

五味子的药理研究最新进展

陈娜 高锦明

香港科技大学生命科学部

1. 五味子的医学文献记载

根据中医基础理论，五味子为收敛固涩药，在补益方剂中，用以补充五脏之气，包括肝、心、脾、肺、肾^[1, 2]。有敛肺滋肾，生津敛汗，涩精止泻，宁心安神等功效。有关五味子功效的文献记载甚多，现精选列举如下：

1. 五味子始载于《神农本草经》：“主益气，咳逆上气，劳伤羸瘦，补不足，强阴，益男子精。”
2. 康熙年间的临床药物手册《本草备要》云五味子：“性温，五味俱全，酸咸为多，故专收敛肺气而滋肾水，益气生津，补虚明目，强阴涩精，退热敛汗，止呕住泻，宁嗽定喘，除烦渴”。
3. 汉代《别录》记载，五味子“养五脏，除热，生阴中肌者，五味子专补肾，兼补五脏，肾藏精，精盛则阴强，收摄则真气归元，而丹田暖，腐熟水谷，蒸糟粕而化精微，则精自生，精生则阴长，故主如上诸疾也。”
4. 《本草纲目》：五味子，入补药熟用，入嗽药生用。’五味子酸咸入肝而补肾，辛苦入心而补肺，甘入中宫益脾胃。
5. 《本草经疏》：五味子主益气者，肺主诸气，酸能收，正入肺补肺，故益气也。其主咳逆上气者，气虚则上壅而不归元，酸以收之，摄气归元，则咳逆上气自除矣。
6. 孙思邈：五月常服五味子以补五脏气。遇夏月季夏之间，困乏无力，无气以动，与黄芪黄芪、人参、麦门冬，少加黄檗煎汤服，使人精神顿加，两足筋力涌出。生用。六月常服五味子，以益肺金之气，在上则滋源，在下则补肾。
7. 《药性解》：五味子，味皮肉甘酸、核中辛苦，且都有咸味，五味俱备，故名。性

温，无毒，入肺、肾二经。滋肾中不足之水，收肺气耗散之金。除烦热，生津止渴；补虚劳，益气强阴。苧蓉为使，恶痿蕤，胜乌头。北产者良。

8. 《景岳全书》：皮甘肉酸，性平而敛；核仁味辛苦，性温而暖，俱兼咸味，故名五味。入肺、肾二经。南者治风寒咳嗽，北者疗虚损劳伤。整用者用其酸，生津解渴，止泻除烦。疗耗散之肺金，滋不足之肾水，能收敛虚火，亦解除酒毒。敲碎者用其辛温，补元阳，壮筋骨，助命门，止霍乱。
9. 《本草经解》：五味子气温，秉天春升之木气，入足少阳胆经；味酸无毒，得地东方之木味，入足厥阴肝经。气升味降，阴也。胆者担也，生气之原也；肝者敢也，以生血气之脏也。五味气温胆，味酸益肝，益肝所以益气。肝血虚，则木枯火炎，乘以不胜，病咳逆上气矣。五味酸以收之，温以行之，味过酸则肝以津，而火不炎矣。肝气不足，则不胜作劳，劳则伤其真气，而肝病乘脾，脾主肌肉，故肌肉瘦削。五味子酸以滋肝，气温治劳，所以主劳伤羸瘦也。肝胆者，东方生生之脏腑，万物荣发之经也，肝胆生发，则余脏从之宣发，五味子益胆气而滋肝血，所以补不足也。阴者，宗筋也。肝主筋，味酸益肝，肝旺故阴强也；酸温之品，收敛元阳，敛则阴生。精者，阴气之英华，所以益男子精也。
10. 《本草崇原》：五味子色味咸五，乃禀五运之精，气味酸温，得东方生长之气，故主益气。肺主呼吸，发原于肾，上下相交，咳逆上气，则肺肾不交。五味子能启肾脏之火精，上交于肺，故治咳逆上气。本于先天之水，化生后天之木，则五脏相生，精气充足，故治劳伤羸瘦，补不足。核形象肾，入口生津，故主强阴。女子不足于血，男子不足于精，故益男子精。

2.1 五味子及其成分的药理作用和机理研究

五味子最早出现在神农本草经，功效在于滋补强壮，药用价值极高。据《新修本草》记载“五味皮肉甘酸，核中辛苦，都有咸味”，也就是说，一种果实，却同时具有辛、甘、酸、苦、咸五种药性，其酸咸入肝而补肾，辛苦入心而补肺，甘入中宫益脾胃，相对于一般只含有一两种药性的中药，实属珍贵，故有五味子之名。这种五味俱全、五行相生的果实，能对人体五脏——肝、心、脾、肺、肾发挥平衡作用。五味子性温，虽

有五味，但偏酸和甘，归心、肺、肾经，有收敛固涩，益气生津，补肾宁心的作用。对于治疗久嗽虚喘，梦遗滑精，遗尿尿频，久泻不止，自汗，盗汗，津伤口渴，短气脉虚，内热消渴，心悸失眠有良效。如前文提及，五味子虽为收敛固涩药，却常用于补益方剂之中，《本经》记载五味子“主益气……，补不足”。孙思邈曾说：“常服五味子以补五脏之气……在上则滋源，在下则补肾。”五味子为什么的功效良多，如何在补气益气的同时能收敛固涩？一种药物，为什么能存在五种味道？进入二十一世纪，我们应该用科学研究给出答案。

众所周知，在所有中药中包括五味子，都含有多种化学成分，其本身就是一个小复方。而不同的化学成分，在不同的生理病理条件下，所表现出的作用功效也不尽相同。即使是单一活性成分，也能发挥多效性。五味子主要含有联苯环辛烯类的木脂素，也是其有效成分，含量达 18%~19%。其中有五味子甲素（去氧五味子素，deoxyschizandrin）、乙素（ γ -schizandrin 或 schisandrin B）、丙素（schisandrin C）、五味子醇甲（五味子素，schizandrin）、五味子醇乙（schisandro B）、五味子酯甲（schisantherin A）、五味子酯乙（schisantherin B）、五味子酚（schisanhenol）^[1, 3, 4]。目前研究认为，五味子素能“补气益气”，是因为它有利于组织细胞的氧气交换，而且在一些缺氧和心肌受损的个案中，已证实它能对心脏组织产生保护作用。其“收肺气”、“宁嗽定喘”作用，则是由于五味子的酸性成分能使小鼠气管腺体中的中性粘多糖和酸性粘多糖减少，从而发挥祛痰和镇咳作用。除此以外，五味子素、五味子醇和五味子酯等对化学毒物引起的肝细胞损伤有明显保护作用，可抑制转氨酶释放，降低血浆丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）活性。最新研究显示，五味子乙素还能够延缓衰老、防治癌症，对清除自由基、抑制过氧化脂质的形成效果甚佳。

最近几十年，五味子受到越来越多人的关注，就其有效成分、作用机理都进行了深入的探讨。人们不仅发现五味子中的木脂素成分，对氧化损伤具有非组织特异性保护作用之外，还有抗癌和消炎作用。五味子作为保护心血管和肝功能的传统中药，其提高机体自我防御、抵抗自由基、生产三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的能力也进一步阐述了中医“补气”作用的科学内涵。由于线粒体对细胞的存亡起着决定作用，年龄增长或病变引起的线粒体退化成为了抗衰老研究的重点^[5, 6]。五味子及其活性成分五味子乙素，能巩固线粒体抗氧化防御体系、保持线粒体结构的完整性、促进线粒体生产 ATP，使它能够抵御有毒物质的侵入和自由基的氧化伤害，预防心脏病、帕金森和老

年痴呆症等疾病，达到延缓衰老的效果。

2.1 五味子对中枢神经系统的作用

李时珍曰：“脑为元神之府。”它是人身三宝（精、气、神）汇注之脏，以精气为体，神明为用，三者必须相互资生，相互转化才能维持机体的阴阳平衡。人脑管理着人的感觉、运动、言语，是机体的最高神经中枢，高度自动化。大脑是最重要的生命器官，功能复杂，需要能量多。150 亿个脑细胞共同组成的人脑可以存活几十年，甚至是百年以上，它靠脑血管输送足够的营养和氧气才能活下去。人脑中 80%的成分是水，其重量也仅占人体体重的 2%，但其耗氧量却达到全身耗氧量的 25%，由此可见脑对氧的需要量是非常之大。王清任在《医林改错·脑髓说》中云：“脑髓中一时无气，不但无灵机，必死一时，一刻无气，必死一刻。”脑的能量来源主要靠葡萄糖氧化代谢产生 ATP。然而，大脑组织几乎无氧和葡萄糖的储备，只能维持 1~2 分钟，所以大脑对血液供应的依赖性强^[7, 8]。

由于血液循环的持续供氧、供糖维持了大脑功能的正常运行，所以脑病一般表现为与血管有关的脑血管病。现代医学的脑血管病，是指各种脑部血管病损，主要是动静脉系统的破裂和闭塞导致的脑出血、蛛网膜下腔出血或脑梗塞，统称为急性脑血管病。短暂而反复发作的脑局部血液循环障碍，称为短暂脑缺血发作。中医认为本病起病急骤，变化迅速，与风邪善行数变的特性相似，因此古人以此类比，把缺血性脑病名命为中风。有关中风发生的原因，根据历代文献记载不外乎内因与外因两个方面，并经历了一个从外因论到内因论的过程。饮食不节和气候因素等外因在中风发病学上属次要因素，而七情失调和正气亏损属于中风发病的主要内因^[7]。五味子对中枢神经系统的作用，表现为：

1. 保护脑细胞

五味子醇甲能增加 PC12 细胞摄取谷氨酸，降低细胞外谷氨酸（Glutamate）的浓度，使 6-羟基多巴胺（6-Hydroxydopamine, 6-OHDA）抑制 PC12 细胞摄取谷氨酸的作用得到缓解，并降低 6-OHDA 对细胞存活率的影响。这表明五味子醇甲对 PC12 细胞有保护作用，其机制还可能与增强谷氨酸转运体的功能有关。此外，五味子能清除氧自由基和一氧化氮，使异常升高的超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione peroxidase, GPX）活性降至正常范围，减轻小鼠睡眠剥夺后的神经细胞损伤^[9]。

2. 镇静、催眠

五味子水提取物、醇提物、醚提物，及其有效成分五味子甲素、丙素、醇乙等有明显的镇静和催眠作用，能明显减少小鼠自主活动次数，增加戊巴比妥钠致小鼠睡眠的比例和延长睡眠时间。但是，五味子乙素及五味子酯乙对小鼠睡眠时间的影响呈现先延长后缩短的双向性^[11, 12]。

3. 改善中枢神经系统功能

五味子的一些成分还有促进脑内蛋白质合成和改善智力、体力等作用。五味子醇提物还具有改善切除卵巢小鼠记忆能力的作用，显著增加其海马各区一氧化氮合酶（NOS）的阳性神经元数目；五味子脂提取物却抑制切除卵巢小鼠的记忆力，并相应降低海马各区 NOS 阳性神经元的数目。这表明五味子改善记忆能力和类雌激素作用有关，其类雌激素作用的主要成分存在于乙醇提取物中，而拮抗类雌激素作用的成分是在五味子脂提取物中^[13]。

2.2 五味子对心血管系统的作用

人自出生以来，心脏就像一个最勤快的工厂，不分昼夜、有节律地进行收缩和舒张，使血液能够源源不断地循环流动，以完成机体代谢的需要。中医关于“心主血脉”、“诸血皆归于心”的论述，形象地描述了上述血液循环的情况和心脏在其中的重要作用。所谓“心主血脉”，即是指作为心脏搏动的动力——心气，推动血液充盈并运行于脉管之中流动不止，环周不休，从而将承载着氧气、营养物质的血液运送到身体的各个部份，濡养各种器官组织，同时不断地将组织活动过程中所产生的代谢产物运走，维持人体的正常新陈代谢，以保证生命活动的正常进行。因此，心的气血充足与否，往往会影响到心搏、速率和节律。前文提及，五味子能补五脏之气，由此推断，五味子也能强健心气，具有强心作用^[14, 15]。

所谓治病必求于本，治疗任何疾病时首先必须寻求该病的本质，然后切中本质——病因病机进行治疗。此乃中医治疗疾病最根本的原则。中医认为，心血管疾病的病因概括为“正虚”、“邪侵”、“痰饮瘀血气滞”三个方面。《素问·刺法论》曰：“正气存内，邪不可干”，“邪之所凑，其气必虚”。正气不足是发病的内因，起决定性的作用。“邪实”是发病的重要条件，两者的结合导致了疾病的发生。中医对心病的辨证论治，用药广泛，常用的药味是活血化瘀、芳香开窍、理气止痛、养血安神、补气补血、滋阴壮阳等药。

五味子对心血管作用如下：

1. 调节血压

在一般情况下，五味子醇浸出液能扩张血管，对自发性高血压有降压作用，在循环衰竭时，则有显著的升压作用。五味子素、五味子丙素、脱氧五味子素等对前列腺素 F2 α (Prostaglandin F2 α , PGF2 α)、氯化钙和新肾上腺素(nor-epinephrine, NE)引起的离体狗肠系膜动脉收缩有抑制作用。五味子的扩张血管作用还表现为增加豚鼠离体心脏及麻醉狗冠脉血流量^[16]。日本有学者也发现，从五味子中提取戈米辛 A、B、D、G、H，五味子素、五味子丙素、前戈米辛等木脂素成分，对 PGF2 α 引起的离体狗肠系膜动脉收缩有缓解作用。

2. 保护心脏

北五味子能调节家兔心肌细胞和心、肾小动脉的能量代谢，提高心肌代谢酶活性，改善心肌的营养和功能^[18]。适量服用五味子可改善心脏功能，减少心脏耗能和耗氧，有利于恢复由心肌收缩过强或心动过速引起的心脏功能衰退^[19]。

五味子酚能够明显改善离体供心时保存效果，实验组血流动力学、心肌肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CKP)、心肌乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、心肌超氧化物歧化酶、过氧化脂质(lactoperoxidase, LPO)、心肌线粒体 ATP 等各项指标均明显优于对照组，对大鼠心脏移植供心有保护作用^[20]。

五味子还有增高心肌细胞内核糖核酸的作用，能提高心肌细胞、心脏小动脉和肾脏小动脉的 ATP、5'-N 和碱性磷酸酶及心肌细胞线粒体内琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6-Pase)的活性。上述对动物心血管组织酶的生化研究表明，五味子有加强和调节心肌细胞和心脏、肾小动脉的能量代谢、改善心肌营养和功能等作用^[21]。

2.3 五味子对呼吸系统的作用

中医认为，肺主气，司呼吸。而肺主气，包括呼吸之气与主一身之气两个方面。前者指肺既是主司呼吸运动的器官，又是气体交换的场所。通过肺的呼吸功能，从自然界吸入清气，又把体内的浊气排出体外，从而保证了新陈代谢的顺利进行。而后者指肺有主持、调节全身各脏腑经络之气的的作用。其次，肺有宣发肃降的的生理功能。其宣发功

能主要体现为：通过肺的气化，使体内浊气不断排出体外；使气血、津液输布至全身，以发挥滋养濡润所有脏腑器官的作用；宣发卫气，调节腠理之开合，通过汗孔将代谢后的津液化为汗液排出体外。而肺主肃降作用则体现为：吸入自然界清气；把肺吸入的自然界清气和脾转输来的水谷精微下行布散；肃清肺和呼吸道内的异物，以保持呼吸道的洁净。

此外，还有“肺主行水”、“肺为水之上源”的说法。虽然人体的水液代谢是在多个脏腑参与下共同完成的，但是由于肺主宣发，能调节汗液的排泄。肺气肃降，使水道维持通畅。因此，肺在调节水液代谢中具有十分重要的作用，古人称肺调节水液代谢的作用称为“通调水道”也由此而来。在古代，全身之脉称为百脉，肺朝百脉，即全身血液都朝会于肺。《素问》说：“肺者，相傅之官，治节出焉。”这是将肺比喻为辅助一国之君主的宰相，协助心君，调节全身。孙思邈曾言“六月常服五味子，以益肺金之气”，它能上敛肺气而止咳喘，下固肾气而涩精止遗并有滋阴润燥、生津液的功效，并能与其他药物配伍治疗肺、肾气虚引起的虚喘。五味子对呼吸系统的作用有：

1. 呼吸兴奋

正常家兔、麻醉兔和狗用五味子煎液静脉注射，都表现明显的呼吸兴奋作用，甚至能对抗吗啡引起的呼吸抑制。实验结果表明，此作用不是通过迷走神经或颈动脉窦区感受器的反射机制，而是直接兴奋呼吸中枢的结果^[22]。

2. 镇咳祛痰

五味子能增强慢性支气管炎小鼠支气管上皮细胞的功能，对长期咳嗽效果尤为明显。有学者用益气养阴的方剂配伍五味子，取得敛肺止咳的满意疗效^[23]。动物实验也表明，五味子煎剂和五味子素有兴奋呼吸的作用，其酸性成分能减少小鼠气管中的中性粘多糖和酸性粘多糖，有祛痰和镇咳作用。

2.4 五味子对免疫系统的影响

五味子的多糖成分可显著提高正常小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数，促进溶血素及溶血空斑的形成，增加淋巴细胞转化，有较好的免疫增强作用^[24]。五味子对淋巴细胞的DNA合成有促进作用，增加淋巴母细胞的生成，并促进脾的免疫功能。五味子醇则能增强肾上腺皮质激素(Adrenal cortical hormone, ACH)的免疫抑制作用，对抗抗体组织移植排斥反应^[25]。由此表明，五味子对免疫功能有调节作用。

2.5 五味子对肝脏的作用

在世界范围内，肝胆系统疾病是危害人类健康的常见病、多发病，目前缺乏有效的药物治疗。我国是乙型肝炎病毒感染高发区，据全国流行病学的调查报告显示，我国人群乙型肝炎感染率约占 60%，并有逐年增加的趋势。此外，肝脏是身体内发生生物化学反应的主要场所，特别是在分解体内有害的物质方面。身体长期暴露于有害物（例如：酒精和污染物等）会破坏肝脏组织，最终引起肝硬化甚至肝癌等疾病。学界一直在致力于探求一种既安全又有效的肝脏保护药^[26-29]。

中医治疗肝脏疾病已取得举世公认的疗效，且具有效佳价廉的特点。中医认为肝脏有“体阴而阳用”的生理特性。《灵枢·本神》曰：“肝藏血”，意是肝为藏血之脏，所藏血液能濡养肝体，并调节人体各部的血量分布。而“肝藏血”的“藏”，除理解为贮藏以外，还有收藏、敛藏之意，即收藏血液，使其不外溢，起到防止出血的作用。血属阴，故言肝之本体为阴。功能上，肝主疏泄，有喜条达而恶抑郁的特性，因此具有使全身气机疏通畅达，通而不滞、散而不郁的作用。通过对全身气机的疏泄与调节，影响着精神情志变化、脾胃运化、津液与血气运行等诸多方面，为保证机体多种生理功能正常发挥提供必要条件，故言其功能活动属阳^[26]。

肝脏作为人体主要的解毒器官，负责过滤有毒物质。但是，随着现代人物质生活的丰富，滥用酒精或药物而使肝脏受损的情况也日渐增多。五味子能促进肝脏的解毒过程，保护肝脏免受毒害，并能再生因滥用酒精、药物或感染肝炎而受损的肝组织。肝脏作为分解代谢外来有害物质的第一道防线，其受到氧化损伤的机会也最大。例如，醋胺酚（acetaminophen, 一种常用的退热镇痛药）和甲萘醌（menadione, 维生素 K3, 用于缺乏维生素的出血性疾病）有降低肝脏还原型谷胱甘肽（glutathione, GSH）水平的副作用，而五味子则能加速醋胺酚的代谢和缓减甲萘醌引起的肝脏 GSH 水平降低，从而保护肝脏^[30, 31]。此外，四氯化碳（carbon tetrachloride, CCl₄）是土壤和地下水中常见的有机污染物，也是对肝脏最具毒性的化学物质之一，并有致癌的可能性。大量的研究显示，五味子的强效保肝功能能够对抗四氯化碳引起的肝损伤作用^[32-34]。

通过对五味子有效成分的药理作用研究，目前认为五味子对肝脏的保护作用主要表现为降低转氨酶和抗肝损伤，其作用机制和途径如下：

1. 增强抗氧化酶活性，抑制肝细胞及肝微粒体脂质过氧化

五味子乙素连续灌胃三天，能明显降低因四氯化碳诱导的血清丙氨酸转氨酶（ALT）和琥珀酸脱氢酶（sorbitol dehydrogenase, SDH）活性的增加，其效果比临床上常用的联苯双酯（biphenyl dimethylester, DDB）更明显^[35]。并且通过调节肝脏线粒体在正常和四氯化碳条件下 GSH 的氧化—还原平衡，提高了线粒体谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase, GR）的活性。五味子乙素能够抑制四氯化碳在的肝内生成的自由基，从而降低脂质过氧化作用，减轻肝损害^[36]。五味子醇提物和从五味子中分离出的五味子甲素、乙素、丙素、醇甲、醇乙、酯甲和酯乙均有不同程度的降低四氯化碳、硫代乙酰胺和乙炔雌二醇环戊醚引起的血清转氨酶升高作用，减少小鼠肝损伤^[37]。

2. 诱导肝微粒体细胞色素 P-450

南五味子、北五味子和红花五味子中分离的 18 种化合物对肝脏损伤作用进行了研究，发现其中的 15 种对四氯化碳引起的小鼠的肝损伤有明显的保护作用。五味子中的多种成分能明显诱导小鼠和大鼠肝微粒体细胞色素 P-450（cytochrome P-450, CYP）活性，使 NADPH—细胞色素 C（cytochrome C, Cyt C）还原酶、微粒体蛋白增加，增强肝脏的解毒功能，提高机体对氧自由基损伤的抵抗能力。

3. 促进肝蛋白质和肝糖原的生成

五味子能促进干蛋白的生成，对四氯化碳、半乳糖胺和乳清酸所致小鼠肝损伤模型有保护作用，并发现其对抗碱性肝蛋白（BCP）抗体、抗肝特性蛋白（LSP）和短小棒状杆菌苗及脂多糖诱发的 3 种新的免疫肝损伤，在明显降小鼠血清丙氨酸转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）活性同时，显示抑制肝损伤的病理变化^[38]。研究表明，北五味子粗多糖可使肝损伤小鼠升高的谷丙转氨酶显著下降，可能通过抗氧化作用保护了肝细胞膜，粗多糖可使四氯化碳肝损伤小鼠肝糖元含量显著升高，提高机体的能量贮备，有利于抵御外来有害物质对肝脏的损害^[39]。

4. 抑制四氯化碳、酒精等毒性

现代人交际应酬繁忙，餐桌上不免会小酌两杯，长期下来，有的人便形成了酗酒的习惯。但是，喝酒会增加血浆活性氧代谢物（reactive oxygen metabolites, ROM），提高身体氧化压力，引起多种疾病并加速衰老。长期食用五味子乙素能提高机体的抗氧化水平，如 GSH、SOD、GR 水平，降低肝细胞脂质过氧化产物丙二醛（malonaldehyde, MDA）

的生成，降低氧化压力下热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)25 和 70 的表达，显著降低血浆活性氧代谢物(ROM)浓度(图 1)，有效对抗慢性酒精毒性，从而保护身体的各个脏腑，免受酒精的伤害^[40]。此外，五味子对四氯化碳引起的肝毒性作用尤为显著，除了通过以上几点抵御四氯化碳毒性外，北五味子粗多糖还能显著缩短四氯化碳中毒小鼠戊巴比妥钠睡眠时间，抑制四氯化碳与肝微粒体脂质共价结合，也提示其对四氯化碳肝损伤有良好的保护作用^[41]。

5. 抑制病毒性肝炎

病毒性肝炎是由肝炎病毒引起的，目前认为病毒性肝炎至少有五型，即：甲型、乙型、丙型、丁型和戊型。在临床上，常见和发病率最高的是甲型和乙型肝炎，因此对人类的危害较大。我国是乙肝高发流行区，约有 40%~60% 的人群受过 HBV 感染，而其中的 60% 以上为慢性肝炎患者，而受 HBV 慢性感染的人群发生原发性肝细胞癌的相对危险性至少增加 100 倍，因此乙型肝炎是危害人口健康的主要肝病，已经引起医学界的高度重视。中医学没有肝炎的病名，自古以来只是根据肝炎的一系列临床表现辨证施治，直到清代温病学说的问世，中医才从理论与方法上进一步完善了对肝炎治疗。临床研究显示，五味子对患有慢性肝炎者尤其有效，对肝炎的治疗有效率达 76%，而且没有任何副作用。五味子具有消炎作用，能防止肝脏损伤，激活合成代谢过程以促进受损肝细胞的修复，并能增强脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成物和鸟胺酸脱羧酶(ornithine decarboxylase)的活性，再生肝脏细胞。这可能就是五味子治疗肝炎的机理所在。

2.6 五味子对肾脏的作用

脑与肾的关系密切，中医认为脑为髓之海、肾主骨生髓，肾虚则髓不实，故而产生神经衰弱、失眠、记忆减退、耳聋、耳鸣、眼花、头晕等症。因此，补脑须补肾，肾不虚则脑必健。中医所指的肾涉及现代医学的泌尿、生殖、内分泌、中枢神经及血液等系统，而各地学者对中医肾病的研究，主要集中在肾主水与肾脏的水液代谢之间的关系方面^[42, 43]。《素问·逆调论》说：“肾者，水脏，主津液。”即肾为水脏，主水，具有主宰和调节人体津液代谢平衡的功能，依靠肾阳的气化蒸腾，温煦转化，对肺、脾、三焦、膀胱、小肠等参与水液代谢的脏腑起主导作用。其次，肾有“先天之本”、“生命之根”之称，其最重要的功能之一是藏精。精有先天和后天之分，它的主要功能是：负责人体

的生长发育与生殖，是生命活动的基础物质；能调节脏腑之精，供其活动需要；能生髓、养骨、补脑，并参与血液的生成，提高机体的抗病能力。

当以肾精为物质基础的功能活动遭受损伤或功能活动失常时，人体就会发生各种病症。古人认为“肾病多虚证”，因此可以把肾虚看成是一切肾脏发病的病理学基础。“精气夺则虚”，所以肾虚的本质是肾的精气不足。在临床无论是肾脏病的水肿、蛋白尿，还是肾脏病所表现的淋浊、癃闭等都与肾虚病理有着不可分割的联系。补肾之法，应以双补为基础，滋阴与扶阳相兼顾，以促其互生互化之机，在临床用药方面须选温柔之品，温以通阳，柔以养阴，温柔相合，刚柔相济，则能阳气自复，阴精自生^[44]。而五味子对肾脏的作用表现为：

1. 补肾涩精，滋阴益肾

有临床医生认为五味子性温、味酸，可将 3 到 5 克五味子文火炒至微焦后，与适量绿茶和蜂蜜一起用沸水冲泡 5 分钟，制成五味子茶，常饮可振奋精神、补肾益肝。

2. 抑制药物肾毒性

日常使用的大量食品、药品在经过消化、代谢以后，它们的代谢终产物都要经过肾脏随尿液排出，因此肾脏每天要处理大量的物质，而某些代谢产物对肾脏有潜在毒性。健大霉素（gentamicin）是一种氨基苷类抗菌素，用于治疗革兰氏阴性细菌感染，亦存在肾毒性。我们实验室的最近研究显示，长期服用五味子乙素（1~10 mg/kg，15 天）能强化肾脏线粒体抵御健大霉素引起肾毒性的作用^[45]。经过比较发现，五味子乙素（schisandrin B, Sch B）组在健大霉素攻击下肾脏线粒体的抗氧化水平及其功能结构状态都有所改善，其中五味子乙素通过提高还原型谷胱甘肽（GSH）、维生素 E（或称 α -生育酚， α -tocopherol， α -TOC）的水平和锰超氧化物歧化酶（Mn-superoxide dismutase, Mn-SOD）的活性（表 1），减少钙离子负荷和细胞色素 C 的释放，并抑制钙离子诱导线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore, MPTP）的开放，改善线粒体抗氧化能力和保存线粒体结构的完整性，使血浆肌氨酸酐（creatinine）和血尿素氮的含量下降，达到抵御自由基攻击、保护肾脏的目的^[45]。

3. 防止糖尿病肾病副作用

糖尿病肾病属中医消渴肾病，是糖尿病常见而难治的微血管并发症，已成为糖尿病患者的主要死因之一。有报告显示，氧化压力可能促进糖尿病肾病的进展。GSH 抗氧化系统在细胞防御自由基及其他氧化物质的损伤上担负着重要作用，如链脲佐菌素 (streptozotocin) 能诱发大鼠糖尿病，伴随着肝脏谷胱甘肽抗氧化体系下降的副作用，如 GSH、GR、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PDH)、谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione S-transferases, GST) 和谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -glutamylcysteine synthetase, GCS) 的变化。由于五味子能提高机体多组织的 GSH 抗氧化体系，因此，能保护由于代谢、排泄链脲佐菌素等药物引起的氧化损伤^[46]。

2.7 五味子对皮肤的作用

皮肤病同其他各种疾病一样，在中国医学中也有十分丰富的记载，但皮肤病在古代没有形成专科，它隶属于外科范畴，有关皮肤的论述，多散见于各种外科文献中。社会进步使物质生活变得丰富多彩，人的平均寿命也有很大的提升，如何预防衰老已经成为现代人越来越关心的话题。作为人体的第一道防线，皮肤不仅要抵御风吹雨打，还肩负着调节呼吸、体温和汗液代谢的重任。虽然身体各脏器的功能活动都将直接影响到皮肤的生理状态，但皮肤与肺的关系尤为密切^[47,48]。《素问》有云：“肺主身之皮毛。”“肺者，……其华在毛，其充在皮。”肺与皮肤、汗腺、毫毛的关系可以从两个方面来理解：一、肺主气，肺气宣发使卫气和气血津液输布到全身，滋养皮毛；二、肺司呼吸，而皮毛上汗孔散气和排泄汗液皆由肺调节，用散气或闭气的方式以调节体温，并配合呼吸运动。五味子能“收肺气”，据《本草经疏》记载：“五味子主益气者，肺主诸气，酸能收，正入肺补肺，故益气也。其主咳逆上气者，气虚则上壅而不归元，酸以收之，摄气归元，则咳逆上气自除矣。”所以，内服五味子能通过补肺来改善皮肤状态。

无论是预防皮肤衰老或在皮肤病的治疗中，外治法是不可缺少的。《医统源流》中说：“外科之证，最重外治。”中国医学在漫长的医学实践中，除了使用药物还积

累了大量独特而又有效的外治方法，如针灸、拔罐、穴位注射、划耳、烟熏、热烘、药浴等^[49]。五味子可以由内而外的滋养皮肤，据《本草新编》记载“五味子治疮疡溃烂，皮肉欲脱者：五味子炒焦，研末，敷之，可保全如故。”中国就有使用自制五味子生肌象皮膏治疗慢性下肢溃疡疗效显著的报道。

五味子对皮肤的保护作用机制如下：

1. 消炎作用

五味子的木脂素类提取物能抑制表皮细胞增殖，并降低紫外光引起的环氧化酶 cyclooxygenase, COX-2)催化的前列腺素(prostaglandin)产生，减少 COX-2 在角质细胞(keratinocytes)的表达^[50]。因此，五味子的木脂素类提取物能预防或治疗皮肤增生和发炎

五味子能抑制 IgE-抗原化合物引起的小鼠被动性皮肤过敏反应(passive cutaneous anaphylaxis reaction)^[51]。有学者发现，含五味子的草本方剂(Bakumijogan)能降低螨体抗原(mite-antigen)处理小鼠的异位性皮炎(atopic dermatitis)^[52]。五味子还能通过阻断 RAW 264.7 巨噬细胞的 NF- κ B、JNK 和 p38 的活性，抑制 NO 的产生和 PGE2 的释放，并减少 COX-2 和诱导型 NOS 的表达，达到消炎的作用^[53, 54]。五味子能抑制 I κ B α 的分解，预防 LPS-诱导的巨噬细胞炎症^[54]。含五味子的方剂（五味地龙汤）能抑制哮喘豚鼠炎性细胞的浸润和传播，逆转血浆 LTB4 水平^[55]。

五味子酯甲的抗炎能力是通过下调 LPS-预处理的 RAW 264.7 巨噬细胞 NF- κ B 和 MAPK 信号传导，阻碍 TNF- α 引起炎症反应^[56]。五味子乙素和五味子丙素能通过阻断 LPS 诱导的 p38、ERK1/2 和 JNK 磷酸化，显示抗炎活性^[57]。从五味子中分离的 α -iso-cubebenol 能降低 LPS 诱导的 MAPK 活性，从而阻断 LPS 诱导的發炎介质^[58]。

2. 抗氧化，抵御自由基的侵害

五味子乙素能增加正常人包皮成纤维细胞(human foreskin fibroblasts)中的 GSH 水平，并通过抑制阳光辐射引起的 GSH 水平下降和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放，达到抵御氧化损伤的作用^[59]。此外，不仅五味子乙素，五味子的另一活性成分——五味子丙素和五味子乙素一样能降低阳光辐射下人包皮成纤维细胞弹性蛋白酶(elastase)的活性和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)的表达^[59]。

五味子乙素和五味子丙素能逆转太阳照射导致的细胞 GSH、维生素 E 水平和抗氧化酶活性的改变，并抑制脂质过氧化，从而保护实验大鼠皮肤，减少由太阳照射造成的氧化损伤。五味子乙素和五味子丙素的保护作用，是与大鼠皮肤微粒体中细胞色素 P-450 (CYP) 代谢产生少量自由基作为激发信号有关。产生的自由基表现为促氧化效应 (Pro-oxidant action)，从而激发了皮肤 GSH 抗氧化体系，形成了一堵坚固的抗氧化防御体系墙^[60]。

2.8 五味子的抗溃疡作用

五味子提取物能有效抑制胃溃疡，减少胃液的分泌和酸度，对多原因引起的胃溃疡都有明显抑制作用。另一方面，五味子在不影响胃蛋白酶 (Pepsin) 活性的前提下，对组织胺 (histamine) 和四肽胃泌素 (tetragastrin) 引起的胃酸分泌亢进有抑制作用，但对碳酸胆碱 (carbachol) 和脱氧葡萄糖 (deoxyglucose) 的刺激无明显效果^[65]。

五味子素、异五味子素或脱水五味子素对大鼠应激性溃疡有显著的抑制作用。脱氧五味子素还对幽门结扎性胃溃疡 (pylorus ligated gastric ulcer) 和阿司匹林 (aspirin) 损伤性胃溃疡有治疗作用，且均呈现良好的剂量依赖性关系。五味子的乙醇、乙醚提取物、三萜酸 (triterpenoids) 和木脂素也能保护大鼠免受幽门结扎性胃溃疡的伤害。三萜酸和木脂素对消炎痛和无水乙醇引起的胃黏膜损伤也有较好的保护作用，而五味子乙醚提取物只能对后者有较好的预防作用。

2.9 五味子的抗菌作用

体外实验显示，五味子乙醇浸液对炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、白色葡萄球菌 (*Staphylococcus albus*)、伤寒杆菌 (*Typhoid bacillus*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*) 等均有抑制作用；五味子煎剂则对绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌、福氏痢疾杆菌 (*Shigella flexneri*)、伤寒杆菌具有抑制作用^[66]，其作用原理可能与五味子和两性霉素 B (amphotericin B) 一样含有多烯类化合物有关。多烯类化合物能与真菌细胞膜的固醇 (主要是麦角固醇 (ergosterol)) 不可逆结合，从而破坏真菌的正常代谢，并抑制其生长。皮肤癣菌 (dermatophyte) 对 10% 的五味子浸液很敏感，可作为一种浅表抗真菌药，但由于深部真菌对药物的耐受力较强，所以效果不明显^[67]。

2.10 五味子的抗癌作用

五味子乙素和五味子丙素能使人类肝癌细胞和人白血病细胞大幅度凋亡^[68-71]，抑制人乳腺癌细胞的生长和细胞周期，其作用在雌激素受体阳性细胞中得到进一步的证明^[72]。五味子乙素还能降低腺癌细胞在紫外光照射后的存活率，选择性抑制 DNA 损伤细胞中 ATR 蛋白激酶(一种 DNA 修补酶)的活性，这些都能有效运用于癌症的治疗^[73, 74]。此外，五味子乙素是目前发现的唯一的一种具有双重 P-糖蛋白(P-glycoprotein)和多药耐药相关蛋白-1(multidrug resistance-associated protein 1)抑制作用的心血管保护剂。因此，五味子在治疗癌症，特别是对具有多药耐药性癌症的治疗方面引起了越来越多的学者们的兴趣^[75-81]。不仅如此，五味子的木脂素成分还能抑制 P-糖蛋白介导的人肠道细胞药物流出^[82]，使原本作为 P-glycoprotein 的抗癌药物能更有效吸收。这些具有抗耐药活性的木脂素(如五味子甲素和五味子乙素)在结构上也存在共性——R-芳基构型和在碳-8 位缺乏羟基^[83]。

最新研究发现口服五味子乙素(25 mg/kg)能抑制细胞色素 3A 和 P-糖蛋白，从而增加三倍抗肿瘤药物紫杉醇(Paclitaxel)的口服生物利用度^[84]。与逆转药物耐药机理不同，R-联芳构型木脂素的细胞毒性与 S-联芳构型的相似^[83]。但是，用人类结肠癌细胞研究五味子的构效关系时，发现 S-联芳构型的 gomisins N ((-)-五味子乙素的日本名称)与增加抗增殖能力有关。然而，当在碳-7 位存在羟基时(如五味子素)，五味子的抗增殖能力减弱，甚至消失。此外，当碳-12 和碳-13 位之间出现了一个次甲二氧基(methylenedioxy)，也能提高抗癌能力。五味子甲素和(-)-五味子乙素是存在于五味子中对癌细胞毒性最大的木脂素。

2.11 五味子增强身体机能的作用

服用五味子能帮助运动员抵抗疲劳，增加持久力，提高比赛表现^[85]。研究证明，喂食了五味子提取物的马能更快的完成竞赛^[86]。除此以外，五味子提取物还能降低表现差的马血清中肝脏转氨酶(transaminase)和肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)活性，治疗肌肉损伤^[87]。同样，五味子提取物能对抗大鼠运动引起的肌肉损伤，增加小鼠的耐力^[88, 89]。五味子还能增加 Hsp25、Hsp70 的表达，继而进入体循环产生适应原样作用^[90]。

2.12 五味子对抗氧化损伤的非特异性组织保护作用

前文提及，五味子乙素能保护心脏、肝脏、脑和肾脏，使其免受氧化损伤。其保护作用机制是降低线粒体对钙离子引起的膜通透性转换敏感度，达到预防细胞凋亡的作用^[91-94]。

在东方医学中，五味子乙素也被用于维持血管健康，特别是改善绝经后妇女的血管病变。从五味子中分离的五味子醇甲能以 NO 依赖性和非依赖性的方式舒张大鼠胸主动脉，作用是由激活雌激素受体(estrogen receptor)，并诱导钙离子依赖性内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活化而实现的^[95-97]。

五味子醇甲还能保护 D-氨基半乳糖(D-galactosamine)和脂多糖(lipopolysaccharide)造成的小鼠急性肝衰竭^[98]，而且五味子与其它抗氧化物的联合使用还能治疗慢性丙型肝炎^[99]。此外，五味子乙素能保护大鼠肝脏，对抗氯化汞的细胞毒性^[97]，并抑制四氯化碳引起的小鼠肝毒性^[100]。

五味子己烷提取物和在环辛二烯环(cyclooctadiene ring)上含有亚甲二氧基(methylenedioxy group)和羟基(hydroxyl group)芳香环(aromatic ring)的活性木脂素，能以剂量依赖方式抑制乙酰胆碱脂酶(acetylcholinesterase, AChE)的活性^[101]，并能逆转大鼠的记忆障碍^[102]。近期的研究显示，含苯酚结构的五味子成分能对抗过氧化氢诱导的神经细胞凋亡^[103]。此外，五味子乙素能保护大鼠大脑皮质神经元免受 A β 1-42 毒性，它的保护作用与线粒体介导的信号传导和抗氧化反应有关^[104]。五味子的木脂素成分能调节细胞内钙离子浓度，降低神经元细胞膜电位，保护神经细胞^[105]。

2.13 五味子的其他药理作用

早期研究显示五味子乙素及其同类物能抑制大鼠肝脏酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶(acyl-CoA-cholesterol acyltransferase)的活性^[106]。五味子乙醇提取物及五味子乙素能降低高脂/高胆固醇饮食小鼠的肝脂质水平^[107, 108]。含五味子的草药配方(生脉散)也能减少高胆固醇饮食大鼠肝脂质和脂质过氧化物的含量^[109]。最近研究显示，在联苯环辛二烯(dibenzocyclooctadiene)骨架上存在一个苯甲酰基(benzyol group)或巴豆酰基(tigloyl group)的木脂素，如五味子酯甲和五味子酯丁，能完全抑制从鸡中分离的肝脏脂肪酸合成，并呈现剂量依赖关系^[110]。

古代有文献记载五味子能治疗消渴症，也即今天的糖尿病。现代实验发现，五味子里的多种成分，包括（-）-五味子乙素、gomisin J、五味子醇甲和五味子丙素，能显著促进基础葡萄糖摄取量，且（-）-五味子乙素比治疗糖尿病的常用药文迪雅 (Avandia, or Rosiglitazone) 效果更佳^[111]。

五味子醇甲不仅能引起内皮依赖性 (endothelium-dependent) 胸主动脉松弛，还能以非内皮依赖性 (endothelium-independent) 方式松弛胸主动脉。它对血管收缩的抑制作用与其抑制离体去内皮大鼠主动脉 Rho A/Rho 激酶通路有关^[112]。富含木脂素的五味子提取物以及五味子甲素和五味子乙素，都能刺激成骨细胞 (osteoblasts) 的增殖和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 的活性^[113]。

五味子乙素及其同类物对细胞色素 CYP3A4 的抑制作用，与 CYP 介导的反应有关^[114, 115]。近期研究显示，虽然单剂量的五味子木脂素类提取物抑制肝脏和肠的 CYP3A4，但多剂量却提高肝脏和肠的 CYP3A4。此外，五味子乙素及其同类物能激活外源孤儿核受体和孕激素受体 (xenobiotic orphan nuclear receptor 和 pregnane X receptor)，从而加快了抗凝剂华法令 (warfarin) 的代谢^[116]。

我们发现局部使用五味子乙素和五味子丙素能提高 GSH 抗氧化体系的功能，保护实验大鼠皮肤，减少由太阳照射造成的氧化损伤^[60]。不仅如此，从五味子果实中分离的 1-氧-甲基-呋喃果糖 (1-O-methyl-fructofuranose, 1-OMFF) 能抑制 B16F0 黑色素瘤细胞中黑色素 (Melanin) 的合成和酪氨酸酶 (tyrosinase) 的活性。1-OMFF 抑制黑色素瘤形成的作用是与下调小眼相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor) 及其下游信号分子，从而激活 MEK/ERK 或 PI3K/Akt 通路有关^[117]。

3. 五味子乙素的最新药理学研究

3.1 对心脏、肝脏的重点研究

我们的早期实验发现，五味子果实中的五味子乙素能提高线粒体制造细胞能量的能力^[139]，增强细胞的抗氧化防护作用及促进热休克蛋白质的形成^[141, 142]。结果亦显示五味

子乙素可使线粒体抵抗“线粒体通透性转换”（MPT）的能力增强, MPT 是一个能导致细胞坏死及凋亡的过程^[91, 140]。这些数据为五味子乙素能够成为天然护心药, 提供了坚实的实验基础。

在早期实验的基础上, 我们重点研究了五味子的活性成分——五味子乙素对心脏保护作用的分子学机理, 观察大鼠心脏线粒体对钙离子激发的膜通透性转换敏感度的影响。实验结果显示, 心肌缺血/再灌注损伤能增加线粒体对钙离子激发的 MPT 敏感度, 而且这与线粒体内钙离子浓度和自由基数量增加, 以及细胞色素 C (Cyt C) 的释放有关。服用五味子乙素的实验大鼠能抵抗心肌细胞遭受心肌缺血/再灌注损伤, 其作用机制正是降低了线粒体对钙离子激发的膜通透性转换敏感度^[91, 140]。

科学是不断延伸的, 对五味子的研究也一样。为了更进一步寻找五味子乙素对心肌细胞的保护作用机制, 我们比较了五味子乙素的两个立体异构体——(±) γ -五味子素和(-)-五味子乙素对 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧引起的细胞凋亡的影响, 并检测了细胞 GSH 水平、钙离子诱导的 MPT, 以及心肌细胞线粒体膜电位值在正常或缺氧/复氧条件下的变化。实验结果显示, (±) γ -五味子素和(-)-五味子乙素均能随浓度的增加而降低缺氧/复氧引起的细胞凋亡, 并且(-)-五味子乙素的保护作用更优。但是, 当浓度达到或超过一定值(7.5 $\mu\text{mol/L}$)时, 它们的细胞保护作用都有所下降。此外, 通过记录(-)-五味子乙素预处理对心肌细胞缺氧/复氧诱导的线粒体内 Cyt C 的释放, 以及随后的半胱天冬酶-3 (caspase-3) 的活性和其底物多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerase) 裂解的影响, 深入探讨药物抗细胞凋亡的作用机制, 并进一步获得五味子乙素对心肌细胞保护作用的实验依据^[91, 141]。

心肌的缺氧/复氧还会引起细胞氧化还原状态失衡, 使 GSH 水平下降, 而五味子乙素则能提高细胞 GSH 的水平, 从而对心肌细胞发挥保护作用。由于缺氧/复氧损伤会增加钙离子诱导的 MPT (MPT pore) 开放, 并降低心肌细胞线粒体膜电位值, 五味子乙素能在正常和氧化损伤条件下, 降低细胞对钙离子诱导的 MPT 敏感度并增加膜电位值^[91, 141]。

总结以上, 五味子乙素通过增加细胞 GSH 水平、降低细胞对钙离子诱导的 MPT 敏感度, 保护实验动物(大鼠)心脏缺血/再灌注和心肌细胞缺氧/复氧所造成的损伤。

除了对心脏做了大量研究, 近年来, 我们实验室就五味子乙素的肝保护作用也做了反复的实验。实验证明, 五味子乙素能加强线粒体抗钙离子引致的损害, 降低细胞对钙

离子诱导的 MPT 敏感度, 舒缓四氯化碳引起的血浆琥珀酸脱氢酶 (SDH) 升高, 继而防止细胞因受到刺激而凋亡^[92, 94]。五味子乙素亦不同于其它的抗氧化物直接消除自由基, 而是提高线粒体自身防御自由基的能力, 通过增加细胞 GSH 水平来抑制脂质过氧化, 促进实验小鼠肝功能的恢复^[32, 33, 36]。另外, 五味子乙素亦能透过增加抗细胞凋亡的调控因子之一——Hsp 70 的形成来抑制免疫分子引起的细胞凋亡^[118, 143]。这些研究结果支持了长期以来五味子作为补肝中草药的应用, 以及五味子乙素的护肝作用。

为了更深入地研究五味子乙素对肝脏抵抗不同的氧化损伤, 我们选取了 AML12 肝细胞比较五味子乙素的两个立体异构体——(±) γ -五味子素和 (-)-五味子乙素对缺氧/复氧引起的细胞凋亡的影响。实验结果显示, 低浓度 (2.5~5 $\mu\text{mol/L}$) 比高浓度 (7.5 $\mu\text{mol/L}$) 的五味子乙素能更好地抑制氧化压力导致的细胞 GSH 耗竭, 降低钙离子诱导的 MPT 转变, 防止线粒体去极化, 维持适当的离子梯度和膜电位值, 抵御肝细胞缺氧/复氧变化引起的线粒体氧化磷酸化解耦联, 甚至线粒体严重肿胀而导致的细胞凋亡^[92]。与此同时, 五味子乙素也能保护甲萘醌引起的氧化损伤, 而且五味子的保护作用能被谷氨酰半胱氨酸合成酶 (GCS) 抑制剂丁胱亚磺酰亚胺 (L-buthionine-[S,R]-sulfoximine, BSO) 或谷胱甘肽还原酶 (GR) 抑制剂双氯乙亚硝脒 (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrourea, BCNU) 减弱。我们的研究显示, 小鼠连续三天用五味子乙素 (1 mmol/kg) 灌胃, 能提高黄递酶 (diaphorase) 的活性, 降低血浆 ALT 的活性、抑制丙二醛 (malondialdehyde) 含量的升高, 从而保护肝脏免受氧化伤害^[30]。此外, 通过研究五味子乙素对 AML12 肝细胞 GSH 合成和再生的影响, 进一步说明了五味子对肝脏的保护作用还与提高 GSH 水平有关^[36]。

通过建立不同的氧化损伤模型, 我们为五味子乙素的保肝作用提供了确实可靠的体内和体外实验证据, 使五味子的肝脏解毒功效不再停留在经验阶段, 而是使用现代科学技术从分子水平上揭示了使其作用机理。

而在对五味子的大脑保护作用方面, 我们发现五味子乙素能通过提高大脑组织的抗氧化能力, 从而降低氧化刺激后脑细胞的死亡率, 达保护脑细胞的作用^[10, 144, 145]。在三丁基过氧化氢 (tert-butylhydroperoxide, tBHP) 引起的小鼠脑氧化损伤模型上, 我们进一步研究了五味子乙素对脑抗氧化能力的影响^[145]。三丁基过氧化氢会引起大脑脂质过氧化, 使 GSH 水平急剧下降, 并抑制谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 的活性, 极大的损

害了 GSH 抗氧化水平。小鼠连续用五味子乙素 (1~2 mmol/kg) 灌胃三天之后, 在接受 tBHP 刺激五分钟后明显抑制大脑脂质过氧化, 并提高 GSH 的抗氧化水平。一小时以后, 高剂量五味子乙素组小鼠的各项生化指标恢复到正常水平。

此外, 有证据表明线粒体是氧化压力引起细胞凋亡的重要通路。如上所述, 氧化压力可引起 MPTP 开放, 导致许多前凋亡蛋白如 Cyt C、黄素蛋白凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF)、核酸内切酶 G (endonuclease G) 等释放到细胞质中形成凋亡小体, 继而激活半胱天冬酶级联效应, 最终导致程序性细胞死亡。因此, 减少自由基诱导 MPT 可抑制细胞凋亡。我们的实验发现^[10], 长期服食 (1~30 mg/kg, 15 天) 五味子乙素能保护大脑免受缺血/再灌注损伤, 其作用是通过增加大脑线粒体抗氧化能力, 以及维持线粒体结构的完整性等两个方面实现的。前者表现为提高 GSH、维生素 E 的水平和 Mn-SOD 的活性; 后者则是通过减少钙离子负荷和 Cyt C 释放, 以及抑制钙离子诱导 MPTP 的开放。

3.2 五味子的抗衰老作用

生老病死是人生丰富多彩而又曲折难以抗拒的过程。随着科学不断地进步, 人类平均寿命有了显著增长。以中国为例, 解放后仅半个世纪, 中国人的平均寿命从 35 岁激增至 70 岁。实行计划生育后, 提倡一对夫妇只生一个孩子, 导致了老龄人口的增长率远大于出生率, 其结果就是中国的老龄化速度比其他国家要快得多^[147, 148]。充满疾病的晚年不仅为自己带来痛苦, 而且也给家庭带来沉重的精神和经济负担。因此, 只有在健康的前提下, 长寿才是幸福的。现代的科学已经不再是一味的追求寿命增长 (life-span), 而更着重于健康的长寿 (health-span), 即提高老年人的生命质量。

自古以来, 中国历代医药学家都重视养生之道, 提倡锻炼身体, 讲究饮食文化, 而最主要的就是靠药物和食物补充精力和增强体质。从历史角度看, 最广为人知的追求长生不老的人当数秦始皇、汉武帝, 他们也是服食养生、抗衰延老药的倡导者。据《史记》、《汉书》记载, 秦、汉时期有几十种药物被列为有抗衰老之功效的药品, 如茯苓、菟丝子、射干、女贞子等, 它们多被东汉以后成书的《神农本草经》、《抱朴子》列为“延年”之品而收载。《神农本草经》是中国乃至世界上现存的第一步以研究传统抗衰老药物为主的著作, 该书将药物分为上、中、下三品, 其中的上品药实为神仙服食长生不老药之总结。其最值得称道的是, 在当时迷信盛行的社会环境下, 《神农本草经》记载的诸多

确有抗衰延老作用的动植物药，为抗衰老文化的发展奠定了基础^[149, 150]。在此巨著中也有对五味子“主益气，咳逆上气，劳伤羸瘦，补不足，强阴，益男子精。”抗衰老作用的记载，说明人们对五味子的抗衰老作用认识由来已久。

虽然与中医药抗衰老漫长的历史相比，西方医学有关抗衰老研究的时间很短，但是，它们利用细胞和分子水平角度的研究对于阐明衰老机制具有重要意义。现在被人们普遍接受的与衰老有关的学说包括自由基学说、基因调控学说、脂褐素学说、神经内分泌学说、端粒酶学说等，而最具影响力的，要数 1956 年由美国学者 Harman 提出的自由基学说。自由基是一类具有不成对电子的原子或分子，有很高的氧化性，它产生后会迅速与身边的蛋白质、脂质或核酸反应，导致了大量生物酶失活、细胞膜结构被破坏或基因损伤，其危害是巨大的。与之相对应，我们的机体也有一套抗氧化防御机制，如抗氧化物酶能催化自由基反应生成低活性的产物，抗氧化剂能直接与自由基结合来消除自由基，DNA 修复系统能自动修复自由基引起的损伤^[18]。而值得注意的是，自由基对健康的作用是一把双刃剑，生物体的氧自由基有其特殊的生理意义，它参与了信号传导、细胞免疫等过程，彻底的清除自由基不仅不能预防衰老，还会引起细胞信号中断等问题。因此，现代抗衰老研究的目标应该立足于维持氧化和抗氧化之间的平衡^[147]，这与中医药理论追求阴阳平衡的观点是一致的。

香港科技大学生花了近三年时间研究五味子的抗衰老作用，观察实验小鼠出生后第 36 个星期（相当于人类壮年期）开始进食添加了五味子乙素的饲料直到其自然死亡^[144]。实验结果令人鼓舞，不仅长期进食含五味子乙素饲料小鼠的各脏腑线粒体抗氧化状态得到提高，而且随年龄增加引起的线粒体结构破损和功能逐渐退化现象也得到有效改善。更重要的是，无论是雄性还是雌性的实验小鼠的寿命都显著增加。而且更生理指标也显示，服用五味子能提高机体各脏腑的抗氧化能力，这间接反映了抵御疾病的能力。综上所述，长期服用五味子乙素能预防身体多器官抗氧化能力退化，从而延缓衰老，增加寿命，减少老年疾病，实现了健康的长寿目的。

五味子的抗衰老作用机制如下：

1. 保护“气”之源——线粒体

作为细胞发电机，线粒体除了是机体能量的源泉，同时还是体内 90% 自由基的产生地。线粒体结构和功能完整性的逐渐瓦解是线粒体衰退的显著特征，同时导致了细胞功

能下降，对大脑、心脏等高能量消耗器官的影响尤为显著^[19, 151, 152]。线粒体衰退伴随着自由基的增加，使细胞更容易步向程序式死亡(programmed cell death)，或称细胞凋亡(apoptosis)^[153]。和年龄有关的疾病，包括心血管疾病和神经退行性疾病的主要发病机理都与线粒体功能异常，继而产生过量的自由基有关^[154]。常见过氧羟自由基是含氧并具极高活性的自由基，它能介导膜脂质的连锁反应，当它在线粒体中产生后，就会迅速破坏线粒体膜结构，使线粒体释放细胞凋亡蛋白 Cyt C。

“气”为生命之本，而线粒体和 ATP 则分别是“气”的来源和存在形式，古人常说“气绝身亡”中的“气”不是单纯指氧气，而是指当一个人线粒体受损时不能提供能量。因此中医“补气”也即在提高线粒体产能的同时，促进其抗氧化防御能力。大量的动物、细胞实验发现五味子的“补气”作用是非特异性地存在于多个器官，是一个具有抗衰老潜力的药物，它不仅能提高线粒体功能和结构的完整，还能提高线粒体产能(ATP-generation capacity, ATP-GC)的能力。

2. 提高机体抗氧化体系

前文提及，一些补益类中药能促进线粒体产生“气”的同时，增强细胞抗氧化能力。因此，为了更好的运用生物化学理论阐释五味子对“气”的补益作用，本文重点研究五味子中含量最高的活性成分木脂素——五味子乙素对年老小鼠的心脏、肝脏、脑和肾脏细胞线粒体的抗氧化能力，以及线粒体生产 ATP 能力的作用^[144]。北五味子，顾名思义就是带有五种味道之果实。在传统中药学中，五味子是主治肝脏疾病的草药。我们的实验室研究显示，五味子乙素能增强线粒体的功能及抗氧化能力，对身体的多个组织器官起到保护作用。近年的研究结果证实^[144]，不论是年轻或年老的老鼠，长期接受低剂量的五味子乙素后，心脏、肝脏、大脑、肌肉和肾脏的线粒体功能都获得良好的改善。

衰老能使多个组织线粒体的抗氧化状态逐渐下降，随着年龄增加，细胞的氧化代谢物也会不断累积，但线粒体自身也具有抗氧化防御体系，如 SOD 能催化线粒体中的超氧阴离子自由基生成的过氧化氢，而 GPX 能催化过氧化氢与 GSH 反应，促进过氧化氢分解。此外，GSH 和维生素 E 能通过与膜脂质中过氧羟自由基结合而消除自由基，从而保护线粒体结构不被自由基破坏，防止细胞凋亡。但是年龄增加引起的线粒体抗氧化能力受损不可避免的加剧了线粒体自由基的产生，并进一步减慢了线粒体生产 ATP 的能力。由于线粒体的 GSH 水平对保持线粒体氧化还原平衡和抗氧化防御起了重要作用，因此五味子

乙素增加线粒体中 GSH 水平的高低反映了其增加线粒体自我防御、抵抗自由基的能力大小^[144]。考虑到“线粒体退化”与衰老的关系，维持线粒体结构及机能的完整性对延缓衰老有着莫大的启示。实验结果显示，长期使用五味子乙素能减缓因年老引致的线粒体氧化物增加，提高线粒体抗氧化能力，维持线粒体结构和功能的完整^[4, 10, 144, 158, 159]。因此，维持线粒体的抗氧化水平成为预防保健的有效途径。

在过去的几十年年来，五味子乙素的药理作用一直被广泛研究^[4, 10, 144, 158, 159]。早期的数据显示五味子乙素能改善肝脏功能，在提高肝脏的解毒和再生能力方面尤为显著。我们的实验室率先用实验证明了五味子乙素具有保护心脏、肝脏、大脑、肌肉和肾脏免受自由基侵害的能力^[144, 158]。在探索五味子乙素通过什么机制去保护器官的过程中，揭示了其在增强线粒体功能的基础上，提高了抗氧化防御体系的作用^[10, 144, 159]，这两点也正是决定细胞存亡的关键所在。而在五味子乙素的几个立体异构体中，（一）五味子乙素的抗氧化效力是最强的^[91, 92, 141]。长期服用五味子乙素大鼠的大脑、心脏、肝脏和骨骼肌线粒体的抗氧化水平都有了显著的提高，体现为减少线粒体产生自由基，增加还原型谷胱甘肽（GSH）和维生素 E 的水平、提高谷胱甘肽过氧化物酶（GPX）及锰—超氧化歧化酶（Mn-SOD 的活性^[158]。

另一方面，五味子乙素亦能增加热休克蛋白质 (Hsp) 的形成^[2, 118, 142, 143]。它是受热或其他刺激时细胞合成的一类蛋白，它对防止蛋白质变性，使其恢复原有空间构像和生物活性意义重大。热休克蛋白质也是体内最主要的保护系统，能抵抗身体在受到刺激时所出现的不良反应。最近研究更发现，按照人一般服用保健品的剂量，我们给相当于人青年和中年的大鼠服用五味子乙素一段时间，发现五味子乙素能对抗由于年龄增加而下降的线粒体功能并增加细胞热应激反应^[158]。长期服用五味子乙素还能提高 Hsp 25, Hsp 70 在年轻大鼠各个器官和年老大鼠骨骼肌的表达，保护细胞^[158]。凭借这些潜能，五味子乙素有望能够成为“细胞保护者”的角色，用来预防或治疗因环境污染、过量运动及年龄老化而带来的疾病。

此外，线粒体退化会增加体内自由基的形成，导致细胞凋亡。一些患心血管病和神经衰退病等老年病的患者都被发现其线粒体功能不良，因此维持线粒体的正常运作和抗氧化能力便成为了保健产品研发的新方向。

3.3 五味子乙素抗氧化作用的机理

五味子乙素的抗氧化作用是通过增加线粒体 GSH 抗氧化体系实现的。因此,要研究五味子乙素的抗氧化作用,就必须了解它如何诱导 GSH 抗氧化体系。我们为五味子乙素的抗氧化作用提出了一个假说:五味子乙素经 CYP 代谢并产生少量的自由基,此生理数量的自由基能激活一条或多条信号转导通路,从而诱导 GSH 抗氧化反应和热休克反应,达到多器官的抗氧化作用。

根据此假设,我们以肝脏和心脏为主要研究对象,做了一系列的深入研究。文献记载,含亚甲二氧基(methylenedioxy)的化合物能被 CYP 代谢,含此结构的五味子乙素应该也能作为 CYP 催化反应的底物,被其代谢并产生少量自由基^[119, 120, 146, 160]。早期实验发现,喂食五味子乙素的大鼠血浆药物浓度能达到微莫尔数量级。取富含 CYP 的肝微粒体和心脏微粒体进行体外试验,10 $\mu\text{mol/L}$ 的五味子乙素就能促进 CYP 介导的还原型辅酶 II (NADPH) 氧化,此促进作用能被 CYP 的抑制剂氨基苯并三唑(1-aminobenzotriazole)所阻断^[161]。此外,体外实验也发现五味子乙素能在肝脏和心脏微粒体中产生随浓度递增的自由基,而且,增加的自由基能被抗氧化物和 CYP 抑制剂全部或部分消除。这证明了五味子乙素能被 CYP 代谢并产生少量自由基^[161]。

大量或爆发性的自由基能对细胞造成损伤,而生理剂量的自由基却是重要的细胞信号因子。它能通过对丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)的氧化还原作用调节细胞的生存和死亡。MAPK 级联是细胞内重要的信号转导途经,当它被细胞外的刺激因子激活后,通过不同转录因子磷酸化,调节特定基因的表达,将细胞外的刺激传递至细胞核,介导细胞的生长、发育、分化等一系列生理过程。MAPKs 分为三类,分别为细胞外信息调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK1/ERK2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)和 p38 激酶。各亚酶在不同刺激和不同的组织中表达的量也有所不同。

激活 MAPK 能增加转录因子 NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 在细胞核水平和抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE) 或称亲电子反应元件(electrophile response element, EpRE) 的活化。Nrf2 信号分子及其参与的 Nrf2-ARE 信号路径在机体受到外来刺激时,诱导多种 II 项解毒酶(phase II detoxifying enzymes)和抗氧化蛋白的基因表达,是机体抗氧化、解毒、抗凋亡的重要保护性信号路径。这些 II 项解毒酶和抗氧化蛋白包括 γ -谷氨酰半胱

氨酸合成酶 (GCS)、硫氧还蛋白-1 (thioredoxin-1)、谷胱甘肽硫转移酶 (GST)、NAD (P) H: 苯醌氧化还原酶 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase, NQO1) 和金属硫蛋白 (metallothionein) 等能调节细胞氧化还原状态, 抵抗氧化压力和毒害物质, 从而减轻自由基和亲电子物质介导的细胞损伤^[162, 163]。蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC)、MAPK 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 均参与 Nrf2 / ARE 信号转导的调控。我们实验室主要研究五味子乙素诱导的 MAPK/Nrf2/ARE 信号转导通路在心脏和肝脏抗氧化压力中的作用^[164, 165]。

首先, 15 μ mol/L (–)-五味子乙素呈现时间依赖性激活 MAPK, 并在药物处理六小时后达到峰值, 而且无论是心肌细胞还是肝细胞 ERK 亚酶的激活程度都比 JNK 和 p38 亚酶要高, 同时伴有细胞核中 Nrf2 水平的增高^[164, 165]。由于在正常情况下, Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 耦联, 并被固定在细胞质中, 只有当 Nrf2 与 Keap1 解耦联时才能使 Nrf2 激活并进入细胞核, 因此细胞核中 Nrf2 水平反映了 (–)-五味子乙素对 Nrf2 的激活程度。在 MAPK 被激活四小时后, 测得心肌细胞核中 Nrf2 水平增加了 70%, 肝细胞核中则增加了 87%。若使用 MAPK 亚基所对应的抑制剂, 我们发现 ERK 抑制剂能完全消除 (–)-五味子乙素引起的 Nrf2 活化, 而 p38 和 JNK 抑制剂的作用则相对较弱^[164, 165]。不仅如此, 当心肌细胞和肝细胞经 CYP 抑制剂或自由基消除剂预处理后, (–)-五味子乙素对 MAPK 和 Nrf2 的激活也消失。这说明了 (–)-五味子乙素激活 MAPK 和 Nrf2 路径是通过 CYP 代谢并产生少量自由基, 然后激发细胞信号传导。

然后, 细胞核中增加的 Nrf2 必引发 ARE 的激活, 促进其下游转录因子的表达, 而这些转录因子调节的解毒和抗氧化蛋白就高达 200 个。我们测得 (–)-五味子乙素能提高与 GSH 抗氧化还原体系相关酶的水平, 包括 GR、GCS 和 G6PDH。在 MAPK 被激活 16 小时以后, 心脏和肝脏细胞中 GSH 的活性达到最高值^[164, 165]。最后, 抗氧化能力提高了的细胞, 就如同被坚固城墙包围着的城堡。

另外, 经过 (–)-五味子乙素预处理的心肌细胞能对抗缺氧/复氧引起的细胞凋亡, 肝细胞能抵御甲萘醌造成的细胞毒性。在两种不同的细胞和不同的氧化压力下, 与对照组相比, (–)-五味子乙素组能激活 MAPK 的各种亚酶和降低 AIF 的释放。但是, 如果抑制 MAPK 和 Nrf2, (–)-五味子乙素的保护作用也会降低。更甚者, 当使用 ERK 抑制剂时, (–)-五味子乙素的保护作用完全消失。ERK 的激活对 (–)-五味子乙素保护作

用的重要性, 在动物实验上也被进一步证明。当 ERK 被抑制, 五味子乙素对大鼠心脏缺血/再灌注损伤和小鼠四氯化碳肝毒性的保护作用均消失。不仅如此, 无论是在正常还是在氧化压力下, 五味子乙素对心脏、肝脏线粒体 GSH 水平的提高作用也一并消失^[164,165]。

由此可以看出, 五味子乙素通过 CYP 的代谢, 生成具激活 ERK/Nrf2 信号通路作用的自由基, 促进 ARE 调控的解毒和抗氧化蛋白表达, 提高细胞谷胱甘肽抗氧化防御体系, 缓解氧化压力造成的机体氧化还原状态失衡, 降低爆发性自由基的危害, 改善各脏腑的线粒体功能和状态, 防治疾病。

香港科技大学主要对五味子的活性成分——五味子乙素的抗氧化作用, 进行了深入的探讨。研究发现五味子乙素对细胞的保护作用不局限于一个器官, 它广泛的组织保护作用, 有望能成为功能食品、草本饮食补充剂、抗衰老保健品、护肤产品的一流原料。

参考文献

1. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. The Peoples Medical Publishing House 1988; Beijing, China
2. Ko and Mak. Schisandrin B and other dibenzocyclooctadiene ligands. Herbal medicine & Molecular basis in health and disease management 2003; 13:289-314
3. Ko, et al. Deciphering the myth of Fructus Schisandrae in traditional Chinese medicine: biochemical basis of its Qi-invigorating action. Recent progress in medicinal plants 2005; Vol 9, Chapter 5:147-163
4. Bao. 五味子的研究III. 五味子乙素的某些药理作用. National Medical Journal of China 1975; 7:49
5. Kromer, et al. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. Annu Rev Physiol 1998; 60:619-642
6. Wallace. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases. Science 1992; 256: 628-632
7. 张文学. 实用中西医脑血管病学. 中国中医药出版社. 1998

8. 刘文军. 脑血管病中医食疗验方. 辽宁科学技术出版社. 1999
9. Xiong, et al. 五味子提取物对小鼠睡眠剥夺后脑组织自由基和一氧化氮的影响. *Journal of China Pharmaceutical University* 2006; 3:255-258
10. Chen, et al. Schisandrin B enhances cerebral mitochondrial antioxidant status and structural integrity, and protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2008; 31:1387-1391
11. Huo, et al. 北五味子的镇静、催眠作用. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University* 2005; 2:126-128
12. Wang, et al. 南、北五味子提取物对小鼠镇静、催眠作用的影响.
13. Yao, et al. 五味子对去卵巢小鼠的记忆保持和海马 NOS 神经元表达的影响. *Chinese Journal of New Drugs* 2007; 11:853-856
14. 陈茂仁. 心脏病学. 山西科学技术出版社. 1997
15. 黄振文. 实用心脏病学手册. 中国医药科技出版社. 1991
16. 刘春芝. 五味子的药用分析. *中外健康文摘*. 2009; 19
17. 苏诚炼. 现代中医心病学. 北京科学技术出版社. 1997
18. 刘沛生. 衰老过程中的病理生理. *实用老年医学*. 2002; 16:64-68
19. Ames, et al. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:7915 - 7922
20. Gao, et al. 五味子酚对大鼠心脏移植供心的保护作用研究. *中华实用中西医杂志*. 2004;4:1-3
21. Zeng, et al. 五味子对家兔心血管酶组织化的药理作用研究. *四川中医*. 1990: 8:10
22. Sun. 北五味子对动物呼吸和血压的作用. *Acta Pharmaceutica Sinica* 1959; 7:277
23. Lin, et al. 久咳论治宜选五味子. *Journal of Baotou Medical College* 2003; 4:318-319
24. Miao and Fang. 五味子多糖对正常小鼠免疫功能的影响. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology* 2003; 2:100
25. Liu. 五味子药理作用研究. *Chinese Community Doctors* 2006; 18:13
26. 王伯祥. 中医肝胆病学. 中国医药科技出版社. 1993
27. 王庆民. 肝胆疾病的中西医结合治疗 : 方药荟萃. 中国医药科技出版社. 1998

28. 谢旭善. 肝胆病中医诊疗. 中医古籍出版社. 1999
29. 尹国有. 病毒性肝炎的中医治疗. 中国中医药出版社. 1998
30. Ip, et al. Schisandrin B protects against menadione-induced hepatotoxicity by enhancing DT-diaphorase activity. *Mol. Cell Biochem* 2000; 208:151-155
31. Chiu, et al. Effects of schisandrin B enantiomers on cellular glutathione and menadione toxicity in AML12 hepatocytes. *Pharmacology* 2006; 77:63-70
32. Ip, et al. Effect of schisandrin B on hepatic glutathione antioxidant system in mice: protection against carbon tetrachloride toxicity. *Planta Med* 1995; 61:398-401
33. Ip, et al. Schisandrin B protects against carbon tetrachloride toxicity by enhancing the mitochondrial glutathione redox status in mouse liver. *Free Radic. Biol. Med* 1996; 21:709-712
34. Ip, et al. The crucial antioxidant action of schisandrin B in protecting against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice: a comparative study with butylated hydroxytoluene. *Biochem. Pharmacol* 1996; 52:1687-1693
35. Ip, et al. Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol. Cell Biochem* 2000; 205:111-114
36. Chiu and Ko. Schisandrin B-induced increase in cellular glutathione level and protection against oxidant injury are mediated by the enhancement of glutathione synthesis and regeneration in AML12 and H9c2 cells. *Biofactors* 2006; 26:221-230
37. Bao, et al. 五味子的研究III-五味子乙素的某些药理作用. *中华医学杂志*. 1975: 55:49
38. Hiroichi, et al. The Effect of Gomisins A on Immunologic Liver Injury in Mice. *Planta Medica* 1989:55:13
39. Sui, et al. 北五味子粗多糖保肝作用的药理研究. *吉林中医药* 1995: 1:37
40. Lam, et al. Schisandrin B co-treatment ameliorates the impairment on mitochondrial antioxidant status in various tissues of long-term ethanol treated

- rats. *Fitoterapia* 2010; 81:1239-45
41. Liu, et al. 五味子化学成分及药理研究进展. *特产研究* 2005; 3:49
42. 王自敏. 中西医临床肾病学. 中国中医药出版社. 1997
43. 沈庆法. 中医临床肾脏病学. 上海科学技术文献出版社. 1997
44. 张大宁. 实用中医肾病学. 中国医药科技出版社. 1990
45. Chiu, et al. Schisandrin B enhances renal mitochondrial antioxidant status, functional and structural integrity, and protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biol. Pharm. Bull* 2008; 31:602-605
46. Mak, et al. Alterations in susceptibility to carbon tetrachloride toxicity and hepatic antioxidant/detoxification system in streptozotocin-induced short-term diabetic rats: effects of insulin and Schisandrin B treatment. *Mol. Cell Biochem* 1997; 175:225-232
47. 石学敏. 现代中医皮肤病学. 天津科技翻译出版公司. 1997
48. 宋兆友. 中医皮肤科临床手册. 人民卫生出版社. 1996
49. 徐宜厚. 皮肤病中医诊疗学. 人民卫生出版社. 1997
50. Huyke, et al. Composition and biology activity of different extracts from *Schisandra sphenanthera* and *Schisandra Chinese*. *Planta Med* 2007; 73:1116-1126
51. Lee, et al. Inhibitory effect of schisandrin on passive cutaneous anaphylaxis reaction and scratching behaviors in mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30:1153-1156
52. Makino, et al. Effect of bakumijiogan, an herbal formula in traditional Chinese medicine, on atopic dermatitis-like skin lesions induced by mite antigen in NC/Jic mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31:2108-2113
53. Guo, et al. Anti-inflammatory effects of Schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinesis* Baill. *Eur J Pharmacol* 2008; 591:293-299
54. Guo, et al. Effects of schisandrin on transcriptional factors in lipopolysaccharide-pretreated macrophages. *Arch Pharm Res* 2009; 32:399-405
55. Li, et al. Effects of wuwei dilong decoction on inflammatory cells and cytokines in asthma model guinea pigs. *J Tradit Chin Med* 2009; 29:220-223
56. Ci, et al. Schisantherin A exhibits anti-inflammatory properties by

- down-regulating NF-kappa B and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharides-treated RAW 264.7 cells. *Inflammation* 2010; 33:126-136
57. Oh, et al. Anti-inflammatory effects of gomisins N, gomisins J, and schisandrin C isolated from the fruit of *Schisandra chinensis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74:285-291
58. Lee, et al. Identification of a novel compound that inhibits iNOS and COX-2 expression in LPS-stimulated macrophages from *Schisandra chinensis*. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391:1687-1692
59. Chiu, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative injury in BJ human fibroblasts. *Skin Pharmacology and Physiology* 2010 (in press)
60. Lam, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative stress in rat skin tissue. *Fitoterapia* 2010 (in press)
61. Black. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol* 1987; 46:213-221
62. Miyachi. Photoaging from an oxidative standpoint. *J. Dermatol Sci* 1995; 9:79-86
63. Quan, et al. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2009; 14:20-24
64. Wlaschek, et al. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:41-51
65. Liu, et al. *中药药理学*. 人民卫生出版社. 2002; 17:276-279
66. China Pharmaceutical University Edit Committee of Chinese Herbology. *Chinese Herbology*. Nanjing: Jiang Su People's Publishing House 1976; p319
67. Zhao and Ge. 五味子、半夏等几种中药抗真菌作用的初步观察. *Journal of Harbin Medical University* 1991; 2:118-120
68. Wu, et al. Down-regulation of heat shock protein 70 and up-modulation of caspase-3 during schisandrin B-induced apoptosis in human SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2944-2948

69. Yim, et al. Gomisins N isolated from Schisandra Chinese significantly induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects in hepatic carcinoma. *Mol Med Rep* 2009; 2:725-732
70. Kim, et al. Apoptosis induction of human leukemia U937 cells by gomisins N, a dibenzocyclooctadiene lignin, isolated from Schisandra chinensis Baill. *Food Chem Toxicol* 2010; 48:807-813
71. Park, et al. Induction of G1 arrest and apoptosis by schisandrin C isolated from Schisandra chinensis Baill in human leukemia U937 cells. *Int J Mol Med* 2009; 24:495-502
72. Kim, et al. Growth inhibition and cell cycle arrest in the G0/G1 by Schisandrin, a dibenzocyclooctadiene lignin isolated from Schisandra chinensis, on T47D human breast cancer cells. *Phytother Res* 2010; 24:193-197
73. Nishida, et al. Inhibition of ATR protein kinase activity by schisandrin B in DNA damage response. *Nucleic Acid Res* 2009; 37:5678-5689
74. Li, et al. Schisandrin B prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing glutathione redox cycling. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6753-6760
75. Pan, et al. Schisandrin B-A novel inhibitor of P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:406-411
76. Wan, et al. Gomisins A alters substrate interaction and reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in HepG2-DR cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:824-837
77. Li, et al. Schisandrin B enhances doxorubicin-induced apoptosis of cancer cells but not normal cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:584-595
78. Liu, et al. Inhibitory effect of schisandrin B on gastric cancer cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2007; 13:6508-6511
79. Pan, et al. Dibenzocyclooctadiene lignans: a class of novel inhibitors of P-glycoprotein. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58:99-106
80. Fong, et al. Schisandrol A from Schisandra Chinese reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by affecting Pgp-substrate

complexes. *Planta Med* 2007; 73:212-220

81. Li, et al. Dibenzocyclootadiene lignans - A class of novel inhibitors of multidrug resistance-associated protein 1. *Life Sciences* 2007; 80:741-748

82. Yoo, et al. Effects of Schisandra lignans on P-glycoprotein-mediated drug efflux in human intestinal Caco-2 cells. *Planta Med* 2007; 73:444-450

83. Slaninova, et al. Dibenzocyclootadiene lignans overcome drug resistance in lung cancers - study of structure-activity relationship. *Toxicology In Vitro* 2009; 23:1047-1054

84. Jin, et al. Enhancement of oral bioavailability of paclitaxel after oral administration of schisandrol B in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2010; 31:264-268

85. Fulder. The drug that builds Russians. *New Scientist* 1980; 87:576-579

86. Ahumada, et al. Studies on the effect of Schisandra chinese extract on horses submitted to exercise and maximum effort. *Phytother Res* 1989; 3:175-179

87. Hancke, et al. Reduction of serum hepatic transaminases and CPK in sport horses with poor performance treated with a standardized Schizandra chinese fruit extract. *Phytomedicine* 1996; 3:237-240

88. Wang, et al. Primary research of pharmacological effects of PEC on mice. *The Chinese Medicine Magazine of China* 2004; 29:568-593

89. Ko, et al. Protective effect of a lignan-enriched extract of fructus schisandrae on physical exercise induced muscle damage in rats. *Phytother Res* 1996; 10:450-452

90. Panossian, et al. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine* 2009; 16:617-622

91. Chiu, et al. Schisandrin B stereoisomers protect against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and inhibit associated changes in Ca²⁺-induced mitochondrial permeability transition and mitochondrial membrane potential in H9c2 cardiomyocytes. *Life Sciences* 2008; 82:1092-1101

92. Chiu, et al. Schisandrin B stereoisomers protect against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and associated changes in Ca²⁺-induced

mitochondrial permeability transition and mitochondrial membrane potential in AML 12 hepatocytes. *Phytother Res* 2009; 23:1592–1602

93. Yim and Ko. Schisandrin B protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing myocardial glutathione antioxidant status. *Mol. Cell Biochem* 1996; 196:151–156

94. Chiu, et al. Schisandrin B decreases the sensitivity of mitochondria to calcium ion-induced permeability transition and protects against carbon tetrachloride toxicity in mouse livers. *Biol Pharm Bull* 2007; 30:1108–1112

95. Park, et al. Gomisins A from Schisandra Chinese induces endothelium-dependent and direct relaxation in rat thoracic aorta. *Planta Med* 2007; 73:1537–1542

96. Lee, et al. Extracts from Schisandra Chinese fruit activate estrogen receptors: A possible clue to its effect on nitric oxide-mediated vasorelaxation. *Biol Pharm Bull* 2004; 27:1066–1069

97. Park, et al. Gomisins A induces Ca²⁺-dependent activation of eNOS in human coronary artery endothelial cells. *J Ethnopharmacol.* 2009; 125:291–296

98. Kim, et al. Anti-apoptotic and hepatoprotective effects of gomisins A on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106:225–233

99. Azzam, et al. Natural products and chronic hepatitis C virus. *Liver Int* 2007; 27:17–25

100. Chang, et al. Effect of schisandrin B and sesamin mixture on CCl₄-induced hepatic oxidative stress in rats. *Phytother Res* 2009; 23:251–256

101. Hung, et al. Acetylcholinesterase inhibitory effect of lignans isolated from Schisandra chinensis. *Arch Pharm Res* 2007; 30:685–690

102. Egashira, et al. Schisandrin reverses memory impairment in rats. *Phytother Res* 2008; 22:49–52

103. Jung, et al. Protective effect of a phenolic-rich fraction from Schisandra chinensis against H₂O₂-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59:455–462

104. Wang and Wang. Schisandrin B protects rat cortical neurons against Abetal-42-induced neurotoxicity. *Pharmazie* 2009; 64:450-454
105. Choi. Wuweizisu C from *Schisandra chinensis* decreases membrane potential in C6 glioma cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29:1006-1012
106. Kwon, et al. Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase inhibitory activity of lignans isolated from *Schizandra*, *Machilus* and *Magnolia* species. *Planta Med* 1999; 65:74-76
107. Pan, et al. Ethanol extract of *Fructus Schisandrae* decreases hepatic triglyceride level in mice fed with a high fat/cholesterol diet, with attention to acute toxicity. *Ecam*. 2009; doi: 10.1093/ecam/nep070
108. Pan, et al. Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 2007; 60:399-403
109. Yao, et al. Shengmai San reduces hepatic lipids and lipid peroxidation in rats fed on a high-cholesterol diet. *J Ethnopharmacol* 2008; 116:49-57
110. Na, et al. Fatty acid synthase inhibitory activity of dibenzocyclooctadiene lignans isolated from *Schisandra chinensis*. *Phytotherapy research* 2010; 24:225-228
111. Zhang, et al. Dibenzocyclooctadiene lignans from *Fructus Schisandrae Chinensis* improve glucose uptake in vitro. *Nat Prod Commun* 2010; 5:231-234
112. Seok, et al. Effects of gomisin A on vascular contraction in rat aortic rings. *Maunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010; (in press)
113. Caichompoo, et al. Optimization of extraction and purification of active fractions from *Schisandra chinensis* (Turcz.) and its osteoblastic proliferation stimulatory activity. *Phytother Res* 2009; 23:289-292
114. Iwata, et al. Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in *Schisandra* fruit extract. *Drug Metab Disposition* 2004; 32:1351-1358
115. Wan, et al. Inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by schisandrol A and gomisin A isolated from *Fructus Schisandrae chinensis*. *Phytomedicine*. (in press)

116. Mu, et al. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Bail) and Gan Cao (*Glycyrrhiza urakensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *J Pharmacol Exp Thera* 2006; 316:1369-1377
117. Oh, et al. Inhibitory effects of 1-O-methyl-fructo-furanose from *Schisandra chinensis* fruit on melanogenesis in B16F0 melanoma cells. *J Ethnopharmacol* 2010; 132:219-224
118. Chiu, et al. Hepatoprotective mechanism of schisandrin B: Role of mitochondrial glutathione antioxidant status and heat shock proteins. *Free Radical Biology and Medicine* 2003; 35:368-380
119. Chiu, et al. Role of cytochrome P-450 in schisandrin B-induced antioxidant and heat shock responses in mouse liver. *Life Science* 2005; 77:2887-2895
120. Chiu, et al. Schisandrin B induced antioxidant response is partly mediated by cytochrome P-450E1 catalyzed reaction in mouse liver. *Mol. Cell Biochem* 2006; 293:87-92
121. Baek, et al. Metabolism of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) by human liver microsomes: characterization of metabolic pathways and of cytochrome P450 isoforms involved. *Drug Metabolism and Disposition* 2001; 29:381-388
122. Leong, et al. Cytochrome P-450-catalyzed reactive oxygen species production mediates the (-)Schisandrin B-induced glutathione and heat shock responses in AML12 hepatocytes. *Cell Biology International* 2010; (in press)
123. Konishi. Brain oxidative stress as basic target of antioxidant traditional medicines. *Neurochem Res* 2009; 34:711-716
124. 陈文. 生脉散临床运用点滴. 开卷有益: 求医问药 2007; 10:31-31
125. Wang, et al. 生脉散临床新用. 河北中医 1987; 5:29-30
126. Zhang, et al. 五味子在临床中的应用. 中国医学创新 2009; 6:190-191
127. Qi, et al. 浅述五味子的药有原理. 吉林医学信息 1995; 1:45-46
128. Luo, et al. 复方五味子口服液的制备与临床应用. 河南中医学院学报 2003; 4:29

129. Yao, et al. 参芪五味子片对症治疗肝炎后肝硬化的临床观察. 现代医药卫生 2007; 5:722-723
130. Xu, et al. 参芪五味子片治疗原发性肾病综合征临床观察. 中国中医药信息杂志 2007; 3:62-63
131. Qu, et al. 五味子的临床应用. 中国社区医师: 综合版 2005; 5:49-50
132. Zhang, et al. 五味子的临床应用. 中国社区医师: 综合版 2008; 21:18
133. Editorial Board of China Herbal, State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. China Herbal II, Shanghai Scientific and Technical Publishers
134. Hu, et al. Genotoxicity of Fructus Schisandrae Chinensis Concoction. Carcinogenesis, Teratogenesis and Mutagenesis 2009; 4:309-312
135. He, et al. A Study of Acute and Genetic Toxicity of the Crude Extract from Schisandra Chinese. Practical Preventive Medicine 2004; 4:645-648
136. Chen, et al. 川产五味子和北五味子药理学比较研究. Journal of Chinese Medicinal Materials 1988; 2:41-44
137. Zhao, et al. 五味子拮抗环磷酰胺诱发小鼠微核和染色体畸变的试验研究. Journal of Health Toxicology 1997; 3:173-174
138. Shou. 复方甘桔袋泡剂和五味子油的急性毒性测定. China Pharmaceuticals 2002; 8:34
139. Chiu and Ko. Time-dependent enhancement in mitochondrial glutathione status and ATP generation capacity by schisandrin B treatment decreases the susceptibility of rat hearts to ischemia-reperfusion injury. Biofactors 2003; 19:43-51
140. Chiu, et al. Schisandrin B decreases the sensitivity of mitochondria to calcium ion-induced permeability transition and protects against ischemia-reperfusion injury in rat hearts. Acta Pharmacol Sin 2007; 25:1559-1565
141. Chiu, et al. (-)Schisandrin B is more potent than its enantiomer in enhancing cellular glutathione and heat shock protein production as well as protecting against oxidant injury in H9c2 cardiomyocytes. Mol. Cell Biochem 2006;

289:185-191

142. Chiu and Ko. Schisandrin B protects myocardial ischemia-reperfusion injury partly by inducing Hsp25 and Hsp70 expression in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004; 266:139-144

143. Tang, et al. Hepatoprotective action of schisandrin B against carbon tetrachloride toxicity was mediated by both enhancement of mitochondrial glutathione status and induction of heat shock proteins in mice. *Biofactors* 2003; 19:33-42

144. Ko, et al. Long-term schisandrin B treatment mitigates age-related impairments in mitochondrial antioxidant status and functional ability in various tissues, and improves the survival of aging C57BL/6J mice. *Biofactors* 2008; 34:331-342

145. Ko and Lam. Schisandrin B protects against tert-butylhydroperoxide induced cerebral toxicity by enhancing glutathione antioxidant status in mouse brain. *Mol Cell Biochem* 2002; 238:181-186

146. Ip, et al. Methylendioxy group as determinant of schisandrin in enhancing hepatic mitochondrial glutathione in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Biochemical Pharmacology* 1997; 54:317-319

147. 张洪泉. 中华抗衰老医药学. 科学出版社. 2000

148. 王剑. 中华抗衰老良方. 上海科学技术文献出版社. 2002

149. 许士凯. 抗衰老药物的药理与应用. 上海中医学院出版社. 1987

150. 钱博文. 抗衰老中药与食物. 上海中医学院出版社. 1992

151. Beckman and Ames. Mitochondrial aging: open questions. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 854:118-127

152. Lesnefsky, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:1065-1089

153. Green and Reed. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312

154. Lucas and Szweda. Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation,

- and mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:510-514
155. Ko and Chiu. Biochemical basis of the "Qi-invigorating" action of Schisandra berry (Wu-Wei-Zi) in Chinese medicine. *American Journal of Chinese Medicine* 2006; 34:171-176
156. Fernandez-Checa, et al. Mitochondrial glutathione: importance and transport. *Semin Liver Dis* 1998; 18:389-401
157. Fernandez-Checa, et al. Oxidative stress: Role of mitochondria and protection by glutathione. *Biofactors* 1998; 8:7-11
158. Chiu, et al. Chronic schisandrin B treatment improves mitochondrial antioxidant status and tissue heat shock protein production in various tissues of young adult and middle-aged rats. *Biogerontology* 2006; 7:199-210
159. Chiu, et al. Schisandrin B enhances renal mitochondrial antioxidant status, functional and structural integrity, and protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biol Pharm Bull* 2008; 31:602-605
160. Ko and Chiu. Structural determinants of schisandrin B which enhance mitochondrial functional ability and glutathione status as well as heat shock protein expression in rat hearts and H9c2 cells. *Mol. Cell Biochem* 2005; 276:227-234
161. Chen and Ko. Schisandrin B-induced glutathione antioxidant response and cardioprotection are mediated by reactive oxidant species production in rat hearts. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2010; 33:825-829
162. Mann. Nrf2/ARE regulated antioxidant gene expression in endothelial and smooth muscle cells in oxidative stress: implications for atherosclerosis and preeclampsia. *Sheng Li Xue Bao* 2007; 59:117-127
163. 宋亚颀. 转录因子 NF-E2 相关因子 2-抗氧化转录元件信号路径细胞保护作用的研究进展. *医学研究生学报* 2009; 4
164. Chiu, et al. Schisandrin B elicits a glutathione antioxidant response and protects against apoptosis via the redox-sensitive ERK/Nrf2 pathway in H9c2 cells. 2010 (in press)

165. Leong, et al. Schisandrin B elicits a glutathione antioxidant response and protects against apoptosis via the redox-sensitive ERK/Nrf2 pathway in AML12 hepatocytes. 2010 (in press)
166. Leong, et al. Long-Term Treatment with Shengmai San-Derived Herbal Supplement (Wei Kang Su) Enhances Antioxidant Response in Various Tissues of Rats with Protection Against Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity. *Journal of Medicinal Food* 2010; 13:427-438
167. Chiu, et al. Co-treatment with Shengmai San-derived herbal product ameliorates chronic ethanol-induced liver damages in rats. 2010; (in press)
168. Hua, et al. 维康素片剂抗氧化作用研究 (unpublished paper)
169. 五味子抗氧化细胞试验研究报告. 中山大学生命科学学院医药分子生物学实验室. 2010(unpublished paper)