

木香烃内酯的药理作用研究进展

薛旭龙¹, 张鹏程², 曹 洋², 刘 颖², 廖茂梁^{3*}, 王 阳^{1*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

2. 军事科学院 军事医学研究院 环境医学与作业医学研究所, 天津 300050

3. 安徽省中药资源保护与利用工程研究中心, 安徽 六安 237012

摘 要: 木香烃内酯为倍半萜内酯类化合物, 是木香中主要活性成分, 具有广泛的生物活性。木香烃内酯具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、血管保护和抗菌作用。归纳了木香烃内酯的药理作用研究进展, 以期为木香烃内酯的开发利用提供参考。

关键词: 木香烃内酯; 抗炎; 抗肿瘤; 神经保护; 血管保护; 抗菌

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1569-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.037

Research progress on pharmacological effects of costunolide

XUE Xulong¹, ZHANG Pengcheng², CAO Yang², LIU Ying², LIAO Miaoliang³, WANG Yang¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, College of Chinese Materia Medica, Tianjin 301617, China

2. Military Medical Sciences Academy, Academy of Military Sciences, Tianjin 300050, China

3. Anhui Engineering Laboratory for Conservation and Sustainable Utilization of Traditional Chinese Medicine Resources, Lu'an 237012, China

Abstract: Costunolide is a sesquiterpene lactone compound from *Aucklandiae Radix*, and have wide range of biological activities. Costunolide has anti-inflammatory, antitumor, neuroprotective, vascular protective, and antibacterial effects. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of costunolide, to provide reference for development and utilization of costunolide.

Key words: costunolide; anti-inflammatory effect; antitumor effect; neuroprotective effect; vascular protective effect; antibacterial effect

木香烃内酯为倍半萜内酯类化合物, 是木香中主要活性成分^[1]。木香烃内酯具有广泛的生物活性, 尤其在抗炎、抗肿瘤、神经保护和血管保护等方面表现出显著的药理作用^[2], 其作用机制主要涉及多种信号通路的调控, 发挥抗炎、抗氧化、诱导细胞凋亡等多种生物学功能。木香烃内酯具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、血管保护和抗菌作用。本文归纳了木香烃内酯的药理作用研究进展, 以期为木香烃内酯的开发利用提供参考。

1 抗炎作用

木香烃内酯在多种炎症相关疾病中展现出显著的抗炎活性, 其作用机制主要涉及核因子- κ B (NF- κ B)、核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2)、信

号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的调控。

1.1 调控 NF- κ B 通路

NF- κ B 作为炎症反应的核心调控因子, 在多种炎症病理过程中起重要作用, 其通路分为经典途径 [依赖 κ B 激酶 (IKK) β 抑制剂激活] 和非经典途径 (依赖 IKK α 激活) [3]。

研究表明, 木香烃内酯在溃疡性结肠炎的治疗中展现出显著的抗炎作用。Chen 等^[4]研究发现, 用 2、4、8 μ mol/L 木香烃内酯处理 24 h 可显著降低脂多糖 (LPS) 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 p65 NF- κ B 磷酸化水平。在葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中, 前 3 d ip 10 mg/kg 木香烃

收稿日期: 2025-03-11

基金项目: 安徽省自然科学基金面上项目 (2308085MH301); 安徽省中药资源保护与持续利用工程实验室开放课题 (TCMRPSU-2022-01)

作者简介: 薛旭龙, 男, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂。E-mail: xuexl0521@163.com

*通信作者: 廖茂梁, 男, 安徽省特聘教授、研究员, 从事中药炮制与中药质量控制研究。E-mail: liaomaoliang@163.com

王 阳, 女, 教授, 从事药物新制剂新技术研究。E-mail: wangysjw@tjutc.edu.cn

内酯可有效抑制 NF- κ B 和 STAT1/3 的激活^[5]。基于网络药理学和分子对接技术发现,木香烃内酯对溃疡性结肠炎的保护作用与 Tol 样受体 4(TLR4)/NF- κ B/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)轴调控密切相关,动物实验结果表明,6、12、24 mg/kg 木香烃内酯能够下调 TLR4、PIK3R1 和 RelA 的表达,从而显著减轻炎症反应^[6]。

此外,木香烃内酯呈剂量相关减轻高脂饮食喂养 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化和主动脉的炎症反应,进一步证明木香烃内酯通过与 IKK β 上的半胱氨酸 179 共价结合,使 NF- κ B 失活^[7]。Wang 等^[8]通过高脂饮食喂养 C57BL/6 小鼠以诱发代谢相关脂肪性肝病模型,发现 20 mg/kg 木香烃内酯干预可缓解高脂饮食诱导的肝纤维化,减少炎症细胞因子释放,其机制与 Nrf-2 激活和 NF- κ B 通路抑制有关。另一项研究揭示了木香烃内酯在肥胖性心肌病中的机制,从第 17 周开始,10、20 mg/kg 木香烃内酯持续给药 7 周,结果木香烃内酯与 TAK1 相互作用,通过阻断 TAK1/TAB2 复合物的形成来抑制下游 NF- κ B 通路的激活,从而抑制心肌细胞炎症因子的释放,有效缓解肥胖引起的心肌细胞炎症、心肌肥大和纤维化,最终改善心脏功能^[9]。

在其他疾病模型中也证实了木香烃内酯通过 NF- κ B 通路发挥抗炎作用。Zhu 等^[10]发现木香烃内酯对革兰阴性菌诱导的炎症反应具有显著抑制作用。1.1、3.3、10.0 μ mol/L 木香烃内酯处理小鼠腹膜巨噬细胞和 RAW264.7 巨噬细胞,可显著降低 LPS 诱导的细胞中 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和 IL-10 等关键炎症介质水平,其作用机制与抑制 IKK/NF- κ B 信号通路活化相关。此外,10、20 mg/kg 木香烃内酯治疗急性肺损伤小鼠,同样显著降低炎症因子水平。在酒精性肝损伤的研究中,2、4、8 μ mol/L 木香烃内酯处理 L-02 细胞 24 h,显著降低了丙二醛(MDA)产生。在酒精诱导小鼠模型中,20、40 mg/kg 木香烃内酯干预后通过调节肠道菌群组成和抑制 LPS-TLR4-NF- κ B p65 信号通路表现出对酒精性肝损伤保护作用^[11]。另一项研究显示,木香烃内酯可通过调节 IKK β /NF- κ B 通路来减轻慢性肾脏疾病的肾脏纤维化、铁死亡和炎症^[12]。

综上所述,木香烃内酯可调控 NF- κ B 信号通路,抑制炎症介质的释放,减轻氧化应激和纤维化,从而在多种炎症性疾病中发挥保护作用,这些研究为木香烃内酯在炎症相关疾病中的临床应用提供

了重要的理论依据。

1.2 调控 Nrf2 通路

Nrf2 的激活可以减少炎症相关活性氧(ROS)的产生,因此在氧化应激和炎症的调节过程中起重要作用^[13]。研究表明,木香烃内酯能够通过激活 Nrf2 信号通路显著上调血红素加氧酶-1(HO-1)表达,从而抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 TNF- α 和 IL-6 的产生^[14]。Wang 等^[15]通过构建慢性萎缩性胃炎大鼠模型,发现 10、20 mg/kg 木香烃内酯可显著激活 Nrf2 信号通路,促进胃组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和 HO-1 的表达,同时降低 ROS 和 MDA 水平,从而发挥对胃黏膜的保护作用。Jin 等^[16]利用 ip 链脲佐菌素诱导糖尿病性心肌病的小鼠模型,20 mg/kg 木香烃内酯治疗 8 周后可抑制 NF- κ B 介导的炎症反应和激活 Nrf2 介导的抗氧化作用,减轻小鼠的心脏损伤,改善心脏功能。这些研究结果提示,木香烃内酯可以通过调控 Nrf2 通路发挥其抗炎和抗氧化作用,为相关疾病的治疗提供了潜在的理论依据。

1.3 调控 STAT3 通路

STAT3 是一种重要的信号传导蛋白,直接与 DNA 相互作用,是多种信号传导级联反应的一个组成部分,参与多种生物过程,如控制炎症和免疫反应^[17]。Butturini 等^[18]研究证实,木香烃内酯可呈剂量相关直接与 THP-1 人单核细胞内 GSH 发生相互作用,导致其水平快速下降,该过程通过氧化还原依赖性机制介导 STAT3 蛋白半胱氨酸残基的翻译后修饰,进而调控其生物学功能。Scarponi 等^[19]进一步在人类角质形成细胞体外模型中发现,木香烃内酯不仅显著降低细胞内 GSH 水平,还可通过激活 STAT3 和 STAT1 信号通路抑制 IL-22 和 γ -干扰素(IFN- γ)诱导的炎症和调节基因的表达。这些发现揭示了木香烃内酯通过干预 GSH 代谢和 STAT 信号轴调控炎症反应的双重作用机制,为皮肤炎症性疾病的靶向治疗提供了新的分子依据。

1.4 调控 MAPK 通路

MAPK 又称为 RAS-RAF-MEK-ERK 通路,负责将细胞外信号转导到细胞核中,以诱导哺乳动物细胞中的响应基因,至少有 3 种不同的 MAPK 信号通路,包括细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun N 末端激酶(JNK)和 p38-MAPK,MAPK 通路在细胞增殖、分化、凋亡和自噬过程中发挥重要作用^[20]。

通过光谱效应分析和分子对接技术研究证实,

木香烃内酯可通过与 MAPK、FXR 等关键靶点呈现高亲和力结合,提示其具有作为抗胆汁淤积性肝损伤质量标志物的潜力^[21]。Li 等^[22]基于小鼠肠易激综合征模型的研究显示,1.25、5.00、20.00 mg/kg 木香烃内酯可以抑制结肠肥大细胞异常活化和炎症介质释放,同时上调紧密连接蛋白 occludin 表达,通过调节海马细胞中 ERK 磷酸化和 5-羟色胺(5-HT)水平显著改善肠道功能失调和神经行为异常。Chen 等^[23]在脂磷壁酸诱导的小鼠急性肺损伤模型中证实,20 mg/kg 木香烃内酯干预可减少肺组织中中性粒细胞浸润及 IL-6、TNF- α 等促炎因子释放。此外,木香烃内酯不仅能够阻断 LPS 刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞中 MAPK 信号激活和转录因子(AP-1)的 DNA 结合,还可抑制 IL-1 β 等关键炎症介质表达^[24]。Park 等^[25]进一步研究表明,0.5~2.0 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯可剂量相关下调 CD4⁺ T 细胞中 p38 MAPK/ERK 磷酸化水平,从而抑制辅助性 T 细胞(Th) 1、Th2、Th17 亚群分化。这些研究阐明了木香烃内酯通过靶向 MAPK 等关键信号网络发挥抗炎、抗氧化、免疫调节作用的分子机制,为开发基于多靶点干预策略的疾病治疗方案提供理论支撑。

2 抗肿瘤作用

肿瘤的发生、发展是一个缓慢而复杂的过程。代谢重编程会导致癌细胞表现出不同于正常细胞的表型特征,涉及细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成等生物过程^[26]。木香烃内酯已被证明可以通过多种途径发挥抗肿瘤特性。

2.1 线粒体介导的细胞凋亡

细胞凋亡主要通过内在途径和外在途径进行调控。内在凋亡途径的关键机制涉及到 B 细胞淋巴瘤-2(BCL-2)家族蛋白中抗凋亡成员(如 BCL-2、BCL-xL、MCL-1)的功能抑制、促凋亡蛋白成员(如 BAX、BAK)的寡聚化激活,进而引发线粒体膜通透性改变和细胞内稳态失衡。外在凋亡途径由位于细胞膜上含死亡结构域的受体(如 TNFR1、Fas、TRAIL 受体 DR4/DR5)介导,这些受体通过与同源配体(如 TNF、FasL 和 TRAIL)结合而被激活^[27]。

2.1.1 内在凋亡途径 Yan 等^[28]发现在 BGC-823 胃腺癌细胞模型中,5~25 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯可通过上调 Bax/Bcl-2 值诱导半胱天冬酶(Caspase)级联反应,诱导细胞凋亡。值得注意的是,在裸鼠移植瘤模型中,50 mg/kg 木香烃内酯可显著抑制 BGC-823 细胞增殖,展现其体内抗肿瘤活性。在联合治

疗方面,木香烃内酯与阿霉素联用较单药可显著增强前列腺癌细胞的凋亡效应,可协同诱导线粒体膜电位丧失,显著增强 Bcl-2 家族蛋白的促凋亡/抗凋亡调控效应^[29]。此外,针对铂类耐药卵巢癌细胞系(MPSC1PT、A2780PT、SKOV3PT),20 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯展现出优于顺铂的促凋亡效应,其分子机制包括抑制 Akt、NF- κB 信号激活,下调 Bcl-xL、X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达^[30]。在食管癌和膀胱癌细胞中,木香烃内酯通过调控 Bax/Bcl-2 表达可显著提高 Caspase-3 和聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)的活性,从而实现对肿瘤细胞活力抑制和凋亡进程的精准调控^[31-32]。进一步研究发现,2.5~20 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯可抑制 Akt/MDM2 泛素化通路,增强 p53 蛋白稳定性,进而阻断结直肠癌细胞周期进程^[33]。Liu 等^[34]研究发现 5~80 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯通过调节 Bax、Bcl-2、p53、Caspase-3 的蛋白表达以及激活 p38 MAPK 和 NF- κB 通路多维度诱导 MCF-7 乳腺癌细胞的凋亡。这些研究从凋亡信号传导、氧化应激调控和关键激酶网络干预等层面全面阐释了木香烃内酯作为天然小分子化合物在肿瘤治疗中的多靶点作用机制,为开发新型抗肿瘤联合疗法提供了重要实验依据。

2.1.2 外在凋亡途径 木香烃内酯可特异性诱导 Fas 相关死亡结构域丝氨酸 194 位点磷酸化,激活 Caspase-8/9 级联反应,并促进 PARP 降解,从而触发 NALM-6 人 B 淋巴白血病细胞凋亡^[35]。同时木香烃内酯可通过外在途径诱导 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡,包括 Fas、Caspase-8、Caspase-3 的激活和 PARP 降解的^[36]。

2.2 内质网介导的细胞凋亡

在结肠癌研究中,10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯可直接与硫氧还蛋白还原酶 1(TrxR1)结合,抑制其活性,导致细胞内 ROS 蓄积,激活内质网应激凋亡通路,改变 Bax/Bcl-2 水平,诱导细胞凋亡^[37]。

2.3 抑制肿瘤转移

转移是指癌细胞在远离其起源器官的器官中生长,这是癌症最致命的表现。木香烃内酯对 H1299 人类非小细胞肺癌细胞具有抗增殖、抗迁移和抗侵袭作用^[38]。在体内和体外实验中,木香烃内酯通过抑制 STAT3 转录活性和磷酸化 STAT3(Tyr-705)的表达水平抑制骨肉瘤的生长和转移^[39]。

2.4 抑制血管生成

血管生成在肿瘤的生长、侵袭、转移中起至关

重要作用,这一过程涉及多种生物分子参与,包括生长因子、趋化因子、黏附因子,其中血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成核心调节因子^[40]。在空心海绵植入小鼠皮下血管生成模型中,5、10、20 mg/kg 木香烃内酯可降低纤维血管组织中 VEGF 和血红蛋白含量,表明该化合物具有抗血管生成特性^[41]。木香烃内酯作为天然小分子化合物,通过靶向线粒体凋亡通路、内质网应激和抗血管生成形成多机制抗肿瘤效应,其在克服化疗耐药、联合治疗增效和抗转移/血管生成中突出表现,为开发基于多靶点干预策略的肿瘤治疗方案提供重要依据。

3 神经保护作用

炎症和氧化应激均会损害神经元细胞,导致神经退行性疾病的风险显著升高^[42]。Cheong 等^[43]发现 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯能通过抑制 p38 MAPK/ERK 信号通路的过度磷酸化显著减轻过氧化氢诱导的 PC12 细胞氧化损伤。Meng 等^[44]研究发现 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯对氧糖剥夺再灌注诱导的 PC12 大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞具有双向调节作用,可通过抑制线粒体凋亡通路(上调 Bcl-2、下调 Bax)和阻断钙通路发挥保护作用。Peng 等^[45]研究了 1、2、5 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯在 PC12 细胞中对抗氧化损伤的神经保护机制,结果表明木香烃内酯可以激活 Nrf2 来减轻 PC12 细胞的氧化损伤。小胶质细胞是脑内的主要免疫细胞,Liu 等^[46]发现 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 木香烃内酯能够显著减少 LPS 诱导的 BV2 小鼠小胶质细胞的炎症介质(如 NO、IL-6、TNF- α 和 PGE2)产生,并有效抑制 IKK β /NF- κ B 信号通路激活。通过高通量反向虚拟筛选试验和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 2(CDK2)敲低实验,进一步证明木香烃内酯可直接靶向 CDK2 来抑制小胶质细胞介导的神经炎症。

4 血管保护作用

木香烃内酯通过恢复线粒体膜电位和促进 Nrf2 核易位减轻了血管紧张素(Ang)-II 诱导的小鼠血管炎症和纤维化^[47]。木香烃内酯的药效团 α 、 β -不饱和- γ -内酯环可与钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)的 Cys116 残基共价结合,从而抑制 CaMKII 磷酸化,降低血管平滑肌细胞中的钙浓度,最终发挥血管舒张和增加脑血流作用^[48]。Han 等^[49]研究表明,10、100 mg/kg 木香烃内酯能够显著降低胸主动脉夹层动物模型的死亡率和发病率,改善主动脉血管形态,主要通过抑制 NF- κ B 信号来减轻炎

症反应,并增强细胞外基质的完整性。可见木香烃内酯在改善血管功能中作用突出,为心血管疾病的治理提供了新的理论依据。

5 抗菌作用

木香烃内酯在抗菌活性方面展现出广谱的抗菌特性。体外琼脂扩散试验结果显示,木香烃内酯对革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌)和革兰阴性菌(包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌)均表现出明显的抗菌活性^[50]。值得注意的是,木香烃内酯还能够有效抑制幽门螺旋杆菌的生长^[51]。此外,木香烃内酯对植物病原真菌具有显著抑制作用,其中对禾谷镰刀菌、灰绿葡萄孢霉菌的最小抑制质量浓度分别为 1 000、15.625 mg/L^[52]。木香烃内酯通过广谱抗菌、抗真菌作用展现了其在抗感染领域的价值。

6 结语

木香烃内酯具有广泛的药理作用,涵盖抗炎、抗肿瘤、神经保护、血管保护、抗菌等多个领域。但其药动学研究和新剂型开发仍相对不足。未来需要研究木香烃内酯在体内的吸收、分布、代谢和排泄特性,以全面评估其药动学特征。此外,基于木香烃内酯的化学结构和药理活性,进一步开发药物新剂型或药物组合,优化其生物利用度和疗效,将为其临床应用提供更广阔的前景。总之,木香烃内酯作为一种具有广泛应用前景的天然化合物,对其进一步研究和开发将为多种疾病的治疗提供新的策略和手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丹,刘明,金良友,等.木香烃内酯抗肿瘤活性研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(10):1168-1176.
- [2] Kim D Y, Choi B Y. Costunolide-A bioactive sesquiterpene lactone with diverse therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2926.
- [3] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF-kappaB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [4] Chen Y, Miao Z, Sheng X, et al. Sesquiterpene lactones-rich fraction from *Aucklandia lappa* Decne. alleviates dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis through co-regulating MAPK and Nrf2/Hmox-1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115401.
- [5] Xie F, Zhang H, Zheng C, et al. Costunolide improved dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis in

- mice through NF-kappaB, STAT1/3, and Akt signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106567.
- [6] Liang S, Chu C, Li R, *et al*. Costunolide and dehydrocostus lactone alleviate ulcerative colitis via regulating TLR4, NF-kappaB and PI3K expression [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 29777.
- [7] Huang Z Q, Luo W, Li W X, *et al*. Costunolide alleviates atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE(-/-) mice through covalently binding to IKKbeta and inhibiting NF-kappaB-mediated inflammation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(1): 58-70.
- [8] Wang J, Jin B, Chen Y, *et al*. Costunolide attenuates high-fat diet-induced inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(1): e22150.
- [9] Ye B, Chen X, Chen Y, *et al*. Inhibition of TAK1/TAB2 complex formation by costunolide attenuates obesity cardiomyopathy via the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154523.
- [10] Zhu X, Bai B, Ge X, *et al*. Costunolide attenuates LPS-induced inflammation and lung injury through inhibiting IKK/NF-kappaB signaling [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(3): 1601-1610.
- [11] Mao J, Zhan H, Meng F, *et al*. Costunolide protects against alcohol-induced liver injury by regulating gut microbiota, oxidative stress and attenuating inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(3): 1268-1283.
- [12] Zhao Y, Wang Y H, Tu W C, *et al*. Costunolide inhibits chronic kidney disease development by attenuating IKK beta/NF-kappaB pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2693-2712.
- [13] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [14] Pae H O, Jeong G S, Kim H S, *et al*. Costunolide inhibits production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 by inducing heme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages [J]. *Inflamm Res*, 2007, 56(12): 520-526.
- [15] Wang R, Zhao Y, Zhou L, *et al*. Costunolide ameliorates MNNG-induced chronic atrophic gastritis through inhibiting oxidative stress and DNA damage via activation of Nrf2 [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155581.
- [16] Jin B, Chen Y, Wang J, *et al*. Costunolide alleviates hyperglycaemia-induced diabetic cardiomyopathy via inhibiting inflammatory responses and oxidative stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(6): 831-845.
- [17] Wang K N, Zhou K, Zhong N N, *et al*. Enhancing cancer therapy: The role of drug delivery systems in STAT3 inhibitor efficacy and safety [J]. *Life Sci*, 2024, 346: 122635.
- [18] Butturini E, Cavalieri E, de Prati A C, *et al*. Two naturally occurring terpenes, dehydrocostuslactone and costunolide, decrease intracellular GSH content and inhibit STAT3 activation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20174.
- [19] Scarponi C, Butturini E, Sestito R, *et al*. Inhibition of inflammatory and proliferative responses of human keratinocytes exposed to the sesquiterpene lactones dehydrocostuslactone and costunolide [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107904.
- [20] Zhang H J, Liao H Y, Bai D Y, *et al*. MAPK/ERK signaling pathway: A potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112170.
- [21] Wei C, Wu L, Wu Y, *et al*. Selection and evaluation of quality markers (Q-markers) of *Vladimiriae Radix* extract for cholestatic liver injury based on spectrum-effect relationship, pharmacokinetics, and molecular docking [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118151.
- [22] Li X, Liu Q, Yu J, *et al*. Costunolide ameliorates intestinal dysfunction and depressive behaviour in mice with stress-induced irritable bowel syndrome via colonic mast cell activation and central 5-hydroxytryptamine metabolism [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 4142-4151.
- [23] Chen Z, Zhang D, Li M, *et al*. Costunolide ameliorates lipoteichoic acid-induced acute lung injury via attenuating MAPK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 283-289.
- [24] Kang J S, Yoon Y D, Lee K H, *et al*. Costunolide inhibits interleukin-1 β expression by down-regulation of AP-1 and MAPK activity in LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(1): 171-177.
- [25] Park E, Song J H, Kim M S, *et al*. Costunolide, a sesquiterpene lactone, inhibits the differentiation of pro-inflammatory CD4(+) T cells through the modulation of mitogen-activated protein kinases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 508-516.
- [26] You M, Xie Z, Zhang N, *et al*. Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 196.
- [27] Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(5): 379-395.
- [28] Yan Z, Xu T, An Z, *et al*. Costunolide induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma BGC-823 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 151.
- [29] Chen J, Chen B, Zou Z, *et al*. Costunolide enhances doxorubicin-induced apoptosis in prostate cancer cells via

- activated mitogen-activated protein kinases and generation of reactive oxygen species [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107701-107715.
- [30] Yang Y I, Kim J H, Lee K T, *et al.* Costunolide induces apoptosis in platinum-resistant human ovarian cancer cells by generating reactive oxygen species [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(3): 588-596.
- [31] Hua P, Sun M, Zhang G, *et al.* Costunolide induces apoptosis through generation of ROS and activation of P53 in human esophageal cancer Eca-109 cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(9): 462-469.
- [32] Rasul A, Bao R, Malhi M, *et al.* Induction of apoptosis by costunolide in bladder cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial dysfunction [J]. *Molecules*, 2013, 18(2): 1418-1433.
- [33] Huang H, Park S, Zhang H, *et al.* Targeting AKT with costunolide suppresses the growth of colorectal cancer cells and induces apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 114.
- [34] Liu D, Zeng M, Pi J W, *et al.* Exploring the potential mechanism of costunolide-induced MCF-7 cells apoptosis by multi-spectroscopy, molecular docking and cell experiments [J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(5): e2001069.
- [35] Kanno S, Kitajima Y, Kakuta M, *et al.* Costunolide-induced apoptosis is caused by receptor-mediated pathway and inhibition of telomerase activity in NALM-6 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(5): 1024-1028.
- [36] Choi Y K, Seo H S, Choi H S, *et al.* Induction of Fas-mediated extrinsic apoptosis, p21WAF1-related G2/M cell cycle arrest and ROS generation by costunolide in estrogen receptor-negative breast cancer cells, MDA-MB-231 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1-2): 119-128.
- [37] Zhuge W, Chen R, Vladimir K, *et al.* Costunolide specifically binds and inhibits thioredoxin reductase 1 to induce apoptosis in colon cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 46-58.
- [38] Wei M, Li J, Qiu J, *et al.* Costunolide induces apoptosis and inhibits migration and invasion in H1299 lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(6): 1986-1994.
- [39] Jin X, Wang C, Wang L. Costunolide inhibits osteosarcoma growth and metastasis via suppressing STAT3 signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109659.
- [40] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- [41] Saraswati S, Alhaider A A, Abdelgadir A M. Costunolide suppresses an inflammatory angiogenic response in a subcutaneous murine sponge model [J]. *APMIS*, 2018, 126(3): 257-266.
- [42] Block M L, Hong J S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism [J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 76(2): 77-98.
- [43] Cheong C U, Yeh C S, Hsieh Y W, *et al.* Protective effects of costunolide against hydrogen peroxide-induced injury in PC12 cells [J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 898.
- [44] Meng L, Ma H, Meng J, *et al.* Costunolide attenuates oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced mitochondrial-mediated apoptosis in PC12 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 411.
- [45] Peng S, Hou Y, Yao J, *et al.* Activation of Nrf2 by costunolide provides neuroprotective effect in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 4143-4152.
- [46] Liu Y C, Feng N, Li W W, *et al.* Costunolide plays an anti-neuroinflammation role in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial activation by targeting cyclin-dependent kinase 2 [J]. *Molecules*, 2020, 25(12): 2840.
- [47] Liu Y, Wang D, Jin Y, *et al.* Costunolide ameliorates angiotensin II-induced atrial inflammation and fibrosis by regulating mitochondrial function and oxidative stress in mice: A possible therapeutic approach for atrial fibrillation [J]. *Microvasc Res*, 2024, 151: 104600.
- [48] Liu W, Yang W, Niu R, *et al.* Costunolide covalently targets and inhibits CaMKII phosphorylation to reduce ischemia-associated brain damage [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154822.
- [49] Han T, Tang H, Lin C, *et al.* Costunolide mitigates inflammation and promotes extracellular matrix integrity of thoracic aortic dissection by inhibiting NF-kappaB signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111784.
- [50] Alaagib R M O S, Ayoub S M H. On the chemical composition and antibacterial activity of *Saussurea lappa* (Asteraceae) [J]. *The Pharma Innovation*, 2015, 4(2): 73-76.
- [51] Park J B, Lee C K, Park H J. Anti-*Helicobacter pylori* effect of costunolide isolated from the stem bark of *Magnolia sieboldii* [J]. *Arch Pharm Res*, 1997, 20(3): 275-279.
- [52] Cai X, Yang C, Qin G, *et al.* Antimicrobial effects and active compounds of the root of *Aucklandia Lappa* Decne (*Radix Aucklandiae*) [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 872480.