

女贞子及其活性成分防治呼吸系统疾病的药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 女贞子药对及女贞子的活性成分红景天苷、齐墩果酸和熊果酸均有平喘作用。红景天苷、齐墩果酸和熊果酸有抗脂多糖、脓毒症、休克、百草枯、氯气、油酸和缺氧引起的急性肺损伤作用, 也有抗缺氧、香烟烟雾、二氧化硅、博来霉素和野百合碱引起的慢性肺损伤和肺纤维化作用。它们的肺保护作用的共同机制可能是: (1) 上调 T-bet 基因表达和下调 GATA3 基因表达, 调节 Th1/Th2 之间的平衡, 抑制 IgE 生成和炎症细胞因子表达, 减轻肺和气道的炎症反应; (2) 上调 Nrf-2 通路, 发挥抗氧化作用, 减轻肺组织的氧化应激反应引起的炎症肺损伤; (3) 激活 PI3K/AKT 信号通路和阻滞 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症信号通路, 保护肺上皮细胞; (4) 阻滞 TGF- β 1/Smad 通路, 抑制胶原合成和成纤维细胞增生, 减轻肺纤维化形成。女贞子药对和红景天苷有抗病毒性肺炎作用, 齐墩果酸和熊果酸具有广谱抗病毒作用, 除了直接抗病毒作用外, 提高机体的免疫功能也是作用机制之一。

关键词: 女贞子; 红景天苷; 齐墩果酸; 熊果酸; 抗病毒; 肺炎; 哮喘

中图分类号: R285.5, R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 11-2349-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.035

Research progress on pharmacologic effects of *Fructus Ligustri Lucidi* and its active components in prophylaxis and treatment for respiratory system disease

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: *Fructus Ligustri Lucidi* pair and the active components of *Fructus Ligustri Lucidi* (salidroside, oleanolic and ursolic acids) have antiasthmatic effects. Salidroside, oleanolic and ursolic acids have the antagonisms on acute lung injuries induced by lipopolysaccharide, sepsis, shock, paraquat, chlorine, oleic acid and hypoxia, and the antagonisms on chronic lung injuries and pulmonary fibrosis induced by hypoxia, cigarette smoke, SiO₂, bleomycin, monocrotaline. The common mechanisms of lung protection may be: (1) up-regulating the expression of Tebt mRNA, and down-regulating the expression of GATA3 mRNA, to regulate the Th1/Th2 balance, to inhibit the the expression of IgE and inflammatory cytokines, so can alleviate inflammation of lung and airway; (2) up-regulating Nrf-2 pathway to show antioxidation, so can alleviate oxidation stress-induced lung inflammatory injury; (3) activating PI3K/AKT pathway and blocking TLR4/MyD88/NF- κ B pathway to protect pulmonary epithelial cells; (4) blocking TGF β 1/Smad pathway to inhibit collagen synthesis and fibrocyte hyperplasia, so can alleviate pulmonary fibrogenesis. *Fructus Ligustri Lucidi* pair and salidroside have the effects against virus pneumonia. Oleanolic and ursolic acids have broad-spectrum antiviral effects. The mechanisms are direct effect against virus, and promote organism immunopotency against virus.

Key words: *Fructus Ligustri Lucidi*; salidroside; oleanolic acid; ursolic acid; antiviral; pneumonia; asthma

进入 21 世纪以来, 冠状病毒多次肆虐人类, 且愈演愈烈。新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 造成新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 全球大流行, 各国医药工作者试用了许多西药, 尽管取得了一定的效果, 但并不理想。为了防止 COVID-19 疫情蔓延和再次流行, 医药研究者们推荐了氯喹类药物、青蒿

素类药物以及一系列中药组方, 笔者也推荐了甘草及甘草酸类药物^[1]和苦参碱类生物碱^[2], 如今再次推荐女贞子及其活性成分抗病毒性肺炎的应用。

女贞子 *Ligustri lucidi Fructus* 系木犀科女贞属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait 的干燥成熟果实。《中国药典》记载女贞子具有滋补肝肾、明目乌发的

收稿日期: 2020-09-01

第一作者: 张明发 (1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

功效,用于肝肾阴虚,眩晕耳鸣,腰膝酸软,须发早白,目暗不明,内热消渴,骨蒸潮热。《神农本草经》将女贞子列为上品,称“主补中,安五脏,养精神,除百疾,久服肥健轻身不老”,历代医家将其列为扶正补虚的常用中药。女贞子主要被制成补益类中成药如二至丸、贞芪扶正颗粒、女贞子糖浆、补肾强身片、安神补心丸和十八味人参补气膏等用于临床。

女贞子及其活性成分红景天苷(salidroside)及其苷元酪醇(tyrosol)、齐墩果酸(oleanolic acid)及其同分异构体熊果酸(ursolic acid)具有广泛的生物活性,包括抗微生物,抗炎、抗变态反应,抗肿瘤,促进毛发生长和黑色素生物合成,保护心、血管、肝、肾、肺,抗糖尿病、调血脂抗肥胖,抗动脉粥样硬化,抗肝脂肪变和纤维化,镇痛、抗焦虑、抗抑郁、改善学习记忆等神经保护作用,促进骨、肌肉生长、抗肌萎缩、抗疲劳、调控免疫功能及抗骨质疏松等药理作用^[3-7]。本文综述女贞子及其活性成分防治各种呼吸系统疾病的药理作用和机制,为临床应用女贞子及其活性成分防治包括 COVID-19 在内的呼吸系统疾病提供药理学依据。

1 平喘

1.1 女贞子淫羊藿药对水煎剂

刘仁慧等^[8-9]报道给卵白蛋白致敏、激发制作的慢性哮喘模型大鼠自实验第14天开始连续4周每天ig淫羊藿女贞子药对(4:3)水煎剂9.5 g/kg,能减轻支气管周围、管壁及肺泡壁嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润、支气管上皮水肿、上皮脱落、肌层增厚、杯状细胞增生;能显著降低哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中白介素-4(IL-4)、内皮素、一氧化氮及诱生型一氧化氮合酶水平,轻度降低支气管肺泡灌洗液干扰素- γ (IFN- γ)和显著升高原生型一氧化氮合酶水平,因此明显降低IL-4/IFN- γ 比值;上调血清原生型一氧化氮合酶、皮质酮、血浆促肾上腺皮质激素和下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素,以及降低诱生型一氧化氮合酶和轻度降低血清IFN- γ 和IL-4水平,但显著降低IL-4/IFN- γ 比值;上调肺组织糖皮质激素受体的蛋白表达和T-bet的基因表达,下调GATA-3的基因表达、IL-4蛋白表达和IL-4/IFN- γ 比值,提示淫羊藿女贞子可能是通过上调下丘脑-垂体-肾上腺轴和纠正Th1/Th2失衡,产生防治哮喘的作用。

高健翔等^[10]和年宏蕾等^[11]将淫羊藿女贞子水煎剂与激素地塞米松联用防治大鼠卵白蛋白过敏性哮喘,连续用药2周,结果单用激素组、单用淫羊

藿女贞子组和2药联用组均能显著降低哮喘大鼠肺组织内皮素、诱生型一氧化氮合酶和内皮素/原生型一氧化氮合酶的水平;2药联用组和单用淫羊藿女贞子组还上调原生型一氧化氮合酶表达;2药联用组还显著降低肺组织一氧化氮含量;2药联用组明显减轻支气管黏膜上皮脱落、管腔阻塞程度(即降低肺组织总管壁和平滑肌厚度)和肺组织嗜酸性粒细胞浸润以及血和支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞数,而单用地塞米松组上述作用较差,单用淫羊藿女贞子组上述作用差。

唐秀凤等^[12-13]将ig淫羊藿女贞子水煎剂的剂量降为3.5 g/kg,并增加了ig淫羊藿女贞子的有效组分(含淫羊藿总黄酮和女贞子的总黄酮、总环烯醚萜,二者质量比为2:3)100 mg/kg组,于实验第22天开始连续给药2周,结果单用地塞米松组、3.5 g/kg淫羊藿女贞子水煎剂组、100 mg/kg有效组分和激素与水煎剂或有效组分联用组均能显著降低哮喘大鼠肺组织标准化总管壁厚度、标准化平滑肌厚度、标准化胶原面积和标准化杯状细胞面积以及磷酸化Janus激酶-3(JAK3)、磷酸化酪氨酸激酶-2(TYK2)、磷酸化信号转导与转录激活子-3(STAT3)、磷酸化STAT5和磷酸化STAT6的蛋白表达。与单用激素组比较,激素联用水煎剂或有效组分均能进一步下调磷酸化的JAK3、TYK2、STAT3和STAT6的蛋白表达,淫羊藿女贞子水煎剂的作用似乎强于有效组分。淫羊藿女贞子可能是通过下调哮喘大鼠肺组织中与炎症因子相关的JAKs/STATs通路产生平喘作用,并增强激素的平喘作用。

年宏蕾等^[14-15]报道ig淫羊藿女贞子水煎剂3.5 g/kg仅显著上调哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞凋亡水平和降低肺组织中标准化平滑肌厚度,轻度降低标准化气道总管壁厚度、杯状细胞计数、杯状细胞面积百分比和标准化胶原面积;并能进一步增强激素布地奈德气道雾化给药时的上述作用,提示淫羊藿女贞子联用布地奈德可抑制哮喘炎症及气道重塑的病理改变。进一步研究发现淫羊藿女贞子的水煎剂或有效组分是通过调节JAK/STAT4-5的蛋白磷酸化,下调肺组织核因子- κ B(NF- κ B)和X连锁凋亡抑制蛋白的基因表达,上调半胱天冬酶-9和Fas的基因表达和上调肺组织细胞凋亡,产生平喘作用和增强布地奈德的平喘作用^[16-17]。

年宏蕾等^[18]又报道在用卵白蛋白制作大鼠哮喘的第36天开始连续4周每天给药,ig淫羊藿女贞子水煎剂3.5 g/kg显著降低哮喘大鼠血清免疫球蛋

白IgE含量,轻度降低IL-4含量,升高血清皮质酮及支气管肺泡灌洗液中糖皮质激素受体含量和轻度提高糖皮质激素受体的蛋白结合力;也能增强布地奈德的降低血清IL-4和IgE含量、提高血清皮质酮含量和支气管肺泡灌洗液糖皮质激素受体蛋白含量及蛋白结合力。淫羊藿女贞子水煎剂可通过上调糖皮质激素受体及局部抗炎作用的敏感性,协同布地奈德治疗哮喘。

刘仁慧等^[19-21]报道在卵白蛋白制作过敏性哮喘的第36天开始到第48天给与地塞米松和淫羊藿女贞子水煎剂9.5 g/kg(I组);在第49~77天的激素撤停过程中ig淫羊藿女贞子9.5 g/kg(II组);在停用激素后的第78~91天ig淫羊藿女贞子9.5 g/kg(III组),结果单用淫羊藿女贞子组和I组均能下调哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞数量和IL-4、IL-5、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,上调INF- γ 表达,调节Th1/Th2失衡;在激素撤停过程中,I组和II组均能下调嗜酸性粒细胞数量和IL-5含量,其中I组能降低IL-4/INF- γ 值,II组可下调TNF- α 含量;在停用激素后阶段,单用激素组嗜酸性粒细胞炎症加重,I组和II组均能降低嗜酸性粒细胞数量,其中II组还显著降低IL-5含量,I、II和III组均能降低IL-4含量、升高INF- γ 含量,仅I组能显著降低IL-4/INF- γ 值,还能降低TNF- α 含量,说明撤停激素会减弱其抗炎作用,使气道炎症加重,而在撤停激素前加用淫羊藿女贞子,其协调增强激素的抗炎作用更优。还发现在地塞米松撤停前、撤停过程中或撤停后加用淫羊藿女贞子水煎剂能对抗激素下调血清骨钙素和皮质酮含量,上调碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶活性和促肾上腺皮质激素含量,改善糖皮质激素类药物对内源性糖皮质激素的抑制作用,起到对骨代谢的保护作用。

刘仁慧等^[22-26]进一步研究淫羊藿女贞子药对对哮喘大鼠内源性糖皮质激素系统的改善作用。单用淫羊藿女贞子水煎剂能提高哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液INF- γ 水平,降低IL-4、IL-5和IL-4/INF- γ 水平,不明显提高糖皮质激素受体的表达及其结合力;不影响血清皮质酮、促肾上腺皮质激素和下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素水平。而地塞米松也提高INF- γ 水平,降低IL-4、IL-5和IL-4/INF- γ 水平,但降低支气管肺泡灌洗液中细胞的糖皮质激素受体表达及其结合力;降低血清皮质醇水平,提高促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素的水平。在地塞米松撤停过程中或停用激素后加

用淫羊藿女贞子药对,也可产生上述作用,均能上调肺组织 α 和 β 型糖皮质激素受体的基因表达,上调血清 α 型糖皮质激素受体含量、下调 β 型糖皮质激素受体含量。将淫羊藿女贞子水煎剂的剂量降为3.5 g/kg,同样能对抗地塞米松下调哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液糖皮质激素受体蛋白表达以及血淋巴细胞和支气管肺泡灌洗液中糖皮质激素受体的结合力;单用淫羊藿女贞子药对及与地塞米松联用均能显著上调肺组织中 α 型糖皮质激素受体和热休克蛋白-90的蛋白表达、 α 型糖皮质激素受体/ β 型糖皮质激素受体和 α 型糖皮质激素受体/热休克蛋白-90的基因表达比值,下调 β 型糖皮质激素受体的基因表达和 β 型糖皮质激素受体/热休克蛋白-90蛋白比值,纠正激素加重 α 型糖皮质激素受体/热休克蛋白-90的失衡程度,提高哮喘大鼠对激素作用的敏感性,产生对哮喘的协同作用^[27-28]。

1.2 红景天苷

红景天苷是女贞子平喘的活性成分。王静等^[29]报道红景天苷质量浓度3.3~30 mg/L对人支气管上皮细胞的活力无伤害作用,在2 mg/L时就能通过下调NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶对抗脂多糖上调人支气管上皮细胞IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达,减轻支气管上皮细胞炎症损伤反应。Li等^[30]报道50、100 μ mol/L红景天苷通过降低cAMP反应元件结合蛋白活性,抑制瞬时受体电位M8离子通道表达和活化,降低人气道上皮细胞内Ca²⁺浓度,对抗冷刺激(18 $^{\circ}$ C)引起的黏蛋白过度生成。

吴明亮等^[31]报道在给哮喘小鼠行卵白蛋白雾化吸入的同时ig红景天苷50、100 mg/kg,均可减轻肺组织中支气管周围和血管周围炎性细胞浸润;降低哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中升高的淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞数量,进一步增加巨噬细胞数量;肺组织中NF- κ Bp65基因相对表达量由哮喘模型组的0.96分别降为0.45、0.42,转化生长因子- β 1(TGF- β 1)基因相对表达量由1.05分别降为0.63、0.62。Wang等^[32-33]报道给小鼠ip红景天苷24、48 mg/kg,可通过上调肺中T-bet的基因表达、下调GATA3的基因表达,调节Th1/Th2之间的平衡,改善二异氰酸或卵白蛋白引起的变应性哮喘的气道炎症反应;减轻肺组织炎症和肺水肿,降低肺组织和支气管肺泡灌洗液中嗜酸细胞数和IL-4水平,升高INF- γ 水平,降低气道高反应性。

郑明昱等^[34]和Yan等^[35]的实验结果与上述的报道相一致,红景天苷能对抗卵白蛋白引起的气道炎

症和高反应性,表现为降低卵白蛋白攻击时肺组织和支气管肺泡灌洗液中Th2型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)水平和炎性细胞数,认为红景天苷还可能通过下调p38丝裂原活化蛋白激酶和NF- κ B活性及抑制NF- κ B/TGF- β 1信号转导通路,抑制炎症反应,阻滞变应性哮喘发作。

1.3 齐墩果酸和熊果酸

熊果酸是齐墩果酸的同分异构体,且立体结构相同,即齐墩果酸的C-20位上的1个甲基移到C-19位上,二者都属五环三萜化合物。因此把这两个化合物放在一起综述。

蓝海兵等^[36]报道齐墩果酸20、40、60、80、100 μ mol/L能对抗H₂O₂抑制人气道平滑肌细胞增殖,能对抗H₂O₂引起平滑肌细胞死亡、活性氧表达上调和超氧化物歧化酶活性降低,但齐墩果酸的以上作用无明显的量效关系,并认为齐墩果酸是通过提高超氧化物歧化酶活性和下调活性氧表达的抗氧化应激作用,减轻哮喘气道炎症及气道重塑。

Kim等^[37]认为齐墩果酸是通过上调T-bet和叉头蛋白-3表达以及下调GATA-3和ROR γ t表达,抑制IL-5、IL-13、IL-17和卵白蛋白特异性IgE的生成,减轻嗜酸性粒细胞浸润、过敏性气道炎症,产生平喘作用。Kim等^[38]也认为熊果酸是通过阻滞Th2-GATA-3,STAT6和IL-17-NF- κ B通路抑制IL-5、IL-13、IL-17和卵白蛋白特异性IgE的生成,减轻嗜酸性粒细胞浸润、过敏性气道炎症。

2 抗急性肺损伤

2.1 红景天苷

2.1.1 抗生物毒素引起的肺损伤 Liu等^[39]报道在行结扎和刺穿盲肠制作脓毒症小鼠手术后1 h给动物ip红景天苷50 mg/kg可延长脓毒症小鼠存活时间,提高血和腹腔灌洗液中的细菌清除率,减轻肺组织的病理改变,降低血液中炎性细胞因子水平和脾、胸腺中免疫细胞凋亡率,显示了红景天苷的抗细菌毒素对肺损伤的保护作用。Guan等^[40]用小鼠模型也证实红景天苷通过抑制NF- κ B活化和炎性细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 生成,对抗脂多糖引起小鼠急性肺损伤;降低小鼠肺湿/干质量比和肺髓过氧化物酶活性,抑制支气管肺泡灌洗液中蛋白浓度、总细胞数、中性粒细胞数和巨噬细胞数升高。

Liu等^[41]报道红景天苷是通过对抗脂多糖(即内毒素)激活肺组织中的NF- κ B和上调过氧化物酶体增殖子活化受体- γ 的表达,降低结扎和刺穿盲肠致脓毒症大鼠血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,改善肺

水肿、肺泡隔膜增厚、肺组织炎症反应。李莺等^[42]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含量均显著降低。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TNF- α 、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含量有关。

黄倩等^[43-44]在用脂多糖制作大鼠急性肺损伤前0.5 h给动物ip红景天苷5、20、80 mg/kg,结果能剂量相关地降低模型大鼠的肺湿/干质量比、肺损伤评分,减轻肺水肿、炎性细胞浸润及出血;降低支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞数和蛋白含量以及TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平;降低肺组织髓过氧化物酶活性和丙二醛、一氧化氮含量,虽然不影响NF- κ B表达,但抑制磷酸化NF- κ B表达。红景天苷32、128 mg/L能促进大鼠II型肺泡上皮细胞或共培养的II型肺泡上皮细胞和大鼠肺泡巨噬细胞的细胞增殖,并显著提高II型肺泡上皮细胞磷酸化蛋白激酶B/蛋白激酶B比值,能降低脂多糖刺激的肺泡巨噬细胞上清中的TNF- α 、一氧化氮和巨噬细胞炎性蛋白-2的含量,以及诱导型一氧化氮合酶的基因表达,而且能加强II型肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞共培养对脂多糖诱导肺泡巨噬细胞分泌TNF- α 、一氧化氮和巨噬细胞炎性蛋白-2的抑制作用;红景天苷还能促进脂多糖诱导肺泡巨噬细胞分泌IL-10,并能加强II型肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞共培养对脂多糖诱导肺泡巨噬细胞分泌IL-10的促进作用。提示红景天苷通过抑制肺组织脂多糖/把关受体-4(TLR4)/NF- κ B信号通路的活化,减少炎性介质分泌,抑制中性粒细胞在肺内的聚集活化,减轻肺组织的氧化应激损伤,产生肺保护作用;红景天苷还能通过激活磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路,促进II型肺泡上皮细胞增殖,参与II型肺泡上皮细胞对脂多糖诱导肺泡巨噬细胞炎性活化的抑制^[44-45]。

姚草原等^[46]报道给用脂多糖制作成功的急性呼吸窘迫综合征大鼠模型连续3 d每天ip红景天苷8 mg/kg,可使模型大鼠肺组织湿/干质量比由 7.64 ± 0.91 降为 5.93 ± 0.96 ;TNF- α 的表达水平由 (136 ± 30) pg/mL降至 (90 ± 21) pg/mL;IL-6由 (361 ± 30) pg/mL降至 (268 ± 22) pg/mL;IFN- γ 由 (74 ± 6) pg/mL降至 (60 ± 5) pg/mL;环氧化酶-2蛋

白阳性细胞百分率由 $(6.35 \pm 2.24)\%$ 降至 $(4.62 \pm 1.82)\%$,均呈显著的降低作用,说明红景天苷是通过其的抗炎作用保护肺组织。

2.1.2 抗化学品引起的肺损伤 陆如凤等^[47]、张卓一等^[48-49]、郑兰芝等^[50]和杨洞洞等^[51]给百草枯致急性肺损伤大鼠连续3 d每天2次ip红景天苷1、5、10 mg/kg,发现5、10 mg/kg两组均能减轻百草枯致大鼠肺组织水肿、出血和炎性细胞浸润等病理学改变,明显减少肺泡腔及支气管腔炎性细胞和渗出物,降低6、24、48、72 h各时间点的肺湿/干质量比,并抑制肺组织中炎性细胞因子TNF- α 、IL-6和TGF- β 1表达以及血清IL-6水平;10 mg/kg组死亡率为12.5%,明显低于对照组的30.0%。认为红景天苷是通过抑制TLR4和NF- κ B的基因表达,阻断TLR4/NF- κ B信号转导通路,从而抑制炎性细胞因子表达,减轻百草枯中毒大鼠的早期肺损伤。红景天苷既能抑制百草枯中毒早期大鼠肺损伤时的基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1的基因和蛋白表达,也能抑制中毒后期(7~28 d)的基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1^[51-53]和TGF- β 1的基因和蛋白表达^[53],组织病理学也观察到红景天苷减轻肺纤维化样病理改变^[52-53]。

张晓迪等^[54]和刘萌萌等^[55]报道,在用氯气染毒前30 min和染毒后15 min各给大鼠ig红景天苷300 mg/kg,对吸入氯气引起的大鼠急性肺损伤,红景天苷可通过阻断肺组织中的缺氧诱导因子-1 α /内皮细胞生长因子通路,抑制受损肺组织中与肺通透性相关的紧密连接蛋白occludin和ZO-1的高表达,减轻氯气引起的肺泡结构破坏、肺泡腔内出现红细胞、肺间隔的炎性细胞浸润,使大鼠肺通透性指数和氧合指数明显回升;能对抗氯气显著上调大鼠肺组织中PINK1蛋白、Parkin蛋白以及线粒体PINK1蛋白的表达,下调线粒体Parkin蛋白表达;对抗肺组织Na⁺, K⁺-ATP酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP酶和血清乳酸脱氢酶的活性升高,即可通过保护肺血管内皮细胞线粒体的结构和功能,改善氯气暴露引起的肺损伤。

刘鸿飞等^[56]iv油酸制作急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠模型成功后24 h,连续3 d每天ip红景天苷2、4、8 mg/kg,剂量相关地下调模型大鼠血中炎性因子高迁移率蛋白-1(HMGB1)和角蛋白-14的表达;肺湿/干质量比和动脉氧分压;红景天苷4、8 mg/kg剂量组大鼠肺泡仅见少量渗出和透明膜形成、少量蛋白浆液、肺泡间隔清晰可见。即红景天

苷是通过抗炎,减轻肺水肿,提高氧分压,对急性肺损伤具有明显的治疗作用。

楚秉泉等^[57]给急性缺氧6 h的小鼠连续7 d每天ig红景天苷25 mg/kg,能明显降低急性缺氧小鼠的肺组织含水量;肺组织病理学观察可见红景天苷明显降低肺组织水肿程度,减少出血点,未见在模型对照组中所见的肺损伤或坏死现象。

2.2 齐墩果酸和熊果酸

2.2.1 齐墩果酸 Santos等^[58]在百草枯引起的急性肺损伤小鼠模型进行齐墩果酸(ip、10 mg/kg)与地塞米松(ig、1 mg/kg)的疗效比较,发现齐墩果酸降低模型小鼠肺静态弹性、黏弹性压和肺泡萎陷的程度较地塞米松更低。齐墩果酸和地塞米松都同样减少肺组织中TNF- α 、巨噬细胞游走抑制因子、IL-6、IFN- γ 和TGF- β 的基因表达,都能恢复低下的还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽比值及过氧化氢酶活性。但只有齐墩果酸抑制活性氧生成,减少亚硝酸盐浓度,提示齐墩果酸是通过抗氧化和抑制炎症介质释放改善肺形态和功能。

Santos等^[59]又给行结扎和刺穿盲肠制作的脓毒症模型小鼠单次ip齐墩果酸10 mg/kg与地塞米松1 mg/kg进行疗效比较。齐墩果酸和地塞米松都能改善肺的力学功能和病理组织学改变(降低肺静态弹性,抑制肺泡萎陷和中性白细胞浸润),在肺、肝、肾组织中仅见少量细胞凋亡,但都不改变小肠绒毛组织中的凋亡细胞数。只有地塞米松组降低支气管肺泡灌洗液中的IL-6和IL-8类似物(KC)水平,但齐墩果酸还抑制诱导型一氧化氮合酶表达和提高超氧化物歧化酶活性,也提示齐墩果酸是通过抗氧化和抗炎作用减轻实验性脓毒症小鼠的肺损伤和远端器官细胞凋亡。齐墩果酸的内酯衍生物2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9(11)-en-28-oate-13 β , 28-olide对脂多糖引起的急性肺损伤表现出较地塞米松更强的保护作用^[60]。

Peng等^[61]报道N-甲基-d-天门冬氨酸是N-甲基-d-天门冬氨酸受体激动剂,可通过促进氧化应激反应,加重炎症反应引起的兴奋毒性肺损伤。预先给予齐墩果酸可减轻N-甲基-d-天门冬氨酸引起的小鼠急性肺损伤,改善肺水肿和肺通透性,减轻炎性细胞浸润;降低肺和支气管肺泡灌洗液中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平;提高肺组织超氧化物歧化酶和还原型谷胱甘肽水平,显著抑制丙二醛生成;体外实验还发现齐墩果酸对抗N-甲基-d-天门冬氨酸诱导小鼠肺上皮细胞发生氧化应激反应和凋亡,并认为

齐墩果酸是通过激活长寿因子SIRT1和抑制NF- κ B乙酰化,产生抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用,起到肺保护作用。

2.2.2 熊果酸 袁园等^[62]给行结扎和刺穿盲肠制作的脓毒症模型大鼠,在手术后立即及8 h后iv熊果酸20、40、80 mg/kg,可剂量相关地改善脓毒症大鼠肺组织病理变化、下调肺组织丙二醛、HMGB1、TLR4和NF- κ B表达以及上调超氧化物歧化酶活性;降低脓毒症大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,提示熊果酸可能通过HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路,减轻炎症反应,对脓毒症肺损伤起到保护作用。体内外实验还发现熊果酸能对抗脂多糖诱导小鼠肺和人肺上皮A549细胞过表达NF- κ B、诱生型一氧化氮合酶、HMGB1、IL-8,改善脂多糖攻击引起的小鼠急性肺损伤,降低肺中髓过氧化物酶和丙二醛水平、肺通透性和肺湿/干质量比值(即减轻肺水肿),也降低被攻击小鼠的血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、一氧化氮和HMGB1浓度,提高IL-10浓度,延长小鼠存活时间,降低死亡率,也提示熊果酸有望改善脓毒性休克的肺损伤^[63-64]。

Hwang等^[65]采用损伤软组织后放血,使血压维持在35~40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),制作外伤出血性休克大鼠模型,模型持续90 min后,再用4倍于放血体积的林格氏乳酸盐溶液输注,进行60 min复苏。如果在复苏开始静滴熊果酸1 mg/kg共30 min,组织学检查可见熊果酸改善外伤出血性休克大鼠的肺、肝损伤,对抗休克大鼠血清门冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶活性升高以及肝脏丙二醛水平升高。体外实验发现熊果酸(0.3~10 μ mol/L)浓度相关地抑制N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯基丙氨酸/细胞松弛素B激活的人中性白细胞释放超氧化物阴离子和弹性蛋白酶。但在无细胞的黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统中,熊果酸并不影响水溶性四唑盐-1减少和超氧化物歧化酶清除超氧化物阴离子,也不影响中性白细胞膜产生超氧化物阴离子,说明熊果酸不是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶抑制剂,也无直接清除超氧化物阴离子作用,熊果酸抑制超氧化物阴离子生成的靶点很可能在NADPH氧化酶的上游。熊果酸可能是通过抑制超氧化物阴离子生成和弹性蛋白酶释放的机制,减轻外伤出血性休克后的器官(包括肺、肝等)损伤。

3 抗慢性肺损伤和肺纤维化

3.1 红景天苷

3.1.1 抗肺纤维化 李宗亮^[66]报道在用博来霉素

制作小鼠肺纤维化模型的第2天开始连续3周ig红景天苷10、20、40 mg/kg能减轻肺泡炎的病理改变和肺纤维化;对抗博来霉素诱导小鼠血清羟脯氨酸、TGF- β 1升高和肺组织IV型胶原、丙二醛和TNF- α 水平升高;对抗肺组织超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和过氧化物酶活性下降。在TGF- β 1诱导肺A549细胞的体外实验中,红景天苷0.5~20.0 mg/L能使A549细胞形态向正常细胞转变、降低细胞死亡率、增强细胞增殖活力和降低纤连蛋白-EDA的表达。陈茹萱^[67]报道在TGF- β 1诱导人胚肺成纤维细胞MRC-5细胞前1 h,加入红景天苷60、200、600 μ mol/L可下调 α -平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白和I型胶原- α 1的基因表达,体内外实验均表明红景天苷有抗肺纤维化作用。

刘行仁等^[68]采用上述的实验方法,但动物改为大鼠,ig红景天苷剂量增大到10、40、70 mg/kg,能剂量相关地降低肺质量指数、升高氧分压,降低支气管肺泡灌洗液中的碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、白蛋白和肺组织中的还原型谷胱甘肽、羟脯氨酸、III型前胶原、IV型胶原水平以及溶酶体组织蛋白酶B和NF- κ Bp65的表达。李善华等^[69]将ig改为连续14 d每天iv红景天苷20 mg/kg,也能对抗博来霉素诱导大鼠肺纤维化,即上调肺组织的血管内皮生长因子的基因和蛋白表达、金属蛋白酶组织抑制因子-1的表达,下调基质金属蛋白酶-2和-9的表达,升高外周血超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平,减轻血管内皮的炎症反应造成的纤维增生,调节基质金属蛋白酶及金属蛋白酶组织抑制因子-1之间的平衡,抑制肺纤维化病理改变和进程。黄献欢等^[70]报道连续4周每天ip红景天苷5 mg/kg,可改善肺组织Masson染色纤维化,使胶原纤维沉积明显减少;胶原化比率由67.8%降至15.3%; α -平滑肌肌动蛋白评分由5.32降至1.65;I型胶原基因表达由39.23降至17.5,说明红景天苷抗肺纤维化机制可能与对抗胶原相关蛋白表达有关。红景天苷也可通过纠正基质金属蛋白酶-2/金属蛋白酶组织抑制因子-1的比值,延缓百草枯致大鼠肺纤维化进程^[52]。

3.1.2 防治慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺) 姚立军等^[71]采用反复香烟烟熏法制作慢阻肺小鼠模型,于烟熏第5周开始连续4周每天ig红景天苷40、80 mg/kg,能显著减轻烟熏引起的肺损伤,增加肺组织超氧化物歧化酶、核因子E2相关酶(Nrf-2)和血红素氧合酶-1的表达,降低丙二醛、磷酸化NF- κ B抑制蛋白(I κ B α)和磷酸化NF- κ Bp65的表达以及血

清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达,均以大剂量组的作用强于小剂量组。说明红景天苷通过抑制氧化应激反应,保护慢阻肺的肺损伤。

张丹等^[72]在香烟烟熏大鼠第17周开始连续16周每天ip红景天苷50、100、200 mg/kg,能剂量相关地改善肺功能,提高0.2秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV0.2/FVC)及呼气峰值流速(PEF);对抗烟熏引起的肺泡腔增大、肺泡壁断裂、肺泡间隔增宽、平均肺泡数减少;也剂量相关地提高慢阻肺大鼠体质量、腓肠肌质量及负重游泳时间;对抗烟熏引起的大鼠腓肠肌细胞线粒体肿胀变性、膜模糊不清、破裂、脊破坏、线粒体数量减少、空泡形成并提高线粒体细胞色素C氧化酶和ATP合酶活性。说明红景天苷可明显改善慢阻肺大鼠的肺功能、肌力、体质量及肌肉质量,改善肌肉线粒体结构,提高线粒体细胞色素C氧化酶活性,从而改善慢阻肺的预后。

陈鹏^[73]采用烟熏加气道滴入脂多糖的方法制作慢阻肺气道炎症大鼠模型,给药组在模型组基础上连续4周每天ip红景天苷40 mg/kg,能减轻模型大鼠终末肺组织肺泡扩大程度、肺泡周围仍有均匀的毛细血管床、未见明显肺泡壁破裂融合形成肺大泡;肺组织中Bcl-2表达明显增加,NF- κ Bp65、裂解的半胱天冬酶-3、Bax的表达量和Bax/Bcl-2比例明显下降;肺泡周围细胞及肺血管内皮细胞凋亡程度减轻,提示红景天苷是通过NF- κ B/Bcl-2通路,抑制慢性气道炎症和肺泡毛细血管内皮细胞凋亡,防治慢阻肺的。欧阳金生等^[74]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,减少一氧化氮合酶、内皮素-1和血管内皮细胞生长因子的合成,从而保护氧化应激时的肺动脉内皮细胞的分泌功能。

3.1.3 防治肺动脉高压 薛运昕等^[75-76]用野百合碱制作大鼠肺动脉高压模型的第2天开始连续4周ip红景天苷50、100、200 mg/kg,能剂量相关地对抗野百合碱升高大鼠右心室收缩压和右心室肥厚指数;上调肺组织RhoA、Rho激酶-1的基因和蛋白表达和Rho调节亚单位-1的磷酸化以及TNF- α 、IL-6和NF- κ B p65的蛋白表达;进一步上调Nrf-2和血红素氧合酶-1的表达,提示红景天苷是通过阻滞RhoA/Rho激酶信号通路,激活Nrf-2和抑制NF- κ B通路,改善肺组织病理改变。张艳梅等^[77]将ip红景天苷的剂量降至30 mg/kg,也能降低野百合碱升高平均肺动脉压、肺小血管肌化程度和右心室肥厚指数;降低肺组织IL-6含量和升高IL-10含量,说明红景天苷

能减轻野百合碱引起的肺动脉高压和肺血管结构重塑。

黄晓颖等^[78-79]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,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)。形态学检查可见红景天苷组大鼠肺细小动脉较模型组血管肌化减轻,内弹力板扭曲减少,管壁增厚好转,管腔狭窄不明显,血管周围炎性细胞减少,中膜平滑肌细胞增生和外膜胶原纤维减少,以上变化呈现出剂量相关性。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。

李风峰等^[80]将ip红景天苷的剂量改为16、32 mg/kg,使大鼠平均肺动脉压由模型对照组的28.93 mmHg分别降为24.22、19.75 mmHg;平均颈动脉压由145.97 mmHg分别降为102.16、99.75 mmHg;右心室肥厚指数由0.39分别降为0.33和0.25;肺组织IL-6蛋白阳性细胞比例由68.41%分别降为47.96%和27.98%,TNF- α 蛋白阳性细胞比例由79.58%分别降为58.05%和29.45%。提示红景天苷可通过下调肺组织炎性因子IL-6和TNF- α 的蛋白表达,降低缺氧性肺动脉高压大鼠肺动脉压和颈动脉压,抑制心室重构,减轻肺组织损伤。

Huang等^[81]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。

赵诗浩^[82]报道红景天苷(40、80、120 mg/L)能抑制缺氧引起的缺氧诱导因子-1 α 的过表达和丙二醛的过度生成,保护肺血管内皮细胞、肺血管平滑肌细胞和心肌细胞免遭缺氧伤害。红景天苷还能显著对抗缺氧条件下鸡胚肺微血管内皮细胞出现细胞收缩、变圆、细胞间隙增大、细胞突起减少;对抗缺氧引起的丙二醛和缺氧诱导因子-1 α 基因过表达,以上作用均以40 mg/L浓度组为最佳^[82-83]。Lee等^[84]认为红景天苷可通过抑制活性氧-腺苷酸活化蛋白激酶-蛋白激酶C ζ 通路,逆转缺氧引起的肺泡

上皮浆膜 Na^+ , K^+ -ATP酶表达下调。对抗缺氧伤害肺的钠转运。

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A_{2a}受体表达并引起细胞凋亡^[81],而且能抑制缺氧性肺动脉平滑肌细胞增殖。红景天苷在0.2~6.4 $\mu\text{mol/L}$ 抑制³H-TdR掺入到兔肺动脉平滑肌细胞,可使G₀/G₁期细胞比例升高,G₂/M期细胞比例下降,即对抗缺氧促进肺动脉平滑肌细胞的DNA合成和增殖^[85]。Chen等^[86]报道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,浓度和时间相关的对抗血小板源性生长因子-BB促进大鼠肺动脉平滑肌细胞的DNA合成和增殖。提示红景天苷有望用于缓解肺动脉高压和慢阻肺疾病的治疗。

3.1.4 对抗其他伤害因子对肺组织细胞的损伤康春燕等^[87]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质量浓度为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。

肖雪梅等^[88]报道红景天苷能增强人胚肺二倍体成纤维细胞活力,促进细胞生长增殖,减缓细胞衰老。红景天苷在3 mg/L质量浓度时可使人胚肺二倍体成纤维细胞传代增加13代,细胞存活天数由原来的110 d延长到170 d,且降低衰老细胞的单胺氧化酶活性和过氧化脂质含量,提高超氧化物歧化酶活性,使原来的4 d传代1次延长至6 d传代1次^[89]。张婧等^[90]用5 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷处理近复制衰老的人胚肺二倍体成纤维细胞,microRNA芯片筛选发现红景天苷使原先低下的has-let-7c、has-let-7e和has-miR-3620的表达量增加,使原先升高的has-miR-411、has-miR-24-2-5p和has-miR-485-3p表达量较少。

无论在中波紫外线照射前还是照射后加入红景天苷(5 $\mu\text{mol/L}$)均能上调紫外线照射后的人胚肺二倍体成纤维细胞的活力,表明红景天苷既能保护细胞对抗紫外线的损伤作用,也能修复被紫外线损伤的细胞^[91]。红景天苷还能对抗H₂O₂或基因毒药物力达霉素对人胚肺二倍体成纤维细胞的伤害,下调升

高的与DNA损伤相关的 γ -H2AX蛋白以及与衰老相关蛋白p53和p21表达,抑制 β -半乳糖苷酶染色增强,减少G₂/M期细胞数,提高被下调的细胞活力^[92-93]。

3.2 熊果酸和齐墩果酸

3.2.1 熊果酸彭海兵等^[94-95]在采用气管内1次注入二氧化硅悬液制作大鼠矽肺模型同时,连续28 d每天ig熊果酸10、20、40 mg/kg,能剂量相关地对抗模型大鼠肺脏器系数、血清TNF- α 、一氧化氮、丙二醛含量和肺组织NF- κ B、I/III型胶原表达和总胶原蛋白含量升高,对抗血清超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶含量下降,提示熊果酸是通过纠正氧化抗氧化系统失平衡,抑制NF- κ B活化,减少TNF- α 和胶原蛋白产生,减缓矽肺纤维化的发生。彭海兵等^[96]仍采用上述实验观察长时间ig熊果酸的持续作用,发现连续56 d每天ig熊果酸40 mg/kg,在给药后第7、14、28、56天的4个时间点均能下调矽肺大鼠血清IL-1和TGF- β 1表达及肺组织磷酸化蛋白激酶B和波形蛋白的表达以及肺纤维化程度,明显降低支气管肺泡灌洗液巨噬细胞数,减缓矽肺的发展进程^[97]。

陈宁等^[98]将上述研究成果应用于矽肺的临床治疗,把103例矽肺壹期患者分成3组:A组32例为常规治疗组;B组36例为常规治疗+汉防己甲素100 mg,2次/d口服3个月为1个疗程,停药1个月再继续下个疗程,共3个疗程;C组35例为B组基础上加服熊果酸(泰脂安胶囊3粒/次),3次/d连续服用1年。结果显示在改善临床症状时,3组(A、B、C)的咳嗽好转率分别为58.1%、81.2%、82.4%;咳痰好转率分别为54.6%、77.1%、79.4%;胸痛好转率分别为40.0%、53.1%、66.7%;胸闷好转率分别为30.0%、45.4%、58.8%;呼吸困难好转率分别为32.1%、53.3%、71.0%。B和C组改善症状的作用均优于A组,其中C组胸痛、胸闷和呼吸困难的好转率还高于B组。肺通气功能指标FVC、FEV1和FEV1/FVC以及X线胸片的好转率也是B和C组优于A组,其中C组的FEV1/FVC还明显高于B组。说明联用熊果酸可进一步改善患者的肺通气功能。

陈志杰等^[99]报道大鼠气管内滴注博莱霉素后第2天,连续28 d每天ig熊果酸40 mg/kg,能使肺纤维化大鼠的肺泡炎评分由模型对照组的3.74降为2.31;肺纤维化评分由3.92降为2.12;肺组织的羟脯氨酸浓度由1.98 mg/g降为1.41 mg/g,TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的基因表达由11.50、8.50、5.20分别降为

5.50、4.50和2.50;血清中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平由1 150.685、835 pg/mL分别降为620.355、565 pg/mL;肺组织的TLR4、髓样分化因子(MyD88)、 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白、I型胶原和磷酸化p56灰度比值由0.79、0.68、0.75、0.51、0.52、0.47分别降为0.48、0.53、0.38、0.27、0.31、0.15,但不影响p65的灰度比值,即抑制NF- κ B的磷酸化,提示熊果酸是通过阻滞TLR4/MyD88/NF- κ B介导的炎症信号通路对博来霉素致大鼠肺纤维化有防治作用。

代阅等^[100]和余晓丹等^[101]采用香烟烟雾暴露联合气道内滴注脂多糖制作大鼠慢阻肺模型,连续30 d在每天烟雾暴露前0.5 h,ig熊果酸40 mg/kg,能显著减轻慢阻肺大鼠肺泡结构紊乱、肺泡间隙增厚、炎性细胞浸润、肺间质出血;改善肺功能,使肺顺应性由0.23升高到0.44、FEV0.3/FVC比值由0.54升高到0.81,用力呼气流量由1.22升高到3.18;显著降低肺组织TLR4、MyD88、磷酸化p65、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达水平以及血清TLR4、NF- κ Bp65和半胱天冬酶-3的蛋白表达和TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平;使支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞总数由 1.38×10^6 降至 1.04×10^6 、中性粒细胞百分比由0.45%降至0.33%,说明熊果酸是通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活,减少炎性因子表达,减轻慢阻肺大鼠肺功能恶化,保护肺功能。

林莉等^[102-103]给香烟烟雾暴露大鼠,在每天烟熏前0.5 h,每天ig熊果酸10 mL/kg连续12周,结果能使肺组织中肺泡平均内衬间隔和平均气道厚度显著减少、平均肺泡数显著增加,即明显减轻肺气肿和气道重塑;对抗烟雾下调超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性和上调氧化产物8-异前列腺素F_{2 α} 含量,对抗烟雾上调肺组织氧化应激标志物丙二醛和8-羟基脱氧鸟苷的表达,并认为熊果酸是通过下调未折叠蛋白响应(UPR)信号通路,促进下游的凋亡通路和抑制Smad2和Smad3的活化;也可通过上调抗氧化酶,减轻肺组织的氧化应激反应,对抗香烟烟雾引起的大鼠肺气肿和气道重塑。体外培养实验也证实熊果酸通过上调Nrf-2通路,恢复细胞内氧化还原之间的平衡,减轻香烟烟雾提取物对人支气管上皮细胞DNA的损伤^[104]。

3.2.2 齐墩果酸 彭海兵等^[105]给大鼠气管内1次注入二氧化硅250 mg/kg制作矽肺模型后连续56 d每天ig齐墩果酸60 mg/kg,像熊果酸一样,给药第7、14、28、56天各时间点矽肺大鼠肺质量指数、肺组织总胶原含量和NF- κ B表达量均显著下降;血清

TNF- α 含量均明显下降;大鼠肺组织形态病理改变均减轻,以I级细胞性结节为主;Masson染色肺组织胶原沉积明显减少,呈小片状和小囊状,改善显著,显示了齐墩果酸减缓矽肺纤维化作用。

4 抗病毒作用

4.1 女贞子药对

吴长德等^[106]给10日龄幼鸡滴鼻接种鸡传染性支气管炎病毒,于染毒前2 d和后3 d,共5 d喂饲含1%女贞子-黄芪的鸡饲料进行预防,或染毒后连续3 d每天ig女贞子-黄芪制剂1 mL/只,2次/d,或西药病毒唑5 mg/只,2次/d,或ig病毒唑5 mg/只和女贞子-黄芪制剂1 mL/只进行治疗,结果单用病毒唑组的治疗有效率为70%;女贞子-黄芪制剂组的治疗有效率为95%;中西药联用组的治疗有效率也为95%;而女贞子-黄芪预防组的有效率为97.5%,均高于单用病毒唑组。

4.2 红景天苷

林文宏等^[107]给鼻腔接种甲型流感病毒小鼠连续2周每天ig红景天苷25、50 mg/kg,与模型对照组比较,红景天苷2个剂量组的肺质量指数、肺湿/干质量比、肺组织炎症病理评分及血清和肺组织中炎性因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和C反应蛋白水平均降低;外周血T淋巴细胞亚群CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均升高,其中红景天苷50 mg/kg组的上述指标均优于25 mg/kg组。提示红景天苷可能是通过提高对病毒的免疫功能,从而抑制炎性因子释放,减轻肺部炎症。

4.3 齐墩果酸和熊果酸

与齐墩果酸的衍生物甘草次酸和甘草酸具有抗病毒作用^[1,108]一样,齐墩果酸和熊果酸也具有广谱抗病毒作用。采用网络药理学与分子对接的方法,李嘉丽等^[109]虚拟筛选出齐墩果酸可能是SARS-CoV-2的3CL水解酶抑制剂,与SARS-CoV-2的3CL水解酶结合的所耗结合能低于利托那韦,与瑞德西韦相近,推测齐墩果酸可能有抗新冠病毒的作用。

赵晶晶等^[110-111]探讨了齐墩果酸和熊果酸抗豚鼠巨细胞病毒的作用。齐墩果酸和熊果酸对豚鼠胚肺成纤维细胞的半数细胞毒浓度(CC₅₀)分别为70.8 86.7 mg/L;MMT法测得抗豚鼠巨细胞病毒致肺成纤维细胞病变的半数有效浓度(EC₅₀)分别为6.4、6.8 mg/L,最低有效浓度均为12.5 mg/L;治疗指数(TI)分别为11和13,均高于更昔洛韦的9。浓度为12.5 mg/L的熊果酸抗豚鼠巨细胞病毒吸附、穿入和复制的病毒抑制率分别为18%、35%和84%,仅对

病毒复制有抑制作用;12.5%浓度的齐墩果酸分别为13%、28%、48%,均无抑制作用。

5 结语

女贞树枝叶茂密,树形整齐,是园林中常用的观赏树种。女贞子是我国资源最为丰富的中药材之一,主要产自浙江、江苏、湖南、福建和四川等地,年产量可达数百万吨,应该合理开发利用。

女贞子药对及女贞子的活性成分红景天苷、齐墩果酸和熊果酸均有平喘作用。红景天苷、齐墩果酸和熊果酸有抗脂多糖、脓毒症、休克、百草枯、氯气、油酸和缺氧引起的急性肺损伤作用,也有抗缺氧、香烟烟雾、二氧化硅、博来霉素和野百合碱引起的慢性肺损伤和肺纤维化作用。它们的肺保护作用的共同机制可能是:(1)上调T-bet基因表达和下调GATA3基因表达,调节Th1/Th2之间的平衡,抑制IgE生成和炎性细胞因子表达,减轻肺和气道的炎症反应;(2)上调Nrf-2通路,发挥抗氧化作用,减轻肺组织的氧化应激反应引起的炎性肺损伤;(3)激活PI3K/AKT信号通路和阻滞TLR4/MyD88/NF- κ B炎性信号通路,保护肺上皮细胞;(4)阻滞TGF- β 1/Smad通路,抑制胶原合成和成纤维细胞增生,减轻肺纤维化形成。女贞子药对和红景天苷有抗病毒性肺炎作用。齐墩果酸和熊果酸具有广谱抗病毒作用,除了直接抗病毒作用外,提高机体抗病毒的免疫功能也是作用机制之一。

女贞子药对能增强外源性糖皮质激素的平喘药理作用和对抗其抑制内源性糖皮质激素系统及糖皮质激素过量引起的不良反应。笔者以为齐墩果酸和熊果酸可能是有效成分,因为其衍生物甘草酸是糖皮质激素受体的部分激动拮抗剂和糖皮质激素代谢失活抑制剂^[1]。

女贞子、红景天苷、齐墩果酸和熊果酸还具有抗菌、抗炎和免疫调节作用^[7,112-113],因此对其他呼吸道疾病有可能有防治作用。女贞子、红景天苷、齐墩果酸和熊果酸还具有抗糖尿病及其并发症、抗动脉粥样硬化、抗血栓、抗脂肪肝、抗肥胖、抗痴呆、抗疲劳、抗骨质疏松、抗肿瘤、增强体质,以及心、脑、肾、肝、血管和肌肉保护作用^[3-6,114-123],因此更适合于伴有基础疾病的各种呼吸系统疾病的治疗。

女贞子还是我国药食两用的滋补性中药材,养殖业将女贞子开发成提高动物免疫力、促进生长的饲料添加剂。女贞子及其活性成分虽然具有广泛的药理作用,但作用平和,且多属补益性质,故不良反应轻微。笔者也综述过红景天苷、齐墩果酸和熊

果酸的药动学研究进展^[124-126],之所以列出这么多综述文献,是希望医药研发人员能全面了解女贞子及其活性成分的相关药理作用,并将其合理应用于病毒性肺炎和其他呼吸系统疾病的治疗。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.甘草及甘草酸类成分抗病毒性肺炎的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(7):1452-1468.
- [2] 张明发,沈雅琴.苦参碱和氧化苦参碱抗大肠癌药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(6):1189-1196.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 张明发,沈雅琴.女贞子抗炎、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.
- [8] 刘仁慧,郭忻.淫羊藿女贞子配伍对哮喘大鼠模型Th1/Th2调节作用的研究[J].中华中医药学科,2009,27(11):2288-2291.
- [9] 刘仁慧,郑君芳,郭忻,等.淫羊藿女贞子配伍调节哮喘大鼠NO/ET及HPA轴作用的研究[J].中国中药杂志,2010,35(12):1590-1593.
- [10] 高健翔,张伟华,刘仁慧.淫羊藿、女贞子配伍激素对哮喘大鼠ET/NO平衡的影响作用[J].中国中医急症,2012,21(11):1763-1764,1794.
- [11] 年宏蕾,刘仁慧,王秀娟,等.基于病理评价淫羊藿女贞子对激素干预哮喘大鼠的影响[J].吉林中医药,2015,35(8):626-629.
- [12] 唐秀凤,年宏蕾,刘仁慧,等.淫羊藿女贞子及其有效组分对地塞米松干预哮喘大鼠气道病理改变的影响[J].中国医药导报,2016,13(12):4-7,195.
- [13] 唐秀凤,李晓曦,刘仁慧,等.淫羊藿女贞子影响激素干预哮喘大鼠与炎症因子相关的pJAKs/pSTATs的研究[J].环球中医药,2018,11(2):172-177.
- [14] 年宏蕾,刘仁慧,王秀娟,等.淫羊藿女贞子配伍对激素局部干预哮喘大鼠气道病理改变的影响[J].世界中西医结合杂志,2015,10(12):1672-1674,1687.
- [15] 年宏蕾,刘仁慧,王秀娟,等.淫羊藿女贞子影响激素干预哮喘大鼠淋巴细胞凋亡的作用[J].世界中医药,2016,11(3):483-485,489.
- [16] 李晓曦,唐秀凤,刘仁慧,等.淫羊藿女贞子合布地奈德

- 对哮喘大鼠肺组织JAKs/STAT4-5的影响[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 33-37.
- [17] 马紫童, 唐秀凤, 刘仁慧, 等. 淫羊藿女贞子配伍协同激素对哮喘大鼠肺组织细胞凋亡的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 941-944, 957.
- [18] 年宏蕾, 王秀娟, 刘仁慧, 等. 淫羊藿及女贞子协同布地奈德对哮喘大鼠糖皮质激素受体及抗炎作用的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(2): 118-121.
- [19] 刘仁慧, 张伟华, 袁颖, 等. 淫羊藿女贞子对激素干预哮喘大鼠模型气道炎症的影响研究[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2012, 6(6): 415-419.
- [20] 刘仁慧, 杨婧, 王秀娟, 等. 淫羊藿女贞子对激素干预撤停阶段大鼠哮喘模型HPA轴及骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 137-139.
- [21] 刘仁慧, 王秀娟, 张伟华, 等. 淫羊藿、女贞子对激素干预哮喘大鼠骨代谢的影响[J]. 吉林中医药, 2012, 32(5): 490-492.
- [22] 刘仁慧, 许利平, 王秀娟, 等. 淫羊藿女贞子合用地塞米松抗哮喘大鼠的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1497-1499.
- [23] 刘仁慧, 袁颖, 张伟华, 等. 淫羊藿女贞子对激素干预哮喘大鼠模型撤停后阶段的影响研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7): 563-565, 582.
- [24] 刘仁慧, 王秀娟, 张伟华, 等. 淫羊藿和女贞子对激素干预哮喘大鼠模型HPA轴及糖皮质激素受体的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3215-3219.
- [25] 刘仁慧, 王秀娟, 许利平, 等. 淫羊藿合女贞子对激素干预哮喘大鼠糖皮质激素受体亚型及转录因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 559-563.
- [26] 唐秀凤, 刘仁慧, 年宏蕾, 等. 淫羊藿、女贞子协同地塞米松影响哮喘大鼠糖皮质激素受体的研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1699-1701.
- [27] 刘仁慧, 年宏蕾, 唐秀凤, 等. 基于HSP90-GR作用研究淫羊藿和女贞子对激素局部干预哮喘大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4198-4201.
- [28] 高莹莹, 唐秀凤, 刘仁慧, 等. 淫羊藿女贞子配伍提高哮喘大鼠对地塞米松作用的敏感度研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(1): 30-34.
- [29] 王静, 肖露, 朱凌鹏, 等. 红景天苷对脂多糖诱导的支气管上皮细胞损伤的保护作用[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(4): 319-322.
- [30] Li Q, Zhou X D, Kolosov V P, et al. Salidroside reduces cold-induced mucin production by inhibiting TRPM8 activation[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(3): 637-646.
- [31] 吴明亮, 王志英, 陈明, 等. 红景天苷抑制哮喘小鼠气道重塑及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(14): 1453-1455.
- [32] Wang J, Xiao L, Zhu L, et al. The effect of synthetic salidroside on cytokines and airway inflammation of asthma induced by diisocyanate (TDI) in mice by regulating GATA3/T-bet[J]. Inflammation, 2015, 38(2): 697-704.
- [33] Wang J, Jing R G, Xiao L, et al. Anti-asthma effects of synthetic salidroside through regulation of Th1/Th2 balance[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(7): 500-504.
- [34] 郑明显, 金哲悟, 延光海, 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.
- [35] Yan G H, Choi Y H. Salidroside attenuates allergic airway inflammation through negative regulation of nuclear factor-kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Pharmacol Sci, 2014, 126(2): 126-135.
- [36] 蓝海兵, 罗亮, 陈玉, 等. 齐墩果酸对体外培养的人气道平滑肌细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 971-975.
- [37] Kim S H, Hong J H, Lee Y C. Oleanolic acid suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and Th2-mediated allergic asthma by modulating the transcription factors T-bet, GATA-3, ROR γ t and Foxp3 in asthmatic mice[J]. Int Immunopharm, 2014, 18(2): 311-324.
- [38] Kim S H, Hong J H, Lee Y C. Ursolic acid, a potential PPAR γ agonist, suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and Penh by down-regulating IL-5, IL-13, and IL-17 in a mouse model of allergic asthma[J]. Plant Med, 2012, DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.033.
- [39] Liu S, Yu X, Hu B, et al. Salidroside rescued mice from experimental sepsis through anti-inflammatory and anti-apoptosis effects[J]. J Surg Res, 2015, 195(1): 277-283.
- [40] Guan S, Xiong Y, Song B, et al. Protective effects of salidroside from Rhodiola rosea on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. Immunopharm Immunotox, 2012, 34(4): 667-672.
- [41] Liu M W, Su M X, Qin L F, et al. Effect of salidroside on lung injury by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor γ expression in septic rats[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6): 1446-1456.
- [42] 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, 330.
- [43] 黄倩, 蔡艳春, 吴金龙, 等. 人工合成红景天苷对大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 生理学报, 2017, 69(3): 291-297.
- [44] 黄倩. 红景天苷对大鼠急性肺损伤的修复作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [45] 蔡艳春, 黄倩, 胡晓兰, 等. 红景天苷对脂多糖诱导大鼠肺泡巨噬细胞和II型肺泡上皮细胞共培养炎性介质分泌的影响[J]. 生理学报, 2019, 71(4): 575-580.
- [46] 姚草原, 罗华. 红景天苷对急性呼吸窘迫综合征大鼠

- 肺损伤的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 782-784, 788.
- [47] 陆如凤, 黄小民, 吴海波, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 822-824, 963.
- [48] 张卓一, 陆如凤, 黄小民, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织Toll样受体4和核因子- κ B表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1357-1360.
- [49] Zhang Z, Ding L, Wu L, et al. Salidroside alleviates paraquat-induced rat acute lung injury by repressing TGF- β 1 expression [J]. Int J Clin Pathol, 2014, 7(12): 8841-8847.
- [50] 郑兰芝, 张卓一, 黄小民, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织保护作用的研究[J]. 浙江医学, 2014, 36(14): 1201-1204, 1237, 1285.
- [51] 杨洞洞, 张卓一, 李杏, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织MMP-2及TIMP-1表达的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(5): 487-490.
- [52] 章雄英. 红景天苷对急性百草枯中毒大鼠肺组织基质金属蛋白酶变化及其机制影响的实验研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [53] 张卓一, 吴立群, 丁黎敏, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织TGF- β 1表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1308-1312.
- [54] 张晓迪, 赵琰, 李文丽, 等. 红景天苷对氯气致大鼠肺损伤的保护作用[J]. 预防医学情报杂志, 2013, 29(4): 269-272.
- [55] 刘萌萌, 李彦文, 张晓迪, 等. 氯气吸入致大鼠血管内皮细胞的线粒体损伤及红景天苷的干预作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(1): 31-36, 41.
- [56] 刘鸿飞, 闫继春, 李海明. 红景天苷对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠的保护作用[J]. 中国药师, 2018, 21(2): 201-204.
- [57] 楚秉泉, 李云虹, 张英, 等. 对香豆酸对小鼠急性缺氧性肺水肿的预防作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(17): 1463-1469.
- [58] Santos R S, Silva P L, Oliveira G P, et al. Effects of oleanolic acid on pulmonary morphofunctional and biochemical variables in experimental acute lung injury [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2011, 179(2/3): 129-136.
- [59] Santos R S, Silva P L, Oliveira G P, et al. Oleanolic acid improves pulmonary morphofunctional parameters in experimental sepsis by modulating oxidative and apoptotic processes [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 198(3): 484-490.
- [60] Jian M Y, Chen Y L, Huang T, et al. Synthesis and evaluation of 2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9(11)-en-28-oate-13 β , 28-olide as a potent anti-inflammatory agent for intervention of LPS-induced acute lung injury [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(5): 347-354.
- [61] Peng X P, Li X H, Li Y, et al. The protective effect of oleanolic acid on NMDA-induced MLE-12 cells apoptosis and lung injury in mice by activating SIRT1 and reducing NF- κ B acetylation [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 520-529.
- [62] 袁园, 吴晓东, 龙安予. 熊果酸对脓毒症模型大鼠肺损伤的保护作用及对HMGB1/TLR4/NF- κ B通路的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 555-558, 580.
- [63] Chen X, Wan Y, Zhou T, et al. Ursolic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model [J]. Immunotherapy, 2013, 5(1): 39-47.
- [64] Lee C H, Wu S L, Chen J C, et al. Eriobotrya japonical leaf and its triterpenes inhibited lipopolysaccharide-induced cytokines and inducible enzyme production via the nuclear factor- κ B signaling pathway in lung epithelial cells [J]. Am J Chin Med, 2008, 36(6): 1185-1198.
- [65] Hwang T L, Shen H I, Liu F C, et al. Ursolic acid inhibits superoxide production in activated neutrophils and attenuates trauma-hemorrhage shock-induced organ injury in rats [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111365.
- [66] 李宗亮. 高山红景天抑制肺纤维化作用的研究[D]. 长春: 吉林大学: 2015.
- [67] 陈茹萱. 中药红景天成分对TGF- β 1诱导MRC-5细胞纤维化表型的干预[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [68] 刘行仁, 白义凤, 梁良, 等. 红景天苷下调组织蛋白酶B和NF- κ Bp65水平改善大鼠肺纤维化[J]. 中南大学学报: 医学版, 2017, 42(2): 128-133.
- [69] 李善华, 黄萍, 陈琴, 等. 红景天苷对博来霉素诱导大鼠肺纤维化后VEGF及MMP表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1340-1343.
- [70] 黄献欢, 黄维, 高兴华. 红景天苷抑制大鼠肺纤维化机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 343-345.
- [71] 姚立军, 刘媛. 红景天苷对慢性阻塞性肺疾病小鼠保护作用机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(17): 1515-1518.
- [72] 张丹, 曹丽华, 黄镇山, 等. 红景天苷对香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能影响的研究[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(3): 199-204, 209.
- [73] 陈鹏. 红景天苷对慢性气道炎症大鼠肺血管内皮凋亡的作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [74] 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.
- [75] 薛运昕, 宁欣, 郭天聪, 等. 红景天苷对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠RhoA/Rho激酶信号通路的影响[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(7): 829-832.
- [76] 薛运昕, 宁欣, 倪楠, 等. 红景天苷对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠Nrf-2及NF- κ B信号通路的影响[J]. 陕西

- 医学杂志, 2017, 46(3): 286-289, 297.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 黄晓颖, 樊 荣, 蔡学定, 等. 腺苷 A2a 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.
- [80] 李风峰, 康金旺, 吕建东, 等. 红景天苷对低氧性肺动脉高压大鼠肺组织炎症因子表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 996-999.
- [81] 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, 82: 153-166.
- [82] 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: 华中农学大学, 2014.
- [83] 高建峰, 赵诗浩, 周 立, 等. 红景天苷对低氧条件下培养的鸡胚微血管内皮细胞 HIF-1 α 表达水平的影响 [J]. 中国兽医学报, 2016, 36(10): 1733-1736, 1752.
- [84] Lee S Y, Shi L S, Chu H, et al. Rhodiola crenulata and its bioactive components, salidroside and tyrosol, reverse the hypoxia-induced reduction of plasma-membrane-associated Na, K-ATPase expression via inhibition of ROS-AMPK-PKC ζ pathway [J]. Evid Based Compl Altern Med, 2013, 2013: 284150.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 肖雪梅, 王淑兰, 李淑莲, 等. 红景天苷对体外培养人胚肺二倍体成纤维细胞的影响 [J]. 老年学杂志, 1991, 11(3): 164-166.
- [89] 孙立群, 王宗贵, 朱洪权, 等. 红景天苷抗二倍体细胞衰老的实验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(3): 225-226.
- [90] 张 婧, 苏慧丽, 王雅珍, 等. 红景天苷干预人胚肺二倍体成纤维细胞的 microRNA 芯片筛选与分析 [J]. 药理学学报, 2017, 52(4): 550-555.
- [91] 徐伟红, 毛根祥, 吕远栋, 等. 红景天苷、白藜芦醇和人参提取物对中波紫外线诱导人二倍体成纤维细胞损伤的保护作用 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(4): 252-254.
- [92] Mao G X, Wang Y, Qiu Q, et al. Salidroside protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H₂O₂ partly through modulating oxidative status [J]. Mech Ageing Dev, 2010, 131(11/12): 723-731.
- [93] 邱 强, 毛根祥, 申佳佳, 等. 红景天苷对力达霉素诱导人二倍体成纤维细胞衰老的干预作用 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(1): 82-87.
- [94] 彭海兵, 储金秀, 曹福源, 等. 熊果酸对矽肺大鼠的早期抗氧化作用 [J]. 环境与职业医学, 2015, 32(5): 476-480.
- [95] 彭海兵, 曹福源, 王建行, 等. 熊果酸对矽肺大鼠 TNF- α 和胶原合成的调节作用 [J]. 卫生研究, 2014, 43(4): 594-597.
- [96] 彭海兵, 王永恒, 刘 岩, 等. 熊果酸抑制矽肺大鼠转化生长因子 β 1、白介素 1 的表达及其作用机制 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33(6): 567-570.
- [97] 张舒宁, 乔 燕, 胡志乔, 等. 熊果酸对矽肺大鼠肺泡巨噬细胞数量和波形蛋白表达的影响 [J]. 中国职业医学, 2018, 45(5): 752-576, 580.
- [98] 陈 宁, 荣兴华, 赵 杰. 汉防己甲素联合熊果酸治疗矽肺临床疗效观察 [J]. 工业卫生与职业病, 2018, 44(6): 454-456.
- [99] 陈志杰, 田 东. 熊果酸对博来霉素致大鼠肺纤维化的干预作用及其机制研究 [J]. 海南医学, 2019, 30(6): 681-684.
- [100] 代 阅, 曹 念, 许建强, 等. 熊果酸对慢性阻塞性肺疾病的保护作用研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(5): 821-824.
- [101] 余晓丹, 李 铮. 熊果酸通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路以及 Caspase-3 蛋白的表达对慢阻肺疾病大鼠的影响 [J]. 解剖学研究, 2019, 41(6): 483-486.
- [102] 林 莉, 韩 丹, 侯 刚, 等. 熊果酸对香烟烟雾诱导大鼠肺气肿及氧化应激的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 47(10): 876-880.
- [103] Lin L, Hou G, Han D, et al. Ursolic acid protected lung of rats from damage induced by cigarette smoke extract [J/OL]. Front Pharmacol, DOI: 10.3389/fphar. 2019. 00700.
- [104] Liu W B, Tan X B, Shu L, et al. Ursolic acid inhibits cigarette smoke extract-induced human bronchial epithelial cell injury and prevents development of lung cancer [J/OL]. Molecules, 2012, DOI: 10.3390/molecules.17089104.
- [105] 彭海兵, 王建行, 刘 燕, 等. 齐墩果酸抗矽肺大鼠 TNF- α 和胶原表达的实验研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(6): 1081-1086.
- [106] 吴长德, 方永辉. 复方女贞子-黄芪制剂防治雏鸡传染性支气管炎的研究 [J]. 辽宁畜牧兽医, 2003(6): 4-5.

- [107]林文宏, 卢海燕, 卢沛珠, 等. 红景天苷对流感病毒感染小鼠血清和肺组织炎症因子及免疫指标的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 292-296.
- [108]张明发, 沈雅琴. 甘草酸抗病毒药理研究进展 [J]. 中国执业药师, 2008, 5(12): 18-22.
- [109]李嘉丽, 杨良俊, 周恒立, 等. 网络药理学及分子对接法探讨三仁汤主要对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2345-2353.
- [110]赵晶晶, 刘涛, 陈娟娟, 等. 齐墩果酸抗豚鼠巨细胞病毒作用体外实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 2862-2864.
- [111]Zhao J J, Chen J J, Liu T, et al. Anti-viral effects of ursolic acid on guinea pig cytomegalovirus *in vitro* [J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2012, 32(6): 883-887.
- [112]张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其酯醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 228-234.
- [113]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.
- [114]张明发, 沈雅琴. 红景天苷的神经保护作用及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 1019-1028.
- [115]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.
- [116]张明发, 沈雅琴. 红景天苷的肾脏保护作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(4): 721-724.
- [117]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系统肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [118]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的泌尿系药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 304-312.
- [119]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.
- [120]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.
- [121]张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的血管药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1510-1519.
- [122]张明发, 沈雅琴. 熊果酸抗糖尿病并发症的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(2): 247-251.
- [123]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.
- [124]张明发, 沈雅琴. 红景天苷在大鼠体内药物代谢动力学的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(5): 910-914.
- [125]张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1664-1670.
- [126]张明发, 沈雅琴. 熊果酸的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 169-173.

(上接第2286页)

- [4] 王宏鑫, 王振国, 赵琳. 盐酸川芎嗪注射液联合硫酸镁和拉贝洛尔治疗妊娠高血压综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 43-47.
- [5] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92.
- [6] 中国医师协会高血压专业委员会. 妊娠期高血压疾病血压管理中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(11): 1023-1027.
- [7] 刘远芬. 妊娠期高血压疾病对妊娠结局的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(2): 109-110.
- [8] 史向荣, 马威, 姜怡邓. 探讨妊娠期高血压疾病发病机制及防治的研究进展 [J]. 中外女性健康研究, 2018(3): 14-15.
- [9] 刘翔, 任甜甜. 妊娠高血压综合征患者血液流变学指标的变化及临床研究价值分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1718-1721.
- [10] 徐晓燕, 李晓红, 郝爱喜, 等. 凝血功能和D-二聚体与妊娠高血压疾病严重程度的相关性 [J]. 河北医学, 2017, 23(6): 997-999.
- [11] 华杰. 妊娠期高血压疾病患者凝血功能及抗氧化能力的变化及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 266-268.