

葛根素多靶向抗氧化机制及其疾病干预策略

李含雪^{1,2}, 任秋月², 张嘉敏¹, 张锦宇^{1,2}, 姬熙君¹, 冯志海^{2*}

1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450046

摘要: 氧化应激是推动多种慢性疾病发生与演进的核心病理环节, 其特征是活性氧过度积累与内源性抗氧化防御失衡。葛根素作为从葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 中提取的天然异黄酮苷类化合物, 具有多靶向抗氧化活性。研究表明, 葛根素可通过直接清除自由基、激活内源性抗氧化系统、抑制促氧化酶、调控核因子 E2 相关因子 2、丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 B 等关键信号通路及改善线粒体、内质网和溶酶体等细胞器功能等机制, 显著缓解氧化应激及铁死亡、焦亡与凋亡等细胞死亡过程。围绕葛根素的多靶向抗氧化机制、临床应用现状、药理学挑战及新型递药系统的研究进展进行系统总结, 为推动葛根素成为治疗氧化应激相关疾病的精准靶向药物提供理论依据。

关键词: 葛根素; 抗氧化应激; 临床应用; 药理学; 药物递送系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)05-1924-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.05.028

Multitargeted antioxidant mechanisms of puerarin and its disease intervention strategies

LI Hanxue^{1,2}, REN Qiuyue², ZHANG Jiamin¹, ZHANG Jinyu^{1,2}, JI Xijun¹, FENG Zhihai²

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou 450046, China

2. Endocrinology Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine Zhengzhou 450046, China

Abstract: Oxidative stress is a central pathological process driving the onset and progression of multiple chronic diseases, characterized by excessive accumulation of reactive oxygen species and imbalance of endogenous antioxidant defenses. Puerarin, a natural isoflavone glycoside extracted from Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*), exhibits potent multi-target antioxidant activities. Accumulating evidence indicates that puerarin alleviates oxidative stress and cell death processes such as ferroptosis, pyroptosis and apoptosis by directly scavenging free radicals, activating endogenous antioxidant systems, inhibiting pro-oxidant enzymes, modulating key signaling pathways such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and protein kinase B (Akt), and improving the functional homeostasis of cellular organelles including mitochondria, endoplasmic reticulum, and lysosomes. This review systematically summarizes the multi-target antioxidant mechanisms of puerarin, its current clinical applications, pharmacokinetic limitations, and recent advances in novel drug delivery systems, aiming to provide a theoretical basis for the development of puerarin as a precision-targeted therapeutic agent for oxidative stress-related diseases.

Key words: puerarin; antioxidant stress; clinical application; pharmacokinetics; drug delivery systems

氧化应激是机体氧化还原稳态失衡导致活性氧过度累积的病理状态, 其本质在于内源性抗氧化防御系统无法及时中和过量自由基引发的分子级联损伤。生理条件下, 线粒体电子传递链泄漏电子

与氧分子反应生成超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$), 经超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 转化为过氧化氢 (H_2O_2)^[1]; H_2O_2 一方面可在过渡金属离子 (如 Fe^{2+}) 的催化下通过 Fenton 反应生成高反应活性的

收稿日期: 2025-09-18

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82305019); 河南省科技攻关项目 (242102311252)

作者简介: 李含雪, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌疾病。E-mail: 2077985694@qq.com

*通信作者: 冯志海, 教授, 硕士生导师, 从事中医药防治内分泌疾病研究。E-mail: 13607649136@163.com

羟自由基($\cdot\text{OH}$),另一方面也可激活包括还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)在内的多种酶促活性氧生成途径,进一步扩大氧化压力^[2]。当活性氧生成速率超越谷胱甘肽、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)等抗氧化系统的清除能力时,自由基通过攻击脂质、蛋白质、DNA等生物大分子触发氧化损伤^[3]。此外,外源性因素(如紫外线辐射、环境毒物、化疗药物等)可通过直接产生活性氧或耗竭抗氧化物质加剧上述过程^[4]。慢性氧化应激已被证实可驱动心脑血管疾病、代谢相关疾病及神经退行性疾病等慢性疾病的发生发展。

葛根素是从豆科植物葛根中提取的天然异黄酮苷,化学名为8-C-葡萄糖基-7,4'-二羟基异黄酮,又称大豆苷元-8-C-葡萄糖苷。在C-7和C-4'位有羟基取代,在C-8位通过糖苷键连接有 β -D-吡喃葡萄糖基残基^[5]。现代药理研究显示,葛根素具有抗炎、抗氧化、降血压、抗动脉粥样硬化、抗缺血再灌注损伤、保护肝脏等药理活性,其核心药理作用集中于高效抗氧化^[6]。多种研究发现,葛根素可通过直接清除自由基、激活内源性抗氧化系统、抑制促氧化酶系统、调控信号通路网络、改善细胞器功能障碍等多途径发挥抗氧化应激作用,在多种疾病的治疗过程中具有显著疗效。

1 抗氧化机制

1.1 直接清除自由基

葛根素作为异黄酮类化合物的代表,其直接清除自由基的能力是抗氧化药理作用的重要基础。该机制的核心在于其分子结构中含有的酚羟基,尤其是4'-OH位点,在生理条件下表现出优异的电子供给能力。理论研究表明,葛根素通过连续质子损失电子转移机制在极性环境中高效地提供电子,其电子转移焓仅为82.1 kcal/mol(1 kcal=4.2 kJ),显著低于传统氢原子转移路径所需的键解离焓(88.2 kcal/mol),从热力学角度揭示了其作为强效电子供体的特性^[7]。进一步的脉冲辐解动力学实验证实,葛根素与 $\cdot\text{OH}$ 反应时生成多种瞬态产物,反应速率常数高达 $3.9 \times 10^9 \text{ L}/(\text{mol}\cdot\text{s})$,接近扩散控制极限,说明其具有极强的 $\cdot\text{OH}$ 清除能力。此外,葛根素对氮氧自由基如二氧化氮自由基($\text{NO}_2\cdot$)和一氧化氮自由基($\text{NO}\cdot$)也表现出显著的清除活性,反应速率常数分别为 2.6×10^8 、 $1.7 \times 10^8 \text{ L}/(\text{mol}\cdot\text{s})$,反应产物可通过特征性吸收峰予以鉴定^[8]。这些结果表明,葛

根素不仅能够高效中和多种自由基,其反应机制也兼具热力学优势与动力学高效性,为其在复杂生物体系中的抗氧化作用提供了坚实的分子基础。

1.2 激活内源性抗氧化系统

葛根素的抗氧化效应不仅依赖于其直接清除自由基的化学活性,更在于其多靶点激活内源性抗氧化防御网络。该系统主要包括酶类和非酶类抗氧化剂2大部分。酶类抗氧化剂通过催化活性氧的转化与清除发挥核心作用。其中,SOD是抗氧化防线的第1环节,可将 O_2^- 转化为 H_2O_2 和氧气;随后,过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)协同分解 H_2O_2 为水,阻止毒性更强的 $\cdot\text{OH}$ 的生成^[9]。此外,血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通过分解血红素生成胆绿素和一氧化碳,进一步增强细胞抗氧化防御^[10]。值得注意的是,Trx及谷氧还蛋白体系通过半胱氨酸残基的可逆氧化还原反应参与活性氧清除,构成另一重要防御途径^[11]。在非酶类抗氧化系统中,谷胱甘肽处于核心地位。在多种体内外模型中,葛根素通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)通路上调 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -glutamylcysteine ligase, GCL)及其他下游抗氧化基因,促进谷胱甘肽合成^[12]并改善谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)的值^[13];所生成的谷胱甘肽作为GSH-Px和谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)的辅因子,参与活性氧的清除循环,从而协同增强细胞的内源性抗氧化防御。多项研究表明,在代谢功能障碍相关脂肪性肝病^[14]、肌少症^[15]模型中,葛根素上调SOD、GSH-Px、CAT等抗氧化酶活性,缓解氧化应激反应。在动脉粥样硬化小鼠模型^[16]中,葛根素通过激活蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/Nrf2/激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)轴,上调Trx1、硫氧还蛋白还原酶1(thioredoxin reductase 1, TrxR1)表达,抑制活性氧积累。由此可见,葛根素通过Nrf2主导的信号轴整合调控内源性抗氧化系统,协同提升细胞清除活性氧与维持氧化还原稳态的能力。

1.3 调节促氧化酶活性

在氧化应激的病理进程中,NOX、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和脂氧合酶

(lipoxygenase, LOX) 等促氧化酶是活性氧过度生成的核心驱动因子。葛根素能够通过抑制上述酶的活性, 从源头上限制活性氧的大量产生, 尤其值得注意的是, 其对一氧化氮代谢展现出一种高度情境依赖性的双向调节机制, 这一特性是其实现抗氧化与血管保护功能的关键。具体而言, 在脂多糖诱导的小鼠小胶质 N9 细胞损伤^[17]和糖尿病视网膜色素上皮细胞损伤大鼠^[18]模型中, 下调 iNOS 表达, 从而减少病理性一氧化氮的生成, 阻断其与 O_2^- 反应形成过氧亚硝酸根 ($ONOO^-$), 减轻硝化应激损伤。而在氧化性低密度脂蛋白诱导的内皮细胞损伤^[19]模型中, 葛根素通过抑制 LOX-1 的表达, 减少活性氧产生, 并通过上调内皮型一氧化氮合酶表达, 在有效浓度 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 内促进一氧化氮生成, 以改善内皮功能障碍。此外, 在盐诱导性高血压大鼠^[20]、慢性阻塞性肺疾病模型^[21]中葛根素能够直接抑制 NOX2/NOX4 表达, 降低活性氧的生成。总体而言, 葛根素通过抑制促氧化酶活性, 并精准双向调控一氧化氮代谢, 不仅有效遏制活性氧的爆发, 更在恢复氧化还原稳态方面表现出独特的药理优势与治疗潜力。

1.4 调控信号通路

1.4.1 Nrf2 通路 Nrf2 是一种碱性亮氨酸拉链蛋白 (basic leucine zipper protein, bZIP), 也是调节氧化应激的重要转录因子。在沉默状态下, Nrf2 位于细胞质中, 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合, 并被泛素连接酶 Cullin 3 降解。当细胞受到氧化应激时, Nrf2 与 Keap1 分离并转移到细胞核中。然后, Nrf2 与其他 bZIP 蛋白相互作用形成异源二聚体, 并与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合^[22]。ARE 可激活 CAT、SOD、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1)、HO-1 等抗氧化酶的表达^[23]。在对乙酰氨基酚诱导的肝细胞损伤^[24]、长波紫外线照射下的人类成纤维细胞^[25]、溃疡性结肠炎^[26]、帕金森病小鼠^[27]模型中, 葛根素通过激活 Nrf2 途径, 促进 CAT、谷胱甘肽、NQO1 等下游抗氧化基因表达, 显著发挥抗氧化活性。在周围神经损伤^[28]及视网膜病变^[29]模型中, 葛根素通过调控 Nrf2/溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 途径, 减轻氧化应激并抑制细胞铁死亡。此外, 在骨关节炎小鼠^[30]和心肌肥厚模

型^[31]中通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻氧化应激。然而值得注意的是, 在镉神经毒性^[32]模型中, 葛根素虽然增强了谷胱甘肽等抗氧化防御, 却抑制了 Nrf2 信号通路的激活, 这与 Nrf2 通常发挥保护作用的认知相反。进一步机制分析发现, 在该模型中, Nrf2 的持续激活可能通过负向调控腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 进而加剧神经细胞损伤; 而葛根素通过抑制 Nrf2 的过度活化, 阻断了这一有害通路, 从而发挥神经保护作用。这一现象提示, Nrf2 在特定病理条件下可能具有负面作用, 其作用方向可能依赖于细胞应激的强度、持续时间及所处的信号网络环境, 但其在不同应激背景下由保护转为损伤的具体分子机制, 仍有待进一步研究。

1.4.2 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路 MAPK 通路是细胞响应外界刺激的关键信号传导网络, 主要包括 p38 MAPK、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 3 个核心亚族。在氧化应激状态下, 活性氧可显著激活 MAPK 信号通路, 导致 Nrf2 泛素化降解加速, 从而抑制其核转位与抗氧化基因表达。在氧化低密度脂蛋白刺激的血管平滑肌细胞^[33]和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸诱导的视网膜神经节损伤细胞^[34]中, 葛根素通过抑制 p38 和 JNK 的磷酸化, 降低 SOD 活性, 增加丙二醛含量, 减轻氧化应激损伤。在白消安诱导的雄性不育^[35]模型中, 葛根素可抑制 p38/ERK/JNK 的磷酸化, 减轻氧化应激。在四氯化碳诱导的肾损伤小鼠^[36]模型中, 葛根素通过抑制 ERK 磷酸化, 增加 Nrf2 从细胞质到核部分的易位, 从而上调 GSH-Px、HO-1、NQO1 表达, 增强内源性抗氧化防御系统。综上, 葛根素对 MAPK 通路的调控并非简单抑制, 而是在不同病理背景下表现出精准的亚型选择性和时空特异性, 为其在复杂疾病网络中的多效性提供了分子基础。

1.4.3 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路 Akt 通路作为细胞应对氧化应激的核心信号轴之一, 在调控抗氧化反应、维持能量稳态和抑制凋亡中起关键作用。在脑缺血再灌注损伤大鼠^[37]模型中, 葛根素激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 通路, 进而促进 Nrf2 核转位及 HO-1 等抗氧化酶表达, 抑制活性氧积累, 并减少神经细胞凋亡。在脂多糖和 H_2O_2 诱导的心肌损伤^[38]

模型中,葛根素可通过激活 Akt/HO-1 通路,抑制 NOX1 活性,降低活性氧生成。在牙周炎^[39]模型中,葛根素不仅可增强 Akt 磷酸化,还可显著上调 p62 表达,p62 通过竞争性抑制 Keap1 介导的 Nrf2 泛素化降解,促进 Nrf2 信号激活及其下游靶基因表达。此外,在椎间盘退行性变^[40]模型中,葛根素通过激活 PI3K/Akt 通路显著改善髓核来源间充质干细胞的线粒体功能,具体表现为线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的稳定和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成能力的恢复,从而抑制压缩应激导致的细胞凋亡。这些结果表明,葛根素通过多层面调控 Akt 信号通路,不仅增强内源性抗氧化系统活性,还协同调节能量代谢和细胞死亡程序。

1.5 改善细胞器功能障碍及稳态失衡

1.5.1 改善线粒体结构与功能 线粒体作为真核细胞的能量代谢中枢和氧化还原平衡的关键调控者,其结构与功能的完整性对细胞存活及稳态维持至关重要。在氧化应激条件下,线粒体易发生电子传递链功能障碍、膜电位崩溃、动力学失衡及生物发生受阻,导致 ATP 合成减少、活性氧爆发性积累并触发凋亡信号^[41]。葛根素可通过多靶点干预线粒体质量控制系统,显著增强其结构与功能稳定性。在肥胖小鼠^[42]模型中,葛根素通过激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR),显著提升线粒体呼吸链复合物活性,改善 ATP 合成效率并减少电子泄漏所致的活性氧生成。在大鼠癌性疼痛模型^[43]中,葛根素有效恢复 MMP、促进 ATP 合成,抑制线粒体源性活性氧的过度产生,从而缓解疼痛相关行为。电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 作为线粒体外膜上的核心孔道蛋白,在线粒体代谢物转运和细胞死亡信号调控中起关键作用。研究发现,在心肌缺血再灌注损伤小鼠^[44]模型中,葛根素通过下调 VDAC1 表达,恢复 ATP 生成,抑制心肌细胞铁死亡。此外,葛根素还可调控线粒体动力学,促进其健康融合、抑制异常分裂。在镉诱导的小鼠正常肝 AML-12 细胞^[45]模型中,葛根素通过激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 途径,上调线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 表达,下调分裂蛋白 1 (fission 1, Fis1) 的表达,从而改善线粒体形态并增强其功能。在棕榈酸处理的大鼠骨骼肌成肌 L6 细胞胰岛素抵抗^[46]模型中,葛根素不仅恢复复合

物 I 活性、MMP 和 ATP 水平,还通过 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1) /帕金蛋白 (parkin protein, Parkin) 通路促进线粒体自噬,清除受损线粒体,进一步减轻胰岛素抵抗。由此可知,葛根素通过增强呼吸链功能、稳定膜电位、调控离子通道、优化动力学平衡等多重机制,系统改善线粒体结构与功能,阻遏氧化应激与细胞死亡的恶性循环。

1.5.2 调节线粒体自噬 线粒体自噬是细胞选择性清除受损或功能失调线粒体的关键质控机制,对维持线粒体稳态、能量代谢平衡及细胞生存至关重要。经典 PINK1/Parkin 通路是线粒体自噬的核心机制之一。在肥胖小鼠^[42]模型中,葛根素通过激活 FXR 受体,上调 Parkin 水平,促进线粒体自噬,恢复代谢稳态。在牙周炎小鼠^[47]模型中,葛根素通过增强线粒体融合蛋白 Mfn2 的表达,促进线粒体自噬,维持 MMP,并缓解炎症及骨破坏。然而,在镉诱导的大鼠皮质神经元模型^[48]中,葛根素却表现出对线粒体自噬的抑制作用,通过下调 PINK1/Parkin 及 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相互作用蛋白 3 样蛋白 (Bcl-2 interacting protein 3 like protein, Nix) 通路活性,减轻过度自噬所导致的线粒体质量减少,从而保护神经元免受镉毒性损伤。除 PINK1/Parkin 途径外,葛根素还可通过其他信号轴影响线粒体自噬。在 COPD^[49]模型中,葛根素激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路,抑制线粒体自噬受体 FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain containing protein 1, FUNDC1) 介导的线粒体自噬。FUNDC1 作为一种线粒体外膜受体,通常在低氧或低膜电位状态下激活,葛根素干预有效恢复了支气管上皮细胞的 MMP 和 ATP 水平,降低活性氧生成,并减轻细胞凋亡。因此,葛根素通过多靶点、双向调控线粒体自噬,在肥胖、神经毒性、牙周炎和 COPD 等不同疾病模型中均发挥出保护作用。其具体效应取决于病理环境与细胞需求,既可通过激活 PINK1/Parkin 或 Mfn2 增强自噬以清除受损线粒体,也可通过抑制 Nix 或 FUNDC1 通路阻止自噬过度激活。

1.5.3 调节内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) ERS 是细胞应对内质网内未折叠或错误折叠蛋白质异常积聚而激活的关键应激反应。持续性 ERS 可通过未折叠蛋白反应信号过度激活,破坏钙稳态、促进活性氧生成,并诱发线粒体

功能障碍,最终导致细胞凋亡^[50]。在心肌损伤小鼠模型^[51]中,葛根素通过激活 Kruppel 样因子 4/B1 细胞特异性蛋白 (B1 cell-specific protein, Mzb1) 信号轴,显著下调 ERS 关键标志分子葡萄糖调节蛋白 78、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 及肌醇需求酶 1 的表达。Mzb1 作为一种内质网驻留蛋白,参与调节钙稳态和蛋白质折叠质量控制系统,葛根素通过增强其功能,不仅缓解 ERS,也间接改善线粒体生物合成与呼吸功能,从而阻断“内质网-线粒体交叉对话”介导的恶性循环。在镉诱导的肝损伤模型^[52]中,葛根素则上调 SIRT1 表达,抑制 PERK/真核翻译起始因子 2 α 亚基 (eukaryotic translation initiation factor 2 α subunit, eIF2 α) /ATF4/CHOP 信号通路,从而减轻镉诱导的 ER 和细胞凋亡,保护人肝癌细胞免受镉毒性损伤,并通过调控内质网腔内 Ca²⁺ 释放,维持钙稳态,进一步缓解 ERS。

1.5.4 改善溶酶体功能障碍 溶酶体作为细胞内主要的降解中心,通过其腔内的酸性水解酶(如组织蛋白酶家族)负责降解受损细胞器、蛋白质聚集体及外源病原体,在维持细胞内环境稳态和自噬-溶酶体通路完整性中发挥关键作用^[53]。溶酶体功能障碍不仅导致自噬流受阻,还可引发脂质沉积、蛋白质聚集和氧化应激加剧。在镉诱导的大鼠原代近端小管细胞毒性模型^[54]中,葛根素干预可显著恢复溶酶体中组织蛋白酶 D 的表达,减轻溶酶体功能障碍并降低溶酶体膜透性,进而逆转由镉暴露引起的细胞自噬抑制和细胞损伤。进一步的机制研究表明,葛根素的上述保护作用可能与其抑制 Nrf2 信号通路的过度激活、进而调控抗氧化反应有关。

1.6 调控细胞死亡

1.6.1 抑制铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡性的程序性细胞死亡方式,其核心机制在于细胞内脂质过氧化反应的失控与抗氧化防御系统的失衡。该过程以细胞内游离铁离子异常蓄积、谷胱甘肽耗竭及脂质过氧化物的大量积累为特征,最终导致细胞膜结构破坏和细胞死亡^[55]。在分子层面上,铁死亡受到多个关键因子的精密调控。其中,胱氨酸/谷氨酸反向转运系统的关键组分 SLC7A11 负责介导胱氨酸的摄取,从而维持谷胱甘肽的生物合成;GPX4 作为抑制铁死亡的核心酶,利用谷胱甘肽还原脂质过氧化物,阻断脂质过氧化链式反应;而长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-

chain family member 4, ACSL4) 则通过促进多不饱和脂肪酸的酯化及其后续掺入磷脂过程,增强细胞膜对脂质过氧化的敏感性,从而正向调控铁死亡的发生^[56]。研究发现,在脑缺血再灌注损伤大鼠^[57]、糖尿病肾病大鼠^[58]、自闭症小鼠^[59]模型中,葛根素通过调控 SLC7A11/GPX4/ACSL4 轴抑制细胞铁死亡。在糖尿病肝损伤^[60]模型中,葛根素则通过抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路间接激活 SLC7A11/GPX4 轴,进一步强化其抗铁死亡效应。此外,葛根素还能通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路,在肥胖相关室性心律失常^[61]和代谢功能障碍相关脂肪肝模型^[62]中显著提升 SLC7A11 与 GPX4 的表达水平,抑制铁死亡的发生,并同时改善线粒体形态与功能。在视网膜损伤模型^[63]中,葛根素还通过下调转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR)、铁蛋白、二价金属转运蛋白-1 (divalent metal transporter-1, DMT-1) 等铁代谢相关蛋白的表达,有效缓解细胞内铁过载状态,进而抑制铁死亡进程。总之,葛根素通过调控 SLC7A11/GPX4/ACSL4 轴、JAK2/STAT3 及 SIRT1/Nrf2 等关键信号途径,有效抑制脂质过氧化与铁依赖性细胞死亡,还在改善线粒体功能、调节铁代谢平衡等方面表现出多方面的细胞保护效应。

1.6.2 抑制焦亡 细胞焦亡是一种程序性、炎症性的细胞死亡方式,主要由 Gasdermin 家族蛋白,尤其是 Gasdermin D (GSDMD) 介导。该过程依赖于炎症性半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 的激活,通常由 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体等模式识别受体复合物启动。活化的 Caspase 切割 GSDMD,释放其 N 端结构域,后者在细胞膜上形成孔洞,导致细胞肿胀、膜破裂,并释放促炎因子,从而显著加剧局部及全身的炎症反应^[64]。在糖尿病血管病变模型^[65]中,葛根素通过抑制活性氧介导的 NLRP3 炎症小体活化,显著下调 Caspase-1 的激活和 GSDMD 的切割,进而减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 等的成熟与释放,有效遏制血管内皮细胞的焦亡。值得注意的是,该保护效应可被活性氧诱导剂二氯化钴逆转,明确揭示了葛根素通过调控活性氧/NLRP3 轴发挥抗焦亡作用的核心机制。在

糖尿病肾病模型^[66]中,葛根素通过上调 SIRT1 的表达,抑制 NLRP3/Caspase-1 通路的激活,从而减轻足细胞焦亡及相关肾脏组织损伤。此外,在脑缺血再灌注损伤模型^[57]中,葛根素除抑制铁死亡外,还通过 Caspase-1/GSDMD 途径,显著抑制细胞焦亡,发挥神经保护作用。综上,葛根素通过靶向活性氧生成、调节 SIRT1 活性及抑制 NLRP3 炎症小体组装与激活,多维度干预焦亡核心信号通路。

1.6.3 抑制凋亡 细胞凋亡是程序性细胞死亡的核心形式之一,在维持组织稳态和清除损伤细胞中发挥关键作用,其中线粒体通路与氧化应激密切相关。该通路受到 Bcl-2 蛋白家族的精密调控:如促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)可诱导线粒体外膜通透性增加,促使细胞色素 C 释放至胞质,进而激活 Caspase-9 和 Caspase-3 级联反应,最终导致细胞凋亡;而抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)则通过抑制 Bax 活性以阻断该过程^[67]。此外,氧化应激还可诱导线粒体通透性转换孔开放,进一步加剧细胞色素 C 的释放和活性氧积累,形成正向反馈循环,放大凋亡信号。在蛛网膜下腔出血小鼠模型^[68]中,葛根素通过激活 SIRT3/SOD2 通路,增强抗氧化防御,同时下调 cleaved Caspase-3 与 Bax 蛋白表达,并上调 Bcl-2 水平,从

而有效抑制皮质神经元凋亡。在糖尿病周围神经病变^[69]、顺铂诱导的耳毒性^[70]模型中,葛根素通过降低活性氧水平,调控 Bcl-2/Bax 的值并抑制 Caspase-3 活化,显著减轻细胞凋亡。在脑缺血再灌注损伤^[37]、脂多糖和 H₂O₂ 诱导的心肌损伤^[38]、肾结石^[71]模型中,葛根素通过激活 Akt 途径,发挥抗凋亡作用。在骨关节小鼠模型^[30]中,其抗凋亡机制则与激活 Nrf2/HO-1 通路相关。尤为重要的是,葛根素在抑制凋亡的同时,还常与抑制焦亡^[65]、调节线粒体自噬^[49]及减轻铁死亡^[63]等机制协同作用,共同构成一个多维互作的细胞保护网络。

综上,葛根素通过多种机制协同发挥抗氧化应激作用,不仅具备直接清除自由基的能力,更能系统性地调控内源性抗氧化防御系统、抑制促氧化酶活性、调节多条关键信号通路,并改善细胞器功能与程序性细胞死亡过程(图1)。其多靶点、多层次的作用机制使其在多种疾病模型中表现出显著的细胞保护效应,为其进一步的临床转化提供了坚实的理论基础。

2 葛根素的临床应用

随着葛根素多靶点抗氧化分子机制的逐步阐明,将其基础研究成果有效转化为临床实践已成为当前研究的重点与难点。随着循证医学理念的不断

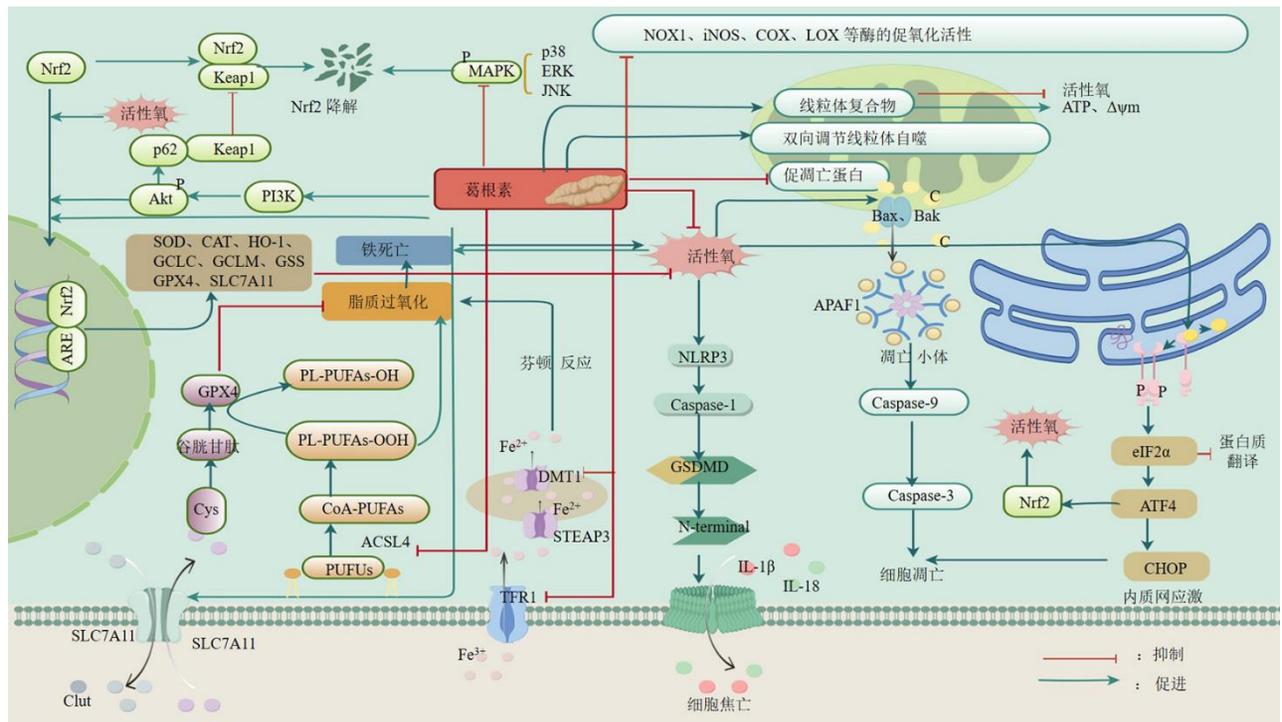


图1 葛根素抗氧化应激机制
Fig. 1 Antioxidative stress mechanism of puerarin

深入,葛根素在心脑血管疾病、神经退行性病变和代谢疾病等治疗中常作为辅助治疗与常规药物联用,展现出良好的协同增效作用。

2.1 心脑血管疾病

葛根素在多种心脑血管疾病的治疗中显示出良好的辅助治疗潜力,多项临床试验表明,葛根素注射液联合常规化学药治疗稳定型心绞痛可显著提高临床疗效,改善心功能,并降低氧化应激和炎症相关指标水平^[72];对不稳定性心绞痛患者能显著改善血脂、血流变学指标,降低炎症和纤溶异常标志物,具有抗炎、稳定斑块、抗凝、改善微循环等多重作用^[73];与酒石酸美托洛尔联用可改善中医证候、心脏等容舒张时间、左心室舒张末期内径及左心室射血分数等心功能指标,降低B型脑钠肽/N端B型脑钠肽前体水平^[74];若与麝香保心丸联用,能显著降低急性非ST段抬高型心肌梗死患者的心肌酶和炎症指标水平^[75];与非洛地平联用则有助于控制高血压^[76];与常规治疗联用可显著促进急性脑梗死患者侧支循环建立,改善脑血流动力学和血管内皮功能,提升神经功能和日常生活能力^[77],并具有抗炎、抗血小板活化的作用^[78];同时可改善脑出血后脑血管痉挛患者的血管内皮功能,减轻炎症反应,提升远期生活质量和日常活动能力^[79]。

2.2 神经系统及感觉器官疾病

凭借其良好的神经保护特性和改善微循环的能力,葛根素在神经系统及眼科、耳科疾病中显示出应用潜力。在神经退行性疾病中,葛根素注射液联合多奈哌齐治疗帕金森病在改善临床症状方面优于单用多奈哌齐,且安全性良好,不良反应发生率无显著差异^[80]。在眼科疾病中,葛根素与甲钴胺联用可改善视神经萎缩患者的视力、血液流变学及保护神经功能^[81];与康柏西普联用可改善非增殖期糖尿病视网膜病变患者的视力及眼部体征,且无明显不良反应^[82];与长春胺缓释胶囊联用则有助于改善前部缺血性视神经病变患者的视力及光敏感度,延缓视网膜神经节细胞复合体和视盘周围神经纤维层的萎缩^[83]。在耳科疾病中,葛根素注射液与甲泼尼龙琥珀酸钠联用则能有效改善氧化应激状态、听力水平和血液流变学指标^[84]。

2.3 代谢性疾病

在代谢性疾病方面,葛根素注射液与门冬胰岛素联用可有效控制1型糖尿病患者血糖水平,提高抗氧化能力及减少并发症的发生^[85];与常规降糖药

联用能显著改善2型糖尿病患者的胰岛素抵抗、血糖及血脂控制水平和血液流变学状态,且安全性良好^[86];与依帕司他联用能改善糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度和减轻临床症状^[87];与二甲双胍联用能减轻肥胖型多囊卵巢综合征患者体重、改善子宫内膜容受性、性激素水平和抗氧化能力^[88];与门冬胰岛素联用有助于改善妊娠期糖尿病患者的血糖、血脂水平及降低肾动脉和脐动脉血流动力学指标,降低母婴并发症^[89]。

尽管上述研究展现了葛根素的治疗潜力,但其临床应用仍面临重要挑战。值得注意的是,一项高质量的随机、双盲、安慰剂对照交叉试验表明,葛根素补充剂对健康成年男性的血脂、血压及肝功能等心血管风险因素未见显著改善^[90]。这一阴性结果深刻提示,葛根素的疗效可能与机体存在病理状态密切相关,其在疾病条件下的机制激活与在健康生理状态下的作用存在本质差异。此外,当前大多数临床研究仍存在样本量有限、研究周期较短等局限性。更重要的是,葛根素固有的低口服生物利用度严重制约了其疗效的充分发挥和给药途径的选择,这使其临床转化面临巨大瓶颈。因此,开发新型给药系统以提高其生物利用度和靶向性,并开展大规模、多中心的远期随访临床研究,对于全面评估葛根素的临床价值至关重要。

3 药动学研究

药动学研究在评估药物安全有效性及指导临床应用方面具有核心意义。葛根素因其扩展的共轭平面结构导致溶解性极低,水中溶解度仅为0.011%,口服生物利用度低至7%^[91],被归为生物药剂学分类系统第IV类药物,即低溶解性和低肠道渗透性^[92]。人体志愿者的药动学研究表明,静脉注射葛根素后,其分布半衰期为10.3 min,消除半衰期为74 min,平均滞留时间为1.28 h,提示其在体内分布与清除较快^[93]。由于葛根素膜通透性差,口服吸收受限,系统暴露水平较低,根据国家药品监督管理局公布的信息,目前国内已获批的葛根素制剂主要包括葛根素注射液、葛根素滴眼液等。为克服其固有溶解性差的问题,注射剂中常需加入丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等助溶辅料^[94]。然而,这些辅料在临床应用中可能引发安全性隐患,如静脉刺激、发热、过敏反应及溶血等,其不良事件报告率近年来呈上升趋势^[95]。药物分布研究显示,在大鼠静脉给药1 mg/kg后,葛根素在海马、肝脏、肾脏及脾脏等多组织中

广泛分布^[96]。此外,进一步研究发现,口服给药后葛根素亦可穿透胎盘屏障^[97],表明其不仅具有良好的组织分布能力,还存在一定的胎儿暴露风险。因此,基于其药动学特性与现有制剂存在的局限性,开发新型葛根素递送系统,以提高其溶解度、生物利用度和用药安全性,已成为当前研究的迫切方向。

4 新型递药系统的开发与应用

随着药物递送技术的迅速发展,基于葛根素的新型递药系统不断涌现,旨在提高其生物利用度、增强靶向性并实现精准可控释放。当前研究涵盖了从纳米尺度到宏观剂型的多种策略,包括纳米粒、脂质体、仿生系统、蛋白复合物、金属纳米材料、凝胶与外泌体等。

4.1 纳米粒系统

纳米粒是粒径在 1~1 000 nm 的固态胶体粒子,具有较高的载药能力、良好的稳定性及可调节释放特性,能够通过表面修饰实现主动靶向或被动靶向,从而提高药物在病灶部位的积累并减少系统性不良反应。Zhang 等^[98]采用乳液溶剂挥发法制备了聚乳酸-羟基乙酸共聚物负载的葛根素纳米粒,将其口服生物利用度提高至 197.82%,并显著延长了体内作用时间,从而增强了其在心血管疾病治疗中的应用潜力。Liu 等^[99]构建了活性氧响应型聚合物纳米粒,可实现动脉粥样硬化病灶中的靶向释药,增强抗炎与抗氧化效果。Li 等^[100]开发了巨噬细胞膜包被的聚多巴胺纳米粒,能穿越血脑屏障,靶向递送葛根素至脑缺血区,协同实现血管性痴呆疾病的神经保护与氧化应激缓解。

4.2 脂质体与仿生递送系统

脂质体是由磷脂双分子层构成的囊泡结构,具有良好的生物相容性和包封亲/疏水性药物的能力。仿生递药系统则通过模仿生物膜结构或利用天然载体实现更高效的靶向性与免疫逃逸。Ling 等^[101]设计环 RGD 肽/P-糖蛋白双配体修饰脂质体,表现出显著的精确靶向效应,在大鼠脑卒中模型中显著减小梗死面积、改善神经功能并显示出良好安全性。Wang 等^[102]开发中性粒细胞膜仿生纳米系统,可靶向心肌梗死区域,抑制细胞焦亡并调控巨噬细胞极化,改善心脏功能与抑制不良重构。

4.3 蛋白/磷脂复合物系统

利用蛋白质或磷脂与药物分子形成复合物,是改善药物溶解性、稳定性和生物活性的经典策略。这类系统通常通过疏水作用、氢键等非共价相互作用

实现药物的负载与保护。Ma 等^[103]发现葛根素可与 β -乳球蛋白通过疏水作用及氢键形成复合物,显著提高其体外硝基苯胍/2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻啉-6-磺酸自由基清除率,并在体内表现出优异的抗氧化活性。范仲雄等^[104]构建了葛根素-磷脂复合物纳米系统,不仅提高了药物的跨膜渗透性,还增强了其抗肿瘤转移和增殖效果。

4.4 金属纳米粒子与无机载体

金属纳米粒子与无机材料(如银、金、氧化锌等)因其独特的光、电、催化及抗菌性能,在药物递送与协同治疗中展示出广阔前景。Liga 等^[105]以葛根素为还原剂和稳定剂合成氧化银/银纳米粒子,该纳米系统表现出显著的抗氧化活性和广谱抗菌作用,尤其对临床常见病原体如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等具有较强的抑制效果,展现出作为新型抗菌敷料的巨大潜力。尽管该体系细胞毒性较高,但在鸡胚绒毛尿囊膜试验中未表现出刺激性与血管毒性,显示出其在局部抗菌敷料中的应用潜力。

4.5 凝胶与长效储库系统

凝胶系统具有三维网络结构,可实现药物的局部滞留与可控释放,尤其适用于局部给药和长期治疗。Zhu 等^[106]将葛根素-淀粉纳米复合物与海藻酸钠制成凝胶珠,实现结肠靶向与缓释递送。Zhao 等^[107]构建线粒体靶向水凝胶,通过诱导线粒体功能障碍逆转胰腺癌耐药。Zhai 等^[108]开发近红外光响应可注射水凝胶,具备光热抗菌、抗炎、抗氧化及促血管生成等功能,显著促进感染性创面愈合。Yuan 等^[109]报道了一种 pH/谷胱甘肽双响应水凝胶,具有良好的控释能力和生物相容性,可作为潜在的智能药物载体。

4.6 外泌体递送系统

外泌体是由细胞分泌的纳米级囊泡,具有优良的生物相容性、低免疫原性与天然靶向能力,是近年来药物递送领域的研究热点。Zhang 等^[110]开发葛根素负载的骨髓间充质干细胞外泌体,显著提升葛根素溶解性与软骨细胞摄取,促进软骨修复。张奇等^[111]利用血浆来源外泌体负载葛根素,增强了其稳定性与血脑屏障通透性,为中枢神经系统疾病的治疗提供新途径。

4.7 微球与微针系统

微球可作为药物的储库系统实现长效释放,而微针则是一种微创透皮给药技术,适用于局部和系统性递送。Long 等^[112]制备葛根素-聚乳酸微球,经

玻璃体内注射实现眼内长效递送,为糖尿病视网膜病变提供治疗新策略。Su 等^[13]设计负载葛根素碳点的微针贴片,在近红外照射下可清除糖尿病创面细菌,降低感染风险。

总体而言,不同类型的葛根素递药系统在改善其溶解性、生物利用度与靶向性方面均取得显著进展。纳米粒系统适合系统性疾病治疗,可显著提高生物利用度;脂质体、仿生膜修饰与外泌体系统更适用于脑部及炎症相关疾病,具备精准靶向潜力;蛋白/磷脂复合物适合口服制剂开发,改善溶解性与稳定性;凝胶、微球及微针系统则适合局部缓释与长效给药。因此,葛根素递送系统的选择应依据其作用靶点与给药途径进行优化,并结合安全性与可转化性综合评估,以实现更高效和精准的治疗效果。

5 结语与展望

葛根素作为一种天然异黄酮苷类化合物,凭借其多靶点、多层次的抗氧化机制,在干预氧化应激相关疾病中展现出显著潜力。本文系统阐述了葛根素通过直接清除自由基、激活内源性抗氧化系统、调控 Nrf2、MAPK、Akt 等关键信号通路、改善细胞器功能及抑制铁死亡、焦亡和凋亡等细胞死亡方式发挥作用的分子机制,并总结了其在不同疾病临床联合治疗中的应用效果。然而,尽管基础研究积累了丰富证据,葛根素从实验研究向临床应用的转化仍面临重大挑战。首先,大多数临床研究样本量有限、设计不够严谨,缺乏多中心、大样本随机对照试验的支持,其疗效的可靠性和普适性仍有待验证。其次,葛根素固有的药动学缺陷(如口服生物利用度低、溶解性差)及现有注射剂型的安全性风险(如溶血、过敏反应),严重限制了其临床推广。更值得注意的是,葛根素在不同病理模型中表现出作用机制的“双向性”或“情境依赖性”,如在某些条件下抑制而非激活 Nrf2 通路,提示其生物学效应高度依赖于微环境背景,这一特性对其精准临床应用提出了更高要求。展望未来,葛根素的研究应朝着以下方向深入发展:(1)开展设计严谨的大规模临床研究,明确其在不同人群、疾病分期及联合用药方案中的疗效与安全性,并探索其生物标志物,推动个体化用药;(2)大力发展新型药物递送系统,如基于纳米技术、外泌体、仿生载体的智能递药平台,以提高其生物利用度、靶向性和用药安全性;(3)整合多组学、人工智能与计算药理学方法,深入揭示葛根素在复杂疾病网络中的多靶点调控机

制及其“双向调节”行为的深层逻辑;(4)加强基础与临床的双向转化研究,尤其注重其在组合疗法中的协同效应与机制互补性,探索葛根素与现有标准治疗联用的优化策略。

总之,葛根素在抗氧化应激及相关疾病治疗领域仍具有广阔前景,但其真正走向临床成功必须克服药动学、制剂技术和临床证据等多重瓶颈。通过多学科交叉融合与技术创新,葛根素有望成为下一代精准抗氧化治疗的重要候选药物,为氧化应激相关疾病的防治提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [2] Georgiou C D, Margaritis L H. Oxidative stress and NADPH oxidase: Connecting electromagnetic fields, cation channels and biological effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10041.
- [3] Juan C A, Pérez de la Lastra J M, Plou F J, et al. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: Outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4642.
- [4] Ulasov A V, Rosenkranz A A, Georgiev G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation [J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120111.
- [5] Liga S, Paul C. Puerarin: A promising flavonoid: Biosynthesis, extraction methods, analytical techniques, and biological effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5222.
- [6] 陈焱, 封俨宸, 廖紫云, 等. 葛根素调节肥胖机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4103-4114.
- [7] Zhou H K, Li X Z, Shang Y X, et al. Radical scavenging activity of puerarin: A theoretical study [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(12): 590.
- [8] 于文利, 王文锋, 赵亚平, 等. 脉冲辐解研究葛根素对自由基的清除活性 [J]. *中国科学 B 辑*, 2003, 33(2): 172-175.
- [9] Wang Y, Branicky R, Noë A, et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(6): 1915-1928.
- [10] Ma L L, Sun L, Wang Y X, et al. Association between HO-1 gene promoter polymorphisms and diseases (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(1): 29.

- [11] He L, He T, Farrar S, *et al.* Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2): 532-553.
- [12] Li C C, Pan Z, Xu T J, *et al.* Puerarin induces the upregulation of glutathione levels and nuclear translocation of Nrf2 through PI3K/Akt/GSK-3 β signaling events in PC12 cells exposed to lead [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2014, 46: 1-9.
- [13] Huang Y, Wu H G, Hu Y M, *et al.* Puerarin attenuates oxidative stress and ferroptosis via AMPK/PGC1 α /Nrf2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1259.
- [14] Zhou J X, Zhang N H, Aldhahrani A, *et al.* Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956688.
- [15] Lin S J, Cheng Y, Chen X X, *et al.* Puerarin delays the progression of muscle atrophy in mice with dexamethasone-induced sarcopenia through inhibiting the TNF- α /NF- κ B pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(4): e70166.
- [16] Li W C, Xu X T, Dong D D, *et al.* Up-regulation of thioredoxin system by puerarin inhibits lipid uptake in macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 542-554.
- [17] Zheng G M, Yu C, Yang Z. Puerarin suppresses production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced N9 microglial cells through regulating MAPK phosphorylation, O-GlcNAcylation and NF- κ B translocation [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1610-1618.
- [18] Hao L N, Wang M, Ma J L, *et al.* Puerarin decreases apoptosis of retinal pigment epithelial cells in diabetic rats by reducing peroxynitrite level and iNOS expression [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2012, 64(2): 199-206.
- [19] Bao M H, Zhang Y W, Lou X Y, *et al.* Puerarin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein induced injuries via the suppression of LOX-1 and induction of eNOS [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(4): 299-306.
- [20] Gao H L, Yang Y, Tian H, *et al.* Puerarin alleviates blood pressure via inhibition of ROS/TLR4/NLRP3 inflammasome signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of salt-induced prehypertensive rats [J]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2580.
- [21] Zhang P, Zhang Y X, Wang L, *et al.* Reversal of NADPH oxidase-dependent early oxidative and inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease by puerarin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5595781.
- [22] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745.
- [23] 尹怡林. 柚皮素通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路减轻 LPS 诱导禽肺炎氧化损伤的作用机制研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2025.
- [24] Zhou W H, He H, Wei Q, *et al.* Puerarin protects against acetaminophen-induced oxidative damage in liver through activation of the Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(10): 6604-6615.
- [25] Mo Q T, Li S P, You S Q, *et al.* Puerarin reduces oxidative damage and photoaging caused by UVA radiation in human fibroblasts by regulating Nrf2 and MAPK signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4724.
- [26] Jeon Y D, Lee J H, Lee Y M, *et al.* Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109847.
- [27] Li X M, Zhang J, Zhang X J, *et al.* Puerarin suppresses MPP(+)/MPTP-induced oxidative stress through an Nrf2-dependent mechanism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 144: 111644.
- [28] 王佳音, 郑思, 李明, 等. 葛根素通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路抑制过氧化氢诱导的 RSC96 细胞铁死亡 [J]. *神经解剖学杂志*, 2025, 41(2): 194-200.
- [29] Song Q T, Jian W Y, Zhang Y Y, *et al.* Puerarin attenuates iron overload-induced ferroptosis in retina through a Nrf2-mediated mechanism [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(4): e2300123.
- [30] Chen X M, Huang C A, Sun H Q, *et al.* Puerarin suppresses inflammation and ECM degradation through Nrf2/HO-1 axis in chondrocytes and alleviates pain symptom in osteoarthritic mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2075-2089.
- [31] 刘衍冬, 乔巍, 裴兆辉, 等. 葛根素通过 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路抑制铁死亡改善心肌肥厚的心肌收缩功能机制 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(16): 4679-4689.
- [32] Zhang W H, Xu M C, Wen S Q, *et al.* Puerarin alleviates cadmium-induced rat neurocyte injury by alleviating Nrf2-mediated oxidative stress and inhibiting mitochondrial unfolded protein response [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114239.

- [33] Hu Y W, Li H T, Li R L, *et al.* Puerarin protects vascular smooth muscle cells from oxidized low-density lipoprotein-induced reductions in viability via inhibition of the p38 MAPK and JNK signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 270.
- [34] Lv B C, Huo F Q, Dang X J, *et al.* Puerarin attenuates *N*-methyl-*D*-aspartic acid-induced apoptosis and retinal ganglion cell damage through the JNK/p38 MAPK pathway [J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(9): e792-e801.
- [35] Li H T, Zhong K, Xia Y F, *et al.* Puerarin improves busulfan-induced disruption of spermatogenesis by inhibiting MAPK pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115231.
- [36] Ma J Q, Ding J, Xiao Z H, *et al.* Puerarin ameliorates carbon tetrachloride-induced oxidative DNA damage and inflammation in mouse kidney through ERK/Nrf2/ARE pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 264-271.
- [37] Zhang Q Q, Yao M, Qi J J, *et al.* Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134380.
- [38] Yen P T, Huang S G, Hsu J H, *et al.* Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of puerarin in postmenopausal cardioprotection: Roles of Akt and heme oxygenase-1 [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(1): 149-168.
- [39] Gou H Q, Chen X, Zhu X M, *et al.* Sequestered SQSTM1/p62 crosstalk with Keap1/Nrf2 axis in hPDLCS promotes oxidative stress injury induced by periodontitis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 62-74.
- [40] Huang D H, Peng Y Z, Ma K G, *et al.* Puerarin relieved compression-induced apoptosis and mitochondrial dysfunction in human nucleus pulposus mesenchymal stem cells via the PI3K/Akt pathway [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 7126914.
- [41] Bhatti J S, Bhatti G K, Reddy P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1066-1077.
- [42] Yang C W, Liu H M, Chang Z Y, *et al.* Puerarin modulates hepatic farnesoid X receptor and gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5274.
- [43] Sheng G G, Wu Y, Liu H Y, *et al.* Puerarin improves cancer-induced bone pain by recovering mitochondrial dysfunction in the spinal cord [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2025, 20(1): 67.
- [44] Hu F J, Hu T, He A D, *et al.* Puerarin protects myocardium from ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through downregulation of VDAC1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(24): e70313.
- [45] Wan X M, Zheng C, Zhou X L. Puerarin prevents cadmium-induced mitochondrial fission in AML-12 cells via SIRT1-dependent pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 248: 114302.
- [46] Chen X F, Yi L, Song S Y, *et al.* Puerarin attenuates palmitate-induced mitochondrial dysfunction, impaired mitophagy and inflammation in L6 myotubes [J]. *Life Sci*, 2018, 206: 84-92.
- [47] Xiang Y L, Li Z L, He X, *et al.* Puerarin relives inflammation, bone destruction and facilitates osteogenic differentiation in periodontitis by enhancing mitochondrial autophagy via activating mitochondrial mitofusin 2 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 218.
- [48] Wen S Q, Wang L, Wang T, *et al.* Puerarin alleviates cadmium-induced mitochondrial mass decrease by inhibiting PINK1-Parkin and Nix-mediated mitophagy in rat cortical neurons [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 230: 113127.
- [49] Wang L, Jiang W Z, Wang J, *et al.* Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Aging*, 2022, 14(3): 1253-1264.
- [50] Chen X Y, Shi C R, He M H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [51] Xue J J, Ren H L, Zhang Q, *et al.* Puerarin attenuates myocardial ischemic injury and endoplasmic reticulum stress by upregulating the Mzb1 signal pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1442831.
- [52] Huang D, Qiu M Q, Luo K H, *et al.* Puerarin prevents cadmium-induced endoplasmic reticulum stress via SIRT1-dependent PERK-CHOP pathway in HepG2 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2025, 57(8): 1304-1311.
- [53] Yang C L, Wang X C. Lysosome biogenesis: Regulation and functions [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202102001.
- [54] Wang L Y, Fan R F, Yang D B, *et al.* Puerarin reverses cadmium-induced lysosomal dysfunction in primary rat proximal tubular cells via inhibiting Nrf2 pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 162: 132-141.
- [55] Jiang X J, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis:

- Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [56] Ding K Y, Liu C B, Li L, *et al.* Acyl-CoA synthase ACSL4: An essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism [J]. *Chin Med J*, 2023, 136(21): 2521-2537.
- [57] Huang Y, Yang J H, Lu T, *et al.* Puerarin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis through SLC7A11/GPX4/ACSL4 axis and alleviate pyroptosis through Caspase-1/GSDMD axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(7): 8931-8948.
- [58] Hou B Y, Ma P, Yang X Y, *et al.* *In silico* prediction and experimental validation to reveal the protective mechanism of puerarin against excessive extracellular matrix accumulation through inhibiting ferroptosis in diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt2): 117281.
- [59] Jiang P Y, Zhou L Y, Zhao L Y, *et al.* Puerarin attenuates valproate-induced features of ASD in male mice via regulating SLC7A11-dependent ferroptosis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(3): 497-507.
- [60] Fan X X, Liu S Q, Yu J, *et al.* Puerarin ameliorates the ferroptosis in diabetic liver injure through the JAK2/STAT3 pathway inhibition based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 737-757.
- [61] Jiang S, Qiu S H, Mu Y, *et al.* Puerarin reduces susceptibility to ventricular arrhythmias and inhibits ferroptosis via SIRT1/Nrf2 signaling in high-fat-diet rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 227: 472-484.
- [62] Yang M M, Xia L Q, Song J, *et al.* Puerarin ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis and inflammation [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 202.
- [63] Song Q T, Zhao Y, Li Q, *et al.* Puerarin protects against iron overload-induced retinal injury through regulation of iron-handling proteins [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109690.
- [64] Vasudevan S O, Behl B, Rathinam V A. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage [J]. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101781.
- [65] Wei H Z, Sun M R, Wang R X, *et al.* Puerarin mitigated LPS-ATP or HG-primed endothelial cells damage and diabetes-associated cardiovascular disease via ROS-NLRP3 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18239.
- [66] Wang L, Xie X H, Chen Q Y, *et al.* Puerarin reduces diabetic nephropathy-induced podocyte pyroptosis by modulating the SIRT1/NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 595: 112409.
- [67] Bock F J, Tait S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [68] Zhang Y, Yang X, Ge X H, *et al.* Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved Caspase-3 and SIRT3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 726-733.
- [69] Wu Y Y, Xue B, Li X J, *et al.* Puerarin prevents high glucose-induced apoptosis of Schwann cells by inhibiting oxidative stress [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(33): 2583-2591.
- [70] Xu B Q, Li J D, Chen X L, *et al.* Puerarin attenuates cisplatin-induced apoptosis of hair cells through the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(4): 119208.
- [71] Xu Y X, Liang H, Mao X K, *et al.* Puerarin alleviates apoptosis and inflammation in kidney stone cells via the PI3K/Akt pathway: Network pharmacology and experimental verification [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(20): e70180.
- [72] 马云飞. 葛根素注射液联合阿司匹林肠溶片、瑞舒伐他汀及美托洛尔治疗稳定型心绞痛患者的临床经验交流 [J]. *哈尔滨医药*, 2022, 42(4): 68-69.
- [73] 张玉秀. 葛根素注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病不稳定型心绞痛临床效果分析 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(29): 42-45.
- [74] 邵影. 葛根素注射液联合酒石酸美托洛尔治疗急性心力衰竭临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(7): 1207-1209.
- [75] 何佩. 麝香保心丸联合葛根素注射液对急性非ST段抬高型心肌梗死患者心肌酶的影响 [J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(15): 10-11.
- [76] 范松. 高血压患者行葛根素与非洛地平联合治疗的临床效果研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(54): 149-150.
- [77] 罗侠, 包娟娟. 葛根素注射液对急性脑梗死患者侧支循环功能及预后的影响 [J]. *吉林医学*, 2025, 46(6): 1423-1426.
- [78] 张明云. 葛根素注射液治疗急性脑梗塞的效果及对神经功能恢复的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(29): 62-64.
- [79] 李显伟. 葛根素静脉滴注对脑出血后脑血管痉挛的治

- 疗效果 [J]. 中国药物经济学, 2023, 18(5): 93-96.
- [80] 顾亮亮, 付国惠, 张保朝, 等. 葛根素注射液联合多奈哌齐治疗帕金森病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1230-1233.
- [81] 杜敏晖, 李蓉煜, 庞凤. 葛根素对视神经萎缩患者神经功能、血液流变学的影响及临床疗效 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(11): 101-104.
- [82] 曾秀伟, 赵艳荣, 尚士博, 等. 葛根素注射液联合康柏西普治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 409-413.
- [83] 王银歌, 王宝勇, 张德才. 葛根素葡萄糖注射液联合长春胺缓释胶囊治疗前部缺血性视神经病变的临床效果 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 116-121.
- [84] 潘学伟. 葛根素注射液联合甲泼尼龙琥珀酸钠对突发性耳聋患者 ET、P-LPO 水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(13): 2251-2253.
- [85] 刘兴丽, 段艳红, 万勇军. 探讨葛根素注射液联合胰岛素治疗 1 型糖尿病患者对血糖及氧化应激指标的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2025, 28(5): 121-124.
- [86] 孟兰英. 葛根素治疗 II 型糖尿病患者胰岛素抵抗的临床分析 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(31): 100-102.
- [87] 曹昌斧, 李富元. 葛根素注射液联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效 [J]. 中国实用医药, 2023, 18(1): 32-35.
- [88] 祁正宇, 褚梦倩. 葛根素辅助治疗肥胖型多囊卵巢综合征的效果 [J]. 中国药物与临床, 2025, 25(5): 278-282.
- [89] 李玲. 葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病孕妇生化指标及胎儿相关动脉血流参数的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1134-1138.
- [90] Kwok M K, Leung G M, Xu L, *et al.* Effect of puerarin supplementation on cardiovascular disease risk factors: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-way crossover trial [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113472.
- [91] He Y X, Liu M N, Wu H, *et al.* Puerarin: A hepatoprotective drug from bench to bedside [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 139.
- [92] Li H W, Dong L, Liu Y, *et al.* Biopharmaceutics classification of puerarin and comparison of perfusion approaches in rats [J]. *Int J Pharm*, 2014, 466(1/2): 133-138.
- [93] 金昔陆, 程桂芳, 朱秀媛. 葛根素在健康志愿者的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 1991, 7(2): 115-118.
- [94] 汪春燕, 陈绪龙, 汪新婵, 等. 葛根素脂质微球注射液、葛根素注射液药动学及对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 67-71.
- [95] Zhang L. Pharmacokinetics and drug delivery systems for puerarin, a bioactive flavone from traditional Chinese medicine [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 860-869.
- [96] Anukunwithaya T, Poo P, Hunsakunachai N, *et al.* Absolute oral bioavailability and disposition kinetics of puerarin in female rats [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 25.
- [97] Cao L, Pu J, Cao Q R, *et al.* Pharmacokinetics of puerarin in pregnant rats at different stages of gestation after oral administration [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 202-207.
- [98] Zhang L L, Duan C C, Feng S Q, *et al.* Preparation and evaluation of puerarin-loaded PLGA nanoparticles for improving oral bioavailability in SD rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 181: 117670.
- [99] Liu Y X, Zhao C G, Hu X, *et al.* ROS-responsive cinnamaldehyde polymer nanoparticles loaded with puerarin for the treatment of atherosclerosis [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(23): 24396-24411.
- [100] Li T, Wang W Z, Liu W J, *et al.* Macrophage membrane coated functionalized nanoparticles for targeted drug delivery and neural function repair in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Pharm*, 2025, 672: 125329.
- [101] Ling C L, Chen L L, Liang J M, *et al.* Neutrophil/monocyte-targeted dual-ligands modified liposomes delivering puerarin for ischemia stroke treatment [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 33: 102077.
- [102] Wang K, Sun Y, Zhu K, *et al.* Anti-pyroptosis biomimetic nanoplatform loading puerarin for myocardial infarction repair: From drug discovery to drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122890.
- [103] Ma B, Miao Y X, Xu Y, *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of the puerarin- β -lactoglobulin complex *in vitro* and *in vivo* [J]. *NPJ Sci Food*, 2025, 9(1): 169.
- [104] 范仲雄, 于淑杰, 祝兴林, 等. 葛根素-磷脂复合物及其纳米药物递送系统的构建及其应用 [J]. 厦门大学学报 (自然科学版), 2026, 65(1): 92-106.
- [105] Liga S, Vodă R, Lupa L, *et al.* Synthesis of Ag₂O/Ag nanoparticles using puerarin: Characterization, cytotoxicity, *in ovo* safety profile, antioxidant, and antimicrobial potential against nosocomial pathogens [J]. *J Funct Biomater*, 2025, 16(7): 258.
- [106] Zhu W Q, Liu M L, Chi H W, *et al.* Preparation, structural characterization, and controlled release of puerarin-loaded complex and gel beads based on native/modified kudzu starch [J]. *Food Chem*, 2025, 493(Pt2): 145787.
- [107] Zhao Q X, Liu S L, Bi T, *et al.* Hydrogel-mediated

- mitochondrial reprogramming for inducing cell death: A novel approach to overcoming gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101940.
- [108] Zhai S B, You J Q, Yang Z, *et al.* Near-infrared light-responsive on-demand puerarin-releasing injectable hydrogel for promoting healing of infected wounds [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101817.
- [109] Yuan H, Zeng Z X, Li D R, *et al.* Multifunctional thiolated chitosan/puerarin composite hydrogels with pH/glutathione dual responsiveness for potential drug carriers [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265(Pt2): 130841.
- [110] Zhang Y F, Liu K, Ma X J, *et al.* Therapeutic effects of puerarin loaded bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes in a rat model of osteoarthritis [J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(3): e202402095.
- [111] 张奇, 郝路格, 张鑫, 等. 载葛根素血浆外泌体的制备及其对体外血脑屏障模型通透性的影响 [J]. *药学学报*, 2025, 60(5): 1534-1542.
- [112] Long Y Q, Hu J, Liu Y, *et al.* Development of puerarin-loaded poly(lactic acid) microspheres for sustained ocular delivery: *In vitro/vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 204: 114524.
- [113] Su X C, Geng X R, Li F, *et al.* Microneedles loaded with L-arginine-modified puerarin-derived carbon nanoparticles improved treatment of diabetic wound via photothermal and nitric oxide-based gas therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 691: 137353.

[责任编辑 赵慧亮]