

女贞子及其活性成分的骨骼肌药理作用研究进展

张明发¹, 高建华², 沈雅琴¹

1. 上海美优制药有限公司, 上海 201422

2. 天津中新药业集团股份有限公司 医药公司, 天津 300193

摘要: 女贞子及其活性成分熊果酸、红景天苷等具有胰岛素样作用, 对骨骼肌产生正性作用, 即促进骨骼肌利用糖和脂质, 增强肌糖原和肌蛋白合成, 增加骨骼肌质量、快肌纤维和慢肌纤维体积, 并促进快肌纤维向慢肌纤维转化。熊果酸还能刺激肌卫星细胞增殖、成肌细胞肌性分化, 促进骨骼肌中新的肌细胞生长, 促使骨骼肌强壮。其次, 女贞子及其活性成分下调骨骼肌特异性的肌肉萎缩素-1 和肌肉环状指蛋白表达, 及其抗氧化应激和抗炎作用, 最终可以防治肌萎缩和疲劳引起的骨骼肌损伤。

关键词: 女贞子; 熊果酸; 红景天苷; 肌肉生长; 肌萎缩; 肌疲劳

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 04-0571-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.027

Research advances on pharmacologic effects of *Ligustri Lucidi Fructus* and its active constituents in skeletal muscle

ZHANG Ming-fa¹, GAO Jian-hua², SHEN Ya-qin¹

1. Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

2. Medical Corporation of Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Corporation Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* and its active constituents, ursolic acid and salidroside, have insulin-like effect to produce positive action on skeletal muscle. It can improve the utilization of carbohydrate and lipid in muscle, increase synthesis of muscular glycogen and protein, muscular weigh, size of fast- and slow-muscle fibers, and accelerate transformation fast-muscle fiber toward slow-muscle fiber. Ursolic acid stimulates muscle satellite cells proliferation, myogenic differentiation of myoblasts, enhances neomyogenesis in skeletal muscle, and promotes skeletal muscle rejuvenation. In addition, *Ligustri Lucidi Fructus* and its active constituents down-regulating repression of atrogen-1 and muscle ring-finger protein-1 (MuRF-1), and anti-oxidation and anti-inflammation, it may protect and treat for muscle atrophy and fatigue-induced muscle injury.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; ursolic acid; salidroside; muscle growing; muscle atrophy; muscle fatigue

女贞子 *Ligustri Lucidi Fructus* 系木犀科女贞属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实, 现代药理研究表明其具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤、免疫调节、促进毛发生长和黑色素合成^[1-2], 促进生长、增强体质^[3]、抗疲劳^[4]、降血糖、调血脂、抗肥胖^[5]、保肝^[6], 抗骨质疏松^[7]等多种药理作用。女贞子的主要活性成分为红景天苷 (salidroside)、酪醇 (tyrosol)、齐墩果酸 (oleanolic acid)、熊果酸 (ursolic acid)。女贞子属于滋补类中药, 最早的中药专著《神农本草经》将其列为上品, 称其功效为“补中, 安五脏, 养精神, 除百疾, 久

服肥健, 轻身不老”。明代的《本草蒙筌》认为女贞子“黑发黑须, 强筋强力”, 提示女贞子对骨骼肌有正性作用。本文就此综述国内外研究文献, 为全方位开发女贞子及其活性成分提供依据。

1 促进肌肉生长

骨骼肌是人体内含量最高的组织, 约占体质量的40%。陈鹏等^[8]报道给180只1日龄肉仔鸡喂饲含0.5%或1%女贞子原粉饲料6周, 仔鸡的平均日增体质量和采食量均显著高于对照组, 屠宰后的半净膛率分别提高3.78%和3.21% ($P < 0.05$), 既明显促进肉仔鸡的体质量增长, 又能降低肉鸡腹脂率

收稿日期: 2017-02-03

作者简介: 张明发 (1946-), 男, 研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

(分别降低 2.19% 和 2.92%，均为 $P < 0.05$)，提示女贞子可促进肉仔鸡肌肉生长。李杰等^[9]也报道给 240 只 1 日龄肉仔鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉或酒蒸女贞子原粉鸡饲料 8 周，均显著提高平均日增体质量并显著降低饲料质量/增体质量比(即提高饲料转化率)，其中酒蒸女贞子的作用强于女贞子。徐建凯等^[10]报道给 12 只断奶仔猪(28 日龄)喂饲含 1% 女贞子原粉的猪饲料 4 周，平均日增体质量[(304 ± 11) g/d]明显高于对照组的(268 ± 16) g/d，平均日采食量[(537 ± 15) g/d]也明显高于对照组的(502 ± 19) g/d，这些指标需在喂饲 2 周以后呈现显著差异。又给 36 只断奶仔猪喂饲含 0.5%、1% 或 1.5% 女贞子原粉猪饲料 4 周，也在后 2 周仔猪的平均日增体质量呈剂量相关地增长，分别为(407 ± 13)、(419 ± 3)、(422 ± 20) g/d，显著高于对照组的(396 ± 11) g/d。但平均日采食量无明显增加^[11]。张超等^[12]采用 80% 乙醇提取女贞子后再用超临界 CO₂ 萃取，得到得率 7% 的提取物进行实验，给断奶仔猪喂饲含 0.05%、0.1%、0.2% 女贞子超临界 CO₂ 提取物猪饲料 4 周，其中 0.1% 组平均日增体质量(432 ± 12) g/d 最多，而对照组仅为(380 ± 9) g/d。还明显降低猪肌肉的丙二醛水平，3 组分别降低 30.77%、30.77%、32.39%，分别升高肌肉内脂肪水平 4.43%、41.91%、43.46%^[13]。

熊果酸是女贞子促进骨骼肌生长的活性成分之一。Kunkel 等^[14-15]给小鼠喂饲含 0.14% 或 0.27% 熊果酸的饲料 5~7 周，都能增强正常小鼠和高脂饲料性肥胖小鼠的骨骼肌细胞的蛋白激酶 B (Akt) 活性，促进下游的己糖激酶 II、血管内皮生长因子- α 、自分泌或旁分泌类胰岛素生长因子-1 的 mRNA 表达，加快肌肉生长，增加骨骼肌质量、快和慢肌纤维体积、握力和运动能力。给小鼠 ip 熊果酸 200 mg/kg 后禁食 24 h (在禁食 12 h 时再 ip 熊果酸 200 mg/kg) 与二甲双胍一样显著降低空腹血糖，但二甲双胍不改变禁食小鼠的肌肉质量，而熊果酸使禁食小鼠的肌肉质量显著提高 7% (禁食对照组的肌肉质量下降 9%)。由于熊果酸同时增加棕色脂肪质量和减少白色脂肪质量，显著降低血浆三酰甘油、胆固醇和瘦蛋白水平，因此熊果酸提高小鼠骨骼肌质量时不增加体质量，并且具有减肥作用。Bakhtiari 等^[16-17]报道熊果酸能降低小鼠不同类型骨骼肌组织中的 ATP 和 ADP 的量，由于降低 ADP 量的作用更强，使得 ATP/ADP 比值升高都在 2 倍以上，作

为代偿，线粒体生成增加 12.33%。并将糖酵解型肌纤维塑造成 II A 型快抽搐肌纤维和慢抽搐肌纤维，也上调肌卫星细胞表达配对盒蛋白-7 (Pax7) 并刺激肌卫星细胞增殖，促进骨骼肌中新的肌细胞生长，并认为熊果酸是通过增强卫星细胞表达抗衰老标志物沉默调节蛋白-1 (SIRT1) 和过氧化物酶体增殖子激活型受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 基因和肌红蛋白表达，促进新肌肉生成，使骨骼肌强壮起来。Ogasawara 等^[18]和 Kim 等^[19]报道熊果酸是通过促进磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号转导，增强骨骼肌蛋白合成，也可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的信号转导通路，促进成肌细胞(又称肌卫星细胞)的肌性分化(诱导肌性分化标志物肌性分化-1 蛋白和肌形成蛋白的基因和蛋白表达以及肌球蛋白重链表达)并提高肌酸激酶活性。若将 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 熊果酸与 10 $\mu\text{mol/L}$ 亮氨酸联用可增进小鼠成肌细胞的肌性分化。熊果酸还增强基础和胰岛素刺激的大鼠骨骼肌 L6 成肌细胞摄取葡萄糖。有研究显示熊果酸是通过促进肌细胞的葡萄糖载体-2 的基因和蛋白表达并易位到浆膜，刺激葡萄糖摄取的^[20]。给饮食性肥胖大鼠喂饲含 0.5% 熊果酸饲料，可显著降低体质量，促进能量消耗，降低骨骼肌中游离脂肪酸和三酰甘油水平，进一步研究发现熊果酸是通过激活解偶联蛋白-3/AMP 活化蛋白激酶依赖性通路，促进高脂饲料性肥胖大鼠骨骼肌摄取游离脂肪酸和 β -氧化，增加能量消耗，改善胰岛素抵抗^[21]。

红景天苷可能也是女贞子中促进骨骼肌生长的活性成分。于亮等^[22]报道给雄性小鼠连续 4 周 ig 红景天苷 50 mg/kg，在不影响小鼠体质量，腓肠肌、比目鱼肌、跖肌的湿质量时，促进小鼠混合型肌纤维腓肠肌的慢肌肌钙蛋白 (troponin I-SS) 表达，但是不影响快肌肌钙蛋白 (troponin I-FS) 表达。对慢肌纤维比目鱼肌，红景天苷却促进快肌肌钙蛋白表达而不影响慢肌肌钙蛋白表达，对快肌纤维跖肌则抑制快肌肌钙蛋白表达。红景天苷对这 3 种骨骼肌表达磷酸化 Smad3 均有抑制作用，其中对跖肌的磷酸化 Smad3 表达的抑制作用最为强烈，对比目鱼肌其次，说明红景天苷通过有效抑制磷酸化 Smad3 的表达，促进快肌纤维向慢肌纤维转化。罗维等^[23]采用离体实验发现红景天苷促进 C2C12 成肌细胞的磷酸化 Smad2、磷酸化 Smad3 表达，抑制成肌细胞的成肌分化特异性因子成肌分化抗原

(MyoD)、肌形成蛋白的基因和蛋白表达,减少肌形成蛋白阳性细胞核数和新生肌球蛋白阳性肌管面积,从而抑制成肌细胞的融合和多核肌管的形成,阻止成肌细胞分化。由于红景天苷还能抑制配对抗盒蛋白-7表达和促进生肌决定因子(Myf5)表达,激活静态成肌细胞并促进其增殖。红景天苷对成肌细胞的抑制分化,促进增殖作用有利于受损骨骼肌再生和修复。Li等^[24]发现红景天苷还能激活L6成肌细胞的AMP活化蛋白激酶和乙酰辅酶A羧化酶,并促进成肌细胞摄取葡萄糖,以营养骨骼肌。

2 抗肌萎缩

熊果酸也能显著抑制小鼠左侧坐骨神经去神经的肌肉丢失,使去神经骨骼肌纤维体积增大,显示出抗去神经性和禁食性肌萎缩作用^[14-15]。作用机制研究发现熊果酸是通过促进胰岛素/肌肉中特异的类胰岛素生长因子-1通路,提高肌肉Akt活性,下调肌萎缩基因肌肉萎缩素-1(Atrogin-1)和肌肉环状指蛋白(MuRF-1)表达,加快肌生长,对抗肌萎缩^[14-15]。

张鹏^[25]给尾悬吊失重性肌萎缩(如比目鱼肌)小鼠和杜氏肌萎缩(如腓肠肌)性mdx小鼠ig红景天苷50 mg/kg连续28 d,也抑制TGF- β 1/Smad3的信号通路激活,降低磷酸化Smad3水平,抑制骨骼肌特异的肌肉萎缩素-1和肌肉环状指蛋白表达,对抗肌萎缩时慢肌纤维基因MHC-IIa及相关蛋白慢肌肌钙蛋白表达减少,快肌纤维基因MHC-IIb及相关蛋白快肌肌钙蛋白表达增加,阻滞慢肌纤维向快肌纤维转化,从而对抗肌萎缩时的慢肌纤维质量丢失和肌纤维横截面积减少。红景天苷还能减轻杜氏肌萎缩性mdx小鼠骨骼肌的炎症反应,抑制肌肉成纤维因子表达和纤维化形成,从而减轻骨骼肌损伤后的纤维化^[25]。贺佳林^[26]报道给大鼠ig红景天苷10 mg/kg,2天1次,持续1个月,虽然不影响大鼠的体质量增长,骨骼肌等组织的活性氧、丙二醛、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,但能提高被动吸烟致慢性阻塞性肺疾病大鼠低下的体质量,通过降低模型大鼠骨骼肌等组织中的活性氧、丙二醛水平和抑制IL-6、TNF- α 表达的对抗氧化应激-炎症机制,使模型大鼠骨骼肌线粒体的嵴断裂、数量减少、线粒体空泡化、体积缩小等现象减轻,改善被动吸烟慢性阻塞性肺疾病大鼠的肌萎缩。前述女贞子及其活性成分促进肌肉生长作用也是它们抗肌萎缩的机制之一。

3 抗肌疲劳及其作用机制

戚世媛等^[27]采用加坡度跑台实验的方法,给大鼠进行为期6周的耐力运动训练,开始时每天给大鼠ig女贞子提取物400 mg/kg,6周后进行力竭运动试验,女贞子提取物组出现力竭所需时间为(130 \pm 33) min,明显长于对照组的(105 \pm 10) min,达到力竭的时间延长23.09%。Xu等^[28]采用力竭游泳运动试验的方法,发现给大鼠连续4周ig红景天苷25、50、100 mg/kg都能延长力竭游泳或大鼠游泳存活时间^[29]。马莉等^[30-31]给小鼠ig红景天苷60、180、360、720 mg/kg连续15 d也能延长小鼠强迫游泳时间,提高疲劳小鼠的血红蛋白含量,降低血清乳酸、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、心肌型肌酸激酶同工酶活性,其中以180 mg/kg组作用最佳,并可减轻力竭游泳运动对小鼠心肌和骨骼肌超微结构的氧化性损伤。给小鼠喂饲6周含0.27%熊果酸的高脂饲料,使小鼠踏车运动跑的距离较对照组远,且在提高运动能力时并不影响血压变化,但显著降低运动后休息时的心率^[15]。由此可见女贞子及其活性成分具有抗疲劳作用,作用机制包括抗肌疲劳引起的氧化应激性损伤、改善疲劳引起的物质代谢和能量代谢障碍两个方面。

3.1 抗肌疲劳引起的氧化应激性损伤

过量运动时,体内自由基的生成速度大于清除速度,造成自由基大量堆积,过多的自由基会攻击生物膜上的不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,破坏膜的完整性、流动性及通透性,导致细胞内物质逸出、线粒体功能紊乱等氧化应激反应,使ATP生成减少,能量供应不足,机体工作能力下降,肌浆网受损又使胞浆钙离子浓度超载,溶酶体膜受损释放大量水解酶,从而加重疲劳了的骨骼肌进一步损伤。前言部分引用的7篇综述^[1-7]都指出女贞子及其活性成分具有抗氧化应激作用,下面探讨它们对抗疲劳引起的骨骼肌氧化应激损伤的作用。

给大鼠连续6周ig女贞子提取物400 mg/kg,在显著延长跑台运动力竭所需时间的同时,能提高力竭运动大鼠骨骼肌(股四头肌)组织低下的抗氧化酶活性,骨骼肌总超氧化物歧化酶(SOD)、Cu、Zn-SOD、Mn-SOD、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶分别显著提高13.10%、18.65%、10.29%、11.41%、19.43%,骨骼肌的总抗氧化能力提高25.66%,显著降低力竭大鼠血清LDH、CK、骨骼肌中丙二醛水平,提高骨骼肌中的还原型谷胱甘肽

水平^[27], 对抗力竭运动降低的大鼠骨骼肌 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Mg^{2+} -ATP 酶、 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 也显著提高力竭大鼠心、肝、肾、脑组织总 SOD、Cu、Zn-SOD、Mn-SOD、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、总抗氧化能力、还原型谷胱甘肽水平, 阻止疲劳对骨骼肌等组织生物膜的氧化应激损伤^[32-36], 维持细胞内离子浓度稳态, 保证线粒体内物质代谢和能量代谢的正常进行, 从而保护骨骼肌等组织的功能。女贞子超临界 CO_2 提取物也能降低猪肌肉的丙二醛水平^[13]。

马莉等^[30]给小鼠 ig 红景天苷 180 mg/kg 连续 15 d, 凭借红景天苷的抗氧化应激作用, 显著减轻长时间游泳疲劳对小鼠心肌和骨骼肌的超微结构损伤, 提高疲劳小鼠肝组织中 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低肝组织中丙二醛水平。黎明华等^[37]也报道给小鼠 ig 红景天苷 150 mg/kg 连续 14 d 能提高安静和游泳疲劳小鼠肝组织中 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低肝组织中丙二醛水平。

3.2 改善疲劳引起的物质代谢和能量代谢障碍

内源性一氧化氮 (NO) 是由精氨酸经一氧化氮合酶作用后生成, 作为内源性的抗通透因子, 广泛参与血管舒张、氧气运输、缺氧调控, 可以增加组织器官的血液供应, 从而改善机体的微循环和组织代谢。由于运动时血流速度加快, 增加了血管壁产生的剪切应力, 从而提高 NO 的生成与释放, 进而改善运动过程中营养物质的输送和代谢产物的排除速度。马云慧^[38]报道女贞子提取物能提高力竭大鼠骨骼肌股四头肌、心、肝、肾、脑组织的总一氧化氮合酶活性和 NO 含量。女贞子具有胰岛素样作用, 能刺激各种组织细胞利用葡萄糖、脂质, 促进骨、骨骼肌和棕色脂肪生长, 平衡体内脂质、葡萄糖和能量代谢^[3, 5, 39], 这些作用都有利于其抗疲劳。

红景天苷通过提高一氧化氮合酶活性, 促进 NO 合成与释放, 产生舒张血管和保护内皮细胞及抗血小板聚集作用^[40-41]。红景天苷也具有胰岛素样作用, 促进葡萄糖转化成糖原, 可显著提高正常动物的肝糖原、肌糖原水平, 并能对抗疲劳引起的肝、肌糖原水平下降, 提高血红蛋白含量, 降低血乳酸含量^[5, 28, 31, 37]和对抗血糖水平下降^[37], 也能显著降低疲劳时的低下的血清总胆固醇, 降低升高的血清游离脂肪酸水平^[37], 红景天苷显示出改善疲劳动物糖、脂代谢的作用。童本德等^[42]报道给小鼠 ig 红景天苷 180 mg/kg 连续 15 d, 能提高安静小鼠、更能

明显提高运动小鼠骨骼肌中能量代谢相关酶 (苹果酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、丙酮酸激酶) 水平, 促进有氧代谢并加速骨骼肌的乳酸清除, 消除运动性疲劳。

齐墩果酸和熊果酸也具有胰岛素样作用, 可促进过氧化物酶体增殖子激活受体 (PPAR) - α 表达以及调控脂肪细胞 PPAR- γ 表达和分化, 促进组织 (包括肌肉组织) 摄取和利用葡萄糖以及糖原合成, 调节脂质合成和转运的各种关键酶的基因表达, 从而对抗脂肪细胞激素的炎症反应和白色脂肪形成, 促进棕色脂肪和骨骼肌生长, 增加机体能量消耗。齐墩果酸和熊果酸也是选择性 G 蛋白偶联胆汁酸受体激动剂, 能稳定脂质、葡萄糖和能量的体内平衡^[20, 43-44]。齐墩果酸和熊果酸还能提高内皮一氧化氮合酶活性, 促进 NO 合成和释放, 具有保护血管内膜, 松弛血管, 改善包括骨骼肌在内的组织器官的血液循环作用^[45]。熊果酸还可通过提高耐力运动志愿者血清类胰岛素生长因子-1 和鸢尾素 (一种内源性肌肉因子, 在运动时自然分泌, 能使白色脂肪转变成棕色脂肪, 促进脂肪分解释放能量) 水平, 增加骨骼肌强度^[46]。

4 结语

女贞子及其活性成分熊果酸、红景天苷具有胰岛素样作用, 对骨骼肌产生正性作用, 即促进骨骼肌利用糖和脂质, 增强肌糖原和肌蛋白合成, 增加骨骼肌质量、快和慢肌纤维体积, 并促进快肌纤维向慢肌纤维转化。熊果酸还能刺激肌卫星细胞增殖、成肌细胞肌性分化, 促进骨骼肌中新的肌细胞生长, 使骨骼肌强壮起来。加上女贞子及其活性成分下调骨骼肌特异性的肌肉萎缩素-1 和肌肉环状指蛋白表达, 以及它们的抗氧化应激和抗炎作用, 可以防治肌萎缩和疲劳引起的骨骼肌损伤。女贞子及其活性成分熊果酸和红景天苷有望成为青少年、运动员、航天员、肌萎缩患者以及重病后需体质恢复者的保健药品。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 536-542.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分药理作用与皮肤科临床应用的进展 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(4): 258-264.

- [3] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分促生长增体作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的抗疲劳作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1201-1206.
- [5] 孙雅文, 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 280-284.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [8] 陈 鹏, 单安山. 女贞子对肉仔鸡生长性能和胴体品质的影响 [J]. 中国饲料, 2009(4): 15-17.
- [9] 李 杰, 田 博, 徐良梅, 等. 不同类型女贞子对 AA 肉鸡生产性能及免疫功能的影响 [J]. 动物保健, 2011, 47(23): 58-62.
- [10] 徐建凯, 单安山, 李建平, 等. 女贞子对断奶仔猪生产性能及抗氧化功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(4): 76-81.
- [11] 李建平, 单安山, 陈志辉, 等. 女贞子对断奶仔猪生长性能和血液生化指标的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(9): 26-30.
- [12] 张 超, 单安山, 刘天阳, 等. 女贞子萃取物对断奶仔猪生长性能、抗氧化功能及血清生化指标的影响 [J]. 中国饲料, 2012(7): 16-19.
- [13] Zhang C, Wang J, Liu T, et al. The effects of *Ligustrum lucidum* extract on growth performance and meat quality in growing-finishing pigs [J]. J An Veter Adv, 2012, 11(18): 3342-3345.
- [14] Kunkel S D, Suneja M, Ebert S M, et al. mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass [J]. Cell Metab, 2011, 13(6): 627-638.
- [15] Kunkel S D, Elmore C J, Bongers K S, et al. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39332.
- [16] Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Soleimani M, et al. Short-term ursolic acid promotes skeletal muscle rejuvenation through enhancing of SIRT1 expression and satellite cells proliferation [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 78: 185-196.
- [17] Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Tashakor A, et al. Ursolic acid ameliorates aging-metabolic phenotype through promoting of skeletal muscle rejuvenation [J]. Med Hypotheses, 2015, 85(1): 1-6.
- [18] Ogasawara R, Sato K, Higashida K, et al. Ursolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rat skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305(6): E760-765.
- [19] Kim M, Sung B, Kang Y J, et al. The combination of ursolic acid and leucine potentiates the differentiation of C2C12 murine myoblasts through the mTOR signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2015, 35(3): 755-762.
- [20] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 8-12.
- [21] Chu X, He X, Shi Z, et al. Ursolic acid increases energy expenditure through enhancing free fatty acid uptake and β -oxidation via an UCP3/AMPK-dependent pathway in skeletal muscle [J]. Mol Nutr Feed Res, 2015, 59: 1491-1503.
- [22] 于 亮, 陈晓萍, 王瑞元. 4 周红景天、红景天苷灌胃对小鼠骨骼肌纤维类型的影响及机制 [J]. 北京体育大学学报, 2014, 37(6): 54-58.
- [23] 罗 维, 张 鹏, 艾 磊. 不同浓度红景天苷对成肌细胞体外分化的影响及机制初探 [J]. 体育科学, 2015, 35(9): 50-57.
- [24] Li H B, Ge Y K, Zheng X X, et al. Salidroside stimulated glucose uptake in skeletal muscle cells by activating AMP-activated protein kinase [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 588(2/3): 165-169.
- [25] 张 鹏. 红景天苷对失重性和杜氏肌萎缩的影响及机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [26] 贺佳林. 红景天苷对 COPD 大鼠模型骨骼肌萎缩的保护作用 [D]. 衡阳: 华南大学, 2015.
- [27] 戚世媛, 熊正英. 女贞子提取物对大鼠骨骼肌抗氧化作用和运动能力的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 32(2): 187-189, 192.
- [28] Xu J, Li Y. Effects of salidroside on exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats [J]. Mol Med Report, 2012, 6(5): 1195-1198.
- [29] 耿 欣, 汲晨锋, 季宇彬. 红景天苷对运动疲劳大鼠红细胞膜的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 49-51.
- [30] 马 莉, 蔡东联, 黎怀星, 等. 红景天苷对疲劳小鼠氧化损伤的保护作用 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 237-241.
- [31] Ma L, Tong B, Cai D, et al. Anti-fatigue effects of salidroside in mice [J]. J Med Coll PLA, 2008, 23(2): 88-93.
- [32] 马云慧. 女贞子提取物对大鼠不同组织 Na^+ , K^+ -ATPase 活性的影响 [J]. 西北林学院学报, 2011, 26(1): 143-146.
- [33] 马云慧, 熊正英. 女贞子提取物对大强度耐力训练大

- 鼠不同组织 Mg^{2+} -ATPase 活性的影响 [J]. 内蒙古师范大学学报: 自然科学汉文版, 2013, 42(4): 494-498.
- [34] 马云慧, 熊正英. 女贞子提取物对大鼠不同组织 Ca^{2+} -ATPase 活性的影响 [J]. 西北林学院学报, 2012, 27(1): 147-149.
- [35] 戚世媛, 熊正英. 补充女贞子提取物对运动训练大鼠不同组织抗氧化水平及运动能力的影响 [J]. 内蒙古大学学报: 自然科学版, 2013, 44(5): 509-514.
- [36] 戚世媛, 熊正英. 女贞子提取物对运动训练大鼠不同组织抗氧化酶活性及 GSH 含量影响 [J]. 东北农业大学学报, 2013, 44(6): 69-74.
- [37] 黎明华, 汤长发, 欧阳江琼. 红景天苷对运动后自由基和能量代谢改变的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(1): 53-56.
- [38] 马云慧. 女贞子提取物对大鼠不同组织 NO 含量及总 NOS 活性的影响 [J]. 北京体育大学学报, 2011, 34(6): 60-62, 74.
- [39] 郭鱼波, 王丽丽, 马如风, 等. 女贞子水提液对去卵巢大鼠骨结构和骨代谢的影响研究 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1155-1162.
- [40] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的心血管保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2521-2525.
- [41] 孙卫卫, 徐 鹏, 崔英凯, 等. 红景天苷对大鼠肠系膜动脉舒缩作用及调控机制的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(3): 345-347.
- [42] 童本德, 马 莉, 蔡东联, 等. 红景天苷对不同状态下小鼠能量代谢的影响 [J]. 中国临床营养杂志, 2008, 16(6): 357-360.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸降血糖和抗糖尿病并发症药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(6): 801-806.
- [45] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的心脏保护作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 489-493.
- [46] Bang H S, Seo D Y, Chung Y M, et al. Ursolic acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(5): 441-446.