

沙格列汀治疗 2 型糖尿病病人致心衰风险的荟萃分析

黄文辉, 张明惠, 谢风华, 薛鸿林* (联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药学科, 福建漳州 363000)

[摘要] 目的: 系统评价 2 型糖尿病病人用沙格列汀治疗与心衰风险的相关性。方法: 检索中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数据-数字化期刊群、中国期刊全文数据库(中国知网)、PubMed 和 Cochrane library 建库至 2017 年 12 月的相关文献。按 Cochrane 系统评价法筛选沙格列汀致心衰的所有随机、对照临床试验(RCT), 将纳入的文献进行数据提取和质量评价后, 应用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 11 篇文献, meta 分析结果显示: 沙格列汀致心衰的风险高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.20, 95%CI(1.02, 1.42), P=0.03]。进一步研究发现, 5 mg/d 沙格列汀单药或联合治疗致心衰的风险高于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.24, 95%CI(1.05, 1.46), P=0.01]; 2.5、10 mg/d 沙格列汀无论单药或联合治疗致心衰的风险与对照组比较均无显著性差异[2.5 mg/d 沙格列汀 RR=0.69, 95%CI(0.31, 1.55), P=0.37; 10 mg/d 沙格列汀 RR=0.18, 95%CI(0.02, 1.67), P=0.13]。结论: 使用 5 mg/d 沙格列汀治疗可增加心衰风险, 而其他剂量的沙格列汀均未发现增加心衰的风险。沙格列汀治疗 2 型糖尿病的远期安全性需进行更多大样本、高质量、长期随访的 RCT 加以验证。

[关键词] 沙格列汀; 心力衰竭; 药物不良反应报告系统; 荟萃分析

[中图分类号] R994.11, R977.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-2838(2019)01-0047-05

DOI: 10.5428/pear20190112

Risk of cardiac failure induced by saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis

HUANG Wenhui, ZHANG Minghui, XIE Fenghua, XUE Honglin* (Department of Pharmacy, No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To systematically evaluate the relationship between saxagliptin and risk of cardiac failure in type 2 diabetes patients. **Methods:** All the related literature was retrieved from the databases such as China Science and Technology Journal Database(VIP), Wanfang Data Digitalization Journals, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), PubMed and Cochrane library from the inception to December 2017. The randomized controlled trials(RCTs) about cardiac failure induced by saxagliptin in type 2 diabetes patients were collected, the data was screened and the quality of the included RCTs was assessed. Then, meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 11 RCTs were included. Meta-analysis showed that saxagliptin caused higher risk of cardiac failure than that in the control group(RR=1.20, 95%CI 1.02 to 1.42, P=0.03). Further research revealed that 5 mg/d saxagliptin monotherapy or combined therapy also induced higher risk of cardiac failure than that in the control group[RR=1.24, 95%CI(1.05, 1.46), P=0.01]. However, 2.5 or 10 mg/d saxagliptin, regardless of monotherapy or combined therapy, had similar risk of cardiac failure as the control group[2.5 mg/d saxagliptin RR=0.69, 95%CI(0.31, 1.55), P=0.37; 10 mg/d saxagliptin RR=0.18, 95%CI(0.02, 1.67), P=0.13]. **Conclusion:** Saxagliptin at a dose of 5 mg/d may increase risk of cardiac failure, while other doses of saxagliptin are not correlated with the increased risk of cardiac failure. However, its long-term safety still remains to be confirmed by more high-quality, large-sample RCTs with long-term follow-ups.

[KEY WORDS] saxagliptin; cardiac failure; adverse drug reaction reporting system; meta analysis

[Pharm Care Res, 2019, 19(1): 47-51]

沙格列汀是一种选择性的二肽基肽酶(DPP)-4 抑制剂, 通过延缓胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的降解, 促进胰岛素 B 细胞分泌胰岛素, 同时抑制胰岛 α 细胞释放胰高血糖素, 使血糖降低^[1]。此外, 沙格列汀还能调节胰岛 B 细胞增殖及凋亡, 并修复损伤的

胰岛 B 细胞, 改善胰岛细胞功能, 因此临床广泛用于糖尿病的治疗^[2]。2013 年关于沙格列汀的大型临床试验(SAVOR-TIMI 53)发现, 该药致心衰的发生率高于安慰剂^[3]。据此, 美国 FDA 于 2014 年 2 月发布了沙格列汀增加心衰风险的安全警告, 并要求厂家对该药的药品说明书进行修改, 增加有关心衰风险的新警告^[4]。然而, 上述结果在其他研究中并未被发现, 故沙格列汀是否具有增加心衰的风险性, 目前仍具争议。为了进一步阐明沙格列汀与心衰之间的关系, 本研究采用系统评价方法对此进行检索和分析, 以期为临床安全用药提供循证依据。

作者简介 黄文辉(男), 药师。

E-mail: hwhui175@163.com

* 通信作者 (Corresponding author): 薛鸿林, E-mail: asctx472@126.com

1 资料和方法

1.1 纳入标准 (1)研究设计:纳入所有包含沙格列汀引起心衰的随机、对照临床试验(RCT),以安慰剂或其他降糖药作为对照均可,文种仅限中文和英文。(2)研究对象:纳入2型糖尿病成年病人,糖尿病诊断符合WHO或美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)的标准。(3)干预措施:试验组采用2.5、5、10 mg/d沙格列汀单药或联合其他降糖药(如磺脲类、二甲双胍或胰岛素等)治疗;对照组除了未使用沙格列汀外,其余治疗不变。(4)结局指标:主要结局指标为心衰的风险。

1.2 排除标准 (1)非RCT,例如动物实验等;(2)研究对象合并其他严重疾病;(3)数据提取不全或无法提取原文数据;(4)随访时间<12周;(5)未出现心衰的结局指标;(6)存在其他无法比较的混杂因素。

1.3 检索策略 检索中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数据-数字化期刊群、中国期刊全文数据库(中国知网)、PubMed和Cochrane library自建库至2017年12月的相关文献。英文检索以“#1 type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetes”、“#2 saxagliptin OR onglyza”、“#3 cardiac failure OR heart failure”、“#4 randomized controlled trial”为检索词。中文检索以“#1 2型糖尿病”、“#2 沙格列汀”、“#3 心衰”、“#4 随机对照试验”为检索词。检索策略为“#1 AND #2 AND #3 AND #4”,运用通配符、逻辑符、范围运算符等制定相应的检索式。

1.4 数据提取 由两名研究员共同筛选文献,并对文献进行质量评价、数据提取以及交叉核对,发生异议则由第三人协商解决。两名研究员需首先阅读文献题目,随后阅读摘要,按照排除标准排除明显不符的文献,最后对可能符合纳入标准的文献全文阅读。若纳入的文献包含多个RCT,应准确识别是否来自自己纳入的文献,避免重复统计。提取的信息主要包括:研究名称、样本量、干预措施、联用药物、病人年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量指数(BMI)、随访时间、纳入对象的基本特征、治疗方案和结局指标等。

1.5 文献质量评价 按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版推荐的质量评价标准,对文献进行质量评价。(1)随机方法是否正确;(2)是否进行分配隐藏;(3)是否实施盲法(单盲、双盲);(4)失访和退出率,是否采用意向性分析;(5)是否存在选择性报道

偏倚^[5]。按照文献质量由高到低分为3个等级:A级为所有质量标准均满足,发生偏倚的可能性较低;B级为≥1条质量评价标准不清楚或仅部分满足,存在中等程度的偏倚;C级为≥1条质量评价标准完全不满足,发生偏倚的可能性较高。

1.6 统计学处理 应用Cochrane官网提供的RevMan5.3软件进行meta分析。计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR)及其95%置信区间(CI)为效应分析的统计量。各文献间的统计学异质性检验采用 χ^2 检验,结合 I^2 定量评估文献间的异质性。若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$,各文献间不存在异质性,采用固定效应模型进行meta分析;若 $P < 0.10$ 和/或 $I^2 > 50\%$,各文献间存在明显的异质性,采用随机效应模型进行meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索共获得文献96篇,剔除重复文献后得到54篇,阅读标题和摘要后初筛剩下43篇,阅读全文后排除非RCT文献17篇,排除未包含心衰的文献15篇,最终纳入11篇文献(共11项研究)^[6-16]进行meta分析,所有文献均为英文文献。

2.2 纳入对象的基本特征与文献质量评价 11篇文献发表于2009—2015年,纳入对象的基本特征见表1。11项研究共纳入病人22 247例,试验组11 987例,对照组10 260例。试验组病人应用沙格列汀,疗程为24周~48个月,对照组均以安慰剂或其他降糖药(格列吡嗪和格列美脲)治疗。纳入的11项研究均为随机、对照、双盲试验,随机方法和分配方法均正确,失访率为(21.21±12.82)%,均采用意向性分析。11项研究的质量评价均为A级,均为多中心RCT,发生偏倚的可能性较低。

2.3 meta分析结果

2.3.1 沙格列汀致心衰的风险 11篇文献^[6-16]($n=22\ 247$)报道了沙格列汀与对照组治疗后出现心衰,各文献间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.65$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示:沙格列汀致心衰的风险高于安慰剂和其他降糖药(格列吡嗪和格列美脲),差异有统计学意义[RR=1.20, 95%CI(1.02, 1.42), $P=0.03$]。

2.3.2 2.5 mg/d沙格列汀致心衰的风险 5篇文献^[6-9, 12]($n=1265$)报道了2.5 mg/d沙格列汀与对照组治疗后出现心衰的风险对比,各文献间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.75$),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示:2.5 mg/d沙格列汀组

表 1 纳入研究文献的基本信息
 Table 1 Basic information of the included papers

RCT 编号	组别	样本量 (例)	年龄 (岁)	病程 (年)	干预措施	联用药物	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	随访时间
NCT00121641 ^[6]	低剂量 E	102	53.3±10.1	3.1±3.5	2.5 mg/d 沙格列汀	无	7.9±0.1	31.9±4.8	48 个月
	中剂量 E	106	53.9±11.6	2.5±3.3	5 mg/d 沙格列汀		8.0±0.1	32.3±4.5	
	高剂量 E	98	52.7±11.3	2.3±3.1	10 mg/d 沙格列汀		7.9±0.1	31.7±4.7	
	对照组	95	53.9±12.3	2.3±2.7	安慰剂		7.9±0.1	30.9±4.3	
NCT00121667 ^[7]	低剂量 E	192	54.7±10.1	不详	2.5 mg/d 沙格列汀	二甲双胍	8.1±0.1	31.7±5.2	48 个月
	中剂量 E	191	54.7±9.6	不详	5 mg/d 沙格列汀		8.1±0.1	31.2±4.7	
	高剂量 E	181	54.2±10.1	不详	10 mg/d 沙格列汀		8.0±0.1	31.1±4.8	
	对照组	179	54.8±10.2	不详	安慰剂		8.1±0.1	31.6±4.8	
NCT00295633 ^[8]	低剂量 E	195	54.9±9.7	5.3±4.6	2.5 mg/d 沙格列汀	噻唑烷二酮类	8.3±1.1	30.0±5.8	24 周
	中剂量 E	186	53.2±10.6	5.2±5.6	5 mg/d 沙格列汀		8.3±1.1	29.8±5.3	
	对照组	184	54.0±10.1	5.1±5.4	安慰剂		8.2±1.1	30.3±5.8	
NCT00316082 ^[9]	低剂量 E	74	55.2±10.4	1.2±1.6	2.5 mg/d 沙格列汀	无	8.0±0.8	30.4±4.8	24 周
	中剂量 E	74	54.7±9.7	1.7±2.4	5 mg/d 沙格列汀		8.0±0.9	31.0±5.2	
	对照组	74	55.6±10.3	1.7±2.8	安慰剂		7.8±1.0	31.1±4.5	
NCT00327015 ^[10]	中剂量 E	320	52.0±10.4	2.0±3.6	5 mg/d 沙格列汀	二甲双胍	9.4±1.2	29.9±4.5	76 周
	高剂量 E	323	52.1±11.6	1.4±2.5	10 mg/d 沙格列汀		9.5±1.2	30.4±4.9	
	对照组	328	51.8±10.7	1.7±3.1	安慰剂		9.4±1.3	30.2±4.9	
	高剂量 E	335	52.1±10.2	1.7±2.8	10 mg/d 沙格列汀		9.6±1.3	30.2±4.9	
NCT00575588 ^[11]	中剂量 E	428	57.5±10.3	5.5±4.5	5 mg/d 沙格列汀	二甲双胍	7.7±0.9	31.5±5.7	52 周
	对照组	430	57.6±10.4	5.4±4.7	格列吡嗪		7.7±0.9	31.3±6.2	
NCT00614939 ^[12]	低剂量 E	85	66.8±8.3	15.1±7.5	2.5 mg/d 沙格列汀	其他降糖药	8.5±1.2	31.2±6.1	52 周
	对照组	85	66.2±9.1	18.2±8.5	安慰剂		8.1±1.1	30.2±6.8	
NCT00757588 ^[13]	中剂量 E	304	57.2±9.4	11.8±6.9	5 mg/d 沙格列汀	胰岛素	8.7±0.9	32.6±5.6	52 周
	对照组	151	57.3±9.3	12.2±7.4	安慰剂		8.6±0.9	31.8±4.8	
NCT01006603 ^[14]	中剂量 E	360	72.5±5.7	7.6±6.4	5 mg/d 沙格列汀	二甲双胍	7.6±0.7	29.9±5.0	24 周
	对照组	360	72.7±5.4	7.6±6.0	格列美脲		7.6±0.7	29.3±4.7	
NCT01107886 ^[15]	中剂量 E	8280	65.1±8.5	10.3 (5.2~16.7)	5 mg/d 沙格列汀	其他降糖药	8.0±1.4	31.1±5.5	2.1 年
	对照组	8212	65.0±8.6	10.3 (5.3~16.6)	安慰剂		8.0±1.4	31.2±5.7	
NCT01619059 ^[16]	中剂量 E	153	54.7±9.8	8.1±7.0	5 mg/d 沙格列汀	达格列净+二甲双胍	8.0±0.8	31.4±5.2	24 周
	对照组	162	54.5±9.3	7.4±5.8	安慰剂		7.9±0.9	31.4±5.3	

E: 试验组; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; BMI: 体质量指数

致心衰的风险与安慰剂相似, 差异无统计学意义 [RR = 0.69, 95% CI (0.31, 1.55), P = 0.37], 见图 1。

2.3.3 5 mg/d 沙格列汀致心衰的风险 9 篇文章^[7-11,13-16] (n = 20 125) 报道了 5 mg/d 沙格列汀与对照组治疗后出现心衰, 各文献间无统计学异质性 (I² = 0%, P = 0.80), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 5 mg/d 沙格列汀致心衰的风险高于安慰剂或磺脲类 (格列吡嗪和格列美脲), 差异有统计学意义 [RR = 1.24, 95% CI (1.05, 1.46), P = 0.01], 见图 2。

2.3.4 10 mg/d 沙格列汀致心衰的风险 2 篇文章^[7,10] (n = 1346) 报道了 10 mg/d 沙格列汀与对照

组治疗后出现心衰, 各文献间无统计学异质性 (I² = 0%, P = 0.94), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 10 mg/d 沙格列汀致心衰的风险与安慰剂或二甲双胍相似, 差异无统计学意义 [RR = 0.18, 95% CI (0.02, 1.67), P = 0.13], 见图 3。

3 讨论

Meta 分析结果显示, 2 型糖尿病病人使用 5 mg/d 沙格列汀治疗致心衰的风险增加, 而使用 2.5 或 10 mg/d 沙格列汀治疗时均不增加心衰的风险。此结果与 SAVOR-TIMI 53 研究结果一致^[3], 提示 2 型糖尿病病人合并心血管疾病时应避免使用 5 mg/d 的沙格列汀。迄今为止, 沙格列汀增加心衰

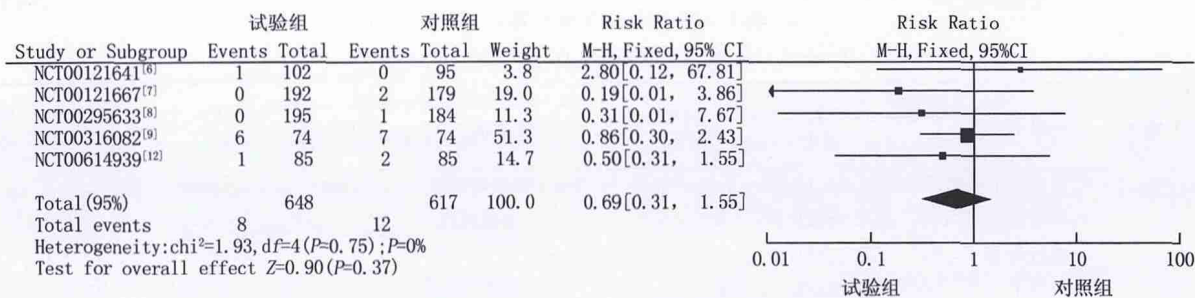


图 1 2.5 mg/d 沙格列汀组与对照组致心衰的风险比较森林图

Figure 1 Forest plot of comparison of cardiac failure risk in the 2.5 mg/d saxagliptin treatment group and the control group

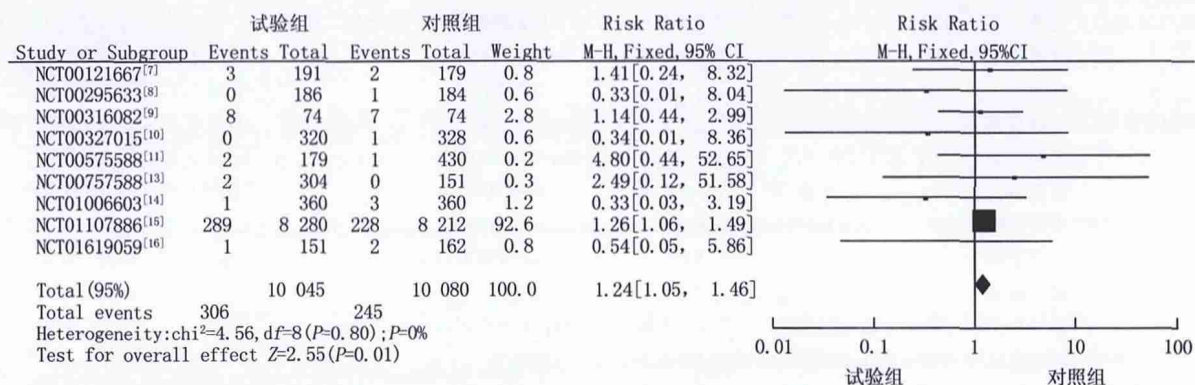


图 2 5 mg/d 沙格列汀组与对照组致心衰的风险比较森林图

Figure 2 Forest plot of comparison of cardiac failure risk in the 5 mg/d saxagliptin treatment group and the control group

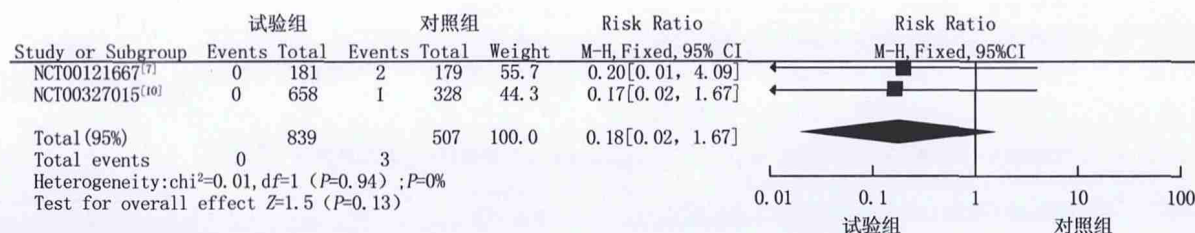


图 3 10 mg/d 沙格列汀组与对照组致心衰的风险比较森林图

Figure 3 Forest plot of comparison of cardiac failure risk in the 10 mg/d saxagliptin treatment group and the control group

风险的机制尚不明确,但作为 DPP-4 抑制剂的沙格列汀,在已有的文献报道中有两项研究可能与沙格列汀致心衰的作用机制有关。其中一项是对左心室功能降低的病人进行的研究,经过 DPP-4 抑制剂治疗后,病人左心室舒张末期的容积增加,使心脏功能进一步降低^[17]。另一项为期 6 周的研究发现, DPP-4 抑制剂通过降低病人的血管内皮细胞功能,诱导心血管事件的发生^[18]。本系统评价的局限性: (1)除了 5 mg/d 沙格列汀单药治疗纳入研究的病例数较多外, 2.5、10 mg/d 的沙格列汀治疗组纳入研究的病例数均较少, 10 mg/d 沙格列汀治疗组仅纳入 2 项研究,缺乏大样本的临床试验; (2)有些心衰病人起病较缓,沙格列汀临床试验随访时间均较短,大部分为 52 周内,缺乏长期观察的结果。

【参考文献】

- [1] Toth P P. Overview of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease [J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 23(11): 9-23.
- [2] Konya H, Yano Y, Matsutani S, et al. Profile of saxagliptin in the treatment of type 2 diabetes; focus on Japanese patients [J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 11(10): 547-558.
- [3] Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [4] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [EB/OL]. (2014-02) [2018-01-02]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>.

- [5] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5. 1. 0) [EB/OL]. (2011-03)[2018-01-02]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [6] AstraZeneca. Saxagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes who are not controlled with diet and exercise [EB/OL]. (2015-04)[2018-01-02]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00121641?sect=X43z0156_08#othr.
- [7] AstraZeneca. Study assessing saxagliptin treatment in type 2 diabetic subjects who are not controlled with metformin alone [EB/OL]. (2015-04) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00121667?sect=X30156>.
- [8] AstraZeneca. A study assessing saxagliptin treatment in type 2 diabetic subjects who are not controlled with TZD therapy alone [EB/OL]. (2015-04)[2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00295633?sect=X30156#evnt>.
- [9] AstraZeneca. Study of BMS-477118 as monotherapy with titration in subjects with type 2 diabetes who are not controlled with diet and exercise [EB/OL]. (2015-04)[2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316082?term=00316082&rank=1>.
- [10] AstraZeneca, Bristol-Myers. A phase 3 study of BMS-477118 in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who are not controlled with diet and exercise [EB/OL]. (2015-04) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00327015?cond=00327015&rank=1>.
- [11] AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. 52-week add-on to metformin comparison of saxagliptin and sulphonylurea, with a 52-week extension period [EB/OL]. (2012-03)[2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00575588?sect=X30156#evnt>.
- [12] AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Treatment effect of saxagliptin compared with placebo in patients with type 2 diabetes and renal impairment [EB/OL]. (2011-05) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614939?term=00614939&rank=1>.
- [13] AstraZeneca. Safety and efficacy of saxagliptin plus insulin with or without metformin [EB/OL]. (2015-06) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00757588?sect=X30156#evnt>.
- [14] AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Saxagliptin compared to glimepiride in elderly type 2 diabetes patients, with inadequate glycemic control on metformin (generation) [EB/OL]. (2013-11) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01006603?sect=X30156>.
- [15] AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Does saxagliptin reduce the risk of cardiovascular events when used alone or added to other diabetes medications (SAVOR-TIMI 53) [EB/OL]. (2014-07) [2018-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01107886?sect=X30156>.
- [16] Matthaei S, Catrinou D, Celiński A, et al. Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(11):2018-2024.
- [17] McMurray J J V, Ponikowski P, Bolli G B, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol HF*, 2018, 6(1):8-17.
- [18] Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1):e003277.
- [收稿日期] 2018-01-23 [修回日期] 2018-10-25
[本文编辑] 兰芬

(上接第 28 页)

- TANG Zhishu, CUI Jiucheng. Analysis of volatile oil components of the seeds of *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. by GC-MS method [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2005, 36(10):1471-1472. In Chinese.
- [12] 喻亮, 陈向东, 刘法锦, 等. 水蒸汽蒸馏与超临界 CO₂ 萃取南五味子挥发油 GC-MS 分析 [J]. *湖南中医杂志*, 2007, 23(4):97-98.
- YU Liang, CHEN Xiangdong, LIU Fajin, et al. Analysis of volatile oil of *Schisandrae Sphenantherae Fructus* extracted by steam distillation and supercritical CO₂ extraction [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2007, 23(4):97-98. In Chinese.
- [13] 田恒康, 阎文玫, 马冠成. 长梗南五味子根皮挥发油的研究 [J]. *中国中药杂志*, 1993, 18(3):166-167.
- TIAN Hengkang, YAN Wenmei, MA Guancheng. Study on volatile oils of roots and barks of *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. longipes [J]. *China J Chin Mater Med*, 1993, 18(3):166-167. In Chinese.
- [14] 谭晓虹, 田嘉铭, 杨辉, 等. 南五味子有效成分及其药理作用的研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2014, 4(6):28-32.
- TAN Xiaohong, TIAN Jiaming, YANG Hui, et al. Research progress on chemical constituents in *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. and its pharmacological activities [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2014, 4(6):28-32. In Chinese with English abstract.
- [15] 董家潇, 郑巍, 孙亮, 等. 北五味子果实低极性化学成分的分析 [J]. *解放军药学学报*, 2017, 33(5):391-395.
- DONG Jiaxiao, ZHENG Wei, SUN Liang, et al. GC-MS analysis of low-polarity components from fruits of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. [J]. *Pharm J Clin PLA*, 2017, 33(5):391-395. In Chinese with English abstract.
- [16] Jamal M A, Rahman S, Hossain B, et al. Antibacterial properties and chemical composition of essential oil from aegle marmelos (L.) Corr. leaves growing in Bangladesh [J]. *J Essent Oil Bearing Plants*, 2017, 20(1):155-174.
- [17] Soyngbe O S, Oyedeji A, Basson A K, et al. The essential oil of *Eucalyptus grandis* W. Hill ex Maiden inhibits microbial growth by inducing membrane damage [J]. *Chin Med*, 2013, 4(1):7-14.
- [收稿日期] 2018-09-11 [修回日期] 2019-01-21
[本文编辑] 阳凌燕