DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.08.031

山柰素的药理作用及其机制研究进展

甘颖盈,胡敏,程静漪,柴智,樊慧杰
(山西中医药大学多发性硬化益气活血重点研究室/神经生物学研究中心,山西 晋中 030619)

摘要:山柰素(Kaempferide,KFD)作为许多中药的活性成分之一,在各个系统具有广泛的药理作用,其机制包括通过诱导细胞凋亡来抑制癌细胞增殖;通过提高脑源性神经营养因子的浓度和减轻氧化应激反应来起到神经保护作用;通过增强抗氧化基因的表达和抑制活性氧的释放来减轻氧化应激反应;通过抑制促炎因子的表达来抗光老化;通过抗炎、抗氧化、抗凋亡发挥对心脏的保护作用;通过抑制肾小管上皮细胞3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶2的过度表达,减轻肾间质纤维化,来发挥对肾脏的保护作用等。综合近年来相关文献,对山柰素的药理作用及其机制研究进行总结,以期为山柰素进一步开发成为单体药物提供理论依据。

关键词:山柰素;药理作用;抗癌作用
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)08-0149-04

Research Progress on Pharmacological Effects and Mechanism of Kaempferide

GAN Yingying, HU Min, CHENG Jingyi, CHAI Zhi, FAN Huijie
(Key Laboratory of Multiple Sclerosis, Nourishing Qi and Activating Blood, Shanxi University of Chinese Medicine/Neurobiology Research Center, Jinzhong 030619, Shanxi, China)

基金项目:国家自然科学基金项目(81703978);国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函〔2022〕256号);山西省重点科技创新人才团队专项(202304051001019);山西省重点国别科技合作项目(202204041101002);山西省青年拔尖人才支持计划项目(晋组办字〔2019〕35号文);山西省卫生健康委员会中医药重点研究室建设专项(zyyyjs2024022);山西省卫生健康委员会中医药创新团队建设专项(zyytd2024022);山西省卫生健康委员会"四个一批"科技兴医创新计划项目(2023XM018);山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2022PY-TH-16,2024PY-JL-8-02);山西中医药大学科技创新团队建设项目(2022TD1013)

作者简介:甘颖盈(2000-),女,四川广安人,硕士,研究方向:神经系统疾病的中西医结合研究。
通讯作者:樊慧杰(1978-),女,山西大同人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:神经系统疾病的中西医结合研究。E-mail: fanhuijie.happy@163.com。

[14] WINKLER E S, BAILEY A L, KAFAI N M, et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function[J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1327-1335.
[15] YINDA C K, PORT J R, BUSHMAKER T, et al. K18-hACE2 mice develop respiratory disease resembling severe COVID-19[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(1): e1009195.
[16] OLADUNNI F S, PARK J G, PINO P A, et al. Lethality of SARS-CoV-2 infection in K18 human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice[J]. Nat Commun, 2020, 11: 6122.
[17] SEO S M, SON J H, LEE J H, et al. Development of transgenic models susceptible and resistant to SARS-CoV-2 infection in FVB background mice[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0272019.
[18] BAO L L, DENG W, HUANG B Y, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice[J]. Nature, 2020, 583(7818): 830-833.
[19] CHOI C Y, GADHAVE K, VILLANO J, et al. Generation and characterization of a humanized ACE2 mouse model to study long-term impacts of SARS-CoV-2 infection[J]. J Med Virol, 2024, 96: e29349.
[20] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.
[21] BARBOSA L C, GONÇALVES T L, DE ARAUJO L P, et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: an intimate relationship[J]. Vasc Pharmacol, 2021, 137: 106829.
[22] KIM J M, CHUNG Y S, JO H J, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with COVID-19[J]. Osong Public Health Res Perspect, 2020, 11(1): 3-7.
[23] MORSE J S, LALONDE T, XU S Q, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV[J]. ChemBioChem, 2020, 21(5): 730-738.
[24] TSENG S H, LAM B, KUNG Y J, et al. A novel pseudovirus-based mouse model of SARS-CoV-2 infection to test COVID-19 interventions[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 34.
[25] PJECHOVÁ M, HERNYCHOVÁ L, TOMAŠEC P, et al. Adenoviral vectors in gene therapy[J]. Klin Onkol, 2015, 28(Suppl 2): 2S75-2S80.
[26] CALÒ L A, RIGATO M, SGARABOTTO L, et al. ACE2 and SARS-CoV-2 infection risk: insights from patients with two rare genetic tubulopathies, gitelman's and bartter's syndromes[J]. Front Med, 2021, 8: 647319.

Abstract: Kaempferide, as one of the active ingredients in many traditional Chinese medicines, has a wide range of pharmacological effects in various systems. Its mechanisms include inhibiting the proliferation of cancer cells by inducing apoptosis; exerting a neuroprotective effect by increasing the concentration of brain-derived neurotrophic factor and alleviating oxidative stress responses; reducing oxidative stress responses by enhancing the expression of antioxidant genes and inhibiting the release of reactive oxygen species; resisting photoaging by inhibiting the expressions of pro-inflammatory factors, playing a protective role in the heart by exerting anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic effects; protecting the kidneys by inhibiting the overexpression of HMGCS2 in renal tubular epithelial cells and alleviating renal interstitial fibrosis. This article comprehensively summarized the pharmacological effects and mechanism studies of kaempferide based on relevant literature in recent years, aiming to provide a theoretical basis for the further development of kaempferide into a monomer drug.

Keywords: kaempferide; pharmacological action; antitumous effect

山柰素(Kaempferide,KFD)是一种单甲氧基黄酮,分子式为$C_{16}H_{12}O_6$,相对分子质量300.26,存在于高良姜[1]、山柰根[2]、红花[3]、菟丝子[4]等中药和许多常见蔬菜、水果、茶叶[5]中,具有多种生物活性。经查阅文献发现,KFD药理作用广泛,具有抗癌、神经保护、抗氧化、抗病毒、抗光老化、心脏保护、肾脏保护等方面的作用。其人工合成途径的研究也取得了一定进展[6],已有研究确立了利用大孔吸附树脂和制备型高效液相色谱相结合从高良姜中制备高纯度山柰素的方法,分离条件简单,操作高效快速[7]。本文论述了KFD的药理作用及机制,旨在为KFD的进一步开发和研究提供潜在方向。

1 抗癌作用

对癌细胞的研究一直是医学领域的热点。植物化学成分是癌症治疗中一个很有潜力的研究方向,影响各种癌症的发生和进展阶段[8],研究发现KFD在动物实验和细胞实验中均显示出有效地抗癌作用。

1.1 肝细胞癌 肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma,HCC)是一种常见的恶性肿瘤,占原发性肝癌的90%,是癌症相关死亡的第3大原因[9]。在HCC体外实验中,KFD对人肝癌细胞HepG2、Huh7和大鼠肝癌细胞N1S1都有着明显的细胞毒作用,同时,在KFD处理后的HCC细胞内Caspasee-3和Caspasee-9的表达水平均显著升高,这表明KFD可通过诱导细胞凋亡来对HCC细胞产生毒性,从而抑制其发展。在HCC体内实验中,KFD治疗后的大鼠表现为肿瘤生长和发展的减缓,且肿瘤体积明显小于对照组,由此可见,KFD在HCC大鼠体内具有较强的抗肿瘤活性。另外,在体外实验中KFD治疗组肿瘤组织中Caspasee-9表达水平同样升高,这表明了KFD在体外和体内均可通过诱导细胞凋亡对HCC产生抗癌作用[10]。

1.2 乳腺癌 乳腺癌是女性癌症死亡的主要原因之一,发自乳腺上皮细胞的增殖失控,细胞凋亡在乳腺癌的治疗中起着至关重要的作用[11]。在乳腺癌的体外模型中,KFD处理后的细胞增殖抑制率、细胞凋亡率、Caspasee-3 mRNA相对表达量均增高,而Raf-1、ERK、Cyclin D1 mRNA相对表达量以及p-Raf-1、p-ERK、Cyclin D1蛋白相对表达量均降低,这表明KFD可抑制乳腺癌MCF7细胞增殖并促进其凋亡,其机制可能与抑制Ras/Raf/MEK/ERK信号通路有关[12]。

1.3 肺癌 肺癌是最常被诊断出且最致命的恶性肿瘤之一,每年大约有200万新病例和176万死亡病例,尽管近几十年来在诊断和治疗方面取得了显著进展,但5年生存率仍不超过20%[13]。circ-RPL15是一种新型致癌驱动因子。有研究表明,KFD可以通过下调circ-RPL15来抑制肺癌细胞A549的增殖和迁移,并提高了A549细胞凋亡率和凋亡执行蛋白Cleaved Caspasee-3的表达水平,且呈一定的浓度依赖性[14],表明山柰素可能是治疗肺癌的潜在有效药物。此外,紧密连接蛋白Claudin-2在人肺癌组织中异常表达,与肺癌细胞A549的化疗耐药性有关[15]。KFD被报道能降低Claudin-2 mRNA表达水平和启动子活性,抑制Claudin-2的转录,从而增强阿霉素在A549细胞中的积累和敏感性[16],这表明KFD可成为预防肺癌化疗耐药的一种潜在药物。

1.4 胰腺癌 胰腺癌是一种起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞的恶性肿瘤,预后不良且病死率高,近年来胰腺癌的发病率在国内外均呈明显的上升趋势[17]。有研究表明,KFD可对胰腺癌细胞产生毒性,降低其增殖和生存能力。在胰腺细胞BxPC-3、AsPC-1、PANC-1和MIA PaCa-2中,KFD可降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,增加促凋亡蛋白Bax的表达,从而诱导细胞凋亡。其诱导凋亡的机制有两方面,一方面,KFD通过上调蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-1的表达和诱导细胞内活性氧的生成,抑制STAT3通路,从而诱导胰腺癌细胞凋亡。另一方面,线粒体膜电位的降低是细胞凋亡的特征之一,而KFD降低胰腺癌细胞线粒体膜电位[18]。

2 神经保护作用

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种不可逆的神经退行性疾病,主要特征包括进行性的认知功能障碍和行为损害,AD是痴呆的主要原因,占病例的50%~70%[19]。Y迷宫实验和Morris水迷宫实验等行为学结果表明,KFD可预防AD小鼠认知和记忆能力的下降[20]。脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是体内含量最多的神经营养因子,对维持学习和记忆过程中的突触可塑性起着重要作用,并在治疗AD方面具有很大潜力[21]。研究发现,AD小鼠海马区内的BDNF浓度明显降低,而KFD则可通过激活BDNF/TrkB/CREB通路和减轻氧化应激反应来逆转这一趋势,发挥对AD小鼠的神经保护作用。此外,有研究人员从巴西绿蜂胶乙醇提取物中鉴定出KFD,并证明KFD对小鼠海马HT22细胞具有神经保护作用[22]。KFD能够激活抗氧化反应元件,导致血红素加氧酶-1、超氧化物歧化酶等抗氧化酶的表达上调,提高细胞对氧化应激的抵抗力,从而保护神经细胞免受氧化应激引起的损伤。

3 抗氧化作用

氧化应激(Oxidative stress,OS)是指体内氧化与抗氧化平

衡受到干扰,倾向于氧化的一种状态,被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素[23]。已有研究表明,包括 KFD 在内的黄酮类化合物具有抗氧化和抗炎的特性,可抑制 D-半乳糖/脂多糖诱导的小鼠衰老[24]。Fox01/β-catenin 信号通路是主要的抗氧化通路,体外实验表明,KFD 可显著增加抗氧化基因的表达,通过促进 Fox01 和 β-catenin 的核转位来增强细胞的抗氧化能力[25]。在顺铂诱导的急性肾损伤模型中,KFD 能够阻断顺铂引起的细胞内活性氧的释放,逆转了顺铂诱导的肾近曲小管细胞中丙二醛水平的升高,同时,KFD 显著提高了超氧化物歧化酶的活性,这表明 KFD 对氧化应激反应有着抑制作用[26]。聚乙烯微塑料是诱发各个器官氧化应激的环境污染物之一[27],有研究发现,KFD 可减轻聚乙烯微塑料诱导的大鼠氧化应激反应[28],它通过增加过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的活性,以及显著减少活性氧和丙二醛的水平,从而减轻氧化损伤。

4 抗病毒作用

寨卡病毒(Zika virus,ZIKV)是一种蚊媒病毒,孕期寨卡病毒感染可引起小头畸形和眼部异常等严重的出生缺陷[29]。NS2B-NS3 蛋白酶复合体在 ZIKV 复制的过程中起着非常重要的作用,负责切割病毒多聚蛋白,形成成熟的结构蛋白和非结构蛋白,帮助病毒完成增殖过程[30]。有研究发现,KFD 可与 NS2B-NS3 蛋白酶活性位点结合,抑制其活性,从而阻断病毒的复制,且对 ZIKV 感染的抑制作用具有剂量依赖性,随着 KFD 浓度的增加,其抗病毒效果增强。此外,KFD 可通过与病毒表面的特定蛋白(如包膜蛋白)直接相互作用,干扰病毒的吸附和进入宿主细胞的过程,这种直接作用可以迅速阻断病毒的生命周期,从而减少病毒复制[31]。

5 抗光老化作用

随着环境污染的加剧和对平流层臭氧的破坏,地球上高波长紫外线 A 和 B(UVA 和 UVB)辐射的增加成为了一个严重威胁环境和公共健康的问题。光老化是由长期过度暴露于 UVB 引起的,通常与皱纹形成、皮肤弹性降低、皮肤色素沉着和皮下脂肪流失等有关,增加了代谢性疾病和皮肤癌发生的风险[32]。有研究表明,KFD 可抑制 UVB 诱导的小鼠皮肤皱纹形成和表皮增厚,减弱了小鼠皮肤中胶原蛋白含量的流失。UVB 诱导的促炎细胞因子过表达被认为是皮下脂肪减少的重要原因[33],在 UVB 诱导的小鼠皮肤上 IL-6、IL-8 等促炎因子的表达显著增加,而 KFD 处理后则降低了这些促炎因子的异常表达。该研究还发现,KFD 可通过调节 ROS/MAPKs 和 ROS/AKT 信号通路来阻止 UVB 介导的光老化过程[34]。

6 心脏保护作用

心肌缺血再灌注损伤是急性心肌梗死治疗中的一个重要问题,再灌注虽然能够恢复心肌的血液供应,但同时也可能导致额外的心肌损伤[35]。有研究发现,山柰素能够显著改善心脏功能,降低心肌酶水平,减轻心肌梗死的范围。在心肌缺血再灌注损伤的动物模型中,KFD 激活了 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路,发挥抗氧化、抗炎和抗凋亡的作用,从而对心脏具有保护作用[36]。在抗凋亡方面,AKT 的激活可以抑制凋亡,从而保护心肌细胞。同时,GSK-3β 在未被磷酸化的状态下能够促进细胞凋亡,AKT 的激活导致 GSK-3β 的磷酸化和失活,从而减少了心肌细胞的凋亡。在抗氧化方面,KFD 激活了 AKT,提高了超氧化物歧化酶(SOD)的表达水平,降低了丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)的表达水平,从而减轻氧化应激对心肌细胞的损伤。在抗炎方面,KFD 预处理能够显著降低血清中的肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)等炎症介质的表达水平。在百草枯诱导的大鼠心脏毒性实验中,组织病理学显示,百草枯中毒后的大鼠心脏间质出现水肿、炎症和纤维化,而 KFD 的给药恢复了百草枯的组织病理学损伤。此外,KFD 能够显著降低大鼠肌酸激酶 、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白的浓度,这表明 KFD 调节了心脏标志物的异常,减轻了百草枯诱导的心脏毒性[37]。

7 肾脏保护作用

糖尿病肾病是临床常见病与多发病,是全球慢性肾病和终末期肾脏病的主要原因,在全世界范围内造成严重的健康问题和巨大的经济负担[38]。有研究发现,KFD 可减轻糖尿病肾病小鼠的肾脏损害[39]。在糖尿病肾病的动物模型中,用 KFD 干预后的肾脏组织病理损伤减轻,小鼠肾脏的纤维化指标 FN、TGF-β1、CTGF 的表达水平和炎症指标 Tnf-α、Vcam1 的表达水平均显著降低。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2,HMGCS2)是酮体合成的关键酶,HMGCS2 在线粒体中积累可以破坏线粒体功能并进一步加速慢性肾脏病的进展[40]。KFD 可通过抑制肾小管上皮细胞 HMGCS2 的过度表达,减少肾小管的酮体蓄积来减轻肾间质纤维化,从而发挥对肾脏的保护作用。

8 小结

氧化应激、炎症反应和细胞凋亡参与了许多疾病的发生和发展过程,已有诸多研究表明 KFD 具有很好的抗炎、抗氧化以及抗凋亡活性。KFD 作为常见的黄酮类化合物之一,来源广泛,人工制备技术成熟,药理作用广泛,尤其是在抑制癌细胞增殖方面作用显著且研究较多,其神经保护、心脏保护、肾脏保护等方面的药理作用及机制文献较少,需进一步探索和研究,或许可以结合其抗炎、抗氧化、抗凋亡等方面的药理作用,为 KFD 作为单体药物的进一步研究拓宽思路。

参考文献

[1] 王慧,朱小玲,孙国园,等. 基于一测多评法的高良姜质量评价方法研究[J]. 药物分析杂志,2024,44(12):2154-2163.
[2] 封传华,李刚,张静,等. 高效液相色谱法测定不同产地山柰中山柰素的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):35-38.
[3] 郭继娜,刘圣红. 不同产地红花主要成分比较研究[J]. 特产研究,2022,44(4):116-120.
[4] 籍瑞芳. 菟丝子配方颗粒中黄酮类成分的质量评价研究[D]. 济南:山东大学,2019.
[5] ZHAO X Q,WANG P Q,LI M Z,et al. Functional characterization of a new tea (camellia sinensis) flavonoid glycosyltransferase[J]. J Agric Food Chem,2017,65(10):2074-2083.
[6] 孙丽芳. 高良姜脂溶性与醇溶性成分提取与分离制备研究[D]. 广州:广东药科大学,2021.
[7] 侯红瑞,陈玲,王春晓,等. 山柰素对照品的制备研究[J]. 当代化工,2017,46(2):243-245,249.
[8] UPAGANLAWAR A,POLSHETTIWAR S,RAUT S,et al. Effective cancer management: inimitable role of phytochemical based nano-

formulations[J]. Curr Drug Metab,2022,23(11):869-881.
[9] MCGLYNN K A,PETRICK J L,EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2021,73(Suppl 1):4-13.
[10] CHANDRABABU G,VARKEY M,DEVAN A R,et al. Kaempferide exhibits an anticancer effect against hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2023,396(10):2461-2467.
[11] CALAF G M,CRISPIN L A,QUISBERT-VALENZUELA E O. Noscapine and apoptosis in breast and other cancers[J]. Int J Mol Sci,2024,25(6):120-124.
[12] 梁滨,肖永生,李荣霖. 山奈素对乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药,2019,59(35):41-44.
[13] THAI A A,SOLOMON B J,SEQUIST L V,et al. Lung cancer[J]. Lancet,2021,398(10299):535-554.
[14] 郑晟超,毛佳斌,何大强. 山奈素通过下调circ-RPL15抑制肺癌细胞A549的增殖和迁移[J]. 温州医科大学学报,2021,51(12):960-967.
[15] EGUCHI H,MATSUNAGA H,ONUMA S,et al. Down-regulation of claudin-2 expression by cyanidin-3-glucoside enhances sensitivity to anticancer drugs in the spheroid of human lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Int J Mol Sci,2021,22(2):204-208.
[16] EGUCHI H,MATSUNAGA T,ENDO S,et al. Kaempferide enhances chemosensitivity of human lung adenocarcinoma A549 cells mediated by the decrease in phosphorylation of AKT and claudin-2 expression[J]. Nutrients,2020,12(4):1190.
[17] CAI J,CHEN H D,LU M,et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer:Trends,risk factors,screening,and prognosis[J]. Cancer Lett,2021,520:1-11.
[18] JUNG Y Y,SON N T,MOHAN C D,et al. Kaempferide triggers apoptosis and paraptosis in pancreatic tumor cells by modulating the ROS production,SHP-1 expression,and the STAT3 pathway[J]. IUBMB Life,2024,76(9):745-759.
[19] ZHANG X X,TIAN Y,WANG Z T,et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention[J]. J Prev Alzheimers Dis,2021,8(3):313-321.
[20] YAN T X,HE B S,XU M J,et al. Kaempferide prevents cognitive decline *via* attenuation of oxidative stress and enhancement of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin receptor kinase B/cAMP response element-binding signaling pathway[J]. Phytother Res,2019,33(4):1065-1073.
[21] GAO L N,ZHANG Y,STERLING K,et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential[J]. Transl Neurodegener,2022,11(1):4.
[22] TAKASHIMA M,ICHIHARA K,HIRATA Y. Neuroprotective effects of Brazilian green propolis on oxytosis/ferroptosis in mouse hippocampal HT22 cells[J]. Food Chem Toxicol,2019,132:110669.
[23] CHAUDHARY M R,CHAUDHARY S,SHARMA Y,et al. Aging,oxidative stress and degenerative diseases:mechanisms,complications and emerging therapeutic strategies[J]. Biogerontology,2023,24(5):609-662.
[24] LI C,HE J C,YANG Y,et al. White tip silver needle(slightly fermented white tea)flavonoids help prevent aging *via* antioxidative and anti-inflammatory effects[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:1441-1457.
[25] MA X L,TIAN Y,XUE K Y,et al. Kaempferide enhances antioxidant capacity to promote osteogenesis through FoxO1/β-catenin signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol,2021,911:174555.
[26] SHAO Y F,TANG B B,DING Y H,et al. Kaempferide ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity *via* inhibiting oxidative stress and inducing autophagy[J]. Acta Pharmacol Sin,2023,44(7):1442-1454.
[27] RANGASAMY B,MALAFAIA G,MAHESWARAN R. Evaluation of antioxidant response and Na^+-K^+-ATPase activity in zebrafish exposed to polyethylene microplastics:Shedding light on a physiological adaptation[J]. J Hazard Mater,2022,426:127789.
[28] IJAZ M U,RAFI Z,HAMZA A,et al. Mitigative potential of kaempferide against polyethylene microplastics induced testicular damage by activating Nrf-2/Keap-1 pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf,2024,269:115746.
[29] GOMES J A,WACHHOLZ G E,BOQUETT J A,et al. Molecular mechanisms of ZIKV-induced teratogenesis:a systematic review of studies in animal models[J]. Mol Neurobiol,2023,60(1):68-83.
[30] 武晨,杨海涛,王泽方. 黄病毒NS2B-NS3pro蛋白酶的结构研究进展[J]. 微生物学报,2019,59(4):601-611.
[31] ZOU M,LIU H M,LI J Y,et al. Structure-activity relationship of flavonoid bifunctional inhibitors against Zika virus infection[J]. Biochem Pharmacol,2020,177:113962.
[32] TANVEER M A,RASHID H,TASDUQ S A. Molecular basis of skin photoaging and therapeutic interventions by plant-derived natural product ingredients:a comprehensive review[J]. Heliyon,2023,9(3):e13580.
[33] SALMINEN A,KAARNIRANTA K,KAUPPINEN A. Photoaging:UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin[J]. Inflamm Res,2022,71(7-8):817-831.
[34] CHOI J K,KWON O Y,LEE S H. Kaempferide prevents photoaging of ultraviolet-B irradiated NIH-3T3 cells and mouse skin *via* regulating the reactive oxygen species-mediated signalings[J]. Antioxidants,2022,12(1):11.
[35] ZHANG M,LIU Q,MENG H,et al. Ischemia-reperfusion injury:molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):12.
[36] WANG D,ZHANG X J,LI D F,et al. Kaempferide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of the PI3K/AKT/GSK-3β pathway[J]. Mediators Inflamm,2017,2017:5278218.
[37] IJAZ M U,ZAHARA S S,BATOOL M,et al. Therapeutic potential of kaempferide against paraquat instigated cardiac toxicity in rats[J]. J King Saud Univ Sci,2024,36(1):102980.
[38] GUPTA S,DOMINGUEZ M,GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease:an update[J]. Med Clin North Am,2023,107(4):689-705.
[39] 戴雯妮. 山奈素治疗糖尿病肾病的疗效及机制研究[D]. 长沙:中南大学,2023.
[40] BAI M,WU M Q,JIANG M Z,et al. LONP1 targets $HMGCS_2$ to protect mitochondrial function and attenuate chronic kidney disease[J]. EMBO Mol Med,2023,15(2):e16581.