

## 女贞子及其活性成分促生长增体质作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

**摘要:** 女贞子及其活性成分齐墩果酸、熊果酸、红景天苷具有促进骨、肌肉生长和体质量增长, 提高机体防御功能的作用。其促生长、增体质机制可能与胰岛素样作用、雌激素样作用以及促进细胞分化有关, 对于儿童生长缓慢和消耗性疾病具有开发潜力。临床上可以考虑将女贞子及其活性成分试用于促进儿童生长发育、重症患者和手术患者康复期以及消耗性疾病患者的体质恢复。

**关键词:** 女贞子; 齐墩果酸; 熊果酸; 红景天苷; 骨生长; 肌肉生长; 体质量; 防御功能

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 03-0474-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.030

## Advance in studies on promoting growth and constitution effects of *Ligustrum lucidum* and its active constituents

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

**Abstract:** *Ligustrum lucidum* and its active constituents such as oleanolic acid, ursolic acid, and salidroside have the roles of promoting growth of bone and muscle and gain of body weight, and increasing body defense function. The mechanisms of promoting growth and constitution may well involve with insulin-like effect and estrogen-like effect, and accelerating cellular differentiation. In clinic, it is thought over that *L. lucidum* and its active constituents are given a trial for promoting children's growth, recovering constitution of patient of consumptive disease, and restoration stage of operation and severe disease.

**Key words:** *Ligustrum lucidum* Ait.; oleanolic acid; ursolic acid; salidroside; bone growing; muscle growing; body weight; defense function

女贞子 *Ligustri Lucidi Fructus* 系木犀科女贞属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实, 为常用中药。药理和化学研究表明女贞子具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤、免疫调节、促进毛发生长和黑色素合成<sup>[1-2]</sup>, 保肝<sup>[3]</sup>, 抗骨质疏松<sup>[4]</sup>等药理作用。其主要活性成分为红景天苷 (salidroside)、酪醇 (tyrosol)、齐墩果酸 (oleanolic acid)、熊果酸 (ursolic acid)。女贞子属于滋补类中药, 最早的中药专著《神农本草经》将其列为上品, 称其功效为“补中, 安五脏, 养精神, 除百疾, 久服肥健, 轻身不老”。《本草蒙筌》中记载女贞子“黑发黑须, 强筋强力”, 提示女贞子有促进生长、提高体质作用。本文就国内外研究文献进行综述, 为开发促生长、增体质新药提供依据。

### 1 促进生长作用

女贞子及其有效成分促进生长作用包括促进体质量增长、肌肉生长和骨生长 3 个方面。

#### 1.1 促进体质量增长

陈鹏等<sup>[5]</sup>报道给 180 只 1 日龄肉仔鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉鸡饲料 6 周, 仔鸡的平均日增体质量和采食量均显著高于对照组, 屠宰后的半净膛率分别提高 3.78% 和 3.21% ( $P$  均  $< 0.05$ ) 即明显促进肉仔鸡的体质量增长。李杰等<sup>[6]</sup>也报道给 240 只 1 日龄肉仔鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉或酒蒸女贞子原粉饲料 8 周, 均显著提高平均日增体质量并显著降低饲料质量/增体质量比, 其中酒蒸女贞子的作用强于女贞子。石丽丽等<sup>[7]</sup>给 192 只 1 日龄蛋仔鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉鸡饲料 18 周, 6、12、18 周的平均日增体质量却没有提高。盛东峰等<sup>[8]</sup>给 180 只仔鹅喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉饲料 4

收稿日期: 2016-03-16

作者简介: 张明发 (1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf\_my@126.com

周,可显著提高仔猪日增体质量,但不影响日采食量、饲料质量/增体质量比及各段肠道长度和质量。徐建凯等<sup>[9]</sup>报道给12只28日龄断奶仔猪喂饲含1%女贞子原粉饲料4周,平均日增体质量 $(304 \pm 11)$  g/d,明显高于对照组的 $(268 \pm 16)$  g/d,平均日采食量 $(537 \pm 15)$  g/d也明显高于对照组的 $(502 \pm 19)$  g/d,但饲料质量/增体质量比降低不明显。这些指标需在喂饲2周以后呈现差异显著。又给36只断奶仔猪喂饲含0.5%、1%或1.5%女贞子原粉猪饲料4周,也在后2周,仔猪的平均日增体质量呈剂量相关地增长,分别为 $(407 \pm 13)$ 、 $(419 \pm 3)$ 、 $(422 \pm 20)$  g/d,显著高于对照组的 $(396 \pm 11)$  g/d。但平均日采食量无明显增加<sup>[10]</sup>。张超等<sup>[11]</sup>采用80%乙醇提取女贞子后再用超临界CO<sub>2</sub>萃取,得到收率7%的提取物进行实验,给断奶仔猪喂饲含0.05%、0.1%、0.2%女贞子超临界CO<sub>2</sub>提取物猪饲料4周,其中0.1%组平均日增体质量 $(432 \pm 12)$  g/d最多,而对照组仅为 $(380 \pm 9)$  g/d。

## 1.2 促进肌肉生长

骨骼肌是人体内含量最高的组织,约占体质量的40%。陈鹏等<sup>[5]</sup>报道含0.5%和1%女贞子原粉鸡饲料提高肉鸡屠宰后的半净膛率,又能降低肉鸡腹脂率(分别降低2.19%和2.92%),提示女贞子可促进肉仔鸡肌肉生长。

熊果酸是女贞子促进骨骼肌生长的活性成分之一。Kunkel等<sup>[12-13]</sup>给小鼠喂饲含0.14%或0.27%熊果酸5~7周,都能增强小鼠骨骼肌的力量(如提高握力等)和骨骼肌质量(促进骨骼肌肥大、肌纤维变粗),使快、慢骨骼肌纤维体积变粗,运动能力提高。给小鼠ip熊果酸200 mg/kg后禁食24 h(在禁食12 h时再ip熊果酸200 mg/kg)与二甲双胍一样显著降低空腹血糖,但二甲双胍不改变禁食小鼠的肌肉质量,而熊果酸使禁食小鼠的肌肉质量显著提高7%(禁食对照组的肌肉质量下降9%)。熊果酸也能显著抑制去神经肌肉(横断小鼠左侧坐骨神经)丢失,使去神经骨骼肌纤维体积增大,显示出熊果酸抗去神经性和禁食性肌萎缩作用。由于熊果酸同时增加棕色脂肪质量,减少白色脂肪体积和组织的脂肪储量,显著降低血浆三酰甘油、胆固醇和瘦蛋白水平,因此熊果酸提高小鼠骨骼肌质量时不增加体质量,并且具有减肥作用<sup>[12-14]</sup>。作用机制研究发现熊果酸是通过促进胰岛素/肌肉中特异的类胰岛素生长因子-1通路,提高肌肉蛋白激酶B

(Akt)活性,下调肌萎缩基因萎缩素第一型基因(atrogin-1)和肌肉环状指基因(MuRF1)表达,加快肌肉生长,对抗肌萎缩<sup>[12-13]</sup>。Ogasawara等<sup>[15]</sup>和Kim等<sup>[16]</sup>报道熊果酸是通过促进磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号转导,增强骨骼肌蛋白合成,也可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的信号转导通路,促进成肌细胞的肌性分化(诱导肌性分化标志物肌性分化-1蛋白和肌形成蛋白的基因和蛋白表达以及肌球蛋白重链表达)并提高肌酸激酶活性。若将0.5 μmol/L熊果酸与10 μmol/L亮氨酸联用可增进小鼠成肌细胞的肌性分化。Bakhtiari等<sup>[17]</sup>报道熊果酸增强卫星细胞表达抗衰老标志物沉默调节蛋白-1(SIRT1)和过氧化物酶体增殖子激活型受体-γ共激活因子-1α(PGC-1α)基因和肌红蛋白表达,促进新的肌肉生成。熊果酸还可通过提高耐力运动志愿者血清类胰岛素生长因子-1和鸢尾素(系一种内源性肌肉因子,在运动时自然分泌,能使白色脂肪转变成棕色脂肪,促进脂肪分解释放能量)水平,增加骨骼肌强度<sup>[18]</sup>。

红景天苷可能也是女贞子中促进骨骼肌生长的活性成分。于亮等<sup>[19]</sup>报道红景天苷可通过抑制骨骼肌中磷酸化Smad3的表达,促进慢性肌纤维相关蛋白troponinI-SS表达,增加慢肌纤维表达,不影响快肌纤维相关蛋白troponinI-FS表达,促进快肌纤维向慢肌纤维转化。在尾悬吊失重性肌萎缩小鼠模型和杜氏肌萎缩性mdx小鼠模型中,红景天苷也抑制TGF-β1/Smad3的信号通路激活,降低磷酸化Smad3水平,抑制骨骼肌特异的萎缩基因atrogin-1和MuRF1表达,对抗肌萎缩时慢肌纤维基因MHC-IIa及相关蛋白troponinI-SS表达减少,快肌纤维基因MHC-IIb及相关蛋白troponinI-FS表达增加,阻滞慢肌纤维向快肌纤维转化,从而对抗肌萎缩时的慢肌纤维质量丢失和肌纤维横截面积减少<sup>[20]</sup>。红景天苷还能减轻杜氏肌萎缩性mdx小鼠骨骼肌的炎症反应,抑制肌肉成纤维因子表达和纤维化形成,从而减轻骨骼肌损伤后的纤维化<sup>[20]</sup>。

## 1.3 促进骨生长

给生长期大鼠喂饲含0.40%、0.65%、0.90%女贞子乙醇提取物饲料4个月,可剂量相关地提高生长期大鼠的骨密度,几乎达到峰骨质量,并改善骨微观结构和机械性能。作用机制研究发现女贞子乙醇提取物是通过降低核因子-κB受体激活因子配体/骨保护素(RANKL/OPG)比值,调控骨转换,降

低血清骨吸收标志物 I 型胶原 C 端肽 (CTX-1) 并增加骨形成标志物骨钙素, 上调肾 (1 $\alpha$ -羟化酶) 和十二指肠 (维生素 D 受体、钙转运的钙结合蛋白-d9k 和瞬变感受器电位蛋白 v6) 中的趋钙基因的转录, 从而激活 1,25-二羟基维生素 D3 依赖性钙转运, 提高钙吸收和钙滞留率来促进骨生长。女贞子的水、醇提物还可刺激间充质干细胞分化为成骨细胞, 提高碱性磷酸酶表达水平, 使成骨细胞向成熟成骨细胞分化, 从而缩短骨矿化所需时间<sup>[4]</sup>。女贞子很可能是通过雌激素样作用促进成骨细胞分化和成熟, 因为雌激素样受体拮抗剂 ICI182780 能完全对抗女贞子水提物促进成骨细胞的碱性磷酸酶表达。给性未成熟雌性小鼠每天 ig 女贞子煎剂相当于生药 4.4、6.6、8.8 g/kg, 可剂量相关地提高子宫系数。给雄性大鼠 ig 女贞子煎剂相当于生药 1.08 g/kg 可促进脑内杏仁核雌激素  $\beta$  受体的基因表达。给摘除卵巢的完全去势和非完全去势雌性大鼠 ig 女贞子浓缩颗粒 1.8 g/kg, 共 8 周, 可显著提高这两种更年期模型大鼠血清雌二醇水平, 且该作用在非完全去势大鼠中更为明显, 并能改善更年期综合征的病理生理学改变。既增加非卵巢组织合成和分泌雌二醇和 (或) 增强外周组织对雌二醇的敏感性, 也改善和促进卵巢功能, 表明女贞子具有雌激素样作用<sup>[4]</sup>。给产蛋高峰后期的蛋鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉或 0.05%、0.10%、0.15%、0.2% 女贞子超临界 CO<sub>2</sub> 提取物鸡饲料, 能提高母鸡的产蛋率<sup>[21-25]</sup>、平均日产蛋量<sup>[22, 24-25]</sup>、入孵蛋质量和孵化率<sup>[25]</sup>, 降低饲料质量/蛋质量比<sup>[22, 24]</sup>。而女贞子提高蛋鸡血孕酮、雌二醇水平可能是其提高产蛋率的机制之一<sup>[24]</sup>, 而产蛋率的提高提示女贞子促进了母鸡对钙的吸收和利用 (蛋壳)。因此女贞子很可通过其雌激素样作用, 促进成骨细胞分化和成熟, 促进活性维生素 D3 生物合成、维生素 D 受体和钙结合蛋白的表达, 增进肠道钙吸收, 抑制尿钙排泄, 提高骨密度和骨生长, 并可防治去卵巢、糖皮质激素、糖尿病、维甲酸导致的骨质疏松<sup>[4, 26]</sup>。

齐墩果酸是熊果酸的同分异构体, 化学立体结构十分相近, 同为五环三萜酸类化合物。女贞子中含有丰富的齐墩果酸, 是女贞子促进骨生长的主要活性成分。已有动物实验和临床药理研究证实齐墩果酸具有雌激素样作用, 如提高更年期大鼠和去卵巢大鼠血清雌二醇水平, 改善更年期大鼠卵巢、肾上腺组织功能; 提高围绝经期综合征妇女 (口服齐

墩果酸 40 mg, 3 次/d, 共 3 个月) 外周血雌激素受体表达水平<sup>[4]</sup>。万谦等<sup>[27]</sup>报道齐墩果酸上调小鼠胚胎 1B10、R1/E 和 D3 干细胞的生殖分化关键基因的表达水平, 诱导多种胚胎干细胞向生殖细胞方向分化, 有助于生殖细胞合成和分泌雌激素。齐墩果酸还可上调正在分化的前脂肪细胞 3T3-L1 细胞中的雌激素合成的关键基因 CYP11A1、CYP17、CYP19, 下调雌激素分解的关键基因 CYP1A1, 促进雌激素合成, 反馈性地抑制脂肪生成<sup>[28]</sup>。齐墩果酸能促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞, 还具有抑制破骨细胞样多核细胞形成的作用。给去卵巢骨质疏松大鼠 ig 齐墩果酸 20 mg/kg, 共 3 个月, 可增加成骨细胞数量、骨钙素、骨桥蛋白-2 水平, 提高模型大鼠腰椎骨密度和骨小梁密度, 改善骨质疏松症的病理形态学改变<sup>[4]</sup>。

与齐墩果酸相反, 熊果酸熊果酸通过减少雌激素受体- $\alpha$ , 具有抗雌激素样作用<sup>[29]</sup>, 但熊果酸能诱导成骨细胞内的特异性基因表达和激活丝裂原活化蛋白激酶、核因子- $\kappa$ B 和激活子蛋白-1 (AP-1), 提高骨核心区中骨形态发生蛋白 2-mRNA 表达, 从而刺激成骨细胞分化和促进新骨形成。熊果酸还可通过增强金属蛋白酶组织抑制因子, 抑制基质金属蛋白酶表达, 阻滞破骨细胞激活, 对抗胶原诱导的大鼠关节炎 (ig 熊果酸 10 mg/kg, 共 5 周) 引起的骨质破坏<sup>[4]</sup>。姜欢<sup>[30]</sup>最近报道熊果酸是破骨细胞蛋白酪氨酸磷酸酶催化结构域活性的竞争性抑制剂, 半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 (6.38 $\pm$ 0.56)  $\mu$ mol/L。熊果酸通过抑制该酶活性, 升高 c-Src 酪氨酸 527 的磷酸化水平, 进而阻断 c-Src 介导的信号通路, 抑制破骨细胞的分化及活性, 阻滞骨吸收。

成骨细胞表面存在胰岛素受体, 胰岛素缺乏可导致骨转换下降、骨基质分解、钙丢失, 引起骨质疏松。齐墩果酸和熊果酸是选择性 G 蛋白偶联胆汁酸受体 TGR5 激动剂, 又是蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂, 可刺激胰岛素合成和分泌, 可易化胰岛素通路, 产生胰岛素样作用<sup>[31-32]</sup>, 也可能是齐墩果酸和熊果酸促进骨生长、抑制骨质破坏的作用机制。

红景天苷也是女贞子促进骨生长的重要活性成分, 可通过促进胰岛素分泌和提高胰岛素敏感性来加强血浆瘦蛋白对骨代谢的外周正性作用; 通过骨形态发生蛋白信号通路, 增强 Smad1/5/8 和 ERK1/2 的磷酸化而提高成骨细胞相关基因水平和碱性磷酸酶活性, 促进成骨细胞分化和矿化; 又可



通过抗氧化作用对抗成骨细胞内活性氧、破骨细胞分化诱导因子(如  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的 RANKL)和 IL-6 生成,抑制骨重吸收而缓解骨丢失,产生抗大鼠糖尿病性骨质疏松和去卵巢小鼠骨质疏松作用<sup>[4]</sup>。女贞子中促进成骨细胞生长和分化的活性成分还有红景天苷的苷元酪醇和羟基酪醇(hydroxytyrosol)、二甲酯油苷、7-乙基-11-甲酯油苷、女贞子苷(nuzhenide)和 G13<sup>[4]</sup>。

由此可见女贞子及其活性成分具有促进骨、肌肉生长和体质量增长作用。由于女贞子和熊果酸能提高肉仔鸡血清和小鼠骨骼肌类胰岛素生长因子-1 水平<sup>[12-13, 33]</sup>,女贞子还能升高猪、鸡血清总蛋白、高密度脂蛋白,降低低密度脂蛋白、胆固醇和尿素氮水平<sup>[10, 22]</sup>,提示女贞子可能是通过胰岛素样作用来促进机体的合成代谢,刺激机体生长。而女贞子中的齐墩果酸和熊果酸<sup>[11-13, 31-32]</sup>、红景天苷恰巧也具有胰岛素样促进生长作用<sup>[4]</sup>。

## 2 提高防御功能,增强体质

女贞子及其有效成分通过增强非特异性免疫、体液免疫、细胞免疫和抗氧化应激来提高机体的防御能力、增强体质。

### 2.1 增强非特异性免疫

研究发现在鸡饲料中添加女贞子原粉或水煎剂能提高肉仔鸡、蛋仔鸡胸腺、脾脏和法氏囊免疫器官指数<sup>[6-7, 33, 34]</sup>,并提高血清中的溶菌酶活性和补体 C3、C4 水平<sup>[6-7, 33]</sup>,其中酒蒸女贞子的作用最强<sup>[6]</sup>。猪饲料中添加女贞子原粉或女贞子超临界  $\text{CO}_2$  提取物也能提高断奶仔猪的脾脏指数和 C3 水平<sup>[35]</sup>。给幼年成年小鼠 ig 不同炮制品女贞子水煎剂和醇提物都能增加脾脏、胸腺和腹腔淋巴结质量,提高网状内皮系统等吞噬功能,对抗免疫抑制剂糖皮质激素、环磷酰胺引起的免疫器官萎缩、白细胞数和网状内皮系统的吞噬功能下降<sup>[1]</sup>。王佳丽等<sup>[36]</sup>报道猪饲料中添加 0.05%、0.1%、0.2%女贞子超临界  $\text{CO}_2$  提取物可增强断奶仔猪的肠免疫功能:提高小肠绒毛高度,降低隐窝深度,降低盲肠的 pH 值、大肠杆菌数量,提高乳酸杆菌数量,调整肠道微生物平衡。

齐墩果酸和熊果酸可提高小鼠白细胞数,增强巨噬细胞的吞噬功能,促进多种吞噬细胞释放 IL-1 $\beta$ 、 $\gamma$ -干扰素、肿瘤坏死因子、NO 等细胞因子,能对抗环磷酰胺、可的松引起的免疫器官萎缩,白细胞数和巨噬细胞吞噬功能下降<sup>[37]</sup>。红景天苷提高荷瘤小鼠胸腺指数和脾脏指数,也能提高巨噬细胞

的吞噬功能。红景天苷是通过促进诱生型一氧化氮合酶表达,促进 NO 合成与释放,提高巨噬细胞在静息态和活化态的吞噬功能。也能协同增强脂多糖或  $\gamma$ -干扰素刺激巨噬细胞增殖和吞噬功能,增强小鼠脾脏细胞中天然杀伤细胞活性,对抗环磷酰胺、地塞米松对脾脏组织中天然杀伤细胞的抑制<sup>[38]</sup>。

### 2.2 增强体液免疫

给鸡或猪饲料中添加女贞子原粉或女贞子超临界  $\text{CO}_2$  提取物能提高肉仔鸡、产蛋鸡及断奶仔猪血清免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 水平,其中酒蒸女贞子原粉增强作用强于女贞子原粉<sup>[6, 24, 33, 35]</sup>,也能提高肉仔鸡<sup>[34, 39]</sup>、蛋仔鸡<sup>[7]</sup>、产蛋鸡<sup>[23]</sup>和产蛋后期蛋鸡<sup>[22]</sup>疫苗刺激后的血清抗新城疫病毒抗体效价,还能通过喂饲产蛋母鸡提高的体液免疫功能传递给子代<sup>[25]</sup>。女贞子水煎剂不仅升高正常小鼠血清 IgG 水平,也可对抗环磷酰胺或强的松龙所致的血清 IgG 减少,还可促进异种红细胞免疫小鼠的血清溶血素抗体形成<sup>[1]</sup>。

齐墩果酸或熊果酸与抗原一起处理动物可提高脾脏空斑形成数和特异抗体滴度,也能提高正常小鼠血清抗体 IgG 水平<sup>[37]</sup>。红景天苷作为佐剂可增强卵白蛋白促进 IgG、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2b</sub> 抗体生成,也能促进衰老大鼠 IgG、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2a</sub> 抗体生成<sup>[38]</sup>。

### 2.3 增强细胞免疫

饲料中添加女贞子也能促进肉鸡、蛋鸡的脾脏和外周血淋巴细胞增殖和转化<sup>[7, 23, 39-40]</sup>,提高血清肿瘤坏死因子<sup>[7]</sup>和 IL-2<sup>[6, 24]</sup>水平。女贞子没有或仅有弱的丝裂原作用,但能增强植物凝集素、刀豆蛋白、美洲商陆丝裂原引起小鼠、正常人和肿瘤患者的淋巴细胞增殖反应,消除抑制性 T 淋巴细胞的活性,对抗肿瘤患者和免疫抑制剂对淋巴细胞的抑制;还能提高正常人和肿瘤患者的效应性 T 细胞功能。女贞子可能是通过对抗抑制性 T 细胞活性,增强 IL-1 生成,促进 IL-2 释放,提高机体免疫功能<sup>[1]</sup>。

齐墩果酸与女贞子一样,本身无丝裂原作用,但能增强植物凝集素、刀豆蛋白、美洲商陆丝裂原和 IL-2 等对正常人和肿瘤患者淋巴细胞的增殖作用,也能对抗抑制性 T 淋巴细胞活性,提高肿瘤患者巨噬细胞的吞噬率、E-玫瑰花结形成率以及迟发超敏反应,明显提高免疫功能<sup>[37]</sup>。齐墩果酸不仅提高围绝经期综合征妇女外周血雌激素受体表达水平,也提高其免疫功能:提高外周血 T 淋巴细胞总数和 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,

提高血清 IL-2 和  $\gamma$ -干扰素水平<sup>[4]</sup>。

熊果酸也有刺激脾脏淋巴细胞增殖作用,可通过诱导树突状细胞表达把关受体-2、-4 基因,诱导 IL-12p70,促进辅助型 T 细胞(Th1 型)极化,激活人树突状细胞功能并诱导  $\gamma$ -干扰素,提高抗癌等免疫功能<sup>[37]</sup>。可是熊果酸也是一种佐剂,如单用 4 nmol 熊果酸给小鼠背部 sc 进行免疫,并不明显增强移植肝癌 H<sub>22</sub> 细胞小鼠的脾脏 T 淋巴细胞(刀豆蛋白 A 诱导的)和 B 淋巴细胞(脂多糖诱导的)增殖,虽然提高 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群数量,但 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值提高并不显著,明显提高荷 H<sub>22</sub> 细胞小鼠血清 Th1 型细胞因子(IL-2)、Th2 型细胞因子(IL-4)、IgG 水平,降低 IgG<sub>1</sub> 水平,但荷瘤小鼠存活时间仅延长 5.74%。如将熊果酸作为佐剂与 H<sub>22</sub> 细胞制成肝癌细胞疫苗给小鼠免疫,则显著促进移植 H<sub>22</sub> 细胞小鼠低下的脾脏 T 细胞和 B 细胞增殖,进一步提高 CD4<sup>+</sup>T 细胞数和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、IL-2、IgG、IgG<sub>2a</sub> 和 IgG<sub>2a</sub>/IgG<sub>1</sub> 水平,显著抑制肿瘤生长,使荷瘤小鼠存活时间延长 62.88%<sup>[41]</sup>。

红景天苷能促进卵白蛋白诱导小鼠和荷瘤等免疫功能低下动物脾脏细胞增殖,提高各型 T 细胞数、Th1 型细胞因子 IL-2、 $\gamma$ -干扰素以及 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10 水平,提高细胞毒性 T 淋巴细胞和天然杀伤细胞活性<sup>[38]</sup>。

## 2.4 抗氧化应激

在正常情况下机体内自由基的产生与机体抗氧化系统对自由基的清除处于动态平衡状态,从而使机体免受自由基损伤。但在内外环境发生较为显著变化(如断奶、高温、免疫功能异常等)时,机体内自由基系统的平衡遭到破坏,过多的自由基引起生物膜的脂质过氧化反应,破坏生物膜结构和功能的完整性,从而影响机体生长发育甚至导致疾病(肿瘤、高血压、糖尿病等)发生,此过程称之为氧化应激。女贞子及其活性成分具有抗氧化作用,可提高机体抗自由基损伤的防御功能,产生抗氧化应激作用。

刘新等<sup>[42]</sup>发现女贞子对二苯代苦味酰基自由基(DPPH)和羟基自由基具有清除能力,也具有一定的抗脂质过氧化和还原能力,其中女贞子醇提物的体外抗氧化能力高于其水提物。姚卫峰等<sup>[43]</sup>报道女贞子醇提物中的抗氧化活性主要成分存在于其醋酸乙酯部位。黄益民等<sup>[44]</sup>采用人红细胞进行实验,发现女贞子水提物通过清除 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的羟自由

基,减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对红细胞膜蛋白的氧化攻击,从而保护膜结构的完整性。He 等<sup>[45]</sup>报道女贞子醇提物显著抑制 2,2'-偶氮-二(2-脒丙烷)自由基引起大鼠红细胞氧化性溶血,半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为 125 mg/L,其活性成分主要分布在醇提物的水溶部位(IC<sub>50</sub> 为 40 mg/L),而非水溶部位的 IC<sub>50</sub> 为 140 mg/L。

鸡饲料中添加女贞子原粉、水提物、酒蒸女贞子原粉,可提高肉仔鸡、蛋鸡血清、心脏、肝脏、肾脏的超氧化物歧化酶活性,血清、心脏、肝脏谷胱甘肽还原酶活性,血清、肝脏谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性以及总抗氧化能力,降低血清、肝脏、心脏丙二醛含量<sup>[23, 39-40, 46-48]</sup>。猪饲料中添加女贞子原粉、女贞子超临界 CO<sub>2</sub> 提取物也可提高断奶仔猪,肥育猪血清、心脏、肝脏超氧化物歧化酶活性,提高血清、肝脏谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性以及血清、心脏的总抗氧化能力,降低血清、心脏、肝脏丙二醛含量<sup>[9, 11, 49]</sup>。提示女贞子还可通过提高机体抗氧化酶活性,清除活性氧,抑制脂质过氧化反应,产生抗氧化应激作用。齐墩果酸和熊果酸<sup>[14, 30-31, 50-52]</sup>以及红景天苷<sup>[38, 53-55]</sup>是女贞子抗氧化应激的主要活性成分。

## 3 结语

女贞子及其活性成分齐墩果酸、熊果酸、红景天苷具有促进骨骼、肌肉生长和体质量增长以及提高机体防御功能(特异性和非特异性免疫功能以及抗氧化应激)作用。这种促生长、增体质的作用机制可能与女贞子及其活性成分的胰岛素样作用、雌激素样作用有关。促进未分化细胞增殖和分化为成熟细胞也可能是促生长增体质的机制之一。如前所述女贞子及其活性成分可刺激间充质干细胞分化为成熟的成骨细胞;促进成肌细胞的肌性分化;诱导多种胚胎干细胞向生殖细胞分化;促进淋巴细胞增殖和转化。又如红景天苷能刺激骨髓抑制小鼠的暴增式造血祖细胞、红系造血祖细胞、粒单系造血祖细胞和巨核系造血祖细胞的集落形成(即增殖),促进造血干细胞增殖、迁移和分化,恢复造血功能,也能对抗氧化应激诱导造血干细胞的 DNA 链断裂,保护造血干细胞功能<sup>[38]</sup>,也能促进内皮祖细胞增殖和血管性分化、血管内皮生长因子和 NO 分泌<sup>[56-57]</sup>,也能诱导间充质干细胞分化成肝细胞<sup>[3]</sup>。红景天苷还能保护神经干细胞并促进分化,促进骨髓间充质干细胞定向分化成神经细胞(如胆碱能神经元、多

巴胺能神经元), 刺激神经发生<sup>[55]</sup>。

从某种意义上来说, 肿瘤细胞实际上也属于未分化细胞。熊果酸和齐墩果酸能诱导 F9 畸胎瘤干细胞分化成内胚层细胞<sup>[58]</sup>, 诱导髓系白血病 M1 细胞和 HL-60 细胞分化成巨噬细胞或单核细胞以及人白血病 U937 细胞分化, 诱导黑色素瘤 B16 细胞、A375 细胞、甲状腺间变癌 ARO 细胞、成胶质细胞瘤 U87 细胞、U87MG 细胞以及小鼠胚胎神经干细胞分化<sup>[59-61]</sup>。因此女贞子及其活性成分的促进细胞分化也是促机体生长、增体质的基础作用之一。

促进儿童生长发育, 促进重症患者和手术患者康复期、消耗性疾病患者的体质恢复, 可以考虑服用滋补中药女贞子。女贞子及其活性成分能刺激造血干细胞增殖和分化, 提高断奶仔猪的红细胞数、红细胞体积和血红蛋白水平<sup>[36]</sup>, 可能对营养不良性贫血儿童更有效。女贞子及其活性成分能调控脂糖代谢, 产生升高血清高密度脂蛋白胆固醇, 降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、血糖以及抗代谢综合征和抗肥胖作用<sup>[10, 12-14, 22, 30-31]</sup>, 有可能更适合于具有代谢综合征倾向的肥胖儿童。由于女贞子及其活性成分不仅能诱导肿瘤细胞分化, 也能抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡以及提高机体免疫功能<sup>[1, 37-38, 52, 58-59, 61]</sup>, 可能也更适合于肿瘤患者体质的提高。可见, 女贞子对于儿童生长缓慢和消耗性疾病具有开发潜力。

目前我国批准上市的含女贞子中药制剂有 2 个。一个是女贞子糖浆(膏), 含 50 g 女贞子药材的水煎糖浆剂, 用于肝肾两亏、腰膝酸软、耳鸣目眩、须发早白。另一个商品名为胃祥宁颗粒, 实为不含糖的女贞子水煎浓缩颗粒剂, 1 g 颗粒相当于 5 g 药材女贞子, 用于消化性溃疡、慢性胃炎所致的胃脘痛、腹胀、嗳气、口渴、便秘等症。临床医生可借用这两个中成药制剂, 试用于促生长增体质, 但应该考虑到这两个制剂仅含女贞子的水溶性活性成分, 脂溶性活性成分比较少。而女贞子所含的脂溶性活性成分齐墩果酸和熊果酸这两个成分也是我国批准上市的药物, 因此也可以考虑试用于促生长增体质。将女贞子打成粉直接装胶囊口服更经济实惠。

女贞子还具有很高的营养价值。张晓斌等<sup>[62]</sup>报道女贞子不仅含粗蛋白(质量分数) 8.03%、粗脂肪 12.23%、无氮浸出物 51.06%、粗纤维 20.79%, 还含有 17 种氨基酸(总量 5.8%), 其中 7 种人体

必需氨基酸的总量为 2.16%。其蛋白质的量比传统补益佳品莲子(7.8%)、银杏(6.4%)还要高。女贞子含 13%~15%的粗脂肪, 其中 88.25%为不饱和脂肪酸, 饱和脂肪酸仅占 6.4%。女贞子还含 11 种人体所需的矿物元素, 含量由高到低依次为 K、Ca、Mg、Fe、Na、Zn、Cu、Sr、Mn、Cr、Se, 其中矿物元素 K、Ca、Mg、Fe 和微量元素 Zn、Se 的量比同样具有养肝明目、补肾益精、润肺之功的枸杞高出数倍到数十倍。2002 年中国卫生部将女贞子列为保健食品原料。因此, 女贞子还是安全有效的药食两用的滋补品, 具有广泛的应用市场。

#### 参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 536-542.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分药理作用与皮肤科临床应用的进展 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(4): 258-264.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 280-284.
- [4] 郭鱼波, 马如风, 王丽丽, 等. 女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 851-856.
- [5] 陈 鹏, 单安山. 女贞子对肉仔鸡生长性能和胴体品质的影响 [J]. 中国饲料, 2009(4): 15-17.
- [6] 李 杰, 田 博, 徐良梅, 等. 不同类型女贞子对 AA 肉鸡生产性能及免疫功能的影响 [J]. 动物保健, 2011, 47(23): 58-62.
- [7] 石丽丽, 单安山, 张 玮, 等. 女贞子对蛋鸡育成期生长发育和免疫功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2009, 40(10): 79-84.
- [8] 盛东峰, 纪秀娥, 武安泉. 日粮中添加女贞子粉对 0~4 周龄西白鹅生产性能和肠道发育的影响 [J]. 饲料工业, 2016, 37(4): 41-43.
- [9] 徐建凯, 单安山, 李建平, 等. 女贞子对断奶仔猪生产性能及抗氧化功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(4): 76-81.
- [10] 李建平, 单安山, 陈志辉, 等. 女贞子对断奶仔猪生长性能和血液生化指标的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(9): 26-30.
- [11] 张 超, 单安山, 刘天阳, 等. 女贞子萃取物对断奶仔猪生长性能、抗氧化功能及血清生化指标的影响 [J]. 中国饲料, 2012(7): 16-19.
- [12] Kunkel S D, Suneja M, Ebert S M, et al. mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass [J]. Cell Metab, 2011, 13(6): 627-638.
- [13] Kunkel S D, Elmore C J, Bongers K S, et al. Ursolic acid



- increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39332.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(1): 90-97.
- [15] Ogasawara R, Sato K, Higashida K, *et al.* Ursolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rat skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(6): E760-765.
- [16] Kim M, Sung B, Kang Y J, *et al.* The combination of ursolic acid and leucine potentiates the differentiation of C2C12 murine myoblasts through the mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 755-762.
- [17] Bakhtiari N, Hosseinkhani S, Tashakor A, *et al.* Ursolic acid ameliorates aging-metabolic phenotype through promoting of skeletal muscle rejuvenation [J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85(1): 1-6.
- [18] Bang H S, Seo D Y, Chung Y M, *et al.* Ursolic acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(5): 441-446.
- [19] 于 亮, 陈晓萍, 王瑞元. 4 周红景天、红景天苷灌胃对小鼠骨骼肌纤维类型的影响及机制 [J]. *北京体育大学学报*, 2014, 37(6): 54-58.
- [20] 张 鹏. 红景天苷对失重性和杜氏肌萎缩的影响及机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [21] 张瑞霜, 单安山, 徐良梅, 等. 日粮中添加女贞子粉对蛋鸡生产性能和蛋品质的影响 [J]. *中国饲料*, 2010(7): 12-14.
- [22] 张瑞霜, 徐良梅, 单安山. 女贞子粉对产蛋后期蛋鸡生产性能、免疫功能和血清生化指标的影响 [J]. *东北农业大学学报*, 2011, 42(3): 8-12.
- [23] Ma D, Shan A, Chen Z, *et al.* Effect of *Ligustrum lucidum* and *Schisandra chinensis* on the egg production, antioxidant status and immunity of laying hens during heat stress [J]. *Arch Anim Nutr*, 2005, 59(6): 439-447.
- [24] 于杜娟, 毛 薇, 王占彬, 等. 女贞子提取物对蛋鸡产蛋高峰后期生产性能和免疫功能的影响 [J]. *中国畜牧兽医*, 2014, 41(1): 88-93.
- [25] 王安祺, 单安山, 陈 鹏. 日粮中女贞子提取物对母鸡生产性能和子代新城疫抗体效价的影响 [J]. *饲料工业*, 2008, 29(22): 1-3.
- [26] Zhang Y, Diao T Y, Wang L, *et al.* Protective effects of water fraction of *Fructus Ligustri Lucidi* extract against hypercalciuria and trabecular bone deterioration in experimentally type 1 diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158(Pt A): 239-245.
- [27] 万 谦, 姚奏英, 伍林涛, 等. 齐墩果酸诱导多种小鼠胚胎干细胞向生殖细胞方向分化研究 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(2): 232-235, 242.
- [28] Wang Q, Lu H, Liu X, *et al.* The study of oleanolic acid on the estradiol production and the fat production of mouse preadipocyte 3T3-L1 *in vitro* [J]. *Hum Cell*, 2015, 28(1): 5-13.
- [29] Kim H I, Quan F S, Kim J E, *et al.* Inhibition of estrogen signaling through depletion of estrogen receptor alpha by ursolic acid and betulinic acid from *Prunella vulgaris* var. *lilacina* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(2): 282-287.
- [30] 姜 欢. PTP-oc 抑制剂—熊果酸对破骨细胞分化及正畸牙根吸收的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [31] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸降血糖和抗糖尿病并发症药理作用研究进展 [J]. *抗感染药学*, 2015, 12(6): 801-806.
- [32] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及其机制的研究进展 [J]. *抗感染药学*, 2016, 13(1): 8-12.
- [33] 刘 佳, 单安山, 徐良梅, 等. 饲料中添加女贞子原粉对 AA 肉鸡生产性能和免疫功能的影响 [J]. *东北农业大学学报*, 2009, 40(12): 71-75.
- [34] 郭晓秋, 曲哲会, 黄 立, 等. 女贞子对固始鸡生产性能及免疫指标的影响 [J]. *中国家禽*, 2015, 37(1): 61-64.
- [35] 侯 磊, 单安山, 李建平, 等. 女贞子粉及其萃取物对断奶仔猪生产性能和免疫功能的影响 [J]. *中国饲料*, 2011(9): 25-27.
- [36] 王佳丽, 单安山, 刘天阳, 等. 女贞子 CO<sub>2</sub> 超临界萃取物对断奶仔猪小肠绒毛、盲肠菌群及血常规的影响 [J]. *东北农业大学学报*, 2013, 44(12): 10-15.
- [37] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系肿瘤作用 [J]. *上海医药*, 2011, 32(12): 606-611.
- [38] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其酯醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(3): 228-234.
- [39] Ma D, Li Q, Du J, *et al.* Influence of mannan oligosaccharide, *Ligustrum lucidum* and *Schisandra chinensis* on parameters of antioxidative and immunological status of broilers [J]. *Arch Anim Nutr*, 2006, 60(6): 467-476.
- [40] Ma D, Shan A, Li J, *et al.* Influence of an aqueous extract of *Ligustrum lucidum* and an ethanol extract of *Schisandra chinensis* on parameters of antioxidative metabolism and spleen lymphocyte proliferation of broilers [J]. *Arch Anim Nutr*, 2009, 63(1): 66-74.
- [41] 李艳红, 李晓波, 陆雪莹, 等. 熊果酸增强小鼠肝癌细胞疫苗免疫原性的作用 [J]. *中国生物工程杂志*, 2013, 33(10): 28-35.
- [42] 刘 新, 夏雪奎, 袁文鹏, 等. 女贞子体外抗氧化活性研究 [J]. *山东中医药大学学报*, 2010, 34(4): 364-365.
- [43] 姚卫峰, 陈 汀, 张 丽, 等. 女贞子醇提物不同极性部位的体外抗氧化活性研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*

- 志, 2011, 17(22): 138-1140.
- [44] 黄益民, 郭金良, 公衍道, 等. 女贞子对自由基损伤的红细胞膜流变性的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(基础理论研究特集): 298-303.
- [45] He Z D, But P P H, Chan T W D, *et al.* Antioxidative glucosides from the fruits of *Ligustrum lucidum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(6): 780-784.
- [46] 郭晓秋, 单安山, 赵 云, 等. 女贞子水提物对 AA 肉仔鸡抗氧化指标的影响 [J]. 动物营养学报, 2007, 19(1): 81-85.
- [47] 李 杰, 田 博, 徐良梅, 等. 不同类型女贞子对 AA 肉鸡抗氧化功能的影响 [J]. 中国饲料, 2011(19): 10-13.
- [48] 刘玉芹, 杨彩然, 董淑珍. 女贞子五味子对肉鸡抗氧化功能的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(1): 51-51.
- [49] 单芝丹, 单安山, 李建平, 等. 女贞子粉及其萃取物对肥育猪肉品质和抗氧化性能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(12): 14-19.
- [50] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [51] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [52] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的泌尿系药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2):
- [53] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的心血管保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2521-2525.
- [54] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷的神经保护作用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(2): 137-141.
- [55] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷抗痴呆药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 675-681.
- [56] 周芝兰, 王林静, 刘革修, 等. 红景天苷对内皮祖细胞功能及其 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(7): 1192-1195.
- [57] Tang Y, Vater C, Jacobi A, *et al.* Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-derived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signaling pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2440-24456.
- [58] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗性器官和呼吸系统肿瘤作用 [J]. 中国性科学, 2011, 20(12): 15-18, 28.
- [59] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌与白血病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(3): 177-181.
- [60] Deng L, Zhang R, Tang F, *et al.* Ursolic acid induces U937 cells differentiation by PI3K/Akt pathway activation [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(1): 15-19.
- [61] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗脑瘤作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 132-135.
- [62] 张晓斌, 邵平光, 张笑瑞, 等. 女贞子营养成分分析 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2011, 32(2): 86-88.