

乌药化学成分及药理作用研究进展

邢梦雨, 田崇梅, 夏道宗*

浙江中医药大学药学院, 杭州 310053

摘要: 乌药系樟科山胡椒属植物乌药的干燥块根, 其化学成分包括呋喃倍半萜及内酯、挥发油、黄酮、异喹啉生物碱等, 主要有具有抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等广泛的药理活性, 对消化系统、心血管系统、糖尿病肾病、肝脏以及中枢神经系统等方面有显著的调节作用和保护作用。本综述通过文献资料的收集和查找, 对近十年乌药的化学成分和药理研究作总结概括, 以便于全面了解乌药的开发现状以及对其进行二次开发提供参考。

关键词: 乌药; 化学成分; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.12.025

Review on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Lindera aggregata* Kosterm

XING Meng-yu, TIAN Chong-mei, XIA Dao-zong*

College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: *Lindera aggregata* was the dryroot tubers of *Lauraceae* *Lindera*, the chemical composition of *L. aggregata* includes furan sesquiterpene and lactone, volatile oil, flavonoids, isoquinoline alkaloids *etc.*, mainly with antibacterial, anti-virus, anti-inflammatory analgesic, anti-tumor, anti-oxidation and other pharmacological activities. Moreover, *L. aggregata* showed regulatory and protective effects on the digestive system, cardiovascular system, diabetic nephropathy, liver and central nervous system, *etc.* This paper reviewed the chemical composition and pharmacological effects of *L. aggregata* in the last ten years, through collecting and searching literatures, so as to provide a reference for the comprehensive development of *L. aggregata*.

Key words: *Lindera aggregata*; chemical composition; pharmacological effects; research progress

乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm 系樟科山胡椒属植物乌药的干燥块根, 全年均可采挖, 除去细根, 洗净, 趁鲜切片, 晒干, 主产于浙江、江西、湖南等省, 在国内许多地区均有分布, 其中以浙江天台所产的品质最佳, 称为“台乌药”, 认为是乌药的道地产区^[1]。乌药气香, 味微苦、辛, 有清凉感。性辛, 温。归肺、脾、肾、膀胱经。最早载于唐代《本草拾遗》, 有行气止痛, 温肾散寒之功效。主要用于寒凝气滞, 胸腹胀痛, 气逆喘急, 膀胱虚冷, 遗尿尿频, 疝气疼痛, 经寒腹痛等证的治疗^[2]。近年来有关乌药的研究主要集中在化学成分和药理作用方面, 现将其研究进展归纳整理如下。

1 乌药的化学成分研究概况

国内外学者对乌药的叶、茎、根等部位的化学成分进行了较为广泛的研究, 发现乌药中的化学成分主要含有挥发油、异喹啉类生物碱及呋喃倍半萜三大类, 药典中规定以乌药醚内酯作为乌药含量测定的指标性成分, 具有较强的专属性。不同产地的乌药质量之间存在较大差别, 不同器官中的化学成分含量存在差异^[1]。

1.1 萜类及内酯类

乌药中报道最多的成分是呋喃倍半萜及其内酯, 主要包括桉叶烷型, 乌药烷型, 吉马烷型和愈创木烷型。迄今为止, 从乌药叶、根等部位中分离出的倍半萜类化合物主要有乌药醇 (lindenol)、乌药醚内酯 (linderane)、乌药内酯 (linderalactone)、新乌药内酯 (neolinderalactone)、异乌药内酯 (isolinderalactone)、新乌药酮内酯 (neolindenonolactone)、羟基

樟内酯 (hydroxylindenstenolide)、dehydrocostuslactone、hydroxylindenstenolide、strychnistenolide、atractylenolide III、(+)-linderadine、(-)-hydroxylinderastrenolide、linderagalactones (A-E)、linderanine (A-C)、lindenanolide (A, B1, B2, C, D)、8-hydroxyisogerma-furenolide、3-eudesmene-1 β 、11-diol、6 α -acetyl-lindenanolide B1, B2、ent-4 (15)-eudesmene-1 β 、6 α -diol 等^[3-8]。

除上述化合物外,研究者还通过 UV, IR, NMR, HR-ESI-MS 和 CD 光谱检测,阐明了新发现的化合物 linderanlide (A ~ F) 的结构^[8]。从乌药中分离出七种倍半萜内酯 linderolide (G ~ M), 通过光谱观察确定其结构和相对构型,并通过 CD 分析定义绝对构型^[9]。此外还从乌药根中分离出七种新的倍半萜烯醇化合物 linderolides (N ~ T) 以及九种已知化合物。两种新化合物 linderolide O 和 linderolide P 能够抑制鼠 RAW264.7 巨噬细胞中脂多糖刺激产生一氧化氮^[10]。陈惠研究乌药块根醇提取物化学成分,确定了其中 15 个化合物的化学结构,其中包括 1 个新化合物(愈创木烷型倍半萜) lindenanolide I 和 1 个新天然产物(乌药烷型倍半萜) strychnistenolide C^[11]。

1.2 挥发油类

现代药理学研究表明,乌药挥发油含有丰富的化学成分和多种药理活性,具有杀菌、消炎、祛痛、止痒、降血压、抗肿瘤等作用。乌药的根、叶、茎及种子中均含有挥发油,主要成分多为冰片、冰片乙酸酯等成分,且各部位挥发油含量及化学成分有较大的差别。晏润纬等鉴定了乌药叶挥发油中的 50 个化合物,发现乌药叶挥发油的主要成分为 sesquithuriferol、14-氧化- α -依兰油烯、1,8-桉叶素和 β -芹子烯,占总含量的 94.58%^[12];从乌药根挥发油中检出 57 种成分,主要为花姜酮、乙酸香叶酯、(E)- β -罗勒烯、1,8-桉叶素及异-异松油烯,占总含量的 91.40%。何桂霞等用超临界 CO₂ 萃取法对乌药根挥发油进行了提取,主要成分有 2-[2-(2,4-二甲基苯基)环丙基]咪喃、14,15-二脱氢-1,4,5,8,9,10,11,12,13,16,17,18,19,20-十四氢环十并环十四烯、4,4'-二甲基-2,2'-二亚甲基双环己基-3,3'-二烯、8-甲基-2-苯基-4,7-二烯-2-壬醇及 1,1-二乙氧基乙烷等^[13]。Liu ZL 等通过 GC-FID 和 GC-MS 方法分析了乌药中精油的化学成分,发现其成分主要为 α -longifolene (15.13%), bornyl acetate (11.49%), 其次为 α -eu-

desmol (9.14%), α -pinene (7.88%), β -phellandrene (6.31%), β -terpinene (5.67%) 和 α -terpeninol (5.11%)^[14]。在中草药和野生植物的新农药筛选方案中,发现乌药精油对两种储粮害虫 *Sitophilus zeamais* 和 *Tribolium castaneum* 具有杀虫活性。乌药精油对成年的 *S. zeamais* 和 *T. castaneum* 成虫具有接触毒性,其 LC₅₀ 值分别为 61.65 和 18.47 μ g/成虫。精油还显示出对 *S. zeamais* 和 *T. castaneum* 显著的熏蒸毒性,其 LC₅₀ 分别为 23.04 和 14.69 mg/L(空气)。

1.3 生物碱类

生物碱大多具有复杂的环状结构,有显著的生物活性,是乌药中重要的有效成分。乌药所含的生物碱以异喹啉型生物碱为主,Nakamura 等从乌药醇提取物中分离得到的一种新型的阿朴菲类生物碱 linderaline,以及八种已知的异喹啉生物碱(-)-pallidine, protosinomenine, laudanosoline 3',4'-dimethyl ether, boldine, norisoboldine, lauroitsine, pronuciferine 及 reticuline^[15]。有学者通过广泛的光谱和化学方法 2D NMR 技术对乌药中生物碱成分进行分析,分离出一种新型的双苄基异喹啉生物碱 linderegatine 以及两种已知的异喹啉生物碱(+)-reticuline 和 pallidine^[16],一种新的化合物(+)-norboldineacetate 和七种已知的化合物(+)-norboldine、(+)-boldine、(+)-laurotetanine、(+)-N-methyl laurotetanine、(+)-reticuline、(-)-pronuciferine 和白藜芦素。其中,(+)-norboldine 显示出显著的环境敏感性。在所有生物碱对 L1210 和 K562 肿瘤细胞系的细胞毒性测定实验中,只有(+)-norboldine 对 L1210 细胞系表现出较弱的活性^[17]。Han Z 等采用超高压液相色谱与串联质谱(MS/MS)结合的新型分离和定量方法,同时测定乌药中 linderegatine、boldine、norboldine、reticuline 四种生物碱,建立并验证了敏感且可靠的四种生物碱的测定方法^[18]。

1.4 黄酮类

乌药叶总黄酮具有抗氧化作用,可有效清除体内的氧自由基,抑制脂质过氧化等作用。肖梅等对乌药叶的化学成分进行了研究,分离得到 8 个黄酮类化合物:槲皮素-3-O-L-鼠李糖苷、山奈酚-3-O-L-鼠李糖苷、山奈酚、二氢山奈酚-3-O-L-鼠李糖苷、槲皮素、槲皮素-3-O- α -D-呋喃阿拉伯糖苷、槲皮素-3-O- α -D-吡喃葡萄糖苷、山奈酚-3-O-D-吡喃葡萄糖苷^[19]。海萍等从乌药根 95% 乙醇提取物中新发现乌药双查耳酮,并得到 13 个已知化合物,乌药环戊

烯二酮甲醚、乌药环戊烯二酮、帕夏查耳酮、球松素、甲基赤芝酮、松属素、5,7-二羟基-6,8-二甲氧基黄酮、赤芝酮、乙基赤芝酮、肉桂酸、球松素查耳酮、萹黄素和 β -谷甾醇^[20]。其中萹黄素为首次从该属植物中分离得到。

1.5 其他化合物

Mimura 等从乌药中分离出三种脱落酸衍生物(2*Z*,4*E*)-5-[(1*S*,3*S*,5*R*,8*S*)-3,8-二羟基-1,5-二甲基-7-氧代-6-氧杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-3-甲基戊二烯-2,4-二烯酸和酚类糖苷(1-3)结合物,以及一种己二氯硅烷型倍半萜葡萄糖苷以及十种已知化合物^[21]。此外,还有研究者从乌药根分离出 linderagin A 和 B 两种新的苯型化合物^[22],一种新的 A 型原花青素三聚体—lindetannin 三聚体,其结构通过光谱和化学方法进行了阐明^[23]。从中草药乌药中分离出 Bi-linderone 作为外消旋体。在 NMR 光谱和晶体 X 射线衍射的广泛分析的基础上,报道了 Bi-linderone 的结构阐述。Bi-linderone 具有前所未有的含有螺环戊二酮的碳骨架,浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 HepG2 细胞显示出显著的抗葡萄糖胺诱导的胰岛素抵抗活性^[24]。

2 乌药的药理作用研究概况

现代药理学研究表明乌药不仅具有抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等广泛的药理活性,还对消化系统、心血管系统以及中枢神经系统等方面有显著的调节作用,对糖尿病肾病,肝脏等具有保护作用。

2.1 抗炎镇痛作用

乌药具有明显的镇痛作用,研究表明,乌药中起抗炎镇痛的主要成分为生物碱。乌药总生物碱有缓解 P-二甲苯致小鼠耳廓肿胀及角叉菜胶致后足跖肿胀效果,能减少小鼠在热板上舔后足的次数和减少乙酸致小鼠扭体的次数,镇痛效果显著^[25]。乌药中分离出的抗关节炎生物碱去甲异波尔定,可以减弱破骨细胞分化和芳烃受体依赖式的炎症性骨侵蚀^[26]。李珊等通过比较乌药的不同提取物的镇痛作用,发现乌药、醋制乌药的水提液和醇提液具有镇痛作用,醋制乌药的镇痛作用优于乌药^[27]。

2.2 抗肿瘤作用

从乌药叶中分离出的 secoaggregatalactone A,经细胞毒性测定结果表明,对人肝癌细胞系(HepG2 细胞系)表现出显著的细胞毒性($EC_{50} = 6.61 \mu\text{g}/$

$\text{mL}; 22.1 \mu\text{M}$)。通过形态学观察,流式细胞术分析和 DNA 片段化分析,证实了 secoaggregatalactone A 对人细胞的细胞毒性作用是由于细胞凋亡引起的。此外,基于蛋白质表达测定和共聚焦激光扫描显微镜观察的结果,对 secoaggregatalactone A 诱导细胞凋亡的机制作出假设:线粒体信号通路通过分裂位点释放细胞色素 C 并激活 caspases-9 和 caspases-3,然后降解 PARP^[28]。晏润纬等研究发现乌药根挥发油能够有效抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖,且具有一定的癌细胞选择性^[19];同时能诱导 HepG2 细胞发生凋亡。挥发油成分吉马酮对所试 7 种人癌细胞系增殖均表现出明显的细胞毒性,特别是对人食道癌 Eca-109 细胞和人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用尤为明显($IC_{50} = 24.8 \mu\text{g}/\text{mL}$)。乌药中分离出的倍半萜类成分 Linderolide G 和 lindestrene 显示对 HSC-T6 肝星状细胞的细胞毒性^[9]。

2.3 对消化系统的作用

聂子文等采用寒冷刺激法成功建立大鼠胃实寒模型,用乌药根挥发油第四天造模后 10 min 灌胃给药,1 h 后进行第 2 次给药,然后以酚红法测定胃排空率^[30]。发现乌药根挥发油能明显抑制胃排空率,明显升高胃实寒大鼠血浆中的 cAMP/cGMP。郭建生等通过记录给药前后 3 min 豚鼠回肠的平均振幅,发现乌药挥发油、水提液、水煎液、醇提液能显著抑制豚鼠离体回肠自发活动,且对乙酰胆碱、氯化钡所致的回肠痉挛有显著拮抗作用,并能使先用肾上腺素而紧张性降低的豚鼠离体回肠进一步松弛^[31]。表明乌药根挥发油对豚鼠离体回肠具有一定调节作用。

2.4 对心血管系统的作用

乌药通过治疗自发性高血压大鼠的交感神经活性降低血压。乌药处理的 SHR(自发性高血压大鼠)组与 SHR 组相比,血浆去甲肾上腺素水平明显降低。表明乌药具有抗高血压作用,改善了自发性高血压大鼠的心脏功能。作用可能与乌药降低血浆中去甲肾上腺素水平有关^[32]。乌药水提取物具有明显的抗试验性心律失常作用,能对抗由三氯甲烷、氯化钙、肾上腺素等诱发的心律失常。乌药水提取物对三氯甲烷诱发的小鼠室颤具有明显的治疗作用($P < 0.05$),对氯化钙诱发的大鼠室颤具有明显的预防效果($P < 0.05$),能明显对抗肾上腺素诱发的家兔心律失常($P < 0.01$),可明显降低蟾蜍离体坐骨神经动作电位振幅($P < 0.05$)。其抗心律失常作用

可能与其抑制 Na^+ 内流及与阻断 β -肾上腺素受体有关^[33]。

2.5 对中枢神经系统的作用

许多中枢神经系统 (CNS) 疾病如帕金森病, 阿尔茨海默病, 癫痫和缺血, 氧化性损伤有助于神经元变性。可诱导的血红素加氧酶 (HO)-1 被认为是在这些疾病的发病机理中发挥作用的氧化剂。乌药的甲醇提取物中分离得到乙酸乌药酯可增加细胞对谷氨酸诱导的小鼠海马 HT22 细胞氧化损伤的抵抗力^[34]。乌药热水提取物对活性氧和活性氮物质具有有效的清除活性, 有效抑制脂质过氧化。这些结果可能有助于理解由过量的活性氧、氮物质引起的年龄相关或自由基相关疾病^[35]。

2.6 防治糖尿病肾病作用

经方天台乌药散对 III 型前列腺炎患者有良好的治疗作用。乌药的水提取物可使糖尿病小鼠肾小球面积扩大、细胞数量增多, 肾小球纤维化指数下降。将肌酐清除率和血清肌酐水平作为肾功能评价指标, 乌药可延缓糖尿病肾病的进展而不影响糖代谢和血压^[36]。益智-乌药药对的石油醚部位在抗糖尿病肾病有效部位的筛选实验中显示出较好的效果^[37]。

2.7 保肝作用

乌药不同提取部位能改善组织病理学状态, 不同程度地降低模型大鼠血清 ALT、AST 含量; 降低血清及肝组织 MDA 含量; 升高血清及肝组织 SOD 活性; 并能不同程度地抑肝组织 CYP2E1 mRNA 的表达。降低了血清 ALT、AST、TG、TC 和 MDA 水平; 此外, 肝组织通过表达乙醇处理诱导 CYP2E1 mRNA 减少 MDA 和炎症介质 (NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β) 水平; 乌药提取物对酒精性肝损伤具有保护作用机制可能与抗癫痫发作抗氧化作用有关^[38]。乌药叶总黄酮有较明显的降血脂作用, 可改善肝细胞脂肪变性, 对脂肪肝有较好的治疗作用^[39]。乌药能提高小鼠免疫功能, 对大鼠因喂饲高脂饲料致实验性脂肪肝有一定的降脂和护肝作用^[40]。

3 总结与展望

乌药药性刚烈, 能升能降, 多与其他药物配伍使用。其药效卓著, 倍受医药研究者的青睐。近年来随着乌药的药用部位不断拓展以及分析检测手段的飞速发展, 发现乌药的各部位含丰富的呋喃倍半萜及内酯、挥发油、黄酮、异喹啉生物碱等, 具有抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等广泛的药理活

性, 还对消化系统、心血管系统以及中枢神经系统等有显著的改善作用, 对肾脏和肝脏等具有保护作用。目前对其化学成分和药理作用的研究已经比较全面, 但在乌药的处方、药品以及保健品的开发等方面报道较少。而在临床应用上多集中于乌药复方的研究, 单味药的临床评价较少。未来可以从乌药的新产品开发 and 临床评价等方面入手, 综合分析, 注重实际应用, 积极响应国家政策, 促进科研成果转化, 在产品开发上做更多努力。

参考文献

- 1 Zhu FW (朱发伟), et al. Study on the quality of *Lindera aggregata* Kosterm in different places. *Zhejiang J Integr Tradit Chin Western Med* (浙江中西医结合杂志), 2015, 25: 1166-1167.
- 2 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (中华人民共和国药典). Beijing: China Medical Science Press, 2015. Vol 1, 77-78.
- 3 Wu YJ, et al. Separation and quantitative determination of sesquiterpene lactones in *Lindera aggregata* (Wu-yao) by ultra-performance LC-MS/MS. *J Sep Sci*, 2010, 33: 1072-1078.
- 4 Cheng XL, et al. A new sesquiterpene isolated from *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55: 1390-1392.
- 5 Zhao JB (赵建波), et al. Chemical constituents of leaves of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2012, 47: 1702-1705.
- 6 Gan LS, et al. Sesquiterpene lactones from the root tubers of *Lindera aggregata*. *J Nat Prod*, 2009, 72: 1497-1501.
- 7 Zhang CF (张朝凤), et al. Studies on the flavonoids from leaves of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm (2). *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003, 20: 342-344.
- 8 Qiang Y, et al. Sesquiterpenoids from the root tubers of *Lindera aggregata*. *Planta Med*, 2011, 77: 1610-1616.
- 9 Liu Q, et al. Sesquiterpene lactones from the roots of *Lindera strychnifolia*. *Phytochemistry*, 2013, 87: 112-118.
- 10 Liu Q, et al. Sesquiterpenes from the roots of *Lindera strychnifolia* with inhibitory effects on nitric oxide production in RAW 264.7 Cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26: 4950-4954.
- 11 Chen H (陈惠). Studies on the constituents and antitumor activity of *Lindera aggregata* Kosterm. Chengdu: Southwest Jiaotong University (西南交通大学), MSc. 2015.
- 12 Yan RW (晏润纬), et al. Chemical composition and pharmacological activity of *Lindera strychnifolia* essential oil. *Lish-*

- izhen Mater Med Res* (时珍国医国药), 2014, 25: 2747-2749.
- 13 He GX(何桂霞), *et al.* Comparison of the constituents of essential oil from *Lindera aggregata* by supercritical-CO₂ fluid extraction and steam distillation. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2010, 22: 816-819.
- 14 Liu ZL, *et al.* Composition and insecticidal activity of the essential oil of *Lindera aggregata* root tubers against *Sitophilus zeamais* and *Tribolium castaneum*. *J Essential Oil Bear Plants*, 2016, 19: 727-733.
- 15 Chou GX, *et al.* Isoquinoline alkaloids from *Lindera aggregata*. *Chin J Nat Med*, 2005, 3: 272-275.
- 16 Gan LS, *et al.* A novel bisbenzylisoquinoline alkaloid from *Lindera aggregata*. *J Chem Res*, 2008, 5: 285-286.
- 17 Gan LS, *et al.* Alkaloids from *Lindera aggregata*. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(1): 43-46.
- 18 Han Z, *et al.* Simultaneous determination of four alkaloids in *Lindera aggregata* by ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2008, 12(12): 76-81.
- 19 Xiao M, *et al.* Studies on flavonoids from the leaves of *Lindera aggregata*. *J Chin Med Mater*, 2011, 34: 62-64.
- 20 Hai P(海萍), *et al.* Chemical constituents from roots of *Lindera aggregata*. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2016, 47: 872-875.
- 21 Mimura A, *et al.* Conjugates of an abscisic acid derivative and phenolic glucosides, and a new sesquiterpene glucoside from *Lindera strychnifolia*. *J Nat Med*, 2010, 64: 153-160.
- 22 Ma GH, *et al.* New benzenoids from the roots of *Lindera aggregata*. *Nat Prod Commun*, 2015, 10: 2131-2133.
- 23 Zhang CF, *et al.* One new A-type proanthocyanidin trimer from *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. *Chin Chem Lett*, 2003, 14: 1033-1036.
- 24 Wang F, *et al.* Bi-linderone, a highly modified methyl-linderone dimer from *Lindera aggregata* with activity toward improvement of insulin sensitivity *in vitro*. *Org Lett*, 2010, 12: 2354-2357.
- 25 Zhang J(张剑), *et al.* Pharmacology research on anti-inflammatory and analgesic effects of total alkaloids from *Linderae radix*. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2016, 36: 2187-2190.
- 26 Wei ZF, *et al.* Norisoboldine, an anti-arthritis alkaloid isolated from *radix Linderae*, attenuates osteoclast differentiation and inflammatory bone erosion in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Int J Bio Sci*, 2015, 11: 1113-1126.
- 27 Li S(李珊), *et al.* Studies on analgesic effects of different extract of *Linderae radix* and its processed products. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2015, 32: 1306-1308.
- 28 Lin CT, *et al.* Secoaggregatalactone-A from *Lindera aggregata* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *Planta Med*, 2007, 73: 1548-1553.
- 29 Yan RW(晏润纬), *et al.* *In vitro* antitumor activity of *Lindera strychnifolia* root essential oil and its active constituent. *J Wuhan Univ, Nat Sci Ed* (武汉大学学报, 理学版), 2014, 60: 345-348.
- 30 Nie ZW(聂子文), *et al.* Effect of the different extracts on combined spice bush root on isolated the small intestine movement function and gastric emptying of mice. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2011, 27: 93-95.
- 31 Guo JS(郭建生), *et al.* The influence of the extraction of combined spicebush root to the lieum from the guinea pigs. *Lishizhen Mater Med Res* (时珍国医国药), 2012, 23: 56-58.
- 32 Shimomura M, *et al.* Treatment with *Lindera strychnifolia* reduces blood pressure by decreasing sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med*, 2010, 38: 561-568.
- 33 Guo XQ(郭晓秋), *et al.* Study of antiarrhythmic effect of *Lindera aggregata* aqueous extract. *Chin Mod Med* (中国当代医药), 2014, 21: 16-18.
- 34 Li B, *et al.* Cytoprotective effects of Lindenyl acetate isolated from *Lindera strychnifolia* on mouse hippocampal HT22 cells. *Eur J Pharm*, 2009, 614: 58-65.
- 35 Noda Y, *et al.* Antioxidant activities of uyaku (*Lindera strychnifolia*) leaf extract; a natural extract used in traditional medicine. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 41: 139-145.
- 36 Ohno T, *et al.* Water extract of the root of *Lindera strychnifolia* slows down the progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Life Sci*, 2005, 77: 1391-1403.
- 37 Yin DH(尹德辉), *et al.* Screening of effective fraction with anti-diabetic nephropathy from compatibility Yizhiren with obtusiloba. *Lishizhen Mater Med Res* (时珍国医国药), 2015, 26: 579-581.
- 38 Wang JW, *et al.* Effects of *Linderae radix* extracts on a rat model of alcoholic liver injury. *Exp Ther Med*, 2016, 11: 2185-2192.
- 39 Cao N(曹宁), *et al.* Effects of the total flavonoids from folium *Linderae* on lipid metabolism in mice with hyperlipidemia fatty liver. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm* (中药新药与临床药理), 2011, 22: 149-153.
- 40 Ding ZC(丁早春), *et al.* Effects of *Linderae radix* on the immunological function of mice and experimental fatty liver of rats. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2015, 32: 535-538.