· 综 述 ·

栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展

陈 榕,何梓炫,颜 烨,郑博瀚,黄小红*,林昭妍* 福建农林大学 兽医中药与动物保健福建省重点实验室,福建 福州 350002

摘 要:栀子 Gardeniae Fructus 是茜草科植物 Gardenia jasminoides 的果实,属于药食同源中药,其使用范围广、用量大,具有许多显著的药理作用。国内外研究表明栀子提取物具有抗炎、抗血栓、抗病毒、抗肿瘤等功效,且对肝脏、胃肠道、心血管、神经、软组织都具有保护作用;然而毒性研究提示栀子的某些提取物有损伤肝、肾、肠道的风险,且具备基因毒性。通过对栀子的相关文献资料进行归纳总结,从化学成分、药理作用、毒性作用、机制研究及临床应用等方面阐述栀子及其主要化学成分的生物活性和毒性研究,同时对栀子未来的研究进行展望,为栀子的相关研究和开发提供参考。

关键词: 栀子; 栀子提取物; 环烯醚萜类; 栀子苷; 京尼平; 抗炎; 肝肾毒性

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2023)18 - 6092 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.027

Research progress on pharmacological and toxic effects of *Gardeniae Fructus* and its main components

CHEN Rong, HE Zi-xuan, YAN Ye, ZHENG Bo-han, HUANG Xiao-hong, LIN Zhao-yan

Fujian Key Laboratory for Integrated Chinese Traditional Veterinary Medicine and Animal Healthcare, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China

Abstract: Zhizi (Gardeniae Fructus) is the fruit of Rubiaceae plant Gardenia jasminoides. It is known as a Chinese medicine which has the homology of medicine and food with wide application and large comsumption, meanwhile, it has excellent pharmacological effects. Recent studies over the world have focused on the anti-inflammatory, anti-thrombotic, anti-viral and anti-tumor advantages of Gardeniae Fructus extracts, and the protective effects of Gardeniae Fructus extracts on liver, gastrointestinal tract, cardiovascular, nerve and soft tissue have also been confirmed. However, toxicity studies have suggested that some ingredients of Gardeniae Fructus are risky to liver, kidney and intestinal health, and genotoxicity occurs to some extent. This paper elaborated the biological activity and toxicity of Gardeniae Fructus and its main chemical components from the aspects of chemical composition, pharmacological effects, toxic effects, mechanism research, and clinical applications by summarizing the relevant literature of Gardeniae Fructus. Meanwhile, the future research of Gardeniae Fructus was looked ahead, which provided references for the research and application on Gardeniae Fructus.

Key words: Gardeniae Fructus; Gardeniae Fructus extract; iridoids; geniposide; genipin; anti-inflammation; hepatorenal toxicity

栀子 Gardeniae Fructus 为茜草科植物栀子 Gardenia jasminoides Ellis 的干燥成熟果实,栀子花 呈白色或黄色且芳香浓郁,果实为黄色或橙红色,形状呈卵圆形或长圆形[1]。世界上的栀子品种大约

有 250 种,在中国主要分布在江西、湖南、福建、 浙江等省。栀子最早记载于《神农本草经》,具有 泻火除烦、清热利尿、凉血解毒之功效,可到达心、 肺、三焦的经络,用于热病心烦、黄疸尿赤、血淋

收稿日期: 2023-04-08

基金项目: 2021 福建省科技厅重大专项专题项目(2021NZ029008)

作者简介: 陈 榕 (1997—), 女,博士研究生,研究方向为兽医中药与动物保健。E-mail: 917562533@qq.com

*通信作者: 黄小红(1966—),女,教授,博士生导师,从事兽医中药与动物保健研究。E-mail: 984158392@qq.com

林昭妍 (1993—), 女,讲师,从事兽医中药与动物保健研究。E-mail: Lynn_1209@qq.com

涩痛、血热吐衄、目赤肿痛、火毒疮疡、外治扭挫伤痛。目前,通过化学提取技术已在栀子中分离出多种成分,且现代研究发现栀子的一些成分具有抗糖尿病^[2]、抗炎^[3]、抗抑郁^[4]、抗氧化^[5]、保肝利胆^[6]、舒缓镇静改善睡眠^[7]、治疗扭挫伤等效果^[8]。栀子主要化学成分的开发与应用已经涉及到医药、食品添加剂、染料、观赏植物的栽培、防腐剂和新药等方面,且近年来相关产品数量逐渐上升,我国备案的栀子相关保健品已有 80 余种,国内外对栀子活性成分的研究也有所增加。同时,栀子及其相关成分的毒性也需引起关注。因此,本文对栀子的

相关成分及其药理、毒性作用进行综述,为栀子及 其成分的深入研究与利用提供参考。

1 化学成分

栀子中可以分离提取出多种有效成分,且被广泛应用于食品着色剂、中成药或保健品的生产等领域。其化学成分主要包括环烯醚萜类、单萜苷类、二萜类、三萜类、挥发油、有机酸酯类、黄酮类、多糖及微量元素等^[9](图 1)。果皮中主要为栀子苷、去乙酰车叶草酸甲酯和藏红花苷 I,果仁中以栀子苷、京尼平龙胆双糖苷和藏红花苷 I 为主^[10]。其中针对栀子苷、京尼平、藏红花素的研究较多。

图 1 栀子主要成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of main components of Gardeniae Fructus

1.1 萜类成分

从栀子中提取分离得到的萜类物质包括环烯醚 萜类、单萜、二萜、三萜等。

环烯醚萜类包括 4 大类型,即环烯醚萜烷类、环烯醚萜苷类、环烯醚萜二缩醛酯类、裂环烯醚萜苷类^[11]。且都具有极大的药用价值。市售栀子对照品有一半以上是环烯醚萜苷类成分^[12],栀子苷作为环烯醚萜类成分中既是质控的指标成分又是活性成分的代表。

单萜苷类化合物主要以单环单萜及其苷类为主,是医药、仪器和化妆品工业的重要原料[13]。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[14]。除了染色应用外,藏红花提取物具有抗肿瘤[15,16]、心血管保护作用[17-18]、神经保护作用[19]。三萜类成分有熊果酸、铁冬青酸、

栀子花乙酸等多种化合物[20]。

1.2 有机酸酯类成分

栀子中的有机酸类是苯丙酸衍生物与奎宁酸形成的酯, He 等[21]采用在线高效液相色谱法联用 2,2-联氨-双(3-乙基苯并噻唑-6-磺酸)二胺盐法、高效液相色谱-二极管阵列检测器和液相色谱-质谱联用法分析进行筛选和鉴定栀子果实提取物(Gardenia fruit extract, GFE)中的自由基清除剂,鉴定出多种化合物如绿原酸(3-咖啡酰奎宁酸)、隐绿原酸(4-咖啡酰奎宁酸)、新绿原酸(5-咖啡酰奎宁酸)、异绿原酸 B(3,4-二咖啡酰奎宁酸)、异绿原酸 B(3,4-二咖啡酰奎宁酸)、异绿原酸(4,5-二咖啡酰奎宁酸)、槲皮素-3-芸香糖苷,并发现咖啡酰奎宁酸、二咖啡酰奎宁酸和 4-芥子油基-5-咖啡酰奎尼酸是GFE 中的主要自由基清除剂。多项研究表明,绿原

酸具有许多重要的生物活性,如抗氧化^[22]、抗炎抗菌^[23-25]、降糖调脂^[26-27]、心肌保护^[28-29]、抗突变抗癌^[30-31]等作用,其作为多种中药复方制剂的主要活性成分,已广泛应用于医药、食品、医疗保健和化学工业等领域。

1.3 其他成分

栀子中除了上述成分外,还具有挥发油、多糖、黄酮、多酚等功能成分。栀子挥发油具有杀菌消炎、抗氧化、清除自由基、抑制突变和抗肿瘤等功效^[32],是兼备许多新功能的实用性木本油。栀子多糖是从栀子果实中提取的一种水溶性多糖,质量分数约为3%^[9],主要由 L-鼠李糖、L-岩藻糖、L-阿拉伯糖、D-葡萄糖及 D-半乳糖按一定比例组成^[33]。栀子多糖的相关研究内容涵盖栀子多糖的提取、分离纯化、基本性质及免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、降血糖等方面^[34-36]。黄酮的质量分数约为 3.23%^[37],多酚的质量分数约为 1.70%^[9],大量研究表明黄酮、多酚类成分具有抗氧化、清除自由基、抗炎、治疗心血管功能障碍^[38-40]、抵抗神经退行性病变^[41]、癌症预防^[42-43]等功效。

2 药理作用

现代药理研究表明,栀子及其主要成分在抗炎、肝脏保护、心血管系统保护、胃功能保护、神经保护、软组织保护、抗病毒、抗肿瘤等方面皆具有一定的作用与开发潜力,在实际应用中,药食两用的栀子既可以作为治疗上述方面疾病的药物,也可以研发相应保健品。虽然在众多研究中,栀子的水、乙醇提取物均展现出良好的药理作用,但其中起效的关键物质仍不明晰,未来对栀子药效的研究更倾向于其潜在活性成分研究,为栀子产品的开发和应用奠定基础。

2.1 抗炎作用

栀子是具有清热降火功效的传统中药,宏观上能够改善"红、肿、热、痛"的炎症表现,其优异的抗炎效果已被多项研究证实,其抗炎机制与多种炎症信号通路相关。

栀子的水和乙醇物提取物可通过调节鼻上皮细胞的2型炎症反应,改善卵白蛋白诱导的变应性鼻炎小鼠行为、血清细胞因子水平、免疫细胞计数和组织病理学标志物水平,这些提取物通过解偶联蛋白2和骨膜素显著降低了线粒体活性氧的产生[44]。栀子的水提取物可改善蛙皮素诱导的慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)中的胰腺水肿和炎性细胞

浸润,增加了胰腺腺泡细胞的存活率,并减少了胰腺纤维化和胰腺星状细胞的活化,且提取物通过抑制 CP 发生期间的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun Nterminal kinase,JNK)和细胞外调节蛋白激酶,改善CP 和胰腺纤维化的严重程度^[45]。栀子的乙醇提取物通过抗氧化途径减轻反流性食管炎的炎症反应,且能够通过活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase,MAPK)相关信号通路及核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)通路降低炎症蛋白的表达,从而保护食管黏膜^[46]。在脂多糖诱导炎症的小鼠小胶质细胞中,栀子的水提取物呈剂量相关性抑制 JNK2/1 和 p38 MAPK 磷酸化,降低环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)的表达,也表现出抗炎的生物活性^[47]。

在消化系统疾病中,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)的激活在上皮屏障功能中起关键作用。Xu等[48]研究发现,在三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠中,给予栀子苷治疗能够改善结肠炎和相关症状,抑制大鼠结肠中炎症因子的释放和中性粒细胞浸润,并呈剂量相关性增加人结肠癌 Caco-2 细胞中跨上皮电阻,改善脂多糖诱导的内皮屏障功能障碍;体外研究结果显示 NF-κB、COX-2、诱导型一氧化氮合酶和调节磷肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)表达下调,表明栀子苷通过抑制 AMPK 介导的 MLCK 通路对抗结肠炎诱发的肠道炎症和肠道上皮屏障功能紊乱。

综上, 栀子及其主要成分具有较好的抗炎效果, 其抗炎机制与调整细胞内代谢、影响细胞外炎症信 号传导相关, 栀子不仅能抑制炎症反应, 还能通过 增强机体的抗炎、抗氧化能力, 从而削弱炎症的不 良作用。探索栀子对不同炎症信号通路的影响, 阐 明栀子及其成分在炎症中的具体作用将成为未来的 研究趋势。

2.2 肝脏保护作用

肝脏是集免疫、代谢、解毒、消化等功能的重要器官。我国是肝胆疾病高发国家^[49]。因此,保肝利胆对提升人类健康水平具有重要意义。多项研究均表明栀子具有良好的护肝作用,其护肝机制主要与其抗炎、抗氧化能力相关,因此,栀子有望开发成为护肝药物、保健品,或作为肝脏疾病的辅助药物进入市场。

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver

disease, NAFLD) 是一种引起肝严重损害的高发疾 病。栀子苷能够缓解 NAFLD 诱导的氧化应激和炎 症,病理学结果显示: 经栀子苷治疗后,肝脏结构 恢复正常,炎症细胞聚集减少;而其抗氧化应激和 抗炎能力主要依赖于上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和 调节 AMPK/磷脂酰肌醇 3-激酶/哺乳动物雷帕霉素 靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信 号通路的蛋白表达,从而抑制 mTOR 及其相关蛋白 的磷酸化[50]。AMPK 信号通路在 NAFLD 的发生和 发展具有重要作用, 而栀子能够以多成分、多靶点、 多途径的方式作用于该通路,调节肝脏脂质的合成 与代谢、抑制氧化应激和炎症反应、改善胰岛素抵 抗,为 NAFLD 的治疗和新药的研发提供新思路[51]。 但是,目前关于 NAFLD 的研究主要集中在大鼠细 胞系,相关的临床研究尚匮乏。因此,栀子如何通 过 AMPK 进行 NAFLD 的防治,后续应开展临床研 究验证和分析。

藏红花素作为栀子的活性成分,被证实具有缓解脂肪肝所致的肝损伤作用,其抗氧化效果显著。在一项研究中,连续 4 周给雄性 Wistar 大鼠饲喂含不同剂量藏红花素的高脂肪饲料,结果显示,藏红花素可改善肝组织损伤标志物和脂质过氧化产物,通过其抗氧化能力缓解高脂饮食引起的大鼠肝脏脂肪变性[52]。

栀子还能够有效改善胆汁阻塞,其成分栀子苷 通过调节负责胆汁酸稳态的酶和转运体,减轻 α-萘 基异硫氰酸酯诱导的大鼠肝毒性和胆汁淤积^[53]。但 是栀子对胆汁淤积引起的肝脏炎症的保护作用机制 尚未明确阐明,陈浩等^[54]利用网络药理学对栀子抗 胆汁淤积作用的机制进行分析,结果显示栀子通过 参与调控急性炎症反应、活性氧代谢正调节、一氧 化氮合成代谢生物过程及细胞色素 P450 对外源化 合物的代谢、核受体转录、血小板糖蛋白激活级联 和血小板活化等通路起到抗胆汁淤积作用。

栀子还具有改善肝纤维化的潜力。研究表明,在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化小鼠模型中,栀子果实对肝细胞具有抗氧化、抗炎症作用,且其功效与AMPK及沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1,SIRT1) 信号通路相关^[55]。因此,栀子有望成为未来肝纤维化患者的临床治疗药物。

结合目前肝胆疾病高发、对保肝药物的需求不 断增长的现状, 栀子的肝脏保护作用在药物开发层 面具有良好的前景。结合目前有关于栀子对肝脏保护作用的研究,分析其保肝利胆的可能机制为^[56]: (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 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。基于肝脏的生理功能复杂,更多、更具体的护肝机制还需进一步研究阐明,栀子中各成分的护肝能力也有待研究进行对比分析。

2.3 心血管保护作用

《中国心血管健康与疾病报告 2021》指出,我国心血管病患者已达 3.3 亿,而随着人口老龄化进展,心血管患病率将会进一步升高。因此,通过药物和饮食改善患病或高危人群心血管健康尤为重要。多项研究表明,栀子对心血管具有保护作用,这些研究主要集中在心肌细胞保护和抗血栓 2 方面。

心肌细胞的数量与功能和心脏机能密切相关,心肌细胞损伤出现在许多心肌病、心力衰竭的病程中,心脏缺血再灌注造成的损伤也伴随着心肌细胞的凋亡。栀子对心肌细胞具有保护作用,研究发现,栀子苷可通过上调 miR-145 减轻脂多糖诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞损伤 [57]。栀子苷可通过激活 AMPKα,抑制活性氧的产生与积累,从而阻断 NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性体介导的心肌细胞凋亡,改善败血症小鼠的心脏功能 [58]。此外,栀子多糖也可通过调控 miR-141-3p 和 Kruppel 样因子 6 抑制脂多糖诱导的 H9c2 细胞凋亡和炎性因子释放,对心肌细胞产生保护作用 [59]。

血管内皮细胞可以合成、分泌多种抗血栓物质,在血流凝固和纤维溶解系统中起重要作用,内皮细胞的损伤和生长衰退会引起动脉硬化和血栓形成,因此,刺激内皮细胞生长在心血管健康领域具有重要意义。Kaji等[60]发现栀子果实的水提取物可通过增加成纤维细胞生长因子,选择性刺激内皮细胞增殖,提示栀子可预防动脉硬化和血栓形成。Wang等[61]研究发现口服栀子环烯醚萜苷类成分50和100mg/kg可显著预防胶原蛋白诱导的血小板聚集,抑制效果与阿司匹林相似,提示其抗血栓活性可能是由于抗血小板聚集所致。王欣等[62]通过研究栀子水提取物的抗血栓作用,发现各剂量组对出血时间、凝血时间均有延长作用,可以显著降低动静脉旁路血栓模型及三氯化铁诱导的颈动脉模型的血栓质量,降低二磷酸腺苷诱导后的血小板聚集

率, 说明栀子抗血栓作用机制与内源性凝血系统、 凝血过程第3阶段及血小板功能有关。血管性血友 病因子(von willebrand factor, vWF)是血小板黏 附和聚集的必要蛋白[63],有研究表明栀子提取物 可进入血管内皮细胞,使 P-选择素易位, vWF 释 放减少,从而抑制血小板的聚集[64-65]。Suzuki 等[66] 研究发现, 京尼平和栀子苷在体内通过抑制磷脂酶 A2 的活性抑制血小板聚集而具有抗血栓作用,但 不能抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集。京尼平作 为一种天然交联剂,通过氢键和共价交联进行凝胶 化,其抑制胶原蛋白诱导的血小板聚集的另一原因 可能是其与胶原蛋白具有很强的交联能力[67]。藏 红花素也可以抑制血栓形成,在细菌内毒素诱导的 弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC) 兔模型中通过抑制凝血因子 FXa, 改善 DIC 相关的止血指标,缓解肾小球中的 纤维蛋白沉积[68]。

综上,栀子可通过其抗炎、抗氧化作用为心肌 细胞提供保护,从而改善心脏功能。同时,栀子可 通过保护血管内皮细胞、抑制血小板聚集达到抗血 栓的效果。其对心血管的保护作用有望为治疗、预 防心血管疾病提供研究启发。

2.4 胃肠道保护作用

近年来,抗血小板药物阿司匹林、氯吡格雷药物得到了广泛的应用,但其不良反应仍不可忽视。阿司匹林引起胃刺激和内出血;氯吡格雷可导致胃痛、消化不良、便秘或腹泻和严重内出血。而栀子提取物在治疗或预防急性或慢性胃炎、胃溃疡或功能性消化不良、对胃肠道的不良反应中也表现出良好的效果。

京尼平和熊果酸可抑制盐酸/乙醇诱导的胃损伤,显示了其酸中和能力、抗氧化活性和对幽门螺杆菌生长的抑制作用,此外,对人胃腺癌 AGS 和 SUN638 细胞具有抑制作用 $[^{69}]$ 。Sohn 等 $[^{70}]$ 评估了京尼平对胃分泌和酸中和的影响,发现京尼平具有降低胃酸体积和总酸排出量的作用,且京尼平通过抑制质子泵 $[^{4}]$ $[^{4}]$ $[^{4}]$ $[^{4}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^{5}]$ $[^$

肠道微生物群被认为是健康的关键调节因素之一,研究表明栀子可能会对肠道菌群产生积极作用,

从而调节胃肠道功能。Chang 等[71]研究表明多种益生菌联合栀子混合日粮(混合组)可降低盲肠大肠杆菌和产气荚膜梭菌的水平;与其他组相比,混合组肉鸡的盲肠总短链脂肪酸浓度升高,回肠绒毛高度/隐窝深度的值增加,说明此混合日粮对肉鸡肠道菌群组成、代谢物及肠道形态均有一定的促进作用。肠道微生物群与特应性皮炎的发病和严重程度有关,Kim等[72]通过使用抗生素在肠道中创造无微生物组环境,发现栀子给药2周可缓解2,4-二硝基氯苯诱导的皮肤炎症反应,减轻了肠道的组织学损伤,使肠道中的微生物群组成恢复到正常状态,增加白细胞介素-17的肠道表达,提示栀子治疗特应性皮炎的潜在机制不仅可通过影响免疫细胞的炎症反应,还可通过改善肠道微生物组谱来发挥其作用。

栀子能够通过直接抑制胃酸排出和间接改善肠 道菌群的方式保护胃肠道,因此,栀子既可以单独 作为改善胃肠道功能的药物或保健品,也可以与其 他具有胃肠道不良反应的药物进行配伍使用。且栀 子作为饲料添加剂,对动物生产性能指标提升已有 相关报道[73],其对于肠道的积极作用是值得肯定 的。但是,其对胃肠道保护的机制研究仍不全面, 还亟待未来的研究阐明。

2.5 中枢神经保护作用

中枢神经系统的病变是目前医学研究的难点之一,中枢神经系统受损后恢复困难,严重影响人类的健康水平和生活品质。传统中医认为: 脑为奇恒之府,脑为髓之海,将中枢神经系统视为一个综合运行的整体,与中药整体调节、多靶点作用的特点相呼应,在临床实践中取得了较好的效果[74]。目前,已有多项研究论述了栀子的神经保护活性,其对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)[75]、帕金森病[76]、抑郁症[77]等具有显著的治疗效果。

AD是一种以神经纤维缠结和淀粉样斑块为特征的神经退行性疾病,神经原纤维缠结的主要成分是异常磷酸化的 tau 蛋白。Li 等[78]发现京尼平通过下调细胞周期素依赖蛋白激酶 5 和糖原合成酶激酶-3 β 的表达抑制 tau 磷酸化,并通过 SIRT1/肝脏激酶 B1/AMPK 信号通路激活 tau 蛋白过表达细胞中的 mTOR 依赖性自噬。此外,京尼平通过蛋白激酶 RNA 样内质网激酶/真核启动因子 2α (eukaryotic translation initiation factor 2α , eIF 2α) 信号通路,降低 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein,A β)和 tau 蛋白的产生,这在 AD 的治疗中具有决定性作用,因

此, 京尼平具有治疗或预防 AD 的巨大潜力。

在缺血性脑损伤中,栀子苷具有抑制活性氧、提高超氧化物歧化酶活性、抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)和抗胆碱酯酶活性、保护海马CA1区和脑皮质的作用^[79]。这些生物活性包括缓解线粒体功能障碍、抗氧化、凋亡调节和抗炎,与NF-кB、MAPK、AMPK等多种信号通路相关^[80]。

胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1,GLP-1)及其受体 GLP-1R 的激动剂 extendin-4 对中枢神经系统具有保护作用^[81]。Liu 等^[82]发现栀子苷作为一种 GLP-1R 激动剂,可以在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中通过 MAPK 通路激活核糖体 S6蛋白激酶的转录,调节参与血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)和 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)抗氧化蛋白的表达,从而防止PC12 细胞的氧化损伤。

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)的表达受到多种信号通路的调控,包括环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein,CREB),这是参与抑郁和抗抑郁反应中研究最多的转录因子之一,是神经系统中多种细胞内信号通路的重要调节因子[83-84]。CREB 磷酸化受蛋白激酶 A (protein kinase A,PKA)的控制,此二者在控制抑郁症中具有重要作用。研究表明,栀子油可通过调控 PKA/CREB/BDNF 信号传导,改善抑郁的行为表现[85]。此外,栀子中藏红花素可呈剂量相关性改善胆碱能系统功能障碍、抑制氧化应激和神经炎症,缓解 A β_{25-35} 诱导的小鼠记忆和认知能力损伤[86]。

在中枢神经系统疾病方面,中药相比于化学药 具有明显的优势和良好的应用前景,中药不仅可直 接作用于中枢神经细胞,还能从损伤微环境和整个 机体的调理上促进神经系统的修复,且具有安全性 强、不良反应低等特点。基于栀子在中枢神经保护 研究上的优异表现,栀子具有发展成为治疗中枢神 经系统疾病药物的潜力,但目前的研究还集中于探 索栀子针对中枢神经系统本身的保护性,未来应结 合"多途径、多环节、整体调控"的中医理论思想, 全面整合分析栀子的神经保护功能。

2.6 软组织保护作用

栀子提取物优异的抗炎作用可减少炎症细胞因 子的产生、调节免疫力,目前已被用于治疗软组织 损伤相关疾病。

Chen 等[8]发现栀子苷具有良好的肿胀缓解作 用,可通过促进韧带成纤维细胞增殖和促进胶原蛋 白的合成,改善韧带损伤[87]。Nguyen等[88]发现栀子 苷通过 Nrf2/HO-1 信号通路调节柴油机尾气颗粒物 (diesel exhaust particles, DEP)诱导的人永生化角质 形成 HaCaT 细胞中 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、Bcl-2 和细胞色素 C 的 表达,抑制细胞内活性氧的产生和细胞凋亡。栀子 苷能够增强紧密连接蛋白(occludin)在 HaCaT 细 胞中的表达,降低 8-羟基脱氧鸟苷和 Bax 的表达, 说明栀子及其主要成分的抗氧化和抗凋亡活性是其 修复 DEP 引起的皮肤损伤的重要机制。栀子不仅在 内服上具有软组织保护功效,也可制成外用药使用。 栀子粉末与面粉和水混合制成的栀子果实软膏是治 疗瘀斑的传统药物,有助于伤口的愈合[89]。含有京 尼平的栀子水凝胶在大鼠瘀斑模型中, 对瘀斑的溶 解也有显著疗效[90]。

在软组织保护方面,栀子的内服外用功效都得到了研究证实,进行更全面的机制研究和临床实验, 开发相应的药物成为未来的发展趋势。

2.7 抗病毒作用

栀子的抗病毒活性主要体现在 2 个方面: (1) 直接阻断病毒的复制过程抗病毒; (2) 发挥其抗炎 效果,降低病毒感染后的机体不良反应。

Lin 等^[91]构建了肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71) 和脑心肌炎病毒(cerebromyocarditis virus, EMCV) 双顺反子载体,使用栀子研磨粉或栀子苷处理 24 h,结果显示栀子研磨粉和栀子苷对 EV71和 EMCV 的翻译均有抑制作用,导致病毒活性显著降低,但其分子机制仍需进一步探究。

栀子具有良好的抗炎作用,在病毒引发的炎症 反应中也得以体现,京尼平通过抑制病毒复制周期, 显著降低感染轮状病毒后的小鼠腹泻发病率及粪便 病毒脱落率,减轻病毒对肠道上皮的破坏,下调感 染轮状病毒的 Caco-2 细胞中一氧化氮合酶和促炎 因子表达,对轮状病毒引起的感染和结肠炎具有预 防和治疗作用[92]。

Guo 等^[93]探究了环烯醚萜苷对甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 几种亚型的作用,发现环烯醚萜苷对流感病毒 A/FM1/47 诱导的犬肾上皮连续 MDCK 细胞病变效应表现出最高的活性,环烯醚萜苷 25.00、12.50、6.25 mg/mL 可显著抑制流感病毒 A/FM1/47 的复制,降低被感染小鼠肺指数、

病毒滴度、 M_2 蛋白表达和 MDCK 细胞的早期凋亡率。环烯醚萜苷 25.0、12.5 mg/mL 可改善流感病毒诱导的细胞内 pH 值,在感染后抑制 Ca^{2+} 升高。其抗病毒作用可能与在流感病毒复制周期融合和脱壳过程中抑制细胞内酸化和 Ca^{2+} 内流有关。双链 RNA 激活的蛋白激酶(double stranded RNA activated protein kinase,PKR)的激活蛋白(RKR activating protein,PACT)作为宿主因子通过与 IAV 聚合酶相互作用激活 I 型干扰素(interferon-I,IFN-I)反应,环烯醚萜苷处理抑制了 IAV 诱导的 PACT 和 $EIF2\alpha$ 磷酸化的过度激活,因此推测其抗 IAV 作用与中断 IVA 和 PACT 间的相互作用,或防止依赖 PACT 而过度激活的 IFN-I 抗病毒反应有关[94]。

综上,栀子及其成分具有一定的抗病毒能力,栀子抗病毒的过程中也体现了中药的整体调节作用,栀子的抗炎、抗氧化能力缓解了病毒感染引发的不良效应,同时,栀子可通过提高机体免疫力从而抵抗病毒入侵,对病毒起预防作用。但其抗病毒机制还需更深入的研究来阐明。

2.8 抗肿瘤作用

肿瘤是目前人类健康的重大威胁之一,也是医学上尤为关注的主题。相比于化疗药物,中药及其提取物的抗肿瘤优势在于安全性较高、不良反应较小,具有长期使用的潜力,但目前具有靶向作用的有效中药成分仍在不断探索。研究表明,栀子提取物可诱导多种肿瘤细胞发生细胞周期停滞和凋亡,从而达到抗肿瘤的效果。Lee 等[69]使用栀子乙醇提取物 0.5 mg/mL 与 2 种胃癌细胞共孵育处理,结果显示栀子可抑制胃癌细胞活力。另一项研究表明栀子中藏红花素可以损伤恶性人横纹肌肉瘤 RD 细胞,且呈剂量相关性,而对正常非洲绿猴肾 vero 细胞无毒性作用[95]。

京尼平能显著抑制人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖,京尼平处理的 HeLa 细胞周期阻滞在 G₁ 期;在京尼平治疗 24 h 后,JNK、p-Jun、p53 和 Bax 蛋白表达呈剂量相关性增加: JNK 的激活可能导致p53 蛋白水平的增加,进而导致 Bax 蛋白的积累,最终诱导细胞凋亡,提示京尼平具有作为抗癌药物的潜质^[96]。由于京尼平是一种优异的交联剂,这有利于未来开发相关的纳米递药制剂,以提高其疗效和靶向性。

目前对栀子抗肿瘤的研究还停留在细胞层面, 更深入的机制探究及动物实验、临床试验仍需进一

步研究。

3 毒性研究

栀子归心、肺、三焦经,心与肝经络相连,而肺与大肠相表里,肾与三焦相通。《本草经疏》指出: "栀子禀至苦大寒之气,苦寒损胃而伤血,凡脾胃虚弱者忌之,血虚发热者忌之。"说明自古以来,我国对于栀子具有胃肠道损伤和肝肾毒性就有所认知。现代毒理学研究表明,栀子每种成分的毒性特征和产生机制均有所差异。对栀子毒性作用的控制可以从以下方面进行考量: 对栀子产品工艺路线中所涉及的具有毒性杂质来源进行评估,分析其合成路线中在起始物料、试剂、溶剂中是否也存在毒性成分;对评估出来的成分根据是否存在致癌性或是否存在警示结构进行分类;在临床试验期间确认栀子的最佳给药量;根据栀子中存在的毒性成分,论证不同成分毒性杂质残留限度,设定合理的阈值,对毒性成分开发更加具有针对性的分析检测手段。

3.1 肝脏毒性

栀子水提物、醇提物、栀子苷均具有不同程度的肝毒性[97-98],但仅在超过规定剂量时才会诱发严重的肝毒性。王清然等[99]将栀子水提取物 3、10、30 g/kg ig 于大鼠,在不同时间点观察其对大鼠肝毒性的作用,发现栀子肝毒性呈量-效-毒 3 者相互依赖。Tian 等[100]研究也显示栀子苷小剂量短期给药并不会造成肝损伤,而栀子苷 100 mg/kg 给药 26 周可导致明显的肝损害。

关于产生毒性的具体成分,部分研究者认为栀子的主要药理成分栀子苷,也有研究者认为栀子苷 经过肠道菌群代谢生成的京尼平是栀子肝毒性的主 要原因。王晓慧等[101]研究发现,京尼平所致肝毒性 强于栀子苷,而京尼平苷在体内呈现的肝毒性可能 与其水解为京尼平有关。

在肝毒性机制方面,李春楠^[56]发现栀子水提物对肝细胞的毒性高于醇提物,转录组学结果显示其在细胞转导、代谢、氧化还原等方面存在基因转录差异,因此栀子的肝毒性机制与激活炎性通路,降低抗氧化应激,进而促进细胞凋亡有关。Yamano等^[102]发现低浓度的京尼平可发生葡萄糖醛酸化反应,进而进入胆汁排泄,非蛋白巯基在解毒中发挥重要作用,而京尼平浓度过高时葡萄糖醛酸饱和,京尼平通过与谷胱甘肽和半胱氨酸结合,降低肝脏中非蛋白质巯基的含量,因此产生了肝毒性。

京尼平在体内进一步转化为京尼平二醛,京尼

平二醛与肝脏蛋白的共价结合被认为是栀子肝毒性 发生的有效路径。京尼平引起的肝损伤发病机制复杂,尚未完全阐释清楚,其产生肝毒性的机制可能 是[103]: (1) 影响胆汁酸的代谢与转运,造成肝脏中 胆汁酸代谢异常; (2) 引起药物代谢酶异常; (3) 激活转录因子、NF-κB 和 MAPK 等通路,诱导氧化 应激和线粒体损伤导致细胞凋亡/坏死,造成肝细胞 损伤; (4) 通过代谢生成反应性中间体与肝脏蛋白 通过共价键结合而损伤肝脏。

值得一提的是, 在急性肝毒性模型中, 栀子可 显著降低大鼠肝脏还原态谷胱甘肽水平,但对还原 态和氧化态谷胱甘肽的比例无影响。栀子通过刺激 谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S transferase, GST) 的活性,并促进 GST M₁ 和 M₂ 亚基的表达来产生解 毒作用[104]。因此,栀子具有肝毒性和解毒作用的 两面性, 栀子肝毒性的发生与其用量相关, 在低剂 量时栀子能通过发挥抗炎、抗氧化效果从而保护肝 脏,而高剂量则会损伤肝脏,提示未来在临床研究 中, 需考虑栀子相关产品的安全剂量。栀子的毒性 会随着时间产生积累, 栀子毒性的强弱与其主要成 分的提取方式和溶剂也存在极大关联, 栀子的毒性 成分主要来源于栀子苷和京尼平,其成分含量有望 成为该栀子提取物毒性的衡量标准,且不同的给药 方式对药物在机体产生的药动学变化也值得进一 步探究。

3.2 肾脏毒性

过量应用栀子及其成分也可能造成肾脏损伤。 王波等[105]将栀子的水、醇、栀子苷提取物 ig 于大鼠,肾脏组织病理切片结果表明各提取物的大剂量给药均可导致肾曲管不同程度肿胀,肾腔内有粉红物质沉积,部分曲管坏死,聚合管内有大量蛋白性渗出物及淋巴细胞浸润,提示栀子具有肾毒性。程生辉等[106]发现栀子苷 1.2 g/kg 可导致大鼠急性肾毒性,ig 后血清各项肝肾生化指标显著升高,但造成的急性肾损伤可逆,240 h 后恢复正常,表明栀子苷造成的肾毒性呈现一定的时-毒关系。

冯筱懿等[107]探究了短期 ig 不同剂量栀子苷对大鼠肾脏形态、尿液中肾脏损伤因子-1(kidney injury molecule-1,KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin,NGAL)的影响,发现 50、100 mg/kg 组肾脏无明显病理变化,血液中肾脏生化指标无明显变化;而 300 mg/kg 组肾小管细胞轻度肿胀,呈现

空泡样变性,尿液中 KIM-1、NGAL 水平均有升高,表明栀子苷在该剂量下可造成肾脏毒性,提示在常规的肾脏功能指标基础上增加尿液 KIM-1、NGAL 检测可能更好地预测肾脏毒性。

栀子苷的肾脏毒性与其对肾小管细胞转运体的抑制有一定关系,大鼠短期 ig 栀子苷 300 mg/kg 后,肾脏有机阴离子转运蛋白 1 和 3 的表达被抑制,而这些蛋白参与肾脏对尿酸盐的分泌和重吸收过程。长期用药时,大鼠肾脏基质金属蛋白酶抑制因子-1的表达上调,提示肾毒性机制可能与细胞外基质的合成及降解有关[108]。

肾毒性的研究提示栀子在体内的代谢和肾脏具 有紧密联系,在实际应用中应注意其对肾脏产生的 影响。目前,栀子产生肾毒性的研究还主要停留在 表型研究上,其具体机制还有待进一步研究论证。

3.3 肠道毒性

肠系膜静脉硬化症 (mesenteric phlebosclerosis, MP)为一种病因不明的以肠系膜静脉硬化为特征的慢性缺血性疾病。据报道,在接受含有栀子的汉方药治疗的患者表现出 MP^[109-111],而 Takei 等^[112]通过建立临床研究对应的大鼠模型,以确定栀子长期给药在其动物模型中是否会表现出 MP 样病理现象,结果显示 11 个月后大鼠肝、肾、脾出现色素沉着,但在 3 个月的恢复期后消失,未观察到人类 MP 的重要特征性症状,治疗期间 2%栀子组可见结肠固有层纤维化,而 1%栀子组未见,但该类型纤维化的发生率和分级在恢复期均有所下降,说明栀子产生的纤维化是可逆的。但此结果的判断还有待进一步验证,因为大鼠和人类肠道菌群种类、数量、比例结构各有所差异,且大鼠模型对于栀子毒性的耐受度与人类也有所不同。

结合其他研究中显示栀子具有胃肠道保护作用,推测栀子对于肠道的作用也具有两面性,目前栀子肠毒性相关的文献多为在临床病例中发现栀子的肠道毒性表型报告,但其在肠道中的具体代谢过程、与肠道微环境的互作机制及肠道菌群是否在其中起一定作用,仍需进一步探讨确证。

3.4 基因毒性

基因毒性是指一些物质所具有的特性能直接或间接损伤细胞 DNA,破坏细胞内遗传物质完整性,产生致突变和致癌作用。栀子在高剂量应用时可能产生基因毒性,虽然目前只在细胞层面有所研究,但仍需引起关注。

Akao 等[113]指出京尼平具有遗传毒性; Ozaki 等[6]研究了栀子黄色素及其成分藏红花素、龙胆二糖、栀子苷、京尼平的遗传毒性,鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体实验结果显示京尼平在不含哺乳动物肝微粒体酶系统(S9 混合物)的菌株 TA98 和TA100 中显示出 0.5 和 1.0 mg/板的毒性,在含 S9混合的菌株 TA1998 和 TA100 显示出 1.0 mg/板的毒性; 枯草杆菌重组实验结果显示栀子黄色素和京尼平会导致 DNA 损伤,而栀子黄色素对 DNA 的损伤作用较弱; 姐妹染色单体交换(sister chromatid

exchange, SCE) 试验中, 栀子黄色素诱导 SCE 频率呈剂量相关性增加,在 1000 mg/mL 时为对照值的 8.6 倍,而京尼平在所有测试剂量下均诱导四倍体显著增加,表明京尼平具有遗传毒性,但是栀子黄色素中其他具有具有遗传 毒性物质还有待进一步鉴定。

由于许多肿瘤药物的作用机制与基因毒性相 关,因此合理利用栀子的基因毒性作用可能为其作 为抗肿瘤药物研发带来新思路。

栀子的药理和毒性作用见图 2。

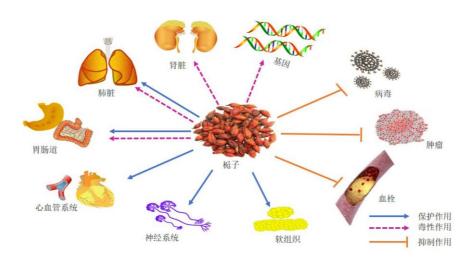


图 2 栀子的药理和毒性作用

Fig. 2 Pharmacological and toxic effects of Gardeniae Fructus

4 栀子的配伍用药和炮制品

方剂的使用是中药临床应用的一大特色,不同药物配伍组合后可发挥更优的疗效,且可调和药物的毒性,起到整体调节的作用。目前关于栀子的炮制品和配伍用药已成为研究的热点,其在减毒增效方面具有独特优势,配伍包括栀子豉汤[114]、茵陈蒿汤^[115]和黄连解毒汤^[116]等,对这些传统药方的药效和减毒机制研究,及进行现代化改良(如重要单体的互配使用、单体衍生物增效研究及递药系统的优化)是未来的研究趋势。

刘静婷[117]研究发现连续 3 d ig 相同剂量但不同类别的栀子炮制品水提液于 SD 大鼠,其肝毒性强弱研究结果显示,生栀子>炒栀子>姜栀子>焦栀子>炭栀子;炮制可影响栀子苷等成分含量的变化,且栀子炮制前后 6 种化学成分中,生栀子及栀子苷的肝毒性最强。不同的制作方法对栀子的功能也会产生不同的影响,栀子生用能更好地发挥抗炎、镇痛、降压、护肝等作用,炒制后能增强凉血活血、

心血管保护、镇静的作用[118]。

5 结语与展望

近年来,随着栀子相关药品、保健品的逐渐增加,其功能也在被不断地挖掘之中,各项研究指出栀子对机体健康具有良好的作用,但同时也发现了一些潜在的毒性风险。

栀子及其主要成分在对抗多种疾病和保护多个 组织器官上均有重要作用,也是其改善机体免疫力、 调节机体健康水平的功效体现。但由于中药作用机 制是多层次、多方面的,不断探索和明确其作用机 制是未来的研究方向。随着现代系统观和整体论的 引入,基因组学、蛋白质组学、代谢组学及网络毒 理学等新方法,在栀子的作用机制研究中起到引导 作用。同时,根据栀子的特性进行合理的科学炮制 与配伍,及构建其主要成分的衍生物,对栀子的毒 性作用及其药动学过程产生更积极的影响,是未来 栀子药性与毒性研究的重要方向。药以治病,因毒 为能,在栀子的研究工作和临床应用中应能够辨证 看待其的功效与毒性。如何在保证栀子药理活性的基础上,避免或减轻毒性作用,将其合理运用在临床上的剂量、给药途径、剂型方面仍有待深入研究与发现。目前栀子相关的药物和保健品数量正在不断上升,栀子有望在众多关键的医药领域中发挥作用,栀子的综合开发值得持续研究和关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 饶志, 张帆, 董毓松, 等. 栀子"辨状论质"及其品质成因研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(6): 1998-2004.
- [2] Tian J Z, Qin S S, Han J Y, et al. A review of the ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Fructus Gardeniae (Zhi-zi) [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 114984.
- [3] Liu H, Zhang Z H, Zang C X, et al. GJ-4 ameliorates memory impairment in focal cerebral ischemia/reperfusion of rats via inhibiting JAK2/STAT1-mediated neuroinflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113491.
- [4] Xia B M, Huang X Y, Sun G D, *et al.* Iridoids from *Gardeniae Fructus* ameliorates depression by enhancing synaptic plasticity via AMPA receptor-mTOR signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113665.
- [5] Fan Y L, Li X Y, Ding L, et al. Accelerated solvent extraction of antioxidant compounds from Gardeniae Fructus and its acetylcholinesterase inhibitory and PC12 cell protective activities [J]. Foods, 2021, 10(11): 2805.
- [6] Ozaki A, Kitano M, Furusawa N, et al. Genotoxicity of gardenia yellow and its components [J]. Food Chem Toxicol, 2002, 40(11): 1603-1610.
- [7] Zhang N, Luo M, He L, *et al.* Chemical composition of essential oil from flower of 'shanzhizi' (*Gardenia jasminoides* Ellis) and involvement of serotonergic system in its anxiolytic effect [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4702.
- [8] Chen Q C, Zhang W Y, Youn U, et al. Iridoid glycosides from *Gardeniae Fructus* for treatment of ankle sprain [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(6): 779-784.
- [9] 曹亚楠. 栀子有效成分提取及其抑制 LDL 氧化修饰的 研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2020.
- [10] 罗家敏, 高雯, 李萍. 指纹图谱结合一测多评法的栀子质量控制方法研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3480-3486.
- [11] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [12] 徐志丰. 不同种类栀子果油的理化性质比较 [D]. 杭州: 浙江农林大学, 2017.

- [13] 甘辉, 万明, 石小凤, 等. 栀子果油的脂肪酸组成及其主要理化性质分析 [J]. 江西食品工业, 2009(3): 24-25.
- [14] 李昊阳, 王飞运, 刘华敏, 等. 不同方法制备的栀子果油的理化性质比较 [J]. 现代食品科技, 2016, 32(9): 209-215.
- [15] Umigai N, Tanaka J, Tsuruma K, et al. Crocetin, a carotenoid derivative, inhibits VEGF-induced angiogenesis via suppression of p38 phosphorylation [J]. Curr Neurovascular Res, 2012, 9(2): 102-109.
- [16] Hussain M A, Abogresha N M, AbdelKader G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of crocin ameliorate doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1-12.
- [17] Wang Z, Ren J A, Jin N Z, et al. Is crocin a potential antitumor candidate targeting microtubules? computational insights from molecular docking and dynamics simulations [J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 586970.
- [18] Bastani S, Vahedian V, Rashidi M, et al. An evaluation on potential anti-oxidant and anti-inflammatory effects of Crocin [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113297.
- [19] Su X, Yuan C, Wang L, et al. The beneficial effects of Saffron extract on potential oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1-14.
- [20] Zang C X, Liu H, Ju C, et al. Gardenia jasminoides J. Ellis extract alleviated white matter damage through promoting the differentiation of oligodendrocyte precursor cells via suppressing neuroinflammation [J]. Food Funct, 2022, 13(4): 2131-2141.
- [21] He W H, Liu X, Xu H G, et al. 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.
- [22] Miao M S, Xiang L L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid [J]. Adv Pharmacol, 2020, 87: 71-88.
- [23] Girsang E, Ginting C N, Lister I N E, *et al.* Anti-inflammatory and antiaging properties of chlorogenic acid on UV-induced fibroblast cell [J]. *Peer J*, 2021, 9: e11419.
- [24] Luo J, He W Y, Li X, *et al.* Anti-acne vulgaris effects of chlorogenic acid by anti-inflammatory activity and lipogenesis inhibition [J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(6): 865-871.
- [25] Chen F, Zhang H, Zhao N, *et al.* Effect of chlorogenic acid on intestinal inflammation, antioxidant status, and microbial community of young hens challenged with acute heat stress [J]. *Anim Sci J*, 2021, 92(1): e13619.
- [26] Pimpley V, Patil S, Srinivasan K, et al. The chemistry of

- chlorogenic acid from green coffee and its role in attenuation of obesity and diabetes [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2020, 50(10): 969-978.
- [27] Yan Y W, Zhou X, Guo K X, et al. Use of chlorogenic acid against diabetes mellitus and its complications [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 9680508.
- [28] Qin L H, Zang M X, Xu Y, et al. Chlorogenic acid alleviates hyperglycemia-induced cardiac fibrosis through activation of the NO/cGMP/PKG pathway in cardiac fibroblasts [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(2): 2000810.
- [29] Chen X Y, Chen X H, Li L, et al. Deciphering the effective combinatorial components from Si-Miao-Yong-An Decoction regarding the intervention on myocardial hypertrophy [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113833.
- [30] Hayakawa S, Ohishi T, Oishi Y, et al. Contribution of non-coding RNAs to anticancer effects of dietary polyphenols: Chlorogenic acid, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, genistein, quercetin and resveratrol [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2352.
- [31] Li Y C, Li X Y, Chen C P, *et al.* Study on the anticancer effect of an astragaloside- and chlorogenic acid-containing herbal medicine (RLT-03) in breast cancer [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-9.
- [32] 廖夫生. 中药栀子研究进展 [J]. 广州化工, 2013, 41(1): 12-13.
- [33] 陈琦. 栀子花果胶类多糖理化特性分析及其对丁香酚 脂质体稳定性的影响 [D]. 杭州: 浙江农林大学, 2019.
- [34] 孟延发, 刘景会, 李志孝, 等. 栀子多糖的分离纯化及 其基本性质 [J]. 兰州大学学报: 自然科学版, 1993, 29(2): 109-112.
- [35] 石若夫, 李大力, 田春宇, 等. 栀子多糖的抗肿瘤活性 研究 [J]. 林产化学与工业, 2002, 22(4): 67-70.
- [36] 宫江宁, 吴婕, 熊亚. 响应面法提取栀子多糖及其活性 研究 [J]. 贵州师范大学学报: 自然科学版, 2020, 38(5): 1-8.
- [37] Wang X H, Wang J P. Effective extraction with deep eutectic solvents and enrichment by macroporous adsorption resin of flavonoids from *Carthamus tinctorius* L [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 176: 112804.
- [38] Wen K M, Fang X C, Yang J L, *et al*. Recent research on flavonoids and their biomedical applications [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(5): 1042-1066.
- [39] Micek A, Godos J, Del Rio D, et al. Dietary flavonoids and cardiovascular disease: A comprehensive dose-response Meta-analysis [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(6): 2001019.
- [40] Jenkins D J A, Kendall C W C, Sievenpiper J L. Plant

- polyphenols lignans and cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(7): 679-682.
- [41] Khan H, Tundis R, Ullah H, *et al.* Flavonoids targeting Nrf2 in neurodegenerative disorders [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 146: 111817.
- [42] Seth R, Kushwaha S, Luqman S, *et al.* Flavonoids as prospective aromatase inhibitors in breast cancer prevention/therapy [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(6): 1112-1124.
- [43] Khan H, Ullah H, Martorell M, *et al.* Flavonoids nanoparticles in cancer: Treatment, prevention and clinical prospects [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 200-211.
- [44] Pyun B J, Lee J Y, Kim Y J, et al. Gardenia jasminoides attenuates allergic rhinitis-induced inflammation by inhibiting periostin production [J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(10): 986.
- [45] Choi J W, Jeong J H, Jo I J, *et al.* Preventive effects of *Gardenia jasminoides* on cerulein-induced chronic pancreatitis [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 987-1003.
- [46] Kim S H, Shin M R, Lee A R, et al. Improvement of inflammation through antioxidant pathway of *Gardeniae* Fructus 50% EtOH extract (GE) from acute reflux esophagitis rats [J]. BioMed Res Int, 2020, 2020: 1-12.
- [47] Lin W H, Kuo H H, Ho L H, et al. Gardenia jasminoides extracts and gallic acid inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation by suppression of JNK2/1 signaling pathways in BV-2 cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(6): 555-562.
- [48] Xu B, Li Y L, Xu M, et al. Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(5): 688-698.
- [49] Xiao J, Wang F, Wong N K, *et al.* Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221.
- [50] Shen B Y, Feng H H, Cheng J Q, et al. Geniposide alleviates non-alcohol fatty liver disease via regulating Nrf2/AMPK/mTOR signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5097-5108.
- [51] 韦柳婷, 胡振斌, 高松林等. 基于 AMPK 信号通路的中药治疗非酒精性脂肪肝病研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(20): 12-20.
- [52] Mohajeri D, Nazeri M. Inhibitory effect of crocin on hepatic steatosis in the rats fed with high fat diet [J]. *J Anim Vet Adv*, 2012, 11(14): 2373-2379.
- [53] Wang L L, Wu G X, Wu F H, *et al.* Geniposide attenuates ANIT-induced cholestasis through regulation of

- transporters and enzymes involved in bile acids homeostasis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 178-185.
- [54] 陈浩, 高璇, 赵威, 等. 基于网络药理学的栀子抗胆汁淤积的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2709-2718.
- [55] Shin M R, Lee J A, Kim M, et al. Gardeniae Fructus attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in mice via both AMPK/SIRT1/NF-κB pathway and Nrf2 signaling [J]. Antioxidants, 2021, 10(11): 1837.
- [56] 李春楠. 中药栀子不良反应与肝肾毒性机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [57] Su Q, Yao J J, Sheng C J. Geniposide attenuates LPS-induced injury via up-regulation of *miR-145* in H9c2 cells [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1229-1237.
- [58] Song P, Shen D F, Meng Y Y, *et al.* Geniposide protects against sepsis-induced myocardial dysfunction through AMPKα-dependent pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 186-196.
- [59] 刘大朋, 李影, 孙作乾, 等. 栀子多糖调控 *miR-141-3p* 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应及凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(18): 2226-2230.
- [60] Kaji T, Hayashi T, Nsimba M, et al. Gardenia fruit extract does not stimulate the proliferation of cultured vascular smooth muscle cells, A10 [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(5): 1312-1314.
- [61] Wang P, Wang Q X, Luo C H, *et al.* Iridoid glycosides extracted from Zhizi (*Fructus Gardeniae*) decrease collagen-induced platelet aggregation and reduce carotid artery thrombosis in an *in vivo* rat model [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(4): 531-534.
- [62] 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.
- [63] Liu H, Chen Y F, Li F, et al. Fructus Gardenia (Gardenia jasminoides J. Ellis) phytochemistry, pharmacology of cardiovascular, and safety with the perspective of new drugs development [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(1): 94-110
- [64] Nickerson M T, Patel J, Heyd D V, et al. Kinetic and mechanistic considerations in the gelation of genipincrosslinked gelatin [J]. Int J Biol Macromol, 2006, 39(4/5): 298-302.
- [65] Im M, Kim A, Ma J Y. Ethanol extract of baked *Gardeniae Fructus* exhibits *in vitro* and *in vivo* anti-metastatic and anti-angiogenic activities in malignant cancer cells: Role of suppression of the NF-κB and HIF-1α pathways [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6): 2377-2386.
- [66] Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, et al. Antithrombotic effect

- of geniposide and genipin in the mouse thrombosis model [J]. *Planta Med*, 2001, 67(9): 807-810.
- [67] Ruggeri Z M. Platelets in atherothrombosis [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1227-1234.
- [68] Tsantarliotou M P, Poutahidis T, Markala D, et al. Crocetin administration ameliorates endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(3): 305-310.
- [69] Lee J H, Lee D U, Jeong C S. *Gardenia jasminoides* Ellis ethanol extract and its constituents reduce the risks of gastritis and reverse gastric lesions in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(6): 1127-1131.
- [70] Sohn Y A, Hwang I Y, Lee S Y, *et al.* Protective effects of genipin on gastrointestinal disorders [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(2): 151-154.
- [71] Chang C H, Teng P Y, Lee T T, *et al*. Effects of multi-strain probiotics combined with *Gardeniae Fructus* on intestinal microbiota, metabolites, and morphology in broilers [J]. *J Poult Sci*, 2019, 56(1): 32-43.
- [72] Kim H I, Hong S H, Lee S Y, et al. Gardenia jasminoides ameliorates antibiotic-associated aggravation of DNCBinduced atopic dermatitis by restoring the intestinal microbiome profile [J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1349.
- [73] 王衡, 林惠莹, 孙倩倩, 等. 栀子对产蛋后期蛋鸡生产性能和蛋品质的调控作用及其机制 [J]. 中国兽医学报, 2022, 42(11): 2272-2283.
- [74] 徐宏皓,李冰冰,覃贵川,等.中医药治疗促进中枢神 经再生的研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2023, 18(4): 108-113.
- [75] Zhao C H, Zhang H J, Li H, et al. Geniposide ameliorates cognitive deficits by attenuating the cholinergic defect and amyloidosis in middle-aged Alzheimer model mice [J]. Neuropharmacology, 2017, 116: 18-29.
- [76] Zhang X M, Liu K, Shi M Y, et al. Therapeutic potential of catalpol and geniposide in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A snapshot of their underlying mechanisms [J]. Brain Res Bull, 2021, 174: 281-295.
- [77] 陈光辉, 陈强, 张玲莉, 等. 栀子苷及其苷元京尼平的 抗抑郁作用及其潜在分子机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1877-1882.
- [78] Li Y W, Li L, Hölscher C. Therapeutic potential of genipin in central neurodegenerative diseases [J]. CNS Drugs, 2016, 30(10): 889-897.
- [79] Jiang F R, Jiang R L, Zhu X J, et al. Genipin inhibits TNF-α-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via induction of HO-1 [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e74826.
- [80] Li M T, Cai N, Gu L, et al. Genipin attenuates tau

- phosphorylation and A β levels in cellular models of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(8): 4134-4144.
- [81] Bi J, Wang X B, Chen L, *et al.* Catalpol protects mesencephalic neurons against MPTP induced neurotoxicity via attenuation of mitochondrial dysfunction and MAO-B activity [J]. *Toxicol Vitro*, 2008, 22(8): 1883-1889.
- [82] Liu J H, Yin F, Zheng X X, *et al.* Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(6/7): 361-369.
- [83] Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brainderived neurotrophic factor in mood disorders [J]. *Brain Res Rev*, 2004, 45(2): 104-114.
- [84] Malberg J E, Blendy J A. Antidepressant action: To the nucleus and beyond [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(12): 631-638.
- [85] Ruan J E, Liu L, Shan X, *et al.* Anti-depressant effects of oil from fructus gardeniae via PKA-CREB-BDNF signaling [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20190141.
- [86] Zang C X, Bao X Q, Li L, et al. The protective effects of Gardenia jasminoides (Fructus Gardenia) on amyloid-βinduced mouse cognitive impairment and neurotoxicity [J]. Am J Chin Med, 2018, 46(2): 389-405.
- [87] Chen Q C, Zhang W Y, Kim H, et al. Effects of Gardeniae Fructus extract and geniposide on promoting ligament cell proliferation and collagen synthesis [J]. Phytother Res, 2010, 24(S1): S1-S5.
- [88] Nguyen L T H, Ahn S H, Nguyen U T, *et al.* Geniposide, a principal component of *Gardeniae Fructus*, protects skin from diesel exhaust particulate matter-induced oxidative damage [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021: 1-12.
- [89] Yang J, Lee N. Skin permeation and anti-inflammatory effects of hydrolyzed products of *Gardeniae Fructus* extracts [J]. *J Korean Pharm Sci*, 2004, 34(2): 115-123.
- [90] Hwang K, Choi H G, Kim D J, et al. The effect of hydrolyzed Gardeniae Fructus extract hydrogel on the treatment of ecchymoses in a rat model [J]. Dermatol Surg, 2009, 35(10): 1525-1531.
- [91] Lin Y J, Lai C C, Lai C H, *et al.* Inhibition of enterovirus 71 infections and viral IRES activity by *Fructus Gardeniae* and geniposide [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 62: 206-213.
- [92] Kim J H, Kim K, Kim W. Genipin inhibits rotavirusinduced diarrhea by suppressing viral replication and regulating inflammatory responses [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 15836.

- [93] Guo S S, Gao Y J, Jin Y H, *et al*. The inhibitory effect of iridoid glycoside extracted from *Fructus Gardeniae* on intracellular acidification and extracellular Ca²⁺ influx induced by influenza A virus [J]. *Exp Biol Med* (*Maywood*), 2014, 239(8): 986-997.
- [94] Guo S S, Bao L, Li C, et al. Antiviral activity of iridoid glycosides extracted from Fructus Gardeniae against influenza a virus by PACT-dependent suppression of viral RNA replication [J]. Sci Rep, 2020, 10: 1897.
- [95] Jagadeeswaran R, Thirunavukkarasu C, Gunasekaran P, et al. In vitro studies on the selective cytotoxic effect of crocetin and quercetin [J]. Fitoterapia, 2000, 71(4): 395-399.
- [96] Cao H L, Feng Q A, Xu W, et al. Genipin induced apoptosis associated with activation of the c-Jun NH₂-terminal kinase and p53 protein in HeLa cells [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(8): 1343-1348.
- [97] 刘志强, 黄嬛, 方向明. 中药山栀的特殊肝脏毒性 [J]. 浙江医科大学学报, 1988, 17(5): 221-223.
- [98] 林庆勋,徐列明. 栀子水提液对小鼠的肝毒性及健脾保肝方的预防作用 [J]. 上海中医药大学学报,2009,23(6):59-63.
- [99] 王清然,周斌,张泽安,等. 栀子水提物致大鼠肝脏毒性的时效与量效关系 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 689-694.
- [100] Tian J Z, Yi Y, Zhao Y, et al. Oral chronic toxicity study of geniposide in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213: 166-175.
- [101] 王晓慧, 张帆, 王利军, 等. 京尼平苷和京尼平的肝毒性比较研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(1): 44-47.
- [102] Yamano T, Tsujimoto Y, Noda T, et al. Hepatotoxicity of geniposide in rats [J]. Food Chem Toxicol, 1990, 28(7): 515-519.
- [103] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 栀子肝毒性防治的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4170-4176.
- [104] Kuo W H, Wang C J, Young S C, *et al.* Differential induction of the expression of GST subunits by geniposide in rat hepatocytes [J]. *Pharmacology*, 2003, 70(1): 15-22.
- [105] 王波, 杨洪军, 高双荣, 等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 45-48.
- [106]程生辉, 唐超, 李会芳, 等. 栀子苷对正常大鼠急性肝、肾毒性的时-毒关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 162-165.
- [107] 冯筱懿, 田婧卓, 易艳, 等. 栀子苷对大鼠的肾脏毒性作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 118-121.

- [108] 冯筱懿. 中药栀子及其成分栀子苷对肾脏毒性及机制 初步研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [109] Hiramatsu K, Sakata H, Horita Y, et al. Mesenteric phlebosclerosis associated with long-term oral intake of geniposide, an ingredient of herbal medicine [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(6): 575-586.
- [110] Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, et al. Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phlebosclerosis: Results from a large-scale nationwide survey [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(3): 308-314.
- [111] Moriyama T, Shimizu M, Fujikawa T, *et al.* Mesenteric phlebosclerosis improved by discotinuation of kamisyoyosan, presented with a positive fecal occult blood test [J]. *Prog Dig Endosc*, 2017, 90(1): 118-119.
- [112] Takei H, Iizuka S, Yamamoto M. Effects of long-term administration of gardeniae fructus on intra-abdominal

- organs of rats [J]. Evid Based Complement Altern Med, 2020, 2020: 1-9.
- [113] Akao T, Kobashi K, Aburada M. Enzymic studies on the animal and intestinal bacterial metabolism of geniposide [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(12): 1573-1576.
- [114]任艳青, 甄亚钦, 李葆林, 等. 淡豆豉与栀子配伍降低栀子肝脏毒性的研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 94-97.
- [115] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 茵陈蒿汤与栀子肝毒性的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 8-12.
- [116] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 栀子与黄连解毒汤肝毒性的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2365-2369.
- [117] 刘静婷. 栀子不同炮制品化学成分变化与肝肾损伤的 关联性分析研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [118] 徐常珂, 张成博, 杨金萍, 等. 中药栀子本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 183-191.

[责任编辑 赵慧亮]