

圣草酚药理作用研究进展

吕 风, 杜 倩, 奚 鑫, 黄贵丽, 李文军*, 刘松青*

重庆医科大学附属第三医院(捷尔医院)药剂科, 重庆 401120

摘 要: 圣草酚是一种广泛存在于蔬菜、水果及中药中的天然二氢黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及神经保护等多种药理活性, 常用于治疗气喘、过敏性鼻炎、风湿等疾病。近年来, 随着国内外研究的深入, 发现圣草酚的药理作用同参与调控核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、核转录因子- κ B (NF- κ B)、蛋白激酶 B (PKB/Akt) 等细胞信号通路有关。对圣草酚的药理作用研究进展进行综述, 以期为其进一步研究、开发和利用提供参考。

关键词: 圣草酚; 二氢黄酮类; 抗氧化; 抗炎; 神经保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)23-5907-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.036

Advances in studies on pharmacological effects of eriodictyol

LV Feng, DU Qian, XI Xin, HANG Gui-li, LI Wen-jun, LIU Song-qing

Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (Gener Hospital), Chongqing 401120, China

Abstract: Eriodictyol is a natural flavonoid which is abundant in vegetables, fruits and some Chinese medicines with many pharmacological effects such as anti-oxidation, anti-inflammatory, antitumor and neuroprotection. It has been used in the treatment of asthma, allergic rhinitis, rheumatism and other diseases frequently. With the deeper research on eriodictyol, the mechanism of its pharmacological effect has been found to be involved in nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), and protein kinase B (PKB/Akt) signal pathways. In this paper, we summarize the recent research progress on pharmacological effects of eriodictyol, with purpose to offer reference in further research, development and utilization.

Key words: eriodictyol; dihydroflavonoids; anti-oxidation; anti-inflammatory; neuroprotection

圣草酚(eriodictyol), 又名北美圣草素、3',5,4',7-四羟基黄酮烷, 是一种天然二氢黄酮类化合物(图 1), 单体为淡黄色结晶粉末, 易溶于甲醇。圣草酚广泛存在于蔬菜、水果及中药中, 其中在柑橘类水果中含量最为丰富^[1]。在北美, 印第安人常使用富含圣草酚的植物作为药物治疗气喘、过敏性鼻炎、风湿等疾病。随着对圣草酚研究的深入, 发现其具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及神经系统保护等多种药理活性。本文就目前圣草酚的药理作用研究进展进行综述, 以期为其进一步开发应用提供参考。

1 抗氧化活性

氧化应激是由自由基在体内引起的一种负面效应, 参与了多种疾病的发生与发展, 如阿尔茨海

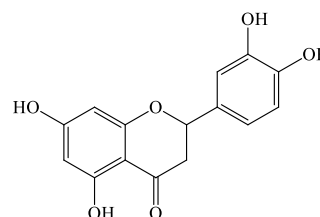


图 1 圣草酚结构

Fig. 1 Structure of eriodictyol

默病^[2]、帕金森^[3]、心血管疾病^[4]等。圣草酚的抗氧化作用是目前研究较多的药理作用之一, 其机制也最为清晰。

1.1 促进核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 核转移

Jennifer 等^[5]研究发现, 圣草酚以剂量依赖的方

收稿日期: 2019-08-10

作者简介: 吕 风, 女, 硕士, 研究方向为天然产物药理活性。E-mail: 2013253361@qq.com

*通信作者 刘松青, 男, 主任药师, 教授, 博士生导师, 研究方向为天然活性产物、医院药学。E-mail: liusq@hospital.cqmu.edu.cn

李文军, 男, 博士, 研究方向为天然产物作用机制。E-mail: liwenjun@hospital.cqmu.edu.cn

式诱导了 Nrf2 的核转移,并上调抗氧化酶血红素加氧酶-1 (HO-1) 和醌氧化还原酶 (NQO1) 的表达,减少了叔丁基过氧化氢诱导的人视网膜上皮 ARPE-19 细胞的死亡率。证明了圣草酚能增强细胞对氧化应激的抵御能力。Lee 等^[4]的研究进一步完善了其作用机制,发现人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 经圣草酚处理后,HO-1 的表达明显上调,并且是由细胞外调节蛋白激酶 (ERK)/Nrf2/Arc 信号通路所介导。同样,在过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的大鼠嗜铬细胞瘤细胞 PC12 损伤模型中,圣草酚也通过该通路增强了 HO-1 和 c-谷氨酰半胱氨酸合成酶 (c-GCS) 的表达,并增加细胞内谷胱甘肽 (GSH) 的表达水平^[3]。在高糖 (HG) 诱导的大鼠视网膜神经节细胞 (RGCs) 损伤模型中,圣草酚提高了 HG 处理后 RGC-5 细胞的活力,同时降低了 HG 诱导的活性氧 (ROS) 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 的产生,提高了超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和过氧化氢酶 (CAT) 等氧化清除酶的活性,并激活了 Nrf2 通路^[6]。

此外,体内研究证实圣草酚的抗氧化作用同样是通过靶向于 Nrf2 来实现的。Zhu 等^[7]在急性肺损伤小鼠模型中发现圣草酚通过激活 Nrf2 通路,减轻了巨噬细胞的氧化损伤。Li 等^[8]通过顺铂制备小鼠肾损伤模型,发现圣草酚能够降低肾损伤小鼠血尿素氮、肌酐、丙二醛、总胆红素水平,且显著减少了肾脏组织中 ROS、TNF- α 和 IL-1 β 的产生,增加了 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性。进一步研究发现,上述作用是通过激活 Nrf2 通路和抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 实现的。此机制在三氧化二砷 (As_2O_3) 诱导的大鼠肝损伤模型中也得到了证实^[9]。

1.2 抑制细胞内 Ca^{2+} 超载

Xie 等^[10]研究发现,圣草酚通过抑制细胞内 Ca^{2+} 超载,防止 ROS 过量产生,阻断线粒体膜通透性转换孔开放,增加线粒体膜电位水平,从而减少 ATP 消耗,改善了缺氧/复氧引起的线粒体功能障碍。另外,Thiyagarajah 等^[11]研究发现,圣草酚可以抑制大鼠肝细胞 ATP 依赖性的过度摄取 Ca^{2+} ,从而保持胞内外 Ca^{2+} 的动态平衡,维持肝细胞的正常生理功能。

2 抗炎活性

与氧化应激一样,炎症反应也参与许多疾病的发生发展。近年来的研究表明,圣草酚具有良好的

抗炎活性,其主要通过调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs)、蛋白激酶 B (PKB/Akt)、NF- κ B 等相关信号通路,减少促炎细胞因子和炎症介质的产生,以及降低炎症因子转录调节因子的活性实现的。

2.1 抑制 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路

MAPKs 是一组能被细胞因子、神经递质、激素等不同的细胞外刺激激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,包括 ERK、p38、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 ERK5 4 个亚族,MAPKs 信号传导通路可将细胞外刺激信号转导至胞内,从而引起细胞增殖、分化、凋亡等生物学反应。NF- κ B 是 MAPKs 信号通路的下游蛋白之一,它可以选择性地结合在 B 细胞 κ -轻链增强子上,调节炎症过程。因此,MAPKs 和 NF- κ B 在细胞炎症反应中起着关键作用。Lee^[12]通过研究圣草酚对脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞炎症反应的影响,发现在非细胞毒性浓度下,圣草酚可减少 LPS 刺激的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW 264.7 产生 NO。使用圣草酚预处理 RAW 264.7 细胞后,显著降低了 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌及相关 mRNA 的表达。进一步研究发现该作用是通过阻断 NF- κ B 的激活和 p38、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化而产生的。He 等^[13]也证实了圣草酚通过 MAPKs/NF- κ B 通路来调节炎症介质和细胞因子。针对该机制, Lee 等^[14]通过荧光猝灭和饱和转移差核磁共振发现圣草酚对 JNK 具有良好的结合亲和力。Wang 等^[15]发现,圣草酚通过上调 Nrf2/HO-1 信号通路和抑制 NF- κ B 入核,下调了 IL-1 β 诱导的软骨细胞中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2) 的表达,减少了前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 和 NO 的产生,以及 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 和基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 和 MMP-13 的分泌。Bai 等^[16]发现圣草酚可通过下调 Akt/NF- κ B 信号通路,抑制高糖诱导的系膜细胞产生包括纤维连接蛋白和 IV 型胶原在内的细胞外基质蛋白,以及包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 在内的炎性细胞因子的分泌。表明圣草酚可能通过抑制 Akt/NF- κ B 通路保护系膜细胞免受高糖诱导的炎症反应。

2.2 抑制 Akt/叉头盒 O1 (FOXO1) 信号通路

Liu 等^[17]发现,关节炎成纤维样滑膜细胞 RA-FLS 经圣草酚预处理后,可显著减少细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的分泌,并抑制 Akt 的活性,增加 FOXO1 蛋白的表达。然而,将 FOXO1 沉默后逆转了圣草酚对 RA-FLS 细胞的抗炎作用。

该研究表明圣草酚可通过下调 Akt/FOXO1 信号通路抑制 RA-FLS 细胞的炎症反应。

同时, 还有更多的研究也为圣草酚的抗炎作用提供了有利的证据。圣草酚改善糖尿病视网膜病变的研究中, 给予模型小鼠不同浓度的圣草酚, 给药 10 d 后, 发现给药组小鼠视网膜中炎症相关因子 TNF- α 、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达显著低于对照组, 且呈剂量依赖性, 说明圣草酚可以减轻糖尿病视网膜病变早期的炎症程度^[18]。在心肌细胞中, 圣草酚也能发挥抗炎作用。Li 等^[19]研究发现圣草酚显著降低了心肌缺血再灌注模型细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 的蛋白表达水平。此外, 在 IgE/Ag 诱导的被动皮肤过敏的肥大细胞和小鼠模型中, 圣草酚减少了 IL-4、钙离子依赖因子、神经酰胺酶的表达和转录水平以及 β 氨基己糖苷酶的分泌^[20]。Park 等^[21]研究发现圣草酚可减轻 2,4-二硝基氯苯 (DNCB) 诱导的小鼠特异性皮炎样皮肤损伤, 并降低因 DNCB 诱导升高的血清 IgE。

3 调节代谢活性

3.1 糖代谢

Hameed 等^[22]在体内及体外实验中发现圣草酚能刺激小鼠胰岛和 MIN6 细胞分泌胰岛素, 并且经圣草酚处理后, 细胞中环磷酸腺苷 (cAMP) 水平明显上调, 加入 cAMP 依赖蛋白激酶抑制剂 (H-89) 后可完全逆转该作用。说明圣草酚可通过 cAMP/PKA 途径调控胰岛素的分泌。Zhang 等^[23]发现在高糖条件下, 圣草酚可通过上调细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2 (PPAR γ 2) 和脂肪细胞特异性脂肪酸结合蛋白 (AP2) 的表达, 增加人肝癌 HepG2 细胞和脂肪 3T3-L1 细胞在胰岛素刺激下对葡萄糖的摄取。此外, 圣草酚还能重新激活高糖诱导的胰岛素抵抗的 HepG2 细胞中的 Akt, 而该作用可被磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂 LY294002 抑制, 表明圣草酚可通过激活 PI3K/Akt 途径改善胰岛素抵抗。

3.2 脂代谢

Kwon 等^[24]研究了圣草酚对高脂饮食小鼠减肥的效应及机制。在该研究中, 圣草酚下调了高脂饮食小鼠白色脂肪组织中脂蛋白酯酶 (LPL)、脂肪酸合成酶 (FAS) 等脂肪生成相关基因的表达, 促进了粪便脂质的排泄, 显著改善了小鼠血脂异常和肥胖。同时, 减少了小鼠肾上腺素受体 β 3 (ADRB3)、

肉碱棕榈酰基转移酶 2 (CPT2) 等肝脏脂肪酸氧化相关酶的表达, 改善了肝脏脂肪变性。除此之外, 圣草酚还抑制了肝糖异生, 提高了葡萄糖利用率, 减少胃抑制多肽 (GIP) 及增加胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的产生和释放, 从而改善胰岛素抵抗。Yamashita 等^[25]发现在高脂高糖饮食小鼠中, 圣草酚和绿茶提取物同时作用可降低小鼠胆固醇水平, 尤其是低密度脂蛋白 (LDL) 水平。进一步研究表明, 该作用机制为降低小鼠血浆中羟甲基戊二酰还原酶和羟甲基戊二酰合酶的水平。以上研究表明, 圣草酚可在高糖环境下提高葡萄糖的摄取, 改善胰岛素抵抗; 同时减少脂肪生成, 促进脂质排泄, 或可成为糖尿病及心血管疾病的潜在治疗药物。

4 神经保护作用

大脑是人体代谢活性最强的器官之一, 极易受到缺氧缺血的影响, 组织神经元容易受到自由基的氧化损伤。研究表明, 圣草酚具有一定的神经保护作用。在阿尔茨海默病小鼠模型中圣草酚可逆转 LPS 诱导的沉默调节蛋白 1 (Sirt1) 的减少, 改善突触功能障碍, 并预防由 LPS 引起的脑卒中后抑郁损伤的发生^[2]。此外, 还发现圣草酚能显著地预防由 LPS 诱导的记忆障碍, 并且能够通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)、MAPKs、PI3K/Akt 信号通路以及激活 Sirt1 途径, 阻断 NF- κ B 的下游转位, 从而降低 LPS 诱导的淀粉样蛋白生成^[13]。这些研究结果表明, 圣草酚可保护脑内神经细胞免受 LPS 诱导的损伤, 可为神经退行性疾病提供潜在的预防策略。

Jing 等^[26]研究表明圣草酚可能是一种潜在的可用于治疗阿尔茨海默病的化合物。神经元细胞经圣草酚预处理后, 可有效减弱 β 淀粉样蛋白肽的 25-35 片段 ($A\beta_{25-35}$) 诱导的细胞毒性和 JNK/p38 凋亡信号通路的激活; 此外, 还发现圣草酚激活了 Nrf2/ARE 通路, 而敲低 Nrf2 后减弱了圣草酚的保护作用。以上研究表明, 圣草酚可部分通过 Nrf2/ARE 信号通路保护神经元免受 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞死亡。同时, 顾婷等^[27]研究发现, 圣草酚可通过调节 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞中相关酶的活性, 促进乙酰胆碱的合成并抑制其分解, 增加组织中乙酰胆碱的含量, 发挥神经保护作用, 这为临床应用圣草酚治疗阿尔茨海默病提供了一定的实验依据。

5 其他作用

研究发现, 包括圣草酚在内的部分黄酮类化合

物具有一定的抗肿瘤活性。研究表明圣草酚可以预防 1,2-二甲基肼 (DMH) 诱导的雄性白化 Wistar 大鼠实验性结肠癌的发生^[28]。核糖体 S6 激酶 2 (RSK2) 是一种广泛表达的丝氨酸/苏氨酸激酶, 其激活能促进细胞增殖。Liu 等^[29]发现转录激活因子 1 (ATF1) 是 RSK2 的一种新的底物, RSK2-ATF1 信号通路在 EGF 诱导的肿瘤细胞转化中起重要作用。圣草酚可抑制 RSK2 介导的 ATF1 反式激活和 EGF 诱导的小鼠上皮细胞 JB6Cl41 向癌细胞的转化。该

实验结果表明圣草酚是一种能抑制 RSK2 激酶活性的天然化合物, 可能通过 RSK2-ATF1 信号通路发挥预防肿瘤的作用。

此外, 肠外注射圣草酚可用于治疗对乙酰氨基酚所致的肝损伤^[30]。还有研究者发现, 圣草酚能保护角质形成细胞免受紫外线损伤^[31-32], 并能减少黑色素的生成^[33]。圣草酚还可能具有治疗金黄色葡萄球菌感染^[34]以及预防和治疗溶骨性疾病的潜力^[35]。圣草酚药理作用机制总结见图 2。

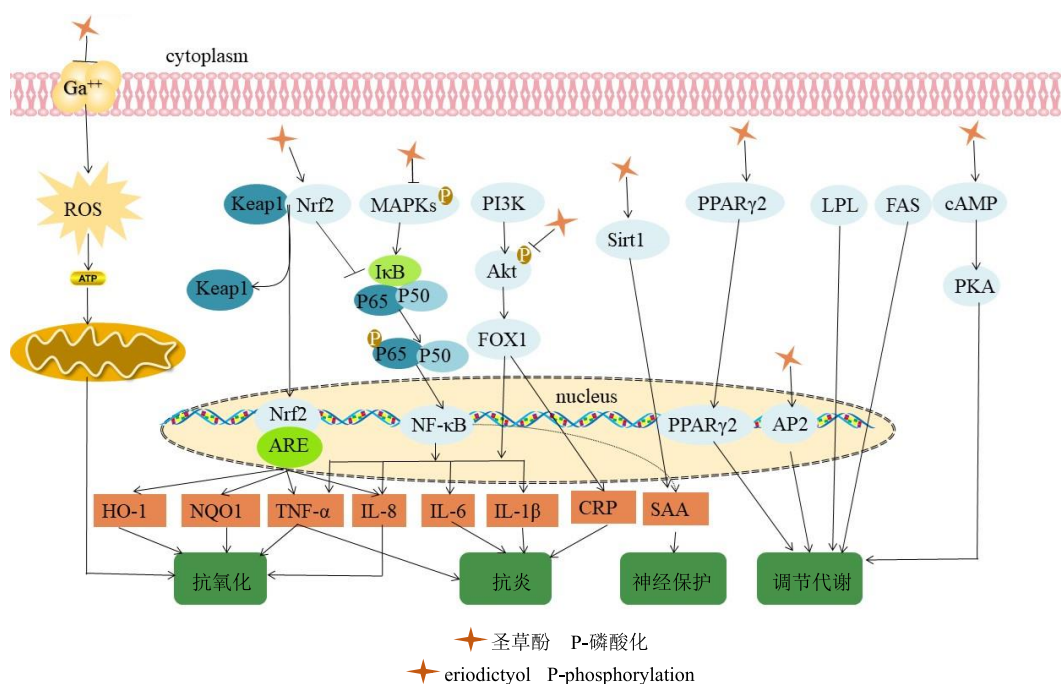


图 2 圣草酚药理作用机制

Fig. 2 Pharmacological mechanism of eriodictyol

6 结语与展望

圣草酚作为天然黄酮类化合物, 具有广泛的药理活性。到目前为止, 圣草酚被发现或证实的药理作用包括抗氧化、抗炎、调节代谢、神经保护、抗肿瘤等。此外, 圣草酚作为一种可食用的天然黄酮, 广泛存在于水果及蔬菜中, 不仅能够用于治疗疾病, 更重要的还能预防疾病, 因此具有较好的临床应用前景。然而, 除抗炎、抗氧化之外, 其他药理作用及机制还未被充分验证和挖掘。因此, 需要进一步去研究、探索, 从而完善人们对圣草酚药理作用的认知, 为将来其临床应用提供坚实的理论依据。

参考文献

[1] Wang Z, Lan Y, Chen M, *et al.* Eriodictyol, not its glucuronide metabolites, attenuates acetaminophen-

induced hepatotoxicity [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(9): 2937-2951.

[2] He P D, Yan S K, Wen X, *et al.* Eriodictyol alleviates lipopolysaccharide-triggered oxidative stress and synaptic dysfunctions in BV-2 microglial cells and mouse brain [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14756-14770.

[3] Lou H Y, Jing X, Ren D M, *et al.* Eriodictyol protects against H₂O₂-induced neuron-like PC12 cell death through activation of Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(2): 251-257.

[4] Lee S E, Yang H N, Son G W, *et al.* Eriodictyol protects endothelial cells against oxidative stress-induced cell death through modulating ERK/Nrf2/ARE-dependent heme oxygenase-1 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 14526-14539.

[5] Jennifer J, Pamela M, Anne H. The flavonoid, eriodictyol,

- induces long-term protection in ARPE-19 cells through its effects on Nrf2 activation and phase 2 gene expression [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5): 2398-2406.
- [6] Lv P L, Yu J N, Xu X Y, *et al.* Eriodictyol inhibits high glucose-induced oxidative stress and inflammation in retinal ganglial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5644-5651.
- [7] Zhu G F, Guo H J, Huang Y, *et al.* Eriodictyol, a plant flavonoid, attenuates LPS-induced acute lung injury through its antioxidative and anti-inflammatory activity [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6): 2259-2266.
- [8] Li C Z, Jin H H, Sun H X, *et al.* Eriodictyol attenuates cisplatin-induced kidney injury by inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 772(5): 124-130.
- [9] Xie G H, Meng X L, Wang F, *et al.* Eriodictyol attenuates arsenic trioxide-induced liver injury by activation of Nrf2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68668-68674.
- [10] Xie Y L, Ji R W, Han M H. Eriodictyol protects H9c2 cardiomyocytes against the injury induced by hypoxia/reoxygenation by improving the dysfunction of mitochondria [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 551-557.
- [11] Thiyagarajah P, Kuttan S C, Lim S C, *et al.* Effect of myricetin and other flavonoids on the liver plasma membrane Ca^{2+} pump. Kinetics and structure-function relationships [J]. *Biochem Pharmacol*, 1991, 41(5): 669-675.
- [12] Lee J K. Anti-inflammatory effects of eriodictyol in lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 murine macrophages [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(4): 671-679.
- [13] He P D, Yan S K, Zheng J J, *et al.* Eriodictyol attenuates LPS-induced neuroinflammation, amyloidogenesis, and cognitive impairments via the inhibition of NF- κ B in male C57BL/6J mice and BV2 microglial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(9): 10205-10214.
- [14] Lee E J, Jeong K W, Shin A, *et al.* Binding model for eriodictyol to Jun-N terminal kinase and its anti-inflammatory signaling pathway [J]. *BMB Rep*, 2013, 46(12): 594-599.
- [15] Wang Y S, Chen Y, Chen Y, *et al.* Eriodictyol inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(11): 1128-1134.
- [16] Bai J, Wang Y, Zhu X G, *et al.* Eriodictyol inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation in human glomerular mesangial cells [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(10): 2775-2782.
- [17] Liu Y C, Yan X N. Eriodictyol inhibits survival and inflammatory responses and promotes apoptosis in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through AKT/FOXO1 signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14628-14635.
- [18] Bucolo C, Leggio G M, Filippo D, *et al.* Eriodictyol prevents early retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(1): 88-92.
- [19] Li D F, Lu N, Han J C, *et al.* Eriodictyol attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through the activation of JAK2 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00033.
- [20] Yoo J M, Kim J H, Park S J, *et al.* Inhibitory effect of eriodictyol on IgE/Ag-induced type I hypersensitivity [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(7): 1285-1290.
- [21] Park S J, Lee Y H, Lee K H, *et al.* Effect of eriodictyol on the development of atopic dermatitis-like lesions in ICR mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(8): 1375-1379.
- [22] Hameed A, Hafizur R M, Hussain N, *et al.* Eriodictyol stimulates insulin secretion through cAMP/PKA signaling pathway in mice islets [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820(3): 245-255.
- [23] Zhang W Y, Lee J J, Kim Y H, *et al.* Effect of eriodictyol on glucose uptake and insulin resistance *in vitro* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(31): 7652-7658.
- [24] Kwon E Y, Choi M S. Dietary eriodictyol alleviates adiposity, hepatic steatosis, insulin resistance, and inflammation in diet-induced obese mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1227-1240.
- [25] Yamashita M, Kumazoe M, Nakamura Y, *et al.* The combination of green tea extract and eriodictyol inhibited high-fat/high-sucrose diet-induced cholesterol upregulation is accompanied by suppression of cholesterol synthesis enzymes [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2016, 62(4): 249-256.
- [26] Jing X, Shi H Y, Zhu X Y, *et al.* Eriodictyol attenuates β -amyloid 25-35 peptide-induced oxidative cell death in primary cultured neurons by activation of Nrf2 [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(7): 1463-1471.
- [27] 顾 婷, 徐占玲, 曹 玲, 等. 圣草酚对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用及其机制 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(7): 1230-1233.
- [28] Mariyappan P, Kalaiyarasu T, Manju V. Effect of eriodictyol on preneoplastic lesions, oxidative stress and bacterial enzymes in 1,2-dimethyl hydrazine-induced colon carcinogenesis [J]. *Toxicol Res*, 2017, 6(5): 678-692.

- [29] Liu K D, Cho Y Y, Yao K, *et al.* Eriodictyol inhibits RSK2-ATF1 signaling and suppresses EGF-induced neoplastic cell transformation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 2057-2066.
- [30] 王招玉. 葡萄糖醛酸化代谢在圣草酚减弱对乙酰氨基酚肝毒性中的作用研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [31] Lee E R, Kim J H, Kang Y J, *et al.* The anti-apoptotic and anti-oxidant effect of eriodictyol on UV-induced apoptosis in keratinocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(1): 32-37.
- [32] Lee E R, Kim J H, Choi H Y, *et al.* Cytoprotective effect of eriodictyol in UV-irradiated keratinocytes via phosphatase-dependent modulation of both the p38 MAPK and Akt signaling pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27(5): 513-524.
- [33] Imen M B, Chaabane F, Nadia M, *et al.* Anti-melanogenesis and antigenotoxic activities of eriodictyol in murine melanoma (B16-F10) and primary human keratinocyte cells [J]. *Life Sci*, 2015, 135(8): 173-178.
- [34] He X W, Ouyang P, Yuan Z H, *et al.* Eriodictyol protects against *Staphylococcus aureus*-induced lung cell injury by inhibiting alpha-hemolysin expression [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(5): 64-75.
- [35] Song F M, Zhou L, Zhao J M, *et al.* Eriodictyol inhibits rankl-induced osteoclast formation and function via inhibition of NFATc1 activity [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(9): 1983-1993.