

槲皮素对肝细胞性肝癌的增效减毒效应研究进展*

李兴强¹, 晁旭^{1,2}, 冯雪松^{1**}

(1. 陕西中医药大学基础医学院 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学第二附属医院 咸阳 712046)

摘要:阿霉素、5-氟尿嘧啶和顺铂为临床上常用于治疗肝细胞性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的化疗药物,化疗的同时易产生明显的毒副反应和多药耐药,影响治疗效果。因此,开发新型有效药物降低化疗引起的副作用势在必行。槲皮素是一种在安全剂量范围内天然无毒的黄酮醇类化合物,在过去的几十年里,槲皮素的多种抗肿瘤作用及其机制已被逐步挖掘,如促凋亡、抗增殖、抗炎和抗氧化作用等;槲皮素不仅能够增强化疗效果,还能够降低化疗中的不良反应。本文总结了槲皮素对HCC化疗药物增效减毒效应的研究概况,并展望了槲皮素作为治疗HCC的辅助药物应用于临床的发展前景。

关键词:槲皮素 肝细胞性肝癌 化疗药物 增效减毒

doi: 10.11842/wst.20230119002

中图分类号: R285

文献标识码: A

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国发病率和死亡率较高的原发性肝癌^[1]。全国肿瘤登记中心最新的统计资料表明,2016年我国肝癌新发病例约388800例,粗发病率为28.12/10万,位居恶性肿瘤发病第4位;肝癌死亡病例约336400例,粗死亡率为24.33/10万,位居恶性肿瘤死亡第2位^[2]。全球癌症生存趋势监测最新报告显示,2010-2014年中国肝癌的5年生存率仅为14.1%^[3]。2022年版原发性肝癌诊疗指南规定,早期HCC的首选治疗方法为手术切除,而中晚期HCC则绝大多数不宜切除,但仍可采用肝动脉置管持续化疗灌注、经肝动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和载药微球TACE(Drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)等介入手段治疗,同时也可作为初期难以手术治疗的HCC患者提供潜在手术治疗时机。此外,对于局部治疗的局部

晚期和转移性HCC,则宜采用FOLFOX4方案来实施系统化疗^[4]。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)、阿霉素(Doxorubicin, DOX)和顺铂(cis-Diaminodichloroplatinum, CDDP)是肝动脉置管持续化疗灌注中常用的化疗药物,DOX是DEB-TACE中主要负载的化疗药物^[5],5-FU是FOLFOX4方案中主要的化疗药物^[6]。上述非手术治疗方案在治疗过程中易产生化疗方面的副作用,主要有骨髓抑制、胃肠道反应、高热和肝肾损害等^[7-9],妨碍介入治疗的顺利实施,影响化疗药物治疗HCC的效果。

5-FU为细胞周期特异性药物,其主要作用于DNA合成期^[10]。该药进入人体后通过影响脱氧胸腺嘧啶核苷酸生成,进而破坏DNA的结构和功能^[11]。临床上采用5-FU治疗后易发生骨髓抑制、胃肠道毒性和心脏毒性等严重不良反应^[12]。DOX属于细胞周期

收稿日期:2023-01-19

修回日期:2023-03-31

* 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室开放课题(KF202311):痰瘀体质大鼠对肝癌的易感性及土贝母对痰瘀体质大鼠肝癌的抑制作用与分子机制研究,负责人:冯雪松;陕西中医药大学国家基金培育项目(2023GP16):土贝母联合索拉菲尼抑制肝癌细胞增殖及改善肝癌细胞对其耐药性的机制研究,负责人:冯雪松;陕西中医药大学2023年度研究生质量提升工程专项项目(CXSJ202302):“Skin Heal”三维治疗烧伤新方案,负责人:李兴强。

** 通讯作者:冯雪松,博士,副教授,硕士生导师,主要研究方向:肿瘤发病的分子生物学机制及中医药防治恶性肿瘤的实验研究。

非特异性药物(Cell cycle nonspecific agents, CCNSA),但对DNA合成期的早期最敏感^[13]。DOX可嵌入碱基之中干扰DNA复制;同时抑制DNA拓扑异构酶II活性,影响DNA转录和复制^[14]。此外,DOX易螯合铁离子,诱发Fenton反应,导致细胞铁死亡^[15]。DOX引起的细胞毒性通常会导致胃肠道毒性、肾毒性和心脏毒性等毒副反应^[16-18]。CDDP是一种CCNSA^[19],当CDDP进入体内后,与DNA链上的含氮碱基形成加合物,引发DNA链弯曲和交叉联结^[20]。此外,CDDP也可与线粒体DNA形成加合物,造成线粒体损伤以及电子传递链活性受损,产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS),引起细胞氧化损伤^[21]。随着药物在临床上的应用,发现CDDP容易诱导肾毒性、骨髓抑制和神经毒性等不良反应^[22]。

槲皮素(Quercetin, QU)是一种在安全剂量范围内天然无毒的黄酮醇类化合物^[23],其化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$,分子量为 $302.236\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,为桑寄生、黄芪、银杏、桑叶、柴胡等多种中药的主要活性成分,在辅助临床药物治疗HCC方面具有巨大潜力。研究表明QU具有抗抑郁、保护心血管、抗肿瘤等多种作用^[24]。尽管QU有多种药理活性,但其分子内含有多个酚羟基,导致其难溶于水和生物利用度差^[25]。近年来随着纳米药物递送技术的发展,在QU联合化疗药物抗HCC的研究中,一定程度上克服了QU水溶性差、生物利用度低的局限性。本文总结了QU在抗肝癌治疗中的减毒增效作用及机制,并展望了QU联合临床常用化疗药物在HCC治疗中的应用前景。

1 槲皮素增强HCC化疗药效果

1.1 槲皮素促进细胞凋亡增强化疗药疗效

大量研究显示,QU可以通过多种分子机制来增强化疗药物抗HCC的作用。较多报道发现其增效机制主要来源于QU对细胞凋亡的促进作用。Zhao等^[26]采用 $50\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的QU与 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的CDDP处理HepG2细胞72 h,发现两种药物联合治疗比单药物治疗对细胞增殖的抑制效果更为显著。Western blot结果显示QU与CDDP联合使用处理HepG2细胞,可协同促进细胞内Caspase-3、PARP裂解产物、p21和p53的表达。此外,单独使用QU处理的HepG2细胞内p16蛋白水平显著升高,用siRNA干扰p16蛋白表达后,部分抑制HepG2细胞中QU诱导的细胞周期G1停滞和

凋亡。该研究结果表明:QU与CDDP联用可协同调节p53、p21等细胞周期负调控因子和Caspase-3等促凋亡蛋白的表达来抑制HepG2细胞增殖和诱导细胞凋亡。Dai等^[27]研究发现QU可通过提高Bad和Bax的表达,抑制Bcl-2和Survivin的表达,来诱导HepG2和SMCC7721细胞凋亡并抑制其增殖,并且QU在体内外均能明显抑制肿瘤生长,并增强5-FU的疗效。Hisaka等^[28]培养11种HCC细胞系,分别用不同浓度的QU或QU+5-FU处理。MTT法检测结果显示加入QU(12.5 、 25 、 50 、 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理72 h后对HCC细胞增殖有剂量依赖性的抑制作用。流式细胞术检测结果显示,加入 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ QU处理48 h后,在2个HCC细胞系(HAK-3、HAK-6)中有明显的G0/G1期细胞周期阻滞,在6个细胞系(KYN-2、KYN-3、HAK-1B、HAK-2、HAK-4、HAK-5)中有明显的G2/M期细胞周期阻滞,在2个细胞系(KIM-1、KYN-1)中有明显的S期细胞周期阻滞,并诱导HCC细胞凋亡;其次, $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ QU和 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 5-FU的联合处理72 h后,可协同抑制7种HCC细胞系(KIM-1、KYN-2、KYN-3、HAK-1B、HAK-2、HAK-5、HAK-6)的增殖。上述研究表明QU在联合CDDP、5-FU治疗时,HCC细胞的增殖抑制和凋亡作用更显著。

1.2 相关微粒运载槲皮素可以增强化疗药物渗透作用

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是HCC调节其发生、发展、侵袭和转移的重要内在部分^[29]。肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞等基质细胞在TME内形成物理屏障,抑制治疗性纳米颗粒的渗透^[30]。Hu等^[31]制备出一种由磷酸槲皮素(Quercetin phosphate, QP)和脂质磷酸钙(Lipid calcium phosphate, LCP)构成的纳米颗粒制剂(LCP-QP NPs),当QP从纳米颗粒中释放,在生理条件下转化为QU,可提高QU的生物利用度和代谢稳定性。研究发现LCP-QP NPs通过降低TME中活性成纤维细胞和胶原蛋白的水平,来重塑TME,利于后续CDDP纳米颗粒对肿瘤深部组织的渗透。

Li等^[32]构建一种由透明质酸(Hyaluronic acid, HA)修饰的沸石咪唑酸骨架(HA/ZIF),并同时负载DOX和QU用于癌症治疗,QU和DOX共同负载的HA/ZIF材料在生理条件下表现出较好稳定性,在酸性环境下具有pH响应性药物释放的特点,可选择性地靶

向CD44受体过表达的HepG2/ADR9细胞。释放的QU通过降低肿瘤组织内胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达来对TME进行重塑,以增强DOX对肿瘤深部组织的渗透。上述研究结果进一步验证了QU对TME的影响,并增强CDDP、DOX等化疗药物对肿瘤的渗透,为后续QU构建纳米载药体系治疗HCC提供新的研究基础及方向。

1.3 槲皮素抑制P-糖蛋白来协同增敏化疗药

多药耐药(Multiple drug resistance, MDR)会引起化疗药物细胞内浓度降低导致化疗失败,三磷酸腺苷结合盒(ABC)转运蛋白过表达是产生化学耐药性的主要机制^[33]。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是QU逆转癌细胞MDR机制研究中最重要的一种ABC转运蛋白^[34]。多项研究结果显示,QU可通过抑制P-gp蛋白活性来逆转肿瘤MDR^[35-36]。有研究结果表明QU可以通过下调FZD7/ β -catenin信号通路,来增强P-gp、ABCC1和ABCC2过表达的肝癌耐药细胞株BEL/5-FU中常规肝癌化疗药物疗效^[37]。

口服化疗药物有较高安全性和顺应性,但胃肠道的物理、化学和生理屏障会降低化疗药物生物利用度^[38]。Mu等^[39]合成槲皮素-壳聚糖缀合物(Quercetin-chitosan splices, QT-CS)纳米胶束,用于口服递送DOX纳米颗粒,通过促进其水溶性、打开肠上皮细胞之间的紧密连接和抑制P-gp药物外排泵来提高其口服生物利用度,QT-CS胶束能促进DOX的细胞吸收,比游离DOX的细胞吸收高2.2倍。负载药物的QT-CS胶束能降低Caco-2单层细胞跨膜电阻值(约57%),导致DOX的表观渗透系数较游离DOX高10.17倍,这表明QT-CS是一种很有潜力的不溶性抗肿瘤药物口服载体。该研究表明,QU作为一种天然P-gp抑制剂,其构建的新型药物递送体系可减少P-gp在非靶器官中的非选择性抑制,克服化疗药物在抗HCC中的MDR,为口服化疗药物的设计提供了新思路与方向。

2 槲皮素降低化疗药物副作用

2.1 槲皮素降低化疗引起的心脏毒性

化疗药物所致的心脏毒性其常见临床表现为心律失常、心肌炎、冠脉痉挛和慢性心力衰竭等^[40]。氧化应激是DOX引起心脏毒性的主要机制,DOX的蒽醌基团在机体内易被还原成半醌自由基,经电子传递等过程产生大量ROS,引起心肌细胞内生物膜的脂质过氧

化、线粒体损伤^[41]。有研究发现,QU可通过上调14-3-3 γ 表达来减少ROS生成,同时提高超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(Reduced glutathione, GSH)等内源性抗氧化剂的水平。QU预处理还可显著抑制促凋亡蛋白Caspase-3活性、心肌细胞中线粒体通透性转换孔的开放。该研究结果表明,QU对DOX诱导H9C2细胞的氧化损伤、线粒体损伤和凋亡有显著抑制作用,这将为QU减轻DOX诱导的心脏毒性提供依据^[42]。

现有研究资料证实,5-FU所产生的心脏毒性是多因素联合参与的结果,包括氧化应激、炎症、内质网应激和细胞凋亡等^[43]。Lokman等^[44]研究发现用30 mg·kg⁻¹的5-FU腹腔注射处理Wistar大鼠21天后,其血清中肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、肌钙蛋白、血清胆固醇和甘油三酯均显著升高,心肌组织中SOD、CAT、和GSH等抗氧化剂水平显著降低;但在每日腹腔注射5-FU后再采用25 mg·kg⁻¹ QU灌胃治疗,则可显著逆转由5-FU所致的大鼠血清生化指标的增长、内源性抗氧化剂水平降低。此外QU可下调Caspase-3、NF- κ B的表达,上调Bcl-2的表达来抑制5-FU诱导大鼠心肌细胞的凋亡、炎症反应。该项研究结果表明QU可通过有效的抗氧化、抗凋亡和抗炎作用减轻5-FU介导的心脏毒性。

2.2 槲皮素降低化疗引起的骨髓抑制、免疫抑制

骨髓抑制是化疗后药物引起的常见毒副作用,主要临床表现是骨髓中血细胞前体活性显著降低,白细胞、中性粒细胞、血小板和红细胞的减少^[45]。Chuang等^[46]给BALB/c小鼠腹腔注射CDDP建立骨髓抑制模型,再以10 mg·kg⁻¹ QU腹腔注射14天后采样,考察QU对CDDP所致骨髓抑制的治疗效果。结果显示QU可显著恢复CDDP诱导的骨髓原始细胞、白细胞、红细胞和血小板减少。该课题组推测其机制可能是QU通过提高造血生长因子HGFs、淋巴因子IL-9表达以及抑制缺氧诱导因子HIFs表达,来促进骨髓中造血干细胞的增殖与分化。

既往研究表明DOX引起的免疫抑制与DOX损伤胸腺、抑制自然杀伤细胞与淋巴细胞的增殖和降低CD4⁺/CD8⁺比值有关^[47-48]。Farg等^[49]研究发现QU与DOX联用可显著减轻DOX所致的免疫抑制,增加中性粒细胞、嗜酸性粒细胞数量,提高大鼠血清中免疫球

蛋白 IgG、IgM 和 IgE 的表达水平。并且 QU 可抑制脾组织细胞中促凋亡蛋白 p53、Caspase-3 以及促炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 的表达,减轻 DOX 对脾脏的损伤。此外,QU 可增强大鼠脾脏中 SOD、GAT 活性,从而减轻 DOX 引起的脾脏氧化损伤。

2.3 槲皮素降低化疗引起的肾毒性

化疗药主要经由肾脏代谢后排出,引起肾毒性的主要表现为血清肌酐(Serum creatinine, SCR)、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)增高。主要症状为泡沫尿和管型血尿,继而出现低氮质血症和肾功能下降,最严重时可发生急性肾衰和尿毒症等^[50-51]。研究表明 5-FU 诱导的诱导肾毒性和急性肾损伤,可能与肾小管细胞凋亡、氧化应激和受损肾脏的炎症反应相关^[52-53]。通过腹腔注射 50 mg·kg⁻¹ 或 100 mg·kg⁻¹ 的 QU 来处理 5-FU 诱导的大鼠肾毒性模型 14 天后,可显著降低其血清中 BUN 和 SCR 的水平,并下调肾脏中炎症因子 IL-33 的表达,减少炎症损伤,同时 QU 可降低大鼠肾脏中丙二醛的水平、增强 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性,并抑制 5-FU 引起的氧化应激损伤^[54]。

Heeba 等^[55]比较研究多种剂量 QU 对 DOX 致大鼠肾毒性的保护作用,发现用 10 mg·kg⁻¹ QU 给 DOX 诱导的肾损伤模型大鼠灌胃 14 天后,显著抑制由 DOX 所致血清中 SCR 和 BUN 浓度升高,同时下调肾组织细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、iNOS 和 Caspase-3 的表达,增强肾脏中 GSH 和 CAT 的活性,当剂量达到 100 mg·kg⁻¹ 的 QU 与 DOX 联合治疗对细胞凋亡有显著影响,并且上调 TNF- α 、IL-1 β 、iNOS 和 caspase-3 的表达,对肾功能或组织病理结构无任何改善。该项研究结果表明 QU 通过抗氧化、抗炎和抗凋亡作用来预防 DOX 诱导的肾毒性,但 QU 对肾脏保护作用呈剂量依赖性。

2.4 槲皮素降低化疗引起的生殖毒性

化疗药物所致的生殖毒性常表现为对生殖细胞和生殖腺体功能的破坏,男性患者在化疗后易出现睾丸萎缩、精液减少和促性腺激素的增加;女性患者则易出现闭经和卵巢功能衰竭^[56-57]。有研究表明 QU、西格列汀单独或联合使用能减轻 DOX 诱导大鼠睾丸毒性的影响,QU 可提高采用 DOX 化疗后的雄性 Sprague-Dawley 大鼠血清中睾酮和促卵泡激素水平,

以改善睾丸生精力;并增强血清总抗氧化能力,抑制睾丸生精细胞氧化应激和凋亡^[58]。另有研究表明 DOX 可导致雌性 Sprague-Dawley 大鼠卵泡减少、卵巢和子宫萎缩,采用腹腔注射 20 mg·kg⁻¹ QU 处理 DOX 诱导生殖毒性的模型组大鼠 21 天后,可抑制子宫和卵巢体积的缩小,增加卵泡数量,缓解 DOX 诱导的卵巢和子宫毒性^[59]。以上研究结果为 QU 改善化疗药引起的生殖毒性提供重要依据。

3 总结与展望

随着国内外学者对 QU 抗 HCC 作用机制研究的不断深入,在 HCC 治疗过程中,QU 的辅助治疗效果已得到大量实验证实。QU 能增强化疗药物对 HCC 的抑制作用,并可减少化疗过程中出现的心脏毒性、骨髓抑制、免疫抑制、肾毒性和生殖毒性等副作用,因此,QU 作为 HCC 的一种辅助治疗药物,潜力巨大。目前虽有大量关于 QU 联合化疗药物治疗 HCC 的实验研究,但研究靶点多、通路多、较为分散,且大多以离体实验为主,在体实验相对较少,同时相关临床的队列研究不足。本文对 QU 辅助治疗 HCC 的相关实验作以总结,能够更加全面的汇总分析 QU 增效减毒的作用,在整体认识 QU 作用机制的同时也意识到其低溶解性和生物利用度差等局限性。同时,QU 对肝癌化疗药物增效减毒作用的多数研究是基于氧化应激损伤、炎症反应和细胞凋亡来开展,具体机制还需进一步阐明。尽管纳米药物递送技术在不断发展,已经逐步克服了 QU 的局限性,但以 QU 为主的纳米药物传递系统的研究还需更加深入,如:QU 和 DOX 等构建的纳米药物传递系统,可增强 DOX 对肿瘤深部组织的渗透,但 QU 与其他 HCC 化疗药构建的纳米药物递送系统是否也具有协同性作用,对此类研究比较缺乏。此外,也可研究 QU 的衍生物,探索其化学性质和生物活性,从而发现更具潜力的替代品。随着纳米药物递送技术的发展和 QU 及其衍生物的研究不断深入,QU 展现出与化疗药物联合使用,协同治疗 HCC 的巨大潜力和价值;并且随着 QU 临床作用的不断发掘,作用机制的不断深入研究,QU 也必将为 HCC 的预防和治疗做出新的贡献。

参考文献

- 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. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249.
- Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Nat Cancer Center*, 2022, 2(1):1–9.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, 391(10125):1023–1075.
- 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华外科杂志, 2022, 60(4):273–309.
- 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版). 中华医学杂志, 2021, 101(24):1848–1862.
- Sun J X, Liu C, Wang N Y, *et al.* All-trans-retinoic acid plus oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis: A multicenter retrospective study. *Cancer Manag Res*, 2022, 14:1663–1670.
- Sun J X, Liu C, Shi J, *et al.* A novel chemotherapy strategy for advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter retrospective study. *Chin Med J*, 2022, 135(19):2338–2343.
- Li H, Wu F C, Duan M, *et al.* Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE) vs conventional TACE in treating hepatocellular carcinoma patients with multiple conventional TACE treatments history: A comparison of efficacy and safety. *Medicine*, 2019, 98(21):e15314.
- Si T F, Huang Z L, Elizabeth Khorsandi S, *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:1010824.
- Ciaffaglione V, Modica M N, Pittalà V, *et al.* Mutual prodrugs of 5-fluorouracil: From a classic chemotherapeutic agent to novel potential anticancer drugs. *Chem Med Chem*, 2021, 16(23):3496–3512.
- Jurczyk M, Król M, Midro A, *et al.* Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: Epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management. *J Clin Med*, 2021, 10(19):4426.
- Wigle T J, Povitz B L, Medwid S, *et al.* Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(4):1338–1348.
- 曹晓伟, 唱浩, 季峻松, 等. 阿霉素对肝癌细胞核因子κB活化及细胞周期基因D1表达的影响. 临床荟萃, 2008, 23(16):1153–1156.
- Hulst M B, Grocholski T, Neefjes J J C, *et al.* Anthracyclines: Biosynthesis, engineering and clinical applications. *Nat Prod Rep*, 2022, 39(4):814–841.
- Kitakata H, Endo J, Ikura H, *et al.* Therapeutic targets for DOX-induced cardiomyopathy: Role of apoptosis *vs.* ferroptosis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1414.
- Matsuyama F, Harada K, Fukazawa E, *et al.* Evaluation of adverse events in small-breed dogs treated with maropitant and a single dose of doxorubicin. *J Vet Intern Med*, 2022, 36(4):1409–1415.
- Li D L, Liu X M, Pi W H, *et al.* Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation. *Front Pharmacol*, 2022, 12:808480.
- Ali N, AlAsmari A F, Imam F, *et al.* Protective effect of diosmin against doxorubicin-induced nephrotoxicity. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8):4375–4383.
- Forge B N, Prakash R, Telleria C M. Revisiting the anti-cancer toxicity of clinically approved platinating derivatives. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15410.
- 郭世祺, 马荔. 抗癌药物的先驱——顺铂. 大学化学, 2020, 35(1):40–46.
- Kleih M, Böpple K, Dong M, *et al.* Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells. *Cell Death Dis*, 2019, 10:851.
- Zhang C Y, Xu C, Gao X Y, *et al.* Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, 2022, 12(5):2115–2132.
- Han M K, Barreto T A, Martinez F J, *et al.* Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1):e000392.
- Xu D, Hu M J, Wang Y Q, *et al.* Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 2019, 24(6):1123.
- 胡粉青, 李翠柏, 党菱婧, 等. 槲皮素体外抗肺癌作用研究进展. 食品工业科技, 2022, 43(18):416–424.
- Zhao J L, Zhao J, Jiao H J. Synergistic growth-suppressive effects of quercetin and cisplatin on HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. *Appl Biochem Biotech*, 2014, 172(2):784–791.
- Dai W, Gao Q G, Qiu J P, *et al.* Quercetin induces apoptosis and enhances 5-FU therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 2016, 37(5):6307–6313.
- Hisaka T, Sakai H, Sato T, *et al.* Quercetin suppresses proliferation of liver cancer cell lines *in vitro*. *Anticancer Res*, 2020, 40(8):4695–4700.
- Wu Q, Zhou L Y, Lv D D, *et al.* Exosome-mediated communication in the tumor microenvironment contributes to hepatocellular carcinoma development and progression. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):53.
- Arneith B. Tumor microenvironment. *Medicina*, 2019, 56(1):15.
- Hu K L, Miao L, Goodwin T J, *et al.* Quercetin remodels the tumor microenvironment to improve the permeation, retention, and antitumor effects of nanoparticles. *ACS Nano*, 2017, 11(5):4916–4925.
- Li M, Yue X F, Wang Y, *et al.* Remodeling the tumor

- microenvironment to improve drug permeation and antitumor effects by co-delivering quercetin and doxorubicin. *J Mater Chem B*, 2019, 7(47): 7619–7626.
- 33 Seneme E F, dos Santos D C, de Lima C A, *et al.* Effects of myristicin in association with chemotherapies on the reversal of the multidrug resistance (MDR) mechanism in cancer. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(10): 1233.
 - 34 Shah D, Ajazuddin, Bhattacharya S. Role of natural P-gp inhibitor in the effective delivery for chemotherapeutic agents. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1):367–391.
 - 35 Marques M B, Machado A P, Santos P A, *et al.* Anti-MDR effects of quercetin and its nanoemulsion in multidrug-resistant human leukemia cells. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(14):1911–1920.
 - 36 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. *Phytother Res*, 2018, 32(8):1530–1536.
 - 37 Chen Z L, Huang C, Ma T T, *et al.* Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine*, 2018, 43:37–45.
 - 38 Parodi A, Buzaeva P, Nigovora D, *et al.* Nanomedicine for increasing the oral bioavailability of cancer treatments. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1):354.
 - 39 Mu Y, Fu Y, Li J, *et al.* Multifunctional quercetin conjugated chitosan nano-micelles with P-gp inhibition and permeation enhancement of anticancer drug. *Carbohydr Polym*, 2019, 203:10–18.
 - 40 王素丽, 詹成创, 苏梦琦. 化疗药物致心脏毒性的机制及防治进展. 临床与病理杂志, 2021, 41(1):203–209.
 - 41 Mei S B, Hong L, Cai X Y, *et al.* Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett*, 2019, 307:41–48.
 - 42 Chen X Y, Peng X P, Luo Y, *et al.* Quercetin protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced toxicity by suppressing oxidative stress and improving mitochondrial function via 14-3-3 γ . *Toxicol Mech Methods*, 2019, 29(5):344–354.
 - 43 Chowdhury S, Sinha K, Banerjee S, *et al.* Taurine protects cisplatin induced cardiotoxicity by modulating inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses. *BioFactors*, 2016, 42(6):647–664.
 - 44 Lokman M S, Althagafi H A, Alharthi F, *et al.* Protective effect of quercetin against 5-fluorouracil-induced cardiac impairments through activating Nrf2 and inhibiting NF- κ B and caspase-3 activities. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(7):17657–17669.
 - 45 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11):1020–1027.
 - 46 Chuang C H, Lin Y C, Yang J, *et al.* Quercetin supplementation attenuates cisplatin induced myelosuppression in mice through regulation of hematopoietic growth factors and hematopoietic inhibitory factors. *J Nutr Biochem*, 2022, 110:109149.
 - 47 Zhang X Y, Li W G, Wu Y J, *et al.* Amelioration of doxorubicin-induced myocardial oxidative stress and immunosuppression by grape seed proanthocyanidins in tumour-bearing mice. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 57(8):1043–1051.
 - 48 Sultana R, Di Domenico F, Tseng M, *et al.* Doxorubicin-induced Thymus senescence. *J Proteome Res*, 2010, 9(12):6232–6241.
 - 49 Farag M R, Moselhy A A A, El-Mleeh A, *et al.* Quercetin alleviates the immunotoxic impact mediated by oxidative stress and inflammation induced by doxorubicin exposure in rats. *Antioxidants*, 2021, 10(12):1906.
 - 50 Alexandre Y O, Schienstock D, Lee H J, *et al.* A diverse fibroblastic stromal cell landscape in the spleen directs tissue homeostasis and immunity. *Sci Immunol*, 2022, 7(67):eabj0641.
 - 51 Nicolaysen A. Nephrotoxic chemotherapy agents: Old and new. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(1):38–49.
 - 52 Ali H H, Ahmed Z A, Aziz T A. Effect of telmisartan and quercetin in 5 fluorouracil-induced renal toxicity in rats. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 6113–6124.
 - 53 Gelen V, Şengül E, Yıldırım S, *et al.* The protective effects of hesperidin and curcumin on 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(34):47046–47055.
 - 54 Kansu G, Şengül E. Protective effects of quercetin in 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in rats. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 2022, 36(2):116–121.
 - 55 Heeba G H, Mahmoud M E. Dual effects of quercetin in doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats and its modulation of the cytotoxic activity of doxorubicin on human carcinoma cells. *Environ Toxicol*, 2016, 31(5):624–636.
 - 56 Delessard M, Saulnier J, Rives A, *et al.* Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1454.
 - 57 Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(6):673–693.
 - 58 Ahmed Z A, Abtar A N, Othman H H, *et al.* Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:3321–3329.
 - 59 Samare-Najaf M, Zal F, Safari S, *et al.* Stereological and histopathological evaluation of doxorubicin-induced toxicity in female rats' ovary and uterus and palliative effects of quercetin and vitamin E. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(12):1710–1724.

Research Progress of Quercetin's Effects on Hepatocellular Carcinoma by Improving Treatments and Reducting Toxicity

LI Xingqiang¹, CHAO Xu^{1,2}, FENG Xuesong¹

(1. Basic Medical Academy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Doxorubicin, 5-fluorouracil and cisplatin are commonly used in the treatment of hepatocellular carcinoma. These drugs shows obvious toxic side effects and patients always get multidrug resistance while using these drugs during chemotherapy. These effects hinder the progress and treatments of chemotherapy. Therefore, it has become imperative to develop new and effective drugs to prevent the side effects caused by chemotherapy. Quercetin is a naturally non-toxic flavonol within a safe dose range. In the past few decades, anti-tumor mechanisms of quercetin have been studied, such as pro-apoptotic, antiproliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects. Several reports in recent years have found that quercetin plays an important role in adverse effects of anti-chemotherapy drugs and enhancing the efficacy of drugs. This article summarizes the research overview of the synergistic and antitoxicity effect of quercetin on the above-mentioned chemotherapy drugs for hepatocellular carcinoma. This review indicates the clinical potential of quercetin as an adjuvant drug for the treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Quercetin, Hepatocellular carcinoma, Chemotherapy drugs, Synergistic and attenuated

(责任编辑: 刘玥辰)