

槲皮素抗肿瘤作用研究进展

徐瑞雪¹, 王 宇^{2*}

(1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 槲皮素广泛存在于许多植物的茎皮、花、叶、芽、种子、果实中, 多以苷的形式存在, 是一种具有多种生物活性的黄酮醇类化合物。目前发现已有一百余种药用植物中均含有槲皮素。大量研究表明, 槲皮素在肺癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌等多种肿瘤的发展中均表现出显著抑制作用, 主要通过诱导肿瘤细胞凋亡以及抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等途径来发挥抗肿瘤作用。此外还发现槲皮素可协同部分化疗药物发挥更好的疗效, 并降低其多药耐药性, 以改善患者的生活质量。槲皮素可通过多种途径来发挥抗肿瘤作用, 在临床抗肿瘤治疗中具有广泛的应用前景。本文就近几年槲皮素在抗肿瘤作用机制中的研究进展进行综述, 以期对槲皮素的抗肿瘤作用研发及其临床应用提供一定的理论依据。

关键词: 槲皮素; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3027-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.029

恶性肿瘤的治疗是一项世界难题, 其治疗时间较长, 且有一定的不良反应, 大量学者对此进行研究, 以寻找更为安全有效的抗肿瘤药物。其中, 植物来源的天然成分为有效替代常规化疗药物提供了更多选择^[1]。槲皮素是一个黄酮类化合物, 广泛存在于山豆根、黄芩、槐花等中药中, 其化学名为 3, 3', 4', 5, 7 五羟基黄酮, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_7$ ^[2-4]。研究表明, 槲皮素具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、抗炎等作用, 能够预防或治疗心血管疾病、高胆固醇血症、感染、肿瘤等多种疾病, 并且是众所周知的癌症治疗剂和自噬介质^[5-6]。槲皮素疗效良好, 且急性毒性很低, 低剂量无毒性^[4]。与肿瘤放化疗所产生的多种不良反应相比, 槲皮素的治疗作用更安全有效。近年来关于槲皮素抗肿瘤作用机制的研究越来越多, 本文就槲皮素的抗肿瘤作用机制进行综述, 以期对槲皮素的抗肿瘤作用研发及其临床应用提供参考依据。

1 肺癌

肺癌是致死率较高的癌症之一, 可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌约占肺癌病例中的 85%^[7-8]。目前肺癌的治疗选择包括化疗、放疗和手术, 其中化疗是肺癌治疗的重要选择之一。然而, 使用常规化疗药物治疗多会导致药物相关的不良反应, 限制了潜在的临床疗效^[9-11]。近几年有关槲皮素抗肺癌作用机制的研究不断增加。

1.1 诱导肺癌细胞凋亡 槲皮素可以诱导非小细胞肺癌细胞系 A549 的凋亡。袁玫等^[12]分别使用 30 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素、3 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂以及等体积 DMSO 培养 A549 细胞 48 h 后发现, 槲皮素可以通过激活 caspase-3 和抑制核因子 (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) /p65 表达, 进而诱导非小细胞肺癌细胞系 A549 的凋亡。槲皮素还可以通过其他途径诱导 A549 细胞凋亡。Mukherjee 等^[13]研究发现, 槲皮素可以在肺癌早期阻断 NF- κ B 表达, 导致白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平降低, 进而抑制磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3) 表达。STAT3 和 NF- κ B 是凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤基因-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的主要上游效应因子, 其两者降低可能会抑制 Bcl-2 表达, 而 Bcl-2 表达的改变可导致 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白基因 (Bcl2-associated X, Bax) 比例失衡, 最终引起 A549 细胞中线粒体介导的凋亡。研究显示, 槲皮素可以通过线粒体去极化, 使 Bcl-2/Bax 比例失衡并通过降低 IL-6/STAT3 信号通路来诱导 A549 细胞凋亡。槲皮素是否还可以通过其他机制诱导肺癌细胞凋亡值得进一步研究。

此外, 槲皮素还可诱导人小细胞癌细胞凋亡。苏珊等^[14]分别使用 0、15、30、60 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素分别处理 H446 细胞 24 h 后发现, 槲皮素能够浓度依赖性地升高 H446 细胞凋亡率, 并浓度依赖性地降低抗凋亡蛋白 Bcl-2

收稿日期: 2022-11-01

基金项目: 国家自然科学基金 (81402344); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2020JM-595)

作者简介: 徐瑞雪 (1997—), 女, 硕士生, 研究方向为肿瘤分子遗传学。Tel: (029) 38181307, E-mail: xruixue0370@163.com

* 通信作者: 王 宇 (1982—), 男, 教授, 研究方向为肿瘤分子遗传学。Tel: (029) 38181307, E-mail: wangyu541ban@sina.com

网络出版日期: 2023-05-31

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230530.1600.002.html>.

表达,表明槲皮素可以通过抑制 Bcl-2 表达从而促进人小细胞肺癌细胞株凋亡。

1.2 抑制肺癌细胞增殖、迁移和侵袭 李华洋等^[15]研究发现,槲皮素可能通过抑制 STAT3 信号通路进而抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭。赵存玲等^[16]分别使用 16、32、64、128、256 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理非小细胞肺癌 H3122 细胞 24、48、72 h 后发现,256 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素抑制作用最强,可以抑制 H3122 细胞增殖,并呈浓度依赖性。此外,槲皮素还可抑制 H3122 细胞迁移,其机制与抑制 H3122 细胞表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的分泌以及 Snail 表达有关。

奥希替尼是一种不可逆的第三代表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂,对 EGFR 癌基因过度表达的晚期非小细胞肺癌患者的 EGFR 激活突变和 EGFR T790M 突变具有高度选择性^[17]。研究发现,槲皮素联合奥希替尼对抑制非小细胞肺癌 H1975 细胞增殖具有协同作用。刘伟等^[18]用奥希替尼和槲皮素联合处理 H1975 细胞,结果发现,联合用药组细胞凋亡率高于奥希替尼和槲皮素单独使用,同时还能降低磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (p-Akt)、Bcl-2 表达,进而抑制 H1975 细胞增殖。

1.3 降低肺癌细胞化疗耐药性 化疗是一种重要的肿瘤治疗策略。虽然最初肿瘤患者对化疗敏感,但大多数患者在长期治疗后会出现获得性耐药。研究表明,转移与耐药性的产生是肿瘤治疗失败的主要原因^[19]。在肺癌治疗过程中,耐药性的产生严重影响整体治疗和患者的生活质量^[20]。Lee 等^[21]研究发现,槲皮素可通过抑制热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 表达,进而增强吉西他滨对肺癌细胞的抗癌活性,表明槲皮素具有作为肺癌化疗敏感剂的潜力。

2 肝癌

在全球范围内,肝癌是最常见的恶性肿瘤之一^[22]。肝细胞癌是由慢性炎症引起的纤维化和肝硬化发展而来,而慢性炎症又是由非酒精性脂肪性肝病、饮酒或肝炎病毒感染引起的^[23]。肝癌作为全球第四大癌症相关死亡原因,已对人类健康构成巨大威胁。尽管在过去的几年中,越来越多的治疗方法用于肝细胞癌的临床治疗,但大多数治疗效果有限^[24]。因此,需要研发更好的治疗肝癌的药物,其中槲皮素对于肝癌的发展具有显著抑制作用。

2.1 抑制肝癌细胞增殖 Hisaka 等^[25]使用 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素单独或槲皮素和 5-FU 联合处理肝癌细胞,结果显示,槲皮素可以剂量和时间依赖性地抑制细胞增殖。在一些细胞系中,槲皮素和 5-FU 联合使用会产生协同效应,大多数细胞系在不同细胞周期中都表现出细胞周期阻滞。综上所述,槲皮素可通过诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期,进而抑制肝癌细胞的增殖。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

3028

VEGF) 是一种具有促血管生成活性的生长因子,可以促进细胞有丝分裂、抗凋亡,增加血管通透性,促进细胞迁移^[26]。韦艳等^[27]使用槲皮素处理 HepG2 细胞 24、48、72 h 后发现,槲皮素可以降低细胞增殖能力。同时 RT-qPCR 法、Western Blot 法结果显示,槲皮素可以降低 VEGF mRNA 和蛋白表达,而对 HIF-1 α mRNA 和蛋白表达没有影响,提示槲皮素可能通过降低 VEGF 表达从而抑制人肝癌细胞 HepG2 的增殖。槲皮素是否具有其他抑制肝癌细胞增殖的作用机制还有待进一步研究。

2.2 诱导肝癌细胞凋亡 陈兆勋等^[28]分别用 0、10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人肝癌细胞株 Hep3B、Huh7 细胞 48 h 后发现,细胞周期在 pre-G₀ 期时,100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素对 Hep3B、Huh7 细胞凋亡的诱导作用最强,提示槲皮素可以诱导细胞凋亡并将肝癌细胞分裂阻止在 pre-G₀ 期。增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 是一种与 DNA 合成相关的指标,可以反映细胞的增殖能力。Bax 是促进细胞凋亡的经典指标。Wu 等^[29]研究发现,槲皮素处理后早期凋亡细胞比例呈浓度依赖性地升高,PCNA 表达降低,Bax 表达升高,表明槲皮素可以抑制 LM3 细胞增殖并诱导其凋亡。

2.3 抑制肝癌细胞转移 转移是癌症患者死亡的主要原因^[30]。上皮钙粘附蛋白 (E-cadherin) 是一种肿瘤抑制因子,在肿瘤转移中发挥着积极作用,它在肿瘤细胞中表达,是肿瘤细胞转移能力的重要决定因素^[31]。阿永俊等^[32]分别用 0、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人肝癌高转移 HCCLM6 细胞 48 h,通过细胞基质粘附实验发现,槲皮素可以抑制 HCCLM6 细胞对 Matrigel 胶的粘附作用;免疫荧光法发现,槲皮素可升高 HCCLM6 细胞内 E-cadherin 蛋白表达。表明槲皮素可通过升高 E-cadherin 蛋白表达来抑制肝癌细胞转移。

3 宫颈癌

宫颈癌是全球女性最常见的死亡原因之一^[33]。宫颈癌的发病率和死亡率在全球女性恶性肿瘤中排名第四^[34]。尽管现在传统的手术、放化疗、辅助治疗都取得了很大进展,但许多患者仍面临着复发、转移、耐药等问题^[35]。因此,寻找能够治疗宫颈癌的其他天然药物具有重要意义。大量研究发现,槲皮素可以抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭和转移,诱导宫颈癌细胞凋亡,并降低其耐药性。

3.1 抑制宫颈癌细胞增殖 张薇等^[36]用不同浓度槲皮素培养人宫颈癌 HeLa 细胞后发现,100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 48 h 对 HeLa 细胞增殖的抑制作用最为明显。进一步研究发现,槲皮素可能通过抑制吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 活性,从而影响细胞色氨酸的代谢,这可能是槲皮素发挥抑制 HeLa 细胞增殖的作用机制之一。向秋玲等^[37]研究发现,槲皮素可能通过靶向 G3BP1 调控 Wnt/ β -catenin 通路进而抑制宫颈癌细胞 SiHa 增殖。

3.2 诱导宫颈癌细胞凋亡 He 等^[38]分别用 20、40、80

μmol/L 槲皮素处理人宫颈癌 HeLa 细胞后，发现槲皮素能时间和浓度依赖性地抑制细胞活力，并浓度依赖性地升高细胞凋亡率，表明槲皮素可以诱导人宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡。同时，槲皮素可以升高肌醇需求酶 1（inositol-requiring enzyme 1, IRE 1）、磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶（p-protein kinase R-like ER kinase, P-PERK）活性和 Bax、Bcl-2、caspase-3、葡萄糖调节蛋白 78（glucose regulatory protein 78, GRP78）、C/EBP 同源蛋白（C/EBP homologous protein, CHOP）、激活转录因子 6（activating transcription factor 6, ATF6）表达，降低细胞周期蛋白 D1（cyclin D1）表达。表明槲皮素可能通过诱导肿瘤内质网应激（endoplasmic reticulum-stress, ERS）通路促进人宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡。Kedhari Sundaram 等^[39]发现，槲皮素可以降低细胞活力，减少集落形成，促进 G₂/M 细胞周期阻滞，诱导 DNA 损伤，进而诱导 HeLa 细胞凋亡。

3.3 抑制宫颈癌细胞侵袭和迁移 张欣等^[40]使用不同浓度槲皮素培养人宫颈癌 SiHa 细胞后发现，槲皮素能浓度依赖性地降低 SiHa 细胞的侵袭和迁移能力，还能降低 SiHa 细胞中基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）蛋白表达。表明槲皮素可能通过降低 MMP-9 表达进而抑制宫颈癌细胞的侵袭和迁移作用。王香青等^[41]研究发现，槲皮素可以通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路进而抑制宫颈癌细胞增殖和迁移。佐志刚等^[42]研究发现，辐射后短时间内宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭能力升高，而槲皮素可以通过降低 VEGF、MMP9 表达从而抑制 HeLa 细胞的侵袭和迁移。

3.4 降低宫颈癌治疗耐药性 晚期宫颈癌的局部治疗方法包括近距离放射治疗、外束放疗、基于顺铂的同步化疗^[43]。其中，顺铂是一种广泛用于治疗宫颈癌的抗肿瘤药物，尽管其疗效显著，但多数患者会产生固有或获得性耐药性^[44]。研究发现，槲皮素可以降低顺铂耐药性，增加顺铂的疗效。Ji 等^[45]使用槲皮素和顺铂单药或联合处理宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞，CCK-8 检测结果显示，槲皮素可以抑制 HeLa、SiHa 细胞活力，并促进顺铂介导的对 HeLa、SiHa 细胞活力的抑制作用。此外，顺铂诱导宫颈癌细胞凋亡，而槲皮素可以进一步增强其作用。综上所述，槲皮素可通过抑制细胞活力和诱导细胞凋亡，进而增强顺铂介导的宫颈癌细胞的抗肿瘤作用。槲皮素与顺铂联合对宫颈癌具有协同作用，可降低 EGFR、MYC、CCND1、ERBB2 蛋白表达，四者是槲皮素促进顺铂对宫颈癌细胞增殖抑制作用的治疗靶点。

4 乳腺癌

乳腺癌是全球女性癌症患者中最常见的类型，其死亡率较高，严重威胁着女性患者的健康。因此，迫切需要寻找更安全有效的乳腺癌治疗方法。研究表明，槲皮素具有抗乳腺癌的作用。

4.1 抑制乳腺癌细胞增殖 肿瘤干细胞被认为是癌症复发、转移、进展的主要来源，是开发新的抗癌药物和治疗

策略的重要靶点^[46]。在缺氧微环境下，乳腺癌细胞的增殖活性会增强。殷雪琴等^[47]研究发现，在缺氧微环境中，槲皮素可以抑制乳腺癌细胞 BT549、MDA-MB-231 的增殖，并呈剂量依赖性。同时槲皮素还可以降低细胞表面干性相关标志物 CD44、CD133、Nanog、Sox-2 蛋白表达，进而降低乳腺癌细胞干性，表明槲皮素可能通过该机制抑制乳腺癌细胞增殖。

4.2 诱导乳腺癌细胞凋亡 Qiu 等^[48]使用槲皮素处理 MCF-10A、MCF-10AT、MCF-7、MDA-MB-231 细胞 0、24、48 h 后发现，槲皮素可诱导 MCF-10AT、MCF-7、MDA-MB-231 细胞凋亡，并呈时间和浓度依赖性。同时槲皮素可以升高 IFNγ-R、p-JAK2、p-STAT1 蛋白表达，而降低程序性细胞死亡配体 1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）蛋白表达。表明槲皮素通过调控 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/STAT1 信号通路 IFNγ-R、p-JAK2、p-STAT1、PD-L1 表达，促进细胞凋亡。Hsp 在乳腺癌中的高表达与肿瘤细胞增殖密切相关。Kiyga 等^[49]研究发现，槲皮素能通过抑制 Hsp27、Hsp70、Hsp90 表达从而诱导乳腺癌细胞凋亡。厉小雪等^[50]研究发现，槲皮素可以通过调节 Fas/FasL 表达进而诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。甘霖等^[51]发现，槲皮素不仅可以通过调控 Fas/FasL 凋亡信号通路而激活外源性凋亡途径，还可以通过调控 Bcl-2 凋亡信号通路激活内源性凋亡途径，进而诱导乳腺癌细胞凋亡。

4.3 降低乳腺癌治疗耐药性 多药耐药性阻碍了多种类型的血液恶性肿瘤和实体肿瘤的化疗效果，是癌症治疗中化疗的一个重要障碍^[52-53]。P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）的高表达在多药耐药性中发挥着重要作用，可导致肿瘤患者化疗失败，肿瘤干细胞特性增强。Li 等^[54]先使用阿霉素、紫杉醇或长春新碱处理人类乳腺癌细胞 MCF-7、MCF-7/Dox，再给予槲皮素，结果显示槲皮素与阿霉素、紫杉醇或长春新碱联合治疗可降低 P-gp 表达，消除乳腺癌干细胞活力并抑制 YB-1 的核易位。表明槲皮素可能通过降低 P-gp 表达，消除 YB-1 核易位介导的肿瘤干细胞，从而逆转乳腺癌细胞中的多药耐药性。槲皮素与化疗药物联用可能是克服肿瘤多药耐药性的有效策略值得进一步探索^[55]。

5 其他肿瘤

槲皮素对膀胱癌、白血病、鼻咽癌、结肠癌、胃癌等肿瘤同样具有治疗作用，可抑制肿瘤细胞增殖、转移并诱导其凋亡，同时抑制 P-gp 介导的多药耐药性。谭大清等^[56]使用不同浓度槲皮素处理膀胱癌 BIU-87 细胞 24、48 h 后发现，槲皮素可以剂量依赖性地抑制 BIU-87 细胞增殖并诱导其凋亡，同时减少 G₀/G₁ 期细胞，增加 G₂/M 期细胞数量，S 期细胞数量不变。此外，槲皮素可以降低 BIU-87 细胞 Bal-2、Bal-xL、p-TAK1、p-MKK4/7、p-JNK 表达。表明槲皮素能抑制 BIU-87 细胞的增殖并促进其凋亡，其机制可能与抑制 TAK1/JNK 信号通路，降低 Bal-2、Bal-xL 表达有关。Shi 等^[57]研究发现，槲皮素可以降低线粒体膜电位（mitochondria membrane potential, MMP）水平和

Bcl-2、VEGFR2 蛋白表达，同时降低 PI3K/Akt 信号通路诱导细胞凋亡。陈仲巍等^[58]研究发现，80 μmol/L 槲皮素诱导 CNE2 细胞凋亡作用最强。同时，槲皮素还可以抑制 Wnt 信号通路、降低其靶标蛋白 c-Myc、Survivin 表达，进而抑制 CNE2 细胞增殖。Zhou 等^[59]发现，槲皮素可通过降低人结肠癌细胞 SW620/Ad300 中氨基酸转运载体溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5) 表达，进而阻断 D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢，逆转多药耐药性。该研究表明，槲皮素是 SLC1A5 抑制剂，可作为一种模板化合物，在肿瘤化疗中开发 P-gp 介导的多药耐药性逆转调节剂。Li 等^[60]研究发现，槲皮素可阻断 uPA/uPAR 功能并调节 NF-κB、PKC-δ、ERK1/2、AMPKα 表达，抑制胃癌细胞的转移。以上研究进一步完善了槲皮素的抗肿瘤作用机制，为今后槲皮素治疗肿瘤奠定基础。

6 结 语

槲皮素在基础研究中表现出抗肿瘤作用，在临床治疗上具有良好的应用前景。大量研究表明，槲皮素可抑制多种肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、迁移，诱导其凋亡，并降低肿瘤治疗的耐药性。同时，槲皮素和多种化疗药物联用均表现出协同作用。已有研究证实，槲皮素和奥希替尼、顺铂都可协同抑制癌细胞生长，与阿霉素、紫杉醇或者长春新碱联合使用可逆转肿瘤细胞的多药耐药性。槲皮素已表现出作为化学预防剂和化学敏感剂的巨大潜力，被认为是一种有望克服癌细胞耐药性的药物。但是多数研究具有局限性，首先，尽管大量数据显示槲皮素作为一种新的化学敏感剂的潜在作用，但多数关于槲皮素抗肿瘤机制的研究多以离体细胞实验为主，目前还缺乏体内研究来验证体外结果。此外，尽管槲皮素与部分化疗药物联合都表现出协同作用，但槲皮素与其他化疗药物联合应用是否具有协同作用，还需要更多研究。总之，槲皮素作为一种潜在的肿瘤治疗药物，具有广泛的应用前景，值得进一步探索。

参考文献:

[1] Zhao M H, Yuan L, Meng L Y, *et al.* Quercetin-loaded mixed micelles exhibit enhanced cytotoxic efficacy in non-small cell lung cancer *in vitro* [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5503-5508.

[2] 傅月朦, 余登香, 王淑娜, 等. 山豆根黄酮类成分药理作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(19): 6234-6244.

[3] 管怡晴, 郑鑫楠, 颜梦秋, 等. 超高效液质联用技术分析黄芩-槐花药对活性成分及其治疗慢性肾脏病的网络药理学研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6388-6400.

[4] Yang D Y, Wang T C, Long M, *et al.* Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8825387.

[5] Hosseini A, Razavi B M, Banach M, *et al.* Quercetin and metabolic syndrome: A review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5352-5364.

[6] Ren K W, Li Y H, Wu G, *et al.* Quercetin nanoparticles

display antitumor activity *via* proliferation inhibition and apoptosis induction in liver cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(4): 1299-1311.

[7] Riaz M K, Zhang X, Wong K H, *et al.* Pulmonary delivery of transferrin receptors targeting peptide surface-functionalized liposomes augments the chemotherapeutic effect of quercetin in lung cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2879-2902.

[8] Ramalingam S S, Owonikoko T K, Khuri F R. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 91-112.

[9] Grossi F, Gridelli C, Aita M, *et al.* Identifying an optimum treatment strategy for patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67(1): 16-26.

[10] Otterson G A, Villalona-Calero M A, Hicks W, *et al.* Phase I/II study of inhaled doxorubicin combined with platinum-based therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2466-2473.

[11] Pilkington G, Boland A, Brown T, *et al.* A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Thorax*, 2015, 70(4): 359-367.

[12] 袁 玫, 王 松, 张增雷, 等. 槲皮素通过抑制核因子-κB 表达诱导 A549 细胞凋亡 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1921-1923.

[13] Mukherjee A, Khuda-Bukhsh A R. Quercetin down-regulates IL-6/STAT-3 signals to induce mitochondrial-mediated apoptosis in a nonsmall- cell lung-cancer cell line, A549 [J]. *J Pharmacopuncture*, 2015, 18(1): 19-26.

[14] 苏 珊, 邹建军, 孔少颜, 等. 槲皮素对小细胞肺癌细胞株 H446 的凋亡调控作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(6): 987-989.

[15] 李华洋, 许 婧, 那 辉, 等. 槲皮素通过 STAT3 信号通路抑制肺癌 A549 细胞迁移和侵袭 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(3): 262-266.

[16] 赵存玲, 郭凤龙, 谈燕燕, 等. 槲皮素通过 EMT 途径抑制 H3122 细胞迁移 [J]. *河北医药*, 2019, 41(2): 170-173.

[17] Leonetti A, Sharma S, Minari R, *et al.* Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.

[18] 刘 伟, 李蔷薇, 王 静, 等. 奥希替尼联合槲皮素对 H1975 细胞增殖的协同抑制作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(8): 1184-1188.

[19] Chang J H, Lai S L, Chen W S, *et al.* Quercetin suppresses the metastatic ability of lung cancer through inhibiting Snail-dependent Akt activation and Snail-independent ADAM9 expression pathways [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(10): 1746-1758.

[20] Hua R, Pei Y F, Gu H Y, *et al.* Antitumor effects of flavokawain-B flavonoid in gemcitabine-resistant lung cancer cells are mediated *via* mitochondrial-mediated apoptosis, ROS production, cell migration and cell invasion inhibition and

blocking of PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J BUON*, 2020, 25(1): 262-267.

[21] Lee S H, Lee E J, Min K H, *et al.* Quercetin enhances chemosensitivity to gemcitabine in lung cancer cells by inhibiting heat shock protein 70 expression[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(6): e235-e243.

[22] Anwanwan D, Singh S K, Singh S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.

[23] 曾胜澜, 王 娜, 张荣臻, 等. 肠道菌群在肝细胞癌中的作用机制及治疗进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(6): 882-886.

[24] Wang C, Cao Y, Yang C, *et al.* Exploring liver cancer biology through functional genetic screens [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(10): 690-704.

[25] Hisaka T, Sakai H, Sato T, *et al.* Quercetin suppresses proliferation of liver cancer cell lines *in vitro* [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8): 4695-4700.

[26] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.

[27] 韦 艳, 陆艳玲, 王荣荣, 等. 槲皮素对缺氧人肝癌细胞 HepG2 增殖及 HIF-1 α 、VEGF 的影响 [J]. *武警医学*, 2018, 29(2): 134-137.

[28] 陈兆勋, 高彦宇, 李 冀. 不同浓度槲皮素对人肝癌细胞株 Hep3B、Huh7 细胞凋亡的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(12): 1051-1053.

[29] Wu L W, Li J J, Liu T, *et al.* Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4806-4820.

[30] Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, *et al.* E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer[J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 439-444.

[31] Na T Y, Schecterson L, Mendonsa A M, *et al.* The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(11): 5931-5937.

[32] 阿永俊, 李 刚, 王志萍, 等. 槲皮素对人肝癌高转移细胞基质粘附能力的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(5): 30-32; 48.

[33] Luo C L, Liu Y Q, Wang P, *et al.* The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation *via* JAK2 suppression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 595-605.

[34] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[35] Li Y Y, Kou J S, Wu T, *et al.* Screening of therapeutic candidate genes of quercetin for cervical cancer and analysis of their regulatory network [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 857-866.

[36] 张 薇, 何 龙, 刘潇忆, 等. 槲皮素通过影响吲哚胺-2, 3-双加氧酶活性抑制 HeLa 细胞增殖的研究[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(2): 219-224.

[37] 向秋玲, 李雪兰, 黄薇霖, 等. 槲皮素通过 G3BP1 调控 Wnt 信号通路抑制宫颈癌细胞增殖[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 102-108.

[38] He C X, Lu X H, Li J, *et al.* The effect of quercetin on cervical cancer cells as determined by inducing tumor endoplasmic reticulum stress and apoptosis and its mechanism of action[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5240-5247.

[39] Kedhari Sundaram M, Raina R, Afroze N, *et al.* Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): BSR20190720.

[40] 张 欣, 董春力, 陈嘉彦, 等. 槲皮素对宫颈癌细胞 SiHa 迁移和侵袭能力的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(3): 305-308.

[41] 王香青, 马振军, 包洪云, 等. 槲皮素通过抑制 β -catenin 入核抑制人宫颈癌细胞增殖、迁移的实验研究[J]. *天津中医药*, 2019, 36(2): 195-199.

[42] 佐志刚, 陈 萍, 邓守恒, 等. 槲皮素对宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏的体外实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(3): 208-212.

[43] Small W Jr, Bacon M A, Bajaj A, *et al.* Cervical cancer: A global health crisis [J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404-2412.

[44] Rocha C R R, Silva M M, Quinet A, *et al.* DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(suppl 1): e478s.

[45] Ji H H, Li K H, Xu W B, *et al.* Prediction of the mechanisms by which quercetin enhances cisplatin action in cervical cancer: A network pharmacology study and experimental validation[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 780387.

[46] 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 Sci*, 2018, 196: 56-62.

[47] 殷雪琴, 张夏炎, 高雅茹, 等. 槲皮素对缺氧诱导的乳腺癌细胞增殖及干性的影响[J]. *中南药学*, 2019, 17(11): 1809-1813.

[48] Qiu D, Yan X X, Xiao X Q, *et al.* To explore immune synergistic function of quercetin in inhibiting breast cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 632.

[49] Kiyga E, Şengelen A, Adıgüzel Z, *et al.* Investigation of the role of quercetin as a heat shock protein inhibitor on apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(7): 4957-4967.

[50] 厉小雪, 徐水凌, 张婷婷, 等. 槲皮素诱导 MCF-7 细胞凋亡及其与 Fas/FasL 通路的相关性研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(8): 1437-1443.

[51] 甘 霖, 熊志峰, 杨化超, 等. 槲皮素对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-435 细胞的凋亡作用及机制研究[J]. *现代生物医*

学进展, 2021, 21(19): 3638-3644.

[52] Liu S, Li R, Qian J, *et al.* Combination therapy of doxorubicin and quercetin on multidrug-resistant breast cancer and their sequential delivery by reduction-sensitive hyaluronic acid-based conjugate/*D*- α -tocopheryl poly (ethylene glycol) 1000 succinate mixed micelles[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(4): 1415-1427.

[53] Qian J, Liu S, Yang T S, *et al.* Polyethyleneimine- γ -tocopherol hydrogen succinate/hyaluronic acid-quercetin (PEI-TOS/HA-QU) core-shell micelles delivering paclitaxel for combinatorial treatment of MDR breast cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(3): 382-398.

[54] Li S Z, Zhao Q, Wang B, *et al.* Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8): 1530-1536.

[55] 潘小娟, 史晓光, 汪唐顺, 等. 基于肉瘤基因信号通路探讨槲皮素对乳腺癌 MCF-7 细胞的作用机制[J]. 世界中医

药, 2023, 18(20): 2892-2898.

[56] 谭大清, 刘孝华. 槲皮黄酮对膀胱癌细胞抑制作用的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1742-1746.

[57] Shi H, Li X Y, Chen Y, *et al.* Quercetin induces apoptosis *via* downregulation of vascular endothelial growth factor/Akt signaling pathway in acute myeloid leukemia cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 534171.

[58] 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.

[59] Zhou Y Y, Zhang J H, Wang K L, *et al.* Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173185.

[60] Li H, Chen C. Quercetin has antimetastatic effects on gastric cancer cells *via* the interruption of uPA/uPAR function by modulating NF- κ B, PKC- δ , ERK1/2, and AMPK α [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(2): 511-523.

中药通过调控 NLRP3/caspase-1 通路干预溃疡性结肠炎研究进展

吴 航¹, 杨维建^{1,2}, 李彦龙^{1,2*}, 方姝琪¹, 王占玉¹, 张尚婷¹, 陈莉娟³, 周小宇⁴
(1. 甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院脾胃病诊疗中心, 甘肃 兰州 730050; 3. 甘肃省疾控中心, 甘肃 兰州 730010; 4. 长宁县中医医院, 四川 宜宾 644399)

摘要: 溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性肠道疾病, 被世界卫生组织列为现代难治疾病之一, 具有病程长, 治疗难度大, 易致癌等特点, 其主要病理机制是肠道炎症和黏膜损伤的复发-缓解过程, 其中炎症反应的“级联效应”发挥了重要作用, 细胞焦亡是一种新型的促炎性细胞程序性细胞死亡, 主要由含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 蛋白发挥效应。研究发现, 由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) /caspase-1 信号通路激活的细胞焦亡机制与溃疡性结肠炎密切相关, 有望成为治疗溃疡性结肠炎药物研发的筛选靶点。近年来, 诸多基础研究探索中医药通过调控 NLRP3/caspase-1 信号通路介导的细胞焦亡治疗溃疡性结肠炎的作用及机制, 本文对其作用机制及靶向调控该通路的中医药研究进展进行综述, 以期对溃疡性结肠炎疾病的防治提供新的治疗策略和思路。

关键词: 中药; 溃疡性结肠炎; 细胞焦亡; NLRP3/caspase-1 通路; 炎症因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)09-3032-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.030

溃疡性结肠炎是一种慢性、持续性、非特异性免疫性肠病, 长期不受控制的溃疡性结肠炎可能会导致结直肠癌。世界卫生组织目前将溃疡性结肠炎列为最难治的消化系统疾病之一, 发病率在东南亚特别是中国急剧上升^[1]。目前, 其中过度的炎症反应是溃疡性结肠炎发病机制及防治机制研究的重点领域^[2]。细胞焦亡是一种由消皮素 D (GSDMD) 介导与炎症密切相关的程序性细胞死亡^[3], 在机体内外各种因素刺激下, 激活的 NOD 样受体热蛋白结构

收稿日期: 2023-08-21

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA419, 21JR11RA205); 甘肃省青年科技基金计划项目 (18JR3RA072); 第二批陇原青年英才项目 (中共甘肃省委人才工作领导小组 [2023] 11 号); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题 (DHXY18-18)

作者简介: 吴 航 (1994—), 男, 硕士, 研究方向为中西医结合防治肿瘤。Tel: 15277093013, E-mail: 3095700285@qq.com

* 通信作者: 李彦龙 (1985—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合防治消化道疾病。Tel: 15095418983, E-mail: 308923963@163.com