

黄酮类化合物的药理学作用研究进展

何春霞,王爱英,古丽江,曹文尧

(伊犁师范学院 生命与资源环境系,新疆 奎屯 833200)

摘要:对黄酮类化合物的药理作用研究进展进行了综述。黄酮类化合物能抑制或杀死多种菌株,破坏许多病原性病毒,可抑制脂氧酶、环氧酶等重要的炎症酶类;由于黄酮类化合物已被证实具有抑制特异性酶类、清除自由基、细胞毒性等作用,其作为治疗多种常见疾病的药物已经引起了人们广泛的兴趣,比如:某些癌症,心血管疾病和神经衰弱症等。

关键词:黄酮类化合物;抗微生物;细胞毒性;酶抑制剂;抗氧化;抗炎

中图分类号:R282.705

文献标识码:A

文章编号:1002-2767(2011)11-0131-05

黄酮类化合物广泛分布于植物界,在花果叶中含量十分丰富。黄酮类化合物的两个苯环(A环和B环)通过三碳链或吡喃或吡喃酮相互连接,连接部位称之为C环,基于黄酮类化合物A、B和C环位置和修饰的差异,目前已发现的黄酮类化合物单体已有9000多种^[1],可分为黄酮类、黄酮醇类、异黄酮类和花青素等。

该文旨在综述黄酮类化合物最新的药理学作用研究,例如:抗微生物、抗氧化、抗炎以及细胞毒性等作用,这些作用赋予了其潜在的防治心血管疾病、神经衰弱和某些癌症的功能。因此,黄酮类化合物和人类健康有着密切的关系。

1 抗微生物作用

黄酮类化合物在植物预防微生物侵袭中扮演着很重要的角色,因此黄酮类化合物日益成为抗疾病传染研究的主题。

羟基查尔酮(Licochalcone A)被公认为欧亚胀果甘草的抗菌活性成分。Licochalcone A可通过抑制枯草芽孢杆菌孢子的萌发来抑制其活性细胞的生长,并受浓度的影响,在Licochalcone A浓度为 $3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时其细胞生长可被完全抑制^[2]。从乌拉尔甘草根中分离得到的两种成分Glycyrrhizol A和6,8-二异戊烯基-5,7,4'-三羟基异黄酮对变形链球菌具有潜在的抗菌活性,其最低抑制浓度分别为1和 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[3]。

从使君子科植物 *Combretum erythrophyl-lum* 中分离得到7种抗菌活性成分:芹菜素、茺花素、5-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮、鼠李柠檬素、山奈酚、槲皮素-5,3'-二甲基脂和3'-甲基鼠李素,所有的化合物对霍乱弧菌粪肠球菌都具有良好的抑制

作用,最小抑制浓度的范围 $25\sim 50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[4]。GB1是科卡藤黄木根部的抗菌活性物质,可抑制耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和耐万古霉素的肠球菌,其最小抑制浓度分别为32和 $128\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[5]。随后,从 *Ouratea sulcata* 地上部分分离获得的单体 Sulcatone A 和 3-羟基-2,3-二氢 apigenyl-[I-4',O,II-3']-二氢山奈酚,在体外对微生物:金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和鳗弧菌具有显著的抑制作用^[6]。

豆科植物 *Geoffroea decorticans* 的乙醇提取物以及从中分离得到的两个黄烷酮,(3R)-5,7,2',3'-四羟基-4'-甲氧基-5'-异戊二烯基异黄烷酮和(3R)-7-2'-3'-三羟基-4'-甲氧基-5'-异戊二烯基异黄烷酮对曲霉菌有很好的抑制作用,对4种曲霉菌(黄曲霉 IEV 018、寄生曲霉 NRLL22、昆虫曲霉 13137 和 VSC23)的 MIC/MFC 值检测显示2种化合物的抗真菌能力略低于克霉唑,远大于抗坏血酸维生素C和山梨酸^[7],而曲霉菌是一类对人和动物有很大毒害作用的真菌,其代谢产物黄曲霉毒素是目前发现的最强的致癌物质。

最近人们尤其感兴趣的一个研究领域是黄酮类化合物对人类免疫缺陷性病毒(HIV)的抑制作用。有些黄酮类化合物对病毒具有直接的抑制作用,最明显的例子就是从黄芩中分离得到的黄芩甙^[8]。而有些则是抑制病毒复制过程中起重要作用酶类的活性,贝壳杉双黄酮(Robustaflavone)和扁柏双黄酮(hinokiflavone)可抑制 HIV-1 反转录酶^[9];芹菜素 7-O- β -D-(4''-咖啡酰)糖苷可抑制 HIV-1 整合酶^[10];从塞内加尔刺桐中分离得到的8种异戊烯基异黄酮可抑制 HIV-1 蛋白酶^[11]。

黄酮类化合物对其它的病毒也有抑制作用。2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素具有中等的抑制流感病毒A活性,其 IC_{50} 为 $74.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[12]。EGCG在体外能有效抑制甲型流感病毒CPE的

收稿日期:2011-07-03

第一作者简介:何春霞(1981-),女,湖南省人,硕士,讲师,从事生物化学与分子生物学、植物生理学的教学与科研工作。
E-mail:hcxxm2004@126.com。

产生,口服 EGCG 能减少流感病毒 AH₁ N₁ 病毒株感染小鼠的病死率,减轻小鼠肺组织病变程度^[13]。Du 等^[14]从桑白皮中分离到一种异戊二烯基黄酮 morbalbanone 及 7 种已知黄酮类成分,其中 leachianone G 在体外抗 HSV-1 效果显著,IC₅₀ 为 1.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,CC₅₀ 为 15.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,桑色苷 C 显示较弱的抗 HSV-1 活性,而其它几个成分的 IC₅₀ 都大于 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2 细胞毒性作用

许多试验研究表明黄酮类化合物对多种癌症细胞具有显著的毒性作用。

为了寻找具有细胞毒性的黄酮类化合物, Murphy BT 等^[15]从 *Schizolaena hystrix* 的乙醇提取物中分离得到 6 种黄酮,其中只有 Nymphaeol A 对人子宫癌 A2780 表现出明显的细胞毒性作用,其 IC₅₀ 为 5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其它的只具有微弱的作用。MSFTZ,一种新合成的黄酮类衍生物,可抑制 6 种白血病细胞系的增殖,对细胞活性的半抑制浓度为 1.0~9.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[16]。在进一步的研究当中,Meidan Ying 等^[17]发现 MSFTZ 还可诱导 3 种人类肝癌细胞系: SMMC-7721、Bel-7402 和 HepG2 的细胞凋亡。

从薄叶卷柏的地上部分分离得到 5 种双黄酮,其中贝壳杉双黄酮-4',4'''-二甲醚和 2,3-二氢穗花杉双黄酮-7,4'-二甲醚在体外对 P-388 和 HT-29 具有显著的毒性,其 ED₅₀ 值小于 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[18]。具细胞毒性氧杂蒽酮最好的例子是一系列从柘树根中分离得到的异戊二烯基衍生物,其中 cudraticusxanthones E、G, cudraxanthones M 和 toxyloxanthone C 对 4 种人类消化器官癌细胞 (HCT-116、SMMC-7721、SGC-7901 和 BGC-823) 具有毒性作用 (IC₅₀ = 1.6~11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), cudraticusxanthones B、D 和 xanthone V 对 HCT-116, SMMC-7721 和 SGC-7901 具有显著抑制作用 (IC₅₀ = 1.3~9.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[19]。槲皮素,一个普遍存在的活性黄酮醇,对人乳癌细胞 MDA-MB-453^[20]、MDA-MB-231^[21]、SW480^[22] 和 HEN1^[23] 都具有显著的抑制作用。

Pectolinarin 是 *Linaria reflexa* Desf. 的一个黄酮成分,对 COR-L23、Caco-2 和 C32 细胞表现出极强的毒性作用 (IC₅₀ 分别为 5.03、6.18 和 7.17 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$),而其单乙酰基衍生物 linariin, isolinariin A 和 isolinariin B 的作用却很弱^[24]。另外从野独活中分离的 5 种黄酮: miliufavol、ombuine、chrysosplenol B、pachypodol 和 chrysosplenol C 对人癌细胞 KB、Hep-G2 和 RD 表现出很强的毒性作用,其 IC₅₀ < 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[25]。

查尔酮的细胞毒性和防治肿瘤的特性引起了

人们极大的兴趣。从番荔枝科紫玉盘属植物 *Uvaria acuminata* 中分离得到 7 种查尔酮,尤其是其中的 isochamuvaritin、acumitin、uvaretin 和 diuvaretin,对人类早幼粒白血病细胞 (HL-60) 表现出可观的毒性作用^[26]。2',4'-二羟基-5',6'-二甲氧基查耳酮和 isodidymocarpin 从 *Cryptocarya costata* 的树皮中获得,对 P-388 具有很好的细胞毒性作用,IC₅₀ 分别为 5.7 和 11.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[27]。2',4'-二羟基查耳酮和 2',4'-二羟基-3'-甲氧基查耳酮在体外对 P-388 和 HT-29 细胞具有显著的毒性作用,其 IC₅₀ < 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[28]。

3 黄酮类化合物作为酶抑制剂

某些黄酮对一系列的酶都具有潜在的抑制作用,但最显著的抑制作用是其对与细胞代谢过程紧密相关的几个酶系统比如: 激酶、转移酶、氧化还原酶、水解酶、异构酶类的抑制。

3.1 作为激酶抑制剂

有些黄酮类化合物对蛋白激酶具有良好的抑制作用,从而影响细胞信号的传导和细胞生长。Lee LT 等^[29]发现木犀草素和槲皮素能通过抑制酪氨酸激酶来阻止 EGFR 信号途径,这又能明显抑制 MiaPaCa-2 细胞生长,诱导其凋亡。对体外蛋白激酶活性抑制的研究发现,杨梅黄酮、槲皮素、桑色素、毛地黄黄酮、苡非醇、芹菜苷配基和白杨黄素能明显抑制重组人 CK2 全酶活性,其 IC₅₀ 值分别是 1.18、0.51、16.16、0.86、1.88、1.72 和 13.63 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,其抑制效果可能取决于黄酮类化合物羟基的位置^[30]。

3.2 作为转移酶抑制剂

许多黄酮类化合物对硫转移酶具有抑制作用。研究表明大豆异黄酮染料木素和大豆素能抑制苯酚硫转移酶 SULT1A1,其 IC₅₀ 分别为 500 和 600 $\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[31]。用 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 槲皮素培养 1 h 或用 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 培养 2 h,槲皮素可抑制 GSTP1-1^[32]。

3.3 作为氧化还原酶抑制剂

脂氧酶 (LOX) 和环氧酶 (COX) 在发炎过程中起着重要的作用,它们分别将花生四烯酸催化为白细胞三烯和前列腺素。应用花生四烯酸为底物,Chi YS^[33] 研究了 19 种天然异戊烯黄酮类化合物对 COX-1 和 COX-2 以及 5-LOX 和 12-LOX 的抑制作用,结果表明多数被测异戊烯黄酮类化合物都可抑制 5-LOX 的活性,IC₅₀ 的范围从 0.09 到 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 不等,但只有枯烷酮 C、构树黄酮醇 A 和槐黄烷酮 G 表现出对 12-LOX 有抑制作用 (IC₅₀ = 19~69 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$),桑辛素、枯烷酮 C、蒙桑酮 B、蒙桑酮 D 和小构树素 B 对 COX-2 有抑制作用 (IC₅₀ = 73~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$),而多

数异戊烯黄酮类化合物对 COX-1 都具有显著的抑制作用($IC_{50}=0.1\sim1.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

3.4 作为水解酶抑制剂

1987 年 Beretz 等最早发现黄酮类化合物能抑制水解酶 cAMP PDE。其底物 cAMP 是第二信使,可活化一系列蛋白激酶,而这些激酶又可以使多种信号传导途径以调节新陈代谢中的多种不同成分。

磷脂酶是对黄酮类化合物十分敏感的一类水解酶,可剪切生物膜中的磷酸二脂键。Lattig J 发现槲皮素、山奈酚和高良姜素对 PLA2 具有显著的抑制作用,而 C(6)位置的取代是其抑制作用的关键^[34]。

另一类能被黄酮类化合物抑制的次水解酶是磷酸酶类,一类含 Zn^{2+} 的金属酶。从东北红豆杉嫩枝的甲醇提取物中分离得到的 2 个双黄酮类化合物:银杏素和金松双黄酮,可抑制 PRL-3 的磷酸酶,其 IC_{50} 分别为 25.8 和 46.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[35]。

3.5 作为异构酶类抑制剂

能被黄酮类化合物抑制的异构酶研究最透彻的是对 DNA 拓扑异构酶 II 的抑制,这与黄酮类化合物抗癌的特性有很大的关系。最近研究表明通过特异蛋白的调节来抑制 Topo II α 的表达是染料木黄酮诱导 HeLa 细胞凋亡的原因之一^[36]。

4 抗氧化作用

黄酮类化合物是酚类化合物,可以氧化成醌,这赋予了其抗氧化特性。对黄酮的抗氧化活性研究层出不穷,其构效关系研究也有了一定的进展。

在一定程度上增加酚羟基,抗氧化活性增加;B 环是黄酮类化合物抗氧化清除自由基的主要活性部位,当该环存在邻羟基时,抗氧化活性被大大地提高;2,3 位双键有利于 β 环失电子后自旋形成更稳定的自由基;4 位羰基可以与邻羟基形成氢键,使自由基中间体更稳定;3,5 位羟基属增效酚羟基^[37]。另外,黄酮类化合物不同位置 and 不同类型的苷化对其抗氧化作用的影响也是不一样的,一般 6,8-位碳糖甙对活性不利,Cholbi 等^[38]用四氯化碳诱发大鼠肝微粒体脂质过氧化试验中,调查了 35 种酚类化合物的抗过氧化作用,木犀草素 Luteolin 抑制率为 72.7%,而其 6,8-位碳糖甙物 Isoorientin 和 Orientin 的抑制率分别为 37.3%和 43.7%。在对汉黄芩素(Wogonin)、黄芩素(Baicalein)和其 7-葡萄糖甙物黄芩甙(Baicalin)进行抗氧化作用研究时发现,黄芩甙的活性最强(72%),且其含量占了提取物黄酮成分的 75%,说明 7-位葡萄糖甙有利于黄酮类化合物抗氧化活性增强。

5 抗炎作用

大量试验证明黄酮类化合物具有显著的抗炎效果,其抗炎机制主要是影响炎症因子和前炎症因子的产生和释放以及细胞间的相互作用。从面包树和木菠萝中分离出了 15 种抗炎黄酮类化合物,其中, dihydroisocycloartomunin 能显著抑制 β -葡萄糖苷酸酶和组胺从被 p-甲氧基-N-苯丙胺刺激的小鼠腹膜肥大细胞中释放,木菠萝双氢黄酮能显著抑制溶菌酶从被 fMLP 刺激的小鼠嗜中性粒细胞中释放以及 RAW264.7 细胞中 NO 的产生和 iNOS 蛋白表达^[39]。

许多黄酮类化合物也可抑制花生四烯酸的代谢产物:前列腺素 E2、白细胞三烯和血栓素 A2,而它们是介导炎症反应的重要物质。从 *Sarcophyte piriei* 根部分离得到的 2 个新黄酮葡萄糖甙: diinsinanol 和 diinsinin,可抑制前列腺素的合成(IC_{50} 分别为 9.20 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 13.14 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$),抑制血小板激活因子诱导的胞外分泌(IC_{50} 分别为 49 和 39 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[40]。木犀草素对凝血噁烷和白细胞三烯的合成具有明显的抑制活性,而其葡萄糖甙物例如: acynaroside、cesioside、isoorientin 和 stereolensin 只表现出柔和的,选择性的抑制作用。对结构活性关系研究表明 B 环 ortho-二羟基的存在和 A 环 C-5 上羟基的取代类型对黄酮类化合物的抗炎作用有很大的影响^[41]。在另一个研究中, Kim J S 等发现木犀草素能阻断肠上皮细胞和树突状细胞中 LPS 诱导的 NF-kappa B 信号传递和前抗炎因子基因的表达^[42]。

6 黄酮类化合物与人类健康

近年来,利用水果、蔬菜以及植物来源的饮料(例如:酒和茶)中的天然物质作为药物和功能食品已经成为一种全球趋势。黄酮类化合物广泛分布于植物界并且是人类饮食不可缺少的成分,又鉴于具有这些广谱的生物学活性,因此被认为是防治多种疾病理想的物质,比如治疗肿瘤、心血管疾病和神经衰弱症等。

黄芩素以及其葡萄糖醛酸衍生物黄芩甙是 *Scutellaria baicalensis* 的黄酮成分,它们对多种肿瘤都具有很强的抑制活性。Miocinovic R 等^[43]研究发现这两种化合物在体内体外都能剂量依赖的抑制人前列腺癌细胞。黄芩素还可通过阻止细胞于 S 期和诱导细胞凋亡来抑制 CH27 细胞的增殖^[44]。人们发现一种更为普遍的植物雌激素染料木素对人乳癌细胞的增殖具有潜在的抑制作用。染料木素可抑制细胞色素 P450 介导的 EROD 活性,并受浓度的影响;在染料木素为 10 ($P<0.05$), 25 ($P<0.05$) 和 50 $\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($P<$

0.01)时还可显著抑制 TPA 引起的环氧酶活性及其蛋白表达;用 $50 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 染料木素处理 MCF-7 乳腺癌细胞中鸟氨酸脱羧酶(ODC)6 h 后发现其活性降到了对照的 53.8%^[45]。

近年来人们推断茶的食用也可降低患神经衰弱症的危险。目前已经发现散状和浓聚的儿茶素没食子酸酯是黑茶和绿茶神经保护作用的主要成分,可抑制 $A\beta$ 诱导的神经毒性,比如 Alzheimer 疾病(AD),而儿茶素的吡喃 3-OH 被没食子酸酯化对其活性起着关键的作用。数据显示 $1 \sim 10 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ EGCG 能抑制 Abeta 引起的神经毒性^[46]。

茶的摄入与心血管疾病发生率的降低有着密切的关系^[47]。另一种抑制心血管疾病的饮料是常饮用的红酒。法国的一个经典悖论:脂肪摄入量极高的法国人患冠状动脉硬化症的几率却很低,这主要是归功于其喝红酒的爱好。红酒中主要黄酮成分是儿茶素类,可潜在抑制 β -PDGFR 信号的传递,而 β -PDGFR 信号在动脉硬化症发病机理中有着重要作用^[48]。因此,儿茶素类对 β -PDGFR 信号的抑制作用给了法国悖论分子基础上的一个圆满解释。

参考文献:

- [1] Martens S, Mithofer A. Flavones and flavone synthases[J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(20): 2399-407.
- [2] Ryo-Ichi Tsukiyama, Harumi Katsura, Nozomu Tokuriki, et al. Antibacterial Activity of Licochalcone A against Spore-Forming Bacteria[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(5): 1226-1230.
- [3] He J, Chen L, Heber D, et al. Antibacterial compounds from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *J. Nat. Prod.*, 2006, 69(1): 121-124.
- [4] Martini N D, Katerere D R, Eloff J N. Biological activity of five antibacterial flavonoids from *Combretum erythrophyl-lum* (Combretaceae)[J]. *J. Ethnopharmacol*, 2004, 93(2-3): 207-212.
- [5] Han Q B, Lee S F, Qiao C F, et al. Complete NMR assignments of the antibacterial biflavonoid GBI from *Garcinia kola* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53(8): 1034-1036.
- [6] Pegnyemb D E, Mbing J N, De Theodore Atchade A, et al. Antimicrobial biflavonoids from the aerial parts of *Ouratea sulcata* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(16): 1922-1926.
- [7] Quiroga E N, Sampietro D A, Sgariglia M A, et al. Antimycotic activity of 5'-prenylisovanones of the plant *Geoffroea decorticans*, against *Aspergillus species* [J]. *Int J Food Microbiol*, 2009, 132(1): 42-46.
- [8] Li B Q, Fu T, Yan Y D, et al. Inhibition of HIV infection by baicalin—a flavonoid compound purified from Chinese herbal medicine[J]. *Cell Mol Biol Res*, 1993, 39(2): 119-124.
- [9] Lin Y M, Anderson H, Flavin M T, et al. In vitro anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora* [J]. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60: 884-888.
- [10] Lee J S, Kim H J, Lee Y S. A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(9): 859-861.
- [11] Lee J, Oh W K, Ahn J S, et al. Prenylisoflavonoids from *Erythrina senegalensis* as novel HIV-1 protease inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(19): 6816-6823.
- [12] Cai S Q, Wang R, Yang X, et al. Antiviral flavonoid-type C-glycosides from the flower of *Trollius chinensis* [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(3): 343-348.
- [13] 肖潇, 杨占秋, 石丽桥, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗流感病毒作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(22): 2678-2682.
- [14] Du J, He Z D, Jiang R W, et al. Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(8): 1235-1238.
- [15] Murphy B T, Cao S, Norris A, et al. Cytotoxic flavanones of *Schizolaena hystrix* from the Madagascar rainforest[J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(3): 417-419.
- [16] He Qiaojun, Li Runping, Fang Liang, et al. Antileukemia activity of MSFTZ—a novel flavanone analog[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(6): 641-647.
- [17] Meidan Ying, Chongxing Tu, Huazhou Ying, et al. MSFTZ, a Flavone Derivative, Induces Human Hepatoma Cell Apoptosis via a Reactive Oxygen Species- and Caspase-Dependent Mitochondrial Pathway[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(3): 758-765.
- [18] Chen J J, Duh C Y, Chen J F. New cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(7): 659-665.
- [19] Zou Yingshu, Hou Aijun, Zhu Guofu, et al. Cytotoxic isoprenylated xanthenes from *Cudrania tricuspidata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(8): 1947-1953.
- [20] Choi E J, Bae S M, Ahn W S. Antiproliferative effects of quercetin through cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MDA-MB-453 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(10): 1281-1285.
- [21] Chien S Y, Wu Y C, Chung J G, et al. Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial- and caspase-3-dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2009, 28(8): 493-503.
- [22] Shan B E, Wang M X, Li R Q. Quercetin inhibit human SW480 colon cancer growth in association with inhibition of cyclin D1 and survivin expression through Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(6): 604-612.
- [23] Zhang F, Cui Y, Cao P. Effect of quercetin on proliferation and apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma HEN1 cells [J]. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog Med. Sci.*, 2008, 28(3): 369-372.
- [24] Tundis R, Deguin B, Loizzo M R, et al. Potential antitumor agents: flavones and their derivatives from *Linaria reflexa* Desf [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15(21): 4757-4760.
- [25] Huong D T, Luong D V, Thao T T, et al. A new flavone and cytotoxic activity of flavonoid constituents isolated from *Miliusa balansae* (Annonaceae) [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(8): 627-629.
- [26] Ichimaru M, Nakatani N, Takahashi T, et al. Cytotoxic C-benzylated dihydrochalcones from *Uvaria acuminata* [J]. *Chem. Pharm. Bull*, 2004, 52(1): 138-141.

- [27] Usman H, Hakim E H, Harlim T, et al. Cytotoxic chalcones and flavanones from the tree bark of *Cryptocarya costata* [J]. Z Naturforsch, 2006, 61(3-4): 184-188.
- [28] Chen J J, Lee H H, Duh C Y, et al. Cytotoxic chalcones and flavonoids from the leaves of *Muntingia calabura* [J]. Planta Med, 2005, 71(10): 970-973.
- [29] Lee L T, Huang Y T, Hwang J J, et al. Blockade of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by quercetin and luteolin leads to growth inhibition and apoptosis of pancreatic tumor cells [J]. Anticancer Res, 2002, 22(3): 1615-1627.
- [30] LI Chunmei, LIU Xinguang, LIN Xiaocong, et al. Structure-activity relationship of 7 flavonoids on recombinant human protein kinase CK2 holoenzyme [J]. J. Cent South Univ. (Med. Sci.), 2009, 34(1): 20-26.
- [31] Harris R M, Wood D M, Bottomley L, et al. Phytoestrogens are potent inhibitors of estrogen sulfation; implications for breast cancer risk and treatment [J]. J. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(4): 1779-1787.
- [32] van Zanden J J, Ben Hamman O, van Iersel M L, et al. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by the flavonoid quercetin [J]. Chem. Biol. Interact, 2003, 145(2): 139-148.
- [33] Chi Y S, Jong H G, Son K H, et al. Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: cyclooxygenases and lipoxygenases [J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(9): 1185-1191.
- [34] Lattig J, Bohl M, Fischer P, et al. Mechanism of inhibition of human secretory phospholipase A2 by flavonoids: rationale for lead design [J]. J. Comput Aided. Mol. Des., 2007, 21(8): 473-483.
- [35] Choi S K, Oh H M, Lee S K, et al. Biflavonoids inhibited phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3) [J]. Nat Prod Res, 2006, 20(4): 341-346.
- [36] Najing Zhou, Yunli Yan, Wenling Li, et al. Genistein Inhibition of Topoisomerase II α Expression Participated by Sp1 and Sp3 in HeLa Cell [J]. Int. J. Mol. Sci., 2009, 10(7): 3255-3268.
- [37] 曹志超, 顾翔, 苏佩清. 黄酮类化合物抗氧化及其作用机制的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(7): 110-112.
- [38] Paya M, Alcaraz M J. Inhibitory effect of phenolic compounds on CCL4-induced microsomal lipid peroxidation [J]. Experientia, 1991, 47: 195-199.
- [39] Wei B L, Weng J R, Chiu P H, et al. Antiinflammatory flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis* [J]. J. Agric. Food Chem., 2005, 53(10): 3867-3871.
- [40] Ogundaini A, Farah M, Perera P, et al. Isolation of two new antiinflammatory biflavonoids from *Sarcophyte piriei* [J]. J. Nat. Prod., 1996, 59(6): 587-590.
- [41] Odontuya G, Hoult J R, Houghton P J. Structure-activity relationship for antiinflammatory effect of luteolin and its derived glycosides [J]. Phytother Res, 2005, 19(9): 782-786.
- [42] Kim J S, Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF- κ B signalling and gene expression by blocking IkappaB kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells [J]. Immunology, 2005, 115(3): 375-387.
- [43] Miocinovic R, McCabe N P, Keck R W, et al. In vivo and in vitro effect of baicalein on human prostate cancer cells [J]. Int. J. Oncol., 2005, 26(1): 241-246.
- [44] Lee H Z, Leung H W, Lai M Y, et al. Baicalein induced cell cycle arrest and apoptosis in human lung squamous carcinoma CH27 cells [J]. Anticancer Res, 2005, 25(2A): 959-964.
- [45] Shon Y H, Park S D, Nam K S. Effective chemopreventive activity of genistein against human breast cancer cells [J]. J. Biochem. Mol. Biol., 2006, 39(4): 448-451.
- [46] Bastianetto S, Yao Z X, Papadopoulos V, et al. Neuroprotective effects of green and black teas and their catechin gallate esters against beta-amyloid-induced toxicity [J]. Eur. J. Neurosci., 2006, 23(1): 55-64.
- [47] Stangl V, Lorenz M, Stangl K. The role of tea and tea flavonoids in cardiovascular health [J]. Mol. Nutr. Food Res., 2006, 50(2): 218-228.
- [48] Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, et al. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the "French paradox" [J]. FASEB J, 2002, 16(14): 1958-1960.

Advance Progress of Medicinal Significance of the Flavonoids

HE Chun-xia, WANG Ai-ying, GU Li-jiang, CAO Wen-yao

(Life and Resource Environment Department of Ili Normal University, Kuitun, Xinjiang 833200)

Abstract: Some of recent medicinal advances of flavonoid research were reviewed. Flavonoids could inhibit or kill many bacterial strains, destroy some pathogenic viruses and inhibit important inflammatory enzymes, such as lipoxygenase and cyclooxygenase. Moreover, flavonoids had been the interesting medicine to treat many important common diseases, such as certain forms of cancer, cardiovascular disease and neurodegenerative disorders, due to their proven ability to inhibit specific enzymes, scavenge free radicals and stimulate cytotoxic activity.

Key words: flavonoids; antimicrobial; cytotoxicity; enzyme inhibitors; antioxidant; anti-inflammation