



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.06

文章编号: 2095-1264(2024)02-0173-06

## 木犀草素抗肿瘤作用的研究进展\*

解举民<sup>1</sup>, 段卓<sup>2</sup>, 刘欣<sup>3\*</sup>

(<sup>1</sup>湖北理工学院医学院肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北黄石, 435003; <sup>2</sup>南方医科大学珠江医院检验医学部, 广东广州, 510220; <sup>3</sup>鄂东医疗集团市中医医院心脑脾胃病科, 湖北黄石, 435000)

**摘要:** 木犀草素(3',4',5,7-四羟基黄酮)是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于多种药用草本植物中,具有抗肿瘤、镇咳祛痰、抗菌、抗炎、抗氧化等多种药理作用。木犀草素可通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移,阻滞肿瘤细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡,以及调控肿瘤细胞活性氧(ROS)水平等途径抑制肿瘤生长,从而抑制机体多种肿瘤的发生与发展,具有良好的抗肿瘤作用。本文旨在探究木犀草素抗肿瘤的分子机制,为其临床应用提供参考。

**关键词:** 木犀草素; 抗肿瘤; 镇咳祛痰; 抗菌; 抗炎

**中图分类号:** R730.52 **文献标识码:** A

## Research progress of anti-tumor effects of luteolin\*

XIE Jumin<sup>1</sup>, DUAN Zhuo<sup>2</sup>, LIU Xin<sup>3\*</sup>

(<sup>1</sup>Hubei Key Laboratory of Renal Disease Occurrence and Intervention, Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi, 435003, Hubei, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, 510220, Guangdong, China; <sup>3</sup>Department of Heart, Brain, Spleen and Gastric Disease, Edong Healthcare City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshi, 435000, Hubei, China)

**Abstract:** Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone) is a kind of natural flavonoid. It exists widely in various herbal medicinal plants, with anti-tumor, antitussive and expectorant, antibacterial, anti-inflammatory, anti-oxidation and other pharmacological effects. Luteolin harbors a good anti-tumor effect. It inhibits tumor growth by means of inhibiting the proliferation, invasion and metastasis, blocking the cycle, inducing the apoptosis of tumor cells, and regulating the ROS level in tumor cells, so that it can suppress the occurrence and development of multiple types of tumors. This paper aims to explore the molecular mechanism of the anti-tumor effects of luteolin, and provide reference for its clinical application.

**Keywords:** Luteolin; Anti-tumor; Expectorant and antitussive; Antibacterial; Anti-inflammatory

### 0 前言

癌症已成为导致我国城乡居民死亡的主要疾病之一,且发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。2021年1月,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了2020年全球185个国家/地区36种癌症的发病率、死亡率及癌症发展趋势,癌症

发病地区和性别差异及2040年癌症负担预测数据。统计结果显示:2020年全球新发癌症19 292 789例,死亡9 958 133例,其中女性乳腺癌首次超过肺癌成为最常见癌症,2020年新发乳腺癌2 261 419例,占癌症总体发病率的11.7%,之后依次是肺癌、结直肠癌、前列腺癌和胃癌。肺癌仍是导致癌症死亡的首要原因,有1 796 144人死于肺癌,占癌症总死

\*基金项目:湖北省中央引导地方科技发展专项(2022BCE054);湖北省教育厅青年项目(Q20204508);湖北理工学院人才引进项目(19XJK02R)。

作者简介:解举民,男,博士,副教授,研究方向:RNase抗病毒与抗肿瘤,中药有效成分的提取、鉴定与抗肿瘤研究,抗瘤肽、抗癌蛋白功能研究。

\*通信作者:刘欣,女,副主任护师,研究方向:心脑脾胃病及肿瘤。

亡率的 18.0%，其次是结直肠癌、肝癌、胃癌和乳腺癌，癌症发病率和死亡率呈明显的地域和性别差异<sup>[2-4]</sup>。

2020 年中国癌症新发病例为 4 568 754 例，死亡 3 002 899 例，分别占全球癌症发病和死亡总数的 23.7% 和 30.2%，高于中国人口占全球人口总数的比例（18.6%）。中国最常见癌症为肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌，合计占中国癌症新发病例数的 58.7%<sup>[2-4]</sup>。

传统的癌症治疗手段包括手术切除、放疗、化疗和免疫疗法<sup>[5-6]</sup>。研究发现，黄酮类化合物在细胞和动物模型中具有良好的抗癌活性<sup>[7]</sup>。木犀草素作为常见的黄酮类化合物，不仅具有镇咳祛痰<sup>[8]</sup>、抗菌<sup>[9-11]</sup>、抗炎<sup>[12-14]</sup>、抗氧化<sup>[15-17]</sup>等药理作用，还可以抑制多种肿瘤的发生发展，如黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌、喉癌、肝癌等<sup>[18-26]</sup>。本文旨在探讨木犀草素的抗肿瘤作用及其机制。

## 1 木犀草素

木犀草素是一种含结晶水的金黄色针状体，能溶于乙醇、乙醚等有机溶剂及碱性溶液，因其最初从木犀草科木犀草属草本植物木犀草中分离而得名<sup>[27-28]</sup>。木犀草素分子式为  $C_{15}H_{10}O_6$ ，分子量为 286.24（图 1），广泛存在于芹菜、紫苏、辣椒、金银花、菊花、白毛夏枯草、地锦草、黄芩等天然草本植物中<sup>[29-34]</sup>。木犀草素在多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用，如参与炎症信号通路<sup>[12-14]</sup>、调节皮肤衰老<sup>[35]</sup>、减轻动脉粥样硬化<sup>[36-37]</sup>、抗氧化<sup>[15-17]</sup>、改善心肌缺血再灌注损伤<sup>[38-39]</sup>、抗肿瘤<sup>[40-42]</sup>等。近年来，为提高木犀草素的生物利用度和临床疗效，国内外学者不断研发其最佳制剂，比如磷脂复合物、水凝胶制剂、纳米微粒载药系统等<sup>[43-47]</sup>，促使木犀草素制剂

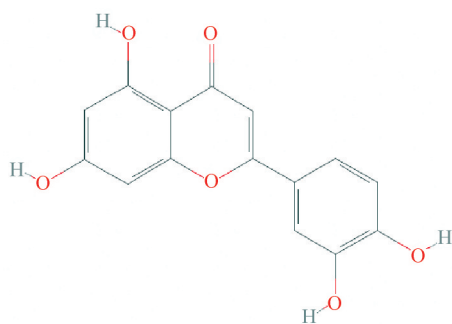


图 1 木犀草素的分子结构

Fig. 1 Molecular structure of luteolin

的临床应用效果更佳。

## 2 木犀草素的抗肿瘤作用及其机制

大量研究表明，木犀草素可以通过抑制肿瘤细胞增殖<sup>[18, 20, 40]</sup>、侵袭与迁移<sup>[21-22]</sup>，阻滞肿瘤细胞生长周期<sup>[23, 48]</sup>，诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[24, 49]</sup>，以及调控肿瘤细胞活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平<sup>[50]</sup>等多种机制发挥抗肿瘤作用，或能作为放化疗增敏剂提高肿瘤治疗效果<sup>[51]</sup>。此外，木犀草素还能成为某些抗肿瘤药物的替代品，例如 I 类组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）活性异常与多种癌症密切相关，而目前合成的 HDAC 抑制剂具有显著的副作用。有研究发现，木犀草素可作为合成 HDAC 抑制剂的替代品，有效抑制 HDAC 活性，达到抗癌效果<sup>[52]</sup>。

### 2.1 抑制肿瘤细胞增殖

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）是一种调节细胞生长、存活、代谢和免疫的蛋白激酶<sup>[53-54]</sup>。有研究发现，mTOR 在癌症中经常被激活<sup>[55]</sup>，并且目前 mTOR 抑制剂主要用于癌症治疗<sup>[56-57]</sup>。木犀草素能通过下调 mTOR 信号通路下游底物 P-S6 的表达、上调 p21 表达，抑制膀胱癌细胞体内外增殖<sup>[20]</sup>。Wu 等<sup>[58]</sup>将木犀草素作用于三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）细胞，结果发现木犀草素能够通过降低 AKT/mTOR 诱导的 H3K27Ac 和 H3K56Ac 水平调控基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9, MMP9）表达，抑制 TNBC 增殖和转移。在研究木犀草素抑制乳腺癌细胞增殖的过程中，发现木犀草素可能通过抑制 NF- $\kappa$ B/c-Myc 信号通路的激活抑制人类端粒酶 hTERT 蛋白转录，进而调控端粒酶活性，抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和细胞周期进程，并诱导细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

研究人员用不同浓度的木犀草素作用于体外培养黑色素瘤 A375 细胞，与对照组相比，随着木犀草素浓度增加，A375 细胞生长受抑制程度增大<sup>[18]</sup>，这可能是木犀草素通过调控 PI3K/AKT 信号通路来实现的<sup>[59]</sup>。木犀草素可以通过调控 mTOR 信号通路及抑制原癌基因激活抑制多种肿瘤细胞增殖。

### 2.2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

木犀草素在缺氧条件下可通过下调缺氧诱导因子-1 $\alpha$ （hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ）和

STAT3 信号通路抑制 M2 样肿瘤相关吞噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的血管生成, 从而抑制肿瘤细胞侵袭和迁移<sup>[22]</sup>。用木犀草素治疗 B16F10 移植瘤小鼠可抑制肿瘤转移, 且组织中 MMP9、MMP2 和 CXC 趋化因子受体 4 (CXC-chemokine receptor 4, CXCR4) 水平显著降低<sup>[23]</sup>。

木犀草素可以上调结肠癌 (colorectal cancer, CRC) 细胞中 miR-384 的表达, 下调癌组织和细胞中多营养因子 PTN 的表达, 从而抑制细胞侵袭和迁移, 但不影响其增殖<sup>[60]</sup>。经木犀草素处理后, 非小细胞肺癌 A549 细胞中丝状伪足数量减少且呈现浓度依赖性, 同时在运动下游调节器中降低局部黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)-非受体酪氨酸激酶 Src 信号级联的表达, 从而抑制细胞侵袭和迁移; 木犀草素还可显著下调 Rac1、Cdc42 和 RhoA 表达, 抑制肌动蛋白细胞骨架和细胞迁移蛋白, 从而抑制肿瘤侵袭和转移<sup>[61]</sup>。

### 2.3 阻滞肿瘤细胞周期

木犀草素可以引起胃癌 (gastric cancer, GC) 细胞周期阻滞, 通过调节细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E、p21、Bcl-2 和 Bax 的表达介导细胞凋亡<sup>[62]</sup>。木犀草素处理结肠癌 LoVo 细胞后, G<sub>2</sub>/M 期细胞比例明显增加, 而合成期及 S 期细胞比例明显减少, 其中调节 G<sub>2</sub>/M 转化的细胞周期蛋白 B 和 2 型树突状细胞 (type 2 conventional dendritic cells, cDC2) 在木犀草素处理后表达下调, 而周期素依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 和细胞周期蛋白 A 则呈剂量依赖性上调<sup>[60]</sup>。Yu 等<sup>[61]</sup>研究木犀草素对非小细胞肺癌细胞生长的影响, 用不同浓度木犀草素处理 A549、H460、H226 细胞, 得到与 LoVo 细胞中相同的结果。这些研究表明木犀草素可以调控肿瘤细胞周期阻滞。

### 2.4 诱导肿瘤细胞凋亡

Cao 等<sup>[62]</sup>发现, 木犀草素可以降低肝癌细胞 SMMC-7721 的细胞活力, 使促凋亡蛋白 Caspase-8 表达增加, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低, 且细胞内自噬体数量增加, 促进自噬相关蛋白 LC3B-I 向 LC3B-II 转化, 上调自噬相关蛋白 Beclin 1 表达, 表明木犀草素可通过调节自噬诱导细胞凋亡。研究发现, 木犀草素通过抑制 AKT/OPN 信号通路激活 Caspase-8、Caspase-9, 从而诱导人肝癌细胞 SK-Hep-1 的 Caspase 依赖性凋亡<sup>[63]</sup>。

木犀草素可以上调促凋亡蛋白 Bax、Bid 的表

达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导喉癌 Hep2 细胞凋亡<sup>[24]</sup>。在结肠癌细胞中, 木犀草素可以抑制 DNA 甲基转移酶表达, 增加 DNA 去甲基化酶的表达与活性, 降低 Nrf2 启动子区域的甲基化, 上调 Nrf2 mRNA 表达, 从而促进 p53 和 Nrf2 之间的相互作用, 上调凋亡相关蛋白表达, 导致肿瘤细胞凋亡<sup>[64]</sup>。木犀草素通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗癌作用, 已经作为一种抗癌药物开展临床试验<sup>[65]</sup>。

### 2.5 调节肿瘤细胞 ROS 水平

木犀草素具有抗氧化作用, 可以通过调节肿瘤细胞 ROS 水平发挥一定的抗肿瘤作用。研究发现, 木犀草素可通过增加胶质母细胞瘤细胞内 ROS 水平, 诱导细胞发生内质网应激反应和线粒体功能障碍, 促使肿瘤细胞凋亡<sup>[50]</sup>。木犀草素还可以充当放射增敏剂。在进行  $\gamma$  电离辐射之前用木犀草素处理非小细胞肺癌细胞, 结果发现木犀草素可通过激活 p38/ROS/Caspase 级联反应促进  $\gamma$  电离辐射后非小细胞肺癌细胞凋亡, 表明木犀草素和  $\gamma$  电离辐射联合使用可增强放疗效果<sup>[51]</sup>。

## 3 木犀草素制剂

药物-磷脂复合技术是提高口服药物生物利用度和功效的一种很有前景的方法<sup>[66-67]</sup>。木犀草素磷脂复合物 (luteolin-phospholipid complex, LPC) 通过溶剂蒸发和冷冻干燥制备。Khan 等<sup>[68]</sup>采用光谱、差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 和 X 射线衍射 (X-ray diffraction method, XRD) 等方法研究 LPC 的理化性质, 测定给药大鼠的药代动力学参数, 评估 LPC 对 D-氨基半乳糖联合脂多糖 (GalN/LPS) 诱导的肝损伤的保护作用, 结果显示, LPC 载药量为 74.14%, 平均粒径为 147.4 nm, 体内生物利用度相较纯木犀草素增加 535.31%, 并且显著改善了 GalN/LPS 诱导的肝细胞损伤。该研究证明, LPC 的保肝作用比纯木犀草素更显著, 其粒径也更适合靶向运输, 是一种有效的木犀草素口服给药系统, 具有更强的生物利用度和保肝潜力。

有研究利用木犀草素的疏水性配制水溶性共聚物包封的纳米颗粒 (copolymer-encapsulated nanoparticle-luteolin, CENL), 在乳腺癌细胞中加入 CENL 可以降低细胞活力, 增加 ROS 和钙离子的产生, 诱导细胞凋亡, 表明该纳米制剂有效, 可以作为乳腺癌的潜在治疗药物<sup>[67]</sup>。聚合木犀草素纳米颗粒平均分子质量为 410 kDa, 在脂多糖刺激的巨噬



细胞中测试时显示出剂量依赖性抗炎活性,即使在高浓度下也不会导致细胞死亡,有望被进一步开发成抗炎药剂<sup>[69]</sup>。

#### 4 展望

当前,癌症治疗主要以手术切除、放化疗、激素治疗和免疫治疗为主<sup>[5-6]</sup>。寻找副作用小、安全、低毒的天然抗癌药物是药学领域的研究热点之一。木犀草素的抗肿瘤作用机制主要包括抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[18-20, 40, 58-59]</sup>、侵袭与转移<sup>[21-23, 60-61]</sup>,阻滞肿瘤细胞生长周期<sup>[23, 48, 62-63, 70]</sup>,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[24, 49, 51, 64, 71]</sup>,以及调控肿瘤细胞 ROS 水平<sup>[50, 68]</sup>等。天然存在的黄酮类化合物木犀草素因安全性高、副作用小,有望被开发成新型抗癌药物应用于临床抗癌研究。本文主要综述了木犀草素的抗肿瘤作用机制及其药物制剂。目前对木犀草素的研究大多集中于体外细胞实验及部分动物模型实验,缺乏较高水平的临床研究。因此,在木犀草素抗肿瘤相关机制研究的基础之上,亟需大量临床试验进行补充,更大程度地提高木犀草素作为抗癌药物的生物利用度及治疗效果。

#### 参考文献

[1] 王伟进, 张晓路. 中国癌症的现状与疾病负担[J]. 中国经济报告, 2019(4): 63-73.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.

[4] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69. DOI: 10.12037/YXQY.2021.03-10.

[5] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3855-3864. DOI: 10.26355/eur-rev\_201806\_15270.

[6] CASERO R A Jr, STEWART T M, PEGG A E. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(11): 681-695. DOI: 10.1038/s41568-018-0050-3.

[7] KOCIC B, KITIC D, BRANKOVIC S. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk: evidence from human population studies [J]. J BUON, 2013, 18(1): 34-43.

[8] 罗诚浩, 宋旭艳, 魏敏, 等. 黄芩苷、木犀草素混合物镇咳祛痰平喘作用的实验研究[J]. 世界中西结合杂志, 2012, 7(3): 212-214. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.2012.03.019.

[9] GUO Y R, LIU Y, ZHANG Z H, et al. The antibacterial activity and mechanism of action of luteolin against *Trueperella pyogenes* [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 1697-1711. DOI:

10.2147/IDR.S253363.

[10] 刘森. 木犀草素抗食源性病原菌的作用机制及其脂质体的制备研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2021.

[11] 王春红, 杨璐, 胡敏, 等. 乌拉草提取液中木犀草素含量的测定及其抗菌性能[J]. 纺织学报, 2021, 42(4): 114-120. DOI: 10.13475/j.fzxb.20200703707.

[12] DAR A A, FEHAID A, ALKHATANI S, et al. The protective role of luteolin against the methotrexate-induced hepato-renal toxicity via its antioxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects in rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(7): 1194-1207. DOI: 10.1177/0960327121991905.

[13] CONTI P, CARAFFA A, GALLENGA C E, et al. Powerful anti-inflammatory action of luteolin: potential increase with IL-38 [J]. Biofactors, 2021, 47(2): 165-169. DOI: 10.1002/biof.1718.

[14] SUN W L, YANG J W, DOU H Y, et al. Anti-inflammatory effect of luteolin is related to the changes in the gut microbiota and contributes to preventing the progression from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis [J]. Bioorg Chem, 2021, 112: 104966. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104966.

[15] Aruwa C E, Amoo S O, Koorbanally N, et al. Enzymatic dimerization of luteolin enhances antioxidant and antimicrobial activities [J]. Biocatal Agric Biotechnol, 2021, 35: 102105. DOI: 10.1016/j.bcab.2021.102105.

[16] 于艳华, 王月洁, 岳显文, 等. RP-HPLC 测定虎眼万年青中木犀草素含量及抗氧化能力研究[J]. 长春师范大学学报, 2021, 40(4): 70-75.

[17] TIAN C L, LIU X, CHANG Y, et al. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin [J]. S Afr N J Bot, 2021, 137: 257-264. DOI: 10.1016/j.sajb.2020.10.022.

[18] 韦金玉, 曾建红. 木犀草素对黑色素瘤 A375 细胞增殖和迁移的影响及其作用机制[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 1894-1897. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2019.12.004.

[19] 蓝欢荣. 木犀草素抑制乳腺癌细胞生长的功能研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019: 2-29.

[20] IIDA K, NAIKI T, NAIKI-ITO A, et al. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway [J]. Cancer Sci, 2020, 111(4): 1165-1179. DOI: 10.1111/cas.14334.

[21] YAO Y Y, RAO C H, ZHENG G, et al. Luteolin suppresses colorectal cancer cell metastasis via regulation of the miR-384/pleiotrophin axis [J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 131-141. DOI: 10.3892/or.2019.7136.

[22] MASRAKSA W, TANASAWET S, HUTAMEKALIN P, et al. Luteolin attenuates migration and invasion of lung cancer cells via suppressing focal adhesion kinase and non-receptor tyrosine kinase signaling pathway [J]. Nutr Res Pract, 2020, 14(2): 127-133. DOI: 10.4162/nrp.2020.14.2.127.

[23] PU Y S, ZHANG T, WANG J H, et al. Luteolin exerts an anti-cancer effect on gastric cancer cells through multiple signaling pathways and regulating miRNAs [J]. J Cancer, 2018, 9(20): 3669-3675. DOI: 10.7150/jca.27183.

[24] 张雪燕, 李蕾蕾, 石晓丽, 等. 木犀草素对喉癌 Hep2 细胞凋亡的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(6): 883-886. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.027.

[25] SAGAWA H, NAIKI-ITO A, KATO H, et al. Connexin 32 and luteolin play protective roles in non-alcoholic steatohepa-

- titis development and its related hepatocarcinogenesis in rats [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12): 1539–1549. DOI: 10.1093/carcin/bgv143.
- [26] 陈娟, 邓敏, 周焕, 等. 木犀草素抑制 PKM2 继而促进自噬诱导肝癌细胞凋亡[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(11): 1103–1108. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.11.04.
- [27] 黄龙岳, 宁洪鑫, 姚薛超, 等. 木犀草素提取和纯化工艺的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 53(4): 1185–1192. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.033.
- [28] MANZOOR M F, AHMAD N, AHMED Z, et al. Novel extraction techniques and pharmaceutical activities of luteolin and its derivatives [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(9): e12974. DOI: 10.1111/jfbc.12974.
- [29] 林祖武. HPLC 同时测定不同来源地锦草中 5 个成分的含量[J]. *中药材*, 2021, 44(7): 1701–1704. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.07.028.
- [30] 张闯, 陈世雨, 周伟伟, 等. 一测多评法同时测定尖叶假龙胆中龙胆苦苷、芒果苷、当药醇苷、木犀草素、去甲基雏菊叶龙胆酮及雏菊叶龙胆酮[J]. *中草药*, 2021, 52(15): 4675–4680. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.026.
- [31] 王智儀, 郭佳佳, 曹智威, 等. 花生壳中提取木犀草素及其含量测定[J]. *生物化工*, 2021, 7(3): 61–63. DOI: 10.3969/j.issn.2096-0387.2021.03.016.
- [32] 黄雯, 洪静, 刘亚平, 等. UHPLC 法同时测定马兰草中 10 种成分[J]. *中成药*, 2021, 43(6): 1509–1512. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.022.
- [33] 马春霞, 南敏伦, 司学玲, 等. 忍冬叶化学成分和药理作用研究进展[J]. *中国药师*, 2021, 24(6): 1138–1145. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2021.06.031.
- [34] 苏艺萍, 李煌, 褚克丹, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定鼠曲草中的 5 个黄酮类化合物[J]. *福建中医药*, 2021, 52(5): 38–41. DOI: 10.13260/j.cnki.jfjtc.012245.
- [35] GENDRISCH F, ESSER P R, SCHEMPP C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 170–180. DOI: 10.1002/biof.1699.
- [36] DING X J, ZHENG L L, YANG B, et al. Luteolin attenuates atherosclerosis via modulating signal transducer and activator of transcription 3-mediated inflammatory response [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 3899–3911. DOI: 10.2147/DDDT.S207185.
- [37] LI J, DONG J Z, REN Y L, et al. Luteolin decreases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice via a mechanism including decreasing AMPK-SIRT1 signaling in macrophages [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2593–2599. DOI: 10.3892/etm.2018.6499.
- [38] 刘方圆, 樊迪, 杨政, 等. 木犀草素对小鼠急性心肌梗死后心肌细胞缺血损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(4): 411–415. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.04.019.
- [39] WEI B, LIN Q, JI Y G, et al. Luteolin ameliorates rat myocardial ischaemia-reperfusion injury through activation of peroxiredoxin II [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3315–3332. DOI: 10.1111/bph.14367.
- [40] 储娜, 张璇, 阮大鹏, 等. 木犀草素对人肺癌细胞株 H460 增殖和迁移的影响[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(5): 736–739. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001904.
- [41] JIANG Z B, WANG W J, XU C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to im-
- prove anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 515: 36–48. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.05.019.
- [42] ZHANG M, WANG R, TIAN J, et al. Targeting LIMK1 with luteolin inhibits the growth of lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5560–5571. DOI: 10.1111/jcmm.16568.
- [43] 姚薛超, 宁洪鑫, 黄欢, 等. 木犀草素制剂的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(3): 873–882. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.03.032.
- [44] 宁东元, 覃晓莉, 张秋云, 等. 木犀草素制剂研究新进展[J]. *当代化工研究*, 2020(15): 140–141.
- [45] 刘佳丽. 木犀草素纳米结晶处方工艺及口服生物利用度研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [46] 李阳杰, 周敬. 木犀草素磷脂复合物的制备、表征及体内药动学行为[J]. *中成药*, 2019, 41(6): 1381–1384. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.06.036.
- [47] WANG L, ZHONG C, ZU Y G, et al. Preparation and characterization of luteolin nanoparticles for enhance bioavailability and inhibit liver microsomal peroxidation in rats [J]. *J Funct Foods*, 2019, 55: 57–64. DOI: 10.1016/j.jff.2019.01.054.
- [48] 高琳, 费静, 刘毅, 等. 木犀草素对下咽癌细胞 FaDu 抑制的作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(21): 3497–3499. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.21.025.
- [49] 易均路, 侯科名, 陈蓉. 木犀草素对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(2): 125–133. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.02.001.
- [50] WANG Q, WANG H D, JIA Y, et al. Luteolin induces apoptosis by ROS/ER stress and mitochondrial dysfunction in gliomablastoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(5): 1031–1041. DOI: 10.1007/s00280-017-3299-4.
- [51] CHO H J, AHN K C, CHOI J Y, et al. Luteolin acts as a radiosensitizer in non-small cell lung cancer cells by enhancing apoptotic cell death through activation of a p38/ROS/caspase cascade [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 1149–1158. DOI: 10.3892/ijo.2015.2831.
- [52] GANAI S A, FAROOQ Z, BANDAY S, et al. In silico approaches for investigating the binding propensity of apigenin and luteolin against class I HDAC isoforms [J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(16): 1925–1945. DOI: 10.4155/fmc-2018-0020.
- [53] HUA H, KONG Q B, ZHANG H Y, et al. Targeting mTOR for cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71. DOI: 10.1186/s13045-019-0754-1.
- [54] MIRZA-AGHAZADEH-ATTARI M, EKRAMI E M, AGHDAS S A M, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: implication for cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117481. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117481.
- [55] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744–757. DOI: 10.1038/s41568-018-0074-8.
- [56] CHEN Y F, ZHOU X P. Research progress of mTOR inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112820. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112820.
- [57] 刘晨曦, 路振, 杨华. 联合应用 mTOR 信号通路抑制剂促进肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2021, 19(10): 19–20. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2021.10.008.

- [58] WU H T, LIN J, LIU Y E, et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression via the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153437. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153437.
- [59] YAO X, JIANG W, YU D H, et al. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells *in vivo* and *in vitro* by suppressing MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 703-712. DOI: 10.1039/C8FO02013B.
- [60] CHEN Z C, ZHANG B, GAO F, et al. Modulation of G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis by luteolin in human colon cancer cells and xenografts [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1559-1565. DOI: 10.3892/ol.2017.7475.
- [61] YU Q, ZHANG M D, YING Q D, et al. Decrease of AIM2 mediated by luteolin contributes to non-small cell lung cancer treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 218. DOI: 10.1038/s41419-019-1447-y.
- [62] CAO Z J, ZHANG H N, CAI X Y, et al. Luteolin promotes cell apoptosis by inducing autophagy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017; 43(5): 1803-1812. DOI: 10.1159/000484066.
- [63] IM E, YEO C, LEE E O. Luteolin induces caspase-dependent apoptosis *via* inhibiting the AKT/osteopontin pathway in human hepatocellular carcinoma SK-Hep-1 cells [J]. *Life Sci*, 2018, 209: 259-266. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.025.
- [64] KUCHE K, BHARGAVI N, DORA C P, et al. Drug-phospholipid complex—a go through strategy for enhanced oral bioavailability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(2): 43. DOI: 10.1208/s12249-018-1252-4.
- [65] TALWARE N S, DIAS R J, GUPTA V R. Recent approaches in the development of phytolipid complexes as novel drug delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(6): 755-764. DOI: 10.2174/1567201815666180209114103.
- [66] KIM A R, LEE S L, PARK S N. Properties and *in vitro* drug release of pH- and temperature-sensitive double cross-linked interpenetrating polymer network hydrogels based on hyaluronic acid/poly (N-isopropylacrylamide) for transdermal delivery of luteolin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt A): 731-740. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.061.
- [67] MAHIN M, ALI A, ELAHE K, et al. Synthesis of a copolymer carrier for anticancer drug luteolin for targeting human breast cancer cells [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(4): 474-481.
- [68] KHAN J, SARAF S, SARAF S. Preparation and evaluation of luteolin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool against GalN/LPS induced liver damage [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4): 475-486. DOI: 10.3109/10837450.2015.1022786.
- [69] TAWORNCHAT P, PATTARAKANKUL T, PALAGA T, et al. Polymerized luteolin nanoparticles: synthesis, structure elucidation, and anti-inflammatory activity [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(4): 2846-2855. DOI: 10.1021/acsomega.0c05142.
- [70] KANG K A, PIAO M J, HYUN Y J, et al. Luteolin promotes apoptotic cell death via upregulation of Nrf2 expression by DNA demethylase and the interaction of Nrf2 with p53 in human colon cancer cells [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 1-14. DOI: 10.1038/s12276-019-0238-y.
- [71] IMRAN M, RAUF A, ABU-IZNEID T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108612.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 解举民, 段卓, 刘欣. 木犀草素抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *肿瘤药理学*, 2024, 14(2): 173-178. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.06.

Cite this article as: XIE Jumin, DUAN Zhuo, LIU Xin. Research progress of anti-tumor effects of luteolin [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 173-178. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.06.