

红景天苷靶向 T 细胞 – 巨噬细胞互作网络调控 心肌免疫炎症的研究现状

Research status of salidroside reprogramming myocardial immune – inflammatory balance by targeting the T cell – macrophage interaction network

张 玥¹, 杨睿凡², 王 楠³

(1. 北京协和医学院/中国医学科学院/皮肤病医院/皮肤病研究所, 江苏 南京 210042; 2. 新疆医科大学, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830017; 3. 甘肃省人民医院 心内科, 甘肃 兰州 730030)

ZHANG Yue¹, YANG Rui – fan²,
WANG Nan³

(1. Hospital for Skin Diseases, Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Nanjing 210042, Jiangsu Province, China; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 3. Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (24JRRA604); 兰州市科技计划基金资助项目 (2024 – 4 – 27)

作者简介: 张玥 (2001 –), 女, 硕士研究生, 主要从事免疫学方向单细胞测序相关的研究

通信作者: 王楠, 教授, 硕士生导师

MP: 13893127771

E – mail: wangnan2015@163.com

摘要: 心脏特征性的炎症反应加剧造成的微环境免疫稳态失衡常导致心肌损伤, 趋化至损伤区的 T 细胞及巨噬细胞是炎症浸润的主要成分。巨噬细胞的极化及炎症 T 细胞激活与分化存在可塑性, 可随病程完成由促炎到抗炎的改变; 但当炎症加剧免疫失衡时将保持 M1 型巨噬细胞和辅助性 T 细胞 (Th1/17/22)、3 型固有淋巴样细胞 (ILC3) 等促炎状态。红景天苷 (SAL) 具有抗氧化、抗炎、免疫调节及抑制心肌细胞凋亡作用。本文旨在阐明单一分子 SAL 重塑炎症微环境中三大细胞组分, 维持巨噬细胞 – T 细胞 – 心肌细胞互作平衡的机制; 总结 SAL 通过阻断信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)/Th17/白介素 – 22 及其受体 (IL – 22 – IL – 22R) 炎症通路, 有效促进巨噬细胞向抗炎表型极化并调节 T 细胞分化, 以缓解心肌免疫失衡及其炎症相关损伤。

关键词: 红景天苷; 免疫性炎症; 巨噬细胞极化; 炎症 T 细胞; IL – 22/STAT3

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.23.013

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 23 – 3391 – 08

Abstract: Myocardial injury is frequently associated with an exacerbated cardiac – specific inflammatory response, leading to an imbalance in immune micro environment homeostasis. T cells and macrophages recruited to the site of injury constitute the primary components of inflammatory infiltration. Both the polarization status of macrophages and the differentiation levels of inflammatory T cells exhibit plasticity, transitioning from pro – inflammatory to anti – inflammatory phenotypes during the disease course. However, under conditions of intensified inflammation and immune dysregulation, a persistent pro – inflammatory state is maintained, characterized by M1 macrophages and helper T cell 1 (Th1)/Th17/Th22 cells, along with group 3 innate lymphoid cells (ILC3s). Salidroside (SAL) exerts antioxidant, anti – inflammatory, immunomodulatory, and anti – apoptotic effects on cardiomyocytes. This review aims to analyze the mechanism by which the single molecule SAL simultaneously reprograms the crosstalk balance between the three key cellular components (macrophages – T cells – cardiomyocytes) within the inflammatory microenvironment. Furthermore, it summarizes SAL's mechanism of alleviating myocardial immune imbalance and associated inflammatory injury. This is achieved through blockade of the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/Th17/Interleukin – 22 through type 2 cytokine receptor complex (IL – 22 – IL – 22R) pro –

inflammatory axis, promotion of macrophage polarization towards an anti-inflammatory phenotype, and modulation of T cell differentiation.

Key words: salidroside; immune inflammation; macrophage repolarization; inflammatory T cell; IL-22/STAT3

多种急/慢性活动性、代谢相关性或结构异常造成的心肌炎症,通常表现为急性炎症反应、慢性纤维化和心脏功能障碍,具备特征性的免疫反应机制^[1-6]。心脏损伤诱导炎症反应,释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活免疫细胞分泌细胞因子,调控心肌细胞氧化应激、纤维化、疤痕形成和基质重塑^[7]。但当炎症恶化伴随免疫调控失衡时,过度的氧化应激会驱动大量促炎细胞浸润,陷入持续性炎症状态造成心肌细胞损伤。其中,T细胞及巨噬细胞为组织浸润的主要细胞成分,在心肌免疫炎症调控中发挥核心作用^[2,8-9]。心肌免疫炎症的治疗目标在于阻止进一步的心肌细胞损失并改善心脏功能^[10];针对免疫性炎症及其并发症的常规治疗策略从标准的心力衰竭和心律失常的辅助治疗到个性化病因治疗,干预效果相对迟滞。近年来,随着再生细胞/组织以及药物和基因递送系统的出现,免疫治疗及细胞疗法逐渐受到关注^[5],如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 抑制剂和黄芪甲苷IV等免疫调节疗法,但靶点相对单一。红景天苷(salidroside, SAL)是从中药红景天中提取的活性成分(p-羟基苯乙醇-D-葡萄糖苷),具备抗氧化、抗炎、调节免疫反应抑制及心肌细胞凋亡的作用^[11-13]。本文旨在阐明SAL重塑免疫炎症微环境中T细胞-巨噬细胞网络的核心机制,并总结SAL抑制信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/IL-22炎症通路,影响代谢重编程关键位点缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α),促进免疫细胞表型向修复环路重置的机制,为红景天苷缓解心肌免疫失衡及其相关炎症损伤提供理论依据。

1 心肌免疫炎症中的巨噬细胞-T细胞互作网络

1.1 巨噬细胞极化状态失衡及互作机制

1.1.1 巨噬细胞组成及来源

单细胞RNA测序(single-cell RNA-seq, scRNA-seq)显示,在心肌炎症浸润的免疫细胞中,巨噬细胞占据主要比例(61.06%~72.88%,平均65.03%)^[14]。单核细胞/巨噬细胞谱系介导病灶进展^[15],并通过表型(极化状态)和功能的可塑性,时间依赖性地双向调控T细胞激活/分化状态并造成心肌损伤^[3]。整合的单细胞核RNA测序(single-nucleus

RNA sequencing, snRNA-seq)和空间增强分辨率组学测序(spatial enhanced resolution omics-sequencing, Stereo-seq)显示:炎症加剧后,促炎巨噬细胞(inflammatory_Mac)在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、Janus激酶(janus kinase, JAK)-STAT和缺氧通路中活性氧(reactive oxygen species, ROS)炎症相关通路中富集,从心室区\过渡区到心肌炎区促炎细胞因子评分梯度增高^[6]。心脏免疫炎症背景下,巨噬细胞并非来源于局部增殖,而是树突状细胞(dendritic cells, DCs)从脾脏大量招募,由淋巴细胞抗原6家族成员C高表达(Lymphocyte antigen 6C^{High}, Ly-6C^{High})、C-C基序趋化因子受体2阳性(C-C motif chemokine receptor 2⁺, CCR2⁺)单核细胞及部分Ly-6C^{Low} CCR2-分化^[16]。此外存在少量驻留心脏巨噬细胞(cardiac-resident macrophages, Mac1),被标记为CD163+抵抗素样 α 阳性(resistin-like alpha⁺, RETNLA⁺)^[17]。

1.1.2 巨噬细胞的极化失衡

急性炎症反应期, Ly-6C^{High}单核细胞在早期向M1型巨噬细胞(促炎表型)极化,参与活性氧代谢触发心脏保护反应;同时分泌适量转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)刺激母系抗皮节蛋白同源物3(mothers against DPP homolog 3, Smad3)信号、或协同激活STAT3和Smad3^[18],诱导组织纤维化和心肌重塑^[14];进入慢性修复期 Ly-6C^{Low}单核细胞向M2型巨噬细胞(抗炎/修复)促进心脏重塑和血管生成^[2-3];高表达髓系细胞表达的触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2^{high}, TREM2hi)Mac1可积极清除心肌细胞排出的失功能线粒体^[17]。

免疫炎症失控时巨噬细胞向M1过度极化,产生过量的一氧化氮(nitric oxide, NO)、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 导致心肌细胞损伤;脑钠肽和肌钙蛋白T显著增加,心功能下降;同时,M2极化受阻一方面导致IL-10、TGF- β 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平降低,削弱了清除已凋亡的中性粒细胞的能力,抗炎通路被抑制^[19];另一方面纤维化水平升高和血管生成降低^[2],最终修复被抑制且炎症反应加剧^[16]。此外,Mac1中TREM2表

达缺陷会削弱自我更新能力,炎症持续放大^[17]。

因此,调控 M1 和 M2 巨噬细胞的极化平衡可缓解心肌损伤。M1 巨噬细胞极化受 Toll 样受体 4 (receptors - toll - like receptor 4, TLR4)/NF - κ B、JAK1 - STAT1、干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5)、TNF - α 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶级联 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 信号驱动^[14],并上调促炎因子诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL - 1 β 、IL - 6 和白细胞分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 16/32^[20]。而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator - activated receptor gamma, PPAR γ)/NF - κ B 通路、STAT3 & 6、及 IRF 4 则可促进向 M2 型极化^[3,18],并减少心肌细胞的炎症损伤^[21]。

1.1.3 巨噬细胞调控 T 细胞活化

M1 巨噬细胞高表达人类主要组织相容性复合体 - II (major histocompatibility complex - II, MHC - II) 并提供共刺激信号 (B7 - CD28) 激活初始 T 细胞^[22];并影响 CD4⁺ T 细胞分化为辅助 T 细胞 (Th1/Th2/Th17) 和 Treg 细胞。Th1 和 Th17 细胞在炎症的发生发展中占比最高^[14,22]。在炎症早期 M1 巨噬细胞通过 TNF - α /TNF - α R 途径驱动 Th1 细胞增殖并分泌干扰素 - γ (interferon - γ , IFN - γ)、IL - 2, 主导的免疫应答具有一定的抗病毒保护作用^[23];炎症加剧后转变为 Th17 占比更高^[2],在实验性自身免疫性心肌炎模型中于 14 天 Th17 达峰值 (占总 T 细胞的 59.0%),且 M1 及 Th17 细胞水平与炎症反应的程度强相关^[14]。M1 簇巨噬细胞分泌的长效炎症细胞因子如 IL - 6 是诱导 Th17 炎症初始化的关键,IL - 1 β 、NO 和 TNF - α 进一步放大炎症效应。反之,M2/Treg 分泌大量炎症抑制因子 IL - 10 直接或通过 TGF - β 促进 Treg 分化间接抑制 Th1/Th17 增殖及功能^[7,24]。其次,M2 一氧化氮合酶 (arginase - 1 精氨酸酶 - 1 诱导,Arg - 1 +) 显著增加,在 IL - 10 的辅助下,降低 L - 精氨酸水平抑制炎症性 T 细胞代谢、增殖^[25]。

1.2 炎症 T 细胞的激活分化与互作机制

1.2.1 心脏炎症 T 细胞的激活

炎症区域功能失常的 CD8⁺ T 细胞 [细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T cell, CTL)] 和浸润的 CD4⁺ T 细胞介导炎症损伤^[26]。CTL 是正常心脏中组织驻留记忆 T 细胞 (tissue - resident memory T cells, Trm) 占比最高的 T 细胞群体,与炎症巨噬细胞在心肌炎区域共定位^[6,14]。随炎症发展,CCR2^{high} 效应 CD8⁺ T 细胞上调,分泌促炎因子 IFN - γ 、TNF - α 和 IL - 2^[2,23,27]。

鉴于 CD8⁺ T 细胞过度激活普遍存在于急/慢性心血管疾病,抗 CD8 单抗靶向治疗已进入临床前研究^[8]。然而进展至心力衰竭时,细胞毒性 CD8⁺ T 细胞将失去功能且活力下降^[26]。在 STAT3 辅助下,迁移到心脏组织的 c - 间充质上皮转化因子阳性的 (mesenchymal - epithelial transition factor, c - Met +) 记忆 T 淋巴细胞在心肌中选择性扩增为 CD4⁺ T 细胞,分别表现出 Th17 和 Th22 发育相关的转录因子 RAR 相关的孤儿受体 γ T 亚型 (retinoid - related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ T) 和芳烃氢化酶受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR)^[28]。

1.2.2 心脏炎症 T 细胞的分化

Th17 细胞、IL - 17a⁺ γ δ T 细胞及 CTL 簇与心肌免疫炎症的进展显著相关^[14]。实验性自身免疫性心肌炎 (experimental autoimmunity myocarditis, EAM) 炎症加剧早期 Th17 细胞占比最高,招募大量中性粒细胞放大炎症反应^[9],并产生 IL - 17 和 IL - 22。而后释放 IL - 17 的 γ δ T 细胞转变为主要细胞群体^[14],并与恶性进程相关。例如针对 GSE247468 (冠心病和高血压病史的心力衰竭) 的免疫浸润分析显示 IL - 17a⁺ γ δ T 细胞在损伤组显著上调^[7]。

先天淋巴细胞 3 (innate lymphoid cell 3, ILC3) 是 IL - 17、IL - 22 的另一重要来源,已在过敏性哮喘、病毒引起的肺部粘膜及肠道粘膜反应等免疫性炎症中被验证^[29-32]。在心脏免疫炎症中,ILC3 水平也与炎症严重程度相关。ST 段抬高型心肌梗死患者循环 ILCs 水平更高且与心功能负相关,IL - 17A 产生增加^[33];病毒性心肌炎期间肠道来源的 ILC3 被招募至心脏促进炎症进展^[34];脓毒性休克患者 ILC3/ILCs 显著上调^[35]。正常心外膜脂肪组织中 ILC2 水平高于 ILC3,介导 Th2 的免疫保护作用;且心脏 ILCs 由于缺乏 IL - 25 受体,无法成为炎症性 ILC2,不可向 ILC1 或 ILC3 分化^[36],因此 ILC3 来源于招募。

1.2.3 T 细胞反向调控巨噬细胞极化

巨噬细胞的表型和功能是受驻留器官的微环境调控。Stereo - seq 显示巨噬细胞与炎症 T 淋巴细胞在病灶区域的积累与病理进展呈同步单调递增关系^[6]。

Treg 细胞除与 M2 共同维护稳态外,也是调节巨噬细胞表型和功能的主要细胞^[2]。Treg 在 EAM 亚急性阶段占比最高^[14],通过 IL - 10/miR - 155 轴促进巨噬细胞向 M2 型极化^[24,37]。相反,EAM 易感小鼠的 Treg 的比例低,Th17 细胞的比例高且 IL - 6R α 表达上调^[38];病毒性心肌炎 Treg 减少,而半乳糖凝集素 - 9 治疗则通过提升 Treg/IL - 10 水平及选择性激活 Th2

反应,有效减轻了炎症^[39]。此外,输注外源性 Tregs 可迅速归巢到梗死心脏,CD8⁺ T 细胞及促炎性 Ly-6C^{High} CCR2⁺ 细胞显著减少,共同降低单核细胞/巨噬细胞亚群趋化并迅速向 M2 表型转变^[24]。因此, Treg/IL-10/M2 巨噬细胞轴可构成一个关键的抗炎环路,对抗以 M1/Th17 为核心的促炎亚群,减缓炎症进展。

2 红景天苷阻断 STAT3/Th17/IL-22-IL-22R 促炎通路推动巨噬-T 细胞表型重置

2.1 SAL 抑制 STAT3 上游激活信号减少炎症细胞聚集

红景天苷可通过转录因子 STAT3 在起始阶段阻止炎症加剧。以 STAT3 轴为核心的炎症通路驱动巨噬细胞和 T 细胞的迁移和命运,依据炎症反应阶段发挥双重作用^[18],STAT3 异常激活是免疫介导的心肌炎症发生和发展的充分必要条件^[40]。

SAL 通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) - STAT3 - 人单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/chemokine ligand 2, CCL2) 影响促炎单核细胞趋化及向 M1 极化:在动脉粥样硬化及糖尿病相关心房炎症中,mTORC1 激活巨噬细胞中 STAT3 Ser727 磷酸化,并上调了 CCL2。CCL2 与炎症风暴中招募的 CCR2⁺ 单核细胞/巨噬细胞结合,并促进巨噬细胞向 M1 极化^[41],而 SAL 干预可显著降低 mTOR-STAT3 信号活性,下调趋化因子 CCL2。

SAL 阻止 T 细胞迁移入血,抑制 STAT3 后 ROR γ T⁺Th17 不被激活,由 STAT3 和 IL-6 共同启动的 Th17 细胞分化失能;同时,肝脏和心脏的 IL-6 产生及肝脏 C3 补体成分下调,无法进一步激活 Th17, IL-17 及 IL-22 下调。相反 Treg 分化增强^[40]。

2.2 SAL 阻断核心炎症转录信号并降低糖酵解 HIF-1 α 水平

红景天苷可抑制促炎细胞激活的两个最重要信号通路:① NF- κ B 和② STAT3 相关的蛋白激酶 B (protein kinase B alpha, Akt1)/mTOR 通路, NF- κ B 和 Akt 通路都汇聚于稳定 HIF-1 α ^[42]。炎症造成的氧化应激导致 ROS 升高可调控 NF- κ B 促进 HIF-1 α 的表达,触发线粒体依赖性和缺氧介导的细胞凋亡^[13,43]。

SAL 可降低由 ROS/NF- κ B 激活赖氨酸氧化酶 2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2),并抑制其下游 TGF- β 1/Smad 2/3 蛋白表达,降低 M1 水平^[44]。SAL 同时通过 Akt/mTORC1 直接控制下游效应因子

HIF-1 α ,抑制己糖激酶-1 (hexokinase 1, HK1) 和丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 以减缓炎症细胞内的快速糖酵解,进而 M1 型促炎因子下调^[45]。此外, SAL 可抑制 HIF-1 α ,并直接结合 IL-1 β 启动子,拮抗 IL-1 β 与 IL-22 的结合,起抗炎效应^[42-43,45-46]。

SAL 抑制 STAT3 及信号转导,下调葡萄糖转运蛋白-4 (glucose transporter type 4, GLUT4)、葡萄糖摄取降低,进而保护线粒体功能、减少 ROS^[18],维护代谢稳态。

2.3 SAL 通过代谢重编程抑制促炎表型并维持 IL-22 水平

红景天苷通过阻断 STAT3/Th17/IL-17/22 通路及其上下游影响 HIF-1 α 相关的代谢重编程推动表型重置。STAT3/Th17/IL-22-IL-22R 轴上调以及糖酵解增强促进炎症表型 (M1 型和 Th1/17/22/ILC3);而向 M2 型极化以及向 Tregs 的分化则与炎症通路下调以及脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 驱动的氧化磷酸化上调相关^[42]。

红景天苷可能通过调控 HIF-1 α 相关代谢重编程,影响 IL-22 水平,从而参与维持其稳态。虽然尚无直接证据表明在心肌组织中,红景天苷调控 HIF-1 α 的抗炎效应与 STAT3/Th17/IL-22+IL-22R 轴直接相关,但获得性再生障碍性贫血模型中提示了潜在的调控路径,红景天苷可通过抑制 STAT3/HIF-1 α /ROR γ T 信号通路,下调 Th17 并上调 Treg 细胞^[47]。而 IL-22 主要由 Th17、Th22、 $\gamma\delta$ T 和 ILCs 产生^[48-49],该途径提示红景天苷或可通过影响 STAT3/HIF-1 α 轴,调节 IL-22 的生成水平。

不同于 IL-10 家族常规的单一炎症抑制效应, IL-22 具有双向调控作用,在心肌炎症中至关重要。IL-22 主要由 Th17、Th22、 $\gamma\delta$ T 和 ILCs 产生。EAM 模型中 IL-22 抑制由 IL-1 β 刺激引起的趋化因子分泌^[48-49];急性病毒性心肌炎早期 (存在 IL-17A) IL-22 具有抗炎和抗病毒的保护作用;严重的脓毒症中通过 IL-22/IL-22R 轴促进心脏组织修复^[43]; CVB3 诱导的慢性心肌炎和扩张型心肌病中 IL-22 可防止心肌纤维化^[50]; IL-22 也可稳定动脉粥样硬化斑块并抑制致微生物的生成^[49]。然而,损伤发生在 IL-17A 缺乏小鼠中,IL-22 在没有 IL-17A 的情况下加剧了炎症反应,STAT3 和促炎细胞因子产生增加^[51],微环境中的 IL-6、IL-23 和 IL-1 β 上调可促进 Th22 和 Th17 细胞在心脏局部分化,并诱导产生大量 IL-22。IL-22 与心肌细胞中高表达的 IL-22 受

体复合物(corticotropin-releasing factor, CRF2)成员 IL-22R 结合,激活 Jak1-STAT3 通路、PI3K-Akt-mTOR 通路及 p38 MAPK/NF- κ B 通路,可加重血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)引起的内皮功能障碍和血压升高;导致心肌肥厚及主动脉夹层患者炎症因子分泌增加^[40,52]。因此,红景天苷通过其潜在的代谢调控节点(如 HIF-1 α)影响上游炎症通路(如 STAT3)及关键免疫细胞(如 Th17)的命运,可能是其在复杂病理网络中间接维持 IL-22 有益平衡、抑制其有害倾向的一种重要策略。

3 红景天苷促进巨噬细胞-T 细胞的修复环路预防心肌细胞损伤

3.1 免疫炎症微环境下的心肌细胞

凋亡心肌细胞的吞噬作用是巨噬细胞极化可塑性的信号之一,敲低或敲除 CCR2 受体可阻断炎症单核细胞募集及相关的中性粒细胞迁移^[3]。CMs 是心脏最重要的结构和功能细胞。在心肌炎症区域,正常 CMs 的比例显著下降,随疾病进展 CMs 显著减少死亡相关基因表达显著增加,并与促炎巨噬和 T 细胞时空分布一致;病毒性心肌炎中病毒⁻-死亡^{high}CMs 的比例远高于病毒⁺-死亡^{high}CMs,以上说明造成 CMs 严重损伤的并非病毒直接攻击,而是免疫介导的炎症损伤^[6]。除 CD8⁺效应 T 细胞表现出的高细胞毒性和高水平的 IFN- γ 可造成心肌损伤外, NLRP3 炎性小体(NOD-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3)激活、巨噬细胞向 M1 极化及继发性由 NF- κ B 介导的心肌细胞焦亡在心肌免疫炎症的发生发展中起关键作用。严重心肌炎者的心肌细胞/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 H9C2 中 NLRP3 表达增加,并分泌大量 IF-1 β ; NLRP3 可促进巨噬细胞的迁移^[53],并与炎症巨噬细胞共定位^[54]。相反,抗炎巨噬细胞激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)可抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 介导的心肌细胞焦亡。PPAR α 抑制免疫代谢关键的漆酶基因(Laccase domain-containing 1, LACC1)代谢酶,抑制糖酵解。线粒体 ROS 生成降低和代谢状态的改变抑制心肌炎症进展^[2,55]。此外, IL-22/IL-22R1 轴参与脓毒症过程中心肌细胞损伤,心肌 IL-22R1 在 mRNA 和蛋白水平表达显著上调,因此炎症加剧后 IL-22 也加速心肌损伤^[56]。

3.2 红景天苷促进细胞网络向修复表型重置

M2 及 Treg 及其分泌的 IL-10 是修复环路的主要成分, SAL 对其具有显著的促进作用^[41,44-46]。巨噬

细胞对心肌细胞的保护作用发生在早期固有免疫应答,心脏组织驻留巨噬细胞(cardiac tissue resident macrophages, cTMs)吞噬坏死或凋亡的心肌细胞(cardiomyocytes, CMs),其基因表达谱与 M2 巨噬细胞(抗炎表型)相似^[2,54]。心肌梗死模型通过外源性 Tregs,心肌细胞死亡减少和心肌纤维化程度降低,心功能改善。外源性 Tregs 迅速归巢到梗死心脏,迷你批量 RNA 测序(Mini-Bulk)显示其转录组具有损伤后特异性(*Junb*、*Nr4a1* 和 *Nr4a2* 差异表达)^[24]。

3.3 红景天苷调控炎症通路预防心肌损伤

红景天苷可改善炎症通路激活造成的心肌细胞凋亡^[57]。首先,由 H₂O₂ 诱导的 H9c2 心肌细胞氧化应激模型中,红景天苷可逆转缺氧凋亡,抑制 ROS 介导的 NF- κ B 上调、缓解 HIF-1 α 触发的线粒体依赖性和缺氧介导的细胞凋亡并降低 NLRP3 的表达,促进心肌细胞修复;同时减少 IF-1 β 分泌^[46],拮抗 IL-1 β 与 IL-22 的结合起抗炎效应。其次, SAL 可通过下调由 ROS-NF- κ B 信号诱导的 LOXL2 表达,在 STAT3 信号的上游阻断炎症通路的传导^[44]。再次, SAL 可激活心肌发育相关的 MAPK-ERK1/2,调控 HIF-1 α 并抑制心肌细胞氧化应激损伤^[43]。

3.4 红景天苷协调抗氧化作用

在 LPS 诱导的 H9C2(模拟炎症 ROS 超载)及缺血再灌注损伤的 AC16 细胞中, NF- κ B 调控激活 iNOS、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)(炎症和氧化关键酶)。而 SAL 干预可有效抑制 LPS 引起的 PI3K/Akt/mTOR 通路激活,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性^[45,57]。

4 讨论

红景天苷干预心肌免疫微环境可同步打断炎症环路(M1-Th17-心肌),并增强修复环路(Treg-M2-心肌)。在促炎环路中抑制 HIF-1 α 下调糖酵解,减少 M1 型巨噬细胞极化,阻止 Th17 募集和活化;下调 STAT3/IL-17/22,最终阻滞心肌细胞产生 NLRP3 小体发生焦亡。在修复环路中,维持 HIF-1 α 、STAT3-IL-17/22 稳态,诱导巨噬细胞向 M2 极化,并产生修复因子 IL-10,进而促进 Treg 生存与功能,推动心肌微环境由炎症加剧转向重建中耐受与修复状态。但红景天苷干预心脏免疫性炎症存在三个问题尚待研究:1、促炎因子 IL-17/22 主要细胞来源;2、心脏炎症中 STAT3 轴与 HIF-1 α 的交互关系;3、SAL 干预心脏炎症进程是否通过代谢重编程。

其一,由 Th17/22 分泌的 IL-17 和 IL-22 在调控巨噬细胞及 T 细胞命运中起重要作用。肠道粘膜免疫与 CMs 炎症免疫都高表达 IL-17/22;且在病毒性心肌炎中,肠道的 ILC3 被募集至心脏影响炎症进程。有研究显示肠道微生物产物如脂多糖(LPS)和三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)通过上调促动脉粥样硬化骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达,促进 Ly6C^{hi}单核细胞和主动脉巨噬细胞的活化促进炎症进程,而 IL-23/IL-22 轴可以抑制上述促动脉粥样硬化的肠道菌群扩展^[49]。但尚未有研究证明在心脏免疫炎症中导致炎症加剧的核心是被招募至心肌的肠道的 ILC3 还是 Th17/22。未来可参考现有细胞来源相关研究^[30,31,34]:通过生信手段如单细胞发育轨迹研究命运映射或实验炎症进行细胞特异性敲除判断 ILC3 从肠道到心脏的迁移及其在炎症中的作用。

其二,本文推测红景天苷是通过炎症相关的代谢重编程,推动免疫细胞表型重置及维护心肌细胞炎症代谢稳态来控制炎症进展的。首先,红景天苷可抑制糖代谢失调为背景的心肌炎症进程^[41],如高果糖饮食诱导的雌性小鼠代谢综合征模型中,红景天苷改善了葡萄糖代谢和脂质代谢,抑制脂质积累,并改善肠道微生物群紊乱^[58]。其次,红景天苷控制炎症进程与线粒体显著相关,通过调节巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitor, MIF)和下游线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)通路发挥治疗作用,心肌细胞在缺氧-葡萄糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)模型中,红景天苷和重组 MIF 缓解了 OGD 诱导的细胞凋亡, MIF 还激活了腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)相关的 MQC,线粒体自噬降低, ATP 的含量上调^[59]。再次,红景天苷在免疫炎症性疾病中调节炎症代谢^[60]:①红景天苷通过抑制 STAT3/c-Myc 通路介导的糖酵解在卵巢癌中发挥抗肿瘤作用:抑制了上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),细胞外酸化率(extracellular acidification rate, ECAR)和糖酵解水平降低^[61];②红景天苷在小胶质细胞的缺氧炎症(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)模型中,增加了缺氧细胞的糖酵解能力,减弱了氧化磷酸化,脑组织中 Hif-1 α 的蛋白表达增加;改善线粒体形态和能量代谢,并激活 AMPK 来增强 ATP 的生成^[62]。③红景天苷抑制胃癌细胞糖酵解, PKM2、烯醇化酶 1(enolase1, ENO1)和 GLUT1 的表达水平降低^[63]。因此,通过上述证据可推测红景天苷在调节

炎症通路上下游、线粒体相关代谢中发挥重要作用:免疫炎症中上调的 HIF-1 α 、PKM2 和 GLUT1 受到抑制,且与 STAT3 上下游 AMPK、c-Myc 和 IL-22 存在相关性,但其在心肌免疫炎症中与 STAT3 轴的交互作用机制仍待深入研究。大量文献都指向了 STAT3、HIF-1 α 及代谢酶之间的调控网络^[40,45,56],后续可以基于此进行多组学分析初筛,并设计分子互作和通路交叉验证实验。

其三, SAL 传统上用于心血管疾病中氧化应激的应对。而现代药物研发的核心思考为多靶点药物完成系统性调节, SAL 具备这一显著优势。当前治疗心肌炎症药物靶点的单一性,而 SAL 可调控复杂疾病(多种细胞、多种信号),并作用于网络的多个环节,抑制促炎环路,增强抗炎环路,在心肌免疫炎症的特定背景境下具备显著的潜在应用价值。

参考文献:

- [1] SU F, YE W, SHEN Y, *et al.* Immuno-nanocomplexes target heterogenous network of inflammation and immunity in myocardial infarction [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(36): e2402267. 2024-07-25 [2025-07-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39049710/>
- [2] SUN K, LI Y Y, JIN J, *et al.* A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 79.
- [3] GOMBOZHAIPOVA A, ROGOVSKAYA Y, SHURUPOV V, *et al.* Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 13.
- [4] WOUNDSIRA L, BIESBROEK P S, EMMENS R W, *et al.* Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques [J/OL]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 53-62. 2017-01-07 [2025-07-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087177/>
- [5] YAKHSHIMURODOV U, YAMASHITA K, KAWAMURA T, *et al.* Paradigm shift in myocarditis treatment [J]. *J Cardiol*, 2024, 83(3): 201-210.
- [6] LI H, CHEN X, WANG J J, *et al.* Spatiotemporal transcriptomics elucidates the pathogenesis of fulminant viral myocarditis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 59.
- [7] ZHU Y, ZHANG Q, WANG Y, *et al.* Identification of necroptosis and immune infiltration in heart failure through bioinformatics analysis [J/OL]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2465-2481. 2025-02-19 [2025-07-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39991658/>
- [8] AL-RIFAI R, DUVAL V, SANTOS-ZAS I, *et al.* Targeting CD8⁺ T cells in cardiovascular diseases-current options and therapeutic perspectives [J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(12): 1830-1842.
- [9] XIONG Y, ZHANG Z, LIU S, *et al.* T lymphocyte-macrophage

- hybrid membrane - coated biomimetic nanoparticles alleviate myocarditis *via* suppressing pyroptosis by targeting gene silencing [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 12817—12833. 2024 - 11 - 29 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39629104/>.
- [10] LEONE O, PIERONI M, RAPEZZI C, *et al.* The spectrum of myocarditis: From pathology to the clinics [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(3): 279—301.
- [11] HE H, CHANG X, GAO J, *et al.* Salidroside mitigates sepsis - induced myocarditis in rats by regulating IGF - 1/PI3K/Akt/GSK - 3 β signaling [J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2178—2184.
- [12] WANG H, DING Y, ZHOU J, *et al.* The *in vitro* and *in vivo* antiviral effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. against coxsackievirus B3 [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16 (2 - 3): 146—155.
- [13] 赵倩琳, 赖颖蓉, 姜丽红. 基于网络药理学和分子对接探讨人参 - 红景天治疗心肌缺血/再灌注损伤的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(5): 970—978.
- [14] HUA X, HU G, HU Q, *et al.* Single - cell RNA sequencing to dissect the immunological network of autoimmune myocarditis [J]. *Circulation*, 2020, 142(4): 384—400.
- [15] LIU Q, LIU P, LI C, *et al.* Effects of Chinese medicine on modulating interleukin - 17 - regulated macrophages in coronary heart disease [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1499786. 2025 - 04 - 10 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40276600/>.
- [16] SHEN S, LI J, WEI Z, *et al.* Immune - response gene 1 deficiency aggravates inflammation - triggered cardiac dysfunction by inducing M1 macrophage polarization and aggravating Ly6Chigh monocyte recruitment [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 86.
- [17] ZHANG K, WANG Y, CHEN S, *et al.* TREM2hi resident macrophages protect the septic heart by maintaining cardiomyocyte homeostasis [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 129—146.
- [18] KURDI M, ZGHEIB C, BOOZ G W. Recent developments on the crosstalk between stat3 and inflammation in heart function and disease [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3029. 2018 - 12 - 19 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619368/>.
- [19] BACI D, BOSI A, PARISI L, *et al.* Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7165.
- [20] 杨梦, 谈宇权, 张君宇, 等. 参附注射液通过 TLR4/NF - κ B 通路调控巨噬细胞极化减轻慢性心力衰竭炎症 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(13): 3574—3582.
- [21] JIANG X, SHEN C, LI X, *et al.* Electroacupuncture posttreatment attenuates the inflammatory injury in rats after MIRI through PPAR γ /NF - κ B pathway [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1562285. 2025 - 04 - 23 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336637/>.
- [22] LICHTMAN A H. The heart of the matter: Protection of the myocardium from T cells [J/OL]. *J Autoimmun*, 2013, 45: 90—96. 2013 - 06 - 28 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810579/>.
- [23] TAN S, HE H, LI Y, *et al.* Platelets as a potential new immune coordinator in T cell - mediated aplastic anemia [J/OL]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1568169. 2025 - 06 - 09 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40552264/>.
- [24] KONG G, CHEN Y, LIU Z, *et al.* Adenovirus - IL - 10 relieves chronic rejection after mouse heart transplantation by inhibiting miR - 155 and activating SOCS5 [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(2): 172—185.
- [25] CLEMENT M, LADELL K, MINERS K L, *et al.* Inhibitory IL - 10 - producing CD4⁺ T cells are T - bet - dependent and facilitate cytomegalovirus persistence *via* coexpression of arginase - 1 [J/OL]. *Elife*, 2023, 12: e79165. 2023 - 07 - 13 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440306/>.
- [26] RAO M, WANG X, GUO G, *et al.* Resolving the intertwining of inflammation and fibrosis in human heart failure at single - cell level [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 55.
- [27] LI Z, JIANG S, LIU W, *et al.* A promising endeavor against human cytomegalovirus: Predominant epitopes - based recombinant subunit vaccine RHEc^{IE1/pp65/pp150} [J]. *Virulence*, 2025, 16(1): 2497903.
- [28] FANTI S, STEPHENSON E, ROCHA - VIEIRA E, *et al.* Circulating c - Met - expressing memory T cells define cardiac autoimmunity [J]. *Circulation*, 2022, 146(25): 1930—1945.
- [29] MARASHIAN SM, MORTAZ E, JAMAATI HR, *et al.* Role of innate lymphoid cells in lung disease [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14(4): 346—360.
- [30] XIONG L, DIWAKARLA S, CHATZIS R, *et al.* Acute exposure to high - fat diet impairs ILC3 functions and gut homeostasis [J/OL]. *Immunity*, 2025, 58(5): 1185—1200. e8. 2025 - 04 - 14 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40233759/>.
- [31] KANG L, ZHANG X, JI L, *et al.* The colonic macrophage transcription factor RBP - J orchestrates intestinal immunity against bacterial pathogens [J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20190762. 2020 - 04 - 06 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944217/>.
- [32] SHU L, XIAO L, HU B, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation attenuates obesity - related hypertension through sympathetic - driven IL - 22 restoration of intestinal homeostasis [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 291.
- [33] ORTEGA - RODRIGUEZ AC, GUERRA DE BLAS PDC, RAMIREZ - TORRES R, *et al.* Quantitative analysis of innate lymphoid cells in patients with st - segment elevation myocardial infarction [J]. *Immunol Invest*, 2024, 53(4): 586—603.
- [34] TIAN Y, GONG X, QIN D, *et al.* S1PR1 - dependent migration of ILC3s from intestinal tissue to the heart in a mouse model of viral myocarditis [J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 114(2): 154—163.
- [35] CARVELLI J, PIPEROGLOU C, BOURENNE J, *et al.* Imbalance of circulating innate lymphoid cell subpopulations in patients with septic shock [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2179. 2019 - 09 - 20 [2025 - 07 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616411/>.
- [36] DOUKBI E, ANCEL P, DUTOIR A, *et al.* Human epicardial adipose tissue contains innate and adaptive lymphoid cells and a higher proportion of innate type 2 lymphoid cells compared to other adipose tissues [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2024, 85(3): 226—230.

- [37] OCHOA – ESPINOSA A, GENTY L, XU L, *et al.* Coronin 1 deficiency protects from the development of autoimmune myocarditis by reducing CD4⁺ T cells [J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(5): 3524—3536.
- [38] CHEN P, BALDEVIANO GC, LIGONS DL, *et al.* Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4⁺ T cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 169(2): 79—88.
- [39] LV K, XU W, WANG C, *et al.* Galectin – 9 administration ameliorates CVB3 induced myocarditis by promoting the proliferation of regulatory T cells and alternatively activated Th2 cells [J]. *Clin Immunol*, 2011, 140(1): 92—101.
- [40] CAMPOREALE A, MARINO F, PAPAGEORGIOU A, *et al.* STAT3 activity is necessary and sufficient for the development of immune – mediated myocarditis in mice and promotes progression to dilated cardiomyopathy [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(4): 572—590.
- [41] REN W, HUANG Y, MENG S, *et al.* Salidroside treatment decreases the susceptibility of atrial fibrillation in diabetic mice by reducing mTOR – STAT3 – MCP – 1 signaling and atrial inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142 (Pt B): 113196.
- [42] SOTO – HEREDERO G, GÓMEZ DE LAS HERAS MM, GABANDÉ – RODRÍGUEZ E, *et al.* Glycolysis – a key player in the inflammatory response [J]. *FEBS J*, 2020, 287(16): 3350—3369.
- [43] MICHALEK R D, GERRIETS V A, JACOBS S R, *et al.* Cutting edge: Distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3299—3303.
- [44] HAI Z, WU Y, NING Z. Salidroside attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin – II through inhibition of LOX12 – TGF – β 1 – Smad2/3 pathway [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21220. 2023 – 10 – 20 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37920527/>
- [45] CHEN L, LIU P, FENG X, *et al.* Salidroside suppressing LPS – induced myocardial injury by inhibiting ROS – mediated PI3K/Akt/ mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3178—3189.
- [46] JU IJ, TSAI BC, KUO WW, *et al.* Rhodiola and salidroside attenuate oxidative stress – triggered h9c2 cardiomyoblast apoptosis through IGF1R – Induced ERK1/2 activation [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(11): 5150—5161.
- [47] LIU Z, CHEN L, XIONG D, *et al.* Salidroside affects the Th17/ Treg cell balance in aplastic anemia *via* the STAT3/HIF – 1 α / ROR γ t pathway [J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2225868.
- [48] ZHOU S, ZHANG L, DUAN X, *et al.* MiR – 425 – 5p intervenes in autoimmune myocarditis by regulating Treg cell differentiation through NRAS [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1600103. 2025 – 05 – 13 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40433545/>.
- [49] CARRERAS A, B CKHED F. 23, 22 Calling the microbiota to control atherosclerosis [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 788—790.
- [50] GUO Y, WU W, CEN Z, *et al.* IL – 22 – producing Th22 cells play a protective role in CVB3 – induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis [J/OL]. *Virol J*, 2014, 11: 230. 2014 – 12 – 30 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547181/>.
- [51] KONG Q, XUE Y, WU W, *et al.* IL – 22 exacerbates the severity of CVB3 – induced acute viral myocarditis in IL – 17A – deficient mice [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1329—1335.
- [52] CHE Y, SU Z, XIA L. Effects of IL – 22 on cardiovascular diseases [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106277. 2020 – 02 – 14 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062077/>
- [53] ZHU T, DING Y, WU X, *et al.* Pentraxin 3 promotes the expression of pro – inflammatory cytokines and the migration of macrophages in myocarditis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2025, 25(1): 354.
- [54] PATEL B, BANSAL SS, ISMAHIL MA, *et al.* CCR2⁺ monocyte – derived infiltrating macrophages are required for adverse cardiac remodeling during pressure overload [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 230—244.
- [55] XIONG Y, ZHANG Z, LIU S, *et al.* Lupeol alleviates autoimmune myocarditis by suppressing macrophage pyroptosis and polarization *via* PPAR α /LACC1/NF – κ B signaling pathway. *Phytomedicine* [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155193. 2023 – 11 – 08 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37976692/>
- [56] ZHENG Y, FENG K, YANG H, *et al.* IL – 22/IL – 22R1 axis is involved in myocardial injury of a mouse cecal ligation and puncture model [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 998—1008.
- [57] YANG Y, LIANG F, GAO J, *et al.* Salidroside Ameliorates ischemia/reperfusion – induced human cardiomyocyte injury by inhibiting the Circ_0097682/miR – 671 – 5p/USP46 Pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(11 – 12): 406—418.
- [58] ZHAN X, HE M, PEI J, *et al.* Natural phenylethanoid supplementation alleviates metabolic syndrome in female mice induced by high – fructose diet [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 850777. 2022 – 07 – 19 [2025 – 07 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35928270/>.
- [59] YOU B, ZHANG J, YANG C, *et al.* Salidroside protects against myocardial infarction *via* activating MIF – mediated mitochondrial quality control [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 27.
- [60] MAGANI SKJ, MUPPARTHI SD, GOLLAPALLI BP, *et al.* Salidroside – can it be a multifunctional drug [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(7): 512—524.
- [61] YU G, FENG X. Salidroside exerts anti – tumor effects in ovarian cancer by inhibiting STAT3/c – Myc pathway – mediated glycolysis [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 25(1): 82—93.
- [62] YAN X, LIU J, ZHU M, *et al.* Salidroside orchestrates metabolic reprogramming by regulating the Hif – 1 α signalling pathway in acute mountain sickness [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1540—1550.
- [63] DAI Z, ZHANG X, LI W, *et al.* Salidroside induces apoptosis in human gastric cancer cells *via* the downregulation of ENO1/PKM2/ GLUT1 expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(11): 1724—1731.

(收稿日期 2025 – 08 – 01)