

环黄芪醇对端粒功能障碍疾病的药理作用及其机制研究进展

何梦婷, 车浩浩, 王惠芳, 李婷, 李绿洲, 王进欣*

(中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] 端粒因染色体不完全复制问题而不断缩短, 进而引发一系列疾病。研究发现, 包括缺血性脑损伤、糖尿病并发症、特发性肺纤维化、骨质疏松症等在内的多种疾病均与端粒功能障碍相关。环黄芪醇是黄芪甲苷IV的苷元, 具有抗衰老、抗凋亡、抗纤维化、免疫调节、促进细胞增殖和伤口愈合等药理作用。环黄芪醇是目前天然产物中唯一被报道的端粒酶激活剂, 具有独特的研究意义。概述了环黄芪醇对衰老相关疾病、神经退行性疾病、糖尿病并发症、特发性肺纤维化等端粒功能障碍疾病的药理作用及其机制的研究进展。

[关键词] 端粒; 端粒酶; 环黄芪醇; 药理作用; 机制研究; 端粒功能障碍

[中图分类号] R932

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2022) 11-0867-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.11.008

Advances in Research on Pharmacological Effects of Cycloastragenol on Telomere Dysfunction Diseases and Related Mechanisms

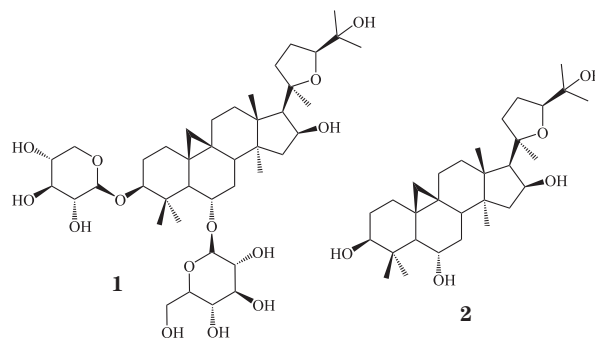
HE Mengting, CHE Haojie, WANG Huifang, LI Ting, LI Lyuzhou, WANG Jinxin

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Telomeres are continuously shortened due to incomplete replication of chromosomes, which in turn lead to a variety of diseases. Studies have found that many diseases, including ischemic brain injury, diabetic complications, idiopathic pulmonary fibrosis, and osteoporosis, are associated with telomere dysfunction. Cycloastragenol is the aglycone of astragaloside IV, which has pharmacological effects such as anti-aging, anti-apoptosis, anti-fibrosis, immunomodulation, promotion of cell proliferation and wound healing. Cycloastragenol is the only reported telomerase activator in natural products, so it has unique research significance. This review summarizes the research progress in pharmacological effects of cycloastragenol on telomere dysfunction diseases, including aging-related diseases, neurodegenerative diseases, diabetic complications, idiopathic pulmonary fibrosis, etc., as well as the related mechanisms.

[Key words] telomere; telomerase; cycloastragenol; pharmacological effect; mechanism research; telomere dysfunction

中药材黄芪最早被记录在《神农本草经》中, 黄芪甲苷IV (astragaloside IV, AS-IV, **1**) 是黄芪的主要活性成分之一, 且作为黄芪的质量控制指标被列入中国和欧洲药典。皂苷元环黄芪醇 (cycloastragenol, CAG, **2**) 由AS-IV水解得到, 也可从豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根中直接提取分离, CAG和AS-IV具有类似的药理作用^[1]。



CAG是目前天然产物中唯一被报道的端粒酶激活剂, 能有效对抗端粒缩短, 具有抗衰老、抗凋亡、抗纤维化、免疫调节、促进细胞增殖和伤口愈合等药理作用, 从而对端粒功能障碍相关疾病具有潜在治疗效果 (见图1)^[2]。本文重点总结CAG治

接受日期: 2022-04-19

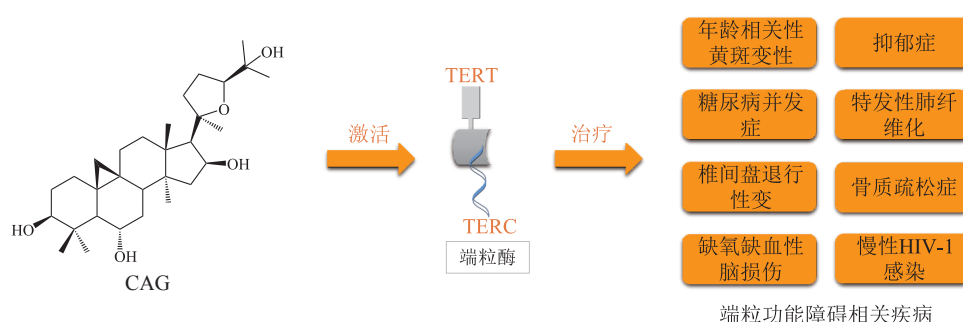
项目资助: 江苏省自然科学基金 (No.BK20191318); 国家自然科学基金 (No.82073710)

*** 通信作者:** 王进欣, 教授;

研究方向: 天然产物结构修饰, 新药设计与合成研究;

E-mail: jinxinwang@163.com

疗端粒功能障碍相关疾病的药理作用及相关机制研究进展。



TERT: 端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase); TERC: 端粒酶 RNA 组分 (telomerase RNA component)

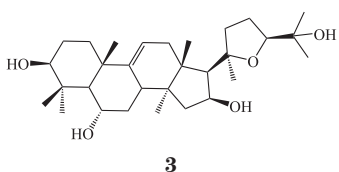
图 1 环黄芪醇治疗端粒功能障碍相关疾病的机制

Figure 1 Mechanism of cycloastragenol in the treatment of telomere dysfunction related diseases

1 环黄芪醇的相关特性及其活性

1.1 环黄芪醇的理化性质

CAG 是四环三萜类中的环阿屯烷型, 由 AS-IV 的 2 个糖苷键断裂得到。相比于 AS-IV, CAG 的脂溶性增强, 更易透过细胞膜而被吸收; 但其水溶性较差, 口服生物利用度较低^[3]。此外, CAG 的结构中含有环丙烷基团, 其耐酸性较差, 在酸性条件下可转化为黄芪醇 (astragenol, AG, **3**)^[4]。



1.2 环黄芪醇的药代动力学

2010 年, Zhu 等^[5]使用 Caco-2 细胞模型和肝微粒体对 CAG 的肠道吸收和代谢进行了初步研究, 结果显示: CAG 以被动扩散的运输方式快速通过 Caco-2 细胞单层, 同时检测到 CAG 的 4 种不同葡萄糖苷酸结合物和 2 种氧化的代谢产物, 提示 CAG 通过肠上皮时可能发生首过代谢; 此外, CAG 在大鼠和人肝微粒体中孵育 30 min 后分别仅剩 17.4% 和 8.2%, 由此可见, CAG 会在体内发生快速代谢。

Ma 等^[6]通过大鼠经口给药或静脉注射实验对 CAG 的药代动力学、代谢和排泄进行了进一步的研究, 结果表明, 以 10 mg·kg⁻¹ 剂量口服给予 CAG 时, 生物利用度仅为 25.7%; 课题组通过 LC-MS 方法鉴定 CAG 代谢产物, 仅发现 CAG 的肝 I 期代谢产物,

并无 II 期代谢产物。虽然 CAG 可以有效通过肠上皮吸收, 但由于广泛的肝 I 期代谢, CAG 口服生物利用度较低。

1.3 环黄芪醇的生物活性

CAG 具有抗衰老、抗炎、抗菌、抗氧化应激、肝脏保护和内皮保护等良好的生物活性^[2]。近年来, 研究者们通过体内外实验对 CAG 的药理作用进行了广泛研究。研究发现, CAG 对银屑病样皮肤炎症、肺纤维化、腹主动脉瘤、胃癌、非酒精性脂肪肝等疾病具有一定的治疗潜力^[7-11]。在心血管系统疾病治疗中, CAG 被发现对心力衰竭、心肌纤维化、心肌梗死等有预防和治疗作用^[12-14]。此外, CAG 对神经与精神类疾病同样有较好的疗效, 例如抑郁症、阿尔茨海默病、缺血性脑损伤等^[15-17]。

基于多种生物活性, CAG 有望成为众多疾病的潜在治疗药物。值得一提的是, CAG 与紫杉醇联合给药可以减轻紫杉醇治疗胃癌时产生的毒副作用^[10]。联合用药可以在维持药效作用的同时降低毒性, 已成为天然产物相关新药研发的新方向。

2 端粒、端粒酶与端粒功能障碍相关疾病

2.1 端粒和端粒酶

1938 年, Muller^[18]首先发现染色体末端存在的独特结构, 并以希腊语“telos”将这段特殊染色体结构命名为“端粒”。1941 年, McClintock^[19]发现有丝分裂时部分染色体出现丢失, 导致染色体复制不完全, 从而推断端粒的存在可以保护染色体末端

不被降解或融合。随着研究的深入,人们对端粒的认知越来越明确:端粒位于真核生物染色体末端,由一段TTAGGG重复碱基序列和相关蛋白组成^[20]。

端粒酶的发现比端粒晚了近50年。1985年, Greider等^[21]首次发现了端粒酶,且这种新发现的酶能将DNA重复序列添加到染色体末端,以此来维持端粒长度。端粒酶是一种核糖核蛋白复合物,其催化核心包括TERT和TERC,其中TERT是调节端粒酶活性的关键^[22]。

端粒长度随着细胞分裂而不断缩短,当达到临界值时,会诱发DNA损伤信号,导致细胞周期缩短并引发一系列以短端粒为特征的组织衰竭疾病^[23-24]。而端粒酶的活性随着年龄的增长出现降低,因此迫切需要研发具有端粒酶激活作用的新型药物^[25]。

2.2 端粒功能障碍相关疾病

通常在人类血液淋巴细胞中测量的平均端粒长度被认为是衰老、存活和死亡率的生物标志物^[25]。端粒酶活性在延长体细胞寿命方面发挥着重要作用,极短的端粒会引发衰老最终导致细胞死亡^[26]。越来越多的研究者对端粒与相关疾病的关联进行了深入研究。

第一种被发现与人类端粒酶突变相关的疾病是先天性角化不良^[27]。1999年, Mitchell等^[28]在患有罕见的多系统疾病即先天性角化不良的患者中,观察到短端粒。根据这项发现, Vulliamy等^[29]进一步提出,先天性角化不良患者的TERC和TERT发生突变。此外, Vulliamy等^[30-31]还在再生障碍性贫血和其他骨髓衰竭症患者中发现TERC和TERT突变。

2007年的流行病学调查表明,短端粒长度与心血管疾病及其死亡率密切相关^[32]。2011年, Huzen等^[33]在内皮细胞和动脉粥样硬化的动脉壁中观察到较短的端粒。2012年, Armanios^[34]总结了短端粒诱发的特发性肺纤维化和肝纤维化等多种疾病。2016年, Yeh等^[26]发现端粒酶的活性受到抑制时会导致卒中、急性心肌梗死、心力衰竭以及心脏性猝死等心血管疾病。同年, Zhang等^[35]发现慢性炎症与端粒缩短相关,而炎症和氧化应激会进一步加速神经退行性疾病以及心血管疾病的进展。

2011年, Saeed等^[36]通过实验发现,端粒酶缺失的小鼠会出现成骨细胞分化缺陷,从而促进破骨细胞形成,导致年龄相关的骨量减少,表现出骨质疏松等症状。此外,多项研究发现,端粒缩短与自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、肉芽肿病、硬皮病、脊椎关节炎以及类风湿性关节炎有关^[37-38]。

端粒和端粒酶对人类来说至关重要,端粒的缺失或端粒酶活性的降低都会引发一系列疾病,开发以端粒酶为靶标的药物对于端粒功能障碍相关疾病的预防或治疗有着重要意义。

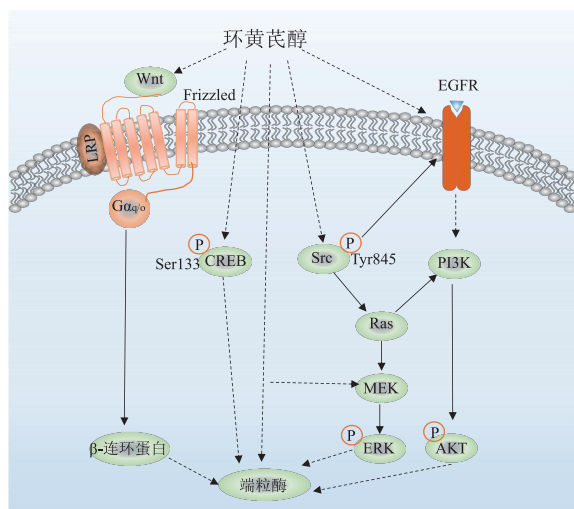
3 环黄芪醇激活端粒酶的机制

研究表明,多种信号通路参与了端粒酶活性的调节,例如,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)级联反应信号通路等^[39-41]。PKB通过催化TERT的磷酸化参与端粒酶的激活,可增强组织修复和再生过程^[40]。此外,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)通过激活Ras/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)激酶(ERK kinase, MEK)/ERK通路和Ets因子,从而上调人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)表达, hTERT通过在端粒DNA 3'端添加短的重复TTAGGG序列来扩展DNA,进而延长端粒长度^[41]。

Yung等^[42]研究了CAG和参与端粒酶活性调节的信号通路之间的关系,从而明确CAG激活端粒酶的信号转导机制:CAG可以增强人胚胎肾HEK293成纤维细胞中的端粒酶活性,但未在细胞中检测到Ca²⁺、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、肌醇磷酸(PI3)表达水平和AKT磷酸化的变化,推测CAG对端粒酶作用的影响与经典的第二信使途径或PI3K/AKT信号通路无关;在对MAPK信号通路进行研究时,发现CAG可以诱导ERK磷酸化。

该课题组使用不同抑制剂进行药理实验,进一步探讨CAG诱导ERK磷酸化的机制,结果显

示, MEK1/2 抑制剂 PD98059 和 U0126、EGF 受体 (EGFR) 抑制剂 AG1478 和 c-Src 抑制剂 PP2 显著减弱了 CAG 诱导的 ERK 磷酸化; CAG 可使 c-Src 蛋白的 845 位酪氨酸发生磷酸化, 进而激活 EGFR, 随后激活 Ras/MEK/ERK 信号通路; CAG 通过诱导 ERK 磷酸化激活 Ets 转录因子 (Ets2 和 ER81), 进而上调 *hTERT* 基因表达, 起到激活端粒酶的作用 (见图 2) [42]。



—: 文献报道的相互作用;: 可能发生的潜在作用

图 2 环黄芪醇激活端粒酶的作用机制

Figure 2 Mechanism of telomerase activation by cycloastragenol

然而, CAG 对各类疾病的潜在作用机制有所不同, 以下将具体介绍 CAG 在端粒功能障碍相关疾病中激活端粒酶的作用机制以及 CAG 激活端粒酶产生的药理作用。

4 环黄芪醇在端粒功能障碍相关疾病中的作用研究

4.1 细胞衰老相关疾病

DNA 损伤和端粒磨损的积累会导致组织和器官中衰老细胞的增加, 导致细胞功能退化, 进而引发一系列与细胞衰老相关的疾病, 例如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、常染色体显性角化不良症、X 连锁型先天性角化不良症等 [43-47]。CAG 被发现具有抗细胞衰老及抗细胞凋亡的作用 [1]。

2013 年, Molgora 等 [48] 评估了 CAG 延缓人 T

细胞衰老的功能。课题组通过 CAG 刺激健康供体纯化的 T 细胞, 观察到 CAG 处理后细胞的端粒酶活性明显增强且 T 细胞显著增殖, 而具有衰老表型的 T 细胞比例出现下降; 且他们通过实验发现, MAPK 抑制剂减弱了 CAG 诱导的端粒酶活性, 表明 CAG 激活端粒酶有可能通过 MAPK 途径介导。2016 年, Dow 等 [49] 评估了 CAG 对早期年龄相关性黄斑变性的治疗作用。38 名患者口服 CAG 后黄斑功能显著改善; 在显微视野观察到 CAG 通过激活端粒酶, 将端粒 DNA 添加到视网膜色素上皮染色体末端, 延缓相应的细胞衰老, 起到治疗黄斑变性的作用。2021 年, Xu 等 [50] 发现 CAG 通过激活培养的牛颗粒细胞中的 TERT, 显著抑制 *D*-半乳糖诱导的细胞衰老和凋亡, 且增强 β -Klotho 蛋白表达, 从而抑制与年龄相关的卵母细胞质量下降, 具有改善低生育率的潜在作用。

4.2 糖尿病并发症

难治性伤口愈合是糖尿病的并发症, 伤口愈合过程涉及炎症反应、凝血、上皮再生、新生血管形成以及伤口闭合, 表皮干细胞 (epidermal stem cell, EpSC) 被认为是伤口愈合的重要组成部分, 而端粒功能障碍会导致 EpSC 增殖和迁移能力下降, 从而延迟伤口愈合 [51-52]。Cao 等 [53] 于 2019 年通过人表皮干细胞实验, 证实 CAG 通过上调 TERT 的表达促进 EpSC 的增殖和迁移能力, 且进一步发现 CAG 可以通过激活 Wnt/ β -catenin 通路协同 TERT 表达, 最终发挥对糖尿病伤口愈合的促进作用。

糖尿病患者体内的高葡萄糖 (high-glucose, HG) 浓度可能诱导椎间盘细胞衰老、凋亡和异常的基质代谢 [54]。端粒的缩短会恶化椎间盘, 研究发现端粒酶是椎间盘退行性变的潜在治疗靶点 [55]。2021 年, Hong 等 [56] 通过 HG 诱导的大鼠原发性髓核细胞 (nucleus pulposus cell, NPC) 应激模型观察了 CAG 对衰老、凋亡、端粒和端粒酶的调节作用。结果表明, CAG 减缓了 HG 诱导的细胞活力下降趋势, 明显提高了 NPC 的生存能力; 研究还发现, CAG 通过抑制凋亡相关蛋白和活性氧的生成增强 TERT 表达, 抑制 NPC 细胞衰老和凋亡, 进而在预防 HG 介导的椎间盘退行性病变方面发挥作用。

4.3 神经退行性疾病

端粒酶在大脑发育中具有重要作用, 与神经退行性疾病也有密切关联, 端粒长度被作为抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默病以及痴呆症中认知能力下降等的生物标志^[57-59]。

新生儿缺氧缺血性脑病造成远期神经系统损害, 是新生儿期常见的疾病。Meng 等^[60] 选用氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 的大鼠神经干细胞模型, 探讨了端粒酶激活对缺血缺氧神经干细胞状态的影响。研究发现, CAG 通过上调 TERT 表达水平, 减少活化后的 caspase-3 和凋亡相关蛋白表达, 从而促进细胞增殖、减少细胞死亡且增加神经干细胞数目和存活率, 对缺氧缺血后脑损伤具有潜在治疗效果。

Ip 等^[15] 首次证明 CAG 表现出抗抑郁作用。该课题组发现, CAG 通过激活神经元细胞中的 CREB 信号通路诱导 TERT 表达, 发挥端粒酶激活功能, 并且促进细胞存活和调节中枢神经系统中的 TERT 和 *bcl2* 基因表达, 提示 CAG 对抑郁症具有潜在治疗作用。

4.4 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化是复发性肺泡损伤后异常的伤口愈合反应, 成为肺端粒功能障碍最常见的表现^[34, 61]。2013 年, Le Saux 等^[62] 通过博来霉素诱导的特发性肺纤维化小鼠模型, 发现 CAG 通过激活肺组织中的端粒酶和延长端粒长度, 减缓博来霉素损伤肺的肺泡上皮细胞的衰老, 从而减弱肺部纤维化表型的发展; 端粒酶抑制剂 GRN163L 可减弱 CAG 的作用, 提示 CAG 抑制特发性肺纤维化的活性取决于其激活端粒酶的能力。

4.5 骨质疏松症

长期使用糖皮质激素会对骨骼产生严重的副作用, 最终诱发骨质疏松症^[63]。端粒酶活性降低和端粒缩短会导致骨形成障碍, 加速骨细胞受损和骨量减少, 而端粒酶的激活可以促进成骨细胞

分化^[36, 64]。2020 年, Wu 等^[65] 通过在地塞米松 (dexamethasone, DEX) 处理的 MC3T3-E1 细胞中进行的实验发现, CAG 可以上调骨损伤细胞的 TERT 表达水平, 增加碱性磷酸酶活性, 从而促进成骨细胞分化, 同时可以缓解 DEX 对成骨细胞分化的抑制作用; 此外, 课题组发现端粒酶抑制剂 TMPyP4 会抑制 CAG 作用的发挥, 进一步证明 CAG 对骨质疏松症的作用靶点是端粒酶。

4.6 慢性 HIV-1 感染

在慢性 HIV-1 感染者中, CD8⁺ T 淋巴细胞的比例增加, 端粒缩短且增殖能力降低^[66]。Fauce 等^[67] 研究发现, 21 名受试者 (包括健康受试者和 HIV-1 感染者) 在接受 CAG 后, 其 T 淋巴细胞中的端粒酶活性显著提高, 进而增强了细胞的抗病毒能力, 改善了受试者的免疫力, 潜在信号通路是 MAPK 途径; 更为重要的是, 课题组观察到 CAG 对端粒酶活性的上调作用是短期且可逆的, 不会对细胞活力产生不良影响。

5 结语

CAG 是目前天然产物中唯一被报道的端粒酶激活剂, 具有抗衰老、抗凋亡、抗纤维化、免疫调节、促进细胞增殖和伤口愈合等良好的药理作用, 且药效温和, 安全性较高。CAG 通过 Src/MEK/ERK 等信号通路激活端粒酶, 从而对端粒功能障碍相关的疾病具有潜在的治疗作用。然而 CAG 和端粒酶的结合位点尚未明确, 需开展更多的研究。

目前 CAG 单体来源昂贵, 且存在水溶性较差、代谢时间短、口服生物利用度较低等问题, 使 CAG 的临床应用受到限制。因此, 基于 CAG 良好的药理作用与研究价值, 迫切需要开展对 CAG 的化学结构改造以及全合成、生物合成等研究。从未来发展趋势看, CAG 有望为衰老、神经退行性疾病、糖尿病并发症、骨质疏松症、特发性肺纤维化等疾病的临床治疗提供有价值的选择。

[参考文献]

- [1] Salvador L, Singaravelu G, Harley C B, et al. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study[J]. *Rejuven Res*, 2016, 19(6): 478-484.

- [2] Shen C Y, Jiang J G, Yang L, *et al.* Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1395–1425.
- [3] 李曼, 王志菲. 环黄芪醇的药理作用研究进展[J]. *中医学报*, 2020, 35(5): 7. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.05.222.
- [4] Isao K, Wang H, Akira T, *et al.* Saponin and saponin. XXXIV. Chemical constituents of astragali radix, the root of *Astragalus membranaceus* Bunge. (1). Cycloastragenol, the 9,19-cyclolanostane-type aglycone of astragalosides, and the artifact aglycone astragenol [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(2): 689–697.
- [5] Zhu J, Lee S, Ho M K, *et al.* *In vitro* intestinal absorption and first-pass intestinal and hepatic metabolism of cycloastragenol, a potent small molecule telomerase activator[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010, 25(5): 477–486.
- [6] Ma P K, Wei B H, Cao Y L, *et al.* Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of cycloastragenol, a potent telomerase activator in rats[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(6): 526–537.
- [7] Deng G, Chen W, Wang P, *et al.* Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105682. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105682.
- [8] Le Saux C J, Davy P, Brampton C, *et al.* A novel telomerase activator suppresses lung damage in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58423. DOI:10.1371/journal.pone.0058423.
- [9] Wang Y, Chen C, Wang Q, *et al.* Inhibitory effects of cycloastragenol on abdominal aortic aneurysm and its related mechanisms[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(2): 282–296.
- [10] Hwang S T, Kim C, Lee J H, *et al.* Cycloastragenol can negate constitutive STAT3 activation and promote paclitaxel-induced apoptosis in human gastric cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152907. DOI:10.1016/j.phymed.2019.152907.
- [11] Gu M, Zhang S, Zhao Y, *et al.* Cycloastragenol improves hepatic steatosis by activating farnesoid X receptor signalling[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 22–32.
- [12] Wang J, Wu M L, Cao S P, *et al.* Cycloastragenol ameliorates experimental heart damage in rats by promoting myocardial autophagy via inhibition of AKT1-RPS6KB1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1074–1081.
- [13] Wan Y, Xu L, Wang Y, *et al.* Preventive effects of astragaloside IV and its active saponin cycloastragenol on cardiac fibrosis of mice by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 545–554.
- [14] Gao X M, Tsai A, Al-Sharea A, *et al.* Inhibition of the renin-angiotensin system post myocardial infarction prevents inflammation-associated acute cardiac rupture[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 145–156.
- [15] Ip F C, Ng Y P, An H J, *et al.* Cycloastragenol is a potent telomerase activator in neuronal cells: implications for depression management[J]. *Neurosignals*, 2014, 22(1): 52–63.
- [16] Huang M Y, Yu G R. Cycloastragenol inhibits A β 1-42-induced blood-brain barrier disruption and enhances soluble A β efflux *in vitro*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(6): 556–569.
- [17] Li M, Li S C, Dou B K, *et al.* Cycloastragenol upregulates SIRT1 expression, attenuates apoptosis and suppresses neuroinflammation after brain ischemia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(8): 1025–1032.
- [18] Muller H J. The remaking of chromosomes[J]. *Collect Net*, 1938, 13: 181–198.
- [19] McClintock B. The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*[J]. *Genetics*, 1941, 26(2): 234–282.
- [20] Burnett-Hartman A N, Fitzpatrick A L, Kronmal R A, *et al.* Telomere-associated polymorphisms correlate with cardiovascular disease mortality in Caucasian women: the Cardiovascular Health Study[J]. *Mech Ageing Dev*, 2012, 133(5): 275–281.
- [21] Greider C W, Blackburn E H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts[J]. *Cell*, 1985, 43(2 Pt 1): 405–413.
- [22] Roake C M, Artandi S E. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 384–397.
- [23] Campisi J. The biology of replicative senescence[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(5): 703–709.
- [24] Armanios M, Blackburn E H. The telomere syndromes[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(10): 693–704.
- [25] Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing[J]. *Subcell Biochem*, 2018, 90: 221–308.

- [26] Yeh J K, Wang C Y. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases[J]. *Genes (Basel)*, 2016, 7(9): 58. DOI:10.3390/genes7090058.
- [27] Gomez D E, Armando R G, Farina H G, et al. Telomere structure and telomerase in health and disease (review)[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1561-1569.
- [28] Mitchell J R, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita[J]. *Nature*, 1999, 402(6761): 551-555.
- [29] Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita[J]. *Nature*, 2001, 413(6854): 432-435.
- [30] Vulliamy T, Marrone A, Dokal I, et al. Association between aplastic anaemia and mutations in telomerase RNA[J]. *Lancet*, 2002, 359(9324): 2168-2170.
- [31] Vulliamy T J, Walne A, Baskaradas A, et al. Mutations in the reverse transcriptase component of telomerase (TERT) in patients with bone marrow failure[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2005, 34(3): 257-263.
- [32] Fitzpatrick A L, Kronmal R A, Gardner J P, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(1): 14-21.
- [33] Huzen J, Peeters W, de Boer R A, et al. Circulating leukocyte and carotid atherosclerotic plaque telomere length: interrelation, association with plaque characteristics, and restenosis after endarterectomy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1219-1225.
- [34] Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Mutat Res*, 2012, 730(1/2): 52-58.
- [35] Zhang J, Rane G, Dai X, et al. Ageing and the telomere connection: an intimate relationship with inflammation[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 25: 55-69.
- [36] Saeed H, Abdallah B M, Ditzel N, et al. Telomerase-deficient mice exhibit bone loss owing to defects in osteoblasts and increased osteoclastogenesis by inflammatory microenvironment[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(7): 1494-1505.
- [37] Georgin-Lavialle S, Aouba A, Mouthon L, et al. The telomere/telomerase system in autoimmune and systemic immune-mediated diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(10): 646-651.
- [38] Gamal R M, Hammam N, Zakary M M, et al. Telomere dysfunction-related serological markers and oxidative stress markers in rheumatoid arthritis patients: correlation with diseases activity[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(12): 3239-3246.
- [39] Bosc D G, Goueli B S, Janknecht R. HER2/Neu-mediated activation of the ETS transcription factor ER81 and its target gene MMP-1[J]. *Oncogene*, 2001, 20(43): 6215-6224.
- [40] Breitschopf K, Zeiher A M, Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in endothelial cells through an Akt-dependent mechanism[J]. *FEBS Lett*, 2001, 493(1): 21-25.
- [41] Maida Y, Kyo S, Kanaya T, et al. Direct activation of telomerase by EGF through Ets-mediated transactivation of TERT via MAP kinase signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2002, 21(26): 4071-4079.
- [42] Yung L Y, Lam W S, Ho M K, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol stimulate the phosphorylation of extracellular signal-regulated protein kinase in multiple cell types[J]. *Planta Med*, 2012, 78(2): 115-121.
- [43] Yamaguchi H, Calado R T, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1413-1424.
- [44] Liu G, Yang K, Burns S, et al. The S1P(1)-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of T(H)1 and T(reg) cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1047-1056.
- [45] Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, et al. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness[J]. *Immunity*, 2010, 33(6): 929-941.
- [46] Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita[J]. *Nature*, 2001, 413(6854): 432-435.
- [47] Vander Haar E, Lee S I, Bandhakavi S, et al. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(3): 316-323.
- [48] Molgora B, Bateman R, Sweeney G, et al. Functional assessment of pharmacological telomerase activators in human T cells[J]. *Cells*, 2013, 2(1): 57-66.
- [49] Dow C T, Harley C B. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration - a pilot study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 243-249.
- [50] Xu L, Idrees M, Joo M D, et al. Constitutive expression of TERT enhances β -klotho expression and improves age-related deterioration

- in early bovine embryos[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5327. DOI:10.3390/ijms22105327.
- [51] El-Bahy A A Z, Aboulmagd Y M, Zaki M. Diabetex: a novel approach for diabetic wound healing[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 332–339.
- [52] Hoffmeyer K, Raggioli A, Rudloff S, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells[J]. *Science*, 2012, 336(6088): 1549–1554.
- [53] Cao Y, Xu L, Yang X, et al. The potential role of cycloastragenol in promoting diabetic wound repair *in vitro*[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7023950. DOI:10.1155/2019/7023950.
- [54] Kong J G, Park J B, Lee D, et al. Effect of high glucose on stress-induced senescence of nucleus pulposus cells of adult rats[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(2): 155–161.
- [55] Zhang X U, Yang M K, Li Z, et al. Expression and significance of telomerase in the nucleus pulposus tissues of degenerative lumbar discs[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(6): 813–817.
- [56] Hong H, Xiao J, Guo Q, et al. Cycloastragenol and astragaloside IV activate telomerase and protect nucleus pulposus cells against high glucose-induced senescence and apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1326. DOI:10.3892/etm.2021.10761.
- [57] Wolkowitz O M, Epel E S, Reus V I, et al. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging?[J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(4): 327–338.
- [58] Porton B, Delisi L E, Bertisch H C, et al. Telomerase levels in schizophrenia: a preliminary study[J]. *Schizophr Res*, 2008, 106(2/3): 242–247.
- [59] Lukens J N, Van Deerlin V, Clark C M, et al. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6): 463–469.
- [60] 孟俊杰, 李世平, 赵凤艳, 等. 端粒酶激活对缺氧血大鼠神经干细胞生物学行为的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 229–236.
- [61] Selman M, King T E, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(2): 136–151.
- [62] Le Saux C J, Davy P, Brampton C, et al. A novel telomerase activator suppresses lung damage in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58423. DOI:10.1371/journal.pone.0058423.
- [63] Whittier X, Saag K G. Glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(1): 177–189.
- [64] Simonsen J L, Rosada C, Serakinci N, et al. Telomerase expression extends the proliferative life-span and maintains the osteogenic potential of human bone marrow stromal cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(6): 592–596.
- [65] Wu J, Zeng Z, Li Y, et al. Cycloastragenol protects against glucocorticoid-induced osteogenic differentiation inhibition by activating telomerase[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(4): 2034–2044.
- [66] Effros R B, Cai Z, Linton P J. CD δ T cells and aging[J]. *Crit Rev Immunol*, 2003, 23(1/2): 45–64.
- [67] Fauce S R, Jamieson B D, Chin A C, et al. Telomerase-based pharmacologic enhancement of antiviral function of human CD δ ⁺ T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7400–7406.



【专家介绍】王进欣: 中国药科大学教授。2005年7月在中国药科大学从事药物化学专业博士后研究, 2005年7月留校任教至今。江苏省333工程中青年科学技术带头人、江苏省青蓝工程优秀骨干教师、江苏省新长征突击手、南京市领军型科技创业人才计划获得者。主持国家自然科学基金面上项目、江苏省自然科学基金面上项目、中国药科大学“双一流”新品种研发项目以及江苏省研究生创新培养计划、国家大学生创新实践项目及企业合作课题等多项。近年在国内外学术刊物发表论文80余篇, 其中以第一作者或通信作者发表SCI论文50余篇。授权专利20项。