

五味子化学成分及抗 2 型糖尿病活性研究进展

黄妍, 刘秀, 陶薇, 潘广涛, 梅志刚*

三峡大学医学院 国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 湖北 宜昌 443002

摘要: 五味子为木兰科 (Magnoliaceae) 五味子属 *Schisandra* Michx. 植物, 在我国东南部和东北三省分布广泛。五味子主要化学成分为木脂素类、挥发油类、多糖类和有机酸类等, 临床常被用于治疗 2 型糖尿病, 疗效显著。研究显示, 五味子具有抗胰岛素抵抗、抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化应激、抑制血管病变、保护血管内皮等作用, 能较好地改善糖尿病及其并发症。对近 40 年国内外有关五味子化学成分及其抗 2 型糖尿病活性研究进展进行综述, 为五味子治疗糖尿病相关药物的研发提供参考。

关键词: 五味子; 木脂素; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 代谢综合征

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)07-1739-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.07.037

Advances in chemical constituents of *Schisandra chinensis* and activities of anti-type 2 diabetes

HUANG Yan, LIU Xiu, TAO Wei, PAN Guang-tao, MEI Zhi-gang

Third-Grade Pharmacological Laboratory on Chinese Medicine Approved by State Administration Chinese Medicine, Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China

Abstract: *Schisandra chinensis* is a Magnoliaceae plant, widely distributed in the southeastern part of China and the three northeastern provinces. The main active ingredients of *S. chinensis* are lignans, volatile oil, polysaccharide, fatty acid, *et al.* *S. chinensis* is often used in the treatment of type 2 diabetes in clinical practice with remarkable curative effect. Accumulating studies showed that *S. chinensis* possess the pharmacological profiles of anti-insulin resistance, anti-inflammatory, anti-apoptosis, anti-oxidative stress, inhibition of vascular disease, and protection of vascular endothelium, which can improve diabetes and its complications. This paper reviews the research status of active ingredients and pharmacological effects of *S. chinensis* in the treatment of type 2 diabetes and its complications in the past 40 years, which provides a theoretical reference for the rational clinical promotion and new drug development of *S. chinensis* as a therapeutic drug for diabetes.

Key words: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.; lignans; type 2 diabetes; insulin resistance; metabolic syndrome

五味子为木兰科 (Magnoliaceae) 五味子属 *Schisandra* Michx. 植物, 我国多以北五味子 *S. chinensis* (Turcz.) Baill. 或华中五味子 *S. sphenanthera* Rehd. et Wils. 的干燥成熟果实入药。《神农本草经》将五味子列为上品, 称其“主益气, 咳逆上气, 劳伤羸瘦, 补不足, 强阴, 益男子精”。临床上五味子常用于治疗肺肾虚损之咳嗽、消渴尿多、气虚自汗、阴虚盗汗等, 疗效显著。此外, 多种中药复方如消渴丸、玉泉丸、复方生脉散等均含有五味子, 对气阴两虚之消渴证或心悸具有良好的改善作用^[1-3]。统计表明, 五味子在治疗糖尿病的高

频用药中排第 7 位^[4]。五味子含有多种化学成分, 如木脂素、有机酸等, 具有较好的抗炎、抗氧化、减轻胰岛素抵抗、抑制血管病变等作用, 然而目前尚缺乏系统的关于五味子治疗糖尿病的作用及机制研究。本文综述了近 40 年国内外有关五味子的化学成分及其抗 2 型糖尿病活性研究进展, 为深入研发五味子相关新药提供理论参考。

1 化学成分

1.1 木脂素类

五味子中木脂素类化合物占 2%~8%, 根据其化学结构, 五味子木脂素可分为 5 类, 即联苯环辛

收稿日期: 2018-12-12

基金项目: 缺血性心脑血管疾病转化医学重点实验室 (三峡大学) 开放基金课题 (2017KXN08)

作者简介: 黄妍 (1997—), 女, 临床医学本科生。E-mail: m18971272815@163.com

*通信作者 梅志刚 (1977—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事中医药防治神经系统疾病机制研究。E-mail: meizhigang@ctgu.edu.cn

二烯木脂素 (dibenzocyclooctadiene lignans)、螺苯骈呋喃联苯环辛二烯木脂素 (spirobenzofuranoid dibenzocyclooctadiene lignans)、4-芳基四氢萘木脂素 (4-aryltetralin lignans)、2,3-二甲基-1,4-二芳基丁烷木脂素 (2,3-dimethyl-1,4-diarylbutane lignans)、2,5-二芳基四氢呋喃类木脂素 (2,5-diaryltetrahydrofuran lignans)。

联苯环辛二烯木脂素包括五味子醇甲 (gomisin A, **1**)、五味子酚 (schisanhenol, **2**)、五味子甲素 (schizandrin A, **3**)、五味子乙素 (schizandrin B, **4**)、五味子酯甲 (schisantherin A, **5**)、五味子丙素 (schizandrin C, **6**)、戈米辛 D (gomisin D, **7**)、五味子酚 B [(+/-)-gomisin M1, **8**]、戈米辛 N (gomisin N, **9**)、戈米辛 J (gomisin J, **10**)、戈米辛 H (gomisin H, **11**)、戈米辛 G (gomisin G, **12**)、巴豆酰戈米辛 P (schisantherin P, **13**)、当归酰基戈米辛 H (angeloyl gomisin H, **14**)、戈米辛 U (gomisin U, **15**)、戈米辛 F (gomisin F, **16**)、戈米辛 S (gomisin S, **17**)^[5-7]等。

螺苯骈呋喃联苯环辛二烯木脂素包括 kadsulignan A (**18**)、kadsulignan C (**19**)、异型南五味子素 B (angeloylisogomisin B, **20**)^[5]、heteroclitin F (**21**)^[8-11]等。

4-芳基四氢萘木脂素包括 enshicine (**22**)^[5]、schizandriside (**23**)^[12]、五味子酮 (schisandrone, **24**)^[13]等。

2,3-二甲基-1,4-二芳基丁烷木脂素包括 saurulignan B (**25**)、前五味子脂素 (pregomisin, **26**)^[5-6]、安五脂素 (macelignan, **27**)^[13]等。

2,5-二芳基四氢呋喃类木脂素包括 henricine A (**28**)^[5]、囊五脂素 [(+)-chicanine, **29**]、蔚瑞昆森 [(+)-veraguensin, **30**]^[13]、ganschisandrine (**31**)^[14]等。

1.2 挥发油

五味子挥发油的主要成分为萜类化合物,包括单萜、倍单萜等。刘亚敏等^[15]通过超临界 CO₂ 流体萃取-GC-MS 技术发现五味子挥发油主要成分为 β -月桂烯 (β -myrcene, **32**)、 α -松油烯 (α -terpinene, **33**)、萜品油烯 (terpinolene, **34**)、4(15),10(14)-依兰油二烯 [decahydro-1,6-bis(methylene)-4-(1-methylethyl)-naphthalene, **35**]、石竹素 [(-)-caryophyllene oxide, **36**]、 β -石竹烯 [(-)- β -caryophyllene, **37**]、(1R,4AS,8AR)-1-异丙基-4,7-二甲基-1,2,4A,5,6,8A-六氢萘 (α -amorphene, **38**)、(+)- β -bisabolene (**39**)、

β -himachalene (**40**)、(+)-花侧柏烯 [1-methyl-4-[(1R)-1,2,2-trimethylcyclopentyl] benzene, **41**] 等。戴好富等^[16]对北五味子挥发油进行药理活性筛选,发现主要生物活性成分橙花叔醇 (nerolidol, **42**) 和 δ -杜松醇 (δ -cadinol, **43**) 具有较强的抗纤溶酶原激活物抑制剂活性。

1.3 多糖类

目前国内外关于五味子多糖的研究主要集中在粗多糖的提取及生物活性评价,但对其纯化和单一多糖组分的报道相对较少。孟宪军等^[17]采用 Sephadex S-300 柱色谱和紫外吸收光谱检测法分析发现了几种单一多糖组分,包括 SCP-B I (**44**)、SCP-B II (**45**)、SCP-B III (**46**)。Zhao 等^[18]从五味子粗多糖中分离提取出低相对分子质量多糖 SCPP11 (**47**); Tong 等^[19]对脱蛋白五味子多糖进行分离纯化,得到 3 个多糖组分 SCPS-a (**48**)、SCPS-b (**49**)、SCPS-c (**50**)。

1.4 有机酸类

五味子有机酸包括琥珀酸 (succinic acid, **51**)、肉桂酸 (*trans*-cinnamic acid, **52**)、苹果酸 (malic acid, **53**)、对羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid, **54**)、原儿茶酸 (3,4-dihydroxybenzoic acid, **55**)、柠檬酸 (citric acid, **56**)、右旋奎尼酸 (quinic acid, **57**)、亚油酸 (linoleic acid, **58**)、棕榈酸 (palmitic acid, **59**)、油酸 (oleic acid, **60**)^[20-22]等。

2 抗 2 型糖尿病活性

2.1 改善胰岛素抵抗作用

2 型糖尿病是由胰岛素分泌不平衡引起,早期异常表现为胰岛素抵抗,胰岛素敏感性下降,同时胰岛 β 细胞分泌胰岛素增高以补偿其胰岛素抵抗,随着病情发展,胰岛 β 细胞不能维持较高的胰岛素分泌率,造成相对的胰岛素减少,最终导致糖耐量受损^[23]。Park 等^[24]研究表明,五味子与黄连解毒汤配伍使用可改善 90%胰腺切除糖尿病小鼠的胰岛素抵抗,降低血糖,提高胰岛素受体底物 2 (IRS2) 表达,增强周围胰岛素敏感性,疗效可与艾塞那肽相媲美。Kwon 等^[25]通过 70%乙醇提取五味子,用 XAD 柱分离出不同组分,发现 FS-60 组分可有效激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 通路,提高肝脏、肌肉组织和脂肪细胞对葡萄糖的摄取,改善肝脏胰岛素抵抗。五味子的不同化学成分均表现出对胰岛素信号通路传导的调控作用, Jin 等^[26]在体外建立大鼠肝 BRL 细胞胰岛素抵抗模型,实验

结果表明,五味子多糖能改善葡萄糖消耗,通过上调胰岛素信号通路酶 IRS1、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、PPAR- γ 、蛋白激酶 B (Akt) mRNA 水平,调控葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 在细胞膜的表达,进而发挥了抗胰岛素抵抗的作用。柴可夫等^[27]研究发现五味子油治疗后的糖尿病小鼠肌肉组织中 GLUT4 mRNA 表达水平升高,血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 水平升高,丙二醛 (MDA) 和血糖水平均降低,说明五味子油可增加 GLUT4 对葡萄糖的转运能力,降低血糖水平;北五味子油还可通过升高 SOD、清除自由基、减少脂质过氧化发挥保护胰岛 β 细胞的作用。

2.2 抗炎、抗凋亡作用

IRS 是胰岛素信号转导通路中的重要信号蛋白,起主要作用的是 IRS1 和 IRS2。正常情况下,胰岛素到达相应靶组织后首先与胰岛素受体结合,激活其酪氨酸蛋白激酶,磷酸化 IRS 而使之激活,导致受体本身和几种底物蛋白磷酸化,进而启动相关信号传导通路,发挥胰岛素的作用^[28]。在 2 型糖尿病中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子可通过细胞因子信号抑制剂-3 (COCS-3) 直接抑制 IRS1 活性,诱导机体产生胰岛素抵抗,最终导致胰岛素作用下降^[29]。邱宏涛等^[30]基于网络药理学方法构建出五味子木脂素抗炎相关基因通路,将五味子木脂素中 6 种主要成分分别作用于脂多糖 (LPS) 诱导的炎症细胞模型,发现五味子甲素 (3)、五味子丙素 (6)、五味子醇甲 (1)、五味子酯甲 (5) 可有效抑制 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、前列腺素 E₂ (PGE₂) 等炎症因子分泌,降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白表达,达到抗胰岛素抵抗的作用,其中五味子甲素 (3) 表现出强效的抗炎作用,推测与五味子联苯环上的甲氧基及八元环上羟基取代的独特化学结构有关。马育轩等^[31]发现五味子多糖可降低胰岛素抵抗大鼠血清中 TNF- α 、瘦素 (leptin) 水平,从而促使胰岛素分泌,改善大鼠胰岛素抵抗症状。An 等^[32]研究表明五味子油可显著抑制糖尿病模型大鼠胰岛细胞凋亡,而对正常大鼠胰岛细胞凋亡情况无影响;进一步实验表明,五味子油可显著上调糖尿病模型大鼠胰腺组织抗凋亡蛋白 Bcl-2、胰腺十二指肠同源盒 (PDX-1) 的表达,下调凋亡基因 Caspase-3 的表达,从而发挥抗胰岛 β 细胞凋亡的作用。

2.3 抗氧化应激作用

线粒体氧化呼吸链中酶复合体 I、酶复合体 III 对高糖环境敏感,刺激下易形成活性氧 (ROS) 和一氧化氮 (NO),同时降低线粒体 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性,进而氧化损伤胰岛 β 细胞,诱发糖尿病^[33]。五味子抗氧化作用主要在于提高机体抗氧化物酶活性和对 ROS 的清除率,Poornima 等^[13]通过体外实验发现五味子氯仿提取物中 B 环中 1 位有羟基的化合物五味子酚 B (8)、五味子酮 (24)、安五脂素 (27)、saurulignan B (25)、巴豆酰戈米辛 P (13)、蔚瑞昆森 (30)、五味子酚 (2)、囊五脂素 (29)、戈米辛 J (10)、五味子丙素 (6)、五味子甲素 (3) 都具有较强的抑制 $\cdot$ DPPH、ABTS 自由基和抑制晚期糖基化终末产物 (AGEs) 生成的效果。有研究者从氧化-抗氧化平衡系统角度观察到五味子能提高 SOD 和 GSH-Px 等体内抗氧化物的表达,降低 MDA 和 ROS 水平,保护胰岛 β 细胞,起到改善糖尿病心血管病、糖尿病肾病等作用^[34]。

2.4 调节糖脂代谢作用

冯士华等^[35]发现五味子醇提取物可改善 2 型糖尿病小鼠的“三多一少”典型症状,与二甲双胍疗效相当。Qu 等^[36]发现五味子醇提取物可通过抑制钠葡萄糖转运协同蛋白 1 (SGLT1) 和 SGLT2 活性、减少近端小管尿中葡萄糖的重吸收、增加尿液对葡萄糖的代谢来降低血糖水平,发挥治疗糖尿病的作用; [¹⁴C]-AMG 摄取测定评估显示,五味子醇提取物中五味子甲素 (3)、五味子乙素 (4)、五味子醇甲 (1) 对 SGLT1 有抑制作用,而五味子醇提取物中对 SGLT2 有抑制作用的活性成分尚待进一步研究。张慧等^[37]发现戈米辛 D (7) 能与糖原合成和分解的关键酶非竞争性结合,改变 α -葡萄糖苷酶的氨基酸氢键,进而降低血糖。

2.5 改善糖尿病并发症作用

2.5.1 对糖尿病大血管病变的影响

糖尿病中的高脂血症会诱发脂肪细胞失代偿,巨噬细胞浸润和清除脂肪组织,同时形成泡沫细胞沉积于动脉血管中,急性期表现为动脉粥样硬化^[28]。赵蕾等^[38]采取酶联免疫吸附法检测 246 例 2 型糖尿病患者体内血浆纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1),发现大血管病变组的 PAI-1 显著高于无血管病变组,且与年龄增长、游离脂肪酸 (FFA) 增多、体质指数 (BMI) 上升、腰臀比 (WHR) 增大有关,说明动脉粥样硬化灶 PAI-1 分泌增多是诱发糖尿病大血管病变的高危

因素之一。另有研究表明糖尿病患者血浆血栓调节蛋白和组织纤溶酶原激活剂(tPA)水平明显降低,由此推断高血糖状态与促进凝血酶原纤溶呈正相关^[39]。戴好富等^[16]发现五味子油中的橙花叔醇(42)和 δ -杜松醇(43)表现出较强的抗 PAI 活性,能拮抗机体产生 tPA。戈米辛 J(10)和异型南五味子素 B(20)具有抗脂质氧化的作用,能阻滞血管平滑肌细胞膜上的钙离子通道,舒张离体小鼠胸主动脉血管,在心血管疾病治疗上有很大的研究前景^[40]。

2.5.2 对糖尿病微血管病变的影响 糖尿病肾病是最严重的微血管病变之一,肾血管并发症是终末期肾病最常见病因,表现为肾脏基底膜(ECM)增厚、肾小球硬化结节形成。其中,基质金属蛋白水解酶(MMPs)决定了 ECM 的降解,而 MMPs 和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的失调造成了糖尿病肾病的发生发展^[41]。杨江辉等^[42]研究发现经五味子治疗后,糖尿病肾病小鼠肾脏 TIMP-2 阳性颗粒显著减少,酶谱法检测 MMP-2 活性显著上升,说明五味子能调节 MMP-2/TIMP-2 降解酶系统,促进 ECM 的降解。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)信号通路的上调可介导巨噬细胞在肾小管的累积和活化,进一步促使糖尿病肾病发生发展^[43]。赵君等^[44]用五味子合剂治疗糖尿病肾病模型小鼠,发现肾小球硬化和肾间质萎缩明显缓解,肾小管间质区 MCP-1 和 iNOS 表达显著降低,表明五味子合剂可抑制系膜细胞和 ECM 增生,缓解肾脏纤维化。

2.6 改善糖尿病中枢神经病变作用

早期国外学者对糖尿病患者脑神经电传导进行观察发现,谷氨酸能受体的异常调节诱发脑部的突触可塑性损伤,使神经系统海马区处于长期电位增强状态,造成糖尿病患者认知障碍,可见慢性糖尿病患者海马区长期电位缺陷与谷氨酸受体调节密不可分^[45]。五味子醇甲(1)能增加神经细胞对谷氨酸的摄取,降低细胞外谷氨酸的堆积,从而改善帕金森病患者体内的谷氨酸过度表达,进一步发挥其神经细胞保护作用^[46]。有研究显示,经五味子治疗后,糖尿病脑病大鼠脑透析液中谷氨酸、丝氨酸、多巴胺及 5-羟色胺水平显著降低,牛磺酸及乙酰胆碱水平显著升高,天冬氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)水平也有降低趋势;进一步 Morris 水迷宫实验结果表明,五味子水提物可以明显缩短糖尿病脑病大鼠的逃避潜伏期,增加穿越目标区域次数及中心区域百分比^[47]。

3 结语与展望

糖尿病是全球性公共卫生问题,近年来我国糖尿病患病率不断攀升,高达 10.9%,患病人数高居世界第一^[48]。尽管目前糖尿病的治疗方式有很多,但对 2 型糖尿病的控制不容乐观,有调查显示,城市居民的糖尿病治疗比例为 41.8%,而农村居民仅为 27.6%,且接受治疗的患者中只有一半达到了充分的血糖控制^[49]。我国糖尿病患者的发病机制与严重的胰岛素分泌不足密切相关,故餐后血糖水平更高是其独特的临床特征。中医药防治糖尿病历史悠久,积累了丰富的临床经验。五味子为“药食同源”的中药材,民间常用于防治糖尿病及其并发症,研究表明其具有抗胰岛素抵抗、改善高脂血症、抗氧化、抗炎等药理作用。然而,目前临床使用多限于五味子提取的混合物,对其有效成分的研究主要集中在木脂素类和多糖类化合物,而对挥发油类、三萜类化合物的研究较少,其药用价值尚不明确。五味子在临床上多作为 α -葡萄糖苷酶抑制剂使用,其治疗糖尿病神经中枢系统病变方面的临床研究仍较欠缺,目前尚无临床试验证实五味子活性部位能改善帕金森综合征。因此,进一步系统研究和验证五味子治疗糖尿病及其并发症的活性部位及构效关系将有利于糖尿病防治新药的开发。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 钱秋海, 王树海, 庄乾竹, 等. 玉泉丸合黄连素治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者 30 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2003, 44(1): 32-35.
- [3] 余庆皋, 王晓春, 钟 飞. 不同剂型生脉散对氧自由基清除作用的比较 [J]. 吉首大学学报: 自然科学版, 2007, 28(3): 123-125.
- [4] 金祖汉, 王香英, 毛培江, 等. 治疗糖尿病高频中药的降血糖作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(4): 267-270.
- [5] 宋万志. 五味子科植物的木脂素类成分及生物活性与国内资源 [J]. 天然产物研究与开发, 1991, 3(1): 68-80.
- [6] 谢 蓝. 五味子类木脂素的化学研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 1992, 2(2): 65-80.
- [7] Ikeya Y, Kanatani H, Hakozaiki M, et al. The constituents of *Schizandra chinensis* BAILL. XV. Isolation and structure determination of two new lignans, gomisin S and gomisin T [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(10): 3974-3979.
- [8] Chen D F, Xu G J, Yang X W, et al. Dibenzocyclooctadiene

- lignans from *Kadsura heteroclita* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(2): 629-632.
- [9] Liu J S, Zhou H X, Li L. Kadsulignans H, I, J and K from a *Kadsura species* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(4): 1379-1382.
- [10] Liu J S, Li L, Yu H G. Kadsulignan A and B, two novel lignans from *Kadsura coccinea* [J]. *Can J Chem*, 2011, 67(5): 682-684.
- [11] Yang X W, Miyashiro H, Hattori M, et al. Isolation of novel lignans, heteroclitins F and G, from the stems of *Kadsura heteroclita*, and anti-lipid peroxidative actions of heteroclitins A-G and related compounds in the *in vitro* rat liver homogenate system [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(6): 1510-1516.
- [12] Takani M, Ohya K, Takahashi K. Studies on constituents of medicinal plants. XXII. Constituents of *Schizandra nigra* Max [J]. *Chem Pharm Bull*, 1979, 27(6): 1422-1425.
- [13] Poornima B, Kumar D A, Siva B, et al. Advanced glycation end-products inhibitors isolated from *Schisandra grangiflora* [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 30(4): 1-4.
- [14] Yue J M, Chen Y Z, Hua S M, et al. Ganschisandrine, a lignan from *Schisandra sphenanthera* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(6): 1774-1776.
- [15] 刘亚敏, 刘玉民, 李鹏霞, 等. 超临界 CO₂ 流体萃取-GC-MS 分析南北五味子挥发油成分 [J]. 食品科学, 2011, 32(6): 204-208.
- [16] 戴好富, 谭宁华, 周俊, 等. 北五味子挥发性化学成分研究 [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1309-1310.
- [17] 孟宪军, 那广宁, 高晓旭, 等. 北五味子多糖的分离纯化研究 [J]. 食品科技, 2008, 33(11): 197-199.
- [18] Zhao T, Mao G, Mao R, et al. Antitumor and immunomodulatory activity of a water-soluble low molecular weight polysaccharide from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, doi: 10.1016/j.fct.2013.01.041.
- [19] Tong H, Zhao B, Du F, et al. Isolation and physicochemical characterization of polysaccharide fractions isolated from *Schisandra chinensis* [J]. *Chem Nat Comp*, 2012, 47(6): 969-970.
- [20] 徐月, 高慧, 贾天柱. HPLC 测定五味子不同炮制品及不同部位有机酸含量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 85-88.
- [21] 李永慧, 孙妍, 董媛媛, 等. 电位滴定法比较南五味子与五味子总有机酸的含量 [J]. 现代中医药, 2014, 34(4): 65-67.
- [22] 侯冬岩, 回瑞华, 李铁纯, 等. 野生北五味子和种植北五味子脂肪酸成分的比较 [J]. 质谱学报, 2011, 32(4): 236-240.
- [23] Defronzo R A, Bonadonna R C, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview [J]. *Diabetes Care*, 1992, doi: 10.2337/diacare.15.3.318.
- [24] Park S, Hong S M, Ahn I S, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Tang supplemented with *Schisandra chinensis* BAILL. and *Polygonatum odoratum* Druce improved glucose tolerance by potentiating insulinotropic actions in islets in 90% pancreatectomized diabetic rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(11): 2384-2392.
- [25] Kwon D Y, Kim D S, Yang H J, et al. The lignan-rich fractions of *Fructus Schisandrae* improve insulin sensitivity via the PPAR-pathways in *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 455-462.
- [26] Jin D, Zhao T, Feng W W, et al. *Schisandra* polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4 [J]. *Inter J Biol Macromol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.03.028.
- [27] 柴可夫, 覃志成, 王亚丽. 北五味子油对糖尿病小鼠抗氧化及葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 表达的影响 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1199-1201.
- [28] Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance [J]. *Diabet Metab Syndr*, 2017, doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.006.
- [29] Chen L, Chen R, Wang H, et al. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance [J]. *Inter J Endocrinol*, 2015, doi: 10.1155/2015/508409.
- [30] 邱宏涛, 赵筱萍, 李正, 等. 基于网络药理学的五味子木脂素类主要药效作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 522-527.
- [31] 马育轩, 王艳丽, 范越, 等. 五味子多糖对 IR 大鼠血清 Leptin、TNF- α 水平的影响 [J]. 中医药学报, 2014, 42(2): 31-32.
- [32] An L, Wang Y, Han C, et al. Protective effect of *Schisandrae chinensis* oil on pancreatic β -cells in diabetic rats [J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 818-825.
- [33] Nishikawa T, Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2007, 9(3): 161-164.
- [34] 刘建鸿, 姚凝, 王昕. 五味子对醋酸氢化可的松致氧化平衡紊乱影响的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(5): 69-70.
- [35] 冯士华, 王庆周, 李粉格, 等. 五味子不同溶剂提取物对糖尿病小鼠血糖的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(1): 192-194.
- [36] Qu Y, Chan J Y, Wong C, et al. Antidiabetic effect of

- Schisandrae chinensis* fructus involves inhibition of the sodium glucose cotransporter [J]. *Drug Devel Res*, 2014, 76(1): 1-8.
- [37] 张 慧, 吴媛媛, 黄晨晔, 等. 戈米辛 D 与 α -葡萄糖苷酶的相互作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4631-4635.
- [38] 赵 蕾, 王 立. 血浆纤溶酶原激活物抑制物-1 与不同糖化血红蛋白水平 2 型糖尿病患者大血管病变的关系 [J]. 中国临床医学, 2008, 15(3): 377-379.
- [39] Takanashi K, Inukai T. Insulin resistance and changes in the blood coagulation-fibrinolysis system after a glucose clamp technique in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Med*, 2000, 31(1/2): 45-62.
- [40] 李庆耀, 陈道峰, 江明华. 戈米辛 J 和异型南五味子丁素对大鼠胸主动脉的作用 [J]. 复旦学报: 医学版, 1999, 26(4): 280-282.
- [41] Xu X, Xiao P, Xiao S, *et al*. A glimpse of matrix metalloproteinases in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(28): 3244-3260.
- [42] 杨江辉, 孙成博, 耿嘉男, 等. 五味子提取物对糖尿病大鼠肾脏组织中基质金属蛋白酶表达的影响及其肾脏保护作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(3): 512-517.
- [43] Chow F Y, Nikolic-Paterson D J, Ozols E, *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice [J]. *Kidney Inter*, 2006, 69(1): 73-80.
- [44] 赵 君, 谭小月, 张勉之. 五味子合剂对糖尿病肾病小鼠肾组织 MCP-1 及 iNOS 表达的影响 [J]. 天津医药, 2012, 40(6): 594-597.
- [45] Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: Influences of diabetes mellitus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490(1): 177-186.
- [46] 李海涛, 胡 刚. 五味子醇甲抑制 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞凋亡的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(2): 96-98.
- [47] 皮子凤, 王倩倩, 张 静, 等. 北五味子对糖尿病脑病大鼠脑中神经活性物质含量影响的在线微透析-高效液相色谱-串联质谱联用分析 [J]. 高等学校化学学报, 2015, 36(3): 442-448.
- [48] Wang L, Gao P, Zhang M, *et al*. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *J Am Med Assoc*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [49] Hu C, Jia W. Diabetes in China: Epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication [J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 3-11.