

苜蓿素生物活性研究进展

刘利艳^{1a,2}, 王莹^{1a}, 刘波^{1a}, 徐彭^{1b*} (1.江西中医药大学, a.药学院, b.实验动物科技中心, 南昌 330004; 2.江西省肿瘤医院药剂科, 南昌 330029)

摘要: 苜蓿素为天然黄酮类化合物, 广泛存在于许多天然可食性植物中, 其生物活性主要有抗炎、抗氧化应激、抗过敏、抗肿瘤、抑制微生物生长(巨细胞病毒、利什曼虫和胃肠道线虫)、降血糖和降血脂等作用, 且安全性好, 可成为新药开发的方向。本文综述近些年国内外文献, 对苜蓿素的生物学活性及其作用机制的研究现状作一总结, 为新药开发提供理论依据。

关键词: 苜蓿素; 生物活性; 新药开发; 作用机制

中图分类号: R282.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)06-0764-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.027

引用本文: 刘利艳, 王莹, 刘波, 等. 苜蓿素生物活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 764-768.

Research Progress on Bioactivity of Tricin

LIU Liyan^{1a,2}, WANG Ying^{1a}, LIU Bo^{1a}, XU Peng^{1b*} (1.Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, a.College of Pharmacy, b.Laboratory Animal Science and Technology Center, Nanchang 330004, China; 2.Department of Pharmacy, Jiangxi Provincial Cancer Hospital, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT: Tricin is a natural flavonoid compound, which is widely found in many natural edible plants. Its biological activities mainly include anti-inflammatory reaction, anti-oxidative stress, anti-allergic, anti-tumor, inhibition of microbial growth(cytomegalovirus, leishmania and gastrointestinal nematodes), hypoglycemic and hypolipidemic effects. It can become the direction of new drug development for its good safety. This paper summarizes the research status of the biological activity and mechanism of tricin in domestic and foreign in recent years and provides a theoretical basis for the development of new drugs.

KEYWORDS: tricin; bioactivity; new drug development; mechanism

苜蓿素又名小麦黄素、麦黄酮, 为天然黄酮类化合物, 通常在天然可食性植物中以黄酮或黄酮苷的形式广泛存在, 如: 竹子、大米、玉米和小麦等植物中^[1-7]。苜蓿素作为植物中的次级代谢产物, 参与植物细胞壁木质素的合成^[8-12]。目前关于苜蓿素药理活性和作用机制方面的研究越来越多。研究显示, 苜蓿素具有预防肿瘤、抗肿瘤、抗炎和抗过敏等生物活性^[13-19]。笔者就近年来国内外有关苜蓿素药理活性及作用机制的研究作一综述。

1 苜蓿素的来源和化学结构

苜蓿素是一种甲基黄酮, 化学结构见图1。其最早在小麦中发现, 随后在植物苜蓿中分离, 而得名麦黄酮、苜蓿素^[20], 别名为 5,7-二羟基-2-苯并吡喃-4-酮, 目前已在禾本科^[1,21]、菊科^[22]、毛茛科^[23]、虎耳草科^[24]、胡桃科^[25]、石竹科^[26]等科属植物中发现。

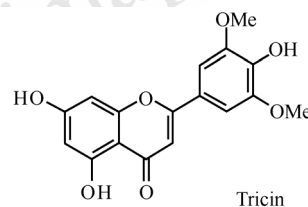


图1 苜蓿素化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of tricin

2 苜蓿素的生物活性及作用机制研究

2.1 抗炎作用

在炎症反应过程中, 巨噬细胞在启动、维护、解决炎症反应, 以及促炎细胞因子的过表达等方面起着重要的作用^[27]。研究表明, 苜蓿素可通过刺激巨噬细胞中腺苷酸活化蛋白激酶来抑制 NF- κ B 易位, 从而显著降低巨噬细胞 RAW264.7 中 NO 和 PGE2 的水平以及抑制促炎因子 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 量^[15-16], 通过调节 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路, 对 LPS 诱导

基金项目: 江西省卫生计生委中医药科研课题(2014A026)

作者简介: 刘利艳, 女, 博士生, 主管药师 Tel: (0791)878021314
(0791)878021314 E-mail: xp0420@163.com

E-mail: liuliyanyemily@163.com

*通信作者: 徐彭, 男, 教授 Tel:

HUVECs 内皮功能障碍有保护作用,抑制促炎介质 TNF- α , IFN- γ , MCP 1 的激活,降低细胞黏附分子如 ICAM-1、VCAM-1、E-Selectin 的活化^[17]。

2.2 抗过敏作用

过敏反应通常会引起组织水肿、组胺释放和免疫因子变化等情况,研究显示 5 mg·kg⁻¹ 和 10 mg·kg⁻¹ 苜蓿素均能减轻小鼠耳肿胀程度且降低迟发型变态反应小鼠的胸腺指数,显著抑制大鼠肥大细胞脱颗粒;显著降低致敏大鼠整体动物气道炎症大鼠血中白细胞(white blood cell, WBC)和嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)数目,降低 EOS 的百分量;体外细胞实验发现,苜蓿素终浓度 20, 10, 5, 1 和 0.5 mg·L⁻¹ 时能抑制正常小鼠 T、B 淋巴细胞的增殖。苜蓿素在浴槽终末浓度 10, 20 和 40 mg·L⁻¹ 的情况下,较对照组可以显著抑制 Schultz-Dale 反应引起的致敏豚鼠回肠张力的增加程度;20 mg·L⁻¹ 能显著抑制组胺所致正常豚鼠回肠张力的增加。进一步研究发现,苜蓿素可显著降低哮喘小鼠 BALF 液中 NO、TNF- α 、IL-1 β 水平,有效改善哮喘小鼠肺部炎症,显著下调肺泡巨噬细胞的 TLR4、My D88、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白相对表达量^[18-19,28]。

2.3 抗肿瘤作用

2.3.1 抗结肠癌 Wang 等^[29]在研究白茅属植物眉豆乙酸乙酯提取物体外抗结肠直肠癌实验发现,苜蓿素具有抑制结肠癌细胞 HT-29 作用(IC_{50} 114 μ mol·L⁻¹)。陈艳等^[30]发现苜蓿素可呈剂量依赖性明显抑制结肠癌细胞 SW1116 的增殖,使细胞阻滞于 G0/G1 期,并可诱导细胞凋亡,其机制可能与下调 Bcl-2 和上调 Bax 蛋白有关。苜蓿素衍生物(Antartina)能通过特定的免疫应答来抑制结直肠癌细胞的增殖和肝转移,并在肿瘤低炎性浸润的结肠癌细胞中增强免疫检查点抑制剂(纳武单抗或伊匹单抗)活性^[31]。苜蓿素不仅通过降低内皮细胞上 ROS 的生成从而下调 VEGFR2 信号传导,还能通过抑制肿瘤细胞中 HIF-1 积聚来降低 VEGF 的表达,该研究还显示苜蓿素联合贝伐珠单抗,能改善贝伐珠单抗抗血管生成作用^[32-33]。

2.3.2 抗前列腺癌 苜蓿素能显著抑制对多西他赛耐药的前列腺癌细胞 PC3 细胞[IC_{50} 为(117.5 $\pm$ 4.4) μ mol·L⁻¹],显著降低过表达 MiR-21 的 PC3 细胞增殖,提示苜蓿素可降低对多西他赛耐药的前列腺癌转移^[34]。

2.3.3 抗神经胶质瘤 作用 48 h 后,苜蓿素在 5~50 μ mol·L⁻¹ 能显著抑制神经胶质瘤细胞 C6 细胞数量、活力、转移和侵袭,改变细胞组织架构,降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的表达,上调 E-钙黏蛋白,降低黏着斑激酶 FAK 蛋白水平和抑制 FAK 下游信号活性。苜蓿素呈剂量依赖性上调 miR-7,降低 FAK 表达,抑制 C6 细胞的增殖和侵袭^[35]。

2.4 增强造骨新生

Zhang 等^[36]在研究骨组织修复和重建治疗方法中发现,苜蓿素可以通过调节成人 MSCs 中 Wnt/ β -catenin Wnt 信号通路来增强骨形成,促进人间充质干细胞 MSCs 的增殖和钙化作用,增强骨形成标记基因的表达,包括骨涎蛋白、骨钙素、碱性磷酸酶和 RUNX2。

2.5 抗皮肤光老化

Moon, Park 等^[37-38]发现在经 UV 照射的人真皮成纤维细胞中,苜蓿素能抑制基质金属蛋白酶的生成,增加 I 型胶原蛋白的生成。苜蓿素显著上调了抗氧化酶 HO-1 和 SOD1 的表达,降低了 UV 诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和 ROS 诱导的 MAPK 的表达,从而降低了活化蛋白-1(AP-1)的表达。此外,苜蓿素能减少 I κ B α 的磷酸化以及 IKK α / β 和 κ B 阻止核的核易位 NF- κ B。在 SKH-1 无毛小鼠光老化实验中,苜蓿素(口服剂量 0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续 14 周)能显著抑制紫外线暴露后小鼠皮肤角质化、粗糙皱纹、水分流失、表皮增厚、背皮肤胶原纤维退化等情况。同时发现给苜蓿素的小鼠,其紫外线暴露后增加的金属蛋白酶(MMP)-1 和(MMP)-3 的表达均降低,并推测在无毛小鼠中,苜蓿素的抗紫外线诱导皮肤损伤和光老化作用机制可能是通过抑制金属蛋白酶的表达。

2.6 抑制微生物

2.6.1 抑制巨细胞病毒 苜蓿素能很好地桥接 CDK9 的 ATP-桥接位置,从而抑制周期蛋白依赖性激酶 9 活性,影响 RNA 聚合酶 II 羧基端结构磷酸化,抑制人胚胎肺成纤维细胞(human embryonic lung, HEL)中巨细胞病毒复制,且对 HEL 无不良反应^[39]。且苜蓿素可以减少趋化因子 CCL5[参与人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)复制的趋化因子之一]编码基因的转录和编码 CCL5 的蛋白表达。在 CCL5 基因敲除细胞中, HCMV

即刻早期基因(immediate early 1, IE1)、HCMV UL54(编码 DNA 聚合酶)和 HCMV 复制的转录水平显著降低。这些结果表明, 苜蓿素的抗 HCMV 活性与更昔洛韦不同, 趋化因子 CCL5 可能是苜蓿素的作用靶标之一^[40-41]。若在苜蓿素 6 位 F 取代, 则其具有更强的抗巨细胞病毒作用, 其作用分别为更昔洛韦的 200 倍, 苜蓿素的 400 倍, 对氨基酸和结合位点进行分析, 发现 6F-苜蓿素与 CDK9 较强的结合亲和力是由于 6F-苜蓿素在 ATP 结合位点的特异性结合取向。这些结果表明, 6F-苜蓿素是一种很有前途的抗人巨细胞病毒药物开发候选^[42]。

2.6.2 抑制利什曼虫 苜蓿素对利什曼虫的胞内无鞭毛体有抑制作用(IC_{50} $56 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且在哺乳动物细胞中表现出选择性 >7 , 并对宿主细胞产生免疫调节作用, 苜蓿素调节了巨噬细胞的呼吸爆发, 使其达到了抑制利什曼的状态, 从而导致了寄生虫的消灭^[43]。

2.6.3 抑制胃肠道线虫 研究发现马唐属草(*Digitaria insularis*)有机超临界萃取物具有抗胃肠道线虫, 作用高效且低毒。经 LC-MS 分析其有效成分之一为苜蓿素^[44]。

2.7 降血糖

苜蓿素不论在胰岛素是否存在的情况下, 均能显著增加 C2C12 葡萄糖的摄取。在缺乏胰岛素的情况下, 苜蓿素($20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能增加 GLUT4 表达至 1.6 倍, 显著激活胰岛素依赖性通路, 包括胰岛素受体底物-1(IRS1), 磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、AKT 底物(AS160)等; 口服给药($64, 160 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)也能显著降低葡萄糖负荷 C57BL/6 小鼠的血糖水平^[45]。

2.8 抗肥胖、降脂作用

Lee 等^[46]在研究肥胖实验中连续给予小鼠苜蓿素 12 周后发现, 苜蓿素高剂量组($200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)能显著降低小鼠体质量和体脂数, 血清甘油三酯水平, 主要是能降低肝脏脂肪合成关键脂质标记物的表达(脂肪酸合成酶, 十八酰基-CoA 去饱和酶 1, 长链脂肪酸家庭成员 6 甘油-3-磷酸盐酰基转移酶和甘油二酯酰基转移酶)和抑制转录因子的表达, 与脂肪细胞的分化(过氧化物酶体增生-激活受体 γ 和 CCAAT/增强关联蛋白 α 等)有关。这些降脂作用是通过激活腺苷 5'-磷酸激活蛋白激酶介导的。

2.9 抗缺氧反应

Cui 等^[47]通过建立 RSC96 细胞缺氧模型, 证

实苜蓿素 7-O-右旋 β 糖苷能对缺氧引起的细胞损伤起保护作用, 研究提示苜蓿素可作为治疗高原反应的候选药物。

2.10 抗氧化

Cui 等^[48]利用二维气相色谱方法测定藏药的抗氧化活性, 发现其抗氧化活性成分之一为苜蓿素。通过 ABTS, PH, FRAP, TFC 和 TPC 抗氧化活性方法来测定苜蓿素抗氧化作用, 发现苜蓿素糖苷含量越高, 其抗氧化活性越强^[48-50]。

2.11 抗衰老(阿尔兹海默病)

研究者利用全反式维甲酸诱导分化人神经母细胞 SH-SY5Y 细胞, 加冈田酸诱导 TAU 蛋白磷酸化和突触萎缩, 建立阿尔茨海默病细胞模型, 发现苜蓿素具有很好的神经保护作用^[51]。

3 总结与展望

综上所述, 苜蓿素生物活性主要有抗炎、抗过敏、抗肿瘤、抑制微生物、降血糖、降血脂、抗氧化、抗缺氧反应和抗衰老等作用, 涉及的作用通路主要有调节 NF- κ B、MAPK 信号通路; 作用于 Toll 样受体; 调节 Wnt/ β -catenin Wnt 通路; 改变细胞组织架构, 降低 MMPs 的表达, 上调 E-黏钙蛋白, 降低黏着斑激酶 FAK 蛋白水平和抑制 FAK 下游信号活性等。在抗肿瘤活性方面, 研究报道较多, 生物活性确切, 安全性好, 其开发价值很大。

虽然苜蓿素在多种植物中存在, 可通过提取分离方法获得, 但获取量有限, 大量获取尚有难度, 为此提高苜蓿素获取量将非常关键。

对香豆酰酯 3-羟化酶是参与木质素生物合成的关键酶^[10]。苜蓿素参与木质素的合成, 若能抑制香豆酰酯 3-羟化酶活性, 则能使参与木质素合成苜蓿素的量相对减少; 或通过其他的方法如调节酶 CYP75B3、CYP75B4 活性^[52], 热处理, 碱性热条件, 生物微环境等处理^[53-54], 均可获取或增加苜蓿素的含量。可以利用上述途径进行苜蓿素的富集, 扩大苜蓿素的获取量, 从而更好、更大规模地进行药理活性及其机制研究, 相信经过扎实的基础研究, 其有望成为新药进入新药临床试验, 最后服务于临床患者。

REFERENCES

- [1] WU Y H, ZHANG R, XU P, et al. Studies on the chemical constituents of bamboo root [J]. Lishizhen Med Mater Res(时

- 珍国医国药), 2009, 20(10): 2403-2404.
- [2] ZHANG R, LIU J Q, LIU L Y, et al. Preparation of triclin from *Bambusa textilis* by preparative HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2010, 4(12): 1985-1987.
 - [3] JIAO J, ZHANG Y, LIU C, et al. Separation and purification of triclin from an antioxidant product derived from bamboo leaves [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(25): 10086-10092.
 - [4] LEE D E, LEE S, SINGH D, et al. Time-resolved comparative metabolomes for Koji fermentation with brown-, white-, and giant embryo-rice [J]. Food Chem, 2017, 231: 258-266.
 - [5] YOON N, JANG G Y, LEE Y J, et al. Isolation and identification of a triclin 4"-O-(threo- β -guaiacylglyceryl) ether producing microorganism from germinated rice [J]. Korean J Food Sci Technol, 2016, 48(4), 361-365.
 - [6] YOON N, LEE S H, JANG G Y, et al. Optimum extraction of triclin and triclin 4'-o-(threo- β -guaiacylglyceryl) ether(TTGE) from rice hull (*Oryza sativa* L.) [J]. J Korean Soc Food Sci Nutrit, 2015, 44(12): 1923-1926.
 - [7] WU Q X, HE X F, JIANG C X, et al. Two novel bioactive sulfated guaiane sesquiterpenoid salt alkaloids from the aerial parts of *Scorzonera divaricata* [J]. Fitoterapia, 2018, 124(1): 113-119.
 - [8] GALL D L, KONTUR S, LAN W, et al. *In vitro* enzymatic depolymerization of lignin with release of syringyl, guaiacyl, and triclin units [J]. Appl Environ Microbiol, 2018, 84(3): e02076-17. Doi: 10.1128/AEM.02076-17.
 - [9] MIYAMOTO T, YAMAMURA M, TOBIMATSU Y, et al. A comparative study of the biomass properties of *Erianthus* and sugarcane: lignocellulose structure, alkaline delignification rate, and enzymatic saccharification efficiency [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2018, 82(7): 1143-1152.
 - [10] TAKEDA Y, TOBIMATSU Y, KARLEN S D, et al. Downregulation of p-COUMAROYL ESTER 3-HYDROXYLASE in rice leads to altered cell wall structures and improves biomass saccharification [J]. Plant J, 2018, 95(5): 796-811.
 - [11] TARMADI D D, TOBIMATSU Y K, YAMAMURA M, et al. NMR studies on lignocellulose deconstructions in the digestive system of the lower termite *Coptotermes formosanus* Shiraki. [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1290.
 - [12] WANG X X, ZOU L, QIAN W, et al. Research progress of effects of flavonoids on ion channels of cardiomyocytes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(7): 885-887.
 - [13] RAO S, SANTHAKUMAR A B, CHINKWO K A, et al. Chemopreventive potential of cereal polyphenols [J]. Nutr Cancer, 2018, 70(6): 913-927.
 - [14] BAI N, HE K, ROLLER M, et al. Flavonolignans and other constituents from *Lepidium meyenii* with activities in anti-inflammation and human cancer cell lines [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(9): 2458-2463.
 - [15] LEE D, IMM J Y. AMP kinase activation and inhibition of nuclear factor-kappa b (NF- κ B) translocation contribute to the anti-inflammatory effect of triclin [J]. J Food Biochem, 2016, 41(2): e12293.
 - [16] KANG B M, AN B K, JUNG W S, et al. Anti-inflammatory effect of triclin isolated from *Alopecurus aequalis* Sobol. on the LPS-induced inflammatory response in RAW 264. 7 cells [J]. Int J Mol Med, 2016, 38(5): 1614-1620.
 - [17] SHALINI V, PUSHPAN C K, SINDHU G, et al. Triclin, flavonoid from *Navara* reduces inflammatory responses in hPBMCs by modulating the p38MAPK and PI3K/Akt pathways and prevents inflammation associated endothelial dysfunction in HUVECs [J]. Immunobiology, 2016, 221(2): 137-144.
 - [18] LIU L Y, YIN Y T, XU P, et al. Effect of triclin on immune function in mice [J]. Guangdong Med J(广东医学), 2016, 37(8): 1118-1121.
 - [19] LIU L Y, QIU Y A, XU P, et al. The study of triclin on anti-allergic activity [J]. Guangdong Med J(广东医学), 2018, 39(6): 811-815.
 - [20] BICKOFFEM, LIVINGSTON A L, BOOTH A N. Triclin from alfalfa—isolation and physiological activity [J]. J Pharm Sci, 1964(53): 1411-1412.
 - [21] 郑瑞. 甘蔗多酚抗氧化、降血糖、抗肿瘤细胞增殖活性研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
 - [22] ZHANG C, QIN M J, WANG Y. Chemical constituents of *Chrysanthemum indicum* L. [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2009, 17(1): 39-41.
 - [23] ZHANG W K, ZHANG X Q, YE W C. Chemical constituents of the aerial parts of *Euphorbia sororia* [J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 2007, 38(4): 315-319.
 - [24] LI J, AO L, LIU Y H, et al. Study on the chemical constituents and the anti-inflammation effects of the leaves of *Ribes meyeri* [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2018, 33(3): 235-238.
 - [25] OU X H, KUANG Y, WU X Q, et al. Chemical constituents from leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(23): 4840-4844.
 - [26] CAO F. Chemical constituents from *Stellaria dichotoma* var. lanceolata [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2017, 40(10): 2351-2353.
 - [27] WANG J Y, TONG Y L, ZHAO W H. Anti-inflammatory activity of swertiamarin and its effect on the expression of NF- κ B pathway-related factors p65 and IKK- α [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(12): 1817-1820.
 - [28] YIN Y T, LIU L L, LIU LY. Triclin's inhibitory effects on TLR4/MyD88/NF- κ B pathway of alveolar macrophages in asthma mice [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2017, 39(3): 450-454.
 - [29] WANG Y, SHEN JAMES Z S, CHAN Y W, et al. Identification and growth inhibitory activity of the chemical constituents from *Imperata cylindrical* aerial part ethyl acetate extract [J]. Molecules, 2018, 23(7): 1807.
 - [30] CHEN Y, YAO H, LIN X H. Effects of triclin on proliferation and apoptosis of human rectal cancer SW1116 cells [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2013, 25(1): 31-35.
 - [31] MALVICINI M, GUTIERREZ-MORAGA A, RODRIGUEZ M M, et al. A triclin derivative from *desv.* inhibits colorectal carcinoma growth and liver metastasis through the induction of a specific immune response [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(5): 966-976.
 - [32] HAN J M, KWON H J, JUNG H J. Triclin, 4', 5, 7-trihydroxy-3', 5'-dimethoxyflavone, exhibits potent antiangiogenic activity *in vitro* [J]. Int J Oncol, 2016, 49(4): 1497-1504.
 - [33] MIN S J, LIM J Y, KIM H R, et al. *Sasa quelpaertensis* leaf extract inhibits colon cancer by regulating cancer cell stemness *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 9976-9997.
 - [34] GHASEMI S, LORIGOINI Z, WIBOWO J, et al. Triclin isolated from *allium atroviolaceum* potentiated the effect of docetaxel on PC3 cell proliferation: role of miR-21 [J]. Nat Pro Res, 2018, 32(311): 1-4.
 - [35] CHUNG D J, WANG C J, YEH C W, et al. Inhibition of the proliferation and invasion of c6 glioma cells by triclin via the

- upregulation of focal-adhesion-kinase-targeting MicroRNA-7 [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(26): 6708-6716.
- [36] ZHANG H, LI H Q. Tricin enhances osteoblastogenesis through the regulation of Wnt/ β -catenin signaling in human mesenchymal stem cells [J]. *Mech Dev*, 2018(152): 38-43.
- [37] MOON J M, PARK S H, JHEE K H, et al. Protection against uvb-induced wrinkle formation in SKH-1 hairless mice: efficacy of tricin isolated from enzyme-treated extract [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2254
- [38] PARK S H, LEE S S, BANG M H, et al. Protection against UVB-induced damages in human dermal fibroblasts: efficacy of tricin isolated from enzyme-treated *Zizania latifolia* extract [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(3): 551-560.
- [39] SADANARI H, FUJIMOTOK J, SUGIHARA Y, et al. The anti-human cytomegalovirus drug tricin inhibits cyclin-dependent kinase 9 [J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(4): 646-654.
- [40] ITOH A, SADANARI H, TAKEMOTO M, et al. Tricin inhibits the CCL5 induction required for efficient growth of human cytomegalovirus [J]. *Microbiol Immunol*, 2018, 62(5): 341-347.
- [41] AKAI Y, SADANARI H, TAKEMOTO M, et al. Inhibition of human cytomegalovirus replication by tricin is associated with depressed CCL2 expression [J]. *Antiviral Res*, 2017(148): 15-19.
- [42] FUJIMOTO K J, NEMA D, NINOMIYA M, et al. An *in silico*-designed flavone derivative, 6-fluoro-4'-hydroxy-3', 5'-dimethoxyflavone, has a greater anti-human cytomegalovirus effect than ganciclovir in infected cells [J]. *Antiviral Res*, 2018(154): 10-16.
- [43] SANTOS A L, YAMAMOTO E S, PASSERO L F D, et al. Antileishmanial activity and immunomodulatory effects of tricin isolated from leaves of *Casearia arborea*(Salicaceae) [J]. *Chem Biod*, 2017, 14(5): e1600458.
- [44] SANTOS F O, DE LIMA H G, DE SOUZA SANTOS N S, et al. *In vitro* anthelmintic and cytotoxicity activities the *Digitaria insularis*(Poaceae) [J]. *Vet Parasitol*, 2017(245): 48-54.
- [45] KIM S, GO G W, IMM J Y. Promotion of glucose uptake in C2C12 myotubes by cereal flavone tricin and its underlying molecular mechanism [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(19), 3819-3826.
- [46] LEE D, IMM J Y. Antiobesity effect of tricin, a methylated cereal flavone, in high-fat-diet-induced obese mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(38): 9989-9994.
- [47] CUI Y L, TAO Y D, JIANG L, et al. Antihypoxic activities of constituents from *Arenaria kansuensis* [J]. *Phytomedicine*, 2018(38): 175-182.
- [48] CUI Y L, SHEN N, YUAN X, et al. Two-dimensional chromatography based on on-line HPLC-DPPH bioactivity-guided assay for the preparative isolation of analogue antioxidant compound from *Arenaria kansuensis* [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017(1046): 81-86.
- [49] QIU D, GUO J, YU H, et al. Antioxidant phenolic compounds isolated from wild *Pyrus ussuriensis* Maxim peels and leaves [J]. *Food Chem*, 2018, 241: 182-187.
- [50] GA R K, EUN S J, SARAH L, et al. Combined mass spectrometry-based metabolite profiling of different pigmented rice(*Oryza sativa* L.) seeds and correlation with antioxidant activities [J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 15673-15686.
- [51] YUAN Z, LUAN G, WANG Z, et al. Flavonoids from *potentilla parvifolia* fisch. and their neuroprotective effects in human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro* [J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(6): e1600487. Doi: 10.1002/cbdv.201600487.
- [52] LAM P Y, LUI A C W, YAMAMURA M, et al. Recruitment of specific flavonoid B-ring hydroxylases for two independent biosynthesis pathways of flavone-derived metabolites in grasses [J]. *New Phytol*, 2019, 223(1): 204-219.
- [53] JIANG B, ZHANG Y, GU L H, et al. Structural elucidation and antioxidant activity of lignin isolated from rice straw and alkali oxygen black liquor [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018(116): 513-519.
- [54] YOON N, JANG G Y, LEE Y J, et al. Tricin and tricin 4'-O-(threo- β -guaiacylglyceryl) ether contents of rice hull (*Oryza sativa* L.) with heat treatment and germination [J]. *J Korean Soc Food Sci Nut*, 2016, 45(5): 696-701.

收稿日期: 2019-03-06

(本文责编: 李艳芳)