

本研究通过动物皮肤急性毒性、皮肤过敏、长期毒性及眼刺激性实验结果表明,伤速康换药液基本无毒性作用,可用于临床治疗。

#### 参考文献

[1]黎七雄,汪晖等. 烧烫灵的毒性作用研究. 中草药,

1996;27(3):168

[2]李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海科技出版社,1991年版

[3]张志萍,王睿,陈迁等. 盐酸环丙沙星滴眼液的制备及药效学研究. 中国医院药学杂志,1995;15(3):118

## 中药女贞子的化学成分及其药理作用

石力夫 蔡 溱 曹颖璞\* 王 鹏\*\*

(第二军医大学附属长海医院 上海 200433)

**摘要** 综述了国内、外对中药女贞子在化学成分及其药理作用方面的研究概况和近年来的新进展,并在此基础上提出了今后的研究展望。

**关键词** 女贞子;化学成分;药理作用;研究进展

女贞子是木樨科植物女贞 (*Ligustrum Lucidum* Ait) 的干燥成熟果实,为常用中药材。其功能为扶正固本、滋补肝肾、明目乌发,临床主要用于强腰膝、壮筋骨、乌须发,治疗阴虚内热、头晕、耳鸣等。女贞子也是目前抗衰老、抗肿瘤方剂中的主要药物之一,应用十分广泛,也越来越引起人们的关注。多年以来,国内外对女贞子进行了广泛的研究,尤其在化学和药理方面作了较为深入的探讨,取得许多进展,本文就这些方面作综合介绍。

### 一、化学成分的研究

#### (一) 国外研究概况

女贞子含有多种化学成分,对这些成分的研究工作也开始得较早,国外最先发现的是女贞子含有较高含量的齐墩果酸<sup>[1]</sup>后陆续发现了乙酰齐墩果酸、熊果酸等,另含有甘露醇、葡萄糖等<sup>[2]</sup>。还含有油脂及脂肪酸等化合物。近 10 多年来,随着分离手段的进步和光谱技术等鉴定仪器的发展,又从女贞属植物女贞及日本女贞的果实中分离得到女贞甙(nuezhenide)<sup>[3]</sup>

10-羟基橄榄苦甙(10-hydroxyoleu-

ropein)、橄榄苦甙(oleuropein)、ligustroside、10-hydroxyligustroside<sup>[4]</sup>、新女贞甙(neonuezhenide)、oleuropeinic acid、ligustrosidic acid<sup>[5]</sup>等裂环环烯醚萜甙类化合物。另有报道从日本女贞(*Ligustrum japonicum*)的果实中分离鉴定了对羟基苯乙醇- $\beta$ -D-葡萄糖甙(p-hydroxyphenethyl- $\beta$ -D-glucoside)<sup>[6]</sup>、以及 methyl glueoside、8-epikingiside、ligustalosides A 和 ligustaloside B 等<sup>[7]</sup>裂环环烯醚萜甙类化合物。

#### (二) 国内研究概况

国内对女贞子的化学成分的研究尚不深入。自 70 年代末从女贞子中分离得到齐墩果酸、乙酰齐墩果酸和乌索酸<sup>[8]</sup>等以后,未作进一步深入研究。尤其对女贞子中的水溶性成分,除报道过分离得到了甘露醇外<sup>[9]</sup>,多年来未见其它报道。《中药大辞典》和《全国中草药汇编》中记载了女贞子,但对其化学成分只提到含有齐墩果酸、熊果酸、甘露醇、葡萄糖、硬脂酸、油酸、亚油酸。种子含脂肪油 14.9%,油中棕榈酸与硬脂酸 19.5%、油酸亚麻酸等为 80.5%<sup>[10,11]</sup>。近年来,国内对女贞子中的微量元素进行了研究,女贞子中含有 11 种微量元素:K、Ca、Mg、Na、Zn、

\* 第二军医大学药学院 95 届毕业生

\*\* 第二军医大学药学院 94 届毕业生

Fe、Mn、Cu、Ni、Cr、Ag, 其中 K、Ca、Mg、Na 均为人体宏量元素<sup>[12]</sup>。另报道含有总磷脂约 0.39%, 经薄层层析分析含 7 种磷脂成分, 其中以 PC 含量最高, 占总磷脂的 56.52%<sup>[13]</sup>。女贞子中还含有挥发油, 经水蒸汽蒸馏后乙醚萃取, 得率约 3%, 运用 GC-MS-DS 从中初步鉴定出 20 种成分<sup>[14]</sup>。另提取得到女贞子多糖, 它由鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖和岩藻糖 4 种单糖组成。红外光谱分析表明, 它为  $\beta$ -糖甙键联结的多糖<sup>[15]</sup>。从女贞子中还得到了一种新的三萜类化合物 19 $\alpha$ -羟基-3-乙酰乌索酸(19-hydroxy-3-acetyl-ursolic acid)<sup>[16]</sup>。最近, 国内也对女贞子的水溶性成分着手进行较为系统的研究, 除分离、鉴定了国外报道过的一些化合物外, 还分离得到了女贞酸(nuezhenidic acid)<sup>[17]</sup>、对羟基苯乙醇- $\alpha$ -D-葡萄糖甙(p-hydroxyphenethyl- $\alpha$ -D-glucoside)这些新的化合物和齐墩果酸的盐等<sup>[18]</sup>。

## 二、药理作用的研究

国内外对女贞子及其主要化学成分的药理作用进行了较为深入的研究, 主要有以下几个方面。

### (一)女贞子及其提取物的药理作用

#### 1. 女贞子醇提取液

(1)具有明显的抗衰老作用。po, 40d(相当于 20mg/d 生药)能明显降低高龄小鼠脑、肝过氧化脂质(MDA)含量, 提高肝超氧化物歧化酶(SOD)活性<sup>[19]</sup>。

(2)其本身无丝裂原作用, 但可促进淋巴细胞对 PHA 的应答; 提高胰酶处理后的人淋巴细胞的 Ea 花环结合率, 但不能完全对抗氢化考的松对淋巴细胞代谢的抑制作用, 而且其作用可因代谢抑制而被消除, 提示人们女贞子是通过增强细胞表面受体活性来促进 T 细胞的活性, 并能促进细胞内受体迅速分泌到细胞表面而增强表面受体的结合能力, 不影响受体的合成速度<sup>[20]</sup>。

(3)具有抑制肿瘤细胞逆转录酶及多种

DNA 聚合酶的作用<sup>[21]</sup>。

#### 2. 女贞子水提取液

(1)也具有抑制肿瘤细胞逆转录酶及多种 DNA 聚合酶的作用, 但水提液的作用比醇提液更强<sup>[21]</sup>。

(2)能明显增强正常人淋巴细胞对亚适量 PHA、ConA 和 PWM 引起的增殖反应; 使恶性肿瘤病人淋巴细胞引起的局部移植物抗宿主(GVH)反应, 达到或接近正常人水平<sup>[22]</sup>。

(3)能增加小鼠单核细胞的吞噬功能, 提高淋巴细胞转化率, 升高血清 IgG 含量<sup>[23]</sup>, 每天 ig12.5、25g/kg, 还可使小鼠免疫器官胸腺、脾脏重量增加, 明显提高小鼠血清溶血素抗体活性, 对抗环磷酰胺(CY)的免疫抑制作用<sup>[24]</sup>。

(4)对 I、III、IV 型变态反应具有明显抑制作用, ig, 上述女贞子煎剂能显著抑制小鼠和大鼠被动皮肤过敏反应; 降低大鼠颅骨膜肥大细胞脱颗粒百分率; 对抗组织胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增高; 抗原攻击前给药, 可抑制 2,4-二硝基氯苯(DNCB)所致小鼠接触性皮炎; 女贞子 25g/kg 抗原攻击后给药亦能明显抑制 DNCB 引起的小鼠接触性皮炎; 减轻大鼠主动及反向被动 Arthus 反应; 女贞子 20g/kg 显著降低豚鼠血清补体总量<sup>[25]</sup>。但女贞子对绵羊红细胞(SRBC)所致的 IV 型变态反应有促进作用<sup>[24]</sup>。

(5)可能通过激活垂体-肾上腺皮质系统, 促进皮质激素的释放; 抑制前列腺素(PGE)的合成或释放来发挥抗炎作用。女贞子水煎剂对二甲苯、乙酸、角叉菜胶等致炎物引起的毛细血管通透性增高、炎症渗出增加和组织水肿以及甲醛所致慢性炎性损伤均有抑制作用, 明显抑制炎症后期肉芽组织的增生, 增加大鼠的肾上腺重量, 降低大鼠炎性组织 PGE 的含量<sup>[26]</sup>。

(6)小鼠微核试验法结果表明, 对环磷酰胺和乌拉坦引起的染色体损伤均有明显的保

护作用<sup>[27]</sup>。

(7) 抑制小鼠宫颈癌, 女贞子水浸液 60g/kg, ig, qd, 对小鼠子宫颈癌(U14)抑制率为 49.2%; 但对肉瘤 S<sub>180</sub> 和淋巴肉瘤(L1)腹水型无效<sup>[28]</sup>。

### (二) 女贞子的有效成分的药理作用

1. 齐墩果酸为女贞子中的主要化学成分, 其含量很高, 可达 1.1~14.8%。多年来, 国内对齐墩果酸的药理作用进行了广泛和深入的研究, 发现其具有多方面的作用, 因而认为齐墩果酸是女贞子的主要有效成分。

齐墩果酸具有促进淋巴细胞增殖和动物巨噬细胞吞噬功能和迟发超敏反应的效应, 并与白介素 2(IL-2) 具有协同作用<sup>[29]</sup>。

动物实验证实, 齐墩果酸可降低谷-丙转氨酶(SGPT)<sup>[30]</sup>。齐墩果酸(50、100、150mg/kg), ig, qd, 连续 6d, 呈剂量依赖性地降低 CCl<sub>4</sub> 引起的大鼠肝的丙二醛含量和 SGPT 活性, 减少肝甘油三酯蓄积, 提高肝谷胱甘肽(GSH)含量。在 100、150mg/kg 剂量时, 明显提高肝 5'-核苷酸酶活性。提示齐墩果酸的抗肝损伤作用机理可能与提高肝 GSH 含量而抑制肝细胞脂质过氧化反应有关<sup>[31]</sup>。临床上用齐墩果酸治疗急性和慢性肝炎, 取得一定疗效, 但复发率较高<sup>[32]</sup>。齐墩果酸已商品化生产供应临床用于急、慢性肝炎的治疗。

ig 给予齐墩果酸可延长小鼠爬杆疲劳时间, 且可降低大剂量氢化可的松所致“阳虚”小鼠的肝脏过氧化脂质(LPO)的含量。提示了齐墩果酸对延缓衰老具有积极意义<sup>[33]</sup>。

齐墩果酸还可抑制老龄小鼠血小板的聚集作用。老龄小鼠, ig 给予齐墩果酸后可明显抑制胶原及 ADP 诱导的血小板聚集, 连续给药 1wk, 其对血小板聚集的抑制作用明显优于 1 次给药的作用。剂量增加, 作用增强。又可使血小板电泳迁移速率加快<sup>[34]</sup>。

齐墩果酸对由环磷酸胺和乌拉坦引起的染色体的损伤均有明显的保护作用<sup>[27]</sup>。

2. 熊果酸也是早期在女贞子中发现的化学成分, 近年来的研究表明对正常小鼠巨噬细胞功能有非常明显的增强作用<sup>[29]</sup>。

3. 女贞子多糖(LLPS)具有显著的免疫增强作用, 10mg/kg、50mg/kg 2 个剂量组分别用药 7d, 均可使小鼠脾脏重量增加、脾淋巴细胞对 ConA 刺激的增殖反应增强。使小鼠对 DNFB 所致的迟发型变态反应增强, 并可对抗由环酸酰胺(CY)所造成的淋巴细胞增殖反应的抑制低下作用<sup>[15]</sup>。

### 三、研究展望

如前所述, 国内已经对女贞子的药理作用进行了相当广泛的探讨。而齐墩果酸被认为是女贞子的主要有效成分, 进行了从化学到药理作用的深入、系统的研究。并且逐步建立了女贞子中齐墩果酸的多种定量分析方法<sup>[29,35,36]</sup>, 把女贞子中齐墩果酸的含量作为女贞子生药品质评价的指标之一。这些工作无疑是取得了很大的进展。然而, 国内对女贞子的水溶性化学成分的研究基本是空白。按照祖国医学中药的传统的服药方法, 是水煎液服用, 因而水溶性成分的药理作用是不容忽视的。目前, 已经着手开始这方面的工作。从女贞子中提取得到的 2 种构型的对羟基苯乙醇葡萄糖甙。其中  $\beta$  构型的也就是藏药红景天中的重要成分红景天甙<sup>[37]</sup>。红景天的研究与开发也已取得一些进展, 它具有抗疲劳类似人参的双向调节作用<sup>[38]</sup>。而红景天甙经初步研究认为对缺氧后再给氧损伤心肌细胞具有保护作用<sup>[39]</sup>。 $\alpha$  构型的对羟基苯乙醇葡萄糖甙的药理作用正在研究中。女贞子还含有多种裂环烯醚萜甙, 而裂环烯醚萜甙类化合物一般都具有较强的药理作用, 对这些化合物的药理作用的深入研究都具有十分广泛的前景。这些对于女贞子药材的品质评价和合理应用, 对于新的治疗药物的研究和开发都是非常有意义的。

### 参考文献

[1] 太田连男. 女贞の成分. 药学杂志, 1953;73(6):621

- [2] 竹本常松, 矢萩和, 西本喜重. ネズミモチの果皮部(果肉を含む)のトリテルペノイドに就いて. 药学杂志, 1955;75(6):7373
- [3] Iouye H, Nishioka T. Monoterpene glucosides and related natural products, X XI. Structure of nuezhenide, a bitter tasting D - glucoside from *Ligustrum lucidum* and *Ligustrum japonicum*. Tetrahedron, 1972;28:4231
- [4] 菊地正雄, 山内洋子. イボタノキ属植物の成分研究(第10报<sup>[1]</sup>)女贞の成分について その1. 日本东北药科大学研究年报, 1983;30:33
- [5] 菊地正雄, 山内洋子. イボタノキ属植物の成分研究(第11报<sup>[1]</sup>)女贞のセコイリドイコ その口2. 药学杂志, 1985;105:142
- [6] 菊地正雄, 山内洋子. イボタノキ属植物の成分研究(第8报<sup>[1]</sup>)イボタノキの果实の成分について その2. 药学杂志, 1983;103:360
- [7] Hiroshi Kuwajima, Katsunori Matsuuchi, Kiykazu Takaishi, et al. A secoiridoid glucoside from *Ligustrum japonicum*. Phytochemistry. 1989;28(5):1409
- [8] 梁庆桑. 女贞药渣提取齐墩果酸的研究. 中草药通讯, 1979;19(7):17
- [9] 中国医学科学院药物研究所编. 中草药有效成分的研究(第一分册). 北京:人民卫生出版社, 1992:386
- [10] 江苏新医学院编. 中药大辞典上册. 上海:上海人民出版社, 1977:238
- [11] 《全国中草药汇编》编写组编. 全国中草药汇编. 北京:人民出版社, 1976:137
- [12] 李曼玲, 刘美兰. 女贞子及其炮制品中的微量元素分析. 中国中药杂志, 1989;14(12):727
- [13] 许益民, 吴丽文, 郭戊, 等. 女贞子及二至丸中磷脂成分的分析. 中成药, 1989;11(8):32
- [14] 李开辉, 李长寿. 女贞子挥发油化学成分的研究. 中成药 1990;12(12):32
- [15] 于鲁钢, 郝丽敏, 杨明, 等. 女贞子多糖的提取及对小鼠免疫功能的影响. 中国中药杂志, 1992;27(1)
- [16] 王素贤, 尹双, 吴立军, 等. 女贞子化学成分的研究(II). 沈阳药科大学学报, 1995;12(1):25
- [17] 吴立军, 尹双, 王素贤, 等. 女贞子中新裂环烯醚萜甙的结构鉴定. 中国药物化学杂志, 1994;4(2):130
- [18] 石力夫, 王鹏, 陈海生, 等. 中药女贞子水溶性化学成分的研究. 药学报, 1995;30(12):
- [19] 赵瑛, 闻杰, 孙忠人. 女贞子对小鼠脑、肝过氧化脂质含量及对肝 SOD 活性的影响. 中医药学报, 1990;(6):47
- [20] 冯作化, 范秀蓉. 女贞子、刺五加对 T 细胞促进作用的实验研究. 中国免疫学杂志, 1986;2(2):88
- [21] Kalsuhiko Ono, Hideo Nakane, Meng Zeng - Mu, et al. Differential inhibitory effects of various herb extracts on the activities of reverse transcriptase and various Deoxyribonucleic Acid(DNA) polymerases. Chem. Pharm. Bull. 1989;37(7):1810
- [22] 孙燕, Hersh E. M., 李秀如, 等. 扶正中药的临床和实验研究 III. 黄芪、女贞子水提剂促进免疫功能的实验研究. 中华微生物和免疫学杂志 1983;3(4):211
- [23] 陈开全, 魏素萱, 李毓琦, 等. 贞墨合剂对小鼠免疫功能影响的研究. 华西药理学杂志, 1990;5(3):187
- [24] 戴岳, 杭秉茜, 李佩珍. 女贞子煎剂对小鼠免疫系统的作用. 中国药科大学学报, 1987;18(4):301
- [25] 戴岳, 杭秉茜, 孟庆玉. 女贞子对变态反应的抑制作用. 中国药科学大学学报, 1989;20(4):212
- [26] 戴岳, 杭秉茜, 孟庆玉, 等. 女贞子的抗炎作用. 中国中药杂志, 1989;14(7):47
- [27] 杭秉茜, 戴岳, 巫冠中, 等. 女贞子及其成分齐墩果酸对环磷酰胺及乌拉坦引起染色体损伤的保护作用. 中国药科大学学报, 1987;18(3):222
- [28] 王浴生编. 中药药理与应用. 北京:人民卫生出版社, 1983:130
- [29] 吕耀华, 王强, 夏光成, 等. 中药女贞子中齐墩果酸、熊果酸的高效液相色谱分析. 药物分析杂志, 1993;13(5):291
- [30] 殷玉生, 于传树. 女贞子炮制品化学成分和护肝作用的实验研究. 中成药, 1993;15(9):16
- [31] 张乐之, 李新芳. 齐墩果酸对大鼠实验性肝损伤作用机理的研究. 中药药理与临床, 1992;8(2):24
- [32] 潘沛恩, 华玉瑛, 谢少群, 等. 不同药物治疗丙型肝炎的疗效探讨. 山东医药, 1993;33(1):16
- [33] 侯建平, 胡悦, 王玲. 齐墩果酸对“阳虚”小鼠 LPO 的影响. 陕西中医学院学报, 1993;16(1):46
- [34] 刘玉兰, 王慧姝. 齐墩果酸对血小板功能的影响. 沈阳药学院学报, 1993;10(4):275
- [35] 荣勇, 叶晓川. 双波长薄层扫描法测定女贞子中齐墩果酸的含量. 中国中药杂志, 1989;14(11):41
- [36] 刘红亚, 钟积昌, 杨大坚, 等. 女贞子中齐墩果酸含量测定及样品制备方法的改进. 中草药, 1993;24(4):219
- [37] 周燕, 赵锐锦. 反相高效液相色谱法测定红景天中红景天甙的含量. 中草药, 1993;24(9):472
- [38] 刘宁, 刘丕诚. 藏药药景天资源开发利用研究进展. 中国药房, 1993;4(5):46
- [39] 叶于聪, 陈钦铭, 全凯平, 等. 红景天甙对培养心肌细胞缺氧后再给氧损伤的影响. 中国药理学报, 1993;14(5):424