

## 枸杞多糖治疗脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展

孙婷婷<sup>1</sup>, 马 聰<sup>2\*</sup>, 孙福磊<sup>3</sup>, 侯静思<sup>4</sup>, 丁宏举<sup>5</sup>

1. 青岛市胶州中心医院 手术室, 山东 青岛 266300
2. 青岛市胶州中心医院 神经内科, 山东 青岛 266300
3. 青岛市胶州中心医院 康复医学科, 山东 青岛 266300
4. 青岛市胶州中心医院 护理部, 山东 青岛 266300
5. 青岛市胶州中心医院 神经介入科, 山东 青岛 266300

**摘要:** 脑缺血再灌注损伤与氧化应激过度、炎症反应活化、神经细胞凋亡、血脑屏障受损等机制有关, 临床治疗仍以溶栓、抗血小板和神经保护药物为主。枸杞多糖是枸杞中主要活性成分, 具有显著的药理作用, 可通过抑制神经细胞凋亡、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、促进神经元存活、改善线粒体功能、保护血脑屏障结构和功能减轻脑缺血再灌注损伤。总结了枸杞多糖治疗脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展, 为枸杞多糖的临床应用提供参考。

**关键词:** 枸杞多糖; 脑缺血再灌注损伤; 神经细胞凋亡; 氧化应激反应; 炎症反应; 神经元存活; 线粒体功能; 血脑屏障

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3231-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.043

## Research progress on pharmacological effects of *Lycium barbarum* polysaccharides in treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury

SUN Tingting<sup>1</sup>, MA Cong<sup>2</sup>, SUN Fulei<sup>3</sup>, HOU Jingsi<sup>4</sup>, DING Hongju<sup>5</sup>

1. Operating Room, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, China
2. Department of Neurology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, China
3. Department of Rehabilitation Medicine, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, China
4. Nursing Department, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, China
5. Department of Neurointervention, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, China

**Abstract:** Cerebral ischemia-reperfusion injury is associated with mechanisms such as excessive oxidative stress, activation of inflammatory responses, neuronal apoptosis, and damage to the blood-brain barrier. Clinical treatment primarily focuses on thrombolytic agents, antiplatelet drugs, and neuroprotective medications. *Lycium barbarum* polysaccharides are the main active ingredients in *Lycium barbarum* and have significant pharmacological effects. *Lycium barbarum* polysaccharides can alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis, reducing oxidative stress response, alleviating inflammatory response, promoting neuronal survival, improving mitochondrial function, and protecting blood-brain barrier structure and function. This article summarizes the pharmacological research progress of *Lycium barbarum* polysaccharides in treating cerebral ischemia-reperfusion injury, providing reference for the clinical application of *Lycium barbarum* polysaccharides.

**Key words:** *Lycium barbarum* polysaccharides; cerebral ischemia-reperfusion injury; neuronal apoptosis; oxidative stress response; inflammatory response; neuronal survival; mitochondrial function; blood-brain barrier

脑缺血再灌注损伤临床表现为急性偏瘫、语言障碍、意识障碍和认知下降, 与氧化应激过度、炎症反应活化、神经细胞凋亡、血脑屏障受损等机制

有关, 可造成脑组织进一步损伤<sup>[1]</sup>。当前研究聚焦于抗氧化、抗炎、神经保护策略, 但临床治疗仍以溶栓、抗血小板和神经保护药物为主, 疗效受限,

收稿日期: 2025-10-24

基金项目: 青岛市医药科研指导计划(2020-WJZD121)

作者简介: 孙婷婷(1989—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为手术护理。E-mail: m15092259272@163.com

\*通信作者: 马 聰(1987—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为脑血管病。E-mail: 592945820@qq.com

且仍面临时间窗限制、血脑屏障阻碍、多通路复杂性和再灌注损伤等治疗困境，干预难度较大<sup>[2]</sup>。枸杞多糖是枸杞中主要活性成分，属于水溶性多糖复合物，具有显著的抗氧化、抗炎、抗凋亡、免疫调节、神经保护、抗衰老、抗肿瘤作用，临床用于疲劳、衰老、糖尿病、肿瘤、神经退行性病变等多种疾病的治疗<sup>[3]</sup>。枸杞多糖可通过抑制神经细胞凋亡、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、促进神经元存活、改善线粒体功能、保护血脑屏障结构和功能减轻脑缺血再灌注损伤。本文总结了枸杞多糖治疗脑缺血再灌注损伤的药理作用研究进展，为枸杞多糖的临床应用提供参考。

## 1 抑制神经细胞凋亡

### 1.1 抑制线粒体凋亡通路

脑缺血再灌注过程中，线粒体膜电位丧失、细胞色素 C 释放、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白失衡可激活凋亡小体，促进神经元凋亡，加重脑组织损伤和功能障碍<sup>[4]</sup>。Wang 等<sup>[5]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预线栓法阻塞大脑中动脉建立的脑缺血再灌注损伤小鼠 7 d 的研究中，枸杞多糖可抑制线粒体凋亡通路，提升抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平，降低促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达，减少线粒体细胞色素 C 向胞质逸出，抑制半胱天冬酶 (Caspase)-9 和 Caspase-3 的激活，减少多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (PARP-1) cleavage，阻止 DNA 断裂和细胞凋亡，显著减轻小鼠脑缺血再灌注损伤，表现为梗死体积缩小、神经功能改善、神经元凋亡减少、凋亡相关蛋白表达正常化。李杏英等<sup>[6]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预 Longa 法建立大脑中动脉栓塞建立脑缺血再灌注损伤小鼠 7 d 的研究中，枸杞多糖可调控 Bcl-2/Bax 平衡，减少神经元过度凋亡，缩小脑梗死体积，发挥神经保护作用。王腾飞<sup>[7]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 枸杞多糖干预线栓法建立大脑中动脉阻塞脑缺血再灌注小鼠 7 d 的研究中，枸杞多糖可抑制线粒体介导的细胞凋亡通路，抑制 Bax 表达、促进 Bcl-2 表达，稳定线粒体膜电位，减少膜通透性转变孔开放，减少凋亡体形成，阻断 Caspase-9 激活，降低 Caspase-3 活性，减少 PARP-1 切割，从而抑制 DNA 断裂和细胞凋亡，显著降低神经凋亡，缩小脑梗死面积。吴彩霞等<sup>[8]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预线栓法阻塞左侧大脑中动脉建立脑缺血再灌注损伤小鼠 7 d 的研究中，枸杞多糖可多靶点调节凋亡

信号通路，抑制 Caspase-3 蛋白酶活性，阻断凋亡执行阶段，下调促凋亡蛋白 Bax 表达，上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，恢复凋亡调控平衡，减轻神经元形态结构损伤，抑制细胞过度凋亡。

### 1.2 激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路

脑缺血再灌注中，PI3K/Akt/mTOR 通路活性下降削弱细胞存活信号，促进凋亡相关蛋白表达上调，从而加剧神经元凋亡和脑组织损伤<sup>[9]</sup>。Yu 等<sup>[10]</sup>使用 15、30、60 μg/mL 枸杞多糖干预氧糖剥夺/复氧原代培养 C57BL/6 小鼠胚胎海马神经元 24 h 的研究中，枸杞多糖可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 水平，下调 cleaved Caspase-3/Caspase-3 水平，抑制氧糖剥夺/复氧诱导的细胞凋亡和过度自噬，从而保护海马神经元。祝小云<sup>[11]</sup>使用 10、20、40 mg/kg 枸杞多糖 ig 给予线栓法建立大脑中动脉闭塞小鼠 7 d 的研究中，枸杞多糖可通过激活 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β) 信号通路促进 Akt 磷酸化，抑制 GSK-3β 活性，上调抗凋亡蛋白髓细胞白血病-1 的表达，抑制神经元凋亡，发挥脑保护作用，降低 Bederson 评分，延长转棒掉落时间，减少热甩尾潜伏期，增加自主活动次数。

### 1.3 抑制 PARP-1 的过度活化

脑缺血再灌注中，PARP-1 过度活化消耗 NAD<sup>+</sup> 和 ATP，诱导能量耗竭，并促进凋亡信号，导致神经元凋亡加剧和脑组织损伤<sup>[12]</sup>。周茹等<sup>[13]</sup>使用 10、20、40 mg/L 枸杞多糖干预原代培养的新生大鼠海马神经元氧糖剥夺/复氧损伤 24 h 的研究中，枸杞多糖可通过抑制 PARP-1 的过度活化防止 NAD<sup>+</sup> 的耗竭，抑制细胞凋亡诱导因子和内切酶 G 从线粒体向细胞核的易位，最终阻断了这条不依赖于 Caspase 的凋亡通路，显著降低神经元凋亡率，改善凋亡细胞的形态学特征，对氧糖剥夺再灌注损伤的海马神经元发挥保护作用。

### 1.4 调控内质网应激凋亡通路

脑缺血再灌注中，内质网应激激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)、肌醇需求酶 1 (IRE1) 和激活转录因子 6 (ATF6) 信号，诱导 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 和 Caspase-12 表达升高，触发神经元凋亡，加重脑组织损伤和功能障碍<sup>[14]</sup>。王昕等<sup>[15]</sup>使用 15、30、60 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预线栓法阻塞大脑中动脉建立脑缺血再灌注大鼠 3 d 的研究中，

枸杞多糖可调控内质网应激凋亡通路, 减轻脑水肿、抑制 Caspase-12 mRNA 和蛋白表达, 抑制神经元凋亡, 降低神经行为学评分。

### 1.5 上调 miR-133a-3p 的表达

脑缺血再灌注中, miR-133a-3p 表达下降可解除对凋亡相关基因的抑制, 增强神经元凋亡信号, 促进细胞死亡和脑组织损伤<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>使用 50、100、500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  枸杞多糖干预氧糖剥夺/再灌注小鼠脑中分离原代神经干细胞 72 h 的研究中, 枸杞多糖可通过促进神经干细胞来源的细胞外囊泡的生物合成增加 miR-133a-3p 的富集和传递, 激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) /mTOR 通路, 逆转神经元型一氧化氮合酶 (nNOS)、Bcl-2 相关死亡促进因子、细胞色素 C 和 cleaved Caspase-3 的过度表达, 抑制缺血诱导的自噬过度激活, 发挥神经保护、抗炎和抗凋亡作用, 缩小脑梗死体积, 改善神经功能评分和脑血流, 促进卒中后的神经功能恢复。

## 2 减轻氧化应激反应

### 2.1 上调溶质载体家族 7 成员 11/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (SLC7A11/GPX4) 通路关键蛋白

SLC7A11/GPX4 通路功能受损会降低谷胱甘肽合成和脂质过氧化清除能力, 加剧氧化应激, 促进神经元死亡和脑组织损伤<sup>[18]</sup>。邱政皓等<sup>[19]</sup>使用 25  $\text{mg}/\text{kg}$  枸杞多糖 ig 干预大脑中动脉栓塞建立脑缺血再灌注小鼠 4 周的研究中, 枸杞多糖可通过上调 SLC7A11/GPX4 通路关键蛋白 (如 SLC7A11、GPX4) 的表达提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 的水平, 降低丙二醛 (MDA) 和  $\text{Fe}^{2+}$  水平, 增强抗氧化能力, 抑制脂质过氧化和铁离子积累, 减轻神经细胞损伤。

### 2.2 激活 Keap1-核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路

在脑缺血再灌注过程中, 氧化应激升高导致 Keap1 抑制减弱, Nrf2 从细胞质转位至细胞核, 启动 HO-1 和其他抗氧化酶基因表达, 增强活性氧 (ROS) 清除能力, 抑制脂质过氧化和细胞凋亡, 从而减轻神经元损伤和脑组织功能障碍<sup>[20]</sup>。吴巍<sup>[21]</sup>使用 40  $\text{mg}/\text{kg}$  枸杞多糖 ig 干预线栓法阻断大脑中动脉制备局灶性脑缺血小鼠 7 d 的研究中, 枸杞多糖可通过激活 Keap1-Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化能力, 减轻氧化应激损伤, 降低 ROS 水平, 增加缺血侧大脑皮层血流灌注量和大脑皮层脑电活动总功率, 降低神经功能缺陷评分。

### 2.3 下调 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 表达

脑缺血再灌注中, NOX4 的表达升高, 促进 ROS 过量生成, 增强氧化应激反应, 诱导神经元凋亡, 并加重脑组织损伤<sup>[22]</sup>。葛建彬等<sup>[23]</sup>使用 25、50、100  $\text{mg}/\text{kg}$  枸杞多糖 ip 干预短暂性大脑中动脉阻塞小鼠 7 d 的研究中, 枸杞多糖可通过下调 NOX4 表达抑制 ROS 过度生成, 增强 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 减少脂质过氧化产物 MDA 水平, 缓解氧化应激损伤。申志远等<sup>[24]</sup>使用 30、60、120  $\text{mg}/\text{L}$  枸杞多糖干预氯化钴结合低糖培养基处理 PC12 细胞 4 h 的研究中, 枸杞多糖可增强 SOD 活性、清除氧自由基, 降低乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 剂量相关提高膜电位, 稳定线粒体膜电位, 发挥神经保护作用。

## 3 减轻炎症反应

### 3.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) 通路激活

脑缺血再灌注中, TLR4 活化启动 NF- $\kappa$ B 信号, 促进炎性因子表达和免疫细胞募集, 增强神经炎症反应, 导致脑组织损伤<sup>[25]</sup>。Zhao 等<sup>[26]</sup>使用 10、20、40  $\text{mg}/\text{L}$  枸杞多糖干预氧糖剥夺/复氧原代培养新生 SD 大鼠海马神经元 24 h 的研究中, 枸杞多糖可抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路激活, 上调核因子- $\kappa$ B 抑制因子- $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) 表达, 进一步抑制 NF- $\kappa$ B 核转位, 减少白细胞介素 (IL)-6 等炎性因子释放, 减轻细胞的炎性损伤。朱利威等<sup>[27]</sup>使用 10、20、40  $\text{mg}/\text{kg}$  枸杞多糖干预 Rice-Vannucci 法建立的缺血缺氧性脑损伤新生大鼠 7 d 的研究中, 枸杞多糖可通过抑制 TLR4/信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 通路减少氧化应激和炎症反应, 降低 MDA、LDH 和炎性因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6) 的水平, 降低细胞凋亡, 保护脑组织。Mian 等<sup>[28]</sup>使用 100  $\text{mg}/\text{kg}$  枸杞多糖 ig 干预大脑中动脉阻塞建立的脑缺血再灌注损伤小鼠 14 d 的研究中, 枸杞多糖可下调 NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低血清炎性因子的水平, 恢复小鼠的运动功能, 改善学习和记忆功能。

### 3.2 抑制肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路激活

脑缺血再灌注中, TNF- $\alpha$  上调激活 NF- $\kappa$ B 信号, 诱导炎性介质的释放和免疫细胞募集, 强化神经炎症, 并加重神经元凋亡和脑组织损伤<sup>[29]</sup>。马琳等<sup>[30]</sup>使用 25、50、100  $\text{mg}/\text{L}$  枸杞多糖干预缺糖缺氧损伤 HT22 细胞 16 h 的研究中, 枸杞多糖可调控炎症 - 凋亡交叉通路 (TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Bcl-2/Bax) 抑制

TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路激活, 减少 I $\kappa$ B- $\alpha$  降解, 进而抑制下游 Caspase-9 介导的凋亡, 缓解神经元缺糖缺氧损伤。葛建彬等<sup>[31]</sup>使用 25、50、100 mg/kg 枸杞多糖 ip 干预大脑中动脉缺血再灌注损伤小鼠 7 d 的研究中, 枸杞多糖可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活减少下游炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ ) 的释放, 减轻脑缺血再灌注后的炎症反应、神经元凋亡和脑水肿。

### 3.3 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 信号通路

脑缺血再灌注中, PPAR $\gamma$  活性下降削弱其抗炎作用, 导致促炎因子过度表达和神经炎症增强, 促进神经元凋亡和脑组织损伤<sup>[32]</sup>。陈笛等<sup>[33]</sup>使用 100、200、300 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预大脑中动脉闭塞/再灌注模型大鼠 14 d 的研究中, 枸杞多糖可通过激活 PPAR $\gamma$  抑制其下游的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的过度活化, 降低了脑组织匀浆中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 $\beta$  的水平, 减少了活化的小胶质细胞/巨噬细胞 (CD44 阳性) 和星形胶质细胞 (GFAP 阳性) 的数量, 减轻神经组织的炎性损伤。

## 4 促进神经元存活

### 4.1 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

脑缺血再灌注中, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路受抑可削弱抗凋亡和神经保护机制, 增加神经元死亡, 并加重脑组织损伤<sup>[34]</sup>。赵奇<sup>[35]</sup>使用 25 mg/kg 枸杞多糖 ip 干预高血糖脑缺血再灌注损伤大鼠 4 周的研究中, 枸杞多糖可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 增加 Wnt3a 和  $\beta$ -catenin 表达, 促进 GSK-3 $\beta$  磷酸化, 抑制  $\beta$ -catenin 降解, 促进神经元存活, 调节星形胶质细胞活化, 上调胶原蛋白 (Collagen) IV、闭锁小带蛋白-1、闭锁蛋白、紧密连接蛋白-5 的表达, 保护血管基底膜和紧密连接, 减轻脑组织神经损伤。Zhao 等<sup>[36]</sup>使用 25 mg/kg 枸杞多糖 ip 干预链脲佐菌素诱导高血糖后行大脑中动脉栓塞大鼠 7 d 的研究中, 枸杞多糖可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路上调  $\beta$ -catenin 和 p-GSK-3 $\beta$  表达, 从而减轻神经损伤、减少梗死面积、提高细胞活力、抑制氧化应激。

### 4.2 激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2A 亚基 (NR2A) / Akt/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 存活通路

在脑缺血再灌注过程中, NMDA 受体 NR2A 亚基激活能够启动下游 Akt 信号, 促进 CREB 磷酸

化, 并上调 Bcl-2 等抗凋亡基因表达, 增强神经元存活和突触保护; 而当该通路活性下降时, 抗凋亡和神经保护信号减弱, 神经元凋亡增加, 导致脑组织损伤和功能障碍加重<sup>[37]</sup>。Shi 等<sup>[38]</sup>使用 100 mg/L 枸杞多糖干预氧糖剥夺模拟缺血原代皮层神经元 12 h 的研究中, 枸杞多糖可通过激活 NR2A/Akt/CREB 存活通路上调 NR2A、pAkt、pCREB 的表达, 促进神经元存活, 降低损伤神经元数量。

## 5 改善线粒体功能

脑缺血再灌注中, 线粒体膜电位丧失、能量生成下降, 同时融合-分裂动态失衡导致线粒体网络破坏, 加剧 ROS 积累和氧化应激, 促进神经元凋亡和脑组织损伤<sup>[39]</sup>。Liu 等<sup>[40]</sup>使用 25 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预糖尿病高血糖大脑中动脉栓塞大鼠 4 周的研究中, 枸杞多糖能够通过上调 Opa1 (促融合) 和抑制 Drp1 磷酸化 (抑分裂) 降低 p-Drp1/Drp1, 维持线粒体动态平衡, 减少固缩神经元数量, 缩小脑梗死体积, 降低神经功能缺损评分, 发挥神经保护作用。于凌云等<sup>[41]</sup>使用 50、100 mg/L 枸杞多糖干预大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系 (化学缺氧模型) 4 h 的研究中, 枸杞多糖可维持线粒体膜电位、降低细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度, 减轻钙依赖性酶激活导致的细胞损伤, 提高细胞存活率, 降低凋亡率。

## 6 保护血脑屏障结构和功能

脑缺血再灌注中, 血脑屏障通透性增加、紧密连接蛋白受损, 使炎症因子和有害物质易进入脑组织, 促进神经元凋亡和脑水肿, 加重脑组织损伤<sup>[42]</sup>。Zhao 等<sup>[43]</sup>使用 25 mg/kg 枸杞多糖 ip 干预链脲佐菌素诱导的大脑中动脉阻塞大鼠 4 周的研究中, 枸杞多糖可减轻内皮细胞肿胀、维持基底膜完整性、促进星形胶质细胞终足和血管的黏附、上调关键紧密连接蛋白 (闭锁小带蛋白-1、闭锁蛋白、紧密连接蛋白-5) 的表达, 从而降低血脑屏障通透性, 最终减轻脑水肿、神经细胞凋亡和梗死体积, 改善神经功能预后。Jiang 等<sup>[44]</sup>使用 50 mg/kg 枸杞多糖 ig 干预高血糖加重脑缺血再灌注损伤大鼠 4 周的研究中, 枸杞多糖可降低管壁厚度, 增加横截面面积、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和内皮型一氧化氮合酶的表达, 保护脑血管结构和血管反应性, 降低神经功能缺损、脑含水量、梗死体积、脑血管通透性、神经细胞死亡和凋亡。

## 7 结语

枸杞多糖在脑缺血再灌注研究中展现出多靶

点神经保护潜力，可以抑制神经细胞凋亡、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、促进神经元存活、改善线粒体功能、保护血脑屏障结构和功能。目前枸杞多糖用于脑缺血再灌注的治疗存在的主要问题包括枸杞多糖的生物利用度低、溶解度差、化学不稳定以及血脑屏障通透性有限。枸杞多糖用于脑缺血再灌注具体分子交互作用尚未完全阐明，机制不完全明确。枸杞多糖的剂量范围广，最佳治疗剂量、给药时间（预处理或后处理）和持续时间尚未统一。枸杞多糖长期使用或高剂量下的不良反应研究不足。相关研究的动物和细胞模型与人类脑梗死的病理生理存在差异。因此，针对上述不足，未来应开发新型递送系统（如纳米载体、脂质体）或对枸杞多糖进行化学修饰，以增强其稳定性、溶解度和血脑屏障通透性，提高其生物利用度。利用多组学技术（如转录组学、蛋白组学）全面解析枸杞多糖调控的信号网络。开展多中心、随机对照临床试验，确定枸杞多糖在脑梗死患者中的最佳剂量、给药途径（如口服、静脉注射）和治疗窗口（如急性期或恢复期）。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 杨帅, 李绪东, 钟镝, 等. 脑缺血再灌注损伤机制的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 10(6): 620-624.
- [2] 陈晓, 马彬, 戴璇, 等. 中药治疗脑缺血再灌注损伤的机制研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(9): 843-849.
- [3] 艾世凤, 杨月春, 潘明珠, 等. 枸杞多糖药理作用机制研究进展 [J]. 特种经济动植物, 2024, 27(9): 116-118.
- [4] 许秀洪, 吴春晓, 王娇, 等. 脑缺血/再灌注损伤细胞凋亡中 JNK 信号通路及抑制剂 SP600125 的作用 [J]. 医学综述, 2015, 21(9): 1554-1556.
- [5] Wang T F, Li Y X, Wang Y S, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide prevents focal cerebral ischemic injury by inhibiting neuronal apoptosis in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90780.
- [6] 李杏英, 潘燕婷, 李勇华. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及其机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20): 2054-2057.
- [7] 王腾飞. 枸杞多糖通过抑制线粒体介导的细胞凋亡通路对小鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- [8] 吴彩霞, 王腾飞, 余建强. 枸杞多糖预处理对小鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1454-1459.
- [9] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 689-694.
- [10] Yu Y, Wu X Q, Pu J N, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in primary cultured hippocampal neurons [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1187-1194.
- [11] 祝小云. 枸杞多糖对小鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用及其对 PI3K/Akt-GSK3 $\beta$  信号通路的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017.
- [12] 李岩, 吴捧莲, 杜良鹤, 等. PARP-1 抑制剂 PJ34 对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(8): 709-713.
- [13] 周茹, 郝银菊, 姚婉霞, 等. 枸杞多糖对离体缺血性脑损伤后 PARP-1 和 AIF 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 120-123.
- [14] 徐志广, 卢绮萍. 内质网应激在缺血再灌注损伤中的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(2): 186-191.
- [15] 王昕, 陈莉芬, 谭昌洪, 等. 枸杞多糖对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(15): 1365-1367.
- [16] 梁晶晶, 谭熙. 急性脑梗死合并肺部感染病原菌耐药性及血清 miR-5787, miR-133, Bax, Bcl-2 表达水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(15): 2253-2258.
- [17] Li R, Duan W, Feng T, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide inhibits ischemia-induced autophagy by promoting the biogenesis of neural stem cells-derived extracellular vesicles to enhance the delivery of miR-133a-3p [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 117.
- [18] 张艳琳, 吴松, 路珍, 等. 基于 SLC7A11/GPX4 通路探讨电针预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞铁死亡的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2025, 41(4): 80-87.
- [19] 邱政皓, 马雅萍, 马昌盛, 等. 枸杞多糖通过 SLC7A11/GPX4 通路抑制铁死亡减轻小鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 神经解剖学杂志, 2024, 40(5): 607-612.
- [20] 张宇. Nrf2-Keap1 信号通路与脑卒中 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(4): 372-378.
- [21] 吴巍. 基于 Keap1-Nrf2/HO-1 信号通路探讨枸杞多糖对脑缺血损伤保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [22] 张琛琛, 鲁佩, 田玉科, 等. Nox1 和 Nox4 在小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤中的表达 [J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(5): 329-333.
- [23] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血

- 再灌注损伤的保护作用及其抗氧化应激的机制研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(9): 790-794.
- [24] 申志远, 张兆辉. 枸杞多糖对缺氧损伤 PC12 细胞保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(8): 69-71.
- [25] 顾红梅, 邵阳. 急性脑梗死患者 TLR4/NF-κB 信号通路水平与脑血流量的相关性研究 [J]. 痿中与神经疾病, 2017, 24(3): 197-199.
- [26] Zhao P, Ma N T, Chang R Y, et al. Mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides on primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(3): 455-465.
- [27] 朱利威, 张树敬, 焦震. 枸杞多糖缓解新生大鼠缺血缺氧性脑损伤的作用机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(17): 3165-3169.
- [28] Mian R Q, Ma L Q. *Lycium barbarum* polysaccharide alleviates neurobehavioral deficits in mice with ischemic cerebral injury [J]. *bioRxiv*, 2025, 6(13): 659653.
- [29] 刘承灵, 胡泳涛, 韩江全. 脂氧素 A4 通过下调肿瘤坏死因子- $\alpha$  和核因子- $\kappa$ B 保护脑缺血再灌注糖尿病大鼠 [J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 12(11): 853-857.
- [30] 马琳, 张蓓, 胡秀娟, 等. 枸杞多糖对小鼠海马神经元细胞系缺糖缺氧损伤保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 683-687.
- [31] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其抑制 NF-κB, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$  表达的机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 326-331.
- [32] 蔡灵钰, 王莉, 俞春江. 过氧化物酶体增殖物受体  $\gamma$  激动剂对脑缺血再灌注损伤的保护机制 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(2): 218-220.
- [33] 陈笛, 温昌明, 李祥欣, 等. 枸杞多糖调节 PPAR $\gamma$ /MAPK/NF-κB 信号通路对脑梗死大鼠神经元凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10): 2455-2462.
- [34] 邱月, 邢雪松, 吕威力. PI3K/Akt 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在大鼠脑缺血再灌注损伤中的相互作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 978-982.
- [35] 赵奇. 枸杞多糖激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减轻高血糖加重脑缺血再灌注损伤的初步研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [36] Zhao Q, Jing Y M, Zan L K, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides alleviate hyperglycemia-aggravated cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Adv Ther*, 2025: e00045.
- [37] 葛树胜, 李媛, 金辉, 等. Dex 基于 CREB/PGC-1 $\alpha$  信号通路调控星形胶质细胞线粒体功能在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(2): 87-93.
- [38] Shi Z, Zhu L, Li T, et al. Neuroprotective mechanisms of *Lycium barbarum* polysaccharides against ischemic insults by regulating NR2B and NR2A containing NMDA receptor signaling pathways [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 288.
- [39] 李强, 翟宇, 张婷, 等. 脑缺血再灌注后线粒体氧化应激损伤的动态变化 [J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(3): 241-247.
- [40] Liu W J, Jiang H F, Rehman F U L, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides decrease hyperglycemia-aggravated ischemic brain injury through maintaining mitochondrial fission and fusion balance [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(7): 901.
- [41] 于凌云, 张兆辉, 毛善平. 枸杞多糖对缺氧损伤 PC12 细胞的保护作用 [J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1198-1201.
- [42] 朱丽, 钱海兵. 中医药防治脑缺血再灌注后血脑屏障损伤的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(8): 781-785.
- [43] Zhao Q, Jing Y M, He M T, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates hyperglycemia-exacerbated cerebral ischemia/reperfusion injury via protecting blood-brain barrier [J]. *Transplant Immunol*, 2023, 76: 101757.
- [44] Jiang H F, Guo Y Q, Rehman F U, et al. Potential cerebrovascular protective functions of *Lycium barbarum* polysaccharide in alleviating hyperglycemia-aggravated cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(20): 1139-1142.

[责任编辑 解学星]