

芹菜素抗癌机制研究进展

辛丽丽,张旭,龚婕宁*

(南京中医药大学基础医学院温病教研室,南京 210046)

[摘要] 调研了芹菜素(apigenin)及其相关化合物的有关文献报道,并分析芹菜素的抗癌研究机制。结果表明芹菜素可通过抗氧化、调控肿瘤相关基因、影响肿瘤细胞信号传导、诱导肿瘤细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成及抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白酶的活性,以及放疗化疗增敏、化学预防等多种途径发挥抗肿瘤作用,与其他黄酮类物质(槲皮素、山奈黄酮)相比,芹菜素具有低毒、无诱变性等特点,为其作为新型高效低毒的天然抗肿瘤药物的研究提供了广阔的前景,有关芹菜素的实验及临床研究今后将备受瞩目。此外,作者提出从自噬角度深入研究芹菜素的抗肿瘤机制具有实验及临床指导意义。

[关键词] 芹菜素; 肿瘤; 抗癌机制; 自噬

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0335-07

[doi] 10.11653/syfy2013210335

[收稿日期] 20130311(011)

[基金项目] 江苏高校中西医结合优势学科建设工程项目(zxy201100)

[第一作者] 辛丽丽,在读硕士,从事温病方药的临床应用及研究,Tel:15295566837,E-mail:xin0538cool@163.com

[通讯作者] *龚婕宁,博士,教授,博士生导师,从事温病方药的临床应用及研究,Tel:13901580022,Fax:025-85811533,E-mail:13901580022@163.com

- [22] Liu C, Sun M, Wang L, et al. Effects of Yin chen hao Tang and related decoctions on DMN-induced cirrhosis/fibrosis in rats [J]. *Chin Med*, 2008, 3:1.
- [23] 黄维娟,何淑芳,杨雁,等. 复方芪参提取物对瘢痕疙瘩成纤维细胞内 Smad 蛋白连接区的影响[J]. *安徽医科大学学报*,2010,45(6):780.
- [24] 黄习文,孙敬和 何玉萍,等. 天麻钩藤饮对胰岛素自发性高血压鼠心肌成纤维细胞增殖的影响[J]. *中药新药与临床药理*,2008(6):430.
- [25] Yao X X, Jiang S L, Tang Y W, et al. Efficacy of Chinese medicine Yi-gan-kang granule in prophylaxis and treatment of liver fibrosis in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(17):2583.
- [26] 曹微,李均,师晶丽. 温阳活血方对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 和基质金属蛋白酶-3 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*,2008,23(3):225.
- [27] Gao J, Huang Y, Li P, et al. Antifibrosis effects of total glucosides of Danggui Buxue-Tang in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011,136(1):21.
- [28] Zhang H Q, Yau Y F, Wong M S, et al. Chinese medicine formula DSQR L versus glucocorticoids for the treatment of experimental pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(2):318.
- [29] Zhou X M, Zhang G C, Li J X, et al. Inhibitory effects of Hu-qi-yin on the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(2):255.
- [30] Song S L, Gong Z J, Zhang Q R, et al. Effects of Chinese traditional compound, JinSanE, on expression of TGF-beta1 and TGF-beta type II receptor mRNA, Smad3 and Smad7 on experimental hepatic fibrosis *in vivo*[J]. *World J Gastroenterol*,2005, 11(15):226.
- [31] 王鲁文,宋仕玲,张全荣,等. 中药复方金三莪治疗肝纤维化的临床研究[J]. *中西医结合肝病杂志*,2005,15(6):325.
- [32] Yin H Q, Wang B, Zhang J D, et al. Effect of traditional Chinese medicine Shu-Mai-Tang on attenuating TNF α -induced myocardial fibrosis in myocardial ischemia rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2008, 118(1):133.
- [33] Cai H B, Sun X G, Liu Z F, et al. Effects of da huang zhe chong pills on cytokines and mitogen activated protein kinase activation in rats with hepatic fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*,2010,132(1):157.

[责任编辑 邹晓翠]

Progress in Research on Anticancer Mechanism of Apigenin

XIN Li-li, ZHANG Xu, GONG Jie-ning*

(Nanjing University of Chinese Medicine Basic Medical College Department of Febrile Disease, Nanjing 210046, China)

[Abstract] The apigenin widely exist in natural botanicals anticancer drugs, apigenin anti-tumor mechanism has made important progress and breakthroughs, mainly through antioxidant and tumor-associated gene regulation, cell cycle arrest, and inhibition of tumor cell signal transduction pathway, anti-tumor invasion and metastasis, put chemosensitizing chemoprevention ways to play the anti-tumor effect. And anti-tumor mechanism proposed from the autophagy point of in-depth study of apigenin, experimental and clinical significance.

[Key words] apigenin; tumor; anti-tumor mechanism; autophagy

芹菜素(5,7,4'-三羟基黄酮),又称芹黄素、洋芹素、芹菜配基,是天然存在的黄酮类化合物。许多中草药中都含有大量芹菜素,如藜芦、紫苏、虎杖、芫花、紫花地丁、地锦草、半枝莲、仙鹤草等。芹菜素的分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 相对分子质量 270, 不溶于水, 易溶于乙醇、二甲亚砜(DMSO)。结构式中 5,7,4'位置的 3 个羟基和 C2=C3 双键决定了其独特的生理学效应和生物学特性,其中 A 酚环可与不同的糖基(葡萄糖、糖苷配基)结合而表现出不同的活性。

早在 20 世纪 70 年代,对芹菜素(apigenin)及其相关化合物的研究已经开始。大量实验研究表明芹菜素具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、抗过敏、降血压、降血脂、抗动脉硬化和血栓症、抗心律失常、镇静、抗焦虑、缓解视疲劳、防护辐射损伤、“植物雌激素”、调节内分泌、骨组织保护作用等多方面的生物学活性,且其对多种细胞信号传导途径的调节作用提示其可能成为一种有效的化学预防制剂,其抗肿瘤机制的研究更是取得了重要进展和突破。现就芹菜素抗癌机制的研究进展做一简要综述。

1 抗氧化损伤

以往研究证实肿瘤的形成与抗氧化功能不全及活性氧损伤有关,芹菜素可通过抗氧化作用^[1]预防肿瘤的发生、发展。芹菜素的抗氧化作用主要通过以下两种方式:

1.1 直接清除自由基,减少过氧化损伤 芹菜素是一种具有很强清除能力的自由基清除剂,清除自由基的主要活性部位在其分子结构中的 B 环,对氧自由基、NO 自由基、超氧阴离子自由基均有一定的清除作用。其直接清除自由基功能可能与结构中酚环上的羟基有关,所含有的高反应活性的羟基因能使

自由基灭活,从而减轻自由基对 DNA 和生物膜的损伤^[2]。

1.2 抑制自由基生成,保护机体组织 活性氧自由基可引起 DNA 氧化损伤,或引起基因突变。芹菜素可以通过与金属离子的螯合作用减少金属离子参与自由基反应,从而阻断氧自由基的生成反应,减少氧自由基生成^[3]。因此,芹菜素对活性氧自由基损伤有保护作用^[4],且优于其他黄酮类物质。此外,NO 在机体自由基损伤过程中也扮演着重要角色。它既可以与自由基作用生成高损伤活性的氧化脒,其自身也是体内产生的一种氮自由基,高水平的 NO 能够引起 DNA 损伤和基因突变^[5]。芹菜素可以激活 iNOS 的转录激活抑制剂,使巨噬细胞中 iNOSmRNA 及蛋白质的表达下降,从而抑制 NO 的合成^[6]。芹菜素还具有明显抑制铁离子诱导的脂质过氧化作用。在芹菜素抑制氧化压力对大分子物质损伤的研究中发现,芹菜素对肝癌大鼠的脂质过氧化损伤有保护作用^[7]。

2 抑制癌基因激活,诱导抑癌基因表达

癌基因的激活和抑癌基因的丢失突变或失去功能,是肿瘤发生的分子机制之一。肿瘤发生发展各阶段,多个癌基因同时或先后被激活,编码不同功能的蛋白产物,或者抑癌基因由于多种原因不能发挥正常功能,两者协同作用促进了肿瘤的发生。癌基因家族有 Myc,src,ras 等,抑癌基因有 Rb,p53,p73,FAP 相关抑癌基因,PTEN,Beclin1 等。抑制癌基因激活,诱导抑癌基因表达是芹菜素又一抗癌机制。

近年研究发现,芹菜素可以降低 c-Myc 的磷酸化水平^[8],使 Myc 基因表达减少,进而抑制肿瘤细胞生长。芹菜素还能增加野生型 p53 稳定性和反式激活活性,明显提高野生型 p53 蛋白含量^[9]。同时

可以增加 p53 下游效应因子 p21/waf1 蛋白水平,有效抑制 cyclin/CDK 的底物磷酸化作用,使细胞周期阻滞在 G₁ 期,从而抑制肿瘤细胞的生长^[10]。

芹菜素可以减少 Rb 蛋白磷酸化^[11],减少了因 Rb 磷酸化后与细胞内蛋白形成复合物导致的 Rb 功能丧失,从而能够充分发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。此外,芹菜素还能通过诱导 Bax 基因表达和抑制 Bcl-2 基因的表达,改变 Bax/Bcl-2,起到诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[12]。

3 抑制肿瘤细胞信号转导,诱导肿瘤细胞凋亡

信号转导是各种信号通过细胞膜和细胞内信使分子引起细胞基因表达改变的过程。细胞信号转导过程发生障碍或异常,就必然会导致细胞生长、分化、代谢和生物学行为的异常,引起各种疾病甚至肿瘤的发生。因此,抑制肿瘤细胞的信号转导并诱导其凋亡,也是近年来肿瘤治疗中新的突破点。

3.1 影响线粒体依赖的 Apaf-1/Caspase-9 通路

线粒体通路是细胞凋亡的主要通路之一,细胞内外各种刺激信号引起 Bcl-2 家族成员 BH3-only 蛋白激活,通过 Bcl-2 家族调控线粒体,使线粒体外膜渗透而导致细胞色素 C 及 Smac 流入胞质与 Apaf-1 及 Caspase-9 结合形成复合体。Caspase-9 的激活将引起其下游胱天蛋白酶的级联反应,导致细胞凋亡。芹菜素作用于肿瘤细胞后出现线粒体跨膜通透性转运孔开放,使线粒体跨膜电位改变,导致细胞色素 C 释放^[13]。在 ATP 的参与下,细胞色素 C 通过活化 Apaf-1, Caspase-9, 最终活化 Caspase-3, 从而导致细胞凋亡的发生。另外线粒体内细胞色素 C 耗竭可以导致 ATP 生成受阻和 ROS 产生,进一步诱导肿瘤细胞坏死^[14]。

3.2 影响核因子- κ B 信号传导通路

NF- κ B 激活与血浆中 C 反应蛋白升高相关^[15],而血浆中 C 反应蛋白升高与侵袭性、转移等肿瘤进展的炎性瘤外综合征有关,因此 NF- κ B 通路的激活可能是导致肿瘤进展的因素,有时甚至是肿瘤侵袭、转移的标志。在不同种类的人类肿瘤细胞中,都存在 NF- κ B 的持续激活。NF- κ B 的活化能阻止处于切冬酶级联反应顶端的 Caspase-8 活化,并引起凋亡抑制剂蛋白(IAP)的表达,从而促进了肿瘤细胞的生长。研究表明^[16],芹菜素能够抑制 NF- κ B 抑制因子激酶活性,减少 NF- κ B 抑制因子降解,抑制 NF- κ B 蛋白的表达,使 Bax, Bcl-2 发生转变,从而减少了 NF- κ B 的激活,并最终诱导肿瘤细胞凋亡的发生。

3.3 影响丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号传

导通路 MAPK 是一组可以被多种细胞外信号激活的丝/苏氨酸激酶,包括 ERK1/2 丝裂原激活的蛋白激酶的激酶(MEK)、MEK 激酶(MEKK)、p38 丝裂原激活的蛋白激酶等。MAPK 信号转导途径的激活参与癌细胞黏附、侵袭及血管生成等肿瘤病理过程,在癌细胞分化、侵袭和转移中都起着重要作用^[17]。芹菜素可通过抑制 MAPKs、p38 和 JNK 的磷酸化^[18]来影响该信号通路,从而发挥抗肿瘤作用。在对胸腺癌的研究中发现^[19],芹菜素可以通过降低内皮生长因子受体(EGF-R)酪氨酸的磷酸化及 ERK 丝裂原激活蛋白(MAP)激酶的磷酸化来抑制胸腺癌细胞的生长。

3.4 影响酪氨酸磷酸受体通路的信号传导

酪氨酸激酶与肿瘤的发生和发展密切相关,当酪氨酸激酶的活性过高时,则将激活其下游信号途径,导致细胞转化、增殖、对抗细胞凋亡、促进细胞生存,最终导致肿瘤的形成。芹菜素对酪氨酸激酶和蛋白激酶^[20]有强干扰作用,减少为应答蛋白 Grb2 提供结合位点,抑制 EGFR 受体自磷酸化及其效应因子 MAPK 酪氨酸磷酸化,从而阻滞酪氨酸磷酸受体通路,发挥其抑制肿瘤细胞生长的作用。芹菜素还能通过抑制多种蛋白激酶来干扰细胞的信号传导,它可以通过竞争 ATP 来抑制十四(烷)酰佛波醇乙酸酯(TPA)诱导的细胞内蛋白质磷酸化及原癌基因(c-jun 和 c-fos)的表达^[21]。

此外还有研究表明,芹菜素能通过影响 p14ARF-Mdm2-p53, p53-p21/WAF1, PI3k/akt^[22]等信号途径而影响肿瘤细胞周期的分布和细胞凋亡。并且,许多恶性肿瘤都存在细胞 β -连环蛋白信号调节失控的状况,而芹菜素能通过阻断 β -连环蛋白信号转导而有效抑制前列腺肿瘤的生长^[23]。

4 诱导肿瘤细胞周期阻滞

肿瘤是生物体细胞正常生长失去控制的结果,从某种意义上说,肿瘤是一类细胞周期疾病。细胞周期控制系统主要由细胞周期素(cyclin)、细胞周期素依赖激酶(CDK)和 CDK 抑制物(CDKI)构成,其中 CDK 是调控网络的核心,cyclin,CDKI 对 CDK 分别具有正性、负性调控作用,共同构成了细胞周期调控的分子基础。芹菜素可以通过影响 cyclin,CDK 及 CDKI 的活性来干扰癌细胞周期的正常运行,阻滞癌细胞周期,抑制多种癌细胞的生长^[24]。

有研究观察到芹菜素通过下调 cyclinA, cyclinB 表达以及减少 cdc2, cdc25 磷酸化来诱导胰腺癌细胞 G₂/M 期阻滞^[25]。对结肠癌的研究发现,芹菜素

可通过抑制细胞中 CDK1 编码的蛋白激酶活性,抑制 p34 (cdc2) 活性、减少 p34 (cdc2) 积聚、降低 cyclinB1 蛋白水平,使 3 种结肠癌细胞 (SW480, HT-29, Caco2) 发生 G₂/M 期阻滞。在含有突变型 p53 基因的 HT-29 和 MG63 细胞中,芹菜素可通过非 p53 依赖途径上调 p21/WAF1 的表达,从而诱导细胞阻滞于 G₂ 期^[26]。Choi 等研究表明,芹菜素通过 p53 依赖途径调节诱导 CDK1 和 p21,导致乳腺癌细胞 (SK-BR-3, MCF-7 和 MDA-MB-468) 周期阻滞于 G₂/M 期和发生细胞凋亡。芹菜素会在转录和翻译水平上影响 G₂ 期相关蛋白的合成,并通过激活 CDKI 影响 CDK 的活性。并且,芹菜素还可通过抑制 CDK1 的 Tyr15 残基的磷酸化作用直接抑制 CDK1 活性,使肿瘤细胞周期被阻滞在 G₂/M 期^[27]。杜俊瑶等^[28]在研究芹菜素对卵巢癌细胞 CAOV3 增殖周期影响时提出,芹菜素可能是通过抑制 survivin mRNA 的表达、促进 p21 mRNA 的表达,阻滞细胞于 G₂/M 期,达到抑制 CAOV3 细胞增殖的作用。

芹菜素还可调整细胞周期蛋白的表达,使 cyclinD1 的表达下降,上调 p21/WAF1 的表达^[29],并抑制 Rb 蛋白的磷酸化,使细胞发生 G₁ 期阻滞^[30]。Shukla 等研究发现,芹菜素能使前列腺癌 LNCap 和 PC-3 细胞的细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,并使 Rb 蛋白 Ser780 和 Ser807/811 的磷酸化、癌基因 ELK-1 磷酸化以及原癌基因 c-fos 的表达下调,相反,细胞外信号相关激酶 (ERK1/2)、c-Jun-N 末端激酶 1/2 (JNK1/2) 的磷酸化上调,其机制可能是通过抑制 p38, PI3K/Akt 的磷酸化,进一步抑制 cyclinD1, cyclinD2, cyclinE 以及 CDK2, CDK4, CDK6 的表达而产生细胞周期阻滞作用^[31]。

5 抗肿瘤生长侵袭和转移

侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特征,是导致治疗失败和患者死亡的主要原因。肿瘤血管生成是实体瘤产生、发展、转移过程中一个关键步骤,血管是瘤细胞生命线及迁移通道。肿瘤侵袭转移过程中必须破坏宿主原有组织结构才能前进,帮助瘤细胞行使破坏作用的工具就是蛋白酶。抑制肿瘤新生血管形成及抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白酶活性是芹菜素抗肿瘤侵袭和转移的主要机制。

5.1 抑制肿瘤新生血管形成 肿瘤的生长和扩散转移与血管生成密切相关。新生血管不仅为肿瘤提供更多营养,也为肿瘤侵袭进入循环系统提供良好机会。因此,抑制肿瘤的血管形成^[32]不仅可以直接

抑制肿瘤的生长,同时也减少了肿瘤远处转移的机会^[33]。

血管内皮细胞和平滑肌细胞在新血管的形成过程中起重要作用。芹菜素能通过 PI3K/AKT/p70S6K1 和 HDM2/p53 途径^[34]下调缺氧诱导因子-1 α 和 VEGF^[35]的表达,在转录水平上抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,并抑制血管的生成。此外,芹菜素也可通过抑制焦点黏附激酶 (FAK) 的表达而抑制 A2780 卵巢癌细胞的侵袭和转移^[36]。Lee 等^[37]研究发现,在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中,芹菜素通过阻断 PI3K/Akt 通路、抑制整合素 β 4 功能和抑制肝细胞生长因子 (HGF) 的表达阻滞肿瘤的侵袭性生长和转移。

此外,芹菜素还可通过抑制 Rb 蛋白去磷酸化,使过磷酸化的 Rb 蛋白局部积聚,进而使肿瘤血管内皮细胞的细胞周期阻滞在 G₂/M 期,从而抑制了肿瘤新生血管的形成;亦可通过抑制碱性纤维母细胞生长因子活性,减少由其刺激导致的血管内皮细胞增殖^[38]。

5.2 抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白酶的活性 肿瘤细胞的侵袭转移大致经过 3 个环节,首先通过膜表面的受体与基底膜、基质结合,然后分泌多种蛋白酶降解基底膜和基质,最后越过被降解破坏的基底膜向深层侵袭。芹菜素可以明显抑制蛋白酶介导的肿瘤细胞向基底膜的侵袭和转移,其机制可能与引起尿激酶-纤维酶原激活因子的表达部分下降、降低尿激酶活性,并完全抑制佛波 12 肉豆蔻酸 13-乙酸盐所诱导的基质金属蛋白酶 9 的分泌有关^[39-40]。芹菜素的一个重要特点是它可以特异性地通过竞争 ATP 而成为蛋白激酶 (如蛋白激酶 C) 的抑制剂,这种蛋白激酶抑制特性或是芹菜素引起肿瘤细胞生长抑制和凋亡诱导的重要机制之一。此外,芹菜素可通过抑制信号传导活化因子蛋白酪氨酸激酶 (PTK)、有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 及具有阻断钙连接素粘附作用的 EGFR,减少细胞增殖和侵入基底膜,从而抑制肿瘤的转移扩散。

6 放、化疗增敏

放、化疗是临床治疗肿瘤的主要方法,但具有很大的毒副作用,如骨髓抑制、严重的消化道反应、免疫力降低及皮肤黏膜的损害等,所以综合治疗时,放、化疗的剂量受到很大限制,对不敏感的肿瘤难以提高剂量,临床效果不满意。使用的局限性使增敏剂成为放、化疗研究的重要课题。增敏剂能提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性,提高放射线和化学药物

对肿瘤细胞的杀伤率,增强放化疗效果。理想的放射增敏剂应能显著增加肿瘤细胞的放疗疗效,而对正常组织没有或很小有毒副作用。已有的研究表明,芹菜素具有一定的放、化疗增敏作用,对肿瘤的治疗具有重要意义。

6.1 化疗增敏作用 芹菜素可以通过抑制 ATP 酶活性而减少 ATP 生成,使多药抗药性相关蛋白 1 (MRP1)将化疗药物转运出细胞的能量供应减少,抑制了化疗药物作用于肿瘤细胞时的胞外排出率,即增加了细胞内化疗药物的浓度,从而纠正了肿瘤细胞的多药耐药性。芹菜素衍生物还可增加 MRP1 介导的 MDR 细胞对阿霉素的敏感性,并能增强顺铂对肿瘤细胞的抑制作用^[3]。

6.2 放疗增敏作用 拓扑异构酶 II 对 DNA 的转录、复制、修补都有一定的作用,当肿瘤细胞受到损伤时拓扑异构酶 II 对其具有良好的修复作用,不利于放射治疗杀伤、杀死肿瘤细胞。芹菜素可以抑制拓扑异构酶 II 活性,使拓扑异构酶 II 对 X 射线引起肿瘤细胞 DNA 损伤的修复降低,起到放疗增敏作用。近期研究还发现,芹菜素可使人肺癌细胞 SQ-5 内 WAF1/p21 表达上调、Bcl-2(抗凋亡蛋白)表达下调,从而增加肿瘤细胞对放疗的敏感性,促进细胞凋亡^[41]。

7 化学预防

在癌变的早期,利用毒性较低天然或合成化学物质抑制前体化合物形成真正的致癌物,并阻止其与细胞内的大分子如 DNA, RNA 或蛋白质发生接触和反应,直至将其完全排出体外,是预防、抑制或逆转癌症发生的重要策略。这个过程即所谓“癌症的化学预防”。已有研究表明,芹菜素具有此类化学预防作用。芹菜素能够与 ATP 竞争蛋白激酶 PKC 的结合位点,因而显著降低了细胞内 PKC 的活性。而且,经芹菜素处理后,酪氨酸蛋白激酶 TPK 活力也有所下降,从而减弱了细胞内蛋白质的磷酸化作用,同时 c-fos, c-junk 基因的表达也受到显著抑制。c-fos, c-junk 基因的表达产物 c-fos, c-junk 蛋白属于转录因子,可在转录水平调控 mRNA,影响蛋白质合成,它们与细胞的生长与分化密切相关,其中 c-junk 介导肿瘤的促癌过程^[42]。此外,芹菜素还可显著地抑制 DMBA 作为始发剂、TPA 作为促癌剂诱发的 SENCAR 小鼠皮肤癌,这一作用与降低 TPA 激活的表皮细胞 ODC 活性有关^[43]。

8 展望

综上所述,芹菜素的抗肿瘤机制研究已取得重

要进展。诸多研究证实,芹菜素可通过抗氧化、调控肿瘤相关基因、影响肿瘤细胞信号传导、诱导肿瘤细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡^[44]、抑制肿瘤血管形成及抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白酶的活性,以及放化疗增敏、化学预防等多种途径发挥抗肿瘤作用,与其他黄酮类物质(槲皮素、山奈黄酮)相比,芹菜素具有低毒、无诱变性等特点,为其作为新型高效低毒天然抗肿瘤药物的研究提供了广阔的前景,有关芹菜素的实验及临床研究今后将备受瞩目。芹菜素广泛存在于临床常用抗癌中草药及中医复方中,如半枝莲、仙鹤草、紫苏子及清热、活血等方剂,可能是这些方药抗肿瘤作用的有效成分之一。因此,应当更加重视多角度、深层次的研究。

近年研究表明,自噬在肿瘤治疗中起重要作用。自噬是区别于细胞凋亡(I型程序性死亡)的另一种细胞程序性死亡形式(II型程序性死亡),是细胞质成分被双层膜的囊泡包裹并与溶酶体融合降解的过程。药物可以诱导肿瘤细胞自噬性死亡,目前这一作用途径已作为肿瘤治疗的一个新靶点^[45-47]。研究表明,自噬性细胞死亡可抑制血管生成,也可以增强以细胞信号转导为靶点的抗肿瘤药物作用,还可以通过诱导细胞自噬来促进某些肿瘤细胞的凋亡达到治疗肿瘤的作用^[48]。但在某些情况下自噬也可对肿瘤的治疗起保护性作用,减少药物对肿瘤细胞的损伤,降低其疗效甚至使肿瘤细胞产生耐药^[49],所以,通过中药或中药与细胞毒药物联用有效调节肿瘤细胞的自噬,以促进肿瘤细胞的死亡,也许可能找到肿瘤治疗新的突破点。因此,加大从自噬调控探讨芹菜素抗肿瘤机制的研究将具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] Han J Y, Ahn S Y, Kim C S, et al. Protection of apigenin against kainate-induced excitotoxicity by anti-oxidative effects [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35 (9):1440.
- [2] Suh K S, Oh S, Woo J T, et al. Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic beta-cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35 (1):121.
- [3] Horvathova K, Novotny L, Tothova D, et al. Determination of free radical scavenging activity of quercetin, rutin, luteolin and apigenin in H₂O₂-treated human ML cells K562 [J]. *Neoplasma*, 2004, 51 (5):395.

- [4] Kazazic S P, Butkovic V, Srzic D, et al. Gas-phase ligation of Fe⁺ and Cu⁺ ions with some flavonoids[J]. J Agric Food Chem,2006,54(22):8391.
- [5] 臧梦维,刘景生. 一氧化氮的致突变性和致癌性[J]. 国外医学:生理、病理科学与临床分册,1998,18(1):37.
- [6] 阚伟娟,喻婉莹,于鹏霞,等. 芹菜素的抗炎作用及其机制[J]. 亚太传统医药,2012,8(1):17.
- [7] Kazazic S P, Butkovic V, Srzic D, et al. Gas-phase ligation of Fe⁺ and Cu⁺ ions with some flavonoids[J]. J Agric Food Chem,2006,54(22):8391.
- [8] 王新红,孟祥伟,孙逊,等. 肝癌细胞中 Wnt/ β -连环素信号通路与 Caspase- β 、X-连锁凋亡抑制蛋白和葡萄糖调节蛋白的表达[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(8):549.
- [9] Seo H S, Choi H S, Kim S R, et al. Apigenin induces apoptosis via extrinsic pathway, inducing p53 and inhibiting STAT3 and NFkappaB signaling in HER2-overexpressing breast cancer cells [J]. Mol Cell Biochem,2012,366(1/2):319.
- [10] Eun Jeong Choi, Gun-Hee Kim. Apigenin causes G₂/M arrest associated with the modulation of p21Cip1 and Cdc2 and activates p53-dependent apoptosis pathway in human breast cancer SK-BR-3 cell [J]. J Nut Bioche, 2009,20:285.
- [11] Shukla S, Gupta S. Apigenin-induced cell cycle arrest is mediated by modulation of MAPK, PI3K-Akt, and loss of cyclin D1 associated retinoblastoma dephosphorylation in human prostate cancer cells [J]. Cell Cycle,2007,6(9):1102.
- [12] Lu H F, Chie Y J, Yang M S, et al. Apigenin induces caspase-dependent apoptosis in human lung cancer A549 cells through Bax-and Bcl-2-triggered mitochondrial pathway [J]. Int J Oncol,2010,36(6):1477.
- [13] Lin C C, Chuang Y J, Yu C C, et al. Apigenin induces apoptosis through mitochondrial dysfunction in U-2 OS human osteosarcoma cells and inhibits osteosarcoma xenograft tumor growth *in vivo* [J]. J Agric Food Chem, 2012,60(45):11395.
- [14] Lu H F, Chie Y J, Yang M S, et al. Apigenin induces apoptosis in human lung cancer H460 cells through caspase-and mitochondria-dependent pathways [J]. Hum Exp Toxicol,2011,30(8):1053.
- [15] Oya M, Takayanagi A, Horiguchi A, et al. Increased nuclear-kappa B activation is related to the tumor development of renal cell carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2003,24(3):377.
- [16] Chan L P, Chou T H, Ding H Y, et al. Apigenin induces apoptosis via tumor necrosis factor receptor-and Bcl-2-mediated pathway and enhances susceptibility of head and neck squamous cell carcinoma to 5-fluorouracil and cisplatin [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(7):1081.
- [17] Asada S, Daitoku H, Matsuzaki H, et al. Mitogen-activated protein kinases, Erk and p38, phosphorylate and regulate Foxo1 [J]. Cell Signal,2007,19(3):519.
- [18] Ha S K, Lee P, Park J A, et al. Apigenin inhibits the production of NO and PGE2 in microglia and inhibits neuronal cell death in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia mice model [J]. Neurochem Int, 2008,52(4/5):878.
- [19] Yin F, Giuliano A E, Van Herle A J. Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplas2tic thyroid caltcer cells (ARO) [J]. Anticancer Res, 1999, 19(5B):4297.
- [20] Tong X, Smith K A, Pelling J C. Apigenin, a chemopreventive bioflavonoid, induces AMP-activated protein kinase activation in human keratinocytes [J]. Mol Carcinog,2012,51(3):268.
- [21] Vargo M A, Voss O H, Poustka F, et al. Apigenin-induced-apoptosis is mediated by the activation of PKCdelta and caspases in leukemia cells [J]. Biochem Pharmacol,2006,72(6):681.
- [22] He J, Xu Q, Wang M, et al. Oral administration of apigenin inhibits metastasis through AKT/P70S6K1/MMP-9 pathway in orthotopic ovarian tumor model [J]. Int J Mol Sci,2012,13(6):7271.
- [23] Shukla S, MacLennan G T, Flask C A, et al. Blockade of beta-catenin signaling by plant flavonoid apigenin suppresses prostate carcinogenesis in TRAMP mice [J]. Cancer Res,2007,67(14):6925.
- [24] Shukla S, Gupta S. Molecular targets for apigenin-induced cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell xenograft [J]. Mol Cancer Ther,2006,5(4):843.
- [25] Ujiki M B, Ding X Z, Salabat M R, et al. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G₂/M cell cycle arrest [J]. Mol Cancer,2006,5:76.
- [26] Turktekin M, Konac E, Onen H I, et al. Evaluation of the effects of the flavonoid apigenin on apoptotic pathway gene expression on the colon cancer cell line (HT29) [J]. J Med Food,2011,14(10):1107.
- [27] Yin F, Giuliano A E, Law R E, et al. Apigenin inhibits growth and induces G₂/M arrest by modulating cyclin-CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells [J]. Anticancer Res, 2001, 21(1A):413.

- [28] 杜俊瑶,辛彦. 芹菜素对人卵巢癌细胞系CAOV3细胞增殖周期的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008,24(6):456.
- [29] Patel D, Shukla S, Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review)[J]. Int J Oncol,2007,30(1):233.
- [30] Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 287(4):914-20
- [31] Khuntawee W, Rungrotmongkol T, Hannongbua S. Molecular dynamic behavior and binding affinity of flavonoid analogues to the cyclin dependent kinase 6/cyclin D complex [J]. J Chem Inf Model, 2012, 52(1):76.
- [32] Sahin M, Sahin E, Gumuslu S. Effects of lycopene and apigenin on human umbilical vein endothelial cells *in vitro* under angiogenic stimulation[J]. Acta Histochem, 2012,114(2):94.
- [33] Silvan S, Manoharan S. Apigenin prevents deregulation in the expression pattern of cell-proliferative, apoptotic, inflammatory and angiogenic markers during 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis [J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(1):94.
- [34] Mirzoeva S, Kim N D, Chiu K, et al. Inhibition of HIF-1 alpha and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cells [J]. Mol Carcinog,2008,47(9):686.
- [35] Liu L Z, Fang J, Zhou Q, et al. Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung cancer cells: implication of chemoprevention of lung cancer [J]. Mol Pharmacol, 2005,68(3):635.
- [36] Hu X W, Meng D, Fang J. Apigenin inhibited migration and invasion of human ovarian cancer A2780 cells through focal adhesion kinase[J]. Carcinogenesis,2008, 29(12):2369.
- [37] Lee W J, Chen W K, Wang C J, et al. Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and beta 4 integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2008,226(2):178.
- [38] Fotsis T, Pepper M S, Aktas E, et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and *in vitro* angiogenesis[J]. Cancer Res,1997,57(14):2916.
- [39] Weldon C B, McKee A, Collins-Burow B M, et al. PKC-mediated survival signaling in breast carcinoma cells: a role for MEK1-API signaling [J]. Int J Oncol,2005,26(3):763.
- [40] He J, Xu Q, Wang M, et al. Oral Administration of apigenin inhibits metastasis through AKT/P70S6K1/MMP-9 pathway in orthotopic ovarian tumor model[J]. Int J Mol Sci,2012,13(6):7271.
- [41] Ren H Y, Tang X W. [Anti-proliferation and chemosensitization effects of apigenin on human lung cancer cells] [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2011,40(5):508.
- [42] Patel D, Shukla S, Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review)[J]. Int J Oncol,2007,30(1):233.
- [43] Huang H C, Syu K Y, Lin J K. Chemical composition of Solanum nigrum linn extract and induction of autophagy by leaf water extract and its major flavonoids in AU565 breast cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(15):8699.
- [44] 郑作文, 伦玉宁, 赵丽丽. 白背叶提取物芹菜素对裸鼠人胃癌细胞移植瘤生长及凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(13):214.
- [45] Mohan N, Banik N L, Ray S K. Combination of Nd-(4-hydroxyphenyl) retinamide and apigenin suppressed starvation-induced autophagy and promoted apoptosis in malignant neuroblastoma cells[J]. Neurosci Lett, 2011, 502(1):24.
- [46] Huang H C, Syu K Y, Lin J K. Chemical composition of Solanum nigrum linn extract and induction of autophagy by leaf water extract and its major flavonoids in AU565 breast cancer cells [J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(15):8699.
- [47] Maycotte P, Aryal S, Cummings C T, et al. Chloroquine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy independent of autophagy [J]. Autophagy, 2012, 8(2):200.
- [48] Webber J L. Regulation of autophagy by p38alpha MAPK [J]. Autophagy, 2010,6(2):292.
- [49] Liu L, Yang M, Kang R, et al. DAMP-mediated autophagy contributes to drug resistance[J]. Autophagy, 2011,7(1):112.

[责任编辑 邹晓翠]