

槲皮素防治结直肠癌的药理作用研究进展

秦蓉蓉, 吴迎风, 吴 颖*

如皋市人民医院 普外二区, 江苏 南通 226500

摘 要: 结直肠癌是全球高发的消化道恶性肿瘤, 单药治疗疗效有限, 且易诱发耐药性、不良反应较大。槲皮素从抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、诱导细胞死亡、减轻炎症反应、破坏氧化还原稳态、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤化疗耐药性、协同增效作用多个维度防治结直肠癌。总结了槲皮素防治结直肠癌的药理作用研究进展, 为结直肠癌的药物防治研究提供参考。

关键词: 槲皮素; 结直肠癌; 细胞增殖; 细胞侵袭; 细胞死亡; 炎症反应; 氧化还原稳态; 血管生成; 耐药性; 协同增效

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2168-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.047

Research progress on pharmacological effects of quercetin in prevention and treatment of colorectal cancer

QIN Rongrong, WU Yingfeng, WU Ying

General Surgery Ward 2, Rugao People's Hospital, Nantong 226500, China

Abstract: Colorectal cancer is a highly prevalent malignant tumor of the digestive tract worldwide, with limited efficacy of drug therapy, easy to induce drug resistance, and significant adverse reactions. Quercetin can prevent and treat colorectal cancer from multiple dimensions, including inhibiting tumor cell proliferation, inhibiting tumor cell invasion and migration, inducing cell death, reducing inflammatory response, disrupting redox homeostasis, inhibiting tumor angiogenesis, reversing tumor chemotherapy resistance, and synergistic effects. This article summarizes the pharmacological research progress of quercetin in prevention and treatment of colorectal cancer, providing reference for drug prevention and treatment research of colorectal cancer.

Key words: quercetin; colorectal cancer; cell proliferation; cell invasion; cell death; inflammatory response; redox homeostasis; tumor angiogenesis; resistance; synergistic effect

结直肠癌是全球范围内发病率位居第 3 位、死亡率位居第 2 位的消化道恶性肿瘤, 据流行病学数据, 我国结直肠癌的发病率、死亡率仍呈逐年上升趋势, 且发病年龄逐渐年轻化^[1]。结直肠癌的发生、发展是一个多阶段、多靶点的复杂过程, 涉及炎症转化、细胞增殖失控、侵袭转移、氧化应激紊乱、血管生成等多个病理进程, 同时伴随炎症信号异常激活、肠道菌群失调等微环境改变^[2]。目前结直肠癌的临床治疗常用药物包括 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、奥沙利铂、顺铂、阿霉素等化疗药物, 以及西妥昔单抗等靶向药物, 但单药治疗疗效有限, 且易诱发耐药性、不良反应较大, 严重影响患者的预后^[3]。

槲皮素是一种广泛存在于蔬菜、水果中的天然黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用, 在心血管疾病、慢性炎症等疾病防治中展现出应用潜力^[4]。槲皮素从抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、诱导细胞死亡、减轻炎症反应、破坏氧化还原稳态、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤化疗耐药性、协同增效作用多个维度防治结直肠癌。本文总结了槲皮素防治结直肠癌的药理作用研究进展, 为结直肠癌的药物防治研究提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

1.1 细胞周期阻滞

结直肠癌中常存在细胞周期调控网络的异常,

收稿日期: 2026-04-28

基金项目: 如皋市指导性科技攻关计划 (社会发展) 项目[SRGS(24)047]

作者简介: 秦蓉蓉 (1993—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为肝胆外科疾病。E-mail: qinrongr269@163.com

*通信作者: 吴 颖 (1982—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为肝胆胰外科疾病。E-mail: 13951319843@163.com

APC 等基因突变导致的 *Wnt* 通路持续激活会上调 *Cyclin D1* 等周期蛋白, 驱动细胞不受控地跨越 *G₁/S*、*G₂/M* 检查点, 实现无限增殖, 阻滞细胞周期进程是抑制结直肠癌细胞增殖的重要策略^[5]。Erdoğan 等^[6]使用 76.5 μmol/L 槲皮素干预 HCT-116 和 Caco-2 细胞 48 h, 发现槲皮素可下调致癌性 miR-27a 的表达, 上调 SFRP1 的表达, 抑制 *Wnt/β-catenin* 信号通路下游关键基因 *WNT1*、*β-catenin* 及其靶点 *Cyclin D1* 的表达。Benito 等^[7]通过 0.016~0.018 mg/g 槲皮素 ig 干预 *Apc^{Min/+}* 结直肠癌小鼠 73 d, 发现槲皮素可上调 *Daam1*、*Fbxw4*、*Sfrp2* 基因的表达, 下调 *Wnt/β-catenin* 信号通路活性, 减少结肠肿瘤前期病变, 降低异常隐窝灶和腺瘤数量。韩惠杰等^[8]使用 296.5 μmol/L 槲皮素处理人结直肠癌 HCT-116 细胞 24 h, 发现槲皮素可阻滞细胞于 *G₀/G₁* 期, 增加 *G₀/G₁* 期细胞比例, 降低 *G₂/M* 期细胞比例, 抑制细胞周期进程。Atashpour 等^[9]使用 75 μmol/L 槲皮素干预人结直肠癌 HT29 细胞 24 h, 发现槲皮素可诱导约 60% 的细胞周期阻滞于 *G₂/M* 期, 与阿霉素联用可显著提高阻滞效果。张建斌等^[10]使用 25、50、75 mg/kg 槲皮素 ip 干预结肠癌模型大鼠 7 d, 发现槲皮素可阻滞肿瘤细胞周期, 提高 *G₀/G₁* 期细胞比例, 降低 *S* 期和 *G₂/M* 期细胞比例。

1.2 下调信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 表达

STAT3 是调控炎症、增殖信号的关键转录因子, 在结肠炎相关结直肠癌的发生、发展中, 白细胞介素 (IL)-6 等炎症因子会诱导 STAT3 的异常持续磷酸化, 活化的 STAT3 入核后会上调 *Ki67*、*Cyclin D1* 等增殖相关基因转录, 驱动炎症转化过程中的细胞失控增殖^[11]。蔡剑辉等^[12]使用 30、100 mg/kg 槲皮素 ig 干预氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠 (AOM/DSS) 诱导的结肠炎相关结肠癌 C57BL/6 小鼠模型 4 周, 发现槲皮素可下调增殖标志物 *Ki67* 的表达, 抑制 STAT3 磷酸化, 降低结肠组织增殖评分, 有效阻碍肿瘤细胞的增殖。陈林金等^[13]使用 20、80 mg/kg 槲皮素 ig 干预 AOM/DSS 诱导的结肠癌 C57BL/6 小鼠模型 4 周, 发现槲皮素可下调增殖标志蛋白 *Ki67* 的表达, 呈剂量相关地减少结肠肿瘤数量, 增加结肠长度, 抑制肿瘤生长。

1.3 下调表皮生长因子受体 (EGFR) 表达

EGFR 是调控细胞增殖的关键膜受体, 在结直肠癌组织中异常过表达, 会启动下游 RAS/MAPK 等信号级联反应, 持续传递增殖信号, 驱动肿瘤细胞

失控生长^[14]。Keshavarz 等^[15]使用槲皮素纳米脂质体 (18.74 μg/mL) 干预 SW48 细胞 24 h, 槲皮素纳米脂质体可更强效地下调 EGFR 表达, 更有效提高肿瘤细胞发现抑制率, 发挥抑制结直肠癌细胞增殖的作用。

1.4 上调 NEK7 表达

在结直肠癌中肿瘤组织的 NEK7 表达会随疾病进展降低, 低表达的 NEK7 无法有效调控增殖相关信号, 导致肿瘤细胞的增殖活性增强^[16]。冯诗函^[17]使用 40 mg/kg 槲皮素 ip 干预 HT29 细胞皮下移植瘤 BALB/c 裸鼠 15 d, 发现槲皮素可通过上调瘤内 NEK7 表达, 降低增殖标志物 Brdu 和 Ki67 的表达抑制肿瘤生长。

2 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

2.1 抑制上皮-间质转化进程

上皮-间质转化是结直肠癌细胞获得迁移侵袭能力的核心程序, 该过程会导致上皮细胞黏附能力丧失、间质表型获得, 是肿瘤转移的起始步骤^[18]。Shang 等^[19]使用 10、20、40 μmol/L 槲皮素处理高转移性人结肠癌 LOVO 细胞 24 h, 发现槲皮素可上调上皮标志物 E-cadherin, 下调间质标志物 N-cadherin、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 和上皮-间质转化关键转录因子 *Snail* 的表达, 抑制上皮-间质转化进程, 显著降低细胞的侵袭和迁移能力。耿慧等^[20]使用 25~100 μmol/L 槲皮素处理人结直肠癌 HCT-116 细胞 72 h, 发现槲皮素可通过上调转化生长因子-β (TGF-β) /Smads 信号通路负调控因子 Smad7 的表达, 抑制 TGF-β1 的表达和 Smad2/3 的磷酸化, 阻断上皮-间质转化进程, 降低转移相关蛋白 MMP-2、MMP-9 的表达, 有效抑制结直肠癌细胞的迁移。杨佳伟^[21]使用 10~40 μmol/L 槲皮素处理 LOVO 细胞 24 h, 发现槲皮素可通过上调上皮标志物 E-cadherin、下调间质标志物 N-cadherin 和上皮-间质转化关键转录因子 *Snail* 的表达抑制上皮-间质转化进程, 阻止细胞侵袭和迁移。周卫国^[22]使用 80~320 μmol/L 槲皮素处理高糖诱导的人结肠癌 LOVO 细胞 24 h, 发现槲皮素可下调 N-cadherin、MMP-9、MMP-2、*Snail* 等侵袭迁移相关蛋白, 并上调 E-cadherin 的表达, 抑制高糖诱导的上皮-间质转化, 进而限制肿瘤转移。

2.2 抑制 MMP 的活性

MMP 是降解细胞外基质的关键酶类, 结直肠癌中 MMP-2、MMP-9 异常激活会破坏基质屏障,

为肿瘤细胞侵袭转移提供条件^[23]。孟勇等^[24]使用 30、60、90 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 SW480 细胞 48 h, 发现槲皮素通过抑制细胞分泌的 MMP-2 和 MMP-9 活性下调组织蛋白酶-D 的表达, 抑制结肠癌细胞的侵袭和转移。Kee 等^[25]使用 50~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理高转移性小鼠结肠癌 CT26 细胞 24 h, 发现槲皮素可抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性和表达, 并上调其抑制因子 *TIMP-1*、*TIMP-2* mRNA 表达, 从而抑制细胞外基质降解, 发挥抗转移作用。

2.3 抑制纤维连接蛋白的活性

纤维连接蛋白是细胞外基质的核心成分, 结直肠癌细胞通过与纤维连接蛋白黏附获得迁移的附着支点, 是细胞侵袭运动的必要条件^[26]。孟勇等^[27]使用 10、60、120 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 SW480 细胞 72 h, 发现槲皮素可抑制细胞与细胞外基质成分纤维连接蛋白的黏附, 呈剂量相关地抑制细胞的体外侵袭和运动能力。

2.4 下调 STAT3 的表达

STAT3 的异常激活可调控结直肠癌中侵袭迁移相关基因的转录, 促进肿瘤细胞的运动能力, 是驱动结直肠癌转移的重要信号分子^[28]。黄文涛等^[29]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结直肠癌 SW620 细胞 24 h, 发现槲皮素可下调 STAT3 的表达, 剂量和时间相关地抑制细胞存活率, 以降低细胞的迁移和侵袭数目。

3 诱导细胞凋亡

3.1 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路是调控细胞凋亡的核心通路之一, 结直肠癌中该通路的异常失活会导致凋亡抵抗, 激活该通路可恢复肿瘤细胞的凋亡敏感性^[30]。蒋师等^[31]使用 8、16、32 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素处理人结肠癌 HT-29 细胞 24 h, 发现槲皮素可激活 MKK3/6/p38 MAPK 信号通路, 进而调控下游凋亡相关蛋白, 促进促凋亡蛋白半胱天冬酶 (Caspase) -8、Caspase-3、B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 并抑制抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达, 诱导 HT-29 细胞发生凋亡。Yang 等^[32]使用 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理具有 KRAS G13D 突变的 DLD-1 人结肠癌细胞 24~48 h, 发现槲皮素可特异性激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路, 并抑制蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 优先诱导 KRAS 突变型细胞发生 Caspase 依赖性凋亡。Kee 等^[25]使用 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理小鼠结肠癌 CT26 细胞 24 h, 发

现槲皮素可激活细胞外信号调节激酶 (ERK)、JNK、p38 MAPK 信号通路, 调控 Bcl-2 家族蛋白, 激活 Caspase 级联反应, 诱导 CT26 细胞的凋亡。植茂辉等^[33]使用 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 KRAS 突变型和野生型人结直肠癌细胞 24 h, 发现槲皮素可通过抑制 Akt 磷酸化激活 Caspase-3 并剪切 PARP, 诱导细胞凋亡, 且对 KRAS 突变型细胞的促凋亡作用更强。韩惠杰等^[8]使用 296.5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结直肠癌 HCT-116 细胞 24 h, 发现槲皮素可上调 TP53 (p53) 的表达, 并下调 Akt 的表达, 进而调控下游凋亡相关蛋白上调促凋亡蛋白 Bax, 并降低 Bcl-2/Bax 的比值, 有效诱导 HCT-116 细胞凋亡。

3.2 激活 Fas-Caspase-3 信号通路

Fas 死亡受体通路是外源性凋亡的核心途径, 结直肠癌中该通路的功能下调会帮助肿瘤细胞逃避凋亡, 激活该通路可启动外源性凋亡程序^[34]。田波等^[35]使用 40、80、120 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 HT29 细胞 48 h, 发现槲皮素可能通过激活死亡受体 Fas 介导的 Fas-Caspase-3 信号通路上调 Fas 和 Caspase-3 蛋白的表达, 诱导细胞发生凋亡性形态改变, 并剂量相关地提高凋亡率。

3.3 抑制核因子- κB (NF- κB) 信号通路

NF- κB 是调控凋亡抵抗的关键转录因子, 在结直肠癌中, 该通路的持续激活会上调抗凋亡蛋白, 帮助肿瘤细胞逃避凋亡, 抑制其活性可逆转凋亡抵抗^[36]。Zhang 等^[37]使用 10~200 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 CACO-2 和 SW-620 细胞 6~24 h, 发现槲皮素可抑制 NF- κB 信号通路, 进而调控下游 Bcl-2 家族蛋白, 下调 Bcl-2 和上调 Bax 的表达, 以剂量相关地诱导细胞凋亡。

3.4 抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) /STAT3 信号通路

JAK2/STAT3 通路的异常激活可上调结直肠癌中抗凋亡基因的表达, 介导肿瘤细胞的凋亡抵抗, 抑制该通路可恢复肿瘤细胞凋亡能力^[38]。吕琳等^[39]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人直肠癌 Colo320 细胞 24~72 h, 发现槲皮素可抑制 JAK2/STAT3 信号通路的磷酸化和基因表达, 呈时间和剂量相关地降低细胞存活率, 诱导细胞凋亡。

3.5 调控凋亡相关蛋白的表达

Bcl-2、Caspase 家族等凋亡相关蛋白的表达失衡是结直肠癌凋亡抵抗的核心分子基础, 调控其表达可直接启动肿瘤细胞的凋亡程序^[40]。Li 等^[41]使用 40、80、120 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结直肠癌 HCT116

和 SW480 细胞 24~72 h, 发现槲皮素可上调 cleaved PARP、Bax、Bak 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 诱导细胞凋亡, 并呈剂量相关抑制细胞活力和集落形成能力。庞林荣等^[42]使用 20 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素处理人结肠癌 SW480 细胞 24 h, 发现槲皮素可下调 Bcl-2 和上调 Bax 的表达, 且热休克蛋白 27 敲减可增强槲皮素对 Bcl-2/Bax 通路的调节, 促凋亡作用更强。王雪等^[43]使用 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 HCT116 细胞 24 h, 发现槲皮素可上调促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase3, 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 剂量相关性地诱导细胞发生凋亡。Ozsoy 等^[44]使用 25 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素处理人原发结肠腺癌 Colo-320 细胞和转移性 Colo-741 细胞 48 h, 发现槲皮素可调控凋亡相关蛋白, 上调促凋亡蛋白 Bax 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 诱导细胞凋亡。

3.6 促进细胞焦亡

焦亡是一种炎性程序性细胞死亡, 结直肠癌中焦亡通路的抑制会帮助肿瘤细胞存活, 激活该通路可诱导炎性死亡以清除肿瘤细胞^[45]。冯诗函^[17]使用 50、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌 HCT116 和 HT29 细胞 24~72 h, 发现槲皮素诱导的细胞死亡不依赖于程序性坏死通路 RIPK3-MLKL、Caspase-3/GSDME 通路的激活, 上调 NEK7 的表达, 进而激活其下游的 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体的形成, 有效导致 GSDMD 介导的细胞焦亡。

3.7 促进细胞自噬

自噬是细胞的自我降解程序, 结直肠癌中自噬活性的异常下调会帮助耐药、缺氧环境下的肿瘤细胞存活, 增强自噬可诱导这类肿瘤细胞的死亡^[46]。孟勇等^[27]使用 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 5-FU 耐药人结肠癌 SW480/5-FU 细胞 24 h, 发现槲皮素可抑制 Akt/mTOR 信号通路的磷酸化, 增加自噬斑点增加、自噬标志蛋白 LC3II/LC3I 值, 下调自噬底物 p62 蛋白表达, 增强细胞自噬活性, 促进细胞凋亡。杨佳伟^[21]使用 20~80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 LOVO 细胞 24 h, 发现槲皮素可诱导细胞产生空泡样结构, 并增加酸性自噬泡数量, 诱导细胞自噬, 且此效应具有缺氧相关性。

4 减轻炎症反应

4.1 抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 信号通路

TLR4/NF- κ B 是肠道炎症的核心调控通路, 结直肠癌中该通路的异常激活会诱导大量促炎因子释放, 驱动炎症转化^[47]。张建斌等^[10]使用 25、50、

75 mg/kg 槲皮素 ip 干预二甲基胍诱导的直肠癌 SD 大鼠模型 7 d, 发现槲皮素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路下调 TLR4 和 NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达, 降低血清促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平, 改善结肠组织的病理损伤。

4.2 抑制 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 通路的持续激活会放大结肠癌炎症信号传递, 加重肠道的炎性损伤^[48]。陈林金等^[13]使用 20、80 mg/kg 槲皮素 ig 干预 AOM/DSS 诱导的结肠癌 C57BL/6 小鼠模型 4 周, 发现槲皮素可抑制 IL-6 的表达及其下游 JAK/STAT 信号通路的磷酸化 (p-JAK、p-STAT), 降低血清促炎因子 (IL-6、TNF- α 、IFN- γ) 水平, 减轻炎症反应。

4.3 抑制多种促炎因子表达

IL-6、TNF- α 等促炎因子的异常高表达是结直肠癌相关炎症的核心表现, 会持续驱动炎症转化进程^[49]。蔡剑辉等^[12]使用 30、100 mg/kg 槲皮素 ig 干预 AOM/DSS 诱导的结肠炎相关结肠癌 C57BL/6 小鼠模型 4 周, 发现槲皮素可降低促炎因子的表达, 降低血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-17 的水平和结肠组织炎症评分, 发挥抗炎作用。

4.4 调控肠道菌群结构

肠道菌群失调是结直肠癌相关肠道炎症的重要诱因, 失衡的菌群会诱导炎症反应, 推动炎症与疾病转化的发生^[50]。Pérez-Valero 等^[51]使用 25 mg/kg 槲皮素 ip 干预 AOM/DSS 诱导的结直肠癌 F344 大鼠模型 18 周, 发现槲皮素可显著调节肠道菌群结构, 在门水平上增加隐菌门, 并减少假单胞菌门, 在科水平上增加酵母菌科并减少肠杆菌科, 并减少木聚糖嗜真杆菌群, 进一步减轻肠道炎症状态。Qi 等^[52]使用 200 mg/kg 槲皮素饲料 ig 干预 AOM/DSS 诱导的结直肠癌 C57BL/6J 小鼠 66 d, 发现槲皮素可增加盲肠菌群中副拟杆菌属的相对丰度, 下调 *Hmgcs2*、*Fabp2*、*Gpt* 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路相关的基因表达, 降低促炎细胞因子 TNF- α 的水平, 显著减轻肠道炎症反应。

5 破坏氧化还原稳态

5.1 促进肿瘤细胞活性氧 (ROS) 生成

结直肠癌肿瘤细胞的氧化还原稳态本就处于失衡边缘, 破坏该稳态、促进 ROS 过量生成可选择性诱导肿瘤细胞发生氧化损伤死亡^[53]。Tang 等^[54]使用 10、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人结肠癌 HCT116 细胞和 5-FU 耐药株 (HCT116-R) 72 h, 发现槲皮

素可抑制核因子红系相关因子 2/血红素加氧酶-1 (NRF2/HO-1) 抗氧化信号通路, 下调 Nrf2、HO-1、SOD-1、CAT 蛋白表达, 降低细胞内关键抗氧化酶的活性和水平, 促进 ROS 的产生, 有效破坏癌细胞的氧化还原稳态。周园园^[55]使用 33.00 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理人结肠癌多药耐药细胞 SW620/Ad300 48 h, 发现槲皮素可显著增加耐药细胞内的 ROS 水平, 增强耐药细胞对阿霉素诱导的氧化应激的敏感性。

5.2 增强正常结肠组织抗氧化活性

结直肠癌发生过程中的氧化应激会造成正常结肠组织 DNA 和组织损伤, 增强正常组织抗氧化能力, 可保护正常细胞免受氧化损伤, 预防癌变^[56]。Darband 等^[57]使用 50 mg/kg 槲皮素膳食补充干预二甲基胍诱导的结直肠癌 Wistar 大鼠模型 30 周, 发现槲皮素可激活 NRF2/Keap1 信号通路 (上调 NRF2、下调 Keap1), 上调其下游的抗氧化酶和 II 相解毒酶, 提高多种酶性和非酶性抗氧化剂的活性和水平, 显著降低结肠组织中的 ROS 水平和脂质过氧化 (MDA)、蛋白质氧化 (羰基化) 损伤, 发挥强大的抗氧化作用, 并直接上调碱基切除修复通路中的关键蛋白 OGG1、APE1 和 XRCC1 的表达, 增强细胞的 DNA 修复能力, 显著降低由二甲基胍诱导的氧化性 DNA 损伤标志物。

6 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是结直肠癌获取营养、实现生长与转移的关键过程, 血管内皮生长因子 (VEGF) 等促血管生成因子的异常高表达会驱动肿瘤新生血管形成, 为肿瘤进展提供必要条件^[58]。Uttarawichien 等^[59]使用 5、10 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素处理 HT-29 结直肠癌细胞 24 h, 发现槲皮素可抑制 NF- κB p65 的活化, 下调其下游促血管生成因子 VEGF-A 的表达, 抑制结直肠癌细胞诱导的血管生成。Xu 等^[60]使用 50 mg/kg 槲皮素纳米胶束 iv 干预 CT26 细胞皮下移植瘤 BALB/c 小鼠 9 d, 发现槲皮素纳米胶束可降低肿瘤组织的微血管密度, 发挥比游离槲皮素更强的抑制肿瘤血管生成作用。Erdoğan 等^[6]使用 78.8 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素干预人结直肠癌细胞 HT-29 细胞 24 h, 发现槲皮素可降低 VEGF 分泌, 且与 5-FU 联合使用时, 进一步降低 VEGF 的表达, 抑制肿瘤血管生成。

7 逆转肿瘤化疗耐药性

7.1 下调耐药相关基因的表达

多药耐药相关蛋白 (如 P-gp、ABCG2) 异常高表达是结直肠癌化疗耐药的核心机制之一, 这类蛋

白会外排化疗药物, 降低细胞内有效药物浓度^[61]。Lee 等^[62]使用 25 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人结直肠癌 HCT116 细胞 72 h, 发现槲皮素可下调肿瘤组织中多药耐药相关基因的表达, 阻止奥沙利铂引起的 ABCG2 上调, 降低 MRP4 mRNA 水平, 抑制化疗药物外排, 有效克服结直肠癌对奥沙利铂的耐药性。孟勇等^[27]使用 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 5-FU 耐药人结直肠癌 SW480/5-FU 细胞 24 h, 发现槲皮素可抑制 Akt/mTOR 信号通路的磷酸化, 下调多药耐药蛋白 P-gp、MRP1 和 ABCG2 的表达, 以剂量相关方式逆转细胞对 5-FU 的耐药性。周锋等^[63]使用 80、160 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理顺铂耐药的人结直肠癌 SW480、SW620 细胞 24 h, 发现槲皮素可下调 MDR1 mRNA 和 P-gp 的表达, 并增加细胞内化疗药物模拟物 Rh123 的蓄积, 恢复耐药细胞对化疗药物的敏感性。

7.2 干扰谷氨酰胺代谢

耐药结直肠癌细胞会依赖谷氨酰胺代谢为 P-gp 等耐药蛋白供能, 维持其药物外排活性, 干扰该代谢可切断耐药蛋白的能量供应^[64]。周园园^[55]使用 33.00 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素与 0.52 $\mu\text{mol/L}$ 阿霉素联合处理人结肠癌多药耐药细胞 SW620/Ad300 48 h, 发现槲皮素可抑制谷氨酰胺转运蛋白 SLC1A5 的表达 (而非影响谷氨酰胺酶活性), 下调谷氨酰胺代谢, 有效降低为 P-gp 供能的 ATP 水平, 抑制 P-gp 的转运活性, 增加细胞内阿霉素的蓄积, 增强阿霉素诱导的细胞凋亡, 使阿霉素的 IC₅₀ 降低。

7.3 促进线粒体碎片化

线粒体结构的稳态是结直肠癌细胞化疗抵抗的重要保障, 线粒体碎片化可破坏耐药细胞的能量代谢和存活信号, 恢复其化疗敏感性^[65]。Li 等^[41]联用 40、80、120 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素与 5-FU 处理人结直肠癌 HCT116、SW480 细胞 24~72 h, 发现槲皮素可调控自噬和诱导 Drp-1 介导的线粒体碎片化, 增强结直肠癌细胞对 5-FU 的敏感性, 较单药更显著降低细胞活力、诱导细胞凋亡, 并抑制集落形成。

8 协同增效作用

结直肠癌的单药化疗往往存在疗效有限、诱发耐药的问题, 天然活性成分与化疗药联合应用可通过多靶点调控实现协同增效, 提升抗肿瘤作用^[66]。Shang 等^[19]使用 50 mg/kg 槲皮素 ig 干预 LOVO 细胞异种移植瘤 BALB/c 裸鼠模型 14 d, 发现槲皮素与 5-FU 可发挥协同作用, 共同抑制细胞的生长、

侵袭、迁移,效果优于单药作用。杨佳伟^[21]使用 50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素与 10 mg/L 5-FU 联合处理人结肠癌 LoVo 细胞 48 h,发现槲皮素可增强 5-FU 诱导 LoVo 细胞凋亡的作用,联合用药可促使更多细胞阻滞于 S 期,限制细胞迁移能力。周锋等^[63]使用 4~24 mg/L 顺铂联合 80、160 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理顺铂耐药的人结直肠癌 SW480、SW620 细胞 24 h,发现联合用药可显著上调凋亡关键蛋白 cleaved Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,上调自噬体形成标志蛋白 LC3-II 和自噬相关蛋白 p65 的表达,并下调 LC3-I 的表达,诱导比单药更高的细胞凋亡率。

9 结语

槲皮素可调控细胞周期、上皮-间质转化进程、多种凋亡相关通路、炎症信号、氧化还原稳态、肿瘤血管生成,逆转化疗耐药并与化疗药协同增效,发挥多靶点的结直肠癌防治作用。然而目前的研究还不足以支撑直接的临床应用。首先,目前几乎没有针对结直肠癌患者的大样本临床试验,所有的疗效结论都来自动物和细胞实验,槲皮素在人体的实际疗效、最佳给药时机、长期使用的安全性都没有明确的结论;其次,槲皮素本身的生物利用度较低,口服给药的吸收效果不佳,现有的改良剂型还没有进入临床应用,限制了其在临床中的使用;另外,目前的研究大多是无差别的探索性研究,没有针对不同分期、不同分型的结直肠癌患者进行分层分析,不清楚槲皮素对哪类患者的疗效更好,无法指导临床的精准用药。后续的研究可以围绕临床需求展开。首先,需要开展针对结直肠癌患者的前瞻性临床研究,尤其是针对早期结直肠癌患者的化学预防以及中晚期患者的化疗辅助治疗,明确其临床疗效、适用人群;其次,需要推动槲皮素改良剂型的临床研究,解决生物利用度低的问题,提升其临床应用可行性;另外,需要探索槲皮素与现有化疗、靶向治疗的联合方案,明确联合用药的最佳配比,为临床的联合治疗提供可参考的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and prevention [J]. *Cancers*, 2024, 16(8): 1530.
- [2] Li Q, Geng S, Luo H, *et al.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: Pathogenesis and targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 266.
- [3] Fadlallah H, El Masri J, Fakhereddine H, *et al.* Colorectal cancer: Recent advances in management and treatment [J]. *World J Clin Oncol*, 2024, 15(9): 1136.
- [4] 易娜妍, 吴牧耘, 马小杰, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的槲皮素研究热点与趋势分析 [J]. *药物评价研究*, 2026, 49(7): 2476-2492.
- [5] Yan H, Jiang F, Yang J. Association of β -catenin, APC, SMAD3/4, Tp53, and cyclin D1 genes in colorectal cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Genet Res*, 2022, 2022(1): 5338956.
- [6] Erdoğan M K, Ağca C A, Aşkın H. Quercetin and luteolin improve the anticancer effects of 5-fluorouracil in human colorectal adenocarcinoma *in vitro* model: A mechanistic insight [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(2): 660-676.
- [7] Benito I, Encio I J, Milagro F I, *et al.* Microencapsulated Bifidobacterium Bifidum and Lactobacillus gasseri in combination with quercetin inhibit colorectal cancer development in Apc^{Min/+} mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4906.
- [8] 韩惠杰, 刘辉, 赵永波, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨槲皮素通过 p53 信号通路抗结直肠癌的作用机制 [J]. *中国现代医生*, 2025, 63(1): 32-43.
- [9] Atashpour S, Fouladdel S, Movahhed T K, *et al.* Quercetin induces cell cycle arrest and apoptosis in CD133+ cancer stem cells of human colorectal HT29 cancer cell line and enhances anticancer effects of doxorubicin [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(7): 635.
- [10] 张建斌, 刘永强, 王艳, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨槲皮素对直肠癌模型大鼠炎症反应和应激反应的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(3): 654-656.
- [11] Liu P, Zhou X. Positive feedback loop of IGF2BP3/IL6ST/STAT3 facilitates malignant progression in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2026, 24(1): 400.
- [12] 蔡剑辉, 任约翰, 厉金雷, 等. 槲皮素调控白细胞介素-6 信号转导及转录激活蛋白 3 信号通路在结肠炎性相关结肠癌小鼠模型的机制研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(6): 896-899.
- [13] 陈林金, 谢应玉, 陈丹, 等. 基于 JAK/STAT 信号通路探讨槲皮素通过调控 IL-6 对结肠癌模型大鼠的保护机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(3): 646-650.
- [14] Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, *et al.* Targeting the EGFR signalling pathway in metastatic colorectal cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(7): 664-676.
- [15] Keshavarz F, Dorfaki M, Bardania H, *et al.* Quercetin-loaded liposomes effectively induced apoptosis and decreased the epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer cells: An *in vitro* study [J]. *Iran J Med Sci*, 2023, 48(3): 321.
- [16] Feng S H, Zhao B, Zhan X, *et al.* Quercetin-induced

- pyroptosis in colon cancer through NEK7-mediated NLRP3 inflammasome-GSDMD signaling pathway activation [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(3): 934.
- [17] 冯诗函. 槲皮素诱导结肠癌细胞焦亡的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [18] Nie F, Sun X, Sun J, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis and progression: Molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 336.
- [19] Shang P, Yang J, Shao L, *et al.* Quercetin inhibits malignant progression of high metastatic advanced colon cancer in hypoxia via suppressing ROS and PI3K/AKT pathway [J]. *Pharm Sci Adv*, 2024, 2: 100057.
- [20] 耿慧, 王宜生, 赵喆, 等. 槲皮素调控 TGF- β /Smads 信号通路抑制结直肠癌细胞迁移及上皮间质转化的作用机制 [J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(1): 81-86.
- [21] 杨佳伟. 缺氧条件槲皮素单用或联合 5-FU 抑制晚期结直肠癌的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [22] 周卫国. 通过网络药理学、分子动力学模拟和体外实验验证槲皮素治疗结肠癌合并糖尿病 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [23] Shoari A, Ardalani AA, Dimesa AM, *et al.* Targeting invasion: The role of MMP-2 and MMP-9 Inhibition in colorectal cancer therapy [J]. *Biomolecules*, 2024, 15(1): 35.
- [24] 孟勇, 马清涌, 马涛, 等. 槲皮素对人结肠癌细胞 SW480 基质金属蛋白酶及组织蛋白酶-D 的作用 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(12): 3427-3431.
- [25] Kee J Y, Han Y H, Kim D S, *et al.* Inhibitory effect of quercetin on colorectal lung metastasis through inducing apoptosis, and suppression of metastatic ability [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(13): 1680-1690.
- [26] Passen C V, Krug J, Weiß L, *et al.* Integrin β 6 expression in colorectal cancer cells promotes liver metastasis through enhanced adhesion to endothelial fibronectin [J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(7): 1481-1495.
- [27] 孟勇, 李华, 林增海, 等. 槲皮素对结肠癌细胞 SW480 体外侵袭的影响 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(7): 999-1001.
- [28] Hashemi M, Abbaszadeh S, Rashidi M, *et al.* STAT3 as a newly emerging target in colorectal cancer therapy: Tumorigenesis, therapy response, and pharmacological/nanoplatfrom strategies [J]. *Environ Res*, 2023, 233: 116458.
- [29] 黄文涛, 周进, 王贵玉. 槲皮素对 SW620 细胞迁移和侵袭的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2079-2083.
- [30] White M, Mills M L, Millett L M, *et al.* MAPK-driven epithelial cell plasticity drives colorectal cancer therapeutic resistance [J]. *Nature*, 2026, 650(8102): 748-758.
- [31] 蒋师, 张兴强. 槲皮素诱导人结肠癌细胞 HT-29 凋亡的机制研究 [J]. 中国现代应用药理学, 2017, 34(11): 1535-1538.
- [32] Yang Y, Wang T, Chen D, *et al.* Quercetin preferentially induces apoptosis in KRAS-mutant colorectal cancer cells via JNK signaling pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(2): 117-124.
- [33] 植茂辉, 郑焱江, 刘莉华, 等. 槲皮素对 K-Ras 突变型结直肠癌细胞的特异性杀伤效应 [J]. 四川生理科学杂志, 2018, 40(4): 264-268.
- [34] Fries B D, Hummon A B. FAS inhibited proteomics and phosphoproteomics profiling of colorectal cancer spheroids shows activation of ferroptotic death mechanism [J]. *J Proteome Res*, 2024, 23(9): 3904-3916.
- [35] 田波, 傅颖璐, 田亮. 槲皮素对人结肠癌细胞 HT29 的增殖抑制及诱导凋亡的体外实验研究 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(4): 16-21.
- [36] Bahrami A, Khalaji A, Bahri Najafi M, *et al.* NF- κ B pathway and angiogenesis: Insights into colorectal cancer development and therapeutic targets [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 610.
- [37] Zhang X A, Zhang S, Yin Q, *et al.* Quercetin induces human colon cancer cells apoptosis by inhibiting the nuclear factor-kappa B pathway [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(42): 404.
- [38] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.
- [39] 吕琳, 李静. 槲皮素调控 JAK2/STAT3 对直肠癌细胞生物活性的影响 [J]. 中国现代医生, 2023, 26(1): 7-12.
- [40] Kunac N, Filipović N, Kostić S, *et al.* The expression pattern of Bcl-2 and Bax in the tumor and stromal cells in colorectal carcinoma [J]. *Medicina*, 2022, 58(8): 1135.
- [41] Li M, Fan J, Hu M, *et al.* Quercetin enhances 5-fluorouracil sensitivity by regulating the autophagic flux and inducing drp-1 mediated mitochondrial fragmentation in colorectal cancer cells [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, 17(1): e18761429283717.
- [42] 庞林荣, 陈俊, 陆静尔, 等. 槲皮素对 HSP-27 敲减结肠癌 SW480 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制研究 [J]. 中药材, 2021, 44(6): 1470-1476.
- [43] 王雪, 吴腾飞, 魏静元. 槲皮素抑制结肠癌细胞恶性生物学行为效应与 ERK1/2/Bax 通路的相关性研究 [J]. 解剖科学进展, 2026, 32(2): 153-156.
- [44] Özsoy S, Becer E, Kabaday H, *et al.* Quercetin-mediated apoptosis and cellular senescence in human colon cancer [J]. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2020, 20(11): 1387-1396.

- [45] Caldiran F, Menadi S, Senol R, *et al.* The complex regulatory landscape of GSDMC and GSDMD mutations in colorectal cancer: A double-edged sword for survival outcomes [J]. *Hum Gene*, 2025, 44: 201391.
- [46] Shen N, Wang L, Wu J, *et al.* Meta-analysis of the autophagy-associated protein LC3 as a prognostic marker in colorectal cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 492.
- [47] Tang K. TLR4 Promotes Colorectal cancer progression via activating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Medi Clin Case Rep J*, 2025, 3(3): 1385-1387.
- [48] Li P, Huang D. Targeting the JAK-STAT pathway in colorectal cancer: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1507621.
- [49] Florescu D N, Boldeanu M V, Șerban R E, *et al.* Correlation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , inflammatory markers, and tumor markers with the diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. *Life*, 2023, 13(12): 2261.
- [50] Wong C C, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 429-452.
- [51] Pérez-Valero Á, Magadán-Corpas P, Ye S, *et al.* Antitumor effect and gut microbiota modulation by quercetin, luteolin, and xanthohumol in a rat model for colorectal cancer prevention [J]. *Nutrients*, 2024, 16(8): 1161.
- [52] Qi J M, Yu J T, Li Y T, *et al.* Alternating consumption of β -glucan and quercetin reduces mortality in mice with colorectal cancer [J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(10): 3273-3285.
- [53] Catalano T, Selvaggi F, Cotellesse R, *et al.* The role of reactive oxygen species in colorectal cancer initiation and progression: Perspectives on theranostic approaches [J]. *Cancers*, 2025, 17(5): 752.
- [54] Tang Z, Wang L, Chen Y, *et al.* Quercetin reverses 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells by modulating the NRF2/HO-1 pathway [J]. *Eur J Histochem*, 2023, 67(3): 3719.
- [55] 周园园. 槲皮素增强结肠癌耐药细胞 SW620/Ad300 对阿霉素敏感性的机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [56] Hu M, Yuan L, Zhu J. The dual role of NRF2 in colorectal cancer: Targeting NRF2 as a potential therapeutic approach [J]. *J Inflamm Res*, 2024: 5985-6004.
- [57] Darband S G, Sadighparvar S, Yousefi B, *et al.* Quercetin attenuated oxidative DNA damage through NRF2 signaling pathway in rats with DMH induced colon carcinogenesis [J]. *Life Sci*, 2020, 253: 117584.
- [58] Jiao J, Wu Y, Wu S, *et al.* Enhancing colorectal cancer treatment through VEGF/VEGFR inhibitors and immunotherapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2025, 26(3): 213-225.
- [59] Uttarawichien T, Kamnerdnon C, Inwisai T, *et al.* Quercetin inhibits colorectal cancer cells induced-angiogenesis in both colorectal cancer cell and endothelial cell through downregulation of VEGF-A/VEGFR2 [J]. *Sci Pharm*, 2021, 89(2): 23.
- [60] Xu G Y, Shi H S, Ren L B, *et al.* Enhancing the anti-colon cancer activity of quercetin by self-assembled micelles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015: 2051-2063.
- [61] Nath S D, Akash M M H, Tanim M T H, *et al.* Expression and interaction of RNA binding protein HuR with multidrug transporters (P-GP, MRP1, and ABCG2) in chemoresistant breast and colorectal cancer cells [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2025, 23(4): 100594.
- [62] Lee J, Jang C H, Kim Y, *et al.* Quercetin-induced glutathione depletion sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin [J]. *Foods*, 2023, 12(8): 1733.
- [63] 周锋, 沙德胜, 卢瑗瑗, 等. 槲皮素提高人结直肠癌细胞 SW480 和 SW620 对顺铂的敏感性 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2024, 45(6): 902-907.
- [64] de Groot R A, Reedijk D, Faucher Q, *et al.* Strategies for overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance in colorectal cancer [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, 329(3): C699-C717.
- [65] Wu Z, Xiao C, Long J, *et al.* Mitochondrial dynamics and colorectal cancer biology: Mechanisms and potential targets [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 91.
- [66] Folkesson E, Sakshaug B C, Hoel A D, *et al.* Synergistic effects of complex drug combinations in colorectal cancer cells predicted by logical modelling [J]. *Front Syst Biol*, 2023, 3: 1112831.