

DOI: 10.13376/j.cblls/2019133

文章编号: 1004-0374(2019)10-1077-11

芹菜素生物学活性及其机理研究进展

徐 魏^{1,2}, 罗非君^{1*}

(1 中南林业科技大学食品科学与工程学院, 稻谷及副产物深加工国家工程实验室, 长沙 410004; 2 湖南食品药品职业学院食品学院, 长沙 410208)

摘要: 芹菜素是一种广泛存在于各类蔬菜水果中的天然黄酮类化合物, 具有多种生物学活性。该文主要从抗肿瘤、心血管保护、抗神经退行性疾病、抗 2 型糖尿病以及安全性等方面阐述和探讨其作用机制, 为芹菜素在这些疾病中的潜在应用提供新的思路和依据。

关键词: 芹菜素; 生物活性; 作用机理

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A

Advances in biological activities and mechanisms of apigenin

XU Wei^{1,2}, LUO Fei-Jun^{1*}

(1 National Engineering Laboratory for Deep Processing of Rice and Byproducts, College of Food science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China;
2 School of Food Science, Hunan Food and Drug Vocational College, Changsha 410128, China)

Abstract: Apigenin is a kind of natural flavonoid compound widely existing in various fruits and vegetables. This review focuses on the mechanism of apigenin on anti-tumor, cardiovascular protection, anti-neurodegenerative, and anti-type 2 diabetes activities, as well as its safety. It will provide new idea and basis for the potential application of apigenin in these diseases.

Key words: apigenin; biological activity; mechanism

天然黄酮类化合物 (flavonoids) 是一类普遍存在于各类蔬菜、水果和中药中的多酚类化合物, 通常以 C6-C3-C6 为基本结构骨架, 母核结构为 2-苯基色原酮 (2-phenyl-chromone), 其分子中有 1 个酮式羰基, 第 1 位上的氧原子具碱性, 能与强酸成盐, 其羟基衍生物多具黄色, 故又称黄碱素^[1]。一般来说, 类黄酮骨架由 2 个芳香碳环组成, 根据两环中间三碳链的氧化程度、环结构的羟基化方式等特点, 可将主要的天然黄酮类化合物分为 6 个亚类: 黄酮 (flavones): 芹菜素和木犀草素等; 黄酮醇 (flavonols): 槲皮素和杨梅酮等; 黄烷酮类 (flavanones): 橙皮素和柚皮素等; 黄烷醇 (flavanols) 或儿茶素 (catechins): 表儿茶素和没食子儿茶素等; 花青素 (anthocyanidins): 花青色素等; 异黄酮 (isoflavones): 染料木黄酮和黄豆素等^[2-3]。世界上绝大多数植物体内都含有黄酮类化合物, 它们赋予水果和蔬菜各种风味和颜色, 并

在植物的生长、发育、开花、结果以及抗菌防病等方面起着重要的作用。

芹菜素 (apigenin), 又称为芹黄素或洋芹素, 是一种天然的类黄酮化合物, 其化学名为 4',5,7-三羟基黄酮 (4',5,7-trihydroxyflavone) (图 1), 纯品为黄色晶体状粉末, 分子式为 C₁₅H₁₀O₆。芹菜素于 1900 年首次被发现, 后来才知广泛存在于自然界各类蔬菜水果中, 如芹菜、大蒜、西兰花、洋葱、苹果、橙子等, 其中以芹菜中含量最高^[4]; 在瑞香科、马鞭草科、卷柏科植物中也有分布, 也可通过化学合成法获得纯品^[5]。几个世纪以来, 含有芹菜素的一

收稿日期: 2019-06-14; 修回日期: 2019-07-25

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2018JJ2672); 湖南省教育厅科研项目(15C0890)

*通信作者: E-mail: luofejun888@csuft.edu.cn

些植物被当作中药成分用来治疗神经痛、帕金森病、哮喘等疾病。直到 20 世纪 60 年代, 科学家才逐渐关注芹菜素各种生物学活性的分子机制, 芹菜素分子中 4'、5、7 位 3 个羟基和 C2、C3 位双键可以与自由基结合, 其 5、7 位羟基可以螯合金属离子, 抑制自由基的产生, 从而决定了芹菜素的抗氧化活性^[6-7]; 此外, 芹菜素还具有降低血压和血脂^[8], 保护脑缺血 - 再灌注损伤^[9-10], 抗炎、杀菌等^[11]多种药理活性。芹菜素是一种脂溶性化合物, 能够快速透过血脑屏障进入脑部^[12], 对诸如阿尔茨海默

病、帕金森病等多种神经退行性疾病有潜在的治疗作用^[13-14]。此外, 芹菜素抗肿瘤作用机制颇多且效果较为显著, 通过调控细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡和自噬、抑制侵袭和转移、抑制肿瘤血管生成、影响肿瘤细胞的能量代谢、诱导癌细胞分化、调节肿瘤细胞免疫反应等^[15-17], 对多种肿瘤均有一定的抑制作用^[18-20](图 2)。本文系统综述了芹菜素抗肿瘤、心血管保护、抗神经退行性疾病、抗 2 型糖尿病等方面的活性, 为芹菜素药物和功能食品的研发提供理论基础。

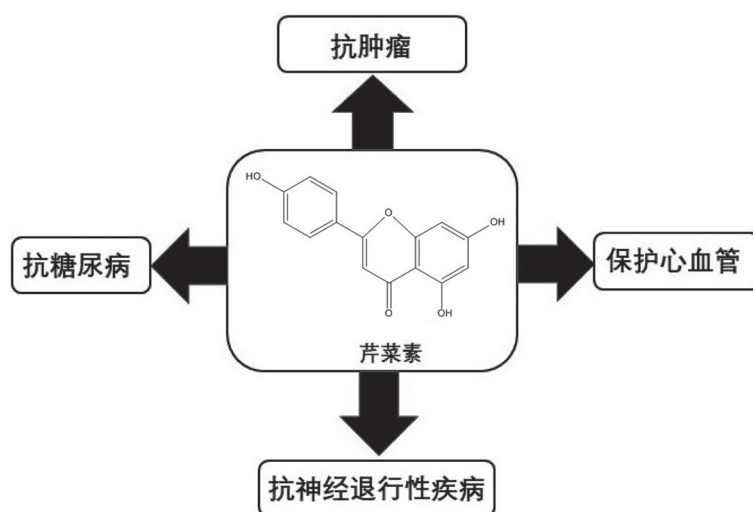


图1 芹菜素分子结构和生物学功能

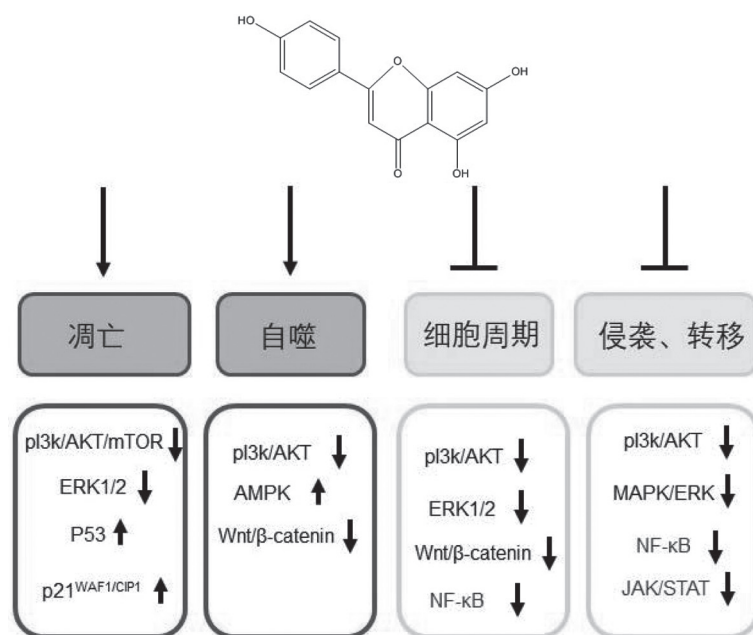


图2 芹菜素抗肿瘤机制

1 芹菜素的抗肿瘤作用

1.1 调控肿瘤细胞周期

肿瘤最基本的生物学特征之一是失控增殖, 失控增殖的生物学基础是细胞周期调控紊乱^[21]。早前人们对细胞周期的调控是从细胞促分裂因子(mitosis-promoting factor, MPF)的发现开始的, 随着研究的深入, 逐步发现细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)和CDK抑制因子(CKIs)是细胞周期运行的重要调控因子^[22]。芹菜素能通过多种途径作用上述细胞周期调控蛋白, 从而使肿瘤细胞周期的正常运行受到阻滞。芹菜素通过抑制cyclin的活性和上调局部黏附激酶(focal adhesion kinase, fak)的稳定性引发肿瘤细胞周期阻滞。Gupta等^[23]发现, 芹菜素可下调人前列腺癌细胞周期蛋白D1、D2和E, 同时, 通过p53途径抑制CDK2、CDK4和CDK6的活性, 将细胞阻滞在G₀/G₁期。Shukla等^[24]发现, 用芹菜素处理人前列腺癌细胞可引发G₀/G₁期停滞, 这一过程是通过诱导cyclin D1的表达下降引起, cyclin D1的表达下降与p38和p13k-AKT的表达和磷酸化减少有关。有意思的是, 在细胞周期的G₀/G₁阶段, 芹菜素导致cyclin D1、cyclin D2和CDK2、CDK4、CDK6显著减少, 提示了芹菜素抑制这些蛋白质的翻译的有效性。芹菜素可通过降低cyclin D1的表达引起G₂/M期停滞, 抑制人鼻咽癌细胞的生长^[25]。芹菜素处理后的人白血病单核细胞周期蛋白E1、E2、E2F2、Myc和CDC25a的表达显著降低, 将细胞阻滞在G₁/S期^[26]。在乳腺癌细胞中, 芹菜素可通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶-1(CDK1)的表达诱发G₂/M期停滞。芹菜素还能降低cyclin的水平, 升高p21^{WAF1/CIP1}和乙酰化组蛋白H3水平。这些发现表明, 通过表观遗传调控, 芹菜素可以用于乳腺癌的预防和治疗^[27]。在肾癌中, 芹菜素对人肾癌细胞造成DNA损伤, 并通过ATM信号通路介导G₂/M期停滞^[28]。由此可见, 芹菜素可通过调控细胞周期发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。

1.2 促进细胞凋亡和自噬

细胞凋亡是细胞自主的有序的死亡, 细胞凋亡的途径有线粒体凋亡途径、死亡受体凋亡途径和内质网凋亡途径^[29]。Yang等^[30]研究了芹菜素对肝癌细胞HepG2的作用机制, 发现芹菜素以剂量-时间依赖的方式通过抑制p13k/AKT/mTOR途径诱导细胞凋亡。在增强肿瘤细胞中TRAIL介导的凋亡方面,

芹菜素能通过促进caspase激活和死亡受体(DR5)的表达以及抗DR5的嵌合抗体来增强TRAIL诱导的细胞凋亡^[19]。在体外培养的人黑色素瘤细胞中, 芹菜素对细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)的活性和AKT/mTOR信号通路的影响可有效抑制黑色素瘤细胞的体外增殖, 诱导G₂/M期停滞和细胞凋亡。值得注意的是, 这一过程中芹菜素还促进了caspase-3和PARP蛋白的活化, 降低了(p)ERK1/2磷酸化蛋白、p-AKT和p-mTOR的表达, 提示芹菜素可能具有抑制黑色素瘤的作用^[31]。

自噬是由缺氧、细胞应激和饥饿等一系列条件引发的真核生物细胞蛋白质或细胞器的降解过程, 针对性的自噬可能是一种有效的治疗癌症的策略^[32]。Lee等^[33]研究了自噬作用对人结肠癌细胞凋亡的影响。芹菜素处理HCT116细胞后, 细胞周期蛋白b1及cdc2和cdc25c的表达下降, 而p53和p21^{WAF1/CIP1}的表达增加。这些结果表明, 芹菜素具有诱导HCT116结肠癌细胞自噬的作用。芹菜素在甲状腺乳头状癌细胞中则可通过增加活性氧(ROS)的产生诱导DNA损伤, 继而引发自噬性细胞死亡^[34]。然而, 在之前列举的一个研究中, 芹菜素处理后的肝癌HepG2细胞虽然能够诱导自噬, 但这种自噬对凋亡有保护作用^[30]。因此, 芹菜素诱导的自噬对肿瘤治疗的意义还有待进一步的研究。

1.3 抑制侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是肿瘤细胞脱离原发生长部位, 通过各种途径的转运, 在机体内远离原发部位的组织器官继续增殖生长的过程。侵袭和转移是肿瘤主要的恶性表现, 它涉及到多个器官, 严重影响肿瘤患者的疗效和预后, 因此, 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力对于肿瘤的治疗非常关键^[35-37]。Wnt/ β -连环蛋白信号通路的异常激活在人类肿瘤发生中具有重要作用。Xu等^[38]研究表明, 芹菜素能以剂量依赖的方式抑制 β -连环蛋白/T细胞因子/淋巴样增强因子信号激活, 从而抑制Wnt下游靶基因的表达, 通过这一机制显著抑制结直肠癌细胞增殖、转移和类器官生长。芹菜素也可以通过调控p13k/AKT信号通路抑制肺癌细胞的侵袭和转移^[39]。该过程中芹菜素不仅抑制了AKT的磷酸化, 而且还抑制了基质金属蛋白酶-9、糖原合成酶激酶-3 β 和Hef1的下游基因表达, 提示芹菜素可能是一种新型的AKT抑制剂。神经前体细胞表达发育下调基因(NEDD)是一个多域支架蛋白的CAS家族, 已被证明与癌症转移和进展相关^[40]。NEDD9的敲

除抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,而芹菜素处理能降低 NEDD9 蛋白的表达,导致 fak、Src 和 AKT 磷酸化降低,从而抑制 dld1 和 sw480 细胞的侵袭和转移^[41]。

1.4 对细胞黏附分子的影响

细胞黏附分子参与细胞识别、活化和信号转导、增殖与分化及伸展与移动等过程,是肿瘤转移病理过程的重要分子基础^[42]。一般认为,黏附是肿瘤转移过程中的一个关键环节,肿瘤侵袭的第一步是肿瘤细胞的黏附分子发生变化,赋予肿瘤转移的能力,随后发生循环肿瘤细胞与脉管内皮细胞及基质的黏附^[43]。事实上,细胞黏附分子的表达或功能的改变与肿瘤细胞从原发部位脱离、血管内流入血流、向远处靶器官迁移和形成次级病变等步骤均有关^[44-45]。很多种癌组织中,细胞表面的 E 钙黏素减少或消失,以致癌细胞易从瘤块脱落,成为侵袭与转移的前提,因而有人将 E 钙黏素视为肿瘤转移抑制分子^[46-47]。Shukla 等^[48]研究表明,芹菜素处理可使人类前列腺癌 DU145 细胞的 E-钙黏蛋白水平升高,抑制核易位、 β -连环蛋白及其在细胞质中的滞留,说明芹菜素可能也有抑制激素相关性癌症的潜力。整合素是一种介导细胞和细胞外基质之间连接的跨膜受体。在信号转导中,整合素将胞外基质的化学成分与力学状态等有关信息传入细胞。因此,整合素除了拥有穿过细胞膜的机械作用,也参与了细胞信息传递以及细胞周期、形态和运动的调控^[49-50]。芹菜素处理黑色素瘤 A2058 和 A375 细胞后,降低了黑色素瘤细胞整合素蛋白水平,抑制了 fak 和 ERK1/2 的磷酸化,从而诱导人类皮肤黑色素瘤细胞发生失巢凋亡^[51]。芹菜素也可通过阻断整合素 $\beta 4$ 的功能抑制肝细胞生长因子(HGF)诱导的乳腺癌细胞侵袭性生长和转移^[52]。

1.5 诱导癌细胞分化

肿瘤诱导分化是指诱导肿瘤细胞分化为正常或接近正常的细胞。肿瘤诱导分化治疗已成为了国际上肿瘤研究的一个热点^[53]。Takahashi 等^[54]很早就研究了黄酮类化合物对人急性早幼粒白血病细胞的作用,证明芹菜素能明显抑制 HL60 细胞的生长,并诱导其向粒细胞的形态分化。后来的研究还表明,芹菜素可诱导大鼠 C6 胶质瘤细胞的分化和形态学改变,表现为胶原纤维酸性蛋白表达增加,细胞骨架蛋白巢蛋白(一种未成熟神经细胞的标记物)表达减少^[55]。芹菜素通过诱导分化、凋亡和自噬,改变参与调节免疫应答的细胞因子谱,从而降低

C6 细胞的存活、生长、增殖和迁移^[55]。

1.6 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管能够为肿瘤细胞提供养分,还能将肿瘤细胞代谢产生的废物及时排出^[56-57]。内皮细胞通过增殖浸润实体肿瘤,使其从已有的血管中生成新的血管。肿瘤细胞释放的血管生成因子与肿瘤微环境中受体分子结合,从而促进血管生成^[58]。VEGF 是调控肿瘤血管生成关键的调节因子,在肿瘤血管生成和各种肿瘤的生长和转移中起关键作用^[59]。芹菜素可以抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞血管内皮生长因子(VEGF)的表达,同时降低 VEGF 的 mRNA 水平及其转录活性^[60]。卵巢癌是女性癌症死亡最常见的原因之一。研究证明,芹菜素能抑制 VEGF 在人类卵巢癌细胞中的表达。芹菜素可在转录水平上抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)调控 VEGF 的表达,并通过 p13k/AKT/p70S6K1 和 HDM2/p53 信号通路介导^[61]。2016 年, Cao 等^[62]的研究进一步证实了芹菜素作为一种膳食类黄酮,具有低毒和抗黑色素瘤转移活性,在黑色素瘤细胞中芹菜素下调了 STAT3 靶基因 VEGF 的表达。血管生成是肿瘤增殖中的重要过程。芹菜素抑制肿瘤血管生成,从而剥夺肿瘤生存的血液、氧气和营养物质,具有重要的抗肿瘤意义。

2 芹菜素的心脑血管保护作用

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是高血压、冠心病等多种心脑血管疾病共同的病理基础。动脉粥样硬化是指动脉某些部位的内膜下脂质异常沉积,同时,伴有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,逐步发展为硬化性斑块,斑块内部组织坏死后与沉积的脂质结合,形成粥样物质,故称动脉粥样硬化^[63]。在动脉粥样硬化的形成过程中,脂质代谢异常是一个重要的影响因素,血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL-C)的升高及高密度脂蛋白(HDL-C)的降低均可增加动脉粥样硬化危险性;血管内皮细胞功能障碍是导致或加重动脉粥样硬化的另一个重要因素,两大因素相互牵连^[64]。首先,在以血清高胆固醇和高甘油三酯为特征的血脂异常中,LDL-C 扮演关键角色。LDL-C 进入动脉血管内皮细胞后转化为氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL),OX-LDL 促使内皮细胞分泌巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等细胞因子,诱导巨噬细胞识别 OX-LDL 将其摄入胞内。过量的 OX-LDL 会促使巨噬细胞形

成泡沫细胞进而释放细胞因子, 这些细胞因子能够促使平滑肌细胞发生增殖和迁移, 使动脉粥样硬化斑块增大, 促进动脉粥样硬化的进展^[65]。

氧化应激引起的血管内皮功能障碍已被证明是动脉粥样硬化的起始步骤, 芹菜素可以抑制血管内皮功能障碍^[66]。芹菜素具有抗氧化性, 对于低密度脂蛋白胆固醇介导的氧化应激有很好的保护作用。以往的研究探索了包括芹菜素在内的类黄酮物质对于冠状动脉粥样硬化的影响, 证实芹菜素对于冠状动脉粥样硬化有着积极的作用^[66]。芹菜素可通过调节体内胆固醇代谢, 促进胆固醇的吸收和转化, 加速胆固醇的逆向运输, 起到降低血脂水平的作用^[8]。动脉粥样硬化的发展伴随着炎症升级和血管壁内脂质堆积。脂质转运膜蛋白 ABCA1 在其中起着至关重要的作用, 芹菜素可通过剂量和时间依赖的方式增加 ABCA1 的表达, 降低促炎细胞因子的分泌水平, 抑制动脉粥样硬化的发生发展^[67]。这些研究为芹菜素调节动脉粥样硬化的发生机制提供了证据, 提示其可用于心脑血管疾病的临床治疗。

2.2 缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注时, 自由基的生成与清除动态平衡遭到破坏, 引发活性氧自由基的大量生成, 氧化应激引起脂质过氧化反应, 形成具有细胞毒性的脂质过氧化物丙二醛 (MDA)^[68-69]。芹菜素是一种高效抗氧化剂, Mao 等^[70] 研究表明芹菜素可降低大鼠大脑皮层和海马组织 MDA 含量, 增加 SOD 活性和 GSH 水平, 暗示了芹菜素或可通过抑制氧化应激减轻脑损伤。在分化的 PC12 细胞和人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中, 芹菜素能抑制活性氧的产生、谷胱甘肽的消耗和氧化、丙二醛的形成^[71]。芹菜素能通过直接清除或降低细胞内活性氧或脂质氧化终产物丙二醛含量, 提高 SOD、CAT 的活性和 GSH 等抗氧化因子的水平, 抑制氧化应激对神经细胞的毒害作用^[72-73], 这显然得益于芹菜素卓越的抗氧化活性。

另一方面, 炎症反应在缺血再灌注损伤的发病机制中也起着重要作用。脑和心肌细胞缺血再灌注时, 缺血灶局部炎症细胞的激活、浸润及黏附分子的合成分泌可诱导炎症损伤。胶质细胞的活化和白细胞的渗出是中枢神经系统炎症反应的关键步骤。活化的胶质细胞释放炎症因子, 如一氧化氮 (NO)、前列腺素 E2 (PGE2) 白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等, 这些促炎物质的积累对神经元是有害的。值得注意的是,

NF- κ B 是调控炎症反应的重要转录因子, NF- κ B 被激活后继而激活诱导性一氧化氮合酶 (iNOS)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等的转录^[74]。芹菜素能够通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的分泌^[75]。在脑缺血再灌注损伤的发病机制中, iNOS 在激活态小胶质细胞中表达增加进而加剧细胞氧化损伤。因此, 抑制 NO 和 PGE2 的生成可保护神经元免受氧化应激损伤。Ha 等^[76] 研究表明, 芹菜素可通过抑制 iNOS 和 COX-2 的表达减少 NO 和 PGE2 的生成。这些数据暗示, 芹菜素可以通过抗炎作用缓解缺血再灌注导致的炎性损伤。

2.3 高血压及并发症

高血压是以动脉血压持续升高为主要特征, 伴有心、脑、肾等多个组织器官功能性或器质性改变的慢性疾病。高血压引起的肾纤维化可导致慢性肾病的进展。在醋酸脱氧皮质酮 - 盐性高血压大鼠模型中, 芹菜素显著减轻了高血压对肾脏结构和功能的损伤, 同时, 降低了转化生长因子 - β 1 (TGF- β 1)/Smad2/3 信号通路和细胞外基质蛋白的表达。芹菜素通过 trpv4 介导的 AMPK/SIRT1 活化和抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路, 对高血压引起的肾纤维化具有有益作用^[77]。高血压引起的心肌肥厚往往伴随着 HIF-1 α 的升高而引起的心肌糖脂代谢异常, 而芹菜素可抑制 HIF-1 α 在缺氧条件下的表达。Zhu 等^[78] 对肾血管性高血压致心肌肥厚大鼠给予芹菜素 50~100 mg/kg 灌胃 4 周, 结果表明, 芹菜素治疗后, 大鼠血压、心脏重量、心脏重量指数、心肌细胞横截面面积、血清血管紧张素 II、血清和心肌游离脂肪酸均降低。值得注意的是, 芹菜素降低了心肌 hif-1 蛋白的表达水平, 同时, 提高了心肌肉碱棕榈酰转移酶 (CPT-1) 和丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK-4) 的表达水平, 降低了心肌过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、甘油 -3- 磷酸酰基转移酶 (GPAT) 和葡萄糖转运蛋白 (GLUT-4) 的表达水平。这些发现表明芹菜素可能具有改善高血压及其并发症的作用。

3 芹菜素抗神经退行性疾病作用

3.1 芹菜素在阿尔茨海默症中的作用

阿尔茨海默病 (AD) 又称老年痴呆症, 临床上根据 AD 患者的特征性病理改变情况, 将其发病机制主要分为 4 类: 氧化应激、Tau 蛋白过度磷酸化、 β 淀粉样蛋白 (A β) 在神经元胞外异常沉积形成老年

斑及炎症反应^[79-80]。氧化应激是AD等神经性疾病的主要致病原因之一,可引发神经元内A β 沉积,亦可通过脂肪酸氧化而增加Tau蛋白聚合速率,最终导致AD的发生。AD患者脑内 β 淀粉样蛋白经由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)异常酶解产生, β 淀粉样蛋白的异常聚集会导致老年斑的形成,引发神经纤维缠结和神经元坏死,损坏正常的突触功能和认知功能^[81]。Tau蛋白过度磷酸化是导致AD的主要因素之一,Tau蛋白的磷酸化失衡会导致人体Tau蛋白大量堆积,引发AD^[82]。AD患者及实验大鼠脑内老年斑附近炎症因子聚集,说明AD的发病与部分炎症反应相关。IL-6、IL-1、IL-8、TNF- α 、NF- κ B等细胞因子水平升高会导致大脑神经炎症的发生,导致神经元变性和凋亡^[83-84]。

芹菜素具有抗氧化性,且为脂溶性,这些特性暗示了其穿过脑血屏障抑制AD发病机制中的氧化应激或可有所作为;芹菜素还具有强大的抗炎特性,通过促进炎症细胞中细胞因子和NO释放的全局下调,具有保护神经突和细胞活力的能力。此外,芹菜素还可以通过降低自发Ca²⁺信号的频率,显著降低caspase-3/7介导的神经细胞凋亡^[75]。在AD动物模型中,芹菜素可以抑制A β 的聚集,APP/PS1小鼠口服3个月芹菜素可缓解学习障碍和记忆减退。芹菜素通过下调BACE1和 β -CTF水平,减轻A β 沉积,降低不溶性A β 水平^[85]。在AD的研究中,芹菜素还可通过抑制NO的产生、iNOS和COX-2的表达表现出较强的抗炎活性^[86]。芹菜素具有超氧化物阴离子清除作用,提高了超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的抗氧化酶活性。此外,芹菜素还恢复了大脑皮层的神经营养ERK/CREB/BDNF通路。综上所述,芹菜素可通过减轻A β 聚集、

抑制淀粉样变过程、抑制氧化应激、恢复ERK/CREB/BDNF通路,改善AD相关的学习记忆障碍(图3)。

3.2 芹菜素在帕金森病中的作用

帕金森病(PD)是常见的神经退行性疾病,PD主要病理特点为中脑黑质多巴胺能神经元严重缺失和纹状体多巴胺神经递质减少,临床特征是其标志性的运动症状,如静止性震颤、强直、运动迟缓和姿势不稳^[87]。帕金森病是一种以黑质多巴胺能神经元丢失为特征的神经退行性疾病,与氧化应激、神经炎症和细胞凋亡有关^[88]。Anusha等^[89]研究了鱼藤酮(ROT)诱导的PD大鼠模型中芹菜素的神经保护作用及其分子机制,发现芹菜素可显著改善大鼠行为、生化和线粒体酶活性指标,并可预防黑质致密部(SNpc)的神经炎症反应,还能抑制由ROT诱导的促炎细胞因子TNF- α 、IL-6和促炎酶iNOS-1的释放,抑制神经营养因子BDNF和GDNF mRNA在ROT损伤大鼠中的表达(图3),提示芹菜素在PD的ROT模型中可能发挥神经保护作用^[89]。

Patil等^[90]也发现芹菜素能通过抵抗氧化损伤、神经炎症,抑制小胶质细胞活化,以及上调神经营养来保护多巴胺能神经元。氧化应激是各种神经退行性疾病病理的重要组成部分之一。PD的特点是由于 α -synuclein在大脑中的聚集,多巴胺能神经元逐渐丧失。Siddique等^[14]将表达 α -synuclein的转基因果蝇暴露于芹菜素饮食中,结果显示,果蝇的寿命延长,谷胱甘肽和多巴胺含量增加,同时谷胱甘肽-s转移酶活性、脂质过氧化、单胺氧化酶、caspase-3和caspase-9活性以剂量依赖性的方式降低,表明芹菜素在PD转基因果蝇模型中具有延长寿命、升高多巴胺水平、减轻氧化应激和细胞凋亡的作用。

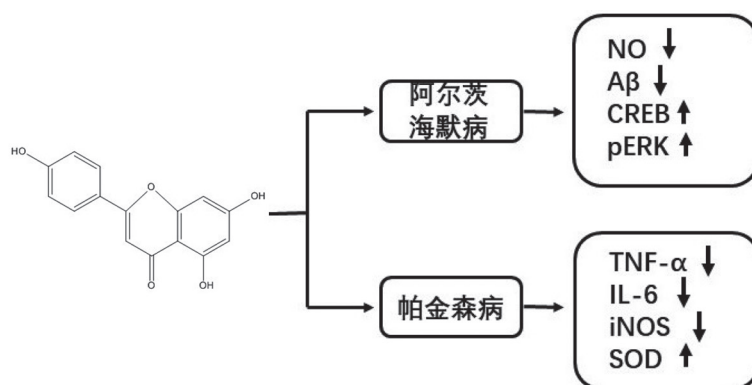


图3 芹菜素抗神经退行性疾病作用机制

4 芹菜素的抗2型糖尿病作用

2型糖尿病(T2D)是遗传与环境因素共同作用形成的复杂疾病,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和 β 细胞功能障碍是2型糖尿病发病机制中的重要决定因素^[91-92]。基于遗传和环境等各种原因,胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性地分泌过多胰岛素,产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定,而血浆胰岛素较高的人对胰岛素不敏感,产生胰岛素抵抗。胰岛素细胞功能障碍是指胰岛 β 细胞分泌减少或者胰岛细胞遭到破坏凋亡加快。日益增多的事实表明,胰岛 β 细胞的异常可能是2型糖尿病发病的中心环节,胰岛 β 细胞代偿能力下降,则2型糖尿病逐渐发生^[93-94]。

4.1 保护胰岛 β 细胞功能

ROS增加所产生的氧化应激使 β 细胞更容易死亡或发生功能障碍。与其他类型的细胞相比, β 细胞含有的抗氧化酶表达水平较低,从而导致其抗氧化能力低。2型糖尿病患者出现的胰岛 β 细胞数量减少可能与氧化应激等损伤机制有关^[95-96]。胰腺细胞对氧化应激非常敏感,氧化应激是糖尿病患者细胞损伤的主要原因之一。人们对保护胰腺细胞免受氧化应激的有效疗法的开发以及寻找治疗糖尿病的潜在保护性抗氧化剂越来越感兴趣。Wang等^[97]研究了芹菜素对链霉素(STZ)诱导大鼠胰岛素瘤细胞系的氧化损伤保护作用及其机制,结果表明,芹菜素预处理能有效降低细胞内ROS的产生,减轻细胞DNA损伤,降低脂质过氧化作用,缓解蛋白羰基化,恢复STZ胁迫下胰腺细胞凋亡。芹菜素的有益作用与减少STZ处理细胞抗氧化酶的损失有关。氧化应激是胰岛 β 细胞葡萄糖毒性的一个重要方面,芹菜素可抑制2-脱氧-D-核糖诱导的胰岛 β 细胞的氧化损伤,降低细胞内的ROS水平和凋亡,并抑制氧化应激相关转录因子NF- κ B和AP-1的表达^[98]。芹菜素突出的抗氧化活性可在氧化应激层面保护胰岛 β 细胞功能。

4.2 作用PPAR γ 、 α -葡萄糖苷酶等降糖靶点

PPAR γ 是用来治疗2型糖尿病的噻唑烷二酮类降糖药的作用靶点。研究发现,芹菜素能通过降低PPAR γ 和C/EBP α 的表达抑制3T3-L1前脂肪细胞分化^[99]。 α -葡萄糖苷酶抑制剂是降低餐后血糖的一线药物。已有研究表明,芹菜素可显著抑制 α -葡萄糖苷酶的活性^[100],这提示芹菜素可能具有降低糖尿病患者餐后血糖的作用。

5 芹菜素的临床试验与安全性

芹菜素在神经退行性疾病、骨关节炎和焦虑症等方面的临床试验均有报道。一项针对阿尔茨海默病的II期临床试验提示,通过2年的观察和随访,含有芹菜素的复方制剂能够改善患者的认知功能^[101]。Zick等^[102]的临床研究显示,芹菜素可以有效改善失眠。芹菜素是日常饮食中的一种成分,广泛存在于多种蔬菜、水果和豆类。Lu等^[103]通过大鼠、小鼠的急性与亚慢性毒性实验以及致突变性实验证实,竹叶多酚类物质提取物(主要成分为类黄酮和酚酸)安全无毒。刘海波等^[104]系统研究了芹菜素的急性毒性、亚慢性毒性和遗传毒性。芹菜素大鼠急性毒性的最大耐受剂量(MTD)大于8 g/kg体重;芹菜素的大鼠90 d喂养实验的无明显损害作用水平为8 g/kg体重;采用Ames实验、小鼠骨髓微核实验、小鼠精子细胞畸形实验系统研究芹菜素的遗传毒性,结果未显示有遗传毒性,提示了芹菜素良好的生物安全性。

6 展望

芹菜素作为一种天然存在的黄酮类化合物,具有良好的生物安全性和较高的药用价值。芹菜素能够通过多靶点、多通路潜在改善炎症、心血管疾病、神经退行性疾病、肿瘤和糖尿病等,而且其致畸变毒性与其他黄酮类化合物相比相对较低。近年来芹菜素的其他药理药效也得到日益广泛的关注和研究。然而,芹菜素药理学作用的研究大多尚处于体外实验和动物模型阶段,许多作用机制仍不清楚,对芹菜素的人体研究还需进一步深入,使其能够早日进入临床应用。

[参 考 文 献]

- [1] Jin Y, Feng F, Li B, et al. The protein expression of heme oxygenase-1 and platelet endothelial cell adhesion molecules-1 in human coronary artery endothelial cell induced by zinc oxide nanoparticle. *Chinese J Ind Hyg Occup Dis*, 2015, 33: 11-4
- [2] Nur Azlina MF, Kamisah Y, Chua KH, et al. Preventive effects of tocotrienol on stress-induced gastric mucosal lesions and its relation to oxidative and inflammatory biomarkers. *PLoS One*, 2015, 10: e0139348
- [3] Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI, et al. Antioxidant actions of flavonoids: thermodynamic and kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501: 23-30
- [4] Tan GF, Ma J, Zhang XY, et al. AgFNS overexpression increase apigenin and decrease anthocyanins in petioles of transgenic celery. *Plant Sci*, 2017, 263: 31-8

- [5] Patel D, Shukla S, Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review). *Int J Oncol*, 2007, 30: 233-45
- [6] Heijnen CG, Haenen GR, Oostveen RM, et al. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: the structure activity relationship revisited. *Free Radic Res*, 2002, 36: 575-81
- [7] Raskovic A, Gigov S, Capo I, et al. Antioxidative and protective actions of apigenin in a paracetamol-induced hepatotoxicity rat model. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2017, 42: 849-56
- [8] Zhang K, Song W, Li D, et al. Apigenin in the regulation of cholesterol metabolism and protection of blood vessels. *Exp Ther Med*, 2017, 13: 1719-24
- [9] Pang Q, Zhao Y, Chen X, et al. Apigenin protects the brain against ischemia/reperfusion injury via caveolin-1/VEGF *in vitro* and *in vivo*. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7017204
- [10] Bougioukas I, Didilis V, Emmert A, et al. Apigenin reduces NF- κ B and subsequent cytokine production as protective effect in a rodent animal model of lung Ischemia-reperfusion injury. *J Invest Surg*, 2018, 31: 96-106
- [11] Gutierrez-Venegas G, Gonzalez-Rosas Z. Apigenin reduce lipoteichoic acid-induced inflammatory response in rat cardiomyoblast cells. *Arch Pharm Res*, 2017, 40: 240-9
- [12] Tang D, Chen K, Huang L, et al. Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13: 323-30
- [13] Espargaro A, Medina A, Di Pietro O, et al. Ultra rapid *in vivo* screening for anti-Alzheimer anti-amyloid drugs. *Sci Rep*, 2016, 6: 23349
- [14] Siddique YH, Jyoti S. Alteration in biochemical parameters in the brain of transgenic *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's disease exposed to apigenin. *Integr Med Res*, 2017, 6: 245-53
- [15] Li YW, Xu J, Zhu GY, et al. Apigenin suppresses the stem cell-like properties of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 105
- [16] Maeda Y, Takahashi H, Nakai N, et al. Apigenin induces apoptosis by suppressing Bcl-xl and Mcl-1 simultaneously via signal transducer and activator of transcription 3 signaling in colon cancer. *Int J Oncol*, 2018, [Epub ahead of print]
- [17] Shan S, Shi J, Yang P, et al. Apigenin restrains colon cancer cell proliferation via targeted blocking of pyruvate kinase M2-dependent glycolysis. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 8136-44
- [18] Sun Q, Lu NN, Feng L. Apigenin inhibits gastric cancer progression through inducing apoptosis and regulating ROS-modulated STAT3/JAK2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498: 164-70
- [19] Kang CH, Molagoda IMN, Choi YH, et al. Apigenin promotes TRAIL-mediated apoptosis regardless of ROS generation. *Food Chem Toxicol*, 2018, 111: 623-30
- [20] Kowalczyk A, Bodalska A, Miranowicz M, et al. Insights into novel anticancer applications for apigenin. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26: 1143-6
- [21] Kawakami M, Liu X, Dmitrovsky E. New cell cycle inhibitors target aneuploidy in cancer therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 361-77
- [22] Tania M, Shawon J, Saif K, et al. Cordycepin downregulates Cdk-2 to interfere with cell cycle and increases apoptosis by generating ROS in cervical cancer cells: *in vitro* and *in silico* study. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19: 152-9
- [23] Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. Involvement of nuclear factor- κ B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells. *Oncogene*, 2002, 21: 3727-38
- [24] Shukla S, Gupta S. Apigenin-induced cell cycle arrest is mediated by modulation of MAPK, PI3K-Akt, and loss of cyclin D1 associated retinoblastoma dephosphorylation in human prostate cancer cells. *Cell Cycle*, 2007, 6: 1102-14
- [25] Hu WJ, Liu J, Zhong LK, et al. Apigenin enhances the antitumor effects of cetuximab in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting EGFR signaling. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 681-8
- [26] Li LH, Lu B, Wu HK, et al. Apigenin inhibits TGF- β 1-induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 12557-63
- [27] Tseng TH, Chien MH, Lin WL, et al. Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation and tumor growth by apigenin through induction of G₂/M arrest and histone H3 acetylation-mediated kip(WAF1/CIP1) expression. *Environ Toxicol*, 2017, 32: 434-44
- [28] Meng S, Zhu Y, Li JF, et al. Apigenin inhibits renal cell carcinoma cell proliferation. *Oncotarget*, 2017, 8: 19834-42
- [29] Kim C, Kim B. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: a review. *Nutrients*, 2018, 10: 1021-49
- [30] Yang J, Pi C, Wang G. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 699-707
- [31] Zhao G, Han X, Cheng W, et al. Apigenin inhibits proliferation and invasion, and induces apoptosis and cell cycle arrest in human melanoma cells. *Oncol Rep*, 2017, 37: 2277-85
- [32] Boga JA, Caballero B, Potes Y, et al. Therapeutic potential of melatonin related to its role as an autophagy regulator: a review. *J Pineal Res*, 2019, 66: e12534
- [33] Lee Y, Sung B, Kang YJ, et al. Apigenin-induced apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy formation in HCT116 human colon cancer cells. *Int J Oncol*, 2014, 44: 1599-606
- [34] Zhang L, Cheng X, Gao Y, et al. Apigenin induces autophagic cell death in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells. *Food Funct*, 2015, 6: 3464-72
- [35] Zhang W, Sun J, Chen J, et al. Downregulation of miR-95 in gastric cancer promotes EMT via regulation of Slug,

- thereby promoting migration and invasion. *Oncol Rep*, 2019, 41: 1395-403
- [36] Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 6
- [37] Fang L, Xu W, Kong D. Icaritin inhibits cell proliferation, migration and invasion by down-regulation of microRNA-625-3p in thyroid cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2456-63
- [38] Xu M, Wang S, Song YU, et al. Apigenin suppresses colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Lett*, 2016, 11: 3075-80
- [39] Zhou Z, Tang M, Liu Y, et al. Apigenin inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting Akt in the A549 human lung cancer cell line. *Anticancer Drugs*, 2017, 28: 446-56
- [40] Chaudhary KK, Gupta SK, Mishra N. Flavanoids as potential NEDD-4 inhibitors: *in silico* discovery using molecular docking and ADME studies. *Interdiscip Sci*, 2017, 9: 56-64
- [41] Dai J, Van Wie PG, Fai LY, et al. Downregulation of NEDD9 by apigenin suppresses migration, invasion, and metastasis of colorectal cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 311: 106-12
- [42] Tang H, Jiang L, Zhu C, et al. Loss of cell adhesion molecule L1 like promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 2019, 38: 3119-33
- [43] Zigler M, Dobroff AS, Bar-Eli M. Cell adhesion: implication in tumor progression. *Minerva Med*, 2010, 101: 149-162
- [44] Haddad O, Chotard-Ghodsnia R, Verdier C, et al. Tumor cell/endothelial cell tight contact upregulates endothelial adhesion molecule expression mediated by NF- κ B: differential role of the shear stress. *Exp Cell Res*, 2010, 316: 615-26
- [45] Ono E, Uede T. Implication of soluble forms of cell adhesion molecules in infectious disease and tumor: Insights from transgenic animal models. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: E239
- [46] Lechuga S, Amin PH, Wolen AR, et al. Adducins inhibit lung cancer cell migration through mechanisms involving regulation of cell-matrix adhesion and cadherin-11 expression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866: 395-408
- [47] Sang Y, Zhang R, Sun L, et al. MORF4L1 suppresses cell proliferation, migration and invasion by increasing p21 and E-cadherin expression in nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett*, 2019, 17: 294-302
- [48] Shukla S, MacLennan GT, Flask CA, et al. Blockade of β -catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice. *Cancer Res*, 2007, 67: 6925-35
- [49] Li Y, Xiao Y, Lin HP, et al. *In vivo* β -catenin attenuation by the integrin α 5-targeting nano-delivery strategy suppresses triple negative breast cancer stemness and metastasis. *Biomaterials*, 2019, 188: 160-72
- [50] Wen S, Hou Y, Fu L, et al. Cancer-associated fibroblast (CAF)-derived IL32 promotes breast cancer cell invasion and metastasis via integrin β 3-p38 MAPK signalling. *Cancer Lett*, 2019, 442: 320-32
- [51] Hasnat MA, Pervin M, Lim JH, et al. Apigenin attenuates melanoma cell migration by inducing anoikis through integrin and Focal adhesion kinase inhibition. *Molecules*, 2015, 20: 21157-66
- [52] Lee WJ, Chen WK, Wang CJ, et al. Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and β 4 integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 226: 178-91
- [53] Zhang J, Zhou X, Chang H, et al. Hsp60 exerts a tumor suppressor function by inducing cell differentiation and inhibiting invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7: 68976-89
- [54] Takahashi T, Kobori M, Shinmoto H, et al. Structure-activity relationships of flavonoids and the induction of granulocytic- or monocytic-differentiation in HL60 human myeloid leukemia cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, 62: 2199-204
- [55] Coelho PL, Oliveira MN, da Silva AB, et al. The flavonoid apigenin from *Croton betulaster* Mull inhibits proliferation, induces differentiation and regulates the inflammatory profile of glioma cells. *Anticancer Drugs*, 2016, 279: 960-9
- [56] Annese T, Tamma R, Ruggieri S, et al. Erythropoietin in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res*, 2019, 374: 266-73
- [57] Ribatti D, Tamma R, Crivellato E. Cross talk between natural killer cells and mast cells in tumor angiogenesis. *Inflamm Res*, 2019, 68: 19-23
- [58] Cheng WK, Oon CE. How glycosylation aids tumor angiogenesis: an updated review. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1246-52
- [59] Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Targeted inhibition of tumor survival, metastasis and angiogenesis by *Acacia ferruginea* mediated regulation of VEGF, inflammatory mediators, cytokine profile and inhibition of transcription factor activation. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 95: 400-11
- [60] Jin XY, Ren CS. Effect and mechanism of apigenin on VEGF expression in human breast cancer cells. *Chn J Oncol*, 2007, 29: 495-9
- [61] Fang J, Xia C, Cao Z, et al. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB J*, 2005, 19: 342-53
- [62] Cao HH, Chu JH, Kwan HY, et al. Inhibition of the STAT3 signaling pathway contributes to apigenin-mediated anti-metastatic effect in melanoma. *Sci Rep*, 2016, 6: 21731
- [63] Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25: 27-39
- [64] Thompson GR. Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 148-54
- [65] Alizadeh S, Mirshafiey A, Djalali M, et al. Vitamin D3

- induces gene expression of Ox-LDL scavenger receptors in streptozotocin-induced diabetic rat aortas: new insight into the role of vitamin D in diabetic atherosclerosis. *Rep Biochem Mol Biol*, 2018, 6: 170-7
- [66] Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, 1993, 342: 1007-11
- [67] Ren K, Jiang T, Zhou HF, et al. Apigenin retards atherogenesis by promoting ABCA1-mediated cholesterol efflux and suppressing inflammation. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47: 2170-84
- [68] Xie Y, Chen H, Zheng S, et al. Molecular characterization of Cu/Zn SOD gene in Asian clam *Corbicula fluminea* and mRNA expression and enzymatic activity modulation induced by metals. *Gene*, 2018, 663: 189-95
- [69] Gil D, Rodriguez J, Ward B, et al. Antioxidant activity of SOD and catalase conjugated with nanocrystalline ceria. *Bioengineering (Basel)*, 2017, 4:18
- [70] Mao XY, Yu J, Liu ZQ, et al. Apigenin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 15506-13
- [71] Kim A, Nam YJ, Lee MS, et al. Apigenin reduces proteasome inhibition-induced neuronal apoptosis by suppressing the cell death process. *Neurochem Res*, 2016, 41: 2969-80
- [72] Hu Q, Yu J, Yang W, et al. Identification of flavonoids from *Flammulina velutipes* and its neuroprotective effect on pheochromocytoma-12 cells. *Food Chem*, 2016, 204: 274-82
- [73] Han Y, Zhang T, Su J, et al. Apigenin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*, 2017, 40: 157-62
- [74] Wilms H, Rosenstiel P, Sievers J, et al. Activation of microglia by human neuromelanin is NF- κ B dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2003, 17: 500-2
- [75] Balez R, Steiner N, Engel M, et al. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2016, 6: 31450
- [76] Ha SK, Lee P, Park JA, et al. Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model. *Neurochem Int*, 2008, 52: 878-86
- [77] Wei X, Gao P, Pu Y, et al. Activation of TRPV4 by dietary apigenin antagonizes renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertension. *Clin Sci: Lond*, 2017, 131: 567-81
- [78] Zhu ZY, Gao T, Huang Y, et al. Apigenin ameliorates hypertension-induced cardiac hypertrophy and down-regulates cardiac hypoxia inducible factor-1 α in rats. *Food Funct*, 2016, 7: 1992-8
- [79] Tao Q, Ang TFA, DeCarli C, et al. Association of chronic low-grade inflammation with risk of Alzheimer disease in ApoE4 carriers. *JAMA Netw Open*, 2018, 1: e183597
- [80] Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 2019, 92: e601-e12
- [81] Galvao F Jr, Grokoski KC, da Silva BB, et al. The amyloid precursor protein (APP) processing as a biological link between Alzheimer's disease and cancer. *Ageing Res Rev*, 2019, 49: 83-91
- [82] Almansoub H, Tang H, Wu Y, et al. Tau abnormalities and the potential therapy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67: 13-33
- [83] Katsumoto A, Takeuchi H, Takahashi K, et al. Microglia in Alzheimer's disease: risk factors and inflammation. *Front Neurol*, 2018, 9: 978
- [84] Spangenberg EE, Green KN. Inflammation in Alzheimer's disease: lessons learned from microglia-depletion models. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 1-11
- [85] Zhao L, Wang JL, Liu R, et al. Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*, 2013, 18: 9949-65
- [86] Choi JS, Islam MN, Ali MY, et al. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 27-33
- [87] Sung S, Vijiaratnam N, Chan DWC, et al. Parkinson disease: a systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation. *J Neurol Sci*, 2018, 395: 172-206
- [88] Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: recent perspectives. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: E904
- [89] Anusha C, Sumathi T, Joseph LD. Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chem Biol Interact*, 2017, 269: 67-9
- [90] Patil SP, Jain PD, Sancheti JS, et al. Neuroprotective and neurotrophic effects of apigenin and luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 192-202
- [91] Sampath Kumar A, Arun Maiya G, Shastry BA, et al. Correlation between basal metabolic rate, visceral fat and insulin resistance among type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13: 344-8
- [92] Lee E, Ryu GR, Ko SH, et al. A role of pancreatic stellate cells in islet fibrosis and β -cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485: 328-34
- [93] Potter KJ, Westwell-Roper CY, Klimek-Abercrombie AM, et al. Death and dysfunction of transplanted β -cells: lessons learned from type 2 diabetes? *Diabetes*, 2014, 63: 12-9
- [94] Yousefzadeh G, Gozashti M, Najafipour H, et al. Common autoimmune biomarkers, thyroid hormonal abnormalities,

- and β cells dysfunction in patients with latent autoimmune diabetes in adults with type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10: S52-55
- [95] Jezek P, Jaburek M, Plecita-Hlavata L. Contribution of oxidative stress and impaired biogenesis of pancreatic β -cells to type 2 diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31: 722-51
- [96] Lee J, Ma K, Moulik M, et al. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes - role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 69-74
- [97] Wang N, Yi WJ, Tan L, et al. Apigenin attenuates streptozotocin-induced pancreatic β cell damage by its protective effects on cellular antioxidant defense. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53: 554-63
- [98] Suh KS, Oh S, Woo JT, et al. Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic β -cells. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35: 121-6
- [99] Kim MA, Kang K, Lee HJ, et al. Apigenin isolated from *Daphne genkwa* Siebold et Zucc. inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation through a modulation of mitotic clonal expansion. *Life Sci*, 2014, 101: 64-72
- [100] Zeng L, Zhang G, Lin S, et al. Inhibitory mechanism of apigenin on α -glucosidase and synergy analysis of flavonoids. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 6939-49
- [101] de Font-Reaulx Rojas E, Dorazco-Barragan G. Clinical stabilisation in neurodegenerative diseases: clinical study in phase II. *Rev Neurol*, 2010, 50: 520-8
- [102] Zick SM, Wright BD, Sen A, et al. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11: 78
- [103] Lu B, Wu X, Tie X, et al. Toxicology and safety of anti-oxidant of bamboo leaves. Part I: acute and subchronic toxicity studies on anti-oxidant of bamboo leaves. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43: 783-92
- [104] 刘海波, 隋海霞, 支媛, 等, 芹菜素的急性毒性、遗传毒性及亚慢性毒性试验研究, *中国食品卫生*, 2011, 6: 489-94