

锁阳及其有效成分的药理作用研究进展

宋昌龙, 张健, 周晓洁, 王琪, 李全, 周妍妍

(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

摘要: 中医认为锁阳具有补肾阳、益精血的功效。现代药理学研究表明, 锁阳具有多种化学成分与多类型的提取物, 如锁阳黄酮、锁阳多糖、锁阳乙酸乙酯提取物等, 具有抗氧化、抗肝纤维化、抗细胞凋亡、调节糖代谢等作用, 在防治阿尔茨海默病、肝纤维化、骨质疏松症、糖尿病等方面有着良好的效果, 基础研究成果应用广泛。文章对锁阳的药理作用进行综述, 以期对锁阳进一步的开发与利用提供参考依据。

关键词: 锁阳; 药理作用; 抗氧化; 抗细胞凋亡; 抗骨质疏松; 抗肝纤维化

Research progress on pharmacological effects of Songaria Cynomorium Herb and its active ingredients

SONG Changlong, ZHANG Jian, ZHOU Xiaojie, WANG Qi, LI Quan, ZHOU Yanyan

(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine believes that Songaria Cynomorium Herb has the effect of tonifying kidney-yang and strengthening essence and blood. According to the results of modern pharmacological researches, Songaria Cynomorium Herb contains a variety of chemical components and trace elements, including Cynomorium flavone, Cynomorium polysaccharide and related extracts of Cynomorium ethyl acetate etc., which have effects of anti-oxidation, anti-liver fibrosis, anti-apoptosis, regulation of glucose metabolism. It has good effects in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, liver fibrosis, osteoporosis, diabetes and other aspects, and its basic application is very extensive. This study summarized the pharmacological effects of Songaria Cynomorium in order to provide reference for further development and utilization of the herb.

Keywords: Songaria Cynomorium Herb; Pharmacological effects; Anti-oxidation; Anti-apoptosis; Anti-osteoporosis; Anti-liver fibrosis

锁阳为锁阳科植物锁阳 *Cynomorium songaricum* Rupr. 的干燥肉质茎, 其主要分布于我国西北地区的荒漠地带, 故又名其为“沙漠人参”。锁阳性甘、温, 归肝、肾、大肠经, 具有补肾阳、益精血、润肠通便之功, 常用于治疗肾阳亏虚、腰膝痿软、筋骨无力、肠燥便秘等证候^[1]。故《本草衍义补遗》载: “其性甘温, 大补阴气, 益精血, 利大便”; 《本草纲目》载: “润燥养筋, 治痿弱”。现代药理学研究显示, 锁阳含有黄酮类、三萜类、甾体类、有机酸类、无机离子等, 具有抗氧化、抗细胞凋亡、抗肝纤维化、抗骨质疏松、调节性激素水平等药理活性, 一定程度上具有改善人体各个系统疾病的作用^[2]。随着近年来有关锁阳的研究不断深入发展, 锁阳的药理作用及作用机制的相关研究近期出现了新的成果, 同时展现了光明的研究前景。因此, 本文将对近8年来锁阳的相关文献进行梳理与总结, 为其

进一步的开发与利用提供理论基础, 并为临床用药提供更多的参考。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

AD是以认知功能障碍为主要临床表现的中枢神经退行性疾病^[3]。近年来的研究显示, AD的发生与神经元细胞的氧化应激、细胞凋亡有着十分密切的关系。锁阳中以锁阳黄酮为主的有效成分与锁阳的相关提取物均可对AD起到改善作用。

1. 抗氧化作用 氧化应激与线粒体功能障碍是AD发生与发展的重要因素, 锁阳的抗氧化功能对此有着重要的调节作用。吕鑫等^[4]通过海马注射 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β)₁₋₄₂建立AD大鼠模型, 研究锁阳黄酮对AD大鼠抗氧化应激作用, 结果显示锁阳黄酮具有抗氧化作用, 能够明显降低海马组织与血清中的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 含量, 显

基金资助: 国家自然科学基金项目 (No.81774197), 黑龙江省自然科学基金项目 (No.LH2022H070), 中国博士后科学基金 (No.2021M701128)

通信作者: 周妍妍, 黑龙江省哈尔滨市香坊区黑龙江中医药大学, 邮编: 150040, 电话: 0451-82195947, E-mail: 13339319259@163.com
李全, 黑龙江省哈尔滨市香坊区黑龙江中医药大学, 邮编: 150040, 电话: 0451-82195947, E-mail: liquan_hljucm@163.com

著下调NADPH氧化酶各亚基和NOD样受体蛋白3 (NLRP3)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的蛋白表达,同时降低A β_{1-42} 在大鼠海马内的表达,从而抑制海马组织的氧化应激。李鑫洁等^[5]研究表明,锁阳乙酸酯提取物(ethyl acetate extract of cynomorium songaricum, ECS)具有抗氧化作用,可以显著下调线粒体分裂相关蛋白DRP1的表达,提高线粒体融合相关蛋白OPA1、MFN1蛋白的表达水平,改善线粒体功能,提高脑组织内腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)含量。此外,有学者^[6]在研究ECS对AD大鼠抗氧化应激作用时发现,ECS增加了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达,显著提高细胞的ATP水平,同时降低ROS含量,保护了线粒体超微结构,为防治AD提出了新的思路。吴民等^[7]通过东莨菪碱诱导AD小鼠模型,研究锁阳水提取物对AD小鼠学习记忆能力的影响,研究结果表明锁阳水提取物可以明显减少丙二醛(malondialdehyde, MDA)在小鼠海马组织中的含量,同时提高了海马组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量,提示锁阳水提取物能够降低小鼠海马组织内的氧化应激水平,从而提高AD小鼠学习记忆能力。郑玲艳等^[8]将ECS作用于衰老模型小鼠,应用Morris水迷宫测试检测小鼠给药前后学习记忆能力的变化,并测试小鼠血液中SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活性变化,实验结果表明ECS能够明显改善衰老模型小鼠的学习记忆能力,并能提高SOD和GSH-Px的活性,其作用机制与ECS的抗氧化与清除自由基的功能相关。体外细胞实验同样表明,锁阳的有效成分与相关提取物可以起到抗氧化、防止细胞凋亡的作用。曹俊彦等^[9]采用A β_{25-35} 诱导PC12细胞损伤,形成AD细胞模型,结果表明,ECS能够增强SOD的表达,减少MDA含量,下调一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的表达,减轻AD细胞模型的氧化应激反应。刘琴^[10]采用过氧化氢(H₂O₂)诱导PC12细胞氧化损伤,研究锁阳多糖对AD细胞的模型的保护作用,研究结果表明,锁阳黄酮能够减少ROS与乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的生成与释放,抑制Caspase通路的激活,明显减轻AD细胞模型的氧化损伤并发挥良好的保护作用。

2. 抗细胞凋亡 锁阳的有效成分及其提取物具有不同程度上的抗细胞凋亡作用,其在AD防治研究中取得了一系列的重要研究进展。吕鑫等^[11]研究锁阳黄酮对AD大鼠学习记忆能力的影响时发现,锁阳黄酮可以显著降低大鼠海马组织中Bax、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)蛋白水平,提升B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)的蛋白表达,抑制了大鼠海马组织的细胞凋亡。与锁阳黄酮类似,有研究^[12]表明ECS也能够上调Bcl-2蛋白

的表达,下调Bax蛋白表达,降低Caspase-3蛋白水平。研究^[13]发现,锁阳乙醇提取物能够显著下调磷酸化-丝裂原活化蛋白激酶p38和磷酸化-细胞外调节蛋白激酶的表达,上调BDNF和磷酸化-环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-cAMP-response element binding protein, p-CREB)的表达,对AD模型小鼠海马神经元细胞具有潜在的保护作用。锁阳不仅在AD的防治方面获得了良好的效果,同时其抗细胞凋亡作用还能够明显改善衰老所致的学习功能下降。曹俊彦等^[14]采用HE染色、尼式染色,研究锁阳提取物改善衰老模型小鼠学习记忆能力的作用机制,结果表明,ECS能够减少小鼠海马CA1区神经元细胞的凋亡,通过保护小鼠海马神经元细胞进而提高其学习功能。

3. 调节肠道菌群 人体的肠道菌群对人体的许多功能有着重要影响,近年来其在AD的防治方面产生了新的突破。李鑫洁等^[15]研究ECS对AD小鼠肠道菌群紊乱的作用时发现,锁阳乙酸酯提取物能够提高肠道菌群多样性,提高拟杆菌门、拟杆菌目、丹毒丝菌目、拟杆菌目S24-7及普雷沃氏菌科UCG-001的表达,降低厚壁菌门、梭菌目的丰度,通过调节肠道菌群来改善空间记忆与学习能力。

认知功能障碍

锁阳对慢性应激导致的认知功能障碍有着良好的治疗效果。慢性应激是机体长期处于慢性心理压力状态下而出现的全身性的非特异性的适应反应,这种现象最终会导致海马神经元结构的损伤,进而影响学习记忆能力与认知能力^[16]。近年研究显示,锁阳能够通过调节突触可塑性有效改善慢性应激导致的学习记忆能力与认知能力的下降。

突触功能的强弱对生物的学习记忆能力与认知能力有着至关重要的作用,近年来中药锁阳对突触可塑性的调节作用被广泛研究。田方泽^[17]研究ECS对去卵巢大鼠学习记忆能力的影响时发现,ECS能够明显提高小鼠BDNF、神经生长因子、神经生长相关蛋白与突触素的生成,有效的改善突触可塑性。此外,田方泽等^[18]另一项实验表明,ECS还能够使大鼠海马神经元细胞中p-CREB的表达得以提高,同时降低其p38的表达,提示了ECS可以抑制神经元与突触的损伤并促进其修复与再生。马素亚等^[19]研究发现,ECS不仅能够升高去势后慢性应激小鼠p-CREB的表达,而且同时能够增加磷酸化的胞外信号调控激酶1/2的表达量。同时,另一项研究^[20]表明,ECS还可以提高小鼠海马组织中突触蛋白中突突囊泡蛋白与突触后致密蛋白-95的表达,这两种突触蛋白与认知功能密切相关,对改善认知功能起着关键作用。除此之外,马素亚等^[21]又采用了神经电生理LTP检测,发现了ECS能够提高去势后慢性应激小鼠的兴奋性突触后场电位斜率百分比,进一步说明了锁阳具有提高突触可塑性的功能,对改善认知功能障碍有着良好的效果。在体外细胞实验方面,郑俊超等^[22]研究发现ECS具有促进小鼠神经母细胞瘤细胞中的突触素蛋白、p-CREB蛋白表达的作用,从而提高

突触之间的传递功能,防止学习记忆能力的下降。这些结果表明,ECS能够显著提高学习记忆能力,并主要通过调节突触可塑性来实现。

肝纤维化

肝纤维化指肝组织内细胞外基质成分过度增生与异常沉积,导致肝脏功能或结构出现异常的病理变化,其在结构上主要表现为肝窦毛细血管化与肝小叶内及汇管区纤维化,在功能上主要表现为肝的功能减退与门静脉高压等^[23]。近期研究表明,肝细胞的氧化损伤、炎症反应与肝星状细胞的激活等是形成肝纤维化的主要原因,锁阳可以通过调节上述因素进而抑制肝纤维化进程。

锁阳是一种天然的护肝中药,其对抑制肝的纤维化具有良好的效果。李岭等^[24]采用H₂O₂溶液诱导大鼠肝星状细胞的氧化损伤,并予以锁阳黄酮进行干预,结果显示,锁阳黄酮可以显著提高大鼠肝星状细胞的存活率,降低MDA含量,提升NOS蛋白表达水平。段向兰等^[25]通过甲醛诱导大鼠肝星状细胞氧化损伤模型,研究锁阳黄酮的抗肝纤维化作用,结果表明,锁阳黄酮可以明显提升大鼠肝星状细胞的SOD与GSH-PX活力,对大鼠肝星状细胞氧化损伤具有抑制作用。由此可见,锁阳黄酮可能通过抑制氧化应激进而达到保护肝细胞的作用。黄小梅等^[26]通过四氯化碳诱导小鼠肝纤维化模型,研究锁阳抗肝纤维化的效果与机制,实验结果显示,锁阳粗提物可以有效下调肝纤维化小鼠肝脏血清的谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平,降低转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、肿瘤坏死因子α、IL-1的浓度,对小鼠肝纤维化进程起到抑制作用。李荣华等^[27-28]进行了类似的实验,并得到了相似的结果与结论,即锁阳可以降低小鼠血清与肝组织中AST、ALT、TGF-β1的水平,缓解与减轻小鼠肝纤维化的程度。李珊等^[29]研究锁阳对肝纤维化小鼠的防治作用时发现,小鼠血清中的AST、ALT、LDH、层粘连蛋白含量以及肝组织中的羟脯氨酸(Hyp)和MDA的含量均在锁阳的作用下显著降低,同时锁阳还能提高肝组织中的SOD与谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量,证实了锁阳对小鼠的肝纤维化具有治疗作用。李卉园^[30]在发现上述研究结果的同时发现了锁阳可以降低肝纤维化小鼠肝组织中TGF-β1与血小板衍生生长因子的浓度,并采用荧光定量PCR法与免疫荧光法发现了锁阳能够降低小鼠α-平滑肌肌动蛋白和转录因子Gli1的表达,进一步证实了锁阳在抗肝纤维化方面有着明显的效果。此外,有研究^[31]显示,锁阳可以拮抗四氯化碳所致的非酒精性肝纤维化,能够显著提高肝纤维化小鼠肝组织中miR-29b、miR-326的表达,同时降低其Smad3、p-Smad3蛋白的含量与TGF-β1、Smad3 mRNA、miR-21的表达,提示锁阳发挥作用的机制可能是通过影响TGF-β/Smad通路来实现的。

骨质疏松症

骨质疏松症的主要特征表现为骨量减少、骨的微观结构退化,以致骨的脆性增加,从而易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[32]。锁阳具有促进成骨细胞分化、增加骨密度等作用,其多种成分均有不同程度上的抗骨质疏松作用。

胡俊等^[33]在研究锁阳多糖(cynomorium songaricum polysaccharide, CSP)的促成骨分化机制时发现,CSP可以显著上调成骨相关的mRNA与蛋白的表达水平,提升磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)、p-PI3K、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、p-Akt、糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)、p-GSK3β、β-连环蛋白(β-catenin)的蛋白表达,但是PI3K特异性抑制剂可以削弱CSP的药理活性,从而削弱锁阳的抗骨质疏松的效果。实验研究^[34]表明,锁阳乙醇提取物具有调节骨代谢,增加骨密度,促进骨吸收的作用,其作用机制可能是由于锁阳醇提取物下调了RANKL/RANK/TRAF6介导的核因子κB和PI3K/AKT通路所导致的。张霞等^[35]通过双侧去卵巢构建大鼠骨质疏松症模型,研究锁阳在骨质疏松症方面的防治作用,研究结果表明,锁阳乙醇提取物能够显著提高骨质疏松大鼠的骨密度,降低其血清中酒石酸碱性磷酸酶和组织蛋白酶K的活性,并下调脱氧嘧啶(deoxy pyridinoline, DPD)的含量,同时增强碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性。史平等^[36]研究CSP对大鼠骨质疏松的改善作用时发现,CSP能够明显提高大鼠血清中雌二醇与降钙素的含量并降低血清中骨钙素与尿液中DPD的含量,同时也具有上调骨组织中骨保护素表达与下调核因子-κB受体活化因子配体蛋白表达的作用,因此证明了CSP具有明显的抗骨质疏松的作用。体外细胞实验表明,锁阳的抗骨质疏松作用主要是通过调节MC3T3-E1细胞而起效的。武海燕^[37]研究发现,锁阳含药血清能通过Wnt/β-catenin信号通路提升MC3T3-E1细胞β-catenin、Runt相关转录因子2(Runx2)、成骨细胞特异性转录因子mRNA的表达,这些基因对促成骨分化有着关键性作用,且其促成骨分化的效果呈现着浓度依赖性。此外,有研究^[38]发现,锁阳含药血清具有增强MC3T3-E1成骨细胞分泌ALP的作用,能够促进MC3T3-E1成骨细胞增殖分化与矿化,进而促进骨形成过程。

衰老

衰老是指随着年龄的增加,机体出现组织与功能发生退行性变化的现象^[39]。在衰老的研究中,自由基学说是被广泛认同的理论之一,其认为过量的自由基使机体出现过氧化现象是导致衰老的主要原因。锁阳具有抗氧化作用,其在延缓衰老方面具有良好的效果并在近期被广泛研究。

尚林等^[40]通过D-半乳糖构建衰老大鼠模型,研究CSP对衰老的影响及机制,结果显示,在CSP的作用下,衰老大鼠的GSH-Px、谷胱甘肽S-转移酶、SOD活力明显升高,总抗氧化能

力明显提升, H_2O_2 、MDA及谷胱甘肽还原酶活性系数含量均显著下降, 发挥了延缓衰老的作用。此外, 有研究^[41]报道锁阳提取物能够提升SOD与过氧化氢酶的活性, 同时降低MDA的含量, 延缓了衰老模型小鼠的衰老进程。

少弱精症

少弱精症是以男子精子活力较差或无运动能力为主要特征的一种疾病, 其是导致男性不育的主要原因之一^[42]。锁阳是传统的补肾药, 具有补肾阳、益精血等功效, 在提高精子活力与质量方面有着显著的治疗效果, 因此运用锁阳改善少弱精症成为当前实验研究的热点之一。

顾娟等^[43]通过环磷酸腺苷构建少弱精症大鼠模型, 研究锁阳对性功能水平的影响, 研究结果显示, 锁阳水提取物能够调节大鼠性激素的异常分泌, 提高大鼠睾酮 (testosterone, T) 的分泌速度, 降低血清中卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素的含量, 改善少弱精症大鼠性功能。余凡^[44]研究锁阳提取物对大鼠勃起功能作用时发现, 锁阳提取物能够显著提高大鼠血清中T和环磷酸鸟苷的含量, 同时显著提高了大鼠海绵体组织中一氧化氮 (NO) 和NOS, 对大鼠性功能有着明显的促进作用。曹义娟等^[45]研究锁阳对改善少弱精子症大鼠精子质量与其作用机制时发现, 锁阳能显著增加大鼠的精子数量与活力, 提高其睾丸组织中精原细胞标志物Oct4、Thy1、PLZF与神经胶质细胞源性神经营养因子 (glialcelline-derived neurotrophic factor, GDNF) 基因与蛋白的表达量, 同时使大鼠血清中的T浓度明显增加, 并表示提高GDNF基因的表达与促进T分泌可能是锁阳发挥疗效的作用机制。曹义娟^[46]除了上述部分实验结果, 还发现了锁阳水提取物可以显著提高少弱精子症大鼠睾丸尾部精子量, 提高大鼠血清中FSH与T的水平, 同时降低其血清中ROS与脂质过氧化产物水平, 通过该种方式来提高模型大鼠的精子活力。

前列腺增生

良性前列腺增生是指中老年男性在组织学上以前列腺间质或腺体成分的增生、在解剖学上以前列腺的增大为主要特征的一种疾病^[47]。锁阳对生殖与泌尿系统有着一定的调节作用, 其能够通过抑制前列腺细胞的过度增殖进而对良性前列腺增生起到治疗效果。

陶蕊等^[48-49]研究发现锁阳能够下调增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、雄激素受体、雌激素受体 α 蛋白表达, 提升雌激素受体 β 的蛋白水平, 调节类固醇5- α 还原酶来抑制良性前列腺增生的发生, 其作用机制可能与调节细胞增殖相关通路与细胞周期素D1、磷脂酰基醇等蛋白相关。焦媛媛等^[50]体外细胞实验表明, 锁阳中化学成分表儿茶素与其衍生物表儿茶素没食子酸酯具有抑制前列腺间质细胞增殖、下调该细胞中PCNA mRNA与蛋白表达水平的作用, 证明了中药锁阳拥有抗良性前列腺增生的功效。

糖尿病

2型糖尿病是一组从主要表现为胰岛素抵抗伴胰岛素相对不足到主要表现为胰岛素不足伴胰岛素抵抗的异质性很大的一类疾病^[51]。CSP能够调节机体的糖代谢与脂代谢, 改善糖尿病的各项指标, 是锁阳对糖尿病产生疗效的主要成分。

欧锐^[52]研究CSP的降血糖作用时发现, 对2型糖尿病模型大鼠给予CSP灌胃后能够显著降低其血清中总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白含量, 并提高低密度脂蛋白的含量, 同时还会上调胰岛素受体、胰岛素受体底物-1的表达, 对糖尿病大鼠有着良好的治疗效果。此外, 有研究^[53]显示, CSP可以降低血清胰岛素、葡萄糖、总甘油三酯、总胆固醇、胰岛素抵抗指数的水平, 具有调节机体血糖与血脂的作用。

肿瘤

癌症仍是现代医学难以解决的难题, 但是众多研究表明中医药在防癌抗癌方面有着显著的效果, 故而中医药在防治癌症方面于近期被广泛的研究, 关于中药锁阳抗癌作用的研究于近期取得了一定的进展。

研究^[54]发现, 锁阳提取物能够抑制癌细胞的增殖并诱导癌细胞的死亡, 其作用机制可能是通过上调肿瘤抑制基因Foxo3的表达, 并降低原癌基因c-myc、磷酸化AKT、自噬相关蛋白LC3-B的表达来完成的。杨帆等^[55]在研究CSP对肺癌端粒的影响时发现, CSP对肺癌A549细胞的增殖有着显著的抑制作用并且能够促进该细胞的凋亡, 同时CSP还能够缩短肺癌A549细胞端粒长度并抑制该细胞中端粒酶逆转录酶mRNA的表达, 表明了CSP具有良好的抗癌作用。

其他

1. 锁阳具有抗疲劳作用 万丽娜等^[56]研究锁阳乙醇提取物对抗运动性疲劳的作用, 结果表明, 锁阳乙醇提取物能够显著降低肌酸激酶、血乳酸、血尿素氮与MDA的含量, 促进ATP的生成, 从而发挥明显的抗氧化与抗疲劳作用。

2. 锁阳具有抗炎作用 孙晓琴等^[57]研究发现锁阳可以明显下调运动性肾缺血再灌注损伤大鼠肾脏中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18蛋白表达, 同时降低了其血清中血尿素氮与肌酐的含量, 表明了锁阳对该模型大鼠的肾脏组织有着一定的抗炎与保护作用。

3. 锁阳具有抗肥胖作用 最新研究^[58]表明, 锁阳三萜类提取物HCY2能够增加解偶联蛋白2、解偶联蛋白3、环氧化酶的表达, 通过调节AMPK/PGC1通路来产生抗肥胖的效用。

4. 锁阳具有润肠作用 李宏民^[59]针对锁阳对肠胃功能的调节作用进行研究, 结果表明锁阳水煎液可以促进家兔离体空肠平滑肌的收缩频率, 同时抑制其收缩幅度。在两种作用的共同影响下, 从而产生出一种温和的润肠通便的作用。王海峰^[60]研究发现, 采用阿托品抑制小鼠小肠推进式蠕动后, 给予小鼠锁阳多糖水溶液饮用后会拮抗阿托品所产生的抑制作用, 促进小鼠的肠胃运动。

5. 锁阳对机体的免疫功能具有调节作用 李敏等^[61]在研究锁阳醇提物与水提物对小鼠免疫功能的影响时发现,两者均具有增强小鼠免疫功能的作用,高剂量的锁阳醇提物能够显著提高正常小鼠的IL-2与TNF- α 含量,高剂量的锁阳水提物具有提高正常小鼠的脾脏指数、阔清指数、半数溶血值与IL-2、干扰素- γ 、TNF- α 含量的作用。此外,还需要进行体外研究,以验证锁阳对增强免疫功能的有效性。研究^[62]发现,CSP能够通过影响RAW264.7巨噬细胞的活性来增强机体免疫功能,显著上调巨噬细胞释放IL-6和TNF- α 的水平,提升机体对病原微生物的吞噬能力,增强机体的免疫功能。

小结

根据近8年的相关文献整理与分析总结发现,锁阳的有效成分与相关提取物主要有锁阳多糖、锁阳黄酮、锁阳乙酸乙酯提取物等,能够治疗阿尔茨海默病、骨质疏松、肝纤维化、癌症等疾病,并且其主要通过抗氧化、抗细胞凋亡、促进成骨细胞分化、调节激素水平等机制来发挥作用。锁阳具有多成分、多靶点、途径广等优势,拥有良好且广泛的药用价值,在基础研究上受到极大的重视,且临床应用较为广泛,具有极大的开发潜力与光明应用前景。

虽然锁阳的现代药理作用研究内容较为广泛且深入,但是目前仍存在一些不足之处:①锁阳含有多种化学有效成分,但是现有研究多是聚焦锁阳黄酮、锁阳多糖以及相关提取物等方面,而对其他单体活性成分不够重视,并且其应用在复方配伍中的次数较少,与其相应的基础研究也是屈指可数。②锁阳针对治疗多系统疾病的研究已经初见雏形,但是临床上其主要用于生殖泌尿系统疾病与神经精神疾病,说明锁阳的药理作用研究没有深入到临床当中,临床上对其某些治疗作用并没有进行广泛的应用。因此,要解决上述问题需要从以下3个方面寻求突破:①未来应该针对锁阳其他的化学成分进行深入的研究,发现锁阳其他化学成分的作用与机制,进而继续拓展锁阳的药用价值。②探索锁阳在复方配伍方面的运用,同时深入研究其在复方配伍中的作用机制。③基于当前锁阳药理作用的研究,推动锁阳在临床方面更加广泛的使用,使其不再局限于治疗少数疾病,而是在近期研究的基础上对多种疾病进行临床应用,故而才能诠释中药锁阳功效的现代科学内涵,拓展其实用价值。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部.北京:中国医药科技出版社,2020:128
[2] 程丹,郑俊超,马素亚,等.锁阳化学成分及其药理毒理作用研究进展.中医药导报,2018,24(5):108-110,113
[3] 李丹阳,高远,廖林丽,等.基于证素辨证原理的阿尔茨海默病中医目诊研究策略思考.中华中医药杂志,2023,38(3):978-982

[4] 吕鑫,顾志荣,祁梅,等.锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠海马组织ROS含量及NADPH氧化酶、NLRP3表达的影响.中国中医药信息杂志,2023,30(4):82-87
[5] 李鑫洁,程丹,李玲玲,等.基于线粒体动力学失衡调控研究锁阳醋酸乙酯提取物对阿尔茨海默症小鼠行为学的改善作用.药物评价研究,2020,43(3):451-456
[6] CHENG D,SU L,WANG X,et al.Extract of *Cynomorium songaricum* ameliorates mitochondrial ultrastructure impairments and dysfunction in two different in vitro models of Alzheimer's disease.BMC Complement Med Ther,2021,21(1):206
[7] 吴民,刘龙,胡艳丽,等.锁阳水提取物对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的影响.新疆中医药,2015,33(2):29-31
[8] 郑玲艳,韩瑞兰,曹俊彦.锁阳不同提取物对衰老模型小鼠记忆的影响.时珍国医国药,2016,27(2):325-326
[9] 曹俊彦,韩瑞兰,郭俊英,等.锁阳乙酸乙酯提取物对A β ₂₅₋₃₅诱导损伤PC12细胞的影响.中药药理与临床,2018,34(4):88-91
[10] 刘琴.锁阳多糖对H₂O₂诱导PC12细胞氧化损伤的保护作用的研究.兰州:西北师范大学,2015
[11] 吕鑫,顾志荣,祁梅,等.基于BDNF/TrkB信号通路的锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响.中国中医药信息杂志,2023,30(7):94-100
[12] 曹俊彦.锁阳乙酸乙酯提取物含药血清对A β ₂₅₋₃₅诱导PC12细胞损伤的保护作用及机制研究.呼和浩特:内蒙古医科大学,2018
[13] TIAN F Z,CHANG H S,LIU J X,et al.*Cynomorium songaricum* extract alleviates memory impairment through increasing CREB/BDNF via suppression of p38MAPK/ERK pathway in ovariectomized rats.Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:9689325
[14] 曹俊彦,韩瑞兰,罗焱,等.锁阳不同提取物对D-半乳糖致衰老模型小鼠海马CA1区神经元的影响.时珍国医国药,2017,28(6):1326-1328
[15] 李鑫洁,陈建新,鲁艺.锁阳乙酸乙酯提取物对阿尔茨海默病小鼠肠道菌群紊乱的调节作用.中医学报,2022,37(1):126-134
[16] 许伟.自噬在慢性不可预知应激损害大鼠学习记忆功能中的作用.衡阳:南华大学,2015
[17] 田方泽.锁阳乙酸乙酯部位对去卵巢大鼠学习记忆能力的影响及机制研究.北京:北京中医药大学,2016
[18] 田方泽,畅洪昇,周静洋,等.锁阳乙酸乙酯提取物对去势所致老年痴呆大鼠p38、p-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的影响.中国药学杂志,2015,50(10):868-871
[19] 马素亚,郑俊超,程丹,等.锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍MAPK/ERK1/2通路机制.世界中西医结合杂志,2017,12(10):1381-1385
[20] 马素亚,郑俊超,畅洪昇,等.锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激小鼠认知功能障碍的神经保护机制.天然产物研究与开发,2017,29(8):1302-1306
[21] 马素亚,畅洪昇,郑俊超,等.锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍神经电生理生长时程增强表现.中华中医药杂志,2017,32(10):4608-4610
[22] 郑俊超,马素亚,于雪,等.锁阳乙酸乙酯提取物的雌激素样作用研究.天然产物研究与开发,2016,28(11):1687-1690

- [23] 李军祥,陈諳,姚树坤.肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年).中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):895-900
- [24] 李岭,黄铭锐,郭嘉鑫,等.锁阳黄酮对氧化损伤大鼠肝细胞的影响.生物化工,2022,8(2):36-39
- [25] 段向兰,曲宣诏,白兰芳,等.锁阳黄酮对甲醛诱导的大鼠肝星状细胞氧化损伤的保护作用.亚太传统医药,2019,15(5):26-28
- [26] 黄小梅,郭莉娜,李灿,等.锁阳通过抑制炎症因子的表达对抗CCL₄导致的小鼠肝纤维化.成都医学院学报,2018,13(3):249-252,261
- [27] 李荣华,林友胜,王航宇,等.锁阳对大鼠肝纤维化干预作用的实验研究.成都医学院学报,2016,11(3):286-291
- [28] 李荣华,王航宇,林友胜,等.锁阳提取物对肝纤维化模型大鼠的改善作用及其机制研究.中国药房,2016,27(28):3903-3906
- [29] 李珊,张珂,李国玉,等.锁阳对四氯化碳诱导肝纤维化小鼠的防治作用.石河子大学学报(自然科学版),2017,35(3):368-372
- [30] 李卉园.锁阳对小鼠肝纤维化及其对Hedgehog信号通路干预作用的初步探讨.成都:成都医学院,2017
- [31] 王贞香,赵秀丽,安琼,等.锁阳联合白刺果对非酒精性肝纤维化小鼠TGF- β /Smad/miRNA信号通路的影响.中药材,2021,44(7):1738-1743
- [32] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等.我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状.中国骨质疏松杂志,2018,24(2):253-258
- [33] 胡俊,谈荣珍,袁忠,等.锁阳多糖通过激活PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin信号通路促进MC3T3-E1细胞成骨分化.实用医学杂志,2022,38(22):2774-2779
- [34] MA X,LIU J,YANG L,et al.Cynomorium songaricum prevents bone resorption in ovariectomized rats through RANKL/RANK/TRAF6 mediated suppression of PI3K/AKT and NF- κ B pathways.Life Sci,2018,209:140-148
- [35] 张霞,徐力生,许晓雪,等.锁阳80%乙醇提取物对去卵巢大鼠骨质疏松防治作用研究.中药药理与临床,2017,33(3):101-104
- [36] 史平,朱薇,李晓鸣.锁阳多糖对去卵巢大鼠骨质疏松的改善作用.第三军医大学学报,2015,37(23):2360-2363
- [37] 武海燕.基于Wnt/ β -catenin信号通路探讨锁阳含药血清对小鼠MC3T3-E1细胞分化的影响.成都:成都中医药大学,2019
- [38] 武海燕,张灵莉,冯雪梅.锁阳含药血清对MC3T3-E1成骨细胞增殖分化及矿化的影响.中药与临床,2019,10(1):23-26
- [39] TURNHEIM K.When drug therapy gets old:Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly.Exp Gerontol,2003,38(8):843-853
- [40] 尚林,李建菊,尚军.锁阳多糖的抗衰老作用.中国老年学杂志,2018,38(6):1458-1460
- [41] 马建霞,李旺,俞晓英.锁阳药材的HPLC指纹图谱与抗衰老作用的相关性.中国临床药理学杂志,2018,34(16):1982-1985
- [42] 杨文军,董志灵,卢友.生精片联合左卡尼汀治疗少弱精症的疗效及其对精子质量的影响.临床合理用药,2023,16(9):124-127
- [43] 顾娟,厉振北,祁玉娟,等.锁阳对少弱精大鼠模型精液质量及性激素水平的影响.当代医学,2021,27(13):14-16
- [44] 余凡.四种植物提取物对大鼠勃起功能作用的研究.扬州:扬州大学,2020
- [45] 曹义娟,厉振北,祁玉娟,等.锁阳对少、弱精子症大鼠模型精子数量、活动率和血清睾酮影响及促进未分化精原细胞增殖的实验研究.中华男科学杂志,2016,22(12):1116-1121
- [46] 曹义娟.锁阳水提取物对少、弱精子症大鼠模型的精子活动参数和血清睾酮的影响及促进未分化精原细胞增殖、相关基因表达的实验研究.苏州:苏州大学,2017
- [47] 孙自学,宋春生,邢俊平,等.良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版).中华男科学杂志,2017,23(3):280-285
- [48] 陶蕊,王富江,苗琳,等.锁阳抑制良性前列腺增生的作用机制研究.中国临床药理学杂志,2018,34(24):2847-2850
- [49] TAO R,MIAO L,YU X,et al.Cynomorium songaricum Rupr demonstrates phytoestrogenic or phytoandrogenic like activities that attenuates benign prostatic hyperplasia via regulating steroid 5- α -reductase.J Ethnopharmacol,2019,235:65-74
- [50] 焦媿媿,景春晖,员小婷,等.表儿茶素及其衍生物表儿茶素没食子酸酯通过MAPK-ERK44/42通路抑制前列腺间质细胞增殖.天津中医药,2017,34(3):200-203
- [51] 高静,段畅,李丽娟.2型糖尿病发病机制的研究进展.医学综述,2015,21(21):3935-3938
- [52] 欧锐.锁阳多糖在2型糖尿病大鼠中的降血糖作用及其机理研究.兰州:西北师范大学,2017
- [53] SHI Z Q,WANG L Y,ZHENG J Y,et al.Lipidomics characterization of the mechanism of Cynomorium songaricum polysaccharide on treating type 2 diabetes.J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2021,1176:122737
- [54] SDIRI M,LI X,DU W W,et al.Anticancer activity of cynomorium coccineum.Cancers(Basel),2018,10(10):354
- [55] 杨帆,赵鹏伟,孙鹏,等.锁阳多糖对肺癌细胞端粒的影响.中国中药杂志,2016,41(5):917-921
- [56] 万丽娜,王劫,杜玉枝,等.锁阳乙醇提取物对运动小鼠抗疲劳能力的影响.甘肃农业大学学报,2019,54(3):23-30
- [57] 孙晓琴,邱东海,周海涛,等.锁阳对运动性肾缺血再灌注损伤大鼠肾脏炎症因子的影响.运动,2017(24):155-156,22
- [58] CHEN J,LEONG P K,LEUNG H Y,et al.48Biochemical mechanisms of the anti-obesity effect of a triterpenoid-enriched extract of Cynomorium songaricum in mice with high-fat-diet-induced obesity.Phytotherapy,2020,73:153038
- [59] 李宏民.锁阳对家兔离体空肠平滑肌收缩功能的影响.医学信息,2020,33(19):82-84
- [60] 王海峰.锁阳多糖对小鼠胃肠功能的影响.世界最新医学信息文摘,2015,15(5):87,94
- [61] 李敏,热西代姆·阿卜力孜,杨建华,等.锁阳醇提物和水提物对小鼠免疫功能的影响.新疆医科大学学报,2021,44(12):1379-1384
- [62] 热西代姆·阿卜力孜,李敏,胡君萍.锁阳多糖对巨噬细胞RAW264.7的免疫调节作用的影响.食品安全质量检测学报,2018,9(21):5694-5698

(收稿日期:2023年5月22日)