

· 综述 ·

枸杞多糖的神经保护作用机制研究进展

于国华, 裴纹萱, 孙慧娟, 王嘉馨, 王武斌, 李娟, 李森, 卢涛, 史渊源*, 董玲*
(北京中医药大学 生命科学学院, 北京 100029)

[摘要] 枸杞多糖是从茄科枸杞属植物宁夏枸杞的果实中提取分离得到的多糖类化合物,是枸杞中的主要有效成分之一,具有增强免疫、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、保护视网膜、保护肝脏、保护神经系统、降血糖降血脂等多种药理作用。目前,枸杞多糖在临床上广泛用于多种疾病的治疗,包括肿瘤及免疫类疾病,高血压高血脂,急性肝损伤,脑缺血及脑中风等。尤其对于阿尔茨海默症,脑缺血等神经系统疾病的治疗具有显著的临床疗效,使枸杞多糖在中枢神经系统方面的应用受到越来越多的重视。近年来,有关枸杞多糖保护神经系统的研究成果不断涌现,为了推进枸杞多糖在防治中枢神经系统疾病方面的作用机制研究,本文结合国内外最新报道,对近年来枸杞多糖发挥神经保护作用的途径进行系统总结和陈述,主要包括改善神经退行性病变、视神经保护、抑制氧化应激、抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、降低谷氨酸毒性作用、抑制神经细胞非正常分化等几个方面。虽然枸杞多糖保护神经系统的作用机制主要涉及以上几种途径,但对于枸杞多糖神经保护作用机制的某些部分研究不够深入,枸杞多糖的神经保护作用机制仍然非常复杂,需从现代分子生物学和基因分析技术入手,为枸杞多糖对神经系统保护作用的深入研究提供依据和思路。

[关键词] 枸杞多糖; 神经保护; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R24;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0213-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180934

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1523.013.html>

[网络出版时间] 2018-02-15 14:54

Neuroprotective Effect and Relative Mechanisms of Lycii Fructus Polysaccharide

YU Guo-hua, PEI Wen-xuan, SUN Hui-juan, WANG Jia-xin, WANG Wu-bin, LI Juan, LI Sen,
LU Tao, SHI Yuan-yuan*, DONG Ling*
(School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Lycii Fructus polysaccharide extracted from the fruit of *Lycium chinense* is one of the most active chemicals of Lycii Fructus, and has multiple pharmacological functions, such as enhancing immunity, anti-oxidation, anti-aging, inhibiting tumor, protecting retina, liver and nervous system, and sugar and lipid-decreasing effects. Many studies have demonstrated that Lycii Fructus polysaccharide was widely used to treat various diseases in clinic, such as tumor and immune diseases, hypertension and hyperlipidemia, acute liver injury, cerebral ischemia and apoplexy. Because Lycii Fructus polysaccharide has a significant efficacy in relieving central nervous system diseases, such as Alzheimer's disease and cerebral ischemia, its application in physical nervous system has attracted more and more attention. In recent years, studies on the neuroprotective effect of Lycii Fructus in central nervous system have been increased. To further promote the studies on the prevention and treatment of central nervous system diseases, this review systematically summarizes the neuroprotective effect of Lycii Fructus

[收稿日期] 20171114(013)

[基金项目] 国家中药标准化项目(ZYBZH-Y-GS-10-B)

[第一作者] 于国华,在读博士,从事老年痴呆分子机制研究工作,Tel:010-53912184,E-mail:sufei_sophie@163.com

[通信作者] *史渊源,博士,教授,从事老年痴呆分子机制研究工作,Tel:010-53912184,E-mail:yshi@bucm.edu.cn;

*董玲,博士,教授,从事生物药剂学及新剂型给药系统研究工作,Tel:010-84738602,E-mail:dongling@bucm.edu.cn

polysaccharide based on domestic and foreign reports for the effects of Lycii Fructus polysaccharide in alleviating neurodegenerative disease, protecting optic nerve, inhibiting oxidative stress, apoptosis and inflammatory response, reducing glutamate toxicity, and inhibiting the abnormal differentiation of nerve stem cells. However, because the neuroprotective mechanisms of Lycii Fructus Polysaccharide are complicated and not very clear in some aspects, we shall define the mechanisms of neuroprotective action of Lycii Fructus Polysaccharide with modern molecular biology techniques and gene analysis methods, which may provide useful theoretical support to further studies.

[**Key words**] Lycii Fructus polysaccharide; neuroprotective effect; mechanism of action; research progress

枸杞子是茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* 的干燥成熟果实,主要分布在我国新疆、宁夏、青海等地区。枸杞子不仅是一味名贵的中药材,因其独特的滋补作用,也是众多的营养和保健食品之一^[1]。药典记载,枸杞具有益精明目、滋补肝肾的功效^[2]。枸杞多糖是枸杞提取物的主要化学成分,是由葡萄糖、阿拉伯糖、鼠李糖、甘露糖、木糖、半乳糖 6 种单糖组成的水溶性多糖类化合物。目前大量研究表明枸杞多糖具有增强免疫、抗衰老、抗氧化、降血糖降血脂、抗肿瘤、保护视网膜、护肝及神经保护等多种生物学活性^[3-7],尤其对中枢神经系统的应用日益受到重视。近年来,已有大量研究表明枸杞多糖对脑缺血、脑损伤等神经系统疾病具有一定的治疗作用^[8-11]。为了深入了解挖掘枸杞多糖对中枢及周围神经系统疾病的防治和保护作用,进一步阐明枸杞多糖神经保护作用的分子机制和具体通路,本文结合国内外最新报道,对枸杞多糖的神经保护作用从整体到细胞,从药效到机制进行系统综述。

1 改善神经退行性病变

亨廷顿舞蹈症是遗传性的以舞蹈样动作伴进行性认知、精神功能障碍终至痴呆的一种神经退行性疾病,主要是由于亨廷顿(Htt)基因上多核苷酸重复序列的错误表达引起的。研究发现突变的 Htt 基因引起细胞死亡的过程多伴随着蛋白激酶 B(Akt)磷酸化的减少和 Akt 活性减弱^[12]。而枸杞多糖可以通过激活 Akt 活性促使突变亨廷顿蛋白发生降解作用,同时能显著抑制小鼠皮质、海马、纹状体中 Akt 磷酸化的减少,降低突变亨廷顿蛋白引起的细胞毒性,延长亨廷顿转基因小鼠的寿命,增加体重并改善其运动功能。该研究通过亨廷顿转基因小鼠模型在动物水平上解释了枸杞多糖改善亨廷顿舞蹈症的作用机制,证明了其可以改善神经退行性病变的药效作用。因此,枸杞多糖有可能控制亨廷顿舞蹈症患者的病程发展,缓解亨廷顿舞蹈症患者的临床症状,为亨廷顿舞蹈症的治疗提供新的思路。

热休克蛋白 70(HSP70)是在热应激或其他理化反应过程中产生的蛋白质,具有神经保护作用,随着年龄的增加或由于神经退行性疾病等因素分泌量呈下降趋势^[13]。YANG 等^[14]发现,在对大鼠进行高温环境饲养并加以枸杞多糖给药条件下,大鼠血浆中的 HSP70 含量远远高于仅高温环境饲养组或对照组。此外,高温环境饲养并加枸杞多糖给药组的神经肽 mRNA 的表达量也远远高于仅高温环境饲养组。说明枸杞多糖可以上调大鼠模型中 HSP70 和神经肽 mRNA 的表达,改善神经退行性病变。

阿尔茨海默症(AD)是临床上非常常见的神经退行性疾病之一^[15],它的特征性病变为形成老年斑,其主要成分为 β 淀粉样蛋白(A β)。研究表明^[16],枸杞多糖可以降低 A β 诱导激活的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)级联反应和神经细胞死亡。不同溶剂提取的枸杞多糖的抗 A β 的作用机制不同,如经碱性溶液提取的枸杞多糖主要是通过激活可促进细胞存活的 Akt 通路,而经水提取的枸杞多糖主要通过抑制凋亡相关通路降低 A β 的产生,从而保护神经细胞^[17]。该研究表明,枸杞多糖在细胞水平上对 AD 具有一定程度的改善作用。

由此可见,枸杞多糖无论是在体内还是体外水平,对神经退行性病变均有改善作用,而针对不同的病症的作用机制具有一定的差异。

2 视神经保护作用

枸杞多糖具有明目的作用。LI 等^[18]发现,经枸杞多糖预处理一周的小鼠可以通过降低神经细胞死亡数量,抑制视网膜水肿和星形胶质细胞活化,修复血-视网膜屏障破坏,减弱氧化应激效应等方式有效减少视网膜缺血再灌注损伤。在整体动物实验中证明了枸杞多糖具有保护视网膜神经的作用。

研究表明枸杞多糖还可以通过调节小胶质细胞和巨噬细胞的功能缓解部分视神经切断术后的轴索变性,延迟中枢神经系统的继发性变性^[19]。QI 等^[20]等对人体晶状体上皮细胞研究发现,枸杞多糖

可通过调节活性氧自由基的产生和抗氧化酶的活性,调控 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 基因抑制 H₂O₂ 诱导的晶状体上皮细胞的凋亡,起到视神经保护作用。该部分研究在小胶质细胞和巨噬细胞以及人体晶状体上皮细胞等与视神经密切相关的细胞实验中阐明了枸杞多糖对视神经保护的药效作用。由此可见,枸杞多糖对视神经的保护作用涉及多个层面,具体分子作用机制有待于进一步探讨。

3 抑制氧化应激

氧化应激是机体氧自由基的产生与清除的稳态被破坏,导致体内活性氧自由基堆积,从而引起细胞或组织损伤的应激状态。大量研究证明,氧化应激与多种中枢神经系统疾病的发病机制密切相关,是导致衰老和病变的重要因素之一^[21-22]。

ZHAO 等^[23]通过建立大鼠海绵体神经损伤模型,发现口服枸杞多糖后能够明显提高损伤 1 周至 2 周的大鼠血浆中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,降低损伤 2 至 4 周的大鼠血浆中丙二醛(MDA)的含量,提高海绵窦段压力峰值、髓鞘质神经轴突数量,并恢复大鼠海绵体勃起功能。说明枸杞多糖可以通过抗氧化应激机制促进海绵体神经细胞的修复和再生^[24]。此外,在脑缺血条件下,脂质过氧化作用会产生大量的多聚 ADP 核糖(PAR)。经半定量研究发现,与模型组相比,枸杞多糖给药组可以抑制小鼠一半以上中脑动脉闭塞(MCAO)手术模型引起的 PAR 的表达量^[25]。说明枸杞多糖可以显著抑制脑缺血造成的氧化应激反应,降低脑梗死的发生率,保护脑组织。该部分研究表明,枸杞多糖可以在动物水平上通过抑制氧化应激实现对神经系统的保护。

大鼠嗜铬瘤细胞株(PC12)是一种具备分化潜能的肿瘤细胞,与神经生长因子(NGF)结合后能使相关的激酶活化,延伸细胞突起,呈现出神经元样特征,诱导分化为神经元样细胞^[26]。据报道,枸杞多糖还可以提高活性氧自由基损伤的 PC12 细胞中的 GSH-Px,过氧化氢酶(CAT)和 SOD 等抗氧化酶的活性,增强 PC12 细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激损伤^[27]。由此可见,枸杞多糖可通过刺激细胞抗氧化防御体系多途径发挥保护作用。

4 抑制细胞凋亡

细胞凋亡参与多种神经系统疾病的发生过程。神经细胞凋亡在大脑衰老、阿尔兹海默症、帕金森症、脑缺血等疾病中具有重要作用^[28]。

4.1 通过调节凋亡相关基因 p53 基因是机体内关键的抑癌基因,参与细胞周期和细胞凋亡的调控。p53 基因表达量升高可以促进神经细胞凋亡,表达量降低可以保护神经细胞,减少神经细胞的凋亡^[29-30]。研究表明^[31],在斑马鱼胚胎发育过程中,枸杞多糖能够降低 p53 基因及其相关的 p21, Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)基因的表达,提高小鼠双微体 2(Mdm2)和端粒逆转录酶(TERT)基因的表达量,从而抑制细胞凋亡,延缓斑马鱼细胞老化。

WANG 等^[32]发现枸杞多糖可以通过促进 Bcl-2 基因的表达,抑制 Bax,细胞色素 C(CytC)基因的过表达,减弱小鼠脑缺血模型脑组织中 Caspase-3, Caspase-9 和 PAR 聚合酶的活性,显著降低神经功能缺损评分和脑梗死面积,改善脑缺血模型的神经细胞形态,减少神经细胞凋亡数量,起到抗脑缺血和抗脑损伤的神经保护作用。

由此可见,枸杞多糖可以通过调节动物体内与凋亡相关的基因降低神经细胞凋亡数量,提高神经细胞存活率。而对于枸杞多糖在体内如何影响多种凋亡相关基因之间的相互作用关系有待进一步挖掘。

4.2 通过调节凋亡信号通路 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt 通路是由 PI3K 始动的经典的细胞存活信号通路,在细胞增殖、细胞周期调控、凋亡启动等方面发挥着关键作用^[33]。

三甲基氯化锡(TMT)是一种典型的神经毒性有机试剂,且毒性反应与 TMT 剂量呈正相关。陶丽珍等^[34]研究发现,枸杞多糖可以促进小鼠脑神经瘤细胞(N2a)中的糖原合成酶 3β(GSK-3β)磷酸化,激活 PI3K/Akt 信号通路,下调促凋亡基因 Bax,上调抑凋亡基因 Bcl-2,降低 Caspase-3 酶活性,有效缓解 TMT 导致的小鼠脑神经瘤细胞的神经毒性作用,抑制 N2a 细胞的凋亡。

活性氧自由基/一氧化氮(ROS/NO)信号通路是活性氧自由基和一氧化氮共同参与的可诱导神经细胞凋亡的生物学过程。当机体在病理条件下,ROS 和 NO 过量产生,发生反应生成过强氧化剂氧亚硝酸基(ONOO⁻),作用于线粒体,诱导线粒体膜通道开放,释放细胞色素 C,激活 Caspase 酶,触发凋亡过程^[35]。枸杞多糖可以通过调节 ROS/NO 信号通路明显改善 6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞的凋亡情况。经枸杞多糖预处理后,6-OHDA 诱导的 PC12 细胞内 ROS/NO 水平明显降低,3-硝基酪氨酸和 Ca²⁺ 含量明显减少^[36]。此外,枸杞多糖

还可以抑制 ROS-NO 通路上核转录因子- κ B (NF- κ B), 神经元一氧化氮合酶(nNOS), 诱生型一氧化氮合酶(iNOS)等分子的表达, 从而有效抑制神经细胞凋亡, 促进细胞存活^[37]。

由此可见, 枸杞多糖可以通过调控多条与凋亡相关的通路抑制多种神经细胞的凋亡趋势, 保护神经细胞。而该部分研究仍停留在细胞层面上, 应在人体和动物水平上进一步验证相关通路的准确性。

5 抑制炎症反应

炎症反应与神经疾病具有密切的联系。据报道^[38-39], 激活的胶质细胞与外周入侵的免疫细胞释放炎症因子和神经毒性因子是引起神经退行性疾病的主要原因。

刘宏帅等^[40], ZHU 等^[41]通过观察枸杞多糖对大鼠海马神经元氧糖剥夺再灌注(OGD/RP)氧化损伤模型的影响, 发现枸杞多糖可以显著抑制大鼠海马神经元细胞中的炎症因子如 Toll 样受体 4 (TLR4), NF- κ B 和 IL-6 的表达, 并上调 NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B, 从而修复损伤的海马神经元的组织形态, 提高海马神经元的存活率。

TENG 等^[42]研究发现, 枸杞多糖可以抑制脂多糖(LPS)诱导的 BV2 小胶质细胞产生的炎症分子 NF- κ B 和其上游因子 Caspase-3 蛋白酶的激活, 同时减少炎症因子 TNF- α 和 HSP60 的分泌, 增强小胶质细胞活性, 发挥神经保护作用。

由此可以看出, 枸杞多糖不仅在动物体内对神经系统具有抗炎的作用, 在体外神经细胞培养过程中同样发挥着炎症因子的抑制作用。

6 降低谷氨酸毒性作用

大量研究表明, 谷氨酸的离子型受体 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的过度激活会引起神经元突触后的 Ca^{2+} 超载和兴奋性毒性。因此过量的谷氨酸与 NMDAR 结合后会引发神经细胞损伤, 从而破坏神经细胞可塑性, 导致神经细胞死亡^[43]。枸杞多糖可以显著降低谷氨酸诱导的原代大脑皮层神经细胞的死亡率, 与 NMDAR 的非竞争性拮抗剂美金刚胺(阳性药)具有等效的神经保护作用^[44-45]。Olatunji 等^[27]的研究结果显示, 枸杞多糖不仅可降低谷氨酸对 PC12 细胞的神经毒性作用, 提高谷氨酸诱导的损伤的 PC12 细胞的存活率, 还能抑制谷氨酸引起的活性氧自由基(ROS)堆积、乳酸脱氢酶(LDH)的释放以及 Ca^{2+} 超载。由此可得, 枸杞的神经保护作用至少部分是通过降低谷氨酸毒性实现的。目前枸杞多糖对谷氨酸毒性的弱化作用仍停留

在细胞水平。

7 抑制神经细胞非正常分化

Pavan 等^[46]观察枸杞多糖对甲基汞(MeHg)诱导的功能损伤的海马神经元干细胞的作用, 与空白组相比, 枸杞多糖组可以显著增加海马神经元干细胞的分化速率; 与 MeHg 组相比, 枸杞多糖 + MeHg 组海马神经元干细胞的分化速率明显高于 MeHg 组, 并能抑制 MeHg 诱导的海马神经元干细胞的非正常分化, 降低 MeHg 对海马神经元干细胞的损伤作用。说明枸杞多糖具有引导异常分化的神经元干细胞回归正常的趋势。当然, 这个研究目前还在细胞层面, 还需通过人体和动物实验进一步证明。

8 其他

CHEN 等^[47]通过观察枸杞对东莨菪内酯诱导的大鼠损伤模型发现, 枸杞多糖可以减轻东莨菪内酯引起的对中枢神经系统的毒性作用, 改善大鼠的学习认知能力并增强记忆力, 同时, 枸杞多糖可以减少神经细胞的迁移率和神经干细胞的分化。此外, 枸杞多糖也可以改善局部脑缺血损伤引起的记忆缺失和运动协调障碍^[48]。枸杞多糖还可以通过促进海马神经元再生、调节凋亡信号级联反应等防止慢性间歇性低氧引起的海马依赖性空间记忆缺失, 保护神经系统^[49-50]。由此可见, 枸杞多糖对记忆和认知能力的改善在动物和细胞水平上均有阐释。上述几点可能是枸杞多糖神经保护作用的新途径, 新机制。见表 1。

9 展望

《神农本草经》记载:“枸杞久服能坚筋骨、耐寒暑, 轻身不老, 乃中药中之上品。”《本草纲目》记载:“明目安神, 令人长寿。”现代研究表明, 枸杞中含有大量的多糖类成分, 其在体外实验及不同的生物模型中均表现出较强的神经保护作用, 与医史典籍中所描述的枸杞的传统功效十分契合。相对于化药而言, 枸杞多糖发挥神经保护作用具有多途径、多环节、多靶点的特点, 对某一发病途径和靶点起作用的同时, 也对其他途径和靶点产生影响。目前国内外对枸杞多糖的报道主要集中于通过改善神经退行性病变、视神经保护、抑制氧化应激、抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、降低谷氨酸毒性作用、抑制神经细胞非正常分化等几个方面的作用机制来实现其对神经系统的保护, 这些均与神经系统的病变密切相关。但是, 也应该清醒的认识到, 枸杞多糖的神经保护作用非常复杂, 对于其机制的研究还不够深入, 阐述的还不够透彻, 如抑制神经细胞的非正常分化的相关

表 1 枸杞多糖神经保护作用及相关分子机制

Table 1 Neuroprotective effects and relative mechanisms of Lycii Fructus polysaccharide

枸杞多糖神经保护作用	分子机制	实验类型	文献来源
改善神经退行性病变	激活 Akt 活性;上调 HSP70 和神经肽 mRNA 的表达;降低 Caspase 级联反应	体内,体外	[12-17]
视神经保护作用	抑制星形胶质细胞活化;调节巨噬细胞;调控 Bcl-2 基因抑制晶状体上皮细胞凋亡	体内,体外	[18-20]
抑制氧化应激	提高 SOD, CAT 和 GSH-Px 含量;抑制 PAR 表达	体内,体外	[23-27]
抑制细胞凋亡①通过调节凋亡相关基因,②通过调节凋亡信号通路	降低 p53, p21, Bax 基因的表达;提高 Mdm2 和 TERT 基因的表达;促进 Bcl-2, 抑制 Bax, CytC 基因的过表达	体内	[31-32]
抑制炎症反应	激活 PI3K/Akt 信号通路;调节 ROS/NO 信号通路	体外	[34-37]
降低谷氨酸毒性作用	抑制 TLR4, NF- κ B 等炎症因子和相关神经毒性因子	体内,体外	[40-42]
抑制神经细胞非正常分化	降低谷氨酸对 PC12 细胞的神经毒性作用;抑制谷氨酸引起的 ROS 堆积, LDH 释放和 Ca ²⁺ 超载	体外	[43-45]
其他:改善记忆等	增加海马神经元干细胞的分化速率,抑制非正常分化	体外	[46]
	降低神经细胞的迁移率;促进海马神经元再生;调节凋亡信号级联反应	体内,体外	[47-50]

蛋白基因网络调控机制还未阐明,枸杞多糖通过增强免疫功能改善神经系统病变的相互作用关系的分子机制不明。随着现代科学研究方法和分子生物学技术的发展,从基因水平和分子水平探索枸杞多糖的神经保护作用机制将会成为新的导向,使枸杞多糖保护神经系统的机制从整体、体内体外、基因及分子等层次上逐步清晰,为其防治神经系统疾病提供坚实的理论基础,以期在枸杞多糖在临床上的应用提供依据和带来新的突破。

[参考文献]

[1] 杨春霞. 黑果枸杞与红果枸杞氨基酸含量的差异性研究[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(4): 34-37.
 [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, 2015:249.
 [3] Ahn M, Park J S, Chae S, et al. Hepatoprotective effects of Lycium chinense Miller fruit and its constituent betaine in CCl4-induced hepatic damage in rats[J]. Acta Histochemica, 2014, 116(6): 1104-1112.
 [4] YU M S, LAI C S, Ho Y S, et al. Characterization of the effects of anti-aging medicine Fructus lycii on beta-amyloid peptide neurotoxicity[J]. Int J Mol Med, 2007, 20(2): 261-268.
 [5] Ho Y S, YU M S, LAI C S, et al. Characterizing the neuroprotective effects of alkaline extract of Lycii Fructus on beta-amyloid peptide neurotoxicity[J]. Brain Res, 2007, 1158(1): 123-134.
 [6] 江旭锋. 枸杞子化学成分及其药理学研究概况[J]. 江西中医药大学学报, 2013, 25(3): 98-100.

[7] 霍超, 徐桂花. 枸杞生理功效和活性成分的研究进展[J]. 中国食物与营养, 2007(11): 50-53.
 [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] ZHANG L, GU J, CHEN Y, et al. A study on four antioxidation effects of lycii fructus polysaccharides *in vitro*[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(6):494-498.
 [10] Bo R, ZHENG S, XING J, et al. The immunological activity of Lycii Fructus polysaccharides liposome *in vitro* and adjuvant activity against PCV2 *in vivo*[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 85:294.
 [11] 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.
 [12] FANG F, PENG T, YANG S, et al. Lycii Fructus polysaccharide attenuates the cytotoxicity of mutant huntingtin and increases the activity of Akt[J]. Int J Dev Neurosci, 2016, 52: 66-74.
 [13] Evgen'ev M B, Krasnov G S, Nesterova I V, et al. Molecular mechanisms underlying neuroprotective effect of intranasal administration of human Hsp70 in mouse model of alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 59(4):1415-1426.
 [14] YANG M, DING J, ZHOU X, et al. Effects of Lycii Fructus polysaccharides on neuropeptide Y and heat-shock protein 70 expression in rats exposed to heat[J]. Biomed Rep, 2014, 2(5): 687-692.
 [15] TANG T, HE B. Treatment of d-galactose induced

- mouse aging with Lycii Fructus polysaccharides and its mechanism study [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4):12-17.
- [16] YU M S, Leung S K, LAI S W, et al. Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine Lycii Fructus against beta-amyloid peptide neurotoxicity [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(8-9): 716-727.
- [17] YI R, LIU X M, DONG Q. A study of Lycii Fructus polysaccharides (LBP) extraction technology and its anti-aging effect [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4):171-174.
- [18] LI S Y, YANG D, YUNG C M, et al. Lycii fructus polysaccharides reduce neuronal damage, blood-retinal barrier disruption and oxidative stress in retinal ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16380.
- [19] LI H Y, Ruan Y W, Kau P W, et al. Effect of Lycii Fructus (Wolfberry) on alleviating axonal degeneration after partial optic nerve transection [J]. *Cell Transplantation*, 2015, 24(3): 403-17.
- [20] QI B, JI Q, WEN Y, et al. Lycii Fructus polysaccharides protect human lens epithelial cells against oxidative stress-induced apoptosis and senescence [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110275.
- [21] LIU Z W, ZHOU T Y, Ziegler A C, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 4: 1-11.
- [22] 胡仲秋, 王利, 王保玲, 等. 枸杞多糖提取及消除羟自由基活性研究 [J]. *食品科学*, 2009, 30(24): 93-98.
- [23] ZHAO Z K, YU H L, LIU B, et al. Antioxidative mechanism of Lycii Fructus polysaccharides promotes repair and regeneration following cavernous nerve injury [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(8): 1312-1321.
- [24] ZHU X, HU S, ZHU L, et al. Effects of Lycii Fructus polysaccharides on oxidative stress in hyperlipidemic mice following chronic composite psychological stress intervention [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3445-3450.
- [25] YANG D, LI S Y, Yeung C M, et al. Lycii Fructus extracts protect the brain from blood-brain barrier disruption and cerebral edema in experimental stroke [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33596.
- [26] 李永进, 毕晓颖, 宋春梅, 等. 甲基汞对 PC12 细胞分化及活性的影响 [J]. *吉林医药学院学报*, 2005, 26(4): 187-189.
- [27] Olatunji O J, CHEN H, ZHOU Y. Lycium chinensis Mill attenuates glutamate induced oxidative toxicity in PC12 cells by increasing antioxidant defense enzymes and down regulating ROS and Ca²⁺ generation [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 616: 111-118.
- [28] Comi C, Fleetwood T, Dianzani U. The role of T cell apoptosis in nervous system autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 150-156.
- [29] Leker R R, Aharonowiz M, Greig N H, et al. The role of p53-induced apoptosis in cerebral ischemia: effects of the p53 inhibitor pifithrin alpha [J]. *Exp Neurol*, 2004, 187(2): 478-486.
- [30] Morrison R S, Kinoshita Y, Johnson M D, et al. P53-dependent cell death signaling in neurons [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28(1): 15-27.
- [31] XIA G, XIN N, LIU W, et al. Inhibitory effect of Lycii Fructus polysaccharides on cell apoptosis and senescence is potentially mediated by the p53 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(4): 1237-1241.
- [32] WANG T, LI Y, WANG Y, et al. Lycii Fructus polysaccharide prevents focal cerebral ischemic injury by inhibiting neuronal apoptosis in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90780.
- [33] 杨帆, 周其全. PI3K/Akt 信号通路与神经保护 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2013, 21(2): 143-147.
- [34] 陶丽珍, 陈建宗. 帕金森病和 ROS-NO 通路 [J]. *国际老年医学杂志*, 2010, 31(6): 276-279.
- [35] ZHAO W Y, PAN X Q, LI T, et al. Lycii Fructus polysaccharides protect against trimethyltin chloride-induced apoptosis via sonic hedgehog and pi3k/akt signaling pathways in mouse neuro-2a cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9826726.
- [36] BIE M, LV Y, REN C, et al. Lycii Fructus polysaccharide improves bipolar pulse current-induced microglia cell injury through modulating autophagy [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 419-428.
- [37] GAO K, LIU M, CAO J, et al. Protective effects of Lycii Fructus polysaccharide on 6-OHDA-induced apoptosis in PC12 cells through the ROS-NO pathway [J]. *Molecules*, 2014, 20(1): 293-308.
- [38] Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(3): 383-421.
- [39] ZHAO P, MA N T, CHANG R Y, et al. Mechanism of Lycii Fructus polysaccharides on primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, doi: 10.1007/s00441-017-2648-2.
- [40] 刘宏帅, 石海莲, 高雅婵, 等. 神经炎症与神经退行性疾病的关系及中药调控作用研究进展 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(5): 82-89.

- [41] ZHU J, ZHANG Y, SHEN Y, et al. Lycii Fructus polysaccharides induce Toll-like receptor 2-and 4-mediated phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells via activation of NF- κ B [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4):1216-1220.
- [42] TENG P, LI Y, CHENG W, et al. Neuroprotective effects of Lycii Fructus polysaccharides in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1977-1981.
- [43] Hynd M R, Scott H L, Dodd P R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2004, 45(5): 583-595.
- [44] Ho Y S, YU M S, Yik S Y, et al. Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(8): 1233-1244.
- [45] ZHU Y, ZHAO Q, GAO H, et al. Lycii Fructus polysaccharides attenuates *N*-methyl-*N*-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in rats through regulation of poly (ADP-ribose) polymerase and caspase expression. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 125-134.
- [46] Pavan B, Capuzzo A, Forlani G. High glucose-induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium is ameliorated by treatment with Goji berry extracts through modulation of cAMP levels [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 120(2): 50-54.
- [47] CHEN W, CHENG X, CHEN J, et al. Lycii Fructus polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88076.
- [48] ZHAO P, ZHOU R, ZHU X Y, et al. Neuroprotective effects of Lycii Fructus polysaccharide on focal cerebral ischemic injury in mice [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 1-16.
- [49] GAO J, CHEN C, LIU Y, et al. Lycii Fructus polysaccharide improves traumatic cognition via reversing imbalance of apoptosis/regeneration in hippocampal neurons after stress [J]. *Life Sci*, 2015, 121: 124-134.
- [50] Lam C S, Tipoe G L, So K F, et al. Neuroprotective mechanism of lycii fructus polysaccharides against hippocampal-dependent spatial memory deficits in a rat model of obstructive sleep apnea [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117990.

[责任编辑 周冰冰]