

## 红芪黄酮类成分药理作用及机制研究进展

符凯润, 李昕蓉, 魏小成, 何军刚, 贾妙婷, 李 岩, 燕羽婷, 谢鑫明, 李成义\*

甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 红芪 *Hedysari Radix* 是甘肃的特色药材, 也是甘肃道地药材。现代药学研究表明红芪黄酮类是红芪的主要活性成分, 包括黄酮、异黄酮、紫檀烷和黄酮醇等, 具有抗氧化、改善肺纤维化、抗肿瘤、抗骨质疏松、降低骨骼肌损伤等药理作用, 通过对红芪黄酮类成分药理作用的概述, 阐明其药理作用的可能机制, 为红芪黄酮类成分的进一步研究及临床应用提供理论依据。

**关键词:** 红芪黄酮类; 抗氧化; 改善肺纤维化; 抗肿瘤; 抗骨质疏松; 毛蕊异黄酮; 芒柄花苷

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)11-3906-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.032

## Research progress on pharmacological action and mechanism of *Hedysari Radix* flavones

FU Kairun, LI Xinrong, WEI Xiaocheng, HE Jungang, JIA Miaoting, LI Yan, YAN Yuting, XIE Xinming, LI Chengyi

Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

**Abstract:** Hongqi (*Hedysari Radix*) is a special agricultural product in Gansu, and also a true medicinal material in Gansu. Modern pharmaceutical studies have shown that *Hedysari Radix* flavones are the main active components of astragalus, including flavonoids, isoflavones, pterocarpan and flavonols, which have pharmacological effects such as anti-oxidation, improvement of pulmonary fibrosis, antitumor, anti-osteoporosis, and reduction of skeletal muscle damage. Through summarizing pharmacological effects of *Hedysari Radix* flavones, the possible mechanism of pharmacological effects of *Hedysari Radix* flavones was clarified, which provides theoretical basis for further study and clinical application of *Hedysari Radix* flavones.

**Key words:** *Hedysari Radix* flavones; anti-oxidation; improve pulmonary fibrosis; antitumor; anti-osteoporosis; calycosin; ononin

红芪是豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand. -Mazz. 的干燥根, 具有补气升阳、固表止汗、利水消肿的功效, 临床主要用于治疗中气下陷、表虚自汗、气虚水肿及气虚血衰等<sup>[1]</sup>。现代药学研究表明红芪主要活性成分为多糖、黄酮和皂苷等<sup>[2-3]</sup>, 具有抗氧化、调节免疫力、抗肿瘤、降血糖等药理作用, 目前研究多集中在红芪多糖类、红芪黄酮类成分, 而药理作用研究较少, 但红芪黄酮类成分是除红芪多糖外主要的活性成分之一, 具有抗肿瘤、抗氧化、改善肺纤维化、抗骨质疏松、降低骨骼肌损伤等药理作用<sup>[4]</sup>, 且在抗氧化和改善肺

纤维化方面的疗效优于黄芪。基于此, 本文通过总结红芪黄酮类成分的药理作用及机制, 为红芪黄酮类成分的进一步研究及临床应用提供理论依据。

### 1 抗氧化

自由基过氧化对于人体健康有直接或间接的影响, 通过提高机体抗氧化能力, 为人体氧化损伤疾病提供理论依据。研究表明黄酮类化合物能抑制脂质过氧化, 有效清除自由基, 具有良好的抗氧化作用<sup>[5]</sup>。赵沙沙等<sup>[6]</sup>研究表明, 与其他红芪提取溶剂相比, 95%乙醇提取物抗氧化活性最高, 其中芒柄花素、美迪紫檀素、芒柄花苷单体的含量在 95%乙醇

收稿日期: 2023-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160730); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82104345); 甘肃省教育厅双一流重大科研项目 (GSSYLXM-05); 甘肃省科技计划项目 (21YF5FA133)

作者简介: 符凯润, 硕士研究生, 研究方向为中药鉴定与品质评价。E-mail: 1844810685@qq.com

\*通信作者: 李成义, 教授, 博士生导师, 从事中药品种与质量研究。E-mail: gslichengyi@163.com

提取物中达到 2.2 mg/g, 且芒柄花苷含量与提取物抗氧化活性存在一定量效关系。杨秀娟等<sup>[7]</sup>通过优化红芪总黄酮提取工艺, 表明红芪黄酮类化合物具有较强的体外抗氧化活性。袁菊丽等<sup>[8]</sup>用正交法优化红芪总黄酮超声提取工艺, 以其抗氧化活性为指标, 发现红芪总黄酮溶液 1~10 mg/mL 具有良好的体外抗氧化能力, 且呈一定的量效关系。

除具有良好的体外抗氧化活性, 红芪黄酮类化合物还具有显著的体内抗氧化活性。红芪总黄酮对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的脐静脉内皮细胞损伤具有保护作用, 且各剂量均可显著抑制丙二醛损伤, 降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放及细胞内丙二醛含量, 提高 LDH 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 其作用机制可能与清除氧自由基, 提高脐静脉内皮细胞的抗氧化能力有关<sup>[9]</sup>。王伟等<sup>[10]</sup>研究表明红芪黄酮荭草素 5 μmol/L 通过促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 的表达与移位, 激活 Nrf2 发挥较好的抗氧化作用, 使细胞中血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达量处于较低水平, 保持较低的氧化应激水平, 进而达到抗氧化作用。综上, 红芪黄酮类成分具有显著的体内、外抗氧化活性, 其作用机制可能与调控 LDH、SOD 和丙二醛等多种酶的活性及抗氧化相关因子的表达有关。具体机制见图 1。

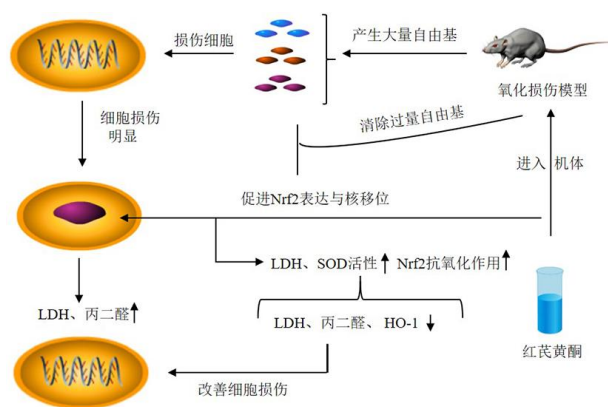


图 1 红芪黄酮抗氧化作用机制

Fig. 1 Antioxidant mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids

## 2 改善肺纤维化

肺纤维化是一类极为复杂难治的呼吸系统疾病, 其最重要的病理特点是成纤维细胞增殖、大量细胞外基质聚集、肺组织结构破坏。目前, 临床上常用的改善肺纤维化药物多为激素类药物, 这些药

物不良反应多, 价格昂贵<sup>[11-13]</sup>。研究表明, 中医药在防治肺纤维化方面具有独特的优势, 单味中药及其有效成分或中药复方可靶向调节相关信号通路而改善肺纤维化<sup>[14]</sup>。大量研究表明红芪黄酮类化合物具有显著的改善肺纤维化作用, 并且红芪黄酮类化合物改善肺纤维化作用优于黄芪黄酮, 其作用机制为减少细胞外基质沉积和抑制胶原纤维增生等。

### 2.1 减少细胞外基质沉积

张毅等<sup>[15]</sup>通过观察红芪总黄酮对博来霉素 5 mg/kg 诱导的肺间质纤维化模型大鼠转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 蛋白表达及肺组织超微结构的影响, 发现红芪总黄酮 7.5、15.0、22.5 mg/kg 均能抑制 TGF-β1 表达, 显著改善肺纤维化大鼠的病理损伤、减少细胞外基质沉积, 且以红芪总黄酮高剂量组效果作用最为明显。李娟等<sup>[16]</sup>通过观察红芪黄酮对博来霉素 5 mg/kg 诱导肺间质纤维化模型大鼠肺功能的影响, 表明红芪总黄酮 7.5、15.0、30.0 mg/kg 均能改善肺纤维化核型大鼠肺功能, 且对肺的动态顺应性指标、容量指标及体积流量指标等均有不同程度的改善作用, 提示红芪黄酮具有一定的抗肺纤维化的作用, 其机制仍有待进一步深入探讨。

### 2.2 抑制胶原纤维增生

蔺兴遥等<sup>[17]</sup>通过研究红芪总黄酮 37.41 mg/kg 给药及气溶胶 (气溶胶浓度 3.5~4.0 mg/m<sup>3</sup>, 给药时间 40 min) 给药方式对肺纤维化的影响, 发现各红芪总黄酮给药组都具有改善肺纤维化的作用, 肺组织中透明质酸及层黏连蛋白 (laminin, LN) 的含量显著下降, 且气溶胶给药组疗效更为明显。并且比较了黄芪总黄酮 15 mg/kg 和红芪总黄酮 15 mg/kg 对肺间质纤维化疾病大鼠模型肺功能的影响, 发现二者均具有抑制大鼠肺间质纤维化的作用, 且红芪总黄酮疗效优于黄芪总黄酮<sup>[18]</sup>。苏焜等<sup>[19]</sup>在红芪有效部位对肺间质纤维化模型大鼠肺组织胶原面积、透明质酸及 LN 的影响研究中发现, 红芪总黄酮 7.5、15.0、22.5 mg/kg 均能通过减轻肺泡炎症, 抑制胶原纤维增生、沉积, 进而降低肺组织中透明质酸及 LN 的含量, 来改善肺纤维化, 其中红芪总黄酮疗效优于红芪多糖和红芪皂苷。王艺等<sup>[20]</sup>研究发现红芪总黄酮 7.5、15.0、30.0 mg/kg 均能通过降低肺组织中透明质酸、LN、羟脯氨酸 (hydroxyproline, HYP) 水平抵抗博来霉素诱导的大鼠肺间质纤维化, 均可不同程度的改善大鼠肺间质纤维化。舍雅莉等<sup>[21]</sup>和

李娟等<sup>[22]</sup>研究发现红芪总黄酮 7.5、15.0、22.5 mg/kg 可通过抑制肺纤维化大鼠微血管新生相关促进因子来改善肺纤维化, 且呈剂量相关性。苏韞等<sup>[23]</sup>采用气管内滴注博来霉素法建立肺纤维化模型, 通过 ig 红芪总黄酮 7.5、15.0、22.5 mg/kg 28 d, 在第 7、14、28 天分 3 次采集标本并进行相关指标检测, 结果发现红芪总黄酮可通过抑制基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 及基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 蛋白表达, 使 MMPs/TIMPs 趋于平衡, 来抑制肺纤维化进程。具体机制见图 2。

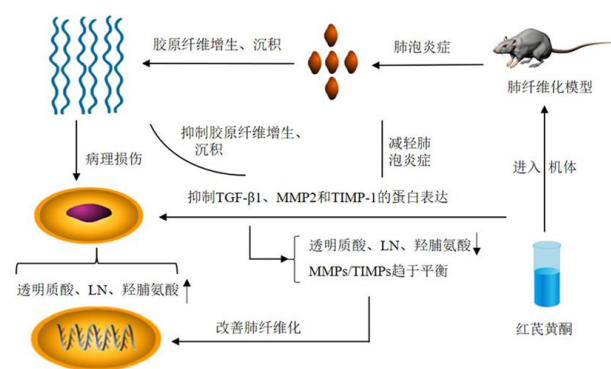


图 2 红芪黄酮改善肺纤维化作用机制

Fig. 2 Improving pulmonary fibrosis mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids

### 3 抗肿瘤

癌症是我国最难治愈的疾病之一, 随着科技的不断发展, 治疗癌症的手段也越来越多, 但其治疗手段对人体的不良反应较大, 而癌症又是一项治疗难度较大的疾病, 故优化防治癌症的手段尤为重要。红芪异黄酮类是红芪的主要活性成分之一, 且与红芪的生物特性息息相关<sup>[1]</sup>, 其中毛蕊异黄酮、芒柄花素成分是红芪药材质量评价的重要指标性成分<sup>[24]</sup>, 且对肝癌<sup>[25]</sup>、胃癌<sup>[26]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[27]</sup>、宫颈癌<sup>[28]</sup>等均有治疗作用。研究表明, 红芪黄酮类成分对胃癌、白血病、肺癌和前列腺癌等均有显著防治作用, 其抗肿瘤的作用机制可能是通过抑制细胞生长增殖、诱导细胞凋亡和干扰细胞周期等。

#### 3.1 抑制细胞增殖

红芪异黄酮类成分芒柄花素 60  $\mu\text{mol/L}$  通过在体外诱导细胞周期停滞, 呈剂量相关性抑制前列腺癌细胞增殖, 同时显著下调细胞周期蛋白 D1 (cyclin-dependent 1, cyclin D1) 和细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的表

达, 对小鼠的肿瘤生长有明显的抑制作用<sup>[29]</sup>。王雅莉等<sup>[30-31]</sup>通过研究红芪总黄酮 80  $\mu\text{g/mL}$  对人慢性髓原白血病 K562 细胞增殖的影响, 发现红芪总黄酮对 K562 细胞的生长具有显著的抑制作用, 使 K562 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 P21 基因表达升高, 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达降低, 从而发挥抗肿瘤作用。

#### 3.2 诱导细胞凋亡

红芪异黄酮类成分毛蕊异黄酮 50  $\mu\text{mol/L}$  可通过降低胃癌细胞外信号调节激酶、上游核因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 及信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达, 升高细胞色素 C 和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关的细胞死亡激动剂、降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 诱导细胞凋亡, 达到抗胃癌的作用<sup>[32]</sup>。红芪异黄酮类成分芒柄花素 25  $\mu\text{mol/L}$  可通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 级联的死亡受体介导外源性及依赖线粒体的内源性凋亡途径使咽鳞癌细胞凋亡进而发挥抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。Hu 等<sup>[34]</sup>研究发现红芪异黄酮类成分芒柄花素 50 mg/kg 可能通过增加人骨肉瘤 U2OS 细胞 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和凋亡蛋白酶活化因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 的阳性细胞, 同时, 升高 U2OS 荷瘤小鼠的阳性细胞和 Bax、Caspase-3 和 Apaf-1 蛋白, 下调雌激素受体  $\alpha$  亚型 (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ )、磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt) 阳性细胞和蛋白质水平, 促进细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用。

#### 3.3 干扰细胞周期

邓婉蓉<sup>[35-36]</sup>通过研究红芪总黄酮 80  $\mu\text{g/mL}$  对人体白血病的影响, 发现红芪总黄酮可通过调控 *c-fos* 基因表达, 抑制白血病干细胞  $G_0/G_1$  期 DNA 合成, 从而抑制白血病细胞的增殖, 达到红芪总黄酮抗肿瘤作用, 并且结果表明其抑制作用具有量效关系。红芪异黄酮类成分芒柄花素 150  $\mu\text{mol/L}$  可增加非小细胞肺癌细胞的 p21 蛋白表达, 降低细胞周期调节蛋白如 cyclin A 和 cyclin D1 的表达, 促进 Caspase-3 和促凋亡蛋白 Bax 的表达, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 诱导  $G_1$  期非小细胞肺癌细胞周期停滞和凋亡而成为肺癌治疗的潜在预防药物<sup>[37]</sup>。具体机制见图 3。

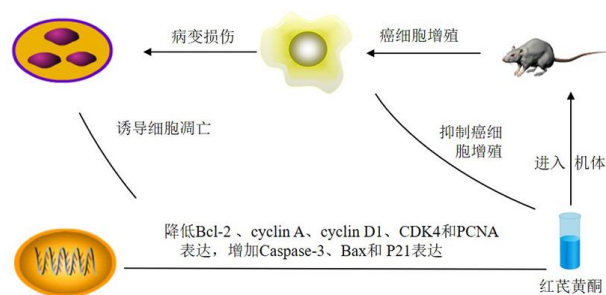


图 3 红芪黄酮抗癌作用机制

Fig. 3 Anticancer mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids

#### 4 抗骨质疏松

随着人口老龄化的加重和生活水平的提升，我国骨质疏松发病率逐年上升。骨质疏松症是一种以骨量减少、骨质量下降和骨微结构退化为特征的全身体骨病，其成因是破骨细胞活性大于成骨细胞，导致骨吸收大于骨形成<sup>[38]</sup>。由于老年人的生理结构和各项生命指征呈下降趋势，故较易发病，严重影响其生活质量<sup>[39]</sup>。目前临床上用于治疗骨质疏松的药物不良反应较大<sup>[40]</sup>。而中药具有不良反应小、疗效确切等特点<sup>[41]</sup>，其中，植物活性成分已经被证明是预防骨质疏松新方法的潜在来源<sup>[42]</sup>，如多糖、黄酮等活性物质，这些活性物质通过调节骨特异性基质蛋白、转录因子、信号通路、靶点等发挥作用，通过自身特性治疗骨质疏松症<sup>[43]</sup>，可以最大程度的减少不良反应。目前关注度较高，患者易接受<sup>[44]</sup>。红芪黄酮类化合物对于多种原因诱导的骨质疏松均有显著防治作用，其机制可能是促进成骨细胞的增殖和分化，降低钙流失等，增大骨密度，维持骨平衡，增强骨质量来防治骨质疏松。

##### 4.1 促进成骨细胞增殖、分化

方瑶瑶等<sup>[45-46]</sup>通过研究红芪多糖和黄酮类成分对大鼠骨髓间充质干细胞（rat bone marrow stromal cells, rBMSCs）和大鼠颅骨成骨细胞（rat calvarial osteoblasts, ROB）成骨分化的影响，发现红芪异黄酮类成分毛蕊异黄酮通过激活胰岛素样生长因子-1 受体（insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R）/ 磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/Akt 信号通路发挥作用，其中毛蕊异黄酮 1  $\mu\text{mol/L}$  可显著促进 rBMSCs 和 ROB 细胞的成骨分化作用，并且优于红芪多糖。另外在 5 种黄酮类化合物毛蕊异黄酮、芒柄花素、芒柄花苷、异甘草素和美迪紫檀素（0.001、0.010、0.100、1.000、10.000  $\mu\text{mol/L}$ ）对 rBMSCs 和

ROBs 细胞活性和成骨相关因子的变化研究中发现，5 种不同黄酮类化合物均能促进 rBMSCs 和 ROB 的增殖，提高碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）活性，增加 Ca 含量，增加钙化结节面积和数量，达到抗骨质疏松的作用。陈宇等<sup>[47]</sup>在红芪活性组分抗骨质疏松作用的谱效关系研究中发现，红芪异黄酮类成分毛蕊异黄酮 10  $\mu\text{mol/L}$  可以提高成骨细胞 ALP 活性，促进成骨细胞分化，进而发挥抗骨质疏松作用。吴虹<sup>[48]</sup>通过观察红芪异黄酮类成分毛蕊异黄酮 15、30 mg/kg 对去卵巢大鼠骨质疏松的防治作用，发现毛蕊异黄酮对去卵巢大鼠具有显著的骨保护效应，并存在一定的剂量效应关系，其作用弱于雌激素。槲皮素是一种植物类黄酮，也是红芪中的黄酮醇类成分，具有雌激素作用，Pang 等<sup>[49]</sup>和 Li 等<sup>[50]</sup>用槲皮素 2.5  $\mu\text{mol/L}$  处理骨髓间充质干细胞，研究发现槲皮素可以增强 ALP 活性，促进细胞外基质的产生和矿化，并且上调 Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2, RUNX2）、成骨细胞特异性转录因子和骨桥蛋白等骨母细胞特异性标记基因的表达。此外，槲皮素还可通过雌激素受体调节骨母细胞特异性基因的表达，并且激活骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）/Smad 信号通路。表明槲皮素可以通过雌激素受体介导的途径刺激 BMSC 分化为成骨细胞，并且 BMP/Smad 信号通路在其中具有重要作用。Zhang 等<sup>[51]</sup>发现槲皮素 5  $\mu\text{mol/L}$  可通过抑制微小 RNA-206（microRNA-206, miR-206）通路的表达和上调连接蛋白 43 的表达，从而促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化。

##### 4.2 减少骨流失

袁真等<sup>[52]</sup>发现山柰酚、芦丁、槲皮素（浓度分别为 50 mg/kg）3 种活性成分均可以降低尿液中的 Ca、P 丢失，改善骨微结构并增加骨密度，且山柰酚效果最好。Kim 等<sup>[53]</sup>研究表明高良姜素、淫羊藿苷、山柰酚和槲皮素等（0~50  $\mu\text{mol/L}$ ）黄酮类化合物可以增加人 SV40 转染成骨细胞的增殖，其中高良姜素、淫羊藿苷、山柰酚、槲皮素可减少唑来膦酸钠诱导的细胞损伤，尤其高良姜和山柰酚对唑来膦酸具有显著的细胞保护作用。另有研究发现槲皮素 100 mg/kg 可改善维甲酸诱导的骨质量系数、骨长、骨径、骨灰分含量和钙磷含量的降低，降低维甲酸诱导的氧化应激和骨质流失<sup>[54]</sup>。见图 4。

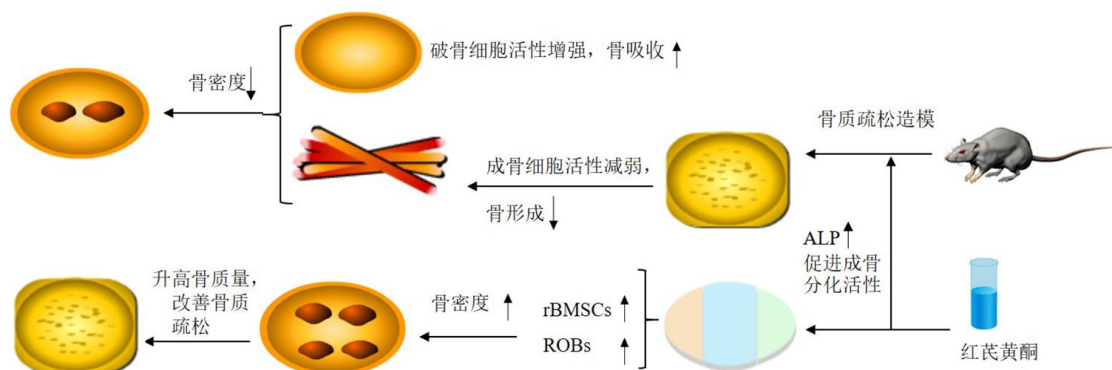


图 4 红芪黄酮抗骨质疏松作用机制

Fig. 4 Anti-osteoporosis mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids

## 5 降低骨骼肌损伤

骨骼肌对于维持人体姿态和运动是必不可少的，但同时骨骼肌损伤也极为常见<sup>[55-56]</sup>。目前多用非甾体类抗炎药减轻肌肉损伤后的疼痛及炎症反应以恢复肌肉功能，治疗方案较为单一<sup>[57]</sup>。红芪黄酮类降低骨骼肌损伤的作用机制可能是减缓运动后大鼠骨骼肌中丙二醛、LDH 和一氧化氮含量积累，有效清除氧自由基，提高 SOD 活性及抑制骨骼肌细胞凋亡。

### 5.1 提高相关酶活性

袁书立<sup>[58]</sup>研究发现红芪黄酮荭草苷 40 mg/kg 可有效减轻运动性骨骼肌损伤大鼠的骨骼肌炎症和氧化应激，与空白组相比，实验组的骨骼肌 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）的磷酸化水平降低（ $P < 0.05$ ），此外，荭草苷可促进运动性骨骼肌损伤大鼠骨骼肌 Nrf2 的转录和转位，抑制 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1）的转录和表达。其机制可能与 p38 MAPK 通路和 Nrf2/Keap1 通路有关。与肌肉损伤组相比，槲皮素/ $\beta$ -环糊精凝胶可降低脂质过氧化、SOD 和过氧化氢酶活性，降低骨骼肌炎症和氧化应激，从而达到降低骨骼肌损伤的作用<sup>[59]</sup>。红芪总黄酮 0.2 mg/kg 可延缓离心运动后大鼠骨骼肌活性氧、丙二醛及 LDH 含量的积累并提高 SOD 活性，表明红芪总黄酮对高强度运动后氧化应激所导致的骨骼肌损伤有明显的防治作用<sup>[60]</sup>。段云燕等<sup>[61]</sup>发现红芪总黄酮 0.2 mg/kg 对于离心运动后大鼠骨骼肌中一氧化氮含量的下降有一定减缓作用，推测红芪总黄酮可有效清除氧自由基、下调丙二醛及 LDH 含量、提高 SOD 活性进而达到降低骨骼肌损伤的作用。

### 5.2 抑制细胞凋亡

杨雅丽等<sup>[62]</sup>等研究表明一次离心力竭运动可激活大鼠骨骼肌细胞 NF- $\kappa$ B 信号分子，启动细胞的凋亡程序，而红芪总黄酮 0.2 mg/kg 可降低高强度运动引发的应激反应，从而延缓离心运动后骨骼肌疲劳和损伤的发生，其机制可能与降低骨骼肌组织 NF- $\kappa$ B、Bcl-2/Bax、细胞色素 C、Caspase-3 表达水平、抑制骨骼肌细胞凋亡有关，见图 5。

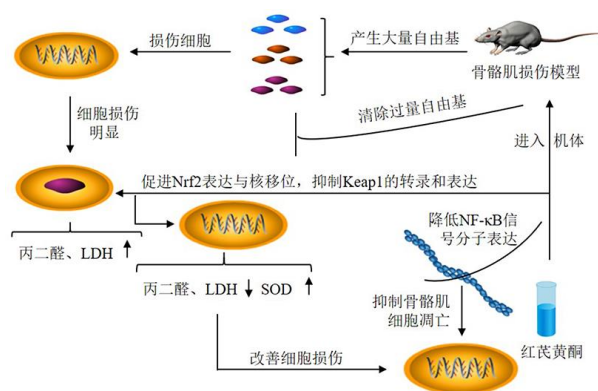


图 5 红芪黄酮降低骨骼肌损伤作用机制

Fig. 5 Reducing skeletal muscle injury mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids

## 6 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化作为引起冠心病、缺血性脑血管病等疾病的常见病因，严重威胁人们的身体健康与生命安全，且近年来发病呈逐渐增高<sup>[63]</sup>。流行病学研究发现黄酮类化合物可通过抗氧化、防止血栓形成、改善内皮功能、调节血脂和调节糖代谢等作用发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[64-65]</sup>。

### 6.1 改善内皮功能

红芪黄酮类化合物二氢黄酮柚皮苷 100 mol/L

可以通过调节蛋白激酶 Hippo-YAP 蛋白下调人脐静脉内皮中促炎因子的表达恢复内皮屏障细胞的完整性, 发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[66]</sup>。

## 6.2 调节相关酶活性

类黄酮通过调节 NF- $\kappa$ B 途径来调节抑制因子  $\kappa$ B 激酶或在 NF- $\kappa$ B 与脱氧核糖核酸结合的水平上发挥抗炎作用<sup>[67]</sup>, 如槲皮素 100  $\mu$ mol/L 可通过 p38 激酶抑制作用影响 NF- $\kappa$ B 活化, 并抑制小鼠的动脉粥样硬化<sup>[68]</sup>。

## 6.3 防止血栓形成

有研究证明黄酮类化合物槲皮素 2 mmol/L、芦丁能够阻断血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 受体, 抑制血小板活化及钙离子载体的促聚集作用, 表明黄酮类化合物相关的抗血小板活性<sup>[69]</sup>。最新研究也发现槲皮素 1.5 mmol/L 对环氧合酶的抑制率高达 90%, 主要通过改变花生四烯酸的代谢来干扰血小板聚集<sup>[70]</sup>。通过不同细胞模型对柑橘黄酮类化合物进行抗动脉粥样硬化作用评估, 结果发现在人肝癌细胞中柚皮素 75  $\mu$ mol/L 可抑制胆固醇酯转移蛋白和微粒体甘油三酯转移蛋白, 从而限制胆固醇酯和三酰甘油在脂蛋白形成中的可用性<sup>[71-72]</sup>。

## 7 防治肝纤维化

肝脏纤维化是一种损伤愈合反应, 各种原因造成的肝损伤均可以导致肝纤维化的启动, 肝损伤造成的肝细胞坏死、凋亡、炎症细胞浸润和细胞外基质的改变会刺激肝纤维化的形成。肝纤维化进一步会发展为肝硬化甚至肝癌, 严重影响人类的健康<sup>[73]</sup>, 由于肝纤维化早期是可逆的, 而肝硬化是不可逆的, 抑制或逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的重要手段之一, 因此肝纤维化的防治是国内外研究的热点问题。黄酮类化合物广泛存在于多种植物中, 临床应用的多种治疗肝纤维化中药均含有黄酮类成分<sup>[74]</sup>。红芪黄酮类化合物通过抑制肝纤维化细胞的增殖、活化和转移及胶原纤维增生等来防止肝纤维化。

### 7.1 抑制细胞增殖、活化和迁移

张蒙蒙<sup>[75]</sup>研究表明毛蕊异黄酮 80 mg/kg 可显著抑制四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化, 其机制可能是毛蕊异黄酮通过提高 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 和 STAT3 蛋白表达, 激活 JAK2/STAT3 通路。邓坦<sup>[76]</sup>研究结果表明, 毛蕊异黄酮 200  $\mu$ mol/L 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的肝纤维化细胞增殖、活化和迁移具有抑制作用, 该作用可能与毛蕊异黄酮结合并下

调细胞内雌激素受体  $\beta$ 5 (estrogen receptor  $\beta$ 5, ER $\beta$ 5) 有关。另外槲皮素 8~128  $\mu$ mol/L 在 0~72 h 对肝星状细胞的增殖有明显的抑制作用, 并促进其凋亡, 可能与调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 而达到抗肝纤维化的作用<sup>[77]</sup>。

### 7.2 抑制胶原纤维增生

槲皮素 15 mg/kg 可通过降低  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 和 Wnt 蛋白表达量, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 阻止肝纤维化的进展且具有肝保护作用<sup>[78]</sup>。此外槲皮素 50 mg/kg 还可通过降低神经源性基因 Notch 同源蛋白 1 (neurogenic locus notch homolog protein 1, Notch1) 表达来影响 Notch1 通路, 进而抑制  $M_1$  极化, 达到抗炎、抗肝纤维化的作用<sup>[79]</sup>, 柚皮苷 15、30 mg/kg 均可通过降低丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和 HYP 含量, 抑制胶原增生进而抗肝纤维化显著降低四氯化碳诱导的肝脏系数升高, 抑制胶原增生进而抗肝纤维化<sup>[80]</sup>。见图 6。

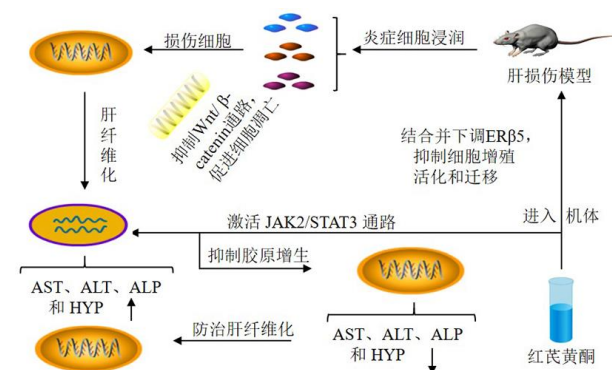


图 6 黄酮防治肝纤维化作用机制

Fig. 6 Mechanism of *Hedysari Radix* flavonoids in prevention and treatment of liver fibrosis

## 8 其他

红芪黄酮类化合物除具有抗氧化、改善肺纤维化、抗肿瘤、抗骨质疏松、降低骨骼肌损伤等药理作用外, 还具有抗炎降血糖抑制肾纤维化等作用。姚艺等<sup>[81]</sup>研究发现芒柄花苷 50 mg/kg 可显著降低糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 大鼠血清血尿素氮、血肌酐和血糖水平, 同时, 肾小球内炎症和纤维化程度也有不同程度的改善, 说明芒柄花苷可明显改善糖尿病大鼠肾功能。其机制可能是通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-

activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/叉头盒蛋白 O1 (fork head box protein O1, FoxO1) 促进 DN 自噬, 减轻肾脏损伤。此外, 芒柄花苷可显著减轻 DN 大鼠糖代谢异常和肾脏损害, 抑制肾纤维化, 其机制可能与芒柄花苷激活 AMPK 和 SIRT1 表达, 抑制 FoxO1 表达, 改善肾脏氧化应激状况, 抑制自噬, 从而缓解 DN 的发生发展过程。

## 9 结语及展望

红芪作为甘肃的道地药材, 其品质优良, 产量宏丰, 并有独特的采收加工方式, 且已形成地理标志产物——米仓红芪。红芪主要含有多糖、黄酮、皂苷等多种活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节多种药理作用。红芪黄酮类成分是除红芪多糖外主要的活性成分之一。黄酮类化合物广泛存在于自然界的植物中, 是植物的次生代谢产物, 中药中也广泛存在, 并且种类繁多, 每个种类又有不同的药理作用。中药红芪中含有多种黄酮类化合物, 如异黄酮类成分毛蕊异黄酮和芒柄花素、黄酮醇槲皮素、二氢黄酮柚皮苷等, 具有抗氧化、抗肿瘤、改善肺纤维等药理作用, 其中毛蕊异黄酮、芒柄花素成分是红芪药材质量评价的重要指标性成分, 且对肝癌、胃癌、非小细胞肺癌、宫颈癌等均有显著治疗作用。

红芪最早列为黄芪项下, 后因发展需要将红芪单独列出。红芪与黄芪具有相似的活性成分及功效, 但多项研究表明, 红芪黄酮类成分在抗氧化和改善肺纤维方面疗效优于黄芪, 目前对于红芪的研究多集中在化学成分提取分离等基础研究上, 对于红芪黄酮类成分药理作用及作用机制的研究较少。红芪作为具有升阳举陷、固表止汗、利水消肿等多重功效的中药, 其在临床应用及新药研发上缺乏具体研究, 故应加强红芪黄酮类活性成分的研究, 尤其红芪异黄酮类成分毛蕊异黄酮和芒柄花素在抗肿瘤方面的研究及红芪黄酮类成分在抗氧化和改善肺纤维化方面的优势研究。中药材中化学成分的种类和含量是表征药材质量的重要标志, 也是作为临床用药的合理选择, 红芪在中医临床及中西药合用方面的研究是当前乃至未来持续关注的前沿领域<sup>[82]</sup>。因此, 应加强红芪药材中黄酮类单体成分药理作用及临床应用的研究, 为红芪药材的大规模种植及临床用药提供理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 冯慧敏, 李成义, 何军刚, 等. 红芪化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2831-2842.
- [2] 许京, 叶迎, 王瑞海, 等. 甘肃一年生、二年生红芪和黄芪 HPLC-ELSD 指纹图谱比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 71-76.
- [3] Huang J Y, Wong K H, Tay S V, *et al.* Cysteine-rich peptide fingerprinting as a general method for herbal analysis to differentiate *Radix Astragali* and *Radix Hedysarum* [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10: 973.
- [4] 李玥, 何军刚, 冯慧敏, 等. 红芪黄酮类化合物研究进展与潜在优势分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 89-93.
- [5] Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals [J]. *Vet J*, 2007, 173(3): 502-511.
- [6] 赵沙沙, 张兰兰, 何海, 等. 红芪不同提取物中 6 种黄酮类化合物含量与抗氧化活性的相关性研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41(6): 1-6.
- [7] 杨秀娟, 吉秀家, 李越峰, 等. 基于体外抗氧化法优化红芪总黄酮提取工艺 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(4): 306-310.
- [8] 袁菊丽, 刘东玲, 黄钰芳. 超声提取红芪总黄酮工艺及其抗氧化活性的研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38(2): 53-56.
- [9] 陈彻, 董建勇, 刘凯, 等. 红芪总黄酮对过氧化氢致脐静脉内皮细胞损伤的抗氧化作用 [J]. 中药材, 2007, 30(9): 1099-1102.
- [10] 王伟, 何平, 江小明. 木犀草素及其黄酮苷的抗炎、抗氧化作用 [J]. 食品科学, 2020, 41(17): 208-215.
- [11] Meyer K C. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017: 1-17.
- [12] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [13] 黄慧, 徐作军. 国际特发性肺纤维化指南及进展性肺纤维化临床诊疗指南摘译 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(7): 721-724.
- [14] 李红梅, 张旭辉, 武妍琳, 等. TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路在肺纤维化中的作用及中医药调控研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(1): 123-128.
- [15] 张毅, 李娟, 苏韞, 等. 红芪黄酮对肺纤维化模型大鼠肺组织转化生长因子- $\beta$ 1 表达及超微结构的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 47-49.

- [16] 李娟, 蔺兴遥, 李金田, 等. 红芪黄酮对肺间质纤维化模型大鼠肺功能的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(5): 771-775.
- [17] 蔺兴遥, 张艳霞, 张毅, 等. 红芪黄酮气溶胶给药与灌胃给药对肺纤维化大鼠的影响 [J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 1-5.
- [18] 蔺兴遥, 张毅, 李娟, 等. 黄芪黄酮与红芪黄酮对肺间质纤维化模型大鼠肺功能影响的对比研究 [J]. 中成药, 2013, 35(8): 1770-1773.
- [19] 苏韫, 张毅, 李娟, 等. 红芪有效部位对肺间质纤维化模型大鼠肺组织胶原面积、透明质酸及层黏连蛋白的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(4): 72-76.
- [20] 王艺, 张毅, 李娟, 等. 红芪多糖、红芪黄酮和红芪皂苷抗博来霉素致大鼠肺间质纤维化的作用 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 573-578.
- [21] 舍雅莉, 苏韫, 张毅, 等. 红芪黄酮对肺间质纤维化模型大鼠微血管密度的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 43-45.
- [22] 李娟, 苏韫, 张毅, 等. 红芪黄酮在不同时间点对肺间质纤维化模型大鼠微血管新生指标的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 129-132.
- [23] 苏韫, 张毅, 李娟, 等. 红芪黄酮对肺纤维化模型大鼠基质金属蛋白酶-2 及其抑制剂-1 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 47-49.
- [24] 牛江涛, 曹瑞, 司昕蕾, 等. 基于多元统计分析的红芪蜜炙前后成分差异研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 93-97.
- [25] Liu Y, Piao X J, Xu W T, *et al.* Calycosin induces mitochondrial-dependent apoptosis and cell cycle arrest, and inhibits cell migration through a ROS-mediated signaling pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 70: 105052.
- [26] Wang W S, Zhao C S. Formononetin exhibits anticancer activity in gastric carcinoma cell and regulating miR-542-5p [J]. *The Kaohsiung J Med Scie*, 2021, 37(3): 215-225.
- [27] Yu X Y, Gao F, Li W, *et al.* Formononetin inhibits tumor growth by suppression of EGFR-Akt-Mcl-1 axis in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 62.
- [28] Wang J Y, Jiang M W, Li M Y, *et al.* Formononetin represses cervical tumorigenesis by interfering with the activation of PD-L1 through MYC and STAT3 downregulation [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108899.
- [29] Li T Y, Zhao X G, Mo Z N, *et al.* Formononetin promotes cell cycle arrest via downregulation of Akt/Cyclin D1/CDK4 in human prostate cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(4): 1351-1358.
- [30] 王雅莉. 红芪总黄酮对 K562 细胞增殖的抑制作用及机理研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [31] Wang Y L, Luo Y L, Chen C, *et al.* The influence of the total flavonoids of *Hedysarum polybotry* on the proliferation, cell cycle, and expressions of p21<sup>Ras</sup> and proliferating cell nuclear antigen gene in erythroleukemia cell line K562 [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(5): 385-390.
- [32] Zhang Y, Zhang J Q, Zhang T, *et al.* Calycosin induces gastric cancer cell apoptosis via the ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *OncoTargets Ther*, 2021, 14: 2505-2517.
- [33] Oh J, Kim T, Park J, *et al.* Formononetin induces apoptotic cell death through the suppression of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B phosphorylation in FaDu human head and neck squamous cell carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 700-710.
- [34] Hu W, Wu X P, Tang J D, *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of antiosteosarcoma activities of formononetin [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17305-17313.
- [35] 邓婉蓉. 红芪总黄酮诱导白血病细胞分化的 c-fos 通路研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [36] 邓婉蓉. 红芪总黄酮对人白血病细胞诱导分化的影响分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(14): 9-10.
- [37] Yang Y, Zhao Y, Ai X H, *et al.* Formononetin suppresses the proliferation of human non-small cell lung cancer through induction of cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8453-8461.
- [38] 贾铭杰, 骆嘉原, 蒋士龙, 等. 植物活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(16): 400-412.
- [39] Dong W, Qi M C, Wang Y R, *et al.* Zoledronate and high glucose levels influence osteoclast differentiation and bone absorption via the AMPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 1195-1202.
- [40] 陈国铭, 汤顺莉, 黄雁, 等. 基于网络药理学的骨碎补“疗伤止痛, 补肾强骨”作用机制初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1781-1785.
- [41] 王璇, 陈林珍, 林瑞超, 等. 基于斑马鱼模型的中药抗骨质疏松的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5088-5100.
- [42] 赵军, 李婧. 植物雌激素类单味中药抗绝经后骨质疏松实验研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(10): 80-82.
- [43] Srivastava R K. Phytoconstituents as novel osteo-protective agents implications in bone health [J]. *Front Biosci*, 2020, 25(7): 1259-1296.
- [44] 郭鱼波, 王丽丽, 马如风, 等. 骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨 [J]. 世界科学

- 技术—中医药现代化, 2015, 17(4): 768-772.
- [45] 方瑶瑶. 红芪多糖和黄酮类成分对 rBMSCs 和 ROBs 成骨分化的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [46] 方瑶瑶, 薛志远, 杨秀艳, 等. 红芪中 5 种黄酮类成分对大鼠骨髓间充质干细胞和成骨细胞成骨分化的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 632-638.
- [47] 陈宇, 薛志远, 师志强, 等. 红芪活性组分抗骨质疏松作用的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 160-166.
- [48] 吴虹. 毛蕊异黄酮防治去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2010, 7(4): 11-14.
- [49] Pang X G, Cong Y, Bao N R, *et al.* Quercetin stimulates bone marrow mesenchymal stem cell differentiation through an estrogen receptor-mediated pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4178021.
- [50] Li M, Zhang C, Li X H, *et al.* Isoquercitrin promotes the osteogenic differentiation of osteoblasts and BMSCs via the RUNX2 or BMP pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(2): 189-199.
- [51] Zhang Q H, Chang B, Zheng G Z, *et al.* Quercetin stimulates osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through miRNA-206/connexin 43 pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 2062-2070.
- [52] 袁真, 闵珺, 王恺, 等. 杜仲黄酮类 3 种药物成分治疗大鼠骨质疏松的比较研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 244-248.
- [53] Kim J H, Kang H M, Yu S B, *et al.* Cytoprotective effect of flavonoid-induced autophagy on bisphosphonate mediated cell death in osteoblast [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5571-5580.
- [54] Oršolić N, Goluža E, Dikić D, *et al.* Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(5): 1217-1227.
- [55] Kwee B J, Mooney D J. Biomaterials for skeletal muscle tissue engineering [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 47: 16-22.
- [56] 卜婷婷, 汪松. 白藜芦醇在骨骼肌损伤修复中的研究进展 [J]. 海南医学, 2022, 33(11): 1451-1454.
- [57] Jones P, Lamdin R, Dalziel S R. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8): CD007789.
- [58] 袁书立. 竹叶黄酮活性物质对运动性骨骼肌损伤大鼠的干预作用及机制 [J]. 分子植物育种, 2023, 21(6): 2045-2050.
- [59] Sousa Filho L F, Barbosa Santos M M, dos Passos Menezes P, *et al.* A novel quercetin/ $\beta$ -cyclodextrin transdermal gel, combined or not with therapeutic ultrasound, reduces oxidative stress after skeletal muscle injury [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(45): 27837-27844.
- [60] 马玉德, 杨雅丽, 卢翠莲, 等. 红芪总黄酮对离心运动大鼠骨骼肌的抗氧化作用 [J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 56-58.
- [61] 段云燕, 杨雅丽, 马玉德. 红芪总黄酮对离心运动大鼠耐力及骨骼肌中一氧化氮和一氧化氮合酶的影响 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(1): 6-9.
- [62] 杨雅丽, 马玉德, 段云燕, 等. 红芪总黄酮对离心运动大鼠骨骼肌细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路相关凋亡蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(3): 370-374.
- [63] Liu Y T, Zhang Z M Y, Li M L, *et al.* Association of carotid artery geometries with middle cerebral artery atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 352: 27-34.
- [64] Wang D D, Özen C, Abu-Reidah I M, *et al.* Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 544.
- [65] Mahmoud A M, Hernández Bautista R J, Sandhu M A, *et al.* Beneficial effects of *Citrus* flavonoids on cardiovascular and metabolic health [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5484138.
- [66] Zhao H, Liu M R, Liu H, *et al.* Naringin protects endothelial cells from apoptosis and inflammation by regulating the Hippo-YAP pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20193431.
- [67] MacKenzie G G, Carrasquedo F, Delfino J M, *et al.* Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF- $\kappa$ B activation at multiple steps in Jurkat T cells [J]. *FASEB J*, 2004, 18(1): 167-169.
- [68] Cho S Y, Park S J, Kwon M J, *et al.* Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- $\kappa$ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 243(1/2): 153-160.
- [69] Zaragoza C, Monserrat J, Mantecón C, *et al.* Binding and antiplatelet activity of quercetin, rutin, diosmetin, and diosmin flavonoids [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111867.
- [70] Zaragoza C, Álvarez-Mon M Á, Zaragoza F, *et al.* Flavonoids: Antiplatelet effect as inhibitors of COX-1 [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1146.
- [71] Borradaile N M, de Dreu L E, Barrett P H R, *et al.* Hepatocyte ApoB-containing lipoprotein secretion is decreased by the grapefruit flavonoid, naringenin, via inhibition of MTP-mediated microsomal triglyceride accumulation [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(5): 1283-1291.
- [72] Borradaile N M, de Dreu L E, Barrett P H R, *et al.* Inhibition of hepatocyte ApoB secretion by naringenin [J].

- J Lipid Res*, 2002, 43(9): 1544-1554.
- [73] 贾可欣, 李依洁, 曲姣蓉, 等. 从血论治肝纤维化经方的现代药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3322-3328.
- [74] 马婷, 邝晓岚, 蔡婉娜, 等. 黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4146-4161.
- [75] 张蒙蒙. 植物雌激素毛蕊异黄酮对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的肝脏保护作用及机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [76] 邓坦. 雌激素受体  $\beta$  介导植物雌激素毛蕊异黄酮对 TGF- $\beta$ 1 诱导肝星状细胞活化, 增殖和迁移的抑制作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [77] 冯莉芳. 槲皮黄酮逆转肝纤维化的分子机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1052-1055.
- [78] 陈文龙, 戴富臻, 邵正勇, 等. 槲皮素对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化抑制作用和肝保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 46-50.
- [79] Li X, Jin Q W, Yao Q Y, *et al.* The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 72.
- [80] 王明跃, 干小红. 柚皮苷对四氯化碳致亚急性肝纤维化的保护作用 [J]. 西部医学, 2014, 26(3): 283-285.
- [81] 姚艺, 李艳丽, 丁洪成, 等. 芒柄花苷经 AMPK/SIRT1/FoxO1 通路对 2 型糖尿病肾病大鼠肾损伤的改善作用 [J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1785-1790.
- [82] 刘娟娟, 陈奕, 张佳玲, 等. 21 世纪全球视域下陇药红芪科学协作与热点前沿知识图谱构建及可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3932-3948.

[责任编辑 赵慧亮]