

- [16] 佚名. 抗癌药物 Combretastatin A4 及其类似物 [J]. 药学进展, 2007, 31(1): 138-139.
- [17] Sylvie D, David R, Meiko W, *et al.* Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 7698-7710.
- [18] Rainer S, Bernhard B, Andrea D, *et al.* Pt (II) complexes of a combretastatin A-4 analogous chalcone: effects of conjugation on cytotoxicity, tumor specificity, and long-term tumor growth suppression [J]. J Med Chem, 2009, 52: 241-246.
- [19] Dabydeen D, Florence G, Paterson I, *et al.* A quantitative evaluation of the effects of inhibitors of tubulin assembly on polymerization induced by discodermolide, epothilone B, and Paclitaxel [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 53: 397-403.
- [20] Sarah J H, John W B, Murray H G. Antitumour polyether macrolides: Four new halichondrins from the New Zealand deep-water marine sponge *Lissodendoryx* sp. [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 2199-2203.
- [21] Donnette A D, James C B, Ruoli B. Comparison of the activities of the truncated halichondrin B analog NSC 707389 (E7389) with those of the parent compound and a proposed binding site on tubulin [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70: 1866-1875.
- [22] Linda T V, Brian P, Carol J F, *et al.* Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 2954-2961.
- [23] Ruoli B, Michael C E, Peter L B, *et al.* Intracellular activation and deactivation of tasidotin, an analog of dolastatin 15: correlation with cytotoxicity molecular pharmacology [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75: 218-226.
- [24] Kenji T, Kazuhiko N, Takayasu K, *et al.* Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60: 285-293.
- [25] Mahmoudian M, Rahimi-Moghaddam P. The anti-cancer activity of noscapine [J]. Recent Patents Anti-Cancer Drug Discovery, 2009, 4: 92-97.
- [26] Israel B, Jack G, Moshe R. Noscapine inhibits human prostate cancer progression and metastasis in a mouse model [J]. Anticancer Res, 2008, 28: 3701-3704.
- [27] Newcomb E W, Lukyanov Y, Smirnova I, *et al.* Noscapine induces apoptosis in human glioma cells by an apoptosis-inducing factor-dependent pathway [J]. Anti Cancer Drugs, 2008, 19: 553-563.
- [28] Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy [J]. Curr Med Chem, 2005, 5(1): 65-71.
- [29] Aneja R, Lopus M, Zhou J, *et al.* Rational design of the microtubule-targeting anti-breast cancer drug EM015 [J]. Cancer Res, 2006, 66: 3782-3791.
- [30] Prasanthi K, Starlette M S, Clayton Y, *et al.* EM011 activates a survivin-dependent apoptotic program in human non-small cell lung cancer cells [J]. Mol Cancer, 2009, 8: 93.
- [31] Christopher J B, Emmanuelle F, Ian D P, *et al.* CYT997: a novel orally active tubulin polymerization inhibitor with potent cytotoxic and vascular disrupting activity *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8: 3036-3045.
- [32] 刘义, 吴科峰, 李延平. 川陈皮素体外对微管蛋白聚合的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33: 2113-2115.

(收稿日期 2009-08-17)

黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展

朱荣鑫^{1,2}, 张赛龙^{1,2}, 金永生^{2*}

(1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 黄酮类化合物是广泛存在于自然界中的一类多酚化合物, 有极其丰富的药理活性。最新研究表明, 天然以及人工合成的黄酮表现出显著的抗肿瘤活性; 并且一些黄酮组合应用时会引起抗肿瘤效果改变; 另外一些天然黄酮及查耳酮衍生物都表现出逆转多药耐药的活性。这些研究为临床肿瘤治疗提供新的思路, 黄酮类化合物也可以作为一种潜在的肿瘤治疗辅助药物。综述近年来天然以及合成的 flavopiridol、佩兰素等黄酮类化合物抗肿瘤作用机制、多药耐药逆转活性以及构效关系的研究进展。

关键词: 黄酮类化合物; 抗肿瘤; 多药耐药; 佩兰素; 构效关系

中图分类号: R979.19

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)01-0005-06

* 通讯作者 金永生 Tel: (021) 81871227, E-mail: ysjin@smmu.edu.cn

Recent advances in the study on antitumor effects of flavonoids

ZHU Rong-xin^{1,2}, ZHANG Sai-long^{1,2}, JIN Yong-sheng²

(1. Department of Postgraduates Administration, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Flavonoids are commonly polyphenolic compounds in plant with extensive pharmacological activities. Recent studies showed that nature and artificially synthesized flavonoids could exhibit significant antitumor activities, and the combination treatment with some active flavones could change the antitumor effects. Some nature flavonoids and chalcone derivates can reverse the multi-drug resistance of tumor cell. This review summarize recent studies on the mechanism of antitumor effects, multi-drug resistance reverse and structure-activity relationships of the flavonoids.

Key words: flavonoids; antitumor; multi-drug resistance; eupatorin; structure activity relationship

黄酮类化合物是一类天然多酚化合物,至2008年已有超过9000种的结构得到了鉴定^[1],并且新的结构仍不断被发现。黄酮类化合物的结构不像生物碱或萜类那么复杂、丰富,其基本母核结构主要有黄酮、异黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、查耳酮等。黄酮类化合物广泛分布于植物界中,药理活性也是多种多样,包括抗肿瘤、抗病毒^[1],治疗心血管疾病、骨质疏松等。例如芦丁、槲皮素等的心血管作用,以水飞蓟素为代表的保肝作用,染料木素、大豆素一类异黄酮的雌激素样作用,黄芩素等二氢黄酮类化合物的抗菌、抗病毒作用。但已经有不少动物实验发现某些黄酮化合物具有毒性,且其毒性与促氧化作用密不可分^[2]。黄酮素类化合物口服吸收利用度低,近年来也有不少黄酮类化合物肠吸收的相关研究报道^[3]。研究发现黄酮类化合物具有抗肿瘤以及逆转肿瘤多药耐药的活性。由于黄酮类化合物的作用明确,毒性较低,因此对黄酮类化合物的研究仍是寻找具有较好抗肿瘤活性的先导化合物的重要方向之一,并且有着广泛的应用前景。就近年来天然及合成的黄酮类化合物的抗肿瘤作用作一综述。

1 抗肿瘤

黄酮类化合物在肿瘤治疗上有着广泛的应用前景。近年来的研究主要集中于黄酮类化合物抗肿瘤作用机制和构效关系的研究,以期发现具有高活性、低毒副作用、抗耐药等性质的化合物。黄酮类化合物的抗肿瘤作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞信号转导和控制基因表达等。

1.1 Flavopiridol 的生理活性

Flavopiridol (1) 是一种从印度土生植物 *Dyso-*

xylum binectariferum (Roxb.) Hook. f. ex Bedd 茎皮中提取所得化合物 orhitukine (2) 的半合成产物(见图1)^[4-6],在体外和体内实验中,能通过多种机制抑制恶性肿瘤细胞增殖。Flavopiridol 最初被认为是一种周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)抑制剂,在体外对 MCF-7 和 ID-8 的细胞毒水平、以及 CDK-细胞周期酶抑制活性的测试中发现,flavopiridol 的抗增殖能力和对 CDK-周期酶的抑制活性明显高于其他一些类似的小分子化合物:8-氨基黄酮(3)、8-磺胺基黄酮(4)、8-胺基-7-羟基黄酮(5)(见图1)^[7]。Flavopiridol 诱导的慢性淋巴白血病人的非活体 B 细胞的凋亡,与 NO 合酶的下调有关,而 NO 合酶主要参与合成抗凋亡分子 NO。NO 合酶的下调需要依赖 caspase,这是一种最有效的抑制细胞生长的方式,但它最初的引发反应需要依靠 flavopiridol^[8],flavopiridol 可以增强 caspase 介导的蛋白调控作用^[9]。最近还有研究表明,flavopiridol 具有抑制 TNF 诱导的多种有丝分裂原活性蛋白激酶的性质,包括对 JNK、p38MAPK、p44/42MAPK 等的抑制。值得关注的是,flavopiridol 还可以抑制 TNF 诱导的 AKt(一种细胞中生存的激酶,可以表达多种抗凋亡蛋白,如 IAP-1、IAP-2、XIAP、Bcl-2、Bcl-xL 和 TRAF-1) 的活性。Flavopiridol 同样能够抑制 TNF 诱导的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1)、c-Myc 和 c-Fos 的感应,而这些感应都会导致肿瘤的发生。此外,TNF 诱导的细胞凋亡会被 flavopiridol 通过活化细胞色素、caspase-9、caspase-3 的方式得到增强^[10]。

1.2 佩兰素的体内代谢与抗肿瘤作用

Arroo 等^[11]发现将佩兰素(eupatorin)同时作

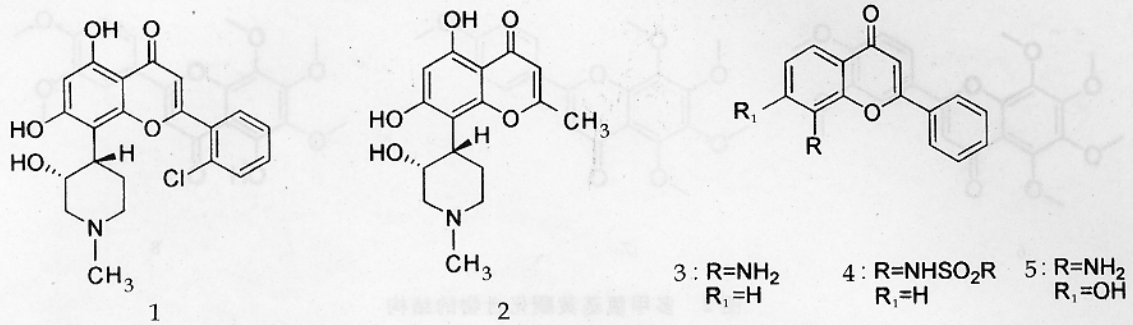


图1 Flavopiridol 及其类似物的结构

用于乳腺癌细胞与正常乳腺细胞时,可以有效地抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-468 的增殖,但是对正常乳腺细胞 MCF-10A 的影响很小。这种作用与 CYP1 酶有关,CYP1 酶能够使佩兰素代谢为去甲中国菝葜醇(3',4',5-三羟基-6,7-二甲氧基黄酮)和其他两种代谢物。MDA-MB-468 细胞中具有 CYP1A1 的表达,因此也发现了对佩兰素的代谢,而在无 CYP1 表达的 MCF-10A 中却没有类似的代谢。更深入研究发现,佩兰素可使 MDA-MB-468 细胞周期阻滞于 G₂-M 期,而对 MCF-10A 细胞周期没有影响,并且去甲中国菝葜醇对 MDA-MB-468 细胞的抗增殖作用会被 CYP1 的抑制剂合欢金素逆转。

1.3 对低氧诱导因子 HIF 的作用

低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是肿瘤细胞分化的重要载体。芹菜素 (apigenin) 是一种天然的黄酮类化合物,对多种肿瘤细胞表现出化学预防和抑制作用,可以显著降低前列腺癌细胞 PC3-M 中 HIF-1 α 的表达^[12]。在对人前列腺癌细胞 22Rv1 的研究发现,芹菜素在 10~80 μ mol/L 浓度下,可以通过对丝氨酸残基的磷酸化增强 p53 的稳定性,并且对 p14ARF 介导的 MDM2 蛋白产生下调作用,抑制 NF- κ B/p65 的转录活性,这种作用呈剂量相关和时间相关。芹菜素导致的活性氧 (ROS) 的发生,伴随着快速的谷胱甘肽的消耗,线粒体膜电位的破坏以及细胞溶质释放细胞色素 C。另外,芹菜素导致的 22Rv1 细胞凋亡,是通过不依靠转录的 p53,对依赖 ROS 的线粒体膜电位产生了破坏^[13]。5,7-二羟基黄酮 (chrysin) 是一种天然黄酮化合物,在对人前列腺细胞 DU145 的作用中发现,其可以降低 HIF-1 α 的稳定性,抑制胰岛素诱导 HIF-1 α 的表达。另外,还能够干扰 HIF-1 α 与热休克蛋白 90 之间的相互作用,同

时还发现它能够通过 AKT 标记抑制 HIF-1 α 的表达,达到抗肿瘤的作用^[14]。

1.4 协同抗肿瘤作用

目前有越来越多的关于多种抗肿瘤活性分子组合作用的研究,从柑橘类植物的网状叶脉中提取分离的黄酮类化合物具有抑制细胞脱粒的作用。Itoh 等^[15]研究了 3 种这一类的多甲氧基黄酮,分别是 6,7,4',5'-四甲氧基-5-羟基黄酮、5,6,8,3'-五甲氧基黄酮、5,6,7,3',4',5'-六甲氧基黄酮。在对大鼠嗜碱性白血病细胞的作用中,3 个化合物组合的作用效果要强于单个的。其原因在于这些多甲氧基黄酮都可以对细胞内的信号分子作用,如活化 Syk 和 PLC,减少丝裂原活化蛋白激酶的激活,降低磷酸化 ERKs 的水平,抑制 Ca²⁺ 内流,降低细胞内游离 Ca²⁺ 的量。组合的效果更好是因为与 Syk 的相互作用更强。

Akao 等^[16]的研究发现,川陈皮素 (nobiletin, 6,见图 2) 是一种从柑橘属植物提取物得到的典型多甲氧基黄酮,在 20~30 μ mol/L 对 H₂O₂ 诱导的人成神经细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的凋亡具有防护作用;而桔皮素 (tangeretin, 7) 和 5-脱甲基川陈皮素 (8,见图 2),虽同样是从柑橘属植物中分离的多甲氧基黄酮,却表现出明显的抑制细胞增殖作用。当将这 3 个化合物两两混合或者三者混合后,可表现出抵消或者协同叠加效应。桔皮素和 5-脱甲基川陈皮素的混合物可使 SH-SY5Y 细胞凋亡的数量增加,caspase-3 的活性得到增强,这是由于线粒体膜电位的降低诱导了细胞凋亡通路的促进性激活;而另一方面,当混合了川陈皮素后,抑制细胞生长的活性则被减弱。构效关系研究表明川陈皮素 C-5 位的甲基对于抗细胞增殖的作用非常重要。

在体外实验中,反式 3,5-二甲氧基-4'-羟基二苯乙烯 (trans-pterostilbene, *t*-PTER) 和槲皮素

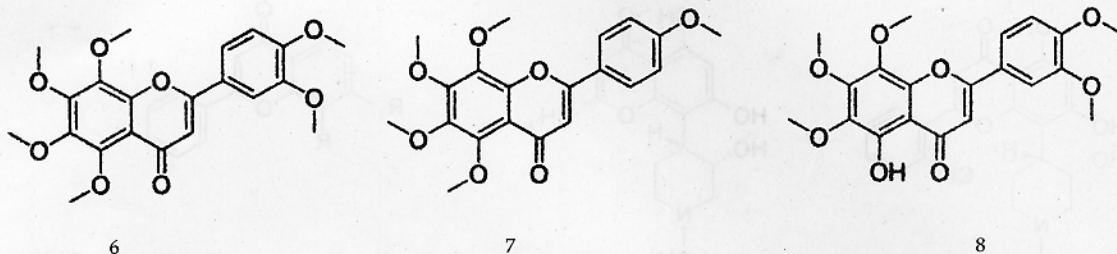


图2 多甲氧基黄酮化合物的结构

(quercetin)可抑制人直肠癌细胞 HT-29 的生长(抑制率约 56%)^[17]。如果同时每天 iv 给以 *t*-PTEP 和槲皮素 (20 mg/kg),可抑制 HT-29 细胞异体移植的生长(抑制率约 51%)。如将 *t*-PTEP 和槲皮素与 FOLFOX6 (奥沙利铂、甲酰四氢叶酸、5-氟尿嘧啶和放疗)同时给药,可以抑制 HT-29 细胞在体内生长,并延长作用时间 (>120 d)。这种对肿瘤的抑制作用是通过特异性蛋白-1 (specificity protein 1) 依赖的转录调节使超氧化物歧化酶-2 (superoxide dismutase 2, SOD-2) 过表达,同时也因抑制 NF- κ B 而下调 bcl-2 的表达。

2 逆转肿瘤细胞多药耐药

在临床治疗中,由于肿瘤细胞本身的一些性质以及药物作用后产生的耐药性,化学药物的作用往往会被削弱,甚至完全丧失。多药耐药 (MDR) 是肿瘤细胞暴露在某单个药物之后,对其他结构上无关的药物产生了交叉耐药性。MDR 敏感的细胞毒药物家族中包括一些临床一线药物,如阿霉素、长春碱等。P-gp、BCRP、MRP 等多药耐药介导蛋白是肿瘤多药耐药产生的重要因素之一,它们都是依赖 ATP 供能产生了“药泵”作用,黄酮类化合物能够与这些介导蛋白的连接位点结合,竞争性抑制 ATP 的供能作用,从而抑制“药泵”作用,增加肿瘤细胞的受药水平^[18]。

对 imatinib mesylate (一种新型的 2-苯胺基嘧啶类 PTK 抑制剂,用于白血病治疗)的耐药作用是现在骨髓性白血病 Bcr-Abl 治疗中的一个难题。高良姜精 (galangin) 可导致 Bcr-Abl 细胞中 Bcl-2 水平的降低,当与 imatinib 协同作用时,不论 Bcr-Abl 细胞是否产生耐药性,都能够显著增加 imatinib 促进细胞凋亡的活性^[19]。

在体外实验中,木犀草素 (luteolin) 用量低于 100 mol/L 时,在正常含氧量下,对 4T1、MCF-7 细胞生长和胞内阿霉素的量只有很小的影响,但是在缺氧环境下,可以逆转肿瘤细胞对阿霉素的耐药性,

并且可以促进肿瘤细胞的死亡。进一步的研究表明,在缺氧环境下,木犀草素可以抑制 P-gp 以及抗氧化酶的活性,并且在抑制糖分解外流的同时,不会影响葡萄糖的分解和体内肿瘤细胞中阿霉素的量^[20]。

Patanasethanont 等^[21]发现,山柰属植物根茎乙醇提取物中的黄酮衍生物,在对 LLC-GA5-COL150 细胞 (转入人 MDR1cDNA 的肾上皮 LLC-PK1 细胞所得)作用时,可以增加诺丹红 123 和道诺霉素的积累量,并且对 P-gp 功能有弱化作用,但对 LLC-PK1 细胞却没有类似的影响。而水提取物同样会增加 LLC-GA5-COL150 细胞中道诺霉素的积累量,但较乙醇提取物的作用强度低。这证实了山柰属植物根茎中提取的黄酮衍生物对 P-gp 的抑制作用。

CJY 是一种异黄酮衍生物(9, 见图 3)^[22],通过对耐阿霉素的人骨髓白血病细胞 K562/DOX 的作用检验,证实具有抑制 P-gp 功能、逆转多药耐药的作用。在 2.5 μ mol/L 可以持续抑制 P-gp 至少 120 min,并且阿霉素导致的细胞毒活性,细胞的凋亡,以及对细胞周期的扰乱都会由于 CJY 得到增强,细胞内阿霉素的积累量也会因此得到提高。

3 构效关系

由于黄酮类化合物在肿瘤治疗中的作用,因此对天然以及合成的黄酮类化合物进行了大量的构效关系研究,以期指导设计合成高活性、低毒的黄酮类抗肿瘤药物。

3.1 与细胞毒有关的构效关系

Plochmann 等^[23]在对黄酮类化合物诱导的人白血病细胞的细胞毒活性研究中,确定了与细胞毒有关的结构特点,包括 2,3 位的双键、4 位羰基官能团的存在, B 环上对位的羟基化。另外,3 位羟基取代的分子与其他在这个位置没有取代的分子相比,表现出明显弱的细胞毒活性,而氧原子上甲基化或糖基化却能显著增强细胞毒活性,并且在生物体内

也能表现出更强的代谢活性。而 Chang 等^[24]的研究则表明, 2, 3-双键的存在、适当的羟基数量、3-OH、6-OH 和 B 环对位的羟基化与细胞毒活性的增强有关; 对 23 种黄酮类化合物对乳腺癌细胞 (MDA-MB-231 和 MCF-7)、直肠癌细胞 (LoVo 和 DLD-1) 以及前列腺癌细胞 (PC3) 的细胞毒活性的测试结果显示, 3, 6-二羟基黄酮对上述肿瘤细胞表现出最广泛的细胞毒作用。C-3 位羟基取代的效果是不同的, 可以看出对于不同的肿瘤细胞系, 同一结构对细胞毒活性的影响并不完全相同。

3.2 逆转多药耐药的构效关系

对于黄酮类化合物抗多药耐药作用的构效关系研究, Ohtani 等^[25]通过检测 19 种多甲氧基化黄酮, 包括 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-七甲氧基黄酮、川陈皮素、桔皮素等黄酮衍生物对耐阿霉素的人慢性骨髓白血病细胞吸收长春碱量的影响, 发现细胞中³H-长春碱量的增加与甲氧基的对数是成比例的。而且, 在 C-

3 位上的甲氧基取代, 可以显著增加白血病细胞吸收长春碱的量, 而在 C-3' 和 C-5' 位上取代则会造成效应的减弱。

查耳酮是黄酮类化合物中抑制 P-gp 作用的代表, 起初的构效关系研究显示, 亲脂性取代基是活性必需的。然而最新的发现表明 P-gp 抑制活性与亲脂性取代结构并没有必然关系, 而与适当的供电子原子有关, 尤其是在 A 环或 B 环上二甲氧基取代的结构。黄酮类化合物的抗多药耐药构效关系研究表明, 碱性基团是必需的, 因此有人合成了相关的哌嗪取代的化合物 (10) (见图 3), 以期获得 MDR 调节的协同作用, 这些 B 环连接哌嗪基团的黄酮化合物是一类高活性的 MDR 调节剂, 可作为新药研发的先导化合物。Liu 等也合成了一系列 A 环上哌嗪取代的查耳酮衍生物, 并发现 4-哌嗪基-2', 4'-二甲氧基查耳酮 (11, 见图 3) 对 P-gp 和 BCRP 都具有很强的抑制活性^[26-28]。

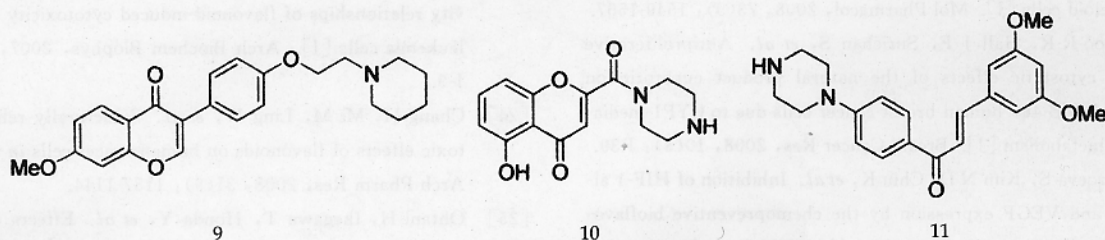


图 3 杂环取代黄酮类化合物

3.3 糖基化的影响

一些来自于天然植物的黄酮类化合物如染料木素、鸡豆黄素 A、木犀草素、槲皮素, 以及山柰酚等都具有很好的药理特性。而这些天然产物在植物中往往是以苷元的形式存在的, 糖基化本身对其药理活性有很大影响, 并且不同位置的糖基化对黄酮的药理学特性同样有不可忽视的影响。目前已有用糖基转移酶催化黄酮类化合物的糖基化反应, 并且得到了很好的区域选择性反应产物^[29-30]。

4 结语

黄酮类化合物作为一种潜在的肿瘤治疗辅助药物, 新的结构正在不断被发现、鉴定。随着构效关系研究的不断深入, 会有更多的高活性黄酮类化合物被合成。就目前研究结果可以看出, 在黄酮类化合物中, 氮杂环取代往往会得到活性较强的结构; 另外合适位置与数量的甲氧基取代, 同样会增强化合物对肿瘤细胞的作用效果, 这些结论都可以为新的先导化合物的研究提供方向。因此在抗肿瘤药的临床

研究中, 黄酮类化合物可以作为一种潜在的辅助治疗药。合成方法研究中, 生物合成的抗肿瘤药的作用越来越大。另外不同活性、不同结构化合物的组合治疗、糖基化的修饰、多靶点作用的研究与体内代谢的研究也开始起步, 虽然这些方面的成果目前还比较少, 但将成为未来研究工作的重点。

参考文献

- [1] 龚金炎, 张英, 吴晓琴. 黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 623-627.
- [2] 龚金炎, 洪辉, 吴晓琴, 等. 黄酮类化合物的促氧化作用及其细胞毒性研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1905-1909.
- [3] 王亚之, 欧喜笑, 郑颖. 外排转运体和代谢酶与黄酮的相互作用及其对黄酮肠吸收影响的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1659-1663.
- [4] 吴茜, 李志裕, 唐伟方, 等. 黄酮的结构改造与生物活性 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(3): 557-562.
- [5] Senderowicz A M. The cell cycle as a target for cancer therapy: basic and clinical findings with the small molecule inhibitors flavopiridol and UCN-01 [J]. Oncol, 2002, 7(3): 12-19.

- [6] Yang D H, Cai S Q, Zhao Y Y, *et al.* Determination of the absolute configuration of rohitukine [J]. *Chin Chem Lett*, 2003, 14(7): 720-723.
- [7] Ahn Y M, Vogeti L, Liu C J. Design, synthesis, and anti-proliferative and CDK2-cyclin a inhibitory activity of novel flavopiridol analogues [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(2): 702-713.
- [8] Billard C, Menasria F, Quiney C, *et al.* Flavopiridol-induced iNOS downregulation during apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells is caspase-dependent [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(5): 755-760.
- [9] Rosato R R, Almenara J A, Kolla S S. Mechanism and functional role of XIAP and Mcl-1 down-regulation in flavopiridol/vorinostat antileukemic interactions [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2): 692-702.
- [10] Takada Y, Sethi G, Sung B, *et al.* Flavopiridol suppresses tumor necrosis factor-induced activation of activator protein-1, c-Jun N-terminal kinase, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), p44/p42 MAPK, and Akt, inhibits expression of antiapoptotic gene products, and enhances apoptosis through cytochrome c release and caspase activation in human myeloid cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5): 1549-1557.
- [11] Arroo R R, Hall J F, Surichan S, *et al.* Antiproliferative and cytostatic effects of the natural product eupatorin on MDA-MB-468 human breast cancer cells due to CYP1-mediated metabolism [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(3): R39.
- [12] Mirzoeva S, Kim N D, Chiu K, *et al.* Inhibition of HIF-1 alpha and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cell [J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(9): 686-700.
- [13] Shukla S, Gupta S. Apigenin-induced prostate cancer cell death is initiated by reactive oxygen species and p53 activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(10): 1833-1845.
- [14] Fu B, Xue J, Li Z, *et al.* Chrysin inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha through reducing hypoxia-inducible factor-1 alpha stability and inhibiting its protein synthesis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(1): 220-226.
- [15] Itoh T, Ohguchi K, Iinuma M, *et al.* Inhibitory effects of polymethoxy flavones isolated from *Citrus reticulata* on degranulation in rat basophilic leukemia RBL-2H3; enhanced inhibition by their combination [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(16): 7592-7598.
- [16] Akao Y, Itoh T, Ohguchi K, *et al.* Interactive effects of polymethoxy flavones from *Citrus* on cell growth inhibition in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(6): 2803-2810.
- [17] Priego S, Feddi F, Ferrer P, *et al.* Natural polyphenols facilitate elimination of HT-29 colorectal cancer xenografts by chemoradiotherapy: a Bcl-2 and superoxide dismutase 2-dependent mechanism [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(10): 3330-3342.
- [18] Boumendjel A, Di Pietro A, Dumonter C, *et al.* Recent advances in the discovery of flavonoids and analogs with high-affinity binding to P-glycoprotein responsible for cancer cell multidrug resistance [J]. *Med Res Rev*, 2002, 5(22): 512-529.
- [19] Tolomeo M, Grimaudo S, Di Cristina A, *et al.* Galangin increases the cytotoxic activity of imatinib mesylate in imatinib-sensitive and imatinib-resistant Bcr-Abl expressing leukemia cells [J]. *Cancer Lett*, 2008, 265(2): 289-297.
- [20] Du G J, Song Z H, Lin H H, *et al.* Luteolin as a glycolysis inhibitor offers superior efficacy and lesser toxicity of doxorubicin in breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(3): 497-502.
- [21] Patanasethanont D, Nagai J, Yumoto R, *et al.* Effects of kaempferia parviflora extracts and their flavone constituents on P-glycoprotein function [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(1): 223-233.
- [22] Ji B S, He L. CJY, an isoflavone, reverses P-glycoprotein-mediated multidrug-resistance in doxorubicin-resistant human myelogenous leukaemia (K562/DOX) cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(7): 1011-1015.
- [23] Plochmann K, Korte G, Koutsilieri E, *et al.* Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 460(1): 1-9.
- [24] Chang H, Mi M, Ling W, *et al.* Structurally related cytotoxic effects of flavonoids on human cancer cells *in vitro* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(9): 1137-1144.
- [25] Ohtani H, Ikegawa T, Honda Y, *et al.* Effects of various methoxyflavones on vincristine uptake and multidrug resistance to vincristine in P-gp-overexpressing K562/ADM cells [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(10): 1936-1943.
- [26] Liu X L, Tee H W, Go M L. Functionalized chalcones as selective inhibitors of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(1): 171-180.
- [27] Wiese M, Pajeva I K. Structure-activity relationships of multi-drug resistance reversers [J]. *Curr Med Chem*, 2001, 8(6): 685-713.
- [28] Hadjeri M, Barbier M, Ronot X, *et al.* Modulation of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by flavonoid derivatives and analogues [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(11): 2125-2131.
- [29] He X Z, Li W S, Blount J W, *et al.* Regioselective synthesis of plant (iso) flavone glycosides in *Escherichia coli* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 80(2): 253-260.
- [30] Hosoda K, Furuta T, Yokokawa A, *et al.* Plasma profiling of intact isoflavone metabolites by high(11)performance liquid chromatography and mass spectrometric identification of flavone glycosides daidzin and genistin in human plasma after administration of kinako [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1485-1495.