

## 红景天苷抗动脉粥样硬化机制研究进展

张永杰, 赵国安, 林飞, 闫志刚

(新乡医学院第一附属医院心脏中心, 河南省新乡市 453100)

[关键词] 红景天苷; 动脉粥样硬化; 内皮细胞

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是冠心病、脑卒中、外周血管疾病的主要致病原因。如今有多种学说对其发病机制进行阐述,均未阐明具体致病机理。目前临床药物治疗主要以抗血小板聚集、降脂、抗凝及溶栓为主,但对血管内皮的保护却鲜有作用,特异性不佳。中药红景天苷(SAL)在动物模型实验中具有显著的抗As作用。大量机制研究也证实SAL能明显减轻血管内皮细胞损伤、抑制内皮凋亡、延缓内皮衰老、抑制炎症及应激反应、抗泡沫细胞形成并抑制其凋亡的发生、防止血管平滑肌细胞过度增殖、降低血液黏稠度、阻止血栓形成、稳定斑块,从而保护血管系统,抑制As的发生、发展。因此,SAL有望成为阻止As从发生、发展到恶化的整个进程的重要治疗手段。本文综合了近年来SAL干预As的机制研究进展,旨在为进一步的科研和临床应用提供参考价值。

[中图分类号] R543.5;R285.5

[文献标识码] A

### Advances in research on anti-atherosclerosis mechanism of salidroside

ZHANG Yongjie, ZHAO Guoan, LIN Fei, YAN Zhigang

(Heart Center, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453100, China)

[KEY WORDS] salidroside; atherosclerosis; endothelial cell

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the main cause of coronary heart disease, stroke and peripheral vascular disease. Nowadays, there are many theories to explain its pathogenesis, but none of them has clarified the specific pathogenesis. Anti-platelet aggregation, lipid-lowering, anticoagulation and thrombolysis are the main clinical drugs treatment at present, but they have little effect on the protection of vascular endothelium and have poor specificity. The traditional Chinese medicine salidroside (SAL) has significant anti-As effect in animal model experiments. A large number of mechanism studies have also confirmed that SAL can significantly reduce vascular endothelial cell injury, inhibit endothelial apoptosis, delay endothelial senescence, inhibit inflammation and stress response, prevent foam cell formation and the occurrence of apoptosis, prevent vascular smooth muscle cells from overproliferation, reduce blood viscosity, prevent thrombosis and stabilize plaque, thereby protecting the vascular system and inhibiting the occurrence and development of As. Therefore, SAL is expected to become an important treatment for preventing the entire process of As from occurrence, development to deterioration. This article summarizes the research progress of the mechanism of SAL intervening As in recent years, aiming to provide reference value for further research and clinical application.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以动脉内膜为启动环节,首先脂质和复合糖类聚集内皮,逐渐有炎性细胞募集、平滑肌细胞增殖、纤维基质成分增加、纤维斑块破裂出血、血栓形成、钙化,最终导致动脉管壁增厚、变硬、失去弹性和管腔狭窄为

特征的血管病变。冠心病、脑卒中、外周血管疾病的主要病理基础均为As。病理学研究表明,内膜损伤、脂质浸润、血小板活化、炎症反应、氧化应激、血管平滑肌细胞激活、血栓形成等均参与As发生发展的重要过程。许多学者提出多种学说来诠释As机

[收稿日期] 2018-09-10

[修回日期] 2018-11-06

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(JDZX2015248);国家中医药管理局科技司课题(Z210-013);河南省高等学校重点科研项目(18A320005、19A360032);新乡医学院第一临床学院求实探索项目(XZZX2017001)

[作者简介] 张永杰,硕士研究生,主治医师,研究方向为冠心病的诊断与治疗,E-mail为546514597@qq.com。通信作者赵国安,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为冠心病的诊断与治疗,E-mail为zhaoguoan16@126.com。

理,如脂质渗入、巨噬细胞受体缺失、平滑肌增殖迁移、损伤应答、炎性反应、血流动力学及免疫等,然而具体的发病机制仍不明了。目前对于 As 药物治疗主要体现在抗血小板聚集、降脂、抗凝及溶栓方面;但特异性欠佳,血管内皮保护鲜有作用,且以 As 为病理基础的心脑血管疾病的患病率有逐年攀升的趋势。动物模型及大量机制研究证实中药红景天苷(salidroside, SAL)具有显著的抗 As 作用,保护内皮功能,并从 As 的发生、发展至恶化的整个过程进行干预,有望成为治疗 As 的重要手段。

SAL 是中药红景天最有效的活性成分之一,化学名为对羟基苯乙基- $\beta$ -D 葡萄糖苷,其苷元为对羟基苯乙醇。SAL 主要来源于红景天属、越桔属、杜鹃花属、女贞属等植物,为无色透明针状结晶,分子式  $C_{14}H_{20}O_7$ ,相对分子量 300.03 Da,熔点 158 ~ 160  $^{\circ}C$ ,可溶于水、乙醇、正丁醇,微溶于丙酮、乙醚。目前药理研究显示, SAL 具有抗缺氧<sup>[1]</sup>、抗氧化应激<sup>[2]</sup>、抗炎<sup>[3]</sup>、抗衰老<sup>[4]</sup>、抗肿瘤<sup>[5]</sup>、降糖<sup>[6]</sup>、提高机体耐力<sup>[7]</sup>、改善精神症状<sup>[8]</sup>等作用,另外还有神经心脏保护、抗疲劳、抗压力、抗抑郁、抗焦虑、提高神经功能、延年益寿及兴奋中枢神经系统<sup>[9]</sup>等多种功效;在抗 As 方面疗效显著。动物模型中 SAL 可减少斑块内血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)炎性因子的表达<sup>[10]</sup>,抑制巨噬细胞侵入内皮,阻止斑块形成;上调组织型基质金属蛋白酶 2 抑制剂,降低基质金属蛋白酶 2 及基质金属蛋白酶 9<sup>[11]</sup>,提高斑块内胶原含量,稳定斑块;抑制血小板活化,抗血小板聚集,延长凝血时间,降低血液黏度,改善血液流变性<sup>[12]</sup>,发挥抗栓作用。本文综合了近年来 SAL 治疗 As 的机制研究进展,将从内皮功能、泡沫细胞形成及凋亡、平滑肌过度增殖等方面逐层展开阐述。

## 1 SAL 改善内皮功能障碍

内皮功能障碍是 As 的启动环节,内皮可作为衡量血管健康的一项理想指标,功能障碍的发生能促使 As 的形成及发展<sup>[13]</sup>。研究发现 SAL 能抑制  $H_2O_2$ 、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、高糖等危险因子诱导的血管内皮细胞(endothelial cell, EC)氧化、内质网应激及炎性损伤、EC 衰老和凋亡的发生,调节细胞信号通路,保护血管内皮功能,阻止 As 的

发生。

### 1.1 抗氧化应激

氧化应激可导致内皮功能障碍,在氧化性疾病中抗氧化酶起着细胞保护作用<sup>[14]</sup>,而核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是一种已知上调抗氧化酶的转录因子<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>显示 SAL 可调节 Nrf2 进而促进抗氧化酶血红素氧合酶 1 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1 基因的表达,降低细胞间活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的水平,促使超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性增强,保护 EC 免受氧化应激损伤。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物利用度下降、超氧离子、ROS、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1 alpha, PGC-1 $\alpha$ ) 及线粒体功能障碍参与内皮氧化应激反应。据报道<sup>[17]</sup> SAL 能激活 AMP 活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、蛋白激酶 B [protein kinase B, PKB (AKT)]、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS),降低氧化还原敏感转录因子核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 的活性,上调 PGC-1 $\alpha$  和线粒体转录因子 A,增加线粒体膜电位和 ATP 的生成,提高线粒体合成量,改善  $H_2O_2$  诱导的氧化应激,保护血管 EC。另有证据<sup>[18]</sup>显示, SAL 可下调 NADPH 氧化物 2、抑制 EC 内 ROS 的产生,改善 Hcy 诱导的氧化应激,阻止 EC 损伤,防止 As 的发生。高血糖对血管内皮的氧化损伤成为糖尿病血管病变的主要因素之一,研究<sup>[19]</sup>显示 SAL 可增加 SOD、降低 ROS 及 MDA 表达,防止高糖所致内皮损伤。另外在  $H_2O_2$  诱导的 EC 氧化损伤模型中 SAL 还可提高 DNA 损伤反应调节因子 1 的表达,减少 ROS 的产生,抑制氧化应激反应,避免 EC 氧化损伤<sup>[20]</sup>。SAL 对血管内皮自身的收缩功能同样产生影响,研究<sup>[21]</sup>显示其可调节可溶性鸟苷酸环化酶途径,改善内皮功能,避免刺激因子诱发内皮过度收缩所致功能障碍,保护血管系统。

### 1.2 抗内质网应激

内质网应激反应可促使内皮功能发生障碍,促进 As 的发展<sup>[22]</sup>。内质网应激与内质网核信号转导蛋白 1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 和转录因子 6 的激活显著相关。在细胞模型研究中 Hcy 可诱导

EC 发生内质网应激,而 SAL 能下调内质网应激相关蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白 (heavy-chain binding protein, Bip) 和 C/EBP 同源蛋白,抑制 PERK 和 IRE1 $\alpha$  发生磷酸化<sup>[23-24]</sup>,使内质网中 Bip 表达量下降,抑制膜蛋白 PERK、IRE1 $\alpha$  的活化,阻止内质网应激途径的产生,减弱由此造成的细胞功能障碍及死亡,进而保护 EC 功能。

### 1.3 抗炎症

As 被认为是血管壁的一种慢性炎症性疾病,在病程的各个阶段均有白细胞募集<sup>[25]</sup>。其中 VCAM-1 与 ICAM-1 可共同影响炎症反应中白细胞跨 EC 的迁徙及向炎症部位的积聚,使血管内皮受损并增加其通透性,MCP-1 吸引单核细胞穿越 EC 间隙进驻内皮下转入病灶部位,在氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导下形成巨噬细胞,吞噬脂质成为泡沫细胞,促进 As 斑块的形成。Zhang 等<sup>[10]</sup> 研究证实 SAL 可通过下调 VCAM-1、ICAM-1 及 MCP-1,进而抑制 As 形成过程中的炎症反应,发挥抗 As 的药理作用。另一项研究显示 SAL 不仅可下调 VCAM-1、ICAM-1、MCP-1,还能降低肿瘤坏死因子  $\beta$ 、白细胞介素 1 $\alpha$ 、白细胞介素 6 的表达<sup>[19]</sup>,抑制炎症反应,保护血管内皮,阻止 As 的发生发展。另外在炎症反应中血管通透性的增加可提高白细胞的穿越率,而细胞黏附分子 P-选择素可调节血管通透性。研究<sup>[26]</sup> 发现 SAL 可通过下调 P-选择素,降低血管通透性,并降低损伤因子所致 EC 乳酸脱氢酶的释放量,进而抑制炎症反应,提高 EC 存活率,保护血管内皮完整性。

### 1.4 抑制内皮细胞及内皮祖细胞凋亡

内皮细胞凋亡使血管内皮结构完整性遭到破坏,促进 AS 的发生。据研究<sup>[27]</sup> 动脉粥样斑块中 EC、平滑肌细胞和免疫细胞凋亡现象明显增加,覆盖于血管病变处 EC 的促凋亡蛋白表达升高,而抗凋亡因子水平下降。在 As 形成过程中内在及外部因素均可导致 EC 凋亡发生。增高的血糖可诱导 EC 损伤,发生凋亡,SAL 可促进抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达,下调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达,并增加 ATP 的含量<sup>[19]</sup>,保持线粒体稳态,抑制高糖诱导的 EC 凋亡,保护 EC。另外细胞凋亡的发生还与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3)、Caspase-9 和多聚 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的激活关系密

切。研究<sup>[28]</sup> 显示 SAL 可抑制 Caspase-3、Caspase-9、PARP 的活化,阻止 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 EC 凋亡。另一项研究<sup>[29]</sup> 也证实 SAL 还可通过调节 Bcl-2 家族基因的表达,减少 ROS 的产生,降低细胞凋亡重要相关蛋白 Caspase-3 的活性,抑制 EC 凋亡的发生。同样 AKT 信号通路的激活也参与 As 病理过程,有证据<sup>[30]</sup> 显示其通路的激活可抑制 EC 凋亡、降低 ROS 水平,逆转 As 的进展。研究<sup>[20]</sup> 证实 SAL 可激活 AMPK 促进磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 信号通路进而影响哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的表达,保护 EC 免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的凋亡,维持血管内皮的完整性,发挥抗 As 作用。

内皮祖细胞可分化成 EC 修复损伤的内皮,改善血管功能<sup>[31]</sup>。研究<sup>[32]</sup> 显示 SAL 可抑制 C-Jun 氨基末端激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 发生磷酸化并上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病 xL (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、降低 Bax 的蛋白表达,使 Bax/Bcl-xL 比例下降,抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的内皮祖细胞发生凋亡;另外 SAL 还促进 AKT、mTOR、p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK1/2) 发生磷酸化,激活 AKT/mTOR/p70S6K 和 MAPK/ERK1/2 信号通路,促进骨髓源性内皮祖细胞增殖、分化,增强内皮祖细胞功能,修复受损的 EC,阻止 As 的发生。

### 1.5 延缓内皮细胞衰老

内皮细胞衰老在血管病变的发展中起重要作用,衰老的内皮可上调促炎因子、降低 NO 产生、影响内皮结构及表型,进而损害动脉血管单层屏障功能,最终导致 As 斑块的形成<sup>[33]</sup>。许多危险因素,如高血压、高血脂、胰岛素抵抗、糖尿病等均可导致 EC 衰老。Sun 等<sup>[34]</sup> 报道在 ox-LDL 诱导的 EC 实验中,SAL 可抑制 p53、p21 和 p16 蛋白的表达,促进视网膜细胞瘤蛋白磷酸化,使细胞进入 S 期,阻止细胞生长停滞,并减少细胞内脂质沉积,防止 EC 过早衰老,保护血管系统。研究发现细胞周期素依赖性激酶抑制剂 2a (cyclin-dependent kinase inhibitor 2a, CDKN2a) 和 p21 细胞周期蛋白依赖性激酶相互作用蛋白 1 (p21 cyclin-dependent kinase-interacting protein 1, p21CIP1) 是细胞衰老的 2 个标志蛋白<sup>[35]</sup>,在衰老细胞中两者表达上调,而沉默信息调节 2 同源物 3 (silent mating type information regulation 2 homo-

log-3, sirtuin 3, SIRT3) 在衰老的主动脉瓣中表达则显著降低<sup>[36]</sup>。Xing 等<sup>[37]</sup>在 EC 及动物模型中研究表明 SAL 可降低 CDKN2a 和 p21CIP1、上调 SIRT3 的表达, 延缓 EC 衰老, 保护血管内皮功能。

### 1.6 调节细胞信号通路传导

细胞信号通路的传导可影响细胞增殖、生长、分化和凋亡。研究<sup>[38]</sup>发现 SAL 可通过降低线粒体膜电位、增加 AMP/ATP 比值、降低超氧离子, 随之激活 PI3K/AKT 通路传导, 从而增加 eNOS 的活性, 使内皮 NO 的生成量增加, 改善内皮功能, 因此认为 AMPK/PI3K/AKT/eNOS 信号通路可能成为治疗 As 的潜在新靶点。另外, SAL 还可抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导、激活 Nrf2 通路, 阻止糖基化终产物所致的 EC 功能障碍<sup>[39]</sup>。

## 2 SAL 抑制泡沫细胞形成及凋亡

巨噬细胞摄取低密度脂蛋白转化成的泡沫细胞是 As 斑块形成的主要成分<sup>[40]</sup>。泡沫细胞的形成条件一般是脂质沉积内皮发生氧化, 促进炎症单核细胞募集转化, 吞噬脂质形成泡沫细胞, 最终形成 As 斑块。研究<sup>[41]</sup>发现 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 可将游离胆固醇从单核巨噬细胞释放至载脂蛋白 A1 上, 促进胆固醇逆向转运。而凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX1) 是 ox-LDL 重要的受体, 有证据显示巨噬细胞吞噬 ox-LDL 可使 LOX1 的表达量增加<sup>[42]</sup>。LOX1 的增加促使脂质斑块不稳定。Ni 等<sup>[43]</sup>研究发现 SAL 可上调 ABCA1、降低 LOX1 的表达, 抑制泡沫细胞形成, 并增加斑块的稳定性; 另外还发现 SAL 可通过激活 MAPK/AKT 信号通路, 诱导细胞中 Nrf2 发生核转位进而激活多种抗氧化酶及 II 相解毒酶, 抑制氧化应激, 阻止泡沫细胞凋亡的发生。因此, SAL 可促进巨噬细胞内胆固醇外流、降低脂质受体亲和力、抑制泡沫细胞凋亡, 使 As 斑块的形成条件、过程、恶化途径得到有效抑制。

## 3 SAL 抗血管平滑肌过度增殖

血管平滑肌细胞参与 As 的重要过程, 其过度增殖可促进血管内膜增生, 加速 As 的发展进程。高糖可诱导平滑肌发生表型及功能改变, 而受发动蛋白相关蛋白 1 和线粒体融合蛋白 2 调节的线粒体融合

与分裂动力学稳态可影响细胞的增殖。据文献<sup>[44]</sup>报道 SAL 可通过下调发动蛋白相关蛋白 1 和上调线粒体融合蛋白 2 来促进线粒体的融合, 抑制其分裂, 阻止 ROS 产生, 抗氧化应激, 防止高糖诱导的平滑肌细胞过度增殖。因此, 通过干预线粒体功能调节血管平滑肌过度增殖, 也可能成为 SAL 治疗 As 的又一靶点。

## 4 其他

红景天苷不仅在细胞及动物整体水平上发挥药理作用, 对于离体的血栓同样有影响, 研究<sup>[12]</sup>显示 SAL 能降低体外血栓湿重、干重和缩短血栓长度, 具体的机制尚不明确。

高血糖、胰岛素抵抗、血脂异常等 2 型糖尿病症是 As 危险因子<sup>[45]</sup>。血管阻力增加、内皮功能异常、局部凝血激活、炎症反应及氧化应激增强在糖尿病中成为加速 As 进展的重要影响因素<sup>[46-47]</sup>, 另外脂质和葡萄糖代谢功能紊乱本身也可导致 As 的发生<sup>[48-49]</sup>。Zheng 等<sup>[6]</sup>研究发现 SAL 可通过激活线粒体相关 AMPK/PI3K/AKT 信号通路, 推动下游分子糖原合酶激酶 3 $\beta$  发生磷酸化, 促进肝糖原合成, 增加胰岛素敏感性, 降低血糖水平, 治疗糖尿病效果显著。另一项研究<sup>[50]</sup>显示 SAL 不仅可以降低空腹血糖、血脂、三酰甘油及提高血清胰岛素水平而治疗糖尿病, 还能抑制糖尿病所诱导的氧化应激反应, 主要是通过下调 MDA 和增加谷胱甘肽过氧化物酶、SOD、CAT 的活性而发挥其药理作用。在糖尿病的治疗中, 增加血糖的消耗, 也成为主要方式之一, 如增加运动量, 可提高肌糖原的利用, 增加肌糖原合成, 降低血糖水平。SAL 可通过激活 AMPK 信号通路刺激骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取<sup>[51]</sup>, 增加骨骼肌对胰岛素的敏感性, 提高胰腺  $\beta$  细胞功能<sup>[52]</sup>, 促进胰岛素的合成, 使血糖水平降低。非编码 RNA 成为目前研究的热点, 对于 As 的影响也有文献报道, 其主要体现在调节血脂方面。研究发现微小 RNA-33a/b 和微小 RNA-122 (miR-122) 在脂质代谢的调节中起关键作用<sup>[53]</sup>, miR-122 可促进脂肪生成; 而微小 RNA-370 (miR-370) 主要通过修饰 miR-122 的表达干预脂质代谢<sup>[54]</sup>。在 2 型糖尿病小鼠模型研究中, SAL 可以减少血清和肝组织中 miR-370 的量, 改善脂质代谢障碍, 降低血脂水平<sup>[55]</sup>。因此, SAL 可通过降低血糖、血脂、促进胰岛素合成、增加胰岛素敏感性而抑制糖尿病所致 As 的发生。

## 5 结语及展望

综上所述, SAL 可通过抑制应激反应、延缓 EC 衰老、抗 EC 凋亡, 保护血管内皮结构的完整性, 防止 As 启动; 降低血脂水平, 抑制血小板聚集、单核巨噬细胞迁移、平滑肌细胞过度增殖、炎性因子产生等, 减少脂质斑块形成条件, 延缓 As 发展进程; 阻止泡沫细胞凋亡、增加斑块区胶原及平滑肌细胞含量, 使斑块稳定性增加, 阻止 As 所致血管病变终末事件的发生。SAL 可从 As 发生发展的全程进行干预, 可有效的预防、治疗 As, 保护血管系统。

纵然 SAL 可通过多靶点、多途径起到抗 As 作用, 但是具体的作用机理仍未完全阐明, 目前也缺乏药物毒理学研究, 限制了临床的应用。然而随着医学科研及制药水平的发展和试验技术、设备的不断提高, 深层次的了解 SAL 药用价值及毒理机制, 将其预防和治疗 As、开展临床应用及推广提供更丰富的理论依据。

### [参考文献]

- [1] Zhang J, Liu A, Hou R, et al. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1 $\alpha$ -activated and VEGF-mediated pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1-3): 6-14.
- [2] Wang XL, Wang X, Xiong LL, et al. Salidroside improves doxorubicin-induced cardiac dysfunction by suppression of excessive oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(6): 512-523.
- [3] Li D, Fu Y, Zhang W, et al. Salidroside attenuates inflammatory responses by suppressing nuclear factor- $\kappa$ B and mitogen activated protein kinases activation in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(1): 9-15.
- [4] Mao G, Wang Y, Qiu Q, et al. Salidroside protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> partly through modulating oxidative status[J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(11-12): 723-731.
- [5] Sun K, Xia H, Xia R. Anticancer effect of salidroside on colon cancer through inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 615-621.
- [6] Zheng T, Yang X, Wu D, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 beta pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13): 3284-3301.
- [7] De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M, et al. Acute Rhodiola rosea intake can improve endurance exercise performance[J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2004, 14(3): 298-307.
- [8] Shevtsov VA, Zhohus BI, Shervarly VI, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work[J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(2-3): 95-105.
- [9] Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(7): 481-493.
- [10] Zhang BC, Li WM, Guo R, et al. Salidroside decreases atherosclerotic plaque formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(5): 607508.
- [11] 张立平, 郑曦, 马双陶, 等. 红景天甙对间歇性低压低氧诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(7): 675-679.
- [12] 阙肖冬, 孙岩, 吕若谷, 等. 红景天苷对大鼠实验性血栓形成的影响及其作用机制[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(24): 40-41.
- [13] Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? [J]. *Circulation*, 2002, 106(6): 640-642.
- [14] Bobermin LD, Wartchow KM, Flores MP, et al. Ammonia-induced oxidative damage in neurons is prevented by resveratrol and lipoic acid with participation of heme oxygenase 1[J]. *Neurotoxicology*, 2015, 49: 28-35.
- [15] Park SY, Park DJ, Kim YH, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 via PI3K/Akt and Nrf-2 signaling pathways mediates the anti-inflammatory activity of Schisandrin in porphyromonas gingivalis LPS-stimulated macrophages[J]. *Immunol Lett*, 2011, 139(1-2): 93-101.
- [16] Zhu Y, Zhang YJ, Liu WW, et al. Salidroside suppresses HUVECs cell injury induced by oxidative stress through activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1033.
- [17] Xing SS, Yang X, Li W, et al. Salidroside stimulates mitochondrial biogenesis and protects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced endothelial dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014(12): 904834.
- [18] Leung SB, Zhang H, Lau CW, et al. Salidroside improves homocysteine-induced endothelial dysfunction by reducing oxidative stress[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(1): 679635.
- [19] 刘磊, 张舒, 张明谦. 红景天苷对高糖致内皮细胞表面损伤的保护作用及机制研究[J]. *中药材*, 2017, 40(4): 949-952.
- [20] Xu MC, Shi HM, Wang H, et al. Salidroside protects against hydrogen peroxide-induced injury in HUVECs via the regulation of REDD1 and mTOR activation[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(1): 147-153.
- [21] Alameddine A, Fajloun Z, Bourreau J, et al. The cardiovascular effects of salidroside in the Goto-Kakizaki diabetic rat model[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(2): 249-257.
- [22] Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3460-3470.
- [23] Zhu L, Jia F, Wei J, et al. Salidroside protects against homocysteine-induced injury in human umbilical vein endothelial cells via the regulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(1): 33-39.
- [24] 朱琳, 王彦军, 俞天虹, 等. 红景天苷通过抑制内质网应激减少高同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(1): 5-10.
- [25] Zernecke A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2):

- 192-201.
- [26] 苏燕青, 汪旭雯, 王颖峥, 等. 红景天苷对人脐静脉内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 831-836.
- [27] Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, et al. Endothelial cell apoptosis; biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33(9): 1673-1690.
- [28] Zhao X, Jin L, Shen N, et al. Salidroside inhibits endogenous hydrogen peroxide induced cytotoxicity of endothelial cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(11): 1773-1778.
- [29] Tan CB, Gao M, Xu WR, et al. Protective effects of salidroside on endothelial cell apoptosis induced by cobalt chloride[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(8): 1359-1363.
- [30] Zhang Y, Huang S, Leng Y, et al. Effect of DcR3-specific siRNA on cell growth suppression and apoptosis induction in glioma cells via affecting ERK and AKT[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5195-5202.
- [31] Yin Y, Liu H, Wang F, et al. Transplantation of cryopreserved human umbilical cord blood-derived endothelial progenitor cells induces recovery of carotid artery injury in nude rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 1-12.
- [32] Tang Y, Vater C, Jacobi A, et al. Salidroside exerts angiogenic and cytoprotective effects on human bone marrow-derived endothelial progenitor cells via Akt/mTOR/p70S6K and MAPK signalling pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2440-2456.
- [33] Nazari-Shafti TZ, Cooke JP. Telomerase therapy to reverse cardiovascular senescence[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2015, 11(3): 172-175.
- [34] Sun L, Dou F, Chen J, et al. Salidroside slows the progression of EA. hy926 cell senescence by regulating the cell cycle in an atherosclerosis model[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 257-263.
- [35] Zhang D, Sun X, Liu J, et al. Homocysteine accelerates senescence of endothelial cells via DNA hypomethylation of human telomerase reverse transcriptase[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 71-78.
- [36] Roos CM, Hagler M, Zhang B, et al. Transcriptional and phenotypic changes in aorta and aortic valve with aging and MnSOD deficiency in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(10): H1428-H1439.
- [37] Xing SS, Li J, Chen L, et al. Salidroside attenuates endothelial cellular senescence via decreasing the expression of inflammatory cytokines and increasing the expression of SIRT3 [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 175: 1-6.
- [38] Xing SS, Yang XY, Zheng T, et al. Salidroside improves endothelial function and alleviates atherosclerosis by activating a mitochondria-related AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Vascu Pharmacol*, 2015, 72(B11): 141-152.
- [39] Zhang P, Li Y, Guo R, et al. Salidroside protects against advanced glycation end products-induced vascular endothelial dysfunction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2420-2428.
- [40] Fang S, Xu Y, Zhang Y, et al. Irgm1 promotes M1 but not M2 macrophage polarization in atherosclerosis pathogenesis and development[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 282-290.
- [41] Cho W, Kang JL, Park YM. Corticotropin-releasing hormone (CRH) promotes macrophage foam cell formation via reduced expression of ATP binding cassette transporter-1 (ABCA1) [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130587.
- [42] Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, et al. Structure-based design targeted at LOX-1, a receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16740.
- [43] Ni J, Li Y, Li W, et al. Salidroside protects against foam cell formation and apoptosis, possibly via the MAPK and AKT signaling pathways[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 198.
- [44] Zhuang X, Maimaitijiang A, Li Y, et al. Salidroside inhibits high-glucose induced proliferation of vascular smooth muscle cells via inhibiting mitochondrial fission and oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 515-524.
- [45] Zheng TP, Liu YH, Yang LX, et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 activities are associated with high prevalence of subclinical atherosclerosis in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 580-588.
- [46] Fernandez-Velasco M, Ruiz-Hurtado G, Gomez AM, et al. Ca<sup>2+</sup> handling alterations and vascular dysfunction in diabetes[J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5): 397-407.
- [47] Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment; novel circulating biomarkers and therapeutic approaches [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(8): 667-676.
- [48] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2570-2581.
- [49] Srivastava SP, Shi S, Koya D, et al. Lipid mediators in diabetic nephropathy [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2014, 7(1): 12-12.
- [50] Li F, Tang H, Xiao F, et al. Protective effect of salidroside from *Rhodiolae Radix* on diabetes-induced oxidative stress in mice[J]. *Molecules*, 2011, 16(12): 9912-9924.
- [51] Li HB, Ge YK, Zheng XX, et al. Salidroside stimulated glucose uptake in skeletal muscle cells by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(2-3): 165-169.
- [52] Ju L, Wen X, Wang C, et al. Salidroside, a natural antioxidant, improves beta-cell survival and function via activating AMPK pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 749.
- [53] Ono K, Horie T, Nishino T, et al. MicroRNAs and high-density lipoprotein cholesterol metabolism[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(4): 365-371.
- [54] Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, et al. MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1 alpha and affects lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1513-1523.
- [55] Zhang XR, Fu XJ, Zhu DS, et al. Salidroside-regulated lipid metabolism with down-regulation of miR-370 in type 2 diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 779: 46-52.