

二氢槲皮素的药理作用研究进展

刘欣宇, 王 艳, 陈大忠*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 二氢槲皮素是从植物中提取的类黄酮类化合物, 在自然界中分布广泛, 具有抗肿瘤(肝癌、肺癌、乳腺癌、直肠癌、胃癌、骨癌、宫颈癌)、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗过敏、抗细胞凋亡和抗病毒等多种药理作用。目前对二氢槲皮素在抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗细胞凋亡方面的研究比较完善, 但缺乏抗病毒和抗肿瘤方面的药理研究总结。就近年来国内外对二氢槲皮素的药理作用(尤其是抗肿瘤活性)的相关文献进行归纳总结, 以为后续研究和进一步药用开发提供依据。

关键词: 二氢槲皮素; 抗肿瘤; 抗氧化; 抗炎; 抗纤维化; 抗细胞凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)05-1153-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.026

Research progress on pharmacological effects of dihydroquercetin

LIU Xinyu, WANG Yan, CHEN Dazhong

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China

Abstract: Dihydroquercetin is a flavonoid compound extracted from plants and is widely distributed in nature. It has many pharmacological effects such as anti-tumor (such as liver cancer, lung cancer, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, bone cancer, cervical cancer), anti-inflammatory, antioxidation, antifibrosis, antiallergy, antiapoptosis and antiviral. The existing literature on dihydroquercetin in antioxidation, anti-inflammatory, antifibrosis and antiapoptosis research is relatively perfect; however, there is a lack of summary of research on antiviral and antitumor. In this paper, the pharmacological effects of dihydroquercetin are summarized at home and abroad in recent years, especially its antitumor activity, which provides a theoretical basis for further research and further medicinal development.

Key words: dihydroquercetin; antitumor; antioxidation; anti-inflammatory; antifibrosis; antiapoptosis

二氢槲皮素(DHQ)也称为花旗松素、紫杉叶素,是具有多种生物活性的二氢黄酮醇类化合物,属于黄烷醇亚类^[1]。其最早在花旗松树 *Pseudotsuga menziesii* (Mirb.) Franco 的干燥树皮中被发现,也存在于橄榄 *Canarium album* (Lour.) Ruesch、柑橘 *Citrus reticulata* Blanco、葡萄 *Vitis vinifera* L. 等水果中,也从落叶松 *Larix gmelinii* (Rupr.) Kuzen、红豆杉 *Taxus chinensis* (Pilger.) Rehd、水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn 等药用植物中提取到^[2]。DHQ由2个苯基组成,在彼此的间位和对位包含2个酚基,以顺式和反式两种构型存在^[3-5]。近年来二氢槲

皮素药理作用不断被发现,包括抗氧化、抗氧化、抗细胞凋亡、抗病毒以及抗肿瘤等^[6],说明其有良好的研究前景。已有的综述对其抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗细胞凋亡等药理作用叙述得较完善,但是缺少对抗肿瘤活性的归纳总结,本文在已有文献的基础上,将国内外最新的二氢槲皮素的药理作用,尤其抗肿瘤药理作用研究进行归纳,旨在为后续深入研究提供参考。

1 抗肿瘤

DHQ具有多种药理作用,尤其抗肿瘤作用比较突出,对肝癌、肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、骨癌以及宫颈癌的抗肿瘤作用均有报道。

收稿日期: 2024-02-22

基金项目: 黑龙江应用技术与开发计划项目(GA19C107)

第一作者: 刘欣宇(2000—),女,硕士研究生,研究方向为药剂学。E-mail: a25803690@163.com

*通信作者: 陈大忠(1970—),男,研究员,硕士研究生导师,研究方向为中药物质基础及药剂学。E-mail: cdz89@126.com

1.1 肝癌

肝癌是全球癌症死亡率第4大病因,肝细胞癌(HCC)占原发性肝癌的80%~90%^[7]。Chen等^[8]对DHQ对刀豆球蛋白(Con A)诱导的小鼠肝损伤保护作用进行研究,并对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的人肝癌细胞(HepG2)细胞凋亡进行了体外细胞实验。将实验细胞分为2组,1组仅接受TNF- α 而不接受DHQ预处理,另外1组用200 mg·kg⁻¹ DHQ预处理细胞6 h,结果表明DHQ降低核因子- κ B(NF- κ B)的磷酸化,抑制促凋亡因子(p53和Bax)的表达,同时上调抗凋亡因子B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(Bcl-2)的表达。认为血管生成是肝癌发展的基本过程,缺氧诱导因子1- α (Hif1- α)和血管内皮生长因子(VEGF)信号导致癌症生长。

Butt等^[9]在DHQ抗肝癌潜力的研究中,使用肝癌细胞系HepG2和Huh7进行体外细胞实验,用0.1、0.125、0.15、0.20、0.22 μ mol·L⁻¹的DHQ与细胞共同培养24 h,通过细胞活力实验发现其中50%癌细胞的生长受到抑制,在DHQ处理14 d时发现给药组细胞增殖呈剂量相关性的抑制,细胞划痕实验观察到随着DHQ浓度增加,细胞迁移距离变短,迁移能力下降。实时荧光定量PCR(qRT-PCR)和蛋白印迹(Western blotting)法说明DHQ对过表达的Hif1- α 、VEGF、蛋白激酶B(Akt)显著降低,总之DHQ抑制肝癌细胞生长、阻碍血管生成和凋亡信号传导。

1.2 肺癌

约85%肺癌患者属于非小细胞肺癌,目前针对非小细胞肺癌治疗,常规的手术切除和靶向治疗已经无法根治^[10]。肺癌的发展主要涉及细胞内信号通路以及蛋白质的表达,李雪等^[11]在DHQ对人肺癌细胞(A549)增殖的抑制作用机制研究中,体外用25、50、100、150、200 μ g·mL⁻¹ DHQ与A549细胞分别培养3、6、12 h,结果表明DHQ对A549细胞增殖的抑制作用呈时间-剂量-效应关系,DHQ诱导A549细胞凋亡,上调促凋亡蛋白Bax的表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,抑制Akt的过表达。

王荣华^[12]等用肺癌A549和H1957细胞系进行体外细胞实验来研究DHQ对肺癌的作用,加入25、50、100 μ mol·L⁻¹ DHQ共同培养24 h,结果表明DHQ抑制上皮-间充质转化(EMT),降低干细胞转录因子SOX2和OCT4的表达,并且A549细胞比H1957更敏感;通过给雄性BALB/c裸鼠注射A549细胞建立肿瘤异种移植模型进行体内实验,DHQ 1 mg·kg⁻¹ ip给药,共25 d。结果表明DHQ通过减少EMT、抑制

磷脂酰肌醇3-羟基激酶(PI3K)和转录因子4(TCF4)信号传导来抑制肿瘤细胞生长。

1.3 结直肠癌

全球范围内结直肠癌在1年内预计有8万新发病例,约88万例死亡,早发现、早治疗可以降低死亡率^[13]。 β -连环蛋白(β -catenin)信号通路可能通过调节细胞周期和细胞周期调节因子的表达参与结直肠癌的发生和发展。有研究使用人结直肠癌HCT116和HT29细胞系进行体外实验,给予DHQ(10~100 μ mol·L⁻¹)和 β -连环蛋白抑制剂(FH535)共同培养48 h,发现DHQ给药后细胞生长停滞。通过注射HCT116细胞建立体内肿瘤异种移植模型,对照组、DHQ(15、25 mg·kg⁻¹)组和FH535(15、25 mg·kg⁻¹)组均ip给药,每周2次,结果DHQ给药会降低体外和体内 β -catenin基因、Akt基因以及蛋白质的表达,主要通过靶向Wnt信号通路/ β -catenin来控制细胞周期变化,在G₂期起作用^[14]。

1.4 胃癌

胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一,形成因素较复杂,个性化的靶向治疗成为新的治疗方法^[15]。DHQ对胃癌的抗肿瘤作用研究极少,Xie等^[16]进行了DHQ对人胃癌细胞AGS和NCI-N87的体外细胞实验,DHQ浓度为1、3、10、30、100 μ mol·L⁻¹与细胞共同培养48 h,在集落形成实验和伤口愈合实验中,DHQ通过调节胃癌EMT来阻碍细胞的迁移和侵袭;在体内实验中,给雄性BALB/c裸鼠注射NCI-N87建立肿瘤异种移植模型,25 mg·kg⁻¹ DHQ ip给药,1周2次,共21 d,DHQ给药后肿瘤大小和质量有明显降低,通过抑制芳香烃受体(AhR)/细胞色素P450-1A1(CYP1A1)信号通路发挥其抗肿瘤作用,该作用通路深入研究后可为胃癌治疗提供新策略。

1.5 乳腺癌

近年来,乳腺癌成为全球女性癌症死亡率最高的疾病之一,乳腺癌在发生时,EMT及其逆过程间质-上皮转化(MET)发生会导致癌细胞运动增强,从而使癌细胞从病灶转移到其他健康组织中^[17]。为了研究DHQ抑制乳腺癌细胞的增殖作用,选择高侵袭性乳腺癌细胞系MDA-MB-23和4T1进行体外细胞实验,用10、30、100 μ mol·L⁻¹ DHQ处理24 h,结果表明DHQ以剂量相关的方式抑制MDA-MB-23和4T1两种细胞系的增殖。体内实验通过皮下注射4T1建立肿瘤移植模型,100 mg·kg⁻¹ DHQ ig给药,共28 d,结果DHQ通过下调 β -catenin表达来促进MET过程,显著抑制原发肿瘤的生长并减少乳腺癌

的转移^[18]。

1.6 骨癌

原发性骨癌包括骨肉瘤、尤文肉瘤和软骨肉瘤。骨肉瘤的发生是由于恶性原始间充质细胞分化为成骨细胞,进而产生恶性类骨质基质,常见于儿童、青少年,发生于长骨干骺端^[19]。Chen等^[20]选择骨肉瘤细胞系U2OS和Saos-2进行体外细胞实验来研究DHQ抗癌作用,用5、10、24、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DHQ与细胞共同培养24 h,流式细胞术分析结果说明DHQ可促进细胞系中的G₁细胞周期停滞和细胞凋亡。体内实验建立肿瘤移植动物模型,实验分为对照组和DHQ实验组(25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),ip给药共24 d。结果表明DHQ通过Akt和S期激酶相关蛋白2(SKIP-2)信号通路抑制U2OS和Saos-2骨肉瘤细胞的增殖。上述结果说明DHQ在骨肉瘤治疗中有深开发潜力。

1.7 宫颈癌

宫颈癌作为全球女性的第4大常见癌症,发病率仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌,转移性和复发性宫颈癌的5年生存率仅17%^[21]。陈海燕等^[22]研究DHQ体外对宫颈癌SiHa细胞自噬、凋亡和衰老的药理作用,用5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DHQ与SiHa细胞共同培养24 h,随着DHQ浓度增加,细胞增殖倍数显著增加,自噬蛋白(p62)水平显著升高,Bcl-2/Bax比值显著升高。结果显示DHQ通过抑制PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的活化,诱导宫颈癌SiHa细胞自噬、凋亡和衰老,说明DHQ对宫颈癌细胞的增殖有抑制作用。

2 抗氧化

氧化过程是2个原子之间的电子转移,从而产生自由基和活性氧(ROS),1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)可以评价自由基清除能力,通过接受电子或氢自由基转化为稳定的抗磁性分子,在517 nm处有吸收^[23-24]。DHQ具有将稳定的自由基DPPH转化为黄色2,2-二苯基-1-苦味肼(DPPH-H)的能力,Topal等^[25]采用DPPH自由基清除法,加入1.5 mL DHQ的乙醇溶液,结果表明DHQ与DPPH相互作用,517 nm处显示半数抑制浓度(IC₅₀)为77 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,说明DHQ可通过清除自由基来发挥抗氧化作用。

ROS作为氧正常代谢的天然副产物,当ROS水平急剧增加,可能对细胞结构造成严重损害,被称为氧化应激。Xie等^[26]建立了H₂O₂诱导人视网膜色素上皮细胞(RPE)氧化应激的体外细胞模型,实验

分为对照组、H₂O₂处理组和H₂O₂加DHQ处理组,结果显示DHQ呈剂量相关地抑制ROS的产生。并且通过Western blotting法和qRT-PCR等实验,说明DHQ上调核因子E2相关因子2(Nrf2)途径和II期的抗氧化酶激活,从而保护了RPE细胞免受氧化应激损伤。卢宁等^[27]建立大鼠心脏缺血再灌注损伤在体动物模型,将40只大鼠随机分为正常组,模型组,DHQ低、高剂量(5、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,结果显示DHQ减轻了心肌组织学病变,能够明显改善血流动力学各项指标,如乳酸脱氢酶(LDH)、血清肌酸激酶(CK)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)/氧化型谷胱甘肽(GSSG)和丙二醛(MDA)水平。DHQ的抗氧化作用主要通过增强氧自由基清除能力、减弱有关氧化物酶的活性、降低脂质过氧化损伤来发挥作用。

3 抗炎

炎症作为机体对于刺激的一种防御反应,对诸多慢性疾病(如消化道疾病、癌症、心血管疾病等)是有害的,DHQ主要通过调节相关的细胞因子水平来发挥抗炎作用。

Lei等^[28]研究中对细菌内毒素脂多糖(LPS)诱导的内毒素血症的炎症小鼠进行体内实验,将动物分为对照组、模型组、DHQ低剂量(1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、DHQ高剂量(5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,ip给药共3 d,结果模型组存活率仅41.67%,低剂量组存活率58.33%以及高剂量组的75%,并且对照组存活时间短于治疗组。在LPS诱导小鼠单核巨噬细胞(Raw264.7)体外细胞实验中,用100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DHQ处理6 h,结果显示DHQ能够有效抑制炎症反应,并抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)和Toll样受体4(TLR-4)的转录上来发挥抗炎作用。

Alanezi等^[29]在顺铂(CIS)诱导的小鼠肾毒性体内实验中,将实验动物分为正常组、模型组(CIS 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、对照组(0.5%羧甲基纤维素)、DHQ低剂量(25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组 and DHQ高剂量(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,均ig给药,共10 d。结果显示DHQ可有效预防肾损伤,改善了血清尿素氮和肌酐,以及丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、TNF- α 和白细胞介素(IL-1 β)水平,同时也证明DHQ通过Nrf2/血红素氧合酶-1(HO-1)途径来减轻炎症反应。

顾媛媛等^[30]采用双侧结扎法建立大鼠急性脑缺血模型进行体内实验,实验动物分为假手术组、模型组(0.4%羧甲基纤维素钠)、对照组(尼莫地平

20 mg·kg⁻¹)、DHQ 低剂量组(15 mg·kg⁻¹)、DHQ 中剂量组(30 mg·kg⁻¹)、DHQ 高剂量组(60 mg·kg⁻¹),均 ig 给药,共 14 d。结果显示 DHQ 可通过降低大鼠血清中白细胞介素-6(IL-6)、TNF- α 、细胞间黏附分子(ICAM)水平来抑制大鼠的炎症反应。

4 抗纤维化

4.1 肺纤维化

肺纤维化主要由和慢性肺部损伤引起,长期发生肺损伤会导致肝细胞坏死,最后可能会发展成肝硬化和肝癌^[31]。Yuan 等^[32]分别在体外和体内研究 DHQ 对二氧化硅(SiO₂)诱导肺纤维化的影响,体内实验将小鼠分为正常组,模型组(SiO₂),DHQ 低、高剂量(10、50 mg·kg⁻¹)组,并对肺组织进行组织学评分。结果发现 DHQ 在给药第 21 天改善了肺泡壁、胶原纤维的沉积。体外实验同样证实了 DHQ 降低了人胎儿肺成纤维细胞(MRC-5)纤维化标志物的表达来限制纤维化。

Liu 等^[33]采用腹腔注射四氯化碳(CCl₄)建立动物肝纤维化模型进行体内实验,分别给予模型动物 20、40、80 mg·kg⁻¹ DHQ,秋水仙碱作为阳性对照药,然后进行 Western blotting 和 qRT-PCR 实验。结果表明 DHQ 通过 PI3K 和转化生长因子- β (TGF- β 1)信号通路来抑制 CCl₄ 诱导的肝星状细胞(HSCs)的活化和细胞外基质(ECM)合成,从而限制肝细胞凋亡和肺纤维化。

4.2 肾纤维化

应巧等^[34]用高脂高糖饲料饲养联合 ip 给予考马斯亮蓝和链脲佐菌素方法诱导糖尿病肾病大鼠模型,然后分别 ig 给予 50、100、200 mg·kg⁻¹ DHQ,17.5 mg·kg⁻¹ 厄贝沙坦作为阳性对照药,共给药 12 周。结果说明 DHQ 可能通过调控哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/Akt 信号通路,改善血糖和肾纤维化,有助于减轻糖尿病肾病大鼠的肾纤维化。

5 抗过敏

当人体接触到抗原时,激活肥大细胞释放相关介质(如组胺、趋化因子和炎症细胞因子),从而引起过敏反应。蔡华君等^[35]利用 2,4-二硝基氯苯建立迟发性超敏反应(DTH)小鼠模型进行体内实验,分别给予 250、500 mg·kg⁻¹ DHQ,0.5 g·kg⁻¹ 复方醋酸地塞米松乳膏作为阳性对照药,涂二甲苯致炎后分别在 0.5、1、2 h 后给药,以 DTH 强度作为指标并注射 4-氨基吡啶(4-AP)致皮肤瘙痒,结果 DHQ 可以抑制 4-AP 引起小鼠皮肤瘙痒,进而抑制组胺释放。

Pan 等^[36]采用免疫球蛋白 E(IgE)/抗原(Ag)诱

导的骨髓来源肥大细胞(BMMC)和大鼠嗜碱性白血细胞(RBL-2H3)进行体外实验以及肥大细胞诱导的被动皮肤过敏反应(PCA)小鼠进行动物在体实验,通过四甲基偶氮唑盐比色法和酶联免疫吸附测定法测定相关指标。结果显示 DHQ 处理后可剂量相关地减少 IgE/Ag 诱导的白三烯 C₄(LTC₄)、白细胞介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化来减少炎症因子产生,减轻过敏反应。注射小鼠抗二硝基苯基(DNP) IgE 诱导 PCA 小鼠模型进行在体实验,24 h 后 ig 给予 DHQ,地塞米松作为阳性对照药,取耳组织并进行染色,发现 DHQ 处理后减少染料的厚度和耳厚度,但肥大细胞并未减少,说明 DHQ 通过抑制细胞活化来减少过敏反应且不影响细胞数量。该结果说明 DHQ 有开发成治疗过敏和炎症药物的潜力。

6 抗细胞凋亡

细胞凋亡是机体为了维持内环境稳态,促使基因调控的细胞自主、有序的死亡过程。Xie 等^[26]采用 H₂O₂ 诱导视网膜色素上皮细胞(RPE)氧化应激建立体外细胞模型,将 ARPE-19 细胞分为 4 组:对照组、H₂O₂ (0.4 μ mol·L⁻¹) 组、DHQ (100 μ g·ml⁻¹) 组、H₂O₂ (0.4 μ mol·L⁻¹) + DHQ (100 μ g·ml⁻¹) 组,膜联蛋白 V/碘化丙啶(PI)和流式细胞术测定细胞凋亡率,结果 H₂O₂ 处理组超过 5% 的细胞呈现早期凋亡迹象,用 DHQ 处理后明显抑制了细胞凋亡。王武静^[37]采用缺氧/复氧诱导大鼠心肌细胞 H9C2 进行体外实验,用 2.5、5、10、20、40、80 μ mol·L⁻¹ DHQ 与细胞共同培养 48 h,结果显示 DHQ 可通过激活 PI3K/Akt 通路抑制氧化应激,从而阻止细胞凋亡。

7 抗病毒

1 项研究对柯萨奇病毒 B4 引起的大鼠胰腺炎模型进行体内实验,给予 75、150 mg·kg⁻¹ DHQ,与阳性药物利巴韦林比较,DHQ 保护了在胰腺炎过程中受损的胰腺组织的抗氧化活性,说明对于病毒性胰腺炎,DHQ 显示出明显的抗病毒活性^[38]。对于近来发生的新型冠状病毒肺炎疫情,发现天然类黄酮化合物具有抗病毒活性,对 44 种黄酮化合物进行分子动力学模拟和活性预测,得到 DHQ 的 IC₅₀ 值(9.63 μ mol·L⁻¹)最低,说明 DHQ 能够作为针对新型冠状病毒的主要蛋白酶的潜在抑制剂,但是投入临床使用,还需要大量的体内外实验进一步验证^[39]。

8 结语

DHQ 作为具有多种天然活性的黄酮类化合物,存在于多种植物中,也存在于被食用的蔬菜和水果

中,由于其用途广泛且具有促进健康的作用,一直以来都是热门的研究对象,在多个领域都有广泛应用。DHQ具有多种生物活性,为改善其水溶性,选用氨基酸作为载体进行结构修饰,这样不仅可以提高其水溶性,药物分子也可被直接携带至肿瘤细胞中,且未发现对人体的不良反应,可以作为活性成分添加到相关的制剂产品中。

本文对DHQ现有国内外文献进行较为系统的总结,目前研究发现其具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗过敏、抗纤维化、抗病毒和抗细胞凋亡等药理作用,尤其在抗肿瘤方面,多项研究发现DHQ对肺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、骨癌都有一定作用,可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的转移和侵袭及调控活性氧水平等多种途径发挥抗肿瘤作用,具有广阔的应用前景。但想要被广泛应用于临床,仍存在亟待解决的问题,总结为以下6个方面:(1)DHQ提取、分离的研究还不够完善,传统的回流提取法提取时间长、提取率低,超声波提取法提取效果并不明显,闪式提取法虽快速高效,但工业上无法实现大规模生产。所以应尽快优化提取、精制工艺,为高效、快速得到DHQ提供新途径。(2)由于国内环保政策,主要提取原料落叶松减产,虽然某些植物中存在,但DHQ含量很低,大部分只能从俄罗斯进口的落叶松废弃木料获取,所以提取原料获取上相对困难。这将是未来大量应用前有待解决的问题。(3)由于DHQ的微溶性使其很难被人体吸收和代谢,这就限制了它的生物利用度和功效,因此应该集中精力研究给药载体的选择,制备合适的剂型以提高药物释放。(4)DHQ作为天然化合物,对其抗肿瘤作用的研究仍处于起步阶段,多数研究仍处于体外细胞的研究水平,例如宫颈癌近年来死亡率越来越高,但针对宫颈癌的动物在体实验还不完善,需要更多动物在体实验来明确治疗靶点、作用机制。DHQ针对肝癌、乳腺癌、结肠癌的研究较多,无论是体内、体外实验都比较全面,对胃癌、肺癌的研究较少,所以需要更充分的临床研究来验证其治疗肿瘤的有效性。(5)PI3K/Akt作为机体重要的促生存信号转导通路,抗肺癌、骨癌、宫颈癌等药理作用均与该途径调节有关,可以从PI3K/Akt信号通路入手进行下一步的药理机制研究,并且需要更多的体外、体内实验来验证该通路的治疗途径。(6)对DHQ的药理作用研究现状进行分析,发现其抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡方面的研究比较完善,其作用机制

可能与清除自由基、调节相关细胞因子水平有关。但抗病毒作用研究不够深入,需要增加病毒种类以及动物在体实验。DHQ药理作用研究可以优先考虑其抗病毒作用。

随着对DHQ资源及药用价值探索的不断深入,DHQ的治疗功效及医疗价值正在被逐渐认知。当前医药市场对于治疗肿瘤和心脑血管疾病药品的需求日益增加,而DHQ在这两个领域具有被开发成新药的潜力。在抗肿瘤方面,抑制肿瘤细胞转移、促进细胞凋亡在细胞层面的研究比较完善,调节EMT的机制没有阐述清楚,今后可以通过调节EMT进一步深入研究。在治疗心脑血管疾病中,可以从调节炎症因子水平来发挥抗炎作用,增加对细胞层面的机制研究。加强抗肿瘤和心脑血管疾病的深入研究及应用开发,以期为新药研发提供备选化合物,具有良好的经济效益和社会价值。DHQ有多方面药效学作用,具有较好临床应用潜力,因此工艺优化和药理作用机制研究应成为以后的研究热点。将来明确DHQ对各类疾病的药理机制、作用靶点、剂量范围的相互联系,可最大限度地开发其药用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chambers C, Valentova K. "Non-taxifolin" derived flavonolignans: Phytochemistry and biology [J]. *Curr Pharm Design*, 2015, 21(38): 5489-5500.
- [2] 付警辉. 落叶松中二氢槲皮素纯化及其它黄酮化合物的鉴定, 定量 [D]. 吉林: 吉林农业大学, 2014.
Fu J H. Purification of dihydroquercetin and identification and quantification of other flavonoid compounds in larch [D]. Jilin: Jilin Agricultural University, 2014.
- [3] 田军军, 顾媛媛. 二氢槲皮素生物活性及作用机制最新研究进展 [J]. *黑龙江科学*, 2022, 13(18): 5-8, 13.
Tian J J, Gu Y Y. Recent research progress on the biological activity and mechanism of dihydroquercetin [J]. *Heilongjiang Sci*, 2022, 13(18): 5-8, 13.
- [4] 苏丹. 二氢槲皮素的提取分离与结构修饰 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2017.
Su D. Extraction, separation and structural modification of dihydroquercetin [D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2017.
- [5] Sunil C, Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin) [J]. *Phytochemistry*, 2019, 166: 112066.
- [6] Das A, Baidya R, Chakraborty T, et al. Pharmacological

- basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112004.
- [7] Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
- [8] Chen J, Sun X, Xia T, et al. Pretreatment with dihydroquercetin, a dietary flavonoid, protected against concanavalin A-induced immunological hepatic injury in mice and TNF- α /Act D-induced apoptosis in HepG2 cells [J]. Food Funct, 2018, 9(4): 2341-2352.
- [9] Butt S S, Khan K, Badshah Y, et al. Evaluation of pro-apoptotic potential of taxifolin against liver cancer [J]. Peer J, 2021, 25(9): e11276.
- [10] Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, et al. Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [11] 李雪, 赵明智, 郭瑞霞. 花旗松素对人肺癌细胞A549增殖的抑制作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 249-252.
- Li X, Zhao M R, Guo R X. Study on the inhibitory effect and mechanism of taxifolin on the proliferation of human lung cancer cell A549 [J]. Drugs Clin, 2015, 30(3): 249-252.
- [12] Wang R, Zhu X, Wang Q, et al. The anti-tumor effect of taxifolin on lung cancer via suppressing stemness and epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and oncogenesis in nude mice [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(9): 590.
- [13] Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9): 998-1009.
- [14] Razak S, Afsar T, Ullah A, et al. Taxifolin, a natural flavonoid interacts with cell cycle regulators causes cell cycle arrest and causes tumor regression by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1-18.
- [15] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Tumor Biol, 2017, 39(7): 1010428317714626.
- [16] Xie J B, Pang Y, Wu X. Taxifolin suppresses the malignant progression of gastric cancer by regulating the AhR/CYP1A1 signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2021, 48(5): 1-9.
- [17] Karamanou K, Franchi M, Vynios D, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and invadopodia markers in breast cancer: Lumican a key regulator [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 62: 125-133.
- [18] Li J, Hu L, Zhou T, et al. Taxifolin inhibits breast cancer cells proliferation, migration and invasion by promoting mesenchymal to epithelial transition via β -catenin signaling [J]. Life Sci, 2019, 232: 116617.
- [19] Ferguson J L, Turner S P. Bone cancer: Diagnosis and treatment principles [J]. Am Fam Physician, 2018, 98(4): 205-213.
- [20] Chen X, Gu N, Xue C, et al. Plant flavonoid taxifolin inhibits the growth, migration and invasion of human osteosarcoma cells [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3239-3245.
- [21] Zheng W, Jin F, Wang F, et al. Analysis of eEF1A2 gene expression and copy number in cervical carcinoma [J]. Medicine, 2023, 102(2): e32559.
- [22] 陈海燕, 曾雪莉. 花旗松素通过PI3K/AKT/mTOR通路对宫颈癌SiHa细胞自噬、凋亡和衰老的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(6): 789-796.
- Chen H Y, Zeng S L. Effects of taxifolin on autophagy, apoptosis and senescence of cervical cancer SiHa cells through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2022, 41(6): 789-796.
- [23] Huang G, Mei X, Hu J. The antioxidant activities of natural polysaccharides [J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(11): 1296-1300.
- [24] Carmona-Jiménez Y, García-Moreno M V, Igartuburu J M, et al. Simplification of the DPPH assay for estimating the antioxidant activity of wine and wine by-products [J]. Food Chem, 2014, 165: 198-204.
- [25] Topal F, Nar M, Gocer H, et al. Antioxidant activity of taxifolin: An activity - structure relationship [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2016, 31(4): 674-683.
- [26] Xie X, Feng J, Kang Z, et al. Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis [J]. Mol Vis, 2017, 23(1): 520-528.
- [27] 卢宁, 韩吉春, 任博雪, 等. 二氢槲皮素预处理对心肌缺血/再灌注损伤抗氧化作用的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 487-492.
- Lu N, Han J C, Ren B X, et al. Effect of dihydroquercetin pretreatment on the antioxidant effect of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(4): 487-492.
- [28] Lei L, Chai Y, Zhao M, et al. Dihydroquercetin activates AMPK/Nrf2/HO-1 signaling in macrophages and attenuates inflammation in LPS-induced endotoxemic mice [J]. Front pharmacol, 2020, 11: 525135.
- [29] Alanezi A A, Almuqati A F, Alfwuaires M A, et al. Taxifolin prevents cisplatin nephrotoxicity by modulating Nrf2/HO-1 pathway and mitigating oxidative stress and inflammation in mice [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(11): 1310.
- [30] 顾媛媛, 姜波, 刘旭, 等. 二氢槲皮素对脑缺血损伤模型

- 大鼠炎症因子、氧化应激水平以及脑组织能量代谢影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 36-38.
- Gu Y Y, Jiang B, Liu X, et al. Effects of dihydroquercetin on inflammatory factors, oxidative stress level and energy metabolism of brain tissue in rats with cerebral ischemia injury [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2019, 21(6): 36-38.
- [31] Roehlen N, Crouchet E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. Cells, 2020, 9(4): 875.
- [32] Yuan L Y, Sun Y, Wang Y. Dihydroquercetin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting ferroptosis signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.845600
- [33] Liu X L, Liu W, Ding C, et al. Taxifolin, extracted from waste larix olgensis roots, attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/Akt/mTOR and TGF- β 1/Smads signaling pathways [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 871-887.
- [34] 应巧, 张伟, 泮瑛瑛, 等. 二氢槲皮素对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用及 mTORC2/Akt 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(7): 581-584.
- Ying Q, Zhang W, Pan Y Y, et al. Effect of dihydroquercetin on renal protection and mTORC2/Akt signaling pathway in rats with diabetic nephropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(7): 581-584.
- [35] 蔡华君, 郑毅男, 刘文丛. 二氢槲皮素抗炎抗过敏止痒作用的活性研究 [J]. 人参研究, 2015, 27(3): 32-35.
- Cai H J, Zheng Y N, Liu W C. Study on the anti-inflammatory, anti-allergic and antipruritic activity of dihydroquercetin [J]. Ginseng Res, 2015, 27(3): 32-35.
- [36] Pan S L, Zhao X, Ji N, et al. Inhibitory effect of taxifolin on mast cell activation and mast cell-mediated allergic inflammatory response [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 205-214.
- [37] 王武静. 二氢槲皮素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- Wang W J. Protective effect and molecular mechanism of dihydroquercetin on myocardial is chemia-reperfusion injury [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [38] Galochkina A V, Anikin V B, Babkin V A, et al. Virus-inhibiting activity of dihydroquercetin, a flavonoid from *Larix sibirica*, against coxsackievirus B4 in a model of viral pancreatitis [J]. Arch virol, 2016, 161(4): 929-938.
- [39] Gogoi N, Chowdhury P, Goswami A K, et al. Computational guided identification of a citrus flavonoid as potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease [J]. Mol Divers, 2021, 25(3): 1745-1759.

[责任编辑 李红珠]