

---

## LITERATURE REVIEW: SENYAWA BIOAKTIF DAN EFEK FARMAKOLOGIS SECARA MOLEKULER DARI PROPOLIS

Munir Alinu Mulki<sup>1\*</sup>, Reza Pratama<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitas Singaperbangsa Karawang

<sup>2</sup> Universitas Bhakti Kencana

Koresponden : [munir.alinu@fikes.uniska.ac.id](mailto:munir.alinu@fikes.uniska.ac.id)

Received: 21 / 07 / 2022; Revised: 11/ 10/2022; Accepted: 06/ 12/2022; Available online: 31 / 12 / 202

---

### ABSTRACT

*Propolis is a by-product, namely a resinous substance produced by honey bees that comes from various plant sources. Propolis has been widely used since ancient times as an alternative complementary medicine for various acute and chronic diseases. Over time, many studies related to propolis have been carried out to analyze the effect of propolis. This literature review aims to describe the various bioactive compounds contained in propolis and how their pharmacological effects molecularly. This literature review was conducted using the PubMed database, with the keywords "bioactive molecules", "molecular mechanisms" and "propolis". By using the exclusion criteria, that is, articles not using English, not published in the last ten years (2013-2023), literature review, and clinical studies, 171 articles were obtained. Re-screening resulted in 28 articles that discussed the bioactive compounds and the molecular mechanisms of propolis. The results of the literature review show that the main bioactive compounds in propolis are polyphenols, namely flavonoid compounds, including chrysin, galangin, pinocembrin, and non-flavonoid phenolic acids compounds including caffeic acid, p-coumaric acid, and ferulic acid. The bioactive compounds contained in propolis have anti-oxidant, anti-cancer, and anti-microbial activities, with various molecular mechanisms.*

**Keywords:** propolis, flavonoids, phenolic acids, anti-oxidants, anti-cancer, anti-microbial

### ABSTRAK

Propolis merupakan suatu produk sampingan yaitu zat resin yang dihasilkan oleh lebah madu yang berasal dari berbagai sumber tanaman. Sejak zaman dahulu, propolis sudah banyak digunakan untuk pengobatan tradisional sebagai obat pelengkap alternatif untuk berbagai penyakit akut maupun kronis. Seiring berkembangnya zaman, telah banyak dilakukan penelitian yang menguji efek dari propolis. Kajian pustaka ini bertujuan untuk dapat menggambarkan berbagai senyawa bioaktif yang terkandung dalam propolis dan bagaimana efek farmakologisnya secara molekuler. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan pangkalan data PubMed, dengan kata kunci "bioactive molecules", "molecular mechanisms", dan "propolis". Dengan menggunakan kriteria eksklusi, yaitu artikel tidak menggunakan Bahasa Inggris, tidak diterbitkan pada rentang sepuluh tahun terakhir (2013-2023), kajian pustaka, dan studi klinik, didapatkan 171 artikel. Penyaringan ulang dilakukan dan didapatkan 28 artikel yang membahas mengenai senyawa aktif beserta mekanisme molekuler dari propolis. Hasil kajian pustaka menunjukkan bahwa kandungan senyawa bioaktif utama dalam propolis adalah polifenol, yaitu senyawa flavonoid, diantaranya krisin, galangin, pinosembrin, dan senyawa asam fenolik non-flavonoid yaitu asam kafeat, asam p-kumarat, dan asam ferulat. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam propolis memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, dan antimikroba, dengan berbagai mekanisme molekuler.

**Kata kunci:** propolis, flavonoid, asam fenolik, antioksidan, antikanker, antimikroba

## PENDAHULUAN

Produk herbal telah diketahui memiliki berbagai senyawa bioaktif, hal tersebut dikarenakan keragaman kandungan kimia yang tersedia begitu banyak yang berasal dari alam, sehingga akhirnya dapat berpotensi dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit (Atanasov *et al.*, 2021). Berbagai studi penelitian telah banyak dilakukan untuk mengeksplorasi kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam produk herbal beserta potensi biologisnya untuk pengobatan berbagai penyakit akut maupun kronis (Kim *et al.*, 2018). Dari berbagai produk herbal yang telah diteliti, propolis merupakan salah satu alternatif pengobatan tambahan yang banyak diminati masyarakat, karena efek yang dihasilkannya terbukti bermanfaat bagi kesehatan (Cornara *et al.*, 2017).

Propolis merupakan salah satu produk lebah madu yang sudah banyak dikenal oleh masyarakat dan sejak dahulu sudah banyak digunakan untuk pengobatan tradisional dengan berbagai manfaat bagi kesehatan. Propolis dikenal juga sebagai 'lem lebah' yang diproduksi oleh lebah madu saat proses pembangunan dan pemeliharaan sarang mereka dan dikumpulkan kebanyakan dari kuncup bunga dan daun dari berbagai spesies tumbuhan. Propolis dihasilkan oleh lebah madu menggunakan kombinasi lilin dan air liur yang berfungsi sebagai mekanisme dari pertahanan sarang lebah (Cornara *et al.*, 2017). Sebelum dimasukkan ke dalam bagian sarang lebah, bahan tumbuhan yang dikumpulkan bersentuhan dengan sistem pencernaan lebah madu, yaitu air liur, sehingga propolis dianggap sebagai produk turunan hewan.

Propolis telah banyak diteliti dan dapat dilihat dalam berbagai artikel ilmiah banyak membahas mengenai bioaktivitas dan manfaat kesehatan beserta efek farmakologisnya secara molekuler, yaitu sebagai antiinflamasi dan imonomodulator (Araujo *et al.*, 2012); modulasi sistem imun (Cuevas *et al.*, 2013); antioksidan (Lan *et al.*, 2016); dan sebagai antikanker (Rasul *et al.*, 2013). Kandungan utama dari propolis adalah polifenol. Beberapa senyawa telah diidentifikasi dalam propolis antara lain asam fenolik, flavonoid, ester, diterpen, seskuiterpen, lignan, aldehida aromatik, alkohol, asam amino, asam lemak, vitamin dan mineral (Batista *et al.*, 2012). Seiring berkembangnya zaman, penelitian terkait propolis mulai banyak mendalami tentang berbagai macam senyawa alami yang terkandung dalam propolis, yaitu flavonoid, asam fenolik, terpen, terpenoid, dan asam aromatik dan aktivitas biologisnya. Propolis telah diketahui berpotensi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, antimikroba, dan dapat mempercepat penyembuhan luka (Huang *et al.*, 2014).

Penelitian terkait propolis juga penggunaan produknya sudah semakin mulai banyak diminati dikarenakan berbagai manfaatnya yang dihasilkan untuk kesehatan. Oleh karena itu, penulis membuat kajian pustaka untuk dapat menggambarkan secara komprehensif mengenai senyawa bioaktif dan efek farmakologisnya secara molekuler dari propolis, serta menjadi gambaran untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

## METODE PENELITIAN

Kajian pustaka ini menggunakan sumber artikel berasal dari penelitian yang diterbitkan pada pangkalan data PubMed dengan menggunakan kata kunci "*bioactive molecules*", "*molecular mechanisms*", dan "*propolis*". Dari hasil pencarian menggunakan kata kunci tersebut, didapatkan 481 artikel. Selanjutnya, dengan menggunakan kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak menggunakan Bahasa Inggris, tidak diterbitkan pada rentang sepuluh tahun terakhir (2013-2023), kajian pustaka, dan studi klinik, maka didapatkan 171 artikel. Dari 171 artikel yang telah didapat, dilakukan *screening* ulang, dan didapatkan 28 artikel yang membahas tentang senyawa bioaktif dari propolis beserta mekanisme molekulernya. Selain 28 artikel terpilih, beberapa artikel juga digunakan sebagai sumber untuk memperkuat terkait kajian senyawa bioaktif dan efek farmakologis secara molekuler dari propolis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jenis propolis yang paling banyak dihasilkan oleh lebah madu di Eropa, Asia, dan Amerika Utara adalah propolis poplar, berasal dari sumber tanaman *Populus* spp., dan banyak dihasilkan dari *P. nigra* L. Senyawa bioaktif utama dari propolis poplar yaitu polifenol, dengan banyak kandungan flavon krisin, flavanon galangin, flavonon pinosembrin, dan asam fenolik non-flavonoid yaitu asam kafeat, p-kumarat, dan ferulat (Huang *et al.*, 2014). Polifenol secara umum dikenal aktivitasnya sebagai antioksidan dengan berbagai mekanisme kerja (Das *et al.*, 2016). Sederhananya, mekanisme kerja dari antioksidan tersebut yaitu dengan menangkap radikal bebas melalui ikatan dengan *Radical Oxygen*

*Species* (ROS) yaitu superoksida ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), radikal hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ), dan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Stres oksidatif dapat diinduksi oleh berbagai logam (Ercal *et al.*, 2005). Afinitas ikatan suatu polifenol dengan logam menyebabkan pembentukan kelat logam, sehingga dapat meningkatkan aktivitas antioksidan (Kasprzak *et al.*, 2015). Polifenol juga dapat menghambat enzim penghasil radikal bebas seperti NADPH dan xantin oksidase (Lin *et al.*, 2008), dan dapat meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD) dan katalase (Farines *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2006). Antioksidan bekerja melalui disosiasi antara *Kelch-like ECH-associated protein-1* dan *nuclear factor E2-related factor-2*, dan aktivasi dari *Antioxidant Response Element*, yang bertanggung jawab terhadap transkripsi dari enzim antioksidan (Keap1/Nrf2/ARE) (Das *et al.*, 2016). Selain itu, regulasi Protein Kinase C (PKC) juga menjadi salah satu mekanisme molekuler dari aktivitas antioksidan pada propolis (Das *et al.*, 2016).

Selain antioksidan, polifenol dalam propolis juga berperan sebagai antikanker secara molekuler, yaitu dengan mengatur jalur pensinyalan *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)/Akt/mTOR (Mirza-Aghazadeh-Attari *et al.*, 2020). Kemudian dapat menekan faktor pro-inflamasi seperti faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) (H. H. Kim *et al.*, 2013), *Cyclooxygenase-2* atau COX-2, *Mitogen Activated Protein Kinases* atau MAPKs, juga menekan ekspresi TNF- $\alpha$ , *interleukin(IL)-1-beta*, dan IL-6 (Yahfoufi *et al.*, 2018). Propolis juga memiliki aktivitas anti mikroba yaitu dengan bekerja secara langsung melawan bakteri, virus, dan fungi, juga menekan faktor virulensi mikroba, yaitu dengan membentuk biofilm. Propolis juga dapat bekerja secara sinergis dengan berbagai antibiotik dalam melawan mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai obat (Veloz *et al.*, 2019)

Flavon krisin yang terdapat dalam propolis merupakan agen pelindung dengan memiliki banyak aktivitas farmakologis. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dari flavon krisin yaitu dengan menekan faktor transkripsi redoks-aktif NF- $\kappa$ B (Zhang *et al.*, 2015), mereduksi TNF- $\alpha$  (Hermenean *et al.*, 2017), dan IL- $\beta$  (W. Zheng *et al.*, 2017), dan menghambat COX-2 dan prostaglandin-E2 (O'Leary *et al.*, 2004). Sedangkan aktivitas antikankernya melalui penghambatan angiogenesis (Mani & Natesan, 2018), penurunan proliferasi sel, induksi kematian sel oleh apoptosis (B. Fu *et al.*, 2007), dan penurunan inflamasi (Samarghandian *et al.*, 2011). Flavon krisin juga dapat menghambat pertumbuhan tumor melalui *activator Notch 1*. (Yu *et al.*, 2013). Selain itu juga dapat menghambat potensi metastatik dari sel kanker payudara triple-negatif manusia dengan memodulasi *matrix metalloproteinase-10* (MMP-10), transisi epitel ke mesenkimal, dan jalur pensinyalan PI3K/Akt (Yang *et al.*, 2014). Flavon krisin juga dapat menghambat replikasi virus (J. Wang *et al.*, 2014), dan menghambat biosintesis asam lemak pada *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus* (H. X. Li *et al.*, 2017).

Flavonol galangin dapat menekan inflamasi dengan menghambat jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dan PI3K/AKT (Q. Fu *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2019). Aktivitas antimetastatik dari flavonol galangin dimediasi melalui jalur pensinyalan PKC/ERK (Chien *et al.*, 2015), dan fosforilasi ERK1/2 (Cao *et al.*, 2016; Lei *et al.*, 2018). Aktivitas antiproliferatif dari galangin dan kuarsetin, yang sangat tersedia banyak dalam propolis, bekerja pada sel kanker lambung manusia (SGC-7901) dimana apoptosis diinduksi melalui jalur mitokondria yang melibatkan aktivasi *caspase-8/Bid/Bax* (Xu *et al.*, 2017). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol propolis dengan isolasi senyawa bakterisidal menggunakan kromatografi preparatif, dan dengan bioautografi dihasilkan zona hambat di sekitar galangin (Pepeljnjak & Kosalec, 2004). Galangin yang diisolasi kembali diuji lebih lanjut dan menunjukkan aktivitas bakterisidal terhadap bakteri resisten ganda, yaitu MRSA, *Enterococcus* spp., dan *P. aeruginosa*. Galangin juga memiliki efek penghambatan pada strain 16s dari *S. aureus* yang resisten terhadap 4-*kuinolon* (Cushnie & Lamb, 2006). Galangin memiliki daerah hidrofobik dan hidrofilik sehingga aktivitas antimikroba dari galangin akan lebih baik daripada kuarsetin (Echeverría *et al.*, 2017).

Flavonon pinosembrin dapat meningkatkan kadar SOD dan glutation, tetapi menurunkan kadar *reactive oksigen species*, *malondialdehyde*, *nitric oxide*, *myeloperoxidase*, *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) serta *inducible NOS* (iNOS) (Liu *et al.*, 2008; W. Wang *et al.*, 2020). Flavonon pinosembrin juga dapat menurunkan regulasi jalur pensinyalan PI3K/AKT, dan NF- $\kappa$ B (Zhou *et al.*, 2015), ERK1/2 dan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$ , juga melindungi mitokondria melalui sumbu ERK1/2-Nrf2 (de Oliveira *et al.*, 2017). Penurunan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam mitokondria mencegah pembengkakan membran mitokondria, sintesis ATP, dan gangguan metabolisme energi, serta menghambat aktivitas Mn-SOD (Guang *et al.*, 2012; Guang & Du, 2006; Guo *et al.*, 2016). Aktivitas neuroprotektif dari flavonon pinosembrin melalui penghambatan p38 MAPK, dan aktivasi jalur protein kinase-c-Jun (Liu *et al.*, 2012), juga meningkatkan ERK-cAMP-response element-binding protein (CREB) (Liu *et al.*,

2014). Flavonon pinosembrin terbukti juga bersifat kardioprotektif dengan meningkatkan glikolisis di miokardium, yang merupakan mekanisme aksi penting melawan cedera iskemik jantung (Y. Zheng *et al.*, 2020). Aktivitas kardioprotektif dilakukan dengan meningkatkan ekspresi enzim glikolitik *6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3* (PFKFB3) melalui transkripsi *hypoxia-inducible factor* (HIF)-1 $\alpha$  (Y. Zheng *et al.*, 2020). Selain itu, turunan asil asam lemak flavonon pinosembrin juga memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* (Tundis *et al.*, 2018).

Asam kafeat dapat menghambat secara non-kompetitif dari aktivitas PKC pada monosit manusia (Nardini *et al.*, 2000). Asam kafeat juga menunjukkan efek anti kanker, tetapi dapat melindungi sel kanker dari stres oksidatif dan apoptosis (Lin *et al.*, 2012). Asam kafeat dapat menghambat apoptosis pada sel kanker paru, *non-small-cell lung cancer* melalui jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B (Lin *et al.*, 2012). Selain itu, asam kafeat dengan konsentrasi tinggi memiliki efek sinergis dengan paclitaxel dalam menginduksi apoptosis pada sel NSCLC H1299 (Min *et al.*, 2018). *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) yang diekstraksi dari propolis memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, penyembuhan luka, antikanker, dan antimikroba (Lili *et al.*, 2021; Olgierd *et al.*, 2021). Mekanisme molekuler dari CAPE yaitu dengan menghambat jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dan PI3/Akt, juga memodulasi jalur MAPK (Lili *et al.*, 2021; Olgierd *et al.*, 2021). Aktivitas anti oksidan CAPE dilakukan melalui jalur pensinyalan Keap1/Nrf2/ARE pada tikus dengan kolitis (H. Kim *et al.*, 2013). Mekanisme kerja tersebut sangat berperan pada kondisi hiperglikemia, dimana terjadi peningkatan *Reactive Oksigen Species* dan *Reactive Nitrogen Species*, juga stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan (Sorrenti *et al.*, 2019). Aktivitas penyembuhan luka yang dilakukan oleh CAPE melalui efek antioksidan dan anti-inflamasi (Romana-Souza *et al.*, 2018). Penelitian pada tikus dengan luka baring telah menunjukkan bahwa CAPE bertindak pro-inflamasi dalam tiga hari pertama dengan meningkatkan mediator seperti NOS2, TNF- $\alpha$ , dan NF- $\kappa$ B, juga mendorong migrasi makrofag dan peroksidasi lipid dan menurunkan ekspresi Nrf2 (Romana-Souza *et al.*, 2018).

CAPE memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat pertumbuhan sel kanker melalui pengaturan ekspresi gen penekan tumor, *N-myc downstream-regulated gene 1* (NDRG1) (Chung *et al.*, 2017), juga melalui beberapa jalur pensinyalan MAPK, dan penghambatan STAT3 (Romana-Souza *et al.*, 2018). Selain itu, penghambatan NF- $\kappa$ B pada sel kanker menginduksi apoptosis (Onori *et al.*, 2009), dan meningkatkan sensitivitas terhadap radioterapi dan kemoterapi (Liang *et al.*, 2019). Penghambatan jalur pensinyalan PI3/Akt menekan proliferasi, menginduksi penghentian siklus sel dan menyebabkan apoptosis (Kuo *et al.*, 2013). CAPE juga memiliki aktivitas antijamur, antibakteri, dan antivirus. Penelitian menunjukkan CAPE dapat memperpanjang kelangsungan hidup tikus terinfeksi *C. albicans* (Sun, Hang, *et al.*, 2018), dan bekerja secara sinergis dengan obat anti jamur seperti caspofungin, flukonazol (Sun, Liao, *et al.*, 2018), dan amfoterisin B (Altuntaş *et al.*, 2014). CAPE efektif melawan bakteri Gram-positif seperti *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, dan *Listeria monocytogenes* (Velazquez *et al.*, 2007), larva *Paenibacillus* yang menginfeksi lebah (Collins *et al.*, 2019), bakteri kariogenik oral umum seperti *Actinomyces viscosus*, *S. mutans*, *S. sobrinus*, dan *Lactobacillus acidophilus* (Niu *et al.*, 2020; Veloz *et al.*, 2019), juga Gram-negatif *Vibrio cholerae* (Navarro-Navarro *et al.*, 2013), dan *E. coli* (Lee *et al.*, 2013). Selain efek antibakteri secara langsung, CAPE juga dapat menghambat faktor virulensi bakteri, seperti pembentukan dan pengembangan biofilm, produksi asam laktat dan polisakarida ekstraseluler dari *S. mutans* (Niu *et al.*, 2020; Veloz *et al.*, 2019). Selain itu, CAPE menunjukkan efek antivirus terhadap *human immunodeficiency virus* (HIV) (Ho *et al.*, 2005), virus hepatitis C (HCV) (Shen *et al.*, 2013), dan virus influenza tipe A dan B (Kishimoto *et al.*, 2005). Dalam bentuk lain yang lebih inovatif yaitu *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA), CAPE dapat secara efektif melawan parasit *Leishmania* (Abamor, 2017).

Asam fenolik lain yaitu, asam p-kumarat dan asam ferulat memiliki aktivitas yang sama seperti asam kafeat. Asam p-kumarat dapat menurunkan produksi iNOS, COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  (Zhu *et al.*, 2018), menurunkan produksi NF- $\kappa$ B, dan protein pro-apoptosis, juga meningkatkan ekspresi Bcl-2 (Sabitha *et al.*, 2019). Sedangkan asam ferulat juga dapat menghambat aktivitas NF- $\kappa$ B, ekspresi IL-6, dan memodulasi jalur oksidatif Nrf2 (Lampiasi & Montana, 2018).

## KESIMPULAN

Polifenol yang terkandung dalam propolis memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba, yang telah banyak dibuktikan aktivitasnya secara molekuler. Senyawa



bioaktif utama yang banyak terkandung dalam propolis adalah senyawa flavonoid yaitu krisin, galangin, pinosembrin, dan senyawa asam fenolik non-flavonoid yaitu asam kafeat, asam p-kumarat, dan asam ferulat. Krisin memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antivirus. Galangin memiliki aktivitas anti inflamasi, anti kanker, dan anti bakteri. Pinosembrin memiliki aktivitas antioksidan, neuroprotektif, kardioprotektif, dan anti bakteri. Sedangkan asam fenolik yang terkandung dalam propolis terbukti memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, dan antimikroba, juga mempercepat penyembuhan luka. Mekanisme molekuler dari berbagai aktivitas senyawa bioaktif yang terkandung dalam propolis tersebut telah banyak diteliti sampai ke tingkat molekuler, sehingga dapat tergambar jelas bagaimana propolis dapat memberikan banyak manfaat kesehatan bagi manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abamor, E. S. (2017). Antileishmanial activities of caffeic acid phenethyl ester loaded PLGA nanoparticles against *Leishmania infantum* promastigotes and amastigotes in vitro. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(1), 25–34. <https://doi.org/10.1016/J.APJTM.2016.12.006>
- Altuntaş, A., Yılmaz, H. R., Altuntaş, A., Uz, E., Demir, M., Gökçimen, A., Aksu, O., Bayram, D. Ş., & Sezer, M. T. (2014). Caffeic acid phenethyl ester protects against amphotericin B induced nephrotoxicity in rat model. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/702981>
- Araujo, M. A. R., Libério, S. A., Guerra, R. N. M., Ribeiro, M. N. S., & Nascimento, F. R. F. (2012). Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 208–219. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000167>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braidy, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., ... Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021 20:3, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Batista, L. L. V., Campesatto, E. A., De Assis, M. L. B., Barbosa, A. P. F., Grillo, L. A. M., & Dornelas, C. B. (2012). Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 39(6), 515–520. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000600012>
- Cao, J., Wang, H., Chen, F., Fang, J., Xu, A., Xi, W., Zhang, S., Wu, G., & Wang, Z. (2016). Galangin inhibits cell invasion by suppressing the epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis in renal cell carcinoma. *Molecular Medicine Reports*, 13(5), 4238–4244. <https://doi.org/10.3892/MMR.2016.5042/HTML>
- Chien, S. T., Shi, M. Der, Lee, Y. C., Te, C. C., & Shih, Y. W. (2015). Galangin, a novel dietary flavonoid, attenuates metastatic feature via PKC/ERK signaling pathway in TPA-treated liver cancer HepG2 cells. *Cancer Cell International*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12935-015-0168-2/FIGURES/5>
- Chung, L. C., Chiang, K. C., Feng, T. H., Chang, K. S., Chuang, S. T., Chen, Y. J., Tsui, K. H., Lee, J. C., & Juang, H. H. (2017). Caffeic acid phenethyl ester upregulates N-myc downstream regulated gene 1 via ERK pathway to inhibit human oral cancer cell growth in vitro and in vivo. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(9), 1600842. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201600842>
- Collins, W., Lowen, N., & Blake, D. J. (2019). Caffeic Acid Esters Are Effective Bactericidal Compounds Against *Paenibacillus* larvae by Altering Intracellular Oxidant and Antioxidant Levels. *Biomolecules* 2019, Vol. 9, Page 312, 9(8), 312. <https://doi.org/10.3390/BIOM9080312>
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN), 412. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00412/BIBTEX>
- Cuevas, A., Saavedra, N., Salazar, L. A., & Abdalla, D. S. P. (2013). Modulation of Immune Function by Polyphenols: Possible Contribution of Epigenetic Factors. *Nutrients* 2013, Vol. 5, Pages 2314-2332, 5(7), 2314–2332. <https://doi.org/10.3390/NU5072314>

- Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2006). Assessment of the antibacterial activity of galangin against 4-quinolone resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*, 13(3), 187–191. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2004.07.003>
- Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 174–181. <https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2011.08.007>
- Das, J., Ramani, R., & Suraju, M. O. (2016). Polyphenol compounds and PKC signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1860(10), 2107–2121. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2016.06.022>
- de Oliveira, M. R., Peres, A., Gama, C. S., & Bosco, S. M. D. (2017). Pinocembrin Provides Mitochondrial Protection by the Activation of the Erk1/2-Nrf2 Signaling Pathway in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells Exposed to Paraquat. *Molecular Neurobiology*, 54(8), 6018–6031. <https://doi.org/10.1007/S12035-016-0135-5/METRICS>
- Echeverría, J., Opazo, J., Mendoza, L., Urzúa, A., & Wilkens, M. (2017). Structure-Activity and Lipophilicity Relationships of Selected Antibacterial Natural Flavones and Flavanones of Chilean Flora. *Molecules* 2017, Vol. 22, Page 608, 22(4), 608. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22040608>
- Ercal, N., Gurer-Orhan, H., & Aykin-Burns, N. (2005). Toxic Metals and Oxidative Stress Part I: Mechanisms Involved in Metal induced Oxidative Damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1(6), 529–539. <https://doi.org/10.2174/1568026013394831>
- Farines, V., Monje, M. C., Telo, J. P., Hnawia, E., Sauvain, M., & Nepveu, F. (2004). Polyphenols as superoxide dismutase modulators and ligands for estrogen receptors. *Analytica Chimica Acta*, 513(1), 103–111. <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2003.08.065>
- Fu, B., Xue, J., Li, Z., Shi, X., Jiang, B. H., & Fang, J. (2007). Chrysin inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  through reducing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  stability and inhibiting its protein synthesis. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(1), 220–226. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0526>
- Fu, Q., Gao, Y., Zhao, H., Wang, Z., & Wang, J. (2018). Galangin protects human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via suppression of the NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway. *Molecular Medicine Reports*, 18(4), 3619–3624. <https://doi.org/10.3892/MMR.2018.9422/HTML>
- Guang, H. M., & Du, G. H. (2006). Protections of pinocembrin on brain mitochondria contribute to cognitive improvement in chronic cerebral hypoperfused rats. *European Journal of Pharmacology*, 542(1–3), 77–83. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2006.04.054>
- Guang, H. M., Gao, M., Zhu, S. Y., He, X. L., He, G. R., Zhu, X. M., & Du, G. H. (2012). Effect of pinocembrin on Mitochondrial function in Rats with Acute focal Cerebral Ischemia. *Chin. Pharm. Bull*, 28, 24–29.
- Guo, L., Chen, X., Li, L. N., Tang, W., Pan, Y. T., & Kong, J. Q. (2016). Transcriptome-enabled discovery and functional characterization of enzymes related to (2S)-pinocembrin biosynthesis from *Ornithogalum caudatum* and their application for metabolic engineering. *Microbial Cell Factories*, 15(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/S12934-016-0424-8/TABLES/5>
- Hermenean, A., Mariasiu, T., Navarro-González, I., Vegara-Meseguer, J., Miutescu, E., Chakraborty, S., & Pérez-Sánchez, H. (2017). Hepatoprotective activity of chrysin is mediated through TNF- $\alpha$  in chemically-induced acute liver damage: An in vivo study and molecular modeling. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(5), 1671–1680. <https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4181/HTML>
- Ho, C. C., Lin, S. S., Chou, M. Y., Chen, F. L., Hu, C. C., Chen, C. S., Lu, G. Y., & Yang, C. C. (2005). Effects of CAPE-like compounds on HIV replication in vitro and modulation of cytokines in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(2), 372–379. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKI244>
- Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q., & Hu, F. L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules* 2014, Vol. 19, Pages 19610-19632, 19(12), 19610–19632. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES191219610>
- Kasprzak, M. M., Erxleben, A., & Ochocki, J. (2015). Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Advances*, 5(57), 45853–45877. <https://doi.org/10.1039/C5RA05069C>
- Kim, H. H., Bae, Y., & Kim, S. H. (2013). Galangin attenuates mast cell-mediated allergic inflammation. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 209–216. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.03.015>

- Kim, H., Kim, W., Yum, S., Hong, S., Oh, J. E., Lee, J. W., Kwak, M. K., Park, E. J., Na, D. H., & Jung, Y. (2013). Caffeic acid phenethyl ester activation of Nrf2 pathway is enhanced under oxidative state: Structural analysis and potential as a pathologically targeted therapeutic agent in treatment of colonic inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 552–562. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2013.07.015>
- Kim, J. H., Kismali, G., & Gupta, S. C. (2018). Natural Products for the Prevention and Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: Integrating Traditional Medicine into Modern Chronic Diseases Care. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9837863>
- Kishimoto, N., Kakino, Y., Iwai, K., Mochida, K., & Fujita, T. (2005). In Vitro Antibacterial, Antimutagenic and Anti-Influenza Virus Activity of Caffeic Acid Phenethyl Esters. *Biocontrol Science*, 10(4), 155–161. <https://doi.org/10.4265/BIO.10.155>
- Kuo, Y. Y., Lin, H. P., Huo, C., Su, L. C., Yang, J., Hsiao, P. H., Chiang, H. C., Chung, C. J., Wang, H. D., Chang, J. Y., Chen, Y. W., & Chuu, C. P. (2013). Caffeic Acid Phenethyl Ester Suppresses Proliferation and Survival of TW2.6 Human Oral Cancer Cells via Inhibition of Akt Signaling. *International Journal of Molecular Sciences* 2013, Vol. 14, Pages 8801-8817, 14(5), 8801–8817. <https://doi.org/10.3390/IJMS14058801>
- Lampiasi, N., & Montana, G. (2018). An in vitro inflammation model to study the Nrf2 and NF- $\kappa$ B crosstalk in presence of ferulic acid as modulator. *Immunobiology*, 223(4–5), 349–355. <https://doi.org/10.1016/J.IMBIO.2017.10.046>
- Lan, X., Wang, W., Li, Q., & Wang, J. (2016). The Natural Flavonoid Pinocembrin: Molecular Targets and Potential Therapeutic Applications. *Molecular Neurobiology*, 53(3), 1794–1801. <https://doi.org/10.1007/S12035-015-9125-2/METRICS>
- Lee, H. S., Lee, S. Y., Park, S. H., Lee, J. H., Ahn, S. K., Choi, Y. M., Choi, D. J., & Chang, J. H. (2013). Antimicrobial medical sutures with caffeic acid phenethyl ester and their in vitro/in vivo biological assessment. *MedChemComm*, 4(5), 777–782. <https://doi.org/10.1039/C2MD20289A>
- Lei, D., Zhang, F., Yao, D., Xiong, N., Jiang, X., & Zhao, H. (2018). Galangin increases ERK1/2 phosphorylation to decrease ADAM9 expression and prevents invasion in A172 glioma cells. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 667–673. <https://doi.org/10.3892/MMR.2017.7920/HTML>
- Li, H. X., Wang, Z. C., Qian, Y. M., Yan, X. Q., Lu, Y. D., & Zhu, H. L. (2017). Design, synthesis, and biological evaluation of chrysin derivatives as potential FabH inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*, 89(1), 136–140. <https://doi.org/10.1111/CBDD.12839>
- Li, Y., Cao, Z., & Zhu, H. (2006). Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacological Research*, 53(1), 6–15. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2005.08.002>
- Liang, Y., Feng, G., Wu, L., Zhong, S., Gao, X., Tong, Y., Cui, W., Qin, Y., Xu, W., Xiao, X., Zhang, Z., Huang, G., & Zhou, X. (2019). Caffeic acid phenethyl ester suppressed growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by inactivating the NF- $\kappa$ B pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 1335–1345. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S199182>
- Lili, L., Cui, H., Ma, Z., Liu, X., & Yang, L. (2021). Recent progresses in the pharmacological activities of caffeic acid phenethyl ester. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2021 394:7, 394(7), 1327–1339. <https://doi.org/10.1007/S00210-021-02054-W>
- Lin, C. L., Chen, R. F., Chen, J. Y. F., Chu, Y. C., Wang, H. M., Chou, H. L., Chang, W. C., Fong, Y., Chang, W. T., Wu, C. Y., & Chiu, C. C. (2012). Protective Effect of Caffeic Acid on Paclitaxel Induced Anti-Proliferation and Apoptosis of Lung Cancer Cells Involves NF- $\kappa$ B Pathway. *International Journal of Molecular Sciences* 2012, Vol. 13, Pages 6236-6245, 13(5), 6236–6245. <https://doi.org/10.3390/IJMS13056236>
- Lin, H. C., Tsai, S. H., Chen, C. S., Chang, Y. C., Lee, C. M., Lai, Z. Y., & Lin, C. M. (2008). Structure–activity relationship of coumarin derivatives on xanthine oxidase-inhibiting and free radical-scavenging activities. *Biochemical Pharmacology*, 75(6), 1416–1425. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2007.11.023>
- Liu, R., Gao, M., Yang, Z. H., & Du, G. H. (2008). Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia–reperfusion both in vivo and in vitro. *Brain Research*, 1216, 104–115. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.03.049>

- Liu, R., Li, J. ze, Song, J. ke, Zhou, D., Huang, C., Bai, X. yu, Xie, T., Zhang, X., Li, Y. jie, Wu, C. xia, Zhang, L., Li, L., Zhang, T. tai, & Du, G. hua. (2014). Pinocembrin improves cognition and protects the neurovascular unit in Alzheimer related deficits. *Neurobiology of Aging*, 35(6), 1275–1285. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.12.031>
- Liu, R., Wu, C. X., Zhou, D., Yang, F., Tian, S., Zhang, L., Zhang, T. T., & Du, G. H. (2012). Pinocembrin protects against  $\beta$ -amyloid-induced toxicity in neurons through inhibiting receptor for advanced glycation end products (RAGE)-independent signaling pathways and regulating mitochondrion-mediated apoptosis. *BMC Medicine*, 10(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-105/FIGURES/10>
- Lu, H., Yao, H., Zou, R., Chen, X., & Xu, H. (2019). Galangin Suppresses Renal Inflammation via the Inhibition of NF-B, PI3K/AKT and NLRP3 in Uric Acid Treated NRK-52E Tubular Epithelial Cells. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3018357>
- Mani, R., & Natesan, V. (2018). Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry*, 145, 187–196. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2017.09.016>
- Min, J., Shen, H., Xi, W., Wang, Q., Yin, L., Zhang, Y., Yu, Y., Yang, Q., & Wang, Z. N. (2018). Synergistic Anticancer Activity of Combined Use of Caffeic Acid with Paclitaxel Enhances Apoptosis of Non-Small-Cell Lung Cancer H1299 Cells in Vivo and in Vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(4), 1433–1442. <https://doi.org/10.1159/000492253>
- Mirza-Aghazadeh-Attari, M., Ekrami, E. M., Aghdas, S. A. M., Mihanfar, A., Hallaj, S., Yousefi, B., Safa, A., & Majidinia, M. (2020). Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: Implication for cancer therapy. *Life Sciences*, 255, 117481. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.117481>
- Nardini, M., Scaccini, C., Packer, L., & Virgili, F. (2000). In vitro inhibition of the activity of phosphorylase kinase, protein kinase C and protein kinase A by caffeic acid and a procyanidin-rich pine bark (*Pinus maritima*) extract. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1474(2), 219–225. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(00\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(00)00009-X)
- Navarro-Navarro, M., Ruiz-Bustos, P., Valencia, D., Robles-Zepeda, R., Ruiz-Bustos, E., Virués, C., Hernandez, J., Domínguez, Z., & Velazquez, C. (2013). Antibacterial Activity of Sonoran Propolis and Some of Its Constituents Against Clinically Significant *Vibrio* Species. <https://Home.Liebertpub.Com/Fpd>, 10(2), 150–158. <https://doi.org/10.1089/FPD.2012.1318>
- Niu, Y., Wang, K., Zheng, S., Wang, Y., Ren, Q., Li, H., Ding, L., Li, W., & Zhang, L. (2020). Antibacterial effect of caffeic acid phenethyl ester on cariogenic bacteria and streptococcus mutans biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(9). <https://doi.org/10.1128/AAC.00251-20/ASSET/3B1DC8DE-EDA4-4C45-9C9C-891072978EF5/ASSETS/GRAPHIC/AAC.00251-20-F0008.JPEG>
- O’Leary, K. A., De Pascual-Tereasa, S., Needs, P. W., Bao, Y. P., O’Brien, N. M., & Williamson, G. (2004). Effect of flavonoids and Vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 551(1–2), 245–254. <https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2004.01.015>
- Olgierd, B., Kamila, Ź., Anna, B., & Emilia, M. (2021). The Pluripotent Activities of Caffeic Acid Phenethyl Ester. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 1335, 26(5), 1335. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26051335>
- Onori, P., DeMorrow, S., Gaudio, E., Franchitto, A., Mancinelli, R., Venter, J., Kopriva, S., Ueno, Y., Alvaro, D., Savage, J., Alpini, G., & Francis, H. (2009). Caffeic acid phenethyl ester decreases cholangiocarcinoma growth by inhibition of NF- $\kappa$ B and induction of apoptosis. *International Journal of Cancer*, 125(3), 565–576. <https://doi.org/10.1002/IJC.24271>
- Pepeljnjak, S., & Kosalec, I. (2004). Galangin expresses bactericidal activity against multiple-resistant bacteria: MRSA, Enterococcus spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology Letters*, 240(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/J.FEMSLE.2004.09.018>
- Rasul, A., Millimouno, F. M., Ali Eltayb, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2013). Pinocembrin: A novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/379850>



- Romana-Souza, B., dos Santos, J. S., & Monte-Alto-Costa, A. (2018). Caffeic acid phenethyl ester promotes wound healing of mice pressure ulcers affecting NF- $\kappa$ B, NOS2 and NRF2 expression. *Life Sciences*, 207, 158–165. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2018.05.057>
- Sabitha, R., Nishi, K., Gunasekaran, V., Annamalai, G., Agilan, B., & Ganeshan, M. (2019). p-Coumaric acid ameliorates ethanol-induced kidney injury by inhibiting inflammatory cytokine production and NF-kB signaling in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 9(5), 188–188. <https://go.gale.com/ps/i.do?p=HRCA&sw=w&issn=22211691&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA587836414&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
- Samarghandian, S., Afshari, J. T., & Davoodi, S. (2011). Chrysin reduces proliferation and induces apoptosis in the human prostate cancer cell line pc-3. *Clinics*, 66(6), 1073–1079. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000600026>
- Shen, H., Yamashita, A., Nakakoshi, M., Yokoe, H., Sudo, M., Kasai, H., Tanaka, T., Fujimoto, Y., Ikeda, M., Kato, N., Sakamoto, N., Shindo, H., Maekawa, S., Enomoto, N., Tsubuki, M., & Moriishi, K. (2013). Inhibitory Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester Derivatives on Replication of Hepatitis C Virus. *PLOS ONE*, 8(12), e82299. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0082299>
- Sorrenti, V., Raffaele, M., Vanella, L., Acquaviva, R., Salerno, L., Pittalà, V., Intagliata, S., & Di Giacomo, C. (2019). Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) and Novel Cape Analogue as Inducers of Heme Oxygenase-1 in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetic Rats. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 2441, 20(10), 2441. <https://doi.org/10.3390/IJMS20102441>
- Sun, L., Hang, C., & Liao, K. (2018). Synergistic effect of caffeic acid phenethyl ester with caspofungin against *Candida albicans* is mediated by disrupting iron homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*, 116, 51–58. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.04.014>
- Sun, L., Liao, K., & Hang, C. (2018). Caffeic acid phenethyl ester synergistically enhances the antifungal activity of fluconazole against resistant *Candida albicans*. *Phytomedicine*, 40, 55–58. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2017.12.033>
- Tundis, R., Frattaruolo, L., Carullo, G., Armentano, B., Badolato, M., Loizzo, M. R., Aiello, F., & Cappello, A. R. (2018). An ancient remedial repurposing: synthesis of new pinocembrin fatty acid acyl derivatives as potential antimicrobial/anti-inflammatory agents. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1440224>, 33(2), 162–168. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1440224>
- Velazquez, C., Navarro, M., Acosta, A., Angulo, A., Dominguez, Z., Robles, R., Robles-Zepeda, R., Lugo, E., Goycoolea, F. M., Velazquez, E. F., Astiazaran, H., & Hernandez, J. (2007). Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *Journal of Applied Microbiology*, 103(5), 1747–1756. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2672.2007.03409.X>
- Veloz, J. J., Alvear, M., & Salazar, L. A. (2019). Antimicrobial and Antibiofilm Activity against *Streptococcus mutans* of Individual and Mixtures of the Main Polyphenolic Compounds Found in Chilean Propolis. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7602343>
- Wang, J., Zhang, T., Du, J., Cui, S., Yang, F., & Jin, Q. (2014). Anti-Enterovirus 71 Effects of Chrysin and Its Phosphate Ester. *PLOS ONE*, 9(3), e89668. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0089668>
- Wang, W., Zheng, L., Xu, L., Tu, J., & Gu, X. (2020). Pinocembrin mitigates depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress through ameliorating neuroinflammation and apoptosis. *Molecular Medicine*, 26(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S10020-020-00179-X/FIGURES/7>
- Xu, Y. X., Wang, B., & Zhao, X. H. (2017). In vitro effects and the related molecular mechanism of galangin and quercetin on human gastric cancer cell line (SGC-7901) - PubMed. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(4), 1279–1287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039326/>
- Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 1618, 10(11), 1618. <https://doi.org/10.3390/NU10111618>
- Yang, B., Huang, J., Xiang, T., Yin, X., Luo, X., Huang, J., Luo, F., Li, H., Li, H., & Ren, G. (2014). Chrysin inhibits metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells by modulating

- matrix metalloproteinase-10, epithelial to mesenchymal transition, and PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of Applied Toxicology*, 34(1), 105–112. <https://doi.org/10.1002/JAT.2941>
- Yu, X. M., Phan, T., Patel, P. N., Jaskula-Sztul, R., & Chen, H. (2013). Chrysin activates Notch1 signaling and suppresses tumor growth of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer*, 119(4), 774–781. <https://doi.org/10.1002/CNCR.27742>
- Zhang, Z., Li, G., Szeto, S. S. W., Chong, C. M., Quan, Q., Huang, C., Cui, W., Guo, B., Wang, Y., Han, Y., Michael Siu, K. W., Yuen Lee, S. M., & Chu, I. K. (2015). Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 84, 331–343. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2015.02.030>
- Zheng, W., Tao, Z., Cai, L., Chen, C., Zhang, C., Wang, Q., Ying, X., Hu, W., & Chen, H. (2017). Chrysin Attenuates IL-1 $\beta$ -Induced Expression of Inflammatory Mediators by Suppressing NF- $\kappa$ B in Human Osteoarthritis Chondrocytes. *Inflammation*, 40(4), 1143–1154. <https://doi.org/10.1007/S10753-017-0558-9/METRICS>
- Zheng, Y., Wan, G., Yang, B., Gu, X., & Lin, J. (2020). Cardioprotective natural compound pinocembrin attenuates acute ischemic myocardial injury via enhancing glycolysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4850328>
- Zhou, L. T., Wang, K. J., Li, L., Li, H., & Geng, M. (2015). Pinocembrin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators production in BV2 microglial cells through suppression of PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway. *European Journal of Pharmacology*, 761, 211–216. <https://doi.org/10.1016/J.EJP.2015.06.003>
- Zhu, H., Liang, Q. H., Xiong, X. G., Wang, Y., Zhang, Z. H., Sun, M. J., Lu, X., & Wu, D. (2018). Anti-Inflammatory Effects of p-Coumaric Acid, a Natural Compound of *Oldenlandia diffusa*, on Arthritis Model Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5198594>