

青梅中梅素的化学结构表征及其生物活性研究进展

邹波¹, 徐玉娟¹, 杨帆², 余元善¹, 余洋洋¹

(1. 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所, 农业农村部功能食品重点实验室, 广东省农产品加工重点实验室, 广东广州 510610) (2. 溜溜果园集团股份有限公司, 安徽芜湖 241200)

摘要: 青梅是我国重要的特色水果, 酸度极高, 主要用于加工成食品或中药, 梅素是青梅加工过程中的产物。近年来, 国外对青梅汁浓缩液等富含梅素的青梅制品的生物活性研究较为活跃。本文详细介绍了梅素及其衍生物的化学结构表征、形成机制及主要生物活性。梅素的化学结构为 1-[5-(2-甲酰基呋喃基)甲基]-二氢 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸酯, 其衍生物主要有 3 种, 为柠檬酸、苹果酸等有机酸与 5-羟甲基糠醛反应生成的酯化物。本文重点就梅素的改善血液流动性、降血压、抗流感病毒、改善认知功能障碍等主要生物活性及其分子机制进行了阐述。此外, 还简要介绍了梅素的分离纯化技术及抗疲劳、抗氧化、促排便等生物活性, 并对梅素发挥生物活性的贡献率、如何提高产品中梅素的含量以及食品中梅素的标识问题进行了展望, 以期为指导青梅功能性食品精深加工技术及产业发展提供参考。

关键词: 青梅; 梅素; 结构; 化学表征; 生物活性

文章编号: 1673-9078(2020)12-314-319

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.12.0590

Chemical Structure Characterization and Biological Activity of Mumefural from *Prunus mume*: a Review

ZOU Bo¹, XU Yu-juan¹, YANG Fan², YU Yuan-shan¹, YU Yang-yang¹

(1. Sericultural & Agri-Food Research Institute Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Functional Foods, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Guangdong Key Laboratory of Agricultural Products Processing, Guangzhou 510610, China) (2. Liuli Orchard Group Co. Ltd., Wuhu 241200, China)

Abstract: *Prunus mume* Sieb. Et Zucc is an important characteristic fruit in China, which is of high acidity and mainly used for processing into food or Traditional Chinese medicine. Mumefural is the product in the processing process of *Prunus mume*. Recently, a lot of abroad studies have focused on the biological activity of *Prunus mume* products rich in mumefural, such as juice concentrate. The chemical structure characterization, formation mechanism and biological activity of mumefural and its derivatives were described in detail. The chemical structure of the mumefural is 1-[5-(2-formylfuryl) methyl]-dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate. Three kinds of its derivatives were found, which were esterified by the reaction of organic acids such as citric acid and malic acid with 5-hydroxymethyl furfural. In this paper, the main biological activity and its underlying molecular mechanisms such as improving blood flow, lowering blood pressure, inhibitory effects on influenza virus, and ameliorates cognitive impairment were discussed. In addition, this paper briefly introduced the mumefural purification technology, positive effects on fatigue and bowel movements, antioxidant activity, and contribution rate of biological activity of mumefural, how to improve the mumefural content in product, and mumefural identification problem. This review will provide inferences for *Prunus mume* deep processing.

Key words: *Prunus mume*; mumefural; structure; chemical characterization; biological activity

引文格式:

邹波, 徐玉娟, 杨帆, 等. 青梅中梅素的化学结构表征及其生物活性研究进展[J]. 现代食品科技, 2020, 36(12): 314-319

ZOU Bo, XU Yu-juan, YANG Fan, et al. Chemical structure characterization and biological activity of mumefural from *Prunus mume*: a review [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(12): 314-319

收稿日期: 2020-06-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31901713); 广东省优稀水果现代农业产业技术体系创新团队项目 (2020KJ116); 广东省农业科学院院长基金项目 (202031); 潮州市科技计划项目 (2019ZX03)

作者简介: 邹波 (1986-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 食品营养学; 通讯作者: 余元善 (1983-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 农产品加工

梅素 (Mumefural), 又称梅华, 首次在高浓度浓缩的青梅汁 (也叫青梅精) 中发现, 在我国传统的中药原料乌梅中, 也发现有梅素的存在, 但在新鲜的青梅中并未发现该物质。梅素是青梅在加工过程中, 5-羟甲基糠醛 (5-HMF) 和柠檬酸等有机酸反应后产生, 也是青梅精等青梅制品中的主要功能成分之一。

青梅 (*Prunus mume* Sieb. Et Zucc) 为蔷薇科杏属乔木的果实, 原产于中国, 是我国亚热带特产水果, 分布于我国长江以南地区, 在广东、福建、广西、四川、江苏、浙江和台湾等地种植面积较大, 后传入日本、韩国、越南等东南亚地区及欧美地区^[1,2]。目前, 青梅的主产地为中国和日本。在国际上, 青梅有多种名字, 如中国的青梅称之为 Chinese plum; 日本的青梅称之为 Japanese apricot 或 Ume; 韩国的青梅称之为 Maesil^[1]。

青梅果酸度极高, 且含有一定浓度的苦杏仁苷等氰苷类有毒化合物^[3], 不适合鲜食, 绝大部分都用于加工。在我国, 青梅主要用于加工成果脯蜜饯、酸梅、青梅酒、乌梅等产品, 而在日本则主要加工成梅干和一种被称为青梅精或青梅膏的果汁浓缩物 (Bainiku-ekisu), 其可溶性固形物含量在 70°Brix 以上^[1]。青梅用于传统药物和健康食品已有 3000 多年的历史。我国《本草纲目》中记载, 生梅, 青梅, 酸、平、无毒; 乌梅, 即青梅熏黑者, 酸、温、平、涩、无毒, 具有止咳、驱蛔虫等功效;《国家药典》记载, 乌梅敛肺, 涩肠, 生津, 安蛔, 用于肺虚久咳, 久泻久痢, 虚热消渴, 蛔厥呕吐腹痛^[4]。在日本古籍中也有青梅药用价值的记载^[1]。近年来, 国外学者研究发现, 梅素是青梅精主要的功能成分之一, 具有改善血液循环、抗流感病毒、改善认知功能障碍等作用^[5-10]。国内对梅素的研究还非常少见, 仅见青梅制品中梅素的测定及青梅精加工工艺研究^[11,12], 对其功能研究未见报道。本文就梅素的化学结构表征、形成机制以及生物活性进行综述, 以期为指导青梅功能性食品精深加工技术及产业发展提供参考。

1 梅素的化学结构表征和形成机制

1.1 梅素的提取与分离纯化

梅素主要存在于青梅制品中。目前, 梅素的提取多采用溶剂浸提的方法, 常用溶剂为甲醇、乙醇和水。日本学者 Chuda 等^[5]采用 80% 的甲醇提取青梅精中的梅素, 料液比为 1:20, 提取三次。Sriwilaijaroen 等^[6]采用水为提取溶剂, 料液比为 1:3.33。不同溶剂浸提对梅素提取的影响尚未见报道。笔者近期采用甲醇、

乙醇和水提取青梅精中的梅素, 发现甲醇和乙醇的提取效果相当, 略高于水。从食品安全方面考虑, 可用乙醇进行提取。

梅素的初步纯化一般采用柱层析法, 填料采用 Toyopearl HW-40 凝胶, 以含有 0.2% 甲酸的甲醇溶液 (10%~100%) 进行梯度洗脱^[5]; 或采用 Cosmosil 75C18-OPN 填料, 以 10% 的乙腈洗脱^[6]。进一步纯化则采用制备型高效液相色谱法, 以硅胶为基质, 在其表面键合非极性的十八烷基官能团 (ODS, 通常称为 C18 柱), 再以酸性的乙腈溶液为流动相进行洗脱, 收集目标组分。采用柱层析结合制备型高效液相色谱法纯化青梅精中的梅素, 得率约为 0.57%^[5,6]。

1.2 梅素的结构表征与检测方法

在 20 世纪 90 年代, 日本学者 Chuda 等^[5]从青梅精中分离出了一种新的化合物, 为表征其结构, 采用紫外扫描, 确定其最大吸收波长为 282 nm; 红外扫描显示其在 1739, 1675 cm^{-1} 等有吸收; 质谱采用负离子模式, 发现其 [M-H]⁻ 的 m/z 为 299, 确定其分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_9$, 分子量为 300.22, 并采用核磁共振 (NMR) 对其结构进行分析, 初步确定其结构。另一方面, 将该化合物用 1 mol/L 的 HCl 水解, 采用 GC-MS, NMR 分析其水解产物结构, 进一步揭示该物质含有一分子柠檬酸和一分子 5-HMF, 通过 NMR 确定其化学构象, 明确该化合物为 1-[5-(2-甲酰基呋喃基)甲基]二氢 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸酯, 其结构如图 1 所示。因该物质首次从青梅精中发现, 因此, 将其命名为梅素 (Mumefural)。

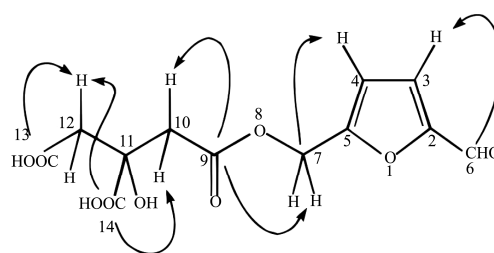


图 1 梅素的分子结构^[5]

Fig.1 Chemical structure of mumefural

随着分析手段的进步, 从青梅精中也发现了梅素的衍生物, 包括 2-[5-(2-甲酰基呋喃基)甲基]二氢 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸酯 (MF'), 1-[5-(2-甲酰基呋喃基)甲基]氢 1-羟基乙烷-1,2-二羧酸 (MA1) 和 2-[5-(2-甲酰基呋喃基)甲基]氢 1-羟基乙烷-1,2-二甲酸 (MA2)^[6], 其结构如图 2 所示。

目前, 梅素的定量分析采用高效液相色谱法进行, 检测波长 280 nm, 以梅素为标准品, 外标法定量。我国学者对梅素检测的 HPLC 法进行了优化^[11], 优化后

的方法检出限为 2.0 mg/kg, 定量限为 6.5 mg/kg, 线性范围 2.0~500 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.3 青梅制品加工过程中梅素的形成机制

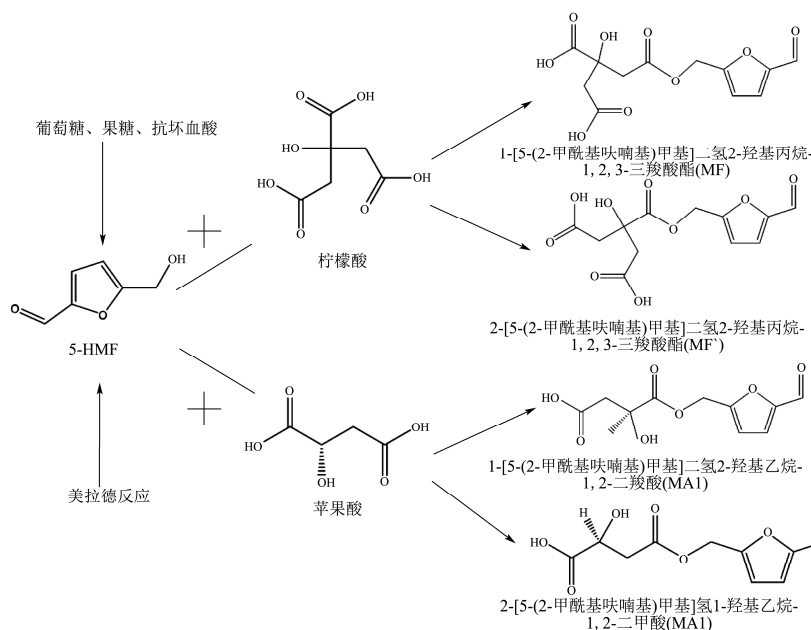


图2 梅素及其衍生物生成的机制

Fig.2 The mechanism of melatonin and its derivatives formation

梅素及其衍生物从结构上看,是柠檬酸或苹果酸与 5-HMF 反应,脱去一个水分子的产物。因此,梅素及其衍生物的生成需要柠檬酸或苹果酸、5-HMF 或能产生 5-HMF 的前体物。在新鲜青梅中,柠檬酸含量极高,其次为苹果酸^[1]。5-HMF 不存在于新鲜青梅中,主要是青梅中的葡萄糖或果糖在加工过程中脱水分解产生,同时也是美拉德反应、焦糖化反应及抗坏血酸氧化分解反应的共同中间产物^[11,12]。在青梅精加工过程中,果汁逐渐由黄色变为褐色,最后变为粘稠乃至果冻状的黑褐色^[13]。梁多等^[11]研究发现,梅胚熬煮过程中 5-HMF 和梅素从无到有,含量从低到高,其中梅素的快速增加主要在熬煮的后期。乌梅在烘烤过程中,也会产生 5-HMF 和梅素,以乌梅干为原料加工青梅精,熬制所需要的时间明显少于梅胚提取液,而梅素含量则远高于梅胚提取液^[11],这可能与梅胚在脱盐过程中流失了大量的有机酸和糖有关。此外,加工条件对梅素的形成也有着显著的影响,其中温度是最主要的影响因素,在 120 $^{\circ}\text{C}$ 以下,梅素的生成速率随温度的升高迅速增加,当温度高于 120 $^{\circ}\text{C}$,梅素生成的速率增加较为缓慢;其次是加工时间,加工时间越长,产品中梅素的含量越高^[12,13]。柠檬酸和糖的添加,可增加青梅精中梅素的含量。由此推测,青梅加工过程中梅素生成的可能机制如下:青梅在高温条件下,果糖、葡萄糖、抗坏血酸等物质分解产生 5-HMF,同时美拉德反应、焦糖化反应也会产生 5-HMF,然后 5-HMF 的羟基与柠檬酸或苹果酸的羧基发生脱水反

应,生成梅素及其衍生物(图2),因柠檬酸和苹果酸分别含有 3 个羧基和 2 个羧基,从而生成的梅素有多种结构。

2 梅素的生物活性

2.1 改善血液流动性

20 世纪 70 年代,过劳死现象在日本日益严重,浓缩青梅汁开始走进中产阶级及部分普通家庭,成为了家庭必备饮品,深受中老年人喜爱,被尊为“养生圣品”^[5]。为了揭示浓缩青梅汁的生物活性,Chuda 等^[5]采用微通道仪器对浓缩青梅汁的血液流动性进行了研究,发现在血液样品中加入浓缩青梅汁可使血液通过微通道的时间缩短至原有的 48%~89%,说明浓缩青梅汁确实能显著改善受试者血液的流动性。随后,研究人员从浓缩青梅汁中分离纯化出梅素,研究其对血液流动性的影响,发现纯化后的梅素也能显著增加血液的流动性,确证了梅素是浓缩青梅汁加快血液流动的主要功能成分^[5]。

2.2 降低血压

血管紧张素 II (AngII) 是一种血管收缩激素,参与血压的调节^[14]。AngII 能增加细胞内活性氧 (ROS) 的产生,激活血管内皮生长因子受体 (EGF) 和细胞外信号调节激酶 (ERK),刺激血管平滑肌的生长,使全身小动脉收缩,可导致高血压、动脉粥样硬化、

心力衰竭等心血管疾病^[14,15]。研究者^[7]采用富含梅素的浓缩青梅汁对血管平滑肌细胞进行预处理,然后用 AngII 进行刺激,结果发现,EGF 和 ERK 的激活受到明显抑制。除 AngII 外,双氧水也能激活 EGF 受体,而浓缩青梅汁能显著抑制双氧水诱导的 EGF 受体活化,并降低细胞内脂质过氧化物的产生。进一步采用放射性元素标记进行研究,发现浓缩青梅汁可显著抑制 AngII 诱导的血管平滑肌对亮氨酸的摄取,减少血管平滑肌细胞的增生^[7]。在一项为期 12 周的随机、双盲、富含梅素的青梅提取物、安慰剂对照的临床研究中,发现富含梅素的青梅提取物能改善 I 型高血压或正常至高肥胖/I 型肥胖患者的舒张压,且 12 周内摄入富含梅素的青梅提取物无毒副作用,安全性好^[10]。这些研究提示梅素具有一定的降血压作用,可作为未来降血压药物的开发。

2.3 抗流感病毒

流感是一种全球范围内传播迅速的传染病,该病由流感病毒引起,其中以甲型病毒变异快,传播也快,易发生大范围流行^[16]。甲型 H1N1 流感病毒脂质双分子层外侧的血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA,也叫唾液酸酶)两种表面糖蛋白与宿主细胞及病毒的感染性和复制密切相关^[17]。血凝素与宿主细胞表面的唾液酸受体结合,使病毒粘附在宿主细胞表面并随着内吞作用进入宿主细胞内,引发病毒感染;病毒的神经氨酸酶负责清除宿主细胞表面的唾液酸,协助成熟流感病毒脱离宿主细胞感染新的细胞^[6,17]。体外研究发现,浓缩青梅汁具有抗流感病毒 H1N1 的活性,其半数抑制浓度为 6.35 $\mu\text{g/mL}$,并具有一定的抗血凝素作用^[8]。从浓缩青梅汁中分离出梅素及 3 种梅素衍生物,分别研究其对甲型 H1N1 流感病毒血凝素和神经氨酸酶功能的抑制作用,发现梅素及其衍生物具有抑制病毒神经氨酸酶的作用,而梅素及其异构体(MF)还具有血凝素抑制作用,5-HMF 则无此功能。在这 4 种化合物中,梅素是最有效的血凝素和神经氨酸酶活性抑制剂,可显著抑制病毒与豚鼠红细胞的结合,阻断病毒血凝素与宿主细胞表面唾液糖链的连接,其中对神经氨酸酶的半数抑制浓度为 0.21 mmol/L;在 5 mmol/L 浓度下,梅素对病毒复制的抑制率达 62%^[6]。这些研究证实了梅素是浓缩青梅汁中抗病毒的主要功能成分。对于梅素抗病毒的机理,研究者推测,唾液酸吡喃糖环上的羧基与流感病毒神经氨酸酶高度保守活性位点 Arg 292, Arg 371 和 Arg 118 残基上的 NH 群以氢键形式结合^[18],而梅素中羟甲基糠醛的结构可能会提供其抗神经氨酸酶所需的氢键受体,以 OH-N 形式

与流感病毒神经氨酸酶发生氢键结合(图 3),梅素中柠檬酸或苹果酸与羟甲基糠醛的键合位置可能影响其血凝、血凝抑制和神经氨酸酶抑制能力,其中苹果酸乙烷结构的 2 位或柠檬酸丙烷结构的 1 位与羟甲基糠醛连接而形成的梅素活性较好^[6]。

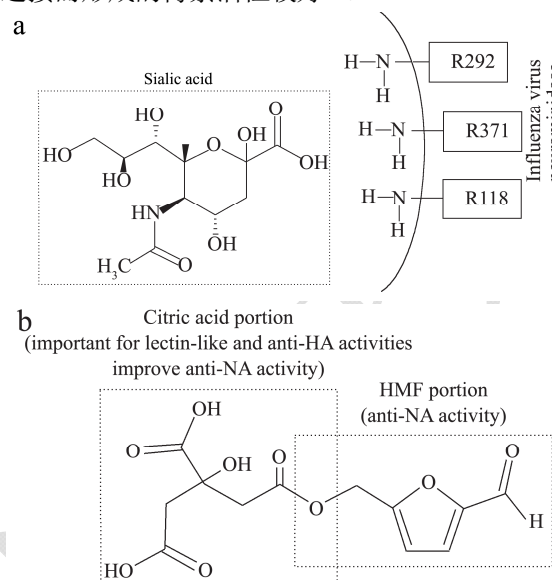


图 3 梅素抗病毒的可能机制^[6]

Fig.3 The proposed mechanism of inhibitory effects of mumeferul on influenza virus

2.4 改善认知功能障碍

近年来,关于乌梅和梅素改善慢性脑灌注不足(Chronic cerebral hypoperfusion, CCH)引起的认知功能障碍的作用也有报道。CCH 是血管性痴呆的主要病因之一,可由脑血管系统紊乱引起^[19]。越来越多的证据表明,CCH 可能通过激活胶质细胞产生活性氧和促炎细胞因子来促进神经退行性变,从而导致神经元损伤^[20,21]。CCH 的主要临床特征是慢性神经退行性变,因血液供应不足导致的认知功能障碍、情绪障碍、解决问题能力受损等^[22,23]。动物实验研究发现,乌梅可改善通过永久结扎双侧颈总动脉诱导的 CCH 认知障碍,其机制为降低胆碱能系统功能障碍,抑制炎症相关因子,如 P38 增殖蛋白激酶(MAPK)和核因子 κB (NF- κB),并改善动物的记忆障碍^[9]。给予大鼠口服梅素,每日 1 次,每次 20~80 mg/kg,可明显改善双侧颈总动脉闭塞造成的 CCH 认知障碍,改善胆碱系统功能障碍,进一步研究发现,梅素可抑制胆碱系统功能障碍,减轻胆碱乙酰转移酶-阳性胆碱能神经元的丢失,调节基底前脑和海马胆碱能系统相关蛋白的表达,抑制髓鞘碱性蛋白的降解,增加海马突触标志物和认知相关蛋白的表达,减少神经炎症,抑制胶质增生,抑制核转录因子 NF- κB 等活化^[9,24]。这些研究

确证了梅素是乌梅改善认知功能障碍的主要功效成分。

2.5 其他生物活性

梅素除上述生物活性外, 还具有一些其他功效。如长期摄入(12周)富含梅素的青梅提取物对疲劳和排便有积极作用^[10]。富含梅素的青梅汁浓缩液和柠檬汁浓缩液具有较好的清除DPPH自由基活性、铁离子还原能力和降低血浆中脂质过氧化物能力^[10,25]。在细胞培养测试中, 600 $\mu\text{g/mL}$ 的青梅汁浓缩液和柠檬汁浓缩液对乙醇诱导的小鼠肝细胞FL83B损伤具有很好的保护作用^[25]。

3 总结与展望

3.1 本文系统地阐述了梅素的分离纯化、化学表征、加工过程中形成机制及其生物活性。目前发现的梅素及其衍生物有四种, 其中以梅素为主, 衍生物含量相对较少。梅素不仅存在于青梅精中, 还存在于乌梅、柠檬汁浓缩液中, 是这些加工产品发挥功效的主要活性成分之一。梅素的生物活性主要表现在改善血液循环、降血压、抗流感病毒、改善认知障碍、抗氧化等方面。现阶段, 尽管国内外学者对梅素分离纯化、结构表征以及生物活性等方面开展了一些研究, 但还存在很多问题亟待研究和完善。

3.2 现有研究多以青梅汁浓缩液、柠檬汁浓缩液、乌梅等加工制品的提取物为主。这些提取物中除梅素外, 还含有有机酸、多酚等活性成分, 梅素发挥生物活性的具体贡献尚不明确, 可进一步研究。此外, 青梅在加工过程中, 梅素的生成也伴随着5-HMF的生成, 探讨青梅制品新的加工工艺, 提高产品中梅素含量的同时尽量减少5-HMF的生成, 是青梅加工的一个重要方向。我国关于梅素的研究还非常少见。梅素存在于青梅精等青梅制品中, 若在其他青梅加工产品中添加梅素, 添加量多少合适, 如何标识, 我国尚未有相关法规或标准。

参考文献

- [1] Bailly C. Anticancer properties of *Prunus mume* extracts (chinese plum, Japanese apricot) [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 246: 112215
- [2] Wang X, Du J, Zhou J. Antibiotic activities of extracts from *Prunus mume* fruit against food-borne bacterial pathogens and its active components [J]. Industrial Crops and Products, 2019, 133: 409-413
- [3] Go M-R, Kim H-J, Yu J, et al. Toxicity and toxicokinetics of amygdalin in maesil (*Prunus mume*) syrup: Protective effect of maesil against amygdalin toxicity [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66: 11432-11440
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 79
- [5] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China: One Edition [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 79
- [6] Chuda Y, Ono H, Ohnishi-Kameyama M, et al. Mume-fural, citric acid derivative improving blood fluidity from fruit-juice concentrate of Japanese apricot (*Prunus mume* sieb. Etzucc) [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1999, 47: 828-831
- [7] Sriwilaijaroen N, Kadowaki A, Onishi Y, et al. Mume-fural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus [J]. Food Chemistry, 2011, 127: 1-9
- [8] Utsunomiya H, Takekoshi S, Gato N, et al. Fruit-juice concentrate of asian plum inhibits growth signals of vascular smooth muscle cells induced by angiotensin II [J]. Life Sciences, 2002, 72: 659-67
- [9] Yingsakmongkon S, Miyamoto D, Sriwilaijaroen N, et al. *In vitro* inhibition of human influenza A virus infection by fruit-juice concentrate of Japanese plum (*Prunus mume* sieb. Etzucc) [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2008, 31: 511-515
- [10] Bang J, Kim MS, Jeon WK. Mume-fural ameliorates cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion via regulating the septohippocampal cholinergic system and neuroinflammation [J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2755
- [11] Nishimura M, Kume H, Kadowaki A, et al. Effects and safety of daily ingestion of plum extract on blood pressure: Randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel group comparison study [J]. Functional Foods in Health and Disease, 2017, 7: 873-888
- [12] 梁多, 刘智钧, 肖婉娜. HPLC法同时测定青梅精中梅素和5-羟甲基糠醛[J]. 农产品加工, 2017(1): 57-59+65
- [13] LIANG Duo, LIU Zhi-jun, XIAO Wan-na. Simultaneous determination of mume-fural and 5-HMF in plum essence by HPLC [J]. Farm Products Processing, 2017(1): 57-59+65
- [14] 念家华, 郑秀丽, 刘清培. 高品质青梅精加工工艺的研究[J]. 福建轻纺, 2018, 2: 38-41
- [15] NIAN Jia-hua, ZHENG Xiu-li, LIU Qing-pei. Research on processing technology of high quality plum essence [J]. The Light & Textile Industries of Fujian, 2018, 2: 38-41

- [13] Nobuhiro K, Hisashi M, Hirotsuke K, et al. Method for producing transparent ume extract highly containing mumeferul: Japan. JP2005087015A [P], 2005. https://analytics.zhihuiya.com/patent_view/view?_type=query&q=JP2005087015&patentId=a9e7608c-1a21-4c54-9954-b69fc4f2ef34&sort=desc&rows=20&page=1&init_route_name=#/a9e7608c-1a21-4c54-9954-b69fc4f2ef34/overview/abstract
- [14] Goodfriend T L, Elliott M E, Catt K J. Angiotensin receptors and their antagonists [J]. The New England Journal of Medicine, 1996, 334: 1649-54
- [15] Schmidt-Ott K M, Kagiya S, Phillips M I. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis [J]. Regulatory Peptides, 2000, 93: 65-77
- [16] Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus [J]. Nature, 2009, 459: 931-939
- [17] Sriwilaijaroen N, Wilairat P, Hiramatsu H, et al. Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: Its effects on hemagglutination and sialidase activities [J]. Virology Journal, 2009, 6: 124
- [18] Collins PJ, Haire LF, Lin YP, et al. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants [J]. Nature, 2008, 453: 1258-1261
- [19] ValérioRomanini C, Dias Fiuza Ferreira E, CorreiaBacarin C, et al. Neurohistological and behavioral changes following the four-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion: Comparison between normotensive and spontaneously hypertensive rats [J]. Behavioural Brain Research, 2013, 252: 214-221
- [20] Farkas E, Luiten PGM, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases [J]. Brain Research Reviews, 2007, 54: 162-180
- [21] Kitagawa K, Yagita Y, Sasaki T, et al. Chronic mild reduction of cerebral perfusion pressure induces ischemic tolerance in focal cerebral ischemia [J]. Stroke, 2005, 36: 2270-2274
- [22] Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: A key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia [J]. Clinical Science, 2017, 131: 2451-2468
- [23] Nakao S, Yamamoto T, Kimura S, et al. Brain white matter lesions and postoperative cognitive dysfunction: A review [J]. Journal of Anesthesia, 2019, 33: 336-340
- [24] Jeon WK, Bang J, Kim MS. Composition for preventing or treating cognitive disorder-associated diseases, containing mumeferul: Korea, WO2019190069 [P], 2019. https://analytics.zhihuiya.com/patent_view/view?_type=query&q=WO2019190069&patentId=a2b2ba0d-2b72-44c7-b0ad-0ecbfafa357c&sort=desc&rows=20&page=1&init_route_name=#/a2b2ba0d-2b72-44c7-b0ad-0ecbfafa357c/overview/abstract
- [25] S C L, W J C, K T L, et al. Antioxidant capacity and hepatoprotective effect on ethanol-injured liver cell of lemon juice concentrates and its comparison with commercial Japanese apricot juice concentrates [J]. Research Journal of Pharmaceutical Science, 2013, 2: 7-14

(上接第 299 页)

- [14] 邵祥龙,朱效宁,成玉萍,等.上海市 6 区县食用菌中铅含量测定及暴露评估[J].中国卫生检验杂志,2017,27(6):892-895
SHAO Xiang-long, ZHU Xiao-ning, CHENG Yu-ping, et al. Lead content in edible fungi and the exposure assessment in 6 districts of Shanghai [J]. Chin J Health Lab Tec, 2017, 27(6):892-895
- [15] United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2002). Region 9, preliminary remediation goals [EB/OL]. <http://www.epa.gov/region09/waste/sfund/prg>
- [16] 王北洪,刘静,姚真真,等.栽培食用菌重金属含量的测定及健康风险评估[J].食品安全质量检测学报,2016,7(2): 490-496
WANG Bei-hong, LIU Jing, YAO Zhen-zhen, et al. Determination and health risk evaluation of heavy metals in cultivated edible mushrooms [J]. Journal of Food Safety and Quality, 2016, 7(2): 490-496