

蜂胶中黄酮类化合物药理作用研究进展

胡尼其古丽·阿巴克, 阿依努尔·玉苏普, 玛依努尔·达吾提, 其曼古丽·吐尔洪, 依米提·热合曼*

新疆大学生命科学与技术学院, 乌鲁木齐 830046

摘要: 黄酮类化合物是广泛存在于自然植物中的次级代谢产物,具有多种保健功能。蜂胶(propolis)是蜜蜂收集不同树植物的树脂、分泌物与蜜蜂唾液混合而成的具有芳香气味的物质,含有丰富的黄酮类化合物。综述了对蜂胶中黄酮类化合物的抗肿瘤、损伤保护、降血糖、抗氧化等多种药理作用的研究进展,以期对蜂胶黄酮类化合物相关药用研究提供参考。

关键词: 蜂胶;黄酮类化合物;抗肿瘤;损伤保护;降血糖;抗氧化

DOI:10.3969/j.issn.2095-2341.2017.01.03

Progress on Pharmacological Effects of Flavonoids from Propolis

GHUNIQIGUL Abake, AYNUR Yusup, MAYNUR Dawut, QIMENGUL Turghun, YIMIT Rahman*

College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China

Abstract: Flavonoids are secondary metabolites which are widely existed in natural plants. It has a strong effect on health care. Propolis is a natural product, collected by honeybees from various plant sources. This paper summarized the function of flavonoids in propolis, such as antitumor, injury protection, lower blood sugar levels, anti-oxidation and so on, which was aimed to provide reference in pharmacological effect of propolis flavonoids.

Key words: propolis; flavonoids; antitumor; injury protection; lower blood sugar levels; anti-oxidation

黄酮类化合物是广泛存在于植物中的次级代谢产物,大多数有颜色,是色原烷的衍生物。根据其基本化学结构中间吡喃环氧化水平差异及两侧环上连接的取代基的不同而形成不同的黄酮类物质^[1]。大量研究表明,黄酮类化合物可广泛影响心血管系统、神经系统和消化系统^[2,3],具有清除自由基、抗氧化、抗突变、抗肿瘤、抗菌、抗病毒和调节免疫、防治血管硬化、降血糖等功能^[4]。

蜂胶是由工蜂把各种树植的黏性树脂成分与自己的唾液混合而生成的、为了预防蜂窝里的蜂蜜被细菌、病毒等污染而使用的一种物质,在我国古代民间就有将蜂胶入药的历史,现在其广泛用于食品和保健品来改善健康并预防疾病^[5]。近年来研究者对蜂胶的药理活性及化学成分进行研

究,发现其具有抗癌、抗菌、抗病毒、抗真菌、保肝、清除自由基、抗氧化、消炎等多种重要的药理活性^[6]。黄酮类化合物是蜂胶中最丰富的活性成分,所以蜂胶被称为黄酮类化合物的宝库^[7],其品种和含量之丰富,非植物药所能相比,目前世界各地蜂胶样品中分离出来的黄酮类化合物已多于70种^[8]。黄酮类化合物作为蜂胶中发挥重要生物活性的物质,决定了蜂胶的多种生物学功能,因此逐渐得到学者的广泛关注。越来越多的研究结果显示,蜂胶黄酮类化合物有抗癌、抗衰老、抗氧化、清除自由基等活性,能保护生物体内大分子物质防御细胞因氧化反应而损伤,抑制细胞凋亡^[9]。鉴于此,本文就近年来蜂胶中黄酮类化合物的药用作用相关的研究进展作一概述,以期

收稿日期:2016-05-05; 接受日期:2016-09-13

基金项目:国家自然科学基金项目(31260280)资助。

作者简介:胡尼其古丽·阿巴克,硕士研究生,研究方向为生物化与分子生物学。E-mail:ghunqq@126.com。*通信作者:依米提·热合曼,副教授,博士,主要从事天然成分蜂胶黄酮对癌症的作用机制研究。E-mail:3081599679@qq.com

蜂胶中黄酮类化合物的药理作用研究提供参考。

1 蜂胶黄酮类化合物的抗肿瘤作用

肿瘤是全球范围内危害人类健康的疾病,用化学药物来治疗肿瘤是当前的主要手段,但大多数化疗药物不仅对肿瘤细胞产生诱导凋亡和抑制作用,而且对机体也会产生严重的毒副作用。所以近年来从天然资源中寻找毒性低、疗效高的抗癌活性成分成了国内外的研究热点之一。2003年Chen等^[10]首次从台湾蜂胶中分离出2种新的黄酮类物质 propolin A 和 propolin B,研究发现这2种化合物对 C6 胶质瘤细胞、人黑色素瘤细胞、HL-60人类白血病细胞、MCF-7人乳腺癌、IMR32成神经细胞瘤细胞系有毒性作用,并有强抗氧化活性,能清除多种自由基,能诱导人类黑色素瘤细胞凋亡,而对细胞周期无影响。他们又从蜂胶中分离出 propolin C,发现 propolin C 对人黑色素瘤有显著的细胞毒性,可诱导人黑色素瘤细胞凋亡。此研究还显示,propolin C 能诱导线粒体释放细胞色素 C 从而激活线粒体介导的凋亡途径^[11]。依米提·热合曼等^[12]发现从新疆蜂胶中分离的黄烷酮单体 pinobanksin-3-acetate (PB3A) 对人白血病 Jurkat 细胞有增殖抑制、促进凋亡的作用。2010年希腊学者 Harris 等^[13]用主要化学成分为二萜类和黄酮类的希腊蜂胶正丁醇提取物干预结肠癌 HT-29 细胞和正常细胞,并探讨其对这两种细胞的增殖抑制活性,结果显示从希腊蜂胶分离的这两种化合物对 HT-29 细胞具有一定的增殖抑制作用,但不影响正常细胞。当用蜂胶中分离出的两种新的二氢黄酮 pinobanksin 和 pinobanksin-3-acetate 的衍生物 (2R, 3R)-6-[1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl) prop-2-en-1-yl] pinobanksin (1) (2R, 3R)-6-[1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl) prop-2-en-1-yl] pinobanksin-3-acetate (2) 干预胰腺癌细胞 PANC-1 时,它们对胰腺癌细胞 PANC-1 具有很强的杀死作用,其对人胰腺癌细胞 PANC-1 的半数优先致死浓度 (PC₅₀) 分别为 17.9 μmol/L 和 9.1 μmol/L^[14]。2012年木塔力甫等^[15,16]研究从新疆蜂胶中分离出的黄酮单体 pinobanksin-3-acetate (PB3A) 对大肠癌细胞的作用,发现 PB3A 能以剂量依赖性和时间依赖性抑制大肠癌 HCT116 细胞和 SW480 细胞的增殖,其对 SW480

细胞的抑制作用比 HCT116 细胞的抑制作用强,有极显著性差异。2012年Chen等^[17]发现台湾蜂胶对癌细胞实施细胞毒性,并检测了新合成的12种二氢黄酮对前列腺癌 PC-3 和 DU-145 以及肝癌细胞 Hep-3B 的影响,发现这些化合物能够促进癌细胞凋亡。祖丽比亚^[18]、其曼古丽^[19]和阿达莱提等^[20]研究 pinobanksin-3-acetate (PB3A) 对 SW480 细胞的影响时发现 PB3A 能抑制 SW480 细胞生长,诱导其凋亡,其作用机制可能与一些重要基因的表达有关。其曼古丽等^[21]对体外培养人肝癌 HepG-2 和肝正常细胞 L02 干预蜂胶黄酮 pinobanksin-3-acetate (PB3A),发现当 PB3A 浓度为 10 μg/mL 作用 24 h 时能够促进 L02 细胞生长,但随 PB3A 干预时间及浓度的增多,PB3A 对肝癌 HepG-2 和肝正常细胞 L02 增殖抑制作用也增强,PB3A 对人正常肝 L02 细胞和肝癌 HepG-2 具有明显的区别增殖抑制和诱导凋亡作用,区别抑制作用的本质是 PB3A 诱导两种细胞凋亡的程度不同。Benguedouar 等^[22]的研究结果显示,蜂胶中最丰富的黄酮类化合物高良姜素 (galangin) 能够以剂量依赖性方式显著降低体外培养的黑色素瘤细胞数量并使其凋亡。

上述的这些研究结果显示蜂胶中黄酮类化合物对不同的癌细胞能够不同程度的增殖抑制,诱导凋亡作用,但对于正常细胞的损伤比较小,作为一种天然成分对于多种肿瘤抑制和治疗方面具有潜在的应用价值。虽然这些研究还在初步阶段,但进一步研究该成分对肿瘤的作用对肿瘤预防、治疗等方面具有重要意义。

2 蜂胶黄酮类化合物的损伤保护作用

蜂胶总黄酮 (total flavonoids of propolis, TFP) 是从蜂胶中提取出的活性成分,药理学研究表明,其具有镇痛、抗心肌缺血损伤和改善小鼠记忆能力等作用。彭彦铭等^[23]发现高强度训练心肌组织严重受损的小鼠补充蜂胶黄酮时可以不同程度地增强心肌组织抗氧化酶、能量代谢酶及 ATP 酶的活性 ($P<0.05$),且可以降低心肌组织 MDA (丙二醛) 的含量 ($P<0.05$),对小鼠心肌组织起保护作用。另有研究表明蜂胶黄酮可降低心肌脂质的过氧化损伤,具有提高机体的耐力、运动能力、延缓疲劳出现及促进疲劳消除的作用^[24]。刘芬

等^[25]探讨了蜂胶总黄酮对急性心肌梗死犬血清中微量元素及心肌细胞超微结构的影响,结果显示相比于模型组,蜂胶总黄酮能增加血清中的 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 水平,减少 Cu^{2+} 水平,从而降低心肌细胞超微结构被缺血损伤的程度,提示蜂胶总黄酮对实验性心肌梗死犬的心肌具有明显的保护作用。对不同剂量的蜂胶黄酮对心力衰竭大鼠模型的影响研究发现,蜂胶总黄酮以剂量依赖性抑制阿霉素诱导大鼠慢性心力衰竭心肌细胞的凋亡^[26]。蜂胶黄酮可能通过影响细胞内钙通道及钙释放抑制异丙肾上腺素诱导的心肌细胞内钙超载^[27]。余磊等^[28]使用SD大鼠制备大鼠放射性肠损伤模型,探讨了蜂胶总黄酮对急性放射性肠损伤的作用,研究结果显示蜂胶总黄酮能够降低受到辐射损伤的肠黏膜细胞的凋亡,能显著地减少辐射对肠道组织的损伤。他们进一步深入研究显示蜂胶总黄酮对大鼠急性放射性肠损伤有一定保护作用。通过用人正常肝细胞(HL7702)和小鼠做实验,证实蜂胶黄酮对环磷酰胺(CTX)诱导化疗损伤有较明显的保护作用^[29]。Alyane等^[30]用100 mg/kg蜂胶黄酮灌喂老鼠4 d后注射阿霉素10 mg/kg建立了老鼠过氧化损伤模型,检测相关指标发现蜂胶黄酮大幅度减少了心脏线粒体的过氧化损伤,这表明蜂胶黄酮能保护抗癌药物治疗的老鼠肝脏和心脏组织。从阿尔及利亚天然蜂胶中分离的黄酮类化合物能够减少激性氧化应激模型大鼠心脏线粒体过氧化损伤,增加谷胱甘肽水平,此结果提示其具有恢复肾功能和降低阿霉素的毒性作用^[31]。而且蜂胶总黄酮能显著减弱不良心脏功能障碍、肥大和相关病症,还能显著减少凋亡损伤及心脏重塑^[32]。

黄酮类化合物是一类具有多种生物学活性的低分子化合物,广泛存在植物中。现代药理学研究证实,黄酮类化合物对心脑血管疾病、神经系统疾病具有显著的药理作用,其对心脑血管缺血损伤的保护作用非常明显^[33]。袁丽杰等^[34]研究发现蜂胶黄酮对脑缺血再灌注损伤有一定的保护作用。蜂胶总黄酮通过增强Bcl-2表达,减少Bax、Caspase-3表达从而能够有效地减少脑缺血/再灌注损伤引起的神经细胞凋亡,从而起一定的神经保护作用^[35]。另有研究发现,蜂胶黄酮能改善缺血再灌注大鼠脑神经功能且呈浓度依赖性;中、高浓度蜂胶黄酮能明显降低缺血再灌注大鼠脑梗死

面积,并能显著提高脑组织中SOD的活性,下调MDA含量,证实蜂胶黄酮可通过清除脑组织中自由基或增强脑组织中SOD活性,改善缺血再灌注引起的脑组织损伤^[36]。为了研究蜂胶黄酮(TFP)对于全脑缺血再灌注大鼠脑组织损伤的保护作用机制,检测了全脑缺血再灌注大鼠脑组织含水量、脑组织中NO含量、总一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶的表达量,发现灌注蜂胶黄酮能够减轻缺血再灌注后脑水肿的程度,降低脑组织中NO含量和NOS活性,对全脑缺血再灌注后的大鼠脑组织表现出一定的保护作用^[33]。

这些研究结果表明蜂胶黄酮类化合物在损伤保护方面起显著作用,当细胞和组织被提供蜂胶黄酮类化合物时他们受损伤程度明显下降,耐受性增高,从而降低了机体受损程度;除此之外蜂胶黄酮类化合物对脑缺血再灌注的损伤减轻及脑保护作用,暗示它可能成为一个理想的脑缺血再灌注损伤保护药物。

3 蜂胶黄酮类化合物的舒张血管作用

研究发现许多黄酮类化合物对心脑血管缺血损伤有明显的保护作用,而血管舒缩功能的改变在心脑缺血损伤中占有十分重要的地位。王启海等^[37]通过在离体大鼠胸主动脉血管环上干预蜂胶总黄酮(TFP),观察它对血管的舒张作用,结果显示当蜂胶黄酮的浓度在0.011~2.700 g/L范围内时,以浓度依赖性舒张KCl和PE预收缩的血管环;当去除血管内皮的主动脉血管环干预蜂胶黄酮时,其血管舒张率显著降低,但与对照组相比仍具有显著差异,提示蜂胶总黄酮有内皮依赖性和较弱的非内皮依赖性血管舒张作用;之后的研究结果显示蜂胶黄酮对全脑缺血再灌注大鼠的体脑基底动脉也具有较明显的舒张作用^[38]。王海华等^[39]给大鼠连续灌胃不同剂量的蜂胶总黄酮4周后,通过大鼠离体胸主动脉环,研究蜂胶黄酮舒张血管作用及机制,发现TFP呈剂量依赖性抑制大鼠血小板聚集率,及剂量依赖性改善大鼠血管的舒张功能,提示其舒张效应是通过改善血管内皮细胞功能及阻滞电压门控 Ca^{2+} 通道有关,改善血管内皮细胞功能可能是使其增加释放NO和前列环素(PGI₂)实现的。虽然有关蜂胶黄酮类化合物血管舒张作用的研究并不多,但从这

些已完成的实验结果可知,蜂胶黄酮类化合物在机体内可能通过不同的途径起到舒张血管的作用。

4 蜂胶黄酮类化合物的降血糖作用

糖尿病是一种常见的、严重威胁人类健康的疾病。到目前为止糖尿病还没有有效的治愈方法,控制患者血糖水平是控制病情的关键。杨明等^[40]研究蜂胶总黄酮对链脲佐菌素(STZ)致糖尿病大鼠的降血糖作用及其机制,结果表明 STZ 致糖尿病大鼠被灌胃蜂胶黄酮时,蜂胶总黄酮对老鼠起明显的降血糖作用,显著改善了糖尿病大鼠糖脂代谢并抑制胰岛素抵抗。之后研究蜂胶黄酮对四氧嘧啶(ALX)糖尿病模型大鼠的影响,发现 TFP 对 ALX 糖尿病大鼠血糖水平也具有较好的调节作用,明显改善了 ALX 糖尿病大鼠糖代谢紊乱状况,并能促进胰岛 β 细胞分泌功能的恢复,发挥降血糖作用^[41]。进一步研究蜂胶总黄酮对自发性糖尿病大鼠糖脂代谢影响的研究结果显示,蜂胶总黄酮能使自发性糖尿病大鼠血糖水平显著降低,明显改善糖脂代谢及抑制胰岛素抵抗^[42]。这些研究结果提示蜂胶黄酮类化合物可能在糖尿病治疗领域中也具有广泛的应用前景。

5 蜂胶黄酮类化合物的抗氧化及自由基清除活性

研究表明,正常的人体内氧化与抗氧化保持一种动态平衡,但当人体患有疾病或衰老时这种平衡就会被破坏,内源性抗氧化物质不足,引起各种疾病的发生和发展。张悦等^[43]探讨了蜂胶黄酮对小鼠脑组织抗氧化系统的作用,发现蜂胶黄酮能有效地提高脑组织中抗氧化酶的活性,使脂质过氧化反应抑制或减轻,从而防止脑组织因自由基过氧化而损伤。徐颖等^[44]从蜂胶中提取黄酮后检测了其自由基清除活性,并与 Vc、银杏黄酮等自由基清除剂比较了作用效果,结果显示蜂胶黄酮具有自由基清除活性,并且与银杏黄酮相比其对 DPPH 自由基的抗氧化性能是相当的,但蜂胶黄酮对超氧阴离子及羟基自由基的抗氧化性能比银杏黄酮好;蜂胶黄酮还具有优于 Vc 的抗氧化性能。表明蜂胶黄酮是一种较好的抗氧化

剂,并具有较强的自由基清除能力。王正等^[45]从蜂胶原料中,提取黄酮类化合物,并测定其抗氧化性能,发现蜂胶乙醇超声波提取物和超临界二氧化碳萃取物在这一物种体系中都具有一定的抗氧化性能,并且其抗氧化能力随着浓度的增加而提高。张春蕾等^[46]研究发现,在蜂胶黄酮的作用下果蝇及小鼠体内 SOD 活性明显提高,体内 MDA 含量降低;果蝇平均寿命和最高寿命延长。提示蜂胶黄酮通过有效清除自由基抑制或减轻机体组织和细胞的过氧化过程,起到延缓衰老的作用。Han 等^[47]从韩国杨平蜂胶乙醇提取物中分离出 10 种黄酮类化合物,检测它们自由基清除、抗氧化活性时发现这些黄酮类化合物通过芬顿反应抑制 DNA 单链断裂,其中球松素(5-羟基-7-甲氧基二氢黄酮, pinostrobin)、杨芽黄素(tectochrysin)、短叶松素 3-甲氧基-7-甲基醚(pinobanksin 3-acetoxy-7-methyl ether)、7-甲基山柰酚(7-methylkaempferol)、短叶松素 3-(2-甲基)丁酯[pinobanksin 3-(2-methyl)butylate]、白杨素(chrysin)等抑制由芬顿反应生成的羟基自由基断裂 DNA 单链。郭志芳等^[48]采用化学发光法测定蜂胶提取物清除超氧阴离子和羟自由基的能力,发现蜂胶提取物中黄酮类化合物含量较高的提取物清除羟自由基和超氧阴离子自由基的能力均强于芦丁,强于蜂胶萜烯类化合物含量高的提取物;其清除羟自由基活性相当于槲皮素,但清除超氧阴离子自由基的能力比槲皮素稍差。曹小燕等^[49]发现蜂胶黄酮具有较好的羟基自由基和超氧阴离子自由基抑制作用,其抑制效果随浓度的增加而提高。当蜂胶黄酮浓度为 0.15 mg/mL 时,其对羟基自由基和超氧阴离子自由基的清除率(35%和 77.7%)大于同浓度下 Vc 的清除率(30%和 70.4%),表明蜂胶黄酮抗氧化能力比天然抗氧化剂 Vc 好。Shigenori 等^[50]从日本冲绳县收集的蜂胶中提取了 9 种异戊烯基黄酮,检测它们的抗氧化活性,发现冲绳县蜂胶中的主要黄酮类化合物 5~7 和 9 的 DPPH 自由基清除活性比 BHT 抗氧化剂更强,具有很强的抗氧化活性。这些研究结果表明蜂胶中黄酮类化合物具有很好的清除自由基能力和抗氧化活性,但蜂胶黄酮类化合物抗氧化、清除自由基活性跟其抗肿瘤作用是对立的,所以需要更深入的研究此类活性。

6 其他作用

除了上面提到的作用以外,蜂胶黄酮类化合物还具有抗痴呆、抗衰老、消炎等多种生物活性。王浩等^[51]以 D-半乳糖诱导衰老小鼠模型,观察蜂胶总黄酮的抗衰老作用及相关作用环节的研究结果显示蜂胶总黄酮能明显改善衰老小鼠的学习记忆能力,提示蜂胶总黄酮具有抗衰老及促进学习记忆能力的效果。Chen 等^[52]研究结果显示,蜂胶黄酮类物质能降解肝中的毒素,减少肝中毒,表现出很强的肝保护作用。苏晓杰等^[53]报道,给 D-半乳糖致老年性痴呆小鼠连续灌胃不同浓度的蜂胶黄酮 50 d,结果显示蜂胶黄酮能提高脑指数,增强抗氧化能力,抑制 MAO-B 活性,从而保护脑细胞,抵抗痴呆。另有研究表明蜂胶黄酮能增加衰老小鼠 *bel-2* 基因的表达,降低 *bax* 基因表达,可能通过调节这两种基因的表达抑制细胞凋亡从而发挥抗衰老作用^[9]。尉辉杰等^[54]检测蜂胶黄酮类物质对去卵巢引起骨质疏松大鼠骨代谢的影响,发现蜂胶黄酮能够改善骨代谢,降低钙排出,促进骨形成;进一步研究蜂胶黄酮对体外培养老鼠成骨细胞的影响,发现蜂胶黄酮对成骨细胞的分化有改善作用,尤其是在蜂胶黄酮含量达到一定程度时能够提高体外培养老鼠成骨细胞的 ALP 活性并明显促进成骨细胞的生长,随着浓度的增加成骨细胞增殖率也明显提高,提示蜂胶黄酮可以增加成骨细胞的增殖和分化,促进骨组织的形成,可用来预防骨质疏松症。李卫等^[55]建立高脂血症大鼠模型后给予不同剂量的蜂胶黄酮有效成分,检测其对大鼠血脂水平及脂质代谢关键酶活性的影响,并在体外观察蜂胶黄酮有效成分对胰岛素抵抗的改善作用,发现蜂胶黄酮可有效改善脂质代谢紊乱,可能有增强脂质代谢关键酶活性,改善胰岛素抵抗状况的作用。张晓晖等^[56]检测蜂胶黄酮对 NLRP3 炎性小体活性的影响,发现相比于没干预蜂胶黄酮的对照组,不同剂量的蜂胶黄酮作用后细胞中 NLRP3 蛋白表达量下调,THP1 细胞培养液中被分泌的 IL-1 β 、IL-18 水平下降。结果提示蜂胶黄酮通过抑制 NLRP3 炎性小体的活性抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的炎症反应,从而起抗动脉粥样硬化作用。Kai 等^[57]从巴西蜂胶 AF-08 中分离出 4 种黄酮类化

合物,在体外和体内研究它们抗流感病毒活性,证实从蜂胶分离的槲素和山柰酚在体外培养 MDCK 细胞系表现出显著的抗流感病毒活性。然而,在该研究中只有山柰酚被认为是针对流感病毒感染的小鼠有效,能延长生存时间。

7 展望

随着生活水平的提高,人们越来越关注健康,并开始注意各种药物的副作用,这种需求促使研究人员从天然物质中分离出药用成分。近年来对蜂胶黄酮类化合物药用作用的相关研究表明其不仅具有抗肿瘤、抗氧化、清除自由基、保护组织、保护损伤细胞、降血糖、舒张血管、抗衰老等多种生物功能,还具有抗病毒、抗炎、促进学习记忆能力等作用。但这些研究仍存在一些不足:虽然从蜂胶中分离的黄酮类化合物具有上述的多种生物功能,但不同地区和不同提取法所得的黄酮类化合物有差别,因此其生物活性也未必相同,仍需进一步鉴定和统一;蜂胶黄酮类化合物除了对于各种癌症的作用机制外,针对其他生物功能作用机制的研究较少;有关蜂胶黄酮类化合物各种生物功能的大多数研究局限于动物体内及体外细胞实验,尚有待研究人员进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 尹爱群,穆惠军,江雪欣,等. 黄酮类化合物研究进展[J]. 中国药事, 2005(11):689-692.
- [2] 龙春,高志强,陈凤鸣,等. 黄酮类化合物的结构-抗氧化活性关系研究进[J]. 重庆文理学院学报(自然科学版), 2006, 5(2):13-17.
- [3] 张丹萍,丁丁. 黄酮类化合物药理作用的研究[J]. 北方药学, 2015(8):180-183.
- [4] Vinayagam R, Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review [J]. Nutr. Metab., 2015, 12(1):1-20.
- [5] Banskota A H, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis[J]. Phytoth. Res. Ptr., 2001, 15(7):561-571.
- [6] Hageman J, Kampinga H H. Computational analysis of the human HSPH/HSPA/DNAJ family and cloning of a human HSPH/HSPA/DNAJ expression library[J]. Cell Stress Chaperones, 2008, 14(1):1-21.
- [7] 徐颖,雷明吉,程诚. 蜂胶与蜂胶黄酮[J]. 食品工业, 2005(3):17-20.
- [8] 刘彦霞,张峰,王欣. 基因芯片技术分析胎盘血管病变中差异基因的表达[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48

- (1): 134-137.
- [9] 王桂云, 申梅淑, 张杰, 等. 蜂胶黄酮对衰老小鼠胸腺 *bcl-2*, *bax* 基因 mRNA 表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(4): 9-10.
 - [10] Chen C N, Wu C L, Shy H S, *et al.*. Cytotoxic prenyl flavanones from Taiwanese propolis[J]. J. Nat. Prod., 2003, 66: 503-506.
 - [11] Chen C N, Wu C L, Lin J K. Apoptosis of human melanoma cells induced by the novel compounds propolin A and propolin B from Taiwanese propolis[J]. Can. Lett., 2007, 245(1-2): 218-231.
 - [12] 热合曼·依米提, 吴晓晴, 山田マリタ, *et al.*. プロポリスから抽出したPinobanksin-3-acetateのJurkat細胞に対する細胞増殖抑制とアポトーシス作用[A]. 见: 日本農芸化学会 2006 年度大会论文集[C]. 日本: 日本農芸化学会 2006 年度大会, 2006, 67.
 - [13] Harris P, Dimitris K, Eleni M, *et al.*. Antiproliferative activity of Greek propolis[J]. J. Med. Food, 2010, 13(2): 286-290.
 - [14] Feng L, Yu-Min H, Suresh A, *et al.*. Two new cytotoxic phenylallylflavanones from Mexican propolis[J]. Chem. Pharm. Bull., 2011, 59(9): 1194-1196.
 - [15] 木塔力甫·艾买提. 蜂胶黄酮 Pinobanksin-3-acetate 对大肠癌细胞增殖、凋亡及基因表达谱的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 硕士学位论文, 2012.
 - [16] 木塔力甫·艾买提, 盛磊, Abulizi A, 等. 蜂胶黄酮 Pinobanksin-3-acetate 对结肠癌 HCT-116 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 科技导报, 2015(09): 69-73.
 - [17] Chia-Nan C, Che-Jen H, Shuei-Sheng L, *et al.*. Chemical modification and anticancer effect of prenylated flavanones from Taiwanese propolis[J]. Nat. Product Res., 2012, 26(2): 116-124.
 - [18] 祖丽比亚·司马义, 买热艳木·艾尔肯, 其曼古丽·吐尔洪, 等. 蜂胶黄酮 PB3A 对人大肠癌 SW480 细胞株 CXCL1 和 FOS 基因表达的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2014(3): 213-218.
 - [19] 其曼古丽·吐尔洪, 祖丽比亚·司马义, 买热艳木·艾尔肯, 等. 蜂胶黄酮对人结肠癌细胞 PDE4D 及 *Gadd45G* 基因表达的影响[J]. 山东医药, 2014(10): 7-9.
 - [20] 阿达莱提·麦麦提, 祖丽比亚·司马义, 买热艳木·艾尔肯, 等. 蜂胶黄酮 PB3A 对大肠癌细胞 SW480 中 RGS2 和 GEM 基因表达水平的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4): 316-320.
 - [21] 其曼古丽·吐尔洪, 木塔力甫·艾买提, 夏米西丁·阿不都热依木, 等. 蜂胶黄酮 Pinobanksin-3-acetate 对人肝癌 HepG-2 和肝正常 L02 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 2: 216-221.
 - [22] Benguedouar L, Lahouel M, Gangloff S C, *et al.*. Ethanolic extract of Algerian propolis and galangin decreased murine melanoma tumour progression[J]. Anti-can. Agents Med. Chem., 2016, 11(2): 1172-1183.
 - [23] 彭彦铭, 潘燕. 补充蜂胶黄酮对过度训练小鼠心肌能量代谢酶的影响[J]. 武汉体育学院学报, 2010, 44(08): 36-38.
 - [24] 潘燕, 彭彦铭. 蜂胶黄酮抗小鼠运动性疲劳的实验研究[J]. 辽宁体育科技, 2011, 33(1): 38-40.
 - [25] 刘芬, 岳海涛, 吕文伟, 等. 蜂胶总黄酮对急性心肌梗死犬血清微量元素及心肌超微结构的影响[J]. 2010, 41(4): 621-622.
 - [26] 王海华, 曾瑾, 王海珍, 等. 蜂胶总黄酮对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2015(3): 201-206.
 - [27] 王浩, 刘义, 辛晓明, 等. 蜂胶黄酮对培养大鼠乳鼠心肌细胞游离钙离子的影响[J]. 中成药, 2011, 33(9): 1488-1492.
 - [28] 余磊, 唐巧云, 楚建军. 蜂胶总黄酮对大鼠急性放射性肠损伤的保护作用及对 P38MAPK 途径的影响[J]. 医药前沿, 2014, doi:10.3969/j.issn.2095-1752.2014.24.079.
 - [29] 张良. 蜂胶黄酮对环磷酸腺苷诱导 HL7702 细胞损伤的保护作用[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 277-279.
 - [30] Alyane M, Kebsa L B, Boussenane H, *et al.*. Cardioprotective effects and mechanism of action of polyphenols extracted from propolis against doxorubicin toxicity. [J]. Pakistan J. Pharm. Sci., 2008, 21(3): 201-209.
 - [31] Boutabet K, Kebsa W, Alyane M, *et al.*. Polyphenolic fraction of Algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin[J]. Ind. J. Nephrol., 2011, 21(2): 101-106.
 - [32] Sun G W, Qiu Z D, Wang W N, *et al.*. Flavonoids extraction from propolis attenuates pathological cardiac hypertrophy through PI3K/AKT signaling pathway: [J]. eCAM, 2016, 2016(1): 1-11.
 - [33] 王启海, 梁枫, 韩军. 蜂胶总黄酮对脑缺血再灌注大鼠脑水肿和脑组织内 NO 及 NOS 含量的影响[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(10): 1-3.
 - [34] 袁丽杰, 赵蕾, 凌春莹, 等. 蜂胶黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤后 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(8): 11-13.
 - [35] 覃燕飞, 毕丹东. 蜂胶总黄酮对大鼠缺血再灌注后大脑皮质神经细胞凋亡和 caspase-3 与 bcl-2 及 bax 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(7): 1-5.
 - [36] 王启海, 梁枫, 侯晞. 蜂胶总黄酮对全脑缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 6(6): 967-970.
 - [37] 王启海, 韩军, 侯晞, 等. 蜂胶总黄酮对大鼠血管舒张功能的影响及其机制[J]. 湘南学院学报(医学版), 2013, 15(3): 1-5.
 - [38] 王启海, 韩军, 李睿, 等. 蜂胶总黄酮对全脑缺血再灌注大鼠脑血管舒张功能的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2015(4): 10-12.
 - [39] 王海华, 曾瑾, 崔凤娟, 等. 蜂胶总黄酮的舒血管效应及其机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(11): 1227-1232.
 - [40] 杨明, 隋殿军, 陈文学, 等. 蜂胶总黄酮对 STZ 诱导糖尿病大鼠降血糖机制研究[J]. 中药材, 2014(9): 1623-1626.
 - [41] 杨明, 隋殿军, 陈文学, 等. 蜂胶总黄酮对四氧嘧啶糖尿病大鼠降血糖作用[J]. 中国药理学杂志, 2014(16): 1410-1413.
 - [42] 杨明, 隋殿军, 陈文学, 等. 蜂胶总黄酮对自发性糖尿病大

- 鼠糖脂代谢的影响及抗氧化作用[J]. 中国药学杂志, 2015 (3):217-220.
- [43] 陈 静, 王宏雁, 王 宁, 等. 响应曲面法优化蜂胶中的活性黄酮提取[J]. 应用化工, 2011, 40(10):1753-1757.
- [44] 徐 颖, 方金凤, 顾 岚. 蜂胶黄酮清除自由基作用的研究[J]. 食品工业, 2008(1):23-25.
- [45] 王 正. 蜂胶黄酮的提取及其抗氧化活性的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 硕士学位论文, 2008.
- [46] 张春蕾, 于英君. 蜂胶黄酮对果蝇寿命的影响及预防自由基损伤作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2009(4):60-63.
- [47] Han M S, Lee I K, Kim Y S, *et al.* Flavonoids from propolis inhibit DNA single strand breakage by the fenton reaction[J]. J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem., 2010, 53(4):512-515.
- [48] 郭志芳, 马川兰, 贾 娟. 蜂胶中黄酮类化合物清除自由基性能研究[J]. 食品研究与开发, 2014(7):17-19.
- [49] 曹小燕, 杨海涛. 蜂胶中黄酮的提取及其自由基清除活性研究[J]. 粮油食品科技, 2015(5):45-49.
- [50] Shigenori K, Reika U, Tomoko H, *et al.* Antioxidant prenylated flavonoids from propolis collected in Okinawa, Japan [J]. J. Agric. Food Chem., 2007(55):7722-7725.
- [51] 王 浩, 李玉琴, 辛晓明, 等. 蜂胶总黄酮对 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆及代谢产物的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6):442-448.
- [52] Xi C. Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol[J]. Pharm. Mag., 2010, 6(22):135-141.
- [53] 苏晓杰, 高君等. 蜂胶黄酮对 D-半乳糖致老年痴呆小鼠抗氧化能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(11):3306-3307.
- [54] 尉辉杰, 刘 丽, 何 坚, 等. 蜂胶黄酮对大鼠颅骨成骨细胞增殖分化及 BMP2 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(19):2915-2918.
- [55] 李 卫, 张 岭, 刘冬英, 等. 蜂胶黄酮及其功效成分对脂代谢的调节作用[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(3):225-229.
- [56] 张晓晖, 曾 伟, 陈 鹏, 等. 蜂胶黄酮对炎症反应单核细胞中 NLRP3 炎性小体活性的影响[J]. 山东医药, 2015, (39):10-12.
- [57] Kai H, Obuchi M, Yoshida H, *et al.* In vitro and in vivo anti-influenza virus activities of flavonoids and related compounds as components of Brazilian propolis (AF-08) [J]. J. Funct. Foods, 2014, 8(3):214-223.