

· 综述 ·

## 芸香苷抗肿瘤的基础作用机制研究进展

牟悦, 王彤, 王雪振, 张亚楠\*  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 癌症的发病率和死亡率不断上升,已成为威胁全球人类健康的首要危险因素,癌症的防治一直是困扰世界各国学者的难题,由于化疗药物有较强的不良反应,严重影响癌症患者的生活质量。因此,寻找安全有效且毒不良反应小的抗癌药物已迫在眉睫。近年来,传统药物的抗癌作用备受关注,随着医疗科研水平的发展,越来越多的抗癌活性成分从传统药物中提取出来,且不良反应较低,抗癌效果良好。芸香苷是一种独特的类黄酮,存在于许多植物中。研究发现芸香苷能抑制乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤细胞的增殖。此外,已有报道芸香苷单独与其他治疗药物联合可调节多种信号通路及各种炎症、凋亡、自噬和血管生成等信号介质,从而抑制肿瘤进展,而且芸香苷还能降低肿瘤耐药性和化疗药物的不良反应。尽管其具有强大的抗癌潜力,但生物利用度低、溶解度低等因素限制了其直接使用,而围绕芸香苷制备的纳米制剂可提高其作为抗癌成分的生物利用度和功效。目前对于芸香苷的抗癌潜力及在各类癌症中相关分子靶点的综合和分析略有缺乏,所以笔者检索了近年来关于芸香苷抗癌作用的文献,综述了其抗癌机制和分子靶点,并讨论了相关的药物递送及安全问题,为芸香苷的进一步开发和应用提供新的思路和理论基础。

**[关键词]** 芸香苷; 肿瘤; 抗癌活性; 作用机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0249-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220125

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211103.1602.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-11-04 9:49

### Antitumor Effect and Mechanism of Rutin: A Review

MOU Yue, WANG Tong, WANG Xue-zhen, ZHANG Ya-nan\*  
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**[Abstract]** The morbidity and mortality of cancer have been on the rise, making it atop the list of human health threats. It has been a conundrum of global magnitude. As the side effects of chemotherapeutics seriously affect the life quality of cancer patients, it is urgent to find effective anti-cancer drugs with small toxic and side effects. In recent years, the anti-cancer effects of traditional Chinese medicine have attracted the interest of scholars. Owing to the improvement of medical research, an increasing number of anti-cancer components with small toxic and side effects have been extracted from traditional Chinese medicine. Rutin, a unique flavonoid in Chinese medicinals and many plants, proves to inhibit the proliferation of breast cancer, colon cancer, lung cancer, and prostate cancer cells. In addition, rutin alone or in combination with other therapeutic drugs can regulate a variety of signaling pathways and signal mediators of inflammation, apoptosis, autophagy, and angiogenesis, thereby suppressing tumor progression. Moreover, it can also alleviate the drug resistance of tumors and the side effect of chemotherapeutics. Nevertheless, it is limited by the low bioavailability and low solubility, to which nano delivery system turns to be a solution. At the moment, the anti-cancer potential of rutin

**[收稿日期]** 20210924(019)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81703839);山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2019ZD23)

**[第一作者]** 牟悦, 硕士, 从事中医药抗肿瘤作用及机制研究, E-mail: amumugo@126.com

**[通信作者]** \* 张亚楠, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中医药抗肿瘤作用及机制研究, E-mail: zyn8326@163.com

and the molecular targets of it against various cancers have not been summarized and comprehensively analyzed. Therefore, the authors retrieved articles on the anti-cancer effects of rutin in recent years, summed up the mechanisms and molecular targets, and discussed relevant drug delivery systems and the safety, aiming at laying a theoretical foundation for further development and application of the flavonoid.

[**Keywords**] rutin; tumor; anti-cancer activity; action mechanism

据世界卫生组织报道,2020年全球约有1 930万新发癌症病例和近1 000万癌症死亡病例,预计到2040年,全球癌症患者将达2 840万例<sup>[1]</sup>,癌症的防治一直是困扰世界各国学者的难题,由于化疗药物有较强的不良反应,严重影响癌症患者的生活质量,因此寻找安全有效且毒不良反应小的抗癌药物已迫在眉睫。近年来,传统药物的抗癌作用备受关注,随着医疗科研水平的发展,越来越多的抗癌活性成分从传统药物中提取出来,且毒不良反应较低,抗癌效果良好。芸香苷,又称芦丁,是常见的黄酮类化合物之一,其来源广泛,从槐米<sup>[2]</sup>、桑叶<sup>[3]</sup>、小蓟<sup>[4]</sup>等中药和其他果蔬中均可提取<sup>[5]</sup>。芸香苷具有多种药理特性,包括抗癌<sup>[6]</sup>、抗炎<sup>[7]</sup>、神经保护<sup>[8]</sup>、抗氧化应激<sup>[9]</sup>等作用。研究表明,芸香苷的抗癌潜力巨大,而且具有广谱的抑瘤效果,对肺癌<sup>[10]</sup>、肝癌<sup>[11]</sup>、肾癌<sup>[12]</sup>、结直肠癌<sup>[13]</sup>等均有良好的抑制作用,关于这种天然药物的体内和体外抗癌机制研究已被广泛开展,其抗癌作用可以通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡或自噬及抑制血管生成等来实现。目前对于芸香苷的抗癌潜力及在各类癌症中相关分子靶点的综合和分析略有缺乏,所以笔者检索了近年来关于芸香苷抗癌作用的文献,综述了其抗癌机制和分子靶点,并讨论了相关的药物递送及安全问题,为芸香苷的进一步开发和应用提供新的思路和理论基础。

## 1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞的异常增殖是癌症主要特点之一<sup>[14]</sup>,抑制肿瘤细胞增殖是临床治疗肿瘤的常用方法。已有研究发现,芸香苷能以浓度依赖方式明显抑制肺癌、胶质瘤、卵巢癌和乳腺癌细胞增殖<sup>[15-17]</sup>。高蕊等<sup>[18]</sup>研究发现芸香苷可明显抑制结肠癌SW480细胞中缺刻基因-1(Notch-1),Hes家族BHLH转录因子-1(Hes-1)的表达,提示芸香苷可能通过下调Notch-1和Hes-1的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖。沈钦海等<sup>[19]</sup>研究发现芸香苷可抑制人肝癌HepG2细胞增殖,进一步研究发现,在DNA合成前期(G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>)期细胞增多,而在DNA合成后期(G<sub>2</sub>期)/细胞分裂期(M期)细胞数目明显下降,表明芸香苷可作用

于G<sub>1</sub>-DNA合成期(S期),且阻滞细胞G<sub>1</sub>期向S期进展,抑制肿瘤细胞增殖。一项体内研究发现,腹腔注射白血病WEHI-3细胞后,小鼠脾脏增大,这是白血病的主要特征之一,经芸香苷干预后,小鼠肝脏和脾脏质量降低,这提示芸香苷在体内抑制了白血病细胞增殖,其机制可能与芸香苷促进了巨噬细胞的吞噬活性有关<sup>[20]</sup>。而在另一种白血病HL-60肿瘤小鼠模型中,同样发现芸香苷可抑制肿瘤细胞增殖,并能减少肿瘤细胞转移<sup>[21]</sup>。

综上,芸香苷在多种类型的癌症中都表现出良好的抑制增殖作用,有必要对芸香苷进行更详细的抗癌机制研究,但是在机制方面的研究略有不足,这可能为以后验证芸香苷抑制肿瘤增殖提供新的方向。

## 2 促进肿瘤细胞凋亡

### 2.1 线粒体凋亡通路

细胞凋亡是指细胞受到基因调控,引起一系列的形态和代谢活动变化,最终导致细胞死亡的过程,细胞凋亡在生物体的整个生命周期中起着至关重要的作用,细胞凋亡过多或过少都会引起多种疾病<sup>[22]</sup>。而肿瘤为了维持在复杂的环境中生长,会提供生存信号使自身免于凋亡<sup>[23]</sup>。已有研究表明芸香苷可诱导乳腺癌MCF-7细胞和胰腺癌PANC-1细胞凋亡<sup>[24]</sup>。据报道,B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)与Bcl-2相关X蛋白(Bax)是调控细胞凋亡的核心分子<sup>[25]</sup>,李琪等<sup>[26]</sup>研究发现,芸香苷可显著诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡,并升高半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-3和Bax蛋白的表达,降低Bcl-2蛋白的表达,进一步研究发现,芸香苷还能通过激活不规则趋化因子(FKN)/络氨酸激酶(SYK)/p38通路,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[27]</sup>。在白血病细胞模型中,同样观察到芸香苷上调了Caspase-3基因表达<sup>[28]</sup>,并促进细胞色素C通过线粒体膜进入胞浆,导致细胞线粒体功能异常,进而诱导细胞发生凋亡<sup>[29]</sup>。SATARI等<sup>[30]</sup>采用芸香苷联合5-氟尿嘧啶干预前列腺癌PC3细胞,发现肿瘤细胞凋亡数量明显增加,其机制可能与下调Bcl-2的表达,激活肿瘤抑制基因p53有关。此外,AHMAD等<sup>[31]</sup>研究也验证了芸香苷能以剂量依赖性方式显

著诱导活性氧(ROS)产生,从而诱导前列腺癌PC3细胞凋亡。一项肝癌的体内研究同样显示芸香苷可明显上调肝脏p53, Caspase-3和Bax蛋白表达,并降低Bcl-2蛋白表达,这对于临床癌症药物的研发有一定参考意义<sup>[32]</sup>。

KHAN等<sup>[33]</sup>研究表明芸香苷能以剂量依赖方式诱导宫颈癌Caski细胞凋亡,其机制可能与激活Caspase-3, Caspase-9及调控Bax/Bcl-2表达有关,基因表达分析进一步显示,芸香苷降低了Notch-1和Hes-1 mRNA的表达,并通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)和细胞周期蛋白D<sub>1</sub>的表达,诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞周期阻滞。此外,芸香苷还能诱导ROS产生和核浓缩显著增加,并通过诱导线粒体细胞膜电位减少和Caspase-3激活而引起宫颈癌HPV-C33A细胞凋亡<sup>[34]</sup>。另一项研究关注了芸香苷对宫颈癌HeLa细胞抑制作用,研究表明芸香苷可以上调抑癌基因p53和成视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)表达,下调病毒癌蛋白E6和E7的表达,进一步引起Bax表达增强,Bcl-2表达降低,将细胞色素释放到胞浆中,随后激活Caspase级联并切割Caspase-3, Caspase-8和Caspase-9,进而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[35]</sup>。

CHEN等<sup>[36]</sup>研究发现肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 与神经母细胞瘤LAN-5细胞密切相关,芸香苷可通过调节Bcl-2/Bax升高TNF- $\alpha$ 表达,并能以剂量依赖方式下调原癌基因的表达,最终促进肿瘤细胞凋亡。LI等<sup>[37]</sup>研究发现芸香苷通过激活p38/Caspase信号通路,从而抑制胃癌SGC-7901细胞的生长和凋亡,提示对p38/Caspase信号通路的深入研究可能为胃癌的治疗和预后提供新的靶点。而在人肺癌A549细胞模型中,芸香苷可显著上调TNF- $\alpha$ 表达,进一步研究发现,芸香苷通过刺激TNF- $\alpha$ 促进了糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )蛋白的表达,进而影响线粒体通透性和细胞色素C的释放,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

**2.2 调节核糖核酸(RNA)** NASRI等<sup>[39]</sup>通过生物信息学工具分析了芸香苷调节的微小RNA(miRNA),长链非编码RNA(lncRNAs),信使RNA(mRNAs)和转录因子(TFs)之间的相互作用。此后用600 mmol·L<sup>-1</sup>芸香苷干预结直肠癌SW480细胞48 h,发现芸香苷可显著降低细胞代谢活性,使细胞数量减半,并将细胞周期阻滞在亚G<sub>1</sub>期,miRNAs-lncRNAs-mRNAs-TFs网络的富集分析表明,其作用机制可能是通过改变葡萄糖、脂质和蛋白质代谢、调节内质网应激反应、负性调节细胞周期过程及诱

导外源性和内源性凋亡信号通路介导的。NAFEES等<sup>[40]</sup>研究发现芸香苷可诱导人结肠癌HT29细胞凋亡,实验结果表明,结肠癌细胞模型中抑癌基因p53表达上调,抗凋亡蛋白,Bcl-2表达下调,同时Bax表达上调,促凋亡蛋白表达上调,此外,芸香苷还能上调丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径蛋白p38 MAPK和丝裂原活化蛋白激酶2(MK2)的表达。

综上,芸香苷可调控Bcl-2, Bax及Caspase等分子诱导多种类型的肿瘤细胞凋亡,提示芸香苷可能成为抗癌药物开发的新选择,但是还需要更多的体内研究来验证其安全性、有效性和生物利用度。

### 3 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

侵袭和迁移属于肿瘤细胞恶性行为,肿瘤细胞具有广泛的迁移和侵袭机制,包括个体和集体细胞迁移策略<sup>[41]</sup>,肿瘤细胞侵入周围组织,导致肿瘤向远端转移,所以肿瘤细胞的主动迁移是发生侵袭的先决条件<sup>[42]</sup>。抑制肿瘤细胞迁移和侵袭是抗肿瘤的有效策略之一,已有报道芸香苷可抑制肝癌HepG2细胞<sup>[43]</sup>和黑色素瘤B16细胞<sup>[44]</sup>迁移和侵袭能力,但是其具体机制还需进一步探索。DE OLIVEIRA等<sup>[7]</sup>评估了芸香苷改善胶质母细胞瘤U251细胞的侵袭性,结果表明芸香苷可通过p53非依赖性途径抑制细胞周期,并通过减少有丝分裂和坏死率来减少肿瘤生长和侵袭,且无遗传毒性。

恶性胶质瘤是常见的原发性脑肿瘤,预后较差,SANTOS等<sup>[45]</sup>研究发现,芸香苷减少了人胶质母细胞瘤GL15细胞数量和线粒体代谢,并抑制细胞迁移,进一步研究发现,细胞表面丝状结构减少、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达和活性降低、纤维连接蛋白胞内和胞外表达增加。DA SILVA等<sup>[46]</sup>使用芸香苷干预胶质瘤C6细胞24 h后发现,肿瘤细胞迁移和侵袭能力明显减弱,通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)实验发现,细胞中的TNF,白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,趋化因子CC族趋化因子配体(CCL)2, CCL5和C-X3-C基序趋化因子1(CX3CL1)的mRNA表达水平显著升高,而转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), IL-10, 肝癌衍生生长因子(HDGF),胰岛素样生长因子(IGF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF) mRNA表达水平显著降低。在其他两种胶质瘤细胞(U251, TG1)中也观察到芸香苷降低了IL-6 mRNA的表达,且IL-18表达增加, TGF- $\beta$ 表达减少,提示芸香苷不仅可以抑制胶质瘤细胞迁移,还能调节炎症和生长因子,共同发挥抗癌效应。

ELSAYED等<sup>[47]</sup>研究发现,芸香苷可明显抑制三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的迁移和侵袭,并通过蛋白免疫印迹法(Western blot)首次发现间质表皮转化因子(c-Met)是芸香苷在三阴性乳腺癌中发挥作用的潜在机制靶点。此外,芸香苷能以浓度依赖性方式阻断肝细胞生长因子(HGF)诱导的c-Met磷酸化,并显著减弱肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的能力,这些结果提示芸香苷可能通过阻碍HGF/c-Met信号轴抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。LI等<sup>[48]</sup>研究发现 miR-129-1-3p 是抑制乳腺癌生长的关键靶点,进一步研究发现,芸香苷可以调控 miR-129-1-3p/Ca<sup>2+</sup>信号通路,并下调乳腺癌 4T1 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达,从而抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。

#### 4 其他

**4.1 减轻化疗药物的毒不良反应** 据报道,芸香苷不仅可以抑制肿瘤生长,还可联合化疗药物协同抗癌,并减轻化疗药物的毒不良反应<sup>[10]</sup>,奥沙利铂是一种有机铂类化合物,常用于治疗肿瘤,但会带来严重的周围神经病变<sup>[49]</sup>,AZEVEDO等<sup>[50]</sup>研究发现奥沙利铂会诱导荷瘤小鼠周围神经疼痛,其作用机制可能与氧化应激诱导的背角神经元损伤有关,而芸香苷可防止脂质过氧化和酪氨酸亚硝基化,并降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,从而发挥抗氧化作用,减轻过氧化亚硝酸盐引起的神经元损伤,缓解周围神经疼痛。ALIA等<sup>[51]</sup>同样发现芸香苷能降低肝癌 HepG2 细胞中 ROS 和丙二醛(MDA)的浓度,从而防止有利于细胞氧化应激的条件,发挥抗癌效应。

环磷酰胺是一种有效的抗癌药物,然而由于环磷酰胺会诱导氧化应激和炎症并具有显著的器官毒性,所以在临床应用受到很大限制<sup>[52]</sup>。NAFEES等<sup>[53]</sup>研究发现芸香苷可明显下调炎症标志物如 TNF- $\alpha$ , IL-6 的水平及 p38 MAPK,核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), iNOS 和环氧化酶-2(COX-2)的表达,并能逆转环磷酰胺引起的肝组织损伤,这些结果提示芸香苷可能通过靶向 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 途径减轻环磷酰胺诱导的氧化应激、炎症和肝毒性。

顺铂是常用的抗癌药物之一,用于治疗多种癌症,顺铂的治疗潜力往往因引起人体内各种不良反应而受阻<sup>[54]</sup>。已有报道芸香苷联合顺铂对小鼠淋巴瘤具有良好的抗癌作用,但顺铂会引起组织结构的严重损伤,如肝细胞变性,肝细胞核固缩,肝血窦扩张等,而经过芸香苷干预后,异常的组织结构特

征减少,且肝功能生物标志物(血清天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和碱性磷酸酶)和肾功能(血清尿素和肌酐水平)没有显示出任何显著的异常,结果表明芸香苷可显著减少顺铂的毒不良反应,改善生活质量<sup>[55]</sup>。

化疗引起的认知障碍也是癌症治疗中常见的不良反应,而广泛使用的多柔比星(Dox)与认知能力下降有关<sup>[56]</sup>,RAMALINGAYYA等<sup>[57]</sup>研究发现,芸香苷在不影响Dox的抗肿瘤作用情况下,可明显改善乳腺癌模型大鼠的认知功能,并对Dox引起的骨髓功能抑制也有一定保护作用。此外,芸香苷联合放射治疗可诱导肿瘤细胞凋亡增多,并引起线粒体膜电位改变,使DNA损伤增加、脂质过氧化标记物水平升高及抗氧化状态降低,提示芸香苷对肿瘤细胞还具有放射增敏作用<sup>[58]</sup>。

#### 4.2 调节血管内皮生长因子(VEGF)和巨噬细胞

VEGF是一种血管生成因子,由内皮细胞产生,支持多种实体肿瘤的生长<sup>[59]</sup>,抑制VEGF基因表达是治疗癌症的一种方法。CHUANG等<sup>[60]</sup>研究发现芸香苷可降低人白血病HL-60细胞中VEGF的表达,进一步研究发现,这种作用是通过下调胰岛素样生长因子1受体(IGF1-R)/胰岛素受体底物-1(IRS-1)的蛋白表达,从而降低AP-1的结合活性而发挥作用。一项体内研究表明,芸香苷降低了结肠癌模型小鼠血清VEGF水平,并以剂量依赖性方式降低了结肠癌小鼠的肿瘤体积和质量,使其平均存活时间延长至50 d<sup>[61]</sup>。另有发现,经芸香苷干预后,巨噬细胞募集明显减少<sup>[62]</sup>,表明芸香苷可能通过减少巨噬细胞进入而发挥肿瘤作用,这可能为探索芸香苷抗癌机制提供了新的方向。

**4.3 改善肿瘤细胞的耐药性** 肿瘤耐药是癌症化疗失败的重要原因之一。肿瘤耐药的发展有多种机制,包括肿瘤异质性、细胞水平变化、遗传因素等因素<sup>[63]</sup>,因此应密切关注耐药机制,从而积极探索应对策略,克服肿瘤细胞的耐药性。IRITI等<sup>[64]</sup>研究发现芸香苷增强了与环磷酰胺和甲氨蝶呤相关的细胞毒性,并显著增加了2种化疗药物在24,48,72 h的抗癌活性,降低了P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的表达,表明芸香苷可能通过非选择性抑制P-gp和BCRP泵,有效逆转多药耐药,并恢复三阴性乳腺癌细胞对环磷酰胺的化疗敏感性。

王婷婷等<sup>[65]</sup>关注了芸香苷对结肠癌细胞耐药性的影响,结果发现耐药细胞模型中P-gp,多药耐

药相关蛋白和凋亡抑制蛋白表达水平明显高于人结肠癌 LoVo 细胞,而芸香苷可通过抑制蛋白激酶 B (Akt) 信号通路及耐药相关蛋白的表达反转耐药细

胞株对 5-氟尿嘧啶的耐药性。

芸香苷相关信号通路及抗肿瘤的作用机制见图 1。

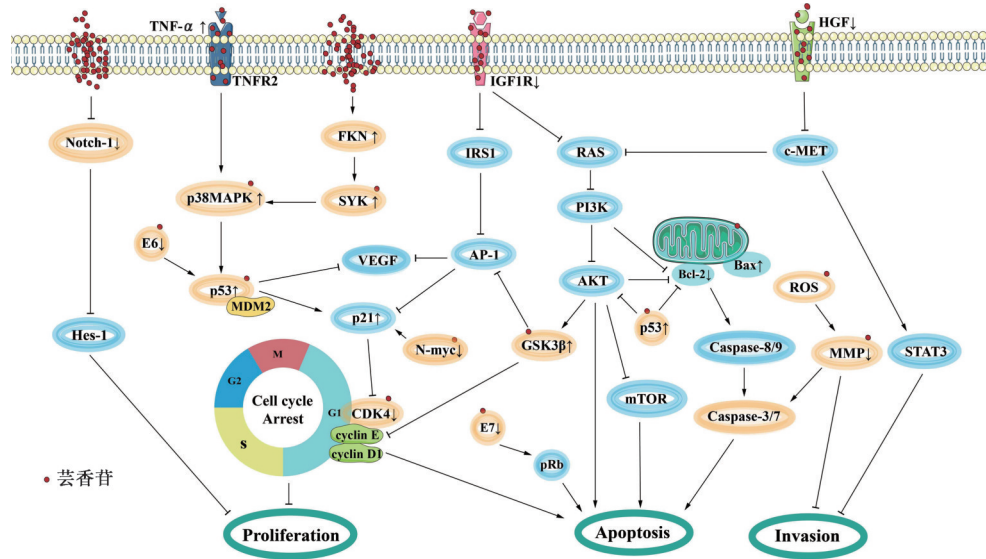


图1 芸香苷抗肿瘤的作用机制  
Fig. 1 Anti-tumor mechanism of rutin

### 5 结语和展望

芸香苷是最常见的膳食多酚之一,具有广谱的抑瘤作用,包括乳腺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、肺腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血病和结肠癌等都有抑制作用。而且芸香苷抗癌潜力巨大,其抗癌作用可以通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、迁移和侵袭、阻碍血管生成来实现,已发现芸香苷可调节参与致癌作用的多个分子靶点,如细胞周期介质、细胞激酶、炎性细胞因子、转录因子和活性氧等<sup>[5]</sup>,虽然芸香苷的抗癌作用良好,但是目前关于芸香苷的大量研究都集中在肿瘤的体外模型中,而体内研究则非常有限,且多集中于细胞凋亡机制的研究,其他机制研究相对不足,而且临床方面文献中关于该药物有效性的结果明显受限,这可能与其较低生物利用度有关。芸香苷的低水溶性(0.8 g·L<sup>-1</sup>)是其生物利用度差的主要原因<sup>[66]</sup>。因此,提高其生物利用度及在细胞内的积累至关重要,应积极开发合适的纳米给药系统,而且需要更多的研究和方法来设计优化纳米结构,以实现针对癌症的靶向给药系统,从而达到更高的载药量和受控的药物递送<sup>[67]</sup>。另一方面,由于纳米系统提高了生物利用率,这可能使芸香苷毒性增强,因此,芸香苷的递送方式需要在未来的研究中加以检验,以评估其在高生物利用度下的安全性和抗癌作用,从而使其成为更加有效的抗癌药物。同时,临床研究中仍缺乏安全性的设计良

好的随机临床试验,因此需要更多的临床研究,以制定适当的安全用药方案,以实现低不良反应的癌症治疗效益。

### [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] 臧志和, 曹丽萍, 钟铃. 芦丁药理作用及制剂的研究进展 [J]. 医药导报, 2007, 26(7): 758-760.

[3] 刘芳. 中药桑叶中主要成分的含量测定的研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(2): 53-57.

[4] 张寒, 徐远涛, 刘杰, 等. 小蓟中芦丁、蒙花苷、木犀草素和芹菜素一测多评方法的建立 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(10): 785-789.

[5] FARHA A K, GAN R Y, LI H B, et al. The anticancer potential of the dietary polyphenol rutin: Current status, challenges, and perspectives [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, doi: 10.1080/10408398.2020.1829541.

[6] WILLIAMS R, SPENCER J, RICE-EVANS C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? [J]. Free Radical Bio Med, 2004, 36(7): 838-849.

[7] DE OLIVEIRA C T P, COLENCI R, PACHECO C C, et al. Hydrolyzed rutin decreases worsening of

- anaplasia in glioblastoma relapse [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(5): 405-412.
- [ 8 ] MAGALINGAM K B, RADHAKRISHNAN A, HALEAGRAHARA N. Rutin, a bioflavonoid antioxidant protects rat pheochromocytoma (PC-12) cells against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced neurotoxicity [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32 (1) : 235-240.
- [ 9 ] GONZÁLEZ-GALLEGO J, SÁNCHEZ-CAMPOS S, TUÑÓN M J. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids [J]. *Nutr Hosp*, 2007, 22(3): 287-293.
- [10] SATARI A, GHASEMI S, HABTEMARIAM S, et al. Rutin: a flavonoid as an effective sensitizer for anticancer therapy; insights into multifaceted mechanisms and applicability for combination therapy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, doi:10.1155/2021/9913179.
- [11] PANDEY P, RAHMAN M, BHATT P, et al. Implication of nano-antioxidant therapy for treatment of hepatocellular carcinoma using PLGA nanoparticles of rutin [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(8): 849-870.
- [12] CAPARICA R, JULIO A, ARAUJO M E M, et al. Anticancer activity of rutin and its combination with ionic liquids on renal cells [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 233.
- [13] GUON T E, CHUNG H S. Hyperoside and rutin of *Nelumbo nucifera* induce mitochondrial apoptosis through a Caspase-dependent mechanism in HT-29 human colon cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (4): 2463-2470.
- [14] HANAHAN D, WEINBERG R. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [15] BHARATHI D, RANJITHKUMAR R, CHANDARSHEKAR B, et al. Bio-inspired synthesis of chitosan/copper oxide nanocomposite using rutin and their anti-proliferative activity in human lung cancer cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.235.
- [16] PAUDEL K R, WADHWA R, TEW X N, et al. Rutin loaded liquid crystalline nanoparticles inhibit non-small cell lung cancer proliferation and migration in vitro [J]. *Life Sci*, 2021, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119436.
- [17] DE ARAUJO M E, MOREIRA FRANCO Y E, ALBERTO T G, et al. Enzymatic de-glycosylation of rutin improves its antioxidant and antiproliferative activities [J]. *Food Chem*, 2013, 141(1): 266-273.
- [18] 高蕊,何东宁,王亚帝,等. 芦丁通过Notch信号通路抑制结肠癌细胞增殖 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5): 1192-1194.
- [19] 沈钦海,马臻,陈国民. 芦丁对HepG2细胞生长的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(18): 1885-1887.
- [20] LIN J P, YANG J S, LU C C, et al. Rutin inhibits the proliferation of murine leukemia WEHI-3 cells *in vivo* and promotes immune response *in vivo* [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(6): 823-828.
- [21] LIN J P, YANG J S, LIN J J, et al. Rutin inhibits human leukemia tumor growth in a murine xenograft model *in vivo* [J]. *Environ Toxicol*, 2012, 27 (8) : 480-484.
- [22] XU Z, SONG Y, WANG F. Rational design of genetically encoded reporter genes for optical imaging of apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2020, 25 (7/8) : 459-473.
- [23] YAACOUB K, PEDEUX R, TARTE K, et al. Role of the tumor microenvironment in regulating apoptosis and cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2016, 378 (2): 150-159.
- [24] SALEH A, ELFAYOUMI H M, YOUNS M, et al. Rutin and orlistat produce antitumor effects via antioxidant and apoptotic actions [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392 (2) : 165-175.
- [25] ELMORE S. A review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [26] 李琪,任立群,王亚帝,等. 芦丁联合奥沙利铂对胃癌SGC-7901细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(10): 1099-1105.
- [27] 李琪,任立群,王亚帝,等. 芦丁联合奥沙利铂激活FKN/SYK/p38通路促进胃癌细胞凋亡 [J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(11): 719-723.
- [28] 陈立军,靳秋月,王玮,等. 芸香苷诱导Caspase-3在白血病细胞凋亡时的表达 [J]. *武警医学院学报*, 2007, 16(6): 604-606,592.
- [29] 陈立军,靳秋月,王瑞珉,等. 芸香苷诱导K562细胞凋亡机制 [J]. *中草药*, 2006, 37(5): 738-741.
- [30] SATARI A, AMINI S A, RAEISI E, et al. Synergetic impact of combined 5-fluorouracil and rutin on apoptosis in PC3 cancer cells through the modulation of p53 gene expression [J]. *Adv Pharm Bull*, 2019, 9 (3): 462-469.
- [31] AHMAD M, SAHABJAD A, AKHTAR J, et al. Development of a new rutin nanoemulsion and its application on prostate carcinoma PC3 cell line [J].

- Excli J, 2017, doi:10.17179/excli2016-668.
- [32] RADWAN R R, ALI H E. Radiation-synthesis of chitosan/poly (acrylic acid) nanogel for improving the antitumor potential of rutin in hepatocellular carcinoma [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(1): 261-278.
- [33] KHAN F, PANDEY P, JHA N K, et al. Rutin mediated apoptotic cell death in caski cervical cancer cells via Notch-1 and Hes-1 downregulation [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(8): 761-761.
- [34] KHAN F, PANDEY P, UPADHYAY T K, et al. Anti-cancerous effect of rutin against HPV-C33A cervical cancer cells via G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> cell cycle arrest and apoptotic induction [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(3): 409-418.
- [35] PANDEY P, KHAN F, FARHAN M, et al. Elucidation of rutin's role in inducing Caspase-dependent apoptosis via HPV-E6 and E7 down-regulation in cervical cancer HeLa cells [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6): BSR20210670.
- [36] CHEN H, MIAO Q, GENG M, et al. Anti-tumor effect of rutin on human neuroblastoma cell lines through inducing G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and promoting apoptosis [J]. *Sci World J*, 2013, doi:10.1155/2013/269165.
- [37] LI Q, REN L, ZHANG Y, et al. P38 signal transduction pathway has more cofactors on apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells induced by combination of rutin and oxaliplatin [J]. *Biomed Res Int*, 2019, doi:10.1155/2019/6407210.
- [38] WU F, CHEN J, FAN L M, et al. Analysis of the effect of rutin on GSK-3beta and TNF-alpha expression in lung cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 127-130.
- [39] NASRI NASRABADI P, ZAREIAN S, NAYERI Z, et al. A detailed image of rutin underlying intracellular signaling pathways in human SW480 colorectal cancer cells based on miRNAs-lncRNAs-mRNAs-TFs interactions [J]. *J Cell Physiol*, 2019, doi:10.1002/jcp.28204.
- [40] NAFEES S, MEHDI S H, ZAFARYAB M, et al. Synergistic interaction of rutin and silibinin on human colon cancer cell line [J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(4): 226-234.
- [41] FRIEDL P, WOLF K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 362-374.
- [42] ENTSCHLADEN F, DRELL T, LANG K, et al. Tumour-cell migration, invasion, and metastasis: navigation by neurotransmitters [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(4): 254-258.
- [43] KARAKURT S. Modulatory effects of rutin on the expression of cytochrome P450s and antioxidant enzymes in human hepatoma cells [J]. *Acta Pharm*, 2016, 66(4): 491-502.
- [44] CONESA C M, ORTEGA V V, YáEZGASCÓN M J, et al. Treatment of metastatic melanoma B16F10 by the flavonoids tangeretin, rutin, and diosmin [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(17): 6791-6797.
- [45] SANTOS B L, OLIVEIRA M N, COELHO P L, et al. Flavonoids suppress human glioblastoma cell growth by inhibiting cell metabolism, migration, and by regulating extracellular matrix proteins and metalloproteinases expression [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, doi:10.1016/j.cbi.2015.07.014.
- [46] DA SILVA A B, CERQUEIRA COELHO P L, DASNEVES OLIVEIRA M, et al. The flavonoid rutin and its aglycone quercetin modulate the microglia inflammatory profile improving antiglioma activity [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, doi:10.1016/j.bbi.2019.05.003.
- [47] ELSAYED H E, EBRAHIM H Y, MOHYELDIN M M, et al. Rutin as a novel c-Met inhibitory lead for the control of triple negative breast malignancies [J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69(8): 1256-1271.
- [48] LI Q, XU D, GU Z, et al. Rutin restrains the growth and metastasis of mouse breast cancer cells by regulating the microRNA-129-1-3p-mediated calcium signaling pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(7): e22794.
- [49] ARETI A, KOMIRISHETTY P, AKUTHOTA M, et al. Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and promotes neuroprotection by inducing autophagy during oxaliplatin-evoked peripheral neuropathy [J]. *J Pineal Res*, 2017, doi:10.1111/jpi.12393.
- [50] AZEVEDO M, PEREIRA A, NOGUEIRA R, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy [J]. *Mol Pain*, 2013, doi:10.1186/1744-8069-9-53.
- [51] ALIA M, MATEOS R, RAMOS S, et al. Influence of quercetin and rutin on growth and antioxidant defense system of a human hepatoma cell line (HepG2) [J]. *Eur J Nutr*, 2006, 45(1): 19-28.
- [52] EMADI A, JONES R, BRODSKY R. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(11): 638-647.

- [53] NAFEES S, RASHID S, ALI N, et al. Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NF kappaB/ MAPK pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, doi: 10.1016/j.cbi.2015.02.021.
- [54] QI L, LUO Q, ZHANG Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(8): 1469-1486.
- [55] PRASAD R, PRASAD S B. Histoprotective effect of rutin against cisplatin-induced toxicities in tumor-bearing mice: Rutin lessens cisplatin-induced toxicities [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(2): 245-258.
- [56] WANG C, ZHAO Y, WANG L, et al. C-phycocyanin mitigates cognitive impairment in doxorubicin-induced chemobrain: impact on neuroinflammation, oxidative stress, and brain mitochondrial and synaptic alterations [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(2): 149-158.
- [57] RAMALINGAYYA G V, GOURISHETTI K, NAYAK P G, et al. Rutin protects against doxorubicin-induced cognitive dysfunction while retaining its anticancer potential in a murine model of *N*-methyl-*N*-nitrosourea-induced mammary carcinoma [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(2): 153-163.
- [58] VIJAY M, SIVAGAMI G, THAYALAN K, et al. Radiosensitizing potential of rutin against human colon adenocarcinoma HT-29 cells [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2016, 117(3): 171-178.
- [59] BELLAMY W, RICHTER L, FRUTIGER Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 728-733.
- [60] CHUANG C H, HUANG C S, HU M L. Vitamin E and rutin synergistically inhibit expression of vascular endothelial growth factor through down-regulation of binding activity of activator protein-1 in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 183(3): 434-441.
- [61] ALONSO-CASTRO A J, DOMINGUEZ F, GARCIA-CARRANCA A. Rutin exerts antitumor effects on nude mice bearing SW480 tumor [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(5): 346-351.
- [62] VANDERBIJ G J, BOGELS M, OOSTERLING S J, et al. Tumor infiltrating macrophages reduce development of peritoneal colorectal carcinoma metastases [J]. *Cancer Lett*, 2008, 262(1): 77-86.
- [63] CHATTERJEE N, BIVONA T G. Polytherapy and targeted cancer drug resistance [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(3):170-182.
- [64] IRITI M, KUBINA R, COCHIS A, et al. Rutin, a quercetin glycoside, restores chemosensitivity in human breast cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(10): 1529-1538.
- [65] 王婷婷, 刘超怡, 李秀芬, 等. 芸香苷逆转人大肠癌 LoVo/5-氟尿嘧啶细胞耐药性及其机制 [J]. *解剖学报*, 2020, 51(6): 906-911.
- [66] IMANI A, MALEKI N, BOHLOULI S, et al. Molecular mechanisms of anticancer effect of rutin [J]. *Phytother Res*, 2020; 10.1002/ptr.6977. doi: 10.1002/ptr.6977.
- [67] SHARMA S, ALI A, ALI J, et al. Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery: *Expert Opinion On Investigational Drugs*: Vol 22, No 8 [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(8):1063-1079.

[责任编辑 张丰丰]