

刺芒柄花素防治炎症相关疾病的研究进展

黄霞艳^{1,2,3}, 王正根^{1,3,4*}

1. 南华大学附属第七医院(湖南省荣军优抚医院) 消化内科, 湖南 长沙 410000

2. 南华大学 衡阳医学院, 湖南 衡阳 421001

3. 南华大学附属第二医院 消化内科, 湖南 衡阳 421001

4. 消化道肿瘤基础与临床药理研究湖南省重点实验室, 湖南 衡阳 421001

摘要: 炎症是机体抵抗外界刺激的防御反应, 也是促使多种疾病发生的病理基础。刺芒柄花素是一种天然异黄酮类化合物, 对炎症相关疾病有着显著防治作用, 如抗神经系统、呼吸系统、消化系统、肾脏、皮肤等, 通过抑制炎症因子释放、调控炎症相关通路、改善机体氧化应激水平等途径发挥其拮抗炎症作用。总结了刺芒柄花素防治炎症相关疾病的研究进展, 以期为刺芒柄花素的临床应用和功能开发提供参考。

关键词: 刺芒柄花素; 炎症相关疾病; 神经系统; 呼吸系统; 消化系统; 肾脏; 皮肤

中图分类号: R965; R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)05-1327-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.038

Research progress on formononetin in prevention and treatment of inflammation-related diseases

HUANG Xiayan^{1,2,3}, WANG Zhenggen^{1,3,4}

1. Department of Gastroenterology, The Seventh Affiliated Hospital of University of South China (Hunan Provincial Veterans Administration Hospital), Changsha 410000, China

2. Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China

3. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China

4. Hunan Provincial Key Laboratory of Basic and Clinical Pharmacological Research of Gastrointestinal Cancer, Hengyang 421001, China

Abstract: Inflammation is a defense response of the body to external stimuli, but it is also a pathological basis for the occurrence of many diseases. Formononetin is a natural isoflavone compound. Formononetin has significant preventive and therapeutic effects on inflammation-related diseases, such as anti-neurological system, respiratory system, digestive system, kidney, skin, etc. Formononetin exert their anti-inflammatory effects by inhibiting the release of inflammatory factors, regulating inflammation related pathways, and improving oxidative stress levels in the body. This article summarizes the research progress on the prevention and treatment of inflammation related diseases with formononetin, in order to provide reference for the clinical application and functional development of formononetin.

Key words: formononetin; inflammation-related disease; neurological system; respiratory system; digestive system; kidney; skin

炎症是机体抵抗外界刺激的防御反应, 也是促使多种疾病发生的病理基础。炎症反应是多种疾病进展的始动环节, 当机体遭受不利刺激时, 可促使促炎因子和趋化相关因子的大量释放, 对机体造成损伤, 从而引发疾病, 如神经性炎症、肝脏炎症、

肺炎、肾炎等^[1-2]。因此, 寻找针对炎症安全有效的临床治疗方式至关重要。天然药物活性成分因其作用温和、不良反应小等优点已逐渐引起人们的密切关注。更有不少研究发现, 天然药物活性成分有着强大的抗炎作用。刺芒柄花素是一种天然异黄酮类

收稿日期: 2025-01-19

基金项目: 湖南省卫健委基金资助项目(20201932); 湖南省重点实验室基金资助项目(2023TP1014)

作者简介: 黄霞艳(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肝脏疾病的防治与诊疗。E-mail: 346861719@qq.com

*通信作者: 王正根(1971—), 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肝脏疾病的防治与诊疗。E-mail: wangzghd@qq.com

化合物,是从红车轴草、黄芪根部、葛根、鸡血藤等天然植物中获得的一种活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤等多种作用,其中抗炎作用是刺芒柄花素的突出作用之一^[3]。刺芒柄花素对炎症相关疾病有着显著防治作用,如抗神经系统、呼吸系统、消化系统、肾脏、皮肤等。大量研究表明,刺芒柄花素可通过抑制炎症因子释放、调控炎症相关通路、改善机体氧化应激水平等途径发挥其拮抗炎症作用。本文总结了刺芒柄花素防治炎症相关疾病的研究进展,以期对刺芒柄花素的临床应用和功能开发提供参考。

1 抗神经系统炎症

神经系统相关炎症反应可引发多种脊髓、脑血管疾病,影响运动神经功能和认知功能,甚至危及生命。刺芒柄花素可改善神经炎症,从而缓解脊髓损伤、脑缺血再灌注、卒中等疾病所造成的神经功能、脑组织损伤。

1.1 抗脊髓损伤

脊髓损伤是指因多种致病因素引起的脊髓结构和功能损害,造成损伤平面以下的感觉和运动功能障碍,研究表明刺芒柄花素可改善脊髓损伤。为探讨刺芒柄花素对脊髓损伤后细胞炎症反应的影响及其作用机制,研究人员使用脂多糖处理 PC12 细胞促使其发生炎症反应,再以 50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素对 PC12 细胞进行干预,结果发现,刺芒柄花素能以浓度相关降低模型组细胞中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 和 IL-6 水平,并且通过核因子- κB (NF- κB)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 信号通路改善脂多糖诱导的神经细胞炎症反应和细胞凋亡,说明刺芒柄花素有治疗神经性炎症疾病的巨大潜能^[4]。此外, Fu 等^[5]发现在体外实验中, 20 nmol/L 刺芒柄花素可显著降低 IL-1 β 诱导的大鼠脊髓原代小胶质细胞和人小胶质克隆 3 (HMC3) 细胞的炎症因子表达水平,此外,该研究还显示,对脊髓损伤大鼠连续 ip 40 mg/kg 刺芒柄花素 28 d,可修复脊髓损伤,改善大鼠神经运动功能,可能与其靶向调控表皮生长因子受体 (EGFR)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路有关。上述研究说明刺芒柄花素将来可能成为治疗脊髓损伤的一种新药。

1.2 抗缺血性脑损伤

当大脑主要动脉出现供血不足或中断时,可导致缺血性脑损伤,体内外实验发现,刺芒柄花素对

脑缺血、再灌注相关神经炎症具有保护作用。在大鼠脑缺血再灌注损伤动物模型中,给予 30 mg/kg 刺芒柄花素 3 d 后进行检测,发现刺芒柄花素可降低模型组炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 水平,并通过抑制 Janus 激酶 2 (JAK2)/STAT3 信号通路相关蛋白表达来改善大鼠的脑缺血再灌注损伤^[6]。在另一项研究中,通过采用体外氧葡萄糖剥夺/再灌注 (OGD/R) 模型诱导小胶质细胞炎症,再予以 10 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素共同孵育,发现刺芒柄花素不仅可以缓解小胶质细胞炎症和死亡,还可通过靶向 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κB 信号通路来抑制神经炎症,说明刺芒柄花素在缺血性卒中相关炎症中有其潜在的药用价值^[7]。

1.3 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是临床十分常见的神经变性疾病,表现为进行性的认知功能减退,病理特征之一为 β -淀粉样蛋白沉积,而神经炎症更是其发病机制之一。研究发现,在阿尔茨海默病小鼠模型中, ig 给予 15 mg/kg 刺芒柄花素连续喂养 30 d,可抑制 β -淀粉样蛋白的产生,并促进 β -淀粉样蛋白的清除,从而改善阿尔茨海默症小鼠的学习记忆障碍,还可抑制 RAGE 依赖的炎症信号传导、减轻海马血管内皮细胞的超微结构变化来发挥神经保护、控制神经炎症反应作用^[8]。Tau 神经纤维缠结和过度磷酸化是阿尔茨海默病的另一个病理特征。Fu 等^[9]采用高脂饮食饲喂小鼠 10 周诱导神经炎症和认知障碍,同时每天 ig 20、40 mg/kg 刺芒柄花素治疗,检测发现刺芒柄花素可显著改善高脂饮食诱导的小鼠的学习和记忆缺陷,降低炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平,抑制 NF- κB 促炎相关信号通路,逆转小鼠海马 Tau 过度磷酸化,调控小鼠海马中 PGC-1 α 信号通路来缓解神经炎症改变。更有研究发现, 20 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素可减轻 β -淀粉样蛋白 25-35 所诱导的 THP-1 细胞的炎症反应,并通过调控核因子 E2-相关因子 2 (Nrf2) 信号通路来抑制 NF- κB (p65) 的激活和核易位,从而改善阿尔茨海默病的脑血管炎症^[10]。这一系列研究表明,刺芒柄花素可作为治疗阿尔茨海默病的备选药物。

1.4 抗其他神经系统炎症

在其他神经系统相关疾病中,也有不少研究发现刺芒柄花素具有显著的神经保护作用。1 项针对外伤性脑损伤大鼠模型研究发现, ig 予以 10、30 mg/kg 刺芒柄花素连续喂养 7 d 后,可减少脑外伤

大鼠脑组织的促炎因子水平,并通过激活损伤组织附近皮质神经中 IL-10 的表达来抑制神经炎症反应^[11]。张春华等^[12]在慢性轻度不可预见性应激大鼠实验中发现,10、20 mg/kg 刺芒柄花素能显著减少炎症相关因子、磷酸化的 NF- κ B p65、TLR4、MyD88 水平,阻断海马组织 NF- κ B 信号通路来抑制炎症因子释放,从而改善大鼠认知功能。这些发现也为进一步探索刺芒柄花素改善多种神经系统炎症疾病提供了方向。

2 抗呼吸系统炎症

呼吸系统疾病可由多种病因如病毒、细菌等引起,从而诱发呼吸道和肺部炎症。刺芒柄花素可通过拮抗呼吸道、肺部相关炎症和免疫反应来缓解疾病进程。

2.1 抗呼吸道炎症

呼吸道包括鼻腔、咽喉、气管和支气管,是呼吸的主要通道,易受外界因素影响,从而导致炎症反应,而刺芒柄花素对呼吸道炎症有潜在治疗作用。Huang 等^[13]通过体外实验发现,10 μ mol/L 刺芒柄花素可明显改善 IL-13 诱导的人鼻上皮细胞炎症和黏液形成,显著降低炎症因子表达水平,并通过激活沉默调节蛋白 1 (SIRT1)/Nrf2 信号通路来抑制细胞促炎因子表达和黏液形成,表明刺芒柄花素是一种改善变应性鼻炎的前景药物。哮喘是在过敏原或其他因素刺激下,导致气管或支气管痉挛出现炎症反应的一种呼吸系统疾病。在 1 项通过屋尘螨构建小鼠哮喘模型的研究中发现,ig 予以 25 mg/kg 刺芒柄花素 4 d 进行治疗,发现刺芒柄花素可显著降低小鼠肺泡灌洗液中 IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 水平,并通过抑制雌激素受体 1 (ESR1)/NLRP3/半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 信号通路下调 IgE 水平,促进支气管上皮屏障修复,缓解屋尘螨所致小鼠气道炎症和免疫反应^[14]。另 1 项研究表明,在对 BALB/c 小鼠腹 ip 鸡蛋蛋白诱导哮喘病变期间,ig 10、20、40 mg/kg 刺芒柄花素后,能通过降低活性氧、增加超氧化物歧化酶活性,同时抑制 NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路,减轻炎症细胞浸润和氧化应激,显著改善小鼠肺功能和气道炎症^[15]。上述研究均表明刺芒柄花素在控制呼吸道炎症方面发挥了重大作用,有着良好的应用前景。

2.2 抗肺部炎症

肺部组织在遭受有害刺激后的持续损伤可诱导一系列的肺部炎症改变,且伴随异常愈合过程。

为探究刺芒柄花素对肺部炎症反应的影响,Ouyang 等^[16]使用博来霉素诱导小鼠肺损伤和肺纤维化模型,再以白蛋白为媒介构建刺芒柄花素纳米颗粒,ip 10 mg/kg 给药 14 d,发现刺芒柄花素纳米颗粒可定向积聚在肺部受损部位,证实刺芒柄花素是一种焦亡抑制剂,可通过阻断 NLRP3 炎性小体参与的巨噬细胞焦亡过程,改善肺损伤小鼠的肺功能和炎症反应。在 1 项使用香烟构建慢性阻塞性肺疾病小鼠模型实验中,予以 50 mg/kg 刺芒柄花素治疗后进行相关检测发现,刺芒柄花素可减少促炎因子释放,下调凋亡相关蛋白表达来发挥其抗炎、抗凋亡作用,通过抑制芳烃受体 (AhR)/细胞色素氧化酶 P4501A1 和蛋白激酶 B (Akt)/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路来缓解香烟所致小鼠肺损伤,改善内质网应激,减轻支气管细胞凋亡,降低肺组织炎症,提升慢性阻塞性肺疾病小鼠肺功能^[17]。为探究刺芒柄花素对高氧性急性肺损伤的治疗作用,Chen 等^[18]先将小鼠暴露于高浓度氧气中 72 h 构建高氧性急性肺损伤动物模型,再经 ip 10、100 mg/kg 刺芒柄花素后,小鼠肺组织水肿情况明显缓解,并通过调节 Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路来改善肺部炎症反应和氧化应激。通过野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压模型研究,Wu 等^[19]发现 10、30、60 mg/kg 刺芒柄花素能抑制磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 和 NF- κ B 水平,从而改善肺血管重塑和炎症反应。这些研究成果为刺芒柄花素治疗肺部炎症提供了重要依据。

3 抗消化系统炎症

消化系统相关疾病在临床上十分常见,病因复杂且易反复。已有不少研究发现,刺芒柄花素在改善肝脏、胰腺、胃肠道等消化系统疾病炎症中起着关键作用。

3.1 抗肝脏炎症

肝损伤疾病是指肝脏在药物、毒物、免疫、病毒、外伤等作用因素下导致的肝功能不全、肝细胞损害等。Liao 等^[20]通过给小鼠注射四氯化碳构建急性肝损伤模型,造模前 ig 予以 50、100 mg/kg 刺芒柄花素预处理 7 d,结果发现,刺芒柄花素可通过抑制 TNF、NF- κ B 信号通路等来阻断炎症因子的释放,从而逆转肝脏毒性改变,缓解肝脏炎症反应。在刀豆蛋白 A 诱导的小鼠免疫性肝炎模型中,50、100 mg/kg 刺芒柄花素可改善模型组肝细胞凋亡水平,抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性小体的活化来

参与抗炎过程^[21]。Alauddin 等^[22]通过动物实验发现,刺芒柄花素与鹰嘴豆素 A 联合干预可改善利托那韦所致肝脏炎症,缓解肝功能损伤,并通过调控 NF- κ B/pAkt 信号分子减轻肝脏氧化应激和细胞凋亡,发挥其肝脏保护作用。在糖尿病肝损伤小鼠模型中,ig 予以 100 mg/kg 刺芒柄花素治疗 4 周,发现刺芒柄花素能抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达,并与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 紧密结合,从而下调其表达水平,促使 STAT6 磷酸化和 M2 巨噬细胞极化,改善小鼠血糖水平、肝细胞凋亡和肝脏炎症等,显著缓解糖尿病肝损伤^[23]。通过 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化模型研究,Liu 等^[24]发现 5、10、20 mg/kg 刺芒柄花素可缓解肝纤维化炎症病变,并通过诱导已活化的肝星状细胞铁死亡来延缓肝纤维化疾病进展。这些发现有助于开发刺芒柄花素作为一种治疗肝脏炎症的新药,但仍需更多研究和安全性评估来加速其临床应用。

3.2 抗胰腺炎

急性胰腺炎是一种突发的且易复发的炎症性疾病,若未进行及时干预,不仅胰腺本身功能受损,甚至可导致其他脏器出现功能障碍。研究显示,在小鼠急性胰腺炎模型中,25、50、100 mg/kg 刺芒柄花素连续 ig 7 d,不仅能抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子表达,还能通过活化 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) /Nrf2 信号通路来减少活性氧的释放,减轻氧化应激反应,恢复肠道稳态,改善急性胰腺炎^[25]。这表明刺芒柄花素在抗胰腺炎方面有其潜在价值。

3.3 抗胃肠道炎症

胃肠道是消化的主要场所,既要维持本身肠道菌群的稳定,还要抵御外界病原微生物的侵害,因此极易发生炎症损伤。在大鼠胃溃疡模型中,ig 10 mg/kg 刺芒柄花素可抑制胃酸分泌,从而改善胃溃疡黏膜损伤和炎症病变^[26]。此外刺芒柄花素在改善炎症性肠病中也起着关键作用。Xiao 等^[27]使用 2.5% 葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎,再 ig 25、50、100 mg/kg 刺芒柄花素 10 d,组织学分析显示经刺芒柄花素处理后小鼠的结肠炎症性损伤减轻,并且刺芒柄花素还能调节促炎和抗炎细胞因子的表达、增强抗氧化能力等多种途径有效缓解结肠炎。另一个研究发现,ip 100 mg/kg 刺芒柄花素不仅能减轻结肠上皮细胞损伤,还可通过抑制 NLRP3 炎症小体信号通路来发挥其对急性结肠炎的保护作用^[28]。上述结

果对开发刺芒柄花素作为一种治疗胃肠道炎症的新药具有重要意义。

4 抗肾脏炎症

肾脏炎症是由多因素引起的肾小管及其周围组织发生炎症病变,从而导致不同程度肾损伤的一类疾病。有研究表明,在大鼠肾损伤模型中,ig 予以 60 mg/kg 刺芒柄花素治疗 2 周,可显著降低血清尿素和肌酐水平,并通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路缓解肾脏炎症反应和氧化应激,逆转庆大霉素所导致的肾功能障碍^[29]。Zhang 等^[30]通过缺血再灌注方式诱导小鼠急性肾损伤模型,给予 12.5、25、50 mg/kg 刺芒柄花素干预 7 d 后,小鼠血清肌酐和尿素氮水平显著降低,肾脏促炎因子表达和巨噬细胞浸润被抑制,而这与刺芒柄花素抑制 kruppel 样因子 6 (KLF6) /STAT3 信号通路有一定关系。在使用顺铂构建大鼠急性肾损伤模型研究中,Hao 等^[31]发现,ig 予以 75 mg/kg 刺芒柄花素 5 d,不仅可降低血尿素氮、肌酐、TNF- α 、IL-1 β 水平,还能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) /Nrf2/HO-1/NAD(P)H 醌还原酶 1 (NQO1) 通路来改善肾脏炎症、抑制细胞凋亡。张馨允等^[32]发现 10、40 mg/kg 刺芒柄花素可逆转糖尿病肾病大鼠的肾功能不全,降低肌酐、尿素氮和空腹血糖水平,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,改善肾脏氧化应激。这一系列研究为刺芒柄花素应用于肾脏炎症提供了理论依据。

5 抗皮肤炎症

皮肤是机体抵御外界有害物质的重要外在物理屏障,极易受到损伤,并诱发皮肤炎症反应。多项研究显示,具有抗炎、免疫调节作用的刺芒柄花素在抵御皮肤炎症方面发挥着重要作用。

5.1 抗银屑病皮炎

银屑病是一种以皮肤角化细胞的异常生长和分裂为特征的慢性皮肤疾病,其中炎症反应与银屑病的疾病进展密切相关。Xu 等^[33]通过建立小鼠银屑病模型来观察刺芒柄花素对银屑病炎症的影响,结果证实,予以 2%刺芒柄花素 60 mg 涂抹小鼠耳背病变处 12 d,可明显缓解耳背皮肤红斑和皮屑症状,降低炎症因子 TNF- α 、IL-17 表达水平,调控干扰素信号通路来改善皮肤炎症状态。这说明刺芒柄花素是一种治疗银屑病皮炎的有效备选药物。

5.2 抗特应性皮炎

特应性皮炎是一种常见的过敏性皮肤炎症疾病,病程长、易复发。在异硫氰酸荧光素异构体诱

导的特应性皮炎小鼠模型与 HaCaT (人角质形成细胞) 研究中, Li 等^[34]发现 ig 予以 0.4、2.0、10.0 mg/kg 刺芒柄花素 3 d, 或予以 0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素与细胞共培养, 可使 E 钙黏蛋白表达水平增加, 从而抑制胸腺基质淋巴样生长因子 (TSLP) 和 IL-33 的表达来改善特应性皮炎。在另一类类似的体内外模型研究中, 刺芒柄花素还能激活 G 蛋白偶联雌激素受体上调 A20 蛋白, 降低 TSLP 蛋白, 从而减弱特应性皮炎症状^[35]。这些研究结果也表明刺芒柄花素有开发成为治疗特应性皮炎特效药的潜力。

5.3 抗其他皮肤炎症

刺芒柄花素对其他皮肤相关炎症也有着不同程度的治疗作用。研究发现, 在人肥大细胞系 HMC-1 和小鼠耳部水肿模型中, 10 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素可下调 TSLP 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平来减轻小鼠耳部水肿, 缓解皮炎表现, 这些有益效果与其抑制鼠双微体基因 2 蛋白 (MDM2) /低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号通路相关蛋白表达具有密切联系^[36]。随机皮瓣在整形重建手术中有着极其广泛的应用, 但皮瓣远端的缺血坏死使其临床疗效受到限制。Li 等^[37]对皮瓣模型予以 25、50 mg/kg 刺芒柄花素干预 1 周, 结果显示, 刺芒柄花素能以剂量相关降低皮瓣氧化应激和炎症反应水平, 进一步研究证实, 刺芒柄花素通过促进 Nrf2 的激活和核易位, 下调细胞质 Keap1 的表达, 调控磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路来增加皮瓣血管生成, 促进皮瓣存活。这也印证了刺芒柄花素可靶向多个靶点和信号通路发挥其抗皮肤炎症作用。

6 其他抗炎作用

刺芒柄花素对其他组织的炎症反应同样有着显著的拮抗作用。Zhang 等^[38]研究发现, 在心肌缺血再灌注后无再流大鼠模型研究中, 20 mg/kg 刺芒柄花素给药 7 d 后, 不仅降低了 TNF- α 、NF- κB 等炎症相关因子表达, 还能调控肠道菌群, 改善心肌炎症细胞浸润, 重塑心脏结构和功能。而在另一项关于大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验中, 当阻断心肌供血 60 min, 再灌注开始时 ip 予以 10、30 mg/kg 刺芒柄花素, 可使心肌梗死面积减少, 改善心功能障碍, 这与其抑制活性氧 (ROS)-硫氧还原蛋白结合蛋白 (TXNIP)-NLRP3 通路有一定关系^[39]。在大鼠原代软骨细胞炎症研究中, 25、50 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素干预后可显著降低促炎因子表达水平, 下调氧化应激相关介质, 进而抑制骨关节炎^[40]。另 1 项研

究表明, 刺芒柄花素-聚乙二醇可抑制软骨细胞分解代谢相关基因, 从而延缓骨关节炎疾病进展, 但其具体作用机制还需进一步研究^[41]。此外, 在化疗药导致耳毒性相关研究中, 50~200 $\mu\text{mol/L}$ 刺芒柄花素能激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路, 改善顺铂诱导的耳蜗毛细胞炎症损伤, 提示刺芒柄花素是顺铂引起的耳毒性的潜在治疗药物^[42]。

7 结语

刺芒柄花素作为一种天然异黄酮类化合物, 在多项动物或细胞实验中证实其对炎症相关疾病具有不同程度的保护作用。目前关于刺芒柄花素对炎症性疾病的临床试验十分缺乏, 究其原因可能与刺芒柄花素水溶性差, 生物利用度偏低, 限制了其临床应用。因此, 改变刺芒柄花素剂型、进行结构修饰、增强其溶解性是扩大其临床应用的关键。目前针对刺芒柄花素改善炎症性疾病涉及了神经性疾病、呼吸系统疾病、消化系统、肾脏炎症性疾病等药理学研究, 参与调控多种转录因子和信号通路, 缓解多种脏器细胞凋亡和炎症反应。现如今, 关于刺芒柄花素对特定疾病的治疗作用仍需深入研究, 以期阐明其明确的核心作用靶点。现有研究确实在一定程度上为刺芒柄花素的临床应用提供了依据, 但诸多研究仍集中在动物和细胞实验上, 加强刺芒柄花素对炎症性疾病的临床研究, 将利于提升刺芒柄花素的临床应用价值, 为刺芒柄花素开发利用拓展出更广阔的应用前景, 以期更好用于治疗广大患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Panigrahy D, Gilligan M M, Serhan C N, *et al.* Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107879.
- [2] Chen K, Bao Z, Tang P, *et al.* Chemokines in homeostasis and diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 324-334.
- [3] Machado Dutra J, Espitia P J P, Andrade Batista R. Formononetin: biological effects and uses — A review [J]. *Food Chem*, 2021, 359: 129975.
- [4] Zhou Z, Zhang P. Formononetin ameliorates the LPS-induced inflammatory response and apoptosis of neuronal cells via NF- κB /NLRP3 signaling pathway [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(4): 321.
- [5] Fu H, Li M, Huan Y, *et al.* Formononetin inhibits microglial inflammatory response and contributes to spinal cord injury repair by targeting the EGFR/MAPK pathway [J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(4): 399-414.

- [6] Yu L, Zhang Y, Chen Q, *et al.* Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112836.
- [7] Chen J, Cai Y, Wei D, *et al.* Formononetin inhibits neuroinflammation in BV2 microglia induced by glucose and oxygen deprivation reperfusion through TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149218.
- [8] Fei H X, Zhang Y B, 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(1): 57-64.
- [9] Fu X, Qin T, Yu J, *et al.* Formononetin ameliorates cognitive disorder via PGC-1 α pathway in neuroinflammation conditions in high-fat diet-induced mice [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(7): 566-577.
- [10] Fan M, Li Z, Hu M, *et al.* Formononetin attenuates A β (25-35)-induced adhesion molecules in HBMECs via Nrf2 activation [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 183: 162-171.
- [11] Li Z, Zeng G, Zheng X, *et al.* Neuroprotective effect of formononetin against TBI in rats via suppressing inflammatory reaction in cortical neurons [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 349-354.
- [12] 张春华, 胡凌云, 解云, 等. 刺芒柄花素通过阻断海马组织 NF- κ B 通路抑制炎症因子释放改善慢性轻度不可预见性应激老龄大鼠认知行为 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(7): 610-616.
- [13] Huang J, Chen X, Xie A. Formononetin ameliorates IL-13-induced inflammation and mucus formation in human nasal epithelial cells by activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 832.
- [14] Zhang L, Wu Q, Huang Y, *et al.* Formononetin ameliorates airway inflammation by suppressing ESR1/NLRP3/Caspase-1 signaling in asthma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115799.
- [15] Yi L, Cui J, Wang W, *et al.* Formononetin attenuates airway inflammation and oxidative stress in murine allergic asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 533841.
- [16] Ouyang B, Deng L, Yang F, *et al.* Albumin-based formononetin nanomedicines for lung injury and fibrosis therapy via blocking macrophage pyroptosis [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100643.
- [17] Li X, Jiang X, Zeng R, *et al.* Formononetin attenuates cigarette smoke-induced COPD in mice by suppressing inflammation, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis in bronchial epithelial cells via AhR/CYP1A1 and AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1278-1293.
- [18] Chen Y, Wei D, Zhao J, *et al.* Reduction of hyperoxic acute lung injury in mice by formononetin [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245050.
- [19] Wu Y, Cai C, Yang L, *et al.* Inhibitory effects of formononetin on the monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1192-1200.
- [20] Liao L, Huang L, Wei X, *et al.* Bioinformatic and biochemical studies of formononetin against liver injury [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119229.
- [21] 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(2): 231-240.
- [22] Alauddin, Chaturvedi S, Malik M Y, *et al.* Formononetin and biochanin A protects against ritonavir induced hepatotoxicity via modulation of Nf κ B/pAkt signaling molecules [J]. *Life Sci*, 2018, 213: 174-182.
- [23] Wang J, Wang L, Han L, *et al.* Formononetin attenuates hepatic injury in diabetic mice by regulating macrophage polarization through the PTP1B/STAT6 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112802.
- [24] Liu M X, Gu Y Y, Nie W Y, *et al.* Formononetin induces ferroptosis in activated hepatic stellate cells to attenuate liver fibrosis by targeting NADPH oxidase 4 [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(12): 5988-6003.
- [25] Yang J, Sha X, Wu D, *et al.* Formononetin alleviates acute pancreatitis by reducing oxidative stress and modulating intestinal barrier [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 78.
- [26] de Mendonça M A A, Ribeiro A R S, de Lima A K, *et al.* Red propolis and its dyslipidemic regulator formononetin: Evaluation of antioxidant activity and gastroprotective effects in rat model of gastric ulcer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2951.
- [27] Xiao Q, Huang J, Zhu X, *et al.* Formononetin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via enhancing antioxidant capacity, promoting tight junction protein expression and reshaping M1/M2 macrophage polarization balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113174.
- [28] Wu D, Wu K, Zhu Q, *et al.* Formononetin administration ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3048532.
- [29] Althunibat O Y, Abukhalil M H, Aladaileh S H, *et al.* Formononetin ameliorates renal dysfunction, oxidative stress, inflammation, and apoptosis and upregulates Nrf2/

- HO-1 signaling in a rat model of gentamicin-induced nephrotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 916732.
- [30] Zhang N X, Guan C, Li C Y, *et al.* Formononetin alleviates ischemic acute kidney injury by regulating macrophage polarization through KLF6/STAT3 pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(5): 1487-1505.
- [31] 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.
- [32] 张馨允, 郭启仓, 张景义, 等. 刺芒柄花素对糖尿病肾病大鼠肾脏氧化应激损伤的作用及机制 [J]. *中成药*, 2021, 43(12): 3326-3332.
- [33] Xu H T, Zheng Q, Tai Z G, *et al.* Formononetin attenuates psoriasiform inflammation by regulating interferon signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155412.
- [34] Li L, Wang Y, Wang X, *et al.* Formononetin attenuated allergic diseases through inhibition of epithelial-derived cytokines by regulating E-cadherin [J]. *Clin Immunol*, 2018, 195: 67-76.
- [35] Yuan W, Chen Y, Zhou Y, *et al.* Formononetin attenuates atopic dermatitis by upregulating A20 expression via activation of G protein-coupled estrogen receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113397.
- [36] Han N R, Park H J, Ko S G, *et al.* The protective effect of a functional food consisting of *Astragalus membranaceus*, *Trichosanthes kirilowii*, and *Angelica gigas* or its active component formononetin against inflammatory skin disorders through suppression of TSLP via MDM2/HIF1 α signaling pathways [J]. *Foods*, 2023, 12(2): 276.
- [37] Li H, Jiang R, Lou L, *et al.* Formononetin improves the survival of random skin flaps through PI3K/Akt-mediated Nrf2 antioxidant defense system [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 901498.
- [38] Zhang Y, Deng J, Chen T, *et al.* Formononetin alleviates no reflow after myocardial ischemia-reperfusion via modulation of gut microbiota to inhibit inflammation [J]. *Life Sci*, 2024, 358: 123110.
- [39] Wang D S, Yan L Y, Yang D Z, *et al.* Formononetin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by suppressing the ROS-TXNIP-NLRP3 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(3): 759-766.
- [40] Cho I A, Kim T H, Lim H, *et al.* Formononetin antagonizes the interleukin-1 β -induced catabolic effects through suppressing inflammation in primary rat chondrocytes [J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1426-1440.
- [41] Xiong W, Lan Q, Liang X, *et al.* Cartilage-targeting poly(ethylene glycol) (PEG)-formononetin (FMN) nanodrug for the treatment of osteoarthritis [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 197.
- [42] Li Y, Wu J, Yu H, *et al.* Formononetin ameliorates cisplatin-induced hair cell death via activation of the PI3K/AKT-Nrf2 signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23750.