

## 【药效学评价】

## 槲皮素磺酸化衍生物合成及其体内外抗肿瘤研究

徐浩<sup>1,2</sup>, 高艺璇<sup>1,2</sup>, 王向涛<sup>1,2\*</sup>

1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

**摘要:** 目的 合成槲皮素磺酸化衍生物(QSA), 并探究其体内外抗肿瘤作用。方法 于槲皮素5'位引入了磺酸基合成QSA; 高效液相色谱(HPLC)法测定其溶解度; MTT法检测QSA和槲皮素(0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0和100.0  $\mu\text{g/mL}$ )对4T1、HeLa和HepG2细胞的增殖抑制作用, 计算其半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ ); 制备4T1荷瘤小鼠模型, 随机分成6组(每组8只), 分别为模型(iv生理盐水)组, 紫杉醇(PTX)注射液(阳性对照, 8 mg/kg, iv给药)组, QSA高、中、低剂量(70、45、20 mg/kg, iv给药)组, 槲皮素(70 mg/kg, ig给药)组。iv组每2天给药1次, ig组每天给药1次, 隔天监测体质量和肿瘤体积。iv给药7次后将小鼠处死, 称瘤质量并计算抑瘤率, 同时剖取获取肝和脾, 计算肝、脾指数。结果 合成产物QSA的溶解度是槲皮素的4 261倍; QSA对3种肿瘤细胞的增殖抑制作用明显, 与槲皮素 $\text{IC}_{50}$ 值无显著性差异, 其中对4T1细胞的抑制效果最优; 体内抑瘤实验结果显示, 各给药组与模型组比较, 均对小鼠瘤体积增长发挥显著抑制作用( $P < 0.001$ ); 槲皮素(70 mg/kg)组抑瘤率为18.64%, QSA 45 mg/kg组抑瘤率最高, 为55.37%, 与PTX注射液组(55.03%)无显著性差异, 具备成药性。各组小鼠体质量、肝脾指数均无显著性差异, 表明QSA安全性较高。结论 槲皮素经磺酸化修饰后解决了水不溶性, 体内抗肿瘤活性显著改善, 为结构相近的黄酮类药物解决给药问题提供了新思路。

**关键词:** 槲皮素; 抗肿瘤; 磺酸化; 细胞毒性

中图分类号: R962 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)11-1945-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.003

## Antitumor efficacy of quercetin sulfonic acid

XU Hao<sup>1,2</sup>, GAO Yixuan<sup>1,2</sup>, WANG Xiangtao<sup>1,2</sup>

1. Life Sciences and Environmental Sciences Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract: Objective** To synthesize quercetin sulfonic acid (QSA) and study its anti-tumor activities *in vitro* and *vivo*. **Methods** QSA was synthesized from quercetin 5' site by sulfonic group and using HPLC analysis to investigate its solubility. The *in vitro* anti-tumor activity of quercetin and QSA of 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 and 100.0  $\mu\text{g/mL}$  were assessed in contrast using MTT assay, and the half inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) was calculated. The *in vivo* anti-tumor therapeutic efficacy was investigated using 4T1 tumor bearing mice. The 4T1 tumor-bearing mice were randomly divided into six groups: model group (iv saline), paclitaxel (PTX) injection group (positive control, 8 mg/kg, iv administration), QSA high, medium and low dose (70, 45, 20 mg/kg, iv administration), quercetin (70 mg/kg, ig administration) group. Group IV was administered one times every 2 d, and the Ig group was given one times a day, and the body weight and tumor volume were monitored the next day. The mice were sacrificed after 7 times of iv administration, and the tumor mass was weighed and the tumor inhibition rate was calculated. At the same time, the liver and spleen were obtained and the index of liver and spleen was calculated. **Results** QSA solubility increased to 4261 times; *In vitro*, the anti-tumor therapeutic efficacy of QSA has the same inhibitory effect as quercetin, inhibition rate of 4T1 cells was 21.75%; The

收稿日期: 2018-07-11

基金项目: 国家自然科学基金-广东联合基金资助项目(U1401223)

第一作者: 徐浩(1993—), 男, 黑龙江鹤岗人, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型。Tel: 13641253938 E-mail: 654009700@qq.com

\*通信作者: 王向涛(1973—), 男, 河南洛阳人, 研究员, 博士, 主要从事药物新剂型研究。Tel: (010)57833266 E-mail: xtaowang@163.com

results of *in vivo* tumor inhibition test showed that the tumor volume growth of mice was significantly inhibited in each group compared with model group ( $P < 0.001$ ); the tumor inhibition rate of ig quercetin (70 mg/kg) was 18.64%, and that of iv QSA (45 mg/kg) was the highest (55.37%), which had no significant difference with PTX injection group (55.03%). There was no significant difference in body weight and liver and spleen index between each group, indicating that QSA had higher safety. **Conclusion** QSA solves the problem of water insolubility and significantly improved *vivo* anti-tumor effect, so it can be used as a model for flavonoids to solve difficulty administration.

**Key words:** quercetin; anti-tumor; sulfonic acid; cytotoxicity

槲皮素是一种在自然界中分布极广的黄酮类化合物,浆果、茶、苹果、洋葱等生活常见的植物和蔬菜水果中均有它的存在<sup>[1]</sup>。研究表明,槲皮素具有多种生物活性,如抗微生物<sup>[2]</sup>、抗病毒<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、神经保护<sup>[5]</sup>、抗冠心病<sup>[6]</sup>、抗糖尿病<sup>[7]</sup>、修复脑损伤<sup>[8]</sup>和抗癌等<sup>[9-11]</sup>。此外,槲皮素可以联合其他抗肿瘤药物共同给药,起到逆转抗肿瘤药物的耐药性和改善肿瘤微环境的作用<sup>[12]</sup>。但槲皮素在水中的溶解度仅为1.66~7.7  $\mu\text{g/mL}$ ,严重限制了给药方式<sup>[13]</sup>。口服给药的生物利用度极低,原因是槲皮素在肠道内发生强烈的代谢,只有很少的槲皮素被直接吸收,一部分会被代谢成槲皮素糖醛酸苷或甲基酯被吸收,另一部分会在肠道的碱性环境下分解或被结肠菌群降解<sup>[14]</sup>。因此,亟需改善槲皮素的水溶性和给药方式。对槲皮素的化学结构进行改造可以有效解决上述问题,Okello<sup>[15]</sup>在槲皮素5'位引入了磺酸基,使其水溶性显著改善,但对产物的抗肿瘤效果没有进行探究。本研究合成槲皮素磺酸化衍生物(quercetin sulfonic acid, QSA),探究其iv的可能性,并对其体内外的抗肿瘤效果进行评价。

## 1 材料

### 1.1 仪器

AL204分析天平(美国METTKER TOLEDO公司);Master. D超纯水仪(上海和泰技术有限公司);Ultimate 3000高效液相色谱仪(美国Dionex公司);Venusil C18 Plus色谱柱(4.6×250 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 博纳艾杰尔科技);Tecan Infinite M1000 PRO全波长多功能酶标仪(瑞士TECAN公司);PLPHR 2-4 LD Plus低温冻干机(德国CHRIST有限公司);MCO-18AC二氧化碳培养箱(日本Sanyo公司);Bruker ultraflexxtreme MALDI-TOF(布鲁克道尔顿公司);96孔无菌培养板(美国Corning公司)。

### 1.2 实验动物与细胞

SPF级Balb/c小鼠,雌性,(20±2)g,购于北京华阜康动物技术有限公司,合格证号:11401300078017,实验动物生产许可证编号:

SCXK(京)2014-004。

4T1鼠乳腺癌细胞株、HeLa宫颈癌细胞株、HepG2肝癌细胞株,北京协和医学院细胞中心。

### 1.3 药物及主要试剂

槲皮素(北京英联有限公司,质量分数98.0%,批号117-39-5);紫杉醇注射液(Paclitaxel Injection, PTX注射液,北京协和药厂,批号170903);甲醇、DMSO均为实验室试剂;RPMI 1640培养基、DMEM培养基、胎牛血清、青链霉素双抗(美国Gibco公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 磺酸化产物的合成

参考文献<sup>[15]</sup>合成QSA,在50 mL厚壁耐压烧瓶中加入槲皮素(2.5 g, 8.28 mmol),加入10 mL浓硫酸完全溶解,80  $^{\circ}\text{C}$ 油浴搅拌3 h后,连续搅拌冷却至室温。加入12.5 mL双蒸水后形成了橙红色沉淀,将其离心并重复该过程3次。正己烷洗涤沉淀并通过柱色谱分离,二氯甲烷-甲醇(1:10)洗脱,真空抽滤得到褐色固体粉末。反应式见图1。

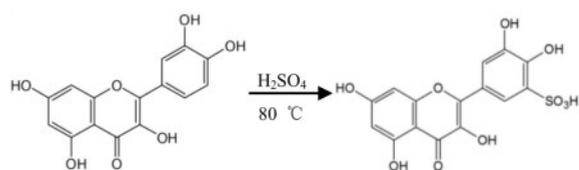


图1 QSA的合成

Fig. 1 synthesis of QSA

得到的QSA为褐色固体,产率85%,<sup>1</sup>H-NMR(600 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.871(d,  $J=2.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.616(d,  $J=2.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.401(d,  $J=1.8$  Hz, 1H, Ar-H), 6.185(d,  $J=1.8$  Hz, 1H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(150 MHz, DMSO)  $\delta$ : 176.00, 164.12, 160.87, 156.23, 146.12, 145.61, 144.29, 136.24, 131.17, 120.99, 117.86, 115.50, 103.15, 98.36, 93.40; 高分辨质谱HRMS  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_{10}\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$ : 381.01; found: 382.29。

## 2.2 高效液相色谱(HPLC)检测QSA方法的建立

**2.2.1 检测波长的确定** 称取QSA并用色谱甲醇稀释至适当倍数,以色谱甲醇为空白对照,在紫外300~600 nm波长范围内扫描检测,确定QSA的最大吸收波长。

QSA在200~600 nm的紫外扫描如图2所示,QSA的特征吸收波长为360 nm,确定HPLC色谱检测波长为360 nm。

**2.2.2 HPLC色谱条件<sup>[16]</sup>** 应用Venusil C<sub>18</sub> Plus色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相为甲醇:0.4%磷酸溶液(50:50),检测波长为360 nm,柱温30 ℃,体积流量1 mL/min,进样量为20 μL。

**2.2.3 专属性** 取空白溶剂、配制槲皮素与QSA溶解稀释至适当浓度,按“2.2.2”项色谱条件分别进样

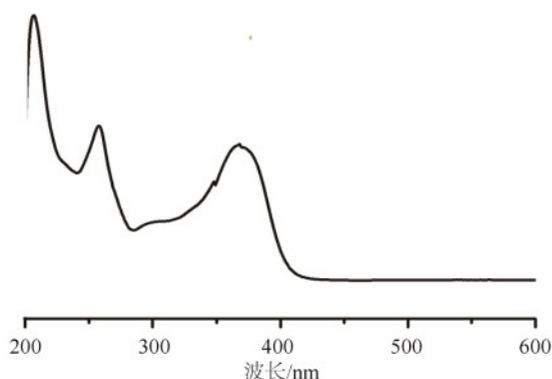


图2 QSA在200~600 nm紫外波长扫描图  
Fig. 2 Ultraviolet chromatogram of QSA in 200~600 nm wavelength

测定,考察2种物质的峰型、对称性和保留时间。

专属性见图3,槲皮素的出峰时间为13.51 min, QSA为23.57 min,峰型对称、无拖尾且无杂质峰, 23.57 min为QSA的专属吸收峰。

**2.2.4 标准曲线、最低定量限、最低检测限的确定** 通过参考文献<sup>[16]</sup>建立QSA HPLC标准曲线:准确称取QSA 10 mg于100 mL棕色容量瓶中,以色谱甲醇溶解、定容至刻度并摇匀,得到质量浓度为100 μg/mL的母液;用色谱甲醇梯度稀释,得到100.0、75.0、50.0、20.0、10.0、5.0、1.0和0.1 μg/mL梯度质量浓度的标准溶液;在配好的标准溶液中分别取20 μL样品进HPLC分析,以峰面积(Y)对QSA标准溶液质量浓度(X, μg/mL)采用加权最小二乘法计算标准曲线。计算系列浓度的信噪比(S/N), S/N=10时,对应质量浓度为最低定量限; S/N=3时,对应浓度为最低检测限。

QSA标准曲线回归方程为 $Y=1.1033X-1.3577$ ,  $R^2=0.9998$ ,在0.1~100.0 μg/mL范围内线性关系良好;QSA的最低定量限为5 μg/mL,最低检测限为1 μg/mL。

**2.2.5 精密度与准确度** 精密配制100.50和10 μg/mL质量浓度的QSA溶液,按“2.2.2”中的色谱条件进HPLC测得峰面积并通过标准曲线回归方程计算对应浓度,对比真实浓度,考察QSA液相方法准确度。1 d内重复测定5次考察日内精密度,连续测定3 d考察日间精密度。

精密度与准确度结果见表1,日内和日间精密

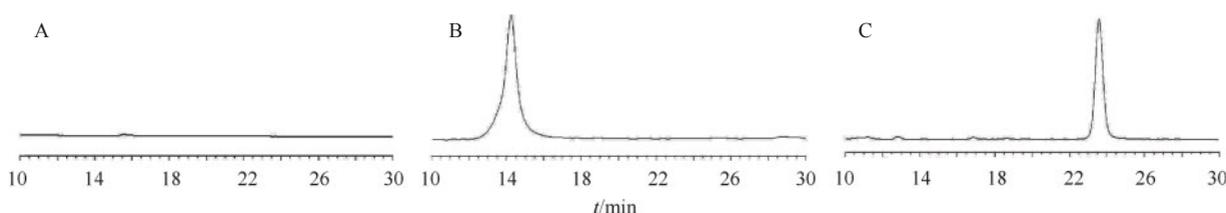


图3 空白溶剂(A)、槲皮素(B)、QSA(C)HPLC色谱图  
Fig. 3 HPLC chromatograms of Blank (A), Quercetin (B) and QSA (C)

表1 QSA的日内和日间精密度(n=3)  
Table 1 Within-day and between-day precision for QSA (n=3)

QSA/ (μg·mL <sup>-1</sup> )	日内精密度			日间精密度		
	平均值	SD	RSD%	平均值	SD	RSD%
10.00	9.86	0.18	1.82	9.72	0.21	2.16
50.00	48.62	0.93	1.91	48.33	0.93	1.92
100.00	98.89	1.22	1.23	98.82	1.12	1.13

度RSD值均小于3%;100、50和10 μg/mL质量浓度的QSA溶液的准确度依次为98.89%、97.24%和98.60%,表明HPLC精密度和准确度良好。

**2.2.6 稳定性** 精密配制50 μg/mL质量浓度的QSA溶液,分别于0、2、4、6、8和12 h进样20 μL,考察测试样品QSA溶液的稳定性。QSA峰面积的RSD为0.85%(n=7),说明QSA溶液12 h内稳定。

**2.2.7 加样回收率** 精密配制50 μg/mL质量浓度的QSA溶液,平均分为5份,每份5 mL,HPLC测定

浓度,分别加入100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的QSA溶液,HPLC测定质量浓度并计算加样回收率。平均加样回收率为100.13%,RSD为0.93%,符合测定要求。

### 2.3 溶解度考察

量取两份双蒸水分别加入槲皮素和QSA粉末过量,40  $^{\circ}\text{C}$ 水浴超声1 h得到过饱和溶液,过0.22  $\mu\text{m}$ 水相滤膜,将滤液稀释至检测范围内并测定浓度,根据所得浓度及稀释倍数计算溶解度。

HPLC测得槲皮素的溶解度为2.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,与文献报道一致(1.66~7.70  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),QSA的溶解度为9.63  $\text{mg}/\text{mL}$ ,为槲皮素的4 261倍,明显改善了槲皮素的水溶性。

### 2.4 QSA的体外抑瘤研究

**2.4.1 MTT法检测QSA的体外抑瘤作用** 在细胞培养箱(37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ )中培养4T1、HeLa和HepG2细胞。4T1细胞用含10%胎牛血清、100 U/mL青-链霉素的RPMI 1640培养基培养,HeLa、HepG2细胞用10%胎牛血清、100 U/mL青-链霉素的DMEM培养基培养,待细胞至对数期时用培养基调配成细胞悬液,加入96孔板中(每孔 $1 \times 10^4$ 个),继续培养细胞。24 h后弃去培养液,依次加入不完全培养基(对照组)、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0、100.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的

QSA溶液(用50  $\mu\text{L}$ 双蒸水溶解并用不完全培养基配制)及游离槲皮素溶液(用50  $\mu\text{L}$  DMSO溶解并用不完全培养基配制),各浓度平行6个复孔并用PBS封闭四周,培养72 h。随后每孔加入MTT溶液20  $\mu\text{L}$ ,孵育4 h后吸弃每孔内液,加入DMSO 200  $\mu\text{L}$ ,摇床振摇10 min,使用酶标仪在570 nm波长下测定吸光度(A)值。计算细胞增殖抑制率,通过GraphPad prism软件计算半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )。

$$\text{增殖抑制率} = 1 - (A_{\text{给药组}} / A_{\text{对照组}})$$

**2.4.2 QSA的体外抑瘤作用结果** 如图4所示,QSA对4T1、HeLa和HepG2细胞均具有明显的增殖抑制作用,且呈良好的剂量相关性。QSA质量浓度高于5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之后,抑制率明显增高。计算获得的 $\text{IC}_{50}$ 值见表2,QSA作用于4T1细胞最敏感, $\text{IC}_{50}$ 为21.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,故体内药效实验选择4T1荷瘤鼠进行研究。QSA与槲皮素原料药作用于各肿瘤细胞的 $\text{IC}_{50}$ 值无显著性差异,说明槲皮素与QSA体外抑瘤效果相同,磺酸化修饰保留了槲皮素的抑瘤活性。

### 2.5 QSA的体内抗肿瘤实验

**2.5.1 应用4T1荷瘤小鼠模型检测QSA的体内抗肿瘤作用** 培养4T1细胞并配制成 $1 \times 10^7/\text{mL}$ 的细胞悬液,接种在Balb/c小鼠右侧腋下(每只0.2 mL),

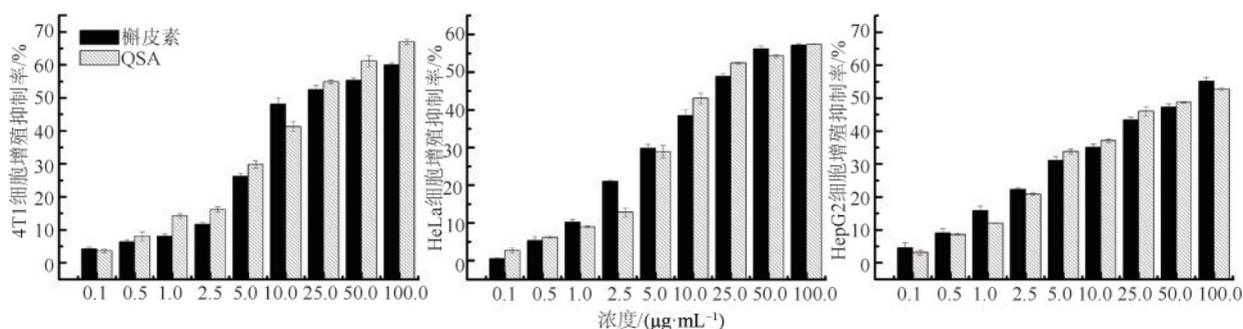


图4 QSA对4T1、HeLa、HepG2细胞的增殖抑制作用( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Proliferation inhibition of QSA against 4T1, HeLa, HepG2 tumor cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

表2 槲皮素及QSA对4T1、Hela和HepG2的 $\text{IC}_{50}$ 值( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2  $\text{IC}_{50}$  values of QSA and Quercetin solution against 4T1, HeLa and HepG2 cell lines ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$		
	4T1细胞	HeLa细胞	HepG2细胞
槲皮素	29.08 $\pm$ 2.57	33.86 $\pm$ 2.35	53.01 $\pm$ 3.15
QSA	21.75 $\pm$ 2.64	32.48 $\pm$ 2.42	49.37 $\pm$ 3.27

待瘤体积达到100  $\text{mm}^3$ 左右时,随机分成6组(每组8只),分别为模型组(iv生理盐水),阳性对照组(PTX注射液,8  $\text{mg}/\text{kg}$ ,iv给药),QSA高、中、低剂量组(70、45、20  $\text{mg}/\text{kg}$ ,iv给药),槲皮素组(将槲皮素分散在5% CMC溶液中,搅拌或超声使其均匀分散,70  $\text{mg}/\text{kg}$ ,ig给药)。iv组每2 d给药1次,ig组每天给药1次,隔天监测体质量和肿瘤体积,计算相对体质量。iv给药7次后将小鼠处死,将肿瘤组织完全剥离,称肿瘤质量,计算抑瘤率;同时剖取获取肝

和脾,计算肝、脾指数。

相对体质量=体质量/同组第1次给药平均体质量

抑瘤率=(1-给药组肿瘤质量/模型组肿瘤质量)

肝(脾)指数=肝(脾)质量/小鼠体质量

**2.5.2 QSA的体内抗肿瘤作用结果** 各组小鼠瘤体积随时间增长情况见图5,生长速度从快到慢依次为模型组、槲皮素ig给药组、QSA低、高剂量iv给药组、PTX注射液组、QSA中剂量iv给药组,且各给药组与模型组比较,均具有极显著性差异( $P < 0.001$ )。

实验结束后,将肿瘤完全剥离称质量并计算抑瘤率(表3),ig原料药(70 mg/kg)抑瘤率只有18.64%,说明其口服生物利用度低,与文献报道一致<sup>[18]</sup>;对比QSA高、中、低3个剂量组,45 mg/kg抑瘤

率最高,为55.37%,与PTX注射液组(55.03%)无显著性差异,抗肿瘤效果相同,具备成药性。

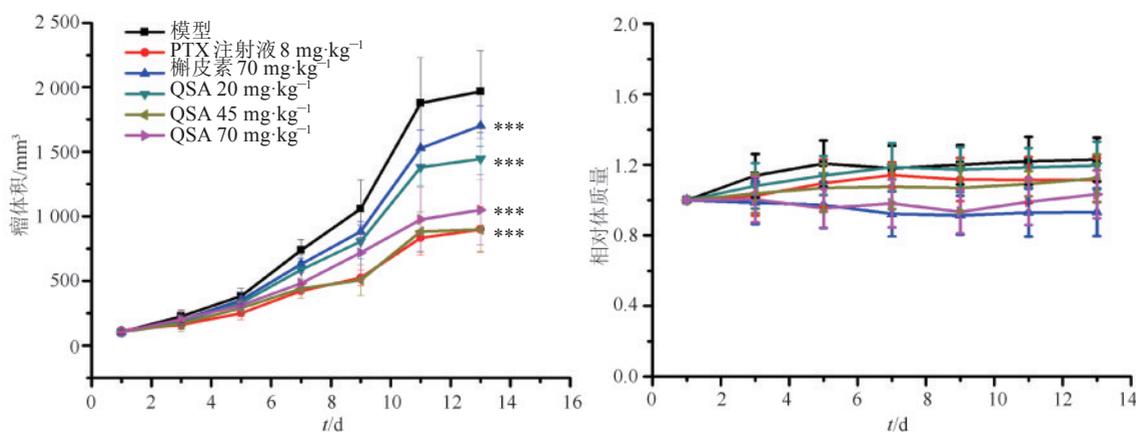
小鼠的相对体质量变化见图5,肝脾指数见表4,各组质量与肝脾指数均无显著性差异,两组数据同时证明了QSA的毒性小,安全性较高。

**2.6 统计学分析**

使用SPSS 21.0软件的单因素方差分析来检验各组之间的统计学差异,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

**3 讨论**

槲皮素在自然界中分布虽广,但其水溶性问题严重限制了其给药方式及生物利用度,此外,槲皮素存在强烈的肠代谢,使释放出来的药物很大比例在吸收之前就被肠道酶系统代谢。为开发这一天



与模型组比较:\*\*\* $P < 0.001$   
\*\*\* $P < 0.001$  vs model group

图5 QSA给药后4T1荷瘤小鼠瘤体积、相对体质量变化( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Fig. 5 Changes of tumor volume and body weight of 4T1 tumor-bearing mice after administration of QSA ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

表3 QSA对4T1荷瘤小鼠的抑瘤率( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
Table 3 *In vivo* antitumor inhibition rate of QSA in 4T1 tumor-bearing mice ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	瘤质量/g	抑瘤率/%
模型	—	3.54±0.35	—
PTX	8	1.59±0.22***∇∇∇	55.08
槲皮素	70	2.88±0.19****	18.64
QSA	20	2.62±0.17****#∇	25.99
	45	1.58±0.21***∇∇∇	55.37
	70	1.89±0.12****#∇∇∇	46.61

与模型组比较:\*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ ;与PTX注射液组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.001$ ;与槲皮素组比较: ∇ $P < 0.05$  ∇∇ $P < 0.001$

\*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.001$  vs PTX injections group; ∇ $P < 0.05$  ∇∇ $P < 0.001$  vs Quercetin group

然资源,本研究合成QSA,其溶解度为9.63 mg/mL,为槲皮素的4 261倍,为槲皮素注射给药提供了可能;随后通过体内外药效学实验探讨磺酸基团的介入是否会影响槲皮素的生物活性。

在体外药效学实验中,QSA的IC<sub>50</sub>值与槲皮素无显著差异,说明槲皮素接入磺酸基不会减弱其药效;体内药效学研究中,槲皮素大剂量口服给药组的抑制率仅为18.64%,而避免肝脏首过效应的QSA iv给药组,抑瘤率显著提高,其中QSA 45 mg/kg iv给药组抑瘤率高达55.37%,与PTX注射液阳性对照组抗肿瘤效果相同。但QSA并没有表现出剂量相关性,高剂量组的抑瘤率为46.61%,可能高浓度会扰乱半胱天冬酶及凋亡调节蛋白Bcl和Bax的代谢<sup>[17]</sup>,具体原因仍需继续研究。

表4 4T1荷瘤小鼠的肝脾指数( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
Table 4 Liver and spleen index of 4T1 tumor-bearing mice ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	肝脏指数	肾脏指数
模型	—	0.045±0.004 4	0.033±0.003 9
PTX	8	0.046±0.003 7	0.032±0.004 4
槲皮素	70	0.047±0.003 2	0.029±0.005 6
QSA	20	0.045±0.002 8	0.029±0.003 4
	45	0.047±0.003 4	0.029±0.002 5
	70	0.046±0.004 6	0.028±0.003 4

槲皮素在接入磺酸基团后,水溶性满足iv给药要求,体内抗肿瘤活性显著提高,有望成为一种有潜力的临床药物,并为结构相近的黄酮类药物提供了新思路。

#### 参考文献

- [1] 孙涓,余世春. 槲皮素的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 85-88.
- [2] Andres S, Tejido M L, Bodas R, et al. Quercetin dietary supplementation of fattening lambs at 0.2% rate reduces discolouration and microbial growth in meat during refrigerated storage [J]. Meat Sci, 2013, 93(2): 207-212.
- [3] Johari J, Kianmehr A, Mustafa M R, et al. Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virus [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(12): 16785-16795.
- [4] Boots A W, Wilms L C, Swennen E L, et al. *In vitro* and *ex vivo* anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers [J]. Nutrition, 2008, 24(7-8): 703-710.
- [5] Du G, Zhao Z, Chen Y, et al. Quercetin protects rat cortical neurons against traumatic brain injury [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7859-7865.
- [6] 刘宏飞. 冠心合剂对冠心病PCI术后患者血管内皮功能的影响及其主要成分对TNF- $\alpha$ 损伤人脐静脉内皮细胞保护作用机制的研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013.
- [7] Yang D K, Kang H S. Anti-Diabetic effect of cotreatment with Quercetin and resveratrol in Streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Biomol Ther Seoul, 2018, 26(2): 130-138.
- [8] Yang Q L, Chen Y F. The effect of Quercetin on the long-term memory and PARP-1/AIF signal path in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage [J]. J Clin Pediatr, 2016, 12(34): 936-941.
- [9] Chan S T, Chuang C H, Lin Y C, et al. Quercetin enhances the antitumor effect of trichostatin A and suppresses muscle wasting in tumor-bearing mice [J]. Food Funct, 2018, 9(2): 871-879.
- [10] 牟丽秋, 杜俊, 胡旖耘, 等. 杜仲中槲皮素、京尼平苷及桃叶珊瑚苷对小鼠成骨样细胞系MC3T3-E1增殖和分化的影响[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 165-169.
- [11] 杨扬, 郭举. 具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1468-1475.
- [12] 韩艳秋, 曹林娟, 郝洪军, 等. 槲皮素逆转白血病细胞系K562/A多药耐药性及相关基因表达的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 884-889.
- [13] Van Zanden J J, Wortelboer H M, Bijlsma S, et al. Quantitative structure activity relationship studies on the flavonoid mediated inhibition of multidrug resistance proteins 1 and 2 [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(4): 699-708.
- [14] 许广人, 陈志刚, 蒋艳成, 等. 槲皮素药代动力学与生物活性的研究进展[J]. 中国农学通报, 2016, 32(13): 177-181.
- [15] Okello V A, Mwilu S, Noah N, et al. Reduction of hexavalent chromium using naturally-derived flavonoids [J]. Environ Technol, 2012, 46(19): 10743-10751.
- [16] 童学飞, 吴雪, 杨智海. 高效液相色谱法同时测定滋肝益气丸中槲皮素和丹皮酚含量[J]. 中国药业, 2016, 25(16): 67-69.
- [17] 杜宁. 高槲皮素黄酮银杏叶注射液对荷瘤鼠抑瘤作用研究[D]. 保定: 河北大学, 2015.