

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.027

异荭草素的药理学作用研究进展*

潘晓瑜 朱俊访 韩晋辉 罗燕娜 肖迪虎

(广东食品药品职业学院 广东 广州 512000)

摘要: 异荭草素广泛存在于多种植物中,是一种木犀草素糖苷类天然黄酮物质,如淡竹叶、满天星、龙胆草、鸭拓草、西番莲、葫芦果、玉米、黑米、荞麦、山楂、黄瓜等,分子式是 $C_{21}H_{20}O_{11}$,分子量 448.38。现已发现异荭草素具有抗氧化、抗炎、抗菌、降糖、降脂以及肝损伤保护等多种生物学功能,并且具有治疗包括肿瘤在内的多种疾病的潜力。在调节多种代谢性疾病方面具有显著效果,特别是在改善高血糖、高脂血症以及胰岛素抵抗等并发症方面显示出强大的潜力。为了更好地了解这种黄酮在改善人类健康方面的治疗潜力,该文就近年来异荭草素药理活性的研究进展作一综述,以期食源性植物化学成分用于疾病预防和治疗提供新思路,也为异荭草素的进一步开发应用提供理论依据。

关键词: 异荭草素;药理作用;疾病治疗;研究进展

中图分类号: R3; R961.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2025)01-193-08

Research Progress on Pharmacological Effects of Isoorientin*

PAN Xiao-yu, ZHU Jun-fang, HAN Jin-hun, LUO Yan-na, XIAO Di-hu

(Guang Dong Food and Drug Vocational College, Guangzhou, Guangdong, 512000, China)

ABSTRACT: Isoorientin, a natural flavonoid of luteolin glycosides, exists in many kinds of plants and foods, such as pale bamboo leaves, starry sky, gentian grass, duckweed, passion fruit, gourd fruit, corn, black rice, buckwheat, hawthorn and cucumber. The molecular formula is $C_{21}H_{20}O_{11}$, with a molecular weight of 448.38. It has multiple biological functions such as antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, hypoglycemic, lipid-lowering, and liver injury protection, and so on. It has the potential to treat a variety of diseases, including cancer. It has significant effects in regulating various metabolic diseases, especially showing strong potential in improving complications such as hyperglycemia, hyperlipidemia, and insulin resistance. In order to better understand the therapeutic potential of this flavonoid in improving human health, this paper invstiagte many researches on the pharmacological activity of Isoorientin in recent years, aiming to provide new ideas for the use of food derived phytochemicals in disease prevention and treatment, as well as theoretical basis for the further development and application of isoorientin.

Key words: Isoorientin; Pharmacological effects; Disease treatment; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R3; R961.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-193-08

前言

异荭草素 (Isoorientin, ISO) 是一种黄酮碳苷

类化合物^[1], 广泛存在于人类饮食中, 可从多种植物中提取, 已在许多植物中被鉴定出具有强大的抗氧化、抗炎、抗糖尿病和抗肥胖特性, 并

* 基金项目: 广东省中医药局科研项目(20232117)

作者简介: 潘晓瑜(1984-), 硕士研究生, 实验师, 研究方向: 肿瘤分子生物学, E-mail: 64262624@qq.com

(收稿日期: 2024-11-08)

且能够减轻各种代谢并发症^[24],还被证实对癌症、阿尔茨海默病、皮肤干燥、炎症和代谢疾病具有有益作用^[5,6]。

1 抗氧化、抗炎作用

异荳蔻素是一种抗氧化分子,能改善线粒体功能,增加 ATP 的产生,对自由基有强大改善作用^[7],能激活 NRF2 及其下游靶抗氧化剂如过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)等,这是异荳蔻素抗氧化应激保护作用的一些机制^[8]。研究表明,异荳蔻素在清除自由基方面比抗坏血酸和槲皮素等众所周知的抗氧化剂表现得更好^[9]。不仅可以终止自由基链式反应的传播,并可以有效地对抗氧化应激,防止代谢并发症的发展^[10]。

Flávia Bittencourt Brasil 研究发现,ISO 可有效防止甲基乙二醛(Methylglyoxal, MG)引起的线粒体损伤^[11]。ISO 能提高 γ -谷氨酸-半胱氨酸连接酶(γ -GCL)的活性,刺激谷胱甘肽(GSH)的合成。抑制 γ -GCL、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和磷酸肌醇 3-激酶/Akt(PI3K/Akt)可抑制 ISO 对 MG 攻击细胞产生的有益作用。在 SH-SY5Y 细胞中,ISO 通过 AMPK-PI3K/Akt/Nrf2/ γ -GCL/GSH 依赖的方式保护了 MG 处理的细胞的线粒体。异荳蔻素不仅改善了葡萄糖摄取和线粒体功能,同时还减少了脂质积聚,部分通过激活 AMPK 和调节参与脂肪组织褐变的基因,如 PPARs 和解偶联蛋白 1^[12],研究还发现一些植物甲醇提取物异荳蔻素对大鼠胃溃疡模型的胃有保护和抗氧化作用^[13]。

异荳蔻素还在炎症调节中起着重要作用。脓毒症是一种全身性炎症综合征,急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)死亡率很高,它是脓毒症最常见的致命并发症之一。有研究显示^[14]异荳蔻素能够缓解盲肠结扎穿孔(Cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症小鼠急性肺功能损伤。穆胡等人^[15]在雄性 C57BL/6J 小鼠中建立了脓毒症诱导的 ALI,研究结果显示,ISO 治疗可降低细胞因子表达和氧化应激,并抑制 CLP 诱导的炎症细胞的粘附和迁移。另外,张璐等人^[16]研究结果显示,ISO 能够显著保护小鼠脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性肺损伤。不但减轻了 ALI 小鼠的肺水肿和血管渗漏,而且明显纠正了体重减轻并改善了 LPS 引起的肺病理损伤。同时显著降低 BALF 中的氧

化应激水平,降低白细胞介素 6(IL-6)的含量。异荳蔻素还可通过阻断激活中性粒细胞或血小板素 B2^[17],抑制促炎标志物如环氧化酶 2、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B、TGF- β 1 的激活来影响炎症^[18,19]。

还有人研究发现异荳蔻素是体外糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)的抑制剂,GSK3 β 的过度激活与炎症反应有关。李银桂等人^[20]发现异荳蔻素通过调节糖原合酶激酶 3 β 抑制巨噬细胞和内毒血症小鼠的炎症。ISO 不仅增加内毒血症小鼠脑组织中紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 的表达,而且调控下游信号分子抑制炎症,保护血脑屏障的完整性和脑内稳态。

李源等人^[21]研究发现,ISO 能通过下调小鼠小胶质细胞(BV-2)中的活性氧(ROS)相关 MAPK/NF- κ B 信号通路,来减弱脂多糖诱导的促炎反应。ISO 强烈抑制 ROS 的生成,ROS 抑制剂(N-乙酰半胱氨酸)显著抑制促炎细胞因子的释放以及 NF- κ B 和 MAPK 的激活。还有研究发现^[22],异荳蔻素可通过改善慢性不可预知应激(CUMS)抑郁模型大鼠海马神经元数量与结构及抑制神经炎症,以此来发挥异荳蔻素抗抑郁的作用。

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种慢性且复杂的退行性疾病,目前尚无有效的治疗方法。崔铁汉等^[23]发现异荳蔻素通过调节 MAPK 和 PI3K/Akt 通路改善 H₂O₂ 诱导的软骨细胞(一种广泛使用的 OA 细胞模型)凋亡和氧化应激。在实验研究中异荳蔻素显著增加了 H₂O₂ 诱导的软骨细胞活性,并且明显减少细胞凋亡并恢复线粒体膜电位(MMP)。异荳蔻素还能改善骨质疏松症,曹志林等人^[24]研究发现,异荳蔻素能改善绝经后大鼠的骨质疏松症和氧化应激,通过上调 OPG(Osteoprotegerin)和 Nrf2/ARE 信号改善骨质疏松症。张博等人^[25]研究证明,ISO 通过抑制 MAPK 和 PI3K/AKT1 信号通路下调破骨细胞分化的主要转录因子的表达,且抑制破骨细胞生成具有时间和浓度依赖性。

P-糖蛋白(P-gp)是肠道上皮的重要组成部分,可能在肠道炎症性疾病,如炎症性肠病(IBD)的发生中发挥作用。ISO 已被研究证明可以改善结肠健康并调节肠道微生物群^[26],研究表明 ISO 可以减轻葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠 DSS 结肠炎的症状和病理损伤。ISO 可以通过调节肠道微生物及其代谢物来增加肠道上

皮中 P-gp 的表达,从而维持结肠稳态。还可以改善结肠上皮的完整性,缓解结肠炎。

过敏性鼻炎 (AR) 是一种由 IgE 介导的慢性、非感染性鼻粘膜炎症。帅良等人^[27]研究发现,异荳蔻素可改善小鼠哮喘模型中由卵清蛋白 (Ovalbumin, OVA) 诱发的哮喘。还有研究表明^[28],异荳蔻素通过恢复 Th1/Th2 平衡缓解小鼠卵清蛋白刺激的过敏性鼻炎,服用异荳蔻素可有效降低 AR 小鼠揉鼻子和打喷嚏的频率。此外,异荳蔻素可抑制鼻组织中 NF- κ B 通路的激活。异荳蔻素通过恢复 Th1/Th2 平衡并阻断 NF- κ B 通路来缓解小鼠中由 OVA 刺激的 AR。因此,异荳蔻素有望成为治疗过敏性鼻炎的天然药物。

安孟飞等人^[29]研究发现,异荳蔻素通过抑制黄嘌呤氧化酶 (XOD) 活性和调节 TLR4-NLRP3 炎症小体信号通路发挥降尿酸作用。动物模型和体外实验均表明 ISO 能有效降低尿酸生成。

2 抗肿瘤作用

叶婷婷等人^[30]研究发现,异荳蔻素通过激活胰腺癌细胞中的 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号来诱导细胞凋亡、降低侵袭性并下调 VEGF 分泌。张桐等人^[5]研究发现,胃癌 AGS 细胞中 ISO 通过 ROS 介导的 MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路诱导细胞凋亡。ISO 降低了胃癌 AGS 细胞的存活率,但对正常细胞的毒性很小。ISO 通过抑制 p-AKT、p-GSK-3 β 和 β -catenin 的表达来抑制细胞迁移,并且也与 ROS 的积累有关。还有研究表明异荳蔻素对胃癌细胞 HGC27 的增殖、侵袭和迁移有抑制作用,并诱导胃癌细胞凋亡^[31]。

黄德宏等人^[32]研究发现,异荳蔻素通过诱导 DNA 双链断裂和抑制同源重组修复引发肝母细胞瘤 (Hepatoblastoma, HB) 细胞凋亡。研究表明,ISO 通过诱导 DNA 双链断裂和阻断同源重组修复的启动过程来引发细胞凋亡。徐婉婷等人^[33]研究发现,ISO 通过降低 A549 细胞中细胞周期蛋白 B1 和 CDK1/2 的表达水平以及增加 p21 和 p27 的表达水平来诱导 G2/M 细胞周期停滞。李源等人^[34]研究发现 MAPK 信号通路调控异荳蔻素诱导的人肝母细胞瘤细胞线粒体凋亡。研究证明 ISO 通过抑制 ERK1/2 激酶、激活 JNK 和 p38 激酶来诱导 HepG2 细胞凋亡,且 ISO 刺激下的 ROS 能作为上游信号分子激活 MAPK 信号通路。古尔萨赫·贡多杜等人^[35]研究通过细胞周期途径研究黑木耳叶中异荳蔻素在 HT-29 人结肠直肠癌癌细胞中的抗癌机制,结果发现

ISO 通过细胞周期途径影响结直肠癌 (CRC) 细胞的增殖,它还改变了细胞凋亡基因的表达。

冯森玲等人^[36]研究发现,异荳蔻素通过 SIRT6/Nrf2/GPX4 信号通路促进铁死亡从而逆转肺癌耐药性。体内外实验均表明,异荳蔻素可抑制肺癌细胞铁死亡,同时 Nrf2、GPX4 和 SIRT6 蛋白表达降低,细胞铁死亡增加。另外异荳蔻素还可以通过抑制人肺癌细胞中单羧酸转运蛋白 (MCT) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 的活性表达来抑制细胞迁移^[37]。

3 抗糖尿病作用

有研究显示异荳蔻素可以通过各种途径机制来改善糖尿病及其并发症。如调控血糖的紊乱^[38]、抑制糖异生途径^[39]、调控氧化损伤^[40]和线粒体功能^[41]、抑制 α -葡萄糖苷酶和钠-葡萄糖共转运蛋白-2^[42],并在代谢受损的情况下改善葡萄糖摄取^[43]。异荳蔻素对其他代谢性疾病改善作用与其抑制淀粉和脂质代谢酶 (如 α -淀粉酶 / 葡萄糖苷酶和脂肪酶) 的活性有关^[44]。

使用天然生物活性产物刺激脂肪褐变被认为是治疗肥胖和胰岛素抵抗的有前途的方法之一。有研究发现^[45]异荳蔻素通过调节暴露于棕榈酸的 3T3-L1 脂肪细胞中的脂肪褐变来改善脂质积累。另外哈尼萨尼·兹库布等人^[46]研究异荳蔻素对完全分化的 3T3-L1 脂肪细胞代谢活性和脂质积累的作用,不同剂量的异荳蔻素可以阻止脂质储存,同时改善代谢活性和线粒体功能。此外,异荳蔻素的活性与 CL-316、2431、异丙肾上腺素、胰岛素和二甲双胍的阳性对照相当。实验中观察到 ATP 和氧气消耗率增加,表明异荳蔻素能够增强线粒体呼吸。

此外,在细胞模型或者动物模型的实验中,与目前使用的药物或天然产物如格列本脲、吡嗪美辛、槲皮素、木犀草素等相比,异荳蔻素在预防代谢并发症方面表现出相似甚至更好的效果^[2]。孔自立等人^[47]研究发现,异荳蔻素通过激活自噬和抑制 PI3K-AKT-TSC2-mTOR 通路对糖尿病肾病 (DN) 发挥肾脏保护作用。异荳蔻素强烈促进足细胞自噬,可有效保护足细胞免受高糖 (HG) 引起的损伤,并显著改善了 HG 条件下受损线粒体的自噬清除。

4 抗菌作用

左静如等人^[48]研究发现,异荳蔻素在最低抑菌浓度 (MIC) 下表现出明显的抗菌能力,并

且与传统抗菌药物对碳青霉烯不敏感大肠杆菌表现出协同作用。异荭草素也能显著抑制卡巴培南不敏感大肠杆菌。此外,ISO 抑制了肠道菌群中大多数细菌的生长,为今后开发抗氧化、抗炎、抗病原体的 ISO 功能食品提供了基础依据。有研究^[49]通过纳米粒子负载技术改善了 ISO 的部分化学性质和活性。采用反溶剂沉淀法成功合成了 Zein/GA 纳米粒子,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌表现出明显的抗菌活性。Zein/GA-Iso 纳米粒子对猪肉具有抑菌作用,Zein/GA-Iso 纳米粒子作为一种新型防腐保鲜剂,在食品加工领域具有较好的稳定性和猪肉保鲜效果。

5 其他

5.1 对心肌细胞、肝脏和肾脏的保护作用

化疗药物尤其是蒽环类药物被广泛应用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的治疗,然而其剂量依赖性和不可逆性心脏损伤限制了其临床应用,增加了充血性心力衰竭和心脏相关死亡的风险。阿霉素是一种有效的化疗药物,会以累积和剂量依赖的方式引起心脏毒性,ISO 能减轻阿霉素引起的心脏毒性^[50]。李少光等人^[51]研究发现,异荭草素通过激活 MAPK、Akt 和 Caspase 依赖性信号通路减轻阿霉素(DOX)引起的心脏损伤。ISO 可减轻小鼠的心脏缺血并改善化疗和心肌状态。

异荭草素与化学药物相比,作为天然抗氧化剂的植物药毒副作用相对较少。黄少曼等人^[52]研究发现,ISO 能改善小鼠心肌梗死后的心脏功能,并抑制体外 H9C2 细胞缺氧诱导的氧化应激损伤。在研究中发现心肌梗死后注射 ISO 可改善心脏功能并减轻体内心肌梗死损伤。

苯并[a]芘(BaP,又称为 3,4-苯并芘,毒性最强的多环芳烃)是一种食品加工有害物,具有致癌性、致畸性和遗传毒性。郝莉等人^[53]发现异荭草素通过 ROS/ NF- κ B/ NLRP3/ Caspase-1 信号通路减轻苯并[a]芘诱导的肝细胞焦亡损伤。ISO 可以减轻 BaP 诱导的 HL-7702 细胞焦亡损伤,还可以减弱 BaP 对 ROS 水平、NF- κ B 核定位、NLRP3 炎症小体活化及细胞焦亡特征指标的刺激作用。苯并[a]芘是一种全球性的食源性污染物,与多种疾病和肠道菌群紊乱有关。何深源等人^[54]研究发现人类饮食中的黄酮类化合物异荭草素能减轻苯并[a]芘(BaP)诱发的小鼠结

肠损伤和肠道菌群紊乱。实验结果显示,ISO 可抑制 BaP 诱导的小鼠体重下降,还可预防结肠损伤,并且 ISO 改善了 BaP 引起的菌群代谢紊乱,尤其是 LPS 和含硫化合物的代谢途径。

罗同旺等人^[55]研究发现异荭草素对油酸诱导的大鼠肝细胞氧化损伤及脂肪变性的保护作用。异荭草素通过调控 PPAR γ /NF- κ B p65 信号通路,显著减轻油酸引起的氧化损伤和脂肪变性。此外,异荭草素能够通过 AMPK/Akt/GSK3 β 通路激活 Nrf2 抗氧化途径能够改善对乙酰氨基酚(APAP)诱导的肝毒性^[56]。

有研究显示^[57],利用高糖(HF)饮食诱发肝损伤的肥胖小鼠模型来研究保肝作用。发现 ISO 通过改善脂质代谢,增强抗氧化防御系统,调节炎症细胞因子的分泌来有效抑制 HF 引起的高脂血症和肝损伤。还有研究发现异荭草素通过线粒体介导的途径诱导肝癌细胞凋亡,还可以调节 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad 信号通路减轻 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化,具有显著的保肝作用^[58]。

顺铂(CDDP)是一种广泛用于治疗各种实体瘤的化疗药物,但其严重的副作用,尤其是肾毒性,限制了其临床应用。范小叶等人^[59]发现,异荭草素通过激活 SIRT1/SIRT6/Nrf-2 通路抑制氧化应激和细胞凋亡,减轻顺铂诱导的肾毒性。研究中使用 mTEC 细胞(小鼠胸腺上皮细胞)评估了 ISO 对 CDDP 诱导的肾毒性的影响。结果表明,ISO 通过 SIRT1 和 SIRT6 介导的 Nrf2 激活对 CDDP 诱导的肾毒性的保护作用调节了氧化应激、炎症和细胞凋亡。Nrf2 的缺失会加剧 CDDP 诱导的肾脏损伤,而 Nrf2 的药理学激活可能代表一种预防肾脏损伤的新疗法。

5.2 对神经保护的作用

阿尔茨海默病(Azheimer's disease, AD)的主要特征是 β -淀粉样蛋白(A β)高、tau 过度磷酸化和神经炎症。糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)是一种与 AD 发病机制有关的关键蛋白激酶。阻断 GSK-3 β 是一种有效的 AD 治疗策略。异荭草素之前已被证明是一种高度选择性的 GSK-3 β 抑制剂,同时在 AD 的神经元模型中发挥神经保护作用。谭晓琴等人^[60]发现异荭草素是一种 GSK-3 β 抑制剂,可挽救 APP/PS1 模型小鼠的突触功能障碍、空间记忆缺陷并减缓病理进展。给 8 个月大的 APP/PS1 小鼠长期口服异荭草素可减轻大脑中的多种 AD 致病特征,

包括 GSK-3 β 过度激活、tau 过度磷酸化、A β 沉积和神经炎症。对于神经炎症,异荳草素治疗减少了与 A β 阳性斑块相关的活化小胶质细胞数量,同时降低了 APP/PS1 小鼠大脑中的促炎因子水平。异荳草素通过阻断 NF- κ B 信号通路抑制淀粉样蛋白 β 25-35 诱导的 BV2 细胞神经元炎症^[61]。此外,异荳草素通过激活 AMPK/AKT - Nrf2 信号通路诱导各种抗氧化酶的表达,对 6-OHDA 诱导的神经毒性起到保护作用^[62]。还有研究发现异荳草素通过影响 APP/PS1 小鼠的口腔和肠道微生物群来影响阿尔茨海默病的标志物^[63]。

神经性疼痛是一种广泛且使人衰弱的慢性疼痛,张国新等人^[64]研究评估异荳草素在慢性压迫性损伤 (Chronic Constriction Injury, CCI) 诱发的神经性疼痛小鼠模型中的抗伤害作用。结果显示,异荳草素治疗可显著改善小鼠的痛觉过敏和异常性疼痛,增加感觉神经传导速度,并恢复 CCI 诱导的坐骨神经损伤。异荳草素治疗可显著提高总抗氧化能力 (T-AOC)、总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 水平,并降低丙二醛 (MDA) 浓度。异荳草素还抑制 MMP-9 和神经胶质细胞活化,并下调肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 表达水平。因此,该研究为神经性疼痛的治疗提供了一种新方法,并对异荳草素的药理作用提供了新的见解。

5.3 对皮肤的保护作用

吴其云等人^[65]研究发现,来源于龙胆花的异荳草素通过下调 MITF 诱导的酪氨酸酶表达来抑制 B16F10 细胞中黑色素生成。另外,郑宏楠等人^[66]研究发现异荳草素通过调节线粒体 ROS 和细胞自噬减轻 UVB 引起的皮肤损伤。紫外线 B (UVB) 照射会增加各种皮肤病的风险,导致细胞凋亡、自噬和氧化应激,从而增加皮肤光老化和致癌的风险。在研究中发现异荳草素治疗可以通过提高细胞活力、抑制基质金属蛋白酶 1 (MMP1) 和基质金属蛋白酶 3 (MMP3) 表达、抑制氧化应激和诱导自噬来保护人类真皮成纤维细胞 (HDF) 免受 UVB 照射的影响。异荳草素还减少了 UVB 引发的细胞凋亡。同时,小鼠皮肤暴露于 UVB 并随后局部涂抹 ISO 可延缓皮肤损伤的进展,从而导致自噬并阻断 JNK 激活和 ROS 产生。这些结果表明 ISO 具有光保护作用,并证明 ISO 也可用作抵抗 UVB 刺激的皮肤损伤的药剂。

苏丹娜·拉齐娅等人^[67]研究发现,芦荟花提取物及其活性成分异荳草素通过调节外皮蛋白表达对皮肤保湿的作用,芦荟中的活性成分芦荟花中的异荳草素通过分子对接试验对其所有靶蛋白 (如外皮蛋白、PKC、P38 等) 均具有高结合亲和力。研究表明,芦荟花及其活性成分异荳草素可作为增强皮肤屏障功能和改善其相关病理的重要成分。

6 结论和未来展望

异荳草素是一种具有多种生物学特性的天然黄酮类化合物,它已经在许多可食用植物中被筛选和鉴定,从而形成人类饮食的组成部分,但其功效价值未能得到充分的开发和利用。因此,研究富含异荳草素的植物对多种代谢性疾病的调节作用,包括胰岛素抵抗、氧化应激和炎症等相关并发症,采用代谢性疾病模型进行研究具有较大意义。尽管在不同细胞层面或者动物模型实验中都证实了异荳草素在各种疾病治疗中具有强大的作用,在各种机制研究也已经深入到分子水平,但是并未进入人体实验阶段,例如异荳草素在人体组织分布,药代动力学以及临床应用等,需要进一步探索研究。根据其药代动力学特征,异荳草素在给药时具有低生物利用度,因此需要进行更多的研究,采用不同的策略,如使用佐剂、结构类似物和新型给药系统来改善该化合物的药代动力学特征,从而扩大异荳草素在临床上的应用。

同时鉴于异荳草素具有抗氧化、抗炎、抗菌、护肤等多种作用,且存在于多种植物中,可应用于药品、食品保健品、食品保鲜及化妆品等行业的新领域。利用中草药植物中的异荳草素强大的降糖作用,可以开发治疗糖尿病及代谢性疾病的药物;异荳草素还具有抗肥胖的特性,可以开发成减肥药物;还可以利用其具有显著的抗菌和抗生物膜活性,开发新型的防腐保鲜剂,在防止食品污染和变质方面具有广阔的应用。

参 考 文 献 (References)

- [1] Khanyisani Ziqubu, Phwayinkosi V. Dladla, Elizabeth Joubertd. Isoorientin: A dietary flavone with the potential to ameliorate diverse metabolic complications [J]. Pharmacological Research, 2020, 158: 104867.
- [2] 袁莉, 王晓, 李庆舒. 天然黄酮异荳草素研究进展 [J]. 食品与生物技术学报, 2020, 39(7): 21-27.
- [3] Kotha Anilkumar, Gorla V Reddy, Rajaram Azad, et al. Evaluation of anti-inflammatory properties of

- isoorientin isolated from tubers of *pueraria tuberosa* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5498054.
- [4] 赵一静, 李银桂, 赵忠正, 等. 异荛草苷调节小胶质细胞活化抑制内毒素血症小鼠神经炎症的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 10 (32): 1452-1458.
- [5] 闫科润, 沈玥, 李宁, 等. 异荛草素调控糖尿病的作用机制研究进展 [J]. *食品与发酵工业*, 2022, 48 (22): 338-344.
- [6] 郭静, 王浩然, 沈周媛, 等. 3 种竹叶抗氧化有效成分分析 [J]. *中成药*, 2019, 41 (11): 2688-2694.
- [7] 江倩, 黄燕芳, 李熙灿. 异荛草苷体外抗氧化能力的评价与机制 [J]. *福建师范大学学报 (自然科学版)*, 2018, 34 (5): 50-55.
- [8] Xiao Wang, Shenyuan He, Li Yuan, et al. Synthesis, Structure Characterization, and Antioxidant and Antibacterial Activity Study of Iso-orientin-Zinc Complex [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69 (13): 3952-3964.
- [9] Ning-Hui Ma, Jing Guo, Si-Han Xu Chen, et al. Antioxidant and Compositional HPLC Analysis of Three Common Bamboo Leave [J]. *Molecules*, 2020, 25 (2): 409-413.
- [10] Marcin Ożarowski, Tomasz M Karpiński. Extracts and Flavonoids of *Passiflora* Species as Promising Anti-inflammatory and Antioxidant Substances [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27 (22): 2582-2604.
- [11] Flávia Bittencourt Brasil, Felipe Jolner Souza de Almeida, Matheus Dargesso Luckachaki, et al. The C-glucosyl flavone isoorientin pretreatment attenuates the methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells: role for the AMPK-PI3K/Akt/Nrf2/ γ -GCL/GSH axis [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (2): 437-452.
- [12] Khanyisani Ziqubu, Christo J F Muller, Phiwayinkosi V Dlodla, et al. Impact of isoorientin on metabolic activity and lipid accumulation in differentiated adipocytes [J]. *Molecules*, 2020, 25 (8): 1773.
- [13] Esen Sezen Karaoğlu, Abdülmecit Albayrak, Zerrin Kutlu, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of *Eremurus spectabilis* Bieb. methanol extract and its isolated component isoorientin on indomethacin induced gastric ulcers in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33 (7): 609-618.
- [14] 朱子贵, 孟文, 贺承建, 等. 异荛草素缓解 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肺功能损伤 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, (38): 1585-1589.
- [15] Mu Hu, Jielai Yang, Yang Xu, et al. Isoorientin suppresses sepsis-induced acute lung injury in mice by activating an EPCR-dependent JAK2/STAT3 pathway [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53 (1): 97-109.
- [16] Lu Zhang, Xiao-Zhou Zhu, Rentsen Badamjav, et al. Isoorientin protects lipopoly saccharide-induced acute lung injury in mice via modulating Keap1/Nrf2-HO-1 and NLRP3 inflammasome pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917: 174748.
- [17] Maurilio da Silva Morrone, Adriano Martimbianco de Assis, Ricardo Fagundes da Rocha, et al. *Passiflora manicata* (Juss.) aqueous leaf extract protects against reactive oxygen species and protein glycation in vitro and ex vivo models [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 45-51.
- [18] Facheng Bai, Quanfang Huang, Jinbin Wei, et al. *Gypsophila elegans* isoorientin - 2"-O-alpha-l-arabinopyranosyl ameliorates porcine serum-induced immune liver fibrosis by inhibiting NF-kappaB signaling pathway and suppressing HSC activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 60-67.
- [19] Li Yuan, Xueyi Li, Shenyuan He, et al. Effects of natural flavonoid isoorientin on growth performance and gut microbiota of mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66 (37): 9777-9784.
- [20] Yingui Li, Yijing Zhao, Xiaoqin Tan, et al. Isoorientin Inhibits Inflammation in Macrophages and Endotoxemia Mice by Regulating Glycogen Synthase Kinase 3 β [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 27: 8704146.
- [21] Li Yuan, Yuchen Wu, Xiaomeng Ren, et al. Isoorientin attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of ROS-related MAPK/NF- κ B signaling pathway in BV-2 microglia [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 386 (1-2): 153-165.
- [22] 何呈刚, 陈秀芸, 许珍, 等. 异荛草素对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马神经元与炎症相关通路的作用 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 7 (30): 431-435.
- [23] Tiehan Cui, Yun Lan, Yuying Lu, et al. Isoorientin ameliorates H₂O₂-induced apoptosis and oxidative stress in chondrocytes by regulating MAPK and PI3K/Akt pathways [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (11): 4861-4874.
- [24] Zhilin Cao, Wei Liu, Benjun Bi, et al. Isoorientin ameliorates osteoporosis and oxidative stress in postmenopausal rats [J]. *Pharm Biol*, 2022, 1 (60): 2219-2228.
- [25] Bo Zhang, Zechao Qu, Hua Hui, et al. Exploring the therapeutic potential of isoorientin in the treatment of osteoporosis: a study using network pharmacology and experimental validation [J]. *Mol Med*, 2024, 30 (1): 27.
- [26] Zhenzhen Wang, Lanzhu Yang, Yun Feng, et al. Isoorientin Alleviates DSS-Treated Acute Colitis in Mice by Regulating Intestinal Epithelial P-Glycoprotein

- (P-gp) Expression [J]. DNA and Cell Biology, 2024, 43(10): 520-536.
- [27] Shuai Liang, Yuanyuan Zhao, Guozhen Chen, et al. Isoorientin ameliorates OVA-induced asthma in a murine model of asthma [J]. Exp Biol Med, 2022, 247(16): 1479-1488.
- [28] Ziyang Zhou, Yi Nan, Xiangyang Li, et al. Hawthorn with "homology of medicine and food" a review of anticancer effects and mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1384189.
- [29] Meng-Fei An, Ming-Yue Wang, Chang Shen, et al. Isoorientin exerts a urate-lowering effect through inhibition of xanthine oxidase and regulation of the TLR4-NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. J Nat Med, 2021, 75(1): 129-141.
- [30] Tingting Ye, Jiadong Su, Chaohao Huang, et al. Isoorientin induces apoptosis, decreases invasiveness, and downregulates VEGF secretion by activating AMPK signaling in pancreatic cancer cells [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7481-7492.
- [31] Dan Song, Maosheng Chen, Xiangjun Chen, et al. Apoptosis induction and inhibition of invasion and migration in gastric cancer cells by Isoorientin studied using network pharmacology [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 309.
- [32] Dehong Huang, Lei Jin, Zhengkang Li, et al. Isoorientin triggers apoptosis of hepatoblastoma by inducing DNA double-strand breaks and suppressing homologous recombination repair [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 719-728.
- [33] Wan-Ting Xu, Gui-Nan Shen, Tian-Zhu Li, et al. Isoorientin induces the apoptosis and cell cycle arrest of A549 human lung cancer cells via the ROS regulated MAPK, STAT3 and NF κ B signaling pathways [J]. Int J Oncol, 2020, 57(2): 550-561.
- [34] Li Yuan, Shuping Wei, Jing Wang, et al. Isoorientin induces apoptosis and autophagy simultaneously by reactive oxygen species (ROS)-related p53, PI3K/Akt, JNK, and p38 signaling pathways in HepG2 cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(23): 5390-400.
- [35] Gulsah Gundogdu, Yavuz Dodurga, Levent Elmas, et al. Investigation of the Anticancer Mechanism of Isoorientin Isolated from Eremurus Spectabilis Leaves via Cell Cycle Pathways in HT-29 Human Colorectal Adenocarcinoma Cells [J]. Eurasian J Med, 2018, 50(3): 168-172.
- [36] Senling Feng, Yuting Li, Hanhui Huang, et al. Isoorientin reverses lung cancer drug resistance by promoting ferroptosis via the SIRT6/Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. European Journal of Pharmacology, 2023, 954: 175853.
- [37] Hsu Kai Huang, Shin Yi Lee, Shu-Fen Huang, et al. Isoorientin Decreases Cell Migration via Decreasing Functional Activity and Molecular Expression of Proton-Linked Monocarboxylate Transporters in Human Lung Cancer Cells [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(1): 201-222.
- [38] Guang-Kai Xu, Xiao-Ying Qin, Guo-Kai Wang, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of standard ethanol extract of Bombax ceiba leaves in high-fat-diet- and streptozotocin-induced Type 2 diabetic rats [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2017, 15(3): 168-177.
- [39] Pierre B Kasangana, Hoda M Eid, Abir Nachar, et al. Further isolation and identification of anti-diabetic principles from root bark of Myrianthus arboreus P. Beauv.: The ethyl acetate fraction contains bioactive phenolic compounds that improve liver cell glucose homeostasis [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 245: 112167.
- [40] Guangxiang Luan, Yuwei Wang, Zhenhua Wang, et al. Flavonoid glycosides from fenugreek seeds regulate glycolipid metabolism by improving mitochondrial function in 3T3-L1 adipocytes in vitro [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2018, 66(12): 3169-3178.
- [41] Khanyisani Ziqubu, Christo J F Muller, Phiwayinkosi V Dlodla, et al. Impact of isoorientin on metabolic activity and lipid accumulation in differentiated adipocytes [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2020, 25(8): 1773.
- [42] Hasthi V Annapurna, Babu Apoorva, Natesan Ravichandran, et al. Isolation and in silico evaluation of antidiabetic molecules of Cynodon dactylon (L.) [J]. Journal of Molecular Graphics and Modeling, 2013, 39: 87-97.
- [43] 李文跃, 曹静静. 胰高血糖素和代谢性疾病研究进展 [J]. 浙江医学, 2024, 9(46): 988-997.
- [44] 王俊博, 陈龙浩, 黄涛阳, 等. 木犀草素和异苊草素对 Caco-2 细胞中 α -葡萄糖苷酶及葡萄糖吸收的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(2): 405-408.
- [45] Sithandiwe E Mazibuko-Mbeje, Khanyisani Ziqubu, Phiwayinkosi V Dlodla, et al. Isoorientin ameliorates lipid accumulation by regulating fat browning in palmitate-exposed 3T3-L1 adipocytes [J]. Metabolism Open, 2020, 6: 100037.
- [46] Khanyisani Ziqubu, Christo J F Muller, Phiwayinkosi V Dlodla, et al. Impact of Isoorientin on Metabolic Activity and Lipid Accumulation in Differentiated

- Adipocytes[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1773.
- [47] Zili Kong, Min Xiao, Bin Wang, et al. Renoprotective Effect of Isoorientin in Diabetic Nephropathy via Activating Autophagy and Inhibiting the PI3K-AKT-TSC2-mTOR Pathway[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2023, 51(5): 1269-1291.
- [48] Jingru Zuo, Lianjie Liu, Simeng Hou, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of isoorientin against carbapenem non-sensitive *Escherichia coli* from raw milk of goats[J]. *J Anim Sci*, 2023, 101: 1-12.
- [49] Yuxia Yang, Yingyu Jia, Meng Zhang, et al. Synthesis, characterization, antioxidant and bacteriostasis in preservation of isoorientin loaded Zein/GA nanoparticles[J]. *Food Chem X*, 2024, 23: 101604.
- [50] Yuhui Jeong, Sunho Lee, Jangho Lee. Water Extract of *Capsella bursa-pastoris* Mitigates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Upregulating Antioxidant Enzymes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15912.
- [51] Shaoguang Li, Huilin Liu, Zhan Lin, et al. Isoorientin attenuates doxorubicin-induced cardiac injury via the activation of MAPK, Akt, and Caspase-dependent signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154105.
- [52] Shaoman Huang, Zexiong Li, Shaoru Jiang, et al. Metabolomic study on the protective effect of isoorientin against myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 598: 81-88.
- [53] Hao Li, Li Yuan, Xueyi Li, et al. Isoorientin Attenuated the Pyroptotic Hepatocyte Damage Induced by Benzo [a]pyrene via ROS/NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 Signaling Pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1275.
- [54] Shen yuan He, Xueyi Li, Cuiqin Li, et al. Isoorientin attenuates benzo [a] pyrene- induced colonic injury and gut microbiota disorders in mice [J]. *Food Res Int*, 2019, 126: 108599.
- [55] Tongwang Luo, Sheng Jiang, Bin Zhou, et al. Protective Effect of Isoorientin on Oleic Acid -Induced Oxidative Damage and Steatosis in Rat Liver Cells[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 818159.
- [56] Xiaoye Fan, Hongming Lv, Lidong Wang, et al. Isoorientin Ameliorates APAP- Induced Hepatotoxicity via Activation Nrf2 Antioxidative Pathway: The Involvement of AMPK/Akt/GSK 3 β [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1334.
- [57] Li Yuan, Xiao Han, Wenfeng Li , et al. Isoorientin Prevents Hyperlipidemia and Liver Injury by Regulating Lipid Metabolism, Antioxidant Capability, and Inflammatory Cytokine Release in High-Fructose-Fed Mice [J]. *J Agr ic Food Chem*, 2016, 64 (13): 2682-2689.
- [58] Li Yuan, Jing Wang, Wanqiang Wu, et al. Effect of isoorientin on intracellular antioxidant defence mechanisms in hepatoma and liver cell lines [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 356-362.
- [59] Xiaoye Fan, Wei Wei, Jingbo Huang, et al. Isoorientin Attenuates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity Through the Inhibition of Oxidative Stress and Apoptosis via Activating the SIRT1/SIRT6/Nrf-2 Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 18: 11:264.
- [60] Xiaoqin Tan, Zhibin Liang, Yingui Li, et al. Isoorientin, a GSK-3 β inhibitor, rescues synaptic dysfunction, spatial memory deficits and attenuates pathological progression in APP/PS1 model mice [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 398: 112968.
- [61] Buyun Kim , Ki Yong Lee, Byoungduck Park, et al. Isoorientin Inhibits Amyloid β 25-35-Induced Neuronal Inflammation in BV2 Cells by Blocking the NF- κ B Signaling Pathway [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 7056.
- [62] Li Ma, Boxi Zhang, Jiahe Liu, et al. Isoorientin exerts a protective effect against 6-OHDA-induced neurotoxicity by activating the AMPK/AKT/Nrf2 signalling pathway [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10774-10785.
- [63] Zhongbao Zhang, Xiaoqin Tan, Xiaorong Sun, et al. Isoorientin Affects Markers of Alzheimer's Disease via Effects on the Oral and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice[J]. *J Nutr*, 2022, 152(1): 140-152.
- [64] Guoxin Zhang, Ning Liu, Chunhao Zhu, et al. Antinociceptive effect of isoorientin against neuropathic pain induced by the chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105753.
- [65] Qi-Yun Wu, Zack Chun-Fai Wong, Cheng Wang, et al. Isoorientin derived from *Gentiana veitchiorum* Hemsl. flowers inhibits melanogenesis by down-regulating MITF-induced tyrosinase expression [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 129-136.
- [66] Hongnan Zheng, Mingfeng Zhang, Heng Luo, et al. Isoorientin alleviates UVB-induced skin injury by regulating mitochondrial ROS and cellular autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4): 1133-1139.
- [67] Sultana Razia, Hyunsung Park, Eunju Shin, et al. Effects of Aloe vera Flower Extract and Its Active Constituent Isoorientin on Skin Moisturization via Regulating Involucrin Expression: In Vitro and Molecular Docking Studies [J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2626.