

肉苁蓉活性成分及药理作用机制研究进展

陈昌懋^{1,2}, 尕藏扎西¹, 王 劼^{2,3}, 周玉碧^{2,3*}

1. 青海民族大学药学院, 青海 西宁 810007

2. 中国科学院藏药研究重点实验室, 青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室, 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810008

3. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 肉苁蓉 *Cistanches Herba* 是列当科肉苁蓉属植物, 其肉质茎作为我国珍稀名贵药材使用, 具有宝贵的食药价值和开发潜力。目前, 已从肉苁蓉中分离和鉴定出多种化学成分, 包括苯乙醇苷类、环烯醚萜类、木脂素类、糖类等。现代研究表明, 肉苁蓉具有抗肿瘤、保护神经及改善记忆、保护肾脏、抗炎保肝、抗衰老、调节免疫等作用, 主要活性成分具有抑制肝癌、治疗阿尔茨海默病、帕金森病、血管性痴呆、骨质疏松症、糖尿病等疾病的功效。通过对国内、外肉苁蓉的化学成分和药理作用机制及临床应用潜力的研究进展进行综述, 为肉苁蓉后续研究和综合开发利用提供科学依据。

关键词: 肉苁蓉; 苯乙醇苷类; 环烯醚萜类; 抗肿瘤; 保护神经; 改善记忆; 保护肾脏

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)12-4464-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.028

Research progress on active components and pharmacological mechanisms of *Cistanches Herba*

CHEN Changmao^{1,2}, GAZANG Zhaxi¹, WANG Jie^{2,3}, ZHOU Yubi^{2,3}

1. College of Pharmacy, Qinghai Nationalities University, Xining 810007, China

2. CAS Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicines Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Institute Plateau by Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China

3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Roucongrong (*Cistanches Herba*) is a plant of the genus *Cistanche* in the family *Orobanchaceae*, and its fleshy stems are used as rare and valuable medicinal herbs in China, with valuable food and medicine value and development potential. At present, a variety of chemical constituents have been isolated and characterized from deserticola, including phenylethanoid glycosides, iridoids, lignans, and carbohydrates. Modern studies have shown that *Cistanches Herba* has the effects of antitumor, nerve protection and memory improvement, kidney protection, anti-inflammatory and liver protection, anti-aging, immune regulation, etc. The main active ingredients have the effect of inhibiting liver cancer, treating Alzheimer's disease, Parkinson's disease, vascular dementia, osteoporosis, diabetes and other diseases. The purpose of this paper is to review the effects of *Cistanches Herba* in China and abroad. The aim of this paper is to summarize the progress of research on the chemical composition, pharmacological effects and clinical potential of *Cistanches Herba* at home and abroad, so as to provide a scientific basis for the follow-up research and comprehensive development and utilization of *Cistanches Herba*.

Key words: *Cistanches Herba*; phenylethanoid glycosides; iridoid glycosides; antitumor; neuroprotective; improves memory; protect kidney

肉苁蓉 *Cistanches Herba* 是列当科肉苁蓉属植物, 其药材是带鳞叶的干燥肉质茎, 被列为肉苁蓉

上品^[1]。肉苁蓉素有“沙漠人参”之称, 作为我国名贵传统药食同源中药, 具较高的药用价值, 主分布

收稿日期: 2025-01-28

基金项目: 青海省基础研究计划青年项目 (2024-ZJ-944); 海西州科技计划项目 (2023-YZ-Q04)

作者简介: 陈昌懋, 硕士研究生, 研究方向为药物分析与药物标准制订。E-mail: 18388405563@163.com

*通信作者: 周玉碧, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为资源生态学。E-mail: ybzhou@nwipb.cas.cn

于内蒙古、宁夏、甘肃、新疆等沙漠地区^[2]。野生肉苁蓉是国家二级保护植物，在 1984 年版《中国珍稀濒危保护植物名录》（第 1 批）中，将肉苁蓉确定为二级珍稀濒危保护植物，2003 年被列入濒危动植物种国际贸易公约，其补益作用价值较高^[3]。肉苁蓉药用历史悠久，始载于汉代《神农本草经》，其中指出“肉松蓉，养五脏，强阴，益精气多子，妇人症瘕”等^[4]。南北朝陶弘景的《本草经集注》记载：“肉苁蓉，益精气，多子，治妇人症瘕，除膀胱邪气、腰痛，止痢”等^[5]。宋代唐慎微的《证类本草》记载：“肉苁蓉滋殖，益人”等^[6]。清代李时珍的《本草纲目》记载：“肉苁蓉，益髓，悦颜色，延年，大补壮阳，润五脏”等^[7]。《中国药典》2020 年版记载：“肉苁蓉，补肾阳，益精血，润肠通便”等^[1]。

近年来，国内外研究者对肉苁蓉的化学成分和药理活性的研究取得了实质性进展。研究结果证实

肉苁蓉具有抗肿瘤^[8]、保护神经^[9]、抗炎保肝^[10]、抗衰老^[11]和调节免疫^[12]等活性。其主要活性成分包括苯乙醇苷类^[13]、环烯醚萜类^[14]、木脂素类^[15]、糖类^[16]等。本文对肉苁蓉化学成分和药理作用的国内外研究进展进行综述，为肉苁蓉的深入研究与应用提供综合参考依据。

1 化学成分

1.1 苯乙醇苷类（phenylethanoid glycosides, PHGs）

PHGs 化合物广泛存在于大多数天然植物中，其基本结构由 1 个苯环通过乙基与羟基相连作为糖苷元，该糖苷元通过 C-1 位点的糖苷键与糖部分（主要为 β -D-葡萄糖）相连构成^[17]。通过对 PHGs 的药理作用进行系统评价，研究已证实 PHGs 具有抗氧化^[18]、抗病毒^[19]及保护神经^[20]等作用。肉苁蓉中已报道的 PHGs 化合物（1~37）详见表 1。

表 1 肉苁蓉中主要的 PHGs 化合物
Table 1 Main PHGs in *Cistanches Herba*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
1	肉苁蓉苷A	13	14	毛蕊花糖苷	13	27	麦角甾苷	23
2	肉苁蓉苷B	21	15	异毛蕊花糖苷	13	28	2-乙酰麦角甾苷	23
3	肉苁蓉苷C	13	16	2'-乙酰毛蕊花糖苷	13	29	草夹竹桃苷	25
4	肉苁蓉苷F	21	17	异类叶升麻苷	24	30	对羟基苯乙醇	25
5	顺式肉苁蓉苷K	24	18	甘蓝苷A	27	31	2'-乙酰-紫葳新苷II	13
6	顺式异肉苁蓉苷C	24	19	甘蓝苷B	24	32	kankanoside I	22
7	顺式肉苁蓉苷J	24	20	甘蓝苷E	21	33	kankanoside M	22
8	管花苷肉苁蓉C ₁	21	21	甘蓝苷F	26	34	decaffeoylacteoside	22
9	管花苷肉苁蓉C ₂	21	22	甘蓝苷O	21	35	androsin	22
10	管花苷A	21	23	桂叶苷	13	36	isomer of campneoside II	13
11	管花苷B	24	24	丁香苷-3'- α -L-吡喃鼠李糖苷	13	37	isomer of 2'-acetyl-campneoside II	13
12	盐生肉苁蓉苷B	25	25	紫葳新苷II	13			
13	松果菊苷	13	26	海胆苷	23			

1.2 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物是一类具有独特结构特征的天然化合物，其分子结构中包含环戊烷环和半缩醛结构^[28]。大量研究表明，这类化合物具有多种显著的生物活性，在抑制肿瘤迁移、保护肝脏、保护神经及抗冠状病毒、抗肺部炎症等方面均发挥着重要作用^[14,29-31]。目前，从肉苁蓉中所报道的环烯醚萜类化合物（38~50）详见表 2。

1.3 木脂素类

木脂素是一类由苯丙素单元（C6-C3）聚合而成的化合物，在自然界中广泛分布。其结构丰富多样，

生物活性广泛，涵盖了抑制癌细胞增殖、抗氧化、抗炎、抗雌激素、抗阿尔茨海默病等治疗特性^[15,34-36]。目前，已从肉苁蓉中发现并报道了一系列木脂素类化合物（51~67），具体见表 2。

1.4 糖类

多糖是一类由糖苷亚基聚合而成的大分子物质，作为植物细胞壁的固有成分广泛存在。多糖具有丰富多样的药理活性，对人类健康展现出潜在的治疗价值^[25]。目前大量研究证明多糖具备抑制癌细胞增殖^[37]、保肝^[38]、调节免疫^[39]、抗衰老^[40]、抗抑郁^[41]等作用。目前，从肉苁蓉中所报道的糖类化合

表 2 肉苁蓉环烯醚萜类、木脂素类、糖类化合物

Table 2 Iridoids, lignans, and carbohydrates in *Cistanches Herba*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
38	巴尔蒂苷	15	59	橙皮素 A	33
39	玉叶金花甘酸甲酯	21	60	(+)-丁香脂素-4'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	33
40	肉苁蓉氯素	27	61	(+)-麦奥迪脂素-4'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	33
41	肉苁蓉素	27	62	isoeucommin A	33
42	京尼平苷	26	63	dehydrodiconiferyl alcohol-γ'-O-β-D-glucopyranoside	33
43	京尼平苷酸	28	64	alaskanioside A	33
44	格鲁苷	15	65	dehydrodiconiferyl alcohol-4-O-β-D-glucoside	33
45	8-表去氧马钱子酸	27	66	conicaoside	33
46	8-表马钱子酸	26	67	(+)-isoeucommin A	33
47	益母草苷	27	68	2-乙酰-3-鼠李糖基-4-咖啡酰葡萄糖	21
48	6-去氧梓醇	15	69	3-甲基-4-羟基-7-苯乙基-O-鼠李糖-(1-3)-2'-O-乙酰基-O-葡萄糖	21
49	红景天苷	25	70	2,6-二甲基-1,8-二葡萄糖苷二醇	21
50	leonuride	32	71	甘露醇	25
51	(+)-松脂素单甲醚-β-D-葡萄糖苷	22	72	蔗糖	25
52	落叶松脂素 4'-O-β-D-葡萄糖苷	25	73	半乳糖醇	25
53	落叶松脂素 4-O-β-D-葡萄糖苷	27	74	D-葡萄糖苷	25
54	柠檬素 A	27	75	7-二甲基-8-羟基辛二烯-1-O-β-D-葡萄糖苷	27
55	3,4-二甲氧基苄醇	32	76	苄基葡萄糖苷	27
56	松脂素 4-O-吡喃葡萄糖苷	33	77	4-羟基苄基-β-D-葡萄糖苷	27
57	阿拉善苷 A	33	78	3-methyl-but-2-en-1-yl-β-D-glucopyranoside	27
58	(+)-丁香脂素	33			

物（68～78）详见表 2。

1.5 矿质元素

除上述化学成分外，肉苁蓉还富含包括钾、镁、锌、铁和硼等 11 种矿质元素^[42-43]。在肉苁蓉入药部位中，常量矿质元素里钾含量最高，镁含量最低；微量矿质元素以铁含量最高，硼含量最低^[44]。研究表明，微量元素与中药功效密切相关，在人类健康

与疾病防治中发挥不可或缺的作用，如微量元素铁、锌等与食道癌的发生和葡萄糖代谢过程存在关联^[45-46]。

1.6 其他类化合物

除上述成分外，肉苁蓉中还含有生物碱类、甾醇类、酚类、挥发油类等多种化合物，具体相关信息见表 3。

表 3 肉苁蓉其他类化合物

Table 3 Other compounds in *Cistanches Herba*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
79	阿魏酸	22	92	2-苯基乙醛（M）	49	105	3-甲基-2-丁烯醛	49
80	腺苷	22	93	2-苯基乙醛（D）	49	106	1-戊醇	49
81	肌苷	22	94	3-甲基丁基丁酸酯	49	107	异戊醇（M）	49
82	尿苷	22	95	醋酸己酯	49	108	异戊醇（D）	49
83	β-谷甾醇3-O-β-D-羟基吡喃糖苷	22	96	苯甲醛	49	109	乙酰妥英（M）	49
84	2'-脱氧腺苷	27	97	(E)-2-庚烯醛	49	110	乙酰妥英（D）	49
85	2'-O-甲基腺苷	27	98	3-甲硫基丙醛（M）	49	111	3-甲基丁醛（M）	49
86	DL-脯氨酸	47	99	3-甲硫基丙醛（D）	49	112	3-甲基丁醛（D）	49
87	吡啶甲酰胺	47	100	庚醛	49	113	异丁醇（M）	49
88	5-脲基乙内酰胺	47	101	1-己醇（M）	49	114	异丁醇（D）	49
89	β-谷甾醇	48	102	1-己醇（D）	49	115	醋酸甲酯（M）	49
90	对羟基香豆酸	48	103	1-己醛（M）	49	116	醋酸乙酯（D）	49
91	对羟基苯甲酸	48	104	1-己醛（D）	49	117	乙醇	49

2 药理作用

2.1 抗肿瘤

恶性肿瘤已成为全球范围内威胁人类健康的主要疾病之一^[50]。随着肿瘤分子生物学研究的深入,针对特定信号通路与分子特征的靶向治疗策略成为研究热点。值得关注的是,中药活性成分因其多靶点调控特性,在抑制肿瘤增殖、增强化疗敏感性及逆转耐药性等方面展现出显著的协同治疗优势^[51-53]。近年来,肉苁蓉在抗肿瘤领域的研究取得系列突破,其作用机制涉及多个关键信号通路的调控。

2.1.1 肝癌治疗 Ye 等^[54]发现松果菊苷通过下调髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 表达并抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 磷酸化,显著降低人肝癌 HepG2 细胞增殖活力并诱导凋亡。冯朵等^[55-56]进一步揭示,肉苁蓉总苷 (total glycosides of *Cistanche deserticola*, TG) 通过双重机制发挥抗肝癌效应:一方面,抑制 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路,促使糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 活化并加速 β -catenin 降解,阻断肿瘤细胞周期进程;另一方面上调促凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3), 通过线粒体依赖性凋亡途径从而加速促进 HepG2 细胞凋亡和坏死,抑制癌细胞增殖。Yao 等^[57]从肉苁蓉中分离的管花苷 B, 可通过抑制蛋白激酶-Yes 相关基因 (Hippo Yes-associated protein, Hippo-YAP) 信号通路,增加 Yes 相关蛋白-Ser127 (YAP-Ser127) 磷酸化水平,阻断 YAP 核转位极其下游靶基因——结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、半胱氨酸蛋白 (cysteine-rich 61, CYR61)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 表达,从而抑制肝癌细胞系 (hepatocellular carcinoma, HCC) 迁移与侵袭。

2.1.2 结肠癌与耐药性调控 Jia 等^[58]通过动物实验证实,ig 肉苁蓉提取物可显著减少肠道螺旋杆菌感染负荷,同时通过激活巨噬细胞功能、上调诱导型一氧化氮合酶 II (nitric oxide synthase II, NOS II) 表达并增加吞噬作用,最终抑制结肠癌黏膜增生。许伟等^[8]研究聚焦于化疗耐药逆转机制,发现肉苁蓉水溶液下调多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance-

associated protein 1, MRP1) 与人体抑癌基因 p53 的表达,诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞自噬与凋亡,可著增强甲氨蝶呤的化疗敏感性,提高治疗效果。

2.1.3 肿瘤并发症 张石蕾等^[59]针对癌因性疲劳 (cancer-related fatigue, CRF) 的研究表明,肉苁蓉提取物可通过激活骨骼肌细胞中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/Bcl-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3 gene, BNIP3L)/Beclin-1 通路,上调 HIF-1 α 与 BNIP3L 蛋白表达,同时抑制 Beclin-1 介导的过度自噬,从而改善氧化应激并延缓骨骼肌萎缩,为 CRF 的病理调控提供新靶点。研究显示,肉苁蓉提取物、管花苷 B、肉苁蓉总苷、松果菊苷等活性成分,通过调控 HIF-1 α /BNIP3L/Beclin-1、Hippo-YAP、Wnt/ β -catenin 等信号通路,发挥抗肿瘤作用,具体机制见图 1。

2.2 保护神经及改善记忆功能

肉苁蓉富含 PHGs 化合物,包括毛蕊花糖苷和松果菊苷等活性成分,研究表明,该类化合物可通过多靶点、多通路协同作用,在缺血性脑损伤、神经退行性疾病及神经病理性疼痛中发挥显著神经保护效应^[60]。其机制涉及神经干细胞调控、炎症反应抑制及铁死亡干预等多个层面 (图 2)。

2.2.1 缺血性脑损伤保护机制 Liu 等^[61]通过大脑中动脉闭塞模型首次揭示,PHGs 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进脑室下区神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 增殖,从而显著改善小鼠缺血性脑卒中后的神经功能缺损^[62]。徐霞等^[63]证实毛蕊花糖苷可增强 Wnt/ β -catenin 信号通路活性,上调促凋亡蛋白 Bax 与效应蛋白酶 Caspase-3 表达,抑制新生大鼠缺血缺氧性脑损伤神经细胞凋亡并减轻炎症反应。

2.2.2 神经炎症与疼痛调控 Liu 等^[64]发现松果菊苷通过靶向嘌呤能 2X7 受体 (purinergic 2X7 receptor, P2X7R)/趋化因子 (fractalkine, FKN)/CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 信号轴,抑制小胶质 BV2 细胞 P2X7R 与 FKN 的表达,阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的磷酸化进程,从而有效抑制神经炎症因子的释放,缓解小鼠周围神经性疼痛^[65]。

2.2.3 铁死亡抑制与认知功能改善 Zhang 等^[66]在低压缺氧致脑损伤模型中发现,PHGs 可通过双重机制拮抗神经铁死亡:(1) 通过上调长链酰基辅酶

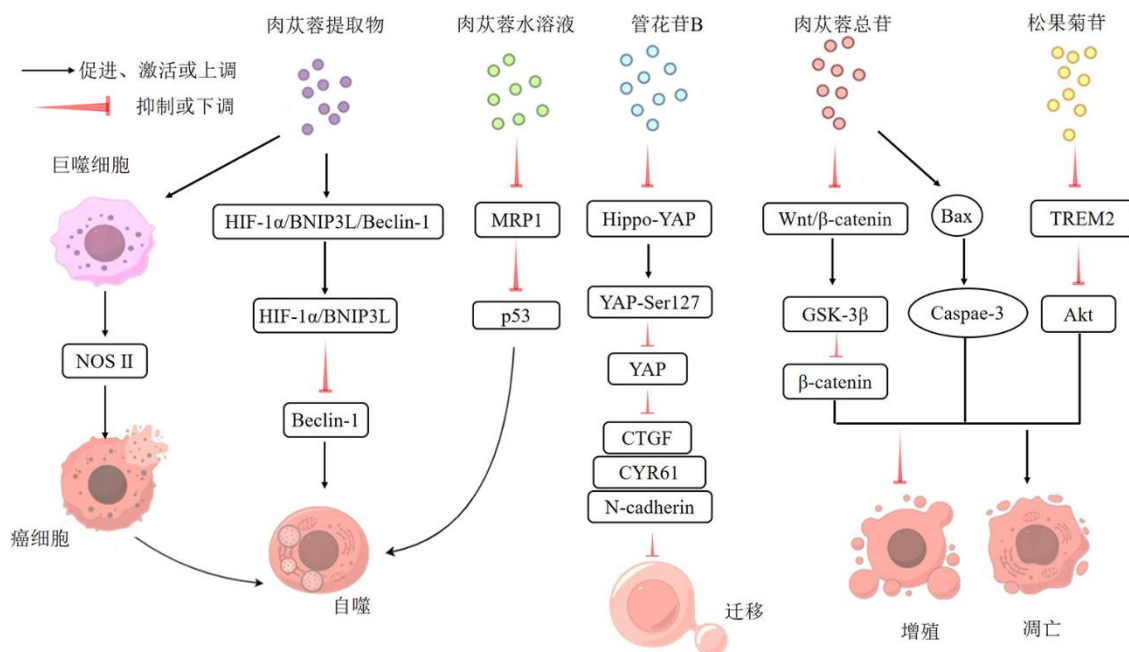


图 1 肉苁蓉提取物及成分介导巨噬细胞-癌细胞互作的抗肿瘤机制

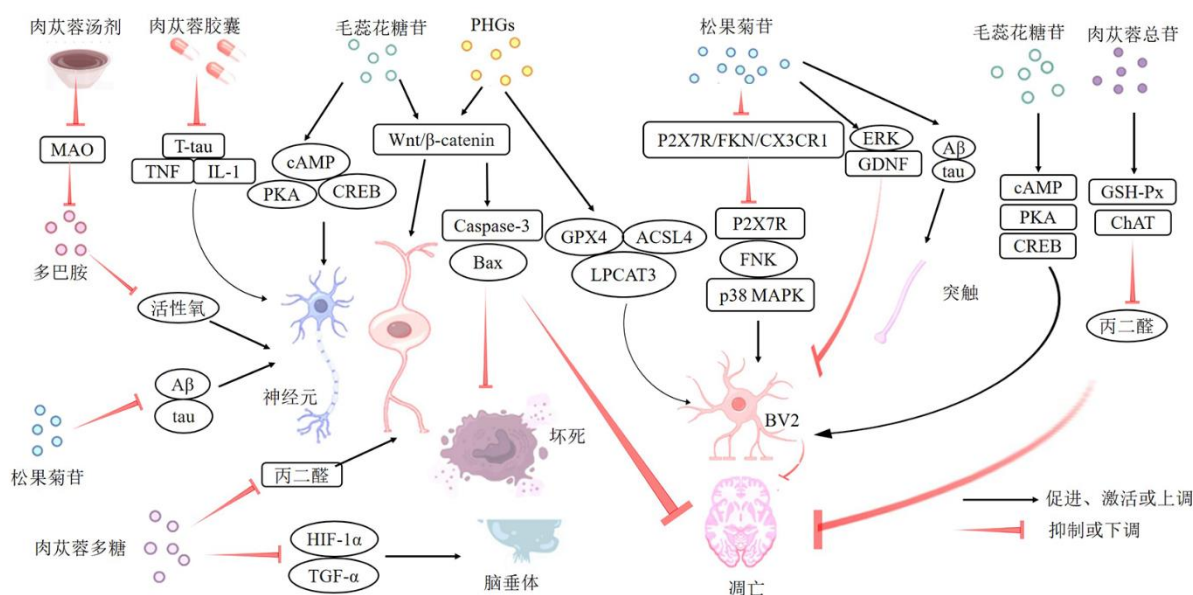
Fig. 1 Antitumor mechanisms of *Cistanches Herba* extracts and components mediating macrophage-cancer cell interactions

图 2 肉苁蓉相关制剂及成分对神经元保护和神经细胞调控机制

Fig. 2 Neuroprotective effects and neuronal regulatory mechanisms of *Cistanches Herba*-related preparations and components

A 合酶 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 与溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 表达, 抑制脂质过氧化; (2) 增强谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性, 维持氧化还原稳态, 从而显著改善缺氧引起

的认知功能障碍^[67-68]。叶红霞等^[69]进一步揭示, 肉苁蓉总苷与枸杞多糖配伍联用可提升 3~9 月龄小鼠大脑皮质谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性, 通过调节胆碱乙酰转移酶 (acetylcholinesterase, ChAT) 介导的神经递质代谢、降低丙二醛水平, 抑制神经细胞凋亡, 改善年

龄相关性认知衰退。

2.2.4 神经系统调控 重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 具有潜在生命危险的精神障碍, 是全球致残的主要原因之一^[70]。针对单胺类抗抑郁药治疗药物治疗的局限性^[71]。Wang 等^[72]发现肉苁蓉汤剂通过下调单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 活性, 降低多巴胺等神经递质水平降解速率, 通过多种途径, 直接降低中枢活性氧的产生及氧化应激水平。此外, 肉苁蓉多糖 (*Cistanche deserticola* polysaccharides, CDPs) 还可通过下调 TGF- α 、HIF-1 α 等相关信号通路, 对雌鼠生殖细胞表现出选择性雄激素样活性, 为激素替代疗法提供新思路^[73-75]。

2.2.5 神经退行性疾病干预 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 从靶向 β -淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) /tau 病理、衰老相关通路调控、肠-脑轴调节等方面, 对肉苁蓉对干预神经退行性疾病进行多维度调控研究。Zhou 等^[76]从病理学角度, 证实松果菊苷可抑制脑脊液 A β 沉积及 tau 蛋白过度磷酸化, 促进淀粉样蛋白前体蛋白/早老蛋白-1 转基因 AD 模型小鼠突触可塑性。苗鑫等^[77]进一步在 D-半乳糖 (D-galactose, D-Gal) 诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞模型中, 发现毛蕊花糖苷通过上调 cAMP/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) /cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 信号通路, 逆转神经元损伤。Gao 等^[78]证实 CDPs 可改善 D-Gal 诱导的肠道菌群失调, 降低外周炎症与氧化应激, 促进 NSCs 功能。Li 等^[79]临床试验显示, 肉苁蓉胶囊可降低 AD 患者脑脊液中微管蛋白 (tubulin associated unit, T-tau) 及炎症因子 (TNF、IL-1) 水平, 显著改善简易精神状态量表认知评分, 为肉苁蓉临床转化提供佐证。此外, Zhang 等^[80]研究发现, 肉苁蓉糖苷通过促进神经元细胞骨架再生改善血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 模型认知功能, 表明肉苁蓉糖苷有治疗 VD 的疗效^[81]。

此外, 肉苁蓉药用价值丰富, 研究显示其具有治疗帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的作用。Liang 等^[82]研究发现松果菊苷通过激活细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化, 上调胶质源性神经营养因子 (glialcelline-derived neurotrophic factor, GDNF) 表达, 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 进而

抑制四氢吡啶诱导的 PD 模型小鼠多巴胺能神经元凋亡; 徐朝辉等^[83]通过分子对接结果发现有 3.9% 的肉苁蓉靶点与 PD 可对接, 表明 β -谷甾醇等成分可通过调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 等氧化应激靶点发挥抗 PD 作用。以上机制从多巴胺能神经保护与网络药理学验证方面, 共同为深入研究肉苁蓉治疗 PD 潜在机制提供参考。上述研究显示, 肉苁蓉通过调控 P2X7R/FKN/CX3CR1、Wnt/ β -catenin、LPCAT3、TGF- α 、HIF-1 α 、PKA/cAMP 等信号通路, 达到神经保护的目的。

2.3 保护肾脏

肉苁蓉在传统医学中以“补肾阳、益精血”为主要功效^[1]。现代研究表明, 其保护肾脏作用涉及多通路调控机制, 特别是通过调节核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Bcl-2、Bax、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等关键因子的表达^[84-88]。

何琴等^[89]通过构建糖尿病肾病大鼠模型, 系统评估了肉苁蓉活性成分松果菊苷对糖脂代谢和肾功能的影响。实验发现, 中、高剂量组松果菊苷可显著降低空腹血糖和尿蛋白排泄率。其作用机制涉及: (1) 下调 TGF- β 、VCAM-1、 α -SMA 等纤维化标志物表达; (2) 调节 Bax/Bcl-2 的值, 抑制肾小管上皮细胞凋亡, 上述机制共同减轻肾小球系膜基质增生, 改善肾间质纤维化程度。Bai 等^[90]研究表明, 在庆大霉素诱导的急性肾损伤模型中, 发现肉苁蓉提取物通过多靶点发挥保护作用, 具体机制为抑制 NF- κ B 核转位, 下调 TNF- α 、IL-6 等炎症因子表达; 上调抗凋亡蛋白 B 细胞超大淋巴瘤 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL) 并下调促凋亡蛋白 Bax; 增强 SOD 活性, 降低丙二醛水平。上述机制共同提高肾小球滤过率能力, 有效改善肾小管坏死。以上研究表明, 肉苁蓉可通过调控 TGF- β 、VCAM-1、 α -SMA 等纤维化标志物表达和 Bcl-xL、Bax 等蛋白的表达, 发挥保护肾脏作用。

2.4 抗炎保肝

研究表明, 肉苁蓉的主要活性成分可通过多通路协同作用发挥肝脏保护效应, 其机制涵盖炎症抑制与脂代谢调控 2 方面^[91]。在抗炎途径调控方面,

Wang 等^[92]首次揭示松果菊苷可通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4)/NF- κ B 通路的激活,减少促炎因子 (TNF- α 、IL-6) 释放,缓解肝细胞炎症损伤。在脂代谢稳态调节方面,Yan 等^[10]进一步阐明肉苁蓉提取物改善酒精性肝损伤的双重机制:激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 与过氧化物酶增殖因子激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α),实现正向调控;下调下游蛋白甾醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 的表达,介导的脂质合成通路,降低乙酰辅酶 A 羧化酶、脂肪酸合成酶等关键酶表达,实现负向调控。上述双向调节作用显著减少肝细胞内脂肪沉积,为酒精性肝病治疗提供了新靶点^[93-95]。以上研究表明,肉苁蓉可通过调控 TLR4/NF- κ B、AMPK、PPAR α 、SREBP-1c 等相关通路及蛋白的表达,发挥抗炎保肝作用。

2.5 抗衰老

近年研究发现,肉苁蓉所含松果菊苷、毛蕊花糖苷、管花苷 B 等活性成分具有显著的抗氧化与抗衰老活性^[96-98]。其作用机制涉及多靶点调控特征,研究显示主要通过以下 3 条关键通路发挥作用。许东风等^[11]通过构建放射性肺损伤小鼠模型证实,肉苁蓉苷 A 能显著降低放疗诱导的小鼠肺组织种 TGF- β 1 的阳性表达,同时有效抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及 VEGF 受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2) 的蛋白表达^[99-101]。该研究首次揭示肉苁蓉可能通过抑制 TGF- β 1/VEGF 信号通路激活发挥抗氧化效应。网络药理学与实验验证相结合的研究表明,PHGs 化合物可通过特异性结合谷胱甘肽转移酶 P1 (glutathione-transferases P1, GSTP1) 和 MAPK1 等关键靶点参与抗氧化调控。高燕等^[102]运用网络药理学及体内外实验证实,PHGs 与 GSTP1、MAPK1 等受体发生特异性结合,可显著提高 GSTP1 酶活性,并抑制 MAPK1 磷酸化水平,且呈剂量相关性,最终达成抗氧化的生物学功效^[103]。在 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路激活机制方面,Takaya 等^[104]对人真皮纤维细胞的研究表明,CDPs 的能激活 Nrf2 核转位效率,促进 HO-1 表达,进而降低活性氧的生成。该研究证实 CDPs 不仅能有效缓解过氧化氢诱导的氧化应激,还可通过调控

皮肤微环境抑制年龄相关炎症反应^[105]。综上,肉苁蓉活性成分可通过调控 Nrf2/HO-1、TGF- β 1、GSTP1、MAPK1 等通路及蛋白表达,发挥抗氧化活性作用。

2.6 调节免疫

研究证实,肉苁蓉中所含的多糖成分是其免疫调节活性的关键活性成分之一^[106]。杨秀梅等^[11]通过深入研究表明,肉苁蓉醇提物能有效促进专职性抗原递呈细胞——树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的成熟,进而发挥增强免疫的作用。同时,发现野生肉苁蓉与栽培肉苁蓉在对比野生肉苁蓉与栽培肉苁蓉时发现,二者在抗原递呈能力上相当,但野生肉苁蓉在激活 T 细胞的能力上更为突出,具有更强的潜在免疫活性^[107]。王丽超等^[108]研究指出,巨噬细胞作为极为重要的抗原呈递细胞,在启动免疫反应过程中发挥着不可或缺的作用,肉苁蓉低分子糖对巨噬细胞激活机制是通过作用于多个靶点,进而调节细胞吞噬、NF- κ B 信号通路及糖代谢途径,最终实现对小鼠巨噬细胞激活,有效提升细胞免疫应答水平。Li 等^[109]研究发现,CDPs 可通过 TLR2/TLR4、MAPKs 和 NF- κ B 等相关通路对 DC 活化进行精准调节。具体表现为上调 DC 中主要组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex-II, MHC-II)、抗原分化簇 (cluster of differentiation, CD),包括 CD80、CD86 和 CD40 的表达,下调调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 频率,共同诱导 DC 产生强大且持久的抗原特异性免疫应答,显著增强机体免疫力^[106,110-111]。

以上研究显示,肉苁蓉通过 TLR2/TLR4、MAPKs 和 NF- κ B 等通路发挥免疫调节的多靶点作用,为质量标志物筛选及制剂优化提供了理论依据,后续可通过临床前药效学评价验证其免疫调节功能的转化潜力。

2.7 抗骨质疏松

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨微结构退化、骨密度降低及骨折风险增高为特征的全身性代谢性骨病,其发病率随人口老龄化加剧呈显著上升趋势^[112]。近年研究发现,肉苁蓉及其活性成分通过多靶点机制在 OP 防治中展现显著潜力,其作用涵盖骨代谢调控、炎症抑制及肠道-骨轴调节等多个维度^[113]。Gu 等^[114]在绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP), CDPs 可通过调节肠道微生物群/短链脂肪酸 (short-chain fatty

acids, SCFAs) / 辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) / Treg 细胞轴平衡, 改善肠道菌群组成, 抑制破骨细胞过度活化, 从而恢复骨吸收/骨形成动态平衡。Lin 等^[115]研究表明肉苁蓉通过双重途径改善 OP 的机制为通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 诱导 VEGF 表达, 纠正骨代谢紊乱; 下调 TNF- α 、NF- κ B 受体活化因子配体等炎症因子, 共同发挥预防、增强治疗高脂血症骨质疏松症的作用。Li 等^[116]研究表明, 肉苁蓉乙醇提取物通过调节脂质代谢途径, 抑制炎症介质释放, 调节三苯基膦通道, 改善 PMOP 症状, 为胆碱酯酶临床干预绝经后骨质疏松症提供新策略。以上研究显示, 肉苁蓉调节 GM-SCFAs-Th17/Treg、激活 PI3K/Akt 通路等发挥抗骨质疏松作用。

2.8 其他作用

除以上主要药理作用外, 肉苁蓉还具有保护心血管系统作用、干预代谢性疾病、调节胃肠道功能等作用, 为肉苁蓉作为一种有益人体健康的珍贵中草药的开发利用奠定了科学基础。

在保护心血管系统作用方面, 美国心脏协会指出, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 存在一系列危险因素, 作为代谢综合征的核心并发症, 其高死亡率与 Akt 信号通路介导的糖脂代谢紊乱密切相关^[117-118]。研究证实肉苁蓉苯乙醇苷提取物可通过靶向抑制 PI3K/Akt 通路, 对心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 中的细胞凋亡与氧化应激, 为中医药治疗代谢性 CVD 治疗开辟新途径^[119-121]。

在干预代谢性疾病方面, 糖尿病与慢性代谢疾病由于许多代谢途径的紊乱, 导致大多数与该疾病

相关的发病率和死亡率^[122-124]。中药治疗糖尿病有效成分为多糖、皂苷、生物碱、黄酮类、萜类等, 从中分离提取有效单体是当前抗糖尿病药物发现的重要方向^[125]。Ye 等^[126]证实松果菊苷可能通过激活 Akt 通路缓解 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 诱导的损伤, 为 T2DM 诱导损伤的治疗提供新的研究方向。此外, 肉苁蓉抗疲劳效应是其苯乙醇苷成分通过减轻肌肉损伤、延缓乳酸堆积及优化能量储存途径, 实现抗疲劳的效果^[127-128]。

在调节胃肠道功能方面, 肉苁蓉的活性成分 (花生四烯酸、苏齐内酯、毛蕊花糖苷、 β -谷甾醇等) 协同发挥治疗便秘作用^[129]。Zhang 等^[130]研究表明肉苁蓉中药煎剂可通过干细胞因子 (stem cell factor, SCF) / 酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine-protein kinase kit, C-kit) 通路, 抑制水通道蛋白 3 (aquaporin 3, AQP3) 的表达, 促进缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 的表达, 恢复老年便秘模型肠道传输功能的作用^[131]。研究表明, 中药介导胃肠调节, 具有治疗结肠炎的潜力^[132-133]。刘延忠等^[134]研究发现, 通过抑制结肠组织中神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) / 原肌球蛋白激酶受体 A (tropomyosin receptor kinase A, TRKA) 通路, 降低相对蛋白的表达来缓解肠易激综合征症状^[135-136]。闫文杰等^[137]研究发现, TG 治疗炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的机制可能是 TG 有效抑制脾脏中 mTOR、TGF- β 靶点蛋白的表达, 改善 IBD 模型肠屏障功能与免疫稳态。以上研究显示, 肉苁蓉活性成分可通过 SCF/C-kit、PI3K/Akt、NGF/TRKA 等多种信号通路来达到其保护心血管系统、干预代谢性疾病、调节胃肠道功能等作用的目的, 见图 3。

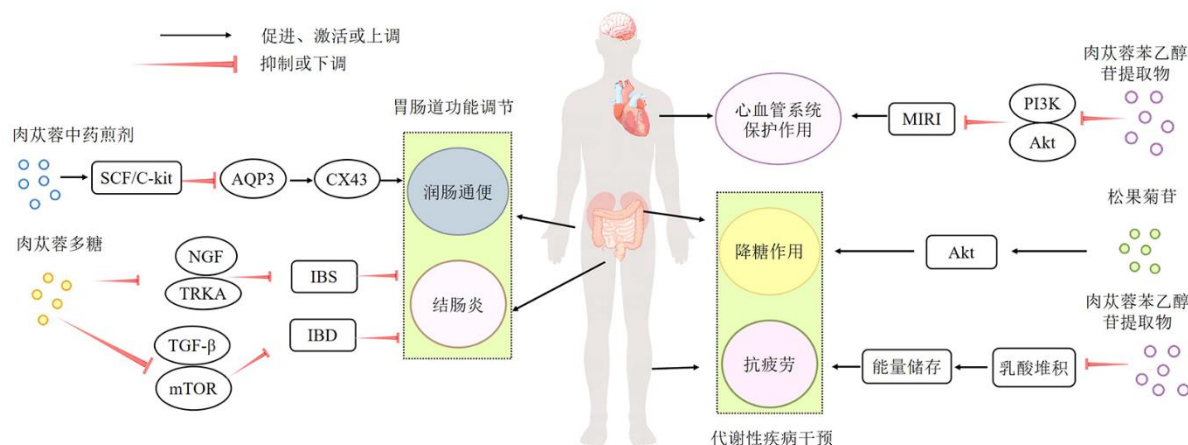


图 3 肉苁蓉对胃肠道、心血管系统及代谢性疾病的调节机制

Fig. 3 Regulatory mechanisms of *Cistanches Herba* on gastrointestinal, cardiovascular system and metabolic diseases

4 结语与展望

肉苁蓉作为传统中药和新型食药资源,其核心活性成分 PHGs 及多糖已被证实具有多靶点、多通路的生物学效应。本研究系统梳理其化学成分与药理作用机制,发现 PHGs (如毛蕊花糖苷、松果菊苷)通过调控 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、Nrf2/HO-1 等关键信号通路,在保护神经、抗炎保肝及代谢性疾病干预中发挥核心作用;多糖成分则通过肠道-免疫轴调节与抗氧化应激,展现抗衰老及抗肿瘤协同效应。同时,基于心、脑、肝、肾等多器官保护机制研究,发现肉苁蓉通过抑制氧化损伤(如铁死亡)、调节免疫微环境(如 Th17/Treg 平衡)、优化能量代谢(如 AMPK/PPAR α 通路)等途径,证实其“异病同治”的中医药理论科学内涵。其低毒性、高安全性的功能特性,已从传统制药延伸至功能性食品、抗衰美容及癌症辅助治疗领域,尤其在改善癌症化疗耐药、延缓神经退行性疾病进程等方面展现独特优势。

尽管肉苁蓉研究取得显著进展,但其深度开发与临床应用仍面临诸多挑战,基于现有研究瓶颈与学科发展趋势,以下几个方面亟待突破。(1) 现有研究集中于苯乙醇苷与多糖,而环烯醚萜类、木脂素及生物碱等成分的药理活性尚未系统解析。如环烯醚萜类可能通过调控 Notch 或 Hedgehog 通路影响肿瘤干细胞干性,值得深入探索。(2) 基于其逆转肿瘤耐药(如 MRP1/p53 调控)及缓解 CRF 的作用,可研发靶向肿瘤微环境的联合用药方案。此外,PHGs 化合物在调节免疫机制发挥关键作用,探索 PHGs 对程序性死亡受体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 等免疫检查点的调控潜力,可在一定程度推动中药-免疫疗法协同创新。(3) 值得未来进一步研究的是明确松果菊苷、毛蕊花糖苷、多糖及肉苁蓉苷等成分的生物利用度、血脑屏障穿透效率及代谢产物活性。后续可通过结合单细胞测序与空间转录组技术,解析肉苁蓉多成分-多靶点-多通路的协同网络,利用分子对接与深度学习预测新型活性分子,加速候选药物筛选,实现跨学科技术整合,为肉苁蓉的发展带来新的机遇。

肉苁蓉的系统研究不仅为代谢性疾病、神经退行性病变及肿瘤等重大疾病的防治提供新思路,更推动了中医药现代化与民族植物资源的价值挖掘。未来需加强“基础研究-技术开发-产业应用”全链条创新。目前,肉苁蓉重要化学成分含量及临床作用

亟需通过国际多中心临床试验验证其疗效,促进中药材国际化标准,最终实现从传统经验用药向精准医学的跨越。为肉苁蓉在预防和治疗人类疾病中的应用,改善人类健康、促进民族传统医药的发展作出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 140-142.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第六十九卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1990: 82-89.
- [3] 濒危野生动植物种国际贸易公约 (CITES) [S]. 附录 II. 2003: 41.
- [4] 佚名. 神农本草经 [M]. 尚志钧校注. 北京: 学苑出版社, 2008: 166-167.
- [5] 陶弘景编. 本草经集注: 辑校本 [M]. 尚志钧, 尚元胜辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 208-209.
- [6] 唐慎微撰. 证类本草: 重修政和经史证类备急本草 [M]. 尚志钧等校点. 北京: 华夏出版社, 1993: 510-511.
- [7] 李时珍编纂. 本草纲目: 新校注本 [M]. 刘衡如, 刘山永校注. 北京: 华夏出版社, 2002.
- [8] 许伟, 丁聚贤, 谢兴文, 等. 肉苁蓉对化疗耐药骨肉瘤细胞的逆转作用及 MRP1、p53 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 551-554.
- [9] Gu C M, Yang X Y, Huang L F. *Cistanches herba*: A neuropharmacology review [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 289.
- [10] Yan J J, Wang H C, Wang H J, et al. Quantitative analysis and hepatoprotective mechanism of *Cistanche deserticola* Y. C. Ma against alcohol-induced liver injury in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114719.
- [11] 许东风, 杨东明, 冯云枝, 等. 肉苁蓉苷 A 通过 TGF- β 1/VEGF 通路对放射性肺炎小鼠肺部氧化应激和炎症指标影响的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 429-434.
- [12] 杨秀梅, 杨雨, 王丹阳, 等. 新疆野生及栽培荒漠肉苁蓉提取物免疫活性研究 [J]. 生物技术通报, 2016, 32(1): 131-137.
- [13] Han L F, Boakye-Yiadom M, Liu E W, et al. Structural characterisation and identification of phenylethanoid glycosides from *Cistanches deserticola* Y. C. Ma by UHPLC/ESI-QTOF-MS/MS [J]. *Phytochem Anal*, 2012, 23(6): 668-676.
- [14] Wang C C, Gong X, Bo A, et al. Iridoids: Research advances in their phytochemistry, biological activities, and pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2020, 25(2): 287.
- [15] Plaha N S, Awasthi S, Sharma A, et al. Distribution,

- biosynthesis and therapeutic potential of lignans [J]. 3 *Biotech*, 2022, 12(10): 255.
- [16] Pedrosa L F, Fabi J P. Polysaccharides from medicinal plants: Bridging ancestral knowledge with contemporary science [J]. *Plants*, 2024, 13(13): 1721.
- [17] Tian X Y, Li M X, Lin T, *et al.* A review on the structure and pharmacological activity of phenylethanoid glycosides [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209: 112563.
- [18] Ji S L, Cao K K, Zhao X X, *et al.* Antioxidant activity of phenylethanoid glycosides on glutamate-induced neurotoxicity [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(11): 2016-2026.
- [19] Cheohen C F A R, Esteves M E A, da Fonseca T S, *et al.* *In silico* screening of phenylethanoid glycosides, a class of pharmacologically active compounds as natural inhibitors of SARS-CoV-2 proteases [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 1461-1472.
- [20] Jia J X, Yan X S, Song W, *et al.* The protective mechanism underlying phenylethanoid glycosides (PHG) actions on synaptic plasticity in rat Alzheimer's disease model induced by beta amyloid 1-42 [J]. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2018, 81(21): 1098-1107.
- [21] 宋青青, 张珂, 李婷, 等. 反相-亲水作用色谱-定制多反应监测法同步测定肉苁蓉多成分含量 [J]. 分析化学, 2020, 48(11): 1573-1593.
- [22] 侯建华, 王劼, 周玉碧, 等. 不同产地荒漠肉苁蓉苯乙醇苷成分与抗氧化活性分析 [J]. 甘肃农业大学学报, 2021, 56(4): 154-161.
- [23] 屠鹏飞, 出山武, 张正高, 等. 肉苁蓉类生药中苯乙醇甙类成分的 RP-HPLC 分析 [J]. 药学学报, 1997, 32(4): 55-61.
- [24] 支雅婧, 甄亚钦, 田伟, 等. 肉苁蓉化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2758-2767.
- [25] 王力伟. 肉苁蓉成分的分离鉴定、定量分析及生物活性研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2016.
- [26] 王嘉, 杨雯, 王栋, 等. 基于 HPLC 特征图谱 4 种肉苁蓉比较研究 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(3): 384-393.
- [27] Delicato A, Masi M, de Lara F, *et al.* *In vitro* characterization of iridoid and phenylethanoid glycosides from *Cistanche phelypaea* for nutraceutical and pharmacological applications [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(11): 4155-4166.
- [28] Cao J X, Yu H C, Wu Y C, *et al.* Occurrence and biological activities of phenylpropionyl iridoids [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(4): 292-309.
- [29] Zhou T Y, Tian N, Li L, *et al.* Iridoids modulate inflammation in diabetic kidney disease: A review [J]. *J Integr Med*, 2024, 22(3): 210-222.
- [30] Huang D Y, Luo Y X, Zheng W D, *et al.* Anti-coronavirus and anti-pulmonary inflammation effects of iridoids, the common component from Chinese herbal medicines for the treatment of COVID-19 [J]. *J Nat Med*, 2024, 78(4): 1003-1012.
- [31] Nan Z D, Zhao M B, Zeng K W, *et al.* Anti-inflammatory iridoids from the stems of *Cistanche deserticola* cultured in Tarim Desert [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(1): 61-65.
- [32] Wu L P, Georgiev M I, Cao H, *et al.* Therapeutic potential of phenylethanoid glycosides: A systematic review [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(6): 2605-2649.
- [33] 南泽东, 赵明波, 姜勇, 等. 塔中栽培荒漠肉苁蓉中的木脂素类成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 463-468.
- [34] Mukhija M, Joshi B C, Bairy P S, *et al.* Lignans: A versatile source of anticancer drugs [J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2022, 11(1): 76.
- [35] Jang W Y, Kim M Y, Cho J Y. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-menopausal, and anti-cancer effects of lignans and their metabolites [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15482.
- [36] Han N, Wen Y Y, Liu Z H, *et al.* Advances in the roles and mechanisms of lignans against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 960112.
- [37] Tian W Q, Huang J M, Zhang W T, *et al.* Harnessing natural product polysaccharides against lung cancer and revisit its novel mechanism [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107034.
- [38] Wei X Z, Luo D M, Li H N, *et al.* The roles and potential mechanisms of plant polysaccharides in liver diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1400958.
- [39] Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 145.
- [40] Mu S, Yang W J, Huang G L. Antioxidant activities and mechanisms of polysaccharides [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(3): 628-632.
- [41] Yang Y H, Li C X, Zhang R B, *et al.* A review of the pharmacological action and mechanism of natural plant polysaccharides in depression [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1348019.
- [42] 郭猛, 黄勇, 陈欣, 等. ICP-MS 法分析不同种质荒漠肉苁蓉矿物质元素分布特征 [J]. 光谱学与光谱分析, 2022, 42(08): 2452-2455.
- [43] 朱艳霞, 郭玉海. ICP-AES 测定肉苁蓉及其提取物中矿物质元素含量 [J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(3): 813-816.
- [44] 崔旭盛, 郑雷, 杜友, 等. 肉苁蓉不同生育阶段矿物质元

- 素含量 [J]. 光谱学与光谱分析, 2011, 31(11): 3115.
- [45] Guan D X, Yang C G, Nriagu J O. Editorial: The role of essential trace elements in health and disease [J]. *Front Public Health*, 2024, 11: 1285603.
- [46] Sun Z D, Shao Y Z, Yan K H, *et al.* The link between trace metal elements and glucose metabolism: Evidence from zinc, copper, iron, and manganese-mediated metabolic regulation [J]. *Metabolites*, 2023, 13(10): 1048.
- [47] Jiang Y, Tu P F. Analysis of chemical constituents in *Cistanche* species [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1970-1979.
- [48] 卢克刚, 刘红兵, 顾谦群. 荒漠肉苁蓉化学成分的研究 [J]. 食品与药品, 2009, 11(11): 18-20.
- [49] 彭旭阳, 陈君然, 崔瀚元, 等. 基于 GC-IMS 分析新疆不同寄主肉苁蓉挥发性物质 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(9): 272-279.
- [50] Ye F, Dewanjee S, Li Y H, *et al.* Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 105.
- [51] El-Hussein A, Manoto S L, Ombinda-Lemboumba S, *et al.* A review of chemotherapy and photodynamic therapy for lung cancer treatment [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(2): 149-161.
- [52] Wang X, Li J, Chen R E, *et al.* Active ingredients from Chinese medicine for combination cancer therapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3499-3525.
- [53] Yang Z M, Zhang Q H, Yu L H, *et al.* The signaling pathways and targets of traditional Chinese medicine and natural medicine in triple-negative breast cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113249.
- [54] Ye Y, Song Y N, Zhuang J H, *et al.* Anticancer effects of echinacoside in hepatocellular carcinoma mouse model and HepG2 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1880-1888.
- [55] 冯朵, 王靖, 蒋勇军, 等. 肉苁蓉总苷对 HepG2 细胞增殖、凋亡及 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白表达的影响 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(20): 389-397.
- [56] Feng D, Zhou S Q, Zhou Y X, *et al.* Effect of total glycosides of *Cistanche deserticola* on the energy metabolism of human HepG2 cells [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1117364.
- [57] Yao J, Wan H Q, Zhang J M, *et al.* Tubuloside B, a major constituent of *Cistanche deserticola*, inhibits migration of hepatocellular carcinoma by inhibiting Hippo-YAP pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155552.
- [58] Jia Y M, Guan Q N, Guo Y H, *et al.* Reduction of inflammatory hyperplasia in the intestine in colon cancer-prone mice by water-extract of *Cistanche deserticola* [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(6): 812-819.
- [59] 张石蕾, 刘佳丽, 龚福恺, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨肉苁蓉防治癌因性疲劳的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1330-1342.
- [60] Cheng N, Wang H, Hao H F, *et al.* Research progress on polysaccharide components of *Cistanche deserticola* as potential pharmaceutical agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245(Pt 1): 114892.
- [61] Liu J J, Wang Y Y, Li Q Y, *et al.* Phenylethanoid glycosides derived from *Cistanche deserticola* promote neurological functions and the proliferation of neural stem cells for improving ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115507.
- [62] Xu D, Li F Y, Xue G, *et al.* Effect of Wnt signaling pathway on neurogenesis after cerebral ischemia and its therapeutic potential [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 1-13.
- [63] 徐霞, 张艺森, 雷瑞瑞. 毛蕊花糖苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤的改善作用 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4897-4901.
- [64] Liu N, Zhang G X, Zhu C H, *et al.* Antinociceptive and neuroprotective effect of echinacoside on peripheral neuropathic pain in mice through inhibiting P2X7R/FKN/CX3CR1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115675.
- [65] Streit W J. Microglia and macrophages in the developing CNS [J]. *Neurotoxicology*, 2001, 22(5): 619-624.
- [66] Zhang X X, Liu Z X, Li Z H, *et al.* Ferroptosis pathways: Unveiling the neuroprotective power of *Cistache deserticola* phenylethanoid glycosides [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118465.
- [67] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [68] Cui J T, Wang Y K, Tian X T, *et al.* LPCAT3 is transcriptionally regulated by YAP/ZEB/EP300 and collaborates with ACSL4 and YAP to determine ferroptosis sensitivity [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(7/8/9): 491-511.
- [69] 叶红霞, 齐妍强, 贺颖西, 等. 肉苁蓉总苷与枸杞多糖配伍对不同月龄 C57BL/6J 小鼠促智作用的研究 [J]. 中药材, 2023, 46(1): 217-221.
- [70] 郑远腾, 夏漓, 张秀军, 等. 基于机器学习与分子动力学模拟挖掘天南星治疗重度抑郁症的潜在抗炎靶点和关键活性成分 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5174-5188.
- [71] Deussing J M, Arzt E. P2X7 receptor: A potential therapeutic target for depression? [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9): 736-747.
- [72] Wang D F, Wang H Z, Gu L. The antidepressant and

- cognitive improvement activities of the traditional Chinese herb *Cistanche* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3925903.
- [73] Wang X, Hu B. Effect of HIF-1 α on estrogen/ER α signaling pathway in pituitary adenoma cells in hypoxic environment [J]. *Minerva Surg*, 2024, 79(1): 127-129.
- [74] 胡扬, 高佳雪, 綦崢, 等. 肉苁蓉总苷中 4 种雌激素样活性成分的药动学研究 [J]. *中成药*, 2021, 43(8): 1988-1994.
- [75] Qiu Y K, Zhang Y P, Ren H H, *et al.* *Cistanche deserticola* polysaccharides extracted from *Cistanche deserticola* Y. C. Ma promote the differentiation of mouse female germline stem cells *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115495.
- [76] Zhou X L, Xu M B, Jin T Y, *et al.* Preclinical evidence and possible mechanisms of extracts or compounds from cistanches for Alzheimer's disease [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(5): 1075-1093.
- [77] 苗鑫, 张弘, 武燕, 等. 肉苁蓉毛蕊花糖苷对 D-半乳糖诱导 PC12 神经细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(23): 2071-2078.
- [78] Gao Y, Li B, Liu H, *et al.* *Cistanche deserticola* polysaccharides alleviate cognitive decline in aging model mice by restoring the gut microbiota-brain axis [J]. *Aging*, 2021, 13(11): 15320-15335.
- [79] Li N, Wang J P, Ma J, *et al.* Neuroprotective effects of *Cistanches Herba* therapy on patients with moderate Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 103985.
- [80] Zhang Y M, Wu W, Ma W, *et al.* Effect of glycosides of *Cistanche* on the expression of mitochondrial precursor protein and keratin type II cytoskeletal 6A in a rat model of vascular dementia [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7): 1152-1158.
- [81] 杨波, 刘曙艳. 肉苁蓉总苷治疗血管性痴呆的疗效分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(23): 68-69.
- [82] Liang Y, Chen C, Xia B M, *et al.* Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4379639.
- [83] 徐朝辉, 邹苑, 陈瑛, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨肉苁蓉治疗帕金森病的作用机制 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(9): 13-22.
- [84] Zhang S Y, Lin Z N, Yang C F, *et al.* Suppressed NF-kappaB and sustained JNK activation contribute to the sensitization effect of parthenolide to TNF-alpha-induced apoptosis in human cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(11): 2191-2199.
- [85] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12: 325-338.
- [86] Peña-Blanco A, García-Sáez A J. Bax, Bak and beyond: Mitochondrial performance in apoptosis [J]. *FEBS J*, 2018, 285(3): 416-431.
- [87] Troncoso M F, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, *et al.* VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(9): 166170.
- [88] Cardoso-Lezama I, Ramos-Tovar E, Arellanes-Robledo J, *et al.* Serum α -SMA is a potential noninvasive biomarker of liver fibrosis [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2024, 34(1): 13-19.
- [89] 何琴, 刘帆, 王鸿利, 等. 松果菊苷对糖尿病肾病大鼠肾功能、肾组织及系膜细胞损伤的保护作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1029-1036.
- [90] Bai R B, Fan J M, Wang Y P, *et al.* Protective effect of *Cistanche deserticola* on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 15(1): 102-109.
- [91] You S P, Zhao J, Ma L, *et al.* Preventive effects of phenylethanol glycosides from *Cistanche tubulosa* on bovine serum albumin-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Daru*, 2015, 23: 52.
- [92] Wang H C, Li Y Y, Bian Y F, *et al.* Potential hepatoprotective effects of *Cistanche deserticola* Y. C. Ma: Integrated phytochemical analysis using UPLC-Q-TOF-MS/MS, target network analysis, and experimental assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018572.
- [93] Garcia D, Hellberg K, Chaix A, *et al.* Genetic liver-specific AMPK activation protects against diet-induced obesity and NAFLD [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1): 192-208.e6.
- [94] Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-1131.
- [95] Tao Z, Zhang L H, Wu T, *et al.* Echinacoside ameliorates alcohol-induced oxidative stress and hepatic steatosis by affecting SREBP1c/FASN pathway via PPAR α [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148: 111956.
- [96] Wang W, Luo J B, Liang Y H, *et al.* Echinacoside suppresses pancreatic adenocarcinoma cell growth by inducing apoptosis via the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2613-2618.
- [97] Song L L, Zhang S C. Anti-aging activity and modes of action of compounds from natural food sources [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1600.

- [98] Sheng G Q, Pu X P, Lei L, *et al.* Tubuloside B from *Cistanche salsa* rescues the PC12 neuronal cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis and oxidative stress [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 966-970.
- [99] Park J M, Park J E, Park J S, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant mechanisms of coniferaldehyde in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation: Involvement of AMPK/Nrf2 and TAK1/MAPK/NF- κ B signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 979: 176850.
- [100] Mata-Greenwood E, Grobe A, Kumar S, *et al.* Cyclic stretch increases VEGF expression in pulmonary arterial smooth muscle cells via TGF- β 1 and reactive oxygen species: A requirement for NAD(P)H oxidase [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(2): L288-L289.
- [101] 朱燕梅. 银杏叶提取物保护心肌细胞抗氧化损伤及其基于 Keap1/Nrf2/ARE 通路的作用机制 [D]. 成都: 成都医学院, 2015.
- [102] 高燕, 陶培, 王毓杰, 等. 基于网络药理学的肉苁蓉苯乙醇苷抗氧化活性分子机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(17): 2204-2215.
- [103] Wang X Y, Tan X, Zhang J P, *et al.* The emerging roles of MAPK-AMPK in ferroptosis regulatory network [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 200.
- [104] Takaya K, Asou T, Kishi K. *Cistanche deserticola* polysaccharide reduces inflammation and aging phenotypes in the dermal fibroblasts through the activation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15704.
- [105] Cao L, Zhao J, Ma L, *et al.* Lycopene attenuates Zearalenone-induced oxidative damage of piglet Sertoli cells through the nuclear factor erythroid-2 related factor 2 signaling pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 225: 112737.
- [106] Zhang A L, Yang X M, Li Q X, *et al.* Immunostimulatory activity of water-extractable polysaccharides from *Cistanche deserticola* as a plant adjuvant *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191356.
- [107] Weier A K, Homrich M, Ebbinghaus S, *et al.* Multiple centrosomes enhance migration and immune cell effector functions of mature dendritic cells [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(12): e202107134.
- [108] 王丽超, 刘丹, 姜勇, 等. 基于分子亲和色谱技术的肉苁蓉低分子糖巨噬细胞激活作用靶点群鉴定与机制分析 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19): 3666-3671.
- [109] Li Q X, Ba X L, Cao H, *et al.* Crude polysaccharides from *Cistanche deserticola* Y. C. Ma as an immunoregulator and an adjuvant for foot-and-mouth disease vaccine [J]. *J Funct Foods*, 2021, 87: 104800.
- [110] Nicod L P, Joudrier S, Isler P, *et al.* Upregulation of CD40, CD80, CD83 or CD86 on alveolar macrophages after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 1067-1075.
- [111] Cunningham A L, Harman A, Kim M, *et al.* Immunobiology of dendritic cells and the influence of HIV infection [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 762: 1-44.
- [112] Barnsley J, Buckland G, Chan P E, *et al.* Pathophysiology and treatment of osteoporosis: Challenges for clinical practice in older people [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(4): 759-773.
- [113] Duan Y, Su Y T, Ren J, *et al.* Kidney tonifying traditional Chinese medicine: Potential implications for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1063899.
- [114] Gu J N, Zheng Y Z, Yang H M, *et al.* *Cistanche deserticola* polysaccharide regulated the gut microbiota-SCFAs-Th17/Treg cell axis and ameliorated the inflammation of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Funct Foods*, 2023, 109: 105811.
- [115] Lin J Y, Kuang H M, Rong K, *et al.* Effectiveness of desertliving *Cistanche* in managing hyperlipidemic osteoporosis in ovariectomized rats through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 393.
- [116] Li J S, Zou Z, Su X H, *et al.* *Cistanche deserticola* improves ovariectomized-induced osteoporosis mainly by regulating lipid metabolism: Insights from serum metabolomics using UPLC/Q-TOF-MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117570.
- [117] Li J J, Liu H H, Li S. Landscape of cardiometabolic risk factors in Chinese population: A narrative review [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 113.
- [118] Tahir U A, Gerszten R E. Omics and cardiometabolic disease risk prediction [J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 163-175.
- [119] 于倩. 蒙花苷和肉苁蓉苯乙醇苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [120] Yue Y J, Li Y, Wang H M, *et al.* Mechanism of *Cistanche deserticola* Ma in the treatment of myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury based on network pharmacology and *in vitro* experiments [J]. *Pharmacogn Mag*, 2024, 20(2): 423-429.
- [121] Yu Q, Li X, Cao X. Cardioprotective effects of phenylethanoid glycoside-rich extract from *Cistanche deserticola* in ischemia-reperfusion-induced myocardial

- infarction in rats [J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 34: 234-242.
- [122] Stratton I M, Adler A I, Neil H A, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-412.
- [123] Yu M G, Gordin D, Fu J L, *et al.* Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(2): 227-252.
- [124] Zimmet P Z, Magliano D J, Herman W H, *et al.* Diabetes: A 21st century challenge [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1): 56-64.
- [125] 张晶玉, 董墨思, 郭乃菲, 等. 高果糖诱导 2 型糖尿病机制及中药多糖缓解 2 型糖尿病的靶点通路研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4598-4607.
- [126] Ye W W, Meng X Y, Zhao Q, *et al.* Echinacoside exerts its protective effects in a type 2 diabetes mellitus injury model via the Akt pathway [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2023, 25(9): 880-889.
- [127] Cai R L, Yang M H, Shi Y, *et al.* Antifatigue activity of phenylethanoid-rich extract from *Cistanche deserticola* [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2): 313-315.
- [128] Yu W M, Song C Z, Lei Z, *et al.* Anti-fatigue effect of traditional Chinese medicines: A review [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(4): 597-604.
- [129] 范毓慧, 赵迪, 刘欢乐, 等. 基于网络药理学技术的肉苁蓉治疗便秘的分子机制研究 [J]. *山西大学学报: 自然科学版*, 2022, 45(1): 225-236.
- [130] Zhang X, Zheng F J, Zhang Z. Therapeutic effect of *Cistanche deserticola* on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/C-kit signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5392-5403.
- [131] Cui L, Zhang B, Zou S T, *et al.* Fenchone ameliorates constipation-predominant irritable bowel syndrome via modulation of SCF/C-kit pathway and gut microbiota [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 34(2): 367-378.
- [132] Zabana Y, Tontini G, Hultgren-Hörnquist E, *et al.* Pathogenesis of microscopic colitis: A systematic review [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(1): 143-161.
- [133] Sun H X, Zhu Y. Progress on regulation of NLRP3 inflammasome by Chinese medicine in treatment of ulcerative colitis [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(8): 750-760.
- [134] 刘延忠, 贾新梅, 郭洪章, 等. 肉苁蓉多糖对便秘型肠易激综合征大鼠的影响 [J]. *中国药房*, 2023, 34(18): 2208-2212.
- [135] Willot S, Gauthier C, Patey N, *et al.* Nerve growth factor content is increased in the rectal mucosa of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(8): 734-739.
- [136] Dothel G, Barbaro M R, Boudin H, *et al.* Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5): 1002-1011.
- [137] 闫文杰, 冯朵, 张绍时, 等. 基于网络药理学与动物实验探究肉苁蓉总苷对炎症性肠病的作用机制 [J]. *中国食品学报*, 2023, 23(10): 1-11.

[责任编辑 赵慧亮]