

山茱萸化学成分和药理作用的研究进展

汪嘉俊, 王泽萍, 王雪莲, 贾旨乐, 明家和, 曹 岗*, 韩 欣*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311400

摘 要: 山茱萸 *Cornus officinalis* 作为中国传统重要中药品种之一, 资源丰富, 其成分、药理作用多样, 具有极大药用价值。目前从山茱萸中分离鉴定出多种化学物质, 包括环烯醚萜类及其苷、三萜类、有机酸类、黄酮类、多糖等; 药理作用主要有抗肿瘤、降血糖、保护神经元、抗氧化和抗炎等。通过检索近 20 年国内外相关文献, 对山茱萸的主要化学成分、药理作用进行综述, 为探究山茱萸的现代临床作用的机制方面提供新的思路 and 方向。

关键词: 山茱萸; 环烯醚萜类; 鞣质类; 黄酮类; 降血糖; 抗肿瘤; 神经保护; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)03-1088-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.032

Research progress on chemical composition and pharmacology of *Cornus officinalis*

WANG Jiajun, WANG Zeping, WANG Xuelian, JIA Zhile, MING Jiahe, CAO Gang, HAN Xin

College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311400, China

Abstract: *Cornus officinalis*, as one of the important traditional Chinese medicinal varieties in China, is rich in resources, with a variety of constituents, pharmacological effects and great medicinal value. At present, a variety of chemical substances have been isolated and identified from *C. officinalis*, including iridoid terpenoids and their glycosides, triterpenoids, organic acids, flavonoids, polysaccharides, etc.; and the pharmacological effects mainly include antitumor, hypoglycemia, neuron protection, antioxidant and anti-inflammatory. In this manuscript, the main chemical constituents and pharmacological effects of *C. officinalis* are reviewed by searching the relevant literature at home and abroad in the past 20 years, with a view to providing new ideas and directions for the study of *C. officinalis*' mechanism in modern clinical practice.

Keywords: *Cornus officinalis* Sieb.et Zucc.; iridoid terpenoids; tannins; flavonoids; lowering blood sugar; anti-tumor; neuroprotection; anti-inflammatory; antioxidant

山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb.et Zucc. 为山茱萸科植物山茱萸, 其产于中国山西、陕西、山东、江苏等地, 现日本亦有分布^[1]。山茱萸作为我国传统的名贵滋补药材在《名医别录》《雷公炮炙论》中均有记载, 具有补益肝肾、收涩固脱等功效, 常用于因肝肾不足引起的遗尿、腰膝酸痛、梦精滑泄、眩晕耳鸣之症^[2]。当今, 山茱萸在临床及日常的应用十分广泛。在临床中山茱萸通常作为复方组成发挥作用。《中国药典》2020 年版收集了 23 篇含山茱萸的方剂, 分为补虚药和收涩药 2 类, 补虚药可分为补阳药、补阴药、补血药等, 主要用于补肾脏和肝脏之虚, 有六味地黄丸、归芍地黄丸等; 收涩药主

要有七味都气丸、前列舒丸等, 有固表止汗、敛肺涩肠之效。其有些山茱萸的传统复方, 在现今临床应用得到了一定的应用与发展, 用于糖尿病^[3-5]、神经疾病^[6-7]、脊柱炎^[8]、高血压^[9]、肾病^[10-11]等的治疗。而山茱萸在日常生活中常作为食品及化妆品原料而应用^[12-13]。

随着科技的发展, 科研人员借助现代手段, 对山茱萸的成分以及药理作用和临床应用进行了多角度深层次的剖析, 对于山茱萸的化学成分、药理作用及应用不断产生新的认识。近年来, 关于山茱萸的化学成分的分析及其药理作用的研究多有报道。目前已从山茱萸中分离鉴定出多种化学物质, 包括环

收稿日期: 2024-05-08

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82104394); 浙江省基础公益研究项目 (LY23H280008)

作者简介: 汪嘉俊, 研究方向为药理学。

*通信作者: 曹 岗, 研究员, 博士生导师, 从事中药炮制研究。E-mail: caogang33@163.com

韩 欣, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药药理。E-mail: xinhan@zcmu.edu.cn

烯醚萜类及其苷、三萜类、有机酸类、黄酮类、多糖等^[14]；在药理作用方面，山茱萸已被发现对人体多个系统有作用，包括免疫系统、神经系统和循环系统等，它的主要作用包括抗肿瘤、降血糖、保护神经元、抗氧化和抗炎等，这与传统山茱萸的应用存在着联系与差异^[15]。所以针对当前的研究状况，本文通过检索国内外近 20 年相关文献对山茱萸的化学成分、药理作用的研究进行综述，讨论潜在的作用机制，为山茱萸在现代临床研究及其应用提供新的思路 and 方向。

1 化学成分

目前在山茱萸药材中发现并鉴定的主要化学成分共有 166 种，主要有环烯醚萜类（84 种）、鞣质类（29 种）、黄酮类（30 种）、多糖（14 种）、三萜类（9 种）及生物碱、单萜类等其他类成分。

1.1 环烯醚萜类

山茱萸环烯醚萜类化合物是山茱萸中含量最丰富的活性成分，大部分环烯醚萜类化合物与糖类分子相连形成环烯醚萜苷类化合物，而当今从山茱

萸中分离萃取得到环烯醚萜类化合物主要有 84 种，根据结构可分为：环戊烷型环烯醚萜、裂环环烯醚萜及环烯醚萜二聚体 3 大类^[16]。环戊烷型环烯醚萜类化合物结构特点为母核中的 C 多连羟基且结构中常有双键存在，并多与糖成苷；其中 C₅、C₆、C₇ 有时连有羟基，C₈ 多连甲基、羟甲基或羟基；C₆ 或 C₇ 可形成环酮结构，而 C₇ 和 C₈ 之间有时具有环氧醚结构。裂环环烯醚萜类化合物为环烯醚萜母核中环戊烷的 C₇-C₈ 处断键成裂环状态，裂环后，C₇ 有时还可与 C₁₁ 形成六元内酯结构。环烯醚萜二聚体主要是前者通过单键相连所得。

山茱萸环烯醚萜类结构已基本清晰，但关于山茱萸环烯醚萜类体内代谢的过程研究处于起步。一些研究者通过对莫诺苷与马钱苷和环烯醚萜类化合物进裂解分析，鉴定了其在体内的代谢产物，为未来山茱萸活性成分的药动学研究提供参考和依据^[17]。山茱萸药材中主要山茱萸环烯醚萜苷类群以及其结构，见表 1。

表 1 环烯醚萜类

Table 1 Iridoid terpenoids isolated

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
1	马钱苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	14	26	山茱萸新苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₄	22
2	马钱子酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	18	27	Cornuside A	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
3	logmalicid A	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₄	19	28	Cornuside B	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
4	logmalicid B	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₄	19	29	Cornuside C	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
5	7 α -O-莫诺苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	16	30	Cornuside D	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
6	7 β -O-莫诺苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	16	31	Cornuside E	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
7	7 α -O-乙基莫诺苷	C ₁₉ H ₃₀ O ₁₁	14	32	Cornuside F	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
8	7 β -O-乙基莫诺苷	C ₁₉ H ₃₀ O ₁₂	14	33	Cornuside G	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
9	7 α -O-甲基莫诺苷	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	20	34	Cornuside H	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
10	7 β -O-甲基莫诺苷	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	20	35	Cornuside I	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
11	6'-O-乙酰基-7 α -O-乙基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₂	16	36	Cornuside J	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	23
12	6'-O-乙酰基-7 β -O-乙基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₂	16	37	Cornuside K	C ₃₆ H ₅₄ O ₂₁	23
13	7 β -O-二甲基丁二酸莫诺苷	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₅	21	38	Cornuside L	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	23
14	cornusglucoside A	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	16	39	Cornuside M	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	23
15	cornusglucoside B	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	16	40	Cornuside N	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	23
16	cornusglucoside C	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	16	41	Cornuside O	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	23
17	cornusglucoside D	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	16	42	Cornuside P	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	16
18	cornusglucoside E	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	16	43	Cornuside Q	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	16
19	cornusglucoside F	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	16	44	Cornuside R	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	24
20	cornusglucoside G	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	16	45	Cornuside S	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	24
21	cornusglucoside H	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	16	46	Cornuside T	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	24
22	cornusfuroside A	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	16	47	Cornuside U	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	24
23	cornusfuroside B	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	16	48	Cornuside II	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	25
24	cornusfuroside C	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	16	49	Cornuside III	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	26
25	cornusfuroside D	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₅	16	50	Cornuside IV	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	26

表 1 (续)

编号	化合物	分子式	文献	编号	化合物	分子式	文献
51	neocornuside A	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	27	68	cornusphenoside C	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₃	29
52	neocornuside B	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	27	69	cornusphenoside D	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₃	29
53	neocornuside C	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	27	70	cornusphenoside E	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₂	30
54	neocornuside D	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	27	71	cornusphenoside F	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₂	30
55	3',5'-去羟基山茱萸新苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	24	72	cornusphenoside G	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₂	30
56	cornusdiglycoside A	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	73	cornusphenoside H	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₃	30
57	cornusdiglycoside B	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	74	cornusphenoside I	C ₂₃ H ₃₀ O ₁₃	30
58	cornusdiglycoside C	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	75	cornusdiridoid A	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
59	cornusdiglycoside D	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	76	cornusdiridoid B	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
60	cornusdiglycoside E	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	28	77	cornusdiridoid C	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
61	cornusdiglycoside F	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	28	78	cornusdiridoid D	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
62	cornusdiglycoside G	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	79	cornusdiridoid E	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
63	cornusdiglycoside H	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	80	cornusdiridoid F	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	31
64	cornusdiglycoside I	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	81	cornusfural A	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	32
65	cornusdiglycoside J	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	28	82	cornusfural B	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	32
66	cornusphenoside A	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₅	29	83	cornusfural C	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	32
67	cornusphenoside B	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₅	29	84	獐牙菜苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	14

1.2 鞣质类

鞣质类也是山茱萸中含量较多的一种成分,是由没食子酸(或其聚合物)的葡萄糖(及其他多元醇)酯、黄烷醇及其衍生物的聚合物以及两者混合共同组成的多元酚,可分为缩合鞣质、水解鞣质及新型鞣质。缩合鞣质的化学结构复杂,但普遍认为,组成缩合鞣质的基本单元是黄烷-3-醇,最常见的是儿茶素。可水解鞣质是由酚酸和多元醇通过苷键和酯键形成的化合物。新型鞣质结构特点兼具前两者的特点,结构较为复杂。目前从山茱萸中发现并鉴定出来的鞣质类共有 29 种,均为水解鞣质,其所含糖部分为葡萄糖或多元醇,主要含有没食子酰基,多数含有逆没食子酸衍生的六羟基联苯基、去氢六羟基联苯基和双分子没食子酸衍生的去氢双没食子酰基^[33]。其已发现并鉴定的鞣质,见表 2。

1.3 黄酮类

黄酮类化合物是一类广泛存在于中药材且具有多种药用价值的化合物,通常以 2-苯基色原酮为母核衍生,以 C₆-C₃-C₆ 为基本骨架,常与糖结合形成糖苷、碳糖基存在于植物内,也常有游离体。山茱萸中黄酮类主要存在于果实之中,目前分离鉴定得到的黄酮类成分共有 30 种,主要有黄酮醇、花色苷、二氢黄酮等结构类型,且多数具有相对的生物活性。其中,含有槲皮素、山柰酚、柚皮素等多种活性物质。主要黄酮类化合物及其

结构,见表 3。

1.4 三萜类

三萜类化合物中多含有 30 个碳原子,由 6 个异戊二烯单位聚合而成,多数为四环三萜和五环三萜。四环三萜多具环戊烷骈多氢菲的基本母核,C₁₇上多有 8C 链,母核一般具有 5 个甲基,分别位于 C₄、C₁₀、C₁₄、C₈ 或 C₁₃;五环三萜,C₃-OH 上多与糖结合成苷,苷元中常含有羧基,故又称酸性皂苷,且在植物中常与钙、镁等离子成盐。三萜类同样作为山茱萸活性成分分类群之一受到关注,其中多以熊果酸、齐墩果酸的研究居多。陈随清等^[45]通过对山茱萸中的熊果酸进行含量测定,发现从果实的幼年到成熟期,熊果酸含量逐渐降低。而且,熊果酸在《中国药典》2005 年版中作为山茱萸品质评价标准之一,凸显了其在山茱萸中的重要地位。山茱萸主要三萜化合物及结构,见表 4。

1.5 多糖类

多糖类化合物作为近年来研究的热点,因具有多种生物学活性和功能,受到广泛的关注。多糖类对于山茱萸来说也是其主要活性成分之一,其主要以酸性和中性的多糖为主。单糖主要有阿拉伯糖、鼠李糖、岩藻糖、半乳糖醛酸等^[48-50]。同时,不同时期山茱萸的多糖含量不同。李君等^[51]通过硫酸-蒽酮法测定并发现山茱萸成熟期的果实中含量最高。已知单糖组成及比例的主要多糖,见表 5。

表 2 鞣质类
Table 2 Tannins isolated

编号	化合物	分子式	文献
85	栝木鞣质 A	C ₆₈ H ₅₀ O ₄₇	34
86	栝木鞣质 B	C ₄₈ H ₃₀ O ₃₀	34
87	栝木鞣质 C	C ₉₅ H ₇₀ O ₆₃	35
88	栝木鞣质 D	C ₇₅ H ₅₄ O ₅₂	35
89	栝木鞣质 E	C ₈₂ H ₅₈ O ₅₇	35
90	栝木鞣质 F	C ₁₀₂ H ₇₄ O ₆₇	35
91	栝木鞣质 G	C ₇₅ H ₅₆ O ₅₄	35
92	喜树鞣质 A	C ₆₁ H ₄₆ O ₄₂	34
93	喜树鞣质 B	C ₇₅ H ₅₄ O ₅₂	34
94	水杨梅素 D	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	35
95	异诃子素	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₇	35
96	特里马素 I	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	35
97	特里马素 II	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₆	35
98	1,2-二-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	36
99	1,2,3-三-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	37
100	1,2,6-三-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₉	37
101	2,3-二-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	37
102	1,2,3,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₃	37
103	1,2,4,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂	37
104	1,2,3,4,6-五-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆	37
105	3,4,6-三-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	36
106	7-O-没食子酰-D-景天庚酮糖	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₁	25
107	3-O-没食子酰-β-D-葡萄糖	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	26
108	1-O-没食子酰基-4,6-O-六羟基联苯二甲酰基-α-D-葡萄糖	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	26
109	1-O-没食子酰基-4,6-O-六羟基联苯二甲酰基-β-D-葡萄糖	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	26
110	没食子酸 4-O-β-D-(6'-O-没食子酰基)-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	37
111	dunnianosides D	C ₂₀ H ₂₂ O ₁₀	24
112	(-)-2,3-二丙酰基-4-(E)-咖啡酰-L-蔗糖酸	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₆	38
113	(-)-2-没食子酰-4-(E)-咖啡酰-L-蔗糖酸	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₂	38

表 3 黄酮类
Table 3 Flavonoids isolated

编号	化合物	分子式	文献
114	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	26, 39
115	槲皮素-(1→6)-β-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	26
116	槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖基	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	26
117	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸甲酯	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₃	26
118	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	26
119	槲皮素-3-O-α-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	26
120	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃	25
121	山柰素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	39
122	山柰素-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	39
123	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	39
124	山柰酚-3-O-β-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	26
125	山柰酚-3-O-α-L-鼠李糖基	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	26

表 3 (续)

编号	化合物	分子式	文献
126	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	26
127	槲皮素-3-O-β-D-6'-正丁基葡萄糖醛酸	C ₂₅ H ₂₆ O ₁₃	40
128	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	25
129	金圣草黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	41
130	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	41
131	忍冬苦苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	42
132	异槲皮素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	25
133	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	38
134	柚皮素-7-O-甲基醚	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	43
135	2R,3R-trapsaromadendrin	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	43
136	(2S)-5,3',5'-trihydroxy-flavanone-7-O-β-D-glucopyranoside	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	24
137	(2R)-5,3',5'-trihydroxy-flavanone-7-O-β-D-glucopyranoside	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	24
138	7,3'-二羟基-5,4'-二甲氧基黄酮	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	43
139	飞燕草素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₂	44
140	矢车菊素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁	44
141	天竺葵素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁	44
142	4-乙酰氧基-5,2',4',6',8-β-五羟基-3-甲氧基查耳酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₉	43
143	apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	16

表 4 三萜类

Table 4 Triterpenes isolated

编号	化合物	分子式	文献
144	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	25, 46
145	2α-羟基熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	25
146	山楂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	47
147	α-香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	42
148	阿江榄仁树葡萄糖苷 II	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	39
149	β-香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	42
150	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	39
151	白桦脂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	46
152	科罗素酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	47

1.6 其他类

山茱萸除含上述成分外，还含有有机酸类、生物碱类、甾体类，单萜类与倍半萜类等。潘雪格^[24]分离到吲哚类 javaniside、7-*epi*-javaniside、comucadoside A~E 等化合物。程琛舒^[26]分离得到了酒石酸、β-谷甾醇、胡萝卜苷等。叶胜贤^[16]分离得到了 *p*-methoxy cinnamic acid、sarracenin 等化合物。梁晋如^[25]从中分离得到了单萜类化合物 mevaloside 以及倍半萜类化合物 eudesma-5,11(13)-dien-8,12-olide 等。

2 药理作用

现代研究表明，山茱萸具有多种药理作用，如降糖、抗肿瘤、神经保护、抗炎、抗氧化以及其他药理活性。

2.1 降糖作用

糖尿病作为最为常见的一种因内分泌代谢紊乱所造成的疾病，近年来发病率持续升高，引起社会广泛关注。我国在中医药治疗糖尿病（中医又称“消渴症”）方面历史悠久，在传统中医药中山茱萸常被用于现今糖尿病的典型症状的治疗，如口渴、尿频、多饮多尿等症状。现代药理证实，山茱萸活性成分通过保护并促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、改善胰岛素抵抗、抑制 α-葡萄糖苷酶活性等途径改善血糖达到抗糖尿病作用。

2.1.1 调控胰岛 β 细胞分泌 胰岛 β 细胞分泌的胰岛素是人体内唯一的降血糖激素，可以促进细胞对葡萄糖的摄取，抑制肝脏糖异生和糖原分解。山茱萸提取物已被证实对胰岛 β 细胞具有保护和促进分泌作用。Han 等^[58]通过组织学研究发现山茱萸的提取物对于链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）诱导的糖尿病大鼠的胰岛 β 细胞具有保护作用，同时它增加了分泌胰岛素的 β 细胞的数量。Sharp-Tawfik 等^[59]发现山茱萸提取物可以通过上调活化 T 细胞核因子细

表 5 多糖类
Table 5 Polysaccharides isolated

编号	化合物	单糖组成及比例	相对分子质量	文献
153	Co-4	Glc : Xyl : Gal : Fuc (7.75 : 3.88 : 3.20 : 1.00)	24 700	52
154	PFCA-III	Rha : Ara : Glc (13.74 : 50.54 : 35.72)	17 400	52
155	PFCC-I	Xyl : Glc (18.8 : 81.2)	75 700	53
156	FCP5-A	Rha : Ara : Gal : GalA (1.0 : 5.7 : 0.6 : 1.2)	87 000	52
157	COSP-4	Rha : GlcA : GalA : Glc : Gal : Xyl(0.96 : 0.18 : 5.48 : 0.28 : 1 : 10.70)	20 300	54
158	FCAP1	Fuc : Ara : Xyl : Man : Glc : Gal (0.29 : 0.19 : 1.74 : 1 : 3.30 : 1.10)	34 500	50
159	PFC-1	Glc	4 400	55
160	PFC-2	Glc	82 000	55
161	PFC-3	Glc : Xyl : Gal (2.35 : 12.49 : 1.00)	40 300	55
162	PFC-4	GalA : Glc : Gal : Xyl : Rha (27.75 : 2.41 : 2.49 : 6.71 : 1.00)	59 000	55
163	PFC-5	GalA : Glc : Xyl : Gal (1.59 : 16.35 : 2.86 : 1.00)	26 000	55
164	COPS-4-SG	GalA : Ara : Man : Glc : Gal (34.82 : 14.19 : 6.75 : 13.48 : 12.26)	33 640	56
165	SZYS	Glc : Ara : Rha (1 : 1.51 : 1.17)	35 900	57
166	SZYP	Glc : Ara : Rha (1 : 8.05 : 1.78)	11 600	57

Glc-葡萄糖; Xyl-木糖; Gal-半乳糖; Rha-鼠李糖; Ara-阿拉伯糖; GalA-半乳糖醛酸; Fuc-岩藻糖; Man-甘露糖。

Glc-Glucose; Xyl-Xylose; Gal-Galactose; Rha-Rhamnose; Ara-Arabinose; GalA-Galacturonic acid; Fuc-Fucose; Man-Mannose。

胞质 2 (nuclear factor of activated T cells 2, NFATC2) 的表达来抑制细胞因子介导的 β 细胞死亡并改善 β 细胞功能。Lin 等^[60]从山茱萸提取物中分离得到的 (7*R*)-*n*-丁基莫诺昔中验证得到其可以显著抑制 β 细胞的死亡, 并降低血清中葡萄糖的作用。

2.1.2 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是引起 2 型糖尿病的主要原因。刘薇等^[61]通过建立糖尿病小鼠模型, 研究了山茱萸总萜对糖尿病小鼠的作用机制, 小鼠分别接受低、中、高剂量 (0.05、0.10、0.20 g/kg) 的山茱萸总萜, 给药 5 周, 并进行葡萄糖耐量试验, 以及采血测定胰岛素, 结果发现, 血清胰岛素检测结果显示山茱萸总萜中、高剂量组可显著性地降低小鼠的胰岛素水平, 改善胰岛素抵抗。Wang 等^[62]通过实验发现山茱萸提取物之一的熊果酸可以明显改善糖尿病大鼠的胰岛素敏感性, 从而降低血糖水平。

2.1.3 抑制 α -葡萄糖苷酶活性 α -葡萄糖苷酶作为人体内调控血糖重要酶, 是治疗糖尿病的重要靶点之一, 其抑制剂一般为良好的降糖候选药物。马庆一等^[63-64]发现山茱萸中的 α -葡萄糖苷酶抑制因子对酶具有显著的抑制作用, 他们对抑制因子对酶抑制强度、结合情况及稳定性进行研究, 结果显示, 山茱萸皂苷和鞣质对 α -葡萄糖苷酶有良好的抑制活性; 皂苷的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 和抑制常数 (K_i) 分别为 0.482

mg/mL 和 1.051 mg/mL, 而鞣质的 IC₅₀ 和 K_i 分别为 0.220 mg/mL 和 0.148 mg/mL, 皂苷为非竞争型抑制剂, 对热稳定性好; 而鞣质对则为竞争型抑制剂, 对热不稳定。Park 等^[65]进行体内外实验并将大鼠糖耐量试验作为山茱萸提取物抑制 α -葡萄糖苷酶来控制的指标, 实验发现山茱萸提取物可以抑制 α -葡萄糖苷酶来控制餐后高血糖。此外, 在其它糖酶抑制方面, Lee 等^[66]发现马钱苷和 7-*O*-没食子酰-*D*-景天庚酮糖对醛糖还原酶具有良好抑制效果, 从而降低血糖。山茱萸潜在降糖分子作用机制, 见图 1。

2.2 抗肿瘤作用

在抗肿瘤方面山茱萸有效成分的作用机制包括调控凋亡相关因子的表达、干扰相关信号通路、阻滞细胞周期等。

2.2.1 调控凋亡相关因子的表达 肖鹏等^[67]研究了山茱萸提取物对于大鼠原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中免疫球蛋白超家族成员 (B7 homolog 6, B7-H6) 的表达的影响, 结果发现山茱萸组大鼠 B7-H6 的表达量相对于其它组别显著提高, 肝癌结节数减少, 结果表明山茱萸提取物通过促进 HCC 组织中 B7-H6 的表达, 并与自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 表面的 NCR3 受体结合, 促进 NK 细胞释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰

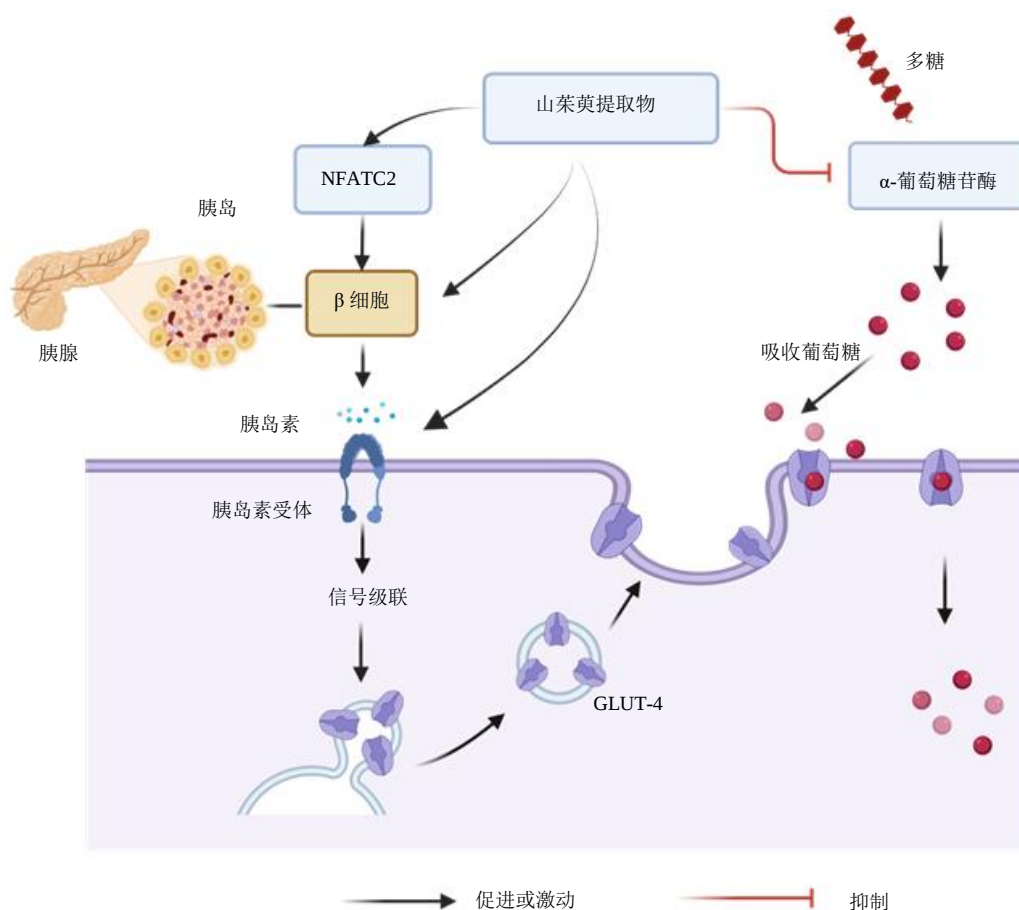


图 1 山茱萸有效成分降血糖作用机制

Fig. 1 Mechanism of effective components of *C. officinalis* in lowering blood sugar

素 (interferon- γ , IFN- γ) 因子, 从而促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长。王恩君等^[68]研究了不同浓度山茱萸多糖处理的人体外肺癌 A549 细胞, 结果发现山茱萸多糖可以通过下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 上调 Bcl-2 关联 X 蛋白 (recombinant Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达: 促进线粒体释放细胞色素 C (Cytochrome C, Cytc), 激活下游含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 家族的表达, 从而诱导肺癌 A549 细胞的凋亡。

2.2.2 干扰信号通路的调控 葛飞敏等^[69]探究了山茱萸单体化合物马钱苷元对胰腺癌细胞 BXPC3 体外影响和作用机制, 发现马钱苷元通过下调 Akt/mTOR 信号通路的磷酸化蛋白包括蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、S6 等的水平, 从而抑制 Akt/mTOR 信号通路转导, 进而抑

制胰腺癌增殖、迁移及侵袭。李媛等^[70]以 6.25、12.5、25 mg/mL 山茱萸多糖处理肝癌 HepG2 细胞, 研究了对其生长, 凋亡的影响, 结果表明, 山茱萸多糖可通过上调 Klotho 表达, 进而调控磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/ protein kinase B, PI3K/Akt) 通路相关蛋白水平, 且显著减小 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值, 从而限制了 PI3K/Akt 通路活化, 进而有效抑制了 HepG2 细胞增殖, 并促使其凋亡。Xu 等^[71]研究了山茱萸叶丙酮提取物 (马钱素、芦丁、triohimas C、triohimas D) 对于 A375 细胞增殖和迁移的影响, 结果显示, 4 种化合物抑制了信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化和核易位, 且均能抑制 A375 细胞增殖和迁移, 其机制可能为 4 种化合物抑制了 STAT3 信号通路的磷酸化, 阻断信号传导, 从而诱导细胞凋亡, 以及抑制细胞的迁移。研究表明, 山茱萸活性成分通过干扰 Akt/mTOR、PI3K/Akt、STAT3 等信号通

路抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭。

2.2.3 阻滞细胞周期 Telang 等^[72]考察了山茱萸提取物在 MDA-MB-231 细胞中的生长抑制功效, 结果发现山茱萸提取物呈剂量相关性使得 MDA-MB-231 细胞生长停滞, 其机制在于山茱萸提取物

下调 G₁/S-特异性周期蛋白-D1 (Cyclin D1) 蛋白的表达, 减少 Cyclin D1 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 形成复合物, 从而抑制 G₁ 期向 S 期的相变。山茱萸有效成分潜在抗肿瘤分子作用机制, 见图 2。

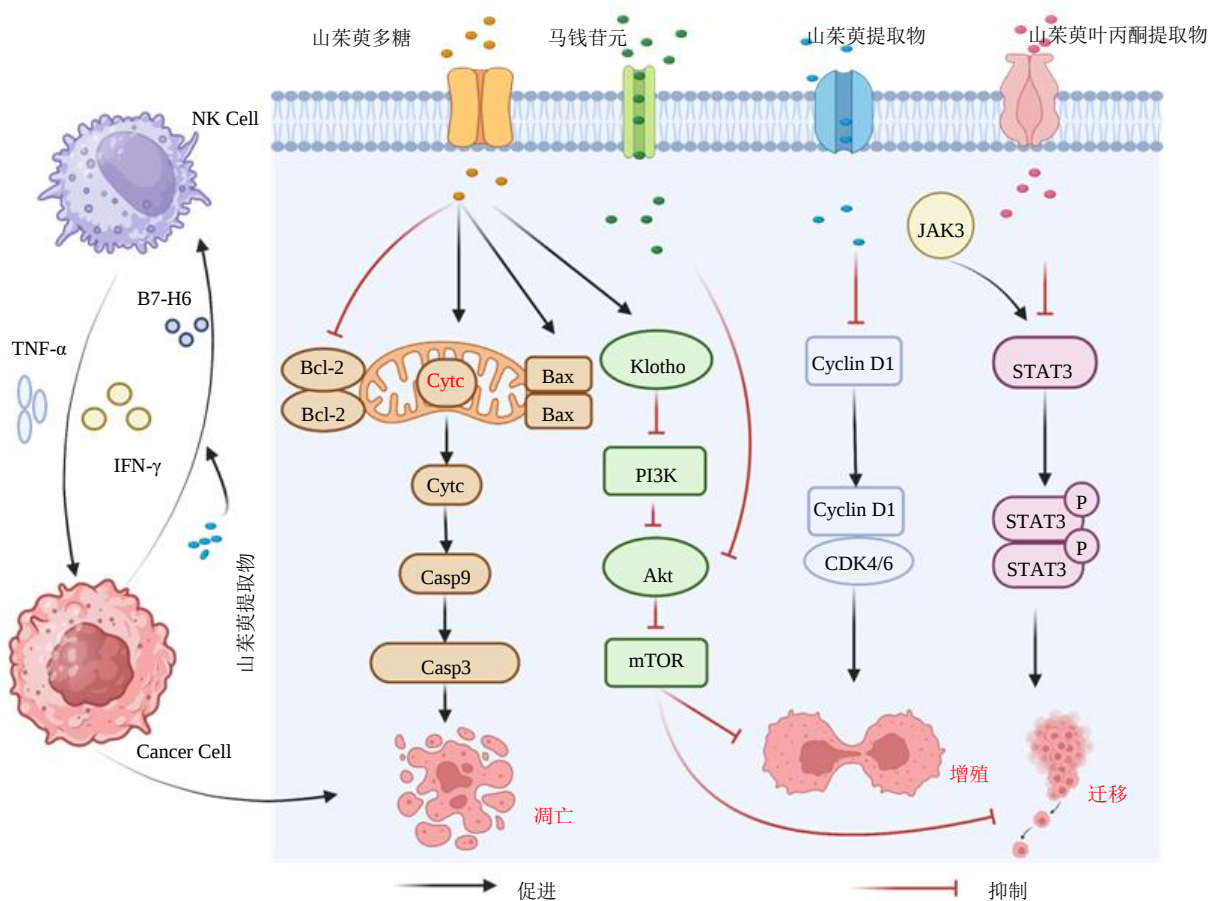


图 2 山茱萸有效成分抗肿瘤作用机制

Fig. 2 Anti-tumor mechanism of active components of *C. officinalis*

2.3 神经保护作用

环烯醚萜类已被证明是山茱萸神经保护作用的主要成分^[73]。对于改善阿尔茨海默病等神经退行性疾病以及因缺血等引起的脑神经损伤具有良好的效果。山茱萸活性成分神经保护作用可能与调节相关蛋白的表达、干扰相关信号通路有关。山茱萸有效成分潜在神经保护分子作用机制, 见图 3。

2.3.1 调节相关蛋白的表达 Yang 等^[74]给予 APP/PS1/Tau 三转基因 (3×Tg) 模型小鼠 100、200 mg/(kg·d) 山茱萸环烯醚萜苷, 从小鼠 16 月龄开始, 持续 2 个月, 并检测小鼠大脑皮层和海马中淀粉样斑块和 β-淀粉样蛋白 1-40/1-42 (β-amyloid 1-40/β-amyloid 1-42, Aβ40/42) 及相关蛋白的表达; 实验

结果发现, 山茱萸环烯醚萜苷显著改善了模型组小鼠的学习与记忆障碍, 降低了小鼠淀粉样斑块沉积、Aβ40/42 和全长淀粉样蛋白前体蛋白的表达, 抑制了模型小鼠中 tau 蛋白过度磷酸化, 且增加了小鼠脑内脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平, 从而发挥神经保护作用。丁月霞等^[75]通过 SD 大鼠行穹隆海马伞切断 (fimbria-fornix transection, FFT) 造模, 并 ig 给予大鼠山茱萸环烯醚萜苷, 28 d 后, 通过尼氏染色法观察神经细胞存活情况, 检测凋亡调控因子 Bcl-2、Bax 和 Cytc 的蛋白表达变化, 结果发现山茱萸环烯醚萜苷 ig 给药后 FFT 模型大鼠海马区神经细胞存活数目增多, Bcl-2 表达增多, Bax 和 Cytc 表达

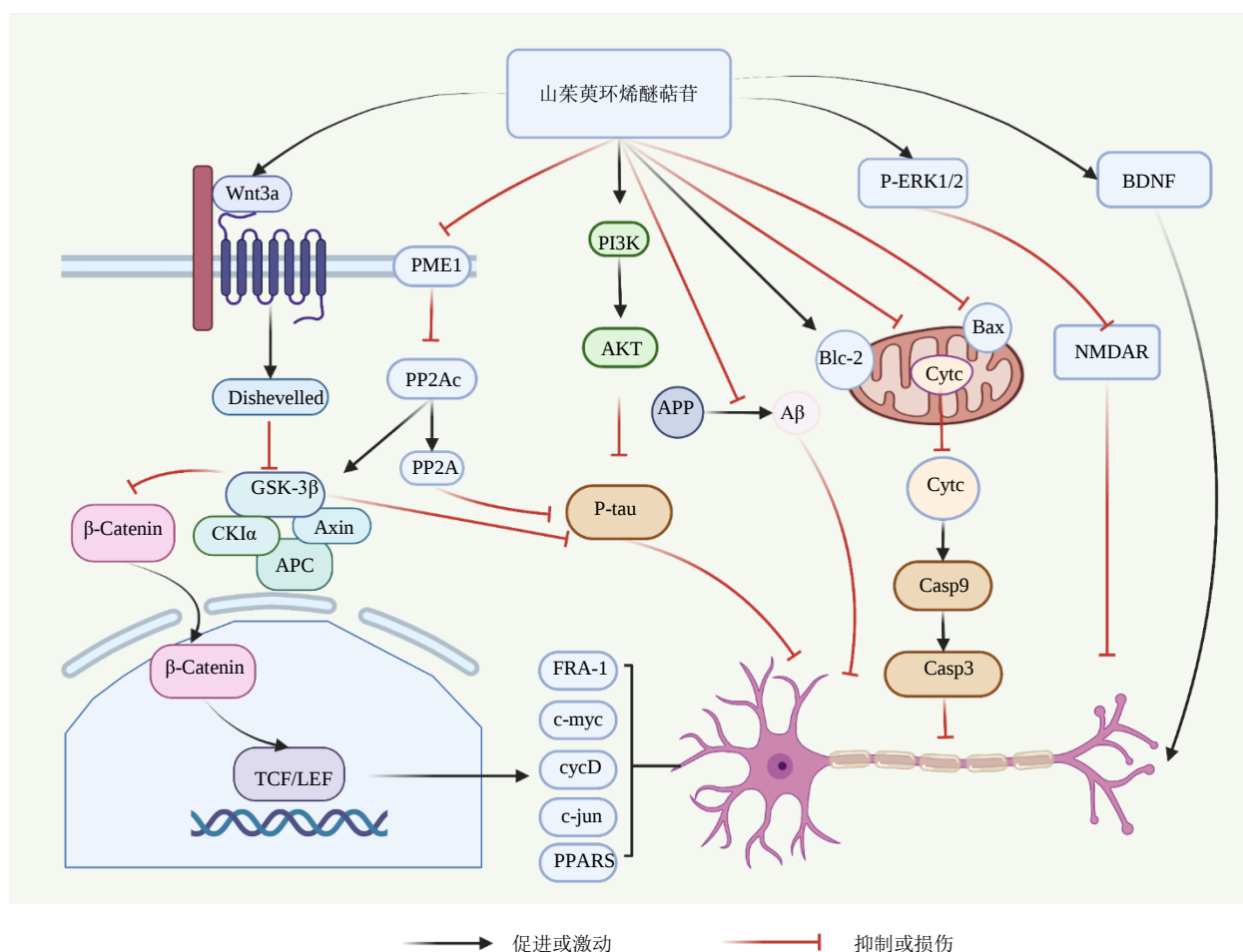


图 3 山茱萸有效成分神经保护作用机制

Fig. 3 Neuroprotective mechanism of active components of *C. officinalis*

减少,并推测山茱萸环烯萜苷减少神经细胞死亡的机制可能与其上调凋亡抑制因子,下调凋亡因子有关。以上研究表明,山茱萸环烯萜苷类对神经细胞的减少损伤与 BDNF 的表达增加,tau 蛋白的过度磷酸化减少,Bcl-2 激活,Bax 和 Cytc 的表达被抑制有关。

2.3.2 介导相关信号通路 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)信号通路为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的一部分^[76];p-ERK1/2 可进入细胞核参与细胞增殖与凋亡的物质表达的调节,且 p-ERK1/2 可抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR),减少兴奋性神经递质对神经元的损伤作用,保护神经细胞^[77-78]。葛海等^[79]山茱萸环烯萜苷对急性脑梗死小鼠的神经的影响及保护机制,对实验组小鼠连续 7 d, ip 150 mg/kg 山茱萸环烯萜苷,其结果发现,实

验组磷酸化胞外信号调节激酶 1/2 (phosphorylation extracellular regulated protein kinases1/2, p-ERK1/2)蛋白的表达明显较对照组和模型组上调,但 3 组小鼠脑组织中 ERK1/2 蛋白的表达无显著差异,说明山茱萸环烯萜苷可促进脑组织中 ERK1/2 的磷酸化,表明山茱萸环烯萜苷可能通过调节 MAPK/ERK 信号通路发挥对急性脑梗死小鼠的神经细胞保护作用。

此外,研究发现,旁分泌蛋白/β-连环素(wingless/integrated/β-catenin, Wnt/β-catenin)信号通路在多种与神经系统相关的疾病中担任着重要的角色^[80]。该通路可通过级联反应,使得 β-catenin 与淋巴细胞增强结合因子/T 细胞因子(lymphoid enhancer-binding factor/T-cell factor, LEF/TCF)结合形成复合物,调节神经生长与分化、突触发生、轴突再生、炎症相关基因的表达^[81]。孙芳玲等^[82]研究发现山茱萸有效成分莫诺苷能够通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路修复大鼠局灶性脑缺血再灌注后

神经损,实验结果显示,造模 7 d 后,莫诺昔组能显著促进大鼠患侧皮层 Wnt3a、T 细胞因子-4 (T-cell factor-4, Tcf-4) 的表达,显著增加了脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 区 Ki-67 阳性细胞以及 Nestin 阳性细胞的数量,且造模 1 d 时模型组 Wnt3a 表达量与假手术组相比上升,但 3 d 后回落至正常水平;表明莫诺昔促进了神经细胞活化与增殖,且脑缺血后 1 d 内 Wtn 信号通路被激活,因而推测莫诺昔可以增加 Wnt3a 表达,促进 Wtn/ β -catenin 信号通路的信号转导,从而发挥其神经细胞保护机制。

Yang 等^[83]探究了山茱萸环烯萜苷可通过促进 P13K/AKT 和蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 信号通路抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β) 活性,且通过抑制 PME-1 诱导的蛋白磷酸酶 2A 催化亚基 (protein phosphatase 2A catalytic subunit, PP2Ac) 去甲基化以抑制 GSK-3 β 活性来提高 PP2A 活性,调节了 GSK-3 β 蛋白与 PP2A 蛋白之间的平衡,从而抑制了 tau 蛋白过度磷酸化,减少神经细胞损伤。以上研究显示,山茱萸活性成分可通过 MAPK/ERK、Wtn/ β -catenin、P13K/AKT 等多种信号通路来达到其神经细胞保护的目的。

2.4 抗炎作用

山茱萸活性成分可以通过调控炎症因子、调节炎症相关信号通路、抑制炎症细胞浸润等多途径发挥抗炎作用。

2.4.1 调控炎症因子 侯祥平等^[84]检测了利用结扎大鼠冠状动脉左前降支 (left anterior descending artery, LAD) 的方法建立急性梗死模型,通过免疫组化方法检测山茱萸总苷及多糖对于心肌梗死大鼠心肌炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-10 的表达的影响,结果显示,山茱萸总苷及多糖可降低心肌中促炎因子 IL-6 表达,促进抗炎因子 IL-10 表达,调节促炎和抗炎因子水平平衡,减少炎症细胞浸润的发生,抑制心肌梗死后炎症反应。周瑞等^[85]评价了山茱萸水提液及不同滤液对成纤维样滑膜细胞和佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用,造模当天按大鼠体质量 10 mL/kg 给药,共 23 d,观察各组实验大鼠足趾肿胀状况,检测了不同提取物对于炎症因子的影响,实验结果显示,上述提取液在体内外均可显著降低 IL-1、IL-6、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、TNF- α 等炎症因子水平,改善大鼠足趾肿胀,说明山茱萸提取液可抑制滑膜

细胞过度分泌炎症细胞因子。以上研究表明,山茱萸活性成分通过调控 IL-6、IL-10、IL-1、PGE₂、TNF- α 等炎症因子发挥抗炎作用。

2.4.2 调节炎症相关信号通路 邵琰等^[86]采用 60 只 SPF 级成年雄性 SD 大鼠,随机分为假手术组、模型组、山茱萸 4、8、12 g/kg 和乌司他丁组,建立脓毒症肝损伤模型,研究山茱萸提取物对于脓毒症肝损伤的作用,实验发现,山茱萸提取物可通过影响环氧合酶-2/核因子 E2 相关因子 2 (cyclooxygenase-2/nuclear factor erythroid 2-related factor 2, COX-2/Nrf2) 信号通路,下调 COX-2 而上调血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、Nrf2 水平,降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,从而减轻炎症反应,保护脓毒症引起的肝损伤。王福兴^[87]从炎症角度出发探讨了山茱萸提取物对于 2 型糖尿病 (T2DM) 改善作用机制,结果发现山茱萸不同提取物能显著降低 TNF- α 、IL-6 炎症因子及 T2DM 患者体内炎症标志物 C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 表达,下调磷酸化 TGF- β -活化蛋白激酶 1/TGF- β -活化蛋白激酶 1 (phosphorylation transforming growth factor- β -activated kinase 1/transforming growth factor- β -activated kinase 1, P-TAK1/TAK1),从而抑制核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 的激活,降低磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白激酶 β (phosphorylation inhibitor κ B kinase β , p-IKK β)、核转录因子 p65 (nuclear transcription factor- κ Bp65, NF- κ Bp65)、COX-2 等的表达,抑制 NF- κ B 信号通路介导的巨噬细胞中促炎因子的分泌,从而降低 T2DM 小鼠体内炎症因子水平,改善高浓度炎症因子诱导的胰岛素抵抗和 β 细胞分泌障碍。罗慧臣等^[88]将小鼠分为模型组、山茱萸总苷 27.5、55、110 mg/kg 组,给药 4 周,探究山茱萸总苷对狼疮性肾炎小鼠肾炎症反应的作用机制,结果表明山茱萸总苷各组 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和磷酸化核转录因子 p65 (phosphorylation nuclear transcription factor- κ Bp65, NF- κ Bp65) 表达量均下调,从而表明山茱萸总苷可能通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路,进而减轻炎症反应。以上研究表明,山茱萸活性成分可通过影响 COX-2/Nrf2、NF- κ B、TLR4/NF- κ B 等信号通路,改善各个疾病的炎症反应。

2.4.3 抑制炎症细胞的浸润 炎症细胞的浸润是炎症反应的重要过程,然而过度或持续的炎症细胞

浸润可能导致炎症反应失控,引起组织损伤和疾病发展,抑制炎症细胞的浸润聚集,可以有效地缓解炎症反应过程。李建民等^[89]研究了山茱萸总苷对促炎细胞因子的影响,如 IL-1、TNF- α 对人血管内皮细胞系 ECV304 表达细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 及 CD44, 结果表面山茱萸总苷可以抑制 ECV304 的 ICAM-1 和 CD44 蛋白的表达,而 ICAM-1 和 CD44 作为白细胞粘附,穿越血管内皮细胞,向炎症部位渗出的重要辅助蛋白,其表达量受到抑制,从而导致中性粒细胞等炎症细胞的浸润过程受到抑制,减轻

炎症反应。郭洁等^[90]借助糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 诱导的巨噬细胞和肾系膜细胞共培养系探究山茱萸环烯醚萜总苷对巨噬细胞迁移能力的影响,结果表明,山茱萸环烯醚萜总苷可通过下调 AGEs 诱导的 ICAM-1 及转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TGF- β 1) 的蛋白表达量,从而抑制巨噬细胞的激活与浸润,其质量浓度为 1.0、0.5、0.25 mg/mL 山茱萸环烯醚萜总苷,对于巨噬细胞迁移抑制率分别可达到 (42.09 $\pm$ 7.25)%、(26.44 $\pm$ 10.23)%、(20.84 $\pm$ 6.84)%。山茱萸潜在抗炎分子作用机制,见图 4。

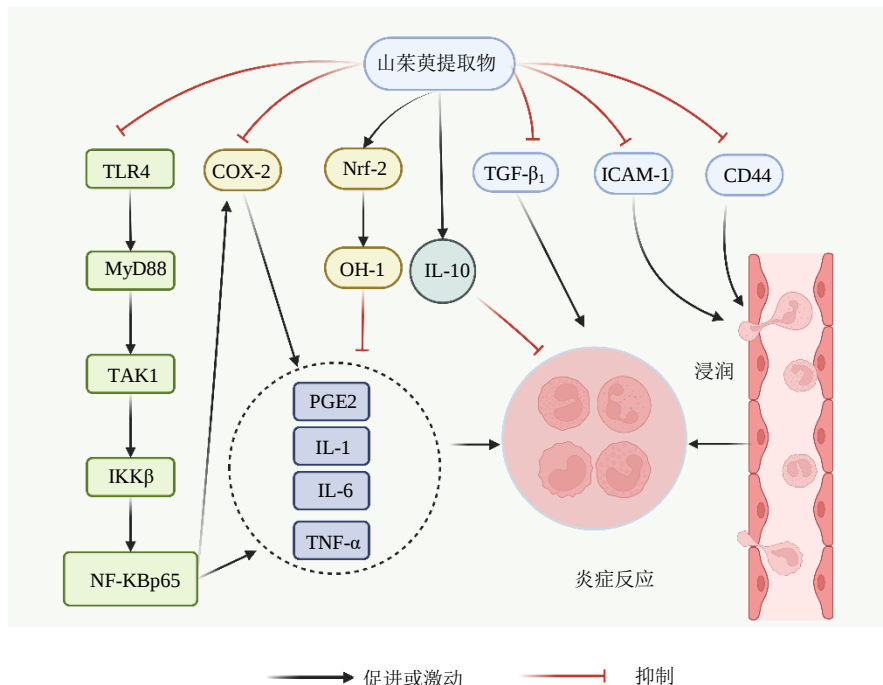


图 4 山茱萸有效成分抗炎作用机制

Fig. 4 Anti-inflammatory mechanism of active components of *C. officinalis*

2.5 抗氧化作用

山茱萸具有抗氧化的活性成分主要为多糖、环烯醚萜类、有机酸类以及多酚类等化合物,其抗氧化机制可能与清除自由基、激活抗氧化酶活性等有关。

2.5.1 清除自由基 Li 等^[91]研究了山茱萸的多糖 PFCA-III 和 PFCC-I 的体外抗氧化活性,结果发现二者可以有效的清除羟自由基和超氧阴离子。冀麟麟等^[92]从山茱萸乙醇提取物中分离鉴定得到五种化合物,采用 2,2-联苯基-1-1 苦基肼 (1,1-diphenyl-2-trinitrophenylhydrazine, DPPH) 自由基清除法和铁离子还原/抗氧化能力法 (Ferric ion reducing antioxidant power, FRAP) 法进行抗氧化活性测定,其中 7- β -O-乙基莫诺苷、7- α -O-乙基莫诺

苷、3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯 3 种化合物表现出一定的抗氧化活性,且三者对于 DPPH 自由基的清除率分别达约 62%、63%、73%。Huang 等^[93]研究了山茱萸乙醇提取物对于脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导氧化应激损伤的 RAW264.7 细胞的保护作用机制,结果发现,山茱萸乙醇提取物在 99.32、138.51 μ g/mL 剂量下对于 DPPH 和 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐 (2,2-Azinobis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate, ABTS) 自由基具有一定的清除活性。

以上研究结果表明,山茱萸化合物可通过清除羟自由基、超氧阴离子、DPPH 自由基、ABTS 自由基来达到抗氧化作用。

2.5.2 调控抗氧化酶活性 李永格等^[94]研究了山茱萸多糖对于血管痴呆大鼠脑组织氧化应激反应的影响,结果显示,与模型组大鼠相比,山茱萸多糖组大鼠谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性明显上升,推测山茱萸多糖可通过激活 GSH-Px、CAT 清除大鼠体内的过氧化物,减轻氧化应激带来的损伤,达到抗氧化应激的作用。有研究也表明,山茱萸多糖可提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的含量及其活性,从而降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的氧化水平,提高机体的抗氧化能力^[95-96]。

以上研究表明,山茱萸化合物可通过提升体内抗氧化酶水平及活性,降低体内活性氧及过氧化物水平,达到抗氧化作用。

2.6 其他活性

Sun 等^[97]探究了山茱萸提取物的抗菌活性,研究结果显示,山茱萸提取物对于大肠杆菌、铜绿假单胞菌、鼠伤寒沙门氏菌和枯草芽孢杆菌具有一定的抗菌活性。李绍烁等^[98]通过双侧卵巢切除术建立骨质疏松模型探究了山茱萸总苷在调节骨代谢方面的影响,结果发现山茱萸总苷调节了大鼠骨组织瞬时受体电位阳离子通道-V6 (transient receptor potential cation channel-V6, TRPV6)、瞬时受体电位阳离子通道-V5 (transient receptor potential cation channel-V6, TRPV5) 通道蛋白表达,对成骨细胞和破骨细胞活性及钙离子代谢产生影响,促成骨代谢,提高骨质疏松大鼠的骨密度。

实验证实,山茱萸多糖可通过调节肠道菌群,促进肠道有益菌如乳酸杆菌及双歧杆菌繁殖,同时抑制有害菌如大肠埃希菌的繁殖,进而修复肠道菌群;促进 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的增值,调节 Th1/Th2 细胞比值,提高机体免疫^[99]。

3 结语与展望

山茱萸的主要化学成分有环烯醚萜类、多糖类、鞣质类、有机酸类等,不同类别中新的化合物还在不断地被分离和鉴定,其化学成分组成方面的研究已基本完善。但在化学成分其他方面的研究仍然存在一定的不足:(1) 化学成分在体内代谢的过程,及其发挥生物活性的主要形式。(2) 化学成分以及其代谢产物发挥生物活性时之间的作用关系。(3) 活性研究主要以山茱萸提取物为主,主要发挥活性

的单一有效成分研究相对较少,对于各成分发挥的主要及相互作用并不清晰。(4) 不同方法炮制工艺对于山茱萸成分的影响也较大。上述各方面都有待揭示与研究。

在药理作用方面,山茱萸活性成分药理作用广泛,具有降血糖、神经保护作用、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理作用。总体呈现“多成分、多靶点、多通路”形式,但研究多为山茱萸提取物或一类化学成分的相关药理作用,其单体化合物的药理作用及作用机制的研究较少,存在不足。在今后研究中,可通过网络药理学和分子对接技术筛选山茱萸主要活性单体化合物以及作用的相关靶点及其通路,为后续的实验验证及阐明作用机制提供科学、有效的研究方向。

此外,山茱萸作为传统中药在临床应用以及现代日常生活应用广泛。随着中药的研究深入,不同中药之间的配伍成为中药研究与开发热点,山茱萸与其他中药的配伍规律同样是其研究与开发的重点。合理利用中药之间的配伍规律可以降低中药毒性,且最大程度发挥中药的药性,促进临床合理用药以及治疗效果,为今后处方的开发与临床应用提供合理的依据。

总之,山茱萸虽作为传统中药研究及应用已久,但还有待更深入的研究,揭示作用机制,充分挖掘其现代药用价值,促进其应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 29-30.
- [2] 杨明明, 袁晓旭, 赵桂琴, 等. 山茱萸化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2016, 33(5): 398-400.
- [3] 陈鹰. 六味地黄丸加减联合胰岛素治疗小儿 1 型糖尿病的疗效评价 [J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(8): 1258-1260.
- [4] 牛玉敏. 六味地黄丸联合低聚果糖治疗妊娠期糖尿病 36 例 [J]. 光明中医, 2022, 37(6): 1025-1027.
- [5] 吴留拴, 高改娟. 六味地黄丸联合生脉汤治疗早中期糖尿病肾病的效果研究 [J]. 临床研究, 2021, 29(9): 124-126.
- [6] 李玉静. 六味地黄丸联合多巴丝肼在帕金森自主神经障碍患者的应用研究 [J]. 智慧健康, 2018, 4(34): 98-99.
- [7] 宋文涛. 六味地黄丸联合美金刚对阿尔茨海默症认知功能及 QOL-AD 评分的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9): 1103-1105.

- [8] 赵明明. 四妙散合六味地黄丸加味汤联合针灸治疗强直性脊柱炎的效果 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(10): 80-82.
- [9] 颜晓睿, 隋国媛, 贾连群. 六味地黄丸联合西药治疗高血压病效果的 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 127-131.
- [10] 鲍朝利, 许贺娟, 李宇鹏. 归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭临床研究 [J]. 新中医, 2023, 55(19): 34-37.
- [11] 郑伟伟, 解发雨, 李双苗. 归芍地黄丸联合他克莫司治疗肝肾阴虚型小儿肾病综合征的效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(8): 1358-1360.
- [12] 陆晓雨, 周慧丽. 山茱萸在食品加工中的应用进展 [J]. 粮食科技与经济, 2020, 45(3): 125-126.
- [13] 张小慧, 李丽, 董银卯, 等. 山茱萸的生物活性及其在化妆品中的应用 [A] // 第十届中国化妆品学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中国香料香精化妆品工业协会, 2014: 348-355.
- [14] Sun X Y, Xue S J, Cui Y X, *et al.* Characterization and identification of chemical constituents in *Corni Fructus* and effect of storage using UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS [J]. *Food Res Int*, 2023, 164: 112330.
- [15] Czerwińska M E, Melzig M F. *Cornus mas* and *Cornus officinalis*-analogies and differences of two medicinal plants traditionally used [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 894.
- [16] 叶贤胜. 中药山茱萸的化学成分和生物活性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [17] 侯亚迪, 尚子慧, 陈培, 等. 山茱萸环烯醚萜苷的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 1-23.
- [18] Wu C Y, Liao Y, Yang Z G, *et al.* Cytotoxic diterpenoids from *Salvia yunnanensis* [J]. *Phytochemistry*, 2014, 106: 171-177.
- [19] Ma W, Wang K J, Cheng C S, *et al.* Bioactive compounds from *Cornus officinalis* fruits and their effects on diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 840-845.
- [20] Wang L L, Chen H, Jiang Y H, *et al.* Simultaneous determination of 11 high-polarity components from fructus corni: A quantitative LC-MS/MS method for improved quality control [J]. *J Chromatogr Sci*, 2018, 56(1): 56-64.
- [21] Park J Y, Han A R, Kil Y S, *et al.* A new secoiridoid glycoside from the fruits of *Cornus officinalis* (Cornaceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(13): 1504-1510.
- [22] 刘颖坤, 喻卫武, 白岩. UPLC-ESI-Q-TOF-MS 在山茱萸化学成分中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(3): 226-230.
- [23] Ye X S, He J, Cheng Y C, *et al.* Cornusides A-O, bioactive iridoid glucoside dimers from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3103-3111.
- [24] 潘雪格. 中药山茱萸、丹参化学成分和生物活性的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [25] 梁晋如. 山茱萸的化学成分及其生物活性研究 [D]. 西安: 西北大学, 2014.
- [26] 程琛舒. 山茱萸化学成分的研究 [D]. 合肥: 安徽大学, 2011.
- [27] Yang M, Hao Z Y, Wang X L, *et al.* Neocornuside A-D, four novel iridoid glycosides from fruits of *Cornus officinalis* and their antidiabetic activity [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4732.
- [28] Ye X S, He J, Xu J K, *et al.* Undescribed morroniside-like secoiridoid diglycosides with α -glucosidase inhibitory activity from *Corni Fructus* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 171: 112232.
- [29] Wang X, Liu C H, Li J J, *et al.* Iridoid glycosides from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(10): 934-942.
- [30] Wang X, Zhong X J, Zhou N, *et al.* Secoiridoid glycosides from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(9): 2329-2335.
- [31] Peng Z C, He J, Pan X G, *et al.* Secoiridoid dimers and their biogenetic precursors from the fruits of *Cornus officinalis* with potential therapeutic effects on type 2 diabetes [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 117: 105399.
- [32] Ji L L, Wang X, Li J J, *et al.* New iridoid derivatives from the fruits of *Cornus officinalis* and their neuroprotective activities [J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 625.
- [33] 周迎春, 张廉洁, 张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 114-120.
- [34] 向俊, 范倩, 陈雪冰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 联和 GNPS 技术对山茱萸及其炮制品的化学成分差异研究 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 7989-8006.
- [35] Li J, Chen L, Jiang H, *et al.* New type of tannins identified from the seeds of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. by HPLC-ESI-MS/MS [J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2027.
- [36] 相聪坤. 山茱萸资源及活性成分研究进展 [J]. 河北医药, 2016, 38(12): 1886-1889.
- [37] Lee J, Jang D S, Kim N H, *et al.* Galloyl glucoses from the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity against protein glycation, aldose reductase, and cataractogenesis

- ex vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 443-446.
- [38] 韩根利, 刘宏胜, 王树森, 等. RP-HPLC 法同时测定山茱萸蒽类制剂中莫诺苷、马钱苷、山茱萸新苷、齐墩果酸及熊果酸 [J]. *中草药*, 2017, 48(24): 5168-5173.
- [39] 范倩, 陈雪冰, 荣莉, 等. 山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(7): 1244-1258.
- [40] Qi M Y, Xie G Y, Chen K, *et al*. Total triterpene acids, isolated from *Corni Fructus*, ameliorate progression of renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(6): 456-461.
- [41] 乔灏伟, 叶贤胜, 赫军, 等. 山茱萸中一个新的环烯醚萜苷类化合物 [J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(14): 1212-1216.
- [42] Huang J, Zhang Y W, Dong L, *et al*. Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Cornus officinalis* sieb. et zucc [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 280-301.
- [43] Rudrapaul P, Kyriakopoulos A M, De U C, *et al*. New flavonoids from the fruits of *Cornus mas*, Cornaceae [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 11: 292-295.
- [44] Seeram N P, Schutzki R, Chandra A, *et al*. Characterization, quantification, and bioactivities of anthocyanins in *Cornus* species [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(9): 2519-2523.
- [45] 陈随清, 杨晋, 王利丽, 等. 山茱萸果实成熟前后熊果酸和马钱素的含量变化 [J]. *中国现代应用药学*, 2005, 22(1): 38-40.
- [46] Tenuta M C, Deguin B, Loizzo M R, *et al*. An overview of traditional uses, phytochemical compositions and biological activities of edible fruits of European and Asian *Cornus* species [J]. *Foods*, 2022, 11(9): 1240.
- [47] 刘博, 吴和珍. 山茱萸药材中三萜类成分的研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2010, 32(12): 75-76.
- [48] 刘昱. 中药材山茱萸质量标志物和多糖研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2022.
- [49] Yin X L, You Q H, Jiang Z H, *et al*. Optimization for ultrasonic-microwave synergistic extraction of polysaccharides from *Cornus officinalis* and characterization of polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 83: 226-232.
- [50] Yang L Y, Wang Z F, Huang L J. Isolation and structural characterization of a polysaccharide FCAP1 from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. *Carbohydr Res*, 2010, 345(13): 1909-1913.
- [51] 李君, 陈随清, 李雪菊. 山茱萸不同生长期多糖含量的动态积累研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(1): 1-3.
- [52] Wu Y F, Wang X S, Shen B, *et al*. Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Fructus corni* [J]. *Recent Pat Food Nutr Agric*, 2013, 5(1): 57-61.
- [53] 李平, 王艳辉, 马润宇. 碱提山茱萸多糖的理化性质及抗氧化活性研究 [J]. *中草药*, 2003, 34(11): 973-976.
- [54] 何坤明, 王国锭, 白新鹏, 等. 山茱萸籽多糖分离纯化、结构表征及抗氧化活性 [J]. *食品科学*, 2021, 42(19): 81-88.
- [55] 隋怡. 山茱萸多糖的结构解析及对 2 型糖尿病治疗活性初探 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2020.
- [56] Tan J Q, Cui P S, Ge S Q, *et al*. Ultrasound assisted aqueous two-phase extraction of polysaccharides from *Cornus officinalis* fruit: Modeling, optimization, purification, and characterization [J]. *Ultrason Sonochem*, 2022, 84: 105966.
- [57] 戴衍朋, 丁霞, 傅紫琴, 等. 山茱萸多糖炮制前后的化学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(5): 950-952.
- [58] Han Y, Jung H W, Park Y K. Selective therapeutic effect of *Cornus officinalis* fruits on the damage of different organs in STZ-induced diabetic rats [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(5): 1169-1182.
- [59] Sharp-Tawfik A E, Coiner A M, MarElia C B, *et al*. Compositional analysis and biological characterization of *Cornus officinalis* on human 1.1B4 pancreatic β cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 494: 110491.
- [60] Lin M H, Liu H K, Huang W J, *et al*. Evaluation of the potential hypoglycemic and Beta-cell protective constituents isolated from *Corni Fructus* to tackle insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(14): 7743-7751.
- [61] 刘薇, 朱晶晶, 徐志猛, 等. 山茱萸总萜对 KK 糖尿病小鼠的治疗作用研究 [J]. *药物评价与研究*, 2016, 39(6): 947-952.
- [62] Wang Z W, Zhou N, Fang S B, *et al*. Effect of ursolic acid on obesity-induced insulin resistance in rat liver [J]. *Trop J Pharm Res*, 2018, 17(5): 837.
- [63] 马庆一, 陈丽华, 杨海延, 等. 山茱萸中 α -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选(I) [J]. *食品科学*, 2007, 28(1): 167-170.
- [64] 马庆一, 陈丽华, 杨海延, 等. 山茱萸中 α -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选(II) [J]. *食品科学*, 2007, 28(2): 73-78.
- [65] Park C H, Noh J S, Tanaka T, *et al*. The effects of corni fructus extract and its fractions against α -glucosidase inhibitory activities *in vitro* and sucrose tolerance in

- normal rats [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(2): 367-380.
- [66] Lee C M, Jung H A, Oh S H, *et al*. Kinetic and molecular docking studies of loganin and 7-O-galloyl-D-sedoheptulose from *Corni Fructus* as therapeutic agents for diabetic complications through inhibition of aldose reductase [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1090-1098.
- [67] 肖鹏, 白桦, 栗敏, 等. 山茱萸提取物对大鼠原发性肝癌组织中 B7-H6 表达的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(22): 1125-1129.
- [68] 王恩军, 靳祎, 季文琦, 等. 山茱萸多糖对肺癌细胞的凋亡作用及 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(05): 808-811.
- [69] 葛飞敏, 杨柳, 陈枢青. 马钱苷元对人胰腺癌细胞 BXP3 的抗肿瘤作用及机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2323-2327.
- [70] 李媛, 孙锁锋. 山茱萸多糖通过上调 Klotho 表达和抑制 PI3K/AKT 通路对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2887-93.
- [71] Xu R Q, Zeng M N, Wu Y Y, *et al*. Acetone extract of *Cornus officinalis* leaves exerts anti-melanoma effects via inhibiting STAT3 signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3487-3501.
- [72] Telang N T, Nair H B, Wong G Y C. Growth inhibitory efficacy of *Cornus officinalis* in a cell culture model for triple-negative breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5261-5266.
- [73] 栾娜, 王欣, 钟祥健, 等. 山茱萸中生物活性物质的分离、鉴定及其神经保护作用 [J]. 食品科学技术学报, 2021, 39(01): 126-36.
- [74] Yang C C, Bao X J, Zhang L, *et al*. Cornel iridoid glycoside ameliorates cognitive deficits in APP/PS1/tau triple transgenic mice by attenuating amyloid-beta, tau hyperphosphorylation and neurotrophic dysfunction [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 328.
- [75] 丁月霞, 张丽, 叶翠飞, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对穹隆海马伞切断大鼠海马区神经元存活和细胞凋亡调控因子的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(1): 73-78.
- [76] Chen W, Feng J G, Tong W S. Phosphorylation of astrocytic connexin43 by ERK1/2 impairs blood-brain barrier in acute cerebral ischemia [J]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 43.
- [77] 陈良, 余锋, 刘晓敏. 脂氧素 A4 抑制 5-LOX 合成对脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 530-533.
- [78] Li Z, Fang F, Wang Y Y, *et al*. Resveratrol protects CA1 neurons against focal cerebral ischemic reperfusion-induced damage via the ERK-CREB signaling pathway in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 146/147: 21-27.
- [79] 葛海, 何艮霞, 朱迎春, 等. 山茱萸环烯醚萜苷通过介导胞外信号调节激酶信号通路对急性脑梗死小鼠的神经保护作用 [J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1727-1731.
- [80] Gaesser J M, Fyffe-Maricich S L. Intracellular signaling pathway regulation of myelination and remyelination in the CNS [J]. *Exp Neurol*, 2016, 283(Pt B): 501-511.
- [81] Menet R, Lecordier S, ElAli A. Wnt pathway: An emerging player in vascular and traumatic mediated brain injuries [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565667.
- [82] 孙芳玲, 艾厚喜, 王文. 莫诺苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促神经发生治疗缺血性脑损伤 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(B11): 175-176.
- [83] Yang C C, Li X L, Gao W B, *et al*. Cornel iridoid glycoside inhibits tau hyperphosphorylation via regulating cross-talk between GSK-3 β and PP2A signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 682.
- [84] 侯祥平, 匡威, 陈克芳, 等. 山茱萸总苷及多糖对心肌梗死大鼠心肌炎症因子 IL-6 及 IL-10 的影响 [J]. 中国中医药科技, 2016, 23(5): 548-550.
- [85] 周瑞, 唐志书, 武婧, 等. 基于抗类风湿关节炎作用评价膜分离技术富集山茱萸抗炎组分的适用性 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1182-1188.
- [86] 邵琰, 牟微娜, 俞莹莹. 山茱萸提取物经 COX-2/Nrf2 信号通路对脓毒症模型大鼠肝损伤的改善作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(4): 308-313.
- [87] 王福兴. 山茱萸提取物通过 NF- κ B 炎症信号通路改善 2 型糖尿病小鼠的机制研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- [88] 罗慧臣, 胡丹慧, 曾宏宇. 山茱萸总苷对 MRL/lpr 狼疮性肾炎小鼠肾炎症反应的改善作用及机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(10): 1689-1694.
- [89] 李建民, 周勇, 张丽, 等. 山茱萸总苷对 HUVEC 表达 ICAM-1、CD44 的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2000, (11): 604-6.
- [90] 郭洁, 张晓双, 刘继平. 山茱萸环烯醚萜总苷对晚期糖基化终末产物诱导的肾系膜炎症反应的调节 [J]. 中成药, 2013, 35(10): 2067-2072.
- [91] Li P, Mou Z G, Zheng G X, *et al*. Characterization and antioxidant activities of polysaccharides from *Fructus corni* [J]. *Adv Mater Res*, 2012, 560/561: 231-236.
- [92] 冀麟麟, 王欣, 钟祥健, 等. 山茱萸的化学成分及其抗氧化活性 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(5): 137-143.
- [93] Hwang K A, Hwang Y J, Song J. Antioxidant activities and

- oxidative stress inhibitory effects of ethanol extracts from *Cornus officinalis* on raw 264.7 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 196.
- [94] 李永格, 陈亚奇, 王爱梅. 山茱萸多糖对血管性痴呆大鼠抗氧化作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 74-76.
- [95] 皮文霞, 蔡宝昌, 许惠琴, 等. 山茱萸环烯醚萜总苷对糖尿病血管并发症模型大鼠血清 SOD 的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1): 23-24.
- [96] 金红, 欧芹, 王迪迪. 山茱萸多糖对衰老模型大鼠学习记忆能力影响的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(12): 1467-1469.
- [97] Sun J R, Wang D H, Zhao J F, *et al.* Ultrasonic-assisted extraction, purification, antioxidant and antibacterial activity of polysaccharide from *Cornus officinalis* leaves [J]. *J Food Nutr Res*, 2020, 8(9): 496-505.
- [98] 李绍烁, 赵京涛, 何昌强, 等. 山茱萸总苷干预骨质疏松模型大鼠骨代谢: TRPV6、TRPV5 通路的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1749-54.
- [99] 石和元, 桑红灵, 谭爱华, 等. 山茱萸多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 现代免疫学, 2022, 42(6): 482-488.

[责任编辑 王文倩]