

# Review of the progress of of isisins

Yihan Yu<sup>1</sup> Hanyu Zhang<sup>2\*</sup> Zhiyuan Ma<sup>3</sup> Qingshu Ma<sup>4</sup> Guanhua Yu<sup>5</sup>

1. Organization Department of Jianguyuan District Committee of Baishan City, Communist Party of China, Baishan, Jilin, 134511, China
2. Yanbian University School of Pharmacy, Yanji, Jilin, 133000, China
3. Baishan Science and Technology Research Institute, Baishan, Jilin, 134300, China
4. Baishan Product Quality Inspection Institute, Baishan, Jilin, 134300, China
5. Changbai Mountain Protection and Development Zone Xingyuan Ginseng Industry Co., Ltd., Baishan, Jilin, 134511, China

## Abstract

With the vigorous development of traditional Chinese medicine, the control of the quality of authentic medicines is becoming more and more important. In this paper, through the search of databases such as the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (hereinafter referred to as the "Chinese Pharmacopoeia"), CNKI, and Pharmaceutical Intelligence Data, we analyzed the data of composition analysis and detection method research of *Schisandra chinensis* from the 80s of the last century to the present, and used different research methods to explore the unique and iconic effective substances of *Schisandra chinensis* in the whole process. In order to improve the quality control of *Schisandra chinensis*, and increase the in-depth research on technological innovation and traditional application, it is necessary to sort out and analyze the active ingredients and quality characteristics of *Schisandra chinensis*, so as to provide a reference for the construction of accurate, comprehensive, fast and economical quality control standards and industrial intensive processing and comprehensive development.

## Keywords

*Schisandra chinensis*; active ingredient; detection methods; quality control

# 关于五味子木脂素的研究进展

于一涵<sup>1</sup> 张涵好<sup>2\*</sup> 马志远<sup>3</sup> 马清书<sup>4</sup> 于权华<sup>5</sup>

1. 中共白山市江源区委组织部, 中国·吉林 白山 134511
2. 延边大学药学院, 中国·吉林 延吉 133000
3. 白山市科学技术研究所, 中国·吉林 白山 134300
4. 白山市产品质量检验所, 中国·吉林 白山 134300
5. 长白山保护开发区兴源参业有限公司, 中国·吉林 白山 134511

## 摘要

随着中医药蓬勃发展, 道地药材质量的控制越来越显得重要。本文通过对《中华人民共和国药典》(以下称《中国药典》)、中国知网、药智数据等数据库搜索, 分析从20世纪80代至现在五味子的成分分析、检测方法研究等数据, 以五味子有效性及其物质基础、特有性、定性定量可测、质量控制标志成分等要素, 采用不同的研究方法, 进行多学科数据挖掘, 探究五味子在全过程中具有独特性、标志性的有效物质, 梳理与分析五味子有效成分及品质特征, 以期完善五味子的质量控制为基础, 加大对技术创新和传统应用等相关研究的深入, 为构建准确、全面、快捷、经济的五味子质量控制标准及产业精深加工和综合开发提供参考。

## 关键词

五味子; 有效成分; 检测方法; 质量控制

## 1 引言

北五味子 (*Schisandra chinensis*(Turcz.) Baill) 为木兰亚

【作者简介】于一涵 (2000-), 女, 中国吉林白山人, 本科。

【通讯作者】张涵好 (2000-), 女, 朝鲜族, 中国吉林延吉人, 硕士, 从事天然药物化学研究。

纲 (Magnoliidae) 八角目 (Illiciales) 五味子科 (Schisandraceae) 五味子属 (*Schisandra*) 的干燥成熟果实<sup>[1]</sup>, 在中成药和保健食品中有广泛应用。五味子在中国北方和南方均有生长, 早在《神农本草经》已有记载并被列为上品, 因产地和品质不同而命名北五味子 (*Schisandra Michx.*) 和南五味子 (*Kadsura Kaempf. ex Juss.*), 是传统道地大宗中药材, 其中北五味子主要分布于我国黑龙江、吉林、辽宁东部地区、内蒙古以及朝鲜地区。

北五味子作为著名的长白山道地药材之一,李时珍在《本草纲目》记载:五味子今有南北之分,南产者,色红;北产者,色黑。入滋补药必用北者为良。酸入肝而补肾,辛苦入心而补肺,甘入中宫益脾胃。《中国药典》收录五味子具有收敛固涩,益气生津,补肾宁心的作用。用于久嗽虚喘、梦遗滑精、遗尿尿频、久泻不止、自汗、盗汗、津伤口渴、短气脉虚、内热口渴等症。《中国药典》一般将五味子分为两类:南五味子、北五味子,许多学者研究两者之间的质量存在着一定的差异,五味子醇甲( $C_{24}H_{32}O_7$ )作为检验五味子品质质量的标志物<sup>[2]</sup>。

国内外研究发现<sup>[3-4]</sup>,目前已从五味子根、茎、叶、果实等不同部位分离鉴定出几百余种活性成分,包括脂素类、挥发油类、有机酸类、多糖类、氨基酸以及三萜类等。同时现代药理研究发现从五味子中提取分离的多种活性成分可以通过多靶点、多途径有效防止肝脏损伤、兴奋呼吸中枢、镇咳祛痰、增强免疫力、抗肿瘤、催眠、抗艾滋病、抗老年痴呆、调节中枢神经系统、心血管系统、消化系统以及免疫系统等方面有显著的作用,具有极高的经济和药用价值<sup>[5-7]</sup>。

五味子药用成分繁多,功效多向,发挥药效的往往不是单一成分,而是多靶点、多途径协同作用的结果。在一定范围内测定成分越多,越能客观真实地反映五味子的内在质量,有利于控制五味子的入药质量,实现更显著的药效。运用现代科技检测分析与传统中药相结合,可为五味子的种植、生产、产品开发和应用提供更准确、全面、规范、可靠的支撑。

## 2 数据来源

通过数据搜索《中国药典》(2020年版)“五味子”,共有124条关于五味子数据,收录的处方制剂和单味制剂中含有五味子药材的处方制剂122个。含有五味子的成品药,包含胶囊、丸剂、片剂、颗粒、口服液等剂型。各种剂型质量检测侧重的五味子标志物也有所不同,归经心脏有35个,占比28.69%;归经肝脏有19个,占比15.57%;归经脾脏有16个,占比13.11%;归经肺脏有29个,占比23.77%;归经肾脏有49个,占比40.16%。其中五味子在归经肾脏方剂中使用频率最高,归经心脏方剂使用频率次之。

122个处方制剂质量控制标志物分别有以醇甲、醇乙、甲素、乙素、酯甲、丁素一种或几种为标志物。由于《中国药典》标准要求的原因以醇甲独为质量标志物95个方剂,占比77.87%;以醇甲、醇乙、乙素共为质量标志物1个方剂(枣仁安神胶囊),占比0.82%;以醇甲、甲素、乙素共为质量标志物3个方剂(护肝丸、护肝胶囊、护肝颗粒),均为保肝护肝药,占比2.46%;以酯甲、甲素共为质量标志物3个方剂(参芪五味子片、参芪五味子颗粒、参芪五味子胶囊),均为健脾安心神药,占比2.46%;以甲素、乙素共为质量标志物7个方剂(消渴平片、益心舒颗粒、益心舒片、益心舒丸、参芪降糖片、润肺止咳丸、益心宁神片),均为补气益肾安

神药,占比5.74%;以甲素独为质量标志物9个方剂,为补气益肾安神药,占比7.38%;以丁素独为质量标志物2个方剂(滇鸡血藤、复方滇鸡血藤膏),为补肾护肝药,占比1.64%。分别以醇甲、醇乙、甲素、乙素、酯甲、丁素在方剂标志物中出现次数统计,醇甲为99个方剂,占比81.15%;醇乙1个方剂,占比0.82%;甲素22个方剂,占比18.03%;乙素11个方剂,占比9.02%;酯甲3个方剂,占比2.46%;丁素2个方剂,占比1.64%。

通过药智数据(<https://db.yaozh.com/>)搜索“五味子”:

中成药处方716条、中药方剂1152条、天然药物化学成分300条、药材标准36条、中药材基本信息10条、中药饮片炮制规范135条。标准和方剂来源分别为《卫生部药品标准中药成方制剂》《国家药监局标准颁布件》《SFDA标准颁布件》《中国药典》《金鉴》《普济本事方》《千金方》《宋·太平惠民和剂局方》《千金翼方》《圣济总录》《太平圣惠方》《国家药品标准颁布件》《化学药品地标升国标》《国家中成药标准汇编》等及各省、地市制定的药品标准。《中国药典》从1963年至2020年各版更新,从地域南北五味子做了区分;重庆、四川作了西五味子药材标准;湖南作了南五味子根标准;辽宁作了五味子仁标准;云南作了五味子藤标准;中国台湾和韩国药典也分别作了五味子标准。

关于中药饮片炮制规范本文只整理了2012—2024年关于五味子各种种质基原、各种炮制方式(酒、醋、炭、蒸、蜜、粉)国家及各省、地区制定的药材饮片标准,涉及全国二十多个省、自治区、直辖市。各个标准要求质量标准也不统一,说明种质的不同、炮制工艺的不同,都会对五味子的药效成分产生影响,因此在五味子的质量控制和成分分析还需要更细致研究。

## 3 五味子活性成分研究进展

众多学者研究,五味子含木脂素类、挥发油、有机酸、多糖类、萜类、酚酸、黄酮、甾醇、脂肪酸、蛋白质、无机元素等多种成分<sup>[8-9]</sup>。木脂素作为五味子属植物最为重要的药理活性成分,本文通过对知网、维普、万方收录的关于五味子成分论述的文献进行搜集、整理、分析,以期对五味子成分检测分析,质量控制、标准制定、药理应用的深入研究提供参考。

### 3.1 木脂素类(Lignans)化合物在五味子植株不同部位化学成分差异研究

木脂素是一类主要通过对羟基苯乙烯单体氧化耦合而成联苯环辛烯类小分子量次生代谢产物,在植物中分布广泛。联苯环辛烯类是五味子属特有的特征活性物质,具有抗氧化、保肝护心、抗菌等多种功效。目前从五味子属植物中分离得到的木脂素类成分有239种<sup>[10]</sup>,从结构上可分为联苯环辛烯木脂素(143种,见表3)、环木脂素(14种)、单环氧木脂素(36种)、简单木脂素(33种)、7,8-开环木脂素(9种)、双环氧木脂素(3种)和新木脂素(1种)。

周永峰等<sup>[11]</sup>采用UPLC-Q-TOF/MS检测技术,对五味子不同部位化学成分研究分析,共鉴定出29种木脂素化合物,并通过对五味子果肉与种皮种仁的质谱分析,结果表明五味子果肉与种皮和种仁之间活性成分存在较大差异。

吴伦等<sup>[12]</sup>采用高效液相法对北五味子藤茎、细枝、果柄、果实、果仁、果肉、叶指纹图谱分析,结果均具有18个共有指纹特征峰,种子中总木脂素的含量最高,为叶中总木脂素含量的6.5倍。五味子醇甲在五味子的各个部位中,相对于其他的木脂素成分含量较高。藤茎中五味子酯甲的含量高于其他部位。各部分的指纹特征峰相对含量有显著差异。果仁中特征峰组分含量明显高于其他部位。王慧竹等<sup>[13]</sup>采用薄层色谱法和高效液相色谱法对五味子果实、藤茎、藤皮的木脂素进行分析,甲素、乙素在五味子果实中含量最高,甲素的含量在果实与藤皮中含量相接近(分别为0.25%和0.21%),藤皮中乙素的含量只有五味子果实中乙素含量的三分之一;藤茎中上述成分较少。吴亚楠等<sup>[14]</sup>采用HPLC法对五味子果实和叶中7种木脂素(五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙)成分进行检测分析比较,结论果实与叶所含成分相似,但含量相差悬殊,果实有效成分含量高,叶有效成分含量较低。郑历史等<sup>[15]</sup>通过色谱分离技术从五味子藤茎95%乙醇的冷浸提取物中分离得到10个化合物,分别鉴定为:五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、gomisin N、五味子醇甲、安五酸、二氢愈创木脂素、十四烷酸、β-谷甾醇、胡萝卜苷。其中,化合物安五酸、二氢愈创木脂素、十四烷酸为首次从五味子藤茎中分离得到。魏盼盼等<sup>[16]</sup>利用HPLC测定北五味子不同部位(根、茎、叶、果实、种子)的五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素的含量(见图1)。结论在果实中,木脂素主要存在于种子里;在根、茎、叶、果实的含量中,五味子醇甲的含量由高到低为种子、茎、根、叶;五味子甲素的含量由高到低为根、种子、茎、叶;五味子乙素的含量由高到低为根、种子、茎、叶;总木脂素含量由高到低为种子、果实、根、茎、叶。

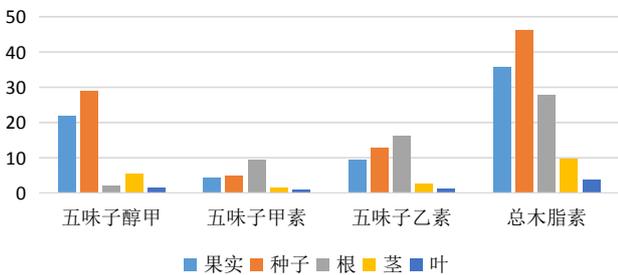


图1 五味子不同部位三种木脂素含量比较(%)

### 3.2 木脂素类(Lignans)化合物在五味子不同制剂中化学成分差异研究

张亚锋等<sup>[17]</sup>采用高效液相色谱法,对五味子药材及其单味制剂中五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素含量进行

测定,分析结果五味子药材中五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素相对比值高于五味子颗粒,五味子糖浆最低。不同批次同一剂型相对差异分析,五味子颗粒中木脂素类成分相对比值较五味子糖浆更离散,五味子糖浆木脂素类成分相对比值较五味子颗粒更集中(见图2)。分析原因与各自提取工艺不同有关,五味子颗粒中木脂素含量与药材大小、煎煮溶剂水量、水提液浓缩温度、回收乙醇浓缩温度、制粒方式、颗粒干燥温度等因素有关;五味子糖浆原料均一,渗漉法提取,工艺简单,影响因素少。但是从不同剂型相对差异分析,五味子颗粒中三种木脂素提取率高于五味子糖浆。

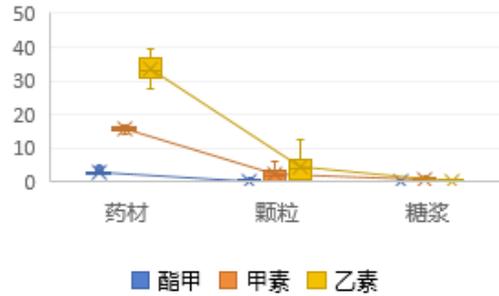


图2 三种木脂素在同一剂型离散度比较

众多研究者对北五味子果实以外的藤茎、果实、柄、叶的化学成分进行了研究,分离并确定结构的成分有五味子甲素、乙素、丙素、醇甲、醇乙、酯甲等<sup>[18-22]</sup>。于俊林等<sup>[23]</sup>采用HPLC法测定不同年生五味子藤茎中木脂素的含量,五味子茎藤中含有与五味子果实相同的木脂素成分,不同年生五味子茎藤中五味子甲素和五味子乙素的含量随年龄的增长而递增,三年生的茎藤中的五味子甲素、五味子乙素的含量及二者之和已与五味子果实中所含的成分接近,四年生以上的五味子茎藤中的木脂素含量均高于五味子果实,且五味子藤茎中五味子甲素与乙素比值要高于五味子果实。慕芳英等<sup>[24]</sup>对五味子果实、藤茎、果柄成分及其含量进行对比分析。结论,五味子藤茎中五味子醇甲的含量与五味子果实接近,五味子乙素的含量约占五味子果实的50%。综上研究分析,都验证了五味子不同部位其化学成分存在显著差异,因此,在今后的药材的综合合理利用,不同靶向药物的开发,不同功能性食品的开发提供了有力的参考。

### 3.3 木脂素类(Lignans)化合物在不同产地的五味子化学成分差异研究:

魏东华等<sup>[25]</sup>采用高效液相法对北五味子在不同土壤肥力条件下五味子甲素和乙素的含量进行测定分析,结果显示五味子在不同的土壤肥力条件中五味子甲素和乙素的含量有一定的差别。氮肥对五味子乙素、甲素有较大影响,特别是对五味子乙素含量影响较大。周悌强等<sup>[26]</sup>对8个不同产地来源五味子药材中醇甲、酯甲、甲素、乙素4种木脂素类成分的含量测定,结果北五味子中五味子酯甲和五味子甲素含量明显小于南五味子,而其五味子醇甲含量显著大于

南五味子。张红岩等<sup>[27]</sup>采用高效液相色谱法对吉林省不同产地五味子中木质素类成分含量测定分析,实验结果表明,吉林省9个不同产地五味子药材五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素3种木质素成分含量存在很大差异性,并且无相关性,五味子醇甲含量0.4%~0.63%,变异值57%;五味子甲素含量0.07%~0.16%,变异值128%;五味子乙素含量0.2%~0.27%,变异值29%;木质素总和含量0.72%~1.06%,变异值45%,差异性大小顺序为:五味子甲素>五味子醇甲>五味子乙素,其中含量差异性最大的五味子甲素高低相差1倍以上。聂江力<sup>[28]</sup>在《北五味子产地质量的评价及木脂素提取工艺的研究》中,对不同产地北五味子木脂素类(甲素、乙素)成分含量做了比较,结论表明不同,产地北五味子木脂素类含量存在差异,不能单纯以一种或两种成分的高低,判定五味子的质量优劣。

综上,通过对学者们对不同部位、不同制剂、不同产地的五味子研究,这几个因素都会对五味子木脂素类成分有较大影响,所以在对五味子质量控制时,不能单一把五味子醇甲或其他单一成分作为控制五味子的质量控制指标,要对五味子的木脂素类成分进行检测,全面把握和控制五味子药材的质量,为完善五味子质量控制标准和方法提供依据。

## 参考文献

- [1] 于立河,孙庆龙,黎圣姝,王喜军.药用五味子种质资源调查及研究[J].亚太传统医药,2005(03):84-87.
- [2] 中国药典.一部[S].2020:68.
- [3] Lu Y, Chen D F. Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*. J. Chromatogr. A, 2009, 1216:1 980-1 990.
- [4] Panossian A, Wikman G. Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill; An overview of Russian research and uses in medicine[J]. J. Ethnopharmacology, 2008, 118:183-212.
- [5] 刘艳,刘爽,彭紫琪,王思艺,姜铁铠,潘娟,管伟,郝智超,匡海学,杨炳友.五味子根的化学成分研究[J].中草药,2022,53(19):5959-5971.
- [6] 王艳丽,宁宇,丁莹.五味子化学成分、现代药理及临床研究进展[J].中医药信息,2023,40(07):82-85+90.
- [7] 代晓光,宋琳.五味子现代药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息,2017,34(05):121-124.
- [8] 王艳丽,宁宇,丁莹.五味子化学成分、现代药理及临床研究进展[J].中医药信息,2023,40(07):82-85+90.
- [9] 史琳,王志成,凤叙桥.五味子化学成分及药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2011,34(3):208-212.
- [10] 刘媛媛,黄仕其,李玉泽,樊浩,张化为,邓翀,宋小妹,张东东,王薇.五味子属植物木脂素类化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2022,53(06):1903-1918.
- [11] 周永峰,李瑞煜,张定堃,董旖,乔滢,张蓉蓉,王伽伯,张萍.基于UPLC-Q-TOF/MS的五味子不同部位化学成分研究[J].中草药,2017,48(06):1087-1092.
- [12] 吴伦,马英丽,杜冰,等.北五味子不同部位的化学成分比较[C]//第十五届中国科协年会第21分会场:中药与天然药物现代研究学术研讨会论文集,2013-05-25,贵阳:《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社,2013:19-23.
- [13] 王慧竹,杨英杰,关铭,李洪涛.五味子果实、藤茎及藤皮的木质素成分分析[J].吉林化工学院学报,2011,28(09):32-34.
- [14] 吴亚楠,问思华,武旭,赵重博,刘航,孙静.五味子果实和叶中7种成分的比较[J].西北药学杂志,2022,37(04):15-19.
- [15] 郑历史,杜树山,才谦.五味子藤茎化学成分研究[J].中药材,2014,37(10):1803-1806.
- [16] 魏盼盼,李爱民,张正海,苗高健.北五味子不同部位3种木脂素含量的比较分析[J].特产研究,2011,33(01):46-49+66.
- [17] 张亚锋,荀英,孙晓,李荣,单敏,陈玉龙.五味子及其单味制剂中木质素类成分相对差异研究[J].中国药业,2020,29(15):33-36.
- [18] 武新亮,赵敏,邹连春,等.北五味子藤茎的化学成分研究·2080·第38卷第13期2013年7月Vol. 38, Issue 13 July, 2013[J].时珍国医国药,2011,22(2):290.
- [19] 张崇禧,徐海波,贾桂燕,等.北五味子藤茎的生物学研究[J].人参研究,2005(1),15.
- [20] 李国成,邱凯锋.北五味子藤茎的化学成分研究[J].中药材,2006,29(10):1045-1046.
- [21] 李莹,孙博航,吴立军,等.北五味子藤茎化学成分的分离与鉴定[J].沈阳药科大学学报,2009,1126(16):1438-1440.
- [22] 史琳,何晓霞,赵余庆,等.五味子藤茎化学成分的研究[J].中药材,2009,40(11):1707-1709
- [22] 陈仙春,姚莹.北五味子藤茎化学成分及药理作用[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(10):640-641.
- [23] 于俊林,秦瑀,胡彦武,赵宏宇,宿艳霞,高巍.HPLC法测定五味子茎藤中木脂素的含量[J].中草药,2003(10):106-107.
- [24] 慕芳英,金美花.五味子果实、藤茎及果柄的成分分析.延边大学医学学报,2005,28(1):28-30
- [25] 魏东华,宋智敏,陈淑欣.北五味子在不同土壤肥力条件下五味子甲素和乙素的含量测定[C]//中国药学会.第九届全国中药和天然药物学术研讨会大会报告及论文集[出版者不详],2007:340-343.
- [26] 周悌强,冯素香,李晓玉,白燕,李建生,李娟,徐鹏.不同产地五味子的木脂素类成分的含量测定[J].医药导报,2013,32(12):1624-1627.
- [27] 张红岩,王中汉,韩大庆,唐岩.吉林省不同产地五味子中木质素类成分含量的差异性[J].长春中医药大学学报,2014,30(04):606-608.
- [28] 聂江力.北五味子产地质量的评价及木脂素提取工艺的研究[D].东北林业大学:2003.