

基于网络药理学和实验验证探讨槲皮素增敏乳腺癌治疗作用机制研究

程 旭^{1,2}, 谢智锋², 施向敏², 季栋栋¹, 王淑娴², 李 娇², 刘 建^{1*}

1. 安庆市立医院 博士后科研工作站, 安徽 安庆 246003

2. 安庆师范大学 安庆市林业科技创新研究院, 安徽 安庆 246011

摘要:目的 基于网络药理学、分子对接以及体外实验探究槲皮素增敏阿霉素治疗乳腺癌的作用机制。方法 通过 TCMSP、GeneCards、OMIM 等数据库及 Venny 2.1 获得槲皮素增敏乳腺癌治疗的潜在靶点, 将共同靶点输入 STRING 数据库获取靶标蛋白相互作用 (PPI) 网络关系, 并利用 R 软件进行基因本体 (GO) 功能富集分析, 京都基因和基因百科全书 (KEGG) 筛选作用通路靶点, 再采用 Auto dock 软件进行分子对接模拟, 最后通过细胞毒性、平板克隆实验以及 Western blotting 验证槲皮素增敏阿霉素抗乳腺癌效应及作用机制。结果 网络药理学分析发现, 槲皮素与乳腺癌交叉作用靶点有 155 个, 其中核心靶点主要包括肿瘤蛋白 p53 (p53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、转录因子 AP-1 (JUN)、原癌基因 (MYC)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、信号转导与激活因子 3 (STAT3) 等; 分子对接模拟证实槲皮素与 Akt1 和 p53 有良好的亲和性。细胞实验表明, 槲皮素在较高浓度时可以抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡; 增敏阿霉素的细胞毒性, 有效提升阿霉素对 4T1 及其耐药细胞的杀伤效应。Western blotting 检测表明, 槲皮素作用后细胞中 Akt1 蛋白表达呈下降趋势, 而 P53 蛋白则被明显上调 ($P < 0.001$)。结论 槲皮素可以阿霉素抗乳腺癌细胞增殖并诱导细胞凋亡, 其潜在机制主要是调节 p53、Akt1 信号通路, 降低乳腺癌治疗抵抗性, 提升治疗效应。

关键词: 槲皮素; 乳腺癌; 网络药理学; 分子对接; 细胞实验; 肿瘤蛋白 p53; 蛋白激酶 B1

中图分类号: R287.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)04-0845-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.004

Mechanism of quercetin sensitization in breast cancer treatment based on network pharmacology and *in vitro* experimental verification

CHENG Xu^{1,2}, XIE Zhifeng², SHI Xiangmin², JI Dongdong¹, WANG Shuxian², LI Jiao², LIU Jian¹

1. Postdoctoral Research Station, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, China

2. Anqing Forestry Technology Innovation Research Institute, Anqing Normal University, Anqing 246011, China

Abstract: Objective To investigate the mechanisms of quercetin in enhancing the sensitivity of adriamycin for breast cancer treatment using the network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* studies. **Methods** Targets of quercetin sensitization in breast cancer treatment were identified by utilizing the TCMSP, GeneCards, OMIM databases and Venny 2.1. The common targets were then input into the STRING database to construct a PPI network, and GO functional enrichment analysis was performed using R software, KEGG screening for action pathway targets. Molecular docking were conducted using AutoDock software. Finally, the anti-breast cancer effects and mechanisms of quercetin sensitizing adriamycin were validated through cytotoxicity assays, plate cloning assays, and Western blotting. **Results** Network pharmacology analysis revealed 155 overlapping targets between quercetin and breast cancer, with key targets including p53, Akt1, JUN, P53, MYC, FGFR, STAT3, etc. Quercetin has good affinity with Akt1 and p53 in the simulation of molecular docking. *In vitro* cellular experiments confirmed that quercetin can inhibit cell proliferation and induce apoptosis at higher concentrations, and significantly enhancing adriamycin impact on both 4T1 cells and their drug-resistant cells. Western blotting analysis revealed a significant decrease in Akt1 protein expression, and increase p53 protein expression in 4T1 cells treated with quercetin ($P < 0.001$). **Conclusion** Quercetin can inhibit the proliferation and induce apoptosis of breast cancer cells by

收稿日期: 2024-12-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32301126); 安徽省高校优秀青年科研项目 (2024AH030039); 安徽省新型研发机构安庆市林业科技创新研究院开放基金项目 (Ly202401); 安徽省博士后科研项目 (2024C857)

作者简介: 程 旭, 副教授, 博士, 主要研究方向为生物医用材料与天然产物。E-mail: chx9971@163.com

*通信作者: 刘 建, 教授, 博士, 主要研究方向为临床复杂癌症及其他胸外科疾病诊疗。E-mail: aqsllykjk@163.com

adriamycin, and its potential mechanism is mainly to regulate p53 and Akt1 signaling pathways, reduce the resistance to breast cancer treatment, and enhance the therapeutic effect.

Key words: quercetin; breast cancer; network pharmacology; molecular docking; cell experiments; p53; Akt1

乳腺癌是一种多基因、异质性疾病,其发病率较高,死亡率居全球女性第 1 位^[1-2]。药物治疗是目前临床乳腺癌治疗的主要方式之一,但很多小分子药物存在明显的不良反应,同时长期使用还会导致治疗耐药性。尽管已有一些耐药逆转剂如维拉帕米、抗血管生成药物等被开发出来,但它们同样存在稳定性差、引起并发症等不利因素。近年来,天然产物因其低毒、多途径、多靶点等优势,在肿瘤免疫调控、抑制复发转移、治疗增敏等方面展示了巨大的潜力,成为当前抗肿瘤领域辅助药物分子研发的重要方向^[3]。

槲皮素是一种天然类小分子黄酮类化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化以及保护心血管等多种药理学作用^[3]。此外,槲皮素对多种恶性肿瘤具有一定抑制作用,因而得到广泛关注^[4-5]。研究显示槲皮素能够下调胞内 P-糖蛋白的表达,提高阿霉素在人乳腺癌耐药细胞(MCF-7/DOX)中的积累,从而增强药物对细胞的抗增殖效率和凋亡率^[6]。基于上述研究可知,槲皮素在抗肿瘤领域是一种多靶点分子。

网络药理学是为近年来中药活性成分研究的热门工具,它能有效解决以“单药-单靶-单病”为主导的研究模式的不足之处^[7]。因此,本研究拟利用网络药理学探究槲皮素与乳腺癌互作的靶点,并利用分子对接明确其作用通路^[8],同时利用细胞实验验证挖掘的关键基因,从而为槲皮素作为辅助分子在肿瘤治疗领域提供新的思路和理论依据。

1 材料和方法

1.1 主要材料和仪器

槲皮素、噻唑蓝(质量分数 99%)购于上海麦克林生物科技股份有限公司;阿霉素(质量分数 97%)购于大连美仑生物科技有限公司;胎牛血清(FBS)购于浙江天杭生物科技股份有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒和 RIPA 裂解液购于上海碧云天生物技术有限公司。小鼠乳腺癌细胞(4T1)购于武汉普诺赛生命科技有限公司;磷酸化蛋白激酶(Akt1)抗体和肿瘤蛋白(TP53)抗体购于成都正能生物科技有限公司。

二氧化碳细胞培养箱(CCL-170B-8-WJ, Esco 益世科生物);酶标仪(Thermo Fisher Scientific);

电泳仪(EPC-GPS120, 安徽埃帕柯仪器有限公司);微量核酸蛋白分析仪(Nano-400A, 杭州奥盛仪器有限公司)凝胶成像仪(EPC-E750, 安徽埃帕柯仪器有限公司)。

1.2 网络药理学

1.2.1 槲皮素靶点及乳腺癌耐药相关靶点筛选 以“quercetin”为关键词在 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com/>) 数据库搜索靶点信息,搜索之后的靶点通过 UniProt 数据库进行标准化处理;以“multidrug resistant breast cancer”为关键词在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 2 个数据库搜索相关靶点信息,筛选后即获得疾病靶点信息。

1.2.2 蛋白相互作用(PPI)网络的构建 将 1.2.1 项下检索的槲皮素和疾病相关靶点输入到 Venny 2.1 中,筛选出两者的交集靶点。再将共同靶点数据输入 STRING 数据库获取靶标蛋白 PPI,导入 Cytoscape 3.7.2 软件获取核心靶点及其连接节点。

1.2.3 基因本体(GO)功能和京都基因和基因百科全书(KEGG)通路富集分析 利用 R 软件(<https://www.r-project.org/>)及其后台数据库“org.Hs.eg.db”获取潜在作用靶点的基因 ID(entrezID),再利用“DOSE”“clusterProfiler”“pathview”程序包对这些潜在作用靶点进行 GO 功能和 KEGG 功能富集分析。

1.2.4 分子对接 在 PubChem 数据库中下载槲皮素的结构式,转换为 mol2 格式,再将 mol2 格式的结构导入 AutoDockTools 软件转化为 pdbqt 格式;在 PDB 数据库下载蛋白受体,再通过 PyMOL 软件删除水分子和小分子配体;再利用 Vina 软件进行槲皮素与核心靶点的分子对接,取结合能绝对值最高的分子对接进行可视化分析。

1.3 体外实验

1.3.1 耐药细胞的建立 采用浓度梯度递增法使用阿霉素对 4T1 细胞进行耐药性诱导^[9-10]。将新复苏的 4T1 细胞在常规条件下培养 2~3 代,待细胞状态稳定后开始诱导。取贴壁的细胞,用含有 30 ng/mL 阿霉素培养基培养后,观察细胞形态,待细胞状态恢复正常时继续给予含药培养液进行培养;

如此往复,待稳定后,增加阿霉素浓度进行诱导并进行阿霉素毒性测定,并计算耐药系数(RI),若>1则说明建立成功,反之则没有。

1.3.2 细胞毒性 将 4T1 及其耐药细胞 4T1/ADR 接种于 96 孔板中,每孔 1×10^4 个细胞,培养 24 h 后,向每孔补充 80 μL 的 1640 完全培养基和槲皮素[0(空白组)、1、5、10、25、50、100 $\mu\text{g/mL}$],继续孵育 24 h,另设不含细胞的对照组,移除旧培养基,加入 20 μL 噻唑蓝(5 mg/mL)在细胞培养箱中孵育 4 h。最后除去噻唑蓝溶液,加入 150 μL 的 DMSO 溶解结晶紫,再利用酶标仪在 490 nm 处测定吸光度(A)值,检测细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

选取无毒性浓度槲皮素(1 $\mu\text{g/mL}$)及不同浓度(0.5、1、2、4、8、16 $\mu\text{g/mL}$)阿霉素共同加入到细胞中,孵育 24 h 检测细胞存活率。并用 Graph Pad Prism 10 计算 IC_{50} ,并计算 RI($\text{RI} = \text{IC}_{50 \text{ 4T1/ADR}} / \text{IC}_{50 \text{ 4T1}}$)。

1.3.3 平板克隆形成实验 在 6 孔板中每孔加入约 500 个细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱培养 24 h,分加入槲皮素(1 $\mu\text{g/mL}$)、阿霉素(16 $\mu\text{g/mL}$)、槲皮素(1 $\mu\text{g/mL}$) + 阿霉素(16 $\mu\text{g/mL}$),3 d 换液 1 次,培养 10~14 d,当形成肉眼可见的细胞团时,结束培养。用 4%多聚甲醛固定 20 min 左右后用结晶紫染色,用 PBS 缓冲液冲洗后,于光线明亮处对每个孔进行拍照。

1.3.4 Western blotting 检测 将 4T1 细胞接种至 6 孔板中,每孔密度 5×10^4 个细胞,培养 24 h 后。加入不同质量浓度[0(对照)、1、100、190 $\mu\text{g/mL}$](这里选用毒性的最低浓度和最高浓度组以及 IC_{50})的槲皮素孵育 24 h。孵育结束后,去除培养基,加入裂解液,提取各组细胞总蛋白,经蛋白定量、变性、上样、快速电泳、转膜、封闭 2 h、TBST 溶液清洗条带 3 次,每次 10 min 后,加相应一抗 Akt1 和 P53(1:1000)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,再加相应二抗常温孵育 1 h,置曝光机下显影、拍照并分析。

2 结果

2.1 靶点的获取

用 UniProt 数据库校正靶点,共得到 364 个药物靶点;GeneCards、OMIM 数据库筛选排除重复靶点,共得到 845 个疾病靶点,将药物靶点与疾病靶点导入到 Venny 在线数据库,取得 155 个交集靶点,见图 1。

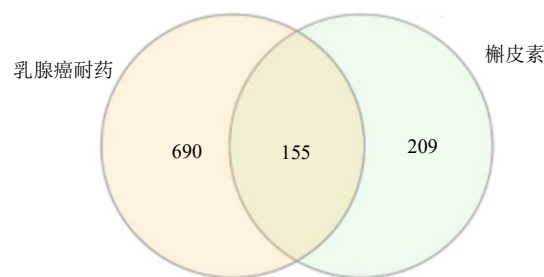


图 1 槲皮素与乳腺癌耐药共同作用靶标

Fig. 1 Common targets of quercetin and breast cancer drug-resistance

2.2 PPI 网络的构建及“成分-靶点”网络图的构建

将上述 155 潜在的交叉靶点导入 STRING 数据库进行蛋白互作分析得到 tsv 文件,导入至 Cytoscape 软件中进行可视化分析,见图 2、3。PPI 网络互作中,节点越大、颜色越深则代表 degree 值越大,边数越多则意味着互作关系越强。再通过 CytoHubba 插件筛选 degree 值排在前 10 位的核心靶点依次为肿瘤蛋白 p53(p53)、蛋白激酶 1(Akt1)、转录因子 AP-1(JUN)、原癌基因(MYC)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、信号转录与激活因子 3(STAT3)、连环蛋白 $\beta 1$ 基因(CTNNB1)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、胱天蛋白酶 3(CASP3)、白细胞介素 6(IL-6)。

2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

图 4 显示了槲皮素与乳腺癌耐药交集靶标的 GO 功能富集分析,生物学过程(BP)主要涉及对脂多糖的反应、对活性氧反应、对细菌分子的反应、凋亡信号通路的调节等 10 个生物过程;细胞组成(CC)主要涉及脂筏、膜微结构域、小窝、蛋白激酶复合物等 10 个细胞组成;分子功能(MF)主要涉及细胞因子受体结合、磷酸酶结合、核激素受体结合等 10 个功能分子。

图 5 显示了 KEGG 通路富集分析,共富集到 167 条通路($P < 0.01$),其中位次前 20 条的信号通路主要包括神经活性配体-受体相互作用、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、感染化学致癌、受体激活、蛋白聚糖、内分泌抗性、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等。上述分析结果表明槲皮素可通过调控多重生物通路途径改善乳腺癌耐药性。

2.4 分子对接

选取核心基因靶点靠前的靶蛋白与槲皮素进

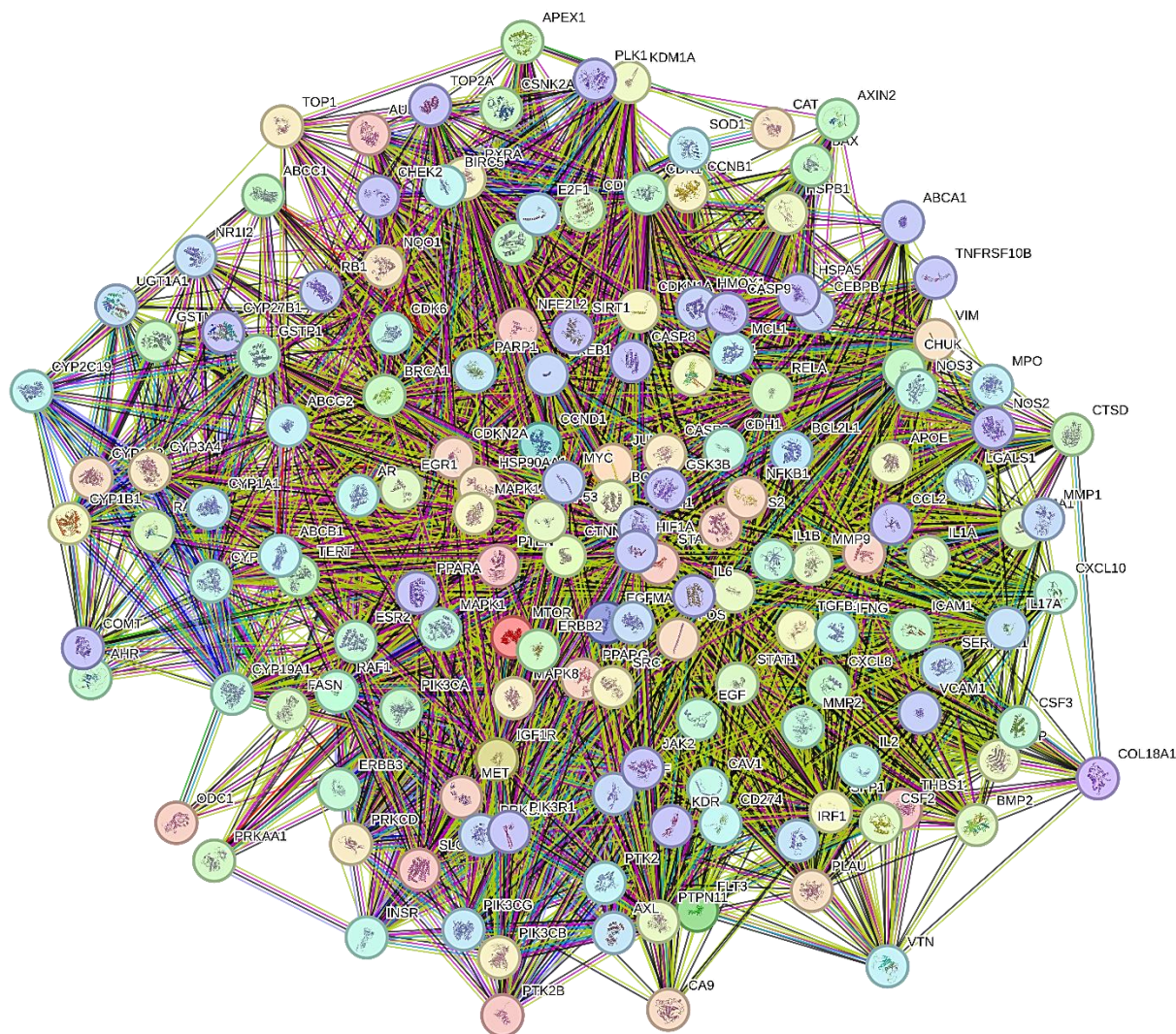


图 2 槲皮素逆转乳腺癌耐药 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram of quercetin overcome breast cancer drug-resistance

行分子对接, 对接结合能越低, 代表两者结合亲和性越高, 见表 1。图 6 显示了槲皮素与 10 个核心靶点分子对接模拟图, 结合能由低到高依次为 p53 < Akt1 < CTNNB1 < Bcl-2 < IL-6 < CASP3 < FGFR < STAT3 < JUN < MYC。由此可知, 槲皮素与 p53、Akt1 蛋白的亲合性较高, 结合更为紧密。

2.5 槲皮素协同抗乳腺癌效应

图 7A 显示了槲皮素对 4T1 和 4T1/ADR 2 种细胞的存活率影响。可以发现, 槲皮素在较低质量浓度时细胞杀伤能力较弱, 而在较高质量浓度 (100 $\mu\text{g/mL}$) 时可杀伤约 40% 的癌细胞, 说明槲皮素在高质量浓度时具有一定的抗肿瘤效应。图 7B、C 显示了槲皮素对阿霉素抗 4T1、4T1/ADR 细胞增敏作用的影响。可以发现, 槲皮素能够剂量相关性地增强阿霉素对 4T1、4T1/ADR 细胞毒性作用, 但对

4T1/ADR 杀伤效果明显较弱。

图 7D 显示了各组 IC_{50} 。分析显示, IR ($IC_{50} 4T1/ADR/IC_{50} 4T1$) 达到 4.85。2 种细胞的存活率均明显降低, 阿霉素+槲皮素的 IC_{50} 值分别下降到 $(1.5 \pm 0.54) \mu g/mL$ (4T1) 和 $(11.38 \pm 0.38) \mu g/mL$ (4T1/ADR), 提示阿霉素能显著增敏阿霉素治疗疗效, 改善细胞对阿霉素的抵抗性^[6, 11-13]。

2.6 细胞克隆形成实验

实验结果如图 8 所示, 与对照组相比, 各药物组中的细胞克隆数均呈现下降趋势。在 4T1 细胞中, 槲皮素组对细胞有一定的抑制作用, 但仍可见一些大体积细胞克隆群; 阿霉素组抗细胞增殖效果显著, 克隆数显著减少; 阿霉素+槲皮素组相较于两者单独使用抑制效果更加明显, 克隆群体数仅有零星分散。在 4T1/ADR 细胞中, 各药物对癌细胞增殖

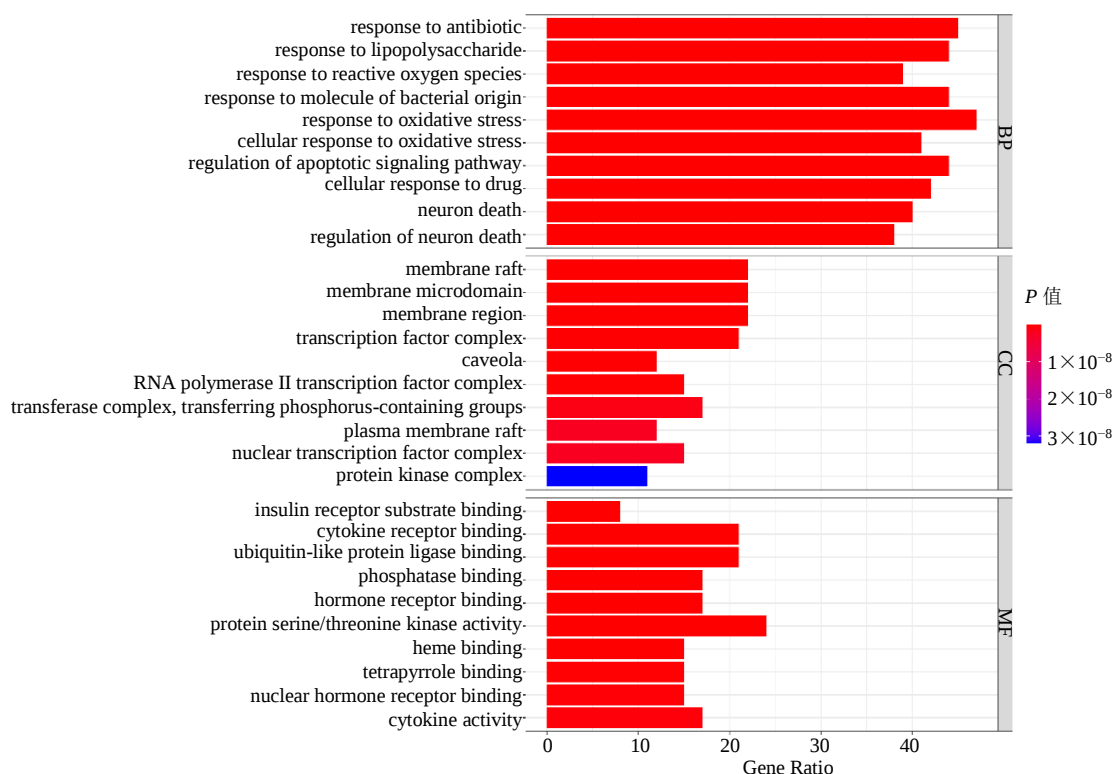


图 4 槲皮素调控乳腺癌耐药 GO 分析

Fig. 4 GO analysis of quercetin regulate breast cancer drug-resistance

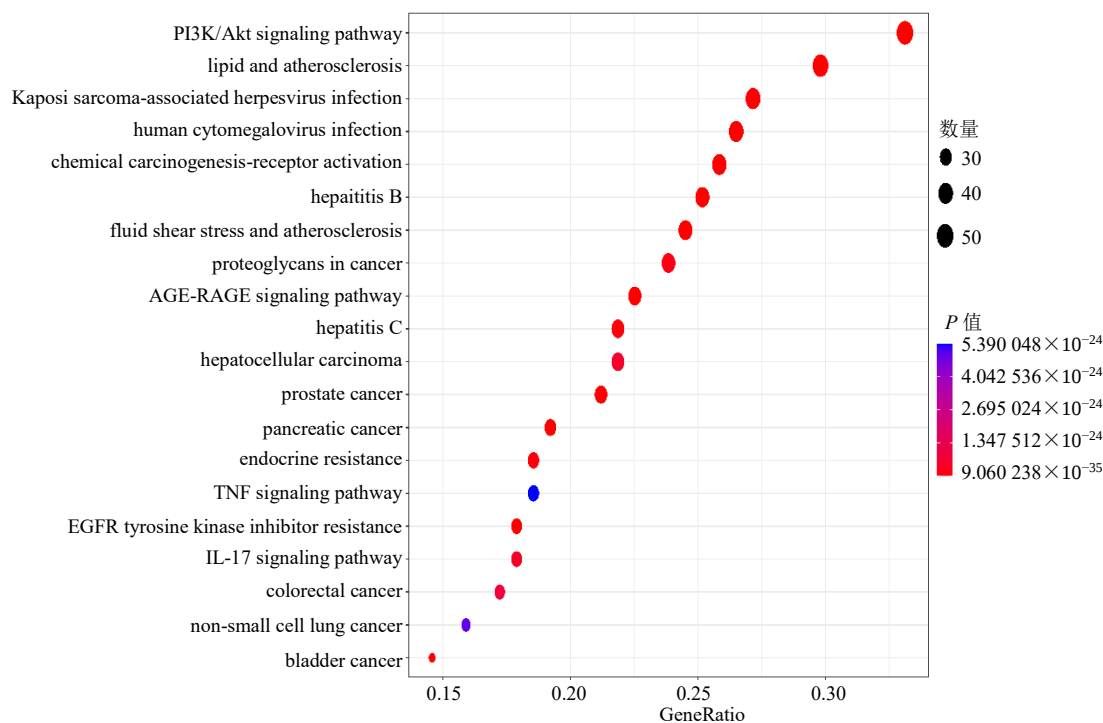


图 5 槲皮素调控乳腺癌耐药 KEGG 通路分析

Fig. 5 KEGG pathway analysis of quercetin regulate breast cancer drug-resistance

表 1 分子对接结合能

Table 1 Molecular docking binding energy			
靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
Akt1	-6.86	FGFR	-5.10
Bcl-2	-5.64	JUN	-4.36
CASP3	-5.26	IL-6	-5.27
CTNNB1	-5.92	p53	-6.93
MYC	-3.53	STAT3	-4.93

1 kcal=4.2 J。

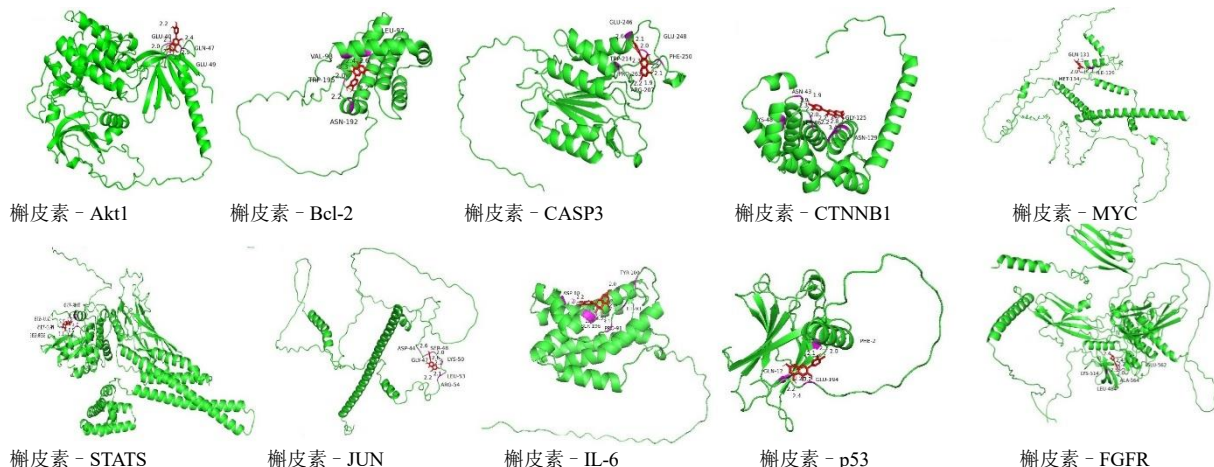
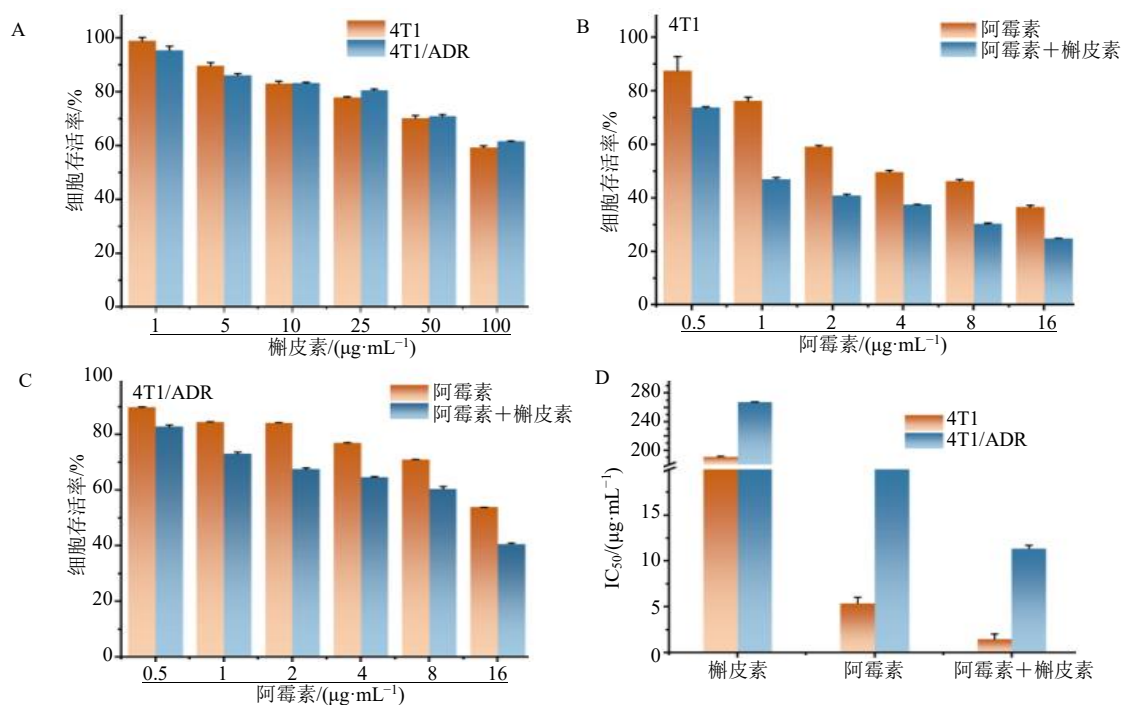


图 6 槲皮素与关键靶点分子对接模拟

Fig. 6 Molecular docking of quercetin with keys target proteins



A-槲皮素对 4T1 和 4T1/ADR 细胞活性的影响, B、C-槲皮素对阿霉素抗 4T1、4T1/ADR 细胞活性增敏作用的影响, D-槲皮素、阿霉素对 4T1、4T1/ADR 细胞 IC₅₀ 的影响。

A-Effects of quercetin on 4T1 and 4T1/ADR cell activity, B, C-Effects of quercetin on anti-4T1 and 4T1/ADR cell activity sensitization, D-Effects of quercetin and adriamycin on IC₅₀ of 4T1 and 4T1/ADR cells.

图 7 槲皮素对增敏阿霉素抗乳腺癌效应评估

Fig. 7 Evaluation of the anti-breast cancer effect of adriamycin by quercetin sensitization

素能够增敏阿霉素有效抑制白血病细胞的增殖,促进癌细胞凋亡,并降低阿霉素对心肌的损伤。基于此,本研究利用网络药理学探究了槲皮素在克服乳腺癌细胞耐药潜在的作用机制,筛选出槲皮素共 364 个有效靶点,与乳腺癌交叉靶点有 155 个,关键核心靶点包括 p53、Akt1、CTNNB1、Bcl-2、IL-6、CASP3、FGFR、STAT3、JUN、MYC 等。通过

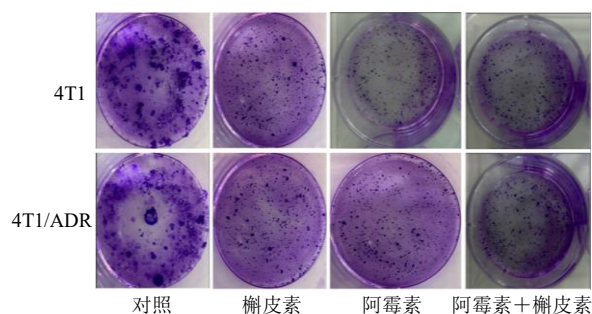


图 8 不同药物组的细胞克隆

Fig. 8 Cell clones of different drug groups

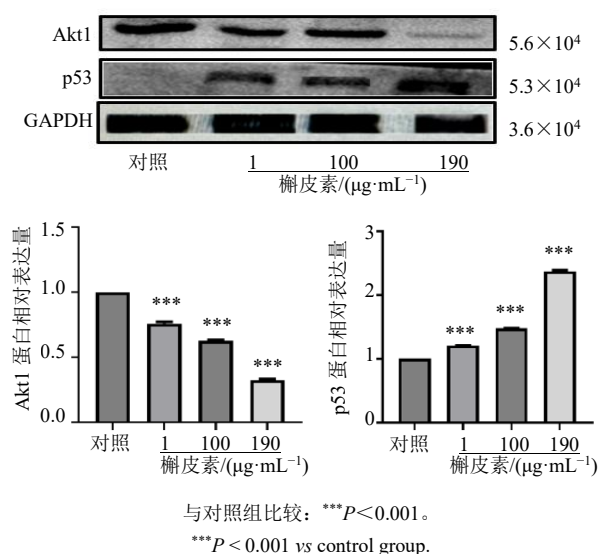


图 9 槲皮素对 4T1 细胞 Akt1 和 p53 蛋白水平的影响

Fig. 9 Effect of quercetin on the expression of Akt1 and p53 protein in 4T1 cells

分子对接模拟,发现槲皮素与 p53、Akt1 亲和性较好,判断这 2 个靶点可能是槲皮素在乳腺癌中发挥化疗增敏的关键通路。细胞实验证实,槲皮素不仅有效提高阿霉素在 4T1 细胞中的杀伤效应,同时还能增敏其在 4T1/ADR 中的细胞毒性。

此外,Western blotting 实验证实了槲皮素可以下调 Akt1 水平以及上调 p53 蛋白表达并且呈现剂量相关性。研究表明,Akt1 信号通路影响多种细胞的生物学行为,在细胞生长、增殖、存活和代谢等方面发挥着重要作用^[20]。通过下调 Akt1 水平,槲皮素可以调控下游信号分子的表达,如抑制药物外排蛋白的表达,减少胞内药物外流,提高胞内药物蓄积浓度^[21-22];或者影响肿瘤胞外基质(ECM)相关基因的表达,减少胶原蛋白、纤连蛋白以及层黏连蛋白等 ECM 成分的合成,从而增强药物的瘤内

渗透和扩散能力^[23]。TP53 基因则是肿瘤抑制基因,当细胞受到 DNA 损伤等应激刺激时,编码的 p53 蛋白会被激活,进而调控下游基因的表达,诱导细胞周期停滞、衰老或细胞凋亡^[24-25]。在乳腺癌和肺癌细胞中,TP53 能够通过减弱葡萄糖摄取或抑制糖酵解酶的表达来抑制糖酵解,从而抑制细胞增殖或侵袭^[26]。本实验研究证实,在 4T1 及其耐药细胞中,槲皮素能够上调 p53 蛋白的表达水平,从而增强其对 DNA 损伤的响应和凋亡诱导能力。

综上所述,槲皮素可以作为一种天然的化疗增敏剂,通过 Akt1 和 p53 信号通路来增强化疗药物在乳腺癌中的疗效,具有广阔的应用前景。目前,已有一些研究将槲皮素应用于临床前或临床试验中,以评估其作为化疗增敏剂的潜力^[27]。然而,尽管槲皮素在体外和动物实验中表现出良好的抗癌效果,但在人体内的应用仍面临一些挑战,如生物利用度低、代谢稳定性差等。因此,未来需要更多的研究来优化槲皮素的给药方式、提高其生物利用度,并深入探究其与化疗药物的相互作用机制,以更好地发挥其在肿瘤治疗中的增敏作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al.* Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Sun L, Zuo C, Ma B, *et al.* Intratumoral injection of two dosage forms of paclitaxel nanoparticles combined with photothermal therapy for breast cancer [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 17(1): 156-165.
- [3] 杨颖,王芸芸,蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展 [J]. *特种经济动植物*, 2020, 23(5): 24-28.
- [4] 宋立强,刘娜,胥柏宇. 槲皮素通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对乳腺癌大鼠血浆代谢产物及乳房微循环的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(7): 1673-1677.
- [5] 张磊,罗霄,刘明靓,等. 基于 miR-124-3p/IL-6 信号通路的槲皮素和表儿茶素协同调节炎症相关性结直肠癌研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1471-1477.
- [6] 张阳阳,赵冉,李美欣,等. 槲皮素增强阿霉素抗乳腺癌活性及机制的研究 [J]. *辽宁医学院学报*, 2016, 37(6): 9-10.
- [7] 牛明,张斯琴,张博,等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] 崔晓燕,郑晓明,郭树垚,等. 基于网络药理学、分子对接与实验验证探究钩藤治疗热性惊厥的作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5154-5165.

- [9] 顾伟, 张亚妮, 李柏, 等. 人肝癌 BEL-7402/5-FU 多药耐药细胞株的建立及其生物学特性观察 [J]. 中西医结合学报, 2006, 3: 265-270.
- [10] 金乐, 蒋多晨, 陈洪晓, 等. 槲皮素通过 GSK-3 β /catenin 逆转乳腺癌阿霉素耐药 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(12): 1344-1351.
- [11] 王秀艳, 赵千, 王博, 等. 槲皮素逆转人乳腺癌 MCF-7 细胞阿霉素耐药及其相关机制的研究 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(10): 1844-1849.
- [12] Zhang P W, Zhang J N, Zhao L, *et al.* Quercetin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin-cyclophosphamide regimen and potentiates its chemotherapeutic effect against triplenegative breast cancer [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 551-561.
- [13] 胡粉青, 李翠柏, 党菱婧, 等. 槲皮素体外抗肺癌作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 416-424.
- [14] Tang S M, Deng X T, Zhou J, *et al.* Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anticancer effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109604.
- [15] Zang X L, Cheng M Y, Zhang X X, *et al.* Quercetin nanoformulations: A promising strategy for tumor therapy [J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6664-6681.
- [16] Mirazimi S M A, Dashti F, Tobeiha M, *et al.* Application of quercetin in the treatment of gastrointestinal cancers [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 860209.
- [17] Zhou Y Y, Zhang J H, Wang K L, *et al.* Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173185.
- [18] 李怡, 陈其章, 范临夏, 等. 槲皮素协同影响 DNA 修复和 ROS 水平提高 NSCLC 细胞的放疗敏感性 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(11): 62-67.
- [19] Chen F Y, Cao L F, Wan H X, *et al.* Quercetin enhances adriamycin cytotoxicity through induction of apoptosis and regulation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/c-Jun N-terminal kinase signaling in multidrug-resistant leukemia K562 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 341-348.
- [20] Martorana F, Motta G, Pavone G, *et al.* AKT inhibitors: New weapons in the fight against breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 662232.
- [21] Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB signaling: Navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [22] Balasuriya N, Davey N E, Johnson J L, *et al.* Phosphorylation-dependent substrate selectivity of protein kinase B (AKT1) [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(24): 8120-8134.
- [23] Yan H, Xu F, Xu J, *et al.* Activation of Akt-dependent Nrf2/ARE pathway by restoration of Brg-1 remits high glucose-induced oxidative stress and ECM accumulation in podocytes [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3): e22672.
- [24] Aylon Y, Oren M. The Paradox of p53: What, how, and why [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(10): a026328.
- [25] Liao Q, Deng J, Tong J, *et al.* p53 induces circFRMD4A to suppress cancer development through glycolytic reprogramming and cuproptosis [J]. *Mol Cell*, 2025, 85(1): 132-149.
- [26] Kastenhuber E R, Lowe S W. Putting p53 in context [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1062-1078.
- [27] Almeida A F, Borge G I A, Piskula M, *et al.* Bioavailability of quercetin in humans with a focus on interindividual variation [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2018, 17(3): 714-731.

[责任编辑 高源]