

山楂的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-Marker) 预测

董嘉琪^{1,2}, 陈金鹏³, 龚苏晓³, 许浚³, 徐旭³, 张铁军^{3*}

1. 天津医科大学药学院, 天津 300070

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

3. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

摘要: 山楂是我国传统的药材, 具有健胃消食、行气散瘀、化浊调脂的功效。其主要化学成分类型为黄酮类、萜类、有机酸类、多糖类等。现代药理研究表明, 山楂具有促进胃肠蠕动及软化心脑血管方面的作用。此外, 还具有调节免疫、抗氧化、抗肿瘤、抑菌等作用。因山楂具有多基原、多功效、多炮制品的特点, 而《中国药典》中指标成分仅为枸橼酸, 故对山楂的化学成分、药理作用进行了总结概括, 并根据质量标志物 (Q-Marker) 的概念从植物化学成分专属性、化学成分与有效成分、化学成分可测性等方面进行了分析, 有机酸类和黄酮类中的槲皮素、金丝桃苷、芦丁、山柰酚、牡荆素-4'-鼠李糖苷、牡荆素、牡荆素鼠李糖苷可作为 Q-Marker 成分, 为山楂的质量评价研究提供依据。

关键词: 山楂; 黄酮; 有机酸; 降脂; 抗氧化; 质量标志物; 牡荆素鼠李糖苷

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2801-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.028

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Crataegi Fructus* and predictive analysis on Q-Marker

DONG Jia-qi^{1,2}, CHEN Jin-peng³, GONG Su-xiao³, XU Jun³, XU Xu³, ZHANG Tie-jun³

1. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Shanzha (*Crataegi Fructus*) is a Chinese medicinal material, which has the functions of invigorating stomach, promoting digestion, promoting qi circulation, removing blood stasis, removing turbidity and reducing blood lipid. Chemical components in *Crataegi Fructus* are abundant, including flavonoids, triterpenes, organic acids, polysaccharides and so on. Modern pharmacological studies have shown that *Crataegi Fructus* has benefit in promoting gastrointestinal peristalsis, attenuating cardiovascular and cerebrovascular diseases. Moreover, *Crataegi Fructus* also has the functions of regulating immunity, resisting oxidation, resisting tumor and inhibiting bacteria. *Crataegi Fructus* has the characteristics of multi-sources, multi-efficacies and multi-processed products, meanwhile the quota component is citric acid in pharmacopoeia. In this paper, the chemical constituents and pharmacological effects of *Crataegi Fructus* were systematically summarized. According to the concept of quality marker (Q-Marker), the Q-Markers of *Crataegi Fructus* were predicted from the aspects of plant affinities, chemical constituents and effective components, mensurability of chemical constituents, which provided the basis for the quality evaluation of *Crataegi Fructus*.

Key words: *Crataegi Fructus*; flavonoids; organic acids; hypolipidemic; anti-oxidant; quality marker; vitexin rhamnoside

山楂为蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br. 或山楂 *C. pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实。主产于黑龙江、吉林、辽宁、内蒙

古、河北、河南等地, 资源丰富。而入药用的除以上品种外, 野山楂、云南山楂、湖北山楂在部分地区也做药用。国外山楂属植物药用的主要有锐刺山

收稿日期: 2020-11-06

基金项目: 广西科技重大专项 (桂科 AA18118049-3); 中医药国际合作专项 (基地类项目) (0610-2040NF020928)

作者简介: 董嘉琪 (1989—) 女, 硕士研究生, 研究方向为生药学。E-mail: 495231930@qq.com

*通信作者: 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjpr.com

楂 *C. oxyaeatha* L.、平滑山楂 *C. laevigata* (Poir) D.C.、
 单子山楂 *C. monogyna* Jacq.、五子山楂 *C. pentagyna*
 Waldst.等^[3]。山楂味酸、甘，性微温。归脾、胃、肝
 经。具有消食健胃、行气散瘀、化浊调脂。用于治疗
 肉食积滞、胃脘胀满、泻痢腹痛、瘀血经闭、产后瘀
 阻、心腹刺痛、胸痹心痛、疝气疼痛、高脂血症。焦
 山楂消食导滞作用增强。用于治疗肉食积滞、泻痢不
 爽。山楂有多个炮制品种分为净山楂、炒山楂、焦山
 楂。临床常用的含山楂的中成药有健胃消食功效的保
 和丸、山楂丸；化浊调脂的脂必妥、血脂灵片等。在
 保健品领域，山楂因其口感好、资源丰富、降脂消食
 的功效备受欢迎。《中国药典》2020 年版一部将枸橼
 酸含量作为质量控制标准，难以体现山楂多基原、多
 功效、多炮制品的质量内涵，故本文在对山楂化学成
 分、药理作用研究进展分析概括的基础上，结合中药
 质量标志物（Q-Marker）的研究思路，从化学成分专
 有性、化学成分与有效性、化学成分可测性等方面对
 山楂的 Q-Marker 进行分析与预测，为其 Q-Marker 的

选择及其质量标准的建立提供理论依据。

1 化学成分

对山楂化学成分的研究始于 1921 年，20 世纪
 50 年代以前的研究，多集中在其所含有机酸、纤维
 素、鞣质、三萜类等成分，20 世纪 50 年代以后随
 着黄酮类化合物的迅速发展，发现山楂中所含的黄
 酮类成分对心血管系统有明显的药理作用，研究重
 点转向黄酮类成分。近几年对山楂中微量元素的研究
 逐渐加深，多酚类物质的抗癌活性被发现，同时，
 山楂中的红色素物质稳定性好，着色力强，无毒性，
 可代替合成色素用于食品色素添加剂、医药及饮料。

1.1 黄酮类成分

山楂黄酮是山楂属植物中主要化学成分，目前
 从山楂中分离得出的黄酮及其苷类化合物有 70 多
 种，主要存在于花、果、叶中，其中叶中含量最高，
 根据苷元的不同，可分为芹菜素、木犀草素、山柰
 酚、槲皮素等^[3-11]。具体化学成分如表 1 所示，具体
 结构见图 1。

表 1 山楂中黄酮类成分

Table 1 Flavonoids in *Crataegi Fructus*

序号	英文名称	中文名称	来源	文献
1	vitexin	牡荆素	2、4、5	3
2	vitexin-6"-O-acetyl	6"-O-乙酰基牡荆素	1、2	4
3	vitexin-2"-O-acetyl	2"-O-乙酰基牡荆素	1、2	4
4	vitexin-2"-O-rhamnosyl	牡荆素-2"-O-鼠李糖苷	1、2、4、5	5
5	vitexin-4'-rhamnosyl	牡荆素-4'-鼠李糖苷	2、3	3
6	vitexin-4'-rhamnosyl-O-glucoside	牡荆素-4'-鼠李糖葡萄糖苷	3、4	3
7	vitexin-4',7-diglucosyl	牡荆素-4',7-双葡萄糖苷	3	3
8	vitexin-2"-O-rhamnosyl(4'''-O-acetyl)	牡荆素-2"-O-鼠李糖-(4'''-O-乙酰基)	4、5	5
9	cratenacin	山楂纳新	6、8	3
10	deacetyl-cratenacin	去乙酰基山楂纳新	6、8	3
11	5, 7, 4'-trihydroxyflavone 8-C-[β-D-glucopyranosyl (1-4)]-α-L-rhamnopyranoside	5,7,4'-三羟基黄酮 8-C- [β-D-吡喃葡萄糖基(1-4)] -α-L-鼠李糖苷	6	3
12	cosmosiin	大波斯菊苷	6	3
13	5,4'-dihydroxyl-7-O-rhamnosyl (Apigenin)	5,4'-二羟基黄酮-7-O-鼠李糖苷芹菜素	6、8	3
14	isovitexin	异牡荆素	4、5	3
15	isovitexin-2"-O-rhamnosyl	异牡荆素-2"-O-鼠李糖苷	4、5	5
16	vicenin-1	维采宁-1	4	5
17	vicenin-2	维采宁-2	4	5
18	vicenin-3	维采宁-3	4	5
19	schaftoside	夏佛塔苷	4	5
20	isoschaftoside	异夏佛塔苷	4	5
21	neoschaftoside	新夏佛塔苷	4	5
22	neoisoschaftoside	新异夏佛塔苷	4	5
23	violanthin	佛菜心苷	2	11
24	pinnatifide A	山楂苷 A	2	6
25	pinnatifide B	山楂苷 B	2	6
26	pinnatifide C	山楂苷 C	2	6
27	pinnatifide (D)	山楂苷 D	2	6

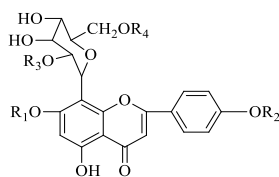
续表 1

序号	英文名称	中文名称	来源	文献
28	pinnaifide (I)	山楂苷 I	2	6
29	orientin	荭草素	4、5	5
30	2"-O-rhamnosyl- orientin	2"-O-鼠李糖荭草素	4、5	5
31	luteolin-7-O-glucoside	木犀草素-7-O-葡萄糖苷	4、6	5
32	luteolin-3',7-diglucoside	木犀草素-3',7-二葡萄糖苷	2、6	3
33	iso-orientin	异荭草素	4、5	5
34	2"-O-rhamnosyl-iso-orientin	2"-O-鼠李糖异荭草素	4、5	5
35	kaempferol	山柰酚	2、4	5
36	8- methoxy kaempferol	8-甲氧基山柰酚	4	7
37	8-methoxy kaempferol-3-O- glucosyl	8-甲氧基山柰酚-3-O-葡萄糖苷	2	7
38	8-methoxy kaempferol-3-O-neohesperidoside	8-甲氧基山柰酚-3-O-新橙皮糖苷	4	7
39	kaempferol-3-O-neohesperidoside	山柰酚-3-O-新橙皮糖苷	2	7
40	astragalin	山柰酚-3-O-葡萄糖苷	2	11
41	7-O- α -L-rhamnosyl-3-O- β -D-glucopyranosyl kaempferol	7-O- α -L-鼠李糖-3-O- β -D-吡喃葡萄糖山柰酚	2	6
42	glogoside	五子山楂苷	5	3
43	3,4',5,8-tetra-hydroxyl-flavone-7-O-glucosyl	3,4',5,8-四羟基黄酮-7-葡萄糖苷	6	3
44	quercetin	槲皮素	1、2、4、6	5
45	3'-O-arabinosyl- quercetin	槲皮素-3'-O-阿拉伯糖苷	2~4	5
46	spiraeside	槲皮素-4'-O-葡萄糖苷	4	5
47	rutin	芦丁	2、4、6	5
48	3-O-rhamnosyl quercetin	槲皮苷	2、4、6	5
49	hyperoside	金丝桃苷	2~4、6	5
50	bioquercetin	生物槲皮素	2~4	3
51	3-O-glucopyranosyl quercetin	3-O-葡萄糖槲皮素	2	6
52	quercetin 3-O-pentoside	3-O-戊糖槲皮素	1	12
53	quercetin3-O-(6"-acetyl-glucoside)	3-O-6"-乙酰基葡萄糖槲皮素	1	12
54	naringenin-5,7-O-diglucoside	柚皮素-5,7-二葡萄糖苷	7	3
55	eriodictyol-5,3'-diglucoside	北美圣草素-5,3'-双葡萄糖苷	7	3
56	eriodictyol-7,3'-diglucoside	北美圣草素-7,3'-双葡萄糖苷	2、6、7	3
57	(+)-taxifolin	花旗松素	10	8
58	3-O- β -arabinopyranosyl-(+)-taxifolin		10	8
59	3-O- β -xylopyranosyl-(+)-taxifolin		10	8
60	cyanidin	矢车菊素	3	3
61	(+)-catechin	儿茶素	1~9	3
62	(-)-epicatechin	(-)-表儿茶精	1~9	3
63	leucocyanidin	无色缔纹天竺素	3	3
64	pelargonin	缔纹天竺苷	3	3
65	dimeric leucocyanidin	二聚无色矢车菊素	3	3
66	procyanidin A-2		9	10
67	procyanidin B-2		2、9	10
68	procyanidin B-4		9	10
69	procyanidin B-5		2、9	10
70	procyanidin C-1		2、9	10
71	epicatechin-(4 β -6)-epicatechin-(4 β -8)-epicatechin		9	10
72	procyanidin D-1		9	10
73	epicatechin-(4 β -8)-epicatechin-(4 β -6)-epicatechin		9	10
74	procyanidin E-1		9	10
75	2'-hydroxy-7-(3-hydroxypropyl)-6-methoxyflavone	2'-羟基-7-(3-羟丙基)-6-甲氧基-黄酮	2	9
76	kandelin A-1		1	12

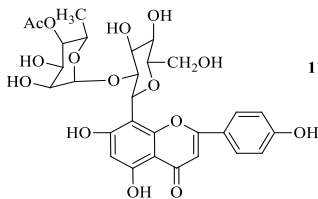
1-山里红 2-山楂 3-锐刺山檀 4-单子山楂 5-五子山楂 6-弯萼山楂 7-菲诺山楂 8-苏联山楂 9-平滑山楂 10-C. *sinaica* Boiss.

1-C. *pinnaifida* Bge. var. *major* N.E.Br. 2-C. *pinnaifida* Bge. 3-C. *oxyaetha* L. 4-C. *monogyna* Jaeq. 5-C. *pentagyna* Waldst. 6-C. *cunicepala*. 7-C. *phaenopyrum*. 8-C. *currisepala*.

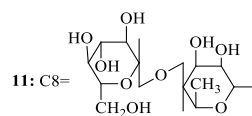
9-C. *laevigata*. (Poir) D.C. 10-C. *sinaica* Boiss.



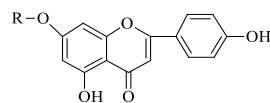
- 1: $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 2: $R_1=R_2=R_3=H, R_4=Acetyl$
 3: $R_1=R_2=R_4=H, R_3=Acetyl$
 4: $R_1=R_2=R_4=H, R_3=Rha$
 5: $R_1=R_3=R_4=H, R_2=Rha$
 6: $R_1=R_3=R_4=H, R_2=Rha-Glc$
 7: $R_1=R_2=Glc, R_3=R_4=H$



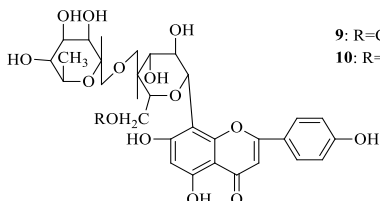
8



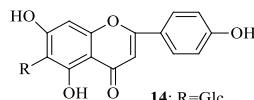
11: C8=



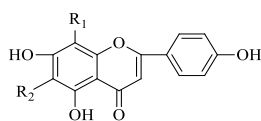
12: R=Glc
 13: R=Rha



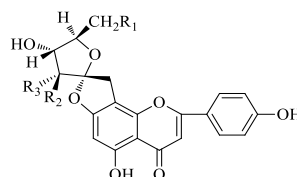
9: R=CH₃CO
 10: R=H



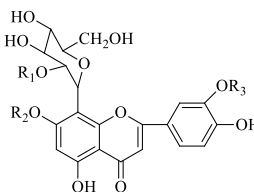
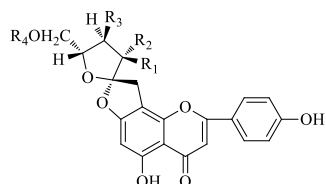
14: R=Glc
 15: R=Neohesperidosyl



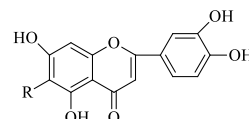
- 16: $R_1=Glc, R_2=Xylosyl$
 17: $R_1=R_2=Glc$
 18: $R_1=Xylosyl, R_2=Glc$
 19: $R_1=Pentosyl, R_2=Glc$
 20: $R_1=Glc, R_2=Arabinosyl$
 21: $R_1=Pentosyl, R_2=Hexoxyl$
 22: $R_1=Hexoxyl, R_2=Pentosyl$
 23: $R_1=Mannopyranosyl, R_2=Glc$



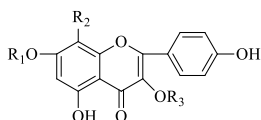
- 24: $R_1=H, R_2=OH, R_3=H$
 25: $R_1=Acetyl, R_2=OH, R_3=H$
 26: $R_1=Acetyl, R_2=H, R_3=OH$



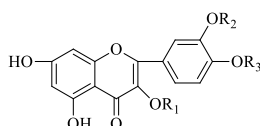
- 29: $R_1=R_2=R_3=H$
 30: $R_1=Rha, R_2=R_3=H$
 31: $R_1=R_3=H, R_2=Glc$
 32: $R_1=H, R_2=R_3=Glc$



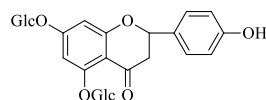
33: R=Glc
 34: R=Neohesperidosyl



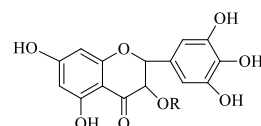
- 35: $R_1=R_2=R_3=H$
 36: $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3$
 37: $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=Glc$
 38: $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=Neohesperidosyl$
 39: $R_1=R_2=H, R_3=Neohesperidosyl$
 40: $R_1=R_2=H, R_3=Glc$
 41: $R_1=Rha, R_2=H, R_3=Glc$
 42: $R_1=H, R_2=Glc, R_3=CH_3$
 43: $R_1=Glc, R_2=OH, R_3=H$



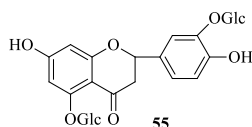
- 44: $R_1=R_2=R_3=H$
 45: $R_1=R_3=H, R_2=Arabinosyl$
 46: $R_1=R_2=H, R_3=Glc$
 47: $R_1=Rutinose, R_2=R_3=H$
 48: $R_1=Rha, R_2=R_3=H$
 49: $R_1=Galactosyl, R_2=R_3=H$
 50: $R_1=Galactosyl-Rha, R_2=R_3=H$
 51: $R_1=Glc, R_2=R_3=H$
 52: $R_1=Pentosyl, R_2=R_3=H$
 53: $R_1=Acetyl-glucosyl, R_2=R_3=H$



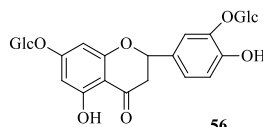
54



57: R=H
 58: R=Arabinopyranosyl
 59: R=Xylopyranosyl



55



56

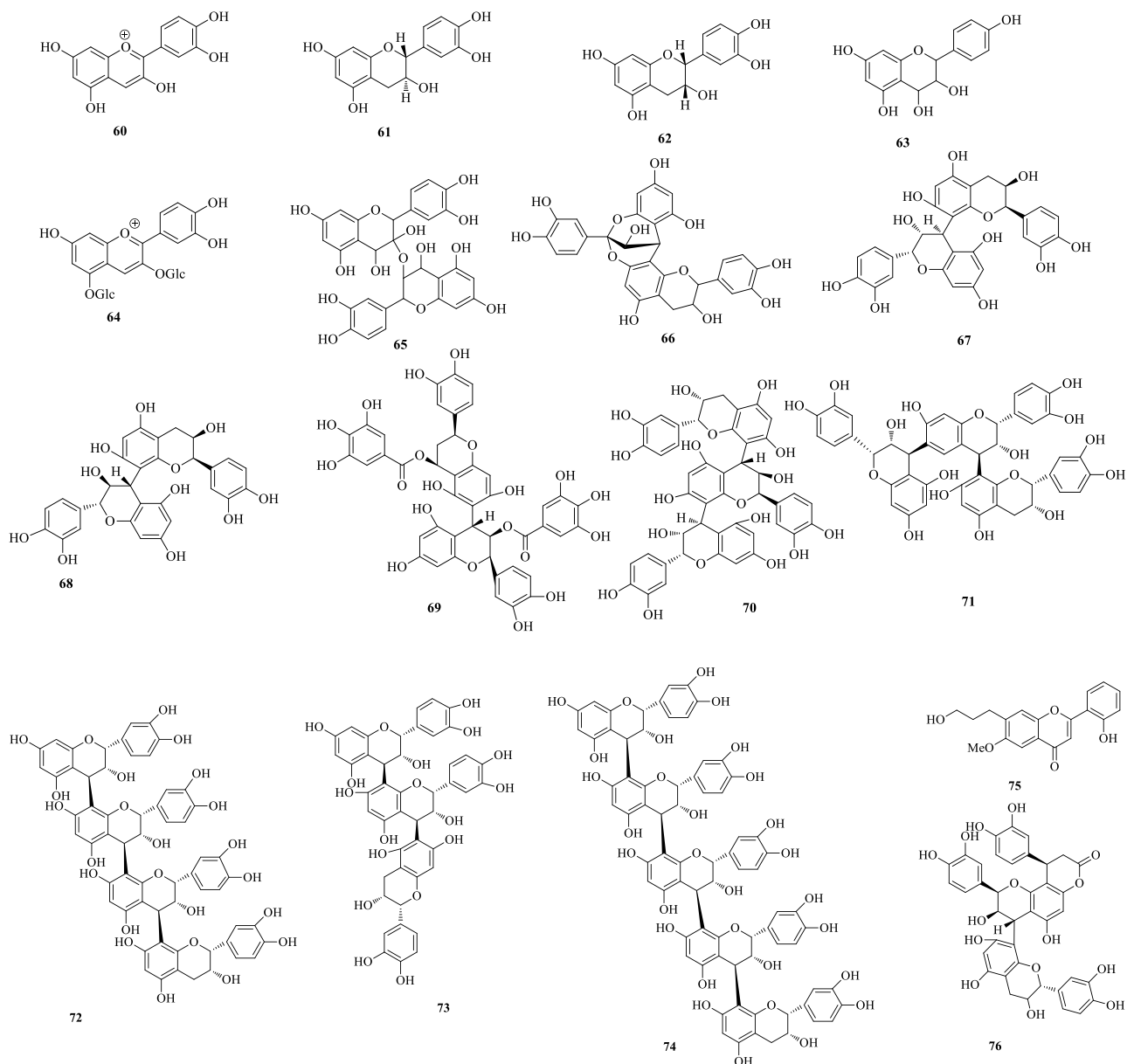


图 1 山楂中黄酮类化合物结构

Fig. 1 Structures of flavonoids in *Crataegi Fructus*

1.2 有机酸类

有机酸主要包括枸橼酸、苹果酸、亚麻酸、棕榈酸和亚油酸等,《中国药典》2020 年版一部将枸橼酸的含量作为评价山楂质量的一项重要定量指标^[13-23]。具体化学成分如表 2 所示,具体结构见图 2。

1.3 三萜类成分

三萜类化合物是由 6 个异戊二烯联合而成,大多为四环三萜和五环三萜。山楂中三萜类化合物有乌苏烷型、环阿屯烷型、齐墩果烷型、羊毛脂烷型和羽扇豆烷型^[24-29]。具体化学成分如表 3 所示,具体结构见图 3。

1.4 木脂素类成分

木脂素是一类由 2 分子或 3 分子苯丙基以不同形式聚合而成的天然有机化合物,多数呈游离状态,少数与糖结合成苷而存在于植物的木部和树脂中,故而得名。山楂中的木脂素多存在于核中,其余仅少量存在于山楂叶中^[30-31]。具体化学成分如表 4 所示,具体结构见图 4。

1.5 单萜及倍半萜^[32]

单萜和倍半萜是由 2~3 个异戊二烯单元组成的化合物,是精油的主要成分。具体化学成分如表 5 所示,具体结构见图 5。

表 2 山楂中有机酸类成分

Table 2 Organic acids in *Crataegi Fructus*

序号	英文名称	中文名称	来源	文献
77	benzoic acid	安息香酸 (苯甲酸)	1~4	13
78	(p-hydroxyphenyl) benzoic acid	对羟基苯甲酸	1	13
79	gallic acid	没食子酸	1	13
80	protocatechuic acid	原儿茶酸	1	13
81	anisic acid	茴香酸	2、3	14
82	vanillic acid	香草酸	2、3	14
83	syringic acid	丁香酸	2、3	14
84	gentisic acid	龙胆酸	2、3	14
85	3-ethoxy-4-hydroxybenzoic acid	3-乙氧基-4-羟基苯甲酸	4	15
86	4-ethoxybenzoic acid	对乙氧基苯甲酸	4	15
87	p-toluic acid	对甲基苯甲酸	4	15
88	3-methoxy-4-methylbenzoic acid	3-甲氧基-4-甲基苯甲酸	4	15
89	β -coumaric acid	β -香豆酸	2、3	14
90	caffeic acid	咖啡酸	2、3	14
91	ferulic acid	阿魏酸	2、3	14
92	shikimic acid	莽草酸	8	16
93	3-(4-methoxyphenyl) propionic acid	对甲氧基苯丙酸	4	15
94	3-(4-hydroxyphenyl) propionic acid	根皮酸	4	17
95	cinnamic acid	肉桂酸	2、3	13
96	trans-p-hydroxycinnamic acid	反式对羟基桂皮酸	4	17
97	p-acetoxycinnamic acid	反式对乙氧基桂皮酸	4	15
98	malic acid	苹果酸	1~9	18
99	citric acid	枸橼酸	1~9	18
100	quinic acid	奎尼酸	5~7	18
101	pyruvic acid	丙酮酸	5~7	18
102	tartaric acid	酒石酸	5~7	18
103	chlorogenic acid	绿原酸	1~4	19
104	succinic acid	琥珀酸	1、4~7、9	20
105	fumaric acid	延胡索酸	1、8	20
106	ascorbic acid	抗坏血酸	1、4、9	21
107	acetic acid	乙酸	1、4、9	21
108	oxalic acid	草酸	1、4、9	21
109	palmitic acid	棕榈酸	8	22
110	stearic acid	硬脂酸	8	22
111	oleic acid	油酸	8	22
112	linoleic acid	亚油酸	8	22
113	α -linolenic acid	亚麻酸	8	22
114	arachidic acid	花生酸	8	22
115	behenic acid	山箭酸	8	22
116	levulinic acid	4-氧代戊酸	8	23
117	lauric acid	月桂酸	8	23
118	nonanedioic acid	壬二酸	8	23
119	myristic acid	肉豆蔻酸	8	23
120	heptadecanoic acid	十七酸	8	23
121	2-hydroxy-hexadecanoic acid	2-羟基十六酸	8	23
122	nonadecanoic acid	十九碳酸	8	23
123	tridecanedioic acid	十三碳二酸	8	23
124	11-eicosenoic acid	花生烯酸	8	23
125	heneicosanoic acid	二十一碳酸	8	23
126	octadecanedioic acid	十八碳二酸	8	23
127	tricosanoic acid	二十三碳酸	8	23
128	tetracosanoic acid	二十四碳酸	8	23
129	cerotic acid	蜡酸	8	23

1-山里红 2-单山楂 3-锐刺山楂 4-山楂 5-夏山楂 6-*C. Opaca*. Hook & Arn. 7-*C. rufula* Sarg. 8-豫北红1-*C. pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br. 2-*C. monogyna* Jacq. 3-*C. oxyacantha* L. 4-*C. pinnatifida* Bge. 5-*C. aestivalis* Tomey & Gray. 6-*C. opaca*. Hook & Arn. 7-*C. rufula* Sarg. 8-Yu Beihong

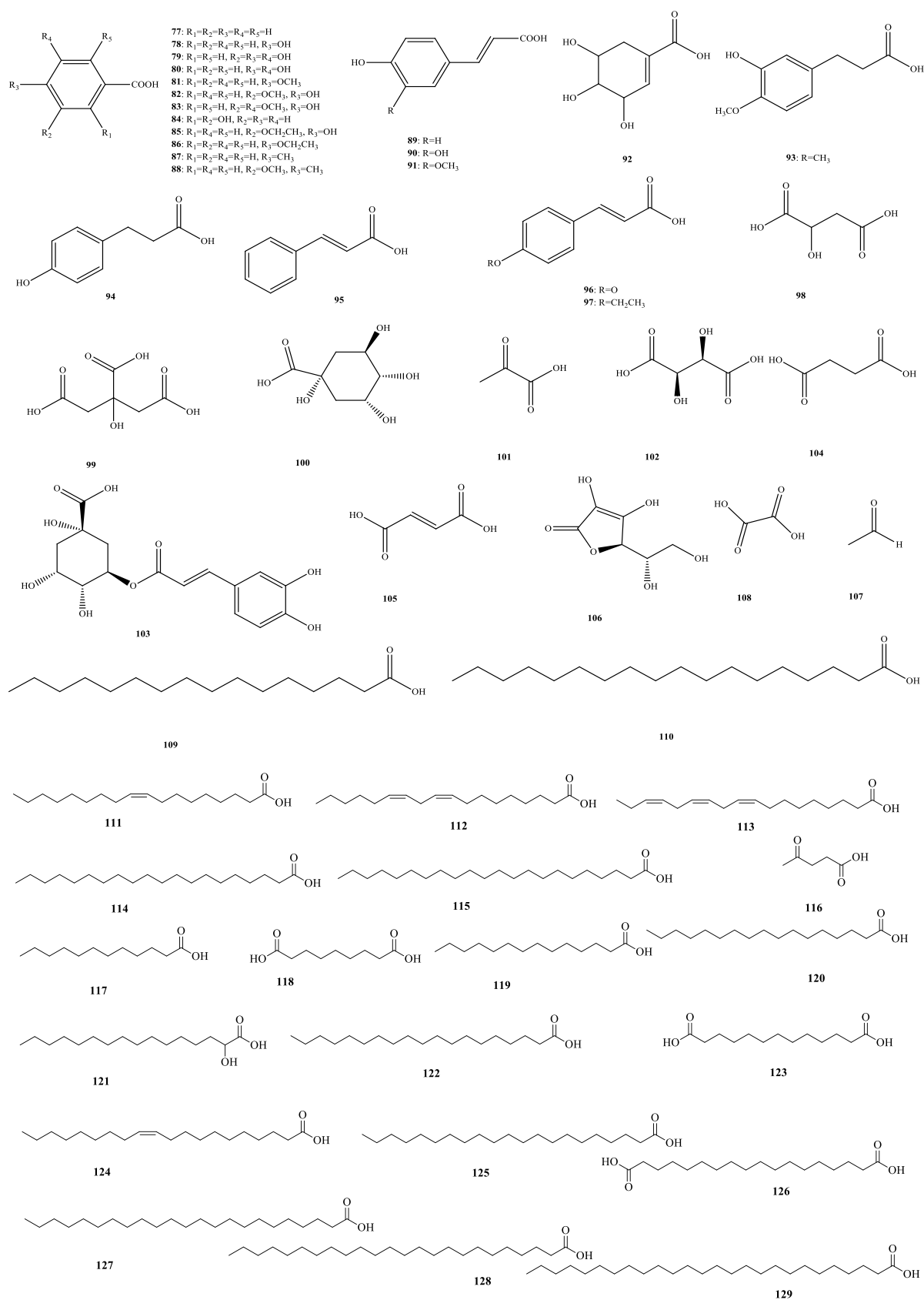


图2 山楂中酚酸类化合物结构

Fig. 2 Structures of organic acids in *Crataegi Fructus*

表 3 山楂中三萜类成分

Table 3 Triterpenes in *Crataegi Fructus*

序号	英文名称	中文名称	来源	文献
130	ursolic acid	熊果酸	1、2	24
131	oleanolic acid	齐墩果酸	1、2	24
132	crataegolic acid	山楂酸	2	24
133	corosolic acid	科罗索酸	2	24
134	24-methylene-24-dihydrolanosterol	24-亚甲基-24-二氢羊毛甾醇	4	25
135	butyrospermol	牛油树醇	4	25
136	cycloartenol	环阿屯醇	4	25
137	cuneataol	野山楂醇	3	26
138	uvaol	熊果醇	1	27
139	betulin	桦木醇	1	27
140	arjungenin	三羟基齐墩果酸	2	28
141	arjunglucoside		2	28
142	tormentic acid-28-O- β -D-glucopyranoside		2	28
143	18, 19-seco, 2 α , 3 β , -dihydroxy-19-oxo-urs-11, 13 (18) -dien-28-oic acid		2	28
144	β -sitosterol	β -谷甾醇	2	17
145	daucosterol	胡萝卜苷	1	29
146	stigmosterol	豆甾醇	1	29

1-山里红 2-山楂 3-野山楂 4-单于山楂

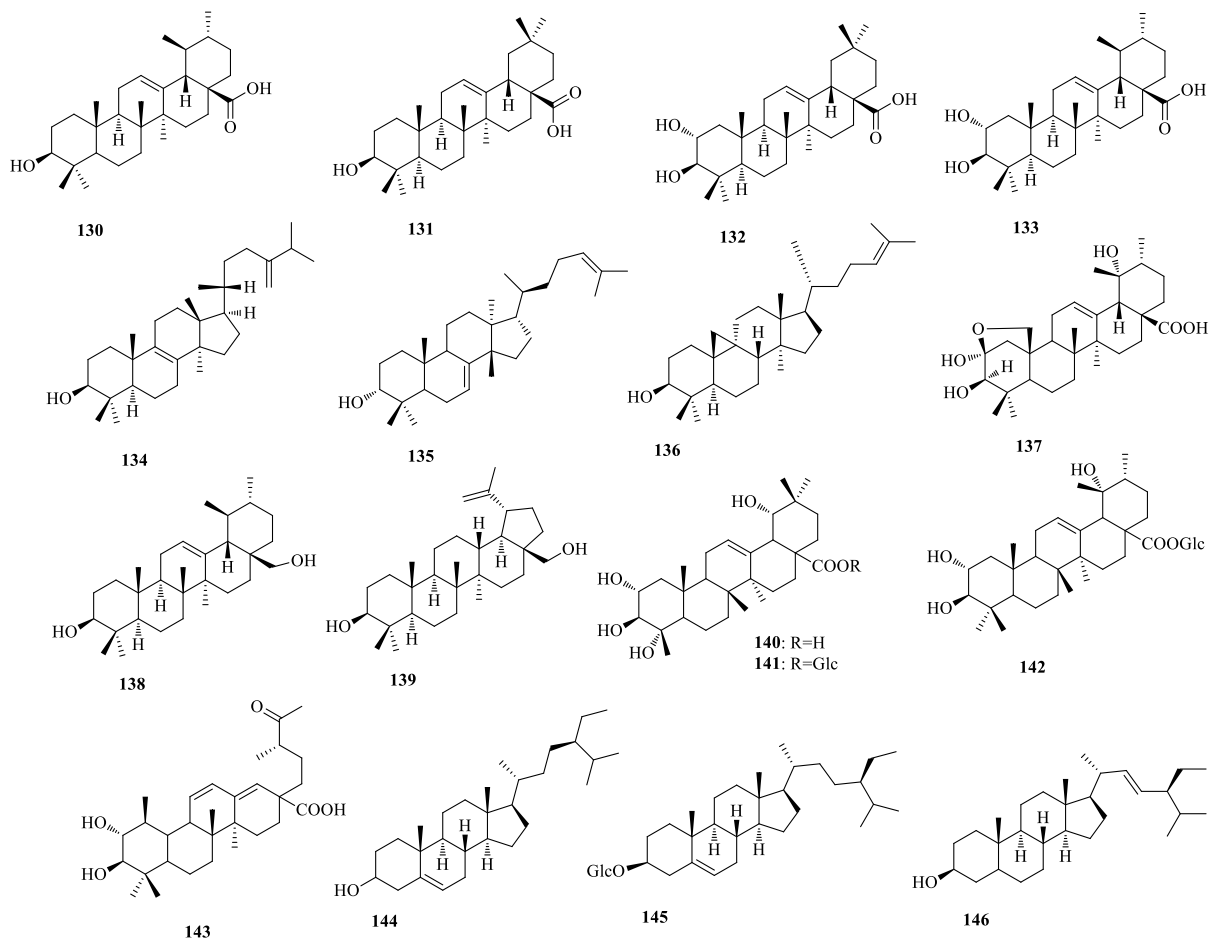
1-*C. pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br. 2-*C. pinnatifida* Bge. 3-*C. cuneata* Siebold & Zucc. 4-*C. monogyna* Jacq.

图 3 山楂中三萜类成分

Fig. 3 Triterpenes in *Crataegi Fructus*

表 4 山楂中木脂素类成分
Table 4 Lignans in *Crataegus* L.

序号	化合物名称	来源 文献
147	(+)-7 <i>R</i> , 8 <i>S</i> -5-methoxy dihydrodehydroconiferyl alcohol	山楂 30
148	(-)-2 <i>a</i> - <i>O</i> -(β - <i>D</i> -glucopyranosyl)-lyoniresinol	山楂 31
149	tortoside A	山楂 31
150	erythro-1-(4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-3-methoxyphenyl)-2-[4-(3-hydroxypropyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]-1,3-propanediol	山楂 31
151	(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-urolignoside	山楂 31
152	(7 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)-5-methoxy dihydrodehydroconiferyl alcohol 4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 31
153	acernikol-4''- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 31

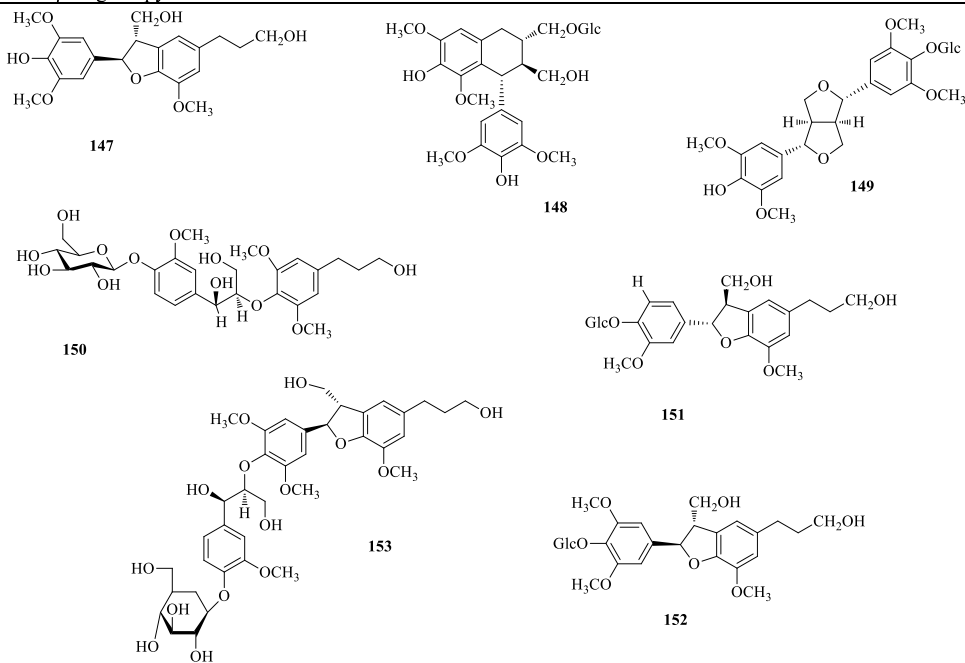


图 4 山楂中木脂素类成分

Fig. 4 Lignans in *Crataegi Fructus*

表 5 山楂中单萜及倍半萜类成分

Table 5 Monoterpenes and sesquiterpene in *Crataegi Fructus*

序号	化合物名称	来源 文献
154	(5 <i>Z</i>)-6-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl]-3-methylhexa-1,5-dien-3-ol	山楂 32
155	(5 <i>Z</i>)-6-[5-(2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-propan-2-yl)-2-methyl tetrahydrofuran-2-yl]-3-methylhexa-1,5-dien-3-ol	山楂 32
156	5-ethenyl-2-[2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranosyl-propan-2-yl]-5-methyltetrahydrofuran-2-ol	山楂 32
157	4-[4 β - <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranosyl-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-butan-2-one	山楂 32
158	(<i>Z</i>)-3-hexenyl <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 32
159	(<i>Z</i>)-3-hexenyl <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 32
160	(<i>Z</i>)-3-hexenyl <i>O</i> - β - <i>D</i> -rhamnopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 32
161	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-megastiman-7-ene-3,5,6,9-tetrol	山楂 32
162	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetrol 9- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 32
163	(6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-6,9-dihydroxy-4,7-megastigmadien-3-one 9- <i>O</i> -[β - <i>D</i> -xylopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranoside]	山楂 32
164	linarionoside C	山楂 32
165	(3 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-3,9-dihydroxy-megastigman-5-ene 3- <i>O</i> -primeveroside	山楂 32
166	linarionoside A	山楂 31
167	linarionoside B	山楂 31
168	3 β -glucopyranosyloxy- β -ionone	山楂 31
169	icaraside B6	山楂 31
170	pisumionoside	山楂 31
171	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-3,6-epoxy-7-megastigmen-5, 9-diol-9- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 31
172	(6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-roseoside	山楂 31
173	(6 <i>R</i> , 9 <i>R</i>)-3-oxo- α -ionol-9- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	山楂 31

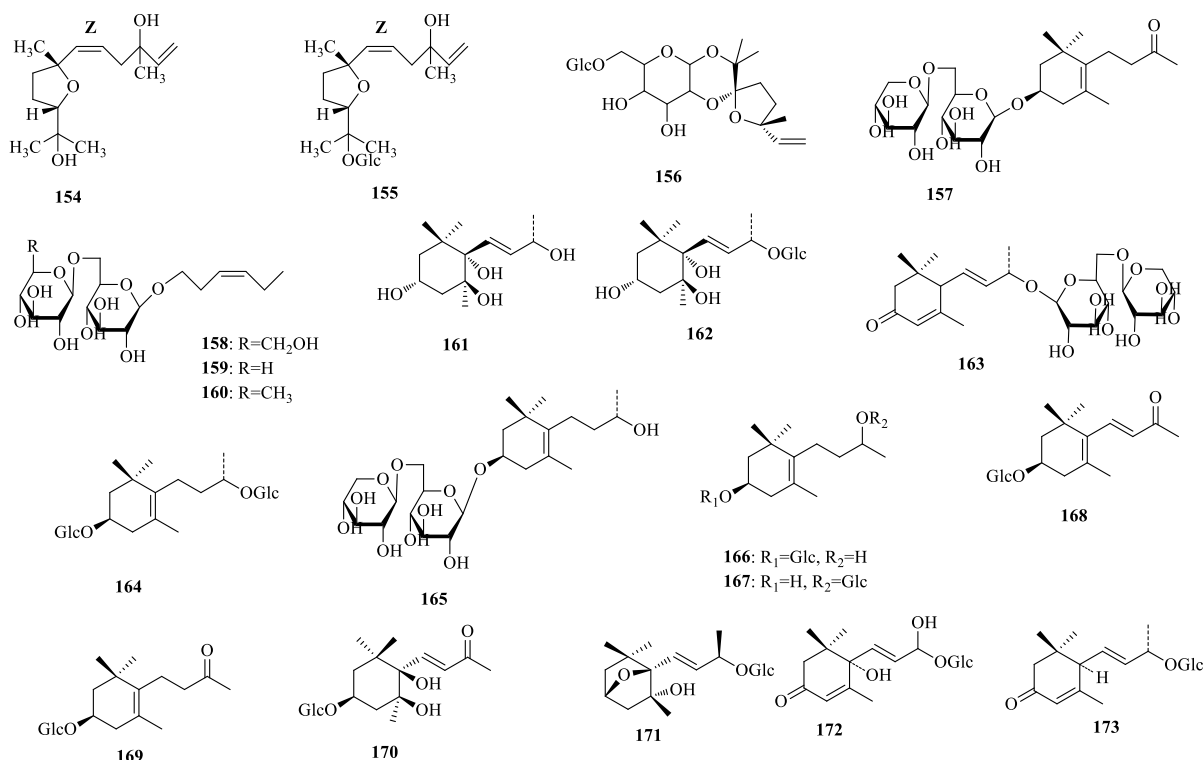


图5 山楂中单萜及倍半萜类成分

Fig. 5 Monoterpenes and sesquiterpene in *Crataegi Fructus*

1.6 挥发性成分

陈凌云等^[33]在去核山楂果肉中,鉴定了32种化合物,其中含醇类12种、醛类9种、酯类6种、烷烃3种及酮类2种,含量最多的是顺-3-己烯醇、顺-3-乙酸己烯酯、T-萜品醇、糠醛。高婷婷等^[34]在山楂中鉴定了61种挥发性成分,包括烃类16种、醇类16种、醛类10种、酯类9种、酚类4种、醚类3种、酮类2种以及酸类1种。

1.7 氨基酸

刘霞等^[35]在山楂果实中测得21种无机元素,其中大量元素6种,(钾、钠、钙、磷、镁、铁),微量元素15种;同时测得蛋白质氨基酸17种,其中人体必需氨基酸8种。

2 药理作用

2.1 消化系统影响

近代研究证明,山楂含Vc、VB₂、胡萝卜素及多种有机酸,口服能增加胃中消化酶的分泌,并能增强酶的活性,促进消化,其中所含的解脂酶能直接帮助消化脂肪类食物,且能加强胃脂肪酶、蛋白酶的活性。山楂水提取物对正常收缩条件下的大鼠胃、肠平滑肌条收缩幅度有显著加强作用;对乙酰胆碱引起的肠平滑肌条强烈收缩有协同作用;对阿托品

引起的肠平滑肌条的抑制效应有对抗作用^[36]。生山楂饮片中的有机酸部位对于小肠运动只具有促进运动的单向调节作用^[37]。山楂水提取物还可抑制肠易激综合征(IBS)模型大鼠结肠黏膜5-羟色胺(5-HT)和5-HT_{3R}表达,进而减弱神经介导的胃肠道运动与分泌,提高内脏痛阈,消除肠道过敏,体现了山楂对于胃肠道平滑肌活动的双向调节作用^[38]。山楂水提取物还对胃黏膜损伤有辅助保护作用^[39]。

2.2 抗凝血作用

复方山楂冲剂具有较强的降低血脂血症动物血液黏度和抗血小板聚集性的作用^[40]。山楂调脂方联合非诺贝特、缬沙坦可以下调肾素血管紧张素系统,改善肝脏血流动力^[41]。临床上,山楂治疗产后瘀滞腹痛具有明确疗效^[42]。

2.3 心脑血管系统影响

2.3.1 调血脂作用 山楂皂苷可以增强低密度脂蛋白与肝脏质膜结合,从而达到调血脂作用^[43]。山楂黄酮能降低高血脂大鼠血清中胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)的含量,山楂黄酮给药组还能显著地升高大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和降低大鼠血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用^[44]。山楂及山楂黄酮可能通过增强低密度脂蛋白受体(LDLR)

活性和提高抗氧化能力预防脂质代谢紊乱和 AS 发生^[45]。当山楂核总酚酸提取物浓度达一定程度,在体外有良好的胰脂肪酶抑制活性,可表现出良好的体外调脂活性^[46]。山楂果胶五糖可通过降低 HMG-CoA, 和 ACAT 酶活性同时增加 CYP7A1 的表达显著降低高脂小鼠血清 TC、LDL-C 水平和肝脏 TC 水平^[47]。山楂制剂在调节血脂异常时与肠道菌群功能存在潜在关系^[48]。山楂黄酮能通过调控 FAS、HSL、TGH、SREBP-1c 基因的转录的表达(尤其是 HSL、SREBP-1c 基因),共同调控动物脂代谢^[49]。山楂总黄酮可抑制脂肪细胞瘦素的分泌,以及通过抑制脂肪细胞分泌完全纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1),调节机体的代谢紊乱^[50]。用山楂降脂汤治疗高脂血症患者 86 例,30 天为 1 疗程,共服 2 个疗程,结果显效 51 例,有效 30 例,无效 5 例,总有效率达 94.1%^[51]。

2.3.2 抗动脉粥样硬化作用 阿托伐他汀钙联合复方山楂口服液治疗颈动脉粥样硬化斑块形成,可显著减小粥样斑块面积、颈动脉内膜中层厚度,改善血脂指标,降低患者的血清 TC、LDL、载脂蛋白 B 水平,显著升高高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A 水平^[52]。炎症反应是诱发动脉粥样硬化斑块破裂的主要危险因素。虎杖和山楂提取物配伍的抗炎作用显著加强^[53]。山楂也可以抑制高脂饮食小鼠的血管炎症^[54]。

2.3.3 降血压作用 山楂水提取物能显著降低高盐诱导所致高血压,可能是由于苹果酸和天冬氨酸可以提供合成一氧化氮的充分前体,增加一氧化氮(NO)浓度,降低 H₂O₂ 和丙二醛的浓度,增加肾髓质过氧化氢酶活性^[55]。山楂可以抑制去甲肾上腺素(NA)诱导的细胞外 Ca²⁺内流增加导致的血管收缩,对血管平滑肌细胞(VSMCs)起到钙通道阻滞剂的作用^[56]。根据系统回顾以及 Meta 分析,评估山楂单一制剂对血压的影响,如果坚持使用 12 周,山楂能显著降低轻症高血压患者的血压^[57]。

2.3.4 抗心肌缺血和再灌注损伤作用 据文献报道,山楂总黄酮可治疗心肌缺血和再灌注损伤,可以减少由缺血缺氧损伤引起的心肌细胞乳酸脱氢酶(LDH)的释放量,同时也能减少心肌细胞内丙二醛(MDA)含量并提高细胞内心肌超氧化物歧化酶(SOD)和还原型谷胱甘肽(GSH)的活性,显示其对心肌的保护作用^[58-60]。山楂总黄酮抑制心肌自由基生成,从而对缺血心肌有一定的保护作用^[61]。通路分析表明山楂总黄酮可能通过调节钙超载、氧化

应激、三羧酸循环以及肾功能改善心肌缺血^[62]。

2.3.5 其他心脏保护作用 山楂有机酸对 H₂O₂ 诱导的 H9C2 心肌细胞损伤具有保护作用,作用机制可能和有效地改善细胞内抗氧化酶的活性,抑制氧化应激损伤有关^[63]。山楂酸通过抗氧化和抑制细胞内钙超载对心肌细胞起到保护作用^[64]。山楂提取物对地高辛诱发的大鼠心律失常也具有保护作用^[65]。乌头碱中毒时,山楂核黄酮提取物明显推迟室性早搏发生时间,增加了诱发心率失常所需乌头碱的消耗量而保护心脏^[66]。重用山楂汤方辅助溶栓治疗冠心病心绞痛能显著改善疼痛程度,这可能与山楂汤方改善血管内皮生长因子(VEGF)和 NO 含量有关^[67]。山楂提取物还可以通过激活 M 受体降低心肌细胞收缩率^[68]。山楂低聚花青素可以刺激小鼠心血管干细胞的分化^[69]。

2.3.6 脑血管系统保护 山楂中的山柰酚在对抗脑缺血再灌注损伤中发挥重要作用,预防性给予山柰酚的用药时间与抗损伤效果正相关^[70]。山楂总黄酮对缺血性脑卒中的预防改善作用,还与改善脑能量代谢障碍、抗氧化作用、减轻脑细胞水肿发生程度、减轻脑神经细胞和胶质细胞的损伤程度等作用有关^[71]。含有山楂的制剂可能是通过提高血清 P 物质(SP),降低血管活性肠肽(VIP)水平治疗缺血性卒中^[72]。

2.4 肝脏保护作用

山楂多酚具有良好的肝保护作用,并且山楂果皮多酚的效果强于山楂果肉多酚。山楂多酚可以有效降低小鼠体内天冬氨酸转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)的水平,减少细胞凋亡^[73]。山楂原花青素提取物具有改善高脂诱导肥胖小鼠的血脂和血糖异常,改善肥胖小鼠脂肪肝的病变,一定程度上恢复肝脏的正常生理功能^[74]。

2.5 降糖作用

山楂果提取物能有效改善高糖、高脂诱导的 T2DM 小鼠高血糖,显著促进肝脏腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化,减少磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)表达和葡萄糖生成^[75]。2 型糖尿病大鼠模型中,山楂大大降低了体内的葡萄糖水平,胰岛素水平显著增加^[76]。山楂果总有机酸、山楂叶总黄酮可通过激活 AMPK α /SREBP-1/ACC α 信号通路调节糖脂代谢,从而改善大鼠的糖脂代谢紊乱,且山楂果叶联合给药效果优于山楂果叶单独使用^[77]。山楂多酚醋酸乙酯萃取物(AF)具有

最强的 α -葡萄糖苷酶和胰脂肪酶抑制活性,山楂多酚二氯甲烷萃取物(DF)具有最强的胆固醇酯酶抑制活性和DPPH清除能力^[78]。山楂提取物可改善链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病引起大鼠学习记忆障碍^[79]。山楂精纯提取片组可以使空腹血糖和糖化血红蛋白明显下降^[80]。

2.6 抗菌作用

山楂粗黄酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、米曲霉、黑曲霉有很好的抑制效果,且对细菌的抑制作用强于霉菌^[81]。山楂与PBP2a具有较高的特异性结合作用,对联合 β -内酰胺类抗生素抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)具有增敏作用^[82]。山楂果核挥发油也具有抑菌作用,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌引起的体内、外感染均有较好的保护性,但对金黄色葡萄球菌为代表的革兰阳性球菌比革兰阴性杆菌更敏感^[83]。山楂核提取物制成的外用洗液红核妇洁洗液能迅速有效的杀灭阴道加特纳菌和白假丝酵母菌,对泌尿生殖道感染的主要病原菌也具有强大的抑制和灭菌作用^[84]。

2.7 抗肿瘤作用

2.7.1 促进癌细胞凋亡 山楂中的多酚成分通过诱导细胞周期阻滞和促进细胞凋亡而抑制人乳腺癌MCF-7细胞^[85]。富含三萜的部分通过线粒体死亡途径诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡^[86]。山楂通过抑制小鼠黑色素瘤B16F10细胞的酪氨酸酶活性从而减少黑素生成^[87]。山楂黄酮提取物对人肝癌Hep-G2细胞和人肠癌Caco-2细胞生长起抑制作用,且呈剂量效应^[88]。山楂的多糖提取物对人结肠癌HCT116细胞的增殖有明显的抑制作用^[89]。从山楂中提取的1个芳香化合物可诱导人肝癌细胞系HepG2和Hep3B的凋亡^[90]。山楂果总黄酮在体外通过钙超载对喉癌Hep-2细胞起抑制作用^[91]。

2.7.2 抑制癌细胞增殖 山楂酸和齐墩果酸可抑制细胞内糖原磷酸化酶(GP)活性,使细胞的糖原代谢受阻,细胞生命活动所需的能量来源减少,从而抑制人肺腺癌A549细胞生长^[92]。

2.7.3 抑制亚硝胺合成 山楂中的多酚类物质有消除亚硝酸盐的能力,即有阻断合成亚硝胺及其致癌的作用,对人淋巴细胞程序外DNA损伤的抑制率达71.5%,证明其有抗癌作用^[93]。

2.7.4 诱导鼻咽癌细胞自噬 山楂酸可抑制PI3K-p110 α 、p-Akt和p-mTOR的蛋白表达,导致其下游

的自噬相关蛋白LC3、Atg5的活性增加,进而诱导细胞自噬小体的形成,抑制鼻咽癌细胞增殖,从而发挥抗鼻咽癌的作用^[94]。

2.8 对免疫系统的影响

山楂熊果酸(UA)能显著升高外周血的白细胞数,增强腹腔巨噬细胞的吞噬功能,能促进脾淋巴细胞增殖,增加脾指数,说明UA对环磷酰胺(CTX)造成的免疫抑制小鼠有显著的正调节作用^[95]。100~400 $\mu\text{g/mL}$ 山楂黄酮通过诱导淋巴细胞增殖和淋巴细胞因子IL-6、IL-4和IFN- γ 的分泌,提高淋巴细胞亚群CD4⁺/CD8⁺比值,从而发挥免疫调节作用^[96]。

2.9 抗氧化作用

山楂甲醇提取物中总多酚和总黄酮含量均最高,清除DPPH自由基、ABTS自由基能力和铁还原能力最强^[97]。山楂果胶可以显著的提高小鼠肝脏抗氧化酶系统谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物(SOD)的活性,对O₂⁻、DPPH和 $\cdot\text{OH}$ 这3种自由基均表现出显著的清除效果^[98]。山楂提取物具有较强的抗氧化能力,果蝇摄入后,体内相关抗氧化基因mRNA表达水平显著上调,转录翻译得到更多的SOD、CAT等抗氧化酶,从而有效减少果蝇体内过量自由基,降低由自由基引起体内脂质过氧化反应等的氧化损伤,延缓果蝇衰老进程,延长果蝇寿命^[99]。山楂提取物可以激活Nrf2/ARE信号通路,通过诱导GST同工酶、NQO1和HO-1酶,保护永生THLE-2肝细胞免受氧化损伤^[100]。

2.10 其他

山楂提取物通过调节血浆总抗氧化状态(TAS)、总氧化剂状态(TOS)和氧化应激指数(OSI)水平,抑制牙周炎症及牙槽骨质流失^[101]。复方山楂饮对二硫化碳(CS₂)毒性视网膜损害有一定防护作用^[102]。山楂酸能有效干预糖皮质激素所造成的大鼠骨质疏松,能促进成骨细胞活性,抑制破骨细胞生长,促进骨基质形成^[103]。山楂提取物对环磷酰胺(CP)导致小鼠精子畸变有明显抑制作用^[104]。

2.11 毒性

山楂功效繁多,且毒性很小,小鼠口服LD₅₀均大于126 g生药/kg^[105]。实验表明给大鼠山楂代用茶日累积剂量为临床成人(按60 kg计算)拟推荐日用剂量的108倍,在此剂量下大鼠一般情况、血液生化指标、肝脏、肾脏的病理组织显示均无毒性反应^[106]。

3 山楂的 Q-Marker 预测

中药质量标志物(Q-Marker)是刘昌孝院士^[107]。提出的中药质量评价与质量控制的核心概念其具有质量传递与溯源、成分特有性、成分的有效性、成分可测性以及复方配伍环境五方面原则^[108]。《中国药典》2020年版中山楂以枸橼酸为测定标准,质量控制指标专属性差,不能体现山楂的整体价值。因此,通过文献分析,对山楂的 Q-Marker 进行预测,为其后续的研究与开发提供参考。

3.1 基于化学成分专有性的 Q-Marker 预测分析

蔷薇科山楂属植物,主要分布于北温带,在亚洲、欧洲、中北美洲及南美洲北部都有分布,有文献统计全世界有该属植物 1000 余种,而我国的山楂属植物经过长期培育和选择,更是形成丰富的变异类型,是我国特有的重要果树种质资源,

主要分布于山东、山西、辽宁、河南等地。黄酮是山楂的主要代谢产物和药用化学成分,其来源于植物的莽草酸途径,产生特定的黄酮取决于很多因素,包括遗传、环境条件还有化合物在植物体内的形成^[109]。牡荆素-4'-鼠李糖苷是山楂中的专属成分^[110],其可能合成途径是二氢黄酮类化合物即柚皮素能在黄酮合酶(FNS)催化下在 2, 3 位脱氢^[111]形成双键生成黄酮类化合物芹菜素,芹菜素在 8-C 位糖基化形成牡荆素,牡荆素在 4'-C 位糖基化形成牡荆素-4'-鼠李糖苷。因为碳苷化作用只发生在二氢黄酮阶段,且 C-键总是先于 O-键形成,已经氧苷化的黄酮不能发生碳苷化,而碳苷化黄酮则可在下一步的生物合成中发生氧苷化^[112]。综上牡荆素-4'-鼠李糖苷可作为山楂的 Q-Marker,如图 6 所示。

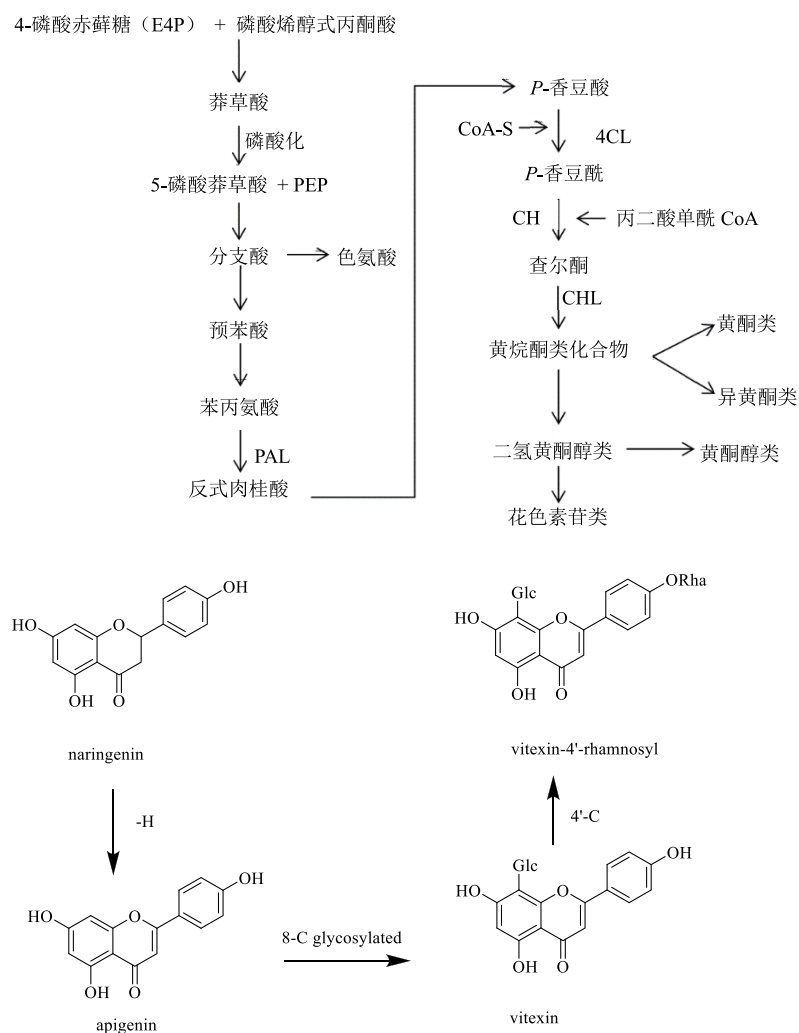


图 6 黄酮类化合物生物合成途径

Fig. 6 Biosynthetic pathway of flavonoids

3.2 基于化学成分与有效性的 Q-Marker 预测分析

在化学基准的基础上增加效应基准,逐步构建以效应基准为核心手段和指标之一的中药质量标准体系,以补充和完善目前主要基于化学药物质控模式的不足,可能是中药质量控制的重要发展方向^[113]。

3.2.1 成分与传统功效的相关性 山楂药用始载于唐《新修本草》,称其为“赤爪木,赤楂也”。明代《本草纲目》首次以山楂为名载入。《中国药典》2020年版收录山楂的功效为消食健胃、行气散瘀、化浊降脂。用于肉食积滞、胃脘胀满、泻痢腹痛、瘀血经闭、产后瘀阻、心腹刺痛、胸痹心痛、疝气疼痛、高脂血症。焦山楂消食导滞作用增强,用于肉食积滞,泻痢不爽。山楂中的有机酸类成分有助于消化,促进胃肠运动,与传统功效“消食健胃”一致。山楂黄酮类化合物可以降低血黏度、抑制血小板聚集,与传统功效“散瘀”一致。山楂黄酮是降血脂,抗动脉粥样硬化的主要成分,与传统功效“化浊降脂”一致。故有机酸及黄酮中的槲皮素、金丝桃苷、芦丁、山柰酚等成分可作为 Q-Marker 主要选择。

3.2.2 成分与传统药性的相关性 中药的性味归经是基本属性,同时也是临床中组方的重要依据。山楂性微温,味酸、甘,归脾、胃、肝经。根据中药药性理论,酸味功效收敛固涩,其化学成分多为有机酸类,酸味入肝,归肝经。山楂归脾、胃经,古代医家是从其能消食积、胃痞的作用推其属脾、胃经,而现代研究发现山楂酸味成分,部分有机酸能助消化,则其归脾、胃经与归肝经通过这类成分有了关联。所以有机酸类成分可作为 Q-Marker 的参考选择。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测

Q-Marker 不仅要求是有效成分,还应易于检测且性质稳定,并且具有可行的定量测定方法。石晓晨等^[114]以金丝桃苷为内参物建立一测多评法同时测定山楂中绿原酸、牡荆素葡萄糖苷、牡荆素鼠李糖苷、牡荆素、芦丁、金丝桃苷、槲皮素 7 种成分的含量,解决了在对照品缺乏的情况下,多指标成分含量同步测定的困难,降低了检测成本,可用于山楂药材质量评价。孙协军等^[115]对山楂中齐墩果酸和熊果酸进行了包括乙醇体积分数、液固比、超声波功率和提取时间的提取工艺优化,并在此条件下齐墩果酸和熊果酸含量为 2.87 mg/g。近红外光谱技

术是一种简便快捷,对于药材的宏观聚类分析具有独特优势的检测方法^[116]。张晶^[117]应用快速、方便的近红外光谱分析方法对山楂药材的质量进行研究,对南北山楂识别率和拒绝率达到了 97%以上,建立了有机酸含量的快速分析模型,为有机酸含量测定提供了新的方法。以上成分易于检测且具有明确的生物活性,均可作为山楂的 Q-Marker。

3.4 基于不同配伍的 Q-Marker 预测

中药的配伍应用是中医用药的主要形式。中药复方治疗病症的精准分析是其 Q-Marker 研究的关键。中药复方药效评价,始终要以其功能主治为基础,以临床疗效为依据,选择恰当的中/西医药理模型进行研究,全面、真实的反映复方功效^[118]。

大山楂丸以山楂为君药,配以炒麦芽、麸炒神曲开胃消食,用以治疗食积内停所致的食欲不振、消化不良、脘腹胀闷。此时山楂在配伍中为消食健胃的功效,故可将有机酸类成分作为方剂配伍的 Q-Marker 预测。

明·《景岳全书》中的通瘀煎由当归尾、山楂、香附、红花等组成,主治妇人气滞血积,经脉不利,痛极拒按,行活血祛瘀,行气止痛之效。临床主要用于治疗子宫内膜异位、月经稀少、冠心病、脂肪肝、慢性浅表性胃炎等病症。其中山楂入血分而活血散瘀消肿止痛,故可将黄酮中的金丝桃苷、牡荆素、牡荆素鼠李糖苷等成分作为方剂配伍的 Q-Marker 预测。

4 结语与展望

山楂作为国内外普遍存在的药物,资源丰富,应用历史悠久,临床疗效确切,且早已列入我国药食同源目录。但其来源复杂,国内外品种多样,再有地方品种、栽培品种混淆,对其研究造成极大困难。临床应用上既有消食又有化瘀又有降脂,功效复杂,相关性低。临床使用中炮制品不同,功效略有差异。现有的评价体系尚未统一,不能体现其各项差异的质量内涵。因而建立科学、合理的质量评价方法,对山楂的质量进行全面的开发利用具有重要意义。

从山楂化学成分专属性分析,牡荆素鼠李糖苷具有专属性,结合黄酮的莽草酸途径,分析了牡荆素鼠李糖苷的生成途径。

确定了有机酸符合酸味的传统性味及酸入肝经,结合古代医家是从其能消食积、胃痞的作用推其属脾、胃经,对应现代医学促进胃肠平滑肌蠕动

的有效性, 有机酸类成分可作为山楂的 Q-Marker。

黄酮类成分促进肝血流量, 降低血黏度, 对应行气散瘀的传统功效, 且其对心脑血管的影响日益受到国内外关注, 结合其化学成分可测且含量高, 则黄酮可作为山楂的 Q-Marker。

本文对山楂的化学成分及药理作用进行了梳理, 并对其 Q-Marker 进行预测分析, 为山楂进一步的质量评价提供了一定参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国植物物种信息数据库 [DB]. <http://db.kib.ac.cn/Default.aspx>
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [3] 山楂 (文献综述) [J]. 中草药通讯, 1975(05): 46-55.
- [4] 广东省第四制药厂科研室, 广东省医药卫生研究所药化室. 山楂的化学和药理及其制剂 (文献综述) [J]. 广东医药资料, 1974(9): 41-45.
- [5] Nikolov N, Seligmann O, Wagner H, et al. New flavonoid-glycosides from *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna*. [J]. *Planta Med*, 1982, 44(1): 50-53.
- [6] 张培成. 山楂化学成分及其药理活性的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 1999.
- [7] de Dauge J C, Bert M, Dolley J, et al. 8-Methoxykaempferol 3-neohesperidoside and other flavonoids from bee pollen of *Crataegus monogyna* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(6): 1503-1505.
- [8] Shahat A A, Ismail S I, Hammouda F M, et al. Anti-HIV activity of flavonoids and proanthocyanidins from *Crataegus sinaica* [J]. *Phytomedicine*, 1998, 5(2): 133-136.
- [9] 李晶, 孔维松, 刘欣, 等. 山楂中一个具有抗菌活性的黄酮类新化合物 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(6): 964-967.
- [10] Svedström U, Vuorela H, Kostianen R, et al. Isolation and identification of oligomeric procyanidins from *Crataegus* leaves and flowers [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(8): 821-825.
- [11] Shao F, Gu L F, Chen H J, et al. Evaluation of hypolipidemic and antioxidant effects in phenol-rich fraction of *Crataegus pinnatifida* fruit in hyperlipidemia rats and identification of chemical composition by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(52): 725-731.
- [12] Li C R, Hou X H, Xu Y Y, et al. Manual annotation combined with untargeted metabolomics for chemical characterization and discrimination of two major *Crataegus* species based on liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1612: 460628.
- [13] 王雪松, 车庆明, 李艳梅. 山楂核化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 739.
- [14] Schrall R, Becker H. Production of catechins and oligomeric proanthocyanidins in tissue and suspension cultures of *Crataegus monogyna*, *C. oxyacantha* and *Ginkgo biloba* (author's transl) [J]. *Planta Med*, 1977, 32(4): 297-307.
- [15] 周晨晨, 刘春婷, 黄肖霄, 等. 山楂叶中芳香族化合物的分离和鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(3): 213-217.
- [16] 况作品. 蔷薇科五种果实类药材的有机酸分析 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [17] 黄肖霄, 牛超, 高品一, 等. 山楂叶的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(8): 615-617, 638.
- [18] Chapman G W, Horvat R J, Payne J A. The nonvolatile acid and sugar composition of mayhaw fruits (*Crataegus aestivalis*, *C. opaca*, *C. rufula*) [J]. *J Food Qual*, 1991, 14(5): 435-439.
- [19] 谢玉如, 戴伦凯, 郭梦如, 等. 山里红的成分分析及国产山楂属植物果实的比较 [J]. *J Integrative Plant Biology*, 1981, 23(5): 383-388.
- [20] 孙晓飞, 姚乾元. 山楂核的化学成分 [J]. 中草药, 1987, 18(10): 9.
- [21] 李海生, 吴贵华. HPLC 法用于北山楂和云南山楂中主要有机酸和维生素 C 的分析比较 [J]. 中草药, 1990, 21(4): 13-14.
- [22] 金高娃, 章飞芳, 薛兴亚, 等. 气相色谱-质谱法分析山楂中的脂肪酸 [J]. 精细化工, 2006, 23(8): 760-761, 770.
- [23] 张文叶, 贾春晓, 毛多斌, 等. 山楂果中多元酸和高级脂肪酸的分析研究 [J]. 食品科学, 2003, 24(6): 117-119.
- [24] 陈龙胜, 吕杨, 许舒雯, 等. 山楂中三萜酸成分的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2909-2910.
- [25] García M D, Sáenz M T, Ahumada M C, et al. Isolation of three triterpenes and several aliphatic alcohols from *Crataegus monogyna* Jacq [J]. *J Chromatogr A*, 1997, 767(1/2): 340-342.
- [26] Ikeda T, Ogawa Y, Nohara T. A new triterpenoid from *Crataegus cuneata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(10): 1487-1488.
- [27] 时岩鹏, 丁杏苞. 山楂化学成分的研究 [J]. 中草药, 2000, 31(3): 173-174.
- [28] Chu W C, Gao P Y, Li L Z. Chemical constituents from the leaves of *Crataegus pinnatifida* Bge. [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2019, 86: 103923.

- [29] 张培成, 徐绥绪, 郭虹. 山楂果化学成分的研究 [J]. 沈阳化工学院学报, 1999, 13(2): 123.
- [30] 黄肖霄, 李殿明, 李玲芝, 等. 山楂叶化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(5): 340-343.
- [31] Gao P Y, Li L Z, Peng Y, *et al.* Monoterpene and lignan glycosides in the leaves of *Crataegus pinnatifida* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2010, 38(5): 988-992.
- [32] Song S J, Li L Z, Gao P Y, *et al.* Terpenoids and hexenes from the leaves of *Crataegus pinnatifida* [J]. *Food Chem*, 2011, 129(3): 933-939.
- [33] 陈凌云, 谢笔钧, 游铜锡. 山楂挥发性化合物的气相色谱-质谱分析 [J]. 色谱, 1997, 15(3): 269-273.
- [34] 高婷婷, 孙洁雯, 杨克玉, 等. SDE-GC-MS 分析鲜山楂果肉中的挥发性成分 [J]. 食品科学技术学报, 2015, 33(3): 22-27.
- [35] 刘霞, 赵淑春, 马秀杰. 山楂果实中蛋白质氨基酸及无机元素的分析测定 [J]. 中国野生植物资源, 1998, 17(2): 123-126.
- [36] 温小萍, 邓卅, 林原, 等. 山楂水提物对大鼠离体胃、肠平滑肌条收缩性的影响研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(11): 978-980.
- [37] 吴建华, 孙净云. 山楂有机酸部位对胃肠运动的影响 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1402-1403.
- [38] 武蕾蕾, 何志鹏. 山楂水提物对肠易激综合征大鼠结肠黏膜 5-HT 和 5-HT_{3R} 表达的影响 [J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(4): 6-9.
- [39] 朱振平, 刘忠华, 赵敏, 等. 山楂提取物对胃黏膜损伤具有辅助保护功能的研究 [J]. 山东化工, 2019, 48(7): 52.
- [40] 路雪雅, 焦玉凤, 李波, 等. 复方山楂冲剂对血液粘度和血小板聚集性的影响 [C]. // 二零一三年编辑出版年会暨中医药慢病防控学术交流会议论文集 [A] 张家港, 2013: 240-243.
- [41] 郭新跃. 山楂降脂方联合非诺贝特、缬沙坦治疗 NAFLD 所致肾小球滤过率估算值减低疗效及对 RAS 系统和血流动力学的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(23): 2594-2598.
- [42] 孔令举. 单味山楂治疗产后瘀滞腹痛 [J]. 吉林中医药, 1990, 10(5): 20.
- [43] Rajendran S, Deepalakshmi P D, Parasakthy K, *et al.* Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 123(1/2): 235-241.
- [44] 刘北林, 董继生, 倪小虎, 等. 山楂黄酮提取及降血脂研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(5): 324-327.
- [45] 林秋实, 陈吉棣. 山楂及山楂黄酮预防大鼠脂质代谢紊乱的分子机制研究 [J]. 营养学报, 2000, 22(2): 131-136.
- [46] 牛真真, 赵新玲, 郭遥遥, 等. 响应面法优化山楂核总酚酸提取工艺及其降脂活性 [J]. 青岛科技大学学报: 自然科学版, 2019, 40(4): 38-45.
- [47] Zhu R G, Li T P, Dong Y P, *et al.* Pectin pentasaccharide from hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge. var. *major*) ameliorates disorders of cholesterol metabolism in high-fat diet fed mice [J]. *Food Res Int*, 2013, 54(1): 262-268.
- [48] 杨莺, 李海波. 山楂通过肠道菌群治疗脂质代谢异常的实验 [J/OL]. 中华中医药学刊: 1-8 [2020-03-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200303.1759.002.html>.
- [49] 谢伟华, 孙超, 刘淑敏. 山楂黄酮对高脂血模型小鼠血脂及生脂基因转录表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 224-229.
- [50] 刘新迎, 周联, 梁瑞燕, 等. 通过对 3T3-L1 细胞的作用探讨山楂叶总黄酮调脂机制 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5): 1066-1068.
- [51] 杨方才. 山楂降脂汤治疗高脂血症疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(5): 692-693.
- [52] 崔国雄, 呼延东, 马强, 等. 阿托伐他汀钙联合复方山楂口服液治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(28): 38-39.
- [53] 肖婷, 张春梅, 张晓纯, 等. 虎杖与山楂提取物配伍对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的干预研究 [J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 118-119.
- [54] Shatoor A S, Al Humayed S, Alkhateeb M A, *et al.* *Crataegus aronia* protects and reverses vascular inflammation in a high fat diet rat model by an antioxidant mechanism and modulating serum levels of oxidized low-density lipoprotein [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 38-48.
- [55] Zheng X, Li X, Chen M, *et al.* The protective role of hawthorn fruit extract against high salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats: Impact on oxidative stress and metabolic patterns [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 849-858.
- [56] 苏金平, 刘干中, 彭继道. 五种中草药对钙通道阻滞作用的初步研究 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 45-47.
- [57] Alexa C, Dwan V, Bradley M E, Cloud D, Vilcins B J, *et al.* The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review [J]. *Adv Integrat Med*, 2020, 7(3): 167-175.
- [58] 刘春丽, 张凤林, 李明凯, 等. 山楂提取物对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 心脏杂志, 2006, 18(2): 121-122, 127.
- [59] 冷建春. 人参山楂饮治疗急性心肌梗死 62 例的临床观察小结及人参山楂饮对大鼠急性心肌缺血一再灌注损伤模型影响的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学,

- 2006.
- [60] 高东雁, 刘健, 李卫平, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血性损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 64-66.
- [61] 周玲, 邓琳, 赵湜. 山楂总黄酮抗心肌缺血作用及机制 [J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(6): 475-477.
- [62] 赵文婷, 刘溪, 朱竟赫, 等. 山楂总黄酮对心肌缺血大鼠尿液代谢谱的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(10): 1674-1680.
- [63] 权赫秀, 金鹏, 李露, 等. 山楂中有机酸对 H₂O₂ 诱导 H9C₂ 心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中药材, 2018, 41(2): 455-458.
- [64] 刘竞天, 李运曼, 龚晓健, 等. 山楂酸对体外乳大鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(9): 743-747.
- [65] 李馨, 黄海燕. 山楂提取物对地高辛诱导大鼠心律失常的拮抗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(11): 2628-2629.
- [66] 唐小荷, 陈震翼. 山楂籽黄酮提取物抗实验性心律失常作用的研究 [J]. 齐鲁药事, 2012, 31(6): 321-322, 326.
- [67] 赵平. 重用山楂汤方辅助溶栓对冠心病心绞痛临床研究 [J]. 四川中医, 2016, 34(12): 68-70.
- [68] Salehi S, Long S R, Proteau P J, *et al.* Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) extract exhibits atropine-sensitive activity in a cultured cardiomyocyte assay [J]. *J Nat Med*, 2009, 63(1): 1-8.
- [69] Halver J, Wenzel K, Sendker J, *et al.* *Crataegus* extract WS®1442 stimulates cardiomyogenesis and angiogenesis from stem cells: A possible new pharmacology for hawthorn? [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1357.
- [70] 涂瑞. 结合系统药理学对山柰酚防治脑缺血再灌注损伤的作用及机制研究 [D]. 西安: 西北大学, 2017.
- [71] 程再兴. 山楂总黄酮对血瘀合并脑缺血动物模型干预作用的研究 [J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(3): 8.
- [72] 甄会莲, 沈碧华, 罗国亮, 等. 山楂消脂胶囊治疗缺血性卒中的疗效及对血清 SP、VIP 水平的影响 [J]. 北方药学, 2020, 17(5): 15-16.
- [73] 韩笑. 山楂果皮和果肉多酚的肝保护及脂质代谢作用研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2017.
- [74] 马蕾, 韩雪, 周晓铮, 等. 山楂原花青素改善肥胖小鼠糖脂代谢紊乱及脂肪肝的研究 [J]. 河北农业大学学报, 2019, 42(2): 95-99.
- [75] Shih C C, Lin C H, Lin Y J, *et al.* Validation of the antidiabetic and hypolipidemic effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 597067.
- [76] Aierken A, Buchholz T, Chen C, *et al.* Hypoglycemic effect of hawthorn in type II diabetes mellitus rat model [J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(13): 4557-4561.
- [77] 王静静. 山楂果叶防治糖脂代谢紊乱作用的比较研究 [D]. 西安: 西北大学, 2020.
- [78] 江震宇. 山楂降血糖、降血脂活性成分及机理初探 [D]. 金华: 浙江师范大学, 2019.
- [79] Pirmoghani A, Salehi I, Moradkhani S, *et al.* Effect of *Crataegus* extract supplementation on diabetes induced memory deficits and serum biochemical parameters in male rats [J]. *IBRO Rep*, 2019, 7: 90-96.
- [80] 彭丹洋. 山楂精纯提取片防治代谢综合征临床疗效评估 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [81] 袁永成. 山楂粗黄酮抗氧化能力及抑菌活性研究 [J]. 农产品加工: 学刊, 2012(2): 53-56.
- [82] 姜珂. 山楂活性组份 CP 联合 β -内酰胺类抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌作用 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2009.
- [83] 郑智, 蒋盈盈, 林芳, 等. 山楂果核挥发油体内抗菌作用研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(5): 416-418.
- [84] 梅龙, 林蓉, 卢朝辉. 红核妇洁洗液体外抗菌实验研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(2): 145-147.
- [85] 李婷. 山楂果皮、果肉多酚抑制 MCF-7 细胞的活性及促进 NO₂-还原释放 NO 的作用 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2014.
- [86] Wen L R, Guo R X, You L J, *et al.* Major triterpenoids in Chinese hawthorn "*Crataegus pinnatifida*" and their effects on cell proliferation and apoptosis induction in MDA-MB-231 cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 149-160.
- [87] Mustapha N, Mokdad-Bzéouich I, Maatouk M, *et al.* Antitumoral, antioxidant, and antimelanogenesis potencies of hawthorn, a potential natural agent in the treatment of melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(3): 211-222.
- [88] 柳嘉, David G P, 景浩. 山楂黄酮提取物的抗氧化活性和对癌细胞生长抑制作用 [J]. 食品科学, 2010, 31(3): 220-223.
- [89] Ma L, Xu G B, Tang X Y, *et al.* Anti-cancer potential of polysaccharide extracted from hawthorn (*Crataegus*) on human colon cancer cell line HCT116 via cell cycle arrest and apoptosis [J]. *J Funct Foods*, 2020, 64: 103677.
- [90] Zhao P, Guo R, Zhang Y Y, *et al.* Phenylpropanoid and dibenzofuran derivatives from *Crataegus pinnatifida* with antiproliferative activities on hepatoma cells [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 93: 103354.
- [91] 张妍, 李厚伟, 孙建平, 等. 山楂果总黄酮的提取分离及体外抗肿瘤活性 [J]. 中草药, 2004, 35(7): 787-789.

- [92] 柳军, 王雪, 罗丹, 等. 五环三萜抑制 A549 细胞生长与促进糖原累积作用的相关性研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(23): 2350-2353.
- [93] 郭法长, 焦风云, 张茂林, 等. 山楂抗癌有效成分的研究 [J]. 河南医科大学学报, 1992, 27(4): 312-314.
- [94] 周芳亮, 胡梅, 胡晶, 等. 山楂酸通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导鼻咽癌 CNE2 细胞自噬研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2481-2485.
- [95] 林科, 张太平, 朱顺, 等. 山楂熊果酸的制备及对小鼠免疫功能和肝癌细胞凋亡的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2007, 27(5): 308-311.
- [96] 王一伦, 李敬双, 李美莹, 等. 山楂黄酮对小鼠脾淋巴细胞的免疫调节作用 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(20): 127-132.
- [97] 张亮亮, 张展诺, 闫可婧, 等. 山楂不同溶剂提取物的抗氧化活性及对 DNA 和蛋白质氧化损伤的保护作用 [J]. 食品研究与开发, 2020, 41(7): 63-68.
- [98] 董银萍, 李拖平. 山楂果胶的抗氧化活性 [J]. 食品科学, 2014, 35(3): 29-32.
- [99] 黄杰, 申婷婷, 马娜, 等. 山楂提取物抗氧化与延长寿命作用的研究 [J]. 营养学报, 2015, 37(3): 283-287.
- [100] Krajka-Kuźniak V, Paluszczak J, Oszmiański J, et al. Hawthorn (*Crataegus oxyacantha* L.) bark extract regulates antioxidant response element (ARE)-mediated enzyme expression via Nrf2 pathway activation in normal hepatocyte cell line [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(4): 593-602.
- [101] Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, et al. The effectiveness of *Crataegus orientalis* M Bieber. (hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128134.
- [102] 田清芬, 郭希让, 尹卫靖. 复方山楂饮对实验性二硫化碳毒性视网膜损害防护作用的组织学研究 [J]. 中华眼底病杂志, 1999, 15(4): 249.
- [103] 刘海涛. 山楂酸对糖皮质激素诱发骨质疏松大鼠的干预作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(14): 1443-1445.
- [104] 崔太昌, 刘秀卿, 徐厚铨, 等. 山楂提取物对环磷酸腺苷致小鼠精子畸变的抑制作用 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18(3): 266-267.
- [105] 陈红宾, 江京俐, 於兰, 等. 4种山楂属植物的药理作用及其 LD₅₀比较 [J]. 中国中药杂志, 1994, 19(8): 454-455.
- [106] 付满玲, 黄雨佳, 刘珉甬, 等. 山楂代用茶对大鼠经口急性毒性实验 [J]. 医学信息, 2020, 33(1): 77-80.
- [107] 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.
- [108] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196, 186.
- [109] 孙敬勇, 杨书斌, 谢鸿霞, 等. 山楂化学成分研究 [J]. 中草药, 2002, 33(6): 483-486.
- [110] Edwards J E, Brown P N, Talent N, et al. A review of the chemistry of the genus *Crataegus* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 79: 5-26.
- [111] 邹丽秋, 王彩霞, 匡雪君, 等. 黄酮类化合物合成途径及合成生物学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(22): 4124-4128.
- [112] 张黎利, 陈玉龙, 贾晓妮, 等. 天然碳苷类化合物的药理作用及生物合成 [J]. 第四军医大学学报, 2008(15): 1438-1440.
- [113] 李小锦, 黄莹莹, 杨珍, 等. 基于效应基准的中药质量生物标志物研究策略 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 204-210.
- [114] 石晓晨, 刘红艳, 刘谦, 等. 一测多评法测定山楂中 7 种成分含量 [J]. 中药材, 2019, 42(1): 116-121.
- [115] 孙协军, 刘羽纯, 潘龙飞, 等. 山楂中齐墩果酸和熊果酸超声提取工艺研究 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(14): 321-326.
- [116] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [117] 张晶. 近红外光谱分析技术在山楂质量控制的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [118] 孟宪生, 包永睿, 王帅, 等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 222-227.

[责任编辑 时圣明]