

山奈酚抗癌的作用机制及研究进展

王晓杰^{1,2}, 张明君², 宋哲莹^{1,2}, 崔丽梅², 宋西成²

1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261042

2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 耳鼻咽喉头颈外科/山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心/烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台 264000

摘要: 癌细胞具有逃避细胞凋亡、无限复制潜力、持续血管生成、逃避免疫破坏以及组织侵袭和转移等特征, 是医学研究重点攻克的对象之一。山奈酚作为黄酮类化合物被证明具有良好的抗癌活性, 且其抑制癌症的机制多样。我们检索大量相关资料, 综述目前山奈酚主要的抗癌机制研究, 主要包括抑制肿瘤血管形成、抗炎、抗氧化、调整细胞周期、抑制肿瘤细胞转移、诱导肿瘤细胞凋亡等; 并总结了山奈酚与其他药物联合应用的研究进展。然而山奈酚水溶性差、生物利用度低, 极大限制了其临床应用, 不断发展的纳米载药递送系统弥补了这一缺陷。目前利用纳米材料负载山奈酚的研究活动已经在众多研究机构中进行, 充分体现了纳米材料负载山奈酚后, 对其稳定性、递送效率和抗癌功效的重要作用, 希望通过本文概述进一步推动山奈酚抗癌机制及应用的研究。

关键词: 山奈酚; 癌症; 作用机制; 联合治疗; 纳米材料

中图分类号: R273; R73-3

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)06-0168-11

引用格式: 王晓杰, 张明君, 宋哲莹, 等. 山奈酚抗癌的作用机制及研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(6): 168-178. WANG Xiaojie, ZHANG Mingjun, SONG Zheyang, et al. Anti-cancer mechanism and research progress of kaempferol[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6): 168-178.

Anti-cancer mechanism and research progress of kaempferol

WANG Xiaojie^{1,2}, ZHANG Mingjun², SONG Zheyang^{1,2}, CUI Limei², SONG Xicheng²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261042, Shandong, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University/Shandong Provincial Clinical Research Center for Otorhinolaryngologic Diseases/Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264000, Shandong, China

Abstract: One of the major targets of medical research is cancer cells, which possess characteristics such as evasion of apoptosis, infinite replication potential, continuous angiogenesis, evasion of immune destruction, and tissue invasion and metastasis. Kaempferol, a flavonoid compound, has shown significant anti-cancer activity with multiple mechanisms of cancer inhibition. We conducted a comprehensive literature review to identify the primary anti-cancer mechanisms of kaempferol. These mechanisms include inhibition of tumour angiogenesis, anti-inflammatory effects, antioxidant properties, cell cycle regulation, inhibition of tumour cell metastasis and induction of tumour cell apoptosis. In addition, progress has been made in researching the combined use of kaempferol with other drugs. However, the clinical use of kaempferol is severely hampered by its poor water solubility and low bioavailability. The lack of solubility has been addressed by the continuous development of nano-drug delivery systems, which provide a solution to this limitation. The integration of nanomaterials to load kaempferol has gained traction in various research institutions, highlighting the pivotal role of nanomaterials in enhancing the stability, delivery efficiency and anticancer efficacy of kaempferol. This development highlights the importance of nanotechnology in improving the application of kaempferol in cancer treatment. We anticipate that this synthesis will stimulate further investigation into the anti-cancer mechanisms and applications of kaempferol.

Key words: Kaempferol; Cancer; Mechanism of action; Combination therapy; Nanomaterials

癌症是由细胞不受控制的生长引起的, 是一种多因素疾病, 它的起源和发展极其复杂。作为一种

过度增殖性疾病, 癌症可以诱导细胞形态转变, 干扰细胞凋亡信号传导, 并推动细胞不受控制地增殖、侵

袭、血管生成和转移扩散^[1]。目前治疗癌症的主要方式包括单独或联合使用手术、化疗和放疗^[2]。

在中国,中医药用于治疗癌症患者有悠久的历史。它不仅缓解肿瘤给患者带来的疼痛,提高其生活质量;还可以控制肿瘤,延长癌症患者的生存期^[3]。一系列药理研究表明中药活性成分能有效抑制肿瘤,增加肿瘤对其他疗法的敏感性,提高免疫功能,抑制血管生成和转移^[4]。

山奈酚(kaempferol)又名山奈酚-3、山奈素、山奈黄酮醇等,属于黄酮类化合物,分子结构式为 C₁₅H₁₀O₆,相对分子量为 286.23,其单体纯品为黄色结晶状粉末,熔点 276 °C~278 °C,微溶于水,溶于

热乙醇、乙醚和碱。山奈酚主要来源于姜科植物山奈的根茎,广泛存在于各种水果、蔬菜及饮料中,人们已经从茶叶、椰菜、巫榛子、蜂胶、柚子以及其他绿色植物提取到它的纯品^[5]。

流行病学研究表明,山奈酚可降低包括肝脏、结肠、卵巢、胰腺、胃和膀胱等器官不同类型癌症的发病率,并通过多种不同的作用机制抑制癌症进展^[6],但其临床应用仍面临诸多困难。本文通过归纳总结近年来山奈酚在癌症预防及治疗中已被验证的作用机制以及与其他抗癌药物、新型纳米材料等联合应用的研究进展,展望其进一步的研究开发和临床应用的前景。见图 1。

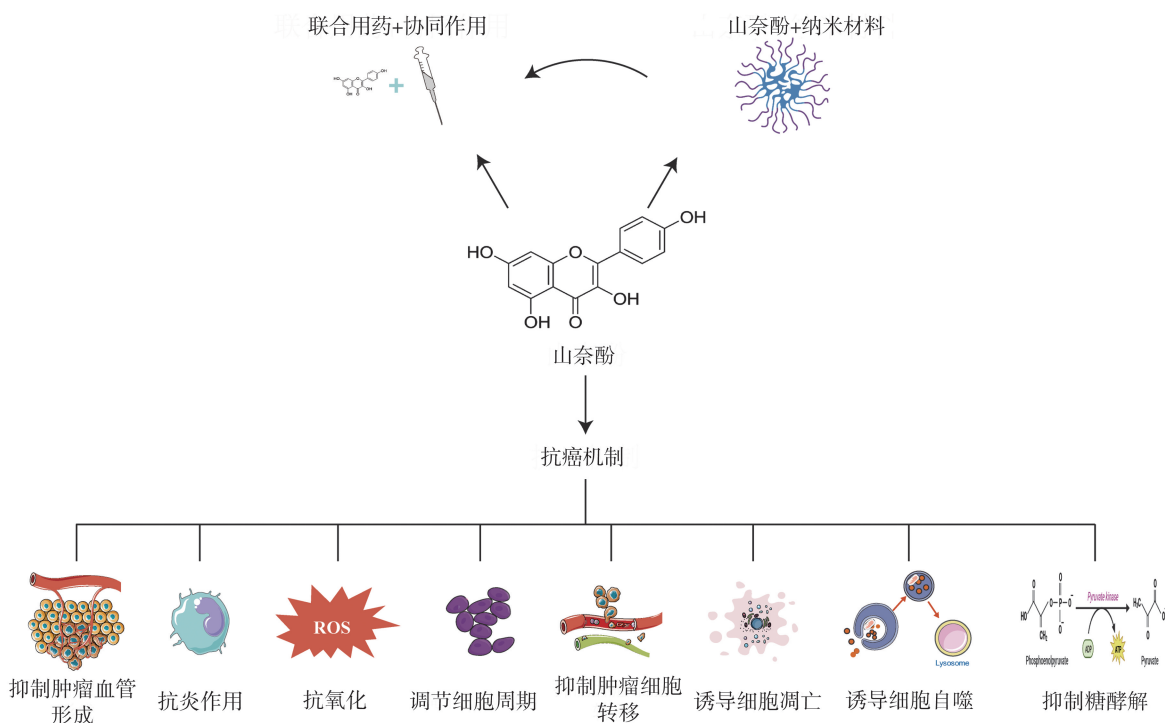


图 1 山奈酚的抗癌机制及在癌症治疗中的应用

Figure 1 The anticancer mechanism of kaempferol and its application in cancer treatment

1 山奈酚抗癌的作用机制

1.1 抑制肿瘤血管形成作用

血管生成是发育新血管的过程,是肿瘤细胞生长和扩散到远处部位的基础^[7],对肿瘤生长、侵袭和转移有着至关重要的作用^[8],因此抑制肿瘤新生血管成为一种有效的抗癌机制^[9]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是重要的促血管生成因子,在内皮细胞中具有促有丝分裂和抗凋亡、增加血管通透性、促进细胞迁移等作用。VEGF 积极参与调节正常和病理性血管生成过程。目前,VEGF 已被证明在介导血管生成以及肿瘤生长和转移的关键信号通路中

发挥核心作用^[10]。

VEGF 基因表达受氧张力、生长因子、激素和癌基因的调控。缺氧通过缺氧诱导因子 1(HIF-1) 诱导 VEGF 表达,HIF-1 由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 亚基组成,前者是可诱导的。在正常缺氧条件下,磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)和 AKT 信号通路参与了 HIF-1 介导的反应^[11-12]。同时过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PPAR γ C1 α) /雌激素相关受体 α (ERR α) 通路是新发现的影响 VEGF 表达和血管生成的通路^[13]。在对人卵巢癌细胞的研究中,将两种人卵巢癌细胞系均用山奈酚处理后发现 HIF-1 α 蛋白表达降低,ERR α 的 mRNA 表达被抑制但 PPAR γ C1 α 表达无任何影响。后分别通过 qRT-PCR

和 ELISA 检测 VEGF mRNA 和蛋白水平,结果显示山奈酚能够通过上述两种途径抑制人卵巢癌细胞中的 VEGF 表达从而抑制新生血管的生成^[14]。见图 2。

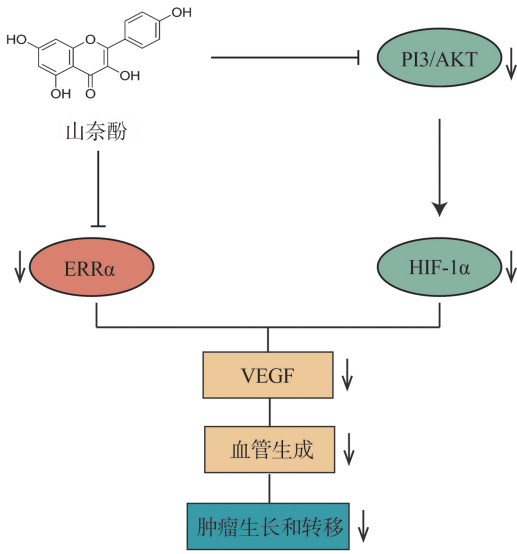


图 2 山奈酚抑制 VEGF 表达的机制
Figure 2 Mechanism of kaempferol inhibiting VEGF expression

1.2 抑制炎症作用

约 15%~20% 的癌症病例由同一组织或部位的慢性炎症、感染或自身免疫引起。慢性炎症参与免疫抑制,从而创造了有利于肿瘤发生、发展和转移的微环境。流行病学、遗传学和药理学研究表明,慢性炎症是大多数肿瘤的前兆^[15]。例如幽门螺杆菌导致的慢性胃炎容易诱发胃癌^[16-17],慢性支气管炎和肺癌之间存在正相关关系^[18]。同样,在结肠炎症中炎性细胞浸润和炎性细胞因子释放有助于结肠癌的发生发展^[19]。

NF-κB 对各种重要生理病理过程的调节有重要意义,包括炎症、氧化应激和细胞凋亡。Toll 样受体 (TLR) 是第一个在哺乳动物中发现的模式识别受体家族成员。TLR4 与其特异性配体结合通过 MyD88 依赖性通路激活 NF-κB,刺激炎性细胞因子的表达。研究发现山奈酚的抗炎机制主要通过抑制 TLR4/MyD88 介导的 NF-κB 通路^[20]。在体外和体内正常氧化应激条件下检测山奈酚对炎症标志物水平的影响,其结果进一步证实山奈酚通过靶向 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路降低了炎症标志物 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 PGE2 的表达^[21]。

1.3 抗氧化作用

细胞氧化还原稳态对正常生理过程中细胞内信号的正常传递至关重要。然而,氧化或还原状态的单方面转变可能导致细胞内氧化还原环境的改变。最佳水平的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)

对于细胞内信号转导和细胞正常功能至关重要,但过量的 ROS 产生会导致氧化应激并导致氧化还原稳态破坏,这与许多人类疾病的发病机制有关,包括癌症、肥胖、神经退行性疾病和糖尿病^[22]。

虽然人体有抗氧化酶来不断中和过量的 ROS,但过高浓度的 ROS 引起自身防御机制破坏。细胞必须通过限制 ROS 的过量产生来维持氧化还原稳态,同时适当地运用抗氧化防御机制来防止或减轻氧化应激。研究发现山奈酚在低浓度下能够直接清除过氧亚硝酸盐和羟基自由基 (氧化应激的次级代谢物),而在高浓度下可以增强抗氧化酶的表达^[23]。

核因子红细胞 2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2, Nrf2) 是一种氧化还原敏感转录因子,可作为主要的氧化还原开关。抗氧化反应元件 (anti-oxidant responsive element, ARE) 是一种重要的调控元件,存在于许多药物的代谢、解毒和抗氧化应激酶的基因启动子中,并受 Nrf2 的调控^[24]。

Saw 等利用山奈酚处理 HepG2-C8 肝癌细胞系,结果表明山奈酚通过激活 Nrf2-ARE 信号通路增加了抗氧化调节基因的 mRNA 和蛋白表达,从而抑制氧化应激^[25]。在另一项针对于肝细胞癌 (HCC) 的研究中发现山奈酚可促进 Nrf2 与 ARE 序列结合,激活内源性抗氧化剂、解毒酶和转运体的表达。因此,Nrf2 是山奈酚治疗包括 HCC 在内的多种癌症的潜在靶点^[26]。见图 3。

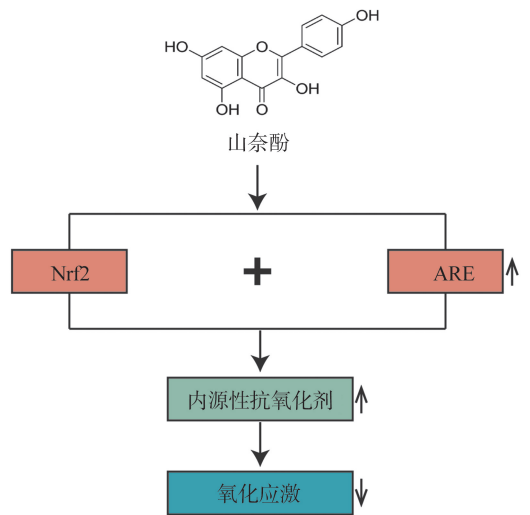


图 3 山奈酚抗氧化作用的机制
Figure 3 Mechanism of antioxidant action of kaempferol

1.4 调整细胞周期

细胞周期分为 DNA 合成前期 (G1 期)、DNA 合成期 (S 期)、DNA 合成后期 (G2 期)、细胞分裂期 (M 期),由细胞周期信号通路之间的复杂相互作用网络协调,对细胞增殖、生长和修复至关重要。肿

瘤的发生、发展、转移与细胞周期密切相关^[27-28]。中药来源的生物活性成分通过细胞周期阻滞在癌症治疗中发挥重要作用^[29]。

细胞周期蛋白家族 (cyclin A/B/D/E) 以及细胞周期蛋白依赖性激酶 [cyclin-dependent kinase (CDK) 1/2/4/6] 等在细胞周期调控中发挥重要作用。多项研究表明,山奈酚通过抑制 cyclins 和 CDKs 的表达,在多种肿瘤中发挥抑制作用。CDK1 与 cyclin A/B 的结合在 G2/M 相变中是至关重要的,而山奈酚可以引起乳腺癌细胞中的 CDK1 以及 cyclin A/B 的下调^[30-31]。在胃癌细胞中,山奈酚导致 cyclin B1 和 CDK1 蛋白水平呈剂量依赖性显著降低,从而表明山奈酚对胃癌的抑制作用与诱导 G2/M 期阻滞有关^[32]。在结肠癌细胞中山奈酚降低 HT-29 细胞中细胞周期蛋白 A、D1 和 E 以及 CDK2 和 CDK4 的水平,从而导致二者的活性降低,导致视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 磷酸化降低。去磷酸化 Rb 的增加会抑制参与调节 G1/S 周期变化相关基因的依赖性转录,从而诱导 G1 期停滞。

细胞分裂周期基因 (cell division cycle, Cdc) 是控制细胞周期的启动及各时相转换的重要基因。Cdc2 通过与 cyclin B1 结合后去磷酸化,二者可被具有磷酸酶活性的 Cdc25C 激活,导致细胞周期的 G2/M 转变。实验表明山奈酚可以下调 Cdc25C 从而抑制 Cdc2/cyclin B1 复合物的活化,导致 G2/M 期停滞^[33]。既往研究显示 CDK6 通过调节 cyclin D 在 G1/S 期中发挥重要作用。在对膀胱癌细胞的研究中发现山奈酚显著下调了 CyclinD1 和 CDK6 的表达水平进而诱导细胞 S 期停滞^[34]。

利用山奈酚进行子宫内膜癌细胞体外实验发现,山奈酚在不同浓度梯度下对子宫内膜癌细胞周期产生不同的影响。高浓度山奈酚可引起 G1 期和 S 期的改变,并使细胞周期停滞在 G2/M 期^[35]。同样用山奈酚处理头颈鳞状细胞癌细胞 24 小时后, G1 细胞群从 54% 显著减少到 40%, S 期细胞群从 9% 显著增加到 19%。结果表明,山奈酚通过诱导细胞 S 期停滞来抑制细胞^[36]。见表 1。

表 1 山奈酚作用于不同细胞系停滞周期

Table 1 Kaempferol acts on different cell line stasis cycles

癌症类型	细胞系	停滞周期	细胞系来源	参考文献
乳腺癌	MDA-MB-453	G2/M 期	人	[31]
胃癌	MKN28/SGC7901	G2/M 期	人	[32]
结肠癌	HT29	G1 和 G2/M 期	人	[33]
膀胱癌	EJ	S 期	人	[34]
子宫内膜癌	AN3 CA	G2/M 期	人	[35]
头颈部鳞癌	SCC-9	S 期	人	[36]

1.5 抑制肿瘤细胞转移

转移涉及癌细胞从原发肿瘤扩散到周围组织和远处器官,是癌症恶化和患者死亡的主要原因^[37]。为了完成转移,癌细胞必须脱离原发肿瘤并内渗入循环和淋巴系统^[38],逃避免疫攻击后在远处毛细血管床外渗并侵入到远处器官中增殖^[39]。癌症转移是一个复杂的过程,涉及细胞粘附的丧失、细胞迁移的增加、细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 的降解、周围组织的侵袭、血管及淋巴系统的内渗和循环的外渗^[40]。既往研究发现山奈酚不仅能通过抑制经典上皮-间质转化过程阻断肿瘤细胞迁移,还能通过靶向肿瘤细胞侵袭转移的关键因子如基质金属蛋白酶等发挥作用。

1.5.1 抑制上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程

EMT 是上皮细胞获得间质特征的过程,上皮细胞成为间充质细胞后失去细胞极性和细胞间粘附,并获得迁移和侵袭特性^[41],与肿瘤的发生、侵袭、转

移和对治疗的耐药性有关^[42]。利用三氯生、山奈酚及乳腺癌细胞系 MCF-7 进行共培养,结果显示山奈酚可有效抑制三氯生诱导的 EMT 和转移蛋白的表达,从而抑制乳腺癌转移^[43]。在对非小细胞肺癌细胞系 A549 的研究中发现,山奈酚通过抑制 Akt1 介导的磷酸化细胞信号转导分子 Smad3 在 Thr179 残基的磷酸化来阻断转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 诱导的 EMT 和肺癌细胞迁移^[44]。

1.5.2 抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的激活

MMPs 是锌依赖性蛋白水解酶,具有降解细胞外基质并维持细胞外基质平衡的能力,能够破坏肿瘤转移的组织学屏障^[45]。其中 MMP-2 和 MMP-9 可以降解 VI 型胶原酶,在肿瘤细胞的转移及侵袭中起重要作用。分子对接实验证明山奈酚能直接与 MMP-1/MMP-2/MMP-9 进行结合,下调了 MMPs 的表达水平,从而抑制结肠癌细胞的侵袭和转

移^[46]。在对骨肉瘤细胞 U-2 OS 的研究中发现,山奈酚通过阻断 MAPK 信号通路的活化来降低 MMP-2/MMP-9 的表达和活性,从而抑制骨肉瘤细胞转移,对提高骨肉瘤患者的预后具有重要意义^[47]。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)包括 ERK1 和 ERK2,是将信号从表面受体传导至细胞核的关键。在对人舌鳞状细胞癌细胞系细胞 SCC-4 的研究中发现山奈酚通过下调癌细胞 ERK1/2 和活化蛋白-1 信号通路降低 MMP-2 的表达,抑制癌细胞的增殖和迁移活性^[48]。

1.6 诱导细胞凋亡

细胞凋亡代表了一种严格调控和进化保守的细胞死亡程序,在胚胎发生和成体组织稳态等正常生理过程中发挥关键作用,也在肿瘤抑制研究中得到广泛关注。细胞凋亡是对许多刺激、感染或损伤的正常生理细胞死亡反应,包括细胞毒性药物治疗或放疗方案后产生的细胞死亡反应,这些刺激、感染或损伤会产生无法修复的 DNA 损伤^[49]。

山奈酚已被证实可以诱导细胞的凋亡来抑制肿瘤细胞生长。山奈酚可以破坏线粒体膜电位促进凋亡介体细胞色素-C 的释放,随后激活 caspase3,从而促进细胞骨架收缩,卵胞浆内囊泡的产生以及 DNA 裂解以促进细胞凋亡^[50];ROS 产生在细胞凋亡中发挥重要作用,之前提到高浓度山奈酚可以激活氧化应激,以此诱导如胶质瘤细胞、白血病细胞的凋亡^[36]。有研究进一步发现山奈酚作用的关键靶点-组织谷氨酰胺转移酶(tissue transglutaminase, TGM),在胰腺癌中该因子高表达且与胰腺癌患者不良预后呈正相关。山奈酚通过抑制 TGM2 的表达,促进 ROS 生成,激活 Akt/mTOR 信号通路诱导胰腺癌细胞中 ROS 依赖性细胞凋亡^[51]。

磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)为新发现的一种抑癌基因,属于 PTP(protein tyrosine phosphatases)基因家族成员,其下游 PTEN/PI3K/AKT 通路是细胞增殖和凋亡的中枢调节机制^[52]。在对人膀胱癌细胞的研究中发现,山奈酚可以通过上调 PTEN 从而抑制 PI3K/Akt 信号转导进而诱导癌细胞凋亡。研究同时发现山奈酚可以通过激活膀胱癌细胞中的 caspase3 通路诱导细胞凋亡^[53]。

1.7 促进细胞自噬

自噬在肿瘤发展中的作用是复杂的,它可以在不同的肿瘤分期或肿瘤微环境条件下抑制肿瘤或促进肿瘤^[54]。微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated protein1 light chain 3, LC3)是一种特异性的自噬标志物,LC3- II/LC3- I 比值增加是自噬发生

的标志之一。山奈酚和多西他赛的组合可以诱导 PC-3 前列腺癌细胞中 LC3- II 蛋白的表达显著增加从而诱导细胞自噬^[55]。在对胃癌研究中发现,山奈酚可以激活 IRE1-JNK-CHOP 信号来诱导内质网应激,破坏 Bcl-2-Beclin-1 复合物促进自噬。在加入自噬抑制剂后,细胞中乳酸脱氢酶(lactatedehydrogenase, LDH)减少、细胞活力增强,表明山奈酚诱导细胞自噬来抑制胃癌细胞生长。此外,组蛋白甲基转移酶 G9a 与转录抑制标志物 H3K9me2 启动子结合降低了 LC3- II 的表达,山奈酚可以通过抑制 G9a 增加 LC3- II 的累积,进一步促进自噬细胞死亡^[56]。自噬也可以由 ROS 触发并通过调节涉及不同途径的蛋白质的降解而与细胞凋亡或焦亡进行交联^[57],研究证实山奈酚可诱导胶质母细胞瘤细胞自噬并通过调节细胞的自噬进一步诱导焦亡^[58]。

1.8 抑制糖酵解

与正常细胞不同,肿瘤细胞即使在足够氧气存在下也主要依靠糖酵解来产生能量,这一过程称为有氧糖酵解^[59]。因此抑制糖酵解成为开发新靶向抗癌药的研究方向之一。山奈酚通过调控糖酵解过程中的关键酶,有效抑制了肿瘤细胞的增殖^[60]。M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)在有氧糖酵解中起关键作用,常在肿瘤细胞中高表达。在对结肠癌细胞系 HCT-116 的体外研究中发现山奈酚能够上调 miR-339-5p 表达,然后通过直接与选择性剪接因子 hnRNPA1 和 PTBP1 结合蛋白抑制 PKM2 的表达,从而抑制糖酵解,最终抑制结肠癌细胞增殖。这为山奈酚抗肿瘤的分子机制提供了新的视角^[61]。同时进一步研究表明对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)化疗的耐药是导致癌症治疗失败的主要原因,山奈酚可以通过抑制 PKM2 介导的糖酵解来逆转结肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性^[62]。

2 山奈酚在癌症治疗中的研究进展及应用前景

大量的临床前研究已经证实了山奈酚在癌症预防和治疗中的作用。但是,山奈酚真正用作临床治疗癌症仍然面临诸多挑战,如提高生物利用度、增强药物活性、构建靶向药物递送系统等^[63]。随着研究深入,将山奈酚与其他抗癌药物联合使用或利用新型纳米材料负载山奈酚等方式,使得山奈酚的临床应用前景更加广阔。

2.1 山奈酚与传统抗癌药物联合应用研究进展

由于癌症的生理异质性,单一药物治疗时往往

出现药物耐药性、免疫耐受性等问题^[64],因而将不同治疗方式进行联合的疗法被认为是最有希望的选择之一。越来越多的基础研究已将山奈酚与抗癌药物联合使用,利用互补或协同作用机制抑制癌症并得到理想的治疗效果^[65]。

2.1.1 山奈酚与小分子靶向药物联合

吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,对于 EGFR 酪氨酸激酶活性的抑制可减缓肿瘤的生长,转移和血管生成,并增加肿瘤细胞的凋亡,山奈酚通过抑制 EGFR/SRC/STAT3 信号通路协同增强吉非替尼的抗癌活性在抑制胶质瘤进展中起到很好的作用^[66]。索拉非尼是一种新型多靶向性的治疗癌症药物,是唯一获得美国食品和药物管理局批准的用于治疗晚期肝细胞癌的药物,山奈酚能够使肝癌细胞对索拉非尼的亚毒性浓度敏感性增强,因此其化疗疗效可以通过将亚毒性浓度的索拉非尼与山奈酚相结合的方法得到提高^[67]。

2.1.2 山奈酚与细胞毒性药物联合

顺铂和 5-FU 是临床上最常用的化疗药物,研究表明,山奈酚可以通过调节细胞死亡和 PI3K/Akt 信号通路等方式,提高癌细胞对顺铂和 5-FU 的敏感性^[68-70]。另外山奈酚通过 ERK 和 NF- κ B 途径调节氧化应激、炎症和细胞凋亡,降低顺铂治疗过程中引起的肾毒性^[71]。阿霉素可抑制 RNA 和 DNA 的合成,其对 RNA 的抑制作用最强,抗癌谱较广,对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用。利用山奈酚及阿霉素进行肝细胞癌体外实验发现联合治疗比单独使用山奈酚或阿霉素治疗对迁移和侵袭相关蛋白(包括 MMP-2、MMP-9、PI3K、Akt、mTOR 和 S6K)具有更高的抑制能力^[72]。培美曲塞是一种用于非小细胞肺癌的多靶点抗叶酸化疗药物,山奈酚可以通过阻断细胞 EMT 从而消除肿瘤细胞对培美曲塞的耐药性^[73]。

2.2 纳米材料负载山奈酚的研究进展

尽管山奈酚在癌症发生发展过程中已展现强大的抑制作用,但其水溶性低、化学稳定性差、生物利用度欠佳等缺点极大地限制了其在癌症治疗中的临床应用。纳米技术是一个新兴的跨学科领域,纳米颗粒的高渗透能力使其成为各种抗癌药物的理想载体。随着纳米医学的发展,将纳米粒子用作抗癌药物递送载体可以精确地靶向肿瘤组织、控制抗癌药物的释放以及降低抗癌药物的全身毒性^[74]。

纳米颗粒因为其良好的生物相容性、安全性和可降解性被广泛应用于搭载药物制备新型生物医

药,已有多种不同类型的新型材料被用于药物递送,如金、银、铜等金属纳米材料和壳聚糖、脂质体等有机纳米材料等。这些纳米材料具有良好的生物相容性,易于降解,对正常细胞的毒性较小,可有效搭载药物至靶向部位。包含山奈酚在内的黄酮类生物活性物质在纳米材料的搭载下,均体现了出更好的生物功能^[75-76]。

2.2.1 有机纳米颗粒负载山奈酚

目前,纳米材料搭载山奈酚主要以有机材料为主,其中包括 PLGA 等聚合物、壳聚糖、脂质体等。聚合物材料由天然材料或合成材料的单体聚合而成,通过调整反应过程,可形成不同组合结构的纳米粒子,是良好的递送载体。Luo 等^[77]开发了 5 种不同类型的纳米颗粒用于搭载山奈酚,发现聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷(PEO-PPO-PEO)和 PLGA 纳米颗粒负载山奈酚后不仅能提高了山奈酚的生物利用度,且能降低卵巢癌细胞活力,其中山奈酚与 PLGA 纳米颗粒结合还表现出对癌细胞和正常细胞的靶向选择性。Wang 等^[78]以 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)为稳定剂负载山奈酚纳米悬浮液,显著提高了其溶解度。与单纯应用山奈酚相比,在细胞质中可见的 TPGS-KAE-NSps 表现出更强的细胞毒性和细胞迁移抑制,在细胞内可以增加 ROS 的产生并且细胞凋亡率更高。此外,TPGS-KAE-NSps 在小鼠中的作用持续时间更长,生物利用度显著提高,对肿瘤生长的抑制作用较强。

透明质酸及壳聚糖等水凝胶材料也属于聚合物纳米材料之一。利用非小细胞肺癌细胞(A549 细胞)进行体外实验时发现透明质酸修饰的山奈酚负载纳米结构脂质载体(HA-KA-NLCs)在提高山奈酚利用率的同时显示出明显的抗癌作用,包括抑制增殖、迁移和侵袭、促进细胞凋亡并增加细胞的摄取^[79]。Mollaci 等^[80]在对人 MCF-7 乳腺癌细胞的研究中发现使用人血清白蛋白作为山奈酚佐剂并用叶酸连接的壳聚糖聚合物将其封装制成叶酸连接的壳聚糖包被的山奈酚/HSA 纳米转运蛋白,提高了山奈酚的水溶性、提高了癌细胞摄取效率、更好的诱导癌细胞凋亡。

山奈酚水溶性差,亲脂性好,在体内递送中无法有效跨越脂质生物膜屏障进入靶细胞,而脂质纳米载体具有独特的物化性质和生物特性,可以改善药物的传递并减少其在非靶器官中蓄积造成的不良影响,改善它们与癌细胞的相互作用和摄取,提高了亲脂性分子的分散和递送。Nicoletti 等^[81]开发了搭载山奈酚的脂质纳米载体,可以达到 93% 的高搭载

率,并缓控山奈酚释放速率。同时在胶质母细胞瘤细胞中显著增加了细胞摄取率和细胞毒性,提高了对胶质母细胞瘤的治疗效果。

由此可见,丰富的有机纳米材料凭借其灵活可控的变化形式提高了山奈酚的溶解性和稳定性,生物利用度大幅提升,更有效的发挥了肿瘤抑制作用。

2.2.2 无机纳米材料负载山奈酚

除有机纳米材料外,金、银、铁和碳酸钙等无机纳米材料也开始在体内药物递送中得到应用,其优势在于细胞毒性低、合成程序简单、可以设计成不同的几何形态,在抗癌药物递送、生物成像和基因递送方面受到广泛关注。金纳米颗粒是其中典型代表,山奈酚偶联金纳米团簇可以靶向并破坏 A549 肺癌细胞的细胞核从而达到抗癌效果^[82]。壳聚糖封装银纳米颗粒负载山奈酚的复合材料也被开发出来,并在三阴性乳腺癌细胞中表现出良好的治疗和抗菌活性^[83]。Li 等^[84]发现山奈酚能够调节钙信号通路、破坏钙稳态并促进钙内流以实现钙超载介导的细胞凋亡,然而在体内肿瘤部位难以实现足够的钙离子供应和积累,该团队将山奈酚加载到 CaCO₃ 纳米粒子中并与癌细胞膜结合,构建了一个 M@CaCO₃@KAE 治疗体系,该系统可以有效的在肿瘤细胞中递送 CaCO₃ 和山奈酚,到达肿瘤细胞后有效地破坏了钙平衡,而钙离子增加显著放大了山奈酚介导的钙超负荷。通过这种级联反应,可以实现更为靶向、高效、安全的钙超载肿瘤治疗。

2.2.3 山奈酚联合多药纳米递送

正如前文所述,山奈酚与其他抗癌药物联合使用,可以产生更好的治疗效果,此刻加入纳米材料这一强大助力,又将山奈酚的抗癌效果提升到新高度。在埃利希氏腹水瘤内注射单个或联合装有多柔比星、胡椒碱和山奈酚的游离或壳聚糖纳米颗粒进行治疗,结果显示,当与多柔比星联合使用时,山奈酚和胡椒碱对埃利希实体瘤更为有效,山奈酚与胡椒碱联合壳聚糖的纳米颗粒的组合发挥了最好的治疗效果^[85]。将山奈酚与其他药物共包裹在一种纳米递送载体中可提高其生物利用度且达到可控释放,但各药物在不同纳米载体中包封率不同,可能会影响制剂效果或导致稳定性下降。因此,还需进一步深入优化,与更多药物组合在不同纳米载体中进行探索。

3 总 结

近年来中药小分子物质在癌症治疗方面得到了广泛的研究。山奈酚作为一种黄酮类化合物,具有

显著的抗癌潜力且其抗癌的机制多种多样。既往的研究证明山奈酚有望成为预防及治疗癌症的有效药物之一,特别是山奈酚能选择性地抑制癌细胞而不影响正常的细胞。本文总结了目前对于山奈酚抗癌研究的主要机制如调控细胞周期、氧化应激、细胞凋亡、增殖、转移和血管生成等,充分说明了山奈酚在抑制肿瘤进展上的有效性。然而目前为止大多数关于山奈酚抗癌机制的研究都是体外的,对于山奈酚抗癌的体内研究和临床试验少之又少。将来山奈酚应用于临床的前期研究任重道远,还需充分验证其体内应用的安全性等。同时由于山奈酚水溶性差,生物利用度低,限制了其在体内甚至临床的实践和应用。随着各研究团队将山奈酚与其他抗癌药物联合应用及各类新型纳米材料复合搭载方向的研究已逐渐展现出解决这一困境的希望,尤其是脂质体、壳聚糖等有机纳米材料和金属等无机纳米材料,不仅具有良好的生物相容性和生物降解性,更能通过表面的修饰更好的保护药物并进行靶向给药,目前已经在临床中得到了应用。利用新型纳米材料负载山奈酚极大的促进了山奈酚在体内的研究,相信在不久的将来山奈酚必将成为临床治疗癌症的有效手段之一。未来应在纳米材料联合山奈酚与其他药物协同作用方面开展更多研究,更有力地推动山奈酚的临床应用进展。

参考文献:

- [1] Oršolić N, Jazvinščak Jembrek M. Molecular and cellular mechanisms of Propolis and its polyphenolic compounds against cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10479. doi:10.3390/ijms231810479
- [2] Ouyang Y, Li JJ, Chen XY, et al. *Chalcone* derivatives: role in anticancer therapy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 894. doi:10.3390/biom11060894
- [3] Wang YS, Zhang QF, Chen YC, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 121: 109570. doi:10.1016/j.biopha.2019.109570
- [4] Guo ZP, Hu YY, Zhao MY, et al. Prodrug-based versatile nanomedicine with simultaneous physical and physiological tumor penetration for enhanced cancer chemo-immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(9): 3721-3730. doi:10.1021/acs.nanolett.0c04772
- [5] Bangar SP, Chaudhary V, Sharma N, et al. Kaempferol: a flavonoid with wider biological activities and its applications[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(28): 9580-9604. doi:10.1080/10408398.2022.2067121
- [6] Amjad E, Sokouti B, Asnaashari S. A systematic review

- of anti-cancer roles and mechanisms of kaempferol as a natural compound[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 260. doi:10.1186/s12935-022-02673-0
- [7] Elebiyo TC, Rotimi D, Evbuomwan IO, et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 32: 100620. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100620
- [8] Qi S, Deng S, Lian Z, et al. Novel drugs with high efficacy against tumor angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6934. doi:10.3390/ijms23136934
- [9] Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1232. doi:10.3390/ijms19041232
- [10] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467
- [11] Han L, Lin X, Yan Q, et al. PBLD inhibits angiogenesis via impeding VEGF/VEGFR2-mediated microenvironmental cross-talk between HCC cells and endothelial cells[J]. *Oncogene*, 2022, 41(13): 1851-1865. doi:10.1038/s41388-022-02197-x
- [12] Ai XP, Yu PL, Luo LL, et al. *Berberis dictyophylla* F. inhibits angiogenesis and apoptosis of diabetic retinopathy via suppressing HIF-1 α /VEGF/DLL-4/Notch-1 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115453. doi:10.1016/j.jep.2022.115453
- [13] Zhang K, Lu J, Mori T, et al. Baicalin increases VEGF expression and angiogenesis by activating the ERR/PGC-1 pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2): 426-435. doi:10.1093/cvr/cvq296
- [14] Luo HT, Rankin GO, Liu LZ, et al. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(4): 554-563. doi:10.1080/01635580802666281
- [15] Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 119: 199-245. doi:10.1016/bs.apcsb.2019.09.004 [PubMed]
- [16] ZHENG Lin. Multivariate analysis of risk of gastric cancer caused by chronic gastritis[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2014, 29(11): 1471-1473. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2014.11.037
- [17] Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8
- [18] Rahman HH, Niemann D, Munson-McGee SH. Association between asthma, chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer in the US population[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2023, 30(8): 20147-20158. doi:10.1007/s11356-022-23631-3
- [19] Yao DB, Dong M, Dai CL, et al. Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602. doi:10.1093/ibd/izz149
- [20] Hu NH, Wang C, Dai XY, et al. Phillygenin inhibits LPS-induced activation and inflammation of LX2 cells by TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112361. doi:10.1016/j.jep.2019.112361
- [21] Sun ZJ, Li Q, Hou RR, et al. Kaempferol-3-O-glucuronoside inhibits inflammatory responses via MAPK and NF- κ B pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364: 22-28. doi:10.1016/j.taap.2018.12.008
- [22] Neganova M, Liu JQ, Aleksandrova Y, et al. Therapeutic influence on important targets associated with chronic inflammation and oxidative stress in cancer treatment [J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 6062. doi:10.3390/cancers13236062
- [23] Imran M, Rauf A, Ali Shah Z, et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: a comprehensive review[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 263-275. doi:10.1002/ptr.6227
- [24] Haque E, Karim MR, Salam Teeli A, et al. Molecular mechanisms underlying hepatocellular carcinoma induction by aberrant NRF2 activation-mediated transcription networks: interaction of NRF2-KEAP1 controls the fate of hepatocarcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5378. doi:10.3390/ijms21155378
- [25] Saw CL, Guo Y, Yang AY, et al. The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 72: 303-311. doi:10.1016/j.fct.2014.07.038
- [26] Sharma N, Biswas S, Al-Dayyan N, et al. Antioxidant role of kaempferol in prevention of hepatocellular carcinoma[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(9): 1419. doi:10.3390/antiox10091419
- [27] Sun Y, Liu Y, Ma X, et al. The influence of cell cycle regulation on chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6923. doi:10.3390/ijms22136923
- [28] Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 199-210. doi:10.1038/s41580-019-0110-x
- [29] Almatroudi A, Allemaillem KS, Alwanian WM, et al.

- Effects and mechanisms of kaempferol in the management of cancers through modulation of inflammation and signal transduction pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8630. doi:10.3390/ijms24108630
- [30] Choi EJ, Ahn WS. Kaempferol induced the apoptosis via cell cycle arrest in human breast cancer MDA-MB-453 cells[J]. *Nutr Res Pract*, 2008, 2(4): 322. doi:10.4162/nrp.2008.2.4.322
- [31] Zhu L, Xue LJ. Kaempferol suppresses proliferation and induces cell cycle arrest, apoptosis, and DNA damage in breast cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6): 629-634. doi:10.3727/096504018x15228018559434
- [32] Song HB, Bao JJ, Wei YZ, et al. Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: an in vitro and in vivo study[J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(2): 868-874. doi:10.3892/or.2014.3662
- [33] Cho HJ, Park JHY. Kaempferol induces cell cycle arrest in HT-29 human colon cancer cells[J]. *J Cancer Prev*, 2013, 18(3): 257-263. doi:10.15430/jcp.2013.18.3.257
- [34] Wu P, Meng XF, Zheng HD, 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. doi:10.3390/molecules23102592
- [35] Ruan GY, Ye LX, Lin JS, 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. doi:10.1186/s12967-023-04048-z
- [36] 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. doi:10.3390/cells12121568
- [37] Spirina LV, Yurmazov ZA, Gorbunov AK, et al. Molecular protein and expression profile in the primary tumors of clear cell renal carcinoma and metastases[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1680. doi:10.3390/cells9071680
- [38] Chang PH, Chen MC, Tsai YP, et al. Interplay between desmoglein2 and hypoxia controls metastasis in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(3): e2014408118. doi:10.1073/pnas.2014408118
- [39] Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis[J]. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2013, 18(1/2): 43-73. doi:10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40
- [40] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- [41] Huang J, Li HZ, Ren GS. Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer (Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2015, 47(3): 840-848. doi:10.3892/ijo.2015.3084
- [42] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226. doi:10.1016/j.tcb.2018.12.001
- [43] Lee GA, Choi KC, Hwang KA. Kaempferol, a phytoestrogen, suppressed triclosan-induced epithelial-mesenchymal transition and metastatic-related behaviors of MCF-7 breast cancer cells[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 49: 48-57. doi:10.1016/j.etap.2016.11.016
- [44] Jo E, Park SJ, Choi YS, et al. Kaempferol suppresses transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of Smad3 at threonine-179[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(7): 525-537. doi:10.1016/j.neo.2015.06.004
- [45] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112260
- [46] Zhang XY, Fan JC, Guo F, et al. Effect of kaempferol on the biological behavior of human colon cancer via regulating MMP1, MMP2, and MMP9[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2841762. doi:10.1155/2022/2841762
- [47] Chen HJ, Lin CM, Lee CY, et al. Kaempferol suppresses cell metastasis via inhibition of the ERK-p38-JNK and AP-1 signaling pathways in U-2 OS human osteosarcoma cells[J]. *Oncology Reports*, 2013, 30(2): 925-932. doi:10.3892/or.2013.2490
- [48] Lin CW, Chen PN, Chen MK, 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. doi:10.1371/journal.pone.0080883
- [49] Morana O, Wood W, Gregory CD. The apoptosis paradox in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328. doi:10.3390/ijms23031328
- [50] Kashyap D, Sharma A, Tuli HS, et al. Kaempferol—a dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: recent trends and advancements[J]. *J Funct Foods*, 2017, 30: 203-219. doi:10.1016/j.jff.2017.01.022
- [51] Wang FJ, 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. doi:10.1186/s12885-021-08158-z
- [52] Christine A, Park MK, Song SJ, et al. The equilibrium of tumor suppression: DUBs as active regulators of PTEN[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(11): 1814-1821. doi:10.1038/s12276-022-00887-w

- [53] Xie F, Su M, Qiu W, et al. Kaempferol promotes apoptosis in human bladder cancer cells by inducing the tumor suppressor, PTEN[J]. International journal of molecular sciences, 2013, 14(11): 21215-21226. doi:10.3390/ijms141121215
- [54] Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer[J]. Genes Dev, 2016, 30(17): 1913-1930. doi:10.1101/gad.287524.116
- [55] Zhou Q, Fang G, Pang YZ, et al. Combination of kaempferol and docetaxel induces autophagy in prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14519. doi:10.3390/ijms241914519
- [56] Kim TW, Lee SY, 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. doi:10.1038/s41419-018-0930-1
- [57] Su ZY, Yang ZZ, Xu YQ, et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis[J]. Mol Cancer, 2015, 14: 48. doi:10.1186/s12943-015-0321-5
- [58] Chen SQ, 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. doi:10.3389/fbioe.2020.614419
- [59] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind JF H. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects[J]. Mol Cancer, 2013, 12: 152. doi:10.1186/1476-4598-12-152
- [60] Yao SH, Wang XW, Li CG, et al. Kaempferol inhibits cell proliferation and glycolysis in esophagus squamous cell carcinoma via targeting EGFR signaling pathway[J]. Tumor Biology, 2016, 37(8): 10247-10256. doi:10.1007/s13277-016-4912-6
- [61] Wu HL, Cui MM, Li CL, 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. doi:10.1021/acs.jafc.0c07640
- [62] Wu HL, Du JE, Li CL, 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. doi:10.3390/ijms23073544
- [63] Wang XN, Yang YT, An YT, et al. The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2019, 117: 109086. doi:10.1016/j.biopha.2019.109086
- [64] Huang W, Chen LQ, Kang L, et al. Nanomedicine-based combination anticancer therapy between nucleic acids and small-molecular drugs[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 115: 82-97. doi:10.1016/j.addr.2017.06.004
- [65] Wei GQ, Wang Y, Yang G, et al. Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy[J]. Theranostics, 2021, 11(13): 6370-6392. doi:10.7150/thno.57828
- [66] Zhou JB, Liu YH, Chen J, et al. Kaempferol suppresses glioma progression and synergistically enhances the anti-tumor activity of gefitinib by inhibiting the EGFR/SRC/STAT3 signaling pathway[J]. Drug Development Research, 2023, 84(3): 582-600. doi:10.1002/ddr.22048
- [67] Nair B, Anto RJ, Sabitha M, et al. Kaempferol-mediated sensitization enhances chemotherapeutic efficacy of sorafenib against hepatocellular carcinoma: an *in silico* and *in vitro* approach[J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10(3): 472-476. doi:10.34172/apb.2020.058
- [68] Catalán M, Rodríguez C, Olmedo I, et al. Kaempferol induces cell death and sensitizes human head and neck squamous cell carcinoma cell lines to cisplatin[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1326: 95-109. doi:10.1007/5584_2020_603
- [69] Riahi-Chebbi I, Souid S, Othman H, et al. The Phenolic compound Kaempferol overcomes 5-fluorouracil resistance in human resistant LS174 colon cancer cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 195. doi:10.1038/s41598-018-36808-z
- [70] Li QY, Wei LH, Lin S, et al. Synergistic effect of kaempferol and 5-fluorouracil on the growth of colorectal cancer cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Mol Med Report, 2019: 728-734. doi:10.3892/mmr.2019.10296
- [71] Wang Z, Sun WS, Sun X, et al. Kaempferol ameliorates Cisplatin induced nephrotoxicity by modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis via ERK and NF-κB pathways[J]. AMB Express, 2020, 10(1): 58. doi:10.1186/s13568-020-00993-w
- [72] 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. doi:10.3892/or.2021.7983
- [73] Liang SQ, Marti TM, Dorn P, et al. Blocking the epithelial-to-mesenchymal transition pathway abrogates resistance to anti-folate chemotherapy in lung cancer[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(7): e1824. doi:10.1038/cddis.2015.195
- [74] 王钰. 新型纳米水凝胶药物载体设计、合成及其抗肿瘤应用研究[D]. 南方医科大学, 2022
- [75] Qanash H, Bazaid AS, Aldarhami A, et al. Phytochemical characterization and efficacy of *Artemisia judaica* extract loaded chitosan nanoparticles as inhibitors of cancer proliferation and microbial growth[J]. Polymers, 2023,

- 15(2): 391. doi:10.3390/polym15020391
- [76] Coutinho TE, Souto EB, Silva AM. Selected flavonoids to target melanoma: a perspective in nanoengineering delivery systems[J]. Bioengineering, 2022, 9(7): 290. doi:10.3390/bioengineering9070290
- [77] Luo HT, Jiang BB, Li BY, et al. Kaempferol nanoparticles achieve strong and selective inhibition of ovarian cancer cell viability[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 3951-3959. doi:10.2147/IJN.S33670
- [78] He W, Zhang JF, Ju JL, et al. Preparation, characterization, and evaluation of the antitumor effect of kaempferol nanosuspensions[J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13(11): 2885-2902. doi: 10.1007/s13346-023-01357-0
- [79] Ma YF, Liu JL, Cui XY, et al. Hyaluronic acid modified nanostructured lipid carrier for targeting delivery of kaempferol to NSCLC: preparation, optimization, characterization, and performance evaluation *in vitro* [J]. Molecules, 2022, 27(14): 4553. doi: 10.3390/molecules27144553
- [80] Mollaei M, Homayouni Tabrizi M, Es-Haghi A. The folate-linked chitosan-coated Kaempferol/HSA nano-transports (FCKH-NTs) as the selective apoptotic inducer in human MCF-7 breast cancer cell line[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2023, 49(10): 658-665. doi: 10.1080/03639045.2023.2268739
- [81] Nicoletti LR, di Filippo LD, Duarte JL, 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. doi:10.1016/j.colsurfb.2023.113309
- [82] Govindaraju S, Roshini A, Lee MH, et al. Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anti-cancer therapeutics to A549 lung cancer cells[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5147-5157. doi:10.2147/IJN.S209773
- [83] Bharathi D, Ranjithkumar R, Nandagopal JGT, et al. Green synthesis of chitosan/silver nanocomposite using kaempferol for triple negative breast cancer therapy and antibacterial activity [J]. Environ Res, 2023, 238 (Pt 1): 117109. doi:10.1016/j.envres.2023.117109
- [84] Li YL, Zhou S, Song HZ, et al. CaCO₃ nanoparticles incorporated with KAE to enable amplified calcium overload cancer therapy [J]. Biomaterials, 2021, 277: 121080. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121080
- [85] Ibrahim FAR, Hussein NA, Soliman AYM, et al. Chitosan-loaded piperlongumine nanoparticles and kaempferol enhance the anti-cancer action of doxorubicin in targeting of Ehrlich solid adenocarcinoma; *in vivo* and *in silico* modeling study[J]. Medical Oncology, 2024, 41(2): 61. doi:10.1007/s12032-023-02282-5

(编辑:李纬)