

# 槲皮素对结肠癌作用及其机制的研究进展

周阿成, 金黑鹰, 张春霞, 王水明

## ■背景资料

槲皮素属于黄酮类化合物, 具有重要的抗肿瘤活性, 能够抑制多种肿瘤细胞, 尤其是结肠癌方面, 可能通过调节多个基因, 抑制细胞的增殖, 诱导细胞凋亡。

周阿成, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210046

金黑鹰, 全国肛肠医疗中心 南京中医药大学第三附属医院 江苏省南京市 210001

张春霞, 王水明, 南京中医药大学研究生部 江苏省南京市 210046

作者贡献分布: 本文由撰写过程由周阿成完成; 金黑鹰审校; 张春霞与王水明收集整理资料。

通讯作者: 金黑鹰, 210001, 江苏省南京市, 全国肛肠医疗中心, 南京中医药大学第三附属医院. jinheiyang@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-01-16 修回日期: 2011-03-09

接受日期: 2011-03-16 在线出版日期: 2011-03-28

## Advances in understanding preventive and therapeutic effects of quercetin against colon cancer and mechanisms involved

A-Cheng Zhou, Hei-Ying Jin, Chun-Xia Zhang, Shui-Ming Wang

A-Cheng Zhou, the First Clinical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Hei-Ying Jin, National Medical Center for Colorectal Care, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Chun-Xia Zhang, Shui-Ming Wang, Graduate School, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hei-Ying Jin, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiyang@yahoo.com.cn

Received: 2011-01-16 Revised: 2011-03-09

Accepted: 2011-03-16 Published online: 2011-03-28

## Abstract

Quercetin can be extracted from many vegetables and fruits. Many studies have demonstrated that quercetin can suppress many kinds of cancer cells, such as breast, prostate, liver, esophageal and ovarian cancers. Quercetin not only inhibits proliferation and induces apoptosis of colon cancer cells but also reduces aberrant crypt foci in the colon. Currently, although the mechanisms underlying the inhibitory effect of quercetin against colon cancer cells are still unknown, it is believed that quercetin probably does have a broad modulatory effect on gene ex-

pression in colon cancer.

**Key Words:** Quercetin; Colon cancer; Inhibition; Apoptosis

Zhou AC, Jin HY, Zhang CX, Wang SM. Advances in understanding preventive and therapeutic effects of quercetin against colon cancer and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(9): 936-939

## 摘要

槲皮素广泛存在于蔬菜和水果中, 属于黄酮类物质, 研究发现其对多种肿瘤细胞具有抑制作用, 包括乳腺癌、前列腺癌、肝癌、食管癌、卵巢癌等。目前在体内和体外研究均发现槲皮素对结肠癌具有抑制作用, 其不仅抑制结肠癌细胞的增殖、诱导癌细胞的凋亡, 同时可以减少结肠畸形腺隐窝的数目。槲皮素抑癌的具体作用机制目前还不明确, 可能是通过调节多个分子来实现。

**关键词:** 槲皮素; 结肠癌; 抑制; 凋亡

周阿成, 金黑鹰, 张春霞, 王水明. 槲皮素对结肠癌作用及其机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(9): 936-939

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/936.asp>

## 0 引言

槲皮素及其衍生物在自然界中的分布十分广泛, 是黄酮类化合物中的一种。它具有广泛的生物学活性, 包括抗氧化及清除氧自由基、抗纤维化、降低血压、降低血糖、保护心肌及抗肿瘤等<sup>[1]</sup>。近年来, 国内外许多研究发现槲皮素对多种癌细胞具有抑制作用, 尤其在结肠癌方面。槲皮素不仅可以抑制结肠癌细胞的增殖和诱导结肠癌细胞凋亡, 而且能够减少结肠中畸形腺隐窝的数目。

## 1 抑制炎症因子的表达

环氧化酶(cyclooxygenase, COX)能够催化花生四烯酸生成前列腺素等致癌物质, 刺激细胞增殖而致癌<sup>[2]</sup>。槲皮素可有效地抑制COX-2促进子的转录活性, 抑制肿瘤的生成<sup>[3]</sup>。Warren等<sup>[4]</sup>

## ■同行评议者

李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

研究发现大鼠摄入槲皮素后, 结肠中的COX-1和COX-2的表达下降, iNOS在氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)注射组中显著高于槲皮素摄入组. Turner等<sup>[5]</sup>同样发现, 在未食用槲皮素的大鼠体内注射AOM时, iNOS表达增加5.29倍, 而食用槲皮素的大鼠iNOS表达仅增加1.68倍, 两者之间有显著的差异. COX-1在食用槲皮素后表达下降20.2%, 未食用槲皮素时COX-2表达增加24.3%. 该实验证实, 注射过AOM的大鼠通过食用槲皮素可以降低炎症因子COX-1和COX-2, 同时可以显著下调iNOS的表达. Murakami等<sup>[6]</sup>还发现槲皮素参与调节与炎症和肿瘤形成过程相关的信号转导途径, 如MEK/ERK、Nrf2/keap1.

## 2 抑制结肠癌的癌前病变

畸形隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF)是结肠癌发生过程中最早期大肠黏膜病变, 被认为是结肠癌的癌前病变. 2002年, Gee等<sup>[7]</sup>对大鼠的在体研究发现, 喂食槲皮素可以通过抑制小肠和远端结肠隐窝细胞的分裂, 明显减少远端结肠中ACF的大小和数目. Warren等<sup>[4]</sup>将40只大鼠随机分成4组, 2组不食用槲皮素, 分别皮下注射生理盐水和AOM, 另2组食用槲皮素(4.5 g/kg)后分别注射生理盐水和AOM, 结果显示食用槲皮素组ACF明显减少( $P = 0.033$ ), 并且食用槲皮素的AOM注射组中的结肠细胞凋亡明显增加( $P = 0.014$ ), 同时发现炎症因子的表达下降. Miyamoto等<sup>[8]</sup>发现喂食黄酮类物质有降低小鼠结肠的ACF和抑制其增殖的作用, 其中槲皮素的抑制癌前病变和增殖的作用最显著. 对于槲皮素抑制结肠癌的癌前病变, 推测可能是通过抑制促炎症因子释放起作用.

## 3 调节癌基因及抑癌基因的表达

3.1 上调P53及其下游基因 *p53*是一种重要的抑癌基因, P53蛋白与调节细胞的成熟与分化有关, P53蛋白水平随细胞的增殖而进行性增加<sup>[2]</sup>. P53是重要的凋亡相关蛋白, 其具有促进凋亡的作用. 槲皮素作用于RKO结肠癌细胞后发现, P53蛋白表达明显增加, 呈浓度依赖性; 其下游的Gadd45a基因表达增加, 与对照组相比有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>. 侯波等<sup>[10]</sup>同样发现, 槲皮素诱导Lovo结肠癌细胞凋亡可引起P53蛋白的表达上升. 槲皮素作用于HT-29结肠癌细胞也可以上调凋亡相关的P53蛋白<sup>[11]</sup>.

3.2 对抑制*ras*基因的影响 *ras*癌基因的编码产物是P21-ras蛋白, 其本质是膜相关的G蛋白, 具有

GTP酶活性, 参与信号的转导. *ras*癌基因家族主要包括*h-ras*、*n-ras*及*k-ras*基因. Ranelletti等<sup>[12]</sup>对结肠癌细胞研究发现, 10 mmol/L的槲皮素可以降低结肠癌细胞和原发性大肠癌中的P21-ras蛋白, 并呈时间和浓度依赖性, 槲皮素抑制*ras*癌基因的表达不依赖于结肠癌细胞的特定周期, 表现出独立的并且抑制蛋白的合成; 槲皮素对K-ras、H-ras、N-ras蛋白有类似的抑制作用, Northern blot分析显示, 槲皮素可引起结肠癌细胞中K-ras、H-ras和N-ras的mRNAs水平下降. Psahoulia等<sup>[13]</sup>也发现, 槲皮素治疗组通过下调结肠癌细胞中的*ras*癌基因减少, Ras蛋白的生成.

3.3 调节Bcl-2蛋白家族的表达 Bcl-2家族成员在细胞凋亡的基因调控过程中起着至关重要的作用. Bcl-2家族可以分为两类: 一类是抗细胞凋亡基因, 代表基因是*bcl-2*基因; 另一类是促细胞凋亡基因, 代表基因是*bax*基因, 他们主要通过激活一系列下游基因发挥调节凋亡的作用<sup>[14]</sup>. Kim等<sup>[15]</sup>发现槲皮素可以降低HT-29结肠癌细胞中Bcl-2蛋白的水平. 国内研究同样发现, 槲皮素可以抑制Lovo结肠癌细胞中Bcl-2蛋白的表达, 同时激活Bax和caspase-3蛋白来诱导细胞凋亡<sup>[10]</sup>.

## 4 激活磷酸腺苷活化蛋白激酶途径

磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是细胞生理上的能量传感器, 能够抑制正常和肿瘤细胞的增殖. 大鼠的在体研究发现, 100 mg/kg的槲皮素治疗组在治疗6 wk后, 大鼠的结肠癌瘤体体积明显减小, 凋亡相关蛋白AMPK上调<sup>[11]</sup>. Lee等<sup>[16]</sup>在发现槲皮素能激活HT-29结肠癌细胞中的AMPK, 活化的AMPK与降低COX-2表达有关, 当应用AMPK抑制剂时, 发现COX-2表达增加, 该实验不仅说明槲皮素可以通过激活AMPK抑制增殖、诱导凋亡, 还证实AMPK是COX-2的上游信号.

## 5 抑制 $\beta$ -catenin蛋白表达

正常情况下, 细胞质中 $\beta$ -catenin蛋白由泛素蛋白酶体介导, 呈降解状态而维持低水平表达. 当细胞质内的游离 $\beta$ -catenin不能及时被降解, 就会进入核内并与转录因子Tcf结合而启动与细胞增生有关的基因转录<sup>[17]</sup>. 在体实验发现, 槲皮素可以降低小鼠因注射AOM而引起的 $\beta$ -catenin蛋白聚集<sup>[8]</sup>. Park等<sup>[18]</sup>发现槲皮素能够通过减少细胞核中 $\beta$ -catenin和Tcf-4蛋白, 显著地抑制SW480结肠癌细胞中 $\beta$ -catenin/Tcf信号转录活性.

### ■ 相关报道

Kim等关于槲皮素的在体研究发现, 槲皮素可以抑制结肠癌的瘤体生长, 为在体研究提供依据.

## ■应用要点

对目前关于槲皮素对结肠癌细胞的体外研究进行总结,为在体研究提供依据。

## 6 调节其他肿瘤相关蛋白

目前发现在caspase家族中,caspase-3最重要,与凋亡的关系最为密切,参与多种因素诱导细胞凋亡。在正常情况下,caspase-3以无活性的酶原形式存在,只有当细胞凋亡时,才能被激活<sup>[19]</sup>。槲皮素能够增加caspase-3蛋白的表达活性诱导细胞凋亡<sup>[10]</sup>。Wenzel等<sup>[20]</sup>发现槲皮素能够抑制HT-29结肠癌细胞的增殖,可能与增加caspase-3活性调节细胞分化有关。严兴耘等<sup>[21]</sup>发现80 μmol/L和160 μmol/L的槲皮素能明显激活HT-29结肠癌细胞中的caspase-3 mRNA和蛋白的表达;而40 μmol/L时,虽然能增加caspase-3 mRNA的表达,但其蛋白的表达未见明显增加,最终导致HT-29结肠癌细胞的凋亡改变不明显。

此外,槲皮素能够通过下调细胞周期基因(CDC6、CDK4)和细胞周期蛋白D1的表达,抑制细胞增殖和诱导细胞周期停滞<sup>[22]</sup>。Mouat等<sup>[23]</sup>发现烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶硫铁蛋白-3和II型角蛋白细胞骨架8在槲皮素作用于SW480结肠癌细胞后,表达显著降低。槲皮素抑制RKO结肠癌细胞增殖中的研究发现,槲皮素能逆转p16INK4a基因的甲基化<sup>[24]</sup>。酪氨酸蛋白激酶受体ErbB2和ErbB3与结肠癌的发展有关,这两个受体在HT-29结肠癌细胞中表达增高,槲皮素作用后可使细胞中ErbB2和ErbB3水平下降<sup>[15]</sup>。魏金文等<sup>[25]</sup>发现,槲皮素不仅可以抑制结肠癌细胞的侵袭,而且能够下调TGF-β1基因。然而,也有研究显示,槲皮素对结肠癌细胞有双向调节作用,低浓度的槲皮素可增加细胞的增殖<sup>[26]</sup>。

## 7 结论

槲皮素的抗肿瘤作用,已得到越来越多的实验证实,尤其是在抑制结肠癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡方面,其具体的作用机制仍不十分明确,可能通过多种途径实现。目前国内外的研究主要集中在离体的细胞水平,关于槲皮素的在体实验研究较少。槲皮素作为天然的植物提取药,来源广泛,具有很重要的研究价值。因其水溶性差,所以基于槲皮素生物构象改造以增强其水溶性的研究也是必要的。

## 8 参考文献

- 1 刘彦芳,秦莉,张达,韩彩娟. 槲皮素的生物学活性研究进展. 国际眼科杂志 2009; 9: 941-943
- 2 瞿莺莺,周蕾,赖永洪. 槲皮素抗肿瘤作用的研究. 现代临床医学生物工程学杂志 2005; 11: 18-20
- 3 Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Matsushima-Hibiya Y, Mutoh H, Sugimura T, Wakabayashi K.

Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis* 2000; 21: 959-963

- 4 Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, Carroll RJ, Chapkin RS, Turner ND. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis. *J Nutr* 2009; 139: 101-105
- 5 Turner ND, Paulhill KJ, Warren CA, Davidson LA, Chapkin RS, Lupton JR, Carroll RJ, Wang N. Quercetin Suppresses Early Colon Carcinogenesis Partly through Inhibition of Inflammatory Mediators. *Acta Hort* 2009; 841: 237-242
- 6 Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett* 2008; 269: 315-325
- 7 Gee JM, Hara H, Johnson IT. Suppression of intestinal crypt cell proliferation and aberrant crypt foci by dietary quercetin in rats. *Nutr Cancer* 2002; 43: 193-201
- 8 Miyamoto S, Yasui Y, Ohigashi H, Tanaka T, Murakami A. Dietary flavonoids suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Chem Biol Interact* 2010; 183: 276-283
- 9 王冲,谭赛男,陆彩玲,姚楠,马旭. 槲皮素对结肠癌的抑癌机制研究. 山西医科大学学报 2009; 40: 504-507
- 10 侯波,裴锐峰,韩雪梅. 槲皮素诱导人结肠癌LOVO细胞凋亡及其机制的研究. 中国老年学杂志 2009; 29: 2276-2278
- 11 Kim HJ, Kim SK, Kim BS, Lee SH, Park YS, Park BK, Kim SJ, Kim J, Choi C, Kim JS, Cho SD, Jung JW, Roh KH, Kang KS, Jung JY. Apoptotic effect of quercetin on HT-29 colon cancer cells via the AMPK signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 8643-8650
- 12 Ranelletti FO, Maggiano N, Serra FG, Ricci R, Larocca LM, Lanza P, Scambia G, Fattorossi A, Capelli A, Piantelli M. Quercetin inhibits p21-RAS expression in human colon cancer cell lines and in primary colorectal tumors. *Int J Cancer* 2000; 85: 438-445
- 13 Psahoulia FH, Moumtzi S, Roberts ML, Sasazuki T, Shirasawa S, Pintzas A. Quercetin mediates preferential degradation of oncogenic Ras and causes autophagy in Ha-RAS-transformed human colon cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1021-1031
- 14 王彤,刘存志,刘玉珍,于建春,韩景献. bcl-2/bax基因调控机体细胞凋亡的机制研究进展. 中国老年学杂志 2008; 28: 1658-1660
- 15 Kim WK, Bang MH, Kim ES, Kang NE, Jung KC, Cho HJ, Park JH. Quercetin decreases the expression of ErbB2 and ErbB3 proteins in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 155-162
- 16 Lee YK, Park SY, Kim YM, Lee WS, Park OJ. AMP kinase/cyclooxygenase-2 pathway regulates proliferation and apoptosis of cancer cells treated with quercetin. *Exp Mol Med* 2009; 41: 201-207
- 17 陈星明,官成浓. axin、β-catenin在Wnt信号转导途径中的调节机制. 医学研究杂志 2009; 38: 8-11
- 18 Park CH, Chang JY, Hahm ER, Park S, Kim HK, Yang CH. Quercetin, a potent inhibitor against beta-catenin/Tcf signaling in SW480 colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 227-234
- 19 邓文英,罗素霞,陈小兵,周梦强,李宁,韩黎丽,马杰,韩广森. Bcl-2、Caspase-3在大肠癌中的表达及意义.



- 现代肿瘤医学 2009; 17: 2263-2265
- 20 Wenzel U, Herzog A, Kuntz S, Daniel H. Protein expression profiling identifies molecular targets of quercetin as a major dietary flavonoid in human colon cancer cells. *Proteomics* 2004; 4: 2160-2174
- 21 严兴耘, 彭俊华, 张华欣, 张峰, 卞晓红, 王海忠, 赵涛. 槲皮素对结肠癌HT-29细胞增殖及周期的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1071-1076
- 22 van Erk MJ, Roepman P, van der Lende TR, Stierum RH, Aarts JM, van Bladeren PJ, van Ommen B. Integrated assessment by multiple gene expression analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells in vitro. *Eur J Nutr* 2005; 44: 143-156
- 23 Mouat MF, Kolli K, Orlando R, Hargrove JL, Grider A. The effects of quercetin on SW480 human colon carcinoma cells: a proteomic study. *Nutr J* 2005; 4: 11
- 24 Tan S, Wang C, Lu C, Zhao B, Cui Y, Shi X, Ma X. Quercetin is able to demethylate the p16INK4a gene promoter. *Chemotherapy* 2009; 55: 6-10
- 25 魏金文, 范钰, 张尤历, 钟锡明, 王崇强. 槲皮素对结肠癌细胞侵袭和畸胎瘤衍生长因子-1表达的影响. *中华消化杂志* 2008; 28: 573-574
- 26 Dihal AA, Woutersen RA, van Ommen B, Rietjens IM, Stierum RH. Modulatory effects of quercetin on proliferation and differentiation of the human colorectal cell line Caco-2. *Cancer Lett* 2006; 238: 248-259

## ■同行评价

本文可读性较好, 对临床具有一定的参考价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>1</sup> $P < 0.05$ , <sup>2</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>3</sup> $P < 0.05$ , <sup>4</sup> $P < 0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.