

芹菜素防治脑缺血及相关疾病的研究进展

Research progress on the prevention and treatment of cerebral ischemia and related diseases by apigenin

刘倩倩^{1,2}, 王可³, 王月^{1,2},
刘怀玉^{1,2}, 兰平^{1,2}, 张爽^{1,2},
何治^{1,2,3}

(1. 三峡大学 国家中药管理局 中药药理科研三级实验室, 湖北 宜昌 443002; 2. 三峡大学 健康医学院, 湖北 宜昌 443002; 3. 嘉兴大学 医学院, 浙江 嘉兴 314000)

LIU Qian - qian^{1,2}, WANG Ke³,
WANG Yue^{1,2}, LIU Huai - yu^{1,2},
LAN Ping^{1,2}, ZHANG Shuang^{1,2},
HE Zhi^{1,2,3}

(1. Third - grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China; 2. School of Health Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China; 3. School of Medicine, Jiaxing University, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China)

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LZ25H310002); 国家自然科学基金资助项目 (82073824)

作者简介: 刘倩倩 (1997 -), 女, 硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的研究

通信作者: 何治, 教授, 博士生导师
MP: 18815687544

E - mail: 1530706770@qq.com

摘要: 脑缺血是世界范围内常见的神经系统疾病, 其病理生理机制复杂, 发病后严重影响着患者的生活质量。当前脑缺血以药物及手术治疗为主, 因受限于时间窗及神经损伤的不可逆性, 导致其致死率和致残率仍处于较高水平。因此, 寻找一种安全有效的药物对脑缺血的治疗至关重要。芹菜素是一种天然黄酮类化合物, 具有多种生物活性, 包括抗氧化、抗炎和抗肿瘤作用。近年来, 越来越多的研究表明芹菜素在脑缺血中具有潜在的治疗作用。本文阐述了芹菜素预防及治疗脑缺血的机制, 包括抗氧化应激、减轻神经炎症、调节细胞凋亡和促进神经再生等方面。此外, 本文还探讨了芹菜素在脑缺血治疗中的临床应用前景及面临的挑战。

关键词: 芹菜素; 脑缺血; 神经保护

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.00.018

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)00-2955-07

Abstract: Cerebral ischemia is a common neurological disease worldwide, with complex pathophysiological mechanisms, which seriously affects the quality of life of patients after the onset of the disease. Currently, cerebral ischemia is mainly treated with drugs and surgery, and its lethality and disability rate are still at a high level due to the limitation of time window and neurological irreversibility. Therefore, finding a safe and effective drug is crucial for the treatment of cerebral ischaemia. apigenin is a naturally occurring flavonoid with a variety of biological activities, such as combating oxidative stress, anti-inflammatory and neuroprotective effects. In recent years, an increasing number of studies have demonstrated the potential therapeutic role of apigenin in cerebral ischaemia. This paper describes the mechanisms of apigenin in preventing and treating cerebral ischaemia, including anti-oxidative stress, attenuating neuroinflammation, regulating apoptosis and promoting neuroregeneration. In addition, this paper discusses the prospects and challenges for the clinical application of apigenin in the treatment of cerebral ischaemia.

Key words: apigenin; cerebral ischemia; neuroprotection

脑缺血是一种因局部脑组织血流灌注不足导致氧和葡萄糖供给中断的中枢神经系统疾病, 具有高发病率, 高死亡率的特征^[1]。2022年流行病学数据显示, 全球每年约1500万人患脑缺血, 该疾病呈现年轻化趋势, 18~50岁群体发病率显著上升, 其中20岁后成人中风

累积死亡率高达30%,是健康同龄人的4倍^[2-3]。因此,寻找一种有效的治疗药物对脑缺血的临床治疗至关重要。当前临床主要采用药物与手术进行治疗,但因药物溶栓时间窗口狭窄以及手术伴有脑出血的风险等因素,脑缺血的临床治疗和恢复仍然面临着巨大挑战^[4]。

中药单体芹菜素(apigenin, APG)是一种广泛存在于水果、蔬菜和中药材中的天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎等药理作用,在脑缺血的相关病理反应中包括兴奋性毒性、氧化应激、神经炎症、细胞凋亡等具有潜在的治疗作用^[5]。本文通过介绍APG的结构、预防及治疗脑缺血的具体机制,以期对脑缺血的防治提供新的思路和理论依据。

1 APG 结构及其存在形式

中药单体APG,化学名称为C-4',5,7三羟基黄酮,是中草药有效成分之一,隶属于黄酮类化合物,常见于伞形科及菊科植物(如旱芹、欧芹、洋甘菊)以及葡萄等^[6]。APG以2-苯基苯并吡喃-4-酮为核心骨架,在C-4',5,7位呈现羟基取代特征,其分子结构特性使其兼具黄酮类与多酚类物质的双重属性^[6-7]。在植物体内,游离态APG的含量通常低于其衍生物水平,其主要以糖苷形式存在(如APG-7-O-葡萄糖苷、APG-7-O-鼠李糖苷),少数以游离状态存在^[7]。APG糖苷形式水溶性较好,稳定性高,便于植物储存和运输;游离态脂溶性较强,更易透过生物膜,如血脑屏障^[8]。

2 APG 在脑缺血中的作用

黄酮类物质治疗脑缺血主要以抗氧化、抗炎、改善线粒体功能以及神经保护为核心,多酚类物质则通过多靶点调节、促进血管新生与神经再生、抑制兴奋性毒性以及调节肠道菌群-脑轴等展现更广的治疗脑缺血的潜力,APG同时具备这两类生物活性物质的功能优势,可协同发挥治疗效应^[6-7]。作为一种强效抗氧化剂,APG通过清除自由基保护生物分子免受氧化损伤,在神经系统疾病中展现出显著的抗氧化能力^[9]。在大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型中,APG预给药后可减少脑梗死体积以及改善神经功能障碍发挥神经保护作用;在体外氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)模型中,APG能有效缓解OGD/R诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞12(rat adrenal pheochromocytoma cells 12, PC12)神经元样细胞的氧化应激状态,抑制神经元损伤^[10-11]。多项研究表明APG参与氧化应激、神经炎症以及细胞凋亡

并促进神经再生而缓解脑缺血诱导的损伤^[12-13]。

2.1 抗氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种生理状态^[14-15]。在正常生理条件下,人体内的氧化反应与抗氧化防御系统处于动态平衡状态;在脑缺血损伤条件下,机体内氧化反应加剧,氧化水平超过抗氧化水平,导致大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)等氧化中间产物的生成引发氧化损伤,进一步加重脑组织损伤^[15]。

核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是细胞内调节氧化还原稳态的关键因子^[16]。Nrf2的核转位效应及其在氧化应激中的作用是细胞抗氧化防御的核心内容。在正常生理条件下,Nrf2与kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合并维持在细胞质中;在氧化应激条件下,Keap1构象发生变化,Nrf2转位至细胞核,随后结合ARE,启动下游抗氧化及解毒酶基因表达[如血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase1, NQO1]及谷胱甘肽合成酶等]而发挥抗氧化作用^[17]。研究发现,在体内MCAO/R模型中,APG可显著减轻脑部梗死体积,改善神经功能障碍,增加Nrf2表达水平,同时上调HO-1和NQO1基因表达水;在体外OGD/R损伤模型中同样发现,APG可显著上调Nrf2及其下游效应分子HO-1、NQO1的表达水平^[18]。

糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在氧化应激中作为抗氧化反应的负调控因子,通过直接磷酸化Nrf2,增强Keap1与Nrf2结合能力,进而抑制Nrf2核转位及下游基因表达,最终加剧氧化损伤^[19]。WANG等^[20]研究发现,APG可显著升高GSK-3 β 激酶磷酸化水平,显著增加Nrf2核转位,且APG对Nrf2核转位的影响呈剂量依赖性;此外,敲低Nrf2可逆转APG的抗氧化作用。上述研究均表明,APG可通过激活Nrf2/HO-1通路以及磷酸化修饰GSK-3 β ,增强Nrf2的核内转运效率,从而有效改善氧化应激状态,增强机体的抗氧化能力,进而发挥神经保护作用。

2.2 减轻神经炎症

神经炎症在缺血性脑损伤病理进程中占据核心地位,是缺血性级联反应的关键调控节点^[21]。小胶质细胞(microglia, MG)极化作为调控神经炎症的核心环节,其活化后通常产生促炎型(M1)以及抗炎型(M2)两种极化状态,而M1/M2动态平衡决定炎症走

向^[22]。越来越多的研究表明 M1 和 M2 之间存在多种中间表型,这些表型具有独特的细胞因子分泌模式和免疫调节功能,而传统的 M1/ M2 分类法并不能反映 MG 完整的生物学功能。然而在现有文献中,大量研究仍沿用此分类法突出 MG 的功能,因此下文对 MG 表型的描述仍以 M1/M2 为主。

韩书珍等^[23]在研究 APG 对缺血再灌注大鼠半暗区 MG 表达以及脑含水量的影响时发现,APG 可改善神经功能障碍,减少 MG 活化数量[由 (41.83 ± 2.48) 降至 (29.17 ± 4.67)],并减少脑组织含水量[由 $(81.12 \pm 0.15)\%$ 降至 $(80.46 \pm 0.66)\%$]。这表明 APG 可抑制 MG 过度活化并减轻脑损伤,具体机制有待进一步研究。

核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是炎症反应的中央调节因子,负责调控小胶质细胞 M1 和 M2 极化,通过 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路抑制 M1 活化并促进 M2 活化,减轻炎症反应,从而发挥神经保护作用^[24-25]。研究发现 APG 可抑制 M1 过度活化,减少促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的分泌,增加抗炎细胞因子 IL-10 和 PPAR γ 的表达,减少炎症损伤^[26]。封莎等^[27]通过大鼠 MCAO 模型进一步探究了 APG 对大鼠局灶性脑缺血再灌注后 TLR4/NF- κ B 表达的影响,研究发现 10 和 25 mg $\cdot$ kg⁻¹ APG 可显著降低血清中 TNF- α [由 (239.48 ± 14.06) pg $\cdot$ mL⁻¹ 分别降至 (217.08 ± 11.35) pg $\cdot$ mL⁻¹ 和 (193.70 ± 8.37) pg $\cdot$ mL⁻¹] 和 IL-6 [由 (123.95 ± 6.30) pg $\cdot$ mL⁻¹ 分别降至 (106.90 ± 3.84) pg $\cdot$ mL⁻¹ 和 (91.04 ± 2.83) pg $\cdot$ mL⁻¹] 的浓度,抑制 TLR4/NF- κ Bp65 阳性细胞表达,减少细胞凋亡数;此外,10 和 25 mg $\cdot$ kg⁻¹ APG 可显著减轻神经功能缺损并减少脑梗死体积[由 $(35.47 \pm 1.48)\%$ 分别降至 (28.40 ± 0.37) 和 $(22.55 \pm 1.39)\%$]。由此可见,APG 对局灶性脑缺血再灌注具有神经保护作用,且可能与 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。除小胶质细胞外,中性粒细胞、单核细胞等外周免疫细胞的跨屏障募集也参与神经炎症进程,但目前关于 APG 是否通过调控 Toll 样受体信号轴或趋化因子网络影响这些细胞的活化与迁移,尚未见系统性研究报道。这一领域的作用靶点与分子机制仍需通过多组学技术进行深入解析。

2.3 抑制细胞凋亡

程序性细胞死亡是基因调控的自主有序生物学过程,其中凋亡作为非炎症性死亡形式在缺血性脑损伤中占据主导地位^[28]。作为丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的重要成员,c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)在调控脑缺血所致的细胞凋亡中具有重要作用,脑缺血损伤后,氧化应激产物如 ROS、炎症因子如 TNF- α 等作为激活信号激活 JNK,JNK 磷酸化后将进一步刺激促凋亡 JNK-Bak 聚集通道,从而激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteiny aspartate specific protease, caspase) 9 和 3,最终导致神经元凋亡^[26]。

HA 等^[29]研究发现,APG 通过抑制 JNK 蛋白磷酸化,下调 p53 和 Caspase-3 表达,上调 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白(b-cell lymphoma 2, Bcl-2)表达发挥抗凋亡作用。另有研究发现,APG 通过抑制 JNK 和 p38 的磷酸化过程,增强环磷酸腺苷反应元件结合蛋白磷酸化修饰,可有效改善神经功能损伤,该作用机制可能与 p53 信号通路的调控密切相关^[29-30]。进一步研究发现,APG 干预能够显著提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平,同时伴随着 p53 及 Bcl-2 相关 X 蛋白(bcl-2 associated x protein, Bax)蛋白表达的下调,这表明 APG 可以通过调节凋亡相关蛋白的表达,有效抑制神经元凋亡的进程^[26, 31]。此外,APG 也可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路,上调 Bcl-2,下调 Bax,发挥抗凋亡效应^[11]。

2.4 促进血管再生

神经血管单元(neurovascular unit, NVU)作为维持中枢神经系统内稳态的核心功能结构,可通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、神经生长因子等信号分子,精确调控脑血流动力学平衡^[32]。在缺血损伤区域,NVU 能够有效优化组织灌注,进而形成有利于神经元修复、突触重构及神经再生的微环境^[33]。VEGF 在这一过程中发挥重要作用,它不仅能促进血管生成,改善脑组织的血液供应,还可通过直接作用于神经元和小胶质细胞,发挥神经保护和神经营养作用^[32-33]。

窝蛋白-1(caveolin-1)是重要的膜整合蛋白,在中枢神经系统中表达丰富,其作为 VEGF 的上游蛋白,通过小窝结构将 VEGF 锚定在细胞膜微区,促进 VEGF 与受体结合后的二聚化和磷酸化,是 VEGF 激活下游通路的必需上游元件^[34]。在 MCAO 模型中,激活 caveolin-1/VEGF 信号通路不仅能缩小梗死灶范围,还可通过促进缺血半暗带微血管重构及神经前体细胞增殖,显著提升神经元代谢活性并优化突触传

递效能,进而改善神经功能缺损^[34-37]。在 OGD/R 模型中,研究发现,APG 可显著增加 VEGF/CD34 双标阳性细胞数[由 20.67 ± 8.64 升至 31.08 ± 10.64],并通过激活 caveolin-1/VEGF 信号通路,提高细胞迁移能力、微管形成和及细胞活力,从而促进血管内皮细胞增殖^[38]。由此可见,APG 有望成为治疗脑缺血损伤后血管再生的潜在药物。

VEGF 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide Synthase, eNOS)衍生的一氧化氮(nitric oxide, NO)是血管生成的重要调节因子。eNOS 在调节血管张力稳态中发挥多重生物学效应,包括促进血管舒张、抑制血栓形成、调节炎症反应及控制血管平滑肌增殖等生理过程^[39]。在慢性脑低灌注模型中,APG 可通过促进 NOS 磷酸化修饰发挥良好的血管调节活性^[40]。体外实验进一步证实,在氧化应激损伤的内皮细胞模型中,APG 可通过正向调控 Caveolin-1/eNOS/VEGF 分子网络,增强内皮细胞存活率并维持其屏障功能完整性^[41]。在缺氧再复氧(hypoxia-reoxygenation, HR)模型中,APG 可上调 Caveolin-1、VEGF 和 eNOS 的表达,而 Caveolin-1 基因沉默后 eNOS 的表达增加;此外,APG 可诱导人脐静脉内皮细胞形成血管样结构,而 Caveolin-1 基因沉默可逆转这一现象^[42]。这说明 APG 可通过靶向 Caveolin-1 增加 VEGF 和 eNOS 表达,进而促进血管生成。

综上所述,APG 通过调控 VEGF 分子促进血管内皮细胞增殖,从而改善缺血性脑损伤后的梗死体积和神经功能障碍,成为治疗脑缺血损伤后血管再生的潜在药物。

3 APG 对脑缺血相关疾病的预防作用

脑缺血的相关风险因素可分为不可改变因素(如年龄、种族及遗传等)和可改变因素(如动脉粥样硬化、高血糖及肠道菌群失调等),其中可改变因素可作为预防脑缺血的潜在靶点。研究表明,APG 通过干预脑缺血可改变因素,在血糖稳态调控、脂代谢平衡及肠-脑轴功能维护等方面展现出显著的脑缺血预防潜能^[26]。

3.1 抑制动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是脑卒中的主要病理基础和核心危险因素,其中高血压、高血糖、高脂血症与炎症是引发动脉粥样硬化的重要机制^[43]。ZENG 等^[44]研究发现,在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠模型中,APG 治疗后可抑制 AKT 磷酸,下调纤溶酶原激活物抑制剂 2(plasminogen activator inhibitor type 2, PAI-2)表达,诱导巨噬细胞凋亡,从而发挥抗动脉粥样硬化的作

用,其中 AKT 磷酸化显著下调 40%,PAI-2 表达下调 50%,巨噬细胞凋亡率升高至 55.49%,经 APG 治疗后斑块面积较模型组降低 42.8%。在动脉衰老模型中,APG 可促进 NO 生成,提高 NO 生物利用度,抑制动脉粥样硬化^[45]。此外,APG 还可通过抑制白细胞粘附和低密度脂蛋白的摄取,抑制三甲胺-N-氧化物诱导的动脉粥样硬化^[46]。上述研究证实,APG 可通过改善血管内皮功能、调节脂质代谢等途径,有效抑制动脉粥样硬化的发生发展。但目前关于 APG 是否通过抑制动脉粥样硬化这一间接途径预防脑缺血,其具体作用机制尚未完全阐明,仍有待进一步深入探索。

3.2 调节血压

高血压是脑缺血可干预性较强的危险因素,通过损伤血管结构、诱发血栓形成及血流动力异常,贯穿卒中发生的全过程,且长期高血压病史的患者脑梗率明显增加^[47]。QIN 等^[48]研究发现 APG 可通过显著增加 eNOS 活性和 NO 水平,降低细胞内钙离子浓度以及舒张血管平滑肌降低血压。此外,APG 可通过激活调节氯/钾离子通道介导血管舒张功能,实现血压稳态调控^[49-50]。孙华林等^[51]通过高盐诱导高血压大鼠模型探究 APG 对高盐高血压大鼠降压效果及其作用机制的实验结果显示,APG 对“肾素-血管紧张素-醛固酮系统”过度激活具有明显的抑制作用,通过降低肾素活性、血浆中血管紧张素 II 含量降低血压。综上所述 APG 通过增强 NO 介导的血管舒张、调节离子通道、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及调节血管平滑肌细胞钙稳态等降低血压。

3.3 调节血糖

相关流行病学调查结果显示,糖尿病是脑缺血的第二大主要危险因素,其会引起糖代谢紊乱,进而引发血管损伤以及动脉粥样硬化,其中 II 型糖尿病患者较非糖尿病患者动脉粥样硬化性脑梗死率明显增加^[52]。MAO 等^[53]在探究 APG 对糖尿病相关认知衰退的神经保护作用时发现,APG 可降低血糖水平,增加糖尿病大鼠的体重,通过抑制氧化应激和凋亡级联反应的合成途径减轻大鼠的糖尿病相关认知衰退。此外,HSU 等^[54]在高糖饮食诱导的糖尿病模型研究中进一步揭示 APG 的分子机制,其可通过上调 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 蛋白表达,同时下调与胰岛素抵抗密切相关的肝细胞因子胎球蛋白-A(fetuin-A)水平,以增强胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗,进而维持血糖稳态。

由上述研究可知,APG 可通过改善胰岛素抵抗、调控血糖代谢,间接缓解糖尿病引发的血管损伤,为降低糖尿病相关脑缺血发生概率提供了潜在的病理生理基础与干预方向。

3.4 调节肠道微生物

肠道菌群是预防脑缺血的核心因素之一,对脑缺血具有双重作用。在肠道菌群失衡条件下,脑缺血损伤程度加重,如神经细胞凋亡加剧、炎症级联反应持续激活、氧化应激水平大幅度升高及血脑屏障通透性显著增加等;在肠道菌群平衡条件下,脑缺血损伤得以改善,如神经修复进程加速、机体抗炎及抗氧化能力显著增强等^[55]。APG 对肠道和肠道微生物具有多种调节功能,包括维持肠道屏障功能,增加微生物多样性和丰富度,提高抗炎能力^[26]。WANG 等^[56]研究 APG 对人体肠道微生物群的影响时发现,APG 可促进体外微生物群落生长,增加微生物群落的多样性,提高肠球菌属和乳杆菌目相对丰度,优化菌群结构,显著上调肠道中的丁酸水平;此外,APG 可使参与 DNA 修复、细胞壁合成及蛋白质折叠的基因上调,参与铁硫簇形成的基因下调。RADULOVIC 等^[57]研究 APG 对小鼠结肠炎的保护作用及其作用机制时发现,APG 通过调节核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6 (nod-like receptor protein 6, NLRP6) 信号通路以及肠道菌群如增加拟杆菌门细菌、减少梭菌属及毛螺旋菌属改善肠道菌群组成,进一步降低促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-10 的水平,从而起到预防小鼠结肠炎的作用。上述研究表明,APG 具有增加微生物群落的多样性,提高抗炎能力以及维持肠道屏障功能等功能。

4 小结与展望

越来越多的证据表明,APG 可通过减轻神经炎症、抗氧化应激、抑制细胞凋亡以及促进血管再生等发挥多重药理活性,实现对缺血性脑损伤病理的系统干预。此外,调控动脉粥样硬化、高血脂、高血糖以及维持肠道菌群平衡是预防脑缺血的重要因素,APG 在治疗这些脑缺血相关疾病中展现出多维度的治疗潜力。现有研究发现 APG 的神经保护作用具有多元性,可能存在多通路协同发挥作用,如 APG 可通过激活 VEGF 信号通路,显著促进脑缺血半暗带的血管生成,改善神经功能缺损。未来可进一步探索其是否调控其他关键通路(如 Apelin-APJ 系统)协同作用,以增强疗效。

此外,APG 的低生物利用度特性是其临床转化的重要瓶颈,现有研究通过脂质纳米颗粒、聚合物胶束

及多功能复合载体等递送技术提升 APG 的生物利用度和靶向性,为局部病灶治疗提供新策略。未来可开发脑靶向纳米载体,使其易于穿透血脑屏障,直接作用于缺血区域,增强临床治疗效果。

参考文献:

- [1] ZHAO Y, ZHANG X, CHEN X, *et al.* Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2):15
- [2] TEJADA MEZA H, ARTAL ROY J, PÉREZ LÁZARO C, *et al.* Epidemiology and characteristics of ischaemic stroke in young adults in Aragon [J]. *Neurologia*, 2022, 37(6): 434—440.
- [3] EKKER M S, BOOT E M, SINGHAL A B, *et al.* Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 790—801.
- [4] JIA J, JIAO W, WANG G, *et al.* Drugs/agents for the treatment of ischemic stroke: Advances and perspectives [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(3): 975—1012.
- [5] SALEHI B, VENDITTI A, SHARIFI - RAD M, *et al.* The therapeutic potential of apigenin [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1305.
- [6] ZHANG W, ZHANG P, XU L H, *et al.* Ethanol extract of Verbena officinalis alleviates MCAO - induced ischaemic stroke by inhibiting IL17A pathway - regulated neuroinflammation [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155237. 2023 - 11 - 23 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38056148/>.
- [7] CHARRIÈRE K, SCHNEIDER V, PERRIGNON - SOMMET M, *et al.* Exploring the role of apigenin in neuroinflammation: Insights and implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2024;25(9):5041.
- [8] LOTFI M S, RASSOULI F B. Natural flavonoid apigenin, an effective agent against nervous system cancers [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5572—5583.
- [9] KIM M, JUNG J, JEONG N Y, *et al.* The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes [J]. *Anat Sci Int*, 2019, 94(4): 285—294.
- [10] LING C, LEI C, ZOU M, *et al.* Neuroprotective effect of apigenin against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520945859.
- [11] IMRAN M, ASLAM GONDAL T, ATIF M, *et al.* Apigenin as an anticancer agent [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1812—1828.
- [12] HE X, WEN Y, WANG Q, *et al.* Apigenin nanoparticle attenuates renal ischemia/reperfusion inflammatory injury by regulation of miR - 140 - 5p/CXCL12/NF - κ B signaling pathway [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(1): 64—77.
- [13] MAHAJAN U B, CHANDRAYAN G, PATIL C R, *et al.* The protective effect of apigenin on myocardial injury in diabetic rats mediating activation of the PPAR - γ pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 756.
- [14] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, *et al.* Oxidative stress in chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975—991.

- [15] IDDIR M, BRITO A, DINGEO G, *et al.* Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID - 19 Crisis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1562.
- [16] LI D, SHAO R, WANG N, *et al.* Sulforaphane activates a lysosome - dependent transcriptional program to mitigate oxidative stress [J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 872—887.
- [17] LIU X, ZHANG X, DING Y, *et al.* Nuclear factor E2 - related factor - 2 negatively regulates NLRP3 inflammasome activity by inhibiting reactive oxygen species - induced NLRP3 priming [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(1): 28—43.
- [18] ZHANG S, XU S, DUAN H, *et al.* A novel, highly - water - soluble apigenin derivative provides neuroprotection following ischemia in male rats by regulating the ERK/Nrf2/HO - 1 pathway [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 208—215. 2019 - 03 - 14 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880180/>
- [19] WONG S K. Glycogen synthase kinase - 3 Beta (GSK3 β) as a potential drug target in regulating osteoclastogenesis: An updated review on current evidence [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 502.
- [20] WANG J, WANG S, SUN S, *et al.* Apigenin - 7 - O - β - D - (- 6" - p - coumaroyl) - glucopyranoside treatment elicits a neuroprotective effect through GSK - 3 β phosphorylation - mediated Nrf2 activation [J]. *Aging*, 2020, 12(23): 23872—23888.
- [21] MUN K T, HINMAN J D. Inflammation and the link to vascular brain health: Timing is brain [J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 427—436.
- [22] SPITERI A G, WISHART C L, PAMPHLETT R, *et al.* Microglia and monocytes in inflammatory CNS disease: Integrating phenotype and function [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 143(2): 179—224.
- [23] 韩书珍, 范海玲, 任素伟, 等. 芹菜素对急性局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠半暗区内小胶质细胞的影响[J]. *中草药*, 2011, 42(2): 312—317.
- [24] GAO X, SU G, CHAI M, *et al.* Research progress on mechanisms of ischemic stroke: Regulatory pathways involving Microglia [J/OL]. *Neurochem Int*, 2024, 172: 105656. 2023 - 12 - 04 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38081419/>
- [25] XUE J, YU Y, ZHANG X, *et al.* Sphingomyelin synthase 2 inhibition ameliorates cerebral ischemic reperfusion injury through reducing the recruitment of Toll - Like receptor 4 to lipid rafts [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(22): e012885. 2019 - 10 - 16 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718447/>
- [26] WANG X, LI J, ZHAO D, *et al.* Therapeutic and preventive effects of apigenin in cerebral ischemia: A review [J]. *Food Funct*, 2022, 13(22): 11425—11437.
- [27] 封莎, 董志, 肖成燕, 等. 芹菜素对大鼠局灶性脑缺血再灌注后TLR4/NF - κ B表达的影响及神经保护作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(4): 274—279.
- [28] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259—305.
- [29] HA S K, LEE P, PARK J A, *et al.* Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion - induced focal ischemia mice model [J]. *Neurochem Int*, 2008, 52(4 - 5): 878—886.
- [30] CUENDA A, ROUSSEAU S. p38 MAP - kinases pathway regulation, function and role in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1358—1375.
- [31] PLOTNIKOV A, ZEHORAI E, PROCACCIA S, *et al.* The MAPK cascades: Signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(9): 1619—1633.
- [32] CHEN B, ZHANG Y, CHEN S, *et al.* The role of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(4): 127—131.
- [33] ZHAO Y, YANG J, LI C, *et al.* Role of the neurovascular unit in the process of cerebral ischemic injury [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105103. 2020 - 07 - 31 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739425/>
- [34] ZHAO Y, PANG Q, LIU M, *et al.* Treadmill exercise promotes neurogenesis in ischemic rat brains via caveolin - 1/VEGF signaling pathways [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(2): 389—397.
- [35] XIE Q, CHENG J, PAN G, *et al.* Treadmill exercise ameliorates focal cerebral ischemia/reperfusion - induced neurological deficit by promoting dendritic modification and synaptic plasticity via upregulating caveolin - 1/VEGF signaling pathways [J/OL]. *Exp Neurol*, 2019, 313: 60—78. 2018 - 12 - 13 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552877/>
- [36] PANG Q, ZHANG H, CHEN Z, *et al.* Role of caveolin - 1/vascular endothelial growth factor pathway in basic fibroblast growth factor - induced angiogenesis and neurogenesis after treadmill training following focal cerebral ischemia in rats [J/OL]. *Brain Res*, 2017, 1663: 9—19. 2017 - 03 - 12 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28300551/>
- [37] GAO Y, ZHAO Y, PAN J, *et al.* Treadmill exercise promotes angiogenesis in the ischemic penumbra of rat brains through caveolin - 1/VEGF signaling pathways [J/OL]. *Brain Res*, 2014, 1585: 83 - 90. 2014 - 07 - 23 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148708/>
- [38] PANG Q, ZHAO Y, CHEN X, *et al.* Apigenin protects the brain against ischemia/reperfusion injury via caveolin - 1/VEGF *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 7017204. 2018 - 12 - 03 [2025 - 06 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622670/>
- [39] SAWADA N, LIAO J K. Targeting eNOS and beyond: Emerging heterogeneity of the role of endothelial Rho proteins in stroke protection [J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(8): 1171—1186.
- [40] MASTANTUONO T, BATILORO L, SABATINO L, *et al.* Effects of citrus flavonoids against microvascular damage induced by hypoperfusion and reperfusion in rat pial circulation [J]. *Microcirculation*, 2015, 22(5): 378—390.
- [41] TAUPIN P. Apigenin and related compounds stimulate adult neurogenesis. Mars, Inc., the salk institute for biological studies: WO2008147483 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, 19(4): 523—527.

- [42] TU F, PANG Q, CHEN X, *et al.* Angiogenic effects of apigenin on endothelial cells after hypoxia – reoxygenation *via* the caveolin – 1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1639–1648.
- [43] COLÍN – CASTELÁN D, ZAINA S. Associations between atherosclerosis and neurological diseases, beyond ischemia – induced cerebral damage [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(1): 15–25.
- [44] ZENG P, LIU B, WANG Q, *et al.* Apigenin attenuates atherogenesis through inducing macrophage apoptosis via inhibition of AKT Ser473 phosphorylation and downregulation of plasminogen activator inhibitor – 2 [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 379538. 2015 – 03 – 24 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960827/>
- [45] CLAYTON Z S, HUTTON D A, BRUNT V E, *et al.* Apigenin restores endothelial function by ameliorating oxidative stress, reverses aortic stiffening, and mitigates vascular inflammation with aging [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(1): H185–H196.
- [46] YAMAGATA K, HASHIGUCHI K, YAMAMOTO H, *et al.* Dietary apigenin reduces induction of LOX – 1 and NLRP3 expression, leukocyte adhesion, and acetylated low – density lipoprotein uptake in human endothelial cells exposed to trimethylamine – N – Oxide [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(6): 558–565.
- [47] ZHAO M, ZHANG L, WANG Z, *et al.* Dynamic analysis of blood pressure changes in progressive cerebral infarction [J]. *Int Health*, 2015, 7(4): 293–297.
- [48] QIN W, REN B, WANG S, *et al.* Apigenin and naringenin ameliorate PKC β II – associated endothelial dysfunction *via* regulating ROS/caspase – 3 and NO pathway in endothelial cells exposed to high glucose [J/OL]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 85: 39 – 49. 2016 – 07 – 26 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473516/>
- [49] HUSSAIN F, JAHAN N, RAHMAN K U, *et al.* Identification of hypotensive biofunctional compounds of coriandrum sativum and evaluation of their angiotensin – converting enzyme (ACE) inhibition potential [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 4643736. 2018 – 11 – 15 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581531/>
- [50] HARAHAU U, SYAHPUTRA R A, AHMED A, *et al.* Current insights and future perspectives of flavonoids: A promising antihypertensive approach [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 3146–3168.
- [51] 孙华林, 田奎蓉, 洪业, 等. 芹菜不同部位提取物对调节大鼠高血压与血脂代谢紊乱作用机制研究 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(07): 289–294.
- [52] HORII T, OIKAWA Y, KIDOWAKI K, *et al.* Factor affecting severe atherothrombotic cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus: Large – scale claim database analysis of Japan [J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(11): 1651–1662.
- [53] MAO X Y, YU J, LIU Z Q, *et al.* Apigenin attenuates diabetes – associated cognitive decline in rats *via* suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15506–15513.
- [54] HSU M C, GUO B C, CHEN C H, *et al.* Rac1 signaling mediates the protection of apigenin against hepatic lipid accumulation and insulin resistance [J/OL]. *Biomed Pharmacother*. 2025; 189: 118265. 2025 – 06 – 16 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40527035/>
- [55] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The Role of gut microbiota in an ischemic stroke [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 915. 2021 – 01 – 18 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477609/>
- [56] WANG M, FIRRMAN J, ZHANG L, *et al.* Apigenin impacts the growth of the gut microbiota and alters the gene expression of *Enterococcus* [J/OL]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1292. 2017 – 08 – 03 [2025 – 06 – 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771188/>
- [57] RADULOVIC K, NORMAND S, REHMAN A, *et al.* A dietary flavone confers communicable protection against colitis through NLRP6 signaling independently of inflammasome activation [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3): 811–819.

(收稿日期 2025 – 06 – 13)