

野黄芩素的药理作用研究进展

全海燕¹, 李亚军¹, 孙 琼¹, 江 兴^{2*}

1. 湖南环境生物职业技术学院, 湖南 衡阳 421005

2. 南华大学附属第二医院, 湖南 衡阳 421000

摘 要: 野黄芩素也称灯盏乙素苷元, 展现出了多方面的药理活性, 具有抗肿瘤、神经保护、抗炎、抗氧化、抗糖尿病、抗病毒作用和抑制酶活性。对野黄芩素的药理作用进行综述, 为野黄芩素的进一步开发利用提供依据。

关键词: 野黄芩素; 抗肿瘤; 神经保护; 抗炎; 抗氧化; 抗糖尿病; 抗病毒; 抑制酶活性

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0234-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.039

Research progress on pharmacological effects of scutellarein

QUAN Haiyan¹, LI Yajun¹, SUN Qiong¹, JIANG Xing²

1. Hunan Polytechnic of Environmental Biology, Hengyang 421005, China

2. The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421000, China

Abstract: Scutellarein, also known as baicalein glycoside, exhibits various pharmacological activities. Scutellarein has anti-tumor, neuroprotection, anti-inflammatory effect, anti-oxidation, anti-diabetes, antiviral effects and inhibiting enzyme activities. This article reviews the pharmacological effects of scutellarein, providing a basis for further development and utilization of scutellarein.

Key words: scutellarein; anti-tumor; neuroprotection; anti-inflammatory effect; anti-oxidation; anti-diabetes; antiviral effect; inhibiting enzyme activity

野黄芩素也称灯盏乙素苷元, 为灯盏乙素在体内水解掉 1 个葡萄糖醛酸后的多羟基黄酮类化合物, 主要来自黄芩、韩信草、半枝莲、木蝴蝶等植物^[1]。野黄芩素分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 相对分子质量为 286.24, 又被称为 4',5,6,7-四羟基黄酮, 结构见图 1。野黄芩素展现出了多方面的药理活性, 如显著的抗肿瘤效果、强大的抗氧化能力、卓越的抗炎特性, 以及对神经系统的保护作用, 为野黄芩素在医药领域的应用提供了广阔的前景。野黄芩素具有抗肿瘤、神经保护、抗炎、抗氧化、抗糖尿病、抗病毒作用和抑制酶活性。本文对野黄芩素的药理作用进行综述, 为野黄芩素的进一步开发利用提供依据。

1 抗肿瘤作用

肿瘤是体内细胞异常增生形成的新生物, 在正常情况下, 细胞的生长、分裂和死亡是严格调控的。当这一过程发生紊乱时, 细胞可能会失去生长抑

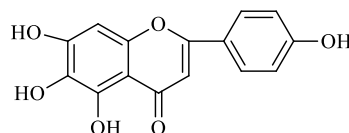


图 1 野黄芩素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of scutellarein

制, 不受控制地繁殖, 形成肿瘤。野黄芩素可通过诱导肿瘤细胞自噬和凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等作用来发挥抗肿瘤作用^[2-3]。

1.1 抗肝细胞癌

肝细胞癌是最常见的肝脏恶性肿瘤类型, 发病隐匿, 侵袭性强, 对化疗药物有很强的耐药性, 而野黄芩素对肝细胞癌具有潜在治疗作用。Eun 等^[4]研究发现, 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上野黄芩素处理 24 h, 可对人肝癌细胞 Hep3B 展示了明显的细胞毒性作用。它通过下调 Cdc25C、CDK1 和 Cyclin B1 蛋白的表

收稿日期: 2024-08-30

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2023JJ60206); 湖南省教育厅科学研究项目 (23B0968, 23C0630)

作者简介: 全海燕, 女, 讲师, 硕士, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: 441348824@qq.com

*通信作者: 江 兴, 男, 副主任药师, 博士, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: 545169936@qq.com

达,阻滞细胞周期,有效抑制细胞增殖。值得注意的是,野黄芩素并不影响 Hep3B 细胞的线粒体膜电位,而是通过增强 Fas 及其配体(FasL)的表达,进而激活裂解型半胱天冬酶(Caspase)-8、Caspase-3 和多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP),同时降低死亡受体 4(DR4)的表达水平,从而促进细胞凋亡。在另一项研究中,100 $\mu\text{mol/L}$ 野黄芩素处理 48 h,可对人肝癌 HepG2 细胞产生明显毒性,通过对野黄芩素处理和未处理的 HepG2 细胞进行 RNA 测序,并进行实验验证,发现野黄芩素抗肝癌作用可能涉及到两个关键靶标,即组蛋白 H1-4 和蛋白酪氨酸磷酸酶受体 C^[5]。Ha 等^[6]研究发现,野黄芩素以剂量相关的方式诱导 G₂/M 期的细胞周期阻滞,并抑制了 HepG2 细胞的迁移和增殖。此外,野黄芩素通过提高磷酸酶及张力蛋白同源物基因(PTEN)表达,进而下调磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子- κB (PI3K/Akt/NF- κB)信号通路相关蛋白,从而抑制了 HepG2 细胞的迁移与上皮-间充质转化、迁移相关蛋白的表达。这些发现为野黄芩素作为肝细胞癌治疗的潜在药物提供了重要的依据。

1.2 抗结直肠癌

结直肠癌被视为一种普遍且高发的消化系统恶性肿瘤,其发病率在各类消化系统疾病中占据显著地位,对于公共卫生构成重要挑战。当前化疗手段仍存在不良反应大、耐药等问题,亟需寻找新的药物和疗法。Pereira 等^[7]报道野黄芩素靶向癌症干细胞,与 5-氟尿嘧啶有协同作用,并改善 5-氟尿嘧啶在结直肠癌 3D 细胞模型中的细胞毒性反应。Li 等^[8]研究发现野黄芩素能显著抑制结肠癌 CL-40、SW480 和 T84 细胞增殖活力,IC₅₀ 值分别为 40.9、40.0、39.6 $\mu\text{mol/L}$,还发现野黄芩素增加细胞分裂控制蛋白 4(CDC4)的表达,而 CDC4 的过表达抑制结肠癌细胞的活力,并促进 SW480、T84 细胞的凋亡,而当晚期糖基化终末产物受体(RAGE)过表达时该功能被削弱。结果表明,野黄芩素通过上调 CDC4 介导的 RAGE 泛素化来抑制结肠癌的发展。Guo 等^[9]也发现野黄芩素能通过活性氧(ROS)介导的线粒体相关性途径促进结肠癌 HCT116 细胞凋亡,表明野黄芩素能提高 Caspase-3 的活性,并降低 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bcl-2/Bax)比例,诱导线粒体细胞色素 C 的释放。

1.3 抗胃癌

胃癌也称为胃腺癌,是一种发生在胃部黏膜上

皮细胞的恶性肿瘤,是全球最常见的癌症之一,手术是胃癌最常见的治疗方法,目的是尽可能切除肿瘤和周围受影响的组织,对于不能手术或已有转移的患者,化疗和靶向治疗可作为主要的治疗手段。

Saralamma 等^[10]发现野黄芩素能剂量相关和时间相关地抑制胃癌 AGS、SNU-484 细胞活力,流式细胞实验和 Western blotting 结果分析显示,野黄芩素诱导细胞凋亡和 G₂/M 期细胞周期阻滞,其潜在机制可能是野黄芩素通过下调 MDM2,激活抑癌蛋白 p53,进而下调凋亡抑制蛋白(IAP)家族蛋白 cIAP1、cIAP2 和 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP),导致 AGS 和 SNU484 细胞 Caspase 相关性凋亡。该课题组进一步鉴定了与野黄芩素诱导胃癌细胞凋亡的相关蛋白,经野黄芩素处理的 AGS 和 SNU484 细胞之间的比较蛋白质组学分析显示,共有 7 个蛋白质在这两株细胞中表达趋势相同,分子对接也证实了野黄芩素对这些关键蛋白的亲和力。在该研究中,蛋白质组学分析已经发现在胃癌细胞模型中产生了对野黄芩素治疗反应的候选生物标志物,这些生物标志物的进一步验证将有助于野黄芩素作为一种新型胃癌治疗药物的开发应用^[11]。

1.4 其他肿瘤

Cipriani 等^[12]发现野黄芩素可以浓度相关地抑制乳腺癌细胞 MCF-7 和 Hs578T 细胞的增殖。Lang 等^[13]研究发现,野黄芩素可以通过抑制 Zeste 基因增强子同源物 2/叉头转录因子 1(EZH2/FoxO1)信号通路诱导卵巢癌细胞凋亡,同时显著抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭,从而为卵巢癌的治疗提供了新的途径。有研究表明,野黄芩素有效上调线粒体 Bax 和 Caspase-3 的表达,下调 Bcl-2 的表达,通过激活线粒体信号通路对多发性骨髓瘤细胞显示出强大的细胞毒性,但对健康的 CBL 细胞无此效果^[14]。Shi 等^[15]研究发现 10、50 $\mu\text{mol/L}$ 野黄芩素处理显著抑制了 HT1080 人纤维肉瘤细胞的增殖,此外,使用 Balb/c 裸鼠的体内实验揭示,经野黄芩素处理后,肿瘤的体积和质量显著减少。除上述肿瘤外,野黄芩素能够通过表皮生长因子受体(EGFR)通路介导的细胞外信号调节激酶(ERK)和 NF- κB 抑制人肺癌细胞 A549 的增殖^[16]。此外,野黄芩素作为天然化合物组合的一个重要成分,通过影响自噬和凋亡,抑制细胞增殖、血管生成、转移和炎症细胞因子的产生,展示了多方面、多维度的抗头颈部鳞状细胞癌作用^[17]。

2 神经保护作用

γ -氨基丁酸(GABA)在神经系统中扮演着关键角色,作为主要的抑制性神经递质来调节神经活动,其在 GABA 转氨酶(GABA-T)和琥珀半醛脱氢酶(SSADH)的作用下代谢为琥珀酸半醛、琥珀酸。野黄芩素通过抑制脑组织中的 GABA-T 和 SSADH 这两种酶增加 GABA 的水平,从而对多种神经系统疾病,如对癫痫、帕金森病、亨廷顿舞蹈病和阿尔茨海默病等具有积极影响。

2.1 抗缺血性脑损伤

缺血性脑损伤是指由于脑部供血不足而引起的神经组织损伤,体内外研究表明,野黄芩素对缺血性神经损伤具有显著的保护作用。Tao 等^[18]报道,野黄芩素是一种有效的 GABA-T 抑制剂,IC₅₀ 值为(12.8±1.0) mmol/L,且对 SSADH 的抑制作用更明显,IC₅₀ 值仅为(7.20±0.9) mmol/L,这揭示了其在缺血性脑损伤、癫痫等疾病中的神经保护潜力。进一步的研究发现,野黄芩素能够减少神经细胞凋亡,对局灶性脑缺血再灌注损伤具有优于野黄芩苷的保护效果^[19]。研究还显示,大鼠 ig 1.4 mmol/kg 野黄芩素可改善双颈总动脉闭塞手术引起的空间学习和记忆缺陷,显著增强 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性,减少脑水肿形成,并在缺血再灌注期间提高 GABA 含量,减轻神经元损伤,这些神经保护机制可能与其抗氧化活性相关^[20]。Wang 等^[21]报道,野黄芩素通过增加有丝分裂原激活蛋白激酶(MEK)和磷脂酶 C(PLC) γ 蛋白水平促进神经生长,降低 Bax、PI3K 和内皮型 NO 合成酶(eNOS)的表达,从而提高嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的存活率。Tang 等^[22]利用 HILIC-MS/MS 技术分析内源性氨基酸,并评估了 Ca²⁺浓度和 Ca²⁺-ATP 酶活性,结果表明,野黄芩素通过减少兴奋性氨基酸、增加抑制性氨基酸、降低细胞内 Ca²⁺水平和提高 Ca²⁺-ATP 酶活性对脑缺血再灌注损伤表现出色的保护作用。

2.2 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病作为一种进行性神经系统退行性疾病,其背后隐藏着错综复杂的病理机制。其中 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积成为这一疾病的主要病理特征之一,对疾病的发展起着关键作用。A β 的形成可激活小胶质细胞和星形胶质细胞,参与炎症反应,这些病理过程与血脑屏障的功能障碍有关,从而加剧神经损伤。研究表明,野黄芩素对阿尔茨海默病有良好的治疗效果,不仅能在体外防止与 A β

沉积相关的细胞凋亡,在体内还能减弱 A β 诱导的抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平的下降,并抑制促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,其神经保护机制是通过抑制 NF- κ B 通路和抗凋亡来缓解 A β 引起的认知障碍等一系列改变^[23]。Gea-González 等^[24]发现野黄芩素在体外可以浓度相关地减少 A β 的聚集,IC₅₀ 值为 22.5 μ mol/L;在体内实验中,野黄芩素可以减轻秀丽隐杆线虫体内淀粉样纤维聚集,提示其可作为阿尔茨海默病的候选治疗药物。

3 抗炎作用

炎症是身体对受损组织、有害刺激(如病原体、受伤或毒素)的反应,旨在消除原发性损害因素,并启动受损组织修复过程。它是免疫系统保护机制的一部分,但如果控制不当,也可能导致各种慢性疾病发生,如心血管疾病、糖尿病、癌症和自身免疫疾病。野黄芩素在多种体内外炎症疾病模型中展现出显著的抗炎效果。特应性皮炎作为一种常见的慢性炎症性皮肤病,研究显示野黄芩素对 2-氨基乙氧基苯硼酸(2-APB)诱导的香草酸 3 通道(TRPV3)电流具有浓度相关抑制作用,IC₅₀ 值为(1.18±0.11) μ mol/L,从而缓解特应性皮炎症状^[25]。通过脂多糖诱导的炎症模型研究, Park 等^[26]发现 25、50、75 μ mol/L 野黄芩素能抑制 p-p65、p-I κ B α 、p-JNK、p-ERK 和诱导型 NO 合成酶(iNOS)的活化,但对 p-p38 和环氧化酶-2(COX-2)无显著影响,这表明其抗炎机制可能通过抑制 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路实现。Pandith 等^[27]研究表明,野黄芩素能以剂量相关抑制大鼠炎症模型中脂多糖诱导的 COX-2 和 iNOS 表达,并降低前列腺素 E₂、一氧化氮的释放,抑制 I κ B 激酶复合物 α / β 和 I κ B α ,说明野黄芩素通过抑制 NF- κ B 通路,减少大鼠巨噬细胞中的炎症因子和分解代谢因子,有望成为治疗炎症相关疾病的潜力药物。此外,还有研究指出野黄芩素能在体外抑制 NF- κ B 受体激活剂配体(RANKL)诱导的骨形成,减少破骨细胞骨吸收和 Ctsk9、基质金属蛋白酶(MMP)-9、Acp5、Atp6v0d2 蛋白表达,并抑制 NF- κ B 通路的激活,在体内抵抗脂多糖诱导的骨流失和骨破坏。这表明野黄芩素对破骨细胞生成和骨吸收功能抑制是通过减弱 NF- κ B 和活化 T 细胞核因子(NFAT)信号通路介导的,可能成为治疗炎症性骨溶解的新药^[28]。在 Liu 等^[29]研究中,通过采用氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的肾损伤细胞模型,观察到野黄芩素以剂量相关

方式显著抑制细胞凋亡和促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 的释放。这表明野黄芩素能够有效抑制氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的细胞凋亡、ROS 生成和炎症反应,同时防止了氧葡萄糖剥夺/复氧引起的 HK-2 细胞丢失和细胞毒性。这些效应可能通过野黄芩素增强的自噬作用以及对 COX-2 表达的抑制来实现。Sung 等^[30]研究发现,200 μ mol/L 野黄芩素处理 24 h 后,脂多糖诱导的 RAW 264.7 细胞中 *i*NOS、TNF- α mRNA 表达水平显著降低,同时显著抑制了 Src 激酶活性和 NF- κ B 的核内转移。Lan 等^[31]采用吡柔比星建立大鼠肝毒性模型观察野黄芩素对肝脏炎症的影响,结果显示野黄芩素可有效抑制 PTEN 的激活,进而抑制 Akt 的磷酸化,通过抑制多种促炎因子的释放,调节 Akt/NF- κ B 信号通路来改善肝脏炎症状态,最终保护肝脏。这些研究成果强调了野黄芩素在抗炎方面的潜力,特别是其在调节细胞凋亡、炎症反应和自噬过程中的作用,为进一步探索野黄芩素作为治疗炎症性疾病的潜在药物提供了依据。

4 抗氧化作用

氧化应激是指在生物体内,由于自由基(主要是氧自由基)和抗氧化剂之间的平衡被打破,导致过量的自由基累积和细胞组件(如脂质、蛋白质和 DNA)的损伤。自由基是含有 1 个或多个未成对电子的分子或离子,这使得它们极易与其他分子发生反应,从而产生链式反应,损伤细胞结构和功能。野黄芩素在调节氧化应激方面扮演着重要角色,具有显著的负向调控作用。野黄芩素通过清除血管生成相关的细胞因子如 VEGF-A、重组人内皮生长因子受体 1(Flt-1)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、MMP-2 和 MMP-9,并通过激活 Caspase-3 以及促进 DNA 片段化因子介导的核小体降解有效地抗衡氧化应激,从而抑制肿瘤新生血管的形成^[32]。在 1 项针对野黄芩素的体外研究中,其抗氧化能力通过计算方法预测,考虑了野黄芩素与脂质样环境和水环境中的羟基自由基反应,还计算了其在水相中的 pKa 值和平衡行为,结果黄芩素对羟基自由基的清除能力与常用作参考抗氧化剂 Trolox 相似。这一发现突显了黄芩素作为一种潜在的强效抗氧化剂的价值,可能对于开发新型的抗氧化剂和理解抗氧化机制具有重要意义^[33]。

5 抗糖尿病

糖尿病是一类代谢性疾病,主要特征在于血糖

水平的异常升高,主要由胰岛素作用不足或细胞对胰岛素反应不良引起。长期的高血糖水平会损伤心脏、血管、眼睛、肾脏和神经等多个系统,导致各种并发症。饲料中添加 0.5% 的野黄芩素能有效改善糖尿病大鼠心肌硬度,保护心肌,可有效预防糖尿病大鼠的大动脉血管内皮功能障碍,为糖尿病大血管并发症的治疗提供新思路^[34]。50 μ mol/L 野黄芩素可减轻高血糖刺激的小胶质细胞介导的糖尿病视网膜屏障功能障碍,不仅可以通过直接抑制 TNF- α 、IL-1 β 或 IL-6 引起的视网膜内皮损伤来缓解功能障碍,而且还可以通过消除高血糖介导的小胶质细胞的激活来减少小胶质细胞释放炎症因子,可见野黄芩素在糖尿病视网膜病变治疗中具有良好开发前景^[35]。Gao 等^[36]使用高脂饮食喂养诱导的胰岛素抵抗小鼠模型评估野黄芩素对体内外胰岛素抵抗的影响,发现 50 mg/kg 野黄芩素喂养 16 周,可减轻胰岛素抵抗,改善异常糖代谢和胰岛素敏感性,提高肝糖原含量和葡萄糖调节酶活性,其潜在机制可能与胰岛素信号通路和 AMPK α 的激活有关。1 项针对 4 种黄酮类化合物与 α -葡萄糖苷酶作用机制的研究表明,野黄芩素与 α -葡萄糖苷酶结合形成稳定的复合物,表现出优异的抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,其抑制 α -葡萄糖苷酶的活性是这 4 种黄酮化合物中最强的,甚至要强于阿卡波糖;此外,其与阿卡波糖联用时对抑制 α -葡萄糖苷酶活性有协同作用^[37]。Khanal 等^[38]发现金银花中的黄酮类成分可以通过 PI3K/Akt 信号通路和 p53 信号通路抑制 α -淀粉酶的活性,而预测结果显示,野黄芩素在其中发挥最重要的作用。

6 抗病毒作用

1 项针对 SARS-CoV-2 的低变异易感性蛋白进行的新药研发中,研究人员对所有 SARS-CoV-2 蛋白的突变率进行了多序列比对分析,发现 NSP13、NSP16 蛋白在 4 种冠状病毒中都是高度保守的,而所有化合物中,野黄芩素与 NSP13 蛋白的结合最紧密,这些结果表明,野黄芩素可能成为 COVID-19 的潜在治疗药物^[39]。生物膜干涉测定数据显示,野黄芩素与 SARS-CoV-2 刺突蛋白 RBD 和血管紧张素转化酶(ACE2)蛋白呈剂量相关结合来阻止 SARS-CoV-2 与宿主 ACE2 受体结合。其抗新型冠状病毒感染的机制可能与通过调控 MAPK 和 NF- κ B 信号通路阻断病毒 SARS-CoV-2 刺突蛋白与宿主受体结合有关^[40]。Zhu 等^[41]发现野黄芩素是潜在

的 SARS-CoV-23CL 蛋白酶非共价抑制剂。此外 Zhao 等^[42]采用 FRET 检测和 CPE 分析也发现野黄芩素对 SARS-CoV-23CL 蛋白酶具有一定的抑制活性。野黄芩素还可以抑制病毒解旋酶的活性,有潜力成为新型的抗冠状病毒的药物^[43]。

7 抑制酶活性

Zhao 等^[44]发现野黄芩素是强效儿茶酚-*O*-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂, IC₅₀ 值为 0.75 μmol/L。抑制 COMT 可能成为帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症和抑郁症的一种有希望的辅助治疗方法。有研究报道野黄芩素可抑制黄嘌呤氧化酶的生物活性,对治疗痛风具有巨大潜力^[45]。野黄芩素还是黄嘌呤脱氢酶抑制剂,具有潜在的治疗高尿酸血症的作用^[46]。Chen 等^[47]发现野黄芩素以竞争方式可逆地抑制酪氨酸酶活性, IC₅₀ 值为 91 μmol/L。分子对接结果预测其主要通过 Arg268 残基与酪氨酸酶结合来抑制酶的活性。值得注意的是,野黄芩素会显著降低酪氨酸酶的蛋白质和 mRNA 水平,不会诱导自由基的产生,也没有引起白皮病的风险,但可以有效抑制 B16 黑色素瘤细胞中的黑色素生成,具有用作美容美白剂的潜力。此外,野黄芩素还是乙二醛酶 I、胸苷激酶的潜在抑制剂^[48-49]。

8 其他作用

野黄芩素作为车前草中主要止泻成分,能通过上调肌酸激酶和 Na⁺, K⁺-ATP 酶的活性和基因水平来增加 Na⁺、K⁺浓度。此外,野黄芩素还能减少小肠内容物的体积和质量,从而发挥止泻作用^[50]。1 项针对高脂肪饮食诱导肥胖小鼠模型研究发现, 50 mg/kg 野黄芩素给药 16 周后,减弱了所测试的所有肥胖指标,伴随着降低脂质和基于抗炎的肝脏保护效果,这些有益效果与抑制炎症细胞因子的基因表达和对负责能量代谢基因的精细调节具有因果关系^[51]。有研究显示,野黄芩素抑制 RSL-3 或脂多糖香烟烟雾诱导的脂质过氧化以及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 和 JNK/p38 通路的过度激活,通过直接螯合 Fe²⁺并与花生四烯酸 15-脂氧合酶相互作用来抑制铁死亡,从而缓解慢性阻塞性肺疾病^[52]。Shi 等^[53]发现野黄芩素可显著抑制去氧肾上腺素诱导的 H9c2 和 AC16 心肌细胞体积的增加,此外,其还显著抑制心脏肥大标志物 A 型利钠肽 (ANP)、利钠肽 B (BNP) 和 β-重链肌球蛋白 (β-MHC) 的表达,提示其减轻心脏肥大作用可能是通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 2

(TRAF2)/NF-κB 信号通路的活性来介导的。1 项体外研究发现,野黄芩素可通过抑制人转化生长因子-β (TGF-β)/Smad 信号通路抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,通过抑制 PI3K/Akt 信号传导抑制细胞增殖,并通过影响 Bax/Bcl2 水平增加成纤维细胞的凋亡,但其对特发性肺纤维化患者的疗效还需要进一步深入研究^[54]。在生殖功能方面,10、100 μmol/L 野黄芩素可显著提高精子酪氨酸磷酸化水平和活力,增强精子的穿透能力和活化能力^[55]。Zhou 等^[56]研究发现,野黄芩素作为蛋白激酶 C 的抑制剂,以 10 mg/kg 给药,可以逆转自发性高血压大鼠心室重构,改善心肌僵硬,保护心肌。此外,野黄芩素作为百里香多酚中重要活性成分,其质量分数达到 (160.68±2.09) mg/g,可通过减轻肠道屏障损伤、调节肠道微生物群、抑制 Tol 样受体 4/核因子-κB/NOD 样受体蛋白 3 (TLR4/NF-κB/NLRP3) 炎症小体通路,改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎^[57]。

9 结语和展望

野黄芩素作为野黄芩苷的苷元和活性代谢物,是一种天然黄酮类化合物,具有毒性低、不良反应少等特点,被证实在抗肿瘤、神经系统保护、抗炎和抗氧化等方面作用显著。野黄芩素被证明具有广谱的抗肿瘤作用,通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,诱导细胞凋亡,对于肝细胞癌、结肠癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌等多系统肿瘤显示良好的治疗作用。野黄芩素对中枢神经系统相关疾病具有保护作用,主要是通过抗氧化作用、抑制 Ca²⁺通道、抑制 GABA-T 和 Na⁺, K⁺-ATP 活性等实现的。这些结果都表明,野黄芩素有望开发为肿瘤、神经系统疾病的新型治疗药物,但其在人类疾病临床治疗中的具体应用需深入研究。

当前野黄芩素的研发工作可以从以下几个方面开展:(1) 结构修饰和成药性研究。野黄芩素苯环结构上含有多个羟基,可作为结构修饰的位点。已经有多项研究表明,野黄芩素羟基位点上的结构修饰可以增强野黄芩素的抗肿瘤作用^[58]和神经保护作用^[59-60],后续的结构修饰可以结合现有文献,总结规律。此外,野黄芩素还存在化学稳定性较差、水溶性不足、生物利用度较低以及体内半衰期短暂等缺点,可以通过结构修饰或药物递送系统等方式提高药物的溶解性和生物利用度,提高成药性。(2) 辅助化疗药物的研究与开发。野黄芩素存在于多种

植物中, 不良反应小, 可作为抗肿瘤药物的辅助用药或食品添加剂使用。此外, 野黄芩素目前抗肿瘤活性的研究集中在细胞水平, 应增强其在动物模型中的研究。(3) 挖掘神经系统干预作用和作用机制。野黄芩素在神经保护尤其是缺血性脑损伤和阿尔茨海默病方面极具开发潜力, 但其作用机制目前尚未彻底明确, 有待进一步深入探索。(4) 毒理和安全性研究亟待加强。野黄芩素毒性低、不良反应少, 但其在慢性毒性研究方面仍缺乏数据, 为深入理解药物在生物体内的毒性机制, 可以通过研究动物模型中药物暴露量与毒性反应之间的关联, 揭示潜在的靶器官和毒性剂量阈值, 为后续安全性评价和临床试验用药方案提供有效参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘建明, 熊玉卿. 灯盏乙素及其苷元药代动力学特征的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3165-3168.
- [2] Cai J, Hu Q, He Z, *et al.* *Scutellaria baicalensis* Georgi and their natural flavonoid compounds in the treatment of ovarian cancer: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5082.
- [3] Tuli H S, Bhushan S, Kumar A, *et al.* Autophagy induction by *Scutellaria* flavones in cancer: Recent advances [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, 16(2): 302.
- [4] Eun H S, Min K S, Jeong L H, *et al.* Scutellarein induces Fas-mediated extrinsic apoptosis and G₂/M cell cycle arrest in Hep3B hepatocellular carcinoma cells [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 263.
- [5] Ha S E, Paramanatham A, Kim H H, *et al.* Comprehensive transcriptomic profiling of liver cancer identifies that histone and PTEN are major regulators of SCU-induced antitumor activity [J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(3): 1792-1074.
- [6] Ha S E, Kim S M, Vetrivel P, *et al.* Inhibition of cell proliferation and metastasis by scutellarein regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling through PTEN activation in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8841.
- [7] Pereira C V, Duarte M, Silva P, *et al.* Polymethoxylated flavones target cancer stemness and improve the antiproliferative effect of 5-fluorouracil in a 3D cell model of colorectal cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 326.
- [8] Li Y, Wang J, Zhong S, *et al.* Scutellarein inhibits the development of colon cancer via CDC4-mediated RAGE ubiquitination [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1059-1072.
- [9] Guo F, Yang F, Zhu Y H. Scutellarein from *Scutellaria barbata* induces apoptosis of human colon cancer HCT116 cells through the ROS-mediated mitochondria-dependent pathway [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(16): 2372-2375.
- [10] Saralamma V V G, Lee H J, Raha S, *et al.* Inhibition of IAP's and activation of p53 leads to caspase-dependent apoptosis in gastric cancer cells treated with scutellarein [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(5): 5993-6006.
- [11] Saralamma V V G, Vetrivel P, Lee H J, *et al.* Comparative proteomic analysis uncovers potential biomarkers involved in the anticancer effect of scutellarein in human gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3): 939-958.
- [12] Cipriani C, Pacheco M P, Kishk A, *et al.* Bruceine D identified as a drug candidate against breast cancer by a novel drug selection pipeline and cell viability assay [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, 15(2): 179.
- [13] Lang X, Chen Z, Yang X, *et al.* Scutellarein induces apoptosis and inhibits proliferation, migration, and invasion in ovarian cancer via inhibition of EZH2/FOXO1 signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(10): e22870.
- [14] Shi L, Wu Y, Lv D L, *et al.* Scutellarein selectively targets multiple myeloma cells by increasing mitochondrial superoxide production and activating intrinsic apoptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2109-2118.
- [15] Shi X, Chen G, Liu X, *et al.* Scutellarein inhibits cancer cell metastasis *in vitro* and attenuates the development of fibrosarcoma *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(1): 31-38.
- [16] Cheng C Y, Hu C C, Yang H J, *et al.* Inhibitory effects of scutellarein on proliferation of human lung cancer A549 cells through ERK and NF- κ B mediated by the EGFR pathway [J]. *Chin J Physiol*, 2014, 57(4): 182-187.
- [17] Kumar S, Das A. A cocktail of natural compounds holds promise for new immunotherapeutic potential in head and neck cancer [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(1): 42-51.
- [18] Tao Y H, Jiang D Y, Xu H B, *et al.* Inhibitory effect of *Erigeron breviscapus* extract and its flavonoid components on GABA shunt enzymes [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(1-2): 92-97.
- [19] Qian L, Shen M, Tang H, *et al.* Synthesis and protective effect of scutellarein on focal cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10667-10674.
- [20] Tang H, Tang Y, Li N, *et al.* Neuroprotective effects of scutellarin and scutellarein on repeatedly cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 118: 51-59.
- [21] Wang J, Zhang L, Liu B, *et al.* Systematic investigation of the *Erigeron breviscapus* mechanism for treating cerebrovascular disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 429-440.

- [22] Tang H, Tang Y, Li N G, *et al.* Comparative metabolomic analysis of the neuroprotective effects of scutellarin and scutellarein against ischemic insult [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131569.
- [23] Huang X W, Xu Y, Sui X, *et al.* Scutellarein suppresses A β -induced memory impairment via inhibition of the NF- κ B pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5581-5589.
- [24] Gea-González A, Hernández-García S, Henarejos-Escudero P, *et al.* Polyphenols from traditional Chinese medicine and mediterranean diet are effective against A β toxicity *in vitro* and *in vivo* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Food Funct*, 2022, 13(3): 1206-1217.
- [25] Wang Y, Tan L, Jiao K, *et al.* Scutellarein attenuates atopic dermatitis by selectively inhibiting transient receptor potential vanilloid 3 channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(20): 4792-4808.
- [26] Park M Y, Ha S E, Kim H H, *et al.* Scutellarein inhibits LPS-induced inflammation through NF- κ B/MAPKs signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3782.
- [27] Pandith H, Zhang X, Thongpraditchote S, *et al.* Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 434-441.
- [28] Fu F, Shao S, Wang Z, *et al.* Scutellarein inhibits RANKL-induced osteoclast formation *in vitro* and prevents LPS-induced bone loss *in vivo* [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11951-11959.
- [29] Liu D, Zhang C, Hu M, *et al.* Scutellarein relieves the death and inflammation of tubular epithelial cells in ischemic kidney injury by degradation of COX-2 protein [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108193.
- [30] Sung N Y, Kim M Y, Cho J Y. Scutellarein reduces inflammatory responses by inhibiting Src kinase activity [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(5): 441-449.
- [31] Lan Y, Chen L, Zhu J, *et al.* Scutellarein regulates the PTEN/AKT/NF κ B signaling pathway to reduce pirarubicin related liver inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(1): 55.
- [32] Thirusangu P, Vigneshwaran V, Vijay Avin B R, *et al.* Scutellarein antagonizes the tumorigenesis by modulating cytokine VEGF mediated neoangiogenesis and DFF-40 actuated nucleosomal degradation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(1): 85-92.
- [33] Spiegel M, Marino T, Prejanò M, *et al.* On the scavenging ability of scutellarein against the OOH radical in water and lipid-like environments: A theoretical study [J]. *Antioxidants* (Basel), 2022, 11(2): 224
- [34] Zhu B H, Guan Y Y, He H, *et al.* Effects of scutellarein on diabetic rat aorta [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(4): 353-356.
- [35] Li H, Mei X Y, Wang M N, *et al.* Scutellarein alleviates the dysfunction of inner blood-retinal-barrier initiated by hyperglycemia-stimulated microglia cells [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(10): 1538-1545.
- [36] Gao L, Tang H, Zeng Q, *et al.* The anti-insulin resistance effect of scutellarin may be related to antioxidant stress and AMPK α activation in diabetic mice [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(4): 368-374.
- [37] Yang J, Wang X, Zhang C, *et al.* Comparative study of inhibition mechanisms of structurally different flavonoid compounds on α -glucosidase and synergistic effect with acarbose [J]. *Food Chem*, 2021, 347: 129056.
- [38] Khanal P, Patil B M. Gene ontology enrichment analysis of α -amylase inhibitors from *Duranta repens* in diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 735-747.
- [39] Samdani M N, Morshed N, Reza R, *et al.* Targeting SARS-CoV-2 non-structural protein 13 via helicase-inhibitor-repurposing and non-structural protein 16 through pharmacophore-based screening [J]. *Mol Divers*, 2023, 27(3): 1067-1085.
- [40] Sharma P, Shanavas A. Natural derivatives with dual binding potential against SARS-CoV-2 main protease and human ACE2 possess low oral bioavailability: A brief computational analysis [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(15): 5819-5830.
- [41] Zhu D, Su H, Ke C, *et al.* Efficient discovery of potential inhibitors for SARS-CoV-2 3C-like protease from herbal extracts using a native MS-based affinity-selection method [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 209: 114538.
- [42] Zhao J, Ma Q, Zhang B, *et al.* Exploration of SARS-CoV-2 3CL(pro) inhibitors by virtual screening methods, FRET detection, and CPE assay [J]. *J Chem Inf Model*, 2021, 61(12): 5763-5773.
- [43] Yu M S, Lee J, Lee J M, *et al.* Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(12): 4049-4054.
- [44] Zhao D F, Fan Y F, Wang F Y, *et al.* Discovery and characterization of naturally occurring potent inhibitors of catechol-O-methyltransferase from herbal medicines [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(17): 10385-10392.
- [45] Orhan I E, Deniz F S S. Natural products and extracts as

- xantine oxidase inhibitors - A hope for gout disease? [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(2): 143-158.
- [46] Wu C, Wong A R, Chen Q, *et al.* Identification of inhibitors from a functional food-based plant *Perillae Folium* against hyperuricemia via metabolomics profiling, network pharmacology and all-atom molecular dynamics simulations [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1320092.
- [47] Chen Q, Shang C, Han M, *et al.* Inhibitory mechanism of scutellarein on tyrosinase by kinetics, spectroscopy and molecular simulation [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 296: 122644.
- [48] Al-Balas Q A, Hassan M A, Al-Shar'i N A, *et al.* Computational and experimental exploration of the structure-activity relationships of flavonoids as potent glyoxalase-I inhibitors [J]. *Drug Dev Res*, 2018, 79(2): 58-69.
- [49] Abdizadeh T. Identification of novel potential inhibitors of monkeypox virus thymidine kinase using molecular docking, molecular dynamics simulation and MM/PBSA methods [J]. *Mol Divers*, 2024, 28(4): 2513-2546.
- [50] Dong C L, Qin Y, Ma J X, *et al.* The active ingredients identification and antidiarrheal mechanism analysis of *Plantago asiatica* L. superfine powder [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 612478.
- [51] Lin Y, Ren N, Li S, *et al.* Novel anti-obesity effect of scutellarein and potential underlying mechanism of actions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109042.
- [52] Liu L, Zhang Y, Wang L, *et al.* Scutellarein alleviates chronic obstructive pulmonary disease through inhibition of ferroptosis by chelating iron and interacting with arachidonate 15-lipoxygenase [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4587-4606.
- [53] Shi X, Hu Y, Jiang Y, *et al.* Scutellarein protects against cardiac hypertrophy via suppressing TRAF2/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 2085-2095.
- [54] Miao K, Pan T, Mou Y, *et al.* Scutellarein inhibits BLM-mediated pulmonary fibrosis by affecting fibroblast differentiation, proliferation, and apoptosis [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320940185.
- [55] Sun Z, Xu W, Yuan Y, *et al.* Scutellarein stimulates human sperm function by increasing the levels of intracellular calcium and tyrosine phosphorylation [J]. *Andrologia*, 2022, 54(11): e14625.
- [56] Zhou J, Lei H, Chen Y, *et al.* Ventricular remodeling by scutellarein treatment in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(3): 375-377.
- [57] Zhou Z, He W, Tian H, *et al.* Thyme (*Thymus vulgaris* L.) polyphenols ameliorate DSS-induced ulcerative colitis of mice by mitigating intestinal barrier damage, regulating gut microbiota, and suppressing TLR4/NF- κ B-NLRP3 inflammasome pathways [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 1113-1132.
- [58] Akash S, Aovi F I, Azad M A K, *et al.* A drug design strategy based on molecular docking and molecular dynamics simulations applied to development of inhibitor against triple-negative breast cancer by scutellarein derivatives [J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0283271.
- [59] Yu G, Shi Y, Cong S, *et al.* Synthesis and evaluation of butylphthalide-scutellarein hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 265: 116099.
- [60] Dong Y, Wang F, Wen J, *et al.* Synthesis and bioevaluation of scutellarein-tertramethylpyrazine hybrid molecules for the treatment of ischemic stroke [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 142: 106978.