

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的研究进展[△]

冯淳*, 焦思棋, 余正文[△](贵州师范大学生命科学学院, 贵阳 550025)

中图分类号 R282;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2871-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.29

摘要 目的:为葡萄科蛇葡萄属植物显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的研究、开发与应用提供参考。方法:以“显齿蛇葡萄”“黄酮类化合物”“提取”“分离”“纯化”“药理活性”等的中英文为关键词,组合查询在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中收录的于1979年1月—2017年12月发表的相关文献,归纳、总结显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的提取、分离纯化与药理活性方面的研究进展。结果与结论:共检索获得577篇文献,其中有效文献53篇。显齿蛇葡萄中黄酮类化合物主要分为黄酮类、黄酮醇类、异黄酮类、黄烷酮类、查耳酮类以及花色素类等,主要代表化合物为二氢杨梅素;其主要通过乙醇/水提取法、超声提取法、微波辅助提取法、闪式提取法和酶法等提取,多采用大孔树脂进行分离纯化。显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的药理活性多样,主要包括消炎、抗菌、降血糖、降血脂、降血压、抗氧化、抗动脉粥样硬化、保肝护肝以及抗肿瘤等。结论:显齿蛇葡萄中黄酮类化合物具有很高的药用开发前景,但在植物体内的代谢积累机制尚不明确,相关的高效提取分离技术仍需进一步研究优化,其药理活性的具体作用机制还不十分清楚,尚需进一步深入研究。

关键词 显齿蛇葡萄;黄酮类化合物;提取;分离纯化;药理活性

显齿蛇葡萄(*Ampelopsis grossedentata*)是葡萄科蛇葡萄属植物,俗称藤茶,其作为保健茶和中草药已有数百年的应用历史^[1]。该植物主要分布在福建、云南、广东、广西、贵州和湖南等长江以南的地区,是一种药食同源的植物^[2]。显齿蛇葡萄的主要有效成分是以二氢杨梅素(DMY)为主的黄酮类化合物,其提取物中总黄酮化合物含量约为86%^[3]。显齿蛇葡萄味甘,性凉,具有多种药用功效,如清热解毒、强筋骨、消炎镇痛、抗动脉粥样硬化^[4]、抗氧化^[5]、抑菌、抗高血压、降血糖、消脂^[6]、保肝^[7]、解酒^[8]和抗肿瘤^[9]等。笔者以“显齿蛇葡萄”“黄酮类化合物”“提取”“分离”“纯化”“药理活性”等的中英文为关键词,组合查询收录在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中于1979年1月—2017年12月发表的相关文献。结果,共检索获得577篇文献,其中有效文献53篇。本文就显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的提取、分离纯化和药理活性的研究进展进行归纳、总结,为该植物的进一步研究和开发应用提供理论基础。

1 显齿蛇葡萄黄酮类化合物的类型

显齿蛇葡萄中的黄酮类化合物主要分为黄酮类(Flavone)、黄酮醇类(Flavonol)、异黄酮类(Isoflavone)、黄烷酮类(Flavanones)、查耳酮类(Chalcone)以及花色

素类(Anthocyanidin)等^[10]。这6类化合物的基本骨架结构见图1。

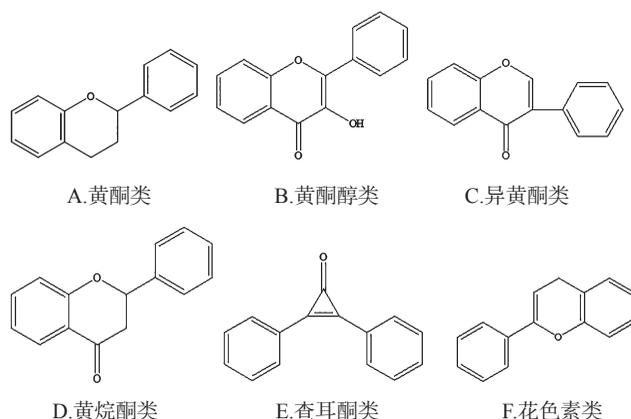


图1 黄酮类化合物的基本骨架结构

2 显齿蛇葡萄黄酮类化合物的提取与分离纯化

2.1 黄酮类化合物的提取

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的提取方法主要有乙醇/水提取法、超声提取法和微波辅助提取法,近年来还有闪式提取工艺和酶法提取的报道,提取溶剂主要为乙醇和水。陈玉琼等^[11]研究发现,乙醇提取显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的最佳条件为:以67%~85%乙醇为

2012,3(1):146-148.

[52] 莫媛媛,侯华新,黎丹戎,等. 大黄素乙酰化物致鼻咽癌

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31460068);贵州省普通高等学校工程研究中心建设任务(No.黔教合KY字[2015]335)

*硕士研究生。研究方向:药用植物代谢组学。E-mail:310491767@qq.com

#通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:植物源功能性研究。E-mail:yuzhengwen2001@126.com

CNE-1细胞线粒体自噬活性的研究[J]. 中国癌症防治杂志,2014,6(1):1-6.

[53] 尤付玲. 远志皂苷调节线粒体自噬在抗A β 诱导细胞损伤中的作用及机制[D]. 广州:广东药科大学,2017.

[54] 陈俊莉. 阿魏酸通过诱导线粒体自噬保护糖氧剥夺引起的内皮细胞损伤[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-08-12)

(编辑:张元媛)

提取溶剂,按料液比1:31,在52.5~77.5℃下浸提60~100 min;乙醇提取DMY的最佳条件为:以74%乙醇为提取溶剂,按料液比1:35,在65℃下浸提94 min。李卫等^[12]研究发现,用水提取黄酮类化合物时,料液比为1:10有利于化合物沉淀,提取时间在60 min以内其得率随提取时间的延长而升高,而且采用偏碱性的水提取效果更好。曹敏惠等^[13]采用水为提取溶剂,得到提取DMY的最佳条件为:按料液比1:25,在100℃下提取60 min。

超声和微波辅助提取可提高显齿蛇葡萄总黄酮的得率。金慧鸣等^[14]采用67%乙醇提取显齿蛇葡萄,在58℃下超声提取28 min,总黄酮的得率高达38.74%。曾云想等^[15]以水为提取溶剂,采用正交试验优化显齿蛇葡萄提取工艺,结果显示,按料液比1:35,在微波中档P50加热90 s,可使总黄酮得率高达43.61%,且用时短、操作方便。

近年来,以闪式提取法提取显齿蛇葡萄中黄酮类化合物因其操作便捷、有利于工业化生产而得到了药学界的认可。吴诗艺等^[16]初步优化该法提取显齿蛇葡萄总黄酮,以水作为提取溶剂,按料液比1:16连续提取2次,每次提取3 min,结果总黄酮的得率达到27.16%。

以上工艺提取黄酮类化合物时选用的原料一般为显齿蛇葡萄的叶,原料加工完后会有大量的茎被当作废料处理,而酶法可用于提取茎中主要的黄酮类化合物DMY。陈雁梅等^[17]研究发现,采用复合酶(由果胶酶、纤维素酶、淀粉酶复合而成),在45℃、pH 4.46、酶添加量2.0%、料液比1:20的条件下提取效果最好,可使DMY得率达到30.65%,纯度达到23.4%。

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物提取的相关研究较多,但是至今尚无统一、高效的提取工艺。其主要原因一是不同产地甚至不同植株的黄酮含量各不相同,因此要以得率为指标评价各提取工艺的优劣,就必须以同一产地的同一植株为原料进行比较性研究。另一原因是不同提取工艺各有优缺点,要根据提取目的与实际需要选择最合适的工艺。例如以水作为提取溶剂较之乙醇更加绿色环保、低成本,但乙醇却能提高得率;超声辅助提取和微波辅助提取工艺可以缩短提取时间、提高得率,但是放大到工业化生产的难度较大且增加了提取成本;闪式提取工艺容易放大、成本较低,但得率却比其他工艺低。运用酶法提取黄酮类化合物是一种较新的、原料利用率较高的提取工艺,值得继续深入研究。

2.2 黄酮类化合物的分离纯化

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物多采用大孔树脂分离纯化,这一方面是利用分子间的范德华力和氢键,另一方面是利用大孔树脂的多孔结构对分子大小不同的成分进行筛选。易海燕等^[18]将显齿蛇葡萄提取液用HPD-100大孔树脂吸附至饱和,然后用水洗脱至无色,再用70%乙醇洗脱,收集洗脱液、干燥,得到纯化后的黄酮,提取液中总黄酮含量由69.12%提高到83.74%。柳

庆龙等^[19]采用星点设计-响应面法优化大孔树脂分离纯化显齿蛇葡萄总黄酮的工艺,先以乙醇经2次回流提取得到质量分数为66.83%的总黄酮,然后用D-101树脂纯化得到质量分数为85.00%的总黄酮。刘涛等^[20]将显齿蛇葡萄提取物进行甲基化,然后用硅胶柱层析[甲醇-二氯甲烷(1:20)]分离得到全甲基化杨梅素和五甲基化二氢杨梅素,以柱色谱分离,然后用三溴化硼脱除甲基,获得DMY纯品的总得率达12.2%。

3 显齿蛇葡萄黄酮类化合物的药理活性

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物具有消炎、抗菌、降血糖、降血脂、降血压、抗氧化、抗动脉粥样硬化、保肝护肝和抗肿瘤等多种药理活性。

3.1 消炎、抗菌作用

炎症诱发过程中会产生白三烯和组胺等炎症介质,而显齿蛇葡萄黄酮类化合物可以抑制炎症介质的释放,从而表现出消炎作用。陈立峰等^[21]对新西兰兔颊黏膜分别注射表皮葡萄球菌、10%乙酸建立口腔黏膜溃疡模型,然后在患处涂抹显齿蛇葡萄总黄酮溶液,结果显示溃疡直径缩小、炎症指数降低、愈合时间缩短,表明显齿蛇葡萄总黄酮能够减轻模型兔口腔溃疡炎症,促进溃疡愈合。祁佳等^[22]通过大鼠足趾肿胀实验观察以黄酮类化合物为主的显齿蛇葡萄水提物的消炎作用,结果显示其具有较强的抗炎作用,其可能的作用机制是降低了组织中前列腺素E₂水平。曾春晖等^[23-24]研究发现,显齿蛇葡萄总黄酮能够降低细菌表面疏水性、增加细菌细胞通透性,使细胞壁形态发生异常,且能抑制细菌脱氢酶活性、削弱细菌新陈代谢,因此对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、链球菌、大肠杆菌等均有抗菌效果;进一步研究发现,其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌均有一定的抑菌作用,而且当其 β -内酰胺类抗菌药物联合使用时对MRSA的抗菌作用更强。熊皓平等^[25-26]采用不同极性的溶剂提取显齿蛇葡萄,所得以DMY为代表的黄酮类化合物对球菌、杆菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母菌和霉菌等(如葡萄球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、白色念珠菌、甲型/乙型溶血性链球菌等呼吸道致病菌)都有抑制作用。杨柯等^[27]研究发现,以黄酮类化合物为主的显齿蛇葡萄提取物对2215细胞分泌的乙肝E抗原和乙肝表面抗原具有显著的抑制作用,提示其具有抗乙型病毒性肝炎的活性。

由上述研究可知,显齿蛇葡萄中黄酮类化合物具有消炎与广谱抗菌作用,尤其有研究证实其对耐药菌MRSA具有抗菌作用,而且与抗菌药物联合使用时作用更强,提示显齿蛇葡萄可能具有良好的抗菌药用前景。

3.2 降血糖、降血脂、降血压作用

朱蕾^[28]采用高糖高脂饲料喂养与注射链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型后,灌胃给予DMY和显齿蛇葡萄总黄酮提取物,结果显示模型大鼠的血糖和血脂水平均

明显降低。吴瑛等^[29]采用相似的方法建立2型糖尿病大鼠模型并灌胃给予显齿蛇葡萄黄酮类化合物,结果显示模型大鼠的血糖和血清胰岛素水平均显著降低,胰岛素C肽水平升高,肝组织中磷酸化丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(p-Akt)、成纤维细胞生长因子21(FGF21)、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)的表达量均显著升高。这提示显齿蛇葡萄黄酮类化合物可能是通过提高外周组织利用葡萄糖的效率来改善模型大鼠的胰岛素抵抗指数(IR),通过提高血清胰岛素C肽水平来修复受损的胰岛B细胞;而其改善IR的机制是通过上调p-Akt、促进FGF21表达,继而激活了p-AMPK来实现的。但显齿蛇葡萄黄酮类化合物作用于糖代谢的具体机制还不清楚,仍需继续研究。

长期的高血糖状态会导致机体发生脂代谢紊乱,研究能同时降低血糖、血脂的天然药物具有重要意义。逯凤肖等^[30]对高血糖、高血脂模型小鼠给予显齿蛇葡萄黄酮类化合物灌胃处理,结果显示模型小鼠的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平均显著降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著升高,表明该黄酮类化合物能够改善模型小鼠的高血脂症,具有纠正糖脂代谢紊乱的作用。陈玉琼等^[31]采用显齿蛇葡萄黄酮类化合物对高血脂模型大鼠进行干预处理,结果发现该黄酮类化合物能通过提高血清中的超氧化物歧化酶(SOD)活性和降低丙二醛(MDA)含量,来减轻脂质过氧化程度,从而保护心血管。

高血压是最常见的慢性病,寻找天然降压药物一直是医药界研究的重点。廖寅平等^[32]用显齿蛇葡萄黄酮类成分水溶液饲喂高血压模型大鼠,结果表明该黄酮类成分具有降压作用且对心率无明显影响。赵喜兰^[33]采用显齿蛇葡萄总黄酮分别对自发性高血压模型大鼠和正常大鼠进行灌胃,10周后检测显示,模型大鼠的血压明显降低,而正常大鼠血压没有明显变化。这表明,显齿蛇葡萄总黄酮有望开发为预防和治疗高血压的天然药物。其潜在降压机制包括:一是通过调节肾素血管紧张素Ⅱ的含量,进而调节肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统,从而降低血压;二是通过增加血管内一氧化氮水平、减少血管内皮细胞分泌的内皮素,进而扩张血管、调节血压;三是通过增强抗氧化系统功能来调节血压^[33]。

3.3 抗氧化作用

徐新等^[34]研究了以含黄酮类化合物为主的显齿蛇葡萄提取物的体外抗氧化活性,结果显示其清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)的半数抑制浓度(IC₅₀)为0.338 mg/mL,清除羟基自由基的IC₅₀为18.713 mg/mL,抑制超氧阴离子的最大活性为263.1 U/L,总抗氧化能力为19.76 mmol/L,表明该提取物具有显著的体外抗氧化活性。陈丽等^[35]将含有黄酮类化合物的显齿蛇葡萄提取物添加进日粮喂养小鼠,26 d后给小鼠灌服番泻叶煎

剂2 d并测定其腹泻率,同时测定其血清过氧化氢酶(CAT)、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以评价抗氧化水平。结果显示,该提取物可能通过提高CAT、SOD、GSH-Px活性,抑制体内脂质过氧化,改善自由基平衡,改善肠道菌群结构,进而降低小鼠腹泻率。

3.4 抗动脉粥样硬化作用

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物不仅可以调节血液脂蛋白含量、提高SOD活性以清除有害的氧自由基,还可以改善血液流变环境,表现出对动脉粥样硬化的多环节作用;且该天然化合物来源广泛,有望比化学合成药物的成本更低。Song Q等^[36]将不同浓度的显齿蛇葡萄DMY作用于新生大鼠分离心脏成纤维细胞,结果发现DMY可以通过减少细胞活性氧的产生,抑制血管紧张素Ⅱ诱导的成纤维细胞增殖,达到抗动脉粥样硬化的效果。曾宪彪等^[37]制备获得显齿蛇葡萄总黄酮,并灌胃给予动脉粥样硬化模型大鼠进行干预处理,结果发现该总黄酮可以抑制模型大鼠低密度脂蛋白(LDL)、TG和TC水平的升高,提高高密度脂蛋白(HDL)水平,并抑制全血黏度、血浆黏度和红细胞聚集指数的升高,从而达到抗动脉粥样硬化的效果。

3.5 保肝护肝作用

高倩倩等^[38]分别将含有显齿蛇葡萄总黄酮和DMY的血清作用于肝癌细胞株HepG2,结果显示HepG2细胞增殖均受到抑制,且总黄酮作用后能诱导HepG2细胞发生早期凋亡。研究发现,显齿蛇葡萄总黄酮能抑制免疫性肝损伤模型小鼠的血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)活性,增强SOD活性,改善肝损伤小鼠肝组织病理学变化,进而保护免疫性肝损伤小鼠的肝功能^[39];能降低肝纤维化模型大鼠血清ALT、AST、碱性磷酸酶(AKP)活性与肝组织羟脯氨酸(Hyp)、MDA含量,提高血清白蛋白(ALB)水平和肝组织GSH-Px活性,改善肝组织病理损伤程度,从而保护大鼠肝损伤细胞,改善肝纤维化^[40]。王俊杰等^[41]将显齿蛇葡萄黄酮类化合物的提取物作用于非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)模型小鼠,结果发现小鼠血清中ALT、AST、TC、TG水平和肝组织中TC、TG水平均明显下降,提示该黄酮类化合物具有治疗NAFLD的潜力。CHEN SH等^[42]对NAFLD患者给予DMY口服3个月后,患者体内ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、血糖、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)水平和IR均显著下降,而且血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞角蛋白18(CK-18)和FGF21水平均下降,脂联素水平升高。这表明DMY可以通过降低IR和TNF- α 、CK-18、FGF21水平,改善NAFLD患者的糖脂代谢及各项实验室指标,进而发挥治疗NAFLD的作用。

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物保肝护肝作用主要表现为:一是抑制肝癌细胞增殖并诱导其凋亡;二是抑制ALT、AST、AKP产生,增强SOD活性,抗肝纤维化;三是

改善 IR,降低 TNF- α 、CK-18 和 FGF21 水平,进而改善脂肪代谢,对肝脏起到保护和治疗作用。

3.6 抗肿瘤作用

姚欣等^[43]将含黄酮类化合物的显齿蛇葡萄提取物作用于人前列腺癌 LNCap 细胞 24 h,结果发现细胞凋亡率明显升高。周春权等^[44]将显齿蛇葡萄复方作用于肝癌 HEPA1-6 细胞,结果显示肝癌细胞的增殖抑制率明显升高,并推测该复方在体内具有抑制肝癌肿瘤生长的作用。有研究证实,DMY 能够通过下调基质金属蛋白酶(MMP)-2/-9 的表达,抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖和侵袭^[45];增强抑癌因子 p53 的表达,进而抑制人肺癌 A549 细胞生长^[46]。Huang HC 等^[47]将 DMY 作用于黑色素瘤细胞,发现其能够抑制细胞内酪氨酸激酶活性,减少细胞中黑色素,起到防治黑色素瘤的作用。体外研究还证实,显齿蛇葡萄黄酮类化合物能有效抑制卵巢癌细胞和恶性黑色素瘤细胞生长^[48],诱导胃癌细胞凋亡^[49]。

显齿蛇葡萄中黄酮类化合物具有广泛的抗肿瘤活性,而且主要是通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡实现的,但是体外和体内试验具有很大的差异,所以仍需要进一步研究其抗肿瘤的合适剂量和对正常细胞的影响。

4 结语

目前,对显齿蛇葡萄中黄酮类化合物的提取分离技术研究较多,但是要满足医药及食品工业对高纯黄酮制品尤其是 DMY 的需求,仍需进一步研究优化高效能的提取工艺。显齿蛇葡萄黄酮类化合物具有多种药理活性,有很高的药用开发前景,但其具体作用机制还不十分清楚,需要进一步深入开展基础研究,为其临床应用提供更可靠的基础。显齿蛇葡萄被称为植物界“黄酮之王”^[50],但其黄酮类化合物代谢积累的生理生态及分子机制仍不清楚,现在的研究还停留在代谢组学层面,值得进一步进行蛋白组学、转录组学和基因组学研究,四大组学协同研究才能全面解释黄酮类化合物在显齿蛇葡萄中的代谢积累机制。最新研究表明,苯丙氨酸解氨酶是黄酮类化合物生物合成过程中的关键酶和限速酶^[51];查尔酮异构酶和查尔酮合成酶是类黄酮、异黄酮合成过程中的关键酶和限速酶^[52-53]。笔者认为,将上述靶点作为蛋白组学研究的突破口进行酶学研究,或对调控关键酶的 RNA 和 DNA 进行深入的转录组学和基因组学研究,将有望从分子水平上对显齿蛇葡萄进行人工调控生物合成,从而可为全面开发其黄酮类化合物奠定理论基础。

参考文献

[1] CHEN J, WU Y, ZOU J, et al. α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* and the flavonoid derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(7):1488-1494.

[2] 侯建军,覃红斌,胡泽华. 野生藤茶的药理作用和临床应用研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2002, 19(4):36-38.

[3] 高建华,罗尧晶,宁正祥. 植物黄酮二氢杨梅素的提纯及结晶形态研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(1): 81-84.

[4] LIU TT, ZENG Y, TANG K, et al. Dihydromyricetin ameliorates atherosclerosis in LDL receptor deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262:39-50.

[5] 陈晓静,于江傲,赵瑞香. 显齿蛇葡萄叶中二氢杨梅素的制备及其抗氧化活性研究[J]. 农业机械, 2012, 6(18): 137-139.

[6] 陈雁梅,于华忠,刘同方,等. 显齿蛇葡萄果实的开发利用[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(29):10294-10295,10305.

[7] SHAHRI AA, ESFANDIYARI B, HAMZELOO H. Evaluation of a nonlinear seismic geotechnical site response analysis method subjected to earthquake vibrations (case study: Kerman Province, Iran)[J]. *Arab J Geosci*, 2011, 4(7/8):1103-1116.

[8] 潘人琦,郁建平. 二氢杨梅素解酒作用的研究[J]. 山地农业生物学报, 2012, 31(3):247-249.

[9] MA J, YANG H, BASILE MJ, et al. Analysis of polyphenolic antioxidants from the fruits of three pouteria species by selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(19): 5873-5878.

[10] AHERNE SA, O'BRIEN NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism[J]. *Nutrition*, 2002, 18(1):75-81.

[11] 陈玉琼,李安琪,孟燕. 藤茶黄酮及二氢杨梅素提取条件的优化[J]. 华中农业大学学报, 2009, 28(1):106-110.

[12] 李卫,宁正祥. 逆流法提取二氢杨梅素研究[J]. 食品科学, 2004, 25(11):192-194.

[13] 曹敏惠,谢一萍,倪德江. 藤茶中二氢杨梅素的绿色提取纯化方法研究[J]. 食品科技, 2011, 36(6):230-233.

[14] 金慧鸣,谭兴和,蔡文,等. 响应面法优化藤茶总黄酮的提取工艺[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(5): 1575-1582.

[15] 曾云想,郁建平. 藤茶总黄酮提取方法的优选[J]. 山地农业生物学报, 2013, 32(2):153-158.

[16] 吴诗艺,高陆,苏婷. 浅论用闪式提取工艺提取显齿蛇葡萄中黄酮的效果[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(5):70-71.

[17] 陈雁梅,于华忠,刘同方,等. 酶法提取藤茶茎中二氢杨梅素工艺研究[J]. 应用化工, 2016, 45(2):304-307.

[18] 易海燕,何桂霞,欧阳文,等. 大孔吸附树脂分离纯化藤茶总黄酮的研究[J]. 中草药, 2011, 42(1):74-77.

[19] 柳庆龙,李煌,林珠灿,等. 星点设计-响应面法优化大孔树脂纯化藤茶总黄酮的工艺[J]. 中国药房, 2016, 27(7): 942-945.

[20] 刘涛,张晓敏,郑红艳,等. 藤茶提取物中二氢杨梅素的化学纯化方法研究[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2014, 44(1):71-74.

- [21] 陈立峰,陈莉萍,徐琳本,等. 显齿蛇葡萄总黄酮对兔口腔黏膜溃疡的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2007,21(1):49-54.
- [22] 祁佳,李莉霞,卜书红,等. 藤茶提取物清咽抗炎作用及其机制的研究[J]. 贵阳中医学院学报,2013,35(1):19-21.
- [23] 曾春晖,杨柯,徐明光,等. 广西藤茶总黄酮对金黄色葡萄球菌抗菌机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(10):249-252.
- [24] 曾春晖,杨柯,徐明光,等. 广西藤茶总黄酮与 β -内酰胺类抗菌药物合用的体外抗菌活性研究[J]. 医药导报,2013,32(3):292-297.
- [25] 熊皓平,吉宏武,杨伟丽,等. 显齿蛇葡萄提取物抗常见呼吸道致病菌活性的研究[J]. 广西农业生物科学,2007,26(2):150-153.
- [26] 熊皓平,何国庆,杨伟丽,等. 显齿蛇葡萄提取物抗菌作用的研究[J]. 中国食品学报,2004,4(1):55-59.
- [27] 杨柯,郑作文,欧贤红. 广西藤茶提取物TTF含药血清对乙型肝炎病毒HBsAg和HBeAg的抑制作用[J]. 医药导报,2008,27(4):390-392.
- [28] 朱蕾. 发酵藤茶黄酮类化学组成及其对糖尿病大鼠血糖、血脂的影响[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2015,32(1):4-7.
- [29] 吴瑛,吴彬,万婧,等. 藤茶提取物改善2型糖尿病大鼠胰岛胰岛素抵抗的作用[J]. 第三军医大学学报,2015,37(5):454-458.
- [30] 逯风肖,郁建平,秦浩,等. 藤茶中二氢杨梅素对糖尿病小鼠血糖和血脂的影响[J]. 山地农业生物学报,2015,34(6):89-92.
- [31] 陈玉琼,倪德江,程倩,等. 藤茶总黄酮及二氢杨梅素降血脂作用研究[J]. 茶叶科学,2007,27(3):221-225,242.
- [32] 廖寅平,王硕,安丰轩,等. 藤茶降血压作用研究[J]. 中国现代药物应用,2013,7(17):229-230.
- [33] 赵喜兰. 显齿蛇葡萄叶总黄酮对原发性高血压大鼠的降血压研究[J]. 食品工业科技,2016,37(6):351-355.
- [34] 徐新,李佳川,王元,等. 土家药食资源藤茶提取物体外抗氧化活性研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版),2018,44(2):171-175.
- [35] 陈丽,孙云子. 藤茶提取物对小鼠生长性能、腹泻率及抗氧化性能的影响[J]. 中国畜牧兽医,2017,44(4):1027-1031.
- [36] SONG Q, LIU LL, YU J, et al. Dihydromyricetin attenuated Ang II induced cardiac fibroblasts proliferation related to inhibitory of oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017,807:159-167.
- [37] 曾宪彪,韦桂宁,何飞,等. 藤茶总黄酮对动脉粥样硬化大鼠血脂及血液流变学的影响[J]. 重庆医学,2014,43(5):518-520.
- [38] 高倩倩,杨秀芬,欧敏. 藤茶总黄酮和二氢杨梅素含药血清对肝癌HepG2细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):500-503.
- [39] 欧贤红,郑作文. 藤茶总黄酮对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 哈尔滨医药,2011,31(1):1-3.
- [40] 欧贤红,吕林艳,郑作文,等. 藤茶提取物抗慢性肝纤维化作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):132-134.
- [41] 王俊杰,舒洋,曹欣,等. 藤茶对非酒精性脂肪性肝病的治疗作用研究[J]. 中国全科医学,2011,14(20):2248-2250.
- [42] CHEN SH, ZHAO XL, WAN J, et al. Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99:74-81.
- [43] 姚欣,林静瑜,倪峰,等. 藤茶提取物对人前列腺癌LNCap细胞凋亡作用研究[J]. 中国民族民间医药,2015,24(5):26-27.
- [44] 周春权,曾雪爱. 藤茶复方对肝癌Hepa1-6的实验研究[J]. 医学前沿,2015,5(26):195-196.
- [45] ZHOU FZ, ZHANG XY, ZHAN YJ, et al. Dihydromyricetin inhibits cell invasion and down-regulates MMP-2/-9 protein expression levels in human breast cancer cells[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2012,39(4):352-358.
- [46] 张玉萌,郑作文,郭成贤,等. 藤茶双氢杨梅树皮素诱导人肺癌A549细胞凋亡及其机制研究[J]. 中国药物应用与监测,2008,5(5):16-18.
- [47] HUANG HC, LIAO CC, PENG CC, et al. Dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata* inhibits melanogenesis through down-regulation of MAPK, PKA and PKC signaling pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2016,258:166-174.
- [48] 郑作文,谭为,周雅君,等. 藤茶蛇葡萄素对人卵巢癌细胞和人恶性黑色素瘤细胞增殖的抑制作用[J]. 广西中医药,2009,32(1):46-48.
- [49] 武彦芳,路玉洁,鞠境. 二氢杨梅素对胃癌细胞SGC7901生长活性及凋亡的影响[J]. 重庆医学,2015,44(25):3485-3487.
- [50] 戴先森. 长寿藤茶:植物界“黄酮之王”人体“血管清道夫”[J]. 中南药学(用药与健康),2016(9):90.
- [51] 许明,杨志坚,郑金贵. 藤茶叶片总RNA的提取及苯丙氨酸解氨酶基因(pal)片段的克隆[J]. 生物学杂志,2015,32(2):96-99.
- [52] 李娟,曹芳芳,刘海峰. 山葡萄查尔酮异构酶(VamCHI)基因的克隆与分析[J]. 湖北农业科学,2016,55(11):2934-2938,2967.
- [53] 付明,魏麟,余娟,等. 显齿蛇葡萄查尔酮合成酶基因cDNA克隆及蛋白质序列分析[J]. 中草药,2013,44(1):85-89.

(收稿日期:2018-04-01 修回日期:2018-09-02)

(编辑:段思怡)