

山茱萸化学成分研究进展

杨青, 余永亮, 许兰杰, 杨红旗, 谭政委, 李磊, 董薇, 安素坊, 鲁丹丹, 梁慧珍*

(河南省农业科学院芝麻研究中心, 河南郑州 450002)

摘要 山茱萸是一种重要的传统中药材, 具有降血糖、抗氧化、抗衰老、抗炎、神经保护、肝保护、肾保护、抗菌等多种生物活性。对山茱萸环烯醚萜类、鞣质类、黄酮类、三萜类、芳香酚酸类、多糖类等化学成分进行综述, 为山茱萸质量评价及新品种选育提供参考依据。

关键词 山茱萸; 化学成分; 质量评价; 品种选育

中图分类号 R284 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2022)21-0025-03

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2022.21.007



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Research Progress on Chemical Constituents of *Cornus officinalis*

YANG Qing, YU Yong-liang, XU Lan-jie et al (Sesame Research Center, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou, Henan 450002)

Abstract *Cornus officinalis* is an important traditional Chinese medicine. It exhibits extensive pharmacological activities including hypoglycemic, antioxidant, antiaging, anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, nephroprotective and antibacterial activities. This review summarizes the chemical constituents of *Cornus officinalis*, such as iridoids, tannins, flavonoids, triterpenes, aromatic phenolic acids, polysaccharides, and provides a basis for quality evaluation and breeding of new cultivars.

Key words *Cornus officinalis*; Chemical constituents; Quality evaluation; Breeding of new cultivars

山茱萸(*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.) 为山茱萸科(Cornaceae)山茱萸属(*Cornus*)植物, 主要分布于我国的河南、浙江、陕西、山西、安徽等省, 日本和朝鲜也有分布^[1-3]。中药山茱萸为山茱萸植物的干燥成熟果肉, 始载于《神农本草经》, 被列为中品, 具有补益肝肾、收涩固脱的功效^[4-5]。

山茱萸化学成分非常丰富, 主要包括环烯醚萜类、鞣质类、黄酮类、三萜类、芳香酚酸类、多糖类、甾体类、生物碱类、有机酸类、挥发油类等, 现代药理学研究表明, 这些化合物具有神经保护、肝肾保护、降血糖、抗炎、抑菌、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老等多种生物活性^[6-7]。

1 环烯醚萜类

环烯醚萜类是山茱萸中含量最高的成分分类群, 大部分与糖相连形成环烯醚萜苷。从山茱萸中分离鉴别出的环烯醚萜类化合物可分为环戊烷型环烯醚萜、裂环环烯醚萜和环烯醚萜二聚体三大类^[7-8]。张月娥等^[9-10]从山茱萸中分离鉴定到马钱苷(loganin)、7-脱氢马钱苷(7-dehydrologanin)和山茱萸新苷(cornuside)等, 梁晋如^[11]从山茱萸中分离到獐牙菜苷(sweroside)、莫诺苷(morroneiside)、金吉苷(kingside)、马钱酸(loganic acid)、10-羟基山茱萸苷(10-hydroxycornin)、7-氧-乙基莫诺苷(7-O-ethylmorroneiside)、山茱萸新苷 I(cornuside I)、表金吉苷(8-epikingside)、裂环氧化马钱酸(secologanin)、10-羟基戟叶马鞭草苷(10-hydroxyhastatoside)、戟

叶马鞭草苷(hastatoside)、二氢山茱萸苷(dihydrocornin)、獐牙菜苦苷(swertimarin)、裂环马钱苷(secologanin)、山茱萸苷(cornin)、7-氧-甲基莫诺苷(7-O-methylmorroneiside)、山茱萸新苷 II(cornuside II)、脱水莫诺苷元(Dehydromorroneiside aglycone)等, Li 等^[12]从山茱萸叶中分离到 Cornifins A-C, 叶贤胜等^[6,13]从山茱萸成熟果实提取物中分离到 Cornuside A-Q, Cornusufuroside A-D, Cornusglucoside A-H, 6'-O-乙酰基-7 α -O-乙基莫诺苷(6'-O-acetyl-7 α -O-ethyl-morroneiside)、6'-O-乙酰基-7 β -O-乙基莫诺苷(6'-O-acetyl-7 β -O-Ethyl-morroneiside)等, Ji 等^[14]从山茱萸果实中分离到新的化合物 Cornusfurals A-C^[14]。其中莫诺苷和马钱苷是环烯醚萜苷类成分中含量最高的 2 个成分^[8], 同时也是 2020 年版《中国药典》中山茱萸的质量控制指标^[15]。

2 鞣质类

鞣质分为可水解鞣质、缩合鞣质和新型鞣质 3 种, 山茱萸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多元醇, 主要含有没食子酰基, 多数含有逆没食子酸衍生的六羟基联苯基、去氢六羟基联苯基和双分子没食子酸衍生的去氢双没食子酰基^[7,16]。Hatano 等^[17-18]从山茱萸中鉴定到 20 多种化合物, 包括楝木鞣质 A-F(cornusiin A-F)、喜树鞣质 A-B(camptothin A-B)、水杨梅素 D(Gemin D)、特里马素 I(tellimagradin I)、特里马素 II(tellimagradin II)、异诃子素(isoterchebin)、1,2,3-三-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷(1,2,3-tri-O-galloyl- β -D-glucose)、1,2,6-三-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷(1,2,6-tri-O-galloyl- β -D-glucose)、2,3-二-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷(2,3-di-O-galloyl- β -D-glucose)、1,2,3,6-四-O-没食子酰- β -D-葡萄糖苷(1,2,3,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucose)等, Lee 等^[19]从山茱萸叶片中分离到 1,7-二-O-没食子酰-D-景天庚酮糖(1,7-di-O-galloyl-D-sedoheptulose), Lee 等^[20]从山茱萸种子中分离到

基金项目 国家现代农业产业技术体系建设专项(CARS-21); 河南省农科院创新创意项目(2020CX03, 2020CX19); 河南省农科院优秀青年基金项目(2020YQ05, 2020YQ28); 河南省农科院自主创新专项基金(2022ZC64); 河南省农科院新兴学科发展专项(2021XK03, 2022XK03); 河南省科技攻关项目(212102110297)。

作者简介 杨青(1980—), 女, 河南济源人, 助理研究员, 博士, 从事中药材育种与栽培研究。* 通信作者, 研究员, 博士, 从事中药材遗传育种与品质改良研究。

收稿日期 2021-12-29

1,2,4,6-tetra-*O*-galloyl- β -D-glucose 和 1,2,3,4,6-五-*O*-没食子酰基- β -D-葡萄糖(1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucose),梁晋如^[11]分离到 7-*O*-没食子酰-D-景天庚酮糖(7-*O*-galloyl-D-sedoheptulose)。李君等^[21]采用干酪素法测定不同生长期山茱萸中鞣质的量,结果表明,山茱萸中鞣质的量呈规律性变化,以青果时量较高。

3 黄酮类

黄酮类化合物主要在果实部位,从山茱萸中分离到的黄酮类化合物有黄酮醇类、二氢黄酮类和花色苷类等,多数具有生物活性^[16]。张月娥等^[9]从山茱萸中分离和鉴定到山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、山奈酚-3-*O*- β -D-葡萄糖苷(kaempferol-3-*O*- β -D-glucoside)等,Seeram等^[22]从山茱萸中分离到 3-*O*- β -吡喃型半乳糖苷-飞燕草苷元(delphinidin 3-*O*- β -galactopyranoside)、3-*O*- β -吡喃型半乳糖苷-矢车菊苷元(cyanidin 3-*O*- β -galactopyranoside)、3-*O*- β -吡喃型半乳糖苷-天竺葵苷元(pelargonidin 3-*O*- β -galactopyranoside)等,程琛舒^[16]从山茱萸中分离到槲皮素-3-*O*- β -D-葡萄糖醛酸甲酯(quercetin-3-*O*- β -D-glucuronide methyl ester)、槲皮素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷(quercetin-3-*O*- β -D-glucopyranoside)、槲皮素-3-*O*- β -D-半乳糖苷(quercetin-3-*O*- β -D-galactopyranoside)、山奈酚-3-*O*- β -D-半乳糖苷(kaempferol-3-*O*- β -D-galactopyranoside)、槲皮素(quercetin)、芦丁(rutin)、槲皮素-3-*O*- α -L-鼠李糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-半乳糖苷(quercetin-3-*O*- α -L-rhamnosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranoside)、山奈酚-3-*O*- α -L-鼠李糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-葡萄糖苷(kaempferol-3-*O*- α -L-rhamnosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside)等。Xie等^[23]从山茱萸中分离到山奈素(kaempferide)、异槲皮素(isoquercitrin)、金丝桃苷(hyperoside)等,梁晋如^[11]分离到槲皮素-3-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷(quercetin-3-*O*- β -D-glucuronide),乔灏祎等^[4]分离到金圣草黄素(chrysoeriol)和木犀草素(luteolin),Rudrapaul等^[24]分离到 7,3'-二羟基-5,4'-二甲氧基黄酮(7,3'-dihydroxy-5,4'-dimethoxyflavanone)、2*R*,3*R*-trans-aromadendrin、柚皮素-7-*O*-甲基醚(naringenin-7-*O*-methylether)等,潘雪格^[25]分离到 2 个黄酮类化合物(2*R*)/(2*S*)-5,3',5'-trihydroxy-flavanone-7-*O*- β -D-glucopyranoside。

4 三萜类

三萜类化合物主要分布在果实和果壳部位。Lee^[26]从山茱萸中分离到熊果酸(ursolic acid)和白桦脂酸(betulinic acid),张月娥等^[9]分离到阿江榄仁树葡萄糖苷 II(arjunglucoside II)。山茱萸中三萜类化合物还包括齐墩果酸(oleanolic acid)、山楂酸(maslinic acid)、科罗索酸(corosolic acid)、2 α -羟基熊果酸(2 α -hydroxylursolic acid)、 α -香树脂醇(α -amyrin)、 β -香树脂醇(β -amyrin)等^[27]。熊果酸在自然界分布较广,早期为山茱萸的质量控制指标,随着山茱萸果实由青变红、逐渐成熟,熊果酸含量逐渐降低^[28]。

5 芳香酚酸类

芳香酚酸类化合物一般包含苯酚结构,具有活泼的酚酸

基团,其中多种成分通过生物合成途径构成了山茱萸中的其他成分^[7]。Lee^[26]分离到香草醛(vanillin)和没食子酸甲酯(gallicin),张月娥等^[9]分离到对羟基桂皮酸(*p*-hydroxycinnamic acid)和没食子酸(gallic acid)^[9],Lee等^[20]分离到没食子酸-4-*O*- β -D-葡萄糖苷(gallic acid 4-*O*- β -D-glucoside),梁晋如^[11]分离到逆没食子酸(ellagic acid),乔灏祎等^[4]分离到丁香酸(syringate),潘雪格^[25]分离到Meliadanoside B、咖啡酸(caffeic acid)和 3,4-二羟基苯甲酸(3,4-dihydroxybenzoic acid)等。

6 多糖类

多糖类化合物是山茱萸主要活性成分之一,近年来引起了人们的广泛关注。杨云等^[29]从山茱萸中分离得到水溶性多糖 Co-4,该多糖由葡萄糖、木糖、半乳糖和岩藻糖组成;陈汝贤等^[30]从山茱萸中分离到多糖组分 SZYP-2,其糖基组成为鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖;李平等^[31-32]从山茱萸中分离得到多糖 PFCC-I 和 PFCA III,2 种多糖均具有较好的抗氧化能力,PFCC-I 由木糖和葡萄糖组成,PFCA III 由鼠李糖、阿拉伯糖和葡萄糖以 α -糖苷键组成;杨丽艳等^[33]从山茱萸中分离纯化得到一种酸性多糖组分 FCP5-A,该多糖由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖及半乳糖醛酸组成;Yang等^[34]从山茱萸中分离到水溶性多糖 FCAP1,由岩藻糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖组成;Yin等^[35]从山茱萸中鉴定到 COP-1、COP-2、COP-3 和 COP-4 等多糖成分,COP 由葡萄糖、阿拉伯糖、岩藻糖、木糖、甘露糖和鼠李糖组成。李玥彤等^[36]以山茱萸干燥叶为原料,对山茱萸叶多糖的理化性质和单糖组成进行了研究,结果表明,山茱萸叶多糖由甘露糖、鼠李糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖和岩藻糖等构成。李君等^[37]以硫酸-蒽酮法测定不同生长期山茱萸中多糖的含量,研究证明,山茱萸中多糖的含量呈规律性变化,在果实成熟时含量较高。

7 其他类

程琛舒^[16]分离到甾体类化合物 β -谷甾醇(β -Sitosterol)和胡萝卜苷(daucosterol),梁晋如^[11]分离到甾体类化合物 3 β -pregna-5,16,20-triene-3,20-diyl diacetate、单萜类化合物 Mevaloside 和倍半萜类化合物 Eudesma-5,11(13)-dien-8,12-olide 等,潘雪格^[25]分离到吡啶类生物碱 Javaniside、7-epi-javaniside、Vincosidelactam 和杜松烷型二萜 Comucadinoside A-E 等。

8 结语

山茱萸是我国传统的名贵滋补中药材,临床应用非常广泛,主要用于滋补肝肾,治疗眩晕耳鸣、腰膝酸痛、内热消渴等症。国内外学者对山茱萸化学成分进行了比较系统的研究^[38-39],已从山茱萸中分离鉴定出 300 多种化学成分^[27],其中环烯醚萜类是山茱萸中的特征性成分^[40]。该研究对山茱萸的化学成分进行了综述,为后续山茱萸的化学成分分离及质量控制研究提供了理论依据。另外,山茱萸在长期的应用和栽培过程中,种内产生了很大变异,各地不同栽培品种的产量和药材质量差异较大,极大限制了山茱萸的市场价格、

临床应用和后续开发。开展山茱萸化学成分的持续深入研究可为综合分析和评价不同栽培品种的化学成分指标及药效,开发、利用和保护山茱萸优良种质资源以及选育优良品种提供科学依据。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第 56 卷[M]. 北京:科学出版社,1990.
- [2] 黄海欣,许柯. 山茱萸生物生态学研究[J]. 河南农业科学,1990,19(10):21-22.
- [3] 陈延惠,冯建灿,郑先波,等. 山茱萸研究现状与展望[J]. 经济林研究,2012,30(1):143-150.
- [4] 乔灏祯,叶贤胜,赫军,等. 山茱萸中一个新的环烯醚萜苷类化合物[J]. 中国药理学杂志,2017,52(14):1212-1216.
- [5] 陈随清. 山茱萸种质资源的研究及优良品种的筛选[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
- [6] 叶贤胜,赫军,张佳琳,等. 山茱萸的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(24):4605-4609.
- [7] 范倩,陈雪冰,荣莉,等. 山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(7):1244-1258.
- [8] 雷小小,苏艳莹,李美云,等. 山茱萸环烯醚萜苷中马钱苷和莫诺苷的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2018,52(1):104-108.
- [9] 张月娥,刘鄂湖,李会军,等. 山茱萸的化学成分[J]. 中国天然药物,2009,7(5):365-367.
- [10] 赵世萍,薛智. 山茱萸化学成分的研究[J]. 药学报,1992,27(11):845-848.
- [11] 梁晋如. 山茱萸的化学成分及其生物活性研究[D]. 西安:西北大学,2014.
- [12] LI Y C, YANG J, WU X G, et al. Three new iridoids from leaves of *Cornus officinalis* [J]. Journal of Asian natural products research, 2015, 17(8): 788-792.
- [13] 叶贤胜. 中药山茱萸的化学成分和生物活性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [14] JI L L, WANG X, LI J J, et al. New iridoid derivatives from the fruits of *Cornus officinalis* and their neuroprotective activities [J]. Molecules, 2019, 24(3):1-8.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2020 年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020,92.
- [16] 程琛舒. 山茱萸化学成分的研究[D]. 合肥:安徽大学,2011.
- [17] HATANO T, OGAWA N, KIRA R, et al. Tannins of cornaceous plants. I. Cornusins A, B and C, dimeric monomeric and trimeric hydrolyzable tannins from *Cornus officinalis*, and orientation of valoneoyl group in related tannins [J]. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1989, 37(8):2083-2090.
- [18] HATANO T, YASUHARA T, OKUDA T. Tannins of cornaceous plants. II. Cornusins D, E and F, new dimeric and trimeric hydrolyzable tannins from *Cornus officinalis* [J]. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1989, 37(10):2665-2669.
- [19] LEE S H, TANAKA T, NONAKA G I, et al. Sedoheptulose digallate from *Cornus officinalis* [J]. Phytochemistry, 1989, 28(12):3469-3472.
- [20] LEE J, JANG D S, KIM N H, et al. Galloyl glucoses from the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity against protein glycation, aldose reductase, and cataractogenesis *ex vivo* [J]. Biological and pharmaceutical bulletin, 2011, 34(3):443-446.
- [21] 李君,陈随清. 山茱萸不同生长期鞣质的动态积累研究[J]. 中草药,2008,39(10):1574-1575.
- [22] SEERAM N P, SCHUTZKI R, CHANDRA A, et al. Characterization, quantification, and bioactivities of anthocyanins in *Cornus* species [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2002, 50(9):2519-2523.
- [23] XIE X Y, WANG R, SHI Y P. Chemical constituents from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. Biochemical systematics and ecology, 2012, 45:120-123.
- [24] RUDRAPAUL P, KYRIAKOPOULOS A M, DE U C, et al. New flavonoids from the fruits of *Cornus mas*, Cornaceae [J]. Phytochemistry letters, 2015, 11:292-295.
- [25] 潘雪格. 中药山茱萸、丹参化学成分和生物活性的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [26] LEE G Y. Constituents of the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity on the formation of advanced glycation end products (AGEs) [J]. Journal of the Korean society for applied biological chemistry, 2008, 51(4):316-320.
- [27] HUANG J, ZHANG Y W, DONG L, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. Journal of ethnopharmacology, 2018, 213:280-301.
- [28] 陈随清,杨晋,王丽丽,等. 山茱萸果实成熟前后熊果酸和马钱素的含量变化[J]. 中国现代应用药学,2005,22(1):38-40.
- [29] 杨云,刘翠平,王浴铭,等. 山茱萸多糖的化学研究[J]. 中国中药杂志,1999,24(10):614-616.
- [30] 陈汝贤,徐桂云,张瑞,等. 山茱萸多糖 SZYP-2 的结构分析[J]. 分析测试学报,2002,21(1):68-70.
- [31] 李平,王艳辉,马润宇. 碱提山茱萸多糖的理化性质及抗氧化活性研究[J]. 中草药,2003,34(11):973-976.
- [32] 李平,王艳辉,马润宇. 山茱萸多糖 PFCA III 的理化性质及生物活性研究[J]. 中国药理学杂志,2003,38(8):583-586.
- [33] 杨丽艳,黄琳娟,王仲孚,等. 山茱萸酸性多糖 FCP5-A 的分离纯化与结构表征[J]. 高等学校化学学报,2008,29(5):936-940.
- [34] YANG L Y, WANG Z F, HUANG L J. Isolation and structural characterization of a polysaccharide FCAP1 from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. Carbohydrate research, 2010, 345(13):1909-1913.
- [35] YIN X L, YOU Q H, JIANG Z H, et al. Optimization for ultrasonic-micro-wave synergistic extraction of polysaccharides from *Cornus officinalis* and characterization of polysaccharides [J]. International journal of biological macromolecules, 2016, 83:226-232.
- [36] 李玥彤,隋怡,郝晓伟,等. 山茱萸叶多糖的理化性质和抗氧化活性[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版),2019,47(8):109-116,143.
- [37] 李君,陈随清,李雪菊. 山茱萸不同生长期多糖含量的动态积累研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):1-3.
- [38] DONG Y, FENG Z L, CHEN H B, et al. *Cornus Fructus*: A review of chemical constituents and pharmacological activities. [J]. Chinese medicine, 2018, 13:1-20.
- [39] 李平忠,孙晶. 山茱萸化学成分及其药用与营养价值研究进展[J]. 安徽农业科学,2013,41(4):1493-1494,1527.
- [40] 张扬. 山茱萸环烯醚萜苷的提取及生物活性评价[D]. 新乡:河南科技学院,2021.

(上接第 24 页)

- [20] 隋明,周荣清,余彩霞,等. 解淀粉芽孢杆菌利用农业废弃物产纤维素酶的研究[J]. 粮食与油脂,2020,33(4):1-3.
- [21] 杨胜清. 贝莱斯芽孢杆菌 S6 的鉴定、发酵条件优化及其生防作用研究[D]. 长春:吉林农业大学,2017.
- [22] 谢剑波,秦梦圆,石杨,等. 水稻纹枯病内生拮抗菌的分离鉴定及其生防作用[J]. 湖南农业科学,2019(4):73-75.
- [23] 杨可. 贝莱斯芽孢杆菌 TCS001 发酵条件优化及其生防作用研究[D]. 杭州:浙江农林大学,2019.
- [24] 王青华,孙晓晖,唐旭,等. 深海贝莱斯芽孢杆菌 DH82 的筛选、鉴定及其抗菌粗蛋白性质分析[J]. 海洋通报,2019,38(1):63-69.
- [25] 刘安,赵华,张朝正. 贝莱斯芽孢杆菌抑菌物质的分析及提取优化[J]. 中国酿造,2019,38(12):63-68.
- [26] 马东丽,石玉星,张宝俊,等. 植物内生细菌 MY1 的分离、鉴定及其防治效果[J]. 山西农业科学,2020,48(11):1841-1846.
- [27] 刘治会,郝蓉蓉,许永锋,等. 马铃薯镰孢菌干腐病生防菌株的筛选、鉴定及其防效[J]. 浙江农业学报,2019,31(7):1105-1111.
- [28] TUMBARSKI Y, NIKOLOVA R, PETKOVA N, et al. Biopreservation of fresh strawberries by carboxymethyl cellulose edible coatings enriched with a bacteriocin from *Bacillus methylotrophicus* BM47 [J]. Food technology and biotechnology, 2019, 57(2):230-237.
- [29] HMIDET N, JEMIL N, NASRI M. Simultaneous production of alkaline amylase and biosurfactant by *Bacillus methylotrophicus* DCS1: Application as detergent additive [J]. Biodegradation, 2019, 30(4):247-258.
- [30] 刘伟,宋双,沈小英,等. 番茄灰霉病拮抗芽孢杆菌 LW-6-1 的筛选、鉴定及抑菌活性研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版),2013,41(11):73-79.