

黄芩苷的生物学功能及作用机理

杨献光^{1,2*} 孙阁阁¹ 丁翠红¹ 文萍萍¹

(¹河南师范大学生命科学学院, 新乡 453007; ²河南省-科技部共建细胞分化国家重点实验室培育基地, 新乡 453007)

摘要 黄芩苷(baicalin)是一种具有生物活性的黄酮类化合物, 其为多年生草本植物黄芩的主要有效成分。目前相关细胞实验与动物实验均表明, 黄芩苷具有多种生物学功能, 该文通过查阅近年来国内外的最新相关文献, 着重从黄芩苷保肝、护脑、抗氧化、抗糖尿病、抗肿瘤以及与microRNA的作用等方面的功能及其作用机理进行综述, 旨在为黄芩苷的进一步开发及临床应用提供新的参考依据。

关键词 黄芩苷; 黄芩; 功能机理; 研究概况

Biological Role and Functional Mechanism of Baicalin

YANG Xianguang^{1,2*}, SUN Gege¹, DING Cuihong¹, WEN Pingping¹

(¹College of Life Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China;

²State Key Laboratory Cultivation Base for Cell Differentiation Regulation, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract Baicalin is a biologically active flavonoid compound, which is the main active ingredient of the perennial herb *Scutellaria baicalensis*. At present, relevant cell experiments and animal experiments have shown that baicalin has a variety of biological functions. This paper reviews the latest literatures at home and abroad in recent years. The functional studies and mechanism of baicalin on liver protection, brain protection, antioxidant, anti-diabetes, anti-tumor, as well as its effect on microRNA are reviewed. This study provides a new reference for the further development and clinical application of baicalin.

Keywords baicalin; *Scutellaria baicalensis*; functional mechanism; review

黄芩(*Scutellaria baicalensis*)别名山茶根、土金茶根, 是唇形科黄芩属多年生草本植物, 其以根入药, 味苦、性寒, 其药用价值以“主诸热黄疸, 肠澼泄痢, 逐水, 下血闭, 恶疮疽蚀火疡”始记载于《神农本草经》^[1-2]。《本草纲目》中也记载了黄芩具有“治风热湿热头疼, 奔豚热痛, 火咳肺痿喉腥, 诸失血”的功效^[3], 其在现代中医治疗中常和其他药物联用, 主治上呼吸道感染、肺热咳嗽、肺炎、高血压、痈肿疔疮等病症^[4]。研究发现, 黄芩中含有多种化学

成分, 其主要活性成分为黄酮及其糖苷, 包括黄芩苷(baicalin)、黄芩素(baicalein)、黄芩黄酮(rivularin)、汉黄芩素(wogonin)(图1)等^[5], 黄芩苷因其在多种疾病研究中具有良好药效, 而成为黄芩活性成分中的研究热点。

1 黄芩苷

黄芩苷(7-d-葡萄糖醛酸-5,6-二羟基黄酮)是从黄芩干燥的根中提取的一类黄酮类化合物^[6]。黄芩

收稿日期: 2021-01-10 接受日期: 2021-02-04

国家自然科学基金(批准号: U1704182)和河南省青年骨干教师项目(批准号: 2017GGJS045)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0373-3326810, E-mail: yangxg@htu.cn

Received: January 10, 2021 Accepted: February 4, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.U1704182), and the Young Cadre Teacher Project of Henan Province (Grant No.2017GGJS045)

*Corresponding author. Tel: +86-373-3326810, E-mail: yangxg@htu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5516>

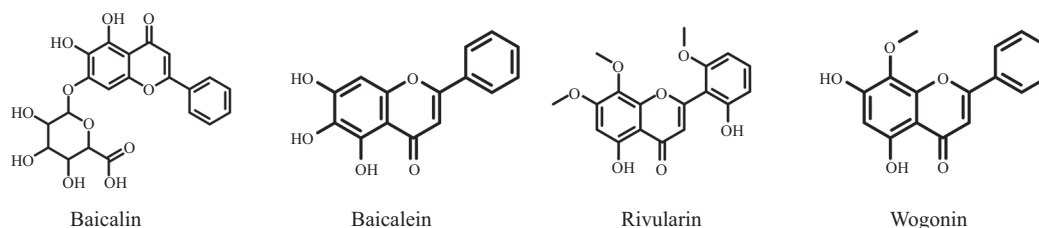


图1 黄芩有效成分的结构图

Fig.1 Structure diagram of active components of *Scutellaria baicalensis*

苷为淡黄色针晶, 具有脂溶性, 低浓度黄芩苷溶液在不同的pH条件下稳定性差异很大, 在碱性条件下易溶解但稳定性差^[7-8]。据报道, 人类与动物服用黄芩苷均无毒无害^[9]。为了使黄芩苷得到进一步研发和临床应用, 我们针对近两年黄芩苷生物学功能及其机理研究进行了如下汇总分析。

2 黄芩苷功能

黄芩苷具有解毒、抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、利胆、利尿等多种作用^[10-12], 并广泛应用于各种疾病的临床治疗和基础研究中。近几年, 黄芩苷在抗癌、抗氧化、抗炎、保肝护肝、保护神经、防治糖尿病等方面的药理作用已得到进一步证实。

2.1 肝损伤修复

药物性肝损伤是导致急性肝功能衰竭的主要原因^[13], 其中对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)导致的肝损伤是最常见的药物性肝脏损伤。APAP是常见的镇痛和治疗发热的药物, 治疗浓度下服用是安全的, 过量使用则会导致肝损伤甚至肝衰竭或者死亡。LIANG等^[14]的研究表明, 在APAP诱导的小鼠急性肝损伤中, 黄芩苷通过诱导核因子E2相关因子2在细胞质中积累而导致NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体激活, 引起白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)表达增加, 进而诱导肝细胞增殖, 促进肝脏再生以恢复肝脏功能。胆汁淤积型肝损伤是由于过量的胆汁淤积于肝脏中, 不能被完全代谢而造成的肝脏损伤, 严重时还可能导致肝纤维化甚至肝癌。YANG等^[15]的研究结果表明, 黄芩苷能够通过激活Sirt1/HNF-1a/FXR信号通路来保护雌激素诱导的胆汁淤积型肝损伤大鼠, 进而恢复肝脏胆汁酸稳态, 调节炎症反应, 以此达到保护肝脏的目的。此外, XIA等^[16]还报道了在乙肝病毒造成的肝脏损伤中黄芩苷的作用, 他们发现黄芩苷能够抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) RNA的

产生并降低相关肝细胞核因子(hepatic nuclear factor, HNF)的水平, 并提出了其以HNF4 α -HNF1 α 依赖的方式抗HBV活性, 可通过抑制HNF4 α 和HNF1 α 的反式激活来有效抑制HBV转录和复制, 以此保护肝脏免受病毒的攻击, 这表明黄芩苷有望成为一种治疗HBV感染的有效药物。

2.2 神经保护

黄芩苷是一种神经保护剂, 已被证实在脑损伤疾病中发挥多种生物活性作用。近年来黄芩苷对于大脑的保护作用得到了广泛研究, JIN等^[17]的实验证明了黄芩苷治疗减轻了小鼠空间记忆障碍, 并通过抑制NLRP3炎症小体的激活和TLR4/核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路来减轻阿尔茨海默病中小胶质细胞介导的神经炎症。ZHU等^[18]发现, 黄芩苷能显著改善小鼠的运动功能, 减轻脑水肿, 减少血脑屏障的破坏, 通过Nissl染色、TUNEL实验和Cleaved Caspase-3表达变化证实: 黄芩苷能够促进脑损伤模型小鼠细胞自噬, 抑制线粒体凋亡, 从而保护大脑免受损伤。兴奋性毒性为缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤的关键病理机制, IR发生后, 星形胶质细胞或神经元均可释放大量的兴奋性递质如谷氨酸, 从而导致渐进性神经损伤^[19]。SONG等^[20]的实验表明, 黄芩苷的治疗降低了线粒体琥珀酸脱氢酶介导的氧化应激, 并减少了随后的谷氨酰胺合成酶的损失, 这种作用增强了星形胶质细胞对谷氨酸的处理, 保护了神经元免受IR损伤的兴奋毒性。

除以上的功能外, 近期报道还发现了黄芩苷在帕金森病(Parkinson's disease, PD)及抑郁症的治疗中以不同于先前的机理发挥作用。PD是一种神经退行性疾病, 其特征是黑质中的多巴胺(dopamine, DA)神经元逐渐丧失, 脑内形成以 α -突触核蛋白为主要成分的路易体。LEI等^[21]运用RNA-Seq技术检测非编码RNA的整体表达谱, 发现PD组小鼠脑内的转录因子

CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein beta, C/EBP β)表达上调;此外,黄芩苷可以保护DA神经元抵抗活性氧,并降低神经细胞中C/EBP β 和 α -突触核蛋白的表达。而在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的PD小鼠模型中,黄芩苷也能改善PD模型的行为表现,并减少黑质DA神经元的丢失,且这与促炎细胞因子的失活和氧化应激有关。他们的研究表明,黄芩苷可以通过氧化还原内稳态抑制C/EBP β 的表达,这可能是一种有效的治疗PD的潜在方法^[21]。在当前的社会中,抑郁症发病率呈上升的趋势,因此,越来越多的学者投入到治疗抑郁症的研究中。YU等^[22]的研究表明,黄芩苷负调控海马区和下丘脑中的IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达并正调控去乙酰化酶1,降低海马区和下丘脑中的p65乙酰化水平,以此逆转嗅球切除大鼠的抑郁样行为。这些研究表明,黄芩苷在神经保护上具有显著的疗效,提示我们黄芩苷作为神经保护药物开发的巨大潜力。

2.3 抗炎抗氧化

黄芩作为中医中治疗炎症的药物已有几千年的历史^[23],近年来,其作用机制的研究得到了越来越多的重视,且作用机制在近两年获得了进一步的阐明。FU等^[24]研究发现,黄芩苷可减少炎症相关细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 的释放,减少高迁移率族蛋白1的产生并减缓细胞凋亡,同时抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的激活而保护仔猪免受因副猪嗜血杆菌攻击而引起的炎症。LIAO等^[25]在仔猪脱氧雪腐镰刀菌烯醇诱导的肠道的氧化应激损伤中,发现黄芩苷能够增大绒毛高度和绒毛高度/隐窝深度的比值,降低回肠和空肠中NF- κ B的蛋白表达水平,通过抑制NF- κ B和促进哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导以调节脱氧雪腐镰刀菌烯醇攻击后的下游炎症和氧化反应,从而减轻肠道炎症。脂多糖是常见的诱导细胞炎症因子,黄芩苷能显著抑制脂多糖引发的炎症并对细胞损伤起到保护作用,研究还发现了黄芩苷作为抗氧化剂和间充质蛋白抑制剂的潜力^[26]。以上文献均表明,黄芩苷作为天然活性小分子药物在细胞炎症治疗中具有良好的治疗效果。

2.4 抗肿瘤

先前的研究发现,黄芩苷在多靶点、多通路上诱

导肺癌、胰腺癌、乳腺癌(breast cancer, BC)等癌症的细胞凋亡并减少其细胞增殖、转移与侵袭^[27-30]。此外,黄芩苷对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)及卵巢癌等癌症也具有潜在治疗作用,但其作用机制不同于之前所提到的,这将为黄芩苷在治疗癌症中提供新的靶点与方向。肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,NSCLC约占所有肺癌的80%,患者被确诊时大多为中晚期,且5年生存率很低^[31]。分化抑制剂1(inhibitor of differentiation 1, Id1)在NSCLC中过表达,并参与促进其进展和转移,因此,靶向Id1的天然化合物可用于NSCLC治疗。ZHAO等^[28]的研究发现,黄芩苷能够激活Rap1-GTP结合并抑制 α 7烟碱乙酰胆碱受体使蛋白激酶B和Src蛋白去磷酸化,从而抑制Id1的表达,然后引起其下游介质血管内皮生长因子A、N-钙黏蛋白、波形蛋白表达降低及E-钙黏蛋白升高,导致NSCLC增殖、上皮-间质转化和血管生成受阻,这表明黄芩苷有望成为癌症和血管生成相关疾病的潜在治疗药物,从而预防癌症晚期肿瘤转移和严重并发症的产生。LI等^[32]的研究表明,黄芩苷在转录水平上抑制RAS相关结构域家族6,从而降低Hippo通路下游的效应蛋白YES相关蛋白活性,达到抑制卵巢癌细胞的干性的目的。这一发现表明了黄芩苷作为一种新的YES相关蛋白抑制剂,具有成为治疗卵巢癌的有效药物的潜能。

2.5 抗糖尿病及其相关疾病

糖尿病在中国属于高发慢性疾病,虽然人们对于糖尿病的认识也远远比过去几年多,但是其发病人数仍然逐年攀高^[33]。近两年,黄芩苷在防治糖尿病肾病、II型糖尿病和改善肝胰岛素抵抗方面取得了一定突破。YANG等^[34]选择95例经临床和实验室检查确诊为糖尿病肾病的患者,将其随机分为对照组和治疗组。与对照组相比,黄芩苷对治疗组空腹血糖和糖化血红蛋白影响不大,但显著降低醛糖还原酶活性,此外,黄芩苷显著降低24 h尿微量白蛋白、尿 β 2-微球蛋白和尿白蛋白排泄率($P<0.05$),对改善肾功能有显著影响,且黄芩苷显著提高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶水平($P<0.05$),降低NF- κ B和血管内皮生长因子含量。这提示黄芩苷可改善糖尿病肾病患者的肾功能,能够作为糖尿病肾病治疗的候选开发药物。KUO等^[35]的研究发现,黄芩苷是有效促进葡萄糖吸收的主要成分,其机制可能涉及胰岛素受体底物-1、葡萄糖转运蛋白-4和AMPK、PI3K/

AKT、MAPK/ERK信号级联的激活,因此认为黄芩苷值得作为治疗II型糖尿病的潜在抗高血糖药物,并进行进一步的评估。FANG等^[36]发现,黄芩苷可以抑制p38-MAPK/PGC-1通路中p-p38 MAPK、p-CREB、FoxO1、PGC-1 α 、PEPCK和G6Pase的表达来减轻高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体质量、葡萄糖耐受不良、高血糖和胰岛素抵抗,这表明黄芩苷在改善肝胰岛素抵抗和糖异生活性中具有潜在作用。

2.6 黄芩苷与microRNA的作用

MicroRNA是近年来生物学领域研究的热点,黄芩苷与microRNA的相互作用也引起了研究者的兴趣。DUAN等^[37]发现,黄芩苷通过调控miR-338-3p和MORC家族CW型锌指结构蛋白4(MORC family CW-type zinc finger 4, MORC4),抑制了BC细胞的活力、迁移和侵袭,并促进了BC细胞的凋亡,这表明黄芩苷在BC治疗中具有良好的药理价值。ZHANG等^[38]发现,黄芩苷通过增加肾脏miR-124和阻断下游TLR4/NF- κ B通路来预防肾脏纤维化,这表明黄芩苷和miR-124在治疗糖尿病肾病和肾脏纤维化中具有重要价值。除上述的功能外,黄芩苷还可通过作用于microRNA来对人类骨关节炎(osteoarthritis, OA)进行调控,LI等^[39]发现,黄芩苷通过调控miR-766-3p/凋亡诱导因子线粒体相关1轴激活自噬,以此减轻软骨细胞中IL-1 β 诱导的细胞凋亡及细胞外基质降解。这提示我们黄芩苷可作为OA治疗的潜在候选药物,而黄芩苷与microRNA的相互作用也为研究OA的治疗策略提供了新方向。

2.7 其他作用

黄芩苷还具有保护皮肤,治疗过敏性鼻炎、治疗脱发、骨质疏松和调节肠道生态失调等功能。ZHANG等^[40]发现,黄芩苷通过AMPK-mTOR途径诱导自噬,以此减轻人类皮肤成纤维细胞中紫外线B辐射诱导的细胞凋亡,达到保护皮肤的目的。在卵清蛋白诱导的过敏性鼻炎中,黄芩苷能够通过抑制自噬,调节Treg/Th17细胞的分化,使Treg/Th17平衡,从而治疗因Treg/Th17失衡导致的过敏性鼻炎^[41]。NACHER等^[42]提出了一种针对脱发的新型方法,即联合加载非那雄胺和黄芩苷磷脂囊泡以促进毛发生长,这将为脱发的治疗提供新的思路方案。ZHU等^[43]的研究结果表明,黄芩苷可能通过调节Treg/Th17细胞平衡、肠道菌群和短链脂肪酸来保护大鼠免受溃疡性结肠炎的危害,这提示黄

芩苷可作为一种前生物制剂用于治疗溃疡性大肠杆菌相关炎症和肠道生态失调。ZHAO等^[44]的研究发现了黄芩苷可通过调节细胞核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)/细胞核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator nuclear factor kappa B ligand, RANKL)/护骨素(osteoprotegerin, OPG)信号系统来改善地塞米松(dexamethasone, DEX)诱导的骨质疏松症,黄芩苷改善了DEX诱导的斑马鱼骨孔病幼虫的矿化。黄芩苷还能调控斑马鱼中RANK、RANKL和OPG的表达,并抑制DEX诱导下与骨形成和骨吸收相关的基因表达变化。

3 结语与展望

综合近两年的文献,我们发现黄芩苷在多种器官(图2)的病变治疗中发挥重要作用。其中黄芩苷在抗炎、保肝护肝、抗肿瘤等方面的作用,由于多在初期被研究,近两年的文献更多地集中于黄芩苷在这些疾病中的机理研究,大多涉及经典信号通路的调节,研究较为透彻。而关于黄芩苷护脑、抗糖尿病的功能在近年开始被研究,同时,近两年发现了黄芩苷对其他疾病如过敏性鼻炎、脱发、肠道生态失调、骨质疏松症等的治疗作用,也拓宽了黄芩苷的功能作用范围,因其机理研究尚浅,今后还需做进一步研究。而黄芩苷通过与microRNA作用来治疗疾病则为黄芩苷的相关机理研究提供了新的思路方向。此外,由于近年来抑郁症与糖尿病高发,黄芩苷在这两种疾病中的功效值得我们重视。特别是抑郁症的相关研究,虽然已经报道过黄芩苷在抑郁症中的相关功能,但其具体机理尚未得到明确的阐释,值得我们进行深入的研究,这可能会为抑郁症治疗提供新的靶点,也将是我们研究黄芩苷功能机理的新热点。

黄芩苷因其来源稳定、高效低毒、质量可控及生物学功能多的特点,被广泛运用于药物研究及临床中,目前对于黄芩苷抗炎、抗氧化、保肝护肝、抗肿瘤的功能研究已经达到了比较深入的水平,这提示黄芩苷具有被开发为针对以上疾病的有效药物的可能。黄芩苷在神经保护与糖尿病中的作用,也提示它在这些相关疾病中具有潜在的治疗价值。综上所述,黄芩苷有潜力成为预防和多种疾病的药物。

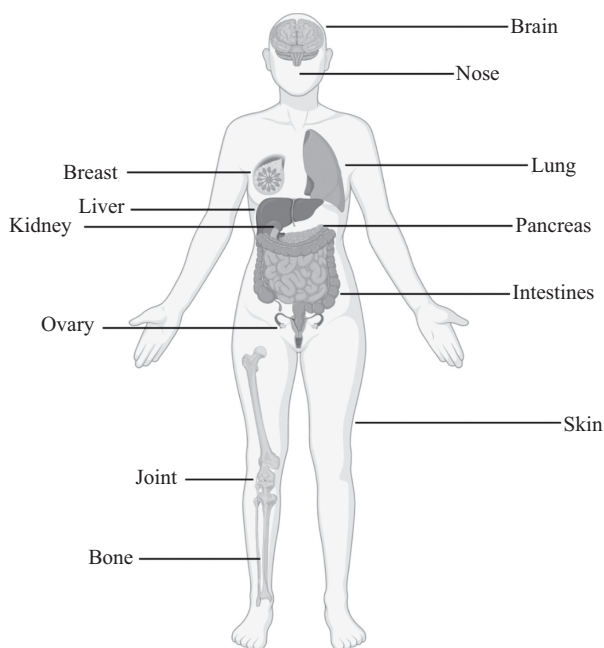


图2 黄芩苷作用器官分布(以人体分布为例)

Fig.2 The distribution of baicalin acting organs (taking human body as an example)

参考文献 (References)

- [1] ISLAM M N, DOWNEY F, NG C K Y. Comparative analysis of bioactive phytochemicals from *Scutellaria baicalensis*, *Scutellaria lateriflora*, *Scutellaria racemosa*, *Scutellaria tomentosa* and *Scutellaria wrightii* by LC-DAD-MS [J]. *Metabolomics*, 2011, 7(3): 446-53.
- [2] 辛文好, 宋俊科, 何国荣, 等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志 (XIN W Y, SONG J K, HE G R, et al. Progress in pharmacological study and the underlying mechanism of baicalin and baicalin [J]. *Chin New Drug J*), 2013, 22(6): 647-53.
- [3] 黄泰康, 丁志遵, 赵守训. 现代本草纲目[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 2388-93.
- [4] 弥树勇, 崔浩. 黄芩的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊 (MI S Y, CUI H. Study development on pharmacodynamics effect of *Scutellaria* [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*), 2005, 13(2): 53-5.
- [5] 王雅芳, 李婷, 唐正海, 等. 中药黄芩的化学成分及药理研究进展[J]. 中华中医药学刊 (WANG Y F, LI T, TANG Z H, et al. Progress on chemical composition and pharmacological activities of *Scutellariae radix* [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*), 2015, 33(1): 206-11.
- [6] MA A T, ZHONG X H, LIU Z M, et al. Protective effects of baicalin against bromocriptine induced abortion in mice [J]. *Am J Chinese Med*, 2009, 37(1): 85-95.
- [7] 张建春, 张华, 施瑛, 等. 黄芩苷的研究近况[J]. 时珍国医国药 (ZHANG J C, ZHANG H, SHI Y, et al. Recent research progress on baicalin [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*), 2005, 16(3): 247-9.
- [8] 王雷, 王学艳, 周雪琴, 等. 黄芩苷在不同溶媒中的稳定性研究[J]. 中国药师 (WANG L, WANG X Y, ZHOU X Q, et al. Study on the stability of baicalin in different solvents [J]. *Chin Pharm*), 2006, 9(2): 39-41.
- [9] AVILA-CARRASCO L, MAJANO P, SANCHEZ-TOMERO J A, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 715.
- [10] LIN L, WU X D, DAVEY A K, et al. The anti-inflammatory effect of baicalin on hypoxia/reoxygenation and TNF- α induced injury in cultured rat cardiomyocytes [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3): 429-37.
- [11] JIALI Z, JIAFENG W, YING S, et al. Baicalin improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis via suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35523.
- [12] WANG C Z, ZHANG C F, CHEN L, et al. Colon cancer chemopreventive effects of baicalin, an active enteric microbiome metabolite from baicalin [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1749.
- [13] TORRES S, BAULIES A, INSAUSTI-URKIAN, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 552-68.
- [14] HOU Y, PI C, FENG X, et al. Antitumor activity *in vivo* and *in vitro* of new chiral derivatives of baicalin and induced apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19: 67-78.
- [15] YANG J, XIANG D, XIANG D, et al. Baicalin protects against 17 α -ethinylestradiol-induced cholestasis via the sirtuin 1/hepatic nuclear receptor-1 α /farnesoid x receptor pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1685.
- [16] XIA C, TANG W, GENG P, et al. Baicalin down-regulating hepatitis B virus transcription depends on the liver-specific HNF4 α -HNF1 α axis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 403: 115131.
- [17] JIN X, LIU M Y, ZHANG D F, et al. Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia-mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/

- NF-kappaB signaling pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(5): 575-90.
- [18] FANG J, ZHU Y, WANG H, et al. Baicalin protects mice brain from apoptosis in traumatic brain injury model through activation of autophagy [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 1006.
- [19] SHEN Y, HE P, FAN Y Y, et al. Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knockout mice by reducing glutamate excitotoxicity [J]. *Free Radical Bio Med*, 2010, 48(5): 727-35.
- [20] SONG X, GONG Z, LIU K, et al. Baicalin combats glutamate excitotoxicity via protecting glutamine synthetase from ROS-induced 20S proteasomal degradation [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101559.
- [21] LEI K, SHEN Y, HE Y, et al. Baicalin represses C/EBPbeta via its antioxidative effect in Parkinson's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 1-14.
- [22] YU H, ZHANG F, GUAN X. Baicalin reverse depressive-like behaviors through regulation SIRT1-NF- κ B signaling pathway in olfactory bulbectomized rats [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1480-9.
- [23] KRAKAUER T, LI B Q, YOUNG H A. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines [J]. *Febs Lett*, 2001, 500(1/2): 52-5.
- [24] FU S, YIN R, ZUO S, et al. The effects of baicalin on piglets challenged with *Glaesserella parasuis* [J]. *Vet Res*, 2020, 51(1): 102.
- [25] LIAO P, LI Y, LI M, et al. Baicalin alleviates deoxynivalenol-induced intestinal inflammation and oxidative stress damage by inhibiting NF-kappaB and increasing mTOR signaling pathways in piglets [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111326.
- [26] ZHANG C, YU P, MA J, et al. Damage and phenotype change in PC12 cells induced by lipopolysaccharide can be inhibited by antioxidants through reduced cytoskeleton protein synthesis [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2246-56.
- [27] HUANG Q, ZHANG J, PENG J, et al. Effect of baicalin on proliferation and apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5645-54.
- [28] ZHAO Z, LIU B, SUN J, et al. Scutellaria flavonoids effectively inhibit the malignant phenotypes of non-small cell lung cancer in an Id1-dependent manner [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1500-13.
- [29] DIAO X, YANG D, CHEN Y, et al. Baicalin suppresses lung cancer growth by targeting PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20181692.
- [30] ZENG A, LIANG X, ZHU S, et al. Baicalin, a potent inhibitor of NF- κ B signaling pathway, enhances chemosensitivity of breast cancer cells to docetaxel and inhibits tumor growth and metastasis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 879.
- [31] PAUL H. ALK in non-small cell lung cancer (NSCLC) pathobiology, epidemiology, detection from tumor tissue and algorithm diagnosis in a daily practice [J]. *Cancers*, 2017, 9(12): 107.
- [32] LI Y, WANG D, LIU J, et al. Baicalin attenuates YAP activity to suppress ovarian cancer stemness [J]. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 7151-63.
- [33] 覃晓峰. 髋关节置换术后联合丹参川芎嗪治疗对老年患者认知功能、凝血功能及下肢深静脉血栓的影响 [J]. *临床医学* (QIN X F. Effects of combined treatment of salvia miltiorrhiza ligustrazine on cognitive function, coagulation function and the incidence of deep venous thrombosis of lower limbs in elderly patients after hip replacement [J]. *Clin Med*, 2019, 39(1): 42-5.
- [34] YANG M, KAN L, WU L, et al. Effect of baicalin on renal function in patients with diabetic nephropathy and its therapeutic mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2071-6.
- [35] KUO Y T, LIN C C, KUO H T, et al. Identification of baicalin from Bofutsushosan and Daisaikoto as a potent inducer of glucose uptake and modulator of insulin signaling-associated pathways [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(1): 240-8.
- [36] FANG P, SUN Y, GU X, et al. Baicalin ameliorates hepatic insulin resistance and gluconeogenic activity through inhibition of p38 MAPK/PGC-1alpha pathway [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153074.
- [37] DUAN X, GUO G, PEI X, et al. Baicalin inhibits cell viability, migration and invasion in breast cancer by regulating miR-338-3p and MORC4 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11183-93.
- [38] ZHANG S, XU L, LIANG R, et al. Baicalin suppresses renal fibrosis through microRNA-124/TLR4/NF- κ B axis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy mice and high glucose-treated human proximal tubule epithelial cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(3): 407-16.
- [39] LI Z, CHENG J, LIU J. Baicalin protects human OA chondrocytes against IL-1beta-induced apoptosis and ECM degradation by activating autophagy via MiR-766-3p/AIFM1 axis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2645-55.
- [40] ZHANG J A, LUAN C, HUANG D, et al. Induction of autophagy by baicalin through the AMPK-mTOR pathway protects human skin fibroblasts from ultraviolet B radiation-induced apoptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 417-28.
- [41] LI J, LIN X, LIU X, et al. Baicalin regulates Treg/Th17 cell imbalance by inhibiting autophagy in allergic rhinitis [J]. *Mol Immunol*, 2020, 125: 162-71.
- [42] MIR-PALOMO S, NACHER A, OFELIA VILA-BUSO M A, et al. Co-loading of finasteride and baicalin in phospholipid vesicles tailored for the treatment of hair disorders [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(30): 16143-52.
- [43] ZHU L, XU L Z, ZHAO S, et al. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(12): 5449-60.
- [44] ZHAO Y, WANG H L, LI T T, et al. Baicalin ameliorates dexamethasone-induced osteoporosis by regulation of the RANK/RANKL/OPG signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 195-206.