

女贞子化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[△]

宋 敏*,封安杰,郭庆梅[#](山东中医药大学药学院,济南 250355)

中图分类号 R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3064-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.21



摘要 目的:为确立女贞子的质量标志物(Q-marker)和提高其质量控制标准提供依据。方法:查阅文献,对近年来有关女贞子化学成分和药理作用的研究进展进行综述,结合中药 Q-marker 的核心概念,从女贞子成分特有性、有效性、可测性、可入血成分、处方配伍等5个方面对其 Q-marker 进行预测分析。结果与结论:女贞子中的化学成分包括萜类、挥发油类、黄酮类、苯乙醇苷类、多糖类等,主要成分包括特女贞苷、红景天苷、齐墩果酸等。女贞子具有抗氧化、抗炎抑菌、抗病毒、抗肿瘤、降血糖、降血脂、调节免疫、保肝等多种药理作用。根据 Q-marker 的核心概念,可考虑将女贞子中的特女贞苷、红景天苷、齐墩果酸等作为其 Q-marker 的选择对象。

关键词 女贞子;化学成分;药理作用;质量标志物;质量标准

女贞子为木犀科植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实,始载于《神农本草经》,并被列为上品。女贞子味甘、苦,性凉,归肝、肾经,具有滋补肝肾、明目乌发的功效,可用于治疗肝肾阴虚、眩晕耳鸣、腰膝酸软、须发早白、目暗不明、内热消渴、骨蒸潮热等^[1],现常用于肝炎、高血脂、骨质疏松、呼吸道感染等疾病的临床治疗^[2-3]。

女贞子中含有多种药效成分,且受不同产地和炮制方法的影响很大^[4-5]。2020年版《中国药典》(一部)以特女贞苷为其质控指标,较为单一,不能反映女贞子药材的整体质量。中药质量标志物(Q-marker)是刘昌孝院士于2016年提出的关于中药质量控制的新概念,是指存在于中药材和中药产品中固有或加工制备过程中形成的、与中药功能属性密切相关的化学物质,可作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行中药材或中药产品的质量控制^[6]。笔者通过查阅文献,对近年来有关女贞子化学成分和药理作用的研究进展进行综述,并从特有性、有效性、可测性、可入血成分、处方配伍等5个方面对女贞子药材的 Q-marker 进行预测分析,为确定女贞子的 Q-marker 和提高其质量控制标准提供依据。

1 化学成分

1.1 萜类

1.1.1 三萜类 有文献报道,女贞子中三萜类化合物占 5.61% (m/m)^[7]。目前,从女贞子中共分离得到了27种三萜类成分,主要包括齐墩果酸、熊果酸以及二者的衍生物和达玛烷烃类,按其结构可分为齐墩果烷型五环三萜类、羽扇豆烷型五环三萜类、达玛烷型四环三萜类、乌苏烷型五环三萜类等四大类。其中,五环三萜类成分生物活性广泛且显著,是女贞子相关研究的热点成分^[8]。

1.1.2 环烯醚萜类 目前,从女贞子中分离得到的环烯醚萜类化学成分大概有30多种,其中裂环烯醚萜类占大多数^[9]。环烯醚萜类成分是女贞子中重要的活性成分,主要包括特女贞苷、女贞苷、橄榄苦苷等^[10-11]。

1.2 挥发油类

女贞子中挥发油类成分比较复杂,肖雪等^[12]运用气质联用(GC-MS)技术从女贞子生品中共鉴定出61种化合物,从其酒炖品中鉴定出54种化合物,其中主要成分有大根香叶烯 D、(+)- δ -萜澄茄烯、 α -萜澄茄醇、 τ -杜松醇、石竹烯等。

1.3 黄酮类

黄酮类化合物是一类重要的抗氧化物质,大部分与糖结合,以苷或碳糖苷的形式存在,也有部分黄酮类化合物以游离形式存在^[13]。目前,从女贞子中分离得到的黄酮类化合物有芹菜素、木犀草素、槲皮素、山柰酚、双氢黄酮等^[9]。

1.4 苯乙醇苷类

苯乙醇苷类化合物是一类糖苷类化合物,其以 β -葡萄糖为母核,一般含有羟基、甲氧基取代的苯乙基和肉桂酰基等。目前,在女贞子中发现的苯乙醇苷类主要有红景天苷、松果菊苷、酪醇及羟基酪醇等成分^[14]。

1.5 多糖类

女贞子多糖是女贞子具有多种功效的物质基础之一,主要由鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖及甘露糖等4种单糖组成^[15]。

2 药理作用

2.1 抗氧化作用

江洪波等^[16]研究发现,女贞子中的三萜类成分具有体外抗氧化活性,且在所测的4种三萜类成分中,19 α -羟基-3-乙酰熊果酸的抗氧化活性最强,该化合物对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的清除率为18.95%。周旋等^[17]对女贞子多糖清除DPPH自由基、羟自由基和超氧阴离子自由基的能力进行了测定,结果显示,女贞子多糖(2.5 g/L)对上述3种自由基的清除率分

[△] 基金项目:山东省中医药管理局项目(No.2019-0974)

* 硕士研究生。研究方向:中药质量分析与资源。E-mail: minsong1124@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药质量分析与资源。E-mail: qmguo@sina.com

别为83.66%、60.42%、63.48%,说明女贞子多糖是一种优良的天然抗氧化剂。

2.2 抗炎抑菌作用

女贞子中的化学成分齐墩果酸能对抗多种炎症,其机制可能与调节丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路有关^[18-19]。李莺等^[20]研究发现,红景天苷对脂多糖引起的大鼠急性肺损伤具有改善作用,其机制可能与抑制肺组织中炎症介质的表达有关。郗艳丽等^[21]优化了女贞子多酚的提取工艺并对其抑菌活性进行了研究,结果发现,女贞子多酚能有效抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的增殖,其最小抑菌浓度依次为600、300、150 μg/mL。

2.3 抗病毒及抗肿瘤作用

Pang等^[22]对女贞子中的裂环烯醚萜类成分进行了体外抗病毒研究,结果发现,橄榄苦苷、ligulucisides、liguluciridoids等化合物均对甲型流感病毒表现出明显的抑制活性,且半数抑制浓度(IC₅₀)低于阳性对照药物利巴韦林。Liu等^[23]研究发现,齐墩果酸对人前列腺癌PC-3细胞和乳腺癌MCF-7细胞均有抑制作用,能够通过干扰肿瘤细胞的代谢途径来发挥抗肿瘤作用。

2.4 降血糖及降血脂作用

Wen等^[24]采用高糖高脂饲料和低剂量链脲佐菌素建立2型糖尿病大鼠模型,用女贞子提取物处理8周,结果显示,该提取物能够显著降低大鼠血清三酰甘油的含量,提高其胰岛素敏感指数,且能够明显降低血糖水平、提高血清胰岛素浓度。女贞子及其提取物可通过保护胰岛B细胞和刺激胰岛素分泌而发挥降血糖和降血脂的作用^[25]。研究报道,女贞子中的齐墩果酸和红景天苷具有降血糖、降血脂的作用,推测女贞子治疗糖尿病、高血脂的主要物质基础可能为上述两种成分^[25-26]。

2.5 调节免疫作用

女贞子多糖可以促进小鼠免疫调节,增强其机体免疫功能^[27]。刘佳^[28]从女贞子中分离和筛选了多个具有免疫活性的单体,包括橄榄苦苷酸、红景天苷、羟基酪醇、橄榄苦苷等,其中羟基酪醇增强免疫细胞活性的作用最强,说明上述成分可能是女贞子发挥免疫调节作用的主要活性成分。

2.6 保肝作用

苏慧等^[29]对女贞子改善四氯化碳(CCl₄)致小鼠肝损伤的作用进行了研究,结果显示,女贞子水提物能显著降低小鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)的含量,并显著下调肝脏炎症反应相关基因(如EGF-1等)的表达。Seo等^[30]观察了女贞子水提物对严重氧化应激和线粒体损伤的抑制作用,体内外研究结果均表明,女贞子水提物能够减少小鼠的氧化应激反应并减轻其肝损伤。此外,有研究指出,女贞子水提物保肝作用的物质基础为齐墩果酸、熊果酸和红景天苷^[31]。

3 女贞子的Q-marker预测分析

2020年版《中国药典》(一部)规定,按干燥品计算,女贞子中的特女贞苷含量不得少于0.70%^[1],但未有其他相关成分检查的规定,其质量检测指标仅为1种环烯醚萜类化合物,难以保障女贞子药材临床应用的有效性和安全性,因此确定其Q-marker很有必要。

3.1 基于特有成分的Q-marker预测

女贞来源于木犀科女贞属。女贞属植物在全世界共约50种,在亚欧大陆均有分布,主要分布于亚洲温暖地区,在我国分布极广,共有40种之多^[3]。目前,具有药用价值的女贞属植物有女贞*L. lucidum* Ait.、小叶女贞*L. quihoui* Carr.、日本女贞*L. japonicum* Thunb.、粗壮女贞*L. robustum* (Roxburgh) Blume等。从女贞属植物中分离出的化学成分主要有萜类、苯乙醇苷类、黄酮类、挥发油类等。其中,萜类化合物共有112种,主要包括单萜类、环烯醚萜类和三萜类成分等,其代表性化合物有特女贞苷、女贞苷、齐墩果酸等;苯乙醇苷类化合物34种,代表性成分为红景天苷、毛蕊花糖苷等;黄酮类成分22种,代表性成分为山柰酚、槲皮素等^[32]。祝侠丽等^[32]采用高效液相色谱法分析了不同产地女贞子药材中女贞苷、特女贞苷和红景天苷的含量,结果表明,不同产地女贞子药材的整体质量特征具有一定差异,但化学成分种类一致,均含有女贞苷、红景天苷等成分。由于女贞苷和红景天苷的药理活性与女贞子滋补肝肾的功效相一致^[31],故可将两者作为女贞子药材Q-marker的重要参考。

3.2 基于化学成分与有效性相关证据的Q-marker预测

Q-marker是控制和评价中药有效性的主要指标,因此必须与中药的有效性密切相关。按照Q-marker的定义和要求,可以从以下3个方面与其有效性进行相关分析,以进一步确定女贞子的Q-marker^[6]。

3.2.1 化学成分与传统功效的相关性 2020年版《中国药典》(一部)记载女贞子具有滋补肝肾、明目乌发的功效,常用于肝肾阴虚、眩晕耳鸣、腰膝酸软、须发早白、目暗不明、内热消渴、骨蒸潮热等的治疗^[1]。现代研究表明,女贞子中的女贞苷、特女贞苷、红景天苷有抗骨质疏松的作用^[33];齐墩果酸、女贞总苷、红景天苷有保肝作用^[31];女贞子总黄酮、多糖、环烯醚萜类成分有抗氧化活性,且以环烯醚萜类成分的抗氧化活性最强^[34]。上述药理作用与女贞子的传统功效相关,提示红景天苷、女贞苷、齐墩果酸、特女贞苷可能是女贞子传统功效的主要物质基础,可作为Q-maker的选择参考。

3.2.2 化学成分与传统药性的相关性 2020年版《中国药典》(一部)记载女贞子味甘、苦,性凉,归肝、肾经^[1]。根据中药药性理论,“甘”味与补益、和中、调和药性、缓急止痛等作用有关,主要入肝、脾经,其化学成分以糖类、氨基酸类为主^[35]。“苦”味能泄、能燥、能坚,即与清泄火热、泄降气逆、通泄大便、泻火存阴、坚厚肠胃的作用

有关,主入心经,其化学成分以生物碱和苷类为主^[36]。根据以上分析,女贞子中的多糖类、氨基酸类、苷类成分可能是其药性的主要物质基础,可作为女贞子Q-marker的选择参考。

3.2.3 化学成分与现代临床应用的相关性 女贞子具有良好的护肝作用,其复方制剂二至丸具有补益肝肾的功效^[25]。Wan等^[37]研究表明,齐墩果酸对D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤具有改善作用,其作用机制可能与减少氧化损伤、通过核因子 κ B(NF- κ B)和Jun激酶(JNK)途径抑制肿瘤坏死因子 α 触发信号转导,从而减少肝细胞死亡有关。Lin等^[38]研究发现,红景天苷对CCl₄诱导的大鼠肝损伤具有保护作用,其机制与抑制氧化应激反应、减轻线粒体损伤有关。另外,红景天苷还可通过下调NF- κ B和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smad3信号通路而减少细胞自噬,抑制小鼠造血干细胞的活化,从而发挥其抗肝纤维化作用^[39]。女贞子中的特女贞苷、芹菜素也具有改善肝损伤、减轻肝脏炎症反应的作用^[40-41]。以上研究均表明,女贞子中的齐墩果酸、红景天苷、特女贞苷、芹菜素可能是女贞子保肝作用的主要药效物质基础,可作为Q-marker的筛选对象。

3.3 基于化学成分可测性的Q-marker预测

女贞子的Q-marker必须能够通过定性鉴别和定量方法予以测定,这是确定Q-marker的基本要求,也是保证女贞子质量标准具有科学性和可行性的必要条件^[6]。有学者利用高效液相色谱法同时测定了女贞子药材中女贞子苷、特女贞苷和红景天苷等3种成分的含量,此法操作简便、准确^[4]。纪鑫等^[42]采用同一色谱条件对女贞子药材中的4种三萜类成分坡模醇酸、山楂酸、齐墩果酸和熊果酸的含量进行了同步测定,系统适用性与方法学考察结果均符合含量测定的相关要求,且方法的专属性强、分离度好。这些成分与女贞子的有效性密切相关,同时能通过一定的分析方法进行定量检测,因此可考虑将其作为女贞子Q-marker的筛选对象。

3.4 基于可入血成分的Q-marker预测

可入血的有效成分也是Q-marker的重要筛选依据^[6]。奚亚亚等^[43]研究了女贞子中的4种成分(特女贞苷、油女贞苷、女贞子G13、红景天苷)在大鼠血浆中的药动学行为,结果表明,各成分的达峰浓度和药-时曲线下面积由高到低均依次为红景天苷>特女贞苷>油女贞苷>女贞子G13,红景天苷在血浆中的质量浓度和生物利用度均为最高。汪华君等^[44]建立了高效液相色谱法同时测定二至方提取物灌胃后大鼠血浆和内脏组织中齐墩果酸和熊果酸的含量,结果表明,血浆样品中齐墩果酸和熊果酸的提取回收率分别为82.15%和83.73%,肝、心、脾、肺、肾组织中齐墩果酸的质量浓度分别为197.60、11.70、1.10、43.70、40.10 mg/L,上述组织中熊果酸的质量浓度分别为92.90、61.80、37.90、307.50、301.30 mg/L。以上研究证明,女贞子中的红景天苷、特

女贞苷、熊果酸、齐墩果酸、女贞子G13都可入血,可作为Q-marker的选择参考。

3.5 基于不同配伍中化学成分的Q-marker预测

中药女贞子-墨旱莲药对是依据传统中医“七情理论”配伍的经典药对之一,常用于肝肾阴虚、腰膝酸软等的治疗^[45]。钟询龙等^[46]探究了女贞子与墨旱莲配伍前后的化学成分,研究表明,女贞子与墨旱莲配伍可显著提高三萜类、环烯醚萜类化学成分在药材提取时的溶出量,推测女贞子中三萜类、环烯醚萜类成分的增加是女贞子和墨旱莲配伍增效的物质基础。此外,女贞子具有滋补肝肾的功效,与补阳药淫羊藿配伍,可起到抗骨质疏松的作用^[47]。淫羊藿总黄酮是淫羊藿抗骨质疏松作用的主要成分,女贞子中五环三萜类、环烯醚萜类化合物为其抗骨质疏松作用的物质基础^[48]。综上分析,女贞子中的三萜类、环烯醚萜类成分是在不同配伍中发挥药效的主要物质基础,可作为Q-marker的选择参考。

4 结语

近年来,我国中医药事业发展新格局逐步形成且备受社会关注^[49],而中药质量水平参差不齐的问题令人担忧,在一定程度上制约了中医药事业的发展。在此背景下,刘昌孝院士提出的中药Q-marker概念引起了学界广泛的关注和讨论,并且不断得以完善。本文基于Q-marker理论对女贞子的化学成分和药理作用进行了整理总结,结合Q-marker研究思路的“五原则”,即从女贞子成分特有性、有效性、可测性、可入血成分、处方配伍等5个方面对女贞子的Q-marker进行预测分析,初步认为可将该药材中的特女贞苷、红景天苷、齐墩果酸等作为其Q-marker的选择对象。本课题组后续将基于上述女贞子Q-marker的预测分析结果对其质量进行深入研究,以期建立女贞子质量分析评价方法和质量控制体系,为其临床应用提供质量保证。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:47-48.
- [2] 郭鱼波,马如风,王丽丽,等.女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展[J].中草药,2016,47(5):851-856.
- [3] 金芝贵,金剑,肖忠革,等.女贞子的药理作用及其临床应用进展[J].药学服务与研究,2011,11(3):189-192.
- [4] 李彦灵,龚曼,曾凡一,等. HPLC法测定不同产地女贞子中红景天苷、女贞苷、特女贞苷的含量[J].中医药学报,2019,47(2):54-57.
- [5] 胡雁萍,赵迪,李焕茹,等. UPLC-Q-Exactive Orbitrap高分辨质谱定量分析不同产地、炮制前后女贞子中9种成分的含量[J].天然产物研究与开发,2021,33(8):1308-1319.
- [6] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等.中药质量标志物(Q-marker):中药产品质量控制的新概念[J].中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [7] 赵丽丽,冯毅凡.女贞子中三萜类和环烯醚萜类成分研究

- 进展[J].广东药学院学报,2012,28(1):107-111.
- [8] CHEN Y J, LIU J, YANG X L, et al. Oleanolic acid nano-suspensions: preparation, in-vitro characterization and enhanced hepatoprotective effect[J]. J Pharm Pharmacol, 2005, 57(2): 259-264.
 - [9] 刘婵婵, 杨薪正, 钱卫东, 等. 中药女贞子的化学成分及药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2021, 33(2): 37-39.
 - [10] 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 Spectrom, 2011, 25(12): 1701-1714.
 - [11] 宋梦晗, 张学兰, 李慧芬, 等. LC-TOF/MS快速鉴定女贞子4种环烯醚萜苷类化合物模拟清蒸品的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 14-17.
 - [12] 肖雪, 高映敏, 许思敏, 等. 不同形态女贞子挥发油成分的GC-MS研究[J]. 中药材, 2019, 42(10): 2280-2283.
 - [13] 刘美红, 李帅岚, 张莲, 等. 女贞属植物的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3337-3348.
 - [14] 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.
 - [15] 张明月, 邹一可, 王彩云, 等. 女贞子多糖的提取工艺及单糖组成[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 87-89.
 - [16] 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]. 华西药杂志, 2015, 30(2): 163-164.
 - [17] 周旋, 马鹏, 蔡瑜, 等. 酶法提取女贞子多糖及其抗氧化性研究[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(5): 334-337.
 - [18] CHAI J, DU X H, CHEN S, et al. Oral administration of oleanolic acid, isolated from *Swertia mussotii* Franch, attenuates liver injury, inflammation, and cholestasis in bile duct-ligated rats[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1691-1702.
 - [19] PHULL A R, EO S H, KIM S J. Oleanolic acid(OA) regulates inflammation and cellular dedifferentiation of chondrocytes via MAPK signaling pathways[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(3): 12-17.
 - [20] 李莺, 武蕾, 赵辉, 等. 红景天苷对脂多糖所致急性肺损伤治疗作用的研究[J]. 心脏杂志, 2011, 23(3): 322-325, 330.
 - [21] 郝艳丽, 周旋, 马鹏, 等. 响应面法优化女贞子多酚提取工艺条件及其抑菌活性研究[J]. 食品研究与开发, 2018, 39(11): 42-47.
 - [22] 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): 1516-1519.
 - [23] LIU J, ZHENG L H, WU N, et al. Oleanolic acid induces metabolic adaptation in cancer cells by activating the AMP-activated protein kinase pathway[J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(24): 5528-5537.
 - [24] WEN X Y, XU W G, XIONG L, et al. Anti-diabetic activity of Zhenqing recipe and *Ligustri Lucidi Fructus* in type 2 diabetic rats[J]. Chin Herb Med, 2011, 3(1): 47-53.
 - [25] 孙雅文, 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
 - [26] 张继红, 冯旻璐, 许海燕, 等. 红景天苷通过调节 Nrf2/HO-1 和 PPAR γ /CEBP α 信号通路抑制高脂诱导的大鼠肥胖[J]. 中药材, 2020, 43(5): 1211-1216.
 - [27] 邹慧, 劳雪芬, 王程凯, 等. 富硒女贞子粗多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(2): 283-286.
 - [28] 刘佳. 女贞子免疫增强活性成分分离鉴定及作用机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.
 - [29] 苏慧, 姚永琴, 李志毅, 等. 女贞子抗 CCl $_4$ 致小鼠肝损伤的作用机制研究[J]. 华西药杂志, 2017, 32(1): 47-48.
 - [30] SEO H L, BAEK S Y, LEE E H, 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.
 - [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] 谭会颖, 陈文华, 孙晓蕾, 等. 女贞属主要药用植物化学成分研究进展[J]. 中药材, 2020, 43(3): 750-757.
 - [32] 祝侠丽, 张迪文, 谢彩侠, 等. 不同产地女贞子化学质量特征分析[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(9): 1498-1505.
 - [33] 战美, 周家杰, 吴琪聪, 等. 女贞子成分抗骨质疏松的潜在作用靶点虚拟筛选[J]. 世界中医药, 2017, 12(7): 1693-1697.
 - [34] 周旋, 许明祥, 蔡文卓, 等. 女贞子总黄酮超声辅助提取工艺及体外抗氧化活性研究[J]. 食品与机械, 2019, 35(3): 182-188.
 - [35] 任伟光, 张翠英. 五味子的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(11): 3110-3116.
 - [36] 刘丽, 张笑敏, 许浚, 等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2689-2702.
 - [37] WAN X L, LU Y F, XU S F, et al. Oleanolic acid protects against the hepatotoxicity of D-galactosamine plus endotoxin in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1040-1046.
 - [38] LIN S Y, DAN X, DU X X, et al. Protective effects of salidroside against carbon tetrachloride (CCl $_4$)-induced liver injury by initiating mitochondria to resist oxidative stress in mice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3187.
 - [39] FENG J, CHEN K, XIA Y, et al. Salidroside ameliorates autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF- κ B and TGF- β /Smad3 pathways[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1837-1853.
 - [40] 胡冬梅, 陆杨, 房敏峰, 等. 特女贞苷对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1260-1263.

癫痫持续状态二线治疗药物的临床研究进展^Δ

王海坤^{1*}, 吴娜¹, 李存明² (1. 安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院药学部, 安徽 亳州 236800; 2. 安徽理工大学附属亳州医院/亳州市人民医院中医科, 安徽 亳州 236800)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3068-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.22



摘要 目的: 了解癫痫持续状态(SE)二线治疗药物的临床研究进展。方法: 收集相关文献, 对左乙拉西坦、苯妥英、磷苯妥英和丙戊酸用于儿童、成人、老年SE患者二线治疗的临床研究进行综述。结果与结论: 目前, SE二线治疗最常用的用药方案依旧是静脉滴注苯妥英和磷苯妥英, 左乙拉西坦和丙戊酸也可作为用药选择, 但尚无足够的证据证明哪一种药物更好。对于儿童SE患者的二线治疗, 左乙拉西坦的安全性较好, 有效性不亚于传统抗癫痫药物, 可作为后者的替代药物; 对于成人和老年SE患者的二线治疗, 4种药物的有效性和安全性相似。虽然现有研究依旧存在一些争论, 但由于左乙拉西坦的给药速率更快, 在儿童患者中的副作用较小, 故其越来越多地受到临床医师尤其是儿科临床医师的青睐。

关键词 癫痫持续状态; 左乙拉西坦; 苯妥英; 磷苯妥英; 丙戊酸; 临床研究

癫痫是脑部神经元突发性异常放电而致使大脑功能出现短暂障碍的一种神经系统慢性疾病^[1], 发作通常会在2 min内停止, 一旦持续时间超过5 min, 即可诊断为癫痫持续状态(status epilepticus, SE)^[2]。SE是一种危及生命的严重疾病, 发病率约为0.10‰~0.41‰, 病死率约为20%^[3]; 其在儿童中的发病情况同样不容乐观, 儿童年发病率约为0.17‰~0.23‰, 病死率约为3%^[4]。SE可依据潜在病因、症状、持续时间等分为惊厥性SE(convulsive status epilepticus, CSE)、全面性CSE、非惊厥性SE、难治性SE等类型。SE病因复杂, 常见诱因包括患者的精神状态、合并症、用药依从性等^[5]。研究表明, 肿瘤和代谢性疾病等是非惊厥性SE患者的常见病因, 用药依从性不好是CSE患者的突出病因, 脑血管病是老年CSE患者的首要病因^[6]。SE可能导致严重的不良后果, 如更高的无病因发作率、神经损伤和神经网络异常等; 同时,

SE持续的时间越长, 患者的病死率越高, 故需要及时进行治疗药物干预^[7-8]。

对于SE的一线治疗, 美国神经重症监护学会发布的《癫痫持续状态评估和管理指南》、美国癫痫学会发布的《儿童及成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》以及中华医学会发布的《非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识》均推荐首选静脉滴注苯二氮草类药物, 然而其有效率只有70%左右^[5, 9-10]。对于一线治疗失败的患者, 《儿童及成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》推荐的二线治疗药物仅限苯妥英(phenytoin, PHT)、磷苯妥英(fosphenytoin, FPHT)、丙戊酸(valproate, VPA)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)等^[9]。由于目前有关SE二线治疗药物的大型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)数据有限, 上述指南多基于观察性研究或质量相对较低的临床试验给出推荐药物, 故尚无法确定哪种药物最有

- [41] ZHOU R J, YE H, WANG F, et al. Apigenin inhibits D-galactosamine/LPS-induced liver injury through upregulation of hepatic Nrf-2 and PPAR γ expressions in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 625-630.
- [42] 纪鑫, 刘晓谦, 高陆, 等. 女贞子中三萜类成分的定性定量研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1168-1178.
- [43] 奚亚亚, 刁家葳, 张学兰, 等. 女贞子中4种成分在大鼠血浆中的药动学行为[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1721-1726.
- [44] 汪华君, 蒋俊, 尹江宁. 二至方中三萜类成分的含量测定及在大鼠体内的药动学特征[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(4): 328-332.
- [45] 吉秀家, 王艳波, 李芳, 等. “女贞子-墨旱莲”药对主要活

- 性成分的网络药理学研究[J]. 中国当代医药, 2020, 27(12): 12-15, 254.
- [46] 钟询龙, 王若伦, 段炼, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS技术分析女贞子与墨旱莲配伍协同增效的物质基础[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(19): 1887-1891.
- [47] 康学, 刘仁慧, 年宏蕾, 等. 基于I型胶原代谢水平探讨淫羊藿和女贞子对骨质疏松模型的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 559-564.
- [48] 杨燕, 年宏蕾, 刘仁慧, 等. 淫羊藿-女贞子配伍对糖皮质激素性骨质疏松大鼠TGF- β /Smads通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 99-104.
- [49] 毕岩, 关守宁. 坚持特色、守正创新、推进新时代中医药教育高质量发展[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(5): 1170-1172.

^Δ 基金项目: 安徽理工大学校级资助项目(No.QN2019141); 亳州市人民医院三新项目(No.2021YB-87)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学与循证药学。E-mail: 290414568@qq.com

(收稿日期: 2020-11-25 修回日期: 2021-11-12)
(编辑: 孙冰)