

松果菊苷药理作用及机制的研究进展

孙悦¹, 包旭宏^{2,3*}, 刘文伟², 张国霞²

¹甘肃中医药大学; ²甘肃省中药现代制药工程研究院; ³甘肃奇正藏药有限公司, 兰州 730000

摘要: 松果菊苷 (echinacoside, ECH) 为苯乙醇苷类化合物, 存在于多种植物中, 为极具潜力的中药成分, 应用前景广阔。现代药理研究表明 ECH 具有许多的生物学效应, 如神经保护作用、心肌保护作用、肝脏保护作用、抗肿瘤、抗氧化抗衰老, 同时还有免疫调节、降糖降脂、促进生殖和骨形成、保护肺血管以及预防动脉粥样硬化等药理作用, 可用于多个系统疾病的治疗, 对其进行药效机制的进一步探究和开发具有重要意义。因此, 该文就近几年来 ECH 的药理作用及作用机制研究进行了归纳总结, 并对其研究现状及未来方向提出了建议, 以期为其进一步深入研究及开发利用提供一定的参考价值。

关键词: 松果菊苷; 药理作用; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R284 文献标识码: A

Research progress on the pharmacological action and mechanism of echinacoside

SUN Yue¹, BAO Xu-hong^{2,3*}, LIU Wen-wei², ZHANG Guo-xia²

¹Gansu University of Traditional Chinese Medicine; ²Gansu Institute of Modern Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine; ³Gansu Qizheng Tibetan Medicine Co., Ltd., Lanzhou 730000, China

Abstract: Echinacoside (ECH) is a phenylethanoid glycoside compound that exists in a variety of plants and is a promising traditional Chinese medicine ingredient with broad application prospects. Modern pharmacological studies have shown that ECH has many biological effects, such as neuroprotective, myocardial protective, liver protective, anti-tumor, antioxidant anti-aging, as well as immunomodulation, hypoglycemic and lipid reduction, promotion of reproduction and bone formation, protection of pulmonary blood vessels and prevention of atherosclerosis and other pharmacological effects, which can be used for the treatment of multiple system diseases, and the further exploration and development of its pharmacodynamic mechanism is of great significance. Therefore, this paper summarizes the pharmacological effects and mechanism of ECH in recent years, and puts forward suggestions on its research status and future direction, in order to provide some reference for its further in-depth research, development and utilization.

Keywords: echinacoside; pharmacological action; mechanism of action; research progress

松果菊苷 (echinacoside, ECH) 又名紫锥花苷、海胆苷英, 为苯乙醇苷类 (phenylethanoid

glycoside, PhG) 化合物, 来源于松果菊属植物的根茎, 主要提取自管花肉苁蓉 *Cistanche tubulosa* (Schenk)Wight, 其含量最高可达 30%^[1], 另外很多抗衰老中药中也含有松果菊苷, 如列当、地黄、玄参、马先蒿以及藏药洪连等, 被认为是这些中药的主要抗衰老成分。因此, ECH 已成为国际上天然药物研究的热点化合物之一。

现代医学研究表明松果菊苷是由苯丙素和苯乙醇糖苷连接一个三糖所组成的化合物(见图 1), 为白色结晶粉末, 具有许多生物学效应, 如神经保护作用、肝脏保护作用、心肌保护作用、抗肿瘤、抗氧化抗衰老的作用, 同时还有免疫调节、降糖降脂、促进生殖和骨形成、保护肺血管以及预防动脉硬化作用等, 为了促进该化合物的进一步研究和开发利用, 本文对 ECH 的药理作用进行了综述。

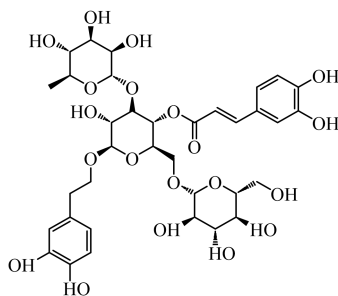


图 1 松果菊苷的化学结构

Fig.1 Chemical structure of echinacoside

1 药理作用及机制

1.1 抗氧化和抗衰老作用

在人体内产生氧化损伤的机制主要是因为羟自由基 ($\cdot\text{OH}$), 超氧阴离子 ($\text{O}_2^{\cdot-}$), 单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 及过氧化氢 (H_2O_2) 等活性氧产生过多, 超过了人体能清除的范围而导致细胞膜和细胞器的损伤, 并产生大量的有害产物丙二醛, 后者常沉积于人体神经元细胞中而导致神经细胞的凋亡, 而松果菊苷作为一种良好的抗氧化成分, 其分子结构中含有的苯丙烯基和苯乙醇基上都带有邻位的酚羟基, 这一结构特点有利于清除活性氧自由基。有研究^[2]发现 ECH 是通过降低病变组织中 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR-4)、核因子蛋白 (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和细胞凋亡蛋白 (BCL2-associated X, Bax) 表达并升高相关核因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和细胞凋亡蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达来发挥抗氧化作用, 还可以通过下调抑癌基因 CPEB1、P53、P21 表达水平, 上调去乙酰化酶 (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1, Sirt1) 基因表达水平来发挥抗衰老作用^[3]。Lu 等^[4]发现 ECH 通过降低细胞内 Ca^{2+} 的堆积、抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 1

(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR1) 蛋白的表达及抗氧化作用来改善神经 PC-12 细胞株细胞的损伤。Wang 等^[5]发现 ECH 促进 DAF-16 寿命调控因子基因向细胞核内聚集提高了 DAF-16 的转录活性, 延长线虫寿命, 从而为 ECH 的延寿功效提供了实验依据。Li 等^[6]发现 ECH 通过提高衰老小鼠抗应激能力、血清中细胞因子白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 含量和脑组织一氧化氮 (NO)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量, 降低抗炎因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和脑组织丙二醛 (MDA) 含量来减轻肾脏衰老程度。Sun 等^[7]发现 ECH 通过降低酪氨酸蛋白激酶受体基因 mRNA 表达水平, 提高 wnt2b 信号通路基因的甲基化水平, 抑制大鼠细胞衰老状态。综上发现松果菊苷具有显著的抗氧化、抗衰老作用, 具有开发为天然抗氧化剂和化妆品的一定药理价值。松果菊苷抗氧化、抗衰老作用及机制总结见表 1。

表 1 松果菊苷抗氧化、抗衰老药理作用及机制

Table1 Antioxidant and anti-aging pharmacological action and mechanisms of echinacoside

研究模型	作用机制	文献
Research model	Mechanism of action	Ref.
重症急性胰腺炎大鼠 Rat with severe acute pancreatitis	降低病变组织中 TLR-4、NF- κ B p65 和 Bax 并升高 Nrf2 和 Bcl-2	2
人脐静脉内皮细胞 Human umbilical vein endothelial cell	下调 CPEB1、P53、P21, 上调 Sirt1	3
pc-12 细胞神经损伤模型 Pc-12 cell neural injury model	降低细胞内 Ca^{2+} 的堆积、抑制 NMDAR1 蛋白的表达	4
秀丽隐杆线虫 Caenorhabditis elegans	促进 DAF-16 向细胞核内聚集并提高 DAF-16 的转录活性	5
亚急性衰老小鼠 Subacute aging mice	提高血清 IL-2 含量和脑组织 NO、SOD 含量, 降低 IL-6 和脑组织 MDA 含量	6
大鼠 Leydig 细胞 Rat Leydig cell	降低 AXL mRNA 表达水平, 提高 wnt2b 基因的甲基化	7

1.2 神经保护作用

1.2.1 帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种影响中枢神经系统的慢性神经退化疾病, 主

要影响运动神经系统。目前许多研究发现 ECH 对治疗 PD 具有明确疗效，有研究认为 PD 与神经炎症、线粒体功能障碍、氧化应激损伤、胶质细胞源性神经营养因子（glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF）生成减少、 α -突触核蛋白聚集等机制相关。

ECH 通过不同抗炎途径改善神经炎症，显著抑制小胶质细胞及星状细胞活化，保护多巴胺能神经元，减轻神经元损伤，抑制 α -突触核蛋白的沉积，进而改善帕金森病。松果菊苷改善神经炎症大致可分为两个方面；一方面，ECH 通过激活细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）通路^[8]，降低 α -突触核蛋白表达和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、 γ 干扰素水平，减少多巴胺能神经元凋亡^[9]；也可以降低小鼠黑质中 IL-6 的表达，抑制 IL-6/Janus 激酶（Janus kinases, JAKs）/信号转导和转录蛋白激活因子（signal transducer and activator of transcription proteins, STATs）通路激活，减轻小胶质细胞的活化，有效对抗神经炎症，保护多巴胺能神经元^[10]。另一方面，ECH 通过抑制黑质中 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）和核因子- κ B（Nuclear Factor- κ B, NF- κ B）信号通路激活^[11]，阻碍小胶质细胞及星形胶质细胞活化^[12]，改善神经炎症。Zhang 等^[9]发现 ECH 能有效降低小鼠黑质内丙二醛水平，恢复 SOD、过氧化氢酶（catalase）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）含量，抑制活性氧的产生，从而减少激活转录因子的表达，揭示了 ECH 基于抗氧化活性的神经保护机制^[13]。此外，ECH 通过干预内质网 seipin 蛋白泛素化及其降解，抑制内质网应激，防止未折叠蛋白堆积，结合体内外实验共同验证了 ECH 的抗氧化应激活性^[14]。Ma 等^[15]发现 ECH 可恢复线粒体生物电子传递链中复合物 II 的活性，挽救复合物 I 抑制剂引起的线粒体呼吸链障碍，逆转线粒体去极化和生物能量衰竭，减轻线粒体氧化还原活性损伤，恢复线粒体功能，以缓解线粒体功能障碍介导的细胞损伤及凋亡^[16]，还可通过恢复细胞内抗增殖蛋白表达，促进蛋白激酶 B 磷酸化以发挥功能保护活性^[17]。Zhang 等^[18]发现 ECH 能够通过抑制小鼠黑质中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）激酶表达，增加自噬体形成，有效清除 α -突触核蛋白并促进自噬底物降解，以改善小鼠相关症状。还有研究发现 ECH 通过与 Sirt1 结合，诱导自噬基因转录翻译，通过自噬途径降解小鼠纹状体中的 α -突触核蛋白^[19]，增加帕金森病模型中 GDNF 的表达^[10,13]，以改善帕金森病中多巴胺能神经元损伤，发挥神经保护作用。

综上，松果菊苷通过多种作用机制，有效抑制 α -突触核蛋白的产生与堆积，并通过保护多巴胺能神经元，缓解其损伤及凋亡，以此阻碍帕金森病的关键病理环节，是治疗帕金森病的重要潜在药物。

1.2.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 以认知障碍和记忆减退为主要特征。阿尔茨海默病与多个病理环节有关, 包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid β protein, A β) 沉积、tau 蛋白异常磷酸化、胆碱能神经元损伤、神经炎症反应、氧化应激等。ECH 可通过参与多个关键病理环节改善阿尔茨海默病。

首先 ECH 可以通过下调小鼠皮质中 β 蛋白-位点淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)裂解酶 (β -site APP cleaving enzyme1, BACE1) 蛋白的表达或抑制小鼠内质网应激^[20], 调控 PKR 样内质网状激酶 (pkr-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) /真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 通路的激活, 抑制 BACE1 基因的翻译和 APP 生成, 来减少小鼠海马体和皮质中大量的 A β 斑块形成与堆积, 最终显著改善阿尔茨海默病小鼠的空间学习和记忆功能^[21]。ECH 还可通过抑制 A β 的寡聚化, 以此减少 A β 在细胞内的沉积^[22]。由此可见, ECH 通过干预 A β 在脑内的形成和堆积, 来有效改善 A β 寡聚化带来的神经毒性。有研究发现 ECH 通过激活小鼠皮质中磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt 通路, 促进 Nrf2 表达, 增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 启动子活性, 来增强抗氧化酶活性, 减少活性氧含量, 改善 APP/PS1 小鼠皮质内的氧化应激损伤^[20]。也有学者发现 ECH 可通过促进小鼠皮质内 Nrf2 蛋白表达, 抑制相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 和 NOD 样蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 相互作用, 减少皮质及海马体中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子分泌, 改善神经炎症^[20]。除此之外, ECH 还能够通过降低乙酰胆碱酯酶水平, 减少乙酰胆碱降解, 恢复乙酰胆碱活性, 改善大鼠胆碱能功能障碍^[22]。

综上, 松果菊苷通过增加氧化应激抗性, 抑制 A β 在脑内的形成和堆积, 恢复乙酰胆碱活性, 改善胆碱能功能障碍, 以此减轻阿尔茨海默病的神经损伤。

1.2.3 血管性痴呆

有研究发现 ECH 通过提高大鼠海马体中脑源性神经营养因子水平, 介导 PI3K/Akt 信号通路, 促进神经元修复, 阻止神经元损伤, 来改善血管性痴呆 (vascular dementia, VaD)^[23], 或通过调控 Nrf2 相关通路、降低氧化应激、防止海马体线粒体损伤有关^[24]。此外, Liu 等^[25]发现 ECH 对血管性痴呆大鼠的神经保护作用还与减少皮层、海马体中氧自由基水平, 改善氧化应激, 并改善胆碱能神经递质代谢有关。

1.2.4 缺血性脑损伤

ECH 不仅能够缓解缺血性脑损伤 (ischemic brain injury, IBI) 中神经元的受损, 还能

够显著调节脑梗死面积，Wei 等^[26]发现 ECH 能够显著减少大鼠脑梗死体积，其机制与改善氧化应激、调节凋亡蛋白有关，还能够保护大鼠纹状体中多巴胺能神经元免受血流灌注缺失引起的损伤^[27]。Ding 等^[28]验证了 ECH 在该模型中减轻大鼠脑梗死程度、改善认知能力的机制可能是通过增加大鼠海马体中 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体表达，促进细胞内自噬，以减少活性氧水平、改善氧化应激损伤。

1.2.5 其他

ECH 显著的神经保护活性还能够用于其他神经系统病症的治疗，有研究证实了 ECH 还可以治疗癫痫（epilepsy, EP）^[29]、抑郁症（major depressive disorder, MDD）^[30]、脊髓型颈椎病（cervical spondylotic myelopathy, CSM）^[31]。松果菊苷保护神经作用及机制总结见表 2。

表 2 松果菊苷保护神经药理作用及机制

Table 2 Neuroprotective pharmacological action and mechanisms of echinacoside

疾病 Disease	实验对象 Experimental subject	主要机制 The main mechanism	具体机制 Specific mechanism	文献 Ref.
	小鼠	调节神经炎症	激活 ERK 通路，抑制小胶质细胞、星形胶质细胞活化，改善神经炎症	8-11
	大鼠、SH-SY5Y 细胞、PC12 细胞	改善氧化应激	减少活性氧生成，降低凋亡基因表达，减少细胞凋亡，维护细胞存活；恢复 GDNF 水平	13,14
PD	SH-SY5Y 细胞、PC12 细胞	恢复线粒体功能	恢复线粒体生物电子传递链复合物II的活性，挽救线粒体呼吸障碍，逆转线粒体去极化和生物能量衰竭；恢复线粒体膜电位，减轻线粒体氧化还原活性损伤，恢复线粒体功能，缓解细胞损伤及凋亡；促进抗增殖蛋白表达，促进蛋白激酶 B 磷酸化，恢复细胞线粒体功能	15-17
	小鼠	调控细胞自噬	抑制 mTOR 激酶表达，增加自噬体形成，清除 α -突触核蛋白，促进自噬底物降解；结合 Sirt1 蛋白，诱导自噬基因转录翻译，促进自噬	18,19
	BV2 细胞、SH-SY5Y 细胞	恢复神经营养因子	抑制 IL-6/JAKs/STATs 通路，抑制小胶质细胞活化，改善神经炎症，降低 12 α -突触核蛋白表达，恢复 GDNF 表	10,13

	小鼠、 SH-SY5Y 细胞	抑制 A β 产 生	抑制小鼠内质网应激，调控 PERK/EIF2 α 通路，抑制 A β 形成堆积	20-22
	秀丽隐杆线虫	改善氧化应 激	清除自由基，降低活性氧水平，改善氧化应激调控抗氧 化酶基因表达，减少活性氧生成	20
AD	小鼠	抑制神经炎 症	下调 BACE1 蛋白表达，调控 TXNIP-NLRP3 炎症小体作 用，改善神经炎症	20
	小鼠	恢复胆碱能 神经元	抑制 A β 寡聚化，减少细胞内沉积，降低乙酰胆碱酯酶水平， 抑制乙酰胆碱降解，恢复乙酰胆碱活性	22
			恢复脑源性神经营养因子水平，介导 PI3K/Akt 信号通 路，促进神经元修复，阻止神经元损伤；调控 Nrf2 相关 通路，减轻氧化应激，保护线粒体功能，缓解海马体损 伤；减少氧自由基，缓解氧化应激，恢复胆碱能神经递 质代谢	23-25
VaD	大鼠、小鼠	减轻氧化应 激		
		改善氧化应 激	改善氧化应激，调节凋亡蛋白，抑制神经元损伤及凋亡； 改善纹状体内多巴胺能神经元损伤；增加 α 7 烟碱型乙酰 胆碱受体表达，促进细胞内自噬，改善氧化应激	26-28
IBI	大鼠			
		阻断异常放 电	减少谷氨酸释放，阻断异常放电	29
EP	大鼠			
		促进神经营 养因子释放	激活 AMPAR-Akt/ERK-mTOR 通路，促进脑源性神经营 养因子释放	30
MDD	小鼠			
		改善氧化应 激	调控 DRP1 蛋白，逆转异常线粒体断裂，改善氧化应激， 缓解神经炎症	31
CSM	大鼠			

1.3 抗肿瘤作用

肿瘤细胞可以合成大量的 ROS 产物，而且在很大程度上依赖有效的 ROS 相关的 DNA 损伤的防护机制来生存，肿瘤细胞较正常细胞更受益于机体的 ROS 清除和抗氧化能力。Tang 等^[32]的研究证实了 ECH 在体内外均能显著抑制乳腺肿瘤细胞的发生与发展，其可能的作用

机制是通过降低 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化,同时, Wang 等^[33]在乳腺癌 MCF-7 细胞模型中发现 ECH 通过阻断 AKR1B10/ERK 通路来阻碍乳腺癌细胞增殖、转移, Bian 等^[34]也发现 ECH 通过下调肿瘤抑制因子 (miR-4306 和 miR-4508) 的表达来促进乳腺癌细胞凋亡。Dong 等^[35]在卵巢癌 SKOV3 细胞中发现 ECH 可以抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖、侵袭、干细胞样特性及信号通路 p38 MAPK 的磷酸化。Wang 等^[36]发现 ECH 可通过调节肿瘤抑制因子 (circ0046264) /寡核苷酸 (miR-510) /阿片样物质结合蛋白 (opioid binding protein/cell adhesion molecule like, OPCML) 表达来抑制皮肤鳞状细胞癌细胞增殖及诱导细胞凋亡。Shu 等^[37]证实了 ECH 通过提高 ROS 水平和降低线粒体膜电位 (mitochondrial Membrane Potential) 水平来诱导石川和 HEC-2-B 细胞凋亡,抑制 PI3K / Akt 途径来减少子宫内膜癌细胞的产生。Ma 等^[38]发现 ECH 通过下调转录因子来抑制调节蛋白的转录,促进信号通路 p53 乙酰化,激活 p53 来诱导肝癌细胞凋亡,抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移,发挥抗肝癌作用。Li 等^[39]发现 ECH 通过抑制 T β RI/Smad 信号通路激活来阻碍 HCC827 细胞增殖及迁移,并促进肺癌细胞凋亡。ECH 可以抑制结肠癌 SW480 细胞的迁徙和转移能力^[40], Han 等^[41]也发现 ECH 通过调控上皮间充质转化相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 表达来促进结肠癌细胞凋亡。Xie^[42]的研究表明 ECH 通过 Bax 基因表达水平上调,凋亡效应蛋白胱天蛋白酶 3 (Caspase-3) 表达量上调,同时抑制 Bcl-2 表达量下调来参与肾癌 786-O 细胞的凋亡。Wang 等^[43]发现 ECH 可诱导 ROS 产生,导致线粒体膜电位缺失,作用于 MAPK 信号传导途径,使得 c-Jun 氨基端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK)、ERK1/2 活性降低, Bax 表达及 Caspase-3 活化增高, Bcl-2 表达减少,进而引发 SW1990 人胰腺癌细胞凋亡来抑制胰腺癌细胞生长。也有研究^[44]发现 ECH 对胃癌细胞增殖抑制、周期阻滞、凋亡促进、Bax 蛋白表达有促进作用,但对 Bcl-2、细胞周期蛋白 (cyclin D1)、细胞周期依赖性蛋白激酶 4 (cyclin-dependent kinases)、性别决定区 Y 框蛋白 4 (sry-box transcription factor 4, SOX4) 有抑制作用。

基于我们的研究结果表明,松果菊苷是一种很有潜力的抗肿瘤药物,对乳腺癌、肝癌、肺癌、皮肤癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、结肠癌、胃癌等多种肿瘤细胞具有良好的抑制作用,主要通过调控细胞周期、调控致癌基因、阻滞癌细胞通路等多种途径来抑制癌细胞的生长。近年来,癌症的发病率在世界范围内不断增长^[45], ECH 的抗肿瘤作用机制成为研究热点,新的作用靶点及通路不断被发现,这将为以后的临床研究与肿瘤治疗提供很好的理论依据与实验基础。松果菊苷的抗癌作用及机制总结见表 3。

表 3 松果菊苷抗癌药理作用及机制

Table 3 Anticancer pharmacological action and mechanisms of echinacoside

癌症 Cancer	研究模型 Research model	作用机制 Mechanism of action	文献 Ref.
	MDA-MB-231 裸鼠	抑制对 Wnt/ β -catenin 信号通路	32
乳腺癌 Breast cancer	MCF-7 细胞	阻断 AKR1B10/ERK 通路	33
	乳腺癌细胞	下调 miR-4306 和 miR-4508	34
卵巢癌 Ovarian cancer	SKOV3 细胞	抑制 SKOV3 细胞的增殖、侵袭、干细胞样特性及 p38 MAPK 的磷酸化	35
皮肤癌 Skin cancer	A431 细胞	调节 circ0046264/miR-510/OPCML	36
子宫内膜癌 Endometrial cancer	HEC-2-B 细胞	提高 ROS 水平和降低线粒体膜电位水平	37
肝癌 Hepatocarcinoma	Hep G2 细胞	下调 FOXD1 抑制 TRIB1 的转录, 促进 p53 乙酰化, 激活 p53	38
肺癌 Lung cancer	HCC827 细胞	抑制 T β RI/Smad 信号通路激活	39
	SW480 细胞	SW480 细胞 G1/S-CDK 阻断剂和抑制剂 p21Cip/WAF1 的表达量升高	40
结肠癌 Colon cancer	SW480 细胞	调控上皮间充质转化相关蛋白 E-cadherin、N-cadherin、 Vimentin 表达	41
肾癌 Kidney cancer	786-O 细胞	Bax 基因上调, Caspase-3 上调, 抑制 Bcl-2 表达量下调	42
胰腺癌 Pancreatic cancer	SW1990 细胞	JNK、ERK1/2 活性降低, Bax 表达及 Caspase-3 活化增高, Bcl-2 表达减少	43
胃癌 Gastric cancer	AGS 细胞	蛋白 SOX4 抑制胃癌 AGS 细胞增殖并诱导细胞凋亡	44

1.4 保护肝脏、肠道作用

松果菊苷急性肝损伤具有保护作用, 进一步研究其保护机制发现松果菊苷能大幅度抑制肝细胞的凋亡以及减少其炎症标志物, 有研究^[46]对截至 2020 年底发表的 ECH 治疗肝病的相关文章进行全面检索发现松果菊苷通过调节细胞增殖和凋亡、抗氧化防御机制、脂质代谢、昼夜节律、p38 MAPK 信号通路、JNK 信号通路、Nrf2/血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1) 信号通路、PI3K/Akt 信号通路和 Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase3 β) 信号

通路来抵抗多种不同原因引起的肝损失。还有通过激活 Nrf 和 Nrf2 信号通路和来改善肝损伤^[47,48], 通过上调肝调节蛋白 Sirt1/转录调节因子 PGC-1 α 通路^[49]或上调肝脏组织中过氧化物酶增殖物激活受体 (peroxisomeproliferator-activated receptor α , PPAR- α) 和肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase1, CPT-1) 表达来保护肝脏^[50], Lei 等^[51]发现 ECH 能降低血清中细胞外组蛋白及肝损伤相关的细胞因子水平。同时有研究表明 ECH 能显著促进肠上皮细胞的增殖、增强细胞的活性和减少细胞的凋亡, 有助于肠黏膜的修复^[52]。松果菊苷的肝脏保护作用及机制总结见表 4。

表 4 松果菊苷肝脏、肠道保护药理作用及机制

Table 4 Liver, intestinal protective pharmacological action and mechanisms of echinacoside

研究模型	作用机制	文献
Research model	Mechanism of action	Ref.
脓毒症大鼠 Septic rat	激活 Nrf 通路	47
SD 大鼠 SD rat	激活 Nrf2 信号通路	48
肥胖糖尿病小鼠肝损伤 Liver injury in obese diabetic mice	上调肝 Sirt1/PGC-1 α 通路	49
雄性 db/db 小鼠 Male db/db mice	上调肝脏组织中 PPAR- α 和 CPT-1 表达	50
急性肝损伤小鼠 Mice with acute liver injury	降低血清中细胞外组蛋白及肝损伤相关的细胞因子水平	51
MODE-K 细胞 MODE-K cell	上调转化生长因子- β 1 表达	52

1.5 保护心肌细胞

ECH 对心肌保护作用的机制与减轻心肌细胞氧化和缺氧损伤、抑制细胞内钙超载、减少心肌细胞凋亡和扩张血管等有关^[53]。Yang 等^[54]发现 ECH 能减轻 H₂O₂ 对心肌细胞造成的损伤, 推测其机制是通过促进 Nrf2 蛋白核移位激活 Nrf2 通路实现的。Ni 等^[55]发现 ECH 可能是通过上调 PGC-1/NFR 信号通路促进线粒体生物合成, 来抑制心肌细胞凋亡, 进而改善心肌功能。Cui 等^[56]发现 ECH 通过调控 JAK1/STAT3 信号通路来减少大鼠心肌组织梗死区炎性细胞浸润、梗死面积, 减轻炎症反应, 改善免疫功能紊乱、心肌受损情况, 从而维护心功能正常。Cai 等^[57]发现 ECH 通过肿瘤抑制因子 (miR-34a) 表达上调来保护心肌细胞。Zhao 等^[58]发现 ECH 可通过激活心肌 Sirt1 信号抑制心肌组织炎症反应和氧化应激水平, 进而减轻脓毒症小鼠的心肌损伤。松果菊苷保护心肌细胞作用及机制总结见表 5。

表 5 松果菊苷心肌保护药理作用及机制

Table 5 Myocardial protective pharmacological action and mechanisms of echinacoside

研究模型	作用机制	文献
Research model	Mechanism of action	Ref.
氧化损伤大鼠 Oxidative damage to rat	减轻心肌细胞氧化和缺氧损伤、抑制细胞内钙超载、减少心肌细胞凋亡和扩张血管	53
大 H9c2 心肌细胞 Large H9c2 cardiomyocyte	促进 Nrf2 蛋白核移位，激活 Nrf2 通路	54
心力衰竭大鼠 Rats with heart failure	上调 PGC-1/NFR 信号通路促进线粒体生物合成	55
SD 大鼠 SD rat	调控 JAK1/STAT3 信号通路	56
鼠胚胎 H9c2 心肌细胞 Murine embryonic H9c2 cardiomyocyte	miR-34a 表达上调	57
脓毒症小鼠 Sepsis mice	激活心肌 Sirt1 信号通路	58

1.6 其他作用

近年来，关于松果菊苷的研究越来越广泛，除了上述的抗肿瘤、抗氧化等药理作用及机制外（图 2），松果菊苷还可改善生精功能障碍^[59,60]、保护肺血管^[61,62]、降糖降脂^[63-66]、改善动脉硬化^[67]、促进骨形成^[68-71]、润肠通便^[72]、免疫调节^[73,74]、改善记忆^[75]等作用。松果菊苷其他作用及机制总结见表 6。

表 6 松果菊苷其他药理作用及机制

Table 6 Other pharmacological action and mechanisms of echinacoside

其他作用	研究模型	作用机制	文献
Other effect	Research model	Mechanism of action	Ref.
改善生精功能障碍 Improve spermatogenic dysfunction	雄性成年大鼠 雄性 BALB/c 小鼠	调控 MAPK 信号通路 恢复下丘脑-垂体-性腺轴的调控功能有关	59 60
保护肺血管 Protect pulmonary blood vessel	HPH 大鼠肺组织 HPH 大鼠	抑制 Akt/ERK/NF- κ B 信号通路 抑制肺组织血管生长因子（VEGF）的表达	61 62
降糖降脂	db/db 糖尿病小鼠	负反馈调节 TGF- β 1/Smads 信号通路	63

Lower glucose and lipid reduction	db/db 小鼠	调控 PPAR- α /CPT-1信号转导途径	64
	毛细血管内皮细胞	抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路	65
	大鼠	抑制淀粉负载小鼠餐后血糖水平	66
改善动脉硬化 Improve arteriosclerosis	db/db 小鼠	增加胰岛素的敏感性	67
促进骨形成 Promote bone formation	MC3T3-E1 细胞	细胞因子 IL-2 调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路	68-71
润肠通便 Laxative	便秘小鼠	改善肠神经递质异常和增加结肠组织 AQP3 表达	72
	人骨髓细胞	激活了 3-FU 抑制的 BM 细胞中的 PI3K 信号通路	73
免疫调节 Immunomodulation	健康受试者	下调血清中的 IL-2、IL-8 上调和 IL-6、TNF- α	74
改善记忆 Improve memory	AD 大鼠	海马、皮质细胞外液中单胺类神经递质含量升高	75

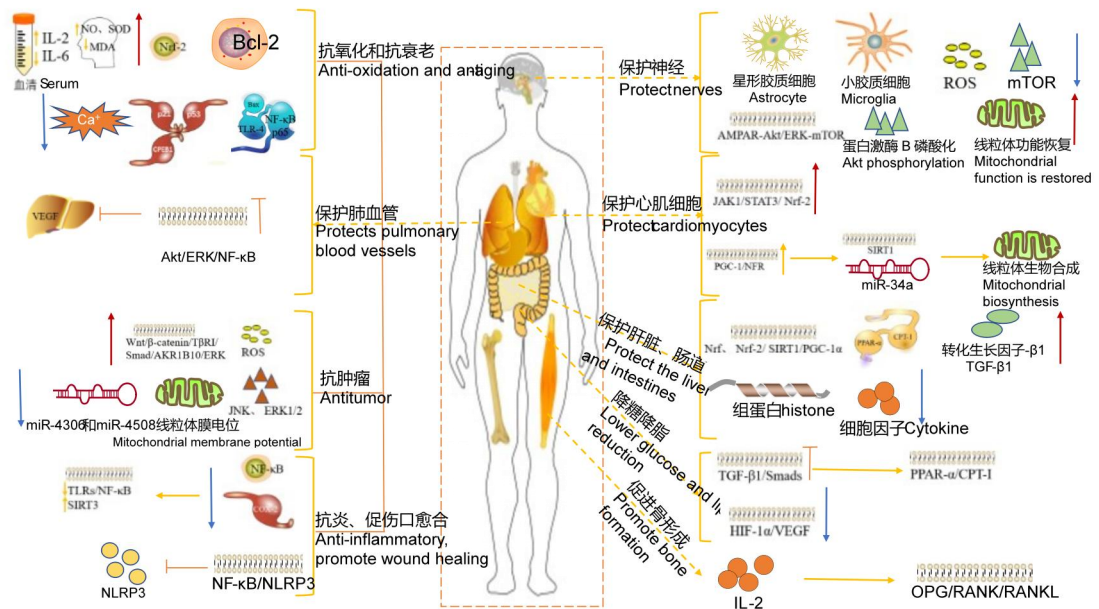


图 2 松果菊苷药理作用

Fig.2 Pharmacological action of echinacoside

2 总结与展望

本文对 ECH 的活性及相关机制进行总结梳理，并对神经保护和抗癌作用及其机制进行了重点介绍，发现松果菊苷的药理作用十分丰富，涉及多个系统疾病，以及在一个疾病的多

个方面发挥作用，是一种极具代表性和潜力的中药成分。松果菊苷具有抗氧化、抗衰老、保护神经等多种生理功能，在临床上可以防治肝脏疾病、癌症、糖尿病等，基于松果菊苷具有多种药理作用特性，将来应考虑在优化松果菊苷提取工艺的同时，加大对其基础实验和临床试验的研究力度，开发出市场更能够接受的产品，从而使其在保健品、化妆品领域发挥更大的潜力和价值。随着人们对松果菊苷生理活性与代谢途径的深入研究，松果菊苷有望成为保健品，为改善人类亚健康状态和防治慢性疾病作出更大的贡献。

松果菊苷作为一种天然抗癌物质，在体内外对乳腺癌、肝癌、肺癌、皮肤癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、结肠癌、胃癌等多种类型的肿瘤细胞都具有良好的抑制活性，其可以通过调控细胞周期、调控致癌基因、阻滞癌细胞通路等多种途径，对癌症的治疗及预防有一定作用。但松果菊苷和有些抗癌药物的联合应用机制也还不明确，后续可深入研究其协同作用的抗癌相关机制和靶点以及联合效果的最佳配伍浓度等问题，进一步拓展松果菊苷在癌症临床中的应用。

松果菊苷作为抗衰老成分，具有持久的皮肤保护效应，极具护肤品开发价值，在市场中有较大的发展空间。对于抗衰老以及治疗衰老相关疾病，特异性清除衰老细胞是现阶段特有的思路，衰老细胞的清除可以靶向衰老表型，从而预防或减轻与衰老相关的疾病，而松果菊苷是否具有这一特定的功能需要更深入的验证。有研究^[76]采用人脑胶质细胞衰老模型探讨小檗碱联合松果菊苷抗衰老作用机制可能与增强细胞活力、推进细胞周期进程、降低胞内氧化应激水平、抗凋亡等途径有关，但没有研究进一步深入探讨中药复方抗衰老的分子基础及作用机制，所以后续还需要采用多种细胞衰老模型及评价方法进一步深入探讨中药单体及复方抗衰老的作用机制。

松果菊苷作为肉苁蓉生物活性成分中的有效成分，起着润肠通便的功效。便秘的病理过程涉及到氧化应激及炎症反应的过度激活，长时间滞留在结肠的粪便能导致结肠黏膜的氧化损伤和炎症反应^[77]。另外，结肠内氧化应激和炎症反应的过度激活，不仅能损伤结肠黏膜，也能损伤肠道 Cajal 间质细胞^[78]。尽管也有研究显示^[72]松果菊苷通过增加便秘小鼠结肠组织抗氧化酶 SOD、GSH-Px 活性并降低促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 水平来减轻便秘小鼠结肠中氧化应激及炎症反应。但大多的研究还停留在细胞水平的研究，或只关注某个信号通路的研究，没有阐明各个通路、靶点之间的相互作用，无法形成完整的作用机制网络。未来可运用转录组学、代谢组学和基因组学等方法对其进行深入研究，发现更多潜在靶点、信号通路。

参考文献

- 1 Li Y, et al. Research progress on the pharmacological effects of echinacedin[J]. Herald Med(医药导

- 报),2017,36:56-60.
- 2 Ning YP,et al.Echinacoside alleviates pancreatic injury via exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis[J].World Chin J Digestol(世界华人消化杂志),2022,30:631-638.
 - 3 Tian T,et al.Mechanism by which echinacoside delays the senescence of human umbilical vein endothelial cells[J].Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究),2022,26:5014-5019.
 - 4 Lu RR,et al.Effect of echinacoide extracted from Dihuang on glutamate-induced oxidative stress and NMDAR1 expression in PC-12 cell[J].Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med(中药药理与临床),2021,37:45-48.
 - 5 Wang X.The effect of echinacoside on *Caenorhabditis elegans* lifespan and its molecular mechanism(天津大学),2015.
 - 6 Li Y,et al.Study on the anti-aging effect of echinacoside[J].Chinese Pharm J(中国药学杂志),2011,46:1077-1080.
 - 7 Sun J,et al.Effects of echinacoside on AXL and wnt2b genes in aging Leydig cells[J].Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2019,39:1927-1930.
 - 8 Liang Y,et al.Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease[J].Biomed Res Int,2019,2019:37-39.
 - 9 Zhang ZN,et al.Neuroprotective effects and related mechanisms of echinacoside in MPTP-induced PD mice[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:1779-1792.
 - 10 Yang XP,et al.Echinacoside protects dopaminergic neurons through regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway in Parkinson's disease model[J].Front Pharmacol,2022,13:813-843.
 - 11 Zhang JS,et al.Neuroprotective effects of echinacoside on regulating the stress-active p38MAPK and NF- κ B p52 signals in the mice model of Parkinson's disease[J].Neurochem Res,2017,42:975-985.
 - 12 Zhang YH,et al.Effect and mechanism of echinacoside on inhibiting glial cell activation in MPTP mouse model of Parkinson's disease[J].Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理),2021,32:36-43.
 - 13 Zhao Q,et al.Echinacoside protects against MPP(+)-induced neuronal apoptosis via ROS/ATF3/CHOP pathway regulation[J].Neurosci Bull,2016,32:349-362.
 - 14 Zhang YJ,et al.Echinacoside's nigrostriatal dopaminergic protection against 6-OHDA induced endoplasmic reticulum stress through reducing the accumulation of seipin[J].J Cell Mol Med,2017,21:3761-3775.

- 15 Ma HH,et al.Echinacoside selectively rescues complex I inhibition-induced mitochondrial respiratory impairment via enhancing complex II activity[J].Neurochem Int,2019,125:136-143.
- 16 Wang YH,et al.Echinacoside protects against 6-hydroxydopamine-induced mitochondrial dysfunction and inflammatory responses in PC12 cells via reducing ROS production[J].Evid-based Complement Altern Med,2015,2015:189-239.
- 17 Lin Y,et al.Echinacoside regulates prohibitin expression and inhibits MPP⁺-induced apoptosis in SH-SY5Y cells(中国药理学通报),2022,38:1375-1381.
- 18 Zhang ZN,et al.Mechanism of autophagy regulation in MPTP-induced PD mice via the mTOR signaling pathway by echinacoside[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:1397-1411.
- 19 Chen C,et al.Echinacoside protects against MPTP/MPP⁺-induced neurotoxicity via regulating autophagy pathway mediated by Sirt1[J].Metab Brain Dis,2019,34:203-212.
- 20 Qiu H,et al.Echinacoside improves cognitive impairment by inhibiting A β deposition through the PI3K/Akt/Nrf2/PPAR γ signaling pathways in APP/PS1 mice[J].Mol Neurobiol,2022,59:4987-4999.
- 21 Dai Y,et al.Echinacoside suppresses amyloidogenesis and modulates F-actin remodeling by targeting the ER stress sensor PERK in a mouse model of Alzheimer's disease[J].Front Cell Dev Biol,2020,8:593-659.
- 22 Shiao YJ,et al.Echinacoside ameliorates the memory impairment and cholinergic deficit induced by amyloid beta peptides via the inhibition of amyloid deposition and toxicology[J].Food Funct,2017,8:2283-2294.
- 23 Yang Q,et al.Effect of echinacoside on learning-memory function and expression of BDNF and TrkB in hippocampal tissue of vascular dementia rats[J].Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理),2017,28:304-309.
- 24 Zheng HN,et al.Echinacoside alleviates hypobaric hypoxia-induced memory impairment in C57 mice[J].Phytother Res,2019,33:1150-1160.
- 25 Liu CL,et al.Effects of echinacoside on behavior,oxygen free radical and cholinergic neurotransmitter metabolism rate of the rat model of vascular dementia[J].Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报),2013,29:1035-1036.
- 26 Wei W,et al.Echinacoside alleviates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat by enhancing antioxidant capacity and inhibiting apoptosis[J].Neurochem Res,2019,44:1582-1592.
- 27 Wei LL,et al.Effects of echinacoside on histio-central levels of active mass in middle cerebral artery occlusion rats[J].Biomed Environ Sci,2012,25:238-244.
- 28 Ding L,et al.Echinacoside alleviates cognitive impairment in cerebral ischemia rats through α

- 7nAChR-induced autophagy[J].Chin J Integr Med,2022,28:809-816.
- 29 Lu CW,et al.Echinacoside,an active constituent of Herba Cistanche,suppresses epileptiform activity in hippocampal CA3 pyramidal neurons[J].Korean J Physiol Pharmacol,2018,22:249-255.
- 30 Chuang HW,et al.Echinacoside exhibits antidepressant-like effects through AMPAR Akt/ERK-mTOR pathway stimulation and BDNF expression in mice[J].Chin Med,2022,17:9.
- 31 Katoh M,et al.Polymorphic regulation of mitochondrial fission and fusion modifies phenotypes of microglia in neuroinflammation[J].Sci Rep,2017,7:4942.
- 32 Tang CH.Echinacoside inhibits breast cancer cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[D].Chongqing:Chongqing Medical University(重庆医科大学),2020.
- 33 Wang QT,et al.Echinacoside hampers malignant progression of breast cancer MCF-7 cells by modulating AKR1B10/ERK signal transduction[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2023,48:744-751.
- 34 Bian P,et al.Echinacoside suppresses the progression of breast cancer by down regulating the expression of miR-4306 and miR-4508.[J].Integr Cancer Ther,2021,20:347-352.
- 35 Dong YN,et al.Echinacoside inhibits the proliferation,invasion and stem cell-like properties of ovarian cancer SKOV3 cells[J].Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学),2022,39:1289-1295.
- 36 Wang KM,et al.Effects of echinoside on proliferation and apoptosis of cutaneous squamous cell carcinoma A431 cells by circ_0046264/miR-510/OPCML[J].Drugs Clin(现代药物与临床),2022,37:230-236.
- 37 Shu W,et al.Exploration of the effect and potential mechanism of echinacoside against endometrial cancer based on network pharmacology and *in vitro* experimental verification.[J].Drug Des Dev Ther,2022,16:1847-1863.
- 38 Ma X.Mechanism of *Cistanche deserticola* extract echinacoside inhibiting malignant phenotype of hepatoma cells[D].Shanghai:Shanghai University of Traditional Chinese Medicine(上海中医药大学),2020.
- 39 Li M,et al.Effect of echinacoside on proliferation,apoptosis and migration of human lung cancer cell line HCC827[J].China Pharm Ind(中国药业),2022,31:57-61.
- 40 Dong LW.Investigation of the apoptosis effects and mechanism induced by echinacoside on MG-63 and SW480 cells[D].Changchun:Jilin University(吉林大学),2015.
- 41 Han YM,et al.Effects of echinacoside on proliferation,invasion and metastasis of colon cancer SW480 cells *in vitro* and *in vivo*[J].J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报),2020,37:1542-1549.
- 42 Xie YT.Effects of echinacoside on 786-O cells apoptosis and inductive mechanisms[D].Baotou:Baotou Normal College,Inner Mongolia University of Science and Technology(内蒙古科技大学包头师范学

- 院),2020.
- 43 Wang W,et al.Echinacoside suppresses pancreatic adenocarcinoma cell growth by inducing apoptosis via the mitogen-activated protein kinase pathway[J].Mol Med Rep,2016,13:2613-2618.
 - 44 Liu WB,et al Effects of echinacoside on the proliferation and apoptosis of gastric cancer AGS cells through sex-determining region Y-box4[J].China Pharm(中国药师),2021,24:1064-1069.
 - 45 Zhang RB,et al.Research progress on pharmacological action and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharides[J].Nat Prod Res(天然产物研究与开发),2023,35:879-887.
 - 46 Xu WQ,et al.Echinacea in hepatopathy:a review of its phytochemistry,pharmacology,and safety[J].Phytomedicine,2021,87:153572.
 - 47 Lan DT,et al.Echinacoside improves liver damage and inflammatory response in septic rats by activating Nrf pathway[J].Chin J Immunol(中国免疫学杂志),2020,36:428-432.
 - 48 Jiang X,et al.Protective effect of echinacoside on hepatic ischemia reperfusion injury and its mechanism[J].J Harbin Med Univ(哈尔滨医科大学学报),2021,55:474-477.
 - 49 Yang L,et al.Echinacoside improves liver injury in obese diabetic mice by regulating SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J].J Med Res(医学研究杂志),2020,49:85-89.
 - 50 Tang FJ,et al.Effects of echinacoside on liver lipid metabolism in db/db mice[J].China Med Herald(中国医药导报),2017,14:19-23.
 - 51 Lei Z,et al.Effect of echinacoside on the protection of acute liver injury induced by concanavalin A in mice and its effect on extracellular histones[J].Med J PLA(解放军医学杂志),2016,41:97-102.
 - 52 Jia Y,et.al.Echinacoside stimulates cell proliferation and prevents cell apoptosis in intestinal epithelial mode-k cells by up-regulation of transforming growth factor-beta1 expression.[J].J Pharmacol Sci,2012,118:99-108.
 - 53 He WJ.The Research of cardioprotective effect and mechanism of echinacoside[D].Nanjing:Nanjing University of Chinese Medicine(南京中医药大学),2009.
 - 54 Yang F,et al.Echinacea reducing the cytotoxicity of H₂O₂ to cardiomyocytes by regulating Nrf2 expression[J].Chin J Emerg Med(中国中医急症),2017,26:2078-2082.
 - 55 Ni YJ,et al.Echinacoside promotes mitochondrial biosynthesis and inhibition of myocardial apoptosis by up-regulating the PGC-1/NFR signaling pathway[J].J Xi'an Jiaotong Univ:Med Sci(西安交通大学学报:医学版),2022,43:607-611.
 - 56 Huo YP,et al.Echinacoside improves immune function of aged myocardial infarction rats by regulating

- JAK1/STAT3 signaling pathway[J].J Immunol(免疫学杂志),2020,36:676-682.
- 57 Cai H,et al.Echinacea attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by up-regulating miR-34a[J].Chin J of Evidence-Based Cardiovascular Med(中国循证心血管医学杂志),2018,10:739-742.
- 58 Zhao P,et al.Protective effects and mechanism of echinacoside in sepsis-induced cardiac injury of mice[J].Chin Heart J(心脏杂志),2022,34:623-631.
- 59 Wang Y.Effect and mechanism of echinacea in the treatment of spermatogenic dysfunction in rats[D].Yanbian:Yanbian University(延边大学),2020.
- 60 Zhao DH,et al.Therapeutic effects of echinacoside on lead acetate induced dyszoospermia in mice[J].Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志),2018,52:83-86.
- 61 Hu B,et al.Effect of echinacoside on pulmonary vascular remodeling in neonatal rats with hypoxic pulmonary hypertension based on Akt/ERK/NF- κ B signaling pathway[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2022,53:7449-7454.
- 62 Liu Y,et al.Preventive effect of echinacoside on vascular endothelial growth factor of rats with hypoxic pulmonary hypertension[J].Cent South Pharm(中南药学),2016,14:263-266.
- 63 Liao M,et al.Protective effect of echinacoside on myocardium in db/db diabetic mice[J].Current Biotechnol(生物技术进展),2022,12:129-134.
- 64 Zhang X,et al.Protective effect of echinacoside on lipid metabolism disorders in cardiomyocytes of db/db diabetic mice[J].J Med Res(医学研究杂志),2020,49:87-92.
- 65 Mao YJ,et al.Effect of echinacoside on proliferation,migration and angiogenesis of human retinal capillary endothelial cells induced by high glucose[J].Recent Adv Ophthalmol(眼科新进展),2022,42:272-277.
- 66 Morikawa T,et al.Acylated phenylethanoid glycosides,echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*,improve glucose tolerance in mice[J].J Nat Med,2014,68:561-566.
- 67 Tang FJ,et al.New advances in the pharmacological effects of echinacoside[J].Chin J Diffic Compl Cas(疑难病杂志),2016,15:1300-1303.
- 68 Xu SS.Effect of Cistanche Herba and echinacoside on the regulation of T lymphocytes on osteoblasts[D].Guangzhou:Guangzhou University of Chinese Medicine(广州中医药大学),2019.
- 69 Li F,et al.Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats[J].Phytomedicine,2013,20:549-557.
- 70 Li F,et al.Echinacoside promotes bone regeneration by increasing OPG/RANKL ratio in MC3T3-E1 cells[J].Fitoterapia,2012,83:1443-1450.

- 71 Xiong WT,et al.Anti-hyperglycemic and hypolipidemic effects of *Cistanche tubulosa* in type 2 diabetic db/db mice[J].J Ethnopharmacol,2013,150:935-945.
- 72 Duan XY,et al.Laxative effects and mechanisms of echinacoside on constipation mice[J/OL].Chin Tradit Pat Med(中成药):1-6[2023-08-08].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230327.1631.004.html>.
- 73 Wang SS,et al.Echinacoside improves hematopoietic function in 5-FU-induced myelosuppression mice[J].Life Sci,2015,123:86-92.
- 74 Dapas B,et al.Immunomodulation mediated by a herbal syrup containing a standardized echinacea root extract;a pilot study in healthy human subjects on cytokine gene expression[J].Phytomedicine,2014,21:1406-1410.
- 75 Ding H,et al.Effect of echinacoside on monoamine neurotransmitters in hippocampus and cortex of rats with Alzheimer's disease[J].Chin Pharma Bull(中国药理学通报),2014,30:1564-1569.
- 76 Hu Z,et al.Experimental study of berberine combined with echinacoside on the senescence of human brain glial cells[J].Prog Mod Biomed(现代生物医学进展),2021,21:2406-2409.
- 77 Vermorken AJ,et al.Bowel movement frequency,oxidative stress and disease prevention[J].Mol Clin Oncol,2016,5:339-342.
- 78 Kaji N,et al.Nitric oxide-induced oxidative stress impairs pacemaker function of murine interstitial cells of Cajal during inflammation[J].Pharmacol Res,2016,111:838-848.

收稿日期: 2023-04-04 接受日期:

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC3502203)

*通信作者 Tel:18418133198; E-mail: m17602930509@163.com