

黄酮类化合物协同增效作用研究进展

茹琪, 金蒙, 苏远, 沈建福*

浙江大学生物系统工程与食品科学学院天然产物与人类健康研究中心, 杭州 310058

摘要: 黄酮类化合物是自然界中较为常见的植物化学素, 具有多种生理活性与功能, 已经被广泛应用于食品、医药等诸多领域中。但是天然黄酮类化合物发挥作用有限, 单独作用时功能效果不显著, 因此, 对目前来说增强黄酮类化合物功效的发挥是迫切需要解决的问题。本文综述了天然产物黄酮类化合物在与自然界其他天然分子间协同增效方面的研究进展, 对协同作用的评价方法进行了归纳, 并对协同效应相关机制进行了总结, 以期能为以黄酮类化合物为主的天然功能食品与药品的复配开发提供参考。

关键词: 黄酮类化合物; 生物利用度; 协同增效; 天然分子; 机制

中图分类号: R296

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)3-0531-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.3.019

Research progress on synergistic effect of natural flavonoids

RU Qi, JIN Meng, SU Yuan, SHEN Jian-fu*

Natural Products and Human Health Research Center, College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Flavonoids are common phytochemicals in nature. They have a variety of physiological activities and functions, and they have been widely used in food, medicine and other fields. However, the role of natural flavonoids played is limited, and the functional effect is not significant when acting alone. Therefore, enhancing the effect of flavonoids is an urgent problem to be solved. This paper summarizes the experimental progress of flavonoids in synergy with other natural molecules in nature, summarizes the evaluation methods to determine whether there is synergy, and discusses the relevant mechanism of synergistic effect, in order to provide a reference for the development of natural functional food and medicine based on flavonoids.

Key words: flavonoids; bioavailability; synergistic effect; natural molecule; mechanism

黄酮类化合物, 是水果和蔬菜中种类最丰富的次级代谢产物, 也是中草药中的天然活性成分^[1], 主要作为花瓣色素存在, 同时也在植物的芯材、树皮、叶子、果实和根部有所存在^[2]。天然存在的黄酮类化合物已被研究证实具有许多有益的生理活性与作用, 包括抗炎、抑菌、抗氧化、抗肿瘤、抗癌等多种特性^[3]。黄酮类化合物广泛的生理活性, 和它具有柔性的分子结构离不开, 使之能和不同的受体结合。近年来, 科学界对黄酮类化合物的天然功能保健食品开发兴趣有所增加, 但由于他们在植物体内的低含量, 低溶解性, 低生物利用度的自身局限性, 其作为单独天然产物发挥生理活性方面的功效作用

受限。对目前来说, 如何提高黄酮类化合物的生物利用度、增强其功效发挥是一个亟待解决的问题, 通过协同效应提高黄酮类化合物的功效是研究热点之一。本文对黄酮类化合物在与自然界其他天然分子间协同增效方面的研究进行了总结与回顾, 并综述了黄酮类化合物发生协同增效作用的相关机制。

1 协同增效评价方法

在医药领域, 协同作用一般被定义为两种或多种试剂的组合作用效果, 且必须大于预期相加效应^[4]。在食品科学和营养学中, 黄酮类化合物与其他物质在生理功能方面的协同作用也在近几年得到研究, 旨在以少量物质发挥有用的功能效应。如何直观评价黄酮类化合物的协同作用, 可参考以下量化方法及相关实例。

1.1 等效线法

等效线图是一种图形, 绘制在等效线以下的剂

收稿日期: 2022-06-14 接受日期: 2022-12-02

基金项目: 浙江省自然科学基金重大项目 (LD21C200001)

* 通信作者 Tel: 86-571-88982147; E-mail: shenjfl07@zju.edu.cn

量组合表明低于 Loewe Additivity 线预期剂量,呈现协同效应,等效线上方的剂量组合则呈现拮抗效应(见图 1)^[5],这种方法简单、直观。Chen 等^[6]运用等效曲线法,分析评价二氢杨梅素和杨梅苷联合使用对 HepG2 肿瘤细胞增殖的抑制作用,选取细胞抑制率 50% 时的效应水平,此时两种物质的剂量组合落在等效线以下,揭示了两者的协同作用。

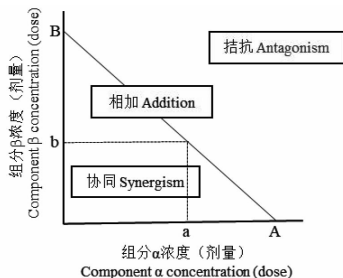


图 1 等效线法作用评价

Fig. 1 Effect evaluation of isobologram method

1.2 协同系数法

Chou-Talalay 法是一种较为方便的用于量化复配组分间协同作用的方法。当联合指数值 (Combination index, CI) < 1 或 > 1 时,则分别表示两物质具有协同作用、拮抗作用(见图 2)^[7]。协同系数法是目前量化协同作用最有效的方法,Wei 等^[8]运用联合指数法,分析评价桑叶提取物 (mulberry leaf extract, MLE)、茶多酚 (tea polyphenols, TP) 复配物对 α -淀粉酶、蔗糖酶、麦芽糖酶的抑制作用,选取酶抑制率 50% 作为效应水平,计算得到 MLE: TP = 2: 1 时,对 α -淀粉酶协同抑制效果最佳,MLE: TP = 1: 1 时,CI 值最小,对蔗糖酶、麦芽糖酶协同抑制效果最佳。

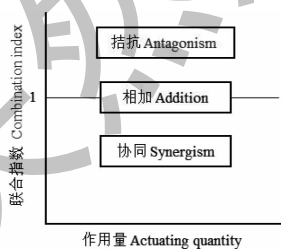


图 2 协同系数法作用评价

Fig. 2 Effect evaluation of Chou-Talalay method

1.3 响应曲面法

响应面模型是由不同预测(无相互作用)数据点组成,构成一个曲面(见图 3),在该曲面的上方或下方的原始实验数据点,即表示为发生了拮抗作用

或协同作用^[9]。响应曲面法一般只能用于对两种组分间的相互作用进行评价,较少应用于多种组分的研究中。Shi 等^[10]利用响应面法结合协同系数分析茶多酚、儿茶素、绿原酸、没食子酸的协同抗氧化作用,茶多酚与儿茶素、茶多酚与绿原酸、绿原酸与没食子酸两两之间对 DPPH·清除率存在正协同作用。

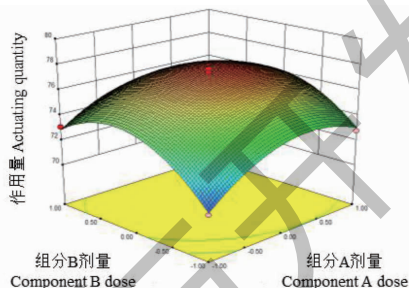


图 3 响应面法作用评价

Fig. 3 Effect evaluation of response surface

2 黄酮类化合物协同增效研究现状

黄酮类化合物是以黄酮(2-苯基色原酮)为母核而衍生的一类黄色色素,类黄酮可以根据其在杂环中的氧化程度分为几类^[11],包括黄酮醇(如食品中最普遍的槲皮素、山柰酚),黄烷酮,黄烷酮醇,黄酮,异黄酮,花色素,黄烷醇,查尔酮类^[12]。黄酮类化合物具有多种生物活性,并且通过和其他天然分子间的协同作用,它们的功效作用能得到更好的发挥,黄酮类化合物协同增强的生理功效主要体现在以下几个方面:①抑菌、抗炎症;②抗氧化;③降血糖、降血脂、降血压;④抗肿瘤、抗癌等。

2.1 抑菌、抗炎症

其他天然分子能够提高黄酮类化合物在抑菌、抗炎症方面发挥的功效,可能是通过增强活性等方式产生作用。Theoharides 等^[13]研究证明硫酸化蛋白聚糖可以促进高活性类黄酮的肥大细胞和过敏症状抑制效应,结合使用对炎症性疾病有所帮助。Lai 等^[14]研究证明香蕉皮黄酮和丙酸、茶多酚复配后对枯草芽孢杆菌、白假丝酵母与黄曲霉的抑制作用有着明显的协同增效作用。Arima 等^[15]研究证明槲皮素与桑色素的抑菌活性在芦丁的存在下有所增强,而芦丁本身则没有活性,具体表现为对肠炎菌 DNA 合成的抑制作用,芦丁同样能够提高高良姜素、山柰酚、杨梅素等黄酮类化合物的活性。

黄酮类化合物也可以协同促进天然分子已有的抑菌活性功效的发挥。Guessner 等^[16]研究证明在

青蒿(*Artemisia annua* L.)的茶和酒精提取物中发现的黄酮类化合物可能会显著增加青蒿素及其衍生物对疟疾等寄生虫病的功效,虽然在茶叶中青蒿素的吸收速率更快,但这并不影响茶叶中青蒿素的生物利用度。Gautier 等^[17]研究表明葡萄柚汁显著提高了蒿甲醚的口服生物利用度,并且对消除半衰期无影响,葡萄柚汁的主要成分是类黄酮,最常见的为柚皮苷,浓度高达 1 200 mg/mL,同时还包含其他黄酮类化合物,如槲皮素和山柰酚。细胞色素 P450 酶(cytochrome P3A4, CYP3A4)存在于肝脏和小肠中,它可以氧化外源有机小分子,它阻碍了蒿甲醚的吸收利用,作者猜测葡萄柚汁中的类黄酮具有调节肠道 CYP3A4 和糖蛋白的能力,促进青蒿素类药物的作用发挥,同时葡萄柚汁的作用时间可持续 24 h,重复食用可发挥对共同服用药物的药代动力学的累积作用。同样被证明具有抑制肠道中 CYP3A4 作用的其他有效成分还包括富含黄酮类化合物的苦橙提取物^[18]。

2.2 抗氧化

黄酮类化合物抗氧化能力的提升可以通过在自由基清除、抗氧化物质活性、抗脂质过氧化方面的表现有所证实。Liu 等^[19]研究证明竹叶黄酮、决明子、维生素 C 棕榈酸酯与维生素 E 琥珀酸酯的复配组分协同增效抗氧化应激优于药物治疗组,具体表现在清除 DPPH·能力、ABTS⁺·能力、铁离子还原力提高上。Ren 等^[20]研究证明将提取得到的土茯苓黄酮与鳕鱼蛋白肽交互作用后, DPPH·清除活性显著提高,通过氨基酸分析,多肽中脯氨酸可能与黄酮酚羟基以氢键结合作用结合形成了新产物^[21]。Liu 等^[22]将荷叶黄酮添加到培养基培养保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus bulgaricus* A10)、动物双歧杆菌(*Bifidobacterium animalis* B211),在自由基清除能力、抗脂质过氧化能力及抗氧化物质活性方面都有了显著的提升,具有协同增效的作用,作者猜测这可能是和胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活力得到显著提升有关。

2.3 降血糖、降血脂、降血压

Ji 等^[23]研究证明桑叶生物碱、桑叶黄酮和桑叶多糖复配均表现出了在抑制 α -葡萄糖苷酶活性方面的协同增效作用,体现了桑叶多组分调节血糖的相互作用。Xue 等^[24]研究证明葛根素和南瓜多糖的组合,可以显著降低糖尿病小鼠的血糖水平,并且

能有效调节糖尿病小鼠体内的氧合平衡。Janda 等^[25]研究证明佛手柑汁类黄酮混合物能够显著降低混合型高脂血症患者中血清总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglycerides, TG)含量,显著提高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量,降低了心血管疾病风险。Cao 等^[26]研究证明包含多种黄酮的葡萄柚汁提取混合物在临床试验中也发挥着抗糖尿病和抗脂血症作用。Hashemzaei 等^[27]研究证明单纯使用橙皮苷可以降低收缩压(systolic blood pressure, SBP),但橙皮苷和番茄红素的组合可以同时降低 SBP、平均动脉压(mean artery pressure, MAP)和心率(heart rate, HR),这表明橙皮苷和番茄红素的联合使用在降低血压方面有着协同效应。Lv 等^[28]研究证明从菊花中获得的两种类黄酮成分木犀草素和蒙花苷的协同对抗高血压作用优于单组分给药,并分析相关理化指标得知两种组分混合物对血压的影响可能和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)和内皮系统有关。相关研究表明,黄酮类化合物单独作用产生的降血糖、降血脂、降血压功效,远不及黄酮类化合物的粗提复合物,以及黄酮类化合物和其他天然分子的组合物。

2.4 抗肿瘤、抗癌

Zhou 等^[29]研究表明根皮素与姜黄素对 HCT116 结肠癌细胞增殖的抑制作用呈现出了协同效应,两者组合从葡萄糖吸收与代谢两方面可减缓细胞能量的积累。Ren^[30]等研究证明由 β -乳球蛋白共载的两种膳食类黄酮,原花青素 B2 和二氢杨梅素具有协同的抗氧化活性和 HepG2 肝癌细胞生长增殖抑制效果。Zhang 等^[31]研究证明联合姜黄素(1 $\mu\text{mol/L}$)和木犀草素(0.5 $\mu\text{mol/L}$)协同抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的单核细胞黏附于内皮细胞,而单个化学物质在所选浓度下没有这种作用。Ninfali 等^[32]研究证明牡荆素类黄酮能够诱导癌细胞内在凋亡,而甜菜碱诱导外在凋亡,两者组合表现出协同的抗癌活性,特别是对肝脏,肠道和膀胱的肿瘤。Sunmin 等^[33]研究证明木犀草素和 L-茶氨酸具有协同预防老年痴呆的作用,可能是通过改善海马胰岛素信号传导,去甲肾上腺素代谢和减少神经炎症等实现。这些研究表明,黄酮类化合物单体的抗肿瘤、抗癌特性通过相互

协同作用得到了增强。

3 黄酮类化合物协同增效作用机制

在自然界的物质系统中,普遍地存在着结构与功能的矛盾,各门现代自然科学都在探索其研究对象的结构和功能的关系^[34],尤其是天然分子结构与功能之间的关系非常密切。而从结构分析角度入手,往往能对天然分子功能发生变化的机制作出一定的解释。目前,关于黄酮类协同效应机制的研究多从结构与相互作用入手。

3.1 抗氧化能力

有一种假说认为,协同作用的发生机制是各组分之间的组合提高了彼此的抗氧化能力,一种抗氧化剂可以帮助另一种抗氧化剂的再生(减少)^[35]。一般认为,姜黄素的抗氧化活性是来自于姜黄素分子结构中的酚基团、甲氧基团和 β -双酮/烯醇式结构^[36]。Baranowska等^[37]研究表明,在姜黄素氧化的过程中,最初产生的 β -氧代烷基转化为姜黄素苯氧基,而苯氧基仅需较低氧化还原电位的水溶性电子供体即可重新再生为姜黄素。表儿茶素((-)-epicatechin, EC)具有较低的氧化还原电位,是出色的电子供体,同时意味着具备更强的抗氧化性能。Slavova等^[38]根据实验现象提出了EC可能帮助了姜黄素的再生氧化,促进了协同作用的发生,提高了抗氧化能力。Drogas等^[39]研究表明染料木素、黄芩素、橙皮素、柚皮素和槲皮素中提取的黄酮类化合物对人类乳腺癌细胞株的生长具有协同抑制作用,而唯一没有这种效果的组合是柚皮素和橙皮素,原因可能是它们的化学结构过于相似,只有甲氧基不同。

3.2 生物利用度

各组分之间的组合,也可能提高了彼此的生物利用度与吸收率^[40]。Zhao等^[41]研究表明槲皮素和原花青素间形成氢键等相互作用,其溶解度和稳定性得到了提高,其生物利用度也得到了提高,进而导致了抗氧化活性的整体提高。Sansone等^[42]研究表明可可黄烷醇和甲基黄嘌呤的共同摄入导致EC代谢物的血浆浓度曲线下面积提高,进一步说明可可中的可可碱可以通过增加EC在人体内的循环水平,协同增强了EC的抗高血压作用。

肠道吸收率的提高则与目标肠道微生物概况、肠道完整性有着密切联系^[40]。Etxeberria等^[43]研究表明白藜芦醇和槲皮素的组合可以上调布劳氏菌属(*Blautia*)等参与到酚类化合物代谢的主要菌属丰度,从而促进槲皮素和其他植物化学素的代谢,同

时白藜芦醇对粘膜屏障完整性和局部炎症张力有着保护作用,这进一步促进了循环内毒素的减少^[44],促进目标肠道微生物消化作用的发挥。

3.3 作用位点

协同作用的发生也可能是组合物间作用位点效果的叠加,从而增强了组合物在某一方面生物功效的发挥,这些物质的作用位点可以是多样的,也可以是相同的。Zhou等^[45]通过转录组学和代谢组学结合分析方法研究揭示了槲皮素和白藜芦醇的联合运用对高脂饮食喂养小鼠治疗有协同作用,在之前的研究中白藜芦醇降低主动脉与血浆中分泌细胞黏附因子的表达水平,降低转录调节剂NF- κ B在糖尿病小鼠主动脉组织中的活性^[46],而槲皮素可以增加巨噬细胞胆固醇外流^[47]和迁移^[48],调节M1/M2巨噬细胞极化^[49],这些互补作用可以有助于整个协同抗炎作用的发挥。Zhou^[29]研究表明根皮素和姜黄素对结肠癌细胞增殖抑制有协同作用,根皮素对葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)有抑制作用, GLUT2是肠道细胞吸收葡萄糖的主要载体,而姜黄素则通过调控AKT信号通路的磷酸化,最终抑制葡萄糖代谢的限速酶己糖激酶和磷酸果糖激酶-1的激活,从葡萄糖吸收和代谢两方面发挥作用。白藜芦醇、槲皮素、山柰酚、姜黄素、染料木黄酮、木犀草素、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、EC与各种植物提取物被证明均能抑制巨噬细胞中的促炎因子,如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PGE2和NO^[50,51];白藜芦醇^[52]、木犀草素^[53]和EGCG^[54]可以刺激巨噬细胞中的抗炎标志物IL-10和TGF- β 1的表达,槲皮素^[55]和山柰酚^[56]及白藜芦醇^[57]则抑制典型的促炎酶iNOS和COX-2的活性。这表明,这些不同的黄酮类化合物可通过协同作用于巨噬细胞炎症信号通路的相关靶点、生物标志物的途径来增强抗炎功效的发挥。

综上,黄酮类化合物和其他天然分子的组合相比于单一成分而言具有多靶点、多种作用机制的优势,这将有利于黄酮类化合物在疾病治疗与预防方面效果的提升,将这些物质协同组合在未来的天然功能食品开发中可以作为发展的方向。

3.4 新复合物

黄酮类化合物和生物大分子间协同作用的发挥机制更多是基于对结构的改造或新复合物的生成(效果汇总如表1所示)。多糖是一种常见的具有生物功能的化合物。黄酮类化合物与多糖的协同作

源于黄酮类化合物和多糖的相互作用,而黄酮类化合物和多糖的相互作用常见可以分为以下四种:第一种是静电相互作用,Phan 等^[58]研究证明矢车菊素-3-*O*-葡萄糖苷与植物细胞壁和纤维素具有不同程度的亲和力。第二种是氢键,花青素羟基与多糖中糖交联醚键中氧原子间可以结合形成氢键^[59,60]。第三种是疏水效应,可以形成花青素复合物,与植物细胞壁多糖组分结合,第四种是共价相互作用,当然,黄酮类化合物与多糖的相互作用受到 pH,离子强度,暴露时间,蛋白质的存在及不同黄酮和多糖结构的相互影响^[61,62],如支链性较强的阿拉伯聚糖则会限制与根皮苷、高分子原花青素的相互作用程度^[63]。黄酮类化合物和多糖的相互作用的发生影响了两者组合产生的协同作用^[64,65]。Guo 等^[66]研究证明 Maydis 柱头玉米丝的多糖和类黄酮可以通过范德华力和氢键形成相互作用,改变多糖的生物活性,获得的类黄酮-多糖复合物在抑制 α -淀

粉酶和 α -葡萄糖苷酶方面活性增加,从而可以降低血糖水平。

黄酮类化合物与蛋白质的协同作用同样是源于黄酮类化合物和蛋白质的相互作用,黄酮类化合物和蛋白质的结合主要驱动力被认为是疏水作用^[67],此外还有静电作用,氢键的作用,另外还存在黄酮类化合物和蛋白质间的共价作用。相关研究表明,蛋白质对类黄酮的影响可能以负面为主,因其和类黄酮强烈的结合亲和力,使得类黄酮的生物利用度降低,影响生理活性完全发挥。但也有研究表明,类黄酮与蛋白质的相互作用可以提高蛋白质的热稳定性,Lucarini 等^[68]研究证明使用植物源儿茶素能够赋予 I 型胶原蛋白热稳定性;且由于类黄酮和蛋白质的共价作用,类黄酮在对胃蛋白酶消化有了更多的抵抗力,保留到肠相中。从以上研究表明,黄酮类化合物和生物大分子的相互作用,最终促进了生理活性的增强与生物功效的协同发挥。

表 1 黄酮类化合物与生物大分子协同作用

Table 1 Synergistic effect between flavonoids and biological macromolecules

黄酮类化合物分类 Flavonoids classification	生物大分子分类 Biological macromolecules classification	相互作用力类型 Interactive force classification	作用效果 Effect	参考文献 Ref.
土茯苓黄酮	鳀鱼蛋白肽	氢键	黄嘌呤氧化酶(XOD)抑制活性与 DPPH·自由基清除活性升高	20
葛根素	南瓜多糖	-	改善 T2DM 小鼠的血糖耐受性和胰岛素抵抗效果提高	24
原花青素	苹果细胞壁多糖	氢键、共价作用	引起微生物代谢组的抗炎作用,限制原花青素降解	58
15 种黄酮类化合物	黄芪多糖	-	复合物生成,提高难溶黄酮类化合物溶解度和稳定性,增强协同抗糖尿病作用	60
辣木叶黄酮类化合物	辣木叶多糖	共价作用	复合物生成,具有更强的降血糖、降血脂作用	62
黄腐酚	壳聚糖	-	对广泛物种的抗菌效果增加	64
葡萄籽原花青素	枸杞多糖	-	糖链的空间构象发生改变,两种功能性物质对免疫恢复有协同作用	65
Maydis 柱头玉米丝黄酮类化合物	Maydis 柱头玉米丝多糖	范德华力、氢键	抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶方面活性的增加	66
柚皮苷	乳清蛋白分离物	疏水作用	超强的物理稳定性和抗氧化活性	67
儿茶素	I 型胶原蛋白	共价作用	蛋白质热稳定性提高;儿茶素在消化液中稳定性增强	68

4 结语与展望

黄酮类化合物作为植物化学物质中的一大类活性成分,对它的提取纯化、活性效应、结构功能研究已经有了深厚长远的发展,但国内外关于黄酮类化

合物与其他天然成分的协同研究却较少,很少有研究关注天然产物协同作用的发挥方面。

在生物医学背景下,化学物质协同作用的评价方法已有建立并得到发展,这些方法大多用于药效

评价,在食品科学领域应用还不算广泛与深入。

在黄酮类化合物和其他天然成分的协同增效研究中,可以发现在其发挥①抑菌、抗炎症;②抗氧化;③降血糖、降血脂、降血压;④抗肿瘤、抗癌等功效中,都和其他天然成分有一定的协同作用。关于机制的研究,协同作用发生的机制可能与提高抗氧化能力、生物利用度、肠道吸收率、作用位点效果叠加、结构改造和新复合物的生成有关。但存在的问题也比较突出,一是针对黄酮类化合物和其他天然成分的协同评估,只存在协同关系的定性,很少有对协同效果进行定量和优化;二是无法确定发挥协同作用的混合物中详细的天然成分,大多只证明混合物比单一物质作用强;三是针对黄酮类化合物和其他天然成分的结构及相互作用分析还不够深入和全面,停留在理论层面的猜测。

在今后的研究中,可以对黄酮类化合物和其他天然成分的协同作用与机制进行探讨与求证,以期综合开发利用植物天然成分资源,通过协同效应以促进黄酮类化合物功能效果的整体发挥提高,并进行不同化学物质间的组合优化,这对生产实践具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 Cao Y, et al. The antihypertensive potential of flavonoids from Chinese herbal medicine: a review [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105919.
- 2 Rozmer Z, et al. Naturally occurring chalcones and their biological activities[J]. *Phytochem Rev*, 2016, 15:87-120.
- 3 Banoth RK, et al. A review on natural chalcones an update [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2020, 11:546-555.
- 4 Greco WR. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective [J]. *Pharmacol Rev*, 1995, 47: 331-385.
- 5 Li K, et al. Application of the combination index in the assessment of combined toxicity of environmental mixture [J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2017, 12:62-71.
- 6 Chen QP, et al. Synergistic anti-tumor effect of dihydromyricetin and myricitrin on HepG2 cells [J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业与科技)*, 2021, 42:333-337.
- 7 Ashton JC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method--letter [J]. *Cancer Res*, 2015, 75:2400-2400.
- 8 Wei FM, et al. Antioxidant and hypoglycemic activities of mulberry leaves extract tea polyphenols and their compounds [J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业与科技)*, 2018, 39:

- 299-305.
- 9 Groten JP. Mixtures and interactions [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38:S65-S71.
- 10 Shi YB, et al. Synergistic antioxidant activity among polyphenols by response surface methodology [J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业与科技)*, 2017, 38:61-64.
- 11 Shen N, et al. Plant flavonoids: classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity [J]. *Food Chem*, 2022, 383:132531.
- 12 Jianzhong Z, et al. The inhibitory effects of flavonoids on alpha-amylase and alpha-glucosidase [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60:695-708.
- 13 Theoharides TC, et al. Mast cells and mast cell mediators as targets of dietary supplements [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 93:S24-S34.
- 14 Lai JP, et al. Antibacterial activity and preservative effect of flavonoids from banana peels alone and their blends with propionic acid or tea polyphenols [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2012, 33:53-57.
- 15 Arima H, et al. Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66:1009-1014.
- 16 Gruessner BM, et al. It is not just artemisinin: *Artemisia* sp. for treating diseases including malaria and schistosomiasis [J]. *Phytochem Rev*, 2019, 18:1509-1527.
- 17 Gautier S, et al. Interactions entre pamplemousse et médicaments [J]. *Phytothérapie*, 2014, 12:98-104.
- 18 Miron A, et al. Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1398:152-167.
- 19 Liu LL, et al. Regulation of lipid metabolism and oxidative stress by bamboo leaf flavonoid and cassia seed compound associated with ascorbyl palmitate and vitamin E succinate in hyperlipidemia rats [J]. *Mod Food Sci Technol(现代食品科技)*, 2014, 30:12-16.
- 20 Ren JY, et al. Studies on interactions between flavonoids from *Rhizoma Smilacis Glabrae* and Bonito's protein hydrolysates [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报)*, 2019, 19:77-85.
- 21 Le Bourvellec C, et al. Interactions between polyphenols and macromolecules: quantification methods and mechanisms [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2012, 52:213-248.
- 22 Liu SH, et al. Synergistic effect of lotus leaf flavonoids on antioxidant activity of *Lactobacillus bulgaricus* and *Bifidobacterium animalis* [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2015, 27:1712-1716.
- 23 Ji T, et al. Evaluate drug interaction of multi-components in

- Morus alba* leaves based on α -glucosidase inhibitory activity [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2016, 41: 1999-2006.
- 24 Xue C, et al. Synergistic hypoglycemic effects of pumpkin polysaccharides and puerarin on type II diabetes mellitus mice [J]. *Molecules*, 2019, 24: 955-955.
- 25 Janda E, et al. Molecular mechanisms of lipid-and glucose-lowering activities of bergamot flavonoids [J]. *Pharma Nutrition*, 2016, 4: S8-S18.
- 26 Cao H, et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: human study and clinical trial [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59: 3371-3379.
- 27 Hashemzaei M, et al. Antihypertensive effect of hesperidin and hesperidin combination in highfat diet treated rats [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 3840-3844.
- 28 Lv GY, et al. Combined antihypertensive effect of luteolin and buddleioside enriched extracts in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150: 507-513.
- 29 Zhou M, et al. Improving the Inhibitory Effects of Apple Dihydrochalcones on Colon Cancer Cells [J]. *Mod Food Sci Technol* (现代食品科技), 2016, 32: 1-6.
- 30 Ren Y, et al. Antioxidant activity, stability, *in vitro* digestion and cytotoxicity of two dietary polyphenols co-loaded by β -lactoglobulin [J]. *Food Chem*, 2022, 371: 131385.
- 31 Zhang L, et al. Combination of curcumin and luteolin synergistically inhibits TNF-alpha-induced vascular inflammation in human vascular cells and mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 73: 108222.
- 32 Ninfali P, et al. Great nutraceutical potential of bioactive compounds from *Beta vulgaris cicla* and *rubra* [J]. *Nutrafoods*, 2018, 17: 75-81.
- 33 Sunmin P, et al. The combination of luteolin and L-theanine improved Alzheimer disease-like symptoms by potentiating hippocampal insulin signaling and decreasing neuroinflammation and norepinephrine degradation in amyloid-beta-infused rats [J]. *Nutr Res*, 2018, 60: 116-131.
- 34 Suarez LE, et al. Linking structure and function in macroscale brain networks [J]. *Trends Cognit Sci*, 2020, 24: 302-315.
- 35 Pisoschi AM, et al. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 55-74.
- 36 Mohamed SA, et al. Chemical modification of curcumin: Solubility and antioxidant capacity [J]. *Int J Food Prop*, 2017, 20: 718-724.
- 37 Baranowska M, et al. The relationship between standard reduction potentials of catechins and biological activities involved in redox control [J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 355-366.
- 38 Slavova-Kazakova A, et al. Synergistic, additive, and antagonistic antioxidant effects in the mixtures of curcumin with (-)-epicatechin and with a green tea fraction containing (-)-epicatechin [J]. *Detroit: Food Chem*, 2021, 360: 129994.
- 39 Drogas FJ. The effects of citrus flavonoids on proliferation of human breast cancer cells [D]. *Detroit: Wayne State University*, 2000.
- 40 Zhang L, et al. Synergistic anti-inflammatory effects and mechanisms of combined phytochemicals [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 69: 19-30.
- 41 Zhao CF, et al. Characterisation of water-soluble proanthocyanidins of *Pyracantha fortuneana* fruit and their improvement in cell bioavailable antioxidant activity of quercetin [J]. *Food Chem*, 2015, 169: 484-491.
- 42 Sansone R, et al. Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: Randomized, double-masked controlled studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105: 352-360.
- 43 Etxeberria U, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26: 651-660.
- 44 Nunes S, et al. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far [J]. *Nutr Res Rev*, 2018, 31: 85-97.
- 45 Zhou M, et al. Transcriptomic and metabonomic profiling reveal synergistic effects of quercetin and resveratrol supplementation in high fat diet fed mice [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11: 4961-4971.
- 46 Guo R, et al. Resveratrol ameliorates diabetic vascular inflammation and macrophage infiltration in db/db mice by inhibiting the NF- κ B pathway [J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2014, 11: 92-102.
- 47 Sun L, et al. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 10854-10860.
- 48 Cui S, et al. Quercetin inhibits LPS-induced macrophage migration by suppressing the iNOS/FAK/paxillin pathway and modulating the cytoskeleton [J]. *Cell Adhes Migr*, 2019, 13: 1-12.
- 49 Lu H, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 203-212.
- 50 Bognar E, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects in RAW264.7 macrophages of malvidin, a major red wine polyphenol [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e65355.
- 51 Park KI, et al. Regulation of proinflammatory mediators via

- NF- κ B and p38 MAPK-dependent mechanisms in RAW 264.7 macrophages by polyphenol components isolated from Korea *Lonicera japonica* Thunb [J]. *J Evid-Based Complement Altern Med*, 2012, 2012; 828521.
- 52 Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response [J]. *Nutrients*, 2019, 11; 946.
- 53 Zhang BC, et al. Luteolin alleviates NLRP3 inflammasome activation and directs macrophage polarization in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10; 265-273.
- 54 Xu Z, et al. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10; 2231-2238.
- 55 Lesjak M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40; 68-75.
- 56 Ko SY. Baicalin suppresses lipopolysaccharide-induced matrix metalloproteinase expression; action via the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor κ B-related protein signaling pathway [J]. *Int J Oral Biol*, 2021, 46; 51-59.
- 57 Yu W, et al. 4'-Methoxyresveratrol alleviated AGE-induced inflammation via RAGE-mediated NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Molecules*, 2018, 23; 1447.
- 58 Phan ADT, et al. Binding selectivity of dietary polyphenols to different plant cell wall components; quantification and mechanism [J]. *Food Chem*, 2017, 233; 216-227.
- 59 Siemińska-Kuczer A, et al. Recent advances in interactions between polyphenols and plant cell wall polysaccharides as studied using an adsorption technique [J]. *Food Chem*, 2022, 373; 131487.
- 60 Liu F, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharide on the solubility and stability of 15 flavonoids [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143; 873-880.
- 61 Yang Y, et al. The hypoglycemic and hypolipemic potentials of *Moringa oleifera* leaf polysaccharide and polysaccharide-flavonoid complex [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 210; 518-529.
- 62 Mnich E, et al. Phenolic cross-links; building and deconstructing the plant cell wall [J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37; 919-961.
- 63 Zhu J, et al. Structure relationship of non-covalent interactions between phenolic acids and arabinan-rich pectic polysaccharides from rapeseed meal [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120; 2597-2603.
- 64 Leonida MD, et al. Antibacterial hop extracts encapsulated in nanochitosan matrices [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120; 1335-1343.
- 65 You J, et al. A Mixture of functional complex extracts from *Lycium barbarum* and grape seed enhances immunity synergistically *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Food Sci*, 2019, 84; 1577-1585.
- 66 Guo Q, et al. Studies on the binding characteristics of three polysaccharides with different molecular weight and flavonoids from corn silk (maydis stigma) [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198; 581-588.
- 67 Hu JN, et al. Synergetic effects of whey protein isolate and naringin on physical and oxidative stability of oil-in-water emulsions [J]. *Food Hydrocolloids*, 2020, 101; 105517.
- 68 Lucarini M, et al. Role of catechin on collagen type I stability upon oxidation; a NMR approach [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34; 53-62.