

红景天在脑疾病中的研究进展

李天文¹, 马四清^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

脑病是指多种因素引起的大脑神经组织损伤, 各种各样的脑病正在越来越严重地威胁着人类健康, 据调查, 脑出血、脑缺氧、帕金森病、阿尔兹海默病等神经损伤性疾病在人类疾病中占据大约30%的比例, 并且这些疾病还具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率等四高的特征。我国每年脑病新发病人约1000万例, 其中致死致残率约占75%, 国家和患者家庭花在脑病治疗上的医疗费用达上百亿元, 也是当今社会、医学界关注的问题之一。目前有许多研究证明, 红景天苷对缺氧性脑病、阿尔兹海默病、帕金森病、缺血性脑病等具有保护作用。本文将红景天苷对脑部疾病的治疗作用实验研究综述如下, 为红景天苷对脑部疾病的作用及机制的深入研究奠定基础。

关键词

高海拔, 红景天, 缺氧性脑病, 阿尔兹海默病, 帕金森

Research Progress of Rhodiola in Brain Diseases

Tianwen Li¹, Siqing Ma^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Encephalopathy refers to the damage of brain nerve tissue caused by various factors, and all kinds of encephalopathy are threatening human health more and more seriously. According to the survey, neurological diseases such as cerebral hemorrhage, cerebral hypoxia, Parkinson's

*通讯作者。

文章引用: 李天文, 马四清. 红景天在脑疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8818-8823.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351232

disease and Alzheimer's disease account for about 30% of human diseases, and these diseases also have the characteristics of high incidence, high mortality, high disability rate and high recurrence rate. There are about 10 million new cases of encephalopathy in China every year, of which the mortality and disability rate accounts for about 75%. The medical expenses spent by the state and patients' families on the treatment of encephalopathy amount to tens of billions of yuan, which is also one of the concerns of today's society and medical circles. At present, many studies have proved that salidroside has protective effects on hypoxic encephalopathy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and ischemic encephalopathy. In this paper, the experimental research on the therapeutic effect of salidroside on brain diseases is summarized as follows, which lays a foundation for the in-depth study of the effect and mechanism of salidroside on brain diseases.

Keywords

High Altitude, *Rhodiola rosea*, Hypoxic Encephalopathy, Alzheimer's Disease, Parkinson

Copyright © 2023 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. 红景天

红景天苷(salidroside, Sal)红景天, 又称为“罗森根”、“金根”或“玫瑰根”等, 其主要生长在高海拔(1700~2500 m)地区, 属于景天科植物, 是亚洲及欧洲常用的传统药物, 极具临床药理学价值及潜力[1]。红景天具有增加身体耐力, 抵抗高海拔疾病, 抑制炎症, 抗感染, 抗氧化, 抗应激以及治疗神经退行性疾病等生物活性[2] [3] [4] [5] [6]。

2. 缺氧性脑损伤

高海拔一般指 1500~3500 m 的地区, 而我国约有 26.8% 的地区处于海拔 3000 m 以上[7]。当长期居住于平原地区的人急进到高原地区时, 周围环境氧气减少, 血氧分压急剧降低, 血氧饱和度迅速下降, 人体容易产生一系列病理生理改变, 低压缺氧引起的脑损伤在临床医学领域引起关注[8] [9]。头痛是人们急进高海拔地区时最常见的并发症, 可能单独出现, 也可能与高原反应综合征有关, 病情严重者表现为高原脑水肿及肺水肿, 甚至会出现昏迷、休克等症状[10]。急进高原引起的各器官损伤中, 脑组织缺氧性损伤尤为显著, 因为人类大脑对氧气具有绝对的依赖性, 人的大脑重量大约占人体总重量的 2%, 但耗氧量占人体总耗氧量的五分之一, 并且脑组织无法储能, 因此脑组织对机体缺氧的感知极其敏锐, 故其最先发生功能障碍, 缺氧后引起血脑屏障通透性增加以及高海拔脑水肿等病理变化[11] [12]。目前急性缺氧性脑损伤的病理生理学机制尚未完全明了, 但已有临床及实验研究证明红景天显著提高机体耐受缺氧的能力, 使机体血氧分压和血氧饱和度均增高, 从而改善缺氧给人体带来的伤害。朱俐等[13]通过对密闭减压舱模拟高海拔缺氧大鼠模型的研究发现, 红景天提取物与黄芪提取物合剂可显著预防模拟高原缺氧的脑损伤作用, 其作用机理与其抗膜脂质过氧化作用, 抑制脑组织和血清乳酸含量, 防止乳酸堆积有关。Wang [14]等给予高原低压缺氧性脑损伤模型动物红景天水提物(RCAE)后发现, 其能通过 HIF-1 α /microRNA 210/ISCU1/2 (COX10)/HIF-1 α /microRNA 210/iscu 1/2(Cox 10)信号传导通路, 调节细胞凋亡和线粒体能量代谢, 从而减轻低压缺氧诱导的缺氧性脑损伤。

3. 神经退行性病变

3.1. 阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病, 其发病率通常与年龄呈正相关, 患者主要以认知功能减退、记忆力衰退、学习能力减弱、情绪调节障碍、运动能力丧失等全面痴呆性表现为其临床特征, 神经元纤维缠结、海马锥体细胞颗粒空泡变性及神经元缺失是其病理特征[15] [16], 因其治疗病程长、费用高, 许多患者家庭不堪重负[17]。虽然 AD 的病因及其发病机制至今尚未被明确阐明[18], 但现已有大量实验研究指出, 红景天对 AD 在预防和治疗上起到一定的作用。红景天通过激活抗氧化酶硫氧还蛋白(TRX)、血氧加氧酶 1 (HO-1)和过氧还蛋白 1 (PRX1)来保护神经元免受氧化应激, 并且红景天苷可降低促凋亡蛋白 BAX 的表达, 增加抗凋亡蛋白 BCL-XL 的表达[19]。海马区神经元凋亡与 AD 相关, 而红景天苷通过阻止 caspase 3 的激活, 增加 BAX/BCL-2 比值, 逆转慢性脑低灌注血流引起的海马神经元损失, 改善了 AD 相关的认知缺陷, 且红景天苷可减少海马 CA1 区的凋亡[20]。

Bei Zhang [21]等发现红景天(*Rhodiola rosea* L.)中分离出的苯基丙基糖苷(salidroside, Sal)可以在 4 个转基因果蝇 AD 模型中保护聚集淀粉样蛋白 β ($A\beta$)诱导的神经毒性, 并且通过对四种转基因果蝇 AD 模型研究结果发现, Sal 可通过降低脑内 $A\beta$ 水平和 $A\beta$ 沉积从而改善 $A\beta$ 处理的原代神经元培养的毒性, 并且 Sal 治疗可以激活通过 PI3K/Akt 信号来减轻 AD 模型的行为症状和病理进展, 这表明 Sal 可能可以保护退化的神经元, 并可用于预防和治疗 AD。Bei Zhang [22]等通过 AD 转基因果蝇模型研究数据表明, Sal 能够减少 tau 转基因果蝇的神经退化, 并抑制神经元损失。Sal 的神经保护作用与其上调 p-GSK-3 β 和下调 p-au 相关。ZHENG-LUAN LIAO 等[23]研究使用 $A\beta$ 1-42 建立体外 Ad 模型并进行药效学试验并得出结论, 在 $A\beta$ 诱导的 Pc-12 细胞中, 红景天苷有效地改善了细胞固缩、氧化应激和线粒体膜电位降低诱导的细胞凋亡。QINGYUN LI 等[24]通过对 AD 小鼠动物模型实验, 研究结果表明红景天苷的给药通过抑制海马神经元的凋亡率来改善 AD 模型的认知功能, 且该研究证明红景天苷给药可减轻 AD 大鼠模型中出现的记忆障碍。

3.2. 帕金森

帕金森病(Parkinson's disease, PD), 又名震颤麻痹, 是一种常见神经系统退行性疾病, 主要病变在黑质和纹状体, 好发于中老年患者, 以静止性震颤、肌强直、动作迟缓及姿势平衡障碍等为主要临床表现, 患者病情呈进行性加重, 且生活质量受到严重影响。PD 主要病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元的变性, 以及 α -突触核蛋白(α -syn)异常聚集所致路易小体的形成[25] [26] [27]。帕金森症在内的衰老和年龄相关性神经退行性改变的特征是活性氧物质的重要作用, 其特征是黑质致密部出现严重氧化应激和线粒体损伤的迹象, 通过对 MPTP 大鼠的研究, 发现红景天处理可减轻 MPTP 引起的氧化应激和相关生化变化, 但可能需要进一步的研究来阐明确切的机制[28]。张宇红等[29]通过对帕金森病模型小鼠模型的研究发现红景天甙可以拮抗 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠黑质多巴胺能神经元的丢失, 其神经保护作用可能与促进内源性 GDNF 分泌增加有关。张宇红等[30]通过研究 PD 小鼠模型发现, 红景天甙能使 PI3K/PKB 信号转导途径中 Akt 在 ser473 位点以及 GSK-3 β 在 ser9 位点的磷酸化程度增高、上调 Bcl-2 / BAD 比值、抑制 Caspase-3 蛋白的活化发挥神经保护作用, PI3K/PKB 是红景天甙神经保护作用的一条重要信号途径, 而 Akt、GSK-3 β 、Caspase-3、BAD 和 Bcl-2 可能是该途径上起主要作用的靶点。白丽等[31]动物实验研究结果显示红景天甙可以在一定程度上逆转由 MPTP 引起的小鼠自主活动能力下降、黑质神经元形态的改变及 TH 阳性细胞数目及阳性纤维密度的降低。陈钧等[32]通过对小鼠研究发现, 红景天苷组 DA 含量相对于 MPTP 组显著提升, AchE 活性较 MPTP 组显著下降, 红景天显著延缓小鼠脑组织黑质的凋亡程度,

研究结论得出红景天苷对 PD 轻度认知功能损害有保护作用。胡婷婷等[33]通过对 PD 小鼠的模型研究得出, 与模型组相比, 红景天治疗组小鼠行为学症状减轻, 运动能力提高, TH 表达升高, AT1、NOX2 表达与 ROS 生成下降, 故 Sal 在一定程度上可通过抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)轴中 AT1、NOX2 过度表达与 ROS 过度生成, 减轻氧化应激反应, 从而发挥多巴胺能神经元保护效应。

4. 脑出血

脑出血主要分为原发性和继发性脑出血, 是脑卒中的第二大类型, 其死亡率和致残率较高, 高血压、颅内动脉瘤、脑动静脉畸形、动脉硬化等常导致脑出血。高丽丽等[34]通过检测脑出血大鼠模型自噬相关蛋白的表达提示, 红景天苷干预各组脑出血后自噬相关蛋白均较模型组降低, 且其在红景天苷加自噬激动组的表达最低, 提示红景天苷可能参与了大鼠脑出血后的病理生理过程, 在脑出血后可起到改善神经功能的作用, 其机制可能通过调节细胞自噬而发挥神经保护作用。范崇桂等[35]通过对自体血注入尾状核法制成的大鼠脑出血模型研究发现, 该实验用其抗炎、免疫调节等药理作用论证了脑出血后由于炎症反应被启动, 特别是 NF- κ B 的活化加强了 BBB 损伤的血管源性脑水肿, 而给药组 EB、脑含水量和 NF- κ B 明显较出血模型组在各个时间点都有所降低, 说明红景天苷可以通过抗 NF- κ B 的产生而达到降低 BBB (大鼠脑出血后血脑屏障)的通透性, 从而改善脑出血后的血脑屏障损伤。赵辉等[36]通过建立脑出血大鼠模型, 并分为低中高药物剂量组, 给予不同剂量红景天苷灌胃, 研究结果显示, 采用红景天苷处理后, 脑出血大鼠的神经功能缺损评分明显低于无药物处理的大鼠, 脑含水量明显下降, 脑组织中 MPO 活性明显下降, 脑血肿组织周围的 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白与 mRNA 表达明显上调。红景天苷具有保护急性脑出血大鼠脑组织的作用, 可能与红景天苷能够上调脑血肿组织周围 HIF-1 α 和 VEGF 因子表达有关。石宗华等[37]通过实验发现, ICH (脑出血)大鼠服用红景天苷后大鼠脑组织含水量减少, 运动功能恢复加快, 且脑组织中 Beclin-1、LC3-II、p62 的基因和蛋白表达水平明显降低, 这说明红景天苷能改善 ICH 后继发性脑组织损伤的症状, 其机制可能与其抑制大鼠脑组织中自噬蛋白 Beclin-1、LC3-II、p62 的表达有关。

5. 结语

综上所述, 国内外学者就红景天预防及治疗脑病问题进行了研究, 得到红景天苷对缺氧性脑病、AD、PD、缺血性脑病等疾病具有保护作用的结论, 其机制可能与其抗氧化应激、改善炎症、抗膜脂质过氧化作用、改善神经细胞凋亡以及免疫调节等有关。相信随着不断的深入研究, 红景天苷在防治脑部疾病的领域中会获得更广泛应用。

参考文献

- [1] Marchev, A.S., Dinkova-Kostova, A.T., György, Z., Mirmazloun, I., Aneva, I.Y. and Georgiev, M.I. (2016) *Rhodiola rosea* L.: From Golden Root to Green Cell Factories. *Phytochemistry Reviews*, **15**, 515-536. <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9453-5>
- [2] Chiang, H.M., Chen, H.C., Wu, C.S., Wu, P.-Y. and Wen, K.-C. (2015) *Rhodiola* Plants: Chemistry and Biological Activity. *Journal of Food and Drug Analysis*, **23**, 359-269. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.04.007>
- [3] Kosanovic, D., Tian, X., Pak, O., et al. (2013) *Rhodiola*: An Ordinary Plant or a Promising Future Therapy for Pulmonary Hypertension?—A Brief Review. *Pulmonary Circulation*, **3**, 499-506. <https://doi.org/10.1086/674303>
- [4] Panossian, A., Wikman, G. and Sarris, J. (2010) *Rosenroot (Rhodiola rosea)*: Traditional Use, Chemical Composition, Pharmacology and Clinical Efficacy. *Phytomedicine*, **17**, 481-493. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.02.002>
- [5] Shikov, A.N., Pozharitskaya, O.N., Makarov, V.G., Wagner, H., Verpoorte, R. and Heinrich, M. (2014) Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; Their History and Applications. *Journal of Ethnopharmacology*, **154**, 481-536. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.007>
- [6] Tao, H., Wu, X., Cao, J., et al. (2019) *Rhodiola* Species: A Comprehensive Review of Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology, Toxicity and Clinical Study. *Medicinal Research Reviews*, **39**, 1779-1850.

- <https://doi.org/10.1002/med.21564>
- [7] Luo, Y., Yang, X. and Gao, Y. (2013) Strategies for the Prevention of Acute Mountain Sickness and Treatment for Large Groups Making a Rapid Ascent in China. *International Journal of Cardiology*, **169**, 97-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.059>
- [8] Hu, S., Shi, J., Xiong, W., Li, W., Fang, L. and Feng, H. (2017) Oxiracetam or Fastigial Nucleus Stimulation Reduces Cognitive Injury at High Altitude. *Brain and Behavior*, **7**, e00762. <https://doi.org/10.1002/brb3.762>
- [9] Zhang, Y.Z., Zhu, R.W., Zhong, D.L. and Zhang, J.-Q. (2018) Nunataks or Massif de Refuge? A Phylogeographic Study of *Rhodiola crenulata* (Crassulaceae) on the World's Highest Sky Islands. *BMC Evolutionary Biology*, **18**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12862-018-1270-6>
- [10] Carod-Artal, F.J. (2014) High-Altitude Headache and Acute Mountain Sickness. *Neurología*, **29**, 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.015>
- [11] Baneke, A. (2010) What Role Does the Blood Brain Barrier Play in Acute Mountain Sickness? *Travel Medicine and Infectious Disease*, **8**, 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.04.006>
- [12] Burtcher, J., Mallet, R.T., Burtcher, M. and Millet, G.P. (2021) Hypoxia and Brain Aging: Neurodegeneration or Neuroprotection? *Ageing Research Reviews*, **68**, Article ID: 101343. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101343>
- [13] 朱俐, 石仲媛, 吴小梅, 等. 红景天黄芪合剂预防大鼠模拟高原缺氧脑损伤的作用[J]. 航天医学与医学工程, 2005(4): 303-305.
- [14] Wang, X., Hou, Y., Li, Q., et al. (2019) *Rhodiola crenulata* Attenuates Apoptosis and Mitochondrial Energy Metabolism Disorder in Rats with Hypobaric Hypoxia-Induced Brain Injury by Regulating the HIF-1 α /microRNA 210/ISCU1/2(COX10) Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **241**, Article ID: 111801. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.028>
- [15] 沈杨, 张琦, 赵佳奇, 等. 阿尔兹海默病与帕金森病共性病理机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 319-322.
- [16] 郑乃智, 王敏, 赵娟, 等. β 淀粉样蛋白与癫痫合并阿尔茨海默病大鼠模型的神经网络和病理学相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(3): 252-258.
- [17] Jia, J., Wei, C., Chen, S., et al. (2018) The Cost of Alzheimer's Disease in China and Re-Estimation of Costs Worldwide. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.006>
- [18] Lane, C.A., Hardy, J. and Schott, J.M. (2018) Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, **25**, 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- [19] Zhang, L., Yu, H., Zhao, X., et al. (2010) Neuroprotective Effects of Salidroside against β -Amyloid-Induced Oxidative Stress in SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells. *Neurochemistry International*, **57**, 547-555. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.06.021>
- [20] Yan, Z.Q., Chen, J., Xing, G.X., et al. (2015) Salidroside Prevents Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Journal of International Medical Research*, **43**, 402-411. <https://doi.org/10.1177/0300060514566648>
- [21] Zhang, B., Wang, Y., Li, H., et al. (2016) Neuroprotective Effects of Salidroside through PI3K/Akt Pathway Activation in Alzheimer's Disease Models. *Drug Design, Development and Therapy*, **10**, 1335-1343. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S99958>
- [22] Zhang, B., Li, Q.Q., Chu, X.K., Sun, S.Y. and Chen, S.D. (2016) Salidroside Reduces tau Hyperphosphorylation via up-Regulating GSK-3 β Phosphorylation in a Tau Transgenic *Drosophila* Model of Alzheimer's Disease. *Translational Neurodegeneration*, **5**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0068-y>
- [23] Liao, Z., Su, H., Tan, Y., Qiu, Y., Zhu, J., Chen, Y., Lin, S.-S., Wu, M.-H., Mao, Y.-P., Hu, J.-J. and Yu, E.-Y. (2019) Salidroside Protects PC-12 Cells against Amyloid β -Induced Apoptosis by Activation of the ERK1/2 and AKT Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 1769-1777.
- [24] Li, Q., Wang, J., Li, Y., et al. (2018) Neuroprotective Effects of Salidroside Administration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7287-7292. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8757>
- [25] Araki, K., Yagi, N., Aoyama, K., et al. (2019) Parkinson's Disease Is a type of Amyloidosis Featuring Accumulation of Amyloid fibrils of Alpha-Synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 17963-17969. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906124116>
- [26] Diao, X., Wang, F., Becerra-Calixto, A., et al. (2021) Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Dopaminergic Neurons from Familial Parkinson's Disease Patients Display α -Synuclein Pathology and Abnormal Mitochondrial Morphology. *Cells*, **10**, Article 2402. <https://doi.org/10.3390/cells10092402>
- [27] Goedert, M. and Compston, A. (2018) Parkinson's Disease—The Story of an Eponym. *Nature Reviews Neurology*, **14**,

- 57-62. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.165>
- [28] Jacob, R., Nalini, G. and Chidambaranathan, N. (2013) Neuroprotective Effect of *Rhodiola rosea* Linn against MPTP Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress. *Annals of Neurosciences*, **20**, 47-51. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.200204>
- [29] 张宇红, 陈生弟, 李江林, 等. 红景天甙促进帕金森病模型小鼠表达内源性胶质细胞源性神经营养因子蛋白保护多巴胺能神经元[J]. 中华神经科杂志, 2006(8): 540-543.
- [30] 张宇红, 叶民, 汪锡金, 等. 红景天甙对帕金森病模型小鼠 PI3K/蛋白激酶 B 信号转导途径的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2008(2): 133-135.
- [31] 白丽, 张宇红, 潘静, 等. 红景天甙对帕金森病小鼠模型的治疗作用及其机制研究[C]//中华医学会神经病学分会. 第十一届全国神经病学学术会议汇编. 2008: 2.
- [32] 陈钧, 韩明伟, 付屹瞻, 等. 红景天苷对帕金森病轻度认知功能损害改善作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2455-2459.
- [33] 胡婷婷, 王新, 刘昊, 等. 红景天苷通过抑制 RAS 轴减轻 MPTP 所致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的丢失[J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(5): 597-602.
- [34] 高丽丽, 吴成翰, 蔡伟武. 红景天苷对大鼠脑出血后神经功能的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(2): 118-121.
- [35] 范崇桂, 邢娟. 红景天苷对大鼠脑出血后血脑屏障损伤的保护作用研究[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(10): 5+7.
- [36] 赵辉, 白玉彦, 温桂莲, 等. 红景天苷对急性脑出血大鼠神经功能缺损评分与脑含水量的影响及其作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 368-371.
- [37] 石宗华, 王新军, 张兰玉, 等. 红景天苷对脑出血后自噬蛋白 Beclin-1、LC3-II、p62 的作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 61-64+282.