

通过环磷酸腺苷信号通路治疗焦虑症的研究进展

朱春辉*(宁波市镇海龙赛医院药剂科,浙江宁波 315200)

中图分类号 R915 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-4011-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.39

摘要 目的:综述近年来国内外通过第二信使环磷酸腺苷(cAMP)信号通路治疗焦虑症的相关研究进展,寻找治疗焦虑症新的潜在靶点。方法:以“Anxiety”“Cyclic adenosine monophosphate”“Adenylate cyclase”“Phosphodiesterase”“Protein kinase A”等组合作为关键词,查阅2000—2014年PubMed、ScienceDirect、Springer等数据库,检索药物通过作用第二信使cAMP通路治疗焦虑症的研究文献,对其相关研究进展进行汇总分析。结果与结论:共检索到相关文献236篇,其中有效文献33篇。cAMP信号通路治疗抑郁症的潜在靶点可能位于腺苷酸环化酶(AC)、磷酸二酯酶(PDE)和cAMP依赖的蛋白激酶A(PKA)。通过敲除Ca²⁺调节的AC基因、抑制或激活相关G蛋白偶联受体、抑制AC活性、降低细胞内cAMP水平可产生一定的抗焦虑样作用;而PDE抑制剂和PKA激动药则可通过增加特定脑区内的cAMP水平产生抗焦虑样作用,但其治疗焦虑症的作用机制有待更深入的研究。

关键词 焦虑症;环磷酸腺苷;腺苷酸环化酶;磷酸二酯酶;环磷酸腺苷依赖的蛋白激酶A

焦虑症以持续性紧张、担心、恐惧或发作性惊恐为特征,伴有自主神经系统症状和运动不安等行为,常可导致严重的功能障碍,其研究机制主要集中在神经递质及相应受体方面,具体的细胞内信号通路尚未被明确^[1]。越来越多的行为学和药理学研究显示,焦虑的调节是通过细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)进行的,且cAMP的产生及转化受各种酶类的影响。本文拟以“Anxiety”“Cyclic adenosine monophosphate”“Adenylate cyclase”“Phosphodiesterase”“Protein kinase A”等为关键词,组合检索2000—2014年PubMed、ScienceDirect、Springer等数据库的相关文献。结果共查阅到文献236篇,其中有效文献33篇。现就近年来国内外通过第二信使cAMP通路治疗焦虑症的相关研究进展进行综述。

1 腺苷酸环化酶

腺苷酸环化酶(AC)能够将三磷酸腺苷(ATP)转变成cAMP,引起细胞的信号应答。传统cAMP信号通路研究目标主要集中于细胞膜受体,近年来也有以AC为靶目标的研究报道^[2]。哺乳动物中已发现9种AC跨膜亚型(AC1~AC9)^[3]。AC主要分两类:一种是被钙离子(Ca²⁺)/钙调蛋白激活,主要分布于脑组织;另一种由鸟苷酸结合蛋白即G蛋白家族中的Gs蛋白介导,这类AC分布广泛,且活性能被G蛋白家族中的Gi蛋白抑制。

1.1 Ca²⁺调节的AC

Ca²⁺调节的AC亚型是cAMP和神经元活动的重要组成部分,主要与精神疾病相关^[4]。Ca²⁺刺激的AC亚型包括AC1和AC8,海马齿状回和大脑皮层中含有丰富的AC1,下丘脑中则富含AC8。Ca²⁺浓度抑制的AC亚型为AC5,主要在纹状体中表达^[5]。

Schaefer ML等^[6]通过胚胎干细胞同源重组技术培育的AC8基因敲除小鼠,其脑部海马、丘脑、脑干等部位Ca²⁺刺激的AC活性下降,高架十字迷宫(EPM)和旷场(Open field)实验显示,基因敲除小鼠能调节重复应激所导致的焦虑。研究显示,AC8基因敲除小鼠的海马CA1区长时程抑制(LTD)损害,且该脑区压力诱导的cAMP反应元件结合蛋白(CREB)转录因子的磷酸化作用减弱,导致海马依赖的认知缺陷,应对压力时的焦虑减少^[7]。Krishnan V等^[8]用新异环境测试AC5基因敲除

和AC1/8双基因敲除小鼠的自主活动性,发现两者呈相反趋势,雄性AC5基因敲除小鼠较正常小鼠的自主活动性高,且在高架开臂区的活动时间及明暗箱中光亮区域活动时间明显增加,而AC1/8双基因敲除小鼠在这几项指标上均未见有显著性差异,表明AC5基因敲除小鼠有明显的抗焦虑样作用。

以上研究结果表明,AC5基因与焦虑密切相关,AC8基因与长期应激导致的焦虑有关。敲除小鼠Ca²⁺调节的AC基因显示了较强的抗焦虑作用,提示抗焦虑样作用可能与Ca²⁺调节的AC活性下降有关,推测细胞内cAMP水平可能呈下降趋势。

1.2 G蛋白调节的AC

现已发现,除心房钠尿肽(ANP)受体外,所有已克隆的神经肽受体都属于G蛋白偶联受体。促肾上腺皮质激素释放因子/激素(CRF/CRH)在下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴中起神经调质作用,与焦虑、压力调节有密切关系,杏仁核是其主要表达位点之一^[9]。CRF系统长期过度活跃会导致诸如焦虑等与压力相关的情绪紊乱^[10]。

小鼠体内已发现CRH1和CRH2两种受体,其中CRH1受体在垂体前叶、新皮层、海马、杏仁核等脑区高度表达。研究发现,Crhr1(loxP/loxP)Camk2a-cre基因敲除小鼠的CRH1受体功能缺失能增强小鼠探索活动且减少焦虑相关行为^[11]。CRH1/CRF1受体是Gs蛋白偶联受体,在HEK293细胞内高度表达,通过作用于AC生成cAMP,并激活蛋白激酶A(PKA)^[12]。Gilligan PJ等^[13]发现,DMP904能拮抗HEK293细胞中CRF1受体偶联的AC活性,在最小口服有效剂量(0.3 mg/kg)下就能观察到最大药效,提示DMP904可能成为一个副作用更低的新型抗焦虑药。

松弛肽受体(RXFPs)是G蛋白偶联受体,RXFP3 mRNA在人脑黑质、垂体、海马、杏仁核等中枢神经系统中高度表达^[14]。RXFP3激动药Relaxin-3类似神经递质能被释放至突触间隙,从而参与应激反应的调节。大鼠束缚应激时第四脑室附近的脑桥背盖中央灰质中Relaxin-3 mRNA表达增加,进一步研究发现,约70%表达Relaxin-3的神经元通过侧脑室的CRF来诱导即早基因(c-Fos)表达,提示表达Relaxin-3的神经元可能是通过CRF1受体来调节压力^[15]。RXFP3拮抗药INSL5能抑制大鼠脑内的AC活性进而抑制cAMP积聚。这种抑制作用是通过Gi/o蛋白产生,提示Relaxin-3/RXFP3系统可能是体内调节压力和焦虑的重要系统,RXFP3可能成为抗焦虑药的潜在靶点^[16]。

* 中药师。研究方向:中药药理。电话:0574-86299073。E-mail: baimaoxiakucao@sina.com

有文献报道,5-羟色胺(5-HT)1A受体激动药在各种经典焦虑行为实验如Vogel饮水冲突、Gellar-Seifter冲突、EPM等实验中显示抗焦虑样作用,而拮抗药能阻滞这种作用。CSP-2503是5-HT1受体激动药,能减少小鼠下丘脑5-HT神经元的活性及大鼠中缝核细胞的电生理活性,阻滞毛喉素增强的人5-HT1A受体转染海拉细胞的AC活性,大鼠明暗箱和社会交互实验显示抗焦虑样作用^[17]。研究显示,5-HT1A受体与Gi/o蛋白偶联,激活后能抑制AC活性^[18]。因此,5-HT1A受体激动药能减少cAMP的形成,抑制PKA介导的磷酸化^[19]。Dell'Osso L等^[20]研究22位健康人和22位焦虑惊恐障碍患者时发现,焦虑惊恐障碍患者血小板中的5-HT抑制AC能力显著减弱,通过给予帕罗西汀1个月治疗后发现接近正常水平。研究提示患者血小板中5-HT抑制AC的能力减弱,且5-HT响应能力减弱与其受体偶联的G蛋白能力减弱有关。

Bellido I等^[21]证实,大鼠5-HT神经元上的甘丙肽可调节5-HT递质传递,并缓解焦虑相关神经障碍。中缝背核(DRN)中5-HT神经元的活性主要是通过5-HT1A自受体抑制AC活性和激活内流的K⁺离子通道调节,甘丙肽受体1(GalR1)信号通过机制完全相同,其调节大鼠中缝背核5-HT神经元活性通过GalR1受体/自受体进行^[22]。甘丙肽受体1也是G蛋白偶联受体,激活后通过Gi蛋白抑制AC活性,降低cAMP水平。甘丙肽受体3基因敲除小鼠也表现出焦虑症状^[23]。

P物质(SP)及其受体NK1选择性激动药SarMet-SP注射到小鼠内侧核和中央核中,EPM实验显示出焦虑样作用^[24]。正常小鼠EPM实验显示,NK1受体拮抗药RP67580具有抗焦虑样作用,对NK1受体基因敲除小鼠无明显作用^[25]。这些研究提示,P物质NK1受体可能参与了焦虑的形成,该受体可能成为抗焦虑药研制的另一潜在靶点。

CRF1/CRH1受体和RXFP3拮抗药均能抑制AC活性,产生抗焦虑样作用,推测与胞内cAMP水平下降相关。甘丙肽、SP等激动药或拮抗药的抗焦虑作用可能是通过激动5-HT1A受体、抑制AC、降低cAMP水平产生。综合这些研究发现,神经肽受体因其与G蛋白偶联,故而与AC的活性密切相关,可能成为抗焦虑药研究的新靶点。

2 磷酸二酯酶

磷酸二酯酶(PDE)具有降解胞内cAMP或环磷酸鸟苷(cGMP)的功能,从而终结这些第二信使所转导的生化作用。咯利普兰是PDE4专属性抑制剂。Li YF等^[26]研究发现,小鼠长期腹腔注射咯利普兰能增加海马和前额皮层的cAMP和cAMP反应元件结合蛋白的磷酸化作用(pCREB)水平,增加溴脱氧尿苷(BrdU)阳性细胞在海马齿状回的表达,产生抗抑郁和抗焦虑样作用;而对增生细胞有毒性的甲基氧化偶氮甲醇(MAM)能逆转这种作用,并部分阻滞咯利普兰的抗焦虑作用;停止给予MAM后咯利普兰又能增加海马的pCREB,重新表现抗抑郁和抗焦虑样作用。也有研究发现,PDE4抑制剂GSK356278可能会是一种比咯利普兰更优秀的药物,能有效治疗焦虑症和改善大脑认知的功能^[27]。

这些研究结果表明,PDE4抑制剂抗焦虑作用至少部分是通过海马的神经性活动增加胞内cAMP水平来实现的。

3 cAMP依赖的蛋白激酶A

一般认为,cAMP的生理功能是通过cAMP依赖的蛋白激酶A(PKA)来介导的,PKA激活后促使靶蛋白磷酸化产生效应。最近也有研究发现,cAMP通过环磷酸腺苷活化的交换蛋白(Epac)激活有丝分裂激酶(MAPK)信号转导通路产生作用。

Tardito D等^[28]采用Western Blot、免疫染色和计算机辅助成像技术研究惊恐障碍(PD)和PKA信号的关系,分析了24例PD患者和24例健康志愿者的PKA调节亚单位R(R I、R II)、催化亚单位C和Rap1蛋白的水平,结果发现PD患者血小板中R I和C亚基水平明显高于正常组,R II亚基水平未见改变,免疫标记Rap1两组未见显著差异。Rap1蛋白属于小分子G蛋白Ras家族,主要通过其效应子影响胞外信号调节激酶(ERK)通路,即Ras/MAPK信号通路来介导跨膜信息传递。这一研究表明与焦虑症有关的可能是cAMP信号途径而非MAPK信号转导通路。

β 3肾上腺素受体(β 3-AR)是Gs蛋白偶联受体,在靶细胞通过cAMP-PKA信号级联产生作用^[29]。传统观点认为, β 肾上腺素受体激动与焦虑有关;最近研究发现,选择性激动 β 3-AR能产生与地西洋相似水平的抗焦虑作用^[30]。 β 3-AR激动药BRL37344能增强基底外侧杏仁核中LPCS(Lateral Paracapsular)细胞 γ -氨基丁酸(GABA)能突触的抑制性突触后电流(eIPSCs)。Silberman Y等^[31]采用全细胞膜片钳技术在电极液中加入PKA拮抗药Rp-cAMPS,胞内透析能阻滞这种作用,提示 β 3-AR对LPCS细胞GABA能突触抑制性增强作用依赖cAMP机制介导。

Misra K等^[32]研究酒精摄入和焦虑样行为大鼠的伏核(NAc)PKA信号通路时发现,在伏核壳注射Rp-cAMP,EPM实验并未发现对焦虑样行为的调节作用。降低大鼠伏核壳的PKA功能可能与焦虑行为无关。而Pandey SC等^[33]研究发现,酒精偏好大鼠具有更高的基线焦虑水平,在中央杏仁核(CeA)注射PKA激动药Sp-cAMP可减少其酒精摄入和焦虑样行为,同时增加CeA中CREB表达;而在非酒精偏好的大鼠CeA注射PKA抑制剂Rp-cAMP,会激发焦虑样行为和增加大鼠的酒精摄入。

综上,PKA激动药产生抗焦虑行为可能与某些脑区相关。与AC研究不同的是,PKA激动药产生抗焦虑作用是增加了某些脑区的cAMP水平,与PDEs抑制剂类似。

4 结语

焦虑症的发病机制目前尚不清楚,其递质假说也未被完全揭示,胞内第二信使的研究比较零散。笔者针对其中一条胞内信号途径——cAMP途径查阅文献,发现抗焦虑作用实验研究的靶点主要侧重于AC;主要采取基因敲除技术、受体激动药或拮抗药阻滞cAMP信号转导的方法。到目前为止,焦虑症产生的胞内信号途径还未被明确,且研究部位的各种神经元之间cAMP水平存在一定差异,但从研究情况来看,似乎也能推测出一些规律,如5-HT1A受体激动药的抗焦虑作用可能是通过抑制AC、降低胞内cAMP水平而产生的,某些神经肽类受体激动药或拮抗药的抗焦虑作用也可能通过此途径产生。PDEs抑制剂和PKA激动药的抗焦虑作用则可能是通过增加特定脑区内的cAMP水平来实现的。随着研究深入,焦虑症的第二信使途径也正逐渐引起重视,希望其研究的深入开展有助于早日攻克焦虑症。

参考文献

- [1] Favilla C, Abel T, Kelly MP. Chronic Galphas signaling in the striatum increases anxiety-related behaviors independent of developmental effects[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(51):13 952.
- [2] Pavan B, Biondi C, Dalpiaz A. Adenylyl cyclases as innovative therapeutic goals[J]. *Drug Discov Today*, 2009, 14(19/20):982.

- [3] Bernatchez R, Belkacemi L, Rassart E, *et al.* Differential expression of membrane and soluble adenylyl cyclase isoforms in cytotrophoblast cells and syncytiotrophoblasts of human placenta[J]. *Placenta*, 2003, 24(6): 648.
- [4] Wang H, Storm DR. Calmodulin-regulated adenylyl cyclases: cross-talk and plasticity in the central nervous system[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(3): 463.
- [5] Conti AC, Maas JW Jr, Muglia LM, *et al.* Distinct regional and subcellular localization of adenylyl cyclases type 1 and 8 in mouse brain[J]. *Neuroscience*, 2007, 146(2): 713.
- [6] Schaefer ML, Wong ST, Wozniak DF, *et al.* Altered stress-induced anxiety in adenylyl cyclase type VIII-deficient mice[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(13): 4 809.
- [7] Zhang M, Moon C, Chan GC, *et al.* Ca-stimulated type 8 adenylyl cyclase is required for rapid acquisition of novel spatial information and for working/episodic-like memory[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(18): 4 736.
- [8] Krishnan V, Graham A, Mazei-Robison MS, *et al.* Calcium-sensitive adenylyl cyclases in depression and anxiety: behavioral and biochemical consequences of isoform targeting[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(4): 336.
- [9] Ji G, Neugebauer V. Pro- and anti-nociceptive effects of corticotropin-releasing factor (CRF) in central amygdala neurons are mediated through different receptors[J]. *J Neurophysiol*, 2008, 99(3): 1 201.
- [10] Elliott E, Ezra-Nevo G, Regev L, *et al.* Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the *Crf* gene in adult mice[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(11): 1 351.
- [11] Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, *et al.* Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(10): 1 100.
- [12] Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(3): 260.
- [13] Gilligan PJ, Baldauf C, Cocuzza A, *et al.* The discovery of 4-(3-pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine: a corticotropin-releasing factor (hCRF1) antagonist[J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(1): 181.
- [14] Liu C, Eriste E, Sutton S, *et al.* Identification of relaxin-3/INSL7 as an endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPCR135[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(50): 50 754.
- [15] Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, *et al.* Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(6): 1 659.
- [16] van der Westhuizen ET, Halls ML, Samuel CS, *et al.* Relaxin family peptide receptors: from orphans to therapeutic targets[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(15/16): 640.
- [17] Delgado M, Caicoya AG, Greciano V, *et al.* Anxiolytic-like effect of a serotonergic ligand with high affinity for 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT3 receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 511(1): 9.
- [18] Pucadyil TJ, Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. The serotonin1A receptor: a representative member of the serotonin receptor family[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2005, 25(3/4): 553.
- [19] Ohno Y. New insight into the therapeutic role of 5-HT1A receptors in central nervous system disorders[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2010, 10(2): 148.
- [20] Dell'Osso L, Carmassi C, Palego L, *et al.* Serotonin-mediated cyclic AMP inhibitory pathway in platelets of patients affected by panic disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(1): 28.
- [21] Bellido I, Díaz-Cabiale Z, Jiménez-Vasquez PA, *et al.* Increased density of galanin binding sites in the dorsal raphe in a genetic rat model of depression[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 317(2): 101.
- [22] Larm JA, Shen PJ, Gundlach AL. Differential galanin receptor-1 and galanin expression by 5-HT neurons in dorsal raphe nucleus of rat and mouse: evidence for species-dependent modulation of serotonin transmission[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(3): 481.
- [23] Brunner SM, Farzi A, Locker F, *et al.* GAL3 receptor KO mice exhibit an anxiety-like phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(19): 7 138.
- [24] Bassi GS, de Carvalho MC, Brandão ML. Effects of substance P and Sar-Met-SP, a NK1 agonist, in distinct amygdaloid nuclei on anxiety-like behavior in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569(4): 121.
- [25] Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, *et al.* Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(4): 1 912.
- [26] Li YF, Huang Y, Amsdell SL, *et al.* Antidepressant- and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2 404.
- [27] Rutter AR, Poffe A, Cavallini P, *et al.* GSK356278, a potent, selective, brain-penetrant phosphodiesterase 4 inhibitor that demonstrates anxiolytic and cognition-enhancing effects without inducing side effects in preclinical species[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(1): 153.
- [28] Tardito D, Zanardi R, Racagni G, *et al.* The protein kinase A in platelets from patients with panic disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002, 12(5): 483.
- [29] Vrydag W, Michel MC. Tools to study beta3-adrenoceptors[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2007, 374(5/6): 385.
- [30] Stemmelin J, Cohen C, Terranova JP, *et al.* Stimulation of the beta3-adrenoceptor as a novel treatment strategy for

白及多糖药理作用的研究进展

吕洪乐^{1*}, 张同华¹, 李倩²(1.天津港口医院药剂科, 天津 300456; 2.天津市第五中心医院药剂科, 天津 300456)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-4014-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.40

摘要 目的:综述白及多糖药理作用的研究进展,为白及多糖的进一步开发利用提供参考。方法:以“白及多糖”“药理活性”“*Bletilla striata polysaccharide*”“Pharmacologically activity”为关键词,组合查询2004—2014年中国知网、PubMed等数据库中关于白及多糖药理作用的文献,归纳总结后进行综述。结果与结论:共查询到相关文献约140条,其中有效文献37条。白及多糖作为白及的一种黏性多糖,药理作用较为广泛。白及多糖对血液系统,具有促进造血、止血的作用;对消化系统,可用于口腔溃疡、胃溃疡及溃疡性结肠炎的治疗;对免疫系统,可通过增加免疫因子表达、纠正宫颈糜烂紊乱状态、促进创伤面愈合等方式调节免疫功能。此外,其还具有抗肿瘤、抗菌的药理作用,具有较广泛的临床应用前景。

关键词 白及多糖;药理活性;消化系统;血液系统;免疫系统;抗菌;抗肿瘤

兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reihb. f. 属多年生草本植物,药用部位为干燥块茎,含大量的黏液质类、芪类、联苳类、菲类、联菲类等成分^[1]。其具有补肺止血、收敛、消肿生肌等作用,且不良反应低,一直作为传统的中药应用于临床,主要用于治疗肺伤咳血、外科创伤、溃疡肿毒等疾病^[2-3]。

白及多糖是白及原药植物经水提醇沉提取的一种黏性多糖,其化学成分主要为葡萄糖和甘露糖(比例为1:4),约占原药植物的55%~60%。近年来,白及多糖作为新药开发的重要方向之一,越来越受到国内外学者的关注。笔者以“白及多糖”“药理活性”“*Bletilla striata polysaccharide*”“Pharmacologically activity”为关键词,组合查询2004—2014年中国知网、PubMed等数据库中有关白及多糖药理作用的研究文献。共查询到相关文献约140条,其中有效文献37条,分析总结后就白及多糖药理作用的研究进展作如下综述,以期对白及多糖的进一步开发利用提供理论参考。

1 对血液系统的作用

1.1 促进造血

近年来,中药被广泛地应用于血液系统相关疾病的治疗,主要是起到促进造血功能恢复的作用。据报道,黄芪多糖、当归多糖、人参皂苷等中药成分均具有不同程度的促进造血作用^[4-6]。而张颖等^[7]通过ip给予磷酰胺建立造血功能低下小鼠模型,观察白及多糖对小鼠外周血白细胞数、骨髓有核细胞数和骨髓脾集落细胞数的影响。结果表明,给予白及多糖的小鼠外周血白细胞数呈时间和剂量依赖性升高,骨髓有核细

胞数和脾集落细胞数的恢复速度也显著加快,提示白及多糖对功能低下的骨髓有促进造血的作用。

1.2 止血

此外,白及多糖外用时对实质性器官(肝、脾)肌肉血管出血等有良好的收敛止血作用。研究发现,白及多糖的止血效果优于立血止、凝血酶、医用生物蛋白胶,并能促进创面愈合^[8]。武桂娟等^[9]对小鼠ig给予不同剂量的白及多糖溶液,并用断尾法测定出血时间(Bleeding time, BT),毛细玻管法测定凝血时间(Clotting time, CT)。结果表明,白及多糖高、中剂量组BT、CT与正常组比较都明显缩短。白及多糖对小鼠CT的影响实验表明,其止血作用机制是增强血小板第Ⅲ因子活性、缩短凝血酶生成时间、抑制纤维蛋白酶的活性,同时促进细胞凝聚,形成人工血栓,从而达到止血之功效^[10]。

另有研究证实,白及多糖能够增加大鼠血小板聚集率,缩短凝血酶原时间和凝血酶时间,增加纤维蛋白原、血栓素B2含量,从而发挥其止血功能^[11]。悦随士等^[12]发现白及甘露聚糖止血效果和止血时间与凝血酶相似,对全身凝血机能无影响。在家兔体外试验中,白及水提粗多糖可显著升高腺苷二磷酸(Adenosine diphosphate, ADP)诱导的家兔血小板聚集率。另外,通过体内实验进一步证实了白及水提取多糖能够促进大鼠血小板聚集,说明了其止血作用的有效成分主要是白及的水溶性提取多糖^[13]。

2 对消化系统的作用

2.1 治疗口腔溃疡

dent-protein kinase A function in the nucleus accumbens: a role in alcohol drinking but not in anxiety-like behaviors in rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(7): 1 406.

[33] Pandey SC, Zhang H, Roy A, et al. Deficits in amygdaloid cAMP-responsive element-binding protein signaling play a role in genetic predisposition to anxiety and alcoholism [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2 762.

(收稿日期:2014-11-02 修回日期:2015-02-06)

(编辑:杨小军)

anxiety and depressive disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(3): 574.

[31] Silberman Y, Ariwodola OJ, Chappell AM, et al. Lateral paracapsular GABAergic synapses in the basolateral amygdala contribute to the anxiolytic effects of beta 3 adrenoceptor activation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(9): 1 886.

[32] Misra K, Pandey SC. The decreased cyclic-AMP depen-

* 药师, 硕士。研究方向:心血管药理学。电话:022-25708454。
E-mail: 505161857@qq.com