

白杨素及其衍生物的药理作用和构效关系研究进展

姜金生^{1,2}, 韦英杰², 贾晓斌², 陈斌², 谭晓斌², 马世平^{1*}, 黄洋^{2,3}, 郑智音^{2,3}, 朱静^{2,3}

1. 中国药科大学 中药药理教研室, 江苏 南京 210038

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028

3. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013

摘要: 白杨素是一种具有广泛药理活性的黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、放疗增敏、抑制芳香酶活性、抗炎、抗氧化、防治心脑血管疾病等多种药理作用。然而, 白杨素水溶性较差, 肠道吸收少, 在体内其 5、7 位羟基易被糖基化代谢, 导致活性降低。对白杨素结构进行有效修饰, 特别是在抗肿瘤方面, 对于获得高效低毒的新型候选药物具有重要意义。将近年来关于白杨素及其衍生物的药理作用和构效关系研究取得的重要进展进行综述。

关键词: 白杨素; 结构修饰; 构效关系; 黄酮类化合物; 抗肿瘤

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)11-2345-06

Advances in studies on pharmacological effect and structure-activity relationship of chrysin and its derivatives

JIANG Jin-sheng^{1,2}, WEI Ying-jie², JIA Xiao-bin², CHEN Bin², TAN Xiao-bin², MA Shi-ping¹, HUANG Yang^{2,3}, ZHENG Zhi-yin^{2,3}, ZHU Jing^{2,3}

1. Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China

2. Key Laboratory of Chinese Medicine Drug Delivery System of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

3. College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

Key words: chrysin; structure modification; structure-activity relationship; flavonoids; antitumor

白杨素(chrysin)是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种具有广泛药理活性的黄酮类化合物, 其在蜂胶中的量较高, 是蜂胶的主要有效成分之一。白杨素的化学名为 5, 7-二羟基黄酮, 又名白杨黄素、柯因等。研究证明, 白杨素具有抗氧化、保持并提高血清游离睾酮水平、抗焦虑、抗肿瘤等多种药理作用^[1]。然而, 白杨素水溶性较差, 肠道吸收少, 在体内其 5、7 位羟基易被糖基化代谢导致活性降低^[2]。对其结构进行有效修饰, 特别是在抗肿瘤方面的结构修饰的研究非常活跃, 对于获得高效低毒的新型候选药物具有重要意义。现将近几年关于白杨素及其衍生物的药理作用和构效关系的研究进展进行综述。

1 白杨素及其衍生物药理作用

1.1 抗肿瘤作用^[3]

1.1.1 抗肿瘤细胞增殖 白杨素对人胃癌 SGC-7901 细胞具有体内抑制作用^[4]; 白杨素可通过阻断 SCF/c-Kit 复合物诱导的信号级联抑制人类髓细胞性白血病细胞的增殖^[5]。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 张强等^[6]采用两株人食管癌细胞(鳞癌 KYSE-510、腺癌 OE33)为肿瘤模型, 在体外探讨白杨素等黄酮类化合物诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制, 利用 DNA 片段化、吖啶橙染色以及流式细胞术分析, 结果表明白杨素能诱导两株食管癌细胞凋亡。荧光定量 RT-PCR 和 Western blotting 分析结果表明, 白杨素是通过诱导 PIG3 mRNA 和蛋白的表达, 经线粒体途径以非 p53 依赖的方式引发两株食管癌细胞凋亡。同时, 这一过程可能受到 p63 和 p73 的调节。李欣等^[7]研究表明, 白杨素具有提高肿瘤坏死因子- α 诱导肝癌细胞 HepG2

收稿日期: 2011-04-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973978)

作者简介: 姜金生(1986—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药药理和体内代谢。E-mail: jjs_86@163.com

*通讯作者 马世平 E-mail: spma@cpu.edu.cn

凋亡的能力。

1.1.3 逆转肿瘤细胞多药耐药作用 白杨素通过烷基化疏水性增强, KD 值下降, 与乳腺癌耐药细胞 (P-gp) 质内结合部位的亲和力也增强。新近研究发现的乳腺癌抑制蛋白 (BCRP) 与许多重要的抗肿瘤因子的多药耐药性有关, 白杨素能有效抑制该蛋白的表达^[8]。

1.1.4 抗基因突变作用 Song 等^[9]报道白杨素具有抑制蛋白激酶 CK2, 上调肿瘤抑制基因产物 PTEN 蛋白表达, 抑制 Akt 磷酸化作用。白杨素可通过拮抗雌激素受体抑制人乳腺癌细胞 DNA 合成^[10]。

研究发现, 白杨素烷基化、乙酰化、碘化、硝基化衍生物体外抑制肿瘤细胞增殖作用较白杨素更强, 白杨素通过烷基化等结构修饰后, 其亲水性下降, 脂溶性增强。Zheng 等^[11]对白杨素进行羟化、卤化、硝化、甲基化、乙酰化等结构修饰, 得到了

一系列白杨素衍生物。体外试验表明, 5, 7-二甲氧基-8-碘白杨素和 8-溴-5-羟基-7-甲氧基白杨素分别具有强烈的抗胃癌和结肠癌作用; 5, 7-二羟基-8-硝基白杨素则均对上述两种癌症具有抑制作用。研究表明: 三氟甲基、硝基、二氟亚甲基等亲脂性基团的引入有助于提高白杨素的抗癌活性^[12]。此外, 采用金属离子修饰白杨素, 是开发新型白杨素衍生物的另一重要策略。Zeng 等^[13]合成的白杨素钼配合物, 能插入 DNA 疏水区, 具有较强的体外抗癌活性。常见的白杨素衍生物的抗肿瘤作用及其作用机制见表 1。白杨素及其衍生物具有广泛的抗肿瘤作用, 其抗肿瘤的作用机制主要为: 选择性抑制环氧合酶活性; 增强抑癌基因的活性; 拮抗雌激素受体; 激活 caspase; 抑制 CK2 的活性。从目前的抗肿瘤作用机制的研究结果来看, 白杨素及其衍生物是一个多靶点的肿瘤细胞凋亡诱导剂。

表 1 常见的白杨素衍生物的抗肿瘤作用及其作用机制

Table 1 Antitumor effects of common chrysin derivatives and their mechanism

白杨素衍生物	抗肿瘤作用	作用机制	文献
白杨素 Mannich 碱衍生物	抗人宫颈癌细胞 (HeLa)、人肺癌细胞 (A549)、人胃癌细胞 (SGC-901)、人结肠癌细胞 (HCT-116)、人白血病细胞 (K562)		14
5, 7-二甲氧基白杨素 (dMChR)	抑制 HeLa 细胞增殖和诱导人白血病细胞 (U937) 凋亡	诱导 U937 细胞凋亡作用与其激活线粒体途径相关	15-16
6/8-碘取代白杨素	抑制急性前髓白血病细胞 HL-60、人结肠癌细胞 (HT-29) 增殖		17
8-硝基白杨素 (NOChR)	抑制 HL-60 细胞、HeLa 细胞、HT-29 细胞增殖和诱导细胞凋亡	可能与细胞周期 G ₁ 期阻滞相关, 与其活化 PPAR γ , 上调 PTEN 蛋白表达, 抑制 Akt 磷酸化相关	18-20
8-溴-7-甲氧基白杨素 (BrMChR)	诱导人小细胞肺癌细胞 (NCI-H446)、人胃癌细胞凋亡	可能与其增高 Noxa/Mcl-1 值, 激活 Caspase-3 蛋白表达有关	21-22
7-二氟亚甲基-5-取代烷氧基白杨素 (DFMeAlChR)	抑制人乳腺癌 (MCF-7) 细胞系、人胃癌细胞增殖	通过抑制酪蛋白激酶 CK2、降解 β -catenin、下调 NF- κ B 的表达导致细胞凋亡	23
5-烯丙基-7-二氟甲基白杨素 (ADFMChR)	诱导 A549 细胞、人结肠癌细胞、人胃癌细胞、人卵巢癌裸鼠移植瘤和 HeLa 细胞凋亡	与其活化 PPAR γ , 抑制 NF- κ B 表达和提高 Bax/Bcl-2 值有关; 与其抑制移植瘤细胞 PCNA、血管内皮生长因子 (VEGF) 以及 CD31 的蛋白表达相关	24-26
6, 8-二-三氟甲基-5-羟基-7-乙酰基白杨素 (dFMACHR)	抑制人宫颈癌裸鼠移植瘤、人卵巢癌 CoCl 细胞、HL-60 细胞、HT-29 细胞和 SGC-7901 细胞、A549 细胞增殖	与其抑制酪蛋白激酶 CK2 表达有关; 阻滞细胞周期于 G ₁ 期; 与抑制癌细胞 pAkt 蛋白表达, 活化 caspase-3 有关	27-29

1.2 放疗增敏作用

赵令斋等^[30]研究白杨素对刀豆蛋白 A (ConA) 刺激小鼠 T 细胞体外活化、增殖和细胞周期的影响, 结果表明白杨素能有效抑制小鼠 T 细胞的体外活化和增殖, 阻滞活化细胞从 G₁ 期进入 S 期, 是一种潜在的免疫抑制剂。张强等^[31]选用白杨素与 ⁶⁰Co γ 射线联合应用, 观察白杨素在 ⁶⁰Co γ 射线对 SGC-7901 细胞抑制作用中的增敏作用。结果显示: 白杨素能抑制放疗后 SGC-7901 细胞克隆集落的形成, 增强 SGC-7901 细胞对放疗的敏感性, 促进细胞发生凋亡。

1.3 降糖作用

白杨素经结构修饰后具有明显的降糖作用。以白杨素为起始物通过硝化、还原等反应得到一系列白杨素 6、8 位氨基取代的衍生物, 并对这些衍生物进行了 α -葡萄糖苷酶的抑制活性实验。结果显示: 6-氨基白杨素的活性相对于白杨素有很大程度的提高, 6, 8-二氨基白杨素是 6-氨基白杨素活性的 1/34, 而 8-氨基白杨素活性则完全消失^[32]。彭圣明^[33]以白杨素为原料, 将不同类型的 NO 供体包括有机硝酸酯类化合物、呋喃氮化合物、N-羟基胍类化合物通过不同的中间链与白杨素偶联, 得到不同类型的新化合物。其中所合成的部分化合物既具有较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 又表现出较强的促进鸡胚绒毛尿囊膜 (CAM) 新生血管生成作用, 为开发糖尿病及其血管并发症药物提供了新的研究方向, 值得深入研究。

1.4 抑制芳香酶活性

Mak 等^[34]建立酵母筛选系统, 对几种黄酮类和异黄酮类化合物抑制芳香化酶活性与合成的芳香化酶抑制剂药物氨鲁米特 (aminoglutethimide, AG) 进行了比较研究, 通过筛选后发现了 α -萘黄酮和白杨素具有明显的抑制芳香化酶活性的作用。

1.5 清除自由基作用

自由基与人的病理 (肿瘤、炎症、动脉粥样硬化等)、生理 (衰老) 有密切关系。许多致癌因子导致自由基在体内聚集, 引起脂质细胞过氧化, 使细胞 DNA 解链断裂, 从而引起疾病。白杨素在体外能显著抑制鼠脑单胺氧化酶 (MAO-A, MAO-B) 活性^[35], 其机制为清除由中性粒细胞和巨噬细胞所产生的自由基, 抑制 NO 产物形成, 还可抑制环氧合酶 (COX) 和脂加氧酶途径。

1.6 抗炎、抗菌、抗病毒作用

白杨素具有抑制 COX-2 的作用, COX-2 是启

动炎症反应的关键酶。白杨素及其衍生物可以通过抑制鼠单核巨噬细胞 (RAW264-7) 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 作用而发挥抗炎作用^[36], 亦可通过与噻唑烷酮类化合物不同的方式激活过氧化物酶体增殖因子活化受体 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ), 抑制 iNOS 和 COX-2 活性而发挥作用。另有报道白杨素可通过抑制 NF- κ B 活性发挥抗炎作用^[37]。

白杨素具有抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的作用。赵令斋等^[38]研究了白杨素体外对 HIV-1 感染和复制的影响, 以及对植物血凝素 (PHA) 刺激的正常人外周血 CD₄⁺ T 细胞活化的影响。结果白杨素体外对 HIV-1 的感染和复制有一定的抑制作用, 并抑制抗原刺激的 CD₄⁺ T 细胞的活化。

Babu 等^[39]制备了 3 个系列的白杨素 7 位羟基偶联的杂环衍生物, 进行革兰阳性菌和阴性菌的抑制试验, 检测它们的抑菌活性, 结果显示大部分衍生物的抗菌活性均强于白杨素。

2 构效关系研究

2.1 抗肿瘤结构-效应关系研究

目前对白杨素抗肿瘤的构效关系的研究报道主要集中在白杨素 C 环 2、3 位双键、羟基的数目和位置, 以及取代基和取代位置。

2.1.1 C 环 2、3 位双键 Pick 等^[40]研究黄酮类化合物对 BCRP 的抑制作用, 定量构效关系分析发现黄酮类化合物抑制 BCRP 需具有 5 位羟基和 2、3 位双键。白杨素能有效抑制该蛋白表达^[8]。常徽等^[41]对黄酮类化合物抗人白血病 HL-60 细胞增殖的构效关系进行研究。结果显示: C 环 2、3 位双键的存在对于其抗 HL-60 细胞增殖效应具有重要影响。黄酮分子结构中 C 环 2、3 位双键的存在可使其 A、C 环骨架由于连接共轭 π 电子而呈平面结构, 而缺失 2、3 位双键的二氢黄酮 A、C 环骨架则呈非平面结构, 这种平面结构可能有利于黄酮与靶蛋白或靶分子相互作用。

2.1.2 羟基数目和位置 羟基是黄酮主要的取代基, 研究表明, 黄酮抗肿瘤活性与其羟基数目及位置密切相关。就羟基数目而言, 对于二氢黄酮, 其抗肿瘤活性基本随羟基数目的增多而减弱; 对于黄酮, 2~4 个羟基特别是 A、C 环 2 个羟基似乎是理想的羟基数目, 羟基过少或过多都会使黄酮的抗肿瘤活性降低。关于羟基位置, 3 位羟基化、B 环邻位羟基能够增强黄酮的抗肿瘤活性, 而 5、7 位、B

环间位羟基的存在则降低黄酮的抗肿瘤活性。

2.1.3 骨架上取代基和取代位置 白杨素 A 环上有 7-OCH₃ 并不能增强抑制效应,但在 5 位上取代 1 个甲氧基,抑制癌细胞增殖能力明显增强。白杨素 6、7、8 位单取代,取代基团越大,疏水性越强,与 p-糖蛋白 C 端 NBD2 (核酸结合区) 的体外结合越牢固。同时在 6、7、8 位有 2 个取代或 3 个位置都有取代的化合物情况也如此。预示此类化合物烷基化能增强其与 p-糖蛋白 C 端 NBD2 结合位点的体外结合。白杨素的 5 位有异戊二烯氧基取代时,激活 caspase 活性消失,说明 5 位羟基可能是诱导肿瘤细胞凋亡的重要因素。白杨素 8 位的 N 原子对抑制周期素依赖性蛋白激酶活性可能是必需的,此外 5、6、7 位羟基和 4 位羰基对抑制活性影响也很大。白杨素引入 Mannich 基团可增强其对癌细胞的毒性,并且在 A 环引入比 B 环更为有利。有关白杨素抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤转移过程中的信号转导通路的构效关系研究还有待不断深入研究和总结,将为抗肿瘤药物的开发提供不可或缺的重要参考资料。

2.2 抗自由基构效关系

白杨素抗氧化的作用机制是通过酚羟基与自由基反应生成共振稳定的半醌式自由基结构,从而终止自由基链式反应。5、7-位羟基有利于此活性,易于与过渡金属离子络合,且 7 位羟基有较强的酸性,这些都有利于白杨素发挥抗氧化活性。同时 C 环 $\Delta^{2,3}$ 双键与 4 位羰基是黄酮类化合物清除氧自由基的关键活性部位。白杨素作为金属离子螯合剂可以阻断 Fenton 系统中自由基的生成。

白杨素羟甲基化衍生物对 DNA 的亲合力明显强于白杨素。构效关系研究表明:黄酮化合物多个羟基赋予化合物分子具有更显著抗氧化活性,一般羟基越多提供氢质子的能力越强;甲氧基基团虽对化合物立体效应不利,但能增加分子亲脂性和在细胞膜中分配性能,更有利于分子发挥抗氧化性能;双键和羰基结构增加化合物活性,则是与其分子上电子共轭和离域有关。另有研究揭示了黄酮类化合物抗自由基和细胞保护作用与其分子中糖基呈负相关^[42]。另有新观点认为,黄酮类化合物的抗自由基活性不仅与分子的供氢能力有关,还与其供氢后生成的半醌式自由基的稳定性有关,而后者才是决定性因素。

2.3 抗病毒、抗菌和抗炎构效关系研究

黄酮类化合物抗 HIV 的作用与 B 环 2、3 位之

间有无不饱和双键及 A 环 5、7 位有无羟基取代有一定的关系,其活性部位可能为 A 环的 5、7 位及 B 环 2、3 之间双键;若 A 环 5、7 位有羟基取代且 6 位同时也有羟基取代,则化合物的抗 HIV 活性明显升高^[43]。Babu 等^[39]通过修饰白杨素 A 环 7 位上的羟基,获得了 15 种白杨素衍生物,大多数都具有一定的抗菌活性;对白杨素 A 环的 6、8 位进行卤化、氧化或甲硫基修饰,或者对 B 环的 3'、4'位进行卤化修饰,均可提高其抗炎活性^[44]。

3 结语与展望

近年来,随着量子化学计算方法的不断改进和计算机的快速发展,使量子化学参数成为定量构效关系(QSAR)中一个重要研究方向,从二维和三维层面进行 QSAR 分析。在全面掌握白杨素分子构效信息的基础上,增强其药理活性和减轻不良反应的结构修饰研究成为热点。目前白杨素化学结构修饰主要是通过酯化、甲基化等,改变其脂溶性较差的弱点,但反应选择性差,反应过程中往往结合或屏蔽了白杨素的主要官能团酚羟基。虽然增加了其脂溶性,但降低了物质本身的抗肿瘤效应。目前有效的化学修饰方法的研究还有些欠缺,各种结构修饰新方法的研究还有待深入。

白杨素及其衍生物具有广泛的药理活性,然而关于白杨素体内过程的研究较少,白杨素衍生物的体内过程研究就更少。白杨素在大鼠体内可代谢成芹菜素(apigenin)和以原形药物从尿中排出。白杨素在 Caco-2 细胞的跨膜转运过程中很快被代谢成葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物而被吸收。同样结果,白杨素在自愿者体内的吸收迅速,主要以白杨素的 II 相代谢物的形式被肠道吸收,在血中仅能检测到微量的白杨素原形药物,白杨素在人体内的生物利用度 AUC 为 5~193 ng·h/mL^[45]。Tsuji 等^[2]研究白杨素及其衍生物 5, 7-甲氧基白杨素在 killifish 体内的代谢和分布。白杨素在鱼胆汁中有 2 个葡萄糖醛酸结合型代谢产物和痕量的原形药物,白杨素主要分布在肝脏,是其他组织的 10 倍左右;5, 7-甲氧基白杨素在鱼体内的代谢很少,大部分以 5, 7-甲氧基白杨素为主,以及少量葡萄糖醛酸结合型代谢产物,5, 7-甲氧基白杨素主要分布在肝脏和大脑组织中。白杨素其他衍生物的体内代谢还未见报道。

白杨素在体外是强抗肿瘤剂,然而在体内的生物利用度却很低。因此,必需了解影响白杨素在胃肠道吸收的因素,在体内循环中原形药物与代谢产

物的性质, 以及这些因素对其抗肿瘤活性的影响。可以考虑体外抗肿瘤活性筛选结合体内抗肿瘤活性研究, 深入研究白杨素一些重要衍生物在生物体内的吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程, 以及白杨素及其衍生物在体内的生物转化过程及其代谢产物的药理活性。

参考文献

- [1] 史娟, 杨海涛. 白杨素及其磺化配合物的研究进展 [J]. 陕西理工学院学报: 自然科学版, 2010, 26(3): 67-72.
- [2] Tsuji P A, Winn R N, Walle T. Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5, 7-dimethoxyflavone compared to its unmethylated analog chrysin in the Atlantic killifish [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 164(1/2): 85-92.
- [3] 伍石华. 白杨素的抗肿瘤作用及机理研究 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2006, 3(4): 78-81.
- [4] 康颖, 刘红光, 谷依学, 等. 白杨素对人胃癌 SGC-7901 细胞的体内抑制作用 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2009, 37(2): 170-172.
- [5] Lee S J, Yoon J H, Song K S. Chrysin inhibited stem cell factor (SCF)/c-Kit complex induced cell proliferation in human myeloid leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(2): 215-225.
- [6] 张强, 赵新淮. 黄酮和黄酮醇通过诱导 PIG3 表达引发人食管癌细胞凋亡 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(2): 213-219.
- [7] 李欣, 王剑宁, 熊习昆, 等. 白杨素提高肿瘤坏死因子- α 诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡能力的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1828-1834.
- [8] Zhang S, Yang X, Morris M E. Flavonoids are inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated transport [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(5): 1208-1216.
- [9] Song D H, DoMinguez I, Mizuno J, et al. CK2 phosphorylation of the ArMadillo repeat region of β -catenin potentiates wnt signaling [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(26): 24-28.
- [10] Wang C, Kurzer M S. Effects of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors [J]. *Nutr Cancer*, 1998, 31(2): 90-100.
- [11] Zheng X, Meng W D, Xu Y Y, et al. Synthesis and anticancer effect of chrysin derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 881-884.
- [12] Zheng X, Cao J G, Liao D F, et al. Synthesis and anticancer effect of gemdifluoromethylenated chrysin derivatives [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 17(11): 1439-1442.
- [13] Zeng Y B, Yang N, Liu W S, et al. Synthesis, characterization and DNA-binding properties of La(III) complex of chrysin [J]. *J Inorg Biochem*, 2003, 97: 258-264.
- [14] 胡昆, 王炜, 任杰. 白杨素 Mannich 碱衍生物的合成及其抗癌活性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 6(27): 448-452.
- [15] 刘呢, 陈忠东. 5, 7-二甲氧基白杨素对体外培养宫颈癌 HeLa 细胞生长的影响 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2007, 4(1): 26-28.
- [16] 谭勤芳, 向红琳, 张坚松. 5, 7-二甲氧基黄酮诱导白细胞 U937 细胞凋亡 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2010, 7(2): 14-17.
- [17] 郑兴, 刘毅, 许雪梅, 等. 6-碘取代的白杨素衍生物合成及其抗癌活性 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2010, 3(2): 200-202.
- [18] 岳军, 马新华. 8-硝基白杨素对 HL-60 细胞凋亡与 PTEN-Akt 途径的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1133-1134.
- [19] 伍石华, 艾小红, 向红琳, 等. 8-硝基白杨素诱导结肠癌 HT-29 细胞凋亡 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2008, 5(3): 13-15.
- [20] 曾源, 陈忠东, 曹建国. 8-硝基白杨素对人宫颈癌 Hela 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(2): 100-105.
- [21] 向红琳, 郑兴, 曹建国. 8-溴-7-甲氧基白杨素诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1370-1373.
- [22] 安东建, 邹敏, 曹建国. 8-溴-7-甲氧基白杨素对大小细胞肺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(1): 16-20.
- [23] 刘红光, 郑兴, 康颖, 等. 7-二氟亚甲基-5-取代烷氧基黄酮类化合物的合成及其对人胃癌细胞增殖的抑制作用 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2010, 38(3): 350-353.
- [24] Zheng X, Cao J G, Liao D F, et al. Synthesis and anticancer effect of gem difluoromethylenated chrysin derivatives [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 17(11): 1439-1442.
- [25] 许金华, 谭翔文, 秦勇, 等. 5-烯丙基-7-二氟亚甲基白杨素对人肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5): 373-377.
- [26] 王淑芬, 谢宛玉, 郑兴, 等. 5-烯丙基-7-二氟亚甲基白杨素对人卵巢癌裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(1): 22-25.
- [27] 宋轶钦, 陈忠东. 6, 8-二-三氟甲基-7-乙酰氧基白杨素抑制人宫颈癌裸鼠移植瘤生长 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2007, 4(1): 29-32.

- [28] 刘华清, 秦 勇, 张燕琴, 等. 6, 8-二-三氟甲基-7-乙酰氧基白杨素抑制酪蛋白激酶诱导人卵巢癌 CoC1 细胞凋亡 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2007, 4(1): 15-19.
- [29] 秦 勇, 刘华清, 董 琳, 等. 6, 8-二-三氟甲基-7-乙酰氧基白杨素的抗肺癌作用 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2006, 3(4): 15-20.
- [30] 赵令斋, 曾耀英, 曾祥凤, 等. 白杨素对小鼠 T 细胞体外活化、增殖和细胞周期的影响 [J]. 暨南大学学报: 医学版, 2006, 27(6): 779-783.
- [31] 张 强, 王红建, 王小银, 等. 白杨黄素对人胃癌细胞 SGC7901 的放疗增敏作用及其相关机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(9): 1633-1636.
- [32] 王秋亚, 王焯娟, 高锦红. 白杨素衍生物的合成及生理活性研究进展 [J]. 化学研究, 2011, 22(1): 96-104.
- [33] 彭圣明. 白杨素偶联一氧化氮供体衍生物的合成及 α -葡萄糖苷酶抑制和促血管生成活性研究 [D]. 湘潭: 湘潭大学, 2009.
- [34] Mak P, Cruz F D, Chen S. A yeast screen system for aromatase inhibitors and ligands for androgen receptor: yeast cells transformed with aromatase and androgen receptor [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(11): 855-860.
- [35] Lapidot T, Walker M D, Kanner J. Antioxidant and prooxidant effects of phenolics on pancreatic beta-cells *in vitro* [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(25): 7220-7225.
- [36] Cho H, Yin C, Park W K, *et al.* Modulation of the activity of proinflammatory enzymes, COX-2 and Inos, by chrysin derivatives [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 49(1): 37-43.
- [37] Ai X H, Zheng X, Tang X Q, *et al.* Induction of apoptosis of human gastric carcinoma SGC-7901 cell line by 5, 7-dihydroxy-8-nitrochrysin *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(28): 3824-3828.
- [38] 赵令斋, 曾耀英, 曾祥凤, 等. 白杨素对 HIV-1 感染、复制和 CD₄⁺ T 细胞活化的抑制作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23: 99-103.
- [39] Babu K S, Babu T H, Srinivas P V, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel C(7) modified chrysin analogues as antibacterial agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 221-224.
- [40] Pick A, Müller H, Mayer R, *et al.* Structure-activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011(19): 2090-2102.
- [41] 常 徽, 糜漫天, 顾艳艳, 等. 植物黄酮抗人白血病 HL-60 细胞增殖的结构-效应关系 [J]. 癌症, 2007, 26(12): 1309-1314.
- [42] 金 越, 吕 勇, 韩国柱, 等. 槲皮素及其糖苷对缺氧缺糖损伤的 HEK293 细胞保护作用及其构效关系研究 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 618-621.
- [43] 张甘良, 汪 钊, 鄢洪德. 生物类黄酮化合物的结构与生物活性的关系 [J]. 生物学杂志, 2005, 22(1): 4-7.
- [44] Park H, Dao T T, Kim H P. Synthesis and inhibition of PGE2 production of 6, 8-disubstituted chrysin derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2005, 40: 943-948.
- [45] 杨秀伟. 中药成分代谢分析 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.