杨芽黄素生物活性的研究进展

崔雪，郑重飞，李莹，贾献慧，王悦，姚庆强*(山东省医学科学院药物研究所，山东第一医科大学，济南 250062)

摘要：杨芽黄素是植物体内一种重要的活性成分，属于黄酮类化合物，具有广泛的生物活性，例如抗肿瘤、抗氧化、抗炎、止泻、抗菌、抗化感、杀虫等作用。其中，关于其抗肿瘤作用的报道比较详细，杨芽黄素对不同的肿瘤细胞具有不同的作用机制。近年来，杨芽黄素的抗过敏、抗骨质疏松、神经保护等药理活性也逐渐被发现。此外，其在体内代谢过程中可去甲氧基化生成白杨素，但药动学方面研究仍相对较少。本文首次对杨芽黄素的生物活性和药动学的研究进行了系统总结，以期为研究者了解杨芽黄素的研究进展提供参考依据。

关键词：杨芽黄素；生物活性；抗肿瘤；抗炎；抗氧化

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2021)09-1133-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.021

引用本文：崔雪, 郑重飞, 李莹, 等. 杨芽黄素生物活性的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1133-1139.

Research Progress on the Biological Activity of Tectochrysin

CUI Xue, ZHENG Zhongfei, LI Ying, JIA Xianhui, WANG Yue, YAO Qingqiang*(*Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China*)

ABSTRACT: Tectochrysin is an important active ingredient in plants. It belonging to flavonoids, and it has multiple bioactivities, such as anti-tumor, anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-diarrheal, anti-bacterial, anti-allelopathy, trypanocidal and other effects. And the anti-tumor effects are deeply studied and found its effect on different tumor cells with different mechanisms. In recent years, newly discovered pharmacological activities such as anti-allergy, anti-osteoporosis, neuroprotective and other pharmacological activities gradually emerged. In addition, it can undergo demethoxylation leading to produce chrysin according to the metabolic process study, but studies on pharmacokinetics remain poor. This review summarizes research progress of the bioactivities and pharmacokinetics of tectochrysin for the first time in order to provide a reference for researchers to understand the research progress of tectochrysin.

KEYWORDS: tectochrysin; biological activities; anti-tumor; anti-inflammatory; anti-oxidant

黄酮类化合物是一类在植物中广泛分布的多酚类化合物[1]，种类十分丰富，具有多样的生物活性。其中，杨芽黄素是一种天然的类黄酮化合物，在自然界中广泛存在，1981 年从番荔枝科植物 *Uvaria rufas* 中分离出来[2]，后又发现存在于姜科小花山奈 *Kaempferia parviflora*[3]、益智 *Alpinia oxyphylla*[4]、夹竹桃科植物羊角棉 *Alstonia maire*[5]、椴树科植物文定果 *Muntingia colabura* Linn[6]以及胡桃科山核桃属 *Carya* genus[7]等植物中。此外，杨芽黄素还是蜂胶中重要的组成成分，含量极高。

杨芽黄素又名黄芽黄素，柚木柯因，其化学名称为 5-羟基-7-甲氧基黄酮，是一种重要的黄酮类化合物。其状态为淡黄色针状结晶，分子式为 $C_{16}H_{12}O_4$，熔点 163 ℃，可溶于氯仿、甲醇、乙醇和二甲基亚砜等有机溶剂，微溶于水。其化学结构见图 1。研究表明，杨芽黄素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、止泻、抗菌杀菌、灭虫、抗骨质疏松、抗过敏、抗衰老等多种生物活性。但目前尚未有关于杨芽黄素活性方面的系统性综述，因此本文将近年来杨芽黄素生物活性方面的研究进展进行综述，为该化合物的进一步研究以及更广泛的应用提供一定的参考依据。

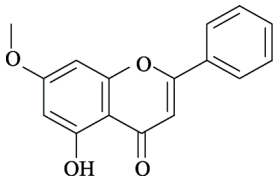

图 1　杨芽黄素的化学结构式

Fig. 1　Chemical structural formula of tectochrysin

基金项目：山东省重点研发计划(鲁渝科技协作)项目(2019LYXZ026)；山东省农业科技园区产业提升工程项目(2019YQ033)；山东第一医科大学学术提升计划(2019LJ003)

作者简介：崔雪，女，硕士生　Tel: 17862924672　E-mail: cuixue_sunny@163.com　***通信作者：**姚庆强，男，博士，研究员，博导　Tel: (0531)82595867　E-mail: yao_imm@163.com

1 抗肿瘤活性

1.1 逆转肿瘤细胞多药耐药作用

近年来，一部分肿瘤化疗失败主要是因为在治疗过程中肿瘤细胞会对一些药物产生内在性或者获得性耐药[8]。其中，乳腺癌耐药蛋白 $ABCG_2$ 的过度表达会造成多种肿瘤细胞出现多药耐药，这非常不利于肿瘤的治疗。而 $ABCG_2$ 抑制剂不仅可作为临床耐药的逆转剂，还可通过提高药物的口服生物利用度、血浆半衰期、脑和胎儿的渗透性来改善基质化疗药物的药动学[9]。2005 年，Ahmed-Belkacem 等[10]研究发现在突变型 $ABCG_2$ 转染细胞中，1 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 杨芽黄素可抑制抗肿瘤药物米托蒽醌被排到细胞外，有效逆转耐药，而且杨芽黄素与P-糖蛋白和MRP1均无明显相互作用，这表明其对 $ABCG_2$ 的表达具有特异性抑制作用。此外，杨芽黄素在 $ABCG_2$ 转染细胞中具有较低的细胞毒性，还有研究报道杨芽黄素对人乳腺癌细胞系无明显的细胞毒性[11]。因此，杨芽黄素能够有效抑制 $ABCG_2$ 蛋白的表达，未来有希望发展成为具有强效性和特异性的乳腺癌耐药蛋白 $ABCG_2$ 抑制剂，具有潜在的临床意义。

1.2 抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡

Oh 等[12]研究发现，杨芽黄素以浓度依赖的方式抑制信号转导与转录激活因子 3(SAT3)的 DNA 结合活性和磷酸化，增加了死亡受体 3(death receptor 3，DR_3)、Fas 和 DR 下游促凋亡蛋白(包括 caspase-3、caspase- 8、caspase-9 和 Bax)的表达，降低了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，从而诱导肺癌细胞凋亡，抑制 A549 和 NCI-H460 2 种非小细胞肺癌细胞的增殖。

Park 等[13]经体外和体内试验研究发现，杨芽黄素可通过抑制核因子 κB(nuclear factor κB，NF-κB)的活性和增强 DR 的表达来发挥抗结肠癌作用，而且其对正常 CCD-18co 细胞无细胞毒性。其机制主要是通过抑制 NF-κB 的活性，激活 DR3、DR4 和 Fax 表达，发挥对结肠癌细胞 SW480 和 HCT116 生长的抑制作用，提高肿瘤细胞的敏感性，引发细胞凋亡。同时，在这一过程中杨芽黄素可通过提高 Bax/Bcl2 比值、细胞色素和裂解 caspase-3 和 caspase-9 诱导内源性凋亡，通过增加死亡受体表达和裂解 caspase-8 诱导外源性凋亡，还通过抑制 IκB 磷酸化，使 p50 和 p65 向细胞核的转运得到抑制，从而抑制结肠癌细胞的生长。在体内试验中，结肠癌 HCT116 异种移植裸鼠在杨芽黄素的治疗下，肿瘤的质量下降、体积减小，其作用机制与体外试验结果一致，这表明杨芽黄素在体内也能有效抑制结肠癌细胞的生长增殖[13]。

另外，表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)是一种跨膜糖蛋白[14]，在结肠癌细胞中能够高度表达[15]，它已经成为结肠癌治疗中一个有吸引力的靶点。西妥昔单抗联合杨芽黄素可通过抑制 EGFR 信号通路，显著抑制人结肠癌细胞株 HCT116 和 SW480 的增殖[16]。与单独的西妥昔单抗治疗相比，联合治疗能更好地阻断 EGFR 途径，抑制白细胞介素-8(interleukin-8，IL-8)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2，COX-2)的表达以及降低 NF-κB 和活化蛋白-1(activating protein-1，AP-1)的活性，充分发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。Bhardwaj 等[17]则认为杨芽黄素通过产生 ROS，诱导内质网应激，导致细胞内 Ca^{2+}释放、JNK 磷酸化和线粒体凋亡途径激活，从而诱导结肠癌细胞死亡。

王瑜等[18]发现杨芽黄素可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路和激活 TRAIL 信号通路，增强死亡受体的表达，降低抑凋亡蛋白的表达，阻滞细胞进入 G2 期，从而抑制前列腺癌细胞 22Rv.1 细胞的生长，诱导凋亡，发挥抗前列腺癌的作用。杨芽黄素还对人胃肠道癌细胞系 DLD-1 和人结肠癌细胞系 HCT-116 具有良好的抗增殖活性，抑制率≥80%[19]。Cao 等[7]报道了山核桃叶中分离的杨芽黄素对人肝癌细胞 HepG2 具有中等的抗肿瘤活性，IC_{50} 约为 53 $\mu mol \cdot L^{-1}$。综上，杨芽黄素有不同的抗肿瘤活性，作用方式多样，具体见表 1。

从构效关系上来看，黄酮类化合物的平面结构以及 C 环中的 C2 与 C3 之间的双键是杨芽黄素抗肿瘤活性的必要结构特征[20]。Le-bail 等[21]认为黄酮类化合物中的 7，8 位 2 个羟基或 7-甲氧基取代基也对抗肿瘤活性至关重要。因此，杨芽黄素有发展成为治疗结肠癌等肿瘤的有效药物的可能性，也有成为化疗耐药肿瘤佐剂的潜力。

2 抗氧化活性

有研究者[22]报道杨芽黄素是具有清除自由基活性的化合物，可作为抗氧化剂，也可用于预防动脉粥样硬化、心脏病、肿瘤和关节炎等疾病。杨芽黄素可通过影响自由基清除酶、脂质过氧化、自由基生成等因素来发挥抗氧化作用。抗氧化酶在

表 1 杨芽黄素的主要抗肿瘤活性

Tab. 1 Main anti-tumor activities of tectochrysin

抗肿瘤活性	细胞类型	作用方式
抗乳腺癌活性	$ABCG_2$ 转染的 HEK-293	阻止抗乳腺癌药物排出细胞外，抑制 $ABCG_2$ 的过度表达，逆转肿瘤细胞的多药耐药
抗非小细胞肺癌活性	A549，NCI-H460	抑制细胞增殖；抑制 STAT3 磷酸化，增强促凋亡蛋白和死亡受体的表达，降低抗凋亡蛋白的表达，诱导细胞凋亡
抗结肠癌活性	SW480，HCT116	通过抑制 EGFR 信号通路，抑制 NF-κB 的活性，激活部分死亡受体的表达，抑制 IL-8 和 COX-2 的表达，抑制细胞的生长和增殖；产生 ROS，诱导内质网应激，激活细胞内 Ca^{2+} 释放、JNK 磷酸化和线粒体凋亡途径，诱导细胞凋亡
抗前列腺癌活性	22Rv.1 细胞	抑制细胞生长并诱导其凋亡是通过抑制PI3K/AKT信号通路和激活 TRAIL 信号通路，增强死亡受体的表达，降低抑凋亡蛋白的表达，影响细胞进入 G2 期实现的

保护身体免受自由基损伤中占重要地位，主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase，GSH-px)和间接谷胱甘肽还原酶。Lee 等[23]对杨芽黄素的抗氧化作用进行了研究。研究发现杨芽黄素能够提高大鼠肝细胞中 SOD、过氧化氢酶和 GSH-px 3 种自由基清除酶的活性，抑制丙二醛(malondialdehyde，MDA)的产生，显著降低 CCl_4 中毒大鼠中血清转氨酶的活性，从而减弱 CCl_4 对大鼠造成的肝损伤，因此，杨芽黄素在体内具有一定的抗氧化活性。

在嗜中性粒细胞中，像 *N*-甲酰-*L*-甲氧基-*L*-亮氨酸-*L*-苯丙氨酸(fMLP)这样的趋化因子和趋化剂可通过启动各种信号级联来调节该细胞的功能[24]，而 Tec 激酶则在调节该细胞的自由基生成中发挥重要作用[25]。Liao 等[26]研究发现，杨芽黄素可通过抑制 fMLP 诱导的 Tec 激酶从胞质溶胶到质膜内部小叶的移位，抑制 fMLP 诱导蛋白激酶 C(protein kinase C，PKC)和磷脂酶 Cγ2(phospholipase Cγ2，PLCγ2)的磷酸化，降低 $p47^{phox}$ 的移位和细胞内钙浓度的升高，从而抑制 fMLP 诱导超氧阴离子产生，起到减缓呼吸爆发的作用。此外，杨芽黄素在 500 $mmol·L^{-1}$ 的高浓度下可通过清除 Fenton 反应生成的羟基自由基，从而抑制 DNA 单链断裂[27]。

3 抗炎活性

侯睿等[28]对杨芽黄素体内、体外的抗炎作用以及抗炎分子机制进行了相应研究。研究发现，在脂多糖(lipopolysaccharide，LPS)诱导的巨噬细胞 RAW264.7 中，杨芽黄素通过直接抑制 p-丝裂原活化蛋白激酶 1/2(mitogen-activated protein kinase1/2，MEK1/2)的活性，降低细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化水平，使 LPS 诱导的 AP-1 失活，抑制诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase，iNOS)的 mRNA 和蛋白表达，下调肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α，TNF-α)和白细胞介素-6 (interleukin 6，IL-6) mRNA 的转录，减少炎症介质的释放，从而起到抗炎作用。在此过程中，杨芽黄素还可通过 MEK/ERK/iNOS 途径抑制 NO 的产生，从而抑制细胞中精氨酸酶Ⅱ的表达，但杨芽黄素对 MEK1/2、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase，JNK)的磷酸化几乎没什么影响。而在有内毒血症的小鼠中，杨芽黄素可显著降低内毒血症小鼠腹腔灌洗液和血清中炎性介质的释放，这表明其在体内具有良好的抗炎活性[28]。

周珊等[29]对山杨中化学成分进行抗炎活性的研究，结果表明杨芽黄素可有效抑制 LPS 诱导巨噬细胞(Mφ)中 TNF-α 的生成，具有一定的体外抗炎活性。Cho 等[30]研究发现在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中，杨芽黄素能够抑制 iNOS 酶的催化，抑制 LPS 诱导的 NO 过量生成，从而发挥有效的抗炎作用。之后，Qing 等[31]再次证实了在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中，杨芽黄素对 NO 生成具有较强抑制活性。曾有研究报道黄酮类化合物抗炎活性的结构特征是 C 环上的 C2 与 C3 双键和 A 环上的 5-羟基、7-羟基或甲氧基[32]。而在研究黄酮类化合物 A 环上羟基和 B 环上取代基与抗炎活性的关系过程中，Dao 等[33]发现 5 位上有羟基的杨芽黄素在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中对 COX-2 催化的前列腺素 E_2(prostaglandin E2，PGE_2)的生成具有中等抑制活性。

4 抗菌、抗化感、杀虫活性

研究表明，杨芽黄素具有一定的抗菌作用。Zhong 等[34]报道杨芽黄素对辣椒疮痂病菌(*Xanthomonas vesicatoria*)具有较微弱的抑菌作用。而杨芽黄素对铜绿假单胞菌有良好的抑制活性，最小抑制浓度为 125 $μg·mL^{-1}$[35]，还对变形链球菌

和金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用[36]。

之前有研究表明链霉菌 6803 菌株对植物和植物病原真菌都有化感作用。Chen 等[37]发现杨芽黄素是链霉菌 6803 菌株中的化感物质，可作为天然除草剂和杀菌剂。研究表明杨芽黄素可在 0.3 mmol·L^{-1} 的浓度下抑制油菜根系生长，抑制率为 69%，具有一定的除草活性，还对小麦赤霉病菌、苹果炭疽病菌具有一定的抗真菌活性，在该浓度下，抑菌圈直径分别为 25.5，16.2 mmol·L^{-1}[37]。

此外，杨芽黄素被报道具有一定的杀虫活性。Takeara 等[38]研究发现 100 μg·mL^{-1} 的杨芽黄素大约能够杀灭 23%的锥虫，但随着浓度的大幅度增长，杀虫活性并没有显著提升。杨芽黄素还能够显著降低亚马逊利什曼原虫无鞭毛体的存活率，其 IC_{50} 为 0.56 μmol·L^{-1}[39]。当 1.0 mg·mL^{-1} 的杨芽黄素存在时，MTT 比色法测定该寄生虫存活率为 3.6%。

5 其他生物活性

5.1 抑制平滑肌收缩

腹泻的引发因素有很多，包括感染、食物不耐受、肠道疾病和药物反应等[40-43]。在研究腹泻发病机制的过程中发现，Na^+/H^+交换体 3(NHE3)和水通道蛋白 4(AQP4)在大多数腹泻中其活性和表达都显著降低，是腹泻的致病因子，因此它们可作为抗腹泻药物治疗的[重要靶点[44]。Zhang 等[45]发现在十二指肠离体试验中，50 μmol·L^{-1} 与 100 μmol·L^{-1} 的杨芽黄素可有效缓解卡巴胆碱引起的收缩，并且对接分析表明杨芽黄素能够有效影响 NHE3 和 AQP4 的活性。因此，杨芽黄素可能是治疗腹泻的活性成分。而 Yuan 等[46]报道杨芽黄素对卡巴胆碱诱导的小鼠膀胱逼尿肌收缩无明显抑制作用。

5.2 抗过敏

在 RBL-2H3 细胞系模型中，杨芽黄素通过抑制 β-己糖胺酶的释放、抑制抗原诱导的细胞脱粒，表现出良好的抗过敏活性，其 IC_{50} 为 20.6 μmol·L^{-1}，且比富马酸酮替芬具有更高的活性[47]。杨芽黄素抑制细胞脱粒的作用机制主要是抑制 Ca^{2+}通过钙释放激活钙(Ca^{2+} release-activated Ca^{2+}，CRAC)通道向细胞内流入。

5.3 抗骨质疏松

骨质疏松症是一种因骨量减少、骨质微结构被破坏致使骨脆性增加、易发生骨折的全身性代谢性骨骼疾病[48]，该疾病的一大特征是过多破骨细胞的形成使骨质发生流失。Gu 等[49]采用二维 3-巯基丙基三甲氧基硅烷(3-mercaptopropyltrimethoxysilane，MPTS)改良的 BMMC/CMC-TOFMS 分析系统，筛选出黄芪中的杨芽黄素能够抑制骨髓单个核细胞(BMMCs)向破骨细胞分化，具有一定的抗骨质疏松活性。经实验证明，杨芽黄素能够在体外以剂量依赖的形式抑制骨髓基质细胞向破骨细胞分化；在体内可显著改善小鼠因卵巢切除引起的骨丢失，降低血清中骨吸收转换因子 I 型胶原 C 末端肽(C-terminal cross-linking telopeptides of type 1 collagen，CTX-1)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b，TRAP-5b)和 IL-6 水平，抑制骨吸收相关蛋白质和基因的表达，从而使骨质疏松症得到缓解。由此可见，杨芽黄素具有良好的抗骨质疏松作用，是治疗骨质疏松症潜在的候选药物，其主要机制是抑制破骨细胞的形成，从而缓解体内成骨与破骨细胞的失衡[49]。

5.4 神经保护

阿尔茨海默病(alzheimer disease，AD)是一种中枢神经系统退行性疾病[50]。曾有研究报道胆碱能功能障碍和氧化应激易引发 β 淀粉样蛋白(β-amyloid protein，Aβ)诱导产生神经毒性，导致神经元损伤，诱发 AD 形成[51]。He 等[52]使用侧脑室注射 β 淀粉样蛋白(Aβ1-42)诱导的 AD 小鼠模型，研究杨芽黄素对记忆恢复的作用。研究表明，杨芽黄素能够改善 AD 小鼠的空间记忆能力，降低大脑皮层和海马中的丙二醛和总胆碱酯酶的浓度，下调氧化应激，抑制脑组织 β-分泌酶的表达和 Aβ1-42 的积累。此外，杨芽黄素还能够修复 Aβ1-42 诱导的海马 CA1 区神经元损伤，具有神经保护的作用。因此，杨芽黄素在治疗 AD 方面具有潜力。

5.5 抗衰老

Lu 等[53]探究了杨芽黄素对秀丽隐杆线虫衰老的影响。研究发现杨芽黄素能够增强秀丽隐杆线虫的抗应激能力，降低 Aβ 诱导的线虫毒性，通过 FOXO 转录因子同源物 DAF-16 来延长其生存寿命。杨芽黄素可以使秀丽隐杆线虫中的 DAF-16 下游基团[包括 SOD-3，热休克蛋白 16.2(heat shock proteins 16.2，HSP16.2)和 DOD-3]的 mRNA 表达水平显著提高。其中 SOD-3 有助于抗氧化应激，具有调节衰老、延长寿命的作用，但该活性会随着年龄增长发生下降，而杨芽黄素能够延缓

SOD-3 活性下降的趋势，发挥抗衰老的作用。此外，在秀丽隐杆线虫中，寿命的延长与 HSP 的表达增加有关[54]。杨芽黄素能够升高秀丽隐杆线虫中 HSP-6、HSP-60 和 HSP-4 的 mRNA 水平，增强 HSP-4 和 HSP-6 蛋白的表达，从而增强线虫的耐热性。杨芽黄素能够降低百草枯对秀丽隐杆线虫的影响，提高其存活率，还能抑制铜绿假单胞菌对野生型线虫的破坏，使寿命延长至 17.8%，这表明杨芽黄素能够增强线虫的抗氧化性和对抗致病性细菌能力，有助于延长秀丽隐杆线虫寿命[53]。

5.6 抗病毒蛋白酶

杨芽黄素能够显著抑制人类免疫缺陷病毒蛋白酶，其 IC_{50} 为 19 μmol·L^{-1}，还对人巨细胞病毒蛋白酶具有微弱的抑制作用[3]。因此，杨芽黄素具有潜在的抗病毒活性。

5.7 芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor，AhR)受体配体

AhR 是碱性螺旋环螺旋家族的成员，是一种配体激活转录因子[55]，可调节细胞的增殖和分化[56]，参与多种生理反应。Bisson 等[57]通过虚拟配体筛选，发现杨芽黄素能够诱导 AhR 的转录，促进胞浆内源性 AhR 的核移位，依赖性地激活细胞色素 p450 1A1(cytochrome p450 1A1，CYP1A1)和 NADPH 醌还原酶等内源性靶基因。Amakura 等[58]在研究大豆、芝麻、蜂胶等食品对 AhR 的影响时，发现杨芽黄素具有显著的 AhR 活性，可作天然的 AhR 配体，对人类健康具有重要意义。

6 药动学

目前，关于杨芽黄素药动学方面的报道还相对较少。但早在 1972 年，Griffiths 等[59]研究了杨芽黄素在大鼠体内的代谢。研究发现，口服杨芽黄素的大鼠在给药后第 1 天和第 2 天的尿液中代谢物主要是芹菜素，并且仅有少量的芫花素和杨芽黄素被检测到。此外，杨芽黄素能够在体内代谢发生去甲基化形成白杨素，而其 4’的位置在体内代谢会发生羟基化，在体外与大鼠的肠道菌群一起孵育却不会发生羟基化。之后，有研究再次报道杨芽黄素可以在 2 d 内被人肠道菌群中的 MRG-PMF1 菌株完全代谢为白杨素[60]。

Walle 等[61]研究表明在人肝微粒体中，含有一个游离羟基的杨芽黄素比大多数完全甲基化的黄酮都不稳定，极易被微粒体氧化，代谢十分迅速，消除半衰期为 4.4 min，而且 20 min 后母体化合物就基本完全消失。Chen 等[62]则在研究益智提取物在大鼠体内的代谢过程中发现杨芽黄素通过葡萄糖醛酸化生成相应的代谢产物。此外，大鼠口服杨芽黄素后，在 15 min 时达到血药浓度的峰值，而且痴呆大鼠比正常大鼠更易吸收该化合物，血浆峰值浓度约为 19.29 ng·mL^{-1}[63]。

7 小结与展望

杨芽黄素从多种不同科不同属的植物中被分离出来，还被发现存在于一些保健品、咖啡渣和中药中，是一种有效的活性成分。其被报道具有良好的抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗过敏、抗骨质疏松、神经保护、止泻、抗衰老等药理活性，还具有抗化感、抑菌、杀虫等农业方面的生物活性。其中，抗结肠癌活性尤为显著，其他药理活性以及具体作用机制还不够完善，关于药动学的报道也相对较少，这都还需进一步深入研究。杨芽黄素是一个药理活性广泛、具有临床潜力的黄酮类化合物，不良反应小，生物安全性好，因此其具有良好的开发潜力和应用前景。本文系统地总结了杨芽黄素生物活性和药动学方面，为其更深入的研究以及更广泛的应用提供了理论依据，有助于其充分发挥自身的价值。

REFERENCES

[1] MIDDLETON E, KANDASWAMI C, THEOHARIDES T C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer[J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(4): 673-751.

[2] LOJANAPIWATNA V, PROMSUWANSIRI K, SUWANNATIP B, et al. The flavonoids of Uvaria rufas[J]. J Sci Soc Thailand , 1981(7): 83-86.

[3] SOOKKONGWAREE K, GEITMANN M, ROENGSUMRAN S, et al. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora*[J]. Pharmazie, 2006, 61(8): 717-721.

[4] SHI S H, ZHANG C N, LIU A J, et al. Isolation and identification of chemical constituents from *Alpinia oxyphylla* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(17): 97-100.

[5] LI S M, YANG J L, LIU Y P, et al. Studies on non-alkaloid constituents from *Alstonia mairei*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(18): 2683-2688.

[6] KUO W L, LIAO H R, CHEN J J. Biflavans, flavonoids, and a dihydrochalcone from the stem wood of *Muntingia calabura* and their inhibitory activities on neutrophil pro-inflammatory responses[J]. Molecules, 2014, 19(12): 20521-20535.

[7] CAO X D, DING1 Z S, JIANG F S, et al. Antitumor constituents from the leaves of *Carya cathayensis*[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(22): 2089-2094.

[8] LIANG Y B, SU X L. Research progress on glycyrrhetinic acid reversal of multidrug resistance in tumor[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(9): 1151-1154.

[9] DOYLE L A, ROSS D D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2)[J]. Oncogene, 2003, 22(47): 7340-7358.

[10] AHMED-BELKACEM A, POZZA A, MUÑOZ-MARTÍNEZ F, et al. Flavonoid structure-activity studies identify 6-prenylchrysin and tectochrysin as potent and specific inhibitors of breast cancer resistance protein ABCG2[J]. Cancer Res, 2005, 65(11): 4852-4860.

[11] KHAMIS S, BIBBY M C, BROWN J E, et al. Phytochemistry and preliminary biological evaluation of *Cyathostemma argenteum*, a Malaysian plant used traditionally for the treatment of breast cancer[J]. Phytother Res, 2004, 18(7): 507-510.

[12] OH S B, HWANG C J, SONG S Y, et al. Anti-cancer effect of tectochrysin in NSCLC cells through overexpression of death receptor and inactivation of STAT3[J]. Cancer Lett, 2014, 353(1): 95-103.

[13] PARK M H, HONG J E, PARK E S, et al. Anticancer effect of tectochrysin in colon cancer cell via suppression of NF-kappaB activity and enhancement of death receptor expression[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 124.

[14] HERBST R S. Review of epidermal growth factor receptor biology[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(2 suppl): 21-26.

[15] RADINSKY R, RISIN S, FAN D, et al. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells[J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(1): 19-31.

[16] PARK M H, HONG J E, HWANG C J, et al. Synergistic inhibitory effect of cetuximab and tectochrysin on human colon cancer cell growth via inhibition of EGFR signal[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(5): 721-729.

[17] BHARDWAJ M, KIM N H, PAUL S, et al. 5-hydroxy-7-methoxyflavone triggers mitochondrial-associated cell death via reactive oxygen species signaling in human colon carcinoma cells[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154525.

[18] WANG Y, KE R J, JIANG P R, et al. The effects of tectochrysin on prostate cancer cells apoptosis and its mechanism[J]. Chin J Appl Physiol(中国应用生理学杂志), 2019, 35(3): 283-288.

[19] CATCHPOLE O, MITCHELL K, BLOOR S, et al. Antiproliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds *vs* human colorectal adenocarcinoma cells[J]. Fitoterapia, 2015(106): 167-174.

[20] ZHAO X W, LIU P Y, LIU D, et al. Research progress in structure-activity relationship of flavoniods[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(21): 3264-3271.

[21] LE BAIL J C, VARNAT F, NICOLAS J C, et al. Estrogenic and antiproliferative activities on MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids[J]. Cancer Lett, 1998, 130(1/2): 209-216.

[22] DEVASAGAYAM T P A, TILAK J C, BOLOOR K K, et al. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects[J]. J Assoc Physicians India, 2004(52): 794-804.

[23] LEE S, KIM K S, PARK Y, et al. *In vivo* anti-oxidant activities of tectochrysin[J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(1): 43-46.

[24] WITKO-SARSAT V, RIEU P, DESCAMPS-LATSCHA B, et al. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects[J]. Lab Invest, 2000, 80(5): 617-653.

[25] GILBERT C, LEVASSEUR S, DESAULNIERS P, et al. Chemotactic factor-induced recruitment and activation of tec family kinases in human neutrophils. II. effects of LFM-A13, a specific btk inhibitor[J]. J Immunol, 2003, 170(10): 5235-5243.

[26] LIAO H R, CHEN J J, CHIEN Y H, et al. 5-Hydroxy-7-methoxyflavone inhibits N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine-induced superoxide anion production by specific modulate membrane localization of Tec with a PI3K independent mechanism in human neutrophils[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(2): 182-191.

[27] HAN M S, LEE I K, KIM Y S, et al. Flavonoids from propolis inhibit DNA single strand breakage by the Fenton reaction[J]. J Korean Soc Appl Biol Chem, 2010, 53(4): 512-515.

[28] HOU R, HAN Y X, FEI Q L, et al. Dietary flavone tectochrysin exerts anti-inflammatory action by directly inhibiting MEK1/2 in LPS-primed macrophages[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(2): 1700288.

[29] ZHOU S, LIN M, WANG Y H, et al. Study on the chemical constituents of *Populus davidiana* dode[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2002, 14(5): 43-45.

[30] CHO H, YUN C W, PARK W K, et al. Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives[J]. Pharmacol Res, 2004, 49(1): 37-43.

[31] QING Z J, YONG W, HUI L Y, et al. Two new natural products from the fruits of *Alpinia oxyphylla* with inhibitory effects on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated $RAW_{264.7}$ macrophage cells[J]. Arch Pharmacal Res, 2012, 35(12): 2143-2146.

[32] KIM H P, SON K H, CHANG H W, et al. Effects of naturally occurring flavonoids on inflammatory responses and their action mechanisms[J]. Nat Prod Sci, 2000, 6(4): 170-178.

[33] DAO T T, SOOK CHI Y, KIM J, et al. Synthesis and PGE2 inhibitory activity of 5,7-dihydroxyflavones and their O-methylated flavone analogs[J]. Arch Pharmacal Res, 2003, 26(5): 345-350.

[34] ZHONG L, ZHOU L, ZHOU Y, et al. Antimicrobial flavonoids from the twigs of *Populus nigra X Populus deltoides*[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(4): 307-313.

[35] AHMAD F, EMRIZAL, SIRAT H M, et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Piper porphyrophyllum* (Fam. Piperaceae)[J]. Arab J Chem, 2014, 7(6): 1031-1033.

[36] HERNÁNDEZ TASCO A J, RAMÍREZ RUEDA R Y, ALVAREZ C J, et al. Antibacterial and antifungal properties of crude extracts and isolated compounds from *Lychnophora markgravii*[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(6): 863-867.

[37] CHEN M, XIE L J, ZHOU J R, et al. Collection, purification and structure elucidation of allelochimcals in Streptomyces sp. 6803[J]. Allelopath J, 2010, 25(1): 93-105.

[38] TAKEARA R, ALBUQUERQUE S, LOPES N P, et al. Trypanocidal activity of *Lychnophora staavioides* Mart. (Vernonieae, Asteraceae)[J]. Phytomedicine, 2003, 10(6/7):

490-493.

[39] SALVADOR M J, SARTORI F T, SACILOTTO A C, et al. Bioactivity of flavonoids isolated from *Lychnophora markgravii* against *Leishmania amazonensis* Amastigotes[J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2009, 64(7/8): 509-512.

[40] PIMENTEL M, HWANG L, MELMED G Y, et al. New clinical method for distinguishing D-IBS from other gastrointestinal conditions causing diarrhea: The LA/IBS diagnostic strategy[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(1): 145-149.

[41] AL JAROUSHA A M, EL JAROU M A, EL QOUQA I A. Bacterial enteropathogens and risk factors associated with childhood diarrhea[J]. Indian J Pediatr, 2011, 78(2): 165-170.

[42] BARNOY S, BAQAR S, KAMINSKI R W, et al. *Shigella sonnei* vaccine candidates WRSs2 and WRSs3 are as immunogenic as WRSS1, a clinically tested vaccine candidate, in a primate model of infection[J]. Vaccine, 2011, 29(37): 6371-6378.

[43] YOUNG V B, SCHMIDT T M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(3): 1203-1206.

[44] ZHANG Y, WANG X, SHA S, et al. Berberine increases the expression of NHE3 and AQP4 in sennosideA-induced diarrhoea model[J]. Fitoterapia, 2012, 83(6): 1014-1022.

[45] ZHANG J, WANG S, LI Y, et al. Anti-diarrheal constituents of *Alpinia oxyphylla*[J]. Fitoterapia, 2013(89): 149-156.

[46] YUAN Y, TAN Y F, XU P, et al. Izalpinin from fruits of *Alpinia oxyphylla* with antagonistic activity against the rat bladder contractility[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(4): 120-125.

[47] TEWTRAKUL S, SUBHADHIRASAKUL S, KUMMEE S. Anti-allergic activity of compounds from *Kaempferia parviflora*[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 116(1): 191-193.

[48] BLACK D M, ROSEN C J. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 254-262.

[49] GU Y Q, CHEN X, WANG Y, et al. Development of 3-mercaptopropyltrimethoxysilane (MPTS)-modified bone marrow mononuclear cell membrane chromatography for screening anti-osteoporosis components from Scutellariae *Radix*[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(10): 1856-1865.

[50] CUI H Q, YIN F. Advance of modification, trafficking and processing of amyloid precursor protein[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(3): 444-447.

[51] HAMPEL H, MESULAM M M, CUELLO A C, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: Emerging evidence from translational and clinical research[J]. J Prev Alzheimer's Dis, 2019, 6(1): 2-15.

[52] HE B S, XU F X, YAN T X, et al. Tectochrysin from *Alpinia oxyphylla* Miq. alleviates Aβ1-42 induced learning and memory impairments in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2019(842): 365-372.

[53] LU M, TAN L, ZHOU X G, et al. Tectochrysin increases stress resistance and extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* via FOXO/DAF-16[J]. Biogerontology, 2020, 21(5): 669-682.

[54] OLSEN A, VANTIPALLI M C, LITHGOW G J. Lifespan extension of *Caenorhabditis elegans* following repeated mild hormetic heat treatments[J]. Biogerontology, 2006, 7(4): 221-230.

[55] BEISCHLAG T V, LUIS MORALES J, HOLLINGSHEAD B D, et al. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2008, 18(3): 207-250.

[56] MA C, MARLOWE J L, PUGA A. The aryl hydrocarbon receptor at the crossroads of multiple signaling pathways[J]. EXS, 2009(99): 231-257.

[57] BISSON W H, KOCH D C, O'DONNELL E F, et al. Modeling of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligand binding domain and its utility in virtual ligand screening to predict new AhR ligands[J]. J Med Chem, 2009, 52(18): 5635-5641.

[58] AMAKURA Y, TSUTSUMI T, NAKAMURA M, et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand activity of commercial health foods[J]. Food Chem, 2011, 126(4): 1515-1520.

[59] GRIFFITHS L A, SMITH G E. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro*[J]. Biochem J, 1972, 128(4): 901-911.

[60] BURAPAN S, KIM M, HAN J. Demethylation of polymethoxyflavones by human gut bacterium, *Blautia* sp. MRG-PMF$_1$[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(8): 1620-1629.

[61] WALLE U K, WALLE T. Bioavailable flavonoids: Cytochrome P450-mediated metabolism of methoxyflavones [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(11): 1985-1989.

[62] CHEN F, LI H L, TAN Y F, et al. Identification of known chemicals and their metabolites from *Alpinia oxyphylla* fruit extract in rat plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with selected reaction monitoring[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014(97): 166-177.

[63] ZHAO X, SU X, LIU C M, et al. Simultaneous determination of chrysin and tectochrysin from *Alpinia oxyphylla* fruits by UPLC-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and dementia rats[J]. Molecules, 2018, 23(7): 1702.

收稿日期：2020-05-27

(本文责编：李艳芳)