

柚皮素抗肿瘤作用的研究进展

王 丹¹, 彭 莉¹, 周燕红^{2*}

1. 湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁 437100

2. 湖北科技学院五官医学院, 湖北 咸宁 437100

摘 要: 柚皮素是一种天然的黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等多种药理作用。从乳腺癌、肾母细胞瘤、肺癌、大肠癌、胶质瘤和人胎盘绒毛膜癌等方面对柚皮素抗肿瘤活性及作用机制进行了综述, 以期今后柚皮素抗肿瘤的进一步研究以及为药物开发和应用提供思路。

关键词: 柚皮素; 抗炎; 抗氧化; 抗肿瘤; 生物活性; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)10-3151-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.034

Research progress on anti-tumor effect of naringenin

WANG Dan¹, PENG Li¹, ZHOU Yan-hong²

1. College of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

2. Medical College of Facial Features, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

Abstract: Naringenin is a natural flavonoid, which has many pharmacologic actions, such as anti-oxidation, anti-inflammation, immune regulation, anti-tumor and so on. In this paper, the anti-tumor activity and mechanism of naringenin were reviewed from the aspects of breast cancer, nephroblastoma, lung cancer, colorectal cancer, glioma, and human placental choriocarcinoma. It is expected to provide ideas for further anti-tumor research and drug development and application of naringenin in the future.

Key words: naringenin; anti-inflammation; antioxidation; anti-tumor; biological activity; mechanism of action

肿瘤是严重影响全球人民身体健康的主要疾病之一^[1]。随着人口老龄化不断增长, 以及越来越多不良生活方式, 如吸烟、缺乏锻炼和不健康的食物等, 全球各国的肿瘤负担不断增加。虽然癌症预防、检测和治疗的技术不断进步和发展, 使其死亡率有所下降, 但目前常规肿瘤治疗方法和手段, 如化疗和放疗, 往往会导致严重毒副作用的发生。目前肿瘤研究的目标之一是开发对人体危害较小的新疗法和新药物。因此近年来天然产物备受关注。

柚皮素是从蔷薇科植物樱花 *Prunus yedoensis* Mate. 花蕾和漆树科植物梗树 *Amacardi-um occidentale* L. 果实的核壳中提取分离的一种苷元, 属黄酮类化合物^[2]。其化学名称为 5,7,4'-三羟基黄烷酮, 相对分子质量为 272.252 78, 分子式为

C₁₅H₁₂O₅, 化学结构见图 1。柚皮素是一种广泛存在于各种水果和中草药的黄酮类化合物^[3], 如橙子、番茄皮、枳实、石斛、枳壳等。柚皮素可溶解于有机溶剂, 如乙醇、二甲基甲酰胺和二甲基亚砜, 微溶于水。随着药物包封材料的发展和制备工艺的改进, 柚皮素被发现具有多种生物活性, 如抗癌、抗突变、抗炎、抗氧化、抗增殖和抗动脉粥样硬化等^[4]。

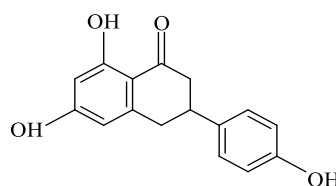


图 1 柚皮素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of naringenin

收稿日期: 2020-09-28

基金项目: 湖北省卫生健康委员会面上项目 (WJ2019M092); 咸宁市级科技创新专项 (XNKJ-52); 湖北科技学院五官医学院专项科研基金资助项目 (2020XZ35)

作者简介: 王 丹 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤学。E-mail: danwang08@163.com

*通信作者: 周燕红, 博士, 教授, 研究方向为消化道肿瘤的防治。E-mail: yanhongzhou326@163.com

近年来,有大量文献报道柚皮素在抗肿瘤方面有好的活性,本文对柚皮素抗肿瘤作用的研究进展进行综述。

1 抗肿瘤活性

研究表明,柚皮素对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,人肾母细胞瘤 SK-NEP-1、G-401 细胞,肺癌 H23 细胞,人大肠癌 HT-29、SW1116、SW837 细胞,人脑胶质瘤 U251-MG、LNZ308 细胞,人胎盘绒毛膜癌 JAR、JEG3 细胞等多种肿瘤细胞具有良好的抑制作用,并呈时间-剂量相关性。近几年,柚皮素的抗肿瘤作用成为研究热点,新靶点和通路的发现为其在临床癌症治疗中的早期应用提供了科学依据。

1.1 抗乳腺癌活性

研究表明,肿瘤细胞增殖减少和凋亡增加是抗肿瘤活性的重要标志^[5]。Zhao 等^[6]研究显示,柚皮素抑制 MDA-MB-231 细胞增殖,调控细胞周期,使细胞周期阻滞于 G₁ 期,并诱导其凋亡。进一步研究发现^[5],柚皮素可增强含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-3/7 活性,并加速 DNA 的分解,这些效应均呈浓度相关性;体内研究也表明,柚皮素(10 mg/kg)显著增强了 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)、Caspase-3、Caspase-9、抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤蛋白 2(B-cell lymphoma protein 2, Bcl-2)和 Bcl-2 同源剪接变体(Bcl-2 homologue splice variants, Bcl-xL)的蛋白水平,这表明柚皮素可以促进乳腺癌凋亡。通过验证各种抗氧化酶的水平表明柚皮素可降低大鼠脑缺血再灌注损伤硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、蛋白质羰基(protein carbonyl, PCO)和硝酸盐的水平,并上调谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素 C(vitamin C, VC)、维生素 E(vitamin E, VE)和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)的表达。可见,柚皮素可通过阻止 G₀/G₁ 期细胞进展抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖,还可通过诱导线粒体依赖的细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。

1.2 抗肾母细胞瘤活性

柚皮素在体内、外对人肾母细胞瘤 WT 细胞均有抑制作用。研究表明 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族的关键成员 TLR4 可以激活核因子 κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B),从而诱导

多种细胞因子,调节 Bcl-2、Bax、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一系列肿瘤相关基因的表达,从而促进肿瘤发生和发展^[7-9]。Li 等^[10]研究表明柚皮素剂量和时间相关性地抑制人 SK-NEP-1 和 G-401 细胞的生长,抑制 WT 细胞中 TLR4 mRNA 和蛋白的表达以及 NF- κ B 中 p65 磷酸化;证实在 WT 细胞中,过表达 TLR4 部分逆转柚皮素诱导的 WT 细胞生长抑制。在体内,柚皮素(15、30 mg/kg)也是通过调控 TLR4 的表达和 p65 的磷酸化来抑制 WT 细胞的生长,与体外结果一致。由此可证明,柚皮素通过 TLR4/NF- κ B 通路在肿瘤的发生、发展中发挥至关重要的作用。

1.3 抗肺癌活性

蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)蛋白是磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路活动的主要介质,在大多数非小细胞肺癌病例中常过度表达^[11]。文献报道柚皮素与放疗联合给药能促进 H23 细胞凋亡。Baruah 等^[12]发现柚皮素单独给药也能剂量相关性地抑制 H23 细胞的增殖,降低 H23 细胞的存活率,并进一步显示了柚皮素对 H23 细胞的化疗和放射增敏潜力,增加了促氧化剂的能力;柚皮素降低了磷酸化的 Akt(p-Akt)、Akt、p21 蛋白和基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,并促进 DNA 的损伤。在柚皮素治疗组中, Bax、Caspase-3 mRNA 水平升高,而 Bcl-2、Bcl-xL mRNA 水平降低。可见,柚皮素能通过下调 Akt 表达和促进细胞凋亡来增加肺癌细胞对辐射的敏感性。

1.4 抗大肠癌活性

柚皮素目前已制成纳米乳化制剂,这种剂型更有利于药效的发挥。近年来,柚皮素纳米粒制剂在癌症化学预防、溃疡性结肠炎等领域的研究越来越多,因其在临床应用中具有低毒性等优势^[13]。Raeisi 等^[14]发现,柚皮素的新制剂(纳米粒)能促进 DNA 断裂、核浓缩和细胞收缩,并对肿瘤细胞壁造成高度破坏;进一步研究证明使用 Annexin V-FITC/PI 染色进行流式细胞术分析,发现制成纳米结构脂质载体的柚皮素可显著增加凋亡细胞的数量;利用实时荧光定量聚合酶链式反应研究促凋亡和抗凋亡基因的表达,结果表明,柚皮素可降低 Survivin 和 Bcl-2 mRNA 的表达。此外,在空白纳米颗粒处理的 HT-29 细胞中证实没有细胞毒性,半数抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC₅₀)为

(150.00±11.04) μmol/L。Abaza 等^[15]研究表明, 柚皮素通过促进 S 期和 G₂/M 期细胞周期停滞, 诱导 SW1116 和 SW837 细胞凋亡, 且呈时间和剂量相关性。柚皮素可显著下调大肠癌细胞周期相关蛋白基因 *Cdk4*、*Cdk6* 和 *Cdk7* 表达, 同时显著上调细胞周期依赖性激酶抑制剂基因 *p18*、*p19* 和 *p21* 表达。这些结果说明柚皮素可通过调控细胞周期抑制细胞生长。另外研究还发现促凋亡相关基因 *Caspases-3*、*7*、*8*、*9*, *Bak*, *AIF*, *Bax* 表达显著上调; 而抗凋亡相关基因 *Bcl-2*、*x-IAP* 和 *c-IAP-2* 等表达显著下调。可见, 柚皮素的抗大肠癌活性是通过调节细胞周期、促凋亡基因上调和抗凋亡基因下调来实现的。

1.5 抗胶质瘤活性

载脂蛋白 2 配体 (apolipoprotein 2 ligand, APO2L) 可通过与死亡受体相互作用诱导细胞凋亡。研究发现^[16], 柚皮素能选择性抑制 APO2L, 促进 U251-MG 和 LNZ308 细胞凋亡, 抑制 U251-MG 和 LNZ308 细胞增殖; 同时, 柚皮素 (80 μmol/L)、APO2L (30 ng/mL) 或柚皮素+APO2L 处理均没有明显的细胞毒性。进一步研究发现, 柚皮素是通过 *Caspase-9* 和 *Caspase-3* 信号通路触发 APO2L 诱导的细胞凋亡。柚皮素治疗组中抗凋亡基因 *Bcl-2*、*Bcl-xL* 水平略有降低, 而单独使用柚皮素或柚皮素+APO2L 的联合用药会增加促凋亡的细胞激动剂 *Bad*、*Bak* mRNA 水平; 此外, 单独使用柚皮素或柚皮素+APO2L 联合作用于细胞后可增强凋亡相关因子 *DR4*、*DR5*、*TRADD*、*p21* 和 *p53* mRNA 的表达。在小鼠体内, 单独用柚皮素 (50 mg/kg) 或柚皮素+APO2L (50 mg/kg+100 μg) 给药时, *DR4*、*DR5*、

TRADD、*p21*、*p53* mRNA 的表达明显上调。由此表明, 柚皮素和 APO2L 的联合疗法通过胱天蛋白酶和 p53 的信号通路激活细胞凋亡, 从而在体外和体内抑制神经胶质瘤的进展。

1.6 抗人胎盘绒毛膜癌活性

Park 等^[17]研究表明, 柚皮素可抑制人胎盘绒毛膜癌细胞的增殖和迁移。为了研究柚皮素对绒毛癌细胞的凋亡作用, 采用 TUNEL 染色检测柚皮素处理过的 JAR 和 JEG3 细胞, 结果表达了很强的红色信号, 而在未处理过的绒毛癌组织中未检测到信号。此外, 柚皮素诱导活性氧的产生和活性氧介导的细胞凋亡, 以及 JAR 和 JEG3 细胞膜的脂质过氧化和谷胱甘肽的耗竭。活性氧诱导的细胞死亡效应主要通过调节 JAR 和 JEG3 细胞中的细胞外调节蛋白激酶 1/2-丝裂原活化蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases1/2-mitogen-activated protein kinase, ERK1/2-MAPK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号转导通路来实现。通过蛋白质印迹分析确定了柚皮素对 JAR 和 JEG3 细胞信号转导途径的剂量相关性作用, 显著增加了 JAR 和 JEG3 细胞中 ERK1/2 的磷酸化。因此, 结果表明柚皮素通过调控绒毛膜癌细胞的增殖和凋亡发挥抗癌活性, 这使其成为治疗胎盘绒毛膜癌的潜在补充剂。

柚皮素的抗肿瘤活性见表 1。

2 抗肿瘤作用机制

肿瘤的发生经历了起始、发展和演化 3 个阶段, 而柚皮素主要从化学预防的角度控制肿瘤的起始和发展, 通过实现抗氧化、免疫调节和抗炎、细胞凋亡、线粒体功能等途径来预防和治疗肿瘤的发生和发展。

表 1 柚皮素的抗肿瘤活性
Table 1 Antitumor activity of naringenin

动物/细胞系	作用机制	文献
MDA-MB-231 细胞	Caspase-3/7 活性↑, Bax/Caspase-3/Caspase-9/Bcl-2/Bcl-xL↑	6
大鼠	TBARS/SOD/CAT/PCO/硝酸盐↓, GSH/VC/VE/GR↑	6
SK-NP-1 细胞、G-401 细胞	TLR4/p65↓	10
H23 细胞	p-Akt/Akt/p21/MMP-2↑, Bax/Caspase-3↑, Bcl-2/Bcl-xL↓	12
HT-29 细胞	Survivin/Bcl-2↓	14
SW1116、SW837 细胞	Cdk4/Cdk6/Cdk7↓, p18/p19/p21/Caspases-3/7/8/9/Bak/AIF/Bax↑, Bcl-2/x-IAP/c-IAP-2↓	15
U251-MG、LNZ308 细胞	Caspase-9/Caspase-3/Bad/Bak/DR4/DR5/TRADD/p21/p53↑, Bcl-2/Bcl-xL↓	16
小鼠	DR4/DR5/TRADD/p21/p53↑	16
JAR、JEG3 细胞	ERK1/2/p38↑	17

↑表示上升 ↓表示下降

↑ means increase ↓ means decrease

2.1 抗氧化

柚皮素具有较好的缓蚀性能，是一种化学基团和超氧化物歧化酶的清除剂，具有清除自由基、抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、环氧合酶、脂氧合酶、黄嘌呤氧化酶和金属离子螯合等促氧化酶活性的作用。柚皮素的抗氧化活性归因于其结构中的羟基，这些羟基活性氧有很高的反应性^[18]。当促氧化活性和抗氧化防御之间的细胞动态平衡被破坏时，活性氧的产生增加，自由基积累产生的大量活性氧会引起氧化应激，氧化应激参与炎症过程的发展，导致许多退行性疾病和癌症^[19]。除此之外，柚皮素还能提高几种抗氧化酶水平。在氧化还原反应不平衡的过程中，会产生白细胞介素和炎症介质。

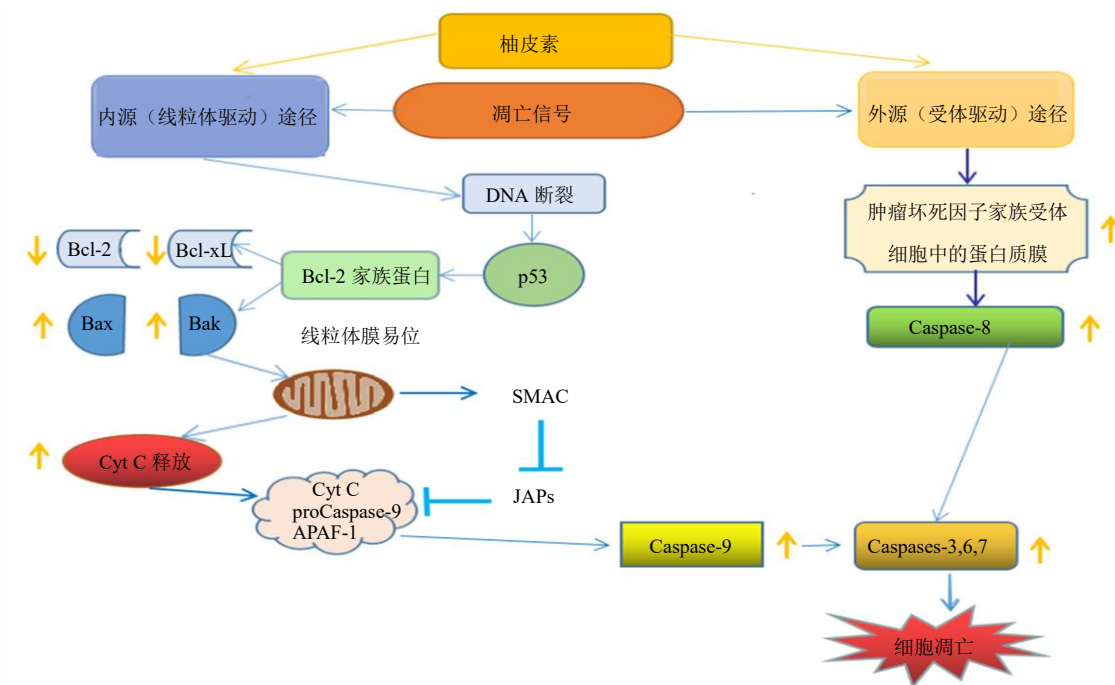
2.2 免疫调节和抗炎

柚皮素通过调节免疫细胞、抑制趋化因子、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、细胞因子和促炎转录因子、抑制 PI3K/Akt、 κ 激酶抑制剂/c-Jun N 端激酶 (I κ B kinase/c-Jun N-terminal kinase, IKK/JNK) 发挥抗炎作用^[20]。柚皮素可通过抑制转录因子，如 NF- κ B 来调节蛋白激酶^[21]。该转录因子调节炎症中涉及的几种细胞因子、趋化因子和细胞黏附

分子。抑制蛋白 κ B (inhibitor of NF- κ B, I- κ B) 是 NF- κ B 的抑制分子，但在炎症过程中，I- κ B 被磷酸化和降解。据报道，柚皮素能调节 I κ B 和 NF- κ B 的活性，直接影响细胞活化^[22]。可调节 CD4⁺ T 辅助 2 (Th2) 细胞因子 (如 GATA 结合蛋白 3) 以及信号转导及转录激活因子 6 的主要调控转录因子^[23]。柚皮素可以抑制磷酸二酯酶，如环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 磷酸二酯酶。cAMP 是炎症过程中调节不同细胞功能的第二信使分子。高水平的 cAMP 与抗炎功能有关。磷酸二酯酶可以水解 cAMP 以保持正常水平。柚皮素对磷酸二酯酶的抑制作用有可能阻止 cAMP 降解并延长 cAMP 信号传导^[24-25]。此外，体外研究和体内动物模型的结果表明，柚皮素可以通过抑制 NF- κ B 通路和激活与抑制多种促炎信号通路有关的 AMPK，下调几种炎症标志物的表达，如 TLR4、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、诱导型一氧化氮合酶和 COX-2^[26]。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡

癌细胞对凋亡具有抵抗力，通常由一系列信号转导途径、促凋亡蛋白和 Caspase 以及 Bcl-2 家族蛋白诱导^[27-28]。凋亡有 2 个主要的信号级联 (图 2)：



Cyt C-细胞色素 C SMAC-Caspase 的第二线粒体激活因子 IAPs-凋亡蛋白的抑制剂 APAF-1-凋亡蛋白酶激活因子 1 ↑表示柚皮素的激活作用 ↓表示柚皮素的抑制作用

Cyt C-cytochrome C SMAC-second mitochondrial activator of Caspases IAPs-inhibitor of apoptosis proteins APAF-1-apoptosis protease activating factor 1 ↑ indicates the activation of naringenin ↓ indicates the inhibition of naringenin

图 2 柚皮素诱导肿瘤细胞凋亡的途径

Fig. 2 Pathways of apoptosis induced by naringenin in tumor cells

内源性的线粒体途径, Bcl-2 家族蛋白启动 Caspases-9、3 和 7 的激活; 外源性受体途径, 与肿瘤坏死因子超家族有关, 主要的信号蛋白是 Caspase-8。癌基因(如 *c-Myc*) 过表达, 导致细胞增殖和 p53 抑制, 并在癌细胞中激活 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白^[29], 而促凋亡蛋白和 Caspase 可能下调。柚皮素可以靶向调节凋亡信号级联刺激细胞死亡途径^[30]。柚皮素可通过上调 p53 表达、Bax 和 Caspase-3 裂解, 下调 Bcl-2 和 Survivin, 诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡^[31]。柚皮素诱导的外源性凋亡途径与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 家族蛋白的过表达有关。因此, 柚皮素可以通过激活抗凋亡蛋白和抑制促凋亡蛋白和 Caspase 双重机制激活癌细胞中的细胞凋亡信号通路。

2.4 影响肿瘤线粒体的功能

肿瘤细胞由于线粒体功能高度异常, 其代谢与正常细胞相比发生了改变^[32]。因此, 最近对天然化合物使线粒体恢复正常模式进行了研究, 柚皮素也作为潜在的候选药物进行了测试^[33]。线粒体至少可通过 3 种主要机制促成恶变: (1) 线粒体活性氧有助于积累潜在的致癌 DNA 缺陷, 以激活潜在的致癌信号通路; (2) 特定线粒体代谢物的异常积累, 包括反丁烯二酸、琥珀酸和 2-羟基戊二酸, 具有显著的转化作用; (3) 线粒体外膜通透性或线粒体通透性转变的功能缺陷是新形成的恶性前体细胞生存所必需的, 否则将趋于调控细胞死亡^[34]。线粒体中 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白的过度表达导致对凋亡途径的抵抗。柚皮素相应地降低了 SGC-7901 细胞中 Bcl-2 的表达, 从而进一步验证了柚皮素的抗肿瘤机制^[35]。

3 结语

柚皮素是一种有效、安全、耐受性好、口服可用的生物黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤和抗炎等多方面作用。柚皮素对乳腺癌、人肾母细胞瘤、肺癌、人大肠癌、人脑胶质瘤和人胎盘绒毛膜癌等有抗增殖和迁移能力。其 Caspase 家族、Bak、Bax 及 MAPK 通路等机制在柚皮素诱导后, 生长凋亡调控相关的表达在癌细胞中活性增强, 促进癌细胞凋亡。另外, 研究表明柚皮素的纳米制剂对人正常细胞是安全的, 但抑制肿瘤恶性表型等方面的研究较少, 因此对疾病预防和肿瘤靶向治疗的具有重要临床意义。许多研究仍在进行中, 无论是柚皮素原药还是纳米制剂, 都应指向性地展开临床试验, 以明确人体给药剂量与有效性。综上所述, 柚皮素单独

与其他药物联合应用可以减轻以往药物的毒副反应, 其多靶点抗肿瘤临床疗效值得进一步研究, 使其有益于人类肿瘤的防治, 为人类抗肿瘤药物的开发应用提供思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 唐镜, 谭若兰, 吕中建, 等. 柚皮素的提取及其抗癌作用研究进展 [J]. *绿色科技*, 2019(8): 240-244.
- [3] Mir I A, Tikku A B. Chemopreventive and therapeutic potential of “naringenin” a flavanone present in citrus fruits [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 27-42.
- [4] 王锐, 王明月, 王向涛, 等. 柚皮素纳米制剂的药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(9): 1923-1929.
- [5] Kumar V, Bhatt P C, Rahman M, *et al.* Fabrication, optimization, and characterization of umbelliferone β -D-galactopyranoside-loaded PLGA nanoparticles in treatment of hepatocellular carcinoma: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 6747-6758.
- [6] Zhao Z, Jin G, Ge Y, *et al.* Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5): 1021-1036.
- [7] Chung Y H, Kim D. Enhanced TLR4 expression on colon cancer cells after chemotherapy promotes cell survival and epithelial-mesenchymal transition through phosphorylation of GSK3 β [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3383-3394.
- [8] Huang J M, Zhang G N, Shi Y, *et al.* Atractylenolide-I sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel by blocking activation of TLR4/MyD88-dependent pathway [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3840.
- [9] Zhou J M, Chen X H, Gilvary D L, *et al.* HMGB1 induction of clusterin creates a chemoresistant niche in human prostate tumor cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15085.
- [10] Li H T, Chen P, Chen L, *et al.* The natural flavonoid naringenin inhibits the cell growth of Wilm's tumor in children by suppressing TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, doi: 10.2174/1871520620999200818155814.
- [11] Crosbie P A, Crosbie E J, Aspinall-O'Dea M, *et al.* ERK and AKT phosphorylation status in lung cancer and emphysema using nanocapillary isoelectric focusing [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2016, 3(1): e000114.
- [12] Baruah T, Hauneihkim K, Kma L. Naringenin sensitizes

- lung cancer NCI-H23 cells to radiation by downregulation of Akt expression and metastasis while promoting apoptosis [J]. *Phcog Mag*, 2020, 16(70): 229.
- [13] 孙飘, 丁杨, 周建平. 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(12): 1383-1392.
- [14] Raeisi S, Chavoshi H, Mohammadi M, *et al.* Naringenin-loaded nano-structured lipid carrier fortifies oxaliplatin-dependent apoptosis in HT-29 cell line [J]. *Process Biochem*, 2019, 83: 168-175.
- [15] Abaza M S, Orabi K Y, Al-Quattan E, *et al.* Growth inhibitory and chemo-sensitization effects of naringenin, a natural flavanone purified from *Thymus vulgaris*, on human breast and colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 46.
- [16] Song T, Zhang M Y, Wu J, *et al.* Glioma progression is suppressed by Naringenin and APO2L combination therapy via the activation of apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(6): 1743-1754.
- [17] Park S, Lim W, Bazer F W, *et al.* Naringenin suppresses growth of human placental choriocarcinoma via reactive oxygen species-mediated P38 and JNK MAPK pathways [J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 238-246.
- [18] Hernández-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1679-1707.
- [19] Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Gaforio J. Dietary flavonoids as cancer chemopreventive agents: An updated review of human studies [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(5): 137.
- [20] Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, *et al.* The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): E1618.
- [21] Peng H L, Huang W C, Cheng S C, *et al.* Fisetin inhibits the generation of inflammatory mediators in interleukin-1 β -induced human lung epithelial cells by suppressing the NF- κ B and ERK1/2 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 202-210.
- [22] Chen L, Teng H, Jia Z, *et al.* Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(17): 2908-2924.
- [23] Liu C D, Weir D, Busse P, *et al.* The flavonoid 7,4'-dihydroxyflavone inhibits MUC5AC gene expression, production, and secretion via regulation of NF- κ B, STAT6, and HDAC2 [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(6): 925-932.
- [24] Guo Y Q, Tang G H, Lou L L, *et al.* Prenylated flavonoids as potent phosphodiesterase-4 inhibitors from *Morus alba*: Isolation, modification, and structure-activity relationship study [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 758-766.
- [25] Wahlang B, McClain C, Barve S, *et al.* Role of cAMP and phosphodiesterase signaling in liver health and disease [J]. *Cell Signal*, 2018, 49: 105-115.
- [26] Zobeiri M, Belwal T, Parvizi F, *et al.* Naringenin and its nano-formulations for fatty liver: Cellular modes of action and clinical perspective [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(3): 196-205.
- [27] Abotaleb M, Samuel S M, Varghese E, *et al.* Flavonoids in cancer and apoptosis [J]. *Cancers*, 2018, doi: 10.3390/cancers11010028.
- [28] McArthur K, Kile B T. Apoptotic Caspases: Multiple or mistaken identities? [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 475-493.
- [29] Jan R, Chaudhry G E S. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics [J]. *Adv Pharm Bull*, 2019, 9(2): 205-218.
- [30] Chirumbolo S, Bjørklund G, Lysiuk R, *et al.* Targeting cancer with phytochemicals via their fine tuning of the cell survival signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3568.
- [31] Bao L, Liu F, Guo H B, *et al.* Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by downregulation of AKT pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11365-11374.
- [32] Porporato P E, Filigheddu N, Pedro J M B S, *et al.* Mitochondrial metabolism and cancer [J]. *Cell Res*, 2018, 28(3): 265-280.
- [33] Perez-Vizcaino F, Fraga C G. Research trends in flavonoids and health [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 646: 107-112.
- [34] Gorlach S, Fichna J, Lewandowska U. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 366(2): 141-149.
- [35] Bao L, Liu F, Guo H B *et al.* Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by downregulation of AKT pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11365-11374.

[责任编辑 崔艳丽]