

· 综述 ·

## 山柰酚抗肿瘤效应与机制研究进展

钟文良<sup>1</sup>, 熊雨<sup>1</sup>, 王贤文<sup>2,3</sup>, 蔺婷<sup>1,3,4</sup>, 何迎春<sup>1,3,4\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;

3. 湖南省中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 长沙 410208;

4. 中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病湖南省重点实验室, 长沙 410208)

**[摘要]** 癌症威胁人类健康,新治疗手段应用于癌症治疗能显著延长患者生存时间,但并未改善放疗患者的不良反应,提高患者的预后仍需癌症研究学者的不断努力。近年来,中药有效成分的抗肿瘤作用受到广泛关注。山柰酚为黄酮类化合物,主要存在于药用植物山柰中,可用于治疗肥胖、心血管疾病、糖尿病等疾病,且具有良好的抗癌活性,能抑制肝癌、结肠癌、肺癌及卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生发展。山柰酚主要抗癌形式为诱导细胞凋亡,通过促使细胞内活性氧(ROS)的生成,诱导细胞发生线粒体途径凋亡。山柰酚还可以通过干扰癌细胞周期,使多数癌细胞周期阻滞在G<sub>2</sub>/M期,并通过诱导细胞自噬发生程序性死亡,抑制细胞迁移侵袭以及血管生成,协同提高化疗药物疗效、减少不良反应等方面发挥抗肿瘤效应。山柰酚作用于一系列细胞内和细胞外靶点,参与肿瘤细胞信号通路调节,涉及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt),表皮生长因子受体(EGFR),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),Wnt等信号通路,但以调控PI3K/Akt信号通路为主。此外,山柰酚在肿瘤表观遗传学中也发挥重要的调控作用。笔者对山柰酚抗肿瘤活性及其机制研究进行综述,为山柰酚防治肿瘤的深入研究以及抗肿瘤药物的研发提供参考。

**[关键词]** 山柰酚; 抗肿瘤; 作用机制; 凋亡

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)20-0219-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212025

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210820.1255.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-08-20 18:45

### Anti-tumor Effect and Mechanism of Kaempferol: A Review

ZHONG Wen-liang<sup>1</sup>, XIONG Yu<sup>1</sup>, WANG Xian-wen<sup>2,3</sup>, LIN Ting<sup>1,3,4</sup>, HE Ying-chun<sup>1,3,4\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

3. Hunan Provincial Engineering and Technological Research Center for Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Chinese Medicine and Protecting Visual Function, Changsha 410208, China;

4. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** Cancer is a threat to human health. New treatments for cancer can significantly prolong the survival time of patients, but fail to improve the adverse reactions induced by chemoradiotherapy. Improving

**[收稿日期]** 20210723(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81973914,81874408);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5419);湖南省中医药科研项目(2021014);湖南中医药大学基础医学一流学科开放基金项目(2018JCYX08)

**[第一作者]** 钟文良,在读硕士,从事肿瘤防治研究,E-mail:1269021669@qq.com

**[通信作者]** \*何迎春,博士,博士生导师,从事中西医结合防治耳鼻喉咽喉疾病和肿瘤研究,E-mail:yingchunhe@aliyun.com

patient outcomes still requires the effort of cancer researchers. In recent years, the anti-tumor effects of active components from Chinese herbs have received wide attention. Kaempferol, a flavonoid mainly found in the medicinal plant *Kaempferia galanga*, can be used to treat obesity, cardiovascular diseases, diabetes and other diseases. It has also exhibited good efficacy in inhibiting the occurrence and development of liver cancer, colon cancer, lung cancer, ovarian cancer, and other malignant tumors. Kaempferol mainly exerts the anti-cancer effect by inducing apoptosis. Specifically, it promotes the production of intracellular reactive oxygen species (ROS) and triggers cell apoptosis through the mitochondrial pathway. Besides, it is capable of interfering with the cancer cell cycle, causing most cancer cells to arrest in the G<sub>2</sub>/M phase, and inducing cell autophagy, a programmed cell death, thus inhibiting cell migration and invasion and angiogenesis, synergistically improving chemotherapeutic drug efficacy, and reducing adverse effects. Kaempferol acts on a series of intracellular and extracellular targets to participate in the regulation of tumor cell signaling pathways, involving phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), epidermal growth factor receptor (EGFR), mitogen activated protein kinase (MAPK), and Wnt signaling pathways, with the PI3K/Akt signaling pathway being most significant. In addition, kaempferol also plays an important regulatory role in tumor epigenetics. This paper reviewed the anti-tumor effect and mechanism of kaempferol, aiming to provide reference for in-depth study on its prevention and treatment of tumor and the development of new anti-tumor drugs.

[Keywords] kaempferol; anti-tumor; mechanism of action; apoptosis

全球恶性肿瘤发病及死亡人数总体表现为增长趋势<sup>[1]</sup>。随着医学不断发展,诱导化疗和靶向治疗等新治疗手段应用于癌症治疗,与传统放化疗比较,患者的生存周期得到显著延长,但不良反应和生活质量并未得到根本的改善<sup>[2-3]</sup>。化疗药物、靶向药物等作用靶点明确,但中药有效成分在肿瘤防治中有其独特优势,既可以抑制肿瘤的生长、转移以及复发,减轻放化疗的不良反应,又能调控癌基因和表观遗传修饰<sup>[4-5]</sup>,受到许多研究者的关注。

山柰酚为一种主要来源于姜科草本植物山柰根茎的黄酮类化合物,其结构与槲皮素、异鼠李素相似<sup>[6]</sup>,存在于一些中药材及食物中<sup>[7-8]</sup>,可以用于治疗肥胖、心血管疾病、糖尿病等疾病。此外,山柰酚在抗肿瘤方面也表现出令人欣喜的效果。调查发现,摄入山柰酚含量高的食物可能会降低癌症发生的风险,起到预防肿瘤的作用<sup>[9]</sup>。不仅如此,实验研究显示山柰酚还能通过多途径、多靶点抑制恶性肿瘤的生长,主要包括消化系统<sup>[10-11]</sup>、呼吸系统<sup>[12-13]</sup>、生殖系统<sup>[14-15]</sup>等相关肿瘤。笔者就山柰酚抗肿瘤效应及其机制研究进行综述,为山柰酚抗肿瘤的进一步研究和新药物开发提供参考。

### 1 阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖

不受控制的增殖是所有肿瘤发生发展的核心机制,山柰酚对多种肿瘤细胞增殖的抑制作用呈现出剂量依赖性。研究发现,山柰酚可以降低肺癌 A549 细胞中细胞周期蛋白 D<sub>1</sub>(cyclin D<sub>1</sub>)的表达,通

过上调抑癌基因蛋白酪氨酸磷酸酶(PTEN) mRNA 以及蛋白水平、减少磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,抑制肺癌细胞生长<sup>[16]</sup>。山柰酚还可下调增殖细胞核抗原(PCNA),凋亡抑制蛋白(XIAP, Survivin)的表达抑制肿瘤细胞增殖<sup>[17-18]</sup>。此外,山柰酚可与其他中药有效成分发挥协同抗增殖作用,例如山柰酚和槲皮素联合作用于肿瘤细胞后,联合组对结肠癌以及乳腺癌细胞的抑制率显著高于单药组,蛋白免疫印迹法和组织免疫荧光法观察到联合组肿瘤组织中核增殖抗原 Ki-67 减少<sup>[19]</sup>。YAO 等<sup>[20]</sup>体内外研究显示,山柰酚能影响食管癌细胞的有氧糖酵解,通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)信号通路下调己糖激酶-2 的表达,抑制肿瘤细胞的 Warburg 效应,使癌细胞生长受到抑制。同时,较高浓度的山柰酚可增加细胞周期 G<sub>1</sub> 期关键调控因子 p21 的表达,使食管癌 KYSE150 细胞周期发生 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞。

在大多数癌症中,细胞的增殖受到细胞周期的调控<sup>[21]</sup>。山柰酚能影响肿瘤细胞周期不同时期的进程,但主要影响 G<sub>2</sub>/M 期,使大多数肿瘤细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[22-24]</sup>。山柰酚可使胃癌 MKN28, SGC7901 细胞中 G<sub>2</sub>/M 期细胞增多,其通过降低周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)/cyclin B 激酶复合物的活性,干扰胃癌细胞周期<sup>[22]</sup>。但在卵巢癌 A2780/CP70 细胞中<sup>[23]</sup>,山柰酚不影响 cyclin B<sub>1</sub> 的表达,而是通过 Chk2/Cdc25C/Cdc2 通路和 Chk2/p21/Cdc2 通

路诱导G<sub>2</sub>/M细胞周期发生阻滞。此外,陈卓等<sup>[25]</sup>研究显示,山柰酚可使胰腺癌PANC-1细胞周期阻滞于S期。

## 2 诱导肿瘤细胞凋亡

促进肿瘤细胞凋亡是抑制细胞无限增殖的重要措施之一。山柰酚诱导的凋亡大多数是通过线粒体途径来实现。山柰酚既充当抗氧化剂又充当促氧化剂<sup>[26]</sup>,可以减轻活性氧(ROS)对正常细胞的损伤<sup>[27-28]</sup>,又能促使肿瘤细胞中的ROS升高。过量的ROS可以改变线粒体的功能与结构,导致细胞凋亡的发生。研究发现,山柰酚与其结构相似的木犀草素,能靶向作用于肝癌大鼠模型的肝细胞,通过增加肝癌细胞中ROS的生成并诱导氧化应激,使线粒体膜电位下降,细胞色素C升高,从而增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)的活化触发线粒体凋亡途径,同时证实黄酮类化合物羟基位置的不同会影响ROS量的生成<sup>[29]</sup>。山柰酚可经多途径诱导肿瘤细胞ROS升高,在对胰腺癌细胞的研究中,证实山柰酚可使肿瘤细胞ROS的生成增加,深入研究发现山柰酚通过抑制谷氨酰胺转移酶2(TGM2)mRNA和蛋白水平的表达导致ROS增加,进而抑制Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,诱导胰腺癌细胞ROS依赖性凋亡<sup>[30]</sup>。山柰酚还能以非竞争性的形式抑制白血病K562细胞中过氧化氢酶的活性,导致ROS的积累,从而触发凋亡。但相比于过氧化氢酶,黄酮类化合物更容易与金属离子结合成复合物,山柰酚与铜离子结合能降低对过氧化氢酶的抑制<sup>[31]</sup>。铜离子是细胞核中的主要金属离子,山柰酚可与DNA结合的铜离子络合。铜-山柰酚复合物通过芬顿反应在DNA附近产生ROS,导致DNA损伤<sup>[32-33]</sup>。另一项研究表明,山柰酚通过诱导肿瘤细胞DNA损伤,使共济失调毛细血管扩张症突变激酶(ATM)与p53磷酸化,导致细胞发生凋亡<sup>[34]</sup>。核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)是氧化还原调节的主要转录因子,也是山柰酚的重要靶点。在非小细胞肺癌细胞中,山柰酚下调Nrf2以及下游相关蛋白表达<sup>[35]</sup>。在加入转录阻断剂放线菌素D后,证实山柰酚影响Nrf2 mRNA的稳定性。研究还发现,山柰酚抑制Nrf2途径导致ROS产生,并通过诱导细胞凋亡表现出显著的抗癌作用。

内源性凋亡也受到B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白的调控,Bcl-2与Bcl-2相关X蛋白(Bax)的比例调控肿瘤细胞的存活与凋亡。KASHAFI等<sup>[36]</sup>发现,山柰酚呈剂量和时间依赖性诱导宫颈癌细胞凋

亡,药物作用后p53表达增加,Bcl-2下调以及Bax上调,其诱导的凋亡是通过抑制PI3K/Akt通路来实现。在U-2 OS细胞中观察到,山柰酚不仅通过线粒体途径诱导凋亡,还可通过内质网应激增加胞质中的钙离子水平,上调钙蛋白酶的表达式以及增强Caspase-4的活性导致细胞发生凋亡<sup>[37]</sup>。有报道显示,山柰酚通过诱导黑色素瘤细胞产生ROS,激活ROS-p38-p53凋亡途径,同时通过上调真核起始因子2 $\alpha$ 亚基的磷酸化(p-eIF2 $\alpha$ )和C/EBP同源蛋白(CHOP)的表达式水平,激活内质网应激凋亡途径。两条途径均导致Bcl-2/Bax减小,从而促进黑色素瘤A375SM细胞凋亡<sup>[38]</sup>。此外,内质网应激还可使细胞内产生ROS,ROS反作用于内质网,加剧了促凋亡蛋白的表达式。

山柰酚通过调节p53,上调死亡受体(DR5和Fas)的表达式来激活Caspase-8,导致卵巢癌A2780/CP70细胞外源性凋亡的发生<sup>[23]</sup>。另一项对卵巢癌细胞的报道中,沉默CHOP基因能显著降低DR5的表达式,证实CHOP和DR5在肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[39]</sup>。山柰酚能通过调控细胞外调节蛋白激酶(ERK)/c-Jun氨基末端激酶(JNK)/CHOP轴上调DR5的表达式,增强卵巢癌OVCAR-3,SKOV-3细胞对TRAIL诱导细胞凋亡的敏感程度。

## 3 诱导肿瘤细胞自噬

山柰酚通过诱导自噬保护正常细胞免受功能障碍,同时还调节不同通路使肿瘤细胞一系列自噬相关基因和蛋白表达式水平升高,诱导细胞自噬性死亡<sup>[40]</sup>。在胃癌细胞中,山柰酚先后与自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)和氯喹(CQ)联合,发现其参与细胞自噬通量的调节;分子水平研究中,首次证实山柰酚通过肌醇需求酶1(IRE1)/JNK/CHOP途径参与内质网应激,诱导细胞自噬性死亡<sup>[41]</sup>。同时还发现山柰酚可通过AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)/Unc-51样激酶1(ULK1)通路使细胞发生自噬。CHEN等<sup>[42]</sup>发现,山柰酚诱导生成的ROS触发胶质瘤(U87 MG和U251)细胞自噬,导致p62表达式增加以及微管相关蛋白1轻链3(LC3)蛋白水平变化。进一步研究发现山柰酚能通过触发自噬调控细胞炎症坏死。山柰酚处理非小细胞肺癌A549细胞后,LC3 I酶解转变成LC3 II,自噬相关蛋白7(Atg7)以及自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)表达式上调。敲除miR-340后可以逆转上述效应,提示山柰酚可能通过上调肺癌细胞中的

miR-340的表达,促进细胞自噬<sup>[16]</sup>。此外,山柰酚作用肝癌 SK-HEP-1 细胞后, HUANG 等<sup>[43]</sup>在电镜下观察到细胞自噬溶酶体形成,其介导肝癌细胞的自噬是通过抑制 Akt/mTOR 轴来实现。

#### 4 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭

山柰酚通过多种途径抑制上皮间充质转化 (EMT), 细胞外基质 (ECM) 降解以及新生血管生成, 抑制肿瘤迁移侵袭。研究显示, 山柰酚可以抑制非小细胞肺癌细胞<sup>[44]</sup>以及胶质瘤细胞<sup>[45]</sup>中 EMT 相关蛋白的表达, 阻断细胞 EMT, 从而抑制癌细胞的迁移和侵袭。癌细胞分泌的基质金属蛋白酶 (MMPs) 可降解 ECM, 导致肿瘤细胞从原发部位脱落, 并通过受损的 ECM 进入循环系统转移至其他部位<sup>[46]</sup>。CHEN 等<sup>[47]</sup>研究发现, 山柰酚能显著降低细胞中 MMP-2, MMP-9 mRNA 以及蛋白水平表达, 抑制人骨肉瘤 U-2 OS 细胞迁移, 影响细胞侵袭。进一步机制研究发现, 山柰酚通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路相关蛋白 ERK, JNK, p38 的磷酸化以及激活子蛋白-1 (AP-1) 介导的信号通路, 降低 MMPs 的表达与活性, 抑制人骨肉瘤细胞的黏着和侵袭。但在肾细胞癌 786-O 细胞中<sup>[48]</sup>, 山柰酚并未影响 MAPK 信号通路, 而是通过抑制黏附斑激酶 (FAK) 以及 Akt 通路来抑制 786-O 细胞的迁移和侵袭, 并且在动物模型中证实山柰酚具有抗转移作用。LEE 等<sup>[49]</sup>通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库分析, 筛选并证实 EGFR 相关信号通路是山柰酚治疗胰腺癌细胞迁移的作用靶点。山柰酚与阿霉素具有协同作用<sup>[50]</sup>, 联合用药对肝癌细胞迁移和侵袭相关蛋白的抑制作用高于单独用药。机制研究发现, 两者通过增强对 mTOR 通路的抑制来发挥抗迁移和侵袭作用。此外, 山柰酚还通过 PI3K/Akt<sup>[51]</sup>, Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)<sup>[52]</sup> 以及肾素同源蛋白 A (RhoA) 和 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Rac1)<sup>[53]</sup> 等信号通路调控不同肿瘤细胞的迁移与侵袭。

肿瘤新生血管为肿瘤提供充足的营养物质和生长因子。因此, 抑制肿瘤新血管生成也成为治疗肿瘤的一个方向。山柰酚可以破坏血管内皮生长因子 (VEGF) 刺激的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 血管管状结构和网络形成。并呈浓度依赖性地抑制 VEGF 刺激的内皮细胞中 PI3K/Akt/mTOR 以及 MEK/ERK 通路, 抑制血管生成<sup>[54]</sup>。山柰酚还能诱导 HUVECs 氧化应激产生 ROS, LEE 等<sup>[55]</sup> 通过单独加入 ROS 抑制剂 *N*-乙酰半胱氨酸 (NAC), ATM 抑

制剂以及沉默 p53 基因证实, ROS 导致 ATM 和 p53 磷酸化, 触发 HUVECs 的外源性凋亡。

#### 5 协同增敏, 逆转肿瘤多药耐药

降低化疗药物不良反应, 延缓肿瘤诱导的耐药也是中药有效成分的一大特点。ATP 结合盒转运体 (ABC) 家族可使肿瘤细胞中药物外排, 产生肿瘤多药耐药性 (MDR)<sup>[56]</sup>。研究发现, 高浓度的山柰酚可以降低细胞中 ABCB1 和 ABCC1 基因的表达, 逆转白血病 (HL60 和 NB4) 细胞的 MDR<sup>[57]</sup>。LUO 等<sup>[58]</sup> 通过实时荧光定量 PCR 检测 ABCC6 和原癌基因 c-Myc 的转录水平发现, 山柰酚作用后能显著抑制 ABCC6 mRNA 水平, 减少顺铂外排, 增加卵巢癌 OVCAR-3 细胞对顺铂的敏感程度, 山柰酚还可通过下调 c-Myc mRNA 的表达增强顺铂药效。化疗耐药也与 Nrf2 的高表达有关, 山柰酚可通过降解非小细胞肺癌细胞中的 Nrf2 基因, 抑制 Nrf2 以及下游相关蛋白的表达, 增强化疗疗效<sup>[35]</sup>。山柰酚与 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 具有协同促凋亡作用, 并提高结肠癌细胞对 5-Fu 的敏感性。两者的协同增敏作用是通过抑制 PI3K/Akt 通路, 下调胸腺苷酸合成酶 (TS) 水平来实现的<sup>[59]</sup>。但山柰酚与 5-Fu 如何协同促进细胞凋亡的机制尚不清楚, 5-Fu 主要在肿瘤细胞复制过程中导致 DNA 损伤并阻止其修复来发挥抗肿瘤作用, 而山柰酚能通过 ROS 依赖的 DNA 损伤诱导肿瘤细胞凋亡。因此, 两者可能共同导致 DNA 损伤来发挥协同效应。

山柰酚不但具有化学增敏性, 还具有放射增敏作用, KUO 等<sup>[60]</sup> 体外研究显示, 山柰酚增强肺癌细胞的辐射敏感性, 通过抑制 Akt, PI3K 和 ERK 的磷酸化水平, 使肺癌 A549 细胞阻滞在放疗敏感的 G<sub>2</sub>/M 期, 并诱导凋亡的发生。体内实验也证实了山柰酚能增强放疗对肿瘤的杀伤。

#### 6 调控表观遗传修饰

癌症的发生发展也与表观遗传学的改变密切相关。LU 等<sup>[61]</sup> 通过甲基化特异性 PCR 检测发现, 山柰酚可以逆转结肠癌细胞内  $\beta$ -连环蛋白抑制基因 2 (DACT2) 的高甲基化。进一步分子对接和细胞热迁移实验显示, 山柰酚能够通过靶向抑制 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 使 DACT2 去甲基化, 从而降低 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白表达, 抑制结肠癌 HCT116, HT29 细胞的增殖以及迁移。体内实验表明, 山柰酚能起到预防结肠癌的作用。山柰酚作用膀胱癌细胞后能观察到 DNA 甲基转移酶 3B (DNMT3B) 降解, 其通过促进 DNMT3B 中泛素-蛋

白酶体的降解来下调蛋白水平,调控膀胱癌细胞中DNA的甲基化<sup>[62]</sup>。

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)可以结合到正常基因的启动子区域,抑制其正常的转录功能,导致细胞发生癌变。研究发现,山柰酚可以抑制所有人类HDACs的活性,其作用于肝癌细胞后组蛋白复合物H3乙酰化的状态升高,升高程度与相同浓度下对肝癌细胞增殖的抑制呈正相关<sup>[63]</sup>。此外,山柰酚还可下调细胞中组蛋白甲基转移酶(G9a)抑制LC3 II的积累,通过HDAC/G9a通路介导的表观遗传学变化使胃癌细胞发生自噬性死亡<sup>[41]</sup>。

山柰酚能抑制miR-21发挥抗癌作用,通过降低非小细胞肺癌细胞中增殖相关蛋白的表达,以及减少Akt的磷酸化,抑制肺癌A549细胞增殖<sup>[64]</sup>。与miR-21不同,山柰酚在非小细胞肺癌A549细胞中能上调miR-340发挥上述相似抗增殖效应<sup>[16]</sup>。

## 7 结语

综上,山柰酚诱导细胞死亡的方式主要是凋亡,包括线粒体途径、死亡受体途径以及内质网途径。在大多数肿瘤细胞中通过使ROS升高,触发线粒体途径凋亡,其机制见图1。山柰酚可使多数肿瘤细胞周期G<sub>2</sub>/M期发生阻滞,还能通过不同通路诱导细胞自噬,抑制肿瘤细胞迁移侵袭以及新生血管形成,逆转肿瘤多药耐药等发挥抗肿瘤作用。抗肿瘤机制中,涉及PI3K/Akt, EGFR, MAPK, Wnt等信号通路,其中PI3K/Akt信号通路可能是山柰酚的主要作用靶点。通过网络药理学预测也发现PI3K/Akt信号通路是山柰酚治疗癌症的重要通路之一<sup>[65]</sup>。此外,山柰酚对肿瘤表观遗传学也显示出调控作用,包括对DNA甲基化,组蛋白修饰, microRNA的调控等。

山柰酚与山柰素二者因中文名称相近,易出现混淆<sup>[66]</sup>,查阅文献及使用时应注意使用正确的中文名称。目前,山柰酚的大多数实验只停留在体外层面,包括山柰酚在内的黄酮类药物水溶性差,生物利用度低,限制了其作为抗肿瘤药物的发展。尽管近年来,纳米乳剂<sup>[67]</sup>和结合金纳米团簇<sup>[68]</sup>等新给药方式的出现为山柰酚充分发挥药效提供了解决方案。但山柰酚在临床上的应用仍然较少,后续需更加深入及全面的研究评估其安全性、可用性以及作用机制等。此外,山柰酚机制研究中PI3K/Akt通路研究较多,但对其他通路的研究较少,不同的通路间是否存在交互,有待进一步探讨。近年来长链非编码RNA在抗肿瘤方面显示出愈发重要的地位,但

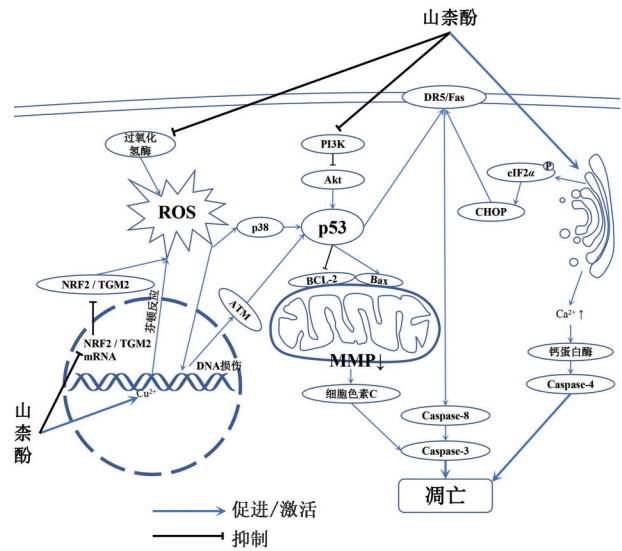


图1 山柰酚诱导肿瘤细胞凋亡作用机制

Fig. 1 Mechanism of kaempferol inducing tumor cell apoptosis

尚未发现山柰酚与长链非编码RNA的相关研究。药物的联合配伍也是中药及中药复方现代化的途径之一。山柰酚与其他药物联合呈现出良好的协同效应,但在一些肿瘤中所需有效抑制浓度较高,联合配伍也是降低用量、提高山柰酚抗癌效应及减轻不良反应的关键。

## [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHANG Y, CHEN L, HU G Q, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. N Engl J Med, 2019, 381(12): 1124-1135.
- [3] CHEN R, MANOCHAKIAN R, JAMES L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, doi: 10.1186/s13045-020-00881-7.
- [4] XIANG Y, GUO Z, ZHU P, et al. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: modern perspectives of ancient but advanced science [J]. Cancer Med, 2019, 8(5): 1958-1975.
- [5] 李小江, 鄢明歆, 孔凡铭, 等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2587-2592.
- [6] XIAO Y, XIN L, LI L, et al. Quercetin and kaempferol increase the intestinal absorption of isorhamnetin coexisting in *Elaeagnus rhamnoides*

- (L.) A. Nelson (Elaeagnaceae) extracts via regulating multidrug resistance-associated protein 2 [J]. *Phytomedicine*, 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.028.
- [7] 郑丹丹, 阮静雅, 张颖, 等. 蛇床子中黄酮类化学成分的分离与结构鉴定[J]. *中国药物化学杂志*, 2020, 30(9):542-548.
- [8] ALAM W, KHAN H, SHAH M A, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing [J]. *Molecules*, 2020, doi: 10.3390/molecules25184073.
- [9] FENG X L, ZHAN X X, ZUO L S, et al. Associations between serum concentration of flavonoids and breast cancer risk among Chinese women[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(3):1347-1362.
- [10] 王丽君, 戴志升. 山柰酚对胃癌细胞 PARP1 以及 p53 基因表达的影响研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3):1270-1274.
- [11] QIN Y, CUI W, YANG X, et al. Kaempferol inhibits the growth and metastasis of cholangiocarcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(3):238-245.
- [12] 张敬, 史晓宇, 孟玮, 等. 山柰酚通过下调 ERR $\alpha$  抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的侵袭和迁移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12):1230-1236.
- [13] 陈育华, 周克元, 袁汉尧. 山柰酚抑制人鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖及诱导其凋亡的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(34):4265-4268, 4274.
- [14] 李鹰飞, 曾世彬, 邱华平, 等. 山柰酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22):3679-3682.
- [15] LEI X, GUO J, WANG Y, et al. Inhibition of endometrial carcinoma by kaempferol is interceded through apoptosis induction, G<sub>2</sub>/M phase cell cycle arrest, suppression of cell invasion and upregulation of mTOR/PI3K signalling pathway[J]. *J BUON*, 2019, 24(4):1555-1561.
- [16] HAN X, LIU C F, GAO N, et al. Kaempferol suppresses proliferation but increases apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-340 in human lung cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.087.
- [17] 仇炜, 雷宇华, 苏明, 等. 下调 PCNA 和 VCAM-1 表达参与山柰酚抑制人前列腺癌细胞增殖[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(4):553-557.
- [18] JEONG J C, KIM M S, KIM T H, et al. Kaempferol induces cell death through ERK and Akt-dependent down-regulation of XIAP and survivin in human glioma cells[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(5):991-1001.
- [19] ACKLAND M L, VAN DE WAARSENBURG S, JONES R. Synergistic antiproliferative action of the flavonols quercetin and kaempferol in cultured human cancer cell lines[J]. *In Vivo*, 2005, 19(1):69-76.
- [20] YAO S, WANG X, LI C, et al. Kaempferol inhibits cell proliferation and glycolysis in esophagus squamous cell carcinoma via targeting EGFR signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10247-10256.
- [21] EVAN G I, VOUSDEN K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer[J]. *Nature*, 2001, 411(6835):342-348.
- [22] SONG H, BAO J, WEI Y, et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2):868-874.
- [23] GAO Y, YIN J, RANKIN G O, et al. Kaempferol Induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest via checkpoint kinase 2 and promotes apoptosis via death receptors in human ovarian carcinoma A2780/CP70 cells [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23051095.
- [24] ZHU L, XUE L. Kaempferol Suppresses proliferation and induces cell cycle arrest, apoptosis, and DNA damage in breast cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6):629-634.
- [25] 陈卓, 刘胜楠, 吴克俭, 等. 不同剂量山柰酚对胰腺癌细胞株 PANC-1 增殖、凋亡的影响及机制探讨[J]. *山东医药*, 2018, 58(3):27-30.
- [26] TREML J, ŠMEJKAL K. Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2016, 15(4):720-738.
- [27] KUMAR A D, BEVARA G B, KAJA L K, et al. Protective effect of 3-O-methyl quercetin and kaempferol from *Semecarpus anacardium* against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced cytotoxicity in lung and liver cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1354-z.
- [28] LIAO W, CHEN L, MA X, et al. Protective effects of kaempferol against reactive oxygen species-induced hemolysis and its antiproliferative activity on human cancer cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.02.045.
- [29] SEYDI E, SALIMI A, RASEKH H R, et al. Selective cytotoxicity of luteolin and kaempferol on cancerous hepatocytes obtained from rat model of hepatocellular carcinoma: involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting [J]. *Nutr Cancer*,

- 2018,70(4):594-604.
- [30] WANG F, WANG L, QU C, et al. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling [J]. BMC Cancer, 2021,21(1):396.
- [31] MAJUMDER D, DAS A, SAHA C. Catalase inhibition an anti cancer property of flavonoids: a kinetic and structural evaluation [J]. Int J Biol Macromol, 2017,104(Pt A):929-935.
- [32] ARIF H, REHMANI N, FARHAN M, et al. Mobilization of copper ions by flavonoids in human peripheral lymphocytes leads to oxidative DNA breakage: a structure activity study[J]. Int J Mol Sci, 2015,16(11):26754-26769.
- [33] SIMUNKOVA M, BARBIERIKOVA Z, JOMOVA K, et al. Antioxidant vs. prooxidant properties of the flavonoid, kaempferol, in the presence of Cu ( II ) iIons: a ROS-scavenging activity, fenton reaction and DNA damage study [J]. Int J Mol Sci, 2021, doi: 10.3390/ijms22041619.
- [34] WU L Y, LU H F, CHOU Y C, et al. Kaempferol induces DNA damage and inhibits DNA repair associated protein expressions in human promyelocytic leukemia HL-60 cells[J]. Am J Chin Med, 2015, 43 (2):365-382.
- [35] FOUZDER C, MUKHUTY A, KUNDU R. Kaempferol inhibits Nrf2 signalling pathway via downregulation of Nrf2 mRNA and induces apoptosis in NSCLC cells [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, doi: 10.1016/j.abb.2020.108700.
- [36] KASHAFI E, MORADZADEH M, MOHAMADKHANI A, et al. Kaempferol increases apoptosis in human cervical cancer HeLa cells via PI3K/Akt and telomerase pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.061.
- [37] HUANG W W, CHIU Y J, FAN M J, et al. Kaempferol induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathway in human osteosarcoma U-2 OS cells [J]. Mol Nutr Food Res, 2010,54(11):1585-1595.
- [38] HEO J R, LEE G A, KIM G S, et al. Phytochemical-induced reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and differentiation in malignant melanoma cells [J]. Phytomedicine, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.006.
- [39] ZHAO Y, TIAN B, WANG Y, et al. Kaempferol sensitizes human ovarian cancer cells-OVCAR-3 and SKOV-3 to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis via JNK/ERK-CHOP pathway and up-regulation of death receptors 4 and 5 [J]. Med Sci Monit, 2017, doi: 10.12659/msm.903552.
- [40] ASHRAFIZADEH M, TAVAKOL S, AHMADI Z, et al. Therapeutic effects of kaempferol affecting autophagy and endoplasmic reticulum stress [J]. Phytother Res, 2020,34(5):911-923.
- [41] KIM T W, LEE S Y, KIM M, et al. Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2018,9(9):875.
- [42] CHEN S, MA J, YANG L, et al. Anti-glioblastoma activity of kaempferol via programmed cell death induction: involvement of autophagy and pyroptosis [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.614419.
- [43] HUANG W W, TSAI S C, PENG S F, et al. Kaempferol induces autophagy through AMPK and Akt signaling molecules and causes G<sub>2</sub>/M arrest via downregulation of CDK1/cyclin B in SK-HEP-1 human hepatic cancer cells [J]. Int J Oncol, 2013, 42 (6):2069-2077.
- [44] LIANG S Q, MARTI T M, DORN P, et al. Blocking the epithelial-to-mesenchymal transition pathway abrogates resistance to anti-folate chemotherapy in lung cancer [J]. Cell Death Dis, 2015, doi: 10.1038/cddis.2015.195.
- [45] 张炜, 全昆, 宋祖琪, 等. 山柰酚抑制 EMT 阻断神经胶质瘤细胞侵袭和转移 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31 (5):1097-1101.
- [46] EBLE J A, NILAND S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis [J]. Clin Exp Metastasis, 2019,36(3):171-198.
- [47] CHEN H J, LIN C M, LEE C Y, et al. Kaempferol suppresses cell metastasis via inhibition of the ERK-p38-JNK and AP-1 signaling pathways in U-2 OS human osteosarcoma cells [J]. Oncol Rep, 2013, 30 (2):925-932.
- [48] HUNG T W, CHEN P N, WU H C, et al. Kaempferol inhibits the invasion and migration of renal cancer cells through the downregulation of Akt and FAK pathways [J]. Int J Med Sci, 2017,14(10):984-993.
- [49] LEE J, KIM J H. Kaempferol inhibits pancreatic cancer cell growth and migration through the blockade of egfr-related pathway *in vitro* [J]. PLoS One, 2016,

- doi: 10.1371/journal.pone.0155264.
- [50] YANG G, XING J, AIKEMU B, et al. Kaempferol exhibits a synergistic effect with doxorubicin to inhibit proliferation, migration, and invasion of liver cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, doi: 10.3892/or.2021.7983.
- [51] 吴骞, 丁榆德, 程刚. 山柰酚通过 PI3K/Akt 信号通路对口腔癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. *中药材*, 2020(12):3045-3049.
- [52] 黄茂莘, 陈玲, 韩鹏定, 等. 山柰酚通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 HBx-HepG2 细胞增殖、侵袭及迁移[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(8):1417-1422.
- [53] LI S, YAN T, DENG R, et al. Low dose of kaempferol suppresses the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells by downregulating the activities of RhoA and Rac1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, doi: 10.2147/OTT.S140886.
- [54] CHIN H K, HORNG C T, LIU Y S, et al. Kaempferol inhibits angiogenic ability by targeting VEGF receptor-2 and downregulating the PI3K/Akt, MEK and ERK pathways in VEGF-stimulated human umbilical vein endothelial cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5):2351-2357.
- [55] LEE C F, YANG J S, TSAI F J, et al. Kaempferol induces ATM/p53-mediated death receptor and mitochondrial apoptosis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5):2007-2014.
- [56] WANG J Q, YANG Y, CAI C Y, et al. Multidrug resistance proteins (MRPs): structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, doi: 10.1016/j.drug.2021.100743.
- [57] MORADZADEH M, TABARRAEI A, SADEGHNIA H R, et al. Kaempferol increases apoptosis in human acute promyelocytic leukemia cells and inhibits multidrug resistance genes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):2288-2297.
- [58] LUO H, DADDYSMAN M K, RANKIN G O, et al. Kaempferol enhances cisplatin's effect on ovarian cancer cells through promoting apoptosis caused by down regulation of cMyc[J]. *Cancer Cell Int*, 2010, doi: 10.1186/1475-2867-10-16.
- [59] LI Q, WEI L, LIN S, et al. Synergistic effect of kaempferol and 5-fluorouracil on the growth of colorectal cancer cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1):728-734.
- [60] KUO W T, TSAI Y C, WU H C, et al. Radiosensitization of non-small cell lung cancer by kaempferol[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5):2351-2356.
- [61] LU L, WANG Y, OU R, et al. DACT2 epigenetic stimulator exerts dual efficacy for colorectal cancer prevention and treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.032.
- [62] QIU W, LIN J, ZHU Y, et al. Kaempferol modulates DNA methylation and downregulates DNMT3B in bladder cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4):1325-1335.
- [63] BERGER A, VENTURELLI S, KALLNISCHKIES M, et al. Kaempferol, a new nutrition-derived pan-inhibitor of human histone deacetylases [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(6):977-985.
- [64] 杨生辉, 黄琰菁, 莫安薇, 等. 山柰酚通过调控 miR21 抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(13):1557-1562.
- [65] YANG L, LI H, YANG M, et al. Exploration in the mechanism of kaempferol for the treatment of gastric cancer based on network pharmacology [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/5891016.
- [66] 张永文, 唐溱, 赵晓霞. 对山柰酚与山柰素中文名称的辨证及其在有关药品标准中的正确使用[J]. *中国药品标准*, 2019, 20(3):201-204.
- [67] COLOMBO M, FIGUEIRÓ F, DE FRAGA DIAS A, et al. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro[J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2):214-223.
- [68] GOVINDARAJU S, ROSHINI A, LEE M H, et al. Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, doi: 10.2147/IJN.S209773.

[责任编辑 张丰丰]