

虎杖苷药理作用及机制研究进展

林思^{1,2}, 秦慧真^{1,2}, 邓玲玉^{1,2}, 张淼^{1,2}, 谢凤凤^{1,2}, 朱华^{1,2*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200;

2. 广西中医药大学壮瑶药重点实验室, 南宁 530200)

【摘要】 虎杖苷是从传统中药虎杖中分离出的一种多酚类单体化合物,是虎杖的主要有效成分,具有多种药理活性。近年来,有关虎杖苷药理作用及机制的研究日益增多。现代药理学研究表明,虎杖苷对神经系统,心脑血管系统,呼吸系统等均有保护作用,对肝、肾、肺等器官亦作用明显,其调节血糖血脂的作用对抗动脉粥样硬化效果显著;其抗纤维化的作用对肝、肾保护效果明显。虎杖苷对多种肿瘤细胞均有抑制作用,可抑制肿瘤细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。虎杖苷还具有抗炎,保护骨髓,促进创面愈合,抗辐射等药理活性。笔者查阅有关虎杖苷的药理作用文献发现其单个药理作用机制往往受多靶点蛋白、多条通路调控,但大多还未明确其作用靶点,有待深入研究。该文就近5年来有关虎杖苷的药理作用及机制研究进展进行归纳总结,并对其研究现状及未来研究方向提出相关建议,以期拓宽科研者的研究思路,加快明确其发挥药效作用的靶点,为虎杖苷的进一步开发利用提供科学的理论依据。

【关键词】 虎杖苷; 药理作用; 作用靶点; 机制; 研究进展

【中图分类号】 R2-0;R289;G353.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2021)22-0241-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20212236

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210929.1249.001.html>

【网络出版日期】 2021-09-29 17:49

Research Progress on Pharmacological Effect and Mechanism of Polydatin

LIN Si^{1,2}, QIN Hui-zhen^{1,2}, DENG Ling-yu^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2}, XIE Feng-feng^{1,2}, ZHU Hua^{1,2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

【Abstract】 Polydatin, a polyphenolic compound, is the main active component of Chinese medicine Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix and has a variety of pharmacological activities. In recent years, there are more studies on the pharmacological effects and mechanisms of polydatin. Modern pharmacological studies show that polydatin has protective effects on the nervous system, cardio-cerebral vascular system, and respiratory system, and also has significant effects on the liver, kidney, lung, and other organs. Its effect of regulating blood glucose and blood lipid on atherosclerosis is significant, and the anti-fibrosis effect is significant on the liver and kidney. Polydatin can inhibit many types of tumor cells, suppress proliferation and induce apoptosis of tumor cells. Polydatin can also resist inflammation and radiation, protect bone marrow, and promote wound healing. Based on the literature on the pharmacological effects of polydatin, the authors found that the single pharmacological mechanism of polydatin is often regulated by multi-target proteins and multiple pathways, but the most of action targets are unclear, which needs to be further investigated. This study summarized the research

【收稿日期】 20210820(005)

【基金项目】 广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号);广西壮瑶药协同创新中心项目(桂教科研[2013]20号);广西第八批特聘专家项目(壮瑶药质量标准研究,桂人才通字[2019]13号);广西一流学科中药学(民族药学)(桂教科研[2018]12号)

【第一作者】 林思,在读硕士,从事中药鉴定与分析研究,E-mail:1751493407@qq.com

【通信作者】 *朱华,博士,教授,从事中药品种、质量及资源开发研究,E-mail:zhuhuagx@163.com

progress on the pharmacological action and mechanism of polydatin in the past five years and put forward some suggestions on its present research situation and future research direction to broaden the research ideas of researchers and speed up the identification of the targets of its pharmacological effect. This study is expected to provide a scientific theoretical basis for the further development and utilization of polydatin.

[Keywords] polydatin; pharmacological effect; action target; mechanism; research progress

虎杖苷(PD),化学名为3,4',5-三羟基二苯乙烯-3- β -D-葡萄糖苷(结构式见图1),又称白藜芦醇苷,是从植物虎杖中提取分离出来的一种二苯乙烯类化合物,白色针状结晶粉末,分子式 $C_{20}H_{22}O_8$,分子量390.384。近年来,国内外相关学者对PD的药理作用及机制进行了大量研究,发现PD不仅具有保护肝肾、改善骨髓、抗纤维化、调节糖代谢、脂代谢、抗炎、减轻哮喘、促进创面愈合等药理活性;并且能够保护心脑血管,保护神经系统,对神经系统和心血管系统显示出独特功效;此外,PD对多种肿瘤细胞具有抑制作用,能够通过多靶点、多途径抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。目前,心脑血管疾病、肿瘤、代谢性疾病、神经退行性疾病等重大疾病在全球发病率和死亡率逐年升高,寻找这些疾病的药物作用靶点是当前研究的热点、重点,可为重大疾病的新药开发提供思路与方向。PD有着抗肿瘤等广泛的药理活性,提示其在预防和治疗肿瘤、糖尿病、心血管疾病等重大疾病及新药开发等方面具有不可估量的应用前景。因此,本文通过查阅近5年与PD相关的国内外文献,对其药理作用及相关作用机制进行归纳总结,了解PD当前的研究方向和研究热点并总结现有研究存在的不足,为其后期的深入研究以及进一步开发利用提供一定的有益参考。

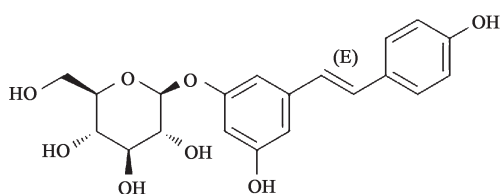


图1 虎杖苷结构

Fig. 1 Structure of polydatin

1 对多种组织、器官的保护作用

1.1 对肝脏的保护作用 抗氧化应激和抗炎作用是PD发挥保肝护肝作用的主要途径。首先,PD以介导细胞色素P4502E1(CYP2E1)/活性氧(ROS)/核因子 E_2 相关因子2(Nrf2)和Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B) p65(NF- κ B p65)通路抑制氧化应激和炎症反应保护酒精性肝损伤^[1];其次,PD

能够减轻肝脏脂肪堆积,改善脂质和酒精代谢,减轻氧化应激和DNA损伤来保护急性酒精性肝损伤斑马鱼的肝功能^[2];并且能通过激活Nrf2/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路,降低丙二醛(MDA)表达和增加超氧化物歧化酶(SOD)活性对抗氧化损伤,对肝脏缺血再灌注损伤(HIR)诱导的肝损伤起到保护作用^[3]。

1.2 对肾脏的保护作用 高尿酸血症常诱发肾功能损伤、尿路结石等一系列疾病,已成为继糖尿病后严重危害人类健康的第二大代谢性疾病。PD具有良好的肾功能保护作用,在高尿酸血症和肾脏炎症模型中,PD可通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节子1(SIRT1)信号途径,抑制NF- κ B/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体活化减轻尿酸钾诱导的高尿酸血症和肾脏炎症^[4],并通过降低高尿酸血症大鼠的血尿酸、肌酐和血尿素氮水平来减轻高尿酸血症代谢异常状态,以维持代谢平衡^[5]。PD能一定程度缓解肾组织损伤,延缓糖尿病肾病(DN)的发展,WANG等^[6]研究PD对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠肾脏损伤的影响,结果显示肿瘤坏死因子- α (TNF- α),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),白细胞介素-1 β (IL-1 β),C反应蛋白(CRP)的表达水平降低,对葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)和葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)具有很高的选择性,长期PD服用可延缓DN的发展,保护肾功能,减轻肾组织损伤。同时,PD对高脂饲料诱导的DN小鼠具有不同程度的改善作用,通过调节腺苷酸活化蛋白激酶 α 1(AMPK α 1)/TLR4信号通路,进而调控血清白细胞介素-18(IL-18),MCP-1等促炎因子表达来减轻DN免疫炎症损伤^[7]。此外,通过阻断炎症反应和氧化反应是PD治疗肾损伤的又一作用机制^[8]。盲肠结扎穿刺术引发的急性肾损伤(AKI)促使机体发生炎症反应,肾脏组织出现强烈的氧化应激,而PD可有效应对脓毒症AKI大鼠炎症反应和氧化应激反应^[9]。同时,PD还可下调TLR4/NF- κ B信号通路下游TLR4,髓样分化因子88(MyD88),NF- κ B蛋白表达,一定程度上缓解受损的肾组织结构发挥对肾脏

炎症保护作用^[10]。在热应激所致的大鼠肾脏损伤模型中,PD可显著提高Nrf2基因及下游催化谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC),调节谷氨酸半胱氨酸合成酶催化亚基(GCLM)和谷胱甘肽过氧化酶1(GPx1)的表达量,从而提高大鼠肾脏抗氧化能力,改善热应激造成的肾脏损伤,推测其作用机制可能与激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)/Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)信号通路相关^[11]。研究表明,在脂多糖内毒素诱导的脓毒血症的肾损伤中,PD能减轻肾血管内皮细胞糖萼的破坏,改变血液流变学,提高血流量,作用机制可能是通过AMPK途径抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的活性,进而保护肾功能^[12]。

1.3 对关节炎的作用 中性粒细胞胞外网状陷阱(Net)形成是治疗类风湿关节炎的一种潜在机制,PD干预可明显抑制Net的形成,并保护胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠免受关节炎的发展^[13]。WU等^[14]实验发现,PD通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路激活软骨细胞中的自噬通量,从而对骨关节炎起到软骨保护作用。

1.4 对骨髓的作用 PD对骨髓的改善作用可通过促进成骨及骨髓相关细胞分化及减少髓核细胞凋亡而实现。在IL-1 β 诱导的髓核细胞退变小鼠实验中,PD干预可显著减轻髓核细胞凋亡率、炎症及氧化应激反应的表达情况,提示PD可能通过SIRT1/mTOR通路发挥作用^[15]。微管相关蛋白-2(MAP-2)作为轴突微管的主要成分,是衡量脊髓损伤(SCI)后轴突髓鞘修复能力的重要指标。有研究表明PD可改善SCI小鼠后肢运动功能从而在SCI中发挥积极的治疗作用,通过促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)在体内分化为神经元样细胞,促进轴突修复^[16]。PD还对去卵巢骨质疏松具有一定的治疗作用,以激活 β -连环蛋白(β -catenin)信号通路从而调控糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β),转录联合激活因子(TAZ)基因的表达,促进去卵巢小鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化,并维持骨基质^[17-18]。

2 对心脑血管的保护作用

2.1 抗动脉粥样硬化 PD能够改善动脉粥样硬化,对血管内皮和肝脏都具有较好的保护作用,其作用机制可能与调节脂质代谢、调控内皮细胞增殖有关;并且抗氧化和抗炎作用也可能是其抑制动脉粥样硬化的机制之一^[19]。PD能显著改善自噬功能障碍,抑制PI3K/Akt/mTOR通路蛋白表达,从而减

轻动脉粥样硬化病变^[20]。在ApoE^{-/-}小鼠为研究对象建立的动脉粥样硬化模型中,PD能够降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)蛋白含量,有效缓解内皮功能的损伤,且PD能够抑制前B细胞集落刺激因子(PBEF)和PBEF诱导的巨噬细胞胆固醇沉积,从而改善ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化^[21-22]。

2.2 保护心肌功能 近年来,相关学者通过体内、体外实验均表明PD主要是通过介导Nrf2/HO-1信号通路,抑制氧化应激水平而发挥心肌保护作用^[23]。DAI等^[24]实验发现PD能有效抑制缺氧诱导的大鼠心肌细胞H9c2细胞凋亡和自噬,其机制是通过上调DiGeorge综合征临界区基因5(DGCR5)的表达激活PI3K/Akt/mTOR和丝裂原活化细胞外调节激酶(MEK)/细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)信号通路实现的。PD对糖尿病心肌病亦有治疗作用。一方面,PD通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和NF- κ B的活性实现对糖尿病心肌病的治疗^[25];另一方面,PD通过上调沉默信息调节因子2相关酶3(SIRT3),改善线粒体生物能量学,减轻糖尿病小鼠的心功能障碍,改善糖尿病心肌病^[26],这为PD糖治疗尿病心肌病的潜在机制提供新的思路。YU等^[27]对糖尿病心脏缺血再灌注损伤的保护作用机制进行深入研究,发现PD能通过激活Notch1/Hes1介导的第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物基因(PTEN)/Akt信号通路而发挥保护作用。

2.3 抗脑出血、脑损伤 PD在应对创伤性脑损伤时,通过增加SIRT1的表达从而抑制p38磷酸化介导的线粒体凋亡途径,实现对创伤性脑损伤大鼠的保护作用^[28]。此外,有学者对缺血性卒中的作用机制进行深入研究,发现其能改善氧化应激、缓解细胞凋亡,通过CCAAT/增强子结合蛋白 β (EBP β)/肺腺癌转移相关转录本1(MALAT1)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)通路改善脑卒中^[29]。

3 抗纤维化

纤维化是炎症导致器官实质细胞发生坏死,组织内细胞外基质异常增多和过度沉积的病理过程。持续发展可导致器官结构破坏、功能减退,严重者可威胁人类健康和生命。纤维化可发生于多种器官,如肝、肾及肺组织等。PD在抗肝纤维化方面表现出良好的治疗效果。研究发现PD可通过抑制鞘

氨醇激酶1(SphK1)信号通路来抑制肝星状细胞HSC-T6的增殖,从而抑制肝纤维化^[30]。在研究糖尿病肾纤维化疾病过程,提示PD可能通过调节缝隙连接蛋白/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(Cx32/NOX4)信号通路、酪蛋白激酶2相互作用蛋白-1(CKIP-1)/Nrf2/ARE等信号通路,降低肾脏氧化应激水平,减轻糖尿病肾纤维化^[31-32]。同时,PD能上调大鼠肾组织中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达和下调基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)蛋白表达,延缓大鼠肾纤维化^[33]。此外,PD对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化有一定的治疗作用,可改善大鼠肾功能,通过下调分泌型糖蛋白2(Wnt2), β -catenin, α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),上调GSK-3 β 表达实现^[34]。PD对肺组织纤维化也有一定的缓解效果。一方面,PD可通过抑制肺炎支原体感染后NLRP3炎症小体和NF- κ B途径,抑制肺部炎症反应和肺纤维化的发展^[35];其次,PD通过抑制转化生长因子- β (TGF- β)/Smad/ERK信号通路缓解肺纤维化^[36]。

4 调节糖代谢、脂代谢

在糖代谢调节方面,体外实验结果提示,PD干预可提高胰岛细胞的活性、改善细胞凋亡、降低氧化应激损伤,从而保护四氧嘧啶致损的胰岛 β 细胞^[37]。随后,YOUSEF等^[38]发现PD可通过抗氧化途径减轻胰岛 β 细胞损伤。PD还可显著降低糖尿病大鼠的血糖、糖化血红蛋白值及血清肌酸激酶(CK)活性,改善心功能生物标志物^[39]。HAO等^[40]亦发现调控AMPK信号通路和低密度脂蛋白(LDLR)表达是PD抵抗HepG2细胞糖脂代谢的潜在途径。研究发现,PD调控脂代谢可能是通过抗氧化作用、抑制脂质过氧化,抑制机体炎症反应,并下调脂质合成因子胆固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)和肝X受体 α (LXR α)蛋白的表达实现^[41]。ZHENG等^[42]也证实了PD通过抑制高脂小鼠脂肪组织炎症,改善脂质代谢。另一项研究表明^[43],PD在促进前脂肪细胞增殖的同时又可抑制前脂肪细胞分化,抑制其分化相关基因PPAR γ 和CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)mRNA的表达;还能通过抑制脂肪细胞中炎症相关因子MCP-1的分泌及增加瘦素(leptin)基因表达调控炎症状态影响肥胖。

5 抗炎作用

NF- κ B通路作为炎症的经典通路,广泛参与机体的免疫反应、炎症反应等生理过程,调控着众多

与炎症有关的基因。NF- κ B过度激活,会引发各类炎症相关疾病,因此通过药物来抑制NF- κ B信号通路观察其抗炎效果,愈加成为研究的热点。近年来,研究发现PD对各类炎症疾病均表现出较好的疗效。在复制小鼠结肠炎实验模型中,发现PD作用于NF- κ B p65和Akt/Nrf2/HO-1/醌氧化还原酶1(NQO1)信号通路,改善炎症反应^[44]。在脂多糖诱导的子宫内膜炎模型中,PD通过抑制NF- κ B信号通路,激活Nrf2信号通路来减轻炎症损伤^[45]。对于溃疡性结肠炎(UC),PD能够抑制蛋白激酶C θ (PKC θ)以及信号转导与转录激活因子3(STAT3)的磷酸化表达,进而抑制辅助性T细胞17(Th17)细胞分泌白细胞介素-17A(IL-17A),改善肠黏膜炎性病理,对UC起治疗作用^[46]。PD还可通过介导NF- κ B通路及其下游相关通路,抑制干眼病NLRP3炎症小体表达,成为治疗干眼病的潜在药物。BONGKYUN等^[47]细胞体外实验结果显示,对于脂多糖(LPS)诱导的BV2小鼠胶质细胞炎症反应,PD可通过抑制PI3K/Akt信号通路,破坏脂筏的形成,进而发挥保护作用^[48]。此外,PD通过增强微小RNA 200A(miR-200A)调控Keap1/Nrf2通路,有效改善肝脏炎症和脂质沉积^[49];并且还可抑制mTOR信号转导并上调转录因子EB(TFEB)活性,恢复溶酶体功能和自噬流改善非酒精性脂肪性肝炎^[50]。

6 抗肿瘤作用

研究表明,PD对胶质母细胞瘤细胞GBM,人骨肉瘤细胞MG-63,多发性骨髓瘤细胞MM,鼻咽癌细胞CNE-1,人宫颈癌细胞HeLa,肺癌细胞A549等多种癌细胞都表现出抑制作用,主要通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期和诱导凋亡等途径发挥抗癌活性。PD能通过多靶点多途径抗肿瘤,其抗肿瘤作用及相关机制总结如表1。

7 对神经系统的作用

PD对神经系统的保护作用已被许多学者报道,CHEN等^[65]发现PD对糖尿病模型雪旺细胞和坐骨神经有明显的神经保护作用,其分子机制与激活Nrf2,乙二醛酶I(GLO I),抑制Keap1和AGEs受体(RAGE)有关。PD也可能是一种多靶向的神经保护剂,可应对多种神经炎症、氧化应激、神经元凋亡的发生和发展^[66]。研究发现,PD可调节Nrf2/ARE通路及其下游基因表达,改善脑出血大鼠的神经功能,减轻氧化应激反应^[67]。通过脊髓运动神经元(SMN)缺氧缺糖再灌注(OGD/R)的方法建立脊髓缺血/再灌注损伤(SCII)模型,发现PD激活Nrf2/

表 1 虎杖苷的抗肿瘤作用及其作用机制

Table 1 Antitumor effect and mechanism of polydatin

药理作用	动物/细胞模型	相关信号通路	研究结果
抗宫颈癌活性	CaSki, C33A	抑制 c-核蛋白类基因(c-Myc)的表达	调节 p21, p27, 周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2), 周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4), 细胞周期蛋白 D ₁ 和细胞周期蛋白 E ₁ 等细胞周期相关蛋白抑制宫颈癌细胞增殖;调节上皮-间充质转化(EMT)标记物抑制细胞侵袭和迁移 ^[51]
	HeLa	PI3K/Akt/mTOR 信号通路	抑制细胞增殖,且引起细胞发生 S 期阻滞,促进其发生凋亡 ^[52]
抗多形性胶质母细胞瘤细胞 GBM		表皮生长因子-蛋白激酶 B/细胞外调节蛋白激酶 1/2 转录激活因子-3-性别决定区 Y 框蛋白 2/Snail (EGFR-Akt/ERK1/2/STAT3-SOX2/Snail)信号通路	抑制细胞的增殖、迁移、侵袭,并诱导其发生凋亡 ^[53]
抗人骨肉瘤细胞活性	MG-63	STAT3 信号通路	下调 STAT3 的表达和磷酸化(Y705)水平,增加自噬相关基因 Atg12, Atg14, BECN1, PIC3K3 的表达,进而诱导细胞凋亡 ^[54]
抗结直肠癌活性	Caco-2, HCT 116	miR-382/程序性死亡受体配体-1 (PD-L1)信号通路	通过上调 miR-382 抑制 PD-L1 的表达,抑制细胞生长,并促进细胞凋亡 ^[55]
	CT26, HCT116/小鼠	骨形态发生蛋白信号(BMP)通路	细胞实验结果显示,联合 PD 治疗可抑制癌细胞增长并诱导其凋亡;同时,体内实验表明,联合 PD 治疗可显著降低模型小鼠的肿瘤体积,抑制肿瘤细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡 ^[56]
抗肝癌活性	HCCLM3	Akt/STAT3/叉头框转录因子 1 (FOXO1)信号通路	通过 G ₂ /M 阻滞抑制增殖,并抑制 EMT 相关的肝癌细胞迁移和侵袭 ^[57]
	HepG2, SMMC-7721/裸鼠	Wnt/ β -catenin 信号通路	上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3), 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-9 (Caspase-9), B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 表达和下调 Bcl-2 蛋白表达诱导细胞凋亡,还可显著降低接种 HepG2 细胞的裸鼠肿瘤生长 ^[58]
抗人乳腺癌活性	MDA-MB-231, MCF-7	下调环磷酸腺苷效应 Creb 蛋白磷酸化水平	抑制细胞增长,并诱导其 S 期细胞周期阻滞 ^[59]
抗卵巢癌活性	OVCAR-3, A2780, HO-8910	抑制 PI3K 蛋白	通过抑制 PI3K 蛋白的表达,抑制细胞增殖、迁移和侵袭 ^[60]
抗肾癌活性	ACHN, Caki-1, 786-O, 293T	PI3K/Akt 信号通路	抑制肾癌细胞增长,下调 Bcl-2, 髓样细胞白蛋白病蛋白-1 (Mcl-1) 及上调 Bax 表达水平,而对正常肾细胞无抑制作用 ^[61]
抗喉癌活性	Hep-2, AMC-HN-8/裸鼠	血小板衍生生长因子(PDGF)/Akt 信号通路	抑制细胞的增殖并诱导其凋亡 ^[62]
抗多发性骨髓瘤活性	MM	mTOR/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K)信号通路	通过 mTOR/p70s6k 信号通路在体外诱导细胞增殖、凋亡和自噬 ^[63]
抗肺癌活性	A549	Akt/NF- κ B 信号通路	抑制整合素 β_4 表达水平,进而下调 MMP-2/9 和 CD44 而抑制肺癌细胞的增殖和侵袭;下调 TGF- β , TNF- α 炎症因子表达抑制癌细胞转移 ^[64]

ARE 通路减轻线粒体功能障碍所致的神经细胞损伤^[68]。PD 对脊髓损伤大鼠亦有神经保护作用,其机制可能与抑制小胶质细胞诱导型一氧化氮合酶

(iNOS) 表达和 NLRP3 炎性小体激活有关^[69]。此外,PD 可通过促进神经元糖代谢可有效减轻 5,1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的早期帕

金森病样症状^[70]。

8 对呼吸系统的作用

气道炎症是哮喘的基本特征,常表现为炎症细胞增加及炎性细胞浸润等反应。在慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠气道炎症实验中,给予病症大鼠PD干预后,支气管肺泡灌洗液(BALF)中各种炎症因子的表达降低,提示PD可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路表达,降低机体炎症反应^[71]。SIRT1/NF- κ B信号通路也可能是PD抑制哮喘气道炎症的作用机制之一,PD能促进哮喘气道炎症小鼠肺组织中SIRT1蛋白表达,抑制NF- κ B p65蛋白表达,降低NF- κ B p65的乙酰化水平^[72]。赵雨喆等^[73]研究发现PD通过介导p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/Nrf2/HO-1信号通路控制抗氧化途径,从而发挥抗炎作用来减轻哮喘小鼠的气道炎症反应。

9 促进创面愈合的作用

PD对创面愈合也有一定的治疗效果。体内实验表明,PD能促进2型糖尿病小鼠溃疡创面愈合,体外实验结果亦说明PD可提高成纤维细胞的迁移,加速肉芽组织的生成来填补创面,为2型糖尿病溃疡创面愈合的治疗提供了新方向^[74]。王墨华等^[75]建立严重烧伤小鼠模型,观察到不同浓度PD给药治疗后可改善小鼠烧伤部位愈合,创面变平整,其机制可能是PD基于SIRT1/NF- κ B通路发挥抗炎、抗氧化作用,缓解肠道氧化应激反应,保护肠道损伤来实现的。

10 其他药理作用

PD还具有一定的抗辐射能力,PD通过调节细胞凋亡和抗氧化通路,改善小鼠造血功能,减轻14.1 MeV中子辐射损伤^[76]。CAO等^[77]研究表明PD通过抑制上皮-间充质转化和增加SIRT3的表达来减轻放射性肺损伤。有文献报道PD对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)存在潜在保护作用^[78],可将其用作食用抗氧化剂,减轻新冠肺炎患者的氧化应激和炎症^[79]。此外,PD在治疗糖尿病相关心血管疾病方面具有潜在的价值,通过核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 β /一氧化氮(PPAR β /NO)信号通路恢复高糖损伤的大鼠主动脉环内皮依赖性舒张^[80],还可与血管内皮生长因子(VEGF)结合并抑制其受体信号而抑制VEGF诱导的血管生成,为治疗和预防血管生成相关疾病提供了理论支持^[81]。PD可作为预防和治疗接受表皮生长因子受体抑制剂(EGFRi)治疗的癌症患者丘疹性皮疹的良好外用辅助药物,

改善癌症患者的生活质量^[82]。

11 总结与展望

虎杖作为利湿退黄的药物,临床可用于湿热黄疸、水火烫伤、痈肿疮毒、肺热咳嗽等。PD作为虎杖的主要药理活性成分,其药理作用广泛,具有保护神经系统、心血管系统和呼吸系统的作用,在抗炎、抗肿瘤、抗纤维化等方面均表现出良好的治疗效果。这些药理活性不仅与虎杖的临床应用密切相连,而且科学地体现了虎杖利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的传统功效。此外,PD可以减轻新冠肺炎患者的氧化应激和炎症,以及一定抗辐射活性等药理作用,这些研究对拓宽其临床应用具有十分珍贵的参考价值。就目前研究现状来看,心血管疾病和抗肿瘤活性两方面的研究较为集中,发现的作用靶点和作用通路也较多,但目前PD抗肿瘤活性研究大多集中在体外细胞实验上,后续可多利用裸鼠等动物进行体内相关抗肿瘤研究,使之更具代表性与说服力,而对于其他方面药理作用的研究上,大部分在探究相关蛋白的表达情况、相关调控因子的表达水平层面。但这些研究大多停留在某个或几个信号通路及药效层面,并未全面系统的深入研究其作用机制与相关作用靶点之间的联系。目前,基于网络药理学、代谢组学、大数据分析等相关技术的发展为明确药物作用机制及有效靶点提供了新的研究手段,后续研究可由此为切入点,为PD的进一步开发利用做足相应准备工作。

疾病的发生是一个复杂的过程,疾病发生时可引起一系列代谢功能紊乱,破坏机体的平衡,药物进入人体体内也是通过多种途径发挥药效达到治疗效果的。笔者在整理PD相关文献时发现PD发挥药理作用的机制也并非单一途径调控,而是多途径具有交叉性。一方面体现为“一药效多靶点多通路”,即单个药理作用受多靶点蛋白、多条通路调控,比如PD实现对肝肾功能的保护作用通过SphK1, Wnt, Cx32/NOX4, CKIP-1/Nrf2/ARE等多条信号通路实现;另一方面表现在“一通路多药效”,即某个通路或靶点蛋白参与多种药理作用的调控,比如NF- κ B信号通路,一个经典的炎症信号通路,其炎症反应过度激活可导致多种疾病的发生,动脉粥样硬化、关节炎、心血管疾病,2型糖尿病、癌症等疾病均与炎症反应密切相关。PD可介导NF- κ B通路,调控通路下游相关蛋白表达水平,减轻炎症和氧化应激损伤缓解这些病症,这对多种临床疾病的治疗具有研究和应用价值。

药物最终是为临床服务的,在研究PD药理作用过程中,学者们从细胞、动物层次揭示对多种疾病的治疗效果,而进入临床阶段的研究还较少,药物在动物体内的作用方式、代谢过程与人类比较是有差别的,如何发挥药物的最大疗效,需要通过大量的临床实验进行研究,毕竟临床疗效才是评判药效好坏最有说服力的评判标准。目前,由PD为主要成分研制的PD注射液无溶血、过敏及刺激作用,安全性较高。PD注射剂的研制案例给研究者提供了新的研究思路及研究方向,或许对于PD今后的研究可以朝着制剂工艺方面展开,将PD加工制成不同剂型,应用于临床,服务于人类。

综上所述,PD具有广阔的开发利用前景,是动脉粥样硬化、肝肾肺纤维化、肿瘤、炎症、高血糖高血脂等多类疾病的潜在治疗药物,希望后续相关研究能够明确其发挥药效的作用靶点,为其早日应用于临床提供确切依据。

[参考文献]

- [1] HUANG Q H, XU L Q, LIU Y H, et al. Polydatin protects rat liver against ethanol-induced injury: involvement of CYP2E1/ROS/Nrf2 and TLR4/NF- κ B p65 pathway [J]. Evid-Based Compl Alt, 2017, doi: 10.1155/2017/7953850.
- [2] LAI Y L, ZHOU C Y, HUANG P, et al. Polydatin alleviated alcoholic liver injury in zebrafish larvae through ameliorating lipid metabolism and oxidative stress[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 138(1):46-53.
- [3] 徐志广,张朴花. 虎杖苷通过调控Nrf2/HO-1信号通路减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. 中成药, 2021, 43(2):362-368.
- [4] CHEN L Y, LAN Z. Polydatin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation by inhibiting NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Food Funct, 2017, 8(5):1785-1792.
- [5] HAN B, GONG M J, LI Z, et al. NMR-based metabonomic study reveals intervention effects of polydatin on potassium oxonate-induced hyperuricemia in rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:6943860.
- [6] WANG L J, HUANG L J, LI N, et al. Ameliorative effect of polydatin on hyperglycemia and renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Cell Mol Biol, 2019, 65(7):55-59.
- [7] 张正菊,孟凤仙,白华,等. 虎杖苷对糖尿病肾病小鼠AMPK α 1/TLR4信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11):1378-1384.
- [8] GU L N, LIU J Y, XU D, et al. Polydatin prevents LPS-induced acute kidney injury through inhibiting inflammatory and oxidative responses [J]. Microb Pathogenesis, 2019, 137:103688.
- [9] 高友光,林献忠,曾振华,等. 虎杖苷对脓毒症急性肾损伤大鼠炎症反应和氧化应激的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(6):584-587.
- [10] 徐小惠,郑妮. 虎杖苷通过TLR4/NF- κ B信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(16):1677-1680.
- [11] 闫恩法,程康,李思勉,等. 虎杖苷对热应激大鼠肾脏损伤的影响[J]. 中国兽医学报, 2020, 40(4):761-764.
- [12] 刘世芬,丁玉峰,牛建一,等. 虎杖苷对脓毒症肾损伤大鼠的肾小球血管内皮的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3):297-299, 311.
- [13] YANG F Y, LUO X Q, LUO G H, et al. Inhibition of NET formation by polydatin protects against collagen-induced arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77:105919.
- [14] WU Z Y, LUAN Z W, ZHANG X H, et al. Chondro-protective effects of polydatin in osteoarthritis through its effect on restoring dysregulated autophagy via modulating MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):13906.
- [15] 左斌,夏晓枫,车彪,等. 虎杖苷对小鼠腰椎间盘突出髓核细胞凋亡及SIRT1/mTOR通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(35):5619-5625.
- [16] 詹吉恒,栾继耀,罗丹,等. 虎杖苷促进骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化治疗脊髓损伤机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5):2628-2633.
- [17] SHEN Y S, CHEN X J, WURI S N, et al. Polydatin improves osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by stimulating TAZ expression via BMP2-Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):204.
- [18] 徐敏敏,刘绍凡,万锐杰,等. 虎杖苷对去卵巢骨质疏松大鼠 β -catenin及GSK-3 β 蛋白表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1):103-106.
- [19] PENG Y, XU J, ZENG Y, et al. Polydatin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of reverse cholesterol transport [J]. Phytomedicine, 2019, 62:152935.
- [20] XIONG Q P, YAN Z, LIANG J. Polydatin alleviates high-fat diet induced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by autophagic restoration [J].

- Phytomedicine,2020,2020:153301.
- [21] 林园园. 虎杖苷对动脉粥样硬化ApoE^{-/-}小鼠血管功能的影响[J]. 中国当代医药,2018,25(11):21-24.
- [22] HUANG Z Y, TIAN G Y, CHENG S B, et al. Polydatin attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through PBEF mediated reduction of cholesterol deposition[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(8):1841-1859.
- [23] 毕静,白晓雪,王超. 虎杖苷通过激活Nrf2/HO-1信号抑制氧化应激诱导的心肌细胞损伤[J]. 中国老年学杂志,2020,40(2):407-409.
- [24] DAI J H, MA J B, LIAO Y F, et al. Polydatin protects H9c2 cells from hypoxia-induced injury via up-regulating long non-coding RNA DGCR5[J]. Braz J Med Biol Res,2019,52(12):e8834.
- [25] TAN Y Y, CHEN L X, FANG L, et al. Cardioprotective effects of polydatin against myocardial injury in diabetic rats via inhibition of NADPH oxidase and NF- κ B activities[J]. BMC Complement Med, 2020, 20(1):378-378.
- [26] ZHANG M M, WANG S J, CHENG Z, et al. Polydatin ameliorates diabetic cardiomyopathy via Sirt3 activation[J]. Biochem Bioph Res Co,2017,493(3):1280-1287.
- [27] YU L M, LI Z, DONG X, et al. Polydatin protects diabetic heart against ischemia-reperfusion injury via Notch1/Hes1-mediated activation of Pten/Akt signaling[J]. Oxid Med Cell Longev,2018,2018:2750695.
- [28] LI L, TAN H P, LIU C Y, et al. Polydatin prevents the induction of secondary brain injury after traumatic brain injury by protecting neuronal mitochondria[J]. Neural Regen Res,2019,14(9):1573-1582.
- [29] RUAN W C, LI J W, XU Y Z, et al. MALAT1 up-regulator polydatin protects brain microvascular integrity and ameliorates stroke through C/EBP β /MALAT1/CREB/PGC-1 α /PPAR γ pathway[J]. Cell Mol Neurobiol,2019,39(2):265-286.
- [30] LAN T, ZHUANG L H, LI S G, et al. Polydatin attenuates hepatic stellate cell proliferation and liver fibrosis by suppressing sphingosine kinase 1[J]. Biomed Pharmacother,2020,130:110586.
- [31] CHEN Z Q, SUN X H, LI X J, et al. Polydatin attenuates renal fibrosis in diabetic mice through regulating the Cx32-Nox4 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin,2020,41(12):1587-1596.
- [32] GONG W Y, LI J, CHEN Z Q, et al. Polydatin promotes Nrf2-ARE anti-oxidative pathway through activating CKIP-1 to resist HG-induced up-regulation of FN and ICAM-1 in GMCs and diabetic mice kidneys[J]. Free Radical Bio Med,2017,106:393-405.
- [33] 王松,赵晓玉,梁艳,等. 虎杖苷对肾纤维化模型大鼠肾组织中MMP-9和TIMP-1蛋白表达的影响[J]. 中国药房,2018,29(7):936-940.
- [34] 李鹏,杨荣华,彭福生,等. 虎杖苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的治疗作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1274-1276.
- [35] TANG J, LI Y G, WANG J Q, et al. Polydatin suppresses the development of lung inflammation and fibrosis by inhibiting activation of the NACHT domain -, leucine - rich repeat -, and pyd - containing protein 3 inflammasome and the nuclear factor - κ B pathway after Mycoplasma pneumoniae infection[J]. J Cell Biochem,2019,120(6):10137-10144.
- [36] LIU Y L, CHEN B Y, NIE J, et al. Polydatin prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad/ERK signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2020,20(5):62.
- [37] 李卫玲,茹琴,林款,等. 虎杖苷对四氧嘧啶诱导的大鼠胰岛细胞损伤的保护作用[J]. 食品工业科技,2020,41(3):315-320.
- [38] YOUSEF A I, SHAWKI H H, EL-SHAHAWY A A, et al. Polydatin mitigates pancreatic β -cell damage through its antioxidant activity[J]. Biomed Pharmacother,2021,133:111027.
- [39] MOSTAFA F, ABDELMONEIM A, ABDULHAMID M, et al. Polydatin and polydatin-loaded chitosan nanoparticles attenuate diabetic cardiomyopathy in rats[J]. J Mol Histol,2021,52(2):135-152.
- [40] HAO J, HUANG K P, CHEN C, et al. Polydatin improves glucose and lipid metabolisms in insulin-resistant HepG2 cells through the AMPK pathway[J]. Biol Pharm Bull,2018,41(6):891-898.
- [41] 刘皎皎,戴玲,董璐,等. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝的影响及相关分子机制探究[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(10):1188-1192.
- [42] ZHENG L, WU J Y, MO J F, et al. Polydatin inhibits adipose tissue inflammation and ameliorates lipid metabolism in high-fat-fed mice[J]. Biomed Res Int, 2019,doi:10.1155/2019/7196535.
- [43] 郑丽,鲍轶,吴加元,等. 虎杖苷对3T3-L1前脂肪细胞增殖与分化的影响及其作用机制[J]. 中华中医药学刊,2017,35(10):2521-2525.
- [44] CHEN G X, YANG Z Y, WEN D, et al. Polydatin has anti-inflammatory and antioxidant effects in LPS-induced macrophages and improves DSS-induced mice colitis[J]. Immun Inflamm Dis,2021,9(3):959-970.

- [45] LI R, MAIMAI T, YAO H M, et al. Protective effects of polydatin on LPS-induced endometritis in mice[J]. *Microb Pathogenesis*, 2019, 137: 103720.
- [46] 刘佳静, 李秋逸, 马沛广, 等. 基于 PKC θ /STAT3 信号通路探讨虎杖苷抑制溃疡性结肠炎小鼠 Th17 细胞的效应[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(17): 40-45.
- [47] BONGKYUN P, KYUHYUNG J, TAE G L, et al. Polydatin inhibits NLRP3 inflammasome in dry eye disease by attenuating oxidative stress and inhibiting the NF- κ B pathway [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11) : 2792.
- [48] SUN S Y, ZOU Y R, HAO S C, et al. Polydatin inhibits LPS-induced inflammatory response in BV2 microglia by disrupting the formation of lipid rafts[J]. *Immunopharm Immunot*, 2021, 43(2): 138-144.
- [49] ZHAO X J, YU H W, YANG Y Z, et al. Polydatin prevents fructose-induced liver inflammation and lipid deposition through increasing miR-200a to regulate Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Redox Biol*, 2018, 18: 124-137.
- [50] CHEN X T, CHAN H, ZHANG L, et al. The phytochemical polydatin ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by restoring lysosomal function and autophagic flux [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (6) : 4290-4300.
- [51] BAI L C, MA Y K, WANG X, et al. Polydatin inhibits cell viability, migration, and invasion through suppressing the c-Myc expression in human cervical cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 587218.
- [52] 潘纪红, 王海滨, 杜晓飞, 等. 虎杖苷通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡的初步研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(12): 2345-2349.
- [53] CHEN Y D, NIU J M, LI L L, et al. Polydatin executes anticancer effects against glioblastoma multiforme by inhibiting the EGFR-Akt/ERK1/2/STAT3-SOX2/Snail signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118158.
- [54] JIANG C Q, MA L L, LV Z D, et al. Polydatin induces apoptosis and autophagy via STAT3 signaling in human osteosarcoma MG-63 cells [J]. *J Nat Med-Tokyo*, 2020, 74(3): 533-544.
- [55] JIN Y, ZHAN X B, ZHANG B, et al. Polydatin exerts an antitumor effect through regulating the miR-382/PD-L1 Axis in colorectal cancer[J]. *Cancer Biother Radio*, 2020, 35(2): 83-91.
- [56] CHEN Q, ZENG Y N, ZHANG K, et al. Polydatin increases radiosensitivity by inducing apoptosis of stem cells in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(2): 430-440.
- [57] JIANG J, CHEN Y D, DONG T X, et al. Polydatin inhibits hepatocellular carcinoma via the Akt/STAT3-FOXO1 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4505-4513.
- [58] JIAO Y, WU Y, DU D. Polydatin inhibits cell proliferation, invasion and migration, and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(4): e6867.
- [59] CHEN S J, TAO J L, ZHONG F Y, et al. Polydatin down-regulates the phosphorylation level of Creb and induces apoptosis in human breast cancer cell [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176501.
- [60] ZHANG X C. Effects of polydatin on the proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer[J]. *Biocell*, 2019, 43(4): 313-319.
- [61] JIN Y L, XIN L M, ZHOU C C, et al. Polydatin exerts anti-tumor effects against renal cell carcinoma cells via induction of caspase-dependent apoptosis and inhibition of the PI3K/Akt pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 8185-8195.
- [62] LI H X, SHI B Y, LI Y Y, et al. Polydatin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in laryngeal cancer and HeLa cells via suppression of the PDGF/Akt signaling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2017, 31 (7): e21900.
- [63] YANG B J, ZHAO S X. Polydatin regulates proliferation, apoptosis and autophagy in multiple myeloma cells through mTOR/p70s6k pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 935-944.
- [64] 孙蓓, 叶因涛. 虎杖苷对肺癌 A549 细胞增殖和侵袭的抑制作用及机制探讨[J]. *天津医药*, 2019, 47(3): 255-259.
- [65] CHEN L L, CHEN Z X, XU Z Q, et al. Polydatin protects Schwann cells from methylglyoxal induced cytotoxicity and promotes crushed sciatic nerves regeneration of diabetic rats[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4592-4604.
- [66] SHAH F A, KURY L A, LI T, et al. Polydatin attenuates neuronal loss via reducing neuroinflammation and oxidative stress in rat MCAO models[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 663.
- [67] ZHAO X M, QIN J X, LI H T, et al. Effect of polydatin on neurological function and the Nrf2 pathway during intracerebral hemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(9): 1332-1337.
- [68] ZHAN J H, LI X, LUO D, et al. Polydatin attenuates OGD/R-induced neuronal injury and spinal cord ischemia/reperfusion injury by protecting

- mitochondrial function via Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6687212.
- [69] LV R X, DU L L, LIU X Y, et al. Polydatin alleviates traumatic spinal cord injury by reducing microglial inflammation via regulation of iNOS and NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70:28-36.
- [70] ZHANG S Z, WANG S J, SHI X Z, et al. Polydatin alleviates parkinsonism in MPTP-model mice by enhancing glycolysis in dopaminergic neurons [J]. *Neurochem Int*, 2020, 139:104815.
- [71] 周勇,余洋,程文涛,等. 虎杖苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症及TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2):35-40.
- [72] 朴玉华,王知广,朴艺花,等. 虎杖苷对实验性哮喘小鼠气道炎症的影响及其机制[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2020, 46(6):1111-1116, 1345.
- [73] 赵雨喆,姜京植,叶晶,等. 虎杖苷通过p38 MAPK/Nrf2/HO-1通路减轻小鼠哮喘模型气道炎症[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(6):851-856.
- [74] 韩延忠,沈娟,吴立蓉,等. 虎杖苷对II型糖尿病小鼠溃疡创面愈合影响的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(19):1934-1937.
- [75] 王翌华,张永,裴敬仲. 虎杖苷对严重烧伤小鼠早期肠损伤及SIRT1/NF- κ B通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(5):566-570, 576.
- [76] GUO J M, LIU T T, MA L, et al. Polydatin attenuates 14.1 MeV neutron-induced injuries via regulating the apoptosis and antioxidative pathways and improving the hematopoiesis of mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi:10.1155/2020/8905860.
- [77] CAO K, LEI X, LIU H, et al. Polydatin alleviated radiation-induced lung injury through activation of Sirt3 and inhibition of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3264-3276.
- [78] BONUCCI M, RAGGI R, VACCA R A. Polydatin and its potential protective effect on COVID-19 [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(12):3850-3851.
- [79] DOUSTIMOTLAGH A H, EFTEKHARI M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibitor for treatment of severe COVID-19: polydatin [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 43:197-199.
- [80] WU Y, XUE L, DU W M, et al. Polydatin restores endothelium-dependent relaxation in rat aorta rings impaired by high glucose: a novel insight into the PPAR β -NO signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 10(5):e0126249.
- [81] HU W H, WANG H Y, KONG X P, et al. Polydatin suppresses VEGF-induced angiogenesis through binding with VEGF and inhibiting its receptor signaling [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1):532-544.
- [82] BAVETTA M, SILVAGGIO D, CAMPIONE E, et al. The effects of association of topical polydatin improves the preemptive systemic treatment on EGFR inhibitors cutaneous adverse reactions [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3):466.
- [责任编辑 孙丛丛]