

• 综述 •

红景天苷抗痴呆药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 红景天苷具有对抗缺氧、缺血、糖尿病脑病、 β 淀粉样肽和老龄引起的动物痴呆作用, 综述其抗痴呆作用及作用机制研究进展。其抗痴呆作用机制主要包括3个方面: (1) 通过抑制缺氧诱导因子-1 α 和淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶1的表达以及 β -分泌酶活性, 阻滞 β 淀粉样肽生成; (2) 通过抗氧化作用而阻滞 β 淀粉样肽、晚期糖基化终产物、缺血、缺氧、 H_2O_2 等引起的氧化应激反应和细胞内钙超载发生, 保护神经干细胞和神经细胞免遭伤害; (3) 通过阻滞 Notch 信号转导通路, 促进 BMP 信号转导通路和磷脂酰肌醇 3-激酶依赖的 Ca^{2+} 信号转导, 诱导间充质干细胞和神经干细胞定向分化成神经元, 从而促进神经发生。

关键词: 红景天苷; 抗痴呆; β 淀粉样肽; 氧化应激; 骨髓间充质干细胞

中图分类号: R961

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)06-0675-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.020

Research advances on pharmacologic effects of salidroside against dementia

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: Salidroside has the effects against hypoxia-, ischemia-, diabetic encephalopathy-, amyloid- β -, and aging-induced dementia in animals. The mechanisms of its anti-dementia were as follows. (1) Salidroside obstructs amyloid- β production by inhibition of expression of β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 and hypoxia-inducible factor 1, and β -secretase activity. (2) Salidroside protects neural stem cells and neural cells (inclusion of hippocampal neurons) from injury by its antioxidation to obstruct amyloid- β -, advanced glycation end products-, ischemia-, hypoxia-, H_2O_2 -induced oxidative stress and intracellular calcium overload occurrence. (3) Salidroside induces neural stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to differentiate into neural cells by blocking Notch signaling pathway, and promoting BMP signaling pathway and PI3K dependent Ca^{2+} signaling pathway, and enhances neurogenesis thereby.

Key words: salidroside; anti-dementia; amyloid- β ; oxidative stress; bone marrow mesenchymal stem cells

红景天苷(salidroside)的化学名为对羟基苯乙基- D -葡萄糖苷, 于1926年从柳属 *Salix* 植物三蕊柳中分离得到, 因此最早的中文直译名为毛柳苷。后来发现红景天苷不仅存在于柳属植物, 也存在于越桔属、杜鹃属、红景天属、女贞属等众多植物中^[1]。前苏联学者在20世纪60年代证实红景天苷是适应原植物红景天的主要活性成分, 遂将 salidroside 翻译为红景天苷。由此也促进了我国对红景天苷的广泛而深入的研究。

现代药理学研究已经确认红景天苷具有调节免疫, 抗炎, 抗肿瘤, 抗骨质疏松, 保护肝脏、心血管、神经等作用^[1-6]。随着人类寿命的延长, 老年痴呆的发病率日益增高。流行病学调查表明 65~74 岁人群的老年痴呆发病率约为 3%, 75~84 岁人群的发病率上升至 19%, 而 85 岁以上人群的发病率高达 47%^[7]。如果再加上血管性痴呆和糖尿病脑病引起的痴呆, 痴呆发病率会更高。可是目前治疗痴呆的药物很不理想, 导致痴呆成为老年人群中继心

收稿日期: 2015-09-12

作者简介: 张明发(1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

脏病、肿瘤、脑血管病之后的第四大杀手。红景天苷是毒性较低的植物活性成分,又具有神经保护作用,因此近年来人们对红景天苷的研究深入到了抗痴呆药理方面。综述红景天苷的抗痴呆药理作用及其机制的研究进展,为新药研发提供依据。

1 抗痴呆

中枢神经系统对缺氧特别敏感,可引起记忆力减退、思维反应迟钝等多种认知功能障碍。杨江河等^[8]采用低压氧仓模拟高原缺氧大鼠认知功能障碍模型进行研究,发现给大鼠每天持续 8 h 低压缺氧,缺氧 28 d 后用 Morris 水迷宫方法检测,大鼠寻找平台的逃避潜伏期显著长于对照组,而撤离平台后大鼠在原平台所在象限的滞留时间显著短于对照组,呈现出低压缺氧大鼠认知功能障碍。如果在第 1 次低压缺氧当天开始每天 ip 红景天苷 1 g/kg,可显著缩短逃避潜伏期,延长模型大鼠在原平台所在象限的滞留时间。杨江河等^[9]又采用 ip 氯化锂和匹鲁卡品制作大鼠癫痫持续状态 60 min,出现明显的认知功能障碍。如果在建立癫痫模型前 1 天每天 ip 红景天苷 1 g/kg,同样能显著缩短癫痫大鼠寻找平台的逃避潜伏期,延长在原平台所在象限的滞留时间。红景天苷也能改善反复夹闭小鼠双侧颈总动脉制作的血管性痴呆的学习记忆功能,即缩短水迷宫法的逃避潜伏期,延长跳台法的潜伏期和减少小鼠跳台错误反应次数^[10]。Yan 等^[11]报道给慢性脑血流灌注不足大鼠每天 ip 红景天苷 20 mg/kg,也可改善慢性缺血引起的认知功能障碍。

糖尿病脑病主要表现为慢性进行性加重的不同程度的认知功能障碍。给链脲霉素性糖尿病大鼠 ig 红景天苷 50 mg/kg 连续 84 d,不仅能降低血糖,增加糖尿病大鼠的体质量, Morris 水迷宫法测试也发现红景天苷能改善糖尿病脑病大鼠的学习记忆功能,使模型大鼠的逃避潜伏期明显缩短,在原平台所在象限的滞留时间显著延长^[12-14]。

β 淀粉样肽具有神经毒性,在脑内的形成和沉积是老年痴呆发病的关键,也是老年痴呆的特征性病理改变。给大鼠脑的双侧海马区内注射 β 淀粉样肽₁₋₄₀,产生老年痴呆样认知功能障碍。造模后分别 ig 红景天苷 25、50、75 mg/kg, 21 d 后可剂量相关地对抗 β 淀粉样肽诱导大鼠认知功能障碍:缩短痴呆大鼠 Morris 水迷宫法的逃避潜伏期,增加在原平台所在象限的滞留时间和跨过原平台相应位置的次数^[15-17]。

2 抗痴呆机制

研究显示红景天苷通过多种作用机制抗痴呆,包括保护海马组织细胞、对抗 β 淀粉样肽的神经毒性、抗氧化应激和促进神经发生。

2.1 保护海马组织细胞

海马组织与大脑学习记忆功能密切相关,其损伤会严重影响学习记忆功能。红景天苷对中枢神经系统的多种神经元有保护作用^[1]。整体实验显示红景天苷在改善血管性痴呆小鼠、糖尿病脑病大鼠认知功能障碍时,能减轻模型动物海马组织的神经细胞层次不清、突触减少、核固缩等病理改变,使神经元损伤明显好转^[10, 13],对抗缺血引起的对大鼠海马神经元的长时程增强效应(LTP)的抑制和对半胱天冬酶-3 的激活、Bax/Bcl-2 比值的升高、细胞凋亡的增多^[11],也能对抗双侧海马内注射 β 淀粉样肽引起的大鼠海马组织细胞凋亡率升高^[15]。

Chen 等^[18]采用原代培养大鼠海马神经元实验,发现红景天苷浓度(60~240 $\mu\text{mol/L}$)相关地对抗 H_2O_2 诱导神经元损伤和凋亡,表现为减少乳酸脱氢酶释放、提高细胞存活率。认为红景天苷可能是通过抑制 H_2O_2 诱导海马神经元中的半胱天冬酶-3 样活性,降低细胞凋亡率。也能浓度相关地对抗硝普钠诱导神经元细胞存活率下降。还用谷氨酸替代 H_2O_2 进行上述实验,红景天苷浓度在 60~240 $\mu\text{mol/L}$ 时不影响原代培养大鼠海马神经元的存活率,但浓度相关地对抗谷氨酸诱导海马神经元释放乳酸脱氢酶,提高细胞存活率,降低细胞凋亡率,改善谷氨酸对神经元的形态学方面的损伤,认为红景天苷是通过抑制谷氨酸提高细胞内 Ca^{2+} 浓度和半胱天冬酶-3 样活性,对抗谷氨酸的兴奋性毒性,保护海马神经元的^[19-20]。寇天雷等^[21-22]报道红景天苷能浓度(15.6~100 $\mu\text{mol/L}$)相关地对抗缺氧引起的原代培养大鼠海马神经元的细胞损伤(神经元突起短小或消失,神经元胞体变小、固缩或肿大、变圆,胞浆伊红染色加深或不规则淡染、细胞核小而深染或肿大淡染或消失),提高缺氧神经元存活率。由于红景天苷浓度相关地对抗缺氧诱导神经细胞内 Ca^{2+} 水平升高和钙激活中性蛋白酶 calpain 1 表达增强,认为红景天苷是通过对抗缺氧引起的钙超载,抑制了 calpain 1 表达而保护神经细胞骨架结构。进一步研究又发现红景天苷通过上调 ATP 敏感性钾通道亚基内向整流性钾通道受体 6.2(Kir 6.2)和磺酰脲类受体 1(SUR1)的 mRNA 和蛋白表达,加强了

海马神经元细胞 K^+ 的外流,维持了细胞膜电位的稳定性,从而下调电压门控型钙通道和受体操纵型钙通道亚基 Cav 1.3 和 NMDAR1 的表达,减少离子通道的大量开放,抑制细胞外 Ca^{2+} 内流,减轻缺氧引起的细胞内钙超载的发生。徐小涵^[23]报道 50 $\mu\text{mol/L}$ 的红景天苷通过抑制 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 蛋白的磷酸化,阻滞 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 JNK 的信号通路,降低高糖 (葡萄糖) 引起的大鼠海马神经元的高凋亡率,提高神经元活力。

2.2 对抗 β 淀粉样肽的神经毒性

各种原因导致的 β 淀粉样肽生成和清除的代谢失衡,都可引起 β 淀粉样肽在脑组织中异常集聚,进而触发与老年痴呆病理生理、生化相关的级联反应。红景天苷可在多个环节对抗 β 淀粉样肽的神经毒性。

Li 等^[24]报道用红景天苷 200 $\mu\text{mol/L}$ 预处理人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞,显著抑制缺氧时的淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶 1 表达和促进分泌型 α 淀粉酶前体蛋白分泌;但不影响淀粉样前体蛋白、去整合素和金属蛋白酶 ADAM10 和 ADAM17 水平以及 γ -分泌酶活性,能对抗缺氧诱导 β -分泌酶活性升高和 β 淀粉样肽生成增多。认为红景天苷是通过抑制缺氧时的缺氧诱导因子-1 α 的蛋白和淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶 1 的基因表达以及 β -分泌酶活性,对抗缺氧诱导产生的淀粉样前体蛋白的异常代谢,抑制 β 淀粉样肽生成。

Zhang 等^[25]报道红景天苷 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 能削弱 β 淀粉样肽诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡和生存率降低,使核固缩细胞数和碎片数明显减少,改善细胞皱缩、细胞膜起泡、神经炎症损伤的形态学表现。进一步研究发现红景天苷通过减少前凋亡蛋白 Bax 表达,促进抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达,防止 β 淀粉样肽诱导细胞线粒体膜电位下降,从而减少活化的半胱天冬酶-3 表达,使多聚 (ADP-核糖) 聚合酶裂解减少,最终产生对抗 β 淀粉样肽诱导细胞凋亡的效应。

张振清等^[26]用 100、200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的红景天苷实验,也发现红景天苷是通过减少 Bax 表达,促进 Bcl-2 表达,抑制 β 淀粉样肽诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡,提高细胞存活率。在给海马内注射 β 淀粉样肽建立的痴呆大鼠 ig 红景天苷 50 mg/kg 的实验中,红景天苷在改善痴呆大鼠学习记忆的同时,同样能使海马组织细胞 Bax 表达下降 40%, Bcl-2 表达升

高 55%,抑制半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3 表达,显著抑制 β 淀粉样肽致模型大鼠海马组织细胞凋亡。红景天苷的苷元酪醇 (tyrosol) 可能是红景天苷分子中对抗 β 淀粉样肽神经毒性的有效部位^[27]。

2.3 抗氧化应激

β 淀粉样肽、高血糖及其非酶代谢物晚期糖基化终产物、缺血、缺氧、癫痫持续状态等都可以引起氧化应激,诱导痴呆发生。目前普遍认同氧化应激是不同原因诱发神经损伤及各种中枢神经系统功能退行性改变 (包括痴呆) 的最后共同通路。红景天苷之所以能改善各种原因所致的痴呆动物的认知功能,很可能与其抗氧化应激作用有关。

H_2O_2 属活性氧中的一种自由基,与海马神经元接触后可提高神经细胞的一氧化氮合酶 (NOS) 活性,促进活性氮中的自由基一氧化氮的生物合成,而红景天苷浓度相关地抑制 H_2O_2 增强 NOS 活性和一氧化氮生成以及半胱天冬酶-3 活性,从而对抗 H_2O_2 诱导海马神经元的细胞凋亡^[18]。整体实验显示红景天苷在改善缺血、缺氧、癫痫持续状态动物学习记忆的认知功能障碍时,显著提高痴呆动物脑内海马组织中的内源性抗氧化物质超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶和还原型谷胱甘肽水平,显著降低 NOS、一氧化氮和脂质过氧化反应产物丙二醛水平^[8, 10],也能提高糖尿病脑病大鼠海马组织中的 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性,降低丙二醛水平^[13],减轻海马组织的氧化应激性损伤。

红景天苷能对抗 β 淀粉样肽诱导氧化应激性细胞凋亡,抑制 β 淀粉样肽引起的神经细胞内活性氧和丙二醛水平升高,以及核因子- κB 、晚期糖基化终产物受体 (其配体包括 β 淀粉样肽、两性蛋白、晚期糖基化终产物等)、诱生型一氧化氮合酶表达和一氧化氮生成,对抗 β 淀粉样肽引起的神经细胞内抗氧化酶 SOD、硫还氧酶、过氧化物还氧酶-1、血红素加氧酶水平降低^[15-17, 25-26]。作用机制研究认为红景天苷抗 β 淀粉样肽致痴呆是通过以下 2 个方面实现的^[16-17]: (1) 抑制还原型辅酶 II 氧化酶家族成员亚基的表达和激活,阻止活性氧生成,进而抑制 p53 的核表达,从而抑制半胱天冬酶-9、半胱天冬酶-3 表达,即通过抑制还原型辅酶 II 氧化酶 - 活性氧 - p53 - 线粒体凋亡途径,减轻 β 淀粉样肽诱导脑组织细胞内氧化应激和凋亡发生; (2) 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) 途

径,促进核因子 E2 相关因子 2 (Nrf-2) 及血红素加氧酶表达,从而抑制 p53 的核表达,阻止 β 淀粉样肽诱导神经细胞氧化应激性凋亡及认知功能障碍发生。

2.4 促进神经发生

红景天苷通过保护神经干细胞并促进分化,促进骨髓间充质干细胞定向分化成神经细胞两个方面促进神经发生。

2.4.1 保护神经干细胞并促进分化 张维焯等^[28]给成年大鼠 ig 红景天苷 75、150、300 mg/kg 连续 7 d,采集含红景天苷的血清进行体外实验,发现红景天苷剂量相关地促进新生大鼠海马神经干细胞向神经元特异性烯醇化酶阳性细胞方向分化。红景天苷也可通过对抗缺氧损伤诱导神经干细胞 Bcl-2/Bax 蛋白比例下降,降低活化的半胱天冬酶-3 蛋白表达,抑制缺氧引起的神经干细胞凋亡,保护缺氧对神经干细胞的损伤^[29]。Sheng 等^[30]给坐骨神经压碎性损伤大鼠 ip 红景天苷 5、10 mg/kg 共 28 d,结果使压碎性坐骨神经的轴突获得再生,肌肉运动功能得到恢复。

郎云峰等^[14]给糖尿病脑病大鼠 ig 红景天苷 50 mg/kg,结果发现可改善模型大鼠的学习记忆功能,其中一个作用机制可能是红景天苷通过调节神经元的存活、分化、再生,即提高模型大鼠海马 CA1 区胆碱乙酰转移酶和脑源性神经营养因子阳性神经元数量,从而提高中枢神经系统胆碱能神经功能所致。Qu 等^[31]采用体外实验发现红景天苷是通过对抗链脲霉素提高海马的神经干细胞内活性氧水平,降低神经干细胞死亡数,并促进其增殖和分化。和梅等^[32-33]在体外实验发现红景天苷与脑源性神经营养因子联合应用,能促进神经干细胞定向分化成 γ -氨基丁酸能神经元后,给戊四氮致慢性癫痫大鼠的海马 CA3 区移植新生大鼠海马组织神经干细胞+脑源性神经营养因子+红景天苷 (0.05 μ g) 混合液,发现癫痫大鼠海马区的神经干细胞数和谷氨酸脱羧酶阳性细胞数自移植 7~28 d 都明显多于神经干细胞+脑源性神经营养因子组,海马区神经元变性、坏死、缺失数量和程度明显减轻,说明红景天苷增强脑源性神经营养因子促进神经干细胞增殖和定向分化成 γ -氨基丁酸能神经元,使癫痫大鼠海马区神经元损伤得到明显修复,并使癫痫发作次数从第 21 天起 (早于神经干细胞+脑源性神经营养因子组 7 d) 明显减少。Jin 等^[34]发现红景天苷通过促进 cAMP

反应元件结合蛋白的转录,刺激老年小鼠脑齿状回的神经发生,改善衰老小鼠的学习记忆衰退。

2.4.2 促进骨髓间充质干细胞定向分化成神经细胞 骨髓间充质干细胞是存在于骨髓间质中具有多向分化潜能、类似于胚胎干细胞的一种多能干细胞,在不同条件下能向成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞、神经细胞等分化。由于骨髓间充质干细胞具有体外分离培养容易、移植的排斥反应较弱、又易通过血脑屏障等特性,对中枢神经系统疾病具有广阔前景而颇受人们重视。

裴晶晶等 (赵红斌团队)^[35]采用体外培养的小鼠骨髓间充质干细胞实验,发现红景天苷 20 mg/L 诱导间充质干细胞神经相关基因和蛋白 [神经元特异性烯醇化酶、 β -微管蛋白 III、孤儿核受体相关因子 1 (Nurr 1)] 表达,很少诱导神经胶质纤维酸性蛋白基因表达,表明红景天苷主要促进间充质干细胞向神经元细胞分化而不是向神经胶质细胞分化。由于细胞外 Ca^{2+} 络合剂依他酸、L-型 Ca^{2+} 通道阻断剂硝苯地平、磷脂酰肌醇-3 受体阻断剂 Ly294002 均能对抗红景天苷促进神经元特异性烯醇化酶、Nurr 1 的基因和蛋白表达,其中 Ly294002 抑制神经元特异性烯醇化酶和 Nurr 1 的表达作用最强,提示红景天苷主要是通过加强磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 依赖的 Ca^{2+} 信号转导,促进干细胞向神经细胞定向分化。进一步研究认为红景天苷是通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 信号转导通路,促进定向分化^[36]。

赵红斌团队^[36-37]又采用大鼠骨髓间充质干细胞进行体外培养实验,与 5 μ g/L 维甲酸作比对,20 mg/L 红景天苷与维甲酸作用一样,诱导 24 h 的间充质干细胞增殖率最高,以后随时间延长,增殖率明显降低。诱导 24 h 后大多数细胞胞体普遍增大,可见 2 个以上不等的突起形成。诱导 6 d 后形成典型的神经样细胞:胞体变小、突起细长,不同时间的神经干细胞标志物巢蛋白、神经细胞分化相关的 β -微管蛋白 III、神经微管相关蛋白 2 以及成熟神经细胞标志物神经元特异性烯醇化酶表达的阳性率均高于对照组,这些神经细胞标志物的基因和蛋白的表达量也显著增加。这表明随着诱导时间的延长,细胞定向分化功能增强而抑制了细胞的增殖。深入研究发现红景天苷下调细胞周期蛋白 D1 和上调 p21 蛋白表达,使骨髓间充质干细胞的细胞周期滞

留在 G₀/G₁ 期, 而促进其定向分化^[38]。由于红景天苷诱导间充质干细胞不同时间后, 神经胶质纤维酸性蛋白表达的阳性率明显低于维甲酸诱导组, 说明红景天苷诱导形成的神经样细胞主要是神经元样细胞, 而维甲酸诱导后的部分细胞为神经胶质细胞, 提示红景天苷诱导间充质干细胞定向分化成神经细胞的效果优于维甲酸。并认为红景天苷可能是通过阻滞 Notch 信号转导通路和促进 BMP 信号转导通路诱导间充质干细胞向神经元定向分化^[39]。由于红景天苷还上调小鼠骨髓间充质干细胞的 β -链蛋白 (β -catenin)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRp6)、轴蛋白、Wnt3a 的 mRNA 表达, 认为红景天苷还可通过增强 Ca²⁺ 和 Wnt/ β -链蛋白信号转导通路, 促进骨髓间充质干细胞定向分化成神经干细胞^[40]。红景天苷又可通过抑制 Ca²⁺/钙调蛋白信号转导通路实现骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化^[41]。

由于红景天苷能诱导间充质干细胞表达 Nurr1^[35, 37, 40], 而 Nurr1 基因主要表达在中脑腹侧多巴胺能神经元。赵红斌团队^[42]发现红景天苷除诱导间充质干细胞上调神经元特异性烯醇化酶、 β -微管蛋白 III、微管相关蛋白-2 表达并呈现神经细胞形态外, 也促进脑源性神经营养因子、神经营养素-3、神经生长因子的基因和蛋白表达, 并显著上调多巴胺能神经细胞标志物酪氨酸羟化酶、多巴脱羧酶的表达, 使神经细胞内随着培养天数的增加多巴胺量稳定增加。红景天苷促进间充质干细胞表达脑源性神经营养因子和神经生长因子, 而这些因子能促进脑基底前胆碱能神经元存活、分化、乙酰胆碱释放和调节突触可塑性, 从而改善学习记忆, 恢复受损的认知功能。实验证实红景天苷 20 mg/L 与小鼠骨髓间充质干细胞在体外培养 1、3、6、9 d, 表达乙酰胆碱的细胞阳性率分别为 45.45% $\pm$ 5.44%、70.00% $\pm$ 4.56%、72.73% $\pm$ 3.78%、66.67% $\pm$ 4.32%, 明显高于间充质干细胞对照组 (19.65% $\pm$ 2.92%)^[43], 提示有望通过静脉输注骨髓间充质干细胞+红景天苷或口服红景天苷+静脉输注骨髓间充质干细胞的方法治疗老年痴呆。

3 结语

红景天苷具有抗缺氧、缺血、糖尿病脑病、 β 淀粉样肽和老龄引起的动物痴呆作用。目前的研究显示其抗痴呆作用机制主要包括以下 3 个方面: (1) 通过抑制缺氧诱导因子-1 α 和淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶 1 的表达以及 β -分泌酶活性, 阻滞 β 淀粉样

肽生成。(2) 通过其抗氧化作用, 阻滞 β 淀粉样肽、晚期糖基化终产物、缺血、缺氧、H₂O₂ 等引起的氧化应激性反应和细胞内钙超载发生, 保护神经干细胞和神经细胞 (包括海马神经元) 免遭伤害。(3) 通过阻滞 Notch 信号转导通路, 促进 BMP 信号转导通路和磷脂酰肌醇 3-激酶依赖的 Ca²⁺ 信号转导, 诱导间充质干细胞和神经干细胞定向分化成神经元, 从而促进神经发生。

痴呆病的治疗成本高, 而护理成本更高, 而痴呆发病率的逐年增高给社会带来了沉重负担。因此, 开发优良的抗痴呆新药成为当今医药领域的热门课题。通过对红景天苷的抗痴呆药理作用研究进展的梳理, 显示其具有良好的抗痴呆作用, 且通过多种机制起作用, 不容易出现抗药性, 有望成为抗痴呆药物。而且红景天苷来自于天然植物, 在女贞子中的含量高 (与红景天相当), 从女贞子中提取红景天苷的成本远低于红景天。我国女贞子植物资源极为丰富, 全国年产量达数百万吨, 且大部分未被利用。如果从实际和实用角度考虑, 笔者建议首先开发含红景天苷和齐墩果酸、熊果酸的女贞子粗提物制剂, 不妨先进行有关基础与临床疗效研究, 争取尽快推上临床。因为痴呆患者中有很很大一部分是因为高血糖、高血脂等代谢疾病引起的血管性痴呆和糖尿病脑病引起的痴呆, 开发女贞子粗提物制剂一方面可以进一步降低生产成本, 另一方面可能提高抗痴呆综合治疗效果。因为齐墩果酸和熊果酸也具有神经保护和抗痴呆作用^[44], 它们的调血脂^[45]、抗动脉粥样硬化^[46]、抗糖尿病^[47]、抗骨质疏松^[3]作用对伴有相应基础疾病的老年痴呆患者十分有益, 能收到只服一种药同时治疗多种疾病的效果, 从而提高患者的顺应性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 228-234.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 280-284.
- [5] 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.

- [6] 郑明显, 金哲悟, 朴红梅, 等. 红景天苷通过 NF- κ B/TGF- β 1 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2511-2516.
- [7] 梁妍琦, 黄霄天, 唐希灿. 治疗阿尔茨海默病药物 [M]// 刘耕陶. 当代药理学. 第2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 615-634.
- [8] 杨江河, 李 华, 修彬华, 等. 红景天苷对高原缺氧大鼠认知功能障碍的治疗作用及其可能机制 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(11): 2026-2029.
- [9] 杨江河, 魏 敏, 张 蓉, 等. 红景天苷对癫痫大鼠认知功能障碍的治疗作用及其可能机制 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2868-2871.
- [10] 王 莹, 刘玉刚, 陈占法. 红景天苷对血管性痴呆小鼠学习记忆行为的影响 [J]. 河北医药, 2013, 35(16): 2416-2418.
- [11] Yan Z Q, Chen J, Xing G X, *et al.* Salidroside prevents cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(3): 402-411.
- [12] 赵 珩, 蔺 勇, 程永杰, 等. 红景天苷对糖尿病脑病模型大鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(11): 1722-1724.
- [13] 蔺 勇, 赵 珩, 张 扬, 等. 红景天苷对糖尿病脑病模型大鼠的神经保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(7): 788-790.
- [14] 郎云峰, 孟 可, 赵 珩. 红景天苷对糖尿病模型大鼠海马 CA1 区 ChAT 和 BDNF 阳性神经元的影响 [J]. 吉林医学, 2014, 12(19): 4133-4135.
- [15] 张 佳, 宋立刚, 孔卫娜, 等. 红景天苷对 $A\beta_{1-40}$ 所致阿尔茨海默病模型大鼠认知功能改善作用及机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2122-2126.
- [16] Zhang J, Zhen Y F, Song J G, *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.
- [17] 张振清. 红景天苷对 $A\beta_{1-40}$ 所致 AD 实验模型的干预作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [18] Chen X, Zhang Q, Cheng Q, *et al.* Protective effect of salidroside against H_2O_2 -induced cell apoptosis in primary culture of rat hippocampal neurons [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 332(1/2): 85-93.
- [19] 陈 霞, 周松林, 顾晓松, 等. 红景天苷对谷氨酸损伤海马神经元的保护作用 [J]. 解剖学报, 2008, 39(3): 355-359.
- [20] Chen X, Liu J, Gu X, *et al.* Salidroside attenuates glutamate-induced apoptosis cell death in primary cultured hippocampal neurons of rats [J]. *Brain Res*, 2008, 1238: 189-198.
- [21] 寇天雷, 张永亮. 红景天苷对大鼠体外培养海马神经元物理缺氧损伤钙离子含量、钙激活中性蛋白酶及钙通道蛋白表达的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(4): 260-264.
- [22] 寇天雷, 张永亮. 红景天苷对体外培养大鼠海马神经元化学缺氧损伤 ATP 敏感性钾通道亚基表达的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(5): 344-348.
- [23] 徐小涵. 红景天苷、葛根素对高糖培养 SD 大鼠海马神经元凋亡的影响及其机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [24] Li Q Y, Wang H M, Wang Z Q, *et al.* Salidroside attenuates hypoxia-induced abnormal processing of amyloid precursor protein by decreasing BACE1 expression in SH-SY5Y cells [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 481(3): 154-158.
- [25] Zhang L, Yu H, Zhao X, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57: 547-555.
- [26] 张振清, 张翠红, 顾 平, 等. 红景天苷对 β 淀粉样蛋白诱导 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3571-3575.
- [27] St-Laurent-Thibault C, Arseneault M, Longpre F, *et al.* Tyrosol and hydroxytyrosol, two main components of olive oil, protect N2a cells against amyloid- β -induced toxicity. Involvement of the NF- κ B signaling [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(5): 543-551.
- [28] 张维烨, 李艳君, 钟震亚, 等. 红景天苷对神经干细胞作用的研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(6): 3-4.
- [29] 祁存芳, 张军峰, 陈新林, 等. 红景天苷通过抑制凋亡相关蛋白的表达保护缺氧对培养神经干细胞的损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(7): 962-966.
- [30] Sheng Q S, Wang Z J, Zhang J, *et al.* Salidroside promotes peripheral nerve regeneration following crush injury to the sciatic nerve in rats [J]. *Neuroreport*, 2013, 24(5): 217-223.
- [31] Qu Z Q, Zhou Y, Zeng Y S, *et al.* Protective effects of a *Rhodiola crenulata* extract and salidroside on hippocampal neurogenesis against streptozotocin-induced neural injury in the rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29641.
- [32] 和 梅, 张 瑶, 李 莹, 等. BDNF 和红景天苷对体外神经干细胞向 GABA 能神经元分化的研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(4): 80-82.
- [33] 和 梅, 刘美玲, 王昆祥, 等. 红景天苷和脑源性神经营养因子与神经干细胞共移植对致病鼠神经干细胞定向分化的研究 [J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(2): 181-187.
- [34] Jin H, Pei L, Shu X, *et al.* Therapeutic intervention of

- learning and memory decays by salidroside stimulation of neurogenesis in aging [J/OL]. *Mol Neurobiol*, 2014-09-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term>.
- [35] 裴晶晶, 吴润, 赵红斌, 等. Ca^{2+} 信号介导红景天苷促进小鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞的定向分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(10): 1808-1812.
- [36] 陈亚男. 红景天苷通过 ERK1/2 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导小鼠骨髓间充质干细胞向神经元样细胞定向分化的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [37] 张全伟, 赵兴绪, 赵红斌, 等. 红景天苷体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(14): 2496-2504.
- [38] 潘茜, 陈亚男, 李根, 等. 红景天苷通过 p21 和 cyclin 对 MSCs 细胞周期的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(24): 2087-2091.
- [39] Zhao H B, Qi S N, Dong J Z, *et al*. Salidroside induces neuronal differentiation of mouse mesenchymal stem cells through Notch and BMP signaling pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 60-67.
- [40] 郭超, 刘润, 赵红斌, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路介导红景天苷诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 349-353.
- [41] 赵玲, 赵红斌, 潘茜, 等. 红景天苷诱导骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化中的 Ca^{2+} /CaM 信号通路 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(37): 6019-6023.
- [42] Zhao H B, Ma H, Ha X Q, *et al*. Salidroside induces rat mesenchymal stem cells to differentiate into dopaminergic neurons [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(4): 462-471.
- [43] 张明, 赵红斌, 荔志云, 等. 红景天苷对大鼠 BMSCs 向胆碱能神经细胞分化的影响 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(2): 158-165.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 570-576.
- [45] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [46] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海医药, 2014, 35(23): 73-80.
- [47] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗糖尿病药理 [J]. 上海医药, 2010, 31(8): 347-350.