

## 红景天苷对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展

徐浩群<sup>1</sup>, 张文静<sup>1</sup>, 娄原<sup>1</sup>, 姜雅楠<sup>1</sup>, 原新<sup>1</sup>, 王媛<sup>1,2\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250355;

2. 山东省中医经典名方协同创新中心, 济南 250355)

**[摘要]** 缺血性脑卒中是由多种因素引起脑内动脉狭窄或阻塞,可致大脑出现缺血、缺氧、神经元坏死和神经功能障碍等病理损伤,具有高发病率、高致残率、高死亡率的致病特点。脑缺血再灌注损伤是其主要的继发性损伤,严重时可导致患者永久性残疾甚至死亡。中医药治疗脑缺血损伤临床疗效显著,随着中医药现代化发展,中药活性成分的提取及应用日益受到重视。红景天苷作为珍稀中药材红景天的主要活性成分,已被临床前试验证明可通过抑制细胞凋亡、抗氧化应激、减轻炎症反应、保护血脑屏障、调节自噬、促进神经重塑及突触再生等多种途径对抗脑缺血损伤。但因其多途径、多通路、多靶点的作用特点,红景天苷改善脑缺血损伤的具体机制尚未完全阐明。笔者通过梳理近十年相关文献,对红景天苷治疗缺血性脑损伤的作用机制予以综述,同时整理了其药代动力学研究及安全性评价的最近进展,以期对中药活性成分的新药研发及临床应用提供理论依据和新的研究思路。

**[关键词]** 红景天苷; 缺血性脑损伤; 脑缺血再灌注损伤; 细胞凋亡; 血脑屏障; 氧化应激; 自噬; 神经重塑

**[中图分类号]** R2-0;R33;G353.11;R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)15-0256-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230739

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.3495.R.20230517.1643.002.html>

**[网络出版日期]** 2023-05-18 11:42:34

### Research Progress on Protective Effect and Mechanism of Salidroside on Cerebral Ischemia Injury: A Review

XU Haoqun<sup>1</sup>, ZHANG Wenjing<sup>1</sup>, LOU Yuan<sup>1</sup>, JIANG Yanan<sup>1</sup>, YUAN Xin<sup>1</sup>, WANG Yuan<sup>1,2\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China;

2. Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM Formula, Jinan 250355, China)

**[Abstract]** Ischemic stroke is caused by a variety of factors caused by intracerebral artery stenosis or obstruction, can lead to cerebral ischemia, hypoxia, neuronal necrosis and neurological dysfunction and other pathological injuries, with high morbidity, high disability rate, high mortality characteristics. Cerebral ischemia-reperfusion injury is the main secondary injury, which can lead to permanent disability or even death in severe cases. With the development of traditional Chinese medicine (TCM) modernization, the extraction and application of active components of TCM have been paid more and more attention. Salidroside, as the main active component of Rhodiopsea, a rare Chinese medicinal herb, has been proved to fight cerebral ischemia injury by inhibiting cell apoptosis, anti-oxidative stress, reducing inflammatory response, protecting blood-brain barrier, regulating autophagy, promoting nerve remodeling and synaptic regeneration in preclinical trials. However, due to its multi-pathway, multi-pathway and multi-target action characteristics, the specific

**[收稿日期]** 2023-03-04

**[基金项目]** 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH327);山东省高等学校青创科技支持计划项目(2019KJK013);济南市高校院所创新团队项目(2020GXRC012);山东中医药大学青年科研创新团队项目(2020-54-17);山东省高校青创人才引育计划项目(鲁教人字[2019]9号-202/201)

**[第一作者]** 徐浩群,在读硕士,从事中西医结合心脑血管疾病的防治研究,E-mail:xuhaoqun2021@163.com

**[通信作者]** \*王媛,博士,副教授,从事中西医结合心脑血管疾病的防治研究,E-mail:demi0531@163.com

mechanism of salidroside to improve cerebral ischemia injury has not been fully elucidated. By reviewing relevant literature in the past decade, the author reviewed the mechanism of action of salidroside in the treatment of ischemic brain injury, and summarized the recent progress of its pharmacokinetic studies and safety evaluation, in order to provide theoretical basis and new research ideas for the development and clinical application of the active ingredients of traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** salidroside; ischemic stroke injury; cerebral ischemia-reperfusion injury; cell apoptosis; blood-brain barrier; oxidative stress; autophagy; nerve remodeling

缺血性脑卒中(IS)是由多种因素引起脑内动脉狭窄或阻塞,继而导致大脑出现缺血、缺氧、神经元坏死和神经功能障碍等病理损伤,具有高发病率、高致残率和高死亡率的致病特点<sup>[1]</sup>。世界公认重组组织纤溶酶原激活剂(rtPA)是治疗IS的首选药物,但该药物的使用受有效治疗时间窗(<4.5 h)限制,因此仅有少数患者在该治疗中受益<sup>[2]</sup>。当超过有效治疗时间窗后再使大脑恢复血供,将增加脑水肿、出血及迟发性神经元坏死等二次损伤的风险,即脑缺血再灌注损伤(CIRI),严重时可使患者出现永久性残疾甚至死亡,给家庭和社会带来极大的负担<sup>[3]</sup>。因此,积极寻找IS及其继发性损伤的疾病靶点和治疗药物一直是临床亟待解决的问题。

红景天苷(Sal)是从中药红景天中分离出的苯丙素糖苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗疲劳、促进血管生成和增强免疫功能等药理作用,在治疗缺血性疾病方面展现出独特优势及应用前景<sup>[4]</sup>。已有研究表明,红景天苷可通过抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>、抗氧化应激<sup>[6]</sup>、减轻炎症反应<sup>[7]</sup>、保护血脑屏障<sup>[8]</sup>、调节自噬<sup>[9]</sup>、促进神经重塑及轴突再生<sup>[10]</sup>等多种途径保护大脑免受缺血损伤。随着中医药现代化研究的发展,关于红景天苷对抗脑缺血损伤作用机制的研究越来越深入,笔者检索近十年相关文献,对红景天苷对抗脑缺血损伤的作用机制、药代动力学及安全性进行归纳总结,以期为红景天苷的新药研发及临床转化应用提供新的研究方向和理论依据。

## 1 红景天苷防治脑缺血损伤作用机制的研究

**1.1 抑制细胞凋亡** 细胞凋亡是脑缺血损伤过程中神经元丢失的主要形式之一,过度凋亡会加剧神经功能障碍<sup>[11]</sup>。当发生细胞凋亡时,B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)和Bcl-2拮抗因子(Bak)形成同源二聚体,易位至线粒体并在其膜上形成环形脂质孔,导致线粒体膜电位降低,促使膜外游离的细胞色素C(Cyt C)进入细胞质,与凋亡酶激活因子(Apaf-1)和胱天蛋白酶-9前体(pro-Caspase-9)结合成凋亡小体,胱天蛋白酶-9

(Caspase-9),然后活化胱天蛋白酶-3(Caspase-3)<sup>[12]</sup>。Caspase-3作为Caspases级联反应中最具代表性的凋亡执行蛋白酶,可通过切割多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP),阻止受损DNA的修复,诱发细胞凋亡。而Bcl-2可通过直接结合Bax和Bak,阻断细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

PARP不仅作为凋亡核心成员Caspases-3的切割底物,还可介导p53蛋白磷酸化<sup>[14]</sup>。p53蛋白是一种生理状态下以低水平表达的促凋亡核蛋白,当因缺血缺氧导致细胞内DNA结构受损且无法修复时,其转录和翻译进程将被加速,并通过序列特异性反式激活(SST)及非SST性途径,诱导下游凋亡相关因子的表达<sup>[15]</sup>。c-Fos原癌基因是一种即刻早期基因,脑缺血损伤可促使该基因迅速激活,其产物Fos与Jun蛋白形成Fos-Jun异源二聚体,通过干预DNA损伤修复过程,诱导细胞凋亡<sup>[16]</sup>。此外,糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,活化后可通过调节线粒体膜电位,增加Cyt C释放和激活Caspase级联反应,诱导细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

红景天苷抗细胞凋亡作用涉及多种凋亡相关蛋白,尤其是Bcl-2蛋白家族和Caspases家族。多项研究表明,红景天苷可显著降低脑缺血损伤大鼠和小鼠梗死周围区域TUNEL阳性细胞的数量,通过上调Bcl-2、B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)蛋白表达,抑制线粒体内Cyt C释放及Bax、Caspase-3表达,发挥抗细胞凋亡作用<sup>[5,18]</sup>。另有研究发现,在全脑缺血再灌注小鼠的脑组织、氧糖剥夺/复氧(ODG/R)的皮质神经元和过氧化氢诱导的人内皮细胞中,Bcl-2/Bax值和PARP蛋白表达降低,pro-Caspase-9、胱天蛋白酶-3前体(pro-Caspase-3)表达升高,红景天苷干预后上述蛋白表达均被逆转,提示红景天苷能够抑制Caspase-3的活化,减少PARP裂解以阻断神经元凋亡<sup>[19]</sup>。ZHANG等<sup>[18]</sup>研究发现,全脑缺血再灌注大鼠脑组织内的神经细胞凋亡率显著升高,p53、Bax表达增加,Bcl-2表达降低,而红景天苷显著逆转了上述蛋白表达,提示其可能通过抑制p53及其

下游凋亡因子,减少神经细胞凋亡。陈江君等<sup>[20]</sup>发现缺血再灌注大鼠脑组织中 c-Fos 蛋白表达增加,红景天苷可通过抑制 c-Fos 蛋白表达,促进受损神经元内 DNA 修复,减少缺血损伤后的神经元凋亡。邱麒等<sup>[21]</sup>的研究表明,红景天苷可通过降低大脑中动脉阻塞/再灌注(MCAO/R)大鼠模型脑组织中磷酸化(p)-GSK-3 $\beta$ 表达,抑制 Caspase-9 蛋白表达,减少神经细胞凋亡。

同时,红景天苷的抗细胞凋亡作用涉及多条凋亡相关信号通路。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路在调节神经细胞凋亡中发挥关键作用<sup>[22]</sup>。脑源性神经营养因子(BDNF)是一种具有神经营养作用的蛋白质,广泛分布于大脑皮质及海马组织,不仅介导轴突生长和大脑可塑性,还可与细胞表面受体酪氨酸激酶受体 B(TrkB)结合,激活 PI3K/Akt 信号通路<sup>[23]</sup>。叉头框蛋白 O1(FoxO1)作为 Akt 的下游靶点,通过核易位调控活化后的促凋亡因子,如 Bcl-2 关联死亡启动子重组蛋白(Bad)、细胞死亡中介物(Bim)、脂肪酸合成酶配体(Fasl)和硫氧还蛋白相互作用蛋白(Txnip)<sup>[24]</sup>。ZHANG 等<sup>[24]</sup>在 MCAO/R 小鼠模型和 OGD/R 皮质神经元模型中发现,红景天苷通过 DNA 结合依赖性和非依赖性的方式,上调 BDNF 和 TrkB 磷酸化蛋白表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制细胞核内 FoxO1 的积累及其下游凋亡因子 Bad、Bim、Fasl 和 Txnip 的表达,增加 Bcl-2 和 Bcl-x1 表达,减少神经细胞凋亡。

此外,Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/信号转导和转录激活子(STAT)信号通路、沉默信息调节因子 2 同系物 1(Sirt1)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路、Sirt1/叉头框蛋白 O3(FoxO3)信号通路及转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )/受体 Smad 蛋白(Smad3)信号通路也被证明与脑缺血损伤诱导的细胞凋亡相关。盛明等<sup>[25]</sup>研究发现,大鼠缺血脑组织内 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达增高,Bcl-2 mRNA 表达降低。经连续 6 d 腹腔注射红景天苷(0.05 g·kg<sup>-1</sup>)后,上述蛋白及基因表达情况被逆转,提示红景天苷可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减少细胞凋亡。李军等<sup>[26]</sup>认为,OGD/R 诱导 SH-SY5Y 细胞后,细胞凋亡率显著增加,Sirt1 蛋白表达降低、NF- $\kappa$ B 和 p65 蛋白表达增加,经红景天苷干预后逆转了上述蛋白的表达,提示红景天苷可能通过激活 Sirt1/NF- $\kappa$ B 信号通路减少细胞凋亡。XU 等<sup>[27]</sup>研究表明,经红景天苷预处理的缺氧/复氧诱导人脑血管内皮细胞中,Sirt1

及其下游靶蛋白 FoxO3 的表达上调,Caspase-3 蛋白活性受到抑制,Bcl-2/Bax 增高,细胞凋亡速率减慢,提示红景天苷可能通过 Sirt1/FoxO3 信号通路抑制细胞凋亡。蔡静等<sup>[28]</sup>研究发现,红景天苷可增加 MCAO 大鼠脑组织中 TGF- $\beta_1$ 、p-Smad3、Bcl-2/Bax 的蛋白表达,减轻大脑的组织损伤,增加完整神经元数量,表明红景天苷可通过激活 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路,防止神经元凋亡。

**1.2 抗氧化应激** 氧化应激是脑缺血后继发性神经损伤的主要因素。CIRI 时神经元内活性氧(ROS)自由基大量蓄积,当 ROS 生成量超过内源性抗氧化防御能力时,将导致脂质过氧化、细胞膜损伤、线粒体膜破坏等病理损伤<sup>[29]</sup>。目前多数研究将 ROS 含量作为反映机体氧化应激程度的重要依据。在 ROS 的生成与清除过程中,NADPH 氧化酶(NOX)家族是 ROS 最重要的来源之一,负责 ROS 生成电子传输膜蛋白,如超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sup>[30]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是 ROS 重要的清除剂,其活性可直接反映细胞抗氧化应激能力。SOD 可将胞内 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 催化成 O<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,继而过氧化氢酶(CAT)或谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽-转移酶(GST)等自由基清除酶再将过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)还原为氧分子和水,以消除氧自由基的毒性作用<sup>[31]</sup>。

还原型谷胱甘肽(GSH)作为细胞内氧化还原过程中重要的调节物质,可以与过氧化物及自由基结合,保护细胞膜中含巯基的蛋白质或蛋白酶不被破坏。同时,也可作为 GSH-Px 的底物,将细胞内具有毒性的脂质过氧化物还原为相应的醇<sup>[32]</sup>。大量生成且未被清除的 ROS 与细胞膜上的不饱和脂肪酸反应,导致细胞内脂质过氧化物蓄积,核酸酶水解,DNA 氧化损伤等,该过程可产生丙二醛(MDA)和 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OhdG)等毒性过氧化物。其中,MDA 与 8-OhdG 含量分别反映细胞内脂质过氧化水平与 DNA 氧化损伤程度<sup>[33-34]</sup>。因此,当神经元发生氧化应激且内源性抗氧化能力不足时,则需要寻求外源性抗氧化剂来减轻氧化应激损伤。

戚之琳等<sup>[35]</sup>以 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 PC12 细胞模型为研究对象,发现红景天苷通过抑制氧化酶 2(NOX2)的活性,降低胞内 ROS 水平,并抑制 ROS 下游靶点丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的激活,减少细胞凋亡。周林甫等<sup>[36]</sup>研究发现,大鼠缺血侧脑组织中 MDA、ROS 的含量增多,SOD 的活性降低,经红景天苷灌胃预处理后,MDA、ROS 的含量显著升高,SOD 的活性显著降低,同时神经元的数目也明显增多。

杨德森等<sup>[37]</sup>研究发现,大鼠大脑中动脉阻塞2 h再灌后,再经红景天苷腹腔注射治疗,仍然可以显著提高CIRI大鼠缺血侧脑组织内的SOD活性及GSH含量,下调MDA表达,同时使脑组织中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)含量显著增加,乳酸水平显著降低。

低氧诱导因子-1(HIF-1)作为低氧刺激表达的一个关键分子,可通过信号转导通路诱导多个基因的表达<sup>[38]</sup>。缺血缺氧发生后,神经细胞内HIF-1可诱导乳酸脱氢酶(LDH)和己糖激酶(HK)表达增强,提高大脑对抗缺氧的能力。王军等<sup>[39]</sup>研究发现,CIRI可导致大鼠脑组织内HIF-1、LDH、HK的表达适应性上调,MDA和8-OHdG含量升高。而经红景天苷治疗后,HIF-1、LDH、HK的表达进一步上调,而MDA和8-OHdG含量显著下降。由此可见,红景天苷减弱大鼠脑组织的氧化应激反应,可能是通过上调HIF-1及其下游基因LDH、HK而实现。

细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)激活的核转录因子E<sub>2</sub>相关因子(Nrf2)在脑缺血损伤中也扮演重要角色<sup>[40]</sup>。Nrf2是氧化还原稳态的调节因子,当氧化应激发生时,位于细胞质中的Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白(Keap)解联且发生磷酸化反应并移位至核内,并与抗氧化反应原件序列(ARE)结合,促进抗氧化基因的表达,如SOD、GSH-Px、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽巯基转移酶(GST)等<sup>[41-43]</sup>。血红素氧合酶-1(HO-1)是一种抗氧化应激蛋白,可将血红素降解为一氧化碳(CO),铁和胆绿素,同时是Nrf2通路的下游靶点及该通路激活的标志。此外,硫氧还蛋白1(Trx1)作为一种细胞氧化还原酶,可通过消除过量的ROS,阻断细胞凋亡信号调节激酶(ASK1)/MAPK途径,保护氧化应激诱导的神经元坏死,其表达同样受Nrf2调节<sup>[44]</sup>。研究表明,红景天苷可通过提高ERK1/2磷酸化,激活Nrf2/HO-1信号通路,增加SOD与GSH-Px酶活力,降低MDA含量,保护神经元免受氧化应激损伤<sup>[45]</sup>。HAN等<sup>[43]</sup>分别在灌注前和灌注后将红景天苷通过腹腔注射于CIRI大鼠模型体内,结果发现,红景天苷不仅可以增加脑皮质及纹状体中SOD、GST和GSH-Px的活性,降低MDA的含量,还可上调Nrf2及其下游酶HO-1的表达,提示红景天苷可能通过ERK1/2/Nrf2/HO-1信号通路及其下游抗氧化酶发挥抗氧化应激作用。LI等<sup>[46]</sup>研究表明,红景天苷可通过提高缺血大鼠脑组织中Nrf2及其下游因子Trx1的表达,上调OGD/R诱导的PC12细胞内SOD和CAT表达,下调MDA表达,进一步抑制下游蛋白ASK1及MAPK家

族相关蛋白C-Jun氨基末端激酶蛋白(JNK)、ERK和p38蛋白的磷酸化水平,从而对抗脑缺血诱导的氧化应激损伤。

**1.3 减轻炎症反应** 脑缺血损伤与炎症反应密切相关,在此过程中,促炎介质的过度产生,免疫细胞的浸润和攻击将进一步加剧神经细胞的损伤<sup>[47]</sup>。另有报道称,不同的炎症级联反应在不同脑血管损伤状态中起着不同的作用<sup>[48]</sup>。其中,小胶质细胞在大脑中枢神经系统中扮演巨噬细胞的角色,活化后表现为M1型和M2型。M1型小胶质细胞分泌促炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ );M2型小胶质细胞释放抗炎因子,如白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-4(IL-4)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )<sup>[7,49]</sup>。多项研究表明,红景天苷不仅可以降低缺血脑组织或血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、iNOS的表达,升高IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 的表达,还可以促进小胶质细胞由M1表型向M2表型转变,抑制炎症反应<sup>[7,50-51]</sup>。

CD44和CD14是单基因编码的一种细胞膜表面糖蛋白,属于黏附分子家族,主要表达于中性粒细胞,可促进脑缺血损伤后的炎症反应及淋巴细胞的激活<sup>[52-54]</sup>。研究发现,红景天苷可降低脑梗死周围区域小胶质细胞标志物、CD44和CD14的表达,增加磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)与总Akt的比例,并上调Akt下游靶基因HIF- $\alpha$ 亚基(HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ )表达,减轻缺血脑组织中的细胞黏附反应及炎性浸润<sup>[52-53]</sup>。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体在脑缺血再灌注后的炎症反应中也发挥重要作用,可通过激活胱天蛋白酶-1(Caspase-1)产生促炎因子IL-1 $\beta$ 和白细胞介素-18(IL-18),故抑制NLRP3活性可保护缺血脑组织免受炎症损伤<sup>[55]</sup>。另有报道称,Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路的激活可促进NLRP3炎症小体的形成<sup>[56]</sup>。刘洁<sup>[7]</sup>通过构建小胶质细胞系(BV2)OGD/R模型和CIRI大鼠模型,发现红景天苷可以降低大鼠血清中促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 表达及缺血脑组织中NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 和IL-18的表达,并可能通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路,抑制小胶质细胞的活化,减少炎症反应。

另有研究报道,自身免疫反应也参与脑缺血诱导的炎症损伤过程<sup>[57]</sup>。T细胞作为免疫反应介导炎症损伤的主要细胞之一,可在早期分化为Th17或Treg细胞。Th17细胞在核转录因子ROR- $\gamma$ t的调控

下特异性分泌白细胞介素-17(IL-17),IL-17可刺激抗原呈递细胞中促炎因子的释放,如IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等,诱导炎症反应。Treg细胞通过释放抗炎因子IL-10和TGF- $\beta$ ,抑制抗原呈递细胞的功能,减轻炎症反应<sup>[58]</sup>。研究表明,脑缺血损伤可导致大脑及外周免疫系统中Th17/Treg细胞比例失衡,红景天苷通过抑制调节信号传导转录激活因子3(STAT3),恢复Th17/Treg细胞平衡,保持神经元的稳定性<sup>[59]</sup>。

此外,脑缺血损伤还可诱导免疫系统中补体级联反应过度激活,促使巨噬细胞释放IL-1、TNF- $\alpha$ 、白细胞三烯等多种炎性因子,扩大炎症损伤范围<sup>[60]</sup>。作为补体级联反应的中心分子,补体C3由补体启动子C1激活,并通过下调早期应答生长因子(Egrs)诱导缺血后炎症反应。研究表明,红景天苷可通过下调大鼠缺血侧脑组织中补体C3的表达和上调Egr4的表达,保护神经元免受补体激活引发的炎症损伤<sup>[61]</sup>。

**1.4 保护血脑屏障(BBB)** BBB受损是脑缺血引起的病理表征之一。BBB作为中枢神经系统的“第一道防线”,主要由内皮细胞、神经胶质细胞、周细胞、基底膜等成分构成<sup>[62]</sup>。其中,内皮细胞是其重要组成部分。生理状态下,内皮细胞之间紧密连接,紧密连接处具有特异性连接蛋白,包括跨膜连接蛋白,如Claudins家族、闭合蛋白(Occludin)、连接黏附分子,以及胞内连接蛋白,如闭锁小带蛋白-1(ZO-1),上述蛋白的表达水平或磷酸化水平可直接反映BBB的开放程度<sup>[63]</sup>。作为内皮细胞的松弛因子,一氧化氮(NO)可调节大脑皮质供血,但过量的NO可以迅速与O<sub>2</sub><sup>·</sup>结合形成强氧化剂亚硝酸阴离子(ONOO<sup>-</sup>),抑制细胞电子传递链中的多个复合物及线粒体功能<sup>[64]</sup>。基质金属蛋白酶(MMP)是参与细胞外基质代谢的主要酶类,通过降解细胞外基质,破坏内皮细胞间的紧密连接,导致BBB受损,炎症反应也可启动胞内的转录因子(如NF- $\kappa$ B)入核及其下游基因的表达,促进MMP释放<sup>[65]</sup>。

曹慧<sup>[66]</sup>通过构建MCAO/R大鼠模型及OGD人脑微血管内皮(HCMEC)细胞模型,发现脑缺血后,大鼠脑含水量和神经元坏死数量明显增加,内皮细胞间隙明显增宽且失去原有形态,毛细血管腔塌陷,脑组织及内皮细胞中的ZO-1、Occludin、Claudin-1蛋白表达下调,NO释放量降低。经红景天苷治疗后,上述病理现象被部分逆转,大鼠神经功能明显恢复,紧密连接蛋白表达上调,提示红景

天苷可通过维持BBB结构及功能,增加NO释放量,保护大脑免受缺血缺氧损伤。陈佳艺等<sup>[67]</sup>研究表明,亚低温联合红景天苷治疗全脑缺血再灌注大鼠,不仅能够提高大脑抗氧化应激的能力,还可通过上调Claudin5、Occludin的蛋白表达,下调MMP-9的蛋白表达,减轻BBB损伤造成的脑水肿和神经功能障碍。王景叶等<sup>[68]</sup>发现,CIRI可促使神经细胞合成iNOS并激活NO活性,红景天苷能够明显降低大鼠缺血侧皮质和海马中iNOS活性从而起到脑保护作用。此外,何丽君等<sup>[69]</sup>以小胶质细胞系(BV2)炎症模型为研究对象,发现红景天苷可显著提高BV2细胞活力,降低NF- $\kappa$ B活化及其下游基因MMP-2及MMP-9的表达水平,提示红景天苷可能通过下调转录因子NF- $\kappa$ B的活化,抑制下游基因表达,进而保护BBB。

**1.5 调节自噬** 自噬是细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身细胞质蛋白和受损细胞器的过程。自噬受相关蛋白的高度调节,生理状态下可以消除受损的细胞器或蛋白质,维持细胞功能和细胞稳态。但在病理状态下,自噬过程异常活跃并发挥复杂的作用<sup>[70]</sup>。其中,PTEN诱导激酶1(PINK1)/E<sub>3</sub>泛素连接酶(Parkin)信号通路是近年来自噬研究最广泛的机制之一<sup>[71]</sup>。PINK1通常在细胞内以低水平表达,能被正常功能的线粒体降解。当线粒体受损时,PINK1将在线粒体外膜蓄积,导致胞质内的Parkin转移至线粒体膜上,进而募集微管相关蛋白1轻链3(LC3),促进线粒体包裹进入自噬体<sup>[72]</sup>。LC3作为自噬的标记蛋白,通常以LC3 I形式分布在胞浆中,自噬发生后,LC3 I被募集到自噬体膜上,通过降解部分肽链,转变为LC3 II,LC3 II/LC3 I值可反映细胞内自噬水平。除此之外,Becn1也能招募自噬关键蛋白,参与自噬的调节<sup>[73]</sup>。郑丽云等<sup>[74]</sup>研究发现,OGD可导致星形胶质细胞凋亡率及LDH漏出率显著升高,LC3和Becn1表达上调,自噬相关蛋白PINK1和Parkin表达明显增加,经红景天苷预处理1h后,上述病理表征及蛋白表达被逆转,提示红景天苷可能通过抑制自噬保护神经细胞免受缺血缺氧损伤。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)被认为是自噬的主要调节因子,易受细胞能量及营养状态的影响<sup>[75]</sup>。AMP活化蛋白激酶(AMPK)作为细胞能量状态的传感器,可通过促进ATP的生产及降低ATP的消耗过程,抑制mTOR信号途径<sup>[76]</sup>。结节性硬化复合物2(TSC2)是mTORC1上游的负性调控因子,

可以使GTP酶-Ras同系物(Rheb)结合物失活,进而抑制mTORC1表达<sup>[77]</sup>。LI等<sup>[9]</sup>以ODG/R诱导的PC12细胞损伤模型为研究对象,发现红景天苷可上调AMPK活性,增加TSC2的表达,降低mTOR信号通路中mTORC1的蛋白水平,减少细胞凋亡数量,说明红景天苷可能通过调节TSC2诱导的自噬来改善脑缺血损伤。

**1.6 促进神经重塑及突触再生** 中枢神经系统存在具有分化潜能的神经干细胞(NSC),是神经重塑的先决条件,而突触再生是神经重塑的重要体现。在成年啮齿类动物和成人脑中,NSC主要存在于侧脑室下区(SVZ)和海马齿状回的颗粒下区(SGZ),可分化为神经元前体细胞和各类神经胶质细胞<sup>[78]</sup>。中枢神经受损可刺激神经元突触再生,并与相邻神经元突触连接形成新的代偿性神经回路。然而,脑缺血时的代偿性神经重塑不足以支持神经功能的全面恢复<sup>[79]</sup>。因此,如何有效促进神经重塑及突触再生,已成为脑缺血损伤治疗中的关键问题。

韩静等<sup>[80]</sup>研究发现,在MCAO大鼠的SVZ区和SGZ区,细胞增殖标志物5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)和神经元前体细胞新生的标志物微管相关蛋白(DCX)表达明显增加。经腹腔注射红景天苷(0.04 g·kg<sup>-1</sup>)后,BrdU、DCX表达进一步上调,且大鼠神经功能及肢体协调性明显改善。提示中枢神经系统在脑缺血损伤的刺激下可诱导代偿性神经细胞增殖和神经元前体细胞新生,而红景天苷可通过促进这一代偿性反应,发挥脑保护作用。

突触素(SYN)作为一种突触前膜和突触囊泡膜上的特异性蛋白,由神经元胞体产生,可直接参与神经元间的信息传递,是突触再生重要标志。Tau蛋白作为维持神经元骨架的主要蛋白之一,位于神经元轴突,其磷酸化水平可反映神经元轴突的受损程度。苏燕青等<sup>[81]</sup>研究表明,红景天苷可通过上调MCAO大鼠脑组织中SYN mRNA表达水平,下调Tau蛋白磷酸化水平,促进突触再生,减轻脑缺血诱导的神经细胞损伤。此外,脑衰蛋白反应调节蛋白-2(CRMP-2)和神经丝蛋白200(NF200)也可作为轴突发生及受损的评价指标。张小琴等<sup>[82]</sup>发现红景天苷可能通过激活Akt/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2信号途径,上调NF200蛋白表达,促进轴突再生,进而改善脑缺血损伤大鼠的神经功能障碍。

近年来研究表明,中药联合间充质干细胞(MSCs)治疗脑缺血损伤的成效显著<sup>[83]</sup>。ZHOU

等<sup>[84]</sup>通过体内实验表明,红景天苷可提高缺血缺氧条件下MSCs的增殖及迁移,通过向CIRI大鼠侧脑室内注射红景天苷预处理的MSCs,可显著降低脑梗死面积,增加缺血区海马神经元数量,促进神经发生。并且红景天苷与MSCs联用的治疗效果优于单用MSCs,这也提示中医药联合神经干细胞治疗脑缺血损伤不失为一条有效策略。

综上所述,红景天苷可以通过抑制细胞凋亡、抗氧化应激、减轻炎症反应、保护血脑屏障、调节自噬、促进神经重塑及突触再生等多种机制保护大脑免受缺血缺氧损伤见增强出版附加材料。

## 2 红景天苷的药代动力学研究

现代药代动力学研究发现,红景天苷作为一种酚类物质,在体内具有吸收快、清除快的特点,容易引起P-糖蛋白的外排效应和肠道菌群的降解,使其生物利用度降低<sup>[85]</sup>。经灌胃给药30 min及尾静脉给药15 min,红景天苷即可达到最大血药浓度( $C_{max}$ ),但在4~6 h内接近彻底消除<sup>[86-87]</sup>。值得注意的是,红景天苷进入体内后多分布于血浆及血流灌注丰富的器官中,如肝脏、肾脏、小肠、胃等,在脑组织中的含量却极低,仅在1 h后便难以检出<sup>[86]</sup>。可见红景天苷能够穿过BBB但含量极低,可能与其在体内的吸收代谢速率有关。

一项研究报道,通过水滴定法成功制备红景天苷油包水纳米乳液,并对其进行体外药物释放与体内药代动力学评估,结果发现,与之前的纳米乳液给药方式相比,红景天苷的此种制备方法可延长半衰期( $t_{1/2}$ )2.11倍、血浆内平均驻留时间( $MRT_{0-48 h}$ )2.63倍,并增加血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-48 h}$ )1.75倍<sup>[88]</sup>。由此可见,通过负载红景天苷的油包水纳米乳的给药方式可提高其生物利用度,但该种给药方式是否有助于更多的红景天苷穿透BBB进入脑实质,尚待研究证实。

在红景天苷治疗脑缺血损伤的动物实验中包含了口服灌胃(*po*)、尾静脉注射(*iv*)、腹腔注射(*ig*)等多种给药方式。由于给药途径和剂量的不同,红景天苷的绝对生物利用度(F)变化范围也较大。例如,红景天苷的F值在剂量为0.025 g·kg<sup>-1</sup>(*po*)和0.005 g·kg<sup>-1</sup>(*iv*)时为98.0%,而在剂量为0.1 g·kg<sup>-1</sup>(*ig*)和0.005 g·kg<sup>-1</sup>(*iv*)时为51.97%<sup>[89-90]</sup>。但在一些病理状态下,红景天苷药代动力学参数会发生改变。已有研究发现,缺氧状态大鼠血浆内红景天苷的清除率显著降低,AUC显著升高;糖尿病大鼠较正常大鼠达到最大血药浓度的时间( $T_{max}$ )显著降

低,  $C_{max}$  显著升高<sup>[91-92]</sup>。由此表明,非生理状态和低剂量给药有助于提高红景天苷的生物利用度。但是 BBB 通透性升高及结构受损的病理状态,是否也有利于红景天苷透过 BBB 进入脑实质发挥靶向治疗作用,尚未见文献报道。

### 3 红景天苷的安全性评价

红景天苷已被多项体内外研究证实是一种安全的天然成分剂。一项试验<sup>[93]</sup>按照中国国家食品药品监督管理局推荐标准对红景天苷进行了安全性评价,结果表明,在细菌反向突变试验(Ames)、染色体畸变试验和小鼠微核试验中使用超出临床预期剂量的红景天苷,均未表现遗传毒性。另有研究以 SD 大鼠为试验对象,通过尾静脉注射人拟临床剂量 200、100、50 倍的红景天苷,评估红景天苷对孕期母鼠、胚胎发育及胎鼠生长的影响,结果表明红景天苷在受试剂量下无明显的母体毒性、胚胎毒性和致畸作用,但对胎鼠有轻度的骨化迟缓;同时在低剂量下对胎鼠的生长发育有促进作用<sup>[94]</sup>。因此,在未证明骨化迟缓是否由生长发育过快所致之前,应避免儿童及青少年服用高剂量的红景天苷。此外,在一项临床试验中对红景天提取物进行了安全性评价,受试者的使用剂量为  $0.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,给药时间为 28 d,结果显示,红景天提取物明显缓解受试者的疲劳与压力,改善神经功能损害等临床症状,总体耐受性及安全性良好,且未见严重不良事件报告<sup>[95]</sup>。

由于红景天植物资源的减少难以满足日益增加的市场需求,合成类红景天苷得到了广泛应用,故合成类红景天苷的安全性同样需要重视。在一项最新研究中<sup>[96]</sup>,对生物工程大肠埃希菌发酵合成的红景天苷进行了安全性评估,结果表明,合成类红景天苷在 Ames 测试中未显示遗传毒性,在急性单剂量 ( $>5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 口服毒性测试中未见异常体征表现,在 28 d 重复剂量 ( $>2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 口服毒性测试中,有关血液学、凝血、临床生化、甲状腺激素和尿液的分析参数未见异常,这些结果强调了合成类红景天苷的安全性,即使在高剂量下也是如此。因此,合成类红景天苷或可用作膳食补充剂及药物治疗剂。

综上所述,除避免未成年人高剂量服用红景天苷外,天然提取类红景天苷及合成类红景天苷均显现出较好的安全性及耐受性,且不良反应发生率低,适用于相关疾病的长期治疗。

### 4 结语与展望

近年来,IS 发病率逐年攀升且呈现年轻化趋

势,CIRI 作为 IS 主要的继发性损伤,严重影响患者的愈后<sup>[97]</sup>。随着中医药现代化发展,越来越多的中药活性成分被提取并用于治疗脑缺血损伤。中药红景天的主要活性成分红景天苷,已被多项体内外研究证实,可通过抑制细胞凋亡、抗氧化应激、减轻炎症反应、保护血脑屏障、调节自噬、促进神经重塑及轴突再生等机制,保护大脑免受缺血缺氧损伤。

笔者梳理文献发现,红景天苷对抗脑缺血损伤的研究侧重于治疗 CIRI,其保护机制以抑制细胞凋亡、抗氧化应激损伤及减轻炎症反应为主。在抑制细胞凋亡机制中,以 BDNF/TrkB 为上游通路,PI3K/Akt/FoxO1 为核心通路,进而调节多个下游凋亡相关基因的表达,平行抑制 Capase-9/Capase3/PARP/p53、Sirt1/p65、Sirt1/FoxO3 $\alpha$ 、JAK2/STAT3 和 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路。在抗氧化应激过程中,以 ERK1/2/Nrf2 为上游通路,并通过调节下游基因 HO-1、Trx1 的表达,促进 SOD、GSH、GSH-PX、CAT 和 GST 等多种抗氧化酶的活性,以降低胞内 ROS 和脂质过氧化物 MDA、8-OHdG 的含量。同时,进一步上调 HIF-1 及其下游基因 LDH、HK 的表达,提高脑组织的抗缺氧能力。在减轻炎症反应过程中,通过降低脑组织或血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、iNOS 促炎因子的表达,升高 IL-4、IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子的表达,调节小胶质细胞 M1 型向 M2 型转化、免疫细胞 Th17/Treg 平衡,同时抑制补体级联信号通路和 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 促炎通路,激活 CD14、CD44/Akt/HIF- $\alpha$  抗炎通路以减轻脑缺血诱导的炎症损伤。但是,红景天苷对保护血脑屏障、调节自噬、促进神经重塑及轴突再生等机制的研究略显不足,尚未形成完整的调控网络。自噬作为一种高度受控过程,除了维持体内正常细胞和受损细胞的平衡,还与细胞凋亡、氧化应激、炎症反应等多种信号通路存在串扰。线粒体作为细胞能量中心,可为受损神经元提供能量支撑<sup>[98-100]</sup>。因此,笔者认为红景天苷通过调节线粒体自噬对抗脑缺血损伤不失为一条有效途径,应深入进行体内研究。

迄今为止,红景天苷尚未用于治疗脑缺血损伤的临床实践。究其原因,可能与野生红景天资源稀缺,现有提取方法的提取率低且纯度有限,难以满足市场的需求有关。虽然合成类红景天苷的药物安全性及耐受性较为可观,但还需考虑化学合成过程中昂贵的催化剂及化学基团的活化反应。此外,红景天苷以传统方式给药时,进入脑实质的有效含量极低,且在体内消除较快。鼻腔输送中药活性成

分入脑能够绕过血脑屏障,避免药物在肝脏内的首次代谢,增加药物分子进入脑实质的含量,提高药物的绝对生物利用度<sup>[10]</sup>,已被证明是一种神经系统疾病给药的潜在有效策略,但该方法对药物分子的粒径要求较高,且红景天苷对鼻腔黏膜的损害程度也尚未可知。而且红景天苷进入脑实质后的具体靶点及代谢机制尚未完全阐明。因此,进一步优化红景天苷的增产合成技术,探索给药方式、药理性质及血脑屏障通透性对红景天苷治疗脑缺血损伤的影响,完善红景天苷治疗脑缺血损伤的具体作用机制,推进红景天苷向临床转化,是今后科研人员值得研究的重点方向。

[参考文献]

- [1] BANGAD A, ABBASI M, DE HAVENON A. Secondary ischemic stroke prevention [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, doi: 10.1007/s13311-023-01352-w.
- [2] NAM H S, KIM B M. Advance of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2):720.
- [3] ZENG M, ZHANG R, YANG Q, et al. Pharmacological therapy to cerebral ischemia-reperfusion injury: Focus on saponins [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113696.
- [4] HAN J, LUO L, WANG Y, et al. Therapeutic potential and molecular mechanisms of salidroside in ischemic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:974775.
- [5] 王建宇,高倩,张莉,等. 红景天苷对小鼠脑缺血再灌注损伤保护作用及其机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(24):6020-6024.
- [6] LI F, MAO Q, WANG J, et al. Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(8):2965-2978.
- [7] 刘洁. 红景天苷在大鼠脑缺血再灌注损伤中的抗炎作用及机制研究 [D]. 昆明:昆明医科大学, 2022.
- [8] 宋文婷,曹慧,张业昊,等. 红景天苷对脑缺血再灌注模型大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19):5284-5291.
- [9] LI C, CHI J, DAI H, et al. Salidroside attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating TSC2-induced autophagy [J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(1):113-125.
- [10] 韩静,张继州,肖庆,等. 红景天苷促大鼠脑缺血再灌注脑组织的神经再生作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(10):1015.
- [11] HUANG P, WAN H, SHAO C, et al. Recent advances in Chinese herbal medicine for cerebral ischemic reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:688596.
- [12] WU M, GU X, MA Z. Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10):5253-5271.
- [13] FLORES-ROMERO H, HOHORST L, JOHN M, et al. Bcl-2-family protein tBID can act as a Bax-like effector of apoptosis [J]. *EMBO J*, 2022, 41(2):e108690.
- [14] WIMAN K G. p53 talks to PARP: The increasing complexity of p53-induced cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(11):1438-1439.
- [15] HAO Q, CHEN J, LU H, et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis [J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(10):mjac074.
- [16] MENG Q, YE C, LU Y. miR-181c regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating c-Fos signaling [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(2):90-93.
- [17] BEUREL E, GRIECO S F, JOPE R S. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 148:114-131.
- [18] ZHANG Y, GUO X, WANG G, et al. Effects of rhodiolide on the neurological functions of rats with total cerebral ischemia/reperfusion and cone neuron injury in the hippocampal CA1 region [J]. *Peer J*, 2020, 8:e10056.
- [19] CHEN X, DENG A, ZHOU T, et al. Pretreatment with 2-(4-methoxyphenyl) ethyl-2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-pyranoside attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced injury *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100126.
- [20] 陈江君,刘宁,陈军. 红景天对大鼠脑缺血再灌注 c-Fos 表达及神经细胞凋亡的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2014(3):233-235.
- [21] 邱麒,黄鑫,唐宇恒,等. 红景天苷调控 GSK-3 $\beta$  对脑缺血/再灌注大鼠的神经保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(5):665-669.
- [22] ZHANG X Q, WANG Y H, SUN L, et al. Electroacupuncture promotes motor function recovery in MCAO/R rats by activating astrocyte-related PI3K/Akt pathway [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2022, 15(5):322-332.
- [23] LIU W, WANG X, O'CONNOR M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities [J]. *Neural*

- Plast, 2020, doi: 10.1155/2020/1969482.
- [24] ZHANG X, DU Q, YANG Y, et al. Salidroside alleviates ischemic brain injury in mice with ischemic stroke through regulating BDNK mediated PI3K/Akt pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 156:99-108.
- [25] 盛明, 刘慧霞, 梅露露, 等. 红景天苷通过调控 JAK2/STAT3 信号通路活性保护脑缺血再灌注大鼠受损神经研究[J]. *新中医*, 2020, 52(2):1-4.
- [26] 李军, 张秀清. 基于 Sirt1/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨红景天苷在脑缺血再灌注体外模型中的神经保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(12):3082-3085.
- [27] XU L, JIA L, WANG Q, et al. Salidroside attenuates hypoxia/reoxygenation-induced human brain vascular smooth muscle cell injury by activating the SIRT1/FOXO3 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (1) : 822-830.
- [28] 蔡静, 黄文静, 刘时喜, 等. 基于 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路探讨红景天苷对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用机制[J]. *中草药*, 2020, 51(24):6294-6301.
- [29] JURCAU A, ARDELEAN A I. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3):574.
- [30] VERMOT A, PETIT-HÄRTLEIN I, SMITH S, et al. NADPH oxidases (NOX) : An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (6):890.
- [31] 杨春梅, 于明懂. 右美托咪定对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究现状[J]. *继续医学教育*, 2022, 36 (11):157-160.
- [32] HIGASHI Y, ARATAKE T, SHIMIZU T, et al. Protective role of glutathione in the hippocampus after brain ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7765.
- [33] DHARMAJAYA R, SARI D K. Malondialdehyde value as radical oxidative marker and endogenous antioxidant value analysis in brain tumor[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 77:103231.
- [34] SORIA-MENESES P J, JURADO-CAMPOS A, MONTORO V, et al. Ovine sperm DNA oxidation quantification using an 8-OHdG immunodetection assay[J]. *Reprod Domest Anim*, 2019, 54(4):59-64.
- [35] 戚之琳, 刘银华, 齐世美, 等. 红景天苷通过抑制 NOX2-ROS-MAPKs 信号途径保护 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 PC12 细胞凋亡[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(2) : 178-183.
- [36] 周林甫, 石亚军, 焦亚楠, 等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用[J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(5):561-566.
- [37] 杨德森, 田先翔, 李浩浩, 等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注损伤抗氧化活性的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(9):2288-2290.
- [38] SINGH A, CHOW O, JENKINS S, et al. Characterizing ischaemic tolerance in rat pheochromocytoma (PC12) cells and primary rat neurons[J]. *Neuroscience*, 2021, 453:17-31.
- [39] 王军, 曹艳, 常江. 红景天苷上调 HIF-1 信号途径并减轻脑缺血再灌注损伤的研究[J]. *陕西医学杂志*, 2016(2):157-159.
- [40] SHI R, YUAN K, HU B, et al. Tissue kallikrein alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by activating the B2R-ERK1/2-CREB-Bcl-2 signaling pathway in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/1843201.
- [41] DANILENKO M, STUDZINSKI G P. Keep harm at bay: Oxidative phosphorylation induces Nrf2-driven antioxidant response via ERK5/MEF2/miR-23a signaling to Keap-1[J]. *EBioMedicine*, 2016, 3:4-5.
- [42] MIZUMURA K, MARUOKA S, SHIMIZU T, et al. Role of Nrf2 in the pathogenesis of respiratory diseases [J]. *Respir Investig*, 2020, 58(1):28-35.
- [43] HAN J, XIAO Q, LIN Y H, 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.
- [44] YEO E J, EUM W S, YEO H J, et al. Protective role of transduced tat-thioredoxin1 (Trx1) against oxidative stress-induced neuronal cell death via ASK1-MAPK signal pathway [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29 (3):321-330.
- [45] 巴庆华, 崔传举. 红景天苷对脑缺血再灌注大鼠的作用及机制[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(1) : 92-97.
- [46] LI K, JIANG J, SHI Z, et al. Neuroprotective effects of rhodiola sacra on transient global cerebral ischemia through activating AMPK/Nrf2 pathway in rats [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(7/9):567-591.
- [47] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):14.
- [48] MUN K T, HINMAN J D. Inflammation and the link to vascular brain health: Timing is brain [J]. *Stroke*, 2022, 53(2):427-436.
- [49] ZHANG L, ZHANG J, YOU Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment

- for depression disorder[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:306.
- [50] LIU X, WEN S, YAN F, et al. Salidroside provides neuroprotection by modulating microglial polarization after cerebral ischemia [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):39.
- [51] 邹毅清,蔡志扬,李小宝,等. 红景天苷预处理对大鼠全脑缺血再灌注后炎症反应的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(3):253-255.
- [52] 谢秀丽,洪海棉,赖文芳,等. 红景天苷对大鼠中动脉闭塞模型大鼠的神经保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(10):1452-1457.
- [53] WEI Y, HONG H, ZHANG X, et al. Salidroside inhibits inflammation through PI3K/Akt/HIF signaling after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Inflammation*, 2017, 40(4):1297-1309.
- [54] LI X, MA X, CHEN L, et al. Prognostic value of CD44 expression in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13157.
- [55] JI Z J, SHI Y, LI X, et al. Neuroprotective effect of Taohong Siwu decoction on cerebral ischemia/reperfusion injury via mitophagy-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:910217.
- [56] ZHENG X, GONG T, TANG C, et al. Gastrodin improves neuroinflammation-induced cognitive dysfunction in rats by regulating NLRP3 inflammasome [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1):371.
- [57] KIM E, CHO S. CNS and peripheral immunity in cerebral ischemia; Partition and interaction [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335:113508.
- [58] QIN X, AKTER F, QIN L, et al. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:689.
- [59] YIN L, OUYANG D, LIN L, et al. Salidroside regulates imbalance of Th17/Treg and promotes ischemic tolerance by targeting STAT-3 in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(2):523-534.
- [60] MA Y, LIU Y, ZHANG Z, et al. Significance of complement system in ischemic stroke: A comprehensive review [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2):429-462.
- [61] 宋百颖,赖文芳,苏燕青,等. 红景天苷通过抑制补体C3的表达对MCAO大鼠缺血侧NeuN、Egr4影响的研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(11):1579-1584.
- [62] CASTRO M, POTENTE M. The blood-brain barrier-a metabolic ecosystem [J]. *EMBO J*, 2022, 41(9):e111189.
- [63] WHELAN R, HARGADEN G C, KNOX A. Modulating the blood-brain barrier: A comprehensive review[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11):1980.
- [64] PICÓN-PAGÈS P, GARCIA-BUENDIA J, MUÑOZ F J. Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(8):1949-1967.
- [65] SONG J, WU C, KORPOS E, et al. Focal MMP-2 and MMP-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7):1040-1054.
- [66] 曹慧. 红景天苷对脑缺血再灌注大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
- [67] 陈佳艺,董河,冯伟,等. 亚低温联合红景天苷对大鼠全脑缺血/再灌注后氧化应激和血脑屏障的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(5):589-594.
- [68] 王景叶,于榕,姚明辉. 红景天苷对缺血再灌注大鼠脑组织损伤的保护作用[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(3):456-459.
- [69] 何丽君,肖作为,鄢英慧,等. 红景天苷对活化小胶质细胞MMP-2和MMP-9表达水平的影响及其机制研究[J]. *海峡药学*, 2016, 28(9):265-269.
- [70] ICHIMIYA T, YAMAKAWA T, HIRANO T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):8974.
- [71] VIVES-BAUZA C, DE VRIES R L, TOCILESCU M, et al. PINK1/Parkin direct mitochondria to autophagy [J]. *Autophagy*, 2010, 6(2):315-316.
- [72] HUANG L, CHEN C, ZHANG X, et al. Neuroprotective effect of curcumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1):129-139.
- [73] 黄亚光,陶薇,王金凤,等. 针刺调控自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *针刺研究*, 2019, 44(6):459-464.
- [74] 郑丽云,黄慧芬,邱伟文. 红景天苷对缺氧缺糖诱导的星形胶质细胞线粒体自噬的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(10):744-747.
- [75] AL-BARI M, XU P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1):3-20.
- [76] WANG L, DAI M, GE Y, et al. EGCG protects the mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the Akt/AMPK/

- mTOR phosphorylation pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:921394.
- [77] 张新颖,毛景东,杨晓燕,等. AMPK/mTOR信号通路的研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2019, 39(3): 109-116.
- [78] RODRÍGUEZ-BODERO A, ENCINAS-PÉREZ J M. Does the plasticity of neural stem cells and neurogenesis make them biosensors of disease and damage?[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:977209.
- [79] LI W, YE A, AO L, et al. Protective mechanism and treatment of neurogenesis in cerebral ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(10):2258-2277.
- [80] 韩静,张继州,肖庆,等. 红景天苷对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞再生的作用研究[J]. *福建中医药*, 2017, 48(6):20-23.
- [81] 苏燕青,王颖峥,汪旭雯,等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后突触素、Tau表达的研究[J]. *康复学报*, 2017, 27(6):23-28.
- [82] 张小琴,苗学蒸,周丽英,等. 红景天苷对局灶性脑缺血/再灌注大鼠轴突再生及Akt/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(9): 1320-1324.
- [83] ZHAO Y H. Essential role of Chinese medicines in mesenchymal stem cells transplantation for treatment of ischemic stroke [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(10):723-727.
- [84] ZHOU L, YAO P, JIANG L, et al. Salidroside-pretreated mesenchymal stem cells contribute to neuroprotection in cerebral ischemic injury *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(6):1145-1154.
- [85] ZHANG X, XIE L, LONG J, et al. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339:109268.
- [86] 鲍小强,吴海楠. 红景天苷在小鼠体内药代动力学及组织分布特征研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(18):4466-4471.
- [87] 刘永. 红景天苷口服给药后药代动力学及在体肠吸收特性研究[D]. 哈尔滨:东北林业大学.
- [88] LIANG C X, QI D L, ZHANG L N, et al. Preparation and evaluation of a water-in-oil nanoemulsion drug delivery system loaded with salidroside[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(3):231-240.
- [89] 郭娜,韩雪娇,朱美宣,等. 红景天苷药物动力学的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(2): 264-267.
- [90] CHANG Y W, YAO H T, HSIEH S H, et al. Quantitative determination of salidroside in rat plasma by on-line solid-phase extraction integrated with high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 857(1):164-169.
- [91] HE Y X, LIU X T, WANG X T, et al. Sodium-dependent glucose transporter was involved in salidroside absorption in intestine of rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2009, 6(7):444-448.
- [92] FAN F, YANG L, LI R, et al. Salidroside as a potential neuroprotective agent for ischemic stroke: A review of sources, pharmacokinetics, mechanism and safety[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110458.
- [93] ZHU J, WAN X, ZHU Y, et al. Evaluation of salidroside *in vitro* and *in vivo* genotoxicity[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(2):220-226.
- [94] 朱玉平,张天宝,万旭英,等. 红景天苷注射液遗传毒性的研究[J]. *药学服务与研究*, 2009, 9(4):279-282.
- [95] EDWARDS D, HEUFELDER A, ZIMMERMANN A. Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS<sup>®</sup> 1375 in subjects with life-stress symptoms-results of an open-label study[J]. *Phyther Res*, 2012, 26(8):1220-1225.
- [96] KASPRZYK P G, VICKERY C, YE M, et al. Safety of a sustainably produced, bioengineered, nature-identical salidroside compound [J]. *Nutrients*, 2022, 14(11):2330.
- [97] 王亚楠,吴思缈,刘鸣. 中国脑卒中15年变化趋势和特点[J]. *华西医学*, 2021, 36(6):803-807.
- [98] 娄原,姜雅楠,徐浩群,等. 槲皮素抗脑缺血再灌注损伤作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(17):248-257.
- [99] 魏旋,刘吉勇,张文丽,等. 靶向线粒体质量控制防治脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(16):4305-4313.
- [100] 刘迅,李钰佳,罗政,等. NLRP3炎症小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18):225-236.
- [100] LONG Y, YANG Q, XIANG Y, et al. Nose to brain drug delivery-A promising strategy for active components from herbal medicine for treating cerebral ischemia reperfusion [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104795.

[责任编辑 孙丛丛]