

红景天苷的神经保护作用及作用机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 动物实验结果显示红景天苷对多种原因引起的神经细胞和脑组织损伤均有保护作用, 有望用于周围神经损伤以及脑缺血性和神经变性疾病(如脑梗死、老年痴呆、帕金森病、癫痫、抑郁、抽动秽语综合征、肌萎缩性侧索硬化症和糖尿病脑病等)的防治。其神经保护作用机制主要包括 3 个方面: (1) 通过抗氧化作用, 抑制 NOX2/ROS/MAPKs 和 REDD1/mTOR/p70S6K 信号通路, 激活 AMPK/SIRT1、RhoA-MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路, 对抗各种损伤因子引起的氧化应激, 抑制炎症细胞因子表达, 防止细胞内 Ca^{2+} 超载和半胱天冬酶-3 活化, 保护神经细胞和干细胞免遭凋亡性损伤; (2) 抑制淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶-1 的表达和 β -分泌酶活性, 阻滞内源性伤害因子 β -淀粉样肽生成; (3) 通过阻滞 Notch 信号通路, 促进 BMP 信号通路, 上调多种神经营养因子表达, 诱导间充质干细胞和神经干细胞定向分化成神经元, 提高神经细胞增殖和功能, 从而加速神经修复、再生和功能恢复。

关键词: 红景天苷; 神经保护; 神经发生; 脑缺血; 神经变性疾病; 作用机制

中图分类号: R962

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)07-1019-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.028

Research progress on neuroprotective effect and mechanism of salidroside

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

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

Abstract: Some animal model experiments have found that salidroside has protective effect for injuries in various neurons and brain tissue induced by various causes, so it is expected to be used in the prevention and treatment of peripheral nerve injury, and cerebral ischemic and neurodegenerative diseases, such as cerebral infarction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, depression, Tourette syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, and diabetic encephalopathy. Its mechanisms of neuroprotection are multiple: (1) Salidroside protects neurons and stem cells from apoptotic injury by antioxidation, blocking NOX2/ROS/MAPKs and REDD1/mTOR/p70S6K signaling pathways, and promoting AMPK/SIRT1, RhoA-MAPK and PI3K/Akt signaling pathways against various injurious factors-induced oxidative stress, inhibiting expression of inflammatory cytokines, preventing intracellular Ca^{2+} overload and caspase-3 activation; (2) Salidroside obstructs endogenous amyloid- β production by inhibition of expression of β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 and β -secretase activity. (3) Salidroside accelerates repair, regeneration and functional recovery of nerve by block Notch signaling pathway, and promoting BMP signaling pathway, super-regulating expression of neurotrophic factors, inducing neural stem cells and mesenchymal stem cells to differentiate into neural cells, and improving proliferation and function of Schwann cells.

Key words: salidroside; neuroprotection; neurogenesis; cerebral ischemia; neurodegenerative diseases; mechanism

红景天苷(salidroside)是1926年首先从柳属 *Salix* 植物三蕊柳中被发现的, 因此中文直译名为毛柳苷。直至20世纪60年代前苏联学者证实 salidroside 是适应原植物红景天的主要活性成分, 遂将其转译成红景天苷。该成分不仅存在于柳属、红景天属植物中, 也存在于越桔属、杜鹃属、女贞

属等多种植物中, 而且我国仅女贞子的年产量达数百万吨, 因为资源丰富, 也促进了我国对红景天苷广泛而深入的研究。

药理学研究已经确认红景天苷具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节^[1], 促进骨生长、骨骼肌生长、抗氧化、增体质^[2], 抗疲劳^[3], 抗肌萎缩^[4], 抗骨质疏松^[5], 抗

收稿日期: 2017-04-25

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

痴呆^[6], 保护肝脏^[7]、神经^[8]、肺、呼吸道^[9]、心脏^[10]、血管功能^[11], 降血糖、调血脂、抗肥胖^[12]等作用。由于最近年以来对红景天苷的神经保护作用研究又取得许多新进展, 为此笔者再次综述红景天苷神经保护作用及作用机制的研究进展, 为全方位开发红景天苷在医药学领域中的应用提供依据。

1 对离体神经细胞的保护作用

1.1 保护多巴胺能神经元

PC12 细胞源自大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤, 为神经源性细胞, 具有多巴胺能神经元特性。红景天苷浓度相关地对抗缺糖、氰化钠、 H_2O_2 、KCl、谷氨酸、 β -淀粉样肽、百草枯、1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP^+)诱导 PC12 细胞凋亡, 抗凋亡机制可能与激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 通路, 阻滞半胱天冬酶活化, 抑制细胞内钙库释放和细胞外 Ca^{2+} 进入细胞有关^[8]。近年来陈建宗团队^[13-17]对红景天苷保护 PC12 细胞免遭 MPP^+ 伤害进行了深入研究, 其研究生王松海^[13]报道红景天苷 10、50、100 $\mu mol/L$ 并不影响 PC12 细胞活力和核形态, 但能显著对抗 MPP^+ 诱导 PC12 细胞活力降低, 使细胞活力分别恢复 61.1%、73.5%、85.1%, 减轻细胞核致密浓染、皱缩, 细胞凋亡率由 MPP^+ 对照组的 47.5% 分别降至 32.1%、25.3%、10.4%。作用机制研究发现红景天苷能促进核因子-红血细胞系-2 相关因子-2 (Nrf2) 蛋白表达, 对抗 MPP^+ 诱导活性氧、一氧化氮合酶 (NOS)、一氧化氮 (NO) 过度表达, 抑制细胞内 Ca^{2+} 超载, 提高 Bcl-2/Bax 比例, 减少细胞色素 C、乳酸脱氢酶、线粒体促凋亡蛋白 (Smac) 释放, 抑制半胱天冬酶 (caspase) -3、半胱天冬酶-6、半胱天冬酶-9 活化和 α -突触核蛋白聚集, 推测红景天苷是通过促进 Nrf2 蛋白表达, 抑制活性氧-NO 相关的线粒体通路保护 PC12 细胞免遭 MPP^+ 诱导的多巴胺能神经损伤^[13-16]。也可通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路阻滞 MPP^+ 诱导 PC12 细胞凋亡^[17]。酪醇是红景天苷的苷元, Dewapriya 等^[18]报道酪醇也是通过激活 PI3K/Akt 信号通路对抗 MPP^+ 诱导多巴胺能神经 CATH.a 细胞线粒体膜电位下降, 维护细胞内 ATP 产生, 回升磷酸化酪氨酸羟化酶水平, 保护多巴胺能神经元免遭 MPP^+ 诱导退化。

戚之琳等^[19]对红景天苷保护 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞凋亡机制做了进一步研究, 发现红景天苷能浓度相关地对抗 H_2O_2 诱导 PARP (系细胞凋亡核心成

员半胱天冬酶的切割底物) 和前半胱天冬酶-3 的切割, 逆转全长 PARP 和前半胱天冬酶含量下降, 对抗 H_2O_2 诱导 PC12 细胞凋亡。其原因是红景天苷抑制 H_2O_2 诱导丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路中 p38、ERK、JNK 的磷酸化, 抑制活性氧释放, 抑制还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-2 (NOX2) 的 p47phox 亚基从胞质向胞膜募集, 减弱 p47phox 与其在胞膜的另一亚单位 gp91phox 结合, 从而抑制 NOX2 活性, 证明红景天苷是通过抑制还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-2/活性氧/丝裂原活化蛋白激酶 (NOX2/ROS/MAPKs) 信号通路来保护 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞凋亡的。

郑振威等^[20]报道红景天苷浓度相关地 (0.1、1、10 $\mu mol/L$) 对抗 $CoCl_2$ 诱导的 PC12 细胞缺氧性损伤, 使细胞凋亡率由对照组的 34.5% 分别下降为 24.1%、21.7%、19.6%, 并认为是通过上调被 $CoCl_2$ 下调的活性调节细胞骨架蛋白 (Arc) 的基因和蛋白表达, 产生神经保护作用。该团队的赖文芳^[21]进一步研究后认为红景天苷是通过对抗小干扰 RNA 下调早期生长反应蛋白-4 (Egr4) 基因表达, 促进 Egr4、Egr1 蛋白表达, 抑制半胱天冬酶活性, 提高 Bcl-xl 蛋白含量, 降低 Bax 蛋白含量, 保护 PC12 细胞免遭 $CoCl_2$ 伤害。而 Zhong 等^[22]认为红景天苷还可通过对抗 $CoCl_2$ 抑制 PC12 细胞的线粒体代谢直接调节子/哺乳动物雷帕霉素靶点/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (REDD1/mTOR/p70S6K) 信号转导, 保护 PC12 细胞免遭 $CoCl_2$ 的缺氧性损伤。

1.2 保护海马神经元

红景天苷浓度相关地对抗 H_2O_2 、谷氨酸、硝普钠、缺氧、高糖诱导的海马神经元凋亡。抗凋亡机制可能与抑制 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 蛋白的磷酸化, 阻滞 p38MAPK 和 JNK 的信号通路以及上调 ATP 敏感性钾通道亚基内向整流性钾通道受体 6.2 (Kir6.2) 和磺酰脲类受体-1 (SUR1) 的基因和蛋白表达, 加强了海马神经元细胞的 K^+ 外流, 维持了细胞膜电位的稳定性, 减少离子通道的大量开放, 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流造成的细胞内钙超载有关^[6]。Chen 等^[23]采用红景天苷衍生物 GlcNA-Sal 进行实验, 发现红景天苷能通过抑制海马神经元 HT22 细胞内活性氧和 NO 产生, 抑制硝普钠诱导 HT22 细胞凋亡。 Mg^{2+} 细胞外流可诱导神经元稳定持久放电并造成细胞结构损伤, 引起突触重构, 最终形成异常的神经元网络, 是比较成熟的

癫痫离体模型。司沛沛^[24]报道红景天苷 30、60、120 $\mu\text{mol/L}$ 可浓度相关地抑制无 Mg^{2+} 营养液诱导小鼠海马神经元释放乳酸脱氢酶, 提高细胞活力, 抑制细胞凋亡, 认为红景天苷是通过激活一磷酸腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子-1 (AMPK/SIRT1) 信号通路, 减轻无 Mg^{2+} 营养液引起的海马神经元损伤。

1.3 保护皮质神经元

红景天苷能对抗 H_2O_2 、超氧阴离子或叠氮钠引起的大鼠大脑皮质细胞损伤, 维护线粒体膜电位、改善氧化还原功能可能是其保护皮质细胞的作用机制^[8]。Shi 等^[25]报道红景天苷及其衍生物酪醇半乳糖苷可通过抑制 Bax 表达, 恢复前凋亡蛋白与抗凋亡蛋白之间的平衡, 对抗 H_2O_2 引起的体外培养大鼠皮质神经元的氧化应激损伤。红景天苷也可通过抑制细胞内 Ca^{2+} 超载对抗 H_2O_2 或谷氨酸诱导人脑皮质 HCN1-A 细胞的氧化应激损伤^[26]。杨志华等^[27]报道红景天苷 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 通过上调脑源性神经营养因子的表达和分泌, 抑制裂解的半胱天冬酶-3 的表达, 减轻高糖所致的原代培养大鼠皮质神经元损伤。也可通过促进缺氧诱导因子-1 α 表达, 抑制细胞内活性氧水平升高和核因子- κB 过度表达, 对抗 CoCl_2 所致的大鼠皮质神经元细胞凋亡^[28]。

1.4 保护 SH-SY5Y 细胞

红景天苷能对抗 H_2O_2 、缺氧、缺氧缺糖或 β -淀粉样肽诱导人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞凋亡, 其抗凋亡机制可能与诱导抗氧化酶, 抑制细胞内 Ca^{2+} 超载, 维持线粒体功能和膜电位有关, 也可能与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裂解酶-1 的基因表达以及 β -分泌酶活性, 抑制 β -淀粉样肽生成有关^[6, 8]。张伟等^[29]最近报道红景天苷 25 $\mu\text{mol/L}$ 预处理 SH-SY5Y 细胞可使 MPP^+ 所致的低下的细胞活性由 56.21% 恢复到 95.02%, 使低下的线粒体膜电位 (52.21%) 恢复到 89.11%, 并显著增加线粒体长度、减少碎片化。认为红景天苷是通过恢复 MPP^+ 引起的磷酸酶和张力蛋白同源物诱导激酶-1 (PINK1) 和帕金连接酶 (Parkin) 表达下降, 保护 SH-SY5Y 细胞活性、线粒体形态和功能的。

1.5 保护和抑制小神经胶质细胞活化

红景天苷 50~200 $\mu\text{mol/L}$ 对小神经胶质细胞无细胞毒性, 但对伸展损伤小神经胶质细胞 BV2 有保护作用, 能浓度相关地抑制脂多糖诱导 BV2 细胞表达趋化因子和细胞的能动性, 并认为红景天

苷阻滞脂多糖诱导 MAPK (p38、JNK、ERK1/2) 磷酸化和 I κ B α 降解并抑制核因子- κB 活化, 是其抑制 BV2 细胞的趋化因子表达和迁移^[30]以及抑制基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 基因和蛋白表达^[31]等抑制小神经胶质细胞活化的作用机制。

2 促进干细胞分化成神经细胞

红景天苷具有保护和促进神经干细胞分化和促进间充质干细胞定向分化成神经细胞 (如胆碱能、多巴胺能、 γ -氨基丁酸能神经元等) 作用。红景天苷促进间充质干细胞分化成神经细胞的机制有 4 个方面: (1) 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路; (2) 增强 Ca^{2+} 和 Wnt/ β -链蛋白信号通路; (3) 抑制 Ca^{2+} /钙调蛋白信号通路; (4) 阻滞 Notch 信号通路和激活 BMP 信号通路^[6]。赵红斌等^[32]报道红景天苷可降低小鼠骨髓间充质干细胞的 Notch1 和 Jaggel 阳性表达率, 下调 Notch1 和 Hes1 基因表达, 而 Notch 信号通路特异性阻滞剂 DAPT 上调小鼠骨髓间充质干细胞的神经元特异性烯醇化酶、微管相关蛋白-2、 β -微管蛋白 III 以及 Smad5、Smad8 的基因和蛋白表达, 而 BMP 信号通路阻滞剂 Noggin 下调神经元特异性烯醇化酶、微管相关蛋白-2、 β -微管蛋白 III 的基因表达, 如用 DAPT 和 Noggin 同时阻断 Notch 和 BMP 信号通路后与单独阻断 BMP 信号通路比较, 微管相关蛋白-2、 β -微管蛋白 III 的基因表达被上调, 神经元特异性烯醇化酶和 β -微管蛋白 III 的蛋白表达被上调, 再次证明红景天苷是通过抑制 Notch 信号通路, 激活 BMP 信号通路诱导骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化。

赵玲^[33]报道用红景天苷 5~100 mg/L 诱导小鼠骨髓间充质干细胞, 诱导 24 h 可见部分细胞伸出突起、胞体变大; 诱导 48 h 细胞具有典型的神经细胞样特征、突起细长、胞体变小、部分细胞突起连接成类似神经网络的网状结构。在诱导后期抑制小鼠骨髓间充质干细胞增殖而促进其分化, 使神经元特异性烯醇化酶、微管相关蛋白-2 和 β -微管蛋白 III 蛋白阳性率显著升高, 上调微管相关蛋白-2 蛋白表达, 下调钙调蛋白表达。由于上调 cAMP/ Ca^{2+} 信号通路中的 DNA 损伤诱导转录因子、热休克蛋白-5、磷酸酶-1 调节亚单位-15 α 、前列腺素内过氧化物合酶基因和下调胰高血糖素、白介素-2、肿瘤坏死因子、生长激素抑制素的基因表达, 认为在抑制 Ca^{2+} /钙调蛋白信号通路中有 cAMP/ Ca^{2+} 信号通路参与。王九娜等^[34]采用复合红景天苷支架材料 (每 40 g

胶原蛋白中加入 30 mg 红景天苷微球)与大鼠骨髓间充质干细胞一起培养 7、14 d,发现复合红景天苷微球材料不影响间充质干细胞增殖,但可以在材料上黏附、生长并增殖,复合材料与细胞间有良好的生物相容性,并能促进神经标志蛋白 S100 表达,表明复合红景天苷微球材料也可诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经细胞定向分化。

3 修复周围神经损伤

宋学文等^[35]报道将含不同浓度红景天苷微球/胶原蛋白/聚己内酯复合神经导管桥接到大鼠切除 15 mm 的坐骨神经上,其中 20 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷复合神经导管组术后 1、3、6 个月的坐骨神经运动功能指数明显好于不含红景天苷的复合神经导管对照组,而含 10、40 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷导管组仅在术后 1 个月好于对照组。术后 6 个月 20 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷导管组的坐骨神经传导功能(潜伏期/传导速度比值为 1.29 ± 0.19)改善明显优于对照组的 1.74 ± 0.05 ,但另外两个剂量的红景天苷组与对照组比较,改善无明显差异。组织学观察可见 10、20 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷组神经纤维组织明显多于对照组和 40 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷组,其中红景天苷 20 $\mu\text{g/mL}$ 组神经纤维排列较 10 $\mu\text{g/mL}$ 组紧密。免疫组织化学法可见 10、20 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷组的许旺细胞标志蛋白 S-100 和外周髓鞘蛋白-0 的表达显著高于对照组。提示红景天苷/胶原蛋白/聚己内酯复合神经导管桥接后通过红景天苷促进 S-100 和外周髓鞘蛋白-0 表达,加快缺损坐骨神经再生和功能恢复。

吕培镇^[36]和 Liu 等^[37]在一个研究团队,他们发现红景天苷 0.1、0.2、0.4 mmol/L 或红景天苷-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)复合物对大鼠许旺细胞无毒、对细胞形态也无影响,但能提高许旺细胞源性神经营养因子、胶质细胞源性营养因子和亲胆碱能神经元因子的基因表达和 S-100 蛋白表达、增殖及功能。其中以 0.2 mmol/L 红景天苷组和红景天苷-PLGA 共聚物的上述作用最佳。他们又将含 0.2 mmol/L 红景天苷-PLGA/许旺细胞复合神经导管桥接到大鼠切除 12 mm 的坐骨神经上,术后 4、8 周,红景天苷-PLGA/许旺细胞组的坐骨神经运动功能指数较不含红景天苷的 PLGA/许旺细胞对照组恢复得更好,与坐骨神经直接缝合组比较无明显差异,术后 12 周时超过了坐骨神经直接缝合对照组;坐骨神经传导速度恢复也是最快的;在术后 12 周红景天苷-PLGA/许旺细胞组再生神经纵截面所

见到的 S-100、神经丝蛋白-200、生长相关蛋白-43 的阳性染色程度均较 2 个对照组更强烈;组织学检查可见大量许旺细胞按顺序排列、神经恢复也较 2 个对照组更好。说明将红景天苷加入神经导管中不仅对断损神经有保护作用,而且有加速神经轴突修复、再生和功能恢复作用。

4 保护整体动物脑神经组织

4.1 保护缺血(缺氧)性脑神经组织

2010 年前的研究发现红景天苷有降低脑血管阻力、增加脑血流量作用,对局灶性和全脑缺血再灌注大鼠的脑损伤有保护作用。红景天苷的抗氧化作用对抗了缺血性氧化应激反应引起的脑组织细胞凋亡,也可通过抑制缺血性脑组织中的水通道蛋白-4 过度表达,提高脑 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,减轻脑水肿,从而改善脑功能^[8]。以下的研究报道均采用大鼠中动脉闭塞的局灶性脑缺血再灌注损伤(MCAO)模型。刘建明等^[38]在 MCAO 手术前 15 min 给大鼠 iv 红景天苷 0.1、1、10 mg/kg,剂量相关地降低模型大鼠的神经症状评分、脑梗死体积和脑含水量以及脑组织半胱天冬酶-3 活性和活性氧含量。其中 10 mg/kg 红景天苷组的各项作用与 1 mg/kg 尼莫地平对照组相当。王军等^[39]在 MCAO 手术前 2 周连续 iv 红景天苷 40 mg/kg,也可降低模型大鼠的脑梗死体积、脑组织升高的氧化应激反应产物丙二醛和 8-羟基脱氧尿苷水平,并认为红景天苷是通过诱导脑组织中缺氧诱导因子-1 α 表达,提高糖酵解酶(乳酸脱氢酶、己糖激酶)对抗缺血再灌注损伤。廖国平等^[40]在手术前 1 周给大鼠每天 ip 红景天苷 6、12、24 mg/kg,结果能剂量相关地降低手术后 24、72 h 神经症状评分、脑梗死体积、大脑皮质神经元细胞凋亡数,增加 Bcl-2 阳性细胞表达,降低 Bax 阳性细胞表达,提高 Bcl-2/Bax 表达比,24 mg/kg 红景天苷组预防 MCAO 脑损伤作用优于 1 mg/kg 尼莫地平组。而 Han^[41]报道红景天苷是通过降低血脑屏障的通透性,防止缺血性脑组织肿瘤坏死因子- α 表达增加,降低脑含水量和依文思蓝含量,减轻 MCAO 模型大鼠脑水肿的。

杨德森等^[42]在 MCAO 模型大鼠开始再灌注同时 ip 红景天苷 10、24.5、60 mg/kg 进行治疗,结果显示能剂量相关地提高模型大鼠的神经功能评分,降低脑梗死体积和脑含水量、脑组织乳酸脱氢酶和丙二醛含量,提高脑组织超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽和 ATP 水平。且在老龄大鼠局灶性

脑缺血再灌注损伤的实验中完全重复出红景天苷的上述脑保护作用^[43]。洪桂祝团队^[21, 44-47]对红景天苷治疗 MCAO 脑损伤进行了较为深入的研究。赖文芳等^[21, 44-45]报道在 MCAO 模型大鼠造模后即刻或 1、48 h 后 ip 红景天苷 50 mg/kg 连续 6 d 或 7 d 都能降低神经功能损伤评分和脑梗死体积, 增加尼氏小体阳性神经细胞数, 提高神经元核心抗原的表达, 减少神经细胞凋亡数。若将剂量提高到 100 mg/kg, 神经功能损伤评分由 MCAO 模型对照组的 2.5 ± 0.22 降至 1.5 ± 0.23 , 脑梗死体积比例由对照组的 24.6 ± 2.1 降至 13.1 ± 1.3 (均 $P < 0.05$)^[46]。从给药第 4 天开始能够有效降低神经功能损伤评分, 至第 6、7 天减分作用到达最大坪值^[47]。作用机制研究发现红景天苷是通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 Akt 磷酸化、激活 Nrf2 的核转录, 促进血红素加氧酶-1 表达, 进而下调 Bax 蛋白表达、上调 Bcl-xl 蛋白表达, 抑制脑神经细胞凋亡, 改善神经功能的^[47-48]。与罗银利等^[49]报道红景天苷通过激活 MCAO 模型大鼠的 PI3K/Akt 信号通路, 抑制半胱天冬酶-3 表达, 从而发挥对大鼠局灶性脑缺血再灌注抗凋亡的神经保护作用的机制相一致。

红景天苷也可通过促进脑源性神经营养因子、神经生长因子的蛋白表达, 抑制神经轴突生长抑制因子 Nogo-A 及其受体 NgR 和裂解的半胱天冬酶-3 的蛋白表达, 抑制线粒体 Bax、促进 Bcl-xl 蛋白表达, 降低 MCAO 模型大鼠神经功能损伤^[21, 44, 48]。红景天苷还可通过抑制 IgM、补体 C3、膜联蛋白 IV (annexin IV) 和甘露糖结合凝集素-2 表达的甘露糖结合凝集素途径以及补体 C3 的经典途径 (即抑制 MCAO 模型大鼠急性期和亚急性期补体系统激活), 促进 Egr4、Egr1、Egr2、Arc, 减轻神经细胞死亡^[21]。洪桂祝团队的谢秀利等^[45, 48]认为红景天苷可能通过促进突触可塑性相关因子 Vgf、氧运输相关因子血红蛋白亚基 Hba-a2、Hbb-b1、Hbb 的表达, 下调凋亡因子裂解半胱天冬酶-3、炎症因子细胞膜表面糖蛋白 CD44、白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、能量代谢相关基因脂肪三酰甘油脂肪酶以及神经递质转运相关基因 Slc6a5、Slc5a7 的表达, 保护 MCAO 模型大鼠的神经细胞。而该团队的许力伟等^[46]报道红景天苷还可通过促进脑组织内促红细胞生成素产生肝细胞受体 (Eph)-b3、Ephbb 基因表达, 改善神经元突触活动, 对 MCAO 模型大鼠起神经保护作用。该团队的张小琴等^[50]采用基

因表达谱技术, 用 GO 和 Pathway 生物信息学手段对获取的数据进行分析, 发现红景天苷上调局灶性脑缺血再灌注大鼠 MAPK 通路中的 L 型电压依赖性钙通道 $\alpha 1S$ 亚基 (CACNA1S)、电压依赖性钙通道 $\beta 3$ 亚基 (CACNB3)、电压依赖性钙通道 $\gamma 3$ 亚基 (CACNG3)、蛋白激酶 C (PRKCB)、双特异性磷酸酶 6 (DUSP6)、丝裂原活化蛋白激酶 11 (MAPK11)、Nemo 蛋白样激酶 (NLK)、FBJ 骨肉瘤基因 (FOS)、孤核受体 NR4A1 等关键基因, 产生脑保护作用。韩静等^[51]给 MCAO 模型大鼠 ip 红景天苷 40 mg/kg 连续 7 d, 发现可显著降低大鼠的神经功能缺损评分、平衡木试验评分和足失误比率, 并认为红景天苷是通过诱导缺血侧大脑皮质和纹状体的脑源性神经营养因子表达, 促进神经再生, 使侧脑室下区细胞增殖标记 5-溴脱氧尿苷嘧啶核苷和新生神经细胞标记 DCX 表达升高, 海马齿状回 DCX 表达升高, 从而改善 MCAO 模型大鼠的神经行为学症状。

给四血管闭塞法制作的全脑缺血再灌注模型大鼠静脉注射、腹腔注射或灌胃红景天苷都能减轻脑水肿和神经损伤严重程度评分^[8]。邹毅清等^[52]进一步研究发现给此种全脑缺血再灌注模型大鼠在造模前 ip 红景天苷 12 mg/kg 连续 7 d, 可对抗造模造成的大鼠血清白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平升高、大脑海马区髓过氧化物酶和核因子- κB 活力升高, 认为红景天苷预处理能降低大鼠全脑缺血再灌注后的炎症反应。杨文博等^[53]报道在制作此种模型前 7 d, 给大鼠每天 ip 红景天苷 10 mg/kg, 不仅提高模型大鼠的神经功能评分, 降低脑组织细胞凋亡率, 提高海马的 Bcl-2 蛋白表达、抑制 Bax 蛋白表达, 而且能显著增强亚低温技术的脑保护作用。

董小铷等^[54]报道在大鼠进入低压低氧舱前 1 h, ip 红景天苷 60 mg/kg, 虽然不影响低压低氧引起的呼吸频率加快, 但能显著减少海马齿状回区神经细胞凋亡, 并能逆转低压低氧诱导的 Ras 同源分子家族成员 A (RhoA) 蛋白表达下降以及 MAPK 通路中的下游分子 ERK 和 JNK 蛋白磷酸化下降, 提示红景天苷激活 RhoA-MAPK 信号通路可能是其保护低压低氧脑神经损伤的主要机制。李茂林等^[55]采用打击法制作大鼠颅脑损伤模型, 发现造模后立即 ip 红景天苷 40 mg/kg, 可明显降低损伤后 24 h 的神经功能缺损评分, 减少海马尼氏阳性细胞丢失和神经元细胞凋亡以及丙二醛水平, 提高 SOD 和

还原型谷胱甘肽水平。Chen 等^[56]报道给小鼠打击性脑损伤后 10 min、3 h 或 6 h, ip 红景天苷 20 mg/kg 都可显著减少脑神经细胞凋亡、死亡和脑水肿等损伤, 促进神经功能恢复, 并认为是激活 PI3K/Akt 信号通路, 显著降低裂解的半胱天冬酶-3 表达、细胞色素 C 释放, 提高 Bcl-2/Bax 比例, 产生脑损伤保护作用。

4.2 保护脑单胺能神经

王昊等^[57]给每天进行强迫游泳疲劳大鼠 ig 红景天苷 50、100、200 mg/kg (游泳后 30 min 给药) 连续 15 d, 在末次游泳后 3 个时间点 (6、12、24 h) 处死动物, 测定脑组织中单胺类神经递质水平, 结果红景天苷剂量和时间相关地降低运动疲劳大鼠脑组织内 5-羟色胺及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸水平, 提高多巴胺、去甲肾上腺素水平以及多巴胺/5-羟色胺比值, 改善运动疲劳状态下神经递质紊乱的情况, 从而达到延缓疲劳产生和快速恢复疲劳的抗疲劳作用。

陈建宗团队的李雪芬等^[58]采用给小鼠连续 7 d 腹腔注射 MPP⁺的前体化合物 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 制作帕金森病模型, 观察红景天苷对帕金森病的保护作用, 发现从用 MPTP 造模开始 ip 红景天苷 15、45 mg/kg 连续 14 d, 能显著改善模型小鼠游泳时的行为协调障碍和延长游泳时间以及延长转棒上停留时间和减少 2 min 内掉落次数。45 mg/kg 红景天苷组的这些改善作用达到接近正常小鼠的水平。也能改善爬杆运动协调能力, 缩短爬杆时间和提高悬挂能力^[13, 59]。免疫荧光组织化学法检测显示 2 个剂量红景天苷都能显著增加模型小鼠黑质多巴胺转运蛋白阳性和酪氨酸羟化酶阳性细胞数, 并显著抑制模型小鼠黑质内的活性氧、诱生型和神经型 NOS、NO、3-硝基酪氨酸和丙二醛水平升高, 还原型谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶、SOD 水平下降, 从而减少细胞色素 C、线粒体促凋亡蛋白 Smac 释放, 抑制半胱天冬酶-3、-6、-9 激活和 α -突触核蛋白聚集, 提高 Bcl-2/Bax 比例, 提示红景天苷是通过抑制活性氧-NO 相关的线粒体通路, 保护多巴胺能神经^[13, 59]。红景天苷还能对抗 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠纹状体中多巴胺、二羟苯乙酸和 5-羟色胺含量下降^[59]。红景天苷 15、45 mg/kg 对正常小鼠的上述各项指标均无影响^[13, 59]。

范东艳等^[60]报道红景天苷 10 mg/L 促进大鼠骨髓间充质干细胞增殖并延长增殖的平台期。该作者

采用在大鼠右侧纹状体注射脂多糖制作帕金森病模型, 观察红景天苷以及红景天苷联合骨髓间充质干细胞治疗帕金森病的作用, 发现造模 2 周后 iv 红景天苷 5 mg/kg 连续 15 d 显著减少模型大鼠向健侧旋转圈数, 停用红景天苷后, 旋转次数仍继续减少, 并提高脑组织内酪氨酸羟化酶基因表达, 提示红景天苷有修复多巴胺能神经的作用。纹状体内移植骨髓间充质干细胞也具有上述作用, 红景天苷静脉注射与其联用治疗帕金森病模型大鼠的疗效亦可获得协同性增强。

谢卉等^[61]给大鼠腹腔注射亚氨基二丙腈制作抽动秽语综合征 (Tourette) 模型, 在造模成功后第 4 天开始 ip 红景天苷 50 mg/kg 连续 7 d, 能够显著降低模型大鼠抽动行为评分, 对抗模型大鼠血浆和纹状体多巴胺和 5-羟色胺含量下降, 与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂氟哌啶醇组相比红景天苷治疗大鼠抽动秽语综合征不出现嗜睡和体质量增加等副作用。

4.3 抗抑郁、抗癫痫和抗痴呆

前面已经提到红景天苷能提高多种模型动物脑组织神经营养因子、5-羟色胺、多巴胺含量, 提示红景天苷具有抗抑郁作用。Yang 等^[62]报道给嗅球切除大鼠连续 2 周 ig 红景天苷 20、40 mg/kg, 可产生抗抑郁作用, 表现为减少嗅球切除大鼠在旷场试验中的过度活动、尾悬挂试验和强迫游泳试验中的不动时间。由于红景天苷降低模型大鼠海马中的肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 水平, 增加海马中的糖皮质激素受体和脑源性神经营养因子表达, 抑制促皮质激素释放激素表达和血清皮质酮水平, 认为红景天苷抗抑郁机制与其抗炎作用和调节下丘脑-垂体-肾上腺轴活动有关, 逆转糖皮质激素受体减少有可能起了部分抗抑郁作用。

和梅等^[63]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 -氨基丁酸能神经元作用, 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。司沛沛^[24]采用腹腔注射海人藻酸致小鼠癫痫持续状态发作模型进行实验，在注射海人藻酸前 1 h 腹腔注射红景天苷 25、50 mg/kg 都能显著延长癫痫持续状态发作的潜伏期，降低发作的发生率，提高小鼠存活率，并能显著降低癫痫小鼠海马组织中的丙二醛含量，提高 SOD 和还原型谷胱甘肽水平。红景天苷 50 mg/kg 组的上述作用均较 25 mg/kg 组更强。提示红景天苷是通过减轻海人藻酸的氧化应激性损伤，抑制癫痫持续状态发作。他们还在海人藻酸致小鼠癫痫后的第 2 天，给癫痫小鼠 ip 红景天苷 5、10 mg/kg 连续 14 d，不仅明显缩短自发性反复癫痫发作的持续时间，降低发作的严重度和发作频次，而且在 Morris 水迷宫试验时缩短小鼠逃逸潜伏期，增加小鼠穿越平台次数和在目标象限逗留时间，即提高癫痫小鼠的空间学习记忆能力，此作用也是 10 mg/kg 组较 5 mg/kg 组更强。癫痫小鼠海马 CA1 和 CA3 区尼氏染色发现红景天苷组神经元结构相对完整、尼氏小体数量较海人藻酸对照组增加，即神经元数量显著增加。他们又采用无 Mg^{2+} 细胞外液孵育小鼠海马神经元建立的细胞毒性模型研究红景天苷抗癫痫机制（见“1.2 保护海马神经元”），认为红景天苷还可能通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路抑制细胞凋亡，减轻癫痫引起的神经元损伤，有预防和治疗海人藻酸致癫痫作用。

红景天苷还有对抗缺氧、缺血、糖尿病脑病、 β -淀粉样肽和老龄引起的动物痴呆作用。其抗痴呆作用机制主要包括 3 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，保护神经细胞和神经干细胞免遭伤害；（3）通过阻滞 Notch 信号通路、促进 BMP 信号通路和 PI3K 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，从而促进神经再生^[6]。杨德森等^[64]给双侧海马 CA1 区注射 β -淀粉样肽制作的痴呆大鼠 ig 红景天苷 25、50、100 mg/kg 连续 21 d，两个剂量都能明显缩短 Morris 水迷宫训练中的潜伏期、增加跨越平台的次数，降低模型大鼠血清和海马组织中的 β -淀粉样肽含量，并认为红景天苷抗痴呆作用机制可能与抑制 p75 神经

营养因子受体和磷酸化 JNK 表达，降低 β -淀粉样肽含量，从而减轻 β -淀粉样肽对海马神经细胞损伤有关。红景天苷还可通过抑制海马区核因子- κB 及抗氧化酶-2 的表达，降低血管性痴呆大鼠血清丙二醛含量及脑组织单胺氧化酶活性和乙酰胆碱水平，提高 SOD 和乙酰胆碱酯酶水平，缩短水迷宫训练中模型大鼠的上台潜伏期和上台总路程，增加跨越平台的次数，即改善模型大鼠空间记忆的认知能力^[65]。

5 结语

体内外动物模型实验均发现红景天苷对多种原因引起的各种神经细胞和脑组织损伤均有保护作用。其神经保护作用机制涉及多个方面，总结起来主要有以下 3 个：（1）通过抗氧化作用，抑制 NOX2/ROS/MAPKs 和 REDD1/mTOR/p70S6K 信号通路，激活 AMPK/SIRT1、RhoA-MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路对抗各种损伤因子引起的氧化应激，抑制炎症细胞因子表达，防止细胞内 Ca^{2+} 超载和半胱天冬酶-3 活化，保护神经细胞和干细胞免遭凋亡性损伤；（2）抑制淀粉样前体蛋白 β 位裂解酶-1 的表达和 β -分泌酶活性，阻滞内源性伤害因子 β -淀粉样肽生成；（3）通过阻滞 Notch 信号通路，促进 BMP 信号通路，上调多种神经营养因子表达，诱导间充质干细胞和神经干细胞定向分化成神经元，提高许旺细胞增殖和功能，从而加速神经修复、再生和功能恢复。因此，红景天苷有望用于周围神经损伤以及脑缺血性和神经变性疾病（如脑梗死、老年痴呆、帕金森病、癫痫、抑郁、抽动秽语综合征、肌萎缩性侧索硬化症和糖尿病脑病等）的防治。

脑缺血性和神经变性疾病的治疗成本和护理成本都很高，给社会带来沉重的负担，因此开发此类新药成为当今医药领域的热门课题。大量药理实验证明红景天苷有较全面的神经保护作用。红景天苷又是天然植物成分，且无毒副作用，适合慢性病人长期治疗，市场需求量一定很大。我国女贞子植物资源极为丰富，是提取红景天苷的主要原料。女贞子也具有神经保护作用，如保护 PC12 细胞免遭 MPP⁺^[66] 和 β -淀粉样肽^[67]、保护 SH-SY5Y 细胞免遭 H_2O_2 的氧化应激性损伤^[68]；保护大鼠脊髓神经组织外伤性损伤^[69-70]，改善 D-半乳糖诱导小鼠学习记忆能力减退^[71]。除了红景天苷是女贞子的活性成分之外，女贞子富含的五环三萜酸类化合物齐墩果酸和熊果酸等是其另一类活性成分。齐墩果酸和熊果酸不仅有神经保护作用^[72]，也有调血脂、抗肥胖^[73]、

降血糖抗糖尿病并发症^[74-76]、心脏保护^[77]、抗动脉粥样硬化^[78]、保肝^[79]、抗肝脂肪变和纤维化^[80]作用,还具有促生长增体质^[2]、抗疲劳^[3]、抗肌萎缩^[4]、骨质疏松^[5]等作用。因此,笔者建议将女贞子作为一个富含红景天苷、齐墩果酸和熊果酸等有效成分的复方来对待,进而进行新药研发,不仅会极大降低成本,很可能获得较单一成分疗效更佳的神经疾病、心血管疾病、代谢综合征的防治药物。

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.
- [3] 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.
- [4] 张明发, 高建华, 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [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] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 717-724.
- [12] 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.
- [13] 王松海. 红景天苷通过调节 ROS-NO 相关线粒体通路对 MPTP/MPP⁺诱导的帕金森病模型的神经保护作用 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [14] 王松海, 何虹, 陈建宗, 等. 红景天苷通过激活 Nrf2 减轻 MPP⁺诱导的 PC12 细胞凋亡 [J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(6): 651-655.
- [15] Wang S, He H, Chen J, et al. Protective effects of salidroside in MPTP/MPP⁺-induced model of Parkinson's disease through ROS-NO-related mitochondrion pathway [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(2): 718-728.
- [16] Li X, Ye X, Chen J, et al. Salidroside protects against MPP⁺-induced apoptosis in PC12 cells by inhibiting the NO pathway [J]. Brain Res, 2011, 1382: 9-18.
- [17] Zhang L, Ding W, Chen J, et al. Salidroside protects PC12 cells from MPP⁺-induced apoptosis via activation of the PI3K/Akt pathway [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(8): 2591-2597.
- [18] Dewapriya P, Himaya S W, Li Y X, et al. Tyrosol exerts a protective effect against dopaminergic neuronal cell death in *in vitro* model of Parkinson's disease [J]. Food Chem, 2013, 141(2): 1147-1157.
- [19] 戚之琳, 刘银华, 齐世美, 等. 红景天苷通过抑制 NOX2-ROS-MAPKs 信号途径保护 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 47(2): 178-183.
- [20] 郑振威, 洪海棉, 赖文芳, 等. 红景天苷对 CoCl₂ 诱导 PC12 细胞低氧损伤的保护作用 [J]. 福建中医药, 2015, 46(1): 54-56.
- [21] 赖文芳. 红景天苷对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [22] Zhong X, Lin R, Chen J, et al. Effects of salidroside on cobalt chloride-induced hypoxia damage and mTOR signaling repression in PC12 cells [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(7): 1199-1206.
- [23] Chen X, Deng A, Zhou H, et al. Neuroprotective effect of 2-(4-methoxyphenyl)ethyl-2-acetamido-2-deoxy-β-D-pyranoside against sodium nitroprusside-induced neurotoxicity in HT22 cells [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 383(1/2): 149-159.
- [24] 司沛沛. 红景天苷对海人藻酸致痫小鼠的神经保护作用及其机制的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [25] Shi T Y, Fen S F, Xing J H, et al. Neuroprotective effects of salidroside and its analogue tyrosol galactoside against focal cerebral ischemia *in vivo* and H₂O₂-induced neurotoxicity *in vitro* [J]. Neurotox Res, 2012, 21(4): 358-367.
- [26] Palumbo D R, Occhiuto F, Spadaro F, et al. Rhodiola rosea extract protects human cortical neurons against glutamate and hydrogen peroxide-induced cell death through reduction in the accumulation of intracellular calcium [J]. Phytother Res, 2012, 26(6): 878-883.
- [27] 杨志华, 宋忆, 楚广品, 等. 红景天苷抑制高糖损伤神经元活性 caspase-3 和促进 BDNF 表达 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2015, 24(5): 439-442.
- [28] Zhang S, Chen X, Yang Y, et al. Neuroprotection against cobalt chloride-induced cell apoptosis of primary cultured cortical neurons by salidroside [J]. Mol Cell Biochem,

- 2011, 354(1/2): 161-170.
- [29] 张伟, 陈涛, 陈建宗, 等. 红景天苷通过 PINK1-Parkin 通路在 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中维持线粒体形态和功能 [J]. 现代生物医学杂志, 2016, 16(9): 1649-1653.
- [30] Hu H, Li Z, Zhu X, et al. Salidroside reduces cell mobility via NF- κ B and MAPK signaling in LPS-induced BV2 microglial cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 383821.
- [31] 何丽君, 肖作为, 鄢英慧, 等. 红景天苷对活化小胶质细胞 MMP-2 和 MMP-9 表达水平的影响及其机制研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(9): 265-269.
- [32] 赵红斌, 甄英丽, 田蓉, 等. Notch 和 BMP 信号通路介导红景天苷促进小鼠骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2294-2300.
- [33] 赵玲. Ca²⁺ 介导红景天苷诱导骨髓间充质干细胞向神经元细胞定向分化的机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2015.
- [34] 王九娜, 向伟大, 赵红斌, 等. 复合红景天苷支架材料对大鼠骨髓间充质干细胞的影响 [J]. 生物技术通报, 2016, 32(1): 207-212.
- [35] 宋学文, 魏彦明, 赵红斌, 等. 红景天苷/胶原蛋白/聚己内酯神经导管修复大鼠坐骨神经缺损的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(5): 634-640.
- [36] 吕培镇. 红景天苷联合组织工程技术修复周围神经损伤的实验研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [37] Liu H, Lv P Z, Zhao J M, et al. Salidroside promotes peripheral nerve regeneration based on tissue engineering strategy using Schwann cells and PLGA: *in vitro* and *in vivo* [J]. Sci Rep, 2017, 7: 39869.
- [38] 刘建明, 邱光明, 王芳, 等. 红景天苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(12 月上旬): 1106-1107.
- [39] 王军, 曹艳, 常江. 红景天苷上调 HIF-1 信号途径并减轻脑缺血再灌注损伤的研究 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(2): 157-159.
- [40] 廖国平, 邓芳文, 孙德贵, 等. 红景天苷对局灶性缺血再灌注损伤后神经细胞凋亡及对 Bax、Bcl-2 的影响 [J]. 海峡药学, 2016, 28(4): 33-37.
- [41] Han T. Effects of salidroside pretreatment on expression of tumor necrosis factor- α and permeability of blood brain barrier in rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(2): 156-158.
- [42] 杨德森, 田先翔, 李浩浩, 等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注损伤抗氧化活性的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2288-2290.
- [43] 杨德森, 游秋云, 田先翔, 等. 红景天苷对老龄大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(9): 738-741.
- [44] 赖文芳, 张小琴, 洪桂祝, 等. 红景天苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 福建中医药, 2015, 46(6): 775-780.
- [45] 谢秀丽, 洪海棉, 洪桂祝, 等. 红景天苷对大鼠中动脉闭塞型大鼠的神经保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(10): 1452-1457.
- [46] 许力伟, 应雄, 洪桂祝, 等. 红景天苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 Ephb3、Ephb6 mRNA 表达的影响 [J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 9-10.
- [47] 赖文芳, 洪海棉, 洪桂祝, 等. 红景天苷通过激活 PI3K/AKT/NRF2 通路减轻 MCAO 大鼠的神经细胞凋亡 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1883-1886.
- [48] 洪海棉. 红景天苷激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路对局灶性脑缺血大鼠的神经保护作用 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [49] 罗银利, 黄晓松, 谭李红, 等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后 PI3-K、p-Akt 及 Caspase-3 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(9): 26-28.
- [50] 张小琴, 赖文芳, 洪桂祝, 等. 红景天苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织 MAPK 信号通路的影响 [J]. 福建中医药, 2015, 46(3): 42-44.
- [51] 韩静, 张继州, 肖庆, 等. 红景天苷促大鼠脑缺血再灌注脑组织的神经再生作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1015.
- [52] 邹毅清, 蔡志扬, 李小宝, 等. 红景天苷预处理对大鼠全脑缺血再灌注后炎症反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(3): 253-255.
- [53] 杨文博, 蒋丽丽, 刘陕岭, 等. 红景天苷并亚低温对全脑缺血再灌注损伤后大鼠脑的保护作用 [J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(3): 283-286.
- [54] 董小钊, 张向楠, 李丹, 等. 红景天苷对低压低氧诱发大鼠脑损伤的保护作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(10): 1327-1331.
- [55] 李茂林, 王祝峰, 章薇, 等. 红景天苷对大鼠颅脑损伤的保护作用研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(2): 128-131.
- [56] Chen S F, Tsai H J, Hung T H, et al. Salidroside improves behavioral and histological outcomes and reduces apoptosis via PI3K/Akt signaling after experimental traumatic brain injury [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45763.
- [57] 王昊, 季宇彬, 汲晨峰. 红景天苷对运动疲劳大鼠神经递质影响研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2011, 27(1): 1-4.
- [58] 李雪芬, 王松海, 陈建宗, 等. 红景天苷对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠黑质多巴胺转运蛋白的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(2): 149-153.

- [59] 李雪芬. 红景天苷通过抑制 ROS-NO 通路对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型的神经保护作用 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [60] 范东艳, 王 苹, 陈玉丙. 红景天苷与骨髓间充质干细胞联合应用对帕金森病大鼠的治疗作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2012, 38(6): 1073-1076, 1251.
- [61] 谢 卉, 王 珍, 季 燕, 等. 红景天苷对 Tourette 综合征模型大鼠抽动行为的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 90-93.
- [62] Yang S J, Yu H Y, Kang D Y, et al. Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 124: 451-457.
- [63] 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.
- [64] 杨德森, 干国平, 李浩浩, 等. 红景天苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力和海马组织 A β 含量及 p75NTR 表达的影响 [J]. 医药导报, 2017, 36(2): 141-144.
- [65] 熊 跃, 高丽丽. 红景天苷对血管性痴呆大鼠空间记忆及海马区 COX-2、NF- κ B 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 402-404.
- [66] 徐希娟, 杨中林. 女贞子对 MPP⁺诱导的 PC12 细胞氧化应激损伤保护作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 6-9.
- [67] 崔理立, 刘 根 蔡玉洁, 等. 16 种天然药物提取物抵抗 A β 42 寡聚体致 PC12 细胞毒性的评价研究 [J]. 山东医药, 2014, 54(9): 4-7.
- [68] Ju H Y, Chen S C, Wu K J, et al. Antioxidant phenolic profile from ethyl acetate fraction of *Fructus Ligustri* Lucidi with protection against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in SH-A5Y cells [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(3/4): 492-502.
- [69] 井晓磊, 赵 铎. 女贞子对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 的表达影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(22): 28-30.
- [70] 赵 铎, 王 伟. 女贞子对脊髓损伤大鼠 HSP70 的表达及自由基的影响 [J]. 新中医, 2012, 44(10): 125-127.
- [71] 丁玉琴, 徐持华. 女贞子对 D-半乳糖致衰老小鼠学习和记忆的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2006, 24(4): 247-249.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [80] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗肝脂肪变和纤维化作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 270-278.