

毛蕊异黄酮抗炎作用研究进展

余润宇¹, 赵文昌^{1,2}, 杨芷胭¹, 周芸涓¹, 江小英¹, 余俊贤¹, 陈雨欣¹, 冯诗婷¹, 刘凤琳¹, 李子杰¹, 宋丽军^{1,2*}

1. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808

2. 东莞市中药抗炎活性成分筛选与研究重点实验室, 广东 东莞 523808

摘要: 毛蕊异黄酮是主要来源于黄芪的异黄酮类化合物, 具有类雌激素作用, 并在抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等方面显示了较好的作用。炎症是免疫系统在对抗各种外部感染时发生的异常过度反应, 可导致多个器官的结构功能损伤, 近年来, 毛蕊异黄酮在抗炎方面的报道逐渐增多, 显示出其在炎症相关疾病治疗中的潜力。通过总结毛蕊异黄酮在肠道、肾脏、脑和神经、心脏、肺和肝脏等各器官炎症损伤方面的研究进展, 为毛蕊异黄酮的临床应用和新药开发提供文献参考依据和科学支持。

关键词: 毛蕊异黄酮; 抗炎; 抗肿瘤; 抗氧化; 抗病毒; 器官

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)06-2238-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.034

Research progress on anti-inflammatory effects of calycosin

YU Runyu¹, ZHAO Wenchang^{1,2}, YANG Zhiyan¹, ZHOU Yunmei¹, JIANG Xiaoying¹, YU Junxian¹, CHEN Yuxin¹, FENG Shiting¹, LIU Fenglin¹, LI Zijie¹, SONG Lijun^{1,2}

1. School of pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. Dongguan Key Laboratory of Screening and Research of Anti-inflammatory Ingredients in Chinese Medicine, Dongguan 523808, China

Abstract: Calycosin (CA) is an estrogen-like flavonoid compound mainly derived from dried roots of *Astragalus membranaceus*. It has shown good effects in anti-inflammatory, anti-tumor, antioxidant, antiviral and other aspects. Inflammation is an excessive abnormal immune response, which can lead to structural and functional damage of various organs. In recent years, an increasing number of studies have been reported on the anti-inflammatory effects of CA, which showed its potential in the treatment of inflammation-related diseases. Therefore, this article summarizes the research progress of CA in inflammatory injuries such as intestinal, renal, brain and nervous system, heart, lung and liver, providing literature reference for the clinical application and new drug development of CA.

Key words: calycosin; anti-inflammatory; anti-tumor; antioxidant; antiviral; organ

黄芪作为上品始载于《神农本草经》^[1], 为豆科黄芪属植物为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge 的干燥根, 主要分布于甘肃、山西、内蒙古等地^[2]。《中国药典》2020 年版记载: “其味甘, 微温。归肺、脾经, 有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生

津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌等功效, 主要用于治疗气虚乏力、食少便溏、中气下陷、久泻脱肛、便血崩漏等症。”

毛蕊异黄酮是主要来源于黄芪的异黄酮类天然化合物, 在野葛、狐尾蕨、刺叶锦鸡儿、苦参、非洲崖豆木、甘草中均有发现, 其在黄芪中的质量分数最高, 为 35.8~98.5 μg/g^[3], 是评价黄芪质量的

收稿日期: 2024-11-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973548); 广东省高校创新团队项目 (2022KCXTD011); 湛江市科技计划项目 (2021B01139)

作者简介: 余润宇, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: yry3460@163.com

*通信作者: 宋丽军, 教授, 博士, 从事中药药理研究。E-mail: songlijun6981@126.com

重要指标,《中国药典》2020 年版规定黄芪干燥品中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量不得少于 0.02%。毛蕊异黄酮药理作用广泛,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等作用,其抗炎活性在保护和改善各脏器炎症损伤的应用中有良好的效果。其抗炎能力可能与结构中的羟基和甲氧基有关^[4],但目前其抗炎活性和构效关系尚不明确,仍需更深入的研究。毛蕊异黄酮抗炎作用涉及多种通路,且作为一种天然类雌激素,能够缓解绝经后妇女骨质疏松、癌症等多种疾病,在抗炎方面有较好的作用,具有良好的应用前景。

1 对肠道炎性损伤的保护作用

肠道炎性主要是指肠道黏膜发生炎症性免疫反应,由多种因素引起,包括感染、免疫介导性炎症反应、遗传因素和环境因素等,可累及肠道。溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性肠病,其发病原因复杂,多种诱因可导致结肠发炎和糜烂。目前的治疗重点是控制炎症,缓解腹痛和腹泻等症状。研究表明,毛蕊异黄酮在溃疡性结肠炎小鼠模型中表现出显著的抗炎作用。它可以减少炎症细胞的浸润,抑制多种炎症因子的产生,包括白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、 γ 干扰素和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)。此外,毛蕊异黄酮能够通过调节结肠组织的氧化应激水平,显著改善小鼠的腹泻和便血症状,恢复杯状细胞的数量和隐窝结构,降低黏膜损伤,从而对肠道起到保护作用^[5]。其作用机制包括抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路的磷酸化^[6-7],从而降低炎症因子的转录活性。同时,它还通过抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达,进一步控制炎症的进展。这些研究结果表明,毛蕊异黄酮不仅可以抑制炎症反应,还能够改善肠道结构和功能,发挥显著的保护作用^[8]。

研究表明,毛蕊异黄酮能通过下调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3),从而抑制 IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth STimulation expressed gene 2, ST-2) 的激活,使促炎促纤维因子表达下降,最终改善炎症性肠病肠道间质纤维化^[9]。毛蕊异黄酮还能降低胃切除手术创

伤引起的炎症因子高表达,增加肠腔中的分泌性免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 水平,从而有效保护肠道结构完整性,并改善肠道黏膜屏障^[10]。综上所述,毛蕊异黄酮的胃肠保护机制主要包括抗炎、抗氧化和抗纤维化等多个方面,可能对胃肠炎性病变的发生和进展全过程发挥综合性的保护作用。

目前的研究认为,炎症微环境在肿瘤的发生和发展中具有关键作用。它不仅能够增强肿瘤细胞的增殖和存活,还通过长期炎症浸润促进恶性细胞的扩增,进一步加速血管生成和转移,从而导致正常组织向癌性组织的转变^[11]。毛蕊异黄酮作为一种植物雌激素,对胃癌和结直肠癌细胞具有显著的抑制作用^[12-16],毛蕊异黄酮不仅能够通过其抗炎特性保护肠道健康,还能抑制胃肠肿瘤的发生与发展,其作用可能贯穿于胃肠从炎性病变到癌变的全过程,为研究胃肠肿瘤的“炎-癌”转化分子机制及开发辅助治疗药物提供了新的思路。

2 对肾脏炎性损伤的保护作用

糖尿病肾病的发生机制复杂,越来越多的研究表明,炎症在糖尿病肾病的发病机制中发挥着关键作用。糖尿病肾病发生和进展的重要机制,包括趋化因子产生增加、炎症细胞浸润肾脏、促炎因子产生和组织损伤及纤维化等过程^[17-19]。在抗糖尿病肾病研究中,毛蕊异黄酮表现出良好的保护作用。能通过调控 NF- κ B p65/NLRP3/硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 信号通路,抑制细胞焦亡,保护肾小管上皮^[20],细胞焦亡常被认为是一种与炎症密切相关的死亡方式^[21-22]。此外,毛蕊异黄酮还能通过抑制 NLRP3 炎性小体的激活,减少 IL-1 和 IL-18 的产生,抑制氧化应激,减缓糖尿病的进展,从而发挥肾脏保护作用^[23]。同时,它能够抑制 NF- κ B 炎症级联反应,减轻下游炎症因子的产生,进一步缓解炎症^[24]。Elsherbiny 等^[25]的研究表明,毛蕊异黄酮能够减少糖尿病大鼠的尿蛋白排泄,改善近端小管细胞的损伤、水肿变性和肾小球肥大现象,同时缓解炎症浸润和透明物质沉积增加等病理变化。这些作用使肾脏结构和功能得以恢复,并抑制肾脏纤维化。此外,这一保护机制可能与抑制 IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2) 轴的激活有关。综上所述,毛蕊异黄酮通过其良好的抗炎作用,在改善糖尿病肾病的肾脏组织结构和功能方面发挥了重要作用。

在肾脏缺血再灌注损伤方面, NF- κ B 信号通路可能是毛蕊异黄酮发挥保护作用的主要抑制通路。Wang 等^[26]在静脉闭塞再灌注小鼠模型中研究, 发现毛蕊异黄酮能够抑制 NF- κ B 信号通路, 降低肾脏 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 表达, 同时减少巨噬细胞对肾脏组织的浸润, 从而缓解肾脏的结构和功能炎症损伤。进一步研究表明, 毛蕊异黄酮的肾保护作用可能与其直接结合巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 有关。通过抑制 MIF 下游信号传导, 毛蕊异黄酮能够阻断 MIF 介导的趋化性反应, 减少炎症的进一步扩散。此外, Zhang 等^[27]的研究表明, 毛蕊异黄酮还能够通过上调组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), 同时抑制早期生长反应因子-1 (early growth responsive gene-1, EGR-1), 从而进一步抑制 NF- κ B 信号通路的活化。这一机制有效降低了炎症因子的表达, 增强了对缺血再灌注引起的肾脏损伤的保护作用。

在其他肾脏炎性损伤方面, 毛蕊异黄酮预处理也表现出显著的抗炎、抗纤维化、抗凋亡作用。Hu 等^[28]研究发现, 毛蕊异黄酮预处理的骨髓来源的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有更强的抗纤维化能力和抗坏死性凋亡效果, 能够显著增强 MSCs 对模型小鼠肾纤维化和肾脏坏死的保护能力。研究还表明, TGF- β 1 是一种促进组织纤维化的重要介质, 在肾小管上皮细胞中能够诱导炎症因子的产生^[29], 毛蕊异黄酮预处理的 MSCs 在体内外显著抑制了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 、TNFR1 水平, 表明毛蕊异黄酮可能是通过抑制 TGF- β 1/TNF- α /TNFR1 通路增强抗纤维化作用的。此外, Yang 等^[30]对狼疮性肾炎细胞模型研究发现, 经过毛蕊异黄酮处理后细胞炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达水平降低, 其可能是通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1), 抑制凋亡蛋白表达, 抑制炎症因子表达发挥作用。

毛蕊异黄酮在糖尿病性肾病、缺血再灌注肾损伤和狼疮性肾炎等肾脏炎性损伤中表现出显著的保护和改善作用, 并具有抗纤维化的潜力。作为一种潜在的治疗肾炎候选药物, 毛蕊异黄酮的作用机制和临床应用价值值得进一步深入研究。未来的研

究应重点探索其分子机制, 并通过临床试验验证其有效性和安全性, 为其在肾炎治疗中的应用提供更强有力的科学依据。

3 对脑和神经炎性损伤的保护作用

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等退行性病变, 主要特征表现为神经元结构的病变和功能的逐渐丧失。研究表明, 这些疾病的发生与发展与炎症反应和氧化应激的相互作用密切相关^[31]。在帕金森病的研究中, Yang 等^[32]发现毛蕊异黄酮能够抑制小胶质细胞的活化, 减少促炎介质的释放, 从而保护多巴胺能神经元免受损伤。实验显示, 毛蕊异黄酮显著改善了帕金森病模型小鼠的运动行为, 发挥了抗 PD 的作用。其机制可能与抑制 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) /NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路有关。在阿尔茨海默病的研究中, Song 等^[33]研究发现毛蕊异黄酮能够改善 AD 模型小鼠的学习和记忆能力, 显著降低炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平, 同时减少海马体中 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 和 tau 蛋白的表达, 从而减轻神经功能损伤。综上所述, 毛蕊异黄酮在神经退行性病变中的保护作用主要通过其抗炎活性实现, 显示出潜在的治疗价值。

在脑缺血性损伤中, 毛蕊异黄酮表现出显著的保护作用, 尤其是在脑缺血/再灌注损伤方面。其保护作用与抑制神经炎症、神经病变、坏死和血管变性密切相关^[34], 其作用机制涉及调控过度炎症、氧化应激、自噬和凋亡等多个过程^[35-38]。炎症反应是脑缺血/再灌注损伤进展的关键因素。在缺血应激后, 受损的脑组织会分泌细胞因子和趋化因子, 从而将炎症细胞募集至损伤区域, 加重组织损伤。然而, 毛蕊异黄酮能够抑制促炎因子 (如 TNF- α) 的趋化, 降低炎症介质水平, 从而有效减轻脑组织损伤并发挥保护作用^[39-40]。Hsu 等^[41]的研究进一步证实, 毛蕊异黄酮能够改善脑缺血模型大鼠的神经运动功能, 显著减小脑梗死体积, 并降低凋亡神经元的比例。这些结果表明, 毛蕊异黄酮具有减轻脑缺血性中风损伤并促进功能恢复的作用, 显示出潜在的治疗价值。

NF- κ B 信号通路的激活可诱导多种基因的表达, 从而引发细胞因子与炎症因子的产生, 参与炎症反应。研究表明毛蕊异黄酮通过抑制 NF- κ B 信号

通路可产生多种作用。它能减少氧-葡萄糖剥夺/再氧合胶质细胞的炎性损伤^[42]；明显改善脑出血小鼠脑病灶体积、功能和血肿情况^[43]；并显示出改善脑膜炎相关损伤的潜力^[44]。

毛蕊异黄酮具有良好的脑保护作用，可缓解脑部炎性损伤，改善神经功能障碍以及学习和记忆能力的缺失。然而，未来仍需开展更多的动物实验和分子机制研究，以进一步验证其抗炎和脑保护作用的可靠性与机制。由于毛蕊异黄酮的抗炎作用广泛，它有潜力成为改善脑部炎症及治疗某些脑部疾病的辅助药物，为临床应用提供新的可能性。

4 对心脏炎性损伤的保护作用

张媛媛^[45]的研究表明，毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷 (CG) 对萨科奇病毒 B3 (Coxsackievirus B3, CVB3) 具有显著的抑制作用，而 CVB3 是引起病毒性心肌炎的主要病原体。此外，Chen 等^[46]在 CVB3 感染引起的心肌炎小鼠模型中发现，经过 CG 治疗后，小鼠的病理损伤明显减少，心肌炎症和病毒滴度降低，死亡率也显著下降。这些结果表明，CG 可能是一种潜在的抗病毒性心肌炎治疗药物。值得注意的是，毛蕊异黄酮是 CG 的主要代谢产物，并能够在多个器官中发挥抗炎作用^[47]。研究还表明，在抗 CVB3 方面，毛蕊异黄酮的作用优于 CG，这提示毛蕊异黄酮可能在抗病毒性心肌炎中具有更好的治疗潜力。

毛蕊异黄酮能保护心肌，降低缺血再灌注损伤，其保护作用涉及多种分子机制^[48]。Liu 等^[49]研究发现毛蕊异黄酮能够调节 IL-10 介导的 JAK2/STAT3 信号通路，降低 TNF- α 的产生，减少缺血再灌注小鼠心肌梗死面积。此外，赵明慧等^[50]发现毛蕊异黄酮能够通过抑制高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) /TLR4/NF- κ B 信号通路，改善缺血再灌注大鼠心肌形态、组织水肿和出血症状，降低炎症水平，发挥心肌保护功能。此外，毛蕊异黄酮通过调节心肌炎性相关因子表达，降低心肌炎症，改善心肌纤维化，保护心脏功能，发挥多种抗心脏疾病作用，如抗热射病引起的心肌损伤^[51]、抗化疗剂心脏毒性^[52]、抗心力衰竭^[53]。

毛蕊异黄酮对病毒性心肌炎、缺血再灌注损伤、热射病导致的心肌炎性损伤以及心力衰竭相关的炎症和纤维化等心脏炎性损伤具有显著的改善和保护作用。其作用机制涉及多种炎症因子及多条炎症信号通路。此外，研究表明毛蕊异黄酮具有多

种抗病毒活性^[54-56]，并对病毒性心肌炎展现出良好的治疗效果。然而，毛蕊异黄酮是否对其他器官的病毒性炎症具有保护作用仍不完全明确。因此，毛蕊异黄酮不仅是潜在的心脏炎症保护药物，也可能成为治疗病毒性炎症的有效候选药物。这一发现为毛蕊异黄酮的药理研究提供了新的方向和思路。

5 对相关肺损伤所致炎症的改善作用

毛蕊异黄酮可能通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) / β -连环蛋白 (β -catenin)、NF- κ B、JNK-MAPK 信号通路，降低血清中炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达，发挥抗肺部损伤作用。

Liu 等^[57]的研究表明，在肺组织损伤模型小鼠中，毛蕊异黄酮治疗能够显著减轻肺组织结构损伤和炎症浸润。此外，在 MLE-12 细胞实验中，当 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路被抑制时，TGF- β 1 诱导的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也被显著抑制。这些结果表明，毛蕊异黄酮对肺部炎性损伤的改善作用可能通过调控 AKT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路实现。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 是一种关键细胞因子，在感染、损伤和炎症反应中起重要作用。Zhu 等^[58]和王玉君等^[59]的多项研究表明，毛蕊异黄酮在肺炎性损伤模型小鼠中通过抑制 NF- κ B 信号通路，显著降低血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CXCL-1 和 HMGB1 的表达水平，从而减少局部或全身炎症反应，发挥对肺损伤的保护作用。

此外，张媛媛^[60]的研究为毛蕊异黄酮通过 JNK-MAPK 信号通路发挥作用提供了进一步的证据。在 X 线诱导的放射性肺损伤小鼠模型中，经过毛蕊异黄酮处理后，小鼠血清中 IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平显著降低，而总超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平显著升高。蛋白免疫印迹和免疫组化结果显示，这种保护作用与 NF- κ B 和 JNK-MAPK 信号通路密切相关。

6 对相关肝损伤所致炎症的改善作用

目前，许多研究表明，毛蕊异黄酮具有显著的抗肝纤维化作用^[61-62]，并在相关非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的治疗中展现出良好效果。它能够改善肝脏损伤、减少脂肪积累，缓解肝小叶坏死、变形和炎症浸润，减

轻肝结构损伤和炎症反应,同时改善肝纤维化^[63-64]。Liu 等^[65]的研究发现,毛蕊异黄酮对肝脏的保护作用可能与抑制大鼠细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1) 的过表达、调节脂质代谢、提高肝脏抗氧化能力以及降低炎症反应有关。此外,Zhang 等^[66]的研究认为,毛蕊异黄酮对肝脏的保护作用可能与增强肝组织中雌激素受体 β (estrogen

receptor Beta, ER β) 的表达以及激活 JAK2-STAT3 信号通路有关。尽管毛蕊异黄酮在肝炎性损伤中的保护作用已有初步研究,但其具体机制仍不明确,目前相关机制研究较少,尚需进一步探索以明确具体的作用通路。

毛蕊异黄酮对各器官的抗炎作用机制如图 1 所示。

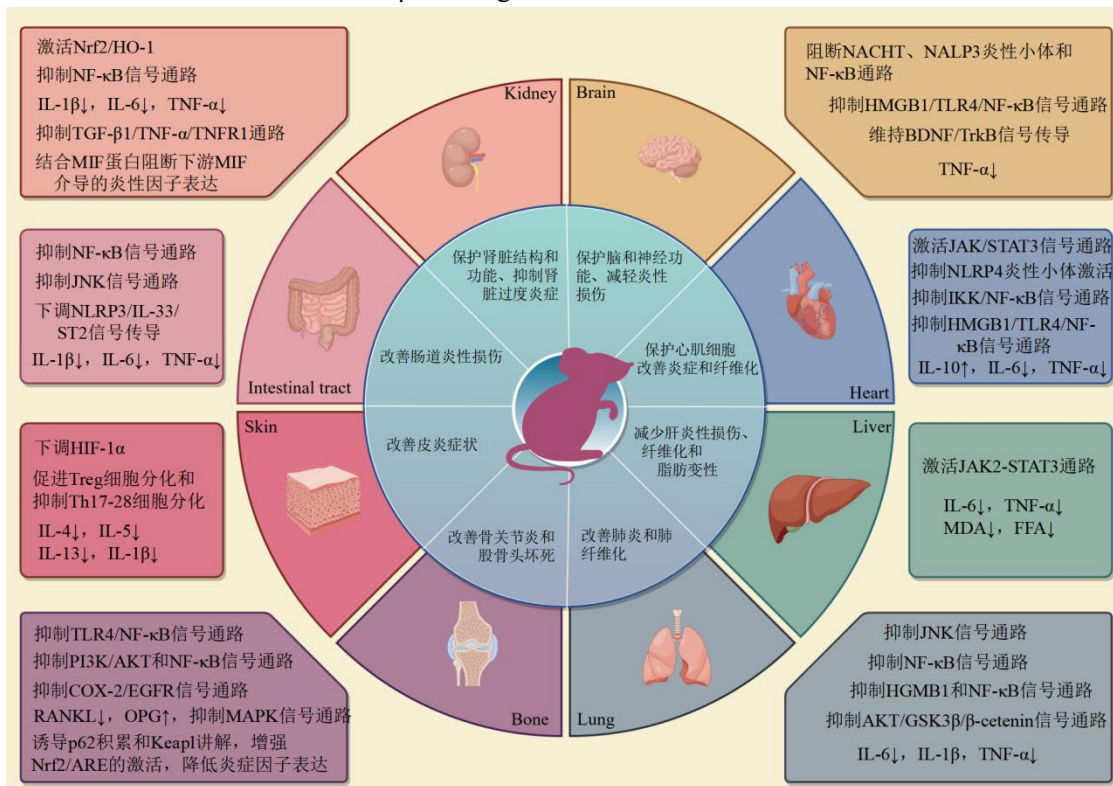


图 1 毛蕊异黄酮抗炎作用机制

Fig. 1 Mechanism of anti-inflammatory effect of calycosin

7 其他抗炎作用

7.1 对骨炎性损伤的保护作用

激素性股骨头坏死机制不明,目前缺乏有效的治疗手段。研究表明长期过量使用激素会诱发小鼠/大鼠股骨头坏死,使股骨头内 TLR4/NF- κ B 信号通路呈过度激活状态^[67],而毛蕊异黄酮能够抑制人骨间充质干细胞中促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达,改善股骨头特征性坏死,发挥保护作用^[68]。

骨关节炎是一种慢性炎症性疾病,主要特征包括软骨退化和软骨细胞外基质降解,Su 等^[69]研究表明,毛蕊异黄酮能降低 IL-1 β 诱导的细胞 COX-2 和 p-EGF 表达水平,改善软骨损伤,从而发挥改善骨关节炎损伤的作用。此外,在 TNF- α 诱导的滑膜成纤维细胞实验中,毛蕊异黄酮通过剂量相关方式抑

制 IL-1 β 、IL-6、IL-25 和 IL-33 的表达,并显著降低 COX-2 水平,提示毛蕊异黄酮可能对类风湿性关节炎具有改善作用^[70]。

Li 等^[71]在去卵巢大鼠模型研究中发现,去卵巢引起的大鼠骨密度下降、骨小梁减少等骨质疏松特征可通过毛蕊异黄酮治疗得到改善。其机制可能包括类雌激素样作用和抑制 MAPK 信号通路的激活,表明毛蕊异黄酮可能是绝经后妇女骨质疏松的潜在治疗药物。

Jin 等^[72]的研究显示,在微重力引起的骨缺失模型中,毛蕊异黄酮能够通过提高血清中抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的水平,并降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达,显著改善大鼠骨密度及骨小梁结构,提示毛蕊异黄酮对骨缺失具有保护作用。

毛蕊异黄酮的骨保护作用涉及多种信号通路。研究表明,其通过抑制 NF- κ B 和 PI3K/AKT 信号通路,减少 IL-6 和 TNF- α 的表达,抑制软骨细胞凋亡^[73]。此外,毛蕊异黄酮还能选择性抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,这一作用与抑制 MAPK 通路磷酸化及 NF- κ B 信号通路的激活有关,有助于防止炎症性骨破坏^[74-75]。

毛蕊异黄酮在股骨头坏死、骨关节炎、骨质疏松等疾病中展现出良好的骨保护作用。其作用机制除了抑制炎症外,还可能涉及凋亡调控、雌激素受体的激活及信号通路的调节。上述研究表明,毛蕊异黄酮的骨保护作用是多机制共同作用的结果,尤其是在防治雌激素水平下降引起的骨质疏松炎症具有较好的疗效,值得进一步深入研究。

7.2 对急性胰腺炎的改善作用

急性胰腺炎是一种常见的急性腹部疾病,常伴有全身炎症反应综合征,并可引发多器官损害。炎症介质和细胞因子在急性胰腺炎期间加剧组织损伤和系统性炎症中起关键作用。Ma 等^[76]的研究表明,在诱导小鼠胰腺炎后,小鼠血清中促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的浓度显著升高,而抗炎因子 IL-10 的浓度降低。经过毛蕊异黄酮治疗后,这些促炎因子的产生显著减少,IL-10 水平明显升高,

同时血清淀粉酶和脂肪酶水平降低,胰腺损伤的病理评分也得到显著改善。毛蕊异黄酮的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用对改善胰腺炎小鼠的预后起到重要作用。研究推测,其治疗效果可能通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和 NF- κ B 信号通路实现,从而抑制炎症反应、氧化应激和胰腺细胞凋亡。然而,毛蕊异黄酮的具体作用机制仍需进一步深入研究以明确其治疗潜力。

7.3 对皮肤炎症的改善作用

特应性皮炎是一种复发性的慢性炎症性皮肤病,其特征是皮肤干燥、湿疹和持续瘙痒,患病率很高,目前缺乏安全有效的药物。Ma 等^[77]研究表明毛蕊异黄酮局部用药能够减少模型小鼠特应性皮炎样皮肤病变,改善小鼠皮肤炎症,降低 IL-4、IL-5、IL-13、IL-1 β 水平,这种作用可能与毛蕊异黄酮调节了 Th17/Treg 平衡相关。此外,另一种慢性炎症性皮肤病,过敏性皮炎,可导致局部炎症因子的释放增加,如 IL-1 β , TNF- α , 毛蕊异黄酮对过敏性皮炎模型小鼠 IL-4、IL-5 和 IL-13 表达水平的升高有明显抑制作用,并通过剂量相关的方式抑制过敏性炎症^[78]。毛蕊异黄酮可能会是一种潜在的治疗皮炎的候选药物,其抗炎的治疗靶点值得进一步深入研究。

毛蕊异黄酮对各器官抗炎作用机制见表 1。

表 1 毛蕊异黄酮对各器官抗炎作用机制

Table 1 Mechanism of anti-inflammatory action of calycosin on various organs

器官	作用	抗炎机制	细胞/模型	单次给药剂量	文献
肠道	改善溃疡性结肠炎症状	阻断 NF- κ B 和 JNK 通路	巨噬细胞 RAW264.7、Balb/C 雄性小鼠	80 μ mol·L ⁻¹ , 50 mg·kg ⁻¹	5-7
肠道	改善肠道间质纤维化	下调 NLRP3-IL-33/ST2 信号传导	MODE-K、Cajal 细胞、Balb/C 小鼠	40 μ mol·L ⁻¹ , 10 mg·kg ⁻¹	9
肠道	改善胃切除术下的肠黏膜屏障功能	降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平	雄性 Wistar 大鼠	80 mg·kg ⁻¹	10
肾	缓解糖尿病肾病进展,肾保护作用	增加血清中 IL-10 浓度、下调的肾脏 NF- κ B/p65 和血清中 IL-1 β 的含量	SD 大鼠	10 mg·kg ⁻¹	20
肾	抑制糖尿病诱导的肾脏炎症,肾保护作用	抑制 NF- κ B 信号传导	mTEC, db/db 小鼠	10 μ mol·L ⁻¹ , 10 mg·kg ⁻¹	24
肾	保护肾脏结构和功能	下调 IL-33/ST2,抑制 NF- κ B/p65 的表达,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平	SD 大鼠	5 mg·kg ⁻¹	25
肾	减少巨噬细胞浸润,改善缺血再灌注引起的急性肾损伤	结合 MIF 蛋白阻断下游 MIF 介导的炎症细胞因子和趋化因子表达	RAW264.7 细胞、雄性 C57BL/6 小鼠	100 μ g·mL ⁻¹ , 40 mg·kg ⁻¹	26
肾	改善缺血再灌注肾功能损伤,抑制过度炎症	增加 PPAR γ ,降低 EGR1,进而抑制 NF- κ B 通路	HK-2 细胞, C57BL/6 雄性小鼠	32 μ mol·L ⁻¹ , 20 mg·kg ⁻¹	27
肾	增强 MSCs 改善单侧输尿管阻塞小鼠的肾纤维化和坏死性凋亡作用	抑制 TGF- β 1/TNF- α /TNFR1 通路	肾小管上皮细胞(PTECs)、雄性 C57BL/6 小鼠	200 μ g·mL ⁻¹	28
肾	抑制细胞炎症和凋亡	激活 Nrf2/HO-1,降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达	HK-2 细胞	80 μ mol·L ⁻¹	30
脑	减轻炎症反应,减轻 PD 小鼠运动障碍和感觉障碍	抑制 MAPK 和 TLR/NF- κ B 信号通路	BV-2 细胞、小鼠	30 mg·kg ⁻¹	32
脑	改善阿尔茨海默病模型小鼠学习和记忆功能	激活蛋白激酶 C,下调炎症反应和氧化应激	APP/PS1 转基因小鼠	40 mg·kg ⁻¹	33
脑	改善神经功能缺损并减少梗塞面积和脑水肿	减低 TNF- α 表达,增加了 p62、NBR1 和 Bcl-2 的表达	SD 大鼠	20 mg·kg ⁻¹	40
脑	减少大鼠含 TNF- α 的肥厚小胶质细胞的积累,减少脑缺血后中风后神经损伤	维持 BDNF/TrkB 信号传导	SD 大鼠	30 mg·kg ⁻¹	41

表 1 (续)					
器官	作用	抗炎机制	细胞/模型	单次给药剂量	文献
脑	减轻(氧-葡萄糖剥夺/再氧合)诱导的小胶质细胞炎症损伤	抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路	BV2、HAPI 和原代小胶质细胞	4 μmol·L ⁻¹	42
脑	保护大脑免受 ICH 引起的神经功能缺损和水肿	阻断 NACHT、NALP3 炎性小体和 NF-κB 通路激活来抑制炎症	ICH 小鼠	50 mg·kg ⁻¹	43
心	减轻心肌缺血再灌注损伤	上调 IL-10 表达激活 JAK2/STAT3 信号通路	H9C2, 雌性 C57BL/6J 小鼠	1 μmol·L ⁻¹ , 30 mg·kg ⁻¹	49
心	改善大鼠心肌缺血再灌注损伤	抑制 HMGB1/TLR4/NF-κB 通路有关	H9C2, SD 大鼠	10 μmol·L ⁻¹ , 10 mg·kg ⁻¹	50
心	减轻热射病大鼠体温过高和低压来减少心肌损伤和致死率	上调 IL-10, 抑制 IL-6、TNF-α 过表达	SD 大鼠	26.8 mg/mL	51
心	通过抗氧化、抗炎等显著改善阿霉素诱导的心脏毒性, 保护心肌细胞免受焦亡	抑制 NLRP3 炎性小体激活	H9C2, C57BL/6J 雄性小鼠	20 μg·mL ⁻¹ , 50 mg·kg ⁻¹	52
心	减少心力衰竭的炎症和纤维化	抑制 IKK/NF-κB 信号通路	H9C2, SD 雄性大鼠	5 μmol·L ⁻¹ , 80 mg·kg ⁻¹	53
肺	抑制炎症反应, 缓解博来霉素诱导的肺纤维化	降低 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平, 抑制 AKT/GSK3β/β-catenin 信号通路	MLE12, C57BL/6 小鼠	80 μmol·L ⁻¹ , 14 mg·kg ⁻¹	57
肺	减轻 L-arg 诱导的急性胰腺炎模型小鼠肺损伤	抑制 HGMB1 和 NF-κB 信号通路	A549 细胞, C57BL/6N 小鼠	20 μmol·L ⁻¹ , 50 mg·kg ⁻¹	58
肺	改善 RSV 感染的肺炎小鼠肺损伤及炎症反应	抑制 NF-κB 信号通路	C57BL/6J 小鼠	10 mg·kg ⁻¹	59
肺	改善肺放射性损伤小鼠肺损伤, 改善肺部炎症, 保护肺组织	抑制 NF-κB 和 JNK 通路	雌性 Balb/C 小鼠	20 mg·kg ⁻¹	60
肝	抑制 CCL ₄ 诱导的小鼠肝纤维化、减少肝损伤和炎症	可能与激活 JAK2-STAT3 信号通路有关	C57BL/6 小鼠	80 mg·kg ⁻¹	62
肝	改善肝组织脂肪变性和炎症	降低血清 TNF-α、IL-6、丙二醛和 FFA 水平	SD 大鼠	2 mg·kg ⁻¹	66
骨	抑制炎症因子表达, 降低大鼠激素性股骨头坏死发生率	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的激活	骨髓间充质干细胞, SD 大鼠	10 μmol·L ⁻¹	67
骨	抑制软骨细胞凋亡、抑制软骨基质降解, 抑制骨关节炎	抑制 PI3K/AKT 和 NF-κB 通路	原代软骨细胞, C57BL/6J 小鼠	400 μmol·L ⁻¹ , 40 mg·kg ⁻¹	68
骨	抑制炎症反应, 促进软骨修复, 挽救软骨细胞合成和分解代谢失衡	抑制 COX-2/EGFR 信号通路	ADTC5 细胞, C57BL/6 小鼠	50 mg·kg ⁻¹ , 64 μmol·L ⁻¹	69
骨	抑制人滑膜成纤维细胞炎症因子产生	诱导 p62 积累和 Keap1 降解, 显著增强 Nrf2/ARE 的激活, 降低炎症因子表达	人滑膜成纤维细胞	100 μmol·L ⁻¹	70
骨	改善去卵巢大鼠骨质疏松症状	抑制 RANKL、促进 OPG 表达, 抑制 MAPK 信号通路	SD 大鼠	30 mg·kg ⁻¹	71
骨	抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成	抑制 NF-κB 和 MPAK 信号通路	骨髓来源的巨噬细胞(BMM)	10 μmol·L ⁻¹	74
骨	促进骨形成, 显著调节炎症, 减轻糖皮质激素诱导的股骨头坏死	抑制 TLR4/NF-κB 通路	hBMSCs, SD 大鼠	10 μmol·L ⁻¹ , 10 mg·kg ⁻¹	73
胰腺	抑制炎症, 改善胰腺炎损伤	抑制 p38 MAPK 和 NF-κB 信号通路	雄性 Balb/C 小鼠	50 mg·kg ⁻¹	76
皮肤	抑制炎症因子表达, 减轻皮肤炎症	促进 Treg 细胞分化和抑制 Th17-28 细胞分化	人表皮角质形成细胞, C57BL/6 小鼠	50 μmol·L ⁻¹ , 5 mg·mL ⁻¹	77
皮肤	抑制炎症因子表达, 减轻皮肤炎症	下调 HIF-1α	HaCaT 角质形成细胞, Balb/C 小鼠	10 μmol·L ⁻¹ , 50 mg·kg ⁻¹	78

8 结语与展望

炎症是机体对各种损伤或致炎物的刺激所产生的以防御为主的基本病理过程。然而, 过度的炎症损伤常伴随组织红肿热痛, 甚至引起全身损伤^[79], 炎症反应是一个复杂的生理过程, 往往涉及氧化应激、免疫调节、代谢、感染多个方面。目前, 常用的非甾体抗炎药和激素类抗炎药面临着潜在的心血管风险和诸多不良反应、耐药等问题^[80-81], 因此, 深入揭示炎症反应中机体内的分子变化, 寻找更为

安全有效的抗炎化合物, 尤其是来源于天然中药的抗炎成分, 成为解决炎症相关问题的重要研究方向。

毛蕊异黄酮具有较好的抗炎活性, 如表 1 所示, 毛蕊异黄酮能够通过调控多种信号通路抑制炎症因子的产生、减轻组织炎性损伤, 保护和改善各脏器。其抗炎机制主要涉及调控 NF-κB 等相关信号通路, 主要涉及通路见图 2, 此外, 毛蕊异黄酮抗炎作用还可通过调控 JAK/STAT、COX-2/EGFR、MAPK、NRF2/HO-1、NLRP3 等信号通路及调节免疫细胞平

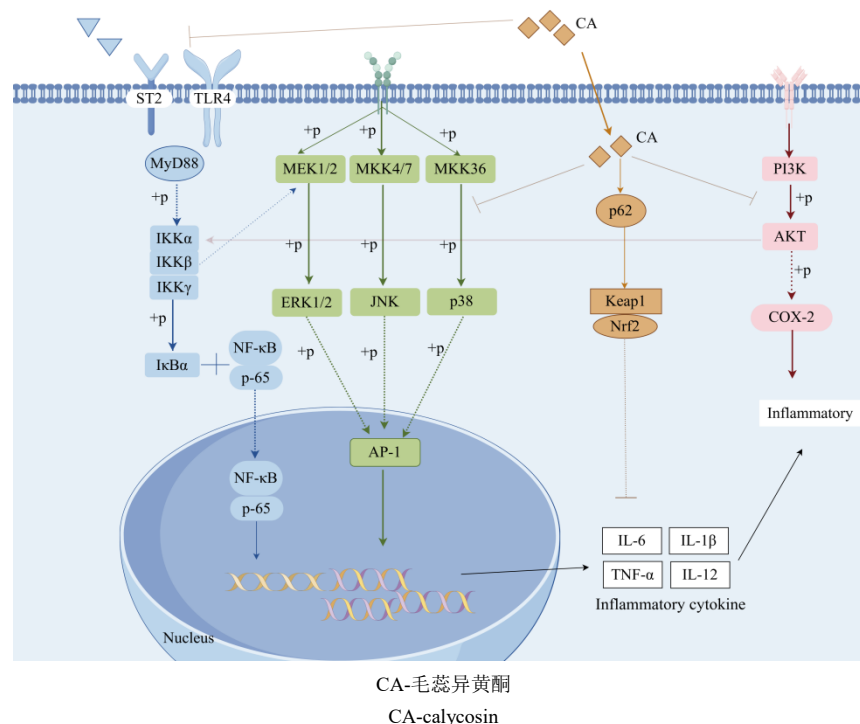


图 2 毛蕊异黄酮抗炎作用通路图

Fig. 2 Anti-inflammatory pathways of calycosin

衡和抗氧化机制来实现。毛蕊异黄酮具有安全低毒，抗炎作用广泛，价格低廉等优势，对于炎症性疾病损伤具有预防和治疗潜力，是一种很有前景的抗炎药物。目前，毛蕊异黄酮的抗炎理研究已涉及多个器官，但仍存在一定局限性。例如，对于病毒性和细菌性炎症损伤的治疗研究较少；其抗炎的分子机制尚未完全阐明；潜在的不良反应和安全性风险缺乏系统研究；人体试验的有效性和安全性也缺乏相关文献报道。综上所述，毛蕊异黄酮的抗炎作用具有广阔的研究前景。其广泛而显著的抗炎效果有望成为一种抗炎协同药物，为炎症性疾病的治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 薛嘉宁, 赵容, 蔡欣航, 等. 黄芪的本草考证及其研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(1): 58-64.
- [2] 何嘉郡, 秦晨, 贺廉清, 等. 黄芪黄酮类成分及其药理作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(1): 112-119.
- [3] Deng M, Chen H, Long J, *et al.* Calycosin: A review of its pharmacological effects and application prospects [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(7): 911-925.
- [4] Wang X, Cao Y, Chen S, *et al.* Anti-inflammation activity of flavones and their structure-activity relationship [J]. *J*

Agric Food Chem, 2021, 69(26): 7285-7302.

- [5] 刘超. 毛蕊异黄酮对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及其机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [6] Chao L, Zheng P Y, Xia L, *et al.* Calycosin attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(9): 1056-1062.
- [7] Liu C, Zheng P, Liu X, *et al.* Calycosin attenuates TNBS-induced colitis through inhibiting inflammatory cytokine and oxidative stress [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(11): 15094-15105.
- [8] 黄晓燕, 邹孟龙, 陈雅璐, 等. 基于网络药理学和分子对接分析黄芪治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 815-824.
- [9] Liao X J, Xie H T, Yu S J. Calycosin prevents NLRP3-induced gut fibrosis by regulating IL-33/ST2 axis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30240.
- [10] Peng H, Jin L, Zhang Q, *et al.* Calycosin improves intestinal mucosal barrier function after gastrectomy in rats through alleviating bacterial translocation, inflammation, and oxidative stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7412331.
- [11] Li D, Zhao L, Li Y, *et al.* Gastro-protective effects of calycosin against precancerous lesions of gastric carcinoma in rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2207-2219.
- [12] Zhang Y, Zhang J Q, Zhang T, *et al.* Calycosin induces

- gastric cancer cell apoptosis via the ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2505-2517.
- [13] Zhou L X, Wu Y M, Guo Y, *et al.* Calycosin enhances some chemotherapeutic drugs inhibition of Akt signaling pathway in gastric cells [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(5): 289-300.
- [14] Chen J, Zhao X G, Li X, *et al.* Calycosin induces apoptosis by the regulation of ER β /miR-17 signaling pathway in human colorectal cancer cells [J]. *Food Funct*, 2015, 6(9): 3091-3097.
- [15] Zhu L, Liu S, Liao Y F, *et al.* Calycosin suppresses colorectal cancer progression by targeting ER β , upregulating PTEN, and inhibiting PI3K/Akt signal pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9): 1367-1377.
- [16] El-Kott A F, Al-Kahtani M A, Shati A A. Calycosin induces apoptosis in adenocarcinoma HT29 cells by inducing cytotoxic autophagy mediated by SIRT1/AMPK-induced inhibition of Akt/mTOR [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(10): 944-954.
- [17] Duran-Salgado M B, Rubio-Guerra A F. Diabetic nephropathy and inflammation [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 393-398.
- [18] Jun W D, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2013, 124(3): 139-152.
- [19] iu C B, Yang M, Li L, *et al.* A glimpse of inflammation and anti-inflammation therapy in diabetic kidney disease [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 909569.
- [20] Yosri H, El-Kashef D H, El-Sherbiny M, *et al.* Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; An insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113758.
- [21] Li Q W, Zhang K, Hou L M, *et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to pyroptosis through NF- κ B/NLRP3 pathway in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121656.
- [22] Cao Z H, Huang D, Tang C F, *et al.* Pyroptosis in diabetes and diabetic nephropathy [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 531: 188-196.
- [23] Yang M, Wang X, Han Y C, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(42): 8810-8824.
- [24] Zhang Y Y, Tan R Z, Zhang X Q, *et al.* Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1671-1678.
- [25] Elsherbiny N M, Said E, Atef H, *et al.* Renoprotective effect of calycosin in high fat diet-fed/STZ injected rats: Effect on IL-33/ST2 signaling, oxidative stress and fibrosis suppression [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: 108897.
- [26] Wang H L, Peng Z, Li Y Q, *et al.* Calycosin inhibited MIF-mediated inflammatory chemotaxis of macrophages to ameliorate ischemia reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(8): 1267-1282.
- [27] Zhang N X, Guan C, Liu Z Y, *et al.* Calycosin attenuates renal ischemia/reperfusion injury by suppressing NF- κ B mediated inflammation via PPAR γ /EGR1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 970616.
- [28] Hu Q D, Zhu B W, Yang G Q, *et al.* Calycosin pretreatment enhanced the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells to alleviate unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by inhibiting necroptosis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2023, 151(2): 72-83.
- [29] Tang R, Xiao X C, Lu Y, *et al.* Interleukin-22 attenuates renal tubular cells inflammation and fibrosis induced by TGF- β 1 through Notch1 signaling pathway [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 381-390.
- [30] Yang Y, Sun P. Calycosin alleviates lupus nephritis by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Rev Bras De Farmacogn*, 2023, 33(5): 1052-1059.
- [31] Teleanu D M, Niculescu A G, Lungu I I, *et al.* An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5938.
- [32] Yang J, Jia M M, Zhang X J, *et al.* Calycosin attenuates MPTP-induced Parkinson's disease by suppressing the activation of TLR/NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 309-318.
- [33] Song L, Li X P, Bai X X, *et al.* Calycosin improves cognitive function in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by activating the protein kinase C pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(11): 1870-1876.
- [34] Nong Y, Liang Y J, Liang X L, *et al.* Pharmacological targets and mechanisms of calycosin against meningitis [J]. *Aging*, 2020, 12(19): 19468-19492.
- [35] You S H, Wang Y F, Guo Y X, *et al.* Activation of the ERK1/2 pathway mediates the neuroprotective effect provided by calycosin treatment [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 792: 136956.
- [36] Guo C, Tong L, Xi M, *et al.* Neuroprotective effect of calycosin on cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 768-774.
- [37] Guo C, Ma Y Y, Ma S B, *et al.* The role of TRPC6 in the

- neuroprotection of calycosin against cerebral ischemic injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3039.
- [38] Xu S C, Huang P, Yang J H, *et al.* Calycosin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by repressing autophagy via STAT3/FoxO3a signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154845.
- [39] Esenwa C C, Elkind M S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(10): 594-604.
- [40] Wang Y, Ren Q Y, Zhang X, *et al.* Neuroprotective mechanisms of calycosin against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 537-546.
- [41] Hsu C C, Kuo T W, Liu W P, *et al.* Calycosin preserves BDNF/TrkB signaling and reduces post-stroke neurological injury after cerebral ischemia by reducing accumulation of hypertrophic and TNF- α -containing microglia in rats [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(2): 326-339.
- [42] Li X, Yang X, Lu H L, *et al.* Calycosin attenuates the inflammatory damage of microglia induced by oxygen and glucose deprivation through the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(9): 1415-1424.
- [43] Chen C, Cui J, Ji X, *et al.* Neuroprotective functions of calycosin against intracerebral hemorrhage-induced oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12(7): 583-592.
- [44] Yu S Z, Wu K, Liang Y J, *et al.* Therapeutic targets and molecular mechanism of calycosin for the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Aging*, 2021, 13(12): 16804-16815.
- [45] 张媛媛. 黄芪和苦豆子有效成分抗病毒性心肌炎作用及机制研究 [D]. 上海: 中国科学院研究生院(上海生命科学研究院), 2006.
- [46] Chen L Y, Li Z X, Tang Y H, *et al.* Isolation, identification and antiviral activities of metabolites of calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 382-389.
- [47] Zhu H Y, Zhang Y Y, Ye G, *et al.* *In vivo* and *in vitro* antiviral activities of calycosin-7-O-beta-D-glucopyranoside against Coxsackie virus B3 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(1): 68-73.
- [48] Pan L, Zhang X F, Wei W S, *et al.* The cardiovascular protective effect and mechanism of calycosin and its derivatives [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 907-915.
- [49] Liu Y J, Che G Y, Di Z X, *et al.* Calycosin-7-O- β -D-glucoside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway via the regulation of IL-10 secretion in mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 175-187.
- [50] 赵明慧, 薛凌. 毛蕊异黄酮靶向高迁移率族蛋白 1 对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7): 72-86.
- [51] Tsai C C, Wu H H, Chang C P, *et al.* Calycosin-7-O- β -D-glucoside reduces myocardial injury in heat stroke rats [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(3): 730-738.
- [52] Zhang L, Fan C D, Jiao H C, *et al.* Calycosin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity and pyroptosis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1733834.
- [53] Wang X P, Li W L, Zhang Y W, *et al.* Calycosin as a novel PI3K activator reduces inflammation and fibrosis in heart failure through AKT-IKK/STAT3 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828061.
- [54] 张俊杰, 钟婧, 张淑静, 等. 毛蕊异黄酮对流感病毒感染 HUVEC 细胞通透性及其 MLC 磷酸化的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1368-1372.
- [55] 那璐, 齐六卫. 毛蕊异黄酮在猪蓝耳病防控中的应用 [J]. 猪业科学, 2023, 40(10): 97-98.
- [56] 常红, 许寅聪, 段绪红, 等. 异黄酮类化合物抗奥密戎毒株作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 20-22.
- [57] Liu X, Shao Y M, Zhang X Y, *et al.* Calycosin attenuates pulmonary fibrosis by the epithelial-mesenchymal transition repression upon inhibiting the AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(5): 151746.
- [58] Zhu C J, Yang W G, Li D J, *et al.* Calycosin attenuates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by curtailing high mobility group box 1 - induced inflammation [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(44): 7669-7686.
- [59] 王玉君, 韩波妮, 史艳平, 等. 毛蕊异黄酮对呼吸道合胞病毒感染致肺炎模型小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中药材, 2022, 45(3): 715-719.
- [60] 张媛媛. 毛蕊异黄酮对小鼠放射性肺损伤的防治作用的实验研究 [D]. 济南: 济南大学, 2015.
- [61] Guo T, Liu Z L, Zhao Q, *et al.* A combination of astragaloside I, levistilide A and calycosin exerts anti-liver fibrosis effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(9): 1483-1492.
- [62] 王亚昕. 雌激素受体 β 过表达抑制人肝星状功能并通过抑制 STAT3 活化增强毛蕊异黄酮抗纤维化作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [63] Duan X P, Meng Q, Wang C Y, *et al.* Calycosin attenuates

- triglyceride accumulation and hepatic fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis via activating farnesoid X receptor [J]. *Phytomedicine*, 2017, 25: 83-92.
- [64] Duan X P, Meng Q, Wang C Y, *et al.* Effects of calycosin against high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 533-542.
- [65] Liu X, Xie Z H, Liu C Y, *et al.* Effect of Chinese herbal monomer hairy calycosin on nonalcoholic fatty liver rats and its mechanism [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2019, 22(3): 194-200.
- [66] Zhang M M, Wang Y X, Zhu G N, *et al.* Hepatoprotective effect and possible mechanism of phytoestrogen calycosin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394(1): 189-204.
- [67] 朱道宇. 毛蕊异黄酮和虫草素对预防股骨头坏死的作用 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [68] Zhu D Y, Yu H P, Liu P, *et al.* Calycosin modulates inflammation via suppressing TLR4/NF- κ B pathway and promotes bone formation to ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rat [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(5): 2824-2835.
- [69] Su H, Yan Q J, Du W, *et al.* Calycosin ameliorates osteoarthritis by regulating the imbalance between chondrocyte synthesis and catabolism [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 48.
- [70] Su X H, Huang Q C, Chen J Y, *et al.* Calycosin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of p62/Nrf2-linked heme oxygenase 1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A): 695-704.
- [71] Li N X, Tu Y, Shen Y, *et al.* Calycosin attenuates osteoporosis and regulates the expression of OPG/RANKL in ovariectomized rats via MAPK signaling [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(10): 607-612.
- [72] Jin X, Wang H, Liang X C, *et al.* Calycosin prevents bone loss induced by hindlimb unloading [J]. *NPJ Microgravity*, 2022, 8(1): 23.
- [73] Shi X Q, Jie L S, Wu P, *et al.* Calycosin mitigates chondrocyte inflammation and apoptosis by inhibiting the PI3K/AKT and NF- κ B pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115536.
- [74] Quan G H, Wang H B, Cao J J, *et al.* Calycosin suppresses RANKL-mediated osteoclastogenesis through inhibition of MAPKs and NF- κ B [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 29496-29507.
- [75] Jimi E, Aoki K, Saito H, *et al.* Selective inhibition of NF- κ B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction *in vivo* [J]. *Nat Med*, 2004, 10(6): 617-624.
- [76] Ma R, Yuan F, Wang S X, *et al.* Calycosin alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidative stress via the p38 MAPK and NF- κ B signal pathways in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 599-605.
- [77] Ma X, Deng G S, Tian N, *et al.* Calycosin enhances Treg differentiation for alleviating skin inflammation in atopic dermatitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117883.
- [78] Jia Z R, Wang X T, Wang X Y, *et al.* Calycosin alleviates allergic contact dermatitis by repairing epithelial tight junctions via down-regulating HIF-1 α [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4507-4521.
- [79] Sinniah A, Yazid S, Flower R J. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3524.
- [80] Weintraub W S. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3293-3295.
- [81] Mangoni A A, Reid D M, Knights K M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and atherothrombotic risk in older patients: Where do we stand? [J]. *Age Ageing*, 2010, 39(5): 530-533.

[责任编辑 时圣明]