



槲皮素抗肿瘤机制的研究进展*

张菡儒^{1,2}, 白海^{2△}

1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2 联勤保障部队第九四〇医院全军血液病中心

[摘要] 槲皮素是一种广泛存在于自然界的黄酮类化合物, 具有包括抗肿瘤在内的多种生理活性。从诱导肿瘤细胞凋亡抑制增殖、阻止肿瘤细胞侵袭及转移、逆转肿瘤的多药耐药、化疗药物增敏、改善抗肿瘤药物的不良反应等方面对槲皮素的抗肿瘤作用机制进行小结。

[关键词] 槲皮素; 抗肿瘤; 逆转耐药; 化疗增敏; 文献综述

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)10-0145-06

The Latest Research on Antitumor Mechanism of Quercetin

ZHANG Hanruo^{1,2}, BAI Hai^{2△}

1 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 Military Center for Blood Diseases, Hospital 940 of PLA Joint Logistics Support Force

Abstract Quercetin, the flavonoids widely existed in the nature, has a variety of physiological activities including anti-tumor. The paper reviews its antitumor mechanism from inhibiting the proliferation by inducing the apoptosis of tumor cells, preventing tumor cells invasion and metastasis, multi-drug resistance mechanism of tumor, chemosensitization and improving the adverse reaction of antitumor drugs.

Keywords quercetin; antitumor; reversing drug-resistance; chemosensitization; literature review

近年来, 肿瘤的发病率仍然居高不下。肿瘤的发病是遗传、自身免疫、微环境及诱因等共同影响的结果, 机制十分复杂。新型药物如免疫调节剂、分子靶向药可以显著改善肿瘤患者的生存率及预后。槲皮素是一种广泛存在于蔬果、种子中的天然黄酮类化合物, 呈黄色粉末状固体, 具有抗氧化、抗炎、抗过敏、抗病毒、抗肿瘤、抗突变、抗感染、改善糖尿病损害、保护神经元等生理活性, 已有大量研究表明槲皮素通过不同的信号通路发挥抗肿瘤作用。

1 诱导细胞凋亡抑制增殖

细胞凋亡是由细胞周期机制和多种信号途径控制的程序性细胞死亡过程, 主要途径包括: 线粒体途径、死亡受体途径、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核心组蛋白的乙酰化等途径, 内外刺激在细胞内引起DNA损伤和应激反应, 在各种信号传导后, 最终激活半胱氨酸蛋白酶家族(Caspases)促使凋亡发生^[1-3]。

1.1 线粒体途径 其中研究最多的线粒体依赖途径: B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2)家族由促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白组成, 它们通常存在于线粒体膜上, 线粒体膜功能紊乱或损伤后释放细胞色素C, 细胞色素C作用于Caspase家族上游的proCaspase-9、3、7等无

活性酶原形式, 最终激活Caspase-3。其中MCL-1是属于Bcl-2蛋白家族的抗凋亡蛋白成员。研究表明, 人类肿瘤细胞中MCL-1往往会发生过表达, 这可能是肿瘤细胞对不良环境的适应; Bcl-2-Associated X(Bax)是一种促凋亡蛋白, 当它在细胞内表达增加时产生凋亡小体, 激活Caspase-3, 导致细胞凋亡。有研究表明, 槲皮素通过抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡发挥抗肿瘤作用。用不同浓度的槲皮素纳米粒作用于培养24、48、72 h的MCF-7乳腺癌细胞系, 发现1~100 μ M浓度的槲皮素纳米粒能显著降低MCF-7细胞的活力、生长速率和集落形成; Bax、Caspase表达增加、Bcl-2表达降低, 这提示槲皮素通过诱导凋亡抑制细胞增殖, 对乳腺癌治疗和预防具有重要意义^[1]。有学者用槲皮素作用于人卵巢癌细胞系PA-1, 发现槲皮素处理24 h后, PA-1细胞活力呈剂量依赖性下降; 槲皮素处理的PA-1细胞中Bcl-2、Bcl-x1等抗凋亡分子减少, 而Caspase-3、Caspase-9、Bid、Bad、Bax和细胞色素C等促凋亡分子增加, 提示槲皮素可诱导线粒体介导的凋亡途径, 从而抑制转移性卵巢癌细胞的生长^[2]。

1.2 MAPK途径 MAPK通路可分为细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK1/2)、p38 MAPK或c-Jun N端激酶/应

激激活蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, JNK/SAPK), 其中 p38 和 JNK 被应激等刺激激活, 诱导细胞凋亡; ERK1/2 在激活时, 视细胞性质而起抗凋亡或促凋亡作用。有学者用槲皮素作用于人黑色素瘤细胞系 A375SM 和 A375P, 槲皮素呈浓度依赖性显著降低 A375SM 细胞的活性和增殖, 诱导其凋亡; 而对另一细胞株 A375P 无影响, 造成这种差异的原因目前尚不清楚^[3]。Bax、p-JNK、p-p38 及 p-ERK1/2 表达增加, 聚 ADP 核糖聚合酶(cleaved poly-ADP ribose polymerase, PARP)和 Bcl-2 表达降低, 表明槲皮素通过 MAPK 途径与线粒体途径诱导 A375SM 细胞凋亡。

1.3 其他途径 Survivin 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的新成员, 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子, 研究凋亡抑制因子对肿瘤的发生、发展和预后具有重要意义^[4]。Survivin 在胎儿及许多恶性肿瘤中呈高表达, 而在正常组织中呈低表达或不表达。陈仲巍等^[5]以人鼻咽癌细胞系 CNE2 为研究对象, 结果发现槲皮素不仅呈浓度依赖性诱导 CNE2 细胞凋亡, 也呈浓度依赖性阻遏 Wnt 信号通路、下调其靶标蛋白 c-Myc 和 Survivin 的表达, 进而抑制 CNE2 细胞的恶性增殖。米静等^[4]用槲皮素作用于人腺样囊性癌细胞系 ACC-M, 结果表明槲皮素能够将细胞特异性地阻滞于 G₂/M 期, 诱导其凋亡, 且呈时间-剂量依赖性关系, 随着药物浓度增加, ACC-M 细胞中 Survivin mRNA 的表达水平均呈不同程度的降低, 提示槲皮素可能通过下调 Survivin 的表达水平而发挥抗腺样囊性癌的作用。

Janus 激酶(Janus kinase 2, JAK2)是一种非受体酪氨酸激酶, 是 Janus 激酶家族的一员, 参与了许多调节细胞凋亡的信号通路, 以前的研究表明 JAK2 在许多肿瘤中呈高表达, 抑制 JAK2 信号通路可以抑制肿瘤的生长。有学者发现槲皮素纳米粒通过抑制 JAK 2 诱导宫颈癌细胞凋亡、自噬及抗增殖作用, 而 JAK2 抑制癌细胞的凋亡和自噬作用是通过激活 Caspase-3, 抑制细胞周期蛋白 D1(Cyclin-D1)和雷帕霉素的哺乳动物靶蛋白(mTOR)信号转导来完成的, 这三者受转录激活因子 3/5(signal transducer and activator of transcription, STAT3/5)和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinases, PI3K/AKT)信号通路调控^[6]。JAK2 能激活 STATs, 诱导炎症、增殖和侵袭。STAT3 的本构性激活^[6]导致细胞增殖无限地增加, 凋亡

减少, 与多种癌症的发生密切相关, 敲除 JAK2 会导致 STAT3 和 STAT5 失活, 抗凋亡基因 bcl-2 明显下调, 促凋亡基因 Bax 和 Bad 上调, Cytoc 和 Apaf-1 的活性增加, 从而导致 Caspase-3 上调。研究证明, 槲皮素通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 和 STAT3 信号通路诱导原发性渗出淋巴瘤细胞凋亡和自噬^[7-8]。

调控癌细胞增殖的 Wnt 信号通路在细胞增殖、分化、细胞极化、细胞转移、基因表达调控等过程中发挥着重要的作用^[8]。膜结合内皮硫酸酯酶作用于硫酸类肝素葡萄糖胺聚糖及与甘草聚糖相关的整体膜硫酸肝素蛋白聚糖, 使得 Wnt 信号与 7 次跨膜卷曲蛋白受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP5/6)结合形成 Wnt-Fz-LRP6 复合物, 触发鹰架蛋白的招募及 LRP5/6 的磷酸化, 磷酸化的 LRP5/6 识别并结合 Axin, 使得 Axin 介导的 β -catenin 磷酸化及降解受阻, 胞质中的 β -catenin 升高并大量进入细胞核, 激活 T 细胞因子与淋巴增强因子复合物进而促进下游靶基因 Cyclin D1 应答; 下调膜结合内皮硫酸酯酶使 Wnt 信号缺失, 胞质中的 β -catenin 与 Axin、APC、GSK3 和 CK1 形成复合物, CK1 和 GSK3 相继磷酸化 β -catenin, 促进 β -catenin 泛素化和蛋白酶体降解, 阻止 β -catenin 进入细胞核, 进而抑制 Wnt 靶基因应答。有学者用姜黄素和槲皮素处理大肠癌的多种细胞系发现槲皮素下调了细胞周期蛋白 Cyclin D1、COX2、Dvl2 和 Axin2, 它们与 β -catenin 的降低有关, 提示槲皮素通过调节 Dvl2 和 Axin2 等信号转导影响 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进而降低 β -catenin, 从而抑制 Cyclin D1 等细胞增殖基因。miRNAs 是一类长度约为 20~22 个核苷酸的小单链非编码 RNA 分子, 与增殖、凋亡及基因表达的负调控等生物学行为及恶性肿瘤的病因有关^[8]。研究发现, 槲皮素可降低口腔鳞癌细胞活性、增加细胞凋亡率, 上调 miR-22 的表达, 抑制 Wnt1 和 β -catenin 的表达, 而 WNT1 是 miR22 的靶信号, 敲除 miR-22 或使用抑制剂可以减弱槲皮素对口腔鳞癌细胞的抑制和凋亡作用, 表明槲皮素可以通过诱导 miR-22 的表达并通过抑制 Wnt1/ β -catenin 途径进而抑制口腔鳞癌的生长^[9]。

2 抑制细胞侵袭和转移

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类锌离子依赖的蛋白水解酶, 其在肿瘤形成中发挥重要作用, 其中 MMP2 和 MMP9 是蛋白溶解 IV 型胶原的两种主要 MMPs, 通过促进细胞外基质降解促进肿瘤侵袭, 人体也存在多种 MMPs 抑制剂, 最重要的是基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of MMPs, TIMPs), 多数药物

可通过不同的信号通路最终维持 MMPs-TIMPs 平衡,从而抑制肿瘤侵袭、转移。研究发现,槲皮素通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达来抑制人胶质瘤细胞系 U 251 细胞的迁移和侵袭^[10]。

镍(Ni)是大气中常见的污染物,被国际癌症研究机构认定为人类致癌物。研究表明,Ni 暴露激发了人肺癌细胞的侵袭潜能,Toll 样受体(toll-like receptors,TLRs)是一种跨膜受体家族,可帮助免疫系统识别病原体相关分子,在宿主防御系统中起重要作用,但是TLRs的激活也可能导致癌症的发展,Ni 通过上调 TLR4 及其配体髓系分化因子 88(Myd88)的表达,激活下游转录因子 NF- κ B,进而增强人肺癌细胞 A549 和 H1299 的侵袭能力。有学者用 5 种多酚类化合物(其中包括槲皮素)作用于 H1975 和 A549 肺癌细胞株,发现在 5 μ m 时,Ni 对 H1975 和 A549 细胞的迁移和侵袭作用受到显著抑制。5 种化合物对 Ni 诱导的 A549 细胞分泌的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-10 等细胞因子也有明显抑制作用,其中槲皮素的效价最高。槲皮素抑制了 A549 细胞 TLR4 和 Myd88 的 mRNA 和蛋白表达,降低了 A549 细胞中 IKK β 和 I κ B 的磷酸化,降低了 p65(NF- κ B)的核表达水平,降低了与侵袭相关的基质金属蛋白酶 MMP-9 的表达,提示槲皮素通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对 Ni 诱导的人肺癌细胞侵袭发挥潜在预防作用^[11]。

MiR-16 过表达会影响肿瘤细胞的迁移、侵袭及 MMP-9 和 MMP-2 水平,靶基因 HOXA10 的修复作用则减弱了 miR-16 对口腔癌的影响。有学者用槲皮素作用于某医院口腔癌患者的病理组织,结果 miR-16 的表达增强,HOXA10 水平降低;miR-16 的过表达靶向 HOXA10 及其敲除口腔癌细胞的进展,阻断细胞的存活、迁移和侵袭,表明槲皮素通过增强 miR-16 表达,敲除靶基因 HOXA10 来阻断口腔癌细胞的进展^[12]。

肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)与癌症进展、放化疗抵抗及复发密切相关,CD44、CD133 和其他几种干细胞标记在癌细胞、基质细胞亚群和免疫刺激细胞等多种细胞中已有描述,而 CD44⁺和 CD44⁺/ α β ₁Hi/CD133⁺表型,约占前列腺肿瘤细胞总数的 0.1%。MK 是一种多功能肝素结合的细胞因子或生长因子,具有抗凋亡、促进迁移、促进血管生成等多种生物学功能,MK 在多种癌症中高表达,与预后不良相关。研究发现,单独使用槲皮素对 PC3 前列腺癌细胞和 CD44⁺/CD133⁺干细胞有显著的细胞毒性作用,与单独治疗相比,MK siRNA 和槲皮素联合应用更有效地降低细胞存活率,诱

导细胞凋亡,并导致 G1 期细胞阻滞;MK 基因敲除可明显增强槲皮素对 CD44⁺/CD133⁺迁移的抑制作用。此外,联合治疗还可抑制 PI3K、AKT 和 ERK1/2 的磷酸化,降低 p38、ABCG2 和 NF- κ B 的蛋白表达;表明 MK 可通过下调 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 途径增强槲皮素对前列腺癌干细胞存活和迁移的影响,提示利用槲皮素进行治疗可能是针对 CSCs 复发、迁移和耐药的重要策略^[13]。CD44⁺/CD24⁻是乳腺癌干细胞的表面标记物。有学者研究了槲皮素对 CD44⁺/CD24⁻乳腺癌干细胞的影响,结果加入槲皮素后干细胞增殖、克隆受抑,相比对照组 CyclinD1、Bcl-2、m-TOR、p-m-TOR、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、雌激素受体(Estrogenreceptor α ,ER α)的表达均下调,表明槲皮素通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抗乳腺癌干细胞作用。而 ER α 的下调可能与槲皮素诱导干细胞失活有关^[14]。

甲状旁腺激素受体 1(parathyroid hormone receptor 1,PTHr1)是一种 G 蛋白偶联受体,在转移的组织和细胞中广泛表达。有学者用槲皮素作用于骨肉瘤细胞系 U2OS and Saos-2,结果细胞黏附、侵袭和迁移明显减少,细胞活力降低;PTHr1、MMP-2 和 MMP-9 的 mRNA 表达水平下调,而组织金属蛋白酶抑制剂 TIMP-1 和 TIMP-2 的 mRNA 表达水平升高;PTHr1 敲除后槲皮素抑制增殖和侵袭作用显著增强,表明槲皮素通过抑制 PTHr1 抑制人转移性骨肉瘤细胞的侵袭、黏附、增殖和迁移^[15]。

3 逆转抗肿瘤药物耐药性

目前化疗已被广泛应用于癌症治疗,但多药耐药(multi-drug resistant,MDR)的出现是影响化疗成功的最大障碍。顺铂是一种有细胞毒性的化疗药物,能破坏肿瘤细胞中的 DNA,从而使细胞进入凋亡程序。Bim 蛋白是一种 Bcl-2 促凋亡蛋白家族成员,定位于细胞线粒体,正向调节细胞的凋亡进程。翁旭东^[16]研究了槲皮素对顺铂耐药人膀胱癌细胞系 T24 的影响,实验结果表明槲皮素能显著促进顺铂对耐药 T24 细胞的杀伤活性和诱导凋亡活性,上调顺铂耐药 T24 细胞中 Bim 蛋白的表达,当用小干扰 RNA 抑制 Bim 基因的表达后,槲皮素的协同抗肿瘤效应明显减弱,表明 Bim 蛋白是顺铂耐药膀胱癌细胞中的作用靶点。从而通过与 Bak、Bax 蛋白的相互作用促进顺铂对肿瘤细胞线粒体膜孔道的开放,诱导细胞色素 C 和 Smac/DIABLO 从线粒体中释放到细胞质中,最终引起 Caspase-9 和 Caspase-3 活化。表明槲皮素能通过 Bim-Bak/Bax 途径提高顺铂耐药膀胱癌细胞对顺铂的敏感性。

肿瘤细胞能够通过多种机制耐受抗肿瘤药物,上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)即是其中最为重要的一种。王艳丽等^[17]用槲皮素作用于人肝内胆管细胞癌细胞系 HCCC-9810,发现槲皮素、索拉菲尼、奥沙利铂和多西他赛等均能够剂量依赖地抑制 HCCC-9810 细胞的存活。选取 2 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的槲皮素,该浓度的槲皮素预处理 HCCC-9810 细胞能够显著上调其对上述三种抗肿瘤药物的敏感性,下调 HCCC-9810 细胞中的间质细胞标识物 N-Cadherin 和 Vimentin 的表达,上调上皮细胞标识物 E-Cadherin 的表达。上皮来源的恶性肿瘤细胞(上述的胆管细胞癌来源于感官上皮,因此又称为胆管上皮癌),一般会保留有一定的上皮细胞特征,在化疗过程中,抗肿瘤药物能够诱导肿瘤细胞 EMT,使肿瘤细胞具有部分间质细胞的特性,最终显著上调细胞的肿瘤能力。槲皮素能够通过抑制胆管癌细胞系 EMT 上调抗肿瘤的效能,在肝胆胆管细胞癌治疗中具有潜在应用价值。

ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运体的过表达,也是 MDR 的机制之一。如 P-糖蛋白(P-gp/ABCB1)和多药耐药相关蛋白(MRPs/ABCCs),限制了化疗药物的长期有效使用。为了提高肿瘤细胞的化疗敏感性,有学者用槲皮素作用于人肝癌细胞系 BEL-7402 和多药耐药细胞系 BEL/5-Fu,结果经槲皮素处理的 BEL/5-Fu 细胞系其 ABCB1、ABCC1 和 ABCC2 的 mRNA 和蛋白表达下调,ABC 转运蛋白在化疗药物的分布和消除及肝癌的固有耐药和获得性耐药中起主要调节作用,这些转运蛋白在肝癌中的过度表达是产生多药耐药的重要机制之一,它能促进多种抗癌药物从肿瘤细胞中流出^[18]。

王静等^[19]用槲皮素作用于 PC9/GR(吉非替尼获得性耐药的 NSCLC 细胞株),结果发现槲皮素可明显抑制 PC9/GR 细胞增殖,并呈浓度依赖性关系,与对照组相比,可促进细胞凋亡,Stat3 蛋白的活化水平下降,其下游的凋亡相关蛋白 Mcl-1 表达亦减弱,表明槲皮素对 PC9/GR 细胞具有较强的抗肿瘤作用,作用机制可能与 STAT3/Mcl-1 途径介导的细胞凋亡密切相关。STAT3 在细胞的增值、分化、存活、炎症反应和血管生成等多个进程中发挥着关键作用,STAT3 的活化与耐药密切相关,与敏感细胞相比,耐药细胞中 STAT3 的活性更强,抑制 STAT3 的活性可使耐吉非替尼的 NSCLC 细胞致敏。

晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)在不同的信号级联介导的胰腺癌发生中起着重要作用,它可

触发胰腺癌中的吉西他滨耐药。有学者用槲皮素作用于普通的胰腺癌细胞株 MIA Paca-2 和稳定耐吉西他滨胰腺癌细胞株 MIA Paca-2^{GEMR},结果显示 MIA Paca-2 和 MIA Paca-2^{GEMR} 细胞中 RAGE 特异性 siRNA 转染能下调 RAGE 的表达,通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,从而抑制细胞凋亡、自噬和地西他滨诱导的细胞毒性作用。此外,在 RAGE 基因敲除细胞中,MDR1 的表达也受到抑制,提示抑制 RAGE 能阻止吉西他滨外排。表明槲皮素具有类似于 RAGE 沉默的显著效果,它能有效地抑制 RAGE 的表达^[20]。研究表明,槲皮素对活细胞中 CYP1B1 具有较强的抑制作用,其可将 CYP1B1 高表达三阴性 MDA-MB-468 乳腺癌细胞的顺铂耐药完全逆转^[21]。

4 抗肿瘤治疗协同作用

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是一种具有选择性杀伤癌细胞的抗肿瘤药物。戴卓睿等^[22]探讨了槲皮素对发现 TRAIL 抗前列腺癌细胞系 PC3 作用的影响,TRAIL 联合槲皮素对 PC3 的细胞活力抑制率和凋亡诱导率显著高于 TRAIL 单治疗组,TRAIL 联合槲皮素治疗组 SIRT1 表达水平显著低于 TRAIL 单治疗组,TRAIL 联合槲皮素治疗组 DR5 表达水平、ROS 水平及 Caspase-8、Caspase-3 活化水平均显著高于 TRAIL 单治疗组,TRAIL+槲皮素+SIRT1 质粒组及 TRAIL+槲皮素+N-乙酰半胱氨酸组 PC3 的细胞活力抑制率和凋亡诱导率均显著低于 TRAIL 联合槲皮素组。有学者用槲皮素联合 TRAIL 处理胰腺癌细胞,发现其通过改变线粒体外膜通透性促进 TRAIL 诱导的细胞凋亡,敲除 BH3-only 蛋白 Bid 基因后 TRAIL/槲皮素诱导的细胞凋亡显著受到抑制则证实了这一点。细胞因子样抑制蛋白(cytokine like inhibitory protein, cFLIP)的过表达可以有效地挽救 TRAIL/槲皮素诱导的胰腺癌细胞凋亡,槲皮素以剂量依赖的方式激活 c-jun N 端激酶(JNK),一方面 JNK 的激活使胰腺癌细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感,另一方面可诱导 cFLIP 的蛋白酶体降解,使得 cFLIP 表达水平呈剂量依赖性下降。

$\gamma\delta\text{T}$ 细胞正在作为一种免疫治疗药物进行临床试验,研究发现肿瘤细胞对 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞单独治疗的敏感性较低,需联合其他药物提高 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞对肿瘤细胞的细胞毒性。张红萍等^[23]发现槲皮素处理肝癌细胞系 Huh7 能显著增强 $\gamma\delta\text{T}$ 的细胞毒性,然而在 Huh7 细胞中转染 MCL-1 质粒后,槲皮素对 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞的协同效应受到明显抑制; $\gamma\delta\text{T}$ 细胞+槲皮素组 Huh7 细胞 Caspase-9、Caspase-3 的活化及

细胞色素C的释放均显著高于 $\gamma\delta$ T细胞组和槲皮素+ $\gamma\delta$ T细胞+MCL-1质粒组,表明槲皮素通过下调Huh7细胞中MCL-1的表达来增强 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞系Huh7的杀伤活性。

5-FU(5-氟尿嘧啶)是一种DNA致损药物,能干扰肿瘤细胞DNA的合成,并诱导肿瘤细胞进入凋亡程序。c-Jun是一种转录因子蛋白,属于核转录激活蛋白1家族成员,受上游分子JNK的调节。当肿瘤细胞的DNA受5-FU等药物损伤时,JNK蛋白会发生活化从而激活c-Jun,使之磷酸化。研究表明,磷酸化的c-Jun不仅能促进肿瘤细胞的增殖和转移、抑制凋亡,而且c-Jun的高度磷酸化是导致肿瘤细胞发生化疗抵抗的重要机制^[18-19]。黄晔等^[24]研究表明,槲皮素可通过c-Jun/ATF2/Bcl-xL途径增强5-FU对胃癌细胞线粒体途径凋亡的诱导活性。

5 减少化疗不良反应

槲皮素是已知的具有心脏保护作用的自由基清除剂。有学者使用槲皮素干预经阿霉素处理的转染荧光素酶的人卵巢透明细胞癌细胞(ES-2-Luc)后发现与阿霉素单药组相比,槲皮素+阿霉素组的cTnI和CKM水平降低,首次给药周期后,阿霉素治疗组的小鼠左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和缩短分数(fractional shortening, FS)明显下降,表明槲皮素对阿霉素诱导的心脏毒性有明显的拮抗作用^[25]。研究表明,槲皮素可通过促进下游的Akt磷酸化,进而抑制肌Myostatin的表达,对地塞米松引起的肌肉萎缩具有保护作用^[26]。研究表明,5-Fu治疗组抗氧化酶活性(GPx和GSH)的下降提示5-Fu所致氧化应激对肝的病理生理有影响,而槲皮素通过提升酶和非酶抗氧化剂的活性来改善氧化应激所致肝毒性。

6 其他

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是影响肿瘤血管生成的重要因素之一,它能够显著促进内皮细胞增殖,新血管的形成和癌症转移。研究表明,槲皮素通过抑制VEGF的表达,抑制血管生成,进而影响鼻咽癌NPC-039细胞的活性^[27-28]。

细胞信号通路通过转录因子Nrf2对氧化还原信号做出反应,Nrf2的激活对氧化损伤(H_2O_2)所致的毒性有保护作用,且支持细胞存活,通过激活存活基因促进NF- κ B p50易位到细胞核;在一些恶性血液学过程中,NF- κ B对细胞内氧化还原状态敏感,受ROS和iNOS的调节,NF- κ B的激活有助

于转化细胞的异常增殖和存活。研究发现,槲皮素在25 μ m时处理24 h的人白血病细胞NB4杀伤活性最强,可降低细胞核内超氧化物歧化酶(SOD)、5-氧合酶(5-LOX)及Nrf2的含量。同时胞核中NF- κ B p65的含量增加,胞浆中含量减少,而其对胞浆和胞核中NF- κ B p50水平均无明显影响,表明槲皮素通过抗氧化损伤发挥对NB4细胞的杀伤作用^[29]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是调控细胞能量代谢的关键分子,凋亡及自噬过程均受细胞内能量代谢的调控,然而肿瘤细胞中常存在能量代谢紊乱和AMPK激活抑制。肖洁等^[30]发现,槲皮素能够活化HL-60细胞中AMPK,导致细胞内p-AMPK的表达增加,这一过程能够被AMPK特异性的小分子抑制剂Compound C所阻断。槲皮素+Compound C组细胞凋亡率、LC3 II/I比值、p-AMPK的表达均低于单用槲皮素组。表明抑制AMPK的活性后,槲皮素诱导细胞凋亡、自噬的作用减弱,说明槲皮素通过提高AMPK的磷酸化水平,诱导HL-60的凋亡和自噬。

综上所述,槲皮素为治疗肿瘤提供了新的思路,无论是直接杀伤肿瘤细胞、逆转耐药、减低化疗不良反应,还是对已有治疗方案发挥协同作用,均提示天然化合物或许存在更大的价值,需要进一步研究。

参考文献

- [1] AGHAPOUR F, MOGHADAMNIA A A, NICOLINI A, et al. Quercetin conjugated with silica nanoparticles inhibits tumor growth in MCF-7 breast cancer cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(4): 860-865.
- [2] TEEKARAMAN D, ELAYAPILLAI S P, VISWANATHAN M P, et al. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line[J]. Chem Biol Interact., 2019, 51(300): 91-100.
- [3] KIM S H, YOO E S, WOO J S, et al. Antitumor and apoptotic effects of quercetin on human melanoma cells involving JNK/P38 MAPK signaling activation[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 53(860): 1-10.
- [4] 米静, 张明宾, 万光勇. 槲皮素对人腺样囊性癌ACC-M细胞增殖和凋亡的影响及机制研究[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2017, 15(2): 121-126.
- [5] 陈仲巍, 洪璇, 林启凤, 等. 槲皮素对鼻咽癌CNE2细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(8): 3666-3672.
- [6] LUO C L, LIU Y Q, PENG W, et al. The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 35(82): 595-605.
- [7] GRANATO M, RIZZELLO C, CUOMO L, et al. Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effu-

- sion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways [J]. J Nutr Biochem, 2017, 41(28):124-136.
- [8] SRIVASTAVA N S, SRIVASTAVA R A K, et al. Curcumin and quercetin synergistically inhibit cancer cell proliferation in multiple cancer cells and modulate Wnt/ β -catenin signaling and apoptotic pathways in A375 cells [J]. Phytomedicine, 2019, 26(52): 117-128.
- [9] ZHANG C P, HAO Y L, SUN Y Y, et al. Quercetin suppresses the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by regulating microRNA-22/WNT1/ β -catenin axis [J]. J Pharmacol Sci, 2019, 17(140):128-136.
- [10] LIU Y, GANG T Z, LIN Y, et al. Effects of quercetin on proliferation and migration of human glioblastoma U251 cells [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 36(92):33-38.
- [11] WU T C, TING C S, NING C G, et al. Quercetin and chrysin inhibit nickel-induced invasion and migration by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling in A549 cells [J]. Chem Biol Interact, 2018, 50(292): 101-109.
- [12] ZHAO J F, FANG Z, ZHA Z A, et al. Quercetin inhibits cell viability, migration and invasion by regulating miR-16/HOXA10 axis in oral cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 20(847):11-18.
- [13] ERDOGAN S, TURKEKUL K, DIBIRDIK I, et al. Midkine downregulation increases the efficacy of quercetin on prostate cancer stem cell survival and migration through PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 37(107): 793-805.
- [14] LI X L, ZHOU N, WANG J, et al. Quercetin suppresses breast cancer stem cells (CD44+/CD24-) by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR-signaling pathway [J]. Life Sciences, 2018, 46(196):56-62.
- [15] LI S L, PEI Y, WANG W, et al. Quercetin suppresses the proliferation and metastasis of metastatic osteosarcoma cells by inhibiting parathyroid hormone receptor 1 [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 38(114):1-10.
- [16] 翁旭东. 槲皮素通过Bim-Bak/Bax途径提高顺铂耐药膀胱癌细胞对顺铂敏感性的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(4):515-520.
- [17] 王艳丽, 唐滋贵. 槲皮素抑制胆管细胞癌HCCC-9810细胞上皮-间质转化并上调抗肿瘤药物对其杀伤作用 [J]. 科学技术与工程, 2017, 17(19):108-111.
- [18] LIN C Z, HUANG C, MA T T, et al. Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. Phytomedicine, 2018, 25(43):37-45.
- [19] 王静, 袁媛, 彭佳, 等. 槲皮素通过Stat3/Mcl-1途径介导肺癌PC9/GR细胞凋亡的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12):1782-1785.
- [20] LAN C Y, CHEN S Y, KUO C W, et al. Quercetin facilitates cell death and chemosensitivity through RAGE/PI3K/AKT/mTOR axis in human pancreatic cancer cells [J]. J Food Drug Anal, 2019, 27(7):1-10.
- [21] RAJNI S, LINDA G, IBIDAPOS W, et al. Glycyrrhiza glabra extract and quercetin reverses cisplatin resistance in triple-negative MDA-MB-468 breast cancer cells via inhibition of cytochrome P450 1B1 enzyme [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(27):5400-5403.
- [22] 戴卓睿, 姜凯. 槲皮素通过SIRT1/ROS/DR5途径提高TRAIL抗前列腺癌活性的研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(10):830-833.
- [23] 张红萍, 袁梅. 槲皮素对肝癌细胞Huh7的杀伤活性研究 [J]. 浙江实用医学, 2018, 23(1):1-4.
- [24] 黄晔, 廖阳, 沈杨炳, 等. 槲皮素通过抑制c-Jun的表达水平增强5-氟尿嘧啶对胃癌细胞凋亡的诱导活性 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(2):206-211.
- [25] FATEASE A A, SHAH V, NGUYEN D X, et al. Chemosensitization and mitigation of Adriamycin-induced cardiotoxicity using combinational polymeric micelles for co-delivery of quercetin/resveratrol and resveratrol/curcumin in ovarian cancer [J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2019, 15(19): 39-48.
- [26] YUTA O, KAHORI E, NORIYUKI K, et al. Quercetin glycosides prevent dexamethasone-induced muscle atrophy in mice [J]. Biochem Biophys Rep, 2019, 6(18): 1-6.
- [27] VOLKAN G, EMIN S, SEMIN G, et al. The protective effect of rutin and quercetin on 5-FU-induced hepatotoxicity in rats [J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2017, 10(7):647-653.
- [28] HUANG D Y, DAI Z R, LI W M, et al. Inhibition of EGF expression and NF- κ B activity by treatment with quercetin leads to suppression of angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma [J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(4):826-831.
- [29] RUBIO V, GARCÍA-PÉREZAN AI, HERRÁEZ A, et al. Different roles of Nrf2 and NFkB in the antioxidant imbalance produced by esculetin or quercetin on NB4 leukemia cells [J]. Chem Biol Interact, 2018, 50(294): 158-166.
- [30] 肖洁, 尹松梅, 谢双峰, 等. 槲皮素调控AMPK活性诱导HL-60细胞自噬与凋亡 [J]. 中山大学学报, 2018, 39(4):501-509.

收稿日期: 2022-01-16

*基金项目: 甘肃省科技重大专项(1102FKDA005)。

作者简介: 张蕊蓓(1994—), 女, 硕士学位, 医师。研究方向: 血液病的临床诊治。

△通讯作者: 白海(1962—), 男, 博士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 血液病的临床研究。