

栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析

史永平^{1,2,3}, 孔浩天^{2,3}, 李昊楠^{2,3}, 李晓彬^{2,3}, 张云^{2,3}, 韩利文^{2,3*}, 田青平^{1*}, 刘可春^{2,3}

1. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001

2. 齐鲁工业大学(山东省科学院)生物研究所, 山东 济南 250103

3. 山东省科学院药物筛选技术重点实验室, 山东 济南 250103

摘要: 栀子是我国传统的常用中药材, 也是我国卫生部发布的第一批药食两用药材。近年来, 栀子在药品及保健食品中的应用越来越广泛, 因此栀子的品质评价问题也成为了该行业迫切需要解决的关键问题。在对其化学成分及药理作用综述的基础上, 结合质量标志物概念, 基于化学成分、临床新用途相关性、可测成分、传统药性功效、入血成分和贮藏时间影响等几个方面对栀子质量标志物进行预测分析, 为栀子质量评价研究提供科学依据。

关键词: 栀子; 环烯醚萜类; 栀子苷; 质量标志物; 质量评价

中图分类号: R282.81; R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)02-0281-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.02.003

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Gardenia jasminoides* and predictive analysis on quality marker (Q-marker)

SHI Yong-ping^{1,2,3}, KONG Hao-tian^{2,3}, LI Hao-nan^{2,3}, LI Xiao-bin^{2,3}, ZHANG Yun^{2,3}, HAN Li-wen^{2,3},
TIAN Qing-ping¹, LIU Ke-chun^{2,3}

1. School of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Biology Institute of Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250103, China

3. Key Laboratory for Drug Screening Technology of Shandong Academy of Science, Jinan 250103, China

Abstract: *Gardenia jasminoides* is a traditional Chinese herbal medicine, which is also the first batch of being used for both medicine and food issued by Ministry of Health of China. In recent years, *G. jasminoides* has been applied widely in medicine and health food, so the quality evaluation of *G. jasminoides* has become a key problem urgently needed to be solved in this industry. Based on the review of its chemical composition and pharmacological effects, combined with the definition of Q-marker, this study processed predictive analysis on Q-marker of *G. jasminoides* from several aspects at chemical composition, new clinical use, measurable composition, traditional medicine properties and efficacy, plasma composition, and storage time, which provides the basis for quality evaluation of *G. jasminoides*.

Key words: *Gardenia jasminoides* Ellis; iridoids; phenylethanoid glycoside; quality marker (Q-marker); quality evaluation

栀子为茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥果实, 最早记载于《神农本草经》, 《伤寒论》《闽东本草》《普济方》《圣济总录》等均有收载。栀子性味苦寒, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒的功效, 主治热病心烦、湿热黄疸、淋证涩痛、血热吐衄、目赤肿痛、火毒疮疡和外伤扭挫伤痛^[1]。我国栀子主产于浙江平阳、温岭, 湖南湘潭、

浏阳, 江西永丰、萍乡等地, 山东、河南、江苏和安徽等地也有生产^[2], 栀子是我国卫生部发布的第一批药食两用中药材, 近年来, 栀子在药品及保健食品中的应用越来越广泛。因此, 栀子的品质评价问题也成为了该行业迫切需要解决的关键问题。

中药属于复杂成分体系, 中药品质与种质、产地、采收、炮制加工等密切相关, 需要全产业链的

收稿日期: 2018-10-13

基金项目: 山东省重点研发计划(2017YYSP032); 山东省科学院地产学研协同创新基金项目(2017CXY-10)

作者简介: 史永平(1993—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为斑马鱼药物筛选及中药质量研究。E-mail: syp3317@163.com

*通信作者 韩利文(1980—), 副研究员。E-mail: hanliwen08@126.com

田青平(1966—), 教授。E-mail: tianqp123456@163.com

全程、可追溯控制,以指标性成分、单个标准监控整个产业过程环节,已经远远不能满足目前行业迅猛发展的需要。本文简要综述栀子近年来的化学成分和药理作用的研究进展,结合质量标志物的思路,以期全面、准确评价栀子质量提供借鉴。

1 化学成分

栀子已经发现的化学成分主要有环烯醚萜类、单萜苷类、二萜类、三萜类、有机酸酯类、黄酮类、

挥发油、多糖及各种微量元素等。

1.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物是一类具有环戊烷的单萜衍生物,主要以苷的形式存在于栀子果实中。环烯醚萜类化合物主要有 4 种类型:环烯醚萜烷类、环烯醚萜苷类、环烯醚萜二缩醛酯类以及裂环烯醚萜苷类,栀子中的环烯醚萜类成分的结构骨架见图 1,化合物名称及取代基见表 1。

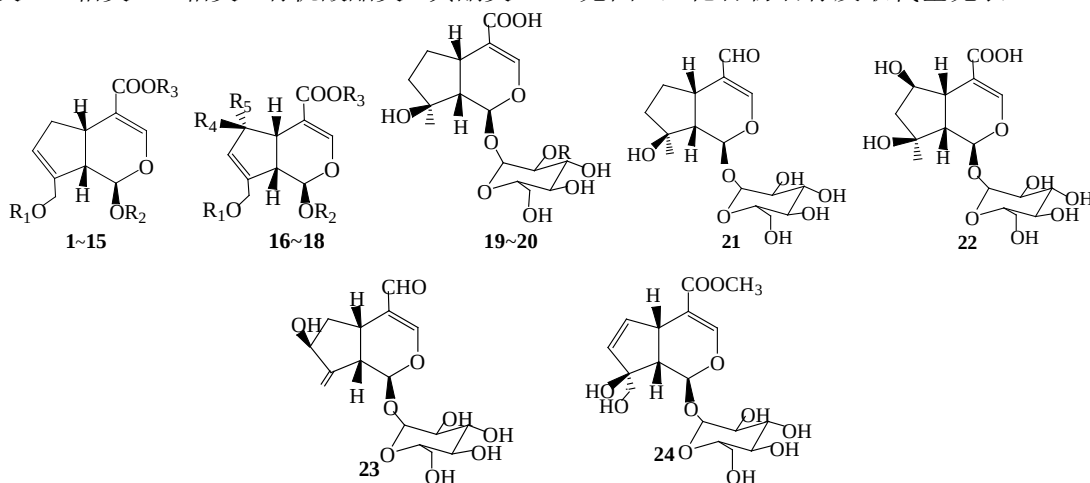


图 1 栀子中环烯醚萜类成分的结构骨架

Fig. 1 Structural skeletons of iridoids in *G. jasminoides*

表 1 栀子中环烯醚萜类成分

Table 1 Iridoids in *G. jasminoides*

编号	化学成分名称	取代基	文献
1	6'-O-E-芥子酰京尼平苷	R ₁ = H, R ₂ = [6-芥子酰基]葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	3
2	6"-O-E-芥子酰京尼平龙胆二糖苷	R ₁ = H, R ₂ = [6-芥子酰基]龙胆二糖基, R ₃ = CH ₃	3
3	4"-O-E-香豆酰京尼平龙胆二糖苷	R ₁ = H, R ₂ = [E-p-香豆酰基]龙胆二糖基, R ₃ = CH ₃	3
4	6'-O-E-肉桂酰京尼平龙胆二糖苷	R ₁ = H, R ₂ = [E-肉桂酰基]龙胆二糖基, R ₃ = CH ₃	3
5	4"-O-E-香豆酰京尼平苷	R ₁ = H, R ₂ = [E-p-香豆酰基]葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	3
6	京尼平香豆酰葡萄糖苷酸	R ₁ = H, R ₂ = [E-p-香豆酰基]葡萄糖基, R ₃ = H	4
7	10-丁二酰京尼平	R ₁ = 丁二酰基, R ₂ = H, R ₃ = CH ₃	4
8	1-O-乙酰京尼平	R ₁ = H, R ₂ = Ac, R ₃ = CH ₃	4
9	京尼平葡萄糖苷	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	5
10	10-O-乙酰京尼平葡萄糖苷	R ₁ = Ac, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	3
11	京尼平异麦芽糖苷	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	6
12	10-葡萄糖基京尼平苷	R ₁ = R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃	6
13	京尼平-1-β-龙胆二糖苷	R ₁ = H, R ₂ = 龙胆二糖基, R ₃ = CH ₃	5
14	京尼平	R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = CH ₃	3
15	京尼平葡萄糖苷酸	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = H	3
16	鸡屎藤次苷甲酯	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = OH, R ₅ = H	5
17	去乙酰车叶草苷酸甲酯	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H, R ₅ = OH	5
18	6-甲氧基去乙酰车叶草苷酸甲酯	R ₁ = H, R ₂ = 葡萄糖基, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H, R ₅ = OCH ₃	3
19	E-p-香豆酰玉叶金花苷酸	R = E-p-香豆酰基	3
20	Z-p-香豆酰玉叶金花苷酸	R = Z-p-香豆酰基	3
21	ixoroside		5
22	山栀子苷酸		5
23	栀子酮苷		5
24	栀子苷		3

1.2 单萜苷类

梔子含有的单萜苷类化合物大多以单环单萜苷为主, 关于此类成分的研究始于 20 世纪 90 年代, 目前已在梔子中发现了 10 余种单萜苷成分, 化学结构骨架见图 2, 化合物名称及取代基见表 2。

1.3 二萜类

近十几年来许多学者对梔子中二萜类成分进行了深入研究, 发现其中的二萜类化合物主要为色素类成分, 其中包括藏红花素(西红花苷)及其衍生

物, 其结构骨架见图 3, 化合物名称及取代基见表 3。

1.4 三萜类

梔子中三萜类成分多存在于植物的茎皮和花中, 已报道的梔子果实中的三萜类化合物有十几种, 付小梅等^[14]采用柱色谱、凝胶柱色谱等方法对梔子的三萜类成分进行分离纯化, 根据化合物的理化性质及光谱数据进行结构鉴定得到 7 个化合物, 分别为熊果酸、19 α -羟基-3-乙酰熊果酸、铁冬青酸、isotaraxeral、barbinervic acid、clethric acid

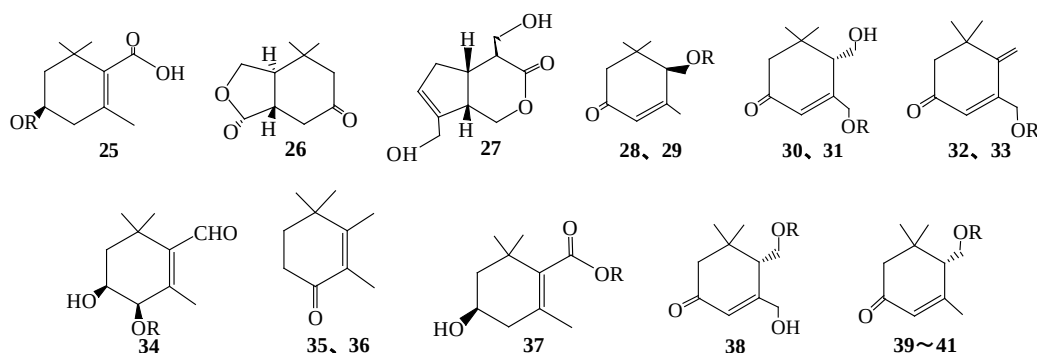


图 2 梔子中单萜苷类成分的结构骨架

Fig. 2 Structural skeletons of monoterpenes in *G. jasminoides*

表 2 梔子中单萜苷类成分

Table 2 Monoterpenes in *G. jasminoides*

编号	化学成分名称	取代基	文献
25	苦藏红花酸	R = 葡萄糖基	7
26	梔子酮		7
27	梔子二醇		7
28	jasminoside A	R = 葡萄糖基	8
29	6'-O-sinapoyljasminoside A	R = 6'-芥子酰基葡萄糖基	9
30	jasminoside D	R = 葡萄糖基	8
31	jasminodiols	R = H	10
32	jasminoside B	R = 葡萄糖基	8
33	6'-O-sinapoyljasminoside C	R = 6'-芥子酰基葡萄糖基	9
34	jasminoside C	R = 葡萄糖基	8
35	jasminoside E	R = 葡萄糖基	8
36	jasminoside I	R = 龙胆二糖基	10
37	jasminoside H	R = 葡萄糖基	10
38	jasminoside G	R = 葡萄糖基	8
39	jasminoside F	R = 龙胆二糖基	8
40	epi-jasminoidess	R = 葡萄糖基	8
41	crocusatin	R = H	9

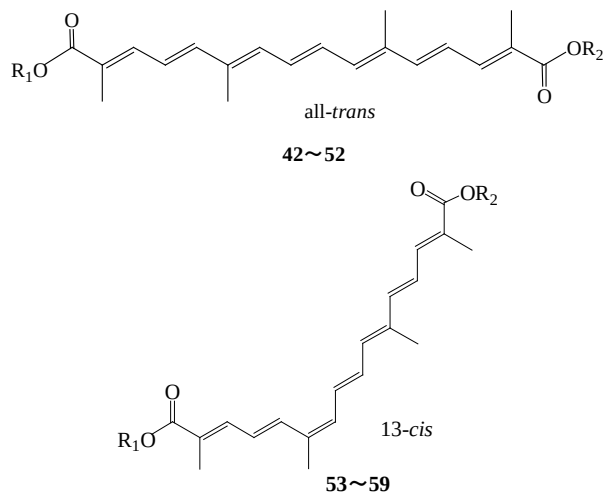


图 3 梔子中二萜类成分的结构骨架

Fig. 3 Structural skeletons of diterpenes in *G. jasminoides*

和 myrianthnic acid。张忠立等^[15]采用各种柱色谱方法对梔子进行分离纯化, 也发现 4 种新化合物, 分别为梔子花乙酸、3-乙酰-梔子花甲酸、3 α -羟基-熊果酸和常春藤皂苷元。

1.5 有机酸酯类

梔子中含有丰富的有机酸酯类化合物, 其中绿原酸的含量最多。He 等^[16]采用 HPLC-DAD-MS

表 3 梔子中二萜类成分
Table 3 Diterpenes in *G. jasminoides*

编号	化学成分名称	取代基	文献
42	藏红花酸 (西红花酸)	$R_1 = R_2 = H$	11
43	<i>E</i> -藏红花素-二- β -D-龙胆二糖酯	$R_1 = R_2 =$ 龙胆二糖基	12
44	<i>E</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖酯	$R_1 = H, R_2 =$ 龙胆二糖基	12
45	<i>E</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-葡萄糖酯	$R_1 =$ 葡萄糖基, $R_2 =$ 龙胆二糖基	12
46	<i>E</i> -藏红花素- β -D-葡萄糖酯	$R_1 = H, R_2 =$ 葡萄糖基	12
47	<i>E</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-三葡萄糖酯	$R_1 = \text{Glc-(1} \rightarrow 6\text{)-Glc-(1} \rightarrow 6\text{)-Glc}, R_2 =$ 龙胆二糖基	12
48	<i>trans</i> -crocetin(β -D-neapolitanosyl)-(β -D-gentibiosyl)ester	$R_1 =$ neapolitanosyl, $R_2 =$ 龙胆二糖基	12
49	<i>trans</i> -crocetindi(β -D-neapolitanosyl)ester	$R_1 = R_2 =$ neapolitanosyl	12
50	<i>trans</i> -crocetin(β -D-neapolitanosyl)-(β -D-glucosyl)ester	$R_1 =$ neapolitanosyl, $R_2 =$ 葡萄糖基	12
51	<i>E</i> -藏红花素-二- β -D-葡萄糖酯	$R_1 = R_2 =$ 葡萄糖基	13
52	neocrocine A	$R_1 = \text{Glc-(1} \rightarrow 6\text{)-D-deoxy-Glc-2-yl}, R_2 =$ 龙胆二糖基	11
53	<i>Z</i> -藏红花素-二- β -D-龙胆二糖酯	$R_1 = R_2 =$ 龙胆二糖基	12
54	<i>Z</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖酯	$R_1 = H, R_2 =$ 龙胆二糖基	12
55	<i>Z</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-葡萄糖酯	$R_1 =$ 葡萄糖基, $R_2 =$ 龙胆二糖基	12
56	<i>Z</i> -藏红花素- β -D-葡萄糖酯	$R_1 = H, R_2 =$ 葡萄糖基	12
57	<i>Z</i> -藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-三葡萄糖酯	$R_1 = \text{Glc-(1} \rightarrow 6\text{)-Glc-(1} \rightarrow 6\text{)-Glc}, R_2 =$ 龙胆二糖基	12
58	<i>cis</i> -crocetin(β -D-neapolitanosyl)-(β -D-gentibiosyl)ester	$R_1 =$ neapolitanosyl, $R_2 =$ 龙胆二糖基	12
59	<i>cis</i> -crocetin(β -D-neapolitanosyl)-(β -D-glucosyl)ester	$R_1 =$ neapolitanosyl, $R_2 =$ 葡萄糖基	12

方法从梔子果实中提取并鉴定出 5 种有机酸酯类化合物, 分别为绿原酸 (3-咖啡酰奎尼酸)、隐绿原酸 (4-咖啡酰奎尼酸)、新绿原酸 (5-咖啡酰奎尼酸)、异绿原酸 (4,5-二咖啡酰奎尼酸)、槲皮素-3-芸香糖苷。

1.6 其他类

近年来, 关于梔子中的黄酮、多糖和挥发油的研究较少, 黄潇等^[17]通过 Plackett-burman 设计筛选提取梔子总黄酮的关键影响因素, 测得总黄酮的含量为 3.23%。国内学者对梔子多糖的研究大都停留在提取工艺上, 文献显示梔子多糖的提取量在 3% 左右。吉力等^[18]利用 GC-MS 定量分析梔子果实中的挥发油类化学成分, 主成分为反,反-2,4 癸二烯酸, 其次是亚油酸和棕榈酸。梔子中还含有各种微量元素, 如 Cr、Mn、Fe、Ni、Zn、Cu、Ca、Pb、Sb、Sn、Bi、Ba、Be 等。

2 药理作用

现代药理研究表明, 梔子在保肝利胆、降血糖、促进胰腺分泌、胃功能保护、降压、调脂、神经保护、抗炎、抗氧化、抗疲劳、抗血栓等方面具有一定的活性。

2.1 保肝利胆作用

陈明等^[19]研究了梔子提取物的利胆作用和对 D-半乳糖胺 (D-GLaN) 诱导的急性肝损伤模型小鼠的保肝作用, 发现梔子提取物可能通过促进动物体内磷酸尿苷的生物合成, 抑制 D-GLaN 与尿苷的结合, 促进胆汁的排泄而起保肝作用。孙旭群等^[20]给予大鼠 ig 梔子苷 6 h, 发现梔子苷可增加正常大鼠以及由异硫氰酸-1-萘脂所致的肝损伤大鼠的胆汁分泌量, 说明其具有利胆作用。Kang 等^[21]发现梔子提取物和梔子苷可降低肝微粒体中 P4503A 免疫相关蛋白密度。李原明^[22]利用梔子提取物对酒精性肝损伤模型大鼠进行干预, 发现梔子提取物可以使模型大鼠血清胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平和丙二醛 (MDA) 含量降低, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 含量升高, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 基因转录和蛋白表达升高, 推测其可能是通过下调 TNF- α 和 IL-6 的表达、促进脂肪代谢、清除肝组织内自由基等, 从而发挥保肝的作用。

综合相关研究, 梔子保肝利胆作用的可能机

制为①减少自由基生成和增强清除自由基的能力；②调节脂肪细胞因子释放和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 表达；③通过其抗炎作用发挥预防和治疗肝炎的作用；④促进胆汁的分泌和排泄。

2.2 降糖作用

姚冬冬等^[23]利用 C57BL/67 小鼠通过一次性注射 90 mg/kg 链脲佐菌素 (STZ) 后结合 4 周喂养高脂饲料建立糖尿病小鼠模型, 栀子苷治疗 30 d 后, 治疗组小鼠血糖水平降低, 而血浆胰岛素水平升高, 口服耐糖量 (OGTT) 改善, 并且促进了胰岛 β 细胞增殖, 推测其作用机制与促进胰岛 β 细胞增殖、激活胰岛素受体下游 Akt 通路有关。李红专等^[24]探讨长时间摄入栀子对正常大鼠血糖水平、胰岛功能及结构的影响, 结果显示栀子组血糖、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、胰岛素 (INS)、C 肽 (C-P) 均低于对照组和模型组, 栀子组胰岛组织增生肥大, 炎性细胞浸润, 提示栀子可降低大鼠血糖水平, 但长时间用药对胰岛结构有损伤作用。

2.3 促进胰腺分泌作用

栀子及其提取物有降胰酶活性效应。栀子苷有显著的降低胰淀粉酶作用, 而其酶解产物京尼平增加胰胆流量作用最强, 持续时间较短^[25]。王艳蕾等^[26]探讨栀子对重症急性胰腺炎胰腺细胞结构和功能的影响及其与一氧化氮 (NO)、内毒素、氧自由基 (OFR) 的关系, 发现栀子治疗后, 淀粉酶、NO、内毒素、过氧化脂质 (LPO) 与溶酶体 ACP 释放率呈正相关, 与线粒体胰腺细胞线粒体琥珀酸脱氢酶 (SDH) 和微粒体细胞色素 P450 水平呈明显负相关, 表明栀子能减轻 NO、内毒素、OFR 对胰腺细胞结构和功能的破坏。提示栀子通过清除重症急性胰腺炎时胰腺亚细胞器氧自由基, 对抗脂质过氧化, 保护胰腺亚细胞器结构和功能的正常^[27]。

2.4 对胃功能的影响和泻下作用

居靖^[28]研究了栀子总苷 (TGZ) 对幽门结扎模型大鼠胃溃疡的影响以及初步探讨了其抗溃疡作用的机制, 结果表明 ig TGZ 70 或 140 mg/kg 5 d 能显著抑制幽门结扎大鼠胃溃疡的发生, 抑制胃液量, 降低胃液中游离酸度与总酸度, 有效降低胃液中胃蛋白酶活性。马燕等^[29]研究了 TGZ 对小剂量阿司匹林诱发大鼠胃黏膜损伤的保护作用, 发现 TGZ 给药后大鼠的胃黏膜损伤指数较模型组显著降低, 胃黏

膜局部血流量升高, 同时能减轻胃组织炎细胞浸润, 明显改善胃黏膜的病理组织学变化, 表明 TGZ 对胃黏膜损伤有明显的保护作用。李飞艳等^[30]研究栀子的泻下作用及对小鼠胃肠运动的影响, 结果显示, 大于临床等效剂量的栀子各组小鼠首次排出稀便的时间显著减少, 6 h 内排出的稀便粒数显著增加, 与空白组比较, 栀子的胃排空率与肠推进率显著减少, 栀子有明显泻下作用, 且服用日久对胃肠运动有抑制作用。

2.5 降压、调脂作用

栀子煎剂和醇提物有降压作用, 静脉给药降压迅速, 维持时间短暂。目前研究结果表明栀子降压作用部位在中枢, 主要是加强延脑副交感中枢兴奋性所致^[31]。

谢志忻等^[32]研究栀子配方颗粒对正常昆明小鼠血脂及肝毒性的影响, 结果显示, 与空白组比较, 栀子配方颗粒各剂量组的 TG 均显著降低, 16 g/kg 栀子组的小鼠体长显著增大, Lee's 指数明显降低, 肝脏指数和 AST 含量显著升高, 肝细胞明显肿胀坏死, 炎细胞浸润, 表明栀子具有显著的降低血清 TG 作用, 但对 TC 作用不显著, 长期低剂量服用栀子对肝脏无影响, 但长期大剂量服用则易造成肝毒性。沈毅等^[33]也发现栀子水煎液能显著降低高脂血症小鼠的体质量及血清 TC、TG 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 含量, 显著提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量, 证明栀子水煎剂具有调节血脂代谢的作用。

2.6 神经保护作用

栀子苷可以显著升高注射 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的拟 AD 大鼠模型在 Y 迷宫中的学习记忆能力, 进一步在 APPV717i AD 转基因小鼠模型中, 再次验证栀子苷能增加 APP/PSI 小鼠 AC1 区树突棘密度, 说明栀子苷对 APP/PSI 转基因小鼠树突棘丢失的病理改变具有改善作用^[34]。

郝文字等^[35]发现在慢性轻度应激模型小鼠模型上, 栀子粗提物高剂量组小鼠蔗糖饮水量明显增加、强迫游泳不动时间明显缩短、神经元核抗原抗体 (NeuN) 阳性表达升高、5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 阳性细胞的面数密度亦显著增加, 认为栀子粗提物对抑郁模型小鼠行为有明显改善作用, 并能显著促进海马区神经元发生。Amin 等^[36]研究表明, 栀子中的藏红花素在较高剂量 (40 mg/kg) 时表现出良好的抗抑郁效果。

2.7 抗炎作用

Fu 等^[37]利用体外脂多糖 (LPS) 刺激小鼠巨噬细胞模型和体内 LPS 致肺损伤模型研究栀子苷的抗炎作用, 结果显示栀子苷能够显著抑制体内外 LPS 诱导 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生, 也能阻断 LPS 刺激小鼠巨噬细胞核因子- κ B 抑制因子 α (IkB α)、p65、p38、ERK 和 JNK 的磷酸化; 在小鼠体内实验中, 栀子苷能减弱肺部病理变化, 结果显示栀子苷能够通过上调 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达来发挥抗炎作用, 在抑制急性肺损伤中是非常有效的, 可能成为治疗急性肺损伤的一种有效药物。Oliveira 等^[38]研究栀子中藏红花素对癌细胞的作用, 结果表明, 藏红花酸能抑制恶性肿瘤细胞增殖, 作用机制与下调 IL-1 和 TNF- α 的表达有关。

2.8 抗氧化作用

Chen 等^[39]证明了栀子的果实中藏红花素和栀子苷可以清除自由基 DPPH, 具有抗氧化作用。苏文钊等^[40]对比研究栀子中 gardecin 与不同结构西红花苷的抗氧化活性, 在 4 个实验模型中, gardecin 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 显著低于不同结构的西红花苷, 西红花苷结构上随着糖数量的增加, 抗氧化活性也相应增强, 结果表明, gardecin 具有较西红花苷更强的抗氧化活性, 西红花苷结构中的糖基有利于抗氧化活性的发挥。

2.9 抗疲劳作用

毛婷等^[41]富集纯化栀子中的各化学部位, 筛选抗缺氧、抗疲劳活性组分, 结果显示, 栀子黄色素能够延长小鼠常压密闭抗缺氧时间, 与模型组相比栀子黄色素高剂量组具有显著性差异; 栀子黄色素能延长在低压、低氧环境下小鼠力竭游泳时间, 栀子黄色素中剂量组和高剂量组均能显著延长小鼠力竭游泳时间。

2.10 抗血栓作用

Zhang 等^[42]利用大、小鼠模型研究栀子水提物的抗血栓作用, 结果显示, 栀子水提物和阿司匹林可缩短大、小鼠尾部血栓的长度, 且呈浓度依赖性, 同时也能改善由动静脉结扎造成的血栓。张海燕^[43]研究发现栀子苷能减少动静脉血栓模型的血栓干湿质量, 抑制 FeCl₃ 诱导的大鼠颈动脉血栓形成; 同时可以降低全血黏度、抑制内皮素释放、降低血栓素含量、提高前列腺素 F1 α 含量, 抑制二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集, 说明栀子苷可能通过抑制血小板聚集而起到其抗血栓形成的作用。

王欣等^[44]通过几种经典动物模型同时评价栀子水提物的抗血栓作用, 结果显示栀子水提物各剂量组可延长小鼠出血时间、凝血时间和血浆复钙时间; 仅高剂量组对凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间有延长作用; 栀子提取物各剂量组对凝血酶时间均有延长作用, 可以显著降低动静脉旁路血栓模型及 FeCl₃ 致颈动脉模型血栓质量、降低 ADP 诱导血小板聚集的最大聚集率、抑制血小板聚集, 提示栀子抗血栓作用机制与内源性凝血系统、凝血过程第 3 阶段和血小板功能有关。

3 栀子质量标志物 (Q-marker) 的预测分析

Q-marker 是刘昌孝院士提出的关于中药质量控制的新理念, 指存在于中药材和中药产品 (中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等) 中固有或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质, 作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[45-46]。对栀子质量进行客观科学评价, 对栀子质量标志物进行预测, 有利于建立栀子药材科学的质量控制方法。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的 Q-marker 预测分析

栀子属植物全球约 250 种, 广泛分布于东半球的热带和亚热带地区。中国栀子属植物有 5 种 1 变种^[47]。栀子中含有多种化学成分, 其中环烯醚萜类成分认为是栀子属植物的主要有效成分, 是栀子属植物的重要化学标志物。目前已经从栀子属植物中分离出环烯醚萜类成分约 30 种, 具有系统分类价值的环烯醚萜类成分有栀子苷、羟异栀子苷和京尼平-1- β -龙胆二糖苷等。其中栀子苷是栀子属植物代表性的环烯醚萜类化合物。付小梅等^[48]对 22 批栀子类药材中 10 个主要有效成分进行含量测定, 其中 10 个主要有效成分有 7 个为不同结构类型环烯醚萜类化合物, 从环烯醚萜不同结构类型的化合物在各种群中的分布情况可以反映出这些种群之间的亲缘关系及进化状况, 故可作为栀子属药用植物 Q-marker 筛选的重要参考。

3.2 基于传统功效的 Q-marker 预测分析

栀子最早记载于《神农本草经》, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒的功效^[1]。现代药理学研究表明, 栀子环烯醚萜类成分如栀子苷具有利胆保肝、抗炎、降血糖、抗氧化、抗疲劳、抗血栓、降压、调脂等作用; 栀子二萜类成分如西红花苷、西红花酸具有神经保护、促进胰腺分泌、抗氧化、抗疲劳、

抗血栓等作用。这些化学成分与栀子的传统功效相对应,是栀子传统功效的主要物质基础,可作为栀子质量标志物筛选的重要依据。

3.3 基于新的药效用途的 Q-marker 预测分析

栀子在现代临床应用中,常用于治疗抑郁症,如栀子豉汤治疗抑郁症疗效显著,其抗抑郁作用可能通过增加海马体中的环磷腺苷效应元件结合蛋白、脑源性神经营养因子(BDNF)和血管生长因子水平而产生抗抑郁作用。Vahdati 等^[49]证实了栀子中二萜类化合物藏红花素可以通过增加海马体中的环磷腺苷效应元件结合蛋白、BDNF 和血管生长因子水平而产生抗抑郁作用。研究表明,栀子中二萜类化合物与栀子治疗抑郁症有关,应将二萜类化合物作为栀子 Q-marker 的重要参考。

3.4 基于化学成分的可测性 Q-marker 预测分析

化学成分的可测性也是 Q-marker 确定的重要依据。目前中药化学成分主要通过色谱来进行分析测定,栀子的 Q-marker 须能在色谱上进行定性鉴定和定量测定,便于建立质量评价方法,制定科学性和可行性质量标准。

根据以上分析,环烯醚萜、单萜苷、二萜、三萜及有机酸酯等类成分是栀子 Q-marker 的重要选择。单萜苷类成分结构复杂,分离纯化和结构鉴定难度大,栀子单萜苷类成分结构特异性研究报道很少,不同单萜苷类化合物与活性相关性的构-效关系模糊,且目前缺少专属性的含量测定方法,研究难度相对较大。环烯醚萜、二萜、三萜及有机酸酯等类成分前处理简单,易采用色谱方法进行测定,操作方便。众多学者对栀子部分化学成分进行了研究,如环烯醚萜类的栀子苷、京尼平-1- β -D-栀子苷、山栀子苷等;二萜类的藏红花酸、E- 和 Z-藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-葡萄糖酯、E- 和 Z-藏红花素- β -D-龙胆二糖酯等;三萜类的熊果酸、19 α -羟基-3-乙酰熊果酸、铁冬青酸等;有机酸酯类的绿原酸、隐绿原酸等。对于栀子中具有代表性但含量较低的成分,或较难分离获得的成分,则需要发展新的检测方式和制备技术。

3.5 基于传统药性的 Q-marker 预测分析

中药的性味归经是中药的基本属性,也是临证治法、遣药组方的重要依据。栀子味苦,性寒,归心、肺、三焦经。根据中药药性理论,“苦味”的物质基础首先应具有苦味的味觉特征;同时,还应具有“苦味”的功能属性。严永清等^[50]研究 460 个常

用苦味中药中的化学成分,发现苦味药中含生物碱成分居多,其次为萜类、苷类。根据以上分析,栀子中的环烯醚萜类、单萜类、二萜类、三萜类成分应是其“苦味”的主要物质基础,应将其作为栀子 Q-marker 选择的重要参考依据。

3.6 基于可入血化学成分的 Q-marker 预测分析

虽然中药化学成分组成十分复杂,但化学成分必须吸收入血并在体内达到一定血药浓度才可以直接或间接发挥药理作用,通过分析给药原型成分及其代谢产物,基于化合物-靶点-通路对其显效方式进行分析,以及入血成分的组织分布与疾病部位和药物干预方式相结合,作为筛选栀子 Q-marker 的重要标准。

龙志敏^[51]对栀子豉汤的体内外样品进行分析,发现大鼠口服栀子豉汤后的 24 个可入血成分并推测了它们的结构。其中栀子苷、栀子酸、鸡矢藤次苷甲酯和羟异栀子苷等属于栀子的 15 个原型成分,可将此类成分作为筛选栀子 Q-marker 的重要参考。

3.7 基于不同贮藏时间化学成分含量变化的 Q-marker 预测分析

中药临床疗效与其质量密切相关。中药经采收加工后到临床应用期间,往往需要经过贮藏,因此,能够监测贮藏过程动态变化的成分也十分重要。赵成城^[52]研究栀子室温留样的条件下,发现栀子苷随贮藏时间的延长,含量逐渐降低,表明贮藏时间对栀子质量产生一定影响。栀子苷应作为基于不同贮藏时间筛选栀子 Q-marker 的重要参考。

4 结语

我国中药博大精深,中药质量标准的制定也是一个不断修订与完善的过程。随着现代科学技术的发展,中药 Q-marker 的研究路径和可参照的模式方法越来越完善。对栀子的质量进行全面、准确地评价并指导栀子资源的合理利用,对于栀子产业的健康发展具有重要意义。

本文在对其化学成分及药理作用综述的基础上,结合 Q-marker 概念,根据栀子化学成分、临床新用途相关性、可测成分、传统药性功效、入血成分和贮藏时间影响,对栀子 Q-marker 的筛选和确定进行了系统性的文献分析和论证。后期本课题组将基于栀子 Q-marker 的预测分析对其质量进行深入研究,确定栀子的 Q-marker,建立可行的质量分析和评价方法,以便于建立栀子质量控制及质量溯源体系。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 罗献瑞. 中国植物志 (第 71 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1999.
- [3] Yu Y, Xie Z L, Gao H, *et al.* Bioactive iridoid glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(8): 1459-1464.
- [4] Zhou X, Chen C, Ye X, *et al.* Study of separation and identification of the active ingredients in *Gardenia jasminoides* Ellis based on a two-dimensional liquid chromatography by coupling reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interaction liquid chromatography [J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(1): 75-81.
- [5] Chang W L, Wang H Y, Shi L S, *et al.* Immunosuppressive iridoids from the fruits of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(11): 1683-1685.
- [6] 蔡财军, 张忠立, 左月明, 等. 栀子环烯醚萜类化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 342-343.
- [7] Takeda Y, Nishimura H, Kadota O, *et al.* Two further new glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides* Ellis forma *grandiflora* (Lour.) Makino [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24(11): 2644-2646.
- [8] 张忠立, 左月明, 罗光明, 等. 栀子化学成分研究 (II) [J]. 中药材, 2013, 36(3): 401-403.
- [9] Chen Q C, Zhang W Y, Youn U J, *et al.* Iridoid glycosides from *Gardenia Fructus* for treatment of ankle sprain [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(6): 779-784.
- [10] Chen Q C, Youn U, Min B S, *et al.* Pyronane monoterpenoids from the fruit of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(6): 995-999.
- [11] Uekusa Y, Sugimoto N, Sato K, *et al.* Neocrocetin A: A novel crocetin glycoside with a unique system for binding sugars isolated from *Gardenia yellow* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(11): 1643-1646.
- [12] Carmona M, Zalacain A, Sanchez A M, *et al.* Crocetin esters, picrocrocetin and its related compounds present in *Crocus sativus* stigmas and *Gardenia jasminoides* fruits. Tentative identification of seven new compounds by LC-ESI-MS [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(3): 973-979.
- [13] Chen Y, Cai L, Zhang H, *et al.* Spectroscopic stability and radical-scavenging properties of a novel pigment from *Gardenia* [J]. *Food Chem*, 2008, 10(9): 269-277.
- [14] 付小梅, 王峥涛. 栀子中的三萜类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 106-109.
- [15] 张忠立, 左月明, 罗光明, 等. 栀子三萜类化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 338-339.
- [16] He W H, Liu X, Xu H G. On-line HPLC-ABTS screening and HPLC-DAD-MS/MS identification of free radical scavengers in *Gardenia (Gardenia jasminoides* Ellis) fruit extracts [J]. *Food Chem*, 2010, 123(2): 521-528.
- [17] 黄 潇, 刘 婧, 彭水梅, 等. 响应面法优化栀子中总多酚、总黄酮的提取工艺 [J]. 中国药房, 2017, 28(28): 3964-3968.
- [18] 吉 力, 徐植灵, 潘炯光. 栀子果实挥发油的 GC-MS 分析 [J]. 中国药理学杂志, 1993, 28(7): 398-400.
- [19] 陈 明, 龙子江, 王 靓, 等. 栀子提取物保肝利胆作用的实验研究 [J]. 中医药临床杂志, 2006, 18(6): 610-612.
- [20] 孙旭群, 赵新民, 杨 旭. 栀子苷利胆作用实验研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(5): 33-35.
- [21] Kang J J, Wang H W, Liu T Y, *et al.* Modulation of cytochrome P450-dependent monooxygenases, glutathione and glutathione S transferase in rat liver by geniposide from *Gardenia jasminoides* [J]. *Food Chem Toxicol*, 1997, 35(10/11): 957-959.
- [22] 李原明. 初步探研栀子提取物对大鼠酒精性肝病血脂和 TNF- α 、IL-6 变化的影响 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2014.
- [23] 姚冬冬, 舒 变, 杨 蕾, 等. 栀子苷降糖作用及相关机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1121-1125.
- [24] 李红专, 高 洁, 韩冰冰, 等. 中药栀子对大鼠血糖水平、胰岛功能及结构的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(6): 11-13.
- [25] 贾玉杰, 姜妙娜, 裴德恺, 等. 栀子对大鼠出血坏死性胰腺炎早期内脏血流的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(7): 431-433.
- [26] 王艳蕾, 贾玉杰, 姜妙娜, 等. 栀子对重症急性胰腺炎胰腺细胞结构和功能的影响及其与 NO、内毒素、氧自由基的关系 [J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(1): 22-24.
- [27] 王艳蕾, 王艳伟, 景友玲, 等. 重症急性胰腺炎对胰腺亚细胞器脂质过氧化损伤及栀子的影响 [J]. 天津医药, 2010, 38(1): 46-48.
- [28] 居 靖. 栀子总苷对幽门结扎大鼠胃溃疡保护作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(10): 1106-1109.
- [29] 马 燕, 张 睿, 周 丽, 等. 栀子总苷对小剂量阿司匹林诱发大鼠胃黏膜损伤的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 47-49.
- [30] 李飞艳, 陈 斌, 李福元. 栀子泻下及对胃肠运动影响的实验研究 [J]. 光明中医, 2010, 25(4): 608-610.
- [31] 张世芳, 刘月盈, 林贤琦, 等. 栀子的药理作用 [J]. 药学报, 1965, 7(10): 636-641.
- [32] 谢志忻, 钟 云, 黄丽萍, 等. 栀子的降脂作用与安全性评价研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5):

- 105-108.
- [33] 沈毅, 宋增杰, 冯晓红. 栀子水煎液对高脂血症小鼠血脂代谢影响的实验研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(2): 5-7.
- [34] 李娇. 三七总皂苷、栀子苷及其配伍对 APP/PS1 小鼠树突棘损伤的保护作用及机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [35] 郝文字, 杨楠, 高云周, 等. 栀子粗提物对抑郁模型小鼠行为学及海马神经发生的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(10): 11-14.
- [36] Amin B, Nakhsaz A, Hosseinzadeh H. Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(5): 458-468.
- [37] Fu Y, Liu B, Liu J, et al. Geniposide, from *Gardenia jasminoides* Ellis, inhibits the inflammatory response in the primary mouse macrophages and mouse models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 792-798.
- [38] Oliveira H, Cai X, Zhang Q, et al. Gastrointestinal absorption, antiproliferative and anti-inflammatory effect of the major carotenoids of *Gardenia jasminoides* Ellis on cancer cells [J]. *Food Funct*, 2017, 8(4): 1672-1679.
- [39] Chen Y, Zhang H, Li Y X, et al. Crocin and geniposide profiles and radical scavenging activity of *gardenia* fruits (*Gardenia jasminoides* Ellis) from different cultivars and at the various stages of maturation [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(4): 269-73.
- [40] 苏文钊, 陈阳, 蔡仕宁, 等. 栀子中西红花苷和 gardecin 的抗氧化活性研究 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(1): 21-23.
- [41] 毛婷, 李茂星, 王先敏, 等. 栀子中抗缺氧耐疲劳活性组分的筛选研究 [J]. 解放军药学报, 2017, 33(1): 33-36.
- [42] Zhang H Y, Liu H, Yang M, et al. Antithrombotic activities of aqueous extract from *Gardenia jasminoides* and its main constituent [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(2): 221-225.
- [43] 张海燕. 栀子苷/黄芩苷心血管作用及应用于血管支架药物涂层研究 [D]. 重庆: 西南交通大学, 2014.
- [44] 王欣, 张海燕, 刘星星, 等. 栀子水提取物的抗血栓作用 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(8): 912-916.
- [45] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [46] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [47] 李兆星, 申洁, 毕武, 等. 中国栀子属植物资源及利用研究进展 [J]. 中药材, 2017, 40(2): 498-503.
- [48] 付小梅, 彭水梅, 刘婧, 等. HPLC 法同时测定栀子类药材中10个主要有效成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(4): 615-621.
- [49] Vahdati H F, Naseri V, Marjan Razavi B, et al. Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus [J]. *DARU J Pharm Sci*, 2014, 22(1): 16-24.
- [50] 严永清, 吴建新. 药物的苦味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. 现代应用药学, 1987, 4(5): 12-15.
- [51] 龙志敏. 栀子豉汤体内化学成分与药代动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [52] 赵成城. 栀子总环烯醚萜苷提取物的工艺及质量研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.