

女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 女贞子是一味著名的补益类中药,《神农本草经》记载其具有补中、安五脏、养精神、除百疾等功效。现代医学认为炎症或免疫功能异常是包括肿瘤在内的许多疾病的病理、生理过程。女贞子具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤及免疫调节作用,红景天苷、酪醇、羟基酪醇、齐墩果酸、熊果酸和多糖是其活性成分,因此其具有极高的医药保健价值,经深度研究后可开发为抗炎、抗肿瘤新药。

关键词: 女贞子; 红景天苷; 齐墩果酸; 抗炎; 抗变态反应; 抗肿瘤; 免疫调节作用

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0536 - 07

Advances in studies on anti-inflammation, antitumor, and immunoregulation of *Ligustri Lucidi Fructus*

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* is a well-known invigorator in Chinese materia medica with the effects of tonifying middle, calming five zang-organs, cultivating spirit, eliminating all diseases recorded in Shennong Bencao Jing. In modern medicine, inflammation or disorder of immune function is considered to be a common pathophysiologic change in the most diseases including tumor. *Ligustri Lucidi Fructus* has antinonspecific inflammation, anti-allergic inflammation, antitumor with immunoregulation. Salidroside, tyrosol, hydroxytyrosol, oleanolic acid, ursolic acid, and polysaccharides are the main pharmacologically active components in *Ligustri Lucidi Fructus*. So it has great value in medical health, and may be developed to a new drug on anti-inflammation and antitumor through further research.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; salidroside; oleanolic acid; anti-inflammation; anti-allergy; antitumor; immunoregulation

女贞子系木犀科女贞属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实,为传统中药。《中国药典》2010 年版记载女贞子具有滋补肝肾、明目乌发的功效,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、骨蒸潮热的治疗。最早的中药专著《神农本草经》将女贞子列为上品,称其功效为“补中、安五脏、养精神、除百疾,久服肥健、轻身不老”,历代医家将其列为扶正补虚的常用中药。现代医学认为炎症或免疫功能异常是包括肿瘤在内的许多疾病共有的病理、生理过程。现代药理与化学研究表明,女贞子具有抗非特异性炎症、抗变态反应性炎症、抗肿瘤及免疫调节作用,红景天苷、酪醇、羟基酪醇、齐墩果酸、熊果酸和多糖是其活性成分^[1]。笔者认为抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用是女贞子“除百疾”的治疗学基础,

现将国内外研究进展进行综述。

1 抗炎

1.1 抗非特异性炎症

女贞子的不同炮制品(生品、单蒸品、酒蒸品、醋蒸品、盐蒸品)的水煎剂或醇提物灌胃给药都有抗炎作用,其中以酒蒸品作用最强^[2-3]。相当于生药 12.5、25 g/kg 的女贞子酒蒸品水煎剂 ig 给药,对巴豆油或二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀,乙酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高,组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增高,角叉菜胶、蛋清、甲醛性大鼠足趾肿胀,棉球致大鼠肉芽组织增生等急慢性炎症均有抑制作用^[2-5]。由于女贞子能降低大鼠炎症组织中的前列腺素 E 的量,在抑制大鼠肉芽组织增生同时增加肾上腺质量,且不影响胸腺质量^[4],也能通过对抗血卟啉衍生物产生单线态氧和膜脂质过氧

收稿日期: 2012-06-20

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

化物以及光敏性耳廓肿胀^[6], 推测女贞子的抗炎机制可能涉及抑制炎症介质前列腺素合成和释放, 抗组胺和抗氧化以及激活垂体-肾上腺皮质系统促进皮质激素释放。An 等^[7]报道女贞子也可通过抑制核因子- κ B 抑制因子(I κ B α)的磷酸化, 阻滞 I κ B α 降解和 NF- κ B 活化, 阻滞脂多糖诱导巨噬细胞产生肿瘤坏死因子及一氧化氮和前列腺素 E₂ 等炎症介质释放。女贞子水煎剂还能抑制正常小鼠网状内皮系统的吞噬功能^[8-9]。大量的研究已经证明女贞子中所含有的齐墩果酸类五环三萜化合物齐墩果酸和熊果酸^[10]以及红景天苷(salidroside)及其苷元酪醇(tyrosol)^[11-13]以及羟基酪醇(hydroxytyrosol)是女贞子的抗炎活性成分^[14-15]。

1.2 抗变态反应性炎症

玫瑰花结形成试验显示, 给小鼠 ig 女贞子水煎剂 10 g/kg, 并不影响初次免疫脾脏中抗原结合细胞数^[16]。ig 酒蒸女贞子相当于生药 12.5、25 g/kg 可抑制小鼠或大鼠被动皮肤过敏反应(属 I 型变态反应), 减轻大鼠主动和反向被动 Arthus 反应(属 III 型变态反应), 无论在抗原攻击前还是攻击后给药都能抑制 2,4-二硝基氯苯引起的小鼠接触性皮炎(属 IV 型变态反应), 说明女贞子对 I、III、IV 型变态反应性炎症均有对抗作用^[5]。推测其抗变态反应性炎症可能与其降低豚鼠血清补体总量, 抑制补体系统激活, 抑制天花粉攻击所致的大鼠颅骨膜肥大细胞脱颗粒^[5], 以及前述的抗非特异性炎症有关。女贞子减少小鼠股骨粒系祖细胞数可能也参与了抗炎作用^[17]。齐墩果酸和熊果酸是女贞子的抗变态反应性炎症的主要活性成分^[10]。

2 抗肿瘤

2.1 抗诱变、防止肿瘤发生

女贞子水提物在细胞内外都能剂量相关地抑制诱变剂 4-硝基喹啉-N-氧化物或丝裂霉素 C 诱导大肠杆菌 DNA 倾向差错反应^[18]。果蝇伴性隐性致死试验也证明女贞子水煎剂抑制环磷酰胺或乌拉坦的诱变作用^[19]。鼠伤寒沙门菌的 Ames 抗诱变试验发现女贞子甲醇提取物、水提物浓度相关地抑制黄曲霉素 B1 或苯并芘诱导返祖遗传性菌落出现^[20-21]。抗诱变作用可能与其抑制黄曲霉素 B1 与 DNA 结合, 减少黄曲霉素 B1-DNA 加合物形成有关^[20]。给小鼠 ig 女贞子水煎剂 12.5、25 g/kg 连续 6 d 或 sc 齐墩果酸 50、100 mg/kg 连续 7 d 都能显著抑制环磷酰胺或乌拉坦引起骨髓多染红细胞的微核率升

高, 显示出了染色体保护作用^[22]。齐墩果酸、熊果酸、女贞子苷和酪醇都是女贞子的抗诱变活性成分^[21-24]。其中酪醇是通过清除自由基, 对抗氧氟沙星致单细胞鞭毛虫发生突变来起作用的^[24]。

虽然未见女贞子防止肿瘤发生的研究报道, 但齐墩果酸和熊果酸能预防 1,2-二甲基胍或氧化偶氮甲烷诱发大鼠结肠癌, 二乙基亚硝胺-苯巴比妥诱发大鼠氧化应激性肝细胞癌和二甲基苯并蒽-佛波醇酯诱发小鼠皮肤癌^[23]。而酪醇通过抗氧化性 DNA 损伤作用, 在启动阶段阻滞癌发生^[25]。

2.2 抑制肿瘤细胞生长

2.2.1 抑制肉瘤生长 给接种 S180 肉瘤后次日的小鼠 ig 0.25、0.5、1.0 g/kg 女贞子提取物(含齐墩果酸 42.8%, 熊果酸 16.5%)连续 9 d, 对实体型 S180 肉瘤质量增长均有明显抑制作用, 3 批重复实验的 3 个剂量平均抑瘤率分别为 37.5%、44.2%、46.2%, 但对荷腹水型 S180 肉瘤小鼠的生命无延长作用^[26]。而吴勃岩等^[27]给荷 S180 肉瘤小鼠 ig 低剂量齐墩果酸 1.248、2.496、4.992 mg/kg 连续 10 d, 可以剂量相关地抑制瘤质量增长, 抑制率分别为 17.6%、31.7%、48.6%, 而且明显延长生命和增加小鼠体质量, 4.992 mg/kg 组生命延长 44.6%, 使荷瘤小鼠脾脏指数和肝脏指数明显下降。给接种纤维肉瘤 10 d 的大鼠 ig 齐墩果酸或乙酸齐墩果酸酯(oleanolic acetate)0.4 g/kg 连续 20 d, 均能对抗荷肉瘤大鼠肝、肾和肌肉组织升高的 DNA、RNA、蛋白质、己糖、己糖胺、唾液酸水平和这些组织低下的糖原水平^[28]。女贞子多糖(质量分数 > 50%) ig 给药 1、2、4 g/kg, 连续 10 d, 也能抑制 S180 肉瘤在小鼠体内生长, 瘤质量生长抑制率分别为 28.8%、30.1%、42.9%^[29]。红景天苷通过抗氧化作用抑制人纤维肉瘤 HT1080 细胞内过度产生活性氧, 下调活性氧-蛋白激酶 C-细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路, 上调 E-钙黏素和金属蛋白酶-2 组织抑制因子表达, 抑制基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的活性, 阻滞 HT1080 细胞侵袭和转移^[30]。

2.2.2 抑制消化系肿瘤生长 女贞子水煎剂 2.5、5、20 mg/L 质量浓度和时间相关地抑制人胃癌 SG-7901 细胞生长, 使 SG-7901 细胞数减少, 细胞变圆浮起, 细胞形态较难辨认或呈坏死碎片^[31]。女贞子水提物通过抑制 Tbx 表达, 激活肿瘤抑制基因 p14 和 p53 表达, 使肿瘤细胞内失控的 p14(ARF)-p53 信号转导得到改善, 从而提高人结肠癌 DLD-1 细胞

对阿霉素诱导凋亡的敏感性^[32]。

向敏等^[26]报道女贞子提取物非剂量相关地抑制移植性实体型 H₂₂ 肝癌在小鼠体内生长, 但不延长荷腹水型 H₂₂ 肝癌小鼠生命。女贞子粗多糖 1、2、4 g/kg 连续 ig 给药 10 d, 也非剂量相关地抑制实体型 H₂₂ 肝癌在小鼠体内生长, 在 0.1~100 mg/L 虽质量浓度相关地抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖, 但最高质量浓度 100 mg/L 在培养 24 h 时的增殖抑制率仅为 17.3%^[29]。高福君^[33]报道女贞子中的熊果酸 (6.25~100 μmol/L) 浓度和时间相关地抑制人肝癌 PLC/PRF/5 细胞增殖及血管内皮生长因子和转化生长因子表达。连续 14 d ip 熊果酸 1.134、2.268、4.536 mg/kg 可剂量相关地抑制移植性 PLC/PRF/5 肝癌小鼠的瘤质量增长, 抑瘤率分别为 10.7%、23.4%、31.0%, 也剂量相关地抑制瘤组织中血管内皮生长因子和转化生长因子表达。因此抑制血管生长因子表达可能是熊果酸的抗肿瘤作用机制之一。熊果酸、齐墩果酸^[23]、羟基酪醇^[15]、红景天苷^[34-35]、酪醇^[36]都是女贞子抗消化系肿瘤的活性成分。

2.2.3 抑制泌尿系肿瘤生长 ip 女贞子提取物能抑制肾肿瘤在小鼠腹腔内生长, 植入的肾肿瘤细胞浓度为 2×10^5 /mL 时治愈率为 57%, 植入浓度为 1×10^5 /mL 时治愈率为 100%^[37]。鼠肾腺癌 Rencu 细胞或鼠膀胱癌 MBT 细胞及其细胞分泌物可抑制鼠巨噬细胞的氧化发光功能, 女贞子水提取物在 50~100 mg/L 时可逆转这两种肿瘤细胞对巨噬细胞氧化发光反应的抑制, 即女贞子能对抗泌尿系肿瘤组织及其分泌物对巨噬细胞功能的抑制作用^[38]。熊果酸在 10~200 mg/L 时质量浓度和时间相关地抑制高危浅表性膀胱癌 5637 细胞增殖并引起细胞凋亡。作用 48 h 时 100 mg/L 的增殖抑制率为 41.2%, 细胞凋亡率为 40.3%, 也质量浓度和时间相关地抑制 5637 细胞的存活素 (survivin) 蛋白表达^[39]。

2.2.4 抑制其他肿瘤生长 给小鼠 ig 女贞子水浸物 60 g/kg, 2 次/d, 对宫颈癌 U14 细胞的抑制率为 49.2%^[37]。用含 10%女贞子提取物的兔血清与人宫颈癌 HeLa 细胞一起培养 2 d, 电镜观察可见 HeLa 细胞体积变圆缩小、染色质凝聚边集、出现凋亡小体, 细胞核内 DNA 有序断裂, 使 HeLa 细胞凋亡率由 1.2%明显提高至 10.5%^[40]。

300 mg/L 女贞子粗多糖与淋巴瘤 Yac-1 细胞一起培养 60 h, 明显降低 Yac-1 细胞膜表面唾液酸含量, 充分暴露淋巴瘤细胞膜表面蛋白抗原, 提高了

抗原性, 有利于机体抗体产生, 使免疫系统更容易识别肿瘤细胞, 从而产生抗肿瘤作用^[41]。

0.8~100 mg/L 女贞子粗多糖与小鼠黑色素瘤 B16BL6 细胞一起培养 24 h, 虽然不影响 B16BL6 细胞生长, 但浓度相关地提高细胞群集数, 减少每一群集的细胞数, 即抑制黑色素瘤细胞间的黏附性, 也浓度相关地抑制 B16BL6 细胞表达 E-钙黏素和与基质间的黏附性。由于肿瘤细胞的黏附能力被女贞子多糖抑制, 破坏了肿瘤细胞的信号沟通和整体性, 使肿瘤细胞对外界的反应能力下降, 利于药物或机体发挥抗肿瘤作用^[42]。

熊果酸、齐墩果酸^[43-44]和红景天苷、酪醇^[45-46]也是女贞子抗性器官肿瘤、白血病和皮肤癌的活性成分。

3 免疫调节

3.1 提高非特异性免疫

给幼年 and 成年小鼠 ig 不同炮制品女贞子水煎剂和醇提取物都能增加免疫器官脾脏、胸腺和腹腔淋巴结质量^[3, 8-9, 47], 对抗免疫抑制剂强的松龙引起的免疫器官萎缩^[47]。女贞子醇提取物及其活性成分齐墩果酸均能对抗环磷酰胺致白细胞数下降^[3, 48-50]。吴喜凤等^[51]给小鼠 ig 女贞子 75%乙醇提取物 20、40、80 mg/kg 提高正常小鼠胸腺、脾脏指数和体质量不明显, 但剂量相关地对抗环磷酰胺降低小鼠胸腺、脾脏指数和体质量。上述女贞子提取物也能提高正常小鼠的网状内皮系统的吞噬功能, 对抗环磷酰胺所致的网状内皮系统吞噬功能低下^[3, 47-51]。女贞子水煎剂经陶瓷微滤膜分离的滤液可进一步提高小鼠网状内皮系统的碳粒廓清功能和腹腔巨噬细胞的吞噬鸡红细胞功能^[52]。含 0.5%和 1%女贞子粉的鸡饲料均能提高肉仔鸡^[53]和蛋雏鸡^[54]胸腺、脾脏和法氏囊指数, 并提高仔鸡血清中的溶菌酶活力和补体 C3、C4 水平以及促进动物生长, 其中酒蒸女贞子粉作用最强^[55]。猪饲料中添加女贞子粉或女贞子的超临界 CO₂ 萃取物也能提高断奶仔猪的脾脏指数和 C3 水平^[56]。

给荷 S180 实体瘤小鼠 ig 女贞子粗多糖 1、2、4 g/kg, 可剂量相关地提高荷瘤小鼠的单核巨噬细胞吞噬活性, 及荷瘤和正常小鼠的天然杀伤细胞活性^[29, 57]。女贞子多糖也能增加小鼠脾脏质量^[58]。女贞子中提取得到的 α 构型红景天苷 (1~50 μg/L) 质量浓度相关地提高正常小鼠天然杀伤细胞活性, 与白介素-2 (IL-2) 联用可协同增强正常小鼠天然

杀伤细胞活性, 对抗环磷酰胺或地塞米松引起的天然杀伤细胞活性低下^[59]。红景天苷 80、160、320 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能, 增强脂多糖/ γ -干扰素刺激巨噬细胞增殖和吞噬功能活性, 红景天苷增强静息态和活化态巨噬细胞吞噬功能可能与促进巨噬细胞分泌一氧化氮有关。红景天苷也能通过抑制巨噬细胞内活性氧生成, 保护巨噬细胞免遭蛋白抑制剂放线菌酮 (cycloheximide) 诱导凋亡^[60]。红景天苷还可通过刺激骨髓抑制贫血小鼠的造血祖细胞的增殖, 增加骨髓有核细胞数目, 减少凋亡和加速骨髓 G_0/G_1 期细胞向 S 期、 G_2/M 期细胞转化, 提升骨髓抑制贫血小鼠外周血红细胞、白细胞和血小板数^[61-62]。除女贞子多糖、红景天苷外, 齐墩果酸和熊果酸也是女贞子提高非特异性免疫功能的活性成分^[23]。

3.2 提高体液免疫

给小鼠 ig 女贞子水煎物 12.5、25 g/kg, 可促进异种红细胞免疫小鼠血清溶血素抗体形成^[8-9,47], 不仅升高正常小鼠血清 IgG 水平, 也对抗强的松龙或环磷酰胺所致的血清 IgG 抗体减少^[9,47]。含 0.5% 或 1% 女贞子粉, 或 0.1% 女贞子超临界 CO_2 萃取物饲料均能提高肉仔鸡和断奶仔猪血清免疫球蛋白 IgM、IgG 和 IgA 水平, 其中酒蒸女贞子粉作用最强^[53-56], 提高蛋雏鸡^[54]、仔鸡^[63]、产蛋母鸡^[64]和产蛋后期蛋鸡^[65]疫苗免疫刺激后的血清抗新城疫病毒抗体效价, 也能通过喂饲产蛋母鸡提高子代仔鸡血清抗新城疫病毒抗体效价^[66]。提示女贞子可通过母体将提高的体液免疫功能传递给子代。

齐墩果酸和熊果酸可能是女贞子提高体液免疫功能的活性成分^[23]。女贞子多糖可能也是其活性成分, 因为女贞子多糖促进裸鼠脾脏 B 淋巴细胞^[22]和荷瘤小鼠 B 淋巴细胞增殖^[57]。而红景天苷具有佐剂样免疫活性, 促进卵白蛋白诱导小鼠脾脏细胞增殖, 产生更多的 IL-2 和 IL-4、 γ -干扰素、IgG、IgG1、和 IgG2b 抗体水平以及提高 CD4+、CD8+ 亚型淋巴细胞百分率, 既提高体液免疫也提高细胞免疫^[67]。

3.3 提高细胞免疫

女贞子水提物和水-醇提取物在体外增强亚适量植物凝集素、刀豆蛋白 A 或美洲商陆丝裂原引起的小鼠、正常人和肿瘤病人的淋巴细胞增殖反应, 但女贞子本身无或仅有弱的丝裂原作用^[68-71]。女贞子水提物还能对抗肿瘤病人单个核细胞抑制植物凝集素或刀豆蛋白 A 诱导正常人单个核细胞增殖, 证

明女贞子也能消除抑制性 T 细胞的活性, 即对抗肿瘤病人抑制性 T 细胞在混合淋巴细胞培养中对正常人淋巴细胞增殖的抑制作用^[69-70]。整体实验发现: 0.5% 和 1% 女贞子粉或水提物饲料明显刺激仔鸡^[63,72]、蛋雏鸡^[54]、受热应激的产蛋母鸡^[64]和产蛋后期蛋鸡^[65]的外周血和脾脏淋巴细胞增殖, 也增强刀豆蛋白 A 诱导淋巴细胞增殖反应。小鼠整体实验发现 ig 不同炮制品女贞子水提物 12.5、25 g/kg 连续 7 d^[8]和女贞子 75% 醇提物^[51]均能促进植物凝集素或刀豆蛋白 A 诱导外周血或脾脏淋巴细胞增殖, 其中酒蒸品女贞子的促进增殖作用最强。ig 女贞子 75% 醇提物 20、40、80 mg/kg 还剂量相关性提高刀豆蛋白 A 诱导被环磷酰胺抑制的脾脏淋巴细胞增殖^[51]。

体外试验表明女贞子 70% 醇提液在 1:1 000 体积分数时提高正常人淋巴细胞活性玫瑰花结形成细胞百分率和促进经胰酶处理后低下的活性玫瑰花结形成细胞百分率的恢复, 但不能对抗氢化可的松对活性玫瑰花结形成细胞百分率的抑制^[71]。

用女贞子水提物 10 mg/L 体外处理正常人或肿瘤病人的外周血单个核细胞, 均能增强异种 (人) 单个核细胞在免疫功能低下大鼠的局部移植物抗宿主反应 3~4 倍: 正常人单个核细胞局部移植物抗宿主反应的皮肤结节体积为 $(82 \pm 41) \text{ mm}^3$, 而肿瘤患者单个核细胞引起的结节体积为 $(32 \pm 36) \text{ mm}^3$, 明显减小。经女贞子处理后恢复正常, 结节体积为 $(118 \pm 105) \text{ mm}^3$, 而正常人单个核细胞经女贞子处理后结节体积也明显增大, 为 $(242 \pm 148) \text{ mm}^3$, 即女贞子水提物能提高肿瘤病人和正常人效应性 T 细胞功能^[68,70]。ig 女贞子水煎剂增强绵羊红细胞^[9]和二硝基氟苯^[52]诱导小鼠迟发型变态反应性肿胀, 也证明女贞子可提高免疫功能。

给蛋雏鸡喂含 0.5% 或 1% 女贞子粉饲料, 明显提高小鸡血清肿瘤坏死因子含量^[54]。武姗姗等^[73]报道女贞子能诱导小鼠巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子。女贞子水煎剂体积分数在 1:1 000 对刀豆蛋白 A 诱导的正常小鼠脾脏淋巴细胞产生 IL-2 无明显影响, 但对抗环磷酰胺抑制 IL-2 生成, 对抗硫唑嘌呤促进 IL-2 生成的超常反应, 对异常的 IL-2 生成表现出双向调节作用^[74]。女贞子水煎剂体积分数在 1:1 280~1:40 时诱导小鼠巨噬细胞产生 IL-1, 在 1:160 时诱导作用达到最高 (刺激指数为 3.4)。女贞子甲醇提取物也有诱导作用, 但较水煎剂弱^[75]。给仔鸡喂含 0.5%、1% 女贞子粉或酒蒸女贞子粉的

饲料均能提高血清 IL-2 含量,其中也是酒蒸女贞子粉促进 IL-2 产生的作用最强^[55]。IL-1 在体内是通过促使辅助性 T 细胞释放 IL-2 来放大和调节免疫反应。而 IL-2 是 T 细胞和 B 细胞生长因子,能增加天然杀伤细胞和单核细胞的细胞毒作用,激活淋巴细胞使其成为淋巴因子激活的杀伤细胞,因此女贞子是通过对抗抑制性 T 细胞活性,增加 IL-1 生成,促进 IL-2 释放,提高机体免疫功能的。

女贞子多糖在 156~625 mg/L 对正常小鼠脾脏淋巴细胞、脾脏 T 细胞及裸鼠脾脏 B 细胞均有直接刺激增殖作用,且呈现明显的量效关系。巨噬细胞可增强女贞子多糖的刺激脾脏淋巴细胞增殖作用。但女贞子多糖几乎不刺激胸腺细胞增殖^[76]。提示女贞子多糖仅对外周成熟的 T 细胞有刺激增殖作用。

给小鼠 ig 女贞子多糖 1、2、4 g/kg 连续 14 d 可增强刀豆蛋白 A 刺激脾脏 T 淋巴细胞增殖^[29],注射 10、50 mg/kg 也增强刀豆蛋白 A 刺激小鼠脾脏淋巴细胞增殖,并能对抗环磷酸腺苷 S180 小鼠淋巴细胞增殖反应低下^[58]。给小鼠 ig 女贞子多糖 1、2、4 g/kg 连续 14 d,可促进荷 S180 实体瘤小鼠脾脏 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞增殖^[57]。女贞子多糖增强二硝基氟苯诱导小鼠迟发型变态反应性耳肿,也证明女贞子多糖可提高机体免疫功能^[58]。

红景天苷在剂量相关地抑制荷人胃腺癌小鼠肿瘤生长的同时,也剂量相关地提高荷瘤小鼠体质量和脾脏指数,促进刀豆蛋白 A 诱导脾脏淋巴细胞增殖和 IL-2 分泌^[35]。齐墩果酸和熊果酸也是女贞子提高细胞免疫的活性成分^[23]。

4 结语

女贞子对体液免疫、细胞免疫和非特异性免疫功能都有增强作用。女贞子的增强机体免疫作用无疑会增强其抗肿瘤活性和对抗抗肿瘤药物对机体免疫功能的抑制,与化疗药联用有望产生协同和互补作用。可是女贞子也有抗变态反应性炎症作用,表现出免疫抑制作用。加之其免疫增强作用,构成了免疫双向调节作用。如何解释这种矛盾的双向调节作用呢?用女贞子中可能既含有免疫抑制成分又含有免疫促进成分可以轻松解释。如女贞子多糖显示出的就是免疫增强作用,可是齐墩果酸和熊果酸既有免疫抑制作用和抗变态反应作用,又有免疫刺激作用和增强机体抗肿瘤作用,这又如何解释呢?临床上又该如何把握、如何正确应用呢?这是药理研究工作者今后应该解决的问题。

女贞子中含有丰富的齐墩果酸和熊果酸,而这两个有效成分已被国内外学者广泛和深入研究,发现二者不仅不良反应低,而且具有广泛的生物活性。女贞子中还含有丰富的红景天苷及其苷元酪醇和羟基酪醇,含量与红景天相当。酪醇和羟基酪醇又是人们十分推崇的葡萄酒、橄榄油中的活性成分。畜禽饲养研究肯定了女贞子抗病和促进生长作用。

参考文献

- [1] 程敏,胡正海.女贞子的生物学和化学成分研究进展[J].中草药,2010,41(7):1219-1221.
- [2] 毛春芹,陆兔林,高士英.女贞子不同炮制品抗炎抑菌作用研究[J].中成药,1996,18(7):17-18.
- [3] 周爱香,富杭育,沈鸿,等.女贞子不同炮制品药理作用的比较[J].中药材,1993,16(8):25-29.
- [4] 戴岳,杭秉茜,孟庆玉,等.女贞子的抗炎作用[J].中国中药杂志,1989,14(7):431-433.
- [5] 戴岳,杭秉茜,孟庆玉.女贞子对变态反应的抑制作用[J].中国药科大学学报,1989,20(4):212-215.
- [6] 傅乃武,黄磊,全兰萍,等.丹参女贞子对抗 HpD 光氧化作用的研究[J].中华肿瘤杂志,1987,9(5):341.
- [7] An H J, Jeong H J, Um J Y, et al. *Fructus Ligustrum Lucidi* inhibits inflammatory mediator release through inhibition of nuclear factor- κ B in mouse peritoneal macrophages [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(9): 1279-1285.
- [8] 范秦鹤,朱爱华,吕兰熏,等.女贞子不同炮制品免疫作用比较[J].陕西中医学院学报,1999,22(2):34-35.
- [9] 戴岳,杭秉茜,李佩珍.女贞子煎剂对小鼠免疫系统的作用[J].中国药科大学学报,1987,18(4):301-304.
- [10] 张明发,沈雅琴.齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应[J].抗感染药学,2011,8(4):235-240.
- [11] 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.
- [12] Guan S, Feng H H, Song B, et al. Salidroside attenuates LPS-induced pro-inflammatory cytokine responses and improves survival in murine endotoxemia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2194-2199.
- [13] de la Puerta R, Martinez-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. Effect of minor components of virgin olive oil on topical anti-inflammatory assays [J]. *Z Naturforsch*, 2000, 55(9/10): 814-819.
- [14] Ju H Y, Chen S C, Wu K J, et al. Antioxidant phenolic profile from ethyl acetate fraction of *Fructus Ligustrum Lucidi* with protection against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 50(3/4): 492-502.
- [15] 王芳,邬树伟.羟基酪醇的作用机制及研究进展[J].

- 食品工业科技, 2010, 31(8): 358-359.
- [16] 基础部微生物教研组. 中药对免疫细胞及其功能的作用 I. 免疫特异玫瑰花方法(RFC)的探讨及中药对抗原结合细胞的作用 [J]. 北京医学院学报, 1978(3): 156-166.
- [17] 谢仁敖, 麻柔, 廖军鲜. 补脾肾中药对小鼠红细胞造血作用探讨 [J]. 中药通报, 1983, 8(6): 35-38.
- [18] 金中初, 钱晶. 15种中药蔬菜化学品对SOS反应的抑制作用 [J]. 中华预防医学杂志, 1994, 28(3): 147-150.
- [19] 王郑选, 高碧珍, 许碧玉, 等. 果蝇试验检测女贞子抗诱变效应的研究 [J]. 福建中医药, 1991, 22(3): 50-51.
- [20] Wong B Y, Lau B H, Tadi P P, *et al.* Chinese medicinal herbs modulate mutagenesis, DNA binding and metabolism of aflatoxin B1 [J]. *Mutat Res*, 1992, 279(3): 209-216.
- [21] Niikawa M, Hayashi H, Sato T, *et al.* Isolation of substances from glossy privet (*Ligustrum lucidum* Ait.) inhibiting the mutagenicity of benzo[a]pyrene in bacteria [J]. *Mutat Res*, 1993, 319(1): 1-9.
- [22] 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 [J]. 中国药科大学学报, 1987, 18(3): 222-224.
- [23] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [24] Nagy M, Krizkova L, Mucaji P, *et al.* Antimutagenic activity and radical scavenging activity of water infusions and phenolics from *Ligustrum* plants leaves [J]. *Molecules*, 2009, 14(1): 509-518.
- [25] Fabiani R, Rosignoli P, de Bartolomeo A, *et al.* Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells [J]. *J Nutr*, 2008, 138(8): 1411-1416.
- [26] 向敏, 顾振纶, 梁中琴, 等. 女贞子提取物的体内抗肿瘤作用 [J]. 江苏药学与临床研究, 2002, 10(1): 13-15.
- [27] 吴勃岩, 高明, 徐绍娜. 女贞子有效成分齐墩果酸对S180荷瘤小鼠抑瘤作用及存活时间的影响 [J]. 中医药信息, 2010, 27(1): 37-38.
- [28] Dominic Y A, Subbaiyan M. Studies on macromolecular alterations in tumor-bearing rats treated with oleanolic acid and oleanolic acetate [J]. *Med Sci Res*, 1993, 21: 319-321.
- [29] 李璘, 邱蓉丽, 程革, 等. 女贞子多糖抗肿瘤作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(12): 1619-1622.
- [30] Sun C, Wang Z, Zheng Q, *et al.* Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 355-363.
- [31] 何志鹏, 张春军, 韩婷. 女贞子与紫珠叶联合用药在体外肿瘤细胞增殖抑制作用研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(2): 8-9.
- [32] Zhang J F, He M L, Qi D, *et al.* Aqueous extracts of *Fructus Ligustri Lucidi* enhance the sensitivity of human colorectal carcinoma DLD-1 cells to doxorubicin-induced apoptosis via Tbx3 suppression [J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 10(1): 85-91.
- [33] 高福君. 女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 139-142.
- [34] 解方为, 欧阳学农, 蒋明德. 红景天苷对人肝癌细胞c-myc表达的逆转作用 [J]. 西南国防医药, 2006, 16(2): 130-131.
- [35] 覃华, 杜小燕, 韩燕, 等. 红景天苷对荷瘤小鼠抗肿瘤活性和免疫功能的研究 [J]. 科学技术与工程, 2011, 11(28): 6811-6814.
- [36] 薛丽君, 金中初. 酪醇诱导肝癌细胞NQO-1酶基因表达增加及细胞增殖的抑制 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(8): 5-9.
- [37] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用 [M]. 第1卷. 北京: 学苑出版社, 1997: 724-748.
- [38] Rittenhouse J R, Lui P D, Lau B H. Chinese medicinal herbs reverse macrophage suppression induced by urological tumors [J]. *J Urol*, 1991, 146(2): 486-490.
- [39] 陈波, 盛玉文. 熊果酸对膀胱癌5637细胞的作用研究 [J]. 中国医学工程, 2011, 19(5): 44-46.
- [40] 张鹏霞, 赵蕾, 王昭, 等. 女贞子血清药理对HeLa细胞凋亡的影响 [J]. 肿瘤, 2006, 26(12): 1136-1140.
- [41] 李璘, 邱蓉丽, 乐巍, 等. 女贞子多糖对淋巴瘤细胞膜抗原性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(10): 1350-1353.
- [42] 李璘, 邱蓉丽, 程革, 等. 女贞子多糖对黑色素瘤细胞粘附能力的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(10): 1367-1369.
- [43] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗性器官和呼吸系肿瘤作用 [J]. 中国性科学, 2011, 20(12): 15-18, 28.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌和白血病作用 [J]. 抗感染药理学, 2012(9): 177-181.
- [45] Hu X, Zhang X, Qiu S, *et al.* Salidroside induces cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1): 62-67.
- [46] 张淑芹, 孙非, 刘志屹, 等. 高山红景天苷抑制白血病细胞生长的实验研究 [J]. 吉林中医药, 1999, 19(4): 56.
- [47] 丁安伟, 王苏玲, 孔令东, 等. 二至丸及其处方炮制品的药理作用研究 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(9): 531-534.
- [48] 孙燕, 张友会, 余桂清, 等. 中医扶正治则在肿瘤治疗中的作用 [J]. 中华医学杂志, 1981, 61(2): 97-101.
- [49] 戴培兴, 陈玲, 蓝树彬. 女贞子中的升白细胞有效成分的实验研究 [J]. 中成药研究, 1982(1): 42-43.
- [50] 范秦鹤, 侯雅玲, 朱爱华, 等. 女贞子不同炮制品升高白细胞耐缺氧作用及毒性比较 [J]. 西北药学杂志, 2004, 19(1): 20-21.

- [51] 吴喜凤, 韩淑英, 朱丽莎, 等. 女贞子提取物对小鼠免疫功能的影响 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10(3): 303-304.
- [52] 欧阳勇. 女贞子膜分离提取物对实验动物免疫功能影响研究 [J]. 数理医药学杂志, 2008, 21(6): 710-711.
- [53] 刘 佳, 单安山, 徐良梅, 等. 饲料中添加女贞子原粉对 AA 肉鸡生产性能和免疫功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2009, 40(12): 71-75.
- [54] 石莉莎, 单安山, 张 玮, 等. 女贞子对蛋鸡育成期生长发育和免疫功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2009, 40(10): 79-84.
- [55] 李 杰, 田 博, 徐良梅, 等. 不同类型女贞子对 AA 肉鸡生产性能及免疫功能的影响 [J]. 动物保健, 2011, 47(23): 58-62.
- [56] 侯 磊, 单安山, 李建平, 等. 女贞子粉及其萃取物对断奶仔猪生产性能和免疫功能的影响 [J]. 中国饲料, 2011, (9): 25-27.
- [57] 李 璘, 邱蓉丽, 周长慧, 等. 女贞子多糖对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(6): 388-390.
- [58] 于鲁钢, 郝丽敏, 杨 明. 女贞子多糖的提取及对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药理学杂志, 1992, 27(1): 26-27.
- [59] 蔡 溱, 石力夫, 沈 茜, 等. 对羟基苯乙醇- α -D-葡萄糖苷对小鼠天然杀伤细胞的体外影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1998, 12(3): 207-209.
- [60] 叶莎莎, 曾耀英, 尹乐乐. 红景天苷对小鼠腹腔巨噬细胞体外增殖、凋亡、吞噬、ROS 和 NO 产生的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(3): 237-241.
- [61] 张新胜, 王雁北, 祝彼得, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠造血祖细胞增殖的影响 [J]. 四川动物, 2008, 27(5): 926-928.
- [62] 张新胜, 祝彼得, 黄晓芹, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞周期和凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2005, 36(6): 820-823.
- [63] Ma D, Li Q, Du J, *et al.* Influence of mannan oligosaccharide, *Ligustrum lucidum* and *Schisandra chinensis* on parameters of antioxidative and immunological status of broilers [J]. *Arch Anim Nutr*, 2006, 60(6): 467-476.
- [64] Ma D, Shan A, Chen Z, *et al.* Effect of *Ligustrum lucidum* and *Schisandra chinensis* on the egg production, antioxidant status and immunity of laying hens during heat stress [J]. *Arch Anim Nutr*, 2005, 59(6): 439-447.
- [65] 张瑞霜, 徐良梅, 单安山, 等. 女贞子粉对产蛋后期蛋鸡生产性能、免疫功能和血清生化指标的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(3): 8-12.
- [66] 王安祺, 单安山, 陈 鹏. 日粮中女贞子提取物对母鸡生产性能和子代新城疫抗体效价的影响 [J]. 饲料工业, 2008, 29(22): 1-3.
- [67] Guan S, He J, Guo W, *et al.* Adjuvant effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(4): 738-743.
- [68] Sun Y, Hersh E M, Talpaz M, *et al.* Immune restoration and/or augmentation of local graft versus host reaction by traditional Chinese medicinal herbs [J]. *Cancer*, 1983, 52(1): 70-73.
- [69] Sun Y, Hersh E M, Lee S L, *et al.* Preliminary observations on the effects of the Chinese medicinal herbs *Astragalus membranaceus* and *Ligustrum lucidum* on lymphocyte blastogenic responses [J]. *J Biol Response Mod*, 1983, 2(3): 227-237.
- [70] 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 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1983, 3(4): 211-216.
- [71] 冯作化, 范秀容. 女贞子、刺五加对 T 细胞促进作用的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1986, 2(2): 88-91.
- [72] Ma D, Shan A, Li J, *et al.* Influence of an aqueous extract of *Ligustrum lucidum* and an ethanol extract of *Schisandra chinensis* on parameters of antioxidative metabolism and spleen lymphocyte proliferation of broilers [J]. *Arch Anim Nutr*, 2009, 63(1): 66-74.
- [73] 武姗姗, 贾凤兰, 鲁芳芳, 等. 中药女贞子对小鼠肿瘤坏死因子的体内诱导作用 [J]. 传染病信息, 1994, 7(1): 32.
- [74] 熊晓玲, 李 文. 部分扶正固本中药对小鼠脾细胞 IL-2 产生的双向调节作用 [J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1991, 3(4): 37-40.
- [75] 张凤肖, 王蕙芬. 五加皮、女贞子体外诱生小鼠腹腔 M ϕ IL-1 作用的研究 [J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1989, 1(6): 32-35.
- [76] 马学清, 周 勇, 严宣佐, 等. 女贞子多糖免疫增强作用的体外实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1996, 12(2): 101-103.
- [77] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗微生物和原虫药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(3): 153-156.
- [78] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗糖尿病药理 [J]. 上海医药, 2010, 31(8): 347-350.
- [79] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的保肝药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.