轻疲劳,增强人体肌力;可抑制癌细胞的生长,并能使部分癌细胞恢复正常^[27]。

7 糖类化合物

鲜枣的总糖含量大约为 30~40% 多,水溶性糖以 D-葡萄糖为主。另外,还有其它的如 D-果糖、蔗糖以及由葡萄糖和果糖组成的阿聚糖、低聚糖、半乳醛聚糖等^[28]。Masashi T^[29]等人从日本大枣中分离得到了 2 个多糖,分别为中性多糖和酸性多糖,它们都是由不同糖按不同比例组成。大枣果肉中主要的果胶物质是 Noriko S^[30]等人分离出一种叫作枣属果胶 A 的类似酸性多糖,分子量为 263000。阿拉伯糖、核糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖和葡萄糖等共同组成大枣中的低聚糖^[31]。多糖类被证明有免疫调节,

抗氧化,抗衰老,补血,保肝,抗肿瘤,整肠的作用。

8 蛋白质、氨基酸类化合物

据王蔚^[28]等人报道大枣中含有苯丙氨酸、丙氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷酰胺、缬氨酸、精氨酸、赖氨酸、亮氨酸、脯氨酸、丝氨酸、天门冬氨酸、天门冬酰胺等多种氨基酸。另外大枣中蛋白质含量丰富,高于苹果和梨分别为 1 倍和 10 倍,干果蛋白质含量约为 2.8%~3.3%,其中包括人体不能合成的苯丙氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、赖氨酸等和幼儿不能合成的氨基酸精氨酸、组氨酸等^[32]。

9 维生素类化合物

素有“天然维生素丸”之称的大枣富含维生素 A、B、C,其中维生素 C 含量是苹果和葡萄的 70~80 倍。郭裕新^[32]对大枣干果 13 个品种进行分析,每 100 g 含维生素 A 8.06~27.7 IU(国际单位)、维生素 B₁ 0.11~0.39 mg,维生素 B₂ 0.26~0.56 mg、维生素 C 4.36~18.2 mg、维生素 E 2.66~6.77 IU。另外还含有维生素 P、核黄素、硫胺素、胡萝卜素、尼克酸^[28]等。

10 酰胺类化合物

郭盛^[10]首次从大枣的水和乙醇提取物中分离得到了(2S,3S,4R,8E)-2-[(2'R)-2'-羟基二十四烷酰胺]-8-十八烯-1,3,4-三醇和 1-O-β-D-吡喃葡萄糖基-(2S,3S,4R,8E)-2-[(2'R)-2'-羟基二十四烷酰胺]-8-十八烯-1,3,4-三醇两个酰胺类化合物。

11 有机酸类化合物

据王蔚等人报道大枣中含有油酸,亚油酸、肉豆蔻酸、棕榈酸和硬脂酸^[28]等。此外,还含有苹果酸,酒石酸,儿茶酸^[21]。郭盛从大枣的水提取物和乙醇提取物中首次分离得到了 heptadecanoic acid, tetraacosanoic acid^[10]。牛继伟首次从大枣中分离得到对羟基-间甲氧基苯甲酸(4-hydroxy-3-methoxy benzoic acid)^[24]。

12 畲体类化合物

大枣中分离得到的甾体类化合物除了 β-谷甾醇(β-Sitosterol)、豆甾醇(Stigmasterol)、3β,6β-豆甾烷-4-烯-3,6-二醇^[33]外,牛继伟还首次从大枣中分离得到胡萝卜苷(Daucosterol)^[24]。

13 其他类化合物

从大枣树皮中 Malik A 等^[34]人分离到一个 Proanthocyanide 原花青素低聚物。另外大枣含钙、

磷、铁、钾、镁、锰、铝等矿质元素 36 种^[28]。牛继伟^[24]还首次从大枣中分离得到东莨菪内酯(Scopoletin)。郭盛还从大枣的 80% 乙醇提取物中首次分离得到了一个萘醌衍生物大枣萘醌(zizyberanone)^[35]。

14 结语

大枣是我国的著名的药食两用品种,具有药理活性和保健作用的化学成分多种多样,虽然国内外学者对其进行了大量的化学成分研究,但是它的有效成分仍然不能完全确定,特别是水溶液部位中多糖、氨基酸等成分分离纯化的实验技术和条件相对要求较高,故到目前为止,大枣尤其水溶性成分的研究还存在空白,有待深入,其相应药理活性和质量控制的研究也需进一步加强。现行药典用于控制大枣质量的指标成分齐墩果酸、白桦脂酸^[36]与传统临床用药方法(水煎)存在矛盾,因此,还需要进一步寻找其他有效成分并建立与其功效相对应的质量控制标准,应根据对比试验,选取合理的一类化学成分作为大枣的定量成分,或者进一步研究大枣的指纹图谱为大枣的质量控制提供有力的质量保证。

同时我国大枣资源非常丰富,然而对其综合开发的深加工技术落后,产业附加值不高,为此,应该充分利用现代科学技术成果,开发枣资源,延长大枣产业链条,提高大枣附加值,最大限度实现我国大枣产业的深层增值,保障大枣资源的可持续发展。随着科技的发展,中药提取分离纯化技术不断进步,大枣的药效物质基础会被进一步阐明,能为大枣在临床上的应用提供更多的理论支持。这对大枣乃至整个枣属植物都将迎来非常广阔的研发和应用前景。

参考文献:

- [1] 高学敏,许占民,李钟文. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:1660~1665.
- [2] Yagi A, Okamura N, Haraguchi Y, et al. Studies on the constituents of Zizyphi fructus I. Structure of three new p-coumaroylates of aliphatic acid [J]. Chem Pharm Bull, 1978, 26(6):1798~1802.
- [3] Kundu AB, Barik BR, Mondal DN, et al. Zizyberanalic acid, a pentacyclic triterpenoid of *Zizyphus jujuba*[J]. Phytochemistry, 1989, 28(11):3155~3158.
- [4] Lee SM, Park JG, Lee YH, et al. Anti-complementary activity of triterpenoids from fruits of *Zizyphus jujuba* [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(11):1883~1886.
- [5] Yagi A, Okamura N, Haraguchi Y, et al. Studies on the con-

- stituents of *Zizyphi fructus* II. Structure of new p-coumaroylates of maslinic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26(10):3075–3079.
- [6] Su BN, Cuendet M, Farnsworth NR, et al. Activity-guided fractionation of the seeds of *Ziziphus Jujuba* using a cytochrome P-450 monooxygenase-2 inhibitory assay [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11):1125–1128.
- [7] Bai G, Ren YL, Zhang B, et al. Studies on chemical constituent of *Ziziphus jujuba* in Hebei China [J]. *Chem Res Chin Univ*, 1992, 8(2):177–179.
- [8] Mondal DN, Kundu AB. A-nor-triterpenoid from *Ziziphus jujuba* [J]. *J Indian Chem Soc*, 1998, 75(6):384–385.
- [9] 张荣泉, 杨企铮. 大枣化学成分研究[J]. 中草药, 1992, 23(11):609.
- [10] Guo S, Tang YP, Duan JA, et al. Chemical constituents from the fruits of *Ziziphus jujuba* [J]. *Chin J Nat Med*, 2009, 7(2):115–118.
- [11] Guo S, Duan JA, Tang YP, et al. Triterpenoid acids from *Ziziphus jujuba* [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2011, 47(1):138–139.
- [12] 王向红, 崔同, 齐小菊, 等. HPLC 法测定不同品种枣及酸枣中的齐墩果酸和熊果酸[J]. 食品科学, 2002, 23(6):137–138.
- [13] Yoshikawa K, Shimono N, Arihara S, et al. Antisweet substances, jujubasaponins I–II from *Ziziphus jujuba* revised structure of ziziphin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32(48):7059–7062.
- [14] Yoshikawa K, Shimono N, Arihara S, et al. Antisweet natural products VI. Jujubasaponins IV, V and VI from *Ziziphus jujuba* Mill. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(9):2275–2278.
- [15] Lewis JR. Muscarine, oxazole, thiazole, imidazole and Peptide alkaloids and other miscellaneous alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 1992, 9(1):81–101.
- [16] 何峰, 潘勤, 闵知大. 枣属植物化学成分研究进展[J]. 国外医药(植物药分册), 2005, 20(1):1–5.
- [17] Tripathi M, Pandey MB, Jha RN, et al. Cyclopeptide alkaloids from *Ziziphus jujuba* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(5):507–510.
- [18] Otsuka H, Ogihara Y, Shibata S. Isolation of coclaurine from *Ziziphus jujuba* by droplet counter-current chromatography[J]. *Phytochemistry*, 1974, 13(9):2016.
- [19] Tschesche R, Khokhar I, Wilhelm H, et al. Jubanine-A and jubanine-B, neue cyclopeptidalkaloide Aus *Ziziphus jujuba* [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15(4):541–542.
- [20] Han BH, Park MH, Wah ST. Structure of daechualkaloid-A, a new pyrrolidine alkaloid of novel skeleton from *Ziziphus jujuba* var inermis [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(34):3957–3958.
- [21] 万德光. 中药品种品质与药效[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2007:157.
- [22] Han BH, Park MH, Park JH. Chemical and pharmacological studies on sedative cyclopeptide alkaloids in some Rhamnaceae plants [J]. *Pure & Appl Chem*, 1989, 61(3):443–448.
- [23] Okamura N, Yagi A, Nishiora I. Studies on the constituents of *Zizyphi fructus*. V. Structures of glycosides of alcohol, vomifoliol and naringenin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(12):3507–3514.
- [24] 牛继伟. 大枣化学成分研究[D]. 西安:西北农林科技大学, 2008.
- [25] 刘孟军, 王永惠. 枣和酸枣等 14 种园艺植物 cAMP 含量的研究[J]. 河北农业大学学报, 1991, 14(4):20–23.
- [26] Guo S, Duan JA, Tang YP, et al. Characterization of nucleosides, and nucleobases in fruits of *Ziziphus jujuba* by UPLC-DAD-MS [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(19):10774–10780.
- [27] 樊保国. 枣果的功能因子与保健食品的研究进展 [J]. 食品科学, 2005, 26(9):587–591.
- [28] 王葳, 张秀珍. 大枣的化学成分 [J]. 植物杂志, 1991, 18(5):14.
- [29] Masashi T, Takahashi M, Nakatsuka S. Water-soluble carbohydrates of *Zizyphi Fructus* II. Isolation of two polysaccharides and structure of an arabinan [J]. *Chem Pharm Bull*, 1973, 21(4):707–711.
- [30] Noriko S, Masashi T. Pectic substances. I. The major pectin from the fruits of *Ziziphus jujuba* Miller var. inermis RE-HD [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(2):499–506.
- [31] 林勤保, 蒋梅峰, 杨春. 气相色谱-质谱联用法测定大枣低聚糖的单糖组成 [J]. 食品科学, 2009, 30(16):210–212.
- [32] 郭裕新, 单公华. 中国枣[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2010:17.
- [33] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:4208.
- [34] Malik A, Kuliev ZA, Akhmedov UA, et al. New oligomeric proanthocyanidine from *Ziziphus jujuba* [J]. *Chem Nat Compd*, 2002, 38(1):40–42.
- [35] Guo S, Tang YP, Duan JA, et al. Two new terpenoids from fruits of *Ziziphus jujuba* [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(1):197–200.
- [36] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:21–22.

(编辑:徐建平)

Advances in Studies on Chemical Constituents of *Ziziphus jujuba*

LIU Shijun^{1,2,3}, TANG Zhishu^{1,2,3}, CUI Chunli^{1,2,3}, LIU Hongbo^{1,2,3},
LIANG Yanni^{1,2,3}, ZHANG Yu^{1,2,3}, WANG Mei^{4△}

- (1. Shaanxi University of Chinese Medicine/Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resource Industrialization, Xianyang 712083, China;
2. Shaanxi Province Key Laboratory of New Drugs and Chinese Medicine Foundation research, Xianyang 712083, China;
3. Shaanxi Rheumatism and Tumor Center of TCM Engineering Technology Research, Xianyang 712083, China;
4. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

ABSTRACT: Fructus jujubae is the dried ripe fruit of *Ziziphus jujube* Mill. which belongs to Rhamnaceae and is used as a medicinal and edible Chinese herbs in China. Jujubae tastes sweet and acts on the spleen and stomach Channels, which can strengthen the middle warmer, tonify didney pneuma, nourish blood and calm the nerves. In this review, researches about the chemical constituents of *Ziziphus jujube* at home and abroad in recent years was summarized in order to further development, utilization of jujube resources.

KEY WORDS: *Ziziphus jujuba* Mill. ; chemical constituents; Advances

(上接第 95 页)

- [51] Zhang Y, Jiang D, Jiang X, et al. Neuromedin U type 1 receptor stimulation of A-type K current requires the subunits of Go protein, protein kinase A, and extracellular signal-regulated kinase 1/2(ERK1/2)in sensory neurons[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22):18562 – 18572.
[52] Wirkner K, Stanchev D, Köles L, et al. Regulation of human recombinant P2X3 receptors by ecto-protein kinase C [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(34):7734 – 7742.
[53] Cesare P, Dekker L V, Sardini A, et al. Specific involve-

ment of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat[J]. *Neuron*, 1999, 23:617–624.

- [54] Malmberg A B, Chen C, Tonegawa S, et al. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKCgamma[J]. *Science*, 1997, 278:279–283.
[55] Newton P M, Messing R O. The substrates and binding partners of protein kinase [J]. *Cepsilon. Biochem J*, 2010, 427:189 – 196.

(编辑:徐建平)

Progress of P2X3 Receptors Regulated by PKC Pathway in Pain

WEI Junjun, SHOU Shengyun, HE Xiaofen, JIANG Yongliang, FANG Jianqiao[△]
(The Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053, China)

ABSTRACT: As one of the most common clinical symptoms, pain greatly affected patient's behavior and mood. This paper summarizes the mechanism research of P2X3 receptors regulated by PKC pathway in pain, provides the new thoughts for the research and treatment of pain.

KEY WORDS: P2X3 receptors; PKC; DRG; pain; mechanism