

具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物研究进展

杨 扬, 郭 举*

武汉工程大学 绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430205

摘 要: 槲皮素是黄酮类天然产物, 具有多种药理活性, 近年来其优良的抗肿瘤活性受到了国内外学者的关注, 但由于特殊的分子结构导致其水溶性较差, 影响了其临床应用价值, 因此对其结构进行化学修饰以改善生物利用度或提高抗肿瘤活性成为了研究的热点。对近年来具有抗肿瘤活性的槲皮素酯类衍生物、金属配合物、醚类衍生物及其他衍生物的研究进展进行综述, 以期为槲皮素抗肿瘤新药的开发提供科学依据。

关键词: 槲皮素; 黄酮类; 结构修饰; 抗肿瘤活性; 衍生物

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)06-1468-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.034

Research progress on active quercetin derivatives with antitumor effect

YANG Yang, GUO Ju

Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: Quercetin, as a natural product of flavonoids, has many pharmacological activities, and its excellent antitumor activity has been concerned by many scholars at home and abroad in recent years. However, quercetin is poorly water-soluble because of its special molecular structure, which affects its medicinal value in clinic. Therefore, the chemical modification of its structure to improve its bioavailability or antitumor activity has become a hot research topic. In this paper, recent advances in the study of quercetin derivatives with anticancer activity, such as quercetin ester derivatives, metal complexes, ether derivatives, and other derivatives are reviewed, which provides scientific basis for the future development of antitumor drugs from quercetin.

Key words: quercetin; flavonoids; structural modification; antitumor activity; derivatives

槲皮素是一种广泛存在于天然植物(包括银杏、三七、洋葱、姜、芹菜、槐米、山楂、草莓等)中的黄酮类化合物, 呈黄色粉末状固体^[1-2]。槲皮素具有广泛的生理活性, 如抗氧化、抗肿瘤及抗炎作用等^[3-4]。研究表明, 槲皮素具有化学预防与抗肿瘤作用, 对人前列腺癌、乳腺癌、肺癌、淋巴瘤、卵巢癌等多种恶性肿瘤细胞均有抑制作用^[5-10]。进一步的研究发现槲皮素是通过调节抑癌基因表达、阻断细胞周期、诱导细胞凋亡、干扰细胞信号传导、阻滞肿瘤细胞侵袭及转移、逆转肿瘤细胞的多药耐药性等多种机制来发挥抗肿瘤作用^[11-21]。但是由于槲皮素为平面型分子, 其空间结构堆砌较为紧密, 不易被溶剂或溶质分散, 使得其水溶性较差($<7 \mu\text{g/mL}$), 影响了其药动学性质, 进入人体后生物利用度较低

(血浆浓度峰值仅为 $0.13 \sim 7.60 \mu\text{mol/L}$)^[22], 从而限制了槲皮素作为抗肿瘤药物的临床应用。为了增加槲皮素的水溶性从而改善其药动学性质, 提高其生物利用度和抗肿瘤活性, 近年来国内外学者在其结构修饰方面做了大量的研究工作。本文就具有抗肿瘤活性槲皮素衍生物的研究进展进行综述, 以期为槲皮素抗肿瘤新药的开发提供科学依据。

1 槲皮素酯类衍生物

利用槲皮素多羟基的化学结构特点, 对其羟基进行结构修饰来获得具有更好药理活性的先导物一直是槲皮素衍生物研究的重要方向, 国内外学者对其羟基进行选择性的酯化, 得到了一系列具有明显抗肿瘤活性的衍生物, 如 Mulholland 等^[23]和 Golding 等^[24]以槲皮素为原料, 利用槲皮素不同位

收稿日期: 2017-12-19

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2016057); 新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室开放基金(201704)

作者简介: 杨 扬(1987—), 女, 硕士, 实验员, 研究方向为药物合成化学。E-mail: yangziysq@sina.com

*通信作者 郭 举(1984—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为天然产物的合成、结构修饰及活性研究。E-mail: guoju1984@163.com

置羟基的反应活性不同, 选择性地保护羟基, 得到化合物 **4**, 再与异氰酸乙酸乙酯反应, 得化合物 **5**, 化合物 **5** 脱羟基保护基后在酸性条件下酯水解得到 3'-(*N*-羧甲基) 氨基甲酰基-3,4',5,7-四羟基黄酮 (QC12), QC12 的合成途径见图 1。由于该衍生物引入了甘氨酸基团, 使得其水溶性增加, 通过非正式 I 期临床实验显示其可以抑制人卵巢癌 A2780 细胞的生长, 并将细胞增殖阻滞在 S 后期与 G₂ 早期, 是 1 种新型的水溶性抗癌先导化合物。

Calias 等^[25]通过在槲皮素的 5 位羟基引入环己

六醇-2-磷酸盐琥珀酸基团, 合成了 1 个槲皮素磷酸酯衍生物 (图 2), 研究表明该类磷酸酯衍生物在没有降低槲皮素的抗肿瘤活性的基础上, 大大增加了其水溶性 (>300 mg/mL, 20 °C)。叶斌等^[26-27]对槲皮素苯基异氰酸酯 (PHICNQ, 图 3) 抗肿瘤作用进行了评价, 通过体外肿瘤细胞凋亡实验表明其对人慢性骨髓性白血病 K562 细胞和小鼠结肠癌 CT26 细胞的半数抑制浓度 (IC₅₀) 值分别为 2.5、1.0 μmol/L, 是槲皮素的 64 和 400 倍。体外动物模型实验也表明 PHICNQ 有明显的抑制小鼠结肠癌和肺癌

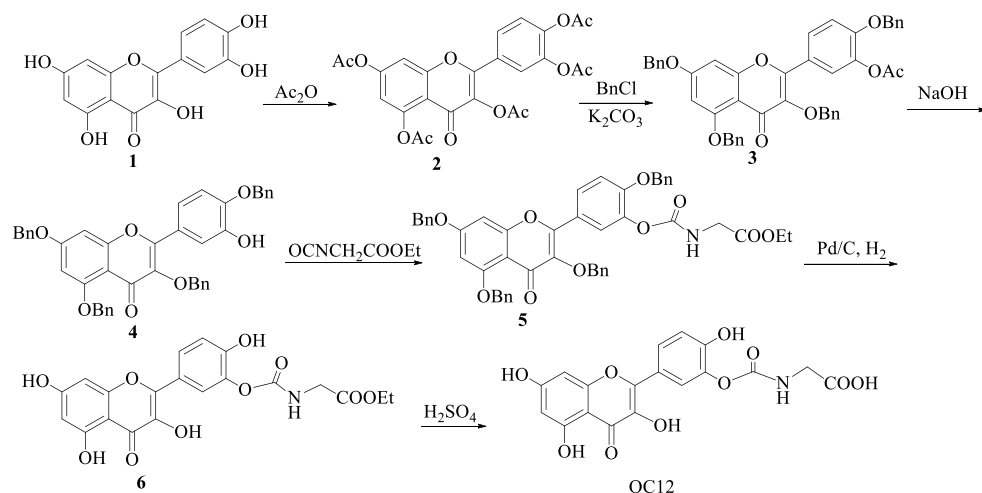


图 1 QC12 的合成

Fig. 1 Synthesis of compound QC12

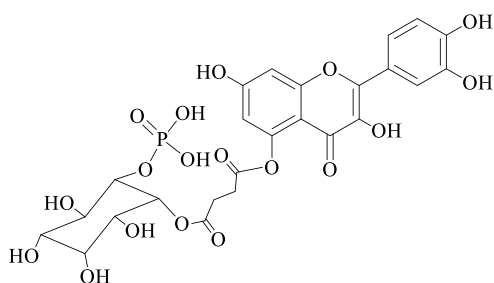


图 2 槲皮素-5-*O*-磷酸酯结构

Fig. 2 Structure of quercetin-5-*O*-phosphate

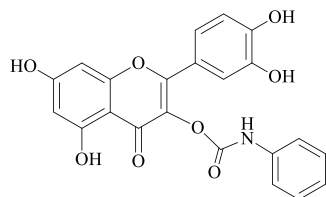
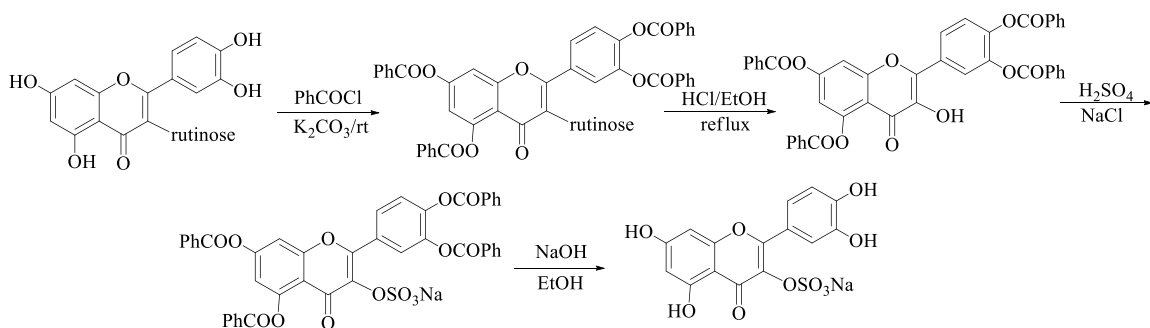
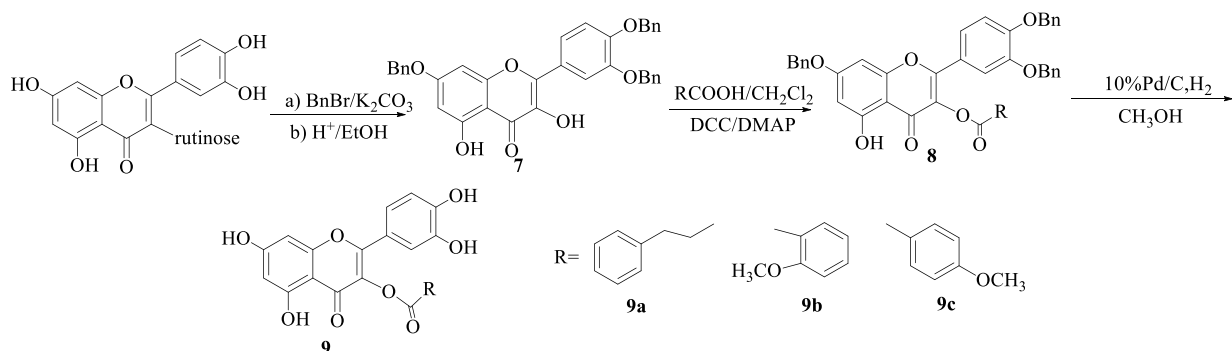


图 3 PHICNQ 的结构

Fig. 3 Structure of PHICNQ

肿瘤细胞生长的作用。丁冶春等^[28]以芦丁为原料合成了槲皮素-3-*O*-硫酸酯钠 (图 4), 其在水中溶解度 (15 °C) 为 3.391 mg/mL, 比槲皮素增大了 42.6 倍。由于水溶性的增强, 使得高浓度 (2 000 μmol/L) 的槲皮素-3-*O*-硫酸酯钠对人肝癌 HepG2 细胞的抑制率显著高于槲皮素, 达到了 (82.95±6.95) %。

朱玮^[29]以芦丁为原料, 采用苄基保护 7,3',4-三羟基, 在浓盐酸的乙醇溶液中水解脱去芦丁糖, 得到中间体 7,3',4-*O*-三苄基槲皮素 (7), 中间体 7 与相应的脂肪酸或芳酸利用 Steglich 酯化反应得到化合物 **8**, 脱去苄基后可得到目标产物槲皮素酯类衍生物 **9a~9c** (图 5)。化合物水溶性测定结果显示部分化合物的水溶性较槲皮素有较大改善, MTT 实验结果表明该系列部分衍生物对人食管鳞癌 EC109 细胞、人食管鳞癌 EC9706 细胞、人胃癌 MGC-803 细胞、人前列腺癌 PC-3 细胞的细胞毒活性均优于槲皮素。其中化合物 **9a** 对 MGC-803 细胞的 IC₅₀ 值

图 4 槲皮素-3-*O*-硫酸酯钠的合成Fig. 4 Synthesis of quercetin-3-*O*-sulphate sodium图 5 槲皮素-3-*O*-酯类衍生物的合成Fig. 5 Synthesis of quercetin-3-*O*-ester derivatives

达到了 7.262 $\mu\text{g/mL}$, 而化合物 **9b** 对 PC-3 细胞的作用最强, 其 IC_{50} 值为 6.474 $\mu\text{g/mL}$, 此外化合物 **9c** 表现出对 EC9706 细胞较好的抑制作用, IC_{50} 为 9.869 $\mu\text{g/mL}$, 均优于槲皮素。其中 **9b** 的水溶性为 12.6 mg/L, 相较于槲皮素的 5.74 mg/L 有较大改善, 是一种潜在的水溶性抗癌化合物。

2 槲皮素金属配合物

由于槲皮素具有大 π 键共轭体系的结构特点, 其独特的空间构型可以与金属离子形成配合物, 其与金属的配位点为 3-羟基与 4-酮、5-羟基与 4-酮和 3',4'-二羟基。槲皮素与金属离子形成的配合物具有良好的抗肿瘤活性。谭君等^[30-34]合成了槲皮素-Zn、Cu、Ni、Mn 等配合物 (图 6), 其中槲皮素与 Mn、Ni 和 Zn 的配合物对肿瘤细胞生长的抑制作用明显强于槲皮素, 对 HepG2 细胞 48 h 的 IC_{50} 值分别为 20.64、14.44、10.67 $\mu\text{mol/L}$, 均优于槲皮素 (IC_{50} 为 33.69 $\mu\text{mol/L}$), 进一步的研究表明其作用机制为槲皮素-Zn 和槲皮素-Ni 配合物嵌插入 DNA 的碱基对中, 使细胞核皱缩, 引起肿瘤细胞凋亡。方新华^[35]研究表明槲皮素-Zn 配合物体外对 HepG2 细胞的抑制率明显高于槲皮素, 且体内实验表明, 槲皮素-Zn

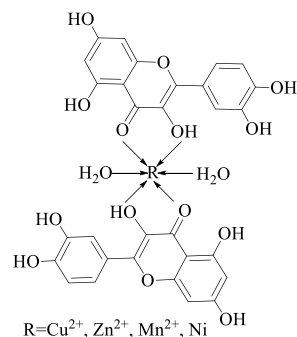


图 6 槲皮素-Zn、Cu、Ni、Mn 配合物结构

Fig. 6 Structure of quercetin Zn, Cu, Ni, and Mn complexes

配合物对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的瘤体生长抑制作用和对 H₂₂ 荷瘤小鼠生存时间的延长作用均优于槲皮素。陈小平^[36]将槲皮素与二碘二氨合铂制备成槲皮素二氨合铂络合物 (图 7), 通过体内抗肿瘤实验显示其对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 瘤株的抑制率为 86.4%, 显著高于顺铂 (48.5%)。翟广玉等^[37]使用槲皮素与 Pt 盐在碱溶液中合成了槲皮素-Pt 配合物, 通过 MTT 法研究表明槲皮素-Pt 配合物对 HepG2 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞和人喉癌 Hep2 细胞有明显的抑制作用, IC_{50} 值分别为 (25.65 $\pm$ 0.82)、(68.26 $\pm$ 0.89)、

(53.76 ± 1.06) $\mu\text{mol/L}$ 。Tabassum 等^[38]合成了槲皮素-Cu(II)-Sn₂(IV)和槲皮素-Zn(II)-Sn₂(IV) 2 个新的金属配合物(图 8), 通过光谱分析发现这 2 个配合物能够与 DNA 进行键合作用, 使得其可以改变 DNA 单链和双螺旋的空间结构, 因此具有潜在的抗肿瘤作用。

Zhou 等^[39]将槲皮素与 8 种稀土金属 La、Nd、

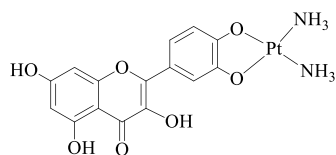


图 7 槲皮素二氨合铂络合物结构

Fig. 7 Structure of quercetin diammine platinum complex

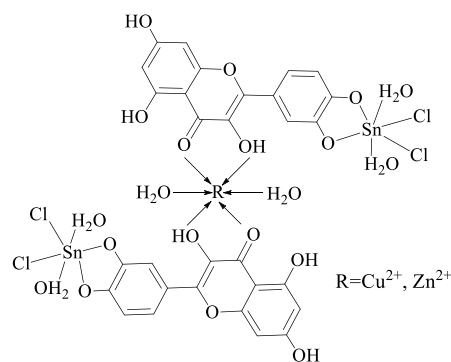


图 8 槲皮素金属配合物结构

Fig. 8 Structure of quercetin metal complexes

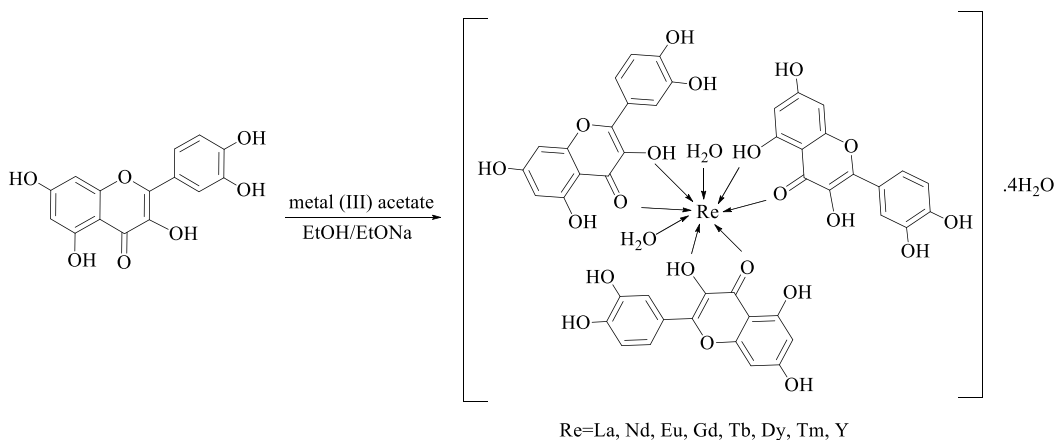


图 9 槲皮素稀土金属衍生物的合成

Fig. 9 Synthesis of rare earth complexes of quercetin

3 槲皮素醚类衍生物

由于槲皮素的多羟基化学结构, 除了可以选择性的对其羟基进行酯化来获得衍生物外, 国内外许多化学家对其羟基进行选择性成醚来进行结构修饰也得到了一系列具有较好抗肿瘤活性的化合物, 如贾景景等^[40]以槲皮素为原料直接与异戊烯基溴成醚, 然后通过减压柱(VLC)硅胶柱色谱分离得到目标化合物(图 10), MTT 法检测结果显示化合物 3,5,7-三

羟基-3',4'-O-二异戊烯基黄酮具有显著的抗人肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞、HepG2 细胞增殖的活性, 其 IC₅₀ 值分别为 15.23、16.56、12.32 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 3,5,4'-三羟基-7,3'-O-二异戊烯基黄酮具有显著的抗 A549 细胞、MDA-MB-231 细胞增殖的活性, IC₅₀ 值分别为 8.92、2.90 $\mu\text{mol/L}$ 。

颜子童^[41]以芦丁为原料, 通过苄基选择性保护, 酸水解脱掉芸香糖苷, 得到三苄基槲皮素; 用

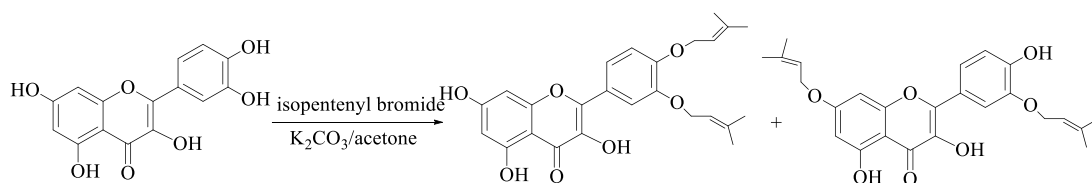


图 10 槲皮素异戊烯基衍生物的合成

Fig. 10 Synthesis of prenyl-quercetin derivatives

取代的 1,3-二溴丙烷作为桥梁, 2 次 Williamson 成醚反应在 3 位引入苯胺、苯酚和巯基类分子, 最后经催化氢化, 得到槲皮素醚类衍生物 **11** (图 11), MTT 法检测结果显示所合成的大部分化合物对人食管鳞癌 EC109 细胞、人胃癌 HGC27 细胞、人乳腺癌 MCF-7

细胞、小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞均有一定的抑制活性, 其中化合物 **11** 对 B16-F10 细胞的 IC_{50} 值达到 $2.63 \mu\text{mol/L}$, 抑制作用明显优于 5-氟尿嘧啶 (IC_{50} 为 $14.38 \mu\text{mol/L}$) 和槲皮素 ($IC_{50} > 128 \mu\text{mol/L}$)。

Manthey 等^[42]研究表明化合物 3-羟基-5,7,3',4'-

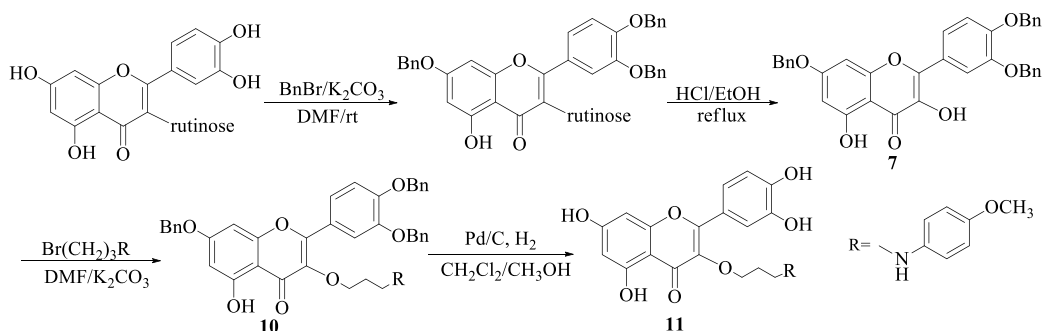


图 11 槲皮素-3-*O*-醚类衍生物的合成

Fig. 11 Synthesis of quercetin 3-*O*-ether derivative

O-四甲基槲皮素 (图 12) 抗人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞、MCF-7 细胞、人前列腺癌 DU-145 细胞、人结肠癌 HT-29 细胞、人肺癌 DMS-114 细胞、人黑色素瘤 SK-MEL5 细胞增殖的活性远高于槲皮素, 其对 DU-145 细胞的 IC_{50} 和 IC_{90} 值分别为 (7.0 ± 0.6) 、 $(61.7 \pm 31.5) \mu\text{mol/L}$ 。翟广玉等^[43]研究发现 1 个新的槲皮素醚类衍生物 QB (图 13), 其对人食管鳞癌 EC109 细胞 [IC_{50} 为 $(5.201 \pm 0.176) \mu\text{g/mL}$]、人食管鳞癌 EC9706 细胞 [IC_{50} 为 $(33.309 \pm 1.535) \mu\text{g/mL}$] 和小鼠黑色素瘤 B16-F10 [IC_{50} 为 $(38.206 \pm 1.582) \mu\text{g/mL}$] 的细胞毒活性均强于槲皮素 [IC_{50} 分别为 (9.629 ± 0.984) 、 (42.941 ± 1.274) 、 $(55.072 \pm 1.741) \mu\text{g/mL}$], 且对 EC109 细胞的细胞毒活性与 5-氟尿嘧啶 [IC_{50} 为 $(5.426 \pm 0.734) \mu\text{g/mL}$] 相当。Strazisar 等^[44]研究发现 3'-*O*-甲基槲皮素 (图 14) 对多种肿瘤细胞具有抑制增殖和诱导凋亡的作用。Li 等^[45]研究发现 3-*O*-甲基槲皮素 (异鼠李素, 图 15) 具有强抗乳腺癌作用, 在高浓度 ($10 \mu\text{mol/L}$) 下对乳腺癌 SK-Br-3 和 SK-Br-3-Lap R 细胞的抑制率达到了 88% 和 89%。

Jian 等^[46]将甲基引入槲皮素, 得到了一系列的醚类衍生物 (图 16), 其中化合物 **12** 对调控肿瘤细胞多药耐药性的关键蛋白 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 有明显的双重抑制作用, 但该系列醚类衍生物本身不具有细胞毒活性, 这为后续开发槲皮素的联合用药治疗癌症提供了方向。

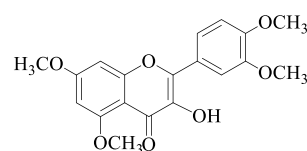


图 12 3-羟基-5,7,3',4'-*O*-四甲基槲皮素结构

Fig. 12 Structure of 3-hydroxyl-5,7,3',4'-*O*-tetramethyl quercetin

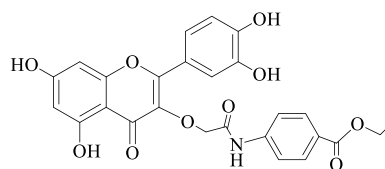


图 13 QB 结构

Fig. 13 Structure of QB

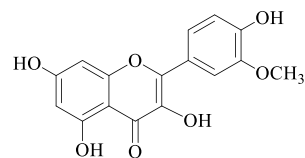


图 14 3'-*O*-甲基槲皮素结构

Fig. 14 Structure of 3'-*O*-methylquercetin

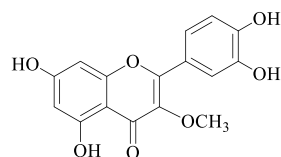


图 15 3-*O*-甲基槲皮素结构

Fig. 15 Structure of 3-*O*-methylquercetin

田延科等^[47]以芦丁为原料合成了一系列的槲皮素醚类衍生物(图 17),通过抗肿瘤活性研究发现槲皮素-3-*O*-乙酸乙酯对人食管鳞癌 EC109 和 EC9706 细胞的 IC_{50} 分别为 (12.634 ± 0.524) 、 (61.802 ± 1.252) $\mu\text{mol/L}$,槲皮素-3-*O*-乙酸甲酯对

EC109 和 EC9706 细胞的 IC_{50} 分别为 (27.184 ± 0.138) 、 (67.398 ± 1.826) $\mu\text{mol/L}$,活性均优于槲皮素 [IC_{50} 分别为 (31.884 ± 0.984) 、 (142.189 ± 1.274) $\mu\text{mol/L}$] 和 5-氟尿嘧啶 [IC_{50} 分别为 (41.738 ± 0.734) 、 (78.431 ± 1.008) $\mu\text{mol/L}$]。

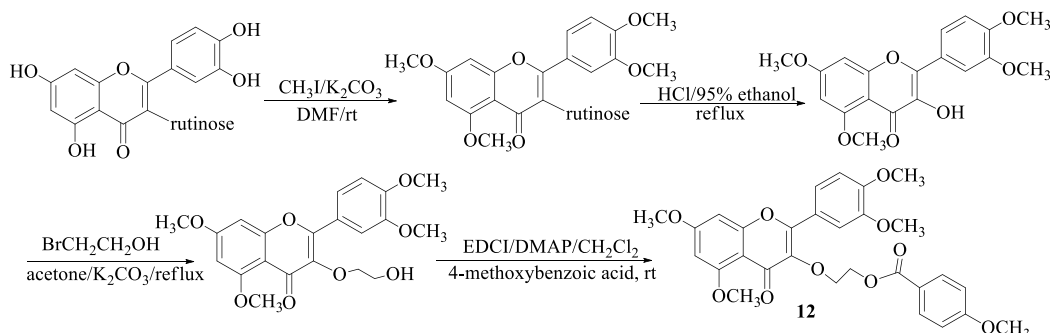


图 16 槲皮素-3-*O*-芳香酯基醚类衍生物的合成

Fig. 16 Synthesis of quercetin-3-*O*-aromatic ester ether derivative

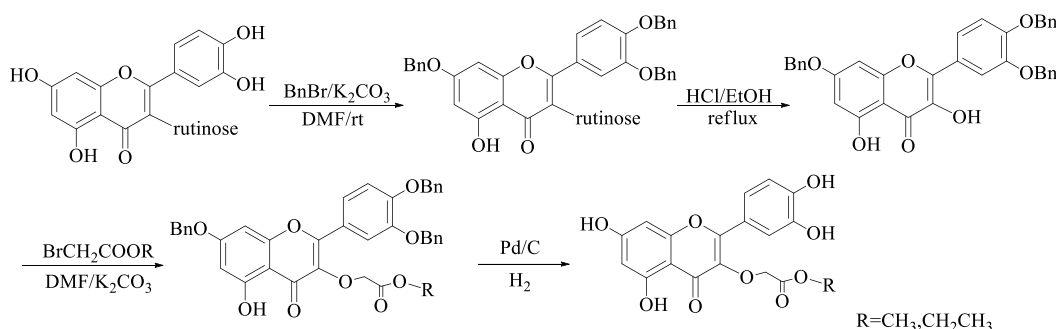


图 17 槲皮素-3-*O*-醚类衍生物的合成

Fig. 17 Synthesis of quercetin 3-*O*-ether derivative

4 其他槲皮素衍生物

还有一些其他特殊类型的槲皮素衍生物也具有一定的抗肿瘤活性, Veverka 等^[48]研究发现将槲皮素与曲酸(2:1)形成的共晶体对 HeLa 细胞和人结肠癌 Caco-2 细胞的体外细胞毒活性远优于槲皮素,其 IC_{50} 值分别为 (24.5 ± 2.1) 、 (36.5 ± 2.4) $\mu\text{mol/L}$ 。Zhang 等^[49]在槲皮素芳环上直接引入亲水性基团磺酸钠离子,合成了槲皮素-5',8-二磺酸钠(QS,图 18),其对人结肠癌 LOVO 细胞及 MCF-7 细胞的 IC_{50} 值分别为 28.0、19.9 $\mu\text{mol/L}$,明显优于槲皮素(IC_{50} 为 40.2、30.8 $\mu\text{mol/L}$)。Daskiewicz 等^[50]通过全合成手段对槲皮素芳环碳原子上进行烷基化修饰,得到一系列的槲皮素黄酮碳烷基化衍生物,均显示出了一定的抗肿瘤细胞增殖的活性(图 19)。

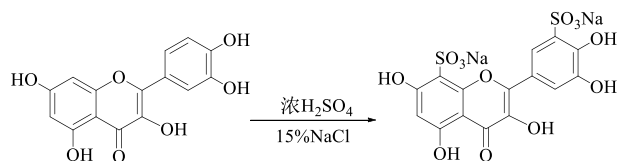


图 18 QS 的合成

Fig. 18 Synthesis of the compound QS

5 结语

槲皮素是具有多种药理活性的天然产物,其对多种肿瘤细胞具有抑制作用,将其开发成为预防与治疗癌症的药物成为目前抗肿瘤药物研究的热点。然而,槲皮素的水溶性差、生物利用度低,在一定程度上影响了其临床应用。利用化学方法对槲皮素进行结构修饰,以改善其生物利用度,提高其抗肿瘤活性成为目前槲皮素衍生物研究的重要方向。此

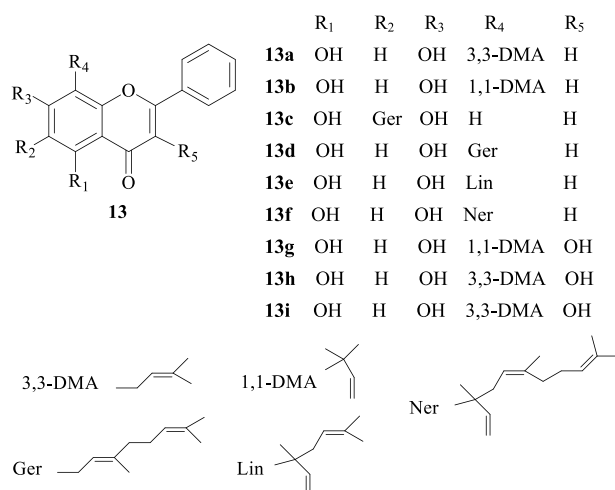


图19 槲皮素黄酮碳烷基化衍生物的结构

Fig. 19 Structures of quercetin flavones derivatives

外，目前利用现代分子生物学技术对其衍生物进行构效关系的研究较少，因此抗肿瘤活性槲皮素衍生物的研究对槲皮素类抗肿瘤新药的发现有重要的意义。

参考文献

- [1] Kühnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition [J]. *World Rev Nutr Diet*, 1976, 24(24): 117-191.
- [2] Moskaug J, Carlsen H, Myhrstad M, *et al.* Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods [J]. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125(4): 315-324.
- [3] Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, *et al.* The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(1): 6-15.
- [4] Bischoff S C. Quercetin: Potentials in the prevention and therapy of disease [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(6): 733-740.
- [5] Noori-Daloii M R, Momeny M, Yousefi M, *et al.* Multifaceted preventive effects of single agent quercetin on a human prostate adeno-carcinoma cell line (PC-3): Implications for nutritional transcriptomics and multi-target therapy [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 1395-1404.
- [6] Wong M Y, Chiu G N. Simultaneous liposomal delivery of quercetin and vincristine for enhanced estrogen receptor negative breast cancer treatment [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2010, 21(4): 401-410.
- [7] Zheng S Y, Li Y, Jiang D, *et al.* Anticancer effect and apoptosis induction by quercetin in the human lung cancer cell line A-549 [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5(3): 822-826.
- [8] Pietta P G. Flavonoids as antioxidants [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(7): 1035-1042.
- [9] Ferry D R, Smith A, Malkhandi J, *et al.* Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: Pharmacokinetics and evidence for *in vivo* tyrosine kinase inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(4): 659-680.
- [10] 孟德胜, 汪仕良. 槲皮素的抗癌作用 [J]. *中草药*, 2001, 32(2): 186-188.
- [11] Murakmi A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 315-325.
- [12] Daja F. Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(2): 383-396.
- [13] Mendoza E E, Burdr R. Quercetin as a systemic chemopreventative agent: Structural and functional mechanisms [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(14): 1216-1221.
- [14] Jagtap S, Meganathan K, Wagh V, *et al.* Chemoprotective mechanism of the natural compounds, epigallocatechin-3-O-gallate, quercetin and curcumin against cancer and cardiovascular diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(12): 1451-1462.
- [15] Vargas A J, Burd R. Hormesis and synergy: Pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management [J]. *Nutr Rev*, 2010, 68(7): 418-428.
- [16] Hirpara K V, Aggarwal P, Mukherjee A J, *et al.* Quercetin and its derivatives: Synthesis, pharmacological uses with special emphasis on antitumor properties and prodrug with enhanced bioavailability [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(2): 138-161.
- [17] Lamson D W, Brignall M S. Antioxidants and cancer, Part 3: Quercetin [J]. *Altern Med Rev*, 2000, 5(3): 196-208.
- [18] Gibellini L, Pinti M, Nasi M, *et al.* Quercetin and cancer chemoprevention, evidence-based complementary and alternative medicine [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 59(1): 18-32.
- [19] Chen C, Zhou J, Ji C Y. Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance [J]. *Life Sci*, 2010, 87(11/12): 333-338.
- [20] 红宇, 韩艳秋. 槲皮素抗肿瘤及抗氧化作用的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(15): 4409-4411.
- [21] 王刚, 杜士, 杨光义. 槲皮素抗肿瘤的分子机制研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(4): 322-324.
- [22] 孙铁民, 孙长山, 戴光渊, 等. 一种槲皮素衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用 [J]. *中国药物化学杂志*, 2003, 13(6): 345-348.
- [23] Mulholland P J, Ferry D R, Anderson D, *et al.* Proclinical

- and clinical study of QCl₂, a water-soluble, prodrug of quercetin [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(2): 245-248.
- [24] Golding B T, Griffin R J, Quarterman C P, *et al.* Analogues or derivatives of quercetin: WO, 9749693A [P]. 1997-06-27.
- [25] Calias P, Galanopoulos T, Maxwell M, *et al.* Synthesis of inositol 2-phosphate-quercetin conjugates [J]. *Carbohydr Res*, 1996, 292(3): 83-90.
- [26] 叶 斌. 槲皮素苯基异氰酸酯抗肿瘤实验研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [27] Ye B, Yang J L, Chen L J, *et al.* Induction of apoptosis by phenylisocyanate derivative of quercetin: Involvement of heat shock protein [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2007, 18(10): 1165-1171.
- [28] 丁治春, 刘宗亮, 徐仙赞, 等. 槲皮素-3-硫酸酯钠的合成、表征及抗肿瘤活性研究 [J]. 赣南医学院学报, 2012, 32(1): 16-18.
- [29] 朱 玮. 槲皮素酯类衍生物的合成及生物活性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [30] 谭 君, 王伯初, 祝连彩. 槲皮素金属配合物的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(22): 1688-1691.
- [31] Tan J, Wang B C, Zhu L C. DNA binding, cytotoxicity, apoptotic inducing activity, and molecular modeling study of quercetin zinc (II) complex [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(2): 614-620.
- [32] Tan J, Zhu L C, Wang B C. From GC-rich DNA binding to the repression of surviving gene for quercetin nickel (II) complex: Implications for cancer therapy [J]. *Bio Metals*, 2010, 23(6): 1075-1084.
- [33] Tan J, Wang B C, Zhu L C. DNA binding and oxidative DNA damage induced by a quercetin copper (II) complex: potential mechanism of its antitumor properties [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2009, 14(5): 727-739.
- [34] Tan J, Zhu L C, Wang B C. GC (guanine-cytosine)-selective DNA-binding and antitumor activity of a quercetin-manganese (II) complex [J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(8): 1550-1559.
- [35] 方新华. 槲皮素-锌抗肿瘤作用及对 HepG22 的细胞凋亡诱导机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(3): 309-311.
- [36] 陈小平. 槲皮素合氨络铂抗癌药及其制备方法: 中国, 101177434A [P]. 2007-12-13.
- [37] 翟广玉, 王 鹏, 王 涛, 等. 槲皮素铂的合成: 中国, 101353339A [P]. 2008-09-16.
- [38] Tabassum S, Zaki M, Afzal M, *et al.* New modulated design and synthesis of quercetin-Cu (II)/Zn (II)-Sn₂ (IV) scaffold as anticancer agents: *In vitro* DNA binding profile, DNA cleavage pathway and Topo-I activity [J]. *Dalton Trans*, 2013, 27(42): 10029-10041.
- [39] Zhou J, Wang L F, Wang J Y, *et al.* Synthesis, characterization, antioxidative and antitumor activities of solid quercetin rare earth (III) complexes [J]. *J Inorg Biochem*, 2001, 83(1): 41-48.
- [40] 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]. 中国药理学杂志, 2016, 51(23): 2013-2017.
- [41] 颜子童. 槲皮素醚类衍生物的合成及其抗菌和抗肿瘤活性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [42] Manthey J A, Guhrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(21): 5837-5843.
- [43] 翟广玉, 颜子童, 渠文涛, 等. 一种槲皮素衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用: 中国, 103239437A [P]. 2013-08-14.
- [44] Strazisar M, Mlakar V, Glavac D. The expression of COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 in different types of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2009, 14(3): 442-456.
- [45] Li J X, Zhu F, Lubet R A, *et al.* Quercetin-3-methyl ether inhibits lapatinib-sensitive and resistant breast cancer cell growth by inducing G₂/M arrest and apoptosis [J]. *Mol Carcinogens*, 2012, 52(2): 134-143.
- [46] Jian Y, Iris L K, Wong T J, *et al.* Synthesis of methylated quercetin derivatives and their reversal activities on P-gp-and BCRP-mediated multidrug resistance tumour cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, doi:10.1016/j.ejmech. 2012.05.026.
- [47] 田延科, 孙伟霞, 张景亮, 等. 槲皮素-3-O-乙酸酯的合成及在抗肿瘤方面的应用: 中国, 105503804A [P]. 2016-04-20.
- [48] Veverka M, Dubaj T, Gallovič J, *et al.* Cocrystals of quercetin: Synthesis, characterization, and screening of biological activity [J]. *Monatsh Chem*, 2015, doi:10.1007/s00706-014-1314-6.
- [49] Zhang H S, Zhang M, Yu L H, *et al.* Antitumor activities of quercetin and quercetin-5',8-disulfonate in human colon and breast cancer cell lines [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(5): 1589-1599.
- [50] Daskiewicz J B, Depeint F, Viornery L, *et al.* Effects of flavonoids on cell proliferation and caspase activation in a human colonic cell line HT29: An SAR study [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(8): 2790-2804.