

槲皮素的癌化学预防作用研究进展

罗 玲, 吴凯南*

(重庆医科大学附属一院 普外科, 重庆 400016)

摘要: 化学预防是指用化学药物抑制肿瘤的发生或使肿瘤细胞分化逆转。对近 5 年来槲皮素的癌化学预防作用及其机制作简要综述。

关键词: 槲皮素; 肿瘤; 化学预防作用

中图分类号: R 285; R 979.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)04-0378-03

Advances in research of quercetin on cancer chemoprophylaxis

LUO Ling, WU Kai-nan

(Department of General Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing Sichuan 400016, China)

Key words: quercetin; cancer; chemoprophylaxis

槲皮素(quercetin)是一种天然的黄酮类化合物,化学名为 3,3',4',5,7-五羟基黄酮,广泛分布于蔬菜、水果、干果、饮料及中草药之中,具有扩张冠状动脉、降血脂、抗炎、抗过敏、抗糖尿病并发症等多种药理作用^[1]。1971 年 NCI 首次发现槲皮素对 p388 白血病的抑制作用。近年已经发现槲皮素对肿瘤具有预防及治疗作用,特别作为化学预防剂能全面地作用于癌发生的始发、促癌和演进 3 个阶段,兼有抗致癌、抗促癌和诱导分化的作用而备受人们关注。

1 抗始发致癌机制

癌的始发起因于细胞受到致癌因素的多次攻击, DNA 受损而发生突变。在复杂多样的致癌因素中,国际癌症中心曾指出,80%~90% 的人类肿瘤是由化学致癌物引起的,天然的化合物槲皮素有拮抗多种致癌物的作用。

1.1 抑制前致癌物活化为终致癌物: 文献报道,槲皮素在动物实验中有抑制杂环胺、芳香烃、黄曲霉素等致癌物的致癌作用。不同于 *N*-甲基-*N*-硝基脲的直接致癌作用,大多数致癌物如亚硝酸盐、苯并芘等前致癌物本身无致癌特性,它们必须通过肝微粒体混合功能氧化酶系统代谢活化后,才能发挥致癌作用。其主要活化方式有:芳香环的环氧化、*N*-氧化或羟基化、芳香烃的羟基化等。人们已发现槲皮素可在致癌物代谢活化的各个环节抑制前致癌物活化为终致癌物。Le 等^[2]在一项前瞻性的临床研究中表明,含槲皮素丰富的食物(洋葱、苹果和白葡萄)低摄入量与肺癌的高发生率有关,槲皮素预防肺癌的机制在于它抑制了细胞色素 P450 酶的可变等位基因 CYP1A1,从而影响了环境致癌物在体内的活化。

1.2 促进致癌物的排出和解毒反应: 谷胱甘肽还原酶(GST)是一组多功能的代谢酶,可将谷胱甘肽(GSH)耦联到外源性致癌物上,增加毒性分子的外流,降低细胞毒性,从而促进致癌物的排出。Des 等^[3]报道,槲皮素拮抗 20-甲基胆蒽

诱导未交配瑞士白化病小鼠的宫颈肿瘤的机制在于槲皮素增强宿主的解毒作用系统,升高肝脏 GSH 水平,增强 GST、GSH 过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性。Rodgers 等^[4]认为槲皮素的化学预防作用还在于它增强了 DT-diaphorase、NADPH 细胞色素 C 还原酶对致癌物的代谢活性。

1.3 抗致癌物与 DNA 加合物的形成: 文献报道,槲皮素可抑制黄曲霉素 β_1 (aflatoxin β_1)、杂环胺(HCA)、多环芳香烃(PAH)等与 DNA 形成加合物。槲皮素对致癌物代谢的抑制、解毒功能的增强均可使致癌物-DNA 加合物的产生减少。Kang 等^[5]用³²P 作标记观察到,槲皮素抑制苯并芘与 DNA 加合物形成的水平,并呈剂量依赖性,认为其分子生物学机制在于槲皮素显著抑制了苯并芘诱导的细胞色素 P4501A1(CYP1A1)mRNA 及蛋白质的表达。而 Shah^[6]等则认为槲皮素抑制苯并芘-DNA 加合物形成的主要原因可能是槲皮素增加了苯并芘代谢终产物(终致癌物)的媒解作用,使之成为非活性形式,从而不能与 DNA 发生共价加合。

1.4 抗自由基机制: 许多物理、化学致癌因素能使机体产生自由基,自由基一般通过脂质过氧化作用和对 DNA 的氧化损伤而致癌,槲皮素则是自由基的捕获剂与清除剂。1) 槲皮素明显升高抗氧化酶如 SOD、CAT、GSH-Px 的酶活性,提高非酶抗氧化剂如 GSH 的水平而抗自由基^[5]; 2) 槲皮素明显降低 Phip 诱导雌鼠细胞浆中脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)的水平,提示槲皮素可拮抗 Phip 诱导的氧应激^[7]。

2 抗促癌机制

2.1 拮抗自由基: 如前述。

2.2 抑制环氧化酶-2(COX-2)的活性: COX 可催化花生四烯酸生成前列腺素类(PGs)等致炎物质,刺激细胞增殖而促癌。已有报道抑制 COX 活性即可抑制肿瘤(如结肠癌)的形

* 收稿日期: 2000-10-18

基金项目: 重庆市卫生局医学科研基金项目(99-2021)

作者简介: 罗 玲(1969-),女,1992 年 7 月重庆医科大学毕业,主治医师,重庆医科大学 98 级硕士研究生,乳腺外科专业。研究方向为中药槲皮素对乳腺癌的化学预防及治疗作用机制。师从全国乳癌专业委员会常务委员、重庆市癌症康复协会副会长、重庆医科大学附属一院普外科吴凯南教授。Tel: (023) 69012715 E-mail: llmb @ sohu.com

成。Mutoh 等^[8]报道,结肠癌上皮细胞丰富表达 COX-2。在人结肠癌 DLD-1 细胞中构建了一个 β -半乳糖苷酶报告基因系统,检测细胞中 COX-2 促进子依赖的转录活性, γ 干扰素可抑制 COX-2 的活性而 TPA (佛波酯) 及 TGF- α 则起增强作用。作者检测了 14 种化学预防剂对 COX-2 促进子活性的影响,其中槲皮素无论在有或是无 TGF- α 的条件下均能有效抑制 COX-2 促进子的转录活性。对这些能抑制 COX-2 的化合物进行比较,发现它们都有间苯二酚(resorcinol)的共同结构,提示具有此结构的化合物可通过抑制 COX-2 的表达发挥抗促癌作用。

2.3 抑制信号通路中蛋白激酶 C(PKC) 的活性:促癌剂 TPA(十四烷酰佛波酯)可激活 PKC,实验表明 PKC 与 TPA 受体共纯化。有人认为 PKC 就是 TPA 的胞内受体,TPA 可刺激磷脂酰肌醇信号通路的二酰基甘油 DG-PKC 支路,也就是说肿瘤促进剂的多效性可能通过 PKC 作媒介。Lee 等^[9]报道,槲皮素可通过拮抗 PKC 的激活、c-jun 的表达来抑制小鼠成纤维细胞的转化状态,其构效关系分析表明,3,4 位的羟基,尤其是 4 位的羟基对槲皮素的上述拮抗作用是必需的。

2.4 诱导分化作用:槲皮素可诱导多种肿瘤细胞(HL-60、K562、乳腺癌、结直肠癌等)发生分化。槲皮素通过下调 c-myc 和 ki-ras 癌基因的表达来诱导 K562 细胞分化。另外,槲皮素诱导分化机制还与信号传导有关,它可纠正磷脂酰肌醇通路中的 3 种合成酶(PI 4-激酶、PI 4-磷酸-5-激酶及磷脂酶 C)与两种分解酶(4-磷酸酶与 5-磷酸酶)之间的不平衡状态,使第二信使 IP3 的浓度下降,从而抑制细胞的异常增殖趋于分化^[10]。

2.5 调节原癌基因的表达

2.5.1 抑制 c-fos 和 c-jun 癌基因的表达:AP1 是 c-fos 与 c-jun 原癌基因的异源融合体。c-fos 及 c-jun 原癌基因作为大量细胞基因的转录激活剂,它们的过表达可导致细胞的恶性转化。Lagarrigue 等^[11]研究了槲皮素抑制 AP1 转录的可能分子机制,观察了槲皮素对过表达癌基因蛋白质 c-fos (43C 细胞系)及 c-jun(RELcJ1 细胞系)的两种大鼠肝上皮细胞株的作用。首次报道,槲皮素只能抑制转染 c-fos 癌基因的 43C 细胞系的转化;转染 c-fos 的 REL 细胞的自发性转化都是同 c-fos/AP1 复合物结合 TRE 相关联,提示 c-fos/AP1 复合物与槲皮素的抗转化机制有关。

2.5.2 槲皮素抑制 ras 癌基因的表达:P21ras 是 ras-raf-MAPK 信号通路中重要的中介物。文献报道,槲皮素可通过抑制 ras 癌基因来发挥化学预防作用。Ranelletti 等^[12]报道:1)槲皮素抑制结肠癌细胞、原发性结直肠癌中稳定状态 P21 的水平,并呈时间和剂量依赖性,槲皮素也同样可抑制 K-ras、H-ras 及 N-ras 蛋白质;2)槲皮素对结肠癌细胞 P21-ras 的抑制似乎是特异性的,与结肠癌所处的周期位置无关,也不是对所有蛋白质合成抑制的结果;3)槲皮素作用 30 min 即可降低稳定状态的 K-ras、H-ras 及 N-ras mRNA 的表达。

2.5.3 发挥化学预防作用与抑癌基因 P53 有关:Hursting 等^[13]报道,敲除 P53 的雌鼠容易发生自发的肿瘤,槲皮素不能阻滞其小鼠的自发性肿瘤的发展。文献报道,槲皮素可激活 WTP53 和抑制 MT P53 而发挥其化学预防作用^[14,15]。

另外,癌前病变慢性溃疡是促癌因素之一,而槲皮素能抗炎、治疗溃疡,抑制了癌变的进展。槲皮素还可以通过影响生长因子、转录因子等发挥其化学预防作用。

3 结语

槲皮素广泛存在于日常饮食中,人们每天的摄入量约几十毫克到 1 g。目前槲皮素作为抗心血管药物已广泛应用于临床,无论是口服还是静脉用药其毒性都很小。槲皮素不仅具有化学预防作用,还可通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制血管形成,诱导分化及凋亡等来发挥抗肿瘤的作用,这些充分说明它具有广泛的应用前景和开发价值。但是目前对槲皮素的药理作用研究大多数还停留在动物实验阶段,临床研究结果很少,应引起人们的重视。

参考文献:

- [1] Hollman P C, Kata M B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability [J]. Food Chem Toxicol, 1999, 37 (9-10): 937-942.
- [2] Le Marchand L, Murphg S P, Hankin J H, et al. Intake of flavonoids and lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92 (2): 154-160.
- [3] De S, Chakraborty J, Chakraborty R N, et al. Chemopreventive activity of quercetin during carcinogenesis in cervix uteri in mice [J]. Phytother Res, 2000, 14(5): 347-351.
- [4] Rodgers, E H, Grant M H. The effect of the flavonoids, quercetin, myricetin and epicatechin on the growth and enzyme activities of MCF7 human breast cancer cells [J]. Chem Biol Interact, 1998, 116 (3): 213-218.
- [5] Kang Z C, Tsai S J, Lee H. Quercetin inhibits benzo [a] pyrene-induced DNA adducts in human Hep G2 cells by altering cytochrome P-450 IA1 gene expression [J]. Nutr Cancer, 1999, 35 (2): 175-179.
- [6] Shah G M, Bhattacharya R K. Modulation by plant flavonoids and related phenolics of microsome catalyzed adduct formation between benzo [a] pyrene and DNA [J]. Chem Biol Interact, 1986, 59 (1): 1-15.
- [7] Breinholt V, Lauridsen S T, Dragsted L O. Differential effects of dietary flavonoids on drug metabolizing and antioxidant enzymes in female rat [J]. Xenobiotica, 1999, 29 (12): 1227-1240.
- [8] Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, et al. Suppression of cyclooxygenase-2 promoter dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure [J]. Carcinogenesis, 2000, 21 (5): 959-963.
- [9] Lee S F, Lin J K. Inhibitory effects of phytopolyphenols on TPA-induced transformation, PKC activation, and c-jun expression in mouse fibroblast cells [J]. Nutr Cancer, 1998, 28 (2): 177-183.
- [10] Weber G, Shen F, Yang H, et al. Regulation of signal transduction activity in normal and cancer cells [J]. Anticancer Res, 1999, 19 (5A): 3703-3709.
- [11] Lagarrigue S, Chaumontet C, Heberden C, et al. Suppression of oncogene-induced transformation by quercetin and retinoic acid in rat liver epithelial cells [J]. Cell Mol Biol Res, 1995, 41 (6): 551-560.
- [12] Ranelletti F O, Maggiano N, Serra F G, et al. Quercetin inhibits p21-RAS expression in human colon cancer cell lines and in primary colorectal tumors [J]. Int J Cancer, 2000, 85 (3): 438-445.
- [13] Hursting S D, Perkins S B N, Haines D C, et al. Chemoprevention of spontaneous tumorigenesis in P53-knockout mice [J]. Cancer Res, 1995, 55 (18): 3949-3953.
- [14] Avila M A, Cansado J, Harter K W, et al. Quercetin as a modulator of the cellular neoplastic phenotype. Effects on the expression of mutated H-ras and p53 in rodent and human cells [J]. Adv Med Biol, 1996, 401: 101-110.
- [15] Ploumann B, Fritsche M, Rimpler H, et al. Flavonoids activate wild-type P53 [J]. Oncogene, 1996, 13 (8): 1605-1614.