

木犀草素衍生物研究进展

冯 爽 姜亚玲 刘金海 翟广玉*

(郑州工业应用技术学院 药学与化学工程学院 郑州 451100)

摘 要 木犀草素属于黄酮类化合物,主要以糖苷的形式存在于蔬菜、水果和中草药中。木犀草素具有多种生物活性,可调节众多与疾病进展有关的细胞内和细胞外信号通路,具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病、抗癌等作用;然而,较低溶解度和生物利用度限制了其在临床上的应用。因此,研究人员尝试通过各种方法制备木犀草素衍生物,以期改善其溶解性、提高生物利用度、增强活性进而发挥预防和治疗疾病的作用。本文综述了木犀草素衍生物的研究进展,为天然产物的研究、开发及利用提供参考。

关键词 木犀草素 衍生物 生物活性 抗氧化 抗炎 抗癌

Research Progress in Luteolin Derivatives

Feng Shuang, Jiang Yaling, Liu Jinhai, Zhai Guangyu*

(School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Industrial Application Technology, Zhengzhou, 451100)

Abstract Luteolin is a flavonoid compound, mainly present in the form of glycosides in vegetables, fruits and Chinese herbs. Luteolin has a variety of biological activities, can regulate many intracellular and extracellular signaling pathways related to disease progression, and has antioxidant, anti-inflammatory, anti diabetes, anti-cancer and other effects. However, the low solubility and bioavailability limit its clinical application. Therefore, researchers have designed and synthesized luteolin derivatives with better solubility, improved bioavailability, and enhanced activity through various methods, in order to attenuate its adverse factors, and then play a role in the prevention and treatment of disease. This article reviews the research progress in luteolin derivatives, providing reference for the research, development, and utilization of natural products.

Keywords Luteolin, Derivatives, Bioactivity, Antioxidant, Anti-inflammatory, Anticancer

木犀草素(Luteolin, 图式 1)是黄酮类化合物,一种天然存在的小分子植物次生代谢产物,主要以糖苷的形式广泛存在于如胡萝卜、辣椒、卷心菜、芹菜、苹果、橙子、石榴、柠檬、葡萄、菊花、金银花、紫苏、薄荷、丹参等蔬菜、水果和中草药中^[1]。木犀草素属于天然抗氧化剂,具有抗氧化^[2]、抗炎^[3,4]、抗糖尿病^[5]、抗癌^[6,7]、化学预防和心脏保护^[8]等作用。越来越多的证据表明,摄入木犀草素有益于改善糖脂代谢紊乱,特别是胰岛素抵抗、糖尿病和肥胖等^[9]。

氧化应激在多种细胞代谢中发挥重要作用,在神经退行性疾病、癌症、糖尿病、心血管疾病、类风湿关节炎、衰老和高血压的发病过程中也起着

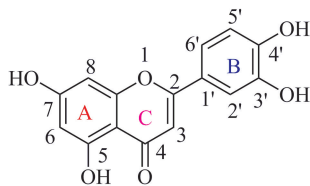
重要作用。氧化应激的发生是由于氧在氧化磷酸化过程中通过合成三磷酸腺苷(ATP)产生能量而形成活性氧(ROS)。ROS有多种形式,如羟基自由基($\cdot\text{OH}$)、过氧化氢(H_2O_2)、过氧硝酸盐(ONOO^-)和超氧阴离子(O_2^-)。抗氧化分子的平衡维持了细胞稳态,而ROS过度产生的不平衡导致氧化应激。因此,抗氧化分子有助于防止在各种疾病中产生氧化应激。木犀草素分子具有抗氧化活性,有助于去除ROS,起到保护体内分子的作用,预防疾病的发生^[10]。

木犀草素能调节多种炎症介质,改变参与炎症的各种信号通路;其还可抑制巨噬细胞磷酸化,抑制转录因子NF- κB 的活性,以及能够抑制脂多

* 联系人,翟广玉 E-mail: zhaiguangyu1@sina.com

郑州市高等学校名师技术技能工作室项目(郑教高[2015]70号)资助

2023-07-26 收稿,2023-09-19 接受



图式 1 木犀草素的结构

Scheme 1 Structure of Luteolin

糖(LPS)诱导的巨噬细胞产生细胞因子 IL-6、TNF- α ,这些细胞因子在炎症机制中扮演非常重要的角色,是反映炎症程度的敏感指标。临床试验显示,含有木犀草素的制剂对炎症相关疾病有很好的治疗效果^[11]。木犀草素对炎症性疾病、癌症具有治疗作用。木犀草素通过下调与肿瘤发生相关的关键调控通路,诱导氧化应激,使细胞周期停滞,上调凋亡基因,抑制癌细胞的增殖和血管生成,发挥抗癌活性^[12]。

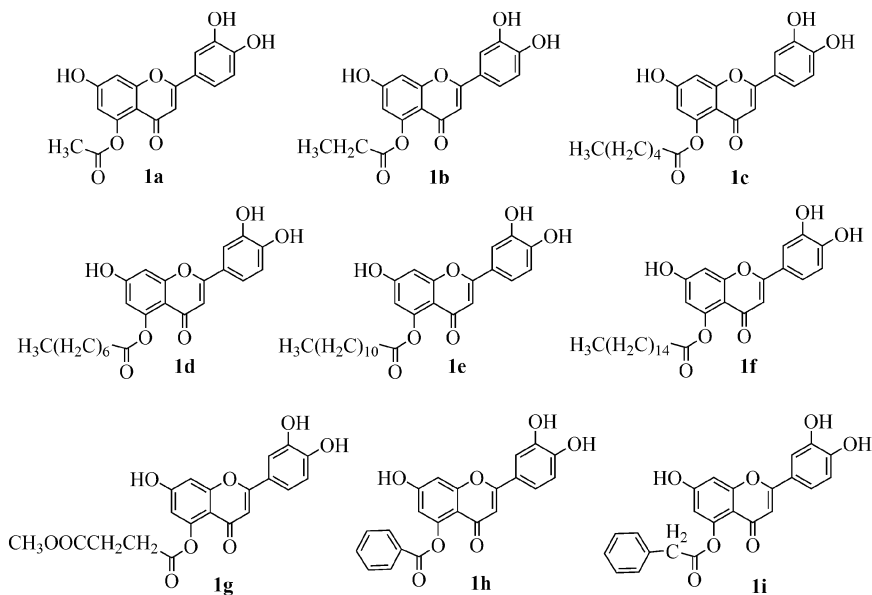
木犀草素是一种非常有前途的植物化学物质,具有广泛的药理活性,可调节众多与疾病进展有关的细胞内和细胞外信号通路。然而,低溶解度和较低的生物利用度限制了木犀草素在临床上的应用。因此,研究人员试图通过各种方法设计和合成许多新的木犀草素衍生物,以改善这种不利因素,通过优化修饰获得了溶解性能好、生物利

用度高、活性明显改善、抗癌活性增强的木犀草素衍生物^[13,14]。本文综述了木犀草素衍生物抗菌、抗炎、抗糖尿病、抗癌等生物活性,为天然产物的研究、开发及利用提供参考。

1 木犀草素衍生物的生物活性

1.1 抗癌

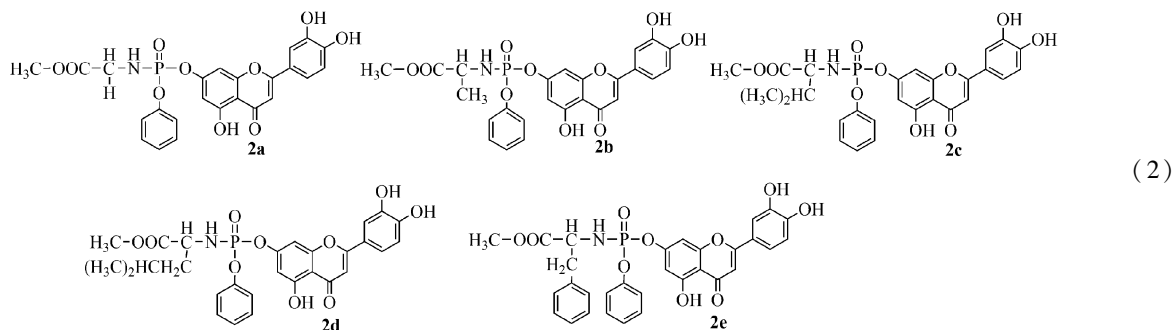
木犀草素对许多癌细胞株的增殖具有抑制能力,在癌症的治疗中有潜在的实用价值^[15]。5-*O*或7-*O*位的衍生化导致木犀草素衍生物具有更好的综合性能,治疗潜力更大。Lo等^[16]将木犀草素与溴化苄、酰氯反应,钨碳催化氢化脱去苄基,得到9个5-*O*-酰基木犀草素衍生物(**1a**~**1i**,式(1)),并检测了其清除自由基活性及对HCT116结肠癌和MDA-MB-231乳腺癌细胞株的抗增殖活性。实验结果显示,与木犀草素相比,含脂肪链的5-*O*酰基衍生物具有更好的抗肿瘤细胞增殖活性,同时保持了自由基清除活性;含苯基的木犀草素衍生物其抗增殖活性和清除自由基活性显著降低。化合物**1g**对HCT116结肠癌和MDA-MB-231乳腺癌细胞株的IC₅₀值(6.17±0.92和4.87±0.23μmol/L)最低(木犀草素IC₅₀>10μmol/L),是最具治疗潜力的化合物。这意味着进一步探索木犀草素衍生物,可能会提供更好的治疗潜力。



(1)

磷酸胺酸酯是一类新的抗癌药物^[17],效力因磷酸胺部分的基团(芳基、酯和氨基酸)而异。Li等^[18]以木犀草素与乙酸酐反应,在硫酚作用下脱去木犀草素-7-位的乙酰基,加入L-氨基酰氯、二氯磷酸苯酯反应,用吡咯烷脱去乙酰基得到5个

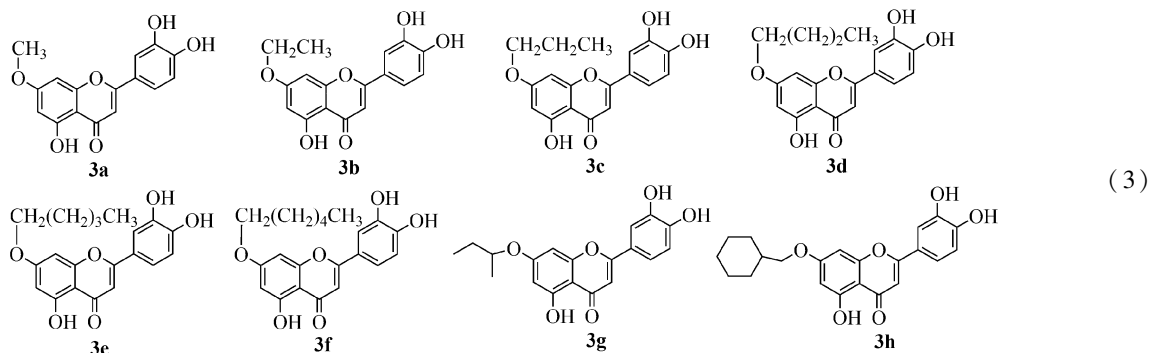
木犀草素-7-磷酸胺衍生物(**2a**~**2e**,式(2)),并对人肝癌细胞系HepG2抗增殖活性进行了测试。实验显示,**2e**对HepG2细胞系的IC₅₀值是15.7μmol/L(木犀草素的IC₅₀值是34.7μmol/L)。其可诱导HepG2细胞发生G2/M期阻滞,显示



出诱导 HepG2 细胞早期凋亡的作用。

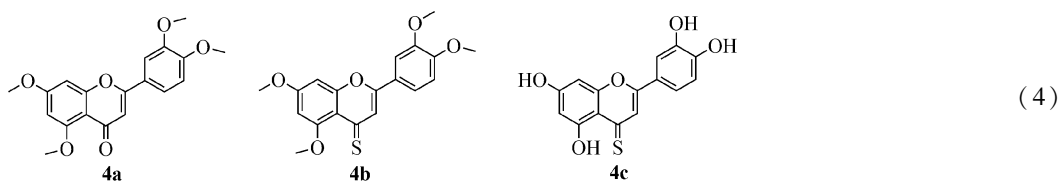
黑色素瘤是一种恶性皮肤肿瘤,由紫外线(UV)对分布在皮肤表面的黑色素细胞(产生色素的细胞)破坏而引起^[19]。研究发现木犀草素及其衍生物可有效地抑制黑色素的生成^[20]。为了证明木犀草素衍生物的抗黑色素瘤的效果,Yamauchi 等^[21]利用木犀草素在硼砂(四硼酸钠)

作用下与卤代烷反应,较高选择性地合成了 8 个木犀草素-7-O-衍生物(**3a~3h**,式(3)),并对 B16 黑色素瘤细胞中的黑素生成抑制作用进行了评价。实验显示,木犀草素衍生物显示出改善黑色素合成和黑色素细胞增殖抑制活性。其中,**3f** 的活性最高,在 $6.25\mu\text{mol/L}$ 时对黑素细胞合成的抑制率为 43%。



血管生成是从原有血管形成新的血管,是癌症进展的关键阶段,血管生成抑制剂现在临床上被用作抗癌药物^[22]。黄酮类化合物具有抗血管生成的特性^[23],为了开发和优化黄酮类化合物抗血管生成的性质,Ravishankar 等^[24]合成了木犀草素衍生物(**4a~4c**,式(4)),并评价了它们的抗血管生成和抗肿瘤增殖活性。木犀草素与硫酸二甲酯反应得到四甲基木犀草素(**4a**);**4a** 加入 Lawesson 试剂反应,得到 4-硫代

四甲基木犀草素(**4b**);**4b** 加入 BBr_3 ,反应得到 4-硫代木犀草素(**4c**)。实验显示,**4c** 和 **4b** 在体外划痕实验中显示出显著的抗血管生成活性,抑制了血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2)的磷酸化,表明其抗血管生成活性是由于干扰了 VEGF/VEGFR2 途径。木犀草素衍生物对 MCF-7 乳腺癌细胞具有显著的抗增殖活性(IC_{50} :**4c**, $21.6 \pm 0.87\mu\text{mol/L}$;木犀草素, $27.3 \pm 1.55\mu\text{mol/L}$; **4a**, **4b** $>250\mu\text{mol/L}$)。

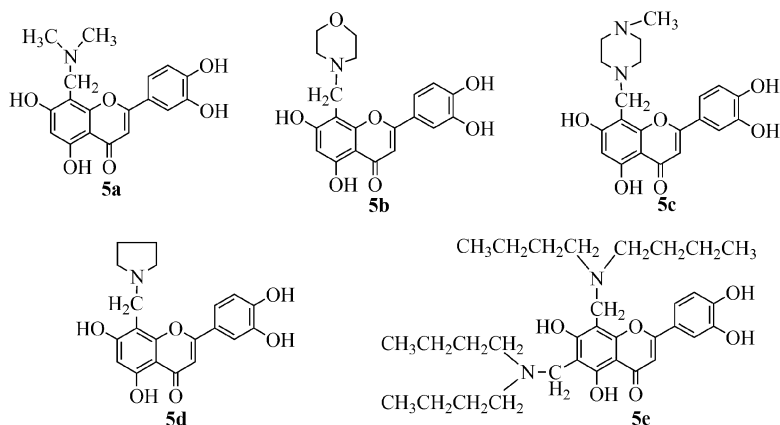


任杰等^[25]在室温下将木犀草素与甲醛、胺反应得到 5 种 Mannich 碱衍生物(**5a~5h**,式(5))。采用 MTT 法以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为阳性对照药,通过人宫颈癌细胞(Hela)、人胃癌细胞(SGC-7901)、人结肠癌细胞(HCT-116)、人白血病细胞(K562)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、人前列腺癌细

胞(DU-145)等 6 种肿瘤细胞进行体外抗癌活性评价,以正常人胚肾上皮细胞(HEK-293)为毒性对照,实验显示:部分化合物(对于 K562 细胞,**5e**, $\text{IC}_{50} = 4\mu\text{mol/L}$)显示出比木犀草素($\text{IC}_{50} = 61\mu\text{mol/L}$)及 5-Fu($\text{IC}_{50} = 45\mu\text{mol/L}$)更好的抗癌活性。对化合物 **5e** 进行抗癌分子机制研究显示,

5e 可能通过线粒体途径抑制 SGC-7901 细胞增殖

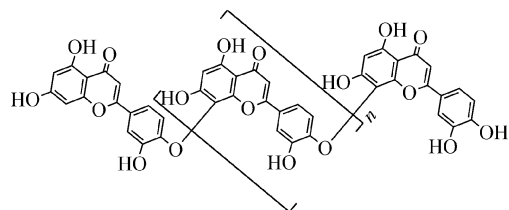
从而诱导细胞凋亡。



(5)

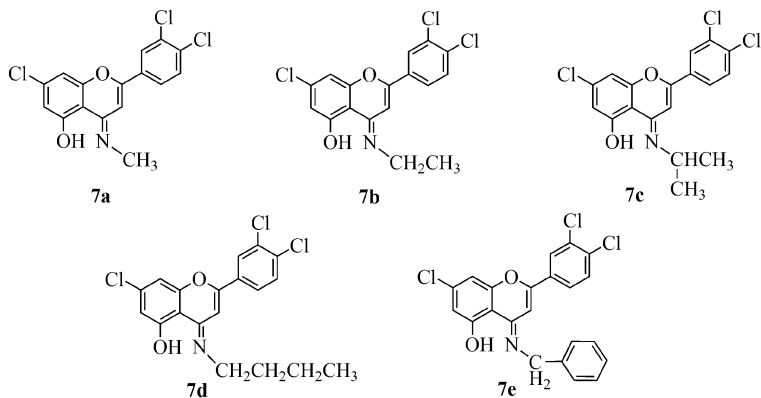
1.2 抗炎

炎症是人体为抑制感染和修复受损组织而产生的一种免疫反应。然而,慢性炎症可发展为关节炎、慢性阻塞性肺病和癌症等疾病^[31]。木犀草素具有较好的抗炎活性,但是生物利用度较低^[32]。为了改善木犀草素水溶性和生物利用度,Tawornchat 等^[33]以木犀草素为原料,采用温和的一锅煮聚合法制备了木犀草素水分散纳米球(**6**),通过低聚物的¹H-¹H 相关谱、¹H-¹³C 异核单量子相干谱和¹H-¹³C 异核多键相关谱鉴定了聚木犀草素的化学结构。与木犀草素在高剂量下具有细胞毒性不同,聚木犀草素纳米粒具有剂量依赖的抗炎活性,在高剂量下没有细胞毒性。这些水分散的聚木犀草素纳米粒有望能够进一步发展成为一种用于治疗目的的抗炎剂。



(6)

木犀草素有一个羰基,可以与胺反应生成席夫碱。氯原子具有吸电子效应,相对于酚羟基能够降低苯环上电子云密度,提高羰基的亲电反应活性。据此,Li 等^[29]设计木犀草素的三个羟基被氯取代,使其羰基具有足够高的活性与伯胺直接合成席夫碱(**7a~7e**,式(7))。将木犀草素与三氯氧磷、胺反应,得到 7,3',4'-三氯木犀草素席夫碱衍生物(**7a~7e**),并测定了其抗炎活性。结果表明,所制备木犀草素衍生物可减轻小鼠耳肿胀程度和足肿胀程度,对急性炎症具有明显的抑制作用。



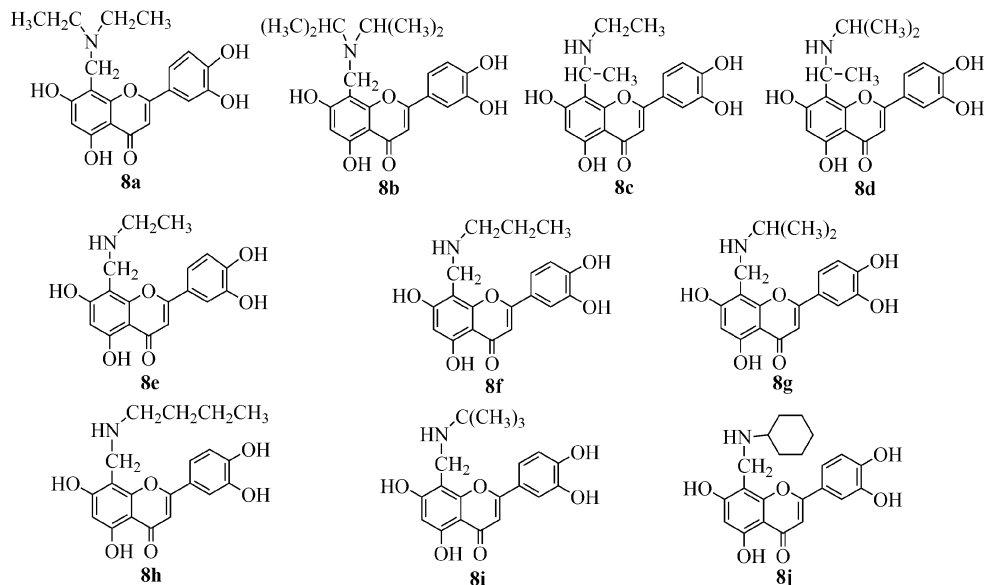
(7)

周美荣等^[30]以木犀草素与脂肪伯、仲胺在甲醛或乙醛水溶液中进行 Mannich 反应,合成了 10 个未见文献报道的 8-氨基甲基化衍生物(**8a~8j**,式(8))。采用二甲苯诱发小鼠耳廓炎症模型对抗炎活性进行了初步考察,结果表明,所测试的目标化合物均具有一定程度的抗炎活性,其中 **8e**、**8g**、

8j 能明显减轻二甲苯致小鼠耳廓炎症反应,肿胀度与对照组比较具有显著差异性,其活性高于母体化合物木犀草素。

1.3 抗菌

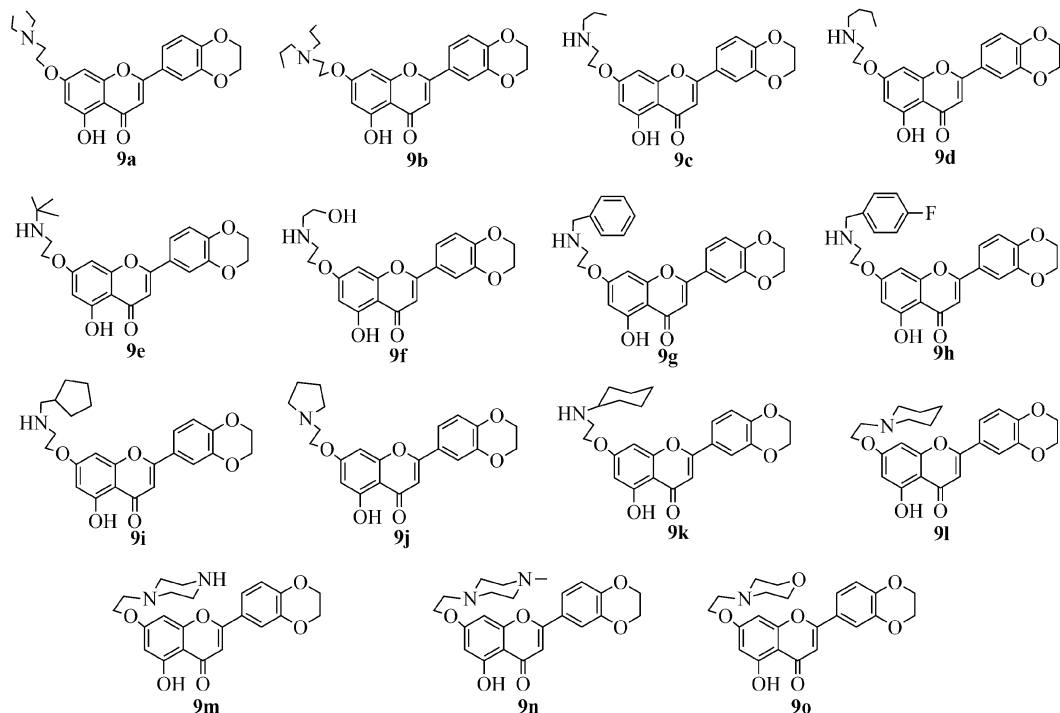
木犀草素对许多细菌具有抗菌活性^[31],然而,关于木犀草素衍生物的抗菌活性的研究报道



(8)

较少。Lv 等^[32]利用木犀草素与 1,2-二溴乙烷反应,再与胺反应,得到化合物 **9a~9o**(式(9)),并评价了其对抗草杆菌、金黄色葡萄球菌、荧光假单胞菌和大肠杆菌的抑菌活性。结果显示,部分化合物具有较高的体外抑菌活性,其中吗啉类化合物 **9m**

对抗草杆菌、金黄色葡萄球菌、荧光假单胞菌和大肠杆菌的 MIC 值分别为 1.562、3.125、3.125 和 6.25 mg/mL(木犀草素分别为 25、50、25 和 50 mg/mL)。构效关系研究表明,木犀草素衍生物的亲水性和芳香性可能是影响其抗菌活性的重要因素。

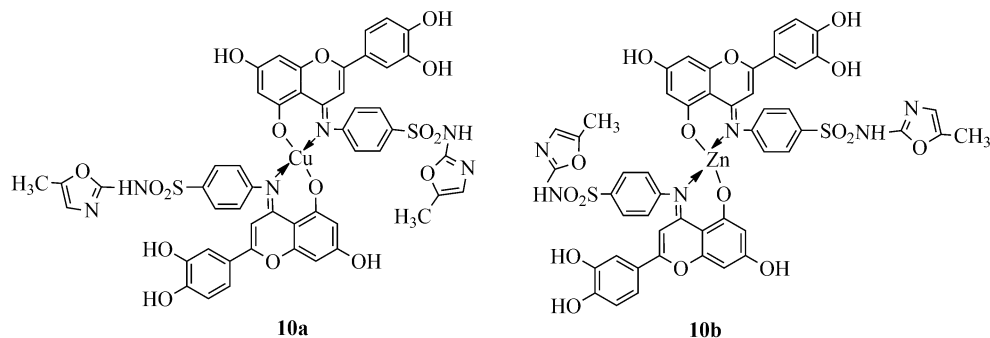


(9)

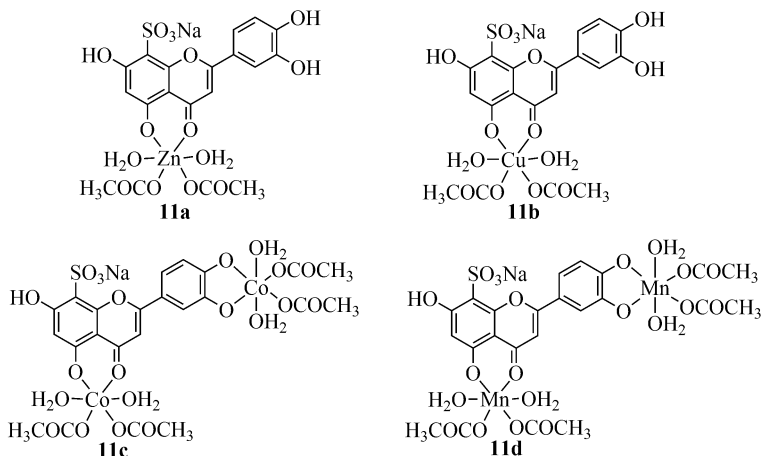
席夫碱衍生物及其金属配合物具有抗癌、抗病毒等生物活性,为了寻求更理想的抗菌药物,沙靖全等^[33]以木犀草素和磺胺甲噁唑进行缩合,再与铜或锌离子络合得到木犀草素磺胺配合物(**10a,10b**,式(10))。初步抗菌活性实验显示,**10a**和**10b**对多种菌株有明显的抑菌活性且优于

各自的母体。

张宇等^[34]利用木犀草素、硫酸和金属盐合成了 4 种木犀草素磺酸金属配合物(**11a~11d**,式(11)),以 DPPH 清除率、抑菌环的大小检测配合物的抗氧化、抗菌活性。结果表明,该系列配合物均具有较好的水溶性,其中 **11a** 对金黄色葡萄球



(10)



(11)

菌和大肠杆菌的抑制作用随浓度的增大而提高(在浓度为 7.5 g/L 时最大抑菌环直径分别为 9.76 和 3.97 mm);所合成木犀草素磺酸盐金属配合物均具有清除 DPPH 自由基的活性,且略强于黄酮本体。本实验为此类药物开发提供了一定的实验依据。

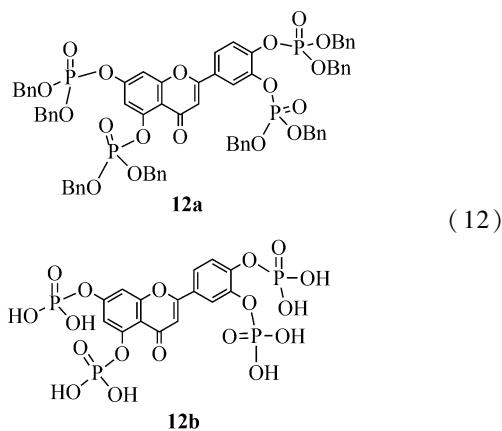
为了进一步探索黄酮类磷酸酯的生物活性,Osonga 等^[35]将木犀草素与亚磷酸二苄酯反应,加入 5% 钯碳,催化氢化脱去苄基得到木犀草素四磷酸酯(12a、12b,式(12))。实验显示,化合物 12b 在水中的溶解度是木犀草素的 297 倍。以其作为还原剂和封端剂可在不使用任何有机试剂的

情况下制备稳定的 AgNPs 和 AuNPs,具有独特的抗真菌和抗孢子作用。

1.4 降糖

糖尿病是一个严重的世界性健康问题,II 型糖尿病(T2 DM)更为普遍,其特点是胰岛素敏感性降低和胰岛素分泌受损。 α -葡萄糖苷酶抑制剂可以有效治疗 T2 DM,它具有延缓和降低餐后血糖峰值的能力。 α -葡萄糖苷酶参与碳水化合物代谢,在糖尿病、病毒感染的癌症中起着至关重要的作用,被认为是一个有吸引力的药物靶点。因此,开发新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂是必要的。研究表明,木犀草素和芹菜素等黄酮类化合物具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的能力^[36]。Cheng 等^[37]合成了 3 个烷基化木犀草素(13a ~ 13c,式(13)),并研究了它们对 α -葡萄糖苷酶抑制活性。实验显示,所合成衍生物的糖苷酶抑制活性($IC_{50} < 40.492 \mu\text{mol/L}$)均显著高于参比药物阿卡波糖($IC_{50} = 563.601 \pm 24.396 \mu\text{mol/L}$)和脱氧诺吉霉素($IC_{50} = 226.912 \pm 12.573 \mu\text{mol/L}$)。其中,13c 抑制作用最强, IC_{50} 为 $5.180 \pm 0.451 \mu\text{mol/L}$ 。

T2 DM 是最常见的糖尿病类型,占糖尿病患者总数的 90% 以上。尽管目前 T2 DM 药物已被证明在治疗高血糖方面非常有效,但大多数药



(12)



和降血糖活性。木犀草素和 **15** 以竞争性方式可逆地抑制黄嘌呤氧化酶,**15** 显示出比木犀草素更强的抑制黄嘌呤氧化酶的活性。另外,**15** 比木犀草素有更显著的降血糖作用,增加了肝组织中葡萄糖的消耗。

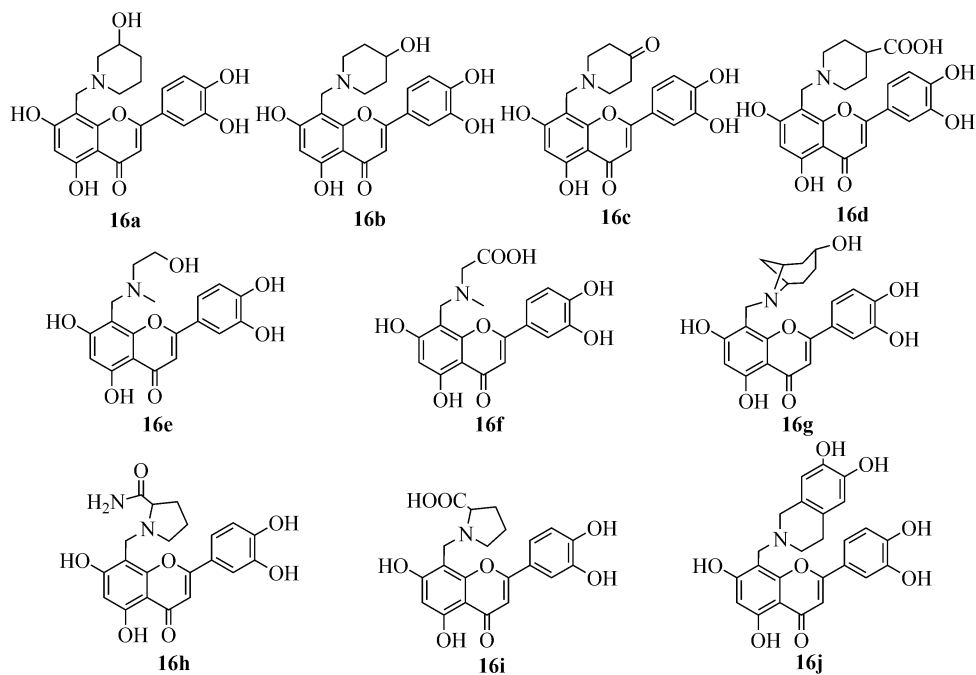


流行性感(冒) (简称流感) 是全球性严重传染性疾(病), 目前抗流感药物面临的主要问题是病毒耐药性和对高致病性流感病毒的效价低。流感病毒 RNA 聚合酶是病毒在宿主细胞内完成复制和转录过程的关键性酶, 其中 PA 亚基通过内切酶活性为流感病毒的转录过程提供引物, 成为潜在抗流感药物靶点^[44,45]。核酸内切酶抑制剂的特征是能够螯合位于酶催化位置的镁离子或锰离子。木犀草素的 A 环 5-羟基与 4-羰基和 B 环上的邻二羟基与金属离子的强相互作用使其具有很高的亲和力和抑制性。Reiberger 等^[46] 将木犀草素与甲醛和仲胺反应, 得到 10 个木犀草素 C-8 甲基胺衍生物 (**16a~16j**, 式 (16)), 并进行了体外流感核酸内切酶抑制活性评价。结果显示, 木犀草素 C-8 甲基胺衍生物的抑制效力大大高于母体木犀草素。例如, **16c** 的 IC_{50} 为 $1.54 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$, 而木犀草素的 IC_{50} 为 $18.73 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$ 。

精神和神经疾病危及数亿人的健康,多巴胺(DA)等神经递质被认为在精神疾病和神经源性疾病中发挥关键作用。DA是最重要的神经递质之一,影响大脑过程,其失调可能导致疾病。例如,中枢神经系统的DA失衡能引起神经传递功



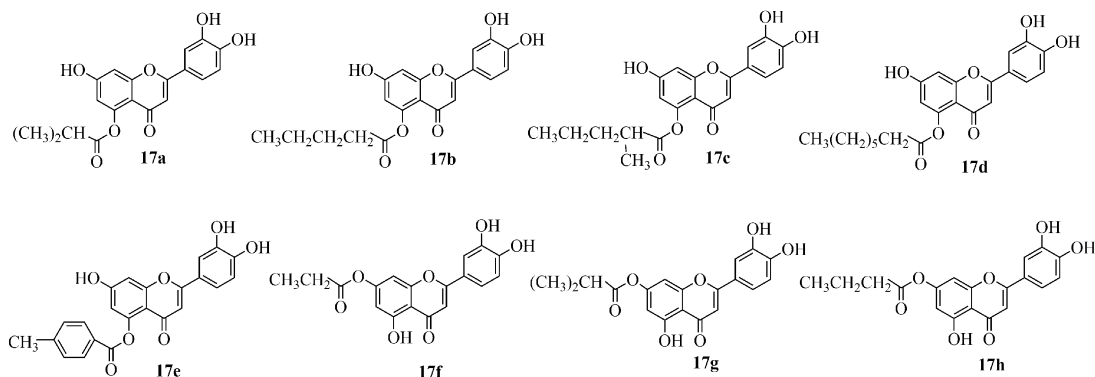
小分子抗氧化剂和金属螯合剂作为疾病保护剂和治疗药物受到越来越多的关注。大多数黄酮类化合物是有效的金属螯合剂,具有很强的抗氧化和清除自由基的活性,如芦丁、槲皮素和木犀草素已被证明是良好的螯合配位体^[42]。Dong 等^[43]利用木犀草素与醋酸锰反应,得到了木犀草素与锰(II)的金属配合物(**15**)。与木犀草素相比,**15**具有更高的生物活性,包括抗氧化活性、抗菌活性



(16)

能障碍,如帕金森氏病(PD)、精神分裂症等^[47]。DA主要通过多巴胺转运体(DAT)的再摄取而失活,DAT是存在于大脑中DA信号常见区域的多巴胺神经元突触前膜上的单胺转运蛋白。DAT激动剂显著增强DAT的再摄取作用,从而减轻由DA加重引起的精神疾病或神经原性疾病。木犀草素和芹菜素被视为新型的单胺转运蛋白激活剂。木犀草素的DAT激动力和疗效强于芹菜素。因此,Zhang

等^[48]选择木犀草素作为先导化合物,探索具有更强的DAT活性和更好水溶性的新型化合物。将木犀草素与溴化苄、酰氯反应,在氢氧化钾催化下加氢脱去苄基得到目标化合物**17a**~**17i**(式(17))。实验发现,木犀草素衍生物**17d**和**17e**具有比木犀草素更强的DAT激动剂活性,尤其是化合物**17d**的DAT激动剂活性是木犀草素的32倍,具有进一步研究开发成治疗精神疾病药物的潜力。



(17)

2 构效关系

木犀草素具有C6-C3-C6碳骨架的苯并- γ -吡喃酮结构,A环中C5和C7处存在羟基,属于间二酚结构,B环含有邻二酚羟基(3',4'-二羟基),C环C4位是个羰基,C2-C3含有双键,即C环含有 α 、 β -不饱和酮结构。4个酚羟基和 α 、 β -不饱和酮结构决定了木犀草素的性质,具有强抗氧化性。木犀草素的三个环是扭曲的平面,在该

体系中,分子内形成两个氢键:一个氢键是由C5—OH和C4=O羰基建立,另一个在B环的邻位羟基之间形成。木犀草素因其显著的抗氧化和抗癌活性而被广泛研究,修饰不同基团,得到的衍生物具有不同的生物活性和功效^[13]。

通过比较发现,含脂肪链的5-O酰基衍生物具有更好的抗肿瘤活性,同时保持了与木犀草素相似的自由基清除活性,含苯基的衍生物显著降低了其抗增殖活性和清除自由基的活性^[16]。7-O

磷酸胺衍生物对人肝癌细胞抗增殖活性较好^[18]；5-*O* 酰基和 7-*O* 酰基衍生物具有比木犀草素更强的 DAT 激动剂活性,尤其是化合物 **17d** 的 DAT 激动剂活性是木犀草素的 32 倍,作为治疗精神疾病的药物潜力巨大^[48]。木犀草素的羟基与磷酸生成的酯水溶性增强^[35]。木犀草素的 C7-OH 与卤代烃反应生成的醚具有抑制黑色素瘤作用^[21]。木犀草素的 8-位氮甲基化产物具有很好的抗菌活性^[32]。木犀草素的 C4=O 的氧被硫取代具有很好的抗乳腺癌的活性^[24]。木犀草素的 C8 上的氢被甲氨基取代抗流感和抗炎效果一般,抗癌效果显著^[45,30,25]。木犀草素的配合物具有抗菌^[33,34]、降糖^[41,43]等作用。

3 小结与展望

木犀草素作为一种具有多种生物活性的天然化合物,是一种理想的饮食补充剂,可以维持代谢平衡,特别是有利于碳水化合物和脂肪代谢。然而,木犀草素在人体研究和临床试验中的抗糖脂紊乱作用仍然有限。人类和啮齿动物之间的差异不容忽视。此外,作为一种治疗药物,木犀草素面临着许多挑战,例如由于其在水介质中的溶解性差(50.6μg/mL)而导致生物利用度较低。因此,显然有必要提高木犀草素的生物利用度,以期增加其临床应用潜力。木犀草素固体分散体(较高的溶出度和生物活性)或具有更好的靶向性和低毒性的纳米级木犀草素给药系统的使用似乎是合理的,因为它们具有独特的优势^[49]。

木犀草素是一种有价值的天然黄酮类化合物,由于能够调节多种靶点和信号通路而得到了广泛研究。由于木犀草素的低溶解性和生物利用度限制了其应用。因此,设计和合成新的木犀草素衍生物来改变其局限性势在必行。目前,对木犀草素的结构进行优化修饰,已经合成了许多溶解性能好、生物利用度高的木犀草素衍生物,在抗癌、抗氧化、抗菌、抗炎、降糖等方面有许多优势,应用前景广阔。希望更多的研究者积极参与其中,使天然药物经过优化修饰后早日进入临床,发挥天然药物的作用,为患者解除痛苦。

参 考 文 献

[1] Bangar S P, Kajla P, Chaudhary V, et al. Food Biosci. , 2023; 102366.
[2] Kim J K, Kang K A, Ryu Y S, et al. Anticancer Res. , 2016, 36(5) : 2281~2289.

[3] Conti P, Caraffa A, Gallenga C E, et al. Biofactors, 2021, 47(2) : 165~169.
[4] Vajdi M, Karimi A, Karimi M, et al. Phytomedicine, 2023; 154734.
[5] Sangeetha R,. Curr. Res. Nutr. Food Sci. 2019, 7: 393~398.
[6] Prasher P, Sharma M, Singh S K, et al. Cancer Cell Int. , 2022, 22(1) : 386.
[7] Çetinkaya M, Baran Y. Vaccines, 2023, 11(3) : 554.
[8] Huang L, Kim M Y, Cho J Y. Int. J. Mol. Sci. , 2023, 24(3) : 2136.
[9] Wang X, Wang L, Dong R, et al. Phytomedicine, 2021, 87: 153586.
[10] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Int. J. Biochem. Cell Biol. , 2007, 39: 44~84.
[11] Aziz N, Kim M Y, Cho J Y. J. Ethnopharmacol, 2018, 225: 342~358.
[12] Prasher P, Sharma M, Singh S K, et al. Cancer Cell Int. , 2022, 22(1) : 1~11.
[13] Juszcak A, Wöelfle U, Končić M, et al. Med. Res. Rev. , 2022, 42(4) :1423~1462.
[14] Wen G, Liu Q, Hu H, et al. Chem. Biol. Drug Des. , 2017, 90(4) : 580~589.
[15] Zuo Q, Wu R, Xiao X, et al. J. Cell. Biochem. , 2018, 119(11) : 9573~9582.
[16] Lo S, Leung E, Fedrizzi B, et al. Sci. Rep. , 2021, 11(1) : 12595.
[17] Slusarczyk M, Lopez M H, Balzarini J, et al. J. Med. Chem. , 2014, 57(4) : 1531~1542.
[18] Li Y, Yang F, Wang L, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2016, 112: 196~208.
[19] Lawrence Ms, Stojanov P, Polak P, et al. Nature, 2013, 499(7457) : 214~218.
[20] Choi M Y, Song H S, Hur H S, et al. Arch. Pharm. Res. , 2008, 31(9) :1166~1171.
[21] Yamauchi K, Fujieda A, Mitsunaga T. Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2018, 28(14) : 2518~2522.
[22] Abouelnazar F A, Zhang X, Zhang J, et al. Cancer Cell Int. , 2023, 23: 149.
[23] Pratheeshkumar P, Son Y O, Budhraja A, et al. PloS One, 2012, 7(12) : 52279.
[24] Ravishankar D, Watson K A, Boateng S Y, et al. Eur. J. Med. Chem. , 2015, 97: 259~274.
[25] 任杰, 潘莎莎, 程虹, 等. 中国新药杂志, 2011, 20(08) : 743~747.
[26] Hussain S P, Harris C C. Int. J. Cancer, 2007, 121(11) : 2373~2380.
[27] Al-Megrin W A, Alkhuriji A F, Yousef A O S, et al. Antioxidants, 2019, 9(1) : 10.
[28] Tawornchat P, Pattarakankul T, Palaga T, et al. ACS Omega, 2021, 6(4) : 2846~2855.
[29] Li J F, Wang L S, Bai H Q. et al. Chem. Nat. Compd. ,

[30] 周美荣, 李颖, 窦后松, 等. 化学研究与应用, 2008(01): 10~15.

[31] Alnuqaydan A M, Rah B. Saudi J. Biol. Sci., 2020, 27(10): 2586~2592.

[32] Lv P C, Li H Q, Xue J Y, et al. Eur. J. Med. Chem., 2009, 44(2): 908~914.

[33] 沙靖全, 李敬芬, 闫红. 黑龙江医药科学, 2005(04): 8~9.

[34] 张宇, 王朝兴, 沙靖全, 等. 分子科学学报, 2012, 28(06): 490~494.

[35] Osonga F J, Le P, Luther D, et al. Environ Sci: Nano, 2018, 5(4): 917~932.

[36] Ryu H W, Lee B W, Curtis-Long M J, et al. J. Agric. Food Chem., 2010, 58(1): 202~208.

[37] Cheng N, Yi W B, Wang Q Q, et al. Chin. Chem. Lett., 2014, 25(7): 1094~1098.

[38] Jin D X, He J F, Luo X G, et al. J. Funct. Foods, 2019, 52: 479~491.

[39] Ge X, Chen H, Liu T, et al. Food Funct., 2020, 11(11): 10033~10046.

[40] Farrokhan A, Mahmoodian M, Bahmani F, et al. Biol. Trace Elem. Res, 2020, 194: 313~320.

[41] Ge X, He X, Lin Z, et al. Food Funct., 2022, 13(6): 3572~3589.

[42] Kure A, Nakagawa K, Kondo M, et al. J. Agric. Food Chem., 2016, 64, 4246~4254.

[43] Dong H, Yang X, He J, et al. RSC Adv., 2017, 7(84): 53385~53395.

[44] Zima V, Radilová K, Kožíšek M, et al. Eur. J. Med. Chem., 2020, 208: 112754.

[45] Lu P, Zhang T, Ren Y, et al. Nat. Prod. Commun., 2023, 18(4): 1934578X231171521.

[46] Reiberger R, Radilová K, Král M, et al. Int. J. Mol. Sci., 2021, 22(14): 7735.

[47] Tsai Hy, Chen My, Hsu C, et al. J. Agric. Food Chem., 2022, 70(28): 8738~8745.

[48] Zhang J, Liu X, Lei X, et al. Bioorg. Med. Chem., 2010, 18(22): 7842~7848.

[49] Luo Y, Chen S, Zhou J, et al. J. Drug Delivery Sci. Technol., 2019, 50: 248~254.

(上接第 281 页)

[45] Liao J, Zheng H, Fei Z, et al. Int. J. Biol. Macromol., 2018, 113: 737~747.

[46] Zhang X, Pan J, Yao M, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2020, 154: 43~49.

[47] Wu HC, Kuo W T. Polymers, 2021, 13(24): 4362.

[48] Miyazaki M, Yuba E, Hayashi H, et al. Bioconjug. Chem., 2018, 29(1): 44~55.

[49] Yu C, Li L, Hu P, et al. Adv. Sci., 2021, 8(14): 2100540.

[50] Miess H, Dankworth B, Gouw A M, et al. Oncogene, 2018, 37(40): 5435~5450.

[51] Guo X, Cheng Y, Zhao X, et al. J. Nanobiotechnol., 2018, 16: 74.

[52] Jia X, He J, Shen L, et al. Nano Lett., 2019, 19(12): 8690~8700.

[53] Liu J, Zhang D, Lian S, et al. Int. J. Nanomed., 2018, 13: 7457~7472.

[54] Vu T T, Gulfam M, Jo S H, et al. Int. J. Biol. Macromol., 2023, 238: 124285.

[55] Gao Z, Golland B, Tronci G, et al. J. Mater. Chem. B, 2019, 7(47): 7494~7501.

[56] He Y, Lei L, Cao J, et al. Sci. Adv., 2021, 7(6): eaba0776.

[57] Yang C, Wang X, Yao X, et al. J. Control. Release, 2015, 205: 206~217.

[58] Gao D, Asghar S, Ye J, et al. Carbohydr. Polym., 2022, 294: 119785.

[59] Debele T A, Yu L Y, Yang C S, et al. Biomacromolecules, 2018, 19(9): 3725~3737.

[60] Li M, Xuan Y, Zhi D, et al. Int. J. Biol. Macromol., 2022, 206: 489~500.

[61] Kim SH, In I, Park S Y. Biomacromolecules, 2017, 18(6): 1825~1835.

[62] Chen K, Chang C, Liu Z, et al. J. Control. Release, 2023, 346: 342~353.

[63] Zhou Y, Chang C, Liu Z, et al. Langmuir, 2021, 37(8): 2619~2628.

[64] Li B, Xu Q, Li X, et al. Carbohydr. Polym., 2019, 203: 378~385.

[65] Li YC, Hu DR, Pan M, et al. Biomaterials, 2022, 288: 121700.

[66] Wang R, Yang H, Khan AR, et al. J. Colloid Interf. Sci., 2021, 598: 213~228.

[67] Atiroğlu V. Int. J. Biol. Macromol., 2020, 145: 456~465.