

五味子的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析

任伟光, 张翠英*

中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

摘要: 对近年来五味子的活性成分和药理活性研究系统的整理总结, 基于中药质量标志物 (Q-marker) 的概念, 从成分特异性、成分有效性、成分可测性、可入血成分 4 个方面对五味子 Q-marker 进行预测。研究建议选择五味子中联苯环辛二烯类木脂素类成分作为 Q-marker 进行定性、定量分析, 为建立和完善五味子质量评价标准研究提供科学依据。

关键词: 北五味子; 木脂素; 挥发油; 多糖; 中枢神经系统; 心脑血管系统; 降血糖; Q-marker; 质量标准

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-3110-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.031

Research progress of *Schisandra chinensis* and predictive analysis of Q-marker

REN Wei-guang, ZHANG Cui-ying

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100053, China

Abstract: *Schisandra chinensis* fructus is the dried ripe fruit of *S. chinensis* from magnoliaceae, produced mainly in the three provinces in the northeast of China. This research systematically summarized the active constituent and pharmacological activity of *S. chinensis* fructus in recent years, and predicted the Q-marker of *S. chinensis* fructus in terms of component specificity, constituent validity, component measurability and component absorbed into blood based on the concept of the Q-marker of traditional Chinese medicine. The result suggested the component of lignans in diphenyl cyclooctene as the Q-marker of *S. chinensis* fructus to conduct the qualitative and quantitative analysis, which provides the scientific basis for establishing and improving the quality evaluation standard of *S. chinensis* fructus.

Key words: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.; lignans; volatile oil; polysaccharides; central nervous system; cardio-cerebrovascular system; Q-marker; quality standard

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实, 主产于东北三省, 习称为“北五味子”。而木兰科华中五味子 *S. sphenanthera* Rehd. et Wils. 的干燥成熟果实则称为“南五味子”。五味子始载于《神农本草经》, 列为上品。其性温味酸、甘, 归肺、心、肾经, 具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的功效, 常用于久咳虚喘、遗精滑精、自汗盗汗、久泻不止、津伤口渴、心悸失眠等证^[1]。临床应用于治疗病毒性肝炎、肝硬化等肝系疾病; 急慢性支气管炎、支气管哮喘等肺系疾病; 心血管及糖尿病的治疗^[2]。

近年来, 五味子在药品和保健食品中应用广泛, 同时, 五味子的质量评价成为了迫切解决的关键问

题。本文综述了五味子近 10 年来的化学成分和主要药理活性研究进展, 在结合质量标志物 (Q-marker) 思路的基础上, 对五味子药材 Q-marker 进行预测分析, 为确定五味子药材 Q-marker 和质量控制体系建立提供参考。

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%, 根据化学结构可分为联苯环辛二烯木脂素 (dibenzocyclooctadiene lignans)、螺苯骈呋喃联苯环辛二烯木脂素 (spirobenzofuranoid dibenzocycloocta-diene lignans)、4-芳基四氢萘木脂素 (4-aryltetralin lignans)、2,3-二甲基-1,4-二芳基丁

收稿日期: 2019-12-03

基金项目: 北京市科技计划 (Z151100003815022)

作者简介: 任伟光 (1987—), 女, 药师。E-mail: renweiguang123@126.com

*通信作者 张翠英 (1972—), 女, 博士, 副研究员, 主要研究方向为药效成分和药对配伍研究。E-mail: zcy_pharm@163.com

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) 5 大类^[3]。联苯环辛二烯木脂素是五味子中最普遍且数量最多的一类化合物, 其中包括五味子醇甲 (schizandrol A), 五味子醇乙 (schizandrol B), 五味子酚 (schisanhenol), 五味子甲、乙、丙素 (schizandrin A~C), 五味子酯甲、乙、丙、丁、戊 (schisantherin A~E), 戈米辛 J、G、H、K、M、N (gomisin J、G、H、K、M、N) 等^[4-5]。

螺苯骈呋喃联苯环辛二烯木脂素包括戈米辛 D、E (gomisin D、E), kadsulignan A、C, heteroclitin

F 等^[3]。4-芳基四氢萘木脂素包括恩施辛 (enshicine)、五味子酮 (schisandrone)、五味子苷、schizandriside 等。2,3-二甲基-1,4-二芳基丁烷木脂素包括前戈米辛 (pregomisin)、saurulignan B、前五味子脂素 (pregomisin)、去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid) 等^[5-6]。2,5-二芳基四氢呋喃类木脂素包括 henricine A、囊五脂素 [(+)-chicanine]、甘五脂素 (ganschisandrine) 等^[7-8]。母核结构见图 1。大量文献报道以五味子醇甲、五味子醇乙、五味子甲素、五味子乙素、五味子酯甲等为活性成分进行定量分析, 充分反映联苯环辛二烯木脂素为主要成分。

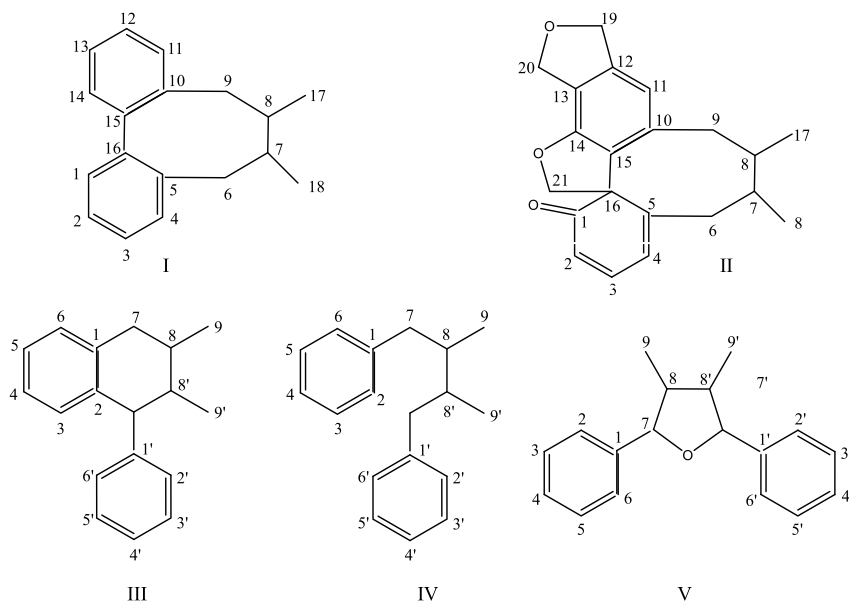


图 1 五味子木脂素类化合物母核结构

Fig. 1 Structure of lignans from *S. chinensis*

1.2 挥发油

五味子挥发油的主要成分有单萜类、含氧单萜类、倍半萜类、含氧倍半萜类, 主要以倍半萜类为主。刘亚敏等^[9]通过超临界 CO₂ 流体萃取-GC-MS 技术鉴定五味子挥发油的化学成分, 从北五味子挥发油中鉴定出 40 个化合物, 占挥发油总峰面积的 77.29%, 包括 α-依兰烯 (α-ylangene, 19.09%)、γ-姜黄烯 (γ-curcumene, 16.03%)、β-雪松烯 (β-himachalene, 7.71%)、3,3,7-三甲基-11-亚甲基-螺二环 [5,5] 十一碳-2-烯 (3,3,7-trimethyl-11-methylene-spiro [5,5] undec-2-ene, 3.29%)、γ-松油烯 (γ-terpinene, 3.06%) 等。Teng 等^[10]采用气相色谱-质谱联用法 (GC-MS) 和高效液相色谱法 (HPLC) 对索氏提取法、微波辅助萃取法以及水蒸

气蒸馏法所得五味子种子挥发油种类进行鉴别和比较, 结果表明索氏提取法和微波辅助萃取法所得挥发油主要成分为芳香烃化合物, 如 α-依兰烯 (15.01%)、α-水芹烯 (α-phellandrene, 8.23%)、β-雪松烯 (6.95%)、花侧柏烯 (β-chamigrene, 6.74%)。刘华等^[11]利用 GC-MS 技术分析五味子挥发油的成分, 其中含有脂肪族化合物 6 种, 芳香族化合物 13 种, 萜类化合物 24 种, 分别占 58.70%、5.52%、2.23%。Liu 等^[12]在五味子挥发油中鉴定出 52 种化合物, 占挥发油总量的 89.4%, 包括 α-顺-香柠檬烯 (α-cis-bergamotene, 10.79%)、4,11-蛇床二烯 (4,11-selinadiene, 5.28%)、α-杜松醇 (α-cadinol, 5.19%); 在五味子无籽果实的挥发油中鉴定出 55 种化合物, 占挥发油总量的 85.75%。

1.3 多糖类

多糖是由糖苷键结合的糖链, 10 个以上的单糖组成的聚合糖高分子碳水化合物及其衍生物。目前研究主要集中在粗多糖的提取和生物活性评价方面。李倩^[13]水提得到的五味子粗多糖经脱色、脱蛋白后分别过 DEAE-52、sephadex G-100 色谱柱得到纯化多糖 SCP-2, 总多糖质量分数为 86%。Zhao 等^[14]采用五味子水提取物过 DEAE-纤维素柱、Sephadex G-100 柱得到水溶性低相对分子质量多糖 (SCPP11), 相对分子质量为 3.4×10^3 。Cheng 等^[15]采用两步萃取法对五味子果实中挥发油、多糖及木脂素进行提取, 水蒸气蒸馏法提取出挥发油, 水提醇沉提取出多糖, 最后微波辅助萃取法提取木脂素, 多糖提取率高达 99%。

1.4 有机酸类

五味子有机酸包括琥珀酸 (succinic acid)、对羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid)、肉桂酸 (*trans*-cinnamic acid)、L-苹果酸 (*L*-malic acid)、原儿茶酸 (3,4-dihydroxybenzoic acid)、柠檬酸 (citric acid)、酒石酸 (tartaric acid)、右旋奎宁酸 (quinic acid) 等^[16-18]。

1.5 其他成分

侯冬岩等^[19]研究发现, 五味子中含有大量的不饱和脂肪酸, 其中主要成分为亚油酸和油酸等。万志强等^[20]通过 3 种不同方法提取五味子中蛋白质, 纯化后测定其含量, 发现五味子中氨基酸共有 17 种, 其中 6 种为必需氨基酸。

2 药理活性

2.1 中枢神经系统作用

Song 等^[21]研究发现五味子甲素通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF)、6-NF- κ B 和 Janus 酪氨酸蛋白激酶 2/信号转导及转录活化因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路来抑制由小神经胶质介导的神经损伤。皮子凤等^[22]给糖尿病大鼠服用五味子水提液后, 测定糖尿病大鼠脑透析液, 其中谷氨酸、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 -氨基丁酸水平有降低趋势。结果表明, 五味子水提液明显缩短糖尿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。

2.2 心脑血管系统作用

孙红霞等^[23]研究发现五味子乙素能明显减轻心肌缺血再灌注 (MI/RI) 造成的大鼠心脏损伤, 减

小心肌梗死面积, 提高大鼠血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 活力和升高一氧化氮水平, 降低丙二醛 (MDA) 的含量以及肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶 (LDH) 的活力, 大鼠心肌功能得到改善。Zhang 等^[24]检测五味子乙素对 MI/RI 损伤大鼠的影响, 测定肌酸激酶 (CK)、LDH、MDA、总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 水平, 检测 C/EBP 同源蛋白 (CHOP)、活化转录因子-6 (ATF6)、人磷酸化细胞外信号调节激酶 (PERK) 相关蛋白, 实时定量荧光 PCR 检测其 mRNA 水平。通过检测 Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2、Bax 蛋白表达, 检测心肌组织细胞凋亡。结果表明五味子乙素通过降低氧化反应、抑制 ATF6 和 PERK 通路、减弱内质网应激诱导的细胞凋亡, 对心肌 I/R 损伤具有保护作用。

2.3 降糖作用

Kwon 等^[25]分离出五味子提取物的不同组分, 其中 FS-60 (五味子乙素、戈米辛、当归酰基戈米辛 H) 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, 来改善肝脏胰岛素抵抗的作用。Niu 等^[26]建立了 2 型糖尿病大鼠模型, 研究表明五味子多糖增加大鼠体质量, 提高糖耐量, 降低空腹血糖值, 提高胰岛素抵抗指数, 说明五味子多糖具有降糖作用。

2.4 保肝作用

Yun 等^[27]研究发现戈米辛 N 可降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的肝质量、肝内三酰甘油蓄积。戈米辛可激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 通路, 改善高脂肪饮食引起的脂肪肝。Chen 等^[28]研究证明五味子醇乙能有效减轻大鼠肝损伤和肝纤维化的进展, 可能与五味子醇乙改善肝细胞生长因子、表皮细胞生长因子及白细胞介素-6 的水平, 激活 STAT3/Akt/MAPK 信号通路有关。张媛等^[29]通过观察五味子木脂素对酒精性肝损伤小鼠淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞的影响, 得出五味子木脂素能明显增加小鼠的胸腺、脾脏系数, 显著增强酒精性肝脏损伤小鼠的免疫功能。周永峰等^[30]采用 CCl_4 建立小鼠肝损伤模型, 采用 UPLC-Q-TOF-MS 的代谢组学技术, 并鉴定肝损伤相关的 50 个差异化合物, 五味子的保肝功效可能与氨基酸代谢, 维生素代谢以及甘油磷脂代谢等 7 条相关代谢通路有关。

2.5 抗肿瘤作用

丁振东等^[31]研究发现五味子多糖对细胞分裂

周期相关蛋白水平具有调节作用,可阻滞细胞周期、抑制恶性肿瘤细胞的增殖。同时五味子可提高放射治疗和化学药治疗损伤的肿瘤患者的免疫功能,减轻其治疗的副作用。曾智锐等^[32]通过观察五味子甲素对人胰腺癌细胞株 AsPc-1 增殖、凋亡的影响,发现五味子甲素通过降低 β -catenin 蛋白的表达和水解、减少其在细胞核内的定位发挥调控作用,抑制人胰腺癌细胞 AsPc-1 的增殖、克隆形成能力,从而促进细胞凋亡。彭朝阳等^[33]分析五味子乙素对肝癌细胞 HCCLM3 凋亡、侵袭及血管新生的影响。采用 MTT 法检测细胞存活力、流式细胞术分析细胞凋亡、Transwell 检测细胞侵袭、蛋白印迹检测相关蛋白、生长因子表达。发现五味子乙素可诱导 HCCLM3 细胞凋亡,降低细胞侵袭及血管新生。戴国梁等^[34]通过研究分析五味子乙素对人结肠癌 SW620 细胞的影响及结肠癌患者血管内皮生长因子信号通路的改变。发现五味子乙素可以抑制 SW620 细胞的活性和迁移。张卉^[35]通过实验检测人甲状腺癌 B-CPAP 细胞中 miR-486-5p 的表达量和 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 的表达,检测细胞的增殖率和凋亡率。结果表明五味子乙素通过上调 miR-486-5p 表达,可诱导 B-CPAP 细胞线粒体途径发生凋亡,对 B-CPAP 细胞增殖起到侵袭的作用。

2.6 抗炎作用

冯亚净等^[36]采用牛津杯法测定五味子中木脂素抑菌效果,发现木脂素可抑制大肠杆菌对数期的生长,其机制是破坏了细菌细胞膜平滑形态,使内容物大量流出,造成代谢紊乱,影响其对糖类等营养物质的吸收,来发挥抗菌抑菌作用。乔子敬等^[37]通过建立小鼠炎症模型发现五味子醇甲、五味子乙素和五味子多糖均能降低小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 β 的含量,五味子醇甲、五味子多糖具有明显抗炎作用。王定荣等^[38]通过研究发现五味子乙素能有效降低卵白蛋白诱导的哮喘小鼠肺部炎症水平,改善其肺部病理损伤。

2.7 其他作用

五味子具有清除自由基、减少 MDA 的生成及提高 SOD 或谷胱甘肽过氧化物酶活性的作用^[39-40]。Chen 等^[41]从五味子中分离出多糖并发现对细胞基质蛋白 (FRP) 以及 Vit/Fe²⁺ 诱导的脂质过氧化具有较强的抗氧化活性和清除能力。Shan 等^[42]从五味子果实中提取分离出由葡萄糖和阿拉伯糖组成的多糖,具有与可待因相当的止咳作用,在慢性咳嗽模

型和急性咳嗽豚鼠模型中表现出止咳作用和抗炎作用。Yan 等^[43]实验发现五味子醇提取物对于小鼠体内和体外诱导的认知功能障碍和神经退行性疾病均有改善作用。可能与调节 TrkB/CREB/ERK 和 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路有关。

3 五味子 Q-marker 预测分析

Q-marker 是刘昌孝院士提出的中药质量控制的新理念,存在于中药材和中药产品 (中药饮片、中药提取物、中药煎剂、中成药制剂等) 中固有或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[44-45]。本文通过文献分析,对五味子质量进行客观科学评价,为五味子药材质量控制方法提供参考依据。

3.1 基于成分特有性的五味子及其近缘药材的 Q-marker 预测分析

五味子属全球约 30 种,主产于亚洲东部和东南部,仅 1 种产美国东南部。我国约有 19 种,南北各地均有^[46]。其中包括同属华中五味子 (南五味子)。五味子中含多种化学成分,包括木脂素类、多糖类、挥发油、有机酸等,其中木脂素类成分认为是五味子属植物的主要药效成分,是五味子属植物的重要化学标志物。研究发现^[47-48]: (1) 不同来源的南五味子药材中成分含量差异较大,而不同来源的北五味子的含量却比较稳定。且北五味子中总木脂素含量高于南五味子; (2) 北五味子中五味子醇甲、五味子醇乙、五味子乙素的含量高于南五味子; (3) 南五味子中五味子甲素和五味子酯甲高于北五味子。徐丽华等^[49]采用 HPLC-DAD-ESI-TOF/MS 分析南、北五味子镇静催眠活性部位的组成成分,对五味子醇甲、五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素等 7 个联苯环辛二烯类成分定量分析。结果显示,2 个基原药材木脂素提取物中联苯环辛二烯类木脂素成分总量相近,镇静催眠活性强度和特点也相近,成分比例稳定,但成分组成有差异 (分别由约 20 个联苯环辛二烯类化合物组成,其中有 10 个共有成分)。进而表明南、北五味子镇静催眠的物质基础是联苯环辛二烯类成分。故可作为五味子属药用植物 Q-marker 的重要参考。

3.2 基于成分有效性的五味子及其近缘药材 Q-marker 预测分析

Q-marker 是控制和评价中药有效性的主要指标,因此必须与中药的有效性密切相关。按照

Q-marker 的定义和要求,五味子 Q-marker 的预测应基于成分与药效、药性及新临床用途 3 个方面进一步确认。

3.2.1 成分与传统功效相关性 《中国药典》2015 年版收载五味子具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的作用,用于治疗久咳虚喘、梦遗滑精、遗尿尿频、久泻不止、自汗盗汗、津伤口渴、内热消渴、心悸失眠。现代研究表明,五味子木脂素类成分具有镇静催眠、改善学习及记忆能力、抗心肌缺血、降血压、降血糖、抗氧化、肝保护、增强免疫功能等作用。五味子多糖类成分具有抗疲劳、抗肿瘤等作用。与五味子的传统功效相一致,是五味子传统功效的主要物质基础,可作为 Q-marker 的选择参考。

3.2.2 成分与传统药性相关性 五味子药材性温味酸、甘,归肺、心、肾经。根据中药药性理论,“酸”味功效为收敛、固涩,从酸味药与归经的关系中可以得出,酸味药主要入肝、肺、肾、大肠经,其化学成分包括鞣质、有机酸、苷类、糖类以及内酯类等。“酸”味的基本功效为酸能生津、酸甘化阴。“甘”味功效能补、能缓、能和,主要入肝、脾、肺经,其化学成分以糖类、蛋白质、氨基酸类为主。以上分析五味子中的有机酸类和多糖类可作为其 Q-marker 的选择参考。

3.2.3 成分与现代新临床用途相关性 以五味子为主药的复方药的复方五味子片、安神补心颗粒复方生脉散、消渴丸、玉泉丸等均含有五味子,用于治疗改善神经衰弱、气阴两虚之消渴证、心悸。临床上主要用于治疗无黄疸型传染性肝炎、急性肠道感染、神经衰弱等^[2]。研究发现^[21-25,27-30,32-38],五味子中木脂素类成分是改善中枢神经系统、消化系统、心血管系统、保肝、抗炎的药效物质基础。五味子多糖类成分具有抗炎、抗糖尿病活性、调节脂代谢等作用^[6,26,31]。应将木脂素类成分和多糖类成分作为五味子 Q-marker 的选择参考。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析

目前,化学成分的测定主要通过色谱法分析测定,五味子的 Q-marker 必须能在色谱上进行定性鉴别和定量测定,便于建立科学、可行的质量评价方法。根据以上分析,木脂素类、多糖、有机酸等类成分是五味子 Q-marker 的重要选择。其中五味子中多糖、有机酸虽有一定的生物活性,但多糖类、有机酸成分分离纯化和结构鉴定难度大、含量较低,有关定量测定方法研究报道很少,不适合选作

Q-marker。因此,应选择五味子药材中既具有专属性又具有活性,且易于通过色谱进行测定的成分,将其作为五味子 Q-marker。《中国药典》2015 年版已规定了五味子的测定方法和限度要求,但仅一种成分并不能完全体现其质量特点。可考虑五味子中联苯环辛二烯类木脂素类成分五味子醇甲、五味子醇乙、五味子乙素作为五味子的 Q-marker。这 3 种成分为药效成分且含量相对较高且远高于南五味子,可区分出同类药材的差异。

3.4 基于可入血成分的 Q-marker 预测分析

中药中含有的化学成分复杂,含有大量不同结构类型的化学成分且数量较多。中药成分的复杂性是中药多方面功效和多种药理作用的基础。虽然中药化学成分组成复杂,但其成分必须吸收入血并在体内达到一定血药浓度才可直接或间接发挥作用^[50]。通过分析给药后原型成分及其代谢产物,对化合物-靶点-通路间显效方式进行探讨,及入血成分的组织分布与疾病的病理部位和药物干预方式,筛选出五味子药效成分。并将其作为五味子的质控指标。研究发现,五味子木脂素类成分在胃部吸收较快,大鼠 ig 给予五味子提取物 10 min 后即可检测到五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素、戈米辛 D 等 6 种木脂素类成分^[51]。五味子木脂素类成分体内主要分布于肝脏,且存在肝-肠循环、肠-肠循环或胃-肠循环,已发现的五味子代谢产物 50 多种^[52]。

4 结语

本文在对五味子化学成分和药理活性研究现状进行整理总结的基础上,以中药 Q-marker 的理论为指导,根据五味子化学成分特有性、有效性及可测性、入血成分进行分析,对五味子 Q-marker 的筛选和确定经过系统性的文献分析和论证,可考虑联苯环辛二烯类木脂素类成分五味子醇甲、五味子醇乙、五味子乙素作为五味子的 Q-marker。本课题组后续将基于五味子 Q-marker 的预测分析对其质量进行深入研究,筛选出五味子的 Q-marker,建立质量分析评价方法和五味子质量控制体系。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 王 静,王 辉,刘 珮,等. 五味子功用考证实用 [J]. 中医内科杂志, 2017, 31(12): 64-67.
- [3] 王 越. 五味子中木脂素类成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.

- [4] 陈舒妤, 石婧婧, 邹立思, 等. UFLC-Q-TRAP-MS/MS 同时测定五味子中木脂素及有机酸类成分 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2104-2111.
- [5] 曲中原. 五味子化学成分的研究进展 [J]. 食品与药品, 2018, 20(1): 71-75.
- [6] 黄妍, 刘秀, 陶薇, 等. 五味子化学成分及抗 2 型糖尿病活性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1739-1744.
- [7] 李文玉. 五味子木脂素分离-富集方法研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2018.
- [8] Lu Y, Chen D F. Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera* [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1980-1990.
- [9] 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.
- [10] Teng H, Lee W Y. Antibacterial and antioxidant activities and chemical compositions of volatile oils extracted from *Schisandra chinensis* Baill. seeds using simultaneous distillation extraction method, and comparison with soxhlet and microwave-assisted extraction [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(1): 79-85.
- [11] 刘华, 郭江涛, 王知斌, 等. 五味子挥发油中萜类、芳香族和脂肪族化合物的成分分析 [J]. 化学工程师, 2016, 30(8): 27-29.
- [12] Liu C J, Zhang S Q, Zhang J S, et al. Chemical composition and antioxidant activity of essential oil from berries of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(23): 2199-2203.
- [13] 李倩. 北五味子多糖的分离、纯化及其抗氧化作用的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [14] 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.
- [15] Cheng Z, Yang Y, Liu Y, et al. Two-steps extraction of essential oil, polysaccharides and biphenyl cyclooctene lignans from *Schisandra chinensis* Baill fruits [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 96: 162-169.
- [16] 葛会奇, 徐月. 不同产地及不同采收期五味子中有机酸含量比较 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(11): 31-33.
- [17] 许金华, 苏联麟, 王巧晗, 等. HPLC 法测定五味子不同炮制品中柠檬酸、L-苹果酸和 5-羟甲基糠醛的含量 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(5): 548-551.
- [18] 张利康, 陈海霞, 焦健. 北五味子果实中化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(S1): 5-7.
- [19] 侯冬岩, 回瑞华, 李铁纯, 等. 五味子中脂肪酸及主成分亚油酸的分析 [J]. 鞍山师范学院学报, 2011, 13(2): 26-29.
- [20] 万志强, 严铭铭, 展月, 等. 五味子蛋白的提取纯化及含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 119-122.
- [21] Song F, Zeng K, Liao L, et al. Schizandrin A inhibits microglia-mediated neuroninflammation through inhibiting TRAF6-NF- κ B and Jak2-Stat3 signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149991.
- [22] 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.
- [23] 孙红霞, 陈建光. 北五味子乙素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 食品科学, 2016, 37(1): 203-207.
- [24] Zhang W, Sun Z, Meng F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [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 vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 455-462.
- [26] Niu J M, Xu G Y, Jiang S, et al. *In vitro* antioxidant activities and anti-diabetic effect of a polysaccharide from *Schisandra sphenanthera* in rats with type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94(Pt A): 154-160.
- [27] Yun Y R, Kim J H, Kim J H, et al. Protective effects of gomisins against hepatic steatosis through AMPK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 1095-1101.
- [28] Chen Q, Zhang H, Cao Y, et al. Schisandrin B attenuates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by regulation of Nrf2-ARE and TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2179-2191.
- [29] 张媛, 李淑波, 陈建光, 等. 北五味子木脂素对酒精性肝损伤小鼠免疫功能的影响 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2016, 17(2): 181-185.
- [30] 周永峰, 牛明, 房吉祥, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的五味子保肝作用代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3756-3763.
- [31] 丁振东, 齐玲, 张玉影, 等. 五味子多糖影响脑肿瘤干细胞的增殖 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(11): 1010-1012.
- [32] 曾智锐, 雷珊, 张金娟, 等. 五味子甲素对人胰腺癌细胞株 AsPc-1 增殖、凋亡的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2019, 59(12): 1-4.

- [33] 彭朝阳, 贾廷印, 李好朝, 等. 五味子乙素对肝癌细胞凋亡、侵袭及血管新生的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 287-291.
- [34] 戴国梁, 贡涛, 李豫, 等. 五味子乙素通过 VEGF/PI3K/Akt 信号通路抑制人结肠癌细胞 SW620 的增殖和迁移 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(14): 1186-1191.
- [35] 张卉. 五味子乙素通过上调 mi R-486-5p 的表达对甲状腺癌细胞生物学行为的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(9): 52-55.
- [36] 冯亚净, 张媛媛, 王瑞鑫, 等. 五味子木脂素对大肠杆菌的抑菌机理及效果 [J]. 食品与发酵工业, 2016, 42(2): 72-76.
- [37] 乔子敬, 车金营, 杨硕, 等. 五味子木脂素及多糖的抗炎作用 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2018, 19(6): 736-740.
- [38] 王定荣, 王亚亭, 华山, 等. 五味子乙素对哮喘小鼠肺部炎症的影响及其机制的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 735-739.
- [39] Jang H I, Do G M, Lee H M, et al. *Schisandra chinensis* Baillon regulates the gene expression of phase II antioxidant/detoxifying enzymes in hepatic damage induced rats [J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8(3): 272-277.
- [40] Sung M, Park S S, Kim S S, et al. Antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Schisandra chinensis* Baill. extracts containing active components in alcohol-induced HepG2 cells [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2014, 23(5): 1615-1621.
- [41] Chen S H, Chen H X, Wang Z S, et al. Structural characterization and antioxidant properties of polysaccharides from two *Schisandra* fruits [J]. *Eur Food Res Technol*, 2013, 237(5): 691-701.
- [42] Zhong S, Liu X D, Nie Y C, et al. Antitussive activity of the *Schisandra chinensis* fruit polysaccharide (SCFP-1) in guinea pigs models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 378-385.
- [43] Yan T, Xu M, Wan S, et al. *Schisandra chinensis* produces the antidepressant-like effects in repeated corticosterone-induced mice via the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 30(243): 135-142.
- [44] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3675.
- [45] 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.
- [46] 中国科学院中国植物志编辑委员会, 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [47] 柯华香, 李化, 苏建春, 等. 南北五味子中木脂素类成分含量的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 40-43.
- [48] 杨燕云, 陈靓, 许亮, 等. 木脂素类成分测定法鉴别南北五味子 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(10): 69-74.
- [49] 徐丽华, 黄芳, 孙萌, 等. 南北五味子镇静催眠活性部位共有成分的分析 [J]. 分析化学, 2009, 37(6): 828-834.
- [50] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [51] 李洁, 胡晋红. 五味子中木脂素类有效成分检测方法及其药动学研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(4): 283-307.
- [52] 王青, 王莹, 宋小妹, 等. UHPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中 6 种木脂素类成分及其药代动力学研究 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 266-271.