

女贞药用价值及其相关上市药品的研究进展

徐浩然^{1,2}, 程国良², 黄志伟^{1,3}, 李冰^{2,4}, 贾彬¹, 李莎莎³, 金慧子⁴, 王义忠^{2*}, 严诗楷^{1,2,3,4}, 肖雪^{1*}

1. 广东药科大学中医药研究院, 广东 广州 510006

2. 鲁南制药集团股份有限公司 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276000

3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

4. 上海交通大学药学院, 上海 200240

摘要: 女贞 *Ligustrum lucidum* 是木犀科女贞属药用植物, 其果实、叶、花等部位均可作为药用。女贞不同药用部位及单体成分具有多种功效, 现已开发为多种制剂, 既有中药单方制剂, 也有以单体成分为主的化学药。大量研究表明, 女贞相关药品被广泛用于治疗消化系统、免疫系统等疾病, 且临床效果较好。通过对女贞不同药用部位的化学成分、临床应用及药理作用、女贞相关上市药品的工艺与质量、临床应用及基础研究进行综述, 进而探讨女贞的潜在应用价值和开发前景, 为女贞的综合开发与利用提供一定的参考。

关键词: 女贞; 女贞子; 女贞叶; 齐墩果酸; 熊果酸; 质量标准; 上市药品; 综合开发

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)05-1663-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.032

Research progress on medicinal value of *Ligustrum lucidum* and related marketed drugs

XU Hao-ran^{1,2}, CHENG Guo-liang², HUANG Zhi-wei^{1,3}, LI Bing^{2,4}, JIA Bin¹, LI Sha-sha³, JIN Hui-zi⁴, WANG Yi-zhong², YAN Shi-kai^{1,2,3,4}, XIAO Xue¹

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000, China

3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

4. College of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract: *Ligustrum lucidum* is a medicinal plant of *Ligustrum* of the family Oleaceae, and its fruit, leaves, flowers and other parts are used for medicine. Different parts and monomeric components of *Ligustrum lucidum* have a variety of effects, and have been developed into a variety of preparations, not only traditional Chinese medicine preparations, but also chemical drugs with monomeric components. *Ligustrum lucidum* associated drugs are mostly used to treat digestive system disease, immune system disease and other diseases, with good clinical effect. This paper summarized the chemical composition and pharmacological effects of different part of *Ligustrum lucidum*, its related listed pharmaceutical technology and quality, clinical practice and basic research, discusses the potential application value and development prospects of *Ligustrum lucidum*, for its comprehensive development and utilization to provide certain reference.

Key words: *Ligustrum lucidum* Ait.; *Ligustri Lucidi Fructus*; *Ligustrum Lucidi Folium*; oleanic acid; ursolic acid; quality standard; marketed drug; comprehensive development

收稿日期: 2022-09-14

基金项目: 山东省重大科技创新工程 (2021CXGC010508); 广州市科技计划项目珠江科技新星专项 (201610010113); 国家药品监督管理局快速检验技术重点实验室开放课题 (KF2022002); 国家药品监督管理局快速检验技术重点实验室开放课题 (KF2022006)

作者简介: 徐浩然 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药分析与质量评价。E-mail: 646421197@qq.com

*通信作者: 肖雪, 硕士生导师, 副研究员, 从事中药分析与质量评价研究。E-mail: erxiaohappy@163.com

王义忠, 从事国际医疗健康管理及药品研发研究。E-mail: Lnww1978@163.com

女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 是木犀科女贞属的木本植物, 又名冬青树、蜡树等^[1], 是我国常用的药用植物。女贞主要药用部位为果实和叶, 其花、树皮及树根等部位亦常做药用, 在保健品、轻工业及食品加工等已有较多应用^[2]。女贞主要含三萜类、环烯醚萜类及苯乙醇苷类等化学成分, 具有抗炎、抗氧化、保护肝脏、提高免疫及调节糖脂代谢紊乱等药理作用, 临床应用广泛^[3-4]。目前已有多种临床疗效显著的上市药品, 如胃祥宁颗粒^[5]、泰脂安胶囊^[6]及扶正女贞素片^[7]等。然而, 关于女贞及其相关上市药品研究进展的报道较少。本文从女贞的果实、叶、花等不同部位入手, 对女贞的化学成分和药理作用, 女贞相关上市药物的工艺、质量研究及其临床研究以及该植物在不同领域的应用进展进行综述, 为女贞的综合开发提供借鉴。

1 女贞药用价值概要

1.1 不同药用部位概况

《本草纲目》记载: “此木岭冬青翠, 有贞守之操, 故以女贞状之”^[8]。女贞的常用药用部位为女贞子 *Ligustri Lucidi Fructus* 和女贞叶。女贞子最早记载于《神农本草经》, 被列为上品, 其性凉, 味甘苦, 归肝、肾经, 具有滋补肝肾、明目乌发之功效^[9]。女贞叶, 别名爆竹叶、土金刚叶、冬青叶等, 始载于《本草纲目》, 性平, 味微苦, 无毒, 具有明目解毒、消肿止咳功效, 主治风热赤眼、口舌生疮、牙龈肿痛、疮肿溃烂、水火烫伤^[10-11]。

女贞的树皮和树根分别为女贞皮、女贞根, 为非常用中药, 但也有药用记载。女贞皮性凉, 味微苦, 具有强筋健骨、清热解毒之功效, 主治腰膝酸痛、两脚无力、水火烫伤。《本草图经》谓之“浸酒, 补腰膝”^[12], 其与木犀科中药秦皮易混淆, 常充当秦皮的伪品混入中药市场^[13]。女贞根性平, 味苦, 无毒, 能治盐齁、乳齁、经闭及咳嗽等, 《重庆草药》载明其“散气血, 止气痛”“治齁病、咳嗽、白带”^[12]。女贞花和女贞的树枝也具有不同的功效和作用特点, 但本草相关研究较少。

1.2 不同药用部位的主要化学成分

女贞所含化学成分种类丰富, 主要为三萜类、环烯醚萜类、苯乙醇类、黄酮类等^[14]。现已发现女贞中的三萜类化合物有 50 余种, 主要为五环三萜和四环三萜, 女贞子、叶、花、树皮中均有报道。常见三萜类成分包括齐墩果酸、熊果酸、乙酰齐墩果酸、白桦脂醇、 α -香树素及 β -香树素等^[15-16]。女

贞子、女贞叶中齐墩果酸的质量分数为 0.65%~1.89%和 0.15%~0.28%, 熊果酸的质量分数则为 0.10%~0.38%和 0.45%~0.85%^[11,17]。

女贞中富含近百种环烯醚萜类化合物, 主要分为环烯醚萜和裂环环烯醚萜 2 种。女贞子中所含环烯醚萜苷类化合物种类最多, 也极具代表性, 如女贞苷、新女贞苷及特女贞苷等^[18]。女贞叶、女贞花和女贞树皮中也含有几种不同的环烯醚萜, 如女贞花和女贞叶中有 10-羟基橄榄苦苷等^[15-16], 女贞树皮中有 *borrieriagenin* 等^[19]。特女贞苷、橄榄苦苷的质量分数分别占女贞子的 0.73%~4.83%和 0.01%~0.29%^[20]。作为代表性成分, 《中国药典》2020 年版中规定女贞子中特女贞苷的质量分数不得低于 0.70%^[21]。

黄酮类成分为女贞中比较常见的一类化合物, 其果实、叶、花、树枝和树皮中含有 20 多种黄酮类成分, 如木犀草素、槲皮素及其衍生物等^[15-16]。女贞的果实、叶子和花中总黄酮的质量分数分别占其自身的 0.62%~4.80%、0.03%~4.41%和 13.64%~14.95%^[22-23]。女贞中也含有多数苯乙醇类化合物, 在果实、叶和树皮中均有分布。女贞子和女贞树皮中均含有北升麻宁^[19]等, 女贞叶和女贞子中均有松果菊苷、毛蕊花糖苷等, 女贞子中还含有酪醇、羟基酪醇及红景天苷等^[15-16]。女贞子中酪醇、羟基酪醇及红景天苷的质量分数分别为 0.57%~3.78%、1.17%~3.06%和 0.76%~2.35%^[24]。研究表明, 经炮制后女贞子中的特女贞苷会转化为红景天苷^[25]。

1.3 不同药用部位的临床应用及药理作用

女贞不同部位防治代谢性疾病的临床疗效显著, 同时, 对肿瘤、皮肤损伤及呼吸道、消化道等疾病具有良好的治疗效果。现代医学表明, 女贞子对高脂血症、高血糖、冠心病、反复呼吸道感染、皮肤炎症、肿瘤等疾病具有一定的治疗作用^[26-27]。女贞叶治疗皮肤外伤、呼吸道感染、消化道感染等疾病的临床效果显著, 在高脂血症、冠心病等疾病的治疗与恢复过程中也具有良好疗效^[28-29]。女贞树根皮油膏可以治疗烧伤^[30], 女贞花能预防和治疗代谢综合征^[31]。

女贞具有广泛的生物活性, 其果实、叶子、花和嫩枝均具有抗氧化作用, 女贞子和女贞叶均具有抗炎、抗菌、调血脂、抗病毒及抗肿瘤等药理活性^[4,32-33]。女贞子中多糖、三萜、环烯醚萜及黄酮等成分对肝、肾及血管等具有一定的保护作用, 还可

调节机体的糖脂代谢, 促进动物骨、肌肉及毛发的生长等, 具体表现为抗动脉粥样硬化、抗抑郁、抗骨质疏松、抗衰老、保肝、增强免疫、调节糖脂代谢等药理作用^[27,34-35]。女贞叶还具有祛痰镇咳和酶抑制作用^[36-37], 女贞皮有抗疟、退热等作用^[28]。

2 女贞相关上市药物的研究进展

2.1 上市药品概述

女贞不同药用部位可发挥保肝护肝、调血脂、

增强免疫及抗肿瘤等功效, 具有良好的成药性。特别是女贞子、女贞叶, 现已有多款药品上市, 具有良好的临床效果。此外, 女贞中的有效成分齐墩果酸、熊果酸等已开发成具有保肝护肝、抗肿瘤的药品, 临床应用广泛。常见女贞相关的药品品种见表 1, 其中批文数量信息收集自国家药品监督管理局(截止时间 2022 年 8 月 31 日)。本文着重论述源于药用植物女贞的药品研究进展。

表 1 女贞相关的上市药物汇总

Table 1 Summary of marketed drugs derived from *Ligustrum lucidum*

药用部位	药品名称	批文数量	功能主治或适应证
女贞子	女贞子膏	9	滋补肝肾、强壮腰膝, 用于肝肾两亏所致腰膝酸软、耳鸣目昏、须发早白
	女贞子糖浆	2	
	胃祥宁颗粒	1	舒肝止痛、养阴润肠, 用于消化性溃疡、慢性胃炎所致的胃脘痛、腹胀、嗝气、口渴等
女贞叶	泰脂安胶囊	1	滋养肝肾, 用于肝肾阴虚、阴虚阳亢证所致的原发性高血脂血症, 症见头痛胀痛、口干、烦躁易怒、肢麻、腰酸、舌红少苔、脉细
	女贞叶乙醇提取物	1	
单体成分	齐墩果酸片	93	用于急、慢性肝炎的辅助治疗
	齐墩果酸胶囊	3	
	扶正女贞素片	1	抗肿瘤、抗肝炎、增强机体免疫功能, 用于抗肿瘤的辅助药及治疗急、慢性肝炎

2.2 上市药品工艺与质量研究

2.2.1 工艺研究 中药批文的女贞相关药品提取工艺以水提或醇提为主, 通过水提可得到女贞中较多的水溶性成分, 如有机酸、红景天苷等成分, 经醇提可得到一些脂溶性成分, 如齐墩果酸、熊果酸等, 后续制剂工艺因剂型略有差异。女贞子膏是由女贞子(酒蒸)水煎液配合蔗糖加热调制而成的煎膏; 女贞子糖浆为女贞子(酒蒸)水提液浓缩至清膏而后加入蔗糖、羟苯乙酯, 经煮沸、滤过、加水稀释等所得的液体制剂。胃祥宁颗粒是女贞子经水提、浓缩、干燥后, 加入辅料, 混匀, 制粒, 干燥得到的颗粒剂。女贞叶乙醇提取物用乙醇复溶并与聚乙二醇 6000 混匀, 再回收乙醇、冷却、固化及过筛等, 即得泰脂安胶囊。

化学药批文的 3 种药物均是齐墩果酸制剂。齐墩果酸属于五环三萜类化合物, 可直接从女贞子醇提物的石油醚部位分离得到^[38]。齐墩果酸经制剂工序可制得齐墩果酸片或齐墩果酸胶囊。而扶正女贞素片的工艺则较复杂, 其由女贞子粗粉用乙醇回流提取 3 次, 经酸化、碱洗、水洗、抽滤等步骤得到结晶, 加入淀粉、糊精等制备而成^[39]。

2.2.2 质量研究 源于女贞子和女贞叶的中药制

剂, 其质量标准具有鲜明的中药特色, 主要包括性状、鉴别、检查、含量测定等。女贞子膏现行质量标准 WS3-B-1500-93, 鉴别项下注明本品与溴酚蓝乙醇反应显黄色, 与醋酐-硫酸反应由紫色渐变为污绿色。前者是对女贞子中有机酸的显色, 后者是对女贞子中甾体皂苷的检测, 这说明女贞子经水提后, 会得到较多的甾体皂苷类物质;【检查】项下相对密度则要求不低于 1.10。女贞子糖浆 [WS-11071(ZD-1071)-2002] 则主要采用薄层色谱法, 要求供试品与女贞子对照药材色谱相应位置上显相同斑点;【检查】项下相对密度则要求不低于 1.31。

胃祥宁颗粒的质量标准自 2010 年列入《中国药典》, 现行标准为《中国药典》2020 年版。【鉴别】要求供试品在与女贞子对照药材和齐墩果酸对照品相应的位置, 能显现相同颜色的斑点。水提工艺也可提取得到女贞子中的齐墩果酸, 因胃祥宁颗粒中水溶性成分红景天苷的含量较高且便于检测, 批文中以红景天苷为指标对该品种进行含量控制;【含量测定】项采用高效液相色谱法, 测定每袋(3 g)含女贞子以红景天苷(C₁₄H₂₀O₇)计, 不得少于 8.0 mg^[21]。泰脂安胶囊中总三萜类化合物以熊果酸计, 不得少于 70.0 mg, 熊果酸和齐墩果酸的含量应为标示量

的 90.0%~110.0%^[6]。

作为化学药,齐墩果酸片、齐墩果酸胶囊、扶正女贞素片中化学成分单一,主要成分均是齐墩果酸。齐墩果酸片、扶正女贞素片的执行标准是卫生部药品标准二部第 3 册,齐墩果酸胶囊现执行标准 WS-10001-(HD-0526)-2002,【含量测定】项规定,采用滴定法测定齐墩果酸的含量,含量应为标示量的 90.0%~110.0%^[41]。

2.3 上市药品临床应用进展

2.3.1 保肝护肝 过量摄入药物、化学性物质、酒精以及病毒入侵均能诱发肝脏损伤,持续发展会产生脂肪肝、肝纤维化、肝硬化等疾病,肝脏长期处于损伤状态将危害机体健康^[42-43]。女贞相关上市药能保护肝脏,阻止肝细胞变性坏死,促进肝细胞再生并修复坏死的肝细胞,抑制肝损伤的发生、发展,还可降低氨基转移酶的活性,改善肝功能,产生护肝效果,对慢性肝炎、乙肝及肝功能异常等疾病具有一定的治疗作用。

齐墩果酸片对慢性肝炎的治愈率为 48%,基本治愈率为 18%,总有效率为 66%,复发率为 26%^[43]。扶正女贞素片与联苯酸酯联合治疗乙型肝炎病毒表面抗原 HBsAG(+) 伴谷氨酸转移酶升高和乙肝患者的有效率为 93.4%^[44]。齐墩果酸能显著降低 D-氨基半乳糖诱导的肝损伤小鼠血清中谷氨酸转移酶、丙氨酸氨基转移酶的活性及肝组织中丙二醛的含量,缓解肝细胞坏死病变程度,其作用机制可能与抗氧化、抑制内质网应激和抗炎有关^[45]。

泰脂安胶囊单独治疗原发性高脂血症伴转移酶轻度升高患者和辅助阿托伐他汀治疗伴肝功能异常高脂血症患者,均能显著降低转移酶的含量,能产生护肝作用并改善肝功能^[46-47]。泰脂安胶囊可通过降低肝纤维化大鼠肝组织胶原纤维和金属蛋白酶组织抑制因子 1 的表达,显著降低丙二醛、一氧化氮含量,抑制转化生长因子 $\beta 1$ 和血小板源性生长因子等的表达 ($P<0.01$),起到保肝护肝作用^[48]。

2.3.2 提高免疫力 免疫力是机体的一项基本功能,主要负责杀死入侵机体的异物,清除体内衰老、凋亡以及异常病变细胞、组织等,保障机体的健康状态^[49-50]。齐墩果酸片、扶正女贞素片等具有增强免疫力的作用,齐墩果酸片可改善女性围绝经期综合征免疫功能,给药 3 个月后患者免疫功能增强,外周血 T 细胞亚群 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 明显增加,血清中白细胞介素-2、 γ 干扰素等上升^[51]。扶正女贞素

片能显著升高反复呼吸道感染患儿血清免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、外周血 T 细胞亚群 CD_3 、 CD_4 以及 CD_4/CD_8 值,降低 CD_8 ($P<0.05$ 、 0.01),增强患儿免疫力,临床观察无明显不良反应^[52]。

扶正女贞素等女贞药品还能促进免疫功能的恢复,增强肿瘤患者巨噬细胞、淋巴细胞的功能,促进肿瘤患者的治疗。临床试验结果表明,患者巨噬细胞功能显著增强 ($P<0.05$),多数患者服药后一般状况好转,食欲增进,肝功能无异常变化,是比较理想的生物调节剂^[7]。扶正女贞素片联合放射治疗鼻咽癌患者后,肿块的全消率超过 70%,扶正女贞素片结合放疗的治疗效果显著优于单纯化疗的效果 ($P<0.05$)^[53]。

研究报道齐墩果酸强化植物血凝素、刀豆素 A 等诱导的淋巴细胞增殖,降低抑制性 T 细胞对淋巴细胞增殖的抑制作用^[54]。齐墩果酸还能显著增强正常小鼠巨噬细胞的吞噬功能、淋巴细胞的活性和荷瘤小鼠的细胞免疫功能。肿瘤患者服用齐墩果酸胶囊后,可增强其 T 淋巴细胞和巨噬细胞的功能。扶正女贞素片对模型小鼠体质量、脾脏系数降低,游泳时间的缩短均有明显的改善作用,对小鼠的血清抗绵羊红细胞抗体生成的减少有一定的对抗作用 ($P<0.05$ 、 0.01),能增强小鼠的免疫功能^[55]。

2.3.3 调节糖脂代谢紊乱 糖脂代谢紊乱以糖代谢、脂代谢紊乱为主要特点,具有肥胖、2 型糖尿病、高血脂、高血压、动脉粥样硬化及非酒精脂肪肝病等表现形式,可诱发多种并发症,严重影响身体健康^[56]。女贞子膏、泰脂安胶囊、齐墩果酸片等可显著调节糖脂代谢紊乱。女贞子水提物具有良好的调血脂效果^[57]。泰脂安胶囊能显著改善肝肾阴虚、阴虚阳亢型的高脂血症患者总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 ($P<0.05$ 、 0.01) 水平,且未见不良反应^[58]。泰脂安胶囊联合半量辛伐他汀或半量非诺贝特等对糖尿病患者发挥调血脂作用时,还能降低辛伐他汀、非诺贝特等的不良反应^[59]。

分析经齐墩果酸片干预的高脂血症患者血脂水平发现,治疗后生长激素释放激素、两性蛋白及纤维胶凝蛋白 3 等 21 个 mRNA 发生变化,参与谷胱甘肽代谢、脂肪酸代谢、胆固醇代谢及氧化磷酸化等途径^[60]。齐墩果酸调血脂所涉及的代谢途径还包含糖代谢的途径,女贞子提取物能通过保护胰岛 β 细胞、刺激胰岛素分泌发挥降血糖作用,齐墩

果酸是女贞子发挥降血糖作用的有效成分之一,其降血糖的机制可能与提高非特异性免疫、清除自由基、增强抗氧化、保护肝脏、肾脏和胰腺细胞等作用有关^[61-62]。

2.3.4 保护胃黏膜功能 胃黏膜可以保护胃免受饮食、药物及酒精的损害,保障机体正常的消化功能,若胃黏膜遭到破坏,会导致胃炎、胃溃疡甚至胃出血^[63],源于女贞子的胃祥宁颗粒能对胃黏膜产生一定的保护作用。胃祥宁颗粒治疗慢性胃炎和消化性溃疡所致胃脘痛临床疗效确切,对乙醇、水杨酸和醋酸等所致的胃炎及幽门结扎导致的消化性溃疡有保护作用,可减少胃酸水平、胃蛋白酶活性,抑制酒石酸锑钾引发的疼痛^[64]。胃祥宁颗粒具有用药方便、不良反应小等优点^[65]。

2.3.5 其他应用 单服女贞药品或结合常规疗法对多种疾病均具有较好的治疗作用。泰脂安胶囊能显著降低患者血栓素 B_2 和血小板聚集率水平 ($P < 0.01$),可预防动脉血栓的形成,具有抗动脉粥样硬化的作用^[66]。动物实验表明泰脂安胶囊可改善高脂血症新西兰雄兔主动脉粥样硬化作用,其机制可能与降低主动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞表达水平 ($P < 0.05$) 有关^[67]。

扶正女贞素片等辅助化疗药物可提高肺结核病患者的治疗效果^[68],扶正女贞素片配合胸腺肽还能降低尖锐湿疣患者的复发率^[69]。扶正女贞素片强化肺结核治疗和预防尖锐湿疣复发可能与增强机体免疫有关,但其具体的作用机制尚不清楚。

3 女贞及其相关上市药品亟需深入研究

3.1 加强女贞相关药物防治疾病的药效确证与机制研究

3.1.1 采用现代科技手段,明确已上市药物防病治病优势与原理 目前中药制剂的研究较多,其防治病种多样,临床疗效确切,但其作用机制尚不明确,因此对于女贞相关的上市药品建议开展系统深入研究。针对其明确的临床适应证,利用网络药理学、分子对接技术等,构建女贞“成分-靶点-通路”网络,为女贞药品的机制研究提供理论依据。结合细胞、动物模型等药效实验,对女贞药品防治疾病的药效进行验证,为女贞药品的安全评价等提供实验依据。

构建血液、尿液、粪便及不同组织的样本前处理方法和基于不同样本的分析方法等,研究女贞在不同组织、器官中吸收、分布、代谢及排泄等药动

学规律。蛋白组学、转录组学及代谢组学等多组学研究用于发现女贞治疗重大疾病的生物标志物,结合血清药化研究,反映生物标志物及其通路中相关成分的含量变化,明确其可能的作用机制。

3.1.2 基于中医理论探讨女贞已上市药物的临床新应用研究 开展在中医理论指导下的以临床疗效为导向的上市中药制剂精准适应症研究,是深入挖掘中药制剂优势的路径之一。如女贞子和女贞叶,二者均入肝经,肝上系于目,肝藏血,主疏泄,血养筋,肝主筋,表明其在上述系统疾病具有良好的应用前景。女贞子膏、女贞子糖浆和胃祥宁颗粒应从女贞子的传统功效着手,参考女贞子的功能主治拓展其潜在的临床适应证。泰脂安胶囊因其为乙醇提取,化学成分多为熊果酸等萜类成分,除防治原发性高脂血症外,可在滋补肝肾等方面开展应用研究。

3.2 加强现有上市药品工艺与质量研究

女贞相关的上市药品,其质量提升和工艺控制仍存在较大的提升空间,尤其是加强女贞中药效成分的挖掘和主要成分的质控等研究,能够有效解决现行国家标准中质控指标单一、缺乏药效成分的含量控制等问题。

3.2.1 构建女贞不同药用部位的质量评价体系 上市药物的有效性、安全性及其质量的优劣离不开对源头的质量控制,因此需要重点关注女贞的质量研究、评价与控制。当前,女贞的质量标准体系尚不完善,其花、树皮、树枝等部位的质量标准尚未确定。针对女贞的不同药用部位,构建其药材、饮片及制剂的指纹图谱,鉴定不同部位的特征性化学成分。对其特征成分进行定性和定量分析,制定女贞不同部位的质控指标,建立女贞不同药用部位的质控标准及该植物的质量评价体系。

3.2.2 构建全面的女贞上市药品的质量评价体系 目前,源于女贞的上市制剂的质量标准存有一定的提升空间,主要体现在质量标准项目较少,不能从整体上表征和控制制剂质量,或检测方法可进行优化提升。胃祥宁颗粒可在现有的质量控制基础上,增加指纹图谱等控制指标,以从整体上全面评估其质量。女贞子膏、女贞子糖浆的质量标准中缺乏定量指标,建议开展指纹图谱研究和指标成分定量研究。女贞涉及的 3 个化学药,其质量标准中均采用滴定法测定齐墩果酸含量,可采用液相色谱法或液相色谱-质谱联用法进行定量分析,也可以采用原位检测、光谱技术等实现这些化药品种质控指标的快

速检测与质量评价。同样, 杂质成分的分析、评价与控制也是重要的研究方向之一。

为系统剖析中药成分与其有效性之间的关系, 采用分子、细胞及动物模型等多种研究方法, 探索女贞及其药物的药效成分。结合女贞不同有效部位(群)及其相关药物的指纹图谱, 明确药物治疗疾病的“谱-效”关系, 挖掘女贞药物的质量标志物, 构建一套全面包含特征成分和药效成分的质量标准。此外, 还要重视从生产过程中引入的潜在质量风险, 加强生产过程的质量控制, 保障最终制剂的产品质量。

3.2.3 构建全流程化的质控体系, 采用过程分析技术, 保障生产过程产品质量 工艺参数和质量参数贯穿于药物制剂形成的整个过程中, 是影响药物制剂质量稳定性、一致性的关键因素。重视中药质量从源头到制剂的传递过程, 实现女贞相关药物生产全流程化的质控系统。建议改进药物的生产参数, 增强药物提取、制备工艺条件等的适用性, 能促进女贞药物生产工艺的稳定性。加强提取、制备等生产过程中工艺参数的控制, 对提升女贞提取物的质量, 降低药物成分的差异性有促进作用。严格监管女贞上市药生产过程中的质量变化, 降低辅料中杂质的含量, 减小实际操控过程中的人为误差、有效成分的流失以及无关杂质的引入等也是保障女贞药物质量的有效措施。

目前常用的过程分析技术, 除了经典的传感技术外, 在线色谱、原位质谱、光谱技术等也越来越多的应用于药物生产全过程, 已初步取得较好的应用效果。运用现代分析技术和在线仪器等, 对原料药的精选、提取、分离、浓缩、纯化、混合、制剂等工艺阶段进行在线/旁线/线内测量和控制。结合主成分分析、多元线性回归、偏最小二乘法、模式识别、大数据分析、专家系统、深度学习等技术, 通过对生产过程中产物的关键质量属性进行评估, 加深对工艺的理解, 优化生产工艺关键工艺参数, 为提高产品质量提供坚实的研究基础。

3.3 女贞具有综合开发价值

3.3.1 常用药用部位的深入开发 女贞常用药用部位为女贞子和女贞叶, 均已有相应的上市药物。其中, 女贞子是以水提取制得的有效部位开发成女贞子膏、女贞子糖浆和胃祥宁颗粒; 女贞叶则以乙醇提取而得泰脂安胶囊。女贞常用药用部位或其单体成分在保健品等行业也具有广泛的应用。熊果酸等

成分在美容护肤方面效果显著, 能有效预防和治疗皮炎^[70]。现已将女贞子提取物应用于动物饲料中, 可增强猪、鸡等动物的消化系统功能、机体免疫力以及调节动物的生长状态^[71]。还研发出了女贞子相关的药酒^[72]、果醋^[73]及饮料^[74]等, 具有良好的开发潜力。

针对女贞子特定的有效组分(群), 可选用适宜的提取分离纯化技术, 获得高纯度的提取物, 便于后续综合开发。如本课题组选用超临界二氧化碳萃取技术获得了女贞子的油脂提取物, 通过动物实验发现其具有良好的保肝护肝、保护胃黏膜等作用, 提示女贞子油具有潜在的成药性。此外, 基于女贞子抗氧化、调节动物生长状态、提高免疫及保护消化系统等作用, 表明其具备开发为大健康产品的良好潜质。

女贞叶具有明目解毒、消肿止咳等功效, 已有报道女贞叶醋酸乙酯提取物对冠心病有明确疗效^[75], 水煎剂可用于炎症的治疗^[76], 女贞叶鲜用可治疗急性痢疾^[77], 外用则具有较好的治疗烧烫伤价值^[78]。针对上述应用, 明确其药效物质基础, 选择合适的提取方式和制剂工艺, 有针对性地进行药物开发。同样, 作为一种绿化植物, 女贞叶还能缓解环境污染问题, 分离分析女贞叶中具有保护环境作用的成分, 有助于推动环保喷雾剂的开发与推广。

3.3.2 非常药用部位的开发与应用 女贞花、嫩枝、树皮、根等部位具有不同的成分和作用, 具备研发为大健康产品的潜力。女贞花具有抗氧化作用, 能抑制皮肤氧化进程, 结合其本身特征香气, 可炼制精油或精制提取物, 用于化妆品和食品防腐剂。基于其抗氧化作用, 还可开发为中药制剂用于压疮的预防和治疗^[79]。氧化应激是导致畜禽生产能力下降和免疫力下降的主要原因之一, 开发女贞花相关的抗氧化剂对动物养殖业具有重要意义^[80]。女贞花具有预防或治疗代谢综合征的作用, 可直接开发为中药代茶饮或提取其药效部位, 用于开发防治代谢综合征的药品。

女贞嫩枝、花等多个部位均具有抗氧化功效, 可开发植物女贞抗氧化的有效部位群, 用于对抗机体在氧化压力引起的器官衰竭、组织氧化等, 如心血管、糖尿病患者的肾脏氧化、肝脏氧化以及头皮毛囊组织在氧化压力下老化进而导致的脱发等^[81-82]。女贞皮抗疟、退热的药效成分有待深入研究, 为治疗疟疾、高烧的药物制剂、复方制剂等提供新思路。

女贞根则可精炼油膏,应用于皮肤烫伤并逐步发展为治疗多种皮肤损伤的医药产品。

4 结语与展望

女贞子作为我国常用大宗药材之一,其基原植物女贞也是中药二次开发重要的研究对象。鉴于植物女贞不同药用部位的潜在应用价值,亟需开展系统和深入研究,实现女贞植物的综合利用和开发。为更好地逐步实现女贞的综合利用,建议优先开展如下研究:(1)采用现代分离分析技术,构建女贞不同药用部位及其上市药品的多维多息指纹图谱,整体表征女贞不同部位质量;(2)系统开展女贞不同药用部位的化学成分研究,阐明其不同功效的药效物质基础,并探索及优化有效组分(群)的制备工艺;既可以为上市药的二次开发提供研究基础,也可为新产品的研发做好储备;(3)针对现有上市药的临床适应证,临床试验与动物实验并行开展,采用多组学与分子生物学等技术相结合的方式,阐明其复杂作用机制,明确其作用优势,实现上市药的精准临床定位,助力打造优质大品种;(4)基于安全性和功效研究,建议全面开发女贞相关的大健康产品,推进其在不同行业及领域的广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yin Z H, Zhang W, Zhang J J, et al. Isolation, purification, structural analysis and coagulatory activity of water-soluble polysaccharides from *Ligustrum lucidum* Ait flowers [J]. *Chem Cent J*, 2017, 11(1): 98.
- [2] 钱士辉, 段金廛, 杨念云, 等. 江苏省地产地道中药资源的生产现状与开发利用 (上) [J]. *中国野生植物资源*, 2002, 21(1): 35-40.
- [3] 李晓蒙, 李显奇, 张德志. 女贞属植物化学成分、药理作用与临床应用研究概况 [J]. *广东药学院学报*, 1997, 13(2): 111-114.
- [4] 宋敏, 封安杰, 郭庆梅. 女贞子化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3064-3068.
- [5] 易跃能, 赵勇, 杨华. 反相高效液相色谱法测定胃祥宁颗粒中红景天苷的含量 [J]. *中南药学*, 2010, 8(1): 36-38.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局国家药品标准 (修订) 颁布件 (批件号: ZGB2013-16) [J]. *中国药品标准*, 2014, 15(5): 392-395.
- [7] 李春雷. 扶正女贞素片与肿瘤 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 1(14): 2848.
- [8] 姚娜, 汪静, 李雪银, 等. 女贞子标准汤剂含量转移率异常原因分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(20): 2522-2526.
- [9] 杨正标, 苏洁, 陈素红, 等. 女贞子不同提取部位对肾阴虚大鼠内分泌系统的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 168-170.
- [10] 王丽, 闫春生, 李勉, 等. 生药女贞叶的鉴别研究 [J]. *广东化工*, 2014, 41(19): 32-33.
- [11] 董远文, 杨希, 石静, 等. HPLC 法测定女贞叶中 5 种三萜类成分含量 [J]. *中药材*, 2014, 37(9): 1620-1622.
- [12] 王者悦. *中国药膳大辞典* [M]. 2 版. 大连: 大连出版社, 2002: 58.
- [13] 程志清, 孟楣. 秦皮伪品女贞皮的生药鉴别 [J]. *时珍国医国药*, 2000, 11(6): 516-517.
- [14] 周剑宁, 欧阳明安. 药用女贞属植物化学成分的研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2003, 15(1): 77-86.
- [15] 谭会颖, 陈文华, 孙晓蕾, 等. 女贞属主要药用植物化学成分研究进展 [J]. *中药材*, 2020, 43(3): 750-757.
- [16] 刘美红, 李帅岚, 张莲, 等. 女贞属植物的化学成分和药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3337-3348.
- [17] 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.
- [18] 许浚, 游飞翔, 袁雪海, 等. 女贞子 HPLC 指纹图谱及多指标成分测定 [J]. *中草药*, 2017, 48(20): 4198-4202.
- [19] 李启照. 女贞树皮的化学成分研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(4): 521-525.
- [20] 纪鑫, 刘晓谦, 肖苏萍, 等. 女贞子中非三萜类成分的定性定量研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(8): 1615-1622.
- [21] *中国药典* [S]. 一部. 2020: 47.
- [22] 郑志慧, 曾凡一, 秦国文, 等. 不同部位女贞中总黄酮含量动态变化研究 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(4): 51-53.
- [23] 姚文红, 李飞阳, 王娟, 等. 女贞花总黄酮测定及对亚硝酸盐清除作用研究 [J]. *青岛农业大学学报: 自然科学版*, 2015, 32(3): 194-197.
- [24] 淳泽利, 朱娅, 陈荣祥. UPLC-ECD 法同时测定不同产地女贞子中 9 种成分的含量 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(8): 305-311.
- [25] 胡雁萍, 赵迪, 李焕茹, 等. UPLC-Q-Exactive Orbitrap 高分辨质谱定量分析不同产地、炮制前后女贞子中 9 种成分的含量 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(8): 1308-1319.
- [26] 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.
- [27] 金芝贵, 金剑, 肖忠革, 等. 女贞子的药理作用及其临

- 床应用进展 [J]. 药学服务与研究, 2011, 11(3): 189-192.
- [28] 童东锡. 女贞叶的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(20): 76-78.
- [29] 童东锡, 陆明深, 邓俊刚, 等. 女贞叶乙醇提取物对鹌鹑高脂血症的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 267-269.
- [30] 王诗环. 女贞子树根皮油膏治疗烧伤的体会 [J]. 蛇志, 1995(1): 49-50.
- [31] 康文艺, 崔丽丽, 马常阳, 等. 女贞花提取物、提取方法及其在制备预防和治疗新陈代谢综合征药物方面的应用: 中国, CN107184658A [P]. 2017-09-22.
- [32] 屠宴会, 高南南. 木樨科女贞属植物主要化学成分及药理作用研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1228-1230.
- [33] 田仁君, 江洪波. 女贞不同生长部位所含抗氧化活性成分研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 56-58.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 张恩户, 于妮娜, 刘敏, 等. 女贞叶提取物及其成分熊果苷祛痰、镇咳作用的实验研究 [J]. 江苏中医药, 2005, 37(11): 69-70.
- [37] 武慧玲, 王胜华, 陈放. 小叶女贞叶片脲酶抑制物质的提取及抑制作用研究 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2010, 47(3): 631-634.
- [38] 黄新苹, 可钰, 冯凯, 等. 女贞子石油醚提取物的化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(13): 984-987.
- [39] 孙燕, 吴迺居, 袁瑞荣, 等. 扶正女贞素提取方法: 中国, CN1025850C [P]. 1994-09-07.
- [40] 化学药品地方标准上升国家标准 [S]. 第六册, 2002: 88.
- [41] 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
- [42] 任伟钰, 郑宜鋈, 张月梅, 等. 当归多糖药理作用的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2484-2487.
- [43] 崔兴义. 齐墩果酸片治疗慢性肝炎远期疗效讨论会在长沙召开 [J]. 中草药, 1986, 17(3): 14.
- [44] 潘庆平, 蔡爱珠. 联苯酸酯、扶正女贞素片联用治疗 HBsAg(+) 者谷丙转氨酶升高 [J]. 海峡药学, 2002, 14(4): 69-70.
- [45] 万晓莉, 谢笑龙, 刘杰, 等. 口服齐墩果酸对 D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(1): 26-29.
- [46] 郭继玲. 泰脂安胶囊治疗肝功能异常的高脂血症患者 38 例疗效观察 [J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(5): 41-42.
- [47] 童巧霞, 吴艳艳. 泰脂安胶囊对大鼠肝纤维化模型的影响 [J]. 医药导报, 2006, 25(10): 991-994.
- [48] 刘胜, 覃秀川, 刘国树, 等. 泰脂安胶囊对原发性血脂异常伴 ALT 轻度升高患者血浆前列环素和血栓素的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2006, 27(1): 28-30.
- [49] 王钧楠, 周永峰, 崔园园, 等. 甘草增强免疫的物质基础及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1844-1850.
- [50] 温晋青, 王玮, 崔婷, 等. 盐酸氨溴索联合橘红片对慢性肺炎血清 visfatin、CRP、TNF- α 的影响及疗效影响因素分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 2017-2021.
- [51] 朱慧琼, 池鸿斐. 齐墩果酸片对于围绝经期综合征免疫功能的改善作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(14): 1491-1493.
- [52] 贾文翠, 张有成. 扶正女贞素片对小儿反复呼吸道感染的免疫学影响及疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(5): 390.
- [53] 文美玲, 莫海云. 扶正女贞素片合并放射治疗鼻咽癌的临床观察 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2003, 31(3): 318-319.
- [54] 孙燕, 袁瑞荣, 吴迺居, 等. 齐墩果酸的促免疫作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 1988, 4(1): 26-31.
- [55] 任润和. 扶正女贞素片和贞芪扶正颗粒对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(4): 291-293.
- [56] 张晶, 李冰冰, 黄敏仪, 等. 基于网络药理学的参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4873-4883.
- [57] 张子臻. 女贞子能降血脂、改善心肌供血 [J]. 中医杂志, 1998, 39(9): 518.
- [58] 伍新林, 李俊彪, 刘奔流, 等. 泰脂安胶囊治疗原发性高脂血症的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(1): 82-84.
- [59] Gao F, Hu X F. Effect of Taizhi'an capsule combined with Simvastatin on hyperlipidemia in diabetic patients [J]. *Chin J Integr Med*, 2006, 12(1): 24-28.
- [60] Luo H Q, Shen J, Chen C P, *et al.* Lipid-lowering effects of oleanolic acid in hyperlipidemic patients [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(5): 339-346.
- [61] 孙雅文, 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
- [62] 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的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(6): 801-806.
- [63] 张晓凤, 薛延团, 张得钧. 植物甾醇保护胃粘膜及抗消化道肿瘤的研究进展 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(5): 2444-2450.
- [64] 漆兰萍. 胃祥宁颗粒的实验研究与临床报告 [J]. 实用

- 医技杂志, 2003, 10(2): 154.
- [65] 常中凡, 周波, 杨祚茶. 胃祥宁清除幽门螺旋杆菌感染 30 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(6): 368-369.
- [66] 尹义军, 金道群. 泰脂安胶囊对血脂的调节作用及其对血小板聚集功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 863-865.
- [67] 段书, 邓平, 赵水平, 等. 泰脂安对高胆固醇血症兔血脂和主动脉内膜中巨噬细胞的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(6): 471-473.
- [68] 何汉林. 香菇多糖、扶正女贞素提高复治肺结核疗效的观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 2001, 23(1): 21-22.
- [69] 林克. 扶正女贞素片联合胸腺肽预防尖锐湿疣复发的临床分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(10): 875-876.
- [70] 田澍, 顾学芳, 张其平, 等. 高效液相色谱法测定化妆品中熊果酸的含量 [J]. 日用化学工业, 2007, 37(4): 268-270.
- [71] 洪玲玲, 印遇龙, 肖定福. 女贞子的生物学功能及其在畜禽生产中的应用 [J]. 动物营养学报, 2020, 32(8): 3489-3495.
- [72] 戴一, 宋祖荣, 夏莲凤, 等. 女贞子酒抗氧化活性及相关成分浸出率测定 [J]. 食品与发酵工业, 2014, 40(11): 154-159.
- [73] 杜国军, 吴玲, 王晓杰, 等. 女贞子、黄芪、甜菜复合果醋的研制 [J]. 中国调味品, 2022, 47(2): 108-111.
- [74] 李丽红, 梁瑞锋, 吴善源, 等. 女贞子饮料工艺研究 [J]. 饮料工业, 2013, 16(12): 28-30.
- [75] 陈立新, 刘一玲. 女贞叶注射液的制备 [J]. 医院药学杂志, 1982(4): 32-33.
- [76] Czerwińska M E, Granica S, Kiss A K. Effects of an aqueous extract from leaves of *Ligustrum vulgare* on mediators of inflammation in a human neutrophils model [J]. *Planta Med*, 2013, 79(11): 924-932.
- [77] 瞿发林, 丁青龙, 范碧亭, 等. 湿热痢的中医药治疗近况及其展望 [J]. 南京中医学院学报, 1994(1): 60-61.
- [78] 陆寿耆, 杨公华, 葛定球. 女贞叶治疗烧烫伤 [J]. 新医学, 1980, 11(2): 91.
- [79] 陈赟, 张广清, 钟印芹, 等. 抗氧化作用机制在预防和治疗压疮中的应用进展 [J]. 江西中医药, 2015, 46(2): 65-67.
- [80] 陈宝江. 植物提取物缓解动物氧化应激应用研究进展 [J]. 饲料工业, 2021, 42(10): 1-5.
- [81] 赵小敏, 瞿欣. 氧化压力与头发老化的相关性研究进展 [J]. 中国美容医学, 2020, 29(1): 166-170.
- [82] 苏海翔. 氧化压力损伤标志物与心血管疾病和糖尿病的辅助诊断现状 [J]. 甘肃医药, 2012, 31(5): 321-327.

[责任编辑 赵慧亮]