

白杨素防治牙周炎的信号通路机制的研究进展*

陈亚冰 杜思雨 郭怡婧 郑义 王雷**

吉林大学口腔医院, 长春 130021

[摘要] 牙周炎是一种非传染病性疾病, 随着我国步入老龄化时期, 牙周炎已成为老年人日益突出的口腔健康问题, 是老年人牙齿缺失的主要原因。白杨素是一种天然类黄酮, 具有抗炎、抗菌等多种生物学作用, 且安全无毒, 不良反应小, 在牙周炎的预防和治疗中具有广泛的应用前景。白杨素通过抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、Janus 激酶/信号转导和转录激活子 (JAK/STAT) 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 抑制炎症因子的表达, 从而达到防治牙周炎的目的。本文就白杨素在牙周炎防治方面的信号转导机制的研究进展进行综述, 为临床提供参考。

[关键词] 白杨素; 牙周炎; 抗炎作用; 抗菌作用; 信号通路

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.06.019

Targeting inflammatory signaling pathways with Chrysin in periodontitis: current research and future directions

Chen Yabing, Du Siyu, Guo Yijing, Zheng Yi, Wang Lei **

Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021

** Corresponding author: Wang Lei, email: wang_lei99@jlu.edu.cn

[Abstract] Periodontitis is a non-communicable disease. As China transitions into an aging culture, periodontitis has emerged as a significant oral health concern among the senior population. It is the primary cause of edentulism in the geriatric population. Chrysin, demonstrates a diverse array of biological actions, encompassing anti-inflammatory and antibacterial properties. Chrysin possesses considerable potential for the prevention and treatment of periodontal disease because to its safety, non-toxicity, and minimum adverse responses. Chrysin can prevent and treat periodontitis by inhibiting the expression of inflammatory factors via the suppression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, Janus kinase (JAK) /signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway (JAK/STAT), and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. This article reviews advancements in research regarding the signal transduction mechanism of Chrysin in the prevention and treatment of periodontitis, offering a reference for clinical practice.

[Key words] Chrysin; Periodontitis; Anti-inflammatory effect; Antibacterial effect; Signaling pathway

牙周炎是由微生物、环境和遗传等多种因素导致的慢性炎症性疾病, 主要特征是牙龈出血、附着丧失、牙槽骨吸收和深牙周袋^[1]。全球牙周炎的患病率高达 11.2%, 其主要治疗方法是非手术治疗, 包括龈下刮治和根面平整术, 同时辅以抗菌药物^[2]。临床上常用的抗菌药物有米诺环素、甲硝唑等^[3]。但是, 容易产生耐药性和口腔菌群失调等副作用。而天然药用植物具有疗效持久、副作用少的特点, 能够有效改善患者的症状^[4]。

白杨素是广泛存在于多种天然产物中的类黄酮, 具有抗炎、抗菌等各种药理功能^[5]。近年来, 逐渐用于治疗口腔疾病, 如牙髓病、牙周炎、口腔癌等。本文从信号转导通路方面对白杨素治疗牙周炎的药理机制, 提高白杨素生物利用度的方

法作一综述, 以期为进一步研究白杨素在治疗牙周炎的生物利用度提供参考。

1 白杨素的药理作用

白杨素是一种具有 2 个羟基的杂环二苯酚, 其化学名称为 5, 7-二羟基黄酮, 化学式为 $C_{15}H_{10}O_4$, 分子量为 254.24^[6]。白杨素是一种亲脂性化合物, 几乎不溶于水。白杨素有 2 个苯环 (A 和 B) 和 1 个含氧杂环 (C 环)。白杨素在 2 和 3 号碳原子之间有双键, 且 4 号碳原子上连接着一个羟基。基于这种结构特点, 白杨素属于黄酮类化合物。此外, 其抗炎和抗菌作用与 B 环和 C 环未发生氧化作用^[7]。

1.1 抗炎作用

炎症的特征是毛细血管通透性增强、血流量

收稿日期: 2024-12-09 修回日期: 2025-02-27 录用日期: 2025-02-27

* 吉林省科技发展计划项目 (YDZJ202301ZYTS013); 吉林省财政厅课题 (Jcsz2023481-19)

** 通信作者: 王雷, 电子邮箱 wang_lei99@jlu.edu.cn

增加以及白细胞集中于受损伤的组织。在牙周炎的发展过程中, 细菌产生的毒力因子和有害代谢物会过度激活宿主的免疫系统, 导致免疫细胞的聚集、促炎细胞因子的大量分泌以及破骨细胞的形成和成熟, 最终导致牙周组织破坏, 牙齿松动脱落^[8]。

白杨素在减少免疫系统炎症方面起着重要作用, 它可以作为抗炎剂来调节牙周炎的炎症级联反应, 可以有效抑制牙周炎的发展。牙周炎的发病与大量炎症介质的产生有关, 牙周致病菌的抗原会激活牙周组织中的免疫细胞, 进而激活各种炎症细胞因子, 导致炎症反应、细胞外基质降解、生成破骨细胞, 进而导致牙槽骨被吸收^[9]。在炎症反应过程中, 会产生大量的反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS), 这些 ROS 与基质金属蛋白酶一起导致牙周组织的破坏, 还可引起胶原纤维的降解和宿主细胞的损伤。白杨素可通过分泌抗炎因子, 如多种白细胞介素 (Interleukin, IL) (IL-1、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13) 和转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 来抑制促炎因子, 如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-1、IL-17、IL-18 等的表达。此外, 白杨素具有强大的免疫保护作用, 可通过抑制先天免疫系统的炎症来避免中性粒细胞和巨噬细胞引起的损害, 从而有效地抑制炎症反应^[10]。

1.2 抗菌作用

牙周组织感染和炎症与牙周相关致病菌及其产物的侵袭有关。革兰氏阴性菌的细胞壁中含有脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS), 可激活免疫系统, 在牙周炎的发生发展中起着至关重要的作用。白杨素具有显著的抑菌作用, 通过琼脂扩散实验和活死细胞染色实验评估白杨素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和粪肠球菌的抗菌作用, 可发现白杨素具有明显的抗菌潜力^[10]。通过最低抑菌浓度 (Minimal inhibitory concentration, MIC) 实验发现, 白杨素对牙龈卟啉单胞菌、中间单胞菌等具有抑制作用^[11]。以上研究表明, 白杨素对牙周相关致病菌具有显著的抑制作用, 对牙周炎的治疗具有巨大的潜力。

2 白杨素抗炎的细胞信号通路

白杨素可直接或者间接抑制核转录因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路、Janus 激酶/信号转导和转录激活子信号通路 (Janus tyrosine kinase/Signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 和丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的产生来抑制炎症反应。

2.1 白杨素抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路与多种炎症性疾病有关, NF-

κ B 信号通路参与牙周炎的过程并促进牙周组织和牙槽骨破坏, 抑制该途径可以有效地抑制牙周炎的炎症反应^[12]。在牙周炎的发生过程中, 细胞受到细胞外信号, 如炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 和病原体相关分子细菌 LPS 的刺激, 激活 NF- κ B 信号转导通路, 导致 NF- κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的磷酸化和蛋白酶降解, 从而导致 NF- κ B 的 2 个亚基 p65 和 p50 的核转位并调节基因转录, 进而诱导多种促炎细胞因子 IL-6、IL-1 和 TNF- α 等参与炎症细胞的激活。如果不加以控制, 炎症可能对宿主组织产生损害, 导致慢性炎症, 如牙周炎^[13]。研究表明, 白杨素对 LPS 诱导的 I κ B α 蛋白磷酸化以及 NF- κ B 的 p65 亚基的核转移具有显著的抑制作用, 可以有效抑制 NF- κ B 信号通路的活化从而降低炎症反应^[14]。

白杨素可通过直接或者间接抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[15]。LPS 和各种炎症介质会激活 NF- κ B 信号通路, 诱导 NF- κ B p65 的核移位, 进而激活促炎因子诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧化酶 (Cyclooxygenase 2, COX-2) 的转录。白杨素可通过直接抑制 NF- κ B 的活化来抑制 LPS 刺激的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 细胞中 iNOS、COX-2 和其他促炎因子如 IL-1 β 、TNF- α 等的表达, 有效减轻牙周组织的炎症反应^[16]。白杨素还可以通过激活核因子红细胞衍生 2 相关因子 2 (Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 途径间接抑制 NF- κ B 途径, 使下游炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 等的表达水平明显降低^[17]。

TNF- α 诱导的骨吸收会导致牙周炎^[18]。还可以激活 NF- κ B 信号通路, 促进炎症因子如 IL-6、IL-11 等的释放, 加速牙周组织的炎症过程^[19]。IL-1 β 可引发并驱动牙周炎的进展^[20]。COX-2 是产生炎症介质前列腺素的关键酶, 在牙周炎中 COX-2 的表达上调, 从而增强炎症。现有的研究证实, 在 LPS 刺激 RAW264.7 细胞激活 NF- κ B 信号通路的过程中, 会导致 iNOS 的表达, 从而诱导一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 等炎症介质的产生。此外, 许多炎症介质通过诱导促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 COX-2 等的释放来促进炎症反应的发展。已知白杨素抑制 COX-2 的产生, 并控制炎症细胞因子的表达。它还可以阻止炎症细胞因子 (如 IFN- γ 、TNF- α 和 NO) 的产生, 并抑制 COX-2、NO 活性和 iNOS 刺激。因此, 白杨素通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化来减少炎症介质和促炎因子的产生来有效防治牙周炎^[21]。

2.2 白杨素抑制 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路是免疫细胞调节炎症的重要信号通路之一^[22]。当炎症发生时, 炎症细胞因子与相应的受体结合, 引起受体多聚化, 激活 JAK^[23]。激活的 JAK 使受体磷酸化, 激活其主要

底物 STAT 并使之磷酸化。磷酸化的 STAT 与 STAT 家族的其他成员形成二聚体。然后, 二聚体被转运到细胞核中, 并与靶基因启动因子结合, 激活或抑制目标基因的转录, 从而上调特定的炎症因子表达, 如 iNOS、COX-2、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)。

ROS 在牙周炎的发生和发展中发挥着重要的作用, ROS 不仅会直接导致细胞凋亡, 还会引发氧化应激反应, 进一步加重牙周组织的损伤。白杨素通过清除 LPS 刺激生成的细胞内 ROS, 进而调控其下游 JAK/STAT 信号通路的活化来发挥抗炎作用^[24]。白杨素可以有效清除 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 产生的内源性 ROS, 调控 JAK/STAT 信号通路来抑制炎症因子 iNOS、COX-2 和 IL-6、TNF- α 及 MCP-1 等的表达与释放^[25]。目前关于白杨素通过抑制 JAK/STAT 信号通路防治牙周炎的研究不多, 后续应该深入此方面机制的研究。

2.3 白杨素抑制 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是主要的促炎信号途径之一, 在细胞生长增殖、凋亡及应激等过程中发挥重要作用。该通路主要包括 3 个级联激酶, 在细胞受外界刺激后, 经逐级磷酸化被激活, 从而调控下游相关因子转录。可有效促进 IL-1、IL-2、IL-7、IL-17 和 IL-18 等细胞因子的释放^[26]。MAPK 信号通路包含 4 种级联反应, 它主要分细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal regulated kinase, ERK) 信号转导通路、c-Jun 氨基末端激酶/应激激活蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号转导通路、p38 MAPK 信号转导通路和 ERK5 信号转导通路。ERK 信号通路由 MAP3K、MAP2K、MAPK 三级激酶逐级激活, JNK 信号通路由 MAPK4 激酶 (MAPK4 kinase, MKK4) 和 MKK7 激活, p38 MAPK 信号通路由 MKK3、MKK4 和 MKK6 激活^[27]。

白杨素可通过降低 JNK、MAPK 等的磷酸化水平, 减少促炎介质的产生, 减轻炎症反应^[28]。另外还有研究表明, 白杨素通过抑制 MAPK 介导的信号通路, 对骨形成具有显著的促进作用, 对骨吸收具有明显的抑制作用^[29]。因此可推断白杨素可抑制牙周炎发展中的牙槽骨吸收过程。白杨素抑制 LPS 诱导的 MAPK 信号通路中 p38 和 JNK 的磷酸化, 可以有效抑制小鼠巨噬细胞中细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 的表达以及下调下游促炎介质 iNOS 和 NO 的表达, 从而缓解炎症^[29]。

3 提高白杨素生物利用度的研究进展

由于白杨素吸收差、广泛代谢、肠道吸收差等原因, 白杨素的口服生物利用度仅为 1% 左右。白杨素的主要代谢场所是肝脏, 白杨素在肝脏中的代谢速度比快速代谢的染料木黄酮的速度快, 这表明白杨素代谢迅速。因此白杨素水溶性差、

代谢迅速、体内生物利用度低等问题, 限制其在临床上的应用^[30]。但因其具有较好的生物学活性及药用价值, 目前学者正在研究新的方法, 以克服白杨素的药代动力学障碍, 提高其生物利用度并有效改善它的溶解度。目前, 以下方式可有效改善其生物利用度。

纳米粒是以高分子材料为原料, 将难溶性药物镶嵌在纳米粒中形成的固态胶体颗粒, 可增加药物水溶性, 控制药物释放^[30]。另外, 纳米粒具有靶向输送功能, 局部应用时可以将治疗药物直接输送进入靶组织, 发挥治疗作用。研究表明, 纳米粒可有效改善白杨素水溶性差和生物利用度低等问题^[31]。有研究通过纳米沉淀法制备纳米颗粒, 并对其粒度分析和紫外-可见分光光度分析发现, 含有白杨素的纳米颗粒相较于单纯使用白杨素来说, 对过敏性哮喘的促炎因子的抑制作用增强, 因此, 可以认为使用纳米粒可以有效增强白杨素的生物利用度^[32]。纳米结构的脂质载体作为新一代十五脂质纳米粒, 具有更高的载药量、稳定性、和靶向性等优点。有研究通过聚合物界面沉积制备脂质核心纳米胶囊, 经检测白杨素浓度可达 50% 以上, 动物实验研究证实该纳米粒可显著提高药物的体内释放性能^[33]。另一项研究制备的白杨素纳米结构脂质载体, 并给予 SD 大鼠灌胃进行药动学研究, 与原料药相比, 其相对生物利用度提高 3.1 倍, 可显著改善白杨素在体内的药动学行为, 提高白杨素的生物利用度^[34]。

除了纳米粒以外, 胶束也是提高白杨素生物利用度的优势材料。胶束是由两亲性聚合物组成的自组装纳米载体, 两亲性聚合物的疏水端形成胶束的核心, 有助于溶解水不溶性药物, 提高药物的溶解度^[35]。通过薄膜水化法制备载药白杨素/二甲双胍胶束, 体外实验表明, 白杨素纳米胶束可使人乳腺癌细胞凋亡率提高 1.14 倍, 肿瘤的体积和重量分别降低 42% 和 59%, 进一步说明白杨素制成胶束后显著提高了生物利用度^[36]。此外, 研究发现, 载有白杨素的 Pluronic F-68 胶束 (CS-P68) 可明显增加其水溶性, 进而增强其口服生物利用度^[35, 37]。

4 小结与展望

牙周炎的防治是一个全球性公共卫生问题, 白杨素作为具有药用价值的天然化合物, 有望成为牙周炎治疗的替代药物。但是白杨素水溶解度低、吸收性差, 口服生物利用度低, 因此提高白杨素的口服生物利用度是一个必须面对的挑战。

参考文献

- [1] 杨祺婧, 张洪浦, 岳靛, 等. 细胞焦亡在口腔感染性疾病中的研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45 (6): 734-737.
Yang Q J, Zhang H P, Yue L, Li C Y. The role of py-

- roptosis in oral infectious diseases: current research progress [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(6): 734–737.
- [2] Hu D, Zhong T, Dai Q. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails [J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2021, 21(2): 101547.
- [3] Paternò Holtzman L, Valente N A, Vittorini Orgeas G, et al. Change in clinical parameters after subgingival instrumentation for the treatment of periodontitis and timing of periodontal re-evaluation: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Periodontol*, 2025, 52(1): 137–158.
- [4] Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Hadzik J, et al. Proanthocyanidins and flavan-3-ols in the prevention and treatment of periodontitis-antibacterial effects [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 165.
- [5] Talebi M, Talebi M, Farkhondeh T, et al. A review on hepatoprotective effect of Chrysin: preclinical implications and molecular cascades came into focus [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2024. doi: 10.2174/0115733998329724240918091335.
- [6] Falbo F, Aiello F. Chrysin: a polyedric flavone as a tool to explore new phytotherapeutic applications and drug design [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2023, 356(2): e2200347.
- [7] Garg A, Chaturvedi S. A comprehensive review on Chrysin: emphasis on molecular targets, pharmacological actions and bio-pharmaceutical aspects [J]. *Curr Drug Targets*, 2022, 23(4): 420–436.
- [8] Hajishengallis G, Lamont R J. Polymicrobial communities in periodontal disease: their quasi-organismal nature and dialogue with the host [J]. *Periodontol 2000*, 2021, 86(1): 210–230.
- [9] Zhang M, Liu Y, Afzali H, et al. An update on periodontal inflammation and bone loss [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385436.
- [10] Alipour M, Pouya B, Aghazadeh Z, et al. The antimicrobial, antioxidative, and anti-inflammatory effects of polycaprolactone/gelatin scaffolds containing Chrysin for regenerative endodontic purposes [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 3828777.
- [11] Siddhardha B, Pandey U, Kaviyarasu K, et al. Chrysin-loaded chitosan nanoparticles potentiates antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* [J]. *Pathogens*, 2020, 9(2): 115.
- [12] Tian Y, Li Y, Liu J, et al. Photothermal therapy with regulated Nrf2/NF- κ B signaling pathway for treating bacteria-induced periodontitis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 9: 428–445.
- [13] Papadatos S S, Mitselou A, Lampri E, et al. NF- κ B p65 and NF- κ B p50 of the rel family. A comparison between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients [J]. *Maedica (Bucur)*, 2024, 19(3): 478–485.
- [14] 潘中武, 李泽朋, 陈晓, 等. 基于线粒体氧化应激损伤探讨白杨素对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及机制 [J]. *中药材*, 2023, 46(12): 3081–3090.
- Pan Z W, Li Z P, Chen X, et al. Study on the protective effect and mechanism of Chrysin in ulcerative colitis of rats based on mitochondrial oxidative stress damage [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(12): 3081–3090.
- [15] Guldenpfennig C, Teixeira E, Daniels M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1214095.
- [16] Dou W, Zhang J, Zhang E, et al. Chrysin ameliorates chemically induced colitis in the mouse through modulation of a PXR/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(3): 473–482.
- [17] Alanazi S T, Salama S A, El-Ebiary A M, et al. Targeting SIRT1, NLRP3 inflammasome, and Nrf2 signaling with Chrysin alleviates the iron-triggered hepatotoxicity in rats [J]. *Toxicology*, 2024, 504: 153766.
- [18] 辛本凯, 郭磊, 唐一鑫, 等. 丁酸钠诱导癌细胞凋亡的分子机制研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(4): 472–475.
- Xin B K, Guo L, Tang Y X, et al. Advances in molecular mechanisms of sodium butyrate inducing poptosis of cancer cells [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43(4): 472–475.
- [19] Martínez-Aguilar V M, Carrillo-Ávila B A, Sauri-Esquivel E A, et al. Quantification of TNF- α in patients with periodontitis and type 2 diabetes [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7984891.
- [20] Cheng R, Wu Z, Li M, et al. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 2.
- [21] Kim M J, Kim H J. Anti-inflammatory effects of *Apositchopus japonicus* extract in porphyromonas gingivalis-stimulated RAW 264.7 Cells [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(12): 13405–13417.
- [22] Jinesh S, Radhakrishnan R. Pharmaceutical aspects of JAK inhibitors: a comparative review [J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(1): 91–104.
- [23] Shi Z, Li M, Zhang C, et al. Butyrate-producing *Faecalibacterium prausnitzii* suppresses natural killer/T-cell lymphoma by dampening the JAK-STAT pathway [J]. *Gut*, 2025, 74(4): 557–570.
- [24] Al Hasan M S, Bhuia M S, Sheikh S, et al. Assessment of sedative activity of Chrysin: behavioral approach with pharmacokinetics, toxicological profile and molecular docking [J]. *Sleep Med*, 2025, 126: 88–96.
- [25] Qi S M, Li Q, Jiang Q, et al. [Chrysin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses of macrophages via JAK-STATs signaling pathway] [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2018, 38(3): 243–250.
- [26] Wen X, Jiao L, Tan H. MAPK/ERK pathway as a central regulator in vertebrate organ regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1464.
- [27] Martinez M L, Nan K, Bao Z, et al. Novel kinase regulators of extracellular matrix internalisation identified by high-content screening modulate invasive carcinoma cell migration [J]. *PLoS Biol*, 2024, 22(12): e3002930.
- [28] Saleh D O, El-Nasr N, Fayez A M, et al. Uro-protective

陈亚冰, 等. 白杨素防治牙周炎的信号通路机制的研究进展

- role of Chrysin against cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats involving the turning-off NF- κ B/P38-MAPK, NO/PARP-1 and STAT-3 signaling cascades[J]. *Chem Biol Interact*, 2023,382:110585.
- [29] Cao Y, Tan Y J, Huang D. Molecular mechanism of 5, 6-dihydroxyflavone in suppressing LPS-induced inflammation and oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (19):10694.
- [30] 石志群, 田贻婷, 张朋朋, 等. 白杨素生物利用度的影响因素及提高办法研究进展[J]. *中南药学*, 2022, 20(6):1379-1384.
- Shi Z Q, Tian Y T, Zhang P P, et al. Research progress on influencing factors and improving methods of Chrysin bioavailability[J]. *Central South Pharm*, 2022, 20(6):1379-1384.
- [31] Jangid A K, Solanki R, Patel S, et al. Improving anticancer activity of Chrysin using tumor microenvironment pH-responsive and self-assembled nanoparticles[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(18):15919-15928.
- [32] Dabiri S, Jafari S, Molavi O. Advances in nanocarrier-mediated delivery of Chrysin: enhancing solubility, bioavailability, and anticancer efficacy [J]. *Bioimpacts*, 2025, 15:30269.
- [33] Roy S, Kant S, Das Saha K, et al. Chrysin-functionalized gold nanoparticles and paclitaxel exhibit synergistic impact on lung cancer cell lines via regulating the AKT/PPAR-Upsilon/beta-catenin pathway [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2024: 1-14.
- [34] Farhadi A, Homayouni Tabrizi M, Sadeghi S, et al. Targeted delivery and anticancer effects of Chrysin-loaded chitosan-folic acid coated solid lipid nanoparticles in pancreatic malignant cells [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2023, 34(3):315-333.
- [35] Alshetali A S, Ali R, Qamar W, et al. Preparation, optimization, and characterization of Chrysin-loaded TPGS-b-PCL micelles and assessment of their cytotoxic potential in human liver cancer (Hep G2) cell lines[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 246:125679.
- [36] Luo D, Wang X, Zhong X, et al. MPEG-PCL Nanomicelles platform for synergistic metformin and Chrysin delivery to breast cancer in mice [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(2):280-293.
- [37] Sassa-Deepaeng T, Pikulkaew S, Okonogi S. Development of Chrysin loaded poloxamer micelles and toxicity evaluation in fish embryos [J]. *Drug Discov Ther*, 2016, 10(3):150-155.