

胡粉青, 李翠柏, 党菱婧, 等. 槲皮素体外抗肺癌作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 416–424. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080017

HU Fenqing, LI Cuibai, DANG Lingjing, et al. Research Progress of Anti-lung Cancer Effect of Quercetin *in Vitro* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(18): 416–424. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080017

· 专题综述 ·

槲皮素体外抗肺癌作用研究进展

胡粉青¹, 李翠柏¹, 党菱婧¹, 邹 澄², 赵 庆³, 邵曰凤^{1,*}

(1. 德宏职业学院, 云南芒市 678400;

2. 昆明医科大学药学院, 云南昆明 650599;

3. 云南中医药大学中药学院, 云南昆明 650599)

摘 要: 槲皮素是一个含有邻二酚羟基和间二酚羟基的黄酮醇类化合物。为了探析槲皮素体外抗肺癌现状, 本文通过国内知网、万方, 输入“槲皮素”、“肺癌”、“槲皮素衍生物”等, 国外 SpringerLink、PubMed 数据库查阅了“lung cancer”、“quercetin”、“quercetin derivative”等主题词, 检索了近年槲皮素及其衍生物在抗肺癌方面研究的相关数据, 综述了其新制剂、衍生物和作用机制。槲皮素抗肺癌新制剂有纳米粒、纳米乳、纳米胶束、脂质体和其他制剂。从已合成的 120 余个槲皮素衍生物中发现了 11 个对肺癌作用强于槲皮素的化学成分。通过诱导细胞凋亡、抑制酶的活性、阻滞细胞周期、逆转肿瘤耐药性等作用发挥抗肺癌作用, 以期对槲皮素及其衍生物在肺癌方面研究开发利用提供依据。

关键词: 槲皮素, 体外抗肺癌, 槲皮素衍生物, 作用机制

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)18-0416-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080017



本文网刊:

Research Progress of Anti-lung Cancer Effect of Quercetin *in Vitro*

HU Fenqing¹, LI Cuibai¹, DANG Lingjing¹, ZOU Cheng², ZHAO Qing³, SHAO Yuefeng^{1,*}

(1. Dehong Vocational College, Mangshi 678400, China;

2. College of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650599, China;

3. College of Chinese Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650599, China)

Abstract: Quercetin is a flavonol compound containing o-diphenol hydroxyl and resorcinol hydroxyl. In order to analyze the current status of quercetin *in vitro* anti-lung cancer, this article uses domestic Knowledge Network, Wanfang, foreign SpringerLink and PubMed databases, entered the subject terms “quercetin”, “quercetin derivative”, “lung cancer”, and then searched for quercetin’s anti-lung cancer in recent years. Retrieving the relevant data on the research of quercetin and its derivatives in anti-lung cancer in recent years, review of its new preparations, derivatives and mechanism of action. The new anti-lung cancer preparations of quercetin include nanoparticles, nanoemulsions, nanomicelles, liposomes and other preparations. From more than 120 quercetin derivatives that have been synthesized, 11 compounds with stronger effects on lung cancer than quercetin are found. Quercetin and its derivative play an anti-lung cancer effect by inducing cell apoptosis, inhibiting enzyme activity, blocking cell cycle, and reversing tumor drug resistance. It could provide a basis for the research, development and utilization of quercetin and its derivatives in lung cancer.

Key words: quercetin; anti-lung cancer *in vitro*; quercetin derivatives; mechanism

据 2021 年美国癌症学会统计显示, 在全球癌症致死患者中, 肺癌死亡率排名第一, 占癌症死亡患者的 22%, 是目前对人群健康和生命威胁最大的恶性

肿瘤之一。现有的肺癌治疗方法中, 二次治疗死亡风险高, 治疗效果欠佳, 随着人们健康意识不断提高, 预防治疗越来越受到大众的重视^[1-2]。

收稿日期: 2021-08-04

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2018JS685); 指导性项目 (2017ZDX063)。

作者简介: 胡粉青 (1980-), 女, 本科, 讲师, 研究方向: 中药、民族药, E-mail: dhzyxyhuqing@163.com。

* 通信作者: 邵曰凤 (1981-), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 天然药物、民族药, E-mail: dhzyxyyuefeng@163.com。

槲皮素是一种黄酮醇类天然产物,广泛存在于山姜等植物的花、叶、果实、根茎中和各种蔬菜水果中,实验研究表明槲皮素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖、减肥、降压、抗抑郁等作用。其结构为 3,3',4',5,7-五羟基黄酮^[3-4]。目前合成的槲皮素衍生物,均为在其结构的 A 环的 5、6、7、8 位,和 B 环的 3'、4'、5'位,C 环的 3、4 与不同取代基通过化学反应合成的产物。结构详见图 1。

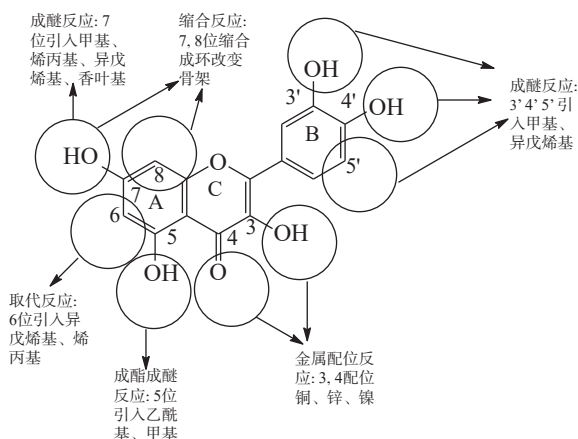


图 1 槲皮素及结构修饰

Fig.1 Quercetin and structural modification

本文通过国外 SpringerLink、PubMed, 国内知网等数据库,输入标题或摘要为“quercetin”、“quercetin derivative”、“cancer”、“lung cancer”等字词,检索了国内外近十年关于槲皮素及衍生物的抗癌和抗肿瘤研究。结果显示标题或摘要含槲皮素和癌症的文章 1780 篇,见图 2。标题或摘要含槲皮素和肺癌的文章 51 篇,见图 3。标题或摘要含槲皮素衍生物和癌症的文章 9 篇,标题或摘要含槲皮素衍生物和肺癌的文章 0 篇。文献数据表明,近十年来专家围绕槲皮素在抗癌方面的作用、作用机制和制剂做了大量研究;研究显示,槲皮素具有广谱地抗肿瘤作用,对肺癌也表现出较好的防治作用^[5],但对槲皮素及其衍生物研究不够深入和全面,尤其是槲皮素衍生物抗肿瘤研究非常少;研究还显示,槲皮素主要存在溶解度低、稳定性差、生物利用度不高、半衰期短等缺

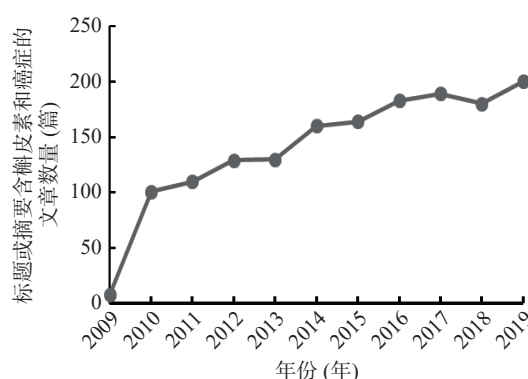


图 2 标题或摘要含槲皮素和癌症的文章数量

Fig.2 Number of articles with quercetin and cancer in the title or abstract

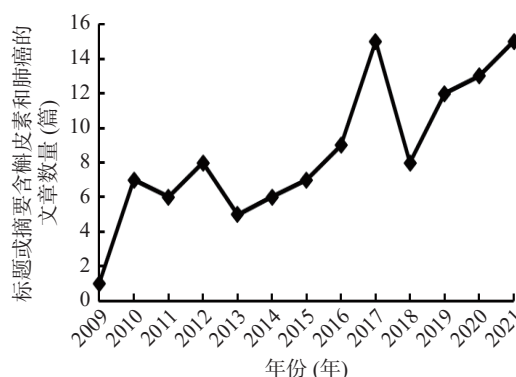


图 3 标题或摘要含槲皮素和肺癌的文章数量

Fig.3 Number of articles with quercetin and lung cancer in the title or abstract

陷,这些问题限制了其临床应用^[6]。近年国内外学者以改善槲皮素溶解性能,提高生物利用度为目标,以槲皮素、芦丁为先导化合物,通过结构修饰,合成了许多槲皮素衍生物,经活性筛选,这些衍生物也显示了较好的抗肿瘤作用,部分还显示了较好的抗肺癌作用^[7]。此外,针对槲皮素水溶性较差,还研究了各种槲皮素新制剂。

基于槲皮素及衍生物在抗肿瘤方面研究较少,并且存在水溶性差、生物利用度低等不足,本文从槲皮素抗肿瘤新制剂、抗肿瘤的槲皮素衍生物和槲皮素及衍生物抗肿瘤作用机制三方面进行了收集整理,以期能为槲皮素在肺癌方面的研究提供思路方法^[6-7]。

1 槲皮素抗肿瘤新制剂研究

槲皮素结构为平面型分子,分子中含有多酚羟基,存在水溶性差等问题。为了解决这些问题,经过药物专家实验性研究,将槲皮素包封于纳米级的各种材料中,制成纳米粒^[8-12]、脂质体^[13]、纳米乳等新剂型,不但增加了载药量,还克服了溶解性差、生物利用度低等不足,从而改善了槲皮素的体外治疗效果,值得进一步推广用于临床研究,为开发研究新药提供基础。

1.1 纳米粒制剂

固体脂质纳米粒是由多种类脂材料混合制成的固体颗粒,药物包裹在这种材料中,可增加药物稳定性,改善药物溶解性能,且这种颗粒制备较简便,具有缓控释作用,可用于静脉注射或局部给药达到靶向定位释放药物。

Wang^[14]利用反溶剂法制备成槲皮素银杏淀粉纳米颗粒,结果显示与普通淀粉纳米粒相比较,其粒径均匀、载药量高、生物相容性良好,口服无毒副作用。刘康^[15]将槲皮素与油酰壳聚糖共同制成油酰壳聚糖纳米粒,结果表明这种纳米颗粒不仅具有分散均匀、无毒性、缓释作用,而且还具有肺部血药浓度高、药物半衰期长、亲和力和载药量高的特点。Wang 等^[16]制备了西妥昔单抗壳聚糖纳米粒子(Cet-CTS NPs),研究表明粒径为 290 nm 的纳米粒可持续释放紫杉醇 (PTX) 和槲皮素 (QUE),载有 PTX 和 QUE

的靶向 Cet-CTS NP 还能抑制对 PTX 产生耐药性的 A549/肿瘤生长。载有 PLGA-PEG 纳米粒子的新型吉非替尼和槲皮素共递送系统,经过对药物的细胞毒性等进行评估,发现该系统具有包封率高、释药可持续时间长、药物对肺组织亲和力强、肿瘤抑制率高等特点。银杏淀粉纳米颗粒、油酰壳聚糖、西妥昔单抗壳聚糖纳米粒子(Cet-CTS NPs)是一种较好的制备槲皮素纳米粒制剂的载体材料,纳米粒制剂穿透力强,载药量高,靶向性强,较好的粒径范围为 50~200 nm,近年研究的热点为纳米粒的表面修饰,在其中加入磁性材料,可通过磁场导向作用将药物导向靶区。

1.2 纳米乳剂

纳米乳是将药物分散在由水或油中,在表面活性剂的作用下,自发形成粒径为 1~100 nm 的热力学稳定透明或半透明均相分散体系,具有工艺制备简单、缓释靶向作用,可提高药物生物利用度等优点。Arbain 等^[17]以棕榈油酯/蓖麻油酸作为油相,应用高能乳化法制成载有槲皮素的水包油(O/W)型的纳米乳剂,结果表明该制剂可持续释药 48 h,具有载药量高,稳定性好,对 A549 肺癌细胞毒性选择性高的特点。Arbain 等^[18]运用低能和高能乳化法制备的槲皮素的棕榈基纳米乳剂制剂,结果表明制剂液滴大小一致、稳定性好、良好的粘度和电导率,可作为槲皮素纳米乳剂的载药系统,制成制剂用于肺癌的治疗。纳米乳剂制备成分相对较低,具有选择性高等特点,可作为槲皮素治疗肺癌有效载体材料,开发用于临床,但具体制备参数需要进一步研究。

1.3 脂质体

用亲水性材料如聚乙二醇进行表面修饰制备成纳米脂质体,静脉注射制剂兼具“长循环”和“隐形”或“立体稳定”的特点,可减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血液蛋白质成分与磷脂等的结合、延长体内循环时间等具有重要作用。纳米脂质体还能改善生物大分子药物的口服吸收以及其他给药途径吸收,提高生物利用度。

袁志平^[19]利用旋转蒸发法制备的脂质体槲皮素(Q-PEGL),结果显示被脂质体包封后的槲皮素对 Lewis 肺癌 LL/2 抗肿瘤细胞的抑制作用随着剂量增加而增加,其水溶性、靶向性增加,抗肿瘤作用增强。Riaz 等^[20]用膜水化法制备成不同 T7 肽密度的槲皮素的 T7 表面功能化脂质体(T7-QR-lip),研究显示该脂质体体外对肺癌细胞具有靶向作用,可加速肿瘤细胞凋亡,增强细胞毒活性,阻滞细胞停滞,在肺癌治疗递送系统方面具有较好的开发前景。Zhou 等^[21]用薄膜水化法制备了三批包含槲皮素(QCT)二硬脂酰-L- α -磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000-RGD-脂质体([DSPE]-PEG2000-RGD-LPs/QCT)的 RGD 修饰的纳米脂质体,结果显示该系统对 A549 肿瘤小鼠具有较好的靶向释药活性,可用于癌症组织的有孔脉管系

统药物递送治疗。Li 等^[22]用轴电喷涂技术制备了新型槲皮素负载微粒(QM)。结果表明与槲皮素原料药体外抗肺癌 A549 细胞活性进行了比较,具有释药速度快,对肺癌 A549 细胞抑制作用较强,阻滞细胞迁移,使肿瘤细胞停留在 G0/G1 期等优点。由此可见将槲皮素包封在不同的脂质体材料中,制备成各种脂质体复合物,具有良好的稳定性、安全性和生物利用度高等有点,该种材料还能掩盖药物的不良气味,是一种较理想的载体材料,在食品药品行业越来越被大家关注。

1.4 纳米胶束

将药物包封在具有亲水性外壳及疏水性内核的胶束中,适合于携带不同性质的药物,亲水性的外壳不仅具备“隐形”的特点,还有缓控释作用。基于肿瘤微环境(TME)中高浓度的谷胱甘肽(GSH)可能会破坏 3,3'-二硫代二丙酸(DA)中的二硫键(SS),Wang 等^[23]选择 DA 连接疏水性片段(槲皮素,Que)和 oHA,通过 ¹H NMR 合成了槲皮素-二硫代二丙酸-低聚透明质酸-甘露糖-阿魏酸(Que-S-S-oHA-Man-FA;QHMF),经过自动组装制成粒径小,稳定性好的胶束,对 A549 细胞还具有良好的细胞渗透性和细胞毒性。槲皮素纳米胶束对治疗肺癌不仅具有缓控释作用,还具有减轻药物的毒副作用,能穿透肿瘤部位的毛细血管壁进入肿瘤组织,在肿瘤细胞局部释放药物,药物浓度增加,抗肿瘤作用增强。作为基因药物载体材料,纳米胶束具有抵御核酸酶的能力。

1.5 其它制剂

Xu 等^[24]应用多孔有机聚合物(POP)与乙缩醛缩合链接得到乙缩醛连接的多孔有机聚合物(HCTP-MA)。结果显示该系统具有载药量高,酸性 pH 具有控释作用,增强槲皮素对肺癌的治疗效果。Lakshmi 等^[25]研究了槲皮素-Ru(II)复合物(Quercetin-Ru(II))对非小细胞肺癌细胞系(A549)以及肺正常细胞(WI-38)的细胞毒活性。结果表明复合物以最低浓度(10~30 $\mu\text{mol/L}$)对 A549 细胞产生了明显的细胞毒性。Lakshmi 等^[26]用一锅回流反应合成了钌-槲皮素共轭纳米簇(Ru-QC NCs)。发现 Ru-QC NCs 对 A549 细胞具有显著的细胞毒性(水平为 20~50 $\mu\text{g/mL}^{-1}$),其作用机制值得进一步研究。Lakshmi 等^[27]在碱性条件下反应制备成槲皮素介导的金纳米簇(Qu-GNC)。结果表明该纳米簇粒径大小均一、稳定,对 A549 细胞具有高毒性,在抗癌和生物成像纳米材料方面应用前景较好。以上这些槲皮素新制剂值得进一步研究。

鉴于槲皮素具有广谱的抗肿瘤作用,药理作用广泛的优点和生物利用度低的缺点,国内外学者根据槲皮素的结构特点,在其结构中 A 环的 5、6、7、8 位, B 环的 3'、4'、5'位, C 环的 3、4 位,利用取代反应、醚化反应、酯化反应、配位反应,引入甲基、烯丙基、异戊烯基、金属离子、利用 7、8 位成环改变其骨架等,半合成了许多化合物,结构修饰点详见图 1,这

些槲皮素衍生物脂溶性增加,细胞膜穿透能力增强,生物利用度提高,活性增强,本文从这些合成或提取分离的化合物中,筛选出 11 个具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物,其结构详见图 4。

郭中原等^[28]以槲皮素为原料,通过乙酰基和 MOM 反应,经克莱森重排反应,引入烯丙基,分别得到衍生物 1(7-烯丙基-3,5,3',4'-四乙酰氧基黄酮)和 2(5-羟基-6-烯丙基-3,7,3',4'-四甲醚基黄酮),经活性筛选,发现这两个衍生物对抗 A549 肺癌细胞的 IC_{50} 浓度均为 $10 \mu\text{mol/L}^{-1}$ 。研究表明槲皮素羟基经乙酰基保护,8 位引入烯丙基,抗肿瘤活性降低,但活性强于槲皮素,直接在槲皮素 8 位引入取代基,则活性与槲皮素相当;经 MOM 保护,6 位引入烯丙基,活性增强,5 位引入烯丙基,则活性消失;直接在槲皮素 6 位引入烯丙基时,无抑制活性。表明 3,5,7,3',4'五羟基取代影响其抗肿瘤作用,7 位羟基氢取代与否决定其是否具有抗肿瘤活性,取代基的种类和碳原子数的多少决定其抗肿瘤作用的强弱。7、8 位引入取代基,

抗肿瘤活性降低;单纯在 8 位引入取代基对抗肺癌活性影响不大;7 位羟基氢取代,在 6 位引入取代基,抗癌活性增强;5、7 位羟基取代氢,抗肿瘤活性消失。

从小构树叶的乙醇浸膏中分离鉴定的衍生物 3 对 A549 细胞表现出较好活性,其 ED_{50} 值为 $7.77 \mu\text{g/mL}^{-1}$ ^[29]。结构中 7 位取代与 8 位形成五元的呋喃环。贾景景等^[30]用槲皮素与异戊烯基发生烯炔基化反应,经分离鉴定获得衍生物 4、5,并测定两个化合物半数抑制浓度 IC_{50} 值分别为 15.23 和 $8.92 \mu\text{mol/L}^{-1}$ 。对肺癌 A549 肿瘤细胞的抑制率分别为 $73.66\% \pm 2.23\%$ 和 $76.87\% \pm 1.35\%$,具有明显的抗增值能力。表明 7,3'二取代异戊烯基活性强于 3',4'二取代产物。研究还表明 3,7,3',4'四取代与 3,7,3'三取代活性相当,抑制率较二取代低。衍生物 6(3',4',5,7-O-四甲基槲皮素)抗人肺癌 DMS-114 细胞增殖的活性远高于槲皮素^[31]。王恩霞^[32]体外研究表明,衍生物 7(7-O-香叶基槲皮素)较槲皮素,具有良好的溶解性和抗增殖能力,对 A549 和 NCI-H1975

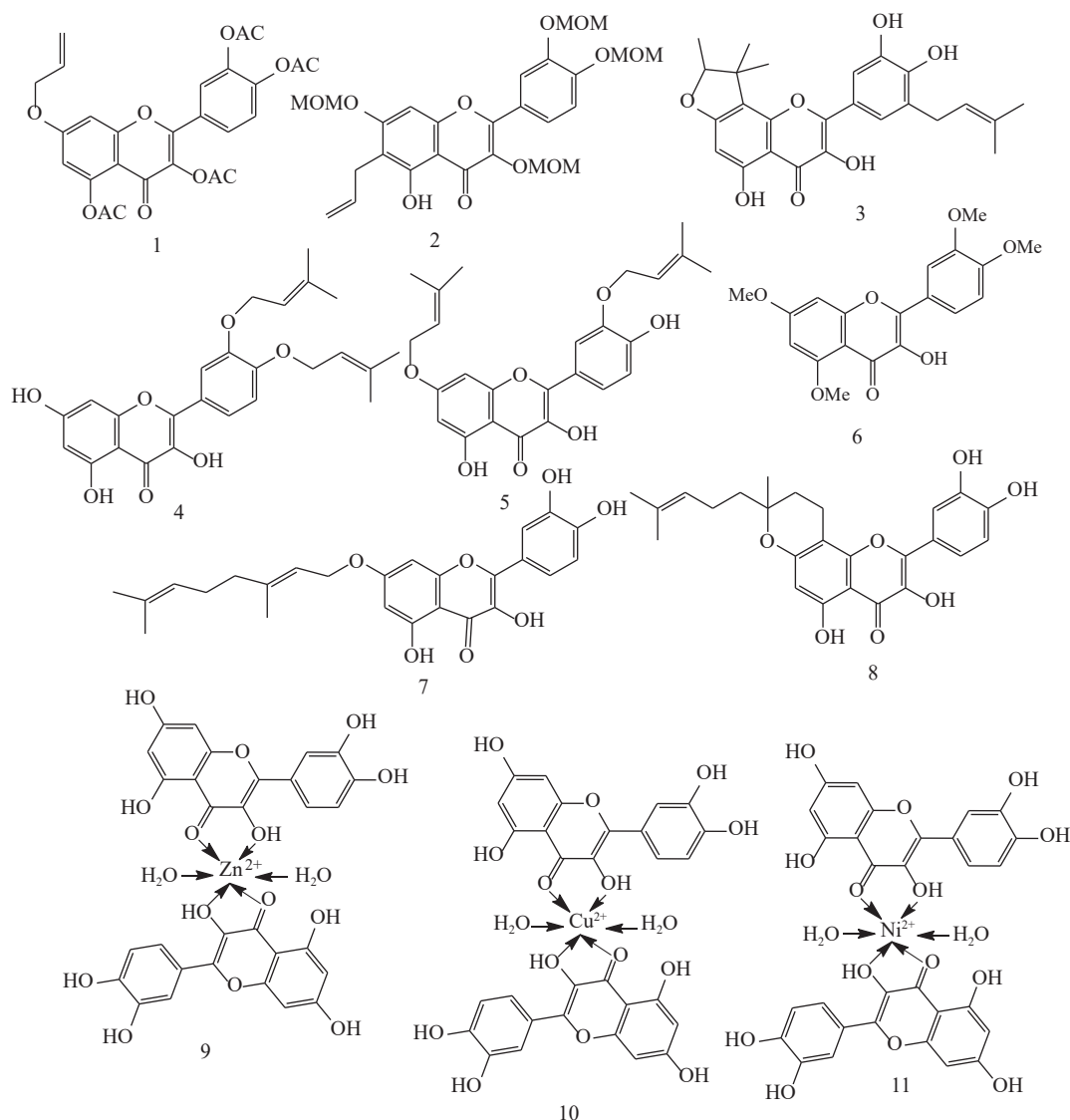


图 4 抗肿瘤槲皮素衍生物

Fig.4 Structure of anti-lung cancer quercetin derivatives

肺癌细胞作用 24 h 后, IC_{50} 分别为 (28.58 ± 4.65) 和 $(24.98 \pm 3.01) \mu\text{mol/L}$ 。Escobar 等^[33] 用槲皮素和柠檬醛发生缩合反应, 合成了 3,5,3',4'-四羟基 7,8 位吡喃型槲皮素衍生物 8, 经测试该化合物对肺癌 A549 细胞半数抑制浓度 IC_{50} 为 $0.022 \mu\text{mol/L}^{-1}$, 是一个具有显著地抗肺癌活性的新药, 值得进一步用于临床研究。衍生物 9(槲皮素锌配合物)、10(槲皮素铜配合物)、11(槲皮素镍配合物)对 A549 细胞也显示了不同抗增殖作用, 衍生物 10 能促进 A549 cells 凋亡^[34-35]。衍生物 1 到 11 结构详见图 4。

分析比较这些具有抗肺癌的槲皮素衍生物的结构、半数有效浓度(ED_{50})和半数抑制浓度(IC_{50}), 结果显示槲皮素衍生物抗肺癌作用强弱与取代基的位置和取代基碳原子数多少及 7、8 位是否成环有关。一般为 7 位取代>4'位取代>其他取代位置>无取代槲皮素; 在 7 位取代基团中, 抗肺癌活性强弱顺序为: 7 位取代与 8 位成环(六元环>五元环)>异戊烯基取代>烯丙基>甲基; 另外槲皮素铜配合物除对体外肺癌细胞具有抑制作用外, 对人体肺癌细胞还具有诱导其凋亡作用。

2 槲皮素及衍生物体外抗肺癌活性研究

肺癌是原发于气管、支气管和肺的恶性肿瘤。分为小细胞癌和大细胞癌两种类型。具有死亡率较高、易发生耐药等特点。通过研究发现槲皮素及其衍生物对肺癌细胞具有抑制增长和加速凋亡等作用, 其作用机制如下。

2.1 诱导肺癌细胞凋亡

2.1.1 影响基因、蛋白表达, 促进细胞凋亡 基因蛋白是调控肿瘤细胞生长、凋亡很重要的因素之一, 通常促凋亡基因蛋白可加速肿瘤细胞凋亡, 抑制其增殖, 抗凋亡基因蛋白可抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤增殖。因此可以根据血液中基因蛋白表达的变化, 可推测肿瘤细胞的凋亡情况。

刘伟^[36] 研究表明奥希替尼和槲皮素联合用药, 与单一用药、空白对照组相比, 联合用药后, 血液中的抗凋亡 p-Akt 及 Bcl-2 蛋白明显减少, 促凋亡 Bax 蛋白显著增加, 肺癌 H1975 细胞凋亡作用加速。表明其抗癌作用机制为抑制抗凋亡基因蛋白 p-Akt。苏珊等^[37] 研究结果显示槲皮素可浓度依赖性的加速人非小肺癌细胞 H446 凋亡, 其作用机制为抑制抗凋亡蛋白 BCL-2 产生。袁玫等^[38] 研究表明槲皮素可明显升高促凋亡基因蛋白 Caspase-3 浓度、增强多聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)活性, 抑制抗凋亡蛋白 NF- κ B 的表达, 诱导细胞凋亡。

刘涛等^[39] 研究发现随着槲皮素可浓度依赖性的增加促凋亡蛋白 P53 和 Bax, 减少 Bcl-2 蛋白, 促进肺癌细胞凋亡。其抗肿瘤作用机制以调控血液中 Bax、p53 和 Bcl-2 等蛋白有关。Wang 等^[40] 研究结果显示, 槲皮素可浓度依赖性的作用于肿瘤细胞, 使细胞中 miR-16-5p 蛋白减少、WEE1 蛋白增加, 从而使

非小细胞肺癌(NSCLC)的抗辐射能力增强。Chuang 等^[41] 研究显示, 槲皮素与曲古菌素 A(TSA)联合应用, 血液中的 p300 蛋白增加, 加速 H1299 细胞凋亡。徐晓等^[42] 研究结果显示, 槲皮素可通过抑制 Survivin 蛋白生成, 有效抑制人肺癌细胞株 A-549 细胞增值, 加速细胞凋亡和坏死。其作用通过抑制蛋白 Survivin 的产生。

张隽等^[43] 研究结果显示, 与对照组比较, 槲皮素可抑制 VEGF、MMP-2 蛋白, 使其生成减少, 使 AI 生成增加, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 其作用机制为抑制 VEGF 和 MMP-2 蛋白有关。王恩霞^[32] 研究表明, 槲皮素衍生物 7-0-香叶基槲皮素可浓度依赖性的抑制肺癌细胞 A549 和 NCI-H1975 的细胞, 使血液中抗凋亡蛋白 Bax、cleaved-PARP、p62 减少, 促凋亡蛋白 pro-caspase3、Bcl-2、LC3-II 和 Beclin1 明显增加, 从而加速细胞皱缩凋亡。王玉波等^[44] 研究发现, 槲皮素(QUE)在高氧条件下或浓度为 $10 \mu\text{g/mL}$ 时, 血液中 P-gp 及 survivin 蛋白含量减少, 可增强顺铂抗肺癌 A549 细胞的作用, 表明其作用机制为抑制抗基因蛋白 P-gp 和 survivin 有关。

赵存玲等^[45] 研究槲皮素结果显示, 随着槲皮素浓度增加, 可作用于肺癌 H3122 细胞, 使抗凋亡蛋白 EGF、HGF、Fibronactin、Vimentin 分泌减少, 促凋亡蛋白 E-cadherin mRNA、ZO-1 蛋白含量增加, 从而使肿瘤细胞增殖减慢, 加速其凋亡。姜益等^[46] 研究结果显示, 槲皮素可通过促进 E-cadherin 蛋白生成增加, 抑制 N-cadherin、Vimentin 蛋白, 使其生成减少, 从而抑制 TGF- β 诱导的人肺癌 A549 细胞增殖, 延缓肿瘤细胞增长。Li 等^[47] 研究表明, 浓度为 $200 \mu\text{g/mL}$ 槲皮素, 可影响肿瘤凋亡基因 p53、Bax 和 Fas, Bax/Bcl-2 的比例, 诱导肿瘤细胞凋亡。

2.1.2 影响细胞信号转导, 加速细胞凋亡 肿瘤细胞生长、分化、凋亡是一个动态平衡过程, 是一个在各种因子参与下发生信号传导有序变化的过程, 药物可通过影响传导的各种因子, 阻断或加速信号传导, 从而影响肿瘤细胞增殖或凋亡, 达到抗肿瘤的作用。

王静等^[48] 研究显示, 槲皮素可通过 Stat3/Mcl-1 途径介导, 使 Stat3 蛋白的活化能力降低, 凋亡相关蛋白 Mcl-1 减少, 从而加速肿瘤细胞凋亡。Zhuang^[49] 分析研究发现, 鹤蟾片(HCT)中的槲皮素可通过调控 MAPK 和 PI3K-Akt 途径, 诱导肺癌细胞凋亡。研究表明 Src(致癌基因)与非小细胞肺癌(NSCLC)的形成密切相关。Dong 等^[50] 研究发现槲皮素在体内外对 Src 均有抑制作用, 使其生成减少, 阻止 Fn14/NF- κ B 信号传导, 从而肿瘤细胞增值速度减慢。文兰香等^[51] 研究表明, 槲皮素用药 48 h 后, 随着浓度的增加, 血液中促凋亡蛋白 LC3 II/LC3 I、beclin-1、p-AMPK/AMPK 增加, 抗凋亡蛋白 p-mTOR/mTOR、p-S6K/S6K 蛋白降低, 对 A549 细胞增殖抑制作用增强。其作用机制为诱导肺癌 A549 细胞经

过 AMPK/mTOR 通路产生自噬作用。李华洋等^[52]研究表明,随着槲皮素剂量的增加,可通过阻滞 STAT3 信号通路,使 A549 细胞的运动速度、与正常细胞的亲和力降低,从而增强抑制 A549 细胞的作用,还可显著降低血液中 STAT3 和 p-STAT3 蛋白。黄震洲等^[53-54]研究表明槲皮素可通过阻滞 EGFR-Ras-Raf-MEK/ERK1/2 信号通路,减缓细胞周期发展,从而加速细胞凋亡。Wu 等^[55]研究表明槲皮素等五种化合物可下调 TLR4/NF- κ B 信号通路,阻止镍对癌细胞促进作用,抑制 Ni 诱导 A549 肿瘤细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-10 的分泌,减少 TLR4 和 Myd88 的 mRNA 和蛋白水平,加速肿瘤细胞凋亡。

2.2 抑制酶的活性,加速细胞凋亡

生物酶是肿瘤细胞发生增殖、侵袭和转移的重要物质。MMPs(基质金属蛋白酶)是一种促进细胞增殖、迁移和分化,并在血管生成、组织修复中发挥重要作用的蛋白质水解酶,它在血液中表达升高,意味着肿瘤细胞的增值和转移^[56-57]。Kong 等^[58]研究显示,血清中 MMP-9 含量增高,是临床诊断为肺癌的重要指标之一。赵欣等^[59]研究表明槲皮素可浓度依赖性的与基质金属蛋白酶 9(MMP-9)活性中心结合,使其活性降低,促肿瘤细胞穿过人工基底膜的能力降低,从而阻止肺癌 A549 细胞分化生长、转移。

2.3 阻滞细胞周期

肿瘤细胞的增殖过程主要包括四个期,根据各期肿瘤细胞数量的变化,可判定细胞的增殖情况。王恩霞^[32]发现化合物 7 可将 A549 和 NCI-H1975 两种肺癌细胞阻滞在 G₀/G₁ 期,且作用强于槲皮素。徐晓等^[42]研究发现槲皮素可阻滞 A-549 细胞增殖,使其停滞在 G₂/M 期。张隽等^[43]也发现槲皮素可将肺癌 A549 细胞阻止在 G₀/G₁ 期。刘涛等^[39]和徐晓等^[42]研究表明可阻滞 H446 细胞,使其延缓至 G₂/M 期。表明槲皮素及其衍生物可通过抑制各种肺癌细胞增殖周期,阻止细胞分裂,达到抗肿瘤作用。

2.4 其他作用

郭中原等^[28]、贾景景等^[30]研究发现槲皮素衍生物 1、2、4、5 对肿瘤细胞 A549 等具有较显著的抗增殖活性作用。Albrecht 等^[60]研究结果显示,口服槲皮素可延缓肺腺癌出现,增加正常细胞重量,其机制值得进一步研究。槲皮素与传统抗肿瘤药联合应用,可逆转肿瘤耐药性发生,增强抗肿瘤药治疗效果。Zhan 等^[61]体外研究表明,槲皮素可增加肺癌 A549 细胞对抗癌药顺铂(DDP)和长春新碱(VCR)的敏感性,降低肿瘤细胞对两个药物的耐药性,从而增强抗肿瘤作用。Wang 等^[62]研究表明槲皮素(QUE)可降低肺癌 A549 细胞对天然抗肿瘤药物紫杉醇的耐药性,提高紫杉醇抗肿瘤的效果。应该说,槲皮素与临床常用抗癌药联合应用,可延缓药物耐药性发生,减轻药物不良反应,为肺癌患者带来福音,值得期待。

3 展望

槲皮素是一个天然易得的原料,在抗肺癌方面值得进一步研究,但目前槲皮素及衍生物抗肺癌的研究主要停留在体外,体内临床研究相对较少;在抗肺癌新制剂方面,槲皮素新制剂研究较多,槲皮素衍生物制剂研究较少,在已经研究的各种槲皮素新制剂之间,缺少各种新制剂对载药量、释药速度、生物利用度等的对比研究。

本文总结的 11 个抗肺癌槲皮素衍生物,在抗肺癌方面,体外研究表明均强于槲皮素。其中化合物 5、7、8、10 值得进一步研究,尤其是化合物 8、7、8 位成吡喃环,半数抑制浓度显示,抗肺癌活性特别强,是一个特别理想的,可作为新药用于临床抗肺癌开发研究。另外通过对 6、7 位结构修饰,引入杂环,值得进一步研究。

目前槲皮素及槲皮素衍生物研究表明,主要对肺癌系 A549、H1975、H446、H3122、H1299、NCI-H1975 和 PC9/GR 具有细胞毒活性。与传统抗癌药联合应用,可增强肺癌细胞对药物的敏感性,效果显著,是未来开展临床研究的热点,以期获得抗肺癌的新制剂,用于临床肺癌患者治疗。

参考文献

- [1] SONG X Y, HU Z, TIAN Y F, et al. Does irradiation for initial primary lung cancer affect the risk of metachronous second primary lung cancer?[J]. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2021, 60(3): 475-483.
- [2] ZHANG N, WANG Y J, YU H J, et al. Distance to highway and factory density related to lung cancer death and associated spatial heterogeneity in effects in Jiading District, Shanghai[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021: 64536-64551.
- [3] ABHARZANJANI F, HEMMATI M. Protective effects of quercetin and resveratrol on aging markers in kidney under high glucose condition: *In vivo* and *in vitro* analysis[J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(7): 5435-5442.
- [4] DHANYA R, KARTHA C C. Quercetin improves oxidative stress-induced pancreatic beta cell alterations via mTOR-signaling[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476(11): 3879-3887.
- [5] MALEKI D P, SADOUGHI F, ASEMI Z, et al. Anti-cancer properties of quercetin in osteosarcoma[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 349.
- [6] ERDOGAN N, AKKIN S, VARAN G, et al. Erlotinib complexation with randomly methylated β -cyclodextrin improves drug solubility, intestinal permeability, and therapeutic efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2021, 26(7): 797-806.
- [7] LIAN Z Y, PANG J J, GUO Y X, et al. Study on the synthesis and antitumor activity of quercetin-3-O-acyl ester[J]. *Biochemical*, 2021, 7(3): 40-43.
- [8] LÜ F N, HUANG J, CHENG J Q, et al. Preparation and cytological study of quercetin-loaded PNIPAm nanogel[J]. *Journal of*

- Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 36(2): 197–204.
- [9] 曹彦平. 不同粒径槲皮素纳米混悬剂的抗肿瘤活性研究[D]. 开封: 河南大学, 2019. [CAO Y P. Study on the anti-tumor activity of quercetin nanosuspensions with different particle sizes [D]. Kaifeng: Henan University, 2019.]
- [10] 魏志豪. 羟基喜树碱与槲皮素联合用药纳米混悬剂的体内抗肿瘤活性研究[D]. 开封: 河南大学, 2019. [WEI Z H. Study on the anti-tumor activity of hydroxycamptothecin and quercetin combined drug nanosuspension *in vivo* and *in vitro* [D]. Kaifeng: Henan University, 2019.]
- [11] 徐浩, 高艺璇, 王向涛. 槲皮素纳米混悬剂的制备、表征及抗乳腺癌研究[J]. 中草药, 2019, 50(1): 42–51. [XU H, GAO Y X, WANG X T. Preparation, characterization and anti-breast cancer research of quercetin nanosuspension[J]. Chinese Herbal Medicine, 2019, 50(1): 42–51.]
- [12] 胡凯莉. 槲皮素调节肿瘤微环境提高纳米粒的瘤内渗透、滞留及抗肿瘤效果[C]//2018年第十二届中国药物制剂大会论文集[出版者不详]. 2018: 297–298. [HU K L. Quercetin regulates the tumor microenvironment and improves the intratumoral penetration, retention and anti-tumor effects of nanoparticles [C]//Proceedings of the 12th China Pharmaceutical Preparations Conference in 2018 [Publisher unknown]. 2018: 297–298.]
- [13] 杜倩, 汤洋, 陈剑秋, 等. 槲皮素和白藜芦醇共载磁性固体脂质纳米粒的制备及其抑瘤作用评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 109–114. [DU Q, TAGN Y, CHENG J Q, et al. Preparation of quercetin and resveratrol co-loaded magnetic solid lipid nanoparticles and evaluation of their anti-tumor effect[J]. Chinese Journal of Experimental Formulas, 2019, 25(10): 109–114.]
- [14] WANG T. Construction of ginkgo nanostarch/quercetin drug loading system and its anti-tumor activity [D]. Nanjing: Nanjing Forestry University, 2020.
- [15] 刘康. 槲皮素和紫杉醇共输送吸入油酰壳聚糖纳米聚合微球的构建及药动学研究[D]. 潍坊: 潍坊医学院, 2017. [LIU K. Construction and pharmacokinetics of oleoyl chitosan nano-polymerized microspheres for co-delivery of quercetin and paclitaxel[D]. Weifang: Weifang Medical College, 2017.]
- [16] WANG Y, YU H, WANG S, et al. Targeted delivery of quercetin by nanoparticles based on chitosan sensitizing paclitaxel-resistant lung cancer cells to paclitaxel[J]. Materials Science & Engineering C, 2021, 119: 111442.
- [17] ARBAIN N H, SALIM N, MASOUMI H R F, et al. *In vitro* evaluation of the inhalable quercetin loaded nanoemulsion for pulmonary delivery[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2019, 9(2): 497–507.
- [18] ARBAIN N H, BASRI M, SALIM N, et al. Development and characterization of aerosol nanoemulsion system encapsulating low water soluble quercetin for lung cancer treatment[J]. Materials Today: Proceedings, 2018: 5.
- [19] 袁志平. 脂质体槲皮素的抗肿瘤实验研究[D]. 成都: 四川大学, 2006. [YUAN Z P. Experimental study on anti-tumor effect of liposomal quercetin [D]. Chengdu: Sichuan University, 2006.]
- [20] 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]. International Journal of Nanomedicine, 2019, 14: 2879–2902.
- [21] ZHOU X, LIU H Y, ZHAO H, et al. RGD-modified nanoliposomes containing quercetin for lung cancer targeted treatment[J]. Onco Targets and Therapy, 2018, 11: 5397–5405.
- [22] LI C, GAO L F, ZHANG Y, et al. Preparation of quercetin loaded microparticles and their antitumor activity against human lung cancer cells (A549) *in vitro*[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2019, 20(11): 945–954.
- [23] WANG B J, ZHANG W, ZHOU X D, et al. Development of dual-targeted nano-dandelion based on an oligomeric hyaluronic acid polymer targeting tumor-associated macrophages for combination therapy of non-small cell lung cancer[J]. Drug Delivery, 2019, 26(1): 1265–1279.
- [24] XU Z L, HU L L, MING J J, et al. Self-gated porous organic polymer as drug delivery system for pH stimuli-responsive controlled quercetin release[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2020: 303.
- [25] LAKSHMI B A, BAE J Y, AN J H, et al. Facile design and spectroscopic characterization of novel bio-inspired quercetin-conjugated tetrakis (dimethylsulfoxide) dichlororuthenium(II) complex for enhanced anticancer properties[J]. Inorganica Chimica Acta, 2019: 495.
- [26] LAKSHMI B A, BAE J Y, AN J H, et al. Nanoclusters prepared from ruthenium (II) and quercetin for fluorometric detection of cobalt (II), and a method for screening their anticancer drug activity[J]. Microchimica Acta, 2019, 186(8): 539.
- [27] LAKSHMI B A, KIM S. Quercetin mediated gold nanoclusters explored as a dual functional nanomaterial in anticancer and bio-imaging disciplines[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2019, 178: 230–237.
- [28] 郭中原, 贾景景, 梁曜华, 等. 烯丙基槲皮素衍生物的合成及活性评价[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(6): 442–448. [GUO Z Y, JIA J J, LIANG Y H, et al. Synthesis and activity evaluation of allyl quercetin derivatives[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2016, 51(6): 442–448.]
- [29] 冯亚莉, 卢令攀, 翟广玉. 槲皮素衍生物抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3565–3574. [FANG Y L, LU L P, ZHAI G Y. Research progress of anti-tumor activity of quercetin derivatives[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 45(15): 3565–3574.]
- [30] 贾景景, 郭中原, 梁曜华, 等. 槲皮素衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(23): 2013–2017. [JIA J J, GUO Z Y, LIANG Y H, et al. Synthesis of quercetin derivatives and their anti-tumor activity[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2016, 51(23): 2013–2017.]
- [31] 渠文涛, 朱玮, 翟广玉, 等. 槲皮素衍生物的合成及生物活性研究进展[J]. 化学研究, 2012, 23(4): 101–110. [QI W T, ZHU W, QI G Y, et al. Research progress on synthesis and biological activity of quercetin derivatives[J]. Chemical Research, 2012, 23(4): 101–110.]

- [32] 王恩霞. 7-O-香叶基槲皮素体外诱导肺癌细胞发生凋亡与自噬作用的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2016. [WANG E X. 7-O-geranyl quercetin induces lung cancer cell apoptosis and autophagy *in vitro* [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2016.]
- [33] ESCOBR Z, SOLANO C, LARSSON R, et al. Synthesis of poinsettifolin A[J]. *Tetrahedron*, 2014, 70: 9052–9056.
- [34] 陈积常, 黄初升, 刘红星, 等. 具有生物活性的异萜烯基及香叶基黄酮类化合物[J]. *化工技术与开发*, 2013, 42(1): 12–17. [CHENG J C, HUAGN C S, LIU H X, et al. Biologically active foreign body alkenyl and geranyl flavonoids[J]. *Chemical Technology and Development*, 2013, 42(1): 12–17.]
- [35] ALPER P, ERKISA M, MUTLU G H, et al. Synthesis, characterization, anticancer and antioxidant activity of new nickel(II) and copper(II) flavonoid complexes[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2020, 25(1): 161–177.
- [36] 刘伟. 奥希替尼联合槲皮素对非小细胞肺癌 H1975 细胞增殖的协同抑制作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019. [LIU W. Synergistic inhibitory effect of osimertinib combined with quercetin on the proliferation of non-small cell lung cancer H1975 cells [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.]
- [37] 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. [SU S, ZOU J J, KONG S Y, et al. The regulatory effect of quercetin on the apoptosis of small cell lung cancer cell line H446 [J]. *Journal of Clinical Pulmonology*, 2015, 20(6): 987–989.]
- [38] 袁玫, 王松, 张增雷, 等. 槲皮素通过抑制核因子- κ B 表达诱导 A549 细胞凋亡[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1921–1923. [YUAN M, WANG S, ZHANG Z L, et al. Quercetin induces A549 cell apoptosis by inhibiting the expression of nuclear factor- κ B[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(7): 1921–1923.]
- [39] 刘涛, 张雅雅, 许英艺, 等. 槲皮素对人小细胞肺癌 H446 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(2): 169–174. [LIU T, ZHANG Y Y, XU Y Y, et al. Effects of quercetin on proliferation and apoptosis of human small cell lung cancer H446 cells[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2014, 21(2): 169–174.]
- [40] WANG Q, CHEN A K, LU H J, et al. Quercetin radiosensitizes non-small cell lung cancer cells through the regulation of miR-16-5p/WEE1 axis[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(5): 1012–1022.
- [41] CHUANG C H, CHAN S T, CHEN C H, et al. Quercetin enhances the antitumor activity of trichostatin A through up-regulation of p300 protein expression in p53 null cancer cells[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2019, 306: 54–61.
- [42] 徐晓, 刘进, 张珂. 槲皮素对人肺癌细胞株 A-549 细胞增殖的抑制作用[J]. *浙江医学*, 2014, 36(7): 557–560, 581, 635. [XU X, LIU J, ZHANG K. Inhibitory effect of quercetin on the proliferation of human lung cancer cell line A-549[J]. *Zhejiang Medicine*, 2014, 36(7): 557–560, 581, 635.]
- [43] 张隽, 曹培国, 潘宇亮. 槲皮素联合白藜芦醇对小鼠 Lewis 肺癌细胞生长的抑制作用[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 936–939. [ZHANG X, CAO G P, PAN Y L. Inhibitory effect of quercetin combined with resveratrol on the growth of mouse Lewis lung cancer cells[J]. *Cancer Research*, 2012, 39(8): 936–939.]
- [44] 王玉波, 卢兆桐, 张庆广, 等. 槲皮素对肺腺癌细胞 A549/DDP 多药耐药的逆转作用[J]. *滨州医学院学报*, 2013, 36(2): 86–89. [WANG Y B, LU Z T, ZHANG Q G, et al. The reversal effect of quercetin on multidrug resistance of lung adenocarcinoma cell line A549/DDP[J]. *Journal of Binzhou Medical University*, 2013, 36(2): 86–89.]
- [45] 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. [ZHAO C L, GUO F L, TAN Y Y, et al. Quercetin inhibits the migration of H3122 cells through the EMT pathway[J]. *Hebei Medicine*, 2019, 41(2): 170–173.]
- [46] 姜益, 庞军, 吴晓东, 等. 槲皮素对 TGF- β 诱导的人肺癌 A549 细胞上皮间质转化的影响[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(5): 6–8, 11. [JIANG Y, PENG J, WU X D, et al. The effect of quercetin on the epithelial-mesenchymal transition of human lung cancer A549 cells induced by TGF- β [J]. *Modern Chinese Doctor*, 2013, 51(5): 6–8, 11.]
- [47] LI H, TAN L, ZHANG J W, et al. Quercetin is the active component of Yang-Yin-Qing-Fei-Tang to induce apoptosis in non-small cell lung cancer[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2019, 47(4): 879–893.
- [48] 王静, 袁媛, 彭佳, 等. 槲皮素通过 Stat3/Mcl-1 途径介导肺癌 PC9/GR 细胞凋亡的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 1782–1785. [WANG J, YUAN Y, PANG J, et al. Quercetin mediates lung cancer PC9/GR cell apoptosis through Stat3/Mcl-1 pathway[J]. *Journal of Anhui Medical University*, 2017, 52(12): 1782–1785.]
- [49] ZHUANG Z J. A comprehensive network pharmacology-based strategy to investigate multiple mechanisms of HeChan tablet on lung cancer[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020: 7658342.
- [50] DONG Y, YANG J, YANG L Y, et al. Quercetin inhibits the proliferation and metastasis of human non-small cell lung cancer cell line: The key role of Src-mediated fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14)/ nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway[J]. *Medical Science Monitor*, 2020, 26: e920537.
- [51] 文兰香, 覃世运, 陈丽君. 槲皮素调控 AMPK/mTOR 通路对肺癌 A549 细胞自噬的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(19): 2375–2379. [WENG L X, TAN S Y, CHENG L J. Quercetin regulates AMPK/mTOR pathway on autophagy in lung cancer A549 cells[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(19): 2375–2379.]
- [52] 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. [LI H Y, XU J, NA H, et al. Quercetin inhibits the migration and invasion of lung cancer A549 cells through the STAT3 signaling pathway[J]. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2017, 44(3): 262–266.]
- [53] 黄震洲, 陈美娟, 熊飞, 等. 周氏克金岩方有效成分槲皮素促进肺癌细胞 NCI-H460 凋亡的相关机制研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(3): 235–237. [HUANG Z Z, CHENG M J, XIONG F, et al. Study on the related mechanism of quercetin, an effective component of Zhou's Kejinyan prescription, promoting apop-

- tosis of lung cancer cell NCI-H460[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 28(3): 235–237.]
- [54] HUANG Z Z. Study on molecular mechanism of cytotoxic ingredients in Zhou's Kejinyan recipe in treating lung cancer [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2012.
- [55] WU T C, CHAN S T, CHANG C N, et al. Quercetin and chrysin inhibit nickel-induced invasion and migration by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling in A549 cells[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2018, 292: 101–109.
- [56] LIU D L, WU K, JIE H Z, et al. The expression and significance of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Progress*, 2020, 18(12): 1236–1239.
- [57] CAO J, XU J Q, LUO X J, et al. Changes in serum levels of matrix metalloproteinases, squamous cell carcinoma antigens, keratin 19 fragments, carcinoembryonic antigens, neuron enolase levels in peripheral lung cancer and their clinical significance[J]. *China Primary Medicine*, 2021, 28(6): 844–848.
- [58] KONG H X, LI H J, XU J, et al. Changes of serum MMP-9, HE4, CYFRA21-1, CEA, NSE levels in patients with lung cancer and their clinical significance[J]. *Shandong Medicine*, 2017, 57(32): 73–75.
- [59] 赵欣, 张健. 槲皮素抑制肺癌肿瘤细胞的生长和转移的机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(6): 592–597. [ZHAO X, ZHANG J. The mechanism of quercetin inhibiting the growth and metastasis of lung cancer cells[J]. *Journal of Central South University (Medical Edition)*, 2015, 40(6): 592–597.]
- [60] ALBRECHT C, CITTADINI C M, SORIA A E. Pharmacological activity of quercetin and 5 caffeoylquinic acid oral intake in male balb/c mice with lung adenocarcinoma[J]. *Archives of Medical Research*, 2020, 51(1): 8–12.
- [61] ZHAN X J, ZHANG R X, YANG S H, et al. Experimental study on the sensitization effect of quercetin on the chemotherapeutic drugs of human lung cancer cell line A549 (in English)[J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2012, 11(7): 380–383.
- [62] WANG Y H, YU H L, WANG S S, et al. Targeted delivery of quercetin by nanoparticles based on chitosan sensitizing paclitaxel-resistant lung cancer cells to paclitaxel[J]. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 2021, 119: 111442.