

木犀草素治疗炎症性疾病作用机制研究进展

杨 萍, 刘军刚, 李学娟, 李喜香, 宋 薇, 王雪梅

甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘 要: 木犀草素是植物中广泛存在的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、神经保护、心血管保护、抗病毒、抗菌、保肝等药理作用, 临床可用于神经系统病变、癌症、肺损伤等疾病的治疗。炎症是各种慢性疾病进展的主要因素, 包括糖尿病、癌症、心血管疾病、眼疾、关节炎、肥胖、自身免疫性疾病和炎症性肠病等, 严重威胁人类健康。研究表明, 木犀草素在炎症相关疾病的治疗中具有很大潜力, 可改善肠道、肾脏、肺、肝脏、脑、心脏、子宫、胰腺等器官的炎性损伤, 主要机制包括抗炎、抗氧化、调节免疫细胞功能、抗凋亡、诱导自噬、调控信号通路、抑制铁死亡等, 其作用靶点多, 通路多, 可通过多种途径发挥作用, 但溶解性和吸收性较差, 生物利用率低, 极大地限制了其临床应用。因此, 通过梳理木犀草素治疗炎症性疾病的作用及机制, 为其进一步开发应用及炎症性疾病的治疗提供依据。

关键词: 木犀草素; 抗炎; 抗氧化; 免疫; 纤维化; 凋亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)22-8424-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.031

Research progress on mechanism of luteolin in treatment of inflammatory diseases

YANG Ping, LIU Jungang, LI Xuejuan, LI Xixiang, SONG Wei, WANG Xuemei

Gansu Provincial Hospital of traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Luteolin is a natural flavonoid compound widely present in plants, with various pharmacological effects such as anti-inflammation, antitumor, antioxidant, neuroprotection, cardiovascular protection, antiviral, antibacterial, and liver protection. It can be used in clinical practice to treat neurological disorders, cancer, lung injury, and other diseases. Inflammation is a major factor in the progression of various chronic diseases, including diabetes, cancer, cardiovascular diseases, eye diseases, arthritis, obesity, autoimmune diseases, and inflammatory bowel diseases, seriously threatening human health. Studies have shown that luteolin has great potential in treatment of inflammation-related diseases, and can improve inflammatory damage in multiple organs such as the intestine, kidney, lung, liver, brain, heart, uterus, and pancreas. Its main mechanisms of action include anti-inflammation, antioxidation, regulation of immune cell function, anti-apoptosis, induction of autophagy, regulation of signaling pathways, and inhibition of ferroptosis. It has multiple targets and pathways and can exert its effects through various means. However, it has poor solubility and absorption, and low bioavailability, which greatly limits its clinical application. Therefore, by summarizing the role and mechanism of luteolin in treatment of inflammatory diseases, it can provide a basis for its further development and application as well as the treatment of inflammatory diseases.

Key words: luteolin; anti-inflammatory; antioxidant; immune; fibrosis; apoptosis

炎症是机体最常见的病理过程, 是免疫细胞参与机体组织对损伤因子做出的防御性反应^[1]。炎症性疾病是造成全球高死亡率的主要病因, 严重影响患者的生活质量^[2], 包括肠道炎症、肺部炎症、肾脏炎症、神经系统炎症、泌尿系统炎症等。目前,

治疗炎症性疾病的药物主要包括炎症因子拮抗剂、非甾体抗炎药、免疫抑制剂和糖皮质激素, 然而, 这些药物存在一定的不良反应, 如易产生抗药性、胃肠道反应和肝肾损伤等^[3]。因此, 从天然植物中挖掘治疗炎症性疾病的活性成分显得非常重要。

收稿日期: 2025-06-25

基金项目: 甘肃省中医药管理局项目 (GZKP-2023-11); 国家中医药管理局科技司-2024 年中央财政转移支付地方项目实施方案-中药保障与创新能力提升项目 (甘中医药综函 [2024] 18 号); 2024 年医疗服务与保障能力提升 (中医药事业传承与发展) 国家中医优势专科建设项目 (临床药学) (甘财社 [2024] 118 号)

作者简介: 杨 萍, 主管中药师, 从事中药复方及配伍药效机制研究。E-mail: yangping151@126.com

木犀草素是一种常见的天然来源的黄酮类化合物^[4], 纯品外观是黄色粉末状物质, 不溶于水, 能溶于乙醇、乙醚^[5]。其来源广泛, 在香青兰、菊花、金银花、紫苏叶、车前草、荆芥、淫羊藿等药用植物中普遍存在^[6]。现代药理研究表明, 木犀草素具有抑菌、抗病毒、降血糖、调血脂、抗纤维化、抗炎、镇痛、免疫调节、抗肿瘤等作用^[7-8]。由于木犀草素在微摩尔浓度下即显示较强的抗炎活性, 因此已成为一种潜在的抗炎化合物, 可以通过多种途径缓解炎症反应, 其中包括减少活性氧和活性氮的生成, 影响花生四烯酸的代谢和多种炎症信号通路, 抑制炎症因子和炎症介质的表达等^[9]。目前临床常用抗炎药物存在诸多局限, 如非甾体抗炎药作用途径单一^[10], 免疫抑制剂可能会导致肾功能障碍、心血管毒性、癌症及感染发病率的增加^[11], 糖皮质激素不良反应发生率较高、安全性差。相比之下, 木犀草素抗炎效果和安全性更好^[12], 具有进一步开发价值。因此, 通过梳理总结木犀草素治疗炎症性疾病的作用及机制, 为其开发应用及治疗炎症性疾病的深入研究提供参考。

1 肠道炎症

肠黏膜炎症和屏障功能障碍, 促进致病菌入侵, 引发肠道炎症^[13]。炎症性肠病主要由克罗恩病和溃疡性结肠炎组成, 是一组免疫介导的胃肠道疾病, 其特征是消化道黏膜慢性且反复的炎症反应^[14]。炎症性肠病的发病率和患病率逐年增加, 但具体病因不明, 可能涉及遗传易感性、外部环境、肠道微生物群与免疫反应之间的复杂相互作用^[15]。其症状以炎症为特征, 主要引起消化障碍和胃肠道炎症, 包括腹泻、腹痛、直肠出血和体质量下降^[16]。木犀草素可改善肠道炎症损伤, 缓解患者症状, 在炎症性肠病的治疗方面表现出独特优势。

研究表明, 木犀草素在溃疡性结肠炎动物模型中表现出显著的抗炎活性, 可修复肠屏障完整性、调节肠道微生物群结构、改善肠道微生态失衡、调节巨噬细胞表型极化、抑制炎症信号通路。Li 等^[17]在硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中研究, 发现木犀草素能够降低核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 和 IL-23 表达, 升高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达, 同时, 改变肠道微生物群的多样性和组成。Xue 等^[18]研究发现木犀草素恢复硫酸钠诱导的结

肠炎模型小鼠肠屏障完整性, 抑制 NF- κ B 信号通路活化及细胞迁移。Yang 等^[19]发现木犀草素减轻硫酸钠诱导的结肠炎症状, 调节巨噬细胞表型转换, 可能通过介导腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) / PPAR γ 信号通路实现对巨噬细胞的极化, 从而缓解结肠炎。

木犀草素在体外肠道炎症细胞模型中也表现出显著的抗炎活性, 可靶向调控炎症通路、抑制氧化应激、增强肠道屏障功能。Nunes 等^[20]采用细胞因子诱导的人结肠上皮 HT-29 细胞模型, 发现木犀草素抑制 IL-8、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达及一氧化氮过量产生, 抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) / 转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路活化, 负向调节炎症信号级联反应。Wu 等^[21]通过构建人嗜碱性粒细胞 KU812 脱颗粒模型和人结肠癌 Caco-2 单层细胞模型, 发现木犀草素可减少连蛋白 (zonulin) 释放, 增加 Caco-2 细胞单层紧密连接蛋白 (occludin) 和闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 表达, 同时增强肠道屏障功能。

近年来, 大量证据表明慢性炎症会导致肿瘤的发生和发展。结直肠癌是一种典型的炎症依赖性癌症, 炎症性肠病患者患结直肠癌的风险增加, 可能与其肠道黏膜的慢性炎症有关, 因此, 炎症性肠病最终可能进展为结直肠癌^[22]。木犀草素可通过影响 T 细胞亚群分化、减少炎症介质表达、激活抗氧化途径及增强肠道微生物群结构, 改善炎症性肠病症状, 抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导凋亡, 表现出显著的抗结直肠癌效果^[23]。因此, 木犀草素的抗炎活性不仅可防治炎症性肠病, 缓解肠道炎症损伤, 还能够抑制结直肠癌等肠道肿瘤, 在肠道从炎性病变到癌变的全过程中发挥作用。

上述研究结果表明, 木犀草素可通过多种途径减轻肠道炎症损伤, 包括改善肠道微生态失衡、调节肠道微生物群结构、修复肠屏障完整性、抑制异常炎症级联反应等; 同时, 在阻断肠道“炎-癌”病理转化链条、抑制肠道肿瘤方面也表现出显著活性。因此, 木犀草素防治肠道炎症作用并非局限于单一环节, 而是通过“多阶段覆盖、多靶点协同”的机制, 形成对肠道病变的全程防护, 为阐明肠道疾病的发病机制及其防治提供新的思路。

2 肾脏炎症

肾脏缺血再灌注损伤具有较高的发病率和死亡率,并伴有活性氧释放、细胞凋亡、坏死、炎症细胞浸润和活性介质释放等,可导致组织损伤^[24]。其发病机制复杂,以炎症和氧化应激为主要病理特征,也是肾脏损伤的常见原因,目前尚无有效的治疗方法^[25]。在肾脏缺血再灌注损伤过程中,炎症反应贯穿始终,而木犀草素以其潜在的抗炎活性,在缓解肾脏炎症性损伤方面表现出巨大潜力。Liu 等^[26]研究发现木犀草素降低肾缺血/再灌注损伤模型小鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 表达。Wei 等^[27]研究发现木犀草素能够抑制脂质过氧化,减轻肾脏氧化损伤,调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 信号通路。Hong 等^[28]建立肾缺血/再灌注损伤大鼠模型,发现木犀草素能够改善肾组织病理形态变化,降低肾组织损伤评分和血尿素氮及肌酐水平,同时,降低丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 水平,提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性,降低高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 和 NF- κ B 水平,减少内质网压力。综上,木犀草素通过抑制炎症级联反应、拮抗氧化应激损伤、抑制肾脏细胞凋亡、降低肾功能损伤指标等减少肾脏炎症损伤,改善肾功能。

糖尿病肾病是全球终末期肾病的主要原因^[29]。炎症在糖尿病肾病的发病和进展中具有重要作用,会诱导足细胞损伤、细胞外基质积累、肾小球硬化、上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肾小管萎缩和蛋白尿^[30]。趋化因子、黏附分子和促炎因子等炎症分子,可能是包括肾病在内的微血管糖尿病并发症发生的关键因素^[31]。Zhang 等^[32]发现木犀草素改善糖尿病肾病模型小鼠肾小球硬化和间质纤维化,可能通过抑制炎症反应和氧化应激及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 发挥作用。Yu 等^[33]发现木犀草素减少高糖诱导的小鼠肾足 MPC-5 细胞 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) 炎性体形成,对足细胞凋亡和线粒体膜电位塌陷具有保护作用。Huang 等^[34]研究发现木犀草素可降低糖尿病肾病模型小鼠血糖水平,改善胰岛素和葡萄糖耐受性,减轻基底膜增厚和胶原沉积,上调 AMPK/NLRP3/转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路 p-AMPK α 表达,同时下调 p-NF- κ B (p65)、NLRP3、TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和胶原蛋白 I 表达。综上,木犀草素可通过调节糖代谢与胰岛素敏感性、改善肾组织病理重构、保护足细胞功能与线粒体稳态、调控“代谢-炎症-纤维化”协同保护等改善糖尿病肾病肾损害,对糖尿病肾病的防治具有重要作用。

在其他肾脏炎症损伤方面,木犀草素也表现出显著的保护作用。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的一种严重并发症,也是导致死亡的主要原因之一。Ding 等^[35]发现木犀草素通过减少肾脏氧化应激和尿蛋白水平改善 MRL/Lpr 小鼠肾组织病理异常及肾功能,抑制巨噬细胞中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达,减轻浸润的巨噬细胞引起的肾损伤,可作为防治狼疮性肾炎的潜在治疗药物。

肾毒性与炎症反应之间存在复杂的相互作用关系,二者可相互影响、互为因果,共同参与肾脏疾病进展。顺铂、氨基糖苷类抗生素、造影剂等通过氧化应激、炎症反应及肾小管上皮细胞毒性引发急性肾损伤,伴随巨噬细胞浸润和肾小管间质炎症。Sita 等^[36]建立双酚 A 诱导的肾毒性大鼠模型,发现木犀草素可降低血尿素氮、肌酐和血清尿酸水平,减少炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 产生,改善肾脏组织病理学特征,激活 Nrf2/抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE) /HO-1 信号通路,从而减轻肾毒性。

血管紧张素 II 通过激活肾素-血管紧张素系统与载脂蛋白 E 缺失 (apolipoprotein E deficiency, ApoE^{-/-}) 导致的脂质代谢紊乱协同作用,引发肾脏损伤与炎症反应。Liu 等^[37]采用血管紧张素 II 诱导 ApoE^{-/-}小鼠肾脏损伤模型,发现木犀草素减少肾组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-10、p62 表达,增加自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 表达,减轻胶原

沉积,同时诱导自噬,对肾脏炎性损伤具有保护作用。

木犀草素在肾脏缺血再灌注损伤、糖尿病肾病、狼疮性肾炎及肾毒性等肾脏炎性损伤方面表现出显著的保护作用,以“抗炎、抗氧化、抗凋亡”为核心共性机制,同时针对糖尿病肾病的“代谢紊乱”、肾毒性的“特异性毒性损伤”、纤维化相关损伤的“组织重构”等特征,通过调控 AMPK、Nrf2、TGF- β 1 等通路实现针对性适配,形成多靶点、多维度的肾脏保护网络。木犀草素以其天然来源、多效性的特点,在肾脏炎症性疾病的防治中具有广阔的应用前景,未来需结合精准医学与新型给药技术,推动其从基础研究向临床应用转化。

3 肺部炎症

急性肺损伤是常见的危及生命的肺部疾病,死亡率高,主要与肺部的急性严重炎症有关^[38]。炎症既是其核心病理机制,也是病情进展和转归的关键因素。随着研究的不断深入,虽然在诊断和治疗方面取得了诸多突破,但目前仍缺乏有效的药物治疗方法。Gu 等^[39]在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中研究,发现木犀草素降低促炎因子水平,下调 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 表达,减少细胞凋亡,显著降低死亡率。Li 等^[40]发现木犀草素减轻脂多糖诱导的急性肺损伤模型小鼠肺组织学改变和水肿,减少血管通透性增加,抑制 NF- κ B 及蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 活化。综上,木犀草素通过靶向调控炎症信号通路、抑制促炎因子释放、保护肺组织屏障及减少细胞凋亡,多维度减轻肺部炎症损伤。

肺纤维化是一种高死亡率的呼吸系统疾病,发病机制包括上皮细胞损伤、成纤维细胞增殖、炎症和胶原凝固^[41]。其病理进展多由急性肺部炎症引起,炎症导致纤维化组织在肺部沉积造成肺纤维化^[42]。肺纤维化的特点是炎症反应增强、组织破坏及多种炎症细胞因子释放,包括 TGF- β 1、TNF- α 、单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-6 和 IL-8^[43]。Chen 等^[44]在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中研究,发现木犀草素减少支气管肺泡灌洗液中性粒细胞浸润,降低 TNF- α 和 IL-6 水平,减少胶原沉积,下调 TGF- β 1 表达,同时抑制 TGF- β 1 诱导的原代培养小鼠肺成纤维细胞 α -SMA、I 型胶原和波形蛋白表达,上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达,下调间充质细胞标记物纤维蛋白和波形蛋白表达,减少 Smad3 磷酸化。龚国清

等^[45]采用气管内灌注博来霉素建立大鼠肺纤维化模型,发现木犀草素可降低羟脯氨酸含量,延缓肺纤维化进程。综上,木犀草素通过抑制肺部炎症反应、减少肺组织胶原沉积、调控肺成纤维细胞活化与 EMT 相关信号通路,发挥防治肺纤维化作用,但其具体作用机制仍需进一步深入研究。

慢性阻塞性肺疾病与主要影响肺实质和周围气道的慢性炎症相关,其特征是肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞和先天淋巴细胞数量增加,上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞分泌多种促炎介质,包括细胞因子、趋化因子、生长因子和脂质介质^[46]。Li 等^[47]采用香烟烟雾建立小鼠慢性阻塞性肺疾病模型,发现木犀草素减轻肺组织损伤,降低人肺癌 A549 细胞炎症因子表达,减轻氧化应激,抑制 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 介导的 NF- κ B 信号通路激活。Zhou 等^[48]在香烟烟雾和脂多糖诱导的慢性阻塞性肺疾病模型小鼠中,ig 木犀草素后肺组织肿胀和肺损伤指数减少,肺泡融合减少,A549 细胞中瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和细胞色素 P450 2A13 (cytochrome P450 2A13, CYP2A13) 表达下调,沉默调节蛋白 6 (sirtuin 6, SIRT6) 和 Nrf2 表达上调,活性氧及细胞内 Ca^{2+} 水平升高。综上,木犀草素可通过多靶点调控炎症通路、拮抗氧化损伤、保护肺组织形态及修复线粒体功能,多维度减轻慢性阻塞性肺疾病肺损伤。

研究表明,木犀草素在其他肺部炎症性疾病中也表现出显著活性,如哮喘^[49]、肺炎^[50]、肺结节^[51]等,作用机制包括调控炎症细胞活化与募集、抗炎与抗氧化、调节免疫与抑制纤维化、减少肺泡上皮细胞凋亡等。然目前研究多集中在体外细胞模型或动物实验上,缺乏药动学及临床转化研究资料,需继续深入探讨木犀草素的疗效与安全性及其防治肺部炎症性疾病的作用机制,为其新药开发提供依据。

4 肝脏炎症

在肝脏疾病中,先天免疫细胞通过 TLR 和 NF- κ B 激活细胞内炎性小体,并释放促炎因子,同时,适应性免疫细胞也促进肝脏炎症发生,肝实质细胞发生焦亡^[52]。木犀草素在肝脏炎症性疾病中表现出显著的治疗潜力,如肝纤维化、急性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎等。

炎症代表各种类型肝细胞对死亡和炎症信号的协同响应,与肝内损伤途径或来自肠-肝轴和循环

系统的肝外介质相关,炎症反应驱动肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化,而 HSCs 的亚群则通过趋化因子和细胞因子调节免疫机制,或分化为产生基质的肌成纤维细胞^[53]。Cummins 等^[54]研究发现木犀草素降低人和大鼠肝星形细胞 LX-2 和 HSC-T6 细胞活力,减少 α -SMA、胶原 I 和纤维连接蛋白含量,下调 STAT3 水平,抑制 STAT3 核转位,并减弱癌基因(c-Myc)和细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)表达。Domitrović 等^[55]在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中研究,发现木犀草素增加肝脏中基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)和金属硫蛋白 I/II 表达,消除纤维蛋白沉积,恢复肝脏结构,同时,增加神经胶质纤维酸性蛋白表达,抑制 HSCs 活化。综上,木犀草素通过抑制 HSCs 活化与增殖、调节细胞外基质代谢平衡、保护肝脏组织结构等缓解肝纤维化。

急性肝损伤是炎症介导的肝细胞损伤,是由于肝细胞凋亡和出血性坏死导致的临床综合征^[56]。Wang 等^[57]发现木犀草素对脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤具有保护作用,抑制 NLRP3 炎性小体激活,调节丙二醛、SOD 和谷胱甘肽水平。Deng 等^[58]发现木犀草素减轻脓毒症引起的急性肝损伤模型小鼠肝脏炎性损伤,调节巨噬细胞亚型比例,抑制 TLR4/髓样分化因子 88/NF- κ B 信号通路。Han 等^[59]发现木犀草素降低血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、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,下调花生四烯酸-12-脂加氧酶(recombinant arachidonate-12-lipoxygenase, ALOX12)、COX-2 和 p21 表达,抑制铁死亡,减轻 CCl₄ 诱导的肝损伤。综上,木犀草素通过抑制炎症通路、炎性体、拮抗氧化应激、阻断铁死亡、保护肝细胞功能等防治急性肝损伤。

非酒精性脂肪性肝炎的特点是脂肪肝变性、炎症、肝细胞损伤和进行性肝纤维化^[60]。Abu-Elsaad 等^[61]采用喂食高碳水化合物/高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎模型,发现木犀草素降低 ALT 和 AST 活性,减少胆红素、透明质酸和丙二醛含量,增加谷胱甘肽含量。Liu 等^[62]在高脂饮食喂养的非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型中研究,发现木犀草素可恢复 Occludin 表达,增加荧光素异硫氰酸盐-葡聚糖通透性,增强肠道屏障功能,抑制 TLR4 信号通路激活,改变肠道微生物群组成,增加肠道微生

物群丰度。综上,木犀草素可通过保护肝细胞功能、拮抗氧化应激、修复肠道屏障、调节肠道微生态、抑制炎症通路 5 大维度协同发挥防治非酒精性脂肪性肝炎作用。

研究表明,木犀草素在其他肝脏炎症性疾病中也表现出治疗潜力,如肝脂肪变性^[63]、肝硬化^[64]、代谢相关脂肪性肝病^[65]、肝脏缺血再灌注损伤^[66]等,作用机制包括调节肝脏功能、抑制 HSCs 活化、促进细胞外基质降解、增强肝脏再生能力、调节巨噬细胞极化、抑制铁死亡、修复肠黏膜屏障、调节肠道微生物群失衡等。因此,木犀草素以多靶点、多通路的机制减轻肝脏炎性损伤,有望成为肝脏炎症性疾病治疗的新型候选药物。

5 神经炎症

神经炎症是免疫细胞在有害刺激下释放炎症介质引发的先天性和适应性免疫反应,持续或过度的神经炎症是多种神经疾病的发病机制^[67]。木犀草素通过多种机制表现出神经保护作用,包括抑制肥大细胞等免疫细胞活化和炎症介质释放,减轻氧化应激,减缓阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症和创伤性脑损伤等神经炎症性疾病严重程度,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,改善认知下降并增强神经保护作用,可用于神经退行性疾病、创伤性脑损伤和中风等^[68]。

Cheng 等^[69]发现在噪声引起抑郁症小鼠模型中,木犀草素减轻海马体和前额叶皮质炎症,增加突触蛋白表达,升高血清 5-羟色胺和去甲肾上腺素含量,通过改善神经炎症发挥类似抗抑郁作用。Li 等^[70]在大脑动脉闭塞和再灌注大鼠模型中研究,发现木犀草素减少梗死面积,抑制受损海马区神经炎症和自噬。Zhou 等^[71]发现木犀草素改善脂多糖诱导的认知障碍,保护神经元损伤,抑制 TNF- α 、IL-1 β 及一氧化氮表达。Zhu 等^[72]共培养小鼠 BV2 小胶质细胞和神经元,发现木犀草素可减少脂多糖诱导的 iNOS、COX-2、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂) 产生,抑制 NF- κ B 活化,减轻 BV2 细胞神经毒性。

综上,木犀草素在神经炎症性疾病的治疗中具有广阔的应用前景,可改善抑郁、脑缺血再灌注损伤、认知障碍等,作用机制包括调节免疫细胞功能、抑制神经炎症及小胶质细胞和星形胶质细胞活化、保护神经细胞结构与功能、调节神经递质及抑制异常自噬等,然神经炎症性疾病发病机制复杂,目前

尚未完全阐明, 因此, 需进一步深入探讨。

6 心脏炎症

活性氧介导的铁死亡和巨噬细胞诱导的炎症是心脏损伤的 2 个主要原因^[73]。Wu 等^[74]采用脂多糖诱导脓毒症心肌损伤小鼠模型, 发现木犀草素可改善心功能, 减轻炎症反应及线粒体损伤, 抑制心肌细胞凋亡及氧化应激, 增强自噬, 减少 AMPK 磷酸化, 减轻脓毒症心肌损伤。

炎症性心肌病以炎症细胞浸润心肌和高风险的的心脏功能恶化为特征^[75]。Lv 等^[76]研究发现木犀草素减少新生大鼠心肌细胞 TNF- α 表达, 抑制脂多糖诱导的培养基中 TNF- α 产生, 减少 I κ B- β 降解和 NF- κ B p65 亚基核转位, 降低 NF- κ B 蛋白结合活性, 表明其可能通过抑制 NF- κ B 信号通路防治炎症性心肌病。

炎症损伤与修复过程之间的平衡对于心肌组织的稳态至关重要, 糖尿病会引发炎症失衡, 促进炎症并延迟愈合, 与糖尿病相关的慢性炎症状态会导致心肌组织的逐步恶化并引起糖尿病性心肌病^[77]。Pan 等^[78]采用链脲佐菌素诱导糖尿病性心肌病大鼠模型, 发现木犀草素改善心功能, 抑制心脏肥大和纤维化, 降低炎症因子和活性氧水平, 升高 SOD 水平, 抑制含 Src 同源 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2) /STAT3 信号通路活化。

木犀草素对脓毒症、炎症及糖尿病造成的心肌损伤均具有保护作用, 可通过减轻线粒体损伤、调节自噬、保护心肌细胞结构与功能、抑制心肌肥大和纤维化, 改善心脏重构等发挥作用, 对其他心脏炎症性疾病的作用及机制尚未明确, 仍需进一步深入研究。

7 其他炎症性疾病

7.1 骨炎性损伤

骨关节炎是一种以炎症和软骨退化为特征的关节疾病。Fei 等^[79]发现木犀草素可减少 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞一氧化氮、PGE₂、TNF- α 、MMP2、MMP8 和 MMP9 产生及 COX-2、iNOS、MMP1、MMP3 和 MMP13 表达, 抑制 NF- κ B 磷酸化, 减轻 MIA 诱导的骨关节炎模型大鼠软骨破坏并增强 II 型胶原表达, 抑制软骨细胞炎症, 减缓骨关节炎进展。

绝经后骨质疏松症的特点是骨代谢失衡、慢性炎症激活和营养吸收与利用受损, 炎症介质对骨质疏松症的发展有显著影响^[80]。Kim 等^[81]在卵巢切除小鼠模型中研究, 发现木犀草素增加股骨小梁和

皮质骨的骨密度和骨矿物质含量, 提高骨强度, 减少骨吸收, 具有预防绝经后骨质疏松症的潜力。

炎症是导致椎间盘内代谢失衡的重要因素, 促进椎间盘退行性变化^[82]。Xie 等^[83]研究发现木犀草素提高人椎间盘 HNPC 细胞活力并减少 IL-1 β 和 IL-6 表达, 抑制细胞凋亡, 逆转 TNF- α 诱导的衰老, 可能通过介导 SIRT6/NF- κ B 通路发挥作用。

木犀草素在骨关节炎、骨质疏松、椎间盘损伤等疾病中表现出骨保护作用, 通过减少细胞外基质表达、抑制破骨细胞分化、调控信号通路、抗氧化、抗炎、抗凋亡等减轻软骨细胞炎症损伤, 调节骨代谢平衡, 其作用机制呈现多维度、多途径的特点。

7.2 子宫炎症

子宫内膜炎是一种局部炎症性疾病, 是导致不孕的最常见原因。Gao 等^[84]建立金黄色葡萄球菌诱导的子宫内膜炎小鼠模型, 发现木犀草素改善子宫组织学变化, 降低 MPO 活性及 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 减少丙二醛生成, 增加谷胱甘肽含量, 上调 ZO-1 和闭合蛋白表达, 抑制 NF- κ B 活化及铁死亡, 激活 Nrf2 信号通路。

子宫平滑肌瘤的发病机制涉及炎症、细胞分裂和凋亡。木犀草素抑制雌激素和孕激素诱导的子宫平滑肌瘤大鼠肿瘤细胞增殖和纤维化, 减少子宫重量, 降低 α -SMA、TGF- β 1 和磷酸酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 表达, 增加磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 产生, 从而减轻子宫平滑肌瘤^[85]。

木犀草素通过调节激素水平、抑制铁死亡、诱导异常细胞凋亡、抗增殖、抗炎、抗氧化等多重机制减轻子宫内膜炎及子宫平滑肌瘤等子宫炎症损伤, 调节激素微环境与子宫组织重塑, 实现对子宫组织的保护与修复。其“多靶点、多途径”的作用模式为妇科疾病的精准治疗提供了新思路, 具有重要的基础研究与临床应用价值。

7.3 皮肤炎症

木犀草素可减轻皮肤炎症状况, 如特应性皮炎、瘙痒、银屑病及皮肤癌等, 通过抑制角质形成细胞中的激活蛋白-1、MAPK 和 NF- κ B 通路下调炎症因子表达, 降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白活性和失活 Akt 和蛋白激酶 C 活性诱导自噬, 保护细胞免受氧化应激诱导的细胞凋亡, 调控皮肤屏障因子和 Ca²⁺合成, 从而减轻皮肤炎症反应^[86]。Zhou 等^[87]发现木犀草素改善银屑病样皮肤病变,

抑制巨噬细胞、T 细胞和中性粒细胞浸润，下调炎症介质一氧化氮、iNOS 和 COX-2 表达。综上，木犀草素可通过修复皮肤屏障功能、调节免疫、调控信号通路、诱导自噬等减轻皮肤炎症性损伤，纠正免疫失衡与屏障缺陷，是治疗皮肤炎症性疾病的候选药物。

7.4 急性胰腺炎

急性胰腺炎是一种胰腺炎症性疾病，胰腺实质的破坏引起局部炎症反应，最终导致全身炎症介质的产生和早期器官衰竭，目前尚无特异性治疗方法^[88]。Xiong 等^[89]采用蓝蛋白和脂多糖诱导急性胰腺炎小鼠模型，发现木犀草素降低胰腺组织的干/湿重比、病理评分、淀粉酶和脂肪酶活性及 TNF- α 和 IL-6 水平，升高 HO-1 和 IL-10 水平，抑制 NF- κ B 通路激活。Huang 等^[90]采用秋水仙碱诱导急性胰腺炎小鼠模型，发现木犀草素抑制管状复合体形成和细胞角蛋白-19 异位表达，减少 SRY 相关 HMG 盒蛋白 9、p-STAT3 和 p-表皮生长因子受体表达，抑制腺泡细胞增殖和 EMT。综上，木犀草素具有潜在的抗急性胰腺炎作用，可通过调节胰腺酶活性、抑制腺泡细胞异常增殖、阻断 EMT 等减轻胰腺炎症损伤。

8 结语与展望

炎症是宿主对组织损伤的一种有益反应，具有恢复组织稳态的作用，如果不受控制或未能消除，可能导致进一步的组织损伤，并引发慢性炎症性疾

病和自身免疫性疾病，最终导致器官功能丧失^[91]。炎症反应是一种自然的免疫反应，能够防止微生物入侵并修复受损组织，然过度的炎症反应可能导致各种与炎症相关的疾病，对人类健康构成威胁^[92]。研究表明，木犀草素在治疗炎症性疾病方面疗效显著，可改善肠道、肾脏、肺、肝脏、脑、心脏、子宫、胰腺等器官的炎症损伤。通过多种机制发挥作用，包括抗炎、抗氧化、调控信号通路、诱导自噬、调节免疫、抑制铁死亡等，见图 1。涉及的信号通路主要有 NF- κ B、AMPK/PPAR γ 、JAK/STAT、Nrf2/HO-1、AMPK/NLRP3/TGF- β 、CYP2A13/Nrf2、TRPV1/SIRT6 和 SHP2/STAT3 等，通过分子间磷酸化、乙酰化、转录调控等方式相互作用，形成复杂网络，在炎症性疾病中发挥协同或拮抗作用。NF- κ B 是炎症核心调控因子，活化后促进促炎因子释放；AMPK 激活可抑制 NF- κ B 及 NLRP3 炎症小体活化减少促炎因子表达，还能激活 Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化能力，协同抑制炎症，且与 TGF- β 介导的纤维化相关；JAK/STAT 通路过度激活诱导 NF- κ B 表达加剧炎症，SHP2 通过调控 STAT3 磷酸化间接影响该信号通路传导；CYP2A13 代谢产物可激活 Nrf2，增强 HO-1 等抗氧化基因表达，Nrf2/HO-1 通路通过上调抗氧化酶抑制 NF- κ B 激活，维持抗炎与促炎平衡；SIRT6 抑制 NF- κ B 转录活性，TRPV1 激活可通过影响 SIRT6 表达间接调控 NF- κ B 通路。木犀草素抗炎作用通路见图 2。

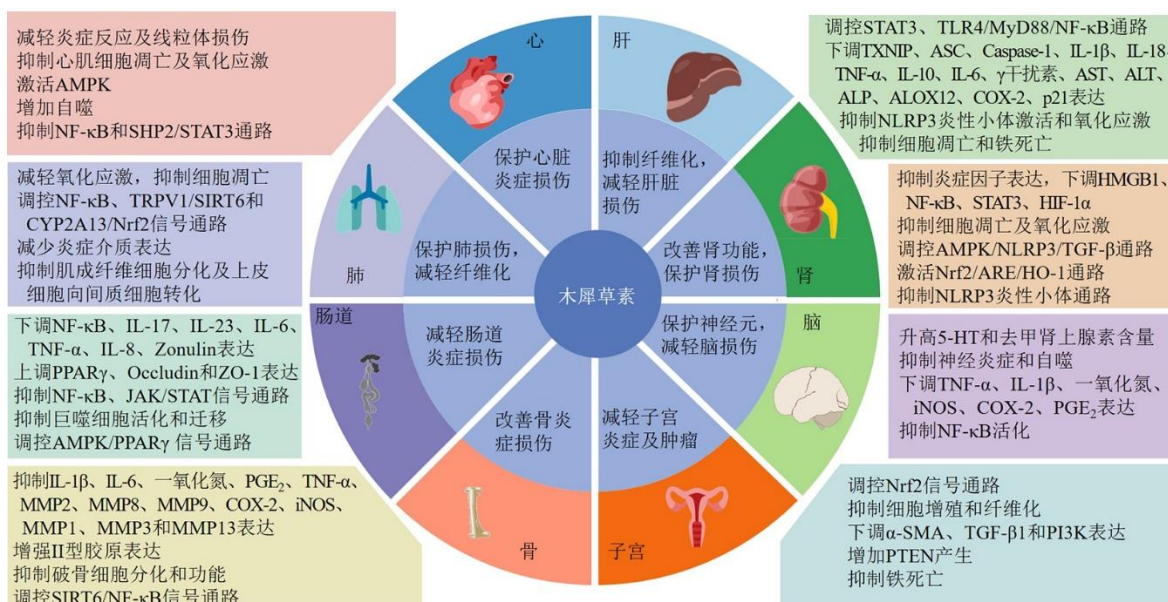


图 1 木犀草素抗炎作用机制

Fig. 1 Mechanism of anti-inflammatory effect of luteolin

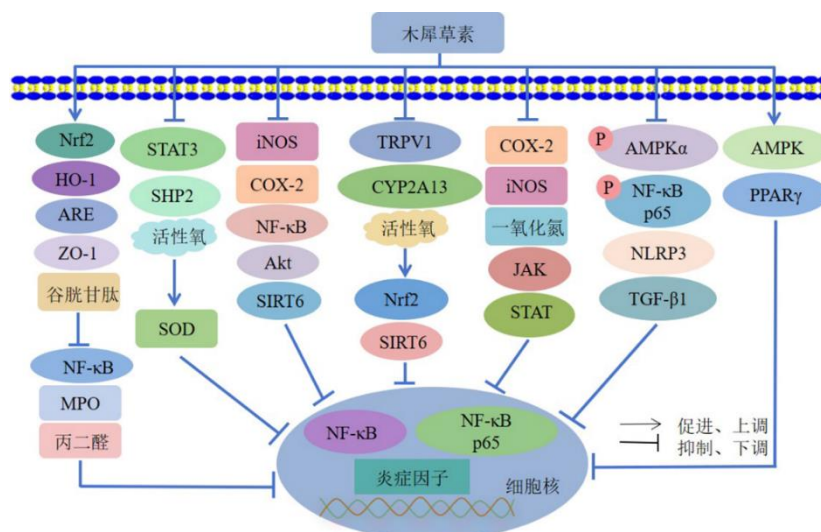


图 2 木犀草素抗炎作用通路图

Fig. 2 Anti-inflammatory pathways of luteolin

由于木犀草素活性强、不良反应少、安全性高，且可通过多靶点、多通路、多途径的方式保护各器官炎症损伤，具有广阔的应用前景。目前，对木犀草素治疗特定炎症性疾病或单一器官损伤中的作用及机制研究较多，缺乏对其在各类炎症性疾病中整体作用及机制的系统整合与梳理；木犀草素的溶解性和吸收性较差，生物利用率低，经过代谢后主要在血浆中以葡萄糖醛酸和硫酸结合物的形式存在，并被认为是有机阴离子转运多肽（organic aniontransporting polypeptide 1B1，OATP1B1）和 OATP2B1 的强抑制剂，可能影响体内各种生物活性物质的药动学相互作用^[93-94]，对于如何有效解决生物利用率低这一关键问题的研究不够深入和全面，尚未形成系统性的解决方案；当前研究多集中在动物及细胞实验，缺乏临床有效性及安全性证实，在实际应用时存在一定的局限性。因此，需深入探讨木犀草素的药动学及抗炎机制，提高生物利用度，并开展临床多中心大样本的随机对照研究，为其新药开发及炎症性疾病的治疗提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李思颖, 高京, 王曼曼, 等. 基于 CiteSpace 的体外冲击波疗法治疗炎症性疾病的可视化分析 [J]. 河南医学研究, 2025, 34(2): 209-216.

[2] Han R F, Xiao Y, Bai Q Q, *et al.* Self-therapeutic metal-based nanoparticles for treating inflammatory diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5): 1847-1865.

[3] 马欢欢, 陈欢, 侯宏卫. 绿原酸调控巨噬细胞改善炎症

性疾病 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(7): 914-920.

[4] 姜亚玲, 李文渊, 冯爽, 等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6889-6902.

[5] 窦纪梁, 郭允, 李禄辉, 等. 木犀草素纳米混悬剂的制备及其体外肠吸收研究 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 3998-4007.

[6] 陶艺文, 许利荣, 胡友, 等. 木犀草素通过激活 GSK3β/Nrf2 通路抑制感染性炎症反应的研究 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(9): 61-69.

[7] 杨杰, 嵇学武, 王鑫, 等. 木犀草素对口腔鳞状细胞癌迁移、侵袭、增殖和凋亡的影响 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1497-1506.

[8] 葛培毓, 赵永厚, 柴剑波, 等. 木犀草素防治帕金森病的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(4): 1074-1077.

[9] 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展 [J]. 药学研究, 2019, 38(2): 108-111.

[10] Conti P, Varvara G, Murmura G, *et al.* Comparison of beneficial actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs to flavonoids [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(1): 1-7.

[11] Ye S L, Liu H Z, Chen Y C, *et al.* A novel immunosuppressant, luteolin, modulates alloimmunity and suppresses murine allograft rejection [J]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3436-3446.

[12] Li X L, Li Y X, Chen S, *et al.* Potential anticancer effects and toxicity of flavones luteolin and apigenin *in vivo* [J]. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog*, 2025: 1-37.

[13] 王梓宇, 张智慧, 吴鹏, 等. 基于肠道菌群和短链脂肪

- 酸代谢探讨甘草制远志降低肠道炎症的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4556-4563.
- [14] Camba-Gómez M, Gualillo O, Conde-Aranda J. New perspectives in the study of intestinal inflammation: Focus on the resolution of inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2605.
- [15] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1): 91-99.
- [16] Seyedian S S, Nokhostin F, Malamir M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease [J]. *J Med Life*, 2019, 12(2): 113-122.
- [17] Li B L, Du P L, Du Y, *et al.* Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119008.
- [18] Xue L W, Jin X S, Ji T T, *et al.* Luteolin ameliorates DSS-induced colitis in mice via suppressing macrophage activation and chemotaxis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110996.
- [19] Yang S, Duan H W, Zeng J L, *et al.* Luteolin modulates macrophage phenotypic switching via the AMPK-PPAR γ pathway to alleviate ulcerative colitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119157.
- [20] Nunes C, Almeida L, Barbosa R M, *et al.* Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation [J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 387-396.
- [21] Wu S S, Zhang R R, Liu Y R, *et al.* *In vitro* effect of flavonoids on basophils degranulation and intestinal epithelial barrier damage induced by ω -5 gliadin-derived peptide [J]. *Foods*, 2022, 11(23): 3857.
- [22] Yang Z H, Dang Y Q, Ji G. Role of epigenetics in transformation of inflammation into colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(23): 2863-2877.
- [23] Liu F, Guo C, Liu X, *et al.* Luteolin in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: A disease continuum perspective [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(2): 126.
- [24] Hu H L, Zou C. Mesenchymal stem cells in renal ischemia-reperfusion injury: Biological and therapeutic perspectives [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(3): 183-187.
- [25] Yahiya Y I, Hadi N R, Abu Raghif A, *et al.* Protective effect of IAXO-102 on renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Med Life*, 2023, 16(4): 623-630.
- [26] Liu Y, Shi B X, Li Y, *et al.* Protective effect of luteolin against renal ischemia/reperfusion injury via modulation of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and apoptosis for possible benefit in kidney transplant [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5720-5727.
- [27] Wei J P, Zhao B, Jiang Z J, *et al.* Luteolin mitigates renal ischemia-reperfusion injury via anti-inflammatory, anti-apoptotic, and Nrf2/HO-1-mediated antioxidant effects [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 999: 177676.
- [28] Hong X, Zhao X J, Wang G, *et al.* Luteolin treatment protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9783893.
- [29] 肖谷雨, 姚姜羽, 冯群, 等. 参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床疗效及作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6469-6481.
- [30] Jin Q, Liu T T, Qiao Y, *et al.* Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [31] Mora C, Navarro J F. Inflammation and diabetic nephropathy [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2006, 6(6): 463-468.
- [32] Zhang M Y, He L Y, Liu J S, *et al.* Luteolin attenuates diabetic nephropathy through suppressing inflammatory response and oxidative stress by inhibiting STAT3 pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(10): 729-739.
- [33] Yu Q, Zhang M D, Qian L F, *et al.* Luteolin attenuates high glucose-induced podocyte injury via suppressing NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 1-7.
- [34] Huang R, Zeng J, Yu X Z, *et al.* Luteolin alleviates diabetic nephropathy fibrosis involving AMPK/NLRP3/TGF- β pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 2855-2867.
- [35] Ding T, Yi T T, Li Y, *et al.* Luteolin attenuates lupus nephritis by regulating macrophage oxidative stress via HIF-1 α pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175823.
- [36] Sita G J A, Gowthami M, Srikanth G, *et al.* Protective role of luteolin against bisphenol A-induced renal toxicity through suppressing oxidative stress, inflammation, and upregulating Nrf2/ARE/HO-1 pathway [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(7): 1041-1047.
- [37] Liu Y S, Yang Q, Li S, *et al.* Luteolin attenuates angiotensin II-induced renal damage in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2): 157.
- [38] He Y Q, Zhou C C, Yu L Y, *et al.* Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105224.
- [39] Gu L Z, Sun H. Lonicerin prevents inflammation and apoptosis in LPS-induced acute lung injury [J]. *Front Biosci*, 2020, 25(3): 480-497.
- [40] Li Y C, Yeh C H, Yang M L, *et al.* Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NF κ B pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 383608.
- [41] Yang D X, Yuan W D, Lv C J, *et al.* Dihydroartemisinin

- supresses inflammation and fibrosis in bleomycine-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1270-1281.
- [42] Savin I A, Zenkova M A, Sen'kova A V. Pulmonary fibrosis as a result of acute lung inflammation: Molecular mechanisms, relevant *in vivo* models, prognostic and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14959.
- [43] Antar S A, Ashour N A, Marawan M E, *et al.* Fibrosis: Types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4004.
- [44] Chen C Y, Peng W H, Wu L C, *et al.* Luteolin ameliorates experimental lung fibrosis both *in vivo* and *in vitro*: Implications for therapy of lung fibrosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(22): 11653-11661.
- [45] 龚国清, 钱之玉, 周曙. 木犀草素对实验性肺纤维化大鼠组织中 *TGF-β1* mRNA 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1466-1469.
- [46] Barnes P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27.
- [47] Li M F, Wang H F, Lu Y, *et al.* Luteolin suppresses inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease through inhibition of the NOX4-mediated NF-κB signaling pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(4): e820.
- [48] Zhou L N, Jian T, Wan Y, *et al.* Luteolin alleviates oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke via modulation of the TRPV1 and CYP2A13/Nrf2 signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 369.
- [49] Quan J Y, Xie D, Li Z H, *et al.* Luteolin alleviates airway remodeling in asthma by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition via β-catenin regulation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156090.
- [50] Gu M D, Pang Z. Luteolin inhibits inflammation and M1 macrophage polarization in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute pneumonia through suppressing EGFR/PI3K/Akt/NF-κB and EGFR/ERK/AP-1 signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156663.
- [51] Kim H Y, Jung S K, Byun S, *et al.* Raf and PI3K are the molecular targets for the anti-metastatic effect of luteolin [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(10): 1481-1488.
- [52] Taru V, Szabo G, Mehal W, *et al.* Inflammasomes in chronic liver disease: Hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 895-910.
- [53] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [54] Cummins C B, Wang X F, Nunez Lopez O, *et al.* Luteolin-mediated inhibition of hepatic stellate cell activation via suppression of the STAT3 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1567.
- [55] Domitrović R, Jakovac H, Tomac J, *et al.* Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversion by luteolin [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 241(3): 311-321.
- [56] Zhang X Y, Xu L, Fan Z H, *et al.* Enhancing ASPP2 promotes acute liver injury via an inflammatory immunoregulatory mechanism [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1381735.
- [57] Wang X H, Wang L, Dong R C, *et al.* Luteolin ameliorates LPS-induced acute liver injury by inhibiting TXNIP-NLRP3 inflammasome in mice [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153586.
- [58] Deng L Y, Yu Q L, Kuang G, *et al.* Luteolin modulates liver macrophage subtype polarization and play protective role in sepsis induced acute hepatic injury [J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 59.
- [59] Han Z Q, Batudeligen, Chen H M, *et al.* Luteolin attenuates CCl₄-induced hepatic injury by inhibiting ferroptosis via SLC7A11 [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 193.
- [60] 田晓玲, 蒋佳佳, 张彧, 等. 中药多糖防治非酒精性脂肪性肝病作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 6016-6025.
- [61] Abu-Elsaad N, El-Karef A. Protection against nonalcoholic steatohepatitis through targeting IL-18 and IL-1α by luteolin [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4): 688-694.
- [62] Liu X, Sun R Z, Li Z Z, *et al.* Luteolin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats via restoration of intestinal mucosal barrier damage and microbiota imbalance involving in gut-liver axis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 711: 109019.
- [63] Wang T T, Xu Q, Cao Y, *et al.* Luteolin ameliorates hepatic steatosis and enhances mitochondrial biogenesis via AMPK/PGC-1α pathway in western diet-fed mice [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2023, 69(4): 259-267.
- [64] Das R, Mitra S, Tareq A M, *et al.* Medicinal plants used against hepatic disorders in Bangladesh: A comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114588.
- [65] Taweessap P, Potue P, Khamsekaew J, *et al.* Luteolin relieves metabolic dysfunction-associated fatty liver disease caused by a high-fat diet in rats through

- modulating the AdipoR1/AMPK/PPAR γ signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3804.
- [66] Jiang Y H, Yang W J, Ding J M, *et al.* Luteolin pretreatment attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in mice by inhibiting inflammation, autophagy, and apoptosis via the ERK/PPAR α pathway [J]. *PPAR Res*, 2022, 2022: 8161946.
- [67] Wang H L, Liu S S, Sun Y, *et al.* Target modulation of glycolytic pathways as a new strategy for the treatment of neuroinflammatory diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102472.
- [68] Kempuraj D, Thangavel R, Kempuraj D D, *et al.* Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 190-197.
- [69] Cheng Y, Wang X X, Yu Y H, *et al.* Noise induced depression-like behavior, neuroinflammation and synaptic plasticity impairments: The protective effects of luteolin [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(11): 3318-3330.
- [70] Li L, Pan G H, Fan R, *et al.* Luteolin alleviates inflammation and autophagy of hippocampus induced by cerebral ischemia/reperfusion by activating PPAR gamma in rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 176.
- [71] Zhou W, Hu M M, Hu J R, *et al.* Luteolin suppresses microglia neuroinflammatory responses and relieves inflammation-induced cognitive impairments [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 1800-1811.
- [72] Zhu L H, Bi W, Qi R B, *et al.* Luteolin inhibits microglial inflammation and improves neuron survival against inflammation [J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(6): 329-336.
- [73] Jiang C X, Shi Q Z, Yang J, *et al.* Ceria nanozyme coordination with curcumin for treatment of sepsis-induced cardiac injury by inhibiting ferroptosis and inflammation [J]. *J Adv Res*, 2024, 63: 159-170.
- [74] Wu B, Song H X, Fan M M, *et al.* Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1477-1487.
- [75] Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, *et al.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(3): 169-193.
- [76] Lv L H, Lv L H, Zhang Y B, *et al.* Luteolin prevents LPS-induced TNF- α expression in cardiac myocytes through inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2011, 34(6): 620-629.
- [77] Elia E, Ministrini S, Carbone F, *et al.* Diabetic cardiomyopathy and inflammation: Development of hostile microenvironment resulting in cardiac damage [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2022, 70(3): 357-369.
- [78] Pan J, Chen M Y, Jiang C Y, *et al.* Luteolin alleviates diabetic cardiac injury related to inhibiting SHP2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 989: 177259.
- [79] Fei J L, Liang B, Jiang C Z, *et al.* Luteolin inhibits IL-1 β -induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1586-1592.
- [80] Demir Cendek B, Bayraktar B, Sapmaz M A, *et al.* The role of inflammatory and nutritional indices in postmenopausal osteoporosis: A retrospective study [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(24): 7741.
- [81] Kim T H, Jung J W, Ha B G, *et al.* The effects of luteolin on osteoclast differentiation, function *in vitro* and ovariectomy-induced bone loss [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(1): 8-15.
- [82] De Luca P, de Girolamo L, Kouroupis D, *et al.* Intervertebral disc and endplate cells response to IL-1 β inflammatory cell priming and identification of molecular targets of tissue degeneration [J]. *Eur Cell Mater*, 2020, 39: 227-248.
- [83] Xie T, Yuan J, Mei L, *et al.* Luteolin suppresses TNF- α -induced inflammatory injury and senescence of nucleus pulposus cells via the SIRT6/NF- κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 469.
- [84] Gao S Y, Gao Y J, Cai L F, *et al.* Luteolin attenuates *Staphylococcus aureus*-induced endometritis through inhibiting ferroptosis and inflammation via activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(2): e0327923.
- [85] Binmahfouz L S, Al Otaibi A, Binmahfouz N S, *et al.* Luteolin modulates the TGFB1/PI3K/PTEN axis in hormone-induced uterine leiomyomas: Insights from a rat model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 996: 177439.
- [86] Yoon J H, Kim M Y, Cho J Y. Apigenin: A therapeutic agent for treatment of skin inflammatory diseases and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1498.
- [87] Zhou W, Hu M M, Zang X H, *et al.* Luteolin attenuates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via suppression of inflammation response [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110696.
- [88] Kylänpää M L, Repo H, Puolakkainen P A. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23): 2867-2872.
- [89] Xiong J, Wang K Z, Yuan C X, *et al.* Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(1): 113-125.
- [90] Huang X C, Bhugul P A, Fan G, *et al.* Luteolin inhibits pancreatitis-induced acinar-ductal Metaplasia,

- proliferation and epithelial-mesenchymal transition of acinar cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3681-3689.
- [91] Alessandri A L, Sousa L P, Lucas C D, *et al.* Resolution of inflammation: Mechanisms and opportunity for drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(2): 189-212.
- [92] Tang S K, Geng Y W, Wang Y W, *et al.* The roles of ubiquitination and deubiquitination of NLRP3 inflammasome in inflammation-related diseases: A review [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(4): 708-721.
- [93] Ren X H, Yang T, Zhang K K, *et al.* Cyclodextrin MOFs modified dry powder inhalers quadruple bioavailability of luteolin to ameliorate fibrosing interstitial lung disease [J]. *Int J Pharm*, 2023, 645: 123405.
- [94] Shi M Y, Chen Z X, Gong H, *et al.* Luteolin, a flavone ingredient: Anticancer mechanisms, combined medication strategy, pharmacokinetics, clinical trials, and pharmaceutical researches [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 880-911.

[责任编辑 赵慧亮]

• 公益广告 •

