

· 综 述 ·

红花中抗氧化活性成分及其作用机制的研究进展

李娅兰¹, 白皓天¹, 梁霄¹, 张筠昊¹, 孙淑慧¹, 杨婧², 王锐^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 红花为菊科植物红花的干燥管状花, 为活血化瘀类中药, 临床上多用于治疗心脑血管疾病。适宜的抗氧化物质可以有效地消除过多自由基, 对于各种氧化应激相关疾病的治疗具有重要意义。归纳了红花中的抗氧化活性成分黄酮类、多糖类和生物碱类成分, 并对其抗氧化酶、清除自由基、拮抗一氧化氮的作用机制进行总结, 以期红花更好的临床应用提供参考。

关键词: 红花; 黄酮; 山柰酚糖苷; 羟基红花黄色素 A; 多糖; 生物碱; 抗氧化; 抗氧化酶; 清除自由基; 拮抗一氧化氮

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)08-1879-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.036

Research progress on antioxidant active components in *Carthami Flos* and its mechanism

LI Ya-lan¹, BAI Hao-tian¹, LIANG Xiao¹, ZHANG Jun-hao¹, SUN Shu-hui¹, YANG Jing², WANG Rui¹

1. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Basic Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: *Carthami Flos* is derived from the dry tubular flowers of *Carthamus tinctorius* Linn. It is a traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis, and was used clinically in treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Appropriate antioxidant substances can effectively eliminate excessive free radicals, which is of great significance for the treatment of various oxidative stress-related diseases. This paper describes the antioxidant active components of flavonoids, polysaccharides, and alkaloids in *Carthami Flos*, and summarizes the mechanism of antioxidant enzymes, scavenging free radicals, and antagonizing nitric oxide, to provide reference for clinical application.

Key words: *Carthami Flos*; flavonoid; kaempferol glycoside; hydroxysafflor yellow A; polysaccharide; alkaloid; antioxidant activity; antioxidant enzymes; scavenge free radical; antagonizing nitric oxide

红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* Linn. 的干燥管状花, 在各国都有广泛的分布, 为活血化瘀类中药, 临床上多用于治疗心脑血管疾病, 具有降血压、抑制血栓形成、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等作用, 应用相当广泛^[1]。氧化应激的增加会改变脂质、DNA 和蛋白质, 导致细胞炎症和细胞程序性死亡, 在生理病理状况中起着不可替代的作用^[2]。这是由于活性氧 (ROS) 产生过量, 包括自由基和非自由基中间体, 大量的自由基损伤将导致人

体的氧化作用。研究表明, 体内的氧化损伤与多重疾病的发生密切相关, 如癌症、衰老、心血管疾病、老年痴呆症、帕金森病、糖尿病等都与 DNA 氧化损伤相关^[3-5]。因此适宜的抗氧化物质可以有效地消除过多自由基, 对于各种氧化应激相关疾病的治疗具有重要意义。目前关于红花的抗氧化作用少有研究, 因此本文归纳了红花中的抗氧化活性成分黄酮类、多糖类和生物碱类成分, 并对其抗氧化酶、清除自由基、拮抗一氧化氮 (NO) 的作用机制进

收稿日期: 2022-04-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603418); 黑龙江省自然科学基金面上资助项目 (H201472)

作者简介: 李娅兰 (1997—), 女, 硕士研究生。研究方向为新药及新剂型。E-mail: 1227352278@qq.com

*通信作者: 王锐 (1977—), 男, 教授, 硕士生导师, 博士, 研究方向为新药及新剂型。E-mail: wrdx@sina.com

行总结，以期对红花更好的临床应用提供参考。

1 抗氧化活性成分

红花中含有多种活性成分，主要通过黄酮类、多糖类、生物碱类成分来发挥抗氧化作用。

1.1 黄酮类成分

红花中的主要活性成分为黄酮类成分，与红花的药理作用密不可分。黄酮类中发挥主要药效的为黄酮醇和查耳酮类，如山柰酚糖苷、槲皮素、6-羟基山柰酚、红花黄色素、羟基红花黄色素等^[6-7]。目

前红花中分离的黄酮类成分高达 50 种，其中常用的成分有 12 种，基本母核都具有 C₆-C₃-C₆ 结构，在查耳酮类的 A 环被氧化成醌式或酮式的类似物的一类黄酮被称为醌式查耳酮，并以碳苷化为主，是红花中特有的黄酮类化合物^[8]。红花中黄酮类化合物的药效作用较为复杂，对机体的炎症、免疫调节、肿瘤生长均有显著的抑制作用，且与氧化作用有密切联系^[9]。红花中对机体氧化作用有效的黄酮类成分见表 1。

表 1 红花中抗氧化作用的主要黄酮类化合物

Table 1 Main flavonoids with antioxidant effect in *Carthami Flos*

黄酮类化合物	结构类型和官能团	抗氧化作用	参考文献
山柰酚糖苷	黄酮、羟基、羰基	清除 DPPH 自由基，提高抗氧化酶活性	10
6-羟基山柰酚	黄酮、羟基、羰基	清除 DPPH 自由基	11
槲皮素	黄酮、羟基、羰基	清除 DPPH 自由基	12
羟基红花黄色素 A	醌式查耳酮、羟基、糖苷键、羰基	减轻氧化应激损伤、清除自由基，拮抗 NO	13
红花黄色素 B	醌式查耳酮、羟基、羰基、糖苷键	抑制 H ₂ O ₂ 损伤，增加抗氧化酶表达，拮抗 NO	14
红花黄色素 A	醌式查耳酮、羟基、羰基、呋喃环、糖苷键	清除自由基，提高抗氧化酶活性，拮抗 NO	15

1.2 多糖类成分

天然多糖具有多种生物活性，作为机体最主要的供能物质，广泛参与多种生理活动，受到了越来越多的关注^[16]。红花多糖是红花中主要有效成分之一，为均一的杂多糖，主要由两种组分构成^[17]，其中 SPS-1 由甘露糖、葡萄糖、半乳糖组成，SPS-2 由葡萄糖、甘露糖、木糖、鼠李糖组成，具有三螺旋结构，葡萄糖是其主要组成部分^[18]。红花多糖具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化等活性，其中抗氧化作用的同时无细胞毒性，具有良好的应用前景^[19]。

1.3 生物碱类成分

生物碱类化合物是红花中第二大类活性成分。红花中生物碱以吲哚类生物碱衍生物 5-羟色胺为主，分子中含有吲哚环和对羟基桂皮酰胺基团^[20]。红花中生物碱多以单倍体形式存在，大多存在于红花的油、籽中。研究发现，生物碱类化合物是天然抗氧化物质，具有清除自由基、抑制脂质体过氧化作用^[21-22]。红花中主要的抗氧化生物碱类成分为 N-阿魏酰基-5-羟色胺、N-(p-香豆酰基)-5-羟色胺^[23]。

2 抗氧化作用机制

2.1 抗氧化酶

核因子相关因子 2 (Nrf2) 以其抗氧化和抗炎特性而闻名，是一种碱性亮氨酸氧化还原敏感转录

因子，其他细胞保护基因的主要调节因子，是抗氧化剂机制的主要调节剂，可在全身器官中表达^[24]。一般情况下，Nrf2 会与 Keap1 相互作用，处于一种静止状态，维持较低水平，在遇到氧化应激和药物作用时，Nrf2 就会从 Keap1 中释放出来，并进入细胞核内激活表达几十个细胞保护基因，与抗氧化反应元件 (ARE) 相互作用，调节抗氧化酶的表达，以消除氧化应激反应。Nrf2/ARE 通路图见图 1。槲皮素可通过调节 Nrf2 信号通路诱导 Nrf2 的 mRNA 和蛋白的表达，导致过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化剂含量增加，保护胚胎免受氧化应激反应，从而提高胚胎活力^[25]。

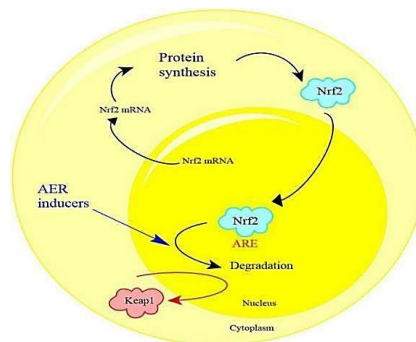


图 1 Nrf2/ARE 信号通路

Fig. 1 Nrf2/ARE signal path

Nrf2/ARE 通路调节抗氧化酶活性,在体内组成抗氧化的第一道防线,为内源性酶类抗氧化系统,可有效清除体内 ROS,降低机体氧化应激水平。主要为 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等体内自生的抗氧化酶。机体可通过该抗氧化酶系统来阻断自由基反应,依次清除超氧自由基、羟自由基、过氧化氢等自由基,三者是相互作用、缺一不可的,其中 SOD 的活性可直接反映机体清除自由基的能力^[26]。万亚菲^[27]研究发现,红花多糖 135 mg/kg 可明显抑制 H₂O₂ 小鼠血清丙二醛(MDA)水平,升高 SOD、CAT、GSH-Px 活性,进一步降低肿瘤细胞中 ROS、MDA 水平,推测红花多糖抗氧化作用具有剂量相关性,可在一定程度上抑制 ROS 产生、降低机体内 SOD 消耗,起到抗脂质氧化的作用。过氧化氢(H₂O₂)会导致 MDA、ROS 含量升高,SOD、GSH-Px 活性降低,而红花黄色素 B 可显著抑制 H₂O₂ 损伤,可增加 Nrf2 的表达,提示红花黄色素 B 对细胞的保护作用是通过抗氧化作用进行的^[28]。红花中黄酮类物质,尤其是槲皮素、木犀草素、杨梅素具有明显的抗氧化酶活性作用,黄酮类物质参与生长过程中盐诱导的氧化损伤^[29]。Duan 等^[30]研究发现,用 80 nmol/L 红花黄色素 A 处理心肌细胞产生的保护作用与 200 μmol/L 抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸处理心肌细胞产生的作用相当,红花黄色素 A 能通过降低 MDA 含量、增强 SOD、CAT、GSH-Px 活性以及提高谷胱甘肽(GSH)水平来产生抗氧化活性,以此保护心肌细胞死亡。研究发现,羟基红花黄色素 A 能提高 SOD、CAT 活性、GSH 水平和 GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)值,并且降低 MDA、GSSG 水平,提示羟基红花黄色素 A 可以通过抗氧化作用来保护创伤性脑损伤,还可以增加细胞活力减少氧化应激反应,抑制神经细胞凋亡^[31]。氧化应激可以诱导肝星状细胞(HSCs)活化和增殖,导致肝纤维化。羟基红花黄色素 A 作为具有抗氧化活性能力的天然活性成分,通过提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性、降低 ROS 水平,上调 PPAR γ 和 MMP-2 表达,下调 TGF- β 1 和 TIMP-1 表达,并降低 α -SMA 水平,能够有效减轻氧化应激介导的肝损伤^[32]。红花籽油能够显著提高血清和肝脏中的 SOD、GSH-Px 水平,降低 MDA 含量,保护乙醇导致的过氧化性损伤^[33]。

上述结果均表明红花中黄酮类成分、红花多糖以及红花籽油通过增加抗氧化酶活性、减少氧化产

物生成来抑制氧化应激损伤,主要的机制与调节抗氧化酶 Nrf2/ARE 通路相关。

2.2 清除自由基

体内抗氧化作用的另一种途径是通过降低自由基产生途径中过渡金属离子的氧化还原能力和过氧化物的程度来完成的^[34]。ROS 包括羟基自由基(\cdot OH)、超氧阴离子自由基(O₂⁻)以及它们衍生的 H₂O₂、脂质过氧化物等,除此之外,自由基还有 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基^[35]。自由基是细胞代谢过程中产生的活性物质,能够诱导氧化反应,是生物膜中许多不饱和脂类发生超氧化变性形成脂质过氧化物,在人体正常状态下可被体内自由基清除系统捕获并清理,但是受到外界物质污染时,会诱导异常自由基反应,导致自由基堆积,引起细胞功能和多种生物大分子的损伤,从而导致器官组织的损伤^[36]。机体清除自由基是通过抗氧化酶氧化还原作用将氧化物转化成低毒或无害物质,但过量的自由基会导致机体的损伤,因此清除减少过多自由基的产生是机体抗氧化的有效机制^[37]。

红花具有调节增强抗氧化酶的活性,能够有效清除体内过量自由基,抑制自由基导致的脂质过氧化损伤,保护细胞膜。自由基的过多产生不仅会引起机体缺血再灌注损伤,还会直接诱导炎症反应,导致白细胞介素-8(IL-8)的合成和释放,IL-8 会促进自由基的产生,进而加重炎症反应,形成恶性循环^[38],然而羟基红花黄色素 A 能够显著拮抗 H₂O₂ 诱导的氧化损伤,减轻自由基诱发的炎症反应,同时减少 IL-8 的含量,从而阻断恶性循环,来减轻机体缺血再灌注损伤^[39]。研究发现脊髓损伤后 SOD 活性减低、MDA 活性升高,自由基过度生成并伴有脂质过氧化损伤,而红花黄色素可以增高 SOD 活性,降低 MDA 含量,减少自由基生成和脂质过氧化^[40]。机体发生创伤性脑损伤后会形成大量的自由基,导致脑组织缺氧、抗氧化能力弱,进一步引发脑组织氧化应激损伤^[41],张欢等^[42]研究发现红花黄色素可以抑制羟基自由基介导的 2-脱氧核糖氧化降解和清除 DPPH 自由基,其中主要有效成分羟基红花黄色素 A 和红花黄色素 B 对 DPPH 清除的 IC₅₀ 值分别为 55.18、41.25 μg/mL,还可通过与 Fe²⁺ 离子络合阻断羟基自由基的产生,具有明显的体外抗氧化活性。高浓度的红花多糖对 DPPH 自由基和 \cdot OH 自由基都具有明显的清除能力,并对铜离子有较强的还原能力^[43]。红花中生物碱类成分 N-阿魏酰基-5-

羟色胺、*N*-(*p*-香豆酰基)-5-羟色胺具有较强的清除氧自由基活性的作用^[44]。红花籽中 5-羟色胺衍生物对 DPPH 自由基清除作用很强,对·OH 和 O₂⁻也有一定的清除作用^[45]。但是红花中化学成分很复杂,具体是单一成分的作用还是整体互相作用尚不可知,化学成分与活性量效关系尚不完全明确。于是研究发现,采用制备高效液相色谱剔除主要有效成分的方法,对剔除后的样品进行抗氧化活性贡献度的评价,来反向证明红花中主要有效成分的抗氧化活性。如王林艳等^[46]从红花中剔除羟基红花黄色素 A、脱水红花黄色素 B 之后,红花 DPPH 自由基清除率、ABST 自由基清除率、Fe³⁺还原能力大小均有明显的降低,证明该有效成分不仅在抗氧化效应上直接发挥作用,还通过影响其他成分间接发挥作用,为红花抗氧化活性研究做出了重要贡献。中药“谱效关系”的研究能够使中药活性成分整体特征精细表达与多指标多靶点的作用机制紧密联系,符合中药作用特点,为研究中药药效物质基础起到促进作用,基于此,王金梅等^[47]通过 HPLC 法测定差异化处理的红花特征图谱对其抗氧化活性行研究,结果发现从 27 个特征图谱中确定了红花抗氧化活性物质羟基红花黄色素 A 与 DPPH 自由基、ABST 自由基、Fe³⁺还原能力都呈正相关,羟基红花黄色素 A 为红花水煎液抗氧化活性的主导成分。另有研究发现,红花的提取物及其主要抗氧化活性成分 6-羟基山柰酚的 3 种苷类成分(6-羟基山柰酚-3,6 二葡萄糖苷、6-羟基山柰酚-3,6,7-三葡萄糖苷和 6-羟基山柰酚-3 芸香糖-6-葡萄糖苷)的自由基清除能力并不强,然而这 3 种苷类物质通过在体内释放黄酮苷元(6-羟基山柰酚)则显示出了较强的清除 DPPH 自由基的活性,因此推测红花提取物主要是通过体内释放相应的黄酮苷元来显示出抗氧化活性^[48]。不同的提取方式也会在一定程度上影响红花的抗氧化活性,冯涛等^[49]通过超声波和离心结合的方式,采用不同浓度的试剂提取红花抗氧化成分,结果发现利用 95% 乙醇提取红花黄色素对·OH 清除效率可高达 98.31%,与维生素 C 相当,同时 70% 乙醇提取红花黄色素对 O₂⁻的清除效果是最佳的,说明红花具有抗氧化活性,其作用机制为清除羟基自由基和超氧阴离子自由基,尤其是对羟基自由基有较好的效果。

2.3 拮抗 NO

NO 是一种重要的活性氧分子,化学性质很活

跃,并且极其不稳定,拮抗 NO 也是一种抗氧化机制。NO 的生成主要是一氧化氮合酶(NOS)利用 *L*-精氨酸为底物,在四氢生物蝶呤辅助下合成的。NOS 有 3 种亚型:诱导型(iNOS)、内皮型(eNOS)、神经型(nNOS),NOS 过表达会产生大量 NO^[50]。NO 在正常情况下是参与心血管、神经和免疫系统的调节的^[51],但是当 NO 合成过多时,会与超氧自由基反应生成过氧化亚硝酸根离子,从而破坏蛋白质、造成细胞膜脂质过氧化、阻断 DNA 复制、加速线粒体损伤、促进细胞凋亡^[52]。因此减少 NOS 表达、抑制 NO 的浓度能减少氧化应激损伤。

大多数脑缺血缺氧损伤、心肌缺血、血管病变、内毒素肝损伤等疾病都与 NOS 增强有一定的关联。脑缺血缺氧后的能量耗竭导致氧化应激,增加自由基的产生,最终细胞中 iNOS 的活性增加,结果进一步导致超氧化物和过氧化硝酸盐的产生,并损害了神经元、蛋白质、脂质和 DNA^[53]。关于缺血缺氧性脑损伤作用机制有的认为是激活 nNOS 产生 NO,诱导 GluR6 亚硝基化,进而激活 GluR6/PSD95/MLK3 信号模式和 JNK 通路^[54]。红花黄色素能够显著降低海马区 NOS 的过表达,从而对缺血缺氧性脑损伤有一定的保护作用^[55]。研究表明幼鼠缺氧后,脑内 NO 含量表达上升,预先给予红花黄色素后能够通过清除自由基间接抑制 NO 的产生,对脑损伤有一定的保护作用,并且红花黄色素可明显减少缺氧复氧后 iNOS 和 nNOS 的 mRNA 表达,可明显在基因表达水平上产生抑制 NOS 的作用,减低 NO 水平,减少脂质过氧化作用,保护缺氧的脑损伤^[56]。不只是幼鼠,成年大鼠缺氧后,脑组织中 iNOS 活性明显增加,对其应用羟基红花黄色素 A,结果表明羟基红花黄色素 A 高、中剂量能明显抑制脑缺血后高度表达的 iNOS 含量,同时减轻大鼠脑梗死面积和功能障碍^[57]。心肌梗死是由于血氧供应不足引起的,可通过改善血管舒缩和循环功能来治疗,主要是通过内皮素和 NO 来调节^[58]。羟基红花黄色素 A 4、8 mg/kg 可以逆转急性心肌梗死中的循环水平,抑制肌酸激酶(CK-MB)和 MDA 活性、降低 eNOS、NO 活性、提高 SOD 含量,从而提高心肌血氧供应,减少急性心肌细胞损伤^[59]。研究发现羟基红花黄色素 A 是通过降低血浆中和组织中内皮素-1(ET-1)、NO、iNOS 的表达以及小鼠血浆中 MDA 含量以及提高 SOD 活性来发挥保护心肌缺血的作用^[60]。由此可见羟基红花黄色素 A 改善心

血管疾病主要机制可能是通过抗氧化和神经保护作用来实现的。当 iNOS 介导释放高浓度 NO 时,是导致血管炎症和内皮功能障碍等血管病变的重要因素,而脂多糖可以激活、损伤血管内皮细胞,导致血管内皮细胞功能失调,同时还能诱导 iNOS 生成,影响细胞的氧化应激,王银光等^[61]在细胞水平上观察羟基红花黄色素 A 对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞株 HUVECs 细胞 iNOS 变化的调节作用,结果表明 0.01、0.1 mmol/L 羟基红花黄色素 A 对 iNOS 升高无明显作用,但高剂量 1 mmol/L 羟基红花黄色素 A 能够明显抑制脂多糖作用后高度表达的 iNOS 量,减少 NO 的生成,抑制细胞的氧化应激,为治疗血管炎症提供了新的思路。大量研究表明,分布于肝细胞、肝窦内皮细胞中的 iNOS、NO 共同参与了各种原因引起的急性肝损伤的病发过程,急性肝损伤时肝细胞损伤产生 TNF、IL-1 等细胞因子作用于肝细胞、促进 iNOS 诱导 NO 大量生成。基于此,费娅丽等^[62]以红花注射液进行干预,探讨对急性肝损伤大鼠的影响,结果发现给药组大鼠血清 ALT、AST 含量均明显下降,同时血清中 iNOS 表达也下降,与保肝药还原型谷胱甘肽效果相当,表明红花对肝组织的保护作用机制可能是降低组织中 iNOS 活性表达和 NO 的含量,减轻氧化应激反应来减轻肝损伤。

综上所述,氧化应激与多种疾病都有密切关系,红花中抗氧化活性成分主要是基于 Nrf2/ARE 通路调节抗氧化酶表达、清除自由基、拮抗 NO 等机制发挥效应。

3 结语

近年来,有上百种药物进行了抗氧化作用的研究,甚至大多数都明确了具体的化学成分,如黄酮类、多糖类都有很强的抗氧化活性。红花作为传统中药,现代药理作用十分广泛、疗效显著,红花抗氧化作用活性成分是单一的物质还是多种物质协同作用还需要大量研究进一步解释。目前,研究红花抗氧化作用的单一的活性成分主要是黄酮类、多糖类和生物碱类成分,而抗氧化机制具有多种途径、靶点、多种效应的特点,主要是通过氧化应激通路 Nrf2/ARE 通路来调节抗氧化酶基因的表达,以此来阻断自由基链式反应,减少自由基的生成,其次是直接清除自由基,再则是通过抑制 NOS mRNA 的表达、拮抗 NO 的生成来增加抗氧化能力,减少氧化应激。现有研究发现,红花抗氧化方面研

究已经有很多,但仍存在或多或少的的问题,不同研究人员评估红花抗氧化的活性成分具有一定的差异,对相同的抗氧化作用结果所表现出来的活性成分不一样,所用的实验方法中关于细胞、动物和人体的实验数据较为匮乏,导致虽然研究结果支持红花具有良好的抗氧化功能,但是具体作用于人体的功效还有待探讨研究。红花自然资源丰富、药理活性广泛涉及的机制多样且复杂,是一种开发天然抗氧化剂的重要资源,在治疗相关疾病中具有明显优势,不同产地红花的抗氧化活性也有所差异,这一方面还有待继续深入研究,并且关于红花抗氧化作用于哪些生物信号通路、分子机制、基因表达都有待进一步研究阐释。虽然红花抗氧化活性方面仍然存在很多未知和需要探索的地方,但随着对红花抗氧化作用的不断深入,红花抗氧化活性将会有很大的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李响, 俱蓉, 李硕. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 928-939.
- [2] Wang W, Kang P M. Oxidative stress and antioxidant treatments in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants* (Basel), 2020, 9(12): 1292.
- [3] 杨柳春, 王克义. DNA 氧化损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷与相关肿瘤关系的研究进展 [J]. 浙江医学, 2021, 43(23): 2608-2612.
- [4] Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, et al. Oxidative stress and male infertility [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(8): 470-485.
- [5] Wang X, Cui N, Liu X, et al. Mitochondrial 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 1-15.
- [6] Hong B, Wang Z, Xu T, et al. Matrix solid-phase dispersion extraction followed by high performance liquid chromatography-diode array detection and ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometer method for the determination of the main compounds from *Carthamus tinctorius* L. (Honghua) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 464-472.
- [7] Si W, Yang W, Guo D, et al. Selective ion monitoring of quinochalcone C-glycoside markers for the simultaneous identification of *Carthamus tinctorius* L. in eleven Chinese patent medicines by UHPLC/QTOF MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 510-521.

- [8] 冯丹萍, 段宝忠, 夏从龙, 等. 红花化学成分的研究 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2253-2255.
- [9] 邵礼梅, 许世伟, 苏玉娟. 红花药物分析、化学成分及现代药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 123-125.
- [10] Wang Y, Tang C, Zhang H. Hepatoprotective effects of kaempferol 3-O-rutinoside and kaempferol 3-O-glucoside from *Carthamus tinctorius* L. on CCl₄-induced oxidative liver injury in mice [J]. *J Food Drug Anal*, 2015, 23(2): 310-317.
- [11] Yao D, Wang Z, Miao L, et al. Effects of extracts and isolated compounds from safflower on some index of promoting blood circulation and regulating menstruation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 264-272.
- [12] Zaplatić E, Bule M, Shah S Z A, et al. Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 224: 109-119.
- [13] Wang Y, Zhang C, Peng W, et al. Hydroxysafflor yellow A exerts antioxidant effects in a rat model of traumatic brain injury [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3690-3696.
- [14] Wang C, Ma H, Zhang S, et al. Safflor yellow B suppresses pheochromocytoma cell (PC12) injury induced by oxidative stress via antioxidant system and Bcl-2/Bax pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2009, 380(2): 135-142.
- [15] Bacchetti T, Morresi C, Bellachioma L, et al. Antioxidant and pro-oxidant properties of *Carthamus tinctorius*, hydroxy safflor yellow A, and safflor yellow A [J]. *Antioxidants* (Basel), 2020, 9(2): 119.
- [16] 苗晶, 东方, 季宇彬, 等. 多糖抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 河北科技师范学院学报, 2012, 26(2): 42-45.
- [17] 任爱农, 邹义芳, 陆颖, 等. 红花多糖的分离纯化及单糖组成分析 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7): 1190-1196.
- [18] 胡月. 红花多糖的结构分析及其抗氧化活性研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2020.
- [19] Sun Y, Sun Y, Li S Z, et al. Safflower polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma cells through P38MAPK activation [J]. *TMR Cancer*, 2020, 4(2): 29-36.
- [20] Chakradhari S, Perkons I, Mišina I, et al. Profiling of the bioactive components of safflower seeds and seed oil: Cultivated (*Carthamus tinctorius* L.) vs. wild (*Carthamus oxyacantha* M. Bieb.) [J]. *Eur Food Res Technol*, 2020, 246(3): 449-459.
- [21] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 等. 红花化学成分及药理活性研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(1): 102-112.
- [22] Lu P H, Kuo C Y, Chan C C, et al. Safflower extract inhibits ADP-induced human platelet aggregation [J]. *Plants*, 2021, 10(6): 1192.
- [23] Koyama N, Kuribayashi K, Seki T, et al. Serotonin derivatives, major safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed antioxidants, inhibit low-density lipoprotein (LDL) oxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(14): 4970-4976.
- [24] Liang M, Wang Z, Li H, et al. l-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115: 315-328.
- [25] Khadrawy O, Gebremedhn S, Salilew - Wondim D, et al. Quercetin supports bovine preimplantation embryo development under oxidative stress condition via activation of the Nrf2 signalling pathway [J]. *Reprod Domest Anim*, 2020, 55(10): 1275-1285.
- [26] 李慧. Nrf2 调控的大米蛋白及其与蛋氨酸协同抗氧化机制的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2019.
- [27] 万亚菲. 红花多糖对 H₂O₂ 荷瘤小鼠的免疫调节和抗氧化功能的影响 [J]. 北方药学, 2016, 13(4): 111-112.
- [28] Ma Z, Li C, Qiao Y, et al. Safflower yellow B suppresses HepG2 cell injury induced by oxidative stress through the AKT/Nrf2 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3): 603-612.
- [29] Abdallah S B, Rabhi M, Harbaoui F, et al. Distribution of phenolic compounds and antioxidant activity between young and old leaves of *Carthamus tinctorius* L. and their induction by salt stress [J]. *Acta Physiol Plant*, 2013, 35(4): 1161-1169.
- [30] Duan J, Wang J, Guan Y, et al. Safflor yellow A protects neonatal rat cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4): 487-495.
- [31] Fangma Y, Zhou H, Shao C, et al. Hydroxysafflor yellow A and anhydrosafflor yellow B protect against cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis via the silent information regulator 1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739864.
- [32] Wang C Y, Liu Q, Huang Q X, et al. Activation of PPAR γ is required for hydroxysafflor yellow A of *Carthamus tinctorius* to attenuate hepatic fibrosis induced by oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(7): 592-599.
- [33] 胡滨, 陈一资, 王雪铭, 等. 红花籽油的抗氧化功能研究 [J]. 中国粮油学报, 2016, 31(6): 86-92.
- [34] 程玉鹏, 李弘琨, 马爱萍, 等. 柴胡黄酮类抗氧化作用机制最新研究进展 [J]. 化学工程师, 2017, 31(7): 47-48.
- [35] Sies H, Belousov V V, Chandel N S, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology

- and physiology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022: 1-17.
- [36] Amić A, Marković Z, Marković J M D, *et al.* Towards an improved prediction of the free radical scavenging potency of flavonoids: The significance of double PCET mechanisms [J]. *Food Chem*, 2014, 152: 578-585.
- [37] 孟祥云, 汪永锋, 杨丽霞, 等. 中药多糖抗氧化作用及其机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3504-3509.
- [38] 任建军, 董振明, 赵煜毅. 异丙酚对兔缺血-再灌注心肌白介素-8 和心肌核转录因子- κ B 及细胞凋亡的影响 [J]. *河北医药*, 2009, 31(19): 2541-2543.
- [39] 陈志强, 王万铁, 叶秀云, 等. 红花注射液对脑缺血/再灌注损伤家兔血清白细胞介素-8 的影响 [J]. *中国急救医学*, 2005, 25(2): 43-44.
- [40] 卜志勇, 郑玲, 李安军, 等. 红花黄素对大鼠脊髓损伤局部 SOD、MDA 和细胞凋亡的影响 [J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 30(1): 23-25.
- [41] 赵彩霞, 刘晓雷, 齐洪武. 羟基红花黄色素 A 对继发性脑损伤治疗机制的研究进展 [J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(6): 113-116.
- [42] 张欢, 张立伟. 红花黄色素抗氧化活性研究 [J]. *化学研究与应用*, 2012, 24(5): 715-721.
- [43] 任丽君, 袁洁, 姚军. 新疆不同产地红花多糖含量测定及抗氧化活性研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2018, 41(2): 229-233.
- [44] 金青哲. 红花籽苯丙烯酰 5-羟色胺提取纯化及活性研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [45] 王未鲜. 红花籽粕中 5-羟色胺衍生物的初步研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2006.
- [46] 王林艳, 唐于平, 刘欣, 等. 基于选择性剔除的红花抗氧化效应物质基础研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7): 1285-1289.
- [47] 王金梅, 姚辰, 李昌勤, 等. 基于 DPPH、ABTS 和 FRAP 法的红花抗氧化谱效关系研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(10): 825-831.
- [48] Bumandorj B, Byambaakhuu N, 叶日贵, 等. 红花的抗氧化活性成分研究 [J]. *内蒙古大学学报: 自然科学版*, 2015, 46(3): 301-307.
- [49] 冯涛, 阎婷婷, 阎国荣, 等. 红花提取物清除自由基能力的初步研究 [J]. *天津农学院学报*, 2010, 17(1): 6-9.
- [50] Poulos T L, Li H. Nitric oxide synthase and structure-based inhibitor design [J]. *Nitric Oxide*, 2017(63): 68-77.
- [51] Mittal A, Kakkar R. Nitric oxide synthases and their inhibitors: A review [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2020, 17(3): 228-252.
- [52] Eitner A, Müller S, Müller C, *et al.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents IL-1 β -induced mitochondrial dysfunction in human chondrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2477.
- [53] Ghotbeddin Z, Basir Z, Jamshidian J, *et al.* Modulation of behavioral responses and CA1 neuronal death by nitric oxide in the neonatal rat's hypoxia model [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(11): 2162-3279.
- [54] Di J H, Li C, Yu H M, *et al.* nNOS downregulation attenuates neuronal apoptosis by inhibiting nNOS-GluR6 interaction and GluR6 nitrosylation in cerebral ischemic reperfusion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(3): 594-599.
- [55] 刘冰冰, 周代伟, 梁亚统, 等. 红花注射液对缺血缺氧性损伤的兔海马 CA1 神经元 nNOS 表达的影响 [J]. *现代医院*, 2016, 16(7): 956-958.
- [56] 殷冬梅, 金淑仪. 红花黄色素对新生鼠缺氧后一氧化氮合酶表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20(4): 60-63.
- [57] 盛雨辰, 夏玉叶, 闵旸. 羟基红花黄色素 A 对局灶性脑缺血后大鼠脑组织诱导型一氧化氮合酶的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(9): 1134-1137.
- [58] Bai X, Wang W X, Fu R J, *et al.* Therapeutic potential of hydroxysafflor yellow A on cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 1265-1279.
- [59] Wang T, Fu F H, Han B, *et al.* Hydroxysafflor yellow A reduces myocardial infarction size after coronary artery ligation in rats [J]. *Pharm Biol*, 2009, 47(5): 458-462.
- [60] He H, Yang X, Shi M, *et al.* Protective effects of hydroxysafflor yellow A on acute and chronic congestive cardiac failure mediated by reducing ET-1, NOS and oxidative stress in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(1): 115-123.
- [61] 王银光, 张琴, 涂利宽, 等. 羟基红花黄色素 A 对脂多糖作用后血管内皮细胞诱导型一氧化氮合酶表达的影响 [J]. *生物技术通报*, 2009(7): 137-140.
- [62] 费娅丽, 黄小民. 红花注射液对大鼠内毒素性急性肝损伤保护机制的研究 [J]. *中国中医急症*, 2009, 18(6): 946-948.