

槲皮素抗脑缺血再灌注损伤作用机制研究进展

娄原^{1,2}, 姜雅楠^{1,2}, 徐浩群^{1,2}, 王媛^{1,2*}

(1. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250355; 2. 山东省中医经典名方协同创新中心, 济南 250355)

[摘要] 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是缺血性脑卒中血流供应恢复后出现的脑组织结构和功能进一步损伤的现象,严重影响患者生存质量。CIRI的病理机制复杂,主要涉及兴奋性氨基酸毒性、细胞凋亡、炎症及氧化应激损伤等。研究发现,中药材及其活性成分在CIRI的防治方面显现出独特优势和良好应用前景。槲皮素为植物性黄酮类化合物,广泛存在于多种中药,已有研究证实其可通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡、保护血脑屏障、激活线粒体自噬等多种途径改善CIRI,减轻脑损伤,但对于其具体作用机制及分子靶点的研究略有不足。此外,研究人员针对槲皮素生物利用度低和溶解性差的问题,研制出多种改善槲皮素生物活性成分分散状态,提高化学稳定性,增加临床应用率的递送系统;并针对槲皮素长期使用的安全性进行了实验评价,证实低剂量使用槲皮素具有较好的耐受性及安全性。综上,笔者通过对近年来国内外相关文献进行分析,对槲皮素治疗CIRI的作用靶点及机制研究、药物递送及安全性评价等予以综述,以期对槲皮素的进一步开发和推广应用提供理论依据。

[关键词] 槲皮素; 脑缺血再灌注损伤; 作用机制; 药物递送; 安全性评价

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0248-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221641

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210923.1713.005.html>

[网络出版日期] 2021-09-24 20:12

Quercetin Against Cerebral Ischemia-reperfusion Injury: A Review

LOU Yuan^{1,2}, JIANG Yanan^{1,2}, XU Haoqun^{1,2}, WANG Yuan^{1,2*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong University of TCM, Jinan 250355, China; 2. Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM Formula, Jinan 250355, China)

[Abstract] Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) is a further injury of brain tissue after the recovery of blood supply in ischemic stroke, which seriously affects the quality of life of patients. The pathological mechanism of CIRI is complex, mainly involving excitatory amino acid toxicity, apoptosis, inflammation, and oxidative stress. Studies have proved that Chinese herbal medicines and their active components have unique advantages and good application prospects in the prevention and treatment of CIRI. Quercetin is a flavonoid ubiquitous in a variety of Chinese medicinal herbs. It can alleviate CIRI and reduce brain injury through inhibiting inflammation, oxidation, and apoptosis, protecting blood-brain barrier, and activating mitophagy. However, little is known about the specific mechanism and molecular targets. In view of the low bioavailability and poor solubility of quercetin, researchers have developed a variety of delivery systems to facilitate the dispersion of quercetin, improve chemical stability, and increase clinical application. Furthermore, researchers have tested the long-term safety of quercetin and confirmed that low-dose quercetin has good safety. By reviewing the relevant studies in recent years, we summarized the targets, mechanism, delivery, and safety

[收稿日期] 2022-03-26

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH327);山东省高等学校青创科技支持计划项目(2019JK013);济南市高校院所创新团队项目(2020GXRC012);山东中医药大学青年科研创新团队项目(2020-54-17);山东省高校青创人才引育计划项目(鲁教人字[2019]9号-202/201)

[第一作者] 娄原,在读硕士,从事中西医结合心脑血管疾病的防治研究,E-mail:Louyuan1995@163.com

[通信作者] *王媛,博士,副教授,从事中西医结合心脑血管疾病的防治研究,E-mail:demi0531@163.com

of quercetin in the treatment of CIRI, aiming to provide a theoretical basis for the further development and application of quercetin.

[Keywords] quercetin; cerebral ischemia-reperfusion injury; mechanisms of action; drug delivery; safety evaluation

脑卒中作为全世界致死率和致残率的主要因素,严重威胁人类生命健康^[1]。我国2019年新增脑卒中39 400万例,其中24 180万例为缺血性脑卒中^[2]。及时药物溶栓是目前缺血性脑卒中的首选治疗方法,然而,由于药物溶栓受其狭窄治疗窗的限制,大多数患者并不能在有效时间内获得及时治疗,以致长时间缺血缺氧的脑组织在突然恢复血流后往往出现再灌注后的组织水肿、出血和迟发性神经元坏死等二次损伤,使神经功能损伤进一步加重,即脑缺血再灌注损伤(CIRI)^[3]。CIRI严重影响患者的生存质量,甚至危及生命。因此,寻找治疗CIRI的有效药物是临床上亟待解决的问题。

近年来,随着医学的不断发展,中药材及其活性成分在CIRI的防治方面显现出了其独特优势和良好的应用前景。槲皮素(QUE)是一种植物性黄酮类化合物,广泛存在于柴胡^[4]、桑叶^[5]、槐花^[6]等中药中,具有抗真菌、抗癌、抗病毒等药理学特性,能够治疗过敏、代谢、心血管疾病和炎症性疾病^[7-8]。已有研究表明,槲皮素可通过抗炎^[9]、抗氧化^[10]、抑制细胞凋亡^[11]和自噬^[12]等多种途径改善CIRI,减轻脑损伤。目前对于槲皮素治疗CIRI的作用机制及分子靶点的研究略有不足,笔者通过检索近十年槲皮素治疗CIRI的相关文献,综述了其治疗CIRI的机制及分子靶点,并讨论了药物递送及安全问题,为槲皮素的进一步开发应用提供新的研究方向与理论思路。

1 槲皮素在防治CIRI中的作用

1.1 抑制细胞凋亡 细胞凋亡属于细胞程序性死亡过程,受多种因素调节,具有选择性、主动性、可逆性等特点,是造成缺血再灌注损伤的重要原因之一^[13]。研究表明,凋亡的发生受凋亡相关蛋白调控。抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)在调控细胞凋亡途径中发挥重要作用,二者表达比例是决定细胞存亡的关键^[14-15]。p53是常规的凋亡蛋白,当机体发生CIRI时引发p53活化,通过上调Bax,下调Bcl-2的表达,诱导细胞凋亡^[16]。胱天蛋白酶-3(Caspase-3)是多种细胞凋亡途径中的核心靶点^[15]。脑缺血再灌注发生后,Caspase-3以多聚腺苷二磷酸核糖聚合

酶(PARP)为作用底物,阻断PARP与DNA的结合,进而升高PARP负调控的镁离子/钙离子依赖性核酸内切酶活性,引起核小体间的DNA裂解,最终导致细胞凋亡^[17]。此外,PARP还参与p53蛋白的活化,并介导p53调控的凋亡基因,引起细胞凋亡^[17]。

细胞外调节蛋白激酶(ERK)为细胞丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族成员之一。研究表明,活化的ERK可通过上调Bcl-2家族的抗凋亡蛋白,抑制Bcl-2相互作用的细胞死亡中介物(Bim)和Bal-x1/Bcl-2相关X蛋白(Bad)等促凋亡蛋白的表达,直接或间接抑制Caspase-3活性,阻断因各种刺激介导的细胞凋亡过程^[18]。死亡域胸腺蛋白Fas相关死亡域蛋白(FADD)可通过Fas/Faslk/FADD/Caspase-8通路或形成TNFR1/TRADD/FADD信号复合物,激活半胱氨酸蛋白酶级联过程,诱导细胞凋亡^[19-20]。

研究表明,槲皮素能够升高Bcl-2蛋白表达水平并降低Bax蛋白表达水平,抑制CIRI大鼠脑组织中的神经细胞凋亡,其作用呈浓度依赖性^[21]。AHMAD等^[11]研究发现,缺血再灌注损伤大鼠海马和额叶皮质区域中p53转录因子的表达升高,PARP、Caspase-3的蛋白活性显著增强,而槲皮素预处理显著降低了上述蛋白的表达及活性,提示槲皮素可通过抑制PARP介导的促炎途径、Caspase-3凋亡途径、p53及下游凋亡基因的活化等,降低神经细胞凋亡率,保护脑组织免受缺血再灌注损伤。WANG等^[22]研究发现槲皮素可显著提高体内体外CIRI模型中海马组织及神经元中的ERK和Akt的磷酸化水平而减轻细胞凋亡,该作用可能是通过降低蛋白质酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的活性实现的。吴志国等^[20]研究发现,脑缺血再灌注3 h后缺血半暗带顶叶皮质内FADD蛋白表达开始显著增加,并于12 h后达到高峰,而槲皮素可显著下调3~24 h期间内FADD的蛋白表达水平,提示槲皮素的神经保护作用可能与其抑制FADD介导的胱天蛋白酶级联反应,进而降低神经细胞凋亡有关。

另一方面,细胞凋亡还受到凋亡相关信号通路的影响。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是影响细胞存活的重要通路,PI3K

和Akt是其关键分子。研究表明,PI3K/Akt以信号分子糖原合成酶激酶-3(GSK-3)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为底物,进而调节Bcl-2家族蛋白、胱天蛋白酶级联途径及Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,抑制细胞凋亡^[23]。脑源性神经营养因子(BDNF)广泛存在于海马组织及皮质区,其与受体原肌球蛋白相关激酶B(TrkB)结合后,通过激活其下游PI3K/Akt信号通路,保护神经元免受细胞凋亡影响^[24]。细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)同属于MAPKs家族成员。在CIRI过程中,激活PI3K/Akt信号通路,可抑制因氧化应激介导的ASK1/JNK级联反应,阻断神经元凋亡,发挥对缺血性脑损伤的神经保护作用^[25]。

LEI等^[26]研究发现口服槲皮素可显著上调海马组织中Bcl-2、Bcl-x1、凋亡抑制因子(survivin)表达及Akt和Bad的磷酸化,下调裂解的Caspase-3,减少四血管闭塞(4-VO)结扎法诱导的全脑缺血再灌注损伤导致的神经细胞凋亡,提示槲皮素的神经保护作用与其激活PI3K/Akt信号通路,进而抑制线粒体依赖性胱天蛋白酶介导的细胞凋亡途径有关。YAO等^[27]研究发现,槲皮素可显著增加大鼠脑缺血再灌注后脑组织BDNF、TrkB和磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)水平,提示槲皮素可能通过促进BDNF、TrkB蛋白表达,进而激活BDNF/TrkB介导的PI3K/Akt信号通路,抑制脑缺血再灌注后神经细胞的凋亡。PEI等^[28]在全脑缺血再灌注动物模型中,发现槲皮素可显著增加缺血脑组织内p-Akt的表达,并下调p-ASK1、p-JNK3及JNKs下游凋亡蛋白c-Jun和Caspase-3的表达,降低神经细胞凋亡率,提示槲皮素可通过激活PI3K/Akt信号通路,进而抑制ASK1/JNK级联反应介导的神经细胞凋亡。

1.2 抗氧化应激 脑缺血再灌注后,脑组织内产生大量活性氧(ROS)自由基,超过机体的抗氧化防御能力,导致氧化系统和抗氧化系统平衡被打破,进而损伤线粒体呼吸链,破坏细胞膜磷脂双分子层和诱导神经元凋亡,引起细胞不可逆性损伤,称为氧化应激^[29]。丙二醛(MDA)为ROS与膜磷脂脂肪酸发生过氧化反应的产物,可直接反映细胞脂质过氧化程度和损伤状况。超氧化物歧化酶(SOD)作为机体清除ROS的关键因子,可将超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)催化成 O_2 和毒性较低的 H_2O_2 ,最后由过氧化氢酶(CAT)或谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)将 H_2O_2 还原为氧分子和水,抑制氧化应激损伤^[30]。

槲皮素作为黄酮类化合物,其结构特征决定了可以与ROS结合并保持细胞活力,并且与许多黄酮类化合物相比,槲皮素具有更高的抗氧化潜力^[31]。研究表明,4-VO结扎模型大鼠和大脑中动脉闭塞(MCAO)模型大鼠脑缺血再灌注时,其海马组织中SOD活性降低,MDA含量升高,提示发生氧化应激损伤。经槲皮素治疗后,SOD活性显著提高而MDA含量降低,神经功能损伤改善^[12,32]。

谷胱甘肽(GSH)在维持细胞氧化还原稳态,保护细胞免受氧化损伤中发挥关键作用^[33]。同时,GSH还作为GPX的底物,将细胞毒性脂质过氧化物还原为相应的醇,促使细胞膜上的脂质过氧化发生还原反应。谷胱甘肽巯基转移酶(GST)是催化GSH依赖性反应的酶,通过催化儿茶酚胺的氧化代谢物而发挥抗氧化作用^[34]。AHMAD等^[11]研究发现,MCAO模型大鼠术前1h腹腔注射槲皮素可有效提高海马和额叶皮质区的GPX、GSH、CAT、GST、SOD和谷胱甘肽还原酶(GR)活性,降低硫代巴比妥酸反应物(TBARS),减轻氧化应激损伤。大脑海马CA1区是短暂性脑缺血的脆弱和敏感区域之一^[35-36]。CHEN等^[37]以双侧颈总动脉闭塞再灌注模型沙鼠为研究对象,发现槲皮素预处理可通过增加SOD1、SOD2、CAT和GPX的活性,有效保护海马CA1区锥体神经元免受缺血再灌注损伤。

脂质过氧化易受缺血再灌注诱导的ROS的影响,对脑组织生物膜、脂质、蛋白质和DNA造成氧化损伤,导致脑功能障碍和神经细胞死亡^[38-39]。研究表明,在脑缺血再灌注后,大鼠大脑皮层区域的脂质过氧化和细胞损伤指标共轭二烯水平升高,而使用纳米包封的槲皮素进行预处理可显著减少共轭二烯的产生,保护脑组织免受脂质过氧化损伤。该研究还发现槲皮素可以显著下调iNOS的表达,保护大脑免受氧化应激损伤^[40]。

沉默信息调节因子1(Sirt1)是一种 NAD^+ 依赖性脱乙酰酶,具有减轻氧化应激损伤和细胞凋亡等功能,并介导线粒体的自噬^[41]。核因子 E_2 相关因子2(Nrf2)是调节机体氧化防御系统的主要靶点,在氧化应激损伤的作用下,储存在细胞质中的Nrf2转移至细胞核内,通过调节下游抗氧化基因血红素加氧酶-1(HO-1)的表达,降低ROS水平,以发挥其抗氧化的作用^[42-43]。研究表明,Sirt1可通过促进Nrf2核转位,增强Nrf2的DNA结合活性和转录活性,上调HO-1表达,抑制氧化应激反应^[44]。YANG等^[10]以MCAO模型大鼠为研究对象,发现槲皮素治疗可显

著提高缺血脑组织中 Sirt1、Nrf2 及 HO-1 的蛋白表达,并抑制 ROS 生成,而使用 Sirt1 抑制剂后,该保护作用消失,提示槲皮素可通过调节 Sirt1/Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 CIRI 诱导的氧化应激损伤。

1.3 保护血脑屏障,减轻脑水肿 血脑屏障(BBB)是中枢神经系统特有的,在循环系统和脑组织之间起到高度限制性屏障作用,以维持中枢神经系统内环境的稳态,保护大脑免受毒素、微生物和血浆成分波动的影响^[45-46]。由密封蛋白和闭合蛋白构成的紧密连接(TJ)是维持 BBB 结构与功能的重要基础。闭锁小带蛋白-1(ZO-1)属于胞质附着蛋白 ZO 家族,是构成 TJ 的主要蛋白之一,通过将跨膜蛋白连接与肌动蛋白细胞骨架相连,发挥细胞间的枢纽作用,其磷酸化水平决定着 BBB 的开放程度^[47]。紧密连接蛋白-5(Claudin-5)是 Claudins 家族成员之一,在大脑微血管内皮细胞中高表达,可限制小分子的细胞旁扩散,以维持中枢神经系统稳态^[48]。闭合蛋白(Occludin)是 BBB 功能完整性的关键跨膜调节剂,其氨基端维持 TJ 的装配和屏障功能,羧基端直接与 ZO-1 蛋白相连,协同 ZO-1 调节 TJ 的结构变化^[47]。

研究发现, CIRI 发生时, ZO-1、Claudin-5、Occludin 等 TJ 蛋白受损,进而破坏 BBB 的完整性及通透性,导致血管源性水肿形成和出血性转化,加重脑损伤^[48]。由此可见, BBB 的破坏及分解是 CIRI 后脑出血和脑水肿发生的关键。YANG 等^[10]以 MCAO 大鼠模型为研究对象,发现脑缺血再灌注损伤时, TJ 蛋白 ZO-1、Occludin 和 Claudin-5 表达水平显著降低,并伴随 BBB 通透性升高,海马神经细胞紊乱、疏松,神经元损伤严重等表现,经槲皮素治疗后, TJ 蛋白表达降低的趋势得到有效抑制,并恢复了 BBB 及神经元的正常结构,提示槲皮素的 BBB 保护作用与维持 TJ 的正常结构,保护中枢神经系统内环境稳态有关。

Wnt/ β -catenin 信号通路在脑血管发育及 BBB 的形成中具有关键作用,保护 BBB 免受各种脑部疾病的损伤。胞浆内磷酸化的 β -catenin 通过与支架蛋白(Axin)、GSK-3 等构成降解复合物,经蛋白酶体系统降解;而 Wnt 蛋白通过与胞膜上的受体结合,阻断 β -catenin 的降解途径,使其在胞浆内积累,并进入细胞核与转录因子 T 细胞因子/淋巴样增强因子相互作用,调节靶基因的表达^[49]。基质金属蛋白酶(MMPs)是依赖于 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子的肽链内切酶,可降解多种细胞外基质成分, Wnt 信号通路

能够在转录水平上调节 MMPs 的表达,抑制激活的 MMP-9 对 BBB 的破坏^[50]。

脑缺血再灌注时产生大量 ROS,激活 MMPs 降解 TJ 蛋白,破坏 BBB 结构完整性^[51-52], JIN 等^[53]研究发现,槲皮素预处理可上调 TJ 蛋白 ZO-1、Claudin-5 和 β -catenin 及下游靶标淋巴细胞增强因子 1(LEF1)的表达,下调 MMP-9、GSK-3 β 和 Axin 的表达,抑制 CIRI 后毛细血管内皮细胞的血管周围间隙扩大、TJ 开放和超微结构肿胀,并减轻脑水肿及神经元受损情况,提示槲皮素可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进 TJ 蛋白表达,抑制活化的 MMP-9,进而保护 BBB 免受 CIRI 影响。

1.4 激活线粒体自噬 线粒体自噬是机体通过特异性自噬方式清除功能失调或多余的线粒体,微调线粒体数量及保持能量代谢的过程。研究表明, PTEN 诱导激酶 1(PINK1)/E3 泛素连接酶(Parkin)通路介导线粒体的自噬^[54]。细胞中的 PINK1 在正常状态下被蛋白酶体裂解而处于较低水平,当线粒体处于受损或衰老的状态时,其膜电位丢失,进而引起累积在线粒体外膜上的 PINK1 降解受阻,导致其自身磷酸化并促进胞质中的 Parkin 蛋白在线粒体外膜募集及激活,随后 Parkin 通过构建多聚泛素链,泛素化线粒体相关成分蛋白,并与自噬囊泡膜上的微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)结合,构成线粒体-自噬体,最终降解受损线粒体^[55]。一般情况下,线粒体自噬维持在较低水平,当内部或外部因素导致线粒体出现损伤后,线粒体自噬途径被激活,自噬水平提高^[56]。魏思灿等^[12]以全脑缺血再灌注大鼠模型为研究对象,发现脑缺血再灌注后大鼠海马组织中 PINK1、Parkin 及 LC3 II 的蛋白表达水平提高,表明 CIRI 促进了线粒体自噬,而经槲皮素灌胃治疗后,上述蛋白的表达水平进一步升高,同时线粒体肿胀、内部嵴破坏或消失、结构空泡样等病理学变化得到有效改善,提示槲皮素对 CIRI 后的神经保护作用与其调控 PINK1/Parkin 通路中核心蛋白的表达,促进受损线粒体的自噬有关。

1.5 抑制炎症反应 炎症反应是造成 CIRI 的重要原因之一^[57]。脑缺血再灌注损伤时,脑组织中的小胶质细胞、星形胶质细胞、白细胞等炎症细胞被激活,通过合成并释放细胞因子、趋化因子和黏附分子等炎性介质,引起炎症反应。同时,炎性介质又可进一步激活炎症细胞,形成恶性循环,加重脑损伤^[58]。白细胞介素和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是脑缺血再灌注早期产生的主要炎性细胞因子。白细

胞素-1 β (IL-1 β)和TNF- α 可通过刺激内皮细胞产生多种组织因子,促进兴奋性氨基酸、ROS及一氧化氮(NO)的释放参与CIRI过程^[29];白细胞介素-6(IL-6)在脑缺血再灌注损伤中具有双重作用,急性期的IL-6作为炎症介质,促进脑损伤,而在亚急性期则作为神经营养介质,发挥神经保护作用^[59]。抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)在CIRI过程中通过下调炎症因子的表达,抑制炎症级联反应^[60]。

康瑜等^[21]研究发现,通过腹腔注射脂质体包裹的槲皮素可显著降低CIRI模型大鼠血清中炎症因子TNF- α 含量,同时抗炎因子IL-10的血清含量也有所降低,提示槲皮素的脑保护作用与其能够降低炎症反应有关。魏思灿等^[12]发现槲皮素预处理能够降低脑缺血再灌注大鼠海马组织中炎症因子IL-6和TNF- α 含量,减轻炎症损伤。雷晓鸣等^[9]的研究亦证实槲皮素预处理可显著降低脑缺血再灌注后多个时间点海马组织和血清中 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平,减轻炎症反应,改善神经功能损伤。

1.6 改善软脑膜微循环 脑缺血再灌注时,神经系统中的NO由于其存在位置、浓度及氧化还原状态的不同而发挥脑保护或神经损伤的双重作用。一方面,过量或还原型NO可通过与O₂ \cdot 结合产生自由基,损伤细胞膜,加重脑损伤。另一方面,存在于内皮细胞中的NO可以通过激活鸟苷酸环化酶,松弛血管平滑肌细胞,舒张脑血管、调节脑血流量;其次还能控制血小板聚集和黏附,发挥脑保护作用^[61]。LAPI等^[62]通过建立短暂性双侧颈总动脉闭塞再灌注模型大鼠,发现槲皮素以剂量依赖性方式改善由缺血再灌注引起的软脑膜微血管改变,扩张软脑膜小动脉,提高脑组织血流量,降低微血管通透性及小静脉壁中白细胞黏附,并伴随内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)的表达增加。但使用鸟苷酸环化酶抑制剂后,其降低白细胞黏附的作用依然存在。进一步研究发现,该作用与槲皮素直接减少ROS生成有关,提示槲皮素可通过促进eNOS及NO的表达,舒张小动脉,增加毛细血管灌注量,保护BBB,清除ROS生成,降低白细胞黏附,保护脑组织免受缺血再灌注伤害。

综上所述,槲皮素可通过抑制细胞凋亡、抗氧化应激、保护血脑屏障、激活线粒体自噬、抑制炎症反应和改善软脑膜微循环途径,在CIRI过程中发挥神经保护作用(图1)。分析相关文献发现,发现槲皮素对CIRI的保护作用机制研究以抑制细胞凋亡

和抗氧化应激为主。在槲皮素介导的细胞凋亡机制调节网络中,以BDNF/TrkB为上游通路,PI3K/Akt为核心通路,进而调节多个下游凋亡相关蛋白表达,并平行抑制ASK1/JNK信号级联反应,最终达到抑制神经细胞凋亡,减少CIRI的目的。同时,槲皮素作为PARP抑制剂,还可介导以PARP为核心的多条凋亡信号通路。槲皮素的结构特征决定了其具有较强的ROS清除功能。在抗氧化应激作用中,槲皮素通过促进GPX、SOD和CAT等多种抗氧化酶的表达,并提高细胞内GSH含量,以清除ROS及代谢物MDA。同时,抑制iNOS活性以降低NO诱导的ROS和促进Sirt1/Nrf2/HO-1信号通路介导的氧自由基清除功能也是槲皮素发挥抗氧化应激作用的基础。

另一方面,槲皮素在保护血脑屏障、激活线粒体自噬和抑制炎症损伤等途径上的机制研究略显不足。炎症反应作为CIRI的重要诱发因素之一,介导神经系统中微血管功能障碍,血脑屏障破坏及神经细胞的凋亡坏死^[63]。可见抑制炎症反应不失为一条缓解CIRI的有效途径,应深入研究。但现有针对槲皮素抗炎机制的研究仅局限于对炎症因子的调控,而炎症细胞、黏附分子及炎症信号转导通路的调控作用少见文献报道。

2 槲皮素的药物递送及安全问题

2.1 药物递送 因具有较低的生物利用度^[64]和溶解度,槲皮素在血液循环中降解过快,但长期高剂量使用会对机体造成不可逆性损伤,故制约了槲皮素的临床应用。因此,如何提高其生物利用度,改善临床疗效,成为槲皮素亟待解决的问题。目前已经研制出多种改善槲皮素生物活性成分分散状态,提高化学稳定性,增加临床应用率的递送系统,包括胶束^[65]、脂质体^[66]、微乳液^[67]、纳米乳液及纳米结构脂质载体等。已有研究表明,在治疗CIRI中使用纳米包封槲皮素可显著提高其透过血脑屏障的数量,减缓药物在大脑中的释放,并降低外周毒性^[40]。同时发现,药物递送纳米技术与靶向治疗的结合,不仅提高药物的溶解度,还可实现靶向药物递送。

生长相关蛋白43(GAP43)是一种神经元特异性蛋白,参与神经系统中轴突发育及细胞生长过程^[68],当脑组织出现缺血再灌注损伤时,受损神经元中GAP43表达增加^[69]。因此,WANG等^[68]利用受损神经元中GAP43的高表达作为靶点,通过神经元外泌体与GAP43单克隆抗体偶联,以促进槲皮素

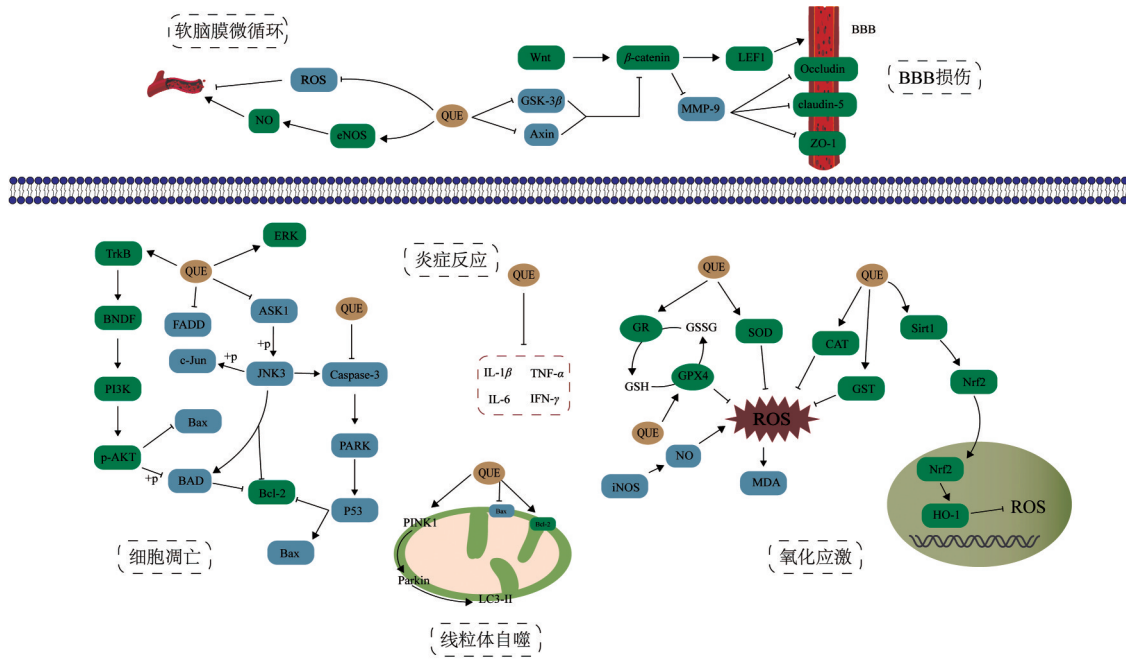


图1 槲皮素治疗 CIRI 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of quercetin in treatment of CIRI

的靶向治疗作用。结果表明,该制剂显著增强了槲皮素在受损神经元的积累,并通过激活 Nrf2/HO-1 通路,减轻脑组织损伤,与单独槲皮素治疗相比,该制剂治疗后的脑梗死体积显著缩小,神经功能恢复更明显。

此外,给药途径对于药物递送也具有一定影响。目前,槲皮素治疗 CIRI 的给药途径主要为口服和腹腔注射的方式,以致药物难以透过血脑屏障发挥其治疗作用。鼻腔给药方式作为一种非侵入性的给药途径,药物分子可直达中枢神经,增加脑中药物浓度,提高药物的生物利用度,缩短治疗周期,并降低药物不良反应,提高治愈率^[70]。VAZ 等^[71]通过制备用于鼻腔给药的槲皮素纳米乳液(粒径<150 nm),结果表明,该制剂显著保护了槲皮素免受生物、化学降解,并提高了药物的抗氧化活性,为其新剂型开发提供了方向。

但是,鼻腔给药方式也需要考虑诸多因素对药物和机体的影响。一方面,鼻腔给药方式对药物分子的粒径要求较高,鼻腔可容纳的药物体积相对较小,且鼻纤毛的清除作用缩短了药物在鼻腔内的停留时间(10~20 min)。另一方面,鼻黏膜上皮作为身体的第一道屏障,还应该考虑到药物成分是否对其具有伤害性^[72]。因此,还需要更多的实验研究为鼻腔给药方式制定出安全有效的应用方案。

2.2 安全性评价 随着研究的深入,槲皮素的安全性问题也成为研究人员的关注重点。有实验表明

槲皮素具有一定毒性,HSIEH 等^[73]在链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠上试验槲皮素,以 70 mg·kg⁻¹ 浓度口服槲皮素 28 周。结果表明,槲皮素可增加大鼠肾细胞肿瘤的发病率,并伴有严重的肾损害,恶性程度增强。其次,在对未成熟雄性大鼠(1 个月大)进行的实验研究中观察到槲皮素(40 mg·kg⁻¹)会导致睾酮水平下降,同时精子发生受损,提示儿童和青少年服用槲皮素可能存在安全问题^[74]。

但 EGERT 等^[75]研究显示,在摄入较低剂量的槲皮素(150 mg·d⁻¹)6 周后,超重或肥胖个体的肝肾功能、血液和血清电解质未显示槲皮素有任何不良反应。另有一项临床研究显示,慢性丙型肝炎患者在接受槲皮素(250~5 000 mg·d⁻¹)治疗 28 d 后,所有患者均耐受槲皮素补充剂,且无明显不良反应,虽然一些患者在空腹口服槲皮素时会出现轻微的胃部不适,但饭后服用可得到缓解^[76]。由此可见,低剂量使用槲皮素具备较好的耐受性及安全性,不良反应率低,适用于疾病的长期治疗。

3 结语与展望

CIRI 以其复杂的病理生理机制和脑组织损伤,严重影响着卒中患者的预后及神经功能恢复情况。实验研究表明,槲皮素可通过抑制氧化应激反应、炎症反应、细胞凋亡及线粒体自噬,保护血脑屏障,改善软脑膜微循环等途径,保护神经细胞免受 CIRI 影响,有效降低了实验动物的神经功能缺损状况并提高生存率。临床研究显示低剂量槲皮素对人类

具有较高的耐受性和安全性,不良反应率低,适合疾病的长期治疗。同时,笔者在整理文献时发现,槲皮素的实验研究多以预处理的方式在脑缺血再灌注前开始给药,并取得了良好的治疗效果,除广泛存在于中药材之外,槲皮素还广泛存在于苹果、桔子、梨等水果和绿色蔬菜中^[77]。由此可见,针对脑卒中高发人群,制定出安全有效的膳食槲皮素摄入标准,不失为降低脑卒中发病率的有效途径,这也符合中医学所提倡的未病先防和药食同源理论。

但是,槲皮素虽然介导多条途径参与对CIRI的治疗,但是其在激活线粒体自噬、抑制炎症损伤和保护血脑屏障等途径上的机制研究略显不足,尚未形成完整的调控网络。此外,槲皮素的抑制兴奋性氨基酸、调节钙稳态、增强突触的发生和传导^[78-79]等其他神经保护作用,仍有待科研人员在CIRI的治疗中进行验证。近期研究发现槲皮素作为一种有效的天然铁螯合剂,也可通过多种途径抑制细胞铁死亡^[80-82]。而随着研究的不断深入,研究人员发现铁死亡途径与CIRI的关系也十分密切,并且通过使用铁螯合剂显著改善了缺血再灌注后的脑损伤症状^[83]。但是,槲皮素能否通过铁死亡途径在CIRI中发挥其治疗作用,尚未见文献报道。

另一方面,针对槲皮素生物利用度低等问题,科研人员通过研发新型药物递送方式,并改良给药途径,显著提高了机体对槲皮素的吸收度。但对于新的给药技术,药物的分布区域、代谢过程和中间产物以及在病灶部位的停留时间均发生改变。同时,还应该考虑到CIRI引起的血脑屏障通透性改变对药物吸收度的可能影响,加上神经系统的复杂性,药物的干预需尽可能的限制在病灶区域,以降低药物带来的不良反应。因此,未来仍需进一步加强对于槲皮素药理学作用机制的研究,并在充分考虑到临床转化应用的前景上制定出安全可靠的用药方案,以实现其更好的疗效及临床应用价值。

[参考文献]

[1] COLLABORATORS G B D S. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.

[2] MA Q, LI R, WANG L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6

(12):e897-e906.

[3] FONAROW G C, SMITH E E, SAVER J L, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes [J]. *Circulation*, 2011, 123(7): 750-758.

[4] 陈海霞,刘向红,梁宏臣. HPLC法测定烟台柴胡中芦丁和槲皮素的含量[J]. *安徽农业科学*, 2013, 41(8): 3382-3383, 3479.

[5] 吴秋生,王俊,吴福安,等. 用反相高效液相色谱-紫外检测法测定桑叶中芦丁、槲皮素和1-脱氧野尻霉素的含量[J]. *蚕业科学*, 2009, 35(1): 134-138.

[6] 夏虹,彭茂民. 高效液相色谱法同时测定槐花中芦丁、槲皮素和山柰酚的含量[J]. *应用化工*, 2014, 43(10): 1919-1921.

[7] BATIHA G E, BESHBIHY A M, IKRAM M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin [J]. *Foods*, 2020, doi:10.3390/foods9030374.

[8] DABEEK W M, MARRA M V. Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans [J]. *Nutrients*, 2019, doi:10.3390/nu11102288.

[9] 雷晓明,孟丽华,蒋文军,等. 槲皮素对大鼠全脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(9): 1254-1261.

[10] YANG R, SHEN Y J, CHEN M, et al. Quercetin attenuates ischemia reperfusion injury by protecting the blood-brain barrier through Sirt1 in MCAO rats [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24(3): 278-289.

[11] AHMAD A, KHAN M M, HODA M N, et al. Quercetin protects against oxidative stress associated damages in a rat model of transient focal cerebral ischemia and reperfusion [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(8): 1360-1371.

[12] 魏思灿,林天来,黄玲,等. 槲皮素通过PINK1/Parkin通路激活线粒体自噬减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(12): 2251-2257.

[13] MATTSON M P, DUAN W, PEDERSEN W A, et al. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases [J]. *Apoptosis*, 2001, 6(1/2): 69-81.

[14] 彭智远,刘旺华,曹雯. 脑缺血再灌注损伤细胞凋亡机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 1957-1961.

[15] 董雅洁,高维娟. Bcl-2、Bax、Caspase-3在细胞凋亡中的作用及其关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32

- (21):4828-4830.
- [16] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the Light: The growing complexity of p53 [J]. *Cell*, 2009, 137(3):413-431.
- [17] 胡梦玲. 藏药组合用药方案对大鼠脑缺血再灌注损伤PARP-1信号通路影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [18] 刘伟, 黄玮, 李瑞琴. MAPK/ERK信号传导通路与肿瘤发生的相关机制研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(8):97-100.
- [19] 苗丽, 陈瑶瑶, 刘拥军, 等. TRAIL治疗肿瘤的耐药机制及增敏方法的研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2022, 17(1):42-46, 58.
- [20] 吴志国, 毕方方, 杨晓苏, 等. 槲皮素对脑缺血再灌注后FADD蛋白表达的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, (1):1-2, 6.
- [21] 康瑜, 杨小芳. 纳米脂质体槲皮素对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制[J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(2):116-122.
- [22] WANG Y Y, CHANG C Y, LIN S Y, et al. Quercetin protects against cerebral ischemia/reperfusion and oxygen glucose deprivation/reoxygenation neurotoxicity[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, doi: 10.1016/j.jnutbio. 2020. 108436.
- [23] 蔡亮, 张炳东. PI3K/Akt信号通路在脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(10):2012-2016.
- [24] LIU W, WANG X, O'CONNOR M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities [J]. *Neural Plast*, 2020, doi: 10.1155/2020/1969482.
- [25] WANG Q, ZHANG Q G, WU D N, et al. Neuroprotection of selenite against ischemic brain injury through negatively regulating early activation of ASK1/JNK cascade via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(1):19-27.
- [26] LEI X, CHAO H, ZHANG Z, et al. Neuroprotective effects of quercetin in a mouse model of brain ischemic/reperfusion injury via anti-apoptotic mechanisms based on the Akt pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3):3688-3696.
- [27] YAO R Q, QI D S, YU H L, et al. Quercetin attenuates cell apoptosis in focal cerebral ischemia rat brain via activation of BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(12):2777-2786.
- [28] PEI B, YANG M, QI X, et al. Quercetin ameliorates ischemia/reperfusion-induced cognitive deficits by inhibiting ASK1/JNK3/Caspase-3 by enhancing the Akt signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(1):199-205.
- [29] 郎丰山, 黄云霞, 薛云, 等. 脑缺血再灌注损伤病理生理机制研究进展[J]. *食品与药品*, 2018, 20(4):312-316.
- [30] 李思源, 刘振兵. 氧化应激在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(22):92-95.
- [31] LESJAK M, BEARA I, SIMIN N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives[J]. *J Funct Foods*, 2018, 40:68-75.
- [32] 林雪梅, 王小林, 唐春红. 槲皮素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(1):24-27.
- [33] FORMAN H J, ZHANG H, RINNA A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2):1-12.
- [34] SEGURA-AGUILAR J, MUNOZ P, INZUNZA J, et al. Neuroprotection against aminochrome neurotoxicity: Glutathione Transferase M2-2 and DT-Diaphorase [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, doi: 10.3390/antiox11020296.
- [35] DIRNAGL U, IADECOLA C, MOSKOWITZ M A. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22(9):391-397.
- [36] TAYLOR C P, WEBER M L, GAUGHAN C L, et al. Oxygen/glucose deprivation in hippocampal slices: Altered intraneuronal elemental composition predicts structural and functional damage[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(2):619-629.
- [37] CHEN B H, PARK J H, AHN J H, et al. Pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2):220-227.
- [38] MCCracken E, VALERIANI V, SIMPSON C, et al. The lipid peroxidation by-product 4-hydroxynonenal is toxic to axons and oligodendrocytes[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(11):1529-1536.
- [39] CHEN J, JIN K, CHEN M, et al. Early detection of DNA strand breaks in the brain after transient focal ischemia: Implications for the role of DNA damage in apoptosis and neuronal cell death [J]. *J Neurochem*, 1997, 69(1):232-245.
- [40] GHOSH A, SARKAR S, MANDAL A K, et al. Neuroprotective role of nanoencapsulated quercetin in combating ischemia-reperfusion induced neuronal damage in young and aged rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8

- (4):e57735.
- [41] ZHANG W, HUANG Q, ZENG Z, et al. Sirt1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, doi:10.1155/2017/7543973.
- [42] AYER A, ZARJOU A, AGARWAL A, et al. Heme oxygenases in cardiovascular health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4):1449-1508.
- [43] UBAID S, RUMMAN M, SINGH B, et al. Correction to: Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):1589-1598.
- [44] MAO H, WANG L, XIONG Y, et al. Fucoxanthin attenuates oxidative damage by activating the Sirt1/Nrf2/HO-1 signaling pathway to protect the kidney from ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi:10.1155/2022/7444430.
- [45] ABBOTT N J, PATABENDIGE A A, DOLMAN D E, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1):13-25.
- [46] ZLOKOVIC B V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders [J]. *Neuron*, 2008, 57(2):178-201.
- [47] 张楠, 王思迪, 涂盼春, 等. 紧密连接相关蛋白对血脑屏障通透性影响的研究进展 [J]. *沈阳医学院学报*, 2017, 19(1):72-75.
- [48] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON P T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: Targeting tight junctions and transporters for vascular protection [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3):C343-C356.
- [49] 黄晓雯. 脑血管内皮 Wnt/ β -catenin 信号通路对外周炎症导致的血脑屏障损伤的介导作用和机制研究 [D]. 深圳:中国科学院大学, 2021.
- [50] YANG Z, LI K, LIANG Q, et al. Elevated hydrostatic pressure promotes ameloblastoma cell invasion through upregulation of MMP-2 and MMP-9 expression via Wnt/ β -catenin signalling [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9):836-846.
- [51] ZHANG J, FU B, ZHANG X, et al. Neuroprotective effect of bicyclol in rat ischemic stroke: Down-regulates TLR4, TLR9, TRAF6, NF- κ B, MMP-9 and up-regulates claudin-5 expression [J]. *Brain Res*, 2013, 1528:80-88.
- [52] GASCHE Y, COPIN J C, SUGAWARA T, et al. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(12):1393-1400.
- [53] JIN Z, KE J, GUO P, et al. Quercetin improves blood-brain barrier dysfunction in rats with cerebral ischemia reperfusion via Wnt signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4683-4695.
- [54] WU X, LI X, LIU Y, et al. Hydrogen exerts neuroprotective effects on OGD/R damaged neurons in rat hippocampal by protecting mitochondrial function via regulating mitophagy mediated by PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2018, 1698:89-98.
- [55] 彭鑫, 樊攀, 吴小涛, 等. 线粒体形态改变及 Pink1/Parkin 通路参与线粒体自噬的研究进展 [J]. *现代医学*, 2019, 47(4):483-487.
- [56] 王连辉, 米国青, 薛满中. 基于 PINK1/Parkin 通路探讨小续命汤调控急性脑缺血再灌注后线粒体自噬的分子机制及神经细胞凋亡的影响 [J]. *中医药导报*, 2022, 28(1):36-40, 44.
- [57] JIN R, YANG G, LI G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(5):779-789.
- [58] 王萍, 张密霞, 庄朋伟, 等. 脑缺血再灌注损伤的炎症反应机制研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2014, 33(5):317-320.
- [59] SUZUKI S, TANAKA K, SUZUKI N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: Inflammatory versus neurotrophic aspects [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(3):464-479.
- [60] WAN X, HUANG W J, CHEN W, et al. IL-10 deficiency increases renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 128(1/2):37-45.
- [61] 杨彦玲. 大鼠脑缺血/再灌注损伤中一氧化氮和一氧化氮合酶的变化 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24(3):337-338, 381.
- [62] LAPI D, VAGNANI S, PIGNATARO G, et al. Protective effects of quercetin on rat pial microvascular changes during transient bilateral common carotid artery occlusion and reperfusion [J]. *Front Physiol*, 2012, doi:10.3389/fphys.2012.00032.
- [63] STEPHENSON J, NUTMA E, VAN DER VALK P, et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases [J]. *Immunology*, 2018, 154(2):204-219.
- [64] PETERSEN B, EGERT S, BOSY-WESTPHAL A, et al. Bioavailability of quercetin in humans and the influence of food matrix comparing quercetin capsules and different apple sources [J]. *Food Res Int*, 2016, 88(Pt A):159-165.
- [65] SHEN F, ZHONG H, GE W, et al. Quercetin/chitosan-graft- α lipoic acid micelles: A versatile antioxidant water dispersion with high stability [J]. *Carbohydr*

- Polym, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115927.
- [66] CADDEO C, PONS R, CARBONE C, et al. Physico-chemical characterization of succinyl chitosan-stabilized liposomes for the oral co-delivery of quercetin and resveratrol[J]. Carbohydr Polym, 2017, 157:1853-1861.
- [67] ROGERIO A P, DORA C L, ANDRADE E L, et al. Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice [J]. Pharmacol Res, 2010, 61 (4) : 288-297.
- [68] WANG C Y, LIN H C, SONG Y P, et al. Protein kinase C-dependent growth-associated protein 43 phosphorylation regulates gephyrin aggregation at developing GABAergic synapses [J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(10):1712-1726.
- [69] SANDELIUS A, CULLEN N C, KALLEN A, et al. Transient increase in CSF GAP-43 concentration after ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2018, doi: 10.1186/s12883-018-1210-5.
- [70] AGRAWAL M, SARAF S, SARAF S, et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs [J]. J Control Release, 2018, 281: 139-177.
- [71] VAZ G, CLEMENTINO A, MITSOU E, et al. *In vitro* evaluation of curcumin- and quercetin-loaded nanoemulsions for intranasal administration: Effect of surface charge and viscosity[J]. Pharmaceutics, 2022, doi:10.3390/pharmaceutics14010194.
- [72] RENO F E, NORMAND P, MCINALLY K, et al. A novel nasal powder formulation of glucagon; Toxicology studies in animal models [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2015, doi: 10.1186/s40360-015-0026-9.
- [73] HSIEH C L, PENG C C, CHENG Y M, et al. Quercetin and ferulic acid aggravate renal carcinoma in long-term diabetic victims [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(16):9273-9280.
- [74] ANDRES S, PEVNY S, ZIEGENHAGEN R, et al. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, doi: 10.1002/mnfr.201700447.
- [75] EGERT S, BOSY-WESTPHAL A, SEIBERL J, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: A double-blinded, placebo-controlled cross-over study [J]. Br J Nutr, 2009, 102 (7) : 1065-1074.
- [76] LU N T, CRESPI C M, LIU N M, et al. A phase I dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C [J]. Phytother Res, 2016, 30(1):160-168.
- [77] 姚站馨. 膳食槲皮素摄入量与2型糖尿病患病率的关联分析[D]. 北京:军事科学院, 2018.
- [78] 赵景霞, 姚扬, 张涛, 等. 槲皮素对谷氨酸诱导的PC12细胞损伤的保护作用及对海马CA1锥体神经元钾通道的影响[J]. 生物物理学报, 2010, 26(9): 799-804.
- [79] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8):221-224.
- [80] WANG Y, QUAN F, CAO Q, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. J Adv Res, 2021, 28:231-243.
- [81] LI D, JIANG C, MEI G, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic beta cells in type 2 diabetes [J]. Nutrients, 2020, doi:10.3390/nu12102954.
- [82] XIAO L, LUO G, TANG Y, et al. Quercetin and iron metabolism: What we know and what we need to know [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 114:190-203.
- [83] HANSON L R, ROEYTENBERG A, MARTINEZ P M, et al. Intranasal deferoxamine provides increased brain exposure and significant protection in rat ischemic stroke [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 330 (3):679-686.

[责任编辑 孙丛丛]