

·综述·

本文引用:肖瑾,韦春玲,肖珊,罗姣,卢茂芳,鲁曼霞,刘向前.糙叶五加化学成分及其生物活性研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(8):1297-1306.

糙叶五加化学成分及其生物活性研究进展

肖瑾,韦春玲,肖珊,罗姣,卢茂芳,鲁曼霞,刘向前*
(湖南中医药大学 药学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 糙叶五加是五加科五加属植物,具有祛风湿、补肝肾、活血化瘀、壮筋骨等功效,主要用于治疗风湿痹痛、拘挛麻木、筋骨痿软、水肿、跌打损伤、疝气腹痛等。糙叶五加的化学成分主要为黄酮类、萜类、苯丙素类、有机酸类、甾体类、蒽醌类等,具有抗炎、抗菌、抑制胆碱酯酶等多种生物活性。文中主要对糙叶五加的化学成分及生物活性进行综述,为糙叶五加的进一步研究和开发提供一定的理论基础。

[关键词] 糙叶五加;化学成分;生物活性;抗炎;抗神经炎;抗菌;抑制胆碱酯酶

[中图分类号]R284.1

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.08.029

Advance on Chemical Constituents and Bioactivity of *Acanthopanax Henryi* (Oliv.) Harms

XIAO Jin, WEI Chunling, XIAO Shan, LUO Jiao, LU Maofang, LU Manxia, LIU Xiangqian*

(School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms is a plant belonging to *Acanthopanax senticosus* in *Acanthopanax* family. *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms has the effects of eliminating wind dampness, tonifying liver and kidney, promoting blood circulation and removing blood stasis, strengthening muscles and bones. It is mainly used to treat rheumatic arthralgia, contracture numbness, soft muscles and bones, edema, traumatic injury, hernia and abdominal pain, etc. The main chemical components are flavonoids, terpenes, phenylpropanoids, organic acids, steroids, anthraquinones, etc. It has many biological activities such as anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-cholinesterase. In this paper, we made a review on the chemical components and biological activity of *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms, which can provide a theoretical basis for its further research and development.

[Keywords] *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms; chemical component; biological activity; anti-inflammatory; anti-neuroinflammation; anti-bacterial; anti-cholinesterase

糙叶五加 *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms 又名亨利五加,为中国特有的五加科五加属植物,是治疗风湿和炎症的传统药物^[1-2],广泛分布于湖南、湖北、浙江、安徽、甘肃、四川、河北、山西、陕西等地,资源丰富,生于林缘或灌丛中,海拔 1 000~3 200 m。其根皮作为“五加皮”收载于湖南省中药材地方标准,文中记载其归肺、脾、肾、肝经^[3],味辛、性温,具有祛风湿、补肝肾、活血化瘀、壮筋骨等功效,主要用于治疗风湿痹痛、拘挛麻木、筋骨痿软、水肿、跌打损伤、疝气腹痛等^[4-8]。《中华本草》等典籍记载,糙叶五

加的药用部位为根皮,具有祛风利湿、活血舒筋、理气止痛之功效;于秋季挖根,洗净,除去须根,趁鲜用木槌敲击,使木心和皮部分离,抽去木心,切段,晒干^[9]。本文主要对糙叶五加的化学成分及生物活性等方面进行综述,以期为糙叶五加资源的进一步开发和利用提供参考依据。

1 化学成分

1.1 糙叶五加中的主要化学成分

目前,从糙叶五加中分离得到的化合物共有

[收稿日期]2021-01-16

[基金项目]湖南省自然科学基金项目(2019JJ40223,2019JJ50448);湖南中医药大学生物工程重点学科项目(校行科字[2018]3号)。

[作者简介]肖瑾,女,在读硕士研究生,研究方向:中药及天然药物活性成分研究。

[通信作者]* 刘向前,男,教授,博士研究生导师,E-mail:lxq0001cn@163.com。

112个,主要有黄酮类、萜类、苯丙素类(木脂素类、香豆素类)、有机酸类、甾体类、醌类等多种药用及营养成分,其中萜类和有机酸类占多数。黄酮类是糙叶五加的主要化学成分之一,主要有山柰酚、芦丁、槲皮素、金丝桃苷、异槲皮苷、山柰酚-3-芸香糖苷、山柰酚-3-O- β -D-葡萄糖苷和槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷等。甾体类主要有豆甾醇、胡萝卜苷、 β -谷甾醇、豆甾醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷等。有机酸类主要有三十二烷酸、正三十四烷酸、蜜蜡酸、棕榈酸、绿原酸、咖啡酸、富马酸、原儿茶酸、p-香豆酸、阿魏酸、5-O-咖啡酰奎宁酸等。苯丙素类(香豆素类、木脂素类)主要有6,7-二甲氧基香豆素、异嗪皮啶;刺五加苷B(1)、刺五加苷E(2)、(-)-kobusin(3)、styraxlignolide E(4)和 styraxlignolide D(5)等。萜类(单萜、二萜类、三萜类)主要有 eleuhenryiside A(6)、eleuhenryiside B(7)、eleuhenryiside C(8)、五加酸(9);乌苏酸-3-O- α -L-阿拉伯吡喃糖苷(10)、刺囊酸-3-O- α -L 吡喃阿拉伯糖苷(11)、五加苷K(12)、齐墩果酸-3-O- β -D-吡喃木糖-(1 \rightarrow 2)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(13)、刺囊酸-3-O- α -L-吡喃鼠李糖-(1 \rightarrow 2)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(14)、齐墩果酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1 \rightarrow 3)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(15)。

(15)、乌苏酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→3)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(16)、齐墩果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→6)- β -D-吡喃葡萄糖苷(17)、齐墩果酸-28-O- α -L-吡喃鼠李糖-(1→4)-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→6)- β -D-吡喃葡萄糖苷(18)、齐墩果酸-3-O- α -L-吡喃阿拉伯糖-28-O- α -L-吡喃鼠李糖-(1→4)-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→6)- β -D-吡喃葡萄糖苷(19)、木鳖子皂苷 Ib(20)、齐墩果酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→3)- α -L-吡喃阿拉伯糖-28-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1→6)- β -D-吡喃葡萄糖苷(21)、卵叶银莲花皂苷 A(22)和 ursolic acid 3-O- α -L-arabinopyranosyl-28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1→4)-O- β -D-glucopyranosyl-(1→6)-O- β -D-glucopyranoside(23)等。另有在五加科植物中较少见的蒽醌类物质蒽醌-1,6,8-三羟基-3-甲基-2-羧酸甘油酯(24)。有研究^[10]表明,糙叶五加叶中三萜皂苷的母核种类比较单一,主要以齐墩果烷和乌苏烷为主,从中分离得到的多个三萜皂苷皆为五环三萜类成分,且存在多个同分异构体。根据目前的生物活性相关研究发现,糙叶五加中分离得到的木脂素类和萜类化合物具有较好的生物活性,木脂素类及萜类化合物结构详见图 1,糙叶五加中的具体化学成分见表 1。

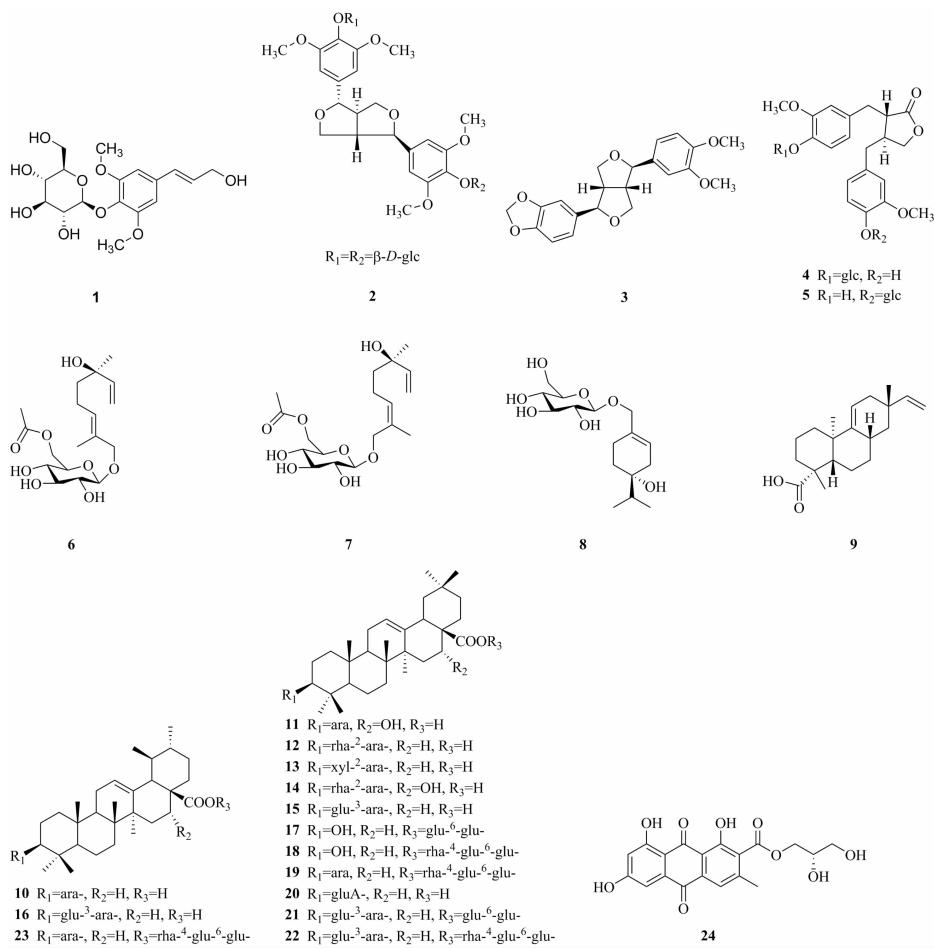


图 1 糙叶五加中木脂素类及萜类化合物结构

表1 糙叶五加中的化学成分

序号	化合物名	来源部位	参考文献
1	p-香豆酸/ p-Coumaric acid	根	[11]
2	阿魏酸/ ferulic acid	根	[11-12]
3	海松酸/ pimaric acid	根	[13]
4	(+)-芝麻素/ (+)-sesamin	根	[13]
5	洒维宁/ savinin	根	[12-13]
6	丁香苷/ syringin	根	[12-13]
7	紫丁香酚苷/ syringaresinoldiglycoside	根	[14]
8	紫丁香树脂醇/ DL-Syringaresinol	根	[14]
9	二十八碳/ octacosane	根	[14]
10	赛菊宁黄质/ helioxanthin	根	[12]
11	台湾脂素 C/ taiwanin C	根	[12]
12	山嵛酸/ behenic acid	根	[12]
13	(+)-threo-(7R,8R)-guaiacylglycerol-β-coniferyl aldehyde ether	根	[12]
14	(+)-erythro-(7S,8R)-guaiacylglycerol-β-coniferyl aldehyde ether	根	[12]
15	腺苷/ adenosine	根	[12]
16	松柏苷/ trans-coniferin	根	[12]
17	对羟基苯甲酸/ p-hydroxybenzoic acid	茎	[15]
18	反式对羟基肉桂酸/ trans-p-hydroxycinnamic acid	茎	[15]
19	反式咖啡酸甲酯/ (E)-caffeic acid methyl ester	茎	[15]
20	反式松柏醛/ trans-coniferyl aldehyde	茎	[15]
21	丁香醛/ syringaldehyde	茎	[15]
22	香草醛/ vanillin	茎	[15]
23	反式芥子醛/ trans-sinapaldehyde	茎	[15]
24	十一烷二酸单甲酯/ undecane-1,11-dioic acid monomethyl ester	茎	[15]
25	ursolic acid 3-O-α-L-arabinopyranosyl-28-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl ester	茎	[16]
26	ursolic acid 3-O-[β-D-glucopyranosyl-(1→3)]-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-O-α-L-arabinopyranoside	茎	[16]
27	刺囊酸-3-O-α-L-吡喃阿拉伯糖苷/ echinocystic acid 3-O-α-L-arabinopyranoside	茎	[16-18]
28	4-O-咖啡酰奎宁酸/ 4-O-caffeoylequinic acid	叶	[19]
29	槲皮素-3-O-β-葡萄糖苷/ quercetin-3-O-β-glucoside	叶	[19]
30	山柰酚-3-芸香糖苷/ kampferol-3-rutinoside	叶、花、果实	[19-21]
31	1,5-双咖啡酰奎宁酸/ 1,5-di-caffeoylequinic acid	叶、根、茎、花	[12, 15, 19, 21]
32	3,5-双咖啡酰奎宁酸/ 3,5-di-caffeoylequinic acid	叶、花	[19, 21]
33	4,5-双咖啡酰奎宁酸/ 4,5-di-caffeoylequinic acid	叶、花	[19, 21]
34	quercetin-3,7-di-β-glucoside	叶	[19]
35	异槲皮苷/ isoquercitrin	叶	[10, 18]
36	蒽醌-1,6,8-三羟基-3-甲基-2-羧酸甘油酯/ glyceroyl-1,6,8-trihydroxy-3-methyl-9,10-dioxo-2-anthracene carboxylate	叶	[18]
37	三十二烷酸/ lacceroic acid	叶	[22-23]
38	正三十四烷酸/ n-tetra-triacontanoic acid	叶	[22-23]
39	蜜蜡酸/ melissic acid	叶	[22-23]

续表1

序号	化合物名	来源部位	参考文献
40	棕榈酸/ palmitic acid	叶	[22-23]
41	富马酸/fumaric acid	叶	[18]
42	胡萝卜苷/ daucosterol	叶	[22-23]
43	豆甾醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷/ stigmasterol-3-O-β-D-glucopyranoside	叶	[10, 18]
44	乌苏酸-3-O-α-L-阿拉伯吡喃糖苷/ ursolic acid 3-O-α-L-arabinopyranoside	叶	[10, 16-18, 24]
45	齐墩果酸 3-O-β-D-吡喃木糖-(1→2)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷/ prosapogenin CP _{2b}	叶	[10, 16, 18]
46	齐墩果酸 28-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷/ hemslolin A	叶	[10, 16, 18]
47	齐墩果酸 28-O-α-L-吡喃鼠李糖-(1→4)-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→ 6)-β-D-吡喃葡萄糖苷/ cussonoside B	叶	[10, 17-18]
48	齐墩果酸 3-O-α-L-吡喃阿拉伯糖-28-O-α-L-吡喃鼠李糖-(1→ 4)-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷/ ciwujianoside C ₃	叶	[10, 16-18, 25]
49	ursolic acid 3-O-α-L-arabinopyranosyl-28-O-α-L-rhamnopyranosyl -(1→4)-O-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-O-β-D-glucopyranoside	叶	[18]
50	1-O-β-D-glucopyranosyl-(2S,3S,4R,8E/Z)-2-(2'-hydroxy palmitoylami no)-8-octadecene-1,3,4-triol	叶	[18]
51	糙叶五加苷 I/ acanthohenyriside I	叶	[10]
52	龙牙脑苷/ eriophytoneide	叶	[10]
53	β-longipinene	果实	[26]
54	iso-longifolol	果实	[26]
55	匙叶桉油烯醇/ spathulenol	果实	[26]
56	(-) -kobusin	果实	[27]
57	eleuhenryside A	果实	[27]
58	eleuhenryside B	果实	[27]
59	eleuhenryside C	果实	[27]
60	5-羟甲基-2-糠醛/ 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde	果实	[20]
61	5-羟基麦芽酚/ 5-hydroxymaltol	果实	[20]
62	(-) -松脂醇 4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 / (-) -pinoresinol 4-O-β -D-glucopyranoside	果实	[20]
63	(+) -simplexoside	果实	[20]
64	松香/ rosin	果实	[20]
65	苯甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷-6'-O-乙酸酯/ phenylmethyl-β-D- glucopyranoside-6'-O-acetate	果实	[20]
66	3,4-二羟基-p-薄荷-1-烯/ 3,4-dihydroxy-p-menth-1-ene	果实	[20]
67	(4R)-p-薄荷-1-烯-4,7-二醇/ (4R)-p-menth-1-en-4,7-diol	果实	[20]
68	(2E,6R)-2,6-二甲基-2,7-辛二烯-1,6-二醇/ (2E,6R)-2,6-dimethyl- 2,7-octadiene-1,6-diol	果实	[20]
69	(+)-(3S, 4S, 6R)-3, 6-二羟基-1-薄荷烯 / (+)-(3S, 4S, 6R)-3, 6-dihydroxy-1-menthene	果实	[20]
70	styraxlignolide E	果实	[20]

续表 1

序号	化合物名	来源部位	参考文献
71	styraxlignolide D	果实	[20]
72	3, 4-双咖啡酰奎宁酸/ 3,4-di-caffeyl-quinic acid	花、叶	[19, 21]
73	二氢芝麻素-9-O-β-D-吡喃葡萄糖苷/dihydrosesamin-9-O-β-D-glucopyranoside	花	[21]
74	丁香酚苷/eugenol glucoside	花	[21]
75	3, 5-双咖啡酰奎宁酸甲酯/ 3,5-dicaffeoylquinic acid methyl ester	花	[21]
76	3, 4-双咖啡酰奎宁酸甲酯/ 3,4-dicaffeoylquinic acid methyl ester	花	[21]
77	1, 3-双咖啡酰奎宁酸甲酯/ 1,3-dicaffeoylquinic acid methyl ester	花	[21]
78	山柰酚-3-O-α-L-鼠李糖苷/kaempferol-3-O-α-L-rhamnoside	花	[21]
79	芦丁/nutin	根、茎、叶、花、果实	[10, 18-19, 21-23, 28-29]
80	金丝桃苷/hyperoside	根、茎、叶、果实	[22, 28-29]
81	槲皮素/quercetin	根、茎、叶、果实	[10, 18-19, 22-23, 28-30]
82	山柰素/kaempferide	根、茎、叶、果实	[28-29]
83	6, 7-二甲氧基香豆素/ 6,7-dimethylesculetin	根、茎、叶、果实	[28-29, 31]
84	绿原酸/chlorogenic acid	根、茎、叶	[12, 15, 29]
85	咖啡酸/caffeic acid	根、茎、叶	[12, 15, 29, 32]
86	豆甾醇/stigmasterol	根、茎、叶	[12-13, 15, 22-23, 29]
87	β-谷甾醇/β-sitosterol	根、茎、叶	[12-15, 29]
88	异嗪皮啶/isofraxidin	根、茎、叶	[29]
89	刺五加苷 B/eleutheroside B	根、茎、叶	[29, 33]
90	刺五加苷 E/eleutheroside E	根、茎、叶	[13, 29, 33]
91	五加酸/acanthoic acid	根、茎、叶	[11, 29]
92	贝壳烯酸/kaurenoic acid	根、茎、叶	[11, 29]
93	齐墩果酸/oleanic acid	根、茎、叶	[29]
94	5-O-咖啡酰奎宁酸/ 5-O-caffeyl-quinic acid	根、茎、叶	[12, 15, 19]
95	(-) -芝麻素/(-)-sesamin	根、茎、果实	[12, 15, 20]
96	6-甲氧基-7-羟基香豆素/ 6-methoxy-7-hydroxycoumarin	根、茎、果实	[12, 15, 20]
97	原儿茶酸/protocatechuic acid	根、果实	[20, 32]
98	紫丁香苷/syringoside	根、果实	[14, 28]
99	1, 4-双咖啡酰奎宁酸/ 1,4-di-O-caffeyl-quinic acid	根、茎、花	[12, 15, 21]
100	1, 3-双咖啡酰奎宁酸/ 1,3-di-O-caffeyl-quinic acid	根、茎、花	[12, 15, 21]
101	山柰酚/kaempferol	茎、叶、花	[21, 22-23, 30]
102	刺囊酸-3-O-α-L-吡喃鼠李糖-(1→2)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷/taurosides D	茎、叶	[10, 16-18]
103	乌苏酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷/matesaponin J2	茎、叶	[10, 16-18]
104	齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖-28-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷/araliasaponin II	茎、叶	[10, 16-18]
105	卵叶银莲花苷 A/begoniifolide A	茎、叶	[10, 16-18]
106	glycoside St-D1	茎、叶	[10, 16-18]
107	五加苷 K/eleutheroside K	茎、叶	[10, 16-18]
108	glycoside St-E2	茎、叶	[10, 16-18]
109	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷/kaempferol-3-O-β-D-glucoside	花、果实	[20-21]

续表 1

序号	化合物名	来源部位	参考文献
110	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷/ quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside	叶、花	[21, 23]
111	齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷/guaiacan N	叶、果实	[10, 16-18]
112	木鳖子皂苷 Ib/ momordin Ib	叶、果实	[10, 17-18, 20]

1.2 糙叶五加中化学成分含量研究

1.2.1 黄酮类 邹亲朋^[22]采用高效液相色谱法对糙叶五加叶中槲皮素、山柰酚、金丝桃苷和芦丁进行含量测定。结果表明,糙叶五加不同部位均含有黄酮类化合物,叶中黄酮类物质的总含量达11%,其中芦丁含量高达9%。陈勇等^[30]发现槲皮素和山柰酚在糙叶五加叶中含量最高,其次为茎,根中并未检出。冯胜等^[28]采用RP-HPLC法对4种五加属植物(短梗五加、糙叶五加、藤五加和窄叶藤五加)果实中的金丝桃苷、芦丁、槲皮素、山柰素、6,7-二甲氧基香豆素和紫丁香苷的含量进行测定,发现糙叶五加果实中山柰素和金丝桃苷含量较高,紫丁香苷含量最高,6,7-二甲氧基香豆素的含量相对较低。罗姣等^[34]采用单因素实验结合响应曲面设计法进行纯化工艺优化研究,工艺优化后糙叶五加叶总黄酮的质量分数达到75.87%;总黄酮得率为30.13%。Zhang XD等^[19]采用高效液相色谱法对糙叶五加的MeOH提取物进行色谱分析,最高峰对应化合物为5-O-咖啡酰奎宁酸和芦丁。此外,异槲皮苷、山柰酚-3-芸香糖苷、3,5-双咖啡酰奎宁酸和4,5-双咖啡酰奎宁酸是糙叶五加甲醇提取物中主要的次生代谢产物。

1.2.2 蒽类 李芝^[10]、Zhang XD等^[16]发现糙叶五加根皮、茎皮、叶和果实各部位中,所测的15种三萜皂苷含量各有不同。糙叶五加叶中15种皂苷皆有,以齐墩果酸3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷含量最高(8.79 mg/100 g),乌苏酸-3-O-α-L-阿拉伯吡喃糖苷含量最低(0.62 mg/100 g)。根皮中各皂苷含量均较低,未检测出齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃木糖-(1→2)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷和五加苷K。果实中15种皂苷与叶中种类和含量相近,齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷(9.41 mg/100 g)含量最高。除刺囊酸-3-O-α-L-吡喃鼠李糖-(1→2)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷、齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃木糖-(1→2)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷和五加苷K外,茎皮中其他12种三

萜皂苷的含量均高于糙叶五加的其他部分。糙叶五加苷I在根皮、茎皮、叶和果实各部位中均存在,但含量差别较大。张伟兰等^[11]研究发现糙叶五加不同部位中五加酸的含量由大到小依次为叶>根>茎,贝壳烯酸的含量由大到小依次为叶>茎>根,且糙叶五加不同部位中五加酸含量均高于贝壳烯酸含量。

1.2.3 其他 Adamczyk K等^[32]研究了5种五加(刺五加、两歧五加、短梗五加、细柱五加、糙叶五加)75%甲醇提取物中多酚和酚酸的含量,发现多酚、酚酸含量最高的是糙叶五加。在根中检测到4种酚酸,其中原儿茶酸含量最高,其次为咖啡酸、p-香豆酸、阿魏酸。冯胜等^[33]研究发现糙叶五加不同部位中刺五加苷B含量由大到小依次为茎>根>叶,刺五加苷E含量由大到小依次为茎>叶>根,茎中刺五加苷B和E含量均为最高。Daniel等^[26]对新鲜干燥和保存1年后的糙叶五加果实的乙醇提取物的成分进行研究,结果表明新鲜干燥果实的主要成分是β-longipinene(49.11%),而贮藏1年后其主要成分为iso-longifolol(24.23%),且匙叶桉油烯醇含量降低,未检测到β-longipinene。

2 糙叶五加不同部位的化学物质基础差异

邹亲朋等^[29]使用RP-HPLC法对糙叶五加根、茎、叶中的各类化学成分进行测定,结果显示,所检测的15种物质在糙叶五加各部位中均存在,但含量存在明显差异。有机酸类的咖啡酸、香豆素类的异嗪皮啶与6,7-二甲氧基香豆素、甾醇类的β-谷甾醇和豆甾醇在根中的含量最高;有机酸类的绿原酸、木脂素类的刺五加苷B和刺五加苷E、三萜类的齐墩果酸在茎中含量最高;而黄酮类物质金丝桃苷、芦丁、槲皮素、山柰素以及二萜类的五加酸和贝壳烯酸则主要存在于叶中。李小军等^[20-21]研究发现糙叶五加果实乙酸乙酯萃取部位中主要成分类型为木脂素和单萜类;糙叶五加花乙酸乙酯萃取部位中主要成分为带有槲皮素或山柰酚母核的黄酮类及二取代

的咖啡酰基奎宁酸类。茎的主要成分为酚类和咖啡酰基奎宁酸类;叶的主要成分为黄酮类和咖啡酰基奎宁酸类^[17,20,35-37]。综合以上对糙叶五加根、茎、叶、花以及果实化学成分的研究可得知,其不同部位的化学物质基础存在一定的差异,作为药用时建议分开来使用。

3 生物活性

3.1 抗炎

刘恒言等^[13]研究发现糙叶五加根皮 80% 甲醇流份对一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2) 等炎症因子具有明显的抑制作用,提示可能存在具有良好抗炎作用的物质。Seo YS 等^[38]研究了糙叶五加中齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→3)-α-L-吡喃阿拉伯糖-28-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷(araliasaponin II)的抗炎作用,发现 aliasaponin II 能显著抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 RAW 264.7 细胞中 NO 和 PGE2 产生,并下调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白和 mRNA 的表达。还可显著抑制 toll 样受体-4(toll-like receptor 4, TLR-4) 的表达,下调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 的蛋白和 mRNA 表达水平,减少核因子-κB(inhibitor-κB, NF-κB) 的核易位。此外,用 aliasaponin II 进行预处理显著抑制了 TLR-4-NF-κB 信号通路。以上结果提示,aliasaponin II 可通过抑制炎症介质的表达以及阻断 NF-κB 的活化发挥抗炎作用。Kang DH 等^[25]对糙叶五加叶中齐墩果酸-3-O-α-L-吡喃阿拉伯糖-28-O-α-L-吡喃鼠李糖-(1→4)-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷(ciwujianoside C3)的抗炎活性进行研究,发现 ciwujianoside C3 可抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中 NO 的生成,且以浓度依赖性方式抑制炎性细胞因子 IL-6、TNF-α 和 PGE2,以及 iNOS、COX-2 蛋白和 mRNA 的表达水平。此外,ciwujianoside C3 抑制细胞外信号调节激酶和 c-Jun N-末端激酶的磷酸化,还可以抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 NF-κB 磷酸化。以上结果表明,ciwujianoside C3 具有一定的抗炎作用。Kim JH 等^[39]发现糙叶五加根皮 80% MeOH 组分具有显著的抗炎活性,其对 LPS 诱导的 RAW 264.7

巨噬细胞中 NO、PGE2、白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1) 和 IL-6 等炎症介质的产生具有较好的抑制作用,对 iNOS 的蛋白表达有明显的抑制作用,呈剂量依赖性,但对 COX-2 的蛋白表达无抑制作用。

李芝^[10]对糙叶五加叶的抗炎活性进行研究,结果表明,在无细胞毒性作用的浓度下,glycoside St-D1 表现出较显著的抑制 NO 分泌的作用;当化合物浓度达到 40 μg/mL 时,ciwujianoside C3、ursolic acid 3-O-α-L-arabinopyranosyl-28-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→4)-O-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-O-β-D-glucopyranoside 抑制 NO 分泌的作用较为显著,呈现剂量依赖性。此外,蒽醌-1,6,8-三羟基-3-甲基-2-羧酸甘油酯具有显著的抑制 NO、TNF-α 和 IL-6 等炎症因子分泌的作用;当浓度达到 40 μg/mL 时,可显著抑制 NO 的分泌,抑制率超过 50%。

李小军等^[20]基于 LPS 诱导的小胶质细胞 BV2 模型对糙叶五加果实的化学成分进行抗炎活性研究,结果表明,化合物 5-羟甲基-2-糠醛、6-甲氧基-7-羟基香豆素、(-)-松脂醇、4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、(-)-芝麻素、3,4-二羟基-p-薄荷-1-烯、(4R)-p-薄荷-1-烯-4,7-二醇和 styraxlignolide D 对 NO 生成具有较好的抑制作用。采用同样的方法对糙叶五加花乙酸乙酯萃取部位、茎乙酸乙酯部位的抗炎活性进行研究,结果表明两者都具有较强的抗炎活性^[15,21]。Li XJ 等^[27]研究发现 eleuhenryiside A、eleuhenryiside C 和 (-)-kobusin 可能具有潜在的抗神经炎活性,而 (-)-kobusin 可能还具有潜在的抗炎活性。化合物 eleuhenryiside A、eleuhenryiside C 和 (-)-kobusin 对 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞中 NO 的生成具有抑制作用,IC₅₀ 值分别为 (32.50±1.60)、(3.54±0.20)、(14.25±2.69) μmol/L。此外,(-)-kobusin 还对 RAW264.7 细胞中 NO 的产生有抑制作用,IC₅₀ 值为 (36.35±6.27) μmol/L。Li XJ 等^[12]发现糙叶五加中的酒维宁具有体外抗神经炎活性。酒维宁能抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞中 NO、PGE2 的产生,IC₅₀ 值分别为 (2.22±0.11)、(2.28±0.23) μmol/L;还可显著抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)的磷酸化,抑制 iNOS 和 COX-2 蛋白的过度表达,减少白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、TNF-α 的产生以及降低 IL-1β、TNF-α 的 mRNA 水平,但对 IL-6 生成及其 mRNA 水平无明显影响。

3.2 抗氧化

邹亲朋^[22]采用 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基清除能力测定法(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl assay, DPPH)对糙叶五加叶不同极性部位的抗氧化活性进行研究,发现其抗氧化能力大小为乙酸乙酯>正丁醇>石油醚。Zhang XD 等^[19]用 DPPH 法、2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐法(2, 2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS)和超氧阴离子清除法对分离自糙叶五加叶的化学成分进行抗氧化活性研究,结果表明,除山柰酚-3-芸香糖苷外,所有受试化合物对 ABTS 的清除活性均优于阳性对照剂水溶性维生素 E(trolox)和抗坏血酸。其中,1,5-双咖啡酰奎宁酸对 ABTS 自由基的抑制作用最大,二咖啡酰奎宁酸衍生物显示出比阳性对照抗坏血酸和 trolox 更高的 DPPH 自由基清除活性,4,5-双咖啡酰奎宁酸对 DPPH 的抑制作用最强,IC₅₀ 值为(36.8±1.5) μmol/L。槲皮素、异槲皮素、芦丁、3,5-双咖啡酰奎宁酸、3,4-双咖啡酰奎宁酸、1,5-双咖啡酰奎宁酸和 4,5-双咖啡酰奎宁酸等 7 种化合物对超氧阴离子具有较高的清除活性,其中 1,5-双咖啡酰奎宁酸对超氧阴离子清除活性最大,IC₅₀ 值为(62.9±26.2) μmol/L。

3.3 抗菌

Li QQ 等^[40]研究发现糙叶五加叶中的五加苷 K 能有效抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)的生长,具有一定的抗菌作用,并使用棋盘稀释法和时间杀菌曲线评价了苯唑西林(oxacillin, OXA)和五加苷 K 之间是否具有协同作用:与单用五加苷 K 或 OXA 相比,将五加苷 K 与 OXA 联合使用时具有更显著的抑菌作用。五加苷 K 能显著降低 β-内酰胺类抗生素对 MRSA 的作用剂量,五加苷 K 与 OXA 联合应用可明显提高 β-内酰胺类抗生素的疗效,五加苷 K 与 β-内酰胺类抗生素具有协同作用,表明五加苷 K 可以逆转 MRSA 的耐药性。此外,根据蛋白质印迹法,青霉素结合蛋白 2a(penicillin binding protein 2a, PBP2a) 表达下调证实五加苷 K 以剂量依赖性的方式抑制细菌活性。Zhou T 等^[41]采用肉汤微量稀释法测定最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC),采用棋盘稀释法和时间杀菌曲线测定糙叶五加叶中的乌苏酸-3-O-α-L-阿拉伯吡喃糖苷(URS)与 OXA 的协同效应,并使用蛋白质

印迹法测定 PBP2a 的蛋白水平。研究发现,URS 对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive staphylococcus aureus, MSSA)和MRSA 具有较强的抗菌活性,MIC 值分别为 3.125 μg/mL 和 6.25 μg/mL。URS 和 OXA 在不同 MRSA 菌株中具有部分协同效应,URS 联合 OXA 治疗可使 OXA 的 MIC 降低 2~32 倍。使用去垢剂或三磷酸腺苷酶(adenosinetriphosphatase, ATPase)抑制剂时,MRSA 对 URS 的敏感性增加,URS 的抗菌活性可能与细胞质膜通透性和 ATPase 功能的抑制有关。当 URS 和 OXA 联合使用时,PBP2a 的蛋白表达受到抑制。透射电子显微镜图像显示细菌细胞膜崩解、细胞裂解以及细胞质内含物释放,细菌细胞形态的显著变化表明,两者联合使用可降低细菌细胞膜的黏度和通透性。

3.4 抑制胆碱酯酶

Załuski D 等^[42]采用生物自显影技术对糙叶五加乙醇提取物是否具有抑制胆碱酯酶活性进行研究,研究结果提示其乙醇提取物对丁酰胆碱酯酶(butyrocholinesterase, BuChE)具有较强的抑制活性,IC₅₀ 值为 0.13 mg/mL。Zhang XD 等^[19]采用改良的 Ellman 法对分离自糙叶五加叶的各化合物抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)的活性进行研究,其中槲皮素、4-咖啡酰奎宁酸和 4,5-咖啡酰奎宁酸具有较强的 AchE 抑制活性,IC₅₀ 值为 62.6~121.9 μmol/L。

3.5 抑制脂肪形成

Han YH 等^[17]采用油红 O 染色法对 3T3-L1 细胞脂质积累进行测定,结果表明糖苷 St-C1 和 St-E2 对 3T3-L1 细胞中脂质积累具有抑制作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferators-activated receptors gamma, PPARγ)和 CCAAT 增强子结合蛋白 α(CCAAT/enhancerbinding proteinα, C/EBPα)是参与脂肪形成的关键基因^[43]。为探讨糖苷 St-C1 和糖苷 St-E2 抑制脂肪形成的机制,研究了糖苷 St-C1 和糖苷 St-E2 对 PPARγ 和 C/EBPα 的 mRNA 表达和蛋白水平的影响。结果表明,糖苷 St-C1 和糖苷 St-E2 分别在 mRNA 和蛋白水平上抑制 PPARγ 和 C/EBPα 的表达,通过抑制 PPARγ 和 C/EBPα 降低了脂肪细胞的分化,抑制脂肪形成;且在调节 PPARγ 和 C/EBPα 时激活腺苷酸活化蛋白激酶(Amp-activated protein kinase, AMPK)。但是,对 PPARγ 和 C/EBPα 的 mRNA 水平的抑制作用

小于对脂质积累的抑制作用。同样 Hong S H^[44]也发现糖苷 St-E2 能抑制脂质积累,具有抗脂肪生成的作用。

3.6 其他药理活性

Adamczyk K 等^[45]研究了 5 种五加(刺五加、两歧五加、短梗五加、细柱五加、糙叶五加)根中 75%甲醇提取物是否具有抑制透明质酸酶(hyaluronidase, Hyal)活性和 HL-60 细胞系生长的活性。通过测定 5 种五加根 75%甲醇提取物对 HL-60 细胞的细胞毒性,发现糙叶五加根提取物对 HL-60 细胞株生长的抑制作用最强(IC_{50} 为 270 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。使用分光光度法测定 5 种五加根 75%甲醇提取物抑制 Hyal 的活性,将提取物溶解在 10%的乙醇水溶液中,测定 5 种五加提取物对 Hyal(30 U/mg)的抑制作用,结果表明抑制作用最强的是糙叶五加(40.7%)。在 Zaluski D 等^[46]研究中,七叶皂苷作为标准化合物,浓度为 100 μg 时抑制率为 30.1%,糙叶五加提取物显示出比七叶皂苷更强的活性。

4 结语

通过对糙叶五加的化学成分及生物活性研究的归纳总结,发现其含有黄酮类、萜类、苯丙素类、有机酸类、甾体类、蒽醌类等多种成分。糙叶五加根、果实、叶、茎和花的物质基础均存在明显差异,不同部位具有不同的用途。多数研究报道,糙叶五加具有良好的抗炎活性,这对糙叶五加的深入研究及其临床应用和产业发展提供了一定的理论依据。目前,对糙叶五加的研究集中于其单体化合物的分离及其抗炎活性等方面,且多集中于基础性药理研究,临床应用研究较少。因此,可利用现代医药学技术,结合细胞生物学、分子生物学等相关领域知识,更深入地探索与开拓糙叶五加的应用前景。糙叶五加具有多种生物活性,但目前研究并不全面,又因其化学成分及药理作用研究不够深入,导致其开发和利用受到局限。因此,必须首先明确糙叶五加的物质基础,并在此基础上通过体内外实验进一步阐明其药理作用及机制,为糙叶五加的临床应用及研究开发奠定基础,为综合利用与深入研究糙叶五加提供理论依据,对糙叶五加的研究也可以进一步丰富五加科五加属植物的研究内容。

参考文献

- [1] PARK S Y, YOOK C S, NOHARA T, et al. Random amplified polymorphic DNA analysis of genetic relationships among Acanthopanax species[J]. Archives of Pharmacal Research, 2004, 27(12): 1270–1274.
- [2] PARK S Y. Studies on RAPD analysis and triterpenoidal constituents of Acanthopanax species[J]. Kumamoto University Press, 2002, 3: 1–3.
- [3] 湖南省食品药品监督管理局.湖南省中药材标准(2009 年版)[S].长沙:湖南科技出版社,2009:300.
- [4] LYMAN M, LLOYD D G, JI X M, et al. Neuroinflammation: The role and consequences[J]. Neuroscience Research, 2014, 79: 1–12.
- [5] HAMMOND T R, MARSH S E, STEVENS B. Immune signaling in neurodegeneration[J]. Immunity, 2019, 50(4): 955–974.
- [6] PIIRAINEN S, YOUSSEF A, SONG C, et al. Psychosocial stress on neuroinflammation and cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: The emerging role for microglia? [J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2017, 77: 148–164.
- [7] MOLTENI M, ROSSETTI C. Neurodegenerative diseases: The immunological perspective[J]. Journal of Neuroimmunology, 2017, 313: 109–115.
- [8] AMOR S, PUENTES F, BAKER D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases[J]. Immunology, 2010, 129(2): 154–169.
- [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999.
- [10] 李芝.糙叶五加叶化学成分研究[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [11] 张伟兰,冯胜,刘向前,等.RP-HPLC 法测定糙叶五加不同部位中五加酸和贝壳烯酸含量[J].中国食品工业,2010(11):76–78.
- [12] LI X J, KIM K W, OH H, et al. Chemical constituents and an antineuroinflammatory lignan, savinin from the roots of Acanthopanax henryi[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019: 1856294.
- [13] 刘恒言,金钟焕,刘向前,等.糙叶五加根皮化学成分研究[J].湖南中医药大学学报,2012,32(11):34–37.
- [14] 张会昌,贾忠建.糙叶五加皮化学成分研究[J].兰州大学学报,1993,29(1):76–79.
- [15] 李小军,金官佑,吴贤哲,等.糙叶五加茎化学成分研究[J].中草药,2019,50(5):1055–1060.
- [16] ZHANG X D, LI Z, LIU G Z, et al. Quantitative determination of 15 bioactive triterpenoid saponins in different parts of Acanthopanax henryi by HPLC with charged aerosol detection and confirmation by LC-ESI-TOF-MS[J]. Journal of Separation Science, 2016, 39(12): 2252–2262.
- [17] HAN Y H, LI Z, UM J Y, et al. Anti-adipogenic effect of Glycoside St-E2 and Glycoside St-C1 isolated from the leaves of Acanthopanax henryi (Oliv.) Harms in 3T3-L1 cells[J]. Bio-science, Biotechnology, and Biochemistry, 2016, 80(12): 2391–2400.
- [18] 王翔,李小军,李芝,等.糙叶五加中三萜皂苷等次生代谢产

- 物的研究及其化学分类学意义[J].天然产物研究与开发,2016,28(12):1903–1910,1942.
- [19] ZHANG X D, LIU X Q, KIM Y H, et al. Chemical constituents and their acetyl cholinesterase inhibitory and antioxidant activities from leaves of *Acanthopanax henryi*: Potential complementary source against Alzheimer's disease[J]. Archives of Pharmaceutical Research, 2014, 37(5): 606–616.
- [20] 李小军,金官佑,张晓丹,等.糙叶五加果实乙酸乙酯萃取部位化学成分及抗炎活性研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(3):427–434.
- [21] 李小军,吴贤哲,金伦喆,等.糙叶五加花化学成分及其抗炎活性[J].中成药,2019,41(8):1856–1862.
- [22] 邹亲朋.两种五加属植物叶中抗 HMGB1 三萜活性成分研究[D].长沙:中南大学,2012.
- [23] 李芝,邹亲朋,李小军,等.糙叶五加叶化学成分研究[J].湖南中医药大学学报,2014,34(3):24–27.
- [24] ZHOU T, LI Z, KANG O H, et al. Antimicrobial activity and synergism of ursolic acid 3-O- α -L-arabinopyranoside with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 40(4): 1285–1293.
- [25] KANG D H, KANG O H, LI Z, et al. Anti-inflammatory effects of Ciwujianoside C3, extracted from the leaves of *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms, on LPS-stimulated RAW 264.7 cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 14(4): 3749–3758.
- [26] ZAŁUSKI D, JANECZKO Z. Variation in phytochemicals and bioactivity of the fruits of *Eleutherococcus* species cultivated in Poland[J]. Natural Product Research, 2015, 29(23): 2207–2211.
- [27] LI X J, KIM K W, KIM D C, et al. Three novel monoterpenoid glycosides from fruits of *Eleutherococcus henryi*[J]. Natural Product Research, 2021, 35(8): 1299–1306.
- [28] 冯胜,刘向前,朱晓东,等.四种五加果实的活性成分的HPLC定量比较分析[J].天然产物研究与开发,2011,23(3):498–503,529.
- [29] 邹亲朋,刘向前,冯胜.糙叶五加不同药用部位二次代谢活性物质的系统分析[C]//中国化学会第八届天然有机化学学术研讨论文集,济南,2010:76.
- [30] 陈勇,邹亲朋,刘向前,等.RP-HPLC 测定糙叶五加不同药用部位中槲皮素和山柰酚[J].现代药物与临床,2011,26(4): 310–312.
- [31] 戴秀珍,刘向前,冯胜,等.糙叶五加不同部位 6,7-二甲氧基香豆素的 RP-HPLC 法测定[J].西北药学杂志,2011,26(2):90–92.
- [32] ADAMCZYK K, OLECH M, ABRAMEK J, et al. Eleutherococcus species cultivated in Europe: A new source of compounds with antiacetylcholinesterase, antihyaluronidase, anti-DPPH, and cytotoxic activities[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 8673521.
- [33] 冯胜,刘向前,张伟兰,等.RP-HPLC 法测定糙叶五加不同部位中刺五加苷 B 和 E[J].中草药,2011,42(6):1144–1146.
- [34] 罗姣,李芝,张斌贝,等.糙叶五加叶中总黄酮的纯化工艺研究[J].中草药,2017,48(22):4661–4667.
- [35] ZHANG X D, LIU X Q, KIM Y H, et al. Chemical constituents and their acetyl cholinesterase inhibitory and antioxidant activities from leaves of *Acanthopanax henryi*: Potential complementary source against Alzheimer's disease [J]. Archives of Pharmaceutical Research, 2014, 37(5): 606–616.
- [36] LI Z, Li XJ, Kwon OK, et al. Chemical constituents from leaves of *Acanthopanax henryi* (II)[J]. Natural product sciences, 2015, 21(3): 196–204.
- [37] KANG D H, KANG O H, LI Z, et al. Anti-inflammatory effects of Ciwujianoside C3, extracted from the leaves of *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms, on LPS-stimulated RAW 264.7 cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 14(4): 3749–3758.
- [38] SEO Y S, LEE S J, LI Z, et al. Araliasaponin II isolated from leaves of *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms inhibits inflammation by modulating the expression of inflammatory markers in murine macrophages[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(1): 857–864.
- [39] KIM J H, LIU X Q, DAI L, et al. Cytotoxicity and anti-inflammatory effects of root bark extracts of *Acanthopanax henryi*[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2014, 12(2): 121–125.
- [40] LI Q Q, LUO J, LIU X Q, et al. Eleutheroside K isolated from *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms suppresses methicillin resistance of *Staphylococcus aureus*[J]. Letters in Applied Microbiology, 2021, 72(6): 669–676.
- [41] ZHOU T, LI Z, KANG O H, et al. Antimicrobial activity and synergism of ursolic acid 3-O- α -L-arabinopyranoside with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 40(4): 1285–1293.
- [42] ZAŁUSKI D, KUŻNIEWSKI R. In vitro anti-AChE, anti-BuChE, and antioxidant activity of 12 extracts of *Eleutherococcus* species[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 4135135.
- [43] HAN Y H, KEE, PARK J, et al. Arctigenin inhibits adipogenesis by inducing AMPK activation and reduces weight gain in high-fat diet-induced obese mice[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2016, 117(9): 2067–2077.
- [44] HONG S H. A composition for the treatment of obesity comprising glycoside St-E2: Korea, 10-2016-0014426[P]. 2016.
- [45] ADAMCZYK K, OLECH M, ABRAMEK J, et al. Eleutherococcus species cultivated in Europe: A new source of compounds with antiacetylcholinesterase, antihyaluronidase, anti-DPPH, and cytotoxic activities[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 8673521.
- [46] ZAŁUSKI D, OLECH M, GALANTY A, et al. Phytochemical content and pharma-nutrition study on *Eleutherococcus senticosus* fruits intractum[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 9270691.