

杨梅素抗感染、抗炎及抗氧化活性研究进展

王 潞¹, 周云英^{2*}

1. 山东大学附属济南市中心医院 药学部, 山东 济南 250013

2. 山东大学附属济南市中心医院 医学实验诊断中心, 山东 济南 250013

摘要: 杨梅素是杨梅等多种植物中广泛存在的黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、降血糖、调血脂、保护心血管及减轻神经损伤等多种生物学功能。近年来, 杨梅素在抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化及免疫调节等方面的生物学活性越来越受到人们关注。对近年来国内外有关杨梅素抗感染、抗炎、免疫调节及抗氧化等生物学作用及相关分子机制的研究进展进行综述, 为其新药开发提供理论基础。

关键词: 杨梅素; 炎症; 抗氧化; 抗菌; 抗病毒; 免疫调节

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)03-0778-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.035

Research progress on anti-infective, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of myricetin

WANG Lu¹, ZHOU Yun-ying²

1. Department of Pharmacy, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, China

2. Medical Laboratory Diagnosis Center, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, China

Abstract: Myricetin is a kind of flavonoids widely existing in *Myrica rubra* and many other plants. Myricetin has lots of biological functions, such as antitumor, reducing blood sugar and lipid, protecting cardiovascular system, and reducing nervous injury. In recent years, people pay more attention to the antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, anti-oxidant, and immunosuppressive activities of myricetin. This paper reviews the literatures on the pharmacological activities of myricetin in recent years at home and abroad and focuses on its effects and molecular mechanism of anti-infective, anti-inflammatory, immunoregulatory and anti-oxidation activities, in order to provide the evidences for developing new drugs.

Key words: myricetin; inflammation; anti-oxidant; antibiosis; antiviral; immunoregulation

杨梅素(myricetin), 又名杨梅树皮素、杨梅苷、杨梅酮或杨梅黄酮, 化学名为 3,5,7-三羟基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-4H-1-苯并呋喃-4-酮, 是从杨梅科(Myricaceae)植物杨梅 *Myrica rubra* (Lour.) S. et Zucc. 的树皮及树叶中提取的多羟基黄酮。杨梅素的资源丰富, 除存在于杨梅外, 还广泛分布于葡萄科(Vitaceae)、壳斗科(Fagaceae)、菊科(Compositae)、豆科(Leguminosae)、报春花科(Primulaceae)、杜鹃花科(Azalea)和大戟科(Euphorbiaceae)等植物中^[1-3]。蜂蜜和红酒中也发现含有杨梅素, 其可能分别来源于植物花粉和葡萄^[4-5]。

杨梅素具有抗氧化^[6]、抗菌^[7]、抗病毒^[8]、抗炎^[9]、降血糖^[10]、调血脂^[11]、保肝^[12]、保护心血管^[13]、抗肿瘤^[14]、镇痛^[15]和减轻神经性损伤^[16]等多种生物活性。近年来, 杨梅素在抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化以及免疫调节等方面的活性越来越受到人们关注。本文针对近年来国内外有关杨梅素在抗感染、抗炎及抗氧化方面的研究进展进行综述。

1 抗感染作用

1.1 抑菌作用

现阶段, 抗生素使用剂量越来越大, 因为细菌耐药导致的失效抗生素也越来越多, 更多有潜力的

收稿日期: 2018-10-31

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803570); 山东省自然科学基金博士基金项目(ZR2017BH093); 济南市卫计委科技发展计划项目(2017-2-01)

作者简介: 王 潞(1982—), 女, 主管药师, 博士, 主要从事肿瘤及免疫药理学研究。E-mail: lulucc@163.com

*通信作者 周云英, 主管检验师, 主要从事宫颈癌发病机制及微生物学研究。E-mail: 358282881@qq.com

药物有望被开发成为新型抗生素。由于我国民间历来就有应用杨梅树皮及杨梅叶消炎的传统,而杨梅素为其中的主要活性成分,近年来,大量的研究聚焦在了杨梅素的抗菌、抗炎活性上。Silva 等^[17]研究发现,杨梅素对感染金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 的蜡螟动物模型具有显著的保护作用。杨梅素在 5~200 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制处在黏附阶段的金黄色葡萄球菌形成生物膜,但不直接抑制细菌生长,且抑制作用呈剂量依赖性,该抑制作用可能与杨梅素调节细菌表面纤维蛋白原的聚集及疏水性有关。Arita-Morioka 等^[18]报道了杨梅素可剂量依赖性地抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌 *Escherichia coli* 的生物膜形成,半数抑制浓度(IC_{50})为 46.2 $\mu\text{mol/L}$,同样,该剂量下的杨梅素对细菌生长无直接抑制作用。张莉静等^[19]研究发现,金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌 *Streptococcus pneumoniae* 或 A 型溶血性链球菌 group A hemolytic *Streptococcus* 感染的昆明小鼠给予杨梅素 [60~240 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续 7 d] 后存活率显著提高。除对金黄色葡萄球菌具有抑制作用外,杨梅素(2 mmol/L)与 tt-法尼醇(4 mmol/L)联用可显著抑制变异链球菌 *Streptococcus mutans* 及白色念珠菌 *Candida albicans* 的生长,并抑制由此形成的致龋生物膜^[20]。此外,杨梅素虽然对猪链球菌 *Streptococcus suis* 的生长没有直接的抑制作用,但 0.25~1.00 $\mu\text{g/mL}$ 的杨梅素可通过与猪链球菌中的细胞毒素猪溶素相互作用,限制猪溶素发生构象转变,显著减弱猪溶素的毒性^[21]。因此,杨梅素具有体内外抗菌活性,可抑制金黄色葡萄球菌、链球菌等革兰阳性菌及大肠杆菌等革兰阴性菌的生物膜合成,并对白色念珠菌等真菌具有抑制效果。

1.2 抗病毒作用

除抗菌作用外,杨梅素也表现出极强的抗病毒活性。严重急性呼吸道综合征(SARS)是由 SARS-冠状病毒(CoV)引起的一种传染性疾病,具有极强的传播力。Yu 等^[22]研究发现,0.1~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 的杨梅素在体外可通过干扰 ATP 合酶活性有效抑制 SARS-CoV 螺旋酶蛋白合成,从而起到抵抗 SARS-CoV 的作用,而该浓度下的杨梅素对正常乳腺上皮细胞无毒性。此外,人类免疫缺陷病毒(HIV-1)是通过性传播而感染的致命病毒,Pasetto 等^[23]发现,天然小分子如黄酮类化合物是杀灭 HIV-1 的新型活性物质的重要来源。杨梅素、槲皮

素和乔松素在 0.01~100.00 $\mu\text{mol/L}$ 均表现出体外抗 HIV-1 活性,且杨梅素比槲皮素和乔松素更有效。因而,杨梅素对于 SARS 及艾滋病(AIDS)的预防和治疗具有巨大潜力。

2 抗炎作用

杨梅树皮及杨梅叶在民间常被用于消肿、解毒、止痒等,其主要活性成分杨梅素可通过调节多种信号通路起到抗炎作用。杨梅素 50~100 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞 RAW264.7 产生促炎因子,如一氧化氮(NO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、前列腺素 E_2 (PGE_2) 和环氧化酶-2(COX-2)等,且杨梅素通过抑制核转录因子- κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) 及信号转导和转录激活子 1 (STAT1) 的活化,下调核转录因子 E2 相关因子 2 (Nr2f2) 介导的血红素加氧酶-1 (HO-1) 水平来抑制促炎因子产生^[24]。肿瘤坏死因子- α ($\text{TNF-}\alpha$) 是多种炎症疾病的调节因子,研究发现,2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 的杨梅素可通过靶向人丝裂原活化蛋白激酶 4 (MEK4) 和 MEK1,抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 诱导的血管内皮生长因子(VEGF)表达,因此,杨梅素对于 $\text{TNF-}\alpha$ 相关疾病可能具有有效的化学预防作用^[25]。此外,体内研究发现,100、200 mg/kg 的杨梅素 ig 给药可降低角叉菜胶诱导的足水肿模型大鼠血清中丙二醛(MDA)水平,提高血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,起到抗氧化、抗炎及抑制水肿的作用^[26]。因此可以得出,除抑制炎症因子生成外,杨梅素的抗炎机制还与其抗氧化活性紧密相关。

2.1 抗结肠炎作用

Zhao 等^[27]研究发现,50、100、200 mg/kg 的杨梅素可剂量依赖性抑制葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠急性溃疡性结肠炎,增加小鼠体质量,并显著改善小鼠肠组织病理学评分。同时,杨梅素减少了结肠组织中 NO、髓过氧化物酶(MPO)、MDA、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 及 IL-6 的生成,提高了 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,说明杨梅素可以增加小鼠结肠组织的抗氧化能力、降低结肠炎症反应。Zhang 等^[28]研究表明,杨梅素能明显抑制偶氮甲烷(AOM)/DSS 诱导的小鼠结肠炎,并预防结直肠癌的发生,通过降低结肠组织中炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 β 、IL-6、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、p- $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、COX-2 以及增殖性细胞核抗原(PCNA)、G₁/S-特异性周期蛋白-D1 (Cyclin D1) 的水平,抑制结肠慢性炎症和炎症相关肿瘤的形成,因此,杨梅素有

可能成为一种有前途的化学预防药物用于降低结肠炎及其相关肿瘤的发病风险。

2.2 抗关节炎作用

组织蛋白酶 K 的过量表达是导致代谢性骨病的主要原因。研究发现,对胶原性关节炎实验小鼠 ig 给予杨梅素 [25 mg/(kg·d), 连续 24 d] 可显著改善小鼠关节炎症状,降低关节软骨损伤。杨梅素可通过抑制组织蛋白酶 K 的活性改善由组织蛋白酶 K 降解胶原蛋白所引起的骨质疏松和关节炎等骨代谢疾病^[29]。舒雪莲等^[30]发现,1、5 mg/kg 剂量的杨梅素连续给药 2 周可改善佐剂性关节炎小鼠原发性关节滑膜增生,减少炎症细胞浸润,并降低小鼠关节肿胀率及血清炎症因子水平。杨梅素抑制类风湿性关节炎发病过程中的炎症反应,其机制可能与抑制免疫器官功能亢进及降低炎症因子水平、改善滑膜病变有关。杨梅素经不同途径给药后均可起到抗关节炎作用,李小万等^[31]使用 100、200、400 mg/kg 的杨梅素涂于大鼠关节患处,数小时后可明显改善大鼠佐剂性关节炎足肿胀,并对角叉菜胶诱导的大鼠关节肿胀以及尿酸钠诱导的大鼠关节炎疼痛均有抑制作用。此外,王勇^[32]研究了杨梅素注射液对临床高尿酸血症患者血清尿酸水平的影响,发现杨梅素可能通过降低血清尿酸水平抑制由尿酸盐结晶在关节软骨和滑膜组织沉积而引发的关节炎炎症反应。由此可见,杨梅素通过口服、静脉及经皮等多种途径给药均能改善关节炎症状,降低骨关节损伤。

2.3 抗牙周炎作用

牙周炎是一种多因素疾病,主要是由局部因素引起的牙周支持组织的慢性炎症。牙龈成纤维细胞(HGFs)合成大量炎症因子是最终导致牙周炎症反应的重要因素。研究发现,杨梅素对牙周致病细菌牙龈卟啉单胞菌 *Porphyromonas gingivalis* 的生长及宿主细胞炎症反应均具有显著抑制作用。杨梅素对牙龈卟啉单胞菌的最小抑菌浓度在 62.5~125 μg/mL,杨梅素通过抑制细菌内蛋白酶(rgpA、rgpB 和 kgp)和黏附素(fimA、hagA 和 hagB)基因表达,减弱牙龈卟啉单胞菌的毒力;杨梅素还可抑制 NF-κB 活化,减少由于牙龈卟啉单胞菌刺激 HGFs 所致的 IL-6、IL-8 和基质金属蛋白酶(MMP)-3 分泌^[33]。此外,杨梅素(1~15 μmol/L)可抑制脂磷壁酸(LTA)处理的 HGFs 中 p38 和细胞外信号调节激酶(ERK)的活化,阻断 NF-κB 抑制蛋白(IκB)降解及 COX-2、PGE2 的表达,控制 LTA 诱

导的牙龈炎症反应^[34]。慢性牙周炎最终可能导致牙槽骨的吸收,在去卵巢小鼠牙周炎模型中,ip 杨梅素 [2、5 mg/(kg·d), 共 30 d] 可增加牙槽嵴高度,因此,杨梅素对小鼠牙槽骨吸收具有保护作用。体外实验也证实了这一结论,杨梅素 1~100 μmol/L 具有抑制破骨细胞形成和骨吸收的作用^[35]。因此,杨梅素通过抑制牙周致病菌生长、对抗 HGFs 产生炎症因子及延缓牙槽骨吸收,起到抗牙周炎的作用,有望成为牙周炎的有效治疗药物。

2.4 抗皮肤炎症及损伤作用

杨梅素对角质形成细胞等皮肤细胞损伤及皮肤炎症具有保护作用。研究表明,15 μmol/L 的杨梅素可抑制蛋白激酶 B (Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 NF-κB 的活化,从而降低角质形成细胞中由 TNF-α 刺激产生的细胞因子、趋化因子及活性氧水平,抵抗由促炎介质诱导的炎症性皮肤病^[36]。50 μmol/L 的杨梅素可抑制紫外线诱导的角质形成细胞死亡,并通过 IκB/NF-κB 信号通路抑制 COX-2 表达^[37]。Huang 等^[38]也报道了杨梅素 3、10、10 μmol/L 对紫外线诱导的皮肤细胞损伤具有潜在保护作用。Jung 等^[39]研究发现,仅 1、5 nmol/L 的杨梅素就能抑制紫外线诱导的小鼠皮肤细胞损伤,极低浓度的杨梅素即可抑制紫外线诱导的小鼠皮肤组织中 MMP-9 的表达,并通过抑制 Raf 酶活性阻止 MEK、ERK 及 p38 发生磷酸化,从而预防皮肤损伤。由于杨梅素对正常细胞无毒性^[22,40],因此有望应用于化妆品行业。

3 保肝作用

四氯化碳(CCl₄)诱导的肝损伤模型小鼠 ig 给予杨梅素 [10、30、100 mg/(kg·d), 连续 2 d], 小鼠血清天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)水平显著降低,肝脏组织病理学参数得到改善。杨梅素通过降低肝脏氧化应激反应、降低脂质过氧化、提高谷胱甘肽(GSH)水平和细胞色素 P450 酶 2E1 (CYP2E1)表达水平、抑制 COX-2 和 TNF-α 在肝脏的过度表达,进而抑制肝脏炎症反应。因此,杨梅素的肝脏保护作用可能与其较强的抗炎及抗氧化活性相关^[41]。

4 免疫调节作用

杨梅素对树突细胞(DC)、T 淋巴细胞等多种免疫细胞的活性及功能具有显著的抑制作用。研究发现,5、10 mg/L 的杨梅素可显著抑制 LPS 诱导的 DC 细胞分泌 TNF-α、IL-6 和 IL-12 等炎症因子,抑

制 DC 细胞中主要组织相容性抗原 (MHC) II 类分子、CD40 和 CD86 的表达,降低 DC 细胞的内吞和迁移能力,且杨梅素通过抑制 I κ B/NF- κ B 和丝裂原激活的蛋白激酶途径阻碍 LPS 诱导的 DC 细胞激活,与此同时,杨梅素在 10 mg/L 质量浓度下对 DC 细胞无细胞杀伤毒性,因此,利用杨梅素调节 DC 细胞有可能成为治疗炎症、自身免疫性疾病及组织器官移植的有力策略^[40]。此外, Ghassemi-Rad 等^[42]研究了杨梅素对 T 淋巴细胞功能的影响,发现杨梅素在 2.5、5.0、10.0 μ g/mL 可抑制小鼠 T 淋巴细胞活化,并下调 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-2、IL-4 和 IL-17 的表达水平。杨梅素抑制 T 淋巴细胞活化的作用可能与杨梅素诱导活性氧 (ROS) 生成有关。但 DC 细胞或骨髓源性巨噬细胞的存在减弱了杨梅素对 T 细胞活化的抑制作用,这是由于 DC 细胞和巨噬细胞产生的抗氧化分子保护 T 细胞免受杨梅素诱导的氧化应激,从而体现了免疫细胞之间相互作用的重要性,也表明杨梅素对 DC 细胞及 T 淋巴细胞的调节作用与其抗炎、抗氧化活性紧密相关。

除对免疫细胞功能的抑制作用外,体外研究还发现杨梅素具有免疫增强活性。张思哲等^[43]研究了杨梅素在体外对小鼠脾脏淋巴细胞增殖及 RAW264.7 细胞活化的影响,发现 10 mg/L 的杨梅素对 LPS 活化的淋巴细胞增殖有明显的促进作用,并可增强 RAW264.7 细胞的吞噬能力、促进 NO 释放;杨梅素还可促进 RAW264.7 细胞中 TNF- α 、IL-1 β 生成,抑制 IL-4 释放。因此,杨梅素可能通过促进小鼠脾淋巴细胞增殖和提高 RAW264.7 细胞吞噬及分泌功能,从而提高细胞的免疫活性水平。

5 抗氧化作用

炎症是由局部组织细胞、免疫细胞、血小板和内皮细胞等共同参与的炎症反应,炎症可以引起氧化应激,氧化应激也可以引起炎症反应,杨梅素的抗炎及免疫调节作用均与其抗氧化活性紧密相关^[44-45]。杨梅素可清除氧化应激诱导的细胞内自由基,5 μ g/mL 的杨梅素对细胞内 ROS 的清除率约 50%,对 DPPH $\cdot$ 的清除率约 20%;10 μ g/mL 的杨梅素可恢复细胞内抗氧化酶如 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 和 GSH-Px 等的活性和表达水平,并抑制过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的 DNA 损伤和脂质损伤,减弱膜脂质过氧化水平^[46]。Barzegar^[47]研究发现,低浓度 (0.1、0.2 μ mol/L) 的杨梅素可抑制细胞内不同种类的 ROS 产物生成,其强抗氧化作用能有效地保护细胞免于

氧化损伤。此外,杨梅素在 300 μ mol/L 时对 H_2O_2 诱导的 GSH 氧化具有较强的抗逆性,可延长缺乏线粒体 SOD 的酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 寿命,减轻老化引起的氧化应激,特别是当氧化还原稳态由于线粒体内存在的内源性防御系统下调受损时,杨梅素中 B 环邻位羟基是杨梅素发挥抗氧化保护功能的关键基团^[48]。

杨梅素可抵抗多种有毒物质所致的氧化损伤。赫曲霉毒素类 (OTA) 是曲霉菌 *Aspergillus* 和青霉菌 *Penicillium* 的次生代谢产物,对人类健康存在严重威胁。研究发现,杨梅素具有 OTA 解毒作用。El-Haleem 等^[49]对 OTA 诱导的肾毒性大鼠 ig 给予杨梅素 [100 mg/(kg·d), 连续 2 周],发现杨梅素通过上调 GSH-Px、CAT、SOD 等抗氧化酶水平抵抗 OTA 引起的氧化应激,逆转 OTA 引起的肾损害。杨梅素对叔丁基过氧化氢 (t-BHP) 诱导的人红细胞氧化应激也具有保护作用, Pandey 等^[50]用 t-BHP 孵育红细胞引起氧化应激,细胞内 GSH 及膜巯基 (SH) 水平显著降低。用杨梅素与 t-BHP 共同孵育红细胞,可提高 GSH、SH 水平,保护红细胞免受氧化损伤。此外,对草酸钾诱导的高尿酸症小鼠 ig 给予杨梅素 [50、100 mg/(kg·d), 连续 3 d],可显著降低小鼠肝尿酸水平,该作用与杨梅素抑制黄嘌呤氧化酶 (XOD) 活性有关^[51]。体外实验得到相似的结论,杨梅素体外抑制尿酸的 IC₅₀ 值为 4.55 μ mol/L,能够下调 XOD 活性,并对 XOD 催化产生的超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$) 有较强的抑制作用^[52]。

杨梅素可抑制氧化应激诱导的细胞损伤,具有直接和间接抗氧化作用,除直接激活抗氧化酶系及抑制 ROS 等自由基生成外,还可通过调节 PI3K/Akt 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路间接保护细胞免于氧化应激诱导的细胞凋亡。研究发现,杨梅素在 30 μ mol/L 可显著抑制 H_2O_2 诱导的仓鼠肺成纤维细胞凋亡,阻碍细胞从线粒体向胞浆释放细胞色素 C,并抑制 MAPK 和 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 的激活,从而抵抗 H_2O_2 诱导的细胞损伤^[53]。

6 结语与展望

杨梅素普遍存在于日常食用的水果、蔬菜及茶和红酒等食物中,可用作保健品、食品添加剂^[54-55]。浙江民间历来就有用杨梅消炎和治疗牙痛的传统。杨梅素作为杨梅树皮和树叶的活性成分,具有抗氧化、抗菌、抗病毒、抗炎、镇痛、降血糖、调血脂、保肝、护心、抗肿瘤和降低神经损伤等多种生物活

性。鉴于其显著的抗氧化功能及降低胆固醇等作用,欧洲特别是一些地中海国家已将杨梅素作为保健食品上市^[56]。此外,美国保健药品 FYI 将杨梅素作为添加剂用于治疗 and 预防关节炎及各种炎症,尤其适合怀孕妇女和哺乳期婴儿,但目前还未有相关药品上市^[56-57],因此,杨梅素在炎性疾病及感染性疾病的防治上具有较大的开发和应用前景。

本文综述了近年来杨梅素在抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化及免疫调节等方面的药理活性研究进展,以期杨梅素在炎性疾病及感染性疾病中的应用提供参考。杨梅素具有抑制金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、A 型溶血性链球菌、变异链球菌、白色念珠菌及猪链球菌等抗菌活性,并能有效抑制 SARS-CoV 及 HIV-1。杨梅素还具有抗结肠炎、关节炎、牙周炎及肝脏和皮肤保护作用,其主要机制为降低炎症因子水平及其抗氧化作用。杨梅素通过激活抗氧化酶系、抑制 ROS 等自由基生成及调节 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路,起到对抗氧化应激的作用。此外,杨梅素还具有免疫调节功能。然而,杨梅素在抗感染、抗炎、抗氧化及免疫调节方面的作用机制尚未完全明确,还需要进一步深入研究,为杨梅素新药开发提供理论依据。

参考文献

- [1] 姜仕先,董乃维,张婧,等. 藤茶中杨梅素和二氢杨梅素的分离及抗心肌细胞凋亡作用 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(1): 4-6.
- [2] 江纪武,肖庆祥. 植物药有效成分手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [3] 王笑笑,周勇,俞婷婷,等. UPLC-MS/MS 法分析 10 种不同蜜源蜂蜜中的黄酮类组分 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12): 2180-2189.
- [4] 张友胜,杨伟丽,龚雨顺. RP-HPLC 法测定显齿蛇葡萄中杨梅素的含量 [J]. 中草药, 2001, 32(11): 983-984.
- [5] Kumar A, Malik A K, Tewary D K. A new method for determination of myricetin and quercetin using solid phase microextraction-high performance liquid chromatography-ultra violet/visible system in grapes, vegetables and red wine samples [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 631(2): 177-181.
- [6] Hassan S M, Khalaf M M, Sadek S A, et al. Protective effects of apigenin and myricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 766-774.
- [7] Ren R, Yin S, Lai B, et al. Myricetin antagonizes semen-derived enhancer of viral infection (SEVI) formation and influences its infection-enhancing activity [J]. *Retrovirology*, 2018, doi: 10.1186/s12977-018-0432-3.
- [8] Ortega J T, Suárez A I, Serrano M L, et al. The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity *in vitro* [J]. *AIDS Res Ther*, 2017, doi: 10.1186/s12981-017-0183-6.
- [9] Hou W, Hu S, Su Z, et al. Myricetin attenuates LPS-induced inflammation in RAW 264. 7 macrophages and mouse models [J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(19): 2253-2264.
- [10] Kandasamy N, Ashokkumar N. Protective effect of bioflavonoid myricetin enhances carbohydrate metabolic enzymes and insulin signaling molecules in streptozotocin-cadmium induced diabetic nephrotoxic rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(2): 173-185.
- [11] Su H M, Feng L N, Zheng X D, et al. Myricetin protects against diet-induced obesity and ameliorates oxidative stress in C57BL/6 mice [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(6): 437-446.
- [12] Guo J, Meng Y, Zhao Y, et al. Myricetin derived from *Hovenia dulcis* Thunb. ameliorates vascular endothelial dysfunction and liver injury in high choline-fed mice [J]. *Food Funct*, 2015, 6(5): 1620-1634.
- [13] Tiwari R, Mohan M, Kasture S, et al. Cardioprotective potential of myricetin in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(10): 1361-1366.
- [14] Iyer S C, Gopal A, Halagowder D. Myricetin induces apoptosis by inhibiting P21 activated kinase 1 (PAK1) signaling cascade in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 407(1/2): 223-237.
- [15] Tong Y, Zhou X M, Wang S J, et al. Analgesic activity of myricetin isolated from *Myrica rubra* Sieb. et Zucc. leaves [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(4): 527-533.
- [16] Chang Y, Chang C Y, Wang S J, et al. Myricetin inhibits the release of glutamate in rat cerebrocortical nerve terminals [J]. *J Med Food*, 2015, 18(5): 516-523.
- [17] Silva L N, Da Hora G C A, Soares T A, et al. Myricetin protects *Galleria mellonella* against *Staphylococcus aureus* infection and inhibits multiple virulence factors [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-02712-1.
- [18] Arita-Morioka K, Yamanaka K, Mizunoe Y, et al. Novel strategy for biofilm inhibition by using small molecules targeting molecular chaperone DnaK [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(1): 633-641.
- [19] 张莉静,王明谦. 杨梅素体内抗菌抗炎药效学研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3221-3222.
- [20] Rocha G R, Salamanca E J F, de Barros A L, et al. Effect

- of *tt*-farnesol and myricetin on *in vitro* biofilm formed by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2018, doi: 10.1186/s12906-018-2132-x.
- [21] Niu X, Sun L, Wang G, *et al.* Investigation of the inhibition effect and mechanism of myricetin to suilysin by molecular modeling [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-12168-y.
- [22] Yu M S, Lee J, Lee J M, *et al.* Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(12): 4049-4054.
- [23] Pasetto S, Pardi V, Murata R M. Anti-HIV-1 activity of flavonoid myricetin on HIV-1 infection in a dual-chamber *in vitro* model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115323.
- [24] Cho B O, Yin H H, Park S H, *et al.* Anti-inflammatory activity of myricetin from *Diospyros lotus* through suppression of NF- κ B and STAT1 activation and Nrf2-mediated HO-1 induction in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2016, 80(8): 1520-1530.
- [25] Kim J E, Kwon J Y, Lee D E, *et al.* MKK4 is a novel target for the inhibition of tumor necrosis factor- α -induced vascular endothelial growth factor expression by myricetin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(3): 412-421.
- [26] Wang S J, Tong Y, Lu S, *et al.* Anti-inflammatory activity of myricetin isolated from *Myrica rubra* Sieb. et Zucc. leaves [J]. *Planta Med*, 2010, 76(14): 1492-1496.
- [27] Zhao J, Hong T, Dong M, *et al.* Protective effect of myricetin in dextran sulphate sodium-induced murine ulcerative colitis [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 565-570.
- [28] Zhang M J, Su H, Yan J Y, *et al.* Chemopreventive effect of myricetin, a natural occurring compound, on colonic chronic inflammation and inflammation-driven tumorigenesis in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.018.
- [29] Yuan X, Liu Y, Hua X, *et al.* Myricetin ameliorates the symptoms of collagen-induced arthritis in mice by inhibiting cathepsin K activity [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(6): 513-519.
- [30] 舒雪莲, 陶红, 曾昕, 等. 杨梅素对佐剂性关节炎小鼠滑膜炎的影响 [J]. *食品工业科技*, 2016, 37(17): 340-343.
- [31] 李小万, 司学玲, 于占华, 等. 杨梅素抗类风湿性关节炎作用研究 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(25): 212-214.
- [32] 王勇. 杨梅素、葛根素对高尿酸血症的影响及其意义 [J]. *内蒙古中医药*, 2010(19): 9-10.
- [33] Grenier D, Chen H, Lagha A B, *et al.* Dual action of myricetin on porphyromonas gingivalis and the inflammatory response of host cells: A promising therapeutic molecule for periodontal diseases [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131758.
- [34] Gutiérrez-Venegas G, Alonso Luna O, Ventura-Arroyo J A, *et al.* Myricetin suppresses lipoteichoic acid-induced interleukin-1 β and cyclooxygenase-2 expression in human gingival fibroblasts [J]. *Microbiol Immunol*, 2013, 57(12): 849-856.
- [35] Huang J, Wu C, Tian B, *et al.* Myricetin prevents alveolar bone loss in an experimental ovariectomized mouse model of periodontitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, doi: 10.3390/ijms17030422.
- [36] Lee D H, Lee C S. Flavonoid myricetin inhibits TNF- α -stimulated production of inflammatory mediators by suppressing the Akt, mTOR and NF- κ B pathways in human keratinocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.ejphar.2016.05.025.
- [37] Xie J, Zheng Y. Myricetin protects keratinocyte damage induced by UV through IkB/NF κ B signaling pathway [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2017, 16(4): 444-449.
- [38] Huang J H, Huang C C, Fang J Y, *et al.* Protective effects of myricetin against ultraviolet-B-induced damage in human keratinocytes [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(1): 21-28.
- [39] Jung S K, Lee K W, Kim H Y, *et al.* Myricetin suppresses UVB-induced wrinkle formation and MMP-9 expression by inhibiting Raf [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(10): 1455-1461.
- [40] Fu R H, Liu S P, Chu C L, *et al.* Myricetin attenuates lipopolysaccharide-stimulated activation of mouse bone marrow-derived dendritic cells through suppression of IKK/NF- κ B and MAPK signalling pathways [J]. *J Sci Food Agric*, 2013, 93(1): 76-84.
- [41] Domitrović R, Rashed K, Cvijanović O, *et al.* Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, doi: 10.1016/j.cbi.2015.01.030.
- [42] Ghassemi-Rad J, Maleki M, Knickle A F, *et al.* Myricetin-induced oxidative stress suppresses murine T lymphocyte activation [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8): 1069-1075.
- [43] 张思哲, 严亚锋. 杨梅素对小鼠脾淋巴细胞和腹腔巨噬细胞增殖的影响 [J]. *中医药导报*, 2017, 23(6): 37-40.
- [44] Bertin R, Chen Z, Marin R, *et al.* Activity of myricetin and other plant-derived polyhydroxyl compounds in human LDL and human vascular endothelial cells against oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.019.

- [45] Chobot V, Hadacek F. Exploration of pro-oxidant and antioxidant activities of the flavonoid myricetin [J]. *Redox Rep*, 2011, 16(6): 242-247.
- [46] Wang Z H, Kang K A, Zhang R, *et al*. Myricetin suppresses oxidative stress-induced cell damage via both direct and indirect antioxidant action [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(1): 12-18.
- [47] Barzegar A. Antioxidant activity of polyphenolic myricetin *in vitro* cell-free and cell-based systems [J]. *Mol Biol Res Commun*, 2016, 5(2): 87-95.
- [48] Mendes V, Vilaça R, de Freitas V, *et al*. Effect of myricetin, pyrogallol, and phloroglucinol on yeast resistance to oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, doi: 10.1155/2015/782504.
- [49] El-Haleem M R, Kattaia A A, El-Baset S A, *et al*. Alleviative effect of myricetin on ochratoxin A-induced oxidative stress in rat renal cortex: Histological and biochemical study [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(4): 441-451.
- [50] Pandey K B, Mishra N, Rizvi S I. Protective role of myricetin on markers of oxidative stress in human erythrocytes subjected to oxidative stress [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(2): 221-226.
- [51] Mo S F, Zhou F, Lv Y Z, *et al*. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: Structure-activity relationships [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(8): 1551-1556.
- [52] Zhang C, Zhang G, Liao Y, *et al*. Myricetin inhibits the generation of superoxide anion by reduced form of xanthine oxidase [J]. *Food Chem*, 2017, doi: 10.1016/j.foodchem.2016.10.136.
- [53] Kang K A, Wang Z H, Zhang R, *et al*. Myricetin protects cells against oxidative stress-induced apoptosis via regulation of PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(11): 4348-4360.
- [54] 李国成, 陈楚雄, 罗嘉玲, 等. 杨梅叶降血糖有效部位的化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(5): 863-865.
- [55] Lee K W, Kang N J, Rogozin E A, *et al*. Myricetin is a novel natural inhibitor of neoplastic cell transformation and MEK1 [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(9): 1918-1927.
- [56] 林国钊, 谢燕, 李国文. 杨梅素的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(6): 483-487.
- [57] 唐霖, 张莉静, 王明谦. 杨梅中活性成分杨梅素的研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 121-122.