DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.01.012

·综述·

5-羟色胺 1A 受体及其二聚化研究进展*

魏晓楠[1,2]　综述　　白　波[2△]　陈　京[2△]　审校

([1]曲阜师范大学生命科学学院,曲阜 273165;[2]济宁医学院神经生物学研究所,济宁 272067)

摘　要　5-羟色胺 1A(5-HT1A)受体是典型的视紫红质样 G 蛋白偶联受体(GPCRS),广泛分布于脑组织中,与多种精神类疾病的发病机制密切相关,是精神类疾病(抑郁症、慢性疼痛等)治疗的重要药物靶点。以往的研究集中于 5-HT1A 受体单体,近来研究发现,5-HT1A 受体还能以二聚体的形式存在并发挥其独特的生理、药理作用。本文就 5-HT1A 受体与多种 G 蛋白偶联受体所形成的二聚体,以及二聚化之后对相关疾病产生的作用做一简要综述,为与 5-HT1A 受体相关精神疾病的研究提供新的理论基础,为药物研发提供新的靶点。

关键词　G 蛋白偶联受体;5-羟色胺 1A 受体;二聚化;精神类疾病

中图分类号:Q189　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2016)02-048-05

The research progress of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and its dimmers

WEI Xiaonan[1,2], *BAI Bo*[2△], *CHEN Jing*[2△]

([1]*Department of Life Science, Qufu Normal University, Qufu* 273165;

[2]*Department of Neurobiology, Jining Medical University, Jining* 272067, *China*)

Abstract: ***Objective***　5-hydroxytryptamine 1A receptor (5-HT1AR), a typical rhodopsin-like G protein-coupled receptor (GPCR) is widely distributed in the brain tissue. 5-HT1AR is closely related to the pathogenesis of mental illness such as depression and chronic pain which is important targets for the treatment of neurological and mental diseases. In previous studies 5-HT1AR monomer were focused. However, recent studies show that 5-HT1AR also exerts its physiological functions in the form of dimer. In this review, we summarize a brief overview about 5-HT1AR and its a variety of dimers with other GPCRS. Meanwhile, the impact of its dimers on the related diseases was also introduced which provide a new theoretical basis for treatment with 5-HT1AR related mental disorders and a new potential target for drug development.

Keywords: G protein-coupled receptors; 5-hydroxytryptamine 1A receptor; Dimerization; Mental diseases

G 蛋白偶联受体(GPCRS)具有 7 次跨膜结构,有 800~1000 多个家族成员,是哺乳动物中数量最大、种类最多的膜蛋白超家族,参与了胞外向胞内的信息传递(信号转导)过程[1]。GPCRS 通过结合多种配体对胞外信号做出反应,包括神经递质、脂质、肽类、气味和光[2-3]。GPCRS 参与调节多种刺激下的生理反应并介导多种病理过程。它是最重要的治疗靶点之一,占目前所有药物靶点的 30%[4-5]。然而,人们常常集中于 5-羟色胺 1A(5-HT1A)受体单体的研究[6-7],随着研究的逐步深入,发现 5-HT1A 受体还能够与其他 GPCRS 形成异源二聚体,参与相关疾病的调控过程。本文将着重介绍 5-HT1A 受体与多种 GPCRS 发生的二聚化,并对二聚化之后胞内下游信号或者与相关疾病的影响做简要综述。

1　5-HT1A 受体结构及其相关生物学功能

1.1　结构

5-HT1A 受体属于 A 类视紫红质样 GPCRS,A 类受体序列同源性很低,仅有几个主要的氨基酸同源,这几个高度保守的氨基酸对此类受体的结构和

* [基金项目]国家自然科学基金项目(30971081, 31271243, 81070961, 81241052);山东省自然科学基金项目(ZR2011CM027, 2012GSF11806)

△ [通信作者]白波,E-mail:bbai@mail.jnmc.edu.cn
陈京,E-mail:jingchen@mail.jnmc.edu.cn

功能至关重要。在其 C 末端区域有两个保守的半胱氨酸残基(Cys417 和 Cys420),翻译后发生棕榈酰化修饰,棕榈酰化能够调控胞内信号途径的激活,以及蛋白质的转运、稳定、定位和功能,与疾病的发生发展密切相关。另外,该受体的 Cys109 与 Cys186 能形成二硫键,从而连接该受体的第一个胞外环和第 3 跨膜结构域(如图 1):圆圈代表氨基酸,每 50 个氨基酸标记一次,20 ~ 26 个氨基酸形成 α 螺旋插入脂质双分子层组成的细胞膜上形成 7 次跨膜区。胞外区域,在 N 末端有 3 个 N-连接糖基化位点,Cys-109 和 Cys-187 之间形成二硫键,连接第一个胞外环和第 3 跨膜结构域,胞外区域还有多处重要的配体结合位点;胞内区域,Cys-417 和 Cys-420 发生棕榈酰化,浅灰色区域是 G 蛋白结合区域,黑色区域是 PKC 位点[8]。

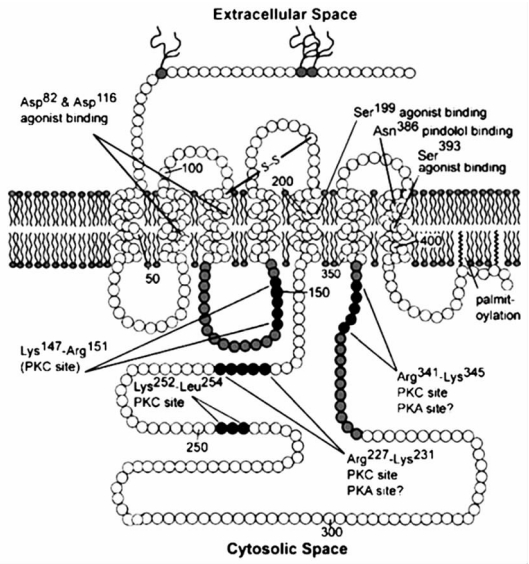

图 1　人 5-HT1A 受体结构图

5-HT1A 受体在脑内五羟色胺系统中起着至关重要的作用[9]。5-HT1A 受体基因在 1987 年从人类基因组中首次被克隆出来[10],是克隆最早的五羟色胺亚型,其编码 DNA 序列无内含子,mRNA 主要表达于脑、脾脏、新生儿肾脏及肠内。一年后,5-HT1A 受体基因编码的蛋白产物被证实。在随后的研究中,5-HT1A 受体基因分别从大鼠和小鼠体内被克隆出来。人 5-HT1A 受体由 1309 个碱基对组成,含有 421 个氨基酸,编码的蛋白质分子量约为 46 kDa,等电点 8.8。5-HT1A 受体的遗传基因位于人类的第 5 号染色体 q11-q13 区域,鼠的第 13 号染色体上。小鼠 5-HT1A 受体基因与大鼠的序列同源性达到 94%,与人有 88% 的序列同源性。5-HT1A 受体基因中含有一些罕见的单核苷酸多态性,位于启动子抑制区的 SNP C(-1019)G 受到了特别关注,因为它与抑郁症、自杀行为、精神分裂症和抗抑郁症药物治疗有关。

1.2　功能

已被发现的五羟色胺受体至少有 12 种,这些受体可以分为不同的家族,标记为 1,2,3,4,5,6,7。每个家族又可以分为 a,b,c3 种亚型。除了 5HT3 是离子通道型的,其他的均是 GPCRS。5-HT1A 受体是脑内分布最广的 5-羟色胺受体亚型之一,包括与多种生理病理反应相关的边缘区域和大脑皮层[11]。通过放射自显影术和正电子发射断层扫描(PET)发现,在人的脑内 5-HT1A 受体也有与啮齿动物相同的分布。5-HT1A 受体参与了多种生理功能的调节,如:睡眠、兴奋、摄食、体温调节、疼痛、情绪和认知的调节[12]。5-羟色胺/受体系统紊乱会导致精神分裂症、偏头痛、抑郁症、自杀行为、强迫症、自闭症等精神疾病的产生。激活的 5-HT1A 受体能与 G 蛋白偶联,通过 Gαi 途径,抑制腺苷酸环化酶的活性,第二信使 cAMP 生成量减少,5-HT1A 受体也能够通过 Gβγ 蛋白,介导 K^+ 电流激活,抑制 Ca^{2+} 电流,磷脂酶 C 激活,促分裂原活化蛋白激酶 ERK 1/2 活化[13],进而激活下游级联系统中酶及非酶蛋白的活性,级联放大信号,引起细胞反应。突触前和突触后 5-HT1A 受体活性的调节存在着差异,5-HT1A 受体激活引起中缝背核的 5-HT1A 自身受体内化(internalization),而海马神经元 5-HT1A 异身受体不发生内化。另外,5-HT1A 受体激动剂和拮抗剂对焦虑症和精神压力相关的疾病有潜在的治疗效果。5-HT1A 受体基因敲除小鼠出现与焦虑症类似的行为。所以,5-HT1A 受体被用来作为焦虑症和抑郁症等神经精神障碍疾病的药物治疗靶点。

5-HT1A 受体是五羟色胺系统中的一员,对 5-HT1A 受体越来越感兴趣是基于以下几个原因:1)突触前的 5-HT1A 自身受体参与 5 羟色胺(5-HT)神经元的调节;2)受体在神经发育和可塑性调节中扮演着重要的角色;3)5-HT1A 受体调控多种生理作用[9];4)5-HT1A 受体与抑郁症,焦虑症,自杀和精神分裂症发病机制有关。

2　5-HT1A 受体二聚化

在过去的 10 年里,大量的生物化学、结构和功

能研究结果显示 GPCRs 能够以二聚体复合物的形式存在。越来越多的证据指出 GPCRs 二聚体在受体的运输、激活和 G 蛋白偶联中有着重要的作用。在最近几年里，GPCRs 二聚体在临床上作为新的治疗靶点的证据也越来越加明确。二聚体可以在相同的 GPCRs 家族受体原体（protomer）之间（同源化作用）发生，也可以在不同 GPCRs 家族受体原体之间（异源化作用）发生，5-HT1A 受体作为 GPCRs A 家族中的一员，也发生了同源或异源二聚化作用。

2.1　5-HT1A 受体-5-HT1A 受体同源二聚化

5-HT1A 受体作为 GPCRS 中的一员。同样，不仅能以单体形式发挥作用，还能够形成同源二聚体甚至同源寡聚体，发挥独特的生物学作用。Salim 等利用免疫共沉淀证实 5-HT1A 受体自身相互作用发生同源二聚化。同样，Fritz Kobe 等利用化学交联方法也证明了 5-HT1A 受体能形成同源二聚体，之后又运用生物物理学方法（如受体光漂白 FRET 以及 lux-FRET）从活体细胞内动态实时地证明 5-HT1A 受体同源二聚化的存在。5-HT1A 受体自身能够发生棕榈酰化（palmitoylation），促使 5-HT1A 受体聚集到脂质丰富的膜区域，这为 5-HT1A 受体形成更多的高阶寡聚化提供了条件。2011 年，Sourav Ganguly 等[14]在活细胞中利用 Homo-FRET 检测 5-HT1A 受体-EYFP 荧光的各向异性，发现 5-HT1A 受体能够形成同源寡聚化。并且，用 5-HT1A 受体激动剂和拮抗剂分别刺激细胞发现，激动剂刺激促进了胞内 5-HT1A 受体高阶寡聚体的形成，拮抗剂刺激后的细胞比正常细胞内 5-HT1A 受体高阶寡聚体的数量有所减少。胆固醇已被证实能够提高不同类型 GPCRS 的稳定性并且能促进受体间的相互作用并形成寡聚化。胆固醇耗尽的情况下，细胞膜上 5-HT1A 受体高阶寡聚体数量减少，二聚化占据优势。另外，研究发现，肌动蛋白细胞骨架发生趋稳定作用之后，5-HT1A 受体通过重排形成更多的寡聚体。

细胞膜是一种非对称性的脂质双分子层，它的横向非均质性受胆固醇和肌动蛋白细胞骨架的调控。如图 2 所示，5-HT1A 受体拮抗剂和胆固醇耗尽均能减少 5-HT1A 受体高阶寡聚体数量；5-HT1A 受体激动剂和肌动蛋白细胞骨架发生去稳定作用导致 5-HT1A 受体高阶寡聚体数量增多。不同类型的 GPCRs 分布于质膜上，并且这些受体总量在膜上存在动态平衡。因此，阐明 5-HT1A 受体同源二聚体及其寡聚体的发生机制将有助于我们设计更好的治疗策略去治疗与这些受体紊乱所引起的相关疾病。

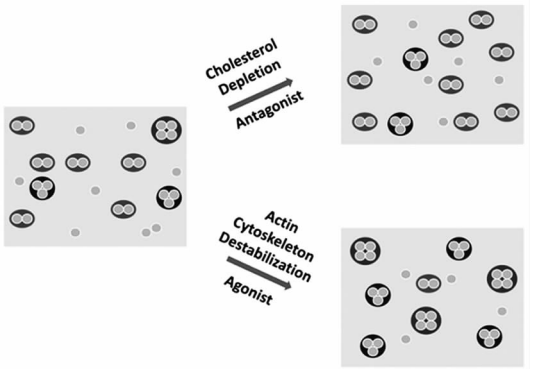

图 2　5-HT1A 受体寡聚体数量变化示意图

2.2　5-HT1A 受体和 5-HT7 受体的异源二聚化

5-HT7 受体在脑边缘区域、海马和中缝核区域大量表达，在皮质、尾壳核和小脑内表达较少[15]。5-HT7 受体参与多种生理病理反应，如记忆，情绪，自主活动和探索活动。最近发现 5-HT7 受体对于重度抑郁症的治疗具有高度相关性[16]。并且，5-HT7 受体拮抗剂在许多动物模型中拥有抗抑郁和抗焦虑样属性[13-17]。研究显示，在海马神经元中 5-HT1A 受体和 5-HT7 受体均有基因表达，并且在质膜上这两个受体具有高度的共定位。因此，利用生物发光能量转移技术（BRET）和荧光共振能量转移技术（FRET）证实[18]，5-HT1A 受体和 5-HT7 受体能够形成异源二聚化。与此同时，用免疫共沉淀方法对小鼠脑组织的研究直观地证实了两个受体体内形成异源二聚化。

5-HT1A 受体活化，经 Gαi 途径，ERK1/2 发生磷酸化，发挥生物学作用，5-HT7 受体则通过 Gαs 途径激活腺苷酸环化酶，引起细胞反应。5-HT1A 受体和 5-HT7 受体形成二聚体后，5-HT1A 受体介导的 Gαi 蛋白活化减弱，但是不影响 5-HT7 受体介导的 Gαs 蛋白的活化，表明 5-HT1A 受体和 5-HT7 受体结合形成了异源二聚体时，使 5-HT1A 受体活性构象失衡，导致 5-HT1A 受体介导的 Gαi 蛋白活化减弱。另外，5-HT1A-5-HT7 受体二聚化还能够引起激动剂介导的 5-HT1A 受体内化，5-HT1A 受体一旦发生内化，5-HT1A 受体激活 β-arrestin 介导的 MAPK 信号通路，通过 β-arrestin 介导 $ERK1_{1/2}$ 磷酸化，ERK1/2 磷酸化的量显著升高。此外，5-

HT1A-5-HT7 异源二聚化能有效地调节 Gαi 蛋白的 Gβγ 亚基，明显降低对 G 蛋白偶联的内整流钾通道（G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels，GIRK）通道的激活作用，并且这种抑制不受 5-HT7 受体的影响。这种异源二聚化的抑制作用发生在海马神经元，表明 5-HT1A 受体和 5-HT7 受体异源二聚化在体内具有一定的生理意义。

5-HT1A 受体在抑郁症患者的突触前膜数量增加，突触后膜减少。5-HT7 受体在抑郁症患者的体内分布情况尚未报道，但敲除编码小鼠 5-HT7 受体基因之后，与抗抑郁治疗的小鼠出现了相同的症状。在抑郁症发生时，突触前膜的神经元上 5-HT1A 同源二聚体和 5-HT1A-5-HT7 异源二聚体的数量从异源二聚体大于同源二聚体到同源二聚体大于异源二聚体，突触后膜的神经元结果恰恰与此相反。从功能上看，海马区 5-HT1A-5-HT7 异源二聚体数量增多，5-HT1A 受体内化抑制了其介导的信号，导致抑郁症的发生。

总之，5-HT1A-5-HT7 异源二聚化除了调节 ERK1/2 磷酸化和 GIRK 通道的活化，还与抑郁症的发病相关，正常生理状态下，5-HT1A-5-HT7 异源二聚化在突触前膜的五羟色胺神经元上高于突触后膜。发生抑郁后，突触前膜的 5-HT1A-5-HT1A 同源二聚化占优势，而突触后膜的 5-HT1A-5-HT7 异源二聚化的量多于 5-HT1A-5-HT1A 同源二聚化的量。最近研究发现[19]，5-HT1A 受体和 5-HT7 受体相互作用还与情感学习与记忆有关。

2.3 5-HT1A 受体与 μ 型阿片受体（MOR）的异源二聚化

阿片肽系统参与了体内多种生理过程的调节，包括镇痛、应激和免疫反应，以及参与学习记忆、奖赏等过程。阿片受体在体内至少存在 8 种亚型，其中，在中枢神经系统内至少存在 4 种：μ、κ、δ、σ。μ 型阿片受体，与 5-HT1A 受体一样，同属于 A 类视紫红质样受体。μ 型阿片受体的内吞在吗啡的免疫耐受方面起着至关重要的作用，这也是阿片类药物用于治疗慢性疼痛的主要限制因素之一。μ 型阿片受体能与不同类型的 GPCRs 形成异源二聚体，如 δ 型阿片受体[20]，α2A-肾上腺素受体[21] 和神经激肽 1（neurokinin 1，NK1）受体，这些受体均与伤害感受有关。

5-HT1A 受体的高效激动剂具有抗伤害感受的作用，通过中枢神经系统能够减弱慢性疼痛。μ 型阿片受体与 5-HT1A 受体均参与了慢性疼痛的调控，通过对吗啡耐受与成瘾的行为学研究推测 μ 型阿片受体和 5-HT1A 受体可能存在相互作用。Cussac Didier 等[22] 利用免疫共沉淀法证明了 μ 型阿片受体和 5-HT1A 受体存在异源二聚化。5-HT1A 受体和 μ 型阿片受体都是通过激活 G 蛋白的 $G\alpha_{i/o}$ 亚基进行胞内信号转导。二者发生二聚化之后，不仅能通过 $G\alpha_{i/o}$ 发挥作用，还能经 $G\alpha_{15}$ 途径进行信号传导。丝裂原活化蛋白激酶（MEK1）和 MAP 激酶 $ERK_{1/2}$ 是中枢神经系统中传递神经性疼痛的重要胞内信号转导因子。在共表达 5-HT1A 受体和 μ 型阿片受体的细胞中发现，5-HT1A 受体的激动剂能够抑制 μ 型阿片受体诱导 $ERK_{1/2}$ 的磷酸化。因此，5-HT1A 受体和 μ 型阿片受体异源二聚化对中枢神经系统中的神经性疼痛的调控起着至关重要的作用。

3　展望

全内反射荧光显微镜、超高分辨率显微镜[23] 等新技术的出现，能够更好地用于研究细胞中 GPCRs 二聚体/高价寡聚体的形成，以及二聚体及高阶寡聚体的时空分布、相互作用及其功能。进一步对 5-HT1A 受体及其二聚体的研究将有助于更深入地理解受体的生理、药理功能与作用机制。

5-HT1A 受体形成同源或者异源二聚体，改变了受体介导的下游信号转导通路或者参与某些疾病的调控。但是近些年，出现了“偏向性激活”的概念，即配体激活相应的受体之后，通过 G 蛋白或者 β-arrestin 选择性激活相应的信号转导通路。与受体特异性结合引起下游信号通路偏向激活的配体，称之为偏向性配体[24]；识别配体并偏向激活下游信号通路的受体，称之为偏向性受体。这一观念颠覆了原本的平衡理论，即 GPCRs 的配体能平衡作用于多种下游信号通路。偏向性配体选择性的作用于 G 蛋白依赖的或 β-arrestin 依赖的信号通路，因此，与传统的 GPCRs 药物相比，研发新 GPCRs 的偏向性配体类药物不仅能提高药物的治疗特异性，而且在很大程度上减少了药物的不良反应。大量的临床研究及药理学实验证实，5-HT1A 受体与抑郁、焦虑和药物成瘾等精神类疾病的发生发展、治疗等密切相关。5-HT1A 受体已经成为治疗精神类疾病的药物靶点。因此，研究 5-HT1A 受体的偏向性配体能够最大限度地降低药物治疗对

人类的毒副作用。虽然偏向性配体的优势显而易见,但是其临床应用价值尚待进一步研究。

参考文献:

[1] Venkatakrishnan A J, Deupi X, Lebon G, et al. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors[J]. Nature, 2013, 494(7436): 185-194. DOI: 10. 1038/nature11896.

[22] Thompson G L, Lane J R, Coudrat T, et al. Biased agonism of endogenous opioid peptides at the μ-Opioid receptor[J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(2): 335-346. DOI: 10. 1124/mol. 115. 098848

[1] Venkatakrishnan A J, Deupi X, Lebon G, et al. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors[J]. Nature, 2013, 494(7436): 185-194. DOI: 10. 1038/nature11896.

[2] Smith N J. Drug discovery opportunities at the endothelin B Receptor-Related orphan G Protein-Coupled receptors, GPR37 and GPR37L1[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 275. DOI: 10. 3389/fphar. 2015. 00275.

[3] 陈京,姜云璐. GPCRs 二聚体:功能和药理作用展望[J]. 济宁医学院学报, 2015, 38(2): 1-7, 25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000 - 9760. 2015. 01. 001.

[4] Komatsu H. Novel therapeutic GPCRs for psychiatric disorders[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 14109-14121. DOI: 10. 3390/ijms160614109.

[5] 季丙元,陈京,白波. G 蛋白偶联受体相关分选蛋白研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(4): 287-291. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000 - 9760. 2013. 04. 018.

[6] Rahn K A, Cao Y J, Hendrix C W, et al. The role of 5-HT1A receptors in mediating acute negative effects of antidepressants: implications in pediatric depression[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e563. DOI: 10. 1038/tp. 2015. 57.

[7] Pittalà V, Siracusa M A, Salerno L, et al. Analysis of mechanisms for memory enhancement using novel and potent 5-HT1A receptor ligands[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(8): 1314-1323. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2015. 04. 017.

[8] Naumenko V S, Popova N K, Lacivita E, et al. Interplay between serotonin 5-HT1A and 5-HT7 receptors in depressive disorders[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(7): 582-590. DOI: 10. 1111/cns. 12247.

[9] Popova N K, Naumenko V S. 5-HT1A receptor as a key player in the brain 5-HT system[J]. Rev Neurosci, 2013, 24(2): 191-204. DOI: 10. 1515/revneuro-2012-0082.

[10] Kobilka B K, Frielle T, Collins S, et al. An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins[J]. Nature, 1987, 329(6134): 75-79. DOI: 10. 1038/329075a0.

[11] Pucadyil T J, Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. The serotonin1A receptor: a representative member of the serotonin receptor family[J]. Cell Mol Neurobiol, 2005, 25(3/4): 553-580. DOI: 10. 1007/s10571-005-3969-3.

[12] Mccorvy J D, Roth B L. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors[J]. Pharmacol Ther, 2015, 150: 129-142. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2015. 01. 009.

[13] Artigas F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(5): 657-670. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2013. 04. 013.

[14] Ganguly S, Clayton A H, Chattopadhyay A. Organization of higher-order oligomers of the serotonin? (A) receptor explored utilizing homo-FRET in live cells[J]. Biophys J, 2011, 100(2): 361-368. DOI: 10. 1016/j. bpj. 2010. 12. 3692.

[15] Horisawa T, Ishiyama T, Ono M, et al. Binding of lurasidone, a novel antipsychotic, to rat 5-HT7 receptor: analysis by [3H]SB-269970 autoradiography[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 40: 132-137.

[16] Gellynck E, Heyninck K, Andressen K W, et al. The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research[J]. Exp Brain Res, 2013, 230(4): 555-568. DOI: 10. 1007/s00221-013-3694-y.

[17] Kołaczkowski M, Marcinkowska M, Bucki A, et al. Novel arylsulfonamide derivatives with 5-HT? /5-HT? receptor antagonism targeting behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. J Med Chem, 2014, 57(11): 4543-4557. DOI: 10. 1021/jm401895u.

[18] Renner U, Zeug A, Woehler A, et al. Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 10): 2486-2499. DOI: 10. 1242/jcs. 101337.

[19] Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken Å, et al. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 162. DOI: 10. 3389/fphar. 2015. 00162.

(下转第 57 页)

ectal cancer: XelQuali study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(5): 1111-1117. DOI: 10. 1007/s00280-010-1322-0.

[22] Knapper S, Chevassut T, Duarte R, et al. Elacytarabine in relapsed/refractory acute myeloid leukaemia: an evaluation of clinical efficacy, pharmacokinetics, cardiac safety and effects on lipid profile[J]. Leuk Res, 2014, 38(3): 346-351. DOI: 10. 1016/j. leukres. 2013. 12. 011.

[23] Mieczkowski A, Makowska M, Sekula J, et al. Bicyclic cytarabine analogues: synthesis and investigation of antitumor properties of novel, 6-aryl-and 6-alkyl-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(7H)-one arabinosides[J]. Tetrahedron, 2015, 71 (44): 8454-8461. DOI: 10. 1016/j. tet. 2015. 09. 015.

(收稿日期　2015-11-21)

(上接第 47 页)素对心理韧性有反向预测作用。

心理控制的能解释心理韧性 38. 6% 的变异量,因此,我们可以通过大学生在日常生活中的一些内外控的归因习惯来了解其心理韧性水平,以便我们科学预测其抗挫折能力,及时进行有效的心理疏导。

参考文献:

[1] Davydov D M, Stewart R, Ritchie K, et al. Resilience and mental health[J]. Clin Psychol Rev, 2010, 30(5): 479-495. DOI: 10. 1016/j. cpr. 2010. 03. 003.

[2] Carden R, Bryant C, Moss R. Locus of control, test anxiety, academic procrastination, and achievement among college students[J]. Psychol Rep, 2004, 95(2): 581-582. DOI: 10. 2466/pr0. 95. 2. 581-582.

[3] 曲相艳,陶圣叶. 大学生独立与共生人格调查[J]. 济宁医学院学报,2014,37(3):223-226. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2014. 03. 024

[4] 曹科岩. 大学生归因方式与心理弹性的关系研究[J]. 教育探索,2013,(7):136-138. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0845. 2013. 07. 057.

[5] 胡月琴,甘怡群. 青少年心理韧性量表的编制和效度验证[J]. 心理学报,2008,40(8):902-912.

[6] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版)[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:332-334.

[7] 叶艳胜. 护理学专业大学生完美主义、自信和学习适应性的关系研究[D]. 延吉:延边大学,2010.

[8] 王瑛,陈建群,徐学军,等. 336 名实习护生心理韧性与自我概念的回归分析[J]. 护理学报,2013,20(10):68-70.

[9] 韩黎,廖传景,郑涌. 大学生精神信仰及心理韧性现状及相互关系[J]. 中国公共卫生,2014,30(3):275-278. DOI: 10. 11847/zgggws2014-30-03-07.

[10] 杨玉相,蔡大武. 大学生抗逆力的研究与思考--以贺州学院为例[J]. 鸡西大学学报,2015,15(1):1-4. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6758. 2015. 01. 001.

(收稿日期　2015-01-09)

(上接第 52 页)

[20] Fujita W, Gomes I, Devi LA. Heteromers of μ-δ opioid receptors: new pharmacology and novel therapeutic possibilities[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(2): 375-387. DOI: 10. 1111/bph. 12663.

[21] Chabot-Doré AJ, Schuster DJ, Stone LS, et al. Analgesic synergy between opioid and α2 -adrenoceptors[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(2): 388-402. DOI: 10. 1111/bph. 12695.

[22] Cussac D, Rauly-Lestienne I, Heusler P, et al. μ-Opioid and 5-HT1A receptors heterodimerize and show signalling crosstalk via G protein and MAP-kinase pathways[J]. Cell Signal, 2012, 24(8): 1648-1657. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2012. 04. 010.

[23] Sydor AM, Czymmek KJ, Puchner EM, et al. Super-Resolution microscopy: from single molecules to supramolecular assemblies[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(12): 730-748. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2015. 10. 004.

[24] Thompson GL, Lane JR, Coudrat T, et al. Biased agonism of endogenous opioid peptides at the μ-Opioid receptor[J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(2): 335-346. DOI: 10. 1124/mol. 115. 098848.

(收稿日期　2015-11-26)