

红景天苷及其苷元酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 红景天苷及其苷元酪醇是存在于红景天属、越桔属、杜鹃花属、女贞属等植物中的天然抗氧化剂, 通过提高细胞的抗氧化能力, 清除活性氧, 调控炎症细胞因子表达和抑制炎症介质合成, 从而产生抗炎作用和防止癌变的发生。红景天苷能上调几种细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子表达, 减少细胞周期蛋白依赖激酶 Cdc2 和细胞周期蛋白 B1 表达, 使癌细胞周期滞留在 G₂ 期, 抑制癌细胞生长。红景天苷对非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫均有提高作用, 也能对抗免疫抑制剂对骨髓造血功能的抑制。女贞子中的红景天苷和酪醇含量亦很高, 因此应加强来源植物女贞子的化学、药理和药效研究。

关键词: 红景天苷; 酪醇; 抗炎; 抗肿瘤; 免疫调节; 女贞子

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)03-0228-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.03.018

Anti-inflammation, anti-tumor and immunoregulation of salidroside and its aglycone tyrosol

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd, Shanghai 201422, China

Abstract: Salidroside and its aglycone tyrosol are natural anti-oxidants from the plants of *Ligustrum* Linn., *Rhododendron* L., *Vaccinium* L., *Rhodiola* L., and so on. Salidroside could both produce anti-inflammation and prevent carcinogenesis through increasing the anti-oxidative potency of cells, scavenging the reactive oxygen species, modulating the expression of inflammatory cytokine, inhibiting the inflammatory mediators synthesis, and preventing the canceration. Salidroside up-regulates the expression of various cyclin-dependent kinase inhibitors, down-regulates the expression of cyclin-dependent kinase Cdc-2 and cyclin B1 for the cell cycle G₂-phase retention, and results in the inhibition on the growth of cancer cells. Salidroside promotes nonspecific, humoral, and cellular immunocompetence, and antagonizes to the immunosuppressants in depressing the hematopoietic function of the bone marrow. The contents of salidroside and tyrosol are considerably high in *Ligustri Lucidi Fructus*, and so it is significant to strengthen the studies of *Ligustri Lucidi Fructus* in chemistry, pharmacology, and pharmacodynamics.

Key words: salidroside; tyrosol; anti-inflammation; anti-tumor; immunoregulation; *Ligustri Lucidi Fructus*

红景天苷(对羟基苯乙基- β -D-葡萄糖苷, salidroside)及其苷元酪醇(对羟基苯乙醇, tyrosol)是发现于红景天中的天然抗氧化剂^[1], 但是二者不仅见于红景天属植物, 也存在于越桔属、杜鹃花属、女贞属等植物之中。尤其是在女贞属植物中, 红景天苷及酪醇的含量与红景天属植物相当, 甚至更高。红景天苷及酪醇具有比较广泛的药理作用, 如神经保护作用^[2]、心血管保护作用^[3]等。常用中药女贞子中亦有红景天苷及酪醇, 且具有抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用^[4]。本文综述红景天苷的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用, 酪醇的抗炎和抗肿瘤作

用, 以及有关作用机制研究进展, 为临床使用红景天苷治疗肿瘤和炎性疾病提供药理研究资料, 并且为合理利用植物资源、新药与健康产品的研发提供依据。

1 抗炎作用

红景天苷和酪醇都有抗炎作用, 可能是通过抗氧化作用、抑制炎症细胞因子表达及炎症介质合成和释放而起作用的。

1.1 红景天苷的抗炎作用

给脂多糖所致急性肺损伤大鼠 iv 红景天苷 5 mg/kg, 可使肺组织的炎性损伤明显减轻, 肺组织

收稿日期: 2013-03-12

作者简介: 张明发(1946—), 研究员, 主要从事中药药理研究。Tel: (021)68928846; E-mail: zhmf_my@126.com

结构趋于正常,肺泡腔及支气管腔炎性细胞浸润和渗出物明显减少,肺含水量(即肺水肿)及肺泡灌洗液中蛋白的量均显著降低。红景天苷抗脂多糖性肺炎与其下调肺炎组织中炎性细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6水平和上调抗炎性细胞因子IL-10水平,从而降低肺炎组织中髓过氧化物酶和乳酸脱氢酶的量有关^[5]。Guan等^[6]用小鼠模型也证实红景天苷抗脂多糖致小鼠急性肺炎作用。Li等^[7]报道红景天苷还能预防脂多糖诱发小鼠乳腺炎,并认为是通过下调脂多糖诱导核因子(NF)- κ B p65和NF- κ B α 抑制因子(I κ B α)的磷酸化,抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路中p38、细胞外信号调节激酶(ERK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,降低乳腺组织中的髓过氧化物酶活性和TNF- α 、IL-1 β 、IL-6浓度,抑制炎性细胞浸润,产生抗炎作用。红景天苷在5~20 mg/L不影响巨噬细胞RAW264.7的活力和NF- κ B表达及TNF- α 、IL-6、IL-10和乳酸脱氢酶释放,但剂量相关地对抗脂多糖降低巨噬细胞活力、对抗脂多糖增加NF- κ B表达和TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和乳酸脱氢酶释放,促进IL-10释放^[8-9]。在内毒素血症小鼠模型中,在脂多糖攻击前或后给予红景天苷能显著提高内毒素血症小鼠的存活率,削弱脂多糖升高血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平。进一步研究发现红景天苷通过阻滞NF- κ B和细胞外信号调节激酶激活,抑制巨噬细胞调控炎性细胞因子表达和释放^[9]。

红景天苷对光毒性皮炎可能有治疗作用。王宝涛等^[10]用中波紫外线致人真皮成纤维细胞损伤的体外实验发现,红景天苷50 mg/L能拮抗中波紫外线抑制成纤维细胞增殖;对于紫外线促进炎性细胞因子IL-6、IL-10、IL-12释放和丙二醛形成,降低过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活力均有拮抗作用;且该剂量的红景天苷不影响人真皮成纤维细胞增殖,但显著减少IL-6、IL-10、IL-12和丙二醛形成,提高过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活力。提示红景天苷是通过增强细胞抗氧化能力,减少炎性细胞因子释放,而抑制紫外线对细胞的光氧化应激性损伤的。

给柯萨奇B3病毒性心肌炎小鼠iv红景天苷或酪醇半乳糖苷20、40、80 mg/kg,可明显减轻心肌充血、水肿,使心脏指数下降,缩小心肌病灶分布面积,呈小局灶性,不累及心室壁各层,心肌细胞不出现坏死崩解,心肌细胞变性和炎性细胞浸润仍

出现,但程度减轻,调控病毒性心肌炎小鼠心脏中的炎性细胞因子 γ -干扰素、IL-10、IL-2和TNF- α 的mRNA表达,抑制心肌酶乳酸脱氢酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶释放,并提高心肌组织中超氧化物歧化酶活力,降低丙二醛的量^[11-12]。

Zhang等^[13]报道红景天苷除通过降低血清脂质水平机制外,还通过抗炎作用(降低动脉粥样硬化主动脉中B类趋化因子MCP-1和黏附分子VCAM-1水平及VCAM-1蛋白表达)机制,抑制低密度脂蛋白受体敲除的LDLR(-/-)小鼠动脉粥样硬化斑块形成。给大鼠ig红景天苷50、75 mg/kg能对抗 β -淀粉样肽对还原型烟酰胺嘌呤磷酸(NADPH)氧化酶介导的氧化应激的诱导,对NF- κ B的激活,对环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的诱导,即通过抗氧化和抗炎机制改善 β -淀粉样肽引起的认知能力缺失^[14]。

1.2 酪醇的抗炎作用

袁文学等^[15]报道给大鼠ip酪醇300 mg/kg可抑制角叉菜胶性踝关节肿胀。给小鼠耳壳外涂酪醇或羟基酪醇(女贞子中也含有)0.5 mg,均有抑制佛波醇酯引起的耳肿,二者抑制率(33%~45%)相似,可能是通过抑制耳肿组织中的髓过氧化物酶活力,从而减少中性粒细胞浸润炎症组织,产生抗炎作用^[16]。酪醇也抑制炎症细胞因子表达和释放:浓度在0.150~300 μ mol/L就能显著抑制人单核细胞表达和释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6^[17-20],抑制人中性粒细胞吞噬脂多糖或白色念珠菌时的化学发光反应(即产生超氧阴离子反应)的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为(38.1 $\pm$ 2.3)、(19.9 $\pm$ 8.3) μ mol/L,阻滞巨噬细胞杀死白色念珠菌的IC₅₀为(74 $\pm$ 17) μ mol/L^[21-22]。酪醇还通过抑制激活的巨噬细胞产生活性氧,也能清除活性氧,抑制花生四烯酸释放、环氧化酶-2和诱导型一氧化氮合酶表达,减少前列腺素E₂、白三烯B₄和一氧化氮合成^[23-24]。100 μ mol/L酪醇和羟基酪醇也能抑制人单核细胞产生超氧化物阴离子、环氧化酶-2的mRNA和蛋白表达及前列腺素E₂释放^[25]。Puerta等^[26]报道酪醇抑制钙离子载体A23187刺激腹腔白细胞中的5-脂氧化酶合成白三烯B₄的IC₅₀为500 μ mol/L,而羟基酪醇仅为15 μ mol/L。

2 抗肿瘤作用

红景天苷和酪醇都具有广谱抗肿瘤作用,通过

阻滞癌细胞周期,抑制癌细胞增殖,又通过抗氧化作用,诱导癌细胞向正常细胞分化。

2.1 红景天苷的抗肿瘤作用

2.1.1 抗腮腺癌 红景天苷剂量相关地抑制腮腺唾液腺样囊性癌 SACC-2 增殖, IC_{50} 为 (4.99 ± 0.23) mg/L, 细胞生长曲线显示红景天苷还时间相关性减少 SACC-2 细胞数。机制研究发现红景天苷通过显著抑制增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达抑制癌细胞增殖, 通过促进半胱天冬酶-8 和半胱天冬酶-3 表达, 诱导 SACC-2 细胞凋亡^[27]。

2.1.2 抗胃癌 给荷人胃腺癌 BGC-823 细胞小鼠连续 ig 红景天苷 240、480、960 mg/kg, 共 12 d, 可剂量相关地抑制癌细胞生长, 抑制率分别为 35.02%、47.41%、59.89%, 而荷瘤小鼠的体质量和脾脏指数呈剂量相关地提高^[28]。体外实验发现红景天苷在 10、20 mg/L 时能使胃癌 NU-GC-3 细胞形态呈不规则或变圆, 体积变大, 细胞贴壁生长较差, 立体感不显著, 胞浆饱满度较差, 胞浆中黑色颗粒增多, 20 mg/L 组较 10 mg/L 组作用更强。红景天苷显著抑制 NU-GC-3 细胞生长, 使癌细胞 S 期、 G_2/M 期细胞数以及增殖指数显著降低, 而细胞凋亡率、 G_0/G_1 期细胞数显著升高。章广玲等^[29]认为红景天苷是通过促进 NU-GC-3 细胞的转化生长因子 $\beta 1$ 的 mRNA 和蛋白表达, 阻滞细胞周期蛋白 E 和 D 表达, 使细胞不能从 G_1 期进入 S 期, 引起肿瘤细胞凋亡的。

2.1.3 抗肝癌 宋汉君等^[30]报道给当日接种肝细胞癌 HepA 细胞小鼠 ip 红景天苷 15 mg/kg 共 28 d, 对 HepA 细胞瘤质量的抑制率为 44.6%, 对瘤体积的抑制率为 50.0%, 并认为红景天苷是通过提高荷瘤小鼠的细胞免疫而产生抗肝癌作用的。红景天苷 0.5、1、1.5 g/L 均能抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖并抑制 DNA 合成, 减少肝癌细胞分裂, 使细胞缩小、染色变浅、核变小、核浆比例失常、多型性细胞数减少。免疫组织化学检测发现红景天苷剂量相关地抑制 SMMC-7721 细胞的 c-myc 表达, 抑制率分别为 8.8%、21.6%、39.8%, 提示红景天苷既抑制肝癌细胞增殖, 也诱导其形态向正常细胞分化^[31-32]。

2.1.4 抗黑色素瘤 红景天苷在 0.01、0.1、1、10、100 mg/L 剂量相关地抑制人皮肤黑色素瘤 A375 细胞体外黏附于基膜 (细胞黏附数减少率分别为 31.5%、42.5%、50.8%、60.5%、74.2%)、侵袭基膜

(侵袭细胞数减少率分别为 21.2%、35.1%、43.3%、55.7%、66.8%)、细胞迁移运动 (迁移细胞数减少率分别为 19.7%、34.4%、42.5%、55.4%、67.2%), 显示出红景天苷抗黑色素瘤侵袭和转移功效^[33]。

2.1.5 抗肉瘤 红景天苷有抗小鼠肉瘤 L-1 细胞生长作用。给小鼠 ig 红景天苷 0.5、1、2、4 μ g/只, 连续 3 d, 4 个剂量均非常显著地减少移植在小鼠皮肤上的肉瘤新生血管生长^[34]。红景天苷还通过抑制人纤维肉瘤 HT1080 细胞内的活性氧形成, 抑制蛋白激酶 C 激活和细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2) 磷酸化, 下调 $\beta 1$ -整合素表达, 上调 E-钙黏素和组织金属蛋白酶抑制因子表达, 抑制基质金属蛋白酶活性, 阻滞 HT1080 细胞侵袭和迁移^[35]。

2.1.6 抗白血病 红景天苷对正常细胞 (人羊膜细胞) 的最小毒性浓度为 30 mg/L, 当浓度在 5、10、20 mg/L 时剂量相关性抑制人红白血病 K562 细胞生长^[36]。

2.1.7 抗肿瘤机制 Liu 等^[37]报道红景天苷是通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 通路, 抑制膀胱癌 UMUC3 细胞生长和诱导自吞噬, 因为实验发现红景天苷促进 UMUC3 细胞 AMP 激活蛋白激酶- α 磷酸化, 抑制 4E-BP1 磷酸化, 导致 4E-BP1 与 m7GTP 结合增加, 并在 TSC2 蛋白参与下抑制蛋白质合成转译的启动, 还发现红景天苷使 UMUC3 细胞自吞噬率显著增加。

Hu 等^[38]认为红景天苷之所以能抑制不同种类肿瘤细胞生长, 是因为红景天苷能上调细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 p27^{Kip1} 和 p21^{Cip1} 表达, 减少细胞周期蛋白依赖激酶 CDK4 和 Cdc2 以及细胞周期蛋白 D1 和 B1 表达, 从而通过阻滞细胞周期蛋白依赖激酶 CDK4-细胞周期蛋白 D1 通路, 使癌细胞周期滞留在 G_1 期; 通过阻滞细胞周期蛋白依赖激酶 Cdc2-细胞周期蛋白 B1 通路使癌细胞周期滞留在 G_2 期, 抑制癌细胞生长。

2.2 酪醇的抗肿瘤作用

2.2.1 抗肝癌 酪醇也具有抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖作用, 这种细胞增殖抑制作用与诱导肝癌细胞 II 相解毒酶 NAD(P)H/醌氧化还原酶-1 (NQO1) 活力增加呈负相关。当红景天苷浓度大于 60 mg/L 时剂量相关地诱导 NQO1 的酶比活性增加, 而酪醇诱导 NQO1 活力又与促进 NQO1 的 mRNA 表达有关。酪醇是一种抗氧化剂, 在处理缺氧时的 SMMC-7721 细胞后, 诱导 SMMC-7721 细

胞的 NQO1 的酶比活力作用进一步增强, 薛丽君等^[39-40]认为酪醇通过抗氧化反应元件 (ARE) 诱导 NQO1 表达, 从而抑制 SMMC-7721 细胞增殖。

2.2.2 抗结肠癌 采用基底膜胶膜侵袭法 (Matrigel 法) 研究发现, 25 mg/L 酪醇或羟基酪醇显著对抗人结肠腺癌 HT115 细胞侵袭, 由于不明显减少癌细胞总数和活力, 提示酪醇、羟基酪醇抑制 HT115 细胞侵袭不是由细胞毒活性引起的^[41]。结肠癌和溃疡性结肠炎的黏膜组织含有大量活性氧自由基, 而酪醇和羟基酪醇均能抑制结肠粪基质产生自由基, 提示酪醇和羟基酪醇可能有防止结肠癌发生的作用^[42]。

P-糖蛋白具有细胞外排化学物质功能, 是癌细胞产生多药耐药现象的主要因素之一。酪醇在对人结肠腺癌 Caco-2 细胞无细胞毒浓度时, 对 P-糖蛋白外排功能具有双向作用, 当浓度在 40~160 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制 Caco-2 细胞中的 P-糖蛋白功能, 使罗丹明 123 大量累积在细胞内, 当浓度在 400 $\mu\text{mol/L}$ 时则增强 P-糖蛋白的外排功能, 使细胞内罗丹明 123 浓度明显降低^[43], 提示与化疗药联用抗癌时, 红景天苷和酪醇剂量不能过大。

2.2.3 抗白血病 100 $\mu\text{mol/L}$ 羟基酪醇诱导人早幼粒细胞性白血病 HL60 细胞凋亡, 这种细胞凋亡作用可被 *N*-乙酰半胱氨酸、维生素 C、维生素 E 或过氧化物酶对抗, 而 Fe^{2+} 螯合剂邻菲罗啉无对抗作用, 羟基酪醇又能使培养基中的 H_2O_2 水平升高, 提示羟基酪醇是通过产生 H_2O_2 , 而不是产生羟自由基诱导 HL60 细胞凋亡。酪醇 100 $\mu\text{mol/L}$ 不产生 H_2O_2 , 也无明显诱导 HL60 细胞凋亡作用^[44]。然而该实验发现羟基酪醇浓度 $\leq 10 \mu\text{mol/L}$ 时能减轻 H_2O_2 对细胞中的 DNA 损伤作用, 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时保护 93% 的 HL60 细胞和 89% 的人外周血单核细胞中的 DNA 免受 H_2O_2 损伤, 酪醇的上述保护作用较羟基酪醇弱, 但在佛波醇酯诱导单核细胞氧化应激中, 酪醇抗氧化性 DNA 损伤作用较羟基酪醇强, 提示在低浓度时, 酪醇和羟基酪醇通过抗氧化性 DNA 损伤防止癌发生^[45]。此外, 酪醇对唾液腺癌细胞有细胞毒作用^[46]。

3 免疫调节作用

红景天苷具有佐剂样作用, 能提高机体免疫功能, 使免疫功能低下的 (如患癌、心肌炎或衰老等) 动物特异性免疫功能和非特异性免疫功能恢复, 也能通过保护造血干细胞的功能, 提高机体免疫功

能, 有益于机体抗肿瘤。

3.1 红景天苷提高特异性免疫功能

将红景天苷 12.5~50 μg 作为佐剂与卵白蛋白一起给小鼠皮下注射, 与单独皮下注射卵白蛋白组比较, 给药组能显著提高卵白蛋白、脂多糖或刀豆蛋白诱导脾脏细胞增殖, 产生更多的 IL-2、IL-4、 γ -干扰素和 IgG、IgG₁、IgG_{2b} 抗体, 提高 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞亚型百分率, 呈现出调节体液和细胞免疫反应作用^[47]。红景天苷 ig 给药也能增强卵白蛋白升高小鼠 Th1 型细胞因子 IL-2 和 γ -干扰素以及 Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-10^[48]。给荷胃腺癌小鼠 ig 红景天苷 240~960 mg/kg, 产生抗肿瘤作用同时也能提高荷瘤小鼠胸腺指数、脾脏指数、脾脏淋巴细胞转化率和 IL-2 活性^[27]。给荷肝癌小鼠 ip 红景天苷 15 mg/kg 不仅提高各型 T 细胞数, 而且提高细胞毒性 T 淋巴细胞体外杀伤肝癌 HepA 细胞的能力, 甚至明显高于从正常小鼠中得到的细胞毒性 T 淋巴细胞^[30]。也提高柯萨奇 B3 病毒性心肌炎小鼠脾脏淋巴细胞增殖活性、 γ -干扰素的量和天然杀伤细胞活性^[49]。给老年大鼠喂饲含红景天苷饲料, 衰老大鼠的总 T 细胞数 (CD3⁺) 和辅助型 T 细胞数 (CD4⁺) 明显增多, 迟发超敏反应明显增强, 总抗 KLH 抗体 IgG、抗 KLH 抗体 IgG₁ 和抗 KLH 抗体 IgG_{2a} 生成增多, 且不扰乱免疫的自身稳定, 提示红景天苷能帮助老年人提高体液和细胞免疫功能, 对抗免疫衰老^[50]。

3.2 提高非特异性免疫功能

体外实验发现红景天苷对小鼠脾细胞增殖无明显影响, 即无丝裂原样作用。在 16~125 mg/L 浓度时, 提高刀豆蛋白或脂多糖刺激脾细胞增殖作用, 但酪醇在 47~1 500 mg/L 时对脾细胞增殖无明显影响^[51]。女贞子中除含 β 构型的红景天苷, 也含有 α 构型的红景天苷, 蔡漆等^[52]报道 α 构型红景天苷 1~50 $\mu\text{g/L}$ 剂量相关地增强正常小鼠脾细胞对小鼠淋巴瘤 YAC-1 细胞杀伤活性, 对抗免疫抑制剂环磷酰胺或地塞米松对脾细胞中天然杀伤细胞的抑制, 也剂量相关地协同增强 IL-2 提高脾细胞中天然杀伤细胞活性。红景天苷在对小鼠腹腔巨噬细胞无毒浓度 (80~320 $\mu\text{mol/L}$) 时, 剂量相关地促进脂多糖/ γ -干扰素共刺激巨噬细胞增殖, 对抗放线菌酮诱导巨噬细胞凋亡。红景天苷本身也剂量相关地提高巨噬细胞吞噬功能, 也协同增强脂多糖/ γ -干扰素共刺激巨噬细胞的吞噬功能和释放一氧化氮能力,

抑制脂多糖/ γ -干扰素共刺激巨噬细胞内活性氧产生。表明红景天苷能明显提高巨噬细胞在静息态和活化态的吞噬功能。红景天苷可能是通过促进诱导型一氧化氮合酶表达,刺激一氧化氮合成和释放,提高免疫细胞的杀伤活性^[53]。可见红景天苷不仅能提高体液和细胞免疫,也提高非特异性免疫,这可能与红景天苷以嵌插方式与免疫细胞的DNA结合^[54],刺激了免疫功能有关。

3.3 红景天苷促进骨髓造血功能

张新胜等^[55-57]报道ip红景天苷20、40 mg/kg,可对抗⁶⁰Co γ 射线、环磷酰胺和氯霉素造成的骨髓抑制性贫血小鼠外周血白细胞数和血小板数以及骨髓有核细胞数减少,促进骨髓细胞周期G₀/G₁期向S期以及S期向G₂/M期细胞转化,导致G₂/M期细胞比例明显升高,即增殖指数也明显升高。进一步研究发现红景天苷是通过刺激骨髓抑制小鼠的红系爆增式造血祖细胞、红系造血祖细胞、粒单系造血祖细胞和巨核系造血祖细胞的集落形成(即增殖)来促进造血功能恢复。红景天苷恢复被抑制的造血功能可能与其提高骨髓细胞基质金属蛋白酶表达和活性,使细胞外基质和细胞膜释放细胞因子,修复造血微环境中的受损微血管和造血干细胞的增殖、迁移、分化有关,也可能与提高被抑制的骨髓细胞中的抗凋亡基因Bcl-2表达,降低凋亡基因Bax表达,阻止骨髓细胞凋亡有关。Li等^[58]则认为红景天苷凭借其抗氧化作用激活DNA修复酶[聚(ADP-核糖)聚合酶],对抗氧化应激诱导造血干细胞的DNA链断裂,维护静、动态造血干细胞间平衡,保护造血干细胞功能。红景天苷恢复造血功能,实际上也提高了机体的免疫功能,有益于机体抗肿瘤。红景天苷有望提高临床放疗和化疗的抗肿瘤活性,降低放疗和化疗造成的免疫抑制性。

4 毒性

红景天苷毒性很低,且作为商品已经有大量供应。微生物回复突变实验(Ames实验)发现,每个培养皿中红景天苷的量在0.5、5、50、500、5 000 μ g时对鼠伤寒沙门菌无致突变性,在0.5、1、2 g/L时对体外培养的中国仓鼠卵巢细胞无致畸变作用,给小鼠iv红景天苷0.375、0.750、1.500 g/kg(相当于最小中毒量的3/16、3/8、3/4),无诱发骨髓嗜多染红细胞微核作用,表明红景天苷不具有遗传毒性,也无诱变作用^[59-60]。尚未见到红景天苷抗诱变的报道。而酪醇通过其抗氧化作用抑制氧氟沙星致

单细胞鞭毛虫发生突变,具有抗诱变作用^[61]。因此,可以利用红景天苷无遗传毒性、无诱变作用的特点,开发出提高人体免疫力的健康食品。酪醇的抗诱变作用需要深入研究。

5 结语

红景天苷与酪醇的抗肿瘤作用既有相同的内容,也有相异之处,鉴于目前的研究论文不是很多,对于二者的作用范围与强度的比较还不能轻易下结论。与红景天苷的抗炎作用、免疫调节作用研究相比较,对其苷元酪醇的研究相对较少;对二者药理作用机制的研究较少,因此以后应多开展作用机制的研究。在来源植物方面,对红景天属植物中的红景天苷、酪醇的研究相对较多,而对其他属植物中的该类成分研究较少。从合理利用天然植物资源方面来看,今后应加强对越桔属、杜鹃花属、女贞属等其他植物中红景天苷、酪醇的研究与开发利用。

红景天苷及其苷元酪醇都是抗氧化剂,通过清除活性氧、调控炎症细胞因子表达和抑制炎症介质合成,产生抗炎作用和防止癌变发生。红景天苷能使癌细胞周期滞留在G₁期,减少细胞周期蛋白依赖激酶Cdc2和细胞周期蛋白B1表达,使癌细胞周期滞留在G₂期。笔者曾经提出齐墩果酸及其同分异构体熊果酸^[62-63]是女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节的主要活性成分。本文又佐证红景天苷及其苷元酪醇也是女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节的主要活性成分。女贞子中红景天苷和酪醇的含量亦很高,因此应加强来源植物女贞子的化学、药理、药效研究,以期为健康食品与新药研发提供依据。

参考文献

- [1] 邹亮,王战国,胡慧玲,等. HPLC-小粒径色谱柱法测定红景天提取物中红景天苷、酪醇和络赛维[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1334-1337.
- [2] 张明发,沈雅琴. 红景天苷的神经保护作用[J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(2): 137-141.
- [3] 张明发,沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的心血管保护作用[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2521-2525.
- [4] 张明发,沈雅琴. 女贞子的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 536-542.
- [5] 李莺,武蕾,赵辉,等. 红景天苷对脂多糖所致急性肺损伤作用的研究[J]. 心脏杂志, 2011, 23(3): 322-325.
- [6] Guan S, Xiong Y, Song B, et al. Protective effects of salidroside from *Rhodiola rosea* on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,

- 2012, 34(4): 667-672.
- [7] Li D, Fu T, Zhang W, *et al.* Salidroside attenuates inflammatory responses by suppressing nuclear factor- κ B and mitogen activated protein kinase activation in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(1): 9-15.
- [8] 李 莺, 张 静, 赵澎涛. 红景天苷对内毒素诱导的 RAW264.7 细胞损伤拮抗作用的研究 [J]. 心脏杂志, 2011, 23(6): 719-722.
- [9] Guan S, Feng H, Song B, *et al.* Salidroside attenuates LPS-induced pro-inflammatory cytokine responses and improves survival in murine endotoxemia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2194-2199.
- [10] 王宝涛, 钱齐宏, 杨子良, 等. 红景天苷抑制人成纤维细胞中波紫外线损伤作用的研究 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(4): 83-85.
- [11] Wang H, Ding Y, Zhou Y, *et al.* The *in vitro* and *in vivo* antiviral effect of salidroside from *Rhodiola rosea* L. against coxsackie virus B3 [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(2/3): 146-155.
- [12] 王海波, 丁媛媛, 刘雪英, 等. 红景天苷及其半乳糖苷类似物对柯萨奇 B3 病毒的抑制作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(18): 1514-1518.
- [13] Zhang B C, Li W M, Guo R, *et al.* salidroside decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 607508. doi: 10.1155/2012/607508. 2012-10-10.
- [14] Zhang J, Zhen Y F, Pu-Bu-Ci-Ren, *et al.* Salidroside attenuates beta amyloid-induced cognitive deficits via modulating oxidative stress and inflammatory mediators in rat hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 244: 70-81.
- [15] 袁文学, 邢春生, 刘玉顺, 等. 红景天苷元的药理研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1987, 4(2): 104-108.
- [16] Puerta R, Martinier-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. Effect of minor components of virgin olive oil on topical anti-inflammatory assays [J]. *Z Naturforsch*, 2000, 55(9/10): 814-819.
- [17] Bertelli A, Migliori M, Bertelli A A, *et al.* Effect of some white wine phenols in preventing inflammatory cytokine release [J]. *Drug Exp Clin Res*, 2002, 28(1): 11-15.
- [18] Giovannini L, Migliori M, Filippi C, *et al.* Inhibitory activity of the white wine compounds, tyrosol and caffeic acid, on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α release in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int J Tissue React*, 2002, 24(2): 53-56.
- [19] Bertelli A A, Migliori M, Panichi V, *et al.* Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 957: 295-301.
- [20] Kawaguchi K, Matsumoto T, Kumazawa Y. Effects of antioxidant polyphenols on TNF- α -related diseases [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(14): 1767-1779.
- [21] Virgili F, Sinibaldi P, Nardini M, *et al.* Superoxide radical anion production is inhibited by tyrosol and *p*-comaric acid in human neutrophils: specific effect on protein kinase activity [J]. *Res Commun Biochem Cell Mol Biol*, 1999, 3(1/2): 95-104.
- [22] Cremer J, Vaton V, Braveny I. 2,4-(Hydroxyphenyl)-ethanol, an antioxidative agent produced by *Candida* spp. impairs neutrophilic yeast killing *in vitro* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1999, 170(2): 319-325.
- [23] Moreno J J. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW264.7 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(9): 1073-1081.
- [24] Stefano D, Maiuri M C, Simeon V, *et al.* Lycopene, quercetin and tyrosol prevent macrophage activation induced by gliadin and IFN- γ [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 566(1/3): 192-199.
- [25] Rosignoli P, Fuccelli R, Fabiani R, *et al.* Effect of olive oil phenols on the production of inflammatory mediators in freshly isolated human monocytes [J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2013-03-07. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.12.011.
- [26] Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult J R. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57(4): 445-449.
- [27] 李美华, 张桂珍, 王医术. 红景天苷对体外培养的腺样囊性癌细胞的作用 [J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(3): 312-315.
- [28] 覃 华, 杜小燕, 韩 燕, 等. 红景天苷对荷瘤小鼠抗肿瘤活性和免疫功能的研究 [J]. 科学技术与工程, 2011, 11(28): 6811-6814.
- [29] 章广玲, 熊亚南, 王梅梅, 等. 红景天苷对胃癌细胞 NU-GC-3 凋亡及 TGF β 1 蛋白表达的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(5): 321-324.
- [30] 宋汉君, 吕少春, 李丽疆, 等. 红景天苷的抗肿瘤作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(20): 3991-3992.
- [31] 解方为, 欧阳学农, 蒋明德. 红景天苷对人肝癌细胞的诱导分化作用 [J]. 西南国防医药, 2005, 15(7): 613-616.
- [32] 解方为, 欧阳学农, 蒋明德. 红景天苷对人肝癌细胞 c-myc 表达的逆转作用 [J]. 西南国防医药, 2006, 16(2): 130-131.
- [33] 杨爱荣. 红景天苷对人皮肤黑色素瘤细胞 A375 侵袭的影响 [J]. 青海医学院学报, 2012, 33(1): 56-58.
- [34] Skopinska-Rozewska E, Malinowski M, Wasitynski M, *et al.* The influence of *Rhodiola quadrifida* 50%

- hydro-alcoholic extract and salidroside on tumor-induced angiogenesis in mice [J]. *Pol J Vet Sci*, 2008, 11(2): 97-104.
- [35] Sun C, Wang Z, Zheng Q, *et al*. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 355-363.
- [36] 张淑芹, 孙 非, 刘志屹, 等. 高山红景天苷抑制白血病细胞生长的实验研究 [J]. 吉林中医药, 1999, 19(4): 56.
- [37] Liu Z, Li X, Simoneau A R, *et al*. *Rhodiola rosea* extracts and salidroside decrease the growth of bladder cancer cell lines via inhibition of the mTOR pathway and induction of autophagy [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(3): 257-267.
- [38] Hu X, Lin S, Yu D, *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.
- [39] 薛丽君, 金中初. 酪醇诱导肝癌细胞 NQO1 酶基因表达增加及细胞增殖的抑制 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(8): 5-9.
- [40] 薛丽君, 金中初, 夏小俊, 等. 抗氧化剂和低氧诱导醌氧化还原酶 1 基因的表达及其机制 [J]. 卫生毒理学杂志, 2005, 19(2): 92-95.
- [41] Hashim Y Z, Rowland I R, McGlynn H, *et al*. Inhibitory effects of olive oil phenolics on human colon adenocarcinoma cells *in vitro* [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(3): 495-500.
- [42] Owen R W, Giacosa A, Hull W E, *et al*. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(10): 1235-1247.
- [43] 曹丽芝, 任华盖, 曾东向, 等. 对酪醇对 P-糖蛋白功能的影响 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(8): 1123-1125.
- [44] Fabiani R, Fuccelli R, Pieravanti F, *et al*. Production of hydrogen peroxide is responsible for the induction of apoptosis by hydroxytyrosol on HL60 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(7): 887-896.
- [45] Fabiani R, Rosignoli P, Bartolomeo A, *et al*. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil, hydroxytyrosol and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells [J]. *J Nutr*, 2008, 138(8): 1411-1416.
- [46] Babich H, Visioli F. *In vitro* cytotoxicity to human cells in culture of some olive oil [J]. *Farmaco*, 2003, 58(5): 403-407.
- [47] Guan S, He J, Guo W, *et al*. Adjuvant effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(4): 738-743.
- [48] Chou L S S, Chin L W, Chao P C, *et al*. *In vivo* Th1 and Th2 cytokine modulation effects of *Rhodiola rosea* standardized solution and its major constituent, salidroside [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(11): 1604-1611.
- [49] 孙 非, 肖勿霞, 孙 寒. 高山红景天酪醇对病毒性心肌炎小鼠免疫功能及抗氧化酶活性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16(1): 120.
- [50] Lu L, Yuan J, Zhang S. Rejuvenating activity of salidroside (SDS): dietary intake of SDS enhances the immune response of aged rats [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(3): 637-646.
- [51] 李英信, 朴 花, 李红花, 等. 高山红景天提取物对小鼠脾淋巴细胞转化反应的影响 [J]. 延边大学医学学报, 1998, 21(2): 96-98.
- [52] 蔡 漆, 石力夫, 沈 茜, 等. 对羟基苯乙醇- α -D-葡萄糖苷对小鼠天然杀伤细胞的体外影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1998, 12(3): 207-209.
- [53] 叶莎莎, 曾耀英, 尹乐乐. 红景天苷对小鼠腹腔巨噬细胞体外增殖、凋亡、吞噬、ROS 和 NO 产生的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(3): 237-241.
- [54] 张国文, 付 鹏, 王 琳, 等. 红景天苷与 DNA 的结合作用研究 [J]. 分析科学学报, 2011, 27(1): 57-60.
- [55] 张新胜, 祝彼得, 黄晓芹, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞周期和凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2005, 36(6): 820-823.
- [56] 张新胜, 王雁北, 祝彼得, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠造血祖细胞增殖的影响 [J]. 四川动物, 2008, 27(5): 926-928.
- [57] 张新胜, 祝彼得, 金沈瑞, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓基质金属蛋白酶的影响 [J]. 生物医学工程学报, 2006, 23(6): 1314-1319.
- [58] Li X, Sipple J, Pang Q, *et al*. Salidroside stimulates DNA repair enzyme PARP-1 activity in mouse HSC maintenance [J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4162-4173.
- [59] 朱玉平, 张天宝, 万旭英, 等. 红景天苷注射液遗传毒性的研究 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 279-282.
- [60] Zhu J, Wan X, Zhu Y, *et al*. Evaluation of salidroside *in vitro* and *in vivo* genotoxicity [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(2): 220-226.
- [61] Nagy M, Krizkova L, Mucaji P, *et al*. Antimutagenic activity and radical scavenging activity of water infusions and phenolics from ligustrum plants leaves [J]. *Molecules*, 2009, 14(1): 509-518.
- [62] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [63] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌和白血病作用 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(3): 177-181.