

酸枣仁与理枣仁的研究进展及质量标志物预测分析

闫 艳¹, 申晨曦¹, 张福生¹, 裴香萍², 杜晨晖^{2*}, 秦雪梅^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西中医药大学中药学院, 山西 太原 030619

摘 要: 酸枣仁和理枣仁同为鼠李科枣属植物的干燥成熟种子, 具宁心安神、敛汗之功效。酸枣仁是中医临床改善睡眠的首选中药, 而理枣仁多作为云南民间习用药材。近年来, 随着酸枣仁药用需求不断增加, 野生资源萎缩, 市场上频频出现理枣仁伪充酸枣仁的现象。在梳理历代本草和总结现代研究的基础上, 从传统功效、化学成分及药理作用等方面比较分析酸枣仁和理枣仁的异同; 并基于中药质量标志物(Q-marker)的核心概念与研究方法, 从生物合成途径、传统药效、传统药性和体内过程等方面对酸枣仁质量标志物进行预测, 为完善酸枣仁质量标准提供理论依据。

关键词: 酸枣仁; 理枣仁; 差异分析; 质量标志物; 质量控制

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)19-4769-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.029

Research progress on *Ziziphi Spinosae Semen* and *Ziziphi Mauritanae Semen* and Q-marker predictive analysis

YAN Yan¹, SHEN Chen-xi¹, ZHANG Fu-sheng¹, PEI Xiang-ping², DU Chen-hui², QIN Xue-mei¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

Abstract: Both *Ziziphi Spinosae Semen* (ZSS) and *Ziziphi Mauritanae Semen* (ZMS) were derived from the dried seeds of the genus *Ziziphus*. The classical application of ZSS and ZMS is supplementing the liver, quieting the heart, arresting the sweat, and promoting the production of the body fluids. Alone or in combination with other herbs, ZSS is the most frequently used herb for treating insomnia. In addition, ZMS was used widely in Yunnan as local used medicine. Recently, the reduction of the wildlife resources of ZSS and shortage of market supply resulted in the adulteration of ZSS by substituting with ZMS. In this paper, the difference was contrasted between ZSS with ZMS by summarized the three aspects of herbal research, chemical composition, and pharmacological action. The original source, efficacy, *in vivo* process, and the traditional property were probed in order that the Q-markers of ZSS were predicted, based on the concept of Q-marker. This research will provide a theoretical basis for the improvement of the quality standard of ZSS.

Key words: *Ziziphi Spinosae Semen*; *Ziziphi Mauritanae Semen*; variance analysis; Q-marker; quality control

酸枣仁 *Ziziphi Spinosae Semen* (ZSS) 为鼠李科枣属植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子。其味甘、酸, 性平, 归肝、胆、心经, 具有养心补肝、宁心安神、敛汗、生津之功效。作为治疗失眠的首选药物, 酸枣仁临床使用频率高达 67.3%。唐《新修本草》^[1]指出“酸枣生河东川泽”。酸枣主要分布在我国北部

的山西、河北、陕西、山东、辽宁等省区^[2]。理枣仁 *Ziziphi Mauritanae Semen* (ZMS) 为酸枣仁同科同属植物滇刺枣 *Ziziphus mauritiana* Lam. 的成熟种子, 习称“滇枣仁”“缅枣仁”或“进口酸枣仁”。理枣仁始载于明代兰茂所著《滇南本草》: “滇南甚多。食之, 元气不散, 多睡, 能调心肾交接, 久服令人目清延年”^[3]。理枣仁作为云南民间习用药材,

收稿日期: 2019-08-30

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81603289, 81603251); 山西省重点研发计划项目 (201803D31087); 山西省科技攻关计划-振东专项 (2016ZD0105, 2016ZD0104); 晋药综合开发利用协同创新中心项目 (2017-JYXT-25); 山西中医药大学科技创新团队 (2018-TD-009)

作者简介: 闫 艳, 女, 副教授, 博士, 研究方向为中药质量控制及中药体内过程分析。Tel: (0351)7018379 E-mail: yanyan520@sxu.edu.cn

***通信作者** 杜晨晖, 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351)3179979 E-mail: 13653412562@vip.163.com

秦雪梅, 女, 教授, 研究方向为中医药代谢组学及中药质量评价。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

在当地用于治疗失眠。滇刺枣分布于云南、四川等省和缅甸、印度等亚洲国家^[2]。

中医药学在临床应用酸枣仁治疗失眠已有 2 000 余年历史,其产地相对稳定,广泛分布于我国华北地区。理枣仁为近现代用药,主要分布在我国西南地区。近年来酸枣仁市场需求量增大,野生资源萎缩,导致价格攀升。酸枣仁和理枣仁的性状特征和传统功效较为相似,理枣仁冒充或掺伪酸枣仁的现象较为普遍,两者在中药材市场及临床应用较为混乱。为了建立科学的质量标准,本文按照质量标志物(Q-marker)的定义和要求,从生源途径、传统药效、药性和体内过程等方面对酸枣仁 Q-marker 进行预测,为完善其质量标准提供理论依据。

1 传统功效的比较

酸枣仁始载于《神农本草经》,列为上品,曰:

“酸枣,味酸平,久服,安五脏,轻身、延年,生川泽”^[4]。《名医别录》首次记载“酸枣仁主治烦心不得眠,补中,益肝气”^[5]。《中国药典》2015 年版收录酸枣仁“甘、酸,平;归肝、胆、心经;养心补肝,宁心安神,敛汗,生津”^[6]。从性味归经、功能主治方面对酸枣仁进行文献考证,见表 1。理枣仁历代本草仅见《滇南本草》收录。《云南省中药材标准》2005 年版描述理枣仁为“甘、平;归心、肝经”,具有“宁心安神,除烦敛汗”的功效,用于“虚烦不眠、心悸、烦躁,虚汗”等证^[15]。

综上,通过追溯历代本草及分析现代研究,可知酸枣仁和理枣仁均具有“宁心安神、敛汗”的功效。酸枣仁是中医临床治疗失眠的首选中药之一;而理枣仁在我国云南省常被作为治疗失眠的习用药材,而在其他省份常作为伪品冒充酸枣仁或掺入酸枣仁混用。

表 1 酸枣仁的传统功效

Table 1 Traditional efficacy of ZSS

年代/年份	文献记载	性味归经	功能主治
东汉	《神农本草经》 ^[4]	酸平	主心腹寒热,邪结气聚,四肢酸疼,湿痹;久服安五脏,轻身延年
南北朝	《名医别录》 ^[5]	—	无毒,主治烦心不得眠,脐上下痛,血转,久洩,虚汗,烦渴,补中,益肝气,坚筋骨,助阴气,令人肥健
南北朝	《雷公炮炙论》 ^[7]	味酸,性平无毒,入心、脾、肝、胆 4 经	主筋骨酸寒,夜卧不宁,虚汗烦渴,安和五脏,大补心脾;炒熟去皮尖研用,生者治嗜卧不休
唐	《新修本草》 ^[1]	味酸、性平	主心腹寒热,邪结气,四肢酸疼湿痹,烦心不得眠,脐上下痛,血转、久益肝气,坚筋大骨,助阴气,令人肥健,久服安五脏,轻身延年
北宋	《证类本草》 ^[8]	—	今注陶云醒睡,而《经》云疗不得眠,盖其子肉味酸,食之使不思睡,核中仁,服之疗不得眠
明	《本草纲目》 ^[9]	味酸性收,归心、肝经	其仁甘而润,故熟用疗胆虚不得眠、烦渴虚汗之症,生用疗胆热好眠,皆足厥阴、少阳药也
明	《雷公炮制药性解》 ^[10]	味酸,性平无毒,入心、脾、肝、胆 4 经	主筋骨酸寒,夜卧不宁,虚汗烦渴,安和五脏,大补心脾;炒熟去皮尖研用,生者治嗜卧不休
清	《本草新编》 ^[11]	味酸,气平;入心、肝、胆与胞络 4 经	宁心志,益肝胆,补中,敛虚汗,祛烦止渴,安五脏,止手足酸痛,且健筋骨,久服多寿
清	《本草述钩元》 ^[12]	味酸辛甘,气平	主治心腹寒热、邪结气聚,除四肢酸痛湿痹,疗烦心不得眠,补中益肝气,宁心志,敛虚汗
1986	《中药大辞典》 ^[13]	甘,平	养肝,宁心,安神,敛汗;治虚烦不眠,惊悸怔忡,烦渴,虚汗
2004	《中华本草》 ^[14]	入心、脾、肝、胆经	养肝,宁心,安神,敛汗;治虚烦不眠,惊悸怔忡,烦渴,虚汗
2015	《中国药典》 ^[6]	甘、酸,平,归肝、胆、心经	养心补肝,宁心安神,敛汗,生津;用于虚烦不眠,惊悸多梦,体虚多汗,津伤口渴

2 化学成分比较

自 20 世纪 70 年代, 已从酸枣仁中分离鉴定 190 余种化学成分, 从理枣仁中分离鉴定 110 余种化学成分。

2.1 皂苷类化合物

酸枣仁中总皂苷质量分数为 0.091 6%, 而理枣仁中总皂苷的质量分数为 0.04%^[16]。酸枣仁皂苷元包括四环三萜和五环三萜 2 种。1978 年, Otsuka 等^[17]从酸枣仁中分离鉴定了酸枣仁皂苷 A(jujuboside A, JuA) 和酸枣仁皂苷 B(jujuboside B, JuB)。以 JuA 为代表的达玛烷型皂苷是酸枣仁中数量最多的一类

皂苷成分。本课题组发现酸枣仁中 JuA 和 JuB 的质量分数分别为 1%和 0.3%, 而在理枣仁中未检测到 JuA^[18]。Zhang 等^[19]研究表明酸枣仁中可以同时检测到 JuA 和 JuB, 而理枣仁中未能检测到 JuA, 与本课题研究结果基本一致。酸枣仁中白桦酯酸(betulinic acid) 含量亦高于理枣仁^[20]。五环三萜类白桦酯醛(betulinic aldehyde) 为理枣仁特有成分。酸枣仁中皂苷类成分的种类和数量明显多于理枣仁(表 2、图 1)。综上, 酸枣仁和理枣仁的皂苷类成分差异较大。

表 2 酸枣仁和理枣仁中皂苷类成分比较

Table 2 Comparison of saponins from ZSS and ZMS

编号	化合物类型	化合物名称	酸枣仁	理枣仁
S-1	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 A	+ ^[17]	—
S-2	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 A ₁	+ ^[21-22]	—
S-3	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 A ₂	+ ^[23]	—
S-4	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 B	+ ^[17]	+ ^[19]
S-5	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 B ₁	+ ^[21]	—
S-6	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 C	+ ^[21]	—
S-7	达玛烷型四环三萜	乙酰酸枣仁皂苷 B	+ ^[21]	+ ^[19]
S-8	达玛烷型四环三萜	大枣皂苷 II	+ ^[24]	—
S-9	达玛烷型四环三萜	大枣皂苷 III	+ ^[25]	—
S-10	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 I	+ ^[24]	—
S-11	达玛烷型四环三萜	原酸枣仁皂苷 A	+ ^[21]	—
S-12	达玛烷型四环三萜	原酸枣仁皂苷 B	+ ^[21]	—
S-13	达玛烷型四环三萜	原酸枣仁皂苷 B ₁	+ ^[21]	—
S-14	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 H	+ ^[26]	—
S-15	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 G	+ ^[27]	—
S-16	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 II	+ ^[24]	—
S-17	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 III	+ ^[24]	—
S-18	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 IV	+ ^[24]	—
S-19	达玛烷型四环三萜	酸枣仁皂苷 E	+ ^[28]	—
S-20	羽扇豆烷型五环三萜	桦木酮酸	+ ^[19]	—
S-21	羽扇豆烷型五环三萜	罗珠子酸甲酯	+ ^[29]	—
S-22	羽扇豆烷型五环三萜	羽扇豆醇	+ ^[30]	—
S-23	羽扇豆烷型五环三萜	白桦脂酸甲酯	+ ^[30]	—
S-24	羽扇豆烷型五环三萜	白桦脂醇	+ ^[31]	—
S-25	羽扇豆烷型五环三萜	麦珠子酸	+ ^[19]	+ ^[19]
S-26	羽扇豆烷型五环三萜	白桦酯酸	+ ^[31]	+ ^[32]
S-27	羽扇豆烷型五环三萜	白桦酯醛	—	+ ^[32]
S-28	齐墩果烷型五环三萜	赤豆皂苷 II	+ ^[33]	—
S-29	齐墩果烷型五环三萜	齐墩果酸	+ ^[34]	+ ^[35]
S-30	乌苏烷型五环三萜	zizyphursolic acid	+ ^[36]	—
S-31	ceanothane 型五环三萜	24-hydroxyceanothic acid	+ ^[19]	+ ^[19]
S-32	ceanothane 型五环三萜	27-hydroxyceanothic acid	+ ^[19]	+ ^[19]
S-33	ceanothane 型五环三萜	美洲茶酸	+ ^[31]	+ ^[32]
S-34	ceanothane 型五环三萜	表美洲茶酸	+ ^[19]	+ ^[33]

“+”表示已报道, “-”表示迄今未见报道, 下表同

“+”represent have reported, “-”represent have not any report heretofore, same as below

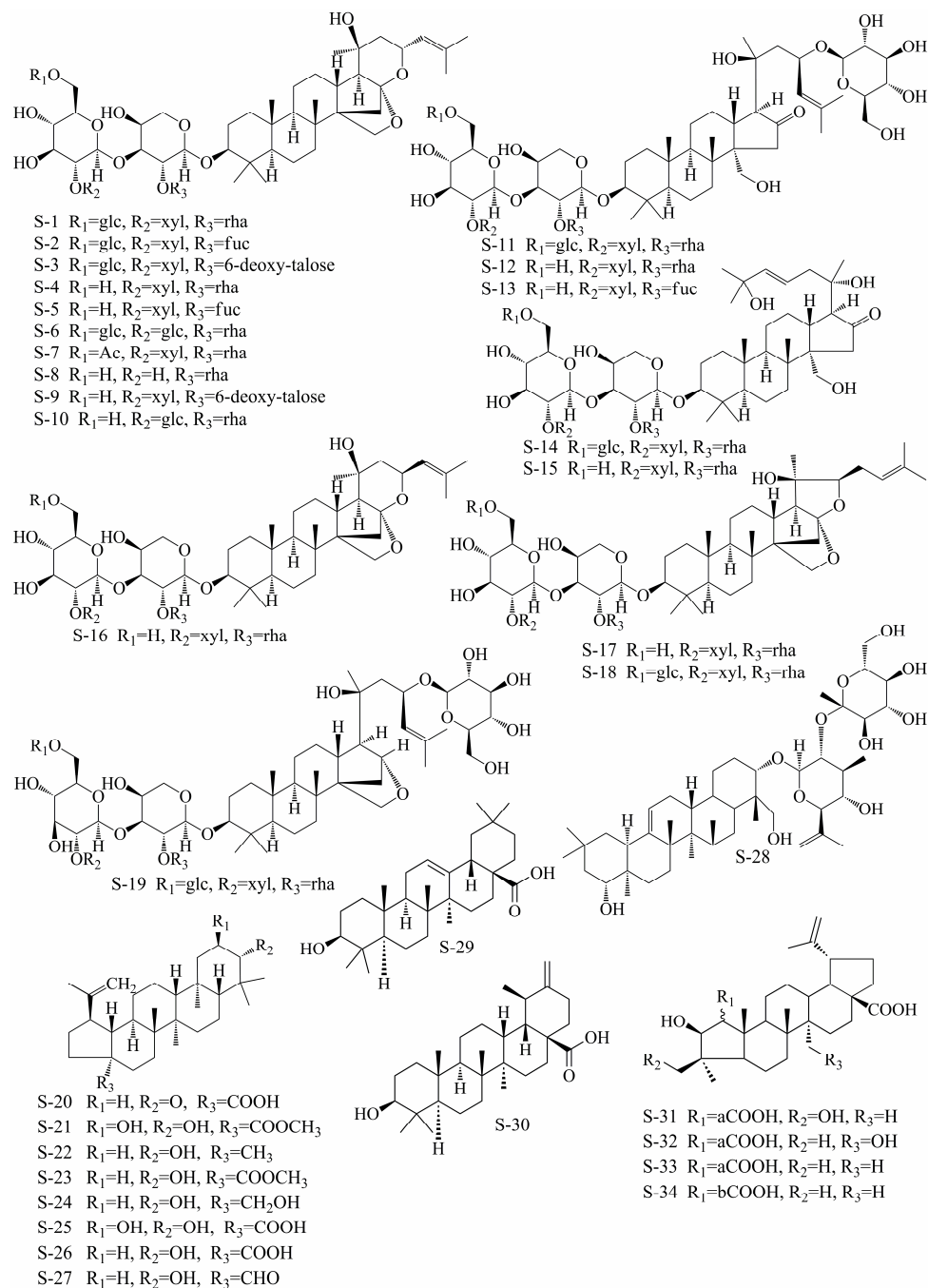


图 1 酸枣仁和理枣仁中皂苷类化合物化学结构

Fig. 1 Chemical structure of saponins from ZSS and ZMS

2.2 黄酮类化合物

酸枣仁总黄酮质量分数为 0.95%^[37]。Woo 等^[38-39]最早从酸枣仁中分离鉴定了 4 个以茺花素为母核的 C-6 位黄酮碳糖苷，即斯皮诺素 (spinosin) 及其酰基化衍生物。已从理枣仁中分离鉴定出 32 种黄酮类成分。Wang 等^[40]首次从理枣仁中分离鉴定了 11 个茺花素 C-6 位碳糖苷黄酮化合物。本课题组^[18]研究表明酸枣仁中斯皮诺素含量显著低于理枣仁。此外，Liao 等^[41]研究表

明酸枣仁中斯皮诺素、6''-芥子酰斯皮诺素 (6''-sinapoylspinosin) 和 6''-阿魏酰斯皮诺素 (6''-feruloylspinosin) 的含量显著低于理枣仁。Guo 等^[20]研究亦表明斯皮诺素在理枣仁中含量较高，而 6''-阿魏酰斯皮诺素含量在二者中相当。综上，酸枣仁黄酮类成分结构类型相对丰富，但其含量明显低于理枣仁。酸枣仁和理枣仁中黄酮类成分见表 3 和图 2。

表 3 酸枣仁和理枣仁中黄酮类成分比较

Table 3 Comparison of flavonoids from ZSS and ZMS

编号	化合物类型	化合物名称	酸枣仁	理枣仁
F-1	黄酮碳糖	异牡荆素	+ ^[42]	+ ^[19]
F-2	黄酮碳糖	isovitexin-2"-O-β-D-glucopyranoside	+ ^[42]	+ ^[19]
F-3	黄酮碳糖	isovitexin-2"-O-(6-p-coumaloyl)-glucopyranoside	+ ^[19]	+ ^[19]
F-4	黄酮碳糖	isovitexin-2"-O-(6-feruloyl)-glucopyranoside	+ ^[19]	+ ^[19]
F-5	黄酮碳糖	牡荆素	+ ^[43]	—
F-6	黄酮碳糖	维采宁 II	+ ^[19]	+ ^[19]
F-7	黄酮碳糖	当药黄素	+ ^[44]	+ ^[19]
F-8	黄酮碳糖	酸枣黄素	+ ^[45]	—
F-9	黄酮碳糖	斯皮诺素	+ ^[38]	+ ^[40]
F-10	黄酮碳糖	6'''-vanilloylspinosin	+ ^[46]	+ ^[40]
F-11	黄酮碳糖	6'''-(4'''-O-β-D-glucopyranosyl)-vanilloylspinosin	+ ^[44]	+ ^[40]
F-12	黄酮碳糖	6'''-dihydrophaseoylspinosin	+ ^[47]	+ ^[40]
F-13	黄酮碳糖	6'''-介子酰斯皮诺素	+ ^[39]	+ ^[40]
F-14	黄酮碳糖	6'''-对香豆酰斯皮诺素	+ ^[39]	+ ^[40]
F-15	黄酮碳糖	6'''-阿魏酰斯皮诺素	+ ^[39]	+ ^[40]
F-16	黄酮碳糖	6'',6'''-diferuloylspinosin	+ ^[48]	+ ^[19]
F-17	黄酮碳糖	6''-O-feruloylspinosin	+ ^[48]	—
F-18	黄酮碳糖	6''-O-feruloyl-6'''-p-hydroxybenzoylspinosin	+ ^[48]	—
F-19	黄酮碳糖	6'''-O-(3S-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl) spinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-20	黄酮碳糖	6'''-O-(3R-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl) spinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-21	黄酮碳糖	6''-O-(3S-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl) spinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-22	黄酮碳糖	6''-O-(3R-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl) spinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-23	黄酮碳糖	6''-O-(3S-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl)-6'''-feruloylspinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-24	黄酮碳糖	6''-O-(3R-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl)-6'''-feruloylspinosin	+ ^[49]	+ ^[19]
F-25	黄酮碳糖	6'''-对羟基苯甲酸斯皮诺素	+ ^[50]	+ ^[19]
F-26	黄酮碳糖	6'''-(3''',4''',5'''-trimethoxyl)-(E)-cinnamoylspinosin	+ ^[19]	+ ^[40]
F-27	黄酮碳糖	6'''-(—)-phaseoylspinosin	+ ^[19]	+ ^[40]
F-28	黄酮碳糖	6'''-(4'''-O-β-D-glucopyranosyl)-benzoylspinosin	+ ^[19]	+ ^[40]
F-29	黄酮碳糖	6''-feruloyl-6'''-vanillylspinosin	+ ^[51]	—
F-30	黄酮碳糖	6'''-(N-β-D-glucopyranosyl)-2''',3'''-dihydro-2''''-oxo-3''''-yl-acetate spinosin	+ ^[50]	—
F-31	黄酮碳糖	epi-6'''-(N-β-D-glucopyranosyl)-2''',3'''-dihydro-2''''-oxo-3''''-yl-acetate spinosin	+ ^[50]	—
F-32	黄酮碳糖	isoscoparin-2"-O-(6-feruloyl)-glucopyranoside	+ ^[19]	+ ^[19]
F-33	黄酮碳糖	异斯皮诺素	+ ^[42]	+ ^[40]
F-34	黄酮碳糖	6'''-异阿魏酰斯皮诺素	+ ^[42]	+ ^[19]
F-35	黄酮碳糖	6'',6'''-diferuloylspinosin	+ ^[19]	+ ^[19]
F-36	黄酮碳糖	异当药黄素	+ ^[30]	—
F-37	黄酮碳糖	葛根素	+ ^[42]	—
F-38	黄酮氧糖	柚皮苷	+ ^[52]	—

续表 3

编号	化合物类型	化合物名称	酸枣仁	理枣仁
F-39	黄酮氧糖 槲皮素 3 位氧糖 芦丁		+[52]	—
F-40	黄酮氧糖 橙皮素 7 位氧糖 橙皮苷		+[33]	—
F-41	黄酮氧糖 金圣草黄素 7 位氧糖 clematine		+[33]	—
F-42	黄酮氧糖 山柰酚 3 位氧糖 烟花苷		+[19]	+[19]
F-43	黄酮氧糖 山柰酚 3 位氧糖 camelliaside B		+[53]	—
F-44	黄酮氧糖 山柰酚 3 位氧糖 和斯皮诺素鼠李糖苷		+[54]	—
F-45	黄酮氧糖 墨沙酮氧糖 hovetrichoside C		+[53]	—
F-46	黄酮氧糖 黄豆黄素 7 位氧糖 黄豆苷		+[33]	—
F-47	黄酮氧糖 染料木素 7 位氧糖 染料木素		+[33]	—
F-48	苷元 槲皮素 槲皮素		+[34]	—
F-49	苷元 natsudaiddain 5,6,7,8,3',4'-hexamethoxy		+[33]	—
F-50	苷元 芹菜素 芹菜素		+[52]	—

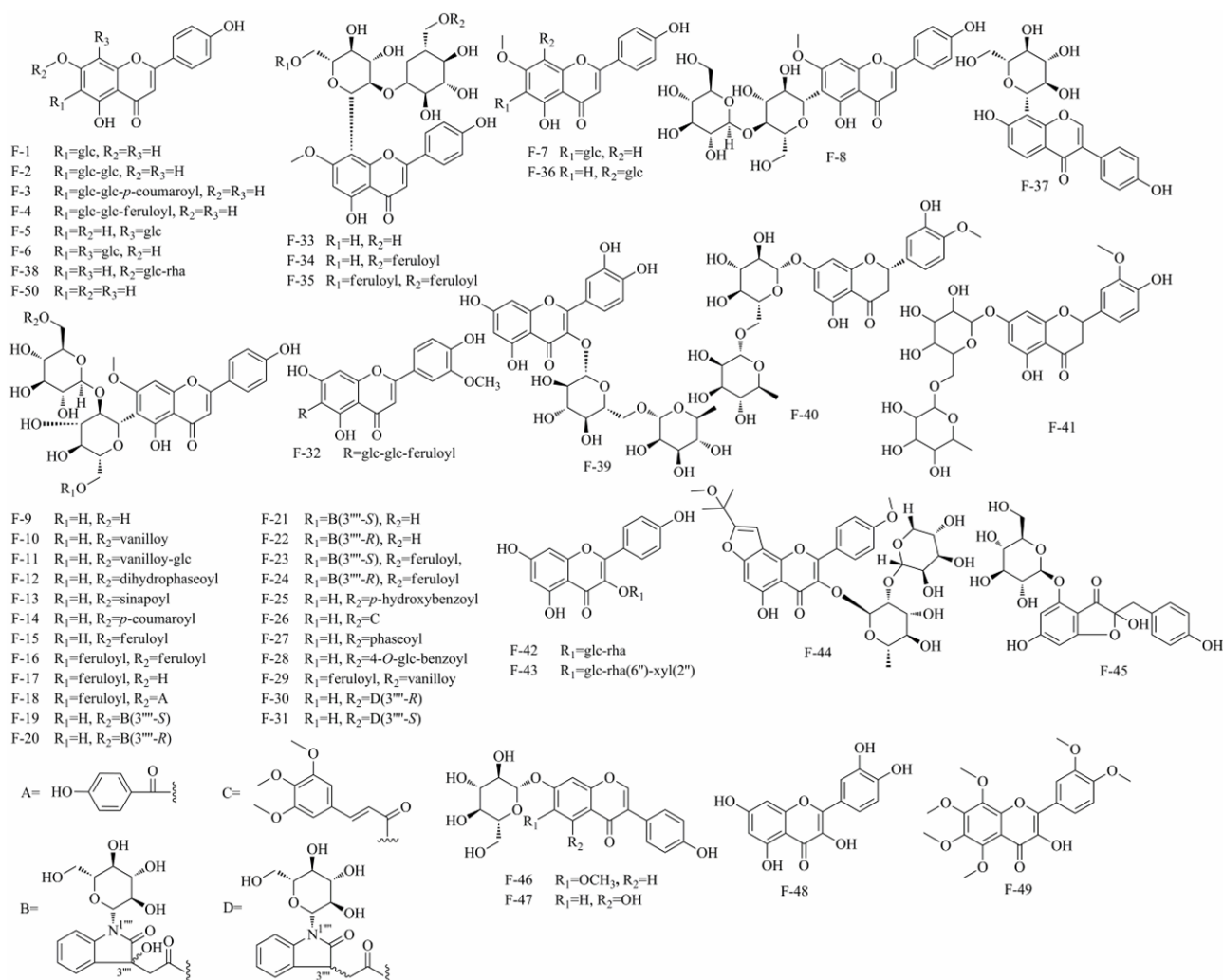


图 2 酸枣仁和理枣仁中黄酮类化合物结构

Fig. 2 Chemical structure of flavonoids from ZSS and ZMS

2.3 生物碱类化合物

酸枣仁中生物碱类成分含量相对较高^[55]。目前

已从酸枣仁中分离鉴定出 26 个生物碱, 主要分为吡咯类、吲哚类、异喹啉类和环肽类。1989 年 Han

等^[56]首次从酸枣仁中分离鉴定 7 个异喹啉类生物碱及 7 个环肽生物碱。然而,理枣仁中生物碱类的植物分离研究鲜见报道。Oshima 等^[35]从理枣仁中分离鉴定了环肽类酸枣仁碱 A (frangufoline)。Zhang 等^[19]采用 UPLC-Q TOF MS 对比了酸枣仁和理枣仁中生物碱类成分,结果显示两者的生物碱成分种类相似程度极高;同时以相对峰面积半定量分析表明酸枣仁中异喹啉类酸李碱 (zizyphusine) 和莲心季铵碱 (lotusine) 的相对含量高于理枣仁;理枣仁中环肽类生物碱较为丰富,可检测到 13 个环肽生物碱。此外, Liao 等^[41]研究表明酸枣仁中木兰花碱 (magnoflorine) 的含量几乎是理枣仁中的 2 倍。同时本课题组^[57]研究亦表明酸枣仁中乌药碱

(coclaurine) 和木兰花碱的含量显著高于理枣仁。综上,酸枣仁和理枣仁中生物碱成分的种类相近,而酸枣仁中异喹啉类生物碱含量相对较高。酸枣仁和理枣仁生物碱类成分见表 4、图 3。

2.4 脂肪酸

作为种子类中药,酸枣仁和理枣仁中均富含脂肪酸类成分。酸枣仁中脂肪酸质量约占其质量的 30% 以上,目前已分离鉴定 45 种。国内学者从酸枣仁中分离鉴定了硬脂酸和 1-十六烷酸甘油酯^[28-29]。郭盛等^[32]从理枣仁中分离到了二十二烷酸、硬脂酸和棕榈油酸。已从理枣仁中分离鉴定了 17 种脂肪酸。Guo 等^[20]定量分析结果表明酸枣仁中多不饱和脂肪酸和总脂肪酸的含量较高,而理枣仁中单不饱

表 4 酸枣仁和理枣仁中生物碱类成分比较

Table 4 Comparison of alkaloids from ZSS and ZMS

编号	化合物类型	化合物名称	酸枣仁	理枣仁
A-1	吡咯类	6-(2',3'-dihydroxy-4'-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-1'-yl)-cyclopentene[C] pyrrole-1,3-diol	+ ^[44]	—
A-2	吲哚类	3S-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetic acid	+ ^[49]	+ ^[19]
A-3	吲哚类	3R-1-N-β-D-glucopyranosyl-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetic acid	+ ^[49]	+ ^[19]
A-4	异喹啉类	乌药碱	+ ^[56]	+ ^[19]
A-5	异喹啉类	juzirine	+ ^[58]	+ ^[19]
A-6	异喹啉类	去甲异紫堇碱	+ ^[59]	+ ^[19]
A-7	异喹啉类	山矾碱	+ ^[56]	+ ^[19]
A-8	异喹啉类	asimilobine	+ ^[19]	+ ^[19]
A-9	异喹啉类	去甲荷叶碱	+ ^[56]	+ ^[19]
A-10	异喹啉类	N-甲基八婆碱	+ ^[59]	+ ^[19]
A-11	异喹啉类	荷叶碱	+ ^[59]	+ ^[19]
A-12	异喹啉类	酸李碱	+ ^[56]	+ ^[19]
A-13	异喹啉类	木兰花碱	+ ^[53]	+ ^[41]
A-14	异喹啉类	观音莲明碱	+ ^[58]	+ ^[19]
A-15	异喹啉类	6-glc-coclaurine	+ ^[19]	+ ^[19]
A-16	环肽类	酸枣仁碱 A	+ ^[56]	+ ^[19]
A-17	环肽类	酸枣仁碱 F	+ ^[56]	+ ^[19]
A-18	环肽类	酸枣仁碱 B	+ ^[56]	+ ^[19]
A-19	环肽类	lotusanine A	—	+ ^[19]
A-20	环肽类	酸枣仁碱 D	+ ^[56]	+ ^[19]
A-21	环肽类	酸枣仁碱 G ₁	+ ^[56]	+ ^[19]
A-22	环肽类	C-11 epimer of sanjoinine G ₁	—	+ ^[19]
A-23	环肽类	lotusine B	+ ^[19]	+ ^[19]
A-24	环肽类	ramosine A	+ ^[19]	+ ^[19]
A-25	环肽类	酸枣仁碱 G ₂	+ ^[56]	+ ^[19]
A-26	环肽类	安木非宾碱 D	+ ^[60]	+ ^[19]
A-27	环肽类	酸枣仁环肽	+ ^[56]	+ ^[19]
A-28	环肽类	mucronine J	+ ^[61]	+ ^[19]

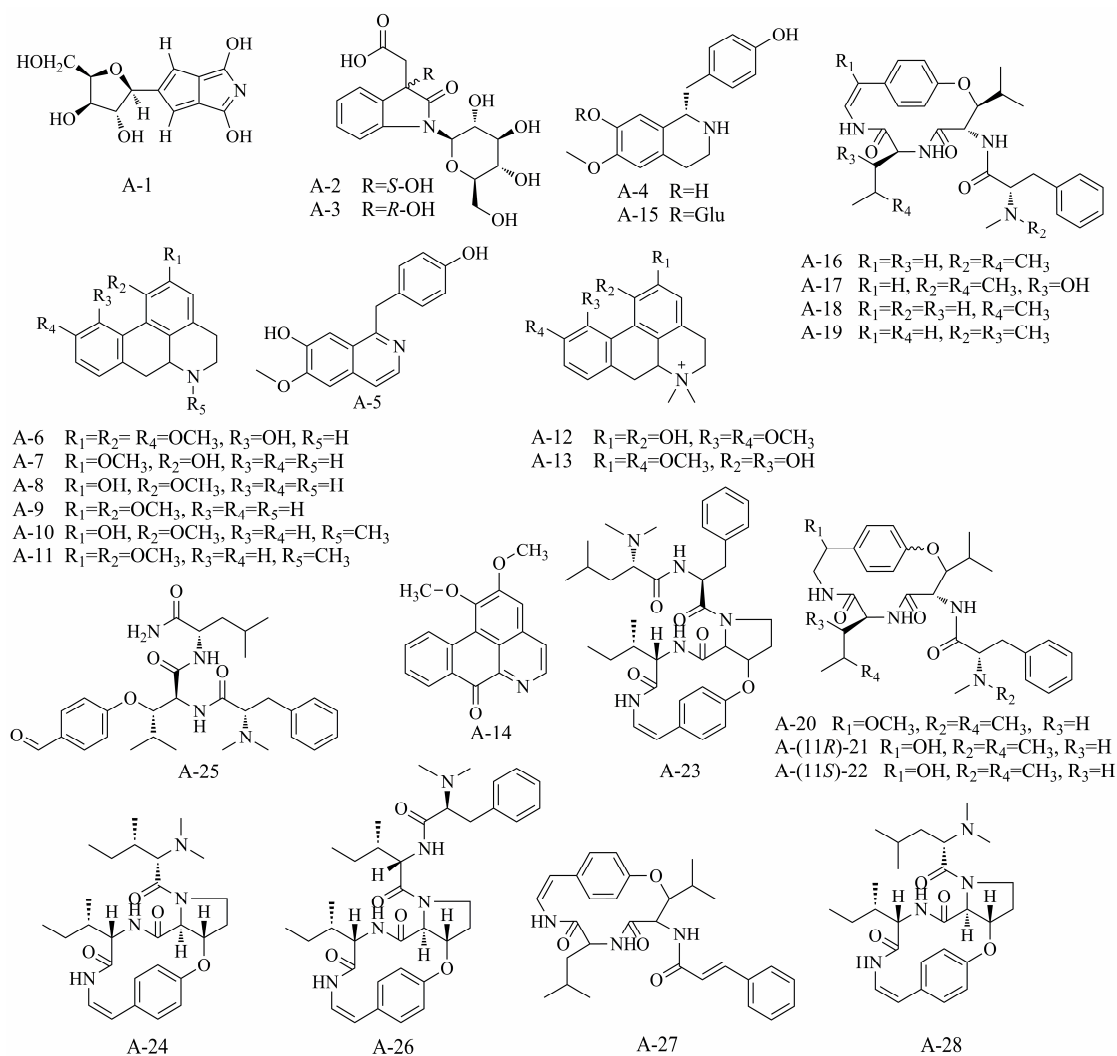


图 3 生物碱类化合物结构

Fig. 3 Chemical structure of alkaloids from ZSS and ZMS

和脂肪酸含量较高。酸枣仁和理枣仁中脂肪酸类成分见表 5。

2.5 氨基酸和核苷

酸枣仁和理枣仁均含有丰富的氨基酸，已从酸枣仁中检测到 22 种氨基酸，理枣仁中检测到 19 种氨基酸^[20,72-73]。李续娥等^[72]发现理枣仁中缬氨酸和蛋氨酸含量明显高于酸枣仁。Guo 等^[20]发现酸枣仁中总必需氨基酸的含量约为理枣仁的 8 倍。酸枣仁中精氨酸、天冬酰胺、丝氨酸和酪氨酸等氨基酸含量较高，约占总氨基酸含量的 50%。而理枣仁中精氨酸和丝氨酸含量较高^[20]。除此之外，酸枣仁中核苷的种类及含量均多于理枣仁，特别是腺苷、尿苷和腺嘌呤等核苷含量较高，占总核酸和碱基含量的 60%以上；理枣仁中尿苷和腺苷的含量较高^[20,74]。

通过对文献的挖掘与分析，基本勾勒出酸枣仁

和理枣仁的化学成分特征：次级代谢物中黄酮和异喹啉类生物碱为二者主要共有成分，而皂苷类成分为酸枣仁的特征成分，环肽类生物碱为理枣仁的特征成分；对初级代谢物而言，酸枣仁中脂肪酸、氨基酸和核苷等成分的含量均高于理枣仁。

3 药理作用

3.1 镇静安神作用

酸枣仁和理枣仁均具有镇静安神的作用。1987 年方子年等^[75]研究表明酸枣仁和理枣仁水煎液均可协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠时间，且无显著差异。Jiang 等^[76]研究表明酸枣仁黄酮和皂苷均可显著降低小鼠的自主活动能力，并可协同戊巴比妥钠增加小鼠睡眠时间，而多糖无明显的镇静安神作用。Han 等^[56]研究表明酸枣仁甲醇提取部位生物碱可以延长环己巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时

表 5 酸枣仁和理枣仁中脂肪酸类成分比较

Table 5 Comparison of fatty acids from ZSS and ZMS

编号	化合物名称	分子式	酸枣仁	理枣仁	编号	化合物名称	分子式	酸枣仁	理枣仁
1	辛酸 (C8:0)	C ₈ H ₁₆ O ₂	+[62]	+[20]	24	亚油酸乙酯 (C20:02)	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	+[68]	—
2	癸酸 (C10:00)	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	+[20]	+[20]	25	花生酸 (C20:00)	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	+[67]	+[69]
3	月桂酸 (C12:00)	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	+[20]	+[20]	26	13-二十碳烯酸 (C20:01)	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	+[66]	+[20]
4	十三烷酸 (C13:00)	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	+[20]	+[20]	27	11-二十碳烯酸 (C20:01)	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	+[65]	—
5	肉豆蔻酸 (C14:00)	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	+[63]	—	28	油酸乙酯 (C20:01)	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	+[68]	—
6	十五烷酸 (C15:00)	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	+[63]	—	29	二十烷酸 (C21:00)	C ₂₁ H ₄₂ O ₂	+[70]	—
7	棕榈酸 (C16:00)	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	+[20]	+[20]	30	二十二烷酸 (C22:00)	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	+[67]	+[32]
8	1-十六烷酸甘油酯 (C19:00)	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	+[29]	—	31	芥酸 (C22:01)	C ₂₂ H ₄₂ O ₂	+[63]	—
9	11-十六烷烯酸 (C16:01)	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	+[64]	—	32	山嵛酸 (C22:00)	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	+[63]	+[20]
10	棕榈油酸 (C16:01)	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	+[63]	—	33	13-二十二烷烯酸 (C22:01)	C ₂₂ H ₄₂ O ₂	+[65]	—
11	7-十六烯酸 (C16:01)	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	+[65]	—	34	11,14-二十碳二烯酸 (C20:02)	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	+[65]	—
12	十七烷酸 (C17:00)	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	+[63]	—	35	芥酸酰胺 (C22:01)	C ₂₂ H ₄₃ NO	+[66]	—
13	10-十七碳烯酸 (C17:01)	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	+[66]	—	36	二十三烷酸 (C23:00)	C ₂₃ H ₄₆ O ₂	+[64]	—
14	硬脂酸 (C18:00)	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	+[20]	+[20]	37	二十四烷酸 (C24:00)	C ₂₄ H ₄₈ O ₂	+[71]	—
15	10-十八碳烯酸 (C18:01)	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	+[64]	—	38	邻苯二甲酸二正辛酯 (24:05)	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	+[65]	—
16	油酸 (C18:01)	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	+[67]	+[20]	39	二十五烷酸 (C25:00)	C ₂₅ H ₅₀ O ₂	+[63]	—
17	11-十八碳烯酸 (C18:01)	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	+[63]	—	40	二十六烷酸 (C26:00)	C ₂₆ H ₅₂ O ₂	+[64]	—
18	亚油酸 (C18:02)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	+[20]	+[20]	41	油菜甾醇 (C28:05)	C ₂₈ H ₄₈ O	+[30]	+[69]
19	10,13-十八碳二烯酸 (C18:02)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	+[66]	—	42	生育酚/维生素 E (C29:05)	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	+[65]	+[69]
20	亚麻酸 (C18:03)	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	+[20]	+[20]	43	β-谷甾醇 (C29:05)	C ₂₉ H ₅₀ O	+[29]	+[32]
21	油酸酰胺 (C18:01)	C ₁₈ H ₃₅ NO	+[66]	—	44	豆甾醇-4-烯-3-酮 (C29:06)	C ₂₉ H ₄₈ O	+[30]	—
22	硬脂酸酰胺 (C18:00)	C ₁₈ H ₃₇ NO	+[66]	—	45	角鲨烯 (C30:06)	C ₃₀ H ₅₀	+[66]	+[69]
23	10-十九碳烯酸 (C19:01)	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	+[64]	—					

间，且睡眠时间延长了 67%，而水提物部位的生物碱无安神作用。酸枣仁总生物碱 ig 可减少小鼠自发活动，显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间，增加阈下剂量戊巴比妥钠致睡眠的小鼠数量。赵秋贤等^[77]研究表明酸枣仁油可以减少小鼠的自主活动，并可以协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠时间。San 等^[78]报道理枣仁总酚和总黄酮可以协同戊巴比妥钠增加小鼠睡眠时间，具有改善睡眠作用。

3.2 改善学习记忆功能

Lee 等^[79]研究表明，酸枣仁乙醇提取物对东莨菪碱诱导的小鼠认知障碍有改善作用。Zhang 等^[80]研究表明酸枣仁水提物可以改善酒精诱导的记忆障碍模型小鼠的记忆能力，并能在一定程度上提高其学习记忆力。侯建平等^[81]采用跳台和水迷宫实验研究表明酸枣仁水煎液在一定剂量下可以改善小鼠学习记忆能力。吴尚霖等^[82]采用跳台和避暗实验表明，反复应用酸枣仁油可以改善记忆障碍模型小鼠

的学习记忆功能。朱洁等^[83]研究表明酸枣仁皂苷对阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 大鼠的认知记忆有改善作用。2009 年 Sadiq 等^[84]首次报道理枣仁水提取、醇提物以及醋酸乙酯部位均能降低大鼠的活动能力，而醋酸乙酯提取物在实验间隔 24 h 后可使大鼠空间识别记忆受损，而水提物和醇提物未显示这种损伤。

此外，酸枣仁和理枣仁均具有抗肿瘤^[85-86]、调节免疫^[87-88]等药理作用。酸枣仁为治疗中枢神经系统的要药，尚具有抗抑郁^[89]和抗焦虑^[90-91]作用。而理枣仁乙醇提取物具有降低血糖和增加葡萄糖耐量的作用^[86]。

4 酸枣仁 Q-marker 预测分析

中药 Q-marker 是中药质量控制的新概念^[92]。根据中药 Q-marker 研究五原则，本文将从生物合成途径、传统药效、传统药性和体内过程等方面对酸枣仁 Q-marker 进行预测，为完善酸枣仁质量标准提供理论依据。

4.1 基于原植物亲缘学及生物合成途径的 Q-marker 预测分析

次生代谢产物是植物在长期的进化中对环境的适应结果,其在植物中生成和分布通常有种属、器官组织和生长发育期的特异性。本部分从生源途径入手,探讨酸枣仁中特征性指标成分。酸枣仁和理枣仁均来源于鼠李科枣属植物。酸枣广泛分布于我国华北温带地区,1 200 万年前酸枣植物化石表明我国是酸枣重要的起源地之一^[93];而滇刺枣主要分布于我国西南省区及东南亚热带地区。基于 ITS 序列分子标记研究表明酸枣仁与理枣仁的亲缘关系最近,与

常见伪品枳椇子、紫荆子和兵豆的关系较远^[94]。

三萜皂苷的生物合成主要有甲羟戊酸途径和类异戊二烯途径。达玛烷型皂苷以 2,3-氧化鲨烯为起点, 经达玛烯二醇合成酶、细胞色素 P450 单加氧酶、糖基转移酶等多种酶通过多步催化生成^[95], 见图 4。而五环三萜羽扇豆烷型是以 2,3-氧化鲨烯为起点, 经羽扇豆醇合酶催化修饰形成。达玛烷型皂苷 JuA、JuB 和羽扇豆烷型白桦酯酸处于生物合成下游位置, 需要多步酶催化反应合成, 可认为该类成分的植物特异性较强, 同时也均是酸枣仁中含量较高的皂苷类成分, 可考虑作为酸枣仁的 Q-marker。

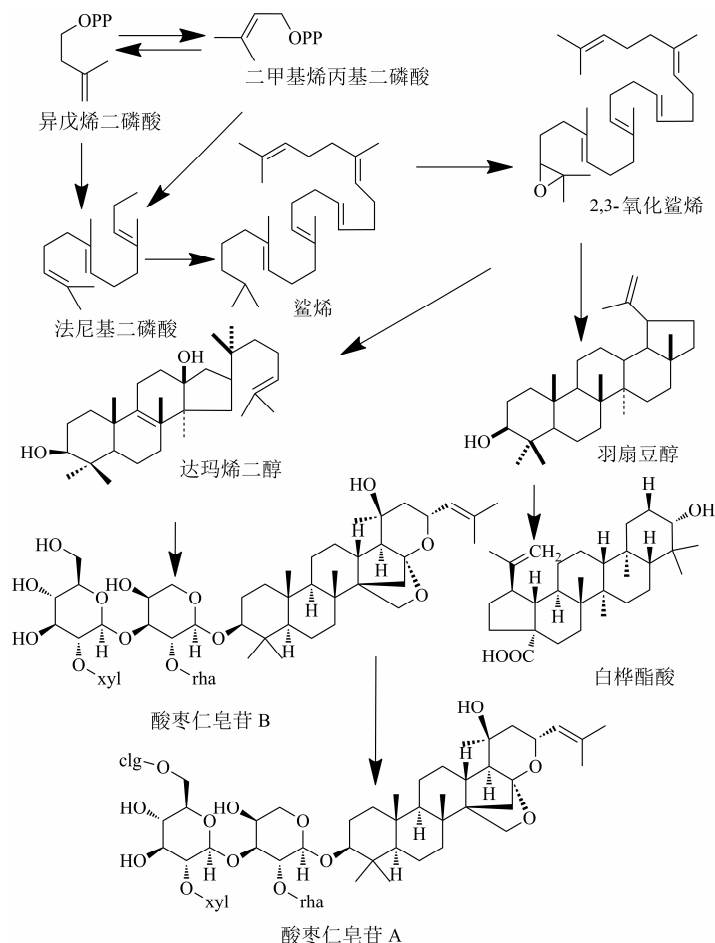


图 4 酸枣仁皂苷类成分生物合成途径

Fig. 4 Biosynthesis pathway of saponins in ZSS

黄酮类是酸枣仁中种类均较多的一类化合物，其生物合成主要是通过苯丙烷途径来实现的。黄酮类成分主要是以柚皮素（naringenin）在黄酮合酶的作用下先合成芹菜素（apigenin），继而在 7 氧甲基转移酶的作用下合成茺花素（genkwanin）；茺花素经过碳糖基转移酶和氧糖基转移酶的糖基化后生成斯皮诺素^[96]；羟基苯甲酰-辅酶 A、香豆酰-辅酶 A、

阿魏酰-辅酶 A 和芥子酰-辅酶 A 等高能酰基辅酶 A 供体, 在酰基转移酶作用下与斯皮诺素酰基化, 分别生成 6'''-对羟基苯甲酰斯皮诺素 (6'''-*p*-hydroxybenzoylspinosin)、6'''-香豆酰斯皮诺素 (6'''-*p*-coumaroylspinosin)、6'''-阿魏酰斯皮诺素和 6'''-芥子酰斯皮诺素^[97], 如图 5 所示。斯皮诺素和 6'''-阿魏酰斯皮诺素处于生物合成途径下游, 需要多步酶催

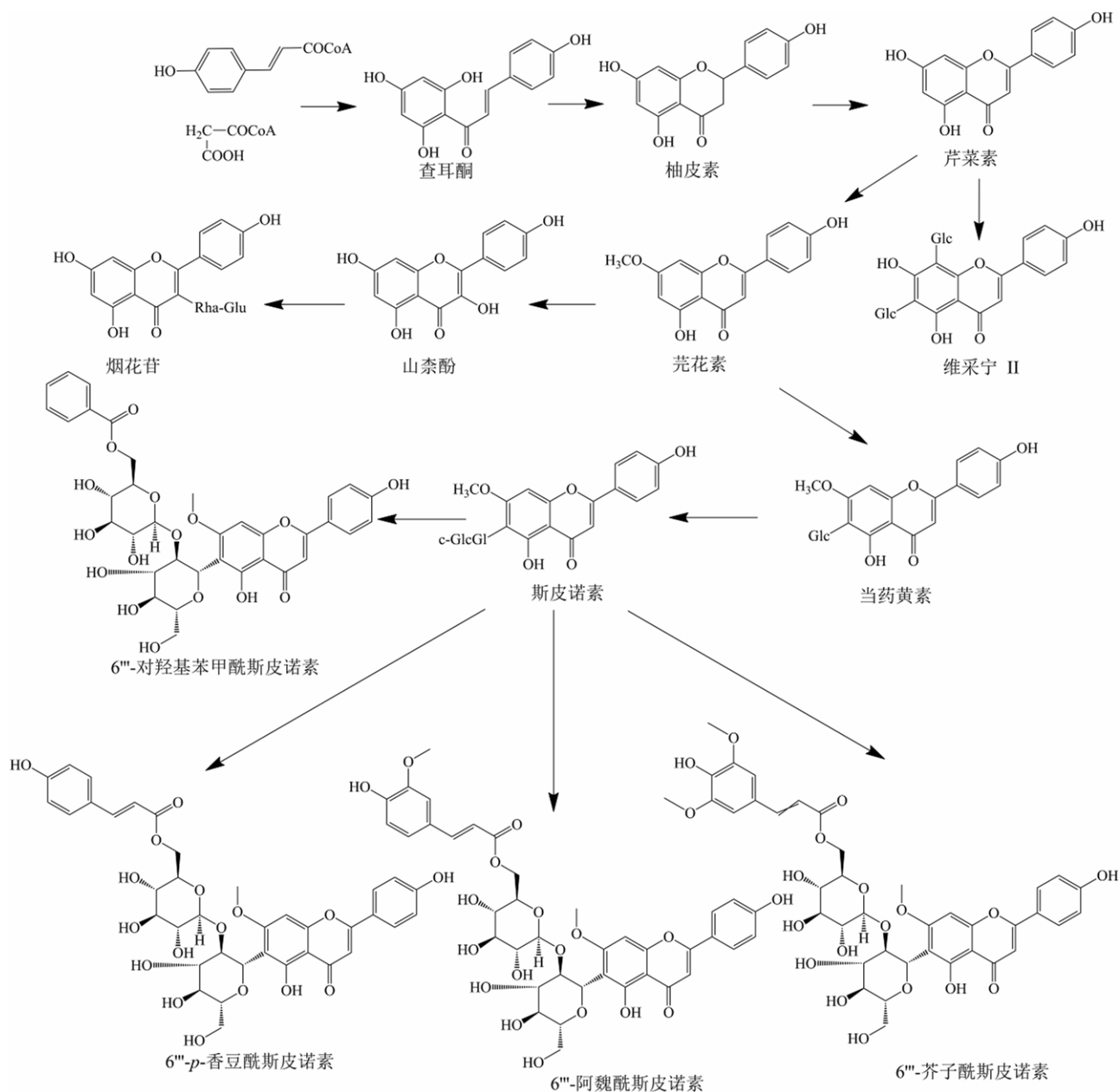


图 5 酸枣仁黄酮类成分生物合成途径

Fig. 5 Biosynthesis pathway of flavonoids in ZSS

化反应合成, 并且其催化合成酶的结构特异性较强; 两者均是酸枣仁中含量较高的黄酮类成分, 因此可考虑作为酸枣仁的 Q-marker。

酸枣仁中生物碱主要为异喹啉类和环肽类。异喹啉类生物碱的生源前体为酪氨酸和二羟基苯丙氨酸, 二者通过脱羧反应生成酪氨和多巴胺。多巴胺和 4-羟基苯乙醛在去甲乌药碱合成酶、甲氧基转移酶的作用下生成乌药碱 (coclaurine) [98]。根据文献研究结果 [99], 推测乌药碱在羟化酶、甲氧基转移酶、P450 氧化酶作用下, 生成紫堇块茎碱 (corytuberine),

再由此通过 N-甲基转移酶、甲氧基转移酶等催化作用分别生成木兰花碱 (magnoflorine)。具体生物合成途径见图 6。乌药碱是异喹啉类生物碱生物合成的重要中间体, 木兰花碱处于生物合成途径下游位置。将生物碱的生物合成途径与其含量结合分析, 乌药碱和木兰花碱等可作为酸枣仁的 Q-marker。

4.2 基于传统功效及药性的 Q-maker 预测分析

“有效”是质量标志物的核心要素, 是中药质量控制的主要依据和根本目的。“药性”和“药效”为中药有效性表达和 Q-marker 确定的依据; 而药物的

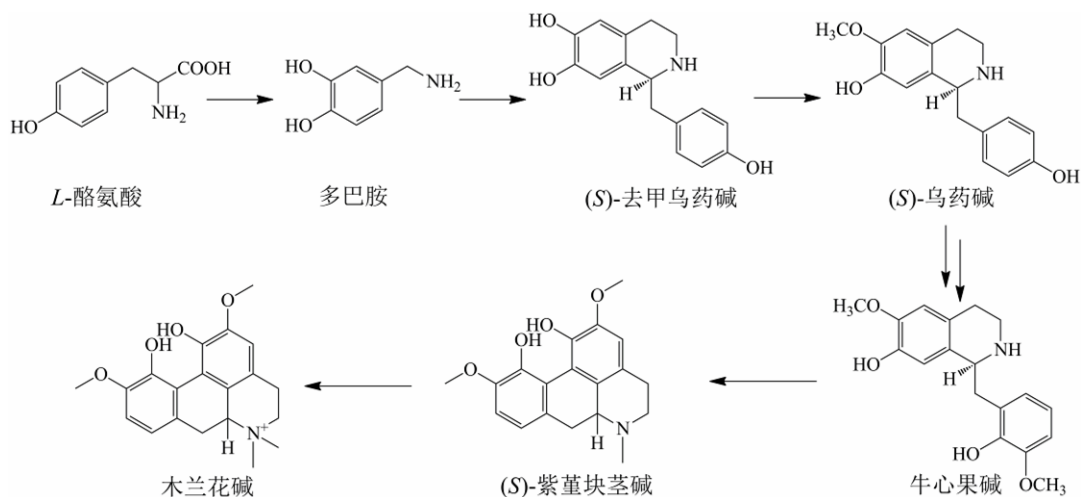


图 6 酸枣仁生物碱类成分生物合成途径

Fig. 6 Biosynthesis pathway of alkaloids in ZSS

体内过程及其动力学规律是其产生功效的物质基础。

4.2.1 基于药效的 Q-marker 预测 酸枣仁具有养心补肝、宁心安神的功效。酸枣仁镇静安神活性物质的筛选研究是从酸枣仁的粗提部位再到单体化合物,依次以体内药理实验加以验证。酸枣仁皂苷类成分是镇静安神的主要活性成分。JuA 和 JuB 均可明显减少小鼠的自发活动,延长睡眠时间,其作用机制与 Glu 信号通路的调控作用、糖代谢和脂代谢相关。同时,酸枣仁黄酮类化合物具有显著的改善睡眠、抗焦虑的作用,如斯皮诺素可通过影响 5-羟色胺(5-HT)激活机制及 5-HT_{1A} 受体而延长睡眠时间^[100]。此外, Jung 等^[101]研究表明斯皮诺素具有抗焦虑的作用,其作用机制与 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_A)和 5-HT_{1A} 受体有关。Lee 等^[102]研究表明当药黄素具有改善记忆功能的作用,与调节神经递质系统有关。目前有关生物碱类成分的活性研究较少。本课题组利用网络药理学研究表明,斯皮诺素等黄酮类成分主要作用于 5-HT 受体;JuA 等皂苷类成分特异性靶点为 γ -氨基丁酸受体;乌药碱等生物碱类特异性靶点为褪黑素受体^[103]。上述药理研究结果与酸枣仁的传统功效一致,因此 JuA、JuB、斯皮诺素、乌药碱应是其 Q-marker 的重要选择。

4.2.2 基于传统药性的 Q-marker 预测

“四气五味”是中医药性理论组成的核心内容之一。“气”与“味”二者关系密切,“有味必有其气,有气斯有性”共为中医临床用药的重要依据^[104]。酸枣仁“味甘、酸,性平,归肝、胆、心经”。甘味药多用于治疗正气虚弱等方面病症^[105],安神药绝大多数为甘味药。

严永清等^[106]统计分析 459 种常用中药的化学成分, 表明甘味药的化学成分多以糖类、氨基酸、皂苷类、生物碱为主。酸味药具有能收、能涩的作用, 现代药理研究表明酸味药的收敛作用主要表现在调节神经系统等方面^[107], 而酸味药的化学成分多以有机酸、鞣质、黄酮苷、生物碱为主^[108]。结合中药甘味、酸味的化学成分基础分析, 认为达玛烷型皂苷、五环三萜酸、黄酮类和生物碱类成分应为酸枣仁“酸味”的主要物质基础, 其中 JuA、JuB、白桦酯酸、斯皮诺素、6''-阿魏酰斯皮诺素、乌药碱、木兰花碱等成分应作为酸枣仁 O-marker 选择的重要参考依据。

4.2.3 基于体内过程的 Q-marker 预测 多数情况下中药有效成分需要吸收入血, 通过代谢转化成活性产物后才能发挥整体药效作用, 因此研究酸枣仁化学成分的体内过程, 是发现其 Q-marker 的一条可行途径。本课题组运用 UPLC-Q Orbitrap-HRMS 技术鉴定大鼠口服酸枣仁水提物后血清中的 15 个移行成分, 包括 6 个黄酮类及其 1 个代谢物, 5 个三萜皂苷类, 2 个生物碱类及其 1 个代谢物; 利用网络药理学对 13 个原型成分进行研究, 发现 JuA、斯皮诺素和乌药碱等 5 种入血成分与失眠蛋白靶点具有较高的相关性^[103,109]。根据体内过程分析, JuA、斯皮诺素和乌药碱应是其 Q-marker 的主要选择。

5 结语与展望

酸枣仁是中医临床治疗失眠的常用中药,而理枣仁为云南民间习用药材,在植物分类学上两者均归属于鼠李科枣属植物。本文从传统功效辨识、化学成分、药理作用 3 个方面对两者进行了比较研究。

传统功效辨识结果表明酸枣仁和理枣仁均具有宁心安神的作用,但功效又有所差异。皂苷、黄酮、生物碱、脂肪酸类成分是两者的主要有效成分,酸枣仁中达玛烷型皂苷种类及含量均多于理枣仁;酸枣仁中黄酮类成分种类多于理枣仁,但含量相对较低;生物碱是两者共有成分,酸枣仁中异喹啉类生物碱含量高于理枣仁;脂肪酸、氨基酸及核苷在酸枣仁中的种类及含量均高于理枣仁。由于两者化学成分类型及含量的不同,导致药理作用差异,且临床应用略有不同。酸枣仁是中医治疗失眠的首选药物,而理枣仁未见临床应用报道,市场上多用于伪充酸枣仁。

本文通过综述酸枣仁和理枣仁传统功效、化学成分、药理活性研究现状,根据 Q-marker 的新概念^[89],从分析酸枣仁中皂苷、黄酮和生物碱等化学成分的生物合成途径出发,追溯酸枣仁中可能的特异性化学成分;进一步探讨特异性化学成分与酸枣仁传统功效及其体内过程之间的相关性;最终基于质量标志性成分的“存在性”“特有性”“可测性”及“有效性”等特性对酸枣仁的潜在质量标志物进行预测。初步筛选 JuA、JuB、白桦脂酸、斯皮诺素、6'''-阿魏酰斯皮诺素、乌药碱、木兰花碱可考虑作为酸枣仁的 Q-marker。本文为酸枣仁 Q-marker 的确定提供了思路和方法,为完善酸枣仁质量标准提供理论依据,对构建全面、准确的酸枣仁质量评价体系的具有重要意义。

参考文献

- [1] 苏敬撰. 尚志钧辑校. 新修本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2004.
- [2] 中国科学院植物所. 中国植物志 (第二十八卷. 第一分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1982.
- [3] 兰 茂, 朱兆云, 王京昆, 等. 滇南本草 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 2007.
- [4] 尚志钧校注. 神农本草经 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008.
- [5] 陶弘景. 名医别录 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [7] 雷 敦. 雷公炮炙论 [M]. 南京: 江苏科技出版社, 1985.
- [8] 唐慎微. 证类本草 [M]. 北京: 华夏出版社, 1993.
- [9] 陈贵廷. 本草纲目通释 [M]. 北京: 学苑出版社, 1992.
- [10] 李中梓. 雷公炮制性解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.

- [11] 陈士铎. 本草新编 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [12] 杨时泰. 本草述钩元 [M]. 北京: 科学卫生出版社, 1958.
- [13] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草卷》编委会. 中华本草·蒙药卷 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004.
- [15] 云南省中药材标准 [S]. 2013.
- [16] 杨守娟. 酸枣仁与滇枣仁镇静催眠作用成分-皂苷及黄酮苷含量的比较研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(1): 105.
- [17] Otsuka H, Akiyama T, Kawai K I, *et al.* The structure of jujubosides A and B, the saponins isolated from the seeds of *Zizyphus jujube* [J]. *Phytochemistry*, 1978, 17(8): 1349-1352.
- [18] 闫 艳, 杜晨晖, 李小菊, 等. HPLC-DAD-ELSD 法同时测定酸枣仁中斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A 和 B 的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(1): 30-33.
- [19] Zhang F X, Min L, Qiao L R, *et al.* Rapid characterization of *Ziziphi Spinosae Semen* by UPLC/Qtof MS with novel informatics platform and its application in evaluation of two seeds from *Ziziphus* species [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 122: 59-80.
- [20] Guo S, Duan J A, Li Y Q, *et al.* Comparison of the bioactive components in two seeds of *Ziziphus* species by different analytical approaches combined with chemometrics [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 609.
- [21] Matsuda H, Murakami T, Ikebata A, *et al.* Bioactive saponins and glycosides. XIV. Structure elucidation and immunological adjuvant activity of novel protojujubogenin type triterpene bisdesmosides, protojujubosides A, B, and B1, from the seeds of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* (*Ziziphi Spinosi Semen*) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(12): 1744-1748.
- [22] 刘沁舫, 王 邠, 梁 鸿, 等. 酸枣仁皂苷 D 的分离及结构鉴定 [J]. 药学报, 2004, 39(8): 601-604.
- [23] Lee S Y, Kim J S, Lee J H, *et al.* A new saponin from the seeds of *Zizyphus jujube* var. *spinosa* [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2013, 34(2): 657-660.
- [24] Wang Y, Ding B, Luo D, *et al.* New triterpene glycosides from *Ziziphi Spinosae Semen* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90(10): 185-191.
- [25] 刘朋朋. 酸枣仁化学成分及其四种皂苷含量测定研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [26] 王建忠, 陈小兵, 叶利明. 酸枣仁化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1534-1536.
- [27] 王建忠, 杨劲松. 酸枣仁中三萜皂苷的分离和结构研

- 究 [J]. 有机化学, 2008, 28(1): 69-72.
- [28] 白焱晶, 程 功, 陶 晶, 等. 酸枣仁皂苷 E 的结构鉴定 [J]. 药学学报, 2003, 38(12): 934-937.
- [29] 何 峰, 潘 勤, 闵知大. 酸枣仁中的一种新羽扇豆烷型三萜 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 168-171.
- [30] 王贱荣, 张 健, 殷志琦, 等. 酸枣仁的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(4): 268-270.
- [31] 曾 路, 张如意, 王 序. 酸枣仁化学成分研究 [J]. 植物学报, 1986, 28(5): 517-522.
- [32] 郭 盛, 段金殿, 赵金龙, 等. 滇枣仁化学成分研究 [J]. 中药材, 2014, 37(3): 432-435.
- [33] Li L M, Liao X, Peng S L, *et al.* Chemical constituents from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* (Bunge) Hu [J]. *J Integr Plant Biol*, 2005, 47(4): 494-498.
- [34] 曹 琴, 王凯伟. 中药酸枣仁的化学成分研究 [J]. 药学实践杂志, 2009, 27(3): 209-213.
- [35] Oshima N, Zaima K, Kamakura H, *et al.* Identification of marker compounds for Japanese Pharmacopoeia non-conforming jujube seeds from Myanmar [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(1): 68-75.
- [36] Yang B, Yang H S, Chen F, *et al.* Phytochemical analyses of *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* seed by ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2013, 138(22): 6881-6888.
- [37] 刘明霞. 酸枣仁中总黄酮的含量测定 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(1): 74-75.
- [38] Woo W S, Kang S S, Shim S H, *et al.* The structure of spinosin (2"-O- β -glucosylswertisin) from *Zizyphus vulgaris* var. *spinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1979, 18(2): 353-355.
- [39] Woo W S, Kang S S, Wagner H, *et al.* Acylated flavone-C-glycosides from the seeds of *Zizyphus jujube* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(12): 2791-2793.
- [40] Wang B, Zhu H T, Wang D, *et al.* New spinosin derivatives from the seeds of *Ziziphus mauritiana* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2013, 3(3): 93-98.
- [41] Liao L J, Won T H, Kang S S, *et al.* Simultaneous analysis of bioactive metabolites from *Ziziphus jujuba* by HPLC-DAD-ELSD-MS/MS [J]. *J Pharm Investig*, 2012, 42(1): 21-31.
- [42] Cheng G, Bai Y J, Zhao Y Y, *et al.* Flavonoids from *Ziziphus jujuba* Mill var. *spinosa* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(45): 8915-8920.
- [43] Niu C Y, Wu C S, Sheng Y X, *et al.* Identification and characterization of flavonoids from *Semen Zizyphi Spinosae* by high-performance liquid chromatography/linear ion trap FTICR hybrid mass spectrometry [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(4): 300-312.
- [44] Xie Y Y, Xu Z L, Wang H, *et al.* A novel spinosin derivative from *Semen Zizyphi spinosae* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(12): 1151-1157.
- [45] 曾 路, 张如意, 王 序. 酸枣仁化学成分研究 II [J]. 药学学报, 1987, 22(2): 114-120.
- [46] Wu Y, He F, Pan Q, *et al.* C-Glucosyl flavones from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Chem Nat Compounds*, 2011, 47(3): 369-372.
- [47] Zhang L, Xu Z L, Wu C F, *et al.* Two new flavonoid glycosides from *Semen Zizyphi Spinosae* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(2): 121-128.
- [48] Fu Q, Ma Y, Chen J, *et al.* Two new C-glucosyl flavonoids from *Ziziphus jujube* and their anti-inflammatory activity [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 462-467.
- [49] Li M, Wang Y, Tsoi B, *et al.* Indoleacetic acid derivatives from the seeds of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99(3): 48-55.
- [50] Wu Y, Zhang J, Chen M, *et al.* C-Glucosyl flavones from *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(2): 247-251.
- [51] 陈科先, 赵丽梅, 嵇长久, 等. 酸枣仁中的黄酮碳苷类成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1503-1507.
- [52] 张巧月, 杨浩天, 史 贺, 等. HPLC-MS 法同时测定酸枣仁中 9 种成分 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 123-127.
- [53] Lee S Y, Lee J Y, Kim J S, *et al.* Flavonoids from the seeds of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* [J]. *Kor J Pharmacogn*, 2012, 43(2): 127-136.
- [54] Wang S M, Bi Z M, Li P, *et al.* A new angular furanoflavanol rhamnoside from seeds of *Ziziphus jujube* var. *spinosa* (Bunge) Hu [J]. *Chem Ind Forest Prod*, 2005, 25(1): 37-39.
- [55] 孙 燕, 孙 浩, 乔 卫, 等. 酸枣仁中总生物碱含量的紫外分光光度法测定 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 39-40.
- [56] Han B H, Park M H, Park J H, *et al.* Chemical and pharmacological studies on sedative cyclopeptide alkaloids in some Rhamnaceae plants [J]. *Pure Appl Chem*, 1989, 61(3): 443-448.
- [57] 杜晨晖, 闫 艳, 崔小芳, 等. 一种利用 UPLC-MS/MS 同时测定酸枣仁中 9 种化学成分的方法: 中国, CN109324126A [P]. 2019-02-12.
- [58] 尹升镇, 金河奎, 金宝渊. 酸枣仁生物碱的研究 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(5): 296-297.
- [59] Han B H, Park M H, Han Y N. Aporphine and tetrahydrobenzylisoquinoline alkaloids from the seeds of *Zizyphus vulgaris* var. *spinosa* [J]. *Arch Pharm Res*,

- 1989, 12(4): 263-268.
- [60] Han B H, Park M H, Han Y N. Cyclic peptide and peptide alkaloids from seeds of *Zizyphus vulgaris* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(10): 3315-3319.
- [61] 赵连红, 乔卫, 许岚. 酸枣仁中生物碱抗惊厥作用的实验研究 [J]. 天津药学, 2007, 19(1): 4-5.
- [62] 白鹤龙. 酸枣仁化学成分的分离提取及抗氧化活性评价研究 [D]. 长春: 长春师范学院, 2010.
- [63] 周永红, 王立升, 李伟光. 酸枣仁油理化特性及脂肪酸组成分析 [J]. 中国油脂, 2005, 30(9): 68-69.
- [64] 白鹤龙, 祝文学, 王晶, 等. 响应面法优化 SFE-CO₂ 提取酸枣仁中脂肪油及成分分析 [J]. 北方园艺, 2016(13): 136-140.
- [65] Wang F, Liu X S, Chen Y, *et al.* Characterization of fatty oil of *Zizyphi Spinosa Semen* obtained by supercritical fluid extraction [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2011, 88(4): 467-472.
- [66] 杜晨晖, 闫艳, 朱羽尧, 等. 山西不同产地酸枣仁中脂肪酸类成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 19-25.
- [67] Xiao S, Zhang Y Q, Xie J B, *et al.* Ultrasonic-assisted extraction of squalene and vitamin E based oil from *Zizyphi Spinosa Semen* and evaluation of its antioxidant activity [J]. *J Food Meas Charact*, 2018, 12(4): 2844-2854.
- [68] 蔡瑾瑾, 陈璐. GC-MS 分析王不留行、决明子、酸枣仁炒制前后脂肪油成分的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 31-34.
- [69] Memon A A, Memon N, Luthria D L, *et al.* Phenolic compounds and seed oil composition of *Zizyphus mauritiana* L. fruit [J]. *Pol J Food Nutr Sci*, 2012, 62(1): 15-21.
- [70] 李兰芳, 赵淑兰, 吴树勋, 等. 酸枣仁脂肪油化学成分的研究 [J]. 中药材, 1993, 16(3): 29-30.
- [71] Li Y J, Bi K S, Liang X M, *et al.* Analysis of fatty oil in *Semen Zizyphi Spinosa* by capillary gas chromatography [J]. *J Chromatogr Sci*, 2003, 41(1): 41-43.
- [72] 李续娥, 李维凤, 裴渭静. 酸枣仁与缅甸枣仁的蛋白质分析 [J]. 中草药, 2002, 33(1): 26-28.
- [73] 毛叶勤, 姚鑫, 陈琳. HILIC-HPLC-MS/MS 测定酸枣仁内氨基酸类成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 67-72.
- [74] 周翔, 姚鑫, 孙丽红. 基于 HILIC-UPLC-MS/MS 测定酸枣仁核苷及碱基类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 86-90.
- [75] 方子年, 郑玲. 缅甸枣仁与酸枣仁的比较 [J]. 中草药, 1987, 18(4): 29-30.
- [76] Jiang J G, Huang X J, Chen J, *et al.* Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from *Semen Zizyphus jujube* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(4): 310-320.
- [77] 赵秋贤, 王清莲, 黄建华. 酸枣仁油对小鼠中枢神经系统的影响 [J]. 西安医科大学学报, 1995, 16(4): 432-434.
- [78] San A M M, Thongpraditchote S, Sithisarn P, *et al.* Total phenolics and total flavonoids contents and hypnotic effect in mice of *Zizyphus mauritiana* Lam. seed extract [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013, 1-4.
- [79] Lee H E, Lee S Y, Kim J S, *et al.* Ethanolic extract of the seed of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* ameliorates cognitive impairment induced by cholinergic blockade in mice [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2013, 21(4): 299-306.
- [80] Zhang Y Q, Qiao L D, Song M Y, *et al.* HPLC-ESI-MS/MS analysis of the water-soluble extract from *Zizyphi Spinosa Semen* and its ameliorating effect of learning and memory performance in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 509-516.
- [81] 侯建平, 张恩户, 胡悦, 等. 酸枣仁对小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 广西中医学院学报, 2002, 5(3): 11-13.
- [82] 吴尚霖, 袁秉祥, 马志义. 酸枣仁油对小鼠学习记忆的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(3): 56-57.
- [83] 朱洁, 蔡玉芳, 袁红卫, 等. 酸枣仁皂苷对 Alzheimer 病大鼠认知功能障碍改善的实验研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(5): 74-76.
- [84] Sadiq Y, Alexander A B, Abdulkarim A. Effect of *Zizyphus mauritiana* (L.) seed extracts on spatial recognition memory of rats as measured by the Y-maze test [J]. *J Nat Prod*, 2009, 2(2009): 31-39.
- [85] 王清莲, 袁秉祥, 黄建华, 等. 酸枣仁油对艾氏腹水癌小鼠生存期和体重的影响 [J]. 西安医科大学学报: 医学版, 1995, 16(3): 295-297.
- [86] Bhatia A, Mishra T. Hypoglycemic activity of *Zizyphus mauritiana* aqueous ethanol seed extract in alloxan-induced diabetic mice [J]. *Pharmaceutical Biol*, 2010, 48(6): 604-610.
- [87] Lin T T, Liu Y, Lai C J S, *et al.* The effect of ultrasound assisted extraction on structural composition, antioxidant activity and immunoregulation of polysaccharides from *Zizyphus jujuba* Mill var. *spinosa* seeds [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 125(1): 150-159.
- [88] Mishra T, Bhatia A. Augmentation of expression of immunocytes' functions by seed extract of *Zizyphus mauritiana* (Lamk.) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127: 341-345.
- [89] 张峰, 曹仲伟, 张学杰, 等. 酸枣仁对慢性应激抑郁

- 大鼠的治疗作用及作用机制探讨 [J]. 山东师范大学学报: 自然科学版, 2005, 20(2): 88-90.
- [90] Peng W H, Hsieh M T, Lee Y S, *et al.* Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 72(3): 435-441.
- [91] 荣春蕾, 代永霞, 崔 瑛. 酸枣仁对阴虚小鼠焦虑行为的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1703-1705.
- [92] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [93] 杨 雷, 周俊义, 刘 平, 等. 酸枣种质资源矿质元素的含量研究 [J]. 烟台果树, 2005(3): 3-4.
- [94] 李桂林, 宋雅迪, 吕振晖, 等. 基于 ITS 序列位点特异性 PCR 的酸枣仁及其混伪品的鉴别 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(12): 1566-1570.
- [95] Wang N, Wang L, Qi L W, *et al.* Construct a gene-to-metabolite network to screen the key genes of triterpene saponin biosynthetic pathway in *Panax notoginseng* [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(2): 119-127.
- [96] Leonard E, Chemler J, Lim K H, *et al.* Expression of a soluble flavone synthase allows the biosynthesis of phytoestrogen derivatives in *Escherichia coli* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 70(1): 85-91.
- [97] Bontpart T, Cheynier V, Ageorges A, *et al.* BAHD or SCPL acyltransferase? What a dilemma for acylation in the world of plant phenolic compounds [J]. *New Phytol*, 2015, 208: 695-707.
- [98] Facchini P J, Luca V D. Opium poppy and Madagascar periwinkle: Model non-model systems to investigate alkaloid biosynthesis in plants [J]. *Plant J*, 2008, 54(4): 763-784.
- [99] Morris J S, Facchini P J. Isolation and characterization of reticuline *N*-methyltransferase involved in biosynthesis of the aporphine alkaloid magnoflorine in opium poppy [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(45): 23416-23427.
- [100] Liu J, Zhai W M, Yang Y X, *et al.* GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128: 41-49.
- [101] Jung I H, Lee H E, Park S J, *et al.* Ameliorating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid, on scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120: 88-94.
- [102] Lee H E, Jeon S J, Ryu B, *et al.* Swertisin, a C-glucosylflavone, ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice with its adenosine A1 receptor antagonistic property [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 137-145.
- [103] 李 强, 杜晨晖, 张 敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [104] 陶 瑾, 姜 民, 陈露莹, 等. 基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究 [J]. 药学报, 2017, 52(2): 236-244.
- [105] 张静雅, 曹 煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [106] 严永清, 吴建新. 药物的甘味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. 中药通报, 1988, 13(5): 52-55.
- [107] 曹 煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [108] 吴建新, 严永清. 药物的酸味、咸味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. 现代应用药学, 1988, 5(1): 3-6.
- [109] 闫 艳, 李 强, 杜晨晖, 等. 基于体内-体外物质组关联分析酸枣仁潜在效应物质 [J]. 药学报, 2017, 52(2): 283-290.