

槲皮素防治肺癌的药理作用研究进展

王一博, 刘陈昂*

武汉大学 第二临床学院/中南医院, 湖北 武汉 430071

摘要: 肺癌的发病率和死亡率居高不下, 在治疗过程中面临分子异质性显著、耐药发生普遍、治疗相关不良反应明显等难点。槲皮素可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、促进细胞死亡、靶向增强细胞毒性、提高药物敏感性、增强放疗敏感性发挥抗肺癌的作用。总结了槲皮素防治肺癌的药理作用研究进展, 为槲皮素的应用提供参考。

关键词: 槲皮素; 肺癌; 细胞增殖; 细胞侵袭; 细胞转移; 血管生成; 细胞死亡; 细胞毒性; 敏感性

中图分类号: R285.5; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)03-0860-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.047

Research progress on pharmacological effects of quercetin in preventing and treating lung cancer

WANG Yibo, LIU Chen'ang

The Second Clinical Medical College/Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: The incidence rate and mortality rate of lung cancer remain persistently high, presenting significant challenges during treatment, including notable molecular heterogeneity, widespread drug resistance, and pronounced treatment-related adverse reactions. Quercetin exerts anti-lung cancer effects by inhibiting cell proliferation, suppressing cell invasion and metastasis, inhibiting angiogenesis, promoting cell death, targeting and enhancing cytotoxicity, improving drug sensitivity, and increasing radiotherapy sensitivity. This review summarizes the pharmacological research progress on quercetin in prevention and treatment of lung cancer, providing a reference for its application.

Key words: quercetin; lung cancer; cell proliferation; cell invasion; cell metastasis; angiogenesis; cell death; cytotoxicity; sensitivity

肺癌是一类起源于支气管上皮或肺泡上皮的高度侵袭性恶性肿瘤, 其临床特征以持续性咳嗽、咯血、胸痛和呼吸困难为主, 早期症状隐匿且易被忽视, 并且其具有较高的致死率和复发率, 是全球肿瘤相关死亡的主要原因之一, 严重威胁患者生存期和生活质量^[1]。流行病学研究表明, 肺癌的发病率和死亡率居高不下, 与吸烟、环境污染、职业暴露、遗传易感性等因素密切相关^[2]。肺癌的病理机制涉及多种致癌基因和抑癌基因异常、表皮生长因子受体等信号通路失调, 以及肿瘤微环境中慢性炎症、氧化应激的持续激活^[3]。目前临床治疗的常用药物包括顺铂、卡铂、多西他赛、吉西他滨等化疗药物, 吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼等靶向治疗药物, 以及帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等免疫检

查点抑制剂。然而, 肺癌在治疗过程中面临分子异质性显著、耐药发生普遍、治疗相关不良反应明显等难点^[4]。槲皮素是一种广泛存在于洋葱、苹果、银杏叶、槐花等多种药用植物和食用植物中的天然黄酮类化合物, 具有典型的多羟基取代结构和共轭芳香体系, 为其清除自由基、调节多种信号分子活性提供了结构基础。现代药理研究表明, 槲皮素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、调节免疫和代谢功能等作用^[5]。槲皮素多作为膳食补充剂, 用于心血管疾病、代谢性疾病、炎症相关疾病和部分肿瘤的辅助治疗, 显示出良好的安全性和临床应用价值^[6]。胡粉青等^[7]从细胞凋亡、阻滞细胞周期、逆转耐药性等角度, 吴思琪等^[8]从细胞增殖、细胞生长、细胞凋亡、细胞转移、敏感性等角度阐述了槲

收稿日期: 2026-01-23

作者简介: 王一博 (2004—), 女, 本科, 从事抗肿瘤天然产物的机制研究。E-mail: 17603748082@163.com

*通信作者: 刘陈昂 (1991—), 男, 讲师, 博士, 研究方向为生物医学。E-mail: zn003868@whu.edu.cn

皮素体外抗肺癌的药理作用情况,但随着槲皮素防治肺癌研究的深入,其抑制药物外排等新机制和其他更深入的分子机制被发现。槲皮素可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、促进细胞死亡、靶向增强细胞毒性、提高药物敏感性、增强放疗敏感性发挥抗肺癌的作用。本文总结了槲皮素防治肺癌的药理作用研究进展,为槲皮素的应用提供参考。

1 抑制细胞增殖

1.1 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路活化

PI3K/Akt 信号通路是调控细胞生长、存活的关键通路之一,在肺癌中常处于异常激活状态,可促进细胞周期蛋白表达、抑制凋亡相关信号,并增强代谢适应性,从而驱动肺癌细胞的持续增殖,其活性水平与肿瘤生长速度密切相关^[9]。Ganthala 等^[10]使用 10 mg/kg 槲皮素纳米颗粒 iv 干预人非小细胞肺癌细胞异种移植瘤裸鼠 4 周,槲皮素能抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化,抑制表皮生长因子受体进入细胞内,彻底封锁了肿瘤细胞的增殖信号,进而限制肺癌异种移植瘤裸鼠的肿瘤生长。卢一平^[11]使用 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺鳞癌细胞系 SK-MES-1 24 h,发现槲皮素可抑制 PI3K/Akt 信号通路活化,并靶向降低细胞周期蛋白 B1 (CCNB1) 的蛋白水平,产生 G₂/M 期细胞周期阻滞,限制肿瘤细胞增殖。

1.2 阻滞细胞周期

细胞周期进程的有序推进是肺癌细胞持续增殖的核心生物学基础,通过阻滞关键检查点可抑制周期蛋白和相关激酶活性,导致细胞停滞于特定周期阶段,从而有效限制肺癌细胞的增殖能力,并抑制肿瘤生长^[12]。Zhou 等^[13]使用 12.5、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549、H1299 和小鼠非小细胞肺癌细胞系 Lewis 肺癌细胞 48 h,发现槲皮素可直接与沉默信息调节因子 5 (SIRT5) 蛋白结合并增强其活性,进而诱导 SIRT5 与 PI3K 发生相互作用,抑制 PI3K/Akt 通路的磷酸化激活,诱导 DNA 损伤累积,并抑制 DNA 损伤修复,上调 p-CDK1 的表达,使带有 DNA 损伤的细胞跳过检查点直接进入 M 期,最终引发有丝分裂终止,促进肿瘤细胞凋亡。贺肖梦等^[14]使用 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 24 h,发现槲皮素可直接结合并下调 CDK1 蛋

白,阻断 G₂/M 期细胞循环,抑制细胞增殖,诱导细胞生长停滞和凋亡。

1.3 消除肺癌干细胞特性

肺癌细胞中存在具有干细胞样特性的亚群,其特征包括自我更新能力增强和分化潜能异常,该类细胞可维持肿瘤细胞库、促进持续增殖,并增强对治疗刺激的适应性,从而在肺癌发生、发展和复发过程中发挥关键作用^[15]。朱剑云等^[16]使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺腺癌细胞系 A549 72 h,发现槲皮素可抑制 Wnt 通路以下调 β -catenin 的表达,抑制 SHH 通路以下调 Gli1/Smo 的表达,降低干细胞基因 (CD133/Sox2/Nanog) 的表达,破坏细胞球形形成能力,激活半胱天冬酶 (Caspase)-3 介导的凋亡,消除肺癌干细胞特性,阻止肺癌细胞增殖。

1.4 抑制糖酵解

糖酵解代谢的持续增强是肺癌细胞的重要代谢特征之一,可为快速增殖提供能量和中间代谢产物,促进肺癌细胞的生长和增殖^[17]。李丽芳等^[18]使用 12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 48 h,发现槲皮素可直接物理结合醛缩酶 A (ALDOA) 蛋白,改变 ALDOA 热稳定性,干扰肿瘤糖酵解/代谢,抑制增殖,并激活凋亡信号,产生抗肿瘤效应。

2 抑制细胞侵袭和转移

2.1 阻断上皮-间质转化进程

上皮-间质转化是肺癌进展过程中关键的生物学事件,可削弱细胞间黏附,增强迁移和侵袭能力,促进肿瘤细胞获得转移表型,上皮-间质转化的激活与肺癌侵袭性增强、远处转移风险升高密切相关^[19]。Elumalai 等^[20]使用 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺腺癌细胞系 A549 48 h,发现槲皮素可抑制 Akt 磷酸化,阻断 β -catenin 的核易位,进而下调 Snail/Vimentin(间充质基因)并上调 E-cadherin (上皮基因)表达,抑制基质金属蛋白酶 (MMP) 活性,阻断上皮-间质转化过程,进而抑制 A549 细胞的迁移和侵袭。吴璐璐等^[21]使用 20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 48 h,发现槲皮素能够抑制分泌型磷蛋白 1 (SPP1) 蛋白的表达,阻断单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化,减少了白细胞介素 (IL)-10、人转化生长因子- β (TGF- β) 等促癌因子的分泌,进一步阻止上皮-间充质转化进程,抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭。

2.2 抑制 MMP 的表达

MMP 在肺癌进展中通过降解细胞外基质和破坏基底膜结构为肿瘤细胞侵袭和迁移创造条件, MMP 的表达和活性水平升高与肺癌转移能力增强、不良预后密切相关^[22]。张隽等^[23]使用 10 mg/kg 槲皮素 ig 干预 Lewis 肺癌皮下移植瘤小鼠 21 d, 发现槲皮素可下调 MMP-2 的表达, 显著削弱肿瘤的浸润能力。赵欣等^[24]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 24 h, 发现槲皮素可通过抑制 TGF- β 1 蛋白表达下调 MMP-9 基因和蛋白水平, 直接竞争性抑制 MMP-9 酶活性, 减少细胞外基质降解, 以抑制肺癌细胞转移和侵袭。

3 抑制血管生成

血管生成是肺癌生长和进展的重要病理基础, 可为肿瘤组织提供持续的氧和营养支持, 血管内皮生长因子 (VEGF) 作为关键促血管生成因子, 其表达上调可促进新生血管形成, 并与肺癌侵袭性增强、不良预后密切相关^[25]。张隽等^[23]使用 10 mg/kg 槲皮素 ig 干预 Lewis 肺癌皮下移植瘤小鼠 21 d, 发现槲皮素可下调 VEGF 的表达, 抑制血管生成, 阻止新生血管形成, 切断肿瘤生长的营养供应线。Tang 等^[26]使用 5 mg/kg 槲皮素 PF127 修饰丝素蛋白纳米颗粒气管内给药干预黑色素瘤肺转移小鼠 14 d, 发现槲皮素可抑制肿瘤血管生成, PF127 修饰显著增强了纳米颗粒的黏液穿透能力, 显著抑制肿瘤生长。

4 促进细胞死亡

4.1 抑制 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在肺癌细胞中通过增强存活信号而抑制多种程序性细胞死亡形式, 其异常激活可降低凋亡和相关死亡通路的敏感性, 从而促进肿瘤细胞逃避死亡, 并维持生存优势^[27]。Ye 等^[28]使用 5、10、20、40、80 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549、H1299 24 h, 发现槲皮素可抑制 PI3K/Akt 磷酸化, 并激活 P53 磷酸化, 下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2 (Bax/Bcl-2) 比例, 直接开启肿瘤细胞的程序性死亡过程, 从而诱导细胞凋亡, 减少肿瘤细胞数量。Mukherjee 等^[29]使用 406 ng/mL 纳米 PLGA 封装的槲皮素干预人 K-ras 突变型非小细胞肺癌细胞系 A549、H460 24 h, 发现纳米 PLGA 负载槲皮素可靶向结合并下调高表达的 Akt 蛋白的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 进而激活 cleaved Caspase-3 的凋亡级联反应, 促进肿

瘤细胞凋亡。王翊等^[30]使用 20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 24 h, 发现槲皮素可抑制 PI3K/Akt/GSK-3 β 轴活化, 提高 Bax/Bcl-2 比例, 激活 Caspase-3, 进而促进细胞凋亡。

4.2 调控凋亡蛋白的分泌

凋亡相关蛋白表达和功能异常是肺癌细胞逃避程序性死亡的重要分子基础, 可通过削弱促凋亡信号或增强抗凋亡保护降低细胞对死亡刺激的反应性, 从而维持肿瘤细胞的存活状态^[31]。Yang 等^[32]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预肺相关肺癌细胞系 48 h, 发现槲皮素可增加细胞内 DNA 损伤累积, 上调 γ -H2AX 的表达, 激活 Caspase-9、Caspase-3 的表达, 上调 Bax/Bcl-2 比例, 触发细胞凋亡, 抑制肿瘤生长。许翀^[33]使用 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人非小细胞肺癌细胞系 A549、H1299 48 h, 发现槲皮素可靶向抑制 lncRNA SNHG7 的表达, 增加 miR-34a-5p 活性, 调节下游凋亡相关蛋白, 激活 Caspase-3 级联反应, 诱导肺癌细胞凋亡。Liao 等^[34]使用 10、20、30、40、50 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素石墨烯纳米颗粒干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 48 h, 发现槲皮素石墨烯纳米颗粒可经内吞进入 A549 细胞, 协同增加氧化应激并抑制 DNA 合成, 调节 Bcl-2/Bax 比例, 激活 Caspase-3 级联反应, 诱导细胞周期阻滞和凋亡, 抑制肿瘤细胞生长。Li 等^[35]使用 7.83 $\mu\text{g/mL}$ 负载槲皮素的生物素化混合胶束干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 24 h, 发现槲皮素可内吞进入细胞在胞内释放, 抑制 Aurora B 激酶/调节凋亡相关蛋白, 诱导凋亡和周期阻滞, 抑制肿瘤生长。

4.3 激活内质网应激反应

内质网应激反应的持续激活可破坏肺癌细胞蛋白稳态, 并放大应激信号, 进而诱导凋亡等程序性细胞死亡过程, 是促进肺癌细胞死亡并抑制肿瘤生存的重要调控途径之一^[36]。王菊^[37]使用 12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺腺癌细胞系 A549 48 h, 发现槲皮素可干扰内质网蛋白质折叠激发内质网应激, 上调 GRP78 和 CHOP 的表达以调节 Bax/Bcl-2 比例, 释放细胞色素 C, 激活 Caspase-3 介导的细胞凋亡, 增加顺铂敏感性。

4.4 促进细胞铁死亡

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡方式, 在肺癌中其调控失衡与肿瘤细胞存活和耐药密切相关, 诱导铁死亡可削弱肺癌细胞的抗氧化防御, 并抑制肿瘤进展, 因而被视

为潜在的治疗切入点^[38]。Qiu 等^[39]使用 10 mg/kg 锰磷酸盐/槲皮素纳米颗粒干预皮下注射人非小细胞肺癌细胞 A549、H1299 以及小鼠肺癌细胞 LL2 建立的荷瘤小鼠 21 d, 发现锰磷酸盐/槲皮素纳米颗粒可激活 cGAS-STING 信号通路, 降低谷胱甘肽 (GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性, 促进细胞铁死亡, 诱导非凋亡性的细胞死亡途径。李畅^[40]使用 12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺腺癌细胞系 A549 48 h, 发现槲皮素可抑制 SLC7A11 表达, 减少 GSH 合成和 GPX4 活性, 造成抗氧化能力丧失, 导致铁离子稳态失衡 (Fe^{2+} 升高), 诱发剧烈脂质过氧化和线粒体损伤, 最终引起 A549 细胞铁死亡。

5 靶向增强细胞毒性

非小细胞肺癌对常规化疗和靶向药物存在药物摄取效率低、生物利用度不足、肿瘤微环境屏障等限制, 导致药物的细胞毒性作用难以充分发挥; 纳米递送体系通过调控粒径、电荷和表面性质可提高药物在肿瘤细胞中的内吞效率, 并延长胞内滞留时间, 从而实现对肺癌细胞的靶向富集和持续作用, 同时肿瘤微环境特有的酸性特征为刺激响应型纳米载体的精准释药提供了理想条件^[41]。基于纳米技术的槲皮素递送策略被认为是强化其直接抗肿瘤作用、提升对肺癌细胞杀伤效能的重要研究方向。Loo 等^[42]使用 3~5 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素纳米颗粒干预人非小细胞肺癌细胞 A549 24 h, 发现槲皮素可通过网格蛋白介导的内吞途径进入细胞, 对细胞发挥直接毒性作用, 发挥显著的协同抗癌作用。Pourmadadi 等^[43]使用 5、10 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素 (羧甲基纤维素 CMC 和琼脂糖 AG) 和碳量子点 (CQDs) 纳米颗粒干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 72 h, 发现该纳米系统能够显著地延长槲皮素的作用时间, 并增强其对肺癌细胞的细胞毒性。Karami 等^[44]使用 5 mg/mL 槲皮素双纳米乳化技术制备壳聚糖/ γ -氧化铝/石墨烯量子点水凝胶纳米载体干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 72 h, 发现纳米颗粒带正电荷 (+11.06 mV) 易于与细胞膜结合, 经胞吞作用进入 A549 细胞, 在酸性肿瘤微环境下发生溶胀, 槲皮素从多孔复合材料中缓慢扩散释放, 持续诱导肿瘤细胞代谢活性下降, 显著增强肺癌细胞毒性, 并抑制增殖的作用。Tahamtan 等^[45]使用 5 $\mu\text{g/mL}$ 槲皮素壳聚糖/淀粉/石墨烯量子点/二氧化钛纳米复合材料干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 24 h, 发现

纳米载体通过内吞作用增强了细胞对药物的摄取, 刺激响应性的控释机制, 增强药物毒性, 确保胞内药物浓度的长期有效, 从而更高效地抑制肿瘤增殖。Abad 等^[46]使用 5 mg/mL 槲皮素新型 pH 值响应型纳米载体 (壳聚糖/埃洛石纳米管/石墨烯量子点) 干预人非小细胞肺癌细胞系 A549 48 h, 发现该递送系统在酸性肿瘤微环境下发生质子化和溶胀, 槲皮素从无机纳米管腔和天然高分子骨架中协同释放, 增加胞内药物毒性, 抑制癌细胞代谢通路, 进而诱导细胞凋亡和死亡, 在肿瘤部位的精准释放, 显著增强了针对肺癌细胞的治疗效果。

6 提高药物敏感性

6.1 抑制药物外排

药物外排转运蛋白的异常高表达可降低肺癌细胞内药物有效浓度, 是导致药物敏感性下降和耐药形成的重要机制, 因此抑制外排功能有助于提高细胞内药物蓄积, 增强肺癌细胞对治疗药物的敏感性^[47]。Ganthala 等^[10]使用 10 mg/kg 槲皮素纳米颗粒 iv 干预人非小细胞肺癌细胞异种移植瘤裸鼠 4 周, 发现槲皮素可进入肿瘤细胞内, 抑制细胞的 P-gp 外排泵功能, 恢复细胞的药物浓度, 逆转肿瘤的耐药性, 增强厄洛替尼的抗癌活性。

6.2 抑制耐药相关蛋白的表达

耐药相关蛋白异常表达可通过增强药物失活、促进修复或维持细胞存活信号削弱肺癌细胞对药物的反应, 耐药相关蛋白水平与药物敏感性降低、治疗失败密切相关^[48]。Cui 等^[49]使用 1 mg/mL 配体修饰的负载槲皮素和紫杉醇的纳米复合微球干预人非小细胞肺癌细胞 A549 72 h, 发现纳米复合微球可促进槲皮素进入细胞内, 抑制耐药相关蛋白表达, 提高细胞化疗敏感性, 进而限制肿瘤生长。邹长鹏等^[50]使用 40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预人肺腺癌细胞系 A549 及其顺铂耐药株 A549/DDP 48 h, 发现槲皮素可作为化疗敏化剂靶向结合并抑制谷胱甘肽 S-转移酶 P1 (GSTP1), 进而阻断 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 通路的激活, 从而显著增强顺铂对肺腺癌耐药细胞的杀伤作用, 诱导大规模细胞凋亡。钱麒钰等^[51]使用 20、40 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素干预吉西他滨耐药人肺腺癌细胞系 A549/Gb 48 h, 发现槲皮素可上调 miR-101 表达, 靶向抑制 Zeste 基因同源蛋白 2 (EZH2) 表达, 阻断 TGF- β 1 诱导的信号传导, 抑制上皮-间质转化, 逆转吉西他滨耐药性, 以抑制肺癌细胞增殖和迁移。

7 增强放疗敏感性

7.1 提高胞内活性氧 (ROS) 的水平

ROS 是放疗发挥抗肿瘤作用的重要介质, 放疗可诱导肺癌细胞内 ROS 沉积, 造成 DNA 损伤和细胞结构破坏, 从而增强放疗杀伤效应, 而肿瘤细胞通过增强抗氧化能力、清除 ROS 可减弱放射损伤, 并产生放疗耐受^[52]。Alkahtani 等^[53]使用 10、20、40、80、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 负载槲皮素的二氧化硅 SBA-15 纳米颗粒干预人肺腺癌细胞系 A549 24 h, 发现槲皮素纳米颗粒可促进介孔内药物释放, 提高胞内 ROS 水平升高, 造成肿瘤细胞氧化应激损伤、线粒体功能障碍和 DNA 损伤, 进而激活 Caspase 级联反应, 诱导细胞凋亡, 提高放疗敏感性, 增强傅里叶变换红外光谱对细胞的杀伤作用。李怡等^[54]使用 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 槲皮素干预 0、2、4、6、8 Gy X 射线诱导的人非小细胞肺癌细胞系 A549 (KRAS 突变型) 和 H1650 (EGFR 突变型) 24 h, 发现槲皮素可调控 Cdc2/Cyclin B1 轴, 造成 G₂/M 期阻滞 (敏化期), 结合 X 射线照射加剧 DNA 双链断裂和 ROS 堆积, 并抑制 DNA 修复, 激活凋亡信号通路, 提高放射敏感性。

7.2 下调丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 型 6/表皮生长因子受体 (SPINK6/EGFR) 信号通路

SPINK6 可通过促进 EGFR 活化及其下游信号传导增强肿瘤细胞的增殖能力和 DNA 损伤修复水平, 从而降低放射诱导的细胞死亡, SPINK6/EGFR 信号通路的持续激活有助于肺癌细胞维持放疗后的生存优势, 抑制 SPINK6/EGFR 信号可削弱放射损伤修复和促存活信号传递, 有利于增强肺癌细胞对放疗的反应^[55]。杨瑞等^[56]使用 5、10、15 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 槲皮素干预 8 Gy X 射线照射诱导的人非小细胞肺癌细胞 A549 48 h, 发现槲皮素可下调 SPINK6 表达, 以抑制 EGFR 磷酸化激活, 阻断下游增殖信号, 诱导细胞凋亡, 增加细胞放射敏感性, 提高 X 射线的抗癌活性。

8 结语

槲皮素可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、促进细胞死亡、靶向增强细胞毒性、提高药物敏感性、增强放疗敏感性多途径、多靶点发挥抗肿瘤作用。然而目前存在着一些不足: 槲皮素用于肺癌的研究以基础动物和细胞实验为主, 在人体的药理作用还需进一步验证。槲皮素具有极强的疏水性, 在生理 pH 值环境下稳定性不

佳, 导致其口服吸收率极低, 同时在体内极易被快速代谢和清除, 难以在肺部肿瘤组织达到并维持有效的治疗浓度。普通的给药方式下, 槲皮素在全身分布较分散, 对肿瘤细胞的靶向选择性不足, 可能导致局部药效强度不够。长期使用槲皮素的安全性、是否会诱发肿瘤细胞产生新的补偿性耐药通路目前相关研究较少。针对肺腺癌、肺鳞癌的不同基因特征的分类精准治疗研究尚处于起步阶段。随着智能纳米递送系统的研发, 利用纳米技术改造槲皮素是目前最受关注的方向, 未来亟需从体外和动物模型转向人体临床试验, 验证其药理作用机制, 验证新型纳米制剂的安全性和药效。利用生物信息学挖掘能预测槲皮素疗效的敏感指标 (如特定蛋白表达水平), 以实现肺癌患者的精准给药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏春霞, 周彩存. 2022 年度肺癌领域重要临床研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(3): 218-227.
- [2] 朱猛, 牟园淋, 马红霞, 等. 非吸烟人群肺癌流行病学研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2025, 105(28): 2425-2431.
- [3] 刘晓龙, 吴显宁. 肺癌发生发展与肿瘤病毒的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(10): 1585-1590.
- [4] 李泓伯, 杨莹, 虞永峰, 等. 中晚期非小细胞肺癌靶向治疗药物临床应用进展 [J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 107-122.
- [5] 陈丽君, 易增炜, 钟圣辉. 槲皮素生物学活性研究进展 [J]. 宜春学院学报, 2025, 47(9): 21-25.
- [6] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [7] 胡粉青, 李翠柏, 党菱婧, 等. 槲皮素体外抗肿瘤作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 416-424.
- [8] 吴思琪, 李毅俊, 孙伟芬. 槲皮素及其衍生物抗肿瘤机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 231-236.
- [9] Tan A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 511-518.
- [10] Ganthala P D, Alavala S, Chella N, et al. Co-encapsulated nanoparticles of erlotinib and quercetin for targeting lung cancer through nuclear EGFR and PI3K/AKT inhibition [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 211: 112305.
- [11] 卢一平. 基于蛋白质相互作用网络探讨槲皮素对肺鳞癌的作用机理 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [12] Eymin B, Gazzeri S. Role of cell cycle regulators in lung

- carcinogenesis [J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4(1): 114-123.
- [13] Zhou B C, Yang Y, Pang X M, *et al.* Quercetin inhibits DNA damage responses to induce apoptosis via SIRT5/PI3K/AKT pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115071.
- [14] 贺肖梦, 郑燕, 徐煜彬. 槲皮素抗非小细胞肺癌的靶点预测与验证 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(4): 356-358.
- [15] Heng W S, Gosens R, Kruyt F A E. Lung cancer stem cells: Origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 160: 121-133.
- [16] 朱剑云, 谢春风, 钟才云. 槲皮素对肺癌干细胞活性的影响 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(5): 616-623.
- [17] Guo Z, Liu Y, Li X, *et al.* Reprogramming hematopoietic stem cell metabolism in lung cancer: Glycolysis, oxidative phosphorylation, and the role of 2-DG [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 73.
- [18] 李丽芳, 徐伟, 吴树才, *等.* 槲皮素通过靶向结合 ALDOA 抑制肺癌细胞增长并促进凋亡 [J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(12): 1588-1593.
- [19] Tulchinsky E, Demidov O, Kriajevska M, *et al.* EMT: A mechanism for escape from EGFR-targeted therapy in lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(1): 29-39.
- [20] Elumalai P, Ezhilarasan D, Raghunandhakumar S. Quercetin inhibits the epithelial to mesenchymal transition through suppressing Akt mediated nuclear translocation of β -catenin in lung cancer cell line [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(5): 1894-1906.
- [21] 吴璐璐, 贺文煜. 槲皮素调控 SPP1 抑制肿瘤相关巨噬细胞极化对非小细胞肺癌细胞活性的影响 [J/OL]. *中国免疫学杂志* [2025-07-22]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250722.1619.002>.
- [22] Merchant N, Nagaraju G P, Rajitha B, *et al.* Matrix metalloproteinases: Their functional role in lung cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(8): 766-780.
- [23] 张隽, 曹培国, 潘宇亮. 槲皮素联合白藜芦醇对小鼠 Lewis 肺癌细胞生长的抑制作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 936-939.
- [24] 赵欣, 张健. 槲皮素抑制肺癌肿瘤细胞的生长和转移的机制 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2015, 12(6): 592-597.
- [25] Ngaha T Y S, Zhilenkova A V, Essogmo F E, *et al.* Angiogenesis in lung cancer: Understanding the roles of growth factors [J]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4648.
- [26] Tang Y, Zhang L F, Sun R, *et al.* Pulmonary delivery of mucus-traversing PF127-modified silk fibroin nanoparticles loading with quercetin for lung cancer therapy [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(4): 100833.
- [27] Iksen, Pothongsrisit S, Pongrakhananon V. Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in lung cancer: An update regarding potential drugs and natural products [J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 4100.
- [28] Ye B B, Chen P, Lin C, *et al.* To Reveal the potential mechanism of quercetin against NSCLC based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(16): 2917-2932.
- [29] Mukherjee A, Ghosh S, Ganguli S, *et al.* Antiproliferative and apoptotic efficacy of nano-PLGA encapsulated quercetin molecules by downregulation of Akt in K-ras mutated NSCLC cell lines, A549 and H460 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(4): e70240.
- [30] 王翊, 蒲晓芳. 槲皮素治疗非小细胞肺癌的网络药理学分析及细胞实验验证 [J]. *食品工业科技*, 2025, 46(2): 334-342.
- [31] Huang J Q, Liang H L, Jin T E, *et al.* Altered expression profile of apoptosis-related molecules correlated with clinicopathological factors in non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11278.
- [32] Yang P, Li X P, Wen Q H, *et al.* Quercetin attenuates the proliferation of arsenic-related lung cancer cells via a caspase-dependent DNA damage signaling [J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(7): 655-663.
- [33] 许翀. 槲皮素通过 lncRNA SNHG7/miR-34a-5p 通路抑制非小细胞肺癌增殖并诱导其凋亡 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [34] Liao R, Zhang Y, Mao W. Functionalized graphene oxide NPs as a nanocarrier for drug delivery system in quercetin/lurbinedin as dual sensitive therapeutics for A549 lung cancer treatment [J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e31212.
- [35] Li K K, Zang X L, Meng X J, *et al.* Targeted delivery of quercetin by biotinylated mixed micelles for non-small cell lung cancer treatment [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 970-985.
- [36] Li X, Hu F, Lu T, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in non-small cell lung cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2025, 15(4): 1829.
- [37] 王菊. 槲皮素诱导内质网应激增强非小细胞肺腺癌 A549 细胞对顺铂敏感性的实验研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [38] Wu S, Zhu C, Tang D, *et al.* The role of ferroptosis in lung cancer [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 82.
- [39] Qiu C, Xia F, Tu Q C, *et al.* Multimodal lung cancer theranostics via manganese phosphate/quercetin particle [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 43.

- [40] 李畅. 槲皮素通过诱导铁死亡抑制 A549 细胞增殖的作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [41] Mohtar N, Parumasivam T, Gazzali A M, *et al.* Advanced nanoparticle-based drug delivery systems and their cellular evaluation for non-small cell lung cancer treatment [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3539.
- [42] Loo C Y, Traini D, Young P M, *et al.* Pulmonary delivery of curcumin and quercetin nanoparticles for lung cancer—Part 2: Toxicity and endocytosis [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 82: 104375.
- [43] Pourmadadi M, Shabestari S M, Abdouss H, *et al.* Green synthesis of pH-sensitive carboxymethyl cellulose/agarose/carbon quantum dots nanocarriers for quercetin delivery to A549 lung cancer using an emulsification method [J]. *BioNanoScience*, 2024, 14(4): 4570-4584.
- [44] Karami M H, Pourmadadi M, Abdouss M, *et al.* Synthesis, characterization, and in vitro analysis of a chitosan/gamma alumina/graphene quantum dots/bio-hydrogel for quercetin delivery to lung cancer cells [J]. *Bionanoscience*, 2025, 15(1): 62.
- [45] Tahamtan S, Shamsabadipour A, Pourmadadi M, *et al.* Biocompatible chitosan/starch/graphene quantum dots/titanium dioxide nanocomposite: A stimuli-responsive, porous nanocarrier for prolonged quercetin delivery in lung cancer treatment [J]. *BioNanoScience*, 2024, 14(3): 2491-2508.
- [46] Abad F R A, Pourmadadi M, Abdouss M. Development and characterization of a novel pH-responsive nanocarrier for enhanced quercetin delivery and cytotoxicity in lung cancer [J]. *Inorg Chem Commun*, 2024, 170: 113175.
- [47] Nakanishi T, Menju T, Nishikawa S, *et al.* The synergistic role of ATP-dependent drug efflux pump and focal adhesion signaling pathways in vinorelbine resistance in lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2): 408-419.
- [48] Zhu L, Chen P, Wang H, *et al.* Analysis of prognostic and therapeutic values of drug resistance-related genes in the lung cancer microenvironment [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(2): 339.
- [49] Cui X M, Zhang F, Zhao Y Y, *et al.* A novel ligand-modified nanocomposite microparticles improved efficiency of quercetin and paclitaxel delivery in the non-small cell lung cancer [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 3123-3133.
- [50] 邹长鹏, 郭燕, 张长旺, 等. 补中益气汤中的有效成分槲皮素通过 GSTP1-JAK-STAT 途径增强肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 对顺铂的敏感性 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(10): 2606-2614.
- [51] 钱麒钰, 袁改利, 马珊珊, 等. 槲皮素通过 miR-101/EZH2 轴介导的 EMT 途径改善 NSCLC 吉西他滨耐药的机制研究 [J]. 天津医药, 2022, 50(2): 125-130.
- [52] Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, *et al.* ROS-1 fusions in non-small-cell lung cancer: Evidence to date [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(2): 641-658.
- [53] Alkahtani S, Alarifi S, Aljarba N H, *et al.* Mesoporous SBA-15 silica-loaded nano-formulation of quercetin: A probable radio-sensitizer for lung carcinoma [J]. *Dose Response*, 2022, 20(1): 15593258211050532.
- [54] 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.
- [55] Wali Z, Neha, Shamsi A, *et al.* The SPINK protein family in cancer: Emerging roles in tumor progression, therapeutic resistance, and precision oncology [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(8): 1194.
- [56] 杨瑞, 曹旭, 明健. 槲皮素介导 SPINK6/EGFR 信号通路增加非小细胞肺癌细胞的放射敏感性 [J]. 解剖科学进展, 2025, 31(1): 25-28.

【责任编辑 解学星】