

髓鞘相关生长抑制因子与脑梗死远隔损害

陈杰, 谭峰*

(广州中医药大学附属佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

[摘要] 脑梗死所致神经功能障碍是医学研究的难点, 目前的研究主要集中在梗死灶局部, 而对远隔部位的继发性损害极少关注。髓鞘相关生长抑制因子(Nogo-A)通过 Nogo/NgR→Rho/Rock 通路传导抑制性信号, 损伤轴突, 参与脑梗死远隔损害, 是造成急性脑梗死神经功能缺损的重要原因。作者查阅了近 10 年来 43 篇与此相关的文献, 将 Nogo-A 与脑梗死远隔损害的关系进行了全面介绍。

[关键词] 远隔损害; 脑梗死; 髓鞘相关生长抑制因子(Nogo-A)

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0274-06

Myelin-associated Inhibitor Factor Nogo-A and Secondary Damage After Cerebral Infarction

CHEN Jie, TAN Feng*

(Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China)

[Abstract] The dysfunction of nervous system caused by cerebral infarction is difficult for medical study. Recently, the study mainly focused on ischemic areas, but there is little emphasis on secondary damage. Nogo-A conducts the inhibitory signals through the neural pathways of Nogo/NgR→Rho/Rock to hurt axons and participate in the secondary damage in cerebral infarction. It is the important reasons for the dysfunction of nervous system caused by acute cerebral infarction. The author will discuss the relationship between Nogo-A and secondary damage in cerebral infarction.

[Key words] secondary damage; cerebral infarction; myelin-associated inhibitor factor Nogo-A

目前, 针对脑卒中或其他原因导致的局灶性脑损伤, 无论是临床还是动物实验研究, 仍然主要集中在如何减轻病灶局部神经组织损伤和增强周围组织的代偿能力方面, 而对远离病灶的相关部位的继发性损害极少关注。神经元之间通过轴突的联系而发挥作用, 轴突的损害是中枢神经系统损伤

后一个特征性的病理变化, 而它的成功再生是一个复杂的过程, 由轴突的外在生存环境和神经元内在的再生能力所决定。临床影像学 and 动物实验研究的初步结果均证实, 局灶性脑梗死可由于轴突的损害导致远隔部位的神经组织继发性损害, 并影响神经功能的恢复。这种远隔损害的机制复杂多样, 其中细胞凋亡、神经抑制因子、钙离子内流和 DNA 氧化参与了继发性损害的过程^[1-3]。髓鞘相关生长抑制因子(Nogo-A)是神经抑制因子中研究较多的一种, 现将其与脑梗死后远隔损害关系进行介绍。

1 脑梗死远隔损害与轴突损伤密切相关(脑梗死→轴突损伤→脑梗死远隔损害)

尸体解剖、动物实验和神经影像学研究均表明, 局灶性脑梗死后, 远隔部位相关的神经纤维可发生继发性损害, 与坏死神经元相联系的轴突断裂、肿胀, 随后发生髓鞘脱失、轴索溶解等华勒变性, 同时伴随相关部位神经元丢失^[6]。新

[收稿日期] 20101221(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072947); 广东省中管局重点项目(2007272); 广东省自然科学基金课题(8152800007000001)

[第一作者] 陈杰, 博士后, 从事脑血管病临床与基础研究, Tel: 13760952726, E-mail: cj.doctor@163.com

[通讯作者] * 谭峰, 医学博士, 教授, 博士生导师, 神经内科主任, 从事脑血管病基础与临床研究, Tel: 0757-83266042, E-mail: tanfeng@foshan.net

近发现,远离 ACI 梗死灶的与大脑皮质有大量纤维联系的纹状体、丘脑、黑质、海马、脑干和脊髓均可发生继发性损害。ACI 神经功能障碍不仅与梗死灶局部损伤有关,而且也与远离梗死灶相关部位的继发性损害有关^[7-13]。采用磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)动态观察脑梗死患者远离梗死灶的锥体束纤维继发性损害的过程,结果表明局灶性脑梗死后,锥体束纤维的继发性损害会随时间延长而逐渐加重,并可能会阻碍患者神经功能的恢复^[14]。用 DTI 前瞻性观察局灶性脑梗死后继发性神经纤维逆行性、逆行性变性的动态发展过程,结果显示局灶性脑梗死后,可以引起与之发生联系的神经纤维发生逆行性及逆行性继发性变性,这种神经纤维的继发性变性至少在发病后逐渐进展,延缓患者神经功能的恢复^[15]。

因此,笔者认为:轴突在神经元间相互作用中发挥着桥梁作用,脑梗死后,梗死灶局部损伤与神经细胞及轴突的原发性损伤有关,而损伤的轴突又可以作为继发性因素导致梗死灶和脑内其他部位神经元之间的正常联系中断,形成脑梗死-轴突损伤-脑梗死远隔部位损伤的恶性循环,从而引起神经功能障碍,而采取措施减轻轴突损害程度或加强轴突再生能力将有助于神经功能的恢复。

2 Nogo-A:轴突损伤并再生困难的重要影响因素

中枢神经系统(CNS)损伤后的再生修复一直是困扰医学界的世界性难题。胚胎时期的 CNS 具有良好的再生性,但成熟的 CNS 在损伤后却几乎无再生能力,其原因可能有 2 个:其一是 CNS 神经元自身缺乏足够的再生能力;其二是 CNS 神经元所生存的外部微环境中各种外源性生长促进性和抑制性因子的影响。目前认为外部微环境起主要作用^[16],轴突再生的主要障碍之一是存在抑制再生的蛋白^[17]。人们已经在 CNS 中分离出了多种抑制神经再生的因子,其中髓鞘相关蛋白因子是最重要的也是研究最多的因子。现已明确 CNS 髓磷脂中至少有 4 种神经生长抑制因子:Nogo(Nogo-A, Nogo-B, Nogo-C)、髓磷脂相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(oligo dendrocyte-myelin glycoprotein, OMgp),以及软骨素硫酸盐糖蛋白(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)^[18]。Nogo 因其具有很强的轴突生长抑制作用而倍受关注, Nogo 基因有 3 种 mRNA 转录体,分别编码 3 种 Nogo 蛋白:Nogo-A, Nogo-B, Nogo-C^[19],其中 Nogo-A 主要由少突胶质细胞表达^[20],而 CNS 神经纤维髓鞘由少突胶质细胞的突起组成,因此, Nogo-A 也就成为了研究影响轴突损伤后再生能力的重要蛋白。

3 Nogo-A 的分布与作用

3.1 Nogo-A 的分布 目前对大鼠体内 Nogo-A 的分布已有了比较全面的研究,在成年大鼠的大脑皮质、基底神经节、丘脑、下丘脑、延髓、脑桥、小脑、中脑、脊髓前后角及视神经中均有 Nogo-A 的表达,在外周组织肌肉、睾丸和心脏中也检测到 Nogo-A^[21]。其细胞内的定位可以在细胞质、细胞核、甚至

某些细胞器中也可见^[19]。

3.2 Nogo-A→Nogo/NgR→Rho/Rock 信号通路中相关分子的作用

3.2.1 NgR 出生后 NgR 广泛地分布于 CNS 多种细胞的胞体和轴突, E7 RGCs 不表达 NgR, Nogo-66 不能抑制损伤后的 E7 RGCs 再生,然而应用逆转录病毒使 E7 RGCs 表达 NgR, 结果 E7 RGCs 的再生被抑制,这表明 NgR 在介导神经生长抑制中发挥重要作用。NgR 密集分布在细胞质和细胞膜以及神经突起内,并且延伸至生长锥内 C 区和 P 区,其中以 P 区密度最高,这提示 NgR 有可能参与轴突的定向和延伸活动,它是中枢神经系统髓磷脂中各种轴突抑制性蛋白发挥作用的一个集中点^[22]。

3.2.2 p75NTR 及 TROY p75 神经营养受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)在 SCI(spinal cord injury)后的表达是上调的^[23],表明其与 SCI 损伤存在相关性, p75NTR 基因敲除可以减弱 Nogo-A 抑制轴突再生的作用,提示它在 SCI 中发挥轴突生长抑制作用, p75NTR 缺乏胞内结构(intracellular domain, ICD)时也不能发挥其抑制轴突生长的作用^[24], ICD 的过量表达可直接发挥神经轴突再生抑制作用,证明髓鞘相关蛋白诱导了 ICD 从 p75NTR 的释放从而发挥髓鞘相关蛋白的轴突生长抑制作用^[25]。p75NTR 敲除的小鼠在脊髓损伤后没有观察到明显的轴突再生,提示存在一种可以完全代替 p75NTR 功能的另外一种 NgR 联合受体,从而发现了 TROY,它属于肿瘤坏死因子家族,在抑制成年人轴突再生中发挥比 p75NTR 更大的作用^[26-27]。

3.2.3 全 LINGO-1 LINGO-1 包含 12 个串联排列的 LRRs, 其 C 和 N 端是功能域,其后是一些基本区域和 Ig 区域, LINGO-1 只存在于 CNS 神经元和少突胶质细胞,是单次跨膜蛋白,脊髓损伤后其表达上调,可提高少突胶质细胞的数量,发挥抑制轴突再生的作用^[28]。

3.2.4 Rho 蛋白 在 NgR-p75 复合体的下游即神经元胞质内,存在一种 GTP 结合蛋白 RhoA。正常状况下, Rho-GDI (Rho 鸟嘌呤裂解抑制子)与 Rho-GDP 结合,并隐藏在细胞质中处于静止状态。髓磷脂相关抑制因子能促进 p75 与 Rho-GDI 的结合,使 Rho-GDP 释放,在鸟苷酸交换因子(GMP exchange factor, GEF)的作用下,形成 Rho-GTP 而激活^[29]。Madura 等通过体外实验证明,在 Nogo 蛋白的作用下, Rho 明显激活,脊髓损伤的体内实验也发现在损伤区的神经细胞突起有大量的 Rho 激活。近年有实验将 C3 酶用于视神经和脊髓的损伤部位,抑制 Rho-A,发现视网膜的轴突和皮质脊髓束的纤维明显增生。胞质内还存在 Rho 相关激酶(rho-associated protein kinases, ROCK)。体外实验发现, ROCK 的抑制因子 Y-27623 能逆转髓磷脂引起的轴突再生抑制,体内实验表明它能促进轴突的再生和运动功能的恢复。这些都提示 ROCK 是 Rho-A 的效应器^[30]。Nogo 及 Rho, ROCK 通路对细胞迁移、触突导向、树突棘多态性、突触再生和细胞存活有重要作用^[31]。

3.3 Nogo-A 作用机制 目前认为 Nogo-A 主要有 3 种作用途径:一是通过 GTP 酶 RhoA 和 Rac1 发挥作用。Nogo-A 通过 G 蛋白偶联受体 [G(i)/G] 途径使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活细胞内 Ca^{2+} 依赖的蛋白激酶 C (PKC) 从而抑制生长锥生长,阻止轴突的延伸;二是在细胞损伤后通过 amino-Nogo 的释放发挥抑制作用,但 amino-Nogo 发挥抑制神经再生作用并不是通过与 NgR 结合实现的,其发挥抑制作用的机制目前尚不清楚;三是通过 Nogo-66 受体 (NgR) 发挥抑制作用^[22]。此外还存在其他信号途径,如 Enabled 途径和 LIMK 途径^[31]。而第 3 种途径研究地相对较多,综合上述通路中相关分子的作用,其具体作用途径如下:Nogo-A 通过与 NgR 结合发挥抑制神经再生的作用,但由于 NgR 是 GPI 结合蛋白,自身并不跨膜,因此其信号传导必然要激活其他跨膜受体。NgR 作为共同的配体结合区,同 LINGO-1 与 p75NTR 形成的连接体以三元复合体的形式发挥其轴突生长抑制作用^[22]。髓鞘相关抑制分子与 NgR 复合体结合后,可激活多种信号传导分子,将抑制信号从胞外跨膜传递至胞内,其中对 RhoA 的激活最受关注^[32]。NgR-p75NTR-LINGO-1 受体复合物与 Nogo-A 结合后,通过 p75NTR 与胞内信号分子 Rho 的结合,启动 Rho/ROCK 信号通路,最终完成胞内信号的传导。参与 Nogo 信号传导的 Rho 家族成员主要有 RhoA, Rac1, Cdc42, 三者作用间的平衡与生长锥的进一步迁移有关。Rho 活化后,通过 Rho 激酶使 RhoA 水平上调,导致生长锥胞体的回缩,同时 Rac1, Cdc42 水平降低使生长锥上丝足和伪足收回,最终崩溃,轴突再生受到抑制^[19]。黄海珍等^[19]指出:Nogo 蛋白在神经系统中的作用是非常复杂的。在发育的早期,Nogo 在 CNS 中主要起促进作用;但在发育的后期及成年时期, Nogo 主要作为抑制蛋白起作用,阻止神经轴突过度生长,确保轴突停止在合适的边界,避免神经纤维过度增生;神经系统损伤时,Nogo 能够使生长锥坍塌而抑制损伤神经元的轴突再生。

4 抑制 Nogo-A 抑制信号通路可以减轻轴突损伤

目前,与 Nogo 蛋白相关的药物和基因治疗已成为 CNS 损伤后促进轴突再生新的有效手段:① Nogo-A 单克隆抗体 (IN-1):目前一致认为,用抗体中和 Nogo-A 可以促进脊髓损伤大鼠的运动功能恢复。成年哺乳类动物 CNS 中轴突的可塑性和再生能力可以通过 Nogo-A 的单克隆抗体 (IN-1) 对抗 Nogo-A 得以提高^[33]。② Nogo-A 受体 (NgR) 拮抗剂:通过抑制 Nogo-A 与 NgR 的结合削弱 Nogo-A 的抑制作用,可以达到促进轴突生长的目的。近来的研究表明,阻断 NgR 比中和 Nogo 更有效。一种源于 Nogo 蛋白由 66 个氨基酸残基组成的环状区域中的一段短肽 NEPI-40,在体内、体外实验中已成功用作 NgR 拮抗剂^[34]。新近发现,易卒中肾血管性高血压大鼠 (stroke-prone-renovascular hypertensive rats, RHRSP) MCA 皮层支闭塞后 1 周,用 NEPI-40 阻断 Nogo-A 可减轻丘脑腹后外核 (ventroposterior nucleus of the thalamus, VPN) 继发性神经元损伤^[35]。最近已证实,有一种单克隆抗 NgR 抗

体能够阻断所有 3 种髓磷脂配体与 NgR 结合,并在体外降低依赖于 CNS 髓磷脂的神经突生长抑制作用^[36]。③ Nogo 及其受体基因敲除:目前对于 Nogo 基因敲除小鼠脊髓损伤后轴突再生的研究结果不一, Kim 等^[37]证明,成年 Nogo-A 基因敲除小鼠脊髓损伤后,皮质脊髓内的轴突可广泛延伸至横断面,神经纤维大量再生并进入侧索节段,动物的运动功能可以恢复。而 Zheng 等^[38]却发现,Nogo 基因敲除对神经再生和出芽无明显促进作用。同样,Nogo-66 受体复合体中,NgR 和 p75NTR 基因敲除后并不能导致 SCI 后再生的明显改善^[39]。④ 阻断 Nogo-A 下游 Rho/ROCK 信号通路:Rho-A 已证实为几个不同抑制因子的共同的下游信号通路,抑制该关键枢纽可能成为一种特别有效的促进轴突再生的手段,并且在脊髓中抑制 Rho-A 还有明显的神经保护作用。局部注射 ROCK 的小分子抑制因子 Y27632 于脊髓损伤部位可导致类似于 Nogo 或其受体失活时观察到的促再生效应^[40]。

5 讨论

整体观念是中医学治疗疾病的重要理论之一,从远隔损害的角度来探讨中风后机体功能障碍的原因与治疗,充分体现了人是一个有机整体,各部分之间互相影响的理念,也是运用整体观念治疗疾病的一种体现。其次,目前对脑梗死的治疗多关注在急性期溶栓、脑保护方面,但受溶栓时间窗的限制以及脑保护作用机制复杂性的影响,使得患者的疗效不尽人意。实验性卒中模型证实早期 24 h 内给予 Nogo-A 的拮抗剂可以增加神经解剖的可塑性和明显改善神经功能;损伤 1 周后给药也能改善神经功能和脑内组织的重建,这说明针对 Nogo-A 治疗的时间窗要较神经元保护药物的治疗时间窗更长^[41]。因此,对于脑梗死的患者尤其是过了溶栓时间窗的病人来说,重视 Nogo-A 在脑梗死远隔损害中的影响,就有可能提高其神经功能缺损的改善程度。再次,赵红等^[41]的研究显示:大脑中动脉闭塞再灌注模型大鼠缺血侧纹状体区域 Nogo-A 阳性表达细胞于再灌注后 1 d 增加,7 d 回到正常水平,14 d 再次增加,28 d 降低。Nogo-A 的蛋白表达与免疫组化结果呈现一致的趋势。指出 Nogo-A 在脑梗死的早期 (14 d) 表达增加,抑制了神经的再生;后期 (28 d) 减少,提示可能参与了神经组织的修复和可塑性的形成。但是,目前针对 Nogo-A 在溶栓时间窗内动态变化的研究较少,今后对其的深入研究,有可能为溶栓的治疗锦上添花。最后,在大鼠和小鼠脊髓损伤模型中抗体中和 Nogo-A, Nogo 基因敲除、NgR 阻断以及抑制 Nogo-A 下游信号通路,均可促进轴突再生,并能促进功能的恢复。然而 CNS 及髓磷脂中不同抑制因子的作用、他们之间的相互作用、其受体、信号转导模式以及最优最安全的阻断该抑制作用的方式仍不清楚,尚需进一步探讨^[42]。而且,神经纤维出芽和再生生长可能产生错误的连接,导致功能障碍。长期压制神经元环路抑制因子活性和神经元活动并训练形成新的连接所产生的影响在未来的实验中还需进一步研究^[43]。

综上所述,Nogo-A 通过损伤轴突在脑梗死的远隔损害中

发挥重要作用,研究脑梗死后不同时间段 Nogo-A 的动态变化,采取多种方式抑制 Nogo-A 的作用通路,并且合理地诱导轴突的再生和连接,将会为脑梗死的治疗提供更加有效的手段。

[参考文献]

- [1] 曾进胜. 重视脑局部损伤后继发远隔部位损害的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(12): 705.
- [2] Stirling D P, Stys P K. Mechanisms of axonal injury: internodal nanocomplexes and calcium deregulation[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(4): 160.
- [3] Khazaei M R, Halfter H, Karimzadeh F, et al. Bex1 is involved in the regeneration of axons after injury[J]. J Neurochem, 2010, 115(4): 910.
- [4] Gou X, Wang Q, Yang Q, et al. TAT-NEP1-40 as a novel therapeutic candidate for axonal regeneration and functional recovery after stroke[J]. J Drug Target, 2011, 19(2): 86.
- [5] Wang H C, Duan Z X, Wu F F, et al. A new rat model for diffuse axonal injury using a combination of linear acceleration and angular acceleration [J]. J Neurotrauma, 2010, 27(4): 707.
- [6] 曾进胜. 重视脑局部损伤后继发远隔部位损害的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(12): 705.
- [7] Justicia C, Ramos Cabrer P, Hoehn M. MRI detection of secondary damage after stroke: chronic iron accumulation in the thalamus of the rat brain [J]. Stroke, 2008, 39(5): 1541.
- [8] Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E. Effect of 17beta-estradiol on signal transduction pathways and secondary damage in experimental spinal cord trauma[J]. Shock, 2008, 29(3): 362.
- [9] Colak A, Kelten B, Sagmanligil A. Tauroursodeoxycholic acid and secondary damage after spinal cord injury in rats[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(6): 665.
- [10] Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, et al. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA[J]. Clin Chim Acta, 2008, 397(1/2): 27.
- [11] Xiong Li, YU Jian, Zeng Jing sheng, et al. Secondary lesions at the ipsilater althalamus, midbrain and contra latera l spina l cord, brachial plexus after motor-sensory cortex infarction in hypertensive rats [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2008, 34(1): 1.
- [12] Joseph L Cheatwood. Neuronal Nogo-A in the normal and post-stroke brain[J]. FASEB J, 2009, 23(4): 307.
- [13] Wang F, Liang Z, Hou Q, et al. Nogo-A is involved in secondary axonal degeneration of thalamus in hypertensive rats with focal cortical infarction [J]. Neurosci Lett, 2007, 4(17): 255.
- [14] Liang Z, Liu S, Zeng J, et al. A sequence investigation on degeneration of pyramidal tract after cerebral infarction with diffusion tensor imaging [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2007, 33(3): 510.
- [15] Liang Z, Liu S, Zeng J, et al. Diffusion tensor imaging of the secondary degeneration of neural fibers outside the infarct foci after cerebral infarction and its impacts on neurological recovery [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2008, 34(3): 139.
- [16] 肖琴, 吴艳秋, 陈娟. Nogo 与中枢神经再生 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(6): 500.
- [17] 唐娟, 黄瑾, 吴亮生. 中枢神经再生抑制因子-Nogo 的研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2006, 22(3): 62.
- [18] 王永堂, 鲁秀敏, 曾琳, 等. Nogo 及其受体在脊髓损伤修复中的作用机制 [J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(11): 1008.
- [19] 黄海珍, 桑锋, 王玉霞, 等. Nogo 在中枢神经损伤再生中的作用机制 [J]. 生物学杂志, 2009, 26(4): 61.
- [20] 葛颂, 刘雁. 神经轴突生长抑制因子 Nogo-A 与中枢神经系统疾病 [J]. 国际脑血管病杂志, 2007, 15(3): 218.
- [21] Huber A B, Weinmann O, Brosamle C, et al. Patterns of Nogo mRNA and protein expression in the developing and adult rat and after CNS lesions [J]. J Neurosci, 2002, 22(9): 3553.
- [22] 杨志高, 沈洪兴. Nogo/NgR 信号通路相关分子及其在脊髓神经再生中的作用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2009, 19(9): 713.
- [23] Giehl K M, Rohrig S, Bonatz H, et al. Endogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 antagonistically regulate survival of axotomized corticospinal neurons *in vivo* [J]. J Neurosci, 2001, 21(10): 3492.
- [24] Schor N F. The p75 neurotrophin receptor in human development and disease [J]. Prog Neurobiol, 2005, 77(3): 201.
- [25] Walmsley A R, Mir A K. Targeting the Nogo-A signaling pathway to promote recovery following acute CNS injury [J]. Curr Pharm Design, 2007, 13(24): 2470.
- [26] Park J B, Yiu G, Kaneko S, et al. TNF receptor family member TROY is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors [J]. Neuron, 2005, 45(3): 345.
- [27] Shao Z, Browning J L, Lee X, et al. TAJ/TROY an orphan TNF receptor family member binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration [J]. Neuron, 2005, 45(3): 353.
- [28] Mi S, Miller R, H, Lee X, et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes [J]. Nat Neurosci, 2005, 8(6): 745.
- [29] Linseman D A, Loucks F A. Diverse roles of Rho family GTPases in neuronal development, survival, and death [J]. Front Biosci, 2008, 13(1): 657.

- [30] Schmandke A, Strittmatter S M. Rock and Rho: Biochemistry and neuronal functions of Rho-associated protein kinases[J]. *Neuroscientist*, 2007, 13 (5):454.
- [31] 李莹,张微微. 中枢神经系统轴突再生抑制蛋白及其信号转导通路[J]. *神经损伤与功能重建*, 2008, 3 (4):282.
- [32] 范有明. NgR 受体复合体介导中枢神经再生抑制机制研究[J]. *华南国防医学杂志*, 2010, 24(1):73.
- [33] 朱庄臣,倪斌. 以 Nogo 蛋白及其受体为靶点促进神经再生的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31 (6):670.
- [34] Teng F Y, Tang B L. Why do Nogo/Nogo-66 receptor gene knockouts result in inferior regeneration compared to treatment with neutralizing agents[J]. *J Neurochem*, 2005, 94: 8652874.
- [35] Gonzenbach R R, Schwab M E. Disinhibition of neurite growth to repair the injured adult CNS: focusing on Nogo[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(1):161.
- [36] Li W, Walus L, Rabacchi S A. A neutralizing anti2 Nogo-66 receptor monoclonal antibody reverses inhibition of neurite outgrowth by central nervous system myelin[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 43780.
- [37] Kim J E, Li S, Grand Pré T, et al. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B [J]. *Neuron*, 2003, 38:187.
- [38] Zheng B, Ho C, Li S, et al. Lack of enhanced spinal regeneration in Nogo-deficient mice [J]. *Neuron*, 2003, 38: 213.
- [39] Song X Y, Zhong J H, Wang X, et al. Suppression of p75NTR does not promote regeneration of injured spinal cord in mice [J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 5422546.
- [40] 王永堂,鲁秀敏,李红运. Nogo 与轴突再生[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2005, 13(5):401.
- [41] 朱庄臣,倪斌. 以 Nogo 蛋白及其受体为靶点促进神经再生的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31 (6):670.
- [42] 王永堂,鲁秀敏,李红运. Nogo 与轴突再生[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2005, 13(5):401.
- [43] 赵红,高晓玉,王得新,等. 脑缺血再灌注模型大鼠神经生长抑制因子 Nogo-A 的表达变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2009, 26(1):4.

[责任编辑 邹晓翠]

本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿,请登录本刊网站 [www. syfjxzz. com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员,登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后,如录用,请按通知要求交纳论文发表费。详见本刊稿约第 7 条:投稿及缴费。

朱砂根化学成分和药理作用研究进展

张伟^{1,2}, 李锐^{1,2}, 李东^{2,3}, 祁献芳², 康文艺^{2*}

(1. 黄河科技学院, 郑州 450063; 2. 河南大学中药研究所, 河南 开封 475004;
3. 河南省医药学校, 河南 开封 475004)

[摘要] 通过查阅国内外研究文献, 对近 10 年朱砂根化学成分及药理作用研究进行介绍。朱砂根中含有三萜皂苷、香豆素类、挥发油、酚类、醌类、强心苷、氨基酸、糖类等多种化合物。其有效成分除能够止咳平喘、抗炎抗菌外, 具有抗肿瘤活性, 抗生育、抑制血小板凝聚、降低血压、收缩子宫、cAMP 磷酸二酯酶抑制作用等多方面作用。朱砂根具有多种生理活性, 对其化学成分和生物活性的深入研究表明朱砂根对于治疗多种疾病具有良好的开发利用价值。

[关键词] 朱砂根; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R284; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0279-04

Development of Chemical and Pharmacological of *Ardisia crenata*

ZHANG Wei^{1,2}, LI Kun^{1,2}, LI Dong^{2,3}, QI Xian-fang², KANG Wen-yi^{2*}

(1. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, Henan University, Kaifeng 475004, China;
3. Henan Pharmaceutical School, Kaifeng 475004, China)

[Abstract] This paper presented a review of chemical and pharmacological of *Ardisia crenata* in nearly ten years on the basis of consulting plenty of domestic and foreign literature. The research indicated that *A. crenata* contains triterpenoid saponins, coumarins, volatile oil, phenols, quinone, cardiac glycoside, organic acid, saccharide etc. *A. crenata* was reported to possess relieving cough and asthma, anti-inflammatory, antibacterial, antineoplastic, antifertility, anticoagulant, lower blood pressure, triggering uterine contractions, cAMP phosphodiesterase inhibitory effect. The purpose of this study was to elaborate the research of chemical composition and biological activity of *A. crenata*, The in-depth research on *A. crenata* appears to have highly worth development and apply for the therapy of diseases.

[Key words] *Ardisia crenata*; chemical composition; pharmacological action

朱砂根 *Ardisia crenata* Sims 别名红铜盘、大罗伞等, 是紫金牛科紫金牛属植物, 全株可入药。朱砂根作为药用植物, 早在明代李时珍的《本草纲目》中就有记载。作者对近 10 年来朱砂根的化学成分和药理作用进行综述。

1 化学成分

1.1 三萜皂苷类 到目前为止发现的朱砂根中皂苷结构类型主要为五环三萜类齐墩果烷型衍生物, 其苷元有 2 种类型: 环氧醚和 12-烯。皂苷中一般含有葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖和木糖 (化合物 1 ~ 10); ardisicrenoside 1 (1), ardisicrenoside 2 (2), ardisicrenoside 3 (3), ardisicrenoside 4 (4), ardisicrenoside 6 (5), ardisicrenoside 7 (6), ardisicrenoside 8 (7), ardisicrenoside 9 (8), ardisicrenoside G (9), ardisicrenoside H (10)^[1], 见图 1。

1.2 香豆素类 岩白菜素 (bergenin, 11) 为朱砂根的主要有效成分^[2]。麻秀萍等用高效液相色谱法测定贵州不同产地朱砂根药材中岩白菜素含量最高为 1.654%^[3]。倪慕云等从

[收稿日期] 20110130(006)

[基金项目] 河南省科技厅重点攻关项目(102102310019)

[第一作者] 张伟, 讲师, 硕士研究生, 从事临床医学及医学教育研究, Tel: 0371-66607902, E-mail: zzzwwwqq@126.com

[通讯作者] * 康文艺, 教授, 从事中药活性成分及新药研究, Tel: 0378-3880680, E-mail: kangweny@hotmail.com