

棕矢车菊素的药理作用及其作用机制的研究进展

曹小蝶¹, 马冲², 陈立^{1*}

1. 昆明理工大学 医学院, 云南 昆明 650500

2. 云南省第一人民医院 昆明理工大学附属医院, 云南 昆明 650500

摘要: 棕矢车菊素是主要存在于艾叶、野马追中的具有药理活性的黄酮类化合物, 是一种多靶点的药物, 具有抗氧化、抗癌、抗菌、抗炎、抗过敏等多种生物活性。对棕矢车菊素的抗肿瘤、抗炎、抗菌、降血糖、免疫抑制等多种药理活性及其作用机制进行综述, 以期为其开发应用提供理论依据。

关键词: 棕矢车菊素; 抗肿瘤; 抗炎; 抗菌; 降血糖; 免疫抑制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2653-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.040

Research progress on pharmacological effects and its mechanism of jaceosidin

CAO Xiao-die¹, MA Chong², CHEN Li¹

1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

2. First People's Hospital of Yunnan Province & Affiliated Hospital of Kunming University of Technology, Kunming 650500, China

Abstract: Jaceosidin is a kind of flavonoid compound with pharmacological activity, which mainly exists in *Artemisia argyi* Lévl. et Van. leaves and *Eupatorium lindleyanum* DC. It is a multi-target drug and has many biological activities, such as anti-oxidation, anti-cancer, anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-allergic, etc. This paper reviewed the pharmacological activities of jaceosidin and its mechanisms, such as anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, hypoglycemic, immunosuppressive effects, in order to provide a theoretical basis for its development and application.

Key words: jaceosidin; anti-tumor; anti-inflammatory; antibacterial; hypoglycemic; immunosuppressive effect

棕矢车菊素化学名为 4',5,7-三羟基-3',6-二甲氧基黄酮, 为黄色结晶状粉末, 分子式为 $C_{17}H_{14}O_7$, 相对分子质量为 330.28, 是主要存在于艾叶、野马追中的具有多种药理活性的黄酮类化合物^[1-2]。与许多黄酮类化合物类似, 因棕矢车菊素的药理特性而获得认可, 包括抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病、抗氧化、抗突变、免疫抑制功能等, 具有潜在的应用价值^[3]。本文对棕矢车菊素的抗肿瘤、抗炎、抗菌、降血糖、免疫抑制等多种药理活性及其作用机制进行综述, 以期为其开发应用提供理论依据。

1 抗肿瘤

癌症是由于调控细胞生长和分化的机制紊乱, 从而使癌细胞无限增殖。目前可用于治疗癌症的药物由于其不良反应而影响其临床疗效。从植物中提

取的某些活性成分已成为治疗癌症的佐剂, 这些成分可用于补充或缓解抗癌药物的不良反应, 在寻找高效低毒的新型抗癌药物方面取得了重大进展^[4]。棕矢车菊素对多种癌细胞都具有显著的抑制作用(表 1)。棕矢车菊素的抗肿瘤机制是多方面的, 包括通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、诱导肿瘤细胞周期阻滞等(图 1)。近年来棕矢车菊素的抗癌机制的研究成为研究热点, 可作为开发新型抗癌药物的候选药物。

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一个活跃的、基因导向的、进化上保守的过程。细胞凋亡不仅与肿瘤的发生、发展密切相关, 也是调节肿瘤细胞转移的重要机制^[18]。Kim 等^[5]研究发现, 棕矢车菊素 (100 $\mu\text{mol/L}$) 诱导人

收稿日期: 2022-08-23

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目 (2021J0061); 云南省第一人民医院临床医学研究中心开放项目 (2022YJZX-LN19)

作者简介: 曹小蝶, 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: 3188991862@qq.com

*通信作者: 陈立, 硕士生导师, 讲师, 主要从事药理、病理学研究。E-mail: lichen851222@gmail.com

表 1 棕矢车菊素对各种癌细胞的作用

Table 1 Action of jaceosidin on various types of cancer cells

癌症类型	细胞系	IC ₅₀	分子机制	参考文献
乳腺癌	MCF10A-ras、MCF-7	100 μmol·L ⁻¹	Bax/Bcl-XL↑、cleaved PARP↑、cleaved caspase-3↑、p53/p21↑、ERK1/2↓	5-6
子宫内膜癌	Hec1A; KLE	70.54 μmol·L ⁻¹ ; 147.14 μmol·L ⁻¹	Cyclin B1↓、Cdc2↓、p-Cdc25C↑; p21↑、p-ERK1/2↑、ATMChk1/2	7
宫颈癌	HeLa、SiHa、CaSki	> 50 μmol·L ⁻¹	E6/7↓	8-10
卵巢癌	SKOV-3、CAOV-3	< 40 μmol·L ⁻¹	cleaved PARP、caspase-3/-9↑	10-11
口腔癌	HSC-3、Ca9.22	82.1、97.5 μg·L ⁻¹	caspase-3/-9↑、p-AKT↓	12
肾癌	Caki、ACHN、A498、786-O	30、50、75 μmol·L ⁻¹	Bax↑、Mcl-1↓、c-FLIP↓、NF-κB↓	13
前列腺癌	PC3	32 μmol·L ⁻¹		11, 14
肺癌	A549	30、50、75 μmol·L ⁻¹	Mcl-1↓、c-FLIP↓	13
皮肤癌	B16-F10、A431	40 μmol·L ⁻¹		10, 14
膀胱癌	T24	100 μmol·L ⁻¹	Bax↑、Bcl-2↓	15
神经胶质瘤	U87、U251MG	300 μmol·L ⁻¹ (24 h)、 100 μmol·L ⁻¹ (48 h)	Bax↑、p53/p21↑、cyclin B1↓、CDK1↓、 Mcl-1↓、c-FLIP↓	13, 16-17

↑上调、↓抑制、↓下调、p-磷酸化

↑up regulation, ↓inhibition, ↓down regulation, p-phosphorylation

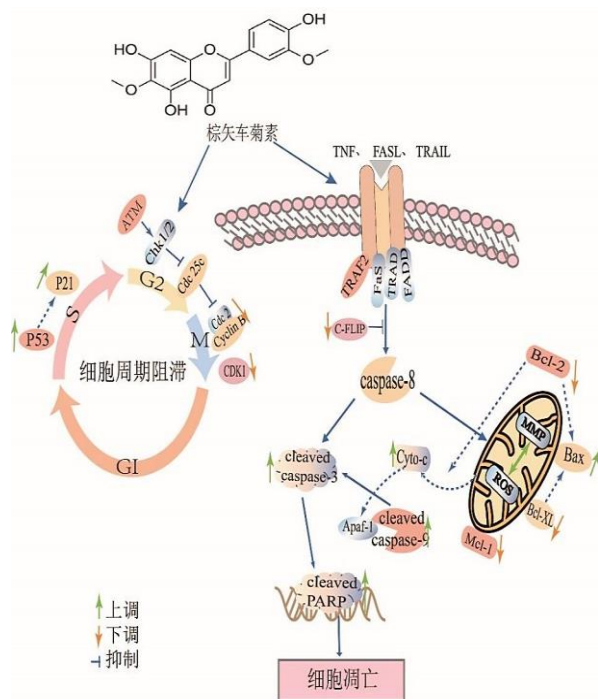


图 1 棕矢车菊素的抗肿瘤机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of jaceosidin

乳腺上皮细胞(MCF10A-ras)发生凋亡比例达 40%，相关机制包括增加了活性氧(ROS)的积累、上调促凋亡 Bax 与抗凋亡 Bcl-2 的比率，并诱导了半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的裂解，同时还提高了 p53 和 p21 的表

达，抑制了 ERK1/2 的激活。在人卵巢癌细胞 CAOV-3 中，棕矢车菊素是通过线粒体膜电位的降低、PARP 和 caspase-3/-9 的切割，细胞色素 C 的释放从而诱导细胞凋亡，且呈时间相关性^[11]。棕矢车菊素对人肾癌细胞也具有增殖抑制和凋亡诱导作用，以时间、剂量相关方式通过 Bax 的激活导致细胞色素 C 释放，并且在转录水平下调 Mcl-1 和 c-FLIP 的表达，从而诱导人肾癌细胞凋亡^[13]。此外，棕矢车菊素以剂量相关的方式通过调节 ERK 和 p38-MAPK 通路显著诱导乳腺癌细胞 MCF-7 的凋亡^[6]。棕矢车菊素介导肿瘤细胞凋亡的机制复杂多样，是进一步研究其抗肿瘤作用的重要方向。

1.2 抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移

肿瘤的侵袭和迁移是肿瘤细胞从原发肿瘤脱落后，通过淋巴管、血管等途径转移到其他部位。研究表明，基质金属蛋白酶(MMP)在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中起重要作用^[19]。棕矢车菊素以浓度(10~50 μmol/L)相关方式抑制了佛波酯(TPA)诱导的乳腺细胞 MCF10A 的环氧化酶-2(COX-2)和 MMP-9 表达的上调，同时阻断了调节 COX-2 和 MMP 的信号分子 ERK1/2 的磷酸化水平，而且棕矢车菊素抑制由 TPA 诱导的 MCF10A 细胞的侵袭和迁移表型^[20]。通过抑制 COX-2 的表达，抑制 MMP 对肿瘤的促进具有实质性保护作用。因此靶向抑制

MMP 可能是癌症预防或治疗的另一种有效策略。

1.3 诱导肿瘤细胞 G₂/M 期阻滞

细胞周期调控机制异常是导致肿瘤细胞无限增殖的主要原因,许多抗癌药物将细胞周期阻滞在特定的检查点,诱导凋亡细胞死亡。G₂/M 检查点在 DNA 受损时阻滞细胞在 G₂ 期,使细胞在进入有丝分裂之前修复 DNA 损伤^[21-22]。棕矢车菊素诱导的胶质瘤 U87 细胞 G₂/M 期阻滞和 DNA 片段化,与 p53/p21 上调和 Cyclin-B1、CDK1 下调有关^[16-17]。在 Hec1A 细胞中,棕矢车菊素通过调控 ERK/ATM/Chk1/2 途径导致 Cdc2-cyclin B1 复合物失活,诱导子宫内膜癌细胞 G₂/M 期阻滞^[7]。因此,研究棕矢车菊素诱导肿瘤细胞周期阻滞和影响细胞周期相关蛋白表达可能是其抗肿瘤的另一重要机制。

2 抗炎

炎症是人体对于刺激(病原体、病毒、组织病变或过敏原)的一种生理反应,但持续的炎症会引起多种疾病,包括糖尿病、癌症、心血管疾病、关节炎和自身免疫性疾病等^[23]。黄酮类化合物的抗炎特性对于揭示这类新的植物源有效抗炎药物至关重要。在 RAW 264.7 细胞中,棕矢车菊素以浓度相关方式抑制 COX-2 表达,IC₅₀ 为 2.8 μmol/L^[24]。在小鼠背部气囊炎症模型中,棕矢车菊素使气囊分泌物中白细胞数量和蛋白水平升高,同时抑制 COX-2 的表达和核因子 κB (NF-κB) 的活化,并显著降低肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-1β 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的水平。同样也抑制了角叉菜胶引起大鼠

后爪水肿^[25]。在脂多糖 (LPS) 处理的 RAW264.7 细胞中,棕矢车菊素具有抑制 NF-κB 活性、一氧化氮 (NO) 形成和一氧化氮合酶 (iNOS) 表达的能力^[26]。棕矢车菊素能减轻小鼠耳水肿模型的耳组织水肿,抑制 TPA 介导 NF-κB 的活性,且抑制率可达 77%^[27]。在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中,小鼠在 LPS 作用 24 h 后 ig 棕矢车菊素可显著降低肺干湿比重和支气管肺泡灌洗液中的蛋白质浓度,同时下调支气管肺泡灌洗液中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β,上调 IL-4 和 IL-10,并且显著降低 COX-2、NF-κB 水平^[28]。棕矢车菊素通过阻断 NF-κB 信号通路减轻骨关节炎模型小鼠的软骨损坏^[29]。棕矢车菊素还在急性试验中显著阻断小鼠足部水肿反应,在慢性试验中抑制了棉球刺激的大鼠肉芽肿的生长^[30]。

此外,棕矢车菊素对中枢炎症的影响也有相关报道。小胶质细胞是中枢神经系统中的先天免疫细胞,在神经炎症的发生和维持中起着核心作用。棕矢车菊素体外抑制小胶质细胞 BV2 炎症性激活 (IC₅₀=27 μmol/L)、减少 NO 的产生,同时减弱小胶质细胞/神经母细胞瘤共培养物中小胶质细胞神经毒性。体内脑脊髓炎小鼠模型中,全身注射棕矢车菊素可改善神经炎症^[31]。与其他合成物相比,棕矢车菊素可以对抗多种神经退行性和神经炎症性疾病,如多发性硬化症、帕金森病和阿尔茨海默病。

目前只有初步研究表明与 NF-κB 抑制相关的棕矢车菊的抗炎作用(表 2)。因此需要更多研究支持棕矢车菊素作为炎症疾病治疗药物的潜在应用。

表 2 棕矢车菊素的抗炎活性

Table 2 Anti-inflammatory activity of jaceosidin

炎症模型	剂量	分子机制	参考文献
角叉菜胶刺激小鼠背部气囊炎症和大鼠后爪水肿	10、20 mg·kg ⁻¹	COX-2 [↓] 、NF-κB [↓] 、IL-1β [↓] 、PGE ₂ [↓] 、TNF-α [↓]	25
脂多糖 (LPS) 诱导的炎症	10.2 μmol·L ⁻¹	ROS [↓] 、iNOS [↓] 、NF-κB [↓]	26
TPA 引起的小鼠耳水肿	0.5、1.0 mg·耳 ⁻¹	NF-κB [↓]	27
LPS 诱导的急性肺损伤	15、30、60 mg·kg ⁻¹	TNF-α [↓] 、IL-6 [↓] 、IL-1β [↓] 、IL-4 [↑] 、IL-10 [↑] 、COX-2 [↓] 、NF-κB [↓]	28
DMM 诱导的骨关节炎	15、30、60 mg·kg ⁻¹	MMPs [↓] 、NF-κB [↓] 、IL-1β [↓]	29
角叉菜胶刺激小鼠足部水肿;	75 mg·kg ⁻¹ (急性试验);		30
棉球刺激大鼠肉芽肿	25 mg·kg ⁻¹ (慢性试验)		
过敏性脑脊髓炎	IC ₅₀ = (27.0 ± 0.4) μmol·L ⁻¹	NO [↓]	31

↑上调、↓抑制、↓下调

↑up regulation, ↓inhibition, ↓down regulation

3 抗菌

据报道,植物来源的黄酮类化合物是对抗多种微生物的活性抗菌剂^[32]。用 TLC-生物自显影法处理细菌培养物以稳定 β -内酰胺抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分离物和大肠杆菌的反应中,棕矢车菊素具有中等的抑菌效果,对大多数金黄色葡萄球菌的抑菌效果最好(最低抑菌浓度值为 16~32 $\mu\text{g/mL}$)^[14]。在其他研究中,棕矢车菊素对金黄色葡萄球菌的抗菌效果最高,最低抑菌浓度为 128 $\mu\text{mol/mL}$ ^[33]。棕矢车菊素在液体培养中表现出对大肠杆菌突变株 ΔtolC 的抗菌活性,在 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下完全抑制烯醇还原酶(FabI)活性;棕矢车菊素在体外显著抑制 FabI 活性(IC_{50} 为 75 $\mu\text{mol/L}$),但在体内却没有表现出这种酶的选择性^[34]。因此建议进行进一步的研究,以完全了解棕矢车菊素如何发挥其抗菌作用。

4 降血糖

糖尿病是一种以高血糖为特征的复杂的代谢疾病,随着葡萄糖利用率的降低和胰岛素抵抗,长期高血糖会导致危及生命的并发症,如神经病变、视网膜病变和心血管疾病^[35]。在 2 型糖尿病小鼠模型中,ig 棕矢车菊素可降低空腹血糖水平和胰岛素抵抗。这种饮食干预有助于减少糖尿病肾脏中晚期糖基化终产物的积累^[36]。近年来,越来越多的研究表明,内质网应激已成为肥胖患者和肥胖小鼠模型中葡萄糖稳态失调的重要原因^[37]。棕矢车菊素(2、4 mg/kg)治疗由高脂饮食诱导的糖尿病小鼠 14 d,结果发现棕矢车菊素触发的肌浆 Ca^{2+} -ATP 酶(SERCA2b)上调增强了胰岛素敏感性,并降低了 ER 应激,同时可以抑制糖尿病小鼠血糖水平,改善糖耐量和减轻胰岛素抵抗^[38]。棕矢车菊素在链脲霉素刺激的 1 型糖尿病小鼠中发挥了降血糖作用^[39]。因此,棕矢车菊素可作为治疗肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病相关疾病的潜在候选天然化合物。

5 免疫抑制

棕矢车菊素可作为一种抗过敏剂($\text{IC}_{50}=4.5$ $\mu\text{mol/L}$),用于保护 RBL-2H3 细胞免受 IgE-抗原复合物引起的被动皮肤过敏反应和抓挠行为,其作用机制是通过阻止 β -己糖胺酶的释放和抑制 NF- κB 的活性、IL-4 和 TNF- α 的基因表达来进行的^[40]。棕矢车菊素对刀豆蛋白 A 诱导的 T 细胞增殖和活化有明显的浓度相关性抑制作用,并能抑制活化 T 细胞 IL-2、TNF- α 、 γ 干扰素(IFN- γ)等促炎细胞因

子的分泌。在体内通过抑制 STAT1/T-bet 通路以剂量相关性的方式显著改善苦基氯诱导的耳肿胀^[41]。棕矢车菊素可能是治疗 T 细胞介导的免疫疾病的一种新的有效药物。但目前为止,关于棕矢车菊素免疫抑制作用研究数量有限,仍需更多研究,以充分了解其确切的分子机制。

6 其他

棕矢车菊素可以作为天然产物中提取的一种强抗氧化剂,它能够减少 ROS 生成^[5,26]。此外,棕矢车菊素还表现出强大的 DPPH 和 ONOO $\cdot$ 自由基清除特性, IC_{50} 值分别为 2.6、20.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[42]。棕矢车菊素可通过 VEGFR2/FAK/PI3K/Akt/NF- κB 途径来刺激人脐血管内皮细胞的增殖、迁移和血管生成,可能有助于开发血管生成剂来促进缺血组织中侧支血管的生长^[43]。

另有研究报道,通过抑制花生四烯酸触发的血小板聚集和 5-羟色胺和血栓素 A₂ 的形成,以及提高部分凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(aPTT)来阻止血栓形成^[44]。因此,棕矢车菊素可以作为预防或改善血管疾病潜在药物。用 TA98 株鼠伤寒沙门氏菌处理时,棕矢车菊素可阻断 3-氨基-1-甲基-5H-吡啶[4,3-b]吡啶(Trp-P-2)和许多其他杂环胺的代谢活性,显示出强大的抗突变作用^[45]。此外,棕矢车菊素还是 hTAS2R31 的拮抗剂(IC_{50} 为 11.7 $\mu\text{mol/L}$)^[46]。

7 结语

棕矢车菊素是一种多靶点的药物,其抗肿瘤机制复杂,在分子水平上涉及线粒体凋亡途径、ERK/Akt 和 p38-MAPK 等信号通路,以及细胞周期相关蛋白 CDK1、Cyclin B、ROS、MMPs 等的调控,其抗肿瘤分子机制仍需进一步研究。以后还可以将目光投向通过抑制血管内皮生长因子诱导的血管新生、内皮细胞增殖来发挥其抗肿瘤作用。棕矢车菊素降血糖、调控内质网应激为治疗肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等相关疾病提供新方向。棕矢车菊素的抗炎和免疫调节具有双向协同作用,一方面可以调节免疫活化巨噬细胞,促进 T 细胞的分化、激活,另一方面又可以通过抑制炎症因子释放来抑制炎症反应,从而达到双向抗炎作用,因此该作用可以很好地应用于糖尿病并发症中。后续针对其抗炎和免疫调节活性,可以尝试与降血糖作用联合研究,进而推出棕矢车菊素在治疗糖尿病及其并发症的新药研发和临床合理用药。目前很少有研究报道棕

矢车菊素的神经保护作用和抗凝血功能,该方面的研究将有助于开发针对防治阿尔茨海默病等神经退行性疾病和改善动脉粥样硬化、血栓形成的潜在药物。另外,棕矢车菊素的联合药效研究也很少报道,其药物联合使用可能会达到更好的治疗效果,或减轻某些不良反应。因此,需要进行进一步的体内研究和临床前试验,以揭示这种具有生物活性的黄酮的药理特性及其相关作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 兰晓燕, 朱龙波, 黄显章, 等. 艾叶中主要化学成分的鉴定及其含量测定研究 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7630-7637.
- [2] 陆梦圆, 田莎莎. 中药野马追化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(9): 37-42.
- [3] Nageen B, Rasul A, Hussain G, et al. Jaceosidin: A natural flavone with versatile pharmacological and biological activities [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(4): 456-466.
- [4] Gezici S, Sekeroglu N. Current Perspectives in the application of medicinal plants against cancer: Novel therapeutic agents [J]. *Anti-Cancer Agent Me*, 2019, 19(1): 101-111.
- [5] Kim M J, Kim D H, Lee K W, et al. Jaceosidin induces apoptosis in ras-transformed human breast epithelial cells through generation of reactive oxygen species [J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2007, 1095: 483-495.
- [6] Ojulari O V, Chae J B, Lee S G, et al. Apoptotic effect of jaceosidin on MCF-7 human breast cancer cells through modulation of ERK and p38 MAPK pathways [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(24): 6049-6053.
- [7] Lee J G, Kim J H, Ahn J H, et al. Jaceosidin, isolated from dietary mugwort (*Artemisia princeps*), induces G₂/M cell cycle arrest by inactivating cdc25C-cdc2 via ATM-Chk1/2 activation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 214-221.
- [8] Yuan H D, Lu X Y, Ma Q Q, et al. Flavonoids from *Artemisia sacrorum* Ledeb. and their cytotoxic activities against human cancer cell lines [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1873-1878.
- [9] Lee H G, Yu K A, Oh W K, et al. Inhibitory effect of jaceosidin isolated from *Artemisia argyi* on the function of E6 and E7 oncoproteins of HPV 16 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98(3): 339-343.
- [10] Hajdu Z, Hohmann J, Forgo P, et al. Antiproliferative activity of *Artemisia asiatica* extract and its constituents on human tumor cell lines [J]. *Planta Med*, 2014, 80(18): 1692-1697.
- [11] Lv W, Sheng X, Chen T, et al. Jaceosidin induces apoptosis in human ovary cancer cells through mitochondrial pathway [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2008, 2008: 394802.
- [12] Han H Y, Kim H J, Jeong S H, et al. The flavonoid jaceosidin from *Artemisia princeps* induces apoptotic cell death and inhibits the Akt pathway in oral cancer cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5765047.
- [13] Woo S M, Kwon T K. Jaceosidin induces apoptosis through Bax activation and down-regulation of Mcl-1 and c-FLIP expression in human renal carcinoma Caki cells [J]. *Chem-Biol Interact*, 2016, 260: 168-175.
- [14] Zater H, Huet J, Fontaine V, et al. Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of *Centaurea diluta* Ait. subsp. *algeriensis* (Coss. & Dur.) Maire [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(6): 554-561.
- [15] Rasul A, Khan M, Yu B, et al. Isoalantolactone, a sesquiterpene lactone, induces apoptosis in SGC-7901 cells via mitochondrial and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(10): 1262-1269.
- [16] Khan M, Rasul A, Yi F, et al. Jaceosidin Induces p53-dependent G₂/M phase arrest in U87 glioblastoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2011, 12(12): 3235-3238.
- [17] Khan M, Yu B, Rasul A, et al. Jaceosidin induces apoptosis in U87 glioblastoma cells through G₂/M phase arrest [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 703034.
- [18] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-619.
- [19] Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1076.
- [20] Jeong M A, Lee K W, Yoon D Y, et al. Jaceosidin, a pharmacologically active flavone derived from *Artemisia argyi*, inhibits phorbol-ester-induced upregulation of COX-2 and MMP-9 by blocking phosphorylation of ERK-1 and-2 in cultured human mammary epithelial cells [J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2007, 1095: 458-466.
- [21] Wen X S, Zhang X, Qu S L, et al. Coptisine induces G₂/M arrest in esophageal cancer cell via the inhibition of p38/ERK1/2/ claudin-2 signaling pathway [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(5): 202-207.
- [22] Hung S Y, Lin S C, Wang S Z, et al. Bavachinin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis via the ATM/ATR signaling pathway in human small cell lung cancer and shows an antitumor effect in the xenograft model [J]. *J Agr Food Chem*, 2021, 69(22): 6260-6270.

- [23] Arulselvan P, Fard M T, Tan W S, *et al.* Role of antioxidants and natural products in inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5276130.
- [24] Moscatelli V, Hnatyszyn O, Acevedo C, *et al.* Flavonoids from *Artemisia copa* with anti-inflammatory activity [J]. *Planta Med*, 2006, 72(1): 72-74.
- [25] Min S W, Kim N J, Baek N I, *et al.* Inhibitory effect of eupatilin and jaceosidin isolated from *Artemisia princeps* on carrageenan-induced inflammation in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(3): 497-500.
- [26] Kim M J, Han J M, Jin Y Y, *et al.* *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of jaceosidin from *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(4): 429-437.
- [27] Clavin M, Gorzalczy S, Macho A, *et al.* Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Eupatorium arnottianum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(3): 585-589.
- [28] Huang X L, Wei X C, Guo L Q, *et al.* The therapeutic effects of Jaceosidin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(3): 228-235.
- [29] Lee H, Jang D, Jeon J, *et al.* Seomae mugwort and jaceosidin attenuate osteoarthritic cartilage damage by blocking IkappaB degradation in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8126-8137.
- [30] Pelzer R L E, Guardia T, Juarez A O, *et al.* Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids [J]. *Farmaco*, 1998, 53(6): 421-424.
- [31] Nam Y, Choi M, Hwang H, *et al.* Natural flavone jaceosidin is a neuroinflammation inhibitor [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 404-411.
- [32] Kumar S, Pandey A K. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 162750.
- [33] Algeby A A, Hammer K A, Durmic Z, *et al.* Antibacterial compounds from the Australian native plant *Eremophila glabra* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 126: 45-52.
- [34] Allison B J, Allenby M C, Bryant S S, *et al.* Antibacterial activity of fractions from three Chumash medicinal plant extracts and *in vitro* inhibition of the enzyme enoyl reductase by the flavonoid jaceosidin [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(6): 707-712.
- [35] 闫寒冰. 中医药防治糖尿病及其并发症的研究 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(25): 38-39.
- [36] Park E, Hong K, Kwon B M, *et al.* Jaceosidin ameliorates insulin resistance and kidney dysfunction by enhancing insulin receptor signaling and the antioxidant defense system in type 2 diabetic mice [J]. *J Med Food*, 2020, 23(10): 1083-1092.
- [37] 张琦. 棕矢车菊素改善小鼠肥胖模型中胰岛素抵抗的分子机制 [D]. 南京: 南京大学, 2012.
- [38] Ouyang Z, Li W, Meng Q, *et al.* A natural compound jaceosidin ameliorates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance via upregulation of SERCA2b [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1286-1296.
- [39] Jiang N, Zhang S J, Zhu J, *et al.* Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of peptides from red deer antlers in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(1): 71-79.
- [40] Lee S H, Bae E A, Park E K, *et al.* Inhibitory effect of eupatilin and jaceosidin isolated from *Artemisia princeps* in IgE-induced hypersensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(13): 1678-1684.
- [41] Yin Y, Sun Y, Gu L, *et al.* Jaceosidin inhibits contact hypersensitivity in mice via down-regulating IFN-gamma/STAT1/T-bet signaling in T cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 651(1-3): 205-211.
- [42] Li S, Zhou S B, Yang W, *et al.* Gastro-protective effect of edible plant *Artemisia argyi* in ethanol-induced rats via normalizing inflammatory responses and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214: 207-217.
- [43] Lee T H, Jung H, Park K H, *et al.* Jaceosidin, a natural flavone, promotes angiogenesis via activation of VEGFR2/FAK/PI3K/AKT/NF-kappaB signaling pathways in endothelial cells [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2014, 239(10): 1325-1334.
- [44] Ryu R, Jung U J, Kim H J, *et al.* Anticoagulant and antiplatelet activities of *Artemisia princeps* Pampanini and its bioactive components [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2013, 18(3): 181-187.
- [45] Nakasugi T, Nakashima M, Komai K. Antimutagens in gaiyou (*Artemisia argyi* Levl. et Vant.) [J]. *J Agr Food Chem*, 2000, 48(8): 3256-3266.
- [46] Fletcher J N, Kinghorn A D, Slack J P, *et al.* *In vitro* evaluation of flavonoids from *Eriodictyon californicum* for antagonist activity against the bitterness receptor hTAS2R31 [J]. *J Agr Food Chem*, 2011, 59(24): 13117-13121.