

枸杞及其有效成分的药理学研究进展

第一军医大学中医系(广州 510515) 李 泓*

摘要 本文综述了枸杞及其有效成分如枸杞多糖的药理学研究进展。

枸杞是茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实, 具滋肝补肾、益精明目之功。《本草纲目》中记载枸杞“久服, 坚筋骨, 轻身不老, 耐寒暑。……补精气诸不足, 易颜色, 变白, 明目安神, 令人长寿”。几千年来许多延年益寿和宫廷秘方中都用到枸杞^[1]。近年来对枸杞及其有效成分如枸杞多糖(polysaccharide of *Lycium barbarum*, LBP) 的药理学研究日益活跃, 为临床应用提供了理论依据。

1 对机体免疫功能的影响

1.1 对非特异性免疫功能的影响: LBP对环磷酰胺(Cy)和⁶⁰Co照射所致的白细胞数降低有明显的升白作用, 而对免疫器官的重量和常压耐缺氧作用无明显影响^[2]。枸杞提取成分能明显促进体外培养的第35代二倍体(2BS)细胞的生长增殖速度, 提高巨噬细胞吞噬率及吞噬指数, 细胞多见分裂, 增殖数成线性上升, 受此作用的巨噬细胞数量增多, 体积增大, 伪足增多及吞噬红细胞的能力增强, 即提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能^[3]。通过测定YC花环和EA花环形成率发现, LBP能显著增加巨噬细胞C_{3b}和Fc受体的数量及活力, 并减弱醋酸酐氢化可的松对巨噬细胞C_{3b}和Fc受体的抑制作用, 可见LBP既是免疫增强剂, 又是免疫调节剂^[4]。枸杞有免疫促进作用, 50例体质虚弱、白细胞数偏低的志愿者和28例进行放疗的恶性肿瘤患者口服枸杞后, 志愿者白细胞数由服药前 $6446 \pm 2811/\text{mm}^3$ 提高到 $7143 + 2938/\text{mm}^3$, 淋巴细胞转化率(LBT)由 $62.50 \pm 6.69\%$ 提高到 $71.45 \pm 5.2\%$, 特别是恶性肿瘤放疗患者由 $3909 \pm 310/\text{mm}^3$ 提高到 $6371 \pm 2500/\text{mm}^3$, 而未中断治疗者, LBT及巨噬细胞吞噬功能也均有提高^[5]。枸杞子水煎剂能增加大鼠中性粒细胞吞噬死酵母菌的作用, 并能恢复注射过磷酸胺的小鼠白细胞数, 它和LBP都能增加溶血空斑形成细胞(PFC)数。观察27味补益中药对白细胞计数、中性粒细胞吞噬活性、PFC数的影响, 枸杞子属第11位^[6,7]。

1.2 对特异性免疫功能的影响

1.2.1 增强或促进体液免疫功能: 采用Al(OH)₃佐剂诱导BACB/C小鼠产生血清高免疫球蛋白IgE的模型发现, 口饲枸杞子组血清抗DNPIgE水平较对照组低($P < 0.01$)说明它对IgE抗体应答有一定调节作用, 可抑制小鼠IgE合成^[8]。枸杞袋泡茶可提高小鼠IgA、IgG、IgM含量, 及抗体生成细胞和抗体效价^[6]。应用IL-6细胞株(CRL、SKW_{6.4})研究不同月龄鼠的抗体消长水平及枸杞子的调节效应发现, 在IL-6促分泌作用下, IgG或IgM的产生随鼠龄而增长, 30月龄时达高峰而后下降。青年人PBMC产生的IL-6促IgG分泌功能较老年人高2.7倍。从人或鼠的年龄对IL-6消长水平分析发现, IL-6不像IL-2或IL-3随年龄增长而下降, 仅在晚年才急剧下降。枸杞子提取液具有一定的调节作用, 对老龄鼠尤其明显, 但对老年人则不同, 表明中药调节机制的复杂性与影响因子的多因性^[10]。给Wistar大鼠灌服枸杞袋泡茶后, 免疫球蛋白含量(特别是IgM, $P < 0.001$)和补体活性均高于对照

*Address: Li Hong, Department of Traditional Chinese Medicine, The First Military Medical University, Guangzhou

组,实验前后自身对照结果相同,IgM含量及补体C₃明显增高($P<0.001$, $P<0.05$)^[11]。

1.2.2 增强或促进细胞免疫功能: LBP可增强正常小鼠和Cy处理鼠的T细胞介导的免疫反应与NK细胞的活性。腹腔注射LBP可提高小鼠脾脏T淋巴细胞的增殖功能,增强CTL的杀伤功能,特异杀伤率由33%升至67%,并可对抗Cy对小鼠T、CTL和NK细胞的免疫抑制作用,其中T淋巴细胞的相对增殖指数(RPI)由33%升至105%,Cy对CTL的抑制率由单用的51%降至与LBP合用的19%和36%,NK细胞的杀伤率也由Cy单用的9.5%升至15%~16%^[12]。老年小鼠脾PFC数明显低于正常成年小鼠水平,下降51%,对ConA诱导下³H-TdR掺入胸腺细胞值也明显降低。予LBP后掺入值显著提高,约提高10倍(5mg/kg时),脾PFC值升至正常成年水平。应用超适剂量绵羊红细胞(SRBC)免疫法(SOI)表明,适宜剂量(5mg/kg)的LBP对老年小鼠抑制性T细胞(T_s)有明显调节作用,增强T_s的活性,25、50mg/kg时对T_s细胞功能的增强作用明显下降^[13]。枸杞能明显促进ConA活化的脾淋巴细胞DNA和蛋白质的生物合成,其促进DNA合成的最适浓度为200μg/ml,合成高峰在48h,并能明显增强IL-2的产生,对DNA、蛋白质的生物合成及IL-2产生的影响基本是相平行的^[14]。对117名健康老年人(60~82岁)及44名中青年正常人进行免疫功能测定表明老年人确有细胞免疫功能减退,服用LBP后,E-玫瑰花形成细胞百分率(E-RFC%) SRBC数、LBT、血清溶菌酶含量(LZM)、T细胞绝对数值均较服药前明显提高,其中LBT及LZM含量达到中青年组水平。说明LBP可增加T细胞表面E受体的数量,并通过增加T细胞的数量及增强其活性而对免疫系统产生调节作用,可根据老年人免疫功能水平服用LBP来调节其功能^[15]。

1.2.3 对细胞因子及LAK细胞的影响: LBP对IL-2的活性有增殖作用,并可使老年小鼠IL-2活性得到恢复。在诱导脾细胞IL-2的培养液(脾细胞 5×10^6 /ml和ConA 4μ /ml)中加入LBP,所制备的含IL-2上清液可使成年小鼠(2月龄)胸腺细胞在体外增殖活性(³H-TdR掺入法)升高,并显著提高老年小鼠(16月龄)的IL-2促进淋巴细胞增殖水平,达成成年水平^[16]。给小鼠腹腔注射LBP后,可明显促进其脾细胞增殖,脾淋巴细胞得率比生理盐水(NS)对照组高4倍。将这种脾细胞经IL-2体外诱导后,用¹²⁵IUdR释放分析研究发现,LBP组小鼠脾淋巴细胞的LAK活性较NS组提高26%~80%,体外IL-2用量降低50%。LBP注射老龄小鼠可显著促进脾细胞增殖外,LAK活性可提高120%~200%,体外IL-2用量降低75%以上^[17]。 5×10^4 U IL-2体外注射可直接诱导出一定的脾细胞LKA活性,也可提高小鼠脾细胞在大剂量IL-2(6000 U/ 1.2×10^7 淋巴细胞/ml)冲击1h的抗肿瘤活性。IL-2和LBP一同注射可进一步提高这种快速LAK细胞的抗肿瘤活性,使之达到常规LAK水平。提示LBP在体内不但可提高常规LAK活性,并能提高快速LAK活性^[18]。

临床观察发现枸杞提取物能提高老年人总玫瑰花环(EtRFC)百分率及T-LBT($P<0.01$ 及 $P<0.05$),具有提高机体工作能力和消除衰老症状的作用,并增加外周白细胞总数及嗜中性粒细胞($P<0.01$),以增强特异性免疫,促进细胞免疫及部分体液免疫^[19]。随年龄增长,细胞因子对T或B细胞增殖功能下降,枸杞子提取物对上述细胞及细胞因子呈双向调节作用,高浓度(1mg/kg)呈不同浓度的抑制效应,而低浓度(10^{-6} mg/kg)具有增强作用,但对Ig生成作用较小^[20]。枸杞子具有免疫调节效应,20位老人服用枸杞子提取液合剂3周后,2/3以上人T细胞转化功能及IL-2活性分别平均增加3.28倍、2.26倍,精神、

睡眠、食欲、性功能等均有所好转^[21]。枸杞子能明显对抗铅的免疫毒性，给小鼠灌服低剂量（20 mg/只）枸杞子水煎剂，对小鼠正常免疫功能无明显增强作用，但可明显对抗铅降低外周T淋巴细胞数，抑制迟发性变态反应和降低抗体效价等免疫毒性^[22]。LBP增强免疫功能的机理可能部分是通过调节中枢下丘脑与外周免疫器官脾脏交感神经释放去甲肾上腺素等单胺递质及肾上腺皮质释放皮质激素等环节相互协调而实现的^[23]。

2 抗肿瘤作用

使用C₅₇BL纯系小鼠及可移植性Lewis肺癌模型实验发现，单用LBP对肿瘤生长无明显抑制作用，而结合放疗则显示出明显的放射增敏作用，得到剂量修饰因子平均为2.05，它对急性乏氧性肿瘤细胞也有一定的放射增敏效应，对机体无明显毒性作用^[24]。临床对61例不能作手术的原发性肺癌患者进行随机对照试验表明，联合组（LBP+放疗）和对照组（单纯放疗）的完全缓解率（CR）分别为50.0%、26.9%，2组的（CR）+部分缓解（PR）分别为92.3%、57.7%（ $P < 0.01$ ），LBP还能提高和保护放疗患者的免疫功能^[25]。LBP能增强正常小鼠经ConA处理的巨噬细胞抑制肿瘤靶细胞增殖的活性，不同剂量的LBP与小剂量（250μg/只）厌氧短棒杆菌菌苗（*Corynebacterium parvum*, CP）合用时，均有明显的协同效应。LBP浓度为20mg/kg时效应最显著，对靶细胞P₈₁₅及P₃₈₈增殖抑制率分别为85.5%、63.6%，CP对照组为28.1%、24.0%，表明合并应用可减少两者的用量，增强效应，减轻CP的毒副作用。LBP为主要作用于T细胞的免疫增强剂，能增强CTL、NK细胞的功能，CP为巨噬细胞刺激剂，合并应用于免疫应答不同环节的免疫增强剂可获得协同效应。这将为临床肿瘤的免疫疗法中免疫增强剂的联合应用提供参考。此外还发现，来自经肿瘤细胞免疫小鼠的腹腔巨噬细胞表现出较强的特异性抑制肿瘤增殖活性，LBP则加强其作用。说明LBP无论对巨噬细胞在非特异性抗肿瘤或特异性抗肿瘤过程中均有一定的激活作用^[26]。S₁₈₀荷瘤小鼠细胞免疫功能逐日下降，LBP能升高其脾脏T淋巴细胞³H-TdR的掺入值（cpm），T淋巴细胞增殖反应（RPI）从相当于正常的0.3%提高到24.3%，10~20 mg/kg LBP抑瘤率为31%~39%，与Cy合用可提高Cy的抑瘤率（由14%升至54%），有明显的协同作用^[27]、用枸杞子冻干粉混悬液和Cy联合治疗大鼠Walktr癌肉瘤256时，LBP对Cy导致的白细胞减少有明显的保护作用，一周内白细胞数即有明显回升，第14天升至正常水平，提高机体免疫能力，减轻Cy的毒副作用，促进机体造血功能的恢复^[28]、以LBP中西医结合治疗20例原发性肝癌患者，结果存活1~3个月3例，4~6月6例，7~9月1例，10~12月4例，16~18月3例，18~21月1例，22~24月2例。本法可减少化疗对造血系统的抑制及胃肠道反应等副作用，并能改善免疫功能低下状态^[29]。

3 抗氧化、抗衰老作用

枸杞子提取液有抗衰老、延缓衰老的作用，其在试管内明显抑制小鼠肝匀浆过氧化脂质（LPO）的生成，并呈剂量反应关系；体内实验也明显抑制肝LPO生成，并使血中谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活力和红细胞SOD活力增高；人体试验显示明显抑制血清LPO生成，增高血中GSH-Px的活力，但RBC-SOD活力未见增高^[30]。利用细胞电生理方法，通过对爪蛙卵母细胞电学功能的测试，观察到自由基可使膜电学参数受损害，即膜功能受损，表现为静息电位值降低、膜阻抗和时间常数下降，与自然衰老神经细胞膜的电学变化基本一致。LBP能有效地对抗自由基过氧化，使受损膜电学功能发生逆转^[31]。对不同月龄、性别的大鼠实验表明，脑胞浆中SOD活性与增龄无密切关系，两性别间也无差异。线粒体内

MnSOD活性在20月龄组较8月龄组显著下降,主要是雄性鼠降低,未见线粒体GSH-Px与增龄有明显关系。枸杞子可使鼠线粒体MnSOD活性升高^[32]。LBP具有调节脂质代谢的效应,长期应激刺激(电击加低剂量 γ 射线照射)后,大鼠脾重指数、脾和大脑皮层总脂含量明显降低,而大脑皮层指数显著升高(P 均 <0.01),MDA升高($P<0.05$),LBP可使脾和脑匀浆总脂水平与对照组接近,显著降低脾匀浆MDA含量($P<0.001$)。并对CCl₄导致的小鼠肝脂质过氧化损伤也起到明显的保护作用^[33]。25名64~80岁、生活可自理的老年人口服枸杞子(50g/d,连续10d)后,血中SOD活性、血红蛋白含量较服药前升高48%、12%,LPO降低65%($P<0.01$)^[34]。40例56~81岁有衰老症状(头昏、易疲劳、胸闷、睡眠不良、食欲不振)的患者口服枸杞提取物100mg/d,2月后有38例与衰老有关症状完全消失(95%)^[19]。实验观察LBP能显著缩短果蝇从卵到蛹及卵到成虫的发育期,并能显著提高小鼠和果蝇的平均寿命^[35]。

4 对细胞内遗传物质的影响

采用姊妹染色单体互换(SCE)和Ames试验,观察LBP对外遗传损伤的保护作用显示,丝裂霉素(MMC)作用于离体人外周血淋巴细胞时,其遗传毒作用可使淋巴细胞SCE频率明显增高,加入LBP后使MMC新诱发的SCE频率明显降低。LBP对二氨基苊(2-aminofluorene, 2AF)在TA₁₀₀菌株的致突变活性(+S9)也具有明显的抑制作用,随着剂量增加,2AF新诱发了相应回变菌落数呈明显的下降趋势,两者均有明显的剂量反应关系。提示LBP对某些遗传毒物所诱发的遗传损伤具有明显的保护作用^[36,37]。31例60岁以上健康老年人口服枸杞子后,各组SCE明显降低,自发SCE频率降至与青年人相近似,诱发SCE明显低于青年人($P<0.001$),说明枸杞子具有抗MMC诱发SCE作用,提高DNA损伤后的修复能力,降低SCE频率,对抗遗传损伤^[38]。枸杞子还对淋巴细胞的正常增殖周期和MMC影响下的增殖周期都有明显的促进其增殖活力的作用,提示它对维护细胞正常发育、提高DNA修复能力和促进衰老细胞向年轻化方向逆转都起着有益的功效^[35]。

5 对造血系统的影响

LBP(腹腔注射10mg/kg,连续3d)可使正常小鼠骨髓中爆式红系集落形成单位(BFU-E)和红系集落形成单位(CFU-E)分别上升到对照值的342%、192%,外周血网织红细胞比例于给药后第6天上升到对照值的218%,并能促进小鼠脾脏T淋巴细胞分泌集落刺激因子,提高小鼠血清集落刺激活性水平,在体外培养体系中,LBP对粒-单系祖细胞无直接刺激作用,但可加强集落刺激因子(CSF)的集落刺激活性^[40]。LBP可促进正常小鼠骨髓造血干细胞(CFU-S)增殖,明显增加骨髓单系细胞(CFU-GM)数量,促进CFU-GM向粒系分化^[41]。

6 其它药理作用

枸杞可增加小鼠皮肤羟脯氨酸含量,显著增强小鼠的耐缺氧能力,延长其游泳时间,抗疲劳^[42]。LBP对CCl₄所致肝损伤有修复作用,对CCl₄所致的sGPT活性升高有明显的保护作用^[43]。枸杞煎剂可加强离体子宫的收缩频率、张力及强度,其影响随药量增加而加大,较佳剂量为20mg/ml的生药^[44]。采用体外根面细胞附着实验,观察枸杞对体外培养的人牙龈成纤维细胞(HGF)在经平整过的牙周病根面上附着和生长的影响,表明在1.25mg/kg剂量下,枸杞能促进HGF在牙周病根面上附着和生长。病变根面上的附着细胞数量显著增多,分布均匀,铺展良好,生长较旺盛,明显优于病变对照组,接近正常对照组,提示枸杞可能

参 考 文 献

- 1 江克明,等.抗衰老方剂词典.上海:上海中医学院出版社,1987.4
- 2 王 强,等.中药药理与临床,1993,9(3):39
- 3 王淑兰,等.白求恩医科大学学报,1990,16(4):325
- 4 黎雪如,等.中华微生物学和免疫学杂志,1990,10(1):27
- 5 潘月英,等.宁夏医学杂志,1998,10(2):92
- 6 赵连根,等.天津中医,1990(2):30
- 7 赵连根,等.中医杂志,1990(4):52
- 8 殷金珠,等.中华微生物学和免疫学杂志,1991,11(4):248
- 9 刑 静.医学研究通讯,1988,17(2):封三
- 10 钱玉昆,等.中华微生物学和免疫学杂志,1991,11(1):56
- 11 刑 静.医学研究通讯,1989,18(2):封四
- 12 王柏昆,等.中国药理学与毒理学杂志,1990,4(1):39
- 13 耿长山,等.中华老年医学杂志,1989,8(4):236
- 14 高向东,等.中国药科大学学报,1990,21(1):43
- 15 刘菊年,等.中华微生物学和免疫学杂志,1988,8(3):192
- 16 耿长山,等.中国药理学与毒理学杂志,1989,3(3):175
- 17 曹文广,等.第二军医大学学报,1993,14(1):10
- 18 曹文广,等.中华微生物学和免疫学杂志,1992,12(6):390
- 19 李东阳,等.中草药,1989,20(10):26
- 20 钱玉昆,等.中华微生物学和免疫学杂志,1988,8(5):312
- 21 钱玉昆,等.北京医科大学学报,1989(1):31
- 22 尹秀琴,等.中华预防医学杂志,1993,27(3):184
- 23 张永祥,等.军事医学科学院院刊,1991,15(3):210
- 24 吕长兴,等.中西医结合杂志,1991,11(20):611
- 25 程炳权,等.宁夏医学杂志,1991,13(5):257
- 26 张永祥.中国药理学与毒理学杂志,1989,3(3):169
- 27 王柏昆,等.中国药理学与毒理学杂志,1988,2(2):127
- 28 欧阳卓志,等.药学通报,1988,23(12):746
- 29 顾树南,等.中药药理与临床,1990,6(6):38
- 30 王慧琴,等.首都医学院学报,1992,13(2):83
- 31 张 熙,等.中国中药杂志,1993,18(2):110
- 32 丁 朗,等.中药药理与临床,1990,6(2):25
- 33 詹 皓,等.中国药理学与毒理学杂志,1989,3(3):163
- 34 李 为,等.中草药,1991,12(6):251
- 35 戴寿兰,等.老年学杂志,1990,10(2):94
- 36 陶茂萱,等.中国药理学与毒理学杂志,1992,6(2):136
- 37 陶茂萱,等.中草药,1992,23(9):474
- 38 王慕娣,等.中草药,1992,23(5):251
- 39 阙 捷,等.老年学杂志,1992,12(2):102
- 40 周志文,等.中华血液学杂志,1991,12(8):409
- 41 周志文,等.中国药理学与毒理学杂志,1991,5(1):44
- 42 陈淑清,等.中药药理与临床,1990,6(3):28
- 43 贺 捷,等.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(4):293
- 44 侯玲玲,等.陕西中医,1985,6(3):141
- 45 刘 斌,等.中华口腔医学杂志,1992,27(3):159

(1994-10-24收稿)