

芹菜素抗肿瘤机制的研究进展

陈亭亭, 杨培伟, 张树辉* (上海中医药大学岳阳临床医学院, 上海 200437)

摘要: 芹菜素是一种天然的黄酮类化合物, 广泛存在于多种水果、蔬菜和草药中, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种生物学作用。芹菜素在抗肿瘤方面效果显著, 可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移、干扰肿瘤细胞的信号转导、逆转细胞耐药性, 提高化疗药物敏感性和抗氧化作用等。本文综述了芹菜素主要的生物学作用及抗肿瘤作用机制, 并展望了芹菜素的应用开发前景。

关键词: 芹菜素; 肿瘤; 抗肿瘤机制; 研究进展

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)04-0507-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.026

引用本文: 陈亭亭, 杨培伟, 张树辉. 芹菜素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 507-510.

Progress in Research on Anti-tumor Mechanism of Apigenin

CHEN Tingting, YANG Peiwei, ZHANG Shuhui* (Yueyang Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: Apigenin is a natural flavonoid compound that is widely found in various fruits, vegetables and herbs, and has various biological effects such as anti-tumor, anti-oxidation and anti-inflammatory. Apigenin has significant anti-tumor effects, which can inhibit tumor cell proliferation, induce apoptosis of tumor cells, inhibit tumor invasion and metastasis, interfere with signal transduction of tumor cells, reverse drug resistance of cells, increase the sensitivity of chemotherapeutic drugs and anti-oxidation, etc. This review summarizes the main biological effects of apigenin and its anti-tumor mechanisms, and looks forward to the prospects of application and development of apigenin.

KEYWORDS: apigenin; tumor; anti-tumor mechanism; progress in research

芹菜素又称芹黄素, 化学名为 4,5,7-三羟基黄酮, 是一种天然存在、广泛分布于多种水果、蔬菜、豆类、茶叶和多种中草药中的黄酮类化合物, 有“植物雌激素”之称。其分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$, 相对分子质量为 270.25, 不溶于水, 易溶于醇、二甲基亚砜, 纯品呈浅黄或黄色微绿, 其结构式中的 A 酚环可以与不同的糖基(葡萄糖、糖苷配基)结合而表现出不同的活性^[1]。研究表明, 芹菜素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种生物学作用^[2]。在抗肿瘤方面, 芹菜素可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移、干扰肿瘤细胞的信号转导、逆转细胞耐药性, 提高化疗药物敏感性和抗氧化作用等。发挥抗肿瘤作用的天然药物的活性成分日益受到国内外肿瘤研究工作者的关注, 并取得了一定的研究成果^[3]。本文就芹菜素主要的生物学作用及抗肿瘤作用机制的研究

进展进行综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞自我消亡的过程。芹菜素可诱导肿瘤细胞凋亡。研究表明, 胰腺癌细胞(AsPc-1、Panc-1 和 MiaPaCa-2)用 $1\sim 80\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芹菜素处理 24 h 后, 可以抑制生长, 诱导细胞凋亡, 且呈剂量依赖性, 这种作用与 NF- κ B 信号途径相关^[4]。Shukla 等^[5]研究表明, 芹菜素可抑制人前列腺癌细胞生长, 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 这些作用是通过其抑制 IKK α 和下游靶标, 进而影响 NF- κ B 信号通路来介导的。Sung 等^[6]通过体内外实验研究表明, 芹菜素的抗肿瘤作用主要通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬实现。徐旋旋等^[7]研究发现, 在人胶质瘤 SHG-44 细胞中, 随芹菜素浓度的上升, G2/M 期所占比例不断上升, 呈现 G2/M 期阻滞。芹菜素可抑制肿瘤细胞增

基金项目: 国家自然科学基金项目(81172311); 上海中医药大学中西医结合 I 类高原学科(30304114325)

作者简介: 陈亭亭, 女, 博士生 Tel: 13248182050

E-mail: 1140526045@qq.com

*通信作者: 张树辉, 男, 博士, 主任医师

Tel:

18930568163 E-mail: shzhang@126.com

殖,同时通过减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的比值诱导肿瘤细胞凋亡。Subhasitanont 等^[8]研究发现,通过 MTT 法测定细胞活力,1~25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芹菜素处理胆管癌 HcCCA-1 细胞 24, 48, 72 h 能抑制胆管癌 HcCCA-1 细胞生长和诱导细胞凋亡,这种抑制作用呈剂量和时间依赖性。

2 抑制肿瘤侵袭和转移

侵袭和转移是恶性肿瘤细胞的主要特征,肿瘤的生长和转移是多种因素综合作用的结果。血管生成和细胞粘附分子在肿瘤发生、发展过程中起重要作用。

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的生物标记物如 E-钙黏蛋白、Claudin3、波形蛋白和 N-钙黏蛋白等,与细胞黏附紧密联系。实验表明,芹菜素能增加 E-钙黏蛋白和 Claudin3 水平,同时减少波形蛋白和 N-钙黏蛋白水平,说明芹菜素能通过降低 Snail 和 NF- κ B 的表达,逆转 EMT 标志物水平的增加,从而抑制 PLC 和 Bel-7402 人肝癌细胞侵袭和迁移^[9]。Min 等^[10]研究发现,与对照组相比,20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芹菜素均能抑制结肠癌细胞 SW480 侵袭和迁移,且随着浓度的增加作用越明显,呈剂量依赖性。另有研究通过伤口愈合迁移测定法和 Boyden 室侵袭测定法测量芹菜素对 B-AsT 细胞迁移和侵袭的影响,结果发现,40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芹菜素处理细胞 24 h 后,细胞迁移和侵袭被抑制;天然趋化因子配体 C-X-C 基序配体 12(CXCL12)/C-X-C 趋化因子受体 4 型(CXCR4)信号传导在恶性肿瘤转移中起重要作用,芹菜素抑制 CXCL12 诱导的 B-AsT 细胞迁移和侵袭与此通路相关^[11]。李荣宾等^[12]研究表明,20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芹菜素均能降低肺癌细胞株 A549 的侵袭和迁移能力,且浓度越大作用越明显,呈剂量依赖性。这种作用可能与降低基质金属蛋白酶-2 和血管内皮生长因子的蛋白表达相关。

3 干扰肿瘤细胞的信号转导

信号转导途径与肿瘤的发生、发展关系密切,一旦细胞信号转导出现异常,就必然会导致各种疾病的发生,甚至会导致肿瘤的恶化。芹菜素通过调控多条信号转导途径,起到抗肿瘤的作用,如 Wnt/ β -catenin 途径、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 途径、Notch 途径、PI3K/Akt 和 NF- κ B 途径等。

3.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

天然产物在抗肿瘤治疗中发挥了重要作用,Wnt/ β -catenin 途径能调节细胞增殖、分化、迁移和细胞凋亡等。Wnt 信号通路是包括典型 Wnt/ β -catenin 信号通路、平面细胞极性通路、Wnt/ Ca^{2+} 通路等在内的重要信号转导通路。

张建忠等^[13]探讨芹菜素与 Wnt/ β -catenin 信号通路对人卵巢癌细胞侵袭能力的影响,结果发现,经过芹菜素处理的人卵巢癌细胞系 HO8910 与对照组相比, β -catenin 和 E-catenin 的蛋白表达水平下降,同时细胞迁移和侵袭能力被抑制;芹菜素通过下调 COX-2、HEF-1、MMP-2 下游侵袭转移相关蛋白的表达,抑制人卵巢癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而抑制肿瘤细胞侵袭和转移。另有研究表明,结直肠癌中的黄酮类化合物与 Wnt/ β -catenin 信号通路的失调密切相关^[14]。Vilchez 等^[15]研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路通过调节基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子-A 等血管生成因子促进肝细胞癌血管生成和侵袭。肿瘤干细胞具有无限增殖能力和分化特性,Wnt/ β -catenin 信号通路在干细胞自我更新、肿瘤发生和肿瘤化疗耐药中的作用日益明显^[16]。

3.2 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路主要包括 c-Jun NH2 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38-MAPK 和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated kinases, ERK) 等途径。该信号通路参与介导细胞的增殖、分化、侵袭和迁移等多种生理及病理过程,是生物体内较为重要的信号系统之一。

Liao 等^[17]研究表明,芹菜素能降低 ANA-1 细胞活力,诱导细胞凋亡,呈一定的时间和浓度依赖性;芹菜素上调 caspase-3 和 caspase-8 的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。结果显示,芹菜素诱导 ANA-1 细胞凋亡可能与抑制 MAPK 信号通路相关。Western blot 等实验结果表明,芹菜素抑制 JNK 和 p38-MAPK 的活化^[18]。其他研究表明,MAPK 包括 JNK、P38-MAPK 和 ERK,它们参与调解细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡、炎症和免疫等肿瘤发生、发展过程中有关的多种细胞活性^[19-21]。

3.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路在进化中高度保守,广泛存在

于多种脊椎动物和无脊椎动物中,参与了细胞活动中不同生理、病理过程,包括细胞寿命、组织形态、细胞分化、增殖和凋亡等。人体大多数恶性肿瘤在发展的过程中与自身 Notch 信号通路存在密切联系^[22]。

Kim 等^[23]研究表明,Notch 抑制剂能够增强化疗对乳腺癌的疗效,抑制 Notch 信号传导可能会增加乳腺癌细胞对化疗药的敏感性。Shi 等^[24]研究发现,Notch 信号通路与基底细胞癌(Basal cell carcinoma, BCC)相关,抑制 Notch 信号通路能阻止 BCC 细胞增殖和细胞分化。Fan 等^[25]研究表明,核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)过度表达,可促进肿瘤细胞的过度生长;Nrf2 可在口腔鳞状细胞癌细胞中调节肿瘤行为和 Notch 信号。

此外有研究表明,芹菜素还能够通过抑制 PI3K/Akt^[26]、NF- κ B^[27]等信号转导通路起到抗肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移等作用。

4 逆转肿瘤细胞耐药性,增加化疗药的敏感性

肿瘤的多药耐药与恶性肿瘤的复发转移相关,目前已成为肿瘤化疗失败的主要原因之一,越来越受到肿瘤研究工作者的关注。

邢海军等^[28]采用免疫组化和 RT-PCR 等方法测定 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)及耐药基因 MDR-1 mRNA 的表达情况,免疫组化实验表明,芹菜素能下调 P-gp 的蛋白表达;RT-PCR 实验表明,芹菜素能够下调 MDR-1 mRNA 表达。以上结果表明,芹菜素能逆转结肠癌耐药细胞株 HCT-8/5-FU 多药耐药性。Erdogan 等^[29]研究表明,芹菜素能够增加顺铂对细胞迁移的抑制作用,并且主要是通过下调 snail 的表达来实现的。赵亚新等^[30]通过 MTT 法、PI 染色法、Rhodamine-123 滞留等实验方法发现,在芹菜素的作用下,Rhodamine-123 在乳腺癌多药耐药细胞 MCF-7/ADR 中的滞留率增加,外排减少;随着芹菜素浓度的升高,MCF-7/ADR 中的 P-gp 蛋白表达和 MDR1 基因的 mRNA 不断减少。研究结果显示,芹菜素对 ADR 在 MCF-7/ADR 的逆转倍数为 3.22,结果表明芹菜素具有逆转乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞肿瘤多药耐药性的作用。

5 抗氧化作用

芹菜素可以通过减少氧自由基的生成、清除自由基、抑制脂质过氧化等途径起到抗氧化作用。Suh 等^[31]研究发现,芹菜素通过氧化应激相关的信号传导来减弱胰腺 β 细胞中 dRib 诱导的细胞损伤。有研究发现,芹菜素可阻止 N-亚硝基二乙胺致肝癌大鼠体内的脂质过氧化作用,从而保护大鼠体内的抗氧化系统^[32]。芹菜素具有广泛的生物学活性,抗氧化作用是其中之一。Hu 等^[33]研究表明,芹菜素可以保护心脏免受 I/R 损伤,这种保护作用与抑制 p38 MAPKS 信号通路有关。

6 其他

原癌基因的激活和抑癌基因的丢失或者功能丧失,是恶性肿瘤发生、发展的主要因素之一。芹菜素抑制原癌基因的激活和诱导抑癌基因的表达,目前也已成为肿瘤研究的热点。有研究发现,芹菜素能降低 c-Myc 的磷酸化水平,减少 Rb 蛋白磷酸化,增加野生型 P53 蛋白的表达,以及改变促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的比值(即 Bax/Bcl-2 比值)^[34]。除此之外,芹菜素还可以通过诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞的分化、增强酶活性、调节免疫、抗突变等发挥抗肿瘤的作用^[35]。

7 展望

近年来的研究表明,芹菜素在肿瘤治疗中起到重要作用。芹菜素作为一种植物黄酮类化合物,具有多种生物学活性和药理作用。芹菜素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎抗菌、镇静等作用,尤其在抗肿瘤方面,能抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤的侵袭和转移,干扰肿瘤细胞的信号转导,诱导肿瘤细胞周期阻滞,逆转肿瘤细胞耐药性,增强化疗药物的敏感性,抑制原癌基因的激活和诱导抑癌基因的表达等。天然药物活性成分的抗肿瘤作用机制十分复杂,而针对这些作用机制的研究远远不足。目前的研究主要集中在芹菜素对肿瘤临床前期模型的作用上,芹菜素生物学活性研究大多处于体外实验和动物模型阶段,体内实验和临床试验研究相对较少,作用机制并不十分清楚,还应进一步加深对芹菜素药理作用及抗肿瘤机制的研究,更早地应用于临床治疗。

REFERENCES

- [1] SHUKLA S, GUPTA S, SARKAR F H. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(6): 962-978.
- [2] DOU X J, ZHOU Z Q, XIE D F. Research progress on the biological activity of apigenin [J]. *Technol Wind(科技风)*, 2018(4): 171.
- [3] CHEN N, YE L H. Mechanism of apigenin's inhibition of cancer cell proliferation: review of progress [J]. *Global Tradit Chin Med(环球中医药)*, 2014, 7(2): 151-154.
- [4] WU D G, YU P, LI J W, et al. Apigenin potentiates the growth inhibitory effects by IKK- β -mediated NF- κ B activation in pancreatic cancer cells [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 224(1): 157-164.
- [5] SHUKLA S, KANWAL R, SHANKAR E, et al. Apigenin blocks IKK α activation and suppresses prostate cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31216-31232.
- [6] SUNG B, CHUNG H Y, KIM N D. Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy [J]. *J Cancer Prev*, 2016, 21(4): 216-226.
- [7] XU X X, SHI L, ZHANG S G, et al. Apigenin inhibits human glioma SHG-44 cells growth and induces apoptosis [J]. *Jiangsu Med J(江苏医药)*, 2016, 42(22): 2421-2424.
- [8] SUBHASITANONT P, CHOKCHAICHAMNANKIT D, CHIABLAEM K, et al. Apigenin inhibits growth and induces apoptosis in human cholangiocarcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4361-4371.
- [9] QIN Y, ZHAO D, ZHOU H G, et al. Apigenin inhibits NF- κ B and Snail signaling, EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41421-41431.
- [10] MIN X U, WANG S, SONG Y U, et al. Apigenin suppresses colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3075-3080.
- [11] WANG L, KUANG L, HITRON J A, et al. Apigenin suppresses migration and invasion of transformed cells through down-regulation of C-X-C chemokine receptor 4 expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1): 108-116.
- [12] LI R B, YANG J S. Inhibitory effect of apigenin against migration and invasion of human lung cancer A549 cells and the related mechanism [J]. *Acad J Second Military Med Univ(第二军医大学学报)*, 2015, 36(8): 878-882.
- [13] ZHANG J Z, MA D L, ZHANG S H, et al. Effects of apigenin on the invasion ability of ovarian cancer cells by regulating Wnt signaling pathway [J]. *Anti-Tumor Pharmacy(肿瘤药理学)*, 2017, 7(3): 284-289.
- [14] AMADO N G, PREDES D, MORENO M M, et al. Flavonoids and Wnt/ β -catenin signaling: Potential role in colorectal cancer therapies [J]. *Int J Molecul Sci*, 2014, 15(7): 12094-12106.
- [15] VILCHEZ V, TURCIOS L, MARTI F, et al. Targeting Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 823-832.
- [16] MOHAMMED M K, SHAO C, WANG J, et al. Wnt/ β -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance [J]. *Gene Dis*, 2016, 3(1): 11-40.
- [17] LIAO Y, SHEN W, KONG G, et al. Apigenin induces the apoptosis and regulates MAPK signaling pathways in mouse macrophage ANA-1 cells [J]. *Plos One*, 2014, 9(3): e92007.
- [18] KIM A, LEE C S. Apigenin reduces the Toll-like receptor-4-dependent activation of NF- κ B by suppressing the Akt, mTOR, JNK, and p38-MAPK [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2018, 391(3): 271-283.
- [19] LOW H B, ZHANG Y. Regulatory roles of mapk phosphatases in cancer [J]. *Immune Network*, 2016, 16(2): 85-98.
- [20] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 867-882.
- [21] LU X, LI Y, LI X, et al. Luteolin induces apoptosis *in vitro* through suppressing the MAPK and PI3K signaling pathways in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1993-2000.
- [22] SURESH S, IRVINE A E. The NOTCH signaling pathway in normal and malignant blood cell production [J]. *J Cell Commun Signal*, 2015, 9(1): 5-13.
- [23] KIM B, STEPHEN S L, HANBY A M, et al. Chemotherapy induces Notch1-dependent MRP1 up-regulation, inhibition of which sensitizes breast cancer cells to chemotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 1-12.
- [24] SHI F T, YU M, ZLOTY D, et al. Notch signaling is significantly suppressed in basal cell carcinomas and activation induces basal cell carcinoma cell apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1441-1454.
- [25] FAN H, PAIBOONRUNGRUAN C, ZHANG X, et al. Nrf2 regulates cellular behaviors and Notch signaling in oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 833-839.
- [26] LIN C H, CHANG C Y, LEE K R, et al. Flavones inhibit breast cancer proliferation through the Akt/FOXO3a signaling pathway [J]. *Bmc Cancer*, 2015, 15(1): 1-12.
- [27] ERDOGAN S, DOGANLAR O, DOGANLAR Z B, et al. The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44(+) stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF- κ B signaling [J]. *Life Sci*, 2016(162): 77-86.
- [28] 邢海军, 崔海燕, 赵建虎. 芹菜素通过下调 MDR-1/P-gp 表达逆转结肠癌耐药细胞 HCT-8/5FU 多药耐药性的作用及机制[J]. *中国老年学*, 2014(13): 3709-3712.
- [29] ERDOGAN S, TURKEKUL K, SERTTAS R, et al. The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44+ prostate cancer stem cells to cisplatin therapy [J]. *Biomed Pharmacotherapy*, 2017, 88(2017): 210-217.
- [30] ZHAO Y X, LIU J F, JIANG M H, et al. Effect of apigenin on the multidrug resistant breast cancer cell line MCF-7/ADR [J]. *China Oncol(中国癌症杂志)*, 2017, 27(8): 648-654.
- [31] SUH K S, OH S, WOO J T, et al. Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic β -cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(1): 121-126.
- [32] SINGH J P, SELVENDIRAN K, BANU S M, et al. Protective role of Apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(4): 309-314.
- [33] HU J, LI Z, XU L T, et al. Protective effect of apigenin on ischemia/reperfusion injury of the isolated rat heart [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(3): 241-249.
- [34] LI Z F. Research progress in antitumor effect and its mechanism of apigenin [J]. *J Dis Monitor Control(疾病监测与控制)*, 2013, 7(10): 616-618.
- [35] HONG J, FRISTIOHADY A, NGUYEN C H, et al. Apigenin and luteolin attenuate the breaching of MDA-MB231 breast cancer spheroids through the lymph endothelial barrier *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2018(9): 1-10.

收稿日期: 2018-06-19

(本文责编: 曹粤锋)