

山楂炮制对 α -葡萄糖苷酶活性以及化学成分的影响

王嘉平, 滕诗瑶, 杨瑜婧, 谢佳焰, 华天颖, 陈瑞阳, 郑婉莹, 曹 岗*, 吕 强*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311400

摘要: 目的 探索山楂 *Crataegi Fructus* 干燥果实的不同炮制品提取物抑制 α -葡萄糖苷酶活性差异以及成分变化规律。方法 生山楂: 将山楂切薄片置于烘箱中烘干至恒定质量 (60 °C、16 h); 炒山楂: 将生山楂置于烤箱中加热至表皮呈黄色、果肉黄褐色 (80 °C、20 min; 100 °C、15 min); 焦山楂: 将生山楂烤至表面焦褐色、内部黄褐色, 并具有焦香气味 (120 °C、20 min; 150 °C、15 min)。将生、炒、焦山楂用粉碎机粉碎至粉末, 过 60 目筛, -80 °C 储存备用。通过体外 α -葡萄糖苷酶活性抑制模型以及动物模型评价山楂不同炮制品提取物对高血糖的抑制作用。基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合线上数据库 (GNPS、MSDIAL、PubChem 等) 对山楂不同炮制品化学成分进行鉴定, 明确炮制工艺对山楂中化学成分的影响。结果 体外酶活研究结果显示, 山楂炒制后其提取物的 α -葡萄糖苷酶的抑制活性显著增强 ($P < 0.05$), 生、炒、焦山楂提取物以及阿卡波糖半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC_{50}) 分别为 (28.31 ± 2.57)、(12.67 ± 1.01)、(928.33 ± 131.02)、(265.50 ± 31.50) $\mu\text{g/mL}$; 动物实验表明, 炒山楂提取物能够显著改善餐后高血糖、葡萄糖耐受性、提高胰岛素敏感性。利用 LC-MS/MS 结合 GNPS 对山楂不同炮制品的成分进行分析, 参考 PubChem、Massbank 等公共数据库及文献, 共鉴定 59 种化合物, 主要含有黄酮糖苷类、原花青素类、三萜类等 3 大类化合物。半定量结果表明, 山楂在炒制过程中化学成分变化显著, 其中大部分黄酮类、三萜类成分相对含量升高, 原花青素类成分经炒制后含量相对降低。结论 山楂炒制后其 α -葡萄糖苷酶抑制活性显著增强, 动物实验表明炒山楂提取物具有良好的抑制高血糖的作用。山楂炒制过程化学成分发生显著变化, 这可能是炒山楂提取物 α -葡萄糖苷酶抑制活性增强的重要原因, 为阐明炒山楂的降血糖机制以及炒山楂降糖产品开发提供了理论依据。

关键词: 山楂; 炮制; α -葡萄糖苷酶; 质谱技术; 糖尿病; 黄酮类; 三萜类; 原花青素类

中图分类号: R284.1; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)16-5880-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.017

Effects of processing of *Crataegi Fructus* on α -glucosidase activity and chemical components

WANG Jiaping, TENG Shiyao, YANG Yujing, XIE Jiayan, HUA Tianying, CHEN Ruiyang, ZHENG Wanying, CAO Gang, LYU Qiang

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medicinal University, Hangzhou 311400, China

Abstract: Objective To explore the differences in α -glucosidase inhibitory activity and the changing rules of components in extracts from different processed products of the dried fruits of Shanzha (*Crataegi Fructus*). **Methods** Raw *Crataegi Fructus*: *Crataegi Fructus* slices are placed in the oven to dry to constant weight (60 °C, 16 h). Stir-fried *Crataegi Fructus*: Place raw *Crataegi Fructus* in the oven and heat until the skin is yellow and the flesh is yellowish brown (80 °C, 20 min and 100 °C, 15 min). Burnt *Crataegi Fructus*: heat raw *Crataegi Fructus* until the surface is burnt brown, the interior is yellowish brown, and has a burnt odor (120 °C, 20 min and 150 °C, 15 min). The raw, fried and scorched *Crataegi Fructus* were crushed to powder with a grinder, passed through a 60-mesh sieve, and stored at -80 °C for later use. The inhibitory effects of extracts from different *Crataegi Fructus* products on hyperglycemia were evaluated by α -glucosidase activity inhibition model *in vitro* and animal model *in vivo*. Based on UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with online databases (GNPS, MSDIAL, PubChem, etc.), the chemical components of different *Crataegi Fructus*

收稿日期: 2025-02-13

基金项目: 浙江中医药大学自然科学青年探索项目 (2024JKZKTS05)

作者简介: 王嘉平, 硕士研究生, 主要从事中药炮制学研究。E-mail: 979105217@qq.com

*通信作者: 吕 强, 助理研究员, 主要从事中药分析学研究。E-mail: lyuqiang@zcmu.edu.cn

曹 岗, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药炮制学研究。E-mail: caogang33@163.com

products were identified, and the effects of processing technology on the chemical components of *Crataegi Fructus* were clarified.

Results The results of in vitro enzyme activity study showed that the α -glucosidase inhibitory activity of *Crataegi Fructus* extract was significantly enhanced after stir-fry ($P < 0.05$) ($IC_{50} = 28.31 \pm 2.57 \mu\text{g/mL}$ in raw *Crataegi Fructus*, $IC_{50} = 12.67 \pm 1.01 \mu\text{g/mL}$ in fried *Crataegi Fructus*, $IC_{50} = 928.33 \pm 131.02 \mu\text{g/mL}$ in burnt *Crataegi Fructus*, $IC_{50} = 265.50 \pm 31.50 \mu\text{g/mL}$ in acarose); Animal experiments showed that stir fried hawthorn extract could improve postprandial hyperglycemia, glucose tolerance, and insulin sensitivity. LC-MS combined with GNPS were used to analyze the components of different *Crataegi Fructus* products, and 59 compounds were identified with reference to PubChem, Massbank and other public databases and literature, mainly containing three categories of compounds, namely flavonoid glycosides, proanthocyanidins and triterpenoids. The semi-quantitative results showed that the chemical components of *Crataegi Fructus* changed significantly during the roasting process, and the relative contents of most flavonoids and triterpenoids increased, while the contents of proanthocyanidins decreased after roasting. **Conclusion** The inhibitory activity of α -glucosidase activity of *Crataegi Fructus* was significantly enhanced after stir-frying. Animal experiments showed that stir-fried *Crataegi Fructus* extract had a good inhibitory effect on hyperglycemia. The stir-frying process of *Crataegi Fructus* has a great influence on the chemical composition, which can be the basis for stir-frying *Crataegi Fructus* to inhibit and enhance the activity of α -glucosidase. This study provides a theoretical basis for the mechanism of lowering blood glucose in stir-fried *Crataegi Fructus* and the development of stir-fried *Crataegi Fructus* lowering sugar products.

Key words: *Crataegi Fructus*; processing; α -glucosidase; mass spectrometry technology; diabetes; flavonoid glycosides, triterpenoids; proanthocyanidins

山楂是蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br. 或山楂 *C. pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实, 是一种药食同源中药材^[1-2]。本草纲目记载山楂能够“化饮食, 消肉积癥瘕, 痰饮痞满吞酸, 滞血痛胀”, 中医认为山楂味酸、甘、微温, 归脾、胃、肝, 具有消食健胃、行气散瘀、化浊降脂的作用, 因此, 山楂在中医上常用来治疗慢性代谢类疾病。最近研究发现, 山楂提取物能够通过降低氧化胁迫来改善糖尿病及其并发症^[3-5]; 另有研究表明, 山楂提取物能够通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号传导途径抑制糖尿病大鼠肝脏中的炎症因子, 同时通过上调肝脏中葡萄糖吸收蛋白和胰岛素抵抗相关蛋白磷酸化胰岛素受体底物 1 (phosphorylated insulin receptor substrate 1, p-IRS1)、磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-AKT) 及磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K) 的磷酸化水平来改善胰岛素抵抗^[6]。由此可见, 山楂提取物可以作为预防和改善糖尿病的潜在活性成分, 极具开发价值。

山楂临床上多用其炮制品, 不同的炮制方法对中药的理化性质和治疗作用有着不同的影响^[7], 例如, 生山楂能够消食健胃、行气散瘀、化浊降脂^[8]; 炒山楂较之能够缓和和对胃的刺激, 善于消食化积^[9]; 焦山楂多用于食积腹泻或湿热痢疾^[10]。然而, 目前

有关山楂预防和改善糖尿病的报道大多集中于山楂鲜果或生山楂^[11-13], 对山楂不同炮制品的活性差异及组分变化规律鲜有报道。

因此本课题以山楂不同炮制品为研究对象, 结合体外体内实验比较山楂炮制前后对 α -葡萄糖苷酶活性抑制作用及降糖效果的影响。利用 LC-MS/MS 技术结合 GNPS 对山楂不同炮制品的化学成分进行系统鉴定, 并比较生山楂和炒山楂的成分差异, 为山楂炮制品在临床应用和降糖机制研究提供科学依据和理论基础。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 C57BL/J 小鼠, 体质量为 19~23 g, 鼠龄 6 周, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司购买, 生产许可证号: SCXK (浙) 2019-0024。

动物在标准条件下, 温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, 湿度 $(60 \pm 5)\%$, 12 h 的黑暗/光照交替循环环境饲养, 每笼 3~4 只, 实验期间提供充足食物和水。所有动物实验方案均严格按照中国科学院动物研究所动物实验委员会提供的《药理学研究与展望政策》以及动物研究委员会提供的政策进行。本实验已通过动物伦理审查, 伦理审批编号 IACUC-20240909-06。

1.2 药材

山楂饮片 (230101) 来源于浙江中医药大学中药饮片有限公司, 经浙江中医药大学药学院朱波副研究员按照《中国药典》2020 年版所规定的标准以及相关分类学准则进行严格鉴定, 确认该样品为山

植 *C. pinnatifid* Bge. 的干燥果实。选取完整成熟、无虫蛀的果实，洗净后去核切成薄片备用。

1.3 试剂

乙腈和甲醇(LC-MS 级)均购自德国默克公司，甲酸(批号 J1908039)购自上海阿拉丁生化有限公司，阿卡波糖(批号 298087)购自北京百灵威科技有限公司，血糖试纸(批号 580)购自江苏鱼跃医疗设备股份有限公司，可溶性淀粉(批号 10021318)购自上海国药集团化学试剂有限公司，葡萄糖(批号 63005518)购自上海国药集团化学试剂有限公司，胰岛素(批号 J20171004)购自诺和诺德(中国)制药有限公司，95%乙醇(批号 20211112T)购自杭州禾惠化工有限公司，丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT, 批号 C009-1-1)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST, 批号 C010-2-1)购自南京建成生物工程研究所有限公司。四氧嘧啶(批号 A7413-10G)购自美国西格玛奥德里奇公司， α -D-吡喃葡萄糖苷(批号 487506)购自美国西格玛奥德里奇公司，高脂饲料(批号 D12492)和低脂饲料(批号 D12450B)购自美国 Research Diets 公司。

1.4 仪器

成分分析使用超高效液相系统(Sciex ExionLC AD, 美国 AB Sciex 公司)与高分辨质谱仪联用(Sciex X500b QTOF, 美国 AB Sciex 公司)同时搭配电喷雾电离(Electrospray ionization, ESI)离子源与 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μ m, 美国 Waters 公司)。

2 方法

2.1 山楂的炮制

将薄片置于烘箱中 60 $^{\circ}$ C、16 h 烘干至恒定质量作为生山楂备用。参考《中国药典》2020 年版清炒法(炮制通则 0213)和 Li 等^[14]的方法进行炮制，将生山楂置于商用烤箱烤至表皮呈黄色、果肉黄褐色，即为炒山楂(80 $^{\circ}$ C、20 min; 100 $^{\circ}$ C、15 min); 将生山楂烤至表面焦褐色、内部黄褐色，并具有焦香气味，即为焦山楂(120 $^{\circ}$ C、20 min; 150 $^{\circ}$ C、15 min)。将生、炒、焦山楂用粉碎机粉碎，过 60 目筛，储存备用。

2.2 提取物制备

称取生、炒、焦山楂粉末 100 g 分别置于烧杯中，加入 8 倍量 70%甲醇水溶液，超声提取 30 min，经过滤纸抽滤后获得滤液。重复提取滤渣 2 次，合

并滤液，旋转蒸发至水相。旋蒸后所得水相采用 Oasis HLB SPE 固相萃取柱(美国 Waters 公司)除掉多糖和单糖等组分。使用方法根据文献稍作修改^[15]：(1)用 3 mL 甲醇活化萃取柱，然后用 3 mL 超纯水洗涤。(2)浓缩液重力加载到滤芯上。(3)用超纯水洗涤去除杂质后，用 100%甲醇洗脱并收集目标物。(4)将洗脱液蒸发至粉末，储存在冰箱(-20 $^{\circ}$ C)中用于后续成分分析和活性检测。

2.3 山楂不同炮制品提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用

将 20 μ L α -葡萄糖苷酶溶液与 112 μ L 磷酸钾混合液混合，随后加入 8 μ L 不同浓度山楂不同炮制品提取物，将混合溶液在 37 $^{\circ}$ C 静置 15 min 后，加入 20 μ L 4-硝基苯 α -D-吡喃葡萄糖苷(4-nitrophenyl α -D-glucopyranoside, pNPG)溶液，37 $^{\circ}$ C 反应 15 min 后，加入 80 μ L Na₂CO₃ 溶液终止反应。酶标仪测定 405 nm 处的吸光度值($A_{\text{给药}}$)。未加酶孔为空白对照($A_{\text{空白}}$)，未加提取物孔作为对照($A_{\text{对照}}$)，阿卡波糖为阳性对照。按下式计算 α -葡萄糖苷酶抑制率。通过计算抑制率绘制量-效关系柱状图以及计算 IC₅₀。

$$\text{抑制率} = 1 - (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.4 山楂不同炮制品提取物对糖尿病(type diabetes, TDM)小鼠的药效作用

2.4.1 动物分组、造模及给药 在适应性喂养结束后，除对照组($n=8$)外，其余小鼠禁食 12 h，随后用生理盐水配制 150 mg/kg 四氧嘧啶(alloxan, ALX)溶液，连续 ip 给药 3 d，采用尾尖取血法测定造模小鼠的空腹血糖，空腹血糖值大于 11 mmol/L 的小鼠被认为造模成功。将造模成功的小鼠随机分为 6 组，每组 8 只，分别为模型组[0.25% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]、阿卡波糖组(5 mg/kg)及生山楂提取物低、高剂量(5、20 mg/kg)组和炒山楂提取物低、高剂量(5、20 mg/kg)组，空腹 12 h 后分别 ig 底物(麦芽糖、蔗糖、淀粉)和不同剂量药物后立刻采用尾尖取血法测定小鼠的即时空腹血糖，测定不同处理组糖尿病小鼠对不同底物的耐受性实验。

2.4.2 糖尿病小鼠耐受性实验

(1)淀粉：小鼠禁食 12 h 后，分别 ig 淀粉(2 g/kg)和不同浓度的生、炒山楂提取物，对照组和模型组 ig 200 μ L CMC-Na(0.25%)后立即开展实验，通过尾部取血测定在 0、30、60、90、120 min 的血糖水平，绘制折线图并计算餐后血糖水平的曲

线下面积 (area under the curve, AUC)。

(2) 麦芽糖: 实验操作同“2.4.2 (1)”项, 底物更换为麦芽糖。

(3) 蔗糖: 实验操作同“2.4.2 (1)”项, 底物更换为蔗糖。

2.5 山楂不同炮制品提取物对高血糖小鼠的药效作用

2.5.1 动物分组、造模及给药 6 周龄小鼠适应性饲养 1 周后, 采用随机数字表法分为 5 组, 每组 8 只, 分别为对照组、模型组、阳性对照阿卡波糖组、生山楂组和炒山楂组。对照组给予低脂饲料喂养, 其余各组给予高脂饲料喂养。在第 15、16 周检测小鼠空腹血糖, 连续 2 周高脂小鼠空腹血糖值均大于 7.0 mmol/L, 且显著高于对照组 ($P < 0.05$), 表明造模成功。于第 17 周检测 1 次 ig 生、炒山楂提取物 [20 mg/(kg·d)] 对小鼠即时血糖的影响, 之后持续 ig 给药 4 周。对照组和模型组 ig 等体积 0.25% CMC-Na 溶液。每周固定时间记录小鼠摄食量及体质量。

2.5.2 餐后血糖测定 测定前所有小鼠禁食 12 h, 随后 ig 2 g/kg 淀粉底物, 同时阳性对照组 ig 20 mg/kg 阿卡波糖; 生山楂组和炒山楂组分别 ig 20 mg/kg 生山楂和炒山楂提取物溶液; 对照组和模型组 ig 等体积 0.25% CMC-Na。通过尾部取血测定在 0、30、60、90、120 min 的血糖水平, 绘制餐后 2 h 血糖折线图并计算 AUC。

2.5.3 口服葡萄糖耐量 (oral glucose tolerance test, OGTT) 和胰岛素耐量 (insulin tolerance test, ITT) 测定 OGTT 和 ITT 在给药第 4 周进行检测。测定前所有小鼠禁食 12 h, OGTT 实验 ig 2 g/kg 葡萄糖, ITT 实验 ip 0.75 U/kg 胰岛素。测定 0、30、60、90、120 min 时的血糖水平并绘制 OGTT、ITT 折线图及对应 AUC。

2.5.4 小鼠生理指标及血清生化测定 小鼠处死前记录体质量, 二氧化碳吸入法对小鼠实施安乐死并进行心脏采血, 记录肝脏、胰腺、皮下脂肪质量。采集的小鼠全血于室温下静置 30 min, 以 1 000×g 的速度离心 10 min, 取上层血清, 采用南京建成生物工程研究所的试剂盒检测 ALT 和 AST 活性。

2.6 统计分析

采用 Prism 9.0 软件进行数据统计分析。采用单因素方差分析来表示组间的显著性差异。研究中的所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2.7 山楂提取物超高效液相色谱四极杆飞行时间串联质谱 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 检测

2.7.1 山楂不同炮制品提取物检测液配制 将生山楂和炒山楂提取物粉末使用 70% 甲醇复溶制为质量浓度为 50 mg/mL 的样本, 10 000×g 离心 10 min 后, 取上清检测。

2.7.2 液相条件 ACQUITY UPLC®HSS T3 色谱柱为固定相, 流动相: 溶剂 A 为 0.1% 的甲酸水溶液, 溶剂 B 为 0.1% 的甲酸乙腈溶液, 体积流量为 0.3 mL/min, 柱温为 40 °C, 样品室温度为 4 °C。采用梯度洗脱: 0~2 min, 2%~5% B; 2~10 min, 5%~15% B; 10~15 min, 15%~25% B; 15~18 min, 25%~50% B; 18~23 min, 50%~100% B; 23~30 min, 100%~2% B。

2.8 数据分析与处理

使用 MassLynx V4.2 软件, 通过参照 GNPS、PubChem、Massbank 等公共数据库质谱信息, 采用分级定性策略, 将生、炒山楂的二级图谱和数据库的二级图谱进行人工对比, 确保其准确性来开展化合物定性工作。

采用的分析方法工作流程如下: LC-MS 采集得到生山楂组和炒山楂提取物原始数据利用 msConvert (<https://protegowizard.sourceforge.io>) 转化为 mzML 文件, 并通过 winscp 上传至 GNPS (<http://gnps.ucsd.edu>), 使用 m/z 0.1 的母体离子和 MS/MS 碎片离子质量容差, 相似度参数设为 0.6 对数据进行聚类, 以创建分子网络并使用 Cytoscape 可视化结果, 根据可视化结果进行鉴定分析。再将 mzML 文件上传至 MSDIAL 软件进行化合物鉴定进行二次确认和补充。使用 Progenesis QI 软件对原始数据进行处理 (峰检测、对齐和归一化) 提取峰面积, 使用 Metaboanalyst 6.0 进行主成分分析 (principal component analysis, PCA)、韦恩图、对 Progenesis QI 鉴定出的化合物提取峰面积数据导入 SIMCA14.1 软件进行 PCA 和正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA), 将变量重要性投影 (variable importance in the projection, VIP) 值前 50 的代谢物作为差异代谢物。

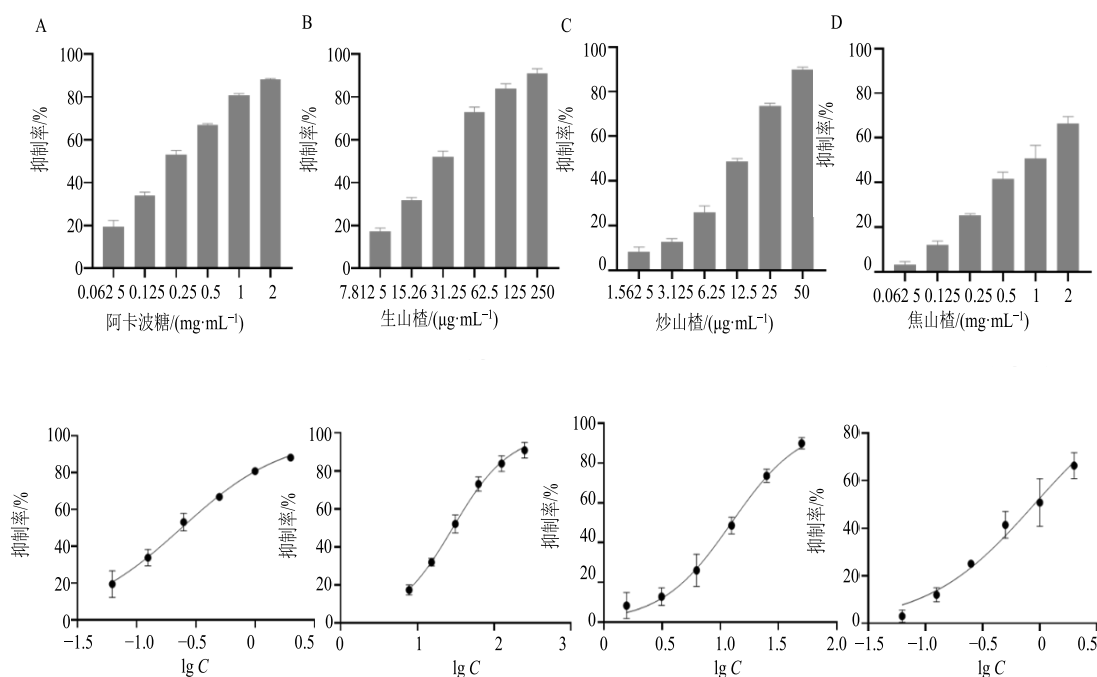
3 结果

3.1 山楂不同炮制品提取物 α -葡萄糖苷酶抑制活性测定

采用 pNPG 法评价生、炒、焦山楂提取物对 α -

葡萄糖苷酶的抑制活性^[16]。如图 1-A~C 所示,生、炒山楂提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用均优于阳性对照药阿卡波糖 [$IC_{50} = (265.50 \pm 31.50) \mu\text{g/mL}$], 其 IC_{50} 分别为 (28.31 ± 2.57) 和 $(12.67 \pm 1.01) \mu\text{g/mL}$ 。相较于生山楂,炒山楂提取物的 α -葡萄糖

苷酶的抑制作用显著增强,而焦山楂提取物的 α -葡萄糖苷酶的抑制作用则显著下降, $IC_{50} = (928.33 \pm 131.02) \mu\text{g/mL}$ (图 1-D)。基于上述实验结果,本研究选取 α -葡萄糖苷酶的抑制活性较好的生、炒山楂提取物进行下一步实验。



A~D-阿卡波糖、生山楂提取物、炒山楂提取物、焦山楂提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。

A—D—inhibitory activities of acarbose, raw *Crataegi Fructus* extract, stir-fried *Crataegi Fructus* extract, and charred *Crataegi Fructus* extract on α -glucosidase.

图 1 山楂不同炮制品提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性

Fig. 1 Inhibitory activity of extracts from different processed *Crataegi Fructus* products on α -glucosidase

3.2 生、炒山楂提取物抑制 α -葡萄糖苷酶动力学分析

通过 Lineweaver-Burk 作图法分析生、炒山楂提取物对 α -葡萄糖苷酶 ($0.83 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$) 的抑制类型^[17]。酶促反应速率 (V) 与不同浓度底物 [pNPG] 的双倒数图结果表明,随着提取物含量的增加,米氏常数 (K_m) 逐渐增加, $V_{\max}$ 逐渐减小,且直线均相交于第 2 象限 (图 2-A、B)。这表明生山楂和炒山楂提取物均为混合型抑制剂,其含有的成分既能直接结合在游离的 α -葡萄糖苷酶上,也能与酶-底物复合物结合。

3.3 生、炒山楂提取物体内降低糖尿病小鼠血糖药效研究

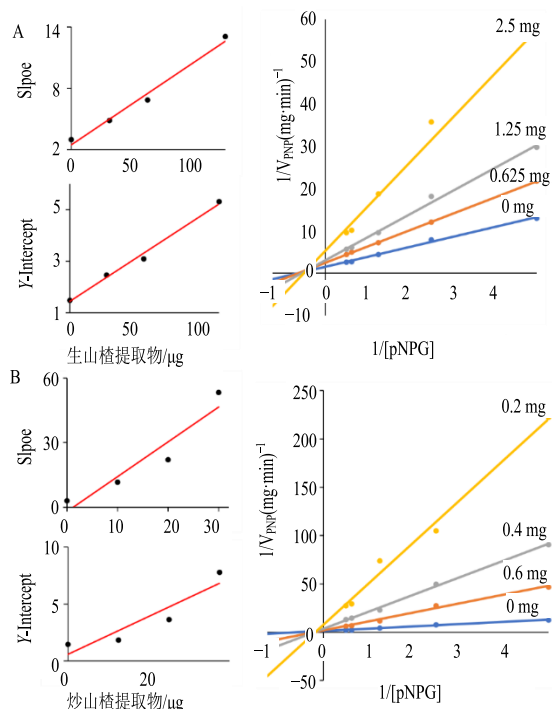
采用 ALX 诱导糖尿病小鼠^[18],如图 3-A、C、E 所示,与对照组相比,ALX 注射可诱导小鼠高血糖症状 ($>11.1 \text{ mmol/L}$)。以麦芽糖、淀粉、蔗糖为底物进行耐受性试验时,相对模型组,生、炒山楂提取物均表现出抑制餐后高血糖作用,并呈现出浓度梯度效应。其中,在麦芽糖底物实验中,生、炒

山楂提取物高剂量组对血糖抑制作用显著 ($P < 0.01$, 图 3-A、B);在淀粉底物实验中,炒山楂提取物高剂量组抑制血糖显著 ($P < 0.05$, 图 3-C、D);在蔗糖底物实验中,各剂量的生、炒山楂提取物均能显著抑制血糖升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001 , 图 3-E、F)。综上,山楂提取物可作为葡萄糖苷酶抑制剂抑制餐后高血糖。

3.4 生、炒山楂提取物对高脂饮食诱导的高血糖小鼠血糖的影响

如图 4 所示,建立高脂饮食诱导的高血糖小鼠模型^[19],评价生、炒山楂提取物对肥胖小鼠餐后血糖的影响。结果显示,各组小鼠血糖在 ig 30 min 时达到峰值,并在随后的 90 min 内逐渐下降。与模型组小鼠相比,生山楂提取物并未显著地抑制餐后高血糖,而炒山楂提取物能显著改善餐后高血糖 ($P < 0.05$)。

为检测长期服用生炒山楂提取物对小鼠血糖的影响,继续对小鼠连续 1 个月 ig 提取物,之后进



A、B 中附左图是各直线斜率/Y 轴截距与提取物浓度的关系图。
The left insets in A and B show the relationships between the slope/Y-intercept of each straight line and the concentration of the extract.

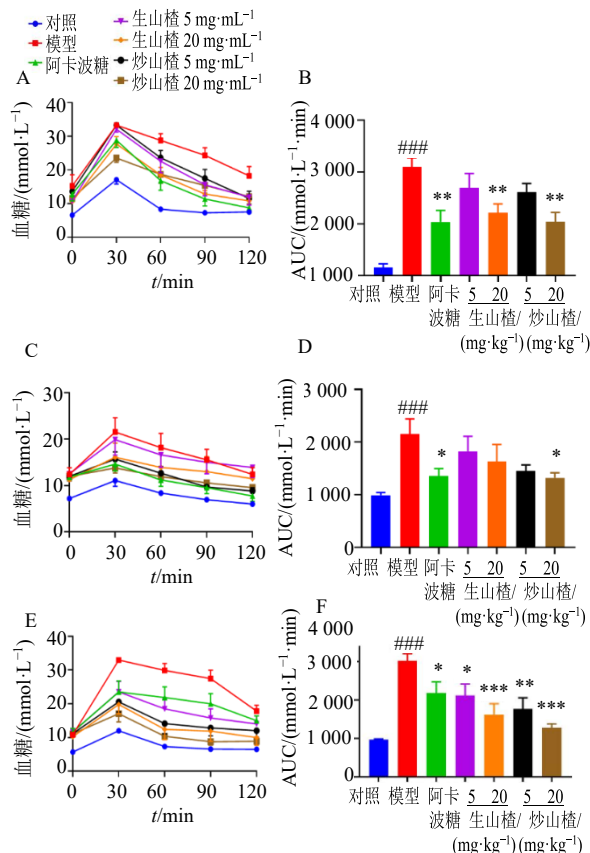
图 2 生 (A)、炒山楂 (B) 提取物对 α -葡萄糖苷酶抑制的动力学研究

Fig. 2 Kinetic study on α -glucosidase inhibition of raw (A) and stir-fried (B) *Crataegi Fructus* extracts

行 OGTT 和 ITT 检测。OGTT 检测结果显示,模型组小鼠血糖在 30 min 时达最高点,显著高于给药组,且 AUC 显著高于对照组 ($P<0.001$),说明肥胖高血糖小鼠葡萄糖耐受性明显受损。生、炒山楂提取物和阿卡波糖组的小鼠血糖 AUC 显著低于模型组 ($P<0.01$ 、 0.001)。以上结果表明生、炒山楂提取物能够改善小鼠葡萄糖耐受性,抑制高血糖。ITT 检测结果显示,与模型组相比,生、炒山楂提取物 ($P<0.01$) 和阿卡波糖 ($P<0.001$) 均能显著改善胰岛素敏感性。此外,长期服用生、炒山楂提取物对小鼠体质量增长也有一定抑制作用。

3.5 生、炒山楂对组织质量及血清生化的影响

如图 5 所示,与对照组相比,模型组小鼠体质量、肝脏质量、胰腺质量显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01),在给药后呈现下降趋势,其中炒山楂组具有显著性差异 ($P<0.05$ 、 0.01)。同时,生、炒山楂提取物还能有效降低皮下脂肪质量 ($P<0.05$)。血清生化结果显示,长期高脂饮食会导致血清 ALT 和 AST 显著升高 ($P<$



A、B-麦芽糖耐受实验; C、D-淀粉耐受实验; E、F-蔗糖耐受实验; 与对照组比较: ### $P<0.001$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 。

A, B-maltose tolerance test; C, D-starch tolerance test; E, F-sucrose tolerance test; ### $P<0.001$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group.

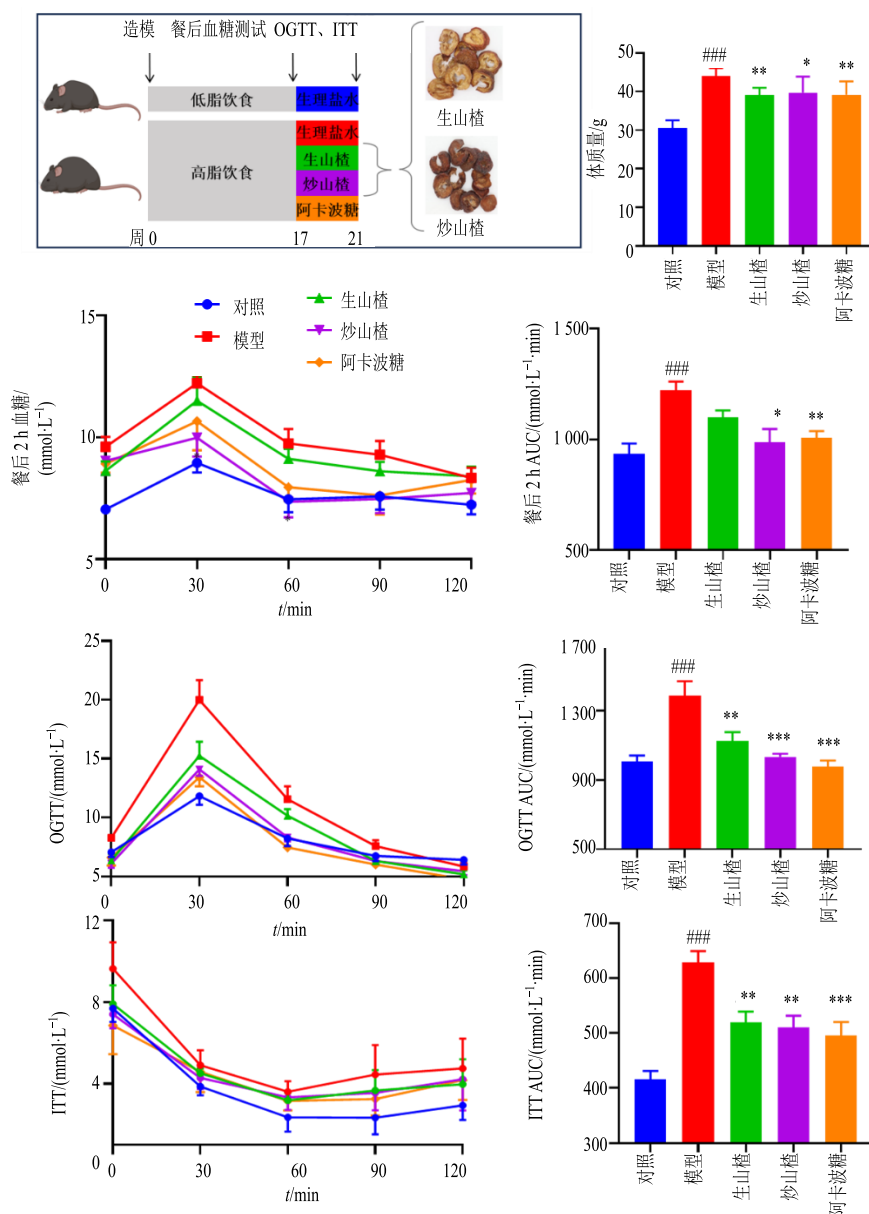
图 3 生、炒山楂提取物对糖尿病小鼠餐后血糖的影响
($\bar{x} \pm s, n=6\sim 8$)

Fig. 3 Effects of raw and stir-fried *Crataegi Fructus* extracts on postprandial blood glucose in diabetic mice
($\bar{x} \pm s, n=6\sim 8$)

0.01、0.001),而生、炒山楂提取物能够显著降低 ALT 的水平 ($P<0.05$),对 AST 也有一定降低作用。

3.6 生山楂和炒山楂提取物的成分鉴定

采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对生山楂和炒山楂提取物的化学成分进行采集。利用文献和在线数据库 (GNPS、MSDIAL、PubChem、MassBank) 的质谱二级碎片信息,经人工比对,从生山楂和炒山楂提取物中共鉴定出 59 种化合物,将鉴定结果整理汇总,见表 1。59 种化合物中包括三萜类化合物 13 种,多为五环三萜;黄酮类化合物 14 种,且多为葡萄糖苷;原花青素类化合物 3 种,另外还有 29 种其他化合物。提取生山楂和炒山楂提取物中 59 种化合物的峰面积,发现经炮制后有 40 种化合物



与对照组比较: * $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。下图同。
[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group. Same as Fig below.

图 4 生、炒山楂提取物对肥胖小鼠血糖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6 \sim 8$)

Fig. 4 Effect of raw and stir-fried *Crataegi Fructus* extracts on blood sugar in obese mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6 \sim 8$)

含量增加, 其中大部分为三萜类, 有 16 种化合物含量减少, 多为糖苷类及原花青素类 (表 1)。

3.7 生、炒山楂提取物成分差异性分析

利用 LC-MS 采集生炒山楂提取物的质谱数据, 生、炒山楂提取物的基峰轮廓图 (base peak ion, BPI) 存在明显差异, 且 PCA 显示 2 组提取物明显分群, 表明生山楂经过炒制后其化学成分发生了显著变化 (图 6-A、B)。其中, 有 834 个特征信号峰只存在于生山楂提取物中, 有 855 个特征信号峰只存在于炒山楂提取物中, 有 1 677 个特征信号峰既存在

于生山楂提取物也存在于炒山楂提取物 (图 6-C)。对已鉴定的 59 个化合物进行半定量分析, 结果表明原花青素类成分如表儿茶素、儿茶素和原花青素 B2, 经炒制后含量明显下降; 黄酮类化合物中有 10 种在炒制后含量升高, 有 4 种在炒制后含量下降; 而绝大部分三萜类化合物在炒山楂提取物中含量上升 (图 6-D)。

为了进一步明确区别生炒山楂提取物的代表性成分, 本研究进一步对生炒山楂提取物进行 PLS-DA 分析后筛选获得的 VIP 值前 50 的化合物 (图 7), 其

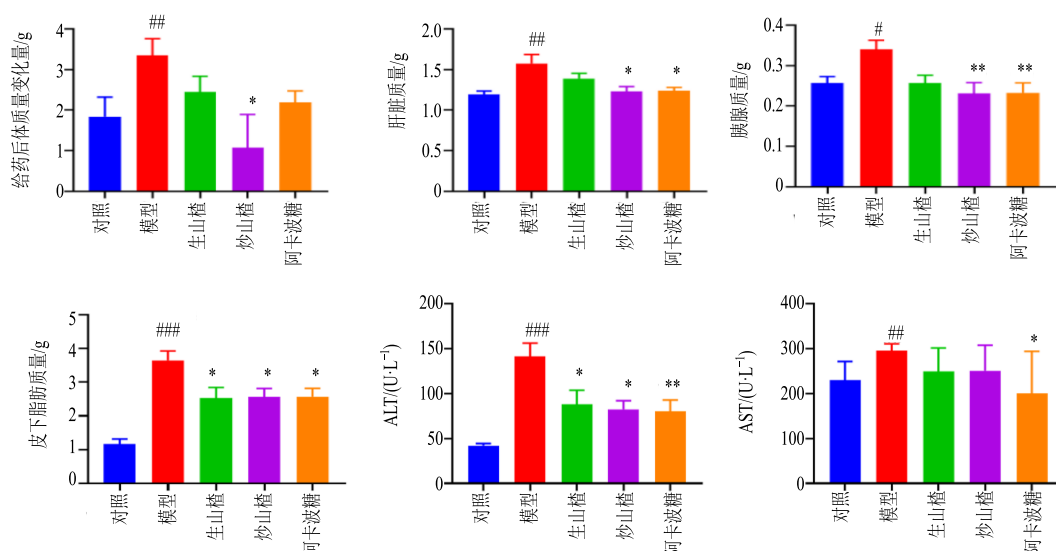


图 5 生、炒山楂对其血糖相关指标的评估 ($\bar{x} \pm s, n=6\sim 8$)

Fig. 5 Evaluation of raw and stir-fried *Crataegi Fructus* on blood sugar related indexes ($\bar{x} \pm s, n=6\sim 8$)

表 1 生、炒山楂成分鉴定

Table 1 Ingredients identification of raw and fried *Crataegi Fructus*

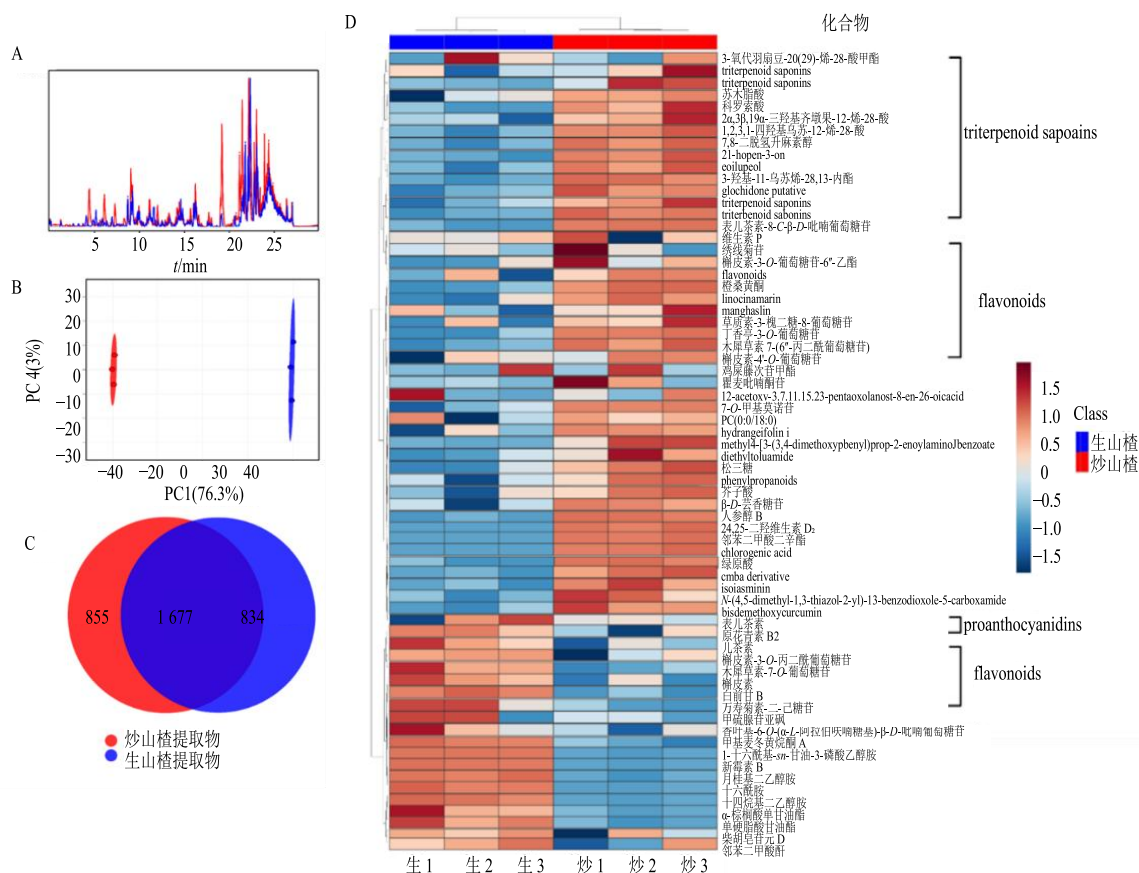
编号	t _R /min	加和离子	分子离子峰	二级碎片	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物	炮制 变化
1	22.69	[M+H-H ₂ O] ⁺	455.350 2	409.34, 189.16	-5.05	苏玛脂酸	↑
2	20.70	[M+H] ⁺	487.341 1	441.33, 203.18, 107.08	-2.87	(1R,2S,5aR,5bR,7aS,10R,12bR)-2-hydroxy-10-isopropenyl-3,3,5a,5b,12b-pentamethyloctadecahydrodicyclopenta[a,i]phenanthrene-1,7a(1H)-dicarboxylic acid	↑
3	23.56	[M+H] ⁺	471.347 3	407.33, 201.16, 107.08	-0.21	(1R,3aS,5aR,5bR,11aR,13aR)-7-hydroxy-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-9-oxo-1-prop-1-en-2-yl-2,3,4,5,6,7,7a,10,11,11b,12,13,13a,13b-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysene-3a-carboxylic acid	↑
4	21.19	[M+H] ⁺	489.357 9	201.16, 177.16, 107.08	-0.20	2α,3β,19α-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid	↑
5	22.65	[M+H] ⁺	473.360 9	439.34, 409.34, 249.18, 203.18, 177.16, 133.10, 107.08	-4.65	(4aS,6aS,6bR,10R,11R,12aR)-10,11-dihydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	↑
6	24.82	[M+H] ⁺	443.388 6	425.38, 203.18, 163.14, 133.10, 109.10, 81.07,	-0.68	科罗素酸	↑
7	25.14	[M+H-H ₂ O] ⁺	439.355 6	203.17, 107.08	-4.55	(4aS,6aS,6bR,10S,12aR)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	↑
8	23.91	[M+H-H ₂ O] ⁺	437.340 9	295.24, 189.16, 95.08	-2.29	3-羟基-11-乌苏烯-28,13-内酯	↑
9	25.20	[M+H-H ₂ O] ⁺	409.384 1	205.19, 163.14, 109.10	1.71	羽扇豆醇	↑
10	23.48	[M+H] ⁺	423.361 9	229.19, 203.18, 161.13, 133.10, 95.08	-1.89	glochidone putative I	↑
11	19.96	[M+H] ⁺	505.353 0	187.14, 423.32	0.20	1,2,3,19-tetrahydroxy-12-ursen-28-oic acid	↑
12	24.69	[M+Na] ⁺	593.275 5	533.25	4.72	12-acetoxy-3,7,11,15,23-pentaoxolanost-8-en-26-oic acid	↑
13	23.17	[M+H] ⁺	443.387 5	109.10, 443.29	-3.16	21-hopen-3-on	↑
14	24.01	[M+H] ⁺	469.364 2	409.34, 177.16, 121.10, 95.08	-8.31	methyl 3-oxolup-20(29)-en-28-oate	-
15	22.18	[M+H] ⁺	487.340 4	451.32, 487.34	-4.10	7,8-二羟基升麻醇	↑
16	8.64	[M+H] ⁺	291.086 9	139.03	0.00	表儿茶素	-

表 1 (续)

编号	t_R/min	加和离子	分子离子峰	二级碎片	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物	炮制 变化
17	9.29	$[\text{M}+\text{H}]^+$	453.137 8	417.11, 333.09, 301.09, 205.04, 163.03, 123.04	-4.19	表儿茶素-8-C- β -D-吡喃半乳糖苷	↑
18	10.62	$[\text{M}+\text{H}]^+$	291.085 0	207.06, 147.04, 139.03, 123.04	-6.53	儿茶素	↓
19	15.69	$[\text{M}+\text{H}]^+$	551.104 3	303.04, 127.03, 109.02, 85.02	1.09	槲皮素-3-O-(6"-O-丙二酰基)- β -D-葡萄糖苷	↓
20	15.98	$[\text{M}+\text{H}]^+$	449.104 1	287.05	-9.57	木犀草苷	↓
21	14.49	$[\text{M}+\text{H}]^+$	303.050 6	201.05, 153.01, 137.02	0.33	槲皮素	↓
22	18.68	$[\text{M}+\text{K}]^+$	459.124 7	165.09	8.06	橙桑黄酮	↑
23	10.20	$[\text{M}+\text{H}]^+$	627.155 6	303.05, 465.10	-0.80	linocinamarin	↑
24	15.56	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	471.090 3	317.03	0.00	白前苷 B	↓
25	12.97	$[\text{M}+\text{H}]^+$	757.216 9	303.05, 465.10	-2.91	槲皮素-3-O-芸香糖-(1→2)-O-鼠李糖苷	↑
26	13.62	$[\text{M}+\text{H}]^+$	465.104 6	303.05	2.80	螺旋藻苷	↑
27	14.11	$[\text{M}+\text{H}]^+$	579.171 7	579.17, 85.02	0.52	5-hydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3- [(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxolan-2- yl]oxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one	↑
28	12.46	$[\text{M}+\text{H}]^+$	627.151 0	465.10, 303.04	-8.13	草质素-3,8-二葡萄糖苷	↑
29	16.38	$[\text{M}+\text{H}]^+$	507.115 3	303.06, 507.54	2.96	槲皮素-3-O-葡萄糖苷-6"-乙酯	↑
30	17.57	$[\text{M}+\text{H}]^+$	535.109 4	287.05	1.31	木犀草素-7-O- β -D-(6"-O-丙二酰)-葡萄糖苷	↑
31	11.30	$[\text{M}+\text{H}]^+$	643.151 7	319.04, 643.19	1.09	槲皮素 3-O-葡萄糖酸苷	-
32	14.43	$[\text{M}+\text{H}]^+$	465.103 0	303.40	-0.65	螺旋藻苷	↑
33	4.44	$[\text{M}+\text{H}]^+$	355.105 5	163.03	7.32	绿原酸	↑
34	24.15	$[\text{M}+\text{H}]^+$	391.283 6	149.02	-3.07	邻苯二甲酸二辛酯	↑
35	12.19	$[\text{M}+\text{H}]^+$	277.063 5	149.02	-4.33	N-(4,5-dimethyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide	↑
36	8.09	$[\text{M}+\text{H}]^+$	318.095 9	109.02	-5.97	bpfhynrpybyaibk-uhfffaoya-N	↑
37	24.30	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	637.303 2	581.24, 525.18, 337.02, 147.11, 57.07	1.73	新霉素 B	↓
38	22.88	$[\text{M}+\text{H}]^+$	149.023 2	121.02, 65.03	-4.70	邻苯二甲酸苷	↓
39	9.57	$[\text{M}+\text{H}]^+$	225.076 9	192.04, 147.04	2.67	芥子酸	↑
40	17.46	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	471.220 0	335.09	-1.27	geranyl 6-O-I+/-L-arabinofuranosyl-I(2)-D-glucopyranoside	↓
41	22.37	$[\text{M}+\text{H}]^+$	454.295 0	313.27	3.52	1-棕榈-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	↓
42	6.36	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	311.073 8	185.04, 149.02	-1.61	瞿麦吡喃酮苷	↑
43	1.30	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	527.159 1	365.11	0.57	松三糖	↑
44	7.97	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	443.152 0	443.15	-2.03	7-O-甲基莫诺苷	↑
45	10.79	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	434.202 1	85.02	-1.15	hydrangeifolin I	↑
46	13.06	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	448.217 7	85.02, 147.06	-1.12	苯基 β -D-吡喃葡萄糖苷	↑
47	9.06	$[\text{M}+\text{H}]^+$	355.101 9	163.03	-2.58	(3R,5S)-4-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,3,5- trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	↑
48	22.03	$[\text{M}+\text{H}]^+$	524.370 2	184.07	-2.53	PC(0:0/18:0)	↑
49	22.01	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	532.347 7	261.24, 353.26	-1.38	panaxcerol B	↑
50	25.15	$[\text{M}+\text{H}]^+$	359.315 2	57.07, 341.30, 71.08	-2.28	单硬脂酸甘油酯	↓
51	22.42	$[\text{M}+\text{H}]^+$	357.299 9	247.24, 265.25	-1.22	异苊菌素	↑
52	24.28	$[\text{M}+\text{H}]^+$	331.283 5	57.06, 313.27, 71.08	-3.87	1-palmitoyl-sn-glycerol	↓
53	19.07	$[\text{M}+\text{H}]^+$	274.273 4	88.07, 70.06	-4.13	N-十二烷基乙醇胺	↓
54	19.74	$[\text{M}+\text{H}]^+$	302.305 0	70.06, 88.07	-2.78	二乙醇胺	↓
55	24.14	$[\text{M}+\text{H}]^+$	256.263 4	102.17, 256.26	-2.33	十六酰胺	↓
56	9.24	$[\text{M}+\text{H}]^+$	194.080 4	176.07, 103.05, 79.05	-6.70	cmba derivative	↑
57	25.56	$[\text{M}+\text{H}]^+$	429.334 3	411.32, 393.31, 251.17	-6.06	24,25-二羟基维他命 D2	↑
58	22.59	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	495.341 8	495.34	-6.40	saikogenin D	↓
59	27.24	$[\text{M}+\text{H}]^+$	496.339 9	104.10, 184.07	-0.65	Lyso-PC(16:0)	↓

与炮制前比较: ↑含量上升; ↓含量下降; -含量不变。

Compared with processing before, the content of ↑ increased; ↓ content decreases; -content remains unchanged.



A-生炒山楂提取物 LC-MS 基峰轮廓图 (差异性成分出峰时间见表 1); B-PCA; C-生、炒山楂提取物化学成分韦恩图; D-鉴定化合物热图 ($n=3$)。A-base peak profiles of raw and stir-fried *Crataegi Fructus* extracts by LC-MS (retention times of differential components are shown in Table 1); B-PCA; C-Venn diagram of chemical components in raw and stir-fried *Crataegi Fructus* extracts; D-heatmap of identified compounds ($n=3$).

图 6 基于植物代谢组学的生、炒山楂成分研究

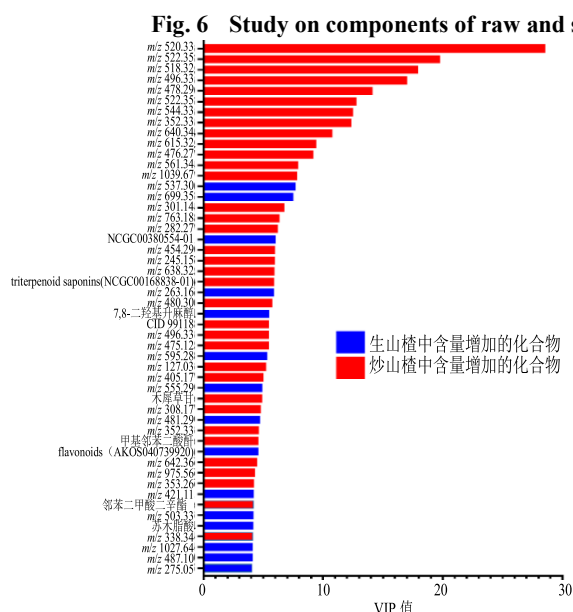


图 7 基于 PLS-DA 的 VIP 值筛选出前 50 种差异性成分
Fig. 7 Top 50 different components screened by VIP value based on PLS-DA

中 35 种成分是在山楂炒制后升高的成分, 另外有 15 种成分山楂炒制后降低的, 通过数据库比对, 进一步确定了其中的 8 个化合物结构信息, 目前无法定性的成分使用“质荷比”的形式进行标注。

4 讨论

糖尿病作为一种全球范围内高发的慢性代谢性疾病, 以持续性血糖水平异常升高为主要特征, 不仅严重威胁患者健康, 同时也对社会医疗体系造成沉重负担^[20]。因此, 糖尿病及其相关治疗策略的研究一直是医学领域的重点方向。近年来, 山楂因其潜在的降血糖作用受到广泛关注, 其活性成分在糖尿病防治中的应用价值逐渐凸显。研究表明, 山楂中的多酚类和多糖类成分具有显著的降血糖、调血脂作用^[21-22], 其作用机制可能与抑制 α -葡萄糖苷酶活性有关。通过特异性抑制 α -葡萄糖苷酶的活性, 山楂能够延缓肠道对葡萄糖的吸收速率, 从而有效控制餐后血糖水平^[22]。目前, 国内外学者对山

楂降血糖作用的研究多集中于生山楂提取物，然而，炮制作为中药加工的重要环节，会导致山楂化学成分及其药理活性发生显著改变^[23-25]。值得注意的是，关于不同炮制工艺（如炒山楂、焦山楂等）对山楂提取物抑制 α -葡萄糖苷酶活性的影响，目前尚未见系统研究报道，这一领域亟待进一步探索。

目前研究糖尿病模型常见有以下 4 种，它们各有优缺点：四氧嘧啶模型建模便捷、成本低，能快速诱导小鼠高血糖，便于观察降糖效果。但胰岛损伤过剧，无法模拟 2 型糖尿病渐进发病，且缺乏肥胖和胰岛素抵抗表征，模拟人 2 型糖尿病的能力有限^[26]。高脂饲料模型可模拟人类不良饮食引发的肥胖和胰岛素抵抗，贴近发病风险因素。但建模周期长、个体差异大，稳定性欠佳。db/db 小鼠因瘦素受体基因突变，自发产生肥胖、高血糖及胰岛素抵抗，与人类 2 型糖尿病特征高度相符。但小鼠价格高、饲养要求严，限制大规模应用。高脂联合 STZ 模型整合胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤，全面模拟发病机制，可靠性高。但 STZ 毒性大，需严格控量，对操作要求高。综合考虑本实验构建四氧嘧啶模型以及高脂饮食诱导糖尿病模型来探讨生、炒山楂提取物对糖尿病的影响^[27-28]。

本研究结果表明，炒山楂提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性显著优于生山楂提取物 ($P < 0.05$)。鉴于血糖代谢紊乱在糖尿病发病机制中的核心作用，本研究进一步通过动物实验验证了山楂提取物的降血糖效果。实验结果显示，在 ALX 诱导的高血糖小鼠模型及肥胖高血糖小鼠模型中，炒山楂提取物能显著延缓餐后血糖升高 ($P < 0.01$)，且呈现明显的剂量-效应关系。值得注意的是，长期 ig 实验表明，炒山楂提取物能有效地改善肥胖高血糖小鼠的葡萄糖耐量 ($P < 0.001$) 和胰岛素敏感性 ($P < 0.01$)，并显著降低餐后血糖水平 ($P < 0.05$)。上述研究结果证实，炒山楂提取物具有更强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性，其作用机制可能与炮制过程中活性成分的结构修饰及含量变化有关。本研究为炒山楂作为潜在的 α -葡萄糖苷酶抑制剂在血糖调节领域的应用提供了重要的实验依据。

山楂炮制后药效增强的机制可能与炮制过程中化学成分的转化密切相关。为阐明其物质基础，本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对生、炒山楂的化学成分进行系统分析。结果表明，从生、炒山楂中共鉴定出 59 种化合物，主要归属于黄酮糖

苷类、原花青素类和三萜类 3 大类成分。半定量分析显示，炮制过程对各类成分含量产生显著影响：原花青素类成分（如表儿茶素、儿茶素和原花青素 B2）在炒制后含量显著降低；黄酮类化合物中 10 种成分含量升高，4 种成分含量降低；而绝大多数三萜类化合物在炒山楂提取物中呈现含量上升趋势。为进一步明确生、炒山楂提取物的特征性差异成分，本研究采用 PLS-DA 对质谱数据进行处理，筛选出 VIP 值前 50 的差异性化合物。其中，35 种成分在炒山楂提取物中含量较高，15 种成分含量较低。通过人工比对和质谱解析，最终确定了 8 个具有代表性的差异化合物，这些成分的转化可能是山楂炮制后药效增强的重要物质基础。

本研究通过系统的化学分析和药效学评价，首次明确了炒山楂提取物较生山楂具有更强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性，并阐明了炮制过程中化学成分的转化规律，初步明确了可能与抑制活性增强相关的特征性成分。这一发现不仅为 α -葡萄糖苷酶抑制剂的研发提供了新的研究方向，同时也为山楂降糖产品的开发奠定了重要的理论基础。更重要的是，本研究揭示了中药炮制增效的科学内涵，为糖尿病及其相关代谢性疾病的预防和治疗提供了新的思路 and 潜在的治疗策略。后续研究将进一步深入探讨特征性成分与 α -葡萄糖苷酶抑制活性的构效关系，以期开发高效、低毒的新型降糖药物提供更充分的科学依据。未来研究可聚焦于炮制工艺对山楂提取物药效的影响机制。通过多组学技术，明确不同炮制方法改变提取物成分的规律，建立成分与降糖活性的关联。同时，深入研究炒山楂提取物与其他降糖药物的相互作用，探索联合用药的最佳方案，为开发新型抗糖尿病药物提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang J, Chai X Y, Zhao F L, *et al.* Food applications and potential health benefits of hawthorn [J]. *Foods*, 2022, 11(18): 2861.
- [2] 杨洪波. 山楂的中药学及临床文献研究概述 [J]. *心理月刊*, 2020, 15(14): 237.
- [3] Bedreag C F G, Trifan A, Vasincu A, *et al.* In vitro screening of *Crataegus succulenta* extracts for free radical scavenging and 15-lipoxygenase inhibitory activities [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(2): 544-550.
- [4] 张鹏, 张培新. 山楂叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠胰腺组

- 织保护作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 72-75.
- [5] Zarrinkalam E, Ranjbar K, Salehi I, *et al.* Resistance training and hawthorn extract ameliorate cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 503-510.
- [6] Liu S W, Yu J C, Fu M F, *et al.* Regulatory effects of hawthorn polyphenols on hyperglycemic, inflammatory, insulin resistance responses, and alleviation of aortic injury in type 2 diabetic rats [J]. *Food Res Int*, 2021, 142: 110239.
- [7] 秦昆明, 束雅春, 曹 岗, 等. 中药炮制研究的思路与方法——以地黄的炮制研究为例 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1363-1371.
- [8] 吕畅. 山楂不同炮制品对高脂膳食诱导肥胖大鼠的预防作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [9] 孙亚男, 王雯雯. 浅谈中药山楂的炮制作用 [J]. 大家健康: 学术版, 2014, 8(9): 42.
- [10] 崔亮, 华二伟, 薛洁. 山楂对消化系统影响的研究进展 [J]. 新疆中医药, 2012, 30(1): 78-79.
- [11] 宋晓漫, 李文林, 杨丽丽, 等. 药食资源山楂果防治 2 型糖尿病成分与作用靶点分析研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(8): 3172-3181.
- [12] 卫炳安, 黄元河, 潘乔丹, 等. 响应面法优化提取大果山楂果渣果胶及其降糖活性研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(9): 304-312.
- [13] Cui K, Zhang S B, Jiang X, *et al.* Novel synergic antidiabetic effects of *Astragalus* polysaccharides combined with *Crataegus* flavonoids via improvement of islet function and liver metabolism [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4737-4744.
- [14] Li M Y, Chen X M, Deng J, *et al.* Effect of thermal processing on free and bound phenolic compounds and antioxidant activities of hawthorn [J]. *Food Chem*, 2020, 332: 127429.
- [15] Karakosta T D, Tzanavaras P D, Themelis D G. Automated determination of total captopril in urine by liquid chromatography with post-column derivatization coupled to on-line solid phase extraction in a sequential injection manifold [J]. *Talanta*, 2012, 88: 561-566.
- [16] 钟丽霞, 江震宇, 汪嘉妮, 等. 山楂多糖提取工艺优化及其降血糖、降血脂活性 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(13): 119-124.
- [17] 董华强, 甄畅迪, 张毅, 等. 南山楂叶黄酮抑制 α -葡萄糖苷酶和清除 DPPH 自由基的作用 [J]. 食品科学, 2010, 31(19): 179-181.
- [18] 王升贵, 黄静, 狄志鸿, 等. 松花苦桑粉对糖尿病小鼠降血糖的作用 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(36): 17460-17462.
- [19] 陈旭, 卢静静, 王涵驰, 等. 响应面法优化山楂叶多酚微波-超声辅助提取工艺及其降糖活性研究 [J]. 东北农业大学学报, 2022, 53(7): 67-77.
- [20] 姚俊鑫. 糖尿病的危害及应对 [J]. 开卷有益-求医问药, 2024, 42(11): 37-38.
- [21] 江升旗, 柴雨阳, 王俊龙, 等. 磷酸化、羧甲基化修饰准噶尔山楂多糖理化性质及降糖活性 [J]. 精细化工, 2025, 42(4): 1-13.
- [22] Zhou Y, Wang M Y, Wang Z C, *et al.* Polysaccharides from hawthorn fruit alleviate high-fat diet-induced NAFLD in mice by improving gut microbiota dysbiosis and hepatic metabolic disorder [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156458.
- [23] Hossain U, Das A K, Ghosh S, *et al.* An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111738.
- [24] 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.
- [25] Zhang S Y, Sun X L, Yang X L, *et al.* Botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacological activity of *Crataegus pinnatifida* (Chinese hawthorn): A review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(11): 1507-1545.
- [26] 奚清丽, 周伟. 四氧嘧啶致小鼠糖尿病造模条件组合优化研究 [J]. 江苏预防医学, 2011, 22(4): 18-20.
- [27] 崔淼, 朱春江, 刘向荣. 糖尿病动物模型构建的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(2): 227-230.
- [28] 唐艺丹, 王鲜忠, 张姣姣. II 型糖尿病动物模型构建的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 870-876.

[责任编辑 王文倩]