

# 槲皮素与器官缺血再灌注损伤研究进展



董静宇<sup>1</sup>, 王闻渤<sup>2</sup>, 刘洋<sup>1</sup>, 李娜<sup>1</sup>

1. 兰州大学第二医院(第二临床医学院)麻醉手术科(兰州 730030)

2. 兰州大学第二医院(第二临床医学院)内镜中心(兰州 730030)

**【摘要】**缺血/再灌注(I/R)损伤会导致活性氧(ROS)和促炎细胞因子增加,引起细胞死亡并加重器官功能损伤。天然植物化合物槲皮素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药物活性。本综述展示了槲皮素通过影响多种分子途径(如Toll样受体4、核因子 $\kappa$ B、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等)和凋亡相关蛋白(B淋巴细胞瘤-2基因、胱天蛋白酶),降低ROS水平及抑制炎症反应,在多器官I/R损伤中的保护作用。并指出了槲皮素在联合应用、纳米粒子制剂、提高生物利用率以及临床试验方面的未来研究方向,为槲皮素减轻I/R损伤提供了新的思路和策略。

**【关键词】**槲皮素;缺血再灌注损伤;研究进展;信号通路

**【中图分类号】** R966

**【文献标识码】** A

## Research progress on quercetin and organ ischemia/reperfusion injury

DONG Jingyu<sup>1</sup>, WANG Wenbo<sup>2</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, LI Na<sup>1</sup>

1. Department of Anesthesiology, The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Endoscopy Center, The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: LI Na, Email: 2891961@qq.com

**【Abstract】** Ischemia reperfusion (I/R) injury leads to an increase in reactive oxygen species (ROS) and pro-inflammatory cytokines, resulting in cell death and exacerbating organ dysfunction. The natural plant compound quercetin exhibits various pharmacological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, and anti-tumor effects. This review demonstrates that quercetin exerts protective effects against multi-organ I/R injury by influencing various molecular pathways (such as TLR4, NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt) and apoptotic proteins (Bcl-2, Caspases), reducing ROS levels, and suppressing inflammatory responses. Future research directions, including combination therapy, nanoparticle formulations, improving bioavailability, and clinical trials, are also outlined, providing new insights and strategies for mitigating I/R injury with quercetin.

**【Keywords】** Quercetin; Ischemia/reperfusion injury; Research progress; Signaling pathways

缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是指组织或器官经历缺血,恢复血流再灌注后,不仅没有改善器官功能,反而加重细胞代谢障碍

和细胞膜结构和功能损害<sup>[1]</sup>。这种损伤可出现于多种临床情境下,包括但不限于动脉搭桥术,冠脉血管成形术、溶栓疗法等血管再通术后、心脏外

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411086

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(22JR11RA049)

通信作者: 李娜, 硕士, 副主任医师, Email: 2891961@qq.com

科体外循环术、器官移植及断肢再植术后。这些情况下，再灌注导致促炎细胞因子水平升高并增加活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平，刺激氧化应激反应、炎症反应和细胞凋亡等，进而影响组织结构和功能，甚至导致器官功能衰竭。因此，深入探究 I/R 损伤的机制对于提升临床治疗成效至关重要。此外，一个器官的 I/R 损伤可能触发全身性炎症反应，潜在地导致多器官功能衰竭，使得病情更为复杂<sup>[2]</sup>。尽管在改善灌注方面已提出许多有益的建议，但临床成效仍有待提高。

槲皮素（quercetin）是一种存在于植物中的天然黄酮类化合物，富含多种生物活性成分和丰富的营养成分。近年来作为研究热点，已有许多研究证实槲皮素在肝脏、脑部、心血管系统、膀胱、肠道、卵巢、睾丸和肌肉等器官 I/R 损伤中均具有保护作用，尤其在心脑血管疾病、抗肿瘤、神经退行性疾病和抗病毒治疗方面展现出潜在的预防和治疗潜力<sup>[3-4]</sup>。此外，其还表现出强大的抗氧化和抗炎特性。本文综述了槲皮素对不同器官 I/R 损伤的保护效果，旨在为探索 I/R 损伤的潜在机制和开发针对性治疗方法提供新视角。

## 1 槲皮素概述

### 1.1 化学成分

槲皮素是一种天然存在的多羟基黄酮类化合物，具有广泛的生物活性和健康益处，化学名为 3,3',4',5,7- 五羟基黄酮，分子式为  $C_{15}H_{10}O_7$ （结构式见图 1），分子量为 302.24 g/mol，熔点为 316 °C<sup>[5]</sup>。其化学结构由 2 个苯环和 1 个吡喃酮环组成，其结构中的羟基基团赋予其抗氧化作用。槲皮素在自然界中广泛分布，主要存在于植物的花、叶、果实中，如苹果、洋葱、绿茶、槐米、槐花、丹皮、菊花等。通常以糖苷的形式存在，通常与 C-3 碳原子结合的糖基有葡萄糖、鼠李糖和芸香糖等，也可以与其他基团结合，而以游离形式存在的情况非常罕见<sup>[6]</sup>。此外，槲皮素的游离形式是一种明亮的柠檬黄色粉末，不溶于水但在酒精和脂肪中可溶。

### 1.2 生物利用度和药动学

对槲皮素健康益处的日益关注推动了含有高剂量槲皮素的营养保健品的开发<sup>[7]</sup>。然而，槲皮素的低口服生物利用度仍然是一个重大挑

战，尤其是在单剂量摄入后，这主要归因于大分子营养物质的吸收障碍。人体药动学研究表明，槲皮素在单剂量摄入后的口服生物利用度仅为 2%<sup>[8]</sup>，这一限制通常与吸收缓慢、代谢迅速和体内快速排泄有关。槲皮素代谢物的生物利用度差异显著受到其糖基部分的影响，槲皮素糖苷在人体中的吸收效率高于游离形式<sup>[9]</sup>。此外，吸收效率还取决于槲皮素分子上所连接的糖的类型，并受到膳食基质及其他膳食因素如纤维和脂肪的影响<sup>[10]</sup>。

在植物来源中，槲皮素主要以亲水性糖苷形式存在。这些糖苷可以在小肠中的  $\beta$ -葡萄糖苷酶作用下转化为游离形式，从而通过肠上皮细胞的被动扩散进入体内。这一过程可能受到肠道钠/葡萄糖共转运蛋白的辅助，使槲皮素糖苷能够直接进入血液<sup>[11]</sup>。在体内，槲皮素可能会被氧化，形成如槲皮素-醌和槲皮素-醌甲酯等衍生物<sup>[12]</sup>。未被吸收的槲皮素会经过结肠微生物群的降解，产生酚酸，这些酚酸被吸收后被运输到肝脏进行进一步的结合<sup>[13]</sup>。

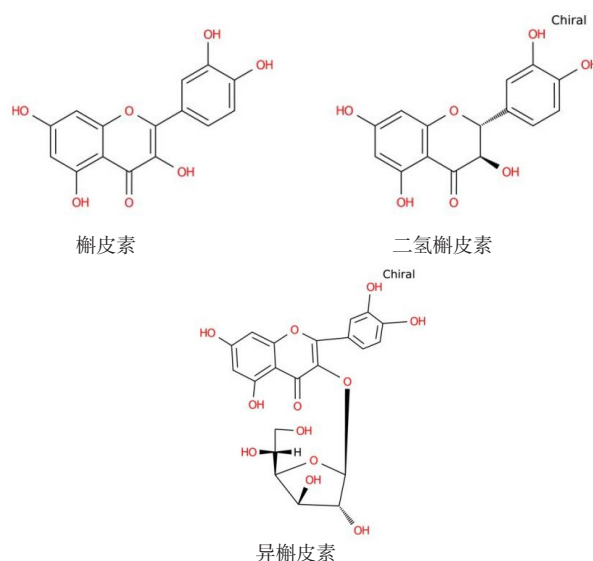


图1 槲皮素及其常见衍生物结构式

Figure 1. Structural formulae of quercetin and its common derivatives

### 1.3 药理特性

槲皮素能够通过调节多种细胞信号通路，包括磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide-3 kinase, PI3K）、蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）、核因子  $\kappa$ B（nuclear factor  $\kappa$ B,

NF- $\kappa$ B) 等, 促进癌症细胞凋亡、限制其增殖和侵袭, 展现出强大的抗肿瘤活性<sup>[5,14-16]</sup>。

研究表明, 槲皮素具有出色的药理活性, 对改善疾病有益。一项双盲随机临床试验显示, 槲皮素通过降低 C 反应蛋白水平<sup>[17]</sup> 和通过作用于 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体<sup>[18]</sup> 发挥抗炎活性。此外, 补充槲皮素 8 周可以显著降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子的水平, 可考虑作为女性类风湿性关节炎的治疗选项<sup>[19]</sup>。而且槲皮素对骨髓间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞发挥调节作用, 并通过抗炎和抗氧化途径促进骨骼健康和代谢平衡<sup>[20]</sup>。另外, 槲皮素还是一种抗衰老化合物。低剂量的槲皮素 (0.125 mg/kg) 能够显著抑制衰老, 这一作用归因于槲皮素作为异染色质稳定剂的功能<sup>[21]</sup>。此外, 槲皮素 (20 和 40  $\mu$ mol/L) 可通过下调蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 家族和 Jans 激酶/信号转导和转录激活因子 (janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3) 信号传导来抑制紫外线照射后的皮肤老化和炎症<sup>[22]</sup>。然而, 槲皮素的生物利用率差, 限制了其在临床中的研究。有学者利用纳米颗粒提高其生物利用度和提供靶向递送<sup>[23-26]</sup>, 促进了槲皮素在疾病治疗中作用的研究。

## 2 槲皮素与 I/R 损伤

最初认为增加血液供应可以改善缺血性损伤。然而, 研究表明再灌注期间, 由于缺乏抗氧化因子, 细胞内 ROS 含量升高。高水平的 ROS 会导致氧化应激、DNA 损伤、内皮功能障碍和炎症反应的发生, 促进细胞死亡的级联效应。多种机制已被揭示并相互作用, 涉及氧自由基、钙离子内流、补体激活、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 激活以及随后的炎症增加等, 这些机制是器官 I/R 损伤的主要因素<sup>[3]</sup>。因此, 研究人员一直在探索能够降低 ROS 和细胞因子水平, 从而减轻 I/R 损伤的策略。药理学干预, 尤其是利用天然化合物的方法, 已经成为改善 I/R 损伤研究中的一个热点领域。槲皮素作为一种具有抗氧化和抗炎特性的天然化合物, 近年来被认为可能对缓解 I/R 损伤具有积极的影响。

### 2.1 槲皮素对肝脏 I/R 损伤的保护作用

当肝脏发生 I/R 损伤时, 肝脏组织出现代谢紊乱和酸中毒等现象, 包括自由基产生、炎症反应和细胞凋亡等。这些反应会导致组织损伤加重, 最终出现器官功能障碍或死亡的情况。另外, 补体片段的激活也会增强 ROS 的产生。嗜中性粒细胞浸润到肝脏会产生更多的 ROS。据报道, 再灌注 6~24 h 后观察到主要由中性粒细胞介导的氧化反应。然后, 嗜中性粒细胞扩散到肝细胞中并引发线粒体功能障碍, 导致肝细胞死亡<sup>[27]</sup>。

槲皮素对改善肝脏 I/R 损伤具有有益作用, 并呈剂量依赖性。槲皮素能够降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 等肝酶水平。已有研究表明, 小鼠腹腔内注射槲皮素能够保护肝细胞免受 I/R 损伤, 但最佳剂量并非总是最高剂量: 50 mg/kg 表现出最佳保护效果, 优于 25 mg/kg 和 100 mg/kg<sup>[28]</sup>。此外, 槲皮素通过上调凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 增强肝细胞的存活<sup>[29]</sup>。另一方面, 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是血红素分解代谢形成胆红素过程中的限速酶。胆红素的形成可有效防御 ROS, 并能诱导细胞产生保护效果<sup>[30]</sup>。槲皮素 (50 mg/kg) 和锡原卟啉 (50  $\mu$ mol/kg) 联合给药能够诱导 HO-1 的表达, 从而促进肝细胞的活力, 并保护其免受氧化损伤<sup>[29]</sup>。

Kupffer 细胞在肝脏 I/R 损伤期间被激活, 通过增加炎症细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 和 IL-6 的水平, 诱导炎症反应, 从而显著损伤肝细胞。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 是丝裂原活化蛋白激酶家族的成员, 与 NF- $\kappa$ B 通路密切相关, 两者在炎症调节中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。研究发现, 在肝脏 I/R 损伤前 5 d 给予槲皮素 (100 和 200 mg/kg), 可以通过 ERK/NF- $\kappa$ B 通路降低炎症因子的释放, 抑制细胞凋亡和自噬, 发挥保护作用<sup>[32]</sup>。另外, 槲皮素通过抑制细胞自噬来改善肝脏 I/R 损伤也成为研究热点<sup>[33-34]</sup>。

## 2.2 槲皮素对脑 I/R 损伤的保护作用

脑 I/R 损伤是一种由手术、颅脑创伤或溶栓治疗引起的病理过程。该过程会导致细胞凋亡、炎症、氧化应激、脑水肿和兴奋性毒性。这种 I/R 损伤可能对海马体造成永久性严重损伤，导致新记忆形成受阻，并对已形成的记忆产生负面影响<sup>[35]</sup>。槲皮素在神经功能恢复中具有益处，对中枢和周围神经系统的再生具有保护作用<sup>[36-37]</sup>。首先，TLR4 通过介导 NF- $\kappa$ B 信号通路参与触发中枢神经系统疾病的炎症反应。槲皮素通过抑制该信号通路，在脑 I/R 损伤治疗中表现出显著效果<sup>[38]</sup>。此外，硫氧还蛋白是一种广泛表达的小蛋白，参与调节 DNA 合成、降低氧化应激和调节细胞凋亡，是一种能够清除 ROS 的神经保护剂。在脑局灶性缺血期间，槲皮素（1、3、5  $\mu$ mol/L）能够增加硫氧还蛋白的表达，改善脑 I/R 损伤<sup>[39]</sup>。另外，槲皮素还能调节蛋白磷酸酶 2A 的活性，促进神经元的生存<sup>[40]</sup>。

脑 I/R 损伤的一个重要并发症是认知缺陷。Akt 信号通路的激活被认为是减少脑 I/R 损伤期间细胞凋亡的有效策略<sup>[41]</sup>。研究表明，槲皮素（100 mg/kg）通过诱导 Akt 信号传导，凋亡信号调节激酶 1（apoptosis Signal Regulating Kinase 1, ASK1）/c-Jun N-末端激酶 3（c-Jun N-terminal kinase 3, JNK3）通路，改善应激介导的炎症和细胞死亡，并显著减少神经元凋亡，缓解脑 I/R 损伤期间的认知缺陷<sup>[42]</sup>。另有研究显示，槲皮素在大脑中动脉闭塞大鼠模型中，通过上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 和铁死亡调节蛋白 1，以及下调乙酰辅酶 A 合成酶 4 来抑制铁死亡；同时增强了核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2）的核内转移，并激活下游抗氧化蛋白。展示了其在治疗脑缺血性中风中的治疗潜力<sup>[43]</sup>。

血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）由毛细血管内皮细胞、基底层、星形胶质细胞足突和紧密连接组成，其完整性对于保护神经元免受血液循环中有害物质的侵害至关重要。Wnt 通路是其中之一，其调控细胞凋亡、分化、迁移等过程，并维持 BBB 的完整性和功能<sup>[44]</sup>。研究表明，槲皮素能够减少脑水肿和 BBB 的渗漏。槲皮素通过抑制糖原合酶激酶-3 $\beta$ 、促进  $\beta$ -连环蛋白的核转位和激活 Wnt 信号传导，保护

BBB 的完整性<sup>[45]</sup>。值得注意的是，基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）能够降解细胞外基质导致 BBB 功能障碍，并受自由基的活化影响。MMP-9 过度表达可导致 BBB 破坏，进一步恶化脑缺血。槲皮素（25  $\mu$ mol/kg）通过下调 MMP-9 表达，改善脑 I/R 损伤并维持 BBB 的完整性<sup>[46]</sup>。

## 2.3 槲皮素对心脏 I/R 损伤的保护作用

心肌 I/R 的发病机制十分复杂，但氧化应激、炎症和细胞凋亡仍被认为是其主要致病因素。沉默信息调节因子 1（sirtuin 1, SIRT1）是一种去乙酰化酶，具有保护心肌免受 I/R 损伤的作用。另外，过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ）可发挥抗氧化的作用。研究表明，槲皮素活化 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路可缓解心肌 I/R 损伤<sup>[47]</sup>。此外，槲皮素还具有降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症细胞因子的水平的功能，从而降低心肌 I/R 损伤的作用<sup>[48]</sup>。

PI3K 及其下游靶点 Akt 能够参与细胞增殖、侵袭、血管生成等过程。槲皮素被发现刺激 PI3K/Akt 通路，有利于改善心脏 I/R 损伤<sup>[49]</sup>。槲皮素治疗（10 mg/kg）可显著改善心脏功能，减少梗死面积，同时对血清肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平的下降和凋亡细胞的数量有明显抑制效果。此外，一些研究指出槲皮素通过下调 JNK 和 p38，显著改善心脏 I/R 损伤<sup>[50]</sup>。在一项心电图提示存在心肌缺血的冠心病患者的试验中，持续 2 个月的槲皮素治疗（120 mg），可以显著减少缺血发作次数<sup>[51]</sup>，验证了槲皮素在改善心肌 I/R 损伤方面的潜力。值得注意的是，槲皮素对心肌 I/R 的保护作用存在年龄依赖性。研究结果表明，槲皮素治疗（20 mg/kg, 4 周）可以改善幼鼠（4 周龄）发生缺血后左心室发育压力、收缩和舒张标志物的恢复，然而对成年大鼠（12 周龄）则没有明显影响<sup>[52]</sup>。

## 2.4 槲皮素对肾脏 I/R 损伤的保护作用

肾脏 I/R 是由缺氧和 ATP 水平下降引起的，且肾功能不全为其并发症之一。槲皮素可以通过多种途径降低肾脏 I/R 损伤。首先，槲皮素（50 mg/kg）可以通过降低内皮一氧化氮（nitric oxide, NO）合酶的活性来降低 NO，后者被认为是肾脏 I/R 损伤中的重要中介物<sup>[53]</sup>。此外，槲皮素可以通过下

调 NF- $\kappa$ B 和减少细胞凋亡来减轻肾 I/R 损伤<sup>[54]</sup>。另外，槲皮素良好的抗氧化活性使其成为治疗肾 I/R 的合适选择。槲皮素 (50 mg/kg) 通过增强抗氧化酶的活性来降低氧化应激，包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH)<sup>[55]</sup>。最后，一些研究表明槲皮素可以通过腺苷活化的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin, AMPK/mTOR) 轴诱导自噬，从而显著改善肾 I/R 损伤，但仍需要进行更多的研究加以证实<sup>[56]</sup>。值得注意的是，使用植物衍生的天然化合物进行组合治疗可以产生协同作用。与单独使用槲皮素相比，姜黄素和槲皮素的联合使用可以更有效地减少肾 I/R 损伤和相关炎症，并提高抗氧化活性<sup>[57]</sup>。

## 2.5 槲皮素在其他器官 I/R 损伤中的应用

随着年龄的增长，男性膀胱出口梗阻与血供减少有关，可导致膀胱缺血。排尿后血供和氧张力的增加都会 ROS，导致 I/R 损伤并对膀胱功能产生不利的影 响。槲皮素具有抗氧化活性，被认为是用于改善膀胱 I/R 损伤的良好选择。槲皮素 (20 mg/kg) 可降低髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性和 MDA 水平，同时提高 GSH 和 SOD 活性，有助于改善膀胱 I/R 损伤<sup>[58]</sup>。此外，槲皮素还可以通过下调胱天蛋白酶 3 (cysteine aspartate specific protease 3, Caspase-3) 和上调 Bcl-2，抑制膀胱细胞凋亡，从而改善膀胱收缩力<sup>[58]</sup>。

肠道 I/R 损伤是由于内脏循环中断引起的，严重影响患者的预后，其生存率少于 50%。肠道缺血会导致细胞功能障碍、ATP 消耗、炎症、氧化应激和细胞死亡现象。槲皮素作为一种抗氧化剂和抗炎化合物可以缓解这种情况。槲皮素 (50 mg/kg) 可以降低 ROS 水平通过下调 MPO 和环氧化酶 -2 (cyclooxygenase-2, COX-2)；还可以减少中性粒细胞浸润，抑制炎症反应，从而改善肠 I/R 损伤<sup>[59]</sup>。另一项研究发现，槲皮素 (50 mg/kg) 似乎可以促进 DNA 修复，防止细胞死亡，增强抗氧化防御系统，同时通过降低 IL-10 和 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞的水平来抑制炎症<sup>[60]</sup>。槲皮素还可能通过调节 Nrf2 信号，清除自由基，并促进肠上皮修复，从而缓解放射性肠损伤<sup>[61]</sup>。另外，槲皮素展现出剂量依赖性效应，特别是在

25~100 mg/kg 的剂量范围内，显著提高了肠道紧密连接蛋白 ZO-1 和 Claudin1 的表达。这一效应通过在 Caco-2 细胞中增强细胞色素 P450 家族的成员之一 (CYP1A1) 的表达和促进芳香烃受体 (aryl hydrocarbonreceptor, AhR) 的核内转移来实现，从而激活 AhR 而有效修复肠道屏障，为溃疡性结肠炎的治疗提供了新的分子靶点和剂量依赖性的治疗策略<sup>[62]</sup>。

槲皮素已被证实在治疗多种妇科病方面具有显著的疗效<sup>[63-64]</sup>。在多囊卵巢综合征中，槲皮素通过调节性激素平衡、激活 PI3K/Akt 信号通路改善胰岛素抵抗、抑制炎症因子的产生以及减少氧化应激，发挥治疗作用<sup>[65]</sup>。卵巢扭转是导致组织缺血的常见原因，需要立即进行手术干预以重建血供。然而这种 I/R 损伤破坏细胞膜完整性，使细胞对凋亡产生敏感性。使用槲皮素 (15 mg/kg) 可减少凋亡引起的细胞死亡 (抑制 Caspase-3)<sup>[66]</sup>。这些作用机制为槲皮素在妇科病治疗中的应用提供了科学依据，并为未来的临床应用和研究指明了方向。

睾丸扭转是男性新生儿至青少年时期的严重临床症状之一。当缺血持续超过 6 h，可能导致不育，而 I/R 损伤则是主要原因。ROS 降低 GSH 水平，增强 MDA，导致细胞膜破裂和细胞死亡。槲皮素具有良好的抗氧化活性，可能有助于改善睾丸 I/R 损伤<sup>[67]</sup>。槲皮素 25 mg/kg 可提高 GSH 水平和总抗氧化状态，同时降低 MDA 和 NO 水平，通过这些保护作用，槲皮素能够减少对睾丸组织的损伤，改善其功能，并抑制不育的发生<sup>[68]</sup>。需要进一步研究了解槲皮素在这个过程中具体保护机制。

槲皮素在改善肌肉 I/R 损伤方面已得到临床研究的评价。在一项实验中，30 名年轻志愿者被分为 3 组，包括安慰剂 (每日 500 mg 麦芽糊精)、治疗 A (每日 140 mg 芒果叶提取物和 50 mg 木犀草素) 和治疗 B (每日 140 mg 芒果叶提取物、60 mg 槲皮素和 350 mg 虎果提取物)。该临床研究表明，治疗 B 组通过增强女性在持续冲刺期间的肌肉力量、提高峰值二氧化钒和脑氧合，有利于改善人体肌肉 I/R 损伤。然而，这种组合对血乳酸、酸碱平衡和血浆电解质没有影响，但它降低了疼痛<sup>[69]</sup>。另外，也有研究表明槲皮素通过抑制平滑肌肌球蛋白的 Mg<sup>2+</sup>-ATPase 活性从而抑制胃、肠平滑肌收缩性，并在 4~64  $\mu$ mol/L 范围内呈

剂量依赖性<sup>[70]</sup>。

视网膜 I/R (retinal I/R, RIR) 损伤与多种视力威胁性疾病的发病机制有关, 例如中央视网膜动脉阻塞、眼缺血综合征、糖尿病性视网膜病变和青光眼。这些疾病导致了大量 50 岁及以上成年人的中度或重度视力损害。RIR 损伤的一个主要原因是在视网膜中过量产生 ROS, 导致视网膜神经节细胞的损失、炎症和血管功能障碍。为了解决这一临床问题, 烟台大学的研究人员开发了一种新型的 ROS 响应型、线粒体靶向的槲皮素纳米脂质体 (Que@TPP-ROS-Lips)<sup>[71]</sup>。该纳米系统利用 ROS 响应型脂质体 (Di-S-PC) 和三苯基磷阳离子修饰的脂质体, 通过薄膜水合的方法制备, 以实现 ROS 的响应和线粒体的靶向。在体外实验中, 研究人员评估了 Que@TPP-ROS-Lips 在 R28 视网膜细胞中的细胞内摄取、溶酶体逃逸能力和线粒体靶向能力。通过建立体外氧-葡萄糖剥夺模型, 模拟视网膜缺血, 发现 Que@TPP-ROS-Lips 显著改善了 ATP 含量下降、ROS 产生增加和乳酸脱氢酶释放增加等指标。在体内实验中, 通过在大鼠模型中建立 RIR 损伤, 并通过玻璃体内注射 Que@TPP-ROS-Lips, 可显著增强了视网膜电生理恢复, 并减少了神经炎症、氧化应激和细胞凋亡。通过分子对接实验发现 Que 能够与 Forkhead box O3 (FOXO3A) 结合, 从而抑制氧化应激和炎症。此外, Que@TPP-ROS-Lips 还部分抑制了 p38 MAPK 信号通路, 这一通路在 RIR 损伤中被激活, 促进了氧化应激和炎症反应。因此, Que@TPP-ROS-Lips 通过调节 SIRT1/FOXO3A 信号通路和抑制 p38 MAPK 信号通路, 发挥了抗氧化和抗炎作用。这项研究不仅为 RIR 损伤的治疗提供了新的策略, 而且为亲脂性天然产物槲皮素的临床应用提供了重要的实验依据。通过这种新型的纳米脂质体系统, 槲皮素能够有效地靶向视网膜细胞, 减少氧化应激和炎症, 保护视网膜功能, 为治疗视力威胁性疾病提供了新的希望。

此外, Arikani 等<sup>[72]</sup>研究证实, 腹腔内槲皮素注射对大鼠 RIR 损伤也具有保护作用, 特别是通过其抗凋亡特性。在该研究中, 通过提高眼内压建立 I/R 损伤模型, 然后给予槲皮素或二甲基亚砷腹腔内注射处理, 结果显示槲皮素能显著减少视网膜层的变薄, 并降低 TUNEL 阳性和

Caspase-3 阳性细胞的数量, 表明其具有显著的抗凋亡作用。此外, 槲皮素通过抑制 Caspase-3 和钙激活中性蛋白酶 (calcium-activated neutral protease, Calpain) 的活性, 减少凋亡, 对视网膜 I/R 损伤显示出保护作用。

## 2.6 槲皮素常见衍生物

二氢槲皮素 (dihydroquercetin, DHQ), 也称为紫杉叶素 (Taxifolin, TAX), 是一种广泛存在于植物界中的黄酮类化合物, 尤其在道格拉斯冷杉和落叶松中含量丰富, 具有包括抗炎、抗氧化、抗癌、抗病毒和抗菌等多重功效。在神经退行性疾病领域, 如阿尔茨海默病、帕金森病、脑淀粉样血管病和亨廷顿病等, TAX 展现出巨大的治疗潜力。研究表明, TAX 能够抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚集, 保护神经元, 改善脑血流和认知功能, 减少与疾病相关的炎症和氧化应激。此外, TAX 还通过调节与细胞凋亡相关的信号通路, 显示出对神经细胞损伤的保护作用<sup>[73]</sup>。随着研究的深入, 研究发现通过特定的配方技术, 如与环糊精的包合, 可以显著提高 TAX 的生物利用度, 为其临床应用奠定了基础。因此, TAX 作为一种多效合一的天然化合物, 为神经退行性疾病的防治提供了新的策略和希望。此外, DHQ 还可通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 减少氧化应激和内质网应激引起的细胞凋亡, 对心肌 I/R 损伤具有保护作用<sup>[74]</sup>。

异槲皮素, 又称罗布麻甲素、异槲皮苷等, 在紫荆、苹果皮和槐花等植物中分离得到, 具有显著的抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤和神经保护等生物活性, 在临床应用中展现出巨大潜力。研究表明, 其可能有助于保护肝脏免受药物引起的损伤, 并通过调节免疫反应减轻炎症性疾病的症状。在神经保护方面, 异槲皮素可能对预防和治疗帕金森病等神经退行性疾病有益<sup>[75]</sup>。此外, 其还显示出抗肿瘤活性, 能够抑制肿瘤细胞的增殖和诱导凋亡。异槲皮素也可能有助于预防和治疗流感等病毒感染。在心血管保护方面, 其可能有助于维护心血管健康, 通过抗氧化和抗炎作用预防心血管疾病<sup>[76]</sup>。异槲皮素还可能改善代谢综合征的一些标志, 包括减少炎症和促进抗氧化酶活性。然而, 尽管存在积极的研究结果, 异槲皮素的临床应用仍需通过更多临床试验来验证其安全性和有效性。槲皮素在各器官缺血再灌注损伤中的作用机制见表 1。

表1 槲皮素在各器官I/R损伤中的作用机制  
Table 1. Mechanisms of action of quercetin in I/R injury in various organs

器官	作用机制	参考文献
肝脏	-降低MDA和肝酶（ALT、AST）水平 -通过上调Bcl-2和HO-1表达增强肝细胞存活 -通过ERK/NF- $\kappa$ B通路降低炎症因子释放	[19-25]
脑	-抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路减少炎症 -增加硫氧还蛋白表达降低氧化应激 -通过Akt信号通路抑制ASK1/JNK3减少神经元凋亡 -激活Wnt信号传导和下调MMP-9表达保护BBB	[27-37]
心脏	-活化SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路缓解心肌I/R损伤 -降低炎症细胞因子（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ）水平 -刺激PI3K/Akt通路改善心脏功能	[38-42]
肾脏	-降低内皮NO合酶活性减少NO产生 -通过下调NF- $\kappa$ B减少细胞凋亡 -增强抗氧化酶（SOD、CAT、GSH）活性降低氧化应激	[44-48]
膀胱	-降低MPO活性和MDA水平 -提高GSH和SOD活性 -通过下调Caspase-3和上调Bcl-2抑制膀胱细胞凋亡	[49]
肠道	-降低ROS水平，下调MPO和COX-2表达 -减少中性粒细胞浸润，抑制炎症反应 -降低IL-10和CD68 <sup>+</sup> 巨噬细胞的水平 -增强CYP1A1的表达和AhR核内转移，激活AhR	[50-53]
卵巢	-抑制Caspase-3抗炎，减少凋亡引起的细胞死亡 -激活PI3K/Akt信号通路改善胰岛素抵抗，抑制炎症因子的产生以及减少氧化应激	[54-57]
睾丸	-提高GSH水平和总抗氧化状态 -降低MDA和NO水平，减少对睾丸组织的损伤	[58-59]
肌肉	-抑制平滑肌肌球蛋白的Mg <sup>2+</sup> -ATPase活性，减少肌肉收缩性 -增强女性在持续冲刺期间的肌肉力量、提高峰值二氧化钒和脑氧合	[60-61]
视网膜	-改善了ATP含量下降、ROS产生增加和乳酸脱氢酶释放增加，减少氧化应激和炎症 -调节SIRT1/FOXO3A信号通路和抑制p38 MAPK信号通路，发挥抗氧化和抗炎作用 -减少视网膜层的变薄，并降低TUNEL阳性、Caspase-3和Calpain的活性细胞的数量	[62-63]

### 3 结语

综上，槲皮素的抗氧化和抗炎作用可改善I/R损伤。首先，槲皮素可提高SOD和CAT活性，同时降低MDA和MPO水平。此外，槲皮素通过上调Bcl-2和下调Caspase等方式，有效预防了I/R引起的细胞凋亡。在调控炎症反应方面，槲皮素能够抑制I/R过程中的炎症因子释放，降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1等细胞因子的表达。在调控炎症反应方面，槲皮素能够抑制I/R过程中的炎症因子释放。值得注意的是，槲皮素还能减少p38和JNK信号通路的活化，从而降低细胞凋亡的发生率。这些发现表明，槲皮素通过多种机制发挥其对I/R损伤的保护作用。

槲皮素在防治重要器官I/R损伤时也具有显著效果。槲皮素通过降低肝内MDA、ALT和AST等肝酶水平，调节Bcl-2因子和ERK/NF- $\kappa$ B通路来改善肝脏I/R损伤。槲皮素通过诱导Akt信号传导，抑制ASK1/JNK3通路，激活Wnt信

号传导以及下调MMP-9表达改善脑I/R损伤期间的认知缺陷并维持BBB的完整性。槲皮素活化SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 及PI3K/Akt通路，并降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎症细胞因子水平，从而减少心肌I/R损伤。槲皮素通过降低内皮NO，下调NF- $\kappa$ B和减少细胞凋亡来减轻肾I/R损伤。

尽管动物和体外研究已经展示了槲皮素对多种器官I/R损伤的保护潜力，但其在人体中的具体效果仍待进一步探究。未来的研究可能集中在以下几个关键领域：首先，探究槲皮素与其他药物的联合治疗潜力，以期获得更优的疗效；其次，开发槲皮素的纳米粒子配方，旨在通过提高其生物利用度和靶向性来增强疗效；最后，开展更多的临床研究，以评估槲皮素的安全性、疗效以及最佳的给药策略和剂量。目前，关于槲皮素在减轻I/R损伤方面的最佳剂量尚无共识，不同研究中使用剂量各异。因此，未来的研究将深入探讨槲皮素在治疗不同器官I/R损伤中的作用机制和剂量效应关系。

## 参考文献

- 1 Wu MY, Yiang GT, Liao WT, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1650–1667. DOI: [10.1159/000489241](https://doi.org/10.1159/000489241).
- 2 Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(2): e52–e106. DOI: [10.1097/PCC.0000000000002198](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002198).
- 3 Ashrafizadeh M, Samarghandian S, Hushmandi K, et al. Quercetin in attenuation of ischemic/reperfusion injury: a review[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(4): 537–558. DOI: [10.2174/1874467213666201217122544](https://doi.org/10.2174/1874467213666201217122544).
- 4 Saivish MV, Menezes GL, Da SR, et al. Antiviral activity of quercetin hydrate against zika virus[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7054. DOI: [10.3390/ijms24087504](https://doi.org/10.3390/ijms24087504).
- 5 Carrillo-Martinez EJ, Flores-Hernandez FY, Salazar-Montes AM, et al. Quercetin, a flavonoid with great pharmacological capacity[J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 1000. DOI: [10.3390/molecules29051000](https://doi.org/10.3390/molecules29051000).
- 6 Tronina T, Luzny M, Dymarska M, et al. Glycosylation of quercetin by selected entomopathogenic filamentous fungi and prediction of its products' bioactivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11857. DOI: [10.3390/ijms241411857](https://doi.org/10.3390/ijms241411857).
- 7 Naghibi F, Esmaceli S, Abdullah NR, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial evaluations of myrtle extract, a plant traditionally used for treatment of parasitic disorders[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 316185. DOI: [10.1155/2013/316185](https://doi.org/10.1155/2013/316185).
- 8 Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167. DOI: [10.3390/nu8030167](https://doi.org/10.3390/nu8030167).
- 9 Wagner C, Fachineto R, Dalla CC, et al. Quercitrin, a glycoside form of quercetin, prevents lipid peroxidation *in vitro*[J]. *Brain Res*, 2006, 1107(1): 192–198. DOI: [10.1016/j.brainres.2006.05.084](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.084).
- 10 Guo Y, Mah E, Davis CG, et al. Dietary fat increases quercetin bioavailability in overweight adults[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(5): 896–905. DOI: [10.1002/mnfr.201200619](https://doi.org/10.1002/mnfr.201200619).
- 11 Murota K, Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 417(1): 12–17. DOI: [10.1016/s0003-9861\(03\)00284-4](https://doi.org/10.1016/s0003-9861(03)00284-4).
- 12 Rietjens IM, Boersma MG, van der Woude H, et al. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk[J]. *Mutat Res*, 2005, 574(1–2): 124–138. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2005.01.028](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.01.028).
- 13 Thilakarathna SH, Rupasinghe HP. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement[J]. *Nutrients*, 2013, 5(9): 3367–3387. DOI: [10.3390/nu5093367](https://doi.org/10.3390/nu5093367).
- 14 Wang H, Dong Z, Liu J, et al. Mechanisms of cancer-killing by quercetin; a review on cell death mechanisms[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(9): 999–1012. DOI: [10.2174/1871520623666230120094158](https://doi.org/10.2174/1871520623666230120094158).
- 15 张菡蓓, 白海. 槲皮素抗肿瘤机制的研究进展 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(10): 145–150. [Zhang HR, Bai H. The latest research on antitumor mechanism of quercetin[J]. *Western Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 35(10): 145–150.] DOI: [10.12174/j.issn.2096-9600.2022.10.32](https://doi.org/10.12174/j.issn.2096-9600.2022.10.32).
- 16 Kamal R, Paul P, Thakur S, et al. Quercetin in oncology: a phytochemical with immense therapeutic potential[J]. *Curr Drug Targets*, 2024, 25(11): 740–751. DOI: [10.2174/0113894501292466240627050638](https://doi.org/10.2174/0113894501292466240627050638).
- 17 Sajadi HZ, Azarkeivan A, Janani L, et al. The effect of quercetin on iron overload and inflammation in beta-thalassemia major patients: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 46: 24–28. DOI: [10.1016/j.ctim.2019.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.017).
- 18 Wu J, Lv T, Liu Y, et al. The role of quercetin in NLRP3-associated inflammation[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(6): 3585–3610. DOI: [10.1007/s10787-024-01566-0](https://doi.org/10.1007/s10787-024-01566-0).
- 19 Javadi F, Ahmadzadeh A, Egtesadi S, et al. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(1): 9–15. DOI: [10.1080/07315724.2016.1140093](https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1140093).
- 20 Feng Y, Dang X, Zheng P, et al. Quercetin in osteoporosis treatment: a comprehensive review of its mechanisms and therapeutic potential[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(3): 353–365. DOI: [10.1007/s11914-024-00868-0](https://doi.org/10.1007/s11914-024-00868-0).
- 21 Geng L, Liu Z, Wang S, et al. Low-dose quercetin positively regulates mouse healthspan[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(10): 770–775. DOI: [10.1007/s13238-019-0646-8](https://doi.org/10.1007/s13238-019-0646-8).
- 22 Shin EJ, Lee JS, Hong S, et al. Quercetin directly targets JAK2 and PKCdelta and prevents UV-induced photoaging in human skin[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5262. DOI: [10.3390/ijms20215262](https://doi.org/10.3390/ijms20215262).
- 23 Sadhukhan P, Kundu M, Chatterjee S, et al. Targeted delivery of quercetin via pH-responsive zinc oxide nanoparticles for breast cancer therapy[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 100: 129–140. DOI: [10.1016/j.msec.2019.02.096](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.096).
- 24 Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, et al. Enhancing the potential preclinical and clinical benefits of quercetin through novel drug delivery systems[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(1): 209–222. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.11.001).
- 25 Cheshmehnoor P, Rabbani S, Haeri A. Quercetin nanocrystals prepared by a novel technique improve the dissolution rate and antifibrotic activity of quercetin[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, 18(2): 89–107. DOI: [10.2217/nmm-2022-0032](https://doi.org/10.2217/nmm-2022-0032).
- 26 杜宇坤, 王立夫, 康鑫, 等. 不同稳定剂对槲皮素纳米晶稳定性的影响研究 [J]. *中国药师*, 2024, 27(6): 969–974. [Du Yk, Wang Lf, Kang X, et al. Study on the influence of different stabilizers on the stability of quercetin nanocrystals[J]. *China Pharmacist*, 2024, 27(6): 969–974.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202311245](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202311245).
- 27 Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012, 26(2): 103–114. DOI: [10.1016/j.tre.2011.10.006](https://doi.org/10.1016/j.tre.2011.10.006).
- 28 Uylas MU, Sahin A, Sahinturk V, et al. Quercetin dose affects the fate of hepatic ischemia and reperfusion injury in rats: An



- experimental research[J]. *Int J Surg*, 2018, 53: 117–121. DOI: [10.1016/j.ijso.2018.03.043](https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.03.043).
- 29 Atef Y, El-Fayoumi HM, Abdel-Mottaleb Y, et al. Quercetin and tin protoporphyrin attenuate hepatic ischemia reperfusion injury: role of HO-1[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(9): 871–881. DOI: [10.1007/s00210-017-1389-9](https://doi.org/10.1007/s00210-017-1389-9).
- 30 Jansen T, Daiber A. Direct antioxidant properties of bilirubin and biliverdin. is there a role for biliverdin reductase?[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 30. DOI: [10.3389/fphar.2012.00030](https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00030).
- 31 Zhang J, Xia J, Zhang Y, et al. HMGB1–TLR4 signaling participates in renal ischemia reperfusion injury and could be attenuated by dexamethasone–mediated inhibition of the ERK/NF–kappaB pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4054–4067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829992/>.
- 32 Wu L, Zhang Q, Dai W, et al. Quercetin pretreatment attenuates hepatic ischemia reperfusion–induced apoptosis and autophagy by inhibiting ERK/NF–kappaB pathway[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 9724217. DOI: [10.1155/2017/9724217](https://doi.org/10.1155/2017/9724217).
- 33 Chen H, Liu J, Peng S, et al. Autophagy and exosomes coordinately mediate quercetin's protective effects on alcoholic liver disease[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 116: 109332. DOI: [10.1016/j.jnuthio.2023.109332](https://doi.org/10.1016/j.jnuthio.2023.109332).
- 34 Huang T, Zhang K, Wang J, et al. Quercetin alleviates acrylamide–induced liver injury by inhibiting autophagy–dependent ferroptosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(19): 7427–7439. DOI: [10.1021/acs.jafc.3c01378](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01378).
- 35 Ritzel RM, Crapser J, Patel AR, et al. Age–associated resident memory CD8 T cells in the central nervous system are primed to potentiate inflammation after ischemic brain injury[J]. *J Immunol*, 2016, 196(8): 3318–3330. DOI: [10.4049/jimmunol.1502021](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502021).
- 36 Fideles S, de Cassia OA, Buchaim DV, et al. Influence of the neuroprotective properties of quercetin on regeneration and functional recovery of the nervous system[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 149. DOI: [10.3390/antiox12010149](https://doi.org/10.3390/antiox12010149).
- 37 Chiang MC, Tsai TY, Wang CJ. The potential benefits of quercetin for brain health: a review of anti–inflammatory and neuroprotective mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6328. DOI: [10.3390/ijms24076328](https://doi.org/10.3390/ijms24076328).
- 38 Wu M, Liu F, Guo Q. Quercetin attenuates hypoxia–ischemia induced brain injury in neonatal rats by inhibiting TLR4/NF–kappaB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105704. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105704](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105704).
- 39 Park DJ, Kang JB, Shah FA, et al. Quercetin attenuates decrease of thioredoxin expression following focal cerebral ischemia and glutamate–induced neuronal cell damage[J]. *Neuroscience*, 2020, 428: 38–49. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2019.11.043](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.11.043).
- 40 Park DJ, Kang JB, Shah MA, et al. Quercetin alleviates the injury–induced decrease of protein phosphatase 2A subunit B in cerebral ischemic animal model and glutamate–exposed HT22 cells[J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81(7): 1047–1054. DOI: [10.1292/jvms.19-0094](https://doi.org/10.1292/jvms.19-0094).
- 41 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. DOI: [10.3892/mmr.2015.3857](https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3857).
- 42 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. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.07.068](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.068).
- 43 Peng C, Ai Q, Zhao F, et al. Quercetin attenuates cerebral ischemic injury by inhibiting ferroptosis via Nrf2/HO–1 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 963: 176264. DOI: [10.1016/j.ejphar.2023.176264](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176264).
- 44 Liu L, Wan W, Xia S, et al. Dysfunctional Wnt/beta–catenin signaling contributes to blood–brain barrier breakdown in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2014, 75: 19–25. DOI: [10.1016/j.neuint.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.05.004).
- 45 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497191/>.
- 46 Lee JK, Kwak HJ, Piao MS, et al. Quercetin reduces the elevated matrix metalloproteinases–9 level and improves functional outcome after cerebral focal ischemia in rats[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(6): 1321–1329, 1329. DOI: [10.1007/s00701-010-0889-x](https://doi.org/10.1007/s00701-010-0889-x).
- 47 Tang J, Lu L, Liu Y, et al. Quercetin improve ischemia/reperfusion–induced cardiomyocyte apoptosis in vitro and in vivo study via SIRT1/PGC–1alpha signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9747–9757. DOI: [10.1002/jcb.28255](https://doi.org/10.1002/jcb.28255).
- 48 Liu H, Guo X, Chu Y, et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti–myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats[J]. *Gene*, 2014, 545(1): 149–155. DOI: [10.1016/j.gene.2014.04.043](https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.043).
- 49 Wei D, Xu H, Gai X, et al. Astragaloside IV alleviates myocardial ischemia–reperfusion injury in rats through regulating PI3K/AKT/GSK–3beta signaling pathways[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(7): e201900708. DOI: [10.1590/s0102-865020190070000008](https://doi.org/10.1590/s0102-865020190070000008).
- 50 Li C, Wang T, Zhang C, et al. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen–activated protein kinase signaling pathways[J]. *Gene*, 2016, 577(2): 275–280. DOI: [10.1016/j.gene.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.12.012).
- 51 Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease[J]. *Wiad Lek*, 2017, 70(4): 707–711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064791/>.
- 52 Bartekova M, Radosinska J, Panca D, et al. Cardioprotective effects of quercetin against ischemia–reperfusion injury are age–dependent[J]. *Physiol Res*, 2016, 65 Suppl 1: S101–S107. DOI: [10.33549/physiolres.933390](https://doi.org/10.33549/physiolres.933390).
- 53 Vinas JL, Sola A, Genesca M, et al. NO and NOS isoforms in the development of apoptosis in renal ischemia/reperfusion[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(6): 992–1003. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.046](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.046).

- 54 Bagheri A, Radman G, Aria N, et al. The effects of quercetin on apoptosis and antioxidant activity in a renal ischemia/reperfusion injury animal model[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2023, 73(5): 255–262. DOI: [10.1055/a-1999-7600](https://doi.org/10.1055/a-1999-7600).
- 55 Rath V, Tiwari I, Kulshreshtha R, et al. Hypobaric hypoxia induced renal injury in rats: Prophylactic amelioration by quercetin supplementation[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e279304. DOI: [10.1371/journal.pone.0279304](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279304).
- 56 Chen BL, Wang LT, Huang KH, et al. Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11): 1226–1234. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.013).
- 57 Shahed AR, Jones E, Shoskes D. Quercetin and curcumin up-regulate antioxidant gene expression in rat kidney after ureteral obstruction or ischemia/reperfusion injury[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(6): 2988. DOI: [10.1016/s0041-1345\(01\)02283-7](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02283-7).
- 58 Tinay I, Sener TE, Cevik O, et al. Antioxidant agent quercetin prevents impairment of bladder tissue contractility and apoptosis in a rat model of ischemia/reperfusion injury[J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2017, 9(2): 117–123. DOI: [10.1111/luts.12125](https://doi.org/10.1111/luts.12125).
- 59 Tóth Š, Jonecová Z, Čurgali K, et al. Quercetin attenuates the ischemia reperfusion induced COX-2 and MPO expression in the small intestine mucosa[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 346–354. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.08.038](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.038).
- 60 Curgali K, Toth S, Jonecova Z, et al. Quercetin protects jejunal mucosa from experimental intestinal ischemia reperfusion injury by activation of CD68 positive cells[J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(1): 28–32. DOI: [10.1016/j.acthis.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.11.001).
- 61 Zhu X, Li Y, Yue L, et al. Quercetin mitigates radiation-induced intestinal injury and promotes intestinal regeneration via Nrf2-mediated antioxidant pathway[J]. *Radiat Res*, 2023, 199(3): 252–262. DOI: [10.16667/RADE-22-00090.1](https://doi.org/10.16667/RADE-22-00090.1).
- 62 Wang X, Xie X, Li Y, et al. Quercetin ameliorates ulcerative colitis by activating aryl hydrocarbon receptor to improve intestinal barrier integrity[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 253–264. DOI: [10.1002/ptr.8027](https://doi.org/10.1002/ptr.8027).
- 63 Jian X, Shi C, Luo W, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116418. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.116418](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116418).
- 64 Sirotkin AV. Quercetin action on health and female reproduction in mammals[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(33): 12670–12684. DOI: [10.1080/10408398.2023.2256001](https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2256001).
- 65 Su P, Chen C, Pang L, et al. Effects of quercetin on polycystic ovary syndrome in animal models: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 46. DOI: [10.1186/s12958-024-01220-y](https://doi.org/10.1186/s12958-024-01220-y).
- 66 Gencer M, Karaca T, Gungor A N, et al. The protective effect of quercetin on IMA levels and apoptosis in experimental ovarian ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177: 135–140. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2014.03.036](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.036).
- 67 Liu L, Deng R, Zhou W, et al. Mechanisms mediating the inhibitory effects of quercetin against phthalates-induced testicular oxidative damage in rats[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43(4): 577–584. DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2023.04.10](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2023.04.10).
- 68 Suzen A, Tekin L, Erdemli ME, et al. Protective effects of hypericum perforatum and quercetin in a rat model of ischemia/reperfusion injury of Testes[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2018, 28(1): 96–100. DOI: [10.1055/s-0037-1604397](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604397).
- 69 Gelabert-Rebato M, Wiebe JC, Martin-Rincon M, et al. Mangifera indica L. leaf extract in combination with luteolin or quercetin enhances VO<sub>2</sub> peak and peak power output, and preserves skeletal muscle function during ischemia-reperfusion in humans[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 740. DOI: [10.3389/fphys.2018.00740](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00740).
- 70 徐志立, 刘守义, 李云兴, 等. 槲皮素对平滑肌收缩性及肌球蛋白 Mg<sup>2+</sup>-ATPase 活性的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(2): 407–410. [Xu ZL, Liu SY, Li YX, et al. Effects of Quercetin on the contractility of smooth muscle and Mg<sup>2+</sup>-ATPase activity of myosin[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 28(2): 407–410.] DOI: [10.13193/j.archtem.2010.02.185.xuzhl.059](https://doi.org/10.13193/j.archtem.2010.02.185.xuzhl.059).
- 71 Zhao L, Ling L, Lu J, et al. Reactive oxygen species-responsive mitochondria-targeted liposomal quercetin attenuates retinal ischemia-reperfusion injury via regulating SIRT1/FOXO3A and p38 MAPK signaling pathways[J]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8(3): e10460. DOI: [10.1002/btm2.10460](https://doi.org/10.1002/btm2.10460).
- 72 Arıkan S, Ersan I, Karaca T, et al. Quercetin protects the retina by reducing apoptosis due to ischemia-reperfusion injury in a rat model[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2015, 78(2): 100–104. DOI: [10.5935/0004-2749.20150026](https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150026).
- 73 Yang R, Yang X, Zhang F. New perspectives of taxifolin in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(10): 2097–2109. DOI: [10.2174/1570159X21666230203101107](https://doi.org/10.2174/1570159X21666230203101107).
- 74 Shu Z, Yang Y, Yang L, et al. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway[J]. *Food Funct*, 2019, 10(1): 203–215. DOI: [10.1039/c8fo01256c](https://doi.org/10.1039/c8fo01256c).
- 75 Liu C, Wang W, Li H, et al. The neuroprotective effects of isoquercitrin purified from apple pomace by high-speed countercurrent chromatography in the MPTP acute mouse model of Parkinson's disease[J]. *Food Funct*, 2021, 12(13): 6091–6101. DOI: [10.1039/d1fo00843a](https://doi.org/10.1039/d1fo00843a).
- 76 Owczarek-Januskiewicz A, Magiera A, Olszewska MA. Enzymatically modified isoquercitrin: production, metabolism, bioavailability, toxicity, pharmacology, and related molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14784. DOI: [10.3390/ijms232314784](https://doi.org/10.3390/ijms232314784).

收稿日期: 2024 年 11 月 26 日 修回日期: 2025 年 01 月 06 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮