

巴戟天低聚糖类成分研究进展

卢洪梅¹, 邓少东^{1*}, 卢阳佳¹, 李玉运², 何银妹²

(1. 广东医科大学第二临床医学院, 广东 东莞 523808; 2. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808)

[摘要] 巴戟天药用历史悠久,具有广泛的药用价值,为临床常用中药之一。现代研究表明低聚糖类成分是巴戟天中的主要药效物质,具有抗痴呆、抗抑郁、抗氧化应激、提高学习记忆能力、增强免疫力及性功能等作用,上述药理作用均具有较高的开发利用价值。通过查阅大量文献资料,发现巴戟天的许多临床疗效均与其低聚糖类成分的药理作用有关,这些药理作用也科学地诠释了中药巴戟天补肾、主骨、益脑的传统功效。因此,国内外学者对巴戟天低聚糖类成分做了大量的实验研究工作,尤其是巴戟天低聚糖对神经系统保护作用方面的研究,相关研究结果显示其抗痴呆、抗抑郁、提高学习记忆等活性显著,具有开发成治疗神经退行性疾病药物的潜力。笔者通过检索中国知网,万方,PubMed,Science Direct, Springer等数据库,对近20年关于巴戟天低聚糖类化学成分的提取纯化工艺、成分检测方法、药理作用及机制等方面的研究,进行了整理和总结,分析其研究和开发前景,系统地综述了巴戟天低聚糖类成分的研究进展,以期为巴戟天低聚糖的深入研究和开发利用提供理论参考。

[关键词] 巴戟天; 低聚糖; 提取纯化; 成分检测; 药理作用

[中图分类号] R284.1;R243;R22;R2-03 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0220-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180812

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180123.1556.028.html>

[网络出版时间] 2018-01-25 18:30

Research Progress on Oligosaccharides of Morindae Officinalis Radix

LU Hong-mei¹, DENG Shao-dong^{1*}, LU Yang-jia¹, LI Yu-yun², HE Yin-mei²

(1. The Second School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China;

2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

[Abstract] Morindae Officinalis Radix has a long history of medicinal use in China. It has a wide range of medicinal value and is one of the most commonly used traditional Chinese medicines in clinical application. According to modern studies, oligosaccharides are the main effective components in Morindae Officinalis Radix, with many functions such as anti-dementia, anti-depression, anti-oxidative stress, improving learning and memory ability, and enhancing immunity and sexual function. The above pharmacological actions are of great value for development and utilization. By consulting massive literature materials, it was found that many clinical effects of Morindae Officinalis Radix were correlated with the pharmacological actions of the oligosaccharides. These pharmacological actions have also scientifically interpreted the traditional functions of Morindae Officinalis Radix such as 'tonifying kidney, dominating bone and benefiting brain'. Therefore, scholars both at home and abroad have done a lot of research work on it, especially the studies on the protective effects of the oligosaccharides from Morindae Officinalis Radix on nervous system. Relevant results showed that it had significant effects in anti-dementia, anti-depression, improving the learning and memory ability, with the potential to develop drugs for the treatment of neurodegenerative disease. In this paper, the researches of the past 20 years on extraction and purification process, component detection method and pharmacological actions of oligosaccharides from Morindae

[收稿日期] 20170713(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403085);广东医学院科研基金博士学位人员科研启动项目(B2013007)

[第一作者] 卢洪梅,博士,从事中医肾病研究,Tel:0769-22896516,E-mail:718937929@qq.com

[通信作者] *邓少东,博士,从事中药资源开发利用与新药研究,Tel:0769-22896052,E-mail:donggyxy@163.com

Officinalis Radix were collected and summarized upon accessing multiple databases such as CNKI, WanFang, PubMed, Science Direct and Springer. The researches and development prospects were also analyzed, and the research progress on oligosaccharides from Morindae Officinalis Radix was reviewed for further studying and comprehensive utilization of these oligosaccharides.

[Key words] Morindae Officinalis Radix; oligosaccharides; extraction and purification; component detection; pharmacological action

巴戟天为茜草科植物巴戟天 *Morinda officinalis* 的干燥根,始载于《神农本草经》,列为草部上品^[1],主产于广东、广西、福建、海南、江西等地,在越南也有部分分布。其味甘、辛,性微温,归肾、肝经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效,在临床上主要用于治疗阳痿遗精、宫冷不孕、月经不调、少腹冷痛、风湿痹痛、筋骨痿软等^[2]。巴戟天是我国著名的“四大南药”之一,自古被誉为补肾阳之要药,具有补肾、主骨、益脑的传统功效,在中医药处方中应用广泛,是重要的中药材品种。近年来,随着人们对健康产业的高度关注,关于补肾中药巴戟天的研究一度成为热点。

巴戟天主要含有糖类、蒽醌类、环烯醚萜类、氨基酸类、有机酸类、挥发油类等化学成分^[3]。其中低聚糖类成分含量可占药材干质量的 10% 以上^[4],是其主要的药效成分,包括耐斯糖,蔗糖,蔗果三糖,1F-果呔喃糖基耐斯糖,菊淀粉型六~九聚糖,巴戟甲素, β -D 果聚三~五糖等^[5-6]。已有大量的研究表明巴戟天低聚糖类成分具有较强的生物活性,因此引起了生物医药行业的关注,并有相关药品在售(如巴戟天寡糖胶囊^[7-9]),一些增强免疫力、辅助改善记忆等功能类的保健食品也在研发之中。目前,在国内外主要针对巴戟天药材及其药理作用的研究综述进行报道^[10-14],而关于巴戟天提取物的研究综述报道较少。为此,本文针对巴戟天低聚糖类成分的提取纯化工艺、检测方法和国内外药理作用及机制研究等方面进行全面综述,以期对巴戟天低聚糖类成分的开发研究以及临床应用提供参考。

1 巴戟天低聚糖类成分的提取纯化工艺

1.1 提取工艺 巴戟天低聚糖类成分的常用提取方法有水提法和乙醇水溶液回流提取法。刘晓涵等^[15]采用水提法提取巴戟天中糖类成分,分析巴戟天蒸制前后水提液中糖类成分 HPLC 指纹图谱的变化,发现该变化是由于蒸制后原药材中某些糖类水解形成果糖所致。由于巴戟天中除含有低聚糖类外,还含有部分多糖类及蛋白质,因此采用水提法后需要加入乙醇沉淀多糖,而采用乙醇水溶液回流提

取法可省略此步骤。

目前,常采用乙醇水溶液回流提取法结合不同考察因素进行巴戟天低聚糖提取工艺研究。邓少东等^[16]采用正交试验法,以出膏率及低聚糖、巴戟甲素和耐斯糖提取率为指标,优选出巴戟天低聚糖的最佳提取工艺为加入 15 倍量的 40% 乙醇浸泡 24 h,提取 2 次,每次 1.0 h。杨欣等^[17]以 40% 乙醇作为溶剂,采用响应面法优选出巴戟天低聚糖最佳提取工艺为液料比 23:1 ($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$),提取时间 1.7 h,提取温度 93 °C,提取 2 次。马建春等^[18]采用正交试验法结合 UV 检测,优选出巴戟天低聚糖的最佳提取工艺为 50% 乙醇加热回流提取 2 次、液料比 8:1 ($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$),每次 2 h。另外,还有报道指出巴戟天低聚糖在水中不稳定,乙醇体积分数为 40% 或以上时的溶媒中提取时较为稳定^[19];在不同 pH 水溶液中提取变化差异较大,在 pH 2 和 3 时低聚糖基本被水解, pH 4 和 5 时大部分被水解,并产生较多新的未知成分, pH 为 6~10 时巴戟天低聚糖趋于稳定。因此在提取时重点要考虑乙醇浓度和溶剂的 pH。

1.2 纯化工艺 巴戟天低聚糖类成分的常用纯化方法有柱色谱法和制备色谱法。其中以大孔树脂柱色谱纯化巴戟天低聚糖部位效果较好,而制备色谱法多运用于纯化分离某种低聚糖类单体成分。杨欣等^[20]以 D-900 型大孔树脂纯化巴戟天低聚糖,得到最优的纯化工艺为上样液质量浓度 40 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,树脂柱径高比 1:6,上样量与树脂体积比 1:25,加水 12 BV 以流速 2 $\text{BV}\cdot\text{h}^{-1}$ 洗脱,经检测制备得低聚糖有效部位纯度 > 50%。张华林等^[21]采用 D-941 型大孔树脂对巴戟天低聚糖部位进行脱色纯化,得到最佳工艺条件为室温(25 °C)下,15 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 巴戟天寡糖溶液(pH 5.88) 4 BV,流速 4 $\text{BV}\cdot\text{h}^{-1}$,径高比 1:10。脱色率为 92.54%,寡糖保留可达到 82.76%,具有良好的纯化效果。姚令文等^[22]采用制备色谱法结合 HPLC-ELSD 检测,分离、制备菊淀粉型五聚糖,得率为 1.8%,纯度达到 99.99%。黄裕等^[23]运用半制备色谱法分离巴戟天中的低聚糖,以甲醇-水(5:95)为流动相,流速 5 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 30 °C 为条

件进行分离,得耐斯糖纯度 96.1%,1F-果呋喃糖基耐斯糖纯度 95.8%。

2 巴戟天低聚糖类成分的检测方法

2.1 低聚糖部位检测 巴戟天低聚糖类成分是巴戟天药材中的主要活性成分,对其含量的准确测定有助于药材及其相关产品的质量评价,同时对其药效学研究有着重要的意义。由于巴戟天低聚糖类成分在紫外-可见光范围内无吸收峰及荧光,因此通常采用衍生化后再测定紫外吸收的方法进行检测或直接采用薄层色谱法进行检测。林芳花等^[24]采用盐酸使巴戟天低聚糖水解形成果糖,果糖在盐酸的作用下生成羟甲基糠醛,采用 UV 在 285 nm 处测定吸光度。结果显示不同批次巴戟天药材中低聚糖质量分数在 34.27% ~ 40.48%。ZHOU 等^[25]采用高效薄层色谱法(HPTLC)建立了同时测定巴戟天菊淀粉三聚糖~菊淀粉九聚糖等 7 种低聚糖含量的方法,以正丁醇-异丙醇-水-乙酸(7:5:2:1)作为展开剂,显色后在 540 nm 下进行检测,结果显示 7 种低聚糖在试验范围内线性良好($R^2 > 0.99$),可用于巴戟天药材的质量控制。

2.2 单体成分检测 目前对于巴戟天低聚糖单体成分的测定分析常采用 HPLC 结合 ELSD, CAD, MS 等检测器进行。邓少东等^[26]利用亲水作用色谱-蒸发光散射检测器联用法同时测定巴戟天中蔗糖,蔗果三糖,耐斯糖,1F-果呋喃糖基耐斯糖,巴戟甲素 5 种低聚糖的含量,采用 Waters XBridge™ Amide (4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm) 亲水性作用色谱柱,以乙腈(A)-0.2% 三乙胺溶液(B)为流动相,梯度洗脱,流速 0.8 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,以 ELSD 检测,结果显示 5 种低聚糖线性关系良好,并测定了 13 批次的药材,各组分质量分数均在 0.57% ~ 10.1%。

韩笑等^[27]建立菊淀粉型寡糖的 HPLC-ELSD 检测方法,测定了巴戟天中菊淀粉型四糖~七糖的含量,结果显示不同产地巴戟天药材中四糖~七糖的质量分数均在 3.13% ~ 5.8%,4 种寡糖的总质量分数在 13.65% ~ 20.78%。章润菁等^[28]利用 HPLC-ELSD 测定了 37 批不同产地、生长年限和种质的巴戟天药材中蔗糖、蔗果三糖、耐斯糖和 1F-果呋喃糖基耐斯糖的含量,结果显示不同产地巴戟天药材中蔗糖、蔗果三糖和 1F-果呋喃耐斯糖含量以广东最高,耐斯糖含量广东与福建相近,广西和海南最低。说明不同产地、生长年限和种质对巴戟天药材的寡糖含量有较大影响。景海漪等^[29]采用 HPLC-CAD 法研究巴戟天炮制前后寡糖类成分的指纹图谱变化,分析了 10 批次不同药材的指纹图谱,同时测定了巴戟天生品、巴戟肉、盐巴戟天和制巴戟天等不同炮制品中果糖、葡萄糖、蔗糖、蔗果三糖、耐斯糖和 1F-果呋喃糖基耐斯糖的含量,结果显示巴戟天经炮制后,寡糖的含量明显增加。丁平等^[30]采用 HPLC 电化学法建立了巴戟天药材寡糖化学成分的指纹图谱,该方法可用于区别巴戟天及其常见混伪品。另外,还有报道指出采用 HPLC-MS 技术可有效分离并测定巴戟天中菊淀粉型低聚糖^[31-32]。

3 巴戟天低聚糖类成分的药理作用及机制

巴戟天低聚糖已被证实具有抗痴呆、保护神经细胞、抗抑郁、提高学习记忆能力、保护心血管系统、抗骨质疏松、增强免疫力及性功能等多种药理作用。其中抗痴呆、保护神经细胞、抗抑郁、提高学习记忆能力等保护神经系统的药理作用与巴戟天补肾、主骨、益脑的传统功效相对应,是目前研究的热点,因此在国内产生了较多的相关药理作用机制研究。详述见表 1。

表 1 巴戟天低聚糖的药理作用及机制

Table 1 Pharmacological effect and mechanism of oligosaccharides from Morindae Officinalis Radix

药理作用	作用靶点	参考文献
抗痴呆	超氧化物歧化酶,过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化物酶,丙二醛,乙酰胆碱,乙酰胆碱酯酶,Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	[33-34]
保护神经细胞	活性氧,超氧化物歧化酶,丙二醛,谷胱甘肽还原酶,脑源性神经营养因子,海马 BINFmRNA,神经元树突, Caspase-3, BAX, P21, E2F1, CDK4, NF-κB, LRP1, Aβ ₄₂ 等蛋白的表达	[35-39]
提高学习记忆能力	单胺类神经递质,海马 CA1 区椎体细胞,神经元,一氧化氮	[40-42]
抗抑郁	脑源性神经营养因子, p-GSK-3β, GluR1, PSD95, Synapsin1 等蛋白的表达,调控 BDNF-GSK-3β-β-Catenin 信号通路,5-羟色胺	[43-50]
保护生殖系统	抗氧化酶、睾酮、皮质醇	[51-54]
保护心血管系统	超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛	[55-56]
增强免疫力	脾细胞抗体、免疫器官系数	[57-60]
其他	四氢孕酮, Ctsk, NFATc1, TRAcP, MMP2 等基因的表达	[61-63]

3.1 对神经系统的作用及机制

3.1.1 抗痴呆作用 陈地灵等^[33]采用 SD 大鼠双侧海马区注射 $A\beta_{25-35}$ 制备拟痴呆模型,观察巴戟天低聚糖对 $A\beta_{25-35}$ 致 SD 大鼠拟痴呆模型的影响。结果显示各给药组大鼠大脑组织超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力增加,丙二醛(MDA)含量降低,乙酰胆碱水平升高,乙酰胆碱酯酶水平降低和脑能量代谢水平 $Na^+/K^+-ATPase$ 活性升高,推测巴戟天低聚糖可通过提高抗氧化能力、激活脑能量代谢、改善胆碱能系统损伤等作用以改善 $A\beta_{25-35}$ 致大鼠痴呆症状。梁宏宇等^[34]探讨巴戟甲素对血管性痴呆模型大鼠的行为学影响及其机制,采用跳台及避暗试验,并测定大鼠海马中乙酰胆碱脂酶含量。结果提示巴戟甲素高剂量能改善脑血管性痴呆大鼠的行为学,其疗效可能与胆碱能神经系统有关。

3.1.2 对神经细胞的保护作用 CHEN 等^[35-36]采用 $A\beta_{25-35}$ 制备 PC12 神经细胞损伤模型,研究巴戟甲素对神经细胞的保护作用,结果显示活性氧,SOD,MDA 和谷胱甘肽还原酶等氧化指标以及 Caspase-3, BAX, P21, E2F1, CDK4, NF- κ B 等蛋白的表达,与空白组比较具有显著性差异,提示在有效剂量范围内巴戟甲素具有保护 $A\beta_{25-35}$ 致 PC12 细胞损伤作用,推测其保护机制与巴戟甲素的抗氧化应激和抑制细胞凋亡作用有关。李云峰等^[37]研究认为巴戟天低聚糖与皮质酮共孵 PC12 细胞 48 h,可防止皮质酮所致的 PC12 神经细胞损伤。进一步运用 RT-PCR 方法研究表明,巴戟天低聚糖可使大鼠前脑皮层 NGF,脑源性神经营养因子(BDNF)及海马 BDNF mRNA 表达升高,从而对皮质酮诱导的神经元损伤产生保护作用。邹连勇等^[38]考察巴戟天寡糖对海马神经细胞再生及神经元生长的影响。结果表明巴戟天寡糖能够显著促进成年小鼠海马神经细胞的再生,巴戟天寡糖能够增加原代培养的海马神经元树突及分支数目。提示巴戟天寡糖对海马神经可塑性具有调节作用。另外,有研究指出巴戟甲素可以保护 $A\beta_{42}$ 诱导 SH-SY5Y 细胞神经毒性损伤,其可能机制是巴戟甲素作用于 SH-SY5Y 细胞可有效增加人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的跨膜转运蛋白 LRP1 的表达,增加细胞对 $A\beta_{42}$ 的转运内吞以及溶酶体对其清除,减少 $A\beta_{42}$ 在胞外的沉积从而降低 $A\beta_{42}$ 产生的细胞毒性,从而起到保护神经元的作用^[39]。

3.1.3 对学习记忆能力的影响 陈地灵等^[40]研究巴戟天低聚糖对 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆模型大鼠学习记忆

障碍的影响,水迷宫实验结果显示, $A\beta_{25-35}$ 模型组定位航行潜伏期明显长于空白组,其定位航行总路程明显高于空白组,而各给药组潜伏期明显缩短。空间探索实验结果显示,巴戟天低聚糖高剂量组(31.93 \pm 3.39)s 比空白组延长,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组单胺类神经递质水平升高、海马 CA1 区锥体细胞和神经元数量增加以及大脑皮质和前脑基底核神经元计数增多。表明巴戟天低聚糖可以明显提高 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆大鼠学习记忆能力,其作用机制可能与提高单胺类神经递质水平和抑制大脑神经元凋亡有关。CHEN 等^[41]研究巴戟甲素对拟痴呆动物模型学习记忆能力的影响,实验结果显示巴戟甲素可以改善 $A\beta$ 致痴呆大鼠的学习和记忆功能障碍,其机制与提高抗氧化应激水平、激活脑能量代谢、改善胆碱能系统损伤和抑制海马神经元凋亡等有关。陈洁文等^[42]探讨了巴戟甲素的补肾健脑的神经作用机制,以大鼠离体海马脑片为标本,从细胞分子水平上观察巴戟甲素对大鼠海马脑片缺氧状态下的诱发群锋电位和突触传递长时程增强的影响。结果观察到巴戟甲素对脑缺氧损伤具有保护作用,并能增强脑的记忆功能;并观察到其作用机制与一氧化氮有一定关系。认为实验结果从神经活动角度为中医补肾健脑理论增补了现代科学内容,同时对开发巴戟甲素的临床应用提供了实验依据。

3.1.4 抗抑郁作用 国内外学者通过大量的研究发现巴戟天低聚糖与临床有效抗抑郁剂地昔帕明类似,表明巴戟天低聚糖具有显著的抗抑郁作用。LI 等^[43-44]采用 PC12 细胞模型研究巴戟天菊淀粉型六聚糖(P6)的抗抑郁作用机制,流式细胞仪分析结果显示,P6 及三环类抗抑郁药地昔帕明可有效抑制皮质酮诱导的细胞凋亡,且呈量效关系,推测这可能是巴戟天低聚糖抗抑郁作用的细胞机制。徐德峰等^[45]采用大鼠抑郁模型探讨巴戟天低聚糖的抗抑郁作用,结果显示巴戟天低聚糖高剂量组能够显著增加大鼠海马脑区 BDNF, p-GSK-3 β 及 GluR1, PSD95, Synapsin1 的表达,而对 GSK-3 β 蛋白总量的表达没有明显影响。表明巴戟天低聚糖能够拮抗慢性应激所引起的抑郁样行为,其作用机制可能是通过影响神经营养因子通路和调节突触可塑性而实现的。因此,XU 等^[46]采用慢性应激和强迫游泳法建立的大鼠抑郁模型进行实验,继续深入研究了巴戟天低聚糖的体内抗抑郁作用机制,实验结果显示巴戟天低聚糖的抗抑郁作用主要是通过调控前额叶皮

层的 BDNF-GSK-3 β -Catenin 通路而产生的。另外,蔡兵等^[47]研究了巴戟天中菊淀粉型低聚糖类单体成分对小鼠的抗抑郁作用。应用小鼠悬尾法 5-羟色胺酸诱发小鼠甩头法,阿扑吗啡诱导小鼠剥板行为法以及小鼠全脑单胺递质含量测量法等,综合评价巴戟天中的菊淀粉型低聚糖类 4 种单体成分的抗抑郁药理作用。实验结果表明这些低聚糖的抗抑郁作用可能主要通过 5-羟色胺对神经系统起作用。

目前,已针对巴戟天低聚糖良好的抗抑郁活性开发出处方药巴戟天寡糖胶囊,并进行了相关临床实验研究。孔庆梅等^[48]研究发现巴戟天寡糖胶囊能有效地改善抑郁症的临床症状并且不良反应轻微,安全性好。王雪芹等^[49]采用多中心、随机、双盲双模拟、盐酸氟西汀对照的研究方法,评价巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效和安全性。发现巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症患者的疗效与盐酸氟西汀片相当,不良反应轻微,可用于轻、中度抑郁症的治疗。李小钧等^[50]观察巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床疗效和安全性,并考察其对血清生化指标的影响。临床试验结果显示,巴戟天寡糖胶囊有助于改善抑郁症患者的临床症状,其机制可能与降低血清神经生长因子和皮质醇含量、提高 5-羟色胺水平及脑源性神经营养因子表达水平有关。

3.2 对生殖系统的作用及机制 丁平等^[51]采用环磷酸胺引起的精子减少雄性小鼠模型,探讨巴戟天低聚糖促进雄性小鼠生精的药理作用,结果显示巴戟天低聚糖具有明显的促进精子生成作用,推测巴戟天低聚糖可能是巴戟天中促进雄性小鼠生精作用的主要物质。CHEN 等^[52]采用拉曼光谱分析巴戟天低聚糖对人类精子 DNA 的抗氧化保护机制,发现巴戟天低聚糖可以保护受过氧化氢损伤的人类精子 DNA,指出巴戟天低聚糖是巴戟天中治疗不育症的活性成分。WU 等^[53]研究巴戟甲素对雄性小鼠性功能的影响及其对人类精子的抗氧化保护作用机制,结果表明巴戟甲素可增强肾阳虚模型小鼠的性功能,显著增加其睾酮浓度,降低皮质醇的水平,改善精子的质量,并且有效抵抗肾阳虚模型小鼠中由羟基脲诱导的组织病理损伤。肖凤霞等^[54]通过实验研究巴戟天低聚糖对果蝇性活力及羽化率的影响,发现巴戟天低聚糖能显著提高果蝇性活力和羽化率。结果显示果蝇性交配作用强弱与巴戟天低聚糖浓度呈正相关。巴戟天低聚糖能显著提高幼虫羽化率,与对照组比较,其羽化率可提高 25.42% ~ 35.39%,但随着巴戟天低聚糖浓度的升高,幼虫羽

化率略呈下降趋势。巴戟天低聚糖和阳性药对照组均能显著提高幼虫羽化率。

3.3 对心血管系统的作用及机制 汪宝军等^[55]通过对大鼠心肌缺血再灌注模型的研究发现,巴戟天低聚糖能使缺血再灌注模型组大鼠心肌损伤及梗死面积缩小,心肌组织中 SOD, CAT 和 GSH-Px 酶活性升高,MDA 含量降低,进而发挥抗心肌缺血再灌注损伤效应。杨景柯等^[56]运用血清药理学的方法制备含药血清探讨巴戟天低聚糖对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响,发现巴戟天低聚糖能促进鸡胚绒毛尿囊膜的血管增生,具有一定的促血管新生作用。

3.4 对消化系统的作用及机制 蔡志诚等^[57]对比巴戟天寡糖胶囊与氟西汀治疗肠易激综合症的疗效,将病患随机分为对照组和观察组,每组 14 例,对照组采用氟西汀药物治疗,观察组采用巴戟天寡糖胶囊治疗,比较两组患者临床症状改善效果以及不良反应发生情况。结果显示巴戟天寡糖胶囊能更显著地改善肠易激综合症患者的临床症状,稳定其不良情绪,提高临床疗效。朱其琴等^[58]观察巴戟天寡糖胶囊治疗功能性消化不良(FD)伴轻、中度抑郁患者的临床疗效和安全性。采用随机对照分组研究,各组分别给予巴戟天寡糖胶囊、艾司西酞普兰和安慰剂治疗,疗程 6 周。结果显示巴戟天寡糖胶囊可显著改善 FD 伴轻中度抑郁患者的消化道症状及抑郁障碍,疗效与艾司西酞普兰相当,不良反应与安慰剂相当,其良好的临床疗效可能与其降低血浆中的 5-HT 水平有一定相关性。

3.5 对免疫系统的作用及机制 徐超斗等^[59]采用脾细胞增殖反应及抗体生成反应等免疫学方法研究巴戟天低聚糖对小鼠免疫功能的影响,结果显示一定剂量下的巴戟天低聚糖可使小鼠脾细胞增殖反应明显增强,使小鼠脾细胞抗体形成细胞数目明显增加,表明巴戟天低聚糖对小鼠免疫功能具有增强作用。林芳花等^[60]研究巴戟甲素对正常雄性小鼠免疫器官系数的影响,结果表明灌服巴戟甲素后小鼠的体质量和胸腺脏器系数均显著增加,提示巴戟甲素具有增强体质,提高机体免疫力的作用。

3.6 其他作用及机制 巴戟天低聚糖还具有抗氧化应激、改善创伤后应激障碍和抑制破骨细胞分化等作用。LI 等^[61]同时采用慢性应激性大鼠及小鼠动物模型研究巴戟天低聚糖的抗氧化应激作用,结果显示巴戟天低聚糖具有显著的抗氧化应激作用,并发现其没有明显的中枢神经系统兴奋或抑制的作用,提示巴戟天低聚糖可开发成为新的抗应激剂。

QIU 等^[62]采用一种长期受压的大鼠模型,探讨巴戟天低聚糖对创伤后应激障碍的治疗作用,研究表明巴戟天低聚糖对该动物模型的创伤后应激障碍症状有显著的改善效果,同时巴戟天低聚糖能刺激大鼠前额叶皮质、海马和杏仁核中四氢孕酮的合成,提示巴戟天低聚糖发挥抗创伤后应激障碍样行为的作用机制可能与其刺激大脑中四氢孕酮的合成有关。HONG 等^[63]采用 RANKL 诱导的破骨细胞分化模型研究巴戟甲素对溶骨病的治疗作用及其机制,发现巴戟甲素对 RANKL 诱导的破骨细胞形成与骨吸收有显著的抑制作用,对 RANKL 诱导破骨细胞产生的特异性标志基因表达(如 Ctsk, NFATc1, TRAcP, MMP2 等)均有显著抑制作用,表明巴戟甲素可有效抑制由 RANKL 介导的信号转导通路,具有开发成治疗溶骨性疾病药物的潜力。

4 结语与展望

巴戟天在中医药处方中应用广泛,为大宗常用中药材,其主要活性成分低聚糖类化合物已被证实具有多种药理活性,如抗痴呆、抗抑郁、抗氧化应激、提高学习记忆能力、增强免疫力及性功能等作用,对心、脑、脾、肾等多个器官组织具有保护作用。现有的研究资料表明巴戟天的许多临床疗效均与其低聚糖类成分的药理作用有关,而这些药理作用也科学地诠释了中药巴戟天补肾、主骨、益脑的传统功效。随着研究的深入,巴戟天低聚糖的药理作用不断被发现,尤其是对神经系统的保护作用、对生殖系统的作用、抗老年痴呆以及抗骨质疏松等方面的作用具有非常重要的开发利用价值,而且是今后对传统补肾中药巴戟天研究的重点所在。目前,关于巴戟天低聚糖的一些药理作用机制仍然有许多不明之处,因此还需要继续深入研究,为巴戟天药材的合理应用以及开发具有良好临床治疗效果的新药奠定基础。

[参考文献]

[1] 森立之. 神农本草经. 下卷[M]. 上海:上海卫生出版社,1957:93.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:81-82.
[3] 肖新霞,潘胜利. 巴戟天属植物化学成分、药理活性与临床应用[J]. 国外医药·植物药分册,2003,18(6):243-248.
[4] YANG Z, HU J, ZHAO M. Isolation and quantitative determination of inulin-type oligosaccharides in roots of *Morinda officinalis*[J]. Carbohydr Polym,2011,83(4):

1997-2004.
[5] 冯峰,王羚邴,赖小平,等. 巴戟天寡糖研究[J]. 中药材,2012,35(8):1259-1262.
[6] 崔承彬,杨明,姚志伟,等. 中药巴戟天中抗抑郁活性成分的研究[J]. 中国中药杂志,1995,20(1):36-39.
[7] 司天梅,刘慧,舒良,等. 巴戟天寡糖胶囊在中国健康志愿者中的耐受性研究[J]. 中国新药杂志,2009,18(1):53-56.
[8] 陈建波,肖凡. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效观察[J]. 陕西中医,2016,37(8):1029-1031.
[9] 刘飞虎,师建国,张晓红,等. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻中度抑郁症 42 例[J]. 陕西中医,2012,33(2):165-167.
[10] 苏现明,王洪庆,陈若芸,等. 巴戟天属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中药材,2017,40(4):986-991.
[11] 魏京邑,岳广欣. 巴戟天抗抑郁成分药理机制研究进展[J]. 中医药通报,2017,16(2):67-69,66.
[12] 赖满香,阮志燕,许意平. 补肾中药巴戟天药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2017,13(1):63-64.
[13] 洪懿懿,陈健. 巴戟天对成骨细胞影响的实验研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(11):1613-1616.
[14] 李运海,王亚非,尉志强,等. 巴戟天对骨代谢相关作用的实验研究进展[J]. 中国医药科学,2013,3(22):27-29,75.
[15] 刘晓涵,陈永刚,林励,等. 巴戟天蒸制前后糖类成分 HPLC 指纹图谱的比较研究[J]. 中成药,2009,31(9):1313-1315.
[16] 邓少东,林励,张鹏. 多指标综合评价法优选巴戟天低聚糖提取工艺[J]. 中成药,2015,37(5):978-981.
[17] 杨欣,宋健平,关业枝,等. 响应面法优化巴戟天低聚糖提取工艺[J]. 中国药房,2015,26(34):4847-4850.
[18] 马建春,何伟. 正交试验优选巴戟天低聚糖提取工艺[J]. 中国药房,2012,23(47):4453-4455.
[19] 吴向维,李洪,邵艳华,等. 巴戟天寡糖在提取过程中化学稳定性的研究[J]. 中国药学杂志,2014,49(2):102-105.
[20] 杨欣,宋健平,关业枝,等. D-900 型大孔树脂纯化巴戟天低聚糖的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(3):16-19.
[21] 张华林,杨红艳,周中流,等. 巴戟天低聚果糖树脂法脱色的工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(24):35-39.
[22] 姚令文,王钢力,林瑞超. 巴戟天中菊淀粉型五聚糖的分离与制备[J]. 药物分析杂志,2009,29(10):1665-1667.
[23] 黄裕,蒋兆健,周锦珂,等. 半制备色谱法分离巴戟天

- 中的低聚糖[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5):48-49.
- [24] 林芳花, 林励, 刘晓涵, 等. 紫外分光光度法测定巴戟天中的低聚糖含量[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 213-214.
- [25] ZHOU B, CHANG J, WANG P, et al. Qualitative and quantitative analysis of seven oligosaccharides in *Morinda officinalis* using double-development HPTLC and scanning densitometry [J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(1): 953-960.
- [26] 邓少东, 肖凤霞, 林励, 等. 亲水作用色谱-蒸发光散射检测器联用法同时测定巴戟天中5种低聚糖的含量[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3446-3450.
- [27] 韩笑, 杨明, 崔承彬. 高效液相色谱法定量测定巴戟天中菊淀粉型寡糖的含量[J]. 军事医学, 2011, 35(4): 296-298.
- [28] 章润菁, 李倩, 屈敏红, 等. 不同产地、生长年限和种质的巴戟天药材寡糖含量分析[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(4): 315-320.
- [29] 景海漪, 史辑, 崔妮, 等. 巴戟天炮制前后寡糖类成分HPLC-CAD指纹图谱研究[J]. 中草药, 2014, 45(10): 1412-1417.
- [30] 丁平, 邵艳华, 应鸽, 等. 巴戟天药材寡糖化学成分的高效阴离子交换色谱-脉冲安培电化学检测器指纹图谱研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(22): 1707-1711.
- [31] 梁达清, 黄晓兰, 吴惠勤, 等. HPLC/ESI-MS法测定巴戟天中的低聚糖[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(3): 456-460.
- [32] YANG Z M, YI Y T, GAO C C, et al. Isolation of inulin-type oligosaccharides from Chinese traditional medicine: *Morinda officinalis* How and their characterization using ESI-MS/MS[J]. J Sep Sci, 2010, 33(1): 120-125.
- [33] 陈地灵, 张鹏, 林励, 等. 巴戟天低聚糖对 β (25-35)致拟痴呆模型大鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1306-1309.
- [34] 梁宏宇, 吴伟, 陈宏珪. 巴戟素治疗血管性痴呆改善语言功能的初步探索[J]. 现代康复, 2001, 5(21): 29-30.
- [35] CHEN D L, ZHANG P, LIN L, et al. Protective effect of Bajijiasu against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(6): 837-850.
- [36] 陈地灵. 巴戟天低聚糖巴戟甲素抗衰老痴呆药效及作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [37] 李云峰, 杨明, 赵毅民, 等. 巴戟天寡糖对皮质酮损伤的PC12细胞的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(9): 551-553.
- [38] 邹连勇, 马远林, 宓为峰, 等. 巴戟天寡糖对海马神经细胞再生及神经元生长的影响[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(22): 2623-2626.
- [39] 张越. 补肾中药单体巴戟甲素、女贞苷、淫羊藿苷对AD模型的保护作用及机制探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [40] 陈地灵, 张鹏, 林励, 等. 巴戟天低聚糖对 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆模型大鼠学习记忆障碍的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 271-276.
- [41] CHEN D L, ZHANG P, LIN L, et al. Protective effects of bajijiasu in a rat model of $A\beta_{25-35}$ -induced neurotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1): 206-217.
- [42] 陈洁文, 王勇, 谭宝璇, 等. 巴戟素补肾健脑作用的神经活动基础[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 16(4): 314-317.
- [43] LI Y F, GONG Z H, YANG M, et al. Inhibition of the oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis*, a Chinese traditional herbal medicine, on the corticosterone induced apoptosis in PC12 cells [J]. Life Sci, 2003, 72(8): 933-942.
- [44] LI Y F, LIU Y Q, YANG M, et al. The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from *Morinda officinalis* on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone [J]. Life Sci, 2004, 75(13): 1531-1538.
- [45] 徐德峰, 宓为峰, 张素贞, 等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1539-1542.
- [46] XU L Z, XU D F, HAN Y, et al. BDNF-GSK-3 β -beta-catenin pathway in the mPFC is involved in antidepressant-like effects of *Morinda officinalis* oligosaccharides in rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 20(1): 83-93.
- [47] 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 中药巴戟天抗抑郁作用的大小鼠模型三级组合测试评价[J]. 解放军药学报, 2005, 21(5): 321-325.
- [48] 孔庆梅, 舒良, 张鸿燕, 等. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3): 170-173.
- [49] 王雪芹, 张鸿燕, 舒良, 等. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效和安全性[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(9): 802-805, 843.
- [50] 李小钧, 许珂, 石莹莹, 等. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(3): 216-218, 221.
- [51] 丁平, 梁英娇, 刘瑾, 等. 巴戟天寡糖对小鼠精子生成作用的研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(19): 1467-1470.
- [52] CHEN D L, LI N, LIN L, et al. Confocal mirco-Raman

- spectroscopic analysis of the antioxidant protection mechanism of the oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis* on human sperm DNA [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(1):119-124.
- [53] WU Z Q, CHEN D L, LIN F H, et al. Effect of bajijiasu isolated from *Morinda officinalis* F. C. How on sexual function in male mice and its antioxidant protection of human sperm [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 283-292.
- [54] 肖凤霞, 林励. 巴戟天补肾壮阳作用的初步研究[J]. *食品与药品*, 2006, 8(5):45-46.
- [55] 汪宝军, 付润芳, 岳云霄, 等. 巴戟天寡糖对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的影响[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2010, 45(4):612-615.
- [56] 杨景柯, 冯国清, 于爽, 等. 巴戟天寡糖促进鸡胚绒毛尿囊膜血管生成研究[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(3):360-363.
- [57] 蔡志诚, 欧阳赣粤, 罗敬福, 等. 巴戟天寡糖胶囊和氟西汀治疗肠易激综合征的疗效对比研究[J]. *临床医药实践*, 2016, 25(3):174-175, 186.
- [58] 朱其琴, 古赛. 巴戟天治疗功能性消化不良伴抑郁患者的研究[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(7): 1010-1012.
- [59] 徐超斗, 张永祥, 杨明, 等. 巴戟天寡糖的促免疫活性作用[J]. *解放军药学学报*, 2003, 19(6):466-468.
- [60] 林芳花, 林励, 肖凤霞, 等. 巴戟天寡糖对正常雄性小鼠交配能力和免疫器官系数的影响[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(22):1924-1926.
- [61] LI Y F, YUAN L, XU Y K, et al. Antistress effect of oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis* in mice and rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(12): 1084-1088.
- [62] QIU Z K, LIU C H, GAO Z W, et al. The inulin-type oligosaccharides extract from *Morinda officinalis*, a traditional Chinese herb, ameliorated behavioral deficits in an animal model of post-traumatic stress disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5):1143-1149.
- [63] HONG G, ZHOU L, SHI X, et al. Bajijiasu abrogates osteoclast differentiation *via* the suppression of RANKL signaling pathways through NF- κ B and NFAT[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):203-214.

[责任编辑 顾雪竹]