

# 安络小皮伞多糖提取物工艺优化及其镇痛作用研究(摘要)

王丹丹 指导教师：朱显锋 教授

河南大学微生物学专业

## 1 前言

安络小皮伞(*Marasmius androsaceus*), 在中药学中的记载最早见于《新华本草纲要》, 分布于我国部分温带地区, 台湾、北美和欧洲也有分布。有学者研究显示: 安络小皮伞的子实体, 安络小皮伞的菌索和菌丝体具有很大的药用潜力, 安络小皮伞菌发酵产物中被证明含有多样具有重要保健和药理作用的活性成分, 主要含有真菌多糖及多种氨基酸等。近年来, 国内诸多的研究关注了安络小皮伞菌发酵产物的提取及其药理机制, 其中多糖是安络小皮伞中最有效的组分之一, 具有改善免疫抗性、预防肿瘤及消除自由基等多种功能。此外, 安络小皮伞菌作为唯一能治疗各种类型神经痛的镇痛药用真菌, 其治疗偏头痛的作用机制也越来越受到关注。

本研究利用超声波破碎仪, 提高安络小皮伞胞内多糖的提取收率, 在安络小皮伞多糖的分离纯化的过程中, 以响应面法优化安络小皮伞多糖提取过程中的醇沉技术。以安络小皮伞可以镇痛镇静为出发点, 采用 ELISA 法检测硝酸甘油偏头痛模型中的大鼠再灌胃给药安络小皮伞不同剂量的发酵菌丝、发酵液、药物制剂、皮伞碱后, 通过测定大鼠静脉血和脑中降钙素基因肽(CGRP)、一氧化氮(NO)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、一氧化氮合酶(NOS)含量来确定安络小皮伞发酵产物及其制剂对偏头痛大鼠模型的镇痛作用机制。

### 1.1 安络小皮伞

安络小皮伞学名为*Marasmius androsaceus*, 在生物学中分类于担子菌纲、伞菌目、白蘑科、小皮伞属<sup>[1]</sup>, 因其黑色的针状菌索而被称为鬼毛针, 茶褐小皮伞、树头发等等<sup>[2]</sup>。其

主要形态特征如图所示(图 1-1)。分布于我国部分温带地区, 台湾、北美和欧洲也有分布<sup>[3-4]</sup>。《新华本草纲要》中记载, 安络小皮伞属性温和, 微带苦涩, 属肝经, 能够去除炎症并可止痛<sup>[5]</sup>。中国国内的文献中有记载使用野生安络小皮伞治病的历史<sup>[6]</sup>。安络小皮伞是一种具有较高价值的中药, 其中多糖是安络小皮伞中最有效的组分之一, 具有改善免疫抗性、预防肿瘤及消除自由基等多种功能<sup>[7]</sup>; 多项临床数据显示, 在各种神经痛, 风湿痛的治疗方面, 安络小皮伞菌丝体及发酵代谢产物疗效显著, 如腰肌劳损、神经疾病及关节炎等<sup>[8-10]</sup>。

#### 1.1.1 安络小皮伞的生物学特性

安络小皮伞的形态特征如图 1-1 所示, 其颜色呈现红褐或者茶褐色, 并且中间深两边浅。鬼毛针的菌索特别发达, 主体呈黑褐色, 顶部为淡黄色。其孢子显微镜观察, 光 5 月~10 月, 子实体的最适温度是 22~26℃ (每年 6 月~8 月)。空气湿度太低, 也会影响子实体和根状菌索的形成, 在没有光照的时候, 可以正常生长的菌丝体不能产生菌索和子实体<sup>[11]</sup>。



图 1-1 野生安络小皮伞菌

#### 1.1.2 安络小皮伞的化学成份

近年来, 国内外对传统药食真菌安络小皮伞的研究越来越多, 根据中华人民共和国药典

的记载可知, 安络小皮伞被证明具有重要的保健和药理作用的活性组分多样, 主要含有真菌多糖[13-14]、伴半萜内酯、异香豆素及-谷甾醇棕榈酸酯、伴半萜内酯、有机酸、异香豆素、三十碳酸、2, 3, 5, 6-四氯-1, 4-二甲氧基苯、B 谷甾醇棕榈酸酯、5, 8-过氧麦角甾醇、B 谷甾醇、麦角甾醇、总生物碱等<sup>[15]</sup>。张玲等人从安络小皮伞发酵产物中提取出四甲基哌啶酮, 并证实有一定的降压作用<sup>[16-17]</sup>。此外方圣鼎等人的研究得出结论具有镇痛作用的成分为软脂酸、二十八烷酸、 $\beta$ -谷甾醇和对羟基肉桂酸, 经氨基酸分析仪处理的结果显示氨基酸类型有天门冬氨酸(2.7)、苏氨酸(0.79)、丝氨酸(0.58)、谷氨酸(0.55)、脯氨酸(0.92)、甘氨酸(0.81)、丙氨酸(2.21)、胱氨酸(0.23)、缬氨酸(0.49)、蛋氨酸(0.18)、异亮氨酸(0.30)、亮氨酸(0.7)、酪氨酸(0.18)、苯丙氨酸(0.43)、组氨酸(0.17)、缬氨酸(0.63)和精氨酸(1.04)<sup>[18]</sup>。

### 1.1.3 安络小皮伞的药理作用

经鉴定民间用于治病的“鬼毛针”有三种种: 安络小皮伞 (*M. androsaceus*)、*M. perforans* 和 *Marasius sp.*。已经投入市场的“安络痛”, 由该药物的说明书可知安络小皮伞菌丝体及其水提醇沉物可能是安络小皮伞可以长时效镇痛的有效成分, 有镇静止痛等作用。此外, 用安络小皮伞培养产物制成的“安络痛胶囊”在治疗三叉神经痛、坐骨神经痛、腰肌劳损等均有长效、副反应少的镇痛特点, 但是见效缓慢<sup>[19]</sup>。南方得风湿性关节炎的人较多, 安络小皮伞发酵产物在风湿性关节炎镇痛方面也有一定的疗效<sup>[20]</sup>。不仅如此, 安络小皮伞含有的真菌多糖有减少自由基、提高人体免疫力、抗肿瘤、抗病毒等作用<sup>[21-23]</sup>。

食药真菌多糖具有广泛的生物活性、安全且毒副作用小, 使其在生物医学、药学、食品科学等领域的应用逐渐扩大, 经研究表明, 当食品和保健品的添加安络小皮伞菌丝体内特有的氨基酸、糖类、甘露醇、有机酸等时, 可

顶部为淡黄色。其孢子显微镜观察, 光滑无毛且无色, 无异样气味。新生的安络小皮伞的菌丝为带有菌核的白色丝状物。菌丝容易老化, 当在适宜温度下斜面或平板利用 PDA 培养基培养 1-2 周后, 菌苔在接菌处开始向边缘逐渐出现从白色变成棕褐色的老化现象, 并且有菌类特有的芳香。使用摇瓶接种安络小皮伞进行液体发酵培养时, 菌丝迅速生长盘根错节, 在摇瓶及小型发酵罐液体培养基中搅拌力的作用下相互缠绕而形成菌球。接种数量、培养基成分及摇床转速决定菌球大小, 大的接种量会产生大但是少的菌球; 较快的摇床转速产生多但是小的菌球。一旦转速过快或者加入灭菌的玻璃球形成剪切力后将使菌丝体无法成型, 产生较小的或没有菌球形成。随着发酵时间的增加, 发酵液逐渐增稠发黄, 经测定其安络小皮伞胞外多糖含量也随着发酵时间的增加而逐渐增加, 且发酵液中安络小皮伞特有的气味增浓<sup>[11]</sup>。因安络小皮伞液体发酵易形成菌球, 且营养物质消耗较慢, 在发酵罐培养时易采用一次给料的方式进行连续培养。安络小皮伞产生根状菌索的适宜温度为 15~28℃每年的以促进机体神经组织健康生长、提高免疫力、改善组织营养状况, 恢复受损神经功能等<sup>[24]</sup>。王曦等人的研究中, 用水提醇沉法进行逐级沉淀, 所得物质对·OH 的去除能力, 随着加入乙醇的倍数的提高呈现线性增加, 对·O<sub>2</sub><sup>-</sup>也有较强的清除作用。当加入体积倍数为 4 的乙醇时, 强烈地去除 49.72%的·O<sub>2</sub><sup>-</sup>。安络小皮伞多糖抗氧化方面表现优异, 可以显著地去除·OH。不同体积的乙醇产生的各级物质去除·O<sub>2</sub><sup>-</sup>的效果各异, 当加入的乙醇与溶液体积等量时, 所得物质对·O<sub>2</sub><sup>-</sup>的清除率可达 42.22%<sup>[25-27]</sup>。

黄志宏等人<sup>[28]</sup>研究结果显示安络小皮伞特有的皮伞碱有镇痛作用。此外, 有报道显示, 在以大鼠、狗、猫等作为动物实验模型研究从中药安络小皮伞中提取的有效物质皮伞碱-3, 3, 5, 5-四甲基-4-哌啶酮的减压作用, 麻醉犬

的血液动力学研究的结果显示,除了在左心室的血压有所减少,并没有发现其它的变化。心脏的心率变异性分析结果表明皮伞碱治疗后呈现出交感-迷走神经平衡。结果表明:皮伞碱是一种新的抗高血压化合物,其有效作为部位为相关的神经节阻断<sup>[16]</sup>。但是,童元峰等人认为,在化学结构学的角度来讲应为 2, 2, 6, 6-四甲基-4-哌啶酮,而不是在其他文献中命名的 3, 3, 5, 5-四甲基-4-哌啶酮<sup>[29]</sup>。陈英红、王娟等人从安络小皮伞醇浸膏中分离提取的产物在小鼠热板实验中有镇痛作用<sup>[30-31]</sup>。

有研究从其菌中纯化出 R-1 (碱溶性多糖)和 R-2 (降解多糖)并制成水悬浮溶液,持续 5 d 给药量是  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 5 d 之后,解剖小鼠,测定肝和脾的指数<sup>[32]</sup>。结果显示:R-1 和 R-2 均可使实验小鼠的肝和脾的指数显著的提高,由此证明安络小皮伞菌可以增强机体免疫力。不仅如此,提取自安络小皮伞的 R-1 和 R-2 均可以抑制瘤细胞,说明安络小皮伞能抗肿瘤。其中R-2 在抗肿瘤方面的效果显著,试验中对小鼠腹腔注射剂量为每天  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 可以去除 82.7 %的癌细胞 S180;当给药量为  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  时,其抑瘤率可达 92.8 %。由于R-1 难以溶解在水中,去掉 R-1 的侧链后,显著地提高了 R-1 在水中的溶解度并增加了其抑瘤活性。当剂量  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组和  $1.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组进行组间对比,在剂量为  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 从安络小皮伞中分离的 R-1 和 R-2 多糖的抑瘤作用最好。“安络痛”、“安络解痛片”等安络小皮伞菌制剂已经应用于临床和市场,得到一致好评<sup>[33-34]</sup>。

## 1.2 安络小皮伞对偏头痛的作用

### 1.2.1 偏头痛

偏头痛 (Migraine)在神经内科是常见病,且 2/3 以上的偏头痛患者为女性,患者年龄大多处于二十多岁到五十多岁的成年人,具有遗传性<sup>[42]</sup>。偏头痛的主要临床表现有:头部一侧或双侧的搏动性的强烈痛感,并呈现明显反

复性。

在我国中医古书中早有关于偏头痛等神经方面病理病因的详细记载,并且中药治疗偏头痛有别于西医,中药治疗从根本上调剂体制,标本兼治,用药后起效慢,但药效长,复发率低,长期治疗效果明显。

### 1.2.2 偏头痛发病机制

发展至今,西方关于偏头痛的发病原因提出了三种理论:血管源理论、神经源理论及三叉神经血管理论。血管源理论是有 Wolff<sup>[43]</sup>首先提出的,认为偏头痛患者颅内血管的收缩扩张,使血管四周的神经组织释放出活性多肽,可以在颅内部分区域引起无菌性炎症引发偏头痛,且患者大脑半球的 ECT 检查显示呈现高灌注状态神经理论<sup>[44]</sup>。由Hashemi<sup>[45]</sup>等人首先提出了皮层传播抑制(Cortical spreading depression, CSD),外界刺激作用于大脑皮质,发出信号至神经元,该信号广泛地抑制皮层产生偏头痛先兆,继而血管扩张引发头痛。之前的诸多研究指出皮层传播抑制(CSD)会产生 NO,并且皮层反复的 CSD 会致使 NO 多次重复的释放。三叉神经血管理论结合了血管源理论和神经源理论,由 Moskowitz<sup>[46]</sup>提出,当偏头痛发作时, CGRP 和 P 物质含量明显增加,导致血管扩张而引发疼痛,一旦 CGRP 和 P 物质含量的降低,则痛感减轻。

### 1.2.3 与偏头痛发病相关的因素

NO是第一个发现的气体类神经递质,具有强烈的扩血管作用,并可以参与信息传递。大量数据显示,NO是偏头痛的发病原因中至关重要的诱发因素<sup>[47]</sup>,患者头痛期间血浆中 NO含量显著地高于正常人血液NO含量,且在间歇期其含量亦偏高。Tassorelli<sup>[48]</sup>等研究表明:正式 NO等对血管的扩张作用,才激活了血管壁内的伤害觉神经纤维系统,继而产生了无菌性炎症,导致偏头痛的发生。NO需要硝酸甘油作为载体,当皮下给药后可引起偏头痛样症状, NOS 在催化左旋精氨酸反应的过程中生成

NO。而应用 NOS (一氧化氮合成酶) 抑制剂可缓解偏头痛症状, 这些均说明NO及NOS可控制偏头痛的产生和发展。CGRP具有强烈的舒血管作用, 其可激活肥大细胞脱颗粒反应, 释放炎症因子, 使血浆蛋白外渗, 血管扩张, 血小板凝聚, 造成神经源性炎症, 刺激三叉神经血管复合体, 并经由三叉神经向上传导至丘脑, 从而引发疼痛等偏头痛样症状的发生。有文献证明, 在偏头痛患者的发作期, 其血浆中的CGRP含量较正常人群较高, 且其增高程度与发作程度成正向相关<sup>[49, 50]</sup>。

$\beta$ -内啡肽中的 $\beta$ -EP与偏头痛联系紧密的是。 $\beta$ -EP可以通过抑制痛觉向丘脑的传导来显著地压制疼痛感<sup>[51]</sup>。若 $\beta$ -内啡肽系统发生病变, 影响 $\beta$ -内啡肽功能导致痛觉调节障碍, 痛觉过敏, 导致偏头痛的发生。有文献表明, 在偏头痛患者的血液及脑脊液中,  $\beta$ -内啡肽明显低于正常对照组。

## 2 试验方法

### 2.1 安络小皮伞发酵产物及其制剂对偏头痛大鼠模型中血液和脑干中NO和NOS的作用

以安络小皮伞菌丝体、发酵液、安络通制剂、皮伞碱对由硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠进行不同剂量的灌胃给药, 采集静脉血及脑干, 测定大鼠静脉血和脑干中NOS和NO含量, 检测安络小皮伞在防治偏头痛方面存在的潜在过程, 为药物的研发提供新的思路。

### 2.2 安络小皮伞发酵产物对偏头痛模型(硝酸甘油型)大鼠血液和脑干中CGRP和 $\beta$ -EP的作用

以安络小皮伞菌丝体、发酵液、安络通制剂、皮伞碱对由硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠进行不同剂量的灌胃给药, 采集静脉血及脑干, 测定大鼠静脉血和脑干中CGRP和 $\beta$ -EP含量, 检测安络小皮伞在防治偏头痛方面存在的潜在过程, 为药物的研发提供新的思路。

健康SD大鼠 72 只, 购自河南省实验动物中心(许可证编号: SCXK(豫) 2012-0002)。选取体重为 200g~220g雌雄各半的健康SD大鼠 72 只, 各组在同一条件下适应性喂养, 按照随机性原则进行分组: 生理盐水对照组、偏头痛模型组、阿司匹林治疗组、安络小皮伞菌丝体高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛片、四甲基哌啶酮、发酵液, 每组  $n=8$  (雌雄各半)。各组在同一条件下适应性喂养。西药阿司匹林对照组给药 (2.3mg/200g; 配制溶液为 28.65mg/25mL), 安络小皮伞菌丝体高浓度组 (104mg/200g; 配制溶液为 1300 mg/25mL)、中浓度组 (52mg/200g; 配制溶液为 650mg/25mL)、低浓度组 (26mg/200g; 配制溶液为 325mg/25mL), 安络痛片组 (52mg/200g; 配制溶液为 650mg/25mL), 四甲基哌啶酮组 (2.5mg/200g; 配制溶液为 22.5/25mL), 发酵液组 (将发酵液蒸发浓缩至 1/8 体积, 2mL/200g), 生理盐水组(生理盐水), 硝酸甘油型偏头痛模型组(生理盐水)。对各组进行同时间的连续灌胃给药 3 d天, 建立模型。

### 2.3 建立硝酸甘油(NTG)型偏头痛动物模型

对不同处理的实验大鼠分别进行连续三天的灌胃给药, 并在第三天给药 30min后建立硝酸甘油型大鼠偏头痛模型。生理盐水组实验大鼠进行皮下注射生理盐水, 剂量为  $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ; 其他分组的实验大鼠分别进行皮下注射硝酸甘油注射液, 剂量为  $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 以造模 30min后从大鼠行为学观察, 若实验大鼠出现双耳发红、前肢多次挠头、爬笼次数多等烦躁不安症状则为复制偏头痛模型成功的标准。

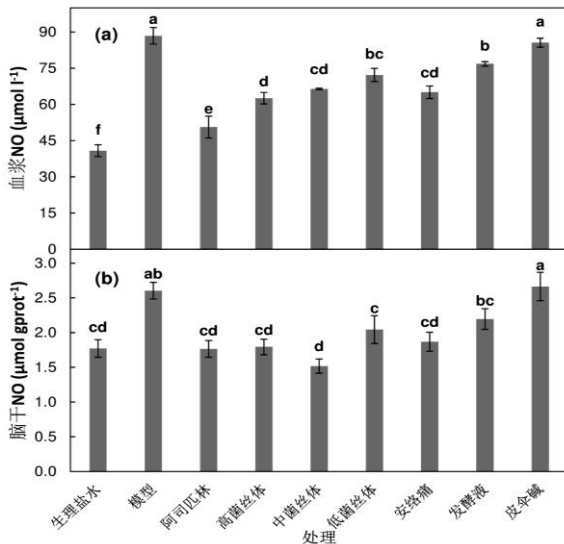
## 3 实验结果

数据表及图中结果均为平均值 $\pm$ 标准误 (Means $\pm$ SE), 每个处理重复数为 4 ( $n=4$ )。以下所有统计分析使用多重比较 (Multiple

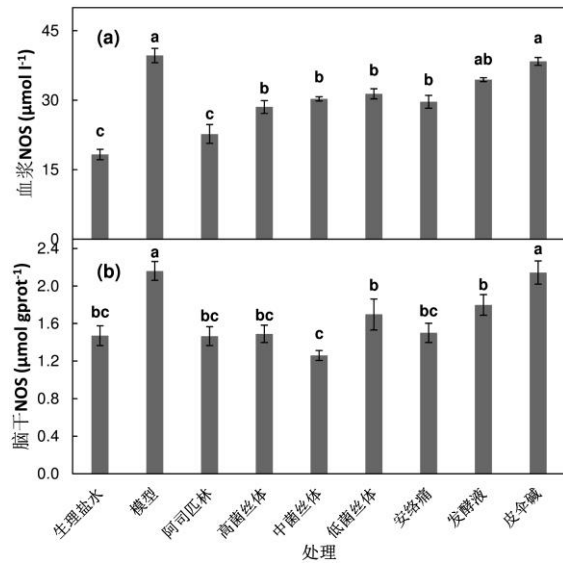
comparisons) 进行分析, 该分析中采用邓肯检验。所有的多重比较使用软件为SASV9.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)。

### 3.1 各处理间血液和脑中NO浓度的差异

分析结果表明, 与空白组 (生理盐水组) 比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠血浆中的NO浓度 ( $P < 0.05$ , 图 4-1)。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛组及发酵液组均显著地降低了血浆中NO的浓度 (所有  $P < 0.05$ ), 而皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异 (图 4-1)。此外, 与空白组 (生理盐水组) 相比, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠脑干中的NO浓度 ( $P < 0.05$ , 图 4-1)。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组及安络痛组均显著地降低了血浆中NO的浓度 (所有  $P < 0.05$ ), 而发酵液组及皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异 (图 4-1)。



注: 数值后缀的小写字母为多重比较的结果, 图中任意两柱子之间字母完全不同时表示统计差异显著 ( $P < 0.05$ )  
图 4-1 安络小皮伞发酵提取物对大鼠血液和脑中NO含量影响的组间比较 (Means $\pm$ SE,  $n=4$ )。

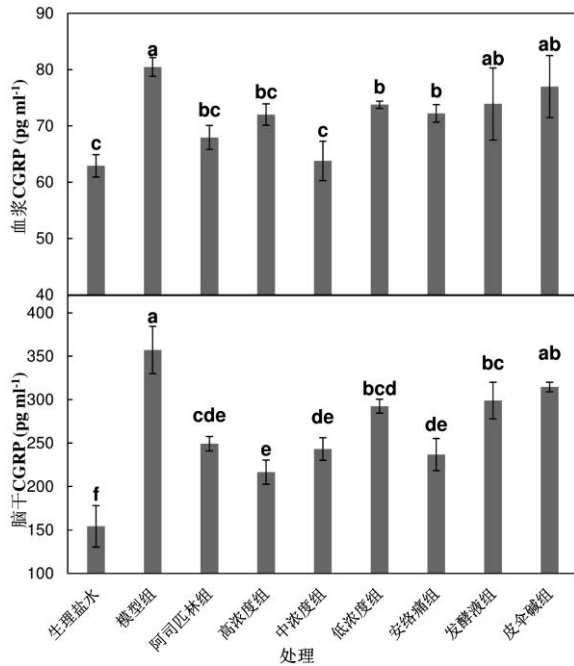


注: 数值后缀的小写字母为多重比较的结果, 图中任意两柱子之间字母完全不同时表示统计差异显著 ( $P < 0.05$ )

图 4-2 安络小皮伞菌发酵提取物对大鼠血液和脑中 NOS 含量影响的组间比较 (mean $\pm$ se,  $n=4$ )。

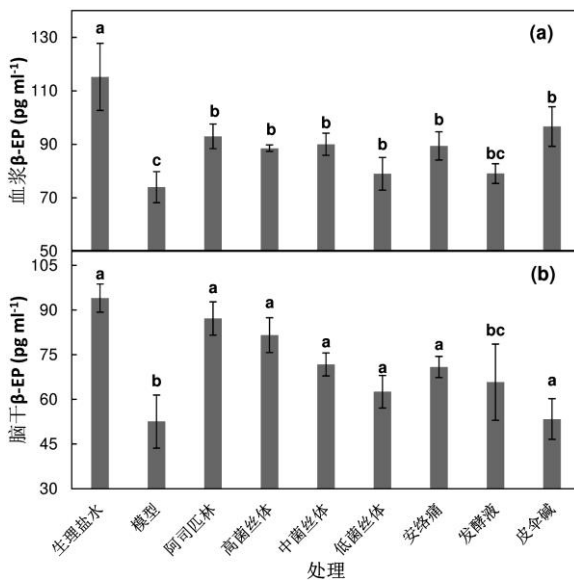
### 3.2 各处理间血液和脑中 CGRP 浓度的差异

分析结果表明, 与空白组 (生理盐水组) 比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠血浆中的 CGRP 浓度 ( $P < 0.05$ , 图 5-1)。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组和安络痛组均显著地降低了血浆中 CGRP 的浓度 (所有  $P < 0.05$ ), 而发酵液组及皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异 (图 5-1)。此外, 与空白组 (生理盐水组) 比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠脑干中的 CGRP 浓度 ( $P < 0.05$ , 图 5-1)。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛组及发酵液组均显著地降低了血浆中 CGRP 的浓度 (所有  $P < 0.05$ ), 而皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异 (图 5-1)。



注：数值后缀的小写字母为多重比较的结果，图中任意两柱子之间字母完全不同时表示统计差异显著 ( $P < 0.05$ )。

图 5-1 安络小皮伞发酵提取物对大鼠血液和脑干中 CGRP 含量影响的组间比较 (mean ± SE, n=4)



注：数值后缀的小写字母为多重比较的结果，图中任意两柱子之间字母完全不同时表示统计差异显著 ( $P < 0.05$ )。

图 5-3 安络小皮伞发酵提取物对大鼠血液和脑干中 β-EP 含量影响的组间比较 (mean ± SE, n=4)。

## 4 讨论

NO在偏头痛及紧张型偏头痛的病理研究中是至关重要的参考指标，作为第一个被发现的气体性信息分子，其在多个痛觉研究中NO都作为其中一个参考指标，NO作为血管内皮舒张因子具有扩张血管的作用，还是一种神经递质。NOS (一氧化氮合酶) 为NO的前体，有研究发现NOS抑制剂可以有效的缓解疼痛。当大鼠注射硝酸甘油后，机体会诱导使NO及NOS体内含量增加，从内引发头痛。

在给药及复制硝酸甘油模型后，实验结果表明：各处理间血液和脑干中NO浓度差异结果如下，与空白组（生理盐水组）比较，模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠血浆中的NO浓度 ( $P < 0.05$ )。然而，与模型组相比较，阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛组及发酵液组均显著地降低了血浆中NO的浓度 (所有 $P < 0.05$ )，而皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异。此外，与空白组（生理盐水组）相比，模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠脑干中的NO浓度 ( $P < 0.05$ )。然而，与模型组相比较，阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组及安络痛组均显著地降低了血浆中NO的浓度 (所有 $P < 0.05$ )，而发酵液组及皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异。

处理间血液和脑干中NOS浓度的差异结果如下：与空白组（生理盐水组）比较，模型组安络小皮伞菌发酵提取物显著地提高了大鼠血浆中的NOS浓度 ( $P < 0.05$ )。然而，与模型组相比较，阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组及安络痛组均显著地降低了血浆中NOS的浓度 (所有 $P < 0.05$ )，而发酵液组及皮伞碱组与模型组没有显著的差异。此外，与空白组（生理盐水组）比较，模型组安络小皮伞菌发酵提取物显著地提高了大鼠脑干中的NOS浓度 ( $P < 0.05$ )。然而，与模型组相比较，

阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛组及发酵液组均显著地降低了血浆中NOS的浓度(所有  $P < 0.05$ ), 而皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异。

有以上结果表明: 安络小皮伞菌丝体组、发酵液组、安络痛组等都能有明显抑制模型大鼠体内NO及NOS的含量, 效果略差于西药组, 反应出临床上安络通镇痛作用迟缓这一特点。对于皮伞碱组结果不显著, 有待更加深入的研究。

CGRP 能够强烈地舒张血管, 并且其可激活肥大细胞脱颗粒反应, 释放炎症因子, 使血浆蛋白外渗, 血管扩张, 血小板凝聚, 造成神经源性炎症, 刺激三叉神经血管复合体, 并经由三叉神经向上传导至丘脑, 从而引发疼痛, 导致偏头痛样症状的发生。与偏头痛联系紧密的是  $\beta$ -内啡肽。 $\beta$ -内啡肽可通过抑制痛觉向丘脑的传导从而压制疼痛感。

若  $\beta$ -内啡肽系统发生病变, 影响  $\beta$ -内啡肽功能导致痛觉调节障碍, 痛觉过敏, 导致偏头痛的发生。

在给药及复制硝酸甘油模型后, 实验结果表明: 各处理间血液和脑中CGRP浓度的差异结果如下: 分析结果表明, 与空白组(生理盐水组)比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠血浆中的CGRP浓度 ( $P < 0.05$ )。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组和安络痛组均显著地降低了血浆中CGRP的浓度(所有  $P <$

$0.05$ ), 而发酵液组及皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异。此外, 与空白组(生理盐水组)比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地提高了大鼠脑干中的CGRP浓度 ( $P < 0.05$ )。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛组及发酵液组均显著地降低了血浆中CGRP的浓度(所有  $P < 0.05$ ), 而皮伞碱组与模型组相比没有显著的差异。

各处理间血液和脑中 $\beta$ -EP浓度的差异结果如下, 分析结果表明, 与空白组比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地压制了大鼠血浆中的 $\beta$ -EP浓度 ( $P < 0.05$ )。然而, 与模型组相比, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛及皮伞碱组显著地提高了大鼠血浆中的 $\beta$ -EP浓度(所有  $P < 0.05$ ), 而发酵液组与模型组相比没有显著的差异。此外, 与空白组(生理盐水组)比较, 模型组安络小皮伞发酵提取物显著地降低了大鼠脑干中的 $\beta$ -EP浓度 ( $P < 0.05$ )。然而, 与模型组相比较, 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组、安络痛及皮伞碱组均显著地提高了大鼠血浆中的 $\beta$ -EP浓度(所有  $P < 0.05$ ), 而发酵液组与模型组相比没有显著的差异。

有以上结果表明: 阿司匹林组、高浓度组、中浓度组、低浓度组和安络痛组都能明显抑制模型大鼠体内CGRP和 $\beta$ -EP的含量, 而发酵液组及皮伞碱组效果不显著。说明安络小皮伞作用于机体时能通过调节机体的CGRP和 $\beta$ -EP含量来治疗偏头痛。

