

花旗松素植物来源、提取方法和药理作用的研究进展

张星艳^{1,2}, 李新², 李虎玲², 王玉丽^{2,3*}, 刘昌孝^{2,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 现代中药研究中心, 天津 300462

3. 天津大学化学工程与技术学院 系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072

4. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 北京 100730

摘要: 花旗松素是一种黄酮类化合物, 常见于多种植物和蔬菜中。诸多研究者很久之前就已经开始从植物中提取并纯化花旗松素, 常用的提取试剂为乙醇溶液, 提取方法为加热回流提法、酶提取及超声提法等; 在纯化操作中, 包含吸附、洗脱和重结晶等诸多繁琐步骤。因结构优势, 花旗松素具有强效的抗氧化活性, 多种研究证实花旗松素具有效果良好的抗炎作用、肝脏和心血管保护作用、抗痴呆活性及抗癌作用等。因此, 结合已报道的广泛药理作用研究, 对花旗松素的植物来源及相关提取纯化方法进行系统归纳和总结, 以期为花旗松素的研发和药用价值提供较为全面的参考。

关键词: 花旗松素; 黄酮类化合物; 加热回流提取; 乙醇溶液; 抗氧化; 抗炎; 肝脏保护; 抗癌活性

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)07-2214-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.07.031

Research progress on origin, extraction method and pharmacological activities of taxifolin

ZHANG Xing-yan^{1,2}, LI Xin², LI Hu-ling², WANG Yu-li^{2,3}, LIU Chang-xiao^{2,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Research Center for Modern Chinese Medicines, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Key Laboratory of Systems Bioengineering (Ministry of Education), School of Chemistry Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

4. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract: Taxifolin is a flavonoid that can be commonly found in a diversity of plants and vegetables. It has been extracted and purified from plants by several research workers for a long time. The typical used extraction reagents are ethanolic solutions, and the extraction methods are heating reflux extraction, enzymatic extraction and ultrasonic extraction. The purification operation involves many tedious steps such as adsorption, elution and recrystallisation. Due to its structural advantages, taxifolin has potent antioxidant activity, and considerable previous studies have confirmed that taxifolin has effective anti-inflammatory action, hepatic and cardiovascular protective function, anti-dementia activity and notably therapeutic effect on cancer cells. According to the already reported pharmacological activities, research progress on taxifolin in terms of its origin, extraction, purification are summarized in this paper, in order to provide a more comprehensive reference for the development and pharmaceutical value of taxifolin.

Key words: taxifolin; flavonoids; heating reflux extraction; ethanolic solutions; antioxidant activity; anti-inflammatory action; hepatic protection; anti-cancer

黄酮类化合物存在于许多植物(如可食用的水果、蔬菜和中药材)中, 是维持生命的重要化合物之一。黄酮类化合物具有多个与芳香苯环相结合的羟基结构, 因此它们具有螯合过渡金属离子、清除

收稿日期: 2021-09-07

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项(2017ZX09031062); 天津市“项目+团队”重点培养专项(创新类)(XC202030); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2019-I2M-5-020)

作者简介: 张星艳(1994—), 女, 博士, 研究方向为中药药理学。E-mail: xingyanz@yeah.net

*通信作者: 刘昌孝, 男, 中国工程院院士, 博士生导师。E-mail: liuchangxiao@163.com

王玉丽, 女, 研究员。E-mail: wangyl8@tjipr.com

自由基、与酶相互作用的能力,已被证实为一种有效的抗氧化剂。此外,其由于具有广泛的用途优势,在科学研究领域中,已经引起了广泛的关注^[1]。

花旗松素(图 1),又称 3,5,7,3',4'-五羟基二氢黄酮或二氢槲皮素,是维生素 P 家族的一员^[2],首次在花旗松 *Pseudotsuga menziesii* (Mirb.) Franco 树皮中提取得到^[3]。研究表明花旗松素能以反式和顺式 2 种形式存在,易溶于水-醇溶液和极性溶剂中。常温下,花旗松素一般呈现为淡黄色,而在 50%乙醇溶液环境下呈针状结晶样^[4]。花旗松素具有 4 个酚羟基(Ar-OH)和 1 个羟基的特殊分子结构,成为目前为止发现的天然强效抗氧化剂。花旗松素的应用领域相当广泛,如食品、药品、化妆品、农药等产业,常被用作食品添加剂及重要的膳食补充剂之一,是具有抗氧化功能食品的首选材料^[5]。当然,受到研究者格外青睐的还有花旗松素在医药行业的应用和继续开发的价值。因此,本文主要对花旗松素的植物来源、提取方法、药理作用及其作用机制进行综述,以期为进一步开发花旗松素带来更多的思考和可能性的探究。

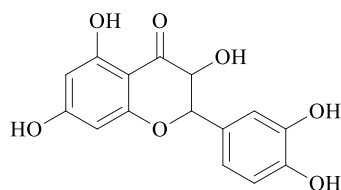


图 1 花旗松素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of taxifolin

1 植物来源以及提取方法

花旗松素存在于诸多植物中,如松科落叶松属植物长白落叶松 *Larix olgensis* Henry var. *koreana* Nakai、菊科水飞蓟属水飞蓟 *Silybum marianum* L.、蓼科植物红蓼 *Polygonum orientale* L.、百合科葱属多年生的草本植物洋葱 *Allium cepa* L.、百合科菝葜属光叶菝葜 *Smilax glabra* Roxb.、胡桃科黄杞属黄芪 *Engelhardtia roxburghiana* Wall.。已有文献报道的提取和纯化方法也各不相同。

1.1 落叶松

在我国东北地区生长着大量的长白落叶松,松科中的花旗松素含量较高,因此有研究人员考虑用资源丰富的长白落叶松提取花旗松素。张卫鹏等^[6]发现花旗松素在长白落叶松根部不同部位的含量不同,以根髓心和心材的含量最高,树皮中含量最低(以 A 林场为例:花旗松素在根髓心和心材中的质

量分数分别为 67.62、69.06 mg/g,边材为 12.98 mg/g,树皮则为 8.62 mg/g)。此外,11 个检测林场中长白落叶松的花旗松素含量也不尽相同,以 J 林场的长白落叶松根部花旗松素质量分数最高,为 55.81 mg/g,而 D 林场的最低,只有 7.07 mg/g,结果表明生长地区和选择部位的不同,会导致长白落叶松中的花旗松素含量有较大区别,提示要合理运用知识提取长白落叶松中的花旗松素。刘婷婷等^[7]先使用 80%乙醇溶液提取兴安落叶松中的花旗松素,再使用去离子水提取,然后以含 0.5 mg/mL 花旗松素的上样液,体积流量为 4 BV/h,上样体积为 169 mL,床层的径高比为 1/10 的条件进行大孔树脂洗脱,再将 40 mg 粗提物溶解在 35%甲醇水溶液中,经过制备的色谱洗脱,可得质量分数为 98.02%的花旗松素。付警辉等^[8]使用 80%乙醇溶液进行 2 次加热回流提取长白落叶松,再经聚酰胺树脂洗脱、重结晶等纯化操作后得到质量分数高达 92%的花旗松素。说明使用传统方法提取落叶松中的花旗松素时,应考虑进行洗脱及其他的纯化步骤,扩大花旗松素的提取纯度。

现代研究表明,多种水解酶与细胞壁作用后,会破坏其结构完整性,从而促进黄酮苷元类成分的释放,此法具有效率高、易于操作等优点^[9]。Wang 等^[10]采用新型的酶培育水提取法优化从兴安落叶松木屑中提取花旗松素的方法,此法中加入纤维素酶 0.5 mg/mL 和果胶酶 0.5 mg/mL,调节 pH 值为 5.0,32 °C 下孵育兴安落叶松 18 h,之后在 50 °C 水中提取花旗松素和总黄酮 30 min,花旗松素的质量分数从原来的 1.06 mg/g 提高到了 1.35 mg/g。应用闪式提取器可以将所需的有效成分从植物中大量溶出,具有快速、不需加热、节约时间等特点。柴婧等^[11]使用闪式提取方法,在 61%乙醇溶液、加酶量 3.5 mg/g、液料比 104:1 mL/g、提取时间 2 min 条件下,得到 23.22 mg/g 花旗松素。综上所述,落叶松是我国宝贵的植物资源,其中花旗松素含量高,应充分利用此资源,研究人员可运用科学知识对提取手段和纯化步骤进行优化,以增大花旗松素的提取得率。

1.2 水飞蓟

水飞蓟为菊科水飞蓟属植物,在我国多地有分布,其中黄酮类成分特别是花旗松素含量较多。刘佳鑫等^[12]预先脱脂水飞蓟后,在 45 °C 下采用 75%甲醇溶液对水飞蓟果实超声提取 1 h,45 °C 下用 75%甲醇溶液对水飞蓟果皮直接超声提取 1 h,

45 °C 下用甲醇对水飞蓟提取物直接超声提取 20 min, 分别测定出样品中花旗松素的质量分数为 0.13%、0.22%、1.20%。结果表明, 水飞蓟中花旗松素的含量较低, 如需提取花旗松素, 可对提取工艺再进一步的优化。

1.3 红蓼

荳草即为蓼科植物红蓼的全草, 其果实又称水红花子。花旗松素是衡量荳草药材质量的重要指标, 始载于《中国药典》1977 年版: 水红花子含花旗松素不得少于 0.15%^[13]。刘刚等^[14]通过乙醇回流法提取水红花子中的花旗松素, 单因素实验结果表明, 花旗松素提取的最佳工艺条件为 63%乙醇溶液、提取时间 3.4 h、料液比 1:19(m:V)、提取温度 95 °C、提取 2 次, 得到花旗松素的提取量为 7.2 mg/g。刘刚等^[15]用此方法对荳草中提取得到的花旗松素进行纯化, 发现 AB-8 树脂对荳草中花旗松素的吸附和解吸性能较好, 确定最佳工艺为上柱液(质量浓度 1 mg/mL、体积流量 1 mL/min)、洗脱液(75%乙醇溶液、体积流量 1 mL/min、用量 100 mL)。此法得到花旗松素的回收率(54.18%)和质量分数(74.51%)都令人满意, 大概得率为 0.75 mg/mL。其他研究者将 25 g 水红花子粉末用 50 倍量水浸泡 1 h 后回流 40 min, 提取 2 次, 合并、浓缩, 再溶于无水乙醇溶液中得粗提取液。对水红花子粗提取物进行聚丙烯柱固相分离, 洗脱剂为甲醇-醋酸(6:4), 多次重复操作, 花旗松素的提取率达到 90%以上^[16]。而佟苗苗等^[17]确认从水红花子中提取花旗松素最优的工艺条件: 20 倍量 66%乙醇溶液, 提取 93 min, 提取 1 次, 得到 0.23%花旗松素。丑静等^[18]发现提取水红花子中花旗松素的最佳提取工艺为 6 倍量 60%乙醇溶液回流提取 3 次, 每次 2 h, 可得到花旗松素 6.24 mg/g。综合可知, 水红花子和荳草的提取多采用溶剂回流提取法, 经过不同的纯化手段均可得到花旗松素。

1.4 洋葱和土茯苓

洋葱鳞茎部分是动物膳食中黄酮类化合物丰富的来源之一, 在整体黄酮类化合物摄入量中占很大比例。结合薄层色谱法(thin-layer chromatography, TLC)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)和 2D-核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)技术, 洋葱鲜质量中可以鉴定出花旗松素 98.1 mg/kg^[19]。

此外, 土茯苓始载于《本草经集注》, 言“昔禹

行山乏食, 采此以充粮”。《本草纲目》记载土茯苓气平, 味苦而淡, 为阳明本药, 能健脾胃、去风湿, 脾胃健则营卫从, 显示出很好的药用价值, 至今一直作为药食同源的产品进行应用。采用正交试验设计优化土茯苓饮片中总黄酮的提取工艺为料液比 1:50, 50%乙醇水溶液, 超声提取 60 min; 再采用反相高效液相色谱(reversed phase-HPLC, RP-HPLC)法进行纯化, 发现不同产地的花旗松素质量分数为 0.008 69%~0.069 96%^[20]。王敏等^[21]用 70%乙醇水溶液加热回流提取土茯苓 3 次(第 1 次提取 2.5 h, 第 2、3 次各提取 2 h), 用 HP-20 吸附树脂柱梯度洗脱(水及 30%、60%、95%乙醇), 鉴定出此总提取物中含有花旗松素, 说明 HP-20 吸附树脂可用于黄酮类成分的富集和纯化, 也提示可选用 HP-20 吸附树脂来纯化花旗松素。

1.5 黄杞叶

陆弘等^[22]用 95%乙醇溶液回流提取黄杞叶 4 h, 共 3 次, 再溶于 1 L 甲醇, 石油醚萃取, 得 230 g 浸膏, 再用醋酸乙酯-甲醇-水梯度洗脱, 得到的组分用硅胶柱色谱、Sephadex LH20 柱色谱和 HPLC 分离后得到 24 mg 花旗松素。孙彤等^[23]和龚俊强等^[24]先用乙醇回流提取, 再经过硅胶等多种色谱设备多次洗脱可以得到较高得率的花旗松素。

综上所述, 花旗松素是二氢黄酮类化合物, 由于其水溶性差, 所以传统的植物来源提取方法多采用有机溶剂(乙醇)加热进行提取, 然后经萃取、洗脱等程序最终获得花旗松素。但传统的提取工艺有着不可避免的弊端, 如过多的有机溶剂带来的毒性、杂质多、无法实现高效率和大规模从植物中提取花旗松素, 因此, 仍需开发更高效和更经济的提取方法。此外, 花旗松素的提取工艺仍需确定相关标准, 监管有效的实施监管体制, 确保提取物花旗松素的产品质量。已有文献报道的提取和纯化方法见表 1。

2 药理作用

研究表明花旗松素在抗氧化、抗炎、肝脏保护、抗肿瘤、调血脂、抗血管形成、抗老年痴呆、抗菌、和治疗寄生虫等方面有着突出的药用价值。

2.1 抗氧化

Kolhir 等^[25]发现花旗松素 100、300 mg/kg 的抗氧化作用分别是槲皮素的 3.4、4.9 倍, 这也是首次关于花旗松素抗氧化作用的报道。此后, 又有研究发现花旗松素可以通过减少细胞内线粒体产生自由

表 1 花旗松素的植物来源及提取纯化信息

Table 1 Plant source, extraction and purification of taxifolin

植物来源	提取	纯化	特点	文献
落叶松	乙醇热回流提取 (50%乙醇溶液 85 °C 下回流提取 2 h)	—	可操作性强	6
	回流提取 (80%乙醇水溶液提取 2 次, 去离子水提取 2 次)	AB-8 型大孔树脂柱及制备色谱多次洗脱	节约时间, 纯度高	7
	80%乙醇溶液回流提取	聚酰胺树脂洗脱, 再重结晶	提取率较高	8
	0.5 mg·mL ⁻¹ 纤维素酶和果胶酶, pH 5.0、32 °C 培育 18 h, 50 °C 水提取 30 min	—	提取率大大提高	10
水飞蓟	61%乙醇溶液, 加酶量 3.5 mg·g ⁻¹ , 液料比 104:1, 闪式提取 2 min	—	简便、节能、省时, 提取率较高	11
	45 °C 下 75%甲醇溶液对水飞蓟果实超声提取 1 h; 45 °C 下 75%甲醇溶液对水飞蓟果皮直接超声提取 1 h; 45 °C 下甲醇对水飞蓟提取物直接超声提取 20 min	—	方法简单, 时间短, 干扰物质少	12
荜草	63%乙醇溶液回流提取 3.4 h, 料液比 1:19, 提取温度 95 °C, 提取 2 次	AB-8 树脂洗脱 (上柱液: 质量浓度 1 mg·mL ⁻¹ , 体积流量 1 mL·min ⁻¹)、(洗脱液: 75%乙醇溶液, 体积流量 1 mL·min ⁻¹ , 用量 100 mL)	回收率和纯度较高	14-15
水红花子	63%乙醇溶液回流提取, 时间 3.4 h, 料液比 1:19, 提取温度 95 °C, 提取 2 次	—	提取率较高	14
	水浸泡 1 h 后回流 40 min, 提取 2 次	聚丙烯柱固相萃取	选择性好, 提取率较高	16
	20 倍量 66%乙醇溶液, 提取时间 93 min, 提取 1 次	—	简便合理, 稳定	17
	6 倍量 60%乙醇溶液回流提取 3 次, 每次 2 h	—	工艺稳定, 可行性最佳	18
洋葱	—	TLC、HPLC	提取率稳定	19
土茯苓	料液比 1:50, 50%乙醇水溶液, 超声提取 60 min	RP-HPLC [流动相: 甲醇-0.5%磷酸水溶液 (34:66), 体积流量 1 mL·min ⁻¹ , 柱温 30 °C]	工艺简单, 可操作性强	20
	70%乙醇水溶液加热回流提取 3 次 (第 1 次提取 2.5 h, 第 2、3 次各提取 2 h)	HP-20 吸附树脂柱梯度洗脱 (水及 30%、60%、95%乙醇)	操作较为复杂, 富集效果佳	21
黄杞叶	乙醇溶液回流提取	硅胶柱色谱、Sephadex LH20 柱色谱和 HPLC 洗脱	操作复杂, 不经济, 提取率较高	22-24

基这一机制进而表现出抗氧化作用^[26]。花旗松素治疗四氯化碳 (CCl₄) 致肝炎大鼠时, 大鼠血清和肝脏中硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 的含量比对照组降低了 1.5 倍以上, 血清的抗氧化活性升高了至少 1.8 倍^[27]。

Topal 等^[28]发现花旗松素 30 μg/mL 对亚油酸乳液过氧化作用的抑制率为 81.02%, 此外, 其对 *N,N*-二甲基-对苯二胺、2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐、超氧自由基和 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基具有清除和还原作用, 能与 Fe²⁺发生螯合反应。

付警辉等^[8]对比研究了 2 种不同来源（长白落叶松和兴安落叶松）花旗松素对酪氨酸酶的抑制作用，结果表明 2 种来源花旗松素对酪氨酸酶均有抑制作用，而长白落叶松中低浓度、高纯度的花旗松素对酪氨酸酶的抑制作用最强，说明花旗松素的浓度和纯度对抑制酪氨酸酶有重要关系。以上结果表明，花旗松素对产生的自由基、氧化反应物有清除作用，对酶类物质的活性表现出了良好的抑制能力。另有研究发现，花旗松素能减轻 H_2O_2 诱导的人视网膜色素上皮 ARPE-19 细胞的氧化损伤^[29]，以及减轻大鼠皮层细胞的氧化性神经损伤而表现出神经保护作用^[30]。以上结果说明花旗松素可以通过抑制氧化反应进而保护细胞不受损伤。

花旗松素的抗氧化能力与其结构有着密不可分的关系。Topal 等^[28]发现基于花旗松素多酚的结构，其抗氧化能力、清除自由基能力及与金属螯合的能力表现突出。另有研究表明，在乙醇酸溶液中，2 个花旗松素可通过 A 环（C-6 和 C-8）的羧甲基桥形成 1 个二聚体，此二聚体表现出比花旗松素更有效的清除活性氧（reactive oxygen species, ROS）的作用，具有与酚羟基数目成正比的铁离子还原速度；但因二聚体会更快达到还原的饱和浓度，其还原总铁量的能力弱于花旗松素^[31]。Salah 等^[32]指出花旗松素 A 环的 5 位、7 位-OH 可以清除自由基，而 B 环的邻二羟基则提供了结构稳定的作用。Chobot 等^[33]证实花旗松素的抗氧化活性是由于其有电学氧化还原的结构，尤其是 A 环上的-OH。花旗松素与 β -环糊精复合物具有更强的抗氧化活性，说明花旗松素可以进行剂型改造，扩大其生物利用度和实用性^[34]。多种研究结果表明，花旗松素因结构的特殊性进而表现出强大的抗氧化作用。

2.2 抗炎

Muramatsu 等^[35]研究表明日本落叶松的抗炎活性主要来源于花旗松素这一主要活性成分，花旗松素抑制人单核白血病 THP-1 细胞生长的作用及诱导白细胞介素-8（interleukin-8, *IL-8*）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , *TNF- α* ）mRNA 表达能力均较弱于槲皮素和木犀草素，其抗糖基化作用与槲皮素和木犀草素相当，表明花旗松素不具有细胞毒性和炎症诱导活性，却有着较强的抗糖基化活性等优势。

此外，花旗松素对炎症相关的酶有较强的调节作用。研究表明花旗松素通过减少一部分激活的核

因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）活性，抑制大鼠脑损伤中的白细胞浸润和黏附分子的上调及炎症相关的前氧化酶诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）和环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）的表达，可显著减轻大鼠的脑缺血再灌注损伤的程度^[36]。蔡华君等^[37]通过二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀实验和 4-氨基吡啶诱发的小鼠舔体研究，发现花旗松素能减轻小鼠的耳肿胀度及舔体次数，推测可能与抑制炎症相关蛋白和发生炎症相关的酶有关。王佳奇等^[38]用脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱导 RAW264.7 细胞的炎症反应，同样验证了花旗松素的抗炎活力。花旗松素能减轻毒死蜱诱导的氧化应激及炎症反应，通过下磷酸化调腺苷酸活化蛋白激酶（phosphorylation adenosine monophosphate-activated protein kinase, p-AMPK）水平和激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor NF-E2-related factor 2, Nrf2）/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）信号通路实现神经保护作用^[39]。

在体内外模型中，花旗松素可以抑制 NF- κ B、原癌基因 *c-Fos* 和有丝分裂原蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPKs）的启动，同时降低抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate-resistant acid phosphatase, Trap）、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase, MMP-9）、组织蛋白酶 K（cathepsin K, CTSK）、活化 T 细胞核因子 1 蛋白（nuclear factor of activated T-cells 1, Nfatc1）和破骨细胞分化因子（receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL）等特异性破骨细胞表达的介质。花旗松素可抑制 RANKL 诱导的 ROS 的产生，抑制破骨细胞活性，降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达和切除卵巢小鼠体内的骨质流失^[40]。另外，Hongqi 等^[41]在人骨髓来源的巨噬细胞中也得到同样的结论，证实花旗松素对骨组织成分吸收等活动表现出良好的药理作用。

近期研究表明，花旗松素可缓解金属离子引起的多种炎症反应。王帅^[42]发现花旗松素可减轻六价铬在人脐静脉血管内皮 HUVEC 细胞中导致的氧化应激，并抑制黏附性反应。同时，花旗松素通过下调六价铬在 THP-1 细胞上已激活的 NF- κ B 信号通路，从而缓解引发的炎症现象。

综上，花旗松素可通过不同的信号通路或炎症因子减轻多种刺激因子诱导的炎症反应及氧化应激活动。

2.3 肝脏保护

花旗松素是肝保护药物水飞蓟素的成分之一。研究表明, 花旗松素在多种诱导因子造成的肝脏损伤中可表现出显著的肝保护作用。

2.3.1 化学性肝损伤 花旗松素通过脂质过氧化及甘油磷脂类物质代谢减轻 CCl_4 诱导的急性肝损伤大鼠^[43]。花旗松素 0.25、0.5、1 mg/kg 显著降低鱼藤酮所致的肝毒性大鼠的胆红素水平、谷氨酸氨基转移酶 (glutamic oxalacetic transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和 γ 谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 的活性; 而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、谷胱甘肽转移酶 (glutathione transferase, GST)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平和铁还原能力显著提高, 肝保护作用与 C 环中 2、3 位 C=C 的变化有关^[44]。花旗松素对对乙酰氨基酚所致小鼠肝损伤表现出减轻作用, 血清中 AST、ALT、TNF- α 和 IL-6 明显降低, *Nrf2* 和 *SOD2* mRNA 表达升高, 凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 下调, Bcl-2 和 pro-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine-aspartate protease, Caspase)-3 高表达, 因此, 花旗松素可通过减少炎症因子的表达、增强机体抗氧化能力、减少细胞凋亡等多途径发挥肝保护作用^[45]。

2.3.2 免疫性肝损伤 在此研究中, 花旗松素显著降低刀豆蛋白 A 诱导肝损伤模型小鼠血清中 ALT 和 AST 水平, 同时降低肝脏中 CD4^+ 和 CD8^+ T 细胞的浸润程度, 抑制炎症细胞因子、凋亡因子、Th 细胞分化的关键性转录因子水平; 并通过抑制 Caspase 的活化和降低 NF- κ B 通路的磷酸化水平降低 TNF- α /放线菌素 D 诱导的肝癌 HepG2 细胞凋亡^[46]。

2.3.3 脂肪肝 吴梅等^[47]发现花旗松素能改善并逆转高脂饲料联合过度酒精所致的脂肪蓄积状况, 降低血浆和肝脏中三酰甘油 (triglyceride, TG) 的积累及升高的 ALT、AST 含量, 下调胆固醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 表达, 表明花旗松素对酒精性和非酒精性脂肪肝都具有一定的调控作用。郑金花^[48]研究表明花旗松素通过抑制酒精诱导的 P2 嘌呤受体 (P2P2X7 receptor, P2P2X7R)-Caspase-1-核苷酸结合寡聚化结构域样蛋白 3 受体 (NOD-like receptor

protein 3, NLRP3) 炎症小体的活化, 及通过 AMPK 通路阻止脂肪合成与脂肪氧化过程来改善酒精性脂肪肝。

2.3.4 病毒性肝损伤 在一项水飞蓟素的研究中, 与其他 7 种黄酮木脂素成分相比, 半数抑制浓度 (median inhibitory concentration, IC_{50}) 小于 $40 \mu\text{mol/L}$ 花旗松素具有明显的保肝作用; 对人肝癌 Huh7 细胞耐受良好, 阻断丙型肝炎病毒 RNA 复制的效果最佳, 并通过抑制 NF- κ B 转录作用进而阻断 JFH-1 病毒诱导的氧化应激反应, 但对 T 细胞增殖无活性作用^[49]。

综上, 花旗松素对肝损伤的改善作用大多通过减轻肝组织病理损害及抗氧化等路径实现, 并下调肝损伤细胞凋亡相关基因而抑制肝损伤细胞凋亡, 下调肝损伤炎症因子基因的表达, 减少炎症介质的释放, 调控相关信号通路的表达等从而减轻肝损伤程度, 达到肝脏保护作用。

2.4 抗肿瘤

2.4.1 皮肤癌 Zhou 等^[50]发现花旗松素能抑制皮肤瘢痕细胞癌 SSCC 细胞系的增殖, 剂量为 $20 \mu\text{mol/L}$ 时, 抑制作用最强, 花旗松素发挥的细胞凋亡及周期阻滞作用与 MMP-2 和 MMP-9 表达下调有关; 且花旗松素 $100 \mu\text{mol/L}$ 对非癌皮肤细胞无抑制作用, 表明花旗松素具有较好的耐受性和安全性。

虚拟筛选结果发现花旗松素可与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和磷脂肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 产生作用, 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 竞争和体外激酶检测数据显示, 花旗松素与 EGFR 和 PI3K 在 ATP 结合袋竞争性结合从而抑制活性; 在 JB6 P⁺ 小鼠皮肤癌细胞中, 花旗松素抑制紫外线 B 诱导的 EGFR 和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 的磷酸化水平、COX-2 和前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2) 表达水平及相关启动子的活性, 在 EGFR 敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中, 花旗松素对紫外线诱导的 MAPKs 信号通路的磷酸化水平和抑制 PGE_2 生成的作用均消失, 表明 EGFR 是花旗松素产生作用的主要有效靶点。另外, 花旗松素抑制 EGFR 诱导的细胞转化, 并对紫外线诱导的皮肤癌变小鼠模型的背部皮肤肿瘤的发生、体积变化和多样性有明显的抑制作用, 进一步分析显示, 经花旗松素治疗的小鼠皮肤中 EGFR 和 Akt 的磷酸化显著降低^[51]。Kuang 等^[52]在另一项研究中, 发现

花旗松素可抑制十四酰佛波乙酯诱导的 JB6 P⁺细胞的集落形成,同时,诱导人肝癌 HepG2-C8 细胞的抗氧化反应荧光素酶的活性,并上调 JB6 P⁺细胞中的 Nrf2 表达和下游靶点中 HO-1、醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO1] 的水平。在亚硫酸氢盐基因组测序实验中,花旗松素降低 Nrf2 启动子中前 15 个甲基化岛 (CpGs) 位点的甲基化水平,抑制 DNA 甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶蛋白的表达水平。多项结果证实,花旗松素通过多种信号通路达到预防和治疗皮肤癌的目的。

2.4.2 肺癌 研究表明,花旗松素能以时间-剂量的关系,有效抑制人肺癌 A549 细胞的增殖,并诱导细胞凋亡,上调促凋亡蛋白 Bax 表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达。此外,花旗松素抑制 Akt 的过表达促进 p53 的表达^[53]。推测花旗松素对肺癌的药理作用与凋亡蛋白及 Akt/p53 信号通路有关,需进一步研究证实。

2.4.3 结直肠癌 Razak 等^[54]在 2 种结直肠癌 HCT116 和 HT29 细胞系中研究花旗松素的抗肿瘤活性,分别在给药 24、48 h 后测得花旗松素的 IC₅₀ 分别为 51.3、43.5 μmol/L (HCT116 细胞)和 66.1、43.5 μmol/L (HT29 细胞);花旗松素 40、60 μmol/L 对 HCT116 细胞和 HT29 细胞的细胞周期具有显著的阻滞作用,同时,花旗松素抑制体内外模型中 β-连环蛋白 (β-catenin)、Akt 和存活蛋白的表达水平;HCT116 移植模型证实花旗松素通过抑制细胞生长、促进细胞 G₂ 周期转化和增加细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。

Lee 等^[55]报道花旗松素在 HCT 116 细胞中表现出显著的诱导醌还原酶的活性,并具有低细胞毒性,在 DNA 微阵列技术的结果中,花旗松素 60 μmol/L 上调 65 个基因,包括如 NQO1、谷胱甘肽转硫酶 1 和硫氧还蛋白还原酶 1 等具有化学防御的 II 相酶。此外,花旗松素显著激活抗氧化反应元件,但不激活外源性反应元件。由此证实,花旗松素具有依赖抗氧化反应元件的化学防御作用机制进而抑制肿瘤活性。Manigandan 等^[56]在研究中发现,花旗松素可干预 1,2-二甲基胍诱导的小鼠炎症和 Wnt/β-catenin 级联反应导致的结肠癌反应,并降低血清癌胚抗原和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平,减少肥大细胞的增殖,提高 Nrf2 蛋白表达,同时抑制 NF-κB 和 Wnt 信号的表达,下调 TNF-α、COX-2、β-catenin 和周期蛋白 D1 的表达,此外,在虚拟对接中也显示出花旗松素与 Nrf2、β-catenin、TNF-α 有

较强的结合力,提示花旗松素能通过上调 Nrf2 通路调控 Wnt/β-catenin 通路进而抑制肿瘤细胞增殖和分化,达到抗结肠癌的作用。

2.4.4 前列腺癌 花旗松素联合使用穿心莲内酯能通过破坏前列腺肿瘤细胞有丝分裂中的微管动力并激活纺锤体检查点,显著提高抗癌活性^[57]。

2.4.5 骨癌和骨肉瘤 2014 年,研究者发现花旗松素对尤文氏肉瘤细胞系具有抑制作用。研究人员使用编码 EWS (尤文氏肉瘤的恶性特征之一)的 shRNA 质粒和花旗松素一起给予人神经上皮瘤 SK-N-MC 细胞和人尤文氏肉瘤 RD-ES 细胞,在给药后抑制了 80% 的细胞活力,2 种细胞的迁移率明显下降,通过减少 p53 启动子的 DNA 甲基化和上调 p53、p53 上调促凋亡因子和佛波醇-12-豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白 1 的表达降低 EWS 的表达水平,此外,在尤文氏肉瘤移植裸鼠模型中,EWS shRNA 联合花旗松素可抑制尤文氏肉瘤的生长分化、血管生成并降低侵袭性因子的表达,并诱导 Caspase-3 的激活促进肿瘤细胞凋亡^[58]。另外,在荷骨肉瘤 U20S 细胞系模型小鼠体内 ip 花旗松素 25 mg/kg 后,可显著抑制肿瘤的生长,在体外 U20S 和骨肉瘤 Saos-2 细胞系中,花旗松素可加快 2 种细胞 G₁ 期阻滞和细胞凋亡,降低 Akt 及磷酸化的 Akt (p-Ser 473)、细胞 S 期激酶相关蛋白 2、原癌基因 *c-myc* 的表达水平^[59]。

2.4.6 其他 另有体外细胞研究报道花旗松素表现出了良好的抗宫颈癌、胃癌和肝癌活性^[60-62]。花旗松素对联苯胺诱导的癌突变表现出抑制作用,还可抑制联苯胺和铁介导的脂质过氧化反应,花旗松素通过激活酶如 P450 酶、过氧化物酶及 P450 酶和铁螯合的产物发挥抗突变作用^[63]。热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 可在肿瘤细胞形成时维持超过 200 个突变的或过表达的致癌蛋白,细胞分裂蛋白是一种 HSP90 的协同伴侣分子,作为适配器将蛋白激酶加载到 HSP90 上,形成复合物促进蛋白激酶的成熟及表达^[64]。而花旗松素会结合在此复合物的交界处,破坏这 2 种蛋白残基的结合,发挥抗肿瘤效果^[65]。

花旗松素通过多效应的作用靶点和信号通路,对多种癌细胞的细胞周期、氧化反应及炎症细胞因子等产生显著的抑制作用,表明花旗松素具有抗癌作用。

2.5 调血脂和抗血管形成

研究证明,黄酮类成分可通过阻止羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxy methylglutaryl coenzyme

A, HMG-CoA) 的活性或通过影响载脂蛋白的比例限制 TG 的产生, 具有潜在的调血脂作用^[66]。体内研究证实花旗松素可降低肝脏中总胆固醇水平、减少血清和肝脏中 TBARS 的浓度, 但对血清和肝脏抗氧化酶活性无影响^[67]。载脂蛋白载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) B 和 apoA-I 分别作为低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 受体的配体, apoB 将胆固醇运送到组织中, 而 apoA-I 可将胆固醇从组织中外排到肝脏中, 促进排泄, 因此, 可用 apoB/apoA-I 的值来衡量心血管疾病。花旗松素 200 mmol/L 预给药 HepG2 细胞 24 h 可抑制 86% 胆固醇的合成, 同时, 抑制 HMG-CoA 还原酶的活性、胆固醇的酯化、TG 及磷脂的合成, 增加 36% apoA-I 及减少 61% apoB 的分泌量^[68]。Casaschi 等^[69]通过另一项研究证实, 同样浓度的花旗松素可使 HepG2 细胞减少 63% apoB, 同时减少 37% 微体 TG 水平, 其中二酰基甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 的活性降低了 35%, 微粒体 TG 转移蛋白 (triglyceride transfer protein, MTP) 活性降低了 41%, 表明花旗松素通过降低 DGAT 和 MTP 活性减少 apoB 的分泌进而限制 TG 的合成。

顾媛媛等^[70]发现花旗松素通过减轻氧化应激反应和心肌组织病理状态对异丙肾上腺素建立的急性心肌缺血模型大鼠具有保护作用。最近另一研究表明, 花旗松素通过 PI3K/Akt 通路抑制氧化应激和内质网应激诱导的细胞凋亡, 从而显示出保护心脏的作用。在这项研究中, 花旗松素能明显减轻心肌缺血再灌注损伤大鼠离体心脏的功能障碍, 清除自由基, 降低脂质过氧化, 并提高体内外抗氧化酶活性, 抑制凋亡通路及促凋亡蛋白 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP)、Caspase-12 和 p-c-Jun 氨基端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 的表达, 通过增加 HO-1 的表达、Nrf2 与抗氧化反应元件的结合降低葡萄糖调节蛋白 (glucose-regulated protein, GRP) 78、p-蛋白激酶 R 样内质网激酶 (p-protein kinase R like ER kinase, p-PERK) 和 p-真核起始因子 2 α (p-eukaryotic initiation factor 2 α , p-eif2 α) 的表达水平延缓内质网应激反应^[71]。另有研究者使用 H₂O₂ 诱导心肌 H9c2 细胞损伤模型研究花旗松素的抗氧化能力, 结果表明不同时间和浓度的花旗松素预处理细胞后, 均能提高细胞的存活率、减少有害物质产生及增加过氧化物酶的活性^[72]。

数据表明花旗松素虽然通过不同的途径对心肌损伤起保护和改善作用, 但其抗氧化和抗炎作用显然是抗心血管损伤的重要作用基础。

花旗松素还能抑制人脐静脉内皮细胞基质的形成。在鸡尿囊绒膜试验中, 花旗松素抑制新生血管和血管分支的产生, 表明花旗松素具有显著的抗血管生成的作用^[73]。

2.6 抗老年痴呆

花旗松素具有抗阿尔茨海默症作用。 β 位点淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 (beta-site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 是一种限速酶, 主要负责将淀粉样前体蛋白裂解为 A β 肽。花旗松素 10 μ mol/L 单独或联合使用西洛他唑能显著降低小鼠脑神经瘤 N2a-Swe 细胞中上调表达的 p-酪氨酸激酶 (Janus Kinase, JAK)、p-信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 及 BACE1 的表达水平, 细胞溶质中 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor- α of nuclear transcription factor- κ B, I κ B α) 的表达含量升高, 细胞核中的 NF- κ B p65 和细胞核 NF- κ B p65 DNA 结合活性也表现出显著的降低趋势; 在小胶质 BV-2 细胞中, 花旗松素和西洛他唑能显著降低 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 的表达, 减少亚硝酸盐的产生^[74]。

Saito 等^[75]发现在脑淀粉样血管病中, 花旗松素抑制淀粉样低聚物的形成并恢复血管完整性和记忆, 改善 Tg-SwDI 小鼠减少的脑血流量和脑血管反应性; 体外实验结果发现, 花旗松素可有效抑制淀粉样蛋白 β_{1-40} 的组装, 显著降低 Tg-SwDI 小鼠脑组织中的淀粉 β 寡聚体水平。最近, Saito 及其团队又发现花旗松素可通过抑制 apoE-细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)-淀粉样蛋白 β 前体蛋白轴的功能, 阻止小鼠脑内淀粉样蛋白 β 的产生, 减少脑内髓细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM2) 上触发受体的累积, 降低脑内活跃的 Caspase 水平, 减少细胞凋亡。该团队系统地阐述花旗松素具有改善脑淀粉样血管病的作用和神经保护作用^[76]。此外, 花旗松素还可抑制 A β 42 原纤维的聚集, 与花旗松素 B 环上的 3'、4'位酚羟基有着密切相关性, 结果表明花旗松素可抑制 A β 42 原纤维形成的伸长阶段但不影响成核阶段^[77]。

2.7 抗菌和抗寄生虫

Kuspradin 等^[78]发现花旗松素能抑制远缘链球

菌 *Streptococcus sobrinus* (一种牙科病原体) 的增殖和葡萄糖转移酶的产生。DNA 回旋酶和氨酰 tRNA 合成酶是细菌参与 DNA 复制、转录和翻译的 2 种必需的酶类物质。分子动力学模拟结果表明花旗松素抗结核的最低质量浓度为 $\leq 12.5 \mu\text{g/mL}$ ^[79], 提示花旗松素较低浓度即可抑制结核杆菌的活力。傅若秋等^[80]发现 9 种中药单体可以抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的作用, 其中花旗松素作用最

强, 花旗松素质量浓度达到 $400 \mu\text{g/mL}$ 以上会显著杀伤该菌株。

花旗松素与乙胺嘧啶联用对弓形虫速殖子有明显的抑制作用, IC_{50} 为 $1.39 \mu\text{g/mL}$; 花旗松素与乙胺嘧啶联用在被感染的人包皮成纤维 HFF 细胞和人胚肾 HEK293 细胞上无细胞毒性^[81], 提示花旗松素与化学药联用在抗菌减毒增效方面有进一步研发的价值。

花旗松素的花旗松素的药理作用及机制见表 2。

表 2 花旗松素的药理作用

Table 2 Pharmacological activities of taxifolin

药理作用	研究载体	结果	文献
抗氧化	CCl ₄ 致肝炎大鼠	降低脂质过氧化产物, 升高血浆抗氧化活性	27
	ARPE-19 细胞	升高细胞活力、阻止细凋亡和降低 ROS 生成, 激活 Nrf2 的表达, 诱导 Nrf2 转位至细胞核, 升高 II 相酶 (如 NQO1、HO-1) 的表达	29
	大鼠皮层细胞	降低氧化性神经损伤, 清除 DPPH 自由基	30
抗炎	脑损伤大鼠	降低激活的 NF- κ B 活性, 抑制上调的白细胞浸润和黏附分子及炎性相关前氧化酶 (iNOS 和 COX-2) 的表达	36
	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞	抑制 LPS 诱导的一氧化氮、PGE ₂ 的表达, 并且降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 的表达, 抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 细胞因子的产生	38
	小鼠小胶质 BV2 细胞	下调 p-AMPK 水平和激活 Nrf2/HO-1 信号通路	39
	破骨细胞和切除卵巢小鼠	抑制 NF- κ B、c-Fos 和 MAPKs 信号通路的启动, 降低 Trap、MMP-9、CTSK、Nfatc1 和 RANKL 等特异性基因的表达, 阻止 ROS 的产生; 抑制卵巢切除小鼠体内的骨质流失、降低破骨细胞活性和 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 RANKL 水平	40
	HUVEC 细胞和 THP-1 细胞	抑制氧化应激和黏附反应; 下调 THP-1 细胞中已激活的 NF- κ B 信号通路	42
肝脏保护	急性肝损伤大鼠	降低肝指数、ALT、AST、SOD 活性及丙二醛活性	43
	鱼藤酮所致的肝毒性大鼠	降低胆红素水平、AST、ALT、AL 和 GGT 的活性; 增强 SOD、MPO、GST、GSH 水平和铁还原能力	44
	对乙酰氨基酚致肝损伤小鼠	减少 AST、ALT、TNF- α 和 IL-6 水平, 上调 Nrf2 和 SOD2 mRNA 表达, 下调 Bax 的表达, 上调 Bcl-2 和 pro-Caspase-3 的表达	45
	酒精性脂肪肝小鼠	抑制 P2x7R-Caspase1-NLRP3 炎症小体, 通过 AMPK 通路抑制脂肪合成与脂肪氧化	48
抗肿瘤	SSCC 皮肤癌细胞系	下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达	50
	JB6 P ⁺ 小鼠皮肤癌细胞、EGFR 敲除 MEFs 细胞和皮肤癌变小鼠	抑制紫外线 B 诱导的 EGFR 和 Akt 的磷酸化和 COX-2、PGE ₂ 的表达; 抑制 EGF 诱导的细胞转化; 抑制小鼠背部皮肤肿瘤的发生及体积的变化, 显著降低 EGFR 和 Akt 的磷酸化水平	51
	A549 细胞	诱导细胞凋亡, 上调促凋亡蛋白 Bax 的表达及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达; 抑制 Akt 的过表达, 增加 p53 的表达	53
	HCT116 和 HT29 细胞	抑制 β -catenin、Akt 和 survivin 的表达; 抑制细胞生长、控制癌细胞 G ₂ 周期	54
	结肠癌小鼠	上调 Nrf2 通路调节 Wnt/ β -catenin 通路, 下调 TNF- α 、COX-2、 β -catenin 和细胞周期蛋白 D1; 降低癌胚抗原、LDH 水平和增多的肥大细胞	56
前列腺癌 DU145 细胞	与穿心莲内酯合用后, 增强 poly(ADP-核糖)聚合酶、Caspase-7、9 的剪切功能, 抑制 DU145 细胞有丝分裂和促进细胞凋亡; 干扰微管动力学, 激活选择性凋亡癌细胞区达到抗癌作用	57	

续表 2

药理作用	研究载体	结果	文献
抗肿瘤	SK-N-MC 和 RD-ES 细胞和尤文氏肉瘤移植裸鼠	降低 EWS 表达水平, 抑制 p53 启动子 DNA 甲基化, 上调 p53、Puma、Noxa 的表达; 抑制尤文氏肉瘤的生长分化、血管生成及侵袭性因子, 诱导 Caspase-3 的激活和细胞凋亡	58
调血脂	HepG2 细胞	抑制 HMG-CoA 还原酶的活性及细胞内胆固醇的酯化、TG 和磷脂的合成; 增加 36% apoA-I 生成, 减少 61% apoB 表达	68
	心肌缺血再灌注损伤 SD 大鼠	减轻心脏功能障碍, 清除自由基, 降低脂质过氧化, 提高体内外抗氧化酶活性; 抑制凋亡通路及促凋亡蛋白 CHOP、Caspase-12 和 p-JNK 的表达; 增加 HO-1 的表达以及 Nrf2 与抗氧化反应元件的结合来降低 GRP78、p-PERK 和 p-eif2 α 的表达水平	71
	H9c2 细胞	减少 LDH 的渗出, 降低细胞内丙二醛的水平, 剂量相关性地加强细胞内过氧化氢酶、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶的活力	72
抗血管形成	人脐静脉内皮细胞	抑制新生血管和血管分支	73
抗老年痴呆	N2a Swe 细胞和 BV-2 细胞	降低 p-JAK、p-STAT3 以及 BACE1 的表达水平; 升高细胞溶质中 I κ B α 水平, 降低细胞核中的 NF- κ B p65 和 NF- κ B p65 DNA 结合活性; 显著降低 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 的表达, 减少亚硝酸盐的产生, 提高 N2a 细胞的活力	74
	小鼠	抑制 ApoE-ERK1/2-淀粉样蛋白 β 前体蛋白轴, 阻止小鼠脑内淀粉样蛋白 β 的产生, 减少脑内 TREM2 上的触发受体的累积; 降低脑内活跃的 Caspase 的水平, 减少细胞凋亡	76
	体外靶点设计实验	抑制 A β 42 原纤维的聚集	77
抗菌	<i>S. sobrinus</i>	抑制病原体增殖和葡萄糖转移酶和产生	78
	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	杀伤细菌	80
治疗寄生虫	弓形虫速殖子	抑制增殖	81

3 结语

花旗松素具有多方面的抗氧化功能, 这些功能的发挥得益于花旗松素结构的特性, 5,7,3',4'-ArOH 和 B 环 3-OH 的存在可以增加电子密度的离域性, 提供更强大清除 ROS 的活性。低聚物甚至多聚物的形成也是含多酚结构的黄酮类成分在存储过程中产生的特有产物, 在活性方面的增强或变化可能会成为今后研究的重点和开发新抗氧化剂的路径。氧化应激和炎症反应往往在疾病发生时最先表现出来, 花旗松素通过多机制和多靶点途径发挥抗氧化和抗炎作用可能是其抗肿瘤、保肝、心血管保护等作用的基础。花旗松素对皮肤癌细胞和非癌细胞的选择性作用模式显示出成药最基本的安全性要求, 联合化学药抗病原微生物的结果, 提示基于花旗松素的低毒性, 可在未来考虑联合用药达到增效减毒的作用。结合已有的研究, 笔者对于花旗松素新的适应证进行了一定的研究, 研究发现花旗松素可以治疗佐剂

型关节炎大鼠, 提示花旗松素对类风湿性关节炎这一自身免疫性疾病有着相应的改善能力。尽管越来越多的数据表明花旗松素具有多样化的药理活性, 但在临床上应用花旗松素治疗疾病, 还有很长的科研和探索之路要走。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3): 273-278.
- [2] Shikov A N, Pozharitskaya O N, Miroshnyk I, et al. Nanodispersions of taxifolin: Impact of solid-state properties on dissolution behavior [J]. *Int J Pharm*, 2009, 377(1/2): 148-152.
- [3] Fukui Y, Nakadome K, Ariyoshi H. Studies on the monomer flavonoides of the plants of coniferae. II. isolation of a new taxifolin glucoside from the leaves of *Chamaecyparis obtusa* Endlicher [J]. *Yakugaku Zasshi*,

- 1966, 86(3): 184-187.
- [4] Nifant'ev E E, Koroteev M P, Kaziev G Z, *et al.* On the problem of identification of the dihydroquercetin flavonoid [J]. *Russ J Gen Chem*, 2006, 76(1): 161-163.
- [5] 徐红艳, 包怡红. 天然产物中二氢槲皮素分离纯化及发展趋势 [J]. *食品与机械*, 2010, 26(5): 173-176.
- [6] 张卫鹏, 刘伟, 付警辉, 等. 长白落叶松中花旗松素的结构鉴定与含量测定 [J]. *食品科学*, 2013, 34(16): 293-296.
- [7] 刘婷婷, 袁其朋. 设计柱层析过程从兴安落叶松锯末中分离纯化花旗松素 [J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28(7): 1093-1101.
- [8] 付警辉, 柴婧, 韩佳彤, 等. 落叶松中花旗松素对酪氨酸酶的抑制作用 [J]. *日用化学工业*, 2014, 44(4): 218-221.
- [9] Wilkins M R, Widmer W W, Grohmann K, *et al.* Hydrolysis of grapefruit peel waste with cellulase and pectinase enzymes [J]. *Bioresour Technol*, 2007, 98(8): 1596-1601.
- [10] Wang Y, Zu Y G, Long J J, *et al.* Enzymatic water extraction of taxifolin from wood sawdust of *Larix gmelini* (Rupr.) Rupr. and evaluation of its antioxidant activity [J]. *Food Chem*, 2011, 126(3): 1178-1185.
- [11] 柴婧, 付警辉, 张卫鹏, 等. 响应面法优化酶辅助闪式提取二氢槲皮素工艺 [J]. *食品科学*, 2014, 35(10): 93-97.
- [12] 刘佳鑫, 齐文, 彭希凤, 等. HPLC 法同时测定水飞蓟果实不同部位及其提取物中水飞蓟亭等 7 种黄酮类成分的含量 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(1): 56-62.
- [13] 魏艳, 陈晓青, 马志祥, 等. 红蓼不同提取部位花旗松素和总黄酮含量的测定 [J]. *中成药*, 2008, 30(12): 1853-1855.
- [14] 刘刚, 张雁南, 杜乾坤, 等. 水红花子花旗松素乙醇回流法提取工艺优化 [J]. *食品与机械*, 2013, 29(3): 134-137.
- [15] 刘刚, 贺子君, 郭蓉, 等. 大孔吸附树脂纯化苕草花旗松素 [J]. *吉林农业大学学报*, 2017, 39(2): 243-249.
- [16] 雷佳琦, 张鹏慧, 李宁, 等. 利用分子印迹技术从水红花子中提取花旗松素的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 1931-1934.
- [17] 佟苗苗, 初明, 王添敏, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化水红花子中总黄酮和花旗松素的提取工艺 [J]. *中成药*, 2014, 36(8): 1773-1775.
- [18] 丑静, 孟宪生, 包永睿, 等. 水红花子中抗肝脏肿瘤有效成分的提取工艺研究 [J]. *今日药学*, 2010, 20(12): 12-14, 47.
- [19] Slimestad R, Fossen T, Vågen I M. Onions: A source of unique dietary flavonoids [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(25): 10067-10080.
- [20] 林耿丰. 土茯苓质量评价体系初步研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [21] 王敏, 陈文龙, 王志仁, 等. HP-20 型大孔吸附树脂对土茯苓总黄酮的富集纯化作用 [J]. *中成药*, 2015, 37(9): 2074-2078.
- [22] 陆弘, 周福军, 单淇, 等. 黄杞叶化学成分分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(12): 945-949.
- [23] 孙彤, 邓安珺, 李志宏, 等. 黄杞叶中黄酮类化学成分的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(20): 1617-1620.
- [24] 龚俊强, 蒋彩霞, 陈仙, 等. 黄杞叶黄酮类成分的研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(7): 813-817.
- [25] Kolhir V K, Bykov V A, Baginskaja A I, *et al.* Antioxidant activity of a dihydroquercetin isolated from *Larix gmelinii* (Rupr.) Rupr. Wood [J]. *Phytother Res*, 1996, 10(6): 478-482.
- [26] Khlupova M E, Vasil'eva I S, Shumakovich G P, *et al.* Enzymatic polymerization of dihydroquercetin using bilirubin oxidase [J]. *Biochemistry: Mosc*, 2015, 80(2): 233-241.
- [27] Teselkin Y O, Babenkova I V, Kolhir V K, *et al.* Dihydroquercetin as a means of antioxidative defence in rats with tetrachloromethane hepatitis [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(3): 160-162.
- [28] 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.
- [29] Xie X, Feng J, Kang Z, *et al.* Taxifolin protects RPE cells against oxidative stress-induced apoptosis [J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 520-528.
- [30] Dok-Go H, Lee K H, Kim H J, *et al.* Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* [J]. *Brain Res*, 2003, 965(1/2): 130-136.
- [31] Shubina V S, Shatalin Y V. Antioxidant and iron-chelating properties of taxifolin and its condensation product with glyoxylic acid [J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(6): 1467-1475.
- [32] Salah N, Miller N J, Paganga G, *et al.* Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1995, 322(2): 339-346.
- [33] Chobot V, Hadacek F, Bachmann G, *et al.* Pro- and antioxidant activity of three selected flavan type flavonoids: Catechin, eriodictyol and taxifolin [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1986.
- [34] Zhang Y, Yu J, Dong X D, *et al.* Research on characteristics, antioxidant and antitumor activities of dihydroquercetin and its complexes [J]. *Molecules*, 2017,

- 23(1): 20.
- [35] Muramatsu D, Uchiyama H, Kida H, *et al.* Cell cytotoxicity and anti-glycation activity of taxifolin-rich extract from Japanese larch, *Larix kaempferi* [J]. *Heliyon*, 2019, 5(7): e02047.
- [36] Wang Y H, Wang W Y, Chang C C, *et al.* Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(1): 127-141.
- [37] 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.
- [38] 王佳奇, 陈凯, 王月亮, 等. 二氢槲皮素与二氢杨梅素抗炎活性对比研究 [J]. *中国兽药杂志*, 2016, 50(7): 46-52.
- [39] 詹纪春. 花旗松素对毒死蜱诱导 BV2 细胞神经毒性保护机制的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [40] Cai C, Liu C, Zhao L, *et al.* Effects of taxifolin on osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1286.
- [41] Zhang H Q, Wang Y J, Yang G T, *et al.* Taxifolin inhibits receptor activator of NF- κ B ligand-induced osteoclastogenesis of human bone marrow-derived macrophages *in vitro* and prevents lipopolysaccharide-induced bone loss *in vivo* [J]. *Pharmacology*, 2019, 103(1/2): 101-109.
- [42] 王帅. 花旗松素抑制六价铬 Cr(VI)诱导的细胞损伤及细胞粘附作用研究 [D]. 沈阳: 辽宁大学, 2019.
- [43] 赵鑫, 苟小军, 陈龙, 等. 花旗松素预防 CCl₄致大鼠急性肝损伤的代谢组学研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(8): 82-86.
- [44] Akinmoladun A C, Oladejo C O, Josiah S S, *et al.* Catechin, quercetin and taxifolin improve redox and biochemical imbalances in rotenone-induced hepatocellular dysfunction: Relevance for therapy in pesticide-induced liver toxicity? [J]. *Pathophysiology*, 2018, 25(4): 365-371.
- [45] Chen X, Huang J, Hu Z, *et al.* Protective effects of dihydroquercetin on an APAP-induced acute liver injury mouse model [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(10): 10223-10232.
- [46] 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 /ActD-induced apoptosis in HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2341-2352.
- [47] 吴梅, 乔春莹, 叶欢, 等. 二氢槲皮素对高脂饲料联合酒精狂饮小鼠肝脏脂肪蓄积的干预机制 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(1): 147-148.
- [48] 郑今花. 二氢槲皮素基于 NLRP3 炎症小体通路调控酒精性脂肪肝与炎症的机制研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2017.
- [49] Polyak S J, Morishima C, Lohmann V, *et al.* Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin [J]. *PNAS*, 2010, 107(13): 5995-5999.
- [50] Zhou W, Liu Z M, Wang M, *et al.* Taxifolin inhibits the scar cell carcinoma growth by inducing apoptosis, cell cycle arrest and suppression of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *J Buon*, 2019, 24(2): 853-858.
- [51] Oi N, Chen H, Ok Kim M, *et al.* Taxifolin suppresses UV-induced skin carcinogenesis by targeting EGFR and PI3K [J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5(9): 1103-1114.
- [52] Kuang H X, Tang Z Q, Zhang C Y, *et al.* Taxifolin activates the Nrf2 anti-oxidative stress pathway in mouse skin epidermal JB6 P⁺ cells through epigenetic modifications [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1546.
- [53] 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.
- [54] 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): 1043.
- [55] Lee S B, Cha K H, Selenge D, *et al.* The chemopreventive effect of taxifolin is exerted through ARE-dependent gene regulation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(6): 1074-1079.
- [56] Manigandan K, Manimaran D, Jayaraj R L, *et al.* Taxifolin curbs NF- κ B-mediated Wnt/ β -catenin signaling via up-regulating Nrf2 pathway in experimental colon carcinogenesis [J]. *Biochimie*, 2015, 119: 103-112.
- [57] Zhang Z R, Al Zaharna M, Wong M M, *et al.* Taxifolin enhances andrographolide-induced mitotic arrest and apoptosis in human prostate cancer cells via spindle assembly checkpoint activation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54577.
- [58] Hossain M M, Ray S K. EWS knockdown and taxifolin treatment induced differentiation and removed DNA methylation from p53 promoter to promote expression of *Puma* and *noxa* for apoptosis in Ewing's sarcoma [J]. *J Cancer Ther*, 2014, 5(12): 1092-1113.
- [59] 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.
- [60] 翟延君, 程飞, 王添敏, 等. 花旗松素对人宫颈癌 HeLa 细胞的体外抗肿瘤活性及其机理研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(12): 2052-2055.
- [61] 翟延君, 佟苗苗, 程飞, 等. 花旗松素和 3,3'-二甲氧基鞣花酸-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷对肿瘤细胞的增殖抑制

- 作用 [J]. 中成药, 2012, 34(2): 217-220.
- [62] 程飞, 翟延君, 初正云, 等. 花旗松素对人宫颈癌 HeLa 细胞形态及 DNA 片段的影响 [J]. 中药材, 2011, 34(3): 441-442.
- [63] Makena P S, Chung K T. Effects of various plant polyphenols on bladder carcinogen benzidine-induced mutagenicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(10): 1899-1909.
- [64] Eckl J M, Rutz D A, Haslbeck V, *et al.* Cdc37 (cell division cycle 37) restricts Hsp90 (heat shock protein 90) motility by interaction with N-terminal and middle domain binding sites [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(22): 16032-16042.
- [65] Verma S, Singh A, Mishra A. Dual inhibition of chaperoning process by taxifolin: Molecular dynamics simulation study [J]. *J Mol Graph Model*, 2012, 37: 27-38.
- [66] Mozaffarian D, Wu J H Y. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: A review of emerging biologic pathways [J]. *Circ Res*, 2018, 122(2): 369-384.
- [67] Igarashi K, Uchida Y, Murakami N, *et al.* Effect of astilbin in tea processed from leaves of *Engelhardtia chrysolepis* on the serum and liver lipid concentrations and on the erythrocyte and liver antioxidative enzyme activities of rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1996, 60(3): 513-515.
- [68] Theriault A, Wang Q, Van Iderstine S C, *et al.* Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(12): 1969-1979.
- [69] Casaschi A, Rubio B K, Maiyoh G K, *et al.* Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) by the flavonoid, taxifolin, in HepG2 cells: Potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 176(2): 247-253.
- [70] 顾媛媛, 于莹, 周忠光, 等. 二氢槲皮素对心肌缺血模型大鼠的保护作用及氧化应激水平的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2370-2372.
- [71] Shu Z P, Yang Y N, Yang L, *et al.* Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic Reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(1): 203-215.
- [72] 王知斌, 翟亚东, 苏晓琳, 等. 二氢槲皮素对 H₂O₂ 诱导 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 16-19.
- [73] Haque W, Pattanayak S, Sinha B N. Evaluation of taxifolin and phloretin as antiangiogenic flavonoids: An *in vivo*, *in vitro* experimental analysis [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2015, 7: 72-79.
- [74] Park S Y, Kim H Y, Park H J, *et al.* Concurrent treatment with taxifolin and cilostazol on the lowering of β -amyloid accumulation and neurotoxicity via the suppression of p-JAK2/p-STAT3/NF- κ B/BACE1 signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168286.
- [75] Saito S, Yamamoto Y, Maki T, *et al.* Taxifolin inhibits amyloid- β oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 988.
- [76] Inoue T, Saito S, Tanaka M, *et al.* Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy [J]. *PNAS*, 2019, 116(20): 10031-10038.
- [77] Sato M, Murakami K, Uno M, *et al.* Site-specific inhibitory mechanism for amyloid β 42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the Lys residues [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 23212-23224.
- [78] Kuspradini H, Mitsunaga T, Ohashi H. Antimicrobial activity against *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase inhibitory activity of taxifolin and some flavanone rhamnosides from kempas (*Koompassia malaccensis*) extracts [J]. *J Wood Sci*, 2009, 55(4): 308-313.
- [79] Kozhikkadan Davis C, Nasla K, Anjana A K, *et al.* Taxifolin as dual inhibitor of Mtb DNA gyrase and isoleucyl-tRNA synthetase: In silico molecular docking, dynamics simulation and *in vitro* assays [J]. *In Silico Pharmacol*, 2018, 6(1): 8.
- [80] 傅若秋, 卢来春, 李卓恒, 等. 31 种中药单体对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌作用研究 [J]. 中国药业, 2014, 23(4): 20-22.
- [81] Abugri D A, Witola W H, Russell A E, *et al.* *In vitro* activity of the interaction between taxifolin (dihydroquercetin) and pyrimethamine against *Toxoplasma gondii* [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2018, 91(1): 194-201.

[责任编辑 崔艳丽]