



Bringing modernised Chinese medicines from bench side to bed side

- using Gouqizi as an example

從實驗室到臨床 – 我們研發枸杞子的經驗

Prof. SO Kwok-Fai

Jessie Ho Professor in Neuroscience, and Chair
Professor,

Department of Anatomy, Li Ka Shing Faculty of
Medicine, The University of Hong Kong



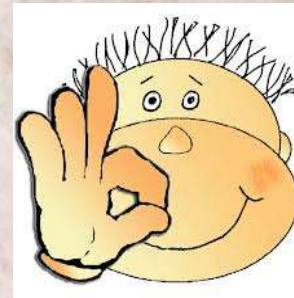
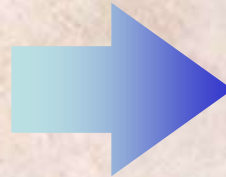
中藥研究/發展



+



中醫理論
古代醫案/典籍



療效



如何推廣中藥，使更多人可以受惠於中藥的療效？

關於枸杞子



最早見於《神農本草經》

- 上品
- 久服，輕身不老，耐寒暑

常用於各種食療



桂圓杞子茶



杞子紅棗山楂茶



枸杞杞子豬肝湯

關於枸杞子

- 本品為茄科植物寧夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 或枸杞 *L. chinense* Mill. 的果實
- 多產於寧夏、甘肅等地
- 【性味功效】
 - 味甘, 性平, 入肝、腎、肺經
 - 補腎益精, 養肝明目, 潤肺止咳
 - 用於肝腎陰虛, 頭暈目眩, 腰膝酸軟, 虛勞咳嗽, 消渴, 視力減退等



枸杞子的藥理作用

- 對免疫功能的影響 (免疫調節作用，免疫增強作用)
- 延緩衰老作用 (anti-aging)
- 抗腫瘤作用
- 降血脂與保肺、抗脂肪肝作用
- 降血糖作用
- 對造血系統的影響
- 抗遺傳損傷



**Multiple targets,
multiple effects**

枸杞子的化學成份

- 蛋白質,脂肪,杞子多糖
- 胡蘿蔔素,硫胺素,核黃素,甜菜鹼, 玉米黃素
- 豐富的鉀、鈉、鈣、鎂、鐵、銅、錳、鋅等元素
- 22種氨基酸和多種維生素

胡蘿蔔素 (β -carotene)



19.6 mg/100 g

>



5.6 mg/ 100 g



- 製造維生素 A，提供強大的抗氧化作用

甜菜鹼 Betaine

- 杞子含有0.7-1.2%甜菜鹼
- 幫助維持心血管健康
- + 葉酸 (folic acid), 維他命 B6, B12 → 分解高半胱氨酸，這種物質能夠增加動脈粥樣硬化的風險

玉米黃素 Zeaxanthin

- 含氧類胡蘿蔔素
- 可見於眼的黃斑部位
- 有助預防老年性白內障和黃斑點退化
- 枸杞的玉米黃質易被人體吸收，可以直接增加血漿中玉米黃質的濃度



30 mg/100 g

>



210 µg/ yolk

ORIGINAL ARTICLE

Goji Berry Effects on Macular Characteristics and Plasma Antioxidant Levels

Peter Bucheli*, Karine Vidal*, Lisong Shen[†], Zhencheng Gu*, Charlie Zhang[‡], Larry E. Miller*, and Junkuan Wang*

- 健康成年人, 65-70歲
- 枸杞子13.7g/日, 90日
- 隨機, 雙盲, 安慰劑對照的臨床研究
- 安慰劑組: 黃斑色素減退和軟玻璃膜疣的積累
- 杞子組: 保持穩定
- 玉米黃質血漿水平和抗氧化能力分別上升**26%**和**57%**

我們及其他團隊研究發現.....

改善**抑鬱症**症狀

減低**老年痴呆**病理
和風險因子的損傷

杞子保護視網
膜節細胞作用
免受**慢性高眼
壓和急性高眼
壓**下的損害

含大量甜菜
鹼,可減低
動脈粥樣硬
化的風險



胡蘿蔔素,玉米黃素可
以抗氧化,有助預防老
年性白內障和黃斑點
退化

**降血糖
降血脂**

於健康及性功能減退情況下,
杞子能增強**男性性功能**

青光眼 Glaucoma

早期



中期



晚期



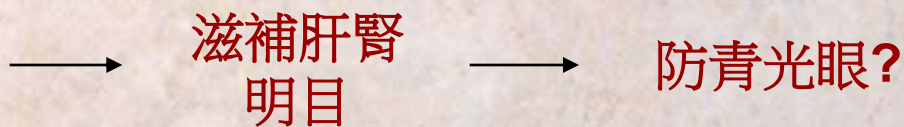
- 與年齡相關
- 與眼內壓力相關
- 視野會慢慢由正常減退至只剩下中央部份
- 視力的不可逆性喪失
- 以視網膜神經節細胞（**RGC**）及其軸突的進行性退變為特徵的神經退變性疾病
- 無根治方法

中醫對青光眼的認識

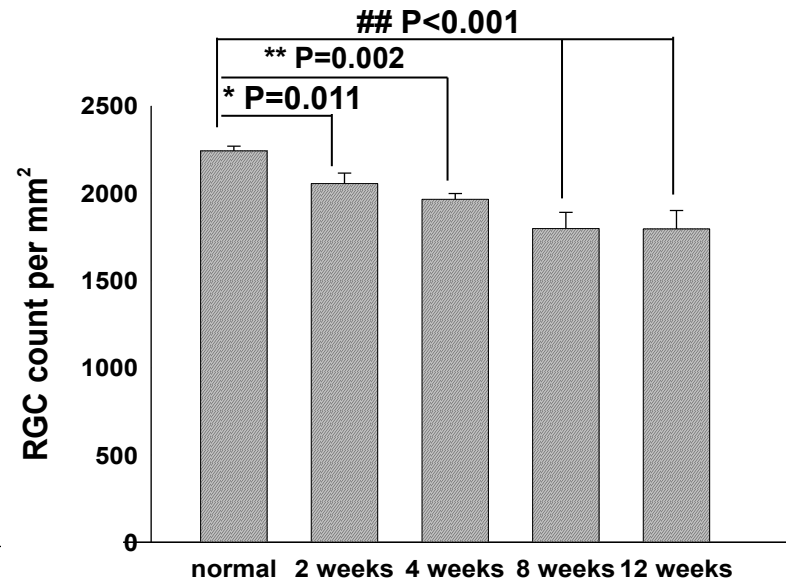
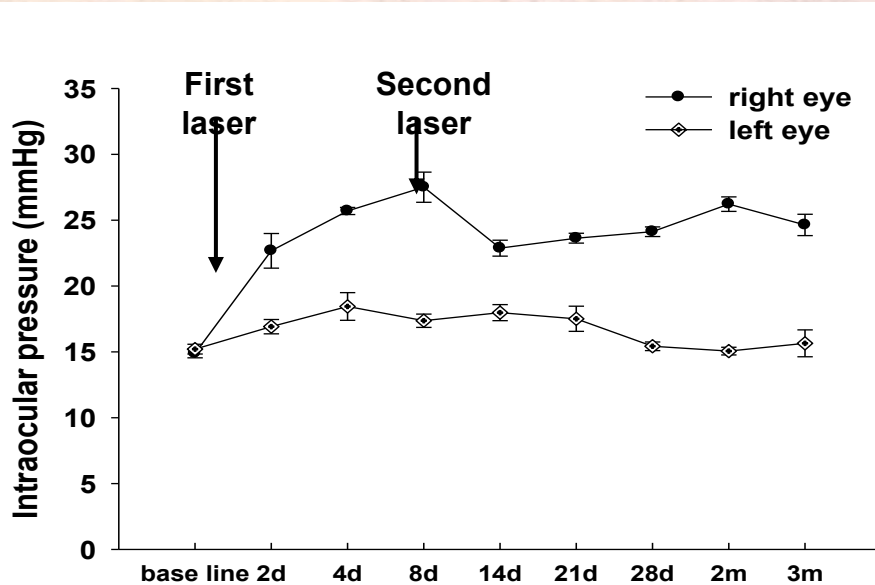
- 青光眼在中醫屬五風內障範疇
- 綠風內障：類似於急性青光眼，多因肝經風熱、肝火上炎、肝陽上亢所致
- 青風內障：類似慢性青光眼，多因肝氣鬱結、肝陰虛損、肝腎陰虛所致。



枸杞子

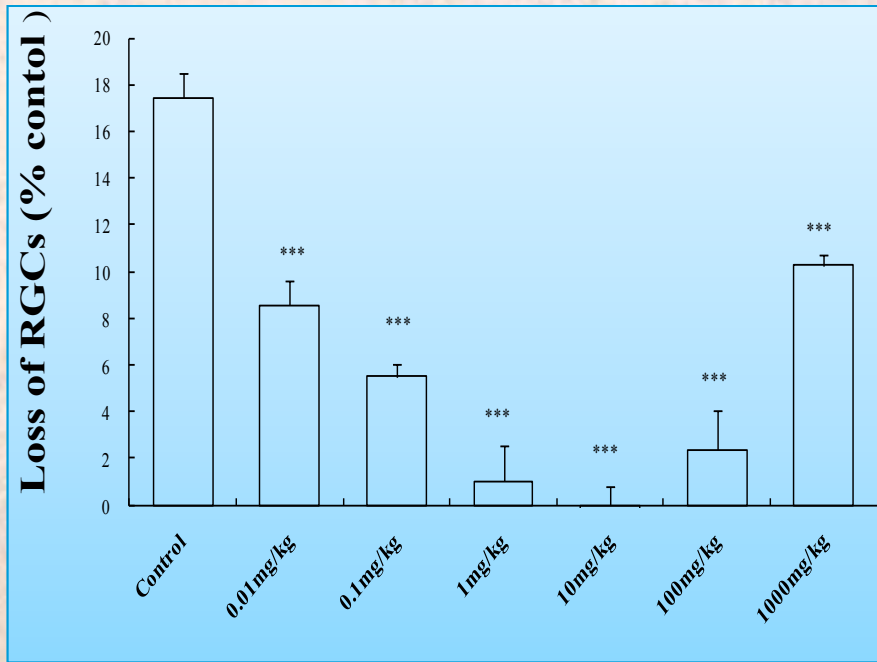


大鼠青光眼模型

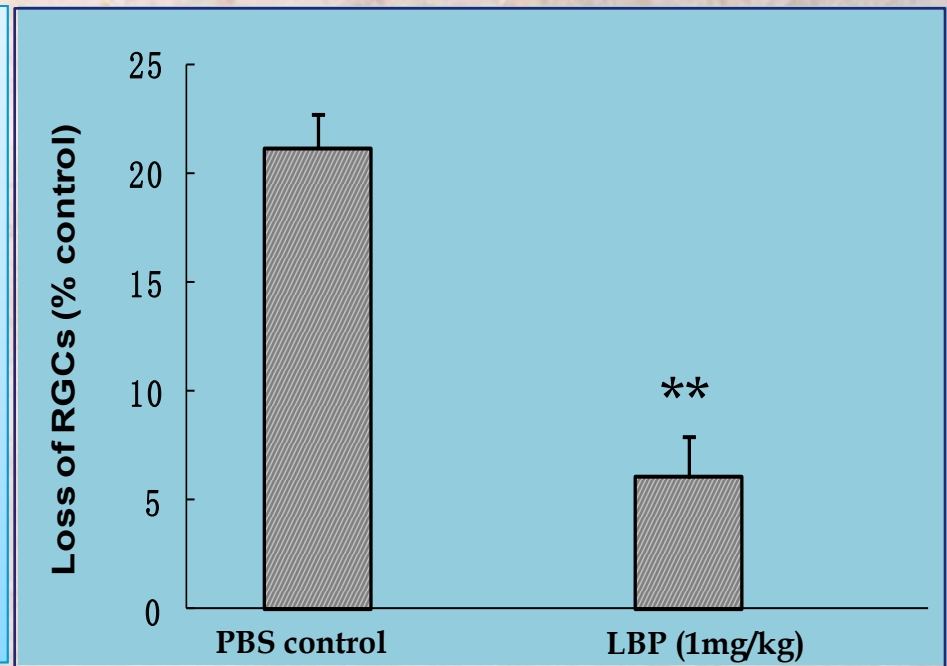


- 第一次激光3個月後, 高眼壓 保持上升至對照組約 1.5倍
- 高眼壓3個月, 有21%的視網膜神經節細胞喪失

枸杞子提取物對激光凝固引起高眼壓後 受損視網膜節細胞的神經保護作用



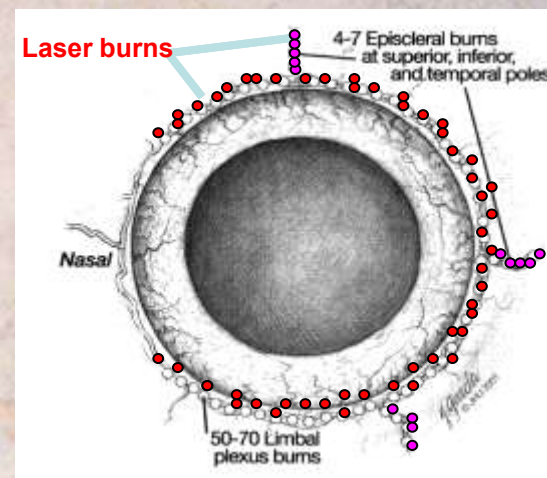
高眼壓兩週, LBP的劑量反應曲線



在高眼壓4週, 1mg/kg LBP的神經保護作用

枸杞子對視網膜節細胞的神經保護作用

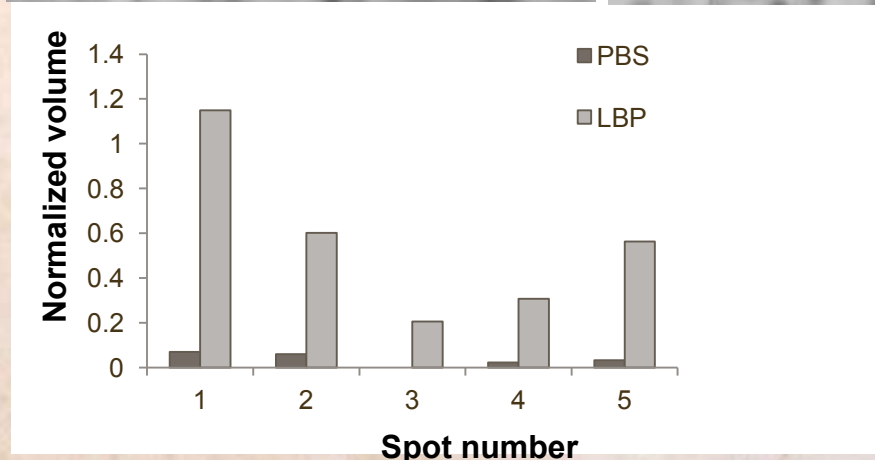
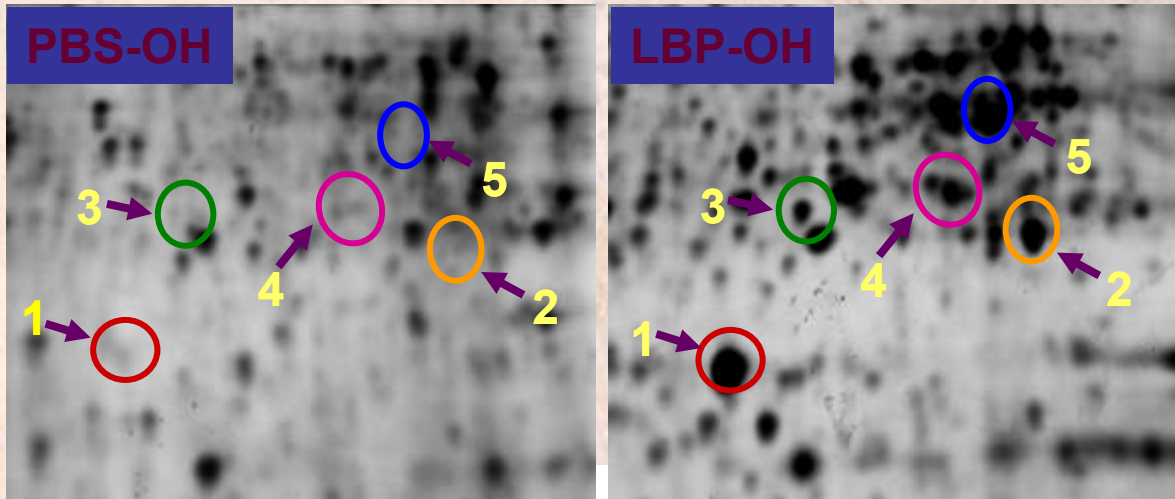
- 直接對神經元的細胞內效應：
上調視網膜節細胞 β B2-晶體蛋白、
胰島素樣生長因子-1的表達
- 間接地調節周圍的微環境，對神經元的細胞間效應：
通過適度激活小膠質細胞；抑制的
大膠質細胞 **GFAP** 免疫活性增高



Levkovitch-Verbin et al., 2002

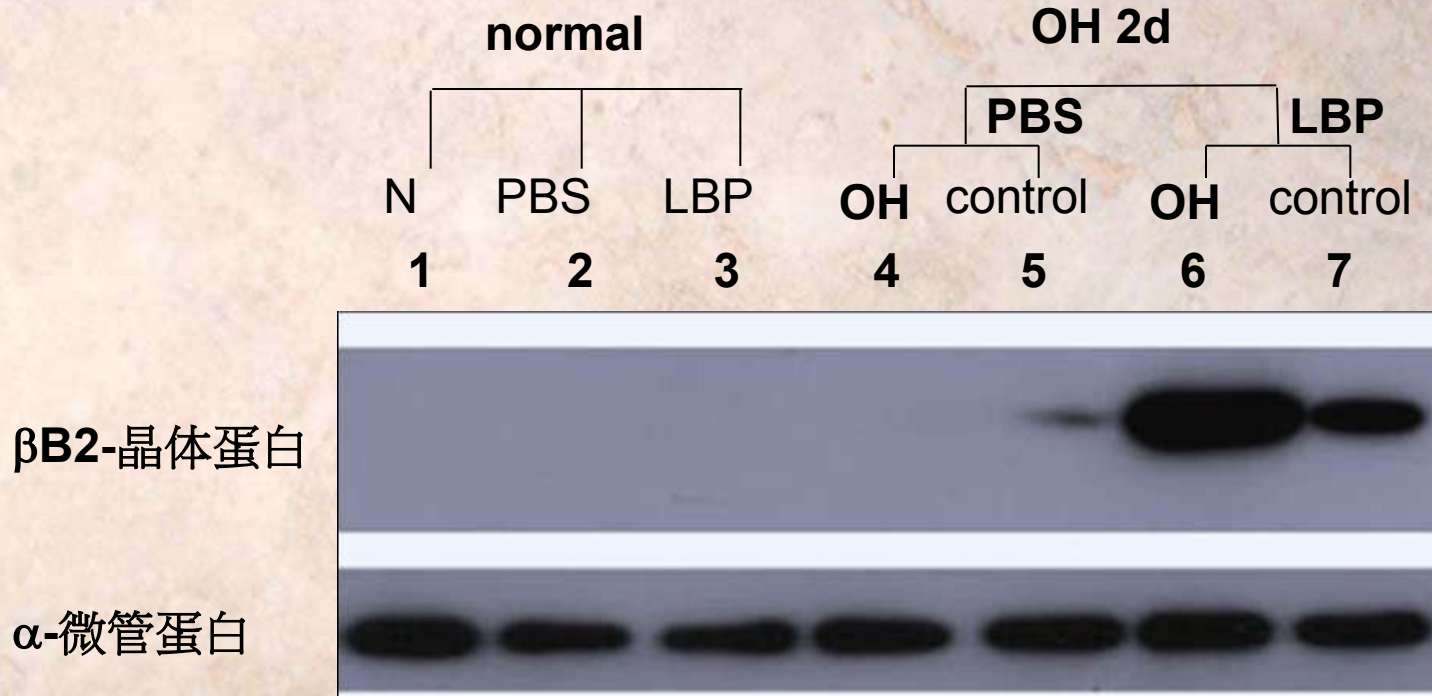


LBP直接上調神經元存活信號 β B2-晶體蛋白表達 - 蛋白質組學分析

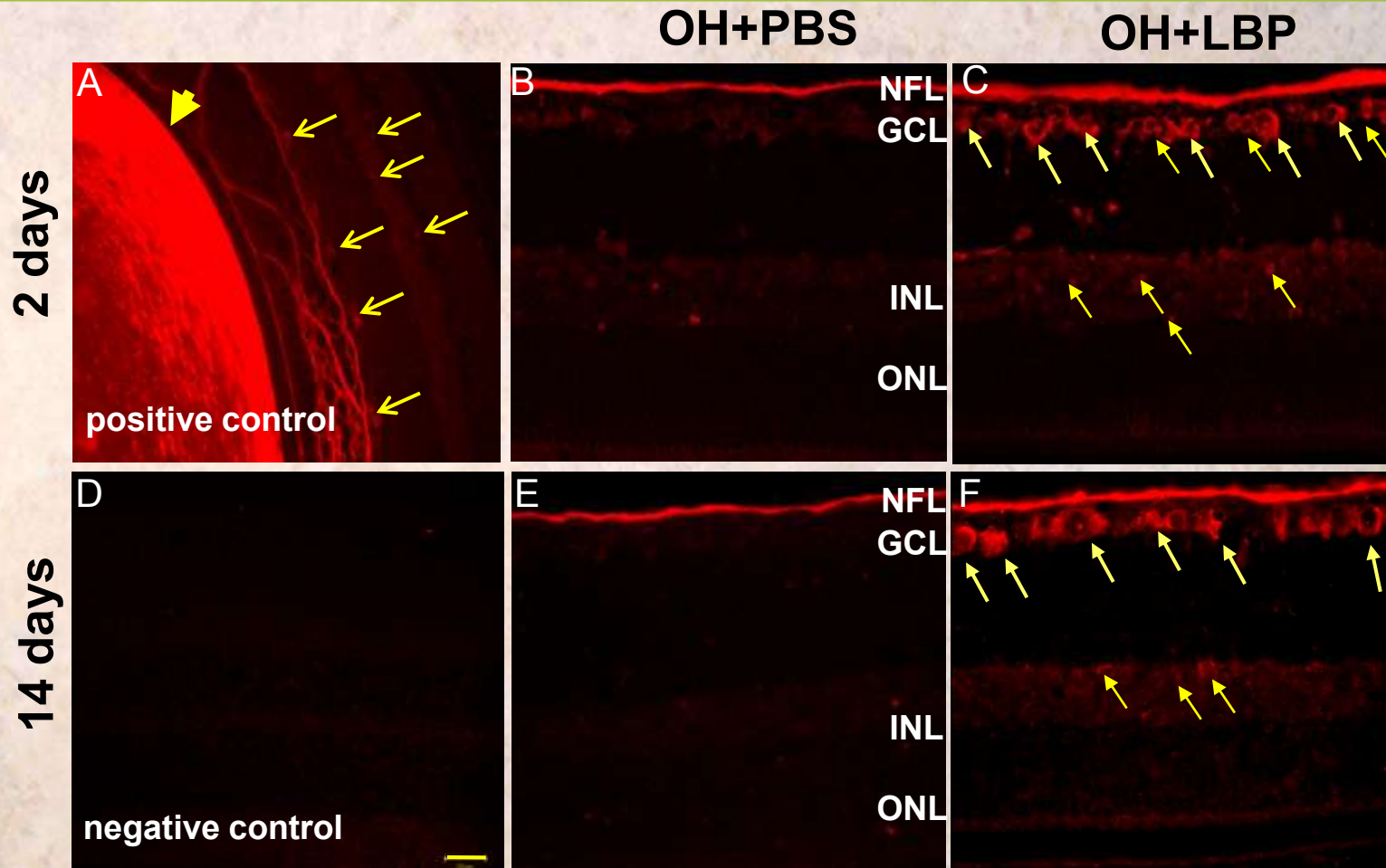


1. α A-晶体蛋白;
2. α B-晶体蛋白;
3. β A4-晶体蛋白;
4. β B2-晶体蛋白;
5. β B2-晶体蛋白

LBP直接上調神經元存活信號 β B2-晶體蛋白表達 -免疫印跡



LBP直接上調神經元存活信號 β B2-晶體蛋白表達 -免疫組織化學

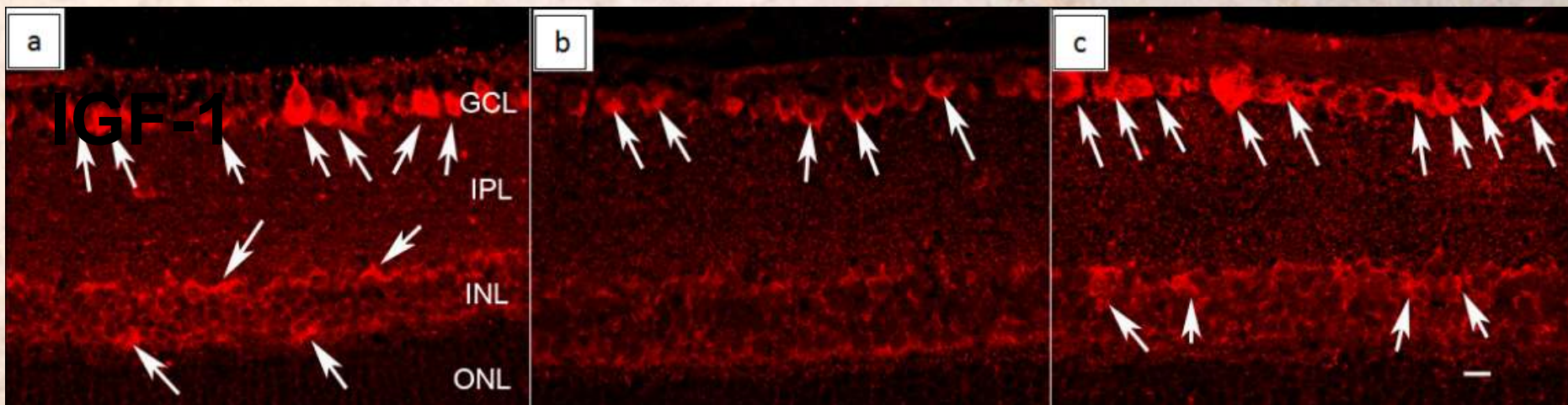


LBP直接上調神經元存活信號胰島素樣生長因子-1 表達

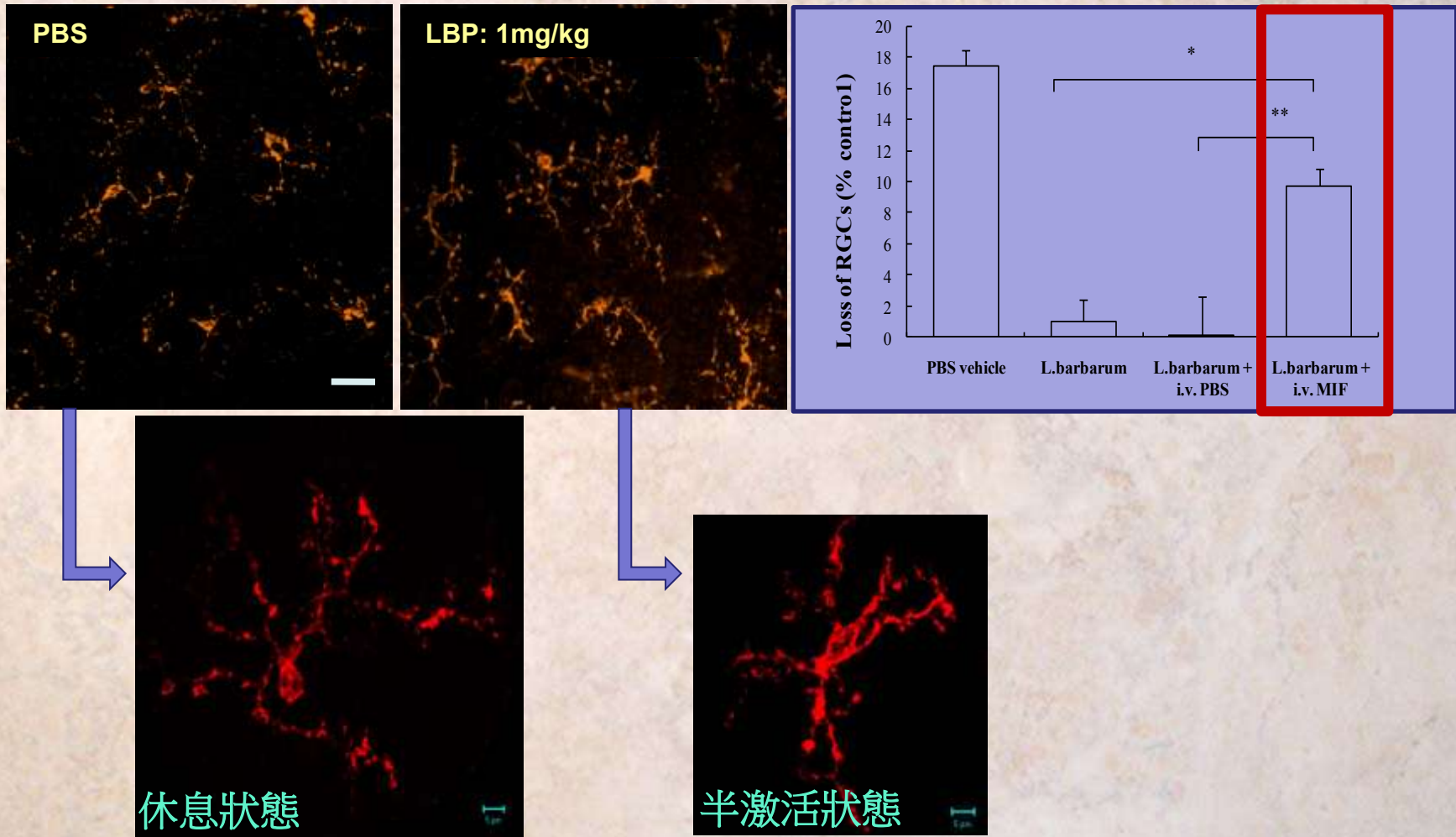
normal

OH+PBS

OH+LBP



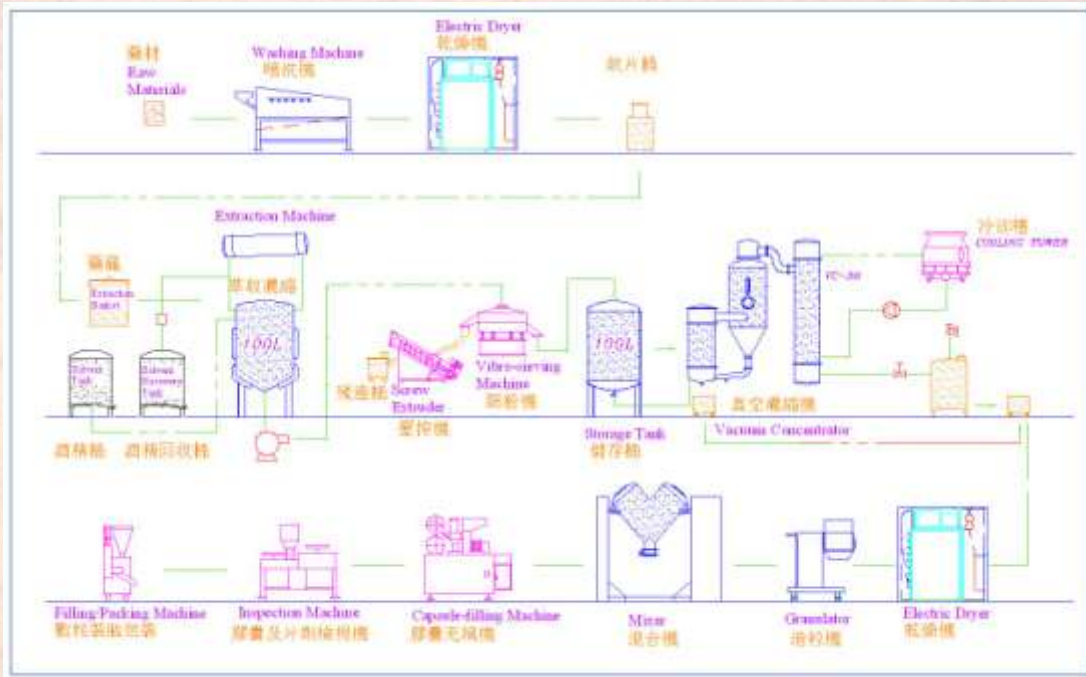
LBP適度激活小膠質細胞而保護RGCs免受青光眼高眼壓的損害



如何將枸杞子開發為防治眼疾的藥物？

- 臨床研究的重要性
 - 可以用**科學的方法和標準**來研究和評價防治疾病的措施的效果和效益
 - 可以確定**藥物不良反應**的發生率以及對患者的影響程度
 - 通過比較、評價、鑑定，確定臨床研究結果價值及成本效益，從而決定研究成果能否在臨床實踐中推廣應用以及應用範圍

如何將枸杞子提取物的品質標準化?



- 原材料(枸杞子)供應
- 製作提取生產過程
- 合適的安慰劑

臨床研究

- 題目: 枸杞子多糖補充劑治療正常眼壓型青光眼隨機、雙盲臨床研究

Randomized control trial on the neuroprotective effects of oral Lycium Barbarum polysaccharides supplement in the treatment of normal tension glaucoma

- 合作單位: 香港大學眼科研究所、香港大學解剖學系

結論

- 透過基礎(實驗室)研究去理解枸杞子對不同疾病模型的保護作用及機理
- 透過臨床研究去確定枸杞子的療效
 - 特定人群?
 - 體質?
 - 疾病階段?
- 為枸杞子治療眼疾提供科學數據，推動藥物開發及應用