

女贞子活性成分代谢特征及药理作用研究进展

杜鹏飞^a, 盛韵脂^a, 王君涛^a, 甘玲敏^a, 冯自立^{*a,b,c}, 陈旺^{a,b,c}

(陕西理工大学 a.生物科学与工程学院, b.陕西省天然活性产物产业化工程技术研究中心,

c.秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室(培育), 陕西 汉中 723000)

摘要:女贞子包含五环三萜类、苯乙醇苷类、环烯醚萜类及黄酮类等多种成分,同时还含挥发油、多糖和脂肪酸等成分,其具备多种药理活性表现,例如抵抗癌症、预防骨质疏松、减缓炎症止痛、保护肝脏、促进头发生长和明目等,但因其口服生物利用度低,有关其在体内外的吸收代谢过程及其药理作用机制研究较少,极大地影响了女贞子的后续研究。因此,对女贞子中主要的活性成分、体内外吸收代谢及其药理作用进行综述;女贞子主要化学成分多于肝脏和肠道代谢,体内吸收方式有主动运输和被动扩散等,代谢方式主要为氧化和葡萄糖醛酸化等,旨在为深入开发女贞子药用价值提供参考。

关键词:女贞子;化学成分;药理作用;吸收代谢;药动力学

中图分类号:R284.1 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)09-0117-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0110

Research Progress on Metabolic Characteristics and Pharmacological Effects of Active Ingredients in *Ligustri Lucidi*

Fructus DU Peng-fei^a, SHENG Yun-zhi^a, WANG Jun-tao^a, GAN Ling-min^a, FENG Zi-li^{*a,b,c}, CHEN Wang^{a,b,c} (a. School of Biological Science and Engineering, b. Shaanxi Natural Active Products Industrialization Engineering Technology Research Center, c. Qinba Biological Resources and Ecological Environment Provincial and Ministry Co-Constructed State Key Laboratory (Cultivation), Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China)

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* contains pentacyclic triterpenoids, phenylethanoid glycosides, iridoids, and flavonoids, as well as volatile oils, polysaccharides, and fatty acids. It has a variety of pharmacological activities, such as anticancer, prevention of osteoporosis, slowing inflammation pain, protecting the liver, promoting hair growth and eyesight, etc. However, due to its low oral bioavailability, there are few studies on its absorption and metabolism in vivo and in vitro and its pharmacological mechanism, which greatly affects further studies on *Ligustri Lucidi Fructus*. Therefore, the main active components, in vivo and in vitro absorption metabolism, and pharmacological effects of *Ligustri Lucidi Fructus* were reviewed. The main chemical components of *Ligustri Lucidi Fructus* are mostly metabolized in the liver and intestines. The absorption methods in the body include active transport and passive diffusion, etc. The metabolic modes are mainly oxidation and glucuronidation. The aim of this review is to provide references for further development of the medicinal value of *Ligustri Lucidi Fructus*.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; chemical constituents; pharmacological effects; absorption metabolism; pharmacokinetics

女贞子(*Fructus Ligustri Lucidi*)为中国传统中药材之一,源自木犀科(Oleaceae)女贞属植物女贞(*Ligustrum lucidum* Ait),最早被记载于《神农本草经》,其中说明了女贞子的多种药理作用,如保肝、抗衰老、黑发明目、增强体魄等^[1]。中国药典仅以特女贞苷作为评判女贞子质量的标志物,但中药材的药效往往是多种化合物协同的综合结果,因此对女贞子多种活性成分的综合评述对于全面评价女贞子的品质更具意义。本文主要针对女贞子中的五环三萜类、苯乙醇苷类、环烯醚萜类及黄酮类化合物的化学结构及主要活性成分的吸收代谢特征进行综述,以期为我国女贞子后续实验研究提供参考。

1 女贞子活性成分

目前从女贞子中分离鉴定出的三萜类化合物,以五环三萜类为主,其中齐墩果酸的含量较显

收稿日期:2024-02-24;网络首发日期:2024-06-27

基金项目:秦巴生物资源与生态环境重点实验室(培育)“市校共建”科研专项项目(SXZC-2302);陕西省重点研发计划项目(2022SF-406)。

作者简介:杜鹏飞(2001-),男,陕西宝鸡人,硕士生,主要研究方向为天然药物生物技术。

通讯作者:冯自立, E-mail: fengzili@snut.edu.cn。

引用本文:杜鹏飞, 盛韵脂, 王君涛, 等. 女贞子活性成分代谢特征及药理作用研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(9): 117-125。

著;苯乙醇苷类化合物;环烯醚萜类化合物,多为裂环烯醚萜类;黄酮类化合物;还分离得到挥发油类化合物、女贞子多糖等其他化合物^[2]。

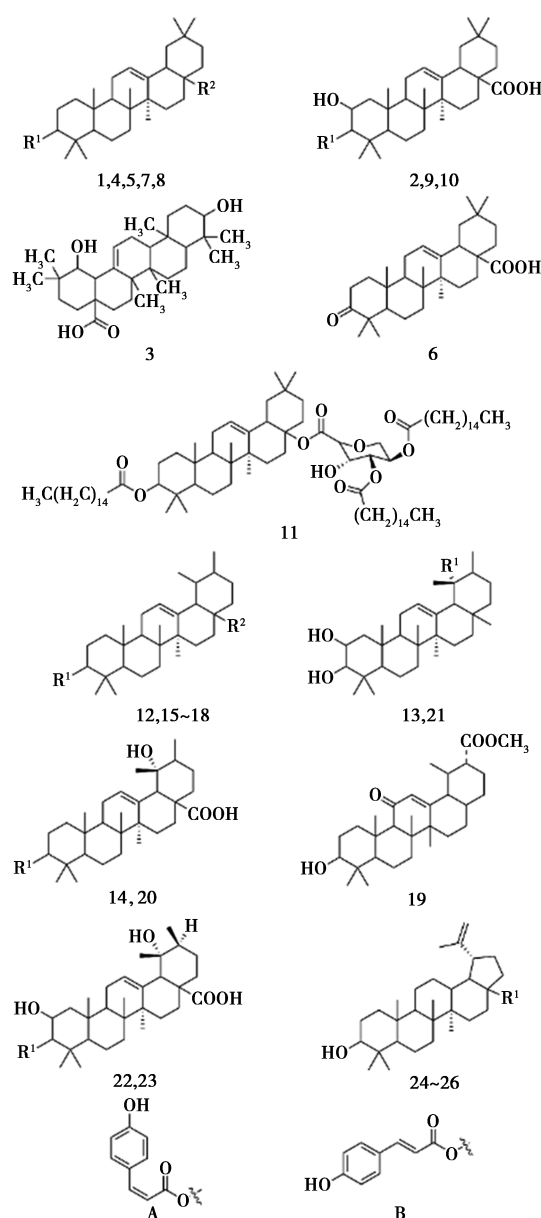
1.1 五环三萜类

女贞子中三萜类化合物按结构类型主要可分为四环三萜类和五环三萜类,其中五环三萜类包括齐墩果烷型(化合物 1~11)、乌苏烷型(化合物 12~23)、羽扇豆烷型(化合物 24~26),四环三萜类则有达玛烷型等亚型,其中五环三萜类化合物的生物活性在各方面相较于四环三萜类更加广泛且显著^[3],如表 1 和图 1 所示,其中齐墩果酸和熊果酸在女贞子中含量较高,是主要的药效成分。据相关文献报道,五环三萜类化合物的基本骨架为 30 个碳原子组成的萜类结构,主要活性基团位

表 1 女贞子中五环三萜类化合物结构

Tab.1 Structures of pentacyclic triterpenoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

编号	化合物	类型	结构	文献
1	齐墩果酸	齐墩果烷型	$R^1 = OH, R^2 = COOH$	[6]
2	2 α -羟基齐墩果酸		$R^1 = OH$	[6]
3	19 α -羟基齐墩果酸		—	[7]
4	β -香树脂素		$R^1 = OH, R^2 = CH_3$	[7]
5	乙酰齐墩果酸		$R^1 = OCOCH_3, R^2 = COOH$	[6]
6	3-羧基齐墩果酸		—	[7]
7	齐墩果酸甲酯		$R^1 = OH, R^2 = COOCH_3$	[7]
8	齐墩果酸乙酯		$R^1 = OH, R^2 = COOCH_2CH_3$	[7]
9	(Z)-马斯里酸-3-O-对香豆酸酯	乌苏烷型	$R^1 = A$	[8]
10	(E)-马斯里酸-3-O-对香豆酸酯		$R^1 = B$	[7]
11	女贞素		—	[7]
12	熊果酸		$R^1 = OH, R^2 = COOH$	[9]
13	2 α -羟基熊果酸		$R^1 = H$	[10]
14	19 α -羟基熊果酸		$R^1 = OH$	[8]
15	α -香树脂素		$R^1 = OH, R^2 = CH_3$	[7]
16	乙酰熊果酸		$R^1 = OCOCH_3, R^2 = COOH$	[7]
17	熊果酸甲酯		$R^1 = OH, R^2 = COOCH_3$	[7]
18	熊果酸乙酯		$R^1 = OH, R^2 = COOCH_2CH_3$	[7]
19	α -熊果酸甲酯	羽扇豆烷型	—	[9]
20	19-羟基-3-乙酰熊果酸		$R^1 = OCOCH_3$	[9]
21	委陵菜酸		$R^1 = OH$	[8]
22	3-O-顺式-香豆酰-委陵菜酸		$R^1 = A$	[8]
23	3-O-反式-香豆酰-委陵菜酸		$R^1 = B$	[8]
24	羽扇豆醇		$R^1 = CH_3$	[6]
25	白桦脂醇		$R^1 = CH_2OH$	[6]
26	白桦脂酸		$R^1 = COOH$	[6]



注:符号“~”代表该取代基与母核连接位置。

图 1 女贞子中五环三萜类化合物结构

Fig.1 Structures of pentacyclic triterpenoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

于其 C—3 和 C—17 位^[4],此外,C—19 位的羟基可明显增强其抗氧化活性^[5]。

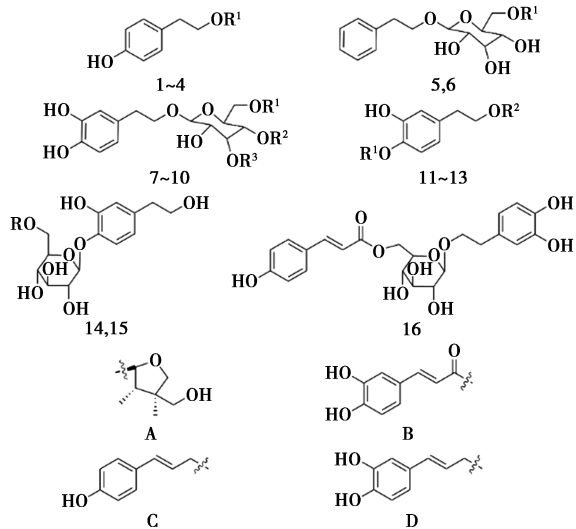
1.2 苯乙醇苷类

苯乙醇苷类化合物是一类天然糖苷类化合物,女贞子中鉴定得到的苯乙醇苷类化合物如表 2 和图 2 所示。该类化合物以 β -葡萄糖为基本骨架,通常含有羟基、甲氧基取代的苯乙基和肉桂酰基等官能团^[11];根据其含糖基团数量的差异可分为单糖苷、二糖苷、三糖苷和四糖苷^[12]。女贞子中含量较高的苯乙醇苷类化合物有红景天苷、毛蕊花苷和酪醇等。

表 2 女贞子中苯乙醇苷类化合物结构

Tab.2 Structures of phenylethanoid glycosides in *Ligustri Lucidi Fructus*

编号	化合物	结构	文献
1	酪醇	$R^1 = H$	[9]
2	酪氨酰乙酸	$R^1 = Ac$	[9]
3	红景天苷	$R^1 = \beta\text{-D-Glc}$	[10]
4	对羟基苯乙醇- $\alpha\text{-D-}$ 葡萄糖苷	$R^1 = \alpha\text{-D-Glc}$	[10]
5	3,4-二羟基苯乙醇-6'-咖啡酰基- $\beta\text{-D-}$ 葡萄糖苷	$R^1 = Ac$	[13]
6	Osmanthuside H	$R^1 = A$	[6]
7	3,4-二羟基苯乙醇-6'-咖啡酰基- $\beta\text{-D-}$ 葡萄糖苷	$R^1 = B, R^2 = R^3 = H$	[14]
8	毛蕊花苷	$R^1 = H, R^2 = B, R^3 = Rha$	[6]
9	异毛蕊花苷	$R^1 = B, R^2 = H, R^3 = Rha$	[15]
10	松果菊苷	$R^1 = Glc, R^2 = B, R^3 = Rha$	[15]
11	羟基酪醇	$R^1 = R^2 = H$	[6]
12	北升麻宁	$R^1 = \beta\text{-D-Glc}, R^2 = H$	[6]
13	3,4-二羟基苯乙醇- $\beta\text{-D-}$ 葡萄糖苷	$R^1 = H, R^2 = \beta\text{-D-Glc}$	[6]
14	Ibotanolide A	$R^1 = C$	[9]
15	Ibotanolide B	$R^2 = D$	[9]
16	Neosyringalide	—	[9]



注:符号“~”代表该取代基与母核连接位置。

图 2 女贞子中苯乙醇苷类化合物结构

Fig.2 Structures of phenylethanoid glycosides in *Ligustri Lucidi Fructus*

1.3 黄酮类

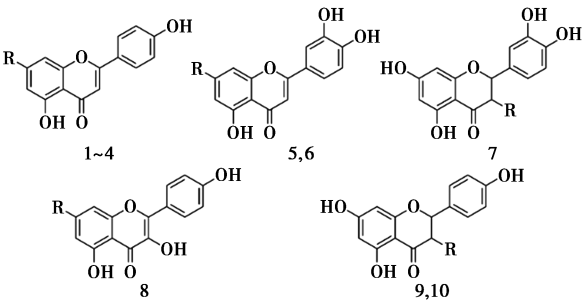
女贞子中已鉴定的黄酮类化合物如表 3 和图 3 所示,其提取分离方法主要为水提法和醇提法;黄酮类化合物的主要构型是由两个连有酚羟基的苯

环依靠一个三碳环相连,基本的骨架结构为 C6—C3—C6^[16],其存在有酮式羰基,在植物中可与糖结合成苷类,也有部分处于游离态。存在形式有链状和形成六元或五元环的环状,其 α, β 不饱和吡喃酮结构是其生物活性的关键^[17]。

表 3 女贞子中黄酮类化合物结构

Tab.3 Structures of flavonoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

编号	化合物	结构	文献
1	芹菜素	$R = OH$	[18]
2	芹菜素-7-O- $\beta\text{-D-}$ 芸香糖苷	$R = Rutinoside$	[18]
3	芹菜素-7-O- $\beta\text{-D-}$ 乙酰葡萄糖苷	$R = 6'\text{-O-Ac-Glc}$	[19]
4	大波斯菊苷	$R = Glc$	[18]
5	木樨草素	$R = OH$	[18]
6	木樨草素-7-O- $\beta\text{-D-}$ 葡萄糖苷	$R = Glc$	[20]
7	槲皮素	$R = OH$	[18]
8	Kaemoterol	$R = OH$	[21]
9	圣草素	$R = H$	[21]
10	花旗松素	$R = OH$	[21]



注:符号“~”代表该取代基与母核连接位置。

图 3 女贞子中黄酮类化合物结构

Fig.3 Structures of flavonoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

1.4 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物属于一类特殊的单萜类二次代谢产物,在女贞子中属于主要的活性成分之一,如表 4 和图 4 所示;主要有女贞苷和特女贞苷等。根据环烯醚萜类化合物的环戊烷环是否开裂,可将其分为环烯醚萜和裂环烯醚萜两类,在女贞子中,裂环烯醚萜类化合物种类较丰富^[22]。Gao 等^[7]还分离出一种环烯醚萜类和苯乙醇的二聚体 4',5'-(2'-hydroxy ligustrosidic acid),进一步丰富了女贞子的环烯醚萜类化合物种类。

表 4 女贞子中环烯醚萜类化合物结构

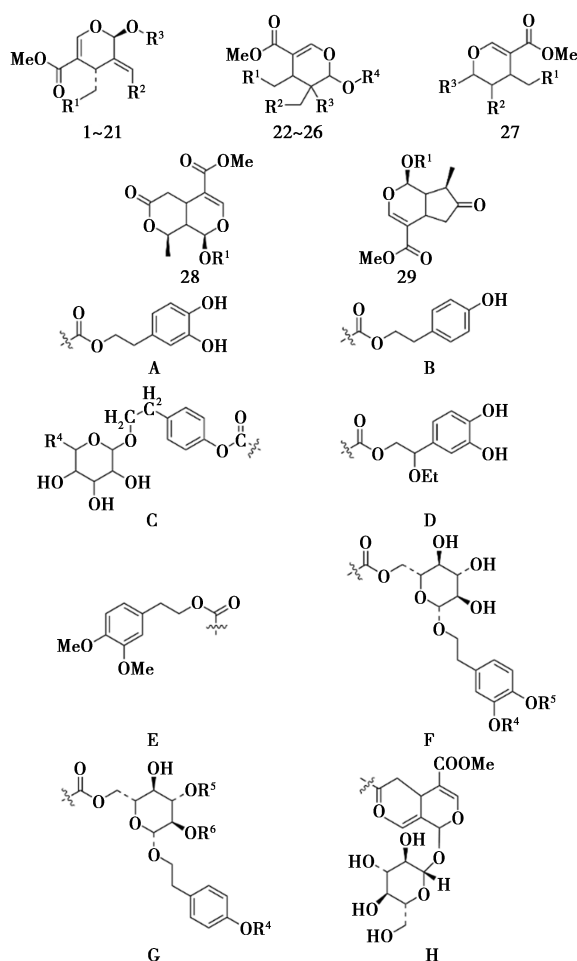
Tab.4 Structures of iridoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

编号	化合物	结构	文献
1	橄榄苦苷	$R^1 = A, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[23]
2	10-羟基橄榄苦苷	$R^1 = A, R^2 = CH_2OH, R^3 = Glc$	[23]
3	橄榄苦苷酸	$R^1 = A, R^2 = COOH, R^3 = Glc$	[23]

续表			
编号	化合物	结构	文献
4	女贞苷	$R^1 = B, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[24]
5	10-羟基女贞苷	$R^1 = B, R^2 = CH_2OH, R^3 = Glc$	[25]
6	女贞苷酸	$R^1 = B, R^2 = COOH, R^3 = Glc$	[23]
7	1''-O-β-D-Glucosylformoside	$R^1 = C, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = CH_2OH$	[26]
8	Lucidumoside C	$R^1 = D, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[25]
9	Lucidumoside D	$R^1 = E, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[25]
10	新女贞子苷	$R^1 = F, R^2 = CH_3, R^3 = Glc, R^5 = H$	[25]
11	女贞子苷	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[22]
12	石榴碱	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[22]
13	异女贞子苷	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[24]
14	特女贞苷	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[27]
15	6'''-acetylnicotiflorine	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = OCH_2CH_3, R^5 = H, R^6 = H$	[28]
16	Ligustide A	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[26]
17	Ligustide B	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[26]
18	(8Z)女贞子苷 A	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[26]
19	女贞苷 G13	$R^1 = G, R^2 = CH_3, R^3 = Glc,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[28]
20	女贞苦苷	$R^1 = CH_2CH_3, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[27]
21	油苷二甲酯	$R^1 = COOCH_3, R^2 = CH_3, R^3 = Glc$	[25]
22	Ligustalioside A	$R^1 = A, R^2 = CHO, R^3 = H, R^4 = Glc$	[25]
23	Ligustalioside B	$R^1 = B, R^2 = CHO, R^3 = H, R^4 = Glc$	[25]
24	Lucidumoside A	$R^1 = B, R^2 = CH_3, R^3 = H, R^4 = Glc$	[25]
25	Lucidumoside B	$R^1 = A, R^2 = CH_3, R^3 = H, R^4 = Glc$	[25]
26	女贞酸	$R^1 = COOH, R^2 = COOH, R^3 = OH,$ $R^4 = Glc$	[29]
27	6'-elenolynicotiflorine	$R^1 = G, R^2 = CHO, R^3 = CH_3,$ $R^4 = H, R^5 = H, R^6 = H$	[28]
28	8-epikingiside	$R^1 = Glc$	[30]
29	Ketologanin	$R^1 = Glc$	[30]

1.5 其他类

除了前述主要化合物外,从女贞子中还分离得到挥发油、多糖、脂肪酸、磷脂等多种化学成分。女贞子挥发油有大根香叶烯 D、7-杜松醇、石竹烯等。女贞子多糖是由蔗糖、鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖和岩藻糖这 5 种糖组成的。脂肪酸主要为不饱和脂肪酸,主要有棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、亚油酸等^[2]。



注:符号“~”代表该取代基与母核连接位置。

图 4 女贞子中环烯醚萜类化合物结构

Fig.4 Structures of iridoids in *Ligustri Lucidi Fructus*

2 女贞子活性成分代谢特征

目前最常用的给药方式是口服给药,药物经口服后要发挥药效需要进入体循环,主要吸收方式有被动扩散和主动运输等,其中大部分药物是以被动扩散为主要的吸收途径;一般情况下,药物在体内的转运方式不仅仅只是依靠单一的某种方式,而是多种转运途径并存,药物在经口服吸收进入体内后,会在机体内各种酶、转运体以及内环境的作用下,化学结构发生改变,其代谢过程主要发生在肝脏中,于肠、肾、血液中也都会被代谢。

女贞子作为临床常用中药,其化学成分复杂,具有多种药理作用;中国药典(2020 版)以特女贞苷作为女贞子的质控指标,此外有研究表明女贞子的保肝作用、抗肿瘤作用、抗骨质疏松等药理作用的物质基础为齐墩果酸、熊果酸、红景天苷^[31]。故本文主要综述了女贞子的齐墩果酸、熊果酸、红景天苷、特女贞苷的吸收代谢特征,通过药代动力

学分析,女贞子在体内主要于肝脏代谢,其次是肾脏、脾脏和肺^[32]。研究女贞子代谢过程旨在为其进一步开发利用提供参考。

2.1 齐墩果酸的代谢特征

齐墩果酸(Oleanolic acid, OA)是五环三萜类化合物,其在肠道内摄取率最高,因此,推测 OA 的代谢主要发生于肠道,同时 OA 在肝脏中含量也会降低,提示 OA 在肝脏中也可能存在代谢。通过对大鼠口服 OA 后体内外代谢产物共 31 种,包括 27 种 I 相代谢产物和 4 种 II 相代谢产物进行结构分析鉴定^[33],发现 I 相代谢产物 M9、M22、M1、M7 可能分别是 OA 上的 C—23、C—26、C—29 和 C—27 位的甲基被氧化为羧基;产物 M4、M7、M11、M28 分别为其 C—25、C—26、C—23 和 C—27 位上的醇羟基被氧化成醛基;产物 M5 和 M14 在其 C—28 与 C—29 处丢失 1 份羟基亚甲基并于 C—3 处脱氧;产物 M6 和 M12 推测为同分异构体,是其发生脱氢反应的产物;产物 M15、M20 和 M30 可能是其 C—26、C—27 和 C—23 位脱去甲基;产物 M10、M18 和 M26 的代谢产物推测是在其 C—26 位失去 CH_2 ;M17 可能是 OA 的 C—3 位羟基脱水生成;产物 M2、M3、M13 可能是 OA 的 C—15、C—19 和 C—27 位发生氧化反应;产物 M8、M16、M21、M24 和 M25 可能是其 C—1、C—2、C—6、C—23 和 C—25 位发生氧化反应。II 相代谢产物 M31 可能为 OA 的 C—28 位上的羧基与葡萄糖醛酸结合所得;产物 M19、M23、M29 为 OA 的 C—6、C—1 和 C—2 位发生氧化反应。邱敏^[34]通过研究 OA 在不同种属动物肝微粒体中的代谢情况,发现其可能主要经过 CYP3A 亚型酶代谢。

2.2 熊果酸的代谢特征

熊果酸(Ursolic acid, UA)是五环三萜类化合物,目前国内外研究少,仅涉及体外代谢研究。Gao 等^[35]报道,UA 在人肝微粒体(Heoatomicrosome, HLM)中主要经历葡萄糖醛酸化和氧化,有实验表明,UA 广泛经历了 II 期硫酸化和葡萄糖醛酸化,因此硫酸熊果酸(UAS)和熊果酸葡萄糖醛酸(UAG)被认为是人类两种主要的无活性的系统性前代谢物和系统性代谢物,如图 5 所示。CYP3A 是一种重要的 CYP450 酶系,其与大部分药物的代谢相关,主要存在于肝脏和肠道中。相关实验推测 UA 在肝微粒体系中的代谢并未经过 CYP2B 和 CYP1A 的介导,而很可能也是由

CYP3A 介导其代谢。并且肝脏和肠道中所含的 CYP3A 的 cDNA 序列基本相同,具有明确的同源性。因此可以推测 UA 在肠道中的代谢可能也受到 CYP3A 的影响,这可能也是导致 UA 的生物利用度低的原因之一^[36]。

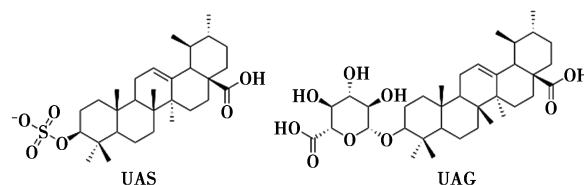


图 5 UAS 和 UAG 可能的结构

Fig.5 Possible structures of UAS and UAG

2.3 红景天苷的代谢特征

红景天苷(Salidroside)是苯乙醇苷类化合物,其苷元为对羟基苯乙醇(又称酪醇, Tyrosol)^[37]。红景天苷生物利用度较低,在大鼠小肠中几乎不吸收。李科宇^[38]采用 Caco-2 细胞研究了红景天苷在小肠中的吸收转运,证明了红景天苷存在主动运输,这可能是造成其在小肠中几乎不吸收的原因。吴浩等^[39]采用大鼠在体单向肠灌注模型进行实验发现红景天苷在小肠中也存在被动运输。为研究红景天苷在体内的消除过程,以尿液、粪便或胆汁作为研究对象,发现在大鼠中其主要通过尿液排泄,肾脏是其主要的排泄器官^[38]。红景天苷分子离子断裂会形成 4 个主要的子离子,分别是由红景天苷分子离子断裂产生的片段 1 葡萄糖($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$)和片段 2 苷元酪醇($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$),片段 2 丢失 1 分子的 H_2O 产生的片段 3($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}$),片段 1 丢失 1 分子的甲氧基和 2 分子的 H_2O 得到的片段 4($\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3$)。通过对离子碎片的分析,鉴定出 8 种代谢产物 M1~M8,其中代谢物 M1 是红景天苷的单葡萄糖醛酸化产物,葡萄糖醛酸化发生在红景天苷苯环上的羟基;代谢物 M2 是红景天苷的硫酸化代谢产物,硫酸化发生在红景天苷苯环上的羟基;代谢物 M3 推测为酪醇;代谢物 M4 可能是酪醇的糖基化产物,糖基化发生在红景天苷的苯环上,也可能是 M3 的葡萄糖醛酸化代谢产物或 M1 的脱糖基化产物;代谢物 M5 可能是 M3 进一步硫酸化的代谢产物或 M2 的去糖基化代谢产物;代谢物 M6 可能是 M5 的羟基化代谢产物;代谢物 M7 可能是 M5 的甲基化产物,但在苯环上的具体反应位点仍不明确;代谢物 M8 可能是 M4 的去羟基化产物^[40]。其中 M3 是唯一经过去糖基化作用的 I 相代谢产物,其余为酪醇的 II

相代谢产物,未发现酪醇的 I 相代谢产物。

2.4 特女贞苷的代谢特征

特女贞苷 (Specnuezhenide, SPN) 是女贞子中的一种裂环烯醚萜苷,在女贞子中含量较高,其在动物体内的生物利用度较差。李慧芬等^[41]使用 SPN 溶液对 SD 大鼠分别进行胃部灌流和小肠灌流,发现 SPN 在大鼠胃与小肠内均会被代谢为红景天苷。SPN 的体外肝脏匀浆代谢实验和肝微粒体实验均表明,SPN 在肝脏中几乎不代谢;通过研究 SPN 在肠道菌群的代谢情况,发现 SPN 在肠道菌群中会被代谢为红景天苷,随着与肠道菌群共孵育的时间延长,红景天苷会进一步代谢为酪醇,这与文献^[41]的研究相符,故可推测 SPN 主要于小肠中代谢。有研究发现羧酸酯酶可能是 SPN 代谢为红景天苷和酪醇的关键酶,虚拟分子对接研究也证实,介导 SPN 生物转化的羧酸酯酶异构体可能是羧酸酯酶 1AUO,并且加入抗生素会使小鼠血浆中特女贞苷暴露量增加^[42],这可能是抗生素降低了肠道菌群的丰富度,使 SPN 的代谢受到抑制,上述原因可能是口服 SPN 的生物利用度低的原因。

3 药理作用

3.1 抗肿瘤作用

中药女贞子作为上等的补益类中药已有上千年的历史,其对于多种肿瘤都具有抑制作用^[1]。Hu 等^[43]通过研究女贞子水提液对肝癌的作用,发现其可以通过上调 P21 来使肝癌细胞 Bel-7402 出现明显的凋亡和细胞衰老;Jeong 等^[44]研究了女贞子的甲醇提取物,发现其在体外可以通过调控 Akt/mTOR 通路诱导人胶质瘤细胞死亡;此外,在移植有肿瘤 U87MG 细胞的小鼠模型中,显著抑制了胶质瘤的生长。

Wang 等^[45]发现女贞子中的熊果酸可减少肿瘤细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)/细胞周期依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达,诱导乳腺癌细胞凋亡;此外,用不同浓度的熊果酸处理结直肠癌细胞 HT-29 发现其可以阻断癌细胞的 G1 细胞阶段抑制癌细胞的生长^[46]。女贞子中的齐墩果酸可降低 Bcl-2、Cyclin D1 和 CDK4 的表达,抑制蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号激活,调节多种细胞内靶点发挥抗结直肠癌活性,还可抑制信号转录和转录激活因子 3 (STAT3) 和 Hedgehog 通路在体内外抑制结直肠癌细胞血管

生成^[47]。

3.2 抗炎镇痛作用

女贞子水提液可以抑制小鼠腹膜巨噬细胞中脂多糖 (LPS) 诱导的肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的产生并且显著降低小鼠腹腔巨噬细胞中一氧化氮 (NO) 和前列腺素 E2 (PGE2) 从而发挥抗炎作用。女贞子水提液可以显著抑制各种模型自由基的产生和脂质氧化,其抗炎活性可能是通过抑制 NO 和 TNF- α , 提高过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活性来实现的^[48]。

骨关节炎是最常见的退行性关节疾病之一,包括软骨丢失、滑膜炎以及慢性疼痛,炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 在骨关节炎中起着重要作用, Ma 等^[49]通过体外和体内实验探究了特女贞苷对骨关节炎的抗炎作用及其机制,结果表明,在白细胞介素 1- β (IL-1 β) 介导的软骨细胞炎症中,特女贞苷可以通过降低软骨基质降解酶的表达、抑制核因子- κ B (NF- κ B) 及 WNT/ β -Catenin 信号通路的激活,并增加软骨细胞特异性基因的表达,从而对骨关节炎起到治疗作用。动脉粥样硬化是一种以动脉功能障碍为特征的慢性炎症性疾病, Pan 等^[50]通过建立动脉粥样硬化模型,发现齐墩果酸处理可提高细胞模型中的细胞活力,抑制动物模型中的动脉粥样硬化发展;在细胞模型和动物模型中,齐墩果酸可以通过法尼醇 X 受体 (FXR) 上调血管紧张素 (Ang)-(1-7) 的产生,从而发挥抗炎作用。

3.3 抗骨质疏松作用

骨质疏松症的主要病理特征是破骨细胞形成和活化增加,抑制成骨细胞活性促进骨吸收,抑制骨形成,导致骨质疏松的进行性骨质流失。女贞子乙醇提取物可促进钙化基质的形成,增加细胞外钙和磷的沉积,直接影响大鼠成骨样细胞 UMR-106,加速骨矿化过程从而增强老年大鼠的骨量和骨强度。此外,女贞子水提物可抑制骨密度的流失,刺激骨髓间充质干细胞 (MSCs) 的成骨作用,并抑制脂肪生成和破骨细胞生成^[51]。女贞子水提取液可通过抑制氧化应激、增加骨密度 (BMD)、改善骨微观结构、促进成骨细胞增殖和骨保护素 (OPG) 蛋白表达,对预防骨质疏松具有显著作用^[52]。

Ye 等^[53]通过 western blot 分析发现特女贞苷在破骨细胞分化过程中显著降低了 NFATc1 和 c-

Fos 蛋白的表达。使 RANKL 诱导的 c-Fos 和 NFATc1 mRNA 和蛋白上调被显著抑制,这表明 c-Fos/NFATc1 通路是特女贞苷抑制破骨细胞分化作用的靶点。熊果酸可通过改善骨小梁的微结构恶化,减少阳性破骨细胞的数量以及降低血清中破骨细胞特异性细胞因子的释放,对卵巢切除(OVX)诱导的大鼠骨质疏松症有明显的保护作用^[54]。

3.4 其他药理作用

此外,女贞子水提物也能显著降低小鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)的含量,并下调肝脏炎症反应相关基因(如 EGF-1 等)的表达。Seo 等^[55]研究女贞子水提物对体内外氧化应激和线粒体损伤的作用发现其可以通过调节 AMPK 信号通路保护肝细胞免受氧化损伤。Ye 等^[56]发现女贞子在帕金森病(PD)酵母模型中可以提高细胞活力,减少 ROS 的产生,激活谷胱甘肽过氧化物酶,表明女贞子可能对于 PD 等神经退行性疾病也有治疗效果。

4 总结与展望

受限于给药方式,药物的有效成分需要在胃肠道中被溶解进入体循环才能被有效吸收;如若吸收率较差,进入体循环的药物含量低,其生物利用度也会降低。女贞子生物利用度低可能是因为其有效成分的溶解性不佳,女贞子经口服进入机体后,吸收代谢不佳,这极大地限制了女贞子资源的开发利用,本文主要综述了女贞子中齐墩果酸、熊果酸、特女贞苷和红景天苷在体内外的代谢特征,明确了 CYP3A 是代谢齐墩果酸和熊果酸的主要酶亚型,并分析了其在体内外代谢的反应位点,为后续对化合物进行结构修饰以增加化合物的体内稳定性,提高口服生物利用度提供参考。

女贞子的药代动力学研究主要集中于红景天苷,对于其他成分的体内外代谢途径有待进一步研究,对于不同炮制方法对女贞子化学成分以及药代动力学的影响研究较少;为综合利用我国丰富的女贞子资源,充分挖掘其药理活性,后续可以加深对女贞子多种化学成分的体内外代谢情况和药代动力学方面,女贞子药理作用以及不同炮制方法对女贞子化学成分和代谢特征的影响等方面的研究。

参考文献:

- [1] LU S H, ZUO H J, HUANG J, et al. Chemical constituents from the leaves of *ligustrum robustum* and their bioactivities[J]. *Molecules*, 2023, **28**(1): 362.
- [2] 刘美红, 邹峥嵘. 女贞子化学成分、药理作用及药理学研究进展[J]. *热带亚热带植物学报*, 2022, **30**(3): 446-460.
- [3] 班玉娟, 陈瑞, 张宇, 等. 五环三萜类化合物的口服吸收与代谢研究进展[J]. *化学试剂*, 2021, **43**(7): 906-916.
- [4] 何诗能, 张清, 谭珍媛, 等. 三萜类化合物结构修饰及活性研究进展[J]. *化学试剂*, 2023, **45**(5): 41-50.
- [5] 江洪波, 董小萍, 田仁君, 等. 女贞子三萜类化学成分及其体外抗氧化活性的研究[J]. *华西药学杂志*, 2015, **30**(2): 163-164.
- [6] 黄晓君, 殷志琦. 女贞子的化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2010, **35**(7): 861-864.
- [7] 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.
- [8] ZHAO X, LIU J. Chemical constituents from the fruits of *Ligustrum lucidum* WT aiton and their role on the medicinal treatment[J]. *Nat. Prod. Commun.*, 2020, **15**(4): 1-12.
- [9] 聂映, 姚卫峰. 女贞子的化学成分研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, **30**(5): 475-477.
- [10] HE F W, LI C, LIU Q, et al. Preparative separation of phenylethanoid and secoiridoid glycosides from *Ligustri Lucidi Fructus* by high-speed counter-current chromatography coupled with ultrahigh pressure extraction[J]. *Molecules*, 2018, **23**(12): 3 353.
- [11] 姜秋, 蒋海强, 李慧芬, 等. 女贞子酒蒸过程中 5 种苯乙醇类成分的变化规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, **20**(16): 60-63.
- [12] 李脉泉. Nrf2-ARE 信号通路介导的苯乙醇苷神经保护作用及机理研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [13] LIU X, WANG C Y, SHAO C L, et al. Chemical constituents from the fruits of *Ligustrum Lucidum*[J]. *Chem. Nat. Compd.*, 2010, **46**(5): 701-703.
- [14] LI H, YAO W, LIU Q, et al. Application of UHPLC-ESI-Q-TOF-MS to identify multiple constituents in processed products of the herbal medicine *Ligustri Lucidi Fructus*[J]. *Molecules*, 2017, **22**(5): 689.
- [15] HE F W, CHEN L, LIU Q, et al. Preparative separation of phenylethanoid and secoiridoid glycosides from *Ligustri Lucidi Fructus* by high-speed counter-current chromatography coupled with ultrahigh pressure extraction[J].

- Molecules* (Basel, Switzerland), 2018, **23**(12): 3 353.
- [16] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展[J]. 中草药, 2015, **46**(21): 3 264-3 271.
- [17] 钟建青, 李波, 贾琦, 等. 天然黄酮类化合物及其衍生物的构效关系研究进展[J]. 药学学报, 2011, **46**(6): 622-630.
- [18] 蒋叶娟, 姚卫峰, 张丽, 等. 女贞子化学成分的 UPLC-ESI-Q-TOF-MS 分析[J]. 中国中药杂志, 2012, **37**(15): 2 304-2 308.
- [19] 黄晓君, 殷志琦. 女贞子的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2010, **35**(7): 861-864.
- [20] 张兴辉, 石力夫. 中药女贞子化学成分的研究[J]. 第二军医大学学报, 2004, **25**(3): 333-334.
- [21] 全会娟, 魁伟, 康琛, 等. 近十五年中药女贞子研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, **4**(36): 1-5.
- [22] 冯志毅, 冯静. 女贞子的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2011, **46**: 259-262.
- [23] PANG X, ZHAO J Y, YU H Y, et al. Secoiridoid analogues from the fruits of *Ligustrum lucidum* and their inhibitory activities against influenza A virus[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, **28**(9): 1 516-1 519.
- [24] LIU X, WANG C Y, SHAO C L, et al. Chemical constituents from the fruits of *Ligustrum lucidum*[J]. *Chem. Nat. Compd.*, 2010, **46**(5): 701-703.
- [25] GUO N, YU Y H, ABLAJAN K, et al. Seasonal variations in metabolite profiling of the fruits of *Ligustrum lucidum* Ait[J]. *Rapid. Commun. Mass. Sp.*, 2011, **25**(12): 1 701-1 714.
- [26] HUANG X J, WANG Y, YIN Z Q, et al. Two new dimeric secoiridoid glycosides from the fruits of *Ligustrum lucidum*[J]. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2010, **12**(8): 685-690.
- [27] GAO L L, LIU X Q, LI C, et al. Bioactivity-guided fractionation of antioxidative constituents of *Ligustrum lucidum*[J]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, **53**(3): 553-554.
- [28] YANG N Y, XU X H, REN D C, et al. Secoiridoid constituents from the fruits of *Ligustrum lucidum*[J]. *Helv. Chim. Acta*, 2010, **93**(1): 65-71.
- [29] XU P, ZHAO J Y, YU H Y, et al. Secoiridoid analogues from the fruits of *Ligustrum lucidum* and their inhibitory activities against influenza A virus[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, **28**(9): 1 516.
- [30] ZHAO X Y, LIU J W. Chemical constituents from the fruits of *Ligustrum lucidum* W.T. Aiton and their role on the medicinal treatment[J]. *Nat. Prod. Commun.*, 2020, **15**(4): 338.
- [31] 刘亭亭, 王萌. 女贞子化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, **20**(14): 228-234.
- [32] ZHOU Q, ZHANG Z, GENG P, et al. Pharmacokinetics of ligustroflavone in rats and tissue distribution in mice by UPLC-MS/MS[J]. *Acta Chromatogr.*, 2019, **32**(2): 102-106.
- [33] 苏闪闪. 白头翁药材中五环三萜皂苷类成分的体内外代谢及抗肿瘤作用机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [34] 邱敏. 齐墩果酸代谢机制及代谢毒性相关性研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [35] GAO R, LIU M Y, CHEN Y, et al. Identification and characterization of human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in vitro glucuronidation of ursolic acid[J]. *Drug Metab. Pharmacok.*, 2016, **31**(4): 261-268.
- [36] ZAHARAN M E, ABDELMOHSEN R U, AYOUB T A, et al. Metabolic profiling, histopathological antiulcer study, molecular docking and molecular dynamics of ursolic acid isolated from *Ocimum forskolei* Benth. (family Lamiaceae)[J]. *S. Afr. J. Bot.*, 2020, **131**: 311-319.
- [37] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷在大鼠体内药物代谢动力学的研究进展[J]. 抗感染药学, 2017, **14**(5): 910-914.
- [38] 李科学. 在大鼠体内红景天苷吸收、代谢及排泄过程的考察[D]. 延吉: 延边大学, 2010.
- [39] 吴浩, 狄留庆, 单进军, 等. 在体单向灌流模型研究红景天苷的大鼠肠吸收特性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, **20**(7): 130-134.
- [40] 刘永. 红景天苷口服给药后药代动力学及在体肠吸收特性研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2017.
- [41] 李慧芬, 张学兰. 特女贞苷与红景天苷的大鼠在体胃肠吸收比较[J]. 中国中药杂志, 2014, **39**(5): 27-30.
- [42] YU H, XU H, YANG X Y, et al. Gut microbiota-based pharmacokinetic-pharmacodynamic study and molecular mechanism of specnuezhenide in the treatment of colorectal cancer targeting carboxylesterase[J]. *J. Pharm. Anal.*, 2023, **13**(9): 1 024-1 040.
- [43] HU B, DU Q, DENG S, et al. *Ligustrum lucidum* Ait. fruit extract induces apoptosis and cell senescence in human hepatocellular carcinoma cells through upregulation of p21[J]. *Oncol. Rep.*, 2014, **32**(3): 1 037-1 042.
- [44] JEONG J C, KIM J W, KWON C H, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* extracts induce human glioma cell death through regulation of Akt/mTOR pathway in vitro and reduce glioma tumor growth in U87MG xenograft mouse model[J]. *Phytother. Res.*, 2011, **25**(3): 429-434.
- [45] WANG J S, REN T N, TAO X. Ursolic acid induces apoptosis by suppressing the expression of FoxM1 in MCF-

- 7 human breast cancer cells [J]. *Med. Oncol.*, 2012, **29**(1):10-15.
- [46] ZHANG T, XIANG F F, LI X X, et al. Mechanistic study on ursolic acid inhibiting the growth of colorectal cancer cells through the downregulation of TGF- β 3 by miR-140-5p [J]. *J. Biochem. Mol. Toxic.*, 2023, **38**(1):23-581.
- [47] MICHELLE T, THERESA L B, HOANG J, et al. Kinase signaling in colitis-associated colon cancer and inflammatory bowel disease [J]. *Biomolecules*, 2023, **13**(11):1-620.
- [48] HUANG G J, HUANG M H, CHI C S, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous extracts of *Fructus Ligustri Lucidi* [J]. *J. Food Drug Anal.*, 2012, **20**(3):617-627.
- [49] MA C Y, ZHOU X P, XU K, et al. Specnuezhenide decreases interleukin-1 β -induced inflammation in rat chondrocytes and reduces joint destruction in osteoarthritic rats [J]. *Front. Pharmacol.*, 2018, **9**:700.
- [50] PAN Y Y, ZHOU F H, SONG Z H, et al. Oleanolic acid protects against pathogenesis of atherosclerosis, possibly via FXR-mediated angiotensin (Ang)-(1-7) upregulation [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, **97**:1-694-1-700.
- [51] KO C H, SIU W S, LAU C P, et al. Osteoprotective effects of *Fructus Ligustri Lucidi* aqueous extract in aged ovariectomized rats [J]. *Chin. Med.*, 2010, **5**(1):39.
- [52] WU Y, HU Y S, ZHAO Z G, et al. Protective effects of water extract of *Fructus Ligustri Lucidi* against oxidative stress-related osteoporosis in vivo and in vitro [J]. *Vet. Sci.*, 2021, **8**(9):198.
- [53] YE X S, JIANG J J, YANG J, et al. Specnuezhenide suppresses diabetes-induced bone loss by inhibiting RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *Acta Bioch. Bioph. Sin.*, 2022, **54**(8):1-080-1-089.
- [54] ZHENG H Y, FENG H T, ZHANG W Z, et al. Targeting autophagy by natural product Ursolic acid for prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 2020, **409**:115-271.
- [55] SEO L H, BAEK Y S, LEE H E, et al. *Ligustri lucidi* Fructus inhibits hepatic injury and functions as an antioxidant by activation of AMP-activated protein kinase in vivo and in vitro [J]. *Chem. Biol. Interact.*, 2017, **262**:57-68.
- [56] YE M, KIM M, BAE H. Neuro-protective effects of *Ligustri Fructus* by suppression of oxidative stress in mouse model of Parkinson's disease [J]. *Orient. Pharm. Exp. Med.*, 2016, **16**(2):123-129.