

红景天苷心脏保护药理作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 红景天苷通过促进心肌细胞肌浆网释放 Ca^{2+} , 增强心肌收缩力, 又可上调肌浆网钙泵的表达和下调钙调神经磷酸酶的表达, 促进 Ca^{2+} 返回肌浆网, 阻滞钙超载引起的心肌损伤, 有利于改善心功能。红景天苷通过抗氧化和抗炎作用, 抑制心脏脂质过氧化反应, 提高心脏组织的抗氧化酶活性, 抑制炎症细胞因子表达和线粒体通透性转换孔开放, 阻滞心肌细胞凋亡; 也可通过上调缺氧诱导因子和血管内皮生长因子表达, 促进缺血心肌血管形成, 改善心肌缺血; 还通过上调 PGC-1 α -NRF-1/NRF-2 表达的通路, 改善心肌线粒体呼吸功能, 最终产生心脏保护作用。基于上述作用机制, 红景天苷可对抗缺氧、缺血、缺血再灌注、力竭运动、化学品、生物毒素等引起的心脏损伤。

关键词: 红景天苷; 心脏保护; 心肌缺血; 力竭运动

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 01 - 0125 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.025

Progress on pharmacological research of cardioprotection by salidroside

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: By increasing the release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum in cardiomyocytes, salidroside elevates myocardial contraction, and by up-regulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase expression, and down-regulation of calcineurin expression to promote Ca^{2+} return to sarcoplasmic reticulum, salidroside obstructs Ca^{2+} overload-induced myocardial injury, and improves heart function. Salidroside inhibits lipid peroxidation, and increases activities of enzymatic antioxidants in heart tissue, and inhibits expression of inflammatory cytokines, and mitochondrial permeability transition pore opening, thus blocks myocardial apoptosis, by anti-oxidation and anti-inflammation; salidroside improves myocardial ischemia by up-regulation of hypoxia-inducible factor and vascular endothelial growth factor expression to promote angiogenesis in ischemic myocardium; salidroside improves respiratory function of mitochondria in myocardium by stimulating PGC-1 α -NRF-1/NRF-2 signaling pathway to produce finally cardioprotective effect. These effects of salidroside are thought that are major mechanism of antagonizing cardiac injury induced by hypoxia, ischemia, ischemic-reperfusion, exhaustive exercise, chemicals, and biologic toxin.

Key words: salidroside; cardioprotection; myocardial ischemia; exhaustive exercise

红景天苷 (salidroside) 的化学名为对羟基苯乙基- β -D-葡萄糖苷, 其苷元为对羟基苯乙醇, 即酪醇 (tyrosol)。红景天苷及酪醇不仅存在于红景天属植物, 也见于其他科属植物, 如越桔属、杜鹃花属、女贞属等。红景天苷具有广泛的生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、免疫调节^[1], 抗骨质疏松^[2], 抗痴呆^[3], 促进骨、骨骼肌生长、抗氧化、增体质^[4]以及保护肝脏^[5-6]、神经^[7]、肺和呼吸道等作用^[8-9]。综述红景天苷的心脏保护作用, 为全方位开发红景天苷在医学领域中的应用提供依据。

1 对正常心脏的影响

Alameddine 等^[10]报道给大鼠连续 5 周 ig 红景天苷 40 mg/kg 并不影响正常大鼠和 GK II 型糖尿病大鼠的血压和心率。给大鼠连续 2 周 ip 红景天苷 24 mg/kg, 光镜和电镜检查都未见心肌组织结构改变, 不影响血清肌酸激酶 (CK)、心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 也不影响心肌组织超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛水平, 不引起左心室舒张压 (LVDP)、左室等容收缩期/舒张期压力上升或下降最大速率 ($\pm \text{LVdp/dt}_{\text{max}}$)

收稿日期: 2016-10-10

作者简介: 张明发, 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

和心率,即不影响心功能^[11]。但给大鼠 ip 红景天苷 15 mg/kg 连续 30 d,能明显下调青年大鼠心房利钠肽的基因表达、上调老年大鼠心房利钠肽的基因表达,显示了延缓心房利钠肽内分泌功能老化作用^[12]。

杜保生等^[13]报道给麻醉的开胸犬 1 次 iv 红景天苷 2、4、8 mg/kg,可显著增加冠脉血流量、心输出量、+LVdp/dt_{max}、同时降低左室舒张末期压(LVEDP)、冠脉阻力和体循环总外周阻力,但不影响心率、平均动脉压和左心室压,显示红景天苷能降低心脏的前后负荷,增加心肌收缩力,增强心肌的收缩舒张速度,提高心功能作用。庞勇军等^[14]采用新生大鼠心肌细胞进行体外实验,发现红景天苷 15、30、60 mg/L 可质量浓度相关地提高心肌细胞内游离 Ca²⁺浓度,而维拉帕米虽然能阻断细胞膜外钙内流,但不能阻止红景天苷升高细胞内游离 Ca²⁺浓度的作用,因此认为红景天苷是通过促进心肌细胞肌浆网钙库释放钙离子,提高游离 Ca²⁺浓度,产生增强心肌收缩力作用。质量浓度 90 mg/L 的红景天苷上调离体大鼠心肌细胞肌浆网钙泵的基因和蛋白表达,下调钙调神经磷酸酶的基因和蛋白表达,可降低细胞内游离 Ca²⁺浓度,减轻钙超载,有利于改善心功能^[15]。离体实验还发现红景天苷在 100 μmol/L 显著下移左室心肌细胞膜钠通道电流的电流-电压关系曲线,增加钠通道电流的幅值,提示红景天苷能增加钠通道失活电位,抑制电流失活^[16]。

2 对缺血心脏的保护作用

Lai 等^[17]每天 8 h 每隔 1 min 给小鼠交替处在缺氧(7%O₂)和 20%O₂的环境中,进行 8 周的慢性间断性缺氧实验,在缺氧的后 4 周每天缺氧实验前预先 ig 红景天苷 10、30 mg/kg,都可减少缺氧小鼠心脏的凋亡细胞数,并降低 Fas 配体、Fas 死亡受体、Fas 相关死亡域蛋白、活化的半胱天冬酶-8、-3 的蛋白水平,提高线粒体通路中的抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bid 水平,降低 Bax、tBid、活化的半胱天冬酶-9、-3 的蛋白水平,提示红景天苷可对抗慢性间断性缺氧引起的 Fas 依赖性和线粒体依赖性心肌细胞凋亡,保护小鼠心脏。ip 红景天苷也能显著延长常压缺氧小鼠的存活时间。连续 1 周 ig 红景天苷也能降低高压缺氧时的小鼠死亡率^[18]。黄晓颖等^[19]报道连续 4 周将大鼠每天 8 h 放入常压缺氧舱内制成常压肺心病模型,如在每次入舱前 0.5 h ip 红景天苷 2、8、32 mg/kg 可降低右心质量指数、肺动脉高压和平均动脉压,减轻肺血管结构重建。对于慢

性缺氧制作的肺动脉高压小鼠模型,ig 红景天苷 16、32、64 mg/kg 也能对抗缺氧引起的左心室肥大和肺动脉重建^[20]。

离体实验也证实红景天苷对体外培养的缺氧诱导的心肌细胞损伤有保护作用。红景天苷质量浓度在 30~120 μmol/L 时可剂量相关地对抗缺氧诱导乳鼠心肌细胞凋亡、坏死和细胞存活率下降^[21-23]。作用机制研究发现红景天苷保护心肌细胞的作用可能与刺激磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)信号通路,促进缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)以及上调血管内皮生长因子水平有关^[21-22,24];还可能与提高心肌细胞内 SOD 活性,降低活性氧和丙二醛水平,减轻自由基损伤,提高肌浆网钙泵活性,阻滞钙超载,上调 Bcl/Bax 比值和抑制线粒体通透性转换孔开放从而抑制细胞色素 C 和辅酶 I 释放,保护线粒体膜电位有关^[23,25]。谭春燕^[26]报道红景天苷浓度(10、50、100 mg/L)和时间相关地增强高原低压缺氧的心肌 H9c2 细胞活力,并认为与其降低细胞内丙二醛含量和 LDH 释放,使半胱天冬酶-3 蛋白表达减少,线粒体膜电位升高有关。

3 对缺血心脏的保护作用

马莹等^[27]报道给冠状动脉结扎所致急性心肌缺血犬静脉滴注红景天苷 2、4、8 mg/kg 有心肌保护作用,可显著减轻心外膜电图所标测的心肌缺血程度,减少硝基四氮唑蓝染色所显示的梗死区和血浆过氧化脂质产物丙二醛含量,增强血浆 SOD 活性。也能提高急性心肌缺血犬血清 Zn²⁺、Ca²⁺含量,降低血清 Cu²⁺含量,减轻心肌细胞损伤,病理形态学可见心肌间质水肿减轻、水肿灶缩小和较少的心肌纤维胞质嗜伊红浓染^[28]。

在结扎大鼠冠状动脉前降支手术前后 7 d,分别连续 14 d 喂饲红景天苷溶液,可提高心肌梗死区和非心肌梗死区的冯维尔布兰德因子(第Ⅷ因子)、缺氧诱导因子(HIF)-1α、HIF-1β 和血管内皮生长因子蛋白和 mRNA 表达,促进急性心肌梗死大鼠心肌血管生成^[29]。红景天苷还可通过促进 Akt 磷酸化和抑制半胱天冬酶-3 活性,阻滞急性心肌缺血大鼠心肌细胞凋亡^[30]。贺振燕等^[31]给结扎大鼠冠状动脉前降支制造的慢性缺血性心衰模型大鼠,连续 8 周 ig 红景天苷 10、20、40 mg/kg,3 个剂量组都能显著上调模型大鼠心肌细胞 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白表达,但由于 10 mg/kg 组对 Bcl-2 和 Bax 的表达作用比较弱,未降低模型大鼠心肌细胞凋亡指

数,而 20、40 mg/kg 剂量组能显著降低心肌细胞凋亡指数。

采用缺氧缺糖模拟缺血诱导体外心肌细胞死亡实验,发现红景天苷及酪醇可显著上调心肌细胞 HIF-1 α 的基因表达,减少活性氧生成,降低 LDH 和丙二醛含量,维护线粒体跨膜电位,上调 Bcl/Bax 比值,对抗缺氧缺糖诱导心肌细胞凋亡,提高细胞活力^[30, 32]。而 Samuel 等^[33]给结扎冠状动脉左前降支的慢性心肌梗死大鼠 ip 酪醇 5 mg/kg 连续 30 d,可以缩小心肌梗死面积,减少心肌细胞凋亡数,超声心动图检查显示心肌功能参数(如左室收缩期内径、射血分数等)得到改善。进一步研究发现酪醇对缺血心脏的保护作用,可能与提高内皮一氧化氮合酶、FoxO3a 和 Akt 的磷酸化以及促进长寿蛋白 SIRT1、抗衰老酶 PBEF 及抗衰老转录因子 FoxO1 的表达有关^[33-34]。

4 对缺血再灌注心脏的保护作用

刘馨骏等^[35]在给大鼠行结扎冠状动脉左前降支手术前 3 d 每天 ip 红景天苷 12 mg/kg 或在再灌注即刻 ip 红景天苷 12 mg/kg,都能预防和治疗大鼠心肌缺血再灌注损伤,而 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 能对抗红景天苷对心肌缺血再灌注损伤的保护作用,也能对抗红景天苷促进缺血再灌注心肌 Akt 和糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 的蛋白表达和磷酸化。Xu 等^[36]也报道红景天苷减少结扎兔冠状动脉左前降支的缺血再灌注引起的心肌细胞凋亡和心肌细胞内 Bax 和半胱天冬酶-3 的表达,增加 Bcl-2 和磷酸化 Akt 的蛋白表达。LY294002 也能对抗红景天苷的上述作用。提示红景天苷是通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路,保护心肌免遭缺血再灌注损伤。红景天苷还能降低心肌缺血再灌注大鼠血清中 CK、LDH、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL)-1 β 、IL-6 和丙二醛水平,提高血清 SOD 活性并改善心电图,降低心肌梗死面积,减轻心室肌组织炎性细胞因子浸润和局灶性坏死程度,提高士 LVdp/dt_{max} 和左室收缩压 (LVSP) 等心功能指标^[37-39]。

王文杰等^[40]用 iv 垂体后叶素制作缺血再灌注急性心肌损伤模型进行实验研究,发现造模前 iv 红景天苷 20 mg/kg 连续 7 d,可增强模型大鼠血清中血管内皮生长因子受体胎肝激酶-1 (FLK-1)、HIF-1 α 基因和蛋白表达、过氧化氢酶和 SOD 活性,增强心肌血管内皮生长因子的基因和蛋白表达,降低心肌组织丙二醛含量,认为红景天苷是通过增强

组织的抗氧化酶活性,抑制心肌的脂质过氧化反应,减轻血管内皮炎症反应性损伤,促使受损心肌血管内皮新生,产生心脏保护作用。邓节喜等^[15]采用夹闭大鼠气管致心脏停搏 3 min 后开始复苏(胸外按压心脏,iv 肾上腺素,呼吸机给氧)到自主循环恢复的试验方法,观察红景天苷在夹闭气管前、复苏开始时、自主循环恢复即刻 iv 红景天苷 30 mg/kg,对缺血再灌注大鼠心肺复苏后心脏功能的保护作用,发现 3 个不同时间点给药都能改善自主循环恢复 2 h 的左心室功能,缩短模型大鼠升高的左室收缩末内径 (LVESD),提高低下的左室射血分数 (LVEF) 和短轴缩短率 (FS),其中在造模手术前给予红景天苷组改善左心室功能的作用明显强于后 2 个时间点的给药组。

给缺血再灌注大鼠离体心脏灌注红景天苷 1.6、2、2.5 mg/L 明显提高缺血再灌注后大鼠离体心脏主动脉流量、冠脉流量和心肌收缩力,使士 LVdp/dt_{max} 和左室舒张压 (LVDP) 升高、左室舒张末期压 (LVEDP) 下降、心肌 SOD 和一氧化氮合酶活性提高、丙二醛含量和 CK 活性及心肌梗死面积降低^[41-43]。由于 β 受体阻滞剂普萘洛尔能对抗红景天苷的这些强心效应,雷尚芳等^[43]认为红景天苷是通过激动 β 受体增强心肌收缩力,提高心输出量和冠脉流量,而改善急性缺血心脏功能的。

叶于聪等^[44]报道预先将红景天苷 (10、30 mg/L) 与原代大鼠心肌细胞一起培养,可以对抗缺血再灌注(用缺氧缺糖/复氧复糖模拟)心肌细胞搏动频率下降和 LDH 释放,电镜观察到红景天苷能阻滞心肌细胞在缺血再灌注后出现细胞簇团块解体成单个细胞、细胞呈圆形、伪足变细或消失。谭洪玲等^[45]报道红景天苷是通过抑制磷酸化细胞外信号调节激酶 (ERK) 蛋白表达,抑制心肌细胞 LDH 和 CK 渗漏,增强缺血再灌注损伤的心肌细胞活力。Wu 等^[46]报道在心肌细胞缺血再灌注前 24 h 加入 80 μ mol/L 的红景天苷,可使缺血再灌注心肌细胞存活率从 64.7% 显著升高至 85.8%、LDH 释放从 38.5% 降至 21.2%、细胞凋亡率从 27.2% 降至 12.2%,心肌细胞葡萄糖摄取和蛋白氧位连接的 N-乙酰氨基葡萄糖的修饰水平分别提高 1.7 和 1.6 倍,并降低细胞内钙离子浓度。蛋白氧位连接 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶抑制剂四氧嘧啶,能削弱红景天苷提高这种修饰作用,使心肌细胞存活率下降。提示红景天苷可通过促进葡萄糖摄取和提高蛋白氧位连接 N-乙酰

氨基葡萄糖的修饰作用,参与对抗缺血再灌注引起的心肌细胞损伤^[16]。

刘馨骏^[47]采用大鼠胚胎心脏组织来源的心肌 H9c2 细胞株研究红景天苷对缺血再灌注心脏的保护作用。在换缺氧培养液的同时加入 200 mg/L 红景天苷显著提高缺血再灌注下调的细胞增殖,抑制细胞释放 LDH,降低升高的活性氧含量,促进 p-Akt 和 p-GSK-3 β 蛋白表达,LY294002 能对抗红景天苷的上述作用,与其在整体实验的结果^[35]相一致,是通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,产生心肌保护作用。Zheng 等^[48]报道红景天苷能激活缺血再灌注心肌 H9c2 细胞中的 Akt,促进核因子-E2-相关因子-2 (Nrf2) 的调节基因(血红素氧化酶-1 和醌氧化还原酶-1) 转录,认为红景天苷是通过激活 Akt/Nrf2 信号转导,阻滞受损 H9c2 细胞的活性氧产生、p53 的线粒体易位、亲胞质因子 D(cyclophilin D) 缔合和线粒体膜电位下降,红景天苷还能降低 H9c2 细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH) 氧化酶-2、-4,核因子- κ B (NF- κ B) p65、磷酸化 NF- κ Bp65 及 AP-1 的蛋白水平^[49],对抗缺血再灌注引起的心肌细胞死亡。Sun 等^[50]认为红景天苷及其苷元酪醇是通过抑制 JNK 信号转导通路阻滞缺血再灌注引起 H9c2 细胞凋亡(浓度相关地抑制核凝缩、半胱天冬酶-3 活性和细胞色素 C 释放),而且红景天苷和酪醇联用的抗细胞凋亡作用显著高于它们单独应用。

王小雄等^[51]报道红景天苷浓度(1~10 μ mol/L) 相关地促进缺血再灌注损伤大鼠离体心脏微血管内皮细胞增殖,降低细胞凋亡率,LY294002 能对抗红景天苷上调 Akt 磷酸化、抗凋亡蛋白生存素和 Bcl-2 表达,下调内皮细胞凋亡指数,认为红景天苷是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,上调生存素和 Bcl-2 表达,产生心肌微血管内皮细胞保护作用的。

5 对力竭损伤心脏的保护作用

力竭是指超出机体忍受能力的强度和持久运动造成多器官功能障碍的病理状态,其中包括增加心肌细胞的氧耗量造成活性氧与抗氧化物质之间的失平衡,诱导的氧化应激使活性氧生成增多并损伤心脏组织的结构、代谢和功能。力竭运动还能破坏心房利钠肽与内皮素之间相互拮抗的平衡,引起冠状动脉持续收缩,使供血不能满足心肌细胞对血和氧的需求,造成心肌持续缺血缺氧同时与不断增多的损伤因子合起来损伤心脏^[11]。

马莉等^[52]报道预先 ig 红景天苷 180 mg/kg 连续 15 d,可以减轻力竭游泳运动对小鼠心肌和骨骼肌的超微结构的氧化性损伤,对抗血浆 LDH、CK、CK-MB 活性升高。Wang 等^[11]给大鼠连续 2 周 ip 红景天苷 24 mg/kg,然后进行一次性力竭游泳运动,能明显减轻力竭游泳大鼠心肌损伤:光镜和电镜可见红景天苷明显减轻力竭心肌纤维排列不规则、心肌核周基质水肿、核周隙变宽、线粒体部分嵴和膜融合、模糊不清或缺失,无肌纤维坏死出现;对抗力竭引起 LVDP 和心肌 SOD 活性下降、丙二醛水平升高、血清 CK、CK-MB 和 LDH 升高以及心肌 p-p38/p38 丝裂原活化蛋白激酶比值升高,并进一步提高力竭大鼠心肌升高的 p-ERK/ERK 比值。该研究团队的张龙飞等^[53-57]将 ip 改为连续 2 周 ig 红景天苷 100、300 mg/kg,重复上述实验,ig 给药同样能改善力竭大鼠心肌细微和超细微结构,降低血清升高的 LDH、CK、CK-MB、肌钙蛋白、肌红蛋白水平。对线粒体和心功能的测定发现 ig 红景天苷能提高力竭大鼠心肌线粒体复合物 I (以苹果酸/谷氨酸为底物)、II (以琥珀酸为底物)、IV (以三甲基戊二醇和抗坏血酸为底物) 呼吸速率,改善心肌线粒体的呼吸功能,延长大鼠游泳时间。300 mg/kg 剂量组的上述作用均优于 100 mg/kg 剂量组。进一步研究发现红景天苷上调力竭大鼠心肌过氧化物酶体增殖子激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α),核呼吸因子(NRF)-1、-2 基因表达以及 PGC-1 α 和 NRF-2 的蛋白表达,从而诱导线粒体生物发生。以上实验提示红景天苷可能是通过上调 PGC-1 α -NRF-1/NRF-2 表达的通路,改善力竭心肌线粒体的呼吸功能,产生心脏保护作用,还可通过下调力竭大鼠心肌磷酸化 p38 表达,促进磷酸化 ERK 表达,提高 SOD 活性、降低丙二醛水平的 MAPKs 信号转导和抗氧化应激产生心脏保护作用。

6 对化学品或生物毒素损伤心脏的保护作用

给大鼠预先 iv 红景天苷 6、12、24 mg/kg 或预先连续 2 周 ig 20、40 mg/kg,都能对抗 sc 异丙肾上腺素引起大鼠心电图 ST、T 波和 J 点升高,减少心肌梗死面积,降低血清 CK、CK-MB、LDH、MDA、TNF- α 、IL-6 水平^[49, 58-59]。红景天苷也能延长异丙肾上腺素或亚硝酸钠中毒小鼠的存活时间^[18]。Zhang 等^[60]给 30 例乳腺癌患者每次应用表柔比星 100 mg/m² 前 7 d,每天口服红景天苷 600 mg,从表柔比星应用总量达到 300 mg/m² 开始,红景天苷能

提高被表柔比星下降的超声心动图显示的应变率峰值。与对照组比较,表柔比星总量在 300 mg/m^2 时,红景天苷组的应变率为 $(1.67 \pm 0.43) / \text{s}$,恢复到正常,明显高于对照组的 $(1.32 \pm 0.53) / \text{s}$ 。总量在 400 mg/m^2 时为 $(1.68 \pm 0.29) / \text{s}$,也明显高于对照组的 $(1.40 \pm 0.23) / \text{s}$,且红景天苷组患者的血浆活性氧浓度能维持在治疗前水平,而对照组活性氧浓度显著升高,表明红景天苷能保护乳腺癌患者对抗表柔比星引起早期左心室区收缩期功能异常的心脏毒性作用。Wang 等^[61]采用整体小鼠实验和离体 H9c2 细胞进行实验,发现红景天苷是通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-1 表达,促进内源性抗氧化酶 SOD、过氧化氢酶的表达和活性的抗氧化应激作用,通过上调 Bcl-2 和下调 Bax,抑制下游的 Bcl-2/Bax、半胱天冬酶-3 活性,活化 Bcl-2 介导的生存信号转导通路,对抗抗癌药阿霉素引起的小鼠心功能异常、体质量丢失和死亡率升高、心肌组织细胞的 LDH 泄漏和细胞凋亡增加、存活率下降。

用离体培养的心肌 H9c2 细胞实验, $1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ 红景天苷浓度相关地对抗 H_2O_2 对心肌细胞的氧化应激损伤:提高 H9c2 细胞活力、存活率和 SOD 活性,降低 LDH、CK、活性氧和丙二醛含量、致死性肌纤维膜破裂、细胞坏死和凋亡。经作用机制研究后发现红景天苷通过激活 PI3K/Akt 通路,上调抗氧化酶 SOD 和过氧化氢酶的表达和活性,也可通过 PI3K/Akt 通路促进其下游因子 GSK-3 β 磷酸化,抑制线粒体通透性转换孔的开放,对抗 H_2O_2 对 H9c2 细胞的氧化应激损伤^[62-64]。用原代培养乳鼠心肌细胞实验,同样观察到红景天苷对抗 H_2O_2 诱导心肌细胞释放 LDH,产生丙二醛和抑制 Na^+, K^+ -ATP 酶活性,改善心肌细胞的超微结构^[65]。

朱凌鹏等^[66]报道给小鼠预先 ig 红景天苷 40、80 mg/kg 连续 7 d,可对抗 ip 脂多糖(即内毒素)诱导小鼠心肌发生病理学改变,认为红景天苷是通过抑制把关受体-4、MyD88 和 NF- κ Bp65 的蛋白表达,降低 TNF- α 和 IL-6 含量等,防止脂多糖诱导的小鼠心肌炎性损伤发生。

王海波等^[67-68]采用小鼠体内实验发现红景天苷可通过调控 γ -干扰素、IL-10、IL-2 和 TNF- α 的 mRNA 表达,显著减轻柯萨奇 B₃ 病毒性心肌炎,体外实验又发现红景天苷显著抑制柯萨奇 B₃ 病毒感染原代培养乳鼠心肌细胞。酪醇是红景天苷心脏

保护作用的活性分子。酪醇显著提高柯萨奇病毒性心肌炎小鼠心脏中的 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低血清 LDH 活性和过氧化脂质含量,也提高病毒性心肌炎小鼠脾脏淋巴细胞增殖刺激指数、天然杀伤细胞活性和 γ -干扰素含量,提示酪醇可能是通过促进免疫和抗氧化作用对抗柯萨奇 B₃ 病毒对心肌的损伤^[69]。

7 结语

红景天苷通过促进心肌细胞肌浆网释放钙离子,增强心肌收缩力,又可上调肌浆网钙泵的表达和下调钙调神经磷酸酶的表达,促进钙离子返回肌浆网,阻滞钙超载引起的心肌损伤,有利于改善心功能。红景天苷还可以通过抗氧化和抗炎作用,抑制心脏脂质过氧化反应,提高心脏组织的抗氧化酶活性,抑制炎症细胞因子表达和线粒体通透性转换孔开放,阻滞心肌细胞凋亡,产生心脏保护作用。红景天苷也可通过上调缺氧诱导因子和血管内皮生长因子表达,促进缺血心肌血管形成,改善心肌缺血,产生心脏保护作用。红景天苷还通过上调 PGC-1 α -NRF-1/NRF-2 表达的通路,改善心肌线粒体呼吸功能,产生心脏保护作用。红景天苷的以上作用被认为是其对抗缺氧、缺血、缺血再灌注、力竭运动、化学品、生物毒素引起心脏损伤的主要作用机制。

高血糖、高血脂是机体遭受全身性氧化应激的最常见原因,可以损伤血管和包括心脏在内的各种组织器官。红景天苷也具有降血糖、调血脂作用^[70],可从源头阻滞包括心脏疾病在内的各种并发症的发生和发展。红景天苷的抗氧化作用也可以直接对抗高血糖、高血脂的氧化应激,阻滞心脏等并发症的发生和发展。红景天苷对力竭运动(即运动疲劳)引起的心肌损伤的保护作用是其一大特色,加上红景天苷又具有促进骨和骨骼肌生长作用以及提高免疫功能^[4],因此红景天苷有望作为保健药品用于促进青少年生长,预防运动员发生疲劳性损伤等。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.红景天苷及其酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用[J].药物评价研究,2013,36(3): 228-234.
- [2] 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.
- [3] 张明发,沈雅琴.红景天苷抗痴呆药理作用研究进展

- [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 675-681.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分促生长增体作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [5] 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.
- [6] 宋向军. 红景天苷对链脲佐菌素所致糖尿病大鼠肝脏的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 518-522.
- [7] 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.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷对肺和呼吸道保护作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(5): 641-644.
- [9] 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.
- [10] Alameddine A, Fajloun Z, Bourreau J, et al. The cardiovascular effects of salidroside in the Goto-Kakizaki diabetic rat model [J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(2): 249-257.
- [11] Wang Y, Xu P, Liu H, et al. The protection of salidroside of the heart against acute exhaustive injury and molecular mechanism in rat [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 507832.
- [12] 张莲芝, 洪敏. 高山红景天苷对大鼠心钠素基因表达的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(9): 589-592.
- [13] 杜保生, 王秋娟, 颜天华, 等. 注射用红景天苷对麻醉犬血流动力学的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(24): 2036-2039.
- [14] 庞勇军, 孙莉, 谢文娟, 等. 红景天苷促进培养乳鼠心肌细胞肌质网钙离子的释放 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 2021-2023, 2026.
- [15] 邓节喜, 陈劲松, 王子敬, 等. 红景天苷对心肺复苏后大鼠心脏功能的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(2): 153-156.
- [16] 黄媛恒, 谢剑, 黄创明, 等. 红景天苷体外灌流对大鼠心肌细胞膜钠通道电流的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(7): 31-33.
- [17] Lai M C, Lin J G, Pai P Y et al. Protective effect of salidroside on cardiac apoptosis in mice with chronic intermittent hypoxia [J]. Int J Cardiol, 2014, 174(3): 565-573.
- [18] 金雪莲. 红景天苷在不同缺氧状况下抗缺氧作用的实验研究 [J]. 卫生职业教育, 2012, 30(3): 121-122.
- [19] 黄晓颖, 樊荣, 卢圆圆, 等. 红景天苷对常压肺心病大鼠保护作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(8): 1868-1871.
- [20] Huang X, Zou L, Yu X, et al. Salidroside attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via adenosine A2a receptor related mitochondria-dependent apoptosis pathway [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 92: 153-166.
- [21] Zhang J, Liu A, Hou R, et al. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1 α -activated and VEGF-mediated pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 607(1/3): 6-14.
- [22] 张金平, 陈建宗, 刘安恒, 等. 红景天苷通过 PI3K/Akt 激活 HIF-1 α 表达抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(4): 406-408.
- [23] 李婷, 张莹, 李琳. 红景天苷抑制低氧诱导的心肌细胞凋亡机理的实验研究 [J]. 航天医学与医学工程, 2011, 24(1): 21-24.
- [24] 王毓杰, 张艺, 冯雪梅, 等. 红景天化学成分的研究及其对低氧诱导因子-1 α 表达的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2009, 24(1): 21-24.
- [25] 朱宁, 张喆, 刘莉, 等. 红景天苷对缺氧诱导培养乳鼠心肌细胞的保护作用 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1587-1589.
- [26] 谭春燕. 红景天苷抗高原缺氧作用研究 [D]. 拉萨: 西藏大学, 2015.
- [27] 马莹, 颜天华, 王秋娟, 等. 红景天苷对犬冠状动脉结扎所致心肌缺血的保护作用 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(6): 553-557.
- [28] 王晶波, 吕铭洋, 吕文伟, 等. 红景天苷注射液对急性心肌梗死犬血清微量元素和心肌形态学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3257-3258.
- [29] Gao X F, Shi H M, Sun T, et al. Effects of *Radix et Rhizoma Rhodiolae Kirilowii* on expressions of von Willebrand factor, hypoxia-inducible factor 1 and vascular endothelial growth factor in myocardium of rats with acute myocardial infarction [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(5): 434-440.
- [30] Zhong H, Xin H, Wu L X, et al. Salidroside attenuates apoptosis in ischemic cardiomyocytes: a mechanism through a mitochondria-dependent pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 114(4): 399-408.
- [31] 贺振燕, 年建华. 红景天苷对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(12): 851-852, 854.
- [32] 龙怡, 李佳川, 孟宪丽. 红景天有效成分对缺氧缺血心肌细胞损伤的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(1): 24-25.
- [33] Samuel S M, Thirunavukkarasu M, Penumathsa S V, et al. Akt/FOXO3a/SIRT1-mediated cardioprotection by *n*-tyrosol against ischemic stress in rat in vivo model of myocardial infarction: switching gears toward survival

- and longevity [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(20): 9692-9698.
- [34] Mukherjee S, Lekli I, Gurusamy N, et al. Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(5): 573-578.
- [35] 刘馨骏, 宫剑滨, 潘涛. 红景天苷对大鼠缺血再灌注损伤心肌 Akt/GSK-3 β 作用的研究 [J]. 医学研究生学报, 2015, 28(2): 146-148.
- [36] Xu M C, Shi H M, Gao X F, et al. Salidroside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(3): 244-252.
- [37] 张中平, 谢少玲, 蒋毅萍. 红景天苷对实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 10(5): 25-27.
- [38] 梁小庆, 谢培, 张勇, 等. 红景天苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(2): 127-131.
- [39] 石天尧, 冯书芳, 袁立邦, 等. 酪醇半乳糖苷的合成及对缺血/再灌注心脏的保护作用研究 [J]. 心脏杂志, 2010, 22(4): 524-528.
- [40] 王文杰, 陈红英, 彭吉霞, 等. 红景天苷对大鼠心肌缺血预处理后血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(9): 29-33.
- [41] 颜天华, 杜保生, 杨伟, 等. 红景天苷对大鼠血液流变学和离体心脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(3): 219-222.
- [42] 高元峰, 陈兴, 陈里新, 等. 红景天苷对大鼠离体心脏缺血-再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2010, 8(2): 115-118.
- [43] 雷尚芳, 郭俐宏, 鲍升娟, 等. 红景天苷对大鼠急性心肌缺血/再灌注损伤离体心脏心功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(11): 1289-1292.
- [44] 叶于聪, 陈钦铭, 金凯平, 等. 红景天苷对培养心肌细胞缺氧后再给氧损伤的影响 [J]. 中国药理学报, 1993, 14(5): 424-426.
- [45] 谭洪玲, 马增春, 肖成荣, 等. 红景天苷对心肌细胞缺氧/复氧的保护作用 [J]. 解放军药理学学报, 2010, 26(3): 194-197.
- [46] Wu T, Zhou H, Jin Z, et al. Cardioprotection of salidroside from ischemia/reperfusion injury by increasing *N*-acetylglucosamine linkage to cellular proteins [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 613(1-3): 93-99.
- [47] 刘馨骏. 红景天苷对 PI3K/Akt/GSK-3 β 介导的 H9c2 细胞缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [48] Zheng K, Sheng Z, Li Y, et al. Salidroside inhibits oxygen glucose deprivation(OGD)/re-oxygenation-induced H9c2 cell necrosis through activating of Akt-Nrf2 signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451(1): 79-85.
- [49] Zhu L, Wei T, Chang X, et al. Effects of salidroside on myocardial injury in vivo in vitro via regulation of Nox/NF- κ B/AP1 pathway [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1-10.
- [50] Sun L, Isaak C K, Zhou Y, et al. Salidroside and tyrosol from *Rhodiola* protect H9c2 cells from ischemia/reperfusion-induced apoptosis [J]. Life Sci, 2012, 91(5/6): 151-158.
- [51] 王小雄, 司瑞, 邵虹, 等. 红景天苷抑制缺血/再灌注诱导的心肌微血管内皮细胞凋亡 [J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 57-61.
- [52] 马莉, 蔡东联, 黎怀星, 等. 红景天苷对疲劳小鼠氧化损伤的保护作用 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 237-241.
- [53] 张龙飞, 崔玉娟, 平政, 等. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11): 1-5, 10.
- [54] 张龙飞. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [55] 崔玉娟, 张龙飞, 平政, 等. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体生物发生关键调控因子的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11): 6-10.
- [56] 崔玉娟. 红景天苷对力竭大鼠不同时相的心肌线粒体生物发生关键调控因子的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [57] Ping Z, Zhang L F, Cui Y J, et al. The protective effects of salidroside from exhaustive exercise-induced heart injury by enhancing the PGC-1 α -NRF1/NRF2 pathway and mitochondrial respiratory function in rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 876825.
- [58] 颜天华, 杜保生, 杨伟, 等. 红景天苷对异丙肾上腺素致大鼠急性心肌缺血的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(5): 531-534.
- [59] 禹晓宁, 陈安九. 红景天苷对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1926-1927.
- [60] Zhang H, Shen W S, Gao C H, et al. Protective effects of salidroside on epirubicin-induced early left ventricular regional systolic dysfunction in patients with breast cancer [J]. Drugs R D, 2012, 12(2): 101-106.
- [61] Wang X L, Wang X, Xiong L L, et al. Salidroside improves doxorubicin-induced cardiac dysfunction by suppression of excessive oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis: doxorubicin cardiotoxicity

- inhibited by salidroside [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(6): 512-523.
- [62] 肖露, 王静, 朱凌鹏, 等. 合成红景天苷对 H9c2 细胞氧化应激损伤的保护作用研究 [J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(2): 105-108.
- [63] 尹敬, 田炜, 魏建强, 等. 红景天苷对 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用与机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(9): 2107-2110.
- [64] Zhu Y, Shi Y P, Wu D, et al. Salidroside protects against hydrogen peroxide-induced injury in cardiac H9c2 cells via PI3K-Akt dependent pathway [J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(10): 809-819.
- [65] 邹琛, 吴翔, 姜敏辉, 等. 红景天苷对乳鼠心肌细胞过氧化损伤的保护作用 [J]. *南通医学院学报*, 2003, 23(4): 391-393.
- [66] 朱凌鹏, 常厦云, 何贺, 等. 红景天苷对脂多糖诱导的小鼠心肌损伤保护作用的研究 [J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(1): 13-15.
- [67] 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.
- [68] Wang H, Ding Y, Zhou J, et al. The in vitro and in vivo antiviral effects of salidroside from *Rhodiolarosea* L. against coxsackievirus B3 [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(2/3): 146-155.
- [69] 孙非, 肖纫霞, 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.
- [70] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 1086-1091.

(上接第 114 页)

参考文献

- [1] 方红霞, 张娟红, 梁晓燕, 等. 独一味胶囊联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节滑膜炎 35 例临床观察[J]. *甘肃中医学院学报*, 2015, 32(4): 48-49
- [2] 谭利, 刘伟波, 方海玲, 等. 医用臭氧联合透明质酸钠治疗膝骨关节炎临床疗效[J]. *当代医学*, 2012, 18(18):144-145
- [3] 王亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝关节骨性关节炎早期诊断的临床特征分析 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2015, 02: 161-163.
- [4] 李亮晖, 杜宇康, 赖小荣, 等. Lequesne 指数和髌股骨关节功能评分对膝骨性关节炎患者的评价比较 [J]. *海南医学*, 2011, 08: 17-19.
- [5] Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al. Prevention of knee osteoarthritis in overweight females: the first preventive randomized controlled trial in osteoarthritis [J]. *Am J Med*, 2015, 128(8):888-895.
- [6] Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(10):1005-1013.
- [7] 吴昊, 周文来. 不同浓度医用臭氧治疗膝关节骨性关节炎的疗效及对 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(16): 1782-1784
- [8] 周天睿, 周友龙. 医用臭氧水关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. *延边医学*, 2011, 14(5):447-448
- [9] Oishi K, Tsuda E, Yamamoto Y, et al. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score reflects the severity of knee osteoarthritis better than the revised Knee Society Score in a general Japanese population [J]. *Knee*, 2016, 23(1):35-42.