

青钱柳化学成分及抗代谢性疾病药理作用研究进展

徐若宸¹, 张 鹏^{2,3#}, 向 明^{1,3*}

1. 华中科技大学同济医学院药学院 生物药理学系, 湖北 武汉 430000

2. 华中科技大学同济医学院药学院 中药与天然药物学系, 湖北 武汉 430000

3. 湖北省天然药物化学与资源评价重点实验室, 湖北 武汉 430000

摘 要: 青钱柳 *Cyclocarya paliurus* 为胡桃科青钱柳属植物, 具有生津解渴、降压强心等功效。代谢性疾病包括糖尿病、高血脂、高血压、高尿酸和肝病在内的代谢紊乱性疾病, 是全球亚健康状态的主要原因。青钱柳含有丰富的三萜、黄酮及多糖等活性成分, 具有降血糖、调血脂、降血压、降尿酸和肝脏保护等多种药理活性, 对代谢性疾病有一定的改善作用。通过对青钱柳的化学成分和抗代谢性疾病的药理作用进行综述, 为该资源后续的研究、开发与利用提供参考。

关键词: 青钱柳; 三萜; 黄酮; 糖尿病; 高血脂

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)09-2962-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.09.029

Research progress on chemical constituents and anti-metabolic disease pharmacological effects of *Cyclocarya paliurus*

XU Ruo-chen¹, ZHANG Peng^{2,3}, XIANG Ming^{1,3}

1. Department of Biopharmacology, School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

3. Hubei Key Laboratory of Natural Medical Chemistry and Resource Evaluation, Wuhan 430000, China

Abstract: Qingqianliu (*Cyclocarya paliurus*) belongs to the genus *Cyclocarya* in Juglandaceae family, with the function of engendering liquid and quenching thirst, lowering blood pressure and strengthening heart. Metabolic diseases are recognized as a group of diseases characterized by metabolic disorder, including diabetes, hyperlipidemia, hypertension, high uric acid and liver disease, and are the main cause of sub-health conditions worldwide. *Cyclocarya paliurus* is rich in active ingredients such as triterpenes, flavonoids and polysaccharides, and has hypoglycemia, hypolipidemic, antihypertensive, anti-uric acid, liver protection and other effects. This article reviews the chemical composition and pharmacological effects of *Cyclocarya paliurus* against metabolic diseases, in order to provide reference for the subsequent research, development and utilization of this resource.

Key words: *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Ijinskaja; triterpenes; flavonoids; diabetes; hyperlipidemia

青钱柳 *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Ijinskaja 为胡桃科青钱柳属乔木植物, 又名摇钱树、青钱李、甜茶树, 是冰川时代幸存下来的孑遗物种, 目前仅存于中国, 被列为国家二级保护植物^[1-2]。该植物主要分布于长江以南部分地区, 位于海拔

420~2500 m 的山区、溪谷或石灰岩山地, 喜生于温暖湿润、排水良好的酸性红壤或黄红壤上^[3]。在湖北鹤峰、四川沐山和广西金钟等地, 青钱柳常与其他乔木混生, 组成常绿与落叶阔叶混交林群落, 并且不同气候与土壤条件下青钱柳群落物种组成

收稿日期: 2022-12-08

基金项目: 2022 年湖北省科技计划项目 (2022BEC052)

作者简介: 徐若宸, 女, 硕士研究生, 研究方向为抗炎免疫药理学。E-mail: 1921705289@qq.com

*通信作者: 向 明, 教授, 博士生导师, 从事抗炎免疫药理学研究。E-mail: xiangming@tjmu.edu.cn

#共同第一作者: 张 鹏, 副教授, 硕士生导师, 从事天然药物化学活性成分的研究以及中药新药的开发。E-mail: zhangpeng@hust.edu.cn

差异明显^[4]。青钱柳叶为青钱柳的主要活性部位，具有清热解毒、生津止渴、降压强心的功效^[5]，在湖北鹤峰、江西修水等地被制成保健茶饮用。近年来国内外学者对青钱柳的化学成分及药理活性开展研究，发现其在降血糖、调血脂、降血压、降尿酸和肝脏保护等方面具有较强的活性，具有多成分、多靶点、多环节的治疗特点，使青钱柳的药用价值进一步提高^[6]。

代谢性疾病是一类与遗传、环境和生活方式等因素有关的疾病，包括糖尿病、高血脂、高血压、高尿酸和肝病等，其病因复杂且难以治愈^[7]。随着人们饮食结构和生活方式的改变，代谢性疾病的发病率逐年升高，严重危害人体的生命健康^[8]。代谢性疾病如糖尿病和高血脂多为慢性病，由于长期服用化学药，导致患者产生药物耐药和肝肾损伤等问题。而中药治疗代谢性疾病，具有多成分、多靶点的特点，又可通过辅助治疗改善单一药物治疗引起的不良反应^[9-10]。青钱柳作为我国传统的药食同源植物，因具有降血糖、调血脂、抗高血压、降尿酸等功效，可作为代谢性疾病的重点防治药用植物。本文对青钱柳主要活性成分及抗代谢性疾病药理作用进行综述，并对其在开发应用方面存在的问题进行分析，为青钱柳药用资源的充分利用提供理论依据。

1 青钱柳的活性成分

青钱柳的化学成分研究始于 20 世纪 80 年代，截至目前已从中分离出多种三萜、黄酮、多糖和有机酸等化学成分，此外，青钱柳还含多种无机元素^[6]。本文主要介绍青钱柳中的三萜、黄酮、多糖及常量微量元素。

1.1 三萜

三萜及其皂苷是青钱柳中数量众多的一类化合物，包括四环三萜、裂环四环三萜和五环三萜，因其化学结构复杂，修饰位点多样，可赋予青钱柳丰富的生物学活性^[11]。杨大坚等^[12]从青钱柳的乙醇提取物中分离得到 1 种达玛烷型三萜皂苷甜茶树 A (1)。Kennelly 等^[13]从青钱柳叶和茎中分离出 2 种 3,4-裂环达玛烷型三萜，并将其分别命名为甜茶素 A 和甜茶素 B (2、3)。舒任庚等^[14-15]对青钱柳植物的低极性部位研究并从中分离出青钱柳苷 I、齐墩果酸、乌苏酸和表卡通酸 (4、8~10) 等三萜类成分。钟瑞建等^[16-17]首次从青钱柳叶中分离出五环三萜类化合物，包括青钱柳酸 A、B 和阿江榄仁酸 (5~7)。目前已从青钱柳中分离并鉴定出 150 种三萜类化合物，包括达玛烷型、裂环达玛烷型、齐墩果烷型和乌苏烷型三萜及其皂苷，如青钱柳苷 (4、11、12、16~21、25~32)、青钱柳酸 (5、6)、青钱柳醇 (44~51) 等，各成分名称及结构见表 1 和图 1。

表 1 青钱柳中的三萜化合物
Table 1 Triterpenoids from *C. paliurus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	甜茶树 A	12	16	青钱柳苷 D	20
2	甜茶素 A	13	17	青钱柳苷 E	20
3	甜茶素 B	13	18	青钱柳苷 F	20
4	青钱柳苷 I	14	19	青钱柳苷 G	20
5	青钱柳酸 A	16	20	青钱柳苷 H	20
6	青钱柳酸 B	17	21	青钱柳素 A	20
7	阿江榄仁酸	17	22	白桦脂酸	21
8	齐墩果酸	15	23	科罗素酸	21
9	乌苏酸	15	24	马斯里酸	21
10	表卡通酸	15	25	青钱柳苷 J	22
11	青钱柳苷 B	18	26	青钱柳苷 K	23
12	青钱柳苷 C	18	27	(23E)-(12R,20S)-12,20-dihydroxy-3,4-secodammara-	24
13	α -乳香酸	19		4(28),23,25-trien-3-oic acid-12-O- α -L-arabinopyranoside	
14	β -香树脂醇	19	28	(12R,20S,24S)-20,24-dihydroxy-3,4-secodammara-2(28),	24
15	β -香树脂酮	19		25-dien-3-oic acid-12-O- α -L-arabinopyranoside	

续表 1

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
29	(20S,24R)-(3 α ,12 β)-20,24-epoxydammar-25-ol-12-O- β -D-quinovopyranosyl-3-O- α -L-arabinopyranoside	24	65	白桦脂醇	29
30	青钱柳苷 L	25	66	2 α ,3 β -dihydroxyllupeol	29
31	青钱柳苷 M	25	67	麦珠子酸	29
32	青钱柳苷 N	25	68	3 β -hydroxy-11-oxo-olean-12-28-oic acid	29
33	3 β ,23-dihydroxy-1,12-dioxo-olean-28-oic acid	25	69	olean-12-en-2 α ,3 β -diol	29
34	3 β ,23,27-trihydroxy-1-oxo-olean-12-ene-28-oic acid	25	70	2 α ,3 β ,23-trihydroxyolean-12-ene	29
35	常春藤苷	25	71	(20S,24R)-20,24-epoxy-25-hydroxy-12 β -(α -L-arabinopyranosyloxy)-3,4-seco-dammara-4(28)-en-3-oic acid	30
36	2 α -hydroxyursolic acid	25	72	(20S,24R)-20,24-epoxy-25-hydroxy-12 β -(α -L-arabinopyranosyloxy)-3,4-seco-dammara-4(28)-en-3-oic acid	30
37	3 β ,23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid	25		methyl ester	
38	2 α ,3 β ,23-trihydroxy-12-ene-28-ursolic acid	25	73	(20S,24R)-20,24-epoxy-25-hydroxy-12 β -(β -D-quinovopyranosyloxy)-3,4-seco-dammara-4(28)-en-3-oic acid	30
39	2 α ,3 α ,23-trihydroxyurs-12-ene-28-oic acid	25		methyl ester	
40	2 α ,3 β ,23-trihydroxyoleana-11,13(18)-dien-28-oic acid	25	74	3 β ,19 α ,23-trihydroxy-1-oxo-olean-12-en-28-oic acid	30
41	2 α ,3 α ,23-trihydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid	25	75	1 α ,3 β -dihydroxy-olean-12-en-28-oic acid	30
42	猕猴桃酸	25	76	石榴萜酮	30
43	2 α ,3 β ,23-trihydroxyurs-11-oxo-12-ene-28-oic acid	25	77	olean-12-en-1 β ,3 β ,28-triol	30
44	青钱柳醇 A	26	78	cyclopalitin A	31
45	青钱柳醇 B	26	79	cyclopalitin B	31
46	青钱柳醇 C	26	80	青钱柳苷 R	32
47	青钱柳醇 D	26	81	青钱柳苷 S	32
48	青钱柳醇 E	26	82	青钱柳苷 T	32
49	青钱柳醇 F	26	83	青钱柳苷 U	32
50	青钱柳醇 G	26	84	青钱柳苷 V	32
51	青钱柳醇 H	26	85	青钱柳苷 W	32
52	青钱柳苷 O	27	86	青钱柳苷 X	32
53	青钱柳苷 P	27	87	青钱柳苷 Y	32
54	青钱柳苷 Q	27	88	青钱柳苷 Z ₁	32
55	1 β ,2 α ,3 β ,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-ursolic acid	28	89	青钱柳苷 Z ₂	32
56	2 α ,3 α ,6 β ,19 α ,23-pentahydroxyurs-12-en-28-ursolic acid	28	90	青钱柳苷 Z ₃	32
57	2 α ,3 α ,20 β ,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-ursolic acid	28	91	青钱柳苷 Z ₁	33
58	1 β ,2 α ,3 β ,23-tetrahydroxyurs-12,20(30)-dien-28-ursolic acid	28	92	青钱柳苷 Z ₂	33
59	2 α ,3 α ,23-trihydroxy-12,20(30)-dien-28-ursolic acid-28-O- β -D-glucopyranoside	28	93	青钱柳苷 Z ₃	33
60	1-oxo-3 β ,23-dihydroxyolean-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-xylopyranoside	28	94	青钱柳苷 Z ₄	33
61	2 α ,3 α ,23-trihydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranoside	28	95	青钱柳苷 Z ₅	33
62	19 α -hydroxyasiatic acid	28	96	青钱柳苷 Z ₆	33
63	lup-20(29)-ene-3 β ,16 β -diol	29	97	青钱柳苷 Z ₇	33
64	羽扇豆醇	29	98	青钱柳苷 Z ₈	33
			99	(23E)-(12R,20S)-20-hydroxy-25-oxo-12-O- α -L-arabinopyranosyl-3,4-secodammara-4(28),23(24)-dien-3-oic acid	34

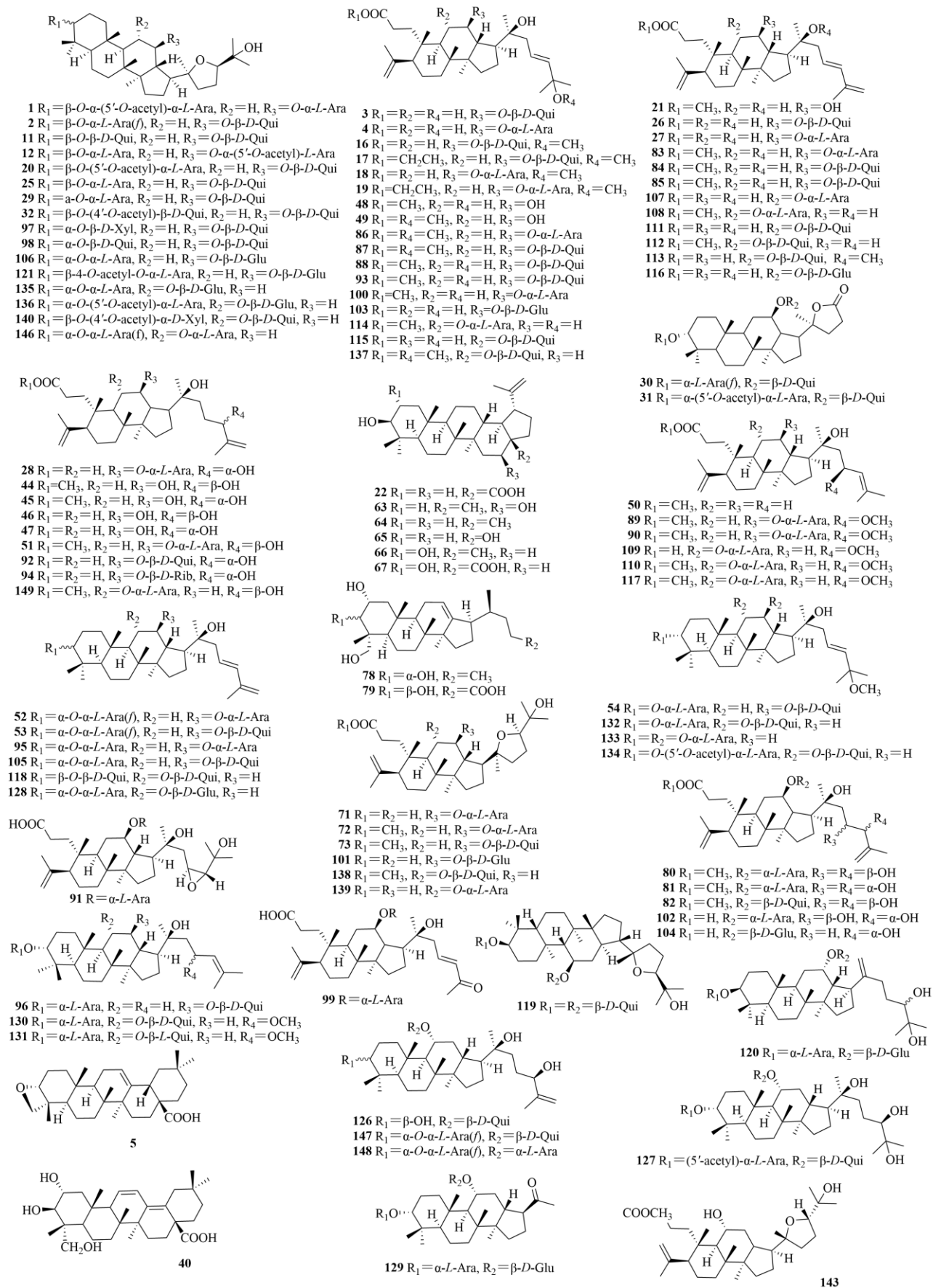
续表 1

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
100	(23E)-(12R,20S)-20,25-dihydroxy-12-O- α -L-arabinopyranosyl-3,4-secodammara-4(28),23(24)-dien-3-oic acid methyl ester	34	123	猕猴桃次酸	38
101	(12R,20S,24R)-25-hydroxy-20,24-epoxy-12-O- β -D-glucopyranosyl-3,4-secodammara-4(28)-en-3-oic acid	34	124	积雪草酸 II	38
102	(12R,20S,23R,24S)-20,23,24-trihydroxy-12-O- α -L-arabinopyranosyl-3,4-secodammara-4(28),25(26)-dien-3-oic acid	35	125	23-trans-p-coumaroyloxy-2 α ,3 β -dihydroxyphenyl-12-en-28-acid	38
103	(23E)-(12R,20S)-20,25-dihydroxy-12-O- β -D-glucopyranosyl-3,4-secodammara-4(28),23(24)-dien-3-oic acid	35	126	青钱柳苷 Z ₉	39
104	(12R,20S,24S)-20,24-dihydroxy-12-O- β -D-glucopyranosyl-3,4-secodammara-4(28),25(26)-dien-3-oic acid	35	127	青钱柳苷 Z ₁₀	39
105	(20S,23E)-3 α ,12 β ,20-trihydroxy-12-O- β -D-quonovopyranosyl-dammara-23,25-diene-3-O- α -L-arabinopyranoside	36	128	青钱柳苷 Z ₁₁	39
106	(20S,24R)-20,24-epoxy-3 α ,12 β ,25-trihydroxy-12-O- β -D-glucopyranosyl-dammara-3-O- α -L-arabinopyranoside	36	129	青钱柳苷 Z ₁₂	39
107	青钱苷 A	37	130	青钱柳苷 Z ₁₃	39
108	青钱苷 B	37	131	青钱柳苷 Z ₁₄	39
109	青钱苷 C	37	132	青钱柳苷 Z ₁₅	39
110	青钱苷 D	37	133	青钱柳苷 Z ₁₆	39
111	青钱苷 E	37	134	青钱柳苷 Z ₁₇	39
112	青钱苷 F	37	135	青钱柳苷 Z ₁₈	39
113	青钱苷 G	37	136	青钱柳苷 Z ₁₉	39
114	青钱苷 H	37	137	青钱苷 S	40
115	青钱苷 I	37	138	青钱苷 T	40
116	青钱苷 J	37	139	青钱苷 U	40
117	青钱苷 K	37	140	青钱苷 V	40
118	青钱苷 L	37	141	积雪草酸	41
119	青钱苷 M	37	142	23-hydroxy-1-oxo-olean-2,12-dien-28-oic-acid	42
121	(24R)-3 β -[(4-O-acetyl- α -L-arabinopyranosyl)oxy]-25-hydroxy-20,24-epoxydammara-12 β -yl-6-deoxy- β -D-glucopyranoside	38	143	(20S,24R)-20,24-epoxy-11 α ,25-dihydroxy-3,4-secodammara-4(28)-en-3-oic acid methyl ester	42
122	2 α ,3 β ,23-trihydroxylurs-12,20(30)-dien-28-oic acid- β -D-glucopyranoside	38	144	1 α ,2 α ,3 β ,23-tetrahydroxyolean-12-en-28-oic-acid	43
			145	2 α ,3 β ,22 α -trihydroxylurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranoside	43
			146	青钱苷 N	43
			147	青钱苷 O	43
			148	青钱苷 P	43
			149	青钱苷 Q	43
			150	青钱苷 R	43

1.2 黄酮

青钱柳含有丰富的黄酮类化合物,其中绝大多数为山柰酚、槲皮素等黄酮醇结构,此外还有少量异黄酮、二氢黄酮和异戊二烯黄酮醇等化合物,这些黄酮苷元可与葡萄糖、鼠李糖和甘露糖等单糖连接形成黄酮苷。易醒等^[44]首次从青钱柳的乙醇提取物中得到山柰酚、槲皮素和异槲皮苷(151~153)。李俊等^[45]从青钱柳叶的丙酮提取物中分离得到山柰酚-7-O- α -L-鼠李糖和山柰酚-4'-甲醚-7-O-

β -D-甘露糖(155、156)。张晓琦等^[46]从青钱柳的干燥叶粗粉乙醇提取液中分离得到山柰酚 3-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷(154)。舒任庚等^[47]从青钱柳叶的乙醇提取物中分离出槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖苷(158)。Ye 等^[48]从青钱柳叶的正丁醇提取物中分离出 13 种新型黄酮醇糖苷(180~192),生物活性研究发现该类化合物对黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)有一定的抑制活性,同时也能抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞释放一



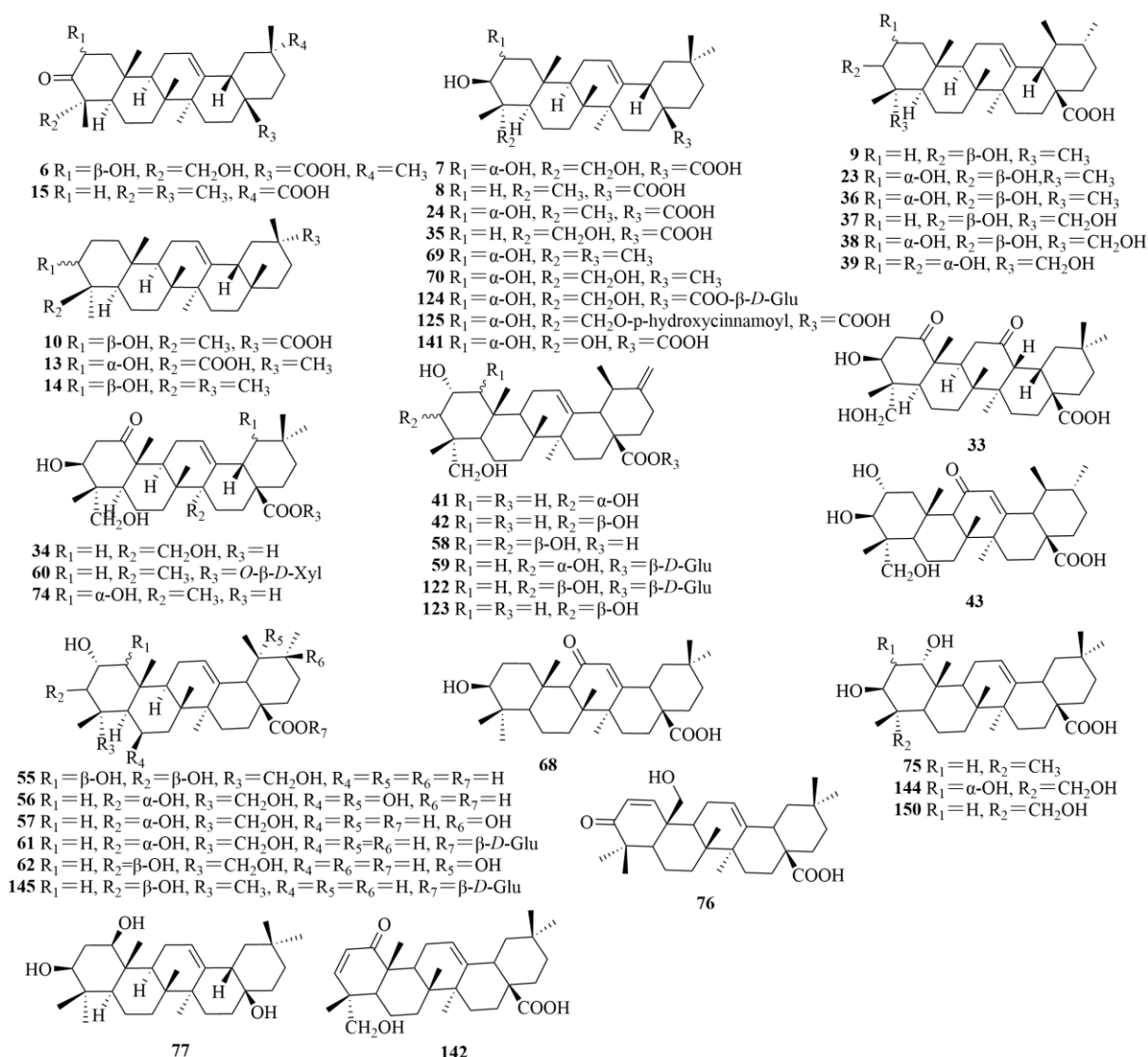


图 1 青钱柳中三萜类化合物的结构

Fig. 1 Structures of triterpenoids from *C. paliurus*

氧化氮，表明这种黄酮醇糖苷具有抗尿酸和抗炎活性。青钱柳中黄酮类化合物名称及结构见表 2 和图 2。

1.3 多糖

青钱柳多糖主要由葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、木糖、鼠李糖、和甘露糖等单糖组成。Xie 等^[58]经阴离子交换柱分离纯化得到由葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖和木糖组成的青钱柳多糖 CPP (203)，相对分子质量为 9.00×10^5 。随后，通过超滤膜工艺模拟工业生产从青钱柳叶的水溶性成分中分离出 4 种相对分子质量在 $6.00 \times 10^3 \sim 3.00 \times 10^5$ 的多糖馏分，分别为 CCPS-A~D (204~207)^[59]。王小江等^[60]采用水提醇沉淀分离，再经离子交换树

脂纯化得青钱柳多糖 CP50 (208)，相对分子质量为 5.90×10^4 ，由半乳糖酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、鼠李糖和葡萄糖酸组成，且具有较好的 α -葡萄糖苷酶抑制活性。对 CP50 进一步纯化得到一种新型果胶样多糖 CP-III (209)^[61]，相对分子质量为 7.27×10^4 。这种可溶于水并高度支化的多糖 CP-III 可用作药物载体。An 等^[62]通过超声提取醇沉淀分离出一种青钱柳多糖 CPP (210)，进一步用 DEAE-纤维素纯化得到 CPP-D (211)，其中 CPP 相对分子质量为 1.15×10^5 ，组成单糖为鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖；CPP-D 的相对分子质量为 9.10×10^3 ，由甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成。

表 2 青钱柳中的黄酮类化合物
Table 2 Flavonoids from *C. paliurus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
151	山柰酚	44	178	柚皮素	55
152	槲皮素	44	179	山柰酚-3- <i>O</i> -(3- <i>O</i> -乙酰基- α - <i>L</i> -吡喃鼠李糖苷)	55
153	异槲皮苷	44	180	淫羊藿次苷 D	48
154	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸苷	46	181	淫羊藿次苷 E	48
155	山柰酚-7- <i>O</i> - α - <i>L</i> -鼠李糖	45	182	淫羊藿次苷 F	48
156	山柰酚-4'-甲醚-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -甘露糖苷	45	183	淫羊藿次苷 G	48
157	3,6,3',5'-四甲氧基-5,7,4'-三羟基黄酮醇	49	184	淫羊藿次苷 H	48
158	槲皮素-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -鼠李糖苷	47	185	淫羊藿次苷 I	48
159	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸钠盐	50	186	淫羊藿次苷 J	48
160	槲皮素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖醛酸钠盐	50	187	淫羊藿次苷 K	48
161	杨梅素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖醛酸钠盐	50	188	8-(3,3-dimethylallyl)-5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavonol-3-[<i>O</i> -2- <i>C</i> -carboxy-3,5-dideoxy- β - <i>D</i> -erythro-pentofuranosyl-(1-2)- α - <i>L</i> -rhamnopyranoside]-7-(β - <i>D</i> -glucopyranoside)	48
162	槲皮素-3- <i>O</i> - α - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸	51	189	淫羊藿次苷 B	48
163	槲皮素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸	51	190	朝藿定 A	48
164	杨梅素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸	51	191	朝藿定 B	48
165	7-hydroxyl-4'-methoxy isoflavone	52	192	朝藿定 C	48
166	4'-methoxyisoflavone-7- <i>O</i> -[α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl (1 $\rightarrow$ 6)]- β - <i>D</i> -glucopyranoside	52	193	淫羊藿次苷 L	56
167	杨梅素	52	194	淫羊藿次苷 M	56
168	山柰酚-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃鼠李糖苷	53	195	淫羊藿次苷 N	56
169	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃半乳糖苷	53	196	淫羊藿次苷 O	56
170	山柰酚-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -(4''- <i>E</i> - <i>p</i> -香豆酰基)吡喃鼠李糖苷	53	197	淫羊藿苷 B	56
171	山柰酚-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	23	198	南酸枣苷	56
172	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	23	109	quercetin-3- <i>O</i> -(4''-methoxy)- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl	57
173	山柰酚-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃阿拉伯糖苷	23	200	金丝桃苷	57
174	芹菜素	54	201	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖醛酸丁酯	57
175	异泽兰黄素	54	202	淫羊藿次苷 E4	57
176	3,7,8,3'-四羟基-4'-甲氧基黄酮	54			
177	3,5-二羟基-7-甲氧基-3'-4'-二甲氧基黄酮	54			

对青钱柳多糖进行特定官能团修饰,如磷酸化、硫酸化、羧甲基化和乙酰化修饰等^[63-66],可赋予其更好的生物学活性,这也是青钱柳多糖研究热点之一。Xie 等^[63]用三聚磷酸钠和偏磷酸钠合成青钱柳多糖的磷酸化衍生物 P-CP,并证明 P-CP 能提高 RAW264.7 的细胞活力并有着更强的抗氧化能力。Han 等^[64]通过氯磺酸-吡啶法对青钱柳粗多糖 CPP 和纯化多糖 CPP_{0.05} 进行硫酸化得到 S-CPP 和 S-CPP_{0.05},发现 CPP 对小鼠骨髓来源树突状细胞的免疫调节作用强于 CPP_{0.05},S-CPP 展现出更好

的活性。Xie 等^[65]采用硫酸化和羧甲基化试剂分别制备青钱柳多糖的硫酸化衍生物 S-CP 和羧甲基化衍生物 CM-CP,体外研究表明二者均有很强的自由基清除能力,能保护 RAW264.7 细胞免受自由基损伤,并在一定程度上降低肿瘤细胞的活力。Meng 等^[66]使用乙酸酐制备青钱柳多糖的乙酰化衍生物 Ac-CPP_{0.1},体外研究表明 Ac-CPP_{0.1} 可通过核因子 E2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 信号通路提高细胞的抗氧化能力。青钱柳多糖的相对分子质量与组成信息见表 3。

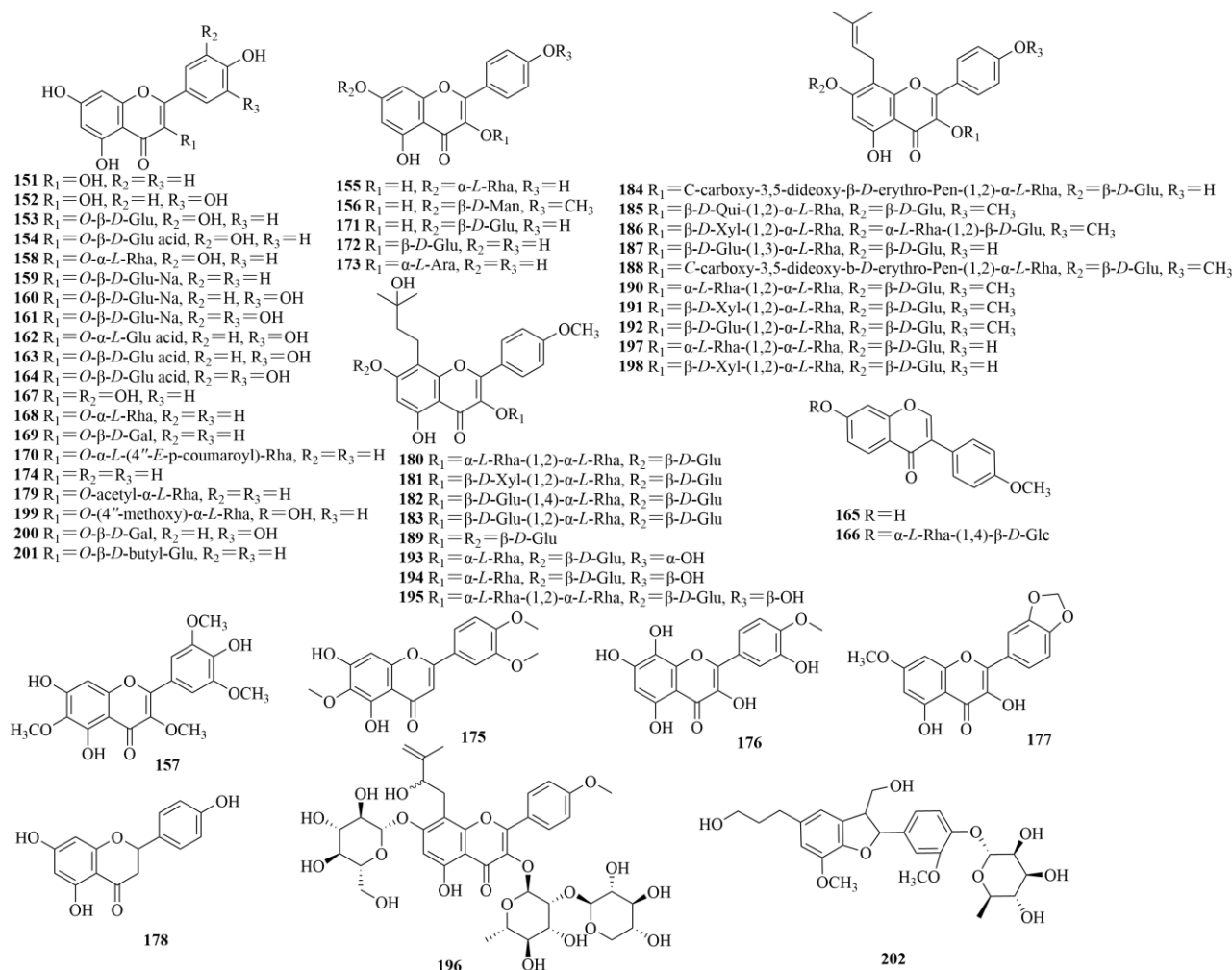


图2 青钱柳黄酮类化合物的结构

Fig. 2 Structures of flavonoids from *C. paliurus*

1.4 常量及微量元素

青钱柳中不仅含有磷、镁、钾、钙等人体所必需的常量元素，还含有许多对人体有保健功能的微量元素，包括锰、铁、铜、锌、镍、硒、钒等。李磊等^[71-73]通过对青钱柳中的常量及微量元素进行全面的的研究，发现青钱柳嫩叶干制品含有极为丰富的人体必需元素，其中镁、钾、钙的质量分数高于 3000 $\mu\text{g/g}$ ，锰、铁的质量分数为 100~1000 $\mu\text{g/g}$ ，锌、铜、钠、镍的质量分数为 10~100 $\mu\text{g/g}$ ，铬、硒、钒的质量分数分别为 4.80、0.68、5.66 $\mu\text{g/g}$ 。比较青钱柳冲泡和煮茶后元素的浸出率，发现煮泡后元素浸出率较高，表明将该植物煮泡可获得更丰富的元素含量^[73]。研究青钱柳水浴提取液和微波提取液中微量元素的化学形态，发现元素的有机、无机形态在这 2 种萃取液的分布情况有一定差异，具体表现为镍、铜、铬、钒的有机态在水浴提取液中含量的

高，锌有机态的含量一直比无机态的高，表明不同萃取方式可能会对微量元素的形态进行选择提取^[72]。此外，通过研究青钱柳叶干制品中的锌、锰、镁、铁等元素在不同溶剂中的溶出特性，发现与常温水浴相比微波萃取效果较好，且元素在人工胃酸中的溶出量较大，此结果为该植物资源的药物剂型开发提供理论基础^[71]。

除了不同的提取方法可能会对青钱柳元素的利用造成影响，不同采摘部位、种源和采收时间的青钱柳元素含量也会存在较大差异。柏文恋等^[74]研究了黔产青钱柳叶片中氮、磷、钾、铁、锰、铜、锌元素含量的变化规律，发现青钱柳叶片对营养元素的富集能力更高，黎平种源、广西种源和江西种源青钱柳元素的含量各不相同，并且在同一种源同一种种植模式下 4 月份采集的青钱柳叶片营养元素总量最高。

表 3 青钱柳中的多糖

Table 3 Polysaccharides from *C. paliurus*

编号	命名	单糖组成 (物质的量比)	相对分子质量	文献
203	CPP	葡萄糖-鼠李糖-阿拉伯糖-木糖-甘露糖-半乳糖 (32.7 : 9.33 : 30.6 : 3.48 : 10.4 : 13.5)	9.00×10^5	58
204	CPPS-A	—	$>3.00 \times 10^5$	59
205	CPPS-B	—	$1.00 \times 10^5 \sim 3.00 \times 10^5$	59
206	CPPS-C	—	$6.00 \times 10^3 \sim 1.00 \times 10^5$	59
207	CPPS-D	—	$<6.00 \times 10^3$	59
208	CP50	半乳糖酸-葡萄糖-半乳糖-阿拉伯糖-甘露糖-木糖-鼠李糖-葡萄糖酸 (29.1 : 25.6 : 16.5 : 9.3 : 6.7 : 6.1 : 4.1 : 2.6)	5.90×10^4	60
209	CP-III	半乳糖-阿拉伯糖-半乳糖酸-鼠李糖-甘露糖 (31.1 : 27.5 : 22.0 : 6.7 : 5.8 : 3.8 : 3.1)	7.27×10^4	61
210	CPP	鼠李糖-阿拉伯糖-木糖-甘露糖-葡萄糖-半乳糖 (0.021 : 0.237 : 0.020 : 0.036 : 0.454 : 0.231)	1.15×10^5	62
211	CPP-D	甘露糖-葡萄糖-半乳糖 (0.235 : 0.677 : 0.088)	9.10×10^3	62
212	CPP	鼠李糖-阿拉伯糖-木糖-甘露糖-葡萄糖-半乳糖 (1.00 : 2.23 : 0.64 : 0.49 : 0.63 : 4.16)	1.35×10^5	67
213	CP	阿拉伯糖-半乳糖-葡萄糖-半乳糖酸 (1.0 : 4.6 : 3.5 : 4.5)	1.36×10^6	68
214	UCP	阿拉伯糖-半乳糖-葡萄糖-半乳糖酸 (1.0 : 5.9 : 3.9 : 4.4)	1.34×10^6	68
215	CPP-3	鼠李糖-阿拉伯糖-木糖-甘露糖-葡萄糖-半乳糖 (0.060 : 0.109 : 0.053 : 0.128 : 0.293 : 0.357)	$5.69 \times 10^4, 4.94 \times 10^3$	69
216	CPP-2	鼠李糖-甘露糖-葡萄糖-半乳糖 (1.00 : 0.78 : 3.22 : 0.45)	$3.07 \times 10^5, 3.70 \times 10^3$	70

2 青钱柳对代谢性疾病的改善作用

2.1 糖尿病

现代药理学研究表明青钱柳对糖尿病动物模型有很好的降血糖效果,其降糖作用表现出多成分、多靶点、多环节的特点^[75],三萜类、黄酮类、多糖类化合物及一些微量元素均与其降糖作用相关。Lin等^[75]基于网络药理学验证青钱柳中对糖尿病治疗效果有重要作用的7种三萜化合物,包括阿江榄仁素 II、 α -乳香酸、 β ,23-dihydroxy-1,12-dioxo-olean-28-oic acid、23-trihydroxyurs-11-oxo-12-ene-28-oic acid 和青钱柳苷 K 等,及它们作用的信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (protein tyrosine phosphatase non receptor type 1, PTPN1)、酸性磷酸酶 1、前列腺素内过氧化物合酶 2、血管内皮生长因子 A 等 15 种靶蛋白和相关的 15 条信号通路,从理论上解释青钱柳多靶点、多通路调节血糖的机制特点。白玉

晓等^[10]通过青钱柳活性成分筛选与血糖调节靶点预测,探讨青钱柳调节血糖的作用机制,发现青钱柳的山柰酚、咖啡酸和槲皮素等核心成分可通过调节雌激素受体 2、PTPN1、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloprotein-2, MMP-2)、MMP-9、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、糖原合酶激酶-3 β 等靶点调节血糖。

研究发现青钱柳多糖、黄酮成分或青钱柳乙醇提取物、水提取物等均可降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠模型的血糖,其作用方式包括增强糖尿病小鼠对葡萄糖耐受力、抑制 α -葡萄糖苷酶活力、保护胰岛 β 细胞等^[76-80]。扶丽君等^[81]采用高脂饲料结合链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 构建 2 型糖尿病大鼠模型,青钱柳叶水提取物 ig 给药 4 周后模型大鼠空腹血糖和胰岛素水平显著降低,胰岛素敏感指数得到改善,肝脏胰岛素受体、胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2) 的 mRNA 水平升高。江新湄等^[82]研究发现青钱柳降糖组方可上调糖尿病大鼠血清中超氧化物歧化酶 (superoxide

dismutase, SOD) 和谷胱甘肽水平, 降低丙二醛、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达水平, 通过抗氧化和抗炎作用保护胰岛组织, 从而改善 2 型糖尿病大鼠的高血糖症状和糖耐受情况。周琴等^[83]发现青钱柳三萜可通过抑制细胞产生活性氧, 增强内源性抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、SOD、过氧化氢酶 (catase, CAT) 的活性改善 STZ 诱导的大鼠胰岛细胞瘤 INS-1 细胞的自噬和凋亡。Yoshitomi 等^[84]研究表明青钱柳提取物可激活 IRS1/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 1.60×10^4 的 Akt 底物 (AS160) 信号通路发挥胰岛素样作用, 诱导小鼠成肌 C2C12 细胞通过葡萄糖转运蛋白 3 (glucose transporters 3, GLUT3) 易位摄取葡萄糖, 青钱柳提取物的胰岛素样作用可减少糖尿病患者所需胰岛素, 是糖尿病治疗的新型口服活性药物的潜在来源。王依婷等^[85]通过体外实验探究青钱柳三萜酸对胰岛素抵抗胰岛 α 细胞胰高血糖素分泌的影响, 发现该成分可通过激活 IRS/PI3K/Akt 信号通路改善高糖所致的胰岛 α 细胞胰岛素抵抗。

青钱柳对糖尿病相关并发症, 如血脂异常、氧化应激、糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 等, 也有一定的改善作用。王晓红等^[86]通过研究青钱柳水提取物对 DN 大鼠的影响, 发现青钱柳水提取物能显著降低 DN 大鼠总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 等含量, 并提高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、国际标准化比值、凝血酶原时间比值、总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC)、SOD、GSH-Px 和 CAT 水平, 提示青钱柳水提取物对 DN 模型大鼠有调血脂、抗脂质过氧化、抑制高凝状态、活化纤溶系统从而保护肾功能的作用。Yang 等^[87]发现青钱柳三萜可下调细胞间黏附因子-1 和血管细胞黏附因子-1, 改善肾内皮功能, 也可缓解 H_2O_2 诱导的内皮损伤, 归因于青钱柳三萜对 Akt 和内皮型一氧化氮合酶的磷酸化水平及 Rho 激酶和精氨酸酶 2 的表达水平的下调作用。Zhang 等^[88-89]发现青钱柳中的积雪草酸和阿江榄仁酸对

DN 及视网膜病变的预防作用, 积雪草酸通过与转化生长因子- β 受体 I (transforming growth factor- β receptor I, TGF- β RI) 结合选择性阻断 TGF- β RI 与 Smad3 相互作用, 并下调 collagen I, 纤连蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白等纤维化蛋白的表达, 激活自噬-溶酶体系统以抑制纤维化。阿江榄仁酸可通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 途径保护视网膜细胞免受 STZ 引起的氧化应激和炎症, 以改善视网膜病变。Wang 等^[90]则证明青钱柳叶的乙醇提取物可上调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 水平并降低 Bcl-2 相关 X 蛋白、Caspase-3、Caspase-9, 增加小鼠心脏组织中 SOD、GSH-Px 和 CAT 活性, 降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子, 调节 PI3K/Akt/核因子- κ B 通路抑制糖尿病小鼠的病理性心脏损伤。

2.2 高脂血症

青钱柳活性成分可以通过多种途径调血脂。黄明圈等^[91]、叶振南等^[92]、李楠等^[93-94]、胡文兵等^[95]、和王蔚倩等^[96]研究均证实青钱柳可降低高脂血症动物模型中总胆固醇、三酰甘油、LDL-C 水平, 同时升高 HDL-C 水平, 其活性与洛伐他汀相当。

李楠等^[93-94]发现青钱柳多糖能显著提高过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、PPAR γ 、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS)、GLUT4 和三酰甘油酯酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 等脂质代谢相关基因的 mRNA 表达水平, 进而缓解高脂血症。Ma 等^[97]研究证实青钱柳乙醇提取物可以抑制正常和高脂血症小鼠血清中富含三酰甘油的乳糜微粒载脂蛋白 (apoB48) 的活性。Jiang 等^[98]发现青钱柳氯仿提取物表现出极佳的抗高脂活性, 其部分机制为提高胆固醇 7 α -羟化酶的活性和 mRNA 含量, 促进胆固醇转化为胆汁酸, 并抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶以降低胆固醇的生物合成。赵静等^[99]对高脂血症小鼠 ig 青钱柳多糖水溶液后, 小鼠肝脏组织中的 SOD 和 CAT 以及脂肪组织中的 SOD、GSH-Px 的 mRNA 表达水平显著升高, 表明青钱柳多糖可通过调节高脂血症小鼠抗氧化相关基因的表达, 增强其机体抗脂质过氧化能力。许光远等^[100]以 FFA 诱导的大鼠肝癌 H4-IIIE 细胞为模型探究青钱柳总皂苷对脂肪代谢的影响, 结

果表明青钱柳总皂苷干预能显著降低 H4-IIE 细胞的脂质沉积,并且升高细胞中 AMPK 和乙酰辅酶 A 羧化酶蛋白磷酸化水平,降低胆固醇应答元件结合蛋白 1c 和 *FAS* mRNA 表达水平。Zhai 等^[101]利用脂质组学、血清-药理学和网络药理学方法预测青钱柳的调血脂作用机制,表明青钱柳活性成分的预测靶点 Bcl-2、PTPN1 等和与之相关的脂质组靶标磷脂酶基因 *PLD2*、*PLA2G* (*s*)、PI3K 家族成员可能是青钱柳对糖尿病性血脂异常产生影响的原因,青钱柳可通过 PI3K 和 MAPK 信号通路减少肝细胞内脂滴的积累和调节糖尿病小鼠的循环脂质以实现糖尿病血脂异常的改善作用。Yang 等^[102]证明青钱柳多糖可以显著降低肝脏中瘦素和微粒体三酰甘油转运蛋白脂质代谢相关基因启动子的 DNA 甲基化水平,进而调节其 mRNA 水平,从而调节血脂。

2.3 高血压

研究发现青钱柳的醇提取物和水提取物对高血压有明显的缓解作用。张彩珠等^[103]对家兔耳缘静脉注射由生理盐水配制的 0.1%青钱柳溶液后,检测到家兔动脉血压、心率显著降低,而肠系膜微动、静脉血管扩张,血液流速加快,血流量增加,表明青钱柳对家兔肠系膜微循环障碍方面有明显的改善作用,同时也有助于降低心率和动脉血压。刘晓霞等^[104]探究了青钱柳叶的水提取物对 N_{ω} -硝基左旋精氨酸甲酯盐酸盐诱导的高血压大鼠的影响,发现青钱柳治疗后高血压大鼠的收缩压和舒张压均降低,与卡托普利治疗效果相当,主动脉病理切片显示青钱柳治疗组左心室和肾脏质量指数下降,主动脉中膜增厚现象得到了一定的缓解。侯小利等^[105]研究发现青钱柳总黄酮具有一定降血压作用,具体表现为显著降低自发性高血压大鼠的收缩压、舒张压,缓解左心室、肾脏、脾脏和主动脉病变,增加红细胞、血红蛋白、GSH-Px、一氧化氮和一氧化氮合酶含量,降低血浆心房钠尿肽含量,在某种程度上逆转自发性高血压大鼠的靶器官损害作用。

2.4 高尿酸血症

尿酸是嘌呤化合物代谢的终末产物,嘌呤代谢紊乱使尿酸生成过多,或尿酸排泄减少时则会引发高尿酸血症,诱发肾功能障碍、痛风等疾病^[106]。最近的研究表明青钱柳对尿酸有一定抑制作用,其机制包括抑制 XOD 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain

associated protein 3, NLRP3) 炎症小体。Ye 等^[48]发现青钱柳叶的新型戊二烯基黄酮苷可抑制 XOD,其中活性最好的淫羊藿次苷 E 和淫羊藿次苷 J 对 XOD 的半数抑制浓度分别为 (31.81 ± 2.20) 、 (29.71 ± 3.69) $\mu\text{mol/L}$ 。XOD 是尿酸生物合成中一种重要酶,催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤,最后产生尿酸。当 XOD 异常积累会导致尿酸的过度产生,因此 XOD 是治疗高尿酸血症的关键靶点。Xia 等^[107]研究表明青钱柳多糖对 STZ 诱导的 DN 有一定改善作用,高剂量组可逆转糖尿病组小鼠体内尿酸水平的升高。罗丹等^[108]对高尿酸血症小鼠连续 ig 给药 14 周的富硒青钱柳-黄精复方后,小鼠的血清尿酸、尿素氮及肌酐水平显著降低,XOD、黄嘌呤脱氢酶和腺苷脱氢酶的活力受到明显抑制,表明该复方可缓解高尿酸血症小鼠的症状。Lou 等^[109]报道青钱柳中的一种三萜类化合物 3 β ,23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid,可通过 PI3K/Akt/mTOR 依赖性自噬抑制 NLRP3 炎症小体的表达,从而改善由高尿酸引起的痛风。Zhu 等^[110]发现青钱柳水提取物可以显著抑制 XOD 的活性,降低高尿酸血症小鼠的尿酸含量,并通过抑制 NLRP3 炎症小体和 IL-1 β 的表达改善肾脏炎症。

2.5 肝脏保护

有研究发现,青钱柳可通过减轻肝脏氧化应激和炎症反应而具有一定保肝作用。Hu 等^[111]发现青钱柳叶中类黄酮成分可抑制肝脏中氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,预防脂多糖/D-半乳糖胺诱导的急性肝功能衰竭。Xie 等^[112]初步研究发现青钱柳叶中黄酮类化合物对 CCl_4 诱导的小鼠急性肝损伤也有一定的保护作用,可显著降低小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和肝脏组织中丙二醛水平,升高小鼠肝脏组织中 SOD 和 T-AOC 的水平。Jiang 等^[113]发现青钱柳三萜提取物对糖尿病引起的肝脏炎症具有改善作用。Yang 等^[114]发现青钱柳乙醇提取物可通过脂肪自噬途径诱导肝脏脂肪清除,从而改善非酒精性脂肪肝病。Chen 等^[115]通过 RNA-seq 与分子生物学技术相结合的方法揭示青钱柳多糖对人正常肝细胞 L02 的保护作用,发现青钱柳多糖可调节 PI3K/Akt 以及 MAPK 活性,增加 SOD、HO-1 和醌氧化还原酶 1 等抗氧化酶的活性,减轻肝细胞的氧化应激并恢复线粒体功能,从而对 H_2O_2 诱导的 L02 细胞氧化损伤具有一定的保护作用。

3 结语与展望

青钱柳被称为医学界“第三棵树”，是一种极具开发潜力的药用植物，尤其对改善糖尿病有着独特的作用^[116]。现代药理学也证实青钱柳对调血脂、降血压、提高免疫力、抗肿瘤和抗衰老有一定的功效^[117]。随着中医药现代研究的发展，通过对青钱柳的化学成分和药理作用的深入研究，已从中分离并鉴定出 150 种三萜，52 种黄酮及多糖和有机酸等。其中，阿江榄仁酸、 α -乳香酸等三萜化合物和山柰酚、槲皮素等黄酮化合物是青钱柳降糖作用的主要活性成分，可靶向 STAT3、PTPN1、MMP-2、MMP-9、IGF1R 等血糖相关蛋白调节血糖。此外，青钱柳多糖也能通过调节 *PPAR α* 、*PPAR γ* 、*FAS*、*GLUT3* 和 *ATGL* 等脂质代谢相关基因，进而缓解高脂血症。青钱柳的活性成分对代谢性疾病的改善作用有多成分、多靶点的优势。

虽然青钱柳活性成分和药理作用的研究已取得一定的进展，但青钱柳药用开发尚处于实验室阶段，除保健茶外，未有其他保健产品和药品获批上市。青钱柳分布较广，地域差异较大，不同种源成分和活性有所不同。青钱柳治疗代谢性疾病的活性成分研究对象多为青钱柳总提取物、总三萜、总黄酮，以及个别单体化合物，未能阐明其余多数单体的药理作用及作用机制。此外，作为一种药食同源植物，还没有对青钱柳提取物进行安全性研究和质量控制，这也阻碍了青钱柳药用产品的深入研究。为了促进青钱柳资源的开发应用，需要在筛选出优良青钱柳种源的前提下，充分保护植物资源的同时开发优质药物品种，并在未来对青钱柳的研究中完善以下几个方面：（1）研究青钱柳提取物的安全性，基于化学表征和生物效价对青钱柳进行质量控制，助力青钱柳走向现代化与国际化；（2）利用网络药理学、生物信息学等技术确定青钱柳的活性成分、构效关系以及作用机制，为青钱柳的药用开发提供理论依据；（3）通过构效关系分析、计算机辅助药物设计等方法对青钱柳活性成分进行结构修饰，以提高其药理作用；（4）考虑青钱柳活性成分与临床一线治疗代谢性疾病的药物联合使用，以发挥减毒增效的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第五十八卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1979: 18-19.

- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-9 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 370-371.
- [3] 方升佐. 青钱柳产业发展历程及资源培育研究进展 [J]. 南京林业大学学报: 自然科学版, 2022, 46(6): 115-126.
- [4] 周永晟, 徐子恒, 袁发银, 等. 亚热带 3 个地点青钱柳群落特征比较 [J]. 南京林业大学学报: 自然科学版, 2021, 45(1): 29-35.
- [5] 黄璐琦, 李天祥. 中国中药资源大典 (天津卷) [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2020: 183-185.
- [6] 李俊, 梁晓琴, 常燕玲, 等. 青钱柳的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 广西师范大学学报: 自然科学版, 2022, 40(5): 227-252.
- [7] Grundy S M, Brewer H B Jr, Cleeman J I, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(2): e13-e18.
- [8] GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249.
- [9] 任志鑫, 王雨, 张冰, 等. 代谢性疾病病证结合动物模型的探讨与思考 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(07): 897-908.
- [10] 白玉晓, 王添全, 丁帅, 等. 基于网络药理学探讨青钱柳调节血糖的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(11): 4017-4030.
- [11] Chen Z L, Jian Y Q, Wu Q, et al. *Cyclocarya paliurus* (Batalin) Iljinskaja: Botany, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114912.
- [12] 杨大坚, 钟焱昌, 谢昭明. 甜茶树甜味成分研究 [J]. 药学报, 1992, 27(11): 841-844.
- [13] Kennelly E J, Cai L N, Long L N, et al. Novel highly sweet secodammarane glycosides from *Pterocarya paliurus* [J]. *J Agric Food Chem*, 1995, 43(10): 2602-2607.
- [14] 舒任庚, 徐昌瑞, 黎莲娘. 青钱柳甜味成分的研究 [J]. 药学报, 1995, 30(10): 757-761.
- [15] 舒任庚, 刘玉凤, 陈杰, 等. 青钱柳植物中三萜成分的研究 [J]. 中药材, 2005, 28(7): 558-559.
- [16] 钟瑞建, 舒任庚, 倪小兰, 等. 青钱柳酸 A 的结构研究 [J]. 药学报, 1996, 31(5): 398-400.
- [17] 钟瑞建, 高幼衡, 徐昌瑞, 等. 青钱柳中五环三萜成分的研究 [J]. 中草药, 1996, 27(7): 387-388.
- [18] Jiang Z Y, Zhang X M, Zhou J, et al. Two new triterpenoid glycosides from *Cyclocarya paliurus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1/2): 93-98.

- [19] Li J, Lu Y Y, Su X J, *et al.* A norsesquiterpene lactone and a benzoic acid derivative from the leaves of *Cyclocarya paliurus* and their glucosidase and glycogen phosphorylase inhibiting activities [J]. *Planta Med*, 2008, 74(3): 287-289.
- [20] Li S, Cui B S, Liu Q, *et al.* New triterpenoids from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(3): 290-296.
- [21] 李田, 上官新晨, 尹忠平, 等. 青钱柳叶三萜化合物分离与鉴定 [J]. 江西农业大学学报, 2013, 35(5): 1048-1054.
- [22] Liu Y, Zhang M Q, Li X L, *et al.* Study on chemical constituents of *Cyclocarya paliurus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(2): 206-209.
- [23] Wu Y, Li Y Y, Wu X, *et al.* Chemical constituents from *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2014, 57: 216-220.
- [24] Cui B S, Li S. New triterpenoid saponins from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Chin Chem Lett*, 2015, 26(5): 585-589.
- [25] Wu Z F, Meng F C, Cao L J, *et al.* Triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* and their inhibitory effect on the secretion of apolipoprotein B48 in Caco-2 cells [J]. *Phytochemistry*, 2017, 142: 76-84.
- [26] Chen Y J, Na L, Fan J L, *et al.* Seco-dammarane triterpenoids from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 145: 85-92.
- [27] Wang Y R, Cui B S, Han S W, *et al.* New dammarane triterpenoid saponins from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(11): 1019-1027.
- [28] Yang H M, Yin Z Q, Zhao M G, *et al.* Pentacyclic triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* and their antioxidant activities in FFA-induced HepG2 steatosis cells [J]. *Phytochemistry*, 2018, 151: 119-127.
- [29] Peng W W, Zhang Z Y, Ji C J, *et al.* Chemical constituents from the aerial part of *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk (Juglandaceae) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2018, 78: 110-112.
- [30] Fang Z J, Shen S N, Wang J M, *et al.* Triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* that enhance glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Molecules*, 2019, 24(1): 187.
- [31] Peng W W, Zhao S, Ji C, *et al.* Cyclopalitins A and B, nortriterpenoids from aerial parts of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 31: 114-117.
- [32] Liu W, Deng S P, Zhou D X, *et al.* 3, 4-seco-dammarane triterpenoid saponins with anti-inflammatory activity isolated from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(7): 2041-2053.
- [33] Sun H H, Tan J, Lv W Y, *et al.* Hypoglycemic triterpenoid glycosides from *Cyclocarya paliurus* (sweet tea tree) [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 95: 103493.
- [34] Xuan T Y, Tan J, Sun H H, *et al.* Cyclocarioside O-Q, three novel seco-dammarane triterpenoid glycosides from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(1): 167-173.
- [35] Sun H H, Lv W Y, Tan J, *et al.* Cytotoxic triterpenoid glycosides from leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(21): 4018-4024.
- [36] Sun H H, Zhu H, Wu J P, *et al.* Two new triterpenoid glycosides from leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(20): 5277-5282.
- [37] Zhou X L, Li S B, Yan M Q, *et al.* Bioactive dammarane triterpenoid saponins from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Phytochemistry*, 2021, 183: 112618.
- [38] Yan H, Li X, Ni W, *et al.* Phytochemicals from the leaves of *Cyclocarya paliurus* and their 11 β -HSD1 enzyme inhibitory effects [J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(1): e2000772.
- [39] Li C G, Deng S P, Liu W, *et al.* α -Glucosidase inhibitory and anti-inflammatory activities of dammarane triterpenoids from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 111: 104847.
- [40] Zhu L P, Yang H M, Zheng X, *et al.* Four new dammarane triterpenoid glycosides from the leaves of *Cyclocarya paliurus* and their SIRT1 activation activities [J]. *Fitoterapia*, 2021, 154: 105003.
- [41] 李龙宇, 罗荣华, 徐明杰, 等. 青钱柳叶的化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(10): 1705-1709.
- [42] Liu Y, Zheng G T, Zhang X X, *et al.* Two new triterpenoids from the leaves of *Cyclocarya paliurus* (Batalin) Iljinskaja [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(15): 3938-3944.
- [43] Liu Y, Zhang X X, Xu S S, *et al.* New triterpenoids from the *Cyclocarya paliurus* (Batalin) Iljinskaja and their anti-fibrotic activity [J]. *Phytochemistry*, 2022, 204: 113434.
- [44] 易醒, 石建功, 周光雄, 等. 青钱柳化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 43-45.
- [45] 李俊, 陆园园, 许子竞, 等. 青钱柳中黄酮成分的研究 [J]. 中药材, 2005, 28(12): 1058-1059.
- [46] 张晓琦, 叶文才, 殷志琦, 等. 青钱柳的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 791-792.
- [47] 舒任庚, 宋子荣, 舒积成. 青钱柳正丁醇部位化学成分研究 [J]. 中药材, 2006, 29(12): 1304-1307.
- [48] Ye Z J, He X A, Wu J P, *et al.* New prenylflavonol glycosides with xanthine oxidase inhibitory activity from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 101: 104018.
- [49] 李俊, 陆园园, 李甫, 等. 青钱柳化学成分的研究 [J].

- 中药材, 2006, 29(5): 441-442.
- [50] 张娟, 路金才, 肖凯, 等. 青钱柳水溶性成分的研究 [J]. 药学实践杂志, 2007, 25(2): 82-84.
- [51] Zhang J, Shen Q, Lu J C, *et al.* Phenolic compounds from the leaves of *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Ijinskaja and their inhibitory activity against PTP1B [J]. *Food Chem*, 2010, 119(4): 1491-1496.
- [52] Li S, Li J, Guan X L, *et al.* Hypoglycemic effects and constituents of the barks of *Cyclocarya paliurus* and their inhibiting activities to glucosidase and glycogen phosphorylase [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(7): 1081-1085.
- [53] 何艳, 殷志琦, 张健, 等. 青钱柳地上部分的化学成分研究 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(3): 187-189.
- [54] 欧徐涵, 况燧, 吴学谦, 等. 青钱柳叶子化学成分的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4840-4844.
- [55] 刘文斌, 董丽梅, 罗碧, 等. 青钱柳叶的化学成分研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2018, 26(3): 317-322.
- [56] Ye Z J, Sun H H, Chen Z H, *et al.* Four new prenylflavonol glycosides from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(3): 772-779.
- [57] 王笑, 李善斌, 闫梦麒, 等. 青钱柳叶化学成分的研究 [J]. 中成药, 2022, 44(7): 2192-2196.
- [58] Xie J H, Liu X, Shen M Y, *et al.* Purification, physicochemical characterisation and anticancer activity of a polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* leaves [J]. *Food Chem*, 2013, 136(3/4): 1453-1460.
- [59] Xie J H, Shen M Y, Nie S P, *et al.* Separation of water-soluble polysaccharides from *Cyclocarya paliurus* by ultrafiltration process [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 479-483.
- [60] 王小江, 单鑫迪, 胡明华, 等. 青钱柳叶多糖的结构表征及其抑制 α -葡萄糖苷酶活性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1524-1528.
- [61] Wang X J, Zhao X L, Lv Y J, *et al.* Extraction, isolation and structural characterization of a novel polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 864-870.
- [62] An Q, Ye X M, Han Y, *et al.* Structure analysis of polysaccharides purified from *Cyclocarya paliurus* with DEAE-Cellulose and its antioxidant activity in RAW264.7 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 604-615.
- [63] Xie J H, Zhang F, Wang Z J, *et al.* Preparation, characterization and antioxidant activities of acetylated polysaccharides from *Cyclocarya paliurus* leaves [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 133: 596-604.
- [64] Han Y, Ouyang K H, Li J G, *et al.* Sulfated modification, characterization, immunomodulatory activities and mechanism of the polysaccharides from *Cyclocarya paliurus* on dendritic cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159: 108-116.
- [65] Xie L M, Huang Z B, Qin L, *et al.* Effects of sulfation and carboxymethylation on *Cyclocarya paliurus* polysaccharides: Physicochemical properties, antitumor activities and protection against cellular oxidative stress [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 204: 103-115.
- [66] Meng Z, Yi H, Li J, *et al.* Structural characterization and antioxidant activity of an acetylated *Cyclocarya paliurus* polysaccharide (Ac-CPP_{0.1}) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 171: 112-122.
- [67] Yang Z W, Ouyang K H, Zhao J, *et al.* Structural characterization and hypolipidemic effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide in rat [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 1073-1080.
- [68] Tang W, Lin L H, Xie J H, *et al.* Effect of ultrasonic treatment on the physicochemical properties and antioxidant activities of polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 151: 305-312.
- [69] Xiong L, Ouyang K H, Jiang Y, *et al.* Chemical composition of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide and inflammatory effects in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophage [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt B): 1898-1907.
- [70] Yang Z W, Wang J, Li J G, *et al.* Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of polysaccharide fraction from *Cyclocarya paliurus* in high-fat emulsion-induced hyperlipidaemic mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 11-20.
- [71] 李磊, 谢明勇, 孙振华, 等. 青钱柳叶植物药中生命元素的溶出特性及其化学形态研究 [J]. 高等学校化学学报, 2000, 21(5): 707-709.
- [72] 李磊, 谢明勇, 吴熙鸿, 等. 胡桃科植物青钱柳多种微量元素的化学形态研究 [J]. 江西农业大学学报, 1999, 21(4): 546-551.
- [73] 李磊, 谢明勇, 邓泽元, 等. 青钱柳无机元素的初级形态分析 [J]. 南昌大学学报: 工科版, 2000, 22(1): 74-77.
- [74] 柏文恋, 袁丛军, 谢涛, 等. 黔产青钱柳叶片营养元素含量特征及变异规律 [J]. 中南林业科技大学学报, 2022, 42(2): 36-45.
- [75] Lin Z X, Tong Y P, Li N, *et al.* Network pharmacology-based study of the mechanisms of action of anti-diabetic triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(61): 37168-37181.
- [76] 上官新晨, 陈木森, 蒋艳, 等. 青钱柳多糖降血糖活性的研究 [J]. 食品科技, 2010, 35(3): 82-84.
- [77] 杨武英, 上官新晨, 徐明生, 等. 青钱柳黄酮对 α -葡萄糖苷酶活性及小鼠血糖的影响 [J]. 营养学报, 2007,

- 29(5): 507-509.
- [78] 王文君, 蒋艳, 吴少福, 等. 青钱柳醇提取物对糖尿病小鼠降血糖作用的研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2003, 34(6): 562-566.
- [79] 徐明生, 沈勇根, 吴海龙, 等. 青钱柳水提物降血糖作用的研究 [J]. 营养学报, 2004, 26(3): 230-231.
- [80] 王晓敏, 舒任庚, 蔡永红, 等. 青钱柳水提液对糖尿病小鼠胰岛细胞的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3146-3147.
- [81] 扶丽君, 胡明华, 尹西拳, 等. 青钱柳叶对糖尿病大鼠的治疗作用 [J]. 中成药, 2017, 39(6): 1134-1138.
- [82] 江新湄, 林秋雄, 何国东, 等. 青钱柳降糖组方对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(10): 1794-1800.
- [83] 周琴, 伍学智, 石孟琼, 等. 青钱柳三萜对链脲佐菌素损伤的 INS-1 细胞自噬和凋亡的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 89-94.
- [84] Yoshitomi H, Tsuru R, Li L Y, et al. *Cyclocarya paliurus* extract activates insulin signaling via Sirtuin1 in C2C12 myotubes and decreases blood glucose level in mice with impaired insulin secretion [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183988.
- [85] 王依婷, 赵梦鸽, 盛雪萍, 等. 青钱柳三萜酸对高糖所致的胰岛 α 细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(2): 215-221.
- [86] 王晓红, 孔登, 李万忠. 青钱柳水提物对糖尿病肾病大鼠血脂、血凝和脂质过氧化的影响 [J]. 现代食品科技, 2016, 32(6): 1-6.
- [87] Yang R, Xu S S, Zhang X X, et al. *Cyclocarya paliurus* triterpenoids attenuate glomerular endothelial injury in the diabetic rats via ROCK pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 291: 115127.
- [88] Zhang X X, Liu Y, Xu S S, et al. Asiatic acid from *Cyclocarya paliurus* regulates the autophagy-lysosome system via directly inhibiting TGF- β type I receptor and ameliorates diabetic nephropathy fibrosis [J]. *Food Funct*, 2022, 13(10): 5536-5546.
- [89] Zhang X X, Ji Y L, Zhu L P, et al. Arjunolic acid from *Cyclocarya paliurus* ameliorates diabetic retinopathy through AMPK/mTOR/HO-1 regulated autophagy pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114772.
- [90] Wang Y, Zheng X J, Li L Y, et al. *Cyclocarya paliurus* ethanol leaf extracts protect against diabetic cardiomyopathy in db/db mice via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling [J]. *Food Nutr Res*, 2020, 64: 4267-4278.
- [91] 黄明圈, 上官新晨, 徐明生, 等. 青钱柳多糖降血脂作用的研究 [J]. 江西农业大学学报, 2011, 33(1): 157-161.
- [92] 叶振南, 李楠, 盛丹丹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症大鼠血脂及抗脂质过氧化作用的影响 [J]. 现代食品科技, 2014, 30(4): 1-5.
- [93] 李楠, 赵静, 吴茹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症大鼠脂代谢及对 *PPAR α* 、*FAS*、*GLUT4* 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 现代食品科技, 2015, 31(4): 29-35.
- [94] 李楠, 赵静, 吴茹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症小鼠脂代谢及 *PPAR γ* 、*ATGL* 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 中国食品学报, 2015, 15(9): 9-14.
- [95] 胡文兵, 赵静, 陈婷婷, 等. 青钱柳多糖对高脂血症小鼠的降血脂作用及机制初探 [J]. 现代食品科技, 2015, 31(11): 39-44.
- [96] 王蔚倩, 王思玉, 沈以丹, 等. 复方青钱柳茶对高脂血症模型大鼠血脂的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(21): 3973-3975.
- [97] Ma Y L, Jiang C H, Yao N, et al. Antihyperlipidemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinskaja extract and inhibition of apolipoprotein B48 overproduction in hyperlipidemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 286-296.
- [98] Jiang C H, Wang Q Q, Wei Y J, et al. Cholesterol-lowering effects and potential mechanisms of different polar extracts from *Cyclocarya paliurus* leave in hyperlipidemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 17-26.
- [99] 赵静, 吴茹, 李楠, 等. 青钱柳多糖对高脂血症小鼠 *SOD*、*GSH-Px*、*CAT* 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 江苏农业科学, 2017, 45(4): 124-127.
- [100] 许光远, 孙文, 郭璇, 等. 青钱柳总皂苷对游离脂肪酸诱导的 H4-IIIE 细胞脂肪代谢的影响及作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 124-129.
- [101] Zhai L X, Ning Z W, Huang T, et al. *Cyclocarya paliurus* leaves tea improves dyslipidemia in diabetic mice: A lipidomics-based network pharmacology study [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 973.
- [102] Yang Z W, Zhao J, Wang J, et al. Effects of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide on lipid metabolism-related genes DNA methylation in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 343-349.
- [103] 张彩珠, 潘盛武, 刘纲勇, 等. 青钱柳对家兔血液循环的影响 [J]. 广西农业科学, 2010, 41(7): 723-725.
- [104] 刘晓霞, 席加喜, 王硕, 等. 青钱柳叶水提物对 N_{ω} -硝基左旋精氨酸甲酯盐酸盐诱导的高血压大鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 174-178.
- [105] 侯小利, 刘晓霞, 王硕, 等. 青钱柳叶总黄酮对自发性高血压大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 62-69.
- [106] 夏晓琴. 高尿酸血症的发病机制及应用降尿酸药物治疗的研究现状 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(16): 125-128.

- [107] Xia X C, Mao D X, Dai H M, *et al.* Effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharides on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(6): 956-964.
- [108] 罗丹, 陈丹, 白曦晨, 等. 富硒青钱柳-黄精复方对高尿酸血症小鼠降尿酸作用研究 [J]. 今日药学, 2021, 31(12): 909-913.
- [109] Lou D X, Zhang X G, Jiang C H, *et al.* 3 β , 23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid isolated from *Cyclocarya paliurus* alleviates NLRP3 inflammasome-mediated gout via PI3K-Akt-mTOR-dependent autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5541232.
- [110] Zhu L H, Xu Y Y, Zhu L P, *et al.* Protective effects of *Cyclocarya paliurus* on hyperuricemia and urate-induced inflammation [J]. *J Funct Foods*, 2022, 94: 105130.
- [111] Hu W B, Ouyang K H, Wu G Q, *et al.* Hepatoprotective effect of flavonoid-enriched fraction from *Cyclocarya paliurus* leaves on LPS/D-GalN-induced acute liver failure [J]. *J Funct Foods*, 2018, 48: 337-350.
- [112] Xie J H, Wang W J, Dong C J, *et al.* Protective effect of flavonoids from *Cyclocarya paliurus* leaves against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 392-399.
- [113] Jiang C H, Wang Y T, Jin Q M, *et al.* *Cyclocarya paliurus* triterpenoids improve diabetes-induced hepatic inflammation via the Rho-kinase-dependent pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 811.
- [114] Yang W W, Jiang C H, Wang Z G, *et al.* *Cyclocarya paliurus* extract attenuates hepatic lipid deposition in HepG2 cells by the lipophagy pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 838-844.
- [115] Chen X, Wang X, Shen M, *et al.* Combined RNA-seq and molecular biology technology revealed the protective effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide on H₂O₂-induced oxidative damage in L02 cells through regulating mitochondrial function, oxidative stress and PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *Food Res Int*, 2022, 155: 111080.
- [116] 谢明勇, 李磊. 青钱柳化学成分和生物活性研究概况 [J]. 中草药, 2001, 32(4): 365-366.
- [117] 余一鸣, 胡永慧, 张莉野, 等. 中药调血脂的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3636-3644.

[责任编辑 赵慧亮]