

山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展

范 倩, 陈雪冰, 荣 莉, 张翠仙*

广州中医药大学中药学院, 广州 510006

摘要: 山茱萸 *Cornus officinalis* 是一种重要的中药资源, 中药的开发利用在天然产物的研究领域占据了重要的地位。山茱萸主要包括环烯醚萜、鞣质、黄酮、三萜、芳香酚酸、挥发油类等化学成分。现代研究表明, 山茱萸具有肝肾保护, 抗糖尿病, 抗氧化, 抗衰老, 神经保护, 抗肿瘤活性和调节毛发生长等生物活性。此外, 含山茱萸的复方临床多用于补虚药和收涩药, 且其质量控制分析方法多涉及为高效液相色谱法 (HPLC)、液质联用 (LC-MS)、气质联用 (GC-MS)、电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS)。经查阅近 40 年国内外文献, 对山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制进行综述, 为该药用植物进一步深入开发与应用提供参考依据。

关键词: 山茱萸; 环烯醚萜; 化学成分; 生物活性; 复方应用; 质量控制

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020)7-1244-15

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.7.021

Research progress on chemical constituents, bioactivities, formula applications and quality control of *Cornus officinalis*

FAN Qian, CHENG Xue-bing, RONG Li, ZHANG Cui-xian*

School of Pharmaceutical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: *Cornus officinalis* is an important resource of Traditional Chinese Medicine (TCM). The development and utilization of TCM has occupied an important position in the research field of natural products. And the chemical constituents from *C. officinalis* mainly include iridoids, tannins, flavonoids, triterpenes, aromatic, phenolic acids, and essential oils. Meanwhile, *C. officinalis* had a wide range of wide pharmacological activities, such as hepatic and renal protection, antidiabetes, antioxidation, antitumor activity, and hair growth regulation. In addition, the formulas containing *C. officinalis* are clinically used for tonic and astringent medicine. The analytical methods of quality control about *C. officinalis* mainly include high performance liquid chromatography (HPLC), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). This review summarizes the chemical constituents, pharmacology, formula applications and quality control of *C. officinalis* in the recent 40-year literatures in order to promote the further rational development and utilization of the *C. officinalis*.

Key words: *Cornus officinalis*; iridoids; chemical constituents; pharmacology; formula; quality control

山茱萸为山茱萸科 (*Cornaceae*) 山茱萸属 (*Cornus*) 的植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉, 产于山西、陕西、甘肃、山东、江苏、安徽、浙江等省, 其在朝鲜、日本也有分布^[1]。《神农本草经》将山茱萸列为滋补上品, 又称山萸肉、枣皮、山竹玉等, 其味酸涩, 性微温, 为收敛性强壮药, 有补益肝肾, 收涩固脱的功效, 用于治疗肾脏虚寒,

高血压, 眩晕耳鸣, 腰膝酸痛, 头晕耳鸣, 阳痿, 遗精, 月经过多等疾病^[2]。现代研究表明^[3], 山茱萸化学成分主要为环烯醚萜类、鞣质类、黄酮类等, 山茱萸在肝肾保护、糖尿病的防治和抗氧化等方面均表现出较好的活性。山茱萸属 *Cornus* 全世界有 4 种, 分别为 *C. sessilis*、*C. mas*、*C. chinensis* 和 *C. officinalis*, 后两种为我国存在的种属。到目前为止, 尽管山茱萸 *C. officinalis* 含有多种化学成分和药理活性, 但目前尚缺乏系统关于山茱萸的化学成分和药理活性研究报道。同时中药常以复方的形式在临床使用, 为更充分地开发利用该植物, 使其更好地为临床应用服

务,经查阅中国知网、Pub Med、SciFinder 等数据库,本文对近 40 年国内外文献有关山茱萸植物化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进行综述。

1 化学成分研究进展

山茱萸植物化学成分丰富,共从中分离出 233

表 1 山茱萸中环烯醚萜类化合物

Table 1 Iridoids from *C. officinalis*

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Parts	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Parts	文献 Ref.
1	马钱苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	a	3	47	Cornusphenoside D	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₃	a	18
2	8-表没食子素	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	a	4	48	Cornusdiglycoside A	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
3	马钱子酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	a	5	49	Cornusdiglycoside B	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
4	山茱萸新苷 III	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	a	6	50	Cornusdiglycoside C	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
5	山茱萸新苷 IV	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	a	6	51	Cornusdiglycoside D	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
6	Logmalicids A	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	a	7	52	Cornusdiglycoside G	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
7	Logmalicids B	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	a	7	53	Cornusdiglycoside H	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
8	二氢山茱萸苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	a	8	54	Cornusdiglycoside I	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
9	马鞭草苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	a	9	55	Cornusdiglycoside J	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	17
10	10-羟基山茱萸苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	a	8	56	獐牙菜苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	a	19
11	戟叶马鞭草苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	a	8	57	獐牙菜苦苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	a	8
12	10-羟基戟叶马鞭草苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₂	a	8	58	8R-Hydroxy-10-hydrosveroside	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	e	16
13	7-脱氢马钱素	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	a	5	59	8S-Hydroxy-10-hydrosveroside	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	e	16
14	Cornifins A	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	d	9	60	Officinaloside A	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	e	16
15	Cornifins B	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	d	9	61	裂环氧化马钱酸	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	a	8
16	Cornifins C	C ₁₅ H ₂₂ O ₇	d	9	62	裂环马钱苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	a	8
17	Cornusfural A	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	a	10	63	裂马钱子苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	a	6
18	Cornusfural B	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	a	10	64	山茱萸新苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₄	a	20
19	Cornusfural C	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	a	10	65	金吉苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	a	8
20	7S-莫诺苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	a	11	66	表金吉苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	a	8
21	7R-莫诺苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	a	11	67	2'-O-(<i>p</i> -coumaroyl)-Kingaside	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	a	21
22	7R-甲基莫诺苷	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	a	12	68	脱水莫诺苷元	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	a	8
23	7S-甲基莫诺苷	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	a	12	69	Cornuside A	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
24	7S-乙氧基莫诺苷	C ₁₉ H ₃₀ O ₁₁	a	11	70	Cornuside E	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
25	7R-乙氧基莫诺苷	C ₁₉ H ₃₀ O ₁₁	a	11	71	Cornuside K	C ₃₆ H ₅₄ O ₂₁	a	22
26	7S-丁基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₁	d	13	72	Cornuside G	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
27	7R-丁基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₁	a	14	73	Cornuside J	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
28	6'-O-乙酰基-7 α -O-乙基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₂	a	14	74	Cornuside B	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
29	6'-O-乙酰基-7 β -O-乙基莫诺苷	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₂	a	15	75	Cornuside I	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
30	Cornusfurosides A	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	a	16	76	Cornuside H	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
31	Cornusfurosides B	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	a	16	77	Cornuside Q	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	14
32	Cornusfurosides C	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃	a	16	78	Cornuside F	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
33	Cornusfurosides D	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₅	a	16	79	Cornuside C	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22

续表1(Continued Tab. 1)

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Parts	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Parts	文献 Ref.
34	Cornusglucoside A	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	a	14	80	Cornuside P	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	14
36	Cornusglucoside B	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	a	14	81	Williamsoside D	C ₃₆ H ₅₄ O ₂₁	a	14
35	Cornusglucoside C	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	14	82	Cornuside D	C ₃₅ H ₅₂ O ₂₁	a	22
37	Cornusglucoside D	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	14	83	Cornuside L	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	a	22
38	Cornusglucoside E	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	14	84	Cornuside II	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	a	23
39	Cornusglucoside F	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	14	85	Cornuside N	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	a	22
40	Cornusglucoside G	C ₂₃ H ₃₆ O ₁₆	a	14	86	Cornuside O	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	a	22
41	Cornusglucoside H	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	a	14	87	Cornuside M	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	a	22
42	Cornusdiglycoside E	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	a	17	88	Cornuside R	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	a	21
43	Cornusdiglycoside F	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₆	a	17	89	Cornuside S	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	a	21
44	Cornusphenoside A	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₅	a	18	90	Cornuside T	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	a	21
45	Cornusphenoside B	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₅	a	18	91	Cornuside U	C ₄₁ H ₅₄ O ₂₄	a	21
46	Cornusphenoside C	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₃	a	18					

注:a;山茱萸果实;b;山茱萸果皮;c;山茱萸果壳;d;山茱萸叶;e;山茱萸枝条;下同

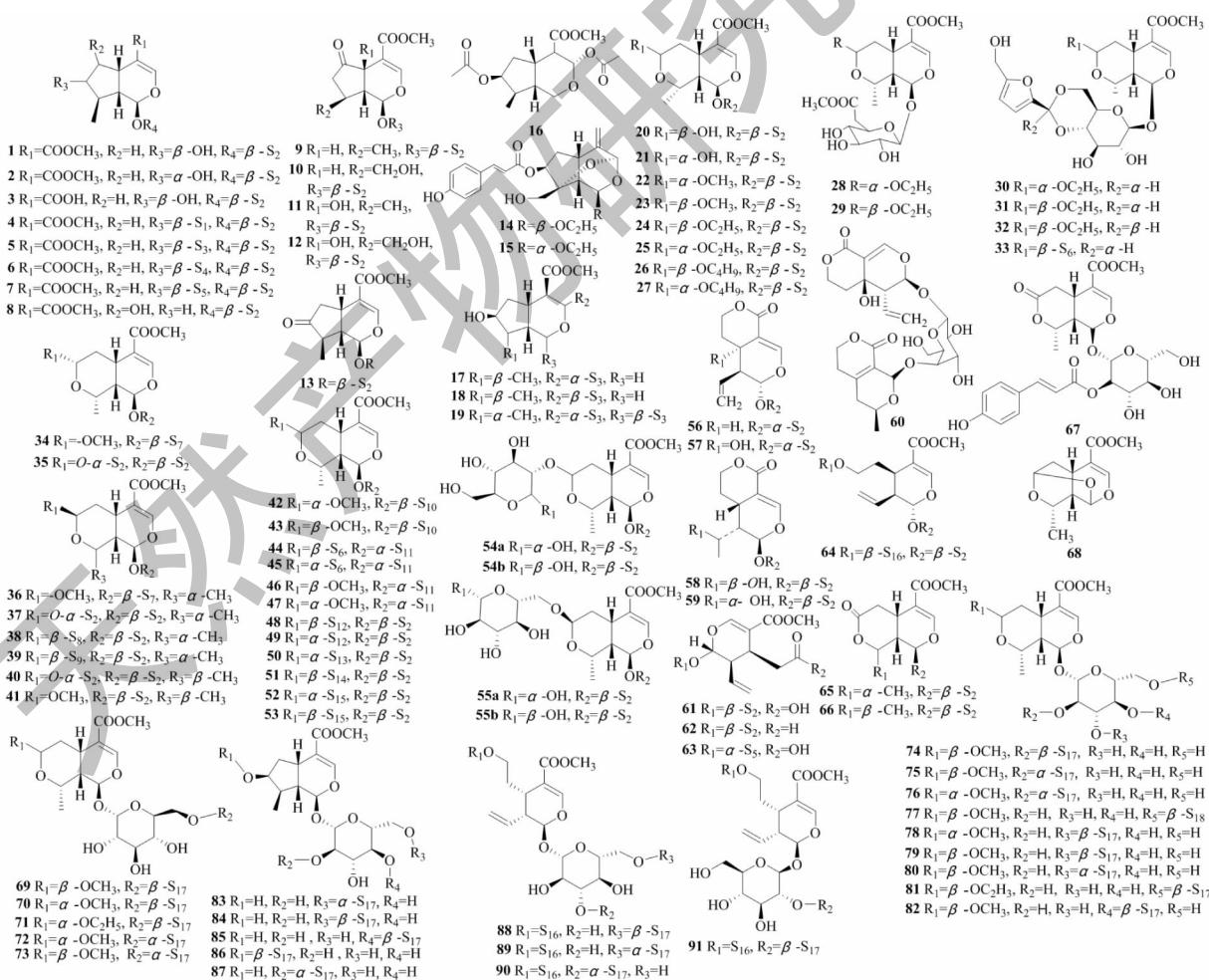
Note:a;The fruit of *C. officinalis*;b;The peel of *C. officinalis*;c;The nutshell of *C. officinalis*;d;The leaves of *C. officinalis*;e;The branch of *C. officinalis*;The same below

图1 山茱萸中环烯醚萜类化合物的结构

Fig. 1 Structures of iridoids from *C. officinalis*

1.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类是山茱萸中含量最高的分类群,目前已经被认为是山茱萸中的特征性成分。研究报道从山茱萸植物的果实、叶、枝条等部位目前含有91个环烯醚萜类化合物(1~91),它的结构类型涉及环戊烷型环烯醚萜、裂环环烯醚萜和环烯醚萜二聚体三大类,大部分与糖相连形成环烯醚萜苷。环戊烷型环烯醚萜类化合物(1~19)结构特点为C多连羟基,并多成苷,且多为 β -D-葡萄糖苷;常有双键存在,C₅、C₆、C₇有时连有羟基,C₈多连甲基或羟甲基或羟基;C₆或C₇可形成环酮结构,C₇和C₈之间有时具有环氧醚结构。裂环环烯醚萜类化合物(20~68)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。环烯醚萜二聚体类化合物(69~91)为环戊烷型环烯醚萜和裂环环烯醚萜通过单键连接在一起而形成的环烯醚萜类化合物,化合物1~91的名称和结构见表1和图1。

1.2 鞣质类

山茱萸植物的果实、果壳、叶等部位共分离有32个鞣质类化合物(92~123),该植物中的鞣质类化合物均属于可水解鞣质,其所含糖部分为葡萄糖或者多元醇,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由双分子没食子酸衍生的去氢双没食子酰基,化合物92~123的名称和结构见表2和图2。

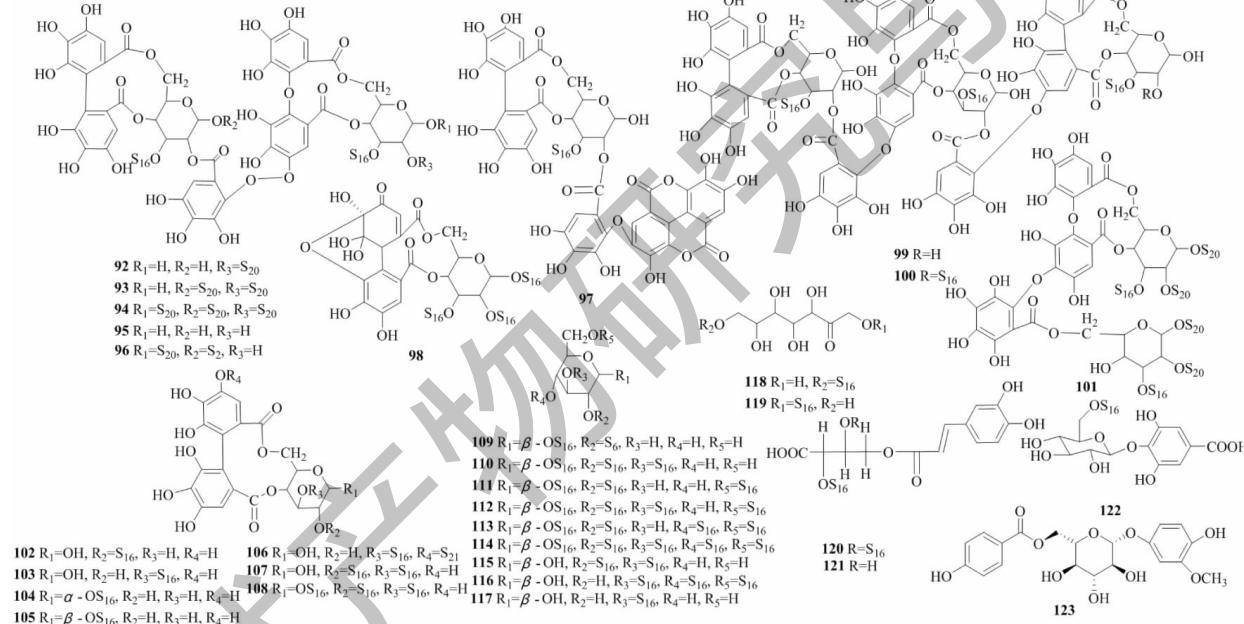


图2 山茱萸中鞣质类化合物的结构

Fig. 2 Structures of tannins from *C. officinalis*

表2 山茱萸中鞣质类化合物

Table 2 Tannins from *C. officinalis*

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
92	梾木鞭质 A	C ₆₈ H ₅₀ O ₄₇	a	24	108	特里马素 II	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₆	a	25
93	梾木鞭质 D	C ₇₅ H ₅₄ O ₅₂	a	25	109	1,2,-二-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	a	29
94	梾木鞭质 E	C ₈₂ H ₅₈ O ₅₇	a	25	110	1,2,3-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	c	30
95	喜树鞣质 A	C ₆₁ H ₄₆ O ₄₂	a	26	111	1,2,6-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₉	c	30

续表2(Continued Tab. 2)

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
96	喜树鞣质 B	C ₇₅ H ₅₄ O ₅₂	a	26	112	1,2,3,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₃	c	30
97	梾木鞭质 B	C ₄₈ H ₃₀ O ₃₀	a	24	113	1,2,4,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂	c	30
98	异诃子素	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₇	a	25	114	1,2,3,4,6-五-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆	c	30
99	梾木鞭质 C	C ₉₅ H ₇₀ O ₆₃	a	25	115	2,3-二-O-没食子酰-β-D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	a	28
100	梾木鞭质 F	C ₁₀₂ H ₇₄ O ₆₇	a	25	116	3,4,6-三-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	a	29
101	梾木鞭质 G	C ₇₅ H ₅₆ O ₅₄	a	25	117	3-O-没食子酰-β-D-葡萄糖	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	a	6
102	2-O-没食子酰-4,6-(S)-六羟基联苯二甲酰基-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	a	27	118	7-O-没食子酰-D-景天庚酮糖	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₁	a	31
103	水杨梅素 D	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	a	25	119	1,7-二-O-没食子酰-D-景天庚酮糖	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₁	d	32
104	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	a	6	120	(-) -2,3-二丙酰基-4-(E)-咖啡酰-L-苏糖酸	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₆	a	33
105	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	a	6,28	121	(-) -2-没食子酰-4-(E)-咖啡酰-L-苏糖酸	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₂	a	33
106	马桑素 F	C ₃₅ H ₂₆ O ₂₃	a,d	28	122	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	a	30
107	特里马素 I	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	a	25	123	Dunnianosides D	C ₂₀ H ₂₂ O ₁₀	a	21

1.3 黄酮类

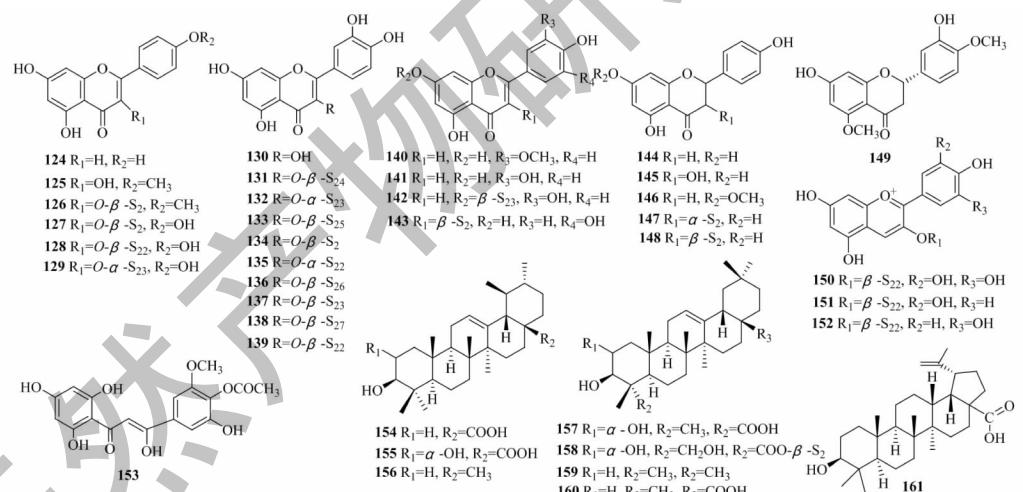


图3 山茱萸中黄酮和三萜类化合物的结构

Fig. 3 Structures of flavonoids and triterpenes from *C. officinalis*

研究报道从山茱萸植物的果实部位目前共分离得到31个黄酮类化合物(124~153),多数具有生物活性,结构类型主要包括黄酮醇、二氢黄酮、花色苷和黄烷醇等,多在C₃-OH位成苷,化合物124~153名称和结构见表3和图3。

1.4 三萜类

从山茱萸果实和果壳部位中分离出8个三萜类

化合物(154~161),其多以熊果酸(154),2α-羟基熊果酸(155),β-香树脂醇(159),和齐墩果酸(160)为主等,早期以熊果酸为2005年药典山茱萸的质量控制标准,是山茱萸中最早受到关注的成分类别之一,化合物154~161的结构见图3。

1.5 芳香酚酸类

研究报道从山茱萸果实、果皮和果壳等部位中

表 3 山茱萸中黄酮和三萜类化合物

Table 3 Flavonoids and triterpenes from *C. officinalis*

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
124	Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	a	14	143	异槲皮素 Isoquercitrin	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	a	8
125	山奈素 Kaempferide	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	a	34	144	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	a	34
126	山奈素-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	a	34	145	2R,3R-traps-aromadendrin	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	a	39
127	山奈酚-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	a	34	146	柚皮素-7-O-甲基醚	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	a	39
128	山奈酚-3-O-β-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	a	6	147	(2S)-5,3',5'-trihydroxy-flavanone -7-O-β-D-glucopyranoside	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	a	21
129	山奈酚-3-O-α-L-鼠李糖基 -(1→6)-β-D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	a	6	148	(2R)-5,3',5'-trihydroxy-flavanone -7-O-β-D-glucopyranoside	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	a	21
130	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	a	33	149	7,3'-二羟基-5,4'-二甲氧基黄酮	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	a	39
131	槲皮素-(1→6)-β-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	a	34	150	飞燕草素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₂₊	a	6
132	槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖基 -(1→6)-β-D-半乳糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	a	6	151	矢车菊素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁₊	a	6
133	榭皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸甲酯	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₃	a	6	152	天竺葵素-3-O-β-吡喃型半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁₊	a	6
134	榭皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	a	6	153	4-乙酰氨基-5,2',4',6',8-β- 五羟基-3-甲氧基查尔酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₉	a	39
135	榭皮素-3-O-α-D-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	a	6	154	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	a	39
136	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖醛酸	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃	a	8	155	2α-羟基熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	a	8
137	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	a	6,35	156	α-香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	a	41
138	槲皮素-3-O-β-D-6'-正 丁基葡萄糖醛酸	C ₂₅ H ₂₆ O ₁₃	a	36,37	157	山楂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	a	8
139	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	a	8	158	阿江榄仁树葡萄糖苷 II	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	a	40
140	金圣草黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	a	15	159	β-香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	a	41
141	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	a	15	160	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	a	39
142	忍冬苦苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	a	38	161	白桦脂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	c	43

分离出 37 个芳香酚酸类化合物(162~198),一般具有苯酚结构,具有较活泼的酚酸基团,其中很多成分通过生物合成途径构成了山茱萸中的其他成分,在山茱萸中具有比较重要的地位。多参与生物体内

其他成分的合成。如没食子酸与葡萄糖构成可水解鞣质,没食子酸与裂环马钱苷构成山茱萸新苷,化合物 162~198 的化合物名称和结构见表 4 和图 4。

表 4 山茱萸中芳香酚酸类化合物

Table 4 Aromatic phenolic acids from *C. officinalis*

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
162	没食子酸甲酯	C ₈ H ₈ O ₅	a,b,c	34	181	苯丙醛	C ₉ H ₈ O	c	39
163	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	a,b,c	45	182	3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯	C ₁₇ H ₃₀ O ₉	a	42
164	3,4-二羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₄	a	21	183	咖啡酰酸单甲酯	C ₁₄ H ₁₄ O ₉	a	13
165	丁香酸	C ₉ H ₁₀ O ₅	a	15	184	山茱萸苯丙素苷 A	C ₂₂ H ₂₆ O ₉	a	46
166	3,5-二羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₄	a	5	185	(1'S,2'R)-Guaiacyl glycerol 3'- O-β-D-Glucopyranoside	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	a	6
167	对羟基苯甲醛	C ₇ H ₆ O ₂	c	43	186	3,4,3',4'-Tetrahydroxy-ruxinate	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	a	14
168	香草醛	C ₈ H ₈ O ₃	c	43	187	(+)-Pinoresinol	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	a	14
169	2-O-(4-羟基苯甲酰酯)-2, 4,6-三羟基苯乙酸甲酯	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	d	7	188	(+)-Epipinoresinol	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	a	14

续表 4(Continued Tab. 4)

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
170	2-O-(4-羟基苯甲酰酷) -2,4,6-三羟基苯乙酸甲酯	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	a	6	189	Syringaresinol	C ₂₂ H ₂₆ O ₈	a	14
171	逆没食子酸	C ₁₄ H ₆ O ₈	a	6	190	(-) -Episyringaresinol	C ₂₂ H ₂₆ O ₈	a	14
172	Meliadanoside B	C ₁₅ H ₂₀ O ₈	a	21	191	(-) -Medioresinol	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	a	14
173	Tachioside	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	a	9	192	Pinoresinol-4-O- β -D-glucoside	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	a	21
174	没食子酸4-O- β -D-葡萄糖昔	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₀	a	30	193	(7S,8R) -urolignoside	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	a	14
175	(-) -Isolariciresinol-9'- β -glucopyranoside	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	a	6	194	Glochidioboside	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	a	14
176	(-) -Isolariciresinol-9'- β -glucopyranoside	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	a	6	195	(7R,8S) -Dihydrodehydrodiconif erylalcohol9- O- β -D-glucopyran oside	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	a	14
177	5-Methoxy-(+)-isolariciresinol	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	a	21	196	(-) -Secoisolariciresinol-9'-O- β - D-copyranoside	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₁	a	14
178	(+)-Isolariciresinol	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	a	21	197	4-O-(6'-O-galloyl- β -D-glucopy ranosyl-cis-pcoumaric acid	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	a	14
179	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	a	6	198	Comusphenylpropanoid A	C ₂₂ H ₂₆ O ₉	a	21
180	对羟基桂皮酸	C ₉ H ₈ O ₃	a	34					

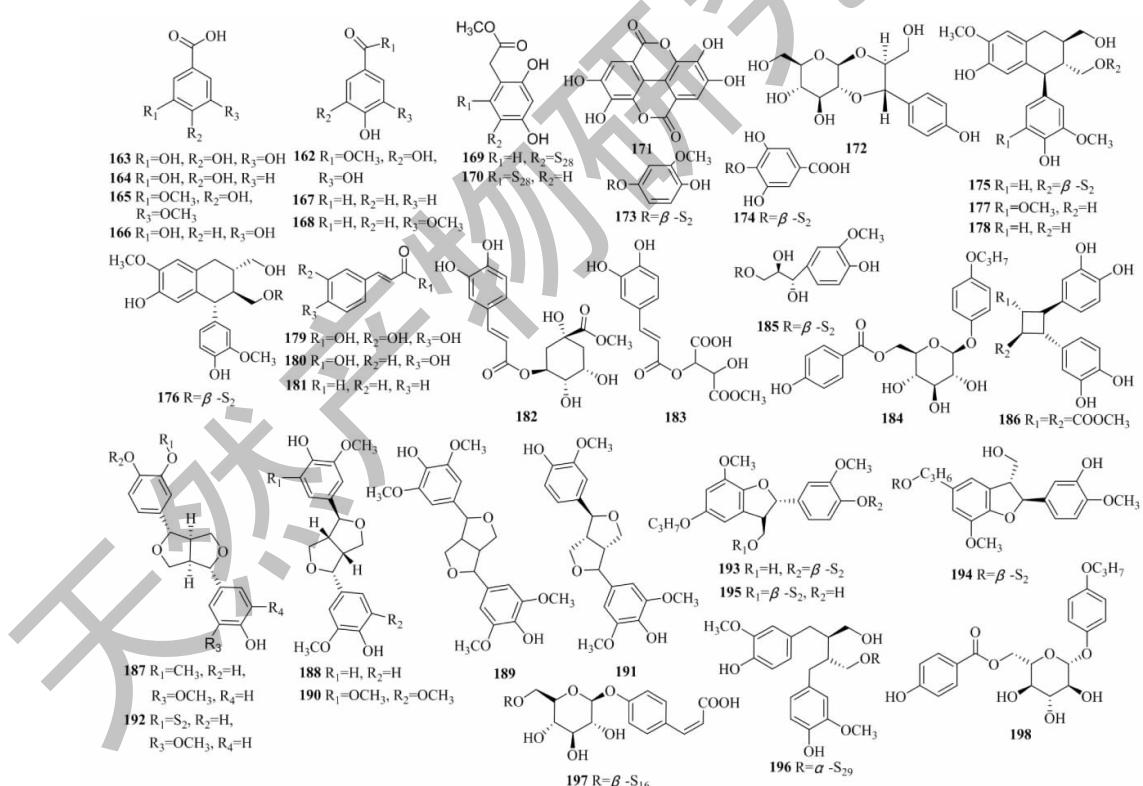


图 4 山茱萸中芳香酚酸类化合物的结构

Fig. 4 Structures of aromatic phenolic acid from *C. officinalis*

表 5 山茱萸中其他类化合物
Table 5 Other compounds from *C. officinalis*

No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.	No.	名称 Name	分子式 Formula	部位 Part	文献 Ref.
199	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	c	45	216	p-Methoxy cinnamic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	a	14
200	胡萝卜苷	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	a	43	217	吐叶醇	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	a	42
201	胡萝卜苷-6'-苹果酸	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₀	a	44	218	5-羟甲基糠醛	C ₆ H ₆ O ₃	a	6
202	(3β)-Pregna-5,16,20-triene-3,20-diyldiacetate	C ₂₄ H ₃₅ O ₄	a	8	219	5,5'-二甲基糠醛醚	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	a	6,8
203	7-Epi-javaniside	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₉	a	21	220	(Z)-2,5-二羧酸甲酯四氢呋喃	C ₈ H ₁₂ O ₅	a	6
204	Javaniside	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₉	a	21	221	天冬氨酸	C ₄ H ₇ NO ₄	a	6
205	葡萄糖苷内酰胺	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₈	a	21	222	(2S,3R,4S,5S)-2-羟甲基-2-甲氧基-3,4,5-三羟基-四氢呋喃	C ₇ H ₁₄ O ₆	a	6
206	5-(1'-hydroxyethyl) ethylenediamine)-methyl nicotinate	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃	a	4	223	Sucrose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	a	6
207	Cornucadinoside A	C ₂₁ H ₂₈ O ₇	a	21	224	β-Arabinose-(1→4)-β-glucose-(1→4)- β-glucose-(1→6)-α-glucose	C ₂₃ H ₄₀ O ₂₀	a	6
208	Cornucadinoside B	C ₂₂ H ₃₀ O ₈	a	21	225	苹果酸甲酯	C ₅ H ₈ O ₅	a	42
209	Cornucadinoside C	C ₂₇ H ₃₈ O ₁₂	a	21	226	苹果酸丁酯	C ₈ H ₁₄ O ₅	a	42
210	Cornucadinoside D	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₂	a	21	227	二甲基苹果酸	C ₆ H ₁₀ O ₅	a	6
211	Cornucadinoside E	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₃	a	21	228	苹果酸	C ₄ H ₆ O ₅	a	6
212	(7R,9R,10R)-3,9-Dihydroxicalameneno	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	a	42	229	酒石酸	C ₄ H ₆ O ₆	a	6
213	Sarracenin	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	a	14	230	2-Butoxybutanedioic acid	C ₈ H ₁₄ O ₅	a	13
214	Sachalinoide B	C ₁₆ H ₂₈ O ₇	a	14	231	丁氧基琥珀酸	C ₈ H ₁₄ O ₅	a	13
215	(4α)-3-(5,5-dimethyltetrahydrofuranyl)- 1-biten-3-ol-3-O-β-D-glucopyranoside	C ₁₆ H ₂₈ O ₇	a	14	232	3-羟基-2,4-二氨基戊酸	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	a,b,c	45
					233	奎宁酸甲酯	C ₈ H ₁₄ O ₆	a	6

1.6 其他类

除上述成分外,山茱萸还有甾体类,生物碱类,糖类,有机酸类等化合物35个(199~233),如β-谷甾醇(199)、胡萝卜苷(200)、3β-pregna-5,16,20-triene-3,20-diyldiacetate(202)等甾体类成分,7-epi-javaniside(203)、cornucadinoside A(207)等生物碱类成分,蔗糖(223)等糖类化合物,苹果酸(228)、酒石酸(229)等有机酸类化合物,化合物199~233的化合物名称和结构见表5和图5。

2 生物活性

从山茱萸分离的化合物和粗提取物在体内或体外都表现出强的生物活性,山茱萸的粗提物一直被认为有肝脏和肾脏保护作用,抗糖尿病作用,抗氧化作用,抗肿瘤活性,抗炎症,镇痛活性,神经保护,抗衰老,抗骨质疏松症和免疫调节性质。其主要的活性成分莫诺昔,马钱昔和熊果酸等对人类疾病有一定的治疗作用。

2.1 肝脏和肾脏保护

山茱萸已被用于滋养肝脏和肾脏,用于治疗糖尿病,其作用机制与保护肝肾功能有关^[47]。现代药理研究表明,在大鼠肾损伤模型中,莫诺昔给药剂量为20或100 mg/kg,持续给药20天,能降低血清葡萄糖和尿蛋白的水平,还能降低血清尿素水平,其可以通过抑制高血糖和氧化作用来预防肾损伤压力^[48]。国外学者研究发现马钱昔的活性和机制,马钱昔以20或100 mg/kg的剂量治疗8周,可缓解高血糖症状,血清和肝组织血脂异常,降低肾脏中的血清甘油三酯(TG)水平^[49]。Guo等^[50]研究发现山茱萸环烯醚萜总昔显著抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)诱导的炎症因子白介素-6(IL-6),白介素-10(IL-10),趋化蛋白-1(MCP-1)和转化生长因子-α(TNF-α)的分泌水平,对糖尿病肾病的发生发展具有一定的保护作用。同时研究还发现,山茱萸的总三萜酸提取物^[51]是通过减少氧化应激和下调转化

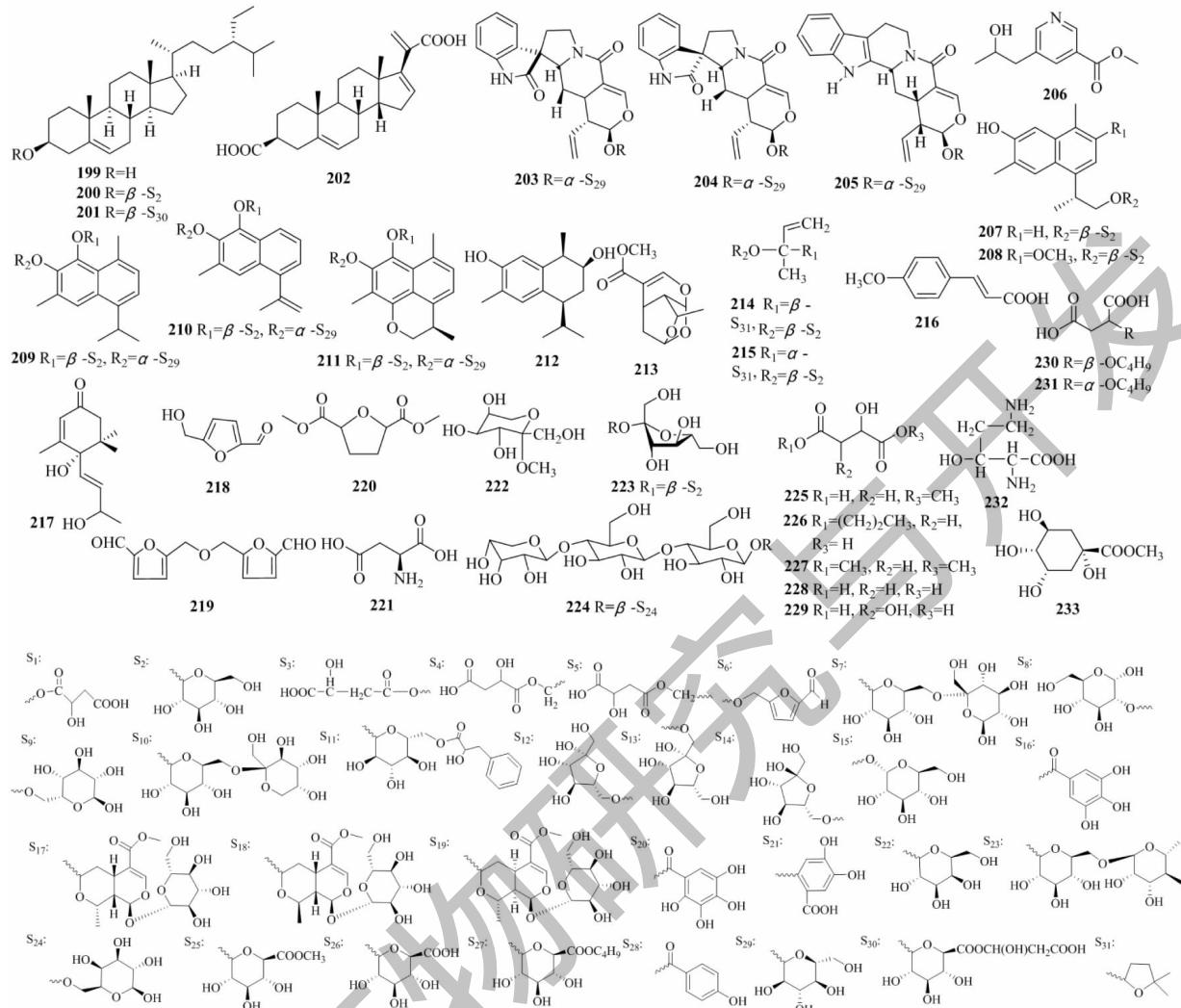


图 5 山茱萸中其他类化合物的结构

Fig. 5 Structures of other compounds from *C. officinalis*

生长因子- β 1(TGF- β 1)表达来改善肾功能,降低血清肌酐水平,抑制肾小球肥大。

2.2 降糖作用

环烯醚萜苷是山茱萸的一类主要的有效成分,Lin 等^[37]分离得到的 7R-O-丁基莫诺苷能显著抑制 β -细胞死亡,有抗糖尿病的作用,其半数致死浓度(IC_{50})为 50 μ M,莫诺苷能降低血清葡萄糖水平,并抑制与血糖相关的 5 种酶和 1 种细胞凋亡蛋白的表达。同时,研究发现山茱萸乙醇提取液^[52]能增加非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)大鼠进食厚胰岛素的分泌,加速葡萄糖代谢,而 Lee 等^[53]研究发现山茱萸中的马钱苷和 7-O-没食子酰-D-景天庚酮糖通过抑制醛糖还原酶,从而减低血糖的作用。国外学者研究发现^[54]山茱萸水提物能明显减少链脲霉

素诱导糖尿病大鼠血清和尿液中的血糖和甘油三酯的总量。

3.3 抗氧化作用

多酚类和黄酮类成分多具有抗菌活性,山茱萸 70% 乙醇提取液在 10 mg/mL 的浓度下,对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的清除率超过 70%,总铁离子还原/抗氧化能力(FRAP)值 > 200,表明山茱萸的抗氧化能力很强^[55]。Li 等^[56]研究发现山茱萸果核多酚对 DPPH 自由基、亚硝酸盐自由基、羟基自由基均具有清除作用,且还原能力较强,表明山茱萸果核中的多酚类成分具有较强的抗氧化活性。

3.4 抗衰老作用

山茱萸提取物及活性成分的抗衰老作用与活性

氧簇(ROS)有关,Li 等^[57]通过 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)比色法测定细胞活力,发现山茱萸提取物能缓解空间记忆力减退,减轻氧化应激,使其 TNF- α 和 IL-6 水平降低,提高自由基清除活性和 SOD 样活性,从而减缓细胞老化。Shin 等^[58]研究发现山茱萸提取物可以抑制紫外线照射引起的皮肤损伤,防止皱纹,人皮肤成纤维细胞的存活率高达 70%。

3.5 神经保护

山茱萸的神经保护作用与其环烯醚萜苷等成分关系密切,马钱苷^[59]是从山茱萸中获得的主要环烯醚萜苷,发现它能减弱炎症反应并改善由东莨菪碱诱导的记忆缺陷,有助于预防和治疗阿尔茨海默病与记忆缺陷障碍疾病。同时研究发现,在大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠模型中,山茱萸总苷^[60]在剂量为 60 和 180 mg/kg 时,能显着增加 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)和巢蛋白免疫阳性细胞的数量,从而达到神经保护作用。山茱萸的甲醇提取物^[61]在对谷氨酸盐毒性诱导的 HT22 细胞体外实验中,发现化合物 7R-O-丁基-莫诺苷,7R-O-甲基-莫诺苷,7S-O-甲基-莫诺苷,其剂量是 10 和 50 μ M 时,水解产物可以保护谷氨酸损伤的 HT22 细胞分别高达 78% \pm 2.2%、60% \pm 3.2% 和 59% \pm 2.5%。最新研究发现,山茱萸环烯醚萜苷^[62]对糖原合酶激酶-3b(GSK-3b)和蛋白磷酸酶 2A(PP2A)有抑制作用,其通过促进 PP2A 信号传导来抑制 GSK-3b 的活性。此外,在自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型实验中,研究发现山茱萸环烯醚萜苷^[63]能减少促炎细胞因子、趋化因子的表达和释放并抑制磷酸化来调节小胶质细胞极化,从而有效的延迟脑脊髓炎的发生,改善症状。

3.6 抗肿瘤作用

山茱萸还具有抗肿瘤的作用,莫诺苷对人体胚胎肺纤维细胞(HELF)和肺癌细胞(A549)也均有的影响,可抑制 HELF 细胞的凋亡作用,保护正常细胞的生态学特征,并减少 HELF 细胞中视网膜母细胞瘤蛋白的表达,同时,蛋白质印迹法显示,莫诺苷能显著降低 HELF 细胞的 Rb 蛋白的表达^[64]。山茱萸多糖^[65]对肉瘤(S₁₈₀)有明显的抑制作用,可以使外周血 CD4⁺T 细胞表达增加,CD8⁺T 细胞表达降低,能提高白细胞介素 IL-2 水平、降低白细胞介素 IL-4 水平,可以通过调节荷瘤小鼠异常的免疫状态而发挥抗肿瘤作用。山茱萸水提取物能抑制 ER⁺人乳腺癌细胞(MCF-7)的增殖,减少其代谢物 16- α -羟基

雌酮(16-alphaOH E₁)和雌酮(E₃)的产生^[66]。

3.7 抑菌作用

山茱萸的抑菌作用活性成主要分为酚酸类、总皂苷类和三萜类成分。70% 乙醇提取的山茱萸酚酸类化合物对金黄色葡萄球菌和金芽孢杆菌有良好的抑菌活性,山茱萸总皂苷类化合物对细菌尤其是金黄色葡萄球菌的抑制效果明显,对酵母菌和霉菌的抑制效果较差;山茱萸总皂苷类化合物最的佳抑菌 pH 为 3,对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC)为 24.82 mg/mL^[67]。山茱萸中提取的熊果酸对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 为 6.25%,对沙门氏菌和根霉的 MIC 为 12.50%,对枯草芽孢杆菌、黑曲菌和啤酒酵母的 MIC 为 25.0%^[68]。

3.8 心脑血管系统保护作用

山茱萸环烯醚萜苷类成分和苹果酸、琥珀酸和柠檬酸混合后能显著抑制二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸、血小板活化因子诱导的血小板聚集,尤对 ADP 导致的血小板聚集体现出最强的抑制作用,同时不会影响血小板的生长,并延长大鼠出血时间^[69]。山茱萸环烯醚萜苷还能促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其血管内皮生长因子受体(FLK-1)的表达,明显改善局灶性脑缺血大鼠的神经功能^[70]。

3.9 其他活性

最新研究表明,山茱萸还具有镇静催眠、调节毛发的生长和抗骨质疏松的活性。在失眠小鼠模型中,马钱苷^[71]对正常小鼠具有镇静和催眠活性,其发挥作用主要由 5-羟色胺系统(SS)和 γ -氨基丁酸能神经元(GABA)的修饰介导。现代药理研究表明,莫诺苷^[72]能显著促进外根鞘细胞(ORSC)增殖分化及体外迁移,还能上调 Wnt10b 蛋白和 β -连环蛋白等,还能加速毛发生长的开始,减缓毛囊的退化。此外,在关节软骨内,马钱苷^[73]通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号转导来减弱软骨基质分解代谢和软骨细胞的焦磷酸化,使其发挥抗骨质疏松的作用。

3 复方应用

山茱萸是滋补肝脏和肾脏之品,原始植物被记载在《神农本草经》、《本草纲目》中,在中医处方中广泛使用,自 1963 年以来,山茱萸一直存在于中国药典的药典中。目前,山茱萸是国家重点保护的 42 种野生动物和植物之一。山茱萸在复方中一般有生山茱萸肉、制山茱萸肉、酒茱萸肉三种饮片形式入药^[74]。

表 6 2015 版中国药典含山茱萸的复方

Table 6 Formula in which *C. officinalis* is listed in Chinese Pharmacopoeia (2015)

No.	名称 Name	种类 Kind	用量 Dosage (g)	功效 Efficacy	No.	名称 Name	种类 Kind	用量 Dosage (g)	功效 Efficacy
补阳药									
1	归宁康片	山茱萸	51.1	补肾助阳, 调补冲任, 益气养血, 安神解郁	11	三宝胶囊	山茱萸	20	益肾填精, 养心安神
2	右归丸	酒萸肉	90	温补肾阳, 填精止遗	1	七制香附丸	酒萸肉	10	舒肝理气, 养血调经
3	济生肾气丸	制山茱萸	80	温肾化气, 利水消肿					
补阴药									
1	六味地黄丸	酒萸肉	80	滋阴补肾	1	参松养心胶囊	山茱萸	无	益气养阴, 活血通络, 清心安神
2	耳聋左慈丸	制山茱萸	80	滋肾平肝	1	培坤丸	制山茱萸	32	补气血, 滋肝肾
3	麦味地黄丸	酒萸肉	80	滋肾养肺	2	参茸固本片	山茱萸	60	补气养血
4	杞菊地黄丸	酒萸肉	80	滋肾, 养肝, 明目	3	孕康合剂	山茱萸	无	健脾固肾, 养血安胎
5	明目地黄丸	酒萸肉	80	滋肾, 养肝, 明目	1	七味都气丸	制山茱萸	200	补肾纳气, 涩精止遗
6	复明片	酒萸肉	25	滋补肝肾, 养阴生津, 清肝明目	2	锁阳固精丸	制山茱萸	17	温肾固精
7	桂附地黄丸	酒萸肉	80	温补肾阳	3	前列舒丸	山茱萸	无	扶正固本, 益肾利尿
8	归芍地黄丸	酒萸肉	80	滋肝肾, 补阴血, 清虚热	4	强肾片	山茱萸	无	补肾填精, 益气壮阳
9	把菊地黄丸	酒萸肉	80	滋肾养肝					
10	糖尿病乐胶囊	山茱萸	21	益气养阴、生津止渴					

现有 20 多个含山茱萸的处方被中国药典所列, 主要分为补虚药和收涩药两类, 并经国家批准中华人民共和国中医药管理局^[2], 如六味地黄丸和麦味地黄丸是用于治疗慢性炎症、早期糖尿病肾病、肝脏疾病、高血脂病等疾病的常见复方。

补虚药:含有山茱萸的中药复方主要补虚药, 分为补阳药、补阴药、补血药、补气药、气血双补药、阴阳双补药等, 多用来补肾脏和肝脏之虚。2015 版《中国药典》含山茱萸补虚药的复方见表 6。

收涩药:含有山茱萸的中药复方可以治疗各种滑脱症候的收涩药物, 常用收涩法有固表止汗、敛肺涩肠、固精缩尿止带等。2015 版《中国药典》记载用于治疗滑脱证的含山茱萸的复方有七味都气丸、锁阳固精丸、前列舒丸等, 具体复方见表 6。

4 质量控制

2015 年版《中国药典》(一部)采用高效液相色谱 HPLC 法, 以莫诺昔和马钱昔成分的总量(不得少于 15%)作为含量测定指标用于中药山茱萸的质量控制。除 HPLC 法之外, 一测多评技术(QAMS)、指纹图谱技术、色谱及色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等也被广泛应用于山茱萸的质量控制。

4.1 HPLC 法

HPLC 法具有灵敏度、准确度、精密度和自动化程度高、重现性好的特点, 近年来广泛应用于山茱萸分析检测中。Yang 等^[75]对山茱萸药材 HPLC 指纹图谱进行优化, 共标定 19 个共有指纹特征峰, 确定了莫诺昔、马钱昔、獐芽菜昔、山茱萸新昔、没食子酸、5-羟甲基糠醛、原儿茶酸 7 个化合物, 可作为控制山茱萸的质量标准。Zhang 等^[76]建立 UPLC 波长切换法同时测定山茱萸中没食子酸、齐墩果酸、熊果酸、莫诺昔、当药昔、马钱昔和山茱萸新昔 7 个成分的含量, 该方法简便、高效、且结果准确。Liu 等^[77]采用 HPLC 法同时测定山茱萸炮制前后 4 种有效成分(莫诺昔、马钱昔、齐墩果酸和熊果酸)的含量, 建立对 4 批不同产地的山茱萸生品及酒制品的“一测多评”定量分析方法。结果, 山茱萸经酒蒸后, 莫诺昔和马钱昔含量降低, 而齐墩果酸和熊果酸含量升高, 与中医理论指导山茱萸生品用于固脱敛汗, 酒蒸品有利于增强山茱萸温补肝肾的观点吻合。

4.2 LC-MS

LC-MS 是一种以液相色谱作为分离系统、质谱作为检测系统的分析技术, 具有高灵敏度、高选择性、高稳定性及高通量的特点, 特别适合于中药复杂成分及其代谢物的定性定量分析。Liang 等^[78]采用

UPLC-MS/MS 方法对山茱萸的 3 个有效成分(莫诺昔、獐牙菜昔、马钱昔)进行含量测定,同时,对 20 批不同产地的山茱萸建立 UPLC-MS 指纹图谱。Cai 等^[79]采用 LC-MS/MS 同时快速鉴定和测定生山茱萸及其加工品中的 8 个生物活性成分(多为环烯醚萜类化合物),方法简单快速,具有良好的精密度和重现性。Wang 等^[80]利用 LC-MS/MS 方法同时定量分析山茱萸中 11 种高极性成分含(7α -O-甲基莫诺昔、 7β -O-甲基莫诺昔、 7α -O-乙基莫诺昔、 7β -O-乙基莫诺昔等),该方法具有良好的特异性,重复性。首次将环烯醚萜异构体列为其质量指标,为实现山茱萸的全面质量控制提供一个新的方法。

4.3 GC-MS 法

GC-MS 综合了气相色谱分离能力高,及质谱在鉴别物质的能力强的特点,且具备检出限高、效率高、进样体积小、灵敏性高等特点。Ma 等^[81]采用 SHS-GC-MS 对其进行定性分析,在不同温度段下分析山茱萸叶中的挥发性成分及其变化规律。结果表明山茱萸叶在低温条件下,共检测出 80 种成分;中温条件下,共检测出 93 种成分;高温条件下,共检测出 85 种成分,其挥发性成分主要由醇类、萜烯类、酯类、醛酮类、酚酸类、烃类、呋喃类及其他类成分组成,且主要为醇类及醛酮类成分。

4.4 ICP-MS 法

ICP-MS 法以其灵敏度高、分析精度高等特点,已经越来越多地被应用于中药质量控制研究中,成为其质量评价的重要手段。Yu 等^[82]采用 ICP-MS 法测定 14 批不同产地山茱萸中铜、镉、汞、铅和砷等 5 种重金属元素含量进行测定,以评价该地区大黄药材的安全性。结果 14 批不同产地山茱萸药材中重金属含量有一定差异,但其含量均未超出国家限量标准。Jiao 等^[83]采用 ICP-MS 法测定 20 批不同产地山茱萸药材中 22 种无机元素的含量,并对其含量进行方差分析。方差分析结果表明陕西省佛坪产地山茱萸样品中大多数元素与浙江临安产地样品有显著性差异,而与河南省各产地样品中大部分无机元素均无显著性差异,且河南省西峡、栾川、南召各产地中无机元素基本无显著性差异。

5 结语

山茱萸是中国传统滋补肝脏和肾脏的中药。近年来,随着国内外市场对山茱萸药材的需求增加,药用资源大幅减少,本文总结了山茱萸植物的化学成分、生物活性、复方应用和质量控制,为后续山茱萸

的化学成分分离,生物活性的测试,临床复方的应用,及药材的质量控制研究提供理论依据。传统中药山茱萸药用部位为成熟果肉,近年来,国内外学者对其非药用部位进行了研究,发现一些具有生物活性的化学成分,但对其药效物质基础和作用机制还需进一步研究。此外,笔者认为,现存的评价指标不能全面的反应整体药效,因此建立更合理、有效的中药质量控制标准,以满足质量控制需要,为其进一步合理开发利用提供科学依据。

参考文献

- 1 Ye XS, et al. Chemical constituents from ripe fruit of *Cornus officinalis* [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药志), 2016, 41:4605-4609.
- 2 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I(中华人民共和国药典:第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 27.
- 3 Deng SX, et al. UPLC-TOF-MS characterization and identification of bioactive iridoids in *Cornus mas* fruit [J]. J Anal Methods Chem, 2013, 2013:710972.
- 4 Li P, et al. Study on physicochemical characteristic and antioxidation activity of polysaccharide extracted with sodium hydroxide from fruit of *Cornus officinalis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2003, 34(11):16-19.
- 5 Xu LZ, et al. Study on the chemical constituents of *Cornus officinalis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1995, 26(2):62-65.
- 6 Cheng SS. Chemical constituents from the fruit of *Cornus officinalis* [D]. Hefei: Anhui University(安徽大学), 2011.
- 7 Ma W, et al. Bioactive compounds from *Cornus officinalis* fruits and their effects on diabetic nephropathy [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153:840-845.
- 8 Liang JR. Study on chemical composition and biological activity of *Cornus officinalis* [D]. Xi'an: Xibei University(西北大学), 2014.
- 9 Li YC, et al. Three new iridoids from leaves of *Cornus officinalis* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17:788-792.
- 10 Ji LL, et al. New iridoid derivatives from the fruits of *Cornus officinalis* and their neuroprotective activities [J]. Molecules, 2019, 24:1-8.
- 11 Han SY, et al. Application of ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra in the structure identification of iridoids from *Cornus officinalis* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2004, 22(1):56-59.
- 12 Jeong EJ, et al. Neuroprotective iridoid glycosides from *Cornus officinalis* fruits against glutamate-induced toxicity in

- HT22 hippocampal cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19: 317-321.
- 13 Li YC, et al. Three new iridoids from leaves of *Cornus officinalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17: 788-792.
- 14 Ye XS. Study on the chemical constituents and biological activities of Chinese medicine of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine (北京中医药大学), 2017.
- 15 Qiao YY, et al. A new iridoid glucoside from the ripe fruits of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. *Chin Phram J(中国药学杂志)*, 2017, 52: 1212-1216.
- 16 Li JJ, et al. Study on the chemical constituents of the essential oil from *Cornus officinalis* by GC-MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2003, 34(6): 26-27.
- 17 Ye XS, et al. Undescribed morroniside-like secoiridoid diglycosides with α -glucosidase inhibitory activity from *Corni Fructus* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 171: 1-7.
- 18 Wang X, et al. Iridoid glycosides from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20: 934-942.
- 19 Gong WH, et al. Determination of double-wavelength multiple of content in *Cornus officinalis* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2010, 16(14): 58-60.
- 20 Jensen SR, et al. Loniceroside (secologanin) in *Cornus officinalis* and *C. mas* [J]. *Phytochemistry*, 1973, 12: 2064-2065.
- 21 Pan XG. Studies on the chemical constituents and biological activities of *Cornus officinalis* and *Salvia miltiorrhiza* [D]. Beijing: Beijing of University Chinese Medicine(北京中医药大学), 2018.
- 22 Ye XS, et al. Cornusides A-O, bioactive iridoid glucoside dimers from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80: 3103-3111.
- 23 Zhao SP, et al. Study on the chemical constituents of *Cornus officinalis* [J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*, 1992, 27: 845-848.
- 24 Okuda T, et al. Cornusiin A, a dimeric ellagitannin forming four tautomers, and accompanying new tannins in *Cornus officinalis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 32: 4662-4665.
- 25 Hatano T, et al. Tannins of Cornaceous plants. I. Cornusiins A, B and C, dimeric monomeric and trimeric hydrolyzable tannins from *Cornus officinalis*, and orientation of valoneoyl group in related tannins [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37: 2083-2090.
- 26 Chen SQ. Study on the germplasm resources of *Cornus officinalis* and selection of its excellent varieties [D]. Beijing: Beijing of University Chinese Medicine (北京中医药大学), 2003.
- 27 Yang J, et al. Isolation and identification of chemical constituents from *Cornus officinalis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2005, 36: 1780-1782.
- 28 Lee SH, et al. Sedoheptulose digallate from *Cornus officinalis* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28: 3469-3472.
- 29 Pan Y, et al. Summary of the studies of the chemical composition of dogwood fruit [J]. *J Nanjing Univ Chin Med*, 1998, 14(1): 62-63.
- 30 Lee J, 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: 443-446.
- 31 Zhang YW, et al. A sedoheptulose gallate from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*, 1999, 2: 74-76.
- 32 Lee SH, et al. Tannins and related compounds. part 86. sedoheptulose digallate from *Cornus officinalis* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28: 3469-3472.
- 33 Han GL, et al. Simultaneous determination of morroniside, loganin, cornuside, oleanolic acid, and ursolic in *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparation base on RP-HPLC [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2017, 48: 5168-5173.
- 34 Zhang YE, et al. Chemical constituents from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. *Chin J Nat Med*, 2009, 7: 365-367.
- 35 Pawlowska AM, et al. Quali-quantitative analysis of flavonoids of *Cornus mas* L. (Cornaceae) fruits [J]. *Food Chem*, 2010, 119: 1257-1261.
- 36 Qi MY, et al. Total triterpene acids, isolated *Corni Fructus*, ameliorate progression of renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20: 456-461.
- 37 Lin MH, et al. Evaluation of the potential hypoglycemic and beta-cell protective constituents isolated from *Corni Fructus* to tackle insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Agr Food Chem*, 2011, 59: 7743-7751.
- 38 Huang J, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of, *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 280-301.
- 39 Rudrapaul P, et al. New flavonoids from the fruits of *Cornus mas*, cornaceae [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 11: 292-295.
- 40 Chen Q, et al. Identification and quantification of oleanolic acid and ursolic acid in Chinese herbs by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25: 1381-1388.
- 41 Li GY, et al. Studies on chemistry component and the biological activity of petroleum ether extraction from pre-processed of *Cornus officinalis* [J]. *Chin Med Mater(中药材)*, 2010, 33: 192-195.

- 42 Ji LL, et al. Chemical composition and antioxidant activity of *Cornus officinalis* [J]. *Mod Food Sci Tech(现代食品科技)*, 2019, 35:137-143.
- 43 Young LG, et al. Constituents of the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity on the formation of advanced glycation endproducts (AGEs) [J]. *Han'guk Eungyong Sangmyong Hwahakhoeji*, 2008, 51:316-320.
- 44 Xie XY, et al. Chemical constituents from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2012, 45:120-123.
- 45 Shan SC, et al. Study on the components of *Cornus officinalis* fruit [J]. *Chin Med Mater(中药材)*, 1989, 12(4):29-32.
- 46 He J, et al. A new phenylpropanoid glycoside from fruit of *Cornus officinalis* [J]. *Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2018, 43:4264-4266.
- 47 Han LZ, et al. The mechanism of action of *Eucommia ulmoides* and *Cornus officinalis* in the treatment of diabetes mellitus based on network pharmacology [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2019, 31:1130-1137.
- 48 Yokozawa T, et al. Protective effects of morroniside isolated from Corni Fructus against renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31: 1422-1428.
- 49 Yamabe YN, et al. Evaluation of loganin, iridoid glycoside from Corni Fructus, on hepatic and renal glucolipotoxicity and inflammation in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648:179-187.
- 50 Guo J, et al. Regulation of iridoid glucosides from Corni Officinalis Fructus on AGEs-induced inflammatory response in renal mesangial cells [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2013, 35:2067-2072.
- 51 Cao G, et al. Effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed *Cornus officinalis* on the prevention of high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells and its mechanism [J]. *Food Chem*, 2013, 140: 273-279.
- 52 Qian DS, et al. Effect of alcohol extract of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc on GLUT4 expression in skeletal muscle in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic mellitus rats [J]. *Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2001, 26(12):63-66.
- 53 Lee CM, 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: 1090-1098.
- 54 Han Y, et al. Selective therapeutic effect of *Cornus officinalis* fruits on the damage of different organs in STZ-induced diabetic rats [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42:1169-1182.
- 55 Chen YX, et al. Determination of antioxidative activity of 41 kinds of Chinese herbal medicines by using DPPH and FRAP methods [J]. *Lab Res Explor(实验室研究与探索)*, 2011, 30(6):11-14.
- 56 Li XM, et al. Study on the antioxidant activity of polyphenols in the core of *Cornus officinalis* [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药)*, 2012, 23:902-903.
- 57 Li R, et al. Antiaging and anxiolytic effects of combinatory formulas based on four medicinal herbs [J]. *Evid-based Compl Alt*, 2017, 2017:4624069.
- 58 Shin DC, et al. Antioxidant and antiaging activities of complex supercritical fluid extracts from *Dendropanax morbifera*, *Corni Fructus* and *Lycii Fructus* [J]. *Kor J Herb*, 2013, 28(6):95-101.
- 59 Hwang ES, et al. Loganin enhances long-term potentiation and recovers scopolamine-induced learning and memory impairments [J]. *Physiol Behav*, 2017, 171:243-248.
- 60 Wang X, et al. Fructus Corni extract-induced neuritogenesis in PC12 cells is associated with the suppression of stromal interaction molecule 1 expression and inhibition of Ca^{2+} influx [J]. *Exp Therapeutic Med*, 2015, 9:1773-1779.
- 61 Jeong EJ, et al. Neuroprotective iridoid glycosides from *Cornus officinalis* fruits against glutamate-induced toxicity in HT22 hippocampal cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19: 317-321.
- 62 Yang CC, et al. Cornel iridoid glycoside inhibits tau hyperphosphorylation via regulating cross-talk between GSK-3 β and PP2A signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1-14.
- 63 Qu Z, et al. Effect of cornel iridoid glycoside on microglia activation through suppression of the JAK/STAT signalling pathway [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330:96-107.
- 64 Chen JP, et al. Discrepancy between the effects of morronside on apoptosis in human embryonic lung fibroblast cells and lung cancer A549 cells [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7:927-932.
- 65 Zhou PW, et al. Study on the anti-tumor effect of polysaccharides from *Cornus officinalis* and its immunologic mechanism [J]. *Chin Hosp Phram J(中国医院药学杂志)*, 2012, 32(1):20-22.
- 66 Telang, N. Anti-proliferative effects of Chinese herb *Cornus officinalis* in a cell culture model for estrogen receptor positive clinical breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1): 22-28.
- 67 Shu XY, et al. Study on separation technology and antibacterial activity of glycosides from *Cornus officinalis* fruits [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2008, 29:353-357.
- 68 Brindza P, et al. Biological and commercial characteristics of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) population in the gemer

- region of Slovakia [J]. Acta Hortic, 2009, 818(18):85-94.
- 69 Zhang QC, et al. Antiplatelet activity of a novel formula composed of malic acid, succinic acid and citric acid from *Cornus officinalis* fruit [J]. Phytother Res, 2013, 27:1894-1896.
- 70 Yao RQ, et al. Effects of cornel iridoid glycoside on the expressions of vascular endothelial growth factor and its receptor in rats with focal cerebral ischemia [J]. Chin J Cerebro-vasc Dis(中国脑血管病杂志), 2009, 6:134-138.
- 71 Shi R, et al. Loganin exerts sedative and hypnotic effects via modulation of the serotonergic system and GABAergic neurons [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:409-419.
- 72 Zhou LJ, et al. Morroniside regulates hair growth and cycle transition via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Sci Rep-UK, 2018, 8:1-13.
- 73 Hu JM, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- κ B activity and pyroptosis in chondrocytes [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 247:112261.
- 74 Zhu MN, et al. Determination of 5-hydroxymethyl furfural and gallic acid from different processed products of *Cornus officinalis* by HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(7):64-67.
- 75 Yang L, et al. Optimization of the HPLC fingerprint for *Cornus officinalis* [J]. J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34:1989-1994.
- 76 Zhang Y. Simultaneous determination of seven constituents in Corni Fructus by UPLC with wavelength switching [J]. Chin Phar(中国药师), 2019, 22:2111-2113.
- 77 Liu Y. Contents determination of several main components before and after processing of *Cornus officinalis* [J]. Chin Med Mater(中药材), 2019, 5:1077-1079.
- 78 Liang J, et al. An expeditious method combining multi-components determination and fingerprinting based on ultra performance liquid chromatography-photo diode array-tandem mass spectrometry and chemometrics: application for authentication and quality evaluation of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. Anal Lett, 2012, 45:2109-2124.
- 79 Cai H, et al. Rapid simultaneous identification and determination of the multiple compounds in crude *Fructus Corni* and its processed products by HPLC-MS/MS with multiple reaction monitoring mode [J]. Pharm Biol, 2013, 51:273-278.
- 80 Wang L, 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, 2017, 56(1):56-64.
- 81 Ma YR, et al. Analysis of volatile constituents of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. leaves by HS-GC/MS [J]. J Northwest Univ:Nat Sci(西北大学学报:自然科学版), 2017, 47:401-413.
- 82 Yu XH, et al. Determination of five heavy metals in *Fructus Corni* by microwave digestion with ICP-MS [J]. Stud Trace Elem Health (微量元素与健康研究), 2010, 27(3):47-51.
- 83 Jiao Y, et al. New research progress of environmental monitoring by using ICP-MS [J]. Food Res Dev(食品研究与开发), 2019, 49:170-177.

(上接第 1204 页)

- 5 Zhao YM, Zhang Y, Zou Cheng, et al. Photosensitized oxidation of α -eudesmol and antitumor researc-hes of the products [J]. J Yunnan Coll Tradit Chin Med(云南中医学院学报), 2015, 38(2):18-20.
- 6 Zhao Q, Zou C, Yu Q, et al. Cytotoxic Labdane-type diterpenes and diterpene derivative from *Hedychium villosum* [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2012, 33:1220-1225.
- 7 Zhao Q, Gao JJ, Qin XJ, et al. Hedychins A and B, 6,7-dinor-labdane diterpenoids with a peroxide bridge from *Hedychium forrestii* [J]. Org Lett(有机化学通讯), 2018, 20:704-707.
- 8 Zhao SD, Ma S, Zhao Q, et al. Studies on anticancer effect of three diterpenes [J]. J Yunnan Coll Tradit Chin Med(云南中医学院学报), 2010, 33(3):33-34.
- 9 Zhao Q, Hao XJ, Chen YZ, et al. Studies on diterpenoid constituents of *Hedychium yunnanense* [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 1995, 16(1):64-68.
- 10 Feng Y, Zhao YC, Chen QY, et al. Anticancer and hepatoprotective derivatives from photosensitized oxidation [J]. J Yunnan Coll Tradit Chin Med(云南中医学院学报), 2015, 38(3):13-15.
- 11 Prabhakar RP, Tiwari AK, Ranga RR, et al. New labdane diterpenes as intestinal α -glucosidase inhibitor from antihyperglycemic extract of *Hedychium spicatum* (Ham. Ex Smith) rhizomes [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19:2562-2565.
- 12 Zhao Q, Hao XJ, Chen YZ, et al. Antitumor diterpeneoids from *Hedychium yunnanense* and their photosensitized oxidation [J]. Acta Bot Sin(植物学报), 1999, 41:528-530.
- 13 Zhao SY, Zhong ZG, Liao W, et al. Experimental study on antitumor or activity of extracts from *Cestrum nocturnum* Linn. *in vitro* [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2008, 20(1):125-128.
- 14 Tan WD, Jin H, Luo DX, et al. Comparison of MTT with SRB assays *in vitro* anticancerr drug screening [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 1999, 11:17-22.