

药,2012,44(12):39-40

[14]刘兆周.健脾和胃汤联合奥美拉唑治疗消化性溃疡 50 例临床分析[J].中国医药指南,2012,10(31):603-604

[15]刘永秋.黄芪健中汤治疗脾胃虚寒型胃溃疡的疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(2):8-9

[16]阮建生,郝文梅.补中益气丸联合西药治疗中焦气虚型消化性溃疡多中心随机对照观察[J].实用中医内科杂志,2013,27(6):88-89

[17]潘文斌,方永雅,王丽荣,等.穴位埋线治疗消化性溃疡 60 例[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(15):37-38

[18]仇俊鹏.中西医结合方法治疗消化性溃疡的临床效果观察[J].按摩与康复医学,2010,1(7):90-91

[19]张立群,蔡青,张静,等.耳针疗法配合治疗消化性溃疡疗效观察[J].中国疗养医学,2012,21(3):236-237

(收稿日期: 2016-01-02)

树莓药理作用综述

李琮 刘永忠 蒋贤宝 袁虹 #

(江西中医药大学 南昌 330004)

关键词: 树莓; 药理作用; 机制; 综述

中图分类号: R285

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.050

树莓为蔷薇科悬钩子属植物华东树莓 (*Rubus chingii* Hu) 的果实, 因叶裂如掌也称掌叶树莓, 在古书中多有记载。据《本草纲目》记载: 树莓其补益与桑椹同功。《本草经疏》记载: 树莓, 其主益气者, 言益精气也。肾藏精、肾纳气, 精气充足, 则身自轻, 发不白也。苏恭主补虚续绝, 强阴建阳, 悦泽肌肤, 安和脏腑。甄权主男子肾精虚竭, 阴痿, 女子食之有子。现代医学研究发现其具有防癌抗癌、抗氧化、减肥、治疗泌尿道感染、天然“阿斯匹林”、皮肤增白及防止心血管疾病等功效。本文就树莓现代药理学研究进行了综述。

1 化学防癌作用

1.1 防癌机制 细胞核因子 κ B (NF- κ B) 是一个在多种水平上被严密调控的细胞核转录因子, 是多种信号转导途径的汇聚点。在某些肿瘤中 NF- κ B 能上调与肿瘤发生及进展阶段相关癌基因, 从而导致肿瘤的发生。活化蛋白 -1 (AP-1) 作为一种细胞增殖相关的转录调节因子, 在肿瘤的发生和发展过程中起关键的调节作用。研究发现在肿瘤的发生过程中伴随着 NF- κ B 与 AP-1 的高度表达。Huang 等^[1]使用甲醇提取黑树莓, 色谱分离得四个组分 RU-F003、RU-F004、RU-DM 与 RU-ME, 用四种黑树莓组分分别预处理小鼠表皮 Cl 41 细胞, 发现可以抑制苯并芘 - 二醇 - 环氧化物 (BPDE) 诱导的 NF- κ B 与 AP-1 活力, 其中组分 RU-ME 为主要的活性物质。结果提示: 黑树莓可能是通过损害 NF- κ B 与 AP-1 活化的信号转导通路而发挥抑制肿瘤生长的作用, 组分 RU-ME 可能是黑树莓中主要的活性成分。通过进一步研究发现, 冷冻干燥黑树莓组分 RU-F003 与 RU-ME 对 BPDE 诱导的 NF- κ B 与 AP-1 的表达的

抑制作用可能是通过抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶 PI-3K/Akt/AP-1/VEGF 信号通路引起的。结果提示, 黑树莓的化学防癌作用的机制可能是抑制 PI-3K/Akt/AP-1/VEGF 信号通路。

1.2 预防肝癌作用 Liu 等^[2] 使用红树莓醇提物 (0.75、1.50、3.00 g/kg) 灌胃对二乙基亚硝胺 (DEN) 诱导的肝损伤大鼠 20 周, 结果发现红树莓醇提物可以呈剂量依赖性的抑制 DEN 诱导的大鼠肝结节状再生性增生, 阳性对照组、低剂量组、中剂量组及高剂量组分别对应的发生率为 45.0%、40.0%、25.0%、5.0% ($P<0.01$ 、 $P<0.05$), 并且发现随着剂量的增加, 发生肝癌的比率呈下降的趋势。结果提示: 红树莓提取物不但可以缓解 DEN 诱导的肝损伤, 也可以降低肝癌的发生率。

1.3 预防结肠癌作用 食用水果和蔬菜可以降低癌症的风险, 尤其的消化道癌症。这种抗癌效果可能部分归因于食物中的抗氧化活性物质, 树莓中富含抗氧化物质如石榴籽多酚、花青苷及逆没食子酸鞣质等。溃疡性结肠炎是结肠黏膜层的一种慢性炎症性疾病, 可以显著的增加发生结肠癌的风险。Montrose 等^[3]利用冷冻干燥的黑树莓粉 (BRB) 喂养溃疡性结肠炎模型小鼠 7~14 d, 研究发现饮食 BRB 可以显著的降低 3%葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的急性结肠上皮损伤, 可以减少结肠的缩短以及溃疡形成。通过蛋白印迹分析检测炎症应答, 发现 BRB 喂养 7 d, 可以降低结肠组织中 P-IkB α 水平, 而且可以显著的抑制结肠中 COX-2 水平, 并伴有血浆 PGE2 的降低。结果提示: BRB 具有有效的抗炎作用, 对溃疡性结肠炎以及结肠瘤有治疗或预防作用。

1.4 预防食道癌作用 Zikri 等^[4]通过观察冷冻干

通讯作者: 袁虹, E-mail: 1756921395@qq.com

燥的黑树莓(BRB)的醇提取物及 BRB 中两种花青苷:花青苷 -3-O- 葡萄糖苷与花青苷 -3-O- 芸香糖苷对大鼠食道上皮细胞增殖、细胞凋亡及基因表达的作用,发现 BRB 醇提取物与两种花青苷均可以选择性的引起高致瘤性细胞(RE-149DHD)的细胞生长抑制作用及诱导细胞凋亡,而对低致瘤性细胞(RE-149)没有作用。醇提取物不可以改变 RE-149DHD 细胞环氧化酶 2(COX-2)与一氧化氮合酶(i-NOS)的表达,但是两种花青苷可以降低这些基因的表达。结果提示:BRB 醇提取物可以抑制食管上皮肿瘤细胞的生长以及诱导其细胞凋亡,其作用可能与花青苷的优先吸收有关。

1.5 预防乳腺癌作用 Wedge 等^[9]研究发现冷冻干燥草莓与蓝莓醇提取物可以强烈的抑制宫颈癌细胞 CaSki 与 SiHa 以及乳腺癌细胞 MCF-7 与 T47-D,树莓水提取物具有抗诱变作用。

1.6 预防皮肤癌作用 中波红斑效应紫外线 UVB (280~320 nm)可以诱导人体表皮与真皮的变化,引起强烈的炎症应答,甚至是皮肤癌。Duncan 等^[9]通过使 SKH-1 无毛小鼠暴露在 UVB 中 25 周(每周 3 次)构建致癌模型,同时给予黑树莓提取物。研究发现,从第 19 周开始,黑树莓提取物饲养的小鼠肿瘤细胞数以及肿瘤大小显著减少。另外,使小鼠暴露在 UVB 中 48 h 构建急性紫外线损伤模型,发现黑树莓提取物可以显著减少水肿、p53 蛋白质水平以及 DNA 氧化损伤。结果提示:黑树莓提取物可以降低 UVB- 诱导的急性炎症,且在长期模型中可以减慢肿瘤的发展,为黑树莓提取物在预防皮肤癌的临床应用提供了有力的证据。

1.7 预防宫颈癌作用 Saini 等^[7]研究发现黄喜马拉雅树莓的丙酮和甲醇提取物对人宫颈癌细胞具有强效的抗增殖活性,半数有效抑制浓度分别为 5.04、4.90 mg/ml 水果浓缩液,但对正常的外周血单核细胞没有细胞毒性。结果提示:黄喜马拉雅树莓是一种超强的抗增殖剂。

2 抗氧化作用

Sariburun 等^[8]使用 ABTS、DPPH 与 CUPRAC 检测树莓与黑莓的抗氧化活性,研究发现树莓和黑莓甲醇提取物中含量最高的有总酚及总黄酮类,在其水提取物中含量最高的是花青素类。树莓和黑莓的抗氧化的活性与其中检测的酚类化合物的总含量直接相关。所有的抗氧化活性值与花青素的含量呈高度相关性($0.93 \leq r \leq 0.99, P=0.05$)。另外,水提取物中总黄酮类含量和抗氧化活性也呈现高度的相关

性($0.91 \leq r \leq 0.93, P=0.05$)。ABST 值与酚提取物中总黄酮类含量呈高度相关($r=0.90$)。Wang 等^[9]探索了漆树与树莓的抗氧化作用以及他们对正常细胞和癌细胞生长的抑制作用。漆树与树莓提取物联合应用的抗氧化能力要比漆树与树莓单独应用抗氧化能力之和更高。值得注意的是,研究发现与漆树与树莓单用相比,两者连用可以最大限度的抑制老鼠结肠癌及人乳腺癌细胞,以及对正常细胞相对较低的细胞毒性。

3 降脂作用

树莓酮(RK)是树莓的一种天然的酚类化合物, Park^[10]研究发现,雄性小鼠给予含树莓酮的饮食后,可预防高脂饮食诱导的体重增长,并且可增加白脂肪细胞的脂解作用。10 μmol 的树莓酮即可显著增加分化 3T3-L1 脂肪细胞的脂解作用,另外可以增加脂肪酸氧化作用,并且抑制 3T3-L1 脂肪细胞的脂质积累。结果提示:树莓酮的生物活性可以改变 3T3-L1 脂肪细胞的脂质代谢,表明树莓是一种很有前景的减肥中药。Morimoto 等^[11]研究也发现,树莓酮(RK)可以显著的增加去甲肾上腺素诱导的脂解作用,并可以使激素敏感性脂肪酶从细胞液中迁移到脂质小滴中。结果提示:RK 可以通过影响白脂肪细胞的脂类代谢预防以及改善肥胖与脂肪肝。

4 抗炎作用

Figueira 等^[12]对树莓提取物的抗炎作用机理进行了研究。提取液在剂量为 15 mg/kg 给药,腹腔注射能显著抑制大鼠足跖水肿形成。在胶原诱导的老鼠关节炎模型中通过腹腔注射和口服给药给予同样的剂量。结果提示:树莓提取物可以显著的减轻关节炎的临床症状,以及显著降低骨吸收、软组织肿胀以及骨赘形成,防止受试动物的关节破坏。

5 生发、增加皮肤弹性作用

感觉神经元活化时释放降钙素基因相关肽(CGRP), Harada 等^[13]研究发现,1 μM 树莓酮(RK)可以显著增加背根神经节神经元(DRG)释放 CGRP,并且可以完全被辣椒素受体阻断剂逆转。0.01% RK 局部给药后 30 min 可以增加 WT 小鼠表皮胰岛素样生长因子(IGF-I)水平,0.01% RK 局部给药四周后可以增加毛囊真皮乳头层 IGF-I 表达并可以使毛发再生,0.01% RK 局部给药后 5 个月可以促进脱发患者的头发生长,2 周可以增加女性面部皮肤弹性($P<0.05$)。结果提示:树莓酮(RK)可能可以通过激活感觉神经元增加表皮胰岛素样生长因子(IGF-I)生成,从而促进头发生长以及增加皮肤弹

性。

6 美白作用

酪氨酸酶是黑色素生物合成的关键酶，催化酪氨酸氧化成多巴奎宁，多巴奎宁是形成黑色素的关键物质，所以酪氨酸酶活性是决定黑色素生成的关键因素。Lu 等^[14]研究发现，树莓中活性物质山奈酚香豆酰基葡萄吡喃糖甙是一种酪氨酸酶竞争性抑制剂，并且山奈酚香豆酰基葡萄吡喃糖甙可以抑制小鼠黑色素瘤细胞胞内酪氨酸酶活性以及黑色素生成。结果提示：山奈酚香豆酰基葡萄吡喃糖甙是一种有效地酪氨酸酶抑制剂，可能可用于美白剂以及色素沉着治疗药物。

7 树莓的发酵

Duarte 等^[15]选用 16 种不同的酵母菌菌株发酵树莓果酒，通过对他们发酵动力学参数与发酵产物的评价，发现酿酒酵母菌株 UFLA FW15 是发酵树莓果酒最适合的酵母菌株，因为它具有适当的动力学参数以及发酵所得的树莓酒乙酯、乙酸盐类及醇类含量较高，且酸类含量较低。另有研究报道^[16]，可以通过发酵的方法获得树莓活性物质树莓酮以及 γ -氨基丁酸。这可能使树莓拥有良好的的市场前景以及在食品工业中的应用前景。

8 结语

树莓营养成分丰富，药理作用广泛，在中国树莓项目已得到国家科技部中国农科院等科研部门的肯定和推荐，而且树莓的引进、发展已被列入国家“948”计划。树莓在美国被誉为“生命之果”，在国际市场上有“黄金水果、贵族水果”之称，可见其营养价值非同一般。随着中国经济的发展，树莓鲜果、速冻保鲜果及果汁、果酒、果酱的需求将不断增加，树莓产品具有良好的发展空间，其前景广阔。

参考文献

[1]Huang C,Li J,Song L,et al.Black raspberry extracts inhibit benzo(a) pyrene diol-epoxide-induced activator protein 1 activation and VEGF transcription by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J].Cancer Res,2006,66(1):581-587
[2]Liu Y,Liu M,Li B,et al.Fresh raspberry phytochemical extract inhibits hepatic lesion in a Wistar rat model[J].Nutr Metab (Lond),2010,7:84
[3]Montrose DC,Horelik NA,Madigan JP,et al.Anti-inflammatory

effects of freeze-dried black raspberry powder in ulcerative colitis[J]. Carcinogenesis,2011,32(3):343-350
[4]Zikri NN,Riedl KM,Wang LS,et al.Black raspberry components inhibit proliferation, induce apoptosis, and modulate gene expression in rat esophageal epithelial cells[J].Nutr Cancer,2009,61(6):816-826
[5]Wedge DE,Meepagala KM,Magee JB,et al.Anticarcinogenic Activity of Strawberry, Blueberry, and Raspberry Extracts to Breast and Cervical Cancer Cells[J].J Med Food,2001,4(1):49-51
[6]Duncan FJ,Martin JR,Wulff BC,et al.Topical treatment with black raspberry extract reduces cutaneous UVB-induced carcinogenesis and inflammation[J].Cancer Prev Res (Phila),2009,2(7):665-672
[7]Saini R, Dangwal K, Singh H,et al.Antioxidant and antiproliferative activities of phenolics isolated from fruits of Himalayan yellow raspberry (Rubus ellipticus) [J].J Food Sci Technol,2014,51 (11): 3369-3375
[8]Sariburun E,Sahin S,Demir C,et al.Phenolic content and antioxidant activity of raspberry and blackberry cultivars [J].J Food Sci,2010,75 (4):C328-335
[9]Wang S,Zhu F,Marcone MF.Synergistic interaction of sumac and raspberry mixtures in their antioxidant capacities and selective cytotoxicity against cancerous cells [J].J Med Food,2015,18 (3): 345-353
[10]Park KS.Raspberry ketone increases both lipolysis and fatty acid oxidation in 3T3-L1 adipocytes [J].Planta Med,2010,76 (15): 1654-1658
[11]Morimoto C,Satoh Y,Hara M,et al.Anti-obese action of raspberry ketone[J].Life Sci,2005,77(2):194-204
[12]Figueira ME,Camara MB,Direito R,et al.Chemical characterization of a red raspberry fruit extract and evaluation of its pharmacological effects in experimental models of acute inflammation and collagen-induced arthritis[J].Food Funct,2014,5(12):3241-3251
[13]Harada N,Okajima K,Narimatsu N,et al.Effect of topical application of raspberry ketone on dermal production of insulin-like growth factor-I in mice and on hair growth and skin elasticity in humans[J]. Growth Horm IGF Res,2008,18(4):335-344
[14]Lu YH,Chen J,Wei DZ,et al.Tyrosinase inhibitory effect and inhibitory mechanism of tiliroside from raspberry[J].J Enzyme Inhib Med Chem,2009,24(5):1154-1160
[15]Duarte WF,Dragone G,Dias DR,et al.Fermentative behavior of Saccharomyces strains during microvinification of raspberry juice (Rubus idaeus L.)[J].Int J Food Microbiol,2010,143(3):173-182
[16]Kim JY,Lee MY,Je GE,et al.Production of gamma-aminobutyric acid in black raspberry juice during fermentation by Lactobacillus brevis GABA100[J].Int J Food Microbiol,2009,130(1):12-16
(收稿日期：2015-11-12)

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

本刊已启用在线投稿系统，网址：<http://www.syzxyjhlc.com>，欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。通过本网站，可实现不限时在线投稿、审核、编

辑、校对、组版等全流程功能，作者可在线查看稿件流程情况，专家可登录网站实行在线审核，并可全文查阅本刊以往刊出文章。