

## 小球藻的保健和药理作用<sup>△</sup>

华南理工大学食品与生物工程学院(广州 510641) 刘学铭\* 梁世中

**摘 要** 小球藻含有丰富的蛋白质、脂质、多糖、食用纤维、维生素、微量元素和活性代谢产物,具有防治消化性溃疡、抗肿瘤、增强免疫、抗辐射、抗病原微生物、防治贫血、降血脂和抗动脉粥样硬化等保健和药理作用。

**关键词** 小球藻 药理作用 保健

绿藻门小球藻属 *Chlorella* Beij. 为普生性单细胞绿藻,种类繁多。小球藻能适应于不同的生长环境,在人工培养基中生长良好,除能利用光能自养外,还可以利用有机碳源进行异养生长。小球藻含有丰富的蛋白质、多糖、脂质、叶绿素、维生素、微量元素和一些生物活性代谢产物。自1962年日本学者 Yamagishi 报道小球藻对胃溃疡有治疗作用以来,人们对小球藻的药理作用进行了广泛的研究,发现小球藻具有防治消化性溃疡、抗肿瘤、增强免疫、抗辐射、抗病原微生物、防治贫血、降血脂和抗动脉粥样硬化等药理作用,在日本已经用于临床作为辅助治疗药物<sup>[1]</sup>。现将小球藻的保健和药理作用研究状况作一综述。

### 1 防治消化性溃疡

小球藻对消化性溃疡的作用在动物实验已得到证实<sup>[2]</sup>。经口给予实验鼠普通小球藻干粉,对水浸应激反应诱导和半胱胺诱导的消化性溃疡模型有明显的预防作用,能增强防溃疡形成的保护因素。作用机制可能是通过“免疫-脑-肠”轴阻止溃疡形成和通过自身特点保护胃粘膜。

### 2 抗肿瘤

小球藻抗肿瘤的机制有:1)抑制致癌物的诱变性和基因毒性;2)使多形核细胞

(PMN)增生,与宿主或受体一起作用;3)通过抗原专一性免疫,使T细胞增殖和活化等。Nomoto等<sup>[3]</sup>研究了从普通小球藻S-50抽提的水溶物质PCM-4对移植鼠肿瘤的抗肿瘤活性。经口和腹腔给予PCM-4后,S<sub>180</sub>和Meth A的生长以及腹水肝癌AH44、AH41C的生长均受到抑制。体外实验表明,PCM-4的抗肿瘤作用是从宿主调节反应系统引出的。

Konishi等<sup>[4]</sup>给接种了Meth A肿瘤细胞的BALB/c小鼠腹腔注射普通小球藻热水抽提物(CVE)后,小鼠的生存时间显著延长。用正常受体的Winn型检测,发现给予CVE后24h腹腔渗出液细胞(PEC)含大量多形核细胞(PMN),具有抗肿瘤作用。他们发现CVE诱导的抗肿瘤作用是由PMN与宿主或受体一起作用而表达的。

经口给予带Meth A瘤的BALB/c小鼠或CDF1小鼠普通小球藻或其丙酮提取物,Meth A肿瘤生长也受到显著抑制,这种抑制是通过抗原专一性方式发生的<sup>[5]</sup>。

Tanaka等<sup>[6]</sup>经研究发现普通小球藻CK22藻株的一种糖蛋白提取物CVS对小鼠实验和自发肿瘤转移有显著的抑制作用。CVS的这种对肿瘤转移的抑制作用在肿瘤内给药再加皮下注射可得到加强。CVS的

\* Address: Liu Xueming, College of Food Engineering and Biotechnology, South China University of Technology, Guangzhou

刘学铭 男,毕业于江西中医学院中西医结合专业,获硕士学位。1996年9月起攻读华南理工大学发酵工程专业博士学位。目前主要从事藻类培养和利用研究,已在国家级期刊上发表论文10余篇。

<sup>△</sup>广东省科技攻关项目资助

抗肿瘤活性在抗原专一性 T 细胞调节的免疫中反映出来。CD4 和 CD8 T 淋巴细胞均有抗肿瘤作用。在肿瘤再次发生时注射 CVS, CD4 阳性细胞数量在淋巴结中明显增加。因此, CVS 诱导了带瘤鼠周围淋巴结中 T 细胞的活性。CVS 通过淋巴器官中 T 细胞活化和向肿瘤部位补充 T 细胞来增强抗转移免疫性。手术前使用 CVS 可能阻止转移或防止肿瘤进一步恶化。

从普通小球藻培养基中纯化了一种具有抗肿瘤活性的物质 (ARS2), 质谱分析发现是一种糖蛋白, 相对分子量 63 000, 含 66.9% 糖 (主要是 D-半乳糖), 35.2% 蛋白质, 糖部分有  $\beta$ -1, 6-D-半乳糖吡喃糖支架, 蛋白质 N 端的 15 个氨基酸序列是抗肿瘤活性所必需的<sup>[7]</sup>。

流行病学研究表明, 黄-绿蔬菜对人类免受癌症有保护作用, Negishi 报道<sup>[8]</sup>, 从普通小球藻制备的叶绿素抑制了沙门氏菌中 3-羟氨基-1-甲基-5 H-吡啶 (4, 3-b) 吡啶的诱变性, 还抑制果蝇中 4-硝基喹啉 1-氧化物 (4-nitroquinoline 1-oxide, 4NQO) 的基因毒性。

### 3 增强免疫

Hasegawa 等<sup>[9]</sup>报道经口给予小鼠 CVE (20 毫克/鼠, 连续 10 d), 可加强鼠对腹腔注射李斯特菌单细胞基因感染的抵抗力。给予 CVE 的小鼠腹腔或脾脏中的细菌数量显著低于对照组。研究了小球藻对患鼠艾滋病小鼠免疫功能的影响<sup>[10, 11]</sup>。通过感染鼠白血病病毒 LP-BM5 可使鼠患艾滋病, 这种鼠对感染了李斯特菌单细胞基因的细菌清除能力下降。给予 CVE 可恢复小鼠清除李斯特菌单细胞基因能力, 促进对该基因的免疫反应, 增加感染部位 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>-</sup> 和 CD4、CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$ T 细胞数量。为了进一步探讨 CVE 加强细胞调节的免疫机制, 研究了对正常小鼠和单细胞基因感染后经口给予 CVE 的 mRNA 表达细胞因子的情况。提示 CVE 主要通过激活巨噬细胞产生 IL-12 和加强宿主对李斯

特菌感染的抵抗力来增强对李斯特菌的免疫反应。表明小球藻可能治疗逆转录病毒诱发的免疫缺陷病人的伴发感染有效。

Konishi 等<sup>[12]</sup>检测了 CVS 对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 诱导的骨髓抑制和抗感染能力的影响。皮下给予 CVS 可显著减少不带瘤鼠给予高剂量 5-FU 的死亡率, 增加 5-FU 的 LD<sub>50</sub>。CVS 能加速 5-FU 诱导的骨髓抑制的恢复。带瘤鼠在 5-FU 治疗期间给予 CVS, 延长了小鼠的存活期, 且不影响 5-FU 的抗肿瘤作用。此外, CVS 本身也有抗肿瘤作用。这些结果表明 CVS 可减轻癌症化疗的副作用, 且不影响化疗药物的抗肿瘤作用。

Hasegawa 发现 CVE 可以减轻 Cy 引起的骨髓抑制, 增强对细菌感染的抵抗力<sup>[13]</sup>。进一步研究了 CVE 经过提纯的成分 CVE-A 对 Cy 处理鼠白细胞数的恢复和对抵抗细菌感染力的增强作用<sup>[14]</sup>。Cy 处理后第 4 天, 鼠对腹腔感染大肠杆菌高度敏感, 给予 CVE-A 增强了其对大肠杆菌感染的抵抗力。表明 CVE-A 可用作白细胞减少患者对感染的非专一性抵抗力的有效刺激物。

### 4 抗病原微生物

Ibusuki 等<sup>[15]</sup>研究了 CVE 对小鼠宿主调节的抗巨细胞病毒感染的的作用。在感染病毒前 3 d 和前 1 d 给予小鼠 10 mg CVE, 小鼠可在致死性感染中存活下来。CVE 的保护作用表现在给予了 CVE 的小鼠目标器官中感染病毒的复制减少, 使目标器官免受巨细胞病毒感染引起的组织病理学损害, 使血清干扰素水平和 2', 5'-寡腺苷酸 (2-5A) 合成酶活性升高, 脾脏中 NK 活性显著增强 (通常可被致死性巨细胞病毒感染破坏)。由于没有观察到 CVE 对巨细胞病毒的杀病毒和稳定病毒活性, 因此 CVE 诱导的对鼠巨细胞病毒的抵抗力应是通过宿主调节的。

腹腔、静脉或皮下给予从普通小球藻水提物中渗析提纯的一种水溶性、高分子量物质 (CVE-A), 增强了腹腔接种大肠杆菌小鼠的抵抗力, 剂量大于 0.2 mg/kg 体重, 在感

染前 1、4 或 7 d 给予,可增强对脾脏中细菌的清除。这可能是由于经 CVE-A 处理后加快过氧化物产生和多形核细胞的化学激活作用<sup>[16]</sup>。

## 5 防治缺铁性贫血

Sonada 发现小球藻抽提物对妊娠贫血有治疗作用。Matsuura 等<sup>[17]</sup>进行了系统的动物实验研究,发现一定剂量的小球藻可以治疗缺铁性贫血。

## 6 抗高血脂症和动脉粥样硬化

Sano 等<sup>[18]</sup>用日本白兔研究了普通小球藻干粉(CVP)的抗脂质血症和抗动脉粥样硬化活性。给予大鼠 10 周高胆固醇饲料,可显著提高血浆总胆固醇和  $\beta$ -胆固醇水平,造成主动脉的粥样硬化损害。加 1% CVP 抑制了血浆总胆固醇和  $\beta$ -胆固醇的升高和主动脉的粥样硬化损害。降血脂药安妥明作为阳性对照,无论对血脂水平升高还是对主动脉的粥样硬化损害都无任何作用。

## 7 抗辐射

Singh 等<sup>[19]</sup>发现小鼠接受亚致死剂量  $\gamma$  射线前后经口给予 CVE-25,增加了内源性脾克隆形成单位(endogenous spleen colony forming units, E-CFU),这种放射保护的幅度与剂量和给药时间有关,获得最佳的 E-CFU 的给药方式是照射前或照射后立即给予 0.5 g/kg 体重。给予小球藻后脾脏重量和骨髓细胞明显恢复,并提高了小鼠接受  $\gamma$  射线的 LD<sub>50</sub>水平(给予小球藻后的 LD<sub>50</sub>为 9.0 Gy,对照组为 7.8 Gy)。

微核试验研究表明,CVE-25 对整体照射鼠有调节  $\gamma$  射线诱导的染色体损害的作用。在急性或慢性预处理中都观察到显著的放射保护作用,但剂量需大于 400 mg/kg 体重。照射后 0.4 h 内给予 CVE-25 也有显著的放射保护作用。

## 8 其它作用

Villar 等<sup>[20]</sup>发现小球藻水提物可以缓解乙酰胆碱、氯化钙和氯化钡引起的十二指肠痉挛和去甲肾上腺素引起的输精管痉挛。他

们试图进一步分离出起作用的活性成分。

小球藻富含维生素 K,可抑制新双香豆素的抗凝作用。

在检测海洋微藻 *Chlorella stigmatophora* (Butcher) 的水提物对自发运动反应、直肠温度、运动协调、苯丙胺诱导的运动过强、肌肉松弛僵住症、条件回避反应(conditioned avoidance responses)、oxotremorine 诱导的胆碱能综合征、五甲烯四氮唑诱导的惊厥时发现它有抗多巴胺能型活性<sup>[21]</sup>。另据报道,给患高血压大鼠静脉注射小球藻糖蛋白(10  $\mu$ g/kg 体重)可降低血压。

在日本,小球藻作为保健食品已有 30 多年的历史,有片剂、颗粒剂和饮料等,有 70 多家公司的小球藻保健品在日本健康营养协会(日本保健联合会)注册,1996 年日本小球藻保健食品的年销售额约为 600 亿日元,在临床上已用于多种疾病如创伤、便秘、白细胞减少、高血压、糖尿病、婴儿营养不良、神经官能症、动脉粥样硬化和高胆固醇血症以及肿瘤等的辅助治疗<sup>[1]</sup>。在我国,50 年代曾有养殖小球藻的历史,但由于多种原因并没有形成产业化。目前我国又有多家研究机构对小球藻的生理生化、基因遗传、藻种筛选、培养条件和工艺、大规模培养以及反应器等许多方面进行研究,因此,了解小球藻的营养保健和药理作用对开发新的生物资源并使之形成产业化规模具有重要作用。

## 参考文献

- 1 Yamaguchi K. J Appl Phycol, 1997,8:487
- 2 Tanaka K, et al. Planta Med, 1997, 63(6):405
- 3 Nomoto K, et al. Gan to kagaku Ryoho,1983,10(3):781
- 4 Konishi F, et al. Cancer Immunol Immunother,1985, 19(2):73
- 5 Tanaka K, et al. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1990,129(2):277
- 6 Tanaka K, et al. Cancer Immunol Immunother,1998, 45(6):313
- 7 Noda K, et al. Planta Med,1996,62(5):423
- 8 Negishi T, et al. Mutat Res,1997,376(1-2):97
- 9 Hasegawa T, et al. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1994,16(2):191
- 10 Hasegawa T, et al. Int J Immunopharmacol,1995,17

- (6):505
- 11 Hasegawa T, *et al.* Immunopharmacol, 1997, 35(3): 273
- 12 Konishi F, *et al.* Cancer Immunol Immunother, 1996, 42(5):268
- 13 Hasegawa T, *et al.* Int J Immunopharmacol, 1990, 12(8):883
- 14 Konishi F, *et al.* Cancer Immunol Immunother, 1990, 32(1):1
- 15 Tanaka k, *et al.* Infect Immun, 1986, 53(2):267
- 16 Ibusuki K, *et al.* Cell Growth Regul, 1990, 9(2):121
- 17 Matsuura E, *et al.* Kitasato Arch Exp Med, 1991, 64(4):193
- 18 Sano T, *et al.* Artery, 1987, 14(2):76
- 19 Singh S P, *et al.* Indian J Exp Biol, 1995, 33(8):612
- 20 Villar R, *et al.* Planta Med, 1994, 60(6):521
- 21 Laguma M R, *et al.* Planta Med, 1993, 59(2):125
- (1998-09-07 收稿  
1998-11-27 修回)

## 黄芪对肾小球疾病物质代谢紊乱的调节作用

重庆医科大学附属第一医院(400016) 周 钦 李荣亨

**摘 要** 黄芪对肾小球疾病的物质代谢紊乱有调节作用。它能通过提高血浆白蛋白水平,降低尿蛋白排出量,增加肌肉蛋白贮备,提供必需氨基酸,从整体上改善肾小球疾病蛋白质代谢紊乱;其持久的降脂效应能有效地防治肾小球硬化;黄芪还可降低血糖,防治糖尿病性肾损害。

**关键词** 黄芪 肾小球疾病 蛋白质 脂质 糖

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根<sup>[1]</sup>。它具有极其广泛的药理效应<sup>[2]</sup>,在肾小球疾病的防治中发挥了积极作用<sup>[3]</sup>,笔者将其调节肾小球疾病物质代谢紊乱的作用综述于下:

### 1 调节肾小球疾病蛋白质代谢紊乱

蛋白质代谢紊乱对肾小球疾病患者来说,即便是肾功能正常,因蛋白质丢失也可能出现致死的合并症。肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加是蛋白质丢失的根本原因。动物实验及人类临床研究已观察到肾功能减退速度与尿蛋白程度呈直线相关,表明蛋白尿有肾毒性,因此治疗也应针对非特异性地降低尿蛋白来预防肾小球疾病的进展<sup>[4~7]</sup>。

1.1 提高血浆白蛋白水平:动物实验发现,黄芪当归合剂能抑制微小病变肾病鼠的蛋白质分解代谢。如同时增加蛋白质摄入,则可明显纠正肾病综合征(NS)鼠的蛋白质代谢异

常<sup>[8]</sup>。临床实验亦证实:黄芪、当归在富蛋白饮食基础上可使 NS 患者体内处于高水平的氮更新率及氮平衡状态呈明显下降趋势( $P < 0.01$ ),而蛋白质净合成率(蛋白质合成率/蛋白质分解率)与血浆总蛋白/白蛋白水平均明显增加( $P < 0.05$ )。表明黄芪、当归可通过促进患者蛋白质净合成,提高血浆蛋白水平,纠正 NS 患者蛋白质代谢紊乱,改善机体状况<sup>[9]</sup>。有人用分子杂交方法从分子水平上探讨了黄芪、当归的治疗机制<sup>[10]</sup>:分析表明,黄芪、当归能增加 NS 鼠肝白蛋白 mRNA 水平,使肝白蛋白合成增加,提高血浆白蛋白水平,改善蛋白质代谢紊乱。药理学研究表明,黄芪对肝脏核酸代谢有作用。它可增加肝细胞内的 rRNA 和 mRNA 含量,抑制核糖核酸酶(RNase)活性,增强 RNase 抑制因子的活性,说明黄芪促进蛋白质合成有其物质基础。采用核转录活性测定(nuclear run-on assay)和分子杂交的方法寻找黄芪的有效作用组分,观察了 NS 大鼠肝白蛋白基因的

\* Address: Zhou Qin, The First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing

周 钦 男,生于 1972 年,就读于重庆医科大学,攻读内科肾脏病学硕士学位。

李荣亨 硕士生导师,重庆医科大学附属第一医院内科教授,中西医结合科主任。