

天然黄酮异荭草素研究进展

袁 莉, 王 晓, 李庆舒, 邓 红, 李建科

(陕西师范大学 食品工程与营养科学学院, 陕西 西安 710062)

摘要: 异荭草素是一种木犀草素糖苷类天然黄酮物质, 广泛存在于荭草、玉米、黑米、荞麦、竹笋、山楂、黄瓜等多种食物中。异荭草素具有多种功能活性, 如可降低由氧化、炎症、癌细胞增殖等导致的机体疾病发病风险。作者综述了异荭草素的结构性质、分布、功能活性、体内代谢以及化学合成等方面的研究进展, 为其生物活性的深入探究及开发应用提供理论依据。

关键词: 异荭草素; 功能活性; 代谢; 化学合成

中图分类号: TQ 28 文章编号: 1673-1689(2020)07-0021-07 DOI: 10.3969/j.issn. 1673-1689.2020.07.004

Research Progress of Natural Flavonoid Isoorientin

YUAN Li, WANG Xiao, LI Qingshu, DENG Hong, LI Jianke

(College of Food Engineering and Nutritional Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Isoorientin, a natural flavonoid of luteolin glycosides, exists extensively in many kinds of foods, such as herba polygoni orientalis, corn, black rice, buckwheat, bamboo shoots, hawthorn and cucumber. Isoorientin possesses many functional activities, including reducing the risk of chronic diseases caused by oxidation, inflammation and proliferation of cancer cells. In order to provide some references for further research and application of isoorientin, this review summarized the structure, distribution, functional activities, metabolism and chemical synthesis of isoorientin.

Keywords: isoorientin, functional activity, metabolism, chemical synthesis

近年来,随着对异荭草素的深入研究,其功能活性备受关注。研究发现:异荭草素能降低氧化损伤、炎症、癌细胞增殖,充分揭示了异荭草素对预防疾病的发生、发展和维持人体健康具有重要的意义。作者综述了异荭草素的化学性质、结构、来源分布、功能活性、体内代谢以及化学合成等方面,以期为其功能活性的深入探究及在食品、化工和医疗等领域的开发应用提供理论依据。

1 异荭草素的结构和性质

异荭草素(Isoorientin),又称为3',4',5,7-四羟基黄酮-6-O-β-D-吡喃葡萄糖糖苷或木犀草素6-C-葡萄糖苷,是一种黄酮类物质。其分子式为C₂₁H₂₀O₁₁,相对分子质量为448.38;同时,异荭草素具有一个同分异构体,荭草素(orientin),又称3',4',5,7-四羟基-8-吡喃葡萄糖基黄酮,其化学结

收稿日期: 2019-01-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(31972183);陕西中央高校基本科研业务费项目(GK202002006);陕西省重点研发计划项目(2019NY-141)。

作者简介: 袁 莉(1986—),女,博士,副教授,主要从事食品营养与安全研究。E-mail: yuanli112086@snnu.edu.cn

构如图 1 所示^[1]。异荭草素固体为淡黄色粉末状,其熔点/凝固点为 237~239 °C,辛醇—水的分配系数的对数值为-1.253,它可溶于水、甲醇、乙醇,易溶于热水,不溶氯仿及苯^[1-2]。

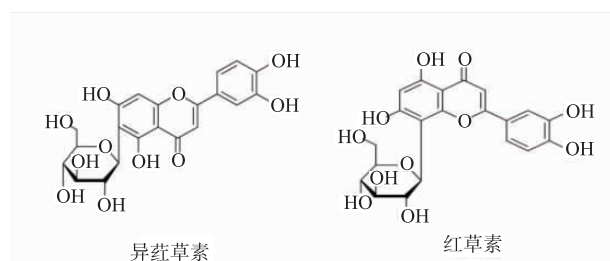


图 1 异荭草素及其同分异构体的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of isoorientin and orientin

2 异荭草素的分布

异荭草素广泛分布于各种植物中,如荭草^[3]、山楂^[4]、黑荞麦^[2]、西番莲^[5]、苦菜^[6]、黄瓜^[7]、葛根^[8]、玉米须^[9]、竹叶^[10]、千屈草^[11]、鸢尾花^[12]、鸭跖草^[13]、人字草^[14]、箬叶^[15]等。荭草是蓼科植物红蓼的干燥全草,是一味中草药^[16],因其主要药理成分异荭草素质量分数在每年秋季达到最高值(1.28 mg/g),随后持续下降至 0.20 mg/g,故 10 月上旬为荭草最佳采收期^[17]。除采收期外,同一植株的不同部位中异荭草素质量分数也有所差异,例如,荞麦芽子叶中异荭草素(8.37 mg/g)明显高于胚轴(0.02 mg/g)^[2];麻花苧地上部分(9.50 mg/g)普遍高于地下部分(1.50 mg/g)^[18];同一株玉米,异荭草素在花粉中的质量分数最高,其次是玉米穗,最低为玉米须^[19]。此外,不同品种果实中异荭草素质量分数也存在差异,如西番莲是一种芳香可口的水果,有粉果、紫果和黄果 3 个品种,但异荭草素的质量分数相差较大^[20]。不同植物中异荭草素的质量分数见表 1。

3 异荭草素的功能活性

3.1 降低氧化损伤

体内氧化及抗氧化系统失衡与机体疾病发生和发展密切相关,通过抑制氧化损伤可在一定程度上控制疾病的发生。体外研究发现,异荭草素可有效清除 DPPH 自由基($IC_{50}=9.00 \mu\text{mol/L}$)、羟基自由基($IC_{50}=1.07 \mu\text{mol/L}$)、单线态氧自由基($IC_{50}=15.00 \mu\text{mol/L}$)以及过氧化氢($IC_{50}=0.65 \mu\text{mol/L}$);同时,0.10 mmol/L 异荭草素的铁还原能力为 0.38 mmol/L^[21]。

表 1 不同植物中异荭草素的质量分数

Table 1 Content of isoorientin in different plants

不同植物	质量分数/(mg/g)
荭草	1.28 ^[17]
荞麦芽	8.50 ^[2]
西番莲	1.10 ^[20]
苦菜	0.03 ^[6]
竹叶	0.22 ^[10]
千屈草	1.51 ^[11]
鸭跖草	1.82 ^[13]
人字草	3.05 ^[14]
麻花苧	6.50 ^[18]

Orrego 等研究发现,0.25 $\mu\text{mol/L}$ 异荭草素可抑制低密度脂蛋白氧化,两者作用 6 h 后,抑制率可达 99.60%^[22]。Anilkumar 等发现,异荭草素可通过提高过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽-S-转移酶(GST)来预防脂多糖诱导 RAW 264.7 小鼠巨噬细胞发生氧化损伤^[23]。前期研究也发现,300.00 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 处理 24 h 后可使 BRL-3A 大鼠肝细胞活力下降 30.00%,80.00 $\mu\text{mol/L}$ 异荭草素预处理则可抑制 H_2O_2 造成的肝细胞氧化损伤,使细胞存活率上升 80.40%^[24]。此外,异荭草素可显著清除 DPPH·、 H_2O_2 、·OH 自由基,并且有效抑制 $\text{Cu}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导的脂质过氧化、BSA 和 DNA 的氧化损伤^[25]。

3.2 降低炎症反应

炎症是机体对于外界刺激所做出的防御反应,脂多糖是革兰氏阴性细菌细胞壁的组成成分,同时也是诱发炎症的重要因素。Yang 等发现,异荭草素可有效抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 小鼠巨噬细胞与 3T3-L1 前脂肪细胞中炎症因子 NO 与 iNOS 含量的增加^[26]。Lee 等发现异荭草素可通过降低胆碱酯酶($IC_{50}=26.80 \mu\text{mol/L}$)和 NO($IC_{50}=61.63 \mu\text{g/mL}$)的含量来抑制 RAW264.7 小鼠巨噬细胞中炎症的发生^[27]。此外,体内研究发现,30.00 mg/kg 异荭草素可抑制卡拉胶诱导的大鼠足肿,且不造成胃部损伤及急性毒性^[28]。作者也发现,异荭草素可通过阻止 MAPK 家族激酶以及 NF- κB 信号通路激活,降低 BV-2 小胶质细胞中炎症相关因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2 和 iNOS 的释放,从而抑制脂多糖诱导的神经炎症的发生^[29]。

3.3 抑制癌细胞增殖

随着社会发展、环境改变、生活节奏加快以及

各种原因,癌症已成为导致人类死亡的重要原因。Pzific 等发现,6.25 $\mu\text{mol/L}$ 的异荭草素作用 HepG2 人肝癌细胞 24 h 和 48 h 后,细胞活力分别降低 19.60% 和 84.00%,25.00 $\mu\text{mol/L}$ 异荭草素处理细胞 48 h 后,细胞活力降低了 92.00%,即异荭草素对 HepG2 人肝癌细胞增殖的抑制具有时间和剂量依赖性^[30]。此外,于海瑶等研究发现,异荭草素通过提高细胞中的空泡和自噬特征性蛋白 LC-3II 与 Beclin-1 的表达量,来抑制 HepG2 人肝癌细胞与 SGC-7901 胃癌细胞的生长^[31]。研究发现,异荭草素可通过抑制 HepG2 人肝癌细胞中 PI3K/Akt 信号通路,增加细胞色素 C 的含量、活性氧和 NO 水平,导致细胞出现 DNA 碎片化,细胞核聚集及线粒体功能障碍,从而抑制 HepG2 人肝癌细胞的增殖,但对于正常的 HL-7702 人肝细胞和 BRL-3A 鼠肝细胞并没有影响^[32-33]。

3.4 保护肝脏

肝脏是体内进行新陈代谢的重要器官,具有解毒、储存糖原、合成分泌蛋白质等功能。近年来肝脏疾病日趋严重,如肝纤维化、肝硬化以及肝癌等。据报道,异荭草素可通过降低谷丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙二醛 (MDA)、肝组织中过氧化物酶 (MPO) 以及促炎因子 (IL-6, TNF- α) 等的水平,减少纤维化特征性蛋白平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和促纤维化效应转化因子 (TGF- β 1) 的表达,提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,来有效减弱由乙醇造成的雄性 Wistar 大鼠肝纤维化,且异荭草素剂量越高,保肝效果越显著^[34-35]。Orhan 等发现 15.00 mg/kg 异荭草素可抑制血液中 AST 和 ALT 含量的增加,从而预防 CCL₄ 及半乳糖诱导的大鼠肝脏损伤^[28]。Lin 等也研究发现,异荭草素通过抑制 NF- κ B、TGF- β 1/Smad 信号通路以及清除自由基来抑制 CCL₄ 诱导的 SD 雄性大鼠肝损伤以及肝纤维化^[36]。此外,体外研究发现,5.00 $\mu\text{g/mL}$ 异荭草素作用肝细胞 15 min 后,通过上调 Nrf2 信号通路,来保护由活性氧引起的肝细胞氧化损伤^[14]。作者也发现,异荭草素通过抑制 ERK1/2、JNK、p38 信号通路,提高线粒体膜电位,降低 Bax 的蛋白表达、细胞色素 C 的含量、Caspase-3 的活化和 PARP 的裂解,来预防由 H₂O₂ 诱导 BRL-3A 大鼠肝细胞损伤^[24]。

3.5 抑菌

Cottiglia 等发现从亚麻叶瑞香中提取的异荭草素,可有效抑制金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923)、大肠杆菌 (*Escherichia coli* ATCC 25922)、芽孢杆菌 (*Bacillus lentus* B60)、粪链球菌 (*Streptococcus faecalis* 3208)、假单胞杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa* CA2) 和摩根氏菌 (*Morganella morganii* CA8) 的生长^[37]。Mcnelly 等研究发现,黄瓜植株接种单丝壳白粉菌孢子 48 h 后,植株中异荭草素含量急剧上升,可能是异荭草素通过增强植株抗病性来阻碍黄瓜病原孢子的生长^[38]。研究发现,异荭草素可通过抑制细菌对数生长期的分裂速度,增加细菌中蛋白质和 DNA 等内容物的外溢,抑制鼠伤寒沙门氏菌的生长^[39]。

3.6 调节肠道菌群

肠道菌群与人体生理状态密切相关。通过体内研究发现,异荭草素对小鼠肠道菌群具有一定影响,它可抑制肠道中另枝菌属 (*Alistipes*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter*) 等致病菌的生长;同时,对一些有益菌如乳酸杆菌 (*Lactobacillus*)、双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 也存在一定的抑制作用^[40]。异荭草素对益生菌的抑制作用,可能是其广谱抑菌性所致。

3.7 其他功能活性

3.7.1 降低糖尿病发病风险 糖尿病是一种代谢性疾病,胰岛素分泌的缺陷或其生物作用受损可能引起疾病的发生,造成高血糖及并发症等。Sezik 等研究发现,15.00 mg/kg 异荭草素持续灌胃 SD 糖尿病小鼠 15 d 后,可显著降低小鼠的血糖、甘油三酯和胆固醇含量^[41]。也有报道表明,50.00 $\mu\text{mol/L}$ 异荭草素可将人前脂肪细胞和 3T3-F442A 鼠前脂肪细胞对葡萄糖的吸收能力分别提高到 60.00% 和 139.00%,从而抑制 TNF- α 诱导的胰岛素抵抗,降低糖尿病发病风险^[42]。

3.7.2 抑制虫害生长 研究发现,玉米须中的异荭草素是抵抗棉铃虫侵染玉米的关键因素,某种基因可使玉米须中异荭草素的质量分数提高 2.00%,达到更好的抗虫效果^[43]。此外,异荭草素也可抑制布氏罗得西亚锥虫 (*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、黑热病原虫 (*Leishmania donovani*)、克氏锥虫 (*Trypanosoma cruzi*) 与恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 的生长,IC₅₀ 值分别为 52.80、100.00、

57.20、9.70 mg/mL,从而达到抑制虫害的效果^[44]。

3.7.3 降低脂肪积累 据报道,小麦芽中提取的异荭草素可有效降低 3T3-L1 前脂肪细胞中脂肪积累^[45]。Poudel 也研究发现,10.00 $\mu\text{mol/L}$ 异荭草素可通过上调 3T3-L1 细胞中胰岛素诱导基因 *insig1* 和 *insig2* 的表达,下调与脂质代谢相关的特异性标志物激活蛋白-2 和脂肪酸合成酶(FAS)的释放以及降低脂肪生成转录调节因子 CAAT/增强结合蛋白- α 和固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1c 的生成来抑制细胞脂质沉积,且抑制率高达 65.00%^[46]。20.00 mg/kg 与 40.00 mg/kg 的异荭草素可有效减轻以高果糖为饮食的昆明小鼠的体质量,与以水为饮食的对照组相比,体质量分别降低 11.90%和 11.07%,有效抑制肥胖^[47]。

3.7.4 降低疼痛 疼痛伴随疾病出现,降低疼痛感在治疗疾病过程中也是关键一步。Gou 等研究显示,异荭草素通过降低昆明小鼠血液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子的水平,来减弱醋酸扭体实验及甲醛诱导实验分别导致小鼠的腹部和足部的痛感^[48]。Kupeli 等发现 15.00 mg/kg 异荭草素可显著降低苯醌导致的大鼠腹痛^[49]。近期 Strada 等也发现,10.00 mg/kg 异荭草素灌胃瑞士小鼠后,可有效减弱小鼠痛感,且随着异荭草素浓度的增加,降低疼痛的效

果更明显^[50]。

3.7.5 预防抑郁和保护神经系统 神经系统是机体调节生理活动的主要系统,传递、加工、储存信息以及支配人体活动等。近期,Ortmann 等通过对 Wistar 大鼠细胞因子水平、能量代谢参数以及行为的测评,发现异荭草素可防止大鼠大脑的氧化损伤,从而降低抑郁症的发病风险^[51]。

4 异荭草素的体内代谢

小肠是黄酮类物质体内代谢的主要部位。Wister 大鼠灌胃荭草药液后,收集不同时间段的大鼠尿液、粪便以及 24 h 的胆汁,检测发现异荭草素体外排出的含量较少,说明异荭草素被肠道充分吸收继而发挥了它的活性功能。Zhang 等研究发现,竹叶中异荭草素经过 SD 大鼠体内代谢后,在胃肠管中除少量异荭草素外,还检出间苯三酚、氢化咖啡酸等小分子物质。作者认为,异荭草素在体内可发生分解代谢,代谢途径如图 2 所示。异荭草素拟存在两种代谢途径,一种是经去糖基化作用被水解为木犀草素;另一种是直接加氢生成 3',4',5,7-四羟基黄酮-6-葡萄糖,然后去糖基化生成圣草酚,最后苯环开环作用后被水解生成间苯三酚和二氢咖啡酸^[52]。

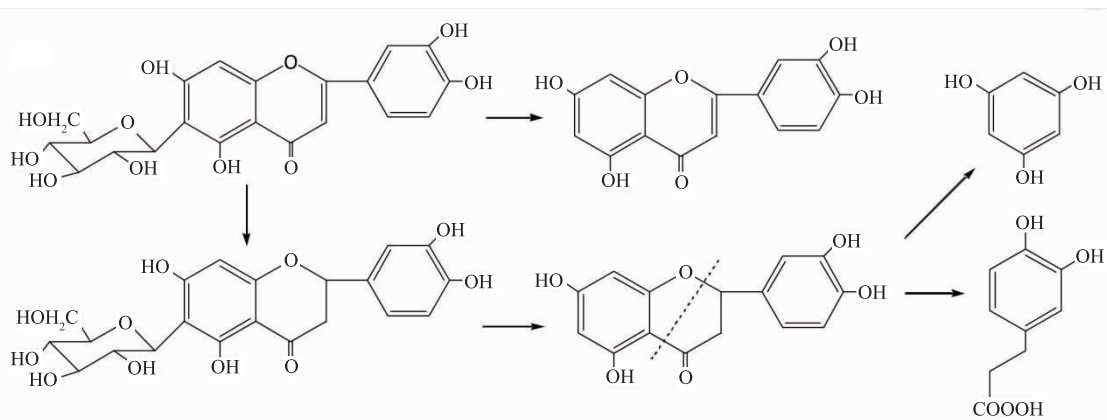


图 2 异荭草素代谢途径

Fig. 2 Proposed metabolic pathways of isoorientin

5 异荭草素的化学合成方法

除从植物中提纯天然异荭草素外,也可通过有效的化学手段合成异荭草素。Kumazawa 等研究发现,可通过以下 10 个步骤,获得总得率为 15%的异

荭草素(图 3)。首先,合成葡萄糖基受体 5;其次,氢化水解获得葡聚糖苯乙酮衍生物;再次,葡聚糖苯乙酮衍生物与 3,4-双苄氧基苯甲醛的羟醛缩合形成相应的黄酮的前体;最后,应用 I_2 -DMSO,随后构建黄酮系统,产生异荭草素^[53]。

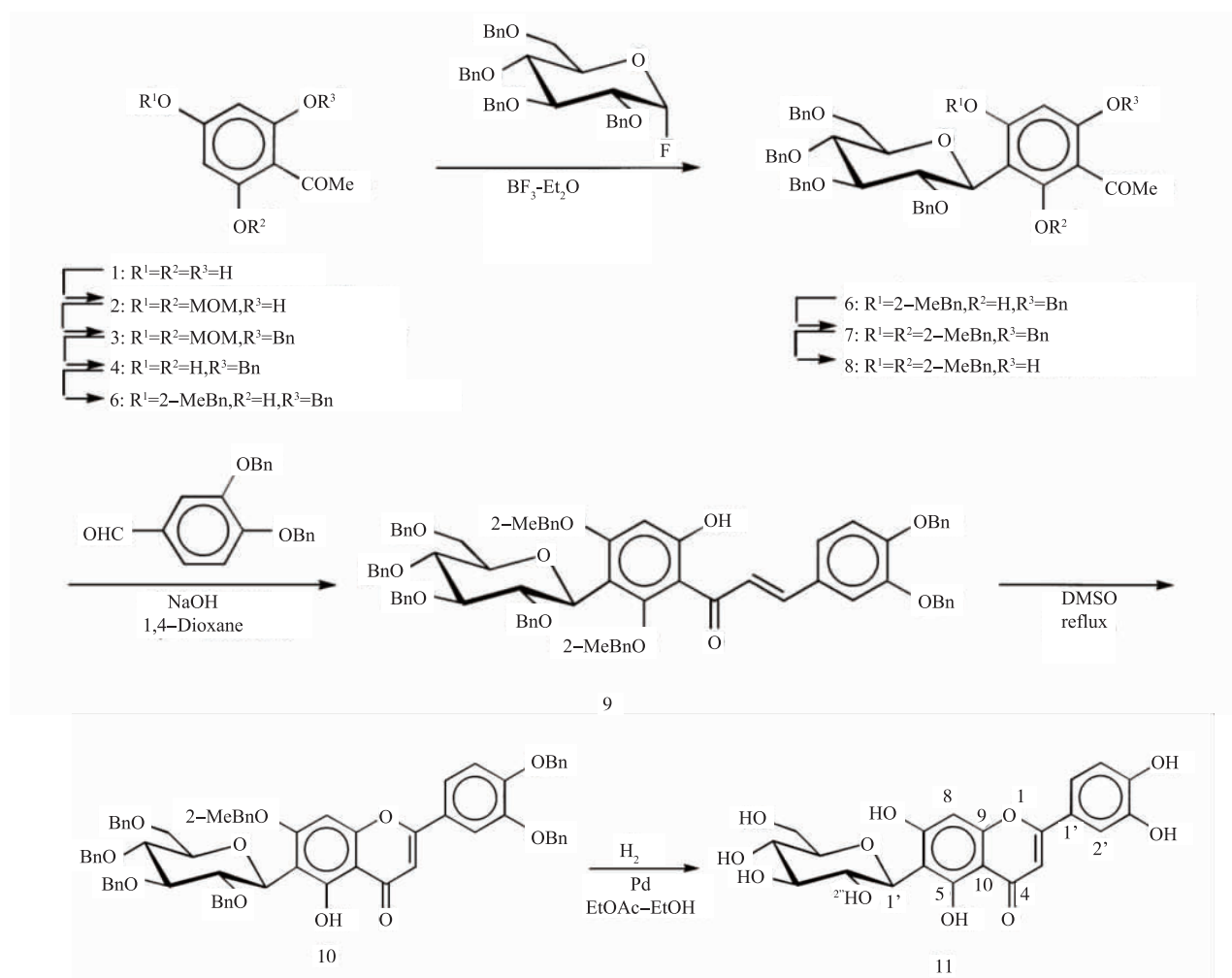


图3 异荭草素化学合成过程
 Fig. 3 Chemical synthesis of isoorientin

参考文献:

- [1] 冯广卫,李翠兵,廖尚高,等. 荭草素和异荭草素、牡荆素和异牡荆素 2 对碳苷化合物的快速检测与鉴定[J]. 药物分析杂志, 2011(7):1263-1268.
- [2] WATANABE M. An anthocyanin compound in buckwheat sprouts and its contribution to antioxidant capacity[J]. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, 2007, 71(2): 579-582.
- [3] HORHAMMER L, WAGNER H, GLOGGENGIESSER F. A new glycoside type of flavone series I Isolation of luteolin & apigenine glycosides from *Polygonum orientale* [J]. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmaceutischen Gesellschaft*, 1958, 291(63): 126-137.
- [4] PRINZ S, RING A, HUEFNER, et al. 4'-Acetyl vitexin-2'-O-rhamnoside, isoorientin, orientin, and 8-Methoxykaempferol-3-O-glucoside as markers for the differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* [J]. *Chemistry Biodiversity*, 2007, 4: 2920-2931.
- [5] 周玉娟. 黄果西番莲的化学成分及药理学研究[D]. 重庆: 西南大学, 2009.
- [6] 彭金咏, 范国荣, 吴玉田. 白花败酱草化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2006, (2): 128-130.
- [7] ZOU J H, YANG J, ZHOU L. Acylated flavone C-glycosides from *Trollius ledebouri* [J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(4): 664-667.

- [8] SUMALATHA M, MUNIKISHORE R, RAMMOHAN A. Isoorientin, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2) from the tubers of *Pueraria tuberosa*[J]. **Natural Product Communications**, 2015, 10: 1703-1704.
- [9] LIU J, WANG C N, WANG Z Z, et al. The antioxidant and free-radical scavenging activities of extract and fractions from corn silk (*Zea mays* L) and related flavone glycosides[J]. **Food Chemistry**, 2011, 126(1): 261-269.
- [10] WEI Q, WANG S Y, TANG F, et al. Simultaneous determination of 13 flavonoids in bamboo leaves by HPLC [J]. **Scientia Silvae Sinicae**, 2015, 10: 1703-1704.
- [11] TUNALIER Z, KOSAR M, KUPELI E, et al. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-nociceptive activities and composition of *Lythrum salicaria* L extracts[J]. **Journal Ethnopharmacology**, 2007, 110: 539-547.
- [12] CONFORTI F, ZRIGANO D, MENICHINI F, et al. Protection against neurodegenerative diseases of *Iris pseudopumila* extracts and their constituents[J]. **Fitoterapia**, 2009, 80: 62-67.
- [13] 刘萍萍, 王冰. HPLC 测定不同生长期鸭跖草中异荭草素的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 85-88.
- [14] 张宝徽, 鲁云, 胡则林, 等. 反相高效液相色谱法测定人字草中异荭草素的含量[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(1): 72-74.
- [15] 朱理, 陈召桂, 何剑飞, 等. 箬叶中 4 种黄酮苷的同步 HPLC 检测[J]. 食品与生物技术学报, 2016, 35(6): 657-659.
- [16] 江苏医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1997.
- [17] 窦妍, 翟延君, 佟苗苗, 等. HPLC 测定不同采收期荭草中荭草素、异荭草素的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 62-64.
- [18] 聂颖杰, 林鹏程. 基于 RP-HPLC 法的藏药麻花艽不同部位异荭草素含量的测定 [J]. 安徽农业科学. 2010, 38(14): 7341-7342.
- [19] ZHANG Z B, LIANG Z B, YIN L F, et al. Distribution of four bioactive flavonoids in maize tissues of five varieties and correlation with expression of the biosynthetic genes[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018, 66: 10431-10437.
- [20] 陈龙浩, 邹江冰, 刘南波, 等. RP-HPLC 法测定不同品种西番莲叶中异荭草素、荭草素含量 [J]. 中国药师, 2009, 12(7): 874-876.
- [21] 焦晶晶. 竹叶特征性黄酮类化合物研究—单体制备、抗氧化活性及其血管保护作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [22] ORREGO R, LEIVA E, CHEEL, et al. Inhibitory effect of three C-glycosyl flavonoids from *cymbopogon citratus* on human low density lipoprotein oxidation[J]. **Molecules**, 2009, 14(10): 3906-3913.
- [23] ANILKUMAR K, REDDY G V, AZAD R, et al. Evaluation of anti-inflammatory properties of isoorientin isolated from tubers of *Pueraria tuberosa*[J]. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2017, (1): 667-676.
- [24] YUAN L, REN X M, WU Y C, et al. Isoorientin protects BRL-3A rat liver cell against hydrogen peroxide- induced apoptosis by inhibiting mitochondrial dysfunction, inactivating MAPKs, activating Akt and scavenging ROS and NO [J]. **Biomedicine and Aging Pathology**, 2013, 3(3): 153-159.
- [25] 袁莉, 吴雨晨, 任骁萌, 等. 荭草素和异荭草素抗氧化活性及对肝癌细胞增殖的影响[J]. 食品科学技术学报, 2013, 31(6): 21-27.
- [26] YANG J H, CHOI H M, YANG S H, et al. Potent anti-inflammatory and antiadipogenic properties of bamboo (*Sasa coreana* Nakai) leaves extract and its major constituent flavonoids [J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2017, 65(31): 6665-6673.
- [27] LEE W, KU S K, MIN B W. Vascular barrier protective effects of *Pellitorine* in LPS-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*[J]. **Vascul Pharmacol**, 2014, 62(1): 3-14.
- [28] ORHAN D D, ASLAN M, AKTAY G, et al. Evaluation of hepatoprotective effect of *Gentiana olivieri* herbs on subacute administration and isolation of active principle[J]. **Life Science**, 2003, 72(20): 2273-2283.
- [29] YUAN L, WU Y C, REN X M, et al. Isoorientin attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of ROS-related MAPK/NF- κ B signaling pathway in BV-2 microglia [J]. **Molecular and Cellular Biochemistry**, 2014, 386(1-2): 153-165.
- [30] PAPADAKIS M, HADLER G, XILOURI M, et al. Tsc1 (hamartin) confers neuro protection against ischemia by inducing autophagy[J]. **Nature Medicine**, 2013, 19: 351-357.
- [31] 于海瑶, 李石化, 孙丽艳, 等. 异荭草素对胃癌细胞自噬作用的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(12): 36-38.
- [32] YUAN L, WANG Y T, WANG J, et al. Additive effect of zinc oxide nanoparticles and isoorientin on apoptosis in human

- hepatoma cell line[J]. **Toxicology Letters**, 2014, 225(2):294-304.
- [33] YUAN L, WANG J, XIAO H F, et al. Isoorientin induces apoptosis through mitochondrial dysfunction and inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in HepG2 cancer cells[J]. **Toxicol Appl Pharmacol**, 2012, 265(1):83-92.
- [34] HUANG Q F, ZHANG S J, ZHENG L, et al. Protective effect of isoorientin-L-arabinopyranosyl isolated from *Gypsophila elegans* on alcohol induced hepatic fibrosis in rats[J]. **Food and Chemical Toxicology**, 2012, 50:1992-2001.
- [35] 陈永欣, 黄权芳, 林兴, 等. 满天星异荛草苷对大鼠酒精性肝纤维化保护作用的实验研究[J]. **中国中药杂志**, 2013, 38(21):3726-3730.
- [36] LIN X, CHEN Y, LV S. *Gypsophila elegans* isoorientin attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats via modulation of NF- κ B and TGF- β 1/Smad signaling pathways[J]. **International Immunopharmacology**, 2015, 28(1):305-312.
- [37] COTTIGLIA F, LOY G, GARAU D, et al. Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of *Daphne genkium* L[J]. **Phytomedicine**, 2001, 8(4):302-305.
- [38] MCNALLY D J, WURMS K V, LABBE C, et al. Synthesis of C-glycosyl flavonoid phytoalexins as a site-specific response to fungal penetration in cucumber[J]. **Physiological and Molecular Plant Pathology**, 2003, 63:293-303.
- [39] 高春霞, 刘俊义, 谢从坤, 等. 异荛草素对鼠伤寒沙门氏菌的抑制作用及机理研究[J]. **农产品加工**, 2018, 451(5):56-60.
- [40] YUAN L, Li X Y, He S Y. Effects of natural flavonoid isoorientin on growth performance and gut microbiota of mice[J]. **Journal of Agrical Food Chemistry**, 2018, 66, 37:9777-9784.
- [41] SEZIK E, ASLAN M, YESILADA E, et al. Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques[J]. **Life Sciences**, 2005, 76(11):1223-1238.
- [42] ALONSO-CASTEO A J, ZAPATA-BUSTOS R, GOMEZ-ESPINOZA G, et al. Isoorientin reverts TNF- α -induced insulin resistance in adipocytes activating the insulin signaling pathway[J]. **Endocrinology**, 2012, 153(11):5222-5230.
- [43] WIDSTROM N W, SNOOK M E. A gene controlling biosynthesis of isoorientin, a compound in corn silks antibiotic to the corn earworm[J]. **Entomologia Experimentalis et Applicata**, 1998, 89:119-124.
- [44] ATAY I, KIRMIZIBEKMEZ H, KAISER M, et al. Evaluation of in vitro antiprotozoal activity of *Ajuga laxmannii* and its secondary metabolites[J]. **Pharmaceutical Biology**, 2016, 54(9):1803-1314.
- [45] LUYEN B T T, THAO N P, TAI B H, et al. Chemical constituents of *Triticum aestivum*, and their effects on adipogenic differentiation of 3T3-L1 preadipocytes[J]. **Archives of Pharmacal Research**, 2015, 38(6):1011-1018.
- [46] POUDEL B, NEPAL S, XIN M, et al. Flavonoids from *Triticum aestivum* inhibit adipogenesis in 3T3-L1 cells by upregulating the insig pathway[J]. **Molecular Medicine Reports**, 2015, 12(2):3139-3145.
- [47] YUAN L, HAN X, LI W F, et al. Isoorientin prevents hyperlipidemia and liver injury by regulating lipid metabolism, antioxidant capability, and inflammatory cytokine release in high-fructose-fed mice [J]. **Journal of Agrical Food Chemistry**, 2016, 64:2682-2689.
- [48] GOU K J, ZENG R, DONG Y, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of *Polygonum orientale* L. extract [J]. **Front Pharmacol**, 2017, 8:562-574.
- [49] KUPELI E, ASLAN M, GURBUZ I, et al. Evaluation of *in vivo* biological activity profile of isoorientin [J]. **Zeitschrift Fur Naturforschung Section C**, 2004, 59:11-12.
- [50] STRADA C L, LIMA K D C, SILVA V C D, et al. Isovitexin as marker and bioactive compound in the antinociceptive activity of the Brazilian crude drug extracts of *Echinodorus scaber* and *E. grandiflorus*[J]. **Revista Brasileira De Farmacognosia**, 2017, 27(5):619-626.
- [51] ORTMANN C F, ABELAIRA H M, REUS G Z, et al. LC/Q-TOF profile and preliminary stability studies of an enriched flavonoid fraction of *Cecropia pachystachya* Trécul leaves with potential antidepressant-like activity [J]. **Biomedical Chromatography**, 2017, 31(11).
- [52] ZHANG Y, TIE X W, BAO B L, et al. Metabolism of flavone C-glucosides and p-coumaric acid from antioxidant of bamboo leaves (AOB) in rats[J]. **British Journal of Nutrition**, 2007, 97(3):484-494.
- [53] KUMAZAWA T, MINATOGAWA T, MATSUBA S, et al. An effective synthesis of isoorientin: the regioselective synthesis of a 6-C-glucosylflavone[J]. **Carbohydrate Research**, 2000, 329(3):507-513.