

芒柄花素对围绝经期女性的药用价值研究

张晶蕾(浙江中医药大学, 杭州 310053)

摘要: 针对女性围绝经期综合征, 传统采用雌激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)进行治疗, 但长期采用HRT可增加发生阴道出血、乳腺癌及子宫内膜癌等疾病的风险。因此相对安全有效的植物雌激素越来越受到人们的关注。芒柄花素(formononetin, FMN)作为天然来源的异黄酮类植物雌激素, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、调节免疫、雌激素样及调节肠道菌群等多种作用, 能防治骨质疏松、糖尿病和心脑血管疾病, 对于改善女性卵巢功能减退导致的围绝经期症状具有重要意义。本文针对FMN的药用价值对于改善围绝经期女性相关症状方面进行综述, 为FMN的应用提供参考。

关键词: 芒柄花素; 围绝经期; 抗肿瘤; 临床作用

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)07-0989-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.07.021

引用本文: 张晶蕾. 芒柄花素对围绝经期女性的药用价值研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 989-995.

Medicinal Value Research of Formononetin for Perimenopausal Women

ZHANG Jinglei(Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: Hormone replacement therapy(HRT) is used to treat perimenopausal women traditionally. However, prolonged use of HRT can increase the risk of vaginal bleeding, breast cancer and endometrial cancer. Therefore, the relatively safe and effective phytoestrogen has attracted more and more attention. Formononetin(FMN), as a naturally isoflavone phytoestrogens, has a variety of effects, such as anti-tumor, anti-oxidation, anti-inflammatory, regulating immunity, estrogen like and regulating intestinal flora. It can prevent osteoporosis, diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases. Formononetin is significant for women to improve the perimenopausal symptoms caused by ovarian dysfunction. This paper reviews the medicinal value of FMN in improving the related symptoms of perimenopausal women, so as to provide reference for the application of FMN.

KEYWORDS: formononetin; perimenopausal; anti-tumor; clinical effect

雌激素主要由卵巢、黄体及胎盘产生, 一定水平的雌激素能保证机体正常功能, 促进性腺器官成熟, 维持第二性征。围绝经期, 又称更年期, 指卵巢功能开始衰退至绝经后 1 年的时期。围绝经期因卵巢功能减退、卵泡数目减少及发育不全、雌激素水平下降和血管舒缩障碍, 可导致围绝经期综合征, 主要表现为无排卵性月经、潮热、出汗、情绪不稳等。随着病情发展, 还会增加发生心血管疾病、妇科疾病、骨质疏松及认知水平障碍的风险, 严重影响女性的日常生活水平。据世界卫生组织统计, 女性发生自然绝经的年龄通常在 45~55 岁, 中国目前约有 1.3 亿围绝经期妇女, 预计到 2030 年将达 2.8 亿, 全球将增长到 12 亿, 其中>90%的女性会出现围绝经期相关症状^[1]。

植物雌激素是一类天然杂环多酚类化合物, 主要有异黄酮类、木脂素类、香豆素类及二苯乙烯类、真菌类 5 大类, 因结构类似于雌激素, 可与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合发挥双向调节的生物学效应^[2]。早期流行病学调查显示, 亚

洲人饮食结构中异黄酮含量相对较高, 围绝经期发生率相对较低, 提示异黄酮类化合物与围绝经期有关联。

芒柄花素(formononetin, FMN), 又名刺芒柄花素、芒柄花黄素, 是一种异黄酮类植物雌激素, 常见于红车轴草、鸡血藤、黄芪等豆科植物中, 具有抗肿瘤、抗脂质过氧化、抗炎、调节代谢及雌激素样等作用^[3]。其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡相关蛋白表达、抑制肿瘤细胞迁徙和转移、抑制肿瘤新生血管生成、逆转多药耐药性、经典 ER 通路、调节炎症因子、活化过氧化物酶清除自由基、调节代谢等。研究 FMN 的药理作用可为改善围绝经期症状提供新策略, 本文就 FMN 的药用价值对于改善围绝经期女性相关症状方面进行综述。

1 FMN

1.1 FMN 的理化特性

FMN, 化学名称 7-羟基-4'-甲氧基异黄酮[7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one],

作者简介: 张晶蕾, 女 E-mail: 406602812@qq.com

分子式 $C_{16}H_{12}O_4$ ，结构式见图 1，相对分子质量 268.26，密度 $1.329\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ，熔点 $256\sim 260\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，标准大气压下沸点 $479.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，室温下为白色粉末，难溶于水，易溶于甲醇、乙酸乙酯、乙醚、稀碱溶液。

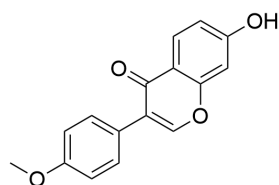


图 1 FMN 的化学结构

Fig. 1 Structural formula of FMN

1.2 FMN 的药动学特征

FMN 主要通过口服给药，其吸收、分布、代谢和排泄存在个体差异，且受给药途径、药物及饮食等因素的影响。FMN 的口服生物利用度为 21.8%，膜通透性好，主要通过被动扩散吸收，吸收迅速，大肠段吸收度优于小肠段^[4]。大鼠口服 FMN-7-*O*- β -D-葡萄糖苷后代谢生成 FMN，采用液相色谱-串联质谱法发现 FMN-7-*O*- β -D-葡萄糖苷及其代谢产物 FMN 在血浆中先后出现 2 个吸收峰，与肠肝循环有关^[5]。在肝脏和肠道菌群的作用下，FMN 主要通过葡萄糖醛化和磺化被代谢，然后经肾脏和胆汁排出葡萄糖醛酸苷和硫酸盐^[6]。

2 FMN 针对围绝经期的生物学功能

2.1 抗肿瘤作用

FMN 是一种具有潜在应用价值的抗肿瘤物质，主要通过抑制肿瘤细胞增殖、迁徙和转移，阻滞细胞分裂周期，抑制肿瘤新生血管生成及逆转肿瘤多药耐药性等发挥抗肿瘤作用，可用于治疗乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、白血病等多种恶性肿瘤^[7]。乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤，发病率位居中国女性恶性肿瘤之首，绝经前后乳腺癌发病率和死亡率上升。针对三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)，通过研究表明，FMN 通过抑制 lncRNA AFAP1-AS1-miR-195/miR-545 轴发挥抗肿瘤作用，能显著降低 TNBC 细胞中 lncRNA AFAP1-AS1、CDK4 和 Raf-1 的表达，增加 miR-195 和 miR-545 的表达^[8]。紫杉类药物为晚期乳腺癌最常用的化疗药物，FMN 能下调 miR-199a-3p，进而影响与自噬和凋亡有关的 mTOR 信号通路，其与紫杉醇联合使用有利于改善紫杉醇治疗 TNBC 的耐药性^[9]。此外，FMN 能降低 P-gp 蛋白和阻滞自噬，从而有效改善自噬逆转激素受体

阳性人乳腺癌细胞 MCF-7/ADR 的多药耐药性^[10]。因此，FMN 在治疗肿瘤耐药性上具有重要意义。在诱导卵巢癌细胞凋亡和迁徙侵袭上，FMN 可以下调 ERK1/2、P90RSK、AKT、P70S6K 及 S6 蛋白磷酸化和 MMP-2/9 蛋白表达，上调 P38 蛋白磷酸化^[11-13]。

2.2 抗氧化作用

围绝经期女性体内自由基含量明显升高，极易引起脂质过氧化损伤从而破坏生物膜结构和功能诱发疾病。围绝经期女性易患疲劳综合征，抗氧化剂能有效缓解疲劳状态。梁馨元等^[14]通过给予小鼠不同浓度的 FMN，在游泳试验后测定体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的含量，发现高剂量组小鼠氧化酶活性高、细胞受损小、运动负荷大，提示高浓度 FMN 发挥抗氧化作用进而缓解疲劳，其与 FMN 清除氧自由基，增强 SOD、GSH-Px 的活性以及调节机体代谢有关。此外，卵巢老化可能与自由基的产生和抗氧化酶活性的下降有关，卵巢的衰老会进一步加剧自由基清除障碍，恶性循环加重围绝经期相关症状^[15]。借助 FMN 的抗氧化作用，有助于改善卵巢的脂质过氧化损伤，调节卵巢功能。

2.3 雌激素样作用

FMN 属于异黄酮类植物雌激素，与己烯雌酚相似，具有弱雌激素样作用。植物雌激素通过与 ER 结合，发挥双向调节作用，即当体内雌激素水平较高时发挥抗雌激素作用，雌激素水平较低时发挥类雌激素作用。雌激素对人体有重要作用，能促使子宫发育，促进卵泡成熟，维持机体各个系统正常功能。围绝经期女性由于卵巢功能下降，雌激素分泌不足，易出现一系列症状。幸奠霞等^[16]指出高剂量 FMN 有雌激素样作用，对生殖系统有一定的安全性。

2.4 免疫调节作用

相关研究表明，生殖内分泌-免疫调节功能的紊乱是导致围绝经期相关症状的主要原因^[15]。围绝经期女性因免疫功能紊乱，好发特异性自身免疫性疾病——桥本甲状腺炎。桥本甲状腺炎患者外周血 T 细胞免疫功能降低，主要体现在 CD4/CD8、Th17 和 Treg 亚群^[17]。FMN 具有免疫

调节作用,能通过增强巨噬细胞吞噬功能和溶菌酶的合成与分泌来增强固有免疫,调节胸腺和脾脏 T、B 淋巴细胞及其细胞因子和抗体的分泌而促进特异性免疫^[18]。

2.5 防治骨质疏松

雌激素与 ER 结合形成的复合物二聚体,通过激活多种下游信号级联反应,如 ERK-MAPK、IGF-1R/PI3K/AKT/GSK 和 RANKL/RANK/OPG 等,调节骨形成和破坏,影响成骨细胞分化^[19]。绝经后女性由于雌激素水平下降,成骨细胞和破骨细胞平衡被打破,骨结构破坏、骨量和骨密度降低而导致骨质疏松性增加,好发骨质疏松症。红车轴草异黄酮有抗骨质疏松的作用。FMN 作为红车轴草的主要异黄酮类成分,推断 FMN 对骨质疏松有改善作用。研究表明,FMN 可通过影响维生素 D 限速酶 CYP24A1 和骨钙素 mRNA 表达,改善雌激素水平紊乱造成的骨质疏松^[20]。FMN 通过增强大鼠骨髓间充质干细胞(rat bone marrow stromal cells, rBMSCs)和颅骨成骨细胞(rat calvarial osteoblasts, ROB)的增殖分化能力,促进成骨细胞形成,增加骨骼强度^[21];通过抑制骨髓单核-巨噬细胞活性,下调破骨细胞分化关键蛋白(NFATc-1、c-Fos)和功能相关基因(CTSK、TRAP、MMP9、Car2),减少破骨细胞形成,降低骨吸收率^[22]。

2.6 防治糖尿病

卵巢分泌的雌激素和孕酮调节机体物质代谢。围绝经期女性因卵巢功能减退、肥胖等易引发糖脂代谢紊乱诱发糖尿病,糖尿病可引起微血管病变和骨质疏松等并发症。FMN 能调节血糖,改善胰岛素抵抗,降低甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量,升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量,保护血管和肾脏,从而缓解糖尿病及其并发症^[23]。FMN 还可以改善糖尿病肾病。糖尿病肾病与免疫细胞和炎症因子 MCP-1、CSF-1、ICAM-1、VCAM-1 有关。田心等^[24]利用高糖诱导小鼠肾小球系膜细胞的炎症损伤模型,探究 FMN 与糖尿病肾病中炎症因子的关系发现,FMN 可减轻肾脏炎症反应进而保护肾功能,其机制为抑制 NF- κ B 信号通路激活及系膜细胞增殖,减少炎症因子表达。

2.7 防治心脑血管系统疾病

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与血栓形

成、脂质代谢、炎症反应、氧化应激等机制有关。LP- α 由肝脏合成,能阻断纤溶酶原的激活和纤维蛋白的降解诱发 AS^[25]。雌激素具有下调 LP- α 的作用,能延缓 AS 形成。围绝经期女性由于雌激素代谢紊乱而增加发生心脑血管系统疾病风险。FMN 通过降低 TC、TG、LDL 和升高 HDL 调节血脂,进而改善 AS^[26]。同时,FMN 借助清道夫受体 A(scavenger receptor A, SR-A)和转录因子 KLF4 的相互作用抑制泡沫细胞的形成和积聚,减缓 AS 发展^[27]。此外,FMN 能促进内皮细胞增殖和血管生成,对心血管疾病有利^[28]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑组织神经元 β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)和 A β 前体蛋白(β -Amyloid precursor protein, APP)的显著增加会加速氧自由基和活性氧的产生,进而造成氧化应激损伤。围绝经期女性由于卵巢功能减退,雌激素分泌减少,神经元营养不良,氧化应激损伤,可有轻度认知障碍,严重者可进展为 AD^[29]。FMN 有一定的神经保护作用,可改善脑组织病变^[30]。费洪新等^[31]通过小鼠 Morris 水迷宫试验发现,较高剂量的 FMN 可抑制 APP 和调节炎症因子,改善学习记忆能力,主要体现在海马 CA3 区毛细血管超微结构上。因此,借助 FMN 抗炎、抗氧化、抗血栓栓塞、调节血脂等药理作用,有助于降低围绝经期女性的心脑血管疾病发病率。

2.8 微生态调节

肠道菌群是指寄居在人体胃肠道内的微生物群,分为有益菌、有害菌和中性菌。微生物-肠-脑轴是大脑与肠道功能整合的交流系统,具有双向调节作用,肠道菌群发生改变时可影响大脑;反之,大脑改变也可影响肠道菌群。围绝经期女性因雌激素和孕激素水平下降易出现躯体和精神症状,其肠道菌群紊乱、多样性降低,好发围绝经期抑郁症^[32]。相关研究表明,肠道菌群和中药结合具有良好的抗抑郁作用;绝大多数中药以口服方式摄入,中药有效成分进入胃肠道后在肠道菌群的作用下发生分解代谢,产生一系列代谢产物,既能促进益生菌增殖,又能抑制病原菌生长;同时,肠道菌群又能在中药作用下合成新物质,调节单胺类神经递质和脑肠肽的分泌^[33-34]。FMN 在肠道菌群下发生广泛代谢,主要包括羟化反应、氢化反应、甲基化和去甲基化反应以及葡萄糖醛酸化反应,应用超高效液相-四极杆-飞行时间质

谱法 (ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry, UPLC/Q-TOF-MS/MS)共检测到 13 种代谢产物参与肠道菌群调控^[35]。研究证实,逍遥散通过“多成分、多靶点、多通路”改善抑郁症,FMN 作为有效成分,对缓解抑郁行为有一定作用^[36]。FMN 可由芒柄花苷经肠道菌群去甲基化产生,芒柄花苷具有为双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌供能而促进其生长以及非竞争性抑制肠球菌和肠杆菌等有害菌中丙烯酸胺-*N*-乙酰基转移酶的作用,进一步证实其具有调节肠道菌群的作用^[37]。但目前针对 FMN 调节肠道菌群改善围绝经期相关症状的研究尚少,具体机制还需进一步明确。

围绝经期女性因体内雌激素水平紊乱,阴道中乳酸杆菌数目减少,阴道微生态破坏,好发细菌性阴道炎^[38]。FMN 能调节阴道菌群,改善细菌性阴道炎^[39]。FMN 针对围绝经期女性相关症状具

有多种生物学功能,见图 2。

3 应用前景

FMN 属于生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)Ⅱ类,具有低溶解性、高渗透性的特点。廖灿城等^[40]通过摇瓶法测得 FMN 油水分配系数为 616.6,与 pH 值有关,胃肠溶解性很差。提高 FMN 水溶性有助于促进胃肠道吸收,为提高 FMN 利用率,逐步涌现出一些新方法。

3.1 FMN 衍生物

以 FMN 为先导化合物,科学家合成了一系列具有潜在生物学效应的 FMN 衍生物。氮芥类化合物常用于治疗肿瘤,但其具有骨髓毒性和基因毒性等不良反应,由此出现了通过硝化反应、酚羟基醚化反应、还原反应、氨基取代反应及氯取代反应形成的 FMN 氮芥衍生物,其被证实有强于 FMN 的抗肿瘤活性,且 7 位酚羟基引入环烷烃抑制肿瘤细胞增殖作用更佳^[41]。同样,在 FMN 的 7

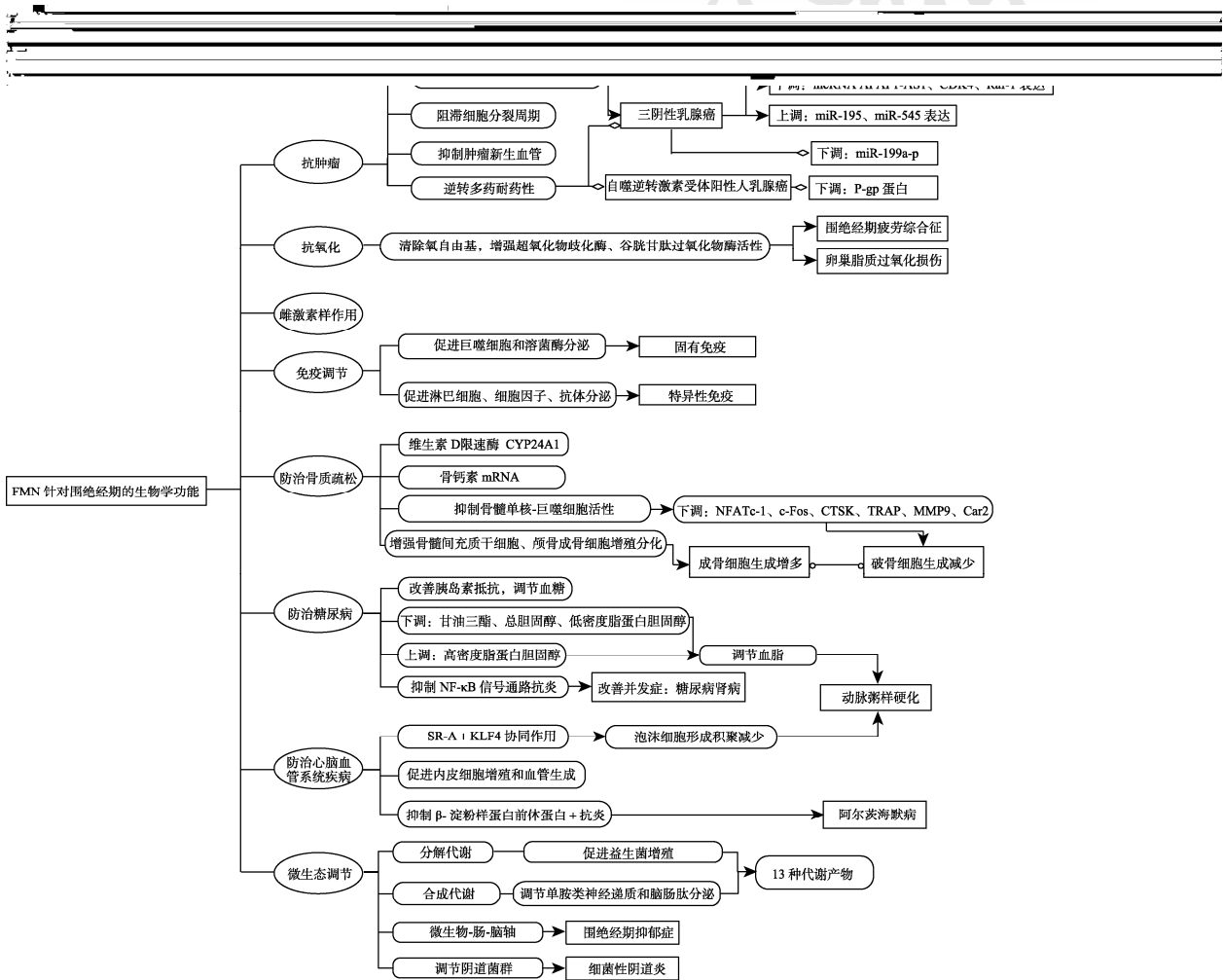


图 2 FMN 针对围绝经期的生物学功能
Fig. 2 Biological function of FMN against perimenopause

位酚羟基上连接 NO 供体片段合成的 NO 供体型 FMN 衍生物,具有 NO 和 FMN 抑制肿瘤细胞增殖、增强巨噬细胞对肿瘤细胞毒性、抑制血管生成和转移以及加速肿瘤细胞凋亡的抗肿瘤协同效应^[42]。周耘等^[43]合成 8 个相较于抗骨质疏松药依普黄酮不良反应更小的 FMN 氨基醚衍生物,对其与促免成骨细胞生长的关系进行体外研究发现,FMN 氨基醚衍生物具有抗骨质疏松作用,呈剂量-效应关系。增加亚基改变 FMN 结构在药物开发方面具有重要的研究意义。

3.2 FMN 新剂型

随着药物剂型的发展,许多新剂型被研发出来用于改善药物的基本药理作用和作用速度,减轻不良反应,产生一定的靶向作用及提高生物利用度。FMN 作为 BCS II 类化合物,制备口服剂的关键在于增加药物在体内的溶出度,目前多采用微粉化、晶型修饰、环糊精包含、自乳化或制备成脂质体、固体分散体、纳米乳等剂型改善 BCS II 类药物的溶出速率^[38]。

β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)是一种具有疏水内腔和亲水表面的环状低聚糖,可改善溶解度;包含材料羟丙基- β -环糊精(2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD)生物相容性好,几乎无溶血性和肾毒性,是 FDA 批准的第 1 个可以静脉注射的 β -CD 衍生物,使用酸碱中和搅拌法能提高 FMN 载药量^[44-45]。羧基化多壁碳纳米管(MWCNTs-COOH)经 HP- β -CD 修饰后水分散性和生物相容性问题得以改善,用以装载 FMN 具有良好的缓释性能和抗肿瘤活性,是一种安全的药物转运途径^[46]。因药物包合物在血液中易解离且 FMN 很难直接进入脂质体,廖灿城等^[47]提出可通过薄膜分散法制备 FMN 包合物脂质体,以芒果花素-胆固醇(FMN-CHOL)为前药,有助于提高脂质体包封率[由(5.38 \pm 1.46)%改善到(81.63 \pm 0.79)%]及稳定性,发挥 FMN 药理作用。

聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯(*D*- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)是维生素 E 的水溶性衍生物,因在制剂研究中可作为增溶剂、吸收促进剂、乳化剂、增塑剂以及水难溶性和脂溶性药物传递系统的载体而被广泛应用^[48]。由 TPGS 和 FMN 制备而成的胶束平均粒径(111.91 \pm 5.82)nm,具有良好的稳定性、生物安全性^[49]。

谭倪等^[50]以 FMN 为模板分子,甲基丙烯酸为功能单体, *N,N'*-双丙烯酰脲胺为交联剂,运用反向原子自由基聚合法制备得到氧化还原响应型 FMN 分子印迹聚合物,因具有良好的选择性、吸附性、可降解性、高载药量和强氧化还原响应性,在 FMN 智能给药系统研究上具有一定的应用价值。

3.3 联合治疗

FMN 联合放射治疗或化学药物治疗具有协同效应,在化学预防和治疗上具有广泛的应用前景^[51]。高咏梅等^[52]通过体外试验发现,FMN 可作为放疗增敏剂抑制宫颈癌细胞 Hela 增殖、促进细胞增殖相关蛋白 Ki-67 表达,有良好的细胞毒作用。FMN 与药理抑制剂(LY294002 或 U0126)联用能有效抗卵巢癌细胞增殖^[13]。针对不同亚型的乳腺癌细胞(MCF-7、BT-474、SK-BR-3、MDA-MB-231)的增殖状况,FMN 与 Akt 抑制剂 MK2206 联合用药具有协同作用和剂量依赖性^[53]。由化疗药物引发的上皮-间充质转化可以增强阿奇霉素抗肿瘤的耐药性,研究表明 FMN 可以抑制上皮-间充质转化从而改善耐药性,目前已有与上皮-间充质转化相关的纳米颗粒^[54]。

3.4 其他

利用 FMN 的微生态调节作用,美国专利号 2018/0305742 A1 目前已报道一种通过使用雌激素或植物雌激素化合物操纵阴道菌群的新方法,有助于协调围绝经期女性微生态平衡,降低雌激素下降导致的细菌性阴道炎发病率^[39],进一步推动 FMN 的应用。

4 小结

FMN 作为一种天然来源的植物雌激素,广泛存在于豆科植物中,其中鸡血藤、红车轴草和黄芪中较为常见,具有多种生物学作用,与传统雌激素疗法相比具有安全性高、不良反应小的特点,是一种理想的改善围绝经期症状的药物。但相较于染料木素和大豆黄素等植物雌激素,FMN 活性较弱。针对 FMN 在改善围绝经期上的临床应用的疗效和不良反应,还需进一步研究。近年来,如何有效提高 FMN 功效及减轻不良反应引发关注,科学家通过增加亚基改变 FMN 结构、制备 FMN 新剂型和联合用药等能有效改善 FMN 水溶性、提高生物利用度的新方法,为 FMN 治疗围绝经期症状,提高临床应用价值提供了重要的研究方向。随着研究不断深入,应用 FMN 改善女性围绝经期综合征

及其相关症状, 具有良好的前景。

REFERENCES

- [1] 张凡, 张广美. 女性绝经综合征的研究进展[J]. 中国临床研究, 2017, 30(8): 1131-1133, 1137.
- [2] WANG H, ZHUANG W, XUE X O. Research progress and clinical application of phytoestrogen activity in traditional Chinese Medicine[J]. Jilin J Chin Med(吉林中医药), 2018, 38(3): 364-368.
- [3] 王健, 孙瑜, 陈磊, 等. 芒柄花素的现代研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(5): 74-76, 79.
- [4] LUO L Y, FAN M X, ZHAO H Y, et al. Correction to "pharmacokinetics and bioavailability of the isoflavones formononetin and ononin and their *in vitro* absorption in using chamber and Caco-2 cell models"[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(46): 12453.
- [5] ZHANG P, MA H, LIN X, et al. Simultaneous quantification and rat pharmacokinetics of formononetin-7-O- β -d-glucoside and its metabolite formononetin by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2020, 43(15): 2996-3005.
- [6] JEONG E J, JIA X B, HU M. Disposition of formononetin via enteric recycling: Metabolism and excretion in mouse intestinal perfusion and Caco-2 cell models[J]. Mol Pharm, 2005, 2(4): 319-328.
- [7] LIU L N, LI S M, WU D, et al. Advances in study on antitumor effect of formononetin[J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药), 2017, 30(5): 953-956.
- [8] WU J J, XU W, MA L N, et al. Formononetin relieves the facilitating effect of lncRNA AFAP1-AS1-miR-195/miR-545 axis on progression and chemo-resistance of triple-negative breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(14): 18191-18222.
- [9] LI T, ZHANG S Y, CHEN F S, et al. Formononetin ameliorates the drug resistance of Taxol resistant triple negative breast cancer by inhibiting autophagy[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(2): 497-514.
- [10] LI T, TANG R W, YUAN S, et al. Mechanism of formononetin on reversing multidrug resistance in hormone receptor-positive human breast cancer cells via autophagy inhibition[J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2020, 54(S1): 147-152.
- [11] GU C R, LIN M Y, LIU W. Effect of formononetin on viability, migration and invasion of ovarian cancer cells *in vitro*[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2020, 36(8): 1434-1438.
- [12] ZHANG J, LIU L K, WANG J, et al. Formononetin, an isoflavone from *Astragalus membranaceus* inhibits proliferation and metastasis of ovarian cancer cells[J]. J Ethnopharmacol, 2018(221): 91-99.
- [13] PARK S, BAZER F W, LIM W, et al. The O-methylated isoflavone, formononetin, inhibits human ovarian cancer cell proliferation by sub G0/G1 cell phase arrest through PI3K/AKT and ERK1/2 inactivation[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9): 7377-7387.
- [14] LIANG X Y, WEI S S, LI L S, et al. Experimental study on effects of formononetin on SOD, MDA, GSH-Px and BUN in mice[J]. J Hubei Univ Sci Technol(Med Sci)(湖北科技学院学报: 医学版), 2017, 31(3): 188-190.
- [15] LI J, PAN M Y, LI X, et al. Research progress in treatment of menopausal syndrome with traditional Chinese medicine[J]. Heilongjiang Univ Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2021, 23(9): 1-5.
- [16] 幸莫霞, 刘志高, 薛存宽, 等. 刺芒柄花素雌激素样作用及其与血脂相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(18): 2340-2342.
- [17] ZHANG J B, LI D, CAO Y T, et al. Clinical significance of peripheral blood immune function evaluation in perimenopausal patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Mater Child Health Care China(中国妇幼保健), 2021, 36(6): 1402-1404.
- [18] ZHANG Y P, DENG K, JIA N, et al. The effect of formononetin on the immune function in immunosuppressed mice[J]. China Anim Husb Veter Med(中国畜牧兽医), 2020, 47(3): 922-930.
- [19] SHAO J L, ZHOU J, LI Z Z, et al. Progress in research on correlation of estrogen receptor signaling pathway with osteoporosis[J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2020, 33(8): 956-960.
- [20] HOU W, WANG D. Alleviation effect of formononetin on osteoporosis in type 2 diabetes mellitus complicated with diabetic bone disease[J]. Labor Anim Comp Med(实验动物与比较医学), 2020, 40(3): 232-235.
- [21] FANG Y Y, XUE Z Y, YANG X Y, et al. Effects of promoting osteogenic differentiation of rBMSCs and ROBAs using five kinds of flavonoids from Hedysari Radix[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(3): 632-638.
- [22] HONG Y B, JIANG H, WANG J W, et al. Experimental study on the inhibition of Formononetin on the differentiation of osteoclasts induced by RANKL[J]. China J Orthop Traumatol(中国骨伤), 2020, 33(1): 64-70.
- [23] WEI Q F, WANG H X. Research progress in astragalus total flavone multi-target regulation for diabetes mellitus and its complications[J]. Cent South Pharm(中南药学), 2020, 18(8): 1348-1356.
- [24] 田心, 常盼, 周亚光, 等. 刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠系膜细胞炎症因子调控及增殖的影响[J]. 中成药, 2017, 39(5): 1052-1056.
- [25] HUANG Z Y, DING Y. Advances in research on metabolic syndrome in perimenopausal women[J]. J Int Obstet Gynecol(国际妇产科学杂志), 2020, 47(1): 84-87.
- [26] ZHAO P, YANG Y, XU Y, et al. Effect of formononetin on abnormal lipid metabolism and atherosclerosis[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2009, 18(10): 925-929.
- [27] MA C, XIA R, YANG S, et al. Formononetin attenuates atherosclerosis via regulating interaction between KLF4 and SRA in apoE^{-/-} mice[J]. Theranostics, 2020, 10(3): 1090-1106.
- [28] SUI C L. The protective effect of formononetin on vascular endothelial cells in rats and its mechanism[D]. Guilin: Guilin Medical University, 2019.
- [29] GAO X W, LI S N, CONG C, et al. Research progress on estrogen and traditional Chinese medicine mediating oxidative stress to improve mild cognitive impairment in

- perimenopausal women[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2021, 39(3): 169-172.
- [30] ZOU X R, XU L. Protective effects and mechanism study of formononetin on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 855-858.
- [31] 费洪新, 李林, 赵坤, 等. 芒柄花黄素对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及海马毛细血管超微结构的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20): 5051-5054.
- [32] ZHANG Q L, WANG Y, JIA C W, et al. Study on intestinal microflora in rats with peri-menopausal depression[J]. J Reproductive Med(生殖医学杂志), 2020, 29(10): 1344-1349.
- [33] 莫子晴, 蔡皓, 段煜, 等. 肠道菌群和中药及二者结合在抗抑郁领域的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2918-2923.
- [34] NIU L, WANG Y F, ZHAO X, et al. Research progress on the regulation of gut microbial metabolites by traditional Chinese medicine[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2021, 38(2): 254-260.
- [35] LIU Y L, WEI S F, SONG Y G, et al. Metabolism of Formononetin in *Milletia nitida* Benth. var. *hirsutissima* Z. Wei extract co-incubated with rat intestinal flora by UPLC/Q-TOF-MS/MS[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015, 24(23): 2715-2723.
- [36] LIU X J, WEI F X, LIU H L, et al. Integrating hippocampal metabolomics and network pharmacology deciphers the antidepressant mechanisms of Xiaoyaosan[J]. J Ethnopharmacol, 2021(268): 113549.
- [37] ZHANG W, JIANG S, QIAN D W, et al. The interaction between ononin and human intestinal bacteria[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2014, 49(8): 1162-1168.
- [38] HUA L J. Randomized parallel controlled study of fuyanxiao combined with tinidazole in the treatment of menopausal bacterial vaginitis[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med(实用中医内科杂志), 2018, 32(12): 44-46.
- [39] MACHADO DUTRA J, ESPITIA P J P, ANDRADE BATISTA R. Formononetin: Biological effects and uses-A review[J]. Food Chem, 2021, 359(5): 129975.
- [40] LIAO C C, XU D Q, LIU X H, et al. Determination of equilibrium solubility and oil/water partition coefficient of formononetin[J]. J Foshan Univ(Nat Sci Edit)(佛山科学技术学院学报: 自然科学版), 2017, 35(6): 71-75.
- [41] HU K, XU H J, XIN W Q, et al. Synthesis and antitumor activity of nitrogen mustard derivatives of formononetin[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2012, 43(2): 113-119.
- [42] LI F Y, YANG X P, HUANG L, et al. Synthesis and characterization of formononetin derivatives with NO releasing function[J]. Chem Reagents(化学试剂), 2011, 33(10): 958-960.
- [43] ZHOU Y, ZHANG W D, WAN W Q, et al. Aminoalkyl derivatives of formononetin: Synthesis and effect *in vitro* to cultured bone marrow osteoblasts of rabbits[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2001, 32(1): 9-12.
- [44] LI D Q, LEI Y J, DING M. Preparation of formononetin- β -cyclodextrin inclusion complex[J]. J Tianjin Univ Technol(天津理工大学学报), 2010, 26(3): 35-37.
- [45] GUO B H, LIAO C C, WU X J, et al. Preparation of formononetin-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and study of its inclusion behavior[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(14): 2877-2882.
- [46] LIU X H, HUANG Z X, XU D Q, et al. Preparation and cytotoxicity of hydroxypropyl- β -cyclodextrin functionalized multiwalled carbon nanotubes loaded with formononetin[J]. J Funct Mater(功能材料), 2018, 49(1): 1071-1077, 1082.
- [47] LIAO C C, GUO B H, XU D Q, et al. Preparation and quality evaluation of formononetin inclusion compound liposome[J]. China Pharm(中国药房), 2018, 29(3): 303-306.
- [48] WANG G, CHEN T E, ZHANG W, et al. Pharmaceutical prospect of D- α -tocopherol polyethyleneglycol 1000 succinate[J]. Central South Pharm(中南药学), 2017, 15(11): 1563-1567.
- [49] CHENG X D, YAN H M, JIA X B, et al. Preparation and *in vivo/in vitro* evaluation of formononetin phospholipid/vitamin E TPMS micelles[J]. J Drug Target, 2016, 24(2): 161-168.
- [50] TAN N, CHEN C, LIAO S, et al. Research on smart drug carrier based on redox-responsive formononetin imprinting[J]. J Univ South China(Sci Technol)(南华大学学报: 自然科学版), 2021, 35(3): 75-82.
- [51] TAY K C, TAN L T, CHAN C K, et al. Formononetin: A review of its anticancer potentials and mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 820.
- [52] GAO Y M, WU Y, XU H, et al. Effect of formononetin on radiosensitivity of cervical cancer cells[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2019, 39(16): 4066-4069.
- [53] SHENG J Y, CHEN H F. Effects of Formononetin combined with Akt inhibitor MK2206 on proliferation and apoptosis on different subtypes of breast cancer cell lines[J]. Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志), 2015, 22(13): 998-1003.
- [54] MIRZAEI S, ABADI A J, GHOLAMI M H, et al. The involvement of epithelial-to-mesenchymal transition in doxorubicin resistance: Possible molecular targets[J]. Eur J Pharmacol, 2021(908): 174344.

收稿日期: 2021-10-09
(本文责编: 陈怡心)