

女贞子在慢性阻塞性肺疾病中的药理作用与机制

赵爱军¹, 马琴国², 王婷婷², 罗燕燕², 阮治铖¹, 武小娟¹, 王红丽^{1,2,3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

3. 西北师范大学, 甘肃 兰州 730070

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以慢性气道炎症、氧化应激和免疫失衡为核心病理机制的全球性公共卫生问题, 目前的治疗手段主要以缓解症状和减少急性加重为主, 但难以阻止疾病的持续进展。近年来, 中药在 COPD 防治中的潜力逐渐受到关注, 其中女贞子 (*Ligustri Lucidi Fructus*, LLF) 因其丰富的活性成分及多靶点药理作用备受重视。研究表明, 女贞子中的苷类 (如红景天苷、女贞苷) 和三萜类 (如齐墩果酸、熊果酸) 化合物具有显著的抗炎、抗氧化和免疫调节作用, 可通过调控核因子- κ B (nuclear factor κ B cells, NF- κ B)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 及 Th17/Treg 平衡等信号通路, 有效干预 COPD 核心病理过程。此外, 女贞子在哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病中的研究成果也为其在 COPD 中的应用提供了理论依据。然而, 当前针对女贞子在 COPD 中的具体作用机制和临床疗效的研究仍较为有限, 尚需通过动物模型、细胞实验及随机对照临床试验进一步验证其治疗效果。综述了女贞子的主要活性成分及其药理作用, 并结合 COPD 病理特点探讨其在 COPD 治疗中的潜在应用价值, 为后续研究提供理论支持。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 女贞子; 抗炎; 抗氧化; 免疫调节; 红景天苷; 女贞苷; 齐墩果酸; 熊果酸

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)10-3771-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.033

Pharmacological effect and mechanism of *Ligustri Lucidi Fructus* in chronic obstructive pulmonary disease

ZHAO Aijun¹, MA Qinguo², WANG Tingting², LUO Yanyan², RUAN Zhicheng¹, WU Xiaojuan¹, WANG Hongli^{1,2,3}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

3. Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global public health problem with chronic airway inflammation, oxidative stress, and immune imbalance as its core pathological mechanisms. Current treatment methods mainly focus on relieving symptoms and reducing acute exacerbations, but it is difficult to prevent the continued progression of the disease. In recent years, the potential of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of COPD has gradually received attention, among which Nüzhenzi (*Ligustri Lucidi Fructus*, LLF) has been highly valued for its rich active ingredients and multi-target pharmacological effects. Research has shown that glycosides (such as salidroside and *Ligustrum lucidum* glycoside) and triterpenoids (such as oleanolic acid and ursolic acid) in LLF have significant anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects, which can effectively intervene in the core pathological process of COPD by regulating signaling pathways such as nuclear factor NF- κ B, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and Th17/Treg balance. In addition, the research results of LLF in respiratory diseases such as asthma and pulmonary fibrosis also provide theoretical basis for its application in COPD. However, current research on the specific mechanism of action and clinical efficacy of LLF in COPD is still limited, and further validation of its therapeutic effect is needed through animal models, cell experiments, and randomized controlled clinical trials. This article reviews the main active ingredients and

收稿日期: 2024-12-02

基金项目: 甘肃省重点研发计划 (17YF1FA106); 兰州市科学技术局社会发展项目 (2022-2-47); 兰州市科学技术局社会发展项目 (2023-2-17)

作者简介: 赵爱军 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方临床应用研究。Tel: 17834445838 E-mail: 1044922726@qq.com

*通信作者: 王红丽, 主任药师, 研究生导师, 研究方向为药学管理、临床药学、中药复方临床应用及天然药物研究。Tel: 15293818505

E-mail: 1439662482@qq.com

pharmacological effects of LLF, and explores its potential application value in the treatment of COPD based on its pathological characteristics, providing theoretical support for subsequent research.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; *Ligustri Lucidi Fructus*; anti-inflammatory; antioxidant; immunomodulatory; rhodiola glycoside; *Ligustrum lucidum* glycoside; oleanolic acid; ursolic acid

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的常见慢性气道疾病, 其病理机制主要包括慢性气道炎症、肺泡破坏和气道重塑^[1]。据全球疾病负担研究报告, COPD 在 2019 年位列全球第三大死因, 预计到 2030 年将进一步上升^[2]。这一流行趋势主要归因于吸烟、高龄化、空气污染以及职业性有害物质暴露等多重因素^[3]。COPD 患者常表现为慢性咳嗽、咳痰和进行性呼吸困难, 并伴有反复的急性加重事件, 这不仅加速了肺功能的下降, 还显著增加了医疗负担和死亡风险^[4]。

目前, COPD 的治疗策略主要以长效抗胆碱能药物 (long-acting muscarinic antagonists, LAMA)、长效 β_2 受体激动剂 (long-acting beta agonists, LABA) 及吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 为基础, 这些药物在一定程度上能够缓解症状、改善生活质量并减少急性加重频率^[5]。然而, 对于以中性粒细胞为主导的慢性气道炎症亚型, ICS 的疗效有限, 同时其长期使用可能增加感染风险及骨质疏松等不良反应^[6]。此外, 现有治疗手段对 COPD 核心病理机制 (如氧化应激和免疫功能紊乱) 干预不足, 难以有效阻止疾病的进展及相关并发症的发生。因此, 开发多靶点、安全有效的新型治疗药物仍是 COPD 防治领域的重点难题。

中药在呼吸系统疾病防治中的应用已有悠久历史, 并因其多靶点调控特性逐渐受到现代医学的关注。在 COPD 治疗领域, 中药的抗炎、抗氧化及免疫调节作用, 为疾病进程的干预提供了潜在方向^[7]。近年来, 研究表明女贞子 *Ligustrum lucidum* Ait 具有抗炎、抗氧化及免疫调节等多种药理作用^[8], 值得注意的是, 女贞子的临床应用已从传统肝肾阴虚证候拓展至代谢性疾病、慢性炎症及免疫紊乱相关疾病的治疗。例如, 在 2 型糖尿病合并轻度高脂血症患者中, 女贞子复方通过调节脂代谢和氧化应激显著降低总胆固醇、低密度脂蛋白水平, 且安全性优于他汀类药物^[9]; 在口腔黏膜溃疡治疗中, 鲜女贞子叶联合多维元素片通过抗炎和黏膜修复作用使痊愈率达 94.44%, 显著优于化学药对照组^[10]; 此外,

女贞子与姜黄配伍可降低慢性肾衰竭患者炎症介质水平, 延缓肾功能恶化^[11]。这些研究验证了女贞子“滋阴清热、解毒活血”的传统功效, 并为其多靶点干预炎症与氧化应激的机制提供了临床循证支持。此外, 女贞子在哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病中的药理研究成果, 也为其在 COPD 中的应用提供了重要理论依据。然而, 目前针对女贞子直接用于 COPD 的研究仍较为有限。

基于以上背景, 本文旨在总结女贞子的主要活性成分及其多靶点药理作用, 结合 COPD 的核心病理特点, 探讨其在 COPD 治疗中的潜在应用价值, 并提出未来研究方向, 为开发新型治疗方案提供理论支持。

1 COPD 的核心病理机制

COPD 的发生与进展主要由慢性炎症、氧化应激、免疫功能紊乱及肠道菌群失衡等因素共同驱动。这些机制相互作用, 导致肺部结构破坏、气流受限及全身性炎症反应。

慢性炎症是 COPD 的主要驱动因素, 长期暴露于香烟烟雾、有害颗粒或环境污染可激活肺泡巨噬细胞和中性粒细胞, 促进促炎因子 [如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8] 的释放, 并加剧气道重塑和肺泡破坏^[12-13]。氧化应激进一步放大炎症反应, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度生成导致蛋白质、脂质及 DNA 氧化损伤, 同时抑制抗氧化系统 [如核因子-E2 相关因子-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2 通路)], 形成炎症与氧化损伤的恶性循环^[14-16]。此外, COPD 患者存在免疫功能紊乱, 包括 T 细胞、B 细胞的比例失衡、巨噬细胞吞噬能力下降及 Th17/Treg 失调, 使炎症持续并加重肺组织损伤^[17-19]。近年来, 研究发现肠道菌群紊乱可通过“肠肺轴”影响 COPD 的炎症进程, 短链脂肪酸的减少和有害菌群的增加可能加剧肺部免疫失调, 并影响疾病进展^[20-21]。

这些病理机制相互作用, 共同导致肺部结构不可逆破坏, 并促进全身性炎症和共病的发生。因此,

针对 COPD 的治疗不仅需要抗炎、抗氧化调节, 还应关注免疫调节及肠道微生态平衡, 为中药及其活性成分的干预研究提供了新的思路。

2 女贞子的主要活性成分与药理作用

女贞子, 又名冬青子, 是木犀科植物女贞 *L. lucidum* Ait. 的成熟果实, 是中医传统补益药材之一^[22]。在传统中医理论中, 女贞子被视为具有滋阴补肾、改善视力与头发早白等作用, 常应用于缓解因肾功能减弱所引发的眩晕、耳鸣及腰膝无力等表现。现代药理研究发现, 女贞子富含苷类(如红景天苷、女贞苷)和三萜类化合物(如齐墩果酸、熊果酸), 并具有抗炎、抗氧化、免疫调节及抗凋亡等多种生物学活性, 广泛应用于肝肾保护、代谢调节及抗肿瘤领域^[23]。研究表明, 女贞子的药理作用与 COPD 核心病理机制(慢性炎症、氧化应激和免疫功能紊乱)高度契合^[12]。

2.1 抗炎作用

女贞子作为一种传统中药, 在炎症调节方面展现了显著的潜力。其活性成分通过多靶点调控炎症相关信号通路[如核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)]和炎症介质的释放, 有效减轻多种疾病中的炎症损伤^[24]。在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型中, 女贞子通过显著抑制促炎性趋化因子(如调节活化正常 T 细胞分泌因子和单核细胞趋化蛋白-1)的表达, 减轻结肠组织的炎症反应, 并促进上皮屏障的修复^[25]。研究显示, 女贞子处理后, 炎症组织的浸润程度明显下降, 肠道屏障功能得以恢复, 进一步验证了其抗炎作用的可靠性。在神经炎症模型中, 女贞子通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路的激活及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3) 的形成, 有效减少促炎性因子, 如 IL-1 β 和 TNF- α 的释放^[26]。神经炎症的组织病理学观察显示, 女贞子处理后炎症因子水平显著降低, 神经组织的炎症损伤得到明显改善。这表明女贞子通过多层次抑制炎症通路, 对神经炎症具有显著的干预作用。在紫外线诱导的皮肤光老化模型中, 女贞子中的环烯醚萜类化合物特女贞苷 (specnuezhenide) 通过直接抑制 NLRP3 炎性小体的活化, 减少皮肤组织中的促炎性介质水平, 显著降低炎症损伤^[27]。此外, 研究还表明, 女贞子通过干预脂质代谢和调节氧化应

激, 间接减轻由促炎性信号通路激活引发的组织炎症反应^[25-28]。综上所述, 女贞子可通过调节多个炎症信号网络(包括 NF- κ B、TLR4/MyD88 以及 NLRP3 通路), 从而显著减少炎性介质的释放, 发挥系统性抗炎效应。

2.2 抗氧化作用

女贞子作为传统中药, 展现出显著的抗氧化作用, 并在多种疾病防治中具有广泛的应用潜力^[26]。研究表明, 女贞子具有良好的清除氧自由基能力, 能通过提升内源性抗氧化系统的活性和阻断氧化应激信号通路, 稳定细胞氧化还原状态, 减少氧化损伤^[24]。其活性成分(如羟基酪醇和红景天苷)通过激活 Nrf2 信号通路, 促进抗氧化酶[如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)]的表达, 同时减少脂质过氧化产物[如丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)]的生成, 从而有效缓解氧化应激引发的细胞和组织损伤^[29-32]。此外, 女贞子通过保护线粒体功能, 显著减轻由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度生成引起的线粒体膜通透性异常和细胞凋亡, 进一步增强其抗氧化效果^[27-29, 33-35]。

在骨质疏松的防治研究中, 女贞子的抗氧化作用尤为突出^[30]。在 D-半乳糖与硝酸钠联合诱导的衰老小鼠模型中, 女贞子通过激活 Nrf2 信号通路, 显著降低 ROS 水平, 改善骨骼微结构, 并通过抑制 NF- κ B 信号通路的过度激活, 减轻炎症相关的骨损伤^[35]。此外, 女贞子通过减少肠道菌群代谢产物(如三甲胺-N-氧化物)的积累, 间接减少 ROS 的生成, 从而保护骨密度和骨细胞活性^[28]。在低钙饮食诱导的骨质疏松模型中, 女贞子通过调控抗氧化酶的活性, 显著提高骨密度, 改善骨代谢平衡, 并通过上调骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达, 增强骨组织的抗氧化和抗凋亡能力^[36]。在与雌激素缺乏相关的骨质疏松研究中, 女贞子通过抑制 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, Nox4) 相关的 ROS 生成, 减少线粒体细胞色素 C 的释放, 保护线粒体功能, 从而显著降低骨细胞凋亡和氧化应激水平^[24]。除了骨质疏松, 女贞子在其他氧化应激相关疾病中的抗氧化作用也得到了验证。例如, 在 H₂O₂ 诱导的细胞损伤模型中, 女贞子中的羟基酪醇和红景天苷通过激活 Nrf2 信号通路, 显著促进抗氧化酶

的表达,同时减少脂质过氧化和炎症因子(如 IL-6、TNF- α)的生成,从而有效保护细胞免受氧化应激损伤^[31]。综上所述,女贞子的抗氧化作用通过多种机制实现,包括激活 Nrf2 信号通路、清除自由基、保护线粒体功能以及减少炎症反应。这些作用机制不仅为其在骨质疏松和其他氧化应激相关疾病(如神经退行性疾病和代谢性疾病)中的治疗提供了理论支持,也为其在 COPD 等氧化应激驱动的疾病中作为潜在治疗药物提供了重要依据。

2.3 免疫调节作用

女贞子及其主要活性成分[如齐墩果酸(oleanolic acid, OA)、熊果酸(ursolic acid, UA)和红景天苷(salidroside)]在免疫调节方面具有显著作用,主要通过调控免疫细胞极化、恢复 Th17/Treg 平衡、抑制促炎因子释放以及调节线粒体功能来实现。齐墩果酸能够重新调控巨噬细胞的极化趋势,在肥胖相关的慢性炎症环境中缓解炎症状态,并有助于改善胰岛素信号传导障碍^[32]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,齐墩果酸通过降低脂肪组织巨噬细胞的 M1/M2 比率,抑制促炎标志物的表达,同时减少 MAPK 信号通路和 NLRP3 炎性小体的激活,从而改善脂肪组织炎症和代谢紊乱^[37]。在实验性自身免疫性心肌炎模型中,齐墩果酸通过促进调节性 T 细胞(regulatory T Cell, Treg)

的增多,增强抗炎因子(如 IL-10 和 IL-35)的分泌,同时抑制促炎因子(如 IL-6 和 TNF- α)分泌,从而有效减轻心肌组织的炎症损伤^[38]。此外,齐墩果酸能够通过恢复 Th17/Treg 平衡,降低辅助性 T 细胞 17 型(T helper cell 17, Th17)相关因子(如 IL-17 和 ROR γ t)的表达,同时上调 Treg 细胞标志物 FoxP3 的水平。在结肠炎小鼠模型中,齐墩果酸通过调控上述免疫平衡进一步减轻结肠炎症状^[35]。熊果酸也通过免疫细胞极化和 Th17/Treg 调控在多种疾病模型中展现了广泛的治疗潜力。在 1 型糖尿病模型中,熊果酸通过纠正 Th17/Treg 失衡,减少促炎因子(如 IL-17A 和 TNF- α)的释放,并改善肠道菌群稳态,显著降低血糖水平并保护胰岛功能^[36]。在神经炎症模型中,熊果酸通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , 调控小胶质细胞的极化,抑制神经毒性因子[如基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)和 MMP9]表达^[39]。

综上所述,女贞子及其活性成分齐墩果酸、熊果酸通过多条分子通路调控免疫系统,展现出广泛的抗炎、免疫调节及组织修复功能(表 1)。它们通过恢复 Th17/Treg 平衡、调节巨噬细胞和微胶质细胞极化、抑制 NF- κ B 和 MAPK 等促炎信号通路以及维持线粒体稳态,在肥胖、心肌炎、糖尿病、骨缺损和神经炎症等多种疾病中均具有显著的治疗效果。

表 1 女贞子的作用机制及其在氧化应激、炎症和免疫调节中的治疗潜力

Table 1 Mechanisms of action of *Ligustri Lucidi Fructus* and its therapeutic potential in oxidative stress, inflammation, and immune regulation

作用分类	主要活性成分	作用机制	相关信号通路	应用疾病模型	文献
抗氧化作用	羟基酪醇、红景天苷	激活抗氧化酶(SOD、GSH-Px),减少脂质过氧化产物(MDA、8-OHdG),保护线粒体功能	Nrf2、Nox4	骨质疏松、H ₂ O ₂ 诱导细胞损伤	29-32
炎症调节作用	环烯醚萜类化合物(女贞苷)	抑制促炎因子(IL-6、TNF- α)的释放,抑制炎症相关信号通路	NF- κ B、TLR4/MyD88、NLRP3炎性小体	UC、神经炎症、皮肤光老化模型	27
免疫调节作用	齐墩果酸、熊果酸	恢复Th17/Treg平衡,调控巨噬细胞极化(M1→M2),促进抗炎因子(IL-10、IL-35)分泌	ROR γ t、FoxP3、PPAR γ	自身免疫性心肌炎、结肠炎、T1DM	32-38
氧化应激与代谢调节	羟基酪醇、红景天苷	减少肠道菌群代谢产物,保护线粒体膜通透性,改善氧化应激相关代谢紊乱	Nrf2、NF- κ B、MAPK	高脂饮食诱导的肥胖、衰老模型	31
优化肠道菌群结构	齐墩果酸、类黄酮化合物	善肠道菌群结构,增加乳酸菌和拟杆菌的丰度,而减少某些致病菌的比例		高尿酸血症、非酒精性脂肪肝病、肥胖及其他代谢紊乱疾病	40-42

2.4 肠道菌群调节

女贞子含有多种生物活性成分,其中齐墩果酸和类黄酮在调节肠道菌群方面展现出显著的作用,并在多种动物模型中得到了验证。这些成分通过优化肠道微生态环境、增强肠道屏障功能和调节免疫反应,对高尿酸血症、非酒精性脂肪肝病、肥胖及

其他代谢紊乱具有潜在的干预价值。

例如,齐墩果酸在高尿酸血症小鼠模型中能够恢复肠道菌群平衡,促进短链脂肪酸的生成,并增强肠道屏障完整性。研究表明,齐墩果酸对调节肠道微生态具有积极影响,能够提升益生菌(如乳酸杆菌、拟杆菌)的比例,同时降低致病菌的定植风

险^[40]。此外,通过调控尿酸转运体(如 ABCG2、GLUT9 和 URAT1)的表达,齐墩果酸有效降低了血尿酸水平,并缓解了因高尿酸血症引起的肾脏损伤。进一步的粪菌移植实验表明,接受齐墩果酸处理小鼠粪菌移植的高尿酸血症小鼠,其血尿酸水平显著下降,肾脏炎症得到缓解,这进一步证明了齐墩果酸主要通过调节肠道菌群发挥其作用。

在肥胖相关的代谢紊乱研究中,齐墩果酸同样展现出良好的调节作用。肥胖通常伴随肠道菌群的变化,包括有益菌群的减少和条件致病菌的增加。研究发现,齐墩果酸能够抑制体质量增长,同时改善肠道菌群结构,增加乳酸菌和拟杆菌的丰度,而减少某些致病菌的比例^[41]。

除了齐墩果酸,女贞子中的类黄酮化合物也在调节肠道菌群方面起到了重要作用。类黄酮进入肠道后能够影响特定细菌的生长,优化肠道菌群结构。例如,在 Lewis 大鼠模型中,橙皮苷(hesperidin)被发现能够显著提高 *Lactobacillus/Enterococcus* 的比值^[42],同时降低 *Clostridium coccoides/Eubacterium rectale* 的相对丰度,从而改善肠道微生物群落的稳定性。此外,黄芩苷(baicalin)等黄酮类化合物也表现出相似的作用,其能够增加双歧杆菌 *Bifidobacterium* 和链球菌 *Streptococcus spp.* 的丰度,同时减少大肠杆菌和金黄色葡萄球菌等潜在致病菌的数量。这种调节作用不仅增强了肠道屏障功能,还有助于维持肠道免疫稳态,减少炎症反应的发生。

3 女贞子对 COPD 潜在靶点分析

COPD 的核心病理机制包括慢性炎症、氧化应激、免疫失衡和肠道菌群失衡。虽然目前尚无直接证据表明女贞子能够调节 COPD 患者的疾病状态,但结合其在其他免疫相关疾病中的研究结果,推测其具有显著的免疫调节潜力。女贞子在这些方面表现出潜在的治疗作用。首先,在抗炎方面,女贞子的活性成分(如齐墩果酸、红景天苷)可通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,减少 TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎因子的释放,抑制炎症细胞的募集,从而缓解气道和肺组织的炎症反应,并降低 C 反应蛋白等全身性炎症标志物水平^[31-32]。其次,在抗氧化应激方面,女贞子可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,促进抗氧化酶(如 SOD、HO-1、NQO1)的表达,减少 ROS 的过度积累,降低脂质过氧化损伤,并可能通过调控线粒体自噬和减少 mtROS 的产生,改善 COPD 相关的氧化应激失衡^[31]。最后,

在免疫调节方面,女贞子可影响 PI3K/Akt 和 JAK/STAT 信号通路,促进巨噬细胞 M1/M2 极化平衡,抑制 M1 型巨噬细胞释放 TNF- α 和 CXCL8,同时增强 M2 型巨噬细胞的抗炎功能,并通过调节 Th17/Treg 比例恢复免疫稳态^[32-38]。此外,女贞子可能通过抑制 B 细胞的过度活化及降低树突状细胞释放 CCL20 等趋化因子,减轻 COPD 相关的免疫异常。而且女贞子能够通过降低系统性炎症、改善免疫调节、增加有益代谢产物的生成以及促进营养吸收等多种途径,影响肠-肺轴,从而调节 COPD 的免疫^[40-42]。综上,女贞子通过多靶点、多信号通路的协同作用,可能成为 COPD 治疗的潜在药物,值得进一步深入研究。这些推测为女贞子在 COPD 免疫调节领域的进一步研究提供了重要线索和理论支持(图 1)。

4 女贞子在其他呼吸道疾病中的研究

女贞子在呼吸系统疾病中的潜在应用价值逐渐被关注。其活性成分(如齐墩果酸、红景天苷等)通过调控炎症反应、纤维化和免疫紊乱,在哮喘和肺纤维化等疾病的相关研究中展现出广泛的药理作用。这些研究不仅为女贞子在呼吸系统疾病中的应用提供了科学依据,也为其在 COPD 中的潜在作用奠定了基础。

4.1 哮喘

女贞子在哮喘的研究主要集中于抑制气道重塑、改善气道炎症以及增强糖皮质激素疗效等方面。在气道平滑肌细胞和卵清蛋白诱导的慢性哮喘大鼠模型中,女贞子及其活性成分(如齐墩果酸、红景天苷)通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路,降低 TGF- β 1 和 Smad3 的表达,同时上调 Smad7 水平,从而抑制气道平滑肌细胞的增生与胶原沉积,显著缓解气道重塑。此外,女贞子还通过上调凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 P53 的表达,抑制自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3-II/I 的水平,恢复细胞凋亡与自噬的动态平衡^[43]。在缓解气道炎症方面,女贞子通过减少嗜酸性粒细胞浸润,降低促炎因子(如 IL-4、IL-5 和免疫球蛋白 E)的水平,减轻气道纤维化和炎症损伤^[43-44]。当女贞子与糖皮质激素(如布地奈德)联合使用时,表现出显著的协同作用,可进一步缓解气道病理变化^[44]。这些研究提示,女贞子在调控哮喘病理机制中的多重作用与 COPD 的气道炎症和重塑具有相似性,为其在 COPD 中的潜在应用提供了理论支持。

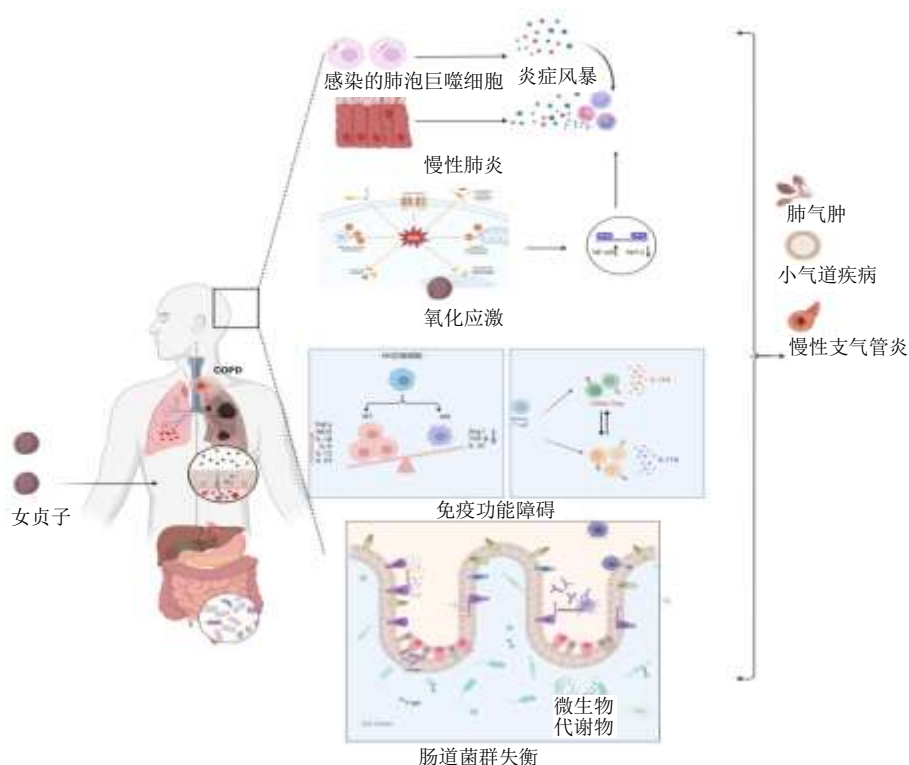


图 1 女贞子在 COPD 治疗中的潜在作用

Fig. 1 Potential role of *Ligustrum lucidum* Fructus in COPD treatment

4.2 肺纤维化

尽管目前尚无关于女贞子在肺纤维化中的直接研究，但其活性成分（如齐墩果酸、熊果酸、乙酰齐墩果酸和红景天苷）在多种肺纤维化相关实验模型中展现了显著的抗炎、抗氧化及免疫调节作用。例如，在多聚六亚甲基胍磷酸盐（polyhexamethylene guanidine phosphate, PHMG-P）诱导的小鼠急性肺纤维化模型中，乙酰齐墩果酸（oleanolic acid acetate, OAA）通过抑制 NLRP3 的活化，以及降低促炎因子（如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1）的水平，显著缓解肺部炎症并抑制纤维化进展^[45]。在氧化应激相关模型中，红景天苷通过激活 Nrf2 信号通路，减少 ROS 的生成，增强抗氧化酶（如 SOD 和 GSH）的活性，从而有效减轻氧化应激引发的肺部损伤^[46]。一种从红景天中分离得到的苯丙烯类糖苷，可以缓解 Cd²⁺诱导人类胎肺成纤维细胞的 DNA 损伤^[47]。这些研究进一步表明，女贞子及其活性成分在肺纤维化的病理进程中具有潜在的保护作用。

5 结语与展望

为推动女贞子在 COPD 中的应用研究，未来应从基础实验、分子机制和临床研究 3 个层面展开系

统探讨。在基础研究中，需要通过经典的 COPD 动物模型（如香烟烟雾或脂多糖诱导模型）验证女贞子提取物及其主要活性成分（如齐墩果酸和熊果酸）对慢性炎症、氧化应激和气道重塑的干预作用；同时，采用细胞实验（如气道上皮细胞和巨噬细胞模型）进一步解析其对炎症因子释放及 ROS 水平的调控。在分子机制层面，重点探索女贞子如何通过 NF- κ B、Nrf2、TGF- β /Smad 等信号通路调控 COPD 关键病理环节。在临床研究中，应设计多中心随机对照试验，评估女贞子与常规治疗联合应用的安全性及疗效，并细化在急性加重期与稳定期中的差异表现。长期来看，结合多组学分析和大数据技术，有望揭示女贞子在 COPD 精准治疗中的潜力，并助力其向现代化药物转化。目前，女贞子在 COPD 治疗中的直接研究尚未见报道，相关推论主要基于其在其他呼吸系统疾病中的研究结果以及活性成分的作用机制。未来研究应优先开展动物实验和细胞实验，以验证其在慢性炎症、氧化应激及免疫调节方面的具体作用。此外，需设计多中心随机对照临床试验，探索其与常规治疗手段的协同作用和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Negewo N A, Gibson P G, McDonald V M. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms [J]. *Respirology*, 2015, 20(8): 1160-1171.
- [2] Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: Changes and challenges [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(5): L879-L883.
- [3] Raherison C, Girodet P O. Epidemiology of copd [J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(114): 213-221.
- [4] Kahnert K, Jörres R A, Behr J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(25): 434-444.
- [5] Uwagboe I, Adcock I M, Bello F L, et al. New drugs under development for COPD [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 471-496.
- [6] Vogelmeier C F, Román-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations [J]. *Respir Med*, 2020, 166: 105938.
- [7] Cao X, Wang Y, Chen Y, et al. Advances in traditional Chinese medicine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116229.
- [8] Che C T, Wong M S. *Ligustrum lucidum* and its constituents: A mini-review on the anti-osteoporosis potential [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2189-2194.
- [9] 张月甥. 女贞子复方防治 2 型糖尿病患者轻度高脂血症的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [10] 康红钰, 熊均平. 多维元素片联合鲜女贞子叶治疗口腔粘膜溃疡疗效的观察与比较 [J]. 中国保健营养 (中旬刊), 2013, (12): 449-450.
- [11] 王鸿泰, 李秀珍, 李捷. 姜黄对慢性肾衰竭微炎症状态下肾功能的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(7): 422-423.
- [12] Barnes P J. Inflammatory endotypes in COPD [J]. *Allergy*, 2019, 74(7): 1249-1256.
- [13] Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: Progress to precision medicine [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1900651.
- [14] Langen R J, Korn S H, Wouters E M. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(3): 226-235.
- [15] Li C P, Chen F, Lin L F, et al. CSE triggers ferroptosis via SIRT4-mediated GNPAT deacetylation in the pathogenesis of COPD [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 301.
- [16] Ornatowski W, Lu Q, Yegambaram M, et al. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101679.
- [17] Hu Y S, Shao X J, Xing L, et al. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD [J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2771.
- [18] Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/treg imbalance: Implications in lung inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865.
- [19] Rojas-Quintero J, Ochsner S A, New F, et al. Spatial transcriptomics resolve an emphysema-specific lymphoid follicle B cell signature in COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023.
- [20] 周罗川. 虫草素与虫草多糖调节肠道菌群缓解 COPD 炎症的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [21] 周艳, 陈太宏, 陈晓玲, 等. 基于“肺与大肠相表里”理论探讨肠道菌群对 COPD 的影响 [J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(5): 4-7.
- [22] Cao M, Wu J, Peng Y, et al. *Ligustri Lucidi Fructus*, a traditional Chinese medicine: Comprehensive review of botany, traditional uses, chemical composition, pharmacology, and toxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115789.
- [23] Gao L L, Li C, Wang Z M, et al. *Ligustri Lucidi Fructus* as a traditional Chinese medicine: A review of its phytochemistry and pharmacology [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(6): 493-510.
- [24] Wang L L, Ma R F, Guo Y B, et al. Antioxidant effect of *Fructus Ligustri Lucidi* aqueous extract in ovariectomized rats is mediated through Nox4-ROS-NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 266.
- [25] Yu W, Sun S H, Zhang K E, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* suppresses inflammation and restores the microbiome profile in murine colitis models [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154438.
- [26] Zhang X, Zhou S, Liang Y Y, et al. Effects of *Astragalus*, *Epimedium*, and *Fructus Ligustri Lucidi* extractive on antioxidant capacity, production performance, and immune mechanism of breeding pigeons under stress [J]. *Poult Sci*, 2023, 102(2): 102350.
- [27] Chen L X, Mo Q L, Wu Y N, et al. Ameliorative effect of salidroside on the cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model [J]. *Free Radic Res*, 2024, 58(2): 107-116.
- [28] Li L, Chen B B, Zhu R Y, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* preserves bone quality through the regulation of gut microbiota diversity, oxidative stress, TMAO and Sirt6 levels in aging mice [J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9348-9368.
- [29] Yao Y Y, Ren Z C, Yang R H, et al. Salidroside reduces neuropathology in Alzheimer's disease models by targeting NRF2/SIRT3 pathway [J]. *Cell Biosci*, 2022,

- 12(1): 180.
- [30] Chen B B, Wang L L, Li L, *et al.* *Fructus Ligustri Lucidi* in osteoporosis: A review of its pharmacology, phytochemistry, pharmacokinetics and safety [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1469.
- [31] Ju H Y, Chen S C, Wu K J, *et al.* Antioxidant phenolic profile from ethyl acetate fraction of *Fructus Ligustri Lucidi* with protection against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 492-502.
- [32] Li W Q, Zeng H X, Xu M, *et al.* Oleanolic acid improves obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating macrophages activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 697483.
- [33] Wang Y, Chen Z, Luo J, *et al.* Salidroside postconditioning attenuates ferroptosis-mediated lung ischemia-reperfusion injury by activating the Nrf2/SLC7A11 signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109731.
- [34] Xu P, Wang Y, Sun W W, *et al.* Salidroside protects the cardiac function of exhausted rats by inducing Nrf2 expression [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2020, 31(1): 25-32.
- [35] Kang G D, Lim S, Kim D H. Oleanolic acid ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by restoring the balance of Th17/Treg cells and inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 393-400.
- [36] Chen W W, Yu Y Y, Liu Y, *et al.* Ursolic acid regulates gut microbiota and corrects the imbalance of Th17/Treg cells in T1DM rats [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277061.
- [37] Fernández-Aparicio Á, Perona J S, Castellano J M, *et al.* Oleanolic acid-enriched olive oil alleviates the interleukin-6 overproduction induced by postprandial triglyceride-rich lipoproteins in THP-1 macrophages [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3471.
- [38] Martín R, Cordova C, San Román J A, *et al.* Oleanolic acid modulates the immune-inflammatory response in mice with experimental autoimmune myocarditis and protects from cardiac injury. Therapeutic implications for the human disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72: 250-262.
- [39] Wang Y Y, Qiu L Y, Deng S M, *et al.* Ursolic acid promotes microglial polarization toward the M2 phenotype via PPAR γ regulation of MMP2 transcription [J]. *Neurotoxicology*, 2023, 96: 81-91.
- [40] Zhang T T, Liu S Y, Liu S L, *et al.* Oleanolic acid alleviates hyperuricemia via gut microbiota control the integrity of gut barrier and the expressions of urate transporter in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(10): 5899-5914.
- [41] Xue C Y, Li Y, Lv H, *et al.* Oleanolic acid targets the gut-liver axis to alleviate metabolic disorders and hepatic steatosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(28): 7884-7897.
- [42] Wang H R, Zhao T T, Liu Z J, *et al.* The neuromodulatory effects of flavonoids and gut Microbiota through the gut-brain axis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1197646.
- [43] Tang X F, Nian H L, Li X X, *et al.* Effects of the combined extracts of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on airway remodeling in the asthmatic rats with the treatment of budesonide [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 380.
- [44] 刘仁慧, 郑君芳, 袁颖, 等. 淫羊藿女贞子配伍调节哮喘大鼠 NO/ET 及 HPA 轴作用的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(12): 1590-1593.
- [45] Kim M S, Han J Y, Kim S H, *et al.* Oleanolic acid acetate attenuates polyhexamethylene guanidine phosphate-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2018, 252/253: 1-9.
- [46] Mao G X, Wang Y, Qiu Q, *et al.* Salidroside protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H₂O₂ partly through modulating oxidative status [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(11/12): 723-731.
- [47] Wu Y F, Sun C. Salidroside prevents cadmium chloride-induced DNA damage in human fetal lung fibroblasts [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2024, 86: 127521.

[责任编辑 时圣明]