

红景天苷控制近视进展作用可行性分析

赵爽^{1*}, 张娟美^{2#}, 赵军², 许莞菁³, 郑凌方⁴, 付艺璇⁵

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

²临沂市人民医院眼科, 山东 临沂

³青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

⁴潍坊医学院, 山东 潍坊

⁵锦州医科大学, 辽宁 锦州

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月19日

摘要

红景天苷是从景天科植物大株红景天的干燥根及根茎或干燥全草中提取出的一种化合物, 在多种神经系统疾病中如阿尔茨海默病、帕金森病、重度抑郁症、创伤性颅脑损伤及缺血性脑损伤等, 呼吸系统疾病如肺动脉高压、肺组织纤维化、慢性阻塞性肺疾病等均有大量研究使用, 在护肝、抗肿瘤、抗病毒等方面也有一定应用。最新研究提示巩膜缺氧重塑、视网膜多巴胺含量和脉络膜血流在近视的进展中发挥重要作用。红景天苷具有抗缺氧、抗氧化应激、抗炎及抑制凋亡等药理活性, 通过研究其对脉络膜视网膜缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducing factor, HIF-1 α)、多巴胺(dopamine, DA)含量的影响, 可能为近视进展的控制带来新的选择。

关键词

近视, 红景天苷, 抗缺氧机制, 缺氧诱导因子, 多巴胺

Feasibility of Salidroside in Controlling Myopia Progression

Shuang Zhao^{1*}, Juanmei Zhang^{2#}, Jun Zhao², Wanjing Xu³, Lingfang Zheng⁴, Yixuan Fu⁵

¹Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Ji'nan Shandong

²Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Weifang Medical University, Weifang Shandong

⁵Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵爽, 张娟美, 赵军, 许莞菁, 郑凌方, 付艺璇. 红景天苷控制近视进展作用可行性分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9377-9383. DOI: [10.12677/acm.2022.12101356](https://doi.org/10.12677/acm.2022.12101356)

Abstract

Salidroside is a compound extracted from the dried roots, rhizomes or dried whole plants of *Rhodiola rosea*, which has been widely used in a variety of neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, major depression, traumatic brain injury and ischemic brain injury, respiratory diseases such as pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, and chronic obstructive pulmonary disease, and has also been used in liver protection, anti-tumor, and antiviral aspects. Recent studies suggest that scleral hypoxic remodeling, retinal dopamine content, and choroidal blood flow play an important role in the progression of myopia. Salidroside has pharmacological activities such as anti-hypoxia, anti-oxidative stress, anti-inflammation and inhibition of apoptosis. By studying the effect of salidroside on hypoxia-inducing factor 1 α (HIF-1 α) and dopamine (DA) content in choroid and retina, it brings new options for the control of myopia progression.

Keywords

Myopia, Salidroside, Anti-Anoxia Mechanism, Hypoxia-Inducing Factor 1 α , Dopamine

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. 引言

近视作为一种最常见的屈光不正类型，是指眼在调节放松状态下，外界平行光线经眼屈光系统折射后聚焦在视网膜前，导致远视力的下降。近年来近视发病率不断上升，到 2050 年，预计全球分别有近 5 亿和 1 亿人可能受到近视和高度近视的影响[1] [2]。高度近视可增加潜在致盲眼病如青光眼、白内障、视网膜脱离和后巩膜葡萄肿的风险[3] [4] [5]。因此，作为世界范围内最常见的屈光不正，近视的预防和控制一直是眼科研究中的重点课题[6]，寻找新的抑制近视发生发展进程的防控方式成为目前的研究热点。

2. 近视的机制

目前近视已成为一个全球性的公共卫生问题。但是，近视发病的确切机制尚未明确。目前研究提示巩膜缺氧重塑、视网膜多巴胺含量和脉络膜血流在近视的进展中发挥重要作用。

2.1. 与巩膜缺氧重塑有关

巩膜组织是近视发生的重要效应器，近视造成的眼轴过度延伸以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑，可导致巩膜强度和厚度下降[7]。巩膜组织缺氧是近视发生中巩膜重塑的主要触发因素。近视进展过程中，巩膜缺氧激活 HIF-1 α 信号通路，进而通过调节肌动蛋白肌骨架通路促进巩膜肌成纤维细胞转分化，通过 ECM 受体相互作用途径促进 ECM 重塑，促进近视的发育。

HIF-1 是一种具有转录活性的核蛋白，具有相当广泛的靶基因谱[8]，其中包括与缺氧适应、炎症发展及肿瘤生长等相关的近 100 种靶基因。当其与靶基因结合后，通过转录和转录后调控参与多种细胞功能，

包括增殖、分化、迁移和凋亡,在心脑血管疾病(冠心病、高血压、代谢综合征、动脉粥样硬化)、自身免疫性疾病(类风湿关节炎、炎症性肠病)、神经退行性疾病(阿尔茨海默、帕金森、年龄相关性黄斑变性)、和呼吸系统疾病(哮喘、慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、囊性纤维化)的发展中起重要作用。HIF-1 是一种异源二聚体,主要由 120 kD 的 HIF-1 α 和 91~94 kD 的 HIF-1 β 两个亚单位组成。HIF-1 β 亚基在细胞内稳定表达,起结构性作用;HIF-1 α 基因定位于人的 14 号染色体 q21~24 区,受缺氧信号的调控,是 HIF-1 的活性亚基。作为活性亚基的 HIF-1 α ,由 826 个氨基酸构成,其两个末端是感受缺氧信号的活性调控区域,即 TAD-C 和 TAD-N;这些结构域都是缺氧诱导蛋白稳定、核定位和转录激活的调节域,其中 TAD-C 发挥精细调整作用,在有氧条件下能够特异性地定位于细胞核内的核定位信号簇,TAD-N 为激活转录所必需,可介导 α 亚基与 β 亚基结合形成二聚体并与启动子上的缺氧反应元件结合来激活靶基因[9],可见 HIF-1 α 亚基受缺氧调控并调节 HIF-1 的活性。

目前研究认为,近视的发展是通过 HIF-1 α 信号通路的激活来启动的。全基因组关联研究和连锁分析显示,近三分之一的人类近视风险基因与 HIF-1 α 信号通路中的基因相互作用。在超近视(屈光 < -10.00D)个体中,HIF-1 α 信号通路显著富集。利用人巩膜成纤维细胞,沉默富集通路的蛋白-蛋白相互作用网络中的关键节点基因,可以拮抗缺氧诱导的肌成纤维细胞转分化的增加。此外,实验性近视能选择性地诱导豚鼠近视巩膜中 HIF-1 α 的上调,而抗缺氧药物能下调 HIF-1 α 的表达,减缓实验性近视的进展,而不影响豚鼠的正常眼部生长。可以认为近视的发展是通过 HIF-1 α 信号通路的激活来启动的。在实验性近视模型中,HIF-1 α 信号通路的激活可以由环境应激触发,而在人类中,基因改变也可以导致近视[10]。

2.2. 与视网膜多巴胺含量有关

近视引起的异常视觉刺激由视网膜神经元接收并产生信号,经视网膜色素上皮[11]和脉络膜转导至巩膜,引起巩膜重塑、眼轴延长[12]。然而信号具体如何从视网膜转导至巩膜尚不明确,研究发现 TGF- β /Smad、JAK/STAT、视黄酸、PPAR、Wnt/ β -catenin、DA、乙酰胆碱受体和 GABA 等信号通路在信号转导中具有重要作用,随着临床和基础研究不断深入,视网膜 DA 含量在近视发生发展中的作用受到广泛关注。

DA 是一种神经递质,由酪氨酸经酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)转化为左旋多巴(levodopa, L-DOPA),再经左旋多巴脱羧酶的作用转化而成,细胞质中的 DA 由囊泡单胺转运体转运至突触小泡,释放后与 DA 受体结合启动信号转导。DA 是视网膜中重要的神经活性物质之一,主要在水平细胞、无长突细胞和内网层间细胞中合成和代谢。DA 的合成和代谢具有光依赖性,受周围环境亮度、时间和空间的影响。作为视网膜中光调节释放的神经递质,DA 可提高日间视网膜功能。DA 含量与近视高度相关,动物实验研究发现,近视诱导期间视网膜 DA 及其主要代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxy-phenylacetic acid, DOPAC)的含量明显降低,在恢复期这些物质的含量又会升高至正常水平,其变化规律与近视转归程度高度一致。DA 受体根据激活后对腺苷酸环化酶(AC)的作用不同分为两个家族,即 D1 类(D1, D5)受体,可激活 AC,继而增加第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP);D2 类(D2, D3, D4)受体可抑制 AC 活性,减少 cAMP。目前研究显示,D1 和 D2 受体具有相互拮抗、共同平衡调节眼球屈光状态发育的作用[13]。DA 信号在眼发育中起着重要作用,这一假设得到了各种研究的支持[14] [15]。向玻璃体内注射 DA 受体激动剂可以抑制实验性近视的发展[16]。在 D2 受体基因敲除小鼠模型的研究结果也支持 DA 的减少与形觉剥夺性近视之间存在联系。具体来说,DA 受体是神经活性配体-受体相互作用途径[17]的潜在靶点。此外,安非他明成瘾途径可以反过来调节 DA 释放[18],从而调节眼部生长。

2.3. 与脉络膜血流及厚度有关

近视引起的异常视觉信号由视网膜接收后经信号通路转导,使巩膜组织缺氧和营养供应减少,缺氧

诱导因子 1α (hypoxia-inducing factor, HIF- 1α)等因子表达增加,引起巩膜重塑及眼轴延长。多巴胺(dopamine, DA)是一种参与视网膜视觉信息传递的神经递质,主要由视网膜无长突细胞分泌,其合成和代谢受到光照强度影响。光照越强 DA 生成和释放量越多,与近视转归情况呈线性相关。脉络膜位于视网膜和巩膜间,在视网膜至巩膜的视觉信号传导中起重要作用。脉络膜血流可能对脉络膜厚度的变化产生影响,临床研究显示,高度近视眼的脉络膜厚度减小且脉络膜血流减少,提示脉络膜血流减少在巩膜缺氧及近视形成过程中发挥重要作用。Jost B. Jonas 的研究显示,眼轴延长性近视与后极部巩膜和脉络膜变薄、赤道部视网膜和视网膜色素上皮层变薄有关,而 Bruch's 膜厚度与眼轴长度无关[19]。

3. 红景天苷药理作用

红景天苷是从景天科植物大株红景天的干燥根及根茎或干燥全草中提取的一种化合物,具有抗缺氧、抗氧化应激、抗炎及抑制凋亡等药理活性,能治疗神经系统疾病(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),呼吸系统疾病(肺动脉高压、肺组织纤维化、慢性阻塞性肺疾病等),在护肝、抗肿瘤、抗病毒等方面也有一定应用。主要涉及 PI3K/Akt/NF- κ B、PI3K/Akt/Nrf2/HO-1、SIRT1/NF- κ B、cAMP/PKA/CREB、NOX2/ROS/MAPKs 及自噬等通路。但目前对红景天苷在体内的作用机制仍需进一步深入研究。

4. 红景天苷抗缺氧机制的研究与应用

红景天苷有关抗缺氧机制的研究主要集中在心血管系统、神经系统和肿瘤等方面,目前研究认为 PI3K/Akt/NF- κ B [20]通路发挥重要作用。

4.1. 在心血管系统疾病中的应用

高原红细胞增多症(HAPC)临床上采用红景天复方制剂多血康治疗,疗效确切。在大鼠 HAPC 模型中也证实了红景天苷复方制剂多血康的有效性,其作用机制可能与下调 EPO、HIF- 1α 表达有关。通过下调 PC12 细胞中 HIF- 1α 和 REDD1 的蛋白水平来减弱缺氧诱导的 mTOR 信号通路的抑制[21]。红景天苷通过对缺氧诱导的心肌细胞坏死和凋亡也具有保护作用[22] [23]。

4.2. 在神经系统疾病中的应用

在缺氧条件下,红景天苷预处理降低了 HIF-1 蛋白水平,减轻淀粉样前体蛋白的异常加工,为阿尔茨海默病(AD)的预防和治疗提供了新的思路[24]。在转基因果蝇的阿尔茨海默病模型中,红景天苷可以激活 PI3K/Akt 信号通路;在大鼠模型中可促进受损海马神经元的再生,保护神经干细胞,清除细胞内活性氧(ROS),进而调控细胞的增殖和分化、抑制神经元细胞凋亡。

4.3. 在肿瘤疾病中的应用

红景天苷通过抑制 HIF- 1α 信号通路,显著提高了对铂类药物的敏感性,可改善原发性肝癌患者的化疗疗效[25]。红景天苷是一种新型的胰腺癌治疗药物,下调 HIF 1α 是其潜在机制[26]。红景天苷对胰腺癌的治疗效果与积极的生活方式干预对正常生理功能和抗癌的作用效果类似。红景天苷的独特药理特性在癌症预防特别是膀胱癌方向值得进一步研究[27]。

4.4. 在其他系统疾病中的应用

红景天苷预处理可显著减轻缺氧诱导的细胞活力的丧失,并在缺氧条件下下调 HIF- 1α 蛋白的表达,诱导海绵体平滑肌细胞内 Ca^{2+} 的释放增强,证明其对缺氧诱导海绵体平滑肌细胞损伤的保护作用[28]。

组织病理学和免疫组化分析显示,红景天苷可以减少肝组织中坏死区域的出现,以及 caspase-3 和 HIF-1 α 的表达,通过防止或减轻细胞内谷胱甘肽(GSH)的消耗和氧化损伤来保护肝组织免受氧化损伤,提示红景天苷可能是对乙酰氨基酚诱导的肝毒性的潜在解毒剂[29]。红景天苷主要通过 PI3K/Akt 通路抑制 HIF-1 α 的表达,为改善局灶性节段性肾小球硬化提供了希望[30]。

5. 红景天苷对多巴胺能神经元的作用与研究

红景天苷既能刺激间充质干细胞分化为 DA 能神经元,还可通过减轻细胞内的氧化应激反应、抑制细胞凋亡来保护神经元细胞。帕金森病(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 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[31]。红景天及其活性化合物对这一进程具有改善作用。体外研究证实,红景天苷可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分化为 DA 能神经元。红景天苷明显减轻小鼠运动失调症状,改善行为学异常行为,减轻小鼠中脑黑质 TH 和 DAT 神经元损伤数量而保护 DA 能神经元,红景天苷可能通过 DJ-1/Akt 通路发挥对 MPTP 诱导的小鼠模型的神经保护作用。

6. 红景天苷抗炎机制的研究与应用

在抗炎作用中,红景天苷对 HIF-1 α 的改变不同于抗缺氧机制。Guo, Q 等人的研究显示红景天苷可以同时增强血管生成和成骨生成[32],与 HIF-1 α 信号通路的激活有关[33],证明红景天苷是促进骨骼再生、加速骨折愈合的一种潜在的治疗方法[34]。红景天苷通过上调 HIF-1 α 的表达还可改善血糖诱导的大鼠肾小球内皮细胞损伤,提示红景天苷可能有利于糖尿病肾病后续的治疗[35]。在大鼠局灶性脑缺血后,红景天苷通过 PI3K/Akt/HIF 信号通路,诱导生成 HIF α 亚基,发挥抗炎作用[36]。

7. 抑制近视进展药物的研究方向

研究显示,户外活动能有效减少近视的发生,但对减缓近视性屈光不正的进展无效。其他能有效控制近视进展的方法包括角膜塑形术、配戴软性双焦点角膜接触镜和使用抗胆碱药物阿托品等。然而,迄今为止,尚无具有足够的安全性和临床可接受性的方法能有效的预防和控制近视。

目前研究证实,缺氧是近视发生发展的遗传和环境相互作用的关键调控因子。缺氧在巩膜 ECM 重塑和近视发展过程中的重要作用,提示了通过改善缺氧来控制近视进展的可行性。巩膜缺氧是近视发生的重要成因之一,且为眼球各组织间的影响通路提供了新的线索[37],因此抗缺氧药物也可成为新一代预防或延缓近视药物的代表。DA 含量与近视高度相关,动物实验研究发现,近视诱导期间脉络膜视网膜 DA 及其主要代谢产物 DOPAC 的含量明显降低,在恢复期这些物质的含量又会升高至正常水平,其变化规律与近视转归程度高度一致。因此,维持 DA 的水平以及 D1 和 D2 受体的平衡,可能是防治近视眼的关键之一;而针对 DA 及其 D1 或 D2 受体的药物,可能是预防和控制近视眼的有效选择[38]。

8. 结语

我们接下来通过研究红景天苷对抗缺氧信号通路 HIF-1 α 因子和脉络膜视网膜中 DA 表达的影响,来探索透镜诱导型近视的发病机制,并为近视的预防和控制提供新的思路和方法,有利于提高近视的防控效果,减缓巩膜缺氧重塑及眼轴伸长,改善患者的视觉质量。红景天苷是一种价格便宜的传统中药,若能证实红景天苷对近视进展的抑制作用及其作用机制,可以为近视患者带来新的辅助防控手段,并减轻患者的经济负担,提高社会效益。

基金项目

临沂市人民医院研究生培养基金项目(项目编号: YJS2022051)。

参考文献

- [1] Holden, B.A., Fricke, T.R., Wilson, D.A., *et al.* (2016) Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, **123**, 1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- [2] Pan, C.W., Dirani, M., Cheng, C.Y., *et al.* (2015) The Age-Specific Prevalence of Myopia in Asia: A Meta-Analysis. *Optometry and Vision Science*, **92**, 258-266. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000516>
- [3] Tham, Y.C., Aung, T., Fan, Q., *et al.* (2016) Joint Effects of Intraocular Pressure and Myopia on Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19320. <https://doi.org/10.1038/srep19320>
- [4] Frisina, R., Baldi, A., Cesana, B.M., *et al.* (2016) Morphological and Clinical Characteristics of Myopic Posterior Staphyloma in Caucasians. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **254**, 2119-2129. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3359-1>
- [5] Hsia, Y. and Ho, T.C. (2020) Posterior Staphyloma of Extreme Pathologic Myopia. *JAMA Ophthalmology*, **138**, e191663. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1663>
- [6] Morgan, I.G., Ohno-Matsui, K. and Saw, S.M. (2012) Myopia. *The Lancet*, **379**, 1739-1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60272-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60272-4)
- [7] Kim, T.G., Kim, W., Choi, S., *et al.* (2019) Effects of Scleral Collagen Crosslinking with Different Carbohydrate on Chemical Bond and Ultrastructure of Rabbit Sclera: Future Treatment for Myopia Progression. *PLOS ONE*, **14**, e0216425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216425>
- [8] Gladek, I., Ferdin, J., Horvat, S., *et al.* (2017) HIF1A Gene Polymorphisms and Human Diseases: Graphical Review of 97 Association Studies. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **56**, 439-452. <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
- [9] Masoud, G.N. and Li, W. (2015) HIF-1 α Pathway: Role, Regulation and Intervention for Cancer Therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **5**, 378-389. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>
- [10] Zhao, F., Zhang, D., Zhou, Q., *et al.* (2020) Scleral HIF-1 α Is a Prominent Regulatory Candidate for Genetic and Environmental Interactions in Human Myopia Pathogenesis. *EBioMedicine*, **57**, Article ID: 102878. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102878>
- [11] Zhang, Y., Phan, E. and Wildsoet, C.F. (2019) Retinal Defocus and Form-Deprivation Exposure Duration Affects RPE BMP Gene Expression. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 7332. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43574-z>
- [12] Zhang, Y. and Wildsoet, C.F. (2015) RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **134**, 221-240. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.014>
- [13] Zhou, X., Pardue, M.T., Iuvone, P.M., *et al.* (2017) Dopamine Signaling and Myopia Development: What Are the Key Challenges. *Progress in Retinal and Eye Research*, **61**, 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.06.003>
- [14] Reis, R.A., Ventura, A.L., Kubrusly, R.C., *et al.* (2007) Dopaminergic Signaling in the Developing Retina. *Brain Research Reviews*, **54**, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.001>
- [15] Spix, N.J., Liu, L.L., Zhang, Z., *et al.* (2016) Vulnerability of Dopaminergic Amacrine Cells to Chronic Ischemia in a Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 3047-3057. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19346>
- [16] Huang, F., Wang, Q., Yan, T., *et al.* (2020) The Role of the Dopamine D2 Receptor in Form-Deprivation Myopia in Mice: Studies with Full and Partial D2 Receptor Agonists and Knockouts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.47>
- [17] Li, X., Zhang, Z., Zhang, X., *et al.* (2019) Transcriptomic Analysis of the Life-Extending Effect Exerted by Black Rice Anthocyanin Extract in *D. melanogaster* through Regulation of Aging Pathways. *Experimental Gerontology*, **119**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.01.015>
- [18] Ashok, A.H., Mizuno, Y., Volkow, N.D., *et al.* (2017) Association of Stimulant Use with Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, **74**, 511-519. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0135>
- [19] Jonas, J.B., Wang, Y.X., Dong, L., *et al.* (2020) Advances in Myopia Research Anatomical Findings in Highly Myopic Eyes. *Eye and Vision (London)*, **7**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00210-6>
- [20] Wu, Y., Ma, Y., Li, J., *et al.* (2021) The Bioinformatics and Metabolomics Research on Anti-Hypoxic Molecular Mechanisms of Salidroside via Regulating the PTEN Mediated PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway. *Chinese Journal of*

- Natural Medicines*, **19**, 442-453. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(21\)60043-2](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(21)60043-2)
- [21] Zhong, X., Lin, R., Li, Z., *et al.* (2014) Effects of Salidroside on Cobalt Chloride-Induced Hypoxia Damage and mTOR Signaling Repression in PC12 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **37**, 1199-1206. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00100>
- [22] Xu, M.C., Shi, H.M., Wang, H., *et al.* (2013) Salidroside Protects against Hydrogen Peroxide-Induced Injury in HU-VECs via the Regulation of REDD1 and mTOR Activation. *Molecular Medicine Reports*, **8**, 147-153. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1468>
- [23] Zhang, J., Liu, A., Hou, R., *et al.* (2009) Salidroside Protects Cardiomyocyte against Hypoxia-Induced Death: A HIF-1 α -Activated and VEGF-Mediated Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **607**, 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.01.046>
- [24] Li, Q.Y., Wang, H.M., Wang, Z.Q., *et al.* (2010) Salidroside Attenuates Hypoxia-Induced Abnormal Processing of Amyloid Precursor Protein by Decreasing BACE1 Expression in SH-SY5Y Cells. *Neuroscience Letters*, **481**, 154-158. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.06.076>
- [25] Qin, Y., Liu, H.J., Li, M., *et al.* (2018) Salidroside Improves the Hypoxic Tumor Microenvironment and Reverses the Drug Resistance of Platinum Drugs via HIF-1 α Signaling Pathway. *EBioMedicine*, **38**, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.069>
- [26] Chen, X., Kou, Y., Lu, Y., *et al.* (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>
- [27] Li, Y., Pham, V., Bui, M., *et al.* (2017) *Rhodiola rosea* L.: An Herb with Anti-Stress, Anti-Aging, and Immunostimulating Properties for Cancer Chemoprevention. *Current Pharmacology Reports*, **3**, 384-395. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0106-1>
- [28] Zhao, J., Zhao, F., Ye, M., *et al.* (2020) Salidroside Attenuates Hypoxia-Induced Expression of Connexin 43 in Corpus Cavernosum Smooth Muscle Cells. *Urologia Internationalis*, **104**, 594-603. <https://doi.org/10.1159/000507099>
- [29] Wu, Y.L., Piao, D.M., Han, X.H., *et al.* (2008) Protective Effects of Salidroside against Acetaminophen-Induced Toxicity in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **31**, 1523-1529. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.1523>
- [30] Liu, G. and He, L. (2019) Salidroside Attenuates Adriamycin-Induced Focal Segmental Glomerulosclerosis by Inhibiting the Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression Through Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Pathway. *Nephron*, **142**, 243-252. <https://doi.org/10.1159/000497821>
- [31] Checa, J. and Aran, J.M. (2020) Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of Inflammation Research*, **13**, 1057-1073. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275595>
- [32] Guo, Q., Yang, J., Chen, Y., *et al.* (2020) Salidroside Improves Angiogenesis-Osteogenesis Coupling by Regulating the HIF-1 α /VEGF Signalling Pathway in the Bone Environment. *European Journal of Pharmacology*, **884**, Article ID: 173394. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173394>
- [33] Li, L., Qu, Y., Jin, X., *et al.* (2016) Protective Effect of Salidroside against Bone Loss via Hypoxia-Inducible Factor-1 α Pathway-Induced Angiogenesis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 32131. <https://doi.org/10.1038/srep32131>
- [34] Guo, X.Q., Qi, L., Yang, J., Wang, Y., Wang, C., Li, Z.M., Li, L., Qu, Y., Wang, D. and Han, Z.M. (2017) Salidroside Accelerates Fracture Healing through Cell-Autonomous and Non-Autonomous Effects on Osteoblasts. *Cell and Tissue Research*, **367**, 197-211. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2535-2>
- [35] Xie, R.Y., Fang, X.L., Zheng, X.B., *et al.* (2019) Salidroside and FG-4592 Ameliorate High Glucose-Induced Glomerular Endothelial Cells Injury via HIF Upregulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109175>
- [36] Wei, Y., Hong, H., Zhang, X., *et al.* (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>
- [37] Metlapally, R. and Wildsoet, C.F. (2015) Scleral Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **134**, 241-248. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.05.005>
- [38] Wang, W.Y., Chen, C., Chang, J., *et al.* (2021) Pharmacotherapeutic Candidates for Myopia: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 111092. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111092>