

红景天苷的血管药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 红景天苷能对抗缺氧、 H_2O_2 、高糖、高同型半胱氨酸、烟雾、失重对血管内皮细胞的损伤; 对抗缺氧、高糖、去甲肾上腺素、血小板源生长因子、血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞或血管外膜成纤维细胞增殖, 从而产生血管保护作用并改善血管功能。红景天苷对阻力血管具有收缩和舒张的双重调节作用; 其血管舒张作用是内皮和非内皮依赖性的, 能对抗 KCl、 $CaCl_2$ 、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、高同型半胱氨酸、高血糖、高原缺氧、 H_2O_2 、氯气等对血管的挛缩和损伤作用。红景天苷能解除蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛, 抑制大鼠因缺氧或野百合碱引起的肺动脉高压和肺血管重建, 抑制多种实验性动脉粥样硬化形成并提高动脉粥样斑块的稳定性。

关键词: 红景天苷; 酪醇; 血管; 药理作用; 肺动脉高压; 动脉粥样硬化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)06-0866-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.028

Research progress on vascular pharmacologic effect of salidroside

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: Salidroside antagonizes hypoxia, H_2O_2 , hyper-glucose, homocysteine, smoking, or weightlessness-induced endothelial cell injury, and antagonizes the proliferation of vascular smooth muscle cells and vascular adventitial fibroblasts induced by hypoxia, hyper-glucose, noradrenaline, platelet-derived growth factor, or angiotensin II, thus produces vascular protection and improves vascular function. Salidroside plays a dual role of vasoconstriction and vasodilation in regulating resistant blood vessel. The vasodilatory effect of salidroside is endothelium-dependent and endothelium-independent. Salidroside antagonizes vascular contraction and injury induced by KCl, $CaCl_2$, noradrenaline, phenylephrine, homocysteine, hyper-glucose, plateau hypoxia, H_2O_2 , and chlorine. Salidroside relieves cerebral vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage, and pulmonary hypertension and pulmonary arterial remodeling induced by hypoxia or monocrotaline in rat, attenuates several experimental atherosclerosis, and enhances plaque stability.

Key words: salidroside; tyrosol; blood vessel; pharmacologic effect; pulmonary hypertension; atherosclerosis

红景天苷(salidroside)的化学名为对羟基苯乙醇- β -D-葡萄糖苷, 其苷元为对羟基苯乙醇, 即酪醇(tyrosol)。红景天苷及酪醇最初来源于红景天属植物, 但是不仅限于该属植物, 也见于其他科属, 如越桔属、杜鹃花属、女贞属等植物。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], 抗疲劳^[5], 抗肌萎缩^[6], 保护肝脏^[7]、神经^[8]、肺、呼吸道^[9]、心脏^[10]以及降血糖、调血脂、抗肥胖^[11]等作用。综述红景天苷的血管药理作用, 为深度开发红景天苷在医学领域中的应用以及新药研发提供依据。

1 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞具有多种重要的生理功能, 如调节血管张力、维持凝血和纤溶系统之间的平衡、调节炎性细胞的聚集、抑制血小板的聚集和活性等。内皮细胞损伤及功能异常是动脉粥样硬化病变形成的始动环节, 与冠心病、心肌缺血存在密切关系, 因此保护血管内皮细胞是防治心血管疾病重要的基本策略。

1.1 抗缺氧、 H_2O_2 损伤内皮细胞

张勇等^[12]报道红景天苷在 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地促进小牛胸主动脉内皮细胞增殖, 提高内皮细胞裂解液中结构型一氧化氮合酶活性; 也能对抗

收稿日期: 2017-01-12

作者简介: 张明发 (1946-), 男, 研究员。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 致缺氧/复氧或 H_2O_2 致氧化应激引起的内皮细胞存活率下降,引起的内皮细胞中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛水平下降和一氧化氮(NO)、乳酸脱氢酶释放减少,说明红景天苷能抑制氧化应激诱导内皮细胞凋亡。红景天苷在 40、80、120 mg/L 能显著减轻缺氧引起的鸡胚肺微血管内皮细胞收缩、变圆、细胞间隙增大、细胞突起减少;对抗缺氧诱导的细胞培养上清液中丙二醛水平和缺氧诱导因子-1 α 基因表达水平的提高。可是这些作用均以 40 mg/L 的低浓度组最佳^[13]。

高秀芳等^[14]报道红景天苷在 60.6 $\mu\text{g/L}$ 的很低浓度就能进一步提高缺氧致人脐静脉内皮细胞的缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子的基因表达,但不影响它们的蛋白表达。氯化钴像 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 一样可引起缺氧性内皮细胞损伤,红景天苷可通过抑制氯化钴引起活性氧过度产生以及半胱天冬酶-3 活化和聚 ADP-核糖聚合酶裂解,从而降低 Bax 表达,对抗氯化钴诱导内皮细胞凋亡和存活率丧失^[15]。

靳荣光等^[16]报道红景天苷 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地提高人脐静脉内皮细胞内 SOD 活性,对抗 H_2O_2 损伤内皮细胞时的乳酸脱氢酶和丙二醛的释放以及细胞活力的降低。Zhao 等^[17]认为红景天苷是通过抑制 H_2O_2 激活半胱天冬酶-3 和裂解聚 ADP-核糖聚合酶,抑制 Bax 表达,恢复前凋亡因子和抗凋亡因子之间的平衡,对抗内源性 H_2O_2 (由葡萄糖氧化酶产生)诱导人脐静脉内皮细胞凋亡。Shi 等^[18]认为红景天苷通过诱导内皮细胞过氧化氢酶和 Mn-SOD 基因和蛋白表达以及酶活性,抑制活性氧生成和丙二醛形成,提高 Bcl-2/Bax 比值,减少细胞凋亡,保护视网膜内皮细胞对抗 H_2O_2 的氧化应激性损伤。

经过深入研究, Xu 等^[19]认为红景天苷通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶点(PI3K/Akt/mTOR)通路,通过提高线粒体代谢直接调节子 REDD (regulated in development and DNA damage responses-1) 和缺氧诱导因子-1 α 水平,抑制活性氧生成,保护人脐静脉内皮细胞对抗 H_2O_2 诱导细胞凋亡。而 Xing 等^[20]报道红景天苷在 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下浓度预处理时激活蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶(Akt/eNOS)信号通路,产生 NO,从而上调线粒体转录因子-A、过氧化氢酶增殖子活化受体- γ 辅助激活因子(PGC-1 α)、线粒体生物发生因子,提高线粒体生物发生和功能,对抗

H_2O_2 激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、一磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、蛋白激酶(Akt)和氧化还原敏感转录因子核因子- κB (NF- κB),阻滞 H_2O_2 诱导超氧阴离子和 NO 生成、线粒体膜电位降低和 ATP 产生减少等线粒体功能异常发生,保护内皮细胞免遭 H_2O_2 的氧化应激性损伤。

1.2 抗高血糖、同型半胱氨酸损伤内皮细胞

高血糖、高血同型半胱氨酸都可通过氧化应激损伤内皮细胞。靳荣光等^[16]报道红景天苷 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地提高人脐静脉内皮细胞内 SOD 活性,对抗高浓度葡萄糖损伤内皮细胞时的乳酸脱氢酶和丙二醛的释放以及细胞活力的降低。Chen 等^[21]也报道红景天苷浓度(1~10 mg/L)相关地对抗高浓度葡萄糖对人脐静脉内皮细胞的损伤,并认为红景天苷是通过激活 Ca^{2+} /钙调蛋白/钙调蛋白激酶 II δ /内皮型一氧化氮合酶通路,对抗高浓度葡萄糖诱导活化半胱天冬酶-3 表达、活性氧生成、丙二醛水平的提高,阻滞高浓度葡萄糖引起人脐静脉内皮细胞凋亡。

Leung 等^[22]报道红景天苷通过抗氧化应激作用抑制高浓度同型半胱氨酸诱导大鼠主动脉和内皮细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶-2(NOX2)表达和活性氧过度产生,促进被同型半胱氨酸抑制的 eNOS 磷酸化,从而保护了内皮细胞的生理功能。朱琳等^[23]认为红景天苷还可通过下调内质网应激时的免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)、C/EBP 同源蛋白(CHOP)的基因和蛋白表达,抑制核糖核酸依赖性蛋白激酶(PKR)内质网激酶(PERK)、内质网核信号转录蛋白-1 α (IRE1 α)磷酸化,对抗同型半胱氨酸对人脐静脉内皮细胞的损伤。

1.3 抗烟雾、失重损伤内皮细胞

欧阳金生等^[24]报道红景天苷抑制香烟烟雾提取液诱导人肺动脉内皮细胞线粒体产生活性氧,恢复线粒体膜电位,减少 NOS、内皮素-1 和血管内皮生长因子的合成,从而保护氧化应激时的肺动脉内皮细胞的分泌功能。康春燕等^[25]采用细胞回转的方法模拟微重力(失重)诱导人肺微血管内皮细胞凋亡。如果在细胞回转前在培养液内放入浓度为 90 mg/L 的红景天苷,可对抗长时间失重诱导的肺微血管内皮细胞凋亡,表现为抗凋亡基因 Bcl-2 表达上调,前凋亡基因 Bax 和半胱天冬酶-3 表达下调,并认为其抗凋亡机制可能与激活 PI3K/AKT 信号转导通路有关。

内皮祖细胞是血管内皮细胞的前体细胞,红景天苷同样可以通过激活 PI3K/Akt 信号转导通路提高内皮祖细胞的功能,促进其分化形成内皮细胞,并能对抗氧化应激和辐射对内皮祖细胞的损伤,提高内皮祖细胞的活性、黏附和迁移能力^[26-28],有利于内皮细胞数量的增加。

2 抑制血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖

赵贺玲等^[29-33]报道红景天苷 20~640 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地抑制兔肺动脉平滑肌细胞常氧和缺氧时的 DNA 合成(以 ^3H -胸腺嘧啶核苷掺入量为指标)和增殖,对抗缺氧增加 G_2/M 期细胞比值、降低 G_0/G_1 期细胞比值使更多的肺动脉平滑肌细胞处于相对静止期^[30-31]。机制研究发现红景天苷不影响钙通道阻滞剂维拉帕米对抗缺氧促进细胞增殖和 DNA 合成^[30],但红景天苷本身能对抗缺氧时血管平滑肌细胞内钙离子浓度升高^[32]。红景天苷能对抗去甲肾上腺素促进兔肺动脉平滑肌细胞增殖和 DNA 合成,但 β -受体阻滞剂普萘洛尔并不影响红景天苷的这种对抗作用^[33]。红景天苷可能是通过抑制血管平滑肌细胞内钙离子浓度升高,下调缺氧和常氧时的血管平滑肌细胞的 c-fos、c-myc 原癌基因表达,抑制细胞增殖和 DNA 合成^[31, 33]。赵诗洁^[34]认为红景天苷通过对抗缺氧促进鸡胚肺血管平滑肌细胞表达缺氧诱导因子-1 α 基因表达,抑制丙二醛生成,从而保护和稳定血管平滑肌细胞,降低对缺氧应激的反应性。

红景天苷还可通过阻滞蛋白激酶 B/糖原合酶激酶 3 β (AKT/GSK3 β) 信号转导通路,抑制细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白依赖激酶 (CDK) 2、CDK4 的基因表达和促进 p27 的基因表达,浓度和时间相关地对抗血小板源生长因子-BB 促进大鼠肺动脉平滑肌细胞的 DNA 合成和增殖^[35]。红景天苷 (300~500 $\mu\text{mol/L}$) 浓度相关地抑制大鼠胸主动脉平滑肌细胞的血管紧张素转化酶和转化生长因子的表达^[36-37],也可抑制血管平滑肌细胞增殖。离体实验不仅证实红景天苷能上调缺氧肺动脉平滑肌细胞中的腺苷 A2a 受体表达并引起细胞凋亡,而且能抑制缺氧性肺动脉平滑肌细胞增殖^[38]。庄心宇等^[39-40]报道红景天苷 300~500 $\mu\text{mol/L}$ 通过抗氧化作用抑制高糖 (25 mmol/L) 提高血管平滑肌细胞内的 NOX2 活性和活性氧水平。还可通过上调线粒体融合素基因-2 (Mfn2) 表达和下调动力相关蛋白 1 (Drp1) 蛋白,抑制线粒体分

裂,阻滞高糖诱导血管平滑肌细胞增殖。但红景天苷对低糖 (5 mmol/L) 培养下的血管平滑肌细胞 NOX2、活性氧水平和细胞增殖无明显影响。

血管外膜主要由结缔组织和血管成纤维细胞组成,除发挥支撑血管作用外,还参与血管重建过程。血管成纤维细胞在各种病理性损伤的刺激下,可出现增殖、迁移,并合成胶原等细胞外基质,造成外膜紧缩和血管外径缩小,使动脉顺应性下降。刘敏等^[41]报道红景天苷 20~80 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地对抗血管紧张素 II 诱导大鼠胸主动脉外膜成纤维细胞增殖和 I 型胶原合成,提示红景天苷有抗血管重建作用。

3 改善血管功能

3.1 影响血管收缩和舒张功能

红景天苷能增加冠脉血流量和心输出量,降低冠脉阻力和全身阻力^[10],提示红景天苷能影响血管收缩和舒张功能。张勇等^[42]报道红景天苷 10^{-11} ~ 10^{-6} mol/L 对正常兔胸主动脉环无收缩作用,但浓度相关地对抗 KCl 和去甲肾上腺素致主动脉环的收缩反应,此时如果去除血管内皮,红景天苷对抗去甲肾上腺素的缩血管作用明显减弱。eNOS 抑制剂左旋硝基精氨酸甲酯抑制红景天苷对完整胸主动脉环的舒张作用强于对去内皮胸主动脉环,说明红景天苷对预收缩的主动脉环有明显的内皮依赖性和非内皮依赖性舒张作用,内皮依赖性舒张血管作用与 NO 途径有关。张海宁等^[43]采用大鼠胸主动脉环进行实验,红景天苷 10^{-11} ~ 10^{-5} mol/L 浓度相关地对抗苯肾上腺素的缩血管作用,去内皮后对抗缩血管作用明显减弱,说明具有内皮依赖性;但左旋硝基精氨酸甲酯预处理并不影响红景天苷对苯肾上腺素预收缩血管的舒张作用,而吡啶美辛预处理能明显减弱红景天苷的这种舒张血管作用,认为红景天苷的血管舒张作用与内皮环氧化酶产生的前列环素有关;由于 BaCl₂ 也不影响红景天苷对苯肾上腺素缩血管的舒张,说明内向整流钾通道可能不参与红景天苷的血管舒张过程;红景天苷能明显减弱 CaCl₂ 收缩去内皮血管环,提示红景天苷可抑制电压依赖性钙通道介导的细胞外钙离子内流,从而抑制血管平滑肌收缩;也可抑制无钙液中苯肾上腺素引起去内皮血管环收缩,表明红景天苷还参与抑制受体激活的钙通道,抑制胞内钙离子释放,提示红景天苷还具有非内皮依赖性血管舒张作用。

孙卫卫等^[44-45]和王晨阳等^[46]采用大鼠肠系膜

动脉环实验,发现红景天苷 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 对肠系膜动脉阻力血管具有收缩和舒张的双重调节作用。红景天苷对 KCl 预收缩的正常大鼠肠系膜动脉环及苯肾上腺素预收缩的正常和慢性心衰大鼠肠系膜动脉环产生浓度相关性收缩作用;也浓度相关地舒张苯肾上腺素预收缩的内皮完整和去内皮以及慢性心衰大鼠肠系膜血管,其中对内皮完整的血管舒张作用比去内皮的更明显;对心衰的肠系膜血管诱导的最大舒张反应和半数有效浓度均高于正常肠系膜动脉。红景天苷对心衰大鼠动脉的作用,在具备血管收缩的同时还具有浓度依赖性舒张效应,这种调节能力对临床休克状态下靶器官功能的保护有重要意义;由于左旋硝基精氨酸甲酯可阻断红景天苷的舒张血管作用,而亚甲蓝(鸟苷酸环化酶抑制剂)和吡啶美辛不影响红景天苷的舒张血管作用;在无钙培养液中,红景天苷抑制苯肾上腺素诱导血管收缩,不影响复钙介导的外钙依赖性血管收缩;红景天苷能显著提高肠系膜动脉 NO、NOS 水平,并对左旋硝基精氨酸甲酯孵育后苯肾上腺素预收缩的游泳力竭大鼠肠系膜动脉有明显舒张作用;红景天苷下调正常肠系膜动脉三磷酸肌醇-3 受体-1 (IP3R1) 蛋白表达,上调兰尼碱受体-2 (RyR2) 蛋白表达,进一步下调力竭大鼠肠系膜动脉低下的 IP3R1 蛋白表达,上调低下的 RyR2 蛋白表达,提示红景天苷的舒张血管机制主要与上调 NOS 表达,促进 NO 合成和释放有关的内皮机制和与抑制 IP3R1 表达,抑制血管平滑肌细胞内钙释放的非内皮机制有关,而红景天苷缩血管机制可能主要与电压依赖性钙通道的开放有关。Alameddine 等^[47]报道红景天苷在不影响正常和 2 型糖尿病 GK 大鼠血压、心率、糖代谢的 40 mg/(kg·d) 剂量时,可通过激活一氧化氮/可溶性鸟苷酸环化酶通路,改善内皮和非内皮依赖性血管舒张功能。红景天苷也可通过抑制同型半胱氨酸诱导大鼠主动脉和内皮细胞中的 NOX2 过度表达和活性氧过度产生,增加 eNOS 磷酸化,促进 NO 合成,防止同型半胱氨酸对内皮依赖性血管舒张的损伤^[22]。还可通过对抗 H_2O_2 诱导大鼠主动脉的超氧阴离子产生,恢复内皮依赖性血管松弛^[20]。

3.2 预防细胞因子对血管的损伤

贾守宁等^[48]在复制大鼠高原缺氧的红细胞增多症模型的同时,注射红景天苷 10、20、40 mg/kg,共 40 d,能剂量相关地对抗模型大鼠耳廓血管挛缩,

扩张挛缩的微动脉和微静脉管径,提高低下的微动脉、微静脉流速和耳廓微循环血流量。并降低模型大鼠升高的红细胞数、血红蛋白、血球压积、全血黏度、血浆粘度,使低下的 NO、NOS 水平和升高的内皮素-1、血管内皮生长因子水平趋于正常,从而改善微循环,增加血液与组织的物质交换,提高机体对氧的利用率,起到防治高原红细胞增多症作用^[49]。红景天苷还可通过抑制高原缺氧时的氧化应激因子 (NF- κ B)、炎症因子[白介素 (IL)-1、肿瘤坏死因子- α]、细胞黏连分子 (E-选择素、细胞间黏附分子-1) 过度表达,减少肺血管渗出,减轻高原缺氧性肺水肿^[50]。刘萌萌等^[51]报道在氯气染毒前后 2 次 ig 红景天苷 300 mg/kg,可通过其抗氧化作用,保护氯气致急性肺损伤时的肺血管通透性,减轻肺水肿形成。

在临床上,凌孟晖等^[52]给 48 例蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛患者,在常规对症支持治疗的基础上静脉滴注 10 mL 红景天苷连续 14 d,与加用静脉推注尼莫地平对照组 (48 例) 比较,红景天苷升高血液 NO、抗凝血酶 III 水平更显著,降低内皮素、血栓素、组织型纤溶酶原活化剂、纤溶酶原活化素抑制剂水平也更显著。尽管 2 组患者大脑中动脉流速无显著差异,但红景天苷组症状性脑血管痉挛发生率 14.58% (7/48) 和无症状脑血管痉挛发生率 20.83% (10/48) 均较尼莫地平组 (分别为 27.08% 和 47.92%) 明显低下,显示出红景天苷治疗蛛网膜下腔出血、解除脑血管痉挛的作用优于尼莫地平。

4 抗肺动脉高压和抗动脉粥样硬化

4.1 抗肺动脉高压

黄晓颖等^[53-54]将大鼠放入缺氧舱(氧浓度维持在 8.5%~11%)内,每天 8 h,连续 28 d,制成慢性缺氧性肺动脉高压模型。在每次放入缺氧舱前 0.5 h 给动物 ip 红景天苷 2、8、32 mg/kg,在不降低模型大鼠平均颈动脉压时可降低平均肺动脉高压,其中 32 mg/kg 组降压显著,8、32 mg/kg 组还明显降低升高的右心指数(即减轻右心室肥厚),并剂量相关抑制肺血管结构重建。光学显微镜检查可见红景天苷明显减轻或减少大鼠肺细小动脉血管肌化、内弹力板扭曲、管壁增厚、管腔狭窄、平滑肌细胞核密度和血管周围炎性细胞。也减轻或减少电子显微镜下所见的肺细小动脉内皮细胞损伤、中膜平滑肌细胞增殖和外膜胶原纤维增生和胶原沉积,以及降低肺细小动脉管壁 I 型前胶原含量,不影响 III 型

前胶原含量。红景天苷上调模型大鼠肺血管和肺组织中腺苷 A2a 受体的基因和蛋白表达以及降低肺血管 I 型前胶原含量,可能是其减轻缺氧性肺动脉高压和肺血管重建的重要机制。他们^[38]又采用慢性缺氧性肺动脉高压模型小鼠实验,重复出红景天苷在大鼠模型中的抑制缺氧引起的右心室肥厚和肺动脉重建的结果,且进一步研究认为红景天苷是通过腺苷 A2a 受体相关的线粒体依赖性凋亡通路,促进肺动脉平滑肌细胞凋亡,对抗缺氧诱导的肺动脉高压。

张艳梅等^[55]采用野百合碱诱导大鼠肺动脉高压和肺血管结构重建的模型进行实验,发现在用野百合碱造模当天开始 ip 红景天苷 30 mg/kg,共 4 周,能显著降低模型大鼠升高的平均肺动脉压、肺小血管肌化程度和右心室肥厚指数,但不影响模型大鼠的平均体循环动脉压和心率。由于红景天苷能降低模型大鼠肺组织升高的 IL-6 量,升高低下的 IL-10 量,认为红景天苷是通过上调 IL-10 表达和下调白介素-6 表达,恢复炎症因子之间的平衡,进而减轻野百合碱所致的肺组织炎症反应,抑制肺动脉高压和肺血管重建。

4.2 抗动脉粥样硬化

Zhang 等^[56]给敲除低密度脂蛋白受体基因 (LDLR^{-/-}) 小鼠喂高脂饲料 12 周,制成动脉粥样硬化模型后,ig 红景天苷 50 mg/kg 共 8 周,能显著降低模型小鼠血清脂质水平和主动脉弓到腹主动脉的斑块面积。由于红景天苷降低动脉粥样硬化主动脉中单核细胞趋化蛋白-1、血管细胞黏附分子-1 含量和血管细胞黏附分子-1 的蛋白表达,提高主动脉窦中的巨噬细胞胶原和平滑肌细胞的量,认为红景天苷是通过降高血脂和抗炎作用,抑制高脂饲料致 LDLR^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块形成。而邢莎莎^[57]给敲除载脂蛋白 E 基因 (ApoE^{-/-}) 小鼠喂高脂饲料 8 周制作成动脉粥样硬化模型后,ig 红景天苷 25、50 mg/kg 共 8 周,其中红景天苷 50 mg/kg 组显著减少或降低模型小鼠主动脉根部和完整主动脉脂质沉积以及血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,显著提高模型小鼠胸主动脉对乙酰胆碱的舒张反应性,并认为红景天苷是通过激活 AMPK/Akt/eNOS/NO 信号通路,改善表皮细胞功能以及降高血脂作用,减轻高脂饲料诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化。

张立平等^[58-59]给 ApoE^{-/-}小鼠在每天进行间歇性低压低氧诱导动脉粥样硬化的同时 ig 红景天苷

30 mg/kg 共 12 周,虽然不影响模型小鼠的血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平,显著降低主动脉根部粥样硬化斑块面积:红景天苷组斑块面积为 14.97%±1.76%,而模型组为 29.56%±2.26%,甚至低于常压常氧 ApoE^{-/-}小鼠组的 19.95%±2.96%,也显著提高斑块内胶原含量:红景天苷组胶原含量为 31.13%±9.7%,模型组为 18.75%±2.58%,接近常压常氧组的 37.52%±4.35%,认为红景天苷是通过上调组织型基质金属蛋白酶抑制剂-2 蛋白表达,下调基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 蛋白表达和增加斑块内胶原含量,抑制动脉粥样硬化斑块形成和提高斑块的稳定性,因此可防止斑块破裂,延缓动脉粥样硬化斑块的进展。

李天奇等^[59]采用高脂饲料和股动脉球囊扩张法建立兔股动脉粥样硬化模型实验,也发现灌胃红景天苷,在不影响模型兔高血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、低血高密度脂蛋白胆固醇和高血清基质金属蛋白酶-3 的剂量下,降低动脉粥样斑块内新生血管 CD34 和血管内皮生长因子的阳性染色面积,斑块内细胞外基质胶原、 α -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶-3、增殖细胞核抗原、单核细胞趋化蛋白-1、糜酶的阳性染色面积,提示红景天苷能减少兔股动脉粥样硬化斑块内新生血管数和血管内皮生长因子含量以及平滑肌细胞增殖和转化,显示了红景天苷具有增加动脉粥样斑块稳定性作用。

5 结语

红景天苷能对抗缺氧、H₂O₂、高糖、高同型半胱氨酸、烟雾、失重对血管内皮细胞的损伤;对抗缺氧、高糖、去甲肾上腺素、血小板源生长因子、血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞和血管外模成纤维细胞增殖,从而产生血管保护作用 and 改善血管功能。红景天苷对阻力血管具有收缩和舒张的双重调节作用。红景天苷的血管舒张作用是内皮和非内皮依赖性的,能对抗 KCl、CaCl₂、去甲肾上腺素、苯肾上腺素、高同型半胱氨酸、高血糖、高原缺氧、H₂O₂、氯气等对血管的挛缩和损伤作用。红景天苷能解除蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛,抑制大鼠因缺氧或野百合碱引起的肺动脉高压和肺血管重建,抑制多种实验性动脉粥样硬化形成并提高动脉粥样斑块的稳定性。红景天苷的这些血管保护作用源于其抗氧化和抗炎活性。另外,红景天苷的降高血

糖、高血脂作用^[11]也可从源头上减弱高糖、高脂对血管的损伤。红景天苷还具有抑制血小板聚集,降低血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原含量,延长凝血时间,阻滞血栓形成和增大的作用^[60],有利于减缓血管斑块的进展。

氧化修饰的低密度脂蛋白(oxLDL)在动脉粥样硬化发生和发展中起了关键作用。oxLDL具有氧化损伤的细胞毒作用,可使巨噬细胞吞噬脂质成泡沫细胞,在动脉壁形成脂质斑,也可诱导巨噬细胞产生H₂O₂,诱导花生四烯酸释放、环氧化酶-2过度表达,从而促进炎症介质前列腺素E₂合成和释放,所致的动脉壁炎症反应又可使血管平滑肌细胞增殖并向内膜转移,加快动脉粥样斑块发生和发展。红景天苷是酪醇的前药,而酪醇能与LDL结合,可保护LDL免遭氧化修饰,也能累积在巨噬细胞中抑制活性氧产生,阻止巨噬细胞介导的LDL氧化修饰。酪醇也能直接对抗oxLDL的氧化应激性细胞损伤,逆转oxLDL诱导巨噬细胞产生H₂O₂、释放花生四烯酸和前列腺素E₂^[61]。红景天苷具有抗氧化和抗炎作用,但仅见到许可等为^[62]报道红景天苷对抗oxLDL的血管内皮细胞损伤,降低培养液中乳酸脱氢酶水平,提高内皮细胞内eNOS活性、NO水平,促进内皮细胞增殖。

纵观当今世界对心血管病的保健治疗,西方国家推崇橄榄油、葡萄酒,俄罗斯和某些北欧国家推崇红景天,我国推崇红景天和女贞子,因为这些制剂中都含有心血管保护作用的酪醇、红景天苷等酚类化合物。笔者建议我国更应推广女贞子,这是因为女贞子在我国资源极为丰富,年产量达数百万吨,红景天苷及酪醇的含量甚至超过红景天^[8, 11],开发成本远低于红景天,更重要的是女贞子还含有心血管保健治疗的五环三萜酸类化合物齐墩果酸和熊果酸^[63-68]。女贞子可以作为提取红景天苷、酪醇、齐墩果酸和熊果酸的原料,也可以将女贞子作为一个含红景天苷、酪醇、齐墩果酸和熊果酸的复方药来看待、来开发,不仅开发成本低下,很可能获得较单一成分疗效更佳的心血管病防治药物。

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质作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 474-481.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的抗疲劳作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(6): 1201-1206.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分的骨骼肌药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(4): 571-576.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷心脏保护作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 125-132.
- [11] 孙雅文, 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
- [12] 张 勇, 颜天华, 袁 林, 等. 红景天苷对小牛胸主动脉内皮细胞的保护作用 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(3): 195-199.
- [13] 高建峰, 赵诗洁, 周 立, 等. 红景天苷对低氧条件下培养的鸡胚肺微血管内皮细胞HIF-1 α 表达水平的影响 [J]. 中国兽医学报, 2016, 36(10): 1733-1736, 1752.
- [14] 高秀芳, 施海明, 姜晓斐. 比较红景天水提剂与红景天苷对细胞表达HIF-1 α 和VEGF的不同影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1134-1137.
- [15] Tan C B, Gao M, Xu W R, et al. Protective effects of salidroside on endothelial cell apoptosis induced by cobalt chloride [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(8): 1359-1363.
- [16] 靳荣光, 王秋娟, 颜天华, 等. 红景天苷对H₂O₂和高糖诱导损伤的血管内皮细胞保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 18(5): 41-44.
- [17] Zhao X, Jin L, Shen N, et al. Salidroside inhibits endogenous hydrogen peroxide induced cytotoxicity of endothelial cells [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(11): 1529-1532.
- [18] Shi K, Wang X, Zhu J, et al. Salidroside protects retinal endothelial cells against hydrogen peroxide-induced injury via modulating oxidative status and apoptosis [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79(9): 1-8.
- [19] Xu M C, Shi H M, Wang H, et al. Salidroside protects against hydrogen peroxide-induced injury in HUVECs via the regulation of REDD1 and mTOR activation [J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 147-153.

- [20] Xing S, Yang X, Li W, et al. Salidroside stimulates mitochondrial biogenesis and protects against H₂O₂-induced endothelial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 904834.
- [21] 陈子微, 吴翔. 红景天苷通过激活钙离子/钙调蛋白/钙调蛋白激酶 δ /内皮型一氧化氮合酶通路抑制高糖对人脐静脉内皮细胞的损伤 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(4): 327-333.
- [22] Leung S B, Zhang H, Lau C W, et al. Salidroside improves homocysteine-induced endothelial dysfunction by reducing oxidative stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 679635.
- [23] 朱琳, 王彦军, 俞天虹, 等. 红景天苷通过抑制内质网应激减少高同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(1): 5-10.
- [24] 欧阳金生, 李玉苹, 蔡畅, 等. 红景天苷对人肺动脉内皮细胞线粒体 ROS 及细胞分泌功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(4): 798-800.
- [25] 康春燕, 李婷, 邹琳, 等. 红景天苷抑制模拟微重力诱导的肺微血管内皮细胞凋亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(4): 649-652.
- [26] 周芝兰, 王林静, 刘革修, 等. 红景天苷对内皮祖细胞功能及其 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(7): 1192-1195.
- [27] Tang Y, Vater C, Jacobi A, et al. Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-derived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signaling pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2440-2456.
- [28] 刘善淘, 朱锦灿, 刘革修, 等. 红景天苷对内皮祖细胞的辐射防护作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(2): 240-244.
- [29] 赵贺玲, 林树新, 李莹, 等. 红景天苷对兔肺动脉平滑肌细胞增殖的抑制 [J]. *第四军医大学学报*, 1999, 20(1): 81-82.
- [30] 赵贺玲, 林树新, 张世范, 等. 红景天苷抑制兔缺氧性肺动脉平滑肌细胞增殖的作用 [J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(2): 186-189.
- [31] 赵贺玲, 林树新, 张世范, 等. 红景天苷对缺氧状态下兔肺动脉平滑肌细胞增殖和 c-fos、c-myc 原癌基因表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 1999, 15(7): 656-659.
- [32] 林树新, 赵贺玲, 张世范, 等. 红景天苷对低氧培养的兔肺动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(10): 968-970.
- [33] 赵贺玲, 林树新, 李莹, 等. 红景天苷对兔肺动脉平滑肌细胞增殖及 c-fos、c-myc 原癌基因表达的抑制作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(基础理论研究特集): 94-96.
- [34] 赵诗洁. 红景天苷对鸡胚肺血管内皮细胞、肺血管平滑肌细胞及心肌细胞中 HIF-1 α 表达的影响 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- [35] Chen C, Tang Y, Deng W, et al. Salidroside blocks the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells induced by platelet-derived growth factor-BB [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 917-922.
- [36] 甄志军, 李志华, 李剑. 红景天苷对大鼠血管平滑肌细胞 ACE 基因表达的影响 [J]. *西北药学杂志*, 2002, 17(4): 163-164.
- [37] 甄志军, 李志华, 李剑. 红景天苷对大鼠血管平滑肌细胞和 TGF- β 表达的影响 [J]. *心脏杂志*, 2002, 14(5): 458.
- [38] 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.
- [39] 庄心宇, 阿力木江·买买提江, 李勇, 等. 红景天及红景天苷对高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖的作用 [J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(5): 352-355.
- [40] 庄心宇, 高秀芳, 施海明, 红景天苷对高糖诱导的血管平滑肌细胞中线粒体过度分裂的作用及机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(1): 29-33.
- [41] 刘敏, 张爱霞, 曾莉萍. 红景天苷对血管紧张素 II 诱导的血管外皮成纤维细胞增殖及胶原合成的影响 [J]. *中医学报*, 2015, 30(2): 245-247.
- [42] 张勇, 颜天华, 马莹, 等. 红景天苷对离体胸主动脉环的舒张作用及其机制 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(17): 1672-1676.
- [43] 张海宁, 张涵, 柳玉梅, 等. 红景天苷对大鼠胸主动脉血管的舒张作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 37-40.
- [44] 孙卫卫, 徐鹏, 崔英凯, 等. 红景天苷对大鼠肠系膜动脉舒缩血作用及调控机制的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(3): 345-347.
- [45] 孙卫卫. 红景天苷对正常与力竭大鼠肠系膜动脉舒缩血作用的影响及调控机制 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2015.
- [46] 王晨阳, 孙卫卫, 徐鹏, 等. 红景天苷对慢性心力衰竭大鼠肠系膜动脉舒缩血作用的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(11): 11-13.
- [47] Alameddine A, Fajloun Z, Bourreau J, et al. The cardiovascular effects of salidroside in Goto-Kakizaki diabetic rat model [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(2): 249-257.
- [48] 贾守宁, 李军茹, 马春花, 等. 红景天苷对高原红细胞

- 增多症大鼠耳廓微循环的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(2): 56-57.
- [49] 邓戈, 贾守宁, 李军茹, 等. 红景天苷对高原红细胞增多症大鼠防治作用的实验研究 [J]. 新中医, 2016, 48(5): 304-306.
- [50] 张兴凯, 沙马阿直, 冯菁, 等. 红景天苷抑制低氧诱导的血管渗出 [J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(9): 605-607.
- [51] 刘萌萌, 孔德钦, 张晓迪, 等. 红景天苷对氯气暴露致急性肺损伤肺血管通透性的保护作用 [J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(5): 377-382.
- [52] 凌孟晖, 梁恩. 比较红景天苷与尼莫地平在蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛中的作用 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 691-693.
- [53] 黄晓颖, 樊荣, 卢月圆, 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.
- [54] 黄晓颖, 樊荣, 蔡学定, 等. 腺苷 A_{2a} 受体在红景天苷调节大鼠低氧性肺动脉高压中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(12): 2135-2140.
- [55] 张艳梅, 金强. 红景天苷对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压及肺血管重塑影响 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(7): 712-715.
- [56] Zhang B C, Li W M, Guo R, et al. Salidroside decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 607508.
- [57] 邢莎莎. 红景天苷改善血管内皮功能及其抗动脉粥样硬化的作用与分子机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [58] 张立平, 郑曦, 杨永健, 等. 红景天苷对间歇性低压低氧诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国动脉粥样硬化杂志, 2014, 22(7): 675-679.
- [59] 张立平, 郑曦, 杨永健, 等. 红景天苷对低压低氧诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(10): 881-884.
- [60] 李天奇, 范维琥, 李勇, 等. 红景天水煎剂和红景天苷悬浊液对兔股动脉粥样斑块稳定性的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(6): 75-79.
- [61] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其酪醇的心血管保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2521-2525.
- [62] 许可为, 吴虹. 红景天苷对内皮细胞动脉粥样硬化损伤的保护作用研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(7): 92-93.
- [63] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖抑菌作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [64] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸降血糖和抗糖尿病并发症药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(6): 801-806.
- [65] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 8-12.
- [66] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸抗糖尿病并发症药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(2): 247-251.
- [67] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的心脏保护作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 489-493.
- [68] 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): 73-78.

(上接第 850 页)

- 1979-2010 [J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(6): 1303-1307.
- [11] Siedler A, Dettmann M, Tolksdorf K, et al. Laboratory investigations of vaccinated patients with varicella [J]. Vaccine, 2015, 33(16): 1968-1973.
- [12] Vaithianathan S, Haidar SH, Zhang X, et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceuticals classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir [J]. J Pharm Sci, 2016, 105(2): 996-1005.
- [13] Estaphan S, Eissa H, Elattar S, et al. A study on the effect of cimetidine and L-carnitine on myoglobinuric acute kidney injury in male rats [J]. Injury, 2015, 46(7): 1223-1230.
- [14] Kokhaei P, Barough M S, Hassan Z M. Cimetidine effects on the immunosuppression induced by burn injury [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(1): 273-276.
- [15] 邵明贤, 林琳. 阿昔洛韦联合西咪替丁治疗小儿水痘的疗效观察 [J]. 中国药房, 2012, 23(4): 325-326.