

马钱苷的药动学及药理作用研究进展

刘 博¹, 靳 静¹, 郭锦鹏¹, 何 逸¹, 马 璇¹, 张 岩², 王 锋^{1*}

1. 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100023

2. 河北省食品检验研究院, 河北 石家庄 050227

摘要: 马钱苷作为典型的环烯醚萜苷类天然化合物, 是传统中药山茱萸 *Corni Fructus* 的代表性活性成分, 近年来因其显著的神经保护、抗肿瘤、代谢调节及骨关节保护等多靶点生物活性而备受关注。当前研究普遍聚焦于其药效验证与单一信号通路的探讨, 但仍存在体内机制复杂、生物利用度低及代谢产物作用未明等关键科学问题。通过系统综述马钱苷在体内的吸收、分布、代谢与排泄特征, 揭示其药动学过程受多药耐药蛋白、肠道菌群及病理状态协同调控的规律; 并深入总结其在神经系统、肿瘤、代谢性疾病及骨关节疾病等中的药理作用机制, 阐明其通过多条关键信号通路实现抗炎、抗凋亡及代谢稳态重建等多层调控效应, 从系统药理学角度为中药活性成分机制研究提供新思路。

关键词: 马钱苷; 药动学; 制剂开发; 生物利用度; 神经保护; 抗肿瘤; 代谢调节; 骨关节保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)06-2337-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.027

Research progress on pharmacokinetics and pharmacological effects of loganin

LIU Bo¹, JIN Jing¹, GUO Jinpeng¹, HE Yi¹, MA Xuan¹, ZHANG Yan², WANG Feng¹

1. College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China

2. Hebei Food Inspection and Research Institute, Shijiazhuang 050227, China

Abstract: Loganin, a representative iridoid glycoside derived from *Shanzhuyu (Corni Fructus)*, has attracted increasing attention due to its significant multi-target biological activities, including neuroprotective, antitumor, metabolic regulatory, and osteoarticular protective effects. Despite substantial progress in pharmacodynamic validation and the exploration of individual signaling pathways, critical scientific issues remain unresolved, particularly regarding its complex *in vivo* mechanisms, limited bioavailability, and unclear effects of its metabolites. By systematically reviewing the absorption, distribution, metabolism, and excretion characteristics of loganin *in vivo*, this review elucidates the coordinated regulation of its pharmacokinetic behavior by multidrug resistance transporters, gut microbiota, and pathological states. Furthermore, we comprehensively summarize its pharmacological mechanisms in neurological disorders, cancer, metabolic diseases, and osteoarticular conditions, highlighting its multi-layered regulatory effects mediated through key signaling networks involved in anti-inflammation, anti-apoptosis, and reconstruction of metabolic homeostasis via multiple key signaling pathways. From a systems pharmacology perspective, this work provides an integrated framework for understanding the mechanistic basis of bioactive constituents derived from traditional Chinese medicine.

Key words: loganin; pharmacokinetics; preparation development; bioavailability; neuroprotection; antitumor; metabolic regulation; bone and joint protection

马钱苷是一种环烯醚萜糖苷类化合物, 分子式为 $C_{17}H_{26}O_{10}$, 母核为典型的环戊烷骈吡喃骨架 (iridoidskeleton) [1], 由五元环 (环戊烷环) 与六元环 (吡喃环) 并环构成, 分子结构中含不饱和双键及半缩醛基团。其中葡萄糖残基通过 β -1,1'糖苷键

与 C-1 位半缩醛羟基相连, 形成稳定的单糖苷结构, 这一结构特征使其兼具一定的亲水性与亲脂性。马钱苷主要来源于马钱科植物马钱 *Strychnos nuxvomica* L. 及山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. [2]。《中国药典》2020 年版将马钱苷列

收稿日期: 2025-10-11

基金项目: 河南省重大科技专项 (231100310200)

作者简介: 刘 博, 硕士研究生, 研究方向为生物活性物质开发。E-mail: 2740986954@qq.com

*通信作者: 王 锋, 博士, 研究员, 从事农产品加工与品质评价、过程控制理论和技术等研究。E-mail: fengwang88@163.com

为山茱萸质量控制的核心指标之一，明确规定其与莫诺昔质量分数不得低于干质量的 1.2%，凸显其在山茱萸质量评价中的关键地位^[3]。药理学研究表明，马钱苷具有广泛的生物活性，包括神经保护、抗炎、抗氧化、细胞保护、免疫调节、糖脂代谢调节、抗肿瘤及骨代谢调控^[4-10]等，在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）、脑缺血、糖尿病及骨质疏松等疾病中展现出显著的干预潜力。在体内代谢方面，马钱苷的转化过程涉及酶促水解、氧化、甲基化及葡萄糖醛酸化等多条复杂途径，且该过程受肠道菌群与宿主酶系统的协同调控，其代谢网络的复杂性为深入挖掘药效物质基础带来了挑战。基于上述研究背景，本文系统综述近年来马钱苷的药动学特征与药理作用研究进展，探讨其代谢产物的潜在作用，为该化合物的药物开发与临床转化应用提供理论依据及研究参考。

1 马钱苷的药动学研究

马钱苷在体内经被动扩散吸收、肝肠协同代谢、肾脏优先分布并以肾排泄为主，整体呈线性药动学特征。其吸收、分布、代谢及排泄过程受转运体活性、病理状态及炮制工艺等多因素调控，表明其体内行为具有显著可塑性，为马钱苷制剂优化与精准给药提供理论依据。

1.1 吸收

从吸收动力学特征来看，马钱苷在体内的吸收以被动扩散为主要方式，同时存在主动外排机制的调控。在动物实验中，ig 马钱苷水溶液 20 mg/kg 于大鼠后，达峰时间（time to reach maximum concentration, t_{max} ）为（33.90±10.07）min，吸收半衰期（half-life, $t_{1/2}$ ）为（12.47±4.74）min，最大血药浓度（maximum plasma concentration, C_{max} ）为（4.60±1.06）μg/mL。在质量浓度 0.01~0.11 mg/mL 内，吸收量与质量浓度呈显著线性关系，吸收速率常数无显著差异，符合一级动力学特征，提示其吸收机制以被动扩散为主^[11]。在人结直肠腺癌 Caco-2 细胞中，马钱苷的跨膜吸收受到多药耐药相关蛋白（multidrug resistance-associated protein, MRP）和乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）的外排作用影响。应用 MRP 抑制剂 MK571 和 BCRP 抑制剂芹菜素后，马钱苷的吸收通透系数（apparent permeability coefficient from A to B, P_{appAB} ）显著升高，表明上述转运体参与其外排过程；而 P-糖蛋白（p-glycoprotein, P-gp）抑制剂维拉帕米对其

吸收无明显影响，说明 P-gp 并非其底物^[12]。

马钱苷的吸收受 pH、温度、炮制工艺、病理状态、给药途径及复方配伍等多因素调控。在体外模拟肠道 pH 环境的实验中，马钱苷在 pH 7.4 缓冲体系中的吸收效率显著高于 pH 6.0 环境；温度对其跨膜转运亦存在显著影响，在 37 °C 条件下的 P_{appAB} （ 1.131×10^{-5} cm/s）显著高于 4 °C（ 7.12×10^{-6} cm/s）^[12-13]。此外，中药材炮制工艺对马钱苷口服吸收具有显著促进作用。以山茱萸为例，酒制处理后，马钱苷的吸收动力学参数发生明显改变： t_{max} 由生品（ 0.46 ± 0.10 ）h 缩短至（ 0.33 ± 0.13 ）h，平均滞留时间由（ 4.58 ± 0.49 ）h 显著延长至（ 9.75 ± 1.22 ）h，药时曲线下面积（area under the curve, AUC） $_{0-t}$ 与 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高，生物利用度提升^[14]。上述结果表明，酒制可通过改变马钱苷在药材中的存在状态，进而提高其口服生物利用度。在慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）大鼠模型中，口服马钱苷后 C_{max} 及 AUC_{0-t} 显著升高，清除率降低，表明病理状态可显著改变其药动学行为^[13]。这一现象可能与 CKD 状态下肠道黏膜屏障功能改变、肝脏代谢酶活性下调及肾脏排泄能力下降有关，临床应用中需根据患者肝肾功能状态调整马钱苷的给药剂量。

研究显示，不同给药途径对马钱苷的吸收与生物利用度影响显著。iv 马钱苷 5~50 mg/kg 于 SD 大鼠后，AUC 与剂量呈良好线性关系，无明显非线性药动学特征；ig 马钱苷 20~200 mg/kg 时，AUC 标准化值差异不显著（52.3~58.3 μg·min/mL），口服生物利用度维持在 4.39%~5.43%（20 mg/kg 时为 4.87%）；十二指肠给药的 AUC 显著低于门脉给药（下降约 90.6%），提示肠道首过代谢作用明显；而胃内给药与十二指肠给药的 AUC 差异不显著，说明胃首过代谢作用可忽略；门脉给药 AUC 较静脉给药降低约 52.7%，但仅影响口服生物利用度的 4.95%^[15]。上述结果证实，肠道首过代谢是限制马钱苷口服生物利用度的核心因素。

在复方配伍方面，马钱苷的吸收与消除得到显著优化。ig 含马钱苷 14.4 mg/kg 的六味地黄丸 10 g/kg 于大鼠 5 min 后即可检测到血药浓度。其药时曲线呈双峰分布 [C_{max1} = (295.54±123.57) ng/mL, t_{max1} = (1.33±0.86)h; C_{max2} = (287.17±90.15)ng/mL, t_{max2} = (4.17±1.94) h], $t_{1/2}$ 为（4.40±1.63）h， AUC_{0-24} 为（2275.17±553.83）ng·h/mL， $AUC_{0-\infty}$ 为

($2\ 343.48 \pm 601.31$) ng·h/mL, 均高于单独给药组, 提示复方配伍可延缓消除并提高系统暴露量^[16-17]。与单独使用马钱苷相比, 复方组的 AUC 显著升高、 $t_{1/2}$ 延长, 提示其他成分可通过抑制马钱苷的代谢酶活性或调节转运体表达, 延缓其体内消除并提高系统暴露量。

综上, 马钱苷的吸收主要依赖被动扩散, 同时受 MRP 与 BCRP 外排转运、病理状态及制剂因素的显著影响。其药动学过程复杂且具有较强可塑性, 但目前研究未聚焦于跨膜转运机制阐明与制剂优化策略, 为此未来可深入该方向研究, 以期进一步提升口服生物利用度, 实现精准与高效的临床应用。

1.2 分布

马钱苷在体内的分布表现出显著的器官特异性和给药途径相关性, 尤其在肾脏和小肠中呈明显富集。药动学研究显示, iv 给药后, SD 大鼠肝脏与肾脏中马钱苷浓度显著高于血浆 (组织/血浆比 > 1.0), 为主要富集器官; 而胃、脾、肠及肌肉等组织中浓度较低, 结合稳态分布容积为 273 ~ 394 mL/kg^[15]。口服给药后, SD 大鼠 90 min 各组织浓度依次为肾脏 > 胃 > 血浆 > 小肠 > 肝脏 > 肺 > 脾脏 > 心脏 > 脑。其中, 脑内浓度仅为血浆的约 7%, 提示其穿透血脑屏障的能力有限。达峰时间方面, 胃组织最早, 给药后 15 min, 峰浓度为 (4.02 ± 2.18) $\mu\text{g/mL}$, 其余主要组织 (肾、肺、肝、脾及血浆) 多在 90 min 达峰。至 360 min 时, 大部分组织中药物已接近清除或浓度极低, 未见明显蓄积^[18]。与口服相比, 静脉给药后马钱苷在肝、肾组织中仍表现出显著富集 (组织/血浆比 > 1.0), 而在其余组织分布相对有限。较低稳态分布容积 (273 ~ 394 mL/kg) 进一步支持其整体组织亲和力较低, 仅在特定脏器中呈选择性积聚^[15]。

值得关注的是, 山茱萸炮制工艺可显著改变马钱苷的体内分布特征。研究发现, 酒制山茱萸中马钱苷在大鼠肝、肾组织中的 C_{max} 及 AUC 显著升高, 而在心脏和脾脏中的分布量明显下降; 肠道分布亦发生改变, 小肠中浓度增加, 而胃及大肠中浓度下降^[13,19]。上述分布特征的改变, 推测与酒制过程中马钱苷溶解度提高、肠道转运体活性调节或代谢酶表达变化有关, 为传统“酒制增强补肝肾”的药效特征提供了药动学依据。

目前, 关于马钱苷在脑组织中分布的系统性研究仍较为缺乏。马钱苷分子极性较高, 导致其穿透

血脑屏障的能力有限; 但已有研究提示其具有一定神经保护作用, 因此推测其代谢产物可能在中枢神经系统中发挥药效。基于此, 未来研究可聚焦于以下方向: (1) 明确马钱苷及其主要代谢产物在中枢神经系统中的吸收与分布特征; (2) 构建基于药动学-药效学耦合模型的作用机制框架; (3) 探索转运体调控与制剂优化对马钱苷靶向性及药效持久性的影响。通过开展上述研究, 有望为马钱苷的精准给药方案制定及现代化制剂开发提供理论依据与实践支撑。

1.3 代谢

马钱苷的体内代谢过程直接影响其药效发挥与临床应用效果, 该过程主要在肠道与肝脏两大器官中完成。从代谢机制来看, 马钱苷的体内转化涉及肠道菌群生物转化与肝脏酶促反应双途径, 具体表现为去糖基化、甲基化、氢化、羟基化、葡萄糖醛酸化及硫酸化等多步连续代谢途径, 形成复杂且有序的代谢网络。

肠道是马钱苷体内代谢的首要场所, 主要通过肠道菌群及肠道酶的协同作用完成初步转化。体外实验研究证实, 正常大鼠肠道菌群中富含的 β -葡萄糖苷酶可特异性催化马钱苷 (准分子离子峰 m/z 389) 发生去糖基化反应, 脱去分子中的葡萄糖单元, 生成其关键苷元——马钱苷元 (M1, m/z 227), 该苷元进一步经历多途径转化: 一方面, M1 可通过氢化反应生成氢化马钱苷元 (M2, m/z 229), 后者再经去甲基化反应生成氢化去甲基马钱苷元 (M3, m/z 215); 另一方面, 马钱苷元还可通过去羟基化、脱水及羟基化等反应生成多种马钱苷元衍生物, 形成结构多样的肠道代谢产物群^[20]。此外, 肠道上皮细胞中的代谢酶也参与部分转化过程, 进一步丰富了马钱苷在肠道中的代谢产物种类。

肝脏作为机体核心代谢器官, 主要参与马钱苷的 II 相代谢反应, 通过多种酶系介导其结构修饰与活性调控。肝脏内的细胞色素 P450 酶、葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferases, UGT) 及硫酸转移酶 (sulfotransferases, SULT) 是关键代谢酶, 可分别介导马钱苷的羟基化、去羟基化、水解羧酸化、葡萄糖醛酸化及硫酸化反应, 生成相应的羟基化衍生物、葡萄糖醛酸结合物及硫酸酯结合物等^[21]。为明确肝脏首过代谢对马钱苷的影响, 相关研究通过门脉给药与静脉给药处理 SD 大鼠, 发现门脉给药后

马钱苷的 AUC 为 $(778 \pm 168) \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，较静脉给药 $(1646 \pm 597) \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 降低约 52.7%，提示肝脏首过代谢作用存在。然而，进一步量化分析显示，肝脏代谢对马钱苷口服生物利用度的影响仅占口服剂量的 4.95%，远低于肠道首过代谢的贡献^[15]。这一结果表明，马钱苷口服生物利用度较低的核心原因并非肝脏代谢，而是肠道代谢过程中的活性成分消耗及肠上皮外排机制共同作用的结果。

病理状态可通过改变肠道微生态平衡与肝脏代谢酶活性，显著调控马钱苷的体内代谢过程，具体表现为代谢产物谱、代谢速率及药动学参数的特异性变化。目前，CKD 模型与肾虚模型是该领域的重点研究方向。

使用 CKD 大鼠模型口服给药后马钱苷药动学参数发生显著改变，其 C_{max} 与 $\text{AUC}_{0 \sim t}$ 显著升高，而清除率降低，提示肾功能损伤可能延缓了其体内清除。代谢组学分析结果显示，正常大鼠与 CKD 模型组的代谢产物类型与相对含量存在显著差异，表明肝脏代谢酶活性及肠道菌群组成均发生改变^[13]。在肾虚模型大鼠中，口服马钱苷后的药动学特征同样发生明显变化，其生物利用度与达峰时间均较正常组升高，推测该现象与肠道 P-gp 活性抑制相关。P-gp 活性下降可能减少马钱苷在肠上皮的外排，延长其在体内的滞留时间，并间接影响其代谢速率^[22]。总体而言，肠道菌群与肠道酶主导的预转化、肝脏代谢酶介导的深度修饰共同构成其代谢核心环节，而肠道外排转运体则通过调控吸收效率间接影响代谢过程，三者协同作用形成的代谢耦合机制，是马钱苷药效发挥与代谢稳定性的重要基础。未来研究应重点聚焦于“肠-肝轴”代谢互作机制及病理状态下的代谢重编程，通过调控肠道微生物群组成与代谢酶活性，实现对马钱苷体内转化过程的精准干预。同时，应加强对其主要代谢产物——特别是马钱苷元及其衍生物药理学作用的深入研究，以期为其药效优化和制剂开发提供理论依据与实验支撑。

1.4 排泄

排泄作为药物体内清除的最终环节，是药动学研究的核心内容之一。针对马钱苷的排泄特征，现有研究数据显示，其原型药物在体内的排泄占比极低，绝大多数以代谢产物形式完成清除。

尿液是马钱苷的排泄途径之一，较其他排泄途径效率较低。在 SD 大鼠研究发现，ig 马钱苷后，其

在尿液中的原型药物排泄率仅为 5%，生物利用度极低。同时，该研究在胆汁（24 h 排泄率为 $1.33\% \pm 0.67\%$ ）和粪便（24 h 排泄率 $< 0.031\%$ ）中几乎没有检测到原型马钱苷。结合静脉给药后肝、肾组织浓度显著高于血浆（组织/血浆比 > 1.0 ）的分布特征，以及尿排泄率明显高于其他排泄途径的结果，可确认肾脏为马钱苷体内原型药物的主要排泄器官^[15]，而其他排泄方式主要以其代谢产物的形式排泄，但当前的研究尚未完全阐明所有代谢产物的确切排泄途径和比例。依据现有数据，可构建出马钱苷的排泄逻辑链。（1）肠道阶段：口服给药后，大部分马钱苷在肠道内即被肠道菌群代谢；（2）肝脏阶段：未被代谢的原型药物及部分代谢产物经门静脉进入肝脏，经历进一步的酶促代谢反应；（3）排泄阶段：仅有极少量约 5% 的原型药物可经肾脏滤过以原型形式随尿液排出；（4）代谢产物排泄：超过 95% 的马钱苷以其代谢产物形式，如硫酸结合物、葡萄糖醛酸结合物、苷元及其氢化衍生物等存在于体内，这些代谢产物极性较大，更易通过肾脏排泄或肝胆排泄完成清除。

从排泄动力学特征来看，iv 马钱苷后在 SD 大鼠体内无明显蓄积，表现出快速清除特征。其终末消除半衰期在 5 mg/kg 剂量组为 $(49.5 \pm 12.7) \text{min}$ ，在 10~50 mg/kg 剂量组为 114~142 min，提示药物可在短时间内经肾小球滤过及肾小管排泄迅速清除。结合其肾排泄率及线性清除特征，可推断马钱苷在常规剂量范围内无饱和性排泄过程，即药物清除速率不随剂量增加而下降，符合线性药动学特征^[15,18]。马钱苷的体内排泄主要依赖肾脏滤过与主动转运机制，呈现线性、非饱和性、快速清除的药动学特征。未来研究应重点关注在病理性肾功能损伤条件下马钱苷的排泄动力学变化、肾脏转运体在其排泄过程中的作用与调控及不同给药途径或制剂形式对其清除效率的影响。这些研究有望进一步完善马钱苷的体内药动学模型，为其临床安全性评估及给药方案优化提供理论支撑。

2 马钱苷药理作用及机制研究

马钱苷作为山茱萸核心活性成分，展现出广泛的药理活性，其作用覆盖缓解氧化应激、抑制过度炎症反应、阻断细胞异常凋亡、抑制肿瘤恶性进展等关键维度。

2.1 神经系统保护作用及机制

马钱苷已在 AD、帕金森病 (Parkinson's disease,

PD)、神经病理性疼痛、脑缺血损伤、抑郁症及脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 等神经系统疾病中显示出广泛的神经保护效应。其作用机制为通过调节神经营养信号通路、抑制神经炎症和氧化应激、阻断细胞死亡途径, 及修复突触功能等环节, 形成了一个多靶点的综合性神经保护网络。

2.1.1 激活神经营养信号通路 马钱苷的神经保护效应, 与激活多条核心神经营养信号通路密切相关, 具体涉及胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) /胰高血糖素样肽 1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) -蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) /环磷腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein, CREB) -脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路。

具体而言, 在 PD 原代中脑神经元模型中, 马钱苷处理后可通过上调细胞中 IGF-1R 与 GLP-1R 的蛋白表达, 促进 Akt 的磷酸化水平升高, 显著减轻 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺) 诱导的神经毒性损伤——包括改善神经元活力下降、抑制线粒体膜电位失衡及活性氧积累^[23]。在 PD 小鼠模型中, 马钱苷恢复了纹状体多巴胺水平, 并通过激活 Akt/GSK-3 β /CREB 通路上调 BDNF 和抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 从而改善神经功能障碍^[24]。此外, 马钱苷 20 mg/kg 可激活 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 显著提升 SMA 模型小鼠神经元中生存运动神经元蛋白 (survival motor neuron protein, SMN) 水平, 该蛋白是 SMA 的核心致病相关蛋白, 并与小鼠后肢肌肉力量及运动耐力有关^[25]。在脑缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤模型中, 马钱苷 100 mg/kg 能通过激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进 β -catenin 向细胞核转位并结合其下游靶基因启动子, 进而上调神经发生相关转录因子 (neurogenin 2, Ngn2) 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达^[26], 减轻神经细胞凋亡与损伤。

2.1.2 调控氧化应激与炎症 氧化应激与炎症反应是 AD、PD 等神经退行性疾病的核心理病理基础^[27], 马钱苷可通过协同调控这 2 大病理过程, 显著发挥

神经保护作用, 其具体机制在多种疾病模型中已得到验证。

(1) 氧化应激调控方面: 在 MPP⁺诱导的原代中脑神经元损伤模型中, 马钱苷可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt 通路直接抑制活性氧过度生成, 缓解氧化应激损伤^[23]; 在糖尿病性周围神经病 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 大鼠模型中, 马钱苷 100 mg/kg 能显著上调血清及神经组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性及谷胱甘肽含量, 通过增强抗氧化系统功能延缓神经病变进程^[5]。研究表明马钱苷 18.5 mg/kg 可降低大脑动脉阻塞/再灌注 (middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R) 大鼠模型脑组织中 29.1% 的蛋白羰基表达水平及 24.2% 的丙二醛水平并恢复 SOD (33.5%)、谷胱甘肽 (61.3%) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) (1.73%) 活性, 缓解氧化应激损伤^[29]。体外实验证实, 马钱苷 12.5~100.0 μ mol/L 可呈剂量相关性抑制过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 介导的牛血清白蛋白酪氨酸硝化作用, 减轻氧化硝化损伤; 在 10~50 μ mol/L 浓度下, 其可保护人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 免受 H₂O₂ 诱导的氧化损伤, 该效应通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 及细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 的过度磷酸化实现^[29]。一项研究使用缩合反应, 将马钱苷和 RGD 肽 (Arg-Gly-Asp-Val) 整合得到纯度 >98% 的 LA-1 化合物, 该化合物可高效靶向脑缺血区高表达的整合素 α v β 3, 提升马钱苷在 MCAO 大鼠模型中脑靶向性和血脑屏障穿透能力并通过激活 PI3K/Akt 与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路实现缓解氧化应激作用, 改善了神经功能和组织病理情况^[30]。但 LA-1 血浆半衰期较短 (10 min) 限制脑内最大积累量和疗效。

(2) 神经炎症抑制方面: 马钱苷可通过多通路、多靶点调节炎症反应: 在神经病理性疼痛大鼠模型中, 马钱苷通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的异常激活, 显著降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介

素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子的表达水平, 同时减少小胶质细胞与星形胶质细胞的过度活化, 进而缓解神经炎症反应^[5,31]; 在 PD 小鼠模型中, 马钱苷通过下调非受体型酪氨酸蛋白激酶 (cellular abelson tyrosine-protein kinase 1, c-Abl)、磷酸化 p38 及磷酸化 NF- κ B 蛋白的表达, 抑制 c-Abl-p38-NF- κ B 通路激活, 显著减轻纹状体区域的炎症反应与神经损伤^[32]。同时, 马钱苷可激活 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR), 促进小胶质细胞向抗炎的 M2 型极化, 进一步增强抗炎效应^[33]; 在高糖诱导的施万细胞损伤模型中, 其还能通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体的激活, 减少 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子的释放, 从而减轻施万细胞焦亡及相关神经损伤^[34]。这些结果表明, 马钱苷通过双重机制, 调控炎症和氧化应激反应, 为神经退行性疾病及神经损伤相关疾病的干预提供了明确的实验依据。

2.1.3 阻断细胞死亡信号通路 神经退行性疾病的病理进程中, 异常细胞死亡是导致神经元不可逆丧失的核心病理环节。马钱苷可通过抑制多条细胞死亡信号通路, 有效阻止神经元与胶质细胞的程序性死亡, 发挥关键神经保护作用。

在 MPP⁺诱导的体外神经元损伤模型中, 马钱苷显著上调 Bcl-2 表达, 抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的激活, 减少凋亡细胞数量^[23]; 在 PD 小鼠中亦观察到类似的凋亡抑制效应^[24]。在高糖诱导的大鼠雪旺 RSC96 细胞模型中, 马钱苷可下调 Bax/Bcl-2 的值, 减少细胞凋亡^[34]。此外, 马钱苷还通过抑制过度自噬与线粒体分裂, 维持细胞功能。在 PD 小鼠模型中, 马钱苷可抑制自噬标志物微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 及线粒体分裂相关蛋白动力相关蛋白 1 (dynammin-related protein 1, Drp1) 的表达, 从而抑制自噬过度激活与线粒体分裂异常, 减轻线粒体功能障碍介导的多巴胺能神经元损伤^[24]。除凋亡与自噬外, 马钱苷还可靶向抑制细胞焦亡通路。其通过减少焦亡关键效应蛋白 (gasdermin D, GSDMD) 的 N 端片段的生成, 阻止其在细胞膜上形成孔径通道, 进而避免细胞膜破裂及炎性内容物释放引发的细

胞焦亡, 减轻神经炎症相关的继发性损伤^[34]。诱导的神经元 I/R 损伤模型中, 马钱苷可显著降低细胞内游离 Fe²⁺、活性氧及脂质活性氧的累积水平, 同时上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的活性, 通过维持细胞氧化还原稳态, 抑制铁死亡介导的神经元损伤^[35]。这些研究表明, 马钱苷通过多靶点、多层次阻断细胞死亡网络, 有效保护神经元存活与功能。

2.1.4 修复突触功能与调节神经递质 突触可塑性的稳定与神经递质代谢的平衡是维持中枢神经系统正常功能的核心环节^[36]。马钱苷可通过显著调节突触相关蛋白表达及神经递质代谢过程, 有效修复受损突触结构并恢复神经信号的正常传递, 在神经系统疾病干预中展现出明确的保护效应。

在东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍模型中, 马钱苷可显著抑制海马区乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性, 抑制率达 45%, 从而减少乙酰胆碱的降解, 最终改善小鼠的空间学习与记忆能力^[37]。在 AD 模型中, 马钱苷进一步发挥双重调控作用: 一方面抑制 AChE 活性以维持乙酰胆碱水平, 另一方面显著降低 β -分泌酶 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 活性, 减少 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的生成与沉积, 最终缓解 AD 相关的认知功能障碍^[29]。在抑郁症模型中, 马钱苷可显著提高小鼠前额叶皮层、海马及纹状体中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的水平, 提示其抗抑郁作用可能依赖于 5-HT 信号系统的激活^[38]。

在突触结构修复与功能改善方面, 马钱苷可显著上调海马组织中突触素 2 (synaptophysin 2, SYN2) 与复合蛋白 2 (complexin-2, Cplx2) 的表达, 进而显著改善突触可塑性; 同时, 其还能减少 A β 沉积及 tau 蛋白过度磷酸化, 从结构与分子层面双重缓解认知功能障碍^[39]。在 PD 小鼠模型中, 马钱苷可显著恢复纹状体中多巴胺水平及酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的表达, 有效减轻 PD 特征性的运动迟缓症状^[25]。此外, 研究发现马钱苷可呈剂量相关性显著改善皮质酮诱导的 SD 大鼠神经元损伤, 并有效缓解重度抑郁症状。机制研究显示, 马钱苷可直接靶向组氨酸三聚体核苷结合蛋白 1 (tripartite nucleotide-binding protein 1, HINT1), 通过消除 HINT1 对 σ -1 受体 (sigma-1 receptor, Sigma-1R) 与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-

methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 结合的阻碍作用、抑制其对突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95) 与 NMDAR 结合的破坏效应, 及阻断 HINT1 与 NMDAR 的异常相互作用, 进而恢复 Sigma-1R/NMDAR 的正常结合能力及 BDNF 信号通路活性, 改善突触可塑性, 最终发挥抗抑郁效应^[4]。

综上, 马钱苷通过激活神经营养信号通路、调控炎症与氧化应激、阻断细胞死亡信号通路及修复突触功能等多重机制, 展现出强大的神经保护作用。其在 AD、PD、抑郁症等神经系统疾病模型中展现的治疗潜力, 为未来开发基于马钱苷的神经保护疗法提供了重要的理论依据与实验支撑。

2.2 抗肿瘤作用及机制

马钱苷在多种肿瘤模型中表现出显著的抗增殖与抑制转移活性, 其作用机制涉及阻滞细胞周期、诱导凋亡、抑制转移、重塑肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 及调节代谢网络等多个环节。其核心信号通路包括 NF- κ B、转化蛋白 (rho GTPase A, RhoA) /Rho 相关激酶 (rho-associated kinase, ROCK) 及 P-gp 等, 展现出多靶点抗肿瘤特征。

2.2.1 细胞增殖、抑制与死亡程序激活

细胞周期调控失控与凋亡程序失活是肿瘤细胞实现无限增殖的核心生物学特征^[40]。马钱苷可通过双重调控细胞周期检查点与凋亡信号通路, 实现对肿瘤细胞生长的精确调控, 为肿瘤治疗提供了潜在作用靶点。

在细胞周期调控层面, 其作用靶点主要聚焦于细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 及 CDK 抑制蛋白 (CDK inhibitor protein, CKI) 构成的调控网络。在 H₂O₂ 诱导的氧化应激人永生角质形成 HaCaT 细胞模型中, 马钱苷可呈剂量相关性降低 G₂/M 期细胞比例 (基线升高 14%), 相较于模型组基线升高 14%; 进一步机制研究显示, 其通过上调 CKI 家族成员 p21 与 p27 的表达水平, 抑制 CDK1/细胞周期蛋白 B (Cyclin B) 复合物的活性, 从而阻断细胞从 G₂ 期向 M 期的转化进程^[41]。在人肝癌 HepG2 细胞中, 马钱苷则通过下调 CDK2/Cyclin E 复合物的表达, 使细胞周期阻滞于 S 期, 并显著降低细胞内 DNA 复制效率, 抑制肿瘤细胞的增殖活性^[42]。此外, 在人黑色素瘤 A375 细胞中, 马钱苷 4 μ g/mL 作用 48 h 后下调 Cyclin D1 的表达, 同时上调 p21 与抑癌基

因 p53 的表达水平, 诱导细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 进一步抑制黑色素瘤细胞的恶性增殖^[43]。

在凋亡信号激活层面, 马钱苷可同时启动线粒体依赖通路与死亡受体介导的外源性凋亡通路。在人结肠癌 SW480 细胞中, 其可呈剂量相关性降低 Bcl-2/Bax 的值, 升高 Caspase-3 活性, 且凋亡率随药物浓度增加而显著上升^[44], 提示其可通过调控线粒体凋亡通路诱导结肠癌细胞凋亡。

综上, 马钱苷通过协同细胞周期阻滞与凋亡信号激活, 有效抑制肿瘤细胞的异常增殖。尽管现有研究多为体外实验, 机制间交互仍不完全清晰, 未来需结合体内验证、多组学解析与联合治疗策略以推动其临床转化。

2.2.2 肿瘤细胞转移阻断

肿瘤侵袭与转移进程受上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 介导的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解及 RhoA/ROCK 通路调控的细胞骨架重塑共同驱动。

EMT 是肿瘤细胞获得迁移与侵袭能力的关键, 其核心特征为上皮表型标志物表达下调、间质表型标志物表达上调。马钱苷可显著逆转 EMT 过程, 恢复肿瘤细胞上皮表型, 削弱其迁移潜能。在人宫颈癌 SiHa 细胞中, 马钱苷 100 μ g/mL 可显著下调 MMP2 蛋白表达并抑制细胞侵袭迁移, 其与微小 RNA (microRNA, miRNA) 家族中的 miR-3619-5p 联用可通过靶向调控肿瘤转移迁移增强子 1 (migration and invasion enhancer 1, MIEN1), 经 miR-3619-5p/MIEN1/MMP2 轴进一步阻断 EMT 进程并增强抗侵袭迁移效应, 且该作用可被 MIEN1 过表达逆转^[45]。同样, 在胃癌细胞模型中, 马钱苷可通过抑制 EMT 关键转录因子 (twist transcription factor, Twist) 与锌指 E-盒结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1) 的表达, 显著削弱胃癌细胞的迁移潜能, 进一步证实其对 EMT 进程的逆转作用^[46]。

ECM 的降解是肿瘤细胞突破基底膜、实现局部侵袭与远处转移的必要步骤, 而 MMPs, 尤其是 MMP2 和 MMP9 是介导 ECM 降解的关键酶类。马钱苷可通过抑制 NF- κ B 通路, 降低 IL-6 与 TNF- α 等促炎因子水平, 而这 2 种促炎因子是诱导 MMP2/9 表达的重要上游信号, 最终抑制 MMP2/9 的表达与活性^[9], 阻断 ECM 降解介导的肿瘤侵袭

进程。同时,研究还表明马钱苷可通过抑制 RhoA/ROCK 通路减少角质瘤细胞的定向迁移,并通过缓解局部炎症反应间接阻断炎症相关侵袭信号^[47],进一步协同抑制肿瘤细胞的侵袭行为。

2.2.3 TME 重塑与免疫调节 TME 作为肿瘤发生、进展及治疗抵抗的核心调控环节,其成分紊乱是肿瘤逃逸机体免疫监视的关键诱因^[48]。马钱苷可通过调节炎症反应、免疫细胞极化与血管生成等环节,重塑 TME 并增强抗肿瘤免疫效应。

在结肠癌模型中,其促进肿瘤浸润巨噬细胞向具有抗肿瘤活性的 M1 型极化,使 M1/M2 的值增加 2.92 倍,同时诱导 M1 型巨噬细胞分泌 IL-12 水平增加 1.46 倍,显著提升抗肿瘤免疫活性^[44]。有研究表明,马钱苷 5 mg/kg 可升高肿瘤组织中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平,同时通过抑制 Nrf2/HO-1 抗氧化通路、激活 ROCK/NF- κ B 信号通路,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[7]。Western blotting 结果显示,马钱苷通过抑制 NF- κ B 与 NLRP3 炎症小体激活,减少肿瘤相关巨噬细胞的募集,从而削弱炎症对肿瘤生长的促进作用^[9,42]。此外,在人宫颈癌 HeLa 细胞异种移植瘤模型中,马钱苷可显著下调肿瘤细胞中 NFE2 样转录因子 2 (nuclear factor erythroid 2-like 2, NFE2L2)、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 及 GPX4 的表达,减少免疫抑制因子释放,并通过调节谷氨酰胺代谢,限制肿瘤细胞对免疫细胞营养的竞争,从而增强 T 细胞的增殖与细胞毒性^[49]。

2.2.4 抑制肿瘤细胞代谢 肿瘤代谢重编程是维持恶性增殖的重要机制,其核心特征包括谷氨酰胺依赖性增强及氧化还原稳态失衡。

研究显示,马钱苷可与 NFE2L2 发生特异性结合,显著降低细胞内谷氨酰胺与谷氨酸水平;同时,其能抑制谷氨酰胺酶 1 (glutaminase 1, GLS1) 和谷氨酸脱氢酶 1 (glutamate dehydrogenase 1, GLUD1) 的表达,进而阻断谷氨酰胺分解代谢通路。此外,马钱苷还可进一步抑制 NFE2L2/FTH1/GPX4 轴,显著削弱肿瘤细胞对代谢微环境的适应能力^[49]。在肿瘤细胞依赖脂质合成的增殖通路层面,马钱苷通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK),抑制固醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) 的转录活性,下调脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN)、乙

酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coA carboxylase, ACC)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 的表达,最终阻断肿瘤增殖通路^[48]。此外,马钱苷可显著降低 HepG2 细胞中丙二醛水平,表现出明确的选择性肿瘤毒性^[42]。马钱苷亦能显著增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性:在 SiHa 细胞中,其还可通过调控 miR-3619-5p 通路,参与细胞凋亡与增殖过程的调控^[45];在人白血病细胞阿霉素耐药株 K562/ADR 细胞模型中,马钱苷可抑制 P-gp 的外排功能,使细胞内阿霉素浓度升高 3.5 倍,有效恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[48]。

马钱苷通过协同调控细胞周期、迁移、免疫和代谢网络等关键环节,实现对肿瘤发生与进展的多层次干预。其信号通路多靶点性与非编码 RNA 介导的调控特征为其成为新型植物来源抗肿瘤候选药物提供了坚实基础。未来研究应聚焦于体内药效验证、代谢组学-转录组学整合分析及联合用药机制,以推动其临床转化与精准治疗应用。

2.3 代谢疾病的缓解作用及机制

代谢性疾病已成为全球人类健康的重大挑战,其病理特征主要表现为胰岛素信号异常、脂质代谢紊乱及能量稳态破坏^[50]。现有研究表明,马钱苷可通过靶向胰岛素信号通路、调控脂质合成与分解关键分子、改善器官代谢微环境等多层面机制,在多种代谢疾病模型中展现出显著的缓解作用。

2.3.1 改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) IR 是代谢综合征及 2 型糖尿病的核心病理环节。研究表明,马钱苷可显著恢复 IR 状态下的胰岛素信号通路活性,其调控效应具有明确的细胞特异性。具体而言,在胰岛素诱导的 HepG2 细胞 IR 模型中,马钱苷可显著促进细胞葡萄糖摄取,摄取量达正常对照组的 3.24 倍,该效果显著优于阳性对照药二甲双胍及胰岛素;其作用机制主要包括 3 方面:一是抑制蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B) 活性,减少胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 的去磷酸化;二是降低胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) Ser307 位点磷酸化水平,缓解 IRS-1 的功能抑制;三是增强 Akt Ser473 及 GSK-3 β Ser9 位点磷酸化,从而恢复葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的膜定位及糖原合成能力,最终逆转肝细胞 IR^[51]。此外,在大鼠胰岛细胞瘤 INS-1 细胞中,

马钱苷 2 $\mu\text{mol/L}$ 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) Ser256 位点磷酸化并阻止其核转位, 增强胰岛素分泌功能^[52]。动物实验进一步证实了其体内胰岛素敏化效应。在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ)-烟酰胺诱导的 2 型糖尿病大鼠模型中, 马钱苷以 5 mg/kg 连续干预 4 周后, 可显著降低脊髓组织中 p-JNK 的表达及 IRS-1 Ser307 磷酸化, 同时提升 Akt 磷酸化水平, 使胰岛素抵抗指数下降 32.6%, 表明其可通过抑制 JNK 介导的炎症通路, 减轻炎症应激对胰岛素信号的干扰, 从而改善整体 IR^[5]。在 STZ 联合晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 诱导的糖尿病小鼠模型中, 马钱苷 0.02~0.10 g/kg 可通过调节脂质代谢间接改善 IR: 显著降低血清总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 分别较模型组下降 28.7%、35.2% 及 41.5%, 同时升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平, 并减轻游离脂肪酸诱导的胰岛 β 细胞脂毒性, 清除胰岛素信号传导代谢障碍^[8]。马钱苷还可通过激活 AMPK 能量感受通路, 从“能量代谢重塑”层面增强胰岛素敏感性。在果糖饮食诱导的非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 模型中, 马钱苷 50 mg/kg 连续干预后, 可显著上调肝脏组织中磷酸化 AMPK α 的表达, 同时抑制 SREBP-1/FASN 介导的脂肪酸合成通路, 使肝脏三酰甘油含量下降 51.2%, 血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平分别降低 36.8% 与 29.4%, 有效缓解肝脏脂肪变性并恢复肝脏对胰岛素的反应性^[53]。此外, 马钱苷对 AGEs-晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) /NF- κ B 通路的抑制作用可进一步增强其代谢调节效应: 在上述模型中, 马钱苷可使血清总胆固醇、三酰甘油分别下降 45.6%、52.1%, 同时显著改善口服葡萄糖耐量 (oral glucose tolerance test, OGTT), 使 OGTT 曲线下面积下降 32.6%^[54]。马钱苷通过多信号网络修复胰岛素信号及能量代谢, 可能与调控氨基酸代谢 (牛磺酸、酪氨酸)、胆汁酸代谢 (鹅去氧胆酸)、能量代谢 (三羧酸循环)、碳水化合物代谢 (D-葡萄糖醛酸) 等通路有关^[55]。

2.3.2 调控脂代谢 脂代谢异常贯穿于代谢性疾病的发生与进展, 在细胞层面, 马钱苷可通过靶向成脂关键信号通路, 显著抑制前脂肪细胞分化及成熟脂肪细胞的脂质积累, 且其效应具有明确的剂量相关性。马钱苷 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 可显著促进原代大鼠前脂肪细胞增殖, 增殖率较空白对照组上升 26.9%~41.3%; 同时, 其可呈剂量相关性抑制甘油-3-磷酸脱氢酶 (glycerol-3-phosphatedehydrogenase, GPDH) 活性 (较模型组下降 38.5%~62.7%) 及脂滴生成 (较模型组减少 45.2%~71.4%)。其调控机制主要为降低胞内环磷酸腺苷水平, 并显著抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 的蛋白及 mRNA 表达, 从而阻断前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化进程^[56]。在 5~20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度内, 马钱苷对小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞活性无显著影响, 但可呈剂量相关性抑制脂滴积累 28.7%~52.3%。进一步机制研究显示, 其可显著下调成脂相关基因 PPAR γ 、C/EBP α 、FASN 的 mRNA 表达, 分别较模型组下降 35.6%、42.1%、51.4%, 从转录层面抑制脂肪细胞的脂质合成能力^[57]。

动物实验进一步证实, 马钱苷可通过调节脂肪组织内分泌功能、增强脂肪酸 β -氧化、重塑肠道菌群及减少异位脂质沉积, 实现对系统性脂代谢的调控, 且在不同脂质代谢紊乱相关模型中均有稳定体现。马钱苷 40~160 mg/kg 连续干预后降低 48.6% 脂肪组织瘦素水平, 提升 62.3% 脂联素水平, 可显著改善脂肪组织的内分泌失衡状态。同时, 其可抑制脂肪组织的炎症反应, 使 TNF- α 、IL-6 的表达分别较模型组下降 39.2%、45.7%。在人正常肝 L02 细胞脂变模型中, 马钱苷 50~150 $\mu\text{mol/L}$ 可呈剂量相关性降低细胞内、外总胆固醇、三酰甘油含量, 分别较模型组下降 50.46%~68.76%、32.51%~53.37%; 同时, 其可减少脂质过氧化损伤, 使硫代巴比妥酸反应底物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 水平较模型组下降 40.33%~60.10%, 有效缓解脂质毒性对肝细胞的损伤^[58]。在果糖饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中, 马钱苷 50 mg/kg 可通过激活 AMPK 信号通路, 促进肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A) 与 acyl-CoA 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase 1, ACOX1) 的表达, 增强脂肪酸 β -氧化能力; 最终使肝脏三酰甘油

含量下降 51.2%，油红 O 染色阳性面积减少 62.5%，显著改善肝脏脂质沉积^[53]。此外，在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中，马钱苷 0.1g/kg 可减少 58.3% 胰腺组织的异位脂滴沉积，并显著提升胰腺组织中乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、酸性磷酸酶 (acid phosphatase, ACP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT) 的活性，分别较模型组上升 42.6%、38.7%、51.2%，从而维持胰岛 β 细胞活性与胰岛素分泌功能^[8]。在高脂血症模型中，马钱苷可显著调节血清脂质水平，使血清总胆固醇、三酰甘油、LDL-C 分别较模型组降低 32.5%、41.7%、48.6%；此外，其可通过抑制 NF- κ B 的活化，下调 TNF- α 与单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemo attractant protein-1, MCP-1) 的表达，从而延缓动脉粥样硬化的进程^[59-60]。另一项研究发现，马钱苷 40~160 mg/kg 可呈剂量相关性干预高脂饮食小鼠的 PPAR γ 、PPAR γ 共激活因子 (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) mRNA/蛋白表达。同时马钱苷可显著恢复小鼠肠道菌群的多样性， α 多样性提升至 1 767， β 多样性趋近于正常组。在菌群组成方面，处理组门水平上恢复了肥胖相关的厚壁菌门 (Firmicutes) /拟杆菌门 (Bacteroidetes) 的值，在属水平上富集有益菌 (*Muribaculum*、*Parabacteroides*、*Alloprevotella* 等)，减少有害菌 (*Mediterraneibacter*、*Lactobacillus* 等)^[61]。PICRUS2 分析显示，马钱苷处理组小鼠菌群的氨基酸代谢、维生素代谢、能量代谢通路富集，脂多糖合成通路受到抑制，以促进恢复脂质平衡。

综上，马钱苷以脂代谢重塑为核心，从细胞分化抑制、脂质合成调节、肠道菌群调控到器官脂变修复，构建系统性调控网络。

2.4 骨保护作用及机制

骨相关疾病的发生发展通常呈现典型的炎症、软骨和成骨三联病理链条，其核心特征包括慢性炎症反应、软骨基质降解及骨重塑失衡。马钱苷通过调控 NF- κ B、PI3K/Akt 等关键信号通路，并协调骨形成与骨吸收的动态平衡，展现出显著的骨关节保护效应。

2.4.1 关节炎的信号通路阻断 在关节炎 (如骨关节炎) 病理进程中，NF- κ B、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 及

Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路的过度激活，是驱动滑膜炎反应、软骨基质降解及软骨细胞损伤的核心机制。马钱苷可从这些方面起到调节作用。具体而言，在体外骨关节炎大鼠软骨细胞模型中，马钱苷 0.5 mg/mL 作用 48 h 后，可显著降低细胞上清液中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达；同时，其可显著抑制 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 磷酸化与 p-p65 的表达，减少 I κ B 的降解及 p65 的核转位，从而阻断 NF- κ B 介导的炎症信号传导；此外，马钱苷还能下调 JAK/STAT3 通路中 JAK2 与 STAT3 的磷酸化水平，进一步抑制炎症相关基因 IL-6 和 TNF- α 的转录激活，最终阻断 NLRP3 炎症小体的持续激活^[62-63]。值得注意的是，马钱苷在软骨细胞焦亡调控中亦表现出明确的保护效应。进一步研究显示，在脂多糖诱导的软骨细胞炎症模型中，马钱苷可通过剂量相关性抑制 NLRP3 炎症小体的组装及其下游 Caspase-1 的表达，显著降低炎症介导的软骨细胞焦亡率，从而维持软骨细胞的结构完整性与功能稳态^[64]。

2.4.2 软骨基质代谢调节 持续的炎症刺激可导致软骨基质代谢失衡，表现为 II 型胶原 (collagen type II, Col II) 降解与蛋白聚糖流失，从而加速软骨退变。马钱苷在多种模型中均展现出显著的软骨保护效应。在骨关节炎动物模型中，马钱苷可通过双向调控软骨基质代谢发挥作用：一方面能显著上调软骨细胞中 Col II 及蛋白聚糖的合成效率，维持软骨基质结构稳定性；另一方面可通过抑制 MMPs 的异常激活，显著降低 MMP3、MMP13 等软骨降解酶的活性，减少基质成分的降解破坏，从而有效保护软骨细胞免受炎症损伤，延缓软骨退变进程^[63]。免疫组化及免疫荧光实验结果进一步证实，马钱苷不仅能下调软骨退变特征性标志蛋白 Col X 的表达——该蛋白高表达通常提示软骨细胞异常肥大分化，还可显著抑制软骨下骨区域的异常血管生成，改善软骨-骨界面的结构完整性，延缓软骨退行性改变^[64]。

2.4.3 成骨破骨协同调节 骨代谢稳态的维持依赖于成骨细胞与破骨细胞之间的动态平衡。马钱苷可通过同时促进成骨分化与抑制破骨活化，实现骨重塑过程的双向调控。

在成骨调控方面，马钱苷主要通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥作用，具体机制表现为：上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 的表达，

增强 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor2, Runx2)、骨钙素等成骨相关基因的转录活性,最终推动骨基质的合成与矿化^[54,65]。体外以马钱苷 10 $\mu\text{mol/L}$ 干预小鼠胚胎成骨细胞前体 MC3T3-E1 细胞后,细胞碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性较空白对照组增加 120%;持续干预至骨矿化阶段,钙结节形成能力较对照组提升 90%;同时,成骨相关基因 *Alpl*、*Bglap* 及 *Runx2* 的 mRNA 水平均被显著上调^[66]。

在破骨方面,马钱苷可通过抑制 NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)诱导的抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶 K(cathepsin K, CTSK)的表达,使成熟破骨细胞数量较模型组下降 65%,骨吸收陷窝面积减少 55%^[54,65]。同时,其可抑制破骨前体细胞内活性氧的生成及 NLRP3 炎症小体的活化,阻断破骨前体细胞的炎症级联反应,进而抑制其融合与分化^[67]。体内动物实验进一步证实了马钱苷可通过提高骨保护素(osteoprotegerin, OPG)与 RANKL 的比值,显著抑制破骨细胞活性;同时,可有效提升小鼠的骨密度,并改善骨组织的生物力学强度,维持骨代谢稳态^[66]。

2.5 其他器官保护作用

除上述阐述的药理作用外,马钱苷在心脏、肾脏、肝脏、肺、肠道、皮肤及生殖系统等多器官中也均表现出广泛的保护作用。其核心机制可概括为抗氧化、抑制铁死亡、阻断炎症信号、细胞凋亡与调控焦亡、抗纤维化、改善血管病理及肠道微生态与屏障功能维护,形成多环节协同保护网络。

2.5.1 心脏保护 马钱苷通过抑制心肌细胞凋亡、阻断病理进程和改善心肌组织重构协同发挥保护作用。在细胞水平,马钱苷通过抑制焦亡相关通路 NLRP3/GLP-1R 轴,进一步阻断心肌细胞异常死亡途径,为其心脏保护作用补充了非凋亡调控机制。动物实验水平,针对大鼠 I/R 损伤模型,马钱苷可通过激活 GLP-1R,显著抑制心肌组织中 NLRP3、cleaved Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的表达;同时可减少心肌梗死面积,降低心肌细胞焦亡率,有效缓解 I/R 引发的心肌损伤^[68]。此外,马钱苷还能通过双重通路调控心肌肥厚进程:一方面抑制 JAK2/STAT3 通路,降低心肌组织中 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达;另一方面阻断 NF- κ B 通路,减少 p-p65、

p-I κ B α 蛋白表达及炎症因子 IL-6、TNF- α 的分泌。最终可降低心肌肥厚标志物——心钠肽、脑钠肽、 β -肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)的 mRNA 表达,改善心肌细胞肥大与间质纤维化^[69]。

尽管马钱苷在心脏保护方面展现了显著的效果,但缺乏长期的临床验证剂量和给药方式的不统一,未来还需进一步探讨马钱苷的剂量相关性效应,及最佳给药方式(如口服、注射等)与剂量递增实验,并结合药动学特征,确定最佳方案。同时研究模型应当有更丰富的方向,未来应引入更多类型的心脏病理模型,特别是心衰、心肌梗死后的重建、心脏衰竭伴随肥胖症等复杂疾病模型,全面评估马钱苷对不同类型心脏疾病的疗效,为临床转化和个体化治疗提供实验依据。

2.5.2 肾脏保护 在肾脏保护领域,马钱苷可针对急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)发挥保护作用。研究表明,马钱苷可特异性抑制 AKI 小鼠肾脏细胞中 ERK1/2 的磷酸化;同时减少肾小管上皮细胞凋亡,降低脂质过氧化标志物 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达,并上调铁死亡关键调控因子 GPX4 的表达;最终可降低血清血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)与肌酐水平,缓解 AKI 引发的肾功能损伤^[70]。另一项研究证实,马钱苷还可通过双重通路干预缺血再灌注 I/R 诱导的 AKI。一方面抑制 JAK2/STAT3 通路,减少炎症因子释放;另一方面激活 Nrf2/HO-1 通路,增强肾脏细胞抗氧化能力。二者协同作用可减轻 I/R 导致的小鼠肾小管坏死与近端小管刷状缘损伤^[71]。针对 DN,其可显著下调小鼠模型中 AGEs 及其受体 RAGE 的表达,进而阻断下游 RAGE/p38 MAPK/NF- κ B、RAGE/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NADPH oxidase 4, Nox4)/p65 NF- κ B 通路激活。高尿酸血症中的尿酸转运体 1(urate transporter 1, URAT1)是肾小管重吸收尿酸的核心蛋白。马钱苷 100 $\mu\text{g/mL}$ 可抑制尿酸钾诱导的高尿酸血症大鼠 URAT1 表达,并改善高尿酸血症诱导的 BUN 升高、修复肾小管病理状态,发挥降尿酸和肾脏保护双重功效^[72]。

细胞实验结果显示,马钱苷 10 $\mu\text{mol/L}$ 对 AGEs 诱导的肾小球系膜细胞增殖抑制率可达 33.4%,同时显著减少细胞外基质成分——纤连蛋白与 Col IV 的分泌,缓解肾小球纤维化进程^[73],此外,马钱苷

还能保护 DN 中的足细胞功能：通过下调足细胞中结蛋白与 RAGE 蛋白的表达，降低凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 的值及 cleaved Caspase-3 的表达。实验数据表明，马钱苷 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 可使 AGEs 诱导的足细胞凋亡率从 17.36% 降至 6.42%，显著维持足细胞结构与功能完整性^[74]。尽管马钱苷在多种类型肾脏损伤中已展现出保护潜力，但当前相关研究仍存在若干局限，制约其临床转化。首先，针对多病理状态的综合研究较为缺乏，对于高血压合并糖尿病、慢性肾衰竭等多因素诱导的肾脏损伤，马钱苷的干预效果及作用机制尚未得到系统阐明。其次，肾脏既是马钱苷的主要代谢器官，也是其发挥药理作用的关键靶器官，不同损伤程度的肾脏对马钱苷的吸收、分布过程可能存在显著差异，这一与药效直接相关的代谢环节尚未深入探索。此外，目前关于其长期用药的安全性、潜在不良反应及耐药性的研究仍较为薄弱，上述可能成为制约其临床应用潜力的关键因素。未来应从这几方面加深研究：（1）建立多因素诱导的复杂肾脏损伤模型，全面评估马钱苷的干预效能；（2）结合药动学与药效学技术，解析不同肾损伤状态下马钱苷的体内过程与药效关联；（3）开展长期安全性试验与早期临床试验，为其临床应用提供更充分的科学依据。

2.5.3 肝脏保护 马钱苷可通过调控代谢与炎症通路改善多种肝损伤，这与山茱萸作为中药复方中补益肝肾成分的角色相同。研究表明，针对对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤小鼠模型，马钱苷可显著降低血清中 ALT、AST 水平，同时提升肝组织中 SOD、谷胱甘肽的活性，抑制肝细胞凋亡。基于化学蛋白质组学技术的进一步研究证实，马钱苷的关键靶蛋白为 CREB5 与促分裂原活化蛋白激酶激酶 2 (mitogen-activated protein kinase kinase 2, MAP2K2)；其可通过调控 PI3K-Akt、AMPK 等信号通路，抑制肝细胞氧化应激与凋亡，最终实现急性肝保护作用^[75]。针对肝脏脂肪细胞堆积，马钱苷 150 $\mu\text{mol/L}$ 可显著抑制脂变 L02 细胞的增殖，抑制率达 26.91%，且胞内外总胆固醇、三酰甘油水平分别较模型组下降 68.76%、53.37%，差异具有统计学意义^[58]。长期慢性肝病易进展为肝纤维化，核心病理为肝星状细胞活化及胶原沉积^[76]。对转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 诱导的大鼠肝星状 HSC-T6 细胞活化模型，马钱苷可显著抑制细胞活化，下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth

muscle actin, α -SMA)、Col I、Col III 的蛋白表达；同时减少血清中肝纤维化标志物 Col IV、层黏连蛋白(laminin, LN)、III 型前胶原(procollagen III, PC-III) 的含量，一定程度缓解肝脏病理纤维化程度^[77]；此外，马钱苷还可通过调控 AMPK 信号通路改善小鼠肝脏脂代谢紊乱：上调肝组织中 p-AMPK α 蛋白表达，同时下调脂肪酸合成相关蛋白——SREBP-1、FASN 的表达，从脂质代谢调控层面进一步减轻肝脏脂肪变性，间接延缓肝纤维化进展^[53]。综上，马钱苷在肝脏疾病治疗中展现了显著的潜力。然而，当前研究存在临床转化不足、剂量优化不明确等问题，这限制了其在实际临床应用中的广泛推广。肝脏作为马钱苷的主要代谢器官之一，未来的研究应区分马钱苷本身和其代谢产物在肝脏疾病缓解中的不同作用。此外，未来的研究应着重于多中心临床试验的开展、机制研究的拓展及药物递送系统的优化等方面，以期实现其临床转化并最大限度地发挥其治疗潜力。

2.5.4 肺保护 马钱苷对肺保护作用集中于急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 与肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF)，其通过缓解肺部炎症、纤维化沉积和调节免疫系统发挥保护作用。研究表明，针对脂多糖诱导的 ALI 大鼠模型，马钱苷 150 mg/kg 可通过抑制 NF- κ B/STAT3 通路活化，减少促炎因子释放，同时提升 SOD 活性，增强肺组织抗氧化能力，显著减轻大鼠肺组织病理损伤^[5]。进一步研究证实，针对脓毒症诱导的 ALI 模型，马钱苷还可通过调节肺组织中巨噬细胞极化平衡发挥作用：一方面抑制促炎 M1 型巨噬细胞活化，另一方面促进抗炎 M2 型巨噬细胞分化；同时可抑制 NLRP3 炎症小体激活，阻断 ERK、NF- κ B 通路的级联激活，进一步减少炎症因子释放，缓解肺部炎症反应^[78]。其也可显著降低 TGF- $\beta 1$ 、 α -SMA、Col I 的 mRNA 表达及 α -SMA 蛋白水平，减少胶原纤维沉积（降低羟脯氨酸含量）并同时上调外周血中 CD4⁺ T 细胞/CD8⁺ T 细胞比例，纠正免疫紊乱对肺组织修复的抑制作用。实验结果显示，在相关肺纤维化模型中，马钱苷 200 mg/kg 对上述纤维化指标及免疫指标的改善效果最显著，提示其对肺纤维化的干预存在剂量相关性^[5]。此外，针对脂多糖+三磷酸腺苷诱导的人肺腺癌 A549 细胞损伤模型，马钱苷 100 $\mu\text{g/mL}$ 可显著降低 LDH 释放量与活性氧积累，同时下调炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达；值得注意的是，

PI3K/Akt 激动剂 YS-49 可逆转上述保护效应,表明马钱苷可通过抑制 PI3K/Akt/NLRP3 信号轴,减轻肺上皮细胞损伤^[79]。

2.5.5 肠道保护 马钱苷可通过减轻炎症浸润、抑制肠上皮细胞凋亡、维持肠道屏障完整性及促进黏膜修复保护肠道,核心机制聚焦于 TLR4/NF- κ B、JAK/STAT3 及 RhoA/ROCK1 等信号轴。

研究表明,针对严重烧伤大鼠模型,马钱苷可显著降低回肠组织中 TLR4 及 p-p65 的蛋白表达;同时减少血清中肠黏膜损伤标志物——二胺氧化酶、LDH 的水平,及促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的分泌。实验数据显示,ig 马钱苷 50 mg/kg 处理 7 d,可显著降低雄性 SD 大鼠烧伤大鼠回肠黏膜损伤评分,减少肠黏膜层炎性细胞浸润,缓解黏膜病理损伤^[80]。同时,其还能通过抑制内质网应激减少肠上皮细胞凋亡,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、下调促凋亡蛋白 Bax 与 Caspase-3 表达,改善烧伤大鼠肠黏膜结构,减少绒毛萎缩与隐窝破坏^[81]。其可抑制 TLR4/NF- κ B 及 JAK/STAT3 通路,马钱苷 40 μ mol/L 可显著降低脂多糖诱导的 Caco-2 细胞 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 表达,缓解脂多糖造成的肠道上皮炎症^[82]。在脓毒症肠道屏障损伤模型中,马钱苷 200 mg/kg 可使脓毒症大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平显著降低,回肠肠黏膜损伤评分下降。该过程得益于抑制 RhoA/ROCK1 信号通路,降低肠道通透性,并提升 ZO-1、Occludin 的表达^[83]。综上,马钱苷通过黏膜修复、屏障维持、炎症抑制和细胞保护等调控肠道病理生理过程,核心功能聚焦抑制细胞凋亡与抗炎通路。

2.5.6 皮肤保护 马钱苷对皮肤保护作用体现在氧化损伤抵御与黑素代谢调节 2 个方面。研究表明,针对 H₂O₂ 诱导的 HaCaT 细胞氧化应激模型,马钱苷在 ≤ 12.5 μ mol/L 下无细胞毒性,且可通过多重途径发挥保护作用。其可显著清除细胞内活性氧,降低 2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯荧光强度(活性氧检测指标)60%以上同时可减少 DNA 氧化损伤,减少彗星实验中彗星尾长 50%,并降低磷酸化 γ -组蛋白 H2AX (phosphorylated gamma-histone H2AX, p- γ H2AX) 阳性细胞比例至 10%以下。此外,其通过改善线粒体功能障碍,恢复线粒体膜电位水平,减少氧化损伤。实验显示,马钱苷 12.5 μ mol/L 可将 H₂O₂ 处理后损伤的 HaCaT 细胞存活率从 60%恢复至 90%以上^[41]。针对 H₂O₂ 诱导的 HaCaT 细胞与

人皮肤成纤维 BJ 细胞氧化损伤模型,含马钱苷(224.0 \pm 1.9) μ g/mL 的山茱萸提取物经 1:20 稀释后,可使 HaCaT 细胞活性氧生成量下降 50%以上,细胞存活率提升至 120%以上;同时减少炎症因子释放,显著降低细胞上清液中 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平,缓解氧化应激伴随的炎症反应^[84]。

马钱苷可抑制紫外线 B (ultraviolet B, UV-B) 诱导的黑素生成模型(A375 细胞与 HaCaT 细胞共培养体系)中 p38 MAPK 蛋白表达,降低酪氨酸酶的活性,进而减少黑素生成。实验结果显示,马钱苷 0.1 mmol/L 可显著抑制 UV-B (20 mJ/cm²) 诱导的共培养模型黑素生成,且该抑制效应呈剂量相关性,提示其对紫外线诱导的色素沉着具有干预潜力^[85]。在黑素瘤细胞与角质形成细胞共培养的黑素合成模型,马钱苷可直接靶向黑素合成关键环节发挥作用。研究证实,1 \times 10⁻⁶、1 \times 10⁻⁷ mol/L 马钱苷对共培养模型的黑素合成及酪氨酸酶活性均具有极显著抑制作用,可有效减少黑素颗粒在角质形成细胞中的转运与沉积,为黄褐斑等色素沉着性皮肤病的治疗提供了实验依据^[47]。

2.5.7 睾丸保护 马钱苷对生殖系统保护主要以糖尿病睾丸病变为核心。在自发性糖尿病小鼠模型,马钱苷可通过抑制 AGEs 及其受体 RAGE 介导的下游信号通路——即 AGEs-RAGE/p38 MAPK/NF- κ B 通路,减轻睾丸组织的炎症与氧化损伤;具体可改善模型小鼠生精小管萎缩、生殖细胞退化的病理形态,同时保护 AGEs 诱导的小鼠精母 GC-2 细胞损伤。此外,马钱苷还可提升糖尿病小鼠睾丸组织中关键功能酶的活性:显著升高 ACP、 γ -GT 及 LDH 的活性,这些酶均参与精子发生与成熟过程。分子机制层面表明,其通过下调促凋亡蛋白 Bax 的表达,同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,以此减少生殖细胞凋亡,最终可提升 22%的糖尿病小鼠的活精子率,显著改善生殖功能^[86-87]。

目前研究为马钱苷干预糖尿病生殖并发症提供了实验依据,但不足之处是仍以动物与细胞模型为主,其在临床糖尿病男性生殖功能障碍中的应用价值、长期用药安全性及与降糖药物的协同效应,仍需进一步探索。

马钱苷药理作用及机制见图 1。

3 结语与展望

马钱苷作为典型的环烯醚萜苷类天然产物,其分子特征使其在体内呈现良好的代谢可塑性与多

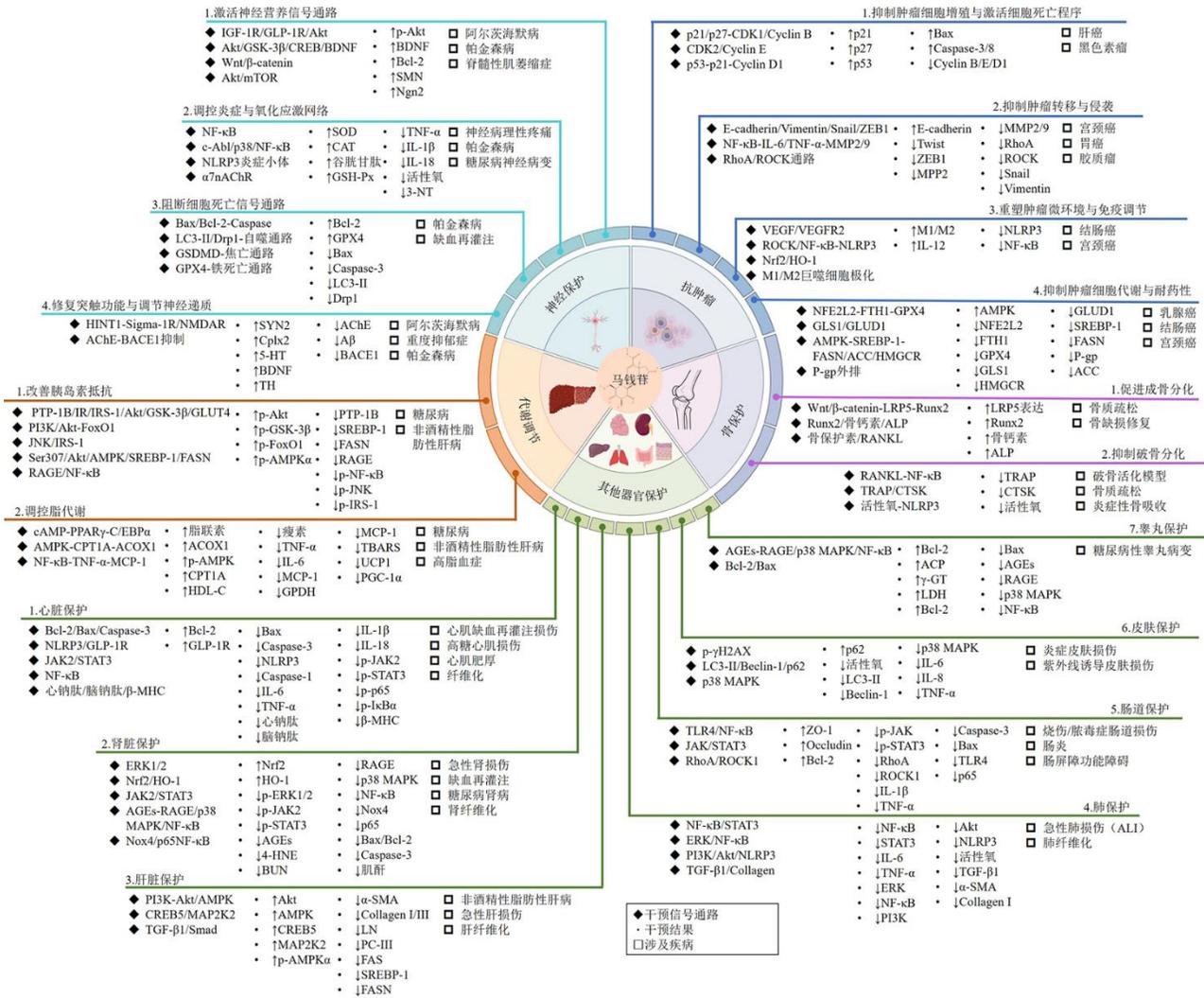


图 1 马钱苷药理作用及机制

Fig. 1 Pharmacological effects and mechanisms of loganin

靶点调控潜力。其独特的糖苷结构赋予了较高的亲水性，为药物递送与结构修饰提供了理化基础。当前研究已证实，马钱苷在神经退行性疾病、肿瘤、糖脂代谢紊乱及骨关节退变等复杂疾病中表现出系统性保护作用，其通过多层级信号网络（TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt、AMPK/SREBP-1、Wnt/ β -catenin及Nrf2/GPX4）实现炎症、氧化应激与细胞死亡的综合调控，形成了由细胞稳态维持到组织功能修复的动态药理体系。

然而，现有研究仍存在一定限制。（1）马钱苷药动学特征尚不完善，口服生物利用度偏低，药效物质基础及体内活性形式未被系统研究阐明；（2）作用靶点大多停留在信号通路水平，缺乏对直接靶蛋白及分子互作机制的精确解析；（3）现有药理研究多以原型马钱苷为主，而各种代谢产物的活性、

选择性及成药性价值尚属研究空白。

因此未来研究重点从系统化与深度化2个研究维度推进。首先，在药动学研究方面，应完善药动学-药效学整合链条，这涉及多个层面的技术整合与机制解析，特别是在转运体功能^[88]、肠道菌群介导的药物代谢^[89]及肝脏酶动力学研究中。结合转基因转运体细胞模型和多组学技术，解析MRP、BCRP等外排泵与有机阴离子转运多肽、有机阳离子转运体等摄入型转运体的协同作用^[90]，构建跨肠上皮的完整转运网络；同时利用高分辨质谱与16S rRNA测序，探索马钱苷-肠道菌群和代谢产物的动态转化链条，明确原型、苷元及下游代谢物在药效中的贡献^[91-92]。其次，在肝脏代谢研究中，应借助重组UGT/SULT系统与代谢动力学建模，精准解析亚型选择性及参数（ K_m 、 V_{max} ），以预测个体差异与药物

相互作用风险^[93]。在药理机制层面,应开展系统网络调控研究。利用蛋白质组学、转录组学与空间组学,无偏筛选潜在新靶点^[94],阐明马钱苷在肠-脑轴、肠-肝轴及细胞器靶向中的作用模式。同时,探索马钱苷是否具备前体药物特征,并系统比较马钱苷与其主要代谢物的活性差异,以探究马钱苷发挥功效作用的深层次机制。

马钱苷元作为马钱苷的主要代谢产物,因此有必要在此做充分讨论。马钱苷元分子式中具有典型的半缩醛结构特征,相较于马钱苷,马钱苷元因糖基脱除而表现出较低的极性与更高的化学反应活性^[95],这使其更易跨越小肠上皮屏障并进入门静脉系统,并增加酶修饰概率。现有研究表明,马钱苷元可抑制白血病细胞增殖^[96]及体外抵抗人胰腺癌和胃癌细胞增殖^[97-98]。为此提出科学假设:马钱苷的药理活性可能部分通过其代谢产物马钱苷元介导,存在代谢活化机制,即马钱苷可能作为前药在体内经生物转化后发挥主要药效,而马钱苷元则为其关键活性形式。然而,马钱苷元的低水溶性与有限生物利用度限制了其直接应用潜力。未来研究可聚焦于(1)深入研究马钱苷元毒理作用;(2)通过化学修饰或结构衍生提高其药动学稳定性;(3)结合药物递送系统与纳米制剂技术,开发具有高效吸收和靶向性的控释载体;(4)系统评估其组织特异性及剂量依赖性,以确保安全性与可控性。通过上述策略,可望提升马钱苷元的临床转化潜力,并为环烯醚萜类天然产物的药理机制研究和新药开发提供新的理论依据。

马钱苷的研究正处于由基础药理学向临床前转化的关键阶段。通过多组学驱动的靶点发现、精准药代解析及药物化学与递送体系优化,有望突破现有瓶颈,推动马钱苷从实验研究走向临床应用,并为环烯醚萜类天然产物的系统开发提供示范。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖鸿扬,冯婧娴,吴靳荣,等.粗茎秦艽裂环马钱苷合酶基因克隆与表达分析[J].中草药,2025,56(9):3245-3252.
- [2] 赵彦博,李天浩,马常阳,等.药食同源植物山茱萸活性成分提取、健康功效与应用研究进展[J].食品科学,2024,45(20):12-23.
- [3] 中国药典[S].一部.2020:29-30.
- [4] Xia C Y, Zuo G Y, Wang M N, et al. Targeting HINT1 to improve synaptic plasticity: Toward loganin as a new antidepressant strategy [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(8): 3695-3707.
- [5] Chen L H, Ma Q J, Zhang G Y, et al. Protective effect and mechanism of loganin and murroneiside on acute lung injury and pulmonary fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154030.
- [6] Cheng Y C, Chiu Y M, Dai Z K, et al. Loganin ameliorates painful diabetic neuropathy by modulating oxidative stress, inflammation and insulin sensitivity in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2688.
- [7] 赵文望,皮文霞,蔡宝昌,等.马钱苷、莫诺苷对高糖致心肌细胞损伤的保护机制研究[J].中成药,2016,38(1):160-163.
- [8] 周永静,王肖辉,李如意,等.马钱苷对裸鼠体内结肠癌的抑制作用及其机制研究[J].成都中医药大学学报,2022,45(2):75-80.
- [9] Liu K, Xu H Q, Lv G H, et al. Loganin attenuates diabetic nephropathy in C57BL/6J mice with diabetes induced by streptozotocin and fed with diets containing high level of advanced glycation end products [J]. *Life Sci*, 2015, 123: 78-85.
- [10] 肖琳,宣立功,甄伟,等.马钱苷抑制NF- κ B通路对A549肺癌细胞增殖、凋亡、侵袭的影响[J].临床肺科杂志,2024,29(8):1234-1239.
- [11] 汤继辉,胡容峰,怀素丽.山茱萸中马钱苷大鼠体内药动学研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(1):27-29.
- [12] Xu R J, Yuan Y C, Qi J, et al. Elucidation of the intestinal absorption mechanism of loganin in the human intestinal Caco-2 cell model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8340563.
- [13] Zhang F, Yan Y, Zhang J, et al. Phytochemistry, synthesis, analytical methods, pharmacological activity, and pharmacokinetics of loganin: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2272-2299.
- [14] Chen X C, Cao G, Jiang J P. Comparison of pharmacokinetic behavior of two iridoid glycosides in rat plasma after oral administration of crude *Cornus officinalis* and its jiuizhipin by high performance liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry combined with multiple reactions monitoring mode [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(Suppl 1): S115-S121.
- [15] Park H J, Bae S H, Kim S H. Dose-independent pharmacokinetics of loganin in rats: Effect of intestinal first-pass metabolism on bioavailability [J]. *J Pharm Investig*, 2021, 51(6): 767-776.
- [16] 曾庆兰,崔向珍.六味地黄丸中马钱苷大鼠药代动力

- 学研究 [J]. 药学研究, 2015, 34(10): 571-573.
- [17] Yuan G Y, Zhang R, Li X, *et al.* Simultaneous HPLC-MS determination of loganin, morroniside and paeoniflorin in rat plasma; pharmacokinetics of Liuwei Dihuang Pills [J]. *Pharmaceutical-sciences*, 2019, 81(1): 129-137.
- [18] Li X N, Wang Q, Zhang L T, *et al.* HPLC study of tissue distribution of loganin in rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2006, 20(10): 1087-1092.
- [19] Wang W, Wang X C, Zhang Q, *et al.* Studies of the pharmacokinetics of morroniside and loganin in rat after oral administration of raw and wine-processed *Corni Fructus* by UPLC-QqQ-MS/MS [J]. *Trop J Pharm Res*, 2022, 20(2): 411-418.
- [20] Tao J H, Zhao M, Jiang S, *et al.* Comparative metabolism of two major compounds in *Fructus Corni* extracts by gut microflora from normal and chronic nephropathy rats *in vitro* by UPLC-Q-TOF/MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1073: 170-176.
- [21] Hirao H, Yue D X, Xia S Y, *et al.* Computational studies on human cytochrome P450: Advancing insights into drug metabolism [J]. *Trends Chem*, 2025, 7(7): 358-371.
- [22] Gao J W, Yu J B, Xu P P, *et al.* Established UPLC-MS/MS procedure for multicomponent quantitative analysis in rat plasma: A contrastive pharmacokinetics study of Qiangshen Tablet in normal and kidney *yang* deficiency syndrome models [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1106/1107: 35-42.
- [23] Tseng Y T, Lin W J, Chang W H, *et al.* The novel protective effects of loganin against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurotoxicity: Enhancement of neurotrophic signaling, activation of IGF-1R/GLP-1R, and inhibition of RhoA/ROCK pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 690-701.
- [24] Xu Y D, Cui C, Sun M F, *et al.* Neuroprotective effects of loganin on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Neurochemistry, glial reaction and autophagy studies [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3495-3510.
- [25] Tseng Y T, Chen C S, Jong Y J, *et al.* Loganin possesses neuroprotective properties, restores SMN protein and activates protein synthesis positive regulator Akt/mTOR in experimental models of spinal muscular atrophy [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 58-75.
- [26] 王璐, 付蓉, 巫玉娟. 马钱苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤神经保护作用及 Wnt/ β -catenin 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4531-4535.
- [27] Chong Z Z, Souayah N. Oxidative stress: Pathological driver in chronic neurodegenerative diseases [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(6): 696.
- [28] Wang Z Y, Xue F L, Hu E J, *et al.* Purified cornel iridoid glycosides attenuated oxidative stress induced by cerebral ischemia-reperfusion injury via morroniside and loganin targeting Nrf2/NQO-1/HO-1 signaling pathway [J]. *Cells*, 2025, 14(15): 1205.
- [29] Bhakta H K, Park C H, Yokozawa T, *et al.* Kinetics and molecular docking studies of loganin, morroniside and 7-O-galloyl-D-sedoheptulose derived from *Corni Fructus* as cholinesterase and β -secretase 1 inhibitors [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(6): 794-805.
- [30] Taledaohan A, Tuohan M M, Jia R B, *et al.* An RGD-conjugated prodrug nanoparticle with blood-brain-barrier penetrability for neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(11): 1339.
- [31] Chu L W, Cheng K I, Chen J Y, *et al.* Loganin prevents chronic constriction injury-provoked neuropathic pain by reducing TNF- α /IL-1 β -mediated NF- κ B activation and Schwann cell demyelination [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153166.
- [32] Yao L, Peng S X, Xu Y D, *et al.* Unexpected neuroprotective effects of loganin on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity and cell death in zebrafish [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 615-628.
- [33] Huo K, Xu J, Ma K G, *et al.* Loganin attenuates neuroinflammation after ischemic stroke and fracture by regulating α 7nAChR-mediated microglial polarization [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(4): 926-940.
- [34] Cheng Y C, Chu L W, Chen J Y, *et al.* Loganin attenuates high glucose-induced schwann cells pyroptosis by inhibiting ROS generation and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1948.
- [35] 杨祎, 贾健, 魏小利, 等. 马钱苷调节 Akt/AMPK/Nrf2 通路改善氧葡萄糖剥夺/复氧诱导的神经元铁死亡的机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(9): 1597-1603.
- [36] Fołta J, Rzepka Z, Wrześniok D. The role of inflammation in neurodegenerative diseases: Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5177.
- [37] Lee K Y, Sung S H, Kim S H, *et al.* Cognitive-enhancing activity of loganin isolated from *Cornus officinalis* in scopolamine-induced amnesic mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 677-683.
- [38] Pan C H, Xia C Y, Yan Y, *et al.* Loganin ameliorates depression-like behaviors of mice via modulation of serotonergic system [J]. *Psychopharmacology*, 2021,

- 238(11): 3063-3070.
- [39] Nie L L, He K W, Xie F Z, *et al.* Loganin substantially ameliorates molecular deficits, pathologies and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging*, 2021, 13(20): 23739-23756.
- [40] Cui D H, Chen Y J, Ye B G, *et al.* Natural products for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155101.
- [41] Park C, Lee H, Jin S, *et al.* The preventive effect of loganin on oxidative stress-induced cellular damage in human keratinocyte HaCaT cells [J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(4): 291-300.
- [42] 张聪, 胡娜, 李珊, 等. 马钱苷对肝癌细胞 HepG2 增殖与凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(7): 782-788.
- [43] 党文军, 陈景华, 张宁, 等. 马钱苷抑制人恶性黑色素瘤细胞的作用及机制研究 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(12): 15-19.
- [44] 胡小红, 王美玲, 湛江城, 等. 马钱苷对结肠癌 SW480 细胞增殖的影响及机制初探 [J]. 广东药学院学报, 2015(1): 80-83.
- [45] 冯双苗, 张化莲, 袁有华. 马钱苷联合 miR-3619-5p 靶向迁移侵袭增强因子 1 对宫颈癌 SiHa 细胞迁移和凋亡的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4409-4416.
- [46] 张艺. 马钱苷对胃癌细胞上皮-间充质转化的影响及其机制 [D]. 保定: 河北大学, 2020.
- [47] 陈景华, 于洪敏, 吕红梅, 等. 马钱苷对黑素瘤细胞与角质形成细胞共培养模型黑素合成的影响 [J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 33-35.
- [48] Liu Y Q, Su Z Y, Tavana O, *et al.* Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 946-967.
- [49] 雷燕, 冯春, 邹倩, 等. 马钱苷通过调控 NFE2L2-FTH1-GPX4 影响谷氨酰胺代谢介导的宫颈癌细胞生物学行为 [J]. 中国医科大学学报, 2025, 54(7): 583-589.
- [50] Zhang H, Zhou X D, Shapiro M D, *et al.* Global burden of metabolic diseases, 1990—2021 [J]. *Metabolism*, 2024, 160: 155999.
- [51] 黄明辉, 葛长杰, 于淑娟. 山茱萸中马钱苷和莫诺苷对 HepG2 细胞及其胰岛素抵抗模型的影响研究 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(4): 13-18.
- [52] Mo F F, Liu H X, Zhang Y, *et al.* Anti-diabetic effect of loganin by inhibiting FoxO1 nuclear translocation via PI3K/Akt signaling pathway in INS-1 cell [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(3): 262-266.
- [53] 熊阳昆, 龚名洋, 罗颖熙, 等. 马钱苷调控 AMPK 信号通路改善果糖饮食小鼠肝脏脂代谢紊乱的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7325-7334.
- [54] 戴璇, 叶紫梦玮, 刘亚鸽, 等. 马钱苷与黄连素联合用药对糖尿病小鼠骨代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 239-247.
- [55] Hou Y D, Huang Y M, Shang Z H, *et al.* Investigating the mechanism of cornel iridoid glycosides on type 2 diabetes mellitus using serum and urine metabolites in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118065.
- [56] 戴冰, 肖子曾, 刘磊, 等. 马钱苷对大鼠前脂肪细胞增殖与分化的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 448-450.
- [57] 安淑静. 山茱萸马钱苷对肥胖小鼠的干预作用及肠道菌群的影响 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2022.
- [58] 刘淑敏, 孙嘉蔚, 陈小丹, 等. 马钱苷对胎牛血清诱导的 L02 细胞脂肪变性的抑制作用 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(3): 16-22.
- [59] 胡家铭, 陈权, 肖鲁伟, 等. 马钱苷药理学作用及机制研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(8): 1206-1209.
- [60] 李扬. 马钱苷对脂质代谢及 ApoCIII 诱导的 NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [61] Yu X B, Yang X L, Wang M, *et al.* Loganin ameliorates obesity via modulating gut microbiota composition and reprogramming serum metabolism: Involvement of PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 signaling axis [J]. *Food Biosci*, 2025, 73: 107572.
- [62] 胡家铭, 肖鲁伟, 童培建, 等. 马钱苷抑制关节软骨细胞焦亡和 NF κ B 信号通路延缓骨关节炎进展 [A] // 2019 楚天骨科高峰论坛暨第二十六届中国中西医结合骨伤科学学术年会论文集 [C]. 武汉: 2019 楚天骨科高峰论坛暨第二十六届中国中西医结合骨伤科学学术年会, 2019: 332-333.
- [63] Yang Y, Gu Y T, Zhao H, *et al.* Loganin attenuates osteoarthritis in rats by inhibiting IL-1 β -induced catabolism and apoptosis in chondrocytes via regulation of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4159-4168.
- [64] Hu J M, Zhou J Y, Wu J T, *et al.* Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- κ B activity and pyroptosis in chondrocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247: 112261.
- [65] Li M Y, Wang W, Wang P, *et al.* The pharmacological effects of morroniside and loganin isolated from Liuweidihuang Wan, on MC3T3-E1 cells [J]. *Molecules*, 2010, 15(10): 7403-7414.
- [66] Lee C G, Kim D W, Kim J, *et al.* Effects of loganin on bone formation and resorption *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol*

- Sci*, 2022, 23(22): 14128-14128.
- [67] Li M, Xiao J C, Chen B H, *et al.* Loganin inhibits the ROS-NLRP3-IL-1 β axis by activating the Nrf2/HO-1 pathway against osteoarthritis [J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(11): 977-990.
- [68] Li W F, Fan P, Wang X B, *et al.* Loganin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through GLP-1R/NLRP3-mediated pyroptosis pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(11): 2730-2740.
- [69] Xu J J, Li R J, Zhang Z H, *et al.* Loganin inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through the JAK2/STAT3 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 678886.
- [70] Kim D U, Kim D G, Choi J W, *et al.* Loganin attenuates the severity of acute kidney injury induced by cisplatin through the inhibition of ERK activation in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1421.
- [71] Huang F, Wang X, Xiao G F, *et al.* Loganin exerts a protective effect on ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury by regulating JAK2/STAT3 and Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(1): 150-157.
- [72] Sung Y Y, Kim D S, Kim S H, *et al.* Antihyperuricemic effects of *Cornus officinalis* extract via URAT1 regulation and renoprotective mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20): 9980.
- [73] 吕兴, 许惠琴, 吕高虹, 等. AGEs/RAGE/SphK1 信号通路介导马钱苷抗 AGEs 损伤 GMCs 的机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(4): 382-385.
- [74] 吴云皓, 陈玉萍, 吕兴, 等. 马钱苷对糖基化终末产物诱导足细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(3): 332-336.
- [75] 牛豆. 基于化学蛋白质组学对山茱萸马钱苷保护小鼠肝损伤的作用机制研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2021.
- [76] Chen X, Zhang G M, Qiao Z W, *et al.* Glucosamine alleviates liver fibrosis through modulation of sinusoidal blood flow and hepatic immune responses [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 188: 118180.
- [77] Chen J Z, Ge J M, Chen W S, *et al.* UPLC-Q-TOF-MS based investigation into the bioactive compounds and molecular mechanisms of *Lamiophlomis Herba* against hepatic fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155085.
- [78] Zhang J, Wang C S, Wang H L, *et al.* Loganin alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating macrophage polarization and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107529.
- [79] Liu Y R, Wang C L, Hui T, *et al.* *Cornus officinalis* loganin attenuates acute lung injury in mice via regulating the PI3K/Akt/NLRP3 axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351: 120104.
- [80] 温海玲, 杨景哲, 孟祥熙, 等. 马钱苷对严重烧伤大鼠肠黏膜损伤的保护作用及对 TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(2): 221-228.
- [81] 温海玲, 孟祥熙, 杨景哲, 等. 马钱苷通过内质网应激途径抑制烧伤大鼠肠上皮细胞凋亡发挥肠黏膜结构保护作用的机制 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(11): 1353-1358.
- [82] Wang J W, Pan Y B, Cao Y Q, *et al.* Loganin alleviates LPS-activated intestinal epithelial inflammation by regulating TLR4/NF- κ B and JAK/STAT3 signaling pathways [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(4): 257-264.
- [83] 王灿, 李岩涛, 周正, 等. 马钱苷对脓毒症大鼠炎症反应及肠道屏障损伤的影响 [J]. *中国药房*, 2025, 36(5): 574-578.
- [84] Wójciak M, Zagórska-Dziok M, Nizioł-Lukaszewska Z, *et al.* *In vitro* evaluation of anti-inflammatory and protective potential of an extract from *Cornus mas* L. fruit against H₂O₂-induced oxidative stress in human skin keratinocytes and fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13755.
- [85] 李伟, 王加志, 曲岩, 等. 马钱苷调节 UVB 诱导的表皮黑素单位黑素生成的实验研究 [J]. *西部中医药*, 2019, 32(2): 13-16.
- [86] 陈玉萍, 焦妮, 朱逸辉, 等. 梓醇、马钱苷及其配伍干预 AGEs-RAGE 通路对糖尿病睾丸病变的保护作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(7): 998-1005.
- [87] Chen Y P, Jiao N, Jiang M, *et al.* Loganin alleviates testicular damage and germ cell apoptosis induced by AGEs upon diabetes mellitus by suppressing the RAGE/p38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6083-6095.
- [88] Kosicka-Noworzyń K, Romaniuk-Drapała A, Sheng Y H, *et al.* Obesity-related drug transporter expression alterations in human liver and kidneys [J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(6): 1429-1442.
- [89] Panditrao A. Influence of gut microbiota alterations on drug metabolism be therapeutic efficacy: A systematic review [J]. *Int J Pharm Qual Assur*, 2025, 16(4): 01-04.
- [90] Kielbowski K, Król M, Bakinowska E, *et al.* The role of ABCB1, ABCG2, and SLC transporters in pharmacokinetic parameters of selected drugs and their involvement in drug-drug interactions [J]. *Membranes*, 2024, 14(11): 223.
- [91] Tronel A, Silvent A S, Buelow E, *et al.* Pilot study: Safety and performance validation of an ingestible medical device for collecting small intestinal liquid in healthy volunteers

- [J]. *Meth Protoc*, 2024, 7(1): 15.
- [92] Zhang Y, Liu X J, Zhao W, *et al.* Baicalin circumvents anti-PD-1 resistance by regulating the gut microbiota metabolite short-chain fatty acids [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107033.
- [93] Lee M S, Lee J, Pang M, *et al.* *In vitro* metabolism and transport characteristics of zastaprazan [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(6): 799.
- [94] Ma C, Zhao J, Zheng G Y, *et al.* Qijiao Shengbai Capsule alleviated leukopenia by interfering leukotriene pathway: Integrated network study of multi-omics [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155424.
- [95] Lai X N, Li X F, Chen J T, *et al.* Advances in flavonoid glycosylation: Chemical and biological basis, mechanisms, physicochemical properties, and applications in the food industry [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2025, 165: 105296.
- [96] 张月明, 罗雅琴, 张玉梅, 等. 马钱苷元对白血病细胞增殖及 CDC20/MAD2 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(9): 2058-2061.
- [97] 葛飞敏, 杨柳, 陈枢青. 马钱苷元对人胰腺癌细胞 BXPC3 的抗肿瘤作用及机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(19): 2323-2327.
- [98] Zhou H X, Hu X G, Li N, *et al.* Loganetin and 5-fluorouracil synergistically inhibit the carcinogenesis of gastric cancer cells via down-regulation of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13715-13726.

[责任编辑 赵慧亮]