

地黄多糖的化学和药理作用研究进展

王志江, 魏国栋*, 马思缙

(山东中医药高等专科学校, 山东烟台 264199)

[摘要] 临床上应用的含地黄方剂种类繁多,地黄多糖是其发挥作用的有效成分之一。本文全面总结近20年地黄多糖的化学结构、药理作用的研究进展,为地黄多糖和含地黄方剂的进一步研究与开发提供参考。检索中国知网,万方,PubMed, SpringerLink, ScienceDirect等国内外数据库,收集地黄多糖在化学成分、药理作用方面的文献,对其进行归纳和总结,形成综述。目前为止,从地黄中已经分离鉴定得到了相对分子质量为 $10^3 \sim 10^5$ 的7种地黄多糖,由鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖等多种单糖组成。药理研究表明,地黄多糖对正常动物和病理动物都有较好的抗氧化能力,并进一步发挥抗衰老、抗肿瘤的活性;可通过多种途径降低病理模型动物的血糖和血脂水平;通过影响免疫器官、免疫细胞和细胞因子等增强正常动物和病理动物的免疫功能;促进正常动物和病理动物的骨髓造血作用;直接或间接发挥预防癌变和抗肿瘤的作用;保护脂肪间充质干细胞并促进其增殖;通过多种途径诱导骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化,且主要的方向为神经元样细胞,并与正常神经元高度相似;还有抗疲劳、抗焦虑的作用。今后,仍需要分析地黄多糖的化学结构,对地黄多糖进行深入的毒理和临床药理研究,明确其作用机制,为地黄多糖在临床的扩大应用和安全使用奠定基础。

[关键词] 地黄多糖; 化学; 药理作用; 进展

[中图分类号] R284.1; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0231-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160231

Chemical and Pharmacological Effects of Rehmanniae Radix Polysaccharides WANG Zhi-jiang, WEI Guo-dong*, MA Si-ti (Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, China)

[Abstract] Rehmanniae Radix polysaccharides are one of active ingredients from prescriptions containing Rehmanniae Radix, which are widely applied in clinic. In order to provide reference for further studies and development of Rehmanniae Radix polysaccharides and prescriptions containing Rehmanniae Radix, the advances in the chemical and pharmacological effects of Rehmanniae Radix polysaccharides in the past two decades were summarized in an all-round way. Literatures on the chemical and pharmacological effects of Rehmanniae Radix polysaccharides from domestic and foreign databases, such as CNKI, Wanfang data, PubMed, SpringerLink and ScienceDirect, were collected, analyzed and summarized. So far, seven rehmannia glutinosa polysaccharides with relative molecular weight of $10^3 \sim 10^5$ were isolated from Rehmanniae Radix, and composed of such monosaccharide as rhamnose, glucose, galactose, mannose, xylose and arabinose. According to the pharmacological study, Rehmanniae Radix polysaccharides showed a good anti-oxidation ability to normal and pathological animals and further anti-aging and anti-tumor activities, and can reduce the blood glucose and lipid levels through several ways, enhance the immunity function of normal and pathological animals by influencing immune organs, immune cells and cytokines, promote the hematopoietic function of normal and pathological animals, directly or indirectly prevent and resist tumors, protect adipose-derived stem cells and promote their proliferation. Through various ways, they can induce bone marrow mesenchymal stem cells into neuron-like cells, which are very similar to normal neurons. They can also resist fatigue and anxiety. In the future, more studies shall be made on the chemical structure, toxicology, clinical pharmacology of Rehmanniae Radix polysaccharides, in order to define their mechanisms and lay a foundation for promoting their clinical application and safety.

[Key words] Rehmanniae Radix polysaccharides; chemistry; pharmacological effect; advance

[收稿日期] 20141118(009)

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2011-151)

[第一作者] 王志江, 副教授, 从事中药化学和药理研究, Tel: 0535-7218027, E-mail: wzzjj2004@163.com

[通讯作者] * 魏国栋, 硕士, 助教, 从事中药加工和药用植物资源研究, Tel: 0535-7216094, E-mail: wgdong2008@126.com

地黄是临床大宗常用中药材,具有滋阴、补血、降血糖等诸多药理作用,其用药形式有鲜地黄、生地黄、熟地黄、地黄炭等。目前,从地黄中已经分离得到多种化合物,主要为环烯醚萜苷类、糖类。其中,多糖类成分含量最高。目前中医临床应用的含地黄方剂数量众多,如六味地黄丸、四物汤、三才汤、百合地黄汤、生地黄汤等。研究者分析测定四物汤中的多糖类成分,认为其是主要有效成分之一^[1]。对生地黄汤的研究表明,多糖可能是生地黄汤发挥止血作用的主要活性成分^[2]。从地黄中提取的地黄多糖也做成口服液应用于食道癌、再生障碍性贫血等疾病的治疗^[3-4]。这些研究都表明地黄多糖是地黄及其配伍方剂发挥药效的主要成分之一。国内外诸多学者从地黄中分离得到了多糖类成分,对其化学结构和药理作用进行了较为深入的研究,取得了丰富的成果。学者曾于 2000,2013 年分别对地黄多糖的地黄多糖药理研究进展^[5]和熟地黄多糖提取技术及药理作用研究进展^[6]进行总结。除此之外,地黄多糖的化学和药理研究总结多散见于关于地黄研究进展的文献之中,没有系统的总结。据此,作者查阅国内外相关文献,对地黄多糖的化学和药理研究进行整理,形成较为系统的综述,以期对地黄多糖和含地黄方剂的实验研究提供参考。

1 地黄多糖的化学研究

地黄多糖的提取过程比较复杂,一般先通过水提醇沉的方法得到去蛋白粗多糖,再经过 DEAE-Cellulose 柱色谱、Sephadex G-200 柱色谱等得到纯度较高的地黄多糖。地黄多糖的化学分析包括多糖的相对分子质量范围和单糖的组成两方面,主要采用经酸水解、衍生化后的气相色谱法和薄层色谱法分析。研究者从地黄中已累计分离鉴定得到 7 种地黄多糖,相对分子质量为 $10^3 \sim 10^5$,由鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖等多种单糖组成。

文献报道的地黄多糖有:地黄多糖 a,相对分子质量为 5800,由阿拉伯糖-鼠李糖-葡萄糖-甘露糖(4:4:2:1)组成^[7];地黄多糖 b,相对分子质量为 16 000,由半乳糖-葡萄糖-木糖-甘露糖-阿拉伯糖(12:6:2:2:1)组成^[7];2 种酸性多糖,由 L-阿拉伯糖、D-半乳糖、L-鼠李糖、D-半乳糖醛酸组成,组成比例分别为 10:10:1:1 和 14:7:3:8,相对分子质量分别为 6.4×10^4 和 7.9×10^4 ^[8];地黄多糖 SRP I,由鼠李糖(6.11%),阿拉伯糖(66.46%),葡萄糖(3.93%)和半乳糖(21.50%)等组成^[9];地黄多糖 SRP II,由鼠李糖(21.82%),岩藻糖(24.47%),甘露糖(10.48%),半乳糖(29.94%)和果糖(13.29%)等组成^[9];由葡萄糖、半乳糖、鼠李糖和甘露糖组成,相对分子质量为 3.57×10^4 的地黄多糖^[10]。

2 地黄多糖的药理作用研究

2.1 抗氧化作用 地黄多糖对正常动物和病理动物都有较好的抗氧化能力。熟地黄多糖可降低正常动物血清丙二醛含量,增强血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)活性^[11],还可以显著提高 D-半乳糖复制衰老模型小鼠的血清 SOD, GSH-Px 及过氧化氢酶活性,降低血

浆、脑匀浆及肝匀浆过氧化脂水平^[12]。通过提高自由基清除酶活性、清除体内过多的自由基、降低体内过氧化脂水平,地黄多糖可以进一步发挥抗衰老的作用。

2.2 调节血糖和血脂 地黄在中医药中被广泛用来治疗糖尿病,是治疗糖尿病的“四大圣药”之一。地黄多糖表现出了较好的调节血糖和血脂的作用。对以链脲霉素(STZ)联合高脂高糖喂养诱导肥胖糖尿病大鼠及四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠,地黄多糖表现出明显的降血糖作用,可显著减缓模型动物体重下降、降低血糖值、增加肝糖原^[13-14]。同时,地黄多糖还具有调节血脂的作用,表现为降低模型动物的甘油三酯和胆固醇水平^[9-10]。

地黄多糖可能通过多种途径发挥降血糖的作用。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)由肠道细胞分泌,可促进胰岛素分泌。前者同时抑制胰高血糖素促进组织对葡萄糖的代谢,后者同时可以改善胰岛素敏感性起到降糖作用。地黄多糖可以提高肥胖大鼠血清中 GLP-1 和 GIP 的水平^[13],进而发挥对肥胖型糖尿病的降血糖作用。地黄多糖还能够改善糖尿病模型动物的血脂水平,缓解动物体重下降,改善相关生化指标,发挥辅助治疗的作用^[13-14]。

2.3 增强免疫功能 地黄多糖可以增强机体的免疫功能,主要表现在促进免疫器官的生长和正常淋巴细胞增殖分化、增强巨噬细胞的吞噬功能、刺激细胞因子生成和释放等方面。

口服地黄多糖可以提高小鼠的脾指数,体外可以促进刀豆素 A 刺激的 T 淋巴细胞增殖^[15],从而增强正常小鼠的免疫功能。地黄多糖可以减轻创伤小鼠脾脏的病理学损伤,改善脾脏组织学变化,提高创伤小鼠脾脏免疫功能,进而促进创面愈合^[16-17]。熟地黄多糖可以显著提高荷瘤小鼠的脾指数、胸腺指数^[18],对抗血虚模型动物胸腺和脾脏的萎缩,使胸腺皮质显著增厚,脾小结显著增大,胸腺皮质淋巴细胞数和脾淋巴细胞数显著增加^[19]。制备成脂质体后,地黄多糖促进脾细胞增殖的能力得到进一步增强^[20]。

T 淋巴细胞主要参与细胞免疫,其 $CD4^+ / CD8^+$ T 细胞比例升高,提示免疫调节增强。地黄多糖能提高创伤小鼠脾脏 $CD4^+ / CD8^+$ T 细胞的比值^[17],增加 S 期和 G_2/M 期细胞比例^[16],增强脾淋巴细胞的增殖。同时,地黄多糖能够显著促进 T 细胞的增殖^[15,21],并且可以有效促进树突状细胞的成熟^[22]。

巨噬细胞是一种吞噬细胞,具有吞噬、杀伤、抗原提呈等功能。地黄多糖能够增强正常小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能^[15,23],还可以提高环磷酰胺(CTX)导致免疫抑制小鼠的腹腔巨噬细胞的吞噬百分率、吞噬指数^[24]。熟地黄多糖灌服小鼠,可以明显增强 2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠迟发型超敏反应^[23]。

细胞因子是一类蛋白性物质,在机体免疫功能中发挥重要作用,主要包括白细胞介素类(IL),集落刺激因子(CSF),肿瘤坏死因子(TNF),干扰素(IFN)等。地黄多糖可以诱导

多种细胞因子的产生,如 TNF- α ^[22,25], IFN- γ ^[21], IL-2^[21-22,26-27], IL-1 β ^[25], IL-6^[27], GM-CSF^[28] 等。

此外,地黄多糖还通过增强树突细胞抗原呈递作用^[21],正向调节小鼠骨髓源性树突细胞中 CD40, CD80, CD83 和 MHC II 的表达,负向调节胞饮和胞吞活性^[22],起到增强免疫的作用。分别以绵羊红细胞(SRBC)和卵清蛋白为抗原注射小鼠,灌服熟地黄多糖后,实验组小鼠 SRBC 抗体水平和卵清蛋白抗体水平显著高于对照组,显示熟地黄多糖增强小鼠机体免疫^[26]。熟地黄多糖还能够促进正常小鼠和 CTX 导致免疫抑制小鼠的血清循环抗体溶血素和溶血空斑的形成^[23-24]。另外,地黄多糖还可以通过提高血清溶菌酶活性加强机体免疫^[11]。

2.4 促进造血功能 熟地黄是临床补血要药。地黄多糖被认为是其发挥补血作用的有效成分之一。地黄多糖可显著升高促红细胞生成素水平^[27],促进正常小鼠的骨髓造血干细胞、粒单系祖细胞、红系祖细胞的增殖和分化^[29],从而促进机体造血机能。对于血虚模型小鼠,地黄多糖可拮抗模型小鼠外周血象、骨髓有核细胞下降^[30],升高模型小鼠的红细胞、血红蛋白和血小板水平^[28]。对气血两虚模型小鼠,地黄多糖升高血清 GM-CSF 水平,维持造血前体细胞和成熟血细胞的增殖分化,呈现出促进骨髓造血的作用^[28]。

2.5 抗肿瘤作用 研究证实地黄多糖可延长荷瘤小鼠存活时间,明显抑制 Lewis 肺癌, H22 肝癌, B16 黑色素瘤, S180 肿瘤生长^[18,31]。单独的地黄多糖不影响肿瘤杀伤效应细胞(T-AK 细胞)增殖,但在 rIL-2 和 CD3McAb 存在时,可增强 T-AK 细胞的增殖能力和杀瘤活性,并增加 T-AK 细胞 IL-2R 的表达,进而增强抗肿瘤作用^[32]。地黄多糖还可通过其他作用间接发挥预防癌变和抗肿瘤的作用。地黄多糖增强机体抗氧化活性,清除体内过多的自由基,避免 DNA 碱基被氧化破坏,从而避免细胞癌变。此外,地黄多糖增强巨噬细胞吞噬功能、促进细胞因子的产生与分泌,增强对荷瘤机体的免疫作用。这些细胞因子可以激活免疫相关细胞直接杀灭肿瘤细胞或者诱导肿瘤细胞凋亡,有明显的抑瘤效果。

2.6 对间充质干细胞的作用 间充质干细胞(MSCs)来源于中胚层间充质,可分化为肌肉、神经、皮肤以及肝脏等多种组织细胞,同时具有免疫调节作用。在创伤修复、组织功能重建、免疫治疗等研究领域, MSCs 有极为广阔的应用前景。研究表明,地黄多糖可以促进 MSCs 的增殖并诱导其分化。

脂肪间充质干细胞(ADMSCs)是从脂肪组织中分离得到的 MSCs。研究者利用 H₂O₂ 造成大鼠 ADMSCs 损伤,加用地黄多糖进行干预,发现地黄多糖可明显抑制 H₂O₂ 引起的 ADMSCs 减少和乳酸脱氢酶含量的升高,对 ADMSCs 起到了保护作用^[33]。进一步研究表明,地黄多糖能够促进大鼠 ADMSCs 的增殖,提高大鼠 ADMSCs 经 5-氮基苷诱导后向心肌样细胞分化的转化率^[34]。

骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源于骨髓,是最早分离得到的 MSCs。将 BMSCs 与地黄多糖诱导培养,30 min 后即观察到神经样细胞的出现;分化细胞表达神经元特异性标志神

经丝蛋白、星形胶质细胞特异性标志胶质纤维酸性蛋白(GFAP),表明地黄多糖可以诱导 BMSCs 分化为神经样细胞^[35-36]。地黄多糖单用或与 BMP4 合用诱导 BMSCs, GFAP 和神经元特异性标志 NF200 的阳性表达率明显升高^[37]。采用 β -巯基乙醇、脑源性神经生长因子和地黄多糖诱导培养 BMSCs 后,地黄多糖诱导组 GFAP 阳性细胞率、神经干细胞标志物神经元巢蛋白、神经标志物神经元特异性烯醇化酶阳性细胞率均显著高于其他两诱导组^[38-39]。与文献报道采用细胞因子和化学物质诱导 BMSCs 的神经样细胞不具有神经生理特性^[40]不同,地黄多糖诱导 BMSCs 分化的神经样细胞具有电生理特征,诱导后的细胞在发生动作电位后发生胞吞胞吐循环,具有释放神经递质的能力^[41]。上述研究表明,地黄多糖可以诱导 BMSCs 向神经样细胞分化,主要的方向为神经样细胞^[35-39,41-43],诱导 BMSCs 分化的神经样细胞与正常神经元高度相似^[41]。

地黄多糖可能通过多种途径诱导 BMSCs 向神经细胞的分化。BMP4 是神经细胞发育过程中主要的诱导和调控信号分子。地黄多糖可使 BMP4 mRNA 的表达显著上升^[37],使 BMP4 的含量增加,进而诱导 BMSCs 分化为神经细胞。在脊椎动物 BMSCs 向神经细胞分化过程中,有一条起着重要作用的 Notch 信号通路,包括 Notch 受体(Notch1-4),配体(Delta 1,3,4 及 Jagged1,2), CSL-DNA 结合蛋白靶基因和效应物等。Notch 信号的活化最终可抑制未分化的前体细胞向神经细胞的特异性分化。研究表明,地黄多糖诱导 BMSCs 向神经样细胞分化过程中,Notch 相关蛋白和基因表达发生了明显的变化。地黄多糖诱导 BMSCs 过程中,Notch1 蛋白阳性染色细胞随诱导时间延长而减少^[38,42],诱导分化 24 h 后细胞内 Notch 蛋白胞内片段含量逐渐下降^[38]; Jagged1 阳性细胞率诱导后 1 d 时具有明显的上升趋势,而后显著下降^[42]。采用 Real-time PCR 法相对定量检测诱导过程中 Notch 信号通路上的 Notch1, Presenilin1, Hes1, Mash1 和 Jagged1 5 个节点分子基因的表达情况,结果显示,除了 Mash1 mRNA 表达上升外,其他节点的分子基因都具有下降的共同趋势^[43],即 Notch 信号通路被抑制。Mash1 属于转录调节因子,其含量增加可以提高细胞向神经元分化的能力。综合相关研究,地黄多糖在 BMSCs 诱导分化过程中阻断了 Notch 信号通路,抑制 Notch 蛋白的表达,进而促进 BMSCs 向神经样细胞的分化。

2.7 其他作用 地黄多糖具有一定的抗焦虑、抑制神经系统的作用。地黄多糖可以抑制小鼠的自发活动;缩短阈下剂量戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期,延长睡眠时间;延缓异烟肼所致惊厥的发作潜伏期,减少动物死亡数^[44]。熟地黄多糖提取物对左旋谷氨酸钠(MSG)模型小鼠表现出明显的抗焦虑作用,可能是通过调控海马组织差异表达蛋白实现的,如抑制 MSG 诱导的小鼠海马体中 β -突触核蛋白, DJ-1 蛋白,过氧化物还原酶-2,过氧化物还原酶-6,二甲基精氨酸水解酶-1 和铁硫蛋白的下调^[45]。

熟地黄多糖可以延长小鼠的负重游泳时间,增加肝糖原

水平,明显降低小鼠的血乳酸(BLA)和血清尿素氮(SUN)水平,但不影响小鼠体重。因此熟地黄多糖可以通过增加肝糖原储备、降低BLA和SUN的蓄积而达到抗疲劳的作用^[46]。

3 结语

目前分离得到的单一地黄多糖较少,结构分析限于单糖组成和相对分子质量方面。地黄多糖的构型分析还需要其他诸如单糖的连接点类型、单糖和糖苷键的构型、重复单元等方面的研究。

地黄多糖具有抗肿瘤、增强免疫、促进造血、降血糖、抗氧化、抗焦虑、诱导BMSCs向神经元样细胞分化等诸多药理作用,是地黄的主要活性成分之一。临床上已经根据地黄多糖促进造血、抗肿瘤、增强免疫等作用,将其应用于慢性再生障碍性贫血、食道癌^[3-4]等疾病的治疗,但地黄多糖的其他作用并未在临床得到体现。今后,可以从地黄多糖分子结构分析、毒性、副作用、临床药理作用等方面进行更加深入的研究,进一步挖掘地黄多糖的药理作用,为临床安全应用和扩大应用范围奠定基础。

[参考文献]

[1] 王玉华,王伟,容蓉,等. 四物汤中多糖部位的分离和相对分子质量分布测定[J]. 中草药,2005,36(11):1621-1622.

[2] 王梅,张丽娟,李瑾,等. 生地黄汤不同制备方法多糖含量变化及止血作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):115-117.

[3] 赵小娟,董火林. 小剂量环孢素A及熟地多糖口服液联合康力龙治疗再生障碍性贫血36例临床观察[J]. 基层医学论坛,2003,7(9):773-775.

[4] 刘超,黄霞. 熟地多糖口服液治疗中晚期食道癌化疗损伤的临床观察及实验研究[J]. 河南中医,2009,29(11):1071-1072.

[5] 崔瑛. 地黄多糖药理研究进展[J]. 中国自然医学杂志,2000,2(3):186-188.

[6] 张副兴,裘生梁,祝雨田,等. 熟地黄多糖提取技术及药理作用研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(2):153-154.

[7] 陈力真,冯杏婉,顾国民,等. 地黄免疫抑瘤活性成分的分离提取与药理作用(简报)[J]. 中国中药杂志,1993,18(8):502-506.

[8] Tomoda M, Miyamoto H, Shimizu N, et al. Characterization of two polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the root of *Rehmannia glutinosa* [J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(3):625-629.

[9] 张艳萍,俞远志,张虹. 气相色谱分析生地黄多糖的单糖组成及其含量[J]. 中国中药杂志,2009,34(4):419-422.

[10] 杨云,苗明三,王浴铭. 怀地黄多糖化学研究[J]. 时

珍国医国药,1999,10(8):564-565.

[11] 杨兵,夏先林,施晓丽,等. 熟地黄多糖对断奶仔猪抗氧化性能和免疫性能的影响[J]. 江苏农业学报,2012,28(4):787-791.

[12] 苗明三,孙艳红,方晓艳. (怀)熟地黄多糖抗氧化作用[J]. 中国中医药信息杂志,2002,9(10):32-33.

[13] 蔡春沉,王洪玺,王肃. 地黄多糖对肥胖糖尿病大鼠模型的治疗作用及对血清中GLP-1、GIP水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,32(18):136-137.

[14] 赵平鸽,刘晓. 地黄多糖的提取纯化及其对糖尿病小鼠血糖的影响研究[J]. 海峡药学,2010,22(9):29-32.

[15] 赵素容,卢宛伟,袁丽珍,等. 地黄多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 军事医学科学院院刊,2006,30(3):217-219.

[16] 刘华,王晶,颜进项,等. 地黄多糖的超临界CO₂萃取及其对创伤小鼠脾脏的影响[J]. 河南农业科学,2013,42(6):140-142,148.

[17] 赵秋振,王莹,刘华,等. 地黄多糖对创面愈合小鼠脾脏的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医:综合版,2014(2):83-85.

[18] 吴勃岩,王雪,王君龙,等. 熟地黄多糖对H22、S180荷瘤小鼠抑瘤作用及存活时间的影响[J]. 中医药信息,2012,29(6):19-21.

[19] 苗明三,孙艳红,史晶晶,等. 熟地黄粗多糖对血虚模型小鼠胸腺和脾脏组织形态的影响[J]. 中华中医药杂志,2007,22(5):318-320.

[20] Huang Y, Wu C, Liu Z, et al. Optimization on preparation conditions of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide liposome and its immunological activity [J]. Carbohydr Polym, 2014, 104(16):118-126.

[21] Huang Y, Jiang C, Hu Y, et al. Immunoenhancement effect of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide on lymphocyte proliferation and dendritic cell [J]. Carbohydr Polym, 2013, 96(2):516-521.

[22] Zhang Z, Meng Y, Guo Y, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide induces maturation of murine bone marrow derived Dendritic cells (BMDCs) [J]. Int J Bio Macromol, 2013, 54(7):136-143.

[23] 黄霞,刘惠霞,邵静. 熟地多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2004,31(9):792-793.

[24] 苗明三,方晓艳. 怀地黄多糖免疫兴奋作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,2002,9(3):159-160.

[25] 陈育,吴晓勇,张智伟,等. 九种中药多糖含药血清对小鼠腹腔巨噬细胞释放细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(15):3659-3662.

(下转封三)

(上接第 234 页)

- [26] 李发胜,徐恒瑰,李明阳,等. 熟地多糖提取物对小鼠免疫活性影响[J]. 中国公共卫生,2008,24(9):1109-1110.
- [27] 苗明三,王智明,孙艳红. 怀熟地黄多糖对血虚大鼠血像及细胞因子水平的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(1):39-40.
- [28] 刘培建,苗明三,高渐联. 熟地黄多糖对气血双虚小鼠全血细胞及血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(38):7543-7546.
- [29] 刘福君,程军平,赵修南,等. 地黄多糖对正常小鼠造血干细胞、祖细胞及外周血像的影响[J]. 中药药理与临床,1996,12(2):12-14.
- [30] 黄霞,刘杰,刘惠霞. 熟地黄多糖对血虚模型小鼠的影响[J]. 中国中药杂志,2004,29(12):1168-1170.
- [31] 陈力真,冯杏婉,周金黄,等. 地黄多糖 b 的免疫抑瘤作用及其机理[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):153-156.
- [32] 魏虎来,姚小健,赵怀顺,等. 植物多糖增强肿瘤杀伤效应细胞的增殖活性和细胞毒活性[J]. 中草药,2002,33(2):140-143.
- [33] 张琰琴,王磊,王玉红,等. 地黄多糖对过氧化氢损伤大鼠脂肪间充质干细胞的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2008,26(4):755-757.
- [34] 张琰琴,王玉红,王磊,等. 地黄多糖对大鼠脂肪间充质干细胞向心肌细胞诱导分化的影响[C]. 南京:第六届全国再生医学(干细胞与组织工程)学术研讨会暨第三届中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业委员会年会,2010:12-20.
- [35] 蔡光先,林琳,刘柏炎,等. 地黄多糖诱导骨髓间充质干细胞分化为神经样细胞的效应[J]. 中国临床康复,2005,9(17):46-47, i003.
- [36] 蔡光先,刘柏炎,林琳,等. 地黄多糖诱导骨髓间充质干细胞分化为神经细胞最佳浓度探索[J]. 中国中医急症,2007,16(2):206-208.
- [37] 杨辉,蔡光先,刘柏炎,等. 从 BMP4 表达探讨地黄多糖诱导 MSCs 向神经细胞分化的机理[J]. 湖南中医杂志,2011,27(3):128-129.
- [38] 杜红阳,付海燕,马刚,等. 地黄多糖在诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞分化过程中对 Notch1 蛋白表达的影响[J]. 广东医学,2012,33(9):1202-1206.
- [39] 杜红阳,付海燕,包翠芬,等. 地黄多糖对大鼠骨髓间充质干细胞向神经样细胞诱导分化作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6):133-137.
- [40] Woodbury D, Schwarz E J, Prockop D, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons[J]. J Neurosci Res,2000,61(4):364-370.
- [41] 刘宇卓,王霞,杜红阳,等. 地黄多糖诱导骨髓间充质干细胞为神经样细胞后的突触功能[J]. 解剖学杂志,2013,36(3):285-288.
- [42] 付海燕,杜红阳,包翠芬. 地黄多糖诱导大鼠 BMSCs 向神经元样细胞分化及对 Notch1 和 Jagged1 蛋白表达的影响[J]. 解放军医学杂志,2014,39(6):448-453.
- [43] 付海燕,包翠芬,秦书俭,等. 地黄多糖诱导大鼠 BMSCs 向神经样细胞分化中对 Notch 信号通路的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2013,12(51):1-5.
- [44] 崔豪,冯静,崔瑛,等. 熟地黄及其多糖中枢抑制作用研究[J]. 河南中医学院学报,2006,21(6):18-19.
- [45] Cui Y, Rong C, Wang J, et al. Mechanism-based anti-anxiety effects of polysaccharides extracted from Shudihuang (Radix Rehmanniae Preparata) by two-dimensional electrophoresis analysis in rat hippocampus proteins[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(4):524-530.
- [46] Tan W, Yu K, Liu Y, et al. Anti-fatigue activity of polysaccharides extract from Radix Rehmanniae Preparata[J]. Int J Bio Macromol,2012,50(1):59-62.

[责任编辑 邹晓翠]