DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.030

槲皮素抗急性髓系白血病作用机制研究进展

张曼[1],马秋玲[1,2,3,4],刘洺欣[1],郭家缘[1],苏雅静[1],刘文卿[1],
郭珏[1],李明蔚[1],王博[1],董文博[1],李东东[2],吴艺[2,3,4]

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450002;2.河南省中医院,河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;
3.河南中医药大学血液病研究所,河南 郑州 450002;4.河南省中西医结合防治血液病工程研究中心,河南 郑州 450002)

摘要:槲皮素作为中药的有效成分,在治疗急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)中展现出显著潜力。槲皮素通过调控细胞周期蛋白抑制AML细胞增殖,并间接通过热休克蛋白(heat shock protein,HSP)等调控细胞周期。槲皮素诱导AML细胞凋亡的机制多样,如调节凋亡蛋白表达、影响线粒体功能、抑制磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylin-ositol-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)通路,及调控细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)信号通路。槲皮素可以通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达影响AML。在AML细胞中,槲皮素促进细胞自噬,影响自噬关键结点及PI3K、缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)等信号通路,但在MV4-11中却表现出保护作用。槲皮素通过调节核因子NF-E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)、胞核中核因子κB(nuclear factor κB,NF-κB)及PI3K/AKT通路,发挥抗氧化损伤作用,影响AML的氧化应激。此外,槲皮素还具有表观遗传调控作用,能诱导脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)去甲基化,抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)活性,促进组蛋白H3和H4乙酰化,从而抑制AML。综述槲皮素通过多种机制对AML发挥治疗作用,为中医药在AML治疗领域提供了新的策略和方向。

关键词:急性髓系白血病;槲皮素;研究进展
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0143-07

Research Progress on Mechanism of Quercetin Against Acute Myeloid Leukemia

ZHANG Man[1],MA Qiuling[1,2,3,4],LIU Mingxin[1],GUO Jiayuan[1],SU Yajing[1],LIU Wenqing[1],GUO Jue[1],
LI Mingwei[1],WANG Bo[1],DONG Wenbo[1],LI Dongdong[2],WU Yi[2,3,4]

(1. The Second Clinical College of Medicine,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
3. Institute of Hematology,Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
4. Henan Engineering Research Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Blood Diseases,Zhengzhou 450002,Henan,China)

Abstract:Quercetin,as an active ingredient in traditional Chinese medicine,shows remarkable potential in the treatment of acute myeloid leukemia(AML). Quercetin inhibits AML cell proliferation by regulating cell cycle proteins and indirectly regulates the cell cycle through heat shock proteins(HSP) and others. Quercetin induces apoptosis in AML cells by various mechanisms,such as regulating apoptotic protein expression,affecting mitochondrial function,inhibiting the phosphatidylin-ositol-3-kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT) pathway and modulating the ERK and AMPK signaling pathways. Quercetin can affect AML through vascular endothelial growth factor(VEGF) expression. in AML cells,quercetin promotes cellular autophagy and affects autophagy key junctions and signaling pathways such as PI3K,hypoxia inducible factor-1α(HIF-1α) and mammalian tar-

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82204981);河南省中医药科学研究专项(2024ZY1010,2022ZY1056)
作者简介:张曼(1998-),女,河南郑州人,硕士在读,研究方向:中西医结合防治血液病。
通讯作者:马秋玲(1975-),女,河南郑州人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治血液病临床、科研和教学。E-mail:ling93317@163.com。

get of rapamycin(mTOR), but exhibits a protective effect in MV4 - 11. Quercetin exerts antioxidant damage and affects oxidative stress in AML by regulating nuclear factor erythroid 2 - related factor 2(Nrf2), nuclear factor kappa - B(NF - κB) and PI3K/AKT pathways. In addition, quercetin has epigenetic regulatory effects, inducing DNA demethylation, inhibiting HDAC activity and promoting histone H3 and H4 acetylation, thus inhibiting AML. This paper reviewed the therapeutic effects of quercetin on AML through multiple mechanisms, providing new strategies and directions for traditional Chinese medicine in the field of AML treatment.

Keywords: acute myeloid leukemia; quercetin; research progress

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种侵袭性恶性造血干细胞疾病,其特征是骨髓系异常分化原始细胞的克隆扩增,具有预后不良、生存期短等特点[1]。随着城市化进程和工业污染的日益增加,近年来其发病率有逐渐增加的态势,2022 年我国白血病新增病例 88 249 例,因白血病死亡病例 3569 例[2];预计 2024 年全球新增 AML 病例为 20 800 例,预计死亡病例为 11 220 例[3]。随着对 AML 发病机制研究不断深入,众多分子生物学靶点及遗传学异常用于 AML 的诊断和预后评价,针对特异靶点的新药应用于临床,使得 AML 的诊断和治疗更加精准。但因 AML 具有高度异质性和侵袭性,AML 的 5 年生存率及无病生存率尚未明显提高[4],尤其是高危 AML 患者,这表明在治疗白血病方面,仍然迫切需要创新药物和合理的联合疗法。

槲皮素(3,3′,4′,5,7 - 五羟黄酮醇)是自然界中最丰富的天然黄酮类化合物之一,属于黄酮醇组,外观为黄色结晶性粉末,化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$,相对分子质量为 302.236,微溶于水。槲皮素存在于一百多种中药中,例如连翘、贯众叶、银杏叶、接骨草、积雪草、菖蒲及桑叶等[5]。研究表明,槲皮素具有黄酮类化合物所具有的特性,还有抗病毒[6-7]、抗肿瘤[8-10]、调节氧化应激水平[11-12]、调控炎症微环境[13],预防或治疗心血管疾病及高胆固醇血症[7,14],同时可以协同化学药物治疗肿瘤等作用[15]。本文归纳槲皮素治疗急性髓系白血病的作用机制,以期为药物研发及临床应用提供参考。

1 槲皮素对急性髓系白血病的多靶点作用

1.1 细胞周期阻滞 肿瘤的发生、发展与细胞增殖密切相关,对细胞周期运转的相关蛋白及基因进行调控能够使肿瘤细胞的活性得到抑制,并进一步阻滞了肿瘤细胞的无限增殖。大量研究表明,槲皮素可以通过与特定调节周期的蛋白[周期蛋白 A、B、C、D(cyclin A、B、C、D)]、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin - dependent kinases, CDK)、p21、p27 相互作用,在 G2/M 或 G1/S 期阻断细胞的周期,抑制肺癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌、膀胱癌、鼻咽癌及结肠癌等细胞系的增殖[16-23]。

槲皮素以剂量依赖性方式调控 G1 - CDKs 蛋白使 AML 祖细胞阻滞在 G0/G1 期,抑制 AML 祖细胞的增殖,并且 AML - M3/M4/M5 祖细胞对槲皮素的敏感性远高于 M1/M2 祖细胞[24-25]。黄应桂等[26]研究发现槲皮素可以抑制 HL - 60 细胞增殖,并且抑制了周期相关蛋白 c - myc 及 cyclin D1 的表达。有研究发现槲皮素可以通过下调 CDK2 和 CDK4 及上调 p16 和 p21 蛋白的表达,将 HL - 60 细胞周期阻滞于 G0/G1[27];通过上调 cyclin B 及下调 cyclin D、cyclin E 蛋白的表达,将 U937 细胞周期阻滞于 G2/M 期[28];体内及体外研究发现槲皮素可以将人单核细胞白血病细胞 THP - 1 周期阻滞于 G0/G1 期[29];这表明槲皮素通过抑制周期蛋白的表达抑制 AML 细胞的体外增殖。另外,槲皮素可以通过下调 HSP27 及 HSP70 的表达间接调控周期蛋白影响 U937 细胞周期分布[30];敲低 HSP27 可以增强槲皮素抑制 U937 细胞增殖的作用,通过降低 p - AKT 和 p - mTOR 的表达,增加下调 cyclin D1 蛋白的表达程度,将 U937 细胞周期阻滞于 G2/M 期[31]。

1.2 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是一种细胞为维持稳定的内环境而发生的细胞程序性死亡形式,槲皮素可通过多条途径诱导 AML 细胞凋亡。将 HL - 60 细胞异种移植于 NOD/SCID 小鼠,槲皮素可以通过下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 - 2(B - cell lymphoma - 2, Bcl - 2)、Bcl - xL、Mcl - 1 和上调促凋亡蛋白Bcl - 2 相关 X 蛋白(Bcl - 2 - Associated X, Bax)的表达,使半胱天冬酶 - 3(Caspase - 3)活化,诱导异种移植小鼠细胞凋亡[32]。体外实验发现,槲皮素可以降低 Bcl - 2 表达以及增加 Caspase - 2 和 Caspase - 3 的活化诱导 HL - 60 细胞凋亡[32-33];并且进一步研究发现槲皮素可以抑制环细胞原酶 - 2(Cox - 2)mRNA 和 Cox - 2 蛋白的表达,调节下游的凋亡蛋白 Bcl - 2 和 Bax,诱导 Caspase - 3 依赖性凋亡[34]。SENG T[35]发现槲皮素通过激活 c - jun,使 Caspase - 8 活化,诱导 BH3 相互作用域死亡激动因子(BH3 interacting domain death agonist, Bid)裂解、Bax 构象变化以及细胞色素 c 释放,促使凋亡相关因子配体(factor - related apoptosis ligand, FASL)表达,触发外源性凋亡途径,诱导 HL - 60 细胞凋亡。槲皮素诱导 U937 细胞凋亡伴随 Mcl - 1 下调和 Bax 构象变化以及线粒体易位,触发细胞色素 c 释放并激活 Caspase - 3;敲低 Bax 逆转了Caspase - 3 激活及细胞凋亡,敲低 Mcl - 1 则可增强 Bax 激活和线粒体易位;在异种移植的小鼠肿瘤细胞中同样观察到Mcl - 1 下调和 Bax 活化[36]。SPAGNUOLO C 等[37]证明槲皮素可以干扰 Mcl - 1 的蛋白酶体依赖性降解,降低 Mcl - 1 mRNA 的稳定性,下调 Mcl - 1 的表达诱导 U937 细胞凋亡。研究发现,槲皮素可以使线粒体跨膜电位耗散和线粒体内膜通透性降低,促使线粒体功能障碍,诱导 THP - 1、NB4 及 HL - 60 细胞凋亡[38]。

槲皮素可以通过下调 PI3K 的表达、抑制 AKT 磷酸化,通过线粒体途径诱导 AML 细胞凋亡[33,39-40]。槲皮素与三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)联合使用可以导致线粒体跨膜电位耗散,刺激线粒体凋亡途径发生,诱导 Kasumi - 1、U937、THP - 1 及 HL - 60 细胞凋亡[41-42]。槲皮素和糖酵解抑制剂2 - 脱氧 - d - 葡萄糖(2 - deoxy - d - glucose, 2 - DG)共处理 HL - 60 细胞可引发线粒体孔开放,使细胞凋亡程度增加[38]。LEE W J

等[43]发现槲皮素诱导HL-60细胞凋亡作用与ERK通路相关,槲皮素通过激活ERK通路诱导细胞内氧化应激,在体外和体内诱导HL-60细胞凋亡;使用ERK抑制剂则抑制了槲皮素介导的Caspase-8、9、3及多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase,PARP]的活化以及线粒体膜去极化的作用,逆转了槲皮素诱导HL-60细胞凋亡作用[44]。槲皮素诱导HL-60凋亡同样与AMPK通路相关,槲皮素激活AMPK,上调p-AMPK的表达,影响细胞内能量代谢的变化,诱导HL-60细胞凋亡;抑制AMPK的活性后,槲皮素诱导细胞凋亡的作用减弱[45-46];槲皮素诱导的p-AMPK上调不依赖于肝激酶B1(liver kinase B1,LKB1)的活化,p-AMPK上调可以抑制Cox-2的表达进而调控Bcl-2依赖的细胞凋亡途径诱导的HL-60细胞凋亡[47]。

1.3 抑制血管生成 VEGF可以通过自分泌和旁分泌方式为白血病细胞提供增殖、存活和化疗耐药的优势[48-51],并且与AML预后相关[52-54]。槲皮素可以抑制AML细胞中VEGF的表达,进而改变NB4、K562及HL-60细胞的细胞形态,使细胞皱缩、核碎裂、胞膜不完整,并诱导其凋亡[55-58]。槲皮素通过下调MV4-11及HL-60细胞中VEGF、VEGFR2的蛋白表达,使PI3K及磷酸化AKT表达降低,促使Bcl-2表达的下调,导致Caspase蛋白激活及PARP剪切,诱导其细胞凋亡;槲皮素与VEGF/VEGFR2信号通路激活剂联合使用,该情况出现逆转,证明槲皮素对AKT/Bcl-2抗凋亡蛋白的抑制作用是由于VEGF/VEGFR2信号的下调[59]。

1.4 促进细胞自噬 槲皮素可以通过诱导自噬过程中的重要结点对细胞自噬产生影响,例如sirtuins[60]、活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生[61]、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)1/2[62]、Mek/ERK[63]。另外,槲皮素可以通过PI3K[27,33]、HIF-1α[64]、mTOR[45,65]等间接调节肿瘤细胞自噬。在HL-60细胞中,槲皮素可以通过抑制VEGF受体的表达,下调PI3K和p-AKT蛋白,使自噬标志物LC3-Ⅱ/Ⅰ比值增加及p62表达降低,促进细胞自噬[27,33]。在HL-60异种移植小鼠中,槲皮素可以促进线粒体释放细胞色素c,促使Caspase 9/3活化,上调Beclin-1、自噬相关基因(Autophagy-related Gene,ATG)7、ATG5-ATG12及LC3-Ⅱ/Ⅰ的表达,促进小鼠异种移植物发生自噬[32]。AMPK是调控细胞能量代谢的关键分子,能量代谢异常可诱发细胞凋亡及自噬,槲皮素能够活化HL-60细胞中的AMPK,使p-AMPK的表达增加,影响细胞内能量代谢的变化,促进细胞自噬发挥抗白血病作用[45];钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ,CaMKⅡ)是AMPK/mTOR信号通路的潜在上游分子,沉默HL-60细胞中的CaMKⅡ后,可以抑制p-AMPK的表达,抑制自噬的发生[66]。然而,在MV4-11细胞中,槲皮素通过抑制mTORC1信号通路,在诱导自噬发生的同时,可以激活溶酶体功能;自噬抑制剂与槲皮素共同作用于MV4-11细胞后,细胞死亡增加,证明槲皮素介导的自噬对AML细胞MV4-11具有保护作用[59]。见插页Ⅰ图1。

1.5 抗氧化活性 活性氧的损伤作用及抗氧化功能不全与肿瘤的发生发展密不可分。近年,研究显示槲皮素具有调节肿瘤细胞氧化应激水平的功效,它是十分有效的ROS清除剂[67-69]。在THP-1细胞中,槲皮素可以使脂多糖所诱导的ROS和一氧化氮(nitric oxide,NO)的水平降低[70]。研究表明,槲皮素可以激活ERK通路诱导细胞内氧化应激,使线粒体过氧化物和细胞内过氧化物含量增多,在体外和体内诱导HL-60细胞死亡[43]。另有研究发现槲皮素3~6 h短期处理HL-60细胞时,细胞内ROS含量降低,但没有对谷胱甘肽(glutathione,GSH)含量产生影响,并且使用GSH抑制剂并不能抑制细胞增殖,证明GSH并不是槲皮素抑制HL-60细胞增殖的早期因素[38,45]。

Nrf2是调控抗氧化应激的一种关键转录因子,其过度活化在肿瘤的恶性转化、治疗耐药和不良预后等方面起到作用。在人急性早幼粒细胞白血病NB4细胞系中,研究发现,槲皮素可降低细胞核内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、5-氧合酶(5-lipoxygenase,5-LOX)及Nrf2的含量,同时NFκB p65的含量增加,胞浆中NFκB p65含量减少,而其对胞浆和胞核中NFκB p50水平均无明显影响,表明槲皮素通过抗氧化损伤发挥对NB4细胞的杀伤作用[71]。槲皮素通过下调PI3K/AKT的表达,使急性髓系白血病细胞U937、NB4中的GSH耗竭,增强了ATO诱导细胞凋亡作用[41]。

1.6 表观遗传调控 槲皮素可以通过靶向促凋亡基因的表观遗传调节因子,诱导HL-60和U937细胞凋亡,其主要机制为:槲皮素以信号转导与转录激活因子3(Signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)依赖性方式使DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferases 1,DNMT1)和DNMT3a的表达降低,使促凋亡基因BCL2L11和死亡相关蛋白激酶1(Death-Associated protein kinase 1,DAPK1)以剂量和时间依赖性方式去甲基化;此外,槲皮素处理后,下调HDAC的表达,诱导H3和H4乙酰化积累,导致DAPK1、BCL2L11、BAX、APAF1、BNIP3和BNIP3L的启动子区H3ac和H4ac的富集增加3~10倍[72]。LEE W J等[43]发现槲皮素通过激活c-jun/AP-1和促进细胞中组蛋白H3乙酰化反式激活诱导FasL相关凋亡。在NB4细胞中,槲皮素可以通过降低HDAC8的表达进而提高组蛋白H3和H4的乙酰化水平;另外通过抑制组蛋白赖氨酸甲基转移酶(histone lysine methyltransferase 1,SUV39H1)、组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶(histone-lysine N-methyltransferase enzyme,EZH2)来降低组蛋白H3K9me3和H3K27me3的甲基化水平,抑制NB4细胞的增殖[73]。总之,槲皮素诱导AML细胞凋亡与槲皮素诱导DNA去甲基化活性、HDAC抑制、促进细胞中组蛋白H3和H4乙酰化以及参与凋亡途径的基因启动子区域在H3ac和H4ac中的富集相关。

2 小结与展望

槲皮素是一种天然黄酮类化合物,在基础研究中表现出抗肿瘤特性,可通过不同机制发挥抗AML作用,在临床治疗AML有良好的应用前景。本文归纳总结了槲皮素在抗AML治疗方面的研究成果,通过文献研究发现槲皮素对于AML具有抑制细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、促进细胞自噬、调节表观遗传及抗氧化活性的作用,然而还面临一些问题:1)槲皮素的水

表 1 槲皮素治疗急性髓系白血病作用机制

研究对象	作用靶点	调控机制	参考文献
AML 祖细胞	TGF－β1↑,G1－CDKs↓	阻滞细胞 G0/G1 到 S 期跃迁	[22,24]
HL－60	c－myc↓,cyclin D1↓	抑制细胞增殖	[25]
HL－60	CDK2/4↓,p16/p21↑,cleaved PARP↑,Caspase－3↑,LC3－Ⅱ↑,p62↓	阻滞细胞 G0/G1 到 S 期跃迁,诱导细胞凋亡,促进细胞保护性自噬	[26]
U937	Cyclin D/E↓,Cyclin B↑,cleaved PLC－γ1↑	阻滞细胞周期于 G2/M 期,诱导半胱天冬酶依赖性凋亡	[27]
U937	HSP 27/70↓	阻滞细胞周期于 G2/M 期,诱导细胞凋亡	[28]
U937	Notch 1↓ ,p－AKT↓,p－mTOR↓,Bax↑,Bcl－2↓,Cyclin B/D↓,HIF－1α↓,VEGF↓	shHSP27 协同阻滞细胞周期于 G2/M 期,诱导细胞凋亡,抑制细胞黏附能力	[29]
THP－1	POT1↓,TRF1↓,TRF2↑	阻滞细胞周期于 G0/ G1 期,诱导细胞凋亡	[30]
HL－60 异种移植小鼠	CDK2/6↓,Cyclin A/D/E↓,Bcl－2↓,cleaved Caspase－3↑,Bcl－xL↓,Mcl－1↓,Bax↑,LC3－Ⅱ/Ⅰ↑,ATG5－ATG12↑,ATG7↑,Beclin－1↑	阻滞细胞 G0/G1 到 S 期跃迁,诱导细胞凋亡,促进细胞自噬	[31]
HL－60	PI3K/p－AKT↓,Caspase－2/－3↑,Bcl－2↓,Bax↑,cleaved PARP↑	阻滞细胞 G0/G1 到 S 期跃迁,诱导细胞凋亡	[32]
HL－60	Bcl－2↓,Bax↑,cleaved Caspase－3↑,Cox－2↓	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[33]
HL－60	cleaved Caspase－8↑,FasL↑,cytochrome c↑,p－ERK↑,p－JUK↓,HAT↑,HADC↓	调节表观遗传调控,诱导细胞凋亡	[34]
U937、原代 AML 细胞	Mcl－1↓,Bax↑	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[35]
U937	Mcl－1↓	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[36]
HL－60、THP－1、NB4	p－AKT↓,p－ERK↓,p－p38↑,p－GSK－3α/β↓	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,影响细胞糖酵解代谢	[37]
MV4－11、HL－60	cleaved Caspase－3/8/9↑,Bax↑,Bcl－2↓,Mcl－1↓,cleaved PARP↑,Bid↓,cytochrome c↑,p－PI3K/p－AKT↓,p－VEGF↓,p62↓	抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[38]
U937、THP－1、HL－60	cytochrome c↑,Omi↑,Htra2↑,Bcl－xL↓,Bax↑,cleaved Caspase－8↑,Bid↑,GSH↓,p－AKT↓	诱导细胞凋亡	[39]
HL－60	cleaved PARP↑,cleaved Caspase－3、8、9↑,Bcl－xL↓,Bax↑,p－ERK↑,ROS↓	调节细胞内氧化应激,诱导细胞凋亡	[41]
HL－60	LC3－Ⅱ/Ⅰ↑,p－AMPK↑	诱导细胞凋亡,促进细胞自噬	[42]
HL－60	Cox－2↓,Bcl－2↓,Bax↑,Caspase－3↑,p－AMPK↑	诱导细胞凋亡	[43]
NB4、HL－60、K562	VEGF↓	改变细胞形态,诱导细胞凋亡	[48－50,52]
HL－60、原代 AML 细胞	p－AMPK↑,p－mTOR↓,LC3－Ⅱ/Ⅰ↑,Bcl－2↓,Bax↑	诱导细胞凋亡,促进细胞自噬	[60]
MV4－11 、HL－60	cleaved PARP↑,cleaved Caspase－3、8、9↑,Bcl－2↓,Bax↑,Mcl－1↓,Bid↓,p－VEGFR2↓ 、p－PI3K↓、p－AKT↓ ,p－mTOR↓,LC3－Ⅱ/Ⅰ↑,p62↓	诱导细胞凋亡,促进细胞保护性自噬	[61]
THP－1	ROS↓,NO↓	调节细胞内氧化应激,诱导细胞凋亡	[64]
NB4	SOD↓,5－LOX↓,Nrf2↓,NFκB p65↑(核)	调节细胞内氧化应激	[65]
U937、HL－60	STAT3↓,p－STAT3↓,DNMT1/3a↓,DAPK1↓,BCL2L11↓,HADCs 1/2↓	靶向促凋亡基因的表观遗传调节因诱导细胞凋亡	[66]
NB4	H3K9me3↓,H3K27me3↓,EZH2↓,SUV39H1↓,HDAC8↓	诱导细胞凋亡	[70]

溶解度小,口服利用度低,稳定性较差,极大限制其在临床上的应用;因此增加其吸收率,提高生物利用度,提高槲皮素的代谢活性从而发挥抗 AML 作用,在未来有很大的应用前景。2)目前槲皮素治疗 AML 的大多数研究仍集中于离体细胞实验,其体内作用机制尚待进一步研究证明。3)AML 分型多、发病机制复杂,其发生、发展受多个信号通路异常激活所调控,使得槲皮素治疗 AML 相关机制研究大多停留在表征层面,其上下游通路有待进一步深入研究。总之,由于槲皮素自身的固有缺陷及 AML 发病机制的复杂性等原因,使得该领域研究内容十分局限。因此从体内代谢及药效毒理等机制探索,结合生物信息学、蛋白质组学及代谢组学等手段,阐释并整合槲皮素抗 AML 的作用机制,为临床应用提供参考。

参考文献

[1] SHORT N J,RYTTING M E,CORTES J E. Acute myeloid leukaemia[J]. Lancet,2018,392(10147):593－606.

[2] XIA C F,DONG X S,LI H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022: profiles,trends,and determinants[J]. Chin Med J,2022,135(5):584－590.

[3] SIEGEL R L,GIAQUINTO A N,JEMAL A. Cancer statistics,2024[J]. CA A Cancer J Clinicians,2024,74(1):12－49.

[4] GUERRA M, ALOUANI E, HUESO T, et al. Relevance, risks, and benefits of early – phases clinical trials participations for patients with hematological malignancies from 2008 to 2023[J]. European J Haematology, 2025, 114(1): 89 – 97.

[5] LI Y, YAO J Y, HAN C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167.

[6] 甄英鹏,刘淑玲,孙茜. 槲皮素通过 SIRT1/FoxO3 信号通路对柯萨奇 B3 病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠的治疗作用及机制研究[J]. 病毒学报,2024,40(6):1307 – 1315.

[7] 孔露娇,鲁华,王心,等. 槲皮素对心肾综合征大鼠心肾功能的保护作用及机制[J]. 中国药房,2024,35(13):1612 – 1617.

[8] 邓娜,高议雁,李佳瑞,等. 棟酰胺对急性髓系白血病细胞线粒体功能的影响[J]. 天然产物研究与开发,2025,37(3):537 – 543.

[9] 朱陆姣,王海波,姜宁祖,等. 槲皮素对胃癌的抑制作用及免疫调节机理研究[J]. 西部中医药,2024,37(11):6 – 12.

[10] 高博,李芳. 槲皮素抗乳腺癌作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2024,31(6):193 – 196.

[11] 王静芳,李珂,刘金海,等. 天然抗氧化剂——槲皮素[J]. 化学与粘合,2024,46(6):611 – 615.

[12] 林晓霞,朱莉,马静怡,等. 槲皮素杜仲多糖纳米颗粒的表征、抗氧化及抗炎活性[J]. 食品工业科技,2025,46(15):126 – 134.

[13] 李雪,李博,谈彬,等. 槲皮素预处理 ALI 大鼠肺组织损伤、炎症/氧化应激反应、铁死亡及 Nrf2/HO – 1 信号通路激活情况观察[J]. 山东医药,2024,64(15):13 – 18.

[14] 耿嘉逸,王嫣然,王闯,等. 槲皮素调控 KCa3.1 和 NLRP3 表达对大鼠 PAH 右心衰竭的保护作用[J]. 蚌埠医学院学报,2024,49(6):711 – 716.

[15] EASTHAM L L, HOWARD C M, BALACHANDRAN P, et al. Eating green: shining light on the use of dietary phytochemicals as a modern approach in the prevention and treatment of head and neck cancers[J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(3): 182 – 191.

[16] CHOI J A, KIM J Y, LEE J Y, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells by quercetin[J]. Int J Oncol, 2001: 837 – 844.

[17] BENISTON R G, CAMPO M S. Quercetin elevates p27Kip1 and arrests both primary and HPV16 E6/E7 transformed human keratinocytes in G1[J]. Oncogene, 2003, 22(35): 5504 – 5514.

[18] ONG C, TRAN E, NGUYEN T, et al. Quercetin – induced growth inhibition and cell death in nasopharyngeal carcinoma cells are associated with increase in Bad and hypophosphorylated retinoblastoma expressions[J]. Oncol Rep, 2004, 2004: 727 – 733.

[19] 李华洋,许婧,那辉,等. 槲皮素通过 STAT3 信号通路抑制肺癌 A549 细胞迁移和侵袭[J]. 国际药学研究杂志,2017,44(3):262 – 266.

[20] 殷雪琴,张夏炎,高雅茹,等. 槲皮素对缺氧诱导的乳腺癌细胞增殖及干性的影响[J]. 中南药学,2019,17(11):1809 – 1813.

[21] HISAKA T, SAKAI H, SATO T, et al. Quercetin suppresses proliferation of liver cancer cell LinesIn vitro[J]. Anticancer Res, 2020, 40(8): 4695 – 4700.

[22] QIU D, YAN X X, XIAO X Q, et al. To explore immune synergistic function of Quercetin in inhibiting breast cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 632.

[23] 马静,霍飞霞. 基于 PI3K/AKT 信号通路研究槲皮素对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(8):1957 – 1959.

[24] LAROCCA L M, TEOFILI L, SICA S, et al. Quercetin inhibits the growth of leukemic progenitors and induces the expression of transforming growth factor – beta 1 in these cells[J]. Blood, 1995, 85(12): 3654 – 3661.

[25] LAROCCA L M, TEOFILI L, MAGGIANO N, et al. Quercetin and the growth of leukemic progenitors[J]. Leuk Lymphoma, 1996, 23(1 – 2): 49 – 53.

[26] 黄应桂,李岩松,康铁帮. 槲皮素对 HL – 60 细胞中 c – myc 和 cyclin D1 基因表达的影响[J]. 癌症,2000(8):832.

[27] CHANG J L, CHOW J M, CHANG J H, et al. Quercetin simultaneously induces G_0/G_1 – phase arrest and Caspase – mediated crosstalk between apoptosis and autophagy in human leukemia HL – 60 cells: CHANG et al[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(7): 1857 – 1868.

[28] LEE T J, KIM O H, KIM Y H, et al. Quercetin arrests G2/M phase and induces Caspase – dependent cell death in U937 cells[J]. Cancer Lett, 2006, 240(2): 234 – 242.

[29] 王振振. 槲皮素对白血病 THP – 1 细胞株端粒结合蛋白 TRF1、TRF2、POT1 表达影响的初步探究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.

[30] RONG Y, YANG E B, ZHANG K, et al. Quercetin – induced apoptosis in the monoblastoid cell line U937 in vitro and the regulation of heat shock proteins expression.[J]. Anticancer research, 2000, 20(6B): 4339 – 4345.

[31] CHEN X, DONG X S, GAO H Y, et al. Suppression of HSP27 increases the anti – tumor effects of quercetin in human leukemia U937 cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 689 – 696.

[32] CALGAROTTO A K, MASO V, JUNIOR G C F, et al. Antitumor activities of Quercetin and Green Tea in xenografts of human leukemia HL60 cells[J]. Sci Rep, 2018, 8: 3459.

[33] ZHANG Y, CHEN L, TANG J M, et al. Quercetin – induced apoptosis of HL – 60 cells by reducing PI3K/Akt[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(7): 7785 – 7793.

[34] NIU G M, YIN S M, XIE S F, et al. Quercetin induces apoptosis by activating Caspase – 3 and regulating Bcl – 2 and cyclooxygenase – 2 pathways in human HL – 60 cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2011, 43(1): 30 – 37.

[35] SENG T. Quercetin induces FasL – related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL – 60 cells[J]. Oncol Rep, 2011, 25(2): 583.

[36] CHENG S P, GAO N, ZHANG Z, et al. Quercetin induces tumor – selective apoptosis through downregulation of mcl – 1 and activation of bax[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5679 – 5691.

[37] SPAGNUOLO C, CERELLA C, RUSSO M, et al. Quercetin downregulates Mcl – 1 by acting on mRNA stability and protein degradation[J]. Br J Cancer, 2011, 105(2): 221 – 230.

[38] DE BLAS E, ESTAÑ M C, DEL CARMEN GÓMEZ DE FRUTOS M, et al. Selected polyphenols potentiate the apoptotic efficacy of glycolytic inhibitors in human acute myeloid leukemia cell lines. Regulation by protein kinase activities[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16(1): 70.

[39] SHI H, LI X Y, CHEN Y, et al. Quercetin induces apoptosis via

downregulation of vascular endothelial growth factor/akt signaling pathway in acute myeloid leukemia cells[J]. Frontiers in Pharmacology,2020,11:534171.

[40] 周云龙,林智敏,易小玉,等. PI3K/Akt 信号通路调控急性髓系白血病机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(13):63 - 70.

[41] RAMOS A M, ALLER P. Quercetin decreases intracellular GSH content and potentiates the apoptotic action of the antileukemic drug arsenic trioxide in human leukemia cell lines[J]. Biochem Pharmacol,2008,75(10): 1912 - 1923.

[42] 沈明月,吴晓龙,崔思远,等. 基于线粒体动力学探讨三氧化二砷联合槲皮素诱导人急性髓系白血病 Kasumi - 1 细胞凋亡的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5637 - 5641.

[43] LEE W J, HSIAO M, CHANG J L, et al. Quercetin induces mitochondrial - derived apoptosis *via* reactive oxygen species - mediated ERK activation in HL - 60 leukemia cells and xenograft[J]. Arch Toxicol,2015,89(7): 1103 - 1117.

[44] GERMANO C A, CLEMENTE G, STORNIOLO A, et al. mTORC1/ERK1/2 interplay regulates protein synthesis and survival in acute myeloid leukemia cell lines[J]. Biology,2023,12(5): 676.

[45] 肖洁,尹松梅,谢双锋,等. 槲皮素调控 AMPK 活性诱导 HL - 60 细胞自噬与凋亡[J]. 中山大学学报(医学科学版),2018,39(4):501 - 509.

[46] 宦瑞华. 槲皮素调控细胞能量代谢杀伤急性髓系白血病细胞的实验研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2022.

[47] 肖洁,牛国敏,尹松梅,等. 槲皮素抑制 HL - 60 细胞增殖与诱导凋亡机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2014,21(21): 1685 - 1690.

[48] DIAS S, HATTORI K, HEISSIG B, et al. Inhibition of both paracrine and autocrine VEGF/VEGFR - 2 signaling pathways is essential to induce long - term remission of xenotransplanted human leukemias[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2001,98(19): 10857 - 10862.

[49] JAYSON G C, KERBEL R, ELLIS L M, et al. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions[J]. Lancet, 2016,388(10043): 518 - 529.

[50] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, BULLINGER L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med,2016,374(23): 2209 - 2221.

[51] 何璇,彭文希. 培门冬酶联合 VDCP 方案治疗急性淋巴细胞白血病的效果及其对外周血 sFas、VEGF 等的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(1):20 - 24.

[52] KAMPEN K R, TER ELST A, DE BONT ESJM. Vascular endothelial growth factor signaling in acute myeloid leukemia[J]. Cell Mol Life Sci,2013,70(8): 1307 - 1317.

[53] 何昊,郑克春,周友根,等. 血清 sICAM - 1、VEGF、sFsa 水平在急性白血病中的变化及临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(12):1487 - 1490.

[54] 张岱,梅书豪,尹振东. "干白沙"方案对急性髓系白血病患者血管内皮生长因子、白细胞介素 - 6 及肿瘤坏死因子 - α 水平的影响[J]. 癌症进展,2023,21(18):2066 - 2068.

[55] 王晨,钟璐,陈芳源,等. 槲皮素对 HL - 60 细胞形态及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 诊断学理论与实践,2004(6): 36 - 38.

[56] 徐新荣,于海涛,李敏,等. 槲皮素磷脂复合物固体分散体增强对氧化损伤小鼠视网膜的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):775 - 778.

[57] 钟璐,陈芳源,王海嵘,等. 槲皮素对 K562 细胞生长及血管内皮生长因子分泌的影响[J]. 白血病 · 淋巴瘤,2006(3): 161 - 163.

[58] 钟璐,陈芳源,王海嵘,等. 槲皮素在体外对 NB4 细胞形态及 VEGF 分泌的影响[J]. 中华肿瘤杂志,2006(1):25 - 27.

[59] 石欢. 槲皮素介导 VEGF/AKT 通路诱导急性髓系白血病细胞凋亡的机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2020.

[60] HOWITZ K T, BITTERMAN K J, COHEN H Y, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan [J]. Nature,2003,425(6954): 191 - 196.

[61] MERTENS - TALCOTT S U, BOMSER J A, ROMERO C, et al. Ellagic acid potentiates the effect of quercetin on p21waf1/cip1, p53, and map - Kinases without affecting intracellular generation of reactive oxygen species *in vitro*[J]. J Nutr,2005,135(3): 609 - 614.

[62] 李云飞,庞利君,束龙武,等. 芪黄健脾滋肾颗粒可改善小鼠系统性红斑狼疮血小板减少:基于 Ca^{2+}/CaMK2/AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬[J]. 南方医科大学学报,2024,44(12): 2327 - 2334.

[63] NGUYEN T T T. The role of activated MEK - ERK pathway in quercetin - induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells[J]. Carcinogenesis,2003,25(5): 647 - 659.

[64] WANG K, LIU R, LI J Y, et al. Quercetin induces protective autophagy in gastric cancer cells: Involvement of Akt - mTOR - and hypoxia - induced factor 1α - mediated signaling[J]. Autophagy, 2011,7(9): 966 - 978.

[65] KLAPPAN A K, HONES S, MYLONAS I, et al. Proteasome inhibition by quercetin triggers macroautophagy and blocks mTOR activity [J]. Histochem Cell Biol,2012,137(1): 25 - 36.

[66] XIAO J, ZHANG B, YIN S M, et al. Quercetin induces autophagy - associated death in HL - 60 cells through CaMKKβ/AMPK/mTOR signal pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin,2022:1244 - 1256.

[67] BOOTS A W, HAENEN G R M M, BAST A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical[J]. Eur J Pharmacol, 2008,585(2 - 3): 325 - 337.

[68] 李怡,陈其章,范临夏,等. 槲皮素协同影响 DNA 修复和 ROS 水平提高 NSCLC 细胞的放疗敏感性[J]. 中药药理与临床,2023,39(11):62 - 67.

[69] 陈秀楠,王瑞琦,单红英,等. 槲皮素通过抑制 p38 MAPK/NOX4 信号通路减轻 H_2O_2 诱导的人子宫内膜基质细胞氧化应激损伤[J]. 四川大学学报(医学版),2024,55(3):552 - 558.

[70] ZHANG M, SWARTS S G, YIN L J, et al. Antioxidant properties of quercetin[M]//Oxygen Transport to Tissue XXXII. Boston, MA: Springer US,2011: 283 - 289.

[71] RUBIO V, GARCÍA - PÉREZ A I, HERRÁEZ A, et al. Different roles of Nrf2 and NFKB in the antioxidant imbalance produced by esculetin or quercetin on NB4 leukemia cells[J]. Chem Biol Interact,2018,294: 158 - 166.

[72] ALVAREZ M C, MASO V, TORELLO C O, et al. The polyphenol quercetin induces cell death in leukemia by targeting epigenetic regulators of pro - apoptotic genes[J]. Clin Epigenet, 2018, 10(1): 139.

[73] 杨旭. 槲皮素对白血病表观遗传修饰的机制研究[D]. 武汉:武汉科技大学,2012.