

## 【综述】

## 5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况

王梅<sup>1,2</sup>, 王越欣<sup>2</sup>, 武英茹<sup>1,2</sup>, 李 宁<sup>2</sup>, 冯 敏<sup>1,2</sup>, 张文智<sup>2</sup>, 荆 然<sup>2</sup>, 郝旭亮<sup>3</sup>, 倪 艳<sup>2\*</sup>

1. 山西中医药大学, 山西 太原 030619

2. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

3. 山西中医药大学附属医院, 山西 太原 030024

**摘 要:** 5-羟甲基糠醛(5-HMF)是中药中广泛存在的化学成分,在中药炮制、贮藏、配伍过程中含量变化明显。现代药理学研究表明5-HMF具有抗氧化、改善学习记忆、抗过敏、保护神经细胞、抗炎等药理作用。结合国内外有关文献,对5-HMF在中药道地性、炮制加工、贮藏方面的含量变化及药理作用进行综述,以期提升中药材质量标准 and 临床合理用药提供参考。

**关键词:** 5-羟甲基糠醛; 中药炮制; 含量变化; 药理作用

中图分类号: R283.1, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2319-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.030

## Research progress on content changes of 5-hydroxymethyl furfural during processing of Chinese medicine and its pharmacological effects

WANG Mei<sup>1,2</sup>, WANG Yuexin<sup>2</sup>, WU Yingru<sup>1,2</sup>, LI Ning<sup>2</sup>, FENG Min<sup>1,2</sup>, ZHANG Wenzhi<sup>2</sup>, JING Ran<sup>2</sup>, HAO Xuliang<sup>3</sup>, NI Yan<sup>2</sup>

1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

2. Shanxi Academy of Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

3. Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China

**Abstract:** 5-Hydroxymethyl furfural (5-HMF) is a relatively wide range of chemical constituents in traditional Chinese medicine. Its content changes significantly during the processing, storage, and compatibility of traditional Chinese medicine. Modern pharmacological studies have shown that 5-HMF has anti-oxidation, improve learning and memory, anti-allergy, protect nerve cells, anti-inflammatory and other pharmacological effects. This article summarizes the content changes and pharmacological effects of 5-HMF in the authenticity, processing and storage of traditional Chinese medicine in combination with relevant literature at home and abroad, in order to provide a reference for improving the quality standards of traditional Chinese medicine and clinical rational use of medicine.

**Key words:** 5-hydroxymethyl furfural (5-HMF); processing of traditional Chinese medicine; content change; pharmacological effects

5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethyl furfural, 5-HMF)是由葡萄糖等单糖化合物在高温或弱酸等条件下脱水产生的一种具有呋喃环结构的糠醛化合物,是焦糖化反应和美拉德反应的典型产物之

一<sup>[1-3]</sup>。焦糖化反应需要在140~170℃的高温下发生,而美拉德反应在常温下即可发生<sup>[4-7]</sup>。研究发现5-HMF存在于多数单味中药及中药复方中,经加工炮制、贮藏及复方配伍过程后均会产生5-HMF或使

收稿日期: 2020-08-27

基金项目: 山西省中医药中老年健康产业技术创新联盟项目(JKCY201904);2020年度山西省研究生教育创新项目(2020SY460);山西省中医药研究院院级课题(201905);山西中医药大学学科建设项目(1008Z4);2020年山西中医药大学校级研究生创新项目(2020CX039)

第一作者: 王梅(1995—),女,在读硕士,研究方向为中药制剂与质量控制分析。Tel: 18003459080 E-mail: 896462730@qq.com

\*通信作者: 倪艳,硕士生导师,主任药师,研究方向为中药化学及药效物质基础。Tel: (0351)4668016 E-mail: niyan\_01@hotmail.com

其含量增加<sup>[8]</sup>。

随着现代科学技术在中药研究领域的广泛应用,对5-HMF有了深入的研究和认识,现阶段对于5-HMF探讨存在着很大的争论<sup>[9]</sup>。有报道称该化合物对人体横纹肌和内脏有毒副作用等<sup>[10]</sup>,但近年来其生物活性受到人们的广泛关注,有研究发现5-HMF具有抗氧化、改善学习记忆、抗过敏、保护神经细胞等对人体有益的作用。中药的化学成分较为复杂,发挥作用的有效成分除药材本身已有的成分外,在加工炮制、贮藏、配伍过程中内在成分之间会发生复杂的化学反应,形成的反应产物也直接或间接影响中药整体功效的发挥,研究5-HMF对于阐明中药功效和确定活性成分具有重要意义<sup>[11]</sup>。因此,笔者对5-HMF在中药加工炮制、贮藏、复方配伍中的含量变化及其药理作用等研究现状进行归纳,以期对5-HMF在中药领域的深入研究提供参考。

## 1 与药材道地性的相关性研究

道地药材是在特定自然条件、生态环境的地域内所产的名优正品药材,具有质量佳、疗效好等优点,其根本原因是内在化学成分的不同<sup>[12]</sup>。

研究发现根及根茎类中药如威灵仙<sup>[10]</sup>、何首乌<sup>[13]</sup>、玄参<sup>[14]</sup>、生地黄<sup>[15]</sup>、白术<sup>[16]</sup>、仙茅<sup>[17]</sup>、麦冬<sup>[18]</sup>、党参<sup>[19]</sup>等多数药材生品中均含有5-HMF,且产地不同,含量差异较大。有研究推测5-HMF含量与产地有一定的相关性。吴翠等<sup>[18]</sup>采用高效液相色谱(HPLC)法测定不同产地麦冬中5-HMF的含量,结果产于湖南、湖北的麦冬中5-HMF的含量均较高,产于四川的麦冬5-HMF含量较低,其中,四川三台县生产加工的麦冬5-HMF含量最低,这应该是三台麦冬道地性在加热干燥环节的重要指标,是三台麦冬道地性的特性表现。许晨新等<sup>[10]</sup>研究发现不同产地威灵仙的煎煮液和水回流提取液中均检测到了5-HMF,但超声提取未产生5-HMF,推测提取温度可能是影响药材提取物中5-HMF含量的关键因素。

一些果实类中药也含有5-HMF,且果壳、果肉、种子中5-HMF含量不同。李越等<sup>[20]</sup>采用HPLC研究发现五味子鲜果和干燥种子中均未检出5-HMF,干燥后的果实和果肉中均检出5-HMF,且果肉中5-HMF含量较高,说明五味子药材中的5-HMF主要来源于果肉部分,这可能是由五味子果肉中的糖在加热烘干的过程中产生。石绍淮等<sup>[21]</sup>采用UPLC测定益智仁中的5-HMF,发现其主要存在于种子和果壳中。

## 2 与中药炮制的相关性研究

5-HMF广泛存在于多数中药炮制品中,可能是单味药及中药复方中的活性成分,也可能由加热、配伍后产生。

### 2.1 果实类中药

果实类中药经过炒制、蒸制、煮制等炮制加工后,5-HMF呈升高或先升高后降低趋势,可为药材质量控制提供参考。邹纯才等<sup>[22]</sup>采用HPLC法建立10批瓜蒌及其蒸制品的化学指纹图谱并对5-HMF等6种成分进行定量分析。结果与生瓜蒌相比,瓜蒌蒸制品的5-HMF含量增加了26倍,呈显著性变化;从中药色谱指纹图谱相似度评价系统获取瓜蒌及蒸制瓜蒌的峰匹配数据,进行主成分分析(PCA)及偏最小二乘判别分析(PLS-DA),筛选出色谱峰峰面积有显著差异的8个色谱峰,其中1个色谱峰为5-HMF,且VIP值最大,可能为瓜蒌蒸制后药效改变的物质基础<sup>[23]</sup>。

贾红梅等<sup>[24]</sup>采用UPLC-Q-TOF/MS法检测酒萸肉及其生品化学成分谱,并基于化学计量学方法识别出5-HMF等10个可表征酒萸肉的特征成分。与同批次生品比较,酒萸肉中的5-HMF等7个成分含量显著升高,可为酒萸肉质量控制提供参考。

山楂的3种炮制品炒山楂、焦山楂、山楂炭中5-HMF的含量随着热加工程度增大而升高,而总糖、还原糖、氨基酸、有机酸和总黄酮含量降低,推测5-HMF的产生主要消耗总糖中的还原糖和氨基酸中的碱性氨基酸<sup>[25]</sup>。

进一步研究发现炮制品5-HMF的含量与色泽有一定的相关性。吴翠等<sup>[26]</sup>利用HPLC测定出大枣制品中5-HMF的含量明显高于大枣中5-HMF的含量。且随着大枣的色泽逐渐加深,5-HMF的含量显著升高,提示大枣中5-HMF的含量与色泽有关。刘德鹏等<sup>[27]</sup>分析测定焦栀子炮制过程中5-HMF含量呈先上升后略微下降趋势,利用视觉分析仪测定焦栀子炮制过程样品的色度空间参数,Pearson相关性分析结果显示焦栀子炮制过程样品色度空间参数(如明度值、红绿色值、黄蓝色值、总色值)与5-HMF含量具有极显著负相关,线性回归分析结果也表明,两者相关性较大。

### 2.2 根及根茎类中药

**2.2.1 地黄炮制品** 地黄的主要炮制品种有熟地黄和地黄炭。熟地黄是经过炮制加工后的地黄,炮制前后化学成分的种类和含量发生显著改变,其中5-HMF含量比炮制前增加约20倍,是变化最大的化

学成分,是熟地黄质量控制选择的量化指标之一<sup>[28]</sup>,且研究发现熟地黄中5-HMF含量越高,药材越地道,价格也越高。以河南产地的熟地5-HMF含量最高,约2.3 μg/g<sup>[29]</sup>。熟地黄炮制方法可分为清蒸和酒炖,在蒸制过程中一定时间范围内随着时间的延长,5-HMF含量增加,但蒸制至52 h时,其含量已下降<sup>[30]</sup>;在酒炖过程中,随着时间的增加,5-HMF和还原糖含量逐渐升高<sup>[31]</sup>。九蒸九晒是熟地黄的传统炮制工艺,张静等<sup>[32]</sup>以5-HMF、还原性糖等及性状评分为指标,考察加酒量、蒸制时间、干燥方式3个因素对炮制工艺的影响,对九蒸九晒地黄炮制工艺进行优选,炮制品5-HMF含量均值为4.030 mg/g。其试验指标按重要程度依次排序为毛蕊花糖苷=5-HMF>还原性糖>性状评分=水溶性浸出物。随蒸晒次数的增加,清蒸法与酒蒸法制得熟地黄中5-HMF、果糖、葡萄糖、甘露三糖均增加<sup>[33]</sup>。地黄炒至炭化称为地黄炭,郭艳霞等<sup>[34]</sup>在确定地黄炭的炮制终点的试验中,将5-HMF含量作为1项指标,在炒制初期,其含量随炮制时间延长而增加,到180 s时达到最高,然后逐渐下降,样品达到传统炮制标准时,5-HMF处于最高水平。因此认为美拉德反应和焦糖化反应可能是地黄炭的炮制机制之一。

**2.2.2 黄精炮制品** 黄精原药材无5-HMF<sup>[35]</sup>,鲜切和干切炮制后也均未检测到5-HMF<sup>[36]</sup>。黄精主要炮制方法有清蒸、酒蒸、黑豆制等。黄精在清蒸过程中,5-HMF的含量在一定时间范围内逐渐上升,到达峰值后又逐渐下降<sup>[37]</sup>。通过比较生黄精、酒黄精不同溶剂提取部位HPLC图谱,结果炮制前后二氯甲烷提取部位化学成分差异较大,经过进一步分析发现主要变化成分之一为5-HMF,经酒蒸后其含量显著增加<sup>[36,38]</sup>。且随着炮制时间的延长逐渐升高<sup>[39]</sup>。清蒸黄精的5-HMF含量略低于酒蒸黄精<sup>[40]</sup>。宋艺君等<sup>[41]</sup>以黄精中总皂苷、5-HMF和多糖含量等为评价指标,对炮制压力、闷润时间、炮制时间、黑豆用量4个因素进行响应面实验研究,优化黑豆制黄精的高压蒸制工艺,结果显示高压蒸制比常压蒸制后黄精所含的5-HMF含量高。

刘恩俊等<sup>[42]</sup>在对黄精配方颗粒质量标准研究过程中,将5-HMF作为其主要成分之一,12批次中5-HMF最高和最低含量分别为0.891 6、0.573 6 mg/g,说明不同产地黄精配方颗粒中5-HMF的含量具有明显差异。由于5-HMF为该配方颗粒的主要成分,含量较高,因此,作者将5-HMF含量不低于0.500 0 mg/g列入配方颗粒的质量标准。

**2.2.3 党参炮制品** 党参主要炮制品有米炒党参、蜜炙党参。采用HPLC测定,米炒党参中5-HMF含量升高,且显著高于党参饮片<sup>[43-44]</sup>。基于“表里关联”研究米炒党参炮制过程质量传递规律也发现5-HMF在炒制前后含量变化明显<sup>[45]</sup>。可见5-HMF可作为米炒党参炮制过程质量监测的标志物之一。巫溪大宁党参经过不同辅料炮制后蜜炙党参产生的5-HMF含量最高<sup>[46]</sup>。另外,硫磺熏蒸对党参化学成分的影响较大,杨军宣等<sup>[47]</sup>考察不同剂量硫磺熏蒸党参后党参多糖、5-HMF等化学成分的变化,结果硫磺熏蒸对5-HMF影响最大,最高剂量(2.0%)硫熏,放置12个月,5-HMF含量增加83.27%。因此,应严格控制药材加工处理及炮制过程中硫磺的使用,确保中药材及饮片的质量。

**2.2.4 何首乌炮制品** 何首乌经蒸制后产生了新成分5-HMF。与生何首乌相比,制何首乌5-HMF含量差异显著,可用于分析和鉴别两者的特征成分<sup>[13]</sup>。不同产地何首乌炮制品中5-HMF含量区别较明显,其中以四川成都产的含量为高。且相同产地,在相同的蒸制时间条件下5-HMF含量以黑豆汁炖制品最高,达2.432 4 mg/g<sup>[48]</sup>。随着蒸制时间的延长,含量逐渐增加<sup>[49]</sup>。

**2.2.5 其他药材** 白术生品不含5-HMF;清炒白术产生了新成分5-HMF,随着炮制时间的延长呈现含量不断升高的趋势;麸炒白术炮制过程中,随着麸炒时间延长,5-HMF含量缓慢增加,至饮片炒至15 min,饮片温度达到150 ℃时,5-HMF含量突然急剧升高,饮片颜色进入显著下降阶段,5-HMF含量变化可能与饮片温度、颜色变化具有相关性。在同一时间及温度段内,麸炒白术中5-HMF含量明显高于清炒白术,说明蜜麸可能促进5-HMF的产生<sup>[50]</sup>。

生甘草中不含5-HMF,经过炮制后,蜜炙甘草和清炒甘草中葡萄糖和果糖含量显著增加,新产生了5-HMF,且5-HMF含量为蜜炙甘草>清炒甘草>生甘草<sup>[51]</sup>。骨碎补经炮制后产生了新成分5-HMF,其中蜜炙品5-HMF含量最高<sup>[52]</sup>。由上述研究结果推测蜂蜜制过的炮制品种5-HMF含量相对较高,这可能是蜂蜜中含有葡萄糖和果糖等主要成分受热产生5-HMF和药材受热产生5-HMF共同作用的结果。

当归多糖是当归的有效成分之一,经过加热炮制后多糖含量降低,并会生成新的化学成分5-HMF。且野生当归的多糖含量最高,炮制后多糖含量下降最显著,而且生成的5-HMF含量最高<sup>[53]</sup>。白芍炒制、



酒炙、醋炙后均增加了新成分 5-HMF, 其含量随炒制温度的增大而增多, 但还原糖的含量随炒制温度变化不大<sup>[54]</sup>。5-HMF 是玄参的主要有效成分, 研究显示玄参在蒸制过程中, 随着蒸制时间的延长 5-HMF 的含量显著增加<sup>[55-56]</sup>。巴戟肉是取净巴戟天蒸制而得, 其不含 5-HMF, 盐巴戟天在盐蒸后开始出现该成分, 并随蒸制时间延长而含量逐渐升高<sup>[57]</sup>。

多数中药在炮制过程中随着加热时间和温度的升高, 5-HMF 含量均会增加; 但有些中药在加热温度或时间到达一定值后, 5-HMF 含量降低。吁诚铭等<sup>[58]</sup>以补益类中药党参、地黄、玄参、山茱萸为例, 利用顶空气相色谱-质谱法(HS-GC-MS)检测其不同蒸制温度和蒸制时间下 5-HMF 含量的变化。结果显示蒸制温度不超过 80 °C 时, 几乎不生成 5-HMF, 蒸制时间对 5-HMF 生成亦没有明显影响; 但蒸制温度超过 80 °C, 蒸制温度及蒸制时间对 5-HMF 生成的影响则明显不同。当 80 °C < 蒸制温度 < 130 °C 时, 补益类中药蒸制产生 5-HMF 的量呈平稳较快增长。蒸制温度为 140 °C 时, 5-HMF 生成量较 100 °C 时增加多达 10 余倍。在蒸制温度超过 180 °C 时, 补益类中药蒸制随温度的升高 5-HMF 生成量则逐渐降低, 且蒸制时间越长, 其生成量相应越少。白附子不同炮制品中均检测出 5-HMF, 其含量与加热时间和白矾用量有密切关系, 在一定时间内随加热时间的延长而增加, 在一定范围内随着辅料白矾用量的增加而增加<sup>[59]</sup>。但不同炮制条件加压制白附子中 5-HMF 含量在一定范围内随加压温度升高而降低<sup>[60]</sup>。

### 2.3 动物类中药

宫瑞泽等<sup>[61]</sup>采用 HPLC 法对不同加工方式、不同部位鹿茸中的 5-HMF 含量进行测定, 并对影响其含量的总糖、还原糖、氨基酸和 Ca、Mg、Fe、Cu 含量进行测定, 讨论几种影响因素对加工过程中 5-HMF 产生的影响。结果煮炸茸各部位 5-HMF 含量均显著高于冻干茸。高温加剧了焦糖化反应和美拉德反应, 使煮炸茸产生更多的 5-HMF; 带血茸各部位 5-HMF 含量均显著高于排血茸, 总糖、还原糖和氨基酸含量丰富的带血茸为产生更多 5-HMF 提供充足底物; 蜡片中 5-HMF 含量均显著高于其他部位, 含量丰富的总糖、还原糖、氨基酸和差异分布的矿质元素均促进蜡片中 5-HMF 的产生。提示鹿茸加工过程中 5-HMF 的产生是总糖、还原糖、氨基酸和矿质元素含量在不同温度下共同作用的结果。

### 3 在中药贮藏过程中的变化

中药在贮藏环节, 通常不接触较高温度, 因此其中 5-HMF 应该主要来源于美拉德反应。同时, 在中药较长时间的贮藏过程中, 随着美拉德反应的持续发生, 不断累积了 5-HMF, 导致其中的 5-HMF 含量随着贮藏时间的延长而逐渐升高<sup>[4]</sup>。通过研究多味中药在贮藏过程中 5-HMF 含量变化, 发现其与药材色泽、水分可能有一定的相关性。

通过观察不同批次龙眼肉药材色泽, 发现从棕黄色到黑褐色, 随着色泽的加深, 5-HMF 的含量升高。龙眼干及冷藏密封保存的龙眼肉, 尽管色泽较深, 但 5-HMF 含量的升高并不明显。因此建议龙眼肉冷藏密封保存或以龙眼干的形式贮藏<sup>[62]</sup>。

将何首乌分别置于简易库和冷藏库中贮藏, 随着贮藏时间的延长, 两种仓库中何首乌的色泽均逐渐加深, 5-HMF 的含量呈波动升高趋势<sup>[63]</sup>。将牛膝分别置于简易库和冷藏库中贮藏, 简易库中的牛膝色泽加深, 质地变硬, 而冷藏库中的牛膝色泽未见明显变化, 质地较软; 两种库中牛膝 5-HMF 的含量均呈升高的趋势, 且简易库中牛膝的 5-HMF 含量升高得更多<sup>[64]</sup>。

对贮藏了 1、2、3、5 年的桑椹样品中 5-HMF 含量进行测定, 随着贮藏年份的延长, 5-HMF 含量从无到有、从低到高, 呈现快速上升趋势, 与贮藏年份具有显著的相关性<sup>[4]</sup>。党参走油变质严重影响药材质量, 研究发现党参走油变质后色泽显著加深, 水分含量升高, 并产生大量的 5-HMF, 通过统计学分析, 党参 5-HMF 含量与水分含量呈极显著正相关, 推测控制党参中水分的含量可以有效预防走油变质现象的发生<sup>[65]</sup>。

### 4 在中药配伍及复方中的变化

#### 4.1 中药配伍

杨明明等<sup>[66]</sup>将熟地黄、茯苓、山茱萸这 3 种药材互相组合, 采用 HPLC 法测定不同组合的 5-HMF 煎出量。与山茱萸单煎液相比, 熟地黄与山茱萸合煎, 或熟地黄、茯苓与山茱萸合煎时, 5-HMF 煎出量降低; 茯苓与山茱萸合煎时, 5-HMF 煎出量升高。朱金花等<sup>[67]</sup>通过测定山药与熟地黄不同配伍比例 5-HMF 含量, 发现山药和熟地黄配伍后 5-HMF 含量随配伍中熟地黄比例的增加而增加, 但都低于熟地黄单味药材中 5-HMF 的含量, 山药中没有检测出 5-HMF。说明山药与熟地黄配伍对 5-HMF 的溶出有一定的抑制作用, 减少了 5-HMF 的溶出。

袁晓旭等<sup>[68]</sup>研究熟地黄、泽泻、郁金单煎液及

合煎液中5-HMF煎出量的变化,结果5-HMF煎出量由高至低依次为熟地黄单煎液>熟地黄、泽泻合煎液>熟地黄、泽泻、郁金合煎液。熟地黄单煎液5-HMF煎出量最高,与熟地黄、泽泻单煎液比较,合煎液中5-HMF煎出量降低,且差异均具有显著性。

## 4.2 中药复方

四物汤由当归、川芎、白芍、熟地黄4味中药组成,经过不同组合,药对、药组和全方中5-HMF含量均低于单味药熟地黄,说明四物汤及其药对的配伍具有抑制5-HMF成分溶出的作用<sup>[69]</sup>。生脉饮(党参方)由党参、麦冬、五味子3味中药组成,研究以5-HMF的含量为指标,确定其最佳提取工艺<sup>[70]</sup>。通过拆方研究发现:在含五味子的合煎液中,5-HMF的量均较单煎液有明显提高,推测在五味子提供的酸性环境下,促进了党参或麦冬中的多糖水解产生5-HMF<sup>[71-72]</sup>。拆方研究复方配伍5-HMF化学成分的变化,为进一步揭示复方药效物质基础及组方配伍特点提供了理论依据。

## 5 5-HMF的药理作用

### 5.1 抗氧化

5-HMF有较强的抗氧化作用,章银良等<sup>[73]</sup>采用酪蛋白-木糖模拟体系研究5-HMF的形成规律,发现随着反应温度和反应时间的增加,5-HMF的生成量相应增加,同时对体外抗氧化模型中1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的清除率也相应增大,且两者之间有显著的相关关系。进一步通过建立2,2'-偶氮二(2-甲基丙基咪)二盐酸盐(AAPH)诱导红细胞氧化损伤模型,发现5-HMF能够缓解氧化损伤所导致的红细胞溶血,并呈现一定的剂量相关,且5-HMF是通过提高抗氧化系统中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)的酶活性,减少有害物质丙二醛(MDA)的产生并阻止体内自由基(ROS)的侵袭,因而从源头上切断脂质等过氧化反应,进而维持细胞结构和功能的完整性<sup>[74]</sup>。Li等<sup>[75]</sup>将5-HMF预处理过的人静脉内皮细胞株(ECV304)暴露于低氧条件24 h后,低氧诱导的细胞坏死和晚期细胞凋亡显著减轻,抑制了线粒体膜电位的下降和细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)蛋白的上升,表明5-HMF对ECV304细胞的缺氧损伤具有保护作用,显著增加了缺氧应激小鼠的存活时间和存活率。

基于上述对5-HMF抗氧化活性的研究,推测中药及复方抗氧化活性的药效物质基础可能是5-HMF。杨楠等<sup>[76]</sup>采用红外加热对油茶籽进行

处理,随着加热时间的延长,5-HMF等美拉德反应产物的生成量逐渐增多。经抗氧化活性测定,在150℃下反应120 min时,油茶籽仁和油茶籽清除DPPH自由基与抗氧化活性均达到最高,且油茶籽仁抗氧化活性强于油茶籽抗氧化活性。

王淳等<sup>[77]</sup>以《中国药典》2015年版收载的3个品种黄精为研究对象制备酒黄精,随炮制时间延长酒黄精二氯甲烷组分在280 nm吸光度值逐渐增加,褐变成度加深,pH值降低,GC-MS分析检测到酒黄精中5-HMF等特征性美拉德反应产物;DPPH自由基清除活性显示,随着炮制时间延长抗氧化活性增强,至16 h达到最高,随后趋于稳定。推测5-HMF等特征性美拉德反应产物的增加是酒黄精抗氧化活性增强的原因。

生脉散具有良好的抗氧化药理作用,5-HMF是其主要药效成分。通过抗氧化能力测定,生脉散酸提液对2,2'-连氨基-双-(3-乙基苯并噻唑-6-磺酸)(ABTS)自由基和DPPH自由基具有良好的清除能力,并与反应时间呈正相关。而5-HMF对ABTS自由基的清除能力与剂量和时间均呈正相关。当5-HMF浓度为6.4 mmol/L时,反应25 min,已经可以与公认的强抗氧化剂丁基羟基茴香醚(BHA)对ABTS自由基的清除率相当。证明了生脉散酸提液和5-HMF均具有清除ABTS自由基和DPPH自由基的能力,二者抗氧化能力相似,且呈现时间、剂量相关关系<sup>[71]</sup>。

### 5.2 改善学习记忆

石菖蒲中含有较高的5-HMF<sup>[78-79]</sup>。陈惠花等<sup>[80]</sup>研究采用疲劳运动、水迷宫实验、定位航行实验和空间位置探索实验建立运动疲劳大鼠模型,用石菖蒲及5-HMF进行治疗,结果与运动组和5-HMF低、中剂量组,石菖蒲低、中剂量组比较,5-HMF高剂量和石菖蒲高剂量组大鼠逃避潜伏期降低,穿越平台次数、大鼠海马信号分子-细胞外信号调节激酶(p-ERK1/2)、cAMP反应元件结合蛋白(p-CREB)蛋白表达明显升高;与空白组比较,经过高剂量5-HMF和高剂量石菖蒲治疗的疲劳大鼠各指标均无显著性差异。说明石菖蒲及其活性成分5-HMF能明显改善运动疲劳大鼠学习记忆。

张丽娜等<sup>[81]</sup>观察熟地黄中有效成分5-HMF对高浓度皮质酮(CORT)致海马神经元损伤及学习记忆相关蛋白(GCR)、脑源性神经营养因子(BDNF)、血清和糖皮质激素调节蛋白激酶(SGK)蛋白表达的影响。与模型组相比,5 mg/L 5-HMF与50 mg/L

5-HMF组的细胞活力显著下降,说明这2种浓度的5-HMF对海马神经元具有毒性损伤作用;而0.5 mg/L 5-HMF组的细胞活力显著升高,降低 $\beta$ -半乳糖苷酶活性,提高模型细胞GCR、BDNF、SGK基因表达。推测0.5 mg/L 5-HMF可以保护大鼠海马神经细胞免遭高浓度皮质酮的损伤,通过调节GCR、BDNF、SGK的基因表达,可能在延缓学习记忆功能退化中发挥作用。

### 5.3 抗过敏

贾巴拉柑橘因对抗季节性过敏有很好的疗效而闻名,通常进行发酵以减少其苦味。随着发酵的进行,贾巴拉柑橘中5-HMF含量增加。进一步研究发现发酵过的贾巴拉柑橘和5-HMF可减少肥大细胞的脱粒和细胞因子产生。在嗜碱性颗粒刺激下,显著降低了磷酸-PLC $\gamma$ 1和磷酸-ERK1/2的表达水平,这些结果表明5-HMF抑制了肥大细胞的活化,是发酵的贾巴拉柑橘抗过敏的活性成分之一<sup>[82]</sup>。

某研究试图通过研究卵清蛋白(OVA)免疫的BALB/c小鼠的免疫应答来阐明5-HMF的抗过敏作用。结果与致敏组相比,5-HMF治疗组中OVA诱导的BALB/c小鼠血清免疫球蛋白(IgE)和OVA特异性IgE的增加被显著抑制,白细胞介素(IL)-4和干扰素 $\gamma$ 显著降低,说明5-HMF能通过抑制免疫BALB/c小鼠中的Th2型免疫应答来抑制总OVA特异性IgE的上调。因此,5-HMF可能是预防IgE介导的过敏性疾病的新型治疗方法<sup>[83]</sup>。

### 5.4 对神经系统的影响

李莉莉等<sup>[84]</sup>建立帕金森病小鼠模型,进行爬杆实验及脑内纹状体多巴胺含量测定,通过对杜仲不同提取物进行分析,采用偏最小二乘法回归(PLSR)分析建立其谱效关系,结果杜仲中5-HMF、咖啡酸与爬杆实验结果和纹状体多巴胺含量密切相关,可能是杜仲治疗帕金森病的主要有效成分。顾海等<sup>[85-86]</sup>采用高、中、低3个剂量的山茱萸水煎液给家兔灌胃,通过抽提给药后家兔的脑脊液,运用UPLC-MS法在高、中、低3个剂量组的家兔脑脊液中都能检测到5-HMF,推测5-HMF能通过血脑屏障,进入脑脊液中直接对神经细胞发挥作用。电镜下,5-HMF高剂量组(终浓度10  $\mu$ mol/L)的海马细胞可见胞质内有少量空泡,核膜基本完整,神经元内部分线粒体肿胀;5-HMF高剂量、中剂量组可抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>损伤引起的细胞活性降低、乳酸脱氢酶(LDH)活性明显下降、SOD活性显著升高;流式细胞仪检测结果显示,5-HMF高、中剂量组对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

损伤的海马神经细胞的凋亡率有明显的抑制作用,也反映了一定程度的保护作用;蛋白质印迹法(Western blotting)实验结果显示,5-HMF高、中剂量组作用后,兔抗人单克隆抗体(Bax)、肿瘤抑制基因(p53)、细胞凋亡抑制基因(Bcl-2)和caspase-3的蛋白表达水平与模型组相比,差异极显著。说明5-HMF能增加Bcl-2基因表达,降低p53、Bax和caspase-3基因的表达有关,这为今后在体外研究5-HMF对神经细胞的保护机制提供了明确的依据。

### 5.5 抗炎作用

研究以脂多糖(LPS)诱导的小鼠RAW264.7巨噬细胞为炎症模型,结果显示5-HMF以浓度相关的方式降低一氧化氮(NO)、前列腺素E<sub>2</sub>和促炎细胞因子中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 和IL-6的含量。同时,经5-HMF预处理的细胞能显著下调2种主要炎症介质一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶2(COX-2)的mRNA表达,并抑制促炎细胞因子mRNA的表达。5-HMF还可抑制LPS对于核因子NF- $\kappa$ B信号通路及内质网应激信号通路的激活;并证实5-HMF通过抑制内质网应激而减弱LPS引起的炎症因子的分泌,降低小鼠肺损伤,显著提高小鼠生存率<sup>[87]</sup>。另外,5-HMF能够促进皮肤成纤维细胞的增殖,同时也能加速其迁移能力,在给予5-HMF处理皮肤成纤维细胞后,胶原的蛋白表达水平和mRNA表达水平都得到了显著的提高,表明5-HMF具有促进创面修复的潜力<sup>[88]</sup>。

### 5.6 肝保护作用

姜泽群等<sup>[89]</sup>通过体外培养人正常肝L02细胞,用TNF- $\alpha$ 和D-氨基半乳糖诱导肝细胞损伤模型,从线粒体途径探讨山茱萸活性成分5-HMF对肝细胞凋亡的保护作用。结果与TNF- $\alpha$ 和D-氨基半乳糖模型组相比,不同浓度的5-HMF(0.2、0.5、1.0  $\mu$ g/mL)作用后,可显著减轻L02肝细胞的增殖抑制、降低细胞的凋亡率,并使促凋亡蛋白凋亡酶激活因子(Apaf-1)、细胞凋亡诱导因子(AIF)、细胞色素C、Bax的表达量明显下降,而使抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-XL的表达量显著上升,同时使细胞凋亡的关键蛋白酶caspase-3、caspase-9的活性显著降低,说明山茱萸中有效成分5-HMF对TNF- $\alpha$ 和D-氨基半乳糖所诱导的肝细胞凋亡具有抑制作用。

### 5.7 影响排卵

柳祚勤等<sup>[90]</sup>采用清蒸法(一蒸一晒)和传统法(九蒸九晒)炮制生地黄,观察其水煎液(给药剂量均为3.6 g/kg)对雌性大鼠动情周期、卵巢组织形



态及血清激素水平的影响,结果与空白组比较,清蒸组大鼠血清中雌二醇和孕酮含量明显降低,动情周期明显延长,卵巢中闭锁卵泡数目明显升高;而传统组各项指标变化皆不明显,与空白组相比无统计学差异。谱效学结果显示毛蕊花糖苷、5-HMF与清蒸法制备的熟地黄抑制大鼠排卵作用呈正相关,可能是其抑制排卵的成分,这为熟地黄的炮制加工与临床用药提供参考。

## 6 结语

5-HMF广泛存在于中药材中药和复方中,近年来对其研究主要集中于中药炮制前后、贮藏过程中含量变化及其与药材色泽、水分之间的关系、药理作用等。

### 6.1 5-HMF在中药加工过程中的变化规律

不同中药中的5-HMF含量不同,不同产地亦不同。但目前这方面研究较为分散,有望系统研究以期为道地药材提供可参考的判断标准。在炮制过程中,很多中药会产生新的成分,即随着炮制时间或温度的升高,5-HMF含量或明显升高,或先升高再降低,应结合现代科学技术方法深入阐释其具体的变化规律。

### 6.2 5-HMF药理作用及其药效物质基础

5-HMF有抗氧化、抗过敏、保护神经细胞、改善学习记忆等广泛的药理活性。中药化学成分的改变可能会影响其药理作用,研究可结合谱效学、中药血清药物化学等深入探讨中药炮制前后药理作用的改变是否与5-HMF含量变化有关,为阐明药效物质基础提供依据。

### 6.3 5-HMF的药效与毒性

5-HMF之所以能够成为研究热点,还有一个重要原因,就是其具有广泛药理作用的同时,还具有一定的毒副作用。有研究表明5-HMF能损害小鼠抗氧化防御系统和肝脏的组织结构,具有遗传毒性和凋亡作用<sup>[91]</sup>;具有一定的急性毒性,毒性靶器官为肾脏<sup>[92]</sup>;具有生殖毒性、胚细胞诱变毒性及致癌性等<sup>[93]</sup>。因此,对于5-HMF这一“两面性”的化学成分,在某些中药质量标准相关研究中,以毒副作用为依据,将其控制为不得高于某一值或不作为中药质量控制的化学成分。但笔者认为,研究不能一概而论,应该通过具体深入的探讨5-HMF在每一味中药或复方配伍中的意义,充分利用其显著的药理活性,规避毒副作用,从而制定个性化标准,为规范中药材的均一性和稳定性、全面控制药材质量及临床用药安全提供参考。

## 参考文献

- [1] 张晓荣,傅志丰.食品中5-羟甲基糠醛的控制方法研究进展[J].食品安全导刊,2019(32): 18-19.
- [2] Fallico B, Arena E, Zappala M. Degradation of 5-hydroxymethylfurfural in honey [J]. J Food Sci, 2008, 73(9): C625-C631.
- [3] Cao G, Cai H, Cai B, et al. Effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed *Cornus officinalis* on the prevention of high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells and its mechanism [J]. Food Chem, 2013, 140(1/2): 273-279.
- [4] 吴翠,徐靓,马玉翠,等.桑椹贮藏年份与其中5-HMF含量的相关性分析[J].食品与发酵工业,2019,45(24): 130-133.
- [5] 徐芳辉,胡志成,易欣宜,等.5-羟甲基糠醛在中药质量标准中的应用现状[J].中国医药导报,2017,14(15): 47-50.
- [6] Bakhiya N, Monien B, Frank H, et al. Renal organic aniontransporters OAT1 and OAT3 mediate the cellular accumulationof 5-sulfooxymethylfurfural, a reactive, neph-rotoxic metaboliteof the Maillard product 5-hydroxymethylfurfural [J]. Biochem Pharm, 2009, 78(4): 414-419.
- [7] Vincenzao F. The long story of the Maillard reaction: the beginning of the second century [J]. Food Funct, 2016, 7: 2496-2497.
- [8] Chen S, Jin S, Chen C. Relative reactivities of glucose and galactose in browning and pyruvaldehyde formation insugar/glycine model systems [J]. Food Chem, 2005, 92(4): 597.
- [9] 曲欣楠,郑毅男,刘文丛,等.中药活性小分子5-HMF生物活性研究进展[J].特产研究,2014,36(1): 72-76.
- [10] 许晨新,赵圆圆,李亚俊,等.威灵仙中5-HMF含量测定及其来源研究[J].淮阴工学院学报,2020,29(1): 64-69.
- [11] 王超,王淳,李青,等. Maillard反应在中药领域的研究进展[J].中国药房,2011,22(11): 1038-1040.
- [12] 陈欢,谭舒舒,罗小泉,等.中药道地药材的研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(9): 2228-2230.
- [13] 翟旭峰,李柯,娄勇军,等.中药何首乌炮制前后特征化学成分的分析[J].中南药学,2016,14(7): 704-708.
- [14] 周佳,齐红艺. HPLC-MS/MS法同时测定玄参中8个成分的含量[J].中国现代中药,2017,19(5): 670-674.
- [15] 石岩.不同种植产地地黄中5-HMF的含量测定[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(61): 204-205.
- [16] 孙学,文红梅,崔小兵,等. HPLC-PDA指纹图谱结合UFLC-Q-TOF/MS定性鉴别评价不同产地白术药材质量[J].中草药,2016,47(19): 3494-3501.
- [17] 汪滢,刘雷,徐金龙,等.仙茅中酚苷类成分HPLC测定方法的建立[J].中国药理学杂志,2012,47(5): 375-379.

- [18] 吴 翠, 徐 靓, 马玉翠, 等. 不同产地麦冬中 5-HMF 含量的比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(9): 1567-1572.
- [19] 王 宇, 张玉兰. HPLC 法测定党参中 5-HMF 的含量 [J]. 西部中医药, 2014, 27(2): 31-33.
- [20] 李 越, 安开龙, 李德坤, 等. HPLC-UV 法测定五味子中 5-羟甲基糠醛 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 141-144.
- [21] 石绍淮, 刘 冰, 李 欢, 等. 超 HPLC 同时测定益智中 4 种抗氧化活性成分 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(7): 592-595.
- [22] 邹纯才, 宗倩妮, 鄢海燕, 等. 瓜蒌及其蒸制品 HPLC 指纹图谱及 6 种成分的定量分析 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(7): 597-601.
- [23] 邹纯才, 宗倩妮, 鄢海燕. 基于主成分分析及偏最小二乘判别算法分析瓜蒌蒸制前后化学成分的变化 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(10): 984-987.
- [24] 贾红梅, 庾延和, 于 猛, 等. 基于化学计量学的酒茺肉特征性成分识别及定量测定 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1294-1301.
- [25] 刘 畅, 宫瑞泽, 张 磊, 等. 山楂不同炮制方法对 5-羟甲基糠醛含量及抗氧化活性的影响 [J]. 特产研究, 2019, 41(4): 29-35.
- [26] 吴 翠, 刘 超, 巢志茂. 大枣色泽与 5-HMF 含量相关性分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 83-86.
- [27] 刘德鹏, 王 云, 王国有, 等. 焦栀子炮制过程中饮片色泽变化与美拉德反应的相关性分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2382-2388.
- [28] 王 勃, 张晓燕, 吕辰子, 等. 多指标-响应曲面法优选酒炖熟地黄最佳炮制工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2065-2073.
- [29] 黄洪新, 徐道华, 刘俊臣, 等. 地黄炮制前后 5-羟甲基糠醛含量的研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 938-939.
- [30] 杨培民. 地黄清蒸不同时间梓醇和 5-羟甲基糠醛的含量比较 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1096-1098.
- [31] 赵 丹, 张振凌, 韩宁宁, 等. 酒炖炮制时间对熟地黄质量的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1231-1235.
- [32] 张 静, 马 瑛. 多指标综合平衡法-正交试验优化九蒸九晒地黄炮制工艺 [J]. 中国药房, 2016, 27(7): 962-965.
- [33] 孟祥龙, 马俊楠, 张朔生, 等. 熟地黄炮制(九蒸九晒)过程中药效化学成分变化及炮制辅料对其影响研究 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 752-759.
- [34] 郭艳霞, 温学森, 魏国栋, 等. 地黄炭炮制终点及其炮制机理研究 [J]. 中药材, 2012, 35(3): 375-377.
- [35] 马福成, 马小龙, 岳丽君. 含黄精药物中 5-羟甲基糠醛、糠醛及总黄酮同时测定的反相高效液相色谱方法研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(6): 455-459.
- [36] 宋艺君, 郭 涛, 周晓程. 不同产地黄精经不同方法炮制后多糖、5-羟甲基糠醛的含量变化 [J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2256-2258.
- [37] 常 亮, 陈珍珍, 王 栋, 等. HPLC 和 GC-MS 法测定三种黄精炮制过程中 5-羟甲基糠醛的含量 [J]. 中国药师, 2015, 18(3): 387-390.
- [38] 钟凌云, 张 莹, 霍慧君, 等. 黄精炮制前后成分及药效变化初步研究 [J]. 中药材, 2011, 34(10): 1508-1511.
- [39] 曾林燕, 宋志前, 魏 征, 等. 黄精炮制过程中新产生成分分离及含量变化 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1584-1588.
- [40] 张洪坤, 吴桂芳, 黄玉瑶, 等. 黄精不同九制炮制的过程研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 602-605.
- [41] 宋艺君, 郭 涛, 马存德, 等. 响应面法优化制黄精高压蒸制工艺研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(7): 1261-1267.
- [42] 刘恩俊, 肖会敏, 康晓刚, 等. 黄精配方颗粒的质量标准研究 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 306-311.
- [43] 邹 利, 邱炳勋, 刘 珂, 等. 党参米炒前后党参多糖与 5-羟甲基糠醛的变化及其对胃肠平滑肌运动的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 149-154.
- [44] 李瑞燕, 来丽娜, 聂 磊, 等. 不同炮制方法对潞党参化学成分种类及含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 133-138.
- [45] 王清浩, 王 云, 张 雪, 等. 基于"表里关联"的米炒党参炮制过程质量传递规律研究 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2848-2855.
- [46] 方应权. 巫溪大宁党参不同的炮制方法对 5-HMF 的含量影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(6): 151-152.
- [47] 杨军宣, 郭振宇, 张 毅, 等. 不同剂量硫磺熏蒸对党参化学成分的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 235-238.
- [48] 梁永枢, 段 启. 产地与炮制方法对何首乌 5-HMF 含量的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(6): 888-892.
- [49] 翟旭峰, 李 柯, 姜勇军, 等. 炮制工艺对何首乌成分的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 179-181.
- [50] 张 乐, 潘欢欢, 刘 飞, 等. 白术麸炒过程中 5-HMF 的含量变化规律及其与饮片温度、颜色变化的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 11-14.
- [51] 周 倩, 孙立立. 蜜炙对甘草化学成分影响研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(10): 768-772.
- [52] 杨海玲, 吴丽丹, 谢 鹏, 等. UPLC 法比较骨碎补不同炮制品中柚皮苷、5-HMF 含量 [J]. 中药材, 2016, 39(11): 2509-2512.
- [53] 钱晓东, 周桂芬, 吕圭源. 不同产地当归炮制前后多糖与新产生成分 5-HMF 和 5-羟甲基糠醛含量变化规律性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1320-1323.
- [54] 刘亮镜, 徐 斌, 张 强. 白芍炮制过程中的美拉德反应及芍药苷的变化 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 74-77, 264.
- [55] 曹 岗, 季金玉, 丛晓东, 等. 正交试验优选玄参蒸制中试工艺的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2186-2189.
- [56] 曹 岗, 季金玉, 丛晓东, 等. 玄参蒸制不同时间 5-HMF 的含量比较 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(8): 936-937, 942.
- [57] 王 佳, 宋海荣, 魏晓峰, 等. 巴戟天盐蒸过程中梅拉德反应及其产物的研究 [J]. 中药材, 2017, 40(7): 1582-1585.
- [58] 吁诚铭, 陈 燕, 胡先明. 补益类中药材蒸制过程中 5-HMF 的影响因素探讨 [J]. 中国药师, 2016, 19(11): 2168-2170.
- [59] 张振凌, 张红伟, 刘 博, 等. 白附子不同炮制品中 5-羟甲基糠醛的含量变化研究 [J]. 中药材, 2009, 32(8): 1207-1208.



- [60] 张振凌, 张红伟, 刘 博. 白附子加压炮制品中5-羟甲基糠醛含量变化的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2644-2646.
- [61] 宫瑞泽, 王燕华, 赵 卉, 等. 鹿茸加工过程中5-HMF的产生及影响因素探讨[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3270-3278.
- [62] 吴 翠, 唐春风, 马玉翠, 等. 不同色泽龙眼肉中5-羟甲基糠醛的含量测定及相关性分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 42-44.
- [63] 吴 翠, 马玉翠, 洪 专, 等. 4种根茎类中药材在简易库和冷藏库中的理化指标分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 60-64.
- [64] 吴 翠, 马玉翠, 晋文慧, 等. 简易库和冷藏库贮藏中牛膝理化指标的月动态变化研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(24): 2151-2156.
- [65] 吴 翠, 徐 靓, 马玉翠, 等. 党参走油与色泽、水分、5-HMF的相关性研究[J]. 中药材, 2019, 42(4): 782-784.
- [66] 杨明明, 袁晓旭, 李洪波, 等. 熟地黄和茯苓对山茱萸中3种成分煎出量的影响[J]. 中成药, 2017, 39(8): 1642-1645.
- [67] 朱金花, 胡卫平, 王 勇, 等. 怀山药、怀地黄药对配伍对梓醇、5-HMF和腺苷含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3725-3728.
- [68] 袁晓旭, 缪 红, 李洪波, 等. 熟地黄泽泻郁金合煎液中2种成分煎出量的变化[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2130-2134.
- [69] 朱 敏, 段金彪, 刘 培, 等. 四物汤组方配伍主要成分的HPLC/DAD定量分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2385-2389.
- [70] 颜继忠, 陈 岑, 楚 楚, 等. 生脉饮(党参方)中5-HMF的分离及其来源探究[J]. 浙江工业大学学报, 2015, 43(4): 379-382.
- [71] 王熙林. 生脉散药效成分5-羟甲基糠醛提取工艺及抗氧化活性研究[D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2019.
- [72] 聂黎行, 程显隆, 戴 忠, 等. UPLC法快速测定生脉注射液及其中间体中5-HMF含量[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2087-2089.
- [73] 章银良, 周文权. 美拉德反应产物5-羟甲基糠醛含量与抗氧化活性关系研究[J]. 中国调味品, 2013, 38(1): 36-40.
- [74] 赵 玲. 5-羟甲基糠醛抗氧化活性及其抑制肿瘤细胞增殖的作用机制[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [75] Li M M, Wu L Y, Zhao T, et al. The protective role of 5-HMF against hypoxic injury[J]. Cell Stress Chaperones, 2011, 16(3): 267-273.
- [76] 杨 楠, 罗 凡, 费学谦, 等. 油茶籽中美拉德反应产物的抗氧化性及其含量分析[J]. 林业科学研究, 2019, 32(3): 135-141.
- [77] 王 淳, 宋志前, 宁张弛, 等. 黄精炮制二氯甲烷组分Maillard反应产物及抗氧化活性研究[J]. 中草药, 2019, 50(3): 604-610.
- [78] 宋 强. 石菖蒲水煎液和浓缩液的药物成分研究[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(17): 85-86.
- [79] 廖矛川, 陈 凤, 张雨馨, 等. 石菖蒲正丁醇部位化学成分研究[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2016, 35(1): 64-66, 74.
- [80] 陈惠花, 朱梅菊, 朱洪竹, 等. 石菖蒲及其活性成分-5-HMF对疲劳运动大鼠学习记忆的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(4): 366-371.
- [81] 张丽娜, 金国琴. 熟地黄有效成分5-HMF对皮质酮损伤型海马神经元GCR、BDNF、SGK表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 853-857.
- [82] Uchida R, Kato M, Hattori Y, et al. Identification of 5-hydroxy methylfurfural(5-hmf) as an active component *Citrus jabara* that suppresses FcεRI-mediated mast cell activation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2472-2482.
- [83] Mohammad A, Hamed K, Mehran MA, et al. Assessing the effect of 5-hydroxymethylfurfural on selected components of immune responses in mice immunised with ovalbumin[J]. J Sci Food Agric, 2017, 97(12): 3979-3984.
- [84] 李莉莉, 马宁宁, 范姗姗, 等. 杜仲不同提取物对帕金森病小鼠的治疗作用及谱效关系研究[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1400-1406.
- [85] 顾 海. 山茱萸活性成分5-羟甲基糠醛对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导损伤的大鼠海马神经元保护作用的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [86] 顾 海, 刘 涛, 刘 睿, 等. 山茱萸给药后家兔脑脊液中5-HMF的HPLC和UPLC-MS检测分析[J]. 中药材, 2013, 36(3): 444-447.
- [87] 姜哲轶. 5-羟甲基糠醛对LPS诱导急性肺损伤的保护作用及机制研究[A]//浙江省免疫学会第六次会员代表大会暨第十一次学术大会论文汇编[C]. 杭州: 浙江省免疫学会, 浙江省科学技术协会. 2018.
- [88] 孔繁晖. 5-羟甲基糠醛抗炎作用和机制及对皮肤创面修复的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2019.
- [89] 姜泽群, 马艳霞, 段 煜, 等. 山茱萸羟甲基糠醛对肿瘤坏死因子α致肝细胞凋亡的保护作用研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 591-594.
- [90] 柳祚勤, 桂蜀华, 夏 荃, 等. 不同炮制加工的熟地黄对雌性大鼠排卵功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 6-11.
- [91] Khlood M E B, Mervat H G, Haidy H A, et al. Extra virgin olive oil enhances the hepatic antioxidant defense and inhibits cytogenotoxic effects evoked by 5-hydroxymethylfurfural in mice[J]. Environ Sci Poll Res Int 2020, 27(11): 11882-11891.
- [92] 林 琳, 林 妮, 凌亚豪, 等. 5-HMF的急性毒性和细胞毒性研究[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(4): 205-209.
- [93] 徐 男, 孙 蓉, 李元媛, 等. 基于HPLC指纹图谱、多成分定量结合化学计量学方法评价不同产地三棱药材的质量[J]. 中草药, 2019, 50(7): 1682-1689.