

芒柄花素药理作用的研究进展

白月¹, 王红芳¹, 黄怀鹏^{1,2*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

2. 河北中医学院附属石家庄平安医院, 河北 石家庄 050021

摘要: 芒柄花素属于异黄酮类化合物, 是黄芪中异黄酮类化合物的代表成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、雌激素样作用。对芒柄花素保护脑血管系统、保护心血管系统、抗肿瘤作用、对糖尿病心肌病的保护作用等进行了总结, 以期对芒柄花素的基础研究和临床应用提供依据。

关键词: 芒柄花素; 保护脑血管系统; 抗肿瘤; 研究进展

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)02-0425-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.037

Advance on pharmacological action of formononetin

BAI Yue¹, WANG Hong-fang¹, HUANG Huai-peng^{1,2}

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Shijiazhuang Pingan Hospital Affiliated to Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050021, China

Abstract: Formononetin belongs to isoflavones. It is one of the active components in *Astragali Radix*. It has anti-inflammatory, antioxidant, antitumor effects, and estrogenic effects. This paper reviews the pharmacological effects of formononetin, such as protection of cerebrovascular system and cardiovascular system, anti-tumor effect, and protective effect on diabetic cardiomyopathy, etc., in order to provide a theoretical basis for the basic research and clinical application of formononetin.

Key words: formononetin; protection of cerebrovascular system; anti-tumor effect; advance

芒柄花素(7-羟基-4'-甲氧基异黄酮)又名刺芒柄花素、芒柄花黄素, 主要存在于黄芪的根部^[1]、红车轴草的花序和带花枝叶^[2]、葛根、鸡血藤等豆科植物中, 属于异黄酮类化合物, 是黄芪中异黄酮类化合物的代表成分^[3]。芒柄花素为水溶性差的白色粉末, 易溶于甲醇、醋酸乙酯、乙醚、稀碱溶液。芒柄花素对心脑血管具有保护作用, 可对卒中后的神经损伤具有恢复功能^[4]。此外芒柄花素还具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、雌激素样作用^[5]。近年来, 研究者对芒柄花素的药理作用做了大量研究, 表明其具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、调血脂、抗血栓、抑制肿瘤等作用, 本文对芒柄花素保护脑血管系统、保护心血管系统、抗肿瘤作用、对糖尿病心肌

病的保护作用等进行了总结, 以期对芒柄花素的基础研究和临床应用提供依据。

1 保护脑血管系统

“脑为髓海”, 为“元神之府”, 是人体精髓和神经高度汇聚之处, 是生命要害之所在。由于各种原因导致的脑神经功能障碍甚至神经细胞的死亡, 如阿尔茨海默病、脑缺血再灌注损伤、脑卒中等, 高发病率、高死亡率使其成为世界医药界亟需解决的难题。研究发现芒柄花素可通过多种通路、靶点促进脑神经功能恢复、保护血脑屏障, 发挥对脑部的保护作用。

1.1 保护脑神经

在大脑中动脉阻塞大鼠模型中, 芒柄花素可对

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项“十二五”第三批子课题(2013ZX09103001002)

作者简介: 白月(1993—), 女, 硕士研究生在读, 从事芒柄花素抗心肌缺血损伤及其机制研究。E-mail: 2629408291@qq.com

*通信作者: 黄怀鹏(1973—), 男, 研究员, 硕士生导师, 博士。E-mail: huang71526@163.com

缺血后导致的神经功能损伤具有改善或恢复作用,通过 PI3K/Akt/ERK 通路增强神经元分化能力、突触可塑性来发挥保护神经的作用^[6]。在脑缺血再灌注损伤后,神经元的损伤、凋亡严重降低患者的生活质量。邹小容等^[7]将 50 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组以及芒柄花素 20、50、100 mg/kg 组,ig 给药 7 d 后发现,芒柄花素可对脑缺血再灌注损伤大鼠的学习记忆功能和脑组织病理形态有所改善,可降低一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)水平,抑制 caspase-3、Bax 蛋白表达,促进 Bcl-2 表达,故芒柄花素可能通过抗氧化应激和抑制神经细胞凋亡发挥作用。基于抗氧化应激,胡志平等^[8]发现芒柄花素可激活 Nrf2/HO-1 途径,使发生脑外伤小鼠脑组织中水含量、丙二醛水平降低,而使氧化应激指标超氧化物歧化物水平升高,通过抗氧化应激减轻脑水肿,且对行为障碍亦有所改善;此外,芒柄花素可发挥抗炎作用,改善脑缺血再灌注损伤。黄保胜等^[9]在局灶性脑缺血再灌注大鼠模型中发现芒柄花素可通过抑制鞘氨醇激酶-1(Sph K1)-1-磷酸鞘氨醇(S1P)信号通路使核转录因子- κ B(NF- κ B)失去对炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)过表达的调控,从而减轻脑组织的炎症反应,改善脑功能。芒柄花素还可通过激活 PI3K/Akt-Nrf2 信号使抗氧化基因表达增强,降低活性氧(ROS)水平,对 H₂O₂ 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞具有神经保护作用^[10]。芒柄花素对东莨菪碱所致的痴呆亦可起到神经保护作用^[11]。

1.2 保护血脑屏障

血脑屏障在维持中枢神经系统内环境的稳定中发挥着重要作用,是其重要结构基础。当脑缺血时,血脑屏障损伤是其重要特征,并且血脑屏障损伤会继续引起脑水肿、炎症反应、氧化应激等损伤,甚至导致脑死亡,使脑损伤进一步加重^[12]。研究发现,芒柄花素可减低脑缺血再灌注损伤大鼠模型中血脑屏障伊文思兰的透过率^[13]。在脑缺血缺氧后,基质金属蛋白酶的激活会使血脑屏障通透性增大,芒柄花素可通过降低脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑中基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达,发挥保护血脑屏障完整性作用,也可抑制炎症因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6 和 TNF- α 的过表达,通过抗炎作用降低对血脑屏障的破坏和基质金属蛋白酶的激活^[14]。

血脑屏障通透性的改变影响阿尔茨海默病的发生发展^[15]。血脑屏障中的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)在将脑内的 β -淀粉样蛋白转运至外周的过程中起到重要作用^[16]。有研究发现,芒柄花素可促进血脑屏障中 LRP1 和重组人载脂蛋白 J(ApoJ)的表达而增加 β -淀粉样蛋白的清除率^[17]。张英博等^[18]将阿尔茨海默病模型小鼠随机分为模型组、多奈哌齐组以及芒柄花素 7.5、15、30 mg/kg 组,ig 给药 35 d,通过检测脑中伊文思兰含量来测定血脑屏障的通透性;结果发现,与模型组比较,芒柄花素 15、30 mg/kg 可显著降低阿尔茨海默病小鼠血脑屏障的通透性,且其机制与芒柄花素抑制表达在血管内皮细胞上的闭锁小带蛋白(ZO)-1 有关,从而减轻阿尔茨海默病小鼠的脑水肿。

综上所述,芒柄花素通过抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、保护血脑屏障完整性等作用发挥脑保护作用。

2 保护心血管系统

2.1 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞损伤和功能障碍是影响多种心血管疾病发生发展的关键环节,亦在调节心血管系统稳态方面有重大作用^[19]。在体外人脐静脉内皮细胞(HUVECs)实验和体内去势雌性大鼠实验中发现,芒柄花素可增高 HUVECs 和大鼠子宫、胸主动脉和乳腺组织血管内皮细胞中胰岛素生长因子 1 受体和细胞间黏附因子 1 蛋白表达水平,进而促进细胞的增殖、迁移和血管新生,从而发挥保护心血管功能^[20-21]。谭斌子等^[22]通过以氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导 HUVECs 构建氧化损伤模型,黄芪当归中活性成分(包含芒柄花素)干预后,均可使 NOS 活性增强,其中芒柄花素可促进细胞增殖,抑制凋亡,通过增强抗氧化损伤能力促进血管内皮细胞功能、形态的恢复,发挥保护血管内皮细胞的作用。芒柄花素亦可通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)表达保护血管内皮细胞^[23]。

2.2 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是引起缺血性器质性病变的主要原因^[24]。动脉粥样硬化是一个以血管内皮细胞损伤为基础、以脂质浸润和血管壁炎症为特征的病理过程^[25]。近年来,对 NLRP3/ASC/caspase-1 信号通路的关注颇高,大量研究发现该通路与糖尿病动脉粥样硬化的发病有着密切关系^[26-28]。清道夫受体 BI 表达的上调可预防动脉粥样硬化形成^[29]。赵培等^[30]

以芒柄花素对高脂血症金黄地鼠治疗后发现, 芒柄花素通过上调清道夫受体 BI 蛋白表达对血脂代谢进行调节, 降低外周组织中胆固醇的蓄积, 预防动脉粥样硬化病灶的形成, 亦有望成为临床治疗动脉粥样硬化心血管疾病新药物的先导物。此外, 芒柄花素还可通过调节 PPAR- γ 通路减轻 ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤, 发挥保护血管内皮细胞作用, 使芒柄花素成为抗动脉粥样硬化的潜在药物^[23]。

2.3 保护心肌细胞

芒柄花素可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、促进自噬等作用保护心肌细胞。在异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠模型中, 芒柄花素可使抗氧化酶水平显著升高, 丙二醛、血清 TNF- α 、IL-6、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平显著降低, 免疫组化显示心肌 Bax/Bcl-2 值降低, 组织病理学和超微结构研究支持芒柄花素对异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠具有保护作用^[31]。Wang 等^[32]通过结扎冠状动脉左前降支建立心肌缺血再灌注损伤模型, 并且培养了新生大鼠心肌细胞, 并用脂多糖加尼日利亚霉素处理, 测定细胞死亡和 ROS; 结果发现芒柄花素处理显著抑制了脂多糖加尼日利亚霉素连续处理后新生大鼠心肌细胞中 ROS 水平的升高, 以及缺血再灌注术后 TXNIP-NLRP3 相互作用加剧, 表明 ROS-TXNIP-NLRP3 通路受到抑制, 通过抑制 ROS-TXNIP-NLRP3 通路, 最终抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 对心肌缺血再灌注以及脂多糖加尼日利亚霉素诱导的损伤发挥有效的保护作用。此外, Huang 等^[33]通过将芒柄花素应用于缺血再灌注损伤的组织或细胞, 证明刺芒柄花素能够增强自噬, 从而缓解缺血再灌注诱导的衰老细胞凋亡。

综上所述, 芒柄花素通过作用于多个通路、靶点发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、促自噬、调节脂质代谢作用, 共奏对心血管系统的保护作用。

3 抗肿瘤作用

芒柄花素具有抗肿瘤活性, 对乳腺癌^[34-35]、卵巢癌^[36]、宫颈癌^[37]、前列腺癌^[38]、肺癌^[39]、胃癌^[40]、骨癌^[41]、鼻咽癌^[42]、神经胶质瘤^[43]以及多发性骨髓瘤^[44]都有抑制作用, 其抑制作用可通过诱导肿瘤细胞凋亡和周期停滞、抑制细胞增殖、迁移和侵袭等途径实现^[45]。

贾绍华等^[46]从氧化应激的角度出发, 发现芒柄花素通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路使

乳腺癌 MCF-7 细胞内的抗氧化酶活性降低, ROS 生成增多, 进而诱导 MCF-7 细胞凋亡。芒柄花素亦可逆转激素受体阳性乳腺癌阿霉素耐药细胞 MCF-7/ADR 的多药耐药性, 从而使临床药物能够发挥杀伤肿瘤细胞作用, 其机制可能与抑制自噬和降低 P-gp 蛋白有关^[47]。此外, 有研究发现芒柄花素可通过抑制 lncRNA AFAP1-AS1-miR-195/miR-545 轴减轻三阴性乳腺癌的恶化程度^[48], 还可通过抑制自噬改善紫杉醇耐药三阴性乳腺癌的耐药性^[49]。

芒柄花素除抗肿瘤作用外, 还可以对临床抗肿瘤药物的副作用进行缓解改善。环磷酰胺是一种广谱化疗药物, 可用于治疗各种恶性肿瘤, 但其肾毒性限制了其临床应用。Saleem 等^[50]发现芒柄花素可使环磷酰胺诱导的肾毒性大鼠肾组织中丙二醛、NO、促炎因子、血尿素氮、肌酐 (Cr) 水平均降低, 谷胱甘肽、抗氧化酶和 Bcl-2 蛋白表达升高, 提示芒柄花素可以通过减轻氧化损伤和炎症反应来预防环磷酰胺诱导的肾毒性的发生。同样基于抗炎、抗氧化、抗凋亡作用, 芒柄花素可通过激活 PPAR α /Nrf2/HO-1/NQO1 通路保护顺铂诱导的急性肾损伤^[51]。奥沙利铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物, 具有较广泛的抗癌谱, 副作用主要反映在神经毒性方面, 临床表现为肢体远端感觉障碍、手脚感觉异常, 轻度运动神经损伤走路或跑步困难, 严重者会致残。Fang 等^[52]经研究发现, 芒柄花素可通过激活 KEAP1-NRF2-GSTP1 轴对奥沙利铂诱发的外周神经系统病变发挥保护作用, 且不会影响奥沙利铂对肿瘤细胞的毒杀作用。

由此可见, 芒柄花素通过多靶点、多通路不仅可对肿瘤细胞发挥抑制作用, 还可改善细胞的耐药性, 亦可缓解或治疗临床抗肿瘤药物对其他系统造成的损伤。

4 对糖尿病及其并发症的作用

糖尿病是一组由多种原因导致的以慢性高血糖为特点的代谢性疾病。高血糖状态的持续存在会造成多种组织, 尤其是眼睛、肾脏、心脏、血管、神经出现慢性损害, 导致功能障碍。1 型糖尿病特征为绝对胰岛素缺乏, 是由于胰岛细胞破坏所导致的。2 型糖尿病患者特征为高血糖、相对缺乏胰岛素、胰岛素抵抗等。

4.1 对糖尿病作用

芒柄花素对四氧嘧啶诱导的 1 型糖尿病小鼠具

有抗高血糖作用, Qiu 等^[53]将 1 型糖尿病昆明种小鼠随机分为模型组、消渴丸组以及芒柄花素 5、10、20 mg/kg 组, 连续 ig 给药 28 d, 发现与模型组比较, 芒柄花素 5、10、20 mg/kg 组可显著降低小鼠的空腹血糖值; 经荧光定量 PCR 和 Western blotting 法检测发现芒柄花素通过上调 PDX-1、IRS2, 下调 Fas 和 Caspase-3 4 个蛋白的 mRNA 和蛋白表达水平共同逆转四氧嘧啶导致的胰岛 B 细胞凋亡和抑制再生; 上调胰腺组织中 GK、GLUT2 mRNA 与蛋白表达水平发挥促进胰岛素分泌的作用; 上调肝脏中 GK mRNA 和蛋白表达水平, 逆转四氧嘧啶对肝糖原合成和糖酵解的抑制作用。综上可见, 芒柄花素通过抑制胰岛 B 细胞凋亡促进胰岛 B 细胞再生、胰岛素分泌、肝糖原合成和肝糖酵解, 对四氧嘧啶诱导的 1 型糖尿病小鼠具有降血糖作用。

在给予链脲佐菌素和高脂饲料诱导 2 型糖尿病大鼠模型中, 比较芒柄花素处理对胰腺组织血糖、糖耐量、胰岛素、HOMA-IR、脂质谱、肝糖原含量、糖血红蛋白和 SIRT1 表达的影响, 并观察胰腺组织病理改变。结果表明, 刺芒柄花素治疗可显著降低血糖水平, 还改善了葡萄糖耐受性、胰岛素敏感性和血脂谱, 并降低了血红蛋白在血液中的含量。芒柄花素也能显著改善糖尿病大鼠肝糖原水平, 使胰腺组织中 SIRT1 的表达增加。组织病理学研究表明, 刺芒柄花素可保护胰腺 β 细胞免受坏死、变性和萎缩的影响。由此可见, 芒柄花素治疗可降低 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗, 并降低高血糖, 这可能与胰腺组织中 SIRT1 的表达增加有关^[54]。

4.2 对糖尿病肾病保护作用

糖尿病肾病是糖尿病患者重要的合并症之一, 是慢性肾脏病的一种重要类型, 也是导致终末期肾衰的常见原因。

氧化应激是诱发糖尿病肾病的主要因素。因此, 改善氧化应激状态可以有效防止糖尿病肾病的进一步恶化。研究发现, 芒柄花素可促进链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠的抗氧化酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和过氧化氢酶表达升高, 对脂质过氧化有保护作用, 抑制细胞因子水平的升高, 可逆转注射链脲佐菌素引起糖尿病肾病大鼠的血糖、肌酐、三酰甘油、胆固醇和尿素氮水平升高, 通过抑制氧化应激发挥肾保护作用^[55]。同样, Zhuang 等^[56]认为芒柄花素上调 SIRT1 的表达, 激活 Nrf2/ARE 信号通路, 逆转高糖诱导的肾小球系膜细胞中纤维

连接蛋白和细胞间黏附分子 1 的上调, 改善糖尿病肾病的氧化应激, 防止肾纤维化的进展。此外, 芒柄花素还可通过对 Smad3 表达的抑制对糖尿病肾病小鼠发挥抗肾纤维化作用^[57]。对于单侧输尿管梗阻大鼠的肾脏间质纤维化, 芒柄花素亦可通过下调 TGF- β 1/Smad3 通路激活抑制肾纤维化进程^[58]。

4.3 对糖尿病周围神经病变保护作用

糖尿病周围神经病变是超过 50% 的 2 型糖尿病患者常见的并发症^[59], 且糖尿病病程长的患者易发生糖尿病周围神经病变^[60]。糖尿病周围神经病变发病机制较为复杂, 包括细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、代谢异常、微循环功能障碍等^[61]。

芒柄花素作为 SIRT1 激活剂可降低 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗和高血糖^[54]。包括 SIRT1 在内的组蛋白去乙酰化酶在保护神经元免受高血糖损伤方面具有重要作用。Manisha 等^[62]通过高脂饮食和链脲佐菌素诱导大鼠 2 型糖尿病神经病变模型对芒柄花素的作用进行评价, 发现持续给药芒柄花素可通过控制高血糖和增加神经组织中 SIRT1 和 NGF 的表达显著减少热痛觉过敏和机械性异位痛, 提高神经传导速度, 从而保护糖尿病动物免受高血糖引起的神经元损伤。

4.4 对糖尿病心肌病的保护作用

糖尿病心肌病是糖尿病严重的并发症之一。糖尿病心肌病早期表现为左心室肥大、心肌纤维化和舒张功能障碍, 晚期表现为收缩功能障碍和心力衰竭^[63]。糖尿病心肌病与糖尿病患者心力衰竭的高发病率、高死亡率密切相关^[64]。糖尿病心肌病发病机制复杂且目前仍尚欠清晰, 可能与糖代谢、脂代谢紊乱, 因胰岛素分泌异常引起的氧化应激、炎症反应、内皮功能损害等进而致使心肌细胞发生凋亡、心肌纤维化有关^[65], 自噬在其中也有重要意义^[66]。

Oza 等^[67]发现芒柄花素可显著降低高脂饲料和链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠的血糖、三酰甘油、胆固醇、LDL、CK-MB、LDH 和 AST 水平, 显著改善血流动力学参数, 减轻氧化应激, 增加 SIRT1 表达。可见芒柄花素通过增加 SIRT1 表达, 减轻氧化应激, 改善高血糖、高血脂发挥对糖尿病心肌保护作用。程圣杰等^[68]认为芒柄花素可能通过激活 Akt/FoxO1 通路使心肌纤维化、心肌细胞凋亡、炎症水平减轻, 进而改善糖尿病小鼠心肌损伤。

4.5 对糖尿病骨质疏松的保护作用

2 型糖尿病抑制骨形成, 促进骨吸收、骨代谢

失衡,引起骨质疏松。骨吸收、骨生成是通过破骨细胞和成骨细胞的作用实现的,而研究发现芒柄花素可促进成骨细胞的再生从而发挥增加骨量的作用^[69]。芒柄花素对大鼠骨髓间充质干细胞、颅骨成骨细胞的成骨活性较佳,可改善两种细胞的成骨功能^[70]。破骨细胞来源于骨髓-单核巨噬细胞,而骨髓-单核巨噬细胞在巨噬细胞集落刺激因子和核因子 κ B受体激活剂配体诱导下可分化为破骨细胞。在核因子 κ B受体激活剂配体诱导的破骨细胞模型中,芒柄花素能够显著降低有关破骨细胞分化和骨吸收蛋白(NFATc1、c-Fos、CTSK、TRAP、MMP9、Car2)的表达,即芒柄花素可调节成骨细胞和破骨细胞活性,发挥骨保护作用^[71]。侯伟等^[72]发现对于2型糖尿病骨质疏松大鼠,芒柄花素通过降低维生素D限速酶CYP24A1的表达改善骨质疏松大鼠的股骨骨密度,升高血清睾酮、雌二醇水平,抑制OC mRNA的表达,发挥对骨质疏松的治疗作用。

总体而言,芒柄花素通过多通路发挥抗高血糖、调节血脂代谢、抗炎、抗氧化应激等作用,对糖尿病及其并发症起到保护作用。

5 其他作用

芒柄花素还具有雌激素样、抗菌、护肝、增强免疫力等作用。芒柄花素是一种植物雌激素,因其结构与雌激素相似,且可与雌激素受体相结合,故能发挥类雌激素作用^[20],且相较雌激素而言,植物雌激素的副作用要小^[73],芒柄花素可通过促进雌激素受体蛋白的表达进而可增强雌激素样作用^[74]。芒柄花素可减轻猪链球菌在体外的细胞毒性和炎症反应而发挥抗菌作用,溶血素可作为防治该病原菌的理想靶点^[75]。芒柄花素对肝功能有所改善^[76-77],主要通过抑制TNF- α 、NF- κ B-p65、TLR3和NLRP3表达,上调Bcl-2,发挥抗炎、抗凋亡作用,亦可通过脂肪吞噬发挥抗代谢相关脂肪性肝病作用^[78]。

6 结语

芒柄花素具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、调血脂、抗血栓、抑制肿瘤等多种生物活性,可应用于心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病及其并发症等多种疾病的治疗,具有广泛的临床应用潜力。芒柄花素的生物活性的不断被发现和证实,为将其开发为临床新药奠定了基础。此外,针对不同病理状态的组织细胞,芒柄花素作用的靶点、通路亦是不同,进而发挥多种药理作用。同时,基于同一生物活性,对于不同的疾病状态下的细胞产生各异的效果,如均是基于

细胞凋亡和氧化应激,在乳腺癌MCF-7细胞中,芒柄花素可通过JNK通路使ROS含量升高,诱导MCF-7凋亡,表现出抗肿瘤作用;而在心肌和脑组织缺血损伤后,芒柄花素抑制因缺血缺氧致组织中ROS升高和细胞凋亡,发挥抗心、脑缺血损伤作用。由此可见,虽然“殊途”,却“同归”。

中药具有多靶点、多通路、不良反应小等优势,将现代科技阐明的作用机制与中药传统有效的治则相结合是中药走向世界的必由之路。芒柄花素作为一种重要中药单体成分,在实验阶段其药理作用的研究取得了很大进展,但在与临床中医理论的相融合方面,其机制的研究还有所欠缺,并且相关的通路、靶点的阐述亦不够清晰,进而影响到临床的施治用药。因此,对于芒柄花素的研究需进行多学科、多途径、多指标的综合研究,深入探索,为将其开发成临床药物提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张淑娟,张育贵,辛二旦,等. 黄芪和红芪比较研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(5): 462-465.
- [2] 于海涛. 红车轴草有效部位化学成分及活性研究 [D]. 济南: 济南大学, 2016.
- [3] 张瑜,张富庚,张博凯,等. 芪苈强心胶囊中黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素在大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3891-3896.
- [4] 姚维一,王春,龚弟鸿,等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS快速鉴定补阳还五汤及其在人血浆和尿液中药物化学成分 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1719-1725.
- [5] 王健,孙瑜,陈磊,等. 芒柄花素的现代研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(5): 74-76.
- [6] Wu Q, Cheng Y, Liu A, et al. Formononetin recovered injured nerve functions by enhancing synaptic plasticity in ischemic stroke rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(1): 67-72.
- [7] 邹小蓉,徐露. 刺芒柄花素对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 855-858.
- [8] 胡志平,马俊,陈彦蓉,等. 刺芒柄花素激活脑外伤小鼠Nrf2/HO-1通路减轻脑水肿并改善行为障碍 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 887-893.
- [9] 黄保胜,王星,李清泉,等. 芒柄花素通过SphK1-SIP信号通路抑制大鼠局灶性脑缺血再灌注后的炎症反应 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2017, 37(10): 1239-1242.

- [10] Sugimoto M, Ko R, Goshima H, *et al.* Formononetin attenuates HO-induced cell death through decreasing ROS level by PI3K/Akt-Nrf2-activated antioxidant gene expression and suppressing MAPK-regulated apoptosis in neuronal SH-SY5Y cells [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85: 186-200.
- [11] Aly S H, Elissawy A M, Fayez A M, *et al.* Neuroprotective effects of *Sophora secundiflora*, *Sophora tomentosa* leaves and formononetin on scopolamine-induced dementia [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(24): 5848-5852.
- [12] Zhang X, Gu Y, Li P, *et al.* Matrix metalloproteinases-mediated cleavage on β -dystroglycan may play a key role in the blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 794-800.
- [13] 孙瑜, 刘淼, 王健, 等. 芒柄花素对脑缺血再灌注后血脑屏障完整性影响 [J]. *天津药学*, 2021, 33(1): 1-3.
- [14] 顾民华, 洪文, 唐传其, 等. 芒柄花素保护前脑缺血再灌注损伤中的血脑屏障并抑制神经炎症 [J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2015, 36(1): 34-39.
- [15] Bien-Ly N, Boswell C A, Jeet S, *et al.* Lack of widespread BBB disruption in Alzheimer's disease models: Focus on therapeutic antibodies [J]. *Neuron*, 2015, 88: 289-297.
- [16] Storck S E, Meister S, Nahrath J, *et al.* Endothelial LRP1 transports amyloid- β (1-42) across the blood-brain barrier [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 123-136.
- [17] Fei H, Zhang Y, Liu T, *et al.* Neuroprotective effect of formononetin in ameliorating learning and memory impairment in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82: 57-64.
- [18] 张英博, 费洪新. 芒柄花黄素对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性和海马闭锁小带蛋白-1 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12): 3037-3040.
- [19] 高爽, 王臻楠, 顾耘. 血管内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(20): 2966-2970.
- [20] 梁春梅. 刺芒柄花素对人脐静脉内皮细胞增殖和迁移的影响及作用机制的探讨 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2018.
- [21] 隋成亮. 刺芒柄花素对去势雌性大鼠血管内皮细胞保护作用的机制研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2019.
- [22] 谭婍子, 刘彩霞, 朱秋燕, 等. 黄芪当归主要活性成分配伍对人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4141-4148.
- [23] Zhang B, Hao Z, Zhou W, *et al.* Formononetin protects against ox-LDL-induced endothelial dysfunction by activating PPAR- γ signaling based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4887-4898.
- [24] 侯丙旭, 陈哲楠, 崔小鹏, 等. 中药治疗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. *吉林医药学院学报*, 2019, 40(2): 148-151.
- [25] 何祥, 李国莺, 汪丹丹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨地奥心血康抗动脉粥样硬化作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 55-62.
- [26] 万招飞, 刘小军, 薛嘉虹, 等. NLRP3 炎症小体在糖尿病患者动脉粥样硬化的作用 [J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(10): 1399-1402.
- [27] 葛凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎症小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(3): 383-387.
- [28] 解静, 程琦, 刘映佳, 等. NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(4): 469-474.
- [29] 李文燕, 刘洪涛, 王瑞芝. B 类 I 型清道夫受体 SR-BI 表达上调剂的研究进展 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(6): 507-511.
- [30] 赵培, 杨媛, 徐扬, 等. 刺芒柄花素调节血脂代谢及改善动脉粥样硬化病变的实验研究 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(10): 925-929.
- [31] Suchal K, Arya D S, Singh S. Formononetin attenuates isoproterenol - induced cardiac toxicity in rats owing to its antioxidant, anti - inflammatory and anti - apoptotic activity [J]. *FASEB J*, 2019, 33(S1): lb399-lb399.
- [32] Wang D, Yan L, Yang D, *et al.* Formononetin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by suppressing the ROS-TXNIP-NLRP3 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525: 759-766.
- [33] Huang Z, Liu Y, Huang X. Formononetin may protect aged hearts from ischemia/reperfusion damage by enhancing autophagic degradation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 4821-4830.
- [34] Xin M, Wang Y, Ren Q, *et al.* Formononetin and metformin act synergistically to inhibit growth of MCF-7 breast cancer cells *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2084-2089.
- [35] 周瑞娟, 陈红凤, 叶媚娜, 等. 芒柄花素对不同亚型乳腺癌细胞周期基因和蛋白表达的影响 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(3): 362-366.
- [36] Park S, Bazer F W, Lim W, *et al.* The O-methylated isoflavone, formononetin, inhibits human ovarian cancer cell proliferation by sub G₀/G₁ cell phase arrest through PI3K/AKT and ERK1/2 inactivation [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 7377-7387.
- [37] Zhang Y, Chen C, Zhang J. Effects and significance of formononetin on expression levels of HIF-1 α and VEGF

- in mouse cervical cancer tissue [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18: 2248-2253.
- [38] Wang B. Formononetin induces apoptosis of PC-3 human prostate cancer cells via regulating long noncoding RNA H19 and the mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Pharmacognosy Magazine*, 2020, 16(69): 435-440.
- [39] Yu X, Gao F, Li W, *et al.* Formononetin inhibits tumor growth by suppression of EGFR-Akt-Mcl-1 axis in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 62.
- [40] Wang W, Zhao C. Formononetin exhibits anticancer activity in gastric carcinoma cell and regulating miR-542-5p [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37: 215-225.
- [41] Hu W, Wu X, Tang J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of antiosteosarcoma activities of formononetin [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 17305-17313.
- [42] Ying K, Liu Y, Zhang C, *et al.* Medical findings of nasopharyngeal carcinoma patients and anti-tumor benefits of formononetin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172619.
- [43] Ni Q, Fan Y, Zhang X, *et al.* *In vitro* and *in vivo* study on glioma treatment enhancement by combining temozolomide with calycosin and formononetin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242: 111699.
- [44] Kim C, Lee S, Yang W M, *et al.* Formononetin-induced oxidative stress abrogates the activation of STAT3/5 signaling axis and suppresses the tumor growth in multiple myeloma preclinical model [J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 123-141.
- [45] 赵玉民, 冯叶雯, 张黎, 等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 193-203.
- [46] 贾绍华, 刘丽娜, 颜廷华. 芒柄花素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及其氧化应激的机制 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(4): 385-391.
- [47] 李甜, 唐润薇, 袁帅, 等. 芒柄花素抑制自噬逆转激素受体阳性人乳腺癌细胞多药耐药的机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 147-152.
- [48] Wu J, Xu W, Ma L, *et al.* Formononetin relieves the facilitating effect of lncRNA AFAP1-AS1-miR-195/miR-545 axis on progression and chemo-resistance of triple-negative breast cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14): 18191-18222.
- [49] Li T, Zhang S, Chen F, *et al.* Formononetin ameliorates the drug resistance of Taxol resistant triple negative breast cancer by inhibiting autophagy [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(2): 497-514.
- [50] Aladaileh S H, Alswailmi F, Abukhalil M H, *et al.* Renoprotective effect of formononetin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and inflammation in rat kidney [J]. *J Pharm Res Int*, 2021: 33(2): 26-37.
- [51] Hao Y, Miao J, Liu W, *et al.* Formononetin protects against cisplatin-induced acute kidney injury through activation of the PPAR α /Nrf2/HO-1/NQO1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2): 511-522.
- [52] Fang Y, Ye J, Zhao B, *et al.* Formononetin ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via the KEAP1-NRF2-GSTP1 axis [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101677.
- [53] Qiu G, Tian W, Huan M, *et al.* Formononetin exhibits anti-hyperglycemic activity in alloxan-induced type 1 diabetic mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(2): 223-230.
- [54] Oza M J, Kulkarni Y A. Formononetin treatment in type 2 diabetic rats reduces insulin resistance and hyperglycemia [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 739.
- [55] Jain P, Nayse P G, Patil D J, *et al.* The possible antioxidant capabilities of formononetin in guarding against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Future J Pharm Sci*, 2020, 6(1): 414-422.
- [56] Zhuang K, Jiang X, Liu R, *et al.* Formononetin activates the Nrf2/ARE signaling pathway via sirt1 to improve diabetic renal fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 616378.
- [57] Lv J, Zhuang K, Jiang X, *et al.* Renoprotective effect of formononetin by suppressing Smad3 expression in Db/Db mice [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3313-3324.
- [58] 陈拉斯, 陈娟, 张瑞城. 刺芒柄花素对大鼠肾间质纤维化的治疗作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(8): 670-672.
- [59] Hoffman E M, Staff N P, Robb J M, *et al.* Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses [J]. *Neurology*, 2015, 84(16): 1644-1651.
- [60] 李勇, 齐丽翠, 张然, 等. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4229-4233.
- [61] 施君, 张文川. 糖尿病周围神经病变发病机制的研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 116-119.
- [62] Oza M J, Kulkarni Y A. Formononetin ameliorates diabetic neuropathy by increasing expression of SIRT1 and NGF [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17: e2000162.
- [63] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [64] Lorenzo-Almorós A, Tu1ón J, Orejas M, *et al.* Diagnostic

- approaches for diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 28.
- [65] 潘利亚, 张晓卉, 尹新华. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2017, 22(2): 143-146.
- [66] 吴盛胤, 朱金秀, 谭学瑞. 糖尿病心肌病中自噬与凋亡的相互作用 [J]. *实用心电学杂志*, 2021, 30(4): 288-292.
- [67] Oza M, Kulkarni Y. Formononetin alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting oxidative stress and upregulating SIRT1 in rats [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2020, 10(6): 254-262.
- [68] 程圣杰, 何夕松, 黄健, 等. 刺芒柄花素通过 AKT/FoxO1 信号通路改善糖尿病小鼠心肌损伤 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(10): 1165-1172.
- [69] 韩桂秋, 王鸣刚, 陈克明, 等. 芒柄花素对体外培养成骨细胞缺氧损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(5): 671-677.
- [70] 方瑶瑶, 薛志远, 杨秀艳, 等. 红芪中 5 种黄酮类成分对大鼠骨髓间充质干细胞和成骨细胞成骨分化的影响 [J]. *中草药*, 2019, 50(3): 632-638.
- [71] 洪一波, 姜宏, 王建伟, 等. 芒柄花素抑制 RANKL 诱导破骨细胞分化的实验研究 [J]. *中国骨伤*, 2020, 33(1): 64-70.
- [72] 侯伟, 万磊. 刺芒柄花素对 II 型糖尿病大鼠骨质疏松的缓解作用 [J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(3): 232-235.
- [73] Dittfeld A, Koszowska A, Brończyk P A, *et al.* Phytoestrogens- whether can they be an alternative to hormone replacement therapy for women during menopause period? [J]. *Wiad Lek*, 2015, 68(2): 163-167.
- [74] El-Bakoush A, Olajide O A, Formononetin inhibits neuroinflammation and increases estrogen receptor beta (ER β) protein expression in BV2 microglia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 325-337.
- [75] Wang G, Liu Hi, Liu Y, *et al.* Formononetin alleviates *Streptococcus suis* infection by targeting suilyisin [J]. *Microb Pathog*, 2020, 147: 104388.
- [76] Liao L, Huang L, Wei X, *et al.* Bioinformatic and biochemical studies of formononetin against liver injury [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119229.
- [77] Liu G, Zhao W, Bai J, *et al.* Formononetin protects against concanavalin-A-induced autoimmune hepatitis in mice through its anti-apoptotic and anti-inflammatory properties [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99: 231-240.
- [78] Wang Y, Zhao H, Li X, *et al.* Formononetin alleviates hepatic steatosis by facilitating TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 73: 108214.

[责任编辑 解学星]