



企 业 标 准

Q/GYKB-BJSP 0001—2023

保健食品流通服务评价技术规范 第 1 部分：杜仲叶胶囊

Technical Specification for evaluation of health food circulation service—
Part 1: *Eucommia ulmoides* leaf capsule

2023-11-15 发布

2023-12-15 实施

国研科标(北京)医药认证中心 发 布
中 国 标 准 出 版 社 出 版



企业标准信息公共服务平台
公开
2024年01月17日 15点28分

企业标准信息公共服务平台
公开
2024年01月17日 15点28分



前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国研科标(北京)医药认证中心提出并归口。

本文件起草单位：国研科标(北京)医药认证中心、中国质量监管网、中国中医科学院中药研究所。

本文件主要起草人：胡世林、唐茂芝、杨伟鹏、陈建超。

引 言

本文件在借鉴我国相关标准的基础上,主要依据 T/CGCC 80—2023《保健食品流通服务通则》进行编写,规范了杜仲叶胶囊流通服务评价原则、评价流程、评价内容、评价方法。

本文件分别在国家标准化管理委员会国家标准信息公共服务平台、国家认证认可监督管理委员会、中国质量监管网备案。

杜仲叶胶囊(国食健字 G20070052)是经原国家食品药品监督管理局注册的保健食品。本文件中杜仲叶胶囊保健功能专业解读(附录 A)由中国中医科学院中药研究所编写,作为保健食品“五进”科普宣传活动的科普宣传资料。

生命弧健康科技(苏州)有限公司作为杜仲叶胶囊流通服务的责任主体,按照本文件通过评价后规范进行杜仲叶胶囊的流通服务活动。



保健食品流通服务评价技术规范

第1部分：杜仲叶胶囊

1 范围

本文件规定了杜仲叶胶囊流通服务评价的原则和流程、评价内容和要求等。

本文件适用于对杜仲叶胶囊流通服务组织认证，也适用于杜仲叶胶囊流通服务监管及自我评价和管理。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 7718 食品安全国家标准 预包装食品标签通则
GB 16740 食品安全国家标准 保健食品
GB 23350 限制商品过度包装要求 食品和化妆品
GB 31621 食品安全国家标准 食品经营过程卫生规范
T/CGCC 80—2023 保健食品流通服务通则

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

保健食品 **health food**

经行政审批部门注册或备案，声称具有特定保健功能或者以补充维生素、矿物质为目的的食品。即适宜于特定人群食用，具有调节机体功能，不以治疗疾病为目的，并且对人体不产生任何急性、亚急性或者慢性危害的食品。

[来源：T/CGCC 80—2023, 3.1]

3.2

保健食品功能 **health food efficacy**

保健食品具有的特定保健功能，即调节机体机能，维持改善机体健康状态，降低疾病发生风险的因素等。

[来源：T/CGCC 80—2023, 3.2]

3.3

杜仲叶胶囊 ***Eucommia ulmoides* leaf capsule**

以中药材杜仲叶为原料，经提取、浓缩、干燥、装囊、包装等主要工艺加工制成，经原国家食品药品监督管理总局注册的保健功能为增强免疫力的保健食品。

4 评价原则和流程

4.1 评价原则

杜仲叶胶囊流通服务评价应遵循以下原则。

- a) 客观独立:评价机构应独立于受评价的杜仲叶胶囊流通服务活动,并且在任何情况下都应不带偏见,没有利益上的冲突。评价机构在整个评价过程中应保持客观性,确保评价发现和结论仅建立在所取得的证据的基础上。
- b) 诚实守信:评价机构在开展流通服务活动时,应做到有道德、诚信、正直、保守秘密和谨慎。
- c) 公平公正:评价发现、评价结论和评价报告应真实和准确地反映评价活动。评价机构应报告在评价过程中遇到的重大障碍以及在评价组和受评价对象之间没有解决的分歧意见。沟通应真实、准确、客观、及时、清楚和完整。
- d) 专业严谨:评价机构应具有基于观察、知识、经验、资料和其他信息得出有意义的、严谨准确的结论,并给予合理意见建议和解释说明的能力。

4.2 评价流程

杜仲叶胶囊流通服务评价流程如下。

- a) 准备阶段:
 - 1) 信息采集;
 - 2) 评价准备。
- b) 评审阶段:
 - 1) 文件评审;
 - 2) 现场评审;
 - 3) 报告编制。
- c) 报告阶段:
 - 1) 报告审核;
 - 2) 报告交付;
 - 3) 记录保存。

5 评价内容和要求

5.1 总体要求

5.1.1 杜仲叶胶囊经营者应具有单独的法人资格,相关场所应取得营业执照和食品经营许可证,且食品经营许可证经营范围包含保健食品。

5.1.2 经营者应具备经营所必需的可以自主利用的资源 and 条件。

5.1.3 评价委托人一年内未发生违反相关法律、法规的质量安全事件;三年内未发生质量安全事故,未违反保健食品管理相关法规。

5.1.4 评价委托人未列入国家信用信息严重失信主体相关名录。

5.2 组织管理

5.2.1 应设立专门人员负责的杜仲叶胶囊经营安全管理组织机构,配有专(兼)职食品安全管理人员,加强对保健食品包装、标识、生产日期、保质期和有关储存条件等的检查,对发现的问题及时报告和



处理。人员应责任明确,分工合理。

5.2.2 结合自身情况制定健全的杜仲叶胶囊经营质量管理体系,包括但不限于:索证索票制度、卫生管理制度、进货检查验收制度、储存制度、出库制度(适用时)、不合格产品处理制度、培训制度。

5.2.3 从业人员持有有效的健康证明,并经杜仲叶胶囊经营安全知识培训合格。

5.3 进货

5.3.1 质量

杜仲叶胶囊经营者采购的产品的标签应符合 GB 7718 要求,安全性应符合 GB 16740 要求,包装应符合 GB 23350 要求。

5.3.2 进货查验制度

购进的产品应索要杜仲叶胶囊注册证书或备案凭证、出厂检验合格证和第三方机构出具的产品检测报告,并检查其有效性,核实杜仲叶胶囊的名称、规格、生产批号、生产日期、保质期、数量、进货日期以及供货者名称、地址、联系方式等记录内容。

5.4 运输

杜仲叶胶囊经营者应选择有资质的服务商提供运输服务,保存相关的材料,包括但不限于:

- a) 运输服务商具有资质的证据;
- b) 杜仲叶胶囊运输过程中防雨淋、暴晒、破损的措施;
- c) 杜仲叶胶囊运输记录,包括运输的保健食品名称、数量、运输条件、承运人等信息。

5.5 实体店

5.5.1 基础设施

杜仲叶胶囊经营场所地址应与经营许可地址一致,经营场所环境整洁,场所面积与经营规模相适应,卫生条件符合 GB 31621 要求。

5.5.2 经营场所布局

5.5.2.1 杜仲叶胶囊经营场所应设置相对独立的保健食品销售专区(专柜),不应与普通食品或者药品混放销售,具备采光、照明、通风、防尘等设施。

5.5.2.2 杜仲叶胶囊的存放设备和条件应安全、无害,保持清洁,防止污染,储藏方法适宜。

5.5.2.3 杜仲叶胶囊应设置“保健食品销售专区(专柜)”提示牌,提示牌应为绿底白字(黑体),提示牌应置于货架上显著位置,便于消费者查看。

5.5.2.4 保健食品销售专区(专柜)有“保健食品不是药物,不能代替药物治疗疾病”提示语。

5.5.3 储存

杜仲叶胶囊的储存符合 GB 31621 要求。

5.6 网络销售

5.6.1 规范性

网络销售杜仲叶胶囊应与所在网络交易平台经营者签订合同(协议),明确双方在网络交易平台进入和退出、商品和服务质量安全保障、消费者权益保护等方面的权利、义务和责任。



5.6.2 信息公开

5.6.2.1 杜仲叶胶囊销售应在网站首页显著位置公示营业执照、食品经营许可证、产品注册证书或者备案凭证等信息。

5.6.2.2 杜仲叶胶囊网络经营者应当在其网站主页面或者从事经营活动的网页醒目位置标明杜仲叶胶囊名称、批准文号、杜仲叶胶囊标识、文号拥有者名称地址、生产企业名称地址、保健食品生产许可证编号、保健功能、主要原料、功效成分、标志性成分含量、适宜人群、不适宜人群、服用量、规格、保质期以及“保健食品不是药物，不能代替药物治疗疾病”等信息。

5.6.3 制度建立

5.6.3.1 建立并履行索证索票、进货查验、台账记录制度。

5.6.3.2 建立网络交易平台管理、消费纠纷和解和消费维权自律制度。

5.6.4 信息安全

采取必要措施保护消费者个人信息及数据资料信息的安全。

5.6.5 信息发布

5.6.5.1 发布的杜仲叶胶囊产品信息应准确无误，与经审批的内容一致。页面中有关杜仲叶胶囊的宣传文案广告应有保健食品广告批准文号，不应擅自夸大产品功能、虚假宣传。

5.6.5.2 杜仲叶胶囊网络经营者上传的产品图应清晰、标签标识准确易辨认，便于供消费者决策。

5.6.6 质量管理

应配备专职或者兼职食品安全管理人员，加强对杜仲叶胶囊包装、标示、生产日期、保质期和有关储存条件等的检查，对发现的问题及时报告和处理。

5.6.7 储存

杜仲叶胶囊的储存符合 GB 31621 要求。

5.7 直销

5.7.1 资质和范围

5.7.1.1 杜仲叶胶囊直销企业应获得监管部门颁发的直销经营许可证(范围应包括保健食品)。

5.7.1.2 直销杜仲叶胶囊应在直销经营许可证规定的直销区域范围内，应在经营场所醒目位置摆放营业执照。

5.7.1.3 从事杜仲叶胶囊直销活动人员应取得直销员证，直销员培训人员应具有直销培训员证。

5.7.2 制度建立

杜仲叶胶囊直销企业应当建立信息报备和披露制度、消费者投诉制度。

5.7.3 行为规范

5.7.3.1 直销员向消费者推销产品时，应佩戴直销员证。在进行直销培训活动时，直销培训员应佩戴直销培训员证。

5.7.3.2 直销时应向消费者提供真实、完整、可靠的信息，不应对产品进行夸大、虚假宣传。



5.7.3.3 不应以杜仲叶胶囊直销企业名义从事商业宣传、推销等活动,不应组织或参与传销。

5.7.3.4 应向消费者提示“保健食品不是药物,不能代替药物治疗疾病”。

5.7.3.5 根据投诉处理程序及时、公正地处理投诉,维护消费者合法权益。

5.8 从业人员资质

5.8.1 资质

5.8.1.1 从事杜仲叶胶囊经营的人员应参加专业机构组织开展的经营管理课程培训并经考核合格后持证上岗。

5.8.1.2 杜仲叶胶囊经营企业应设置经营规范审核岗位及功能声称审核岗位,该岗位人员应经过专业机构培训,取得经营规范审核员、功能声称审核员证书后持证上岗。

5.8.2 人员管理

5.8.2.1 杜仲叶胶囊经营岗位应满足 T/CGCC 80—2023 的岗位要求。

5.8.2.2 杜仲叶胶囊经营企业应建立杜仲叶胶囊经营从业人员资质和职业信用档案。

5.9 培训

5.9.1 杜仲叶胶囊经营从业人员培训内容包括但不限于:

- a) 保健食品基础知识;
- b) 杜仲叶胶囊原料来源、生产工艺、加工工艺、功能功效、标志成分、技术要求及产品特性等知识;
- c) 保健食品相关法律法规;
- d) 杜仲叶胶囊相关标准知识;
- e) 标准和法律法规持续更新的知识;
- f) 其他需要掌握的知识。

5.9.2 杜仲叶胶囊经营规范审核员、功能声称审核员培训内容包括但不限于:

- a) 保健食品基础知识;
- b) 杜仲叶胶囊原料来源、生产工艺、加工工艺、功能功效、标志成分、技术要求及产品特性等知识;
- c) 保健食品相关法律法规;
- d) 认证认可、检验检测基础知识;
- e) 杜仲叶胶囊相关标准知识;
- f) 保健食品审核员任职要求及工作职责;
- g) 保健食品审核员岗位基础知识;
- h) 保健食品经营规范审核员及功能声称审核员职业信用管理;
- i) 杜仲叶胶囊经营质量管理与风险控制;
- j) 其他需要掌握的知识。

5.10 宣传

5.10.1 产品信息展示

杜仲叶胶囊产品展示信息应全面、真实、准确,包括生产者、批准文号、主要成分/标志性成分、产品保健功能专业解读、产品说明书、生产日期、有效期、检验合格证明、认证信息、售后服务等,以保障消费者的知情权和选择权。



5.10.2 科普宣传

杜仲叶胶囊经营企业应组织或参与行政管理部门开展的保健食品科普宣传活动,参照附录 A、附录 B、附录 C 开展宣传活动。

5.10.3 广告

杜仲叶胶囊广告宣传内容应真实,符合其产品质量要求,包括但不限于:

- a) 显著标明广告批准文号,不应进行剪辑、拼接、修改;
- b) 显著标明杜仲叶胶囊批准文号、适宜人群和不适宜人群,显著标明“保健食品不是药物,不能代替药物治疗疾病”;
- c) 不含“热销、抢购、试用”“家庭必备、免费赠送”等诱导性内容,“评比、排序、推荐、指定、选用、获奖”等综合性评价内容,“无效退款、保险公司保障”等保证性内容,以及怂恿消费者任意、过量使用保健食品的内容;
- d) 不含“安全”“安全无毒副作用”“毒副作用小”,明示或者暗示成分为“天然”、安全性有保证等内容;
- e) 不使用科研单位、学术机构、行业协会或者专家、学者、医师、药师、临床营养师、患者等的名义或者形象作推荐、证明;
- f) 不应引起公众对所处健康状况和所患疾病产生不必要的担忧和恐惧,或者含有使公众误解不使用该产品会患某种疾病或者加重病情的内容。

5.11 产品溯源

应保留杜仲叶胶囊进货、运输、销售、宣传等产品经营全过程的监测、溯源记录和证据。

5.12 接受监管

5.12.1 杜仲叶胶囊经营服务企业应积极主动配合监管部门监管,对于有投诉举报需要调查时,在技术可实现范围内,应提供与调查工作相关的产品信息和数据。

5.12.2 对于监管部门通报的不合格产品,应立即停止销售、封存并及时通知相关生产经营者和消费者,如实记录封存的名称、规格、数量、生产批号(或生产日期)、停止经营的日期、召回日期等内容,并将有关情况报告所在地监管部门。

5.12.3 对于需要销毁的产品,应自行销毁或委托有销毁能力的单位进行销毁,并做好有关销毁的文字、影像等记录备查。

5.13 终止评价

评价中发现有以下问题(包括但不限于)之一时,应立即终止评价:

- a) 严重违背法律法规要求;
- b) 有信息安全重大隐患(网络销售);
- c) 有重大质量安全隐患。

6 评价报告

6.1 总体要求

6.1.1 杜仲叶胶囊评价报告应充分体现评价机构开展的评价实施过程,内容简要、证据充分,支撑评价结论。



6.1.2 针对每一项评价条款的要求,详细阐述评价的过程和判断组织符合性情况的依据。

6.2 评价报告内容

评价报告包括但不限于以下内容。

- a) 概述：
 - 评价目的；
 - 评价产品；
 - 销售方式。
- b) 评价过程和方法：
 - 评价组安排；
 - 文件评审；
 - 现场评审。
- c) 评审发现：
 - 基本信息；
 - 评价指标符合性；
 - 评价结果；
 - 资料清单。

7 认证标识

- 7.1 申请方可在其经营场所和/或产品上使用认证标识。
- 7.2 申请方使用标志时,应遵守认证认可标识的相关规定。



附 录 A

(资料性)

杜仲叶胶囊保健功能专业解读

A.1 杜仲叶胶囊的产品配方及保健功能

杜仲叶胶囊的产品配方为杜仲叶,以专用设备提取杜仲叶的有效活性成分,运用现代先进工艺制成规格为 0.334 g/粒的杜仲叶胶囊。杜仲叶作为中药材收载于《中华人民共和国药典》2020 年版,功能与主治为补肝肾、强筋骨,用于肝肾不足,头晕目眩,腰膝酸痛,筋骨痿软。化学成分主要有苯丙素类、木脂素类、环烯醚萜类、酚酸类、黄酮类、多糖类等,现代药理研究具有抗氧化,延缓衰老,降压,降脂,降糖,抗癌,抗骨质疏松,保护神经,抗菌抗病毒,抗炎,增强机体免疫功能等作用。《中华人民共和国药典》确定以苯丙素类化合物中的绿原酸为杜仲叶的质量控制指标,含绿原酸($C_{16}H_{18}O_9$)不少于 0.080%。杜仲叶胶囊的绿原酸含量大于或等于 1 216 mg/100 g。

杜仲叶胶囊基于产品配方的中医传统功效和现代药理研究,具有调节机体功能,维持改善机体健康状态,降低疾病发生风险因素的作用。在保健食品可申报的 27 项保健功能中,杜仲叶胶囊基于配方的中医传统功效和现代药理研究的多方面作用,可申报缓解体力疲劳/抗疲劳、辅助降血压、增加骨密度、增强免疫力等,杜仲叶胶囊选择申报增强免疫力的保健功能,并获得原国家食品药品监督管理总局批准,批准文号为国食健字 G20070052。

A.2 杜仲叶胶囊的产品配方中医传统功效

杜仲叶是杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥叶。张康健、苏印泉等专家学者在调查中发现,我国杜仲产区自古有杜仲叶泡酒、泡茶的习惯,四川文山羌族“杜仲嫩叶熬粥”代代相传。国家卫生健康委员会、国家市场监督管理总局联合发布的“关于党参等 9 种新增按照传统既是食品又是中药材的物质公告(2023 年第 9 号)”将杜仲叶纳入按照传统既是食品又是中药材的物质目录,说明杜仲叶无毒副作用。杜仲叶与杜仲皮药理作用类似,杜仲叶中绿原酸等酚酸类成分含量显著高于杜仲其他组织和部位。《中国药膳大辞典》所载 7000 多首方剂中,使用频次超过 100 次的中药有 26 味,杜仲位列其中。

《神农本草经》中记载杜仲“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨,强智……久服轻身,耐老”。《本草图经》中记载杜仲“初生叶嫩时采食,主风毒,脚气,及久积,风冷,肠痔下血。亦宜干末作汤。谓之木绵芽。花、实苦涩,亦堪入药。木作屐,亦主益脚”。唐代《药性论》中记载杜仲“能治肾冷臂腰痛也。腰病人虚而身强直,风也,腰不利加而用之”。元代《本草发挥》中记载杜仲“其用壮筋骨,及足弱无力以行”。明代《本草真诠》中记载杜仲“能益肾精,补腰膝,神功……”。明代《景岳全书》中记载杜仲“补中强志,壮肾填精,腰痛殊功,足痛立效”。清代《本草分经》中记载杜仲“润肝燥补肝虚又兼补肾,能使筋骨相着,补腰膝”。陶弘景《名医别录》在《神农本草经》的基础上,第一次明确记载杜仲以皮入药,延续至今,文中记载杜仲“甘、温,无毒。主脚中酸疼,不欲践地。一名思仲,一名木绵。生上虞山谷及上党、汉中。二月、五月、六月、九月采皮”。明代李时珍考古证今,对杜仲的药性理论提出了深刻的见解,他认为:“杜仲古方只知滋肾,唯王好古言是肝经气分药,润肝燥,补肝虚,发昔人所未发也。”他还进一步阐述其药理:“盖肝主筋,肾生骨。肾充则骨强,肝充则筋健。屈伸利用,皆属于筋。杜仲色紫而润,味甘微辛,其气温平。甘温能补,微辛能润,故能入肝而补肾,子能令母实也。”对于古方常把杜仲与酒并用的特点,李时珍指出:“杜仲能治腰膝痛,以酒行之,则为效容易矣。”杜仲功效及主治的沿革见表 A.1。

综上所述,根据历代医药典籍,杜仲叶胶囊的产品配方性辛温,归肝、肾经,具有补肝肾,强筋骨的功效。



效。中医传统理论认为:肝主筋,肾主骨,肝充则筋健,肾充则骨强。肾中阳气不足,温煦失职,则机体会出现腰膝酸冷,形寒肢冷、精神萎靡、倦怠乏力、小便余沥、夜尿多等症状,男性还会出现肾虚腰疼、性欲下降、阳痿、早泄、遗精等表现。通过补肝肾之阴血和阳气,使肝肾之阴充足,阳气充盛,温煦和卫外功能增强,使筋骨得以强健。

表 A.1 杜仲功效及主治的沿革

本草专著	功效与主治记载
汉《神农本草经》	主腰脊痛。补中,益精气,坚筋骨,强志。除阴下痒湿,小便余沥。久服轻身,耐老
南北朝《本草经集注》	治腰脊痛,脚中酸疼痛,不欲践地。补中,益精气,坚筋骨,强志,除阴下痒湿,小便余沥。久服轻身,耐老
唐《新修本草》	主腰脊痛。补中,益精气,坚筋骨,强志。除阴下痒湿,小便余沥,脚中酸疼痛,不欲践地。久服轻身,耐老
五代《蜀本草》	主腰脊痛。补中,益精气,坚筋骨,强志。除阴下痒湿,小便余沥。腰中酸疼,不欲践地。久服轻身,耐老
宋《开宝本草》	主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨,强志,除阴下痒湿,小便余沥。脚中酸疼痛,不欲践地,久服轻身,耐老
元《汤液本草》	主腰脊痛。补中、益精气,坚筋骨,强志。除阴下湿痒,小便余沥,脚中酸疼,不欲践地。久服轻身,耐老
明《本草纲目》	腰膝痛。补中益精气,坚筋骨,强志。除阴下痒湿,小便余沥。久服,轻身耐老(《神农本草经》)。脚中酸疼,不欲践地(《名医别录》)。人虚而身强直,风也。腰不利,加而用之(甄权)。能使筋骨相着(李杲)。润肝燥,补肝经风虚(好古)
清《本草通玄》	补肾,则精充而骨髓坚强;益肝,则筋壮而屈伸利用,故腰膝酸疼,脊中挛痛者需之。又主阴下湿痒、小便余沥,皆补力之驯致者也

A.3 杜仲叶胶囊的产品配方化学成分和药理研究

杜仲叶的化学成分主要有苯丙素类、木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、多糖类、酚酸类等六大类,每类中分别含有多数化合物,这些化合物分别具有抗氧化、延缓衰老、降压、降脂、降糖、抗癌、抗骨质疏松、保护神经、抗菌抗病毒、抗炎、增强机体免疫功能等作用。

A.3.1 苯丙素类

目前,在杜仲叶中共鉴定出 16 种苯丙素类化合物,分别是绿原酸、连翘苷、杜仲脂素 A、(+)-表松脂素、橄榄素-4'-二葡萄糖苷、(+)-松脂醇-二 O-β-D-葡萄糖苷、橄榄素-4'-葡萄糖苷、咖啡酸乙酯、松柏苷、咖啡酸、3-咖啡酰奎尼酸甲酯、红二羟基二氢二针叶醇、(+)-环橄榄树脂素、8'-甲氧基橄榄、8-甲氧基中烯醇和 8-羟基中烯醇等。下面简要介绍绿原酸、连翘苷的药理研究。

A.3.1.1 绿原酸

绿原酸是一种多酚类化合物,由一分子咖啡酸(caffeic acid)和一分子奎尼(quinic acid)缩合脱水而成,是植物在有氧呼吸过程中经磷酸戊糖途径(HMS)的中间产物合成的一种苯丙素类物质。绿原酸具有多种生物药理活性,包括降血脂、降血压、降血糖、抗菌抗病毒、保护心血管、抗肿瘤、清除自由基、抗氧化以及增强免疫力等。

A.3.1.1.1 增强抗炎免疫功能

众多研究表明,绿原酸具有明显的抗炎活性。2006年,DOS SANTOS等(A.6.1)在角叉菜胶致大鼠足跖肿胀炎症模型上首次报道了绿原酸具有抗炎活性。绿原酸及其异构体可通过清除细胞内ROS,抑制p38级联磷酸化和上调核因子 κ B信号通路来抑制白介素-8的产生,从而起到抗炎作用(A.6.2~A.6.3)。在硫酸葡聚糖诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中,发现绿原酸是通过调控丝裂原活化蛋白激酶/ERK/c-Jun氨基末端激酶信号通路来降低组织的炎症反应(A.6.4)。此外,绿原酸可以减轻慢性肾小球肾炎大鼠肾组织病理损伤,升高外周血CD4⁺T淋巴细胞比例、血清IL-10水平,降低24h尿蛋白含量、Scr及BUN水平、肾组织IgG沉积的免疫荧光相对强度、CD8⁺T淋巴细胞比例、血清TNF- α 及IFN- γ 水平、肾组织cGAS及STING蛋白表达,表明绿原酸可抑制炎症反应,减轻CGN大鼠肾组织IgG沉积,影响T淋巴细胞而调节免疫,最终改善其肾功能(A.6.5)。张文静等(A.6.6)应用绿原酸治疗大鼠糖尿病肾病,结果发现绿原酸可保护糖尿病肾病大鼠肾功能,减轻肾组织炎症,抑制细胞凋亡。同时,绿原酸可显著降低尼古丁导致的小鼠气道炎症损伤、降低炎症相关蛋白表达,其作用机制可能与调控炎症有关(A.6.7)。

A.3.1.1.2 降血脂

雷燕妮等(A.6.8)发现杜仲叶多糖和绿原酸能降低高脂小鼠血脂水平、调节肝脏中脂质代谢的作用,并能有效调节高脂小鼠的血脂代谢水平,具有良好的降血脂作用。WANG等(A.6.9)喂食高脂饮食小鼠,用绿原酸治疗6周,结果表明给予绿原酸可显著降低小鼠的体重,降低血浆中的脂质水平,并改变脂肪组织中脂肪生成和脂肪分解相关基因的mRNA表达。

A.3.1.1.3 降血压

绿原酸可改善粪肠球菌引起的高血压和肾损伤,其可能通过抑制*E. faecalis*生长和抑制 α -ENaC通道活性及表达来改善钠潴留,从而协同发挥降压作用(A.6.10)。另有研究表明,喂食杜仲叶绿原酸可导致SHR大鼠血管尾动脉收缩压和舒张压的逐步降低,心脏和肝脏的比重显著下降,与血管相关的功能因子AngII、ALD、ET-1显著降低,且NO水平显著提高(A.6.11)。以上研究均表明,绿原酸具有明显的降血压作用。

A.3.1.1.4 降血糖

曾桥等(A.6.12)采用超声波辅助法和高效液相色谱法从杜仲叶茯砖茶中提取绿原酸,并研究其降血糖功能,结果得出绿原酸可抑制 α -胰淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性,且绿原酸浓度与抑制作用呈正相关。作为人类食品和饮料中常用的多酚类化合物,绿原酸具有成为治疗糖尿病及相关并发症的功能性食品成分和药物的潜力(A.6.13)。

A.3.1.1.5 抗氧化

绿原酸是一种有效的酚型抗氧化剂,其抗氧化能力要强于咖啡酸、对羟基苯酸、阿魏酸、丁香酸、丁基羟基茴香醚(BHA)和生育酚。绿原酸之所以有抗氧化作用,是因为它含有一定量的R-OH基,能形成具有抗氧化作用的氢自由基,以消除羟基自由基和超氧阴离子等自由基的活性,从而保护组织免受氧化作用的损害。同时,研究发现绿原酸可以抑制黄嘌呤氧化酶的活性,减少体内氧自由基的产生,并通过上调抗氧化酶的活性来降低体内脂质过氧化水平(A.6.14)。LU等(A.6.15)研究显示绿原酸的抗氧化活性很强,其清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的活性是维生素C和维生素E的2倍~3倍,清除超氧阴离子自由基的活性是维生素C和维生素E的10倍~30倍。



A.3.1.1.6 清除自由基

绿原酸及其衍生物具有比抗坏血酸、咖啡酸和生育酚(维生素 E)更强的自由基清除效果,可有效清除 DPPH 自由基、羟基自由基和超氧阴离子自由基,还可抑制低密度脂蛋白的氧化。绿原酸对有效地清除体内自由基、维持机体细胞正常的结构和功能、防止和延缓肿瘤突变和衰老等现象的发生具有重要作用。

A.3.1.1.7 保护心血管

绿原酸作为一种自由基清除剂及抗氧化剂已被大量的试验证明,绿原酸的这种生物活性对心血管系统能产生保护作用。

绿原酸通过清除氧自由基和抗脂质过氧化作用,增加血液中钾离子浓度,降低血液中甘油三酯和胆固醇水平,保护血管内皮细胞,从而对心血管系统发挥有效的保护作用。异绿原酸 B 对凝血酶的生物合成和过氧化氢诱导的内皮素细胞损伤有较强的抑制作用,并能促进大鼠前列腺素的释放和抗血小板凝集。研究发现,绿原酸可通过抑制脂质过氧化和基质金属蛋白酶活性,减轻脑梗死和血脑屏障及脑水肿,显著抑制脑损伤(A.6.16)。另外,异绿原酸 B 对血小板血栓素的生物合成和氢过氧化物诱发的内皮素细胞损伤有极强的抑制作用。炎症因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α)可导致心肌细胞肥大、心肌收缩力异常、心肌细胞凋亡,而绿原酸通过抑制心肌细胞中炎症因子的表达来保护心肌(A.6.17)。

A.3.1.1.8 抗菌和抗病毒

在抑菌活性方面,绿原酸具有广谱抗菌活性,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、酵母、黑曲霉、枯草芽孢杆菌均有一定的抑制作用,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌均有良好的耐药活性(A.6.18)。研究发现,绿原酸可以破坏铜绿假单胞菌和烟曲霉的生物膜,并对嗜麦芽寡养单胞菌的包膜合成有明显的抑制作用,影响这些菌株的正常生长,达到抑菌效果(A.6.19)。

另有研究表明,绿原酸对甲型流感病毒 FM1 株、单纯疱疹病毒、病毒性心肌炎、疱疹病毒、腺病毒等具有显著的体外阻断和抑制作用(A.6.20)。此外,绿原酸对呼吸道合胞病毒有明显的抑制作用,与甘草配伍时具有协同作用,可增强体外抗呼吸道合胞病毒作用(A.6.21)。

A.3.1.1.9 抗肿瘤

在抗癌方面,绿原酸对直肠癌、肝癌、喉癌、肺癌、结肠癌等均有显著的抑制作用,被认为是一种有效的抗癌化学保护剂。绿原酸还可以降低致癌物在肝脏中的利用率和转运,达到抗癌的效果。由于肿瘤肝细胞的侵袭,其无限增殖和转移是恶性肿瘤细胞形成和扩散的最关键步骤,而绿原酸对肿瘤肝细胞具有一定的抑制作用。同时,绿原酸对人肺癌 A549 细胞的增殖也有一定的抑制作用。采用四氮唑法检测绿原酸对肺癌细胞增殖的影响,流式细胞术观察细胞凋亡率,结果表明绿原酸可以抑制 A549 细胞的增殖和转移,促进细胞凋亡(A.6.22)。将对数生长期的 CT26 结肠癌细胞接种于小鼠,用绿原酸进行干预。从肿瘤抑制率和病理切片发现,绿原酸对 CT26 结肠癌异种移植亦有显著抑制作用(A.6.23)。此外,绿原酸在体外以剂量依赖的方式抑制 HCT116 和 HT29 结肠癌细胞的生长,诱导细胞周期阻滞在 S 期,并抑制两种细胞类型中细胞外信号相关激酶的激活(A.6.24)。

A.3.1.2 连翘苷

A.3.1.2.1 抗炎

连翘苷对 LPS 诱导的巨噬细胞分泌 NO、TNF- α 和 IL-6 具有抑制作用,且在 LPS 诱导的急性肺损

伤模型中显示出良好的体内抗炎活性(A.6.25)。连翘苷可以通过抑制 NLRP3 通路激活抑制炎症反应,改善急性胸膜炎引起的肺损伤(A.6.26)。连翘苷可通过下调 MAPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路而抑制炎症反应,减轻膝关节炎大鼠软骨损伤与凋亡,缓解其关节肿胀症状,改善大鼠关节功能(A.6.27)。

A.3.1.2.2 抗肝纤维化

在 CCl₄ 和 ANIT 诱导的小鼠肝脏纤维化模型中,连翘苷能显著改善肝脏纤维化,降低肝脏组织损伤程度、胶原含量及炎症和纤维化相关基因的表达(A.6.28)。连翘苷还可以对酒精性肝损伤发挥保护作用,连翘苷浓度依赖性地减轻酒精诱导的肝细胞损伤,显著逆转酒精诱发的肝细胞核浓缩及核碎裂现象,显著抑制细胞凋亡相关蛋白 PARP 和 caspase3 的表达(A.6.29)。

A.3.1.2.3 抗菌抗病毒

连翘苷对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌和枯草芽孢杆菌均有抑制作用(A.6.30)。连翘苷能抑制 MDRV 在 DF-1 细胞中的增殖,并降低细胞炎症因子基因的表达水平,具有良好的抗病毒和抗炎双活性(A.6.31)。同时,连翘苷可抑制 H1N1 病毒株感染小鼠病毒复制,改善肺功能及免疫功能(A.6.32)。

A.3.1.2.4 抗肿瘤

有多项研究表明,连翘苷具有明显的抗肿瘤作用。连翘苷能抑制体内外结肠癌细胞增殖及干细胞特性(A.6.33);连翘苷可抑制体内外鼻咽癌细胞生长,促进鼻咽癌细胞铁死亡(A.6.34);连翘苷可能通过降低 EXOC7 表达抑制胃癌细胞 AGS 增殖、迁移和侵袭(A.6.35)。

此外,此类化合物中的其他成分也具有多种药理活性,例如表松脂素和咖啡酸乙酯具有保护神经、抗氧化的作用(A.6.36~A.6.37);环橄榄树脂素具有抗氧化、抗凝血的作用(A.6.38);松柏苷具有抗炎和抗氧化的作用(A.6.39~A.6.40)。

A.3.2 木脂素类

木脂素类成分主要以糖苷形式存在,结构母核主要为双环氧木脂素、单环氧木脂素、倍半萜木脂素、新木脂素和环木脂素。主要药理作用为降血压、降血脂、降血糖、抗炎、抗病毒、抗疲劳、强筋健骨、抗衰老等。从杜仲中共分离鉴定了 55 种木脂素类成分,包括松脂醇二葡萄糖苷、松脂醇单葡萄糖苷、丁香脂素二葡萄糖苷、丁香脂素单葡萄糖苷、中脂素二葡萄糖苷、松脂素、丁香脂素、中脂素等(A.6.41~A.6.42)。

A.3.2.1 杜仲木脂素主要成分——松脂醇二葡萄糖苷

《中华人民共和国药典》2015 年版中将松脂醇二葡萄糖苷(pinoresinol diglucoside,PDG)含量作为杜仲药材质量控制指标,其具有降血压、调节骨代谢、减轻脑缺血再灌注损伤等作用(A.6.43~A.6.44)。

PDG 属双环氧木脂素类,由 2 个四氢呋喃型木脂素(tetrahydrofuran)中脂肪烃链上的羟基缩合以顺式相联而形成,具有以下作用。

A.3.2.1.1 促进骨形成

杜仲是多种治疗骨质疏松方剂的常用药,现代药理研究表明杜仲具有增加骨密度、改善骨小梁微体结构、抑制骨量减少和骨强度下降等作用(A.6.45)。PDG 是杜仲抗骨质疏松作用的主要有效成分之一,具有明确的促进骨形成的作用(A.6.46~A.6.47)。在动物水平,PDG 在剂量依赖性提高生长期大鼠全身骨密度、优化骨微结构、增强骨强度、促进骨吸收的同时抑制骨吸收,表明有可能通过服用



PDG 或其衍生物来提高生长期大鼠的骨质量,从而达到降低晚年骨质疏松的发生率(A.6.48)。在细胞水平,研究表明 PDG 在干预成骨细胞前体细胞系 MC3T1-E1 48 h 后,既能促细胞增殖又能促细胞分化,从而促进骨形成(A.6.47)。此外,松脂醇二葡萄糖苷可促进体外培养大鼠乳鼠颅骨成骨细胞骨形成,增加钙化结节面积,并可升高成骨相关蛋白基因 BMP-2、RUNX-2 及 OSX 表达,但具体机制还需进一步研究(A.6.46)。

A.3.2.1.2 降血压

松脂醇二葡萄糖苷(PDG)具有双向调节血压的作用,被认为是高质量的天然降压药(A.6.46)。目前研究发现其存在 3 种可能的降压机制,认为主要是通过诱导血管内皮产生舒血管物质,从而发挥舒张血管作用来实现降压(A.6.49)。有研究表明 PDG 拮抗同型半胱氨酸对内皮细胞 Caveolin-1 的影响,维持 NO 系统平衡,改善内皮细胞功能,降低血压(A.6.50)。此外,韩莉娟等(A.6.51)从正常动物、模型动物、离体器官等不同模型上,对采用 PDG 不同的给药方式、给药周期对血压调节的作用进行了研究,结果表明 PDG 通过调控肾素的合成和分泌,减少血管紧张素 II 的含量,缓解血管收缩,增加一氧化氮含量,促进血管舒张,特异性降低自发性高血压大鼠收缩压和舒张压,腹腔注射起效剂量为 4.1 mg/kg,对脉压差和心率无影响,对正常动物血压无影响,并且 PDG 可能具有对抗心肌缺血、维持心脏功能的潜力,表明 PDG 是一种高效、安全的天然降压活性成分(A.6.51)。

A.3.2.1.3 其他药理学作用

除上述主要药理学作用外,PDG 越来越多的其他功能逐渐被挖掘,例如,刘俊岑等人报道,PDG 能促进人真皮成纤维细胞增殖,其机制可能是通过雌激素受体 β -P38MAPK 信号通路实现对 MMP-1 的抑制,进而促进胶原合成达到预防和治疗光老化的目的(A.6.52);在动脉粥样硬化模型小鼠中,实验研究显示,PDG 对动脉粥样硬化发病进程中由 ox-LDL 诱导的内皮细胞氧化损伤具有保护作用,抑制体外 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡,其机制与 PDG 抑制 P38MAPK/NF- κ B 这条通路有关(A.6.53)。

A.3.2.2 杜仲木脂素其他单体

杜仲木脂素类成分中除了 PDG 外,其他木脂素类成分也存在广泛的药理学作用。

A.3.2.2.1 松脂醇单葡萄糖苷

松脂醇单葡萄糖苷能够抑制 A/PR/8/34(H1N1)株和 A/Guangzhou/GIRD07/09(H1N1)株增殖,通过调节 NF- κ B、p38-MAPK 和 Akt 信号通路发挥抗病毒作用(A.6.54)。此外,松脂醇单葡萄糖苷还具有抗氧化应激、抗肝损伤和抗糖尿病等作用(A.6.55),其苷元松脂醇可在小肠中被吸收和代谢,具有抗炎作用(A.6.56)。

A.3.2.2.2 丁香脂素二葡萄糖苷

丁香脂素二葡萄糖苷具有抗疲劳、抗癌、增强记忆力和较强的抑制磷酸二酯酶作用(A.6.57);丁香脂素二葡萄糖苷有较好抗淋巴细胞白血病作用,据报道其在淋巴细胞白血病系统中有较好的活性,浓度为 12.5 mg/kg,可控制 T/C 值 ≥ 126 (A.6.58)。

A.3.3 环烯醚萜类

环烯醚萜类为蚁臭二醛的缩醛衍生物,由于结构中含有的环烯醚键和苷键易被酸和酶水解,新鲜杜仲中含量较高,共分离鉴定 46 种,如京尼平苷酸、京尼平苷、车叶草苷、桃叶珊瑚苷等(A.6.59)。

A.3.3.1 京尼平苷酸

京尼平苷酸(geniposidic acid,GPA)又名栀子苷酸,在抑制类保肝利胆、改善神经功能、抑制炎症等方面具有良好的作用。

A.3.3.1.1 保肝利胆

GPA 对胆汁酸淤积模型大鼠具有保肝利胆药效。有学者研究认为,京尼平苷酸在机体内发挥利胆机制主要是通过增加非胆汁酸性成分谷胱甘肽(GSH)的分泌实现,研究发现 GPA 能够增加胆汁中 GSH 的排泄。GSH 的分泌与 MRP2 密切相关,MRP2 是一种特异性的有机阴离子转运体,胆汁中的胆红素、GSH、葡萄糖醛醛酸等物质主要由其转运。GPA 能够刺激胆总管膜中 MRP2 的表达,使 GSH 的分泌增加,进而增强肝细胞分泌非胆汁酸依赖性胆汁的能力,产生利胆效应(A.6.60)。

此外,也有研究表明 GPA 的保肝利胆机制可能是其通过核受体 FXR 蛋白调节胆汁酸转运体 MRP2 和 BSEP 功能,改变调节胆汁转运体功能实现的(A.6.61)。

A.3.3.1.2 改善神经功能

研究显示京尼平苷酸可改善 D-半乳糖/亚硝酸钠诱导的痴呆小鼠、APP/PS 转基因 AD 模型小鼠的学习记忆障碍。经 GPA 治疗的小鼠皮层及海马组织内 A β 阳性斑块数量显著减少,阳性面积百分比显著降低,提示 GPA 可减轻脑组织的病理改变。在机制方面,京尼平苷酸可通过降低 β -分泌酶活性同时增加胰岛素降解酶活性,减少 β -淀粉样前体蛋白剪切成具有神经毒性的 β -淀粉样蛋白的同时增加 β -淀粉样的降解,减少炎症因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)释放,此过程以正反馈发挥神经保护作用,改善痴呆小鼠的学习记忆障碍(A.6.62)。除此之外,在慢性脑缺血模型中,GPA 可显著降低模型大鼠海马 CA1 区、皮质扣带回、皮质外颗粒层、皮质内锥体层的神经元丢失情况,改善神经元变性。以上结果表明,GPA 对慢性脑缺血引起的神经损伤具有较好的神经保护作用(A.6.63)。但是 GPA 保护神经元的具体作用机制有待深入研究。

A.3.3.1.3 抑制炎症

在巨噬细胞中发现京尼平苷酸能够抑制人单核巨噬细胞 THP-1 炎症因子分泌,是通过对 NF- κ B 介导的炎症因子信号通路起作用(A.6.64)。在炎症性疾病中发现,GPA 可以抑制类风湿性关节炎大鼠足肿胀,明显抑制成纤维样滑膜细胞的增殖,促进成纤维样滑膜细胞的凋亡。抑制成纤维样滑膜细胞释放炎症因子 IL-1 β 、TNF- α ,促进保护性因子 IL-10 的释放。同时,还可以抑制 AA 大鼠成纤维样滑膜细胞中的 JNK、ERK、P38-MAPKs 信号通路的激活(A.6.65)。

A.3.3.2 京尼平苷

京尼平苷具有广泛的药理作用,表现为对多系统疾病的保护作用,但其也存在一定的肝肾毒性,并且在体内代谢产物众多、分布广泛。近年来,京尼平苷在心血管系统疾病中的研究逐渐增多,有望成为新型的血管保护药物而应用于临床。

A.3.3.2.1 保护心血管

京尼平苷在心血管疾病中,主要有抗心肌纤维化、抗心肌细胞肥大、抗心肌缺血再灌注损伤、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞、抗血小板聚集等作用。

LI 等(A.6.66)研究发现,京尼平苷可以抑制异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化和改善心脏功能障碍



碍,同时体外实验表明,京尼平苷可以抑制 TGF- β 刺激的心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,其机制可能与部分激活 SIRT1 抑制氧化应激及内质网应激有关。MA 等(A.6.67)研究发现,京尼平苷可以抑制主动脉缩窄诱导的小鼠心肌细胞肥大,延缓心脏功能衰竭,其机制可能与激活 GLP-1 受体及 AMPK 信号通路有关。JIANG 等(A.6.68)研究发现,京尼平苷可以改善线粒体功能障碍,减少 H/R 损伤后 H9c2 细胞凋亡,其机制可能与激活 AKT 信号通路及 GLP-1 受体有关。SHENG 等(A.6.69)研究发现,京尼平苷预处理通过下调 lncRNA-THRIL 表达,从而减轻 H9c2 细胞缺氧损伤。WANG 等(A.6.70)等研究发现,京尼平苷可以减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤,其机制可能与激活 NRF-2/HO-1 抑制氧化应激有关。研究表明,京尼平苷可以通过减轻血管内氧化应激及炎症反应,抑制高脂饮食诱导的小鼠动脉粥样斑块的形成(A.6.71)。另有研究发现,京尼平苷可以通过降低血清低密度脂蛋白和胆固醇水平,抑制高脂饮食诱导的基因敲除小鼠动脉粥样硬化的形成(A.6.72)。京尼平苷可以减少血管内皮细胞 H_2O_2 诱导的细胞凋亡,恢复血管内皮细胞增殖,其机制可能与提高细胞存活率以及细胞内 NOS、GSH-Px、SOD 活性,减少细胞内 ROS 的程度有关(A.6.73)。

A.3.3.2.2 抗肿瘤

京尼平苷及其体内代谢产物京尼平对多种肿瘤均具有抑制作用,显示京尼平和京尼平苷对肺癌、胃癌、乳腺癌、肝癌等多种癌症具有抗肿瘤效应。京尼平的抗肿瘤作用包括诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞侵袭、特异性抑制解偶联蛋白(UCP2)等;京尼平苷的抗肿瘤作用包括抗血管生成、抑制 RNA、抑制拓扑异构酶 I 等。两者均可辅助化疗药物,减轻化疗后不良反应,但作用机制不同(A.6.74)。

A.3.3.2.3 保护神经

据研究报道,京尼平苷可以改善多种神经损伤动物模型的症状。在链脲佐菌素诱导的大鼠散发性阿尔兹海默病模型中,京尼平苷通过减少成对螺旋状结构和突触末梢小泡堆积,抑制内质网异常和早期凋亡,从而改善空间学习缺陷(A.6.75)。LIU 等(A.6.76)研究发现,京尼平苷具有神经保护作用,可以减轻大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞过氧化氢(H_2O_2)诱导的氧化损伤,其机制可能与激活 PI3K 信号通路有关。ZHAO 等(A.6.77)研究发现,京尼平苷可以提高阿尔兹海默病模型小鼠的原代海马神经元中胆碱乙酰转移酶活性,并降低乙酰胆碱酯酶活性,从而减轻胆碱能损伤的毒性作用。ZHANG 等(A.6.78)研究发现,京尼平苷具有神经保护作用,可以改善慢性脑缺血模型大鼠的学习记忆,其机制与减少氧自由基、降低乙酰胆碱酯酶活性及对脑神经元的保护作用密切相关。陈毅美等(A.6.79)研究显示,京尼平苷对 PD 小鼠多巴胺能神经元具有神经保护效应,可能与其所具有的抗凋亡作用有关。在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞建立 PD 模型细胞,对细胞存活率的检测发现,不同浓度京尼平苷干预后细胞存活率较模型组明显升高,且具有一定的量效关系(A.6.80)。

A.3.3.2.4 其他作用

除上述药理学作用外,京尼平苷能够提高细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)、Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor2, Runx2)、成骨细胞特异性转录因子(osterix, Osx)、 β -catenin 的表达和 ALP 活性,通过 Wnt/ β -catenin 激活靶向 miR-214 促进成骨细胞 MC3T3-E1 和成软骨细胞 ATDC5 分化(A.6.81)。

A.3.3.3 桃叶珊瑚苷

目前认为,桃叶珊瑚苷(AU)是杜仲抗炎作用的主要活性成分(A.6.82)。其机制与抑制 NF- κ B 的

活性有关。NF- κ B 调控促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,AU 能抑制 I κ B 的降解,降低 NF- κ B 的活性,引起 TNF- α 和 IL-6 表达下调,抑制炎症反应。有研究认为,真正发挥抗炎作用的是 AU 的水解产物桃叶珊瑚苷元(A.6.83)。在 CNS 中,桃叶珊瑚苷通过抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,降低体内炎症水平,同时上调 γ -氨基丁酸 A 型受体 α 1 亚单位(gammaaminobutyric acid type A receptor subunit α 1,GABAAR α 1)和谷氨酸转运体-1(glutamate transporter-1,GLT-1)蛋白的表达,提高海马组织中抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)含量,加强谷氨酸的消除,从而减轻神经炎症反应和调节神经递质治疗癫痫(A.6.84)。桃叶珊瑚苷也可发挥保护神经元的作用,主要通过诱导自噬和抑制坏死凋亡来减少凋亡神经元的数量,增加存活神经元的数量(A.6.85);减少多巴胺能神经元的损失,提高帕金森病小鼠纹状体中多巴胺和酪氨酸羟化酶水平发挥神经保护作用(A.6.79、A.6.86)。

除此之外,桃叶珊瑚苷还具有抗衰老、抗菌等作用。研究发现,桃叶珊瑚苷可以显著促进 DNA 合成、抑制细胞凋亡,通过多个途径参与抗衰老过程(A.6.87)。杜仲叶甲醇提取物中京尼平苷酸及桃叶珊瑚苷可以促进假老龄模型大鼠胶原合成及表皮细胞增殖,发挥抗衰老作用(A.6.88)。桃叶珊瑚苷能抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的生长,其与葡萄糖苷酶合用能够抑制革兰氏阴性菌和阳性菌,并能抑制乙肝病毒 DNA 的复制(A.6.89)。

A.3.4 黄酮类

黄酮类化合物的含量是判断杜仲叶原料及其制品品质的重要指标(A.6.90~A.6.91)。黄酮是以 2-苯基色原酮为母体的一类植物代谢产物,具有抑菌、抗氧化、消炎、防癌等功能(A.6.92)。目前杜仲叶中共分离出十几种黄酮类化合物,如芦丁、金丝桃苷、山柰酚、山柰酚-3-O-葡萄糖苷、槲皮素、异槲皮素等。杜仲不同部位黄酮含量差异性较大,以杜仲叶含量最高,达 9.02%,且老叶含量高于嫩叶。杜仲叶黄酮对 ATBS⁺、DPPH $\cdot$ 及 Cu²⁺ 的清除能力均高于雄花、皮、籽(A.6.93)。

A.3.4.1 总黄酮

张秀峰等(A.6.94)通过动物试验探索了杜仲对脑出血神经功能的修复作用及其机制,结果发现杜仲叶总黄酮处理后能显著提高脑出血大鼠血肿周围组织神经生长因子(NGF)、神经营养蛋白 3(NT3)、突触后密度蛋白 95(PSD-95)等神经生长因子及突出素(SYP)重组蛋白表达,而加入 RhoA 激动剂组激活 RhoA/ROCK 通路可使杜仲叶总黄酮对 NGF、NT3、PSD-95 及 SYP 蛋白表达的促进作用明显减弱,证明杜仲叶黄酮可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路增加促神经元及突触生长相关蛋白表达,进而减轻脑出血症状,加速神经功能恢复。

A.3.4.2 槲皮素

A.3.4.2.1 抗抑郁

GUAN 等(A.6.95)通过评估慢性不可预测的轻度应激(CUMS)大鼠血清元素的变化来研究槲皮素的抗抑郁药样作用和潜在机制,结果表明槲皮素(50 mg/kg)对 CUMS 大鼠的血清元素具有调节作用,可以通过减少氧化应激,抑制炎症和调节多种神经递质系统来介导抗抑郁作用。MA 等(A.6.96)研究了槲皮素对 CUMS 后小鼠的行为影响,通过给药 15 mg/kg 和 30 mg/kg 槲皮素治疗,发现槲皮素明显恢复了由 CUMS 引起的小鼠体重减轻现象,缓解了 CUMS 诱导的抑郁样行为,改善小鼠运动活动能力及范围,缩短小鼠不动时间。



A.3.4.2.2 保护肝脏

闫宏宇等(A.6.97)发现槲皮素可以通过抑制Ⅱ相代谢酶升高而减少胆汁毒性蓄积,同时可以逆转胆汁酸排泄转运体表达减少,从而促进多胆汁酸排泄水平,起到改善肝功能的保护作用。王甲等(A.6.98)发现槲皮素能够有效地改善大鼠肝脏缺血再灌注损伤。李自发等(A.6.99)采用槲皮素干预镉暴露下肝脏损伤小鼠的方法,从血清肝功能指标、肝组织病理变化和肝脂肪代谢3个方面,探索槲皮素对镉致肝损伤的保护效应及机制,结果表明槲皮素可通过调节肝脏脂质代谢紊乱,对镉导致的小鼠肝损伤起到保护效应,可为临床应用槲皮素预防镉中毒提供依据。

A.3.4.2.3 抗炎和抗氧化

TANG等(A.6.100)研究表明槲皮素能显著抑制细胞毒性、抑制NO的浓度、降低细胞的炎症因子水平和减少活性氧(ROS)的产生,从而发挥抑制细胞炎症和氧化应激的作用(A.6.101)。在典型的结肠炎疾病中,ZHANG等(A.6.102)通过使用实验性结肠炎模型分析槲皮素对炎症性肠病细菌易位的影响,结果发现槲皮素对结肠炎具有显著的治疗效果,在DSS建立的实验性结肠炎模型中,槲皮素治疗可改善组织病理学、生化参数、炎症和细菌易位减少。

A.3.4.2.4 抗肥胖

MLADENOVA等(A.6.103)在寻找具有潜在抗脂肪作用的生物活性先导物时,对槲皮素可能的关键脂肪生成靶标进行了分子对接模拟,结果发现槲皮素的浓度为5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 和25 $\mu\text{mol/L}$ 时,根据分子对接预测结果,槲皮素可对过氧化物酶体增殖体激活的受体 γ (PPAR γ)和磷酸肌醇3-激酶(PI3K)具有很强的推定亲和力,通过下调脂肪基因和增强子结合蛋白 α (CEBPA)和PPARG的表达发挥抗脂肪生成作用。

A.3.4.3 山柰酚

A.3.4.3.1 抗癌

通过不同作用机制,山柰酚能抑制肺癌细胞、胃癌细胞、肝癌细胞、鼻咽癌细胞、人食管鳞癌、大肠癌细胞、人乳腺癌细胞、髓母细胞瘤细胞、大鼠嗜碱性白血病细胞、人宫颈癌Hela细胞(A.6.104)、小鼠T淋巴细胞等的生长或诱导其凋亡,并在人肝肿瘤细胞株HepG2细胞中能调节孕烷X受体(PXR)介导的细胞色素P4503A4的转录表达,从而影响某些与其同时使用的临床药物的代谢(A.6.105)。此外,林小聪等(A.6.106)研究发现,山柰酚是一种较强的蛋白激酶CK2的抑制剂,这一发现为进一步寻找新型的抗肿瘤和抗病毒药物奠定了良好的基础。

A.3.4.3.2 抗氧化

山柰酚具有抑制糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)形成和消除自由基功能的作用,在预防细胞内脂类及DNA氧化损伤等方面也具有较强抗氧化作用,还能调节NO与NOS水平,通过抑制NO降解来实现对氧化损伤的内皮细胞保护。何煜舟等(A.6.107)研究发现山柰酚对缺血再灌注损伤大鼠有保护作用,其作用可能与抗氧化、抑制半胱氨酸蛋白酶-3、减少脑细胞凋亡有关。

A.3.4.3.3 抗骨质疏松

山柰酚能提高去卵巢大鼠血清中ALP活性、降低尿中钙磷含量,增加BMD(A.6.108)。KIM等

(A.6.109)通过研究证实山柰酚能够促进成骨细胞分化和成矿物质分泌,进而增加骨密度,改善骨微结构。

赵晶等(A.6.110)研究发现杜仲叶中山柰酚成分能够促进 BMSCs 细胞向成骨细胞分化、改善骨代谢,作用机制可能与 mTOR-RUNX2/Osterix 信号通路有关。

A.3.4.3.4 降血糖

山柰酚能够改善糖尿病内皮功能障碍,提高微血管管腔形成的能力,有效预防 2 型糖尿病性心肌病和糖尿病血管并发症(A.6.111),并且有望成为新一代的胰岛素增敏剂,用于 2 型糖尿病治疗。山柰酚还可与猪胰腺 α -淀粉酶(PPA)通过疏水作用力相结合,并以非竞争性的方式对 PPA 产生一定程度的抑制作用,从而有效控制血糖的升高。梁光荣等(A.6.112)研究了山柰酚对非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠的治疗作用,结果显示没有经过治疗的 NOD 小鼠血糖随着小鼠年龄的增高明显上升,经过山柰酚治疗 10 周后的 NOD 小鼠,通过下调小鼠谷氨酸脱羧酶-65 抗体及平衡 1 型和 2 型 T 辅助细胞亚群(Th1/Th2),抑制自身反应性免疫应答,从而使血糖明显下降。

A.3.4.3.5 免疫调节,疾病预防

山柰酚介导凋亡的主要途径是改变细胞周期。山柰酚在多数细胞中可引起时间和剂量依赖性的细胞周期改变,增加 G0/G1 期及 S 期细胞数量,在对 HL-60 细胞抑制作用的研究中发现,其增加 S 期细胞数量的作用更为明显。

A.3.4.4 异槲皮素

A.3.4.4.1 抗氧化

异槲皮素可以清除黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统产生的超氧自由基并且抑制黄嘌呤氧化酶的活性;在酵母多糖活化的巨噬细胞 RAW264.7 中,异槲皮素能够抑制 p47phox 蛋白的磷酸化,进而抑制超氧化物的产生;异槲皮素也被认为是髓过氧化物酶的抑制剂,该酶在呼吸链中利用过氧化氢和 Cl 产生次氯酸;在分离得到的人淋巴细胞中,异槲皮素减少了 H_2O_2 诱导的 DNA 损伤(A.6.113)。

A.3.4.4.2 免疫调节

在大鼠体内局部给予异槲皮素(10 mg/kg)可以预防角叉菜胶诱导的炎症反应。异槲皮素也可以通过抑制 MAPK 信号通路抑制 LPS 诱导的大鼠腹腔巨噬细胞 NO 的释放,从而发挥抗炎活性(A.6.114~A.6.115)。异槲皮素还能增加免疫动物后 B 淋巴细胞的体外增殖,为免疫系统发挥特异性体液免疫应答、分泌抗体做准备(A.6.116)。

A.3.4.4.3 抑菌和抗病毒

异槲皮素能够通过破坏细胞膜发挥抗病原真菌(白色念珠菌)的作用,并且几乎没有溶血现象发生。在另一项研究中,异槲皮素对病原细菌粪肠球菌和病原真菌烟曲霉、白色念珠菌和新型隐球菌表现出抑制活性(A.6.117)。

A.3.4.4.4 抗肿瘤

异槲皮素可以减少人骨肉瘤 MG-63 细胞中 $TNF-\alpha$ 刺激产生的 IL-6 的表达,抑制人纤维肉瘤 HT1080 细胞中 PMA 诱导的 AP-1 的转录活性,并上调 MMP-9(A.6.113)。异槲皮素通过调控鸦片受体和 MAPK 途径抑制前列腺癌和肝癌细胞的体内外增殖(A.6.118),通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通



路抑制结肠癌细胞体外生长(A.6.119)。

A.3.4.4.5 对脂代谢及相关疾病的调节

异槲皮素具备的抗氧化能力有利于降低肝细胞脂肪量,其脂肪酸酰基化衍生物能够增强异槲皮素抗脂质过氧化的活性(A.6.120~A.6.121)。通过活化 AMPK 途径,异槲皮素可预防脂代谢紊乱和非酒精性脂肪肝(A.6.122)。

A.3.4.4.6 保护神经

在小鼠/大鼠神经胶质瘤杂交 NG108-15 细胞中,异槲皮素通过调节 RhoGTP 酶的表达、活性和细胞定位促进突起的延伸,可用于防治神经系统紊乱。帕金森疾病中,参与泛素化途径和多巴胺合成的基因编码的转录因子的表达水平会发生改变,异槲皮素通过改变这类基因的表达起到神经保护作用(A.6.123)。

A.3.4.4.7 降血糖

JAYACHANDRAN 等(A.6.124)的研究表明异槲皮素可以通过胰岛素信号通路改善糖尿病大鼠高血糖及调节糖代谢关键酶(己糖激酶、丙酮酸激酶等),作用方式与临床用药格列本脲类似,揭示异槲皮素有望成为糖尿病的治疗药物。

A.3.4.4.8 保护心肌

异槲皮素对 H_2O_2 诱导的 H9C2 心肌损伤大鼠具有保护作用,可能的作用机制是保护细胞免受氧化损伤,该研究系首次发现异槲皮素的心肌保护功能(A.6.125)。异槲皮素通过抗炎、抗凋亡因子和调节 TLR4-NF- κ B 信号通路改善心肌梗塞(A.6.126)。

A.3.4.5 金丝桃苷

A.3.4.5.1 抗心肌缺血、抗脑缺血

李国栋等(A.6.127)证实金丝桃苷可明显降低大鼠血清 GOT、CK、CK-MB 及 cTnT 水平,明显改善心肌缺血症状。江飞飞等(A.6.128)观察发现金丝桃苷干预可下调 MCAO/R 大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、ICAM-1 及 VCAM-1 的表达,显著抑制 TLR4、COX-2、NF- κ B、caspase-3、caspase-9 以及 Bax 蛋白的表达,上调 Bcl-2 蛋白的表达。王成等(A.6.129)实验结果显示金丝桃苷可降低高血压大鼠 Ang II、ALD、U-mAlb、BUN、SCr、ALT 和 AST 含量。

A.3.4.5.2 保护肝脏

XING H 等(A.6.130)对 CCl_4 损伤的大鼠肝脏模型进行研究,实验证明金丝桃苷在逆转体内 SOD、MDA 水平的同时可调节 t-BHP-中的 pleckstrin 同源性(PH)域富含亮氨酸的 PHLPP2-AKT-GSK-3 β 信号转导途径。SHI Y 等(A.6.131)研究临床疾病的严重并发症肝缺血再灌注损伤实验表明,金丝桃苷可降低肝 IR 损伤大鼠血清 ALT/GPT、MDA 的活性,增加 SOD 和 GSH-Px 的活性,上调 HO-1 和 NQO-1 的表达,并降低了损伤后的 caspase-3 的表达,其机制可能与抗氧化和抗凋亡有关。HUANG J 等(A.6.132)以博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型研究金丝桃苷改善小鼠肺部纤维化病理变化和胶原蛋白沉积,结果表明其可降低 MDA、TNF- α 和 IL-6 的水平,增加 SOD 的活性,通过 AKT/GSK3 β 途径抑制 EMT。



A.3.4.5.3 保护肾脏

WU L 等(A.6.133)利用 IR 诱导的 AKI 小鼠模型,证明金丝桃苷通过抑制 OMA1 介导的 OPA1 的蛋白水解来抑制 IR 诱导的线粒体裂变,其机制可能与调节 OMA1-OPA1 轴来抑制 CoCl₂ 诱导的线粒体裂变有关。LIU B 等(A.6.134)通过实验证明金丝桃苷对 D-gal 诱导的肾脏和肾小管细胞的衰老和损伤具有保护作用,其可能是通过抑制 AMPK-ULK1 介导的自噬来减轻 D-半乳糖引起的肾脏衰老和损伤。

A.3.4.5.4 抗肿瘤

蒋参等(A.6.135)实验证明金丝桃苷可抑制 HepG2 细胞增殖,提高 P53、Caspase-9 和 Caspase-3 表达,从而抑制肝癌 HepG2 细胞增殖,促进细胞凋亡,其机制可能与诱导 P53/Caspase 信号通路激活有关。徐里等(A.6.136)探讨金丝桃苷对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移以及侵袭的影响研究,结果表明其可显著抑制 SKOV3 的细胞增殖,上调 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9,下调 Bcl-2、p65 和 p-I κ B- α 的蛋白水平,其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。

A.3.4.5.5 抗炎

林运华等(A.6.137)探讨金丝桃苷对脂多糖诱导的体外关节炎作用,结果显示其可降低 MMP3、TNF- α 水平,减少炎症的发生,从而对体外骨关节炎具有治疗作用。付强等(A.6.138)探讨金丝桃苷对 IL-1 β 诱导的 RA 成纤维样滑膜细胞(FLS)疗效,结果显示其可抑制 IL-1 β 诱导的 FLS 的增殖和迁移能力,其机制可能与抑制了 IL-1 β 诱导的部分 p38 蛋白激酶的活化有关。LIU D 等探讨从金银花中分离出的金丝桃苷对 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的 UC 大鼠的治疗作用,结果显示其可降低 SOD、MPO、MDA、PGE₂、TNF- α 、IL- β 和 CRP 的表达,其机制可能与通过抑制 NF- κ B 信号通路有关。

A.3.4.5.6 降糖

刘兆祥等(A.6.139)研究金丝桃苷对高脂饮食结合小剂量链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠心肌病变的影响,结果表明其可改善糖脂代谢,减轻三多一少病理状态,减轻胰岛素抵抗,从而调节糖脂代谢功能。王成等(A.6.140)以高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤为模型,证明金丝桃苷可提高 SOD、PI3K、p-AKT/AKT 与 p-Nrf2/Nrf2 的比例以及 AKT 阳性细胞百分率,其机制可能与通过激活 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路有关。ZHANG L 等(A.6.141)研究金丝桃苷抑制高葡萄糖-(HG-)诱导的小鼠肾小球系膜细胞系(SV40-MES13)增殖,其抑制了 ERK 途径的激活及下游转录因子 CREB 的磷酸化,其机制可能是通过抑制 ERK/CREB/miRNA-34a 信号通路来抑制 SV40-MES13 细胞增殖。

A.3.4.5.7 抗抑郁

郑梅竹等(A.6.142)对金丝桃苷抗抑郁作用及机制进行研究,5-HT_{2A}、5-HT₂ 受体阻断剂与金丝桃苷共同给药组与金丝桃苷单独给药组相比可明显延长小鼠悬尾的累计不动时间,表明其抗抑郁活性与 5-HT_{2A}、5-HT₂ 受体有关。GONG Y 等(A.6.143)利用 CMS 大鼠模型研究金丝桃苷对学习和记忆的影响,结果显示其可减少 Morris 水迷宫测试中 CMS 大鼠的逃避潜伏期和游泳距离,并在强迫游泳测试和蔗糖偏爱测试中逆转了抑郁症状,可增加 CMS 大鼠海马中脑源性神经营养因子 BDNF 的表达。

A.3.4.6 紫云英苷

A.3.4.6.1 抗炎

紫云英苷可显著减少炎症因子的分泌,包括白介素 6、白细胞介素-1 β 肿瘤坏死因子- α 和单核细胞



趋化蛋白-1,通过上调巨噬细胞中 ATP 结合转运蛋白 A1 和 G1 的表达,促进胆固醇流出和抑制炎症反应(A.6.144)。马小斐等(A.6.145)采用鸡卵白蛋白吸入制备哮喘小鼠模型,探究紫云英苷对哮喘气道炎及相关炎症性疾病的影响,结果发现紫云英苷可通过抑制 NADPH 氧化酶 2/活性氧/核因子 κ B 信号通路,调节氧化应激反应,缓解哮喘气道炎症。

A.3.4.6.2 抗氧化

研究发现紫云英苷具有抗氧化的能力,它可抑制内毒素诱导的氧化应激,促进与氧化应激相关的上皮嗜酸性粒细胞增多和上皮细胞的凋亡,进而改善人体气道功能障碍(A.6.145~A.6.146)。

A.3.4.6.3 抗癌

多数癌细胞在正常含氧量下,缺氧诱导因子(HIF)会高度表达,HIF-1 α 在促进癌细胞糖酵解代谢与一系列增殖和侵袭的信号通路中是最重要的活性亚基(A.6.147)。有研究证实,在缺氧条件下紫云英苷结合脯氨酸羟化酶-2 抑制剂 IOX2 的干预 OVCAR-8 和 SK-OV-3 细胞,可通过上调 PHD2 表达,促进缺氧诱导的 HIF-1 α 降解,发挥抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭的作用(A.6.148)。同时,紫云英苷可增加卵巢癌细胞对卡铂和顺铂的敏感性。

A.3.4.6.4 保护神经

WANG 等(A.6.149)研究通过建立坐骨神经慢性收缩损伤(CCI)大鼠神经性疼痛模型,评价天然化合物紫云英苷对神经元损伤的保护作用,结果显示紫云英苷能够显著抑制 P2X4 受体的表达及活化卫星神经胶质细胞的激活,缓解 CCI 大鼠神经性疼痛。XU 等(A.6.150)探究杜仲叶中的活性成分对中枢神经系统的影响发现,紫云英苷对小鼠的代谢和睡眠情况有显著的影响,如大脑自发性活动减少、睡眠比率增加、睡眠潜伏期缩短等;紫云英苷还能有效地延长惊厥潜伏期、降低惊厥率,证实紫云英苷具有良好的镇静和催眠作用。

A.3.4.6.5 保护心脏

在一项体内研究中发现,紫云英苷作为生物活性黄酮类化合物,可通过降低 MDA、TNF、IL-6、ROS 和 Bax 的表达,增加 Bcl-2 表达和谷胱甘肽/谷胱甘肽二硫化物比率,进而改善心肌功能,发挥对心肌的保护作用(A.6.151)。

A.3.4.6.6 抗糖尿病

REYD 等(A.6.152)在体内及体外实验中发现,紫云英苷可通过参与 ATP 依赖性钾通道、L 型电压依赖性钙通道、肌内质网钙转运 ATP 酶、PKC 和 PKA 的机制刺激钙流入,增加大鼠胰岛的基础钙内流和胰岛素分泌,进而达到降低血糖的目的。

A.3.4.7 芦丁

A.3.4.7.1 保护神经

芦丁具有心肌保护作用,可改善抗肿瘤药物(如顺铂、脂多糖、吡柔比星、卡非佐米等)诱发的心肌损伤,同时,对缺血再灌注损伤引起的细胞凋亡也具有抑制作用。其心肌保护作用的机制包括调节细胞因子和氧化酶水平,通过调节信号通路以调控相关基因的表达。

A.3.4.7.2 抗炎

芦丁可以通过降低炎症因子水平(A.6.153)、抑制炎症反应中的酶活性或干扰某些信号通路的关键

酶的合成和表达(A.6.154)来发挥抗炎作用,用于治疗中性粒细胞介导的炎症、自身免疫性疾病以及肠炎等。TEIXEIRA 等(A.6.155)首次证实芦丁可以通过抑制酵母多糖诱导的关节炎小鼠体内中性粒细胞的聚集、抑制关节内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的合成来减轻关节炎。

A.3.4.7.3 抗氧化

芦丁具有良好的抗氧化能力,对细胞及细胞内氧化损伤具有一定的干预作用。芦丁可以通过调节磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 和核因子- κ B 信号通路保护叔丁基过氧化氢引起的肝细胞氧化损伤(A.6.156),对肝癌 HepG2 细胞损伤具有保护作用。

A.3.4.7.4 抗细胞凋亡

芦丁通过调节氧化激酶活性和 ROS 含量抑制万古霉素导致的细胞凋亡以减轻肾毒性(A.6.157),还可以通过激活细胞外调节蛋白激酶减轻硝普钠诱导的 PC12 神经细胞损伤,减少由一氧化氮合酶生成 NO 触发的细胞凋亡,从而保护神经元(A.6.158)。

A.3.4.7.5 抗病毒

芦丁的抗病毒活性通常发挥在细胞感染病毒之后,在复制水平或生命周期的后期起作用(A.6.159)。芦丁可显著抑制肠道病毒 A71(enterovirus-A71, EV-A71)感染细胞中的重组 3C 蛋白酶蛋白和病毒 3C 蛋白酶的酶活性,抑制肠道病毒 A71 的复制,从而减少脑炎和肺水肿的发生(A.6.160)。

A.3.4.7.6 抗菌

芦丁被证实具有抗菌活性,但其直接抑菌作用弱于抗菌药物,若二者合用可起到协同作用。芦丁与两性霉素 B、桑色素等联用,抗菌效果呈相加关系并可减轻细菌耐药性,减少药物毒性。因此,可开发芦丁与抗生素联合抗菌药物以实现增效降毒(A.6.161)。

A.3.4.8 二氢黄酮——柚皮素

A.3.4.8.1 抗菌消炎

霍平等的抑菌实验发现柚皮素对特定种类的致病菌显示出较好的抑菌活性(A.6.162)。相关抑菌试验表明,实验菌株被相同浓度的柚皮苷和柚皮素处理后,柚皮素的抑菌能力显著高于柚皮苷(A.6.163),分析其原因,可能是由于柚皮苷中糖基的脱去,更多羟基得以释放,从而增强了其抑菌活性。

A.3.4.8.2 抗氧化

柚皮素可以较好地清除氧自由基,其抗氧化活性主要归因于结构中的羟基对活性氧有很高的反应性。MONICA CAVIA-SAZ(A.6.164)发现柚皮素比柚皮苷具有更高的羟基及超氧自由基清除能力,柚皮素与脂质抗氧化两者之间显示剂量依赖关系,并且柚皮素是一个比柚皮苷更活跃的金属离子螯合剂。

A.3.4.8.3 抗肿瘤

柚皮素主要通过抑制肿瘤细胞的生长、增殖及细胞转移,促进肿瘤细胞凋亡等途径发挥抗肿瘤功能。王丹等(A.6.165)发现柚皮素可通过阻滞 G0/G1 期细胞或通过诱导线粒体依赖的细胞凋亡发挥抗乳腺癌作用。柚皮素作用于人肝癌细胞系 HepG2 细胞后,也会加快 HepG2 细胞的凋亡(A.6.166)。柚皮素还是一种潜在的抑制剂,通过抑制细胞对葡萄糖的摄取而抑制乳腺癌细胞的增殖。



A.3.4.8.4 抗损伤

朱华丽(A.6.167)对铅处理小鼠使用柚皮素显著提高了红细胞数和血红蛋白含量,证实了柚皮素对铅致机体损伤有保护作用。张天柱(A.6.168)给急性肺损伤(ALI)模型小鼠腹腔注射不同剂量的柚皮素,检测细胞中相关因子,证明柚皮素能有效地治疗 ALI,为柚皮素治疗临床肺损伤提供了新可能。

A.3.4.8.5 防治骨质疏松

LA(A.6.169)使用人类破骨细胞进行试验,结果发现柚皮素在一定浓度下能够显著抑制破骨细胞的生成。还有实验研究了柚皮素对去卵巢大鼠骨质疏松症的防治效果,结果发现相对于对照组大鼠,柚皮素治疗组的大鼠的体重增加得到控制,另外骨小梁微结构也有显著改善(A.6.170)。

A.3.4.9 异黄酮成分——葛根素

A.3.4.9.1 抗炎

研究发现葛根素可以通过抑制炎症和 NLRP3 炎性体来防止心肌缺血或再灌注性损伤,结果表明葛根素可以显著降低心肌梗死面积、血清 CK-MB 活性和细胞凋亡,并改善心脏结构损伤和功能障碍(A.6.171)。ZENG 等研究发现葛根素可以通过抑制 MAPK 信号通路改善 Caerulein 诱导的慢性胰腺炎(A.6.172)。

A.3.4.9.2 保护神经和抗氧化

实验证实葛根素可保护神经干细胞免受缺氧引起的细胞损伤(A.6.173)。其机制是葛根素通过增强 miR-214 来调节细胞凋亡并维持细胞活力,通过进一步提升 miR-214,恢复 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 级联的激活,以此将 miR-214 鉴定为葛根素在磷酸化 PI3K、AKT、MEK 和 ERK 中的功能介质。葛根素已被证明是一种自由基清除剂,可用于防止缺氧引起的损伤,其促进细胞活力和减弱细胞凋亡的机制可能与其抗氧化作用有关(A.6.174)。

A.3.4.9.3 保护肝脏

葛根素通过恢复肝细胞 Rab7 的表达,恢复自噬小体-溶酶体融合减轻镉诱导的自噬阻滞(A.6.175)。葛根素可通过调节自噬途径减轻 Cd 诱导的细胞损伤,实验表明以 Pue 介导的 Cd 诱导的肝细胞损伤缓解与自噬的激活和自噬阻断的缓解有关。

A.3.4.9.4 改善肠道屏障功能

葛根素通过增强杯状细胞和黏液屏障来改善肠道屏障功能(A.6.176)。实验表明葛根素治疗减轻了黏液屏障功能障碍,并增加了黏蛋白(Muc2 和 Muc4)的水平和杯状细胞的数量,用葛根素处理可以显著增加吡哆-3-丙酸的含量。

A.3.5 多糖类

多糖是细胞壁的重要组成部分,其资源丰富,杜仲叶中粗多糖含量为 0.98 g/100g,具有抗病毒、抗衰老、降血糖、免疫调节、抗氧化等功效。雷燕妮等(A.6.177)分离制备杜仲叶多糖,并发现其对 DPPH·、 O_2^{2-} 、 $\cdot OH$ 等均具有较强的清除能力。曾桥等(A.6.178)研究发现杜仲叶多糖在 100 $\mu g/mL$ 时对 ABTS+清除率达 98.74%,在 60 $\mu g/mL$ 时对 DPPH·自由基清除率达 69.28%。

A.3.5.1 降血脂

雷燕妮等(A.6.8)发现杜仲叶多糖能降低高脂小鼠血脂水平和调节肝脏中脂质代谢的作用,并能有效调节高血脂小鼠的血脂代谢水平,具有良好的降血脂作用。

A.3.5.2 降血糖

杜仲在糖尿病治疗上富有开发潜力,研究发现杜仲叶多糖对 α -葡萄糖苷酶具有显著的抑制作用,能有效抑制糖原分解,从而使血糖升高(A.6.179)。郎茜等(A.6.180)通过建立糖尿病大鼠模型发现,杜仲叶多糖可以明显降低糖尿病大鼠的空腹血糖,对糖尿病大鼠的胰岛细胞具有一定的保护作用。

A.3.5.3 保护肾脏

沈磊等(A.6.181)通过单变量对照细胞实验发现,杜仲多糖对高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)损伤具有抑制作用,表现为细胞凋亡率、剪切的胱天蛋白酶-3(cleavedCaspase-3)蛋白表达、IL-6、TNF- α 含量、miR-1207-5p表达降低。因此,杜仲多糖抑制肾小管上皮细胞损伤的机制是降低 miR-1207-5p 的表达,从而减少相关蛋白表达及细胞凋亡。

A.3.5.4 抗氧化

许多研究已经证明杜仲叶多糖可作为抗氧化剂在预防氧化损伤方面发挥重要作用。无论是杜仲叶粗多糖还是纯化后的多糖都已经被宫本红(A.6.91)证实具有良好的抗氧化活性,且其抗氧化活性也会随着其浓度的增加而增加,清除 $\cdot\text{OH}$ 的能力要强于抑制 O_2 的能力。

A.3.5.5 抗肿瘤

雷燕妮等(A.6.177)从杜仲叶中提取得到粗多糖 EFPs,并发现对于乳腺癌 MCF-7 细胞,EFPs 表现出一定的生长抑制作用和细胞毒性,而后又通过 DEAE-52 纤维素柱分离得到纯化组分 EFPs-1 和 EFPs-2,实验结果表明 MCF-7 细胞同样被这两种多糖抑制,其生长抑制率分别达到 50.71% 和 57.70%,LDH(乳酸脱氢酶)的活力经测定为 706.5 U/L 和 863.4 U/L;同时 MCF-7 的细胞周期也被 EFPs-2 阻滞在 G0/G1 期。

A.3.5.6 免疫调节

徐贤柱等(A.6.182)在实验中发现,小鼠的免疫功能会因杜仲叶多糖的剂量不同而出现不同的效果,小鼠的脾脏指数可以被高剂量组的杜仲叶多糖非常显著地提高;血清中的多种免疫因子 IL-2、IL-4、IgG 的含量可被中、高剂量的杜仲叶多糖显著提升;同时还发现 IgM 的含量可被高剂量组的杜仲叶多糖提高。这些结果都证明杜仲叶多糖可以有效提高小鼠的免疫功能。

A.3.5.7 保护肝脏

辛晓明等(A.6.183)研究发现杜仲总多糖对环磷酰胺致小鼠肝损伤有较好的保护作用。杜仲多糖还具有显著的抗肝纤维化作用(A.6.184)。

A.3.6 酚酸类

酚酸类化合物是杜仲中活跃的抗氧化剂,具有抗炎、抗肿瘤等活性。已有研究中分离鉴定的酚酸类化合物有 45 种,杜仲叶中有 28 种,主要包括 3-O-阿魏酰奎尼酸、原儿茶酸、异绿原酸 C、异绿原酸 A、紫



丁香苷、香草酸、绿原酸甲酯、3-(3-羟基苯基)丙酸、阿魏酸和绿原酸等。

A.3.6.1 异绿原酸 C

异绿原酸 C 具有显著的抗炎活性。异绿原酸 C 能够极显著下调牛乳腺上皮细胞 MAC-T 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、COX-2 和 iNOS 的表达量；小鼠腹腔注射异绿原酸 C 能够降低 LPS 诱导的 CD3 的表达，减少小鼠乳腺组织 T 淋巴细胞浸润。同时，异绿原酸 C 能显著降低 LPS 诱导的 MAC-T 细胞和小鼠乳腺组织中 p65 和 I κ B 的磷酸化水平，抑制 p65 的核转移，表明异绿原酸 C 可以通过 NF- κ B 炎性通路抑制 MAC-T 细胞和小鼠乳腺组织的炎症反应(A.6.185)。

A.3.6.2 异绿原酸 A

异绿原酸 A 具有明显的抗炎、抗氧化、抗菌和抗病毒作用。异绿原酸 A 能够抑制变应性鼻炎大鼠炎症反应，显著改善鼻黏膜病理，减轻炎症细胞浸润，显著降低大鼠体液中 OVAs IgE、EOS% 及 IL-4 含量，上调 IFN- γ 表达水平，显著抑制鼻黏膜组织 IL-4、TSLP 阳性细胞及 NLRP3、ASC、caspase-1 蛋白表达水平(A.6.186)。同时，异绿原酸 A 对胶原诱导型关节炎也有较好的抗炎作用，其抗炎活性可能与降低 NLRP3 炎性复合体激活和 NF- κ B 磷酸化表达有关(A.6.187)。有研究显示，异绿原酸 A 对自由基有较好的清除能力，有良好的体内体外抗氧化活性。异绿原酸 A 在皮肤荧光斑马鱼体内抗氧化效果良好，在浓度为 25 μ g/mL 时相对抗氧化能力可达 60.4%(A.6.188)。有研究报道，异绿原酸 A 具有显著的抑菌活性，可破坏细菌细胞壁、膜的结构，导致细胞通透性增加，进而使细胞内容物外泄，发挥抑菌的作用(A.6.189)。同时，异绿原酸 A 处理能显著抑制小反刍兽疫病毒诱导的细胞病变及病毒在非洲绿猴肾细胞中的增殖，从而发挥抗病毒作用(A.6.190)。

A.3.6.3 阿魏酸

阿魏酸是一种具有抗氧化、抗炎、抑制癌细胞增殖等多种功效的活性成分，对肝癌细胞的增殖具有良好的抑制作用，并且能够调节自噬平衡，促进肝癌细胞的凋亡(A.6.191)。阿魏酸对镉中毒导致的小鼠肾脏损伤具有一定的保护作用，能够显著升高血液中 WBC、RBC 数量及 HGB 含量、HCT，显著降低 Cr、BUN、UA 浓度，显著降低肾脏 MDA 浓度，减轻肾脏病理组织损伤(A.6.192)。玉米阿魏酸可降低高脂血症大鼠体重、肝脏指数，改善血脂代谢，提高抗氧化性，减轻高脂血症对肝脏的损伤(A.6.193)。此外，阿魏酸对禾谷镰孢菌和大肠杆菌有明显的抑制作用(A.6.194~A.6.195)。

A.3.6.4 原儿茶酸

原儿茶酸具有保护神经和抗炎的药理作用。原儿茶酸能通过减少 ROS 生成逆转 A β 25-35 对神经细胞的毒性作用，对神经细胞损伤具有保护作用(A.6.196)。原儿茶酸可以降低 TNFR1 和 TRAF2 mRNA 的表达，降低下游 NF- κ B 信号通路关键靶点 IKK α 、IKK β mRNA 及蛋白表达量，且降低了 NF- κ B/p65 的磷酸化，提示原儿茶酸可以通过调控 TNF 信号通路发挥抗炎作用(A.6.197)。另有研究显示，原儿茶酸可以显著减轻高脂饮食诱导的肝脏炎症，明显降低血清和肝脏中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 LPS 等炎症因子水平(A.6.198)。此外，原儿茶酸还能改善 DSS 诱导的小鼠结肠炎，显著降低小鼠 DAI 评分、结肠组织学评分、结肠组织磷酸化 p65 蛋白表达水平；降低血清 γ -干扰素、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 炎性因子水平(A.6.199)。

A.3.7 其他

除上述成分以外，杜仲叶中还含有萜类、氨基酸、生物碱、脂质及维生素等物质。董芬等从杜仲叶中分离得到了白桦脂酸、反式桂皮酸、(Z)-氧代二氢吡啶-3-亚基酮、熊果酸等化合物。从杜仲叶中还分离出倍半萜、降倍半萜类化合物和紫罗兰酮类化合物。杜仲叶中检测到 15 种游离氨基酸，其中 8 种为人体必需氨基酸。这些成分分别具有抗肿瘤、抗炎、增强机体免疫功能的作用。

综上所述,杜仲叶胶囊的产品配方含有的苯丙素类、木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、多糖类、酚酸类等六类化学成分,具有抗氧化、延缓衰老、降血压、降血脂、降血糖、抗癌、抗骨质疏松、保护神经、抗菌抗病毒、抗炎、增强机体免疫功能等广泛的作用。杜仲叶提取物药理作用与化学成分对应关系见表 A.2。

表 A.2 杜仲叶提取物药理作用与化学成分对应关系

杜仲叶提取物 药理作用	药理作用化学成分 分类	药理作用化学成分明细
降血压	苯丙素类	绿原酸
	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
降血糖	苯丙素类	绿原酸
	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
	黄酮类	黄酮醇(山柰酚)
降血脂	苯丙素类	绿原酸
	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
抗氧化	苯丙素类	绿原酸
		连翘苷
	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
		杜仲木脂素其他单体(松脂醇单葡萄糖苷、丁香脂素二葡萄糖苷)
	黄酮类	黄酮(木犀草素、黄芩素)
		黄酮醇(槲皮素、山柰酚)
		黄酮醇苷(异槲皮素、金丝桃苷、紫云英苷、芦丁)
		二氢黄酮(柚皮素)
		异黄酮成分(葛根素)
	酚酸类	异绿原酸 A
		阿魏酸
抗癌/肿瘤	苯丙素类	绿原酸
		连翘苷
	木脂素类	杜仲木脂素其他单体(丁香脂素二葡萄糖苷)
	环烯醚萜类化合物	京尼平苷
	黄酮类	黄酮醇(山柰酚)
		黄酮醇苷(异槲皮素、金丝桃苷、紫云英苷、芦丁)
		黄酮(木犀草素、黄芩素)
		二氢黄酮(柚皮素)
	酚酸类	阿魏酸
抗衰老	苯丙素类	绿原酸
	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
	环烯醚萜类化合物	桃叶珊瑚苷
	黄酮类	黄酮醇苷(金丝桃苷)



表 A.2 杜仲叶提取物药理作用与化学成分对应关系（续）

杜仲叶提取物 药理作用	药理作用化学成分 分类	药理作用化学成分明细
免疫调节	苯丙素类	绿原酸
	黄酮类	黄酮醇(山柰酚)
		黄酮醇苷(异槲皮素)
抗骨质疏松	木脂素类	杜仲总木脂素(松脂醇二葡萄糖苷)
	黄酮类	黄酮醇(山柰酚)
		二氢黄酮(柚皮素)
保护心血管	苯丙素类	绿原酸
	环烯醚萜类化合物	京尼平苷
抗炎	苯丙素类	绿原酸
		连翘苷
	木脂素类	杜仲总木脂素
		杜仲木脂素其他单体(松脂醇单葡萄糖苷)
	环烯醚萜类化合物	桃叶珊瑚苷
	黄酮类	黄酮(木犀草素、黄芩素)
		黄酮醇(槲皮素)
		黄酮醇苷(异槲皮素、金丝桃苷、紫云英苷、芦丁)
		异黄酮成分(葛根素)
	酚酸类	异绿原酸 C
		异绿原酸 A
		阿魏酸
		原儿茶酸
抗菌抗病毒	苯丙素类	绿原酸
		连翘苷
	黄酮类	黄酮(黄芩素)
		黄酮醇苷(芦丁)
		二氢黄酮(柚皮素)
清除自由基	酚酸类	异绿原酸 A
	苯丙素类	绿原酸
	黄酮类	黄酮(黄芩素)
		黄酮醇(山柰酚)
		二氢黄酮(柚皮素)
		异黄酮成分(葛根素)
	酚酸类	异绿原酸 A

表 A.2 杜仲叶提取物药理作用与化学成分对应关系（续）

杜仲叶提取物 药理作用	药理作用化学成分 分类	药理作用化学成分明细
抗肝纤维化/护肝	苯丙素类	连翘苷
	木脂素类	杜仲木脂素其他单体(松脂醇单葡萄糖苷)
	环烯醚萜类化合物	京尼平苷酸
		桃叶珊瑚苷
	黄酮类	黄酮(木犀草素、黄芩素)
		黄酮醇(槲皮素)
		黄酮醇苷(异槲皮素、金丝桃苷)
		异黄酮成分(葛根素)
改善神经功能/ 保护神经	环烯醚萜类化合物	京尼平苷酸
		京尼平苷
	黄酮类	黄酮醇苷(异槲皮素)
		黄酮醇苷(紫云英苷、芦丁)
		异黄酮成分(葛根素)
抗抑郁	黄酮类	原儿茶酸
		黄酮醇(槲皮素)
抗肥胖	黄酮类	黄酮醇苷(金丝桃苷)
		黄酮醇(槲皮素)
保护心肌	黄酮类	黄酮醇苷(异槲皮素、金丝桃苷)
保护肾脏	黄酮类	黄酮醇苷(金丝桃苷)
保护心脏	黄酮类	黄酮醇苷(紫云英苷)
抗细胞凋亡	黄酮类	黄酮醇苷(芦丁)
对铅致机体损伤有保护作用	黄酮类	二氢黄酮(柚皮素)
改善肠道屏障功能	黄酮类	异黄酮成分(葛根素)

A.4 杜仲叶胶囊申报获批的保健功能——增强免疫力

A.4.1 免疫力概述

免疫力指人体对病菌病毒的防御能力,包括免疫细胞、免疫器官和免疫分子等组成部分。人体的免疫功能表现为防御、稳定、监视三个方面,其主要目标是机体识别和排除抗原性异物,维护机体生理内环境的稳定。免疫系统具有严密的调控机制,具有防御病邪侵袭和维持生理平衡防止持续性感染的能力。也就是说,个体免疫力的强弱决定着疾病的发生与否及机体的健康状况。

当免疫力低下时,人体对外来异物的识别和清除能力减弱,感染的风险增加,从而导致各种疾病的发病率上升。现代免疫学的中枢免疫器官胸腺的发育、衰老与萎缩具有明显的年龄特征,与人体的免疫能力呈正相关性。新生儿胸腺质量一般为 10 g~15 g,出生后继续增长至 13 岁左右,质量可达 30 g~



40 g, 青春期后, 随着年龄增长逐渐减少, 到达老年时期, 胸腺明显萎缩, 质量仅 15 g 左右, 免疫功能也逐渐衰退, 易受病原体感染。免疫力低下的人容易受到病毒和细菌的感染, 尤其是呼吸道感染; 免疫力低下的人容易感染皮肤病(如湿疹、荨麻疹、牛皮癣等), 这些疾病可能与免疫系统对过敏原的反应有关; 免疫力低下的人容易出现胃炎、肠炎、腹泻等胃肠道疾病, 这些疾病可能与免疫系统对肠道微生物的反应有关; 长期免疫力低下可能导致心血管疾病(如冠心病、中风等)的发病率上升, 这些疾病可能与免疫系统对血管炎症的反应有关。此外, 免疫力低下也可能增加血液中胆固醇的水平, 从而增加心血管疾病的风险。另外, 免疫力低下的人因为免疫系统无法有效地识别和清除癌细胞, 导致基因突变, 细胞增殖失控, 从而增加癌症的风险。

A.4.2 杜仲叶胶囊的产品配方中医传统功效与增强免疫力

我国古代药书《神农本草经》《本草纲目》等记载杜仲能补肝肾, 实际上就是能增强肝肾功能, 也就是增强肝肾解除体内毒素的能力, 从而增强肌体的免疫功能。现代药理学认为, 肝、肾是人体最重要的两大排毒器官, 肝肾功能的增强意味着排毒能力的增强, 即免疫功能增强。《素问·刺法论》指出:“正气存内, 邪不可干”;《素问·评热病论》也指出:“邪之所凑, 其气必虚”。中医的“正气”即人体的机能活动和对外界环境的适应能力、抗病能力及康复能力, 是机体识别和排除抗原性异物、维持自身生理平衡与稳定的功能。正气的强弱是疾病发生与否的决定性因素。调养正气是提高抗病能力的关键, 其根源于肾, 实际上体现了肾中精气的作用。正气是人体抗病能力的体现, 与现代免疫学理论密切相关。

A.4.3 杜仲叶胶囊的产品配方药理研究与增强免疫力

杜仲叶胶囊的产品配方含有苯丙素类、木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、多糖类、酚酸类等六类化学成分, 具有抗氧化、延缓衰老、降血压、降血脂、降血糖、抗癌、抗骨质疏松、保护神经、抗菌抗病毒、抗炎、增强机体免疫功能等广泛的作用。其中的绿原酸、桃叶珊瑚苷、京尼平苷、京尼平苷酸、丁香脂素二葡萄糖苷、丁香苷、杜仲黄酮、酸性多糖等化学成分与增强免疫有关。杜仲叶的标志性成分绿原酸是天然抗生素, 具有很强的抗菌、抗病毒能力; 杜仲叶中的桃叶珊瑚苷与葡萄糖苷酶一起时也会产生明显的抗病毒作用; 杜仲叶中的丁香苷具有增强机体非特异性免疫功能; 杜仲叶中含有的两种增强免疫活性的酸性多糖可增强机体非特异性免疫功能。基于杜仲叶胶囊的产品配方关于免疫力的药理研究, 申报并获批增强免疫力的保健功能。

A.4.4 杜仲叶胶囊增强免疫力的动物实验

现代医学研究发现, 杜仲叶含有绿原酸、总黄酮、杜仲多糖、桃叶珊瑚苷、京尼平苷、京尼平苷酸、槲皮素和山柰酚等多种活性成分, 能够直接激活免疫细胞, 调节免疫细胞分泌细胞因子, 促进免疫细胞的增殖和分化, 增加免疫细胞的数量和功能, 增强机体的免疫应答能力。

陕西省疾病预防控制中心历经 6 个多月的动物试验, 对杜仲叶胶囊分别进行了小鼠迟发型变态反应(DTH)测定试验、小鼠血清溶血素测定试验、小鼠抗体生成细胞(PFC)测定试验和小鼠碳廓清试验, 报告结果见表 A.3~表 A.6, 确认其具有有助于增强免疫力功能。

表 A.3 小鼠 DTH 测定结果

组别/(g/kg·bw)	动物数/只	足跖厚度差值($\bar{X} \pm S$)/mm	P 值
1.5	10	0.481±0.222	0.032
1.0	10	0.601±0.502	0.10
0.5	10	0.467±0.177	0.011
溶剂对照组	10	0.191±0.118	—

各剂量组小鼠足跖厚度差值与溶剂对照组比较明显增加,高、低剂量组差异显著($P<0.05$)。

表 A.4 小鼠血清溶血素测定结果

组别/(g/kg·bw)	动物数/只	抗体积数($\bar{X}\pm S$)	P 值
1.5	10	190.40±15.66	0.129
1.0	10	203.10±22.46	0.005
0.5	10	195.50±27.34	0.040
溶剂对照组	10	171.70±15.50	—

高、中、低剂量组小鼠抗体积数与溶剂对照组比较均有明显增加;中、低剂量组小鼠抗体积数与溶剂对照组比较其差异显著($P<0.01$, $P<0.05$)。

表 A.5 小鼠抗体生成细胞(PFC)测定结果

组别/(g/kg·bw)	动物数/只	溶血空斑数/ 10^6 脾细胞($\bar{X}\pm S$)	P 值
1.5	10	727.00±130.98	0.086
1.0	10	775.00±150.43	0.019
0.5	10	794.00±228.87	0.010
溶剂对照组	10	565.00±126.43	—

高、中、低剂量组小鼠溶血空斑数均高于溶剂对照组;中、低剂量组小鼠溶血空斑数极显著或显著高于溶剂对照组($P<0.01$, $P<0.05$)。

表 A.6 小鼠碳廓清试验结果

组别/(g/kg·bw)	动物数/只	吞噬指数($\bar{X}\pm S$)	P 值
1.5	10	4.820±0.816	0.025
1.0	10	4.139±0.987	0.670
0.5	10	3.936±0.736	0.958
溶剂对照组	10	3.786±0.803	—

高、中低剂量组小鼠吞噬指数均不同程度高于溶剂对照组;高剂量组小鼠吞噬指数显著高于溶剂对照组($P<0.05$)。

本次试验观察为阳性,可判定杜仲叶胶囊具有增强免疫力功能的作用。

A.5 杜仲叶胶囊质量的可靠性

A.5.1 杜仲叶胶囊原料的地道性

杜仲叶胶囊的原料选自陕西省略阳县。略阳县地处秦岭南麓,处在杜仲的地道产区和中心产区范围内。据统计,目前略阳杜仲的种植面积约为 58.6 万亩(1 亩 $\approx 666.67\text{ m}^2$),总量约为 1.29 亿株,约占全国杜仲地存总量的 13%,为全国规模化种植的杜仲基地县之一。

略阳县杜仲药效成分高。检测报告显示,略阳县杜仲药效成分松脂醇二葡萄糖苷含量、杜仲叶有效成分绿原酸含量均高于国家标准;产品均未检出农药残留,属于绿色产品,其理化品质均优于国家标准。



准,所以略阳杜仲品质都属上乘。略阳杜仲皮标准样品被录入《中华人民共和国药典》2000年版,2005年版延用,2003年率先取得国家有机杜仲食品认证。

1982年中央四部一局(林业部、卫生部、商业部、农牧渔业部、医药管理局)选定略阳县为杜仲商品生产基地县之一;1989年略阳县成立了全国唯一的杜仲研究所;1992年第二次全国杜仲学术讨论会在略阳县召开;1994年略阳杜仲生产列入国家星火计划;1995年略阳县正式加入中国杜仲协会,成为其中重要行业会员之一;2000年略阳县被国家林业局首批命名为“中国名特优经济林——杜仲之乡”,2004年被中国林学会杜仲研究会命名为“中国第一杜仲优良品种(秦仲1—4号)繁育示范基地”。2004年略阳县杜仲产业被国家财政部、科技部列入杜仲良种繁育科技扶贫项目,被陕西省政府列入陕西省中药现代化(GAP)项目;2008年国家质量监督检验检疫总局公告“略阳杜仲”为地理标志产品;2012年“略阳杜仲”成功注册为国家地理标志证明商标,略阳县被国家林业局确定为重点林木良种基地。

A.5.2 杜仲叶胶囊生产工艺的先进性

西北农林科技大学张康健教授科研团队在对杜仲的研究过程中,研发了一种以杜仲叶为原料、通过一次投料连续提取杜仲总苷、杜仲总黄酮、绿原酸及杜仲酸性多糖的方法,其提取路线包括杜仲总苷——杜仲总黄酮——杜仲酸性多糖的提取路线和绿原酸——杜仲总黄酮——杜仲酸性多糖的提取路线,使提取的有效活性成分比传统的提取方式更具有活性且含量更多,杜仲叶胶囊标志性成分绿原酸含量大于或等于1216 mg/100 g,总黄酮含量(以芦丁计)大于或等于313 mg/100 g,远远大于杜仲叶原料的含量水平,足以保证产品功效。

A.6 参考文献

- A.6.1 DOS S M, ALMEIDA M C, LOPES N P, et al. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid[J]. Biol Pharm Bull, 2006,29(11):2236-2240.
- A.6.2 SHIN H S, SATSU H, BAE M J, et al. Catechol Groups Enable Reactive Oxygen Species Scavenging-Mediated Suppression of PKD-NF κ B-IL-8 Signaling Pathway by Chlorogenic and Caffeic Acids in Human Intestinal Cells[J]. Nutrients, 2017,9(2):165.
- A.6.3 LIANG N, KITTS D D. Chlorogenic Acid (CGA) Isomers Alleviate Interleukin 8 (IL-8) Production in Caco-2 Cells by Decreasing Phosphorylation of p38 and Increasing Cell Integrity[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(12):3873.
- A.6.4 GAO W, WANG C, YU L, et al. Chlorogenic Acid Attenuates Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis in Mice through MAPK/ERK/JNK Pathway[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:6769789.
- A.6.5 余婷,谢宇端,刘晶,等.绿原酸通过cGAS-STING信号通路改善慢性肾小球肾炎大鼠的T淋巴细胞免疫[J].免疫学杂志,2023,39(09):737-745.
- A.6.6 张文静,徐新禹.基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨绿原酸对糖尿病肾病大鼠肾组织炎症和凋亡的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(19):2629-2635.
- A.6.7 齐怀远,李钟,许巧欣,等.绿原酸对气道炎症损伤调控作用的实验研究[J].中药材,2023(05):1290-1295.
- A.6.8 雷燕妮,张小斌.商洛杜仲叶多糖对高血脂模型小鼠的降血脂作用[J].陕西师范大学学报(自然科学版),2018,46(04):120-124.
- A.6.9 WANG Z, LAM K L, HU J, et al. Chlorogenic acid alleviates obesity and modulates gut microbiota in high-fat-fed mice[J]. Food Sci Nutr, 2019,7(2):579-588.
- A.6.10 刘裕婷,陶玉凤,曾钰婷,等.绿原酸对粪肠球菌致小鼠肾损伤与高血压的作用[J].中药新药



与临床药理, 2023,34(01):64-71.

A.6.11 郁峰. 杜仲叶绿原酸的提取分离及其降压作用机制研究[D].广州: 广东工业大学, 2021.

A.6.12 曾桥, 韦承伯, 夏飞, 等. 响应面法优化超声波辅助提取杜仲叶茯砖茶绿原酸及其体外降血糖抗氧化活性[J]. 食品与发酵工业, 2018,44(09):204-211.

A.6.13 SINGH A K, RANA H K, SINGH V, et al. Evaluation of antidiabetic activity of dietary phenolic compound chlorogenic acid in streptozotocin induced diabetic rats; Molecular docking, molecular dynamics, in silico toxicity, in vitro and in vivo studies [J]. Comput Biol Med, 2021, 134:104462.

A.6.14 LOU L, ZHOU J, LIU Y, et al. Chlorogenic acid induces apoptosis to inhibit inflammatory proliferation of IL-6-induced fibroblast-like synoviocytes through modulating the activation of JAK/STAT and NF-kappaB signaling pathways[J]. Exp Ther Med, 2016,11(5):2054-2060.

A.6.15 LU Y, FOO L Y. Antioxidant and radical scavenging activities of polyphenols from apple pomace[J]. Food Chemistry, 2000, 68(1):81-85.

A.6.16 LEE K, LEE J S, JANG H J, et al. Chlorogenic acid ameliorates brain damage and edema by inhibiting matrix metalloproteinase-2 and 9 in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. Eur J Pharmacol, 2012,689(1-3):89-95.

A.6.17 耿晶, 张秩, 李玮. 绿原酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药理学, 2019,36(06):682-685.

A.6.18 KANG T Y, YANG H R, ZHANG J, et al. The studies of chlorogenic Acid antitumor mechanism by gene chip detection: the immune pathway gene expression[J]. J Anal Methods Chem, 2013,2013:617243.

A.6.19 严永旺, 肖兰, 周旭, 等. 绿原酸的药理作用及药用研发对策[J]. 中国药房, 2017,28(19):2729-2732.

A.6.20 OJHA D, MUKHERJEE H, GHOSH S, et al. Evaluation of anti-infective potential of a tribal folklore Odina woder Roxb against some selected microbes and herpes simplex virus associated with skin infection[J]. J Appl Microbiol, 2013,115(6):1317-1328.

A.6.21 廖卫波, 申宝德, 沈成英, 等. 绿原酸与甘草酸联合应用体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 解放军药学报, 2017,33(01):12-16.

A.6.22 郭鹤云. 黄柏苷及绿原酸诱导 A549 细胞凋亡机制的研究[D].吉林: 吉林大学, 2017.

A.6.23 萧海容, 刘艳, 孙秋艳, 等. 绿原酸抗小鼠 CT26 结肠癌作用的研究[J]. 华西药学杂志, 2012,27(03):269-271.

A.6.24 HOU N, LIU N, HAN J, et al. Chlorogenic acid induces reactive oxygen species generation and inhibits the viability of human colon cancer cells[J]. Anticancer Drugs, 2017,28(1):59-65.

A.6.25 杨本军, 武明飞, 徐涛. 连翘苷调控炎症的抑制作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020,55(07):1093-1097.

A.6.26 郝建玲, 信婧婧, 王靖等. 连翘苷调节 NLRP3 炎性通路对急性胸膜炎大鼠肺损伤的影响[J/OL]. 天津医药, 2023,11:1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1116.R.20230906.1510.004.html>.

A.6.27 王海滨, 李平, 张志刚, 等. 连翘苷调节 MAPK/NF-κB/NLRP3 信号通路对膝骨性关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2023,44(15):1902-1907.

A.6.28 李佳行. 连翘苷对肝脏纤维化的改善作用及机制研究[D].北京: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.

A.6.29 刘银华, 戚之琳, 徐国祥, 等. 连翘苷对酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016,21(01):6-9.



- A.6.30 张俊顺, 骆嘉原, 姜喆卉, 等. 连翘苷的提取工艺优化及其抑菌活性[J]. 现代食品科技, 2020, 36(07): 193-201.
- A.6.31 许泽锴, 郑钰, 张凯照, 等. 连翘苷抗番鸭呼肠孤病毒增殖及对炎症因子表达的抑制作用[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2023, 52(03): 337-343.
- A.6.32 褚佳琪, 陈刚, 王祎琳, 等. 连翘苷对 H1N1 病毒株感染小鼠的作用[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(06): 175-178.
- A.6.33 毛肖瑜, 阮小娇. 连翘苷通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制体内外结肠癌增殖和干细胞特性[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(08): 843-851.
- A.6.34 李绍霄, 李邦亮. 连翘苷经 miR-545-3p/SLC7A11 途径诱导鼻咽癌细胞铁死亡[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(09): 1179-1186.
- A.6.35 邓明, 邓芳, 陈志坚, 等. 连翘苷对胃癌细胞 AGS 增殖、迁移和侵袭的抑制作用[J]. 中成药, 2022, 44(09): 3009-3012.
- A.6.36 韩锐. 杜仲叶成分及其神经保护作用机制研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2021.
- A.6.37 吴柏林, 郝亚萌, 陈颖, 等. 咖啡酸酯类衍生物作为神经保护剂的构效关系研究(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2019, 28(09): 615-626.
- A.6.38 闫建昆. 杜仲叶化学成分及其生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2016.
- A.6.39 MIYAZAKI S, OIKAWA H, TAKEKOSHI H, et al. Anxiolytic Effects of Acanthopanax senticosus HARMS Occur via Regulation of Autonomic Function and Activate Hippocampal BDNF (一) TrkB Signaling[J]. Molecules, 2018, 24(1): 132.
- A.6.40 王慧, 张红歧, 郭昊洋, 等. 筒鞘蛇菰提取物及松柏苷的抗氧化作用研究[J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2009, 31(03): 99-101.
- A.6.41 张敏, 梁凤妮, 孙延文, 等. 杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4740-4761.
- A.6.42 刘聪, 郭非非, 肖军平, 等. 杜仲不同部位化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 497-512.
- A.6.43 黄星翔, 钟超, 叶华, 等. 基于 Nrf2 通路探讨松脂醇二葡萄糖苷改善小鼠骨质疏松的机制研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(2): 10.
- A.6.44 郑雪, 刘泽伟, 丁来欣, 等. 杜仲叶中松脂醇二葡萄糖苷的提取分离及含量测定[J]. 食品科学, 2012, 33(06): 166-170.
- A.6.45 梅曾, 龙雨青, 娟曾, 等. 杜仲不同部位化学成分比较[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1184-1194.
- A.6.46 吴思敏, 孙薇, 高玉海, 等. 松脂醇二葡萄糖苷促进体外培养成骨细胞骨形成的作用研究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(05): 9-12.
- A.6.47 胡倩影, 尹瑞林, 王一飞, 等. 杜仲中松脂素二葡萄糖苷和松脂素对成骨细胞中 OPG 和 RANKL 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 181-186.
- A.6.48 谢高倩, 高玉海, 鑫柏, 等. 松脂醇二葡萄糖苷对生长期大鼠骨质量的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 4(2): 132-137.
- A.6.49 刘倩, 肖深根, 陈阳峰, 等. 杜仲松脂醇二葡萄糖苷的体内合成、分布、积累与提取纯化研究进展[J]. 作物研究, 2017, 31(5): 553-556.
- A.6.50 吴东儿, 卞筱泓, 许激扬, 等. 松脂醇二葡萄糖苷对 ECV-304 细胞损伤的保护作用和 CAV-1 表达的影响[J]. 药物生物技术, 2014, 21(4): 218-221.
- A.6.51 韩莉娟. 松脂醇二葡萄糖苷降压作用及机制研究[D]. 西安: 西北大学, 2017.
- A.6.52 刘俊岑, 蕊董, 朴成玉, 等. 松脂醇二葡萄糖苷对 UVB 诱导 HDF 细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药材, 2017, 40(6): 1410-1414.



- A.6.53 姚金朋. 松脂醇二葡萄糖苷对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- A.6.54 LI J, LIANG X, ZHOU B, et al. (+)-pinoresinol-O- β -D-glucopyranoside from *Eucommia ulmoides* Oliver and its anti-inflammatory and antiviral effects against influenza A (H1N1) virus infection[J]. *Mol Med Rep*, 2019,19(1):563-572.
- A.6.55 Youssef FS, Ashour ML, El-Beshbishy HA, et al. Pinoresinol-4-O- β -D-glucopyranoside: a lignan from prunes (*Prunus domestica*) attenuates oxidative stress, hyperglycaemia and hepatic toxicity in vitro and in vivo[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020,72(12):1830-1839.
- A.6.56 DURING A, DEBOUCHE C, RAAS T, et al. Among Plant Lignans, Pinoresinol Has the Strongest Antiinflammatory Properties in Human Intestinal Caco-2 Cells3 [J]. *The Journal of Nutrition*, 2012,142(10):1798-1805.
- A.6.57 王晓丽, 薛倍倍, 李春霞, 等. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病研究进展[J]. *世界中医药*, 2022,17(4):565-570.
- A.6.58 赖娟华, 徐丽瑛, 饶华, 等. 杜仲叶化学成分和药理作用研究概况[J]. *实用中西医结合 临床*, 2004,4(2):67-69.
- A.6.59 张敏, 梁凤妮, 孙延文, 等. 杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. *中草药*, 2023,54(14):4740-4761.
- A.6.60 彭晓旭, 李华, 闫晓风, 等. 京尼平的肝病药理机制研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2013,23(3):191-193.
- A.6.61 陈浩. 京尼平苷酸基于 FXR 抗 ANIT 诱导的胆汁酸淤积大鼠保肝利胆机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- A.6.62 周张玖智, 侯加卫, 任盟乔, 等. 京尼平苷酸对 APP /PS1 小鼠学习记忆能力及脑内淀粉样蛋白沉积的影响[J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2019,37(3):382-388.
- A.6.63 黄嘉驹, 莉严, 欧阳昌汉. 京尼平苷酸对大鼠缺血性脑损伤神经保护作用[J]. *湖北科技学院 (医学版)*, 2017,31(2):93-103.
- A.6.64 连雪科. 京尼平苷酸对人单核巨噬细胞 THP-1 胆固醇代谢调控机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- A.6.65 杨丽颖. 京尼平苷酸抗佐剂性关节炎大鼠滑膜炎细胞炎症及 MAPK 信号转导通路的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- A.6.66 LI N, ZHOU H, MA Z, et al. Geniposide Alleviates Isoproterenol-Induced Cardiac Fibrosis Partially via SIRT1 Activation in vivo and in vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:854.
- A.6.67 MA Z G, DAI J, ZHANG W B, et al. Protection against cardiac hypertrophy by geniposide involves the GLP-1 receptor/AMPK α signalling pathway[J]. *Brit J Pharmacol*, 2016,173(9):1502-1516.
- A.6.68 JIANG Y, CHANG G, WANG Y, et al. Geniposide Prevents Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis in H9c2 Cells: Improvement of Mitochondrial Dysfunction and Activation of GLP-1R and the PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016,39(1):407-421.
- A.6.69 SHENG C, HU F, WU L. RETRACTED: Geniposide alleviates hypoxia-induced injury by down-regulation of lncRNA THRIL in rat cardiomyocytes derived H9c2 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019,854:28-38.
- A.6.70 WANG J, DE-QIONG X, HONG D, et al. Attenuation of Myocardial ischemia reperfusion injury by Geniposide preconditioning in diabetic rats[J]. *Curr Res Transl Med*, 2019,67(2):35-40.



- A.6.71 WANG B, LIAO P, LIU L, et al. Baicalin and geniposide inhibit the development of atherosclerosis by increasing Wnt1 and inhibiting dickkopf-related protein-1 expression[J]. Journal of geriatric cardiology : JGC, 2016,13(10):846-854.
- A.6.72 LIAO P, LIU L, WANG B, et al. Baicalin and geniposide attenuate atherosclerosis involving lipids regulation and immunoregulation in ApoE^{-/-} mice[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740:488-495.
- A.6.73 丁嵩涛, 刘洪涛, 李文明, 等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6):725-729.
- A.6.74 姬俊, 邵露, 陈静. 京尼平、京尼平苷抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(9):75-81.
- A.6.75 GAO C, LIU Y, JIANG Y, et al. Geniposide Ameliorates Learning Memory Deficits, Reduces Tau Phosphorylation and Decreases Apoptosis via GSK3 β Pathway in Streptozotocin-Induced Alzheimer Rat Model[J]. Brain pathology (Zurich, Switzerland), 2014, 24(3):261-269.
- A.6.76 LIU J, YIN F, GUO L, et al. Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury: involvement of PI3 kinase signal pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(2):159-165.
- A.6.77 ZHAO C, LV C, LI H, et al. Geniposide Protects Primary Cortical Neurons against Oligomeric A β 1-42-Induced Neurotoxicity through a Mitochondrial Pathway [J]. Plos One, 2016, 11(4):e152551.
- A.6.78 HAIYAN ZHANG, LAI Q, YAN LI, et al. Learning and memory improvement and neuroprotection of Gardenia jasminoides(Fructus gardenia) extract on ischemic brain injury rats[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 196:225-235.
- A.6.79 陈毅美, 李琳, 张彦芳, 等. 京尼平苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用研究[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(5):629-634.
- A.6.80 刘东星, 胡为民, 刘越泽, 等. 京尼平苷对 A β 1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞的保护作用及相关机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(33):3654-3680.
- A.6.81 CHEN L, HUANG X, LI X, et al. Geniposide promotes the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 and ATDC5 cells by regulation of microRNA-214[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80:106121[49].
- A.6.82 JEONG H, KOO H, NA H, et al. Inhibition of TNF- α and IL-6 production by aucubin through blockade of NF- κ B activation in rbl-2h3 mast cells[J]. Cytokine, 2002, 18(5):252-259.
- A.6.83 PARK K S, CHANG I. Anti-Inflammatory Activity of Aucubin by Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α Production in RAW 264.7 Cells[J]. Planta Med, 2004, 70(8):778-779.
- A.6.84 CHEN S, ZENG X, ZONG W, et al. Aucubin Alleviates Seizures Activity in Li-Pilocarpine-Induced Epileptic Mice: Involvement of Inhibition of Neuroinflammation and Regulation of Neurotransmission[J]. Neurochem Res, 2019, 44(2):472-484.
- A.6.85 WANG J, LI Y, HUANG W, et al. The Protective Effect of Aucubin from Eucommia ulmoides Against Status Epilepticus by Inducing Autophagy and Inhibiting Necroptosis[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2017, 45(03):557-573.
- A.6.86 ZHU Y, SUN M, JIA X, et al. Aucubin alleviates glial cell activation and preserves dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonian mice[J]. Neuroreport, 2018, 29(13):1075-1083.
- A.6.87 WANG X, WANG Z, YANG Q, et al. Determining the in vitro Anti-Aging Effect of the Characteristic Components from Eucommia ulmoides[J]. J Renew Mater, 2022, 10(12):3131-3145.



- A.6.88 赵晖. 杜仲叶药理作用研究—抗衰老作用[J]. 国外医学中医中药分册, 2000, 22(3):151-153.
- A.6.89 郑杰, 刘端, 赵肃清, 等. 杜仲叶桃叶珊瑚苷的酶法提取及其抑菌活性[J]. 中药材, 2012, 35(2):304-306.
- A.6.90 王俊朋, 张立攀, 王春杰, 等. 杜仲叶黄酮类化合物的提取纯化及功能活性分析[J]. 河南化工, 2021, 38(04):5-9.
- A.6.91 宫本红. 杜仲叶多糖的提取分离及生物活性研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2008.
- A.6.92 罗飞华, 杨莉, 张萍, 等. 杜仲叶中总黄酮抗氧化性能研究[J]. 应用化工, 2016, 45(05):858-859.
- A.6.93 钟淑娟, 杨欣, 李静, 等. 杜仲不同部位总黄酮含量及抗氧化活性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13):1787-1790.
- A.6.94 张秀峰, 李小菲, 刘明, 等. 杜仲叶总黄酮通过 RhoA/ROCK 信号通路参与脑出血大鼠神经功能修复[J]. 天津医药, 2023, 51(03):252-258.
- A.6.95 GUAN T, CAO C, HOU Y, et al. Effects of quercetin on the alterations of serum elements in chronic unpredictable mild stress-induced depressed rats[J]. *Biometals*, 2021, 34(3):589-602.
- A.6.96 MA Z X, ZHANG R Y, RUI W J, et al. Quercetin alleviates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors by promoting adult hippocampal neurogenesis via FoxG1/CREB/BDNF signaling pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 406:113245.
- A.6.97 闫宏宇, 白庆云, 盛雨辰, 等. 槲皮素对 ANIT 致小鼠胆汁淤积的保肝作用[C]//中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第一次(2016 年)学术交流大会论文集, 2016:1.
- A.6.98 王甲甲, 钟佳伶, 张娟, 等. 槲皮素对缺血再灌注大鼠肝脏损伤的保护作用[J]. 山东医药, 2015, 55(05):22-24.
- A.6.99 李自发, 张浩, 任萌, 等. 槲皮素对镉致小鼠肝脏脂质代谢紊乱模型的保护效应[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(04):305-312.
- A.6.100 TANG J, DIAO P, SHU X, et al. Quercetin and Quercitrin Attenuates the Inflammatory Response and Oxidative Stress in LPS-Induced RAW264.7 Cells: In Vitro Assessment and a Theoretical Model[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:7039802.
- A.6.101 SOHN U S, LEE S E, LEE S H, et al. The protective mechanism of quercetin-3-O-beta-D-glucuronopyranoside (QGC) in H₂O₂-induced injury of feline esophageal epithelial cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(9):1324-1334.
- A.6.102 ZHANG Q, WEN F, SUN F, et al. Efficacy and Mechanism of Quercetin in the Treatment of Experimental Colitis Using Network Pharmacology Analysis [J]. *Molecules*, 2022, 28(1):146.
- A.6.103 MLADENOVA S G, VASILEVA L V, SAVOVA M S, et al. Anti-Adipogenic Effect of *Alchemilla monticola* is Mediated Via PI3K/AKT Signaling Inhibition in Human Adipocytes[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:707507.
- A.6.104 KANG G Y, LEE E R, KIM J H, et al. Downregulation of PLK-1 expression in kaempferol-induced apoptosis of MCF-7 cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 611(1-3):17-21.
- A.6.105 刘冬英, 杨敏, 祝慧娟, 等. 几种植物化学物对人孕烷 X 受体介导的细胞色素 P450 3A4 转录调节作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2006(01):8-13.
- A.6.106 林小聪, 刘新光, 陈小文, 等. 山柰酚抑制蛋白激酶 CK2 活性[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2006(11):894-901.
- A.6.107 何煜舟, 丁美萍, 汪云开, 等. 山柰酚对缺血再灌注脑损伤大鼠的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(08):1673-1675.



- A.6.108 袁真, 闵珺, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(02):244-248.
- A.6.109 KIM I R, KIM S E, BAEK H S, et al. The role of kaempferol-induced autophagy on differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2016,16(1):333.
- A.6.110 赵晶. 杜仲叶提取物山柰酚对卵巢去势大鼠骨生成的影响及其与 mTOR 信号通路的关系研究[D].南昌:南昌大学, 2019.
- A.6.111 吕恒娟, 邵丽丽, 庄如意, 等. 山柰酚对糖尿病大鼠骨髓来源内皮祖细胞管腔形成的影响[J]. 中国热带医学, 2014,14(08):909-911.
- A.6.112 梁光荣, 唐静, 李国娟, 等. 山柰酚对非肥胖型糖尿病小鼠的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(11):907-909.
- A.6.113 VALENTOVA K, VRBA J, BANCIROVA M, et al. Isoquercitrin: pharmacology, toxicology, and metabolism[J]. Food Chem Toxicol, 2014,68:267-282.
- A.6.114 MORIKAWA K, NONAKA M, NARAHARA M, et al. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats[J]. Life Sci, 2003,74(6):709-721.
- A.6.115 LEE S, PARK H S, NOTSU Y, et al. Effects of hyperin, isoquercitrin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitrite production in rat peritoneal macrophages[J]. Phytother Res, 2008,22(11):1552-1556.
- A.6.116 VALENTOVA K, SIMA P, RYBKOVA Z, et al. (Anti)mutagenic and immunomodulatory properties of quercetin glycosides[J]. J Sci Food Agric, 2016,96(5):1492-1499.
- A.6.117 YUN J, LEE H, KO H J, et al. Fungicidal effect of isoquercitrin via inducing membrane disturbance[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1848(2):695-701.
- A.6.118 TRACANNA M I, FORTUNA A M, CARDENAS A V, et al. Anti-leishmanial, anti-inflammatory and antimicrobial activities of phenolic derivatives from Tibouchina paratropica[J]. Phytother Res, 2015,29(3):393-397.
- A.6.119 CHEN Q, LI P, LI P, et al. Isoquercitrin inhibits the progression of pancreatic cancer in vivo and in vitro by regulating opioid receptors and the mitogen-activated protein kinase signalling pathway[J]. Oncol Rep, 2015,33(2):840-848.
- A.6.120 AMADO N G, PREDES D, FONSECA B F, et al. Isoquercitrin suppresses colon cancer cell growth in vitro by targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. J Biol Chem, 2014,289(51):35456-35467.
- A.6.121 HASSAN W, RONGYIN G, DAOUD A, et al. Corrigendum to "reduced oxidative stress contributes to the lipid lowering effects of isoquercitrin in free fatty acids induced hepatocytes" [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015,2015:383525.
- A.6.122 ZHOU J, YOSHITOMI H, LIU T, et al. Isoquercitrin activates the AMP-activated protein kinase (AMPK) signal pathway in rat H4IIE cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2014,14:42.
- A.6.123 MAGALINGAM K B, RADHAKRISHNAN A, RAMDAS P, et al. Quercetin glycosides induced neuroprotection by changes in the gene expression in a cellular model of Parkinson's disease[J]. J Mol Neurosci, 2015,55(3):609-617.
- A.6.124 JAYACHANDRAN M, ZHANG T, GANESAN K, et al. Isoquercetin ameliorates hyperglycemia and regulates key enzymes of glucose metabolism via insulin signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2018,829:112-120.
- A.6.125 LI X M, LUO X G, LI K, et al. Difference in protective effects of three structurally similar



flavonoid glycosides from *Hypericum ascyron* against H₂O₂-induced injury in H9c2 cardiomyoblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2015,12(4):5423-5428.

A.6.126 MA C, JIANG Y, ZHANG X, et al. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLR4-NF-kappaB signal pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018,17(5):6675-6680.

A.6.127 李国栋, 薛涛, 黄学锋. 金丝桃苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠的心脏保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020,36(22):3721-3724.

A.6.128 江飞飞, 陈志志, 徐晏雯, 等. 金丝桃苷保护大鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021,38(12):1448-1453.

A.6.129 王成, 郭长磊, 李霞, 等. 金丝桃苷对高血压大鼠降血压作用及与血管紧张素转化酶抑制作用的关系[J]. *中药药理与临床*, 2018,34(05):33-39.

A.6.130 XING H, FU R, CHENG C, et al. Hyperoside Protected Against Oxidative Stress-Induced Liver Injury via the PHLPP2-AKT-GSK-3beta Signaling Pathway In Vivo and In Vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:1065.

A.6.131 SHI Y, QIU X, DAI M, et al. Hyperoside Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing Oxidative Stress and Inhibiting Apoptosis in Rats[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(6):2051-2059.

A.6.132 HUANG J, TONG X, ZHANG L, et al. Hyperoside Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Development in Mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:550955.

A.6.133 WU L, LI Q, LIU S, et al. Protective effect of hyperoside against renal ischemia-reperfusion injury via modulating mitochondrial fission, oxidative stress, and apoptosis[J]. *Free Radic Res*, 2019,53(7):727-736.

A.6.134 LIU B, TU Y, HE W, et al. Hyperoside attenuates renal aging and injury induced by D-galactose via inhibiting AMPK-ULK1 signaling-mediated autophagy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018,10(12):4197-4212.

A.6.135 蒋参, 熊慧生, 巫桁桀, 等. 金丝桃苷介导 P53/Caspase 通路对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的调节作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2018,34(12):1832-1836.

A.6.136 徐里, 赵川, 张延武. 金丝桃苷对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移以及侵袭的影响[J]. *中成药*, 2018,40(03):702-706.

A.6.137 林运华, 孔凤瑶, 梁锐明. 金丝桃苷对 LPS 诱导的体外骨关节炎作用研究[J]. *蛇志*, 2020,32(04):420-423.

A.6.138 付强, 金向楠, 郜玉忠, 等. 金丝桃苷对类风湿性关节炎滑膜细胞的影响及机制[J]. *锦州医科大学学报*, 2020,41(03):7-12.

A.6.139 刘兆祥, 袁宇, 赵文婷, 等. 金丝桃苷对糖尿病心肌损伤保护作用研究[J]. *亚太传统医药*, 2020,16(10):25-28.

A.6.140 王成, 李霞, 刘振, 等. 金丝桃苷对高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤的影响及其机制研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018,49(04):518-523.

A.6.141 ZHANG L, DAI Q, HU L, et al. Hyperoside Alleviates High Glucose-Induced Proliferation of Mesangial Cells through the Inhibition of the ERK/CREB/miRNA-34a Signaling Pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2020,2020:1361924.

A.6.142 郑梅竹, 范亚军, 潘炎, 等. 金丝桃苷抗抑郁作用参与 5-HT 能系统可能机制研究[J]. *长春师范大学学报*, 2018,37(08):83-87.

A.6.143 GONG Y, YANG Y, CHEN X, et al. Hyperoside protects against chronic mild



stress-induced learning and memory deficits[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,91:831-840.

A.6.144 ZHAO Z W, ZHANG M, WANG G, et al. Astragalin Retards Atherosclerosis by Promoting Cholesterol Efflux and Inhibiting the Inflammatory Response via Upregulating ABCA1 and ABCG1 Expression in Macrophages[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021,77(2):217-227.

A.6.145 马小斐, 刘函晔, 王丹丹, 等. 紫云英苷通过 NOX2/ROS/NF- κ B 信号通路抑制哮喘气道炎症[J]. *中国药理学通报*, 2021,37(06):797-802.

A.6.146 CHO I H, GONG J H, KANG M K, et al. Astragalin inhibits airway eotaxin-1 induction and epithelial apoptosis through modulating oxidative stress-responsive MAPK signaling[J]. *Bmc Pulm Med*, 2014,14:122.

A.6.147 GHONEUM A, AFIFY H, SALIH Z, et al. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer pathobiology[J]. *Oncotarget*, 2018,9(32):22832-22849.

A.6.148 宋玲, 付琼. 紫云英苷通过上调 PHD2 抑制缺氧诱导的卵巢癌细胞增殖和侵袭[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019,33(05):407-414.

A.6.149 WANG M, CAI X, WANG Y, et al. Astragalin Alleviates Neuropathic Pain by Suppressing P2X4-Mediated Signaling in the Dorsal Root Ganglia of Rats[J]. *Front Neurosci*, 2020,14:570831.

A.6.150 XU M, LI X, SONG L. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway[J]. *Pharm Biol*, 2020,58(1):655-663.

A.6.151 QU D, HAN J, REN H, et al. Cardioprotective Effects of Astragalin against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016,2016:8194690.

A.6.152 REY D, MIRANDA S P, ALVES F T, et al. Astragalin augments basal calcium influx and insulin secretion in rat pancreatic islets[J]. *Cell Calcium*, 2019,80:56-62.

A.6.153 HENZE J, MUHLENBERG T, SIMON S, et al. p53 modulation as a therapeutic strategy in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Plos One*, 2012,7(5):e37776.

A.6.154 NEMETH K, PLUMB G W, BERRIN J G, et al. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans[J]. *Eur J Nutr*, 2003,42(1):29-42.

A.6.155 TEIXEIRA F M, COELHO M N, JOSE-CHAGAS F, et al. Oral treatments with a flavonoid-enriched fraction from *Cecropia hololeuca* and with rutin reduce articular pain and inflammation in murine zymosan-induced arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,260:112841.

A.6.156 SINGH S, SINGH D K, MEENA A, et al. Rutin protects t-butyl hydroperoxide-induced oxidative impairment via modulating the Nrf2 and iNOS activity[J]. *Phytomedicine*, 2019,55:92-104.

A.6.157 QU S, DAI C, GUO H, et al. Rutin attenuates vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis via suppression of apoptosis, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress[J]. *Phytother Res*, 2019,33(8):2056-2063.

A.6.158 张浪, 赖永长, 汪海涛, 等. 芦丁对神经细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中药材*, 2014,37(04):640-644.

A.6.159 CHERON N, YU C, KOLAWOLE A O, et al. Repurposing of rutin for the inhibition of norovirus replication[J]. *Arch Virol*, 2015,160(9):2353-2358.

A.6.160 LIN Y J, CHANG Y C, HSIAO N W, et al. Fisetin and rutin as 3C protease inhibitors of enterovirus A71[J]. *J Virol Methods*, 2012,182(1-2):93-98.

A.6.161 AMIN M U, KHURRAM M, KHATTAK B, et al. Antibiotic additive and synergistic ac-



tion of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015,15:59.

A.6.162 霍平,刘万云.柚皮素芳酰胺化合物的微波合成与抑菌活性研究[J].*化学试剂*,2012,34(04):312-314.

A.6.163 于广仁,蒋超,肖安凤,等.柚皮苷及其酶解产物的生物活性研究[J].*食品科技*,2014,39(03):155-159.

A.6.164 CAVIA-SAIZ M, BUSTO M D, PILAR-IZQUIERDO M C, et al. Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: a comparative study[J]. *J Sci Food Agric*, 2010,90(7):1238-1244.

A.6.165 王丹,彭莉,周燕红.柚皮素抗肿瘤作用的研究进展[J].*中草药*,2021,52(10):3151-3156.

A.6.166 张芳,徐振平,刘广超,等.柚皮素增强抗人 DR5 单抗对人肝癌细胞系 HepG2 的凋亡作用[J].*现代免疫学*,2012,32(05):417-420.

A.6.167 朱华丽,汪纪仓,张才,等.柚皮素对铅致大鼠血液和脑损伤的保护作用[J].*中国兽医学报*,2014,34(03):496-499.

A.6.168 张天柱,马春华,樊湘泽.柚皮素对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用研究[J].*中药药理与临床*,2013,29(06):29-31.

A.6.169 LA VD, TANABE S, GRENIER D. Naringenin inhibits human osteoclastogenesis and osteoclastic bone resorption[J]. *J Periodontal Res*, 2009,44(2):193-198.

A.6.170 宋双红,王德,莫易易,等.柚皮素防治去卵巢致大鼠骨质疏松症的实验研究[J].*药学报*,2015,50(02):154-161.

A.6.171 WANG Z K, CHEN R R, LI J H, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: The role of the SIRT1/NF-kappaB pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,89(Pt B):107086.

A.6.172 ZENG X P, ZENG J H, LIN X, et al. Puerarin Ameliorates Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis via Inhibition of MAPK Signaling Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:686992.

A.6.173 WANG B, MA W, YANG H. Puerarin attenuates hypoxia-resulted damages in neural stem cells by up-regulating microRNA-214[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019,47(1):2746-2753.

A.6.174 ZENG J, ZHENG S, CHEN Y, et al. Puerarin attenuates intracerebral hemorrhage-induced early brain injury possibly by PI3K/Akt signal activation-mediated suppression of NF-kappaB pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021,25(16):7809-7824.

A.6.175 王涛. 镉对小鼠肝细胞自噬与溶酶体功能的影响及葛根素的保护效应[D].扬州:扬州大学,2019.

A.6.176 LI B, LIU M, WANG Y, et al. Puerarin improves the bone micro-environment to inhibit OVX-induced osteoporosis via modulating SCFAs released by the gut microbiota and repairing intestinal mucosal integrity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,132:110923.

A.6.177 雷燕妮,张小斌,陈书存.杜仲叶多糖的制备及其体外活性[J].*西北农林科技大学学报(自然科学版)*,2020,48(11):97-103.

A.6.178 曾桥,韦承伯,缙会莉,等.杜仲叶茯砖茶多糖提取工艺优化及抗氧化降血脂活性[J].*食品科技*,2018,43(08):184-192.

A.6.179 王乾宇,冉廷宏,王珊,等.杜仲多糖药理作用的研究现状[J].*农技服务*,2018,35(06):73-74.

A.6.180 郎茜,龚蕾,叶婧,等.杜仲叶多糖对糖尿病大鼠的降血糖作用[J].*现代食品科技*,2020,36(10):27-32.

A.6.181 沈磊,陈莹,母玉洁,等.杜仲多糖抑制高糖诱导 HK-2 细胞损伤的研究[J].*中国糖尿病杂*



志, 2023, 31(02):133-138.

A.6.182 徐贤柱, 饶华, 蔡险峰, 等. 杜仲叶多糖提取及对小鼠免疫功能影响研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(03):541-542.

A.6.183 辛晓明, 张庆柱, 王浩, 等. 杜仲总多糖的提取及其对环磷酰胺致肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2007(09):1896-1897.

A.6.184 王乾宇, 王文佳, 奚锦, 等. 杜仲多糖对肝纤维化模型大鼠 I, III 型胶原白, MMP-1, TIMP-1 及 TGF- β mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23):153-158.

A.6.185 陈喜宏, 路桂聪, 王浩磊, 等. 利用牛乳腺细胞和小鼠乳腺组织分析异绿原酸 C 通过 NF- κ B 信号通路对乳腺炎症反应的抑制效应[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(09):3931-3940.

A.6.186 卡迪丽娅·木拉提, 艾力根·阿不都热依木, 张瑾. 异绿原酸 A 抑制变应性鼻炎大鼠炎症反应[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(02):234-238.

A.6.187 刘杨, 段学清, 严福林, 等. 异绿原酸 A 抑制 NLRP3 炎性复合体/NF- κ B 活化减轻胶原诱导型关节炎大鼠炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10):1415-1419.

A.6.188 侯彩平, 韩利文, 张凤, 等. 异绿原酸 A 的抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技, 2017, 38(12):72-76.

A.6.189 周志娥, 罗秋水, 熊建华, 等. 绿原酸、异绿原酸 A 对大肠杆菌的抑菌机制[J]. 食品科技, 2014, 39(03):228-232.

A.6.190 焦豪杰, 陈绍红, 刘铀. 异绿原酸 A 体外抗小反刍兽疫病毒活性及其作用机制研究[J]. 河南农业大学学报, 2023, 57(01):125-135.

A.6.191 王建强, 赖茜, 袁丹, 等. 米糠活性成分阿魏酸对肝癌细胞增殖、凋亡和自噬的影响[C]//中国食品科学技术学会, 中国食品科学技术学会第二十届年会论文摘要集, 2023:2.

A.6.192 孙雅荻, 徐诗雨, 李娜, 等. 阿魏酸对镉致小鼠急性肾脏损伤的保护作用[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2023(10):122-126.

A.6.193 张乃丹, 佐兆杭, 王颖, 等. 玉米阿魏酸对高脂血症大鼠脂代谢和肝损伤的影响[J]. 食品工业科技, 2023, 44(16):8-14.

A.6.194 孟祥一. 阿魏酸对禾谷镰孢菌的抑制及对呕吐毒素毒性的干预作用[D]. 无锡: 江南大学, 2022.

A.6.195 韩向新, 牛腾云, 吕冰, 等. 好食脉孢菌发酵麸皮产总阿魏酸工艺优化及其抑菌效果初探[J]. 饲料工业, 2023, 44(10):81-88.

A.6.196 代汝伟, 章时杰, 蔡伟彬, 等. 原儿茶酸对 β 淀粉样蛋白(1-42)诱导 PC12 细胞毒性的保护作用及机制[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(01):66-70.

A.6.197 张宇欣. 基于 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型研究低毒性多酚类化合物抗炎作用及其分子机制[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2023.

A.6.198 焦小文, 李佳, 李云龙, 等. 原儿茶酸通过 Toll 样受体 4/核因子 κ B 途径减轻高脂饮食诱导的肝脏炎症[J]. 食品科学, 2023, 44(09):72-81.

A.6.199 杜雨师, 王冬亮. 原儿茶酸对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠溃疡性结肠炎的改善作用[C]//中国营养学会, 中国营养学会第十五届全国营养科学大会论文汇编, 2022:1.

附 录 B

(资料性)

杜仲叶胶囊产品说明书

本品是以杜仲叶为主要原料制成的保健食品,经动物功能试验证明,具有增强免疫力的保健功能。

[主要原料]杜仲叶

[标志性成分及含量]每 100 g:绿原酸 1 216 mg、总黄酮 313 mg

[保健功能]增强免疫力

[适宜人群]免疫力低下者

[不适宜人群]少年儿童

[食用方法及食用量]每日 3 次,每次 3 粒,口服

[规格]334 mg/粒

[保质期]24 个月

[贮藏方法]密封、置阴凉干燥处

[注意事项]本品不能代替药物



附 录 C

(资料性)

保健食品和保健品、普通食品、药品的区别

C.1 保健食品和保健品的区别

保健食品具有明确的法律定位,GB 16740—2014 的 2.1 中将保健食品定义为:声称并具有特定保健功能或者以补充维生素、矿物质为目的的食品。产品属性明确为食品。

保健品没有明确的法律定义,一般是对人体有保健功效产品的泛称,包括食品、保健食品和声称具有保健功能的普通产品。宣传报道、文件和文书中应根据产品的实际属性,依法规范表述产品名称,不能一概笼统表述为保健品,造成事实不清、监管错位和信息误导。

C.2 保健食品和普通食品的区别

食品指各种供人食用或者饮用的成品和原料以及按照传统既是食品又是中药材的物品,但不包括以治疗为目的的物品。保健食品指声称具有保健功能或者以补充维生素、矿物质等营养物质为目的的食品,即适宜于特定人群食用,具有调节机体功能,不以治疗疾病为目的,并且对人体不产生任何急性、亚急性或慢性危害的食品。

食品和保健食品既有联系又有区别,其共同点在于:食品和保健食品均应满足《中华人民共和国食品安全法》要求,应当无毒、无害,符合应当有的营养要求,对人体健康不造成任何急性、亚急性或者慢性危害;同时《中华人民共和国食品安全法》将保健食品、婴幼儿配方食品、特殊医学用配方食品纳入特殊食品实施严格管理。

两者的主要区别如下。

- 保健食品可以声称保健功能,而普通食品强调提供营养成分,普通食品如果声称保健功能则是违法的。
- 保健食品可以使用列入目录的中药材为原料,其形态可有片剂、胶囊、口服液等多种形式;而普通食品只能使用具有营养功能的原料,并且不能做成片剂、胶囊、口服液等形态。
- 保健食品有严格的摄入量和特定的食用人群,而普通食品没有这些要求。

C.3 保健食品和药品的区别

药品指用于预防、治疗和诊断人类疾病的物品,目的是调节人类的生理功能,并规定指征或功能治疗、使用和剂量,包括中药材、中药切片、中成药、化学原料及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药物、血清、疫苗、血液制品和诊断药物。

保健食品与药品的区别如下。

- 保健食品用于调节机体机能,提高人体抵御疾病的能力,改善亚健康状态,降低疾病发生的风险,不以预防、治疗疾病为目的。药品用于预防、治疗、诊断人体疾病,有目的地调节人体生理机能,并规定有适应症或者功能主治、用法和用量。
- 药品一般针对有疾病症状的人,而保健食品是针对特定人群的。
- 保健食品按照规定的食用量食用,不能给人体带来任何急性、亚急性和慢性危害。药品允许有一定的毒副作用。
- 一般药品不能长期服用,而保健食品可以长期食用。
- 保健食品仅口服使用。药品可以通过注射、涂抹等方法。
- 两者可以使用的原料种类不同,有毒有害物质不得作为保健食品原料。
- 保健食品是食品而不是药品,不能替代药物。



参 考 文 献

[1] GB/T 191 包装储运图示标志

[2] GB 4789.1 食品安全国家标准 食品微生物学检验 总则

[3] GB 4789.2 食品安全国家标准 食品微生物学检验 菌落总数测定

[4] GB 4789.3 食品安全国家标准 食品微生物学检验 大肠菌群计数

[5] GB 4789.4 食品安全国家标准 食品微生物学检验 沙门氏菌检验

[6] GB 4789.10 食品安全国家标准 食品微生物学检验 金黄色葡萄球菌检验

[7] GB 4789.15 食品安全国家标准 食品微生物学检验 霉菌和酵母计数

[8] GB 5009.3 食品安全国家标准 食品中水分的测定

[9] GB 5009.4 食品安全国家标准 食品中灰分的测定

[10] GB 5009.11 食品安全国家标准 食品中总砷及无机砷的测定

[11] GB 5009.12 食品安全国家标准 食品中铅的测定

[12] GB 5009.17 食品安全国家标准 食品中总汞及有机汞的测定

[13] GB/T 5009.19 食品中有机氯农药多组分残留量的测定

[14] GB 5749 生活饮用水卫生标准

[15] GB/T 6543 运输包装用单瓦楞纸箱和双瓦楞纸箱

[16] GB/T 10343 食用酒精质量要求

[17] GB 17405 保健食品良好生产规范

[18] JJF 1070 定量包装商品净含量计量检验规则

[19] YBB 00122002—2015 口服固体药用高密度聚乙烯瓶

[20] 中华人民共和国药典

[21] 保健食品新功能及产品技术评价实施细则(试行)

[22] 保健食品理化及卫生指标检验与评价技术指导原则(2020 年版)

[23] “健康中国 2030”规划纲要

[24] 健康中国行动(2019—2030 年)

[25] 保健食品原料目录 营养素补充剂(2023 年版)

[26] 允许保健食品声称的保健功能目录 营养素补充剂(2023 年版)