

羟基红花黄色素 A 防治肺部疾病的药理作用研究进展

吴明先¹, 杨 曦¹, 廖蔚林¹, 赵健衡²

1. 达州市中心医院 全科医学科, 四川 达州 635000

2. 攀枝花中心医院 麻醉科, 四川 攀枝花 617000

摘 要: 肺部疾病是全球范围内威胁人类健康的主要疾病之一, 肺部疾病的临床治疗药物包括止咳祛痰药、支气管扩张剂、抗纤维化药物、糖皮质激素、化疗药物、靶向药物、生物制剂等。羟基红花黄色素 A 可通过减轻炎症反应、减轻气道高反应性、减轻氧化应激反应、阻止肺纤维化、抗肺癌对多种肺部疾病发挥治疗作用。总结了羟基红花黄色素 A 防治肺部疾病的药理作用研究进展, 为羟基红花黄色素 A 的临床应用提供参考。

关键词: 羟基红花黄色素 A; 肺部疾病; 炎症反应; 气道高反应性; 氧化应激反应; 肺纤维化; 肺癌

中图分类号: R285.5; R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-2127-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.041

Research progress on pharmacological effects of hydroxysafflor yellow A in preventing and treating pulmonary diseases

WU Mingxian¹, YANG Xi¹, LIAO Weilin¹, ZHAO Jianheng²

1. Department of General Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China

2. Department of Anesthesiology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: Pulmonary diseases are one of the major threats to human health worldwide. Clinical treatment drugs for pulmonary diseases include cough suppressants, bronchodilators, anti-fibrotic drugs, glucocorticoids, chemotherapy drugs, targeted drugs, biologics, etc. Hydroxysafflor yellow A can exert therapeutic effects on various pulmonary diseases by reducing inflammation response, airway hyperresponsiveness, oxidative stress response, preventing pulmonary fibrosis, and anti-lung cancer. This article summarizes the pharmacological research progress of hydroxysafflor yellow A in preventing and treating pulmonary diseases, providing reference for the clinical application of hydroxysafflor yellow A.

Key words: hydroxysafflor yellow A; pulmonary disease; inflammatory response; airway hyperresponsiveness; oxidative stress response; pulmonary fibrosis; lung cancer

肺部疾病是全球范围内威胁人类健康的主要疾病之一, 包括慢性阻塞性肺疾病、肺癌、哮喘、间质性肺疾病等^[1]。近年来, 随着环境污染、吸烟率变化和人口老龄化加剧, 肺部疾病的发病率和死亡率持续上升^[2]。肺部疾病的发病机制复杂, 与炎症反应、氧化应激反应、环境、驱动基因突变、气道重塑、脂代谢紊乱、免疫功能异常等因素有关^[3]。肺部疾病的临床治疗药物包括止咳祛痰药、支气管扩张剂、抗纤维化药物、糖皮质激素、化疗药物、靶向药物、生物制剂等^[4]。羟基红花黄色素 A 是从红花中分离得到的化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗

纤维化、代谢调节、免疫调节、抗肿瘤、心脑血管保护作用, 用于心脑血管疾病、纤维化疾病、代谢性疾病^[5]。羟基红花黄色素 A 可通过减轻炎症反应、减轻气道高反应性、减轻氧化应激反应、阻止肺纤维化、抗肺癌对多种肺部疾病发挥治疗作用。本文总结了羟基红花黄色素 A 防治肺部疾病的药理作用研究进展, 为羟基红花黄色素 A 的临床应用提供参考。

1 减轻炎症反应

1.1 阻断 T_{ol} 样受体 4/核因子 κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路

TLR4/NF- κ B 通路在多种肺部疾病 (哮喘、急

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 攀枝花市指导性科技计划 (2024ZD-S-122)

作者简介: 吴明先 (1979—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为呼吸, 心内科。E-mail: 738444546@qq.com

性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征)中发挥重要作用,TLR4 的激活可触发髓样分化因子 88(MyD88)依赖途径和 MyD88 非依赖(TRIF 依赖)途径,导致 NF- κ B 的激活和促炎细胞因子的释放,加重肺部组织的炎性损伤^[6]。Zhang 等^[7]使用 14、28、56 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预脂多糖(LPS)诱导的急性呼吸窘迫综合征小鼠 10 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过阻断 TLR4/NF- κ B 通路减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 的 mRNA 和蛋白的表达,进一步降低肺泡间隔增厚和炎性细胞浸润等病理化改变。Liu 等^[8]使用 40、80、120 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠的 120 h 研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 TLR4 及其下游 MyD88/TRIF 依赖的通路,阻断丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B/IRF3 的激活,降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IFN- β 的水平,阻止中性粒细胞积累和髓过氧化物酶(MPO)活性,减轻机体过度的炎症反应,提高小鼠的生存率,减轻肺组织的病理改变。Piao 等^[9]使用 30、60 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 3 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 NF- κ B 信号通路降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子水平和趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,进一步降低气道炎症反应,减轻气道组织病理学改变和炎症浸润,改善气道高反应性和哮喘症状。齐鹏^[10]使用 30、60 mg/kg 羟基红花黄 A ig 干预支气管哮喘小鼠 7 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 NF- κ B 信号通路减少 NF- κ B 核转位,减少 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 的产生,抑制嗜酸性粒细胞等炎症细胞在气道的聚集,减轻炎症反应。

1.2 抑制 MLKL 通路磷酸化

TLR4/TRIF 信号轴激活可促使 MLKL 通路磷酸化,导致巨噬细胞发生坏死,并释放大量促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)。这些细胞因子进一步激活周围上皮细胞和内皮细胞中的 MLKL 磷酸化,形成正反馈循环,持续放大炎症反应^[11]。柳晓峰等^[12]使用 1.125、2.25、4.5 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预重症中暑诱导急性肺损伤小鼠 5 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 MLKL 磷酸化阻断该通路减少细胞死亡和炎症反应,减轻肺泡结构破坏、炎性浸润和水肿,降低肺干湿质量比和支气管肺泡灌

洗液中蛋白含量,降低肺泡灌洗液高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平,提高小鼠的存活率,降低肺部炎性损伤。

1.3 抑制 p38 MAPK 通路磷酸化

p38 MAPK 作为细胞内重要的信号转导分子,通过其磷酸化状态的变化,可促进肺泡巨噬细胞中炎症介质的释放,促进中性粒细胞和单核细胞向炎症部位聚集,参与调控多种肺部疾病发病过程^[13]。Wang 等^[14]使用 30、48、76.8 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预慢性阻塞性肺疾病大鼠 2 周的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 p38 MAPK 磷酸化,减少炎症因子释放,下调 TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和胶原 I 的表达,阻断肌成纤维细胞分化和胶原沉积,以阻止气道重塑进程。薛长江等^[15]使用 1、4、16 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预 A549 肺泡上皮细胞 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 p38 MAPK 磷酸化下调下游炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)和黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)基因和蛋白的表达,减轻细胞的炎症反应。

1.4 抑制血小板活化因子(PAF)信号通路活化

PAF 是一种强效磷脂介质,在肥大细胞、嗜酸性粒细胞、内皮细胞和血小板的刺激下产生,通过结合其特异性 G 蛋白偶联受体(PAFR)促进嗜酸性粒细胞募集和活化,促进 Th2 细胞分化和 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子的产生,放大哮喘的炎症反应^[16]。Guo 等^[17]使用 9、27、81 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预人支气管平滑肌细胞 12 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 PAF 信号通路活化抑制 NF- κ B p65 核转位和 p38、JNK、I κ B α 的磷酸化,以浓度相关下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 和蛋白的表达,显著减轻哮喘相关炎症反应。郑萌等^[18]使用 1.5、4.5、13.5、40.5 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预 A7r5 平滑肌细胞 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过干扰 PAF 受体介导的信号转导途径抑制平滑肌细胞增殖,降低蛋白激酶 C 的表达,抑制 NF- κ B 的转移,阻止气道炎症反应。

1.5 调控 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路

AMPK 作为细胞能量代谢的关键感受器,在 Thr172 位点被磷酸化而激活,通过多重机制抑制 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路,可协同作用放大哮喘的炎症反应和气道高反应性^[19]。李先燕等^[20]使用 100、200 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 7 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过

调控 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路激活 AMPK 磷酸化,抑制 NF- κ B 的活化和 NLRP3 的形成,降低 Th2 型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 水平,缓急小鼠气道炎症反应。

1.6 抑制肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 受体活性

TNFR1 是肿瘤坏死因子受体超家族的重要成员,通过与 TNF- α 结合,不仅直接诱导炎症基因表达,还可通过触发细胞死亡间接放大炎症反应,加重肺部炎症程度^[21]。Liu 等^[22]使用 15、45 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预人胎儿肺成纤维细胞 48 h 研究发现,羟基红花黄 A 可通过竞争性结合 TNFR1 受体抑制 TNF- α 诱导的炎症因子分泌,降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TGF- β 1 的 mRNA 和蛋白表达,减轻肺成纤维细胞炎症反应。Han 等^[23]使用 10 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预单吡咯烷诱导的肺动脉高压大鼠 28 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子的水平减轻肺血管炎症浸润,以降低平均肺动脉压、右室收缩压的水平,减轻右心室肥厚指数。

2 减轻气道高反应性

2.1 抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路

HMGB1 作为典型的损伤相关分子模式,通过与 TLR4 结合激活 NF- κ B 信号通路,构成调控哮喘气道反应性的核心信号轴,通过损伤气道平滑肌功能、破坏上皮屏障功能增强气道高反应性^[24]。李浩等^[25] ip 50、100 mg/kg 羟基红花黄 A 干预哮喘豚鼠 14 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路降低血清 IL-4、IL-5、IL-13 水平,阻止 HMGB1 在气道周围聚集,减轻气道炎症反应。

2.2 抑制 MAPK 信号通路的活化

MAPK 信号通路作为细胞内外信号转导的核心枢纽,可被过敏原 (如屋尘螨、卵清蛋白)、炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β)、氧化应激和环境污染物等因素激活,可放大炎症反应,破坏上皮屏障,调节神经递质分泌,提高气道高反应性^[26]。Zheng 等^[27]使用 50、75、112.5 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘豚鼠 3 周的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 MAPK 信号通路的活化以降低 p38、JNK、ERK MAPK 和 I κ B α 的磷酸化,降低 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 表达,增加 Th1 型细胞因子 (TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-3) 水平,以减轻气道高反应性,降低气道组织病理改变。

3 减轻氧化应激反应

cAMP/PKA 通路抑制 NADPH 氧化酶活性及其 p22phox 亚基表达,降低 ROS 过度生成,增强抗氧化酶活性,从而减轻氧化损伤^[28]。Wang 等^[29]使用 15 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预油酸诱导的急性肺损伤小鼠 0.5 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过激活 cAMP/PKA 信号通路增强 NADPH 氧化酶活性与 p22phox 的表达,提升肺组织内抗氧化酶活性,降低 ROS 的水平,显著减轻肺泡结构破坏、充血、水肿、炎细胞浸润的病理该病。Xu 等^[30]使用 2、4、8 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预肺纤维化小鼠 3 周的研究发现,羟基红花黄 A 可显著降低羟脯氨酸 (Hyp)、丙二醛 (MDA) 水平,提高 SOD 水平,进一步减轻肺部病理损伤,减轻肺部氧化应激反应。

4 阻止肺纤维化

4.1 抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路

TGF- β 1/Smad 信号通路是肺纤维化发生、发展的核心调控机制,活化后可上调上皮-间质转化进程,促进细胞外基质的合成,并阻止细胞外基质降解,加重气道重塑,损伤肺功能^[31]。Pan 等^[32]使用 5、15、45 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预人胎儿肺成纤维细胞的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路 (Smad2/3 磷酸化、核转位和 DNA 结合活性) 以降低 α -SMA、COL1A1 和 FN 的 mRNA 和蛋白的表达,阻止肺纤维化进程。张亚丹等^[33]使用 6.25、10、16 μ mol/L 羟基红花黄 A 干预 NIH/3T3 细胞 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 TGF- β 1 诱导的 p38MAPK 和 Smad2 的磷酸化水平阻断纤维化相关信号通路,阻止肺纤维化进程。Jin 等^[34]使用 26.7、40、60 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预博来霉素诱导的肺纤维化小鼠 4 周的研究发现,羟基红花黄 A 可通过靶向 TGF- β 1/Smad3 通路以剂量相关下调 TGF- β 1、CTGF、 α -SMA、胶原 I 的 mRNA 的表达,减少肌成纤维细胞活化和胶原沉积,减轻肺纤维化,改善肺泡气体交换功能。栾智华等^[35]使用 6 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预博来霉素肺纤维化小鼠 28 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路下调 TGF- β 1 和 Smad3 表达,上调 Smad7 表达,降低胶原蛋白积累和肺泡间隔增厚,阻止肺纤维化进程。

4.2 调控磷脂酰肌醇 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

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肺泡上皮细胞受

到损伤后被激活,可促进细胞增殖,延长肌成纤维细胞存活,促进收缩性应力纤维形成,增强肌动蛋白重组,加快成纤维细胞活化和肌成纤维细胞分化,导致肺纤维化^[36]。栾智华等^[37]使用 6 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预博来霉素建立肺纤维化小鼠 3 周的研究发现,羟基红花黄 A 可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路降低羟脯氨酸的水平,以阻止肺纤维化进程,减轻肺纤维化小鼠肺炎、纤维化程度。

4.3 调节 Hippo/YAP 信号通路

Hippo/YAP 信号通路通过感知细胞极性、机械信号和细胞连接等微环境刺激,调控肺泡上皮细胞的增殖、分化和再生能力,可通过促进成纤维细胞活化,增强上皮细胞迁移能力,提高成纤维细胞增殖和细胞外基质合成,加重肺纤维化进程^[38]。栾智华等^[39]使用 6 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预肺纤维化小鼠 28 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过调节 Hippo/YAP 信号通路抑制 YAP、TAZ、CTGF 蛋白的表达,减轻胶原蛋白沉积,阻断肝纤维化进程。

4.4 调控自噬溶酶体途径

自噬溶酶体系统既能通过清除损伤细胞器和错误折叠蛋白,抑制成纤维细胞活化,又能通过维持成纤维细胞存活和提供代谢支持,促进纤维化进程,靶向调控自噬溶酶体途径已成为肺纤维化治疗的新兴策略^[40]。王晓旭^[41]使用 5、15、45 $\mu\text{mol/L}$ 羟基红花黄 A 干预 TGF- β 1 诱导的人胚肺成纤维细胞 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过调控自噬溶酶体途径抑制自噬溶酶体相关基因 *Beclin 1*、*LC 3*、*p62*、*LAMP 3*、*CTSD* 的表达,发挥抗纤维化作用。

4.5 靶向抑制 ADAM17 表达

ADAM17 是由肺泡上皮细胞、巨噬细胞和活化的成纤维细胞分泌的 I 型跨膜蛋白,可通过调控上皮间质转化、炎症微环境塑造、细胞死亡调控和基质重塑等多个进程以驱动纤维化级联反应^[42]。张文静^[43]使用 5~45 $\mu\text{mol/L}$ 羟基红花黄 A 干预人胚肺成纤维细胞 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过靶向 ADAM17 调控 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3 (JAK/STAT3) 通路以阻止 COL1A1、 α -SMA、STAT3 基因和蛋白表达,剂量相关抑制 TGF- β 1 诱导的 ADAM17 表达,继而阻止肺纤维化进程。

5 抗肺癌

5.1 抑制肺癌细胞增殖

在肺癌组织中,FAK 呈现异常高表达和激活,通过 FAK/Akt 信号通路激活胶原酶的活性,加快胶

原蛋白的形成,促进肿瘤生长^[44]。刘武胜^[45]使用 10、20、30、40、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 羟基红花黄 A 干预非小细胞肺癌 (A549、H1299) 48 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过调控 FAK/Akt 信号通路降低 EGF 的表达,显著抑制肺癌细胞增殖。Qiu 等^[46]使用 1~1 000 $\mu\text{g/mL}$ 羟基红花黄 A 干预小细胞肺癌细胞系 (SBC-3、DMS273、DMS114) 48 h 的研究发现,羟基红花黄 A 表现出强效的胶原酶抑制作用,与胶原酶的 10 个疏水基和 6 个氢键结合,显著抑制肺癌细胞的增殖。

5.2 抑制肺癌细胞的侵袭和转移

肝癌细胞中 E-钙黏蛋白的下调代表与肝癌细胞的转移能力增强, β -catenin 的异常入核可激活与细胞增殖、侵袭和转移相关的基因表达,是促进细胞侵袭和转移的关键因素^[47]。Ma 等^[48]使用 0.57、1.13、2.25 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预肺癌移植瘤小鼠 11 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过增加 E-钙黏蛋白的表达,抑制 β -catenin 从细胞质进入细胞核,并激活 PPARY 表达和抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 活性,减少细胞外间质降解,并阻止肺癌细胞的侵袭和转移。

5.3 促进肺癌细胞凋亡

PI3K/Akt/mTOR 通路可通过调控凋亡相关蛋白的分泌抑制 Bax 的表达和提高 Bcl-2 的表达,抑制肺癌细胞程序性死亡^[49]。Jiang 等^[50]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 羟基红花黄 A 干预人非小细胞肺癌细胞系 (A549、H1299) 24 h 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调促凋亡蛋白 (Bax、cleaved-Caspase-3/9),下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,以剂量相关增加细胞凋亡。

5.4 抑制肿瘤血管的形成

血管内皮生长因子 (VEGF) 作为肿瘤血管生成的关键调控因子,在肺癌的发生、发展和转移过程中发挥重要作用,靶向作用于 VEGF 是临床防治肺癌的重要策略^[51]。谢军平等^[52]使用 1.40、0.70、0.35 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预 Lewis 肺癌移植瘤小鼠 21 d 的研究发现,羟基红花黄 A 可通过下调肿瘤组织中 VEGF 表达抑制肿瘤血管生成,减小肿瘤体积。高亭等^[53]使用 0.35、0.70、1.40 mg/kg 羟基红花黄 A ip 干预 Lewis 肺癌移植瘤小鼠 120 d 的研究也证实,羟基红花黄 A 可通过显著降低小鼠肺部移植瘤中血管的密度明显提高小鼠的生存期和改善生活状况。

6 结语

羟基红花黄色素 A 作为红花中的主要活性成分,在多种肺部疾病的治疗中展现出显著的药理活性,包括抗炎、抗气道高反应性、抗氧化、抗纤维化以及潜在的抗肿瘤作用,这些疾病涵盖了急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压,甚至非小细胞肺癌等。然而目前羟基红花黄色素 A 用于肺部疾病仍以动物和细胞研究为主,涉及 NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt/mTOR、TGF- β /Smad、TLR4/MyD88、AMPK/NLRP3 等多个信号通路,然而羟基红花黄色素 A 如何直接与这些通路中的特定受体、酶或蛋白相互作用,其具体的结合位点和构效关系仍需更精细的分子生物学和结构生物学研究来确定。肺部由多种细胞构成,如肺泡上皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞等,它们在疾病中发挥不同作用,羟基红花黄色素 A 在不同细胞类型中是否具有相同的或不同的作用机制,以及这些细胞之间的相互影响如何被羟基红花黄色素 A 调节,是未来需要深入探讨的方向。现有文献中,羟基红花黄色素 A 的药动学研究较少,尤其缺乏在肺部组织的具体分布、代谢和清除途径的数据,在肺部的靶向性、有效浓度维持时间以及口服或吸入给药后的生物利用度的相关研究也缺乏,限制了其临床应用剂量的设计和给药方式的优化。羟基红花黄色素 A 的长期使用安全性、毒理学信息有限。未来研究建议结合转录组学、蛋白质组学、代谢组学、单细胞测序等高通量技术,全面解析羟基红花黄色素 A 对肺部细胞(包括上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、T/B 淋巴细胞等)的分子网络影响。推动羟基红花黄色素 A 的全面药动学和毒理学研究,针对羟基红花黄色素 A 的理化性质和肺部疾病特点,开发新型药物递送系统,如吸入纳米颗粒、微脂粒、微乳剂等,以实现羟基红花黄色素 A 在肺部的精准、高效递送,提高局部药物浓度,减少全身不良反应。总之羟基红花黄色素 A 作为一种天然活性成分,在肺部疾病治疗领域具有巨大的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Van Der Schee M P, Paff T, Brinkman P, *et al.* Breathomics in lung disease [J]. *Chest*, 2015, 147(1): 224-231.
- [2] O'Dwyer D N, Dickson R P, Moore B B. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic

- lung disease [J]. *J Immunol*, 2016, 196(12): 4839-4847.
- [3] 高楚楚, 卢红艳. 内质网应激与相关肺疾病 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(12): 196-198.
- [4] 金义光, 李淼. 肺部给药系统及其治疗肺部疾病的进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(3): 289-295.
- [5] 李伟慷, 崔清卓, 郑玉光, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路的羟基红花黄色素 A 抑制血管紧张素 II 诱导的血管外膜成纤维细胞迁移研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1478-1486.
- [6] Zhang Z M, Wang Y C, Chen L, *et al.* Protective effects of the suppressed NF- κ B/TLR4 signaling pathway on oxidative stress of lung tissue in rat with acute lung injury [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(5): 265-276.
- [7] Zhang Y, Song L, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow A alleviates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(2): 135-144.
- [8] Liu Y L, Liu Y J, Liu Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulating toll-like receptor 4 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 649-657.
- [9] Piao H M, Xue Q F, Jiang J Z, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates allergic airway inflammation by suppressing the activity of nuclear factor- κ B in ovalbumin-induced asthmatic mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9: 21595-21604.
- [10] 齐鹏. 羟基红花黄色素 A 对小鼠支气管哮喘模型气道炎症的免疫调节机制 [D]. 延边: 延边大学, 2016.
- [11] Hao Q, Shetty S, Tucker T A, *et al.* Interferon- γ preferentially promotes necroptosis of lung epithelial cells by upregulating MLKL [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 563.
- [12] 柳晓峰, 张爽, 余让辉, 等. 羟基红花黄色素 A 通过抑制程序性坏死减轻小鼠重症中暑引起的急性肺损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(12): 1875-1881.
- [13] Gaffey K, Reynolds S, Plumb J, *et al.* Increased phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase in COPD lungs [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1): 28-41.
- [14] Wang Y, Xue C, Dong F, *et al.* Hydroxysafflor yellow a attenuates small airway remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10): 1591-1598.
- [15] 薛长江, 董芳, 王宇, 等. 羟基红花黄色素 A 对香烟提取物诱导 A549 细胞炎症因子表达作用的研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(2): 276-280.
- [16] Uhlig S, Goggel R, Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung [J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57: 206.
- [17] Guo X, Zheng M, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow a

- suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 859.
- [18] 郑萌, 潘瑞艳, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制血小板活化因子诱导的与支气管哮喘相关信号转导的研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(7): 590-595.
- [19] Lee J S, Park S J, Cho Y S, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase (AMPK) in smoking-induced lung inflammation and emphysema [J]. *Tuberc Respir Dis*, 2015, 78(1): 8.
- [20] 李先燕, 朴艺花, 宋艺兰, 等. 羟基红花黄色素 A 通过 AMPK/NF- κ B/NLRP3 对哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 594-597.
- [21] Proudfoot A, Bayliffe A, O’Kane C M, *et al.* Novel anti-tumour necrosis factor receptor-1 (TNFR1) domain antibody prevents pulmonary inflammation in experimental acute lung injury [J]. *Thorax*, 2018, 73(8): 723-730.
- [22] Liu S, Wang Y, Wen H, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibits TNF- α -induced inflammation of human fetal lung fibroblasts via NF- κ B signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019(1): 4050327.
- [23] Han X, Zhang Y, Zhou Z, *et al.* Hydroxysafflor yellow A improves established monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3): 569-584.
- [24] Ding J, Cui X, Liu Q. Emerging role of HMGB1 in lung diseases: Friend or foe [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1046-1057.
- [25] 李浩, 王迪辰, 冯源, 等. 羟基红花黄色素 A 通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路缓解哮喘气道炎症的研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2905-2908.
- [26] Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155122.
- [27] Zheng M, Guo X, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow A alleviates ovalbumin-induced asthma in a Guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 328.
- [28] Leadsham J E, Gourlay C W. cAMP/PKA signaling balances respiratory activity with mitochondria dependent apoptosis via transcriptional regulation [J]. *BMC Cell Biol*, 2010, 11: 1-14.
- [29] Wang C Y, Huang Q X, Wang C H, *et al.* Hydroxysafflor yellow A suppress oleic acid-induced acute lung injury via protein kinase A [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3): 895-904.
- [30] Xu P, Sun F, Xiong M, *et al.* The effects and mechanisms of improvement of hydroxysafflor yellow A in pulmonary fibrosis [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2022, 12(4): 834-840.
- [31] Gu L, Zhu Y, Yang X, *et al.* Effect of TGF- β /Smad signaling pathway on lung myofibroblast differentiation 4 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(3): 382-391.
- [32] Pan R, Zhang Y, Zang B, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibits TGF- β 1-induced activation of human fetal lung fibroblasts *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1320-1330.
- [33] 张亚丹, 潘瑞艳, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制转化生长因子- β 1 诱导的与肺纤维化相关信号通路的机制研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(2): 145-149.
- [34] Jin M, Wu Y, Wang L, *et al.* Hydroxysafflor yellow a attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(4): 577-587.
- [35] 栾智华, 魏砚明, 常银霞. 羟基红花黄色素 A 对肺纤维化小鼠的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 555-558.
- [36] Li R, Zou X, Huang H, *et al.* HMGB1/PI3K/Akt/mTOR signaling participates in the pathological process of acute lung injury by regulating the maturation and function of dendritic cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1104.
- [37] 栾智华, 刘军艳, 魏砚明, 等. 基于网络药理学和动物实验探究羟基红花黄色素 A 治疗肺纤维化的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(11): 1949-1958.
- [38] Lange A W, Sridharan A, Xu Y, *et al.* Hippo/Yap signaling controls epithelial progenitor cell proliferation and differentiation in the embryonic and adult lung [J]. *J Mol Cell Biol*, 2015, 7(1): 35-47.
- [39] 栾智华, 常银霞, 魏砚明. 羟基红花黄色素 A 通过调节 Hippo-YAP 信号通路对小鼠肺纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(6): 1395-1399.
- [40] Ricci A, Cherubini E, Scozzi D, *et al.* Decreased expression of autophagic beclin 1 protein in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7): 1516-1524.
- [41] 王晓旭. 羟基红花黄色素 A 通过自噬溶酶体途径缓解特发性肺纤维化机制研究 [D]. 保定: 河北大学, 2024.
- [42] Dreymueller D, Martin C, Kogel T, *et al.* Lung endothelial ADAM17 regulates the acute inflammatory response to lipopolysaccharide [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(5): 412-423.
- [43] 张文静. 羟基红花黄色素 A 通过靶向 ADAM17 调控 JAK/STAT3 通路缓解特发性肺纤维化的机制研究 [D]. 保定: 河北大学, 2023.
- [44] Zhang X, Liu Y, Fan C, *et al.* Laspl promotes malignant phenotype of non-small-cell lung cancer via inducing phosphorylation of FAK-AKT pathway [J]. *Oncotarget*,

- 2017, 8(43): 75102.
- [45] 刘武胜. 羟基红花黄色素 A 对非小细胞肺癌增殖和迁移的作用及其机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [46] Qiu L, Alotaibi S H, Yang D. Anti-small cell lung cancer and collagenase inhibition properties of hydroxysafflor yellow A [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 12(3): 617-622.
- [47] Nakayama S, Sng N, Carretero J, *et al.* β -Catenin contributes to lung tumor development induced by EGFR mutations [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5891-5902.
- [48] Ma L, Liu L, Ma YC, *et al.* The role of E-cadherin/ β -catenin in hydroxysafflor yellow A inhibiting adhesion, invasion, migration and lung metastasis of hepatoma cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(10): 1706-1715.
- [49] Tan A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 511-518.
- [50] Jiang M, Zhou L Y, Xu N, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide-induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [51] Frezzetti D, Gallo M, Maiello M R, *et al.* VEGF as a potential target in lung cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(10): 959-966.
- [52] 谢军平, 高亭, 李环羽, 等. 羟基红花黄色素 A 对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用及 VEGF 表达的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(1): 36-38.
- [53] 高亭, 蒋引娣, 李敏, 等. 羟基红花黄色素 A 对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3): 356-358.

【责任编辑 解学星】