

女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展

孙雅文¹, 张明发^{2*}, 沈雅琴²

1. 天津市滨海新区中医医院 药剂科, 天津 300451

2. 上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 女贞子及其提取物具有降血糖、调血脂、抗肥胖作用, 其活性成分主要有齐墩果酸、熊果酸、红景天苷、酪醇、女贞子苷等单体化合物。其通过保护 β 细胞和刺激胰岛素表达和分泌, 以及对抗胰岛素抵抗产生拟胰岛素样作用, 从而刺激各种组织细胞利用葡萄糖和脂质, 促进骨、骨骼肌和棕色脂肪生长, 平衡体内脂质、葡萄糖和能量的代谢, 产生降低血糖、调血脂、抗肥胖的药理作用。

关键词: 女贞子; 齐墩果酸; 熊果酸; 红景天苷; 降血糖; 调血脂; 抗肥胖

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)06-1086-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.036

Research progress on hypoglycemia, lipidemic regulation, and antiobesity effects of *Ligustri Lucidi Fructus* and its active constituents

SUN Ya-wen, ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

1. Department of Pharmacy, Tianjin Binhai New Area of Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300451, China

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

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* and its extracts have hypoglycemia, lipidemic regulation, and antiobesity effects. Oleanolic acid, ursolic acid, salidroside, tyrosol, and nuezhenide are major active constituents from *Ligustri Lucidi Fructus*. By inducing protection of pancreatic β cell, and stimulating secretion and expression of insulin, and by antagonizing insulin resistance, and imitating insulin-like action, they stimulate utilization of glucose and lipids in various tissues and cells, and improve the homeostasis of metabolism of glucose, lipids and energy, to produce the pharmacologic effects for decreasing hyperglycemia and hyperlipemia, and antiobesity.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; oleanolic acid; ursolic acid; salidroside; hypoglycemia; lipidemic regulation; antiobesity

代谢综合征是指与胰岛素抵抗和高胰岛素血症相关的糖代谢、脂代谢紊乱综合征, 表现为血脂异常、血糖异常、肥胖、脂肪肝、高血压、高血凝、糖尿病、动脉粥样硬化引起的心脑血管等代谢性疾病。随着经济的发展和人们生活方式的改变, 代谢综合征的发病率越来越年轻化。我国代谢综合征发病率大于15%, 患者超过2亿人^[1]。可见防治代谢综合征药物的市场需求十分巨大, 然而目前尚无毒性低、长期应用疗效稳定的抗代谢综合征药品。因此从中药里寻找防治代谢综合征新药成为一个比较热门的研究课题。

女贞子系木犀科女贞属植物女贞 *Ligustrum*

lucidum Ait.的干燥成熟果实, 《中国药典》记载女贞子功效“滋补肝肾, 明目乌发。用于眩晕耳鸣, 腰膝酸软, 须发早白, 目暗不明。”最早的中药专著《神农本草经》将其归为上品, 称其功效为“补中, 安五脏, 养精神, 除百疾, 久服肥健, 轻身不老”。历代医家将其列为扶正补虚、抗衰老中药。现代药理研究表明女贞子及其有效成分具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节、促进毛发生长和黑色素合成^[2-3], 保肝^[4], 抗骨质疏松^[5-6], 促进骨、肌肉、体质量生长, 增强体质^[7]等药理作用。女贞子促生长、增体质作用提示其对糖、脂代谢具有正性影响。本文综述女贞子粗提物及其活性成分降血糖、调血脂、抗

收稿日期: 2016-08-18

作者简介: 孙雅文, 中药师, 研究方向为中药学。Tel: 13920149034

*通信作者 张明发 (1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816731915 E-mail: 13816371915@139.com

肥胖作用的研究成果,为临床医生和新药研发人员提供更多的女贞子临床新适应症(如抗代谢综合征)的药理学研究基础资料,以期为新药研发提供思路。

1 降血糖作用

1.1 女贞子煎剂、提取物

郝志奇等^[8]报道分别给小鼠 ig 女贞子水煎剂 15、30 g 生药/kg,需要连续用药 10 d,才能显著降低正常小鼠血糖,对抗 ip 肾上腺素或葡萄糖引起的血糖升高,预防和降低四氧嘧啶性糖尿病小鼠的高血糖。赵岩等^[9]报道给高脂饲料+链脲霉素诱发的糖尿病模型小鼠连续 21 d 灌胃女贞子 12%乙醇提取物(约含 20%多酚类化合物) 200、800 mg/kg,给药 14 d 开始显著降低模型动物升高的血糖和糖化血红蛋白水平,升高低下的血清胰岛素水平,也显著抑制口服葡萄糖引起的血糖升高。女贞子提取物还能显著升高模型小鼠血清低下的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶水平,降低升高的血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙二醛和尿素氮水平。试管试验显示女贞子提取物有直接清除自由基的作用,且抑制 α -葡萄糖苷酶的半数抑制浓度(IC₅₀)为 39.5 μ g/mL,抑制活性远高于阿卡波糖的 832 μ g/mL。刘佳等^[10]报道给 1 日龄肉仔鸡喂饲含 0.5%或 1%女贞子原粉饲料 21 d 可显著提高仔鸡血清中的类胰岛素生长因子-I 水平,提示女贞子是通过胰岛素样作用降低正常和糖尿病动物的血糖的。女贞子 75%乙醇提取物并不影响猪小肠蔗糖酶活性^[11]。张捷平等^[12]报道女贞子多糖是 α -葡萄糖苷酶的非竞争性抑制剂,可抑制糖类水解,延缓和抑制肠道吸收葡萄糖,降低餐后血糖;女贞子多糖最佳作用浓度为 1 mg/mL,作用迅速,2 min 抑制达到 86%,且抑制作用不受外界 pH 值和温度的影响。

1.2 单体成分

齐墩果酸(oleanolic acid)和熊果酸(ursolic acid)是一对同分异构体,同属五环三萜酸类化合物,在女贞子中有很高的含量。已有大量实验证明齐墩果酸和熊果酸是女贞子中重要的降血糖、抗糖尿病活性成分。其降血糖机制有以下 3 点^[13-14]:(1)抗氧化和调节免疫功能,保护胰腺 β 细胞,刺激胰岛素表达和分泌;(2)通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的表达和活性,促进过氧化物酶体增殖子激活型

受体(PPAR)- α 的表达和激活,对抗胰岛素抵抗,促进组织摄取和利用葡萄糖,改善脂代谢、糖代谢;(3)通过抑制 α -葡萄糖苷酶活性,延缓肠道吸收葡萄糖。

红景天苷(对羟基苯乙醇-O- β -葡萄糖苷,salidroside)是女贞子中又一重要降血糖及抗氧化活性成分^[16]。张胜昌等^[17]报道给链脲霉素致糖尿病大鼠连续 11 周或 16 周 ig 红景天苷 18、36 mg/kg,都可显著降低链脲霉素升高的血糖,升高链脲霉素降低的血清胰岛素和瘦素水平,并提高糖尿病骨质疏松大鼠的骨密度,且这些作用随着用药时间的延长而增强。张雪松^[18]报道给链脲霉素致糖尿病大鼠连续 12 周 ig 红景天苷 30 mg/kg,显著对抗链脲霉素升高血糖,降低糖尿病大鼠的肌酐、尿素氮、尿蛋白水平,减轻高血糖对肾脏的损伤。红景天苷对糖尿病小鼠同样有降血糖,升高血清胰岛素水平的作用^[19],提示红景天苷有促进胰岛素分泌作用。Zheng 等^[20]给遗传性肥胖糖尿病 db/db 小鼠连续 8 周 ig 红景天苷 25、50、100 mg/kg,可显著降低实验动物的血糖和血清高胰岛素水平,减轻胰岛素抵抗。可是给安静的正常小鼠连续 2 周 ig 红景天苷 150 mg/kg 并不降低血糖,但显著提高肝糖原和肌糖原水平,提示红景天苷有促进葡萄糖转化成糖原的作用。这种促进糖利用的作用在运动性疲劳实验中得到充分表现:对抗游泳 2 h 的疲劳小鼠血糖、肝糖原和肌糖原显著下降^[21]。离体实验发现红景天苷浓度相关地促进肝细胞中的 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)和磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)以及糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)的磷酸化,AMPK 的激活又可抑制葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)表达^[20]。红景天苷质量浓度在 1 μ mol/L 时通过上调胰岛素抵抗的肝脏 HepG₂ 细胞表达胰岛素受体底物-2 的 mRNA,下调葡萄糖载体-2 的 mRNA 表达,促进肝细胞利用葡萄糖和糖原合成^[22]。姜斐等^[23]测定了女贞子中 8 个化合物对胰岛素抵抗的 HepG₂ 细胞葡萄糖消耗(即葡萄糖利用)的影响,发现红景天苷 10 μ mol/L、齐墩果酸 1 μ mol/L、19 α -羟基-3-乙酰熊果酸 1 μ mol/L、化合物 GI3 10 μ mol/L、芹菜素-6''-O-乙酰-7-O- β -D-葡萄糖苷 10 μ mol/L 在不含胰岛素条件下,可使胰岛素抵抗的 HepG₂ 细胞的葡萄糖消耗分别显著增加 11.6%、12.08%、17.21%、10.54%、11.85%;加入生理浓度的胰岛素后上述化合物仍可

使葡萄糖消耗分别增加 14.26%、12.95%、13.83%、10.84%、17.41%。槲皮素 (quercetin) 和女贞子苷 (nuezhenide) 在不含胰岛素条件下不增加细胞的葡萄糖消耗, 加入生理浓度胰岛素后可使细胞葡萄糖消耗显著增加 15.70%、17.04%, 其中槲皮素还能促进肝细胞增殖。说明前 5 个化合物对抗胰岛素抵抗促进葡萄糖利用是非胰岛素依赖性的, 后 2 个化合物是胰岛素依赖性的。女贞子还含红景天苷的苷元酪醇 (tyrosol), Kwon 等^[24]报道酪醇抑制 α -葡萄糖苷酶活性的 IC_{50} 为 70.8 $\mu\text{g/mL}$, 不抑制 α -淀粉酶活性。

2 调血脂、抗肥胖作用

2.1 女贞子粗粉及提取物

陈鹏等^[25]给 180 只 1 日龄肉仔鸡喂饲含 0.5% 或 1% 女贞子原粉饲料 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% (均 $P < 0.05$), 而肉鸡腹脂率分别降低 2.19% 和 2.92% (均 $P < 0.05$), 提示女贞子通过促进肉仔鸡的肌肉生长, 不是促进脂肪生长, 来提高肉鸡的体质量的。给产蛋鸡和断奶仔猪喂饲含 0.5%、1%、1.5% 女贞子原粉饲料 8 周或 4 周, 除提高产蛋鸡产蛋率和断奶仔猪体质量生长外, 可降低产蛋鸡血清总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白 (LDL) 水平, 升高高密度脂蛋白 (HDL) 水平, 降低断奶仔猪血清三酰甘油 (TG), 升高 HDL 水平^[26-27]。给泌乳奶牛每天加饲女贞子原粉 150、300、450 g, 共 7 周, 能提高乳产量, 降低奶牛血清 TG 含量, 不影响其他血液生化指标^[28]。孙玉文等^[29]给 ig 胆固醇和猪油引起的高脂血症家兔每天喂饲含 20 g 女贞子原粉饲料, 60 d 后能有效降低血清 TC 和 TG 水平, 并使兔主动脉斑块最厚处的厚度由模型组的 $(14.8 \pm 3.3) \mu\text{m}$, 显著降至 $(6.0 \pm 1.4) \mu\text{m}$, 冠状动脉有脂质病变的条数由 (12.9 ± 1.9) 条显著降至 (7.0 ± 1.8) 条, 显示女贞子原粉可抗动脉粥样硬化斑块形成。他们又给 42 例高三酰甘油血症患者服女贞子糖浆 (每 100 mL 含 75 g 女贞子生药) 30 mL/次, 3 次/d, 共 4 周。42 例患者中 22 例显效 (52.4%), 14 例有效 (33.3%), 血清 TG 浓度平均下降 33%。其中 12 例伴高胆固醇血症患者 10 例显效 (83.3%), 2 例无效, 血清 TC 浓度平均下降 42%, 但对 30 例血清 TC 水平正常的患者平均仅下降 3%。其中 14 例伴低 HDL 血症患者 8 例显效 (57.1%)、4 例有效 (28.6%), 血清 HDL 浓

度平均升高 81%, 而 HDL 正常的患者用药后也显著升高 16%。4 周服药期间未见毒副作用, 各项实验室检查 (血、尿常规, 肝功能, 心电图) 未见异常变化。彭悦等^[30]报道 30 例高胆固醇血症患者服女贞子蜜丸 (每丸含女贞子生药 5.3 g), 3 次/d, 共 30 d, 降血清 TC 的有效率为 70.6%, 血清 TC 浓度由治疗前的 $(0.279 \pm 0.033) \text{mg}$ 降至 $(0.246 \pm 0.036) \text{mg}$, 平均降低 11.8%。其中 12 例伴高 β 脂蛋白血症患者由治疗前的 $(0.962 \pm 0.187) \text{mg}$ 降至 $(0.778 \pm 0.167) \text{mg}$, 平均降低 19%。服药期间有 10 例初服时出现大便次数增多或便溏, 不必停药, 可自行消失。Liu 等^[31]最近发现给高脂饮食性肥胖小鼠连续 42 d 灌胃女贞子提取物 300 mg/kg, 可使肥胖小鼠的体质量下降 23.2%, 认为女贞子是通过降低高脂饲料的饲料转化率和升高的血浆代谢参数, 尤其是降低 TG 水平, 抑制高脂饮食引起的肥胖。女贞子提取物在降血糖同时也能降低高脂饲料+链脲霉素诱发的糖尿病小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平, 升高 HDL-C 水平^[9]。

2.2 单体成分

曹兰秀等^[32]给大鼠预先 3 d 分别 ig 女贞子总黄酮 15、45、150 mg/kg 能预防腹腔注射四丁酚醛致大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 下降, TC、TG、极低密度脂蛋白、TC/HDL-C 升高, 对抗大鼠肝脏组织 PPAR- α 、脂蛋白酯酶 (LPL) mRNA 表达下调, 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) mRNA 表达上调, 提示女贞子总黄酮可能是通过激活 PPAR- α /LPL 通路, 促进脂肪细胞分化和三酰甘油降解代谢, 降低血清 TG, 通过下调 HMGCR 表达抑制胆固醇合成, 实现降血脂作用, 但是该成分调节血脂作用无量效关系。曹兰秀等^[33]又给小鼠预先 3 d 灌胃女贞子总黄酮 75、150、300 mg/kg, 重复上述实验, 得到的结果与在大鼠模型中基本相同, 主要不同是女贞子总黄酮在四丁酚醛致高脂血症模型小鼠中降低血清 TC、TG 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 作用呈剂量相关。

齐墩果酸和熊果酸通过拟胰岛素样作用和促进 PPAR- α 表达以及调控脂肪细胞 PPAR- γ 表达和分化, 调节脂质合成、代谢和转运的各种关键酶基因的表达, 从而对抗脂肪细胞激素的炎症反应和白色脂肪形成, 促进棕色脂肪和骨骼肌生长、增加机体能量消耗。齐墩果酸和熊果酸又是选择性 G 蛋白偶联胆汁酸受体 TGR5 激动剂, 能稳定脂质、葡萄

糖和能量的体内平衡,从而产生降血脂、抗肥胖药理作用^[34]。陈小松等^[35-36]采用野生型和敲除 TGR5 基因 (TGR5^{-/-}) 小鼠的高脂饮食性肥胖模型探讨齐墩果酸减肥作用的分子机制,发现齐墩果酸只有在能表达 TGR5 的野生型饮食性肥胖小鼠中有减肥效应:即提高肥胖小鼠胰岛素敏感性、降低血糖、减少肝脏组织脂质沉积,下调肝脏糖异生代谢酶相关基因的表达,减少体内脂质堆积,产生减肥作用。机制研究表明齐墩果酸通过激活 TGR5,促进 JNK 磷酸化而上调微小 RNA-26a 表达,而微小 RNA-26a 能提高胰岛素敏感性、抑制糖和脂质生物合成,产生减肥作用。

给小鼠连续 2 周 ig 红景天苷 150 mg/kg,可显著降低安静状态下的小鼠血清 TG 水平,不影响血清 TC 和游离脂肪酸 (FFA) 水平。显著降低运动疲劳时低下的血清 TC、TG 水平,降低升高的血清 FFA 水平,提示红景天苷能促进血脂的利用^[21]。红景天苷也能降低糖尿病小鼠的血清 TC、TG 水平,抑制乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化,减少脂质在外周组织蓄积,减轻脂肪肝变性,并认为是通过激活线粒体相关的 AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β 通路改善细胞的脂代谢、糖代谢,从而产生抗糖尿病作用^[19-20]。红景天苷也能降低高脂饮食性脂肪肝模型大鼠肝脏 TG、FFA 含量及血清和肝脏组织铁蛋白含量,改善肝脏组织脂肪变性的病理学改变^[37-38]。王树海等^[39]通过离体实验显示红景天苷 1 mg/L 时虽然显著促进 3T3-L1 前脂肪细胞摄取葡萄糖,但抑制 PPAR- γ 和胞苷-胞苷-腺苷-腺苷-胸苷增强子结合蛋白 α (C/EBP- α) 的 mRNA 表达,阻滞 3T3-L1 细胞内脂质的积聚,从而抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化。可是红景天苷不影响肝细胞的 PPAR- γ 的 mRNA 表达^[22]。提示红景天苷在增加细胞葡萄糖利用的同时不会像降糖药罗格列酮那样引起体脂聚积而造成体质量增加,反而可能有减肥作用。

Liu 等^[31]发现裂环烯醚萜类化合物(8-E)-女贞子苷是女贞子中的抗肥胖活性成分:给高脂饮食性肥胖小鼠连续 42 d 灌胃(8-E)-女贞子苷 30 mg/kg,可使肥胖小鼠体质量下降 32.0%,附睾脂肪质量显著降低,并认为(8-E)-女贞子苷是通过降低高脂饲料的饲料转化率和升高的血浆代谢参数,尤其是降低 TG 水平,抑制高脂饮食引起的肥胖。Zhang 等^[40]从女贞子中找到 5 个能抑制三酰甘油在肝细胞中累积的新裂环烯醚萜类化合物 nuzhenal C、

6'-O-trans-cinnamoyl-iso-8-epikingsidic acid、ligulucidumosides A、B、C。Bai 等^[41]报道女贞子苷和化合物 GI3 质量浓度在 100 μ mol/L 激活 PPAR- α 的细胞系统并抑制 3T3-L1 脂肪细胞分化。因此除了齐墩果酸和熊果酸、红景天苷及其苷元酪醇外,女贞子中可能还有很多化学成分具有降血糖、调血脂、抗肥胖作用。

3 结语

女贞子具有降血糖、调血脂、抗肥胖作用,其活性成分很多,其中主要的有齐墩果酸、熊果酸、红景天苷、酪醇、女贞子苷等。通过保护胰腺 β 细胞和刺激胰岛素表达和分泌,以及对抗胰岛素抵抗产生拟胰岛素样作用,从而刺激各种组织细胞利用葡萄糖和脂质,促进骨、骨骼肌和棕色脂肪生长,平衡体内脂质、葡萄糖和能量的代谢,产生降高血糖、高血脂,抗肥胖药理作用。女贞子及其活性成分还能抑制 α -葡萄糖苷酶活性,延缓肠道吸收葡萄糖。

高血糖、高血脂是机体遭受全身性氧化应激的最常见原因,所以高血糖、高血脂症的并发症往往是全方位的全身疾病,可能因为个体原因,各种组织器官受损在时间上可以先后出现,在程度上可以有轻有重。女贞子及其活性成分的降高血糖、高血脂作用可以从源头上阻滞并发症的发生和发展。女贞子及其活性成分的抗氧化作用也可以直接对抗高血糖高血脂的氧化应激,阻滞各种并发症的发生和发展^[2-6, 13, 15, 34-37, 42-49]。因此女贞子及其活性成分有望被开发成防治代谢综合征、糖尿病、肥胖等代谢性疾病的新药。目前只有女贞子和齐墩果酸是经过注册的药品。临床医生可将这 2 个药物试用于代谢性疾病,从临床应用的角度开发它们的新适应症。其中女贞子含有丰富的蛋白质、氨基酸、不饱和脂肪酸、粗纤维、矿物质钾、钙、镁、铁和微量元素锌、硒等营养成分^[50],又有促进生长增强体质作用^[5],可能更适用于防治儿童代谢综合征。

女贞子是我国资源最为丰富的中药材,年产量达数百万吨,且大多数未被有效利用。女贞子中红景天苷及其苷元酪醇、齐墩果酸及其同分异构体熊果酸的含量都相当高,红景天苷的量一般在 0.611% ~ 0.917%^[51],酪醇的量在 0.525% ~ 0.940%^[51-52]。《中国药典》2015 年版规定红景天 *Rhodiola crenulata* (Hook. f. et Thoms) H. Ohba 中红景天苷的量不得少于 0.50%。由于红景天的资源有限,且价格不菲,女贞子成为提取红景天苷的主要

原料。女贞子中齐墩果酸的量一般在 0.65%~2.18%，其中一半以上女贞子样品的齐墩果酸含量超过 1%^[51-53]。而宓鹤鸣等^[54]报道女贞子在幼果期齐墩果酸含量最高，可达到 8%，随着果实发育成长而含量逐渐下降。女贞子中熊果酸的量在 0.10%~0.38%，女贞子中如果齐墩果酸含量高，则熊果酸含量往往也高^[55]。女贞子也是提取齐墩果酸和熊果酸的主要原料。

笔者认为生产企业如果要将齐墩果酸、或熊果酸、或红景天苷单独开发成改善糖、脂、骨代谢新药，不如开发单味女贞子粗提物更为经济实惠，只要制定好女贞子制剂的质量标准以及合理的 3 个主要成分的质量配比，就有望成为抗代谢综合征、糖尿病、肥胖、骨质疏松症和促生长、增体质的保健品或者药品。

参考文献

- [1] 朱伟芳. 肠道益生菌对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的临床疗效观察 [J]. 上海医药, 2016, 37(19): 17-19, 79.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质增生症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [6] 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.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分促生长增体质的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [8] 郝志奇, 杭秉茜, 王 璞. 女贞子降血糖作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(7): 429-431.
- [9] 赵 岩, 徐 莹, 查 琳, 等. 女贞子提取物降血糖及抗氧化活性的研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 382-387.
- [10] 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.
- [11] 刘晓雯, 刘克武, 江 琰. 部分中药材及调味料对小肠蔗糖酶活性的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2003, 24(5): 229-232.
- [12] 张捷平, 黄 玲, 施 红. 女贞子多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(1): 35-37.
- [13] 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.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 8-12.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸抗糖尿病并发症药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(2): 247-251.
- [16] Zhao C H, Zhu Z H, Wang Y L, *et al.* Protection of salidroside on primary astrocytes from cell death by attenuating oxidative stress [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(4): 303-309.
- [17] 张胜昌, 王淑秋, 赵 爽. 红景天苷对糖尿病并发骨质疏松大鼠瘦素表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(4): 787-788.
- [18] 张雪松. 红景天苷对糖尿病大鼠肾脏 Nrf2、 γ -GCS、PPAR- γ 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [19] Li F, Tang H, Xiao F, *et al.* Protective effect of salidroside from *Rhodiola Radix* on diabetes-induced oxidative stress in mice [J]. *Molecules*, 2011, 16(12): 9912-9924.
- [20] Zheng T, Yang X, Wu D, *et al.* Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13): 3284-3301.
- [21] 黎明华, 汤长发, 欧阳江琼. 红景天苷对运动后自由基和能量代谢改变的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(1): 53-56.
- [22] 张晓英, 王鹏翔, 张致英, 等. 红景天苷改善胰岛素抵抗 HepG₂ 细胞糖代谢及分子机制初探 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 24-26.
- [23] 姜 斐, 姚 楠, 钱士辉, 等. 女贞子中 8 个化合物对胰岛素抵抗 HepG₂ 细胞葡萄糖消耗的影响 [J]. 海峡药学, 2010, 22(1): 164-167.
- [24] Kwon Y I, Jang H D, Shetty K. Evaluation of *Rhodiola crenulata* and *Rhodiola rosea* for management of type II diabetes and hypertension [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2006, 15(3): 425-432.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.

- [28] 赵小伟, 杨永新, 黄冬维, 等. 补饲女贞子对泌乳奶牛生产性能及血液生化指标的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(7): 1732-1737.
- [29] 孙玉文, 张英杰, 边学义, 等. 女贞子治疗高血脂症及其实验研究 [J]. 中医杂志, 1993, 34(8): 493-494.
- [30] 彭悦, 陈鸿庆, 杨立刚. 女贞子降血脂作用的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 1981, 38(6): 36.
- [31] Liu Q, Kim S H, Kim S B, et al. Anti-obesity effect of (8-E)-niizhenide, a secoiridoid from *Ligustrum lucidum*, in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Nat Pro Commun*, 2014, 9(10): 1399-1401.
- [32] 曹兰秀, 周永学, 顿宝生, 等. 女贞子总黄酮对高脂模型大鼠脂代谢的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(20): 2129-2132.
- [33] 曹兰秀, 顿宝生, 周永学, 等. 女贞子总黄酮对高脂模型小鼠脂代谢的分子靶点的研究 [J]. 中草药, 2010, 32(10): 1789-1790.
- [34] 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.
- [35] 陈小松, 闫柳, 郭志辉, 等. 齐墩果酸通过 TGR5 调节肥胖小鼠体内糖脂代谢的实验研究 [J]. 中国美容医学, 2015, 24(21): 27-32.
- [36] 陈小松. 齐墩果酸通过胆汁酸受体 TGR5 减肥作用的分子机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [37] 李红山, 朱德东, 应豪, 等. 铁蛋白在实验性脂肪肝病病理机制中的意义及红景天苷的干预作用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(22): 3226-3227, 3231.
- [38] 陈少东, 周海虹, 赵正晓, 等. 红景天苷对非酒精性脂肪性肝炎的降脂保肝作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2701-2703.
- [39] 王树海, 王文健, 汪雪峰, 等. 红景天苷对 3T3-L1 脂肪细胞糖代谢及细胞分化的影响 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(3): 193-195.
- [40] Zhang Y, Liu L, Gao J, et al. New secoiridoids from the fruits of *Ligustrum lucidum* Ait with triglyceride accumulation inhibitory effects [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91C: 107-112.
- [41] Bai N, He K, Ibarra A, et al. Iridoids from *Fraxinus excelsior* with adipocyte differentiation-inhibitory and PPARalpha activation activity [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(1): 2-6.
- [42] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海医药, 2014, 35(23): 73-80.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [45] 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(1): 132-135.
- [46] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的心脏保护作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(3):
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 张晓斌, 郇平光, 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.
- [51] 石力夫, 蔡漆, 吴广通, 等. 不同产地女贞子中水溶性活性成分及齐墩果酸的反相高效液相色谱分析 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(2): 77-79.
- [52] 徐娟华, 黄亦佳, 稽宏亮. 女贞和小蜡果实中有效成分的动态分析与测定 [J]. 中草药, 1998, 29(3): 167-169.
- [53] 徐娟华, 杨学运, 孔礼富, 等. 女贞子中红景天苷元的分析与测定 [J]. 现代应用药学, 1995, 12(4): 20-22.
- [54] 宓鹤鸣, 曹永兵, 宋洪涛, 等. 女贞子中齐墩果酸含量的动态变化研究 [J]. 中草药, 1995, 26(5): 258-260.
- [55] 李涛, 郝武常, 徐长根, 等. HPLC-ELSD 法测定不同产地女贞子中齐墩果酸与熊果酸的含量 [J]. 中药材, 2005, 28(5): 391-393.