

## 异戊烯基黄酮的生物活性及构效关系

党延启, 段菊, 倪荣镇, 马婧, 甘我挺, 凌霄, 许锦文\*  
(上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心, 上海 201203)

**[摘要]** 异戊烯基黄酮是黄酮类化合物中的一个分支,特点是在黄酮类化合物的骨架上存在异戊烯基侧链。根据异戊烯基结合位点、数量及结构类型,异戊烯基黄酮分为:3号位异戊烯基黄酮,5号位异戊烯基黄酮,6号位异戊烯基黄酮,8号位异戊烯基黄酮、多侧链异戊烯基黄酮、吡喃环异戊烯基黄酮和薰衣草基异戊烯基黄酮7种。异戊烯基黄酮存在广泛的生物活性,特别是在促进干细胞分化、抗炎和免疫调节、心血管保护、改善代谢性疾病、改善骨质疏松、神经保护、抗肿瘤、抗衰老及生殖作用等方面都有显著疗效。异戊烯基黄酮的化学结构与生物活性之间存在显著的关联性。因此,异戊烯基黄酮的构效关系显得尤为重要,为新化合物的合成及功能预测提供理论依据。

**[关键词]** 异戊烯基; 黄酮; 查尔酮; 生物活性; 构效关系

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0213-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170213

**Biological Activity and Structure-Activity Relationship of Prenylated Flavonoids** DANG Yan-qi, DUAN Ju, NI Rong-zhen, MA Jing, GAN Wo-ting, LING Shuang, XU Jin-wen\* (*Murad Research Institute for Modernized Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

**[Abstract]** Prenylated flavonoids, as a branch of flavone compounds, is characterized by the presence of the prenyl side chain on the skeleton of flavonoids. According to the prenyl binding sites, number and type of constructions, prenylated flavonoids are divided into 3 prenylated flavonoids, 5 prenylated flavonoids, 6 prenylated flavonoids, 8 prenylated flavonoids, multiple side-chain prenylated flavonoids, pyran ring prenylated flavonoids and lavender prenylated flavonoids. Prenylated flavonoids show a wide range of biological activities, particularly with significant efficacy in improving the differentiation of stem cells, anti-inflammatory and immunoregulation and cardiovascular protection, mitigating metabolic diseases and osteoporosis, neural protection, anti-tumor, anti-aging and reproductive function. There is a significant correlation between the chemical structure and biological activity of prenylated flavonoids. Therefore, the structure-activity relationship of prenylated flavonoids is particularly important, and provides a theoretical basis for the synthesis of new compounds and function prediction.

**[Key words]** prenyl; flavone; chalcone; biological activity; structure-activity relationship

异戊烯基黄酮是黄酮类化合物中的一个分支,特点是在黄酮类化合物的骨架上存在异戊烯基侧链。其主要分布在豆科、芸香科、山竹子科、小檗科、萝藦科、桑科、玄参科、大戟科等,其中以豆科种类最多。在常见中药补骨脂、淫羊藿、苦参、桑白皮、茜草、啤酒花中均有存在。

从现有的研究报告中所知,异戊烯基黄酮与黄酮类化合物相比,显示了更加突出的生物活性,主要包括促进干细胞分化、抗炎和免疫调节、心血管保护、改善代谢性疾病、改善

骨质疏松、神经保护、抗肿瘤、抗衰老及生殖作用等方面,具有广阔的应用前景。异戊烯基黄酮在药理研究中展现出越来越多的生物活性及药用价值,引起人们广泛关注。

异戊烯基侧链存在不同结合位点及结构类型,而不同结合位点及结构类型所具有的主要生物活性不尽相同,如主环结构8号位带有异戊烯基基团的黄酮表现出更强的与雌性激素受体的结合能力<sup>[1]</sup>、薰衣草基在炎症和免疫调节方面有重要作用等。这都充分说明异戊烯基侧链的结合位点及

**[收稿日期]** 20141126(018)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81274130);国家自然科学基金青年科学基金项目(81102532);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(博导类)项目(20113107110006);上海市教委科研创新项目(自然科学类)重点项目(12ZZ122);上海市教委085项目高等教育内涵建设基金项目(085ZY1202)

**[第一作者]** 党延启,硕博连读,从事心血管中药药理学研究,Tel:021-51322534,E-mail:dangyanqi9022@126.com

**[通讯作者]** \*许锦文,教授,博士生导师,从事心血管中药药理学研究,Tel:021-51322532,E-mail:jinwen\_xu88@gmail.com

结构类型与生物活性存在关联性,同时也决定了异戊烯基黄酮生物活性的多样性、复杂性。因此,异戊烯基黄酮构效关系的研究尤为重要,而已有文献对构效关系的研究较少,因此,本文主要对异戊烯基黄酮的化学结构、构效关系和生物活性进行归纳、总结,以期为新化合物的合成及生物活性预测提供参考。

### 1 异戊烯基黄酮的化学结构及分类

黄酮类化合物的结构如图 1 所示,并对黄酮母核的化学元素进行编号<sup>[2]</sup>。而异戊烯基侧链的结构类型主要包括异戊烯基侧链、羟异戊烯基侧链、吡喃环异戊烯基侧链、薰衣草基侧链和羟薰衣草基侧链等 5 种<sup>[3]</sup>。根据黄酮中异戊烯基侧链的结构位点及结构类型对其进行分类。

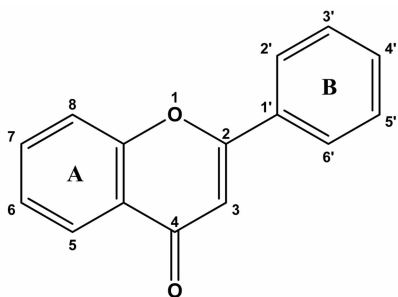


图 1 黄酮母核的化学元素编号

Fig. 1 Chemical element number of chalcone and flavone parent nucleus

**1.1 3 号位异戊烯基黄酮** 3 号位的异戊烯基黄酮主要有新补骨脂异黄酮,甘草利酮, licoisoflavone A, licoricone, bidwillol A, 4'-O-methyllicoflavanone 等异戊烯基黄酮及脱甲基黄腐醇,补骨脂乙素,黄腐酚, morachalcone A 等异戊烯基查尔酮。

表 1 异戊烯基黄酮的构效关系

Table 1 Structure-activity relationship of prenylated flavonoids

分类	3 号位 异戊烯基黄酮	5 号位 异戊烯基黄酮	6 号位 异戊烯基黄酮	8 号位 异戊烯基黄酮	多侧链 异戊烯基黄酮	吡喃环 异戊烯基黄酮	含薰衣草基的 异戊烯基黄酮
代表性 化合物	新补骨脂异 黄酮	乌拉尔醇	补骨脂二氢 黄酮	淫羊藿苷	甘草西定	光甘草定	槐黄烷酮 G
代表性 化学结构							
代表性 药理作用	抗肿瘤	治疗糖尿病	抗氧化作用	雌性激素活 性、诱导凋亡、 干细胞分化	抑制细胞增殖	抗菌活性、治 疗糖尿病	抗炎、免疫作用

**2.1 促进干细胞分化** 异戊烯基黄酮能有效促进胚胎干细胞向成熟细胞的转化。研究表明异补骨脂黄酮通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)和降低 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)活性促进小鼠胚胎干细胞向神经细胞的分化<sup>[2]</sup>。淫羊藿苷能通过增强小 G 蛋白磷脂酰肌醇 3 激酶增强子

**1.2 5 号位异戊烯基黄酮** 5 号位的异戊烯基黄酮主要有乌拉尔醇,乌拉尔宁,西北甘草异黄酮, dodoviscin J 及补骨脂查尔酮等。

**1.3 6 号位异戊烯基黄酮** 6 号位异戊烯基黄酮主要有补骨脂二氢黄酮,补骨脂二氢黄酮甲醚,6-异戊烯基柚皮素,甘草宁 G, glyasperin D, topazolin, dehydroglyasperin C, dehydroglyasperin D, gancaonin G 等。

**1.4 8 号位异戊烯基黄酮** 8 号位异戊烯基黄酮主要有淫羊藿苷,异补骨脂二氢黄酮,8-异戊烯基山柰酚,8-异戊烯基柚皮素,异黄腐醇,脱水淫羊藿素,2,3-dehydrokievitone,苦参丁醇,淫羊藿次苷 II,淫羊藿次苷 I,光甘草宁,宝藿苷 II 等。

**1.5 多侧链异戊烯基黄酮** 多侧链异戊烯基黄酮主要包括 isoangustone A, licorisoflavan A, 光果甘草醇,苦参新醇 L, 桑黄酮,环桑素,二异戊烯基芹黄素,二异戊烯基金雀异黄素等。

**1.6 吡喃环异戊烯基黄酮** 含吡喃环的异戊烯基黄酮主要有:砂生槐异黄酮,补骨脂色烯查耳酮,补骨脂宁,光果甘草定,光甘草酮,桑皮色烯素,环桑皮色烯素,菜豆异黄酮 B,粗毛淫羊藿苷等。

**1.7 含薰衣草基的异戊烯基黄酮** 含薰衣草基的异戊烯基黄酮主要包括:槐黄烷酮 G,苦参新醇 X,苦参新醇 A,苦参查耳酮醇,苦参醇,降苦参醇,异苦参酮,苦参酮,降苦参酮,且薰衣草基主要位于 A 环的 8 号位。

### 2 异戊烯基黄酮的生物活性

异戊烯基黄酮是黄酮类化合物中独特的一个分支,特点是在黄酮类化合物的骨架上存在异戊烯基侧链。异戊烯基结合位点,数量及结构的多样性决定了其生物活性的多样性。因此,异戊烯基黄酮的构效关系成为当前研究的重点。见表 1。

(PIKE)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT), p38, 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ),过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 和核呼吸因子 1 (NRF-1) 等不同通路活性实现胚胎干细胞向心肌细胞的转化<sup>[3-7]</sup>。淫羊藿苷也能通过胞内磷脂酰肌醇 3 激

酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(P13K-AKT)通路促进骨髓间充质细胞向成骨细胞的分化<sup>[8]</sup>。另外,8-异戊二烯基三羟黄酮和黄腐酚也能促进神经元的分化,轴突生长和神经保护作用<sup>[9]</sup>。异补骨脂黄酮、淫羊藿苷和 8-异戊二烯基三羟黄酮都属于 8 号位异戊烯基黄酮,说明黄酮中 8 号位异戊烯基结构对于干细胞分化可能具有促进作用。

**2.2 抗炎和免疫调节作用** 异戊烯基黄酮普遍具有抗炎活性。补骨脂定、新补骨脂异黄酮,补骨脂甲素,补骨脂二氢黄酮甲醚可通过抑制 NF- $\kappa$ B,诱导型一氧化氮合酶(iNOS),肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),白介素-4(IL-4),白介素-5(IL-5),白介素-13(IL-13)的表达起到抗炎作用。Chi 等<sup>[10]</sup>测试了 19 种异戊烯基黄酮对环氧合酶 1/2(COX-1/2),5/12-脂氧合酶(5/12-LOX)的活性调控,发现桑皮素,桑酮 C,桑根酮 B,桑根酮 D,构树醇 B 显著抑制 COX-2 活性,而苦参啶,苦参素,槐属二氢黄酮 G 则抑制 COX-1 的活性。另外,大多数异戊烯基黄酮抑制 5-LOX 活性,仅有桑酮 C, papyriflavonol A 和槐属二氢黄酮 G 抑制 12-LOX 活性。通过对 19 种异戊烯基黄酮的结构进行分析发现,其抗炎活性与它们在 C-8 位点带有薰衣草酯基有关。

Corqueira 等<sup>[11]</sup>报道了异戊烯基黄酮 artelastin 对聚羧基脂肪酸酯(PHA)引导的淋巴细胞增殖有不可逆的抑制作用,其在 C-8 位点拥有异戊烯基侧链。另外,artelastin 可减少刀豆蛋白 A(ConA)刺激的脾细胞的干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),IL-2,IL-4 和 IL-10 的分泌量。宝藜苷 I 在体外能够选择性抑制 T 细胞和 B 细胞的活化,在体内能有效防止大鼠心脏移植排斥反应<sup>[12]</sup>。黄腐酚对 T 细胞增殖,IL-2 激活的杀伤细胞(LAK)和细胞毒性 T 淋巴细胞有明显的免疫抑制作用,也减少 Th1 型细胞因子 IL-2,IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[13]</sup>。在抗过敏方面,苦醇 N,槐属二氢黄酮 G,勒奇黄酮 A 和补骨脂素显著性地抑制 RBL-2H3 肥大细胞 $\beta$ -氨基己糖苷酶的释放<sup>[14-15]</sup>。多数参与抗炎和免疫调节的黄酮主要与 8 号位异戊烯基结构及薰衣草基有关,推测 8 号位异戊烯基及薰衣草基在炎症和免疫调节方面有重要作用。

**2.3 心血管保护作用** 研究表明,苦参醇 N 和 5-甲基槐属二氢黄酮 B 具有诱导猪冠状动脉舒张的作用<sup>[16]</sup>。黄当归醇和 4-hydroxyderricin 也具有诱导内皮衍生舒张因子和一氧化氮释放的内皮依赖性的血管舒张<sup>[17]</sup>。桑黄酮 G 和桑黄酮 H 在降低血压方面也有显著性疗效<sup>[18]</sup>。在动脉粥样硬化预防方面,Doddapattar 等<sup>[19]</sup>研究指出,黄腐酚可以减轻载脂蛋白 E(ApoE)基因缺陷小鼠的动脉粥样硬化斑块的形成,高胆固醇血症和肝脂肪变性。研究发现酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶对巨噬细胞和平滑肌细胞内的胆固醇酯化和积累,对肠道胆固醇的吸收有着重要的作用,而补骨脂二氢黄酮和异补骨脂黄酮可以阻止酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶的活性,这提示了补骨脂二氢黄酮和异补骨脂黄酮在动脉粥样硬化方面可能的作用<sup>[20]</sup>。在保护心脏功能上,橙桑素和桑黄酮可以抑制缺血再灌注引起的心肌功能衰竭<sup>[21]</sup>。淫羊藿苷也可通过下调心肌细胞凋亡和基质金属蛋白酶活性抑制

异丙肾上腺素引起的心脏衰竭和心肌重塑<sup>[22]</sup>。此外,淫羊藿苷还对血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大,心肌细胞变性、炎性细胞浸润、心肌纤维组织增生和凋亡有保护作用<sup>[23]</sup>。

**2.4 对代谢性疾病的改善作用** 随着生活质量的改善,肥胖病、糖尿病等代谢性疾病的发病率越来越高,寻找有效治疗肥胖病和糖尿病的药物受到社会关注,引发科研热潮。研究发现,阻断胰脂肪酶可降低脂肪的分解和消化吸收,可预防肥胖和减轻肥胖患者的体重。因此,筛选抗胰脂肪酶药物是减肥药开发的有效途径之一。Habtemariam<sup>[24]</sup>报告指出,异戊烯基黄酮刺酮素 A 对胰脂肪酶的活性有良好的抑制效果。另外,黄腐酚能减少脂肪堆积,抑制血糖和体重。因此,黄腐酚在治疗肥胖病方面也有广阔的应用前景。

糖尿病并发症严重威胁着糖尿病人的生存质量,阻断或减弱醛糖还原酶活性的药物可以用来预防或推迟糖尿病并发症的发生。Lee 等<sup>[25]</sup>报道半甘草异黄酮 B,7-O-甲基羽扇豆异黄酮、脱氢粗毛甘草素 C 和 D, isoangustone A 对醛糖还原酶活性有抑制作用,其中以半甘草异黄酮 B 的抑制作用最强。结果表明异戊二烯型黄酮化合物 $\gamma$ , $\gamma$ -二甲基苯并吡喃环对抑制醛糖还原酶活性有作用。另外,半甘草异黄酮 B 抑制山梨糖醇的形成显示出甘草的异戊烯基黄酮可以作为糖尿病并发症的预防剂。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性的阻断可以增强胰岛素和瘦素的感受性,而多个异戊烯基黄酮能够抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性<sup>[26]</sup>,起到治疗糖尿病的作用。光甘草定还能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性,促进 4 型葡萄糖转运蛋白向细胞膜易位,增强骨骼肌细胞的葡萄糖摄取<sup>[27]</sup>。其中,半甘草异黄酮 B,7-O-甲基羽扇豆异黄酮、脱氢粗毛甘草素 C 和 D, isoangustone A 和光甘草定都存在吡喃环异戊烯基结构,可能说明吡喃环异戊烯基黄酮在治疗代谢性疾病如糖尿病方面有显著疗效,对于糖尿病药物的开发有很好的指导意义。

**2.5 改善骨质疏松作用** 补骨脂查耳酮通过干预核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)激活的 ERK 和 Akt 信号通路,阻止 c-Fos 和活化 T 细胞核因子 1(NFATc1)的表达,起到抑制破骨细胞分化的作用<sup>[28]</sup>,进而达到治疗骨质疏松的目的。淫羊藿苷则经由刺激 p38MAPK 的活性,增强骨转录因子 RUNX2,成骨细胞特异转录因子 Osterix,骨形态发生蛋白-2 和骨保护素的表达,促进成骨细胞的分化<sup>[29]</sup>,也可抑制 p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路的活性,降低破骨细胞形成和骨吸收,以达到改善骨质疏松的作用<sup>[30]</sup>。另外,黄腐酚也能通过激活 RUNX2 的表达和活性,促进成骨细胞的分化<sup>[31]</sup>,以上几种异戊烯基黄酮通过不同的靶点、途径治疗骨质疏松,为药物开发提供实验依据。某些异戊烯基黄酮已被证明呈现植物雌激素作用,是雌性激素受体活性的调节物<sup>[32]</sup>,而且主环结构 8 号位带有异戊烯基基团的黄酮(如脱水淫羊藿素、异补骨脂乙素、异补骨脂双红黄酮)与该位点没有异戊烯基基团的黄酮类相比,表现出更强的与雌性激素受体的结合能力<sup>[33]</sup>,说明异戊烯基的 8 号位的结合对单体活性有重要影响。

**2.6 神经的保护作用** 淫羊藿苷在保护神经功能上,具有多方面的作用。第一,淫羊藿苷通过 PI3K/Akt 信号通路抑制皮质酮诱导的下丘脑神经元细胞凋亡<sup>[34]</sup>,或阻断 p38 MAPK 信号通路,抑制皮质酮诱导的大鼠海马神经元凋亡<sup>[35]</sup>。其次,淫羊藿苷通过提升去乙酰化酶 1(Sirt1)依赖的过氧化氢酶和过氧化物酶的表达,抑制过氧化氢介导的细胞毒作用<sup>[36]</sup>或增强 PGC-1 $\alpha$  的表达以防止脑损伤<sup>[37]</sup>。再者,淫羊藿苷诱导环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)磷酸化,促进组蛋白乙酰化并抑制脑卒中后认知功能障碍<sup>[38]</sup>。还有,淫羊藿苷能改善阿尔茨海默氏病痴呆模型小鼠记忆障碍和抑制淀粉样  $\beta$  诱导轴突萎缩,这可能与抑制 tau 蛋白过度磷酸化,降低  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导的神经毒性有关<sup>[39]</sup>。其他异戊烯基黄酮也具有神经保护作用,如黄腐酚在大鼠缺血性脑卒中后的神经保护作用<sup>[40]</sup>。鉴于淫羊藿苷在神经功能保护中的作用,研发以淫羊藿苷为主分的神经疾病治疗性药物有重要意义。

**2.7 抗肿瘤作用** 异戊烯基黄酮治疗肿瘤方面有显著效果,但涉及的机制呈现多样性,如:补骨脂乙素阻断 AKT 通路<sup>[41]</sup>、苦参素降低 ERK/RSK2 活性<sup>[42]</sup>、脱水淫羊藿素阻断 S 期细胞循环<sup>[43]</sup>、槐黄烷酮 G 抑制信号传导及转录激活因子(STATs)的上游信号<sup>[44]</sup>、橙桑素增加肿瘤坏死因子受体家族 Fas 配体的基因表达和降低线粒体膜电位<sup>[45]</sup>、黄腐酚抑制异常血管增生<sup>[46]</sup>等不同信号通路起到治疗肿瘤的目的。

**2.8 抗衰老** 尽管中药淫羊藿、补骨脂和桑科植物含有多钟异戊烯基黄酮,被认为具有延缓衰老的作用。但是异戊烯基黄酮抗衰老的研究甚少。有研究称,淫羊藿苷能通过 PI3K/Akt 信号激活内皮型一氧化氮合酶的活性延缓同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞衰老<sup>[47]</sup>。淫羊藿苷及其衍生物淫羊藿次苷在延长线虫寿命方面有显著效果,且淫羊藿次苷是淫羊藿苷的体内生物活性形式,它能上调胰岛素信号通路中野生型长寿基因 DAF-16 的表达。在认知功能改善上,淫羊藿苷能通过提高 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)、脑源性神经营养因子及其酪氨酸激酶受体 B(TrkB)受体的 mRNA 表达水平,改善血管性痴呆大鼠的空间记忆能力<sup>[48]</sup>,也能改善半乳糖诱导衰老大鼠和 8 型易加速衰老小鼠的学习和记忆缺陷<sup>[49-50]</sup>。

**2.9 在生殖方面的作用** 黄腐酚抑制小鼠子宫内膜异位病灶的发展,减少异常血管生长和形成,而不影响组织形态、子宫角和卵巢的血管增殖<sup>[51]</sup>。在 100 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量投药时,淫羊藿苷明显增加大鼠精子数量及睾酮水平<sup>[52]</sup>。而淫羊藿次苷 II 显著增加海绵体组织内 nNOS 表达和 NOS 活性,不仅抑制 5 型磷酸二酯酶(PDE5)活性,也增加细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)产生量<sup>[53]</sup>。对于改善糖尿病并发症,淫羊藿次苷 II 可通过下调 TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smad2/CTGF 信号通路活性和增强 nNOS 的表达改善糖尿病引起的平滑肌和内皮功能紊乱,改善阴茎血流动力学障碍<sup>[54]</sup>。

### 3 结语

通过对异戊烯基黄酮的构效关系进行对比分析,发现其

生物活性与其化学结构息息相关。异戊烯基结构增加了单体的亲油性,使其对生物膜的吸附性增强,对靶蛋白的相互作用增加。异戊烯基结合位点、数量及结构类型也决定其生物活性的多样性。另外,酚羟基有利于抗氧化,去除自由基,对异戊烯基黄酮的生物活性也起到促进作用。

异戊烯基黄酮拥有广泛的生物活性,特别是在干细胞分化、抗炎和免疫调节、心血管保护、改善代谢性疾病、改善骨质疏松、神经保护、抗肿瘤、抗衰老及生殖作用等方面有显著疗效,但研究较为浅显,作用机制仍需深入研究,准确找到作用靶点是今后研究重点。但是大量文献报道异戊烯基黄酮能增强细胞及线粒体毒性,导致细胞死亡<sup>[55-56]</sup>,使药物开发面临挑战,如何找到无毒、高活性的异戊烯基黄酮是今后药物研发的重点及难点。随着对异戊烯基黄酮研究的深入,相信靶点会越来越明确,细胞毒性也会得到解决,会成为防治心血管、肿瘤、衰老等方面的创新药物。

### [参考文献]

- [1] Rangel L P, Winter E, Gauthier C, et al. New structure-activity relationships of chalcone inhibitors of breast cancer resistance protein: polyspecificity toward inhibition and critical substitutions against cytotoxicity [J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 30(7):1043-1052.
- [2] Wang D Y, Hu Y Z, Kong S S, et al. Promoting effects of isobavachin on neurogenesis of mouse embryonic stem cells were associated with protein prenylation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(4):425-432.
- [3] Sun X, Sun X, Jin X, et al. Icariin induces mouse embryonic stem cell differentiation into beating functional cardiomyocytes [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 349(1/2):117-123.
- [4] Zhou L, Zheng B, Tang L, et al. Involvement of PIKE in icariin induced cardiomyocyte differentiation from murine embryonic stem cells [J]. Pharmazie, 2014, 69(3):198-202.
- [5] Ding L, Liang X G, Hu Y, et al. Involvement of p38MAPK and reactive oxygen species in icariin-induced cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells *in vitro* [J]. Stem Cells Dev, 2008, 17(4):751-760.
- [6] Wo Y, Zhu D, Yu Y, et al. Involvement of NF-kappaB and AP-1 activation in icariin promoted cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 586(1/3):59-66.
- [7] Ding L, Liang X G, Zhu D Y, et al. Icariin promotes expression of PGC-1alpha, PPARalpha, and NRF-1 during cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells *in vitro* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(10):1541-1549.
- [8] Zhai Y K, Guo X Y, Ge B F, et al. Icariin stimulates the osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal

- cells via activating the PI3K-AKT-eNOS-NO-cGMP-PKG [J]. Bone, 2014, 66: 189-198.
- [9] Oberbauer E, Urmann C, Steffenhagen C, et al. Chroman-like cyclic prenylflavonoids promote neuronal differentiation and neurite outgrowth and are neuroprotective [J]. Nutr Biochem, 2013, 24 (11): 1953-1962.
- [10] 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.
- [11] Cerqueira F, Cordeiro-da-Silva A, Araújo N, et al. Inhibition of lymphocyte proliferation by prenylated flavones: artelastin as a potent inhibitor [J]. Life Sci, 2003, 73(18): 2321-2334.
- [12] Ma A, Qi S, Xu D, et al. Baohuoside-1, a novel immunosuppressive molecule, inhibits lymphocyte activation *in vitro* and *in vivo* [J]. Transplantation, 2004, 78(6): 831-838.
- [13] Gao X, Deeb D, Liu Y, et al. Immunomodulatory activity of xanthohumol: inhibition of T cell proliferation, cell-mediated cytotoxicity and Th1 cytokine production through suppression of NF-kappaB [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2009, 31 (3): 477-484.
- [14] Quan W, Lee H J, Kim C Y, et al. Anti-allergic prenylated flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. Planta Med, 2008, 74(2): 168-170.
- [15] Matsuda H, Sugimoto S, Morikawa T, et al. Inhibitors of antigen-induced degranulation in RBL-2H3 cells from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2007, 55(1): 106-110.
- [16] Kim C Y, Kim H J, Kim K M, et al. Vasorelaxant prenylated flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2013, 77(2): 395-397.
- [17] Matsuura M, Kimura Y, Nakata K, et al. Artery relaxation by chalcones isolated from the roots of *Angelica keiskei* [J]. Planta Med, 2001, 67 (3): 230-235.
- [18] Nomura T, Hano Y, Fukai T. Chemistry and biosynthesis of isoprenylated flavonoids from *Japanese mulberry tree* [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2009, 85(9): 391-408.
- [19] Doddappattar P, Radović B, Patankar J V, et al. Xanthohumol ameliorates atherosclerotic plaque formation, hypercholesterolemia, and hepatic steatosis in ApoE-deficient mice [J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(10): 1718-1728.
- [20] Choi J H, Rho M C, Lee S W, et al. Bavachin and isobavachalcone, acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitors from *Psoralea corylifolia* [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(11): 1419-1423.
- [21] Florian T, Necas J, Bartosikova L, et al. Effects of prenylated isoflavones osajin and pomiferin in premedication on heart ischemia-reperfusion [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2006, 150(1): 93-100.
- [22] Song Y H, Cai H, Gu N, et al. Icariin attenuates cardiac remodelling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure [J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(4): 541-549.
- [23] Zhou H, Yuan Y, Liu Y, et al. Icariin attenuates angiotensin II-induced hypertrophy and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species-dependent JNK and p38 pathways [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1116-1122.
- [24] Habtemariam S. The anti-obesity potential of sigmoidin A [J]. Pharm Biol, 2012, 50(12): 1519-1522.
- [25] Lee Y S, Kim S H, Jung S H, et al. Aldose reductase inhibitory compounds from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(5): 917-921.
- [26] Cui L, Lee H S, Ndinteh D T, et al. New prenylated flavanones from *Erythrina abyssinica* with protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity [J]. Planta Med, 2010, 76(7): 713-718.
- [27] Sawada K, Yamashita Y, Zhang T, et al. Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathway in muscle cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 393(1/2): 99-108.
- [28] Park C K, Lee Y, Chang E J, et al. Bavachalcone inhibits osteoclast differentiation through suppression of NFATc1 induction by RANKL [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(11): 2175-2182.
- [29] Ma H P, Ming L G, Ge B F, et al. Icariin is more potent than genistein in promoting osteoblast differentiation and mineralization *in vitro* [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(3): 916-923.
- [30] Hsieh T P, Sheu S Y, Sun J S, et al. Icariin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF- $\kappa$ B regulated HIF-1 $\alpha$  and PGE(2) synthesis [J]. Phytomedicine, 2011, 18(2/3): 176-185.
- [31] Jeong H M, Han E H, Jin Y H, et al. Xanthohumol from the hop plant stimulates osteoblast differentiation by RUNX2 activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 409(1): 82-89.
- [32] Ahn E M, Nakamura N, Akao T, et al. Estrogenic and antiestrogenic activities of the roots of *Moghania philippinensis* and their constituents [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27: 548-553.

- [33] Djiogbe S, Njamen D, Halabalaki M, et al. Estrogenic properties of naturally occurring prenylated isoflavones in U2OS human osteosarcoma cells: structure-activity relationships [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120 (4/5):184-191.
- [34] Zhang H, Liu B, Wu J, et al. Icariin inhibits corticosterone-induced apoptosis in hypothalamic neurons via the PI3-K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5):967-972.
- [35] Liu B, Zhang H, Xu C, et al. Neuroprotective effects of icariin on corticosterone-induced apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Brain Res*, 2011, 1375:59-67.
- [36] Zhang L, Huang S, Chen Y, et al. Icariin inhibits hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity by up-regulating sirtuin type 1-dependent catalase and peroxiredoxin [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(5):899-905.
- [37] Zhu H R, Wang Z Y, Zhu X L, et al. Icariin protects against brain injury by enhancing SIRT1-dependent PGC-1 $\alpha$  expression in experimental stroke [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(1/2):70-76.
- [38] Wang X, Li J, Qian L, et al. Icariin promotes histone acetylation and attenuates post-stroke cognitive impairment in the central cholinergic circuits of mice [J]. *Neuroscience*, 2013, 236:281-288.
- [39] Zeng K W, Ko H, Yang H O, et al. Icariin attenuates  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity by inhibition of tau protein hyperphosphorylation in PC12 cells [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(6):542-550.
- [40] Yen T L, Hsu C K, Lu W J, et al. Neuroprotective effects of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*), in ischemic stroke of rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(8):1937-1944.
- [41] Jing H, Zhou X, Dong X, et al. Abrogation of Akt signaling by Isobavachalcone contributes to its anti-proliferative effects towards human cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(2):167-177.
- [42] Berghe W V, De Naeyer A, Dijsselbloem N, et al. Attenuation of ERK/RSK2-driven NF- $\kappa$ B gene expression and cancer cell proliferation by kurarinone, a lavandulyl flavanone isolated from *Sophora flavescens* ait roots [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2011, 11(3):247-261.
- [43] Zheng Q, Liu WW, Li B, et al. Anticancer effect of icaritin on human lung cancer cells through inducing s phase cell cycle arrest and apoptosis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(4):497-503.
- [44] Kim B H, Won C, Lee Y H, et al. Sophoraflavanone G induces apoptosis of human cancer cells by targeting upstream signals of STATs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(7):950-959.
- [45] Huang T T, Liu F G, Wei C F, et al. Activation of multiple apoptotic pathways in human nasopharyngeal carcinoma cells by the prenylated isoflavone, osajin [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18308.
- [46] Negrão R, Incio J, Lopes R, et al. Evidence for the effects of xanthohumol in disrupting angiogenic, but not stable vessels [J]. *Int J Biomed Sci*, 2007, 3(4):279-286.
- [47] Duan X H, Xu C Q, Huang J H, et al. Icariin delays homocysteine-induced endothelial cellular senescence involving activation of the PI3K/AKT-eNOS signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(4):433-440.
- [48] 吴芹, 陆远富, 张锋, 等. 淫羊藿苷对自然衰老大鼠海马组织 BDNF 和 TrkB mRNA 表达的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(7):548-551.
- [49] Li F, Gong Q H, Wu Q, et al. Icariin isolated from *Epimedium brevicornum Maxim* attenuates learning and memory deficits induced by d-galactose in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 96(3):301-305.
- [50] He X L, Zhou W Q, Bi M G, et al. Neuroprotective effects of icariin on memory impairment and neurochemical deficits in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice [J]. *Brain Res*, 2010, 1334:73-83.
- [51] Rudzitis-Auth J, Körbel C, Scheuer C, et al. Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(6):1735-1744.
- [52] Chen M, Hao J, Yang Q, et al. Effects of icariin on reproductive functions in male rats [J]. *Molecules*, 2014, 19(7):9502-9514.
- [53] Zhang J I, Wang Y B, Ma C G, et al. Icarisid II, a PDE5 inhibitor from *Epimedium wanshanense*, increases cellular cGMP by enhancing NOS in diabetic ED rats corpus cavernosum tissue [J]. *Andrologia*, 2012, 44(1):87-93.
- [54] Zhou F, Xin H, Liu T, et al. Effects of icariside II on improving erectile function in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Androl*, 2012, 33(5):832-844.
- [55] Wätjen W, Weber N, Lou Y J, et al. Prenylation enhances cytotoxicity of apigenin and liquiritigenin in rat H4IIE hepatoma and C6 glioma cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(1):119-124.
- [56] Elingold I, Isollabella M P, Casanova M B, et al. Mitochondrial toxicity and antioxidant activity of a prenylated flavonoid isolated from *Dalea elegans* [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 171(3):294-305.

[责任编辑 邹晓翠]