

引用:王文浩,李宗宏,韩晨,等.木犀草素抗肺癌机制的研究进展[J].现代中医,2024,44(6):7-12.

# 木犀草素抗肺癌机制的研究进展<sup>\*</sup>

王文浩<sup>1</sup> 李宗宏<sup>1</sup> 韩晨<sup>1</sup> 王琰<sup>2,3,4</sup> 徐瑞荣<sup>2,3,4\*\*</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355;

2. 山东省卫生健康委员会中西医结合血液学重点实验室,山东 济南 250014;

3. 山东中医药大学附属医院血液病科,山东 济南 250014;

4. 山东中医药大学血液病研究所,山东 济南 250014)

**摘要:**天然黄酮类化合物木犀草素在预防肺癌、抗肺癌等方面具有极大的潜力,基于近几年的相关文献就木犀草素抗肺癌作用及机制进行综述,对其抑制肺癌细胞的增殖、诱导肺癌细胞凋亡和自噬、抑制肺癌细胞的迁移和侵袭、缓解肺癌药物耐药等方面进行重点阐述,为木犀草素抗肺癌机制的研究及相关药剂研发提供相关理论支持。

**关键词:**木犀草素;肺癌;作用机制;研究进展

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A

**文章编号:**1672-0571(2024)06-0007-06

**DOI:**10.13424/j.cnki.mtcm.2024.06.002

肺癌是一种常见的肺部恶性肿瘤,根据其不同的细胞形态分类:约 15% 的肺癌属于小细胞肺癌,其余大部分则被归类为非小细胞肺癌。其中非小细胞肺癌中最常见的亚型是肺腺癌和肺鳞状细胞癌<sup>[1]</sup>。近年来,我国肺癌的发病率和死亡率持续上升,已经成为中国社会的重大公共卫生问题<sup>[2]</sup>。尽管分子靶向药物的研发为肺癌患者带来了新的希望,但是疗效不理想、预后欠佳的问题依然存在。传统放疗、化疗方式又不可避免的带来全身的不良反应和毒副作用<sup>[3]</sup>。因此,进一步探求安全、有效的治疗肺癌的药物显得格外重要。

中医认为,肺癌是由于正气虚损、痰气瘀毒凝结于肺部所致,属本虚标实之证<sup>[4]</sup>。研究发现,一些中药复方在抑制肺癌进程、改善生存质量方面有着优异的表现<sup>[5-6]</sup>。为探究中药中发挥抗癌作用的有效成分,ZHUANG Z 等<sup>[7]</sup>通过网络药理学发现木犀草素是鹤鹑片治疗肺癌的关键化合物之一。在由黄芪、白术、灵芝、淫羊藿、山萸肉、蜂房、干蟾皮等中药组成的益气养精方中,木犀草素也是重要的活性成分<sup>[8]</sup>。LI X 等<sup>[9]</sup>研究发现益肺清化颗粒中的木犀草素成分在 80  $\mu\text{M}$  时可以显著下调雄激素受体(AR)、降低 AR 蛋白的表达,抑制肺癌细胞增殖,阻

碍肺癌进展<sup>[9]</sup>。此外,在补血理气化痰汤<sup>[10]</sup>、清肺解毒汤<sup>[11]</sup>中也发现含有木犀草素成分。因此,木犀草素可能是重要的抗癌成分,值得进一步探讨研究。

木犀草素是一种黄酮类化合物,主要以糖苷的形式存在,广泛存在于果蔬和药材中,如芹菜、辣椒、欧芹、洋葱叶、西兰花、胡萝卜、卷心菜、黄芪、党参和当归等。研究表明,木犀草素是一种天然的抗氧化剂,具有较强的抗炎、抗糖尿病、保护心脏等功能<sup>[12]</sup>。木犀草素在预防肺癌、抗肺癌等方面也表现出了极大的潜力。例如,KASALA ER 等<sup>[13]</sup>通过给正常小鼠口服苯并(a)芘[B(a)P](50 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>体重)建立肺癌模型,评估了木犀草素治疗肺癌的潜能。该研究提示木犀草素可以抵消口服 B(a)P 带来的癌胚抗原、脂质过氧化物等指标的上升,使肺泡保留相对正常的生理结构,显著减少肺泡损伤。未来木犀草素可能成为预防肺癌的潜在新型药物,降低肺癌的发病风险。现综述近期木犀草素抗肺癌机制的文献,希望能够为临床上肺癌的治疗提供相关理论支持和科学依据。

## 1 抑制肺癌细胞的增殖

肺癌细胞具有无限分裂增殖的特点,抑制肺癌细胞的增殖是治疗肺癌的有效策略。木犀草素中含

\* 基金项目:山东省自然科学基金重点项目(ZR2020KH023)

\*\* 通讯作者:徐瑞荣,主任医师。E-mail:xrr18@sina.com

有共轭双键的双环位于同一平面上,这有利于接近酶底物的结合位点;其右侧环含有两个相邻的羟基,这导致相关酶活性受到抑制<sup>[14]</sup>。研究发现,木犀草素在 80  $\mu\text{M}$  时就可以显著抑制 A549 和 NCI-H460 细胞株,而对正常细胞 BEAS-2B 无毒性<sup>[15]</sup>。Claudin-2 的高度表达与肺腺癌细胞的无限制增殖密切相关。研究表明,木犀草素可以阻滞 STAT3 与 claudin-2 结合,而不影响 STAT3 的磷酸化,进而降低 A549 细胞中 claudin-2 在 mRNA 和蛋白水平的表达,发挥对肺癌细胞增殖调控的作用<sup>[16]</sup>。木犀草素还可以抑制细胞周期蛋白 B1/cdc2 活性、促进 p21 表达,诱导细胞发生 G2/M 期阻滞,从而抑制肺癌 A549 和 H460 细胞增殖<sup>[17]</sup>。

因此,木犀草素主要通过调节相关转录激活因子、调控细胞周期蛋白表达、诱导细胞发生周期阻滞,从而发挥抑制肺癌细胞增殖的作用。

## 2 诱导肺癌细胞凋亡和自噬

木犀草素是一种常见的膳食类黄酮,主要通过死亡受体途径和线粒体途径诱导细胞凋亡。JIANG ZB 等<sup>[18]</sup>的实验表明:在 KRAS 突变的非小细胞肺癌 NSCLC 细胞中,木犀草素及其衍生物可以通过降低 PD-L1 的表达、抑制信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化,提高 IL-2、TNF- $\alpha$  的表达水平,从而刺激免疫应答,并诱导细胞凋亡。ZHANG M 等<sup>[19]</sup>研究揭示了木犀草素呈剂量依赖性降低 p-LIMK1/2、下游 p-cofilin、cyclin D1 的表达,提高 caspase-3 等表达水平,从而诱导肺癌细胞凋亡。JIANG ZQ 等<sup>[20]</sup>研究表明木犀草素对 A549 和 H460 细胞均有诱导凋亡的作用。同时,木犀草素可以显著降低肿瘤的生长速度,减小肿瘤的体积,具有良好的抗肺癌作用,其作用机制为木犀草素通过上调 miR-34a-5p,进而抑制其下游靶点 MDM4,重新激活 p53,诱导 caspase 依赖的凋亡通路,促进肺癌细胞凋亡。何飞<sup>[21]</sup>发现木犀草素可以通过诱导过量的 ROS 启动细胞凋亡程序。另外,木犀草素可以提高 Bax/Bcl-2 的比值,促进 caspase3 的裂解和活化,激活线粒体介导的凋亡途径,诱导肺癌细胞凋亡<sup>[22]</sup>。木犀草素还可以增强 DR5 的表达,激活 DR5 介导的外在死亡受体途径,诱导肺癌细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

此外,在用木犀草素处理非小细胞肺癌细胞后,发现 ROS 介导的细胞自噬现象,该现象潜在的机制

可能是激活了氧化应激所依赖的磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K),随后诱导 Akt/mTOR/p70S6K 通路激活<sup>[24]</sup>。陈庆等<sup>[25]</sup>研究发现,木犀草素可以导致自噬特异性蛋白 LC3-II、Beclin1 的表达水平升高,诱导人肺腺癌 A549 细胞死亡,这说明木犀草素可以诱导肺癌细胞自噬。

因此,木犀草素主要通过活化 caspase 家族,激活外源性死亡受体途径和内源性线粒体途径,诱导细胞的凋亡。木犀草素还可以激活 PI3K/Akt/mTOR 等自噬相关通路,促进自噬特异性蛋白 (LC3-II、Beclin1 等) 表达,进而诱导细胞自噬。

## 3 抑制肺癌细胞的迁移和侵袭

肺癌细胞迁移和侵袭是肺癌的基本特征,是涉及多基因、多蛋白调控的复杂过程,同时也是肺癌患者复发和死亡的重要原因。肺癌细胞可以通过影响粘着斑激酶 (FAK) 通路、RAS 通路、基质金属蛋白酶 (MMPs) 家族、上皮-间质转化 (EMT) 等途径发生肝、脑、骨骼等部位的转移。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在调节细胞增殖和存活、细胞黏附、细胞运动和侵袭中也发挥着基础性作用<sup>[26]</sup>。

**3.1 抑制肿瘤血管的生成** 新生肿瘤的生长与分裂对于血管数量有着更高的需求,以维持自身供能,排出产生的废物。肿瘤的转移与侵袭亦依赖于血管的生成,主要通过血液循环将肿瘤细胞播散于其他组织与器官。血管内皮细胞的生长和增殖是促进血管新生的关键环节,其重要诱导因素之一就是血管内皮生长因子 (VEGF)。HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路在血管生成中发挥着重要作用,被认为是治疗癌症转移的重要靶点。研究发现,木犀草素可以显著抑制 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路,降低 VEGF-A、p-VEGFR-2 等因子的表达,抑制血管生成,发挥抗肿瘤转移的功能<sup>[27]</sup>。此外,ANSÓ E 等<sup>[28]</sup>发现黄酮类物质木犀草素可以在诱导 HIF-1 $\alpha$  表达的同时,通过一种核 HIF 非依赖机制抑制 VEGF 的转录,阻止血管新生。基质金属蛋白酶家族在生理、病理过程中都可以发挥重要作用,如胚胎发育、炎症反应等。在大多数恶性肿瘤中 MMPs 都呈现高表达状态,这与其能够诱导微血管生成、降解细胞外基质来促进癌细胞的迁移和侵袭密切相关。任开明等<sup>[29]</sup>研究发现,用木犀草素处理 A549 细胞后,可以明显抑制 MMP2 和 MMP9 等相关因子的表达,降低穿膜细胞数。另外,木犀草

素在浓度为 100  $\mu\text{M}$  时可以影响到 MMP9 的活性,抑制肺癌细胞转移<sup>[30]</sup>。因此,木犀草素可以通过抑制 HIF 相关通路来降低 VEGF 的表达,或者调控 MMPs 家族(MMP2、MMP9 等)的相关水平,来阻止肿瘤血管的生成,进而阻断肿瘤的转移与侵袭。

**3.2 抑制上皮-间质转化** 上皮-间充质转化是指极化的上皮细胞转变为间充质细胞表型,获得侵袭迁移能力的过程。近年来,EMT 得到了越来越多的关注,其在肿瘤发生发展、浸润迁移等过程中发挥着至关重要的作用,可以使肿瘤细胞获得更强力的攻击性。因此,阻断 EMT 过程可以有效抑制肿瘤细胞发生扩散。阮存静等<sup>[31]</sup>通过 TGF- $\beta$ 1 处理肺癌 A549 细胞后,发现细胞呈现纤维样改变。而木犀草素可以逆转这种细胞形态上的改变,其 EMT 相关蛋白 E-cadherin 表达也相对增多。这表明木犀草素可以逆转 EMT 过程,降低细胞侵袭率。阮君山等<sup>[32]</sup>研究了木犀草素调控 EMT 的分子机制,结果证明木犀草素能够通过降低 Integrin 的表达发挥抑制 EMT 的作用,进而影响细胞侵袭。因此,木犀草素可以通过调控 EMT 相关蛋白(E-cadherin、Integrin 等),逆转 EMT 过程,恢复细胞形态改变,阻断肿瘤细胞的侵袭。

**3.3 影响相关通路及因子** 研究发现,木犀草素还可以通过影响其他通路与因子来抑制肺癌细胞的侵袭、迁移。MASRAKSA W 等<sup>[33]</sup>发现木犀草素能够通过阻碍丝状伪足的形成,下调 FAK-Src 信号通路中 Ras 相关的 C3 肉毒毒素底物 1(Rac1)、细胞分裂控制蛋白 42(Cdc42)和 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)等相关蛋白的表达,从而抑制 A549 细胞的侵袭和迁移。LIN HW 等<sup>[34]</sup>研究发现木犀草素可以降低由 PM2.5 诱导的 H460 肺癌细胞的迁移能力,其作用机制是木犀草素可以通过抑制 EGFR-PI3K-AKT 通路的激活,降低 PI3K-AKT 的表达水平,从而减少肺癌血管生成,阻滞肺癌细胞的侵袭和转移。此外,木犀草素可以通过影响该通路进一步降低 pro-MMP-2 和 ICAM-1 等促进扩散和转移的相关因子的表达。木犀草素还可以通过调节 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路,逆转 PM2.5 对肺泡的损伤,减少肺泡的充血、水肿及塌陷率<sup>[35]</sup>。因此,木犀草素可以通过影响 FAK 通路、RAS 通路、EGFR-PI3K-AKT 通路、MAPK/NF- $\kappa$ B 通路等相关通路,调控相关蛋白

的表达,减少细胞黏附,从而抑制肺癌细胞迁移、侵袭。

另外,研究表明木犀草素可以阻滞其他部位的癌细胞向肺部迁移,例如木犀草素可以呈剂量依赖性的方式下调  $\beta$ -catenin 等因子的过度表达,从而抑制肺部细胞的上皮细胞-间充质转化,达到抑制三阴性乳腺癌对肺部的迁移和侵袭<sup>[36]</sup>。

4 缓解肺癌相关症状

骨癌痛(bone cancer pain,BCP)是癌症患者最严重的并发症之一,在晚期肺癌患者中非常常见。然而,目前尚缺乏缓解疼痛的有效方法<sup>[37]</sup>。ZHOU YS 等<sup>[38]</sup>研究发现,木犀草素在调节肿瘤疼痛方面发挥着关键性作用。木犀草素可通过抑制由小鼠肺癌细胞引起的 BCP 中 p38 MAPK 的磷酸化来抑制星形胶质细胞、小胶质细胞和 NLRP3 炎症小体的激活,并且以剂量依赖的方式改善小鼠肺癌诱导的 BCP。因此木犀草素可能成为一种缓解肺癌引起的骨痛的新型治疗药物,值得进一步研究和探索。

癌症恶病质是一种复杂的衰弱综合征,体重和骨骼肌萎缩是恶病质的重要标志。恶病质明显使肺癌患者的管理复杂化,显著降低患者的生活质量和生存率,寻找缓解恶病质的药物是一个迫切需要解决的问题<sup>[39]</sup>。CHEN T 等<sup>[40]</sup>实验证明木犀草素可以显著缓解癌症诱导的骨骼和心肌萎缩,降低炎症介质 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的产生从而减轻体内的炎症反应。此外,还可以在转录和翻译水平上抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,继而抑制 MuRF1 的表达,保护骨骼肌和心肌免受肺癌带来的损伤。可以说木犀草素可能成为潜在的新型抗肺癌恶病质药物。因此,木犀草素可以缓解骨癌痛、癌症恶病质等肺癌并发症,提高患者生活质量,改善患者预后情况。

5 耐药抵抗及协同增效

“药泵”作用是造成肺癌细胞耐药的重要原因之一,这种作用是通过 ATP 结合盒转运体蛋白家族能够将药物泵出细胞外实现的。研究发现黄酮类化合物能够抑制 ATP 结合盒转运蛋白而逆转多药耐药性,是具有极大潜力的抗多重耐药性化合物<sup>[41]</sup>。肺癌细胞对肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)表现出比正常细胞更强的敏感性,可以特异性诱导肿瘤细胞凋亡,这凸显出 TRAIL 作为一种新型有效抗癌药物的潜力。然而,TRAIL 的治疗效

果却因耐药性而受到限制<sup>[42]</sup>。WU B 等<sup>[23]</sup>研究发现木犀草素单独或联合应用 TRAIL 可以增加 c-Jun n-末端激酶 (JNK) 的磷酸化进而激活 JNK 信号通路,发挥增强 DR5 表达、减少细胞的线粒体长度、促进动力相关蛋白 1 (Drp1) 介导的线粒体裂变的作用,最终激活细胞凋亡,增强 NSCLC 细胞对 TRAIL 的敏感性<sup>[23]</sup>。LEE YJ 等<sup>[43]</sup>观察到木犀草素对于顺铂耐药株非常敏感,并且能抑制 TAM RTK 的表达,因此推测 TAM RTK 可能是克服化疗耐药、抑制癌细胞增殖的潜在靶点,木犀草素有利于逆转顺铂的耐药,提高肺癌的治疗效果。HUANG G 等<sup>[44]</sup>研究发现,奥希替尼联合木犀草素可以通过抑制 HGF-MET-Akt 通路,克服由 MET 扩增和过度激活诱导的奥希替尼获得性耐药,增强奥希替尼的抗肿瘤作用。另外,还有研究发现木犀草素对抑制突变 EGFR 与 HSP90 结合有一定的效果,进而诱导 EGFR 突变受体的分解,如突变 T790M,而该受体的突变是导致获得性厄洛替尼等相关药物耐药的重要原因之一。因此,木犀草素可能成为治疗厄洛替尼耐药的新的治疗策略<sup>[45]</sup>。

另一方面,越来越多的证据表明木犀草素可以提高抗癌药物的敏感性,减弱毒性和不良反应,因此可以作为一种潜在的增敏剂。木犀草素 (50 和 100 mg · kg<sup>-1</sup>) 可以清除 ROS/RNS、抑制促凋亡蛋白和炎症反应等,降低多柔比星对肺部和造血系统的毒性,改善大鼠血象,提高其生存质量<sup>[46]</sup>。王允等<sup>[47]</sup>研究证明肌醇和木犀草素可能通过抑制 PDK1 和 Akt 表达而抑制肺癌细胞生长迁移,二者联合应用的抑制作用强于单纯的木犀草素组或者肌醇组。此外,木犀草素还可以增加 ROS 的产生,提高非小细胞肺癌对于放疗的敏感性<sup>[48]</sup>。

因此,木犀草素可以通过抑制 HGF-MET-Akt、PI3K/Akt 等相关通路,调控多种凋亡相关蛋白 (Drp1 等) 和耐药相关蛋白 (ATP 等) 表达,调控 ROS 浓度,克服肿瘤细胞耐药,提高药物敏感性,增强治疗效果。

## 6 调节 micro RNA

Micro RNAs (miRNAs) 是由 18 ~ 24 个核苷酸组成的非编码单链 RNA,能够参与人体内大部的基因表达和信号通路的调控,在癌症发生发展的过程中扮演着至关重要的角色。例如:上调 miR-124 水平

可以有效抑制肝脏癌前病变,阻碍肝癌进程<sup>[49]</sup>。ZHENG H 等<sup>[50]</sup>研究发现,木犀草素可以通过调节 circ\_1/miR-0000190a-130p 阻断肺癌细胞的生长、转移。JIANG ZQ 等<sup>[20]</sup>发现木犀草素对于肺癌的抑制作用与 miR-34a-5p 有密切关系,通过上调 miR-34a-5p 的表达水平进而诱导 caspase 依赖的凋亡通路,加速肺癌细胞的凋亡。

木犀草素可以调节 micro RNA (miR-0000190a-130p、miR-34a-5p 等),抑制肿瘤细胞生长、繁殖,发挥对于肺癌的治疗作用。

## 7 结语

虽然对木犀草素在抗肿瘤机制等方面的研究不断深入,但是仍然有许多不足,导致木犀草素及其衍生物不能独立作为抗癌药物应用于临床。例如:由于木犀草素中含有酚羟基,其水溶性、脂溶性较差,生物利用度低,严重影响其发挥抗癌抑癌作用<sup>[51]</sup>。但随着药物化学和纳米技术的突破性发展,木犀草素的新型相关制剂不断上市,这极大提高了木犀草素的应用效率。IMAM SS 等<sup>[52]</sup>采用薄膜水化法将胆固醇、span 60、磷脂酰胆碱和 labrasol 制备成用于负载木犀草素的纳米囊泡。研究发现木犀草素纳米囊泡 12 h 内最大释药量为 (88.28 ± 1.13)%,显著高于纯净的木犀草素组 (20.1 ± 1.21)%,并且表现出更大的抗氧化潜力和更低的细胞毒性。此外,肖建鹏等<sup>[53]</sup>运用逆相蒸发法制备出了包裹木犀草素的透明质酸胶束,与单纯木犀草素相比抑癌率显著提高 (由木犀草素组的 20.7% 提高为低剂量胶束组的 40.1%),且与顺铂相比毒副作用更小、靶向性更强,可以更好地达到调节小鼠的免疫功能的目的是。

随着蛋白组学和代谢组学等技术的不断发展,对肺癌的认识不断加深,这将有利于开发出新的木犀草素衍生物制剂作为肺癌的治疗药物。总之,木犀草素具有巨大的潜力成为新型抗肺癌药物,为肺癌患者解除病痛带来希望。

## 参考文献

- [1] SALEHI-RAD R, LI R, PAUL MK, et al. The biology of lung cancer: development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment[J]. Clinics in Chest Medicine, 2020, 41(1): 25-38.
- [2] WU FY, WANG L, ZHOU CC. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Current Opinion in Oncology, 2021, 33(1): 40-46.
- [3] 王慧慧, 刘丹丹. 小细胞肺癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(16): 1621-1624.
- [4] 吴琳, 姚欢, 王西歌, 等. 阳和汤治疗肺癌的临床应用与研究进展

[J]. 现代中医药,2021,41(3):10-13.

[5]赵艳莉,李仁廷,吴召利. 扶正祛痰方联合顺铂治疗非小细胞肺癌的实验研究[J]. 现代中医药,2018,38(4):102-105.

[6]胡序,席孝忠. 自拟扶正益气化痰方辅助治疗晚期非小细胞肺癌患者的效果及对免疫功能的影响[J]. 现代中医药,2021,41(4):95-98.

[7]ZHUANG ZJ, CHEN QY, HUANG CH, et al. A comprehensive network pharmacology-based strategy to investigate multiple mechanisms of HeChan Tablet on lung cancer[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; ECAM,2020,2020:7658342.

[8]YI KY, ZHOU YN, ZHANG M, et al. The core mechanism of Yiqi Yangjing Decoction inhibiting nonsmall-cell lung cancer [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; ECAM, 2022,2022:2256671.

[9]LI X, TANG YL, LIANG PC, et al. Luteolin inhibits A549 cells proliferation and migration by down-regulating androgen receptors[J]. European Journal of Medical Research,2023,28(1):353.

[10]WEI HB, ZHOU LH, ZHAO XJ, et al. Network-based pharmacological study on the mechanism of action of Buxue liqi Huatan Decoction in the treatment of lung cancer[J]. Computational Intelligence and Neuroscience,2022,2022:3418687.

[11]PAN JJ, YANG HK, ZHU LH, et al. Qingfei Jiedu Decoction inhibits PD-L1 expression in lung adenocarcinoma based on network pharmacology analysis, molecular docking and experimental verification [J]. Frontiers in Pharmacology,2022,13:897966.

[12]CHEN CY, KAO CL, LIU CM. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences,2018,19(9):2729.

[13]KASALA ER, BODDULURU LN, BARUA CC, et al. Antioxidant and antitumor efficacy of Luteolin, a dietary flavone on benzo(a) pyrene-induced experimental lung carcinogenesis [J]. Biomedecine & Pharmacotherapie,2016,82:568-577.

[14]莫景颖, 罗笑珊, 张海怡, 等. 木犀草素抗肿瘤作用研究概况 [J]. 亚太传统医药,2021,17(2):177-181.

[15]周珊珊, 柳金可, 吴神佳, 等. 三种中药单体对人非小细胞肺癌 A549、NCI-H460 细胞株的增殖抑制作用研究 [J]. 阜阳师范大学学报(自然科学版),2023,40(1):27-33.

[16]SONOKI H, TANIMAE A, ENDO S, et al. Kaempferol and luteolin decrease claudin-2 expression mediated by inhibition of STAT3 in lung adenocarcinoma A549 cells[J]. Nutrients,2017,9(6):597.

[17]YU Q, ZHANG MD, YING QD, et al. Decrease of AIM2 mediated by luteolin contributes to non-small cell lung cancer treatment[J]. Cell Death & Disease,2019,10(3):218.

[18]JIANG ZB, WANG WJ, XU C, et al. Luteolin and its derivative apigenin suppress the inducible PD-L1 expression to improve anti-tumor immunity in KRAS-mutant lung cancer [J]. Cancer Letters, 2021,515:36-48.

[19]ZHANG M, WANG R, TIAN J, et al. Targeting LIMK1 with luteolin inhibits the growth of lung cancer in vitro and in vivo[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine,2021,25(12):5560-5571.

[20]JIANG ZQ, LI MH, QIN YM, et al. Luteolin inhibits tumorigenesis and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via regulation of microRNA-34a-5p [J]. International Journal of Molecular Sciences,2018,19(2):447.

[21]何飞. 木犀草素与其它中药活性成分协同抗肺癌的分子机制研究[D]. 北京:北京化工大学,2023.

[22]杨朋, 钱军, 陈文飞, 等. 木犀草素对人非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及自噬的影响[J]. 中成药,2022,44(8):2667-2671.

[23]WU B, XIONG J, ZHOU Y, et al. Luteolin enhances TRAIL sensitivity in non-small cell lung cancer cells through increasing DR5 expression and Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2020,692:108539.

[24]ZHOU ML, SHEN SY, ZHAO X, et al. Luteoloside induces G0/G1 arrest and pro-death autophagy through the ROS-mediated AKT/mTOR/p70S6K signalling pathway in human non-small cell lung cancer cell lines [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2017,494(1/2):263-269.

[25]陈庆, 蔡兴东. 自噬和凋亡在木犀草素诱导肺癌 A549 细胞死亡中的作用 [J]. 中医临床研究,2021,13(26):19-22.

[26]ZANOAGA O, BRAICU C, JURJ A, et al. Progress in research on the role of flavonoids in lung cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences,2019,20(17):4291.

[27]LI CY, WANG Q, SHEN S, et al. HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis is critically involved in anti-metastasis effect of luteolin in melanoma cells [J]. Phytotherapy Research,2019,33(3):798-807.

[28]ANSÓ E, ZUAZO A, IRIGOYEN M, et al. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism [J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 79(11):1600-1609.

[29]任开明, 周兆丽, 石文君. 木犀草素对人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移能力的影响 [J]. 解剖科学进展, 2019,25(4):361-363,367.

[30]NASO LG, MARTÍNEZ VR, Ferrer EG, et al. Antimetastatic effects of VOflavonoid complexes on A549 cell line [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 2021,64:126690.

[31]缪存静, 陈俊杰, 厉星, 等. 木犀草素逆转由 TGF- $\beta$ 1 诱导的人肺癌细胞上皮-间充质转化的实验研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2019,35(7):1163-1168.

[32]阮君山, 周欢, 蒋宗胜, 等. 木犀草素调控非小细胞肺癌上皮间质转化的分子机制 [J]. 医药导报,2018,37(1):20-26.

[33]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]. Nutrition Research and Practice,2020,14(2):127-133.

- [34] LIN HW, SHEN TJ, YANG NC, et al. Luteolin reduces aqueous extract PM2.5-induced metastatic activity in H460 lung cancer cells [J]. International Journal of Medical Sciences, 2022, 19 (10): 1502-1509.
- [35] ZHANG J, ZHANG WH, MORISSEAU C, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated particulate matter 2.5 exposure mediated lung injury [J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 458: 131890.
- [36] LIN D, KUANG G, WAN JY, et al. Luteolin suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer by reversing epithelial-to-mesenchymal transition via downregulation of  $\beta$ -catenin expression [J]. Oncology Reports, 2017, 37(2): 895-902.
- [37] ZAJACZKOWSKA R, KOCOT-KPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(23): 6047.
- [38] ZHOU YS, CUI Y, ZHENG JX, et al. Luteolin relieves lung cancer-induced bone pain by inhibiting NLRP3 inflammasomes and glial activation in the spinal dorsal horn in mice [J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2022, 96: 153910.
- [39] BELTRÀ M, PIN F, BALLARÒ R, et al. Mitochondrial dysfunction in cancer Cachexia: impact on muscle health and regeneration [J]. Cells, 2021, 10(11): 3150.
- [40] CHEN TJ, LI B, XU Y, et al. Luteolin reduces cancer-induced skeletal and cardiac muscle atrophy in a Lewis lung cancer mouse model [J]. Oncology Reports, 2018, 40(2): 1129-1137.
- [41] CHAMBERS CS, VIKTOROVÁ J, ŘEHOROVÁ K, et al. Defying multidrug resistance! modulation of related transporters by flavonoids and flavonolignans [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(7): 1763-1779.
- [42] HELLWIG CT, REHM M. TRAIL signaling and synergy mechanisms used in TRAIL-based combination therapies [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2012, 11(1): 3-13.
- [43] LEE YJ, LIM T, HAN MS, et al. Anticancer effect of luteolin is mediated by downregulation of TAM receptor tyrosine kinases, but not interleukin-8, in non-small cell lung cancer cells [J]. Oncology Reports, 2017, 37(2): 1219-1226.
- [44] HUANG GD, LIU XN, JIANG T, et al. Luteolin overcomes acquired resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer cells by targeting the HGF-MET-Akt pathway [J]. American Journal of Cancer Research, 2023, 13(9): 4145-4162.
- [45] 洪专. 木犀草素治疗 EGF 受体继发性突变的非小细胞肺癌的实验研究 [D]. 南京: 南京大学, 2014.
- [46] OWUMI SE, NWOZO SO, ARUNSI UO, et al. Co-administration of Luteolin mitigated toxicity in rats' lungs associated with doxorubicin treatment [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2021, 411: 115380.
- [47] 王允, 张玉媛, 陈雪, 等. 联合应用肌醇和木犀草素可选择性抑制肺癌腺 A549 细胞的生细胞的生长 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 1378-1383.
- [48] SLIKA H, MANSOUR H, WEHBE N, et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms [J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2022, 146: 112442.
- [49] 魏海梁, 曹妮, 李京涛, 等. 基于 miRNA-124 探讨益脾养肝方对大鼠肝癌前病变影响的实验研究 [J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(5): 60-65.
- [50] ZHENG H, ZHU XY, GONG EH, et al. Luteolin suppresses lung cancer progression through targeting the circ\_0000190/miR-130a-3p/notch-1 signaling pathway [J]. Journal of Chemotherapy, 2023, 35(4): 330-342.
- [51] 胡泽香, 佟雷, 耿艳萌, 等. 木犀草素的药理活性及其制剂研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(10): 141-145.
- [52] IMAM SS, ALSHEHRI S, ALTAMIMI MA, et al. Formulation and evaluation of luteolin-loaded nanovesicles; in vitro physicochemical characterization and viability assessment [J]. ACS Omega, 2022, 7(1): 1048-1056.
- [53] 肖建鹏, 蒋俊, 张振海, 等. 透明质酸包裹的木犀草素胶束制备及其对小鼠肺癌移植瘤的抑制作用 [J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(1): 33-37.

(修回日期: 2024-04-22 编辑: 宋蓓)