

DOI: 10.13376/j.cblls/2017053

文章编号: 1004-0374(2017)04-0400-06

山奈酚生物功能研究进展

张雅雯¹, 邵东燕¹, 师俊玲^{1*}, 朱 静^{1,2}, 黄庆生¹, 杨 慧¹

(1 西北工业大学生命学院空间生物实验模拟技术重点实验室, 西安 710072; 2 信阳农林学院食品学院, 信阳 464000)

摘 要: 山奈酚是一种广泛存在于蔬菜、水果及中药材中的黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种生物功能, 且安全无毒, 具有良好的开发和应用前景。现从抗氧化、抗炎、抗癌, 防治糖尿病、动脉粥样硬化和骨质疏松, 保护神经、肝脏和心肌以及抑制蛋白激酶活性几个方面, 对山奈酚生物功能的研究进展进行了综述, 并分析了其应用前景, 以期如山奈酚的合理开发利用提供参考与借鉴。

关键词: 山奈酚; 生物功能; 抗炎; 抗癌; 抗氧化

中图分类号: R284; R927.2 **文献标志码:** A

A review on biological activities of kaempferol

ZHANG Ya-Wen¹, SHAO Dong-Yan¹, SHI Jun-Ling^{1*}, ZHU Jing^{1,2}, HUANG Qing-Sheng¹, YANG Hui¹

(1 Key Laboratory for Space Bioscience and Space Biotechnology, School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China;

2 Department of Food Science, Xinyang College of Agriculture and Forestry, Xinyang 464000, China)

Abstract: Kaempferol is a flavonoid widely found in many vegetables, fruits and herbal medicines with many biological functions, such as antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer activities. Kaempferol is safe and non-poisonous and has excellent development prospects. Here we review recent research progress on its bioactivities such as antioxidant, anti-inflammatory, anticancer functions, decreasing the incidence of diabetes, atherosclerosis, and osteoporosis, protecting nerve, liver and cardiac muscle, and inhibiting protein kinase. Besides, further prospects for exploitation of kaempferol are probed to provide useful information for the application of kaempferol.

Key words: kaempferol; biological activity; anti-inflammation; anti-cancer; antioxidant

黄酮是一种天然多酚类化合物, 在人类日常食用的水果和蔬菜中大量存在, 具有抗氧化、抗癌、抗炎等多种生物学活性, 一直是国内外研究的热点。山奈酚(kaempferol)是一种黄酮类化合物, 又称山奈酚-3、山奈素、山奈黄酮醇、百蕊草素 III, 广泛存在于水果、蔬菜以及中草药等天然植物中。近年来的研究表明, 山奈酚具有抗氧化、抗炎、抗癌, 防治糖尿病、动脉粥样硬化和骨质疏松, 以及保护神经、肝脏和心肌, 抑制蛋白激酶等多方面的营养保健作用。山奈酚作为保健食品、药品, 有着非常广阔的市场。

1 山奈酚的结构与来源

山奈酚, 化学名称为 3,5,7,4'-四羟基黄酮(分

子结构见图 1), 分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 相对分子质量为 286.23, 微溶于水, 溶于热乙醇、乙醚和碱。山奈酚的二苯基丙烷结构决定了其疏水性, C3、C5、C7 和 C4' 的羟基可与氢自由基结合, 增强了其抗氧化活性。山奈酚广泛分布于韭菜、洋葱、绿豆、南瓜、马铃薯、番茄、草莓等多种蔬菜与水果, 以及连翘、迷迭香、金合欢、银杏叶、含羞草、桂皮等传统中草药^[1]。

收稿日期: 2016-08-30; 修回日期: 2016-11-15

基金项目: 国家科技支撑计划(2015BAD16B02); 国家自然科学基金项目(31471718); 陕西省自然科学基金项目(2015JQ3083); 河南省高等学校重点科研项目(17B550005)

*通信作者: E-mail: sjlshi2004@nwpu.edu.cn

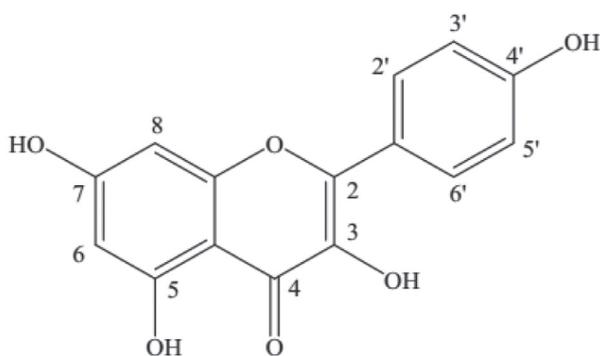


图1 山奈酚分子结构

2 山奈酚的抗氧化应激活性

氧化应激是细胞内氧化剂浓度大于抗氧化剂时的一种不平衡状态。细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 或活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的产生量大于细胞消耗量时, ROS 会大量积累进而引发氧化应激反应; ROS 和 RNS 能够与细胞内其他生物分子发生相互作用, 调节和破坏细胞内蛋白质、脂质和 DNA 等生物大分子。这些氧化应激反应是导致动脉粥样硬化、神经退行性疾病、糖尿病、癌症、炎症等多种疾病发生与发展的主要原因^[2]。进入体内的抗氧化剂可以降低这种氧化应激反应, 从而在一定程度上阻止或延缓这些疾病的发生与发展。

据研究报道, 山奈酚可以显著抑制还原型辅酶 II (triphosphopyridine nucleotide, NADPH) 或 Fe^{2+} 诱导的脂质微粒系统中的脂质过氧化^[3], 清除超氧化物阴离子, 从而具有预防和治疗由这些因素引起的氧化应激反应的作用^[4]。同时, 山奈酚还可以抑制过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽-S-转硫酶等抗氧化酶的表达, 从而降低由酒精和多不饱和脂肪酸引起的小鼠肝组织的氧化应激反应, 进而对由此引发的肝损伤起到一定的保护作用^[5]。此外, 山奈酚还能激活血红素氧合酶 1 (HO-1) 的表达, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 及一氧化氮 (NO) 的产生, 从而保护 RAW264.7 巨噬细胞不受脂多糖的损伤^[6-7]。

3 山奈酚的抗癌功能与作用机制

癌症正在严重威胁着人类的生存和健康, 其预防和治疗已成为一个世界性难题。研究发现, 山奈酚具有很好的抗癌、防癌的生物活性。根据研究报道, 山奈酚能够显著抑制白血病的发生^[8], 以及

抑制肺癌^[9]、结肠癌^[10]、肝癌^[11]、乳腺癌^[12]、膀胱癌^[13]等多种恶性肿瘤细胞的生长, 并诱导癌细胞凋亡; 其本身也可以与其他肿瘤治疗方法结合使用, 加强肿瘤治疗效果^[14]。因此, 山奈酚可以作为一种潜在的癌症预防和治疗剂进行进一步的开发和利用。山奈酚对癌症的化学预防及治疗机制可以归纳为以下几个方面。

3.1 抑制癌细胞增殖和促进癌细胞凋亡

化学药物诱导肿瘤细胞凋亡的能力是评价其在癌症治疗中有效性的一个重要指标。Lee 等^[10]发现, 山奈酚可以降低结肠癌细胞 HT29 的染色质缩合, 增加 DNA 碎片的形成和早期凋亡细胞的数量, 并呈现剂量依赖关系。进一步研究发现, 山奈酚可以通过增加线粒体膜透性和胞质细胞色素 C 浓度, 激活细胞表面凋亡受体和线粒体凋亡通路, 诱导 HT29 细胞凋亡。在体内外实验中, 山奈酚除了通过线粒体凋亡通路诱导肿瘤细胞凋亡之外, 还可通过抑制细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (extracellular signal regulated kinase/mitogen activated protein kinase, ERK/MAPK) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 (phosphatidylcholine 3-kinase/protein kinase, PI3K-AKT) 通路诱导胃癌细胞凋亡^[15], 但对正常的胃细胞没有显著影响。

3.2 诱导细胞周期阻滞

研究表明, 山奈酚对多种肿瘤细胞都表现出良好的细胞周期进程阻滞作用。真核细胞周期进程与周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDKs) 的激活密切相关, 而 CDKs 的激活依赖于其与细胞周期蛋白的结合, CDK1 与细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B) 的结合对细胞进入有丝分裂有着至关重要的作用。山奈酚可通过降低胃癌细胞内 CDK1/Cyclin B 激酶复合物及其下游 G_2/M 周期相关蛋白的表达, 诱导胃癌细胞 G_2/M 周期阻滞^[15]。大鼠肝癌细胞 CBRH7919 经不同浓度山奈酚处理后, 细胞被阻滞在 S 期, 分裂增殖受到了抑制, 且阻滞程度与药物作用浓度呈正相关^[16]。山奈酚处理也能引起 MCF-7/DOX 阿霉素耐药性乳腺鳞状细胞癌 G_2/M 周期阻滞, 并伴随着 *p53* 基因和 *p21* 基因表达的增加^[17]。这些结果说明, 诱导细胞周期阻滞可能是山奈酚抗癌活性的重要机制之一。

3.3 抑制癌细胞黏附、迁移和侵袭

诱导细胞凋亡能够有效杀死肿瘤细胞, 但是不能完全治疗肿瘤, 这是因为很多癌细胞极易浸润、迁移, 最终形成转移病灶。因此, 抑制肿瘤细胞的

迁移和侵袭也是评价药物抗肿瘤效果的一个重要指标。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 可以降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤侵袭转移中起关键性作用。Li 等^[18] 通过体内外实验, 研究了山奈酚对肿瘤浸润和迁移的影响, 结果发现山奈酚可通过抑制转录因子激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 和 MAPK 信号通路, 抑制 MMP-9 的活性, 从而抑制了 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞黏附、迁移和侵袭。在人工肺转移模型的体内实验中, 山奈酚显著抑制了小鼠黑色素瘤的肺转移, 同样也降低了 MMP-9 的表达。另外, 山奈酚也可以通过抑制上皮-间质转化抑制人非小细胞肺癌细胞的转移^[19], 以及抑制 AKT-1 介导的 Smad3 在 Thr179 残基的磷酸化来抑制肺癌细胞迁移^[20]。由此推测, 山奈酚抑制肿瘤细胞黏附、迁移及侵袭的能力是其发挥抗癌功效的重要方式。

3.4 增强其他癌症治疗方法的疗效

一些放射治疗增敏剂可以有效增强放射对肿瘤细胞的杀伤作用, 但是对正常的细胞却没有显著影响。PI3K/Akt 和 ERK 通路是诱导细胞凋亡的重要通路, 在确定细胞对辐射的敏感性中起着至关重要的作用。研究表明, 山奈酚在体外和体内实验中, 均可通过抑制 PI3K/Akt 和 ERK 通路和激活线粒体凋亡通路增强放疗对肺癌的治疗效果^[9]。因此, 山奈酚可以作为一种潜在的安全的肺癌治疗增敏剂进行开发和利用。

此外, 研究发现, 山奈酚增强了抗癌药物顺铂对 OVCAR-3 卵巢癌细胞生长的抑制作用且其作用机制与抑制原癌基因 *c-myc* 的转录有关^[14]。这说明, 山奈酚不仅可以增强放射治疗的作用效果, 还可以增强化学药物治疗的疗效。

4 山奈酚的抗炎活性

炎症反应与多种急慢性疾病的发生与发展密切相关, 控制炎症的发展在多种炎性疾病的治疗中至关重要。研究表明, 山奈酚具有十分明显的抗炎作用, 其作用机制主要包括调节促炎酶的活性和炎症相关基因表达, 抑制转录因子、黏附分子以及基质金属蛋白酶等^[6]。

MAPK、蛋白激酶 C (protein kinase, PKC)、PI3K 和 Janus 激酶 / 信号转导及转录激活通路 (janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 等信号通路均参与调节炎症介质的表

达^[21]。这些信号通路的激活会增强核转录因子 (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 和 AP-1 的表达, 从而促进炎症的发生。研究发现, 山奈酚能够显著抑制 LPS 诱导的人单核细胞 THP-1 的 MAPK 通路的表达, 降低巨噬细胞衍生趋化因子 (macrophage derived chemokine, MDC)、干扰素诱导蛋白-10 (interferon induced protein -10, IP-10)、白细胞介素 -8 (Interleukin -8, IL-8) 等炎症因子产生, 从而有效抑制炎症的发生^[22]。Tang 等^[23] 发现, 山奈酚能够抑制 LPS+ATP 诱导的心肌成纤维细胞中 PI3K 和 AKT 蛋白的磷酸化, 从而保护细胞不受炎症因子的损伤。在炎症反应中, c-Jun 氨基末端激酶 / 信号传导及转录激活因子 (c-Jun N-terminal kinase/signal transducers and activators of transcription, JNK/STAT) 通路的激活会促进炎症介质编码基因的表达, 从而增加炎症介质的合成量, 加重炎症反应^[24]。山奈酚可以通过阻断哮喘小鼠气道上皮细胞的 Tyk-STAT 信号通路, 来抑制 STAT3 的激活, 从而抑制炎症的发生与发展^[25]。

5 山奈酚的神经保护作用

氧化应激反应在一些神经退行性疾病患者中经常出现, 包括帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)。山奈酚能够通过抑制氧化应激反应, 对由氧化应激引起的神经损伤起到一定的保护作用。Filomeni 等^[26] 研究了山奈酚对鱼藤酮诱导的急性毒性模型的潜在的神经保护作用, 结果发现, 山奈酚能够显著保护 SH-SY5Y 神经细胞和主要的神经元细胞不受鱼藤酮的伤害, 减少蛋白酶裂解和细胞核凋亡, ROS 水平和线粒体羟基化合物含量也被显著降低。由此证明, 山奈酚具有一定的神经保护功能, 可以作为一种潜在的神经保护药剂进行开发和利用。

6 山奈酚抑制蛋白激酶活性

蛋白激酶 CK2, 又称为酪蛋白激酶, 是一种在真核细胞中普遍存在的多功能的丝 / 苏氨酸蛋白激酶。CK2 在细胞生理活动的调节中处于关键地位, 在细胞增殖、分化、凋亡及生物节律的调节中均具有重要作用。选择性下调 CK2 的表达和活性, 可以抑制肿瘤细胞生长^[27]。林小聪等^[28] 发现, 山奈酚能够显著抑制重组人蛋白激酶 CK2 的活性, 而且对 HL-60 细胞内 CK2 的抑制作用强于阳性对照四溴 -2- 氮杂苯并咪唑。另有研究表明, 山奈酚能

够明显抑制重组人 CK2 全酶活性, 作用效果强于目前已知的 CK2 抑制剂^[29]。由此证明, 山奈酚是一种效果很好的蛋白激酶抑制剂。

7 山奈酚的肝及心肌保护作用

许多含黄酮及酚类化合物的药用植物都具有保肝作用, 如菊科植物水飞蓟、洋蓟等。黄烷-3-醇类化合物儿茶素已经在欧洲被广泛地用于肝炎的治疗。以山奈酚等黄酮类化合物为主要成分的延肝丸一直被亚洲国家用于治疗及预防肝脏疾病。郭媛媛等^[30]研究发现, 山奈酚可通过抑制凋亡蛋白 CHOP 的表达, 对内质网应激诱导的 HL-7702 人正常肝细胞的凋亡起到保护作用。

用山奈酚处理局部缺氧/复氧 (anoxia/reoxygenation, A/R) 诱导损伤的心肌细胞, 可以发现山奈酚能够通过沉默调节因子 1 (silencing regulation factor 1, SIRT1) 介导的线粒体途径, 显著增加 Bcl-2 的表达, 表现出对 A/R 诱导的心肌细胞凋亡的保护作用^[31]。糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是一种特殊的心肌疾病, 其主要的病理变化是心肌微血管的内皮细胞和内膜纤维增生, 可以导致心脏功能减退、心脏扩大和各种心律失常。吕恒娟等^[32]研究发现, 山奈酚能够增加晚期糖基化终末产物 (advanced glycation endproducts, AGEs) 作用后的内皮祖细胞管腔形成的数目, 说明其对糖尿病微血管受损的内皮细胞功能具有改善作用, 拓宽了 DCM 的药物治疗领域, 同时也提升了山奈酚的药用研究价值。

8 山奈酚的动脉粥样硬化防治功能

氧化应激和炎症反应是导致动脉粥样硬化的重要因素, 山奈酚能够通过抑制氧化应激和炎症反应, 防止动脉粥样硬化的发生。Kong 等^[33]检测了山奈酚对动脉粥样硬化模型新西兰白兔的影响, 发现山奈酚和高胆固醇混合饲养 10 周后, 与高胆固醇单独饲养组相比, 兔子动脉血中细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、整合蛋白、单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotaxis factor-1, MCP-1) 等黏附分子的基因水平和蛋白水平均有显著降低, 证明山奈酚能够有效降低血管炎症反应, 具有防止动脉粥样硬化发生的潜在功能。此外, 山奈酚也是辣木中抗动脉粥样硬化的主要活性成分, 辣木已被列为一种潜在的高血脂

症、动脉粥样硬化和心血管疾病的治疗剂^[34]。

9 山奈酚的糖尿病防治功能

研究发现, 山奈酚能够显著改善胰岛素刺激下的成熟 3T3-L1 脂肪细胞摄取葡萄糖的能力, 表现出防治糖尿病的潜在功能。同时, 山奈酚还可通过降低血糖、改善胰岛素敏感度来维持正常血脂水平; 通过抗氧化、抗炎、抑制醛糖还原酶途径, 在一定程度上抑制 2 型糖尿病大鼠慢性并发症的发生^[35]。刘贵波等^[36]研究了山奈酚对糖尿病大鼠血糖、胰岛素抵抗及血脂生化水平的影响, 发现山奈酚可有效降低空腹血糖和胰岛素抵抗, 改善糖脂代谢紊乱, 为 2 型糖尿病的治疗提供了新思路。

10 山奈酚的骨质疏松防治功能

雌激素缺乏是引起骨质疏松的重要因素之一。骨是雌激素发挥作用的一种重要靶器官, 雌激素通过内质网介导刺激成骨细胞, 抑制破骨细胞的活性, 调节和控制骨形成和骨吸收的平衡。绝经后及卵巢切除的妇女, 由于雌激素的缺乏打破了骨形成与骨吸收偶联的动态平衡, 吸收多而形成少, 导致骨小梁结构疏松化和骨量丢失加速, 从而形成骨质疏松^[37]。

曾意荣等^[38]发现, 山奈酚能够激活雌激素受体的活性, 促进成骨细胞增殖, 提高成骨细胞的分化和矿化能力。另有研究发现, 山奈酚能显著提升去卵巢大鼠的骨密度, 减缓大鼠尿液中骨钙和磷的流失, 抑制去卵巢大鼠血清中酒石酸酸性磷脂酶和组织蛋白 K 的活性。显微 CT 结果表明, 山奈酚能够显著改善骨质疏松大鼠骨小梁形态结构, 证明山奈酚对去卵巢大鼠骨质疏松有明显的治疗作用, 而且其作用机制可能与抑制骨吸收有关^[39]。

11 山奈酚的其他功能活性

除上述生物功能外, 人们发现, 山奈酚还具有抗菌作用, 对金黄色葡萄球菌及绿脓杆菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌等多种人体病原菌均有很好的抑制作用, 还在止咳、治疗白内障、抑制生育、抗癫痫、解痉、抗溃疡、利胆利尿等方面表现出了一定的治疗效果^[40]。此外, 山奈酚还是一种天然的免疫抑制剂, 可以减少由 T 淋巴细胞过度活化和增殖所导致的自身免疫病和器官移植排斥反应的发生^[41]。

12 山奈酚的开发应用前景

综上所述, 山奈酚具有多种多样的生物学功能

活性。同时,山奈酚在植物中广泛存在,且安全无毒,在食品和医药领域表现出很好的应用前景。在食品加工方面,富含山奈酚的植物提取物是很好的绿色保健食品加工原料,如利用山奈酚的抗氧化活性,可将其用作食品加工的抗氧化剂;利用其杀菌作用,将其用作食品的防腐保鲜剂。基于山奈酚抗癌、抗炎,防治糖尿病、动脉粥样硬化和骨质疏松,保护肝脏和心肌等多种药用价值,可以将山奈酚作为一种辅助治疗成分添加到药物中,开发出药效更佳、副作用更小的新药,提高传统药物的疗效。另外,山奈酚作为一种癌症辅助治疗药物,与其他抗肿瘤方式联用,有望发挥更大的功效,增强肿瘤放射治疗及化学治疗的作用效果,为肿瘤的治疗提供新的思路。

随着生活水平的提高,生活环境以及饮食习惯的改变,癌症、心脑血管疾病、糖尿病的发病率逐年攀升,严重威胁着人类的健康和生命,且其发生发展与饮食习惯紧密相关。因此,饮食的营养、安全、健康已成为食品开发关注的热点,具有功能活性的天然活性产物更是受到了国内外学者的关注。有理由相信,山奈酚将具有十分广阔的应用前景。

13 结论

根据组织培养、动物实验到临床试验的现有研究,山奈酚具有促进人体健康,预防多种疾病的功能,其作用功能涉及癌症、慢性炎症性疾病、糖尿病、神经退行性疾病、骨质疏松等多个方面。山奈酚可通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞黏附、迁移和侵袭以及增强传统肿瘤治疗方法的作用等方式发挥其抗癌功效;通过调节炎症相关蛋白表达以及抑制转录因子激活等方式减少炎症因子的产生,抑制炎症的发生和发展;还能够通过改善胰岛素敏感指数,增加胰岛素敏感性,发挥对糖尿病的防治功效。

[参 考 文 献]

- [1] Calderon-Montano JM, Burgos-Moron E, Perez-Guerrero C, et al. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11: 298-344
- [2] Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*, 2010, 59: 459-69
- [3] Soucek P, Kondrova E, Hermanek J, et al. New model system for testing effects of flavonoids on doxorubicin-related formation of hydroxyl radicals. *Anti-Cancer Drugs*, 2011, 22: 176-84
- [4] Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 103-12
- [5] Shakya G, Manjini S, Hoda M, et al. Hepatoprotective role of kaempferol during alcohol- and Δ PUFA-induced oxidative stress. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 25: 73-9
- [6] Devi KP, Malar DS, Nabavi SF, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 1-10
- [7] Lin CW, Chen PN, Chen MK, et al. Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells. *PLoS One*, 2013, 8: e80883
- [8] Kim KY, Jang WY, Lee JY, et al. Kaempferol activates G₂-checkpoint of the cell cycle resulting in G₂-arrest and mitochondria-dependent apoptosis in human acute leukemia Jurkat T cells. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26: 287-94
- [9] Kuo WT, Tsai YC, Wu HC, et al. Radiosensitization of non-small cell lung cancer by kaempferol. *Oncol Rep*, 2015, 3: 2351-6
- [10] Lee HS, Cho HJ, Yu R, et al. Mechanisms underlying apoptosis-inducing effects of kaempferol in HT-29 human colon cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 2722-37
- [11] 王铮华, 梁统, 李涛, 等. 山奈酚对人肝癌细胞Huh7生长及凋亡的影响. *广东医学*, 2014, 35: 192-4
- [12] Kim SH, Hwang KA, Choi KC. Treatment with kaempferol suppresses breast cancer cell growth caused by estrogen and triclosan in cellular and xenograft breast cancer models. *J Nutr Biochem*, 2016, 28: 70-82
- [13] Dang Q, Song W, Xu D, et al. Kaempferol suppresses bladder cancer tumor growth by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis. *Mol Carcinogen*, 2015, 54: 831-40
- [14] Luo H. Kaempferol enhances cisplatin's effect on ovarian cancer cells through promoting apoptosis caused by down regulation of cMyc. *Cancer Cell Int*, 2010, 10: 1-9
- [15] Song HB, Bao JJ, Wei YZ, et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: an *in vitro* and *in vivo* study. *Oncol Rep*, 2015, 33: 868-74
- [16] 周瑶, 杜标炎, 谭宇蕙, 等. 山奈酚对大鼠肝癌细胞CBRH7919的增殖抑制及诱导凋亡作用. *广州中医药大学学报*, 2010, 27: 250-3; 317
- [17] Nurulita NA, Meiyanto E, Sugiyanto, et al. Gynura procumbens modulates the microtubules integrity and enhances distinct mechanism on doxorubicin and 5-fluorouracil-induced breast cancer cell death. *Orient Pharm Exp Med*, 2012, 12: 205-18
- [18] Li CG, Zhao YW, Yang D, et al. Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93: 16-27
- [19] Hang M, Zhao F, Chen SB, et al. Kaempferol modulates the metastasis of human non-small cell lung cancer cells by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Bangl J Pharmacol*, 2015, 10: 267-70
- [20] Jo E, Park SJ, Choi YS, et al. Kaempferol suppresses

- transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of Smad3 at threonine-179. *Neoplasia*, 2015, 17: 525-37
- [21] Fan G, Jiang X, Wu X, et al. Anti-inflammatory activity of tanshinone IIA in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via miRNAs and TLR4-NF- κ B pathway. *Inflammation*, 2016, 39: 1-10
- [22] Huang C, Jan RL, Kuo CH, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways. *J Food Sci*, 2010, 75: H254-9
- [23] Tang XL, Liu JX, Dong W, et al. Protective effect of kaempferol on LPS plus ATP-induced inflammatory response in cardiac fibroblasts. *Inflammation*, 2015, 38: 94-101
- [24] Serra D, Rufino AT, Mendes AF, et al. Resveratrol modulates cytokine-induced JAK/STAT activation more efficiently than 5-aminosalicylic acid: an *in vitro* approach. *PLoS One*, 2014, 9: e109048
- [25] Gong JH, Shin D, Han SY, et al. Blockade of airway inflammation by kaempferol via disturbing Tyk-STAT signaling in airway epithelial cells and in asthmatic mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 250725
- [26] Filomeni G, Graziani I, De Zio D, et al. Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 767-85
- [27] Hanif IM, Pervaiz S. Repressing the activity of protein kinase CK2 releases the brakes on mitochondria-mediated apoptosis in cancer cells. *Curr Drug Targets*, 2011, 12: 902-8
- [28] 林小聪, 刘新光, 陈伟珠, 等. 山柰黄素是一种有效的体外重组人蛋白激酶CK2的抑制剂(英文). *中国药理学与毒理学杂志*, 2005, 19: 81-6
- [29] 李春梅, 刘新光, 林小聪, 等. 七种黄酮类化合物对重组人蛋白激酶CK2全酶抑制作用的结构效应关系(英文). *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34: 20-6
- [30] 郭媛媛, 任锋, 张向颖, 等. 山柰酚对内质网应激诱导的肝细胞损伤的保护及机制. *世界华人消化杂志*, 2014, 22: 5400-7
- [31] Guo Z, Liao Z, Huang L, et al. Kaempferol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via mitochondrial pathway mediated by SIRT1. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 245-53
- [32] 吕恒娟, 邵丽丽, 庄如意, 等. 山柰酚对糖尿病大鼠骨髓来源内皮祖细胞管腔形成的影响. *中国热带医学*, 2014, 14: 909-11
- [33] Kong LX, Luo C, Li XY, et al. The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 115-27
- [34] Rajanandh MG, Satishkumar MN, Elango K, et al. *Moringa oleifera* lam. A herbal medicine for hyperlipidemia: a pre-clinical report. *Asian Pacific J Trop Med*, 2012, 2: S790-5
- [35] 吴巧敏, 金雅美, 倪海祥. 山柰酚对2型糖尿病大鼠慢性并发症相关因子的影响. *中草药*, 2015, 46: 1806-9
- [36] 刘贵波, 刘跃光, 孙成, 等. 山柰酚对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响. *实用临床医药杂志*, 2012, 16: 1-3
- [37] 王雄耀. 雌激素及受体与绝经后骨质疏松症关系的研究进展. *疾病监测与控制*, 2013, 7: 355-7
- [38] 曾意荣, 曾建春, 樊粤光, 等. 山柰酚对成骨细胞株MG-63增殖分化的影响. *时珍国医国药*, 2012, 23: 1463-5
- [39] 丁淑琴, 杨风琴, 张玮, 等. 山柰酚治疗去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究. *中国新药杂志*, 2014, 23: 2925-9
- [40] 郭利群, 冯凤兆, 吴琳, 等. 辣木的药用价值及应用研究. *热带农业科学*, 2015, 35: 11-7
- [41] 慕静静, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 山柰酚对小鼠T淋巴细胞体外活化、增殖和细胞周期的影响. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25: 1106-8