

枸杞及其提取物在肝病中应用的临床进展

路宽 杨华升

【摘要】 枸杞是临床上常见的中药,且作为药食同源的植物,含有丰富的生物活性物质,如多糖、多肽等成分,在临床疾病的治疗中占据重要地位。研究表明枸杞具有抗衰老、抗氧化、抗肿瘤、降脂、降压、降糖及免疫调节等作用,同时枸杞也被广泛应用在各种肝病的治疗中。枸杞性平味甘,具有补益肝肾之功效,通过近几年相关文献研究发现,枸杞作为治疗肝病的常用药物,在临床治疗肝病中具有保肝等作用,并且在防治并发症等方面取得良好效果。枸杞治疗肝病在临床具有广阔的前景,可进行进一步研究,为中医防治肝病及其并发症提供更好临床思路。

【关键词】 枸杞; 肝病; 临床

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.037

The clinical application progress of Chinese wolfberry and its extract in liver disease LU Kuan, YANG Hua-sheng. YouAn Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: YANG Hua-sheng, E-mail: yangdoctor2000@qq.com

【Abstract】 Chinese wolfberry is a common herb in clinical medicine, and as a medicine and edible plants, it is rich in bioactive substances, such as polysaccharides, peptides and other ingredients, and occupies an important position in the treatment of clinical diseases. Research shows that Chinese wolfberry has anti-aging, anti-oxidation, anti-cancer, lipid-lowering, antihypertensive, antidiabetic and immunomodulatory effects, and has a good effect in liver disease treatment. Wolfberry is a gentle drug, and has the effect of nourishing liver and kidney. The study of the relevant literature showed that Chinese wolfberry as commonly used drugs for the treatment of liver disease, it had liver protection effect in clinical treatment of liver diseases, and has good effect in the prevention of the complications. Chinese wolfberry has a broad prospect in clinical application, and it can be further researched to provide better clinical ideas for prevention and treatment of liver disease and its complications.

作者单位: 100069 首都医科大学附属北京佑安医院中西医科[路宽(硕士研究生)、杨华升]

作者简介: 路宽(1990-),女,2013级在读硕士研究生。研究方向:肝病。E-mail: lukuan0531@163.com

通讯作者: 杨华升(1973-),博士,主任医师,硕士生导师。研究方向:肝病。E-mail: yangdoctor2000@qq.com

【Key words】 Chinese wolfberry; Liver disease; Clinical

肝病是指因慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌等致肝脏长期受损、迁延不愈的肝脏系统疾病,在临床诊疗过程中因患者病程长、体质差、并发症多,单用西医疗效有限,而使用中医及中西医结合治疗肝病,在改善患者临床症状,降低转氨酶等方面效果显著。

枸杞属茄科枸杞属,中国枸杞约有 7 个种 3 个变种,一般枸杞主要指宁夏枸杞,并以宁夏枸杞品质最为上乘^[1]。《本草纲目》记载:“枸杞…能补肾、润肺、生精、益气,此乃平补之药。”《名医别录》谓枸杞擅长“补益精气”。《神农本草经》中就指出:“久服,坚筋骨,轻身不老,耐寒暑。”《食疗本草》也记载枸杞“能益人,去虚劳”。现代药理研究表明,枸杞含有丰富的多糖、甜菜碱、抗坏血酸、尼克酸及钙、磷、铁、锌等元素,具有抗衰老、抗氧化、抗肿瘤、降脂、降压、降糖及免疫调节等作用。但其在防治肝病方面缺少系统报道,下面就将枸杞用于肝病治疗的文章总结如下,为其进一步的研究提供一些参考和依据。

1 枸杞的降脂保肝作用

枸杞临床用以降脂保肝,众多学者对其作用机制进行了实验研究。在治疗非酒精性脂肪肝的应用中,戴雨等^[2]通过枸杞提取物对去卵巢大鼠肝脏脂代谢影响机理研究,发现枸杞干预后大鼠肝内甘油三酯及胆固醇水平均降低。邢铭友等^[3]认为枸杞的主要有效成分为枸杞多糖,并利用枸杞糖肽胶囊治疗非酒精性脂肪肝 6 个月,在改善非酒精性脂肪性肝病患者的临床症状,降低肝功能、低密度脂蛋白胆固醇水平,提高高密度脂蛋白胆固醇水平、改善肝脏超声等方面有明显作用,并且改善程度与用药疗程成正比。赵世印等^[4]观察枸杞多糖对非酒精性脂肪肝的代谢影响,与辛伐他汀治疗组比较,结果显示枸杞多糖具有与辛伐他汀类似的调节血脂代谢的作用,并可减轻肝损伤。李国莉等^[5]通过喂食脂肪肝大鼠模型枸杞与对照组相比,枸杞干预组肝脏脂肪变性较轻,无明显炎症细胞浸润及损坏。

在治疗酒精性脂肪肝的研究中,古赛等^[6]及李国莉等^[7]通过实验发现,酒精性脂肪肝模型大鼠以枸杞多糖干预,可降低模型大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶水平,提高谷胱甘肽过氧化物酶及超氧化物歧化酶活性,在改善和预防

乙醇所致大鼠肝脏脂肪变性有明显效果。研究表明枸杞多糖可通过减轻脂质过氧化保护肝细胞,其作用机制可能是脂多糖结合蛋白通过抑制 CYP2E1 基因及蛋白表达,减轻脂质过氧化反应,有效的预防酒精性脂肪肝^[8]。宋育林等^[9]通过建立酒精性肝病动物模型(大鼠),并观察枸杞多糖对它的保护作用,发现脂多糖结合蛋白对大鼠酒精性肝病模型能改善线粒体的形态、减轻肝细胞的脂肪变性和炎症坏死程度。

研究表明,在使用枸杞及其提取物治疗脂肪肝的过程中,枸杞在改善血脂水平,减少脂质氧化,降低肝细胞脂肪变性方面有良好效果,可能是通过影响肝组织超氧化物歧化酶活力或基因蛋白表达等方面实现的。

2 枸杞的降酶保肝作用

治疗肝病患者的一个重要问题之一就是转氨酶升高问题,如何更好的降酶成为治疗肝病的方向之一。黄琼等^[10]通过实验发现,大豆、枸杞子、山楂复合提取物对四氯化碳和乙醇诱导的小鼠化学性肝损伤有保护作用,其中枸杞子中主要有效成分是甜菜碱,有研究表明甜菜碱对四氯化碳所致小鼠肝细胞内脂肪沉积有轻微抑制作用,并促进肝细胞的新生^[11]。邢雁霞等^[12]通过实验发现,复方枸杞合剂(枸杞配伍黄芪)能降低大鼠、小鼠谷草转氨酶水平和胆红素含量,并显著提高醋氨酚中毒的小鼠生存率。黄宗锈等^[13]通过从枸杞中提取的水溶性枸杞粗多糖,探讨服用枸杞粗多糖对小鼠肝损伤的保护作用发现,枸杞粗多糖可明显抑制由四氯化碳引起的小鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高,并能明显的改善和恢复组织形态学上的肝细胞变性、坏死,从而发挥对肝脏的保护作用,作用机制为通过阻止脂质过氧化以保护肝细胞膜相结构不被破坏,阻止内质网的损伤,促进蛋白质合成及解毒作用,因而减少了细胞损伤。邵鸿娥等^[14]则使用枸杞水煎剂干预四氯化碳造模小鼠,发现枸杞水煎剂能有效地降低四氯化碳引起的小鼠谷丙转氨酶升高,使醋氨酚中毒的小鼠生存率达 80%。刘英娟等^[15]研究枸杞多糖对四氯化碳诱导建鲤肝组织急性损伤的保护作用,发现枸杞多糖对四氯化碳致建鲤肝损伤具有一定降低转氨酶及肝脏保护作用,且呈剂量依赖性。

慢性肝病常见临床表现有食欲减退、腹胀、乏力等症状,因肝血宜藏,宜润养,肝气宜舒畅,宜条达,若肝体受到损害,即用酸收甘缓的方法,即酸甘化阴,使肝体慢慢得到恢复。尤其是腹胀、耳鸣、腰膝酸软者,气阴两虚证、肝脾不和、血虚等证者,更应使用柔肝法,行气滋阴,体用同调。枸杞子味甘性平,归肝肾经,具有补肝肾、益精血之功效。众多医家在枸杞中医理论基础上进行实验研究,研究结果发现枸杞及其提取物具有保肝降酶作用,在治疗肝病的作用机制上提供了依据。

3 枸杞的抗肿瘤保肝作用

毛文超等^[16]在观察熊果酸和熊果酸联合枸杞子对二乙基亚硝胺诱导的小鼠肝癌前病变的防护作用中发现,果酸对诱导性小鼠肝癌前病变具有防治作用,熊果酸与枸杞联合应用疗效更好,联合用药组小鼠谷丙转氨酶、谷草转氨酶较模型组显著降低,谷胱甘肽-S-转移酶降低,甲胎蛋白有降低的趋势。王建华等^[17]实验发现枸杞多糖的组分具有清除羟基自由基的效果及抗小鼠肝线粒体氧化损伤的作用,而生物体内源和外源性自由基是导致生物体氧化损伤的原因,从而诱发各种疾病(如肝癌等)及促进衰老。单铁英等^[18]通过实验研究发现,枸杞多糖可显著抑制肝癌细胞 Bel-7402 的生长,这也为中药治疗肝癌提供新方向。郝习等^[19]实验发现不同浓度枸杞多糖灌胃荷 H22 肝腹水瘤小鼠,荷瘤小鼠中位成瘤期和中位生存期均得到明显延长,表明枸杞多糖有一定抗肿瘤作用。

肝癌作为肝病终末期的疾病,花费高、患者生活质量低成为困扰医生和患者的难题,中医药抗肿瘤的研究进展为解决上一问题开辟了新的道路,中医药抗肿瘤也成为研究热点。

4 枸杞的协助抗病毒保肝作用

中药抗病毒的作用虽各家各有争论,但使用中药增加抗病毒的疗效已取得一定研究进展。邢铭友等^[20]通过临床观察枸杞糖肽联合拉米夫定对照单用拉米夫定治疗慢性乙型肝炎近期疗效,发现枸杞糖肽胶囊联合拉米夫定片治疗慢性乙型肝炎近期疗效显著,枸杞糖肽胶囊可以促进肝功能恢复、增加 HBeAg/抗-HBe 血清转换率及降低 HBV-DNA 水平,可以作为慢性乙型肝炎治疗的辅助药物。刘爱丽等^[21]观察活血解毒汤基础上配食疗方枸杞鸡、

鲜果菜汁治疗慢性乙型肝炎的临床疗效,6 个月复查患者肝功能、血清蛋白、肝纤维化指标及 HBV-DNA 乙型肝炎病毒等指标,治疗有效率达 91.18%,这也为药物配合食疗法治疗慢性肝炎提供了新思路。赵岚等^[22]临床使用熟地枸杞方剂治疗小儿肝炎,发现与对照组比,患儿 CD4⁺、CD8⁺ 显著提高,谷草转氨酶、谷丙转氨酶均明显下降,从而发现熟地枸杞方剂可提高肝炎综合征患儿的免疫功能,增强抗感染能力,并且改善肝功能,促使炎症修复。中医药抗病毒的研究意义重大,虽尚未有证据证明中医药抗病毒的功效,但中医药有增强免疫力等作用已被证实,需要进一步研究中药抗病毒及其作用机制,为中医抗病毒治疗提供方向。

5 枸杞的其他保肝作用

肝病的病因病机复杂,而其并发症多,病程长的问题也是困扰研究者的难题。张文学等^[23]以 SD 大鼠建造动物模型,以肝/体重比和核仁组成区相关嗜银蛋白(AgNORs)为指标,实验初步证实枸杞水煎剂对肝切除后的大鼠肝细胞分裂增殖有促进作用,这为临床上将枸杞运用于肝切除后的肝细胞修复治疗提供了实验依据。傅京力等^[24]在观察当归、枸杞制剂促进人脐血单个核细胞生长分化为肝细胞的作用、作用条件及对肝衰竭的治疗效果实验中发现,单独应用枸杞对大鼠肝损伤有一定的修复作用,与单个核细胞联合均可促进单个核细胞向肝细胞分化,增强修复肝损伤的作用,为利用中药治疗重型肝炎提供新思路。枸杞作为肝病中的常见药物,常用于肝肾阴虚证的肝病病人,在临床中使用率较高,临床效果被广泛认可,其中枸杞作为一贯煎中的重要组成药物,更是被广泛的应用于肝炎、肝硬化、肝癌、肝硬化腹水、脂肪肝等肝病及其并发症的治疗^[25],并均取得一定疗效。中药在改善肝病并发症等问题上取得一定疗效。

6 结论及展望

1988 年中国卫生部正式公布枸杞既是食品又是药品,枸杞作为第一批被国家认可的药食同源的植物,其具有丰富的生物活性成分,如枸杞多糖有增强免疫、抗肿瘤作用,甜菜碱有保肝作用,煎剂和醇提取物有降压、抗衰老、抗缺氧、抗疲劳、抗辐射等作用,并且可促进乳酸杆菌产酸,而不良反应又较为少见,仅有报道记录两位过食枸杞(300 g,250

g) 后出现头晕、呕吐、腹泻, 考虑诊断“枸杞中毒”^[26], 服用正常量的枸杞未见不良反应报道。因此, 无论是在临床药用价值还是开发保健食品等方面都具有广阔的潜力和前景。动物实验研究表明, 枸杞在治疗脂肪肝、化学性肝损害、肝癌等急慢性肝病方面, 具有降酶保肝作用。但是枸杞治疗肝病还有一些问题需要进一步研究及明确。肝病的临床表现复杂多变, 病机演变涉及多个环节^[27], 枸杞在治疗肝病过程中, 使用的有效成分不一致, 其作用机制也尚不明确; 临床上中药的使用需考虑配伍问题, 单味药物的使用较少, 而配伍使用中药间相互影响作用、及每味药物的作用评价、中药中的多种成分之间有无相互拮抗作用或促进作用等^[28]问题需要进一步实验研究; 既往研究多从实验室动物模型入手, 缺少有效的临床证据, 而一种药物的临床应用, 更需要一系列大样本、多中心随机对照研究, 这也将是将来面临的一大难题; 肝病的中医病机复杂, 治疗起来需考虑众多因素, 且在治疗原发病的同时, 须兼顾肝病并发症的防治, 比如肝病并发营养问题。为了更好地发挥药食同源的产品在患者的疗效、依从性、经济承受等方面的优势, 需从以上几个问题出发, 进一步完善临床相关研究。枸杞现已具有较广泛的药理机制研究, 但其在肝病及其并发症的防治方面研究较少, 尚需要进一步完善, 为研发出一种物美价廉、疗效明确、副作用少、服用方便的肝病药物, 更好的应用于临床, 使患者受益的新药提供科学的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 何进, 闫淳泰, 梁永祥. 枸杞果实化学成分研究概况[J]. 中国野生植物资源, 1997, 1(1): 8-11.
- [2] 戴雨, 戴大江, 河福金. 4 种中药提取物对去卵巢大鼠肝脏脂代谢影响机理研究[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(6): 45-47.
- [3] 邢铭友, 刘璐, 钱冬斌, 等. 枸杞糖肽治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(2): 83-85.
- [4] 赵世印, 雷飞飞, 谭华炳. 枸杞多糖对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠血脂代谢的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(4): 331-334.
- [5] 李国莉, 杨建军, 赵伟明, 等. 宁夏枸杞抗小鼠脂肪肝作用的实验研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(4): 463-464.
- [6] 古赛, 姜蓉. 枸杞多糖防治大鼠酒精性脂肪肝的作用及机制研究[J]. 中国药房, 2007, 18(21): 1606-1610.
- [7] 李国莉, 杨建军, 赵伟明, 等. 枸杞对酒精性肝损伤大鼠保护作用的实验研究[J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(3): 275-277.
- [8] 古赛, 王丕龙, 姜蓉. 枸杞多糖预防大鼠酒精性脂肪肝的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(3): 204-208.
- [9] 宋育林, 曾民德, 陆伦根, 等. 枸杞多糖防治大鼠酒精性肝病的形态学观察[J]. 医学研究生报, 2002, 15(1): 13-16.
- [10] 黄琼, 黄俊明, 陈瑞仪, 等. 大豆、枸杞子、山楂复合提取物对小鼠化学性肝损伤的保护作用[J]. 营养学报, 2003, 25(2): 208-211.
- [11] 王浴生, 邓文龙. 中药药理与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 765.
- [12] 邢雁霞, 李丽芬, 邵鸿娥. 复方枸杞合剂对实验性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 河北医学, 2006, 12(9): 887-889.
- [13] 黄宗锈, 陈冠敏, 黄佳宁, 等. 枸杞粗多糖对化学性肝损伤保护作用[J]. 预防医学情报杂志, 2005, 21(1): 37-46.
- [14] 邵鸿娥, 李丽芬, 崔建亚. 枸杞对实验性肝损伤的保护作用[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(4): 268-269.
- [15] 刘英娟, 杜金梁, 贾睿, 等. 枸杞多糖对四氯化碳致建鲤急性肝损伤的保护作用[J]. 浙江农业学报, 2015, 27(1): 37-43.
- [16] 毛文超, 宋艺君, 张健, 等. 熊果酸对二乙基亚硝酸诱发小鼠肝癌前病变的防护作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(5): 287-292.
- [17] 王建华, 张民, 甘璐, 等. 枸杞多糖-1 对羟自由基所致小鼠肝线粒体损伤的作用[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(10): 669-672.
- [18] 单铁英, 赵如同, 杨书良. 枸杞多糖对人肝癌细胞 Bel-7402 的抑制作用及凋亡的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1928-1929.
- [19] 郝习, 赵明耀, 杨红艳, 等. 枸杞多糖对荷 H22 肝腹水瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(2): 242-245.
- [20] 邢铭友, 刘璐, 方建国, 等. 枸杞糖肽联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎近期疗效[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(3): 135-137.
- [21] 刘爱丽, 甄增国, 杨梅. 活血解毒汤配枸杞鸡、鲜果菜汁治疗慢性乙型肝炎 34 例[J]. 河南中医, 2005, 25(8): 30-31.
- [22] 赵岚, 方晓丹, 施一玫. 熟地枸杞方剂治疗小儿肝炎综合征 20 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(6): 984.
- [23] 张文学, 荣换玲, 卢正, 等. 枸杞对大鼠肝再生的影响[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2008, 36(6): 105-107.
- [24] 傅京力, 曾妍, 龙则灵, 等. 当归枸杞制剂诱导脐血单个核细胞分化为肝细胞后人白蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(45): 8418-8423.
- [25] 王昆, 饶家秋. 一贯煎保肝作用的研究概述[J]. 当代医学, 2007, 114: 89-91.
- [26] 郝敏. 枸杞所致不良反应 2 例报告[J]. 实用中医药杂志, 2003, 9(9): 500.
- [27] 黄文平. 病毒性肝炎的中医中药治疗[J]. 环球中医药, 2008, 1(4): 26-27.
- [28] 李川, 吕文良, 陈兰羽等. 单味中药抗肝纤维化机制研究概述[J]. 环球中医药, 2012, 5(10): 789-792.

(收稿日期: 2015-11-03)

(本文编辑: 蒲晓田)