

红景天苷药理作用及机制的研究进展

郭勇, 崔森*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

摘要

红景天是一种在我国广泛生长的多功能植物, 具有很高的药用价值, 红景天苷是从红景天类植物中提取出来的主要成分, 大量临床及研究中发现它对于许多疾病的发生都有干预效应, 并且对于疾病的治疗也有一定的作用, 因此大量研究就其药理作用及其作用机制做出了不同的解释, 本文通过归纳总结近年来的相关文献为红景天苷进一步的基础研究提供理论依据。

关键词

红景天苷, 药理作用, 机制

Research Progress on the Pharmacological Effects and Mechanisms of Salidroside

Yong Guo, Seng Cui*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Aug. 1st, 2022; published: Aug. 8th, 2022

Abstract

Rhodiola rosea is a widely grown multi-functional plant in China. It has a very high medicinal value. Salidroside is the main ingredient extracted from rhodiola roseaside. A large number of clinical and research found that it has an intervention effect on the occurrence of many diseases, and also has a certain role in the treatment of diseases, so a large number of studies on its pharmacological effects and its mechanism of action have made different explanations. This paper summarizes the relevant literature in recent years to provide a theoretical basis for the further basic research of Salidroside to provide a theoretical basis.

*通讯作者。

Keywords

Salidroside, Pharmacological Effect, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

红景天苷在药理学中又被称为(4-羟基-苯基)- β -D-吡喃葡萄糖苷, 是从红景天类植物中提取出来的酚苷类化合物, 也可以通过其他途径人工合成。大量研究表明, 红景天苷具有多种功效, 它不仅具有抗衰老、抗疲劳以及抗缺氧作用, 还可以保护心、脑、肾脏、肺、神经、皮肤等器官, 还可以发挥抗癌、抗细胞凋亡及抗炎、抗病毒的功效, 在治疗糖尿病, 预防骨质疏松方面也有一定的作用[1]。其次, 近年来对红景天苷的研究逐渐增多, 同时对其药理作用及作用机理也更加关注。本研究汇总了近几年来红景天苷对于各种疾病的药理作用及作用机制, 为进一步研究红景天苷的干预效应提供理论指导。

2. 抗衰老、抗疲劳及抗氧化作用

衰老是身体变化的逐步积累过程, 随着年龄的增长, 人体在新陈代谢过程中会产生大量的自由基, 氧化蛋白质等生物大分子物质, 破坏机体的氧化还原平衡, 从而导致各种慢性疾病的发生。研究表明[2], 红景天苷可以清除氧自由基, 降低其氧化能力, 同时增强细胞的活性, 延缓细胞老化速度。苗艳波等[3]通过研究 50 只老龄化小鼠红细胞的超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活力水平, 发现红景天苷能显著提高老龄化小鼠血液中 SOD 的含量, 进而表明红景天苷可以通过降低机体脂质, 减轻生物膜的过氧化反应程度, 降低自由基对机体的损害, 从而起到延长自然寿命的作用。另有研究[4]使用 MTT 法同样分析人视网膜色素上皮细胞活力发现红景天苷显著减轻过氧化氢诱导的细胞活力丧失, 同时还能改善过氧化氢诱导的视网膜色素上皮细胞氧化应激和细胞凋亡, 表明在红景天苷的干预下, 可以通过激活 Akt/GSK-3 β 信号通路保护视网膜色素上皮细胞免受过氧化氢诱导的细胞损伤。此外, 研究表明[5]红景天苷还具有一定的抗疲劳作用。马莉等[6]通过检测 120 只小鼠游泳极限时间及运动前后血乳酸、血清尿素氮和肝、肌糖原含量后发现经红景天苷处理后的小鼠游泳极限时间、血清尿素氮和肝、肌糖原含量明显高于对照组小鼠, 而运动后血乳酸浓度却明显低于对照组, 表明红景天苷有明显的抗疲劳效果, 进一步研究其机制发现红景天苷能够增强血清乳酸脱氢酶的活力, 加速分解身体内积聚的乳酸, 降低身体血液乳酸的浓度, 从而增强机体对抗疲劳的能力。以上研究表明了红景天苷在抗氧化的基础上发挥着抗衰老及抗疲劳的作用, 但是目前研究尚未报道在红景天苷作为相关药物应用于临床的案例, 还需要进一步的临床实验验证其效果。

3. 抗癌作用

红景天苷在抗癌方面也发挥着重要的作用。研究表明[7], 红景天苷可能通过缺氧诱导因子 1 α /赖氨酰氧化酶样蛋白 2 途径对人胰腺癌 BxPC-3 细胞的癌症进展发挥抑制作用。研究表明[8], 红景天苷可能通过自噬诱导膀胱癌细胞的凋亡, 由 PI3K/Akt 和 MMP-9 信号通路介导信号传递, 进而影响膀胱癌细胞的生存时间和细胞凋亡。研究表明[9], 红景天苷可能通过抑制 JAK2-STAT3 信号传导途径显著抑制低分化甲状腺癌 WRO 细胞。国外研究[10]通过不同剂量的红景天苷处理人非小细胞肺癌 A549 和 CCK-8 细胞

发现红景天苷显著降低了细胞活力, 表明其抑制了非小细胞肺癌细胞的生存活力、疾病转移和疾病侵袭的能力。研究表明[11], 红景天苷可以通过诱导细胞凋亡和抑制糖酵解的方式调节胃癌细胞的新陈代谢。其次研究表明[12]红景天苷通过 PI3K/Akt/mTOR 介导的信号通路抑制胃癌细胞的生长, 同时还诱导胃癌细胞的凋亡和保护性自噬。以上研究表明红景天苷在抑制胃癌、膀胱癌、甲状腺癌、肺癌、胰腺癌等方面具有一定疗效, 相较于传统的化疗药物, 红景天苷具有价格便宜及副作用小的优点, 这为肿瘤临床治疗提供了治疗的新思路。

4. 抗缺氧及抗细胞凋亡作用

缺氧可以引起机体产生各种应激性反应, 而红景天苷可以通过降低氧耗速度, 增加动静脉氧分压差, 提高机体对氧的利用率, 从而使机体对缺氧的耐受能力增加。研究表明[13], 红景天苷能够通过增加细胞活力, 减少 LDH 释放和 SOD 的活动, 也可以抑制细胞凋亡水平和减少线粒体肿胀和 MMP 耗散在孤立的线粒体。从而扭转细胞缺氧损伤部分, 通过抑制氧化应激及抗凋亡作用增强线粒体能量合成。研究表明[14], 红景天苷可以通过降低 ROS 和 MDA 的含量, 提高 SOD 和 GSH-Px 的活性来减轻高原低压缺氧引起的病理损伤和氧化应激反应, 还可以通过抑制 NF- κ B/NLRP3 通路减轻高原低压缺氧诱导的脑氧化应激损伤、炎症反应和血脑屏障损伤。还有研究表明[15], 红景天苷通过 Nrf2 和 JAK2/STAT3 信号通路对缺氧诱导的肝脏氧化应激和炎症具有保护作用。国外动物实验表明[16], 红景天苷对低压缺氧大鼠心肌损伤具有修复和保护作用。红景天苷可以通过 PI3K/Akt 介导的信号通路减轻低压低氧诱导的心肌损伤大鼠模型的炎症反应, 从而保护心肌细胞。还有研究[17]发现红景天苷能显著抑制细胞活力并促进肝细胞癌细胞凋亡, 并且通过增加 HepG2 细胞中 caspase-3, caspase-8 和 caspase-9 等凋亡相关蛋白的活性, 上调 Bax 和细胞色素 c 的表达水平, 降低 Bcl-2 的水平来激活内在和外在的凋亡途径。有研究[18]通过动物实验发现红景天苷比紫杉醇更有效地抑制 MCF-7 乳腺癌细胞裸鼠肿瘤生长。作用机制可以涉及 Bcl-2 和 P53 下调和 Bax 和 Caspase 3 上调, 从而增加凋亡因子表达和诱导肿瘤细胞凋亡。研究表明[19], 红景天苷可以通过阻断细胞周期抑制癌细胞的增殖, 促进细胞分化, 降低癌症发展为恶性程度的可能, 同时诱导癌细胞凋亡或自噬, 通过调节肿瘤细胞的信号通路来干预癌细胞的发展。研究表明[20], 红景天苷提前处理培养的 PC12 细胞, 与对照组相比 MPP⁺诱导的细胞凋亡显著减少, 同时线粒体膜电位 MMP 的衰减也显著降低, 表明红景天苷防止 MPP⁺在 PC12 细胞诱导细胞凋亡, 至少部分通过 PI3K/Akt 途径介导的活化过程。以上研究表明红景天苷在人体对抗缺氧及调节凋亡途径方面也具有重要的干预作用, 目前临床上已有相关重要配伍用于缺氧方面的某些疾病的治疗, 值得进一步研究。

5. 抗炎及抗病毒作用

红景天苷还具有抗炎作用, 炎症是身体对外界环境下造成的组织损伤和感染的适应性反应, 但是过度的炎症反应会导致人体出现各种各样的功能障碍。研究表明[21], 红景天苷通过 NF- κ B 和 MAPK 介导的信号通路抑制促炎细胞因子的抗炎作用。其次, 研究[22]发现经红景天苷预处理后的肾小管上皮细胞中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和 IL-6 的水平显著受到抑制。同样有研究[23]证明, 通过闭塞 2 小时大脑中动脉的再灌注后 1 个小时给予大鼠红景天苷 24 h 后发现红景天苷增加了神经元核蛋白的 NeuN 和减少小胶质细胞和巨噬细胞的 CD11b 的标志物在脑中的梗死周围区, 也降低 IL-6, IL- 1β , TNF- α , CD14, CD44, 和 iNOS 的 mRNA。还有研究[24]表明红景天苷可以降低炎症细胞因子的表达及上调 SIRT3 的表达, 这可能是防止内皮细胞从过早衰老中的含钙的潜在机制。研究表明[25], 在红景天苷预处理后的 BV-2 细胞中 IL-6 和 TNF- α 的表达降低, 通过在激活的小胶质减少炎症因子释放以及 p38 和 JNK 活化红景天苷抑制 PC12 细胞凋亡。此外, 红景天苷在抗病毒方面也发挥着重要的作用。研究表明[26], 红景天苷能

够通过抑制登革病毒蛋白的合成和增加宿主的固有免疫因子表达来增强宿主的免疫力, 同时具备抗登革病毒的抗病毒活性, 还可以增加 RNA 解旋酶的表达发挥抗病毒活性, 从而启动下游信号级联, 诱导 IRF-3 和 IRF-7 上调, 同时降低 NF- κ B 的表达来阻止病毒蛋白质的合成, 还发现红景天苷治疗可增加人外周血单个核细胞中 NK 细胞和 CD8T 细胞的数量, 这对在感染早期限制 DENV 复制很重要。此外, 还有研究 [27] 表明红景天苷对抗呼吸道合胞病毒感染也有一定的作用。

6. 其他

目前红景天苷在高原红细胞增多症中的研究较少, 邓戈等 [28] 研究结果显示, 红景天苷能够降低高原红细胞增多症模型大鼠 RBC、Hb、HCT 等血液指标, 还可以降低全血及血浆的黏度、调节血管内皮细胞的生成、改变血管活性物质的含量等。通过降低异常升高的 ET、VEGF, 升高异常低下的 NO、NOS, 达到恢复内皮细胞和血管活性物质的动态平衡, 从而在高原红细胞增多症治疗中发挥积极作用, 随后贾守正等 [29] 又进一步证实了红景天苷可能通过抑制高原红细胞增多症模型大鼠体内 EPO 过度大量的分泌、合成与释放, 抑制外周血中成熟红细胞的大量代偿性增生, 进而降低血液的黏滞度, 促使血流加速, 增加氧传递的效率, 使组织和细胞的缺氧症状得到改善 [30]。而后又通过蛋白质组学鉴定差异蛋白, 发现红景天苷能够改变红细胞膜蛋白表达并调节红细胞内氧化应激或发挥抗氧化作用, 进而改善高原红细胞增多症的症状。红景天苷对高原红细胞增多症的确实有效, 但是其具体作用机制研究较少, 特别是红景天苷对高原红细胞增多症骨髓红系增殖及凋亡干预机理方面也暂无相关报道, 这为团队后续的研究指明了方向。

7. 小结

红景天苷用途广泛, 对其药理作用及作用机制的研究为临床疾病的治疗提供了新的思路, 但是对于红景天苷在各方面用途的机制还尚未完全明确, 许多研究尚停留在实验基础阶段, 并未用于临床实践。但是正是因为红景天苷具有应用范围广泛、疗效显著、副作用小、价格便宜等显著的优势, 所以未来其应用前景十分广泛, 值得更多的学者进一步研究。

参考文献

- [1] Bai, X.L., Deng, X.L., Wu, G.J., Li, W.J. and Jin, S. (2019) Rhodiola and Salidroside in the Treatment of Metabolic Disorders. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **19**, 1611-1626. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190903115424>
- [2] Zhuang, W., Yue, L., Dang, X., Chen, F., Gong, Y., Lin, X. and Luo, Y. (2019) Rosenroot (Rhodiola): Potential Applications in Aging-Related Diseases. *Aging and Disease*, **10**, 134-146. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0511>
- [3] 苗艳波, 师海波, 孙英莲, 王力平, 周重楚. 高山红景天总甙的抗衰老作用[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 20-21.
- [4] Yin, Y., Liu, D. and Tian, D. (2018) Salidroside Prevents Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Retinal Pigment Epithelium Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 2363-2368. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6494>
- [5] Luo, C., Xu, X., Wei, X., Feng, W., Huang, H., Liu, H., Xu, R., Lin, J., Han, L. and Zhang, D. (2019) Natural Medicines for the Treatment of Fatigue: Bioactive Components, Pharmacology, and Mechanisms. *Pharmacological Research*, **148**, Article ID: 104409. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104409>
- [6] 马莉, 蔡东联, 黎怀星, 王莹, 裴素萍, 宋立华. 红景天苷对小鼠抗疲劳作用的体内研究[J]. 武警医学, 2007, 18(11): 818-820.
- [7] Chen, X., Kou, Y., Lu, Y. and Pu, Y. (2020) Salidroside Ameliorated Hypoxia-Induced Tumorigenesis of BxPC-3 Cells via Downregulating Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α and LOXL2. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 165-173. <https://doi.org/10.1002/jcb.29000>
- [8] Li, T., Xu, K. and Liu, Y. (2018) Anticancer Effect of Salidroside Reduces Viability through Autophagy/PI3K/Akt and

- MMP-9 Signaling Pathways in Human Bladder Cancer Cells. *Oncology Letters*, **16**, 3162-3168. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8982>
- [9] Shang, H., Wang, S., Yao, J., Guo, C., Dong, J. and Liao, L. (2019) Salidroside Inhibits Migration and Invasion of Poorly Differentiated Thyroid Cancer Cells. *Thoracic Cancer*, **10**, 1469-1478. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13096>
- [10] Ren, M., Xu, W. and Xu, T. (2019) Salidroside Represses Proliferation, Migration and Invasion of Human Lung Cancer Cells through AKT and MEK/ERK Signal Pathway. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1584566>
- [11] Dai, Z., Zhang, X., Li, W., Tang, J., Pan, T., Ma, C. and Guan, Q. (2021) Salidroside Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cells via the Downregulation of ENO1/PKM2/GLUT1 Expression. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **44**, 1724-1731. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00443>
- [12] Tang, Y., Hou, Y., Zeng, Y., Hu, Y., Zhang, Y., Wang, X. and Meng, X. (2021) Salidroside Attenuates CoCl₂-Simulated Hypoxia Injury in PC12 Cells Partly by Mitochondrial Protection. *European Journal of Pharmacology*, **912**, Article ID: 174617. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174617>
- [13] Rong, L., Li, Z., Leng, X., Li, H., Ma, Y., Chen, Y. and Song, F. (2020) Salidroside Induces Apoptosis and Protective Autophagy in Human Gastric Cancer AGS Cells through the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **122**, Article ID: 109726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109726>
- [14] Jiang, S., Fan, F., Yang, L., Chen, K., Sun, Z., Zhang, Y., Cairang, N., Wang, X. and Meng, X. (2022) Salidroside Attenuates High Altitude Hypobaric Hypoxia-Induced Brain Injury in Mice via Inhibiting NF-κB/NLRP3 Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **925**, Article ID: 175015. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175015>
- [15] Xiong, Y., Wang, Y., Xiong, Y. and Teng, L. (2021) Protective Effect of Salidroside on Hypoxia-Related Liver Oxidative Stress and Inflammation via Nrf2 and JAK2/STAT3 Signaling Pathways. *Food Science & Nutrition*, **9**, 5060-5069. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2459>
- [16] Wang, N., Song, J., Zhou, G., Li, W. and Ma, H. (2020) Mechanism of Salidroside Relieving the Acute Hypoxia-Induced Myocardial Injury through the PI3K/Akt Pathway. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **27**, 1533-1537. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.035>
- [17] Ding, S.Y., Wang, M.T., Dai, D.F., Peng, J.L. and Wu, W.L. (2020) Salidroside Induces Apoptosis and Triggers Endoplasmic Reticulum Stress in Human Hepatocellular Carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **527**, 1057-1063. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.066>
- [18] Sun, A.Q. and Ju, X.L. (2020) Inhibitory Effects of Salidroside on MCF-7 Breast Cancer Cells *In Vivo*. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 300060520968353. <https://doi.org/10.1177/0300060520968353>
- [19] Wang, X.P., Yuan, D.Y., Tian, Y. and Li, W.H. (2021) Multiple Mechanisms of Salidroside on Anti-Tumor Effects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 5349-5354. https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26641
- [20] Zhang, L., Ding, W., Sun, H., Zhou, Q., Huang, J., Li, X., Xie, Y. and Chen, J. (2012) Salidroside Protects PC12 Cells from MPP⁺-Induced Apoptosis via Activation of the PI3K/Akt Pathway. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 2591-2597. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.045>
- [21] Yang, D.W., Kang, O.H., Lee, Y.S., Han, S.H., Lee, S.W., Cha, S.W., Seo, Y.S., Mun, S.H., Gong, R., Shin, D.W. and Kwon, D.Y. (2016) Anti-Inflammatory Effect of Salidroside on Phorbol-12-Myristate-13-Acetate plus A23187-Mediated Inflammation in HMC-1 Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **38**, 1864-1870. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2781>
- [22] Sun, Y., Xun, L., Jin, G. and Shi, L. (2018) Salidroside Protects Renal Tubular Epithelial Cells from Hypoxia/Reoxygenation Injury *In Vitro*. *Journal of Pharmacological Sciences*, **137**, 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.011>
- [23] Wei, Y., Hong, H., Zhang, X., Lai, W., Wang, Y., Chu, K., Brown, J., Hong, G. and Chen, L. (2017) Salidroside Inhibits Inflammation through PI3K/Akt/HIF Signaling after Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Inflammation*, **40**, 1297-1309. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0573-x>
- [24] Xing, S.S., Li, J., Chen, L., Yang, Y.F., He, P.L., Li, J. and Yang, J. (2018) Salidroside Attenuates Endothelial Cellular Senescence via Decreasing the Expression of Inflammatory Cytokines and Increasing the Expression of SIRT3. *Mechanisms of Ageing and Development*, **175**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.12.005>
- [25] Wang, J., Zhang, Y.L. and Zhuang, N. (2018) Salidroside Inhibits Inflammatory Factor Release in BV-2 Cells through p38 and JNK Pathways. *Acta Physiologica Sinica*, **70**, 245-252.
- [26] Sharma, N., Mishra, K.P. and Ganju, L. (2016) Salidroside Exhibits Anti-Dengue Virus Activity by Upregulating Host Innate Immune Factors. *Archives of Virology*, **161**, 3331-3344. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3034-1>

-
- [27] Agbo, M.O., Odimegwu, D.C., Okoye, F.B.C. and Osadebe, P.O. (2017) Antiviral activity of Salidroside from the Leaves of Nigerian Mistletoe (*Loranthus micranthus* Linn) Parasitic on *Hevea brasiliensis* against Respiratory Syncytial Virus. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **30**, 1251-1256.
- [28] 邓戈, 贾守宁, 李军茹, 马春花, 李生洪. 红景天苷对高原红细胞增多症大鼠防治作用的实验研究[J]. 新中医, 2016, 48(5): 304-306. <https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.113>
- [29] 贾守宁, 陈文娟, 李欣, 马丽娟, 王双玺, 张庆光, 葛广波. 红景天苷对高原红细胞增多症大鼠促红细胞生成素及骨髓病理学影响的研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(7): 94-98. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2020.07.014>
- [30] 贾守宁, 张庆光, 马春花, 李欣, 王双玺, 陈文娟, 窦萱, 葛广波. 红景天苷干预前后高原红细胞增多症鼠红细胞膜的蛋白质组学研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4719-4724. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200323.402>