

· 综述 ·

山柰酚抗肿瘤作用的药理研究进展

朱志明¹, 王娟娟², 王苏美^{2,3}, 周绮纯³ (1. 广州中医药大学第二临床医学院药剂科, 广东 广州 510120; 2. 广州中医药大学第二临床医学院省部共建中医湿证国家重点实验室, 广东 广州 510120; 3. 广州中医药大学第二临床医学院中医药防治非小细胞肺癌临床与基础研究团队, 广东 广州 510120)

摘要: 山柰酚是天然的黄酮类化合物, 可从多种中药材及水果蔬菜中提取, 具有药理活性广泛、毒副作用少的特点。研究表明, 山柰酚对多种常见癌症如结肠癌、乳腺癌、白血病等有明显的预防和抑制作用。其主要通过阻滞细胞周期、抑制侵袭和迁移、诱导细胞凋亡和自噬、抑制有氧糖酵解等来发挥抗肿瘤作用。同时山柰酚与许多药物联合使用可以发挥协同抗肿瘤、增敏的作用, 其纳米制剂治疗肿瘤具有更好的疗效, 表明山柰酚具有很好的临床应用前景。该文综述近年来山柰酚抗肿瘤的药理作用机制的研究进展, 为其进一步的研发提供理论基础和研究思路。

关键词: 山柰酚; 抗肿瘤; 作用机制; 凋亡; 自噬

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2024)03-0445-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.03.018

Pharmacological Research Progress for Anti-tumor Effect of Kaempferol

ZHU Zhiming¹, WANG Juanjuan², WANG Sumei^{2,3}, ZHOU Qichun³ (1. Department of Pharmacy, The Second Clinical Medical school of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, The Second Clinical Medical school of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 3. Clinical and Basic Research Team of TCM Prevention and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer, The Second Clinical Medical school of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Kaempferol, a natural flavonoid compound, can be extracted from various traditional Chinese medicine, fruits and vegetables. It possesses effective physiological activity, low toxicity and low side effects. It has been revealed by the research results that kaempferol exhibits obvious preventive and inhibitory effects on many common cancers, such as colon cancer, breast cancer, leukemia, etc. . The anti-tumor effects are mainly exerted by blocking cell cycle, inhibiting invasion and migration, inducing cell apoptosis and autophagy, and inhibiting aerobic glycolysis of tumors. Meanwhile, the combination of kaempferol and many drugs can produce synergistic anti-tumor and sensitizing effects. The nano-preparation of kaempferol has significant curative effect in the treatment of tumor, which indicates that kaempferol has a good clinical application prospect. In this work, the pharmacological research progress for anti-tumor effect of kaempferol in recent years was reviewed. This article aims to provide theoretical basis and research ideas for further research of kaempferol.

Keywords: kaempferol; anti-tumor; mechanism; apoptosis; autophagy

收稿日期: 2023-08-31

作者简介: 朱志明, 男, 学士, 主管中药师, 研究方向: 中药抗肿瘤的作用及机制。Email: 353537020@qq.com。通信作者: 周绮纯, 女, 硕士, 实习研究员, 研究方向: 肿瘤表观遗传学研究。Email: szyzqcky@126.com。

基金项目: 广东省中医药局面上项目(20222085); 广东省教育厅项目(2020KTSCX029); 省部共建中医湿证国家重点实验室项目(SZ2021ZZ38)。

山柰酚(kaempferol)又称山柰酚-3、山柰素、山柰黄酮醇、百蕊草素Ⅲ, 主要从姜科植物山柰中提取, 也可从银杏叶等中药材以及番茄、洋葱等水果蔬菜中提取^[1]。山柰酚的化学名称为3,4',5,7-四羟基黄酮, 属于黄酮类化合物, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 相对分子量为286.24, 分子结构如图1所示。其单体纯品为黄色结晶状粉末, 熔点276~278℃, 微溶于水, 溶于二甲基亚砜、热乙醇、乙醚和碱。山柰酚具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等药理作用^[2]。研究^[3]显示, 山柰酚的高摄入量与降低多种癌症患病风险相关, 且山柰酚对多种肿瘤的生长有明显抑制作用^[4]。因此, 山柰酚具有开发为新的抗肿瘤药物的潜力。本文综述山柰酚抗肿瘤的药理作用机制的研究进展, 以期为其进一步的研究及新药研发提供理论参考。

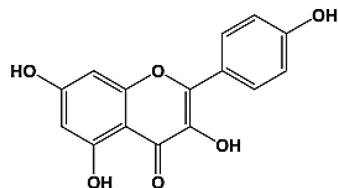


图1 山柰酚的分子结构式

Figure 1 Molecular structure formula of kaempferol

1 山柰酚抑制激素依赖性肿瘤的作用机制

在激素依赖性肿瘤中, 山柰酚可调控激素相关通路, 抑制肿瘤的生长和增殖。三氯生(TCS)是一种可加快肿瘤进程的内分泌干扰物质。山柰酚能调控雌激素受体 α 和抑制17 β -雌二醇(E2)的活性, 抑制TCS介导的卵巢癌和乳腺癌生长^[5-6], 诱导子宫内膜癌细胞凋亡^[7]。在调控肿瘤迁移方面, 山柰酚通过抑制乳腺癌细胞的上皮-间质转化(EMT)来有效地抑制由E2和TCS诱导的乳腺癌转移行为^[8], 通过调控蛋白激酶B(AKT)/缺氧诱导因子(HIF)通路和雌激素相关受体 α (ERR α)信号通路抑制卵巢癌细胞的血管生成和血管内皮生长因子(VEGF)的表达^[9], 还通过调控HSD17B1基因抑制子宫内膜癌在体内外生长^[10]。除了以上激素相关通路, 山柰酚还可以调控其他多种信号通路抑制这些肿瘤生长。

1.1 抗卵巢癌的作用机制 细胞周期、血管生成和凋亡对肿瘤的发生发展具有重要意义。山柰酚可上调p21蛋白的表达并激活细胞周期检测点激酶2(CHK2)使细胞分裂周期因子(CDC)25C和CDC2失活, 从而诱导卵巢癌细胞在G2/M期阻滞^[11]。山柰酚抑制促分裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路以及信号转导和转录激活因子3(STAT3)

通路使细胞周期蛋白(Cyclin)B1和CDC2的表达下降, 进而诱导卵巢癌细胞在G0/G1期阻滞^[12]。另外, 山柰酚还可以调控Jun氨基末端激酶(JNK)/ERK和内质网应激相关蛋白(CHOP)通路, 上调死亡受体(DR)4和5的表达, 进而促进卵巢癌发生细胞凋亡^[13]。

1.2 抗乳腺癌的作用机制 山柰酚可以诱导乳腺癌细胞凋亡, 主要机制包括抑制IQ结构域GTP酶激活蛋白3(IQGAP3)的表达、激活ERK1/2信号通路、调控Notch1信号、调控与凋亡相关的B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)家族蛋白及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族成员蛋白等^[14-16]。Zeng等^[17]研究发现, 山柰酚可通过抑制活性氧(ROS)/肽酰基精氨酸脱亚氨酶4(PAD4)途径阻断中性粒细胞外陷阱的形成, 减少乳腺癌细胞的体内转移。此外, 山柰酚通过激活乳腺癌前病变中的肝脏激酶B1(LKB1)/单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/线粒体裂变因子(MFF)通路诱导线粒体过度分裂和损伤, 抑制乳腺癌前病变的体内外生长^[18]。

在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)细胞MDA-MB-231中, 山柰酚能使细胞在G2/M期阻滞, 通过增加磷酸化组蛋白(γ -h2ax)、剪切型Caspase-3/9、磷酸化共济失调毛细血管扩张突变激酶(p-ATM)、促凋亡蛋白Bax和细胞色素C(Cyt C)的表达来诱导细胞凋亡和DNA损伤^[19-20]。Yoo等^[21]研究发现, 山柰酚可作为核糖体S6激酶2(RSK2)的抑制剂, 抑制其介导的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和血清反应因子辅助蛋白2(ELK3)磷酸化从而抑制细胞存活。此外, 山柰酚可通过抑制VEGF和VEGFR的表达、阻断蛋白激酶C δ (PKC δ)/MAPK/激活蛋白1(AP-1)级联以及基质金属蛋白酶(MMP)9表达来抑制细胞的血管生成^[22]、侵袭和迁移^[23]。小剂量(20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)山柰酚则通过阻断Ras同源基因家族成员A(RhoA)和Rac家族小GTPase 1(Rac1)信号通路来抑制其迁移和侵袭^[24]。在调控肿瘤干性方面, 山柰酚通过抑制去乙酰化酶(SIRT)3和SIRT6蛋白来抑制TNBC的干性特性^[25], 通过下调核p53、多药耐药基因1(MDR1)、增殖标记(Ki67)等和上调Caspase-3对新辅助化疗后的TNBC患者体外生长的乳腺肿瘤具有强大的疗效^[26]。

1.3 抗子宫内膜癌的作用机制 山柰酚可诱导子宫内膜癌MFE-280细胞G2/M周期阻滞和凋亡, 这是通过抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路介导而实现的^[27]。

1.4 抗前列腺癌的作用机制 山柰酚诱导人前列腺癌 PC-3 细胞阻滞于 S 期及 G2/M 期, 通过下调增殖细胞核抗原(PCNA)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达抑制细胞增殖^[28], 通过抑制 MMP-2 表达、激活 p38 MAPK 通路^[29]和抑制 Wnt/ β -catenin 途径从而抑制 PC-3 细胞的迁移。同时山柰酚还可以调控 PC-3 前列腺癌小鼠体内的 CD4⁺/CD8⁺、 γ -干扰素 (IFN- γ) 和 IL-2 水平缓解免疫抑制状态^[30]。与 PC-3 细胞不同的是, 山柰酚诱导人前列腺癌 22Rv1 细胞周期阻滞在 G1 期, 通过调节 Ki67 的表达、抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来抑制细胞的增殖和转移^[31-32]。

2 山柰酚抗消化系统肿瘤的作用机制

消化系统肿瘤是指肿瘤原发部位起源于消化道的肿瘤, 包括胃癌、肝癌、结直肠癌、大肠癌、食道癌、胰腺癌等。研究表明山柰酚可以通过多种靶点和通路对消化系统肿瘤有明显的抑制作用。

2.1 抗肝癌的作用机制 山柰酚通过降低 MMP-9 和 p-AKT 蛋白的表达来抑制肝癌细胞的迁移和侵袭^[33], 通过上调 Bax 和 Jun 蛋白的表达, 下调周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin dependent kinase, CDK) 1 的表达促进肝癌细胞凋亡^[34]。山柰酚对表达乙肝病毒 X 蛋白的肝癌细胞 HBx-Hep G2 的增殖、侵袭和转移具有显著的抑制作用, 与其下调细胞内 β -catenin、c-Myc 和 cyclin D1 的表达有关^[35]。Seydi 等^[36]使用二乙基亚硝胺和二乙酰氨基苄诱导大鼠肝癌, 经山柰酚治疗后肝癌大鼠肝细胞线粒体膜电位下降, 线粒体肿胀并释放 Cyt C, 随后发生 ROS 依赖性凋亡。而山柰酚对健康大鼠肝细胞和线粒体无毒性。

细胞自噬分为保护性和致死性细胞自噬, 山柰酚既可以诱发也可以抑制肝癌细胞自噬, 诱发肝癌发生致死性自噬是通过激活 AMPK/AKT 信号通路介导实现的^[37], 抑制肝癌自噬主要通过促进 p62 的沉积, 同时诱导凋亡经典途径中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 的合成, 从而抑制 HepG2 细胞自噬并促进其凋亡^[38]。

2.2 抗胰腺癌、胆管和胆囊癌的作用机制 山柰酚可以通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 相关的通路抑制人胰腺癌细胞的增殖和迁移^[39], 通过 AKT/mTOR 信号通路诱导细胞 ROS 依赖性凋亡^[40]。山柰酚在体内外可以显著抑制胆管癌增殖、迁移和侵袭, 诱导凋亡, 这与其下调 p-AKT、基质金属蛋白酶抑制剂 2 (TIMP2) 和 MMP2 的水平有关^[41]。Liu 等^[42]研究发现,

山柰酚通过抑制 CDK4/CDK6/Cyclin D1 信号通路调控细胞凋亡, 从而诱导胆囊癌细胞停滞在 G0/G1 期。

2.3 抗胃癌的作用机制 糖基化异常是肿瘤恶性转化的关键因素。山柰酚能抑制胃癌细胞中与癌症有关的糖型形成及相关酶的表达, 从而抑制胃癌的糖基化过程^[43]。山柰酚通过诱导胃癌细胞 G2/M 期阻滞, 抑制细胞生存通路中关键蛋白 p-AKT、p-ERK 和环氧合酶 2 (COX-2) 的表达来显著抑制胃癌细胞的增殖, 而对正常胃上皮细胞没有抑制作用^[44]。山柰酚通过增加微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)-I 向 LC3-II 转化, 激活 miR-181a、MAPK/ERK 信号通路和 PI3K 信号通路, 下调 p62 表达从而触发细胞自噬, 进一步通过激活从细胞质到细胞核的肌醇需求酶 1 (IRE1)/JNK/CHOP 信号, 抑制组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (G9a) 的表达, 诱导胃癌自噬细胞死亡^[45]。

2.4 抗结肠癌的作用机制 山柰酚通过激活结肠癌细胞表面 DR 和线粒体途径以及 p53 介导的 p38 MAPK 通路诱导结肠癌细胞凋亡^[46-47]。有研究^[48]报道山柰酚可通过调控 miR-339-5p 逆转结肠癌细胞的有氧糖酵解过程从而抑制结肠癌; 山柰酚通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导人结直肠癌细胞自噬^[49]。同时, 山柰酚可以调控肠道微生态。在 ApcMin/+ 小鼠中, 山柰酚通过增加甾醇 27-羟化酶 (CYP27A1) 和甾醇 12 α -羟化酶 (CYP8B1) 表达, 上调法尼醇 X 受体 (FXR) 表达调节胆汁酸代谢, 通过影响短链脂肪酸 (SCFA) 和产乳酸菌调节肠道微生态, 进而有效减轻 ApcMin/+ 小鼠的肿瘤负荷^[50]。

2.5 抗口腔癌和食管鳞癌的作用机制 山柰酚通过抑制 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 通路诱导人口腔癌 KB 细胞凋亡^[51-52]。山柰酚通过抑制 c-Jun 活性和 MMP-2 转录从而抑制人舌鳞癌细胞的迁移和侵袭^[53]。此外, 山柰酚可下调 EGFR 和己糖激酶 2 (HK2) 的表达, 抑制细胞的糖酵解, 从而抑制食管鳞癌细胞的增殖^[54]。

3 山柰酚抗血液肿瘤的作用机制

山柰酚可以激活 CHK1/CHK2 通路, 将人急性白血病 Jurkat T 细胞阻滞在 G2/M 期并诱导其凋亡^[55]; 还可以抑制人急性骨髓白血病 KG1a 细胞增殖和诱导细胞凋亡, 其机制可能与抑制非受体类酪氨酸激酶 2 (JAK2)/STAT3 通路有关^[56]。山柰酚可诱导急性早幼粒细胞白血病细胞 DNA 损伤, 抑制 DNA 修复^[57], 通过减少 AKT、Bcl-2、三磷酸腺苷结合盒式蛋白 (ABC) B1 和 ABCC1 的表达以降低细胞活力, 增加白

血病细胞亚 G1 群, 促进细胞凋亡和抑制多药耐药, 可作为急性早幼粒细胞白血病患者治疗药物^[58]。

4 山柰酚抗神经胶质瘤的作用机制

山柰酚通过减少 KU80 的泛素化和降解来抑制 KU80 从双链断裂 (DSBs) 位点的释放, 明显抑制神经胶质瘤细胞的非同源末端连接修复, 从而抑制神经胶质瘤的生长^[59]。山柰酚主要通过阻断神经胶质瘤细胞的 EMT 过程抑制神经胶质瘤细胞的侵袭和迁移^[60]。Dos Santos 等^[61]采用两种糖基水解酶 (橘皮苷酶和半乳糖苷酶) 对苦参提取物进行酶解, 得到山柰酚强化提取物, 其可诱导胶质瘤细胞 S 和 G2/M 细胞周期阻滞, 下调肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)、白细胞介素 1 受体相关激酶 2 (IRAK2)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达, 抑制核因子 κ B (NF- κ B) 通路, 进而抑制胶质瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡。山柰酚还可以增加 ROS、降低线粒体膜电位, 诱导神经胶质瘤细胞自噬并最终导致其焦亡^[62]。

5 山柰酚抗肺癌的作用机制

山柰酚已被证实可调控 miR-21/磷酸酯酶与张力蛋白 (PTEN)/AKT 信号通路抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞增殖^[63], 可调控 AKT/Bcl-2/Caspase 通路促进 NSCLC 细胞发生凋亡^[64], 以及抑制 MET 和 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导 NSCLC 细胞自噬^[65]。连接黏附分子样蛋白 (JAML) 是一种致癌蛋白, 山柰酚通过 PI3K/AKT/mTOR 途径部分抑制 EMT, 从而抑制肺腺癌的侵袭和迁移, 敲除 JAML 可促进这种抑制作用^[66]。山柰酚还可作为一种有效的核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 抑制剂, 降低核 Nrf2 水平并下调其靶基因转录^[67], 进而诱导 NSCLC 细胞凋亡。

6 山柰酚对泌尿系统肿瘤的作用机制

6.1 抗膀胱癌的作用机制 山柰酚能显著下调 c-Met/p38 信号通路抑制膀胱癌细胞增殖^[68]。山柰酚通过抑制 p-AKT、CyclinD1、CDK4、髓样细胞白血病 1 基因 (Mcl-1) 和 Bcl-xL 的功能, 促进 p-BRCA1、p-ATM、p53、p21、p38、Bax 和 Bid 的表达, 最终触发细胞凋亡和 S 期阻滞^[69]。山柰酚可以通过泛素-蛋白酶体途径诱导膀胱癌中的 DNA 甲基转移酶 3B (DNMT3B) 降解, 并有可能因此抑制膀胱癌的 DNA 甲基化^[70]。

6.2 抗肾细胞癌的作用机制 山柰酚在体外通过下调 AKT 和黏附斑激酶 (FAK) 的磷酸化, 抑制 MMP-2 的表达和活性, 从而抑制肾细胞癌侵袭和迁移; 在小鼠体内可以抑制肾细胞癌向肺转移^[71]。山柰酚通过激活人肾细胞癌中 EGFR/p38 信号通路, 上调 p21 表达, 下调 Cyclin B1 表达, 进而诱导细胞凋亡^[72]。

7 山柰酚抑制其他肿瘤的作用机制

在太阳紫外线 (SUV) 诱导的小鼠皮肤癌模型中, 山柰酚通过抑制 RSK2、丝裂原和应激激活蛋白激酶 1 (MSK1) 的活性来减弱 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 和组蛋白 H3 的磷酸化。这提示山柰酚可以通过靶向 RSK2 和 MSK1 来预防 SUV 诱导的皮肤癌^[73]。山柰酚能够通过阻断黑色素瘤的有氧糖酵解来抑制黑色素瘤转移^[74], 通过激活 Caspase-3 和释放 Cyt C 诱导人头颈癌细胞凋亡^[75]。山柰酚对鼻咽癌也有明显抑制作用, 主要是通过抑制 EB 病毒反式激活因子 Zta 和 Rta 的启动子活性, 抑制特异性蛋白 1 (SP1) 表达, 从而有效抑制 EB 病毒再激活^[76]。山柰酚还可以抑制横纹肌肉瘤 (RMS) 细胞核受体亚家族 4A 组成员 1 (NR4A1) 激活并抑制其下游 PAX3-FOXO1 和 G9a 的表达, 从而抑制 RMS 细胞的生长和侵袭^[77]。

8 山柰酚的协同、增敏作用

8.1 山柰酚联合用药的协同抗肿瘤作用机制 山柰酚与许多药物联合使用可以发挥协同抗肿瘤的作用。山柰酚与漆黄素联用可诱导 DNA 损伤和线粒体凋亡协同抑制三阴性乳腺癌^[78]。山柰酚与阿霉素联用对肝癌细胞的活性、迁移和侵袭都有更强的抑制作用^[79]。山柰酚与第二个线粒体衍生的 Caspase 激活物 (Smac) 模拟物 LCL-161 (一种凋亡抑制蛋白拮抗剂) 联用可协同诱导胆管癌细胞中 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路介导的坏死性凋亡, 同时对非肿瘤胆管细胞没有影响^[80]。山柰酚与吉非替尼联用可抑制 EGFR/SRC 双靶点的磷酸化, 更显著地抑制神经胶质瘤^[81]。此外, 山柰酚联合奥沙利铂 (oxaliplatin) 以及动脉介入治疗可以显著抑制肺癌移植瘤大鼠肿瘤生长并促进细胞凋亡^[82]。

8.2 山柰酚对肿瘤耐药的增敏作用机制 山柰酚可以增加肿瘤细胞对一些药物的敏感性。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 能与 DR4/5 结合, 刺激多种癌细胞凋亡。急性淋巴细胞白血病 MOLT-4 细胞系是对 TRAIL 耐药性最强的细胞之一。山柰酚与 TRAIL 联合治疗可以改善 MOLT-4 细胞对 TRAIL 的抵抗^[83],

也能增加人慢性髓性白血病 K-562 细胞和人结肠癌 SW480 细胞对 TRAIL 的敏感性^[84-85]。El-Kott 等^[86]研究发现,单独使用山柰酚或与顺铂(DPP)联合使用均可以有效抑制卵巢癌,山柰酚通过降低 p-AKT 蛋白水平提高卵巢癌细胞对 DPP 的敏感性。山柰酚可增强肝癌 HepG2 细胞对 ABT-199 的敏感性,可能与其下调 Mcl-1、调控 Bcl-2 蛋白家族有关^[87]。山柰酚还能够逆转阿霉素耐药乳腺癌细胞的耐药性,可能是由于其降低了 ABCB1 和 NF- κ B 的表达^[88]。

有氧糖酵解与肿瘤生长和化疗耐药有关。山柰酚可以逆转人结肠癌氟尿嘧啶耐药细胞株对 5-Fu 的耐药,其主要机制是促进 miR-326 的表达,直接靶向丙酮酸激酶抑制糖酵解过程,下调 M2 型丙酮酸激酶(PKM2)的表达,从而显著降低了 HCT8-R 细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生,逆转其对 5-Fu 的耐药^[89]。在低糖条件下,山柰酚与维拉帕米联合用药可诱导乳腺癌细胞致死性自噬,促进 ROS 的过量产生,从而下调化疗耐药和肿瘤酸中毒标志物,进一步导致溶酶体破坏,下调转录因子 EB(TFEB)的表达。这也证明山柰酚与维拉帕米联合使用可用于治疗耐药肿瘤^[90]。

8.3 山柰酚以纳米给药方式治疗肿瘤的现状 纳米制剂作为一种新型的给药剂型,在抗肿瘤药物给药应用方面极具前景。Govindaraju 等^[91]合成山柰酚与小尺寸金纳米簇(AuNC)结合的复合纳米团簇(K-AuNCs),并发现 K-AuNCs 靶向破坏 A549 的细胞核具有较高的癌细胞毒性,而对正常人体细胞没有影响。刘金丽等^[92]使用乳化超声分散法制备山柰酚固体脂质纳米粒,提高了药物缓控释效果,更好地抑制 NSCLC 细胞的增殖和迁移。此外,也有研究^[93]表明利用纳米结构脂质载体等药物递送系统可以增加山柰酚对星形胶质母细胞瘤细胞的毒性。

9 讨论

本文综述了山柰酚抗肿瘤作用的药理研究进展。结果表明,山柰酚可通过阻滞细胞周期、抑制细胞侵袭和迁移、诱导细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤的有氧糖酵解等途径抑制多种肿瘤的发生发展。值得注意的是,山柰酚属于植物雌激素,可通过调控激素相关通路来抑制激素依赖性肿瘤,因此其对乳腺癌、卵巢癌等肿瘤具有非常显著的效果。此外,山柰酚还可与许多药物联合使用以发挥协同抗肿瘤、增敏的作用,这些研究提示了山柰酚具有作为肿瘤新药开发的巨大潜力。然而,药代动力学研究表明,山

柰酚是高级性糖苷类化合物,与极性中等的苷元相比,其吸收更差,生物利用度更低,因此提高其生物利用度,增强其生物活性将是山柰酚的一个研究重点。已有研究显示构建山柰酚纳米给药系统等可以明显提高抗肿瘤作用,提示今后可通过对山柰酚的结构进行修饰和优化,以进一步提高其生物利用度和抗肿瘤活性。山柰酚极具开发为抗肿瘤新药的前景,值得进一步研究和开发利用。

参考文献:

- [1] PERIFERAKIS A, PERIFERAKIS K, BADARAU I A, et al. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15054.
- [2] REN J, LU Y, QIAN Y, et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(4): 2759-2776.
- [3] GROSSO G, GODOS J, LAMUELA-RAVENTOS R, et al. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: level of evidence and limitations[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(4): 1600930.
- [4] IMRAN M, SALEHI B, SHARIFI-RAD J, et al. Kaempferol: a key emphasis to its anticancer potential[J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2277.
- [5] KIM J, YI B, GO R, et al. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2014, 37(3): 1264-1274.
- [6] KIM S, HWANG K, CHOI K. Treatment with kaempferol suppresses breast cancer cell growth caused by estrogen and triclosan in cellular and xenograft breast cancer models[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 28: 70-82.
- [7] CHUWA A H, SONE K, ODA K, et al. Kaempferol, a natural dietary flavonoid, suppresses 17 β -estradiol-induced survivin expression and causes apoptotic cell death in endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6195-6201.
- [8] LEE G A, CHOI K C, HWANG K A. Kaempferol, a phytoestrogen, suppressed triclosan-induced epithelial-mesenchymal transition and metastatic-related behaviors of MCF-7 breast cancer cells[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2017, 49: 48-57.
- [9] LUO H, RANKIN G O, LIU L, et al. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells[J]. *Nutrition and Cancer*, 2009, 61(4): 554-563.
- [10] RUAN G Y, YE L X, LIN J S, et al. An integrated approach of network pharmacology, molecular docking, and experimental verification uncovers kaempferol as the effective modulator of HSD17B1 for treatment of endometrial cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 204.
- [11] GAO Y, YIN J, RANKIN G, et al. Kaempferol induces G2/M cell

- cycle arrest via checkpoint kinase 2 and promotes apoptosis via death receptors in human ovarian carcinoma A2780/CP70 cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1095.
- [12] YANG S, SI L, JIA Y, et al. Kaempferol exerts anti-proliferative effects on human ovarian cancer cells by inducing apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and modulation of MEK/ERK and STAT3 pathways[J]. *J Buon*, 2019, 24(3): 975–981.
- [13] ZHAO Y, TIAN B, WANG Y, et al. Kaempferol sensitizes human ovarian cancer Cells-OVCAR-3 and SKOV-3 to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis via JNK/ERK-CHOP pathway and up-regulation of death receptors 4 and 5[J]. *Medical Science Monitor*, 2017, 23: 5096–5105.
- [14] YI X, ZUO J, TAN C, et al. Kaempferol, a flavonoid compound from gynura medica induced apoptosis and growth inhibition in MCF-7 breast cancer cell[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 13(4): 210–215.
- [15] HU G, LIU H, WANG M, et al. IQ Motif containing GTPase-activating protein 3 (IQGAP3) inhibits kaempferol-induced apoptosis in breast cancer cells by extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2) signaling activation[J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25: 7666–7674.
- [16] 李鹰飞, 曾世彬, 邱华平, 等. 山柰酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3679–3682.
- [17] ZENG J, XU H, FAN P Z, et al. Kaempferol blocks neutrophil extracellular traps formation and reduces tumour metastasis by inhibiting ROS-PAD4 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7590–7599.
- [18] CAO J, MA X, YAN X, et al. Kaempferol induces mitochondrial dysfunction and mitophagy by activating the LKB1 / AMPK / MFF pathway in breast precancerous lesions[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3602–3616.
- [19] ZHU L, XUE L. Kaempferol suppresses proliferation and induces cell cycle arrest, apoptosis, and DNA damage in breast cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6): 629–634.
- [20] 方雨潇, 王淑美. 山柰酚通过线粒体凋亡通路诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(3): 397–404.
- [21] YOO S, LEE C, AN H, et al. RSK2-mediated ELK3 activation enhances cell transformation and breast cancer cell growth by regulation of c-fos promoter activity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(8): 1994.
- [22] NOOLU B, GOGULOTHU R, BHAT M, et al. In vivo inhibition of proteasome activity and tumour growth by murraya koenigii leaf extract in breast cancer xenografts and by its active flavonoids in breast cancer cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(12): 1605–1614.
- [23] LI C, ZHAO Y, YANG D, et al. Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9[J]. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93(1): 16–27.
- [24] LI S, YAN T, DENG R, et al. Low dose of kaempferol suppresses the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells by downregulating the activities of RhoA and Rac1[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4809–4819.
- [25] SHARMA A, SINHA S, KESWANI H, et al. Kaempferol and apigenin suppresses the stemness properties of TNBC cells by modulating Sirtuins[J]. *Mol Divers*, 2022, 26(6): 3225–3240.
- [26] NANDI S K, PRADHAN A, DAS B, et al. Kaempferol attenuates viability of ex-vivo cultured post-NACT breast tumor explants through downregulation of p53 induced stemness, inflammation and apoptosis evasion pathways[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 154029.
- [27] LEI X, GUO J, WANG Y, et al. Inhibition of endometrial carcinoma by kaempferol is interceded through apoptosis induction, G2/M phase cell cycle arrest, suppression of cell invasion and upregulation of m-TOR/PI3K signalling pathway[J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1555–1561.
- [28] 仇炜, 雷宇华, 苏明, 等. 下调PCNA和VCAM-1表达参与山柰酚抑制人前列腺癌细胞增殖[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(4): 553–557.
- [29] 仇炜, 雷宇华, 张宁, 等. 山柰酚抑制人前列腺癌PC-3细胞迁移及其作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(20): 3972–3975.
- [30] 瞿小祥, 孔东波, 鲁小红, 等. 山柰酚调控Wnt/ β -catenin途径对前列腺癌小鼠T细胞的影响及作用机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(16): 1946–1951.
- [31] ZHANG Y, CHEN J, FANG W, et al. Kaempferol suppresses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer by regulating Ki67 expression[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(6): 4607–4617.
- [32] 赵文杰, 杨森, 张城栋. 基于PI3K/AKT/mTOR轴山柰酚对前列腺癌22RV1细胞增殖、转移的作用研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(4): 271–276.
- [33] JU P C, HO Y C, CHEN P N, et al. Kaempferol inhibits the cell migration of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing MMP-9 and Akt signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(10): 1981–1989.
- [34] ZHANG Q, CHEN L, GAO M, et al. Molecular docking and in vitro experiments verified that kaempferol induced apoptosis and inhibited human HepG2 cell proliferation by targeting BAX, CDK1, and JUN[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 767–780.
- [35] 黄茂莘, 陈玲, 韩鹏定, 等. 山柰酚通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制HBx-HepG2细胞增殖、侵袭及迁移[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(8): 1417–1422.
- [36] SEYDI E, SALIMI A, RASEKH H R, et al. selective cytotoxicity of luteolin and kaempferol on cancerous hepatocytes obtained from rat model of hepatocellular carcinoma: involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting[J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(4): 594–604.
- [37] HAN B, YU Y, YANG Q, et al. Kaempferol induces autophagic cell death of hepatocellular carcinoma cells via activating AMPK signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86227.

- [38] 张帆, 马瑜瑾, 李世朋, 等. 山柰酚对HepG2细胞增殖的影响及诱导其凋亡的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 69-71.
- [39] LEE J, KIM J H. kaempferol inhibits pancreatic cancer cell growth and migration through the blockade of EGFR-related pathway in vitro[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155264.
- [40] WANG F, WANG L, QU C, et al. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 396.
- [41] QIN Y, CUI W, YANG X, et al. Kaempferol inhibits the growth and metastasis of cholangiocarcinoma in vitro and in vivo[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2016, 48(3): 238-245.
- [42] LIU Z Q, YAO G L, ZHAI J M, et al. Kaempferol suppresses proliferation and induces apoptosis and DNA damage in human gallbladder cancer cells through the CDK4/CDK6/cyclin D1 pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1311-1321.
- [43] RADZIEJEWSKA I, SUPRUNIUK K, TOMCZYK M, et al. p-Coumaric acid, kaempferol, astragalin and tiliroside influence the expression of glycoforms in AGS gastric cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8602.
- [44] SONG H, BAO J, WEI Y, et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: An in vitro and in vivo study[J]. Oncol Rep, 2015, 33(2): 868-874.
- [45] KIM T W, LEE S Y, KIM M, et al. Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 875.
- [46] LEE H S, CHO H J, YU R, et al. Mechanisms underlying apoptosis-inducing effects of kaempferol in HT-29 human colon cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(2): 2722-2737.
- [47] CHOI J, KIM J, LEE H, et al. reactive oxygen species and p53 mediated activation of p38 and caspases is critically involved in kaempferol induced apoptosis in colorectal cancer cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(38): 9960-9967.
- [48] WU H, CUI M, LI C, et al. Kaempferol reverses aerobic glycolysis via miR-339-5p-mediated PKM alternative splicing in colon cancer cells[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(10): 3060-3068.
- [49] 顾超, 王恺纯, 徐勤芬, 等. 山柰酚调控PI3K/Akt/mTOR通路诱导人结直肠癌RKO细胞自噬[J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1668-1673.
- [50] LI X, KHAN I, HUANG G, et al. Kaempferol acts on bile acid signaling and gut microbiota to attenuate the tumor burden in ApcMin/+ mice[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 918: 174773.
- [51] 吴骞, 丁榆德, 程刚. 山柰酚通过PI3K/Akt信号通路对口腔癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. 中药材, 2020, 43(12): 3045-3049.
- [52] 李红, 陈金锐, 安琪, 等. 山柰酚对人口腔癌KB细胞增殖、凋亡及Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 中药材, 2018, 41(1): 207-210.
- [53] LIN C W, CHEN P N, CHEN M K, et al. Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80883.
- [54] YAO S, WANG X, LI C, et al. Kaempferol inhibits cell proliferation and glycolysis in esophagus squamous cell carcinoma via targeting EGFR signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 10247-10256.
- [55] WU L Y, LU H F, CHOU Y C, et al. Kaempferol induces DNA damage and inhibits DNA repair associated protein expressions in human promyelocytic leukemia HL-60 cells[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(2): 365-382.
- [56] KIM K Y, JANG W Y, LEE J Y, et al. Kaempferol activates G2-checkpoint of the cell cycle resulting in G2-Arrest and mitochondria-dependent apoptosis in human acute leukemia jurkat T Cells[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2016, 26(2): 287-294.
- [57] 陈哲, 张灵, 袁小飞, 等. 山柰素对KG1a细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(2): 319-326.
- [58] MORADZADEH M, TABARRAEI A, SADEGHNIA H R, et al. Kaempferol increases apoptosis in human acute promyelocytic leukemia cells and inhibits multidrug resistance genes[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(2): 2288-2297.
- [59] CHEN M, ZHAO E, LI M, et al. Kaempferol inhibits non-homologous end joining repair via regulating Ku80 stability in glioma cancer[J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154876.
- [60] 张伟, 全昆, 宋祖琪, 等. 山柰酚抑制EMT阻断神经胶质瘤细胞侵袭和转移[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1097-1101.
- [61] DOS SANTOS J S, SUZAN A J, BONAFÉ G A, et al. kaempferol and biomodified kaempferol from sophora japonica extract as potential sources of anti-cancer polyphenolics against high grade glioma cell lines[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10716.
- [62] CHEN S, MA J, YANG L, et al. Anti-glioblastoma activity of kaempferol via programmed cell death induction: involvement of autophagy and pyroptosis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 614419.
- [63] 杨生辉, 黄琰菁, 莫安徽, 等. 山柰酚通过调控miR21抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖的研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1557-1562.
- [64] 王娟娟, 王苏美, 吴万垠, 等. 山柰酚调控Akt/Bcl-2/Caspase通路促进非小细胞肺癌细胞发生凋亡[J]. 中药材, 2021, 44(8): 1946-1950.
- [65] 王娟娟. 山柰酚诱导非小细胞肺癌细胞自噬和细胞凋亡的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [66] WU Q, WANG Y B, CHE X W, et al. Junctional adhesion molecule-like protein as a novel target for kaempferol to ameliorate lung adenocarcinoma[J]. J Integr Med, 2023, 21(3): 268-276.
- [67] FOUZDER C, MUKHUTY A, KUNDU R. Kaempferol inhibits Nrf2 signalling pathway via downregulation of Nrf2 mRNA and induces apoptosis in NSCLC cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 697: 108700.
- [68] DANG Q, SONG W, XU D, et al. Kaempferol suppresses bladder cancer tumor growth by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(9): 831-840.

- [69] WU P, MENG X, ZHENG H, et al. Kaempferol Attenuates ROS-induced hemolysis and the molecular mechanism of its induction of apoptosis on bladder cancer[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2592.
- [70] QIU W, LIN J, ZHU Y, et al. Kaempferol modulates dna methylation and downregulates DNMT3B in bladder cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1325–1335.
- [71] HUNG T W, CHEN P N, WU H C, et al. kaempferol inhibits the invasion and migration of renal cancer cells through the downregulation of AKT and FAK pathways[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(10): 984–993.
- [72] SONG W, DANG Q, XU D, et al. Kaempferol induces cell cycle arrest and apoptosis in renal cell carcinoma through EGFR / p38 signaling[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1350–1356.
- [73] YAO K, CHEN H, LIU K, et al. Kaempferol targets RSK2 and MSK1 to suppress UV radiation-induced skin cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(9): 958–967.
- [74] ZHENG X, PAN Y, YANG G, et al. Kaempferol impairs aerobic glycolysis against melanoma metastasis via inhibiting the mitochondrial binding of HK2 and VDAC1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931: 175226.
- [75] KUBINA R, KRZYKAWSKI K, DZIEDZIC A, et al. Kaempferol and fisetin-related signaling pathways induce apoptosis in head and neck cancer cells[J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1568.
- [76] WU C C, LEE T Y, CHENG Y J, et al. The dietary flavonol kaempferol inhibits epstein-barr virus reactivation in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8158.
- [77] SHRESTHA R, MOHANKUMAR K, MARTIN G, et al. Flavonoids kaempferol and quercetin are nuclear receptor 4A1 (NR4A1, Nur77) ligands and inhibit rhabdomyosarcoma cell and tumor growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 392.
- [78] AFZAL M, ALARIFI A, KARAMI A M, et al. Antiproliferative mechanisms of a polyphenolic combination of kaempferol and fisetin in triple-negative breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6393.
- [79] YANG G, XING J, AIKEMU B, et al. Kaempferol exhibits a synergistic effect with doxorubicin to inhibit proliferation, migration, and invasion of liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 32.
- [80] LOMPHITHAK T, JAIKLA P, SAE-FUNG A, et al. Natural flavonoids quercetin and kaempferol targeting G2/M cell cycle-related genes and synergize with smac mimetic LCL-161 to induce necroptosis in cholangiocarcinoma cells[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3090.
- [81] ZHOU J, LIU Y, CHEN J, et al. Kaempferol suppresses glioma progression and synergistically enhances the antitumor activity of gefitinib by inhibiting the EGFR/SRC/STAT3 signaling pathway[J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(3): 592–610.
- [82] 汤超, 吕军, 李德敬. 奥沙利铂联合山柰酚动脉介入治疗抑制肺癌移植瘤大鼠肿瘤生长[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(18): 3279–3284.
- [83] HASSANZADEH A, NAIMI A, HAGH M F, et al. Kaempferol improves trail-mediated apoptosis in leukemia MOLT-4 cells by the inhibition of anti-apoptotic proteins and promotion of death receptors expression[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(15): 1835–1845.
- [84] SARAIE R, RAHMAN H S, SOLEIMANI M, et al. Kaempferol sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-resistance chronic myelogenous leukemia cells to apoptosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(1): 19–29.
- [85] YOSHIDA T, KONISHI M, HORINAKA M, et al. Kaempferol sensitizes colon cancer cells to trail-induced apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(1): 129–133.
- [86] EL-KOTT A F, SHATI A A, AL-KAHTANI M A, et al. Kaempferol induces cell death in A2780 ovarian cancer cells and increases their sensitivity to cisplatin by activation of cytotoxic endoplasmic reticulum-mediated autophagy and inhibition of protein kinase B[J]. *Folia Biol*, 2020, 66(1): 36–46.
- [87] CHEN L, JIANG X, GAO S, et al. Sensitization effect of kaempferol from persimmon leaves on HepG2 hepatoma cells with ABT-199 resistance and its molecular mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1032069.
- [88] 阿地力江·萨吾提, 木塔力甫·艾买提, 周文婷, 等. 山柰酚逆转MCF-7/阿霉素细胞耐药机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14): 1806–1810.
- [89] WU H, DU J, LI C, et al. Kaempferol Can Reverse the 5-Fu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3544.
- [90] NANDI S K, CHATTERJEE N, ROYCHOWDHURY T, et al. Kaempferol with verapamil impeded panoramic chemoevasion pathways in breast cancer through ROS overproduction and disruption of lysosomal biogenesis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154689.
- [91] GOVINDARAJU S, ROSHINI A, LEE M H, et al. Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5147–5157.
- [92] 刘金丽, 马玉霏, 侯甲福, 等. 山柰酚固体脂质纳米粒的制备及体外抗非小细胞肺癌作用研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(17): 1798–1803.
- [93] NICOLETI L R, DI FILIPPO L D, DUARTE J L, et al. Development, characterization and in vitro cytotoxicity of kaempferol-loaded nanostructured lipid carriers in glioblastoma multiforme cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 226: 113309.

(编辑: 梁进权)