

• 综 述 •

基于衰老假说的黄芩黄酮药理作用及机制研究进展

庞溢媛^{1,2}, 秦雪梅¹, 杜冠华^{1,3}, 周玉枝^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

3. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘 要: 黄芩的黄酮类成分如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等是其主要活性成分, 具有抗氧化、免疫调节、线粒体保护、抑制肿瘤端粒酶活性、抗炎等药理作用, 近年来对其抗衰老的研究也不断增多。结合 6 种衰老假说: 自由基衰老假说、免疫衰老假说、中医脾肾衰老假说、线粒体衰老假说、端粒-端粒酶假说、炎症衰老假说, 对黄芩黄酮类化合物抗衰老相关药理作用及其机制的研究进展进行综述, 旨在为今后黄芩黄酮类化合物的抗衰老研究提供理论依据。

关键词: 黄芩; 黄酮; 衰老假说; 黄芩苷; 黄芩素; 汉黄芩苷; 汉黄芩素; 抗氧化; 免疫调节; 抗炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)13-3207-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.030

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* based on aging hypotheses

PANG Yi-yuan^{1,2}, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua^{1,3}, ZHOU Yu-zhi¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Baicalin, baicalein, wogonoside, and wogonin are major flavonoids of *Scutellaria baicalensis*, which have been reported to possess various pharmacological effects such as anti-oxidation, immunomodulation, mitochondrial protection, telomerase inhibition, and anti-inflammatory activities. Recently, researches on their anti-aging activity have also gradually increased. Therefore, combining with kinds of aging hypotheses, e.g. the free radical aging hypothesis, immunosenescence aging hypothesis, spleen-kidney aging hypothesis of Chinese medicine, the mitochondrial aging hypothesis, the telomere hypothesis of cellular aging, inflamm-aging, we focus on the related pharmacological properties and mechanisms of these four flavonoids and make a review, aiming to provide a theoretical basis for the anti-aging research of flavonoids in *S. baicalensis*.

Key words: *Scutellaria baicalensis* Georgi; flavonoids; aging hypotheses; baicalin; baicalein; wogonoside; wogonin; anti-oxidant activity; immunomodulation effect; anti-inflammatory activity

衰老是在遗传和环境共同影响下, 机体应激能力和维持稳态逐渐下降, 出现不可逆转的结构及功能减退的过程^[1]。由于医疗卫生和生活条件的改善, 人类预期寿命急剧增加, 衰老也成为诸如神经退行性疾病、心血管疾病、糖尿病、癌症等的共同危险

因素, 成为长久以来生命科学领域亟待攻克的难题之一^[2]。近几十年来, 研究者分别从分子、细胞、组织和整体水平提出了多种衰老假说, 包括自由基假说、DNA 损伤、线粒体突变、炎症衰老假说在内的许多理论已被广泛用于解释衰老现象^[3-4]。然而每

收稿日期: 2019-02-20

基金项目: 山西省重点研发计划中药产业链重点项目 (201603D3114015); 山西省重点研发计划项目 (201703D321023-3)

作者简介: 庞溢媛 (1992—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: 18636950835 E-mail: 1162860865@qq.com

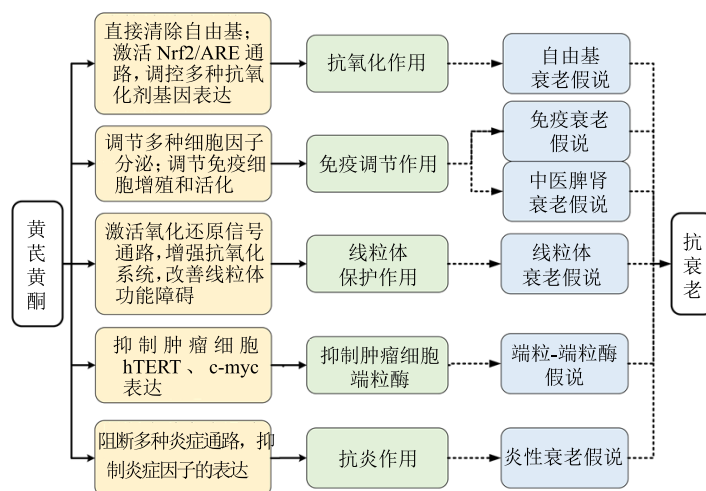
*通信作者 周玉枝, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中药药效物质基础及作用机制。

Tel: (0351)7019178 E-mail: zhouyuzhi@sxu.edu.cn

种假说只能解释衰老过程中的部分现象,多种学说的相互借鉴和补充,才有可能帮助研究者完成衰老机制这一复杂拼图。

因此,在抗衰老药物的研究中,以多成分、多靶点为特征的传统中药受到越来越多的关注。Shen 等^[5]总结了近 20 年报道的具有抗衰老作用的中药,其有效抗衰老成分基本为黄酮、皂苷、多糖和生物碱等。黄芩是唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,黄酮类化合物如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等是其主要活性成分,具有抗

氧化、免疫调节、线粒体保护、抑制肿瘤端粒酶活性、抗炎等作用^[6],这些药理作用与目前多种衰老假说有着千丝万缕的联系。因此,本文结合自由基衰老假说、免疫衰老假说、中医脾肾衰老假说、线粒体衰老假说、端粒-端粒酶假说以及炎症衰老假说,通过检索中国知网数据库和 Pubmed 数据库,对近 10 年国内外关于黄芩黄酮类化合物抗衰老相关药理作用及其机制的研究进展进行整理和总结(图 1),旨在为今后黄芩黄酮类化合物的抗衰老研究提供理论依据。



实线代表已被证实,虚线代表有可能但尚未完全证实

Solid line represents mechanism which has been confirmed, dotted line represents possible but not yet completely confirmed mechanism

图 1 黄芩黄酮抗衰老的理论假说和作用机制

Fig. 1 Theoretical hypotheses and potential mechanism of anti-aging effect of flavonoids from *S. baicalensis*

1 黄芩黄酮通过抗氧化发挥抗衰老作用

1.1 自由基衰老假说

1956 年由 Dennam 等^[7]首次提出的自由基假说是经典的衰老假说之一,也称衰老的氧化损伤理论,该假说提出自由基诱导产生的分子损伤累积是衰老的潜在原因。经过不断完善,该假说逐渐与 Sohal 等^[8]提出的氧化应激假说合并,认为机体由于氧化和抗氧化平衡失调,不足以彻底消除体内代谢产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而导致的氧化损伤累积是造成衰老及相关疾病的原因。

但是该假说也存在许多争议。首先,个体产生的随机氧化损伤无法完全解释衰老相关的功能损失,也无法解释衰老的顺序性和物种特异性;其次,深入研究发现体内物质代谢产生的 ROS 具有双重功能,一方面,过量 ROS 会攻击体内的生物大分子,

导致 DNA、蛋白质和脂质等变性和交联,而另一方面,低浓度 ROS 对于细胞信号转导、基因调控、细胞周期调控和自噬、细胞增殖和分化等具有重要的调节作用^[9]。因此,Heikimi 等^[10]提出了衰老的 ROS 响应假说,重新评价 ROS 在衰老过程中的作用:ROS 是年龄依赖性应激反应通路的信号分子,并不直接引起衰老。Sohal 等^[11]则提出氧化还原应激假说,认为衰老相关的功能损失主要是由细胞氧化还原状态的渐进氧化转变引起的,导致氧化还原敏感蛋白巯基的过度氧化以及氧化还原调控信号机制的破坏。因此通过激活内源性抗氧化防御系统或适当补充外源性抗氧化剂,清除过量自由基,保护细胞免受氧化损伤,可能只是多因素保护途径的一部分,ROS 和氧化应激在衰老过程中的具体作用还需要进一步评价。

1.2 黄芩黄酮抗氧化作用机制与抗衰老

从结构上看,黄芩黄酮类成分多含有酚羟基,可能具有一定的清除自由基、抗氧化作用。刘小宇等^[12]采用密度泛函方法计算黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷和汉黄芩素的酚羟基键长、自然电荷分布、酚羟基的解离焓、前线轨道及分子疏水性参数,结果表明 4 种化合物中黄芩苷具有最强的自由基清除活性。从实验结果看,黄芩素和黄芩苷具有显著的清除自由基、抗氧化作用,对羟自由基、烷基自由基、2,2-二苯基-1-苦肟基(DPPH)自由基及超氧自由基有较强的清除作用且呈剂量依赖关系,对 Fe^{2+} -抗坏血酸、2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸(AAPH)或还原型辅酶 II(NADPH)诱导的脂质过氧化有抑制作用,而汉黄芩素和汉黄芩苷清除自由基作用较弱,仅对 NADPH 诱导的脂质过氧化作用显著^[13]。此外黄芩素、黄芩苷和汉黄芩素还可通过抑制黄嘌呤氧化酶和细胞色素 C 还原活性发挥清除自由基作用^[14]。

黄芩黄酮除通过直接清除自由基发挥抗氧化作用外,还可通过激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件(nuclear factor-E2-related factor 2/antioxidant response element, Nrf2/ARE)通路,调控编码 II 相解毒酶和抗氧化剂的基因表达,发挥抗氧化作用。Qin 等^[15]在分析黄芩素处理的 HepG2 细胞基因表达谱时发现,黄芩素可以上调 Nrf2/ARE 通路基因表达,具有明显的抗氧化作用。Shi 等^[16]发现黄芩素和黄芩苷可通过阻断 Nrf2 与 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1(Keap1)结合,诱导细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)、蛋白激酶 C(PKC)、Nrf2 磷酸化并激活 Nrf2 下游抗氧化剂基因的表达,减轻对乙酰氨基酚诱导的肝氧化应激损伤。

在衰老模型上的许多实验结果也支持黄芩黄酮通过抗氧化发挥延缓衰老作用。Kim 等^[17]发现黄芩苷可分别通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路、CREB 结合蛋白(CBP)与沉默信息调节因子 1(SIRT1)相互作用调节叉头转录因子 1(FOXO1)磷酸化和乙酰化,导致自然衰老大鼠过氧化氢酶(CAT)基因表达的变化。Havermann 等^[18]实验也显示黄芩素具有较高的自由基清除活性,能降低秀丽隐杆线虫细胞内 ROS 含量,增加肠细胞核中 Nrf2 同系物 SKN-1 的积累,并激活 Nrf2/SKN-1 通路,将线虫的平均寿命、中值寿命和

最长寿命分别延长 45%、57%和 24%。段丹丹等^[19]证明 0.04、0.20 mg/mL 的黄芩素能延长自然衰老、过氧化氢损伤和百草枯损伤的果蝇寿命,该作用与黄芩素具有强自由基清除能力,减轻氧化应激水平,降低果蝇体内 ROS、丙二醛(MDA)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)含量有关。

2 黄芩黄酮通过免疫调节发挥抗衰老作用

2.1 免疫衰老假说与中医脾肾衰老假说

免疫衰老假说是由 Walford 等^[20]最早提出的,认为人和所有动物在正常衰老过程中的许多疾病与随年龄增加的免疫系统紊乱有关。免疫衰老包括先天免疫和适应性免疫 2 方面,如先天免疫信号分子的表达变化以及中性粒细胞、单核细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等反应异常,初始 T 细胞和循环 B 细胞减少,终末分化 T 细胞增加,记忆淋巴细胞寡核苷酸扩增和功能不全等,最终表现为机体对感染、慢性炎症、自身免疫疾病的易感性增加,对疫苗接种的免疫反应降低等^[21-23]。

中医学认为衰老是由于年龄增长,气血不足、阴阳失调、脏腑虚衰所致,有经典的肾虚与脾胃虚衰学说。现代医学中骨髓是重要的中枢免疫器官,造血干细胞可在此分化成各种免疫细胞,而衰老打破了造血干细胞自我更新和分化之间的平衡,影响免疫功能^[24]。中医学认为肾为先天之本,肾主骨生髓,中医临床上通过补肾扶正固本,提高机体的免疫功能,延年益寿;现代医学的脾是人体最大的外周免疫器官,是成熟 T 细胞和 B 细胞定居以及免疫应答的场所,而中医学认为脾胃为后天之本,气血生化之源,通过益气、温中、健脾可以化气升血,以行营卫,健康长寿。可见,免疫衰老假说与中医肾衰、脾胃虚衰学说均认为免疫功能与衰老之间紧密相关。

2.2 黄芩黄酮免疫调节作用机制与抗衰老

实验结果表明,黄芩黄酮可对免疫功能产生双向调节作用。一方面,Gong 等^[25]证明黄芩苷能通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)显著上调 T 细胞和 B 细胞中 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 及白细胞介素-2(IL-2)、IL-12 和 γ 干扰素(IFN- γ)的 mRNA 表达,改善 T 细胞抗原受体(TCR $\alpha\beta$)和 B 细胞抗原受体(BCR mIgM)介导的 TCR $\nu\beta$ 和 CD79 mRNA 的表达,刺激 T 细胞和 B 细胞增殖,改善先天性免疫和适应性免疫。刘泽媛等^[26]发现黄芩素可上调抗原提呈细胞表面 CD80、CD86、主要

组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC-I)、MHC-II、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 具有增强抗原提呈细胞免疫活性作用。肖炜明等^[27]认为汉黄芩素增强免疫功能的机制包括增加免疫细胞的浸润、调节免疫细胞的表型以及促进相关细胞因子的分泌等。另一方面, 研究发现黄芩苷能浓度依赖性抑制刀豆蛋白 (ConA) 或佛波醇酯 (PDB) 和离子霉素 (Ion) 诱导的小鼠 T 细胞增殖和活化, 通过将 T 细胞阻滞在 G₀/G₁ 期和 S 期, 抑制 T 细胞活化分子 CD69 和 CD25 的表达, 发挥免疫抑制作用^[28-29]。Yang 等^[30]发现黄芩苷可以诱导 T 细胞叉头状转录因子 p3 (Foxp3) 蛋白表达, 促进调节性 T 细胞 (Treg) 分化和活性调节, 具有免疫抑制作用。另外, 黄芩素和汉黄芩素也能呈剂量依赖性抑制 PDB+Ion 诱导的 Jurkat T 细胞 CD69 表达, 抑制 Jurkat T 细胞体外活化^[31]。

衰老过程可能伴随着免疫系统的异常, 包括免疫功能下降或自身免疫性疾病。目前在衰老模型上进行的黄芩黄酮免疫调节机制研究尚未见报道, 但是对于各种原因导致的免疫功能异常, 黄芩黄酮具有明显的调节作用。高天芸等^[32]发现黄芩苷可以显著改善由于化疗导致免疫低下小鼠的外周血 T 淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺ 亚群的水平、巨噬细胞吞噬指数、免疫器官脏器指数及组织形态的异常变化, 提高小鼠的免疫功能。黄芩素可以增加小胶质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor β/δ , PPAR β/δ) 表达, 抑制小胶质细胞活化, 下调细胞吞噬作用, 降低促炎症因子和趋化因子的生成, 抑制自身免疫性 T 细胞向中枢神经系统迁移, 有助于缓解小鼠自身免疫性脑脊髓炎^[33]。

3 黄芩黄酮通过线粒体保护发挥抗衰老作用

3.1 线粒体衰老假说

1989 年 Linnane 等^[34]提出线粒体衰老假说, 认为线粒体损伤是衰老和神经退行性疾病的重要诱因。一是研究发现线粒体 DNA (mtDNA) 更容易发生突变并累积, 对此研究者最初认为是由于 mtDNA 较核 DNA 缺乏保护性组蛋白和有效的修复机制, 但目前对 mtDNA 修复机制的深入研究对此提出质疑, 故其原因有待继续研究; 二是由于线粒体突变累积诱导呼吸链缺陷, ROS 泄露增加, 二者形成恶性循环; 三是线粒体结构功能障碍和细胞整体损害的累积, 使氧化磷酸化出现障碍, 细胞因供能不足而引发组织器官的功能损伤^[35]。Carlos 等^[36]

总结了线粒体功能障碍致衰老涉及的多种机制, 包括 mtDNA 突变、线粒体生物合成减少、呼吸链复合物失稳、线粒体动力学改变、线粒体自噬缺陷等, 值得注意的是线粒体损伤也具有两面性, 轻度线粒体损伤会诱导线粒体毒物兴奋效应, 触发适应性代偿反应。总之, 线粒体的出现在生物进化过程中具有里程碑意义, 其不仅是细胞进行氧化磷酸化并产生能量的主要场所, 而且与 ROS 生成、细胞凋亡、端粒及信号传导等密切相关, 被认为可以在缓解氧化应激、衰老和相关疾病中发挥关键作用, 是延长机体寿命的重要突破口。

3.2 黄芩黄酮线粒体保护作用机制与抗衰老

黄芩黄酮能抑制不同试剂诱导的各种线粒体氧化损伤。黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素和汉黄芩苷均对 NADPH 诱导的大鼠脑皮质线粒体氧化损伤和抗坏血酸-Fe²⁺ 诱发的线粒体肿胀、线粒体膜流动性降低有保护作用^[37]。黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素还能保护细胞免受抗霉素 A 诱导的线粒体功能障碍, 降低线粒体超氧化物水平, 增加 ATP 生成, 上调线粒体膜电位, 增强细胞活力^[38]。黄芩苷也能降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的线粒体损伤, 保护线粒体内膜完整性^[39]。黄芩素也表现出显著抑制线粒体膜电位变化和 ROS 生成, 抑制线粒体依赖途径的 caspase 活化和细胞凋亡, 具有线粒体保护和细胞保护作用^[40]。朱龙飞等^[41]还发现黄芩素可明显减轻 H₂O₂ 诱导的白癜风黑素细胞 PIG3V 线粒体超微结构损伤, 抑制线粒体膜电位的耗散, 升高线粒体活性、DNA 拷贝数和 ATP 含量, 促进线粒体生物合成。

黄芩黄酮结构中的羟基在线粒体氧化应激保护作用中起关键作用。实验表明黄芩素可通过增强线粒体酶系统和抗氧化系统, 降低 ROS 和过氧化脂质 (LPO) 水平, 保护核 DNA 和 mtDNA 免于自由基损伤, 增强电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 和腺嘌呤核苷酸转位酶 (adenine nucleotide translocase, ANT) 蛋白表达, 改善线粒体膜通透性转换孔 (membrane permeability transition pore, MPTP) 功能紊乱, 发挥较强的线粒体保护作用^[42]。Lee 等^[43]提出黄芩素线粒体保护作用与氧化还原依赖性机制有关, 黄芩素可通过激活 Nrf2/ARE 通路, 介导锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 增加, 清除 ROS, 并显著减少 Bcl-2 家族蛋白变化, 抑制促分裂原活化的蛋白激酶激酶

4 (MKK4) 和 c-Jun N-末端激酶 (JNK) 级联, 使细胞色素 C 释放, 修复氧化应激诱导的线粒体功能障碍。de Oliveira 等^[44]认为黄芩素和黄芩苷是通过上调 PPAR γ 共激活因子 1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、Nrf2 及相关氧化还原信号通路, 抑制线粒体功能和动力学变化, 发挥线粒体保护和抗氧化作用, 抑制细胞凋亡。

在抗衰老研究中, 实验结果证明黄芩黄酮可以通过线粒体保护作用及线粒体依赖的氧化、炎症及凋亡通路缓解某些衰老相关的疾病。He 等^[45]发现黄芩素可以提高慢性脑灌注损伤大鼠的线粒体膜电位, 改善氧化磷酸化过程和线粒体溶胀程度, 减少线粒体 ROS 产生和细胞色素 C 释放, 增加 Bcl-2/Bax 值, 从而减轻大鼠认知和运动损伤。黄芩素也可以通过预防氧化应激、调节 JNK 磷酸化、调节 Bcl-2/Bax、抑制线粒体功能障碍和 ROS 产生, 抑制神经细胞凋亡, 具有治疗衰老相关的神经退行性疾病的潜力^[46-47]。Zhang 等^[48]发现黄芩素能有效恢复鱼藤酮诱导的线粒体功能损伤并改善线粒体生成, 减弱鱼藤酮诱导的行为障碍和多巴胺能神经元消耗, 发挥帕金森病治疗作用。

Ding 等^[49]发现黄芩苷也能有效改善阿尔茨海默病大鼠的学习记忆缺陷、海马损伤和神经细胞凋亡, 该作用不仅与通过 Nrf2 活化上调抗氧化酶基因表达和活性, 提高抗氧化能力有关, 还与能有效抑制线粒体膜电位降低, 增加 Bax/Bcl-2 值, 释放细胞色素 C 和激活 caspase-3/9 有关。Li 等^[50]发现黄芩苷能有效缓解高血糖症加剧的脑缺血再灌注损伤, 缓解神经功能缺损, 减少脑梗死体积, 其机制是通过 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 依赖的方式调节线粒体功能, 包括抑制发动蛋白相关蛋白 1 (Drp-1) 表达, 减少线粒体分裂, 促进线粒体融合蛋白 2 (MFN2) 生成, 增加 Drp-1 Ser637 磷酸化, 升高线粒体膜电位, 抑制 ROS 产生, 诱导细胞凋亡, 增强线粒体自噬等。

4 黄芩黄酮通过端粒和端粒酶发挥抗衰老作用

4.1 端粒-端粒酶假说

端粒是位于真核细胞染色体末端并具有染色体保护功能的重复非编码 DNA 序列, 随细胞分裂次数增加而逐渐缩短; 端粒酶是一种自身携带模板的逆转录酶, 在激活端粒合成、维持端粒长度的过程中发挥重要作用。

1992 年 Harley 等^[51]完善了细胞衰老的端粒-端粒

酶假说, 认为在分化成熟的体细胞中端粒酶被抑制, 因此随着细胞分裂次数的增多, 端粒长度缩短到临界值, 周期检测点发出终止细胞分裂的信号, 即 Hayflick 极限; 但是检测点发生突变或者癌基因表达时, 细胞会继续分裂, 端粒也将持续缩短直至细胞染色体畸变, 此时细胞染色体末端不具有帽子结构, 极易发生融合、断裂, 导致大多数细胞死亡, 从而导致各种器官功能的缓慢下降和增龄的临床病理性改变, 少数细胞如癌细胞则能激活端粒酶而实现永生, 目前针对端粒酶抑制剂的抗肿瘤研究正在进行中。因此, 推测通过激活端粒酶活性或延缓端粒缩短、维持端粒结构完整, 有可能延缓人类衰老。

4.2 黄芩黄酮抑制肿瘤端粒酶作用机制与抗衰老

研究发现端粒酶在大多数肿瘤细胞中高表达, 而黄芩黄酮可以抑制多种肿瘤细胞端粒酶活性发挥抗肿瘤作用。Ren 等^[52]发现黄芩苷可抑制 HL-60 细胞的端粒酶活性, 该活性与抑制 c-myc 及其靶基因人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 有关。王竹君等^[53]发现黄芩素可抑制人食管腺癌 OE33 细胞 hTERT mRNA 表达。黎丹戎等^[54]发现汉黄芩素对人卵巢癌裸鼠移植瘤的端粒酶活性、hTERT 表达均有抑制作用, 能够抑制肿瘤细胞生长。Huang 等^[55]研究表明汉黄芩素还可抑制人白血病 HL-60 细胞 hTERT、人端粒酶相关蛋白 (human telomerase associated protein 1, hTP1) 和 c-myc mRNA 表达, 下调端粒酶活性并导致进行性端粒缩短和细胞死亡。

基于端粒、端粒酶与衰老、癌症之间的奇妙关系^[56], 也基于黄芩黄酮类化合物在某些药理作用上表现出的双向调节作用, 如免疫调节作用, 又如在具有保护和修复受损的正常细胞线粒体功能的同时, Ge 等^[57]发现汉黄芩素能诱导人恶性神经母细胞瘤细胞凋亡、线粒体功能障碍和内质网应激, 推测黄芩黄酮类化合物除了能抑制肿瘤细胞端粒酶外, 可能对衰老细胞端粒酶具有活化作用。然而, 目前黄芩黄酮对衰老细胞端粒和端粒酶的研究报道较少, 尚未有明显清晰的证据。但通过文献检索发现表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 和白藜芦醇具有类似的药理作用。EGCG 是一种绿茶多酚, 可以抑制 H/M-SOD2^{-/-}心力衰竭小鼠端粒长度缩短和端粒酶活性降低^[58], 也可通过下调磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 和端粒酶活性, 促进人乳腺癌细胞凋亡^[59]。而白藜芦醇可以通过

PI3K/Akt 通路增加端粒酶活性, 延缓内皮祖细胞衰老^[60], 也能下调人乳腺癌上皮细胞端粒酶活性和核内 hTERT 水平, 具有明显的抑制癌细胞增殖和促凋亡作用^[61]。此外, 研究发现金雀异黄素对癌细胞端粒酶活性具有双向作用, 高浓度的金雀异黄素可以抑制癌细胞端粒酶活性, 低浓度时则可通过激活信号转导和转录活化因子-3 (STAT3) 增强 hTERT 转录活性和端粒酶活性, 促进人前列腺癌细胞增殖^[62]。除端粒酶之外, 多种因素如端粒结合蛋白、氧化应激、慢性炎症、生活方式、心理应激以及遗传等都会影响端粒结构和长度^[63-64]。黄芩黄酮对其中部分因素如氧化应激、炎症等具有相应调节作用, 如 Min 等^[65]发现黄芩苷能有效保护人成纤维细胞免受 UVA 辐射诱导的衰老反应如细胞端粒长度缩短, 其机制可能与抑制氧化损伤、调节衰老相关基因的表达有关, 在某种程度上为黄芩黄酮通过端粒和端粒酶延缓衰老提供可能性。

5 黄芩黄酮通过抗炎发挥抗衰老作用

5.1 炎性衰老假说

2000 年 Franceschi 等^[66]提出了炎性衰老假说, 认为在生物体自然衰老的进程中, 促炎因子与抗炎因子稳态失衡, 机体最终表现出促炎症反应慢性进行性升高的现象。Franceschi 等^[67]最新研究表明炎性衰老是以巨噬细胞为中心, 不仅局限于免疫系统, 而是涉及多个器官、组织、细胞以及肠道微生物群的慢性、低水平的炎症过程, 是多种能够产生炎症刺激的分子通路发生故障时的共同结果。此外, de La Fuente 等^[68]基于氧化应激与炎症、衰老的关系, 即氧化应激与炎症通过调控转录水平相互影响, 形成恶性循环, 提出了氧化应激-炎症衰老假说, 认为氧化应激和炎症导致衰老。Youm 等^[69]发现 Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是调控年龄相关的低水平炎症的上游靶标, 与衰老相关的退行性功能损伤如胰岛素抵抗、骨质流失、胸腺衰退、认知和运动能力下降密切相关, 证明了慢性炎症与衰老相关的退行性疾病具有因果关系。因此炎症可以被认为是延缓衰老、延长寿命的重要靶标之一。

5.2 黄芩黄酮抗炎作用机制与抗衰老

黄芩黄酮能够通过阻断多种炎症细胞通路, 如 TLR 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路、核因子- κ B (NF- κ B) 通路、Janus 激酶 (JAK) -STAT 通路、NLRP3 炎症小体, 抑制多种炎症因子的表达,

发挥良好的抗炎作用^[70]。黄芩苷能降低葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎小鼠 TLR2、TLR4 和髓样分化因子 88 (MyD88) mRNA 表达, 降低 IL-6 和 TNF- α 水平, 缓解炎症反应^[71]。黄芩苷也能抑制 HT-29 细胞炎症模型的 PI3K/Akt/NF- κ B 通路, 抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子的释放, 发挥抗炎作用^[72]。黄芩苷还能通过调节 p-STAT4/STAT4、p-STAT6/STAT6 和细胞因子 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-4 及 IL-10 的水平, 使免疫平衡, 缓解溃疡性结肠的炎症反应^[73]。实验还发现黄芩苷能抑制 ROS 生成, 抑制 NLRP3 mRNA 表达, 下调 IL-1 β 、IL-18、TNF- α mRNA 和蛋白表达, 表明黄芩苷可以通过调节 ROS 释放和 NLRP3 通路发挥抗炎作用^[74]。

黄芩素可通过抑制髓样分化因子-2 (MD-2) / TLR4 复合物的形成、TLR4/MyD88 信号级联以及 NLRP3 炎症小体激活, 降低促炎介质表达^[75]。黄芩素也可通过显著抑制 IL-1 β 诱导的人类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞 (RAFLS) 增殖, 降低 ERK1/2 和 p38 磷酸化, 降低 p65 核转位和 NF- κ B 的 DNA 结合活性, 抑制炎症反应^[76]。罗晓平等^[77]也发现黄芩素能够抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 通路磷酸化蛋白表达而抑制该通路激活, 从而抑制 NO 分泌、抑制多种炎症介质 mRNA 表达, 减少炎症因子释放, 显著改善三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的小鼠实验性肠炎。

Zhang 等^[78]证明汉黄芩苷同样具有抗炎作用, 通过抑制 TLR4 表达及 p65、NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of κ B, I κ B) 磷酸化, 显著降低脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平。汉黄芩素能同时抑制 TLR4-MyD88-TGF- β 激活激酶 1 (TAK1) 通路、MAPK 通路和 NF- κ B 通路的激活, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达, 减轻脂多糖诱导的脊髓背根神经元炎症反应^[79]。

目前有关黄芩抗炎和抗衰老的直接研究较少, 基于上述研究推测, 黄芩黄酮类化合物可能通过多条炎症通路发挥抗衰老作用。Duan 等^[80]发现黄芩素可以显著抑制 D-半乳糖致衰老大鼠 NO、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎性介质的释放, 改善衰老大鼠的学习和记忆功能障碍。阿尔茨海默病是一种常见的老年病, 其发病机制包括慢性炎症, 黄芩素可以抑制炎症介质 12-脂氧合酶 (12-LOX), 减弱 β -淀

粉状蛋白诱导的神经元凋亡和 c-jun 蛋白过度表达,可能具有治疗阿尔茨海默病的作用^[81]。Tu 等^[82]发现黄芩苷能降低大鼠脑中动脉梗死 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型大鼠脑内 TLR2/4 和 NF- κ B 表达以及 iNOS 和 COX-2 的活性,降低大鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 含量,从而减轻大鼠炎症反应和脑缺血损伤,减少大鼠脑梗死面积和梗死体积,具有神经保护作用。

6 结语与展望

人口老龄化已成为全世界面临的共同挑战,随之而来的种种政治、经济和环境压力,使得衰老研究不再仅仅局限于生命科学领域,哲学、伦理学、社会学、经济学、生态学等相关的争论也扑面而来,必须认真思考衰老研究的意义。衰老是人类生命过程的必然规律,人类终将老去和死亡,因此衰老机制研究和抗衰老干预措施的目的应在于实现健康长寿,增进人类的长远福祉。

得益于现代科技和多学科的交叉碰撞,近年来衰老的相关研究可谓一日千里。除本文提及的几种衰老假说,其他衰老相关靶点屡见发表,如肠道菌群、神经内分泌、细胞衰老与自噬、干细胞、蛋白质稳态、衰老或长寿基因、表观遗传学、热量限制等,二甲双胍、雷帕霉素、白藜芦醇等化合物也成为抗衰老研究领域的明星分子。但衰老机制的研究仍不甚乐观,究其原因在于衰老过程远比人类想象的更加复杂,多个因素之间相互联系又相互制约,目前研究者尚无可以衡量衰老过程的可靠指标,也无法准确评估某项抗衰老干预措施临床应用的长期风险,衰老相关研究依然是一项具有挑战性的任务。

黄酮类化合物是植物中普遍存在的次级代谢产物,能与不同分子靶标相互作用,具有广泛的生物活性。加之生命医学的不断突破,深入研究以剖析黄酮类成分作用机制的复杂性吸引了众多研究者的目光。本文综述了黄芩黄酮类成分在抗氧化、免疫调节等方面的研究进展,讨论其通过免疫系统、端粒和端粒酶、炎症通路、线粒体等靶标产生延缓衰老效应的可能性。结果表明黄芩黄酮可以延迟和预防许多衰老相关疾病的发生,具有改善简单模式生物和啮齿动物衰老状况的潜力,但缺乏基于多种衰老模型和相应靶点的研究结果作为更确凿的证据,一些实验细节如黄芩黄酮作为抗氧化剂长期应用是否存在其他未知风险,调节端粒和端粒酶是否会增

加罹患癌症的可能性等也尚待确证。另外,除本文讨论的衰老作用靶点,其他未曾提及的多种作用靶点是否也有可能与黄芩黄酮抗衰老作用密切相关值得进一步研究。鉴于此,在今后的研究中,综合考虑影响衰老的各种因素和多领域的抗衰老研究成果,采用合适的衰老模型,从系统生物学角度整体分析黄芩黄酮的抗衰老作用和作用靶点,将有助于深入理解延缓衰老及相关疾病的研究。

参考文献

- [1] 童坦君, 张宗玉. 衰老机制及其学说 [J]. 生理科学进展, 2007, 38(1): 14-18.
- [2] 陈 畅. 衰老: 老问题, 新挑战 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(3): 213-214.
- [3] 梅慧生. 人体衰老与延缓衰老研究进展——人体老化的特征和表现 [J]. 解放军保健医学杂志, 2003, 5(1): 49-51.
- [4] 梅慧生. 人体衰老与延缓衰老研究进展——主要衰老学说介绍及评价 [J]. 解放军保健医学杂志, 2003, 5(3): 182-184.
- [5] Shen C, Jiang J, Yang L, *et al.* Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: Pharmacological mechanisms and implications for drug discovery [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1395-1425.
- [6] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [7] Dennam H. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry [J]. *J Gerontol*, 1956, 11(3): 298-300.
- [8] Sohal R S, Allen R G. Oxidative stress as a causal factor in differentiation and aging: A unifying hypothesis [J]. *Exp Gerontol*, 1990, 25(6): 499-522.
- [9] Juranek I, Nikitovic D, Kouretas D, *et al.* Biological importance of reactive oxygen species in relation to difficulties of treating pathologies involving oxidative stress by exogenous antioxidants [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 61: 240-247.
- [10] Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(10): 569-576.
- [11] Sohal R S, Orr W C. The redox stress hypothesis of aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(3): 539-555.
- [12] 刘小宁. 黄芩中黄酮类化合物清除自由基机理的密度泛函理论计算 [D]. 新乡: 河南师范大学, 2012.
- [13] Gao Z, Huang K, Yang X, *et al.* Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1472(3): 643-650.

- [14] Shieh D E, Liu L T, Lin C C. Antioxidant and free radical scavenging effects of baicalein, baicalin and wogonin [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5A): 2861-2865.
- [15] Qin S, Chen J, Tanigawa S, *et al.* Gene expression profiling and pathway network analysis of hepatic metabolic enzymes targeted by baicalein [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 131-140.
- [16] Shi L, Hao Z, Zhang S, *et al.* Baicalein and baicalin alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: The involvement of ERK1/2 and PKC [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 9-23.
- [17] Kim D H, Kim J M, Lee E K, *et al.* Modulation of FoxO1 phosphorylation/acetylation by baicalin during aging [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(10): 1277-1284.
- [18] Havermann S, Rohrig R, Chovolou Y, *et al.* Molecular effects of baicalein in Hct116 cells and *Caenorhabditis elegans*: Activation of the Nrf2 signaling pathway and prolongation of lifespan [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(9): 2158-2164.
- [19] 段丹丹, 高 丽, 王珂欣, 等. 黄芩素通过抗氧化应激延长果蝇寿命的机制 [J]. *药理学报*, 2016, 51(9): 1401-1406.
- [20] Walford R L. The immunologic theory of aging [J]. *Gerontologist*, 1964, 4(4): 195-197.
- [21] Weng N P. Aging of the immune system: How much can the adaptive immune system adapt? [J]. *Immunity*, 2006, 24(5): 495-499.
- [22] Cao W, Zheng H. Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 51.
- [23] Pinti M, Appay V, Campisi J, *et al.* Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(10): 2286-2301.
- [24] Geiger H, de Haan G, Florian M C. The ageing haematopoietic stem cell compartment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 376-389.
- [25] Gong S Q, Sun W, Wang M, *et al.* Role of TLR4 and TCR or BCR against baicalin-induced responses in T and B cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2176-2180.
- [26] 刘泽媛, 张 丽, 张丽娜, 等. 黄芩素作为佐剂对抗原提呈细胞的免疫增强作用 [J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(8): 645-650.
- [27] 肖炜明, 卜 平, 龚卫娟. 汉黄芩素抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(16): 3004-3009.
- [28] 李 林, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 黄芩苷对不同刺激剂诱导的小鼠 T 淋巴细胞体外活化的影响 [J]. *中草药*, 2008, 39(8): 1188-1191.
- [29] 李 林, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 黄芩苷对小鼠 T 淋巴细胞体外增殖和细胞周期的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(1): 75-78.
- [30] Yang J, Yang X, Li M. Baicalin, a natural compound, promotes regulatory T cell differentiation [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2012, 12: 64.
- [31] 吴 珺, 刘 欣, 邱泽计, 等. 黄芩主要成分对 PDB + Ion 诱导的 Jurkat T 细胞 CD69 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9): 188-190.
- [32] 高天芸, 孙玉芹, 周 娟, 等. 黄芩苷对化疗药物所致小鼠免疫低下的调节作用 [J]. *中国生化药物杂志*, 2007, 28(5): 327-329.
- [33] Xu J, Zhang Y, Xiao Y, *et al.* Inhibition of 12/15-lipoxygenase by baicalein induces microglia PPARbeta/delta: A potential therapeutic role for CNS autoimmune disease [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(4): e569.
- [34] Linnane A W, Marzuki S, Ozawa T, *et al.* Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases [J]. *Lancet*, 1989, 333(8639): 642-645.
- [35] Lagouge M, Larsson N G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(6): 529-543.
- [36] Carlos L O, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [37] 高中洪, 黄开勋, 卞曙光, 等. 黄芩黄酮对自由基引起的大鼠脑线粒体损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2000, 16(1): 81-83.
- [38] Im A R, Kim Y H, Uddin M R, *et al.* *Scutellaria baicalensis* extracts and flavonoids protect rat L6 cells from antimycin A-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2012, 2012: 517965.
- [39] Waisundara V Y, Hsu A, Tan B K, *et al.* Baicalin reduces mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(7): 671-677.
- [40] Liu B, Jian Z, Li Q, *et al.* Baicalein protects human melanocytes from H₂O₂-induced apoptosis via inhibiting mitochondria-dependent caspase activation and the p38 MAPK pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(2): 183-193.
- [41] 朱龙飞, 田 军, 坚 哲, 等. 黄芩素对氧化应激状态下白癜风黑素细胞线粒体超微结构和功能的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(6): 321-324.
- [42] Naveenkumar C, Raghunandhakumar S, Asokkumar S, *et al.* Baicalein abrogates reactive oxygen species (ROS)-mediated mitochondrial dysfunction during experimental pulmonary carcinogenesis *in vivo* [J]. *Basic*

- Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(4): 270-281.
- [43] Lee I K, Kang K A, Zhang R, *et al.* Mitochondria protection of baicalein against oxidative damage via induction of manganese superoxide dismutase [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 31(1): 233-241.
- [44] de Oliveira M R, Nabavi S F, Habtemariam S, *et al.* The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100: 296-308.
- [45] He X L, Wang Y H, Gao M, *et al.* Baicalein protects rat brain mitochondria against chronic cerebral hypoperfusion-induced oxidative damage [J]. *Brain Res*, 2009, 1249: 212-221.
- [46] Zhang S, Ye J, Dong G. Neuroprotective effect of baicalein on hydrogen peroxide-mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in PC12 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 40(3): 311-320.
- [47] Moon J H, Park S Y. Baicalein prevents human prion protein-induced neuronal cell death by regulating JNK activation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(2): 439-445.
- [48] Zhang X, Du L, Zhang W, *et al.* Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9968.
- [49] Ding H, Wang H, Zhao Y, *et al.* Protective effects of baicalin on $A\beta_{1-42}$ -induced learning and memory deficit, oxidative stress, and apoptosis in rat [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(5): 623-632.
- [50] Li S, Sun X, Xu L, *et al.* Baicalin attenuates *in vivo* and *in vitro* hyperglycemia-exacerbated ischemia/reperfusion injury by regulating mitochondrial function in a manner dependent on AMPK [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 118-126.
- [51] Harley C B, Vaziri H, Counter C M, *et al.* The telomere hypothesis of cellular aging [J]. *Exp Gerontol*, 1992, 27(4): 375-382.
- [52] Ren X, Zhang Z, Tian J, *et al.* The downregulation of c-Myc and its target gene hTERT is associated with the antiproliferative effects of baicalin on HL-60 cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6833-6840.
- [53] 王竹君, 张 强, 李 丹, 等. 黄芩素对人食管腺癌 OE33 细胞的抑制作用 [J]. 食品科学, 2011, 32(9): 290-294.
- [54] 黎丹戎, 张汉英, 张 玮, 等. 汉黄芩素对人卵巢癌细胞株 SKOV3 裸鼠移植瘤生长及端粒酶活性的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(4): 534-538.
- [55] Huang S T, Wang C Y, Yang R C, *et al.* Wogonin, an active compound in *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis and reduces telomerase activity in the HL-60 leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(1): 47-54.
- [56] Kim S S, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending [J]. *Oncogene*, 2002, 21(4): 503-511.
- [57] Ge W, Yin Q, Xian H. Wogonin induced mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in human malignant neuroblastoma cells via IRE1 α -dependent pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(3): 652-662.
- [58] Oyama J I, Shiraki A, Nishikido T, *et al.* EGCG, a green tea catechin, attenuates the progression of heart failure induced by the heart/muscle-specific deletion of MnSOD in mice [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(2): 417-427.
- [59] Moradzadeh M, Hosseini A, Erfanian S, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and telomerase [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5): 924-928.
- [60] Xia L, Wang X X, Hu X S, *et al.* Resveratrol reduces endothelial progenitor cells senescence through augmentation of telomerase activity by Akt-dependent mechanisms [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(3): 387-394.
- [61] Lanzilli G, Fuggetta M P, Tricarico M, *et al.* Resveratrol down-regulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells *in vitro* [J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(3): 641-648.
- [62] Chau M N, El T L, Jagadeesh S, *et al.* Physiologically achievable concentrations of genistein enhance telomerase activity in prostate cancer cells via the activation of STAT3 [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(11): 2282-2290.
- [63] Zhang J, Rane G, Dai X, *et al.* Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 25: 55-69.
- [64] 刘惠芬, 李 峰, 彭东旭, 等. 端粒、端粒酶及靶向抗衰老研究 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(3): 557-560.
- [65] Min W, Liu X, Qian Q, *et al.* Effects of baicalin against UVA-induced photoaging in skin fibroblasts [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(3): 709-727.
- [66] Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, *et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908(1): 244-254.
- [67] Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, *et al.* Inflammaging and 'Garb-aging' [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(3): 199-212.
- [68] de La Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(26): 3003-3026.

- [69] Youm Y H, Grant R W, McCabe L R, *et al.* Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 519-532.
- [70] 王沛明, 陈 文, 孟宪丽. 黄芩有效成分在炎症通路中的作用靶点研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 193-197.
- [71] 邹 颖, 迟宏罡, 欧阳霖芮, 等. 黄芩苷对实验性结肠炎小鼠 TLRs/MyD88 通路的作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(6): 952-956.
- [72] 蒋 寅, 刘军楼, 朱 磊, 等. 黄芩苷对 HT-29 细胞炎症模型 PI3K/NF- κ B 信号通路的影响及机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 118-122.
- [73] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎患者信号转导和转录激活因子表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 419-424.
- [74] Ye C, Li S, Yao W, *et al.* The anti-inflammatory effects of baicalin through suppression of NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes [J]. *Innate Immun*, 2016, 22(3): 196-204.
- [75] Luo X, Yu Z, Deng C, *et al.* Baicalein ameliorates TNBS-induced colitis by suppressing TLR4/MyD88 signaling cascade and NLRP3 inflammasome activation in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16374.
- [76] Chen S, Yang Y, Feng H, *et al.* Baicalein inhibits interleukin-1 β -induced proliferation of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 163-169.
- [77] 罗晓平, 于之伦, 邓 超, 等. 黄芩素对 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠实验性肠炎的作用和机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 541-546.
- [78] Zhang L, Ren Y, Yang C, *et al.* Wogonoside ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2014, 37(6): 2006-2012.
- [79] 陈世彪. 汉黄芩素对脂多糖诱导的脊髓背根神经元炎症反应中 MAPK/NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [80] Duan D D, Wang K X, Zhou Y Z, *et al.* Baicalein exerts beneficial effects in d-galactose-induced aging rats through attenuation of inflammation and metabolic dysfunction [J]. *Rejuven Res*, 2017, 20(6): 506-516.
- [81] Lebeau A, Esclaire F, Rostene W, *et al.* Baicalein protects cortical neurons from beta-amyloid (25-35) induced toxicity [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(10): 2199-2202.
- [82] Tu X K, Yang W Z, Shi S S, *et al.* Baicalin inhibits TLR2/4 signaling pathway in rat brain following permanent cerebral ischemia [J]. *Inflammation*, 2011, 34(5): 463-470.