

以槲皮素为先导化合物的抗癌剂研究进展

李珂¹, 张方瑞^{2*}, 李书平¹

1. 郑州工业应用技术学院药学与化学工程学院, 河南 新郑 451100

2. 遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563003

摘要: 槲皮素具有抗氧化、预防心脑血管疾病、化学预防与抗癌作用, 但因其生物利用度低、水溶性差、代谢迅速及酶降解等问题, 使其作为药物应用于临床受到了限制。对槲皮素的结构进行修饰、改性以获得溶解性好、生物利用度高、代谢稳定和毒副作用小的槲皮素衍生物是目前研究的热点。近 10 年来, 研究者已经合成了大量槲皮素醚类、酯类、金属配合物、C-4 羰基氧取代衍生物及 A、B 环修饰化合物, 并进行了体外抗癌活性检测。因此, 对近 10 年合成的具有抗癌活性的槲皮素衍生物进行综述。

关键词: 槲皮素; 槲皮素衍生物; 抗癌; 细胞增殖; 多重耐药

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)19-4678-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.031

Research progress on anticancer drugs with quercetin as lead compound

LI Ke¹, ZHANG Fang-rui², LI Shu-ping¹

1. College of Pharmacy and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Industrial Technology, Xinxing 451100, China

2. School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Abstract: Quercetin has the effects of anti-oxidation, prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases, chemical prevention, and anticancer. Because of the low bioavailability, poor water solubility, rapid metabolism, and enzyme degradation, its clinical application is limited. Due to the good solubility, high bioavailability, stable metabolism, and little the poisonous side effects, quercetin derivatives are the hot spots of the study on the modification of quercetin structure. In the last 10 years, researchers have synthesized a large number of quercetin ethers, esters, metal complexes, C-4 carbonyl oxygen substituted derivatives, and A, B ring modified compounds, and the detection of anticancer activity was conducted *in vitro*. In this paper, the anticancer activity of quercetin derivatives in recent 10 years is reviewed.

Key words: quercetin; quercetin derivatives; anticancer; cell proliferation; multidrug resistance (MDR)

大量的流行病学数据显示, 多吃水果和蔬菜可以显著降低癌症的发病率。许多天然化合物能够抑制和调节肿瘤细胞的增殖, 槲皮素 (quercetin, 3',4',3,5,7-五羟基黄酮) 就是其中之一^[1]。槲皮素广泛存在人们的食物中, 如洋葱、西兰花、茶叶、苹果、浆果等^[2]。槲皮素属于黄酮类化合物, 具有多方面的生物活性。为了更好的开发、充分利用其药用价值, 近年来国内外学者对槲皮素做了大量的研究工作。笔者利用 ISI Web of Knowledge (美国科学情报研究所数据库平台) 进行检索, 主题词输入

“quercetin”, 共检索到 31 951 篇文章, 在标题中含有“quercetin”的论文数量共 7 829 篇 (截止 2018 年 4 月 26 日)^[3]。

从图 1 可以看出, 2008—2016 年, 发表的文章数量呈平稳上升趋势。随着科学技术的发展, 人们逐渐认识到, 从天然产物中获得的化合物如槲皮素, 应用于防病治病效果更好。流行病学和营养学家认为槲皮素是一种最有希望应用于预防和治疗疾病的天然化合物^[4]。槲皮素具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、预防和治疗心脑血管疾病等方面的作用^[5]。

收稿日期: 2018-05-13

基金项目: 河南省教育厅高等学校重点科研项目 (18A360023); 郑州市高等学校名师技术技能工作室 (郑教高 [2015]70 号)

作者简介: 李珂 (1983—), 女, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为天然药物学。Tel: 13683820676 E-mail: 3238509157@qq.com。

*通信作者 张方瑞, 在读硕士研究生。Tel: 15138658321

尤其是槲皮素具有化学预防与抗癌作用, 由于其亲脂性, 可以轻松地穿过细胞膜并发挥作用, 可通过抑制癌基因表达、阻断细胞周期、诱导细胞凋亡、

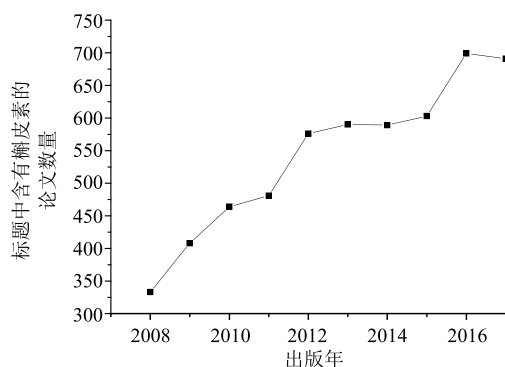


图1 ISI Web of Knowledge 收录槲皮素相关论文的数量
Fig. 1 Number of quercetin related papers in ISI Web of Knowledge

阻滞癌细胞侵袭及转移等多种途径发挥抗肿瘤作用, 其抗肿瘤活性已成为国内外研究的热点^[6-7]。但是因其生物利用度低、水溶性差、代谢迅速及酶降解等问题, 使其作为药物应用于临床受到了限制, 利用化学手段对其进行结构修饰, 改善其性能, 已成为目前研究的主要方向。本文通过检索近 10 年的文献, 主要介绍具有抗癌活性的槲皮素衍生物, 包括与槲皮素羟基反应生成醚和酯、羰基氧的取代、A 和 B 环的改性以及与金属形成配合物^[8]。

1 具有抗癌活性的槲皮素衍生物

为了获得具有良好特性的槲皮素衍生物并应用于癌症治疗, 在过去 10 年间, 人们进行了大量的研究。遗憾的是, 到目前为止, 只有槲皮素甘氨酸氨基甲酸酯 (QC12) 进入临床前和临床研究^[9]。槲皮素修饰的一般方法见图 2。

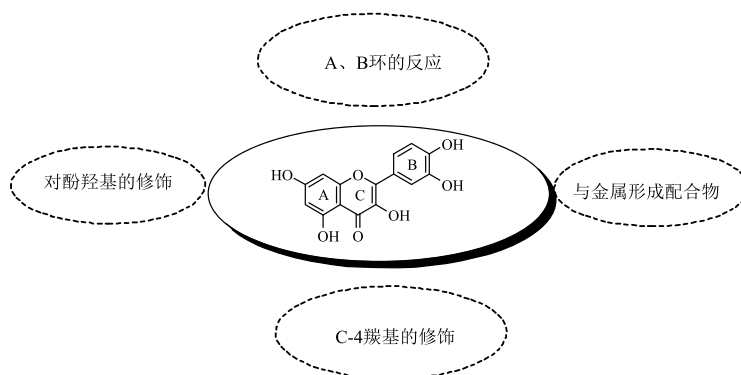


图2 槲皮素修饰的一般方法
Fig. 2 General method of quercetin modification

1.1 与槲皮素羟基反应生成醚

羟基的醚化可以提高槲皮素 (1) 的溶解性能、生物利用度以及抑制癌细胞增殖的活性, 并能降低毒副作用^[10]。研究者合成了一系列槲皮素醚类衍生物, 包括单甲基化 (2~6)、二甲基化 (7~12)、三甲基化 (13~15)、四甲基化 (16) 和五甲基化 (17) 等 *O*-甲基化衍生物 (图 3), 以及 3-*O*-单烷基化 (18~20)、4'-*O*-单烷基化 (21~23)、3,7-*O*-二烷基化 (24~26)、4',7-*O*-二烷基化 (27~29)、3,4',7-*O*-三烷基化 (30~37)、3,3',4'-*O*-三烷基化 (38) 和 3,3',4',7-*O*-四烷基化 (39~42) 等 *O*-烷基化衍生物 (图 4)。

Shi 等^[11-12]制备了 35 个槲皮素醚类化合物 (2~33、39~41), 通过高通量筛选 (HTS) 的方法, 检测其在体外抑制黑色素瘤 (LOX-IMVI、M14) 细胞、人喉癌 M4E 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、人乳腺

癌 SKBR 细胞以及人肺癌 (A549、H157、H460、1792、1944、H266、H522、Hop62、1299、292G、Calu1) 细胞生长的活性。结果表明槲皮素羟基的选择性取代是决定其抗癌细胞增殖活性的关键。4'-OH 和 7-OH 单独或同时甲基化, 对所有的癌细胞系均有抑制作用, 3'- 和 4'-OMe 基团可以改善抗肿瘤活性。在此基础上, 引入甲氧基可以增强对癌细胞生长的抑制活性, 如 3',4',7-三甲氧基槲皮素 (14) 比 3',4'-二甲氧基槲皮素 (7) 抑制肿瘤的活性更强; 3,7-二甲氧基槲皮素 (9) 的抗肿瘤细胞增殖作用、3,4',7-三甲氧基槲皮素 (15) 和 3,3',4',7-四甲氧基槲皮素 (16) 对前列腺癌细胞系的抑制作用均比槲皮素强。与槲皮素甲基醚一样, 将 2 个正丁基引入到 C-3,7 位 (26) 或 C-4',7 位 (29) 时, 抗癌活性增强。

Al-Jabban 等^[13]认为槲皮素衍生物抗人前列腺癌细胞增殖活性的强弱取决于引入烷基链的长度或

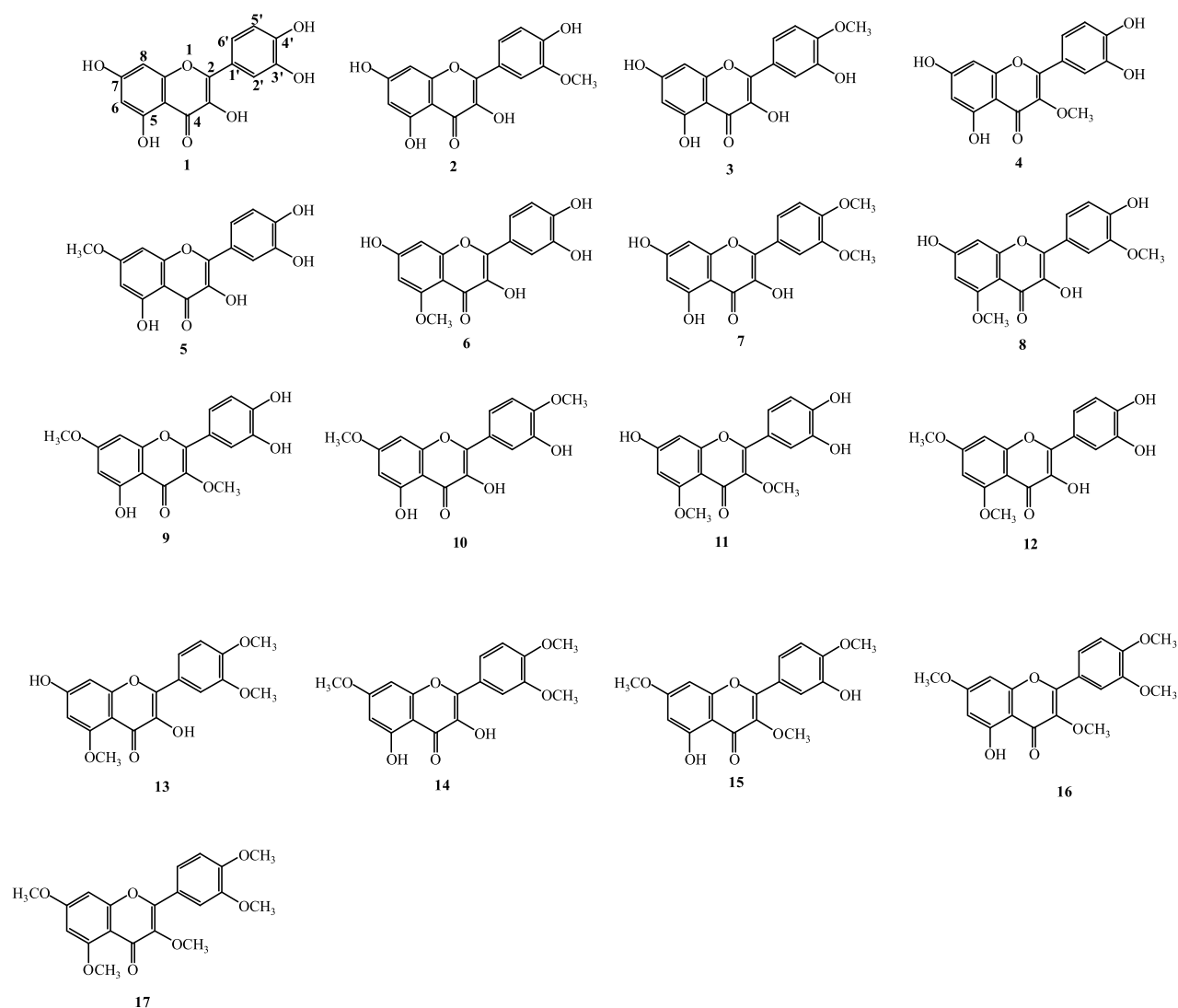


图 3 *O*-甲基化槲皮素衍生物
Fig. 3 *O*-Methylated quercetin derivatives

形成的空间位阻。实验结果显示, 化合物 **31~36** 当线性的长链或大体积的烷基同时引入到 C-3、7、4'羟基中时, 其显示出抗肿瘤细胞增殖活性。另一方面, 有着短直链烷基的 3,4',7-三甲基醚 (**15**) 和 3,4',7-三乙基醚 (**30**) 的抗肿瘤细胞增殖活性略微增强。然而, 3,3',4'-*O*-三乙基槲皮素 (**38**) 的活性没有显著变化。重要的是, 3,7-*O*-二烷基化衍生物 (**24~26**) 和 3,7-*O*-二甲基衍生物 (**9**) 的活性比槲皮素高 2~11 倍。

Khan 等^[14]研究证明, 3,4',7-*O*-三乙基槲皮素 (**30**) 通过诱导细胞凋亡抑制结肠癌 HCT-116 细胞增殖, 而不影响正常细胞生长。Liao 等^[15]和 Bao 等^[16]合成了 7-*O*-丁基槲皮素 (**43**) 和 7-*O*-香叶基槲皮素 (**44**), 活性研究结果显示对雌激素受体阳性乳腺癌

细胞 (MCF-7) 具有比槲皮素更强的抗细胞增殖作用, 且对雌激素受体阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞同样有效。值得注意的是, 化合物 **43** 和 **44** 不影响正常乳房上皮细胞 MCF-10A, 没有逆转癌细胞多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 活性。进一步研究显示, 与槲皮素相比, 化合物 **44** 对结肠癌 Caco-2 细胞、人肺癌 (NCI-H446、A549) 细胞以及人胃癌 (MGC-803、SGC-7901) 细胞具有强烈的细胞毒性, 该化合物有潜在的抗恶性肿瘤细胞增殖的特性^[17]。

在 MCF-7、结肠癌 HCT-116 和前列腺癌 DU-145 细胞中, 与无活性的槲皮素相比, 化合物 **45** 被观察到有显著的抑制细胞生长的活性, 且对正常的人成纤维 HS27 细胞没有作用^[18]。Kim 等^[19]证明 7-*O*-POM-槲皮素 (**46**) 能够逆转肿瘤细胞的 MDR。

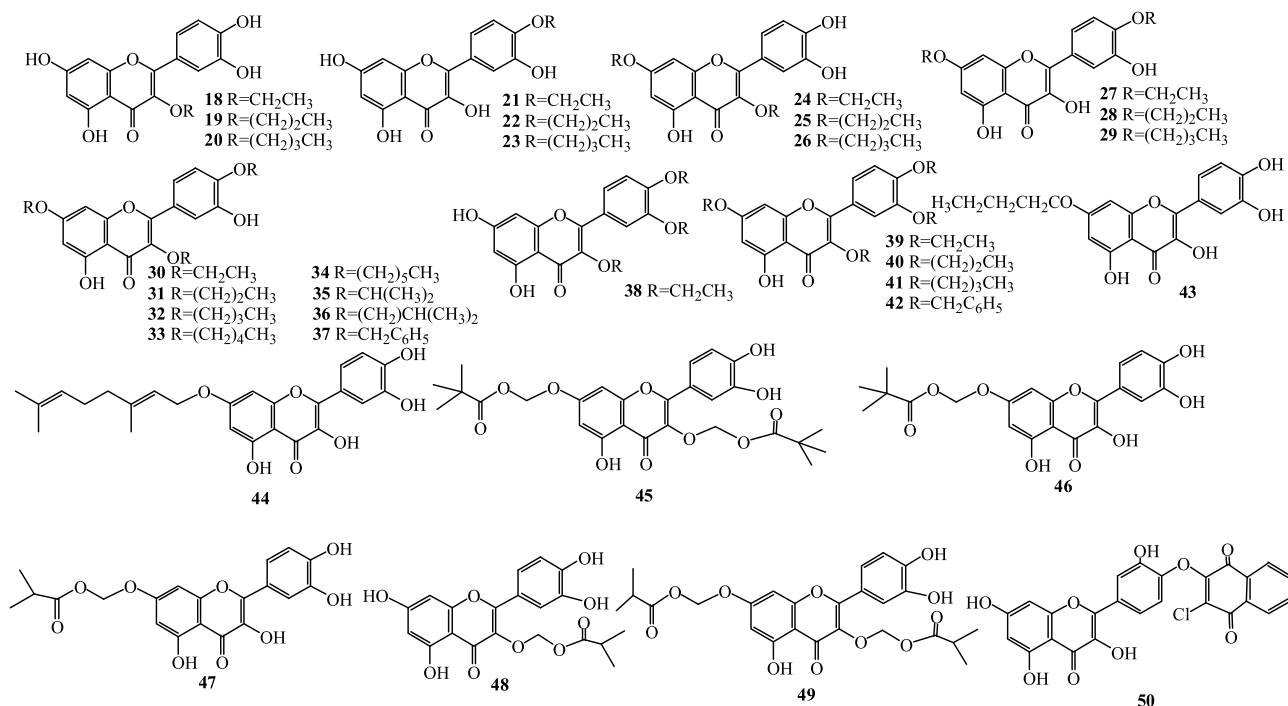


图4 O-烷基化槲皮素衍生物

Fig. 4 O-alkylated quercetin derivatives

化合物 47~49 的细胞毒性活性严格地与它们的稳定性相关^[20-21]。在 HCT-116 细胞中, 化合物 47 和 49 表现出比槲皮素更高的细胞毒性, 49 比 47 的细胞毒性更强, 它们的水解产物也具有细胞毒活性, 而化合物 48 没有任何细胞毒活性。

Enayat 等^[22]研究槲皮素 2-氯-1,4-萘醌衍生物 (50) 对人结肠直肠癌 (HCT-116、HT-29) 细胞的作用, 化合物 50 通过强烈的诱导细胞凋亡效应, 显示出高于槲皮素 3 倍的细胞毒活性。深入研究发现, 可能是由于 1,4-萘醌骨架的存在, 化合物 50 能使细胞产生有效的氧化应激导致活性氧 (ROS) 体外自噬, 且 HCT-116 细胞发生完全自噬, 而 HT-29 细胞发生不完全自噬。化合物 50 能促进自噬相关蛋白 LC3 脂化但没有观察到酸性液泡。这种结构修饰可降低槲皮素的抗氧化性能, 但增强了对癌细胞的抑制活性。然而, 氯萘醌衍生物在低浓度 (50 μmol/L) 时对癌变的小鼠胚胎成纤维 NIH-3T3 细胞

有细胞毒性, 在高浓度 (100 μmol/L) 时对非癌变的小鼠胚胎成纤维细胞也能产生细胞溶解作用。

1.2 硫、硒取代 C 环羰基氧

用硫或硒取代槲皮素醚羰基氧可以得到化合物 51~54, 结构见图 5。Martins 等^[23]通过对 3,3',4',7-O-四甲基槲皮素 (16) 反应合成了类似物 51~53。以槲皮素、19 和顺铂为对照, 检测 3 个化合物对 9 种人癌细胞黑色素瘤 A375 细胞、结肠直肠癌 HCT-15 细胞、胰腺癌 BxPC3 细胞、MCF-7 细胞和多药耐药变体 MCF-7/ADR、宫颈癌 A431 细胞及其顺铂耐药细胞 (A431/Pt)、顺铂敏感和顺铂耐药的卵巢腺癌 (2008、C13*) 细胞的毒性。硒取代化合物 51 显示出比槲皮素高 9 倍、比顺铂高 3 倍的细胞毒性。由于对顺铂敏感及顺铂耐药细胞有较强的细胞毒性, 说明槲皮素硫醚衍生物 51 能克服顺铂耐药。对化合物 51 抑制 MCF-7 细胞增殖的机制进行初步研究发现, 其限制了硫氧还原蛋白还原酶 (TrxR) 的活性。

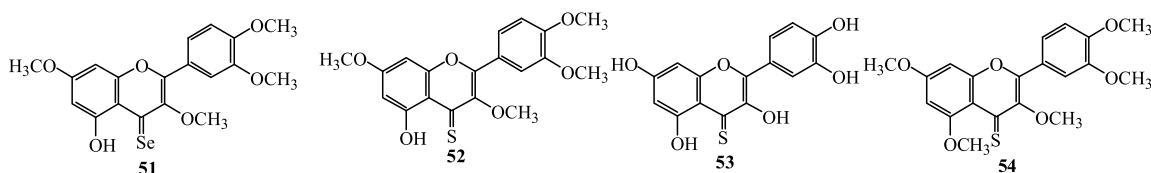


图5 羰基氧被取代的槲皮素衍生物

Fig. 5 Carbonyl oxygen substituted quercetin derivative

3',4',3,5,7-*O*-五甲基槲皮素衍生物(17)羰基氧被硫取代得到化合物54,并将其全部去甲基化得到化合物53^[24]。2种化合物的体外抗血管生成和抗细胞增殖活性都已被证实。然而,硫代羰基化合物53和54的抗血管生成活性却低于槲皮素和17。化合物53和54对MCF-7细胞和乳腺癌阿霉素耐药细胞MCF-7/DX均具有抗细胞增殖作用,活性顺序为槲皮素>53>17>54。衍生物17由于具有高抗细胞增殖活性和最低毒性,因此在这4个化合物中表现出最佳的活性。采用乳腺癌MDA-MB-231细胞进行进一步的抗细胞增殖活性研究,结果证明4-硫代化合物,尤其是化合物53具有比17和母体槲皮素更高的活性^[25]。

1.3 邻二酚羟基的卤代

Cho等^[26]通过替代邻苯二酚羟基的方法将槲皮素转化为相应的3',4'-二氟代衍生物55(图6)。

正如预期的那样,化合物55被证明对氧化分解是稳定的,不产生自由基的氟取代部分可防止产生邻醌和对醌化合物。化合物55对肝癌Huh-7细胞有中等程度的抑制活性,且有浓度依赖关系,而且已有的研究证明55的癌细胞早期凋亡谱与槲皮素相似。

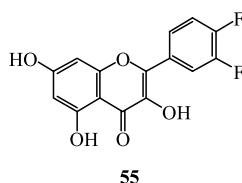


图6 槲皮素的邻二酚羟基卤代衍生物

Fig. 6 Halogenated derivatives of catechol hydroxyls of quercetin

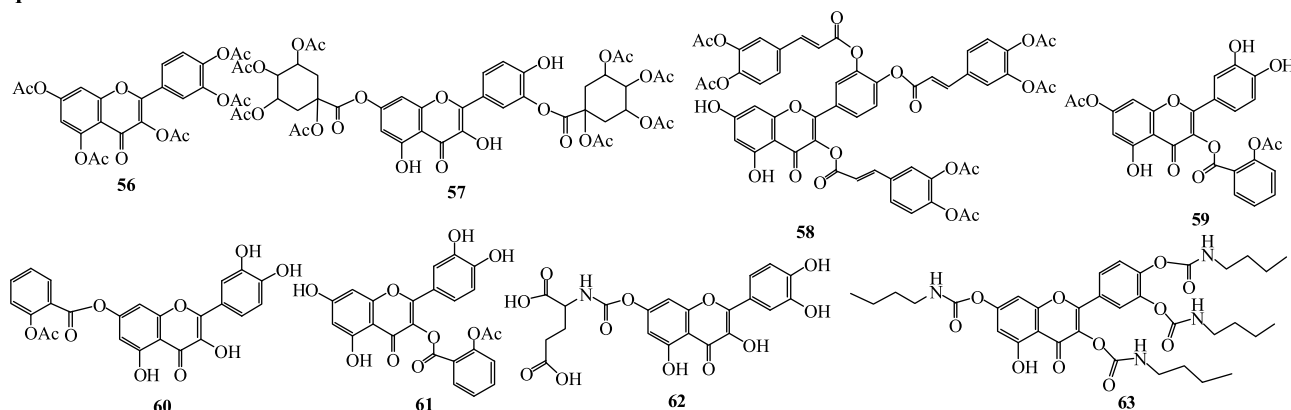


图7 *O*-酰化槲皮素衍生物

Fig. 7 *O*-acylated quercetin derivatives

1.4 羟基的酰化

Danihelová等^[27]合成了15种酰基槲皮素衍生物。五乙酰基槲皮素(56)、二(四乙酰基喹啉基)槲皮素(57)和三(二乙酰基咖啡酰)槲皮素(58)对HeLa细胞和非肿瘤细胞系NIH-3T3表现出较高的细胞毒性。值得注意的是,无论细胞类型如何,所有这些化合物均比槲皮素抗肿瘤活性更强。与槲皮素相比,槲皮素阿司匹林酯衍生物(59~61)对肝癌HepG2细胞和人白血病HL-60细胞显示出更高的细胞毒性^[28]。

研究已经证明,槲皮素氨基酸衍生物的性质,即水溶性、水解稳定性、细胞渗透性优于槲皮素^[29]。基于此,Kim等^[18]制备了6个氨基酸槲皮素衍生物。采用MES-SA细胞系和相应的耐药细胞MES-SA/Dx5,检测了槲皮素-氨基酸衍生物的细胞毒性和MDR调控能力。在一定的浓度(5 μmol/L)水平下,槲皮素-氨基酸衍生物对MES-SA细胞系显示无细胞毒性,这与槲皮素相同。对于MES-SA/Dx5细胞系,槲皮素-氨基酸化合物的MDR逆转活性严格依赖于氨基酸部分的性质或位置。该系列衍生物中的7-*O*-氨基酸化合物显示出最强的活性,如7-*O*-谷氨酸槲皮素(62),该化合物对MDR细胞的逆转活性是槲皮素的30.5倍。

槲皮素与正丁基异氰酸酯反应得到3,3',4',7-*O*-四酰化的衍生物(63),检测结果显示,该化合物抑制MCF-7细胞增殖活性高于槲皮素^[30]。化合物56~63的结构式见图7。

1.5 A和B环的改性

槲皮素骨架A和B环上插入磺酸盐、异戊二烯基、氨基甲基和苯基乙烯基可得到衍生物64~71,结构见图8。

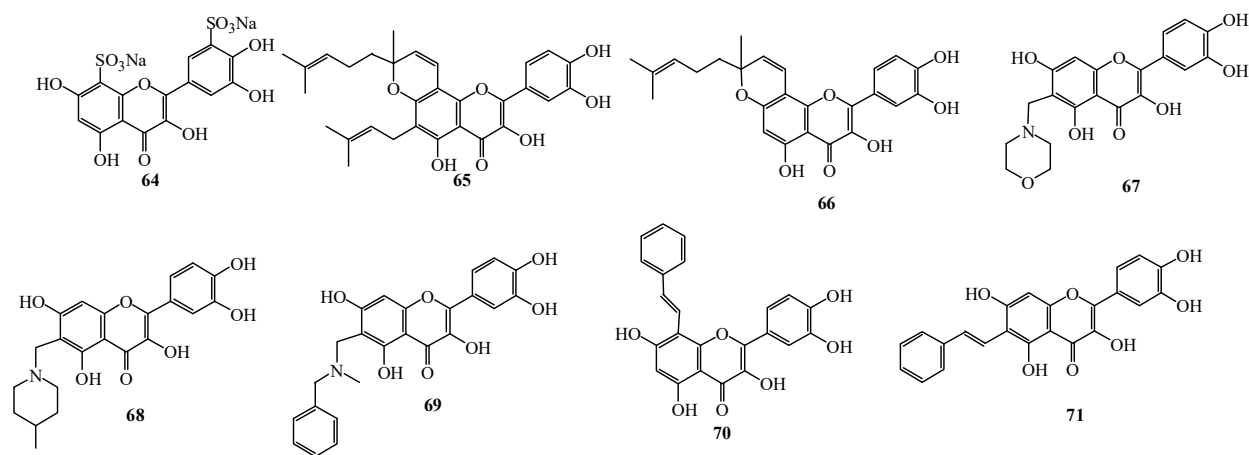


图 8 A 和 B 环改性的槲皮素衍生物

Fig. 8 A and B ring modified quercetin derivatives

Zhang 等^[31]合成了槲皮素-5',8-二磺酸钠 (64), 该化合物显示出比槲皮素更高的抗人结肠癌 LoVo 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的作用, 对 LoVo 细胞的敏感性低于 MCF-7 细胞。与槲皮素一样, 化合物 64 能减少细胞 G₀/G₁ 期进程并诱导 S 期生长停滞。另外, 化合物 64 通过作用于细胞内 ROS 依赖性通路的方式诱导细胞凋亡, 是一个比槲皮素更强的促细胞凋亡剂。最近的研究表明, 由于对肝脏有保护作用, 化合物 64 还可能是一种肝病化学预防和治疗剂^[32]。

化合物 66 对肺癌 A549 细胞和白血病 Jurkat 细胞有强烈的毒性^[33]。66 能使 Jurkat 细胞的生长停滞, 而贴壁癌细胞 A549 对 66 的敏感性不如 Jurkat 细胞, 而其类似物 65 对这些细胞完全无活性。以蛋白激酶 B (Akt) 抑制剂 HT-89 为阳性对照, 将槲皮素苯并吡喃衍生物 (67~69) 作用于白血病 HL-60、卵巢癌 OVCAR-8、前列腺癌 PC-3 和 HepG2 细胞, 研究其细胞毒性。结果显示这些化合物的活性取决于其结构, 槲皮素 N-甲基苄基取代的类似物 (69) 比吗啉和哌啶基取代的类似物显示出更强的活性^[34]。同分异构体 70 和 71 对 HepG2、肝癌 SMMC-7721 细胞和肝癌 QGY-7703 细胞具有中度细胞毒性^[35]。

1.6 生成配位化合物

自从 2006 年以来, 顺铂被引入抗癌治疗的临床实践后, 金属基药物在肿瘤治疗上的应用引起了人们的广泛关注。但由于肿瘤细胞对顺铂的耐药性, 急需发现新的铂基替代品, 人们对含有一个非铂的金属离子的金属有机配合物进行了大量的研究^[36]。结果表明其药理作用取决于金属离子、有机框架和 DNA 结合位点。过渡金属与 DNA 的结合可能在癌症治疗中找到新的用途, 因此已被特别关注^[37]。

由于羟基和羰基的存在, 槲皮素是非常有效的金属螯合剂, 有 3-羟基-4-羰基配位、5-羟基-4-羰基配位和邻二酚配位 3 种可能的配位模式 (图 9)。

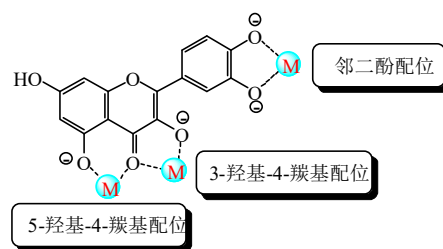


图 9 槲皮素与金属离子 (M) 可能的配位模式

Fig. 9 Possible coordination modes for quercetin and metal ions (M)

近年来, 槲皮素金属配合物一直是研究的热点, 研究表明槲皮素金属配合物的生物活性取决于配位的金属, 且由于其在结合位点有良好的几何空间取向, 在体外表现出很好的药动学性质^[38]。近 5 年, 已经制备了槲皮素与 Ge (IV)、V (IV) O 和 Sn (IV) 的单金属配合物, 以及异双金属槲皮素-Cu (II) /Zn (II) -Sn₂ (IV) 衍生物 (图 10), 并测试了它们对不同的人癌细胞的活性。槲皮素-Ge (IV) 配合物 (72) 对肺癌 SPC-A-1 细胞、人食管癌 EC9706 细胞、HeLa 细胞和 PC-3 细胞具有显著的体外抑制活性^[39]。Tan 等^[40]报道可能是由于槲皮素金属配体结构的平面性, 有助于金属配合物嵌入 DNA 的碱基中, 从而诱导其氧化损伤。

槲皮素氧化钒 (IV) 配合物 (73) 对 4 种人乳腺癌细胞 (MDA-MB231、MDA-MB468、T47D 和 SKBR3) 的抑制活性高于槲皮素, 其中对 MDA-MB231 细胞的活性最强^[41]。深入的研究发现,

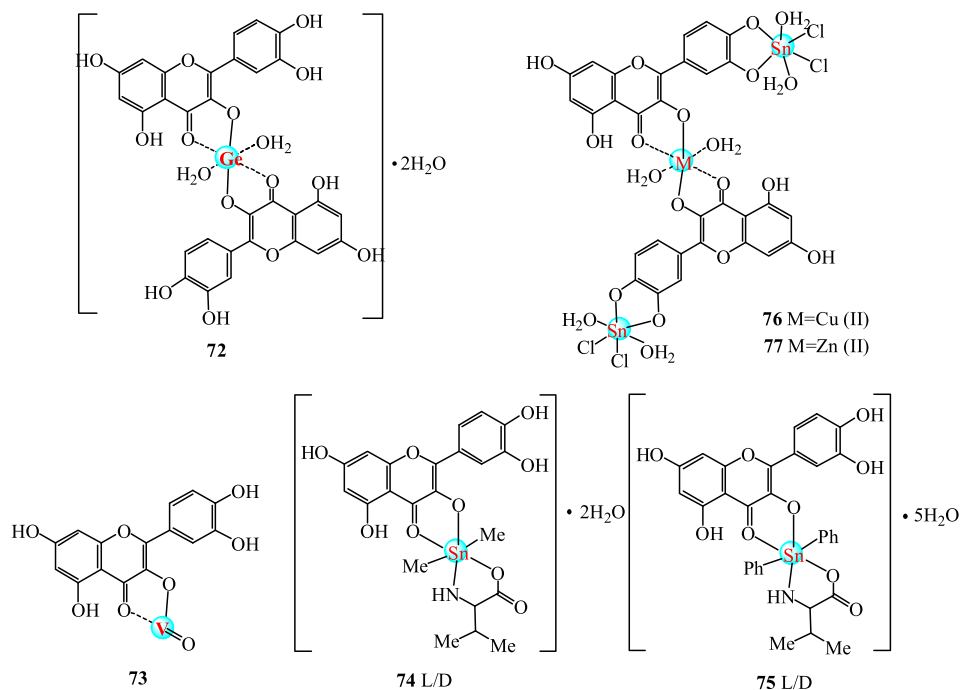


图 10 槲皮素金属配合物

Fig. 10 Metal complexes of quercetin

槲皮素氧化钒 (IV) 使癌细胞死亡的机制可能是插入到线粒体使 DNA 损伤, 且正常的乳腺上皮细胞不受化合物 **73** 的影响, 在槲皮素金属配合物的对映体中, L 系列总是显示出高于 D 系列的显著体外活性, 除了对 DNA 的高亲和力外, **74L**、**75L** 对 HepG2、MCF-7、HeLa 和人胰腺癌 MIA-Pa-Ca-2 细胞显示出良好的细胞毒性, 对人类拓扑异构酶 I 有抑制活性。与二甲基取代的类似物 **74L** 相比, 二苯基取代的衍生物 **75L** 具有更强的活性, 这与其他有机锡 (IV) 配合物报道的结果一致^[42-44], 它们引起癌细胞生长停滞并导致细胞死亡, 可能是由于抑制拓扑异构酶 I 形成的^[45]。

杂多金属槲皮素-Cu (II) /Sn₂ (IV) 配合物 (**76**) 和 Zn (II) /Sn₂ (IV) 类似物 (**77**), 在体外可与 DNA 结合并使其断裂, 具有拓扑异构酶 I 抑制活性, 被认为是潜在的金属基抗癌药物^[46]。深入的研究表明, 这 2 种配合物与 DNA 结合表现为双重模式, **77** 中 Sn₂ (IV) 离子通过静电作用力与磷酸基中氧原子结合, 而 Cu (II) /Zn (II) 离子与核酸碱基上的 N-3/N-7 位以共价键结合。此外, DNA 的碱基和槲皮素羟基之间的氢键作用为细胞内分子特异性识别提供了结合位点。

化合物 **76** 和 **77** 还能够促进单链和双链 DNA 断裂, 研究结果显示配合物 **76** 通过诱导 ROS 氧化

途径起作用, 而 **77** 以水解切割的方式发挥作用。重要的是, **76** 被证明是拓扑异构酶 I 的催化抑制剂。活性检测结果表明, **76** 和 **77** 对人癌细胞 PC-3、HL-60、HCT-15、HeLa、Hop62、中枢神经系统 U373MG 细胞和卵巢癌 A2780 细胞都有抑制活性, **76** 的活性与抗癌药阿霉素相当, 相比之下, **77** 的活性较弱^[47]。

2 构效关系

通过比较槲皮素及其衍生物的活性, 可以发现衍生物的构效关系主要取决于取代基的位置和性质。

在 O-烷基衍生物中, 烷基的长度或空间位阻直接影响对癌细胞的生长抑制活性。4'、7 位二甲氧基或单甲氧基取代是抗癌活性必需的, 3'、4' 位二甲氧基取代可提高抗癌活性, 3'、4'、7 位三甲氧基取代可显著提高抗癌活性^[11]。然而, 3'、4'、3、7 位二甲氧基取代则可导致抗癌活性显著降低^[23]。在 3 位引入丙氧基或 4' 位引入乙氧基不改变抑制活性, 当 2 个正丁基引入 3、7 位或 4'、7 位时, 抗癌活性增强^[12-13]。3,3',4'-O-三乙基槲皮素的活性与槲皮素差别不大, 3,4',7 三乙氧基和 3,4',7-三甲氧基衍生物的活性比槲皮素略有增强, 在 3、4' 和 7 位引入具有长直链 (丙基、丁基、戊基、己基) 或支链 (异丙基、异戊基) 烷基可引起活性显著下降^[13]。在 7-OH 上

连接丁基和香叶基可增强抗细胞增殖作用^[15-16]。

C-4 硒代羰基与 3、3'、4'、7 位四甲氧基取代同时存在可导致细胞毒性显著增加^[34]。此外，硫代黄酮化合物具有比母黄酮更强的抗增殖作用^[25]。相反，生物电子等排体氟原子取代儿茶酚羟基生物活性没有

显著的改变^[26]。无论酰基的位置和性质如何，*O*-酰化衍生物的抗癌活性总是高于槲皮素^[18,27,29-30]。在槲皮素 5'、8 位引入磺酸基或形成金属配合物均能显著提高细胞毒性^[31,39]。最有希望开发成抗癌剂的槲皮素衍生物抗癌活性见表 1。

表 1 最有希望开发成抗癌剂的槲皮素衍生物及其与槲皮素抗癌活性比较
Table 1 Anticancer activity of most promising quercetin derivatives compared with quercetin

细胞系	IC ₅₀ [*] /(μmol·L ⁻¹)							
	1	3	5	10	21	26	29	51
A549	6.20±0.51	2.63±0.19	3.08±0.19	3.07±0.02	1.24	1.13	2.06	
H157	6.00±0.47	3.04±0.02	3.31±0.01	3.45±0.02	0.67	0.39		
H460	9.62±0.89	4.45±0.02	3.32±0.02	2.75±0.01	1.03	3.05	3.16	
1944	10.18±1.11	3.86±0.02	4.25±0.02	2.86±0.01	1.78	1.17	0.56	
H266	16.87±1.12				2.85			
Hop62	7.52±0.58				4.45	4.68	4.43	
1299	13.60±1.24				1.77			
292G	>50				4.11			
Calu1	23.58±1.82				1.50			
1792	3.85±0.45	4.06±0.03		3.36±0.02	1.00	3.09		
M4E	21.71±1.87							
M14	12.77±1.08			4.29±0.02	0.94	3.47		
LOX-IMVI	4.65±0.28				1.34	2.55	2.36	
SKBR	16.71±1.21				3.19	4.58	4.39	
HeLa	3.56±0.28	1.81±0.01	4.26±0.02	1.49±0.01	1.20		0.87	
A375	25.13±2.62							2.21±1.07
HCT-15								2.23±1.01
BxPC3								2.42±1.19
MCF-7								3.08±1.98
A431								3.11±1.23
2008								2.09±1.27
T47D								4.8±7.6

*IC₅₀±SD 或 IC₅₀值

*IC₅₀±SD 或 IC₅₀ values

3 结语

槲皮素是一种活性良好的抗癌剂，但是其存在生物利用度低、水溶性差、代谢迅速及酶降解等问题，限制了在临床上的应用。研究者通过适当修饰槲皮素骨架，获得生物活性及溶解性好、生物利用度高、代谢稳定和毒副作用小的槲皮素衍生物。近几年来，已经合成了大量槲皮素醚类、酯类、金属配合物、C-4 羰基氧取代衍生物及 A、B 环修饰化合物，并进行了体外抗癌活性检测。

值得注意的是，这些具有高抗癌活性的槲皮素衍生物（3、5、10、21、26、29、51 和 73）的 IC₅₀ 值低至 4~5 μmol/L。槲皮素衍生物还需进行系统深入的研究，以确定最佳的治疗癌症的候选物，早日应用于临床。

参考文献

- [1] Wang W, Sun C, Mao L, *et al.* The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2016,

- 56: 21-38.
- [2] 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.
 - [3] Quercetin. <http://apps.webofknowledge.com/summary> [EB/OL]. [2018-04-26].
 - [4] Gupta A, Birhman K, Raheja I, *et al.* Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management [J]. *Asian Pac J Trop Dis*, 2016, 6(3): 248-252.
 - [5] Kashyap D, Mittal S, Sak K, *et al.* Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: Recent advances [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10): 12927-12939.
 - [6] Khan F, Niaz K, Maqbool F, *et al.* Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: An update [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 529-535.
 - [7] Sak K. Site-specific anticancer effects of dietary flavonoid quercetin [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(2): 177-193.
 - [8] Alessandro M, Olga B, Daniele R, *et al.* Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 12701-12727.
 - [9] Hirpara K V, Aggarwal P, Mukherjee A J, *et al.* Quercetin and its derivatives: Synthesis, pharmacological uses with special emphasis on anti-tumor properties and prodrug with enhanced bio-availability. anti-cancer agents [J]. *Med Chem*, 2009, 9: 138-161.
 - [10] Yuan J, Wong I L K, Jiang T, *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, 54: 413-422.
 - [11] Shi Z H, Li N G, Tang Y P, *et al.* Biological evaluation and SAR analysis of *O*-methylated analogs of quercetin as inhibitors of cancer cell proliferation [J]. *Drug Dev Res*, 2014, 75(7): 455-462.
 - [12] Shi Z H, Li N G, Tang Y P, *et al.* Synthesis, biological evaluation and SAR analysis of *O*-alkylated analogs of quercetin for anticancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(18): 4424-4427.
 - [13] Al-Jabban S M R, Zhang X, Chen G, *et al.* Synthesis and anti-proliferative effects of quercetin derivatives [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2113-2118.
 - [14] Khan I, Paul S, Jakhar R, *et al.* Novel quercetin derivative TEF induces ER stress and mitochondria-mediated apoptosis in human colon cancer HCT-116 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 789-799.
 - [15] Liao H, Bao X, Zhu J, *et al.* *O*-Alkylated derivatives of quercetin induce apoptosis of MCF-7 cells via a caspase-independent mitochondrial pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 91-98.
 - [16] Bao X R, Liao H, Qu J, *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxicity of alkylated quercetin derivatives [J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(12): 329-335.
 - [17] Kim M K, Park K S, Lee C, *et al.* Enhanced stability and intracellular accumulation of quercetin by protection of the chemically or metabolically susceptible hydroxyl groups with a pivaloxymethyl (POM) moiety [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8597-8607.
 - [18] Kim M K, Choo H, Chong Y. Water-soluble and cleavable quercetin-amino acid conjugates as safe modulators for P-glycoprotein-based multidrug resistance [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(17): 7216-7233.
 - [19] Kim M K, Park K S, Chong Y. Remarkable stability and cytostatic effect of a quercetin conjugate, 3,7-bis-*O*-pivaloxymethyl (POM) quercetin [J]. *Chemmedchem*, 2012, 7(2): 229-232.
 - [20] Kim M K, Park K S, Choo H, *et al.* Quercetin-POM (pivaloxymethyl) conjugates: Modulatory activity for P-glycoprotein-based multidrug resistance [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(7/8): 778-785.
 - [21] Cho S Y, Kim M K, Park K S, *et al.* Quercetin-POC conjugates: Differential stability and bioactivity profiles between breast cancer (MCF-7) and colorectal carcinoma (HCT116) cell lines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(21): 1671-1679.
 - [22] Enayat S, Seyma Ceyhan M, Taskoparan B, *et al.* CHNQ, a novel 2-chloro-1,4-naphthoquinone derivative of quercetin, induces oxidative stress and autophagy both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 596: 84-98.
 - [23] Martins I L, Charneira C, Gandin V, *et al.* Selenium-containing chrysin and quercetin derivatives: Attractive scaffolds for cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(10): 4250-4265.
 - [24] Ravishankar D, Watson K A, Boateng S Y, *et al.* Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 259-274.
 - [25] Ravishankar D, Watson K, Greco F, *et al.* Novel synthesised flavone derivatives provide significant insight into the structural features required for enhanced anti-proliferative activity [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(69): 64544-64556.
 - [26] Cho S Y, Kim M K, Mok H, *et al.* Separation of

- quercetin's biological activity from its oxidative property through bioisosteric replacement of the catecholic hydroxyl groups with fluorine atoms [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(26): 6499-6506.
- [27] Danihelová M, Veverka M, Šturdík E, *et al.* Antioxidant action and cytotoxicity on HeLa and NIH-3T3 cells of new quercetin derivatives [J]. *Interdiscip Toxicol*, 2013, 6(4): 209-216.
- [28] Lu C, Huang F, Li Z, *et al.* Synthesis and bioactivity of quercetin aspirinates [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2014, 35(2): 518-520.
- [29] Kim M K, Park K S, Yeo W S, *et al.* *In vitro* solubility, stability and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(3): 1164-1171.
- [30] Hoang T K D, Huynh T K C, Nguyen T D. Synthesis, characterization, anti-inflammatory and anti-proliferative activity against MCF-7 cells of *O*-alkyl and *O*-acyl flavonoid derivatives [J]. *Bioorg Chem*, 2015, 63: 45-52.
- [31] Zhang H, Zhang M, Yu L, *et al.* Antitumor activities of quercetin and quercetin-50,8-disulfonate in human colon and breast cancer cell lines [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(5): 1589-1599.
- [32] Cui Y, Han Y, Yang X, *et al.* Protective effects of quercetin and quercetin-50,8-disulfonate against carbon tetrachloride-caused oxidative liver injury in mice [J]. *Molecules*, 2014, 19(1): 291-305.
- [33] Zheng Z P, Yan Y, Xia J, *et al.* Phenylacetaldehyde-flavonoid adduct, 8-*C*-(*E*-phenylethenyl)-norartocarpetin, exhibits intrinsic apoptosis and MAPK pathways-related anticancer potential on HepG2, SMMC-7721 and QGY-7703 [J]. *Food Chem*, 2016, 197: 1085-1092.
- [34] Escobar Z, Solano C, Larsson R, *et al.* Synthesis of poinsettifolin A [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(47): 9052-9056.
- [35] Zhan W, Lin S, Chen J, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of novel benzopyran and phenylpyrazole derivatives as akt inhibitors [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(6): 770-779.
- [36] Giaccone G. Clinical perspectives on platinum resistance [J]. *Drugs*, 2000, 59(Suppl 4): 9-17.
- [37] Ashfaq M, Najam T, Shah S S A, *et al.* DNA Binding mode of transition metal complexes, a relationship to tumor cell toxicity [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(26): 3081-3094.
- [38] Dolatabadi J E N. Molecular aspects on the interaction of quercetin and its metal complexes with DNA [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 48(2): 227-233.
- [39] Zhai G, Zhu W, Duan Y, *et al.* Synthesis, characterization and antitumor activity of the germanium-quercetin complex [J]. *Main Group Met Chem*, 2012, 35(7/8): 103-109.
- [40] Tan J, Wang B C, Zhu L. Hydrolytic cleavage of DNA by quercetin manganese (II) complexes [J]. *Colloid Surface B*, 2007, 55(2): 149-152.
- [41] Naso L, Valcarcel M, Villacé P, *et al.* Specific antitumor activities of natural and oxovanadium (IV) complexed flavonoids in human breast cancer cells [J]. *New J Chem*, 2014, 38(6): 2414-2421.
- [42] Parveen S, Tabassum S, Arjmand F. Human topoisomerase mediated cytotoxicity profile of *L*-valine-quercetin diorganotin (IV) antitumor drug entities [J]. *J Organomet Chem*, 2016, 823: 23-33.
- [43] Hong M, Yin H, Zhang X, *et al.* Di- and tri-organotin (IV) complexes with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 5-chloro-2-hydroxybenzoylhydrazones: Synthesis, characterization and *in vitro* antitumor activities [J]. *J Organomet Chem*, 2013, 724: 23-31.
- [44] Arjmand F, Muddassir M, Yousuf I. Design and synthesis of enantiomeric (*R*)- and (*S*)-copper (II) and diorganotin (IV)-based antitumor agents: Their *in vitro* DNA binding profile, cleavage efficiency and cytotoxicity studies [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 136: 62-71.
- [45] Dell'Anna M M, Censi V, Carrozzini B, *et al.* Triphenylphosphane Pt (II) complexes containing biologically active natural polyphenols: Synthesis, crystal structure, molecular modeling and cytotoxic studies [J]. *J Inorg Biochem*, 2016, 163: 346-361.
- [46] Tabassum S, Zaki M, Afzal M, *et al.* New modulated design and synthesis of quercetin-Cu^{II}/Zn^{II}-Sn^{IV} scaffold as anticancer agents: *In vitro* DNA binding profile, DNA cleavage pathway and Topo-I activity [J]. *Dalton Trans*, 2013, 42: 10029-10041.
- [47] Baell J B, Holloway G A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(7): 2719-2740.