

山豆根黄酮类成分药理作用及机制研究进展

傅月朦, 余登香, 王淑娜, 杨丽雅, 邓中平*

上海中医药大学 创新中药研究院, 上海 201203

摘要: 山豆根为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* 的干燥根和根茎, 具有清热解毒、消肿利咽的功效。生物碱是山豆根的主要活性成分和发挥药效及毒性作用的主要物质基础。除生物碱外, 黄酮类成分也是山豆根的活性成分之一, 具有抗肿瘤、抗炎及抗氧化、抗菌及抗病毒、抗心脑血管疾病等药理作用。主要对山豆根黄酮类成分的化学特征、药理作用及其机制的研究进展进行综述, 以期对山豆根黄酮类成分的深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 山豆根; 山豆根酮; 高丽槐素; 三叶豆紫檀苷; 槲皮素; 芒柄花素; 抗肿瘤; 抗炎

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)19-6234-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.19.029

Research progress on pharmacological effects and mechanisms of flavonoids from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*

FU Yue-meng, YU Deng-xiang, WANG Shu-na, YANG Li-ya, DENG Zhong-ping

Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Shandougen (*Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*) is collected from dry roots and rhizomes of *Sophora tonkinensis* which has the effect of clearing heat and detoxifying swelling and benefiting pharynx. Alkaloids are the main active components and main material basis for the pharmacodynamic and toxic effects of *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*. In addition to alkaloids, flavonoids are also one of the active components of *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*, with antitumor, anti-inflammation, anti-oxidation, anti-bacterial, anti-virus, anti-cardiovascular diseases and other pharmacological effects. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and mechanisms of flavonoids from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma* were mainly summarized in this paper, in order to provide a reference for further studies, development and utilization of flavonoids from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*.

Key words: *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*; sophorone; maackiain; trifolirhizin; quercetin; formononetin; antitumor; anti-inflammation

山豆根又名广豆根, 为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep. 的干燥根和根茎, 其味苦、性寒, 入肺、胃经, 是临床上常用的一种中草药, 主要产于我国广西、广东、四川、湖南、江西和浙江等地。具有清热解毒、消肿利咽的功效, 临床上常用于治疗火毒蕴结、乳蛾喉痹、齿龈肿痛和口舌生疮^[1]。在《开宝本草》中就有记载“主解诸药毒, 止痛。消疮肿毒, 人及马急黄发热咳嗽, 杀小虫”。山豆根具有多种药理作用, 在临床上不仅用于治疗咽喉肿痛, 也常用于

恶性肿瘤如肝癌、肺癌、膀胱癌及子宫颈癌等的治疗。近几年, 随着研究的深入, 黄酮类和生物碱类成分被发现都是山豆根中发挥药效和毒性作用的物质基础。黄酮类化合物是一类 2 个具有酚羟基的苯环通过中央 3 碳原子相互连结而成的天然酚类化合物, 广泛存在于自然界中, 是中药中主要的一类有效成分, 大多以 2-苯基色原酮为基本母核, 具有多种生物学活性。黄酮类化合物在山豆根中的质量分数为 5.7 mg/g^[2], 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒

收稿日期: 2022-06-20

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2015ZX09501004-002-002)

作者简介: 傅月朦 (1995—), 女, 硕士研究生, 从事中药抗肿瘤作用研究。E-mail: f18756391656@163.com

*通信作者: 邓中平 (1965—), 博士生导师, 主要从事中药药效与毒性物质基础及作用研究。Tel: (021)51322401 E-mail: dengzpcn@163.com

等作用。目前山豆根黄酮类化合物的研究多集中在提取方式和含量测定方面,关于其药理作用及机制的报道较少,对其在临床上的使用和后续研究产生一定的局限性。故本文综述了从山豆根中得到黄酮类成分的化学特征,总结其药理作用及机制的研究进展,以期如山豆根后续的开发提供参考。

1 黄酮类成分的化学特征

目前已从山豆根中分离出 100 多种黄酮类化合物,含有二氢黄酮、紫檀素、异黄酮、黄酮醇、查

耳酮等^[3-4]。其中二氢黄酮类化合物最多,主要有山豆根酮、山豆根色烯素、6,8-二异戊烯基-7,4'-二羟基黄酮、2',4',7-三羟基-6,8-双(3-甲基-2-丁烯基)黄酮;紫檀素类主要有高丽槐素、三叶豆紫檀苷、怀槐紫檀素 B、美迪紫檀素;异黄酮类主要有芒柄花素、金雀异黄素、染料木苷;黄酮醇类主要有槲皮素、槲皮苷、芦丁;查耳酮类主要有异甘草素、山豆根新色烯查耳酮等^[5-10]。山豆根中黄酮类成分的化学结构见图 1,具体信息见表 1。

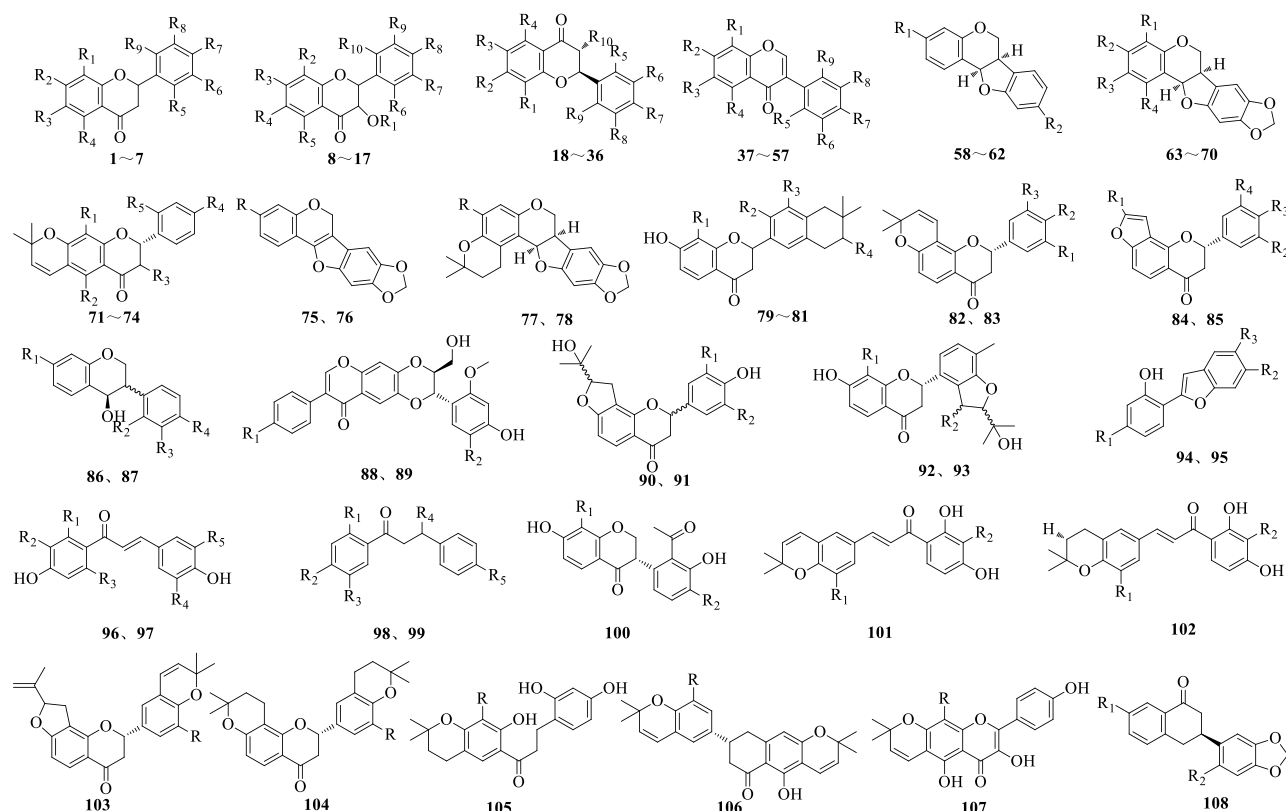


图 1 山豆根中黄酮类成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavones from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*

表 1 山豆根中的黄酮类成分

Table 1 Flavonoids from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*

编号	化合物名称	取代基	文献
1	7,4'-二羟基黄酮	R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H, R ₂ =R ₇ =OH	11
2	牡荆素	R ₁ =β-D-Glu, R ₂ =R ₄ =R ₇ =OH, R ₃ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H	12
3	bayin	R ₁ =β-D-Glu, R ₂ =R ₇ =OH, R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H	12
4	sophoraflavone A	R ₁ =Glu-Glu-Rha, R ₂ =R ₇ =OH, R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H	11
5	sophoraflavone B	R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H, R ₂ =OH, R ₇ =O-β-D-Glu	11
6	黄芩苷	R ₁ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =R ₈ =R ₉ =H, R ₂ =O-β-D-GlcA, R ₃ =R ₄ =OH	13
7	当药黄素	R ₁ =R ₅ =R ₆ =R ₈ =R ₉ =H, R ₄ =R ₇ =OH, R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =O-β-D-Glu	13
8	槲皮素	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₆ =R ₉ =R ₁₀ =H, R ₃ =R ₅ =R ₇ =R ₈ =OH	14
9	3,4'-二羟基-7-甲氧基黄酮	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =R ₉ =R ₁₀ =H, R ₃ =OCH ₃ , R ₈ =OH	11
10	桑黄素	R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₆ =R ₇ =R ₉ =H, R ₃ =R ₅ =R ₈ =R ₁₀ =OH	13

续表 1

编号	化合物名称	取代基	文献
11	6,8-二异戊烯基山柰酚	$R_1=R_6=R_7=R_9=R_{10}=H$, $R_2=R_4$ =isoprenyl, $R_3=R_5=R_8=OH$	10
12	异槲皮苷	$R_1=\beta$ -D-Glu, $R_2=R_4=R_6=R_7=R_{10}=H$, $R_3=R_5=R_8=R_9=OH$	15
13	芦丁	$R_1=\beta$ -D-rutinoside, $R_2=R_4=R_6=R_7=R_{10}=H$, $R_3=R_5=R_8=R_9=OH$	13
14	8-异戊烯基山柰酚	$R_1=R_4=R_6=R_7=R_9=R_{10}=H$, R_2 =isoprenyl, $R_3=R_5=R_8=OH$	16
15	水仙苷	$R_1=\beta$ -D-rutinoside, $R_2=R_4=R_6=R_7=R_{10}=H$, $R_3=R_5=R_8=OH$, $R_9=OCH_3$	13
16	金丝桃苷	$R_1=\beta$ -D-Glu, $R_2=R_4=R_6=R_7=R_{10}=H$, $R_3=R_5=R_8=R_9=OH$	13
17	槲皮苷	$R_1=\beta$ -D-Glu, $R_2=R_4=R_6=R_9=R_{10}=H$, $R_3=R_5=R_7=R_8=OH$	13
18	2',4',7-三羟基-6,8-双(3-甲基-2-丁烯基)黄酮	$R_1=R_3$ =isoprenyl, $R_2=R_7=R_9=OH$, $R_4=R_5=R_6=R_8=R_{10}=H$	17
19	甘草素	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=R_{10}=H$, $R_2=R_7=OH$	18
20	光甘草酚	$R_1=R_6$ =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_8=R_9=R_{10}=H$	16
21	8,5'-二异戊烯基-7,2',4'-三羟基黄酮	$R_1=R_6$ =isoprenyl, $R_2=R_7=R_9=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_8=R_{10}=H$	17
22	山豆根酮	$R_1=R_6=R_8$ =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$	6
23	shandougenines C	$R_1=R_3=R_6$ =isoprenyl, $R_2=R_7=R_8=OH$, $R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$	17
24	6,8-二异戊烯基-7,4'-二羟基黄酮	$R_1=R_3$ =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=R_{10}=H$	6
25	苦参醇 E	$R_1=R_3$ =isoprenyl, $R_2=R_4=R_7=R_9=OH$, $R_5=R_6=R_8=R_{10}=H$,	6
26	苦参酮	$R_1=C_{10}H_{17}$, $R_2=R_7=R_9=OH$, $R_3=R_5=R_6=R_8=R_{10}=H$, $R_4=OCH_3$	14
27	柚皮苷	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=R_9=R_{10}=H$, $R_2=Rha-Glu$, $R_4=R_7=OH$	13
28	山豆根黄酮 F	$R_1=R_8$ =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$, $R_6=C_5H_9O$	19
29	2'-羟基光甘草醇	$R_1=R_6$ =isoprenyl, $R_2=R_7=R_9=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_8=R_{10}=H$	20
30	sophoratonin F	$R_1=R_3=R_6=R_8$ =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$	21
31	lonchocarpol A	$R_1=R_3$ =isoprenyl, $R_2=R_4=R_7=OH$, $R_5=R_6=R_8=R_9=R_{10}=H$	21
32	山豆根黄酮 J	$R_1=R_8$ =isoprenyl, $R_2=R_6=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$	7
33	山豆根黄酮 G/I	$R_1=C_5H_9O$, $R_2=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$, $R_6=R_8$ =isoprenyl	19
34	异补骨脂甲素	R_1 =isoprenyl, $R_2=R_7=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=R_{10}=H$	7
35	lespeflorin B4	$R_1=R_3=R_6$ =isoprenyl, $R_2=R_4=R_7=R_{10}=OH$, $R_5=R_8=R_9=H$	22
36	sophoratonin G	$R_1=R_6$ =isoprenyl, $R_2=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_9=R_{10}=H$, $R_7=R_8=OCHCH$	21
37	毛蕊异黄酮	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$, $R_2=R_8=OH$, $R_7=OCH_3$	23
38	8,4'-二羟基-7-甲氧基异黄酮	$R_1=R_7=OH$, $R_2=OCH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$	23
39	染料木苷	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=O-\beta$ -D-Glu, $R_4=R_7=OH$	17
40	槐属双苷	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=R_4=OH$, $R_7=O-\beta$ -D-Glu-Rha	17
41	wightone	$R_1=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=R_4=R_7=OH$, R_3 =isoprenyl	17
42	5,7,2',4'-四羟基异黄酮	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=H$, $R_2=R_4=R_7=R_9=OH$	23
43	7,3'-二羟基-5'-甲氧基异黄酮	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_7=R_9=H$, $R_2=R_8=OH$, $R_6=OCH_3$	23
44	7,4'-二羟基-3'-甲氧基异黄酮	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$, $R_2=R_7=OH$, $R_8=OCH_3$	23
45	7,3'-二羟基-8,4'-二甲氧基异黄酮	$R_1=R_7=OCH_3$, $R_2=R_8=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$	23
46	大豆素	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=R_7=OH$	14
47	芒柄花素	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=OH$, $R_7=OCH_3$	14
48	金雀异黄素	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=R_4=R_7=OH$	17
49	8-甲雷杜辛	$R_1=R_7=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$	14
50	大豆素二甲醚	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=R_7=OCH_3$	7
51	7,3',4'-三羟基异黄酮	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$, $R_2=R_7=R_8=OH$	23
52	7,8-二羟基-4'-甲氧基异黄酮	$R_1=R_2=OH$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_7=OCH_3$	23
53	苦参醇 O	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=O-Xyl(1 \rightarrow 6)-Glu$, $R_7=OCH_3$	11
54	芒柄花苷	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=O-\beta$ -D-Glu, $R_7=OCH_3$	24
55	大豆素-7-鼠李糖-4'-葡萄糖苷	$R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_2=\alpha$ -L-Rha, $R_7=O-\beta$ -D-Glu	14
56	金雀异黄素-7-鼠李糖-4'-葡萄糖苷	$R_1=R_3=R_5=R_6=R_8=R_9=H$, $R_4=OH$, $R_2=\alpha$ -L-Rha, $R_7=O-\beta$ -D-Glu	14
57	7-methoxybenosin	R_1 =isoprenyl, $R_2=R_7=OCH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_8=R_9=H$	21

续表 1

编号	化合物名称	取代基	文献
58	美迪紫檀素	$R_1=OH, R_2=OCH_3$	25
59	homopterocarpin	$R_1=R_2=OCH_3$	21
60	demethylmedicarpin	$R_1=R_2=OH$	17
61	美迪紫檀素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖-6''-乙酯	$R_1=O-6-Ac-Glu, R_2=OCH_3$	20
62	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖基美迪紫檀素	$R_1=O-Glu, R_2=OCH_3$	24
63	三叶豆紫檀苷	$R_1=R_3=R_4=H, R_2=O-\beta-D-Glu$	14
64	高丽槐素	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$	14
65	三叶豆紫檀苷-6''-丙二酸酯	$R_1=R_3=R_4=H, R_2=O-6-O-malonyl-\beta-D-Glu$	14
66	紫檀素	$R_1=R_3=R_4=H, R_2=CH_3$	14
67	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-1-羟基-4-异戊烯基-高丽槐素	$R_1=isoprenyl, R_2=R_4=OH, R_3=H$	10
68	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-2-羟基-3-甲氧基-1-异戊烯基-高丽槐素	$R_1=H, R_2=R_3=OH, R_4=isoprenyl$	20
69	sophotokin	$R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OH, R_4=isoprenyl$	25
70	pterocarpin	$R_1=OCH_3, R_2=R_3=R_4=R_5=H$	20
71	lupinifolin	$R_1=isoprenyl, R_2=R_4=OH, R_3=R_5=H$	20
72	2-(2',4'-dihydroxy-phenyl)-8,8-dimethyl-10-(3-methyl-2-butenyl)-8 <i>H</i> -pyre-ano[2,3- <i>d</i>]chro-man-4-one)	$R_1=isoprenyl, R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$	10
73	flemichin D	$R_1=isoprenyl, R_2=R_4=R_5=OH, R_3=H$	6
74	5-dehydroxylupinifolin	$R_1=isoprenyl, R_2=R_3=R_5=H, R_4=OH$	17
75	dehydromaackiain	$R=OH$	21
76	flemichapparin B	$R=OCH_3$	21
77	怀槐紫檀素 B	$R=OH$	20
78	3-甲基怀槐紫檀素	$R=CH_3$	20
79	山豆根色满素	$R_1=R_3=isoprenyl, R_2=H, R_4=OH$	21
80	山豆根黄酮 H	$R_1=isoprenyl, R_2=R_3=H, R_4=C_5H_9O$	19
81	2-[(7'-hydroxy-2',2'-dimethyl-2 <i>H</i> -benzo-pyran)-C6'-yl]-7-hydroxy-8-(3-methyl-2-butenyl)chroman-4-one	$R_1=isoprenyl, R_2=OH, R_3=R_4=H$	3
82	sophoratonin D	$R_1=R_3=isoprenyl, R_2=OH$	21
83	euchrenone a2	$R_1=isoprenyl, R_2=OH, R_3=H$	22
84	sophoratonin A	$R_1=H, R_2=R_4=isoprenyl, R_3=OH$	20
85	sophoratonin B	$R_1=isobutenyl, R_2=R_4=isoprenyl, R_3=OH$	20
86	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-7,4'-二甲氧基异黄酮-3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1=R_4=OCH_3, R_2=H, R_3=O-Glu$	23
87	7,2'-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavanol	$R_1=R_2=OH, R_3=H, R_4=OCH_3$	16
88	butesuperin A	$R_1=OCH_3, R_2=H$	11
89	butesuperin B	$R_1=R_2=OCH_3$	11
90	山豆根黄酮 M/N	$R_1=R_2=isoprenyl$	19
91	山豆根黄酮 O/P	$R_1=R_2=isoprenyl$	19
92	山豆根黄酮 K	$R_1=isoprenyl, R_2=OH$	19
93	2-{[2'-(1-hydroxy-1-methylethyl)-7'-(3-methyl-2-butenyl)-2',3'-dihydro-benzofuran]-5'-yl}-7-hydroxy-8-(3-methyl-2-butenyl)chroman-4-one	$R_1=isoprenyl, R_2=H$	26
94	bolusanthin IV	$R_1=OCH_3, R_2=OH, R_3=H$	20
95	2-(2,4-dihydroxy-phenyl)-5,6-methylenedioxybenzofuran	$R_1=OH, R_2, R_3=OCH_2O$	20

续表 1

编号	化合物名称	取代基	文献
96	异甘草素	$R_1=R_2=R_4=R_5=H, R_3=OH$	20
97	sophoradin	$R_1=OH, R_2=R_4=R_5=isoprenyl, R_3=H$	14
98	山豆根黄酮 L	$R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=isoprenyl, R_4=OH$	19
99	sophoratonin H	$R_1=OH, R_2=R_4=OCH_3, R_3=isoprenyl$	21
100	(2S)-7,4'-dihydroxy-5'-aldehyde-8,3'-(3''-methylbut-2''-enyl)flavanone	$R_1=R_2=isoprenyl$	25
101	sophoradachromene	$R_1=R_2=isoprenyl$	14
102	tonkinochalcone	$R_1=R_2=isoprenyl$	19
103	sophoratonin C	$R=isoprenyl$	21
104	tonkinochromane A	$R=isoprenyl$	6
105	山豆根新色烯查耳酮	$R=isoprenyl$	19
106	sophoratonin E	$R=isoprenyl$	21
107	tonkinensisol	$R=isoprenyl$	25
108	7,2'-二羟基-4',5'-亚甲二氧基二氢黄烷酮醇	$R_1=R_2=OH$	12

2 药理作用及机制

山豆根醇提物中含有大量的黄酮类化合物，其中山豆根酮、高丽槐素、三叶豆紫檀苷、槲皮素以及芒柄花素在山豆根黄酮中含量较多，是其主要的活性单体成分^[27]，金雀异黄素、6,8-二异戊烯基-7,4'-二羟基黄酮、槲皮苷等单体化合物是其次要的活性单体成分。山豆根总黄酮以及单体化合物都具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒以及心脑血管保护等药理活性。此外，山豆根总黄酮可保护胃肠道，还具有抗糖尿病作用，其单体化合物金雀异黄素对子宫内膜具有保护作用。

2.1 抗肿瘤作用及机制

山豆根总黄酮及其单体化合物如槲皮素、三叶豆紫檀苷、高丽槐素、芒柄花素等都具有一定的抗肿瘤作用，主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、调控肿瘤细胞周期、干扰肿瘤细胞信号传导以及抑制肿瘤细胞侵袭和转移等方面发挥其抗肿瘤作用。

2.1.1 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是一种由基因控制的细胞自主的有序死亡，涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用。槲皮素作为一种天然黄酮类化合物可诱导肿瘤细胞凋亡^[28]。Hashemzaei 等^[29]在体外实验中测定 9 种肿瘤细胞在 10、20、40、80、120 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素作用 24、48、72 h 后的存活率，结果显示所有浓度的槲皮素都具有抑制作用，并且随着孵育时间的延长，抑制作用也随之增强。体内实验中，给荷瘤小鼠 ip 槲皮素，结果显示荷瘤小鼠肿瘤体积减小，小鼠存活率增加。采用

Annexin V-FITC/PI 双染法以及 TUNEL 法检测细胞凋亡情况，结果发现在 4 种肿瘤细胞系（结肠癌 CT-26 细胞、嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞、前列腺癌 LNCaP 和 PC-3 细胞）中，槲皮素通过诱导细胞凋亡而抑制肿瘤细胞的生长。

山豆根黄酮可通过活化半胱氨酸天冬氨酸酶（cystein-aspartate protease, Caspase），调控细胞凋亡相关基因发挥抗肿瘤作用。徐亚文等^[30]研究发现槲皮素可有效活化 Caspase-3/8/9 以及 DNA 修复酶，下调 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma 2, Bcl-2）蛋白的表达以及抑制蛋白激酶 B 和细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）信号通路，从而诱导多发性骨髓瘤 NCI-H929 细胞的凋亡。Lu 等^[31]发现三叶豆紫檀苷也可激活 Caspase-3/9 以及 DNA 修复酶，引起 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）表达水平发生变化，线粒体膜电位下降，从而诱导胃癌 MKN45 细胞发生凋亡。同时激活表皮生长因子（epithelial growth factor receptor, EGFR）信号通路，发现细胞凋亡率降低，提示三叶豆紫檀苷也能通过 EGFR-丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）途径诱导细胞凋亡。Sun 等^[32]实验研究证明三叶豆紫檀苷可诱导结直肠癌 HCT116 和 SW620 细胞发生自噬依赖性凋亡，Western blotting 检测发现微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 表达升高，SQSTM-1 蛋白表达降低。雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）磷酸化抑

制细胞自噬，而腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）磷酸化可抑制 mTOR 磷酸化。实验结果显示三叶豆紫檀苷可加速 AMPK 磷酸化，促进细胞自噬。当使用自噬抑制剂抑制 AMPK 激活时，HCT116 和 SW620 细胞凋亡结果发生逆转，初步证明了三叶豆紫檀苷可诱导细胞发生自噬性凋亡。苏雯清等^[33]研究发现高丽槐素可通过下调 *p53*、*p21*、*Fgf2*、*Pi3k*、*Mapk8* 等基因的表达抑制鼻咽癌 CNE1 细胞的增殖，促进细胞的凋亡。

2.1.2 影响肿瘤细胞周期 细胞周期是体内非常复杂的一个过程，可分为间期和分裂期，细胞周期也受机体调控的影响，细胞周期过程的中断会导致细胞增殖和细胞凋亡之间的失衡，从而导致癌症的发展。因而细胞周期也成为抗肿瘤药物的靶点之一^[34]。Wang 等^[35]用槲皮素处理卵巢癌 SKOV-3 细胞 24 h 后，50、100 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素可使 SKOV-3 细胞 G₂/M 期细胞比例由 10.81% 增加到 16.52%、32.35%；48 h 后，50、100 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素可使 SKOV-3 细胞 S 亚群比例由 22.01% 增加到 45.54%、50.35%，表明槲皮素可在 24 h 剂量相关性引起 SKOV-3 细胞发生 G₂/M 期阻滞，在 48 h 引起 SKOV-3 细胞发生 S/G₂ 期阻滞。同时使用槲皮素处理 OVCAR-8 细胞 24、48 h 后，发现均可引起 OVCAR-8 细胞的 G₁/S 期阻滞。芒柄花素可通过下调乳腺癌细胞在 G₁/S 期的细胞周期蛋白（cyclin）D1 和 cyclin E 的蛋白及基因表达和上调 *p21* 和 *p27* 的基因和蛋白表达，从而导致乳腺癌细胞阻滞于 G₁ 期^[36]。

2.1.3 干扰肿瘤细胞信号转导 细胞信号转导是指细胞通过胞膜或胞内受体感受信息分子的刺激，经细胞内信号转导系统转换，从而影响细胞生物学功能的过程。首先水溶性的信息分子与胞膜受体结合，启动细胞内信号转导的级联反应，将细胞外的信号跨膜转导至胞内；然后脂溶性信息分子可进入胞内，与胞浆或核内受体结合，通过改变靶基因的转录活性，诱发细胞特定的应答反应。蔡剑辉等^[37]使用氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎性相关的结肠癌小鼠模型，用 30、100 mg/kg 槲皮素处理该模型，并且对部分因子进行检测，结果发现与模型组相比，处理组中小鼠结肠组织中细胞核相关抗原的表达、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、 γ 干扰素、白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-17 和信号转导及转录激活蛋白 3（signal transducer

and activator of transcription 3, STAT3）磷酸化水平显著下降。表明槲皮素可通过抑制 IL-6/STAT3 通路的激活，抑制肿瘤细胞的恶性增殖。

2.1.4 抑制肿瘤细胞侵袭和转移 侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特性，两者是同一过程中的不同阶段，侵袭是转移的前奏，转移是侵袭的结果。侵袭和转移主要是指癌细胞侵犯和破坏细胞外基质并从原发部位转移到远处器官形成继发性癌灶的过程^[38]。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMPs）在细胞凋亡、免疫、迁移和血管生成等途径中发挥着显著的调节作用，这些基因的表达在大部分癌症中均上调^[39]。李宜鲜等^[40]通过建立 C57BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌模型，探究山豆根醇提物对 Lewis 肺癌小鼠的抗肿瘤作用，发现山豆根醇提物 100、200、400 mg/kg 组可不同程度降低血清中血管内皮生长因子、缺氧诱导因子-1 α 、MMP-2、IL-10、IL-6 的含量，升高 IL-2、TNF- α 、 γ 干扰素的含量。表明山豆根醇提物可通过有效抑制或提高相关基因的表达，从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移以及肿瘤血管的生成。孙怡等^[41]研究发现用 5、10、20、40、50、100、120、140 $\mu\text{mol/mL}$ 槲皮素处理乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 24 h 后，可剂量相关性抑制肿瘤细胞增殖。细胞内整合素 $\beta 3$ （integrin $\beta 3$ ）的蛋白表达以及 MMP-2/9 蛋白表达均降低，同时通过计算机虚拟对接也证实了槲皮素抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭迁移的靶点为 integrin $\beta 3$ ，通过与 integrin $\beta 3$ 结合，下调 MMP-2/9 的表达，抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭、迁移。

2.2 抗炎及抗氧化作用

炎症是一个先天性的免疫过程，目的是为了抑制感染，激活适应性免疫，修复损伤组织，并使体内恢复到平衡状态^[42]。研究表明，山豆根黄酮发挥抗炎作用可能是通过减少炎性细胞因子的产生与释放，减少小胶质细胞的激活，抑制核因子- κB （nuclear factor- κB , NF- κB ）信号通路以及上调核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2）信号，同时还可通过抑制 AMPK 磷酸化间接抑制 NF- κB 信号通路。

山豆根总黄酮可在人体肠道菌群中转化为相应的苷元，增强其抗补体活性，抑制一氧化氮的产生，使山豆根总黄酮的抗炎活性增强^[15]。同时现代药理研究发现，大部分黄酮类化合物单体如槲皮素、芦丁、染料木素、芒柄花素等都可抑制促炎细胞因子的

表达,从而达到抑制炎症的目的^[43-44]。王燕等^[45]研究发现芒柄花素可通过抑制 2 型细胞因子的分泌发挥抗过敏性炎症的作用。在异硫氰酸荧光素诱导的变应性接触性皮炎小鼠模型中,采用芒柄花素在致敏初期进行 ig 预防给药。与模型组相比,芒柄花素组的 IL-4、IL-5 和 IL-9 等细胞因子的水平显著降低,这些因子是促进以 2 型免疫反应为主而导致的过敏性炎症的主要因素。病理结果显示芒柄花素组小鼠耳肿胀减轻,淋巴细胞浸润显著减少,提示芒柄花素在致敏初期具有较强的抑制过敏性炎症的作用。

神经炎症是多种神经性退行性疾病如帕金森、阿尔茨海默病、多发性硬化症等的主要机制之一。神经炎症过程是机体的一种自我防御机制,其中小胶质细胞激活和神经炎症发病机制有关。研究显示槲皮素可抑制脂多糖诱导的 TNF- α 和 IL-1 α 的表达,降低小胶质细胞的激活,抑制神经炎症的发生^[46]。同时还可有效抑制脂多糖诱导的小胶质细胞表达一氧化氮,这种作用是通过抑制 NF- κ B 和诱导 Nrf2/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 途径来介导的,在脂多糖的应激作用下,槲皮素可进一步上调 HO-1 蛋白的表达^[47]。

山豆根中槐紫甙素 B 可抑制巨噬细胞中 NF- κ B 和 MAPK 的激活,减少促炎因子一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的分泌,从而发挥抗炎的作用^[48]。Chae 等^[6]利用脂多糖刺激巨噬细胞产生炎症反应,对山豆根中黄酮类化合物 6,8-二戊烯基-7,4'-二羟基黄烷酮的体外抗炎作用进行研究,结果显示该化合物可抑制细胞中一氧化氮的产生,并下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达。同时还可通过抑制 ERK1/2 和 NF- κ B 通路而发挥抗炎作用。金雀异黄素也可减轻由脂多糖诱导的炎症反应^[49]。由于肝脏首关效应,金雀异黄素在血浆中的浓度低于 10 mmol/L,但金雀异黄素在 1、5、10 mmol/L 下可显示出抗炎作用。金雀异黄素可降低脂多糖诱导的 AMPK 磷酸化水平,减少 NF- κ B 通路的激活,同时还可抑制 TNF- α 和 IL-6 的过度表达。

兰艳素等^[50]通过超声提取得到山豆根总黄酮,采用 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, DPPH) 法测定山豆根总黄酮的自由基清除能力,结果显示,随着山豆根总黄酮质量浓度的提高,其自由基清除能力也随之增强。体外抗氧化实验发现,山豆根黄酮在 6~30 mg/L 时

对超氧阴离子、羟基自由基、DPPH 自由基的清除作用呈剂量相关性^[51]。Eren-Guzelgun 等^[52]实验表明,槲皮素和染料木苷及大豆苷元联用时,可抑制染料木苷及大豆苷元在红细胞中的促氧化作用,增强染料木苷及大豆苷元在微粒体中的抗氧化作用。

2.3 抗菌及抗病毒作用

山豆根黄酮类化合物具有一定的抑菌作用,对常见菌的抑制作用大小为金黄色葡萄球菌>沙门菌>志贺菌>枯草芽孢杆菌>大肠杆菌>酵母^[51]。魏鑫等^[9]对山豆根正丁醇部位进行进一步分离,并对所得到的单体化合物分别进行抑菌实验。结果表明,山豆根正丁醇部位中的 3 个黄酮类化合物对粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌和白色念珠菌具有抑制作用,同时还发现 2',4',7-三羟基-6,8-双(3-甲基-2-丁烯基)黄酮和染料木苷对细菌的抑制作用具有选择性。

内质网功能的内稳态失衡易形成内质网应激,槲皮素可调控内质网应激减弱细胞损伤。感染柯萨奇 B3 病毒后,可诱发病毒性心肌炎,导致心肌细胞损伤及凋亡。槲皮素可降低 c-Jun N 端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化水平和下调 Caspase-12、葡萄糖调节蛋白 (glucose regulatory protein, GRP78)、GRP94、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 蛋白的表达,这显示槲皮素可能是通过抑制内质网应激而减轻由柯萨奇 B3 病毒感染而引起的心肌细胞损伤^[53]。呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染常会引起婴幼儿呼吸疾病,热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 在感染中也发挥着一定的作用。槲皮素可下调 HSP70 的蛋白表达影响由 RSV 感染引起的内脂体和脂筏的形成,从而抑制 RSV 的增殖^[54]。槲皮素和异槲皮苷可体外抑制水痘带状疱疹病毒和人巨细胞病毒的复制,并且没有细胞毒作用。槲皮素和异槲皮苷可通过下调 2 种病毒的 IE 基因来抑制病毒裂解基因的表达和复制^[55]。

2.4 心脑血管保护作用

心脑血管保护作用的机制主要是抗炎症反应、保护血管、降低血压以及抗动脉粥样硬化等。非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 可诱导血管细胞发生炎症反应,采用 ADMA 诱导人脑血管内皮细胞 (human brain microvascular endothelial cells, HBMECs) 损伤模型,探讨槲皮素对 HBMECs 损伤的保护作用。与对照组

相比,槲皮素可提高 HBMECs 细胞活性,降低乳酸脱氢酶水平及提高脑源性神经营养因子浓度,还可降低活性氧的产生,上调内皮型 NOS 的表达,促进超氧化物歧化酶的释放,从而减轻由 ADMA 引起的氧化应激。通过下调 Bcl-2 蛋白的表达和上调 Bax 蛋白的表达及 Caspase-3 的活性减少细胞凋亡。槲皮素还可抑制 JNK 和 p38 MAPK 磷酸化。因此槲皮素可能是通过调节 JNK/p38 MAPK 信号通路缓解由于氧化应激引起的 HBMECs 细胞损伤^[56]。

金雀异黄素作为一种非选择性酪氨酸激酶抑制剂,可与镁离子联合使用,提高血压大鼠血管反应性、减少炎症的发生、保护血管、降低血压。对自发性高血压大鼠给药 2 周后,大鼠体内超敏 C 蛋白和血管紧张素 II 含量降低,单核细胞趋化蛋白-1 和血管性血友病因子在体内水平升高^[57]。动脉粥样硬化是心血管疾病的常见病因,是一种慢性疾病。金雀异黄素具有抗动脉粥样硬化的作用,采用脂多糖活化小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 细胞,金雀异黄素预处理 RAW264.7 细胞 2 h 后,并与脂多糖共孵育 24 h。结果显示,未使用金雀异黄素预处理组 TNF- α 、IL-6、COX-2 以及 NOS 蛋白表达增加,金雀异黄素预处理后,可减少其蛋白表达,并促进 RAW264.7 细胞凋亡。同时构建慢病毒介导的 miR-21 模型,慢病毒介导的 miR-21 上调模型可抑制脂多糖活化后 CHOP、Caspase-3 的表达,并降低 RAW264.7 细胞的凋亡率,慢病毒介导的 miR-21 下调模型与金雀异黄素具有协同作用,上调 CHOP、Caspase-3 的表达。表明金雀异黄素提高 RAW264.7 细胞的凋亡可能机制是下调 miR-21,同时激活内质网应激作用,进一步发挥抗动脉粥样硬化的作用^[58]。

2.5 其他作用

2.5.1 抗糖尿病作用 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporters 4, GLUT4) 是一种糖转运蛋白之一, GLUT4 膜转位可促进葡萄糖的吸收。山豆根醋酸乙酯提取物中也含有丰富的黄酮成分,其醋酸乙酯提取物可通过特异性激活 AMPK 通路,诱导 AMPK 磷酸化,促进 GLUT4 易位及提高 2 型糖尿病中的葡萄糖摄取。同时还可降低总胆固醇、三酰甘油以及游离脂肪酸,通过改善由糖尿病引起的肝脏脂肪变性和空泡程度,降低肝脏和胰腺的损伤^[22]。山豆根酮也可促进 GLUT4 的易位,山豆根酮浓度在 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下时, GLUT4 易位呈现出剂量相关性;浓度大于 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, GLUT4 易位活性基本保持

在 2.7 倍左右^[10]。

2.5.2 胃肠道作用 山豆根乙醇提取物可缓解由蓖麻油引起的小鼠腹泻,同时使小鼠的排空指数减少,延长半固体粪便出现时间。其作用机制可能是通过减少促炎因子的释放,产生抗炎作用,达到抗腹泻的效果。山豆根乙醇提取物还可缓解由乙酰胆碱引起的空肠平滑肌收缩,且呈现浓度相关性,作用机制可能是通过非竞争性方式抑制 L 型钙离子通道记忆阻断 M 受体,从而缓解平滑肌的收缩^[59]。

2.5.3 子宫内膜保护作用 金雀异黄素在不同浓度 (0.01~50 $\mu\text{mol/L}$) 下可促进子宫内膜腺上皮 HEEC 细胞增殖,作用 48 h 时促增殖效果更为明显。在 2 个不同浓度雌二醇的诱导下,金雀异黄素对 HEEC 细胞发挥出不同的作用。当雌二醇浓度为 1×10^{-8} mmol/L 时,金雀异黄素在低浓度 (0.01~1 $\mu\text{mol/L}$) 下对 HEEC 细胞显示出促增殖作用,雌激素受体 (estrogen receptor, ER) $\alpha/\text{ER}\beta$ 值升高;在高浓度 (10~50 $\mu\text{mol/L}$) 下抑制 HEEC 细胞增殖, ER $\alpha/\text{ER}\beta$ 值下降。雌二醇浓度为 1×10^{-6} mmol/L 时,不同浓度金雀异黄素均能抑制 HEEC 细胞增殖,同时 ER $\alpha/\text{ER}\beta$ 值下降。说明金雀异黄素可通过促进 HEEC 细胞增殖改善子宫内膜容受性,同时也可通过抑制 HEEC 细胞增殖而预防子宫内膜过度增殖^[60]。

山豆根黄酮类化合物的药理作用及机制见图 2。

3 结语与展望

山豆根中成分复杂,其活性成分除生物碱外,还有黄酮、多糖、皂苷、有机酸以及微量元素等成分。随着实验研究的不断深入,山豆根中黄酮类化合物的药理作用不断被发现,山豆根黄酮类化合物具有抗肿瘤、抗炎及抗氧化、抗菌及抗病毒等多种药理作用,其部分单体成分目前正被应用于某些疾病的治疗,在临床应用方面有进一步发展的希望。但其作用机制研究尚不够深入,生物利用度低,限制了它的应用和发展。黄酮类化合物的生物利用度低可能是由于肝脏的代谢作用,同时黄酮类化合物还受肠道细菌的影响,其药动学信息及作用机制有待进一步研究。已有报道山豆根黄酮类成分可能存在的一些不良反应,山豆根酮在体外具有一定的肝细胞毒性,体内实验中可能由于其水溶性较差无明显肝脏毒性,但其作用机制并不明确,因此,有关山豆根黄酮类成分的作用机制需要进一步阐明,以减少使用中的不良反应。

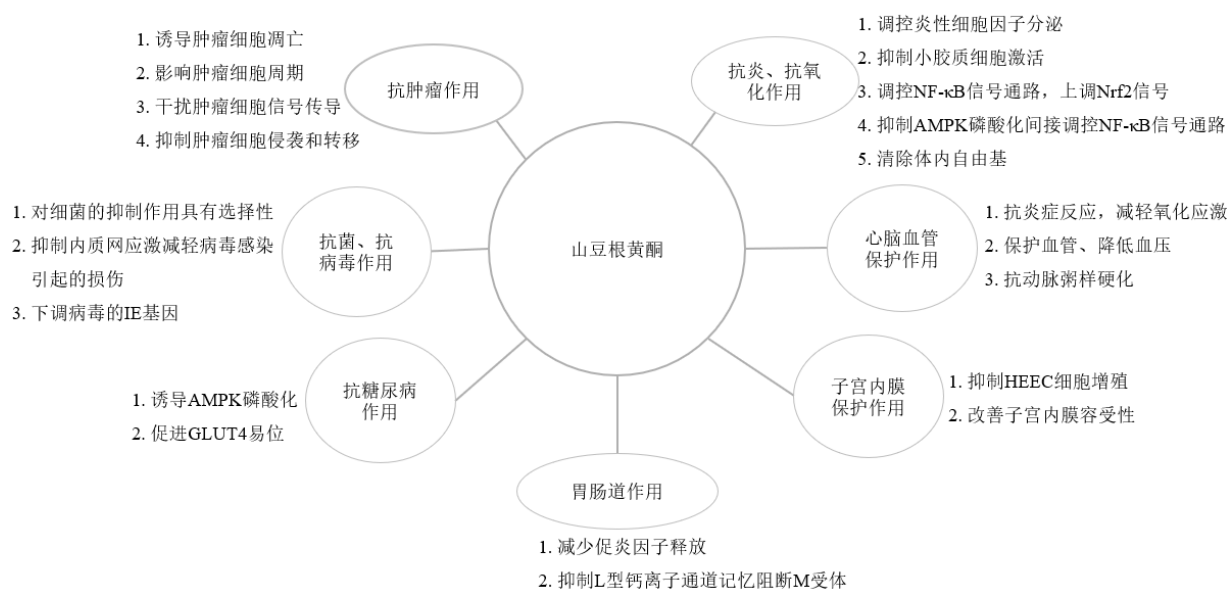


图 2 山豆根黄酮类化合物的药理作用及机制

Fig. 2 Pharmacological effects and mechanisms of flavones from *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma*

由于黄酮类化合物含有相同的骨架, 其功能差异主要与取代基团有关。然而, 关于它们的结构和生物活性之间关系的研究很少。山豆根黄酮类单体成分具有良好的药理活性, 尤其在抗肿瘤方面有很大的应用前景, 目前对于山豆根总黄酮的药理作用和毒性及其机制研究较少, 在后期的实验研究中, 应加强山豆根总黄酮的研究。由于山豆根总黄酮在体外也显示出部分细胞毒性, 可加强研究山豆根中总黄酮与总生物碱之间的协同作用或拮抗作用, 为山豆根的全面探索提供参考, 同时推动山豆根在临床上的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 28.
- [2] 邹玉龙, 张颖, 徐丹, 等. 山豆根中总黄酮的含量测定 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(9): 13.
- [3] 周思雨, 陈金鹏, 刘志东, 等. 山豆根的化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1510-1521.
- [4] 李秋萍, 缪剑华, 宋志军, 等. 山豆根非生物碱化学成分研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1169-1178.
- [5] 黄峥蕊. 基于有效性和安全性的中药山豆根质量控制方法研究 [D]. 西安: 西安理工大学, 2021.
- [6] Chae H S, Yoo H, Kim Y M, *et al.* Anti-inflammatory effects of 6,8-diprenyl-7,4'-dihydroxyflavanone from

Sophora tonkinensis on lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1049.

- [7] 何常明, 陈道峰. 苦参和山豆根黄酮类成分及其生物活性的比较研究 [A]. // 第九届全国药用植物及植物药学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中国植物学会, 2010: 42.
- [8] 陈影, 陈两绵, 全燕, 等. 山豆根药理毒理研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2439-2442.
- [9] 魏鑫, 张卫, 丁彩凤, 等. 山豆根正丁醇部位化学成分及其抗菌活性研究 [J]. 广西植物, 2021, 41(7): 1054-1060.
- [10] Yang X Z, Deng S H, Huang M, *et al.* Chemical constituents from *Sophora tonkinensis* and their glucose transporter 4 translocation activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(6): 1463-1466.
- [11] 郭智. 基于 UPLC-ESI-QToF 的山豆根、苦参化学成分比较及柴胡不同提取方法柴胡皂苷 a、d 变化的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [12] Deng Y H, Xu K P, Zhou Y J, *et al.* A new flavonol from *Sophora tonkinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(1): 45-48.
- [13] Hou M Y, Hu W Z, Hao K X, *et al.* Flavonoids and phenolic acids from the roots of *Sophora tonkinensis* Gagnep [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2020, 89: 104011.
- [14] He C M, Cheng Z H, Chen D F. Qualitative and quantitative analysis of flavonoids in *Sophora tonkinensis* by LC/MS and HPLC [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(6):

- 690-698.
- [15] Jin X, Lu Y, Chen S X, *et al.* UPLC-MS identification and anticomplement activity of the metabolites of *Sophora tonkinensis* flavonoids treated with human intestinal bacteria [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 184: 113176.
- [16] 李行诺, 闫海霞, 庞晓雁, 等. 山豆根中黄酮化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 282-285.
- [17] Luo G Y, Yang Y, Zhou M, *et al.* Novel 2-arylbenzofuran dimers and polyisoprenylated flavanones from *Sophora tonkinensis* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 21-27.
- [18] 隆金桥, 林华, 羊晓东, 等. 广西山豆根化学成分的研究 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2011, 33(1): 72-76.
- [19] 李行诺. 山豆根化学成分及其黄酮类化合物在电喷雾质谱中的裂解规律研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [20] Yoo H, Chae H S, Kim Y M, *et al.* Flavonoids and arylbenzofurans from the rhizomes and roots of *Sophora tonkinensis* with IL-6 production inhibitory activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(24): 5644-5647.
- [21] Ahn J, Kim Y M, Chae H S, *et al.* Prenylated flavonoids from the roots and rhizomes of *Sophora tonkinensis* and their effects on the expression of inflammatory mediators and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(2): 309-317.
- [22] Huang M, Deng S H, Han Q Q, *et al.* Hypoglycemic activity and the potential mechanism of the flavonoid rich extract from *Sophora tonkinensis* Gagnep. in KK-Ay mice [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 288.
- [23] Yang R Y, Lan Y S, Huang Z J, *et al.* Isoflavonoids from *Sophora tonkinensis* [J]. *Chem Nat Compd*, 2012, 48(4): 674-676.
- [24] Pan Q M, Zhang G J, Huang R Z, *et al.* Cytisine-type alkaloids and flavonoids from the rhizomes of *Sophora tonkinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(5): 429-435.
- [25] Xia W J, Luo P, Hua P, *et al.* Discovery of a new pterocarpan-type antineuroinflammatory compound from *Sophora tonkinensis* through suppression of the TLR4/NF- κ B/MAPK signaling pathway with PU.1 as a potential target [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(1): 295-303.
- [26] Li X N, Lu Z Q, Chen G T, *et al.* NMR spectral assignments of isoprenylated flavanones from *Sophora tonkinensis* [J]. *Magn Reson Chem*, 2008, 46(9): 898-902.
- [27] 袁文琳, 黄峥蕊, 肖思佳, 等. 山豆根黄酮类成分对斑马鱼的急性毒性研究 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 2978-2986.
- [28] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展 [J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [29] Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A, *et al.* Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 819-828.
- [30] 徐亚文, 邹丽芳, 李菲. 槲皮素对多发性骨髓瘤的抗肿瘤作用及其相关机制 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1234-1239.
- [31] Lu X G, Ma J X, Qiu H F, *et al.* Anti-proliferation effects of trifolirhizin on MKN45 cells and possible mechanism [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2785-2792.
- [32] Sun D D, Tao W W, Zhang F, *et al.* Trifolirhizin induces autophagy-dependent apoptosis in colon cancer via AMPK/mTOR signaling [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 174.
- [33] 苏雯清, 杨晓男, 何文栋, 等. 高丽槐素对鼻咽癌 CNE1 细胞增殖、迁移、凋亡的影响及机制 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 258-264.
- [34] Tang Y Q, Jaganath I B, Sekaran S D. *Phyllanthus* spp. induces selective growth inhibition of PC-3 and MeWo human cancer cells through modulation of cell cycle and induction of apoptosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12644.
- [35] Wang Y F, Han A, Chen E, *et al.* The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 1924-1934.
- [36] 周瑞娟, 陈红凤, 叶媚娜, 等. 芒柄花素对不同亚型乳腺癌细胞周期基因和蛋白表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 362-366.
- [37] 蔡剑辉, 任约翰, 厉金雷, 等. 槲皮素调控白细胞介素-6/信号转导及转录激活蛋白 3 信号通路在结肠炎性相关结肠癌小鼠模型的机制研究 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(6): 896-899.
- [38] Wan G Q, Liu Y H, Zhu J, *et al.* SLFN5 suppresses cancer cell migration and invasion by inhibiting MT1-MMP expression via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Cell Signal*, 2019, 59: 1-12.
- [39] Gobin E, Bagwell K, Wagner J, *et al.* A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 581.
- [40] 李宜鲜, 魏华琳. 山豆根乙醇提取物对 Lewis 肺癌小鼠的抗肿瘤作用 [J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(3): 86-91.
- [41] 孙怡, 顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1144-1150.
- [42] Broom L J, Kogut M H. Inflammation: friend or foe for animal production? [J]. *Poult Sci*, 2018, 97(2): 510-514.
- [43] Spagnuolo C, Moccia S, Russo G L. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders [J].

- Eur J Med Chem*, 2018, 153: 105-115.
- [44] 顾民华, 洪文, 唐传其, 等. 芒柄花素保护前脑缺血再灌注损伤中的血脑屏障并抑制神经炎症 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2015, 36(1): 34-39.
- [45] 王燕, 陶羽, 王晓钰, 等. 芒柄花素抑制小鼠 Th2 型变应性接触性皮炎的机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 88-91.
- [46] Li Y, Yao J Y, Han C Y, *et al.* Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [47] Sun G Y, Chen Z H, Jasmer K J, *et al.* Quercetin attenuates inflammatory responses in BV-2 microglial cells: Role of MAPKs on the Nrf2 pathway and induction of heme oxygenase-1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141509.
- [48] Chae H S, Yoo H, Choi Y H, *et al.* Maackiapterocarpin B from *Sophora tonkinensis* suppresses inflammatory mediators via nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(2): 259-266.
- [49] Ji G Y, Zhang Y P, Yang Q H, *et al.* Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF- κ B following AMP kinase activation in RAW 264.7 macrophages [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53101.
- [50] 兰艳素, 王爱东, 牛江秀. 广豆根总黄酮的超声提取工艺及抗氧化活性 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 698-702.
- [51] 蔡锦源, 韦坤华, 熊建文, 等. 山豆根黄酮的提取及抗氧化抑菌活性 [J]. 精细化工, 2017, 34(3): 285-293.
- [52] Eren-Guzelgun B, Ince E, Gurer-Orhan H. *In vitro* antioxidant/prooxidant effects of combined use of flavonoids [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(12): 1446-1450.
- [53] 徐巧玲, 谢建达, 徐志峰, 等. 槲皮素通过抑制内质网应激减轻病毒性感染引起的心肌细胞损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1933-1936.
- [54] 邱艳, 周晓蕾, 桂碧玉, 等. 槲皮素抑制呼吸道合胞病毒的作用研究 [J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(5): 372-376.
- [55] Fanunza E, Iampietro M, Distinto S, *et al.* Quercetin blocks Ebola virus infection by counteracting the VP24 interferon-inhibitory function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(7): e00530-e00520.
- [56] 任锬, 李彦杰, 邢若星, 等. 槲皮素对非对称性二甲基精氨酸诱导损伤的脑血管内皮细胞的保护作用及其机制研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(2): 82-88.
- [57] 李晓黎, 王磊, 刘璐, 等. 镁离子联合金雀异黄素对自发性高血压大鼠血压的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3032-3035, 3178.
- [58] 向丽萍, 丛丽, 张勇, 等. 金雀异黄素调控 miR-21 表达促进 LPS 活化的 RAW264.7 细胞凋亡 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 281-287.
- [59] 张建武, 郑茹丹, 梅雪, 等. 山豆根乙醇提取物对小鼠蓖麻油性腹泻及对兔离体空肠平滑肌的影响 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 749-753, 801.
- [60] 范梦腾, 薛晓鸥, 刘小丽. 金雀异黄素对子宫内膜细胞增殖和子宫内膜容受性影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 20-24.

[责任编辑 崔艳丽]