

槲皮素的抗癌作用及机制研究进展

蒋维维, 李平, 孙琼, 全海燕

湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳

收稿日期: 2024年7月31日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年10月8日

摘要

槲皮素是一种广泛存在于水果、蔬菜和草本植物中的天然黄酮类化合物。近年来已成为研究的焦点。广泛研究已经证实, 槲皮素具备一系列的药理作用, 其中包括抗炎、抗癌、抗氧化以及对心血管健康有益的效应。本综述旨在总结槲皮素的主要抗癌药理活性、作用机制以及临床应用前景, 为未来的研究和药物开发提供参考。

关键词

槲皮素, 乳腺癌, 肝癌, 抗癌活性

Research Progress on the Anti-Cancer Effects and Mechanisms of Quercetin

Weiwei Jiang, Ping Li, Qiong Sun, Haiyan Quan

College of Pharmaceutical Technology, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang Hunan

Received: Jul. 31st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Oct. 8th, 2024

Abstract

Quercetin is a naturally occurring flavonoid compound widely present in fruits, vegetables, and herbal plants. It has become a focus of research in recent years. Extensive studies have confirmed that quercetin possesses a range of pharmacological effects, including anti-inflammatory, anti-cancer, antioxidant, and beneficial effects on cardiovascular health. This review aims to summarize the main anti-cancer pharmacological activities, mechanisms of action, and prospects for clinical application of quercetin, providing a reference for future research and drug development.

Keywords

Quercetin, Breast Cancer, Liver Cancer, Anti-Cancer Activity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

槲皮素，槲皮素的化学名称为 3',4',5,7-四羟基黄酮醇(3',4',5,7-tetrahydroxyflavonol)。它具有五个羟基(-OH)官能团，分别位于 3-、3'-、4'-、5-和 7-位置上(图 1)，属于黄酮醇类化合物，作为一种次生代谢产物主要存在于水果、红茶、绿茶、豆类和蔬菜中[1]。槲皮素在晶体形态中以 H-键二聚体的形式存在，这些二聚体通过水分子连接形成二维网络[2]。尽管黄酮类化合物的吸收率较低，但槲皮素在小肠中被吸收，并在大肠中被肠道细菌消化成苷元。由于其脂溶性，槲皮素在肝脏中通过 O-甲基化、葡萄糖醛酸化或硫酸化代谢。槲皮素及其糖苷主要通过钠依赖性葡萄糖共转运蛋白(SGLTs)运输。除了已经研究的抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗高血压和抗病毒活性之外，槲皮素还可以抑制多种癌症[3](表 1)。其抗癌作用被归因于几种机制，如诱导内在和外在凋亡途径、抑制代谢活性、细胞周期阻滞和自噬。与可能引起严重副作用的标准化疗相比，槲皮素通过口服数月后未显示出可观的不良反应，被证明相对更安全[4]。本综述概述了槲皮素的抗癌作用生物活性和机制。随着研究的不断进展，槲皮素的未来展望看起来很有希望，在营养保健品、药品和功能性食品中具有潜在应用，促进整体健康和疾病预防。尽管槲皮素的潜在治疗作用已被初步揭示，但未来研究仍需深入探究其内在的作用机制，同时提升其生物利用度，并对其长期的安全性进行全面评估，以便实现其在临床治疗中的广泛应用。

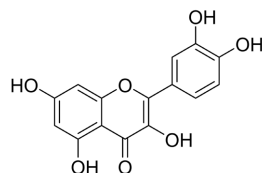


Figure 1. Molecular structure of quercetin

图 1. 槲皮素分子结构

Table 1. Biological activities of quercetin

表 1. 槲皮素的生物活性

	生物活性	作用机制	引用
槲皮素	抗炎	增加 IFN- γ 细胞的表达，减少 IL-4 阳性细胞的表达。	[42]
	抗癌	从内源和外源诱导细胞凋亡，自噬，阻止细胞周期	[30]
	抗氧化	调节 GSH 水平。降低 MDA 水平，提高 SOD 活性。槲皮素是自由基的清除剂。	[43]
	抗高血压	通过降低一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 浓度来降低高血压的严重程度	[44]
	在糖尿病中的作用	降低血糖浓度，保护胰岛细胞功能，在糖尿病小鼠中保持 β 细胞数量	[45]
	对神经系统影响	减轻神经元氧化损伤和神经炎症，并显示抗痴呆和神经保护作用	[45]

2. 槲皮素的抗癌活性

2.1. 槲皮素对乳腺癌的影响

乳腺癌，作为一种起源于乳腺组织的恶性肿瘤，在全球范围内对女性健康构成了重大威胁，并列女性癌症发病率之首。依据乳腺癌的侵袭性特征，医学上通常将其划分为两大主要类别：原位乳腺癌与浸润性乳腺癌。在原位乳腺癌的细分中，导管原位癌(DCIS)较之小叶原位癌(LCIS)更为常见。此外，雌激素(E)、孕激素(P)和表皮生长因子-2 (HER2)等三种分子受体作为乳腺癌的药物靶标。根据 ER、PR 和 HER2 表达差异的内在肿瘤亚型，分为四组，即 Luminal A、luminal B、HER2 过度表达和三阴性(或基底样)。Luminal A 和 B 具有雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的高表达，但在三阴性乳腺癌(TNBC)中，这些受体缺失[5]。一项研究表明，由于它们的不同表型，乳腺癌的亚型可能对槲皮素产生不同的反应。p53 是一种肿瘤抑制蛋白，在乳腺癌中，p53 的突变或功能异常与疾病的侵袭性、预后不良以及对某些治疗方法的抵抗性有关。因此，p53 的状态是乳腺癌患者预后评估和治疗决策中的一个重要因素[6]。Choi 等实验研究表明，给予 100 μ M 槲皮素能诱导 MDA-MB-453 细胞系和 MDA-MB-468 乳腺癌细胞系 P53 的表达[7]。FASN (脂肪酸合成酶)是一种关键的酶，在某些类型的癌症中(如乳腺癌和前列腺癌)，FASN 的表达水平异常升高，这可能与肿瘤的侵袭性和不良预后相关。因此，抑制 FASN (脂肪酸合成酶)合成被认为是癌症的创新治疗方法[8]。K. Brusselmans 等人发现，槲皮素通过抑制脂肪酸合成酶活性从而促进乳腺癌细胞的凋亡[9]。

面对环境压力，Bax 蛋白能够诱发线粒体外膜的通透性变动，这导致诸如细胞色素 C 这类促凋亡分子从线粒体逸出进入细胞质，进而触发细胞凋亡的级联反应。研究显示槲皮素增加 Bax 的表达并减少 Bcl-2 的表达，从而促进线粒体释放细胞色素 C，激活 caspase-3，引发细胞凋亡。这些作用共同构成了槲皮素在抗癌活性中的分子机制之一[10]-[12]。

此外，维持端粒的长度对于细胞的持续分裂极为关键。端粒的缩短以及端粒酶活性的增强，可能会促使细胞发生恶性转化。一项研究表明，槲皮素通过抑制端粒长度缩短来保持 G-四链体结构从而达到抗增殖作用[13]，这可能是对癌症治疗有积极作用的一个机制，但这个领域还需要更多的研究来充分理解其潜力和应用。在细胞周期的调控机制以及肿瘤的发展过程中，蛋白质如 Cyclin D1、p21 和 Twist 发挥着关键性作用。一项研究表明槲皮素通过抑制 MCF-7 细胞中的 cyclin D1、P21 和 Twist 表达，影响细胞 G1 期并抑制细胞增殖，槲皮素通过降低 P38MAPK 的磷酸化水平，在 MCF-7 细胞中起到抗增殖作用[14]。VEGF 与 VEGFR 系统在肿瘤血管新生和血管发育过程中起着至关重要的角色，特别是在促进肿瘤血管新生方面，该系统为肿瘤细胞提供了必需的氧气和养分，促进肿瘤的生长和转移，Zhu 等实验提示槲皮素可能通过调节 VEGFR 和 VEGFA 来干预血管生成过程，从而对肿瘤的发展和进展产生抑制作用。这意味着槲皮素可能通过影响 VEGF-VEGFR 系统来减少肿瘤的血管生成，切断肿瘤的营养供应，限制肿瘤的生长[15]。

上皮至间充质状态转变(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是细胞生物学领域内的一个核心概念，它在癌症的侵袭和转移过程中起着关键作用。EMT 通过胞内胞外多种复杂的信号通路 PI3K/Akt、ERK1/2、Wnt/ β -catenin 等促进肿瘤细胞的侵袭和转移。经历上皮至间充质状态转变(EMT)的过程，肿瘤细胞的运动性和侵袭力得到增强，使其有能力穿透基底膜，进入血管和淋巴管，从而转移到身体其他部位，Davis 等实验表明槲皮素可以通过下调 Src/Cortactin、ERK1/2、Akt/mTOR/c-Myc 信号通路抑制上皮-间质转化过程从而抑制了癌细胞的侵袭和转移[16]。最近研究表明，RPS19(核糖体蛋白 19)在 c-Myc 的转录调控下可能促进癌细胞的迁移和侵袭能力。此外，该研究证明槲皮素不仅降低了 RPS19 的表达，同时还阻断了 Akt/mTOR/c-Myc 信号通路[17](图 2)。

综上所述，乳腺癌的体外、体内模型和槲皮素的研究为乳腺癌的治疗和预防提供了重要的工具和理论基础。未来的研究可以更深入地挖掘乳腺癌的病理机制及槲皮素的抗癌作用，从而为临床上乳腺癌的治疗和新药的研发提供创新性策略和方向。

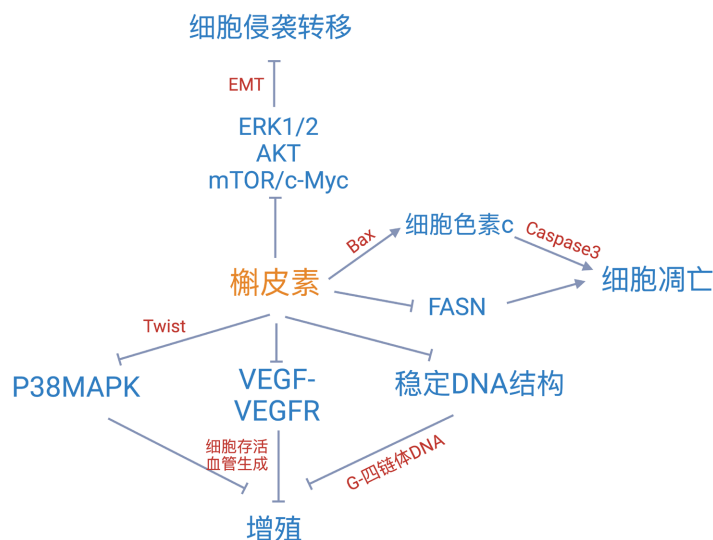


Figure 2. Effects of quercetin on breast cancer cells through different signaling pathways
图 2. 槲皮素通过不同信号途径对乳腺癌细胞的影响

2.2. 槲皮素对肝癌的影响

全球范围内，肝癌是导致死亡的第三大癌症，并且其发病率与死亡率呈现上升趋势。鉴于放疗、化疗、手术和免疫疗法等传统癌症治疗手段存在局限，因此，探索新型抗癌药物变得尤为迫切。在肝细胞癌中，槲皮素已被证明通过诱导细胞周期阻滞、抑制周期蛋白的产生、诱导 CDK 抑制剂、抑制代谢活性、诱导细胞死亡和抑制生存信号等方式具有抗增殖和抗癌作用[18] [19]。最近的研究还报道了槲皮素具有减少肿瘤微环境成分的能力，并可用于抑制肝细胞癌的生长[20]。半胱氨酸蛋白酶家族(Caspase)，作为一类特异性的蛋白酶，在哺乳动物细胞中普遍存在，它们在调控细胞凋亡的信号通路中扮演着关键角色。Granado 等在 HepG2 肝癌细胞体系中给予槲皮素 25 mol/L，对细胞进行 18 小时处理，实验结果表明通过激活 Caspases-3 和-9 从而诱导了细胞凋亡，同样，在 J/Neo 细胞系中，发现槲皮素以剂量依赖的方式激活了 Caspases-9 和 Caspases-3 从而诱导细胞凋亡[21]。Ji 等在小鼠模型中，口服 60 mg/kg 槲皮素可上调 SMMC-7221 肝细胞癌(HCC)细胞 caspase-3 蛋白水平的表达[22]。而在 SMMC7221 细胞中，20 μ M 浓度的槲皮素导致 caspase-3 和 procaspase-3 的裂解形成 p20 中间产物，从而诱导肝癌细胞凋亡[23]。

Bcl-xL 通常被视为一种抑制细胞凋亡的蛋白，其功能在于防止线粒体外膜的过度通透，从而抑制细胞的凋亡过程。Bcl-xS 蛋白扮演着促进细胞凋亡的角色，其作用机制在于提升线粒体外膜的透性，从而促进细胞的凋亡过程。在癌症治疗中，调节 Bcl-xL 和 Bcl-xS 之间的平衡是重要的策略之一。研究表明槲皮素(Quercetin)通过降低 Bcl-xL/Bcl-xS 比例，促进 Bax 蛋白向线粒体膜的转移，从而促进线粒体释放凋亡诱导因子，引发细胞凋亡[24]。根据最近的一项研究，槲皮素通过调节肝星状细胞(HSCs)中 NF- κ B/I κ B、p38 MAPK 和 Bcl-2/Bax 信号通路的活性，抑制肝纤维化的发展[25]。

在多种人类恶性肿瘤中，PI3K/AKT 信号传导路径常常呈现出异常激活的状态，是细胞内信号传递网络中最为常见的一个。此信号通路通过调节其多样的下游效应蛋白，对癌症的发展、肿瘤细胞的生长、

侵袭能力以及转移过程起到了推动作用。Ha 等实验结果提示槲皮素在多种肝癌细胞系中通过抑制 PI3K/Akt、ERK、JAK2/STAT3 信号通路来抑制肿瘤细胞增殖[26]。而在 MHCC97H 异种移植小鼠模型中, 给予 30、40 和 50 mg/kg 剂量的包裹式槲皮素可以降低 p-Akt 和 p-ERK1/2 蛋白水平, 从而抑制 Akt/ERK1/2 信号通路[27]。槲皮素还引发了肝细胞癌(HCC)细胞内自噬泡和自噬溶酶体数量的显著上升。实验观察到槲皮素通过失活 AKT/mTOR 途径并激活 MAPK 途径也刺激了自噬[28], 通过阻断 MEK1/ERK1/2 信号通路并减少 HepG2 癌细胞中蛋白酶体的亚基, 降低了蛋白酶体的凝血酶活性[29]。wang 等用不同浓度槲皮素处理两种不同系人体肝癌细胞 24 小时, 通过 MTT 实验的测定, 发现这些细胞株的存活率均出现了显著的降低, 并且这种降低与槲皮素的剂量成正比。通过观察细胞形态和细胞核的变化, 结果提示槲皮素诱导肝癌细胞系的死亡[30] (表 2, 图 3)。

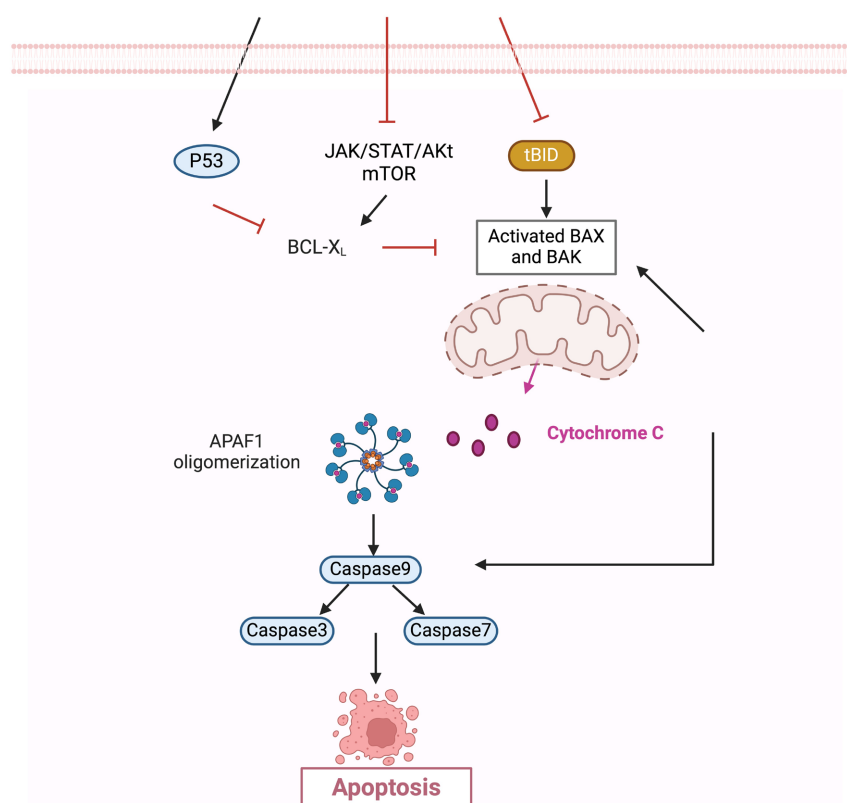


Figure 3. Quercetin demonstrates anti-apoptotic effects in cancer cells via the intrinsic pathway
图 3. 槲皮素通过内源性途径在癌细胞中显示抗凋亡效应

Table 2. Clinical studies on the apoptotic effects of quercetin on hepatocellular carcinoma cells
表 2. 槲皮素对肝癌细胞凋亡的临床研究

浓度	实验细胞	结果	结论	引用
槲皮素 20~220 μM 索拉非尼 5~40 μM	HepG2	细胞增殖 \downarrow , 细胞 s 期和 G1 期停滞细胞凋亡、坏死	诱导细胞凋亡 细胞周期停滞	[46]
100~500 μM	HepG2 Huh7	细胞存活率下降, \uparrow caspase、Bax	诱导细胞凋亡	[47]
IC50 值分别为 21.0 和 34.0 μM	SMMC7721 HepG2	\downarrow 肝细胞癌细胞的生长, \uparrow 自噬体和自溶体, \downarrow p62, \downarrow 磷酸化 AKT, mTOR, \uparrow “磷酸化 JNK, ERK1/2 和 p38MAPK”	诱导细胞凋亡 细胞周期停滞	[22]

续表

0.05, 0.1, and 0.15 mmol/L	HepG2 SMCC-7721	↓细胞增殖, ↑细胞凋亡, ↑Bad 和 Bax, ↓Bcl-2, ↓S 期细胞, ↑G0/G1 期细胞	诱导细胞凋亡 细胞周期停滞	[48]
0,25, 50, and 100 μM	HepG2	↓细胞存活率, ↑细胞凋亡, ↑“cleaved caspase-3”, ↓Bcl-2, ↑p38 MAPK 和磷酸化 JNK, ↓磷酸化 ERK1/2	诱导细胞凋亡	[29]
10~100 μM	HepG2	↓细胞生长、↑细胞凋亡、细胞核浓缩和碎裂、↑p27、p21、Bax、caspases 和 cleaved PARP	凋亡	[49]
-	HepG2	↓癌细胞增殖, ↓细胞内 ROS 水平, ↓细胞周期 E 和 SOD1	诱导细胞凋亡 细胞周期停滞	[50]
0, 20, 40, 60, 80, 100,120, 140, 160, and 200 μmol/L	LM3	↓癌细胞存活率, ↑凋亡频率, ↑裂解 DNA, ↑“细胞被阻滞在 S 和 G2/M 期”, ↓磷酸化 STAT3	诱导细胞凋亡 细胞周期停滞	[19]

槲皮素在对抗肝癌中可能扮演着几个重要角色, 通过调控多种细胞内机制来诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。因此, 这种天然植物次生代谢物有潜力被开发成为抗癌药物的新候选。然而, 在启动与肝癌患者的临床试验之前, 许多问题必须首先解决。首先, 应该开发最适合的槲皮素制剂, 以避免其在人体中的低生物利用度和广泛代谢转化。其次, 必须详细阐述与当前细胞毒性和/或靶向药物的合适组合, 以降低传统治疗药物的剂量, 从而减少其毒性。

2.3. 槲皮素对结直肠癌的影响

结直肠癌(CRC)是全球发病率第三、致死率第二的癌症类型, 近年来新确诊病例数量呈上升趋势。在被诊断出的患者中, 大约 70% 没有遗传性基因突变或家族病史, 因此被称为散发性 CRC。迄今为止, 饮食和环境因素被认为是散发性 CRC 发展的唯一原因。

AKT, 也被称作蛋白激酶 B (PKB), 是 AGC 蛋白激酶家族中的一个关键信号分子, 在细胞的生长、增殖、代谢、迁移以及抗凋亡等多种生物学功能中扮演着至关重要的角色。AKT 的异常激活与多种癌症的发生发展有关。AKT 的过度活化可以促进肿瘤细胞的存活和增殖, 抑制凋亡, 并可能与肿瘤的侵袭性和转移性增强有关。槲皮素在细胞培养中通过阻碍 AKT (也称为蛋白激酶 B) 的磷酸化活性来抑制其活性, 从而降低多种结直肠癌代表性细胞系(如 HT-29、Caco-2、DLD-1 和 HCT-15)中 p-AKT 的浓度, 从而促进细胞的凋亡[31]。另一项研究表明, 槲皮素诱导细胞凋亡时会显著提高细胞凋亡蛋白 Caspase-3 和 Bax 的表达水平, Caspase-3, 作为半胱氨酸蛋白酶家族中的一个重要成员, 扮演着细胞凋亡(细胞程序性死亡)调控过程中的核心角色。癌细胞可能通过抑制 caspase-3 的激活来逃避凋亡, 从而促进肿瘤生存和增殖。在 HT-29 细胞模型的实验中, 发现槲皮素能够引发线粒体功能障碍, 并诱导 HT-29 细胞发生凋亡[32]。

综上所述由于槲皮素在体内和体外评估的多种诱导或抑制的分子靶点, 因为某些抗癌效果显著, 其在病理条件下(如结直肠癌)的功能值得我们更加深入的研究。

2.4. 槲皮素对其他癌症的影响

世界范围内, 宫颈癌的发病率在女性所患的恶性肿瘤中占据相当高的比例。目前, 宫颈细胞学检查(即宫颈抹片检查)和人类乳头瘤病毒(HPV)的检测是用于宫颈癌早期诊断的两大关键方法。顺铂、紫杉醇等是用于宫颈癌治疗的常见化疗药物。由于单一药物治疗的耐药性问题, 多种药物的联合应用正在成为一种趋势[33]。实验结果显示槲皮素以剂量和时间依赖性方式抑制 HeLa 和 SiHa 细胞的活力, 槲皮素和顺铂对宫颈癌细胞具有协同抑制作用。槲皮素可能通过抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及提高凋亡,

通过减弱 MMP2、ezrin、METTL3 和 P-Gp 表达来增强顺铂的抗肿瘤效果[34]。然而, 研究也指出需要进一步的体内实验来验证槲皮素和顺铂的联合效应, 并探究更多可能涉及的信号通路。

前列腺癌在全球范围内对男性健康构成了严重威胁, 其发病率与死亡率均居男性恶性肿瘤前列, 是男性群体中较为常见的癌症类型之一。血液中前列腺特异性抗原 PSA 水平的升高通常与前列腺癌的存在有关, 是诊断前列腺癌的重要指标之一[35]。Soudeh 等在体外实验中证明槲皮素能够抑制雄激素受体的功能和 PSA 的分泌, 从而可能对前列腺癌的发展产生抑制作用。槲皮素通过影响细胞凋亡途径, 如 Bax 与 Bcl-xL 的解离和 caspase 家族的激活, 促进癌细胞的凋亡。槲皮素还能抑制血管生成, 从而限制肿瘤的血供和生长[36]。热休克蛋白 90 (Hsp90) 是一种在细胞中普遍存在的分子伴侣蛋白, 其主要功能是帮助蛋白质正确折叠。通过抑制 Hsp90 的活性, 可以加速那些依赖 Hsp90 稳定化的致癌蛋白的降解过程, 从而对肿瘤细胞的生长产生抑制效果。Aalinkeel 等用不同浓度的槲皮素处理 LNCaP、DU-145 和 PC-3 三种常用的前列腺癌细胞系, 实验结果提示槲皮素通过下调 Hsp90 的表达从而诱导 PC 细胞凋亡呈剂量依赖性关系[37]。

综上所述, 槲皮素在前列腺癌中的抗癌作用已通过多项体外研究和多项体内研究得到验证。此外, 这种药物可能预防这种类型的癌症的发生, 因为它间接阻断了前列腺癌发病过程中两个重要基因的启动子活性, 即 AR 和 PSA, 槲皮素在前列腺癌治疗中展现出了潜力, 但其临床应用需要进一步的研究来确定最佳剂量、治疗持续时间, 以及解决生物利用度和个体反应差异等问题。

3. 安全性

总的来说, 槲皮素被认为是安全的。这一观点在几项人类干预研究中也得到了验证, 这些研究报告称, 在摄入槲皮素补充剂后很少出现轻微不良反应[38]。例如, 在慢性阻塞性肺疾病患者中, 每日服用高达 2000 毫克的槲皮素一周后, 并未发现严重不良事件[39]。一项对大鼠的研究表明, 长期高剂量(500 mg/kg/day)摄入槲皮素可能导致肝脏和肾脏的轻微损伤, 但在较低剂量下并未观察到明显的毒性作用, 同样, 即使在每日摄入高达 5 克的剂量治疗慢性丙型肝炎患者四周后, 槲皮素也显示出安全性[40]。值得注意的是, 尽管槲皮素对癌细胞具有高度细胞毒作用, 但对正常细胞几乎没有或没有有害影响[41], 因为它不影响正常细胞的增殖。然而, 槲皮素与其他药物可能存在相互作用的情况不能被排除, 应该根据具体情况进行分析。

4. 小结与展望

总之, 我们在这里展示了槲皮素对癌症治疗的影响, 多项体外和体内研究表明了多种机制对抑制不同肿瘤发生信号传导的调节作用。槲皮素在治疗人类癌症时被证明是安全的。考虑到槲皮素及其衍生物所带来的众多益处, 现在是继续研究这些分子对癌症预防和治疗影响的时候了。尽管槲皮素在抗癌领域的潜在应用前景令人鼓舞, 但是当前关于其在人体内发挥功效的具体机制的科学研究尚不充分, 这限制了其在人类癌症治疗中进入临床实践的步伐。因此, 进一步的研究工作是必要的, 以便积累足够的证据来支持槲皮素作为抗癌药物的临床应用。之后研究应该集中在阐明槲皮素的精确作用机制上。同样, 需要进一步的临床试验来评估槲皮素的生物利用度和其在生物系统中对人类的潜在用途, 特别是在癌症治疗中。然而, 该药物的临床应用受到一系列问题的限制, 包括与其生物利用度、吸收、代谢、稳定性以及从循环中清除相关的问题。事实上, 该物质在循环中的可用性较差, 吸收率低且代谢迅速, 缺乏化学稳定性, 并且从循环中迅速清除。因此, 需要解决这些问题以促进槲皮素的临床应用。此外, 由于槲皮素已被证明影响多种蛋白质的表达, 每个个体中这些靶标的表达水平可能影响对该药物的反应, 预测对槲皮素反应的生物标志物的识别也是该药物临床应用的另一个前提。

基金项目

2023 年度院级青年基金项目(QN2023-13); 衡阳市计划指导性项目(202121034379)。

参考文献

- [1] Bentz, A.B. (2017) A Review of Quercetin: Chemistry, Antioxidant Properties, and Bioavailability. *Journal of Young Investigators*.
<https://sc.panda985.com/scholar?q=A+Review+of+Quercetin%3A+Chemistry%2C+Antioxidant+Properties%2C+and+Bioavailability>
- [2] Bhaskarachary, K. and Joshi, A.K.R. (2018) Natural Bioactive Molecules with Antidiabetic Attributes: Insights into Structure-Activity Relationships. *Studies in Natural Products Chemistry*, **57**, 353-388.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64057-4.00011-9>
- [3] Kim, D.H., Khan, H., Ullah, H., Hassan, S.T.S., Šmejkal, K., Efferth, T., *et al.* (2019) Microrna Targeting by Quercetin in Cancer Treatment and Chemoprotection. *Pharmacological Research*, **147**, Article ID: 104346.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104346>
- [4] Ożarowski, M., Mikołajczak, P.Ł., Kujawski, R., Wielgus, K., Klejewski, A., Wolski, H., *et al.* (2018) Pharmacological Effect of Quercetin in Hypertension and Its Potential Application in Pregnancy-Induced Hypertension: Review of *in Vitro*, *in Vivo*, and Clinical Studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 7421489.
<https://doi.org/10.1155/2018/7421489>
- [5] Ezzati, M., Yousefi, B., Velaei, K. and Safa, A. (2020) A Review on Anti-Cancer Properties of Quercetin in Breast Cancer. *Life Sciences*, **248**, Article ID: 117463. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117463>
- [6] Agarwal, M.L., Agarwal, A., Taylor, W.R. and Stark, G.R. (1995) P53 Controls Both the G2/M and the G1 Cell Cycle Checkpoints and Mediates Reversible Growth Arrest in Human Fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 8493-8497. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.18.8493>
- [7] Choi, E.J., Bae, S.M. and Ahn, W.S. (2008) Antiproliferative Effects of Quercetin through Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Breast Cancer MDA-MB-453 Cells. *Archives of Pharmacal Research*, **31**, 1281-1285.
<https://doi.org/10.1007/s12272-001-2107-0>
- [8] Song, H., Sneddon, A.A., Heys, S.D. and Wahle, K.W.J. (2012) Regulation of Fatty Acid Synthase (FAS) and Apoptosis in Estrogen-Receptor Positive and Negative Breast Cancer Cells by Conjugated Linoleic Acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **87**, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.09.002>
- [9] Brusselmans, K., Vrolix, R., Verhoeven, G. and Swinnen, J.V. (2005) Induction of Cancer Cell Apoptosis by Flavonoids Is Associated with Their Ability to Inhibit Fatty Acid Synthase Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 5636-5645. <https://doi.org/10.1074/jbc.m408177200>
- [10] Huang, S., Hsu, C. and Yen, G. (2006) Growth Inhibitory Effect of Quercetin on SW 872 Human Liposarcoma Cells. *Life Sciences*, **79**, 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.046>
- [11] Oakes, S., Lin, S. and Bassik, M. (2006) The Control of Endoplasmic Reticulum-Initiated Apoptosis by the BCL-2 Family of Proteins. *Current Molecular Medicine*, **6**, 99-109. <https://doi.org/10.2174/156652406775574587>
- [12] Abu-Qare, A.W. and Abou-Donia, M.B. (2001) Biomarkers of Apoptosis: Release of Cytochrome C, Activation of Caspase-3, Induction of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, Increased 3-Nitrotyrosine, and Alteration of P53 Gene. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*, **4**, 313-332.
<https://doi.org/10.1080/109374001301419737>
- [13] Tawani, A. and Kumar, A. (2015) Structural Insight into the Interaction of Flavonoids with Human Telomeric Sequence. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 17574. <https://doi.org/10.1038/srep17574>
- [14] Ranganathan, S., Halagowder, D. and Sivasithambaram, N.D. (2015) Quercetin Suppresses Twist to Induce Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, **10**, e0141370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141370>
- [15] Zhu, H., Hao, J., Niu, Y., Liu, D., Chen, D. and Wu, X. (2018) Molecular Targets of Chinese Herbs: A Clinical Study of Metastatic Colorectal Cancer Based on Network Pharmacology. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7238.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25500-x>
- [16] Davis, F.M., Stewart, T.A., Thompson, E.W. and Monteith, G.R. (2014) Targeting EMT in Cancer: Opportunities for Pharmacological Intervention. *Trends in Pharmacological Sciences*, **35**, 479-488.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.06.006>
- [17] Chen, K., Hsu, W., Ho, J., Lin, C., Chu, C., Kandaswami, C.C., *et al.* (2018) Flavonoids Luteolin and Quercetin Inhibit RPS19 and Contributes to Metastasis of Cancer Cells through C-Myc Reduction. *Journal of Food and Drug Analysis*, **26**, 1180-1191. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.012>

- [18] Salama, Y.A., El-karef, A., El Gayyar, A.M. and Abdel-Rahman, N. (2019) Beyond Its Antioxidant Properties: Quercetin Targets Multiple Signalling Pathways in Hepatocellular Carcinoma in Rats. *Life Sciences*, **236**, Article ID: 116933. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116933>
- [19] Wu, L., Li, J., Liu, T., Li, S., Feng, J., Yu, Q., *et al.* (2019) Quercetin Shows Anti-Tumor Effect in Hepatocellular Carcinoma LM3 Cells by Abrogating JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Cancer Medicine*, **8**, 4806-4820. <https://doi.org/10.1002/cam4.2388>
- [20] Reyes-Avendaño, I., Reyes-Jiménez, E., González-García, K., Pérez-Figueroa, D.C., Baltiérrez-Hoyos, R., Tapia-Pastrana, G., *et al.* (2022) Quercetin Regulates Key Components of the Cellular Microenvironment during Early Hepatocarcinogenesis. *Antioxidants*, **11**, Article No. 358. <https://doi.org/10.3390/antiox11020358>
- [21] Granado-Serrano, A.B., Martín, M.A., Bravo, L., Goya, L. and Ramos, S. (2006) Quercetin Induces Apoptosis via Caspase Activation, Regulation of Bcl-2, and Inhibition of PI-3-Kinase/Akt and ERK Pathways in a Human Hepatoma Cell Line (HepG2). *The Journal of Nutrition*, **136**, 2715-2721. <https://doi.org/10.1093/jn/136.11.2715>
- [22] Ji, Y., Li, L., Ma, Y., Li, W., Li, L., Zhu, H., *et al.* (2019) Quercetin Inhibits Growth of Hepatocellular Carcinoma by Apoptosis Induction in Part via Autophagy Stimulation in Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **69**, 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.018>
- [23] Wang, G., Zhang, J., Liu, L., Sharma, S. and Dong, Q. (2012) Quercetin Potentiates Doxorubicin Mediated Antitumor Effects against Liver Cancer through P53/Bcl-xl. *PLOS ONE*, **7**, e51764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051764>
- [24] Sethi, G., Rath, P., Chauhan, A., Ranjan, A., Choudhary, R., Ramniwas, S., *et al.* (2023) Apoptotic Mechanisms of Quercetin in Liver Cancer: Recent Trends and Advancements. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 712. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020712>
- [25] Wang, R., Zhang, H., Wang, Y., Song, F. and Yuan, Y. (2017) Inhibitory Effects of Quercetin on the Progression of Liver Fibrosis through the Regulation of NF- κ B/I κ B α , P38 MAPK, and Bcl-2/Bax Signaling. *International Immunopharmacology*, **47**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.029>
- [26] Ha, E.J., Kim, K.Y., Kim, C.E., Jun, D.Y. and Kim, Y.H. (2019) Enhancement of Quercetin-Induced Apoptosis by Cotreatment with Autophagy Inhibitor Is Associated with Augmentation of Bak-Dependent Mitochondrial Pathway in Jurkat T Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 7989276. <https://doi.org/10.1155/2019/7989276>
- [27] Ren, K., Li, Y., Wu, G., Ren, J., Lu, H., Li, Z., *et al.* (2017) Quercetin Nanoparticles Display Antitumor Activity via Proliferation Inhibition and Apoptosis Induction in Liver Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **50**, 1299-1311. <https://doi.org/10.3892/ijco.2017.3886>
- [28] Yang, H., Xu, S., Tang, L., Gong, J., Fang, H., Wei, J., *et al.* (2022) Targeting of Non-Apoptotic Cancer Cell Death Mechanisms by Quercetin: Implications in Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1043056. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043056>
- [29] Ding, Y., Chen, X., Wang, B., Yu, B., Ge, J. and Shi, X. (2018) Quercetin Suppresses the Chymotrypsin-Like Activity of Proteasome via Inhibition of MEK1/ERK1/2 Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **96**, 521-526. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0655>
- [30] Wang, Z., Ma, J., Li, X., Wu, Y., Shi, H., Chen, Y., *et al.* (2021) Quercetin Induces P53-Independent Cancer Cell Death through Lysosome Activation by the Transcription Factor EB and Reactive Oxygen Species-Dependent Ferroptosis. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 1133-1148. <https://doi.org/10.1111/bph.15350>
- [31] Neamtu, A., Maghiar, T., Alaya, A., Olah, N., Turcus, V., Pelea, D., *et al.* (2022) A Comprehensive View on the Quercetin Impact on Colorectal Cancer. *Molecules*, **27**, Article No. 1873. <https://doi.org/10.3390/molecules27061873>
- [32] Raja, S.B., Rajendiran, V., Kasinathan, N.K., *et al.* (2017) Differential Cytotoxic Activity of Quercetin on Colonic Cancer Cells Depends on ROS Generation through COX-2 Expression. *Food and Chemical Toxicology*, **106**, 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.006>
- [33] Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A. and Denny, L. (2019) Cervical Cancer. *The Lancet*, **393**, 169-182. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x)
- [34] Xu, W., Xie, S., Chen, X., Pan, S., Qian, H. and Zhu, X. (2021) Effects of Quercetin on the Efficacy of Various Chemotherapeutic Drugs in Cervical Cancer Cells. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 577-588. <https://doi.org/10.2147/dddt.s291865>
- [35] Bergengren, O., Pekala, K.R., Matsoukas, K., Fainberg, J., Mungovan, S.F., Bratt, O., *et al.* (2023) 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*, **84**, 191-206. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>
- [36] Ghafouri-Fard, S., Shabestari, F.A., Vaezi, S., Abak, A., Shoorei, H., Karimi, A., *et al.* (2021) Emerging Impact of Quercetin in the Treatment of Prostate Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **138**, Article ID: 111548. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111548>

- [37] Aalinkeel, R., Bindukumar, B., Reynolds, J.L., Sykes, D.E., Mahajan, S.D., Chadha, K.C., *et al.* (2008) The Dietary Bioflavonoid, Quercetin, Selectively Induces Apoptosis of Prostate Cancer Cells by Down-Regulating the Expression of Heat Shock Protein 90. *The Prostate*, **68**, 1773-1789. <https://doi.org/10.1002/pros.20845>
- [38] Andres, S., Pevny, S., Ziegenhagen, R., Bakhiya, N., Schäfer, B., Hirsch-Ernst, K.I., *et al.* (2017) Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Molecular Nutrition & Food Research*, **62**, Article ID: 1700447. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700447>
- [39] Han, M.K., Barreto, T.A., Martinez, F.J., Comstock, A.T. and Sajjan, U.S. (2020) Randomised Clinical Trial to Determine the Safety of Quercetin Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMJ Open Respiratory Research*, **7**, e000392. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000392>
- [40] Lu, N.T., Crespi, C.M., Liu, N.M., Vu, J.Q., Ahmadieh, Y., Wu, S., *et al.* (2015) A Phase I Dose Escalation Study Demonstrates Quercetin Safety and Explores Potential for Bioflavonoid Antivirals in Patients with Chronic Hepatitis C. *Phytotherapy Research*, **30**, 160-168. <https://doi.org/10.1002/ptr.5518>
- [41] Rauf, A., Imran, M., Khan, I.A., Ur-Rehman, M., Gilani, S.A., Mehmood, Z., *et al.* (2018) Anticancer Potential of Quercetin: A Comprehensive Review. *Phytotherapy Research*, **32**, 2109-2130. <https://doi.org/10.1002/ptr.6155>
- [42] Chen, S., Jiang, H., Wu, X. and Fang, J. (2016) Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 9340637. <https://doi.org/10.1155/2016/9340637>
- [43] Song, X., Wang, Y. and Gao, L. (2020) Mechanism of Antioxidant Properties of Quercetin and Quercetin-DNA Complex. *Journal of Molecular Modeling*, **26**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04356-x>
- [44] Luo, J., Zhang, C., Liu, Q., Ou, S., Zhang, L. and Peng, X. (2017) Combinative Effect of Sardine Peptides and Quercetin Alleviates Hypertension through Inhibition of Angiotensin I Converting Enzyme Activity and Inflammation. *Food Research International*, **100**, 579-585. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.019>
- [45] Zu, G., Sun, K., Li, L., Zu, X., Han, T. and Huang, H. (2021) Mechanism of Quercetin Therapeutic Targets for Alzheimer Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 22959. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02248-5>
- [46] Abdu, S., Juaid, N., Amin, A., Moulay, M. and Miled, N. (2022) Effects of Sorafenib and Quercetin Alone or in Combination in Treating Hepatocellular Carcinoma: *In Vitro* and *in Vivo* Approaches. *Molecules*, **27**, Article No. 8082. <https://doi.org/10.3390/molecules27228082>
- [47] Shui, L., Wang, W., Xie, M., Ye, B., Li, X., Liu, Y., *et al.* (2020) Isoquercitrin Induces Apoptosis and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells via AMPK/mTOR/p70S6K Signaling Pathway. *Aging*, **12**, 24318-24332. <https://doi.org/10.18632/aging.202237>
- [48] Dai, W., Gao, Q., Qiu, J., Yuan, J., Wu, G. and Shen, G. (2015) Quercetin Induces Apoptosis and Enhances 5-FU Therapeutic Efficacy in Hepatocellular Carcinoma. *Tumor Biology*, **37**, 6307-6313. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4501-0>
- [49] Lee, R.H., Cho, J.H., Jeon, Y., Bang, W., Cho, J., Choi, N., *et al.* (2015) Quercetin Induces Antiproliferative Activity against Human Hepatocellular Carcinoma (HepG2) Cells by Suppressing Specificity Protein 1 (Sp1). *Drug Development Research*, **76**, 9-16. <https://doi.org/10.1002/ddr.21235>
- [50] Jeon, J., Kwon, S., Ban, K., Kwon Hong, Y., Ahn, C., Sung, J., *et al.* (2019) Regulation of the Intracellular ROS Level Is Critical for the Antiproliferative Effect of Quercetin in the Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2. *Nutrition and Cancer*, **71**, 861-869. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1559929>