

DOI: 10.13376/j.cbls/2016101

文章编号: 1004-0374(2016)07-0781-05

7,8-二羟基黄酮的生理功能研究进展

槐瑞托*, 汪 慧, 杨俊卿

(山东科技大学电气与自动化工程学院, 山东省机器人与智能技术重点实验室, 青岛 266590)

摘 要: 7,8-二羟基黄酮(7,8-dihydroxyflavone, 7,8-DHF)属于类黄酮的一种。近年来的研究表明, 7,8-DHF是酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase B, TrkB) 受体的特异性激动剂, 能够激活 TrkB 受体, 发挥重要的神经保护作用。此外, 7,8-DHF 还具有其他黄酮类化合物所共有的抗氧化、抗炎症和心血管调节等功能。综述了 7,8-DHF 的生理功能研究进展。

关键词: 7,8-二羟基黄酮; 神经保护作用; 心血管调节; 抗氧化

中图分类号: Q42; Q46; R962 **文献标志码:** A

Advances in physiological function of the 7,8-dihydroxyflavone

HUAI Rui-Tuo*, WANG Hui, YANG Jun-Qing

(Key Laboratory of Shandong Robotics & Intelligent Technology, College of Electrical Engineering and Automation, Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266590, China)

Abstract: 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF) is a kind of flavonoids. In recent years, 7,8-DHF has been confirmed to be the specific agonist of tyrosine kinase B (TrkB) receptor, which can activate TrkB receptors and play an important role in nerve protection. Moreover, 7,8-DHF has other functions, such as antioxidant, anti-inflammation and cardiovascular regulation, and so on. In this paper, the physiological functions of 7,8-DHF are reviewed.

Key words: 7,8-dihydroxyflavone; nerve protection; cardiovascular regulation; antioxidant

7,8-二羟基黄酮(7,8-dihydroxyflavone, 7,8-DHF)主要存在于红葡萄酒、柑橘、谷物、茶、蔬菜、水果和巧克力等食物中。已有的研究表明, 7,8-DHF是酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase B, TrkB) 受体的特异性激动剂, 能够激活 TrkB 受体, 产生重要的生物学作用^[1]。在对神经退行性疾病(帕金森症和阿尔茨海默病)、学习记忆损伤、情绪障碍等的研究中都发现, 7,8-DHF通过作用于 TrkB 受体发挥神经保护作用, 并引起行为学上的改变(例如学习记忆能力提高和抗抑郁等)。众所周知, 在体内, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在脑内合成, 可直接作用于 TrkB 受体, 引起其磷酸化, 并激活胞内的酪氨酸结构域, 引发信号转导, 产生生物学效应; 但是, 由于 BDNF 很难通过血脑屏障进入脑组织, 这使得 BDNF 作为临床药物的应用受到了很大的限制。7,8-DHF 是首个报道的可模拟 BDNF 效应的药物, 并且能够通过血脑

屏障进入脑组织, 对多种神经退行性疾病及其他的脑功能异常有改善作用。因此, 近年来 7,8-DHF 受到广泛的关注, 其在神经保护方面的研究也已经接近临床应用阶段。除此之外, 7,8-DHF 还具有其他黄酮类化合物所共有的舒张血管、降压、抗氧化和抗炎等多种功能。

本文综述了 7,8-DHF 在神经保护、心血管功能调节、抗氧化、抗炎症等方面的研究进展, 以期能够对其进一步研究提供帮助。

1 7,8-DHF的神经保护作用

1.1 改善学习记忆功能

Zeng 等^[2]利用水迷宫实验观察 7,8-DHF 对

收稿日期: 2015-12-06; 修回日期: 2016-01-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(61305129,

61203370); 山东省自然科学基金项目(ZR2013CQ017);

山东科技大学人才引进科研启动基金项目(2015RCJJ071)

*通信作者: E-mail: huairuituo@163.com

22~30月龄的大鼠空间认知功能的改善作用,其结果表明,连续两周腹腔注射7,8-DHF(5 mg/kg)后,动物的空间记忆能力明显改善,同时,海马神经元的突触结构和突触可塑性水平也提高,尤其是对于周龄小、突触损伤小的动物其效果更好。临床观察创伤后精神失调的患者也往往表现出认知功能障碍,但是,其具体机制不清楚。动物模型表明:特定的应激刺激可能会引起依赖于海马的记忆任务受到损伤。将成年雄性大鼠每天暴露在一种严重的应激刺激固定板(immobilization on boards, IMO) 2 h,在3或9 d时观察其在水迷宫中的学习能力,结果发现,IMO对学习能力和短时记忆没有影响,但是长时记忆受到损伤。如果从IMO后的3或9 d开始,每天在IMO之前2 h和之后8 h腹腔给予7,8-DHF(5 mg/kg),能够改善应激对长时程记忆和空间记忆的损伤。实验表明,7,8-DHF能够改善严重创伤后出现的认知功能障碍^[3]。Agrawal等^[4]的研究也表明,连续7 d腹腔注射7,8-DHF(5 mg/kg)后,外伤后脑损伤的关键蛋白cAMP应答元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)磷酸化,生长相关蛋白43(growth associated protein-43, GAP-43)和突触融合蛋白-3水平都明显减弱,其认知功能也明显改善,这一过程主要通过TrkB受体发挥作用。Wu等^[5]的研究则表明,7,8-DHF通过TrkB受体对实验性脑损伤的保护作用通过PI3K/Akt信号通路来实现。

1.2 影响情绪学习

杏仁核TrkB受体在情绪学习中发挥重要作用。Andero等^[6]研究表明,7,8-DHF能够激活杏仁核TrkB受体,增强恐惧的获得和消失过程,也能够免除小鼠在束缚应激(immobilization stress)后的消退困难。已有的研究表明,SD雄性大鼠获得联想记忆和恐惧条件能力在25月龄时明显降低,并且其BDNF、TrkB受体及其磷酸化水平都会降低。当在24月龄时,腹腔内注射7,8-DHF(5 mg/kg)连续4周,其认知能力、杏仁核突触可塑性、突触发生,以及几种关键蛋白质的表达都有所增加^[7]。Yang等^[8]的研究发现,经MK-801处理的精神分裂症动物模型,腹腔注射7,8-DHF(5 mg/kg) 14 d后,磷酸化的TrkB(位点Y515和Y816)显著增加,并通过其下游细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、钙调蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)、CREB和GluR1发挥作用。此外,海马突触可塑性也明显提

升,并进一步提高了动物的空间记忆学习能力。为了提高7,8-DHF活性,对其进行修饰,然后慢性口服这种合成物能够显著降低强迫游泳实验和悬尾实验中动物的不动性(immobility),同时,海马区TrkB激活增加。这种复合物可能作为各种神经无序性疾病(包括抑郁症)的未来发展用药^[9]。

1.3 神经退行性疾病

近年来,神经退行性疾病的发病率越来越高。腹腔注射7,8-DHF能够激活小鼠脑内TrkB受体,抑制海人藻酸引起的毒性,降低中风的梗死面积,并且对帕金森动物模型有神经保护作用^[1]。Sconce等^[10]的研究证实,7,8-DHF能够降低多巴胺能神经元的损伤,并且能够部分恢复MPTP小鼠模型的运动障碍。

在阿尔茨海默病5XFAD转基因鼠模型中,连续10 d腹腔注射7,8-DHF(5 mg/kg),结果发现,在Y迷宫实验中,7,8-DHF能够使5XFAD转基因鼠的记忆明显提高。5XFAD转基因鼠脑内BDNF、TrkB受体和其磷酸化水平都明显降低,7,8-DHF能够恢复TrkB信号的水平,且不影响内源性BDNF的水平。同时,5XFAD小鼠 β -分泌酶(β -secretase 1, BACE1)水平提高,并引起淀粉样肽- β (amyloid- β , A β)产生。7,8-DHF阻断了BACE1的表达,并降低了 β 分泌酶C末端(C99)、A β 40和A β 42水平。此外,在正常小鼠中,7,8-DHF会引起BACE1表达降低,表明BDNF-TrkB信号对于下调BACE1的基线水平是非常重要的,这大大降低了阿尔茨海默病的发生风险^[11]。Zhang等^[12]的研究也表明,长期口服7,8-DHF(~5 mg/kg)同样能够激活5XFAD转基因鼠的TrkB信号,并且抑制A β 沉积。在原代培养的神经元中,7,8-DHF能够对A β 诱导的毒性起到保护作用,并促进树突分支的突触的发生。当海马和皮层神经元严重缺失时,腹腔注射7,8-DHF(5 mg/kg)同样能够提高小鼠在水迷宫中的认知能力,这与7,8-DHF促进CA1神经元的突触形成有关^[13]。在健康和阿尔茨海默病转基因鼠,7,8-DHF还能够提高动物的物体识别记忆能力^[14]。上述研究表明,7,8-DHF对阿尔茨海默病的恢复过程具有重要作用。

雷特综合征(Rett syndrome, RTT)是一种神经系统发育异常性疾病,主要由于甲基化CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MECP2)基因突变引起,会导致孤独症、智力发育异常等症状,主要影响女性。Mecp2突变小鼠脑内BDNF水平降低,条件性敲除和过表达BDNF分别加速和减慢

Mecp2 突变小鼠的病程。突变小鼠断奶后, 将 7,8-DHF (80 mg/L) 持续加入饮用水中, 每只小鼠平均每天饮用 2~3 mL, 直到动物死亡。结果发现, 饮用含有 7,8-DHF 水的小鼠寿命显著增加, 同时, 7,8-DHF 组的小鼠体重降低少, 神经细胞核的大小增加, 自主运动增强。此外, 饮用含 7,8-DHF 水的小鼠呼吸不规律症状明显改善, 潮气量恢复到正常鼠的水平。尽管目前其机制还不清楚, 但是 7,8-DHF 确实能改善 RTT 的相关症状^[15]。

肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 也是一种以运动神经元缺失为主要特征的神经退行性疾病, 慢性腹腔给予 7,8-DHF (5 mg/kg) 能够改善转基因 ALS 小鼠模型的运动缺陷症状, 保持脊髓运动神经元的数量, 并维持树突棘^[16]。

外伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 往往表现为认知能力减退等症状。腹腔注射 7,8-DHF (5mg/kg) 7 d 能够有效降低 TBI 引起的突触可塑性标记蛋白 (CREB 磷酸化、GAP-43 和突触融合蛋白 -3) 的表达和 TrkB 磷酸化水平。此外, 还可以调节细胞的能量代谢, 并改善记忆功能^[4]。Chen 等^[17] 的研究表明, 在 TBI 前给予 7,8-DHF 能够降低成年海马新生未成熟细胞的死亡, 7,8-DHF 也能够对离体未成熟细胞的兴奋毒性起到保护作用, 这一作用通过激活 BDNF-TrkB 信号通路完成。

2 7,8-DHF 的心血管调节功能

黄酮类化合物在舒张血管、降低血压等心血管功能调节方面都有重要作用^[18-20]。Huai 等^[23] 研究表明, 对于完整和去内皮血管, 7,8-DHF 都能够剂量依赖性地引起苯肾上腺素 (phenylephrine, PE) 预收缩的大鼠胸主动脉环舒张。两者的 EC50 分别是 24 $\mu\text{mol/L}$ 和 104 $\mu\text{mol/L}$, 表明其舒张作用部分依赖于内皮。在完整内皮血管, 利用 NOS 阻断剂 N-硝基-L-精氨酸甲酯 (N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, L-NAME)、可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylyl cyclase, sGC) 阻断剂 ODQ 预孵育血管后, 7,8-DHF 的血管舒张作用明显减弱。而环氧合酶阻断剂吲哚美辛没有阻断 7,8-DHF 的血管舒张作用, 表明 7,8-DHF 的血管舒张作用依赖于 NO-cGMP 通路, 与前列腺素无关。而在去内皮血管, 7,8-DHF 可能通过抑制胞内钙释放和抑制外钙内流引起去内皮血管的舒张。灌胃给予 7,8-DHF (10 mg/kg) 2 h 后能够引起 SHR 的舒张压显著性降低, 但对收

缩压的降低作用不明显。尾静脉注射 7,8-DHF (2.5 mg/kg) 能够在 10~20 min 内使收缩压和舒张压均显著性降低。

在脑缺血再灌注模型大鼠, 腹腔注射 7,8-DHF 能够显著降低神经功能缺损评分, 减少梗死面积和神经细胞凋亡。这一保护作用可能部分由于其抗凋亡、抗氧化和抗炎症作用^[22]。

3 7,8-DHF 的抗氧化作用

Zhang 等^[23] 研究表明, 7,8-DHF 剂量和时间依赖性地对 DNA 损伤具有保护作用, 能够降低凋亡细胞的核分裂, 降低 sub-G₁ 细胞数量, 减少 DNA 分裂, 其保护作用主要通过抑制过氧化氢引起的凋亡。此外, 7,8-DHF 可以激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) Akt 这一主要信号通路, PI3K (上调 Akt) 抑制剂 LY294002 能够减弱 7,8-DHF 的保护作用。由此推测, 7,8-DHF 通过清除细胞内 ROS 和增强 Akt 活性从而保护细胞。在人胶质形成细胞中, 7,8-DHF 通过激活 ERK 和 Akt-Nrf2 信号通路引起 HO-1 上调并对抗氧化应激反应发挥细胞保护功能^[24]。在口腔鳞状细胞癌细胞系 HN22 和 HSC4 中, 7,8-DHF 能够抑制细胞生长并通过作用于特异性蛋白 (specificity protein 1, Sp1) 调节细胞周期和抑制抗凋亡蛋白的作用, 从而引起癌细胞凋亡^[25]。

青光眼和视神经炎疾病中均发现视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的缺失, 主要是由于细胞的兴奋毒性和氧化应激损伤引起的。在原代培养的 RGCs 和 RGC-5 细胞系的研究中都发现, 当给予不同浓度 7,8-DHF 处理后, 7,8-DHF 能够有效地预防细胞的兴奋毒性和氧化应激引起的凋亡和细胞死亡。此外, 7,8-DHF 能够通过刺激神经轴突分支促进神经突起的生成^[26]。在海马 HT-22 细胞系, 7,8-DHF 还能够浓度依赖性地对抗谷氨酸引起的氧化应激。如前所述, 在 7,8-DHF 的神经保护作用机制研究中, 7,8-DHF 作为 TrkB 受体激动剂参与神经系统中各种疾病。但有研究发现, HT-22 细胞没有 TrkB 受体。进一步研究证实, 7,8-DHF 增加了 HT-22 细胞中的谷胱甘肽水平, 并且降低了谷氨酸引起的 ROS 的产生。7,8-DHF 也能够对抗过氧化氢和甲萘醌诱导的细胞凋亡。因此, 7,8-DHF 也可以通过卓越的抗氧化特性起到神经保护作用^[27]。

4 7,8-DHF 的抗炎作用

Park 等^[28] 研究了 7,8-DHF 在脂多糖处理的

RAW264.7 细胞系中的抗炎作用, 发现 7,8-DHF 显著降低脂多糖引起的炎症调节物 NO、PGE2、白细胞介素 IL-1 β 的分泌量。进一步的研究证实, 7,8-DHF 能够明显抑制脂多糖引起的诱导型一氧化氮合酶 (inducible NOS, iNOS)、COX-2 和 IL-1 β 的表达。此外, 7,8-DHF 也降低脂多糖引起的核转录因子 κ B 的激活, 并抑制 MAPKs 的磷酸化, 提示 7,8-DHF 具有明显的抗炎作用。在脂多糖刺激的 BV2 小胶质细胞中, 7,8-DHF 同样通过抑制 iNOS 和 COX-2 引起 NO 和 PGE2 释放量减少。此外, 炎症细胞因子 TNF α 和 IL-1 β 也被抑制。MAPKs 的磷酸化作用同样受到抑制, 这一结果表明, 7,8-DHF 通过参与小胶质细胞的激活对神经退行性疾病起到一定的潜在治疗作用^[29]。

5 7,8-DHF的抗增殖作用

7,8-DHF 在人单核细胞白血病细胞系 (U937) 中具有抗增殖作用。7,8-DHF 时间相关性地抑制 U937 细胞系的增殖, 主要是抑制细胞周期的 G₁ 期, 并且能够诱导凋亡^[30]。

6 7,8-DHF的其他作用

7,8-DHF 能够激活肌膜上的 TrkB, 从而增强神经肌肉之间的信息传递^[31]; 200 mg/kg 7,8-DHF 可以保护溴化苯引起的肝中毒, 也能剂量依赖性降低血清中谷丙转氨酶的水平^[32]。

7 结语

综上所述, 7,8-DHF 具有和其他黄酮类化合物相同的多方面的生理功能, 尤其是其良好的神经保护作用备受关注。7,8-DHF 能够有效地激活 BDNF 作用通路, 从而调节几种神经退行性疾病^[33]。由于 7,8-DHF 已经作为神经系统中与神经退行性疾病和情绪研究等相关的临床用药, 因此, 7,8-DHF 的其他相关功能的研究支持是必不可少的, 如 7,8-DHF 的药物剂型、7,8-DHF 对血脂血糖的调节作用、7,8-DHF 在体内的代谢等等。这些研究将会进一步推动 7,8-DHF 的临床应用。

[参 考 文 献]

- [1] Jang SW, Liu X, Yepes M, et al. A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 2687-92
- [2] Zeng Y, Lv F, Li L, et al. 7,8-Dihydroxyflavone rescues spatial memory and synaptic plasticity in cognitively im-
- [3] paired aged rats. *J Neurochem*, 2012, 122: 800-11
- [4] Andero R, Daviu N, Escorihuela RM, et al. 7,8-Dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, blocks long-term spatial memory impairment caused by immobilization stress in rats. *Hippocampus*, 2012, 22: 399-408
- [5] Agrawal R, Noble E, Tyagi E, et al. Flavonoid derivative 7,8-DHF attenuates TBI pathology via TrkB activation. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 862-72
- [6] Wu CH, Hung TH, Chen CC, et al. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. *PLoS One*, 2014, 9: e113397
- [7] Andero R, Heldt SA, Ye K, et al. Effect of 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, on emotional learning. *Am J Psychiatry*, 2011, 168: 163-72
- [8] Zeng Y, Liu Y, Wu M, et al. Activation of TrkB by 7,8-dihydroxyflavone prevents fear memory defects and facilitates amygdalar synaptic plasticity in aging. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31: 765-78
- [9] Yang YJ, Li YK, Wang W, et al. Small-molecule TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone reverses cognitive and synaptic plasticity deficits in a rat model of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 122: 30-6
- [10] Liu X, Chan CB, Qi Q, et al. Optimization of a small troponin-related kinase B (TrkB) agonist 7,8-dihydroxyflavone active in mouse models of depression. *J Med Chem*, 2012, 55: 8524-37
- [11] Sconce MD, Churchill MJ, Moore C, et al. Intervention with 7,8-dihydroxyflavone blocks further striatal terminal loss and restores motor deficits in a progressive mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2015, 290: 454-71
- [12] Devi L, Ohno M. 7,8-Dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 434-44
- [13] Zhang Z, Liu X, Schroeder JP, et al. 7,8-Dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 638-50
- [14] Castello NA, Nguyen MH, Tran JD, et al. 7,8-Dihydroxyflavone, a small molecule TrkB agonist, improves spatial memory and increases thin spine density in a mouse model of Alzheimer disease-like neuronal loss. *PLoS One*, 2014, 9: e91453
- [15] Bollen E, Vanmierlo T, Akkerman S, et al. 7,8-Dihydroxyflavone improves memory consolidation processes in rats and mice. *Behav Brain Res*, 2013, 257: 8-12
- [16] Johnson RA, Lam M, Punzo AM, et al. 7,8-Dihydroxyflavone exhibits therapeutic efficacy in a mouse model of Rett syndrome. *J Appl Physiol*, 2012, 112: 704-10
- [17] Korkmaz OT, Aytan N, Carreras I, et al. 7,8-Dihydroxyflavone improves motor performance and enhances lower motor neuronal survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 286-91
- [18] Chen L, Gao X, Zhao S, et al. The small-molecule TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone decreases hippocampal new-

- born neuron death after traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74: 557-67
- [18] Je HD, Kim HD, Jeong JH. The inhibitory effect of eupatilin on the agonist-induced regulation of vascular contractility. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17: 31-6
- [19] Zenebe W, Pechánová O, Bernátová I. Protective effects of red wine polyphenolic compounds on the cardiovascular system. *Exp Clin Cardiol*, 2001, 6: 153-8
- [20] Xiong X, Yang X, Liu Y, et al. Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: perspective of modern science. *Hypertens Res*, 2013, 36: 570-9
- [21] Huai R, Han X, Wang B, et al. Vasorelaxing and antihypertensive effects of 7,8-dihydroxyflavone. *Am J Hypertens*, 2014, 27: 750-60
- [22] Wang B, Wu N, Liang F, et al. 7,8-Dihydroxyflavone, a small-molecule tropomyosin-related kinase B (TrkB) agonist, attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury in rats. *J Mol Histol*, 2014, 45:129-40
- [23] Zhang R, Kang KA, Piao MJ, et al. Preventive effect of 7,8-dihydroxyflavone against oxidative stress induced genotoxicity. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32: 166-71
- [24] Ryu MJ, Kang KA, Piao MJ, et al. 7,8-Dihydroxyflavone protects human keratinocytes against oxidative stress-induced cell damage via the ERK and PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Int J Mol Med*, 2014, 33: 964-70
- [25] Lee RH, Shin JC, Kim KH, et al. Apoptotic effects of 7,8-dihydroxyflavone in human oral squamous cancer cells through suppression of Sp1. *Oncol Rep*, 2015, 33: 631-8
- [26] Gupta VK, You Y, Li JC, et al. Protective effects of 7,8-dihydroxyflavone on retinal ganglion and RGC-5 cells against excitotoxic and oxidative stress. *J Mol Neurosci*, 2013, 49: 96-104
- [27] Chen J, Chua KW, Chua CC, et al. Antioxidant activity of 7,8-dihydroxyflavone provides neuroprotection against glutamate-induced toxicity. *Neurosci Lett*, 2011, 499: 181-5
- [28] Park HY, Kim GY, Hyun JW, et al. 7,8-Dihydroxyflavone exhibits anti-inflammatory properties by downregulating the NF-kappaB and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 cells. *Int J Mol Med*, 2012, 29: 1146-52
- [29] Park HY, Park C, Hwang HJ, et al. 7,8-Dihydroxyflavone attenuates the release of pro-inflammatory mediators and cytokines in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells through the suppression of the NF-kB and MAPK signaling pathways. *Int J Mol Med*, 2014, 33: 1027-34
- [30] Park HY, Kim GY, Hyun JW, et al. 7,8-Dihydroxyflavone induces G₁ arrest of the cell cycle in U937 human monocytic leukemia cells via induction of the Cdk inhibitor p27 and downregulation of pRB phosphorylation. *Oncol Rep*, 2012, 28: 353-7
- [31] Mantilla CB, Ermilov LG. The novel TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone enhances neuromuscular transmission. *Muscle Nerve*, 2012, 45: 274-6
- [32] Paya M, Ferrandiz ML, Sanz MJ, et al. Effects of phenolic compounds on bromobenzene-mediated hepatotoxicity in mice. *Xenobiotica*, 1993, 23: 327-33
- [33] Du X, Hill RA. 7,8-Dihydroxyflavone as a pro-neurotrophic treatment for neurodevelopmental disorders. *Neurochem Int*, 2015, 89: 170-80