

羟基红花黄色素 A 保肝作用研究进展

艾楠¹, 王馨晨¹, 刘星宇¹, 刘庆¹, 王锐², 杨婧^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 羟基红花黄色素 A 是红花中主要生物活性成分, 具有广泛的生物学作用。羟基红花黄色素 A 通过抗炎、抗氧化应激、抗肝纤维化、抗肝癌、调节肝脏代谢和延缓肝细胞衰老发挥保肝作用。梳理了羟基红花黄色素 A 保肝作用的研究进展, 以期对羟基红花黄色素 A 的保肝作用的临床应用提供参考。

关键词: 羟基红花黄色素 A; 保肝作用; 抗炎; 抗氧化应激; 抗肝纤维化; 抗肝癌; 肝脏代谢; 肝细胞衰老

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)01-0229-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.038

Research progress on hepatoprotective effects of hydroxysafflor yellow A

AI Nan¹, WANG Xincheng¹, LIU Xingyu¹, LIU Qing¹, WANG Rui², YANG Jing¹

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

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

Abstract: Hydroxysafflor yellow A is the main bioactive component in *Carthami Flos*, and has a wide range of biological effects. Hydroxysafflor yellow A exerts hepatoprotective effects by anti-inflammatory effect, antioxidant stress, anti-liver fibrosis, anti-liver cancer, regulating liver metabolism, and anti-aging effects. This article reviews the research progress on hepatoprotective effects of Hydroxysafflor yellow A, in order to provide reference for clinical application of Hydroxysafflor yellow A's hepatoprotective effects.

Key words: hydroxysafflower yellow A; hepatoprotective effect; anti-inflammatory effect; antioxidant stress; anti-liver fibrosis; anti-liver cancer; liver metabolism; anti-aging effect

羟基红花黄色素 A 是红花中主要生物活性成分, 占红花黄色素总量的 85%, 呈橙黄色结晶或粉末状, 其分子式为 $C_{27}H_{32}O_{16}$, 相对分子质量为 612.53, 化学结构见图 1。《中国药典》2020 年版一部将羟基红花黄色素 A 作为红花的指标性成分, 规定红花中羟基红花黄色素 A 的质量分数不得低于 1.0%。羟基红花黄色素 A 具有广泛的生物学作用, 包括心血管作用、神经保护、肝脏保护、肺部保护、抗肿瘤活性和内皮细胞保护等^[1]。羟基红花黄色素 A 通过抗炎、抗氧化应激、抗肝纤维化、抗肝癌、调节肝脏代谢和延缓肝细胞衰老发挥保肝作用。本文梳理了羟基红花黄色素 A 保肝作用的研究进展, 以期对羟基红花黄色素 A 的保肝作用的临床应用提供参考。

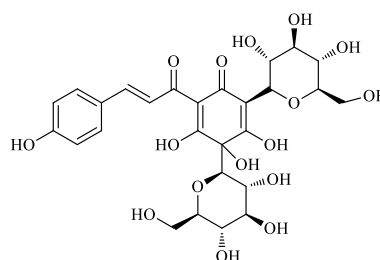


图 1 羟基红花黄色素 A 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of hydroxysafflor yellow A

1 抗炎

肝脏炎症是由各种炎症诱导物(如病原体、损伤相关分子等)通过识别模式受体激活免疫细胞, 导致炎症介质释放, 进而引发的肝细胞损伤和炎症反应, 急性炎症时表现为肝细胞坏死和炎性细胞浸

收稿日期: 2024-08-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81603418); 黑龙江省优秀人才项目(2020YQ05)

作者简介: 艾楠, 硕士研究生。E-mail: ainan990526@163.com

*通信作者: 杨婧, 博士, 教授, 硕士生导师。E-mail: yangjingdx@sina.com

润, 慢性炎症时表现为肝纤维化和持续性细胞损伤。根据不同病因, 肝脏炎症可分为病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病等临床类型^[2]。

研究表明, 羟基红花黄色素 A 具有较好的抗炎作用。在四氯化碳诱导的大鼠急性肝损伤模型中, 20、40 mg/kg 羟基红花黄色素 A 可下调 *Icam1*、*Bcl2a1*、*Ptgs2* 等炎症相关基因表达, 调控核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路, 有效抑制炎症反应, 保护肝脏组织^[3]。这种抗炎效果在乙醇诱导的小鼠和 HepG2 细胞肝损伤模型中也得以验证, 2.5、7.5 mg/kg 羟基红花黄色素 A 抑制 NF- κ B 和信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路, 减少炎症因子的释放^[4]。在缺血再灌注诱导的小鼠肝损伤模型中, 5、15 mg/kg 羟基红花黄色素 A 可以抑制 NF- κ B 和 P38 信号通路, 减少炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 的表达和巨噬细胞的募集, 显著减轻肝细胞的炎症反应和损伤^[5]。罗来邦等^[6]使用羟基红花黄色素 A 治疗肝移植术后门静脉再灌注引发的大鼠肝缺血再灌注损伤, 5 mg/kg 羟基红花黄色素 A 可抑制 Janus 激酶 (JAK) /STAT 信号通路, 下调 STAT1、基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 的表达, 发挥其抗炎作用, 减轻肝细胞的损伤和凋亡。在刀豆蛋白 A 诱导的小鼠自身免疫性肝炎模型中, 10、20 mg/kg 羟基红花黄色素 A 显著降低炎症因子和血浆转氨酶水平^[7]。0.2 mg/mL 羟基红花黄色素 A 处理 24 h 的代谢相关脂肪性肝病 L-02 细胞模型中, 炎症相关蛋白 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、半胱天冬酶 (Caspase)-1、Gasdermin D (GSDMD) 和炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的表达下降, 肝脏炎症病理状态显著改善^[8]。综上所述, 羟基红花黄色素 A 通过下调炎症相关基因、抑制炎症因子的表达、调控 NF- κ B 和 JAK/STAT 信号通路、减轻炎症细胞因子的释放和巨噬细胞的募集发挥其抗炎保肝的药理作用。

2 抗氧化应激

氧化应激是指体内产生的活性氧 (ROS)、自由基等分子结构和细胞中的蛋白质、DNA 和脂质等相互反应的状态^[9]。肝脏是氧化应激的主要靶器官, 生理性氧化应激有助于维持肝脏功能, 而病理性氧化应激会导致肝脏发生氧化损伤, 使肝脏内的 Kupffer 细胞和星状细胞激活, 引发炎症、纤维化等病理过程, 最终导致肝细胞的坏死或凋亡^[10]。

研究表明, 羟基红花黄色素 A 对肝脏氧化应激具有显著的抑制作用。首先, 羟基红花黄色素 A 通过增强抗氧化酶的活性减轻氧化应激, 从而发挥其保肝作用。在过氧化氢诱导的人肝细胞氧化损伤模型中, 0.125、0.250、0.500、1.000 mg/mL 羟基红花黄色素 A 干预 24 h 后, 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和过氧化氢酶 (CAT) 等抗氧化酶活性均增加, 乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA) 和 ROS 等氧化应激标志物水平均降低, 证实了其抗氧化应激保肝作用^[11]。在 0.2 mg/mL 羟基红花黄色素 A 处理 24 h 的代谢相关脂肪性肝病 L-02 细胞模型中, SOD 活性提高, MDA 水平降低, 氧化应激程度有效减轻^[8]。在饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 200 mg/kg 羟基红花黄色素 A 上调肝脏和脂肪组织中抗氧化酶的表达, 改善肥胖相关的氧化应激, 并促进糖代谢和肝功能恢复^[12]。此外, 羟基红花黄色素 A 通过激活多个与抗氧化应激相关的信号通路发挥作用。在乙醇诱导的肝损伤小鼠模型和 HepG2 细胞模型中, 5、15 mg/kg 羟基红花黄色素 A 激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 抗氧化通路, 增加 *Nrf2*、*HO-1*、*NQO-1*、*GCLM* 和 *GCLC* 基因的表达, 同时抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路, 从而减轻氧化应激和细胞凋亡^[5]。在大鼠肝脏缺血再灌注损伤模型中, 5 mg/kg 羟基红花黄色素 A 通过激活沉默信息调节因子 1 (Sirt1) /FOXO1 信号通路, 显著提高抗氧化能力, 减轻缺血再灌注引起的肝脏损伤^[13]。综上所述, 羟基红花黄色素 A 通过增强抗氧化酶活性、抑制氧化应激标志物、激活 Nrf2 通路和 Sirt1/FOXO1 信号通路等发挥其抗氧化应激的药理作用。

3 抗肝纤维化

肝纤维化是由病毒、酒精、药物、毒物、寄生虫、代谢和遗传异常等因素长期作用导致肝细胞损伤引发的病理性修复过程, 表现为肝细胞外基质的异常增生和沉积^[14]。在此过程中, 肝脏损伤会刺激狄氏间隙内的静止肝星状细胞活化为肌成纤维细胞, 产生大量细胞外基质, 形成纤维间隔和肝窦的毛细血管化, 最终导致肝纤维化, 随着疾病的进展, 可能出现肝功能减退, 并引发门静脉高压, 甚至发展为肝硬化或肝癌等^[15]。

研究发现, 羟基红花黄色素 A 能够有效改善肝功能和减轻肝纤维化程度。在四氯化碳诱导的大鼠

肝纤维化模型中, 10 mg/kg 羟基红花黄色素 A 显著降低总胆固醇、三酰甘油、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平, 同时减少透明质酸、层黏连蛋白、III型前胶原 N-端肽、IV型胶原和羟脯氨酸等肝纤维化指标的含 量, 有效改善肝细胞状态, 并缓解肝纤维化^[16]。相同模型的研究中, 10 mg/kg 羟基红花黄色素 A 抑制肝组织中转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 和结缔组织生长因子(CTGF)的表达, 显著延缓肝纤维化的进程^[17-18]。在 30 μ mol/L 羟基红花黄色素 A 干预 48 h 的肝星状细胞模型中, 细胞外信号调节激酶(ERK) 5 通路介导的 MEF2C 表达降低, I、III型胶原蛋白的生成减少, 从而减缓了肝纤维化的发展^[19]。在四氯化碳和高脂饮食诱导的大鼠肝纤维化模型中, 使用 10 mg/mL 羟基红花黄色素 A 干预 8 周治疗后, 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)和 MMP-2 的表达上调, 金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 和 TGF- β 1 的表达抑制, 并促进了细胞外基质的降解^[20]。综上所述, 羟基红花黄色素 A 通过抑制 TGF- β 1 和 CTGF 的表达、下调 ERK5 通路的表达, 以及调节细胞外基质的稳态等机制, 发挥其抗肝纤维化作用。

4 抗肝癌

肝细胞癌是最常见的原发性肝癌, 其主要病因包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、血色病和酒精性肝硬化等, 通常表现为肝脏肿大、肿瘤引起的右上腹肿块、腹水、肝功能失代偿等, 随着病情进展, 肿瘤会导致肝脏结构和功能严重受损, 进而引发全身代谢功能障碍^[21]。

研究表明, 羟基红花黄色素 A 在抗肝癌方面具有多重药理作用。首先, 在 Huh7 人肝癌细胞诱导的 BALB/c 裸鼠肿瘤模型中, 1.125、2.250 mg/kg 羟基红花黄色素 A 显著上调促凋亡蛋白 B 淋巴瘤相关 X 蛋白(Bax)和下调抗凋亡蛋白 B 淋巴瘤 2 (Bcl-2) 的表达, 促进肝癌细胞凋亡^[22]。此外, 自噬是肿瘤细胞能否存活的关键调控机制之一, 在 Hep-G2 肝癌细胞系模型中, 0.2 μ mol/L 羟基红花黄色素 A 通过促进自噬标志物 LC3-II 和自噬调控因子 Beclin 1 的表达, 以及抑制 ERK 的磷酸化, 诱导细胞自噬^[23]。羟基红花黄色素 A 还通过调节多种信号通路发挥抗肝癌作用。在人肝癌细胞 HepG2 裸鼠移植瘤模型中, 0.35 mg/kg 羟基红花黄色素 A 抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性, 减少肿瘤细胞的增殖和血管生成^[24]。在 H22 荷瘤小鼠模型

中, 2.25 mg/kg 羟基红花黄色素 A 显著抑制 ERK/MAPK、NF- κ B 和 PI3K/Akt/Snail 信号通路, 抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[25]。在抗肝癌细胞转移方面, Huh7 细胞裸鼠皮下移植瘤模型中, 2.25 mg/kg 羟基红花黄色素 A 上调 E-cadherin 蛋白的表达, 增强细胞间黏附能力, 并下调 Vimentin 和 TGF- β 1 的表达, 抑制肿瘤细胞的上皮-间质转化, 显著减少肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[26]。肿瘤免疫微环境对肿瘤细胞的增殖和侵袭至关重要, 在肝细胞癌小鼠模型中, 1.13 mg/kg 羟基红花黄色素 A 显著降低 Foxp3+调节性 T 细胞的比例以及抑制 Th17 细胞中促进癌症进展的重要转录因子视黄酸受体相关孤儿受体 γ t (ROR γ t) 的表达, 调节肿瘤免疫微环境, 抑制肝细胞癌的生长^[27]。综上所述, 羟基红花黄色素 A 通过诱导肝癌细胞凋亡、促进自噬、抑制关键信号通路、阻止细胞迁移和侵袭以及调节肿瘤免疫微环境, 有效抑制肝癌的发生、发展。

5 调节肝脏代谢

肝脏是机体代谢的中枢器官, 其代谢调节对维持和调节体内脂质、葡萄糖水平和能量代谢具有重要作用^[28]。代谢调节的失衡会导致肝脏脂肪过度积累, 进一步通过胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、炎症反应和氧化应激等途径引起代谢综合征和 2 型糖尿病的发生, 加重肝脏代谢损伤^[29]。

羟基红花黄色素 A 在肝脏的代谢调节方面表现出显著的药理效果。在盲肠结扎穿孔诱导的败血症肝损伤大鼠模型中, 2.25 mg/kg 羟基红花黄色素 A 通过调节肠道菌群和代谢物水平有效减少有害菌的相对丰度, 从而改善肝脏损伤程度^[30]。此外, 羟基红花黄色素 A 对脂质代谢也具有积极的调节作用。在高胆固醇饮食诱导的斑马鱼幼鱼肝损伤模型中, 100 μ g/mL 羟基红花黄色素 A 联合 100 μ g/mL 原儿茶醛显著上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)、人固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LDLR) 等与脂质代谢相关的基因和蛋白的表达, 减轻脂质沉积和肝脏损伤^[31]。在高脂饮食诱导的小鼠代谢相关脂肪性肝病模型中, 15、30 mg/kg 羟基红花黄色素 A 上调 Sirt1 信号通路, 并抑制 PPAR- γ 、SCD1、FASN 等脂质生成相关基因的表达, 减少了脂肪的合成和积累^[32]。综上所述, 羟基红花黄色素 A 通过调节肠道菌群和代谢物水平、调节 Sirt1 信号通路改善脂质代谢等多重机制显著减轻肝脏损伤和脂质沉积。

6 延缓肝细胞衰老

随着年龄的增长,受基因组和表观基因组变化、线粒体功能障碍和营养感应途径紊乱等内外因素的影响,肝脏逐渐发生衰老^[33]。病理改变包括多倍体肝细胞核增多、DNA 损伤标记增加、肝窦内皮细胞层增厚以及肝星状细胞和 Kupffer 细胞过度激活等,这些肝细胞衰老改变不但加重肝损伤程度,还显著增加了患糖尿病和衰老相关的心血管代谢疾病的风险^[34]。

基于网络药理学和转录组学的综合分析,羟基红花黄色素 A 能够抑制 *HSP90AA1*、*ATP2A1*、*NOS1* 等关键基因表达,以及调控钙信号通路、雌激素信号通路和环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G (cGMP-PKG) 信号通路延缓肝脏衰老^[35]。同时,在 D-半乳糖诱导的小鼠肝脏老化模型中,25 mg/kg 羟基红花黄色素 A 可以通过抑制 *p16* 基因及其相关的 p16-Rb 信号通路减少肝脏氧化应激和复制性衰老,从而达到保护肝脏的效果^[36]。综上所述,羟基红花黄色素 A 具有多靶点、多通路的综合作用机制,可以有效延缓肝脏的衰老过程。

7 结语

自 1993 年 Meselhy 等^[37]首次从红花中分离得到羟基红花黄色素 A 以来,关于羟基红花黄色素 A 药理作用及其机制的研究已从分子-细胞-动物多个层面展开。本文综述了羟基红花黄色素 A 在肝病治疗领域的研究进展,发现其通过多通路、多靶点协同发挥抗炎、抗氧化应激、抗肝纤维化、抗肝癌、调节肝脏代谢和延缓肝细胞衰老等保肝作用,在药物性肝损伤、酒精性肝损伤、肝脏代谢损伤、自身免疫性肝病、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌、肝细胞衰老等肝系疾病中展示出显著的临床应用潜力。然而,现阶段相关研究仍主要集中在基础研究阶段,未来应结合现代分子生物学技术,开展更多临床试验,以验证其疾病治疗潜力。近年来,基因组测序手段在解析中药的药用成分和适应性机制方面发挥着重要作用。因此,未来可以对羟基红花黄色素 A 进行全方位的基因测序研究,深入了解其遗传背景、药理作用机制和药效合成途径,综合、客观地评估羟基红花黄色素 A 的保肝作用和临床价值,为其在肝病治疗中的合理应用提供科学的理论指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ao H, Feng W, Peng C. Hydroxysafflor yellow A: A promising therapeutic agent for a broad spectrum of diseases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018: 8259280.
- [2] 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
- [3] Hou X M, Zhang Z Y, Ma Y H, et al. Mechanism of hydroxysafflor yellow A on acute liver injury based on transcriptomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 966759.
- [4] Wang W X, Liu M, Fu X L, et al. Hydroxysafflor yellow A ameliorates alcohol-induced liver injury through PI3K/Akt and STAT3/NF- κ B signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155814.
- [5] Jiang S J, Shi Z, Li C, Ma C Y, et al. Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2595-2608.
- [6] 罗来邦, 徐志丹, 胡续光, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制大鼠肝移植缺血再灌注损伤机制的研究 [J]. 今日药, 2023, 33(10): 740-744.
- [7] 彭雪莹, 王阳阳, 陈治, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性自身免疫性肝炎小鼠的保护作用 [J]. 医学研究与教育, 2024, 41(3): 1-7.
- [8] 张华敏, 刘娜, 邓巧娟. 羟基红花黄色素 A 对非酒精性脂肪肝炎细胞的作用 [J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 9-12.
- [9] Xu F L, Xu J X, Xiong X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation [J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1): 70-74.
- [10] 廖月, 何毅怀, 罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2402-2407.
- [11] 白皓天, 杨婧, 李娅兰, 等. 基于 VEGF/p38MAPK 研究羟基红花黄色素 A 对过氧化氢诱导人肝细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 843-848.
- [12] Yan K M, Wang X, Pan H, et al. Safflower yellow and its main component HSYA alleviate diet-induced obesity in mice: Possible involvement of the increased antioxidant enzymes in liver and adipose tissue [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 482.
- [13] 朱仁英, 郎玉玲, 王久英, 等. 羟基红花黄色素 A 通过调控 Sirt1/FOXO1 信号通路减轻大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1099-1106.
- [14] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 494-504.

- [15] Xu L M, Liu P. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis with integrated traditional Chinese and Western medicine (2019 edition) [J]. *J Integr Med*, 2020, 18(3): 203-213.
- [16] Li Y N, Shi Y, Sun Y, *et al.* Restorative effects of hydroxysafflor yellow A on hepatic function in an experimental regression model of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 47-56.
- [17] He Y H, Liu Q, Li Y X, *et al.* Protective effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on alcohol-induced liver injury in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(1): 69-78.
- [18] 李红星, 王东, 时彦, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性大鼠肝纤维化 TGF- β 1-CTGF 的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(4): 652-655.
- [19] Dong H Y, Liu Y Z, Zou C C, *et al.* Alteration of the ERK5 pathway by hydroxysafflor yellow A blocks expression of MEF2C in activated hepatic stellate cells *in vitro*: Potential treatment for hepatic fibrogenesis [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(4): 435-443.
- [20] Liu Q, Wang C Y, Liu Z, *et al.* Hydroxysafflor yellow A suppresses liver fibrosis induced by carbon tetrachloride with high-fat diet by regulating PPAR- γ /p38 MAPK signaling [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1085-1093.
- [21] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版) [J]. 中华外科杂志, 2024, 62(6): 477-503.
- [22] Wu N, Li J M, Luo H L, *et al.* Hydroxysafflor yellow A promotes apoptosis via blocking autophagic flux in liver cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111227.
- [23] Chen Z W, Liu L, Liu Y Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A induces autophagy in human liver cancer cells by regulating Beclin 1 and ERK expression [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2989-2996.
- [24] 宋浩然, 林续涛, 王东, 等. 羟基红花黄色素 A 增强 LY294002 对人肝癌裸鼠移植瘤生长和血管生成的抑制 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(2): 146-151.
- [25] Yang F F, Li J M, Zhu J H, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibits angiogenesis of hepatocellular carcinoma via blocking ERK/MAPK and NF- κ B signaling pathway in H22 tumor-bearing mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754: 105-114.
- [26] 吴娜, 王东, 李京敏, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制人肝癌细胞系 Huh7 发生上皮-间质转化 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(10): 1423-1427.
- [27] Ma Y C, Feng C L, Wang J J, *et al.* Hydroxyl safflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3503-3510.
- [28] Alamri Z Z. The role of liver in metabolism: An updated review with physiological emphasis [J]. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2018, 7(11): 2271-2276.
- [29] Sun D Q, Targher G, Byrne C D, *et al.* An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12: 386-403.
- [30] Pan B B, Yang Y, Jiang Y, *et al.* Potential roles of HSYA in attenuating sepsis-induced liver injury through multi-omics analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 238: 115801.
- [31] Lin B Y, Wan H F, Yang J H, *et al.* Lipid regulation of protocatechualdehyde and hydroxysafflor yellow A via AMPK/SREBP2/ PCSK9/LDLR signaling pathway in hyperlipidemic zebrafish [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24908.
- [32] 李望云, 喻娅婷, 阳碧辉. 羟基红花黄色素 A 通过调节 Sirt1 抑制高脂诱导的非酒精性脂肪肝 [J]. 中南药学, 2018, 16(11): 1538-1542.
- [33] Hunt N J, Kang S W S, Lockwood G P, *et al.* Hallmarks of aging in the liver [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1151-1161.
- [34] Yang S S, Liu C Y, Jiang M M, *et al.* A single-nucleus transcriptomic atlas of primate liver aging uncovers the pro-senescence role of SREBP2 in hepatocytes [J]. *Protein Cell*, 2024, 15(2): 98-120.
- [35] Kong J, Sun S M, Min F, *et al.* Integrating network pharmacology and transcriptomic strategies to explore the pharmacological mechanism of hydroxysafflor yellow A in delaying liver aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14281-14281.
- [36] 闵斐. 羟基红花黄色素 A 延缓衰老的作用和机制研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2020.
- [37] Meselhy M R, Kadota S, Momose Y, *et al.* Two new quinochalcone yellow pigments from *Carthamus tinctorius* and Ca²⁺ antagonistic activity of tinctormine [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1993, 41(10): 1796-1802.