

黄酮类化合物的构效关系及其在肺部炎症疾病中的应用

俞文英¹, 张欢欢², 吴月国¹, 赵铮蓉¹, 余陈欢^{2*}

1. 浙江省医学科学院药物研究所, 浙江 杭州 310013

2. 浙江省医学科学院 实验动物中心, 浙江 杭州 310013

摘要: 黄酮类化合物是自然界中存在的多酚类物质, 根据化学结构可分为黄酮、二氢黄酮、黄酮醇、二氢黄酮醇、异黄酮、二氢异黄酮、黄烷-3-醇、花色素和查耳酮等类, 且不同化学结构的黄酮类化合物多具有不同的生物活性。众多研究表明, 黄酮类化合物具有抗氧化、抗突变、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒和调节免疫等药理作用, 其中抗炎和抗氧化特性使其成为预防和治疗肺部炎症疾病的潜在药物。重点综述了黄酮类化合物在肺部炎症疾病中的应用, 并探讨了其抗炎和抗氧化特性的构效关系, 以期黄酮类化合物的开发利用提供参考。

关键词: 黄酮类化合物; 抗氧化活性; 抗炎活性; 肺部炎症疾病; 二氢黄酮; 黄酮醇; 二氢黄酮醇; 异黄酮; 二氢异黄酮; 黄烷-3-醇; 花色素; 查耳酮

中图分类号: R932 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)20-4912-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.031

Structure-activity relationship of flavonoids and its application in pulmonary inflammatory diseases

YU Wen-ying¹, ZHANG Huan-huan², WU Yue-guo¹, ZHAO Zheng-rong¹, YU Chen-huan²

1. Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China

2. Laboratory Animal Centre, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China

Abstract: As polyphenolic compounds in nature, flavonoids are classified into flavones, flavanones, flavonols, flavanonols, isoflavones, isoflavanones, flavan-3-ols, anthocyanidins, and chalcones according to their chemical structures. In general, flavonoids with different structures always have different biological activities. Many studies have shown that flavonoids exhibit a wide range of pharmacological effects, such as anti-oxidant, antimutagenic, antitumor, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, and immunomodulatory activities. The anti-inflammatory and anti-oxidant properties of flavonoids make them likely to be candidates for prevention and treatment of pulmonary inflammatory diseases. Thus, this review focuses on the application of flavonoids in pulmonary inflammatory diseases, as well as establishes some structure-activity relationships between this biological potential and chemical profile of these compounds, which can provide the references for the development and utilization of flavonoids.

Key words: flavonoids; anti-oxidant activity; anti-inflammatory activity; pulmonary inflammatory diseases; flavanones; flavonols; flavanonols; isoflavones; isoflavanones; flavan-3-ols; anthocyanidins; chalcones

黄酮类化合物是一类重要的植物次生代谢产物, 广泛存在于药用植物、水果和蔬菜中。众多研究表明, 黄酮类化合物具有十分广泛的药理作用, 如抗氧化、抗突变、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒和调节免疫等^[1-4], 其中抗炎和抗氧化特性使其成为预防和治疗肺部炎症疾病的潜在药物。近年来研究

发现, 黄酮类化合物的生物活性与其结构有着密切关系^[5], 这对从自然界中寻找黄酮先导化合物和进行结构改造或修饰, 以及对创制新药都具有重要意义。本文就黄酮类化合物的抗炎、抗氧化活性的构效关系以及在肺部炎症疾病中的应用进行综述, 为黄酮类化合物的开发利用提供参考。

收稿日期: 2018-05-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81603368, 81673583, 81573591); 浙江省中医药科技计划项目(2016ZA042); 浙江省自然科学基金资助项目(LQ15H280007, LQY18H280002, LY19H280053)

作者简介: 俞文英, 硕士, 副研究员, 研究方向为呼吸系统治疗药物筛选及其作用机制研究。Tel: (0571)88215628 E-mail: zjywenying@163.com

*通信作者 余陈欢, 博士, 副研究员, 研究方向为抗病毒、抗肿瘤中药药效物质及作用机制研究。Tel: (0571)88215491 E-mail: yuchenhuan2002@163.com

1 黄酮类化合物的化学结构

黄酮类化合物主要是指基本母核为2-苯基色原酮类化合物,目前泛指2个具有酚羟基的苯环(A、B环)通过中央3碳原子相互连结而成的一系列化合物。根据中央3碳链的氧化程度、B环连接位置(2或3位)以及3碳链是否构成环状等特点,可将天然黄酮类化合物分为黄酮类(flavones)、二氢黄酮类(flavanones)、黄酮醇类(flavonols)、二氢黄酮醇类(flavanonols)、异黄酮类(isoflavones)、二

氢异黄酮类(isoflavonones)、黄烷-3-醇类(flavan-3-ols)、花色素类(anthocyanidins)和查耳酮类(chalcones)等^[6],结构见图1。

天然黄酮类化合物多以糖苷形式存在于植物中,常见取代基有-OH、-CH₃、-OCH₃以及异戊烯基等。研究表明,黄酮类化合物结构不同,表现出来的生物活性差异很大,分子中心的 α 、 β 不饱和吡喃酮是其具有各种生物活性的中心,而A、B、C3环的各种取代基则决定了其特定的药理活性^[7]。

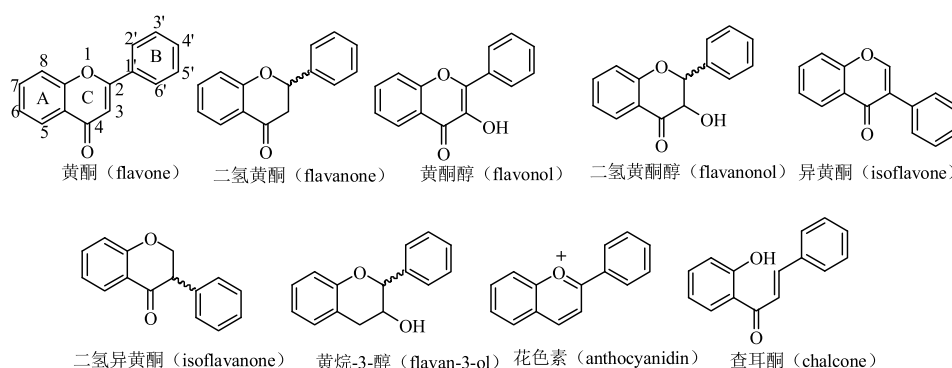


图1 黄酮类化合物的化学结构分类

Fig. 1 Chemical structure classification of flavonoids

2 黄酮类化合物抗氧化活性的构效关系

氧化应激参与众多肺部疾病的发病过程。大量研究表明,黄酮类化合物是一类天然的抗氧化剂,其主要作用是清除活性氧自由基,从而抑制过氧化损伤^[8]。影响黄酮类化合物抗氧化活性的结构因素有很多,其中包括:(1)B环3',4'-邻位羟基结构;(2)C环中的 Δ^2 双键和4位羰基;(3)3和5位的羟基;(4)羟基成苷^[9]等。

黄酮和黄酮醇具有相似结构,但相比之下,黄酮的抗氧化活性较低,这可能与结构中缺少3-OH有关。Soobrattee等^[10]研究证实了这一观点,金桃桃苷的抗氧化活性显著低于槲皮素,虽然结构中仍保留了5-OH和B环3',4'-邻位羟基,但C环的3-OH糖基化后降低了其抗氧化活性。另有研究表明,当槲皮素和山柰酚上的3-OH被甲氧基化或糖基化后,其对 β -胡萝卜素-亚油酸氧化体系的抑制作用也完全消失^[11]。同时,B环中3',4'-邻位羟基结构对提高黄酮类化合物的抗氧化活性起着至关重要的作用,Bors等^[12]发现,B环中存在3',4'-邻位羟基结构的黄烷-3-醇和黄酮醇具有强抗氧化作用。

除了羟基位置,黄酮类化合物结构中羟基的数量也与其抗氧化活性有关^[13]。一般来说,分子中酚

羟基数目越多,抗氧化活性越强;但当B环酚羟基数量增加至一定程度,抗氧化活性则不再随酚羟基数量的增加而增强。研究发现,杨梅素与槲皮素相比,B环5'位多了一个羟基,但其抗氧化活性并未显著提高,而山柰酚尽管C环上存在 Δ^2 双键和3-OH,但B环上只存在一个酚羟基,故抗氧化能力相对较低^[10]。这也进一步说明了3',4'-邻位羟基结构对黄酮类化合物的抗氧化活性起主要作用。

此外,羟基成苷后,不同的糖基取代基和取代位置会带来不同的空间效应,从而显著影响黄酮类化合物的抗氧化能力。一般认为7-位氧糖苷和6,8-位碳糖苷对抗氧化活性不利,而3-位氧糖苷对活性影响不大^[14]。

3 黄酮类化合物抗炎活性的构效关系

现已证实,多种黄酮类化合物具有显著的抗炎活性,极具药用开发价值。不同分子结构的黄酮类化合物表现出不同程度的抗炎效果,一般来说,与以下结构有密切关系:(1)C环中的 Δ^2 双键;(2)羟基的位置和数量;(3)羟基糖基化或甲氧基化等^[15]。

Wang等^[16]考察了木犀草素、槲皮素和柚皮素三者结构对环氧合酶-1(cyclo-oxygenase-1, COX-1)的抑制作用,发现C环中的 Δ^2 平面双键结构是黄

酮类化合物作为 COX-1 抑制剂的有效结构,而 C 环中的 3-OH 则对 COX-1 的抑制活性影响不大。Ribeiro 等^[17]也发现黄酮类化合物(柚皮素)及黄烷醇类化合物(花旗松素)抗炎作用较弱,进一步证实了 C 环中 Δ^2 双键结构对于抗炎活性的重要性。

黄酮类化合物结构中糖基和自由酚羟基也能够显著影响抗炎活性。Noshita 等^[18]通过体外实验评价了含有不同酚羟基数量的黄酮类化合物对大鼠肥大细胞脱颗粒的影响。结果发现,相比而言, B 环中含有 2 个羟基的圣草酚对肥大细胞脱颗粒反应的抑制效果最好,含有 1 个羟基的橙皮素和柚皮素次之,而 B 环中无羟基的松属素则几乎无抑制作用。此外, Rotelli 等^[19]发现,黄酮苷元槲皮素和橙皮素具有抑制角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀的作用,而相对应的糖基化黄酮(芦丁和橙皮苷)则未观察到显著的抗炎效果。提示糖基化有可能降低黄酮类化合物的抗炎活性。

另外,当黄酮类化合物结构中的羟基被甲氧基化时,其抗炎活性也会受到影响。Crasci 等^[20]考察了柑橘类黄酮柚皮苷、新橙皮苷和新圣草次苷对骨关节炎的保护作用,通过比较发现三者均能抑制基质金属蛋白酶-13 的表达,且 B 环中含有甲氧基的新橙皮苷表现出最高的抑制活性。这可能是由于酚羟基甲氧基化后改变了分子的位阻效应,破坏了化合物的平面结构和疏水性,抗炎活性也随之发生变化^[21]。

4 黄酮类化合物在肺部炎症性疾病中的应用

一般来说,肺部疾病在肺的修复过程中往往伴随着急性或慢性炎症,且与肺功能的减退高度相关。如上所述,黄酮类化合物在民间医学中已广泛使用,目前已有多项研究证明其治疗肺部疾病的功效与其抗炎、抗氧化活性有关^[22-23]。Lim 等^[24]评价了桑白皮粗提物和其中的 3 个主要黄酮成分对气道炎症的作用,发现粗提物和 3 个黄酮成分均能有效抑制肺上皮细胞中白细胞介素(interleukin-6, IL-6)的产生以及肺巨噬细胞中一氧化氮(NO)的生成。此外,该粗提物还能明显减少肺泡上皮细胞的增生和肺泡腔结构的破坏。因此,用抗氧化剂或抗炎药治疗可能有助于延缓或阻止肺部炎症性疾病如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和支气管哮喘(bronchial asthma, BA)等疾病的进展。

4.1 COPD

COPD 是常见的慢性呼吸道疾病之一,其发病率和死亡率逐年增高。该病以持续气流受限为特征,并呈进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关。这种慢性炎性反应可以导致肺实质破坏、肺气肿,同时破坏正常的修复和防御机制。虽然 COPD 的确切病因尚不清楚,但目前认为氧化应激、慢性炎症以及蛋白酶-抗蛋白酶失衡参与了肺气肿的发生和发展^[25-26]。

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 [Poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1] 是存在于真核细胞中具有显著生物活性的核酶,与多种炎症疾病如 COPD、BA 等的发生、发展密切相关^[27]。Weseler 等^[28]通过体内外实验考察了几种具有抗炎作用的黄酮类化合物(非瑟酮、桑色素、黄色素母酮和 3',4',5',5,7-五羟黄酮)对 PARP-1 的抑制效果以及对促炎症因子的调节作用。将 COPD 患者的血样分别与这几个黄酮类化合物进行预孵育,继而暴露于 1 $\mu\text{g/L}$ 的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)中,测定肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8、IL-10 的浓度。结果发现,这 4 个黄酮类化合物对 PARP-1 均具有显著的抑制作用,且抑制率越高,减弱 LPS 诱导的促炎细胞因子的释放能力越强。其中,非瑟酮和 3',4',5',5,7-五羟黄酮还能有效降低 COPD 患者血样中 TNF- α 的浓度,说明具有 PARP-1 抑制能力的黄酮可作为 COPD 患者的一种潜在补充剂。

槲皮素是一种具有抗炎活性的黄酮类化合物,已有多项研究评价了其对于中性粒细胞分泌的弹性蛋白酶释放的影响^[29-30]。当受到刺激时,激活的中性粒细胞释放弹性蛋白酶可降解外源蛋白。这种非特异性酶的过量释放能破坏细胞膜和胞外蛋白如弹性蛋白、纤连蛋白等,引起呼吸窘迫综合征、肺气肿和 ARDS 等多种炎症疾病。在一项免疫调节活性评价实验中,杨梅素、山柰酚和槲皮素被证明是最有效的弹性蛋白酶释放抑制剂,表明该类黄酮可用于中性粒细胞相关炎症疾病的治疗^[31]。

Guan 等^[32]评价了芹糖甘草苷对香烟烟雾所致的氧化应激的保护作用。发现肺癌 A549 细胞经该黄酮预处理后,能有效预防香烟烟雾提取物诱导的细胞毒性,并呈浓度依赖性。体内实验进一步证明,芹糖甘草苷以剂量依赖的方式抑制肺中性粒细胞和巨噬细胞炎症反应,并能减少近端气道内分泌黏液的杯状细胞的数量。此外,该黄酮还能促使烟雾诱

导的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 TNF- α 的释放减少, 髓过氧化物酶活性降低, 而超氧化物歧化酶的活性得到改善。表明芹糖甘草苷能通过抑制 TGF- β 和 TNF- α 的释放等途径保护香烟烟雾诱导的肺上皮细胞损伤, 提示其在 COPD 的发病过程中可作为一种潜在的抗上皮细胞损伤剂。

4.2 ARDS

ARDS 是常见危重病, 病理反应以炎症反应为主, 其特征为肺组织炎性细胞浸润, 产生大量的炎性介质和活性氧, 组织水肿和细胞外基质的重塑等。尽管采用肺保护性通气治疗已经大大降低了 ARDS 患者的死亡率, 但仍然缺乏有效的药物治疗措施。近年来多项研究表明, 黄酮类化合物可能对 ARDS 具有保护作用^[33-36]。

LPS 诱导的肺部炎症模型常用于评价药物的抗炎作用。Kuo 等^[37]通过 LPS 诱导的 ARDS 小鼠模型考察了木犀草素对肺组织的保护作用, 组织病理学研究表明, 木犀草素能有效改善 LPS 导致的肺部炎症病理改变, 肺组织充血、水肿、中性粒细胞浸润明显减轻; 此外, 木犀草素还能降低小鼠肺组织中超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性, 从而抑制脂质过氧化, 减轻肺组织氧化损伤。这些结果提示, 木犀草素对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用。Chen 等^[38]评价了黄酮醇类化合物山柰酚对 LPS 诱导的 ARDS 炎症反应的保护作用及其机制。研究发现, 山柰酚 100 mg/kg ig 给药治疗后, 能明显降低 ARDS 模型小鼠肺干湿比及肺支气管肺泡灌洗液中蛋白浓度和炎性细胞的数量, 从而减轻肺水肿。免疫印迹结果显示, 山柰酚能有效抑制肺组织中由 LPS 诱导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 和核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的活化。以上结果表明山柰酚对 ARDS 炎症反应的保护作用可能与阻断 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路有关。同样, 黄酮类化合物松属素、千层纸素 A 等也被证明是缓解 LPS 所致 ARDS 肺部炎症的潜在药物^[39-40]。

此外, 百草枯 (paraquat, PQ) 也用于诱导 ARDS 动物模型。Chen 等^[41]通过 PQ 所致 ARDS 小鼠模型研究了黄烷酮类衍生物柚皮苷对急性肺损伤和肺纤维化的保护作用。结果发现, 柚皮苷显著提高了中毒小鼠的生存率, 并有效抑制了 PQ 导致的 TNF- α 和 TGF- β 1 等细胞因子的过度表达, 减

轻了白细胞浸润, 且这种效应呈剂量依赖性。此外, 柚皮苷还能抑制基质金属蛋白酶-9 和金属蛋白酶组织抑制剂-1 水平的上调, 降低肺部丙二醛、羟脯氨酸的含量, 增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和血红素氧合酶-1 的活性。表明黄烷酮类衍生物柚皮苷可有效缓解 PQ 诱导的肺损伤, 为临床治疗 ARDS 提供了新思路。

4.3 BA

BA 是一种气道慢性炎症疾病, 已成为全球严重的公共卫生问题, 其临床表现为气道阻塞、咳嗽、呼吸困难和喘鸣等。其发病机制还并不十分清楚, 因此也没有有效的治疗和预防手段。研究表明, 饮食习惯可以影响过敏性疾病的发展。Devereux 等^[42]发现, 饮食中的抗氧化剂摄入减少会增加哮喘等过敏性疾病的发病率。流行病学研究结果也表明, 适当摄入黄酮类化合物有助于改善哮喘患者的症状^[43]。

Jung 等^[44]通过卵清蛋白致敏豚鼠建立哮喘模型, 测试了 3 个黄酮醇类化合物 (非瑟酮、桑色素和山柰酚) 对哮喘的防治作用。结果发现, 3 个黄酮醇均可减少白细胞的募集, 且对组胺含量、磷脂酶 A2 和嗜酸性粒细胞过氧化物酶活性也有明显的抑制作用。其中, 山柰酚的抗哮喘作用最好, 而非瑟酮对气道阻力的降低效果最强。提示该类黄酮类化合物的相对分子质量越低, 可能对哮喘的治疗效果更好。

染料木黄酮属于异黄酮类化合物, 是一种广谱蛋白酪氨酸激酶抑制剂。Duan 等^[45]考察了其对抗哮喘豚鼠气道炎症的影响。体内研究发现, 染料木黄酮 (15 mg/kg, ip) 可明显抑制卵蛋白致敏引起的急性支气管收缩。此外, 该黄酮还可降低支气管肺泡灌洗液中的细胞总数和嗜酸性粒细胞数量, 抑制嗜酸性粒细胞过氧化物酶活性, 从而显著改善卵蛋白诱导的气道高反应性。免疫印迹显示, 染料木黄酮能有效抑制肺组织中表皮生长因子诱导的酪氨酸磷酸化。说明该异黄酮可通过抑制酪氨酸激酶信号级联放大途径来缓解 BA 气道炎症。

二氢黄酮樱花素具有抗炎和抗氧化活性, Toledo 等^[46]评价了该黄酮对 BA 模型小鼠气道炎症和气道重塑的治疗作用。结果证实樱花素能减轻卵蛋白引起的气道高反应性和炎症反应, 并能逆转 BA 小鼠气道重塑, 而产生这些效应有可能跟樱花素能减少 Th2 介导的促炎因子表达、减轻氧化应激及抑制 NF- κ B 活性有关。这些结果再次强调了

黄酮类化合物在对抗哮喘模型动物的氧化应激反应上发挥了重要作用,提示樱花素可作为治疗哮喘的潜在药物。此外,其他类黄酮如高良姜素、桑色素、原青花素等均对哮喘模型动物具有一定的保护作用^[47-49]。

5 黄酮类化合物在肺部炎症性疾病中的临床应用前景

尽管已有多项研究证实,不同类型的黄酮类化合物具有预防或治疗肺部疾病的功效,然而目前只有为数不多的黄酮类化合物被用于肺部炎症疾病的临床研究,且大多是针对哮喘患者。

碧萝芷是从法国沿海松树树皮中提取,含有原花青素等黄酮类化合物的混合物,较早被发现具有抗哮喘作用。最近一项为期 6 个月的临床研究选取了 76 名哮喘稳定期患者,每日给予 100 mg 剂量的碧萝芷,该研究进一步证实了碧萝芷可有效改善哮喘症状,且可减少其他哮喘治疗药物的用量^[50]。另一试验选取了 32 例 BA 患者及 31 例健康志愿者,随机分为 4 组,分别给予染料木黄酮、葛根素、地塞米松或安慰剂。结果显示,黄酮类化合物染料木黄酮和葛根素可抑制哮喘患者 NF- κ B 的高表达及 TNF- α 的高分泌,对哮喘有潜在的治疗作用^[51]。此外,Ortolani 等^[52]在 ARDS 的临床研究中发现,将芦丁作为补充剂时,可显著提高 N-乙酰半胱氨酸对肺组织的保护作用。

6 结语与展望

黄酮类化合物对肺部炎症性疾病的预防和治疗可起到积极的影响,有望成为防治 COPD、ARDS、BA 等肺部炎症性疾病的潜在药物,而这种药理作用主要跟黄酮类化合物的抗炎和抗氧化活性有关。众多研究表明,具有抗炎或抗氧化活性的黄酮类化合物多具有以下结构:(1) C 环中的 Δ^2 双键和 4 位羰基,为选择性活性必须基团;(2) A 和 B 环上羟基的数目和位置,尤其是 B 环 3',4'-邻位羟基结构是其重要的活性基团;(3) 非糖基化结构,一般来说绝大多数黄酮苷的活性不如黄酮苷元。基于这些结构特征和药理活性,可从天然黄酮类化合物中寻找防治肺部疾病的先导化合物,对其进行结构改造和优化,以期研发出具有更强药理作用的黄酮类新药。

然而,尽管大部分研究显示黄酮类化合物具有显著的抗炎和抗氧化活性,但大多还停留在实验室研究阶段,临床应用较少;且黄酮类化合物对肺部疾病的分子作用机制尚不十分明确;另外,过量摄

食黄酮类化合物对人体存在潜在的毒副作用^[53]。因此,还需要对其进行深入研究。

参考文献

- [1] Vukovic N L, Obradovic A D, Vukic M D, *et al.* Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines [J]. *Food Res Int*, 2018, 106: 71-80.
- [2] Moutinho M S S, Aragão S, Carmo D, *et al.* Curcumin and rutin down-regulate cyclooxygenase-2 and reduce tumor-associated inflammation in HPV16-transgenic mice [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(3): 1461-1466.
- [3] Friedman M. Antibacterial, antiviral, and antifungal properties of wines and winery byproducts in relation to their flavonoid content [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(26): 6025-6042.
- [4] Abo-Zeid M A M, Abdel-Samie N S, Farghaly A A, *et al.* Flavonoid fraction of *Cajanus cajan* prohibited the mutagenic properties of cyclophosphamide in mice *in vivo* [J]. *Mutat Res*, 2018, 826: 1-5.
- [5] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3264-3271.
- [6] Veitch N C, Grayer R J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(3): 555-611.
- [7] 胡春. 黄酮类化合物的抗氧化性质 [J]. *中国油脂*, 1996, 21(4): 18-21.
- [8] Huang W Y, Wu H, Li D J, *et al.* Protective effects of blueberry anthocyanins against H₂O₂-induced oxidative injuries in human retinal pigment epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(7): 1638-1648.
- [9] Wolfe K L, Liu R H. Structure-activity relationships of flavonoids in the cellular antioxidant activity assay [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(18): 8404-8411.
- [10] Soobrattee M A, Neergheen V S, Luximon-Ramma A, *et al.* Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions [J]. *Mutat Res*, 2005, 579(1/2): 200-213.
- [11] Burda S, Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(6): 2774-2779.
- [12] Bors W, Heller W, Michel C, *et al.* Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies [J]. *Methods Enzymol*, 1990, 186(1): 343-355.
- [13] Rzepecka-Stojko A, Stojko J, Kurek-Górecka A, *et al.* Polyphenols from bee pollen: Structure, absorption, metabolism and biological activity [J]. *Molecules*, 2015,

- 20(12): 21732-21749.
- [14] Cholbi M R, Paya M, Alcaraz M J. Inhibitory effect of phenolic compounds on tetrachloride-induced microsomal lipid peroxidation [J]. *Experientia*, 1991, 47(2): 195-199.
- [15] Chen L, Teng H, Xie Z, *et al.* Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure-activity relationship [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(4): 513-527.
- [16] Wang H, Nair M G, Strasburg G M, *et al.* Cyclooxygenase active bioflavonoids from Balaton™ tart cherry and their structure activity relationships [J]. *Phytomedicine*, 2000, 7(1): 15-19.
- [17] Ribeiro D, Freitas M, Tomé S M, *et al.* Flavonoids inhibit COX-1 and COX-2 enzymes and cytokine/chemokine production in human whole blood [J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 858-870.
- [18] Noshita T, Miura K, Ikeda K, *et al.* Structure-activity relationships of flavanones, flavanone glycosides, and flavones in anti-degranulation activity in rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(2): 551-556.
- [19] Rotelli A E, Guardia T, Juárez A O, *et al.* Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(6): 601-606.
- [20] Crasci L, Panico A. Protective effects of many citrus flavonoids on cartilage degradation process [J]. *J Biomater Nanobiotechnol*, 2013, 4(3): 279-283.
- [21] Vicini P, Crasci L, Incerti M, *et al.* Benzisothiazolyliminothiazolidin-4-ones with chondroprotective properties: Searching for potent and selective inhibitors of MMP-13 [J]. *Chem Med Chem*, 2011, 6(7): 1199-1202.
- [22] Fan Z, Yao J, Li Y, *et al.* Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF- κ B [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3451-3459.
- [23] Wu G, Dai X, Li X, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of rhamnazin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury and inflammation in rats [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(4): 201-212.
- [24] Lim H J, Jin H G, Woo E R, *et al.* The root barks of *Morus alba* and the flavonoid constituents inhibit airway inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 169-175.
- [25] Zou S C, Jiang J, Song J. IL-33 Induced inflammation exacerbated the development of chronic obstructive pulmonary disease through oxidative stress [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1758-1764.
- [26] Pandey K C, De S, Mishra P K. Role of proteases in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 512.
- [27] Sethi G S, Dharwal V, Naura A S. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in lung inflammatory disorders: A review [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1172.
- [28] Weseler A R, Geraets L, Moonen H J, *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1-inhibiting flavonoids attenuate cytokine release in blood from male patients with chronic obstructive pulmonary disease or type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2009, 39(5): 952-957.
- [29] Li N, Li Q, Zhou X D, *et al.* The effect of quercetin on human neutrophil elastase-induced mucin 5AC expression in human airway epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2): 195-201.
- [30] Lin C F, Leu Y L, Al-Suwayeh S A, *et al.* Anti-inflammatory activity and percutaneous absorption of quercetin and its polymethoxylated compound and glycosides: The relationships to chemical structures [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(5): 857-864.
- [31] Kanashiro A, Souza J G, Kabeya L M, *et al.* Elastase release by stimulated neutrophils inhibited by flavonoids: Importance of the catechol group [J]. *Z Naturforsch C*, 2007, 62(5/6): 357-361.
- [32] Guan Y, Li F F, Hong L, *et al.* Protective effects of liquiritin apioside on cigarette smoke-induced lung epithelial cell injury [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(4): 473-483.
- [33] Zhang Y, Song L, Pan R, *et al.* Hydroxysafflor yellow a alleviates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(2): 135-144.
- [34] Zhang L P, Zhao Y, Liu G J, *et al.* Glabridin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting p38MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 18935-18942.
- [35] Chen J, Wang J B, Yu C H, *et al.* Total flavonoids of *Mosla scabra* leaves attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of inflammatory signaling in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(3): 835-841.
- [36] Yu C H, Yu W Y, Fang J, *et al.* *Mosla scabra* flavonoids ameliorate the influenza a virus-induced lung injury and water transport abnormality via the inhibition of PRR and AQP signaling pathways in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 146-155.
- [37] Kuo M Y, Liao M F, Chen F L, *et al.* Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities

- of antioxidation and inhibition of MAPK and NF- κ B pathways in mice with endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(10): 2660-2666.
- [38] Chen X, Yang X, Liu T, *et al.* Kaempferol regulates MAPKs and NF- κ B signaling pathways to attenuate LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2): 209-216.
- [39] Soromou L W, Chu X, Jiang L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* protection provided by pinocembrin against lipopolysaccharide-induced inflammatory responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 66-74.
- [40] Li H B, Chen F. Isolation and purification of baicalein, wogonin and oroxylin A from the medicinal plant *Scutellaria baicalensis* by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1074(1/2): 107-110.
- [41] Chen Y, Nie Y C, Luo Y L, *et al.* Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58(4): 133-140.
- [42] Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1109-1117.
- [43] Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, *et al.* Flavonoid intake and risk of chronic diseases [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(3): 560-568.
- [44] Jung C H, Lee J Y, Park J H, *et al.* Flavonols attenuate the immediate and late-phase asthmatic responses to aerosolized-ovalbumin exposure in the conscious guinea pig [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 803-812.
- [45] Duan W, Kuo I C, Selvarajan S, *et al.* Antiinflammatory effects of genistein, a tyrosine kinase inhibitor, on a guinea pig model of asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(2): 185-192.
- [46] Toledo A C, Sakoda C P, Perini A, *et al.* Flavonone treatment reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(7): 1736-1749.
- [47] Liu Y N, Zha W J, Ma Y, *et al.* Galangin attenuates airway remodelling by inhibiting TGF- β 1-mediated ROS generation and MAPK/Akt phosphorylation in asthma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11758.
- [48] Franova S, Kazimierova I, Pappova L, *et al.* Bronchodilatory, antitussive and anti-inflammatory effect of morin in the setting of experimentally induced allergic asthma [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(8): 1064-1072.
- [49] Kandhare A D, Aswar U M, Mohan V, *et al.* Ameliorative effects of type-A procyanidins polyphenols from cinnamon bark in compound 48/80-induced mast cell degranulation [J]. *Anat Cell Biol*, 2017, 50(4): 275-283.
- [50] Belcaro G, Luzzi R, Cesinaro D, *et al.* Pycnogenol[®] improvements in asthma management [J]. *Panminerva Med*, 2011, 53(Suppl 1): 57-64.
- [51] Liu X J, Zhao J, Gu X Y. The effects of genistein and puerarin on the activation of nuclear factor-kappaB and the production of tumor necrosis factor-alpha in asthma patients [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(2): 127-131.
- [52] Ortolani O, Conti A, De Gaudio A R, *et al.* Protective effects of *N*-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome [J]. *Shock*, 2000, 13(1): 14-18.
- [53] Skibola C F, Smith M T. Potential health impacts of excessive flavonoid intake [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(3/4): 375-383.