

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.001

# 银杏黄酮对非酒精性脂肪肝病小鼠肝脏 NF-κBp65 和 TNF-α 的影响\*

林秋香<sup>1</sup>, 周冬生<sup>2#</sup>, 白纪红<sup>2△</sup>, 梁志清<sup>2</sup>, 赵 雪<sup>1</sup>, 王雪雯<sup>1</sup>

(1. 桂林医学院研究生学院, 广西桂林 541000; 2. 桂林医学院附属医院感染性疾病科, 广西桂林 541000)

**摘要:**目的 观察不同剂量银杏黄酮对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)小鼠肝脏核因子-κBp65(NF-κBp65)和肿瘤坏死因子(TNF-α)的影响。方法 采用高脂饲料喂养 4 周, 构建小鼠 NAFLD 模型。小鼠随机分为正常对照组, 高脂模型组, 银杏黄酮高、中、低剂量治疗组。银杏黄酮高、中、低剂量组分别予不同剂量银杏黄酮灌胃, 正常对照组和高脂模型组予生理盐水灌胃。治疗 12 周后处死小鼠检测肝组织 NF-κBp65 表达, 血清 TNF-α、三酰甘油(TG)水平。结果 与正常对照组比较, 高脂模型组 NF-κBp65、TNF-α、TG 水平升高( $P < 0.05$ )。与高脂模型组比较, 银杏黄酮高、中、低剂量组 NF-κBp65、TNF-α、TG 水平降低( $P < 0.05$ ), 且剂量越高降低越明显。结论 银杏黄酮可减少 NF-κBp65 及 TNF-α、TG 的产生, 从而对 NAFLD 起到一定治疗作用。

**关键词:**黄酮类; 银杏; 植物提取物; 脂肪肝; 肿瘤坏死因子 α; 核因子-κBp65

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)26-3409-03

## Effects of ginkgo flavonoid on expression of NF-κBp65 and TNF-α in mice with non-alcoholic fatty liver disease\*

Lin Qiuixiang<sup>1</sup>, Zhou Dongsheng<sup>2#</sup>, Bai Jihong<sup>2△</sup>, Liang Zhiqing<sup>2</sup>, Zhao Xue<sup>1</sup>, Wang Xuewen<sup>1</sup>

(1. Graduate School, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of different doses of ginkgo flavonoid on the expression of nuclear factor-κBp65 (NF-κBp65) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in mice with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** The mice model of NAFLD was constructed by the high fat diet for 4 weeks. The mice were randomly divided into the control group, high fat model group, high, middle and low doses of ginkgo flavonoid groups. High, middle and low doses of ginkgo flavonoid groups were respectively gavaged with the different doses of ginkgo flavonoid. The normal control group and the high fat model group were gavaged with normal saline. After 12 weeks, the mice were killed for taking liver tissue and detecting NF-κBp65 expressions, and serum TNF-α and triacylglycerol (TG) levels were detected. **Results** Compared with the normal control group, the levels of NF-κBp65, TNF-α and TG in the high fat model group were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the high fat model group, the levels of NF-κBp65, TNF-α and TG in the high, middle and low doses of ginkgo flavonoid groups were decreased ( $P < 0.05$ ), moreover the higher the dose, the more obvious the decrease. **Conclusion** Gingko flavonoid may play certain role in the treatment of NAFLD by reducing the generation of NF-κBp65, TNF-α and TG.

**Key words:** flavonoid; ginkgo biloba; plant extracts; fatty liver; tumor necrosis factor-alpha; nuclear factor-κBp65

近年来非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在普通人群中发病率逐年增多, 在上海、广东等发达地区其患病率可达 15%, 并且一些患者可能发展为脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化, 甚至肝癌, 因而越来越引起人们的重视。NAFLD 的发病机制目前尚未完全清楚, 炎症因子失衡是其中重要一环节。肿瘤坏死因子(TNF-α)是主要炎症介质之一, 核因子-κB(nuclear factor-kappa-binding, NF-κB)是炎症转录调节因子, 两者都与炎症密切相关。银杏黄酮是银杏叶的提取物, 近年来研究表明其有抗炎抗氧化调节物质代谢作用。本研究通过观察不同剂量银杏黄酮对 NAFLD 小鼠 NF-κBp65 和 TNF-α 的影响, 探讨银杏黄酮对 NAFLD 小鼠的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料 动物: SPF 级昆明(KM)雄性小鼠 120 只, 体质量

18~25 g, 由桂林医学院动物实验中心提供(许可证号 SCXK桂 2007-0001)。分笼饲养于湿度约 40%, 温度约 28 ℃ 环境中, 自由进食进水。试剂: 银杏黄酮(汉中天然谷生物科技有限公司); 胆固醇(成都科龙化工试剂厂); 丙硫氧嘧啶片(上海复星朝晖药业有限公司); 蛋黄粉(苏州大德汇鑫生物科技有限公司); 猪油自备。NF-κBp65 RT-PCR 试剂(北京艾德莱生物科技有限公司); TNF-α ELISA 试剂(深圳达科为生物技术有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物模型制备及分组** 120 只昆明(KM)小鼠适应性喂养 1 周后分为正常对照组 30 只和高脂造模组 90 只。正常对照组予普通饮食喂养, 高脂造模组予高脂饮食(2% 胆固醇、5% 蛋黄粉、10% 猪油、0.2% 丙硫氧嘧啶、72.8% 普通饲料)喂

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260078); 广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA276038); 广西壮族自治区卫生厅计划课题资助项目(Z2012421)。 作者简介: 林秋香(1979—), 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肝病的基础与临床的研究。 # 并列第一作者: 周冬生(1971—), 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事肝病的基础与临床的研究。 △ 通讯作者, Tel: 13558030184; E-mail: 316871226@qq.com。

养。每周称体质量 1 次,4 周末处死正常对照组 10 只,高脂造模组 10 只,通过肝脏的病理变化确定造模成功。造模成功后,正常对照组剩下 20 只继续普食喂养;高脂造模组剩下的 80 只继续高脂喂养并随机再将其分为 4 组:高脂模型组,银杏黄酮高、中、低剂量治疗组,每组各 20 只。

**1.2.2 药物干预** 银杏黄酮高剂量组予银杏黄酮  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  灌胃,中剂量组予银杏黄酮  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  灌胃,低剂量组予银杏黄酮  $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  灌胃,正常对照组和高脂模型组予等剂量生理盐水灌胃 1 次/天。实验动物自由进食和饮水,每周称质量 1 次。

**1.2.3 标本的采集** 于给药后 12 周处死小鼠,处死前隔夜禁食,氯胺酮麻醉,断头取血,以  $3000 \text{ r/min}$  离心 15 min,取上清液,−80 °C 保存备用。所有血清标本同批测定。在分离肝脏后迅速取肝左叶用 4% 多聚甲醛固定,常规石蜡包埋后切片,HE 染色;余肝脏组织剪成小块状−80 °C 保存备用。

#### 1.2.4 观察指标

**1.2.4.1 肝组织 NF-κBp65 的检测** 采用 RT-PCR 法测定小鼠肝组织 NF-κBp65 相对水平,严格按试剂盒步骤操作提取肝组织总 RNA,逆转录成 cDNA,PCR 扩增。扩增 NF-κBp65 引物序列:上游 5'-ACT GCC GGG ATG GCT ACT AT-3',下游 5'-TCT GGA TTC GCT GGC TAA TGG-3',产物长度 126 bp,退火温度 55 °C,35 个循环。内参 β-actin 引物序列:上游 5'-GAG GGA AAT CGT GCG TGA C-3',下游 5'-CTG GAA GGT GGA CAG TGA G-3',产物长度 445 bp,退火温度 55 °C,30 个循环。电泳,JS-780 全自动凝胶成像分析仪凝胶成像(上海培清科技公司),通过 SensiAnsyst 凝胶成像分析软件(上海培清科技公司)读取产物电泳条带的光密度扫描值,将 NF-κBp65 条带与内参照 β-actin 条带光密度扫描值的比值作为 NF-κBp65 表达的相对水平。

**1.2.4.2 血清生化指标的检测** 采用 ELISA 法测定血清中 TNF-α 的水平;采用全自动生化分析仪(桂林医学院附属医院的日立全自动生化分析仪 7600 型)测定血清三酰甘油(TG)水平。

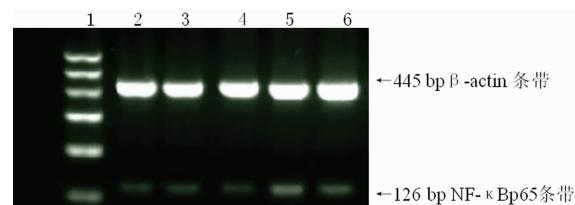
**1.2.4.3 肝组织病理切片检查** 由同一病理科医生在光学显微镜下检查,作出单盲判断。每张切片观察 5 个肝小叶,以平均每个肝小叶内脂肪变性的肝细胞所占百分比表示肝脏脂肪变性程度。肝细胞脂肪变性判断标准为:以肝小叶内未见脂滴肝细胞为(−),脂肪肝细胞占肝细胞总数小于 1/3 为(+),1/3~2/3 为(++)+,大于 2/3 为(+++),几乎均成脂滴肝细胞为(++++)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数进行单因素方差分析及 SNK-q 检验,等级资料用 Ridit 分析,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组小鼠肝组织 NF-κBp65 的比较** 各组小鼠 NF-κBp65 相对表达量即 NF-κBp65 条带与内参照 β-actin 条带光密度扫描值的比值,正常对照组为  $0.24 \pm 0.01$ ,高脂模型组为  $0.52 \pm 0.05$ ,银杏黄酮高剂量组为  $0.33 \pm 0.04$ ,银杏黄酮中剂量组为  $0.38 \pm 0.02$ ,银杏黄酮低剂量组为  $0.41 \pm 0.04$ 。与正

常对照组相比,高脂模型组 NF-κBp65 水平升高( $q=24.38$ , $P<0.05$ );与高脂模型组相比,银杏黄酮高、中、低剂量组 NF-κBp65 水平降低( $q=12.71,11.46,7.33, P<0.05$ );与银杏黄酮高剂量组相比,中、低剂量组 NF-κBp65 水平升高( $q=4.40,6.08, P<0.05$ );与银杏黄酮中剂量组相比,低剂量组 NF-κBp65 水平升高( $q=3.3, P<0.05$ )。PCR 电泳图见图 1。



1: Mark;2:正常对照组;3:银杏黄酮中剂量组;4:银杏黄酮高剂量组;5:高脂模型组;6:银杏黄酮低剂量组。

图 1 RT-PCR 肝组织 NF-κBp65 的表达

**2.2 各组小鼠血清 TNF-α、TG 的变化** 与正常对照组相比,高脂模型组 TNF-α、TG 升高( $P<0.05$ );与高脂模型组相比,银杏黄酮高、中、低剂量组 TNF-α、TG 下降( $P<0.05$ );与高剂量组相比,中、低剂量组 TNF-α、TG 升高( $P<0.05$ );与中剂量组相比,低剂量组 TNF-α、TG 升高( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组小鼠血清 TNF-α、TG 的变化( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	TNF-α( $\mu\text{g/L}$ )	TG( $\text{mmol/L}$ )
正常对照组	$0.57 \pm 0.03$	$0.52 \pm 0.05$
高脂模型组	$1.24 \pm 0.07^a$	$1.89 \pm 0.13^b$
银杏黄酮		
高剂量组	$0.71 \pm 0.04^c$	$0.72 \pm 0.04^d$
中剂量组	$0.89 \pm 0.05^{ei}$	$0.85 \pm 0.06^{fi}$
低剂量组	$0.97 \pm 0.07^{gkm}$	$1.07 \pm 0.07^{hln}$

<sup>a</sup>: $q=39.4$ ,<sup>b</sup>: $q=43.99, P<0.05$ ,与正常对照组比较;<sup>c</sup>: $q=29.34$ ,<sup>d</sup>: $q=38.47$ ,<sup>e</sup>: $q=17.88$ ,<sup>f</sup>: $q=32.48$ ,<sup>g</sup>: $q=11.93$ ,<sup>h</sup>: $q=24.84, P<0.05$ ,与高脂模型组比较;<sup>i</sup>: $q=12.92$ ,<sup>j</sup>: $q=8.06$ ,<sup>k</sup>: $q=14.69$ ,<sup>l</sup>: $q=19.41, P<0.05$ ,与高剂量组比较;<sup>m</sup>: $q=4.16$ ,<sup>n</sup>: $q=10.67, P<0.05$ ,与中剂量组比较。

表 2 各组小鼠肝组织病理改变的比较( $n=20$ )

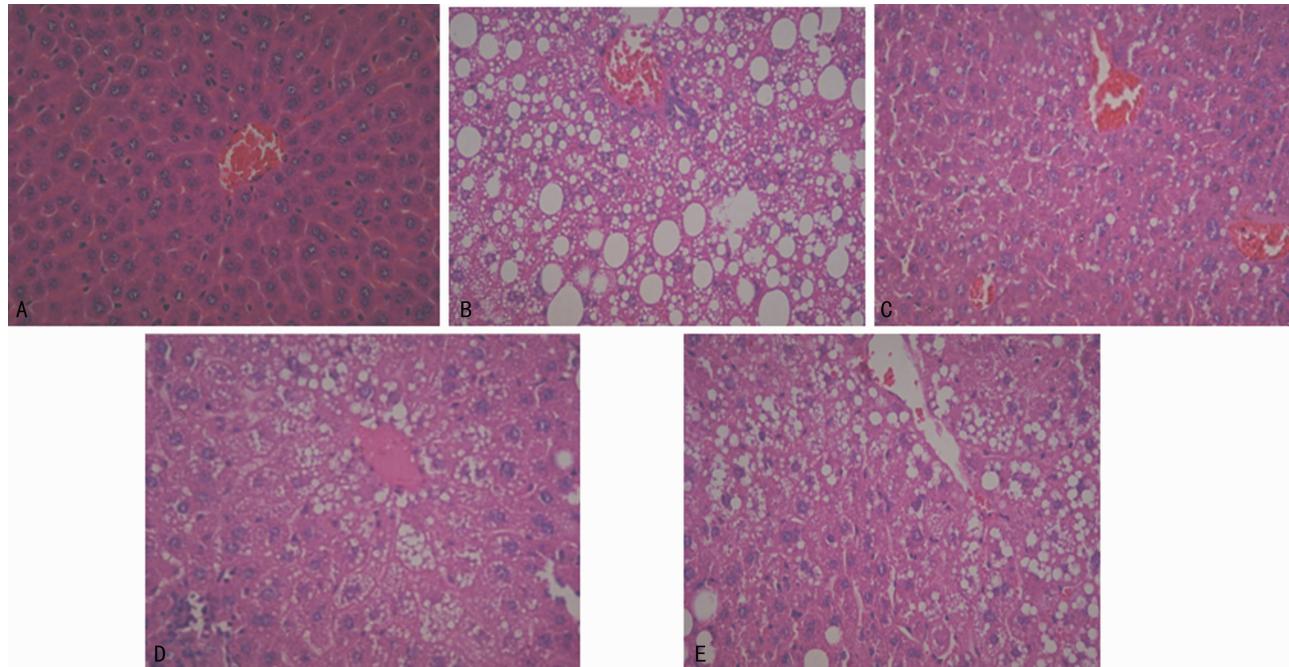
组别	脂肪性改变					$\bar{R}$
	—	+	++	+++	++++	
正常对照组	20	0	0	0	0	0.15
高脂模型组	0	0	0	16	4	0.72 <sup>a</sup>
银杏黄酮						
高剂量组	0	4	15	1	0	0.38 <sup>b</sup>
中剂量组	0	0	16	4	0	0.46 <sup>bc</sup>
低剂量组	0	0	9	11	0	0.63 <sup>bcd</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与正常组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与高脂模型组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与高剂量组比较;<sup>d</sup>: $P<0.05$ ,与中剂量组比较。

**2.3 各组小鼠肝脏组织病理学改变** 病理学检验:(1)正常对照组小鼠肝细胞脂肪变均为(−),肝组织结构完整,细胞以中央静脉为中心,呈放射状整齐排列,细胞核圆位于中央,细胞胞

质丰富,核膜清晰。(2)高脂模型组,肝细胞排列不整齐,肝细胞内出现大小不等的脂滴,多为大脂滴和中等大小脂滴,细胞胞质呈现空泡状,细胞核不居中,被挤向细胞的一侧。(3)银杏黄酮高剂量组,肝细胞排列不整齐,细胞内散在分布小的脂滴和偶见中等大小的脂滴,数量较少。(4)银杏黄酮中剂量组,肝细胞排列不整齐散在分布中小脂滴,少量大脂滴。(5)银杏黄酮低剂量组,肝细胞排列不整齐,细胞内脂滴细胞多为中等大

小,小脂滴少见,数量较高脂模型组小鼠明显减少,但仍略多于高、中剂量组,见表 2、图 2。与正常对照组相比,高脂模型组肝脂肪变差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与高脂模型组相比,银杏黄酮高、中、低剂量组肝脂肪变差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与高剂量组相比,中、低剂量组脂肪变差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与中剂量组相比,低剂量组脂肪变差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



A:正常对照组;B:高脂模型组;C:银杏黄酮高剂量组;D:银杏黄酮中剂量组;E:银杏黄酮低剂量组。

图 2 各组小鼠组肝组织显微镜观察(HE,  $\times 200$ )

### 3 讨 论

NAFLD 发病机制复杂,至今仍尚未完全阐明,目前相对成熟的解释是“二次打击”学说,胰岛素抵抗(in-sulin resistance,IR)进行初次打击;炎症因子失衡,触发或抑制氧化应激和脂质过氧化,对肝细胞进行二次打击,导致肝脏炎症、坏死和纤维化<sup>[1-2]</sup>。NF-κB 作为一种前炎症基因的转录调控因子,在炎症和免疫反应及细胞凋亡路径中起着重要的作用,生理情况下 NF-κB 以二聚体的形式与 NF-κB 抑制蛋白结合呈非活性状态,当细胞受到刺激后 NF-κB 发生核移位,引起相应靶基因的转录激活,活化的 NF-κB 调控多种炎症相关细胞因子表达,参与炎症反应<sup>[3-6]</sup>。在肝脏的肝实质细胞、内皮细胞、胆管上皮细胞和枯否氏细胞中均可以检测到 NF-κB 活性<sup>[7]</sup>。TNF-α 是机体内主要的促炎因子和脂肪细胞因子之一,在 NASH 的发展中起重要作用。有研究表明,脂肪肝动物模型中 TNF-α 水平升高,抗 TNF-α 抗体能够改善 NASH 的形成<sup>[8]</sup>。本实验结果也显示与正常对照组相比,高脂模型组 TNF-α 明显升高。

银杏黄酮是从银杏叶中提取出来的衍生物,它的生物活性多样,具有降血脂、扩张血管、抗动脉粥样硬化、抗癌和抑制血小板聚集功能等功能,被广泛应用于心血管疾病等方面<sup>[9-11]</sup>。事实上银杏黄酮的作用远非于此,其还具有较强的降糖、抗炎、抗氧化清除自由基能力等作用<sup>[10,12]</sup>。医学界关于银杏黄酮抗

炎抗氧化作用的研究并不多,尤其对 NAFLD 的作用的研究更是少见。本研究通过不同剂量银杏黄酮对 NAFLD 小鼠进行干预治疗,观察肝病理切片显示银杏黄酮干预治疗后脂肪变程度较高脂模型组减轻,且银杏黄酮剂量越高,脂肪变越轻;银杏黄酮治疗组的 NF-κB p65、TNF-α、TG 的水平均较高脂模型组降低,剂量越高疗效越明显,表明银杏黄酮可以减轻小鼠肝脏脂肪变性及炎性程度,且剂量越高效果越显著。

综上所述,银杏黄酮可减少 NAFLD 小鼠的 NF-κB p65、TNF-α、TG 的产生,起到抗炎降脂作用,从而对 NAFLD 起到一定的治疗作用,有望为 NAFLD 临床治疗提供一种新的药物选择。此外本实验虽然表明了银杏黄酮给药剂量 300 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 对 NAFLD 小鼠治疗作用较比其他更低剂量的效果好,但是是否高于此剂量治疗效果还会更显著还有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.
- [2] Kim MY, Bae JS, Kim TH, et al. Role of transcription factor modifications in the pathogenesis of(下转第 3415 页)

- pathway inhibitor prevents airway obstruction, respiratory failure and death due to Sulfur mustard analog inhalation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1): 86-95.
- [2] Kreuter KA, Mahon SB, Mukai DS, et al. Detection and monitoring of early airway injury effects of half-mustard (2-chloroethylsulfide) exposure using high-resolution optical coherence tomography [J]. *J Biomed Opt*, 2009, 14(4): 044037.
- [3] Karacsonyi C, Shanmugam N, Kagan E. A clinically relevant in vitro model for evaluating the effects of aerosolized vesicants [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 185(1): 38-44.
- [4] Boskabady MH, Amery S, Vahedi NA. The effect of vitamin E on tracheal responsiveness and lung inflammation in Sulfur mustard exposed Guinea pigs [J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(3): 157-165.
- [5] Ekstrand-Hammarström B, Wigenstam E, Bucht A. Inhalation of alkylating mustard causes long-term T cell-dependent inflammation in airways and growth of connective tissue [J]. *Toxicology*, 2011, 280(3): 88-97.
- [6] Pirzad G, Jafari M, Tavana S, et al. The role of Fas-FasL signaling pathway in induction of apoptosis in patients with Sulfur Mustard-Induced chronic bronchiolitis [J]. *J Toxicol*, 2010; 373612.
- [7] Keyser BM, Andres DK, Nealey E, et al. Postexposure application of Fas receptor small-interfering RNA to suppress Sulfur mustard-induced apoptosis in human airway epithelial cells: implication for a therapeutic approach [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(1): 308-316.
- [8] Dillman JF, Phillips CS, Dorsch LM, et al. Genomic analysis of rodent pulmonary tissue following bis-(2-chloroethyl) sulfide exposure [J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18(1): 28-34.
- [9] 孟晓, 祝筱姬, 徐睿, 等. 芥子气致大鼠气管损伤的形态学研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(8): 567-572.
- [10] Pohl C, Papritz M, Moisch M, et al. Acute morphological and toxicological effects in a human bronchial coculture model after Sulfur mustard exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 112(2): 482-489.
- [11] Ray R, Keyser B, Benton B, et al. Sulfur mustard induces apoptosis in cultured normal human airway epithelial cells: evidence of a dominant caspase-8-mediated pathway and differential cellular responses [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2008, 31(1): 137-148.
- [12] Gould NS, White CW, Day BJ. A role for mitochondrial oxidative stress in Sulfur mustard analog 2-chloroethyl ethyl sulfide-induced lung cell injury and antioxidant protection [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(3): 732-739.
- [13] Nourani MR, Azimzadeh S, Ghanei M, et al. Expression of glutathione S-transferase variants in human airway wall after long-term response to Sulfur mustard [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(2): 125-130.
- [14] Gautam A, Vijayaraghavan R, Sharma M, et al. Comparative toxicity studies of sulfur mustard (2,2'-dichloro diethyl sulfide) and monofunctional sulfur mustard (2-chloroethyl ethyl sulfide), administered through various routes in mice [J]. *J Med CBR Def*, 2006, 4: 1-21.
- [15] Ghanei M, Harandi AA. Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to Sulfur mustard: a review [J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(7): 363-371.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-04-11)

(上接第 3411 页)

- insulin resistance [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 10(26): 1155-1159.
- [3] Oh H, Ghosh S. NF-κB: roles and regulation in different CD4+ T-cell subsets [J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(1): 41-51.
- [4] Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF-κB signaling [J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42(3): 443-468.
- [5] Glauert HP. Role of NF-κB in hepatocarcinogenesis and its potential inhibition by dietary antioxidants [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(9): 1160-1172.
- [6] Iomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact [J]. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59(3): 323-331.
- [7] 李勇, 张培建, 金成. NF-κB 与肝脏缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 2(11): 48-50.
- [8] Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, et al. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic

- fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2008, 47 (4): 1158-1166.
- [9] Brinkley TE, Lovato JF, Arnold AM, et al. Effect of ginkgo biloba on blood pressure and incidence of hypertension in elderly men and women [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23 (5): 528-533.
- [10] Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview [J]. *Sci World J*, 2013, 11(29): 162-175.
- [11] Xiao ZP, Peng ZY, Peng MJ, et al. Flavonoids health benefits and their molecular mechanism [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(2): 169-177.
- [12] Kim HP, Park H, Son KH, et al. Biochemical pharmacology of biflavonoids: implications for anti-inflammatory action [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(3): 265-273.

(收稿日期:2014-03-20 修回日期:2014-06-09)