

藏药红景天的药理作用及其机制研究进展[△]

王小博^{1*}, 侯 娅¹, 王文祥¹, 艾小鹏¹, 胡 尧^{1,2}, 陈小睿¹, 张 静³, 孟宪丽^{1,4}, 张 艺^{3#}(1.成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2.成都中医药大学体育学院, 成都 611137; 3.成都中医药大学民族医药学院, 成都 611137; 4.成都中医药大学中医药创新研究院, 成都 611137)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0851-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.27

摘要 目的:了解藏药红景天的药理作用及其机制的研究进展,为该药材的进一步开发和临床应用提供理论参考。方法:以“红景天”“药理作用”“机制”等的中英文为关键词,在中国知网、万方、Web of Science、PubMed、ScienceDirect等数据库中进行检索,检索时限设置为2007—2017年。结果共获得文献15 027篇,并筛选出835篇文献作为基础数据,就红景天对心脑血管系统、神经系统、呼吸系统等药理作用及其机制进行综述。结果与结论:我国药典以大花红景天为红景天的基源植物。红景天及其活性单体(以红景天苷为主)具有改善心肌损伤、保护心肌细胞的作用;能治疗阿尔茨海默病、帕金森病、重度抑郁症、创伤性颅脑损伤及缺血性脑损伤等神经系统疾病;能治疗肺动脉高压、肺组织纤维化、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病;还具有护肝、抗肿瘤、抗病毒等药理活性。其机制多与抗氧化应激、抗炎及抑制凋亡等有关,涉及对丝裂原活化蛋白激酶信号通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/糖原合成酶激酶3 β 信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、活性氧自由基/一氧化氮相关的线粒体信号通路、应激活化蛋白激酶/Jun氨基端蛋白激酶信号通路、核因子E2相关因子2抗氧化信号通路、细胞核因子 κ B、转化生长因子 β /Smad-2/-3通路、腺苷受体A_{2a}相关的线粒体通路、Janus激酶2/信号传导及转录激活因子3信号通路等的调控。但目前对红景天及其活性成分的体内生物学过程及在各组织、靶器官中的分布等尚缺乏研究数据,其作用机制仍需进一步深入研究;同时,应集中关注其优势病种,尤其是缺氧诱发的心脑血管及呼吸系统疾病(高原红细胞增多症、高原脑水肿、高原肺水肿等)进行机制研究,找出红景天或其主要单体成分的关键调控靶标等,为其治疗高原缺氧引起的心脑血管疾病提供确切的分子机制。

关键词 藏药;红景天;药理作用;作用机制

世界上约有1 700万人生活在海拔大于3 500 m的地区^[1],2009年我国西藏地区生活在这一海拔高度的约有280万人^[2]。典型的高原反应包括强力呼吸、氧与血红蛋白的亲和力增加、氧化酶活性增加、缺氧肺血管收缩、外周肌肉毛细血管数量增加以及高原红细胞增多症(HAPC)等^[3]。对于长期生活在高原地区的居民,虽然在身体上已经出现适应性的保护机制,但除长期自然选择的结果外,其饮食和药物对防治高原反应也起着非常重要的作用。其中,红景天作为一种生长在高原环境下的药用植物,其独特的生境决定了其独有的药用价值。

红景天是一种藏医临床常用药材,藏语称为“苏罗玛保”,有“高原人参”“东方神草”“雪山仙草”等美称。红景天来源于景天科红景天属植物,入药部位为根及根茎;其性平,味甘、苦,归肺、心经,具有益气活血、通脉平喘等功效,常用于气虚血瘀、胸痹心痛、中风偏瘫、倦怠

气喘的治疗^[4]。其原植物种类繁多,全世界约有110多种,分布于东亚、中亚、西伯利亚以及北美等高寒地区;在我国约有90多种,分布于东北、华北、西北及西南地区^[4]。2015版《中国药典》(一部)收录大花红景天[*Rhodiola crenulata*(Hook. f. et Thoms.)H. Ohba]作为其基源药材。公元8世纪的著名藏医经典《四部医典》中记载,红景天能“治血病、赤巴病、疮疖溃烂”。《秘诀真宝》一书也记载有红景天具有补元气、安神益智的功效,用于治疗“腊毒证”(即高原病)。

红景天及其有效成分红景天苷具有抗疲劳、抗抑郁、增强免疫力、清除活性氧自由基(ROS)、抗肿瘤等药理活性,常用于治疗高原反应,对心脑血管系统、神经系统、呼吸系统等疾病均有一定疗效^[5]。笔者于2017年10月分别在中国知网、万方、Web of Science、PubMed、ScienceDirect等数据库中进行检索,以“红景天”“药理作用”“机制”等的中英文为关键词,检索时限设置为2007—2017年。结果,共获得相关文献15 027篇,剔除约稿通知、会议论文、消息类无关文献、非文献类信息化研究及重复数据等,共筛选出835篇文献作为基础数据。现就红景天对心脑血管系统、神经系统、呼吸系统等药理作用及其机制作一综述,旨在为该药材的进一

[△] 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81203000);国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(No.2017YFC1703904);中国中医科学院公益性行业科研专项经费项目(No.201507002)

* 博士研究生。研究方向:中药药理与毒理。E-mail:1461875871@qq.com

通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:中药质量标准、民族医药。电话:028-61800086。E-mail:1175332408@qq.com

步开发和临床应用提供理论参考。

1 红景天对心血管系统的药理作用及其机制

藏医认为,高原缺氧属于“坏血增多”范畴,即“多血症”。如高原缺氧导致红细胞代偿性进而过度增生,血液黏度升高,同时缺氧时红细胞变形性下降,使血液达到高凝状态,则会引发HAPC^[3]。藏医临床实践证实,以红景天为君药的复方缺氧康和多血康均有活血、清肺、益气、安神的功效。藏医大师措如·才郎在临床上采用多血康治疗HAPC,疗效确切^[6]。本课题组前期也通过建立大鼠HAPC模型,证实了灌胃给予多血康可降低大鼠血清红细胞数、血红蛋白浓度和红细胞压积,其作用机制可能与下调促红细胞生成素(EPO)、缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)表达有关^[6]。这都表明红景天及其复方制剂对高原缺氧性疾病有确切的疗效。

研究发现,乳腺癌患者口服红景天苷可改善表柔比星引起的左心室收缩功能障碍,其机制可能与降低血清中ROS含量有关^[7]。动物研究显示,红景天苷可保护大鼠心脏功能,对抗急性力竭性损伤;其机制为通过抗氧化应激和调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路,降低心肌细胞中丙二醛(MDA)的含量和下调磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)的表达,增加超氧化物歧化酶(SOD)的含量和上调磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)蛋白的表达^[8]。国内学者也通过研究发现,腹腔注射红景天苷可保护心肌缺血再灌注损伤模型大鼠,改善其急性心肌梗死后的心室重构,抑制心肌细胞纤维化,其机制分别与激活磷酸酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)信号通路和调控Wnt/ β -catenin信号通路有关^[9-10]。通过体外模拟人心肌细胞缺氧损伤模型的研究发现,红景天苷可提高心肌细胞的活性,减少其凋亡;其机制与诱导HIF-1 α 的表达,降低乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和天冬氨酸转氨酶(AST)的释放,增加SOD的含量有关^[11]。本课题组前期研究发现,红景天所含的5种单体成分红景天苷、酪醇、没食子酸、德钦红景天苷、草质素-7-O-(3'- β -D-葡萄糖)- α -L-鼠李糖苷对缺氧缺糖引起的心肌细胞损伤具有保护作用,其机制可能为上调HIF-1 α 的mRNA表达^[12]。其他相关研究也报道了红景天苷对实验性大鼠心肌缺血损伤的保护作用,其机制涉及下调肌钙蛋白T和抑制心肌细胞凋亡等^[13-14]。但红景天苷对心脏本身的电生理活动及传导过程的影响尚缺乏明确的研究证据。

2 红景天对神经系统的药理作用及其机制

藏医认为,长期生活在高原缺氧环境,机体对外界环境变化不能保持相对稳定的状态,而会表现出一系列的功能失调,如出现头疼、眩晕、昏厥、失眠、健忘、胸痹、

腹胀、血证以及心悸等病症,急进高原者也可能出现高原脑水肿等危及生命的症状^[13]。而红景天作为驻藏部队抗高原反应的主要食疗食品,有解热止痛、益气安神之功效,近年研究发现其对多种神经系统疾病具有一定的治疗作用。

2.1 对阿尔茨海默病(AD)的作用及其机制

有研究通过建立转基因果蝇的AD模型,将浓度为2、6、20 μ mol/L的红景天苷与羽化24 h的果蝇共同培养,结果发现红景天苷可延长果蝇的存活时间,增强果蝇的运动能力,其作用机制为激活PI3K/Akt信号通路^[15]。另有研究通过侧脑室注射链脲佐菌素(STZ)诱发的大鼠AD模型发现,灌胃大花红景天提取液后可增加大鼠受损海马神经元的再生,保护神经干细胞,治疗神经退行性病变,其机制与降低 β 淀粉样蛋白水平和沉积、清除细胞内ROS,进而调控细胞的增殖和分化、抑制神经元细胞凋亡有关^[16]。

2.2 对帕金森病(PD)的作用及其机制

PD作为一种中枢神经系统退行性疾病,其主要特点为脑黑质致密部的多巴胺(DA)能神经元功能下降。在PD疾病的发展过程中,神经细胞中氧化与抗氧化平衡被打破,大量ROS生成,并引起内质网应激反应、细胞内Ca²⁺超载,进一步诱导细胞凋亡^[17]。红景天及其活性化合物对这一进程具有改善作用。如体外研究证实,红景天苷可降低6-羟基多巴胺引起的DA能神经元细胞系SN4741和皮层神经元的细胞毒性,减轻细胞内的氧化应激反应,抑制细胞凋亡及减少内质网应激(ER)反应,从而保护神经元细胞,还可刺激大鼠间充质干细胞(rMSCs)分化DA能神经元^[18-19]。通过动物实验发现,对Wistar大鼠灌胃红景天提取物后可预防1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)引起的神经毒性,减轻大鼠氧化应激反应^[20]。另有研究证实,红景天苷对MPTP诱发的C57BL/6小鼠PD模型具有改善作用,可作为一种良好的神经保护剂,其机制与调控ROS/一氧化氮(NO)相关的线粒体信号通路,抑制细胞凋亡、减轻氧化应激反应、保护线粒体有关^[21]。但红景天及红景天苷临床应用的有效性和安全性仍需进一步研究。

2.3 对重度抑郁症(MDD)的作用及其机制

MDD是一种常见的神经系统疾病,全球患病人数已达到3.5亿,由其引发的死亡人数也在逐年增加,常用化学药治疗效果有一定不足,因此近年来中医药在MDD防治方面的应用研究越发受到关注^[22]。红景天作为一种植物性适应原类药物,能增强机体非特异性的防御能力,也表现出良好的抗抑郁作用,其机制与调控细胞应对不同环境的应激能力和影响神经递质受体等有

关^[23]。红景天通过抑制应激活化蛋白激酶(SAPK)/Jun 氮端蛋白激酶(JNK)信号通路,改善应激状态下的精神表现,发挥抗抑郁活性,具有适应原样作用^[24]。对处于恐惧环境下的成年小鼠,红景天苷可抑制其恐惧记忆的形成,发挥抗焦虑和抗抑郁的特性,表现出良好的适应原特性^[25]。虽然与传统抗抑郁药物相比,红景天的抗抑郁活性相对较弱,但其副作用较少,不易使机体产生耐药性^[26]。由于红景天所具有的适应原样作用,其对抑郁症有很好的治疗效果,且可避免传统抗抑郁药物的不良反应及耐药性^[27]。但其在临床治疗中的安全性和深层次机制仍需进一步研究。

2.4 对创伤性颅脑损伤的作用及其机制

通过自由落体打击方法建立大鼠创伤性颅脑损伤模型,并在造模后立即腹腔注射 40 mg/kg 的红景天苷,24 h 后观察发现经红景天苷干预可改善大鼠神经行为学评分并提高神经元活性,其机制与抗氧化应激、抑制神经元凋亡有关^[28]。在小鼠大脑皮层创伤性损伤模型中也发现,腹腔注射 20、50 mg/kg 红景天苷能显著改善小鼠行为学表现,减轻脑水肿和脑组织病理损伤,其机制与维持神经元线粒体完整性、抑制神经元凋亡和激活 PI3K/Akt 信号通路有关^[29]。

2.5 对缺血性脑损伤的作用及其机制

脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,并以前者为主。据统计,2016 年全球急性缺血性脑卒中患者占了卒中患者总数的 87%;预计在 2030 年,将会有 1 200 万人死于缺血性脑卒中,治疗费用将上升至 2 亿元^[30]。研究报道,红景天中的酪醇在 20 mg/kg 的剂量下连续静脉注射 5 d,可减轻全脑缺血再灌注损伤模型大鼠症状,提高存活率和改善神经行为学表现;其机制与抑制海马神经元脂质过氧化反应有关^[31]。红景天苷可通过抗氧化、激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的表达、抑制细胞凋亡、抑制 ROS 的产生、维持线粒体膜电位等机制,起到改善局灶性脑缺血再灌注损伤的作用^[32-35]。此外,酪醇和红景天苷还可改善大鼠脑缺血后的记忆功能损伤,增加缺血组织的血流供应^[36]。本课题组研究发现,红景天及红景天苷均可通过抑制脑细胞线粒体膜转运孔的开放、降低细胞内 Ca²⁺离子浓度、上调 Bcl-2 表达以及下调胱天蛋白酶 3(Caspase-3)表达等机制,起到对缺氧致脑损伤的改善作用^[37]。钠通道电流(INa)对维持脑缺血损伤后神经元细胞膜电位起着非常重要的作用,有国内学者研究发现,红景天苷体外灌流可使大鼠心肌细胞膜 INa 的电流-电压(I-V)曲线下移,增加电流幅值^[38]。但是关于红景天对脑缺血后神经元 INa 的影响还未见报道,而红景天苷具体对哪种亚型的钠通道有影响也未见报

道。对于这一作用机制进行深入研究,将有望以此为基础开发出新的离子通道亚型抑制剂,减少非选择性钠通道抑制剂的不良不良反应。

综上,红景天对各种类型的中枢神经系统退行性疾病及脑缺血/缺氧性疾病具有治疗作用,但目前尚无更多的研究阐明不同给药途径红景天的血脑屏障透过性及其有效成分的脑组织分布情况等,这也是其治疗中枢神经系统疾病的下一步研究方向之一。

3 红景天对呼吸系统的药理作用及其机制

藏医认为,肺属“培根”之境,在夏季较安,入冬则病情加剧;在白昼较轻,入夜则病势加重。其原因是“培根”属寒水,喜温恶寒之故。而红景天善润肺,能活血止血、清肺止咳,具有防止咳血、咯血、肺炎咳嗽等作用,继而改善“培根”功能,故能治疗多种肺部疾病^[39]。红景天及红景天苷对多种肺部疾病(如肺动脉高压、肺组织纤维化、慢性阻塞性肺疾病)均具有一定的疗效,其机制主要与抗氧化、抗炎、抗凋亡有关^[40]。红景天苷通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体的激活,从而改善过度通气反应引起的小鼠肺损伤^[41];能激活 Nrf2 抗氧化信号通路,抑制细胞核因子 κB(NF-κB)和转化生长因子 β₁(TGF-β₁)/Smad-2/-3 通路,改善博来霉素引起的大鼠肺纤维化损伤,具有抗炎、抗氧化和抗肺纤维化的特性^[42];还能通过抑制炎症细胞的浸润和 TGF-β₁ 编码基因的表达,缓解百草枯引起的大鼠急性肺损伤症状,阻止肺纤维化的发生^[43]。临床研究也发现,红景天水提物具有抗炎作用,可抑制细胞因子的释放和改善 T 细胞功能,提高慢性阻塞性肺疾病患者的耐受性,提高潮气呼吸量和换气效率^[44]。另外,红景天及其活性成分可通过激活腺苷受体 A_{2a} 相关的线粒体通路、抑制炎症等机制,改善缺氧或脂多糖引起的肺动脉高压或肺损伤^[45]。

已有越来越多的研究利用红景天的抗炎、抗氧化及抑制细胞凋亡的作用来治疗多种肺部疾病,改善肺动脉血管重塑,如通过抑制肿瘤坏死因子 α、白介素 6、白介素 1β 及 NF-κB 等因子的活性发挥抗炎作用^[46-47]。但仍需大量的实验和临床研究来深入探索红景天治疗不同肺部疾病的作用机制,其临床应用的安全性也需进一步验证。

4 红景天的护肝作用及其机制

藏医认为,机体三大因素(即“隆”“赤巴”“培根”)和七大物质(即饮食精微、血、肉、脂肪、骨、骨髓、精液)的功能失调,会使机体抵抗力下降,影响胃中“隆”(气)、“赤巴”(火)和“培根”(土和水)之消化功能,使饮食不能消化为“精微”而在肝中变成“坏血”^[48]。红景天能治血

液相关的疾病和“赤巴病”(热性疾病)。红景天苷通过减轻氧化应激损伤、减少自由基的含量、抑制抗氧化酶细胞色素P₄₅₀2E1(CYP2E1)编码基因和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)的表达,从而改善大鼠非酒精性脂肪肝损伤^[49];可通过下调NF-κB的活性、抑制炎症细胞因子的分泌、调节CXC趋化因子配体10(CXCL-10),从而改变肝和脾中CD4⁺和CD8⁺的比例,减轻刀豆蛋白A(ConA)引起的小鼠免疫性肝炎^[50];还可通过调控细胞间隙连接通讯(GJIC)/MAPK信号通路,从而降低化学试剂镉引起的大鼠肝毒性及体外BRL 3A细胞的毒性^[51]。

5 其他

红景天苷还表现出抗肿瘤活性,其可通过降低Janus激酶2(JAK2)/信号传导及转录激活因子3(STAT3)信号通路蛋白磷酸化水平的表达而抑制该信号通路,进而抑制结肠癌SW1116细胞系的增殖、迁移和侵袭^[52];可通过激活线粒体相关的AMPK/PI3K/Akt/GSK3β信号通路,提高细胞的基础代谢率,表现出降糖作用^[53];还可通过抑制氧化应激反应,减少细胞凋亡和促进造血干细胞恢复,降低⁶⁰Co γ射线引起的BALB/c小鼠死亡率^[54]。此外,红景天可通过刺激人外周血单核细胞中维甲酸诱导基因、黑色素瘤分化相关蛋白5基因和干扰素刺激基因的表达,对登革热病毒起到增殖抑制作用^[55]。

6 结语

综上所述,红景天及其主要活性成分(红景天苷等)具有抗疲劳、抗抑郁、增强免疫力、清除ROS、抗肿瘤等作用,对神经系统、心血管系统、呼吸系统等多个系统具有广泛的药理活性。目前对于红景天的常用品种^[56]、资源分布^[57]、药理活性成分^[58]、作用靶点及分子信号通路^[59]等方面已进行了较为系统的研究。笔者认为,红景天作为传统的藏族民间习用药材,一直沿用至今并应用广泛,具有很高的开发利用价值。在今后应关注以下两方面的研究:首先,红景天及其活性成分的体内生物学过程及其在各组织、靶器官中的分布等尚缺乏研究数据,而这正是其治疗多系统疾病的关键所在。其次,既往研究虽已证明红景天具有多系统、多靶点的药理活性,作用机制涉及提高机体缺氧耐受力、抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、降低线粒体膜电位及通透性等,其治疗的优势病种主要集中于心血管系统疾病,例如由缺氧诱发的HAPC、高原脑水肿(HACE)和高原肺水肿(HAPE)等。今后还应深入研究红景天治疗HAPC等的作用机制,找出红景天或其主要单体成分的关键调控靶标,如HIF-1α、EPO和血管内皮生长因子(VEGF)等,揭示其是如何影响靶蛋白的合成和代谢途径等。这将进一步为

红景天及其活性成分治疗高原缺氧引起的心脑血管疾病提供确切的分子机制,也有利于扩大红景天及其相关制品的临床应用范围,并促进相关靶向治疗心脑血管疾病药物的开发。

参考文献

- [1] ZANETTI M, BLOISE M, BEL J. *Towards a GIS-based analysis of mountain environments and populations*[M]. Roma: Food and Agriculture Organization of The United Nations, 2003:4-9.
- [2] BERNTSEN S, ANDERSEN LB, STIGUM H, et al. Exercise capacity and selected physiological factors by ancestry and residential altitude: cross-sectional studies of 9-10-year-old children in Tibet[J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(2):162-169.
- [3] WEST JB. High-altitude medicine[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1):12-13.
- [4] 王强, 阮晓, 李荷迪, 等. 珍稀药用资源植物红景天研究现状、问题与对策[J]. *自然资源学报*, 2007, 22(6):880-889.
- [5] LI YT, ZHAO YY, LI XT, et al. Characterization of global metabolic profile of *Rhodiola crenulata* after oral administration in rat plasma, urine, bile and feces based on UHPLC-FT-ICR MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018. DOI:10.1016/j.jpba.2017.10.032.
- [6] 伍文彬, 赖先荣, 索朗其美, 等. 多血康对高原红细胞增多症的影响研究[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(5):93-95.
- [7] ZHANG H, SHEN WS, GAO CH, et al. Protective effects of salidroside on epirubicin-induced early left ventricular regional systolic dysfunction in patients with breast cancer[J]. *Drugs R&D*, 2012, 12(2):101-106.
- [8] WANG Y, XU P, WANG Y, et al. The protection of salidroside of the heart against acute exhaustive injury and molecular mechanism in rat[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013. DOI:10.1155/2013/507832.
- [9] 李佳. PI3K/AKT/GSK3-β信号转导通路在红景天苷保护大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22):2621-2624.
- [10] 马杰, 梁晓鹏, 郭彩霞, 等. 红景天苷对大鼠急性心肌梗死后心室重构相关作用及机制的研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(6):671-676.
- [11] 张俊彪, 郭军霞. 红景天苷对人心肌细胞缺氧损伤的保护作用及可能机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(8):21-26.
- [12] 龙怡, 李佳川, 孟宪丽. 红景天有效成分对缺氧缺糖心肌细胞损伤的保护作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(1):24-25.
- [13] 高静媛, 杨雨畅, 王志文. 红景天苷对实验性急性心肌梗

- 死大鼠心脏的影响研究[J]. 四川中医, 2017, 35(6): 56-58.
- [14] 刘晓丹, 潘涛. 红景天苷对心肌缺血-再灌注大鼠心肌梗死面积及细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(23): 2751-2754.
- [15] ZHANG B, WANG Y, LI H, et al. Neuroprotective effects of salidroside through PI3K/Akt pathway activation in Alzheimer's disease models[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S99958.
- [16] QU ZQ, ZHOU Y, ZENG YS, et al. Protective effects of a Rhodiola crenulata extract and salidroside on hippocampal neurogenesis against streptozotocin-induced neural injury in the rat[J]. *PLoS One*, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0029641.
- [17] PLACIDO AI, PEREIRA CM, DUARTE AI, et al. Modulation of endoplasmic reticulum stress: an opportunity to prevent neurodegeneration[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(4): 518-533.
- [18] TAO K, WANG B, FENG D, et al. Salidroside protects against 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity by attenuating ER stress[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(1): 61-69.
- [19] ZHAO HB, MA H, HA XQ, et al. Salidroside induces rat mesenchymal stem cells to differentiate into dopaminergic neurons[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(4): 462-471.
- [20] JACOB R, NALINI G, CHIDAMBARANATHAN N. Neuroprotective effect of Rhodiola rosea Linn against MPTP induced cognitive impairment and oxidative stress [J]. *Ann Neurosci*, 2013, 20(2): 47-51.
- [21] WANG SH, HE H, CHEN L, et al. Protective effects of salidroside in the MPTP/MPP(+)-induced model of Parkinson's disease through ROS-NO-related mitochondrion pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 718-728.
- [22] SZAFRAŃSKI T. Herbal remedies in depression: state of the art[J]. *Psychiatr Pol*, 2014, 48(1): 59-73.
- [23] AMSTERDAM JD, PANOSSIAN AG. Rhodiola rosea L. as a putative botanical antidepressant[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(7): 770-783.
- [24] PANOSSIAN A, HAMBARDZUMYAN M, HOVHANIS-SYAN A, et al. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol[J]. *Drug Target Insights*, 2007, 2(2): 39-54.
- [25] PALMERI A, MAMMANA L, TROPEA MR, et al. Salidroside, a bioactive compound of Rhodiola rosea, ameliorates memory and emotional behavior in adult mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(1): 65-75.
- [26] MAO JJ, XIE SX, ZEE J, et al. Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(3): 394-399.
- [27] ROSS SM. Rhodiola rosea (SHR-5), Part 2: a standardized extract of Rhodiola rosea is shown to be effective in the treatment of mild to moderate depression[J]. *Holist Nurs Pract*, 2014, 28(3): 217-221.
- [28] 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.
- [29] CHEN SF, TSAI HJ, HUNG TH, et al. Salidroside improves behavioral and histological outcomes and reduces apoptosis via PI3K/Akt signaling after experimental traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0045763.
- [30] FEIGIN VL, FOROUZANFAR MH, KRISHNAMURTHI R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383(9913): 245-254.
- [31] ATOCHIN DN, CHERNYSHEVA GA, SMOLYAKOVA VI, et al. Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(7): 784-792.
- [32] HAN J, XIAO Q, LIN YH, et al. Neuroprotective effects of salidroside on focal cerebral ischemia/reperfusion injury involve the nuclear erythroid 2-related factor 2 pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(12): 1989-1996.
- [33] CHEN X, DENG AQ, ZHOU TQ, et al. Pretreatment with 2-(4-methoxyphenyl) ethyl-2-acetamido-2-deoxy-β-D-pyranoside attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0100126.
- [34] SHI TY, FENG SF, XING JH, 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.
- [35] YU S, LIU M, GU XS, et al. Neuroprotective effects of salidroside in the PC12 cell model exposed to hypoglycemia and serum limitation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(8): 1067-1078.
- [36] YAN ZQ, CHEN J, XING GX, et al. Salidroside prevents cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(3): 402-411.
- [37] HU Y, LV XM, ZHANG J, et al. Comparative study on the protective effects of salidroside and hypoxic precondi-

- tioning for attenuating anoxia-induced apoptosis in pheochromocytoma (PC12) cells[J]. *Med Sci Monit*, 2016. DOI:10.12659/MSM.897640.
- [38] 黄媛恒, 谢剑, 黄创明, 等. 红景天苷体外灌流对大鼠心肌细胞膜钠通道电流的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(7): 31-33.
- [39] 冯原. 红景天防治呼吸系统疾病[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(11):1166-1168.
- [40] LI YM, W J, SHI RX, et al. Antioxidative effects of *Rhodiola* genus: phytochemistry and pharmacological mechanisms against the diseases[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(15):1692-1708.
- [41] WANG Y, XU CF, LIU YJ, et al. Salidroside attenuates ventilation induced lung injury via SIRT1-dependent inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1):34-43.
- [42] TANG HY, GAO LL, MAO JW, et al. Salidroside protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis: activation of Nrf2-antioxidant signaling, and inhibition of NF- κ B and TGF- β /Smad-2/-3 pathways[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(2):239-249.
- [43] ZHANG ZY, DING LM, WU LQ, et al. Salidroside alleviates paraquat-induced rat acute lung injury by repressing TGF- β 1 expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8841-8847.
- [44] CHEN SP, LIU RH, LU T, et al. Complementary usage of *Rhodiola crenulata* (L.) in chronic obstructive pulmonary disease patients: the effects on cytokines and T cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4):518-525.
- [45] HUANG XY, ZOU LZ, YU XM, et al. Salidroside attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via adenosine A_{2a} receptor related mitochondria-dependent apoptosis pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.03.005.
- [46] MAO GX, 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.
- [47] GUAN S, XIONG Y, SONG BC, et al. Protective effects of salidroside from *Rhodiola rosea* on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(4):667-672.
- [48] 文成当智, 尕玛措尼, 斗周才让, 等. 藏医五源学说与现代物理学认识物质本质的哲学思考[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1483-1485.
- [49] YANG ZR, WANG HF, ZUO TC, et al. Salidroside alleviates oxidative stress in the liver with non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016. DOI: 10.1186/s40360-016-0059-8.
- [50] HU B, ZOU Y, LIU S, et al. Salidroside attenuates concanavalin A-induced hepatitis via modulating cytokines secretion and lymphocyte migration in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2014. DOI: 10.1155/2014/314081.
- [51] ZOU H, LIU X, HAN T, et al. Salidroside protects against cadmium-induced hepatotoxicity in rats via GJC and MAPK pathways[J]. *PLoS One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0129788.
- [52] SUN KX, XIA HW, XIA RL. Anticancer effect of salidroside on colon cancer through inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 615-621.
- [53] ZHENG T, YANG XY, WU D, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13):3284-3301.
- [54] FENG T, WANG L, ZHOU N, et al. Salidroside, a scavenger of ROS, enhances the radioprotective effect of ExRAD[®] via a p53-dependent apoptotic pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5):3094-3102.
- [55] DIWAKER D, MISHRA KP, GANJU L, et al. *Rhodiola* inhibits dengue virus multiplication by inducing innate immune response genes RIG-I, MDA5 and ISG in human monocytes[J]. *Arch Virol*, 2014, 159(8):1975-1986.
- [56] 吕秀梅, 李艳, 范刚, 等. 藏药红景天及其常用近缘品种研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(7):1698-1701.
- [57] 苏锦松, 洪道鑫, 文检, 等. 青藏高原珍稀濒危药用植物大花红景天的资源调查[J]. *中药材*, 2017, 40(5):1046-1050.
- [58] ZHOU JT, XU L, CHEN YY, et al. Chemical constituents from the *Rhodiola* genus plants[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 23(7):433-445.
- [59] LI FJ, LIU Y, YUAN Y, et al. Molecular interaction studies of acetylcholinesterase with potential acetylcholinesterase inhibitors from the root of *Rhodiola crenulata* using molecular docking and isothermal titration calorimetry methods[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.066.

(收稿日期:2018-08-12 修回日期:2019-01-23)

(编辑:段思怡)