

# 结构与非结构因素对黄酮类化合物抗氧化活性作用的影响

申玉莉<sup>1,2\*</sup>, 刘宏<sup>1#</sup>, 喻晶<sup>1</sup>(1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R285.5;R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0660-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.31

**摘要** 目的:为黄酮类化合物作为抗氧化剂使用提供依据。方法:查阅国内、外近年来的相关文献,对结构与非结构因素对黄酮类化合物抗氧化活性作用的影响的研究进行综述。结果:黄酮类化合物B环取代烷基的数量和位置以及骨架的共轭情况对其抗氧化活性有影响;同时,疏水性、聚合度、浓度、体内的氧环境及与其他抗氧化剂的协同作用等非结构因素对其抗氧化活性也有影响。结论:黄酮类化合物在生物体内具有显著的抗氧化效应,其抗氧化活性除受到自身的化学结构影响之外,还与其他非结构因素密切相关。

**关键词** 黄酮类化合物;自由基;抗氧化活性;结构因素;非结构因素

活性氧自由基与疾病的关系十分密切。近年来,对自由基和抗氧化剂的研究成为了热点。黄酮类化合物是研究较多的一类,黄酮类化合物抗氧化活性与其结构(见图1)的变化有密切的关联,包括C环三碳链的氧化程度、C3位是否有羟基取代以及B环连接的位置等对黄酮类化合物的生理活性都有一定的影响。除此之外,黄酮类化合物抗氧化活性也随着其在体内的存在形态、浓度以及体系内氧环境等非结构因素的变化而变化。现今已有较多试验报道黄酮类化合物抗氧化活性与其结构的密切关系,然而关于结构以外的因素对黄酮抗氧化活性作用的报道在国内尚不多见。本文将从黄酮类化合物

的结构和非结构因素两大方面对其清除自由基抗氧化活性的影响进行综述。

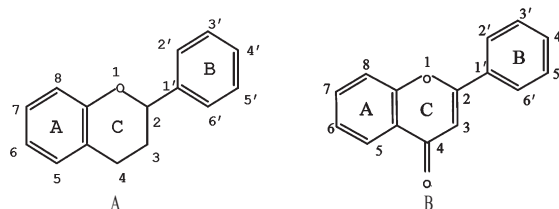


图1 黄酮类化合物基本结构

A.C6-C3-C6基本机构;B.2-苯基色原酮

- 五倍子和千金子[J].药物鉴定,2009,18(2):27.
- [18] 高学敏,钟赣生.实用中药学[M].北京:中国中医药出版社,2006:335.
- [19] 冯堃,杜正浩,李成文.峻下逐水药千金子药用价值商榷[J].中医药学报,2008,36(3):70.
- [20] 李滨,刘石磊,邹存珍,等.千金子急性毒性实验研究[J].黑龙江医药,2006,19(2):96.
- [21] 梁娅君,郑飞龙,唐大轩,等.千金子不同提取物对小鼠的毒性及药效学的初步研究[J].华西药学杂志,2011,26(1):27.
- [22] 孙付军,宋卫国,李英霞.千金子及不同含油量的千金子霜急性毒性比较[J].中国药物警戒,2011,8(1):20.
- [23] 郑飞龙,宁火花,马双成. HPLC法测定千金子中4个二萜类化合物[J].中草药,2009,40(10):1656.
- [24] Adolf W, Hecker E. On the active principles of the spurge family. III. Skin irritant and cocarcinogenic factors from the caper spurge.[J]. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*,1975,84(3):325.
- [25] Liao SG, Zhan ZJ, Yang SP, et al. Lathyranic acid A: first secolathyrane diterpenoid in nature from *Euphorbia lathyris*[J]. *Org Lett*,2005,7(7):1379.
- [26] Gao S, Liu HY, Wang YH, et al. Lathyranone A: a journal of Chinese medicinal materials diterpenoid possessing an unprecedented skeleton from *Euphorbia lathyris*[J]. *Org Lett*,2007,9(17):3453.
- [27] 孙秀梅,张兆旺,曹艳花.千金子的历史沿革与现代研究[J].中成药,2003,25(12):981.
- [28] 李群,江波.千金子炮制工艺研究[J].中国现代中药,2007,9(9):14.
- [29] 李英霞,侯立静.千金子制霜新工艺的研究[J].中成药,2010,32(8):1361.
- [30] 王英姿,张超,张兆旺.毒性中药千金子的炮制研究进展[J].齐鲁药事,2011,30(1):42.
- [31] 李群,王琦,黄春岭,等.千金子炮制品中脂肪油成分的研究[J].中成药,1994,16(4):24.
- [32] 李英霞,袁敏,陈永艳. HPLC测定千金子和千金子霜中两种泻下成分的含量[J].中成药,2010,32(3):440.
- [33] 于静之,侯立静,张会敏,等.毒性中药千金子制霜前后脂肪酸成分GC-MS分析[J].四川中医,2011,29(3):70.
- [34] 侯晓蓉,万蕾蕾,占扎君,等. HPLC-ESI-MS测定千金子炮制前后千金二萜醇酯的含量[C]//2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集.北京:中国药学会,2010:7601.

(收稿日期:2012-02-05 修回日期:2012-05-04)

\* 硕士研究生。研究方向:药剂与药理。电话:027-68878601。  
E-mail:sy14308@163.com  
# 通信作者:主任药师。研究方向:药物新剂型与新技术。  
E-mail:honguil@163.com

## 1 结构因素

影响黄酮类化合物抗氧化活性的结构因素主要有:羟基数目及位置、C环共轭体系、羟基成苷或甲基化、化合物的脂溶性大小、电荷的分布等。本文将着重讨论酚羟基对黄酮类化合物抗氧化活性的影响。黄酮类化合物抗氧化活性作用的机制主要是通过酚羟基与氧自由基反应形成共振稳定的半醌式自由基而中断链式反应,而酚羟基是黄酮类化合物最主要的官能团,其数目和取代位置的改变都会影响黄酮类化合物的生理活性。

### 1.1 羟基的作用及影响

黄酮类化合物的B环是抗氧化和清除自由基的主要活性部位,B环上的酚羟基是清除活性氧自由基的决定性因素,尤其是B环上的3',4'位邻二酚结构大大提高了黄酮类化合物对脂质过氧化的抑制能力,是有效清除过氧化氢、超氧化物以及过氧亚硝基阴离子自由基的显著特征<sup>[1-2]</sup>。例如槲皮素和桑色素,二者仅在B环的结构上有差别,即槲皮素B环上为邻二酚羟基取代,桑色素为间二酚取代,但槲皮素的抗氧化活性明显高于桑色素,原因是黄酮类化合物与自由基反应时产生了新的基团——苯氧自由基。苯氧自由基与邻位酚羟基形成了分子内氢键,使未成键电子与部分质子化了的氢原子之间相互吸引,使自由基结构更稳定<sup>[3]</sup>。另外推测,当形成苯氧自由基时,相邻酚羟基的C—O键具有部分双键的性质,形成了共振的半醌式结构<sup>[4]</sup>,从而中断游离自由基的链式反应,未成对电子的电子云在半醌式结构中的分布更分散,因而更稳定。邻二酚羟基的这种高活性源于其形成邻苯醌型结构的共振作用,并已得到量子化学计算的证实。由此可推测出具有联苯三酚结构的黄酮类化合物活性比含邻二酚结构的活性更高,因为前者中间的羟基脱氢后能形成两个分子内氢键,结构更稳定。

相关研究也证明,B环上的邻二酚羟基是清除超氧阴离子( $O_2^-$ )的主要部位。Harris GK等<sup>[5]</sup>在对木犀草素和白杨素清除自由基和抑制环氧酶-2表达的研究中发现,木犀草素的抗氧化活性远大于白杨素,且能有效地清除羟自由基( $\cdot OH$ )和 $O_2^-$ ,而白杨素并不能清除 $O_2^-$ ,且清除 $\cdot OH$ 的活性不及木犀草素,二者的结构区别仅在B环,这证实了B环3',4'邻二酚羟基是清除 $O_2^-$ 的主要部位。

A环羟基取代对黄酮类化合物抗氧化活性也有一定的作用<sup>[6]</sup>。如C5位羟基的抗氧化活性,使染料木黄酮具有与维生素E等同的抗氧化活性,以及较高的清除过氧亚硝基阴离子自由基的能力。5,7-间二酚结构的存在能增加黄酮类化合物的抗氧化能力,但是6-羟基甲基化后并没有影响黄酮类化合物抑制Fe、抗坏血酸以及 $CCl_4$ 诱导的脂质过氧化。与B环羟基取代相比,A环羟基取代的抗氧化活性还有待商榷。

C环C3位羟基的活性作用有争议,有学者认为C3位的羟基为醇羟基,与酚羟基相比较稳定,不易失电子,对抗氧化活性意义不大。但有试验表明,C环上的C3位羟基是抗氧化活性的重要部位,因为解离C3位羟基上的质子所需能量最低,形成的自由基较为稳定,抗氧化活性较高,C3位羟基的缺失会导致抗氧化活性的降低<sup>[7]</sup>。Burda S等<sup>[8]</sup>也认为,黄酮类化合物清

除自由基是依赖C环C3位羟基的存在。具有3位羟基以及B环邻二酚羟基结构的黄酮类化合物的抗过氧亚硝基阴离子自由基的活性,比某些活性氮清除剂的活性要高出10倍以上;槲皮素抑制金属和非金属诱导的氧化损伤的优势部分也归因于其3位羟基的存在,因为C3位羟基能增加黄酮自由基的稳定性。

一般认为,黄酮类化合物与自由基反应的主要机制是酚羟基解离出氢质子,氢质子与活性氧自由基反应形成稳定的分子,从而使自由基失去氧化能力,由此有人推测酚羟基个数越多,黄酮类化合物抗氧化活性作用越强,但从理论计算并不完全支持这种说法。吴洪等<sup>[9]</sup>对槲皮素解离出羟基的氢质子进行了量化计算,结果显示,随着酚羟基数目的增加,槲皮素解离出氢质子所需的能量也在增加,而且由于空间位阻的影响,需要的能量就更高,而对整个体系来说,体系能量越低,自由基越稳定。因此,不能以酚羟基的多少来衡量黄酮类化合物清除自由基抗氧化的能力。

以上结果说明,与酚羟基的数目相比,羟基取代的位置,主要是邻二酚取代,对黄酮类化合物抗氧化活性的贡献更大,是黄酮类化合物保持强抗氧化活性所必需的,而酚羟基的数量并非越多越好。尽管评价黄酮类化合物活性的方法不尽相同,但是对于羟基使黄酮类化合物具有很强的清除自由基的能力的观点得到了广泛的认同。

### 1.2 共轭结构的影响

C环C2与C3之间双键与C4位羰基的存在延长了A、B环共轭体系,促进了电子离域的形成,有助于黄酮类化合物供氢后形成相对稳定的自由基中间体,提高了抗氧化能力<sup>[10]</sup>;但双键氢化后,这种延长的共轭体系被打断,改变了分子的平面结构,其抗氧化活性降低。如槲皮素与儿茶素,二者具有相同的羟基排布,但槲皮素的C环含C2与C3与双键和C4位羰基,这种结构使它的抗氧化活性远高于含饱和C环的儿茶素<sup>[11]</sup>。

B环与分子的其余部分的扭转角度,对黄酮类化合物清除自由基的能力也有较大影响<sup>[12]</sup>。若将B环绕C2-C1'键旋转并分别做能量计算后发现,C环与B环在同一平面时体系能量最低,相互垂直时最高<sup>[13]</sup>。当C2、C3间双键存在时,B环借助双键与C环共轭从而使黄酮类化合物整个分子处于同一平面上,使共轭体系延长,这能增加黄酮类苯氧基的稳定性,更有利于抗氧化活性。影响黄酮类化合物平面性的因素除了C2、C3间双键外,C3位上的羟基也起着重要作用。高志强等<sup>[13]</sup>以木犀草素为模型化合物进行构效关系研究发现,去掉C3位上的羟基取代后,B环与C环之间产生了18.7°的扭转角,破坏了分子共面性,使黄酮类化合物清除自由基能力减弱。总之,虽然其他结构因素的影响远大于B、C环共轭体系的影响,但是这种共轭体系的存在使黄酮类化合物清除自由基的活性能力增强。

## 2 非结构因素

### 2.1 疏水性的影响

自由基反应属于非离子型反应,极性越小越有利于反应的进行,因此在黄酮类化合物抗氧化反应中,油水分配系数也起着较重要的作用。在一定范围内,疏水参数大的,即脂溶性强的黄酮类化合物,抗氧化活性较弱<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>发现,疏水



参数与某些基团的位置无关,只与基团个数有关;疏水参数与羟基数目也有关系,黄酮类化合物含羟基越多,疏水参数越小,抗氧化活性就越大。

同时,疏水参数过大即脂溶性过强,也会影响黄酮类化合物的生物利用度和生物活性。柯因和木犀草素在37℃下的溶解度分别为0.1103、1.716 mg<sup>[16]</sup>,与木犀草素相比,口服柯因的生物利用度在0.003%~0.02%之间<sup>[17]</sup>,柯因的抗氧化活性作用不及木犀草素,其低溶解度可能为影响因素之一。

## 2.2 聚合度的影响

对于黄酮聚合物的抗氧化活性,也有人作出研究探讨,但由于聚合反应的相对复杂性和多样性,关于聚合物是否比单体黄酮类化合物清除超氧阴离子更有效力的报道不多。已经得到的结论有:二聚体和三聚体的活性差别不大<sup>[18]</sup>;四聚物比三聚物表现出较强的抗过氧硝酸盐以及超氧化物介导的氧化反应,而七聚物和六聚物比三聚物和四聚物有更显著的清除超氧化物特性<sup>[19]</sup>。总之,增加聚合度能提高黄酮类化合物抗多种自由基的效力。而C3位羟基和B环邻二酚羟基的存在使聚合物自由基更稳定,具有更强的清除自由基活性。

## 2.3 机体内氧环境的影响

氧是生命周期中最重要的分子之一,它作为在线粒体氧化磷酸化的终端电子受体并产生活性氧自由基,参与机体中一系列反应,影响体内的活性因子,对新陈代谢、信号转导、疾病的分化等有着重要意义。

机体内的氧参与生物反应也可产生活性氧自由基,因此体系内的氧环境对自由基的生成和清除存在影响。缺氧条件下,黄酮类化合物抗氧化活性受到抑制,表现出促氧化作用。在研究槲皮素、姜黄素、抗坏血酸等抗氧化剂与谷胱甘肽的关系时,发现槲皮素虽然具有抗氧化活性,但在缺氧状态下被转化为可能有毒的甲基化醌类化合物,而谷胱甘肽和甲基化醌能形成加合物,可降低甲基化醌类的毒性作用,因此在缺少谷胱甘肽时甲基化醌类化合物表现毒性作用<sup>[20]</sup>,说明在缺氧状态下槲皮素并不能发挥抗氧化作用。缺氧环境下的这种影响可能与黄酮类化合物B环上的邻二酚结构有关,比如缺氧条件下,B环上具有邻二酚结构的槲皮素的促氧化性明显比B环上只有一个酚羟基的姜黄素要高<sup>[21]</sup>。

正常情况下,硫氧还蛋白还原酶(TrxR)还原氧化态的硫氧还蛋白(Trx),在还原型辅酶Ⅱ(NADPH)存在时,还原态的Trx作为硫氧还蛋白过氧化物酶(TPX)的电子供体,将过氧化氢还原为H<sub>2</sub>O。但是缺氧环境下,黄酮类化合物转化成的邻醌和甲基化醌能够抑制TrxR的活性,可能因为邻醌、甲基化醌攻击还原态TrxR末端的硒代半胱氨酸,使TrxR结构改变,并抑制了TPX的活性<sup>[7]</sup>,使机体清除自由基的能力减弱。

## 2.4 浓度的影响

一般认为黄酮类化合物在机体内的浓度越大,其抗氧化活性就越高,其实不然。Hirata A等<sup>[22]</sup>在研究橙皮苷及其苷元抑制环氧酶的表达试验中发现,虽然橙皮苷元抗氧化活性较强,但在浓度超过临界值时,浓度的增大并不会明显提高其清除自由基的活性。

虽然某些黄酮类化合物抗氧化活性较强,但是在高浓度时,它们通过自氧化和氧化还原反应会产生活性氧物质,使抗

氧化活性降低,反而会产生细胞毒性甚至诱导细胞凋亡。Watjen W等<sup>[23]</sup>在大鼠肝癌细胞上测试了7种黄酮类化合物对过氧化氢诱导细胞损伤的保护作用,发现黄酮类化合物的药理学活性和体外抗氧化能力没有明确的关联,但是与细胞摄入黄酮类化合物的量有关。其中,槲皮素和漆树黄酮容易被细胞摄入,在低至10~25 μmol/L的浓度时,即可检测到它们的抗过氧化氢活性,包括抑制DNA链的断裂,以及对细胞凋亡的防护作用;另一方面,浓度在50~250 μmol/L的范围时这些黄酮类化合物反而会诱导细胞毒性,促使DNA链断裂,寡核苷酸DNA分裂,使蛋白酶激活,蛋白质水解。已报道的人体内槲皮素药理学数据表明,当正常饮食提供1~2 g的槲皮素时,即可能导致血浆中槲皮素的浓度在10~50 μmol/L之间,而某些黄酮类化合物保护细胞的浓度仅仅比它们引起DNA损伤以及促使细胞凋亡的浓度低5~10 μmol/L,因此通过饮食控制黄酮类化合物的摄入是有必要的。

## 2.5 协同作用的影响

人体内源性的抗氧化剂,如抗坏血酸、维生素E、有关的酶系统(如超氧化物歧化酶)等,通常会与黄酮类化合物发生相互作用,协同减少氧自由基所致的损伤。

Kadoma Y等<sup>[24]</sup>使用氧化诱导期法,研究抗坏血酸、维生素E与黄酮类化合物的协同作用,发现儿茶素和表儿茶素与δ-维生素E的诱导时间比相应的计算值大,预示着黄酮类化合物与δ-维生素E具有协同作用。在协同过程中,维生素E在联合抗氧化剂的作用下部分再生,推动再生过程的是协同反应中半醌自由基被清除,因为半醌自由基较稳定,其存在使维生素E的再生不可逆<sup>[25]</sup>。但是,儿茶素和表儿茶素与α-、β-、γ-维生素E的诱导时间比相应的计算值要小,推测儿茶素和表儿茶素的抗氧活性可能随着α-、β-、γ-维生素E的增加而减弱。有分歧的是,有试验<sup>[26]</sup>表明α-维生素E与儿茶素、表儿茶素具有协同作用,可能机制为黄酮类化合物能减少α-维生素E自由基的产生,使维生素E再生,发挥抗氧化作用,而被氧化了的黄酮类化合物又可被谷胱甘肽和抗坏血酸重新还原,继续发挥抗氧化作用。在体外试验中发现,抗坏血酸能使儿茶素避免被氧化,这可能是联合抗氧化剂的协同作用使氧化还原反应滞后所致<sup>[27]</sup>。

但是也有研究发现,在体外脂蛋白氧化模型中,黄酮类化合物与抗坏血酸协同反应会降低二者的抗氧化活性<sup>[28]</sup>,这可能与抗坏血酸衍生物(ASDB)有关,ASDB与黄酮类化合物无协同抗氧化作用,反而会引发黄酮类化合物的促氧化作用。

在黄酮类化合物与其他抗氧化剂的相互作用中,虽然大部分表现出共同抗氧化作用,但受各种因素的影响,有时也会表现出促氧化作用,这可能与体系环境、抗氧化剂的结构与自由基的种类有关。

## 3 小结

黄酮类化合物是一类优良的天然抗氧化剂,其各种生物活性与其化学结构密不可分。因此,了解了黄酮类化合物抗氧化、清除自由基的构效关系以及影响因素,就可以通过化学结构修饰的方法改善黄酮类化合物现有结构弱点,增强其生物学活性,同时结合非结构因素对其活性的影响,科学合理地使用黄酮类化合物,达到事半功倍的效果。尽管现有的研究表明,黄酮类化合物在清除自由基、抗氧化、抗辐射、抗肿瘤、

抗炎、抗病毒等方面有良好的作用,但其在机体内的作用机制、药理作用靶点尚不明确,有待进一步研究和探索。

## 参考文献

- [1] 陈丛瑾,王琪,李欣.黄酮类化合物抗氧化和抑菌生物活性研究进展[J].中国药房,2011,22(35):3346.
- [2] Zheng WF, Zhao YX, Zheng X, *et al.* Production of antioxidant and antitumor metabolites by submerged cultures of *Inonotus obliquus* cocultured with *Phellinus punctatus* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2011, 89(1):157.
- [3] 潘国庆,梁永欣.黄酮类化合物结构与抗氧化活性关系研究[J].研究与开发,2005(3):28.
- [4] 张海凤,张绍良,张春雷,等.具抗自由基与紫外防护功效黄酮类化合物的研究进展[J].日用化学工业,2008,38(1):54.
- [5] Harris GK, Qian Y, Leonard SS, *et al.* Luteolin and chrysin differentially inhibit cyclooxygenase-2 expression and scavenge reactive oxygen species but similarly inhibit Prostaglandin-E2 formation in RAW 264.7 cells[J]. *J Nutr*, 2006, 136(6):1517.
- [6] Seyoum A, Asres K, El-Fiky FK. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids[J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(18):2058.
- [7] Lu J, Papp LV, Fang JG, *et al.* Inhibition of mammalian thioredoxin reductase by some flavonoids: implications for myricetin and quercetin anticancer activity[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8):4410.
- [8] Burda S, Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids[J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(6):2774.
- [9] 吴洪,高平章.11种黄酮类化合物抗氧化活性与结构关系的FTD研究[J].数理医药学杂志,2009,22(4):434.
- [10] Sadasivam K, Kumaresan R. Antioxidant behavior of meamsetin and myricetin flavonoid compounds—a DFT study [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2011, 79(1):282.
- [11] Duenas M, Manzano SG, Paramas AG, *et al.* Antioxidant evaluation of *O*-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(2):443.
- [12] Leopoldini M, Pitarch IP, Russo N, *et al.* Structure, conformation, and electronic properties of apigenin, luteolin, and taxifolin antioxidants. A first principle theoretical study[J]. *J Phys Chem A*, 2004, 108(1):92.
- [13] 高志强,徐强,宋仲荣,等.黄酮类化合物抗氧化活性构效关系的密度泛函理论研究[J].化学世界,2008,4(7):439.
- [14] 蒋司同.黄酮类化合物抗氧化活性和苯胺/酚类化合物毒性的构效关系研究[D].衡阳:南华大学,2011.
- [15] 蒋柳云,刘玉明.黄酮类化合物抗氧化活性的构效关系研究[J].化学研究与应用,2004,16(4):510.
- [16] Ng SP, Wong KY, Zhang L, *et al.* Evaluation of the first-pass glucuronidation of selected flavones in gut by ca-co-2 monolayer model[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2005, 8(1):1.
- [17] Walle T, Otake Y, Brubaker JA, *et al.* Disposition and metabolism of the flavonoid chrysin in normal volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(2):143.
- [18] Määttä-Riihinen KR, Kähkönen MP, Törrönen AR, *et al.* Catechins and procyanidins in berries of *Vaccinium* species and their antioxidant activity[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(2):8485.
- [19] Aron PM, Kennedy JA. Compositional investigation of phenolic polymers isolated from *Vitis vinifera* L. cv. pinot noir during fermentation[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(14):5670.
- [20] Boots AW, Kubben N, Haenen GR, *et al.* Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication of quercetin supplementation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(2):560.
- [21] Fujisawa S, Kadoma Y. Anti- and pro-oxidant effects of oxidized quercetin, curcumin or curcumin-related compounds with thiols or ascorbate as measured by the induction period method[J]. *In Vivo*, 2006, 20(1):39.
- [22] Hirata A, Murakami Y, Shoji M, *et al.* Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25(5):3367.
- [23] Watjen W, Michels G, Steffan B, *et al.* Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis [J]. *J Nutr*, 2005, 135(3):525.
- [24] Kadoma Y, Ishihara M, Okada N, *et al.* Free radical interaction between vitamin E ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -tocopherol), ascorbate and flavonoids[J]. *In Vivo*, 2006, 20(68):823.
- [25] Fujisawa S, Ishihara M, Atsumi T, *et al.* A quantitative approach to the free radical interaction between  $\alpha$ -tocopherol or ascorbate and flavonoids[J]. *In Vivo*, 2006, 20(4):445.
- [26] Mukai K, Mitani S, Ohara K, *et al.* Structure-activity relationship of the tocopherol regeneration reaction by catechins[J]. *Free Radic Biol and Med*, 2005, 38(9):1243.
- [27] Chen CY, Milbury PE, Chung SK, *et al.* Effect of almond skin polyphenolics and quercetin on human LDL and apolipoprotein B-100 oxidation and conformation[J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18(12):785.
- [28] Vinson JA, Jang J. In vitro and in vivo lipoprotein antioxidant effect of a citrus extract and ascorbic acid on normal and hypercholesterolemic human subjects[J]. *J Med Food*, 2004, 4(4):187.

(收稿日期:2012-02-11 修回日期:2012-05-23)