

• 综述 •

红景天对多器官疾病的治疗作用

安凌波¹ 王怡婷¹ 白云钊¹ 王琼康²¹ 西安医学院, 陕西西安 710021; ² 西安秦皇医院老年科, 陕西西安 710699

通信作者: 王琼康, Email: wangqiongkang@126.com

【摘要】 红景天是景天科红景天属草本或亚灌木植物, 主要生长在高海拔及高寒地带, 具有顽强的生命力和耐缺氧特性, 以往在航空、航天、军事医学、运动医学和卫生保健等领域应用广泛, 疗效肯定。红景天苷(Sal)及其苷元酪醇是红景天属植物的主要活性成分, 是红景天的质量衡量指标。研究表明, Sal 通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/核转录因子- κ B(NF- κ B)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、磷脂酰肌醇 3-激/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等多条通路以及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(EPK)和超氧化物歧化酶(SOD)等多种酶来抑制氧化应激并促进线粒体自噬, 从而发挥其独特的抗过氧化作用, 为氧化应激相关疾病提供新的预防和治疗方案。目前红景天提取物主要有口服剂型及静脉液体剂型, 根据现有临床应用及动物实验证明, 其在保护和治疗心血管系统、呼吸系统、神经系统、肝脏等器官方面具有显著疗效, 而且具有抗肿瘤、抗病毒、提高免疫力等治疗作用, 安全性良好, 且无急性和慢性毒性, 在临床上的应用范围广阔。本文就近年来 Sal 的药理作用及分子机制的研究进展进行综述, 为临床应用红景天治疗多系统、多器官疾病提供参考。

【关键词】 红景天; 心血管系统; 呼吸系统; 神经系统; 药理作用**基金项目:** 西安国际医学中心医院课题(2021MS010); 2021 国家级大学生创新创业训练计划项目(20211184001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.028

Therapeutic effects of Rhodiola rosea on multi-organ diseasesAn Lingbo¹, Wang Yiting¹, Bai Yunzhao¹, Wang Qiongkang²¹Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China; ²Department of Geriatrics, Xi'an Qinhuang Hospital, Xi'an 710699, Shaanxi, China

Corresponding author: Wang Qiongkang, Email: wangqiongkang@126.com

【Abstract】 Rhodiola rosea is an herb or subshrub plant of the genus Rhodiola in the family Rhodiola, growing mainly at high altitudes and alpine zones, with tenacious vitality and low oxygen tolerance, and has been widely used in aviation, aerospace, military medicine, sports medicine, and health care in the past, with positive efficacy. Salidroside (Sal) and its glycoside tyrosol are the main active ingredients of Rhodiola rosea, which is the quality measure of Rhodiola rosea. It has been shown that Sal acts through multiple pathways such as adenylylate-activated protein kinase (AMPK)/nuclear factor- κ B (NF- κ B)/nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), and c-Jun amino-terminal kinase (JNK), extracellular signal-regulated kinase (EPK) and superoxide dismutase (SOD) to inhibit oxidative stress and promote mitochondrial autophagy, thus exerting its unique anti-peroxidative effects and providing new preventive and therapeutic approaches for oxidative stress-related diseases. At present, Rhodiola rosea extract is mainly available in oral dosage form and intravenous liquid dosage form. According to the existing clinical applications and animal experiments, it is proved to have significant efficacy in the protection and treatment of the cardiovascular system, respiratory system, nervous system, liver, and other organs, and has therapeutic effects such as anti-tumor, anti-virus, and immunity improvement, with good safety and no acute and chronic toxicity, and has a wide range of clinical applications. In this paper, we review the research progress of pharmacological effects and molecular mechanisms of Sal in recent years to provide a reference for clinical application of Rhodiola rosea in the treatment of multi-system and multi-organ diseases.

【Key words】 Rhodiola rosea; Cardiovascular system; Respiratory system; Nervous system; Pharmacological effect**Fund program:** Xi'an International Medical Center Hospital Project (2021MS010); 2021 National Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program Project (202111840001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.028

红景天又名蔷薇红景天, 是一种世界范围内的植物适应原。早在公元 8 世纪, 我国藏药典中就有红景天医学应用的相关记载, 而现代药物研究分析鉴定了从红景天中分离出的百余种化合物, 包括酮、有机酸、多糖、香豆素、氨基酸、维生素和无机元素等, 通过抗氧化应激、调节免疫细胞增殖

分化、激活炎症信号通路和分泌炎症因子等途径, 在治疗心血管系统、神经系统及精神疾病、呼吸系统、消化系统、免疫系统及多种肿瘤疾病方面发挥独特药理作用和药用价值。本文就近年来红景天苷(salidroside, Sal)的药理作用及分子机制的研究进展进行综述, 以期对临床应用红景天治疗多系

统、多器官疾病提供参考。

1 对心血管系统的保护作用

1.1 保护血管内皮、延缓动脉粥样硬化:内皮损伤是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的初始状态和促进因素,其中被吸附到内膜并氧化的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)发挥重要作用。实验证实,Sal 可诱导 AS 小鼠主动脉环舒张,并逆转 AS 小鼠血清中高水平的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)和 LDL,同时提高高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平,有效延缓 AS 进程^[1]。进一步研究表明,红景天乙醇提取物能降低血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞间黏附分子-1 (vascular intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1)的水平并升高 IL-10 水平;增加谷胱甘肽过氧化物歧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量;减少同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)凋亡。Sal 能激活线粒体相关的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)信号通路,以改善内皮功能;同时通过上调沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)-叉头框蛋白 O1(foxhead box transcription factor O1, FoxO1)轴介导的自噬来保护 HUVECs 免受 LDL 诱导的损伤。Sal 还可通过激活 AMPK 磷酸化、抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症体活化来缓解内皮炎症,显著改善过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)对内皮细胞的毒性作用^[2]。在最新研究中, Li 等^[3]首次证明, Sal 通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)/Ras 同源基因家族成员 A(ras homolog gene family member A, RhoA)信号转导对内皮屏障功能发挥了保护作用。

1.2 降低心肌梗死(myocardial infarction, MI)面积,抗缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤:Jin 等^[4]指出,经 Sal 预处理后可降低模型 MI 大鼠的心肌肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,抑制氧化应激,从而改善心功能,减小梗死面积。Liu 等^[5]进一步得出结论, Sal 可诱导 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平降低,并提高抗氧化酶、SOD 和 GSH-Px 活性,减少心肌氧化应激和炎症的发生。此外, Sal 还可通过增加 Akt 磷酸化和减少天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)活化抑制急性心肌梗死(acute MI, AMI)大鼠心肌细胞凋亡,并提高缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-

inducible factor-1 α , HIF-1 α)、HIF-1 β 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来促进 AMI 大鼠心肌的血管生成。在 AMI 中,持续缺血将导致不可逆转的心肌细胞死亡和组织损伤,线粒体功能障碍是其中的关键机制。Sal 可通过激活 AMPK 信号通路发挥抗内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激和线粒体裂变作用以增加 H9c2 心肌细胞的活力并抑制 I/R 诱导的细胞凋亡。实验结果表明, Sal 可能通过抑制 p-肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)和蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)通路的磷酸化来减弱同型半胱氨酸诱导的 ER 应激,逆转上述变化。Sun 等^[6]在研究中指出,经 Sal 预处理后抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 比值上调,因此可减弱由 ER 应激诱导的细胞凋亡,可能是治疗心肌 I/R 损伤的潜在靶点。

1.3 治疗心律失常:心力衰竭(heart failure, HF)可诱导心房钙离子(Ca²⁺)超载,舒张期 Ca²⁺ 浓度和肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)Ca²⁺ 存储增加,导致心房肌在短时间内收缩力增强并诱发心律失常。SR/ER Ca²⁺ 腺苷三磷酸酶(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2a, SERCA2a)在心脏中表达活性降低会降低胞质排出 Ca²⁺ 的量和速率,引起心肌收缩和舒张功能障碍。经红景天治疗后 Cav1.2 和 SERCA2a 的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达上调^[7]。复极化损伤将导致动作电位时程(action potential duration, APD)延长及早期后除极(early afterdepolarization, EAD)频率升高。有研究表明, HF 组中心房特异性钾离子通道 Kv1.5 mRNA 转录水平降低,该通道异常可引起人类心房颤动^[7-8]。使用红景天可降低左心房的有效不应期(effective refractive period, ERP)和 APD,逆转上述不良影响,抑制心律失常的发生^[7]。室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)与炎症活动密切相关,而心室纤维化在触发 VA 中起着促进作用。在动物模型中, IL-17 可诱导原发性心脏成纤维细胞增殖和迁移,刺激 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等下游因子表达,并激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)通路。红景天和 Sal 可通过抑制上述通路显著降低 IL-17 水平,减少心室纤维化和心肌细胞凋亡以保护左心室,改善心脏功能。

2 对精神及神经系统疾病的保护作用

2.1 抗抑郁作用:关于抑郁的神经生物学假设主要是基于神经递质系统中单胺类物质的失调。红景天提取物可提高抑郁大鼠海马体的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,且长期使用 Sal 可大大降低海马体中 TNF- α 和 IL-1 β 含量。Chai 等^[9]发现, Sal 通过 P2X7/NF- κ B/NLRP3 介导的凋亡来改善抑郁症,且通过小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)敲低 NLRP3 基因以显著增加 Sal 对凋亡和促炎反应的抑制作用。皮质醇已被证明与抑郁症和心理压力有关,红景天可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA)和阿片肽

的释放并作为促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂抑制应激诱导的一氧化氮(NO)产生和内啡肽升高,并减少皮质醇的释放。应激活化蛋白酶(stress-activated protein kinase, SAPK)/c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p-SAPK/p-JNK 属于 MAPK,是诱导长期抑郁所必需的。Panossian 等^[10]发现,多次使用红景天和 Sal 治疗的大鼠,其 p-SAPK/p-JNK 的血液水平在急性应激期后几乎保持不变,证实 Sal 和红景天提取物是该途径最活跃的抑制剂。此外,Sal 可通过增加大鼠海马体中糖皮质激素受体、提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达来修复神经营养机制;而红景天的标准化提取物 SHR-5 对轻至中度抑郁症患者具有显著的抗抑郁活性。

2.2 抗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD):在细胞水平上,AD 的主要神经病理学改变为 A β 肽的胞外沉积,该过程可致老年神经炎斑块和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成,其中 NFTs 的主要成分是高度磷酸化 tau 蛋白的成对螺旋丝(paired helical filaments, PHF)。有研究表明,Sal 在 AD 果蝇大脑模型中可通过激活 PI3K/Akt 信号转导途径抑制小鼠大脑中的 A β 毒性并提高 Akt 磷酸化水平,发挥独特的神经保护作用;作为 PI3K/Akt 通路的主要下游效应子,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)表达水平在 AD 模型中上调,Sal 对突触结构和功能的保护作用与 mTOR 信号通路中磷脂酰基肽 PI3K/Akt 靶标的变化有关;Sal 还可通过上调 p-糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)并下调 p-tau 以减少 tau 转基因果蝇的神经变性和神经元丢失^[11]。此外,AD 患者早期的神经退行性病变可能与炎症导致的氧化应激水平升高有关,其结果是神经元的脆弱性增加。Sal 通过激活抗氧化酶硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和过氧化物还原蛋白 1(peroxiredoxin-1, PRX1)来保护神经元免受氧化应激。Panossian 等^[12]首次证实,Sal 可下调白三烯合成的关键基因(ALOX5AP、DPEP2、LTC4S)表达,表明其在 AD 治疗中具有潜在益处。

2.3 抗帕金森病(Parkinson's disease, PD):Sal 可保护细胞免受 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的细胞毒性并降低 pSer-129- α -syn 水平,防止黑质中酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元数量严重降低。小鼠中脑磷酸酶与张力蛋白同源物诱导激酶 1(phosphatase and tensin homologues-induced putative-kinase 1, PINK1)/Parkin 缺乏导致黑质中多巴胺(dopamine, DA)神经元丢失,线粒体质量下降,而 Sal 增加了线粒体与内源性 Parkin 的共定位及线粒体中 PINK1 和 Parkin 的表达。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)作为线粒体呼吸途径复合物 I 的抑制剂,被认为通过其氧化的终产物 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridine, MPP)诱导中枢 DA 神经毒性,降低 ATP 含量并增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)

形成,促进胞内游离 Ca²⁺ 的积累。Sal 通过 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)途径上调 Bcl-2/Bax 的比例,并抑制 caspase-3、caspase-6 和 caspase-9 的活化,有效防止 MPTP 诱导的细胞凋亡,减少 ROS 的产生和炎性细胞因子的释放,显著降低 MPTP 对大脑的神经毒性作用,同时阻止 MPTP 引起的运动频率降低和静止时间增加;进一步研究发现,丙二醇化的 PA 能神经元在 PD 和 MPTP 毒性中更容易发生神经变性^[13]。

2.4 保护中枢神经系统(central nervous system, CNS):在 CNS 疾病中,氧化应激是其首要诱发因素,ROS、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和其他氧化剂可引起细胞凋亡,过度的细胞凋亡可引发神经元损伤。而 Sal 可通过激活上游的 PI3K/Akt 通路以影响 mTOR 和 p70S6K 信号转导,并调节 MAPK 的 3 种亚型(ERK、JNK、p38)及 PINK1/Parkin 通路以抑制神经细胞凋亡,激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路下调线粒体中 DJ-1 的表达以抑制氧化应激^[14]。Sal 通过干预上游信号通路 Notch/HES-1、PI3K/Akt、MAPK 和 AMPK/Nrf2 抑制 NF- κ B 通路激活,进而抑制炎症趋化因子的产生,减少炎症损伤。

2.4.1 防治急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS):动脉栓塞和狭窄是 AIS 的主要机制,最终导致血脑屏障(brain blood barrier, BBB)损伤。保护 BBB 的关键在于抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的活化,目前已经证明 Sal 在其中发挥重要作用。Nrf2 参与脑 I/R 损伤,Sal 可通过激活 Nrf2 及其下游依赖性 HO-1,并上调抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE),如 GSH-Px、GST、SOD 等介导脑缺血后的神经保护和抗氧化应激作用^[15-16]。有研究发现,AIS 后脑组织中谷氨酸浓度迅速上升,引发 Ca²⁺ 超载。Sal 可通过增加 Bcl-2/Bax 的蛋白表达量并降低 p53 蛋白水平,抑制过量的 Ca²⁺ 内流并降低海马体 CA1 区神经元的凋亡率,有效保护神经元的结构和功能^[17]。近期研究也显示,Sal 可能通过 Akt/GSK-3 β 途径抑制反应性星形胶质细胞增生和神经胶质瘢痕形成,该作用与其诱导的抗炎表型 M2 小胶质细胞极化显著上调密切相关^[18]。

2.4.2 治疗创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI):TBI 可诱发神经元死亡、细胞凋亡和脑水肿,导致继发性组织损伤。红景天可通过抑制脑细胞线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放,减少线粒体膜内外 Ca²⁺ 浓度的差别以发挥自我保护作用。红景天还可通过抑制 MDA、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、HIF-1 α 等促氧化物产生,并提高 NO、SOD 等抗氧化物水平,减轻间歇低氧造成的颅脑损伤,促进神经修复;Sal 还可通过上调 Bcl-2/Bax 和 Akt 磷酸化,抑制海马组织神经细胞的凋亡,维持线粒体的完整性,对受损大脑组织具有神经保护作用^[19]。

3 对呼吸系统的影响

3.1 治疗肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH):PH 的

发病机制主要是通过 VEGF 和内皮细胞上的特异受体 flt-1 和 KDR 相作用,刺激内皮细胞增殖、肺血管收缩和重塑,最终导致进行性右心室肥厚并衰竭。红景天给药后高原心脏病模型大鼠的 flt-1 和 KDR 表达降低,内皮抑素表达增强;红景天还可通过降低肺小动脉管壁上的 VEGF 表达降低高原性肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension, HAPH)大鼠的平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP),减轻右心室肥厚,改善肺血管损伤^[20]。红景天预处理可抑制细胞周期蛋白 D1 和增殖细胞核抗原表达,并通过异槲皮素、槲皮素及没食子酸盐等活性成分防止缺氧大鼠的肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cell, PASMC)增殖^[20]。组织学检查结果显示,红景天可逆转高水平的癸二烯基-L-肉碱,并通过显著抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)、微管相关蛋白 1 轻链 3B(microtubule-associated protein 1 light chain 3B, LC-3B)、自噬相关基因 7 (autophagy-related gene 7, ATG7) 和上调 p62, 以及调节失活的 LKB1-AMPK 信号通路减少自噬^[20]。

3.2 治疗支气管哮喘:有研究显示,经 Sal 预处理可有效抑制 PM2.5 诱导的 Ca^{2+} 超载及 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和氯铬酸吡啶(pyridine chlorochromate, PCC)的水平上升,逆转细胞凋亡相关蛋白显著升高的结果;免疫学分析表明,红景天可提高嗜酸粒细胞性哮喘中的辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)水平以逆转 Th2/Th1 的失衡,同时降低 Th17 水平以抑制相关炎症介质的分泌。进一步研究发现,红景天合并地塞米松可改善哮喘表型的气道高反应性和对类固醇的抵抗力,疗效优于单独使用地塞米松^[21]。最新研究显示,miR-323-3p 在卵清蛋白诱发的哮喘小鼠模型中高表达,经 Sal 处理可显著抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK 活化,以减少炎症细胞浸润并降低免疫球蛋白 E (immunoglobulins E, IgE)、IL-4、IL-5、IL-13、IL-33、COL- I 和 COL-III 水平,同时可逆转 miR-323-3p 高表达,上述结果揭示了 Sal 作为过敏性哮喘药物的巨大潜在价值^[22]。

3.3 治疗急性高原反应(acute mountain sickness, AMS):AMS 初期表现为头晕、头痛、呕吐、虚弱和睡眠障碍,随后引起 PH,后期可进展为高原肺水肿。最新研究结果显示,红景天通过调节 HIF-1 信号通路来预防和治疗 AMS,且红景天和乙酰唑胺联用可降低 HIF-1 α 的表达以降低大鼠肺组织对缺氧环境的敏感性,并抑制了缺氧时 PAP 和左房压(left atrial pressure, LAP)升高、mPAP 和升主动脉血流量(aortic blood flow, ABF)下降的变化^[23]。此外,复方红景天和参芪花粉合剂在提高机体耐缺氧、强化机体免疫调节、早期防治高原创伤-感染性肺损伤方面发挥着重要作用^[24]。

4 对肝脏的保护作用

研究发现,接受移植的非酒精性脂肪肝患者术后发生心血管事件危险性增高^[25]。Sal 可通过激活 AMPK 以抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)/

NLRP3 信号,促进巨噬细胞抑制因子(macrophage inhibition factor, MIF)途径及其下游的脂肪自噬和脂质代谢以减少脂肪肝小鼠肌肉和肝脏组织中的脂质沉积和代谢紊乱,有效治疗非酒精性脂肪性肝病。红景天根提取物可通过降低 p62 的表达水平减少与脂肪相关的自噬体降解。罗萨文是红景天的主要成分之一,可通过降低 IL-6、TNF- α 和 caspase-3 水平改善肝脏炎症、纤维化和细胞凋亡,该效应与 miRNA-6881-5PmiRNA 水平降低有关。Sal 通过抑制 Notch 信号的靶基因 Hey1、Hes1 和 Hes5 表达来抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞转移。此外,四氯化碳(CCl_4)可显著诱导肝纤维化和肝坏死,注射 CCl_4 前用 Sal 预处理可降低天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的活性,并抑制肝细胞损伤和细胞凋亡;Sal 还可通过下调 CCl_4 在小鼠肝脏中细胞色素 P450E1 和 NLRP3 炎症小体激活的表达对急性肝损伤发挥保肝作用^[26]。

5 抗肿瘤作用

5.1 对乳腺癌细胞的作用:乳腺癌是女性群体中最常见的癌症类型,目前过半的乳腺癌病例中雌激素受体 α/β (estrogen receptor α/β , ER α/β)呈阳性, TG 和 TC 水平升高是乳腺癌发生的独立危险因素^[27]。研究表明,富含雌激素活性的大花红景天提取物能够抑制小鼠来源的 V14 乳腺癌细胞系的增殖和迁移,但不会导致正常人乳腺上皮细胞死亡; β -连环蛋白通过典型的 WNT 信号转导,长期使用大花红景天提取物治疗乳腺癌可使 ER α 的转录水平降低,并降低 β -连环蛋白的转录活性,进而减少肿瘤细胞增殖和肿瘤球的形成^[28]。然而,红景天及其主要成分并非作为 ER 抑制剂发挥上述作用。Hu 等^[29]指出,Sal 可能通过下调周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)和细胞周期蛋白 D1 表达以阻滞 ER 阳性细胞的 G0/G1 期,或通过下调细胞周期蛋白 B1 和 Cdc2 以阻滞 ER 阴性细胞的 G2/M 期,从而发挥抗乳腺癌功效;而 Sal 诱导的 p27Kip1 和 p21Cip1 水平升高可能是抑制 CDK 活性机制的一部分^[30]。近期研究表明,Sal 可减少 VEGF 蛋白在乳腺癌细胞中的表达,从而抑制 ER 阴性细胞的生存、迁移和血管生成。此外,红景天的水提取物可降低缺氧条件下过表达的 HIF-1 α 和 HIF-2 α , 进而抑制 MCF-7 乳腺癌细胞增殖^[31]。

5.2 对肝癌细胞的作用:Sal 可通过下调 Notch 信号通路活性以降低 ERK1/2 通路及其下游靶标 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 的活性,在抑制肝细胞癌侵袭中发挥重要作用。实验证实,Sal 通过降低肿瘤细胞中 Notch1、Hey1、Hes1、Hes5、Snail 和环氧合酶-2(cyclooxygenase, COX-2)的表达水平,并显著促进 E-钙黏蛋白的活化来抑制肿瘤细胞迁移。Sal 还可通过干预激活 Irel、pPERK 和 ATF-6 介导的通路诱导 ER 应激,调节 Bcl-2 和 Bax 表达激活凋亡受体和线粒体介导通路,进而激活凋亡信号通路,抑制肝癌细胞生长。此外,体内研究证实,ER 应激有助于 Sal 诱导 HCC 细胞凋亡,且明显抑制了皮下肝癌异种移植细胞的生长,因此可以作为一种有

效的抗肝癌药物投入临床应用^[32]。

5.3 对肺癌细胞的作用:实验证实,红景天可以通过降低 iNOS、COX-2、TNF- α 和 IL-10 的表达,提高 Bcl-2/Bax 比值并阻滞 A549 细胞的 G0/G1 期,降低 eNOS 和 VEGF 表达以对抗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[33]。边缘区 B 和 B1 细胞特异性蛋白 Mzb1 作为肝癌中因 DNA 高甲基化而沉默的肿瘤抑制基因,可能是 miR-103-3p 的一个潜在靶点。Zhu 等^[34]证实 Sal 可通过升高 miR-103-3p 的水平调节 Mzb1 的功能,进而抑制 NSCLC 细胞的增殖和转移。Sal 还可通过上调 NSCLC 细胞系中的 miR-195 表达阻断 Akt 和丝裂素活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase-kinase, MEK)/ERK 信号通路发挥其抗癌作用。此外,炎症反应能够促进肿瘤的发生发展。Sal 通过激活 ERK 信号通路,促进树突状细胞中毒性 T 淋巴细胞的杀伤能力,显著抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长。

5.4 对胃癌细胞的作用:研究发现,Sal 通过 PI3K/Akt/mTOR 途径诱导细胞凋亡和自噬,槲皮素可降低胃癌细胞中 Akt 和 mTOR 的磷酸化,并通过激活 HIF-1 α 信号通路介导保护性自噬以抵抗细胞死亡,因此红景天联合自噬抑制剂可抑制胃癌细胞生长^[35-36];进一步研究发现,PI3K/Akt 通路下游的胰岛素样生长因子受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R)可被 miR-99a 直接调节以抑制癌细胞生长和迁移,Sal 可通过显著增强 miR-99a 的表达抑制 IGF1R,进而发挥抗癌功效。最新研究发现,Sal 和阿帕替尼联合使用可实现高效的肿瘤靶向药物输送,显著改善阿帕替尼的抗胃癌作用;此外,胃癌细胞能量代谢与糖酵解密切相关,Sal 可通过下调 GLUT1、ENO1 和 PKM2 的表达抑制葡萄糖的摄取及糖酵解能力,进而抑制癌细胞的增殖和迁移能力^[37]。

5.5 对其他肿瘤细胞的作用:近年来研究表明,Sal 通过降低 Bcl-2/Bax 蛋白表达并抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抵抗结直肠癌细胞增殖和膀胱癌系的生长;通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路磷酸化减少肾细胞癌增殖,并在此基础上显著抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达以抑制低分化甲状腺癌和人骨肉瘤细胞的迁移和侵袭^[38]。此外,Sal 被证明可以通过激活 p53/p21Cip1/Waf1/p16INK4a 通路和 caspase-3 的表达诱导卵巢癌细胞凋亡;减少炎症相关细胞因子的释放可降低癌症的发病率和突变概率,Sal 可灭活 NF- κ B 信号通路,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 COX-2,有效预防皮肤癌变^[38]。

6 调控机体免疫系统功能

Cai 等^[39]从红景天根茎中分离出具有抗肿瘤的多糖成分,结果显示,其不仅可在体外直接杀伤肿瘤细胞,而且能保护肝、肾等器官免于炎症和纤维化。减少淋巴细胞凋亡是目前治疗脓毒症的重要攻克目标。红景天提取物可逆转 TNF- α 诱导蛋白 8 样 2(TNF- α inducible protein 8-like 2, TIPE2)的负调节作用,并显著增加了 CD3、CD4、CD8 和 CD4/CD8 T 淋巴细胞亚群水平,对脓毒症诱导的胸腺损伤发挥保护作用。

7 抗病毒作用

新型冠状病毒(新冠病毒)感染是一种以急性肺炎、发热、肌痛/关节痛为主要症状的传染性疾病,截至目前仍无特异性抗病毒治疗策略。最新研究表明,槲皮素可通过结合 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 以抵抗参与新冠病毒的细胞因子风暴^[40];在此基础上,红景天根茎提取物可诱导感染细胞中 IFN- β 的产生,进而激活宿主的先天免疫应答,保护宿主免受登革热病毒感染。Cui 等^[41]研究发现,鞣花酸和没食子酸可有效抵抗埃博拉出血热,其机制可能与二者分别和 EBOV-糖蛋白受体结合并干扰 EBOV-糖蛋白介导的内体融合有关。

8 对糖尿病相关并发症的治疗作用

相比传统药物二甲双胍,高剂量 Sal 可通过改善蛋白尿和肾纤维化病变,在很大程度上延缓了糖尿病肾病的进展,其对尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平无明显影响,可大大降低肾功能损害,这种作用可能是通过 SIRT1/PGC-1 α 介导的线粒体生物发生轴完成的^[42]。临床证据表明,高血糖诱导 VEGF 和色素上皮衍生因子释放增多,进而促进血管通透性增加和血管生成,该过程可致 Müller 细胞密度逐渐降低,因此可能引发糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。Müller 细胞是脊椎动物视网膜上的神经胶质细胞,可对抗视网膜损伤并维持视网膜的稳态和完整性,该细胞受损会导致胞外谷氨酸和神经胶质酸性蛋白含量上升。相关实验证实,对 DR 大鼠腹腔注射大株红景天注射液或 Sal 灌胃治疗,可显著降低 GFAP 并上调谷氨酸/天冬氨酸转运体水平以提高谷氨酸转运效率,避免其浓度过高对视网膜造成明显的毒性作用;且红景天干预组大鼠视网膜组织 VEGF 表达较生理盐水对照组显著下调,可缓解 DR 中的血-视网膜屏障破坏^[43]。

9 结论与展望

新冠病毒感染初期病重率及病死率较高,主要原因是肺部感染导致肺部严重渗出以及多器官功能受损。近 10 余年的研究结果充分表明,红景天及其特有的活性成分。如 Sal、酪醇等可抵御包括新冠病毒在内的部分病毒,对多病并存的老年患者疗效显著。然而,目前有关红景天的研究尚存在以下盲区:①很多实验局限于探索性设计研究,多在小鼠、家兔身上进行,未能在相应患者身上充分验证理论上的治疗作用;②未能完全考虑到红景天可能与其他表现出治疗特性的物质具有累加作用;③目前尚无针对孕妇、哺乳期等特殊人群的红景天药效研究。这些局限为我们进一步探索红景天治疗多器官疾病提供了思路,未来我们将进一步加强对红景天的开发和利用,为更多患者提供疗效更优、毒副作用更小的治疗方案,推动并振兴我国中医药事业的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou Q, Han X, Li RB, et al. Anti-atherosclerosis of oligomeric proanthocyanidins from *Rhodiola rosea* on rat model via hypolipemic, antioxidant, anti-inflammatory activities together with regulation of endothelial function [J]. *Phytomedicine*, 2018, 51: 171-180. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.002.
- [2] 李兰霞,王东雁,王蒙,等.红景天注射液与芪苈强心胶囊对

- 冠心病心绞痛患者抗氧化应激指标及心功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (1): 53–56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.012.
- [3] Li LY, Yang YY, Zhang HN, et al. Salidroside ameliorated intermittent hypoxia-aggravated endothelial barrier disruption and atherosclerosis via the cAMP/PKA/RhoA signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 723922. DOI: 10.3389/fphar.2021.723922.
 - [4] Jin P, Li LH, Shi Y, et al. Salidroside inhibits apoptosis and autophagy of cardiomyocyte by regulation of circular RNA hsa_circ_0000064 in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Gene, 2021, 767: 145075. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145075.
 - [5] Liu B, Wei HL, Lan M, et al. MicroRNA-21 mediates the protective effects of salidroside against hypoxia/reoxygenation-induced myocardial oxidative stress and inflammatory response [J]. Exp Ther Med, 2020, 19 (3): 1655–1664. DOI: 10.3892/etm.2020.8421.
 - [6] Sun MY, Ma DS, Zhao S, et al. Salidroside mitigates hypoxia/reoxygenation injury by alleviating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes [J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (4): 3760–3768. DOI: 10.3892/mmr.2018.9403.
 - [7] Liu SH, Hsiao YW, Chong E, et al. Rhodiola inhibits atrial arrhythmogenesis in a heart failure model [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27 (9): 1093–1101. DOI: 10.1111/jce.13026.
 - [8] Guo XK, Chen WL, Sun HP, et al. Kv1.5 inhibitors for treatment of atrial fibrillation: a tradeoff between selectivity and non-selectivity [J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16 (16): 1843–1854. DOI: 10.2174/1568026616666160315142647.
 - [9] Chai YH, Cai YW, Fu Y, et al. Salidroside ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via P2X7/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 812362. DOI: 10.3389/fphar.2022.812362.
 - [10] Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhannisyan A, et al. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol [J]. Drug target insights, 2007, 2: 39–54.
 - [11] Zhang B, Li QQ, Chu XK, et al. Salidroside reduces tau hyperphosphorylation via up-regulating GSK-3 β phosphorylation in a tau transgenic Drosophila model of Alzheimer's disease [J]. Transl Neurodegener, 2016, 5: 21. DOI: 10.1186/s40035-016-0068-y.
 - [12] Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells [J]. Phytomedicine, 2019, 60: 152881. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152881.
 - [13] Jacob R, Nalini G, Chidambaramanathan N. Neuroprotective effect of Rhodiola rosea Linn against MPTP induced cognitive impairment and oxidative stress [J]. Ann Neurosci, 2013, 20 (2): 47–51. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.200204.
 - [14] Jin MH, Wang C, Xu YF, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113746. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113746.
 - [15] Han J, Xiao Q, Lin YH, et al. Neuroprotective effects of salidroside on focal cerebral ischemia/reperfusion injury involve the nuclear erythroid 2-related factor 2 pathway [J]. Neural Regen Res, 2015, 10 (12): 1989–1996. DOI: 10.4103/1673-5374.172317.
 - [16] 杨文博, 董河, 刘陕岭, 等. 红景天苷联合亚低温对大鼠脑缺血/再灌注损伤后神经细胞形态与功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 66–70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.016.
 - [17] Zhang Y, Guo XQ, Wang GH, et al. Effects of rhodioloside on the neurological functions of rats with total cerebral ischemia/reperfusion and cone neuron injury in the hippocampal CA1 region [J]. PeerJ, 2020, 8: e10056. DOI: 10.7717/peerj.10056.
 - [18] Liu XR, Wen SH, Yan F, et al. Salidroside provides neuroprotection by modulating microglial polarization after cerebral ischemia [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15 (1): 39. DOI: 10.1186/s12974-018-1081-0.
 - [19] 焦婷. 红景天对间歇低氧大鼠脑组织神经因子表达异常的干预作用[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
 - [20] Ren HH, Niu Z, Guo R, et al. Rhodiola crenulata extract decreases fatty acid oxidation and autophagy to ameliorate pulmonary arterial hypertension by targeting inhibitor of acylcarnitine in rats [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19 (2): 120–133. DOI: 10.1016/s1875-5364(21)60013-4.
 - [21] Pang ZQ, Ran N, Yuan YZ, et al. Phenotype-specific therapeutic effect of Rhodiola wallichiana var. Cholaensis combined with dexamethasone on experimental murine asthma and its comprehensive pharmacological mechanism [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (17): 4216. DOI: 10.3390/ijms20174216.
 - [22] Cai H, Wang J, Mo YQ, et al. Salidroside suppresses group 2 innate lymphoid cell-mediated allergic airway inflammation by targeting IL-33/ST2 axis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106243. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106243.
 - [23] Cao CZ, Zhang H, Huang YH, et al. The combined use of acetazolamide and Rhodiola in the prevention and treatment of altitude sickness [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (10): 541. DOI: 10.21037/atm-22-2111.
 - [24] 张世范, 高伟, 薛小东, 等. 复方红景天和参芪花粉合剂防治高原急性肺损伤的实验研究[J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10 (9): 546–549.
 - [25] Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, et al. 接受肝移植的非酒精性脂肪肝患者术后发生心血管事件危险性升高[J/CD]. 陈天明, 译. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (1): 7.
 - [26] Zhang X, Kuang G, Wan JY, et al. Salidroside protects mice against CCl4-induced acute liver injury via down-regulating CYP2E1 expression and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106662. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106662.
 - [27] 潘持国, 齐清燕, 孙毅, 等. 血脂指标与血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 13–15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.005.
 - [28] Bassa LM, Jacobs C, Gregory K, et al. Rhodiola crenulata induces an early estrogenic response and reduces proliferation and tumosphere formation over time in MCF7 breast cancer cells [J]. Phytomedicine, 2016, 23 (1): 87–94. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.11.014.
 - [29] Hu XL, Zhang XQ, Qiu SF, et al. Salidroside induces cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 398 (1): 62–67. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.033.
 - [30] Hu XL, Lin SX, Yu DH, et al. A preliminary study: the anti-proliferation effect of salidroside on different human cancer cell lines [J]. Cell Biol Toxicol, 2010, 26 (6): 499–507. DOI: 10.1007/s10565-010-9159-1.
 - [31] Qi YJ, Cui S, Lu DX, et al. Effects of the aqueous extract of a Tibetan herb, Rhodiola algida var. tangutica on proliferation and HIF-1 α , HIF-2 α expression in MCF-7 cells under hypoxic condition *in vitro* [J]. Cancer Cell Int, 2015, 15: 81. DOI: 10.1186/s12935-015-0225-x.
 - [32] Ding SY, Wang MT, Dai DF, et al. Salidroside induces apoptosis and triggers endoplasmic reticulum stress in human hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527 (4): 1057–1063. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.066.
 - [33] 李德涛, 张玉婷, 侯玉磊. 肺癌患者血清肿瘤坏死因子- α 的检测和意义[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (2): 182–185. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.018.
 - [34] Zhu XH, Liu D, Wang YB, et al. Salidroside suppresses non-small cell lung cancer cells proliferation and migration via microRNA-103-3p/Mzb1 [J]. Anticancer Drugs, 2020, 31 (7): 663–671. DOI: 10.1097/cad.0000000000000926.
 - [35] Wang K, Liu R, Li JY, et al. Quercetin induces protective autophagy in gastric cancer cells: involvement of Akt-mTOR- and hypoxia-induced factor 1 α -mediated signaling [J]. Autophagy, 2011, 7 (9): 966–978. DOI: 10.4161/auto.7.9.15863.
 - [36] Rong L, Li ZD, Leng X, et al. Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109726. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109726.
 - [37] Zhang ZD, Yang W, Ma F, et al. Enhancing the chemotherapy effect of Apatinib on gastric cancer by co-treating with salidroside to reprogram the tumor hypoxia micro-environment and induce cell apoptosis [J]. Drug Deliv, 2020, 27 (1): 691–702. DOI: 10.1080/10717544.2020.1754528.
 - [38] Kong YH, Xu SP. Salidroside prevents skin carcinogenesis induced by DMBA/TPA in a mouse model through suppression of inflammation and promotion of apoptosis [J]. Oncol Rep, 2018, 39 (6): 2513–2526. DOI: 10.3892/or.2018.6381.
 - [39] Cai ZB, Li W, Wang HT, et al. Antitumor effects of a purified polysaccharide from Rhodiola rosea and its action mechanism [J]. Carbohydr Polym, 2012, 90 (1): 296–300. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.039.
 - [40] Wang L, Wang YH, Yang W, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on mechanisms of Tibetan Hongjingting (Rhodiola crenulata) in the treatment of COVID-19 [J]. J Med Microbiol, 2021, 70 (7): 001374. DOI: 10.1099/jmm.0.001374.
 - [41] Cui QH, Du RK, Anantpadma M, et al. Identification of ellagic acid from plant Rhodiola rosea L. as an anti-ebola virus entry inhibitor [J]. Viruses, 2018, 10 (4): 152. DOI: 10.3390/v10040152.
 - [42] Xue HY, Li PP, Luo YS, et al. Salidroside stimulates the Sirt1/PGC-1 α axis and ameliorates diabetic nephropathy in mice [J]. Phytomedicine, 2019, 54: 240–247. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.031.
 - [43] 古爱平, 吴艺, 杨兵花. 大株红景天对糖尿病视网膜病变大鼠眼血流影响的实验研究[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18 (5): 791–795. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.05.