

补骨脂的质量特征解析及其在减毒工艺中的应用

张潇予¹, 王丹妮¹, 柴欣^{1,2}, 于卉娟^{1,2}, 崔英^{1,2}, 王跃飞^{1,2*}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 现代中药创制全国重点实验室, 组分中药国家重点实验室, 天津市中药化学与分析重点实验室, 天津 301617
2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

摘要: 补骨脂 *Psoraleae Fructus* 为临床常用中药, 是补益类中成药或方剂中的重要组成药味。近年来, 补骨脂的肝毒性对其临床用药安全构成威胁, 阻碍了含补骨脂方剂的中药新药开发, 限制了补骨脂及其中成药的临床应用。通过对补骨脂的化学成分及药理活性, 果皮和种子中的化学成分分布特征, 在生长、贮藏、加工炮制过程中补骨脂香豆素类成分转化特征, 香豆素类成分体内代谢转化特征及潜在的肝毒性成分等质量特征及其在补骨脂减毒工艺中的应用分析, 为补骨脂及含补骨脂中成药的提取工艺、质量标准研究提供参考。

关键词: 补骨脂; 药理活性; 肝毒性; 减毒工艺; 补骨脂素; 异补骨脂素; 补骨脂苷; 异补骨脂苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)08-2784-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.027

Illumination on quality features of *Psoraleae Fructus* and its application in detoxification process

ZHANG Xiaoyu¹, WANG Danni¹, CHAI Xin^{1,2}, YU Huijuan^{1,2}, CUI Yin^{1,2}, WANG Yuefei^{1,2}

1. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin Key Laboratory of TCM Chemistry and Analysis, Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Buguzhi (*Psoraleae Fructus*) is a traditional Chinese medicine commonly used in clinical practice, and it is an important component in tonic Chinese patent medicines or prescriptions. In recent years, the hepatotoxicity of *Psoraleae Fructus* has posed a serious threat to its clinical safety, which has hindered the development of new drugs for prescriptions containing *Psoraleae Fructus* and limited the clinical application of both *Psoraleae Fructus* and its Chinese patent medicine. In this article, the quality features about the chemical compounds and pharmacological activities of *Psoraleae Fructus*, the distribution characteristics of compounds in the peel and seeds of *Psoraleae Fructus*, the conversion of coumarins during the growth, storage, and processing of *Psoraleae Fructus*, the metabolic transformation characteristics of coumarins *in vivo*, potential hepatotoxic compounds in *Psoraleae Fructus*, and its application in the detoxification process of *Psoraleae Fructus* were analyzed, which can serve as a valuable reference for studying extraction process and quality standard research of *Psoraleae Fructus* and Chinese patent medicines containing *Psoraleae Fructus*.

Key words: *Psoraleae Fructus*; pharmacological activities; hepatotoxicity; detoxification process; psoralen; isopsoralen; psoralenoside; isopsoralenoside

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实, 其味辛、苦, 性温, 归肾、脾经, 具有补肾助阳、固精缩尿、暖脾止泻、纳气平

喘的功效^[1]。补骨脂作为常用中药, 是青娥丸、壮骨关节丸、补肾养血丸等多个经典方剂的重要组方药味, 《中国药典》2020 年版收载了 42 种含补骨脂的

收稿日期: 2023-08-17

基金项目: 现代中医药海河实验室科技项目 (22HHZYSS00007)

作者简介: 张潇予 (1997—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药药效物质及质量控制。E-mail: xiaoyuzhangtj@163.com

*通信作者: 王跃飞, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质及作用机制研究。E-mail: wangyf0622@tjutcm.edu.cn

成方制剂，临床应用广泛^[1-3]。补骨脂含香豆素、黄酮、单萜酚类等多种化学成分，具有抗炎、抗肿瘤、抗骨质疏松及类雌激素样等作用^[4-6]。

近年来，补骨脂临床不良反应屡见报道，其临床应用安全性受到广泛关注^[7]。《雷公炮炙论》记载：“凡使，性本大燥，毒，用酒浸一宿后，漉出，却用东流水浸三日夜，却蒸从巳至申出，日干用。”说明古人在当时已经认识到补骨脂的毒性问题，并提出了减毒方法。现代研究表明，超剂量长时间应用补骨脂容易导致肝损伤，主要包括急性肝炎、肝细胞凋亡、胆汁淤积等^[8-9]。有患者连续 2 个月使用补骨脂注射液后出现黄疸和肝脏生化异常，停药 9 周后恢复正常^[10]；白癜风患者口服补骨脂后出现胆汁淤积急性肝炎，停药 3 个月后肝功能恢复正常^[11]；绝经后妇女因服用超 10 倍正常剂量的补骨脂引起急性肝损伤^[12]。此外，含补骨脂中成药也易引起临床安全问题。研究报道，595 例中药导致的药物性肝损伤患者中，有 40 例是因使用含补骨脂的中成药而导致肝损伤^[13]；服用含补骨脂的骨康胶囊出现肝损伤的患者 110 例，其中药物性肝损伤患者 91 例，占 82.72%，多表现为黄疸、全身乏力、恶心呕吐，伴有发热、恶寒等临床症状^[11,14-16]；2 名白癜风患者服用含补骨脂中成药后出现药物性肝损伤，停药后恢复正常^[10,17]。因此，应重视补骨脂的肝毒性及临床用药安全性。

本文总结了补骨脂“化学成分-药理活性-成分转化-毒性成分”，梳理概括了补骨脂成分的结构特征及药理活性、果皮和种子中成分的分布特征、补骨脂药材生长过程中成分的积累特征、储存过程中成分的变化特征、加工过程中成分的转化特征、炮制过程中酶活性及成分的变化特征、补骨脂香豆素类成分体内代谢转化特征、潜在的肝毒性成分等，多维度解析补骨脂的质量特征；在此基础上，针对补骨脂不同的提取工艺构建了其减毒方法，为补骨脂的临床安全应用提供全方位支撑。

1 化学成分特征及药理活性

补骨脂化学成分研究历经百年，自 1933 年起，已分离得到 170 余个化学成分，主要为黄酮类、香豆素类、单萜酚类化合物^[18]，见图 1。其中，黄酮类化合物是补骨脂中主要活性成分之一，以黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、查耳酮及橙酮化合物为主^[2,19-20]。超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF-MS^E）技术结合 UNIFI 平台实现了黄酮类成分的快速鉴定，并且有助于补骨脂中微量黄酮类成分的解析，为新化合物和新活性成分发现提供重要方法^[21]。黄酮类成分具有抗炎、抗菌、抗氧化等多种药理活性^[4,22-24]。香豆素类成分为补骨脂的一类特征性成分，主要有呋喃香豆素和拟雌内酯化合物。1933 年分离得到第 1 个呋喃香豆素类化合物补骨脂素，目前已分离得到 20 余种香豆素类

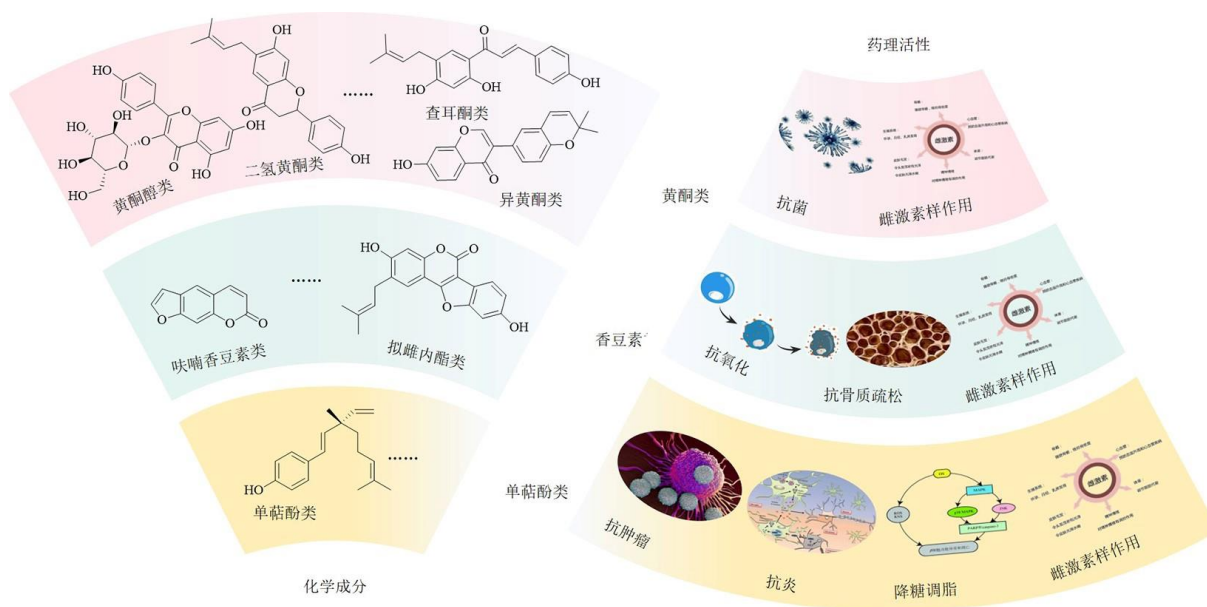


图 1 补骨脂主要化学成分及其药理活性

Fig. 1 Main chemical compounds in *Psoraleae Fructus* and their pharmacological activities

成分^[2,25]。补骨脂素、异补骨脂素及其糖苷补骨脂苷、异补骨脂苷为主要香豆素类成分，具有抗氧化、抗骨质疏松等药理活性^[26-29]。补骨脂素、异补骨脂素为《中国药典》2020 年版中补骨脂药材及饮片含量测定的指标成分^[1]。单萜酚类成分是补骨脂的主要成分，具有抗炎、抗肿瘤、降糖调脂等活性^[30-32]。

药理研究表明，补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚均具有雌激素样作用^[2,33-34]；补骨脂二氢黄酮、Corylin、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚具有显著的抗炎活性^[4,35-38]；新补骨脂异黄酮、补骨脂乙素具有抑制金黄色葡萄球菌的作用^[39]；补骨脂素、异补骨脂素对多种革兰阳性和革兰阴性菌表现出显著的抗菌活性^[40]；补骨脂酚、psoracorylifols A~E 等单萜酚类成分对皮肤真菌及幽门螺旋杆菌具有良好的抑制作用^[41-42]。综上，补骨脂中的香豆素、黄酮、单萜酚类成分是补骨脂提取工艺设计时应重点关注的活性成分。

2 果皮和种子中成分分布特征

课题组前期对补骨脂果皮和种子的质量构成和成分分布进行了系统研究^[43]，见图 2。补骨脂果皮中有壁内腺、维管束等，其占果实质量的 33.33%~45.71%，主要含黄酮、单萜酚、脂溶性香豆素（补骨脂素、异补骨脂素）类成分，补骨脂苷、异补骨脂苷含量很低。补骨脂种子由种皮、子叶、胚等组

成，其占果实质量的 54.28%~66.67%，在种子中，主要含补骨脂苷、异补骨脂苷，黄酮、单萜酚、脂溶性香豆素含量很低。

综上所述，黄酮、单萜酚类活性成分及《中国药典》2020 年版中补骨脂定量指标成分补骨脂素、异补骨脂素主要分布于果皮中，在种子中含量极低，从化学成分的角度验证了补骨脂“越瘪越好”的科学性，即补骨脂越瘪，果皮占比越高，补骨脂素、异补骨脂素、黄酮等活性成分含量越高^[44]。

3 在生长、贮藏、加工炮制过程中香豆素类成分的转化特征

药材在生长、贮藏、加工炮制过程中，在多种因素的综合作用下酶活性发生改变，从而引起成分之间的生物转化^[45-46]。香豆素类成分既是补骨脂的主要活性成分也是肝毒性主要风险成分，系统研究补骨脂在生长、贮藏、加工炮制过程中香豆素类成分的转化特征，有助于揭示香豆素类成分积累和变化规律，更好地利用补骨脂资源，保障其临床用药的安全性和有效性。

课题组前期系统研究了补骨脂药材在生长过程中植物不同部位的化学成分积累特征，发现香豆素类成分主要分布在花和果实中^[47]。在同一生长周期内补骨脂植株被检测的主要成分含量随茎、叶尺寸增大而降低；在花蕾期-盛花期-花末期过程中，补骨脂苷、异补骨脂苷含量逐渐升高，补骨脂素、异补骨脂素含量逐渐降低；在同一采收时间嫩果、成熟果实中，补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素含量基本一致。Wang 等^[47]系统研究了不同采收时间（7 月中旬、8 月中旬、8 月末、9 月中旬、9 月末、10 月中旬）的补骨脂果实样品发现：补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素的总量在 9 月中旬达到最大值，补骨脂素、异补骨脂素含量在 8 月中旬达到最大值，且均存在先升高后降低的趋势，说明合成的（异）补骨脂素在糖基转移酶的作用下转化为（异）补骨脂苷^[48]，而且补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素的总量达峰后显著降低，果实完全成熟时补骨脂素和异补骨脂素的质量分数降低至 0.12%。因此，在补骨脂药材采收过程中应综合考虑采收时间对补骨脂“质”和“量”的影响。补骨脂采收越早，其种子成熟度越低，补骨脂素、异补骨脂素及黄酮等活性成分含量越高，也进一步揭示了补骨脂“越瘪越好”的科学性。

药材在加工过程中的干燥温度对补骨脂中 β -葡

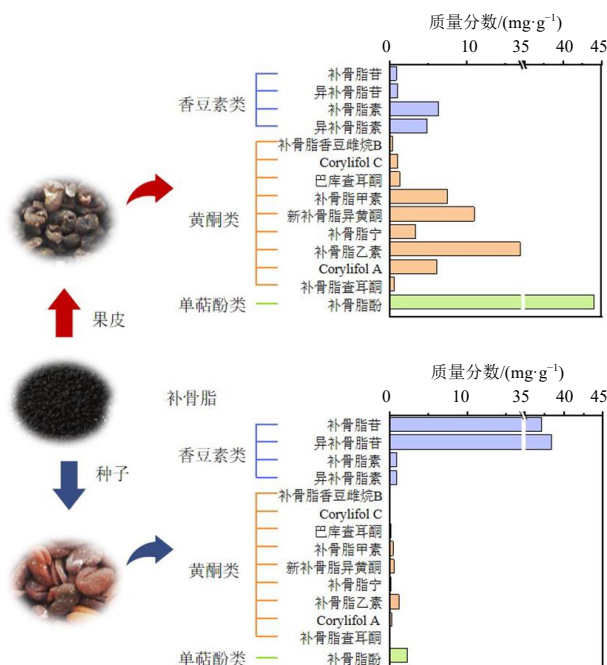


图 2 补骨脂果皮和种子中成分分布特征

Fig. 2 Distribution characteristics of compounds in peel and seed of *Psoraleae Fructus*

葡萄糖苷酶及成分的转化具有重要影响^[47]。如图3所示,当干燥温度低于90℃时,结合型(异)补骨脂素(补骨脂苷、异补骨脂苷)与游离型(异)补骨脂素的含量基本稳定,β-葡萄糖苷酶保持酶催化活性,但随温度升高其活性逐渐降低;90~120℃时,游离型(异)补骨脂素含量基本稳定,结合型(异)补骨脂素开始向游离型(异)补骨脂素转化,酶活性随温度升高逐步丧失,120℃为酶失活的临界点;高于120℃时,酶完全失活,结合型(异)补骨脂素在高温作用下向游离型(异)补骨脂素快速转化,各成分降解明显。因此,β-葡萄糖苷酶和高温是促进(异)补骨脂苷向(异)补骨脂素转化的重要因素。

研究发现,β-葡萄糖苷酶在补骨脂药材贮藏过

程中导致补骨脂苷、异补骨脂苷向补骨脂素、异补骨脂素转化^[47]。补骨脂药材6个月加速试验证明,补骨脂苷、异补骨脂苷在β-葡萄糖苷酶介导下生成了补骨脂素、异补骨脂素,使其含量增加了数倍;通过研究40批市售的不同产地补骨脂发现,其补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素总量基本一致,但单个成分含量变化明显,推测可能是药材贮藏条件及贮藏时间差异导致酶介导的成分转化。补骨脂通过炮制,可有效杀灭β-葡萄糖苷酶活性,阻断(异)补骨脂苷向(异)补骨脂素的转化,见图4。利用药材和饮片中β-葡萄糖苷酶活性不同导致的苷和苷元间的转化差异,能够有效鉴别市售的补骨脂药材和饮片^[49]。该方法也应用于黄芩“杀酶保苷”的阐释及黄芩药材与饮片的鉴别^[50]。



图3 补骨脂干燥加工过程中温度对酶活性及香豆素类成分转化的影响

Fig. 3 Effects of temperature on enzyme activity and transformation of coumarin compounds in *Psoraleae Fructus* during drying process

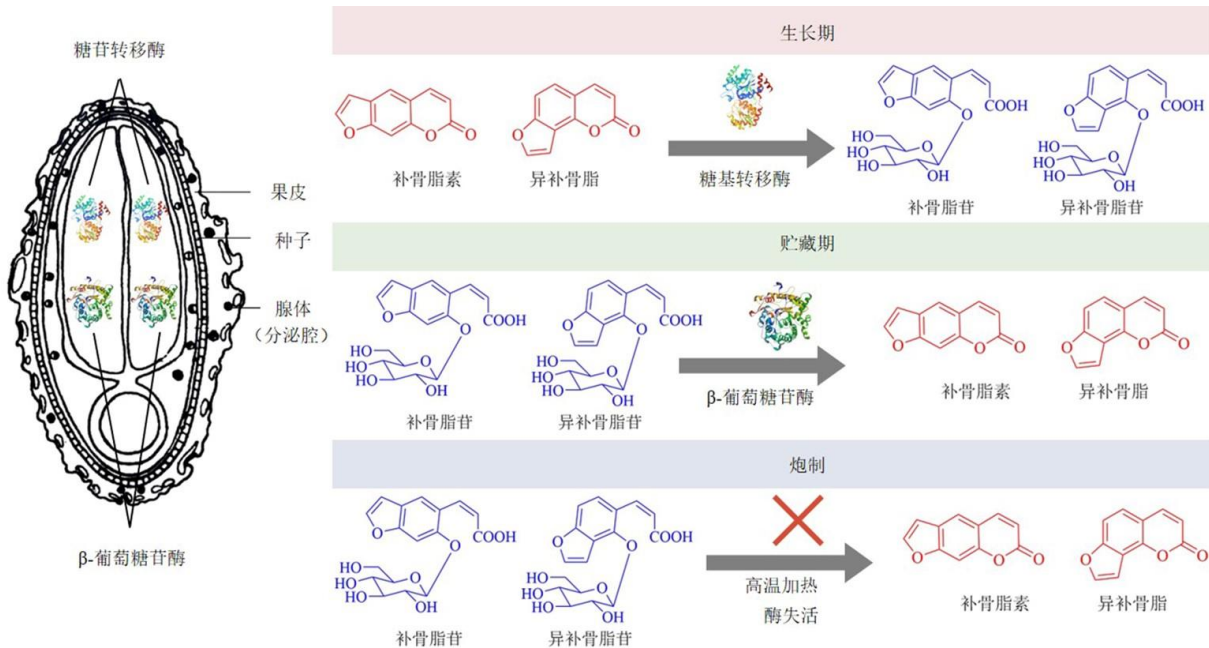


图4 补骨脂在生长期、贮藏期、炮制过程中香豆素苷和苷元之间的转化

Fig. 4 Transformation between glycosides and aglycones of coumarin in *Psoraleae Fructus* during growth, storage, and processing

4 香豆素类成分体内代谢转化特征及潜在的肝毒性成分

香豆素类成分是补骨脂潜在的肝毒性成分。连续 12 周 ig 补骨脂水提物 2.10 g/kg 可引起大鼠肝损伤^[51]，补骨脂水提物中主要含有补骨脂素、异补骨

脂素、补骨脂素、异补骨脂素。(异)补骨脂素在肠道菌群作用下代谢转化为(异)补骨脂素，“转化态”的(异)补骨脂素与“原生态”的(异)补骨脂素叠加吸收会导致其血药浓度大幅增加，半衰期延长，(异)补骨脂素在体内的暴露水平增加^[52]，见图 5。

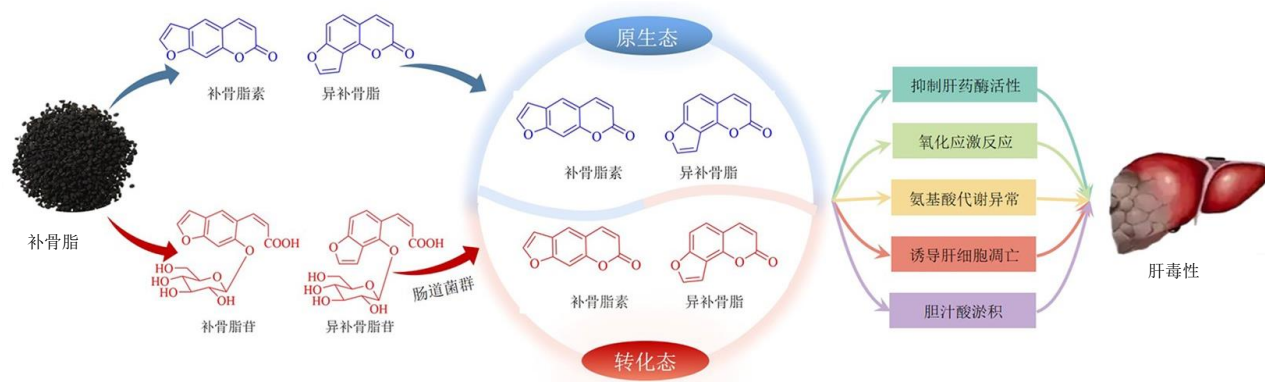


图 5 补骨脂香豆素类成分在体内代谢转化及肝毒性机制

Fig. 5 Metabolic transformation and hepatotoxicity mechanisms of coumarins in *Psoraleae Fructus* in vivo

毒性研究证实补骨脂素、异补骨脂素是导致补骨脂肝毒性的主要成分。大鼠连续 3 个月 ig 补骨脂素 56 mg/kg 后，其在体内大量蓄积，通过抑制肝脏中细胞色素 P4502A6 (cytochrome P4502A6, CYP2A6)、CYP2D1、CYP2E1 的 mRNA 表达，增加大鼠肝损伤风险^[53]；基于核磁共振氢谱的代谢组学技术结合常规血清生化分析揭示了补骨脂素、异补骨脂素引起大鼠血清和肝脏中丙氨酸、谷氨酸、甘氨酸等氨基酸代谢紊乱，并在肝脏中检测出 3-羟基丁酸酯、胞苷、异亮氨酸等 15 种诱导肝损伤的潜在生物标志物^[54-55]。斑马鱼胚胎/幼虫毒性试验证实，补骨脂素可增加斑马鱼活性氧生成及丙二醛水平，其氧化应激导致肝细胞凋亡^[56]。补骨脂素、异补骨脂素可阻滞人正常肝 L02 细胞从 G₁ 期向 S 期的转变，降低周期蛋白 Cyclin D1 表达，引起 G₁ 期阻滞，导致肝细胞凋亡^[57]。

综上所述，香豆素类成分在体内“苷-苷元”代谢转化是导致补骨脂肝毒性风险增加的重要因素。保留有效成分，去除补骨脂苷、异补骨脂苷，截断转化源头，减少补骨脂素、异补骨脂素的生成，是降低补骨脂肝毒性风险的关键，为补骨脂减毒工艺的研究及应用奠定基础。

5 补骨脂减毒工艺的研究与应用

针对补骨脂在临床应用过程中的肝毒性风险，基于补骨脂化学成分特征及药理活性、果皮和种子

中成分分布特征、补骨脂在生长、贮藏、加工炮制过程中香豆素类成分的转化特征及香豆素类成分在体内的代谢转化特征，并结合含补骨脂中成药的不同工艺特点设计适宜的补骨脂减毒工艺，使其最大程度的保留有效成分，减少体内肝毒性成分的暴露，降低肝毒性风险，提高其临床应用的安全性。

丹知青娥片由盐补骨脂、盐杜仲、丹参、知母配伍组成，用于治疗妇女更年期综合征。课题组前期采用 70%乙醇渗漉工艺提取盐补骨脂中补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂黄酮、补骨脂酚等有效成分，补骨脂苷、异补骨脂苷保留于药渣中，即“提效去渣”法^[58]，如图 6 所示。大鼠毒性试验表明，与盐补骨脂组相比，经“提效去渣”法处理后的盐补骨脂提取物可显著降低大鼠肝脏肿大程度和肝组织丙二醛水平，进而降低肝毒性风险。

针对壮骨关节丸等含补骨脂中成药打粉入药工艺，课题组前期设计了去除补骨脂中补骨脂苷、异补骨脂苷的水提取方法，以水提后的药渣（主要含补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂黄酮、补骨脂酚等脂溶性成分）入药的工艺，即“除害留渣”法^[59]，如图 6 所示。大鼠毒理试验证实，经“除害留渣”法处理后的补骨脂样品有效保留活性成分，去除了补骨脂苷、异补骨脂苷，减少了补骨脂素、异补骨脂素的体内暴露，降低了补骨脂的肝毒性风险。

根据补骨脂果皮和种子中成分的分布特征^[43]，

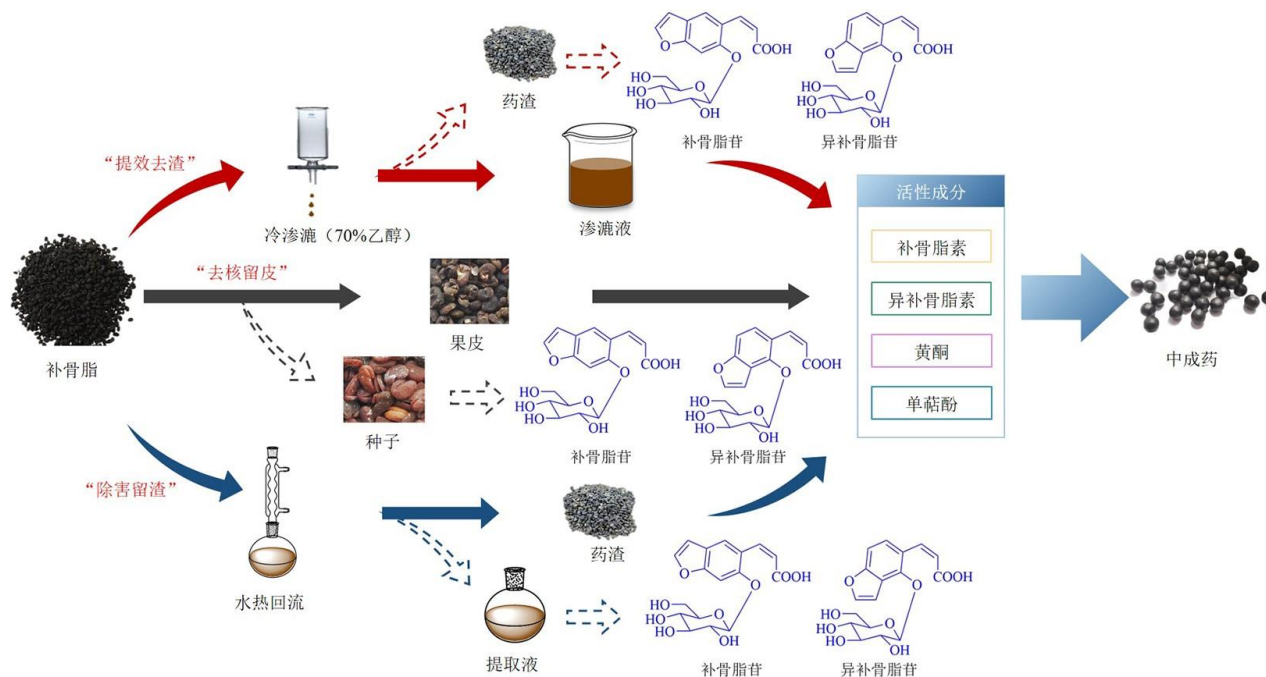


图6 补骨脂减毒工艺及应用

Fig. 6 Detoxification process methods and applications of *Psoraleae Fructus*

设计了去除补骨脂种子（主要含补骨脂苷、异补骨脂苷），保留果皮（主要含补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚等）的工艺，即“去核留皮”法^[60]。

6 结语

补骨脂作为传统中药，是多种中药制剂的主要原料，也被广泛应用于保健品及兽药等方面，具有巨大的市场潜力和药用价值。补骨脂中主要含有香豆素类、黄酮类、单萜酚类化合物，具有多种药理活性，其主要活性成分分布于补骨脂果皮中。酶介导的香豆素“昔-昔元”的动态转化始终贯穿于补骨脂的生长、贮藏、加工炮制过程中。

香豆素类成分补骨脂素、异补骨脂素既是活性成分也是导致肝毒性的风险成分。口服补骨脂后，（异）补骨脂苷在肠道菌群作用下转化为（异）补骨脂素，导致（异）补骨脂素在体内蓄积，可能是增加补骨脂肝毒性风险的重要原因。因此，有效减少香豆素“昔-昔元”的转化是解决补骨脂肝毒性问题的方法。针对含补骨脂中成药中补骨脂的不同工艺特点，构建了“提效去渣”“除害留渣”“去核留皮”的方法，通过去除补骨脂苷、异补骨脂苷，截断转化源头，减少体内补骨脂素、异补骨脂素的暴露水平，实现了既降低肝毒性风险又保留了有效成分的目的，为补骨脂临床安全用药及含补骨脂中药新药的研发提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 195.
- [2] 王静宜, 吕明月, 殷佳, 等. 补骨脂炮制历史沿革和机制研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5759-5772.
- [3] 颜冬梅, 陈家辉, 卢文滢, 等. 基于2020年版《中国药典》的含补骨脂成方制剂分析 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(11): 33-38.
- [4] Hung Y L, Fang S H, Wang S C, *et al.* Corylin protects LPS-induced sepsis and attenuates LPS-induced inflammatory response [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46299.
- [5] Li L, Chen X P, Liu C C, *et al.* Phytoestrogen bakuchiol exhibits *in vitro* and *in vivo* anti-breast cancer effects by inducing S phase arrest and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 128.
- [6] Zhao F J, Zhang Z B, Ma N, *et al.* Untargeted metabolomics using liquid chromatography coupled with mass spectrometry for rapid discovery of metabolite biomarkers to reveal therapeutic effects of *Psoralea corylifolia* seeds against osteoporosis [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(61): 35429-35442.
- [7] 郭兆娟, 李品, 康倩君, 等. 补骨脂肝毒性的安全性分析及思考 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2616-2621.
- [8] 张婧茜, 曲晓琳, 殷佳, 等. 补骨脂致肝损伤的研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41(5): 576-582.

- [9] 符映均, 吴育, 梅春梅, 等. 补骨脂炮制前后水煎液致雌性 ICR 小鼠胆汁淤积性肝损伤作用比较 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1434-1441.
- [10] Cheung W I, Tse M L, Ngan T, *et al.* Liver injury associated with the use of *Fructus Psoraleae* (Bol-gol-zhee or Bu-Gu-Zhi) and its related proprietary medicine [J]. *Clin Toxicol*, 2009, 47(7): 683-685.
- [11] Smith D A, MacDonald S. A rare case of acute hepatitis induced by use of Babchi seeds as an Ayurvedic remedy for vitiligo [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr2013200958.
- [12] Nam S W, Baek J T, Lee D S, *et al.* A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (Boh-Gol-Zhee) [J]. *Clin Toxicol*, 2005, 43(6): 589-591.
- [13] 朱云, 李永纲, 王蓁, 等. 595例中药导致肝损伤临床特征分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 44-48.
- [14] 刘亚蕾, 葛斐林, 朱敬肖, 等. 基于被动监测数据和医院病例的一种补骨脂制剂相关肝损伤再评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4272-4276.
- [15] 王海征, 林晓兰, 张鹏. 13例补骨脂致肝损害的特点分析 [J]. 北京中医药, 2018, 37(10): 999-1000.
- [16] 吴育, 许妍, 吴丽, 等. 补骨脂临床不良反应报道、毒性研究及减毒思考 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 207-213.
- [17] 李艳丰, 程国印. 临床药师参与中药补骨脂致肝损害的药学监护 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(4): 571-573.
- [18] Li C C, Wang T L, Zhang Z Q, *et al.* Phytochemical and pharmacological studies on the genus *Psoralea*: A mini review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8108643.
- [19] Zhu G H, Luo Y H, Xu X J, *et al.* Anti-diabetic compounds from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 139: 104373.
- [20] Won T H, Song I H, Kim K H, *et al.* Bioactive metabolites from the fruits of *Psoralea corylifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 666-673.
- [21] 丁玉婷, 郑竹宏, 赵仁云, 等. UPLC-Q-TOF-MS^E 技术结合 UNIFI 筛查平台快速分析补骨脂化学成分 [J]. 质谱学报, 2018, 39(6): 729-745.
- [22] Sun L Q, Tang Z J, Wang M X, *et al.* Exploration of antimicrobial ingredients in *Psoralea corylifolia* L. seed and related mechanism against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Molecules*, 2022, 27(20): 6952.
- [23] 姜欣洋, 梁金月, 史继童, 等. 补骨脂乙醇提取物活性成分与抗氧化及胆酸盐结合能力的关联性分析 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(13): 381-388.
- [24] Li L L, Dong F, Wang B L, *et al.* Metabolites identification and mechanism prediction of neobavaisoflavone *in vitro* and *in vivo* of rats through UHPLC-Q-exactive plus orbitrap MS integrated network pharmacology [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8413.
- [25] 魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 等. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 207-219.
- [26] Seo E, Lee E K, Lee C S, *et al.* *Psoralea corylifolia* L. seed extract ameliorates streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 897296.
- [27] Zhang T, Han W Q, Zhao K X, *et al.* Psoralein accelerates bone fracture healing by activating both osteoclasts and osteoblasts [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5399-5410.
- [28] Choi J, Jo M, Lee E, *et al.* Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction [J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(1): 30-39.
- [29] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.
- [30] Kumar A, Sawhney G, Kumar Nagar R, *et al.* Evaluation of the immunomodulatory and anti-inflammatory activity of Bakuchiol using RAW264.7 macrophage cell lines and in animal models stimulated by lipopolysaccharide (LPS) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107264.
- [31] 徐晓晴. 补骨脂酚降血糖作用机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2021.
- [32] Krenisky J M, Luo J, Reed M J, *et al.* Isolation and antihyperglycemic activity of bakuchiol from *Otholobium pubescens* (Fabaceae), a Peruvian medicinal plant used for the treatment of diabetes [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(10): 1137-1140.
- [33] 李虎斌, 宋忠臣. 补骨脂素的植物雌激素样作用研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2019, 39(2): 203-206.
- [34] 林桂涛, 李荣伟, 耿子凯, 等. 补骨脂水及乙醇提取物雌激素样作用的比较 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2688-2691.
- [35] 张引红, 李美宁, 王春芳, 等. 补骨脂素对类风湿性关节炎小鼠模型的免疫调节作用 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(2): 207-210.
- [36] 杨柳, 王业秋, 张宁, 等. 异补骨脂素对人皮肤角质形成细胞光老化模型 p-ERK1/2 及炎症因子影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(6): 775-778.
- [37] Cheng C C, Chen Y H, Chang W L, *et al.* Phytoestrogen bavachin mediates anti-inflammation targeting Ikappa B kinase-I kappaB alpha-NF-kappaB signaling pathway in

- chondrocytes *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(1/2/3): 181-188.
- [38] Pae H O, Cho H, Oh G S, *et al.* Bakuchiol from *Psoralea corylifolia* inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase gene via the inactivation of nuclear transcription factor-kappaB in RAW264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(9/10): 1849-1855.
- [39] 王天晓, 尹震花, 张伟, 等. 补骨脂抗氧化、抑制 α -葡萄糖苷酶和抗菌活性成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(14): 2328-2333.
- [40] Khatune N A, Islam M E, Haque M E, *et al.* Antibacterial compounds from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75(2): 228-230.
- [41] Katsura H, Tsukiyama R I, Suzuki A, *et al.* *In vitro* antimicrobial activities of bakuchiol against oral microorganisms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(11): 3009-3013.
- [42] Yin S, Fan C Q, Dong L, *et al.* Psoracorylifols A-E, five novel compounds with activity against *Helicobacter pylori* from seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(11): 2569-2575.
- [43] 李敏, 杨君君, 杨静, 等. 补骨脂果皮和种子中化学成分分布规律研究 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(9): 706-709.
- [44] 魏锋, 程显隆, 荆文光, 等. 中药材及饮片质量标准研究有关问题思考 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(18): 1493-1503.
- [45] Dikaya V S, Solovyeva A I, Sidorov R A, *et al.* The relationship between endogenous β -glucuronidase activity and biologically active flavones-aglycone contents in hairy roots of baikal skullcap [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(2). doi: 10.1002/cbdv.201700409.
- [46] 谭朝阳, 于静, 崔培梧, 等. 黄芥子中芥子酶活性的测定及炮制对其活性的影响 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(5): 175-176.
- [47] Wang D N, Guo J M, Chai X, *et al.* Dynamic variations of bioactive compounds driven by enzymes in *Psoralea corylifolia* L. from growth to storage and processing [J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(1): 103461.
- [48] Sirirungruang S, Barnum C R, Tang S N, *et al.* Plant glycosyltransferases for expanding bioactive glycoside diversity [J]. *Nat Prod Rep*, 2023, 40(7): 1170-1180.
- [49] Yang J J, Yang J, Du J, *et al.* General survey of *Fructus Psoraleae* from the different origins and chemical identification of the roasted from raw *Fructus Psoraleae* [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): 807-814.
- [50] Huang F, Zhang X Y, Li W H, *et al.* Discovery of conversion driven by β -glucuronidase from flavone glycoside to aglycone and application in identifying the raw *Scutellariae Radix* [J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(11): 104216.
- [51] 周昆, 代志, 柳占彪, 等. 补骨脂水提取物引起的大鼠肝损害 [J]. *天津中医药大学学报*, 2013, 32(4): 221-224.
- [52] Wang Y F, Liu Y N, Xiong W, *et al.* A UPLC-MS/MS method for *in vivo* and *in vitro* pharmacokinetic studies of psoralenoside, isopsoralenoside, psoralen and isopsoralen from *Psoralea corylifolia* extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 609-617.
- [53] 王昭昕, 杨莉, 毕亚男, 等. 补骨脂素对雌、雄大鼠细胞色素 P450 酶 5 种亚型 mRNA 水平的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 826-829.
- [54] Zhang Y, Wang Q, Wang Z X, *et al.* A study of NMR-based hepatic and serum metabolomics in a liver injury sprague-dawley rat model induced by psoralen [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(9): 852-860.
- [55] Yu Y L, Wang P L, Yu R L, *et al.* Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats [J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 263.
- [56] Xia Q, Wei L Y, Zhang Y, *et al.* Psoralen induces developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae through oxidative stress, apoptosis, and energy metabolism disorder [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1457.
- [57] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 异补骨脂素对 L02 细胞增殖、周期和凋亡的影响 [J]. *毒理学杂志*, 2020, 34(5): 395-399.
- [58] 高秀梅, 王跃飞, 刘二伟, 等. 一种补骨脂提取物的制备方法及其补骨脂提取物: 中国, CN 105920086 A [P]. 2016-09-07.
- [59] 高秀梅, 周昆, 王跃飞, 等. 一种补骨脂药材的炮制方法、补骨脂提取物及其用途: 中国, CN 111588746 A [P]. 2020-08-28.
- [60] 高秀梅, 杨君君, 王跃飞, 等. 补骨脂种皮提取物及其提取方法: 中国, CN 106692273 B [P]. 2021-05-25.

[责任编辑 赵慧亮]