

• 实验研究 •

槲皮素通过调节 ROS 和 ATP 保护缺氧原代皮层神经元的研究^{*}

薛冰洁¹, 黄吉生², 马 博¹, 陈进成¹, 刘建勋^{1△}

(1. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 北京 100091; 2. 神威药业集团神威药物研究院, 河北 三河 065201)

摘要: **目的** 对槲皮素干预 ROS 和 ATP 的产生改善缺氧原代皮层神经元进行研究。**方法** 将怀孕 18d 左右的大鼠处死后取出胎鼠, 提取大脑皮层神经元, 采用氧糖剥夺模型, 分为空白对照组、模型组、槲皮素 25 μM 、12.5 μM 以及 6.25 μM 组, 每组 6 孔。除空白对照组外, 其余各组均进行氧糖剥夺处理。氧糖剥夺 3 h 后, 评价槲皮素对缺氧神经元的细胞活力及细胞毒性的影响, 并在此基础上探讨槲皮素对 ROS 及 ATP 生成的调控作用。**结果** 与空白对照组相比, 模型组缺氧 3 h 后细胞活力显著下降 ($P<0.001$), 槲皮素 25、12.5、6.25 μM 3 个剂量组均可以改善缺氧神经元的细胞形态, 提高神经元活力, 其中 25 μM 剂量组与模型组相比有显著性差异 ($P<0.01$); 此外, 槲皮素 25、12.5、6.25 μM 剂量均可以显著降低由缺氧引起的细胞毒性, 与细胞活力类似, 25 μM 剂量组与模型组相比有显著性差异 ($P<0.05$)。模型组的 ROS 在缺氧后与空白对照组相比明显升高 ($P<0.001$), 而槲皮素 25 μM 、12.5 μM 以及 6.25 μM 剂量组均可以显著降低缺氧神经元内 ROS 的含量 (25 μM 及 12.5 μM ($P<0.001$); 6.25 μM ($P<0.05$))。缺氧处理后, 神经元内的 ATP 生成显著下降, 与正常组相比差异显著 ($P<0.001$); 而与模型组相比, 槲皮素 25 μM 及 12.5 μM 剂量组均可以显著增加神经元内 ATP 的生成 (25 μM 及 12.5 μM ($P<0.001$))。**结论** 槲皮素能够明显提高缺氧神经元的细胞活力, 降低 OGD 引起的细胞毒性, 其原因可能是由于槲皮素通过调节 ROS 和 ATP 的生成, 保护缺氧神经元免于死亡。

关键词: 槲皮素; 氧糖剥夺模型; 细胞活力; ROS; ATP

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)04-0001-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.04.001

Quercetin Protects Cerebral Cortical Neurons by Modulating ROS and ATP in Mitochondria

XUE Bingjie¹, HUANG Jisheng², MA Bo¹, CHEN Jincheng¹, LIU Jianxun¹

(1. Institute of Basic Medical Science, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. Research Institute of Shineway Pharmaceutical Group, Sanhe 065201, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the protective effects a potential mechanisms of quercetin. **Methods** Following isolating neurons from E18 rat fetuses, we used an in vitro model of ischemic injury via oxygen and glucose deprivation (OGD) of cultured neurons. The OGD protocol was commenced by changing the culture medium to low-glucose HBSS and hypoxia condition at 37 $^{\circ}\text{C}$ for 3 h. For control cells that did not undergo OGD, the culture medium was replaced with regular glucose-containing culture medium and the neurons were grown under normal oxygen conditions. Following the OGD of cortical neurons, we measured cell viability (CCK-8) and cytotoxicity (LDH), and explored the potential mechanisms underlying the action of quercetin by integrating ROS and ATP. **Results** The 3-h OGD induced a significant decrease in cell viability and quercetin treatment induced a dose-dependent improvement in cell viability ($P<0.01$ at quercetin 25 μM) and decreased neuronal injuries characterized by the breakage of neuronal fibers and shrunken somas; the LDH assay indicated that there was a significant decrease in cytotoxicity following quercetin treatment ($P<0.05$ at quercetin 25 μM). ROS levels

收稿日期: 2018-06-12

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81703747); 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2015CB554405); 中国博士后基金项目(2017M621041)

第一作者简介: 薛冰洁(1984-), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 脑神经及中风。

Δ 通信作者: 刘建勋, E-mail: liujx0325@sina.com

were greatly increased in neurons subjected to OGD; however, this OGD-induced excessive ROS production was significantly reversed by quercetin ($P < 0.001$ at 25 and 12.5 μM and $P < 0.05$ at 6.25 μM). ATP production was markedly declined following the 3-h OGD, but quercetin significantly increased ATP levels, seemingly in a dose-dependent manner (at 25 and 12.5 μM). **Conclusion** We revealed that quercetin treatment led to the decrease of ROS and improvement of ATP, which triggered the protection of mitochondria from quercetin, thereby protecting them from OGD-induced neuronal injury and death.

KEY WORDS: quercetin; oxygen and glucose deprivation; mitochondrial potential; ROS; ATP

缺血性脑中风是指由于脑部血液供应障碍,缺血缺氧引发的局部性脑组织缺血性坏死,主要以半身不遂、口眼歪斜及言语謇涩为临床特征^[1]。缺氧情况下由于 ROS 的过度产生损伤线粒体电子传递链,导致线粒体功能紊乱,ATP 合成下降,DNA 损伤,蛋白错叠,程序性死亡,凋亡和自噬^[2]。在正常细胞内,线粒体通过对糖、丙酮酸以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化产生 ATP,同时伴随着一定的 ROS 产生。低水平的 ROS 可增加细胞对代谢压力,化合物及氧化压力的耐受程度。但是大量的 ROS 产生,使细胞处于高度的氧化压力状态,可能导致脂质过氧化以及神经元凋亡的增加^[3],与多种多种疾病相关,包括中风、头部创伤、慢性神经退行性疾病以及老龄化疾病^[4]。本研究在动物实验有效的基础上,通过使用体外缺氧模型,观察槲皮苷对线粒体及 ROS 及 ATP 生成的影响,进一步探讨槲皮苷治疗中风的作用机制。

槲皮苷是一种黄酮类化合物,研究证明槲皮苷具有多种药理作用,在自然界分布广泛^[5]。已经报道槲皮苷以及其代谢物在体内主要分布在巨噬细胞、脑、免疫细胞以及肝脏的脂滴中^[6-7]。此外,槲皮苷也被证明可以通过血脑屏障,在特定的细胞中积累,起到抗炎等生物活性^[8]。本课题在此基础上,研究槲皮苷对缺氧大脑神经元的保护作用,并探讨其发挥作用的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 动物 成年 SD 孕鼠来源于西苑医院(北京,中国,批准文号:SCXK[京]2016-0002)。动物实验的进行得到西苑医院伦理会审查。

1.2 药物 槲皮苷购于中国食品药品检定研究院,货号:111538。

1.3 实验试剂及仪器 Hoechst 33342(Invitrogen, H1399),Mitox Red (Life technologies, M36008), CCK-8 试剂盒(DOJINDO, CK04),细胞毒性检测试剂盒(LDH)(Roche, 11644793001),以及 ATPlite Lu-

minescence ATP Detection Assay system(PerkinElmer, 6016941)。

多功能酶标仪(BioTek STNERGYTMM4, USA), 荧光显微镜(OLYMPUS IX 81, Japan)

1.4 实验方法

1.4.1 原代皮层神经元细胞的提取及培养 将孕 18 d 左右的 SD 大鼠用 4%水合氯醛麻醉,无菌条件下取出胚胎放入冰的 Hank's 平衡盐溶液(HBSS)液(添加 0.5%的青链霉素)中。取脑组织转移到添加有 0.5%的青链霉素的 DMEM/F12 溶液中。解剖显微镜下分离取出大脑皮层,仔细去除表面细微血管,尽量干净。用虹膜剪将胚胎海马组织剪成碎块,加入 0.125%胰酶放入 37 °C 孵箱内消化 20 min。消化完成后,用含血清的终止液终止消化,然后取口径较细的巴氏吸管轻柔吹打制成细胞悬液,使用 200 目尼龙网进行过滤。800 g 离心 15 min 后弃去上清,用 Neurobasal 培养基重悬浮离心沉淀,计数,以 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 接种于多聚赖氨酸包被好的 96 孔板(每孔 100 μL)或者 6 孔板(每孔 1 mL)中,放入 37 °C、5% CO_2 孵箱中培养过夜。随后每 3 d 半量换液。大鼠皮层神经元培养至 5~6 d 可用于实验。

1.4.2 CCK-8 法检测神经元活力 在氧糖剥夺 3 h 后,采用 CCK-8 方法检测槲皮苷不同剂量组对原代神经元细胞活力的影响。简单来说,向 96 孔板的每孔中加入 10 μL 的检测试剂,37 °C 培养箱孵育约 1 h 后,使用酶标仪在 450 nm 波长下检测吸收光。

1.4.3 LDH 方法检测神经元毒性 LDH 方法被用来研究药物对氧糖剥夺所引起细胞毒性的影响。取培养基上清 50 μL ,加到一块新的 96 孔板内,然后再加入等量的检测试剂,待颜色改变后使用酶标仪在 490 nm 处进行检测。

1.4.4 Mitox Red 荧光检测神经元线粒体内 ROS 的含量 通过将原代神经元细胞进行氧糖剥夺后置于缺氧条件下(1% O_2 , 5% CO_2) 3 h,导致 ROS 的大

量产生。使用 Mitosox Red 和 Hoechst 33342 共同标记由线粒体产生和 ROS 和细胞核。具体来说,在进行氧糖剥夺处理后,原代神经元与 5 $\mu\text{mol/L}$ Mitosox Red 共孵育 10 min,在剩余的 5 min,加入 Hoechst 33342,使其终浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 。孵育结束后去除过量的 Mitosox Red 和 Hoechst 33342,在常温下用 PBS 洗 2 遍。使用多功能酶标仪(BioTek STNERGYTMM4, 美国)进行荧光值的分析,并在显微镜(OLYMPUS IX 81, 日本)下进行拍照。

1.4.5 ATPlite 化学发光 ATP 检测系统(PerkinElmer EnSpire™, USA)检测 ATP 含量 使用 ATPlite 化学发光法 ATP 检测系统(PerkinElmer EnSpire™, USA)检测 ATP 的释放,操作按照试剂盒的方法进行。简单来说,在进行氧糖剥夺及药物处理后,神经元细胞使用 PBS 润洗。然后每孔加入 100 μL 的培养基以及 50 μL 的裂解液。孵育 5~10 min 后,每孔加入由试剂盒提供的 50 μL 的底物,静置 5 min 后使用多功能酶标仪检测 ATP 的含量。

1.5 统计学方法 所有的数据使用 SPSS 22.0 进行处理,数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式呈现。图片使用 GraphPad Prism 5 进行绘制。采用一维方差分析(ANOVA)进行各组间显著性差异的比较。如果数据满足方差齐性,事后检验采用 Tukey's HSD 法,否则采用 Games-Howell 进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 槲皮苷对原代皮层神经元细胞活力的影响 如表 1 所示, CCK-8 的结果显示与空白对照组相比,模型组的细胞活力下降了 38.0%,差异显著。而槲皮苷处理后,神经元的活力均有所升高,其中槲皮苷高中剂量与模型组相比有显著性差异($F(4, 25)=34.1, P=0.000$; Turkey 事后检验, $P<0.01$ 为模型组对比槲皮苷 25 μM 组)。LDH 实验通过检测在缺氧条件下细胞损伤进入培养

系统内的 LDH 含量,评价氧糖剥夺的毒性。从表 1 可以看出,模型组在氧糖剥夺后其细胞毒性显著升高,与细胞活力结果一致。而当槲皮苷不同剂量组加入后,均显著降低由氧糖剥夺带来的细胞毒性($F(4, 25)=24.8, P=0.000$; Turkey 事后检验, $P<0.05$ 为模型组对比槲皮苷高中低剂量组)。图 1 显示各组神经元的形态,空白对照组的神经元胞体圆润,神经突触相互连接,而模型组在氧糖剥夺处理后其神经元胞体出现皱缩,且神经突触断裂,在使用槲皮苷处理后,神经元的胞体和突触形态均有所恢复。以上实验说明,槲皮苷可以提高缺氧神经元活力,降低神经元在缺氧时的细胞毒性,保持神经元的形态。

表 1 槲皮苷对原代神经元细胞活力以及毒性的影响

组别	细胞活力检测 CCK-8 实验	细胞毒性检测 LDH 实验
空白对照组	1.61 $\pm$ 0.54***	0.29 $\pm$ 0.06***
模型组	1.00 $\pm$ 0.99	1.00 $\pm$ 0.11
槲皮苷 6.25 $\mu\text{mol/L}$	0.98 $\pm$ 0.20	0.90 $\pm$ 0.08
槲皮苷 12.5 $\mu\text{mol/L}$	1.31 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.19
槲皮苷 25 $\mu\text{mol/L}$	1.49 $\pm$ 0.04**	0.76 $\pm$ 0.19*

注:与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

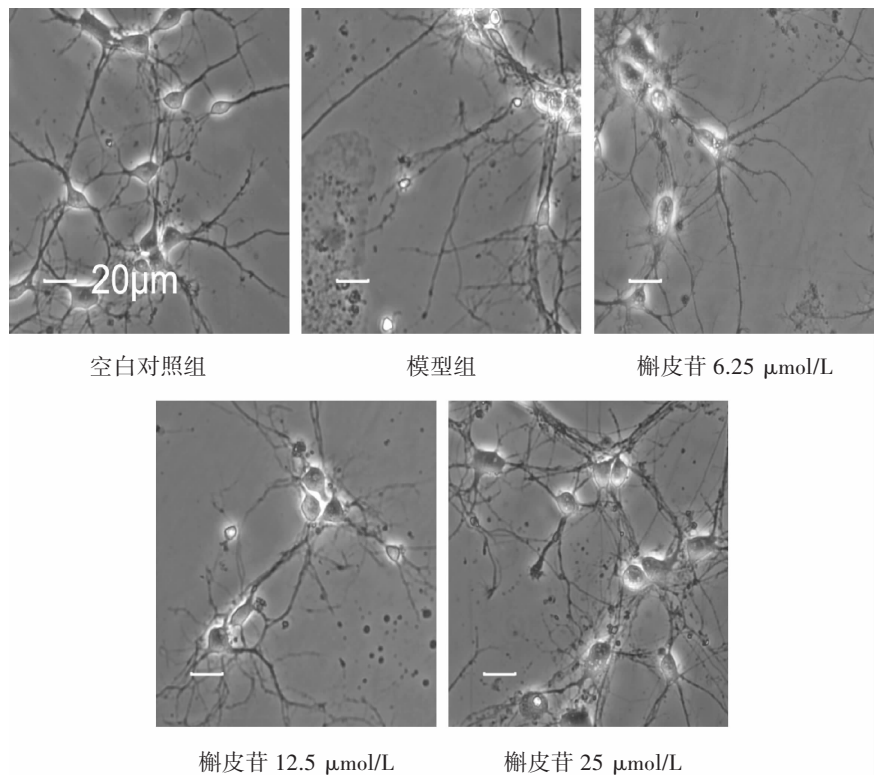


图 1 槲皮苷对原代神经元细胞形态的影响

2.2 槲皮苷对原代皮层神经元 ROS 的影响 为了探讨槲皮苷对缺氧神经元保护作用的相关机制,本课题组检测了槲皮苷对线粒体 ROS 产生的影响。如表 2 及图 2 所示,使用 MitoSOX Red 进行线粒体膜电势的染色。当线粒体功能下降的时候,变会产生过多的 ROS,然而,当槲皮苷不同剂量组处理后,由缺氧诱导的 ROS 的产生急剧下降($F(4,25)=49.15, P=0.000$;Turkey 事后检验, $P<0.05$ 为模型组对比槲皮苷 6.25 μM 组, $P<0.01$ 为模型组对比槲皮苷 12.5 μM 组, $P<0.001$ 为模型组对比槲皮苷 25 μM 组)。槲皮苷可以调节 ROS 的生成

说明槲皮苷对神经元的保护作用可能是由于对 ROS 的调节作用。

表 2 槲皮苷对原代神经元细胞原代神经元线粒体 ROS 产生的影响

组别	ROS 产生检测
空白对照组	0.04±0.02***
模型组	1.00±0.19
槲皮苷 6.25 $\mu\text{mol/L}$	0.77±0.11*
槲皮苷 12.5 $\mu\text{mol/L}$	0.71±0.11**
槲皮苷 25 $\mu\text{mol/L}$	0.32±0.17***

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

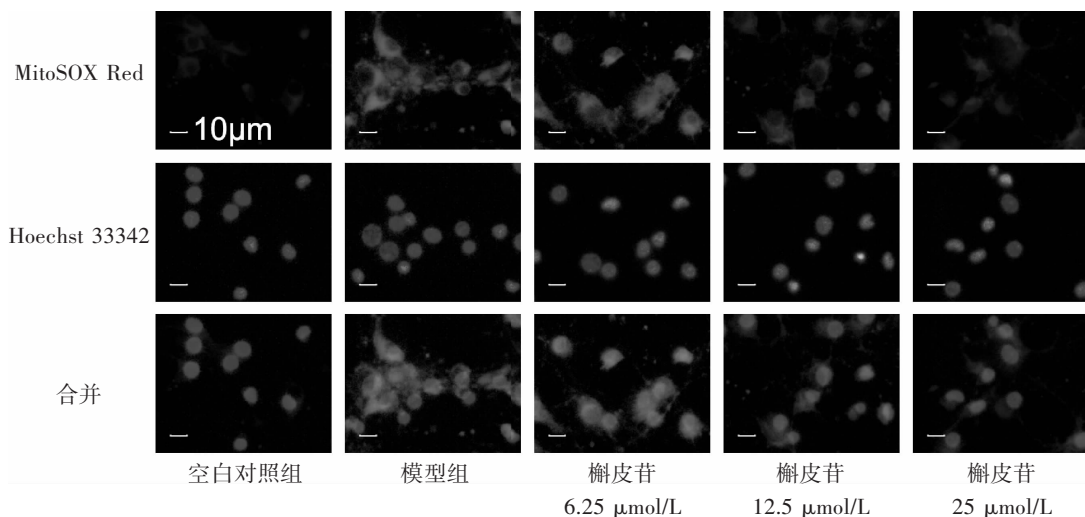


图 2 槲皮苷对原代神经元线粒体 ROS 产生的影响

2.3 槲皮苷对原代皮层神经元线粒体 ATP 的影响 与 ROS 一样,ATP 的生成也可以反应线粒体的功能,当线粒体功能下降的时候,ATP 的产量不足。如表 3 所示,ATP 的生成在缺氧时显著下降,而槲皮苷可以明显回调 ATP 水平,且具有剂量依赖性($F(4,25)=39.6, P=0.000$;Turkey 事后检验, $P<0.001$ 为模型组对比槲皮苷 12.5 μM 及 25 μM 组)。因此,这些数据说

明,槲皮苷通过调节 ROS 和 ATP 的生成,保护线粒体,降低神经元在缺氧状态下的损伤。

3 讨论

缺血性中风导致神经元的功能丧失^[1],而现在临床上用于治疗缺血性中风的药物只有溶栓剂,如重组组织型纤溶酶原激活剂^[9]。线粒体的损伤被认为是发生在缺氧早期的病理学基础^[10-11]。而线粒体是一个极易在缺氧中受到伤害的细胞器^[12],目前,线粒体相关的潜在治疗正在引起研究人员的注意。越来越多的证据表明在各种神经相关性的疾病中,线粒体内 ROS 的过量生成和神经死亡之间存在着密切的联系,这些疾病包括肌肉萎缩,阿尔茨海默症,帕金森症,缺血性中风以及外伤性脑损伤^[13-15]。线粒体功能异常导致了大量的过氧亚硝酸根(ONOO^-)的产生,其将导致 ROS 的大量生成,而这些 ROS 又会进一步伤害线粒体复合体^[11,16]。由此产生的活性氧还可以破坏细胞内几乎

表 3 槲皮苷对原代神经元细胞原代神经元线粒体 ATP 产生的影响

组别	ATP 产生检测
空白对照组	1.92±0.14***
模型组	1.00±0.82
槲皮苷 6.25 $\mu\text{mol/L}$	1.04±0.04
槲皮苷 12.5 $\mu\text{mol/L}$	1.44±0.25***
槲皮苷 25 $\mu\text{mol/L}$	1.47±0.14***

注:与模型组相比,*** $P<0.001$

所有的生物分子,促进线粒体 PTPs 的打开,激活炎症和血栓形成的级联反应,最终加重细胞损伤^[17]。一些天然的化合物,如黄芪甲苷,银杏叶的提取物等,都具有很强的抗氧化活性,一些报道认为这些抗氧化物是通过调节神经元线粒体内的 PKA 活性后,进而增加 CREB 结合到线粒体 DNA 的 D-loop 上而发挥作用^[18-19]。

槲皮苷是中药红花、鱼腥草等主要化学成分,属于黄酮类。由于黄酮苷类的苷键不稳定,易水解而脱糖。其主要是口服后在肠道细菌的作用下分解为槲皮素和糖类。 β -葡萄糖酶是主要的分解酶;此外,槲皮素可经易化扩散被肠上皮细胞吸收,但其苷类则不易被吸收^[20-21]。目前发现槲皮苷的药理活性包括以下几个方面:抗氧化作用^[22-23];治疗心血管疾病^[24-25];抗炎作用以及脑损伤^[26-27]。本研究虽然证明了槲皮苷对缺氧损伤神经元的保护作用^[28],但是,并没有在体内对槲皮苷的功效进行研究,所以在接下来的研究中,本课题组成员将致力于研究槲皮苷保护缺氧神经元的体内功效。

本研究证明了槲皮苷可以保护缺氧神经元的活力,降低缺氧引起的细胞毒性,其作用可能是通过调节了 ROS 和 ATP 的生成。此发现可能揭示了槲皮苷保护神经元的潜在机制,为槲皮苷对缺血性中风的治理提供进一步的证据。

参考文献:

- [1] MIJALLOVIĆ M D, PAVLOVIĆ A, BRAJIN M, et al. Post-stroke dementia—a comprehensive review [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11.
- [2] KENNETH MAISES. The bright side of reactive oxygen species: lifespan extension without cellular demise [J]. J Transl Sci, 2016, 2: 185–187.
- [3] OUYANG Y B, STARY C M, WHITE R E, et al. The use of microRNAs to modulate redox and immune response to stroke [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(2): 187–202.
- [4] MATSUDA S, UMEDA M, UCHIDA H, et al. Alterations of oxidative stress markers and apoptosis markers in the striatum after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. J Neural Transm, 2009, 116(4): 395–404.
- [5] HERRANZ-LÓPEZ M, BORRÁS-LINARES I, OLIVARES-VICENTE M, et al. Correlation between the cellular metabolism of quercetin and its glucuronide metabolite and oxidative stress in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes [J]. Phytomedicine, 2016, 25: 25–28.
- [6] JOVEN J, ESPINEL E, RULL A, et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(7): 894–899.
- [7] KAWAI Y, NISHIKAWA T, SHIBA Y, et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids [J]. J Biol Chem, 2008, 283(14): 9424–9434.
- [8] ISHISAKA A, MUKAI R, TERAOKA J, et al. Specific localization of quercetin-3-O-glucuronide in human brain [J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 557: 11–17.
- [9] ZERNA C, HEGEDUS J, HILL M D. Evolving Treatments for Acute Ischemic Stroke [J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1425–1442.
- [10] KAHL A, STEPANOVA A, KONRAD C, et al. Critical Role of Flavin and Glutathione in Complex I-Mediated Bioenergetic Failure in Brain Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Stroke, 2018, 49(5): 1223–1231.
- [11] AGGARWAL A, AGGARWAL P, KHATAK M, et al. Cerebral ischemic stroke: Sequels of cascade [J]. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2010, 1(3): 1.
- [12] NOVGORODOV S A, RILEY C L, KEFFLER J A, et al. SIRT3 Deacetylates Ceramide Synthases: Implications for Mitochondrial Dysfunction and Brain Injury [J]. Journal of Biological Chemistry, 2015, 291(4): 1957–1973.
- [13] LIU Q, LI X, LI L, et al. Ginkgolide K protects SHSY5Y cells against oxyglucose deprivation-induced injury by inhibiting the p38 and JNK signaling pathways [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(3): 3185–3192.
- [14] CADENAS E, DAVIES K J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 29(3): 222–230.
- [15] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007, 39(1): 44–84.

- [16] DUGAN L L, BEHRENS M M, ALI S S. Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Brain Injury [M]. Brain Hypoxia and Ischemia. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2009: 239-254.
- [17] KALOGERIS T, BAINES C P, KRENZ M, et al. Ischemia/Reperfusion[J]. Compr Physiol, 2016, 7(1): 113-170.
- [18] ZHOU X, QI Y, CHEN T. Long-term pre-treatment of antioxidant Ginkgo biloba extract EGb-761 attenuates cerebral -ischemia -induced neuronal damage in aged mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 256-263.
- [19] RYU H, LEE J, IMPEY S, et al. Antioxidants modulate mitochondrial PKA and increase CREB binding to D-loop DNA of the mitochondrial genome in neurons[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2005, 102(39): 13915-13920.
- [20] IOKU K, PONGPIRIYADACHA Y, KONISHI Y, et al. β -Glucosidase activity in the rat small intestine toward quercetin monoglucosides[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1998, 62(7): 1428-1431.
- [21] WALGREN R A, WALLE U K, WALLE T. Transport of Quercetin and Its Glucosides across Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cells [J]. Biochemical Pharmacology, 1998, 55(10): 1721-1727.
- [22] HAM Y M, YOON W J, PARK S Y, et al. Quercitrin protects against oxidative stress-induced injury in lung fibroblast cells via up-regulation of Bcl-xL[J]. Journal of Functional Foods, 2012, 4(1): 253-262.
- [23] CHOI E M. Protective effect of quercitrin against hydrogen peroxide -induced dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. Experimental & Toxicologic Pathology, 2012, 64(3): 211-216.
- [24] CHOI J S, BAE J Y, KIM D S, et al. Dietary compound quercitrin dampens VEGF induction and PPAR γ activation in oxidized LDL-exposed murine macrophages: Association with scavenger receptor CD36 [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2010, 58(2): 1333-41.
- [25] WAGNER C, FACHINETTO R, DALLA CORTE C L, et al. Quercitrin, a glycoside form of quercetin, prevents lipid peroxidation in vitro[J]. Brain research, 2006, 1107(1): 192-198.
- [26] F SÁNCHEZ DE MEDINA, VERA B, J GÁLVEZ, et al. Effect of quercitrin on the early stages of hapten induced colonic inflammation in the rat [J]. Life Sciences, 2002, 70(26): 3097-3108.
- [27] CAMUESCO D, COMALADA M, RODRÍGUEZ -CABEZAS M E, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression [J]. British journal of pharmacology, 2004, 143(7): 908-918.
- [28] MA J Q, LUO R Z, JIANG H X, et al. Quercitrin offers protection against brain injury in mice by inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. Food Funct, 2016, 7(1): 549-556.