

· 综 述 ·

槲皮素抗宫颈癌作用的研究进展

徐文斌 周青峰 朱雪琼

槲皮素是黄酮类化合物主要成分,广泛存在于植物的花、叶和果实中,具有抗氧化、抗炎、抗菌、免疫调节及心血管保护等作用^[1]。有研究表明,槲皮素对多种恶性肿瘤具有抑制作用,如结肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、白血病等^[1,2]。近年来的研究还发现:槲皮素具有抗宫颈癌作用,包括抑制宫颈癌细胞增殖、促进宫颈癌细胞凋亡、抑制宫颈癌细胞侵袭和转移以及增加宫颈癌细胞对放化疗的敏感性^[2]。同时,槲皮素对宫颈癌裸鼠的动物移植瘤的生长也有明显的抑制作用^[3,4]。笔者就槲皮素抗宫颈癌细胞的作用进行综述,以期对有效治疗宫颈癌提供一些新思路。

1 槲皮素抑制宫颈癌细胞增殖

1.1 槲皮素单体抑制宫颈癌细胞增殖 国内外学者采用四氮唑盐比色法(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)来研究不同浓度槲皮素作用不同时间对宫颈癌 HeLa 细胞的影响,发现槲皮素可不同程度地抑制 HeLa 细胞的增殖^[5-7]。Bishayee K 等^[5]用槲皮素处理 HeLa 细胞 18 h,当浓度从 10 $\mu\text{mol/L}$ 增加到 150 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞的存活率从 $(92.94 \pm 1.06)\%$ 下降到 $(41.96 \pm 0.07)\%$,显著抑制细胞存活,细胞半数存活浓度为 $(110.38 \pm 0.66) \mu\text{mol/L}$ 。同时发现,细胞经槲皮素(90 $\mu\text{mol/L}$)分别处理 6、12、18 h,对细胞的增殖抑制率分别为 16%、33%、48%。槲皮素抑制 HeLa 细胞的增殖呈时间和浓度依赖性。Xiang T 等^[6]用 0、12.5、25、50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的槲皮素分别作用宫颈癌 HeLa 细胞 24、48、72 h 后,用 MTT 法检测细胞活力。结果显示,200 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理宫颈癌 HeLa 细胞 24、48、72 h 时,其增殖抑制率分别高达 62.0%、70.1%、82.8%,且呈现剂量和时间依赖效应。张欣等^[7]用不同浓度的槲皮素(0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)处理 SiHa 细胞,槲皮素处理 SiHa 细胞 24、48 h 后,40 $\mu\text{mol/L}$ 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 组的细胞活力显著低于对照组(DMEM 培养基 + DMSO,槲皮素浓度为 0 $\mu\text{mol/L}$);槲皮素处理 SiHa 细胞 72 h 后,20、40、

80 $\mu\text{mol/L}$ 组的细胞活力均显著低于对照组,且呈现剂量和时间依赖效应。张薇等^[8]同样发现 10、30、100 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 HeLa 细胞 24 h,采用 CCK-8 检测细胞增殖,槲皮素对 HeLa 细胞增殖具有明显的抑制作用,呈现剂量依赖效应。

1.2 槲皮素衍生物抑制宫颈癌细胞增殖 Puoci F 等^[9]采用台盼蓝法检测,结果表明槲皮素(100 $\mu\text{mol/L}$)处理 HeLa 细胞 48 h 后,细胞增殖开始抑制,作用 72 h 后,40%~50%的细胞增殖阻滞,而槲皮素共轭聚甲基丙烯酸聚合物表现出更强大的细胞毒活性,作用 24 h 后 90%细胞死亡,作用 72 h 后 95%细胞活性阻滞,表明槲皮素及其聚合物均可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖,且槲皮素聚合物具有更强大的作用。Durgo K 等^[10]经中性红试验检测发现,槲皮素(100~1 000 mol/L)处理宫颈癌 HeLa 细胞 72 h 后,浓度需达到 400 mol/L 时细胞存活率才开始下降,存活率低于 80%,然而再高的浓度均不能使细胞存活率低于 50%,相比之下,槲皮素/铜复合物则具有强大的细胞毒作用,其半数有效浓度为 771.83 mol/L ,该实验表明槲皮素对 HeLa 细胞的作用并不是很强,而槲皮素/铜复合物较槲皮素具有更强的抑制 HeLa 细胞增殖的作用。

1.3 槲皮素纳米粒子抑制宫颈癌细胞增殖 Luo CL 等^[11]将槲皮素装入到聚(DL-lactide-co-glycolide)纳米颗粒中。研究该纳米粒子低剂量 10 $\mu\text{g/mL}$ 和高剂量 20 $\mu\text{g/mL}$ 作用于宫颈癌细胞后的抑制作用,通过 Mimsa 染色,集落形成效率按菌落/接种细胞数 100% 计算,高、低剂量组的集落形成效率只有对照组的 20% 左右,表明槲皮素纳米粒子对宫颈癌细胞有明显的抑制作用。

1.4 槲皮素及其槲皮素纳米粒子抑制宫颈癌细胞增殖的机制研究 张欣等^[7]用不同浓度的槲皮素(0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)处理宫颈癌 SiHa 细胞 48 h 后,收集细胞,通过逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)和蛋白质印迹法(Western Blot)检测槲皮素对细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)RNA 和蛋白质表达的影响,结果显示槲皮素可以下调 SiHa 细胞中 Cyclin D1 蛋白的表达,从而抑制细胞的活力和增殖。Xiang T 等^[6]用不同剂量

作者单位:温州医科大学附属第二医院妇产科(浙江 325027)

通讯作者:朱雪琼, Tel: 0577-88002796, E-mail: zjwzzxq@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190624.120

的槲皮素(25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$)处理宫颈癌 HeLa 细胞 24 h 后,结果显示总蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt/PKB) 表达保持不变,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)、磷酸化-Akt/PKB、B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白的表达较未处理组明显下降,而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl2-associated X, Bax)蛋白的表达明显升高,提示 PI-3K/Akt 通路参与槲皮素抗宫颈癌细胞增殖作用。Luo CL 等^[11]利用 RT-PCR 和 Western Blot 研究了槲皮素纳米粒子 10 $\mu\text{g/mL}$ 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 抑制宫颈癌细胞作用,结果显示槲皮素纳米粒子可抑制转录激活剂信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)3/5 和 PI-3K/AKT 信号通路,下调 Cyclin-D1 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达,从而抑制宫颈癌细胞的增殖。

以上研究表明,槲皮素、槲皮素衍生物及槲皮素纳米粒子均可抑制宫颈癌细胞增殖,且槲皮素聚合物、槲皮素/钨合物抑制宫颈癌细胞增殖的能力强于槲皮素。

2 槲皮素促进宫颈癌细胞凋亡

Bishayee K 等^[5]研究发现 30、60、90 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素作用宫颈癌 HeLa 细胞 18 h 后,显微镜检查发现胞膜发生空泡化和细胞收缩等凋亡改变,4',6-二脒基-2-苯基吲哚染色后核小体碎片随着槲皮素浓度的增高而增多,吖啶橙/溴化乙锭染色可见核凝集和橙红荧光色数量增多,均提示细胞凋亡改变,而且细胞凋亡数随着槲皮素浓度的增高而增加。Luo CL 等^[11]研究了槲皮素纳米粒子低剂量 10 $\mu\text{g/mL}$ 和高剂量 20 $\mu\text{g/mL}$ 作用于宫颈癌细胞后,促进酪氨酸蛋白激酶-2 (Janus Kinase 2, JAK2) 基因的表达,阻滞了细胞周期的 G0/G1 阶段,并通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cysteinyI aspartate specific proteinase-3, Caspase-3) 蛋白,促进细胞凋亡。Wang YJ 等^[12]选用 50 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素研究槲皮素对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响,分为阴性对照组、槲皮素组、3-甲基腺嘌呤组、3-甲基腺嘌呤 + 槲皮素组均作用 24 h,采用 Annexin V-FITC/PI 染色和流式细胞仪检测,结果显示各组的凋亡率分别为阴性对照组 (2.8 ± 0.5)%、3-甲基腺嘌呤组 (7.5 ± 1.3)%、槲皮素组 (46.3 ± 3.8)% 和 3-甲基腺嘌呤 + 槲皮素组 (65.4 ± 4.6)%。其中,槲皮素组和 3-甲基腺嘌呤 + 槲皮素组均较阴性对照组明显增加,且槲皮素联合应用 3-甲基腺嘌呤后较单用槲皮素组细胞凋亡率明显增加。佐志刚等^[13]用 30、60、90、120 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素处理 HeLa 细胞 48 h 后,用流式细胞仪检测,结果显示各剂量组与对照组比较,差异均

有统计学意义 ($P < 0.05$),60 $\mu\text{mol/L}$ 及以上浓度的槲皮素能够降低 G0/G1 期细胞比例,升高 G2/M 期细胞比例,呈现量效关系,表明槲皮素可通过阻滞 HeLa 细胞于 G2/M 期诱导细胞凋亡。Neeraja C 等^[14]用 50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理 HeLa 细胞 48 h,结果显示有 32.5% 的凋亡细胞,明显高于未经处理阴性对照组 (4.45%)。

3 槲皮素抑制宫颈癌细胞侵袭及转移

Bishayee K 等^[5]研究宫颈癌 HeLa 细胞体外经 30、60、90 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素作用 18 h 后,采用插入式细胞培养皿、穿透小室 (transwell chamber, transwell insert), Transwell 法检测细胞迁移,与对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$) 比较,迁移率分别降低了 14.9%、15.6%、19.05%,提示槲皮素可明显抑制 HeLa 细胞的侵袭和迁移。张欣等^[7]用不同浓度的槲皮素 (0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 处理 SiHa 细胞 24 h 后,通过 Transwell 小室检测细胞迁移和侵袭能力的变化,结果显示不同浓度的槲皮素 (0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 处理细胞后,迁移实验中每个视野下的细胞数分别为 202.00 ± 11.66 、 148.80 ± 14.01 、 46.00 ± 15.36 和 13.80 ± 3.96 ,侵袭实验中每个视野下的细胞数分别为 138.00 ± 13.40 、 99.80 ± 14.72 、 33.20 ± 8.13 和 9.80 ± 2.77 ,各剂量组 (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 较对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$) 迁移和侵袭能力均明显下降,提示槲皮素可以抑制 SiHa 细胞的迁移和侵袭能力,且呈浓度依赖性。佐志刚等^[13]用 30、60、90、120 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素处理 HeLa 细胞 48 h 后,也发现各剂量组槲皮素均能明显抑制细胞侵袭能力,且呈浓度依赖性。

乙酰肝素酶 (heparanase, HPA) 在多种恶性肿瘤中高表达,可以破坏细胞外基质和基底膜,为促进肿瘤细胞的侵袭和转移的关键酶,在宫颈癌中亦呈高表达^[15]。程静等^[16]成功构建 HPA-ShRNA 宫颈癌细胞,并通过 Transwell 小室基质侵袭和划痕损伤方法研究宫颈癌 Caski 细胞侵袭和迁移能力,各实验组 (Caski + 槲皮素组、HPA-ShRNA-Caski 组、HPA-ShRNA-Caski + 槲皮素组) 穿透细胞数和划痕宽度均较对照组 (宫颈癌 Caski 细胞) 明显减少。HPA-ShRNA-Caski + 槲皮素组与 Caski + 槲皮素组、HPA-ShRNA-Caski 组比较,宫颈癌细胞的侵袭和迁移能力均明显下降,提示槲皮素对宫颈癌细胞的侵袭和迁移机制可能和乙酰肝素酶 HPA 有关。

4 槲皮素增加宫颈癌细胞对各种治疗的敏感性

4.1 对放射线的敏感性 佐志刚等^[17]探讨槲皮素对人宫颈癌 HeLa 细胞株的放射增敏作用及机制,克隆形成法研究不同浓度槲皮素 (20% IC50 和 IC50) 及

不同给药时序(先放疗后给药和先给药后放疗)对宫颈癌 HeLa 细胞的放射增敏作用,检测各组经不同量 X 照射(0、2、4、6、8、12 Gy)后的细胞存活率,结果显示:不同浓度槲皮素及不同剂量射线按不同时序处理后的各组细胞与单纯放疗组比较,细胞存活率均明显下降,细胞存活率与槲皮素浓度呈反比,药物浓度越高槲皮素的放射增敏作用越强。Lin C 等^[18]通过细胞集落形成实验,将宫颈癌 HeLa 细胞暴露于 0、2、4、6 Gy 照射 24 h 后,通过测定胰蛋白酶化和计数细胞,绘制细胞存活曲线。随后观察不同剂量槲皮素对放射的增敏作用,发现槲皮素放射增敏比高达 1.65,其作用主要是抑制了共济失调毛细血管扩张突变基因编码产物(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)激酶的表达,使细胞 DNA 修复延迟而致,提示槲皮素可作为放射增敏剂,明显增加 HeLa 细胞对放射治疗的敏感性。

4.2 对化疗药物的敏感性 欧前胡素(Imperatorin)是从中药白芷中提取的一种香豆素类化合物,现在临床上主要用于抗菌、抗凝血、抗过敏等。最近有文献报道欧前胡素还有一定的抗肿瘤作用,能抑制肿瘤细胞的增殖,可阻滞其细胞周期诱导肿瘤细胞发生凋亡。Dorota B 等^[19]研究了槲皮素单独或联合欧前胡素诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡和自噬的影响发现,分别用 50 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素和 50 $\mu\text{mol/L}$ 欧前胡素作用 HeLa 细胞均显示强大的抗增殖活动。当两种药物同时使用 48 h 时,细胞凋亡率(34.89%)明显强于单一药物(槲皮素 9.32% 和欧前胡素 15.96%)。Li XM 等^[20]用槲皮素和乌头碱(44.08 $\mu\text{g/mL}$)作用宫颈癌 HeLa 细胞 24 h,用 Annexin V-FITC/PI 染色和流式细胞仪检测,发现凋亡细胞从对照组(0 $\mu\text{g/mL}$)的 11.38% 增加到两组药物合用组的 80.04%。韩立薇等^[21]利用槲皮素与顺铂联合处理宫颈癌 HeLa,采用 MTT 法检测 HeLa 细胞增殖,流式细胞仪和 Hoechst 33258 检测细胞凋亡,结果显示:槲皮素单独剂量组(15、30、60 $\mu\text{mol/L}$)对细胞的抑制率为 15.51%、29.51%、42.45%,槲皮素(15、30、60 $\mu\text{mol/L}$)分别与顺铂(10 $\mu\text{mol/L}$)联合使用对 HeLa 细胞的抑制率为 60.85%、68.97%、81.63%,均较顺铂单独剂量(10 $\mu\text{mol/L}$)对细胞的抑制率(51.23%)明显增高,表明槲皮素能明显抑制 HeLa 细胞增殖,且呈剂量依赖性,槲皮素与顺铂联合抑制 HeLa 细胞增殖的作用较槲皮素或顺铂单用均有显著性增高。该研究还发现槲皮素单用各剂量组(15、30、60 $\mu\text{mol/L}$)作用 HeLa 细胞后的凋亡率分别为 4.65%、15.37%、36.87%,槲皮素各剂量组(15、30、60 $\mu\text{mol/L}$)分别联合顺铂(10 $\mu\text{mol/L}$)作用后细胞的凋亡率分别为 28.75%、37.98%、49.51%,明显高于

顺铂(10 $\mu\text{mol/L}$)作用后的细胞凋亡率(18.84%),表明槲皮素与顺铂联合用药促进细胞凋亡较槲皮素或顺铂单用组均明显增高,提示槲皮素可加强宫颈癌细胞对顺铂药物的敏感性。

4.3 对免疫治疗的敏感性 三氧化二砷(As_2O_3)是中药砒霜的主要有效成分,对多种实体瘤有广泛的抗肿瘤作用^[22]。贺传勇^[23]体外研究了 As_2O_3 和槲皮素对宫颈癌 HeLa 细胞培养上清免疫抑制功能的影响,采用定量酶联免疫吸附实验检测两种药物培养上清中转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素(interleukin, IL)4、IL-6 和 IL-10 五种免疫抑制因子的含量,结果显示宫颈癌 HeLa 细胞培养上清对人外周血淋巴细胞的免疫功能具有明显抑制作用, As_2O_3 和槲皮素可通过调节免疫抑制分子 TGF- β_1 和 IL-10 的分泌,从而逆转宫颈癌 HeLa 细胞的免疫抑制作用。

CD40 是肿瘤坏死因子受体家族成员,在正常 B 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞等多种类型细胞高表达,主要功能是调节机体免疫力。CD40L 作为 CD40 的配体,作用 CD40 后发生 CD40 配基化,可向肿瘤细胞传递凋亡信号。Hill SC 等^[24]预先用 50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素处理导入 CD40 质粒的宫颈癌 HeLa 细胞,再加入 1 $\mu\text{g/mL}$ CD40L 继续培养,经普罗匹定碘化物染色和荧光显微镜检测,结果显示槲皮素联合 CD40L 较单用槲皮素细胞的凋亡明显增加,增加了 40%~60%,说明槲皮素可以促进宫颈癌 HeLa 细胞对 CD40L 介导细胞凋亡的敏感性。

5 槲皮素对宫颈癌动物移植瘤生长的影响

王毅军^[3]将 HeLa 细胞在无菌条件下接种于裸鼠背部皮下,随机分为 3 组(阴性对照组、槲皮素组、3-甲基腺嘌呤组 + 槲皮素组),每天分别给予等体积的生理盐水、50 mg/kg 槲皮素腹腔注射、3-甲基腺嘌呤 15 mg/kg + 槲皮素 50 mg/kg 腹腔注射,每 3 天测量 1 次肿瘤局部大小,结果显示槲皮素组肿瘤生长速度较对照组明显减慢,3-甲基腺嘌呤组 + 槲皮素组肿瘤的生长速度较单独应用槲皮素组明显减慢,提示用 3-甲基腺嘌呤组抑制自噬后,槲皮素对 HeLa 细胞的增殖抑制率增高。黄丽琼等^[4]将宫颈癌 HeLa 细胞悬液接种到 BALB/c 裸鼠背部皮下建立宫颈癌裸鼠模型,并将裸鼠随机分为 5 组,每组 10 只,分别用 0.1% 二甲基亚砜(槲皮素溶剂)、每天 10 mg/kg 顺铂和不同浓度槲皮素(25、50、100 mg/kg)腹腔连续注射 15 天后,抑瘤率分别为 0%、80.1%、13.4%、30.4%、45.8%,提示槲皮素对裸鼠宫颈癌移植瘤生长有明显的抑制作用,但该抑

制作用不如顺铂的作用强度。

综上所述,槲皮素可抑制宫颈癌细胞增殖,促进宫颈癌细胞凋亡,抑制宫颈癌细胞侵袭及转移。裸鼠体内实验表明槲皮素对宫颈癌移植瘤亦有明显抑制作用,并且均呈剂量依赖性。同时,槲皮素可增强宫颈癌细胞对放射线、化疗药物、免疫治疗的敏感性,为宫颈癌提供有效的辅助治疗。

参 考 文 献

- [1] 党树伟,李国东,刘明,等. 槲皮素逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(10): 802-807.
- [2] 黎敏,杨武斌,米本中,等. 槲皮素抗癌作用机制相关研究报道[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(2): 129-132, 24.
- [3] 王毅军. 槲皮素诱导宫颈癌 HeLa 细胞发生自噬和凋亡的实验研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [4] 黄丽琼,张蔚,杨洋,等. 槲皮素对子宫颈癌 HeLa 细胞的作用及其机制[J]. 中华妇产杂志, 2009, 44(6): 436-439.
- [5] Bishayee K, Ghosh S, Mukherjee A, et al. Quercetin induces cytochrome c release and ROS accumulation to promote apoptosis and arrest the cell cycle in G₂/M in cervical carcinoma: signal cascade and drug-DNA interaction[J]. Cell Prolifer, 2013, 46(2): 153-163.
- [6] Xiang T, Fang Y, Wang SX. Quercetin suppresses HeLa cells by blocking PI3K/Akt pathway[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2014, 34(5): 740-744.
- [7] 张欣,董春力,付丽丽,等. 槲皮素对宫颈癌细胞 SiHa 增殖的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(3): 304-306, 311.
- [8] 张薇,何龙,刘潇忆,等. 槲皮素通过影响吡哆胺-2, 3-双加氧酶活性抑制 HeLa 细胞增殖的研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 219-224.
- [9] Puoci F, Morelli C, Cirillo G, et al. Anticancer activity of a quercetin-based polymer towards HeLa cancer cells[J]. Anticancer Res, 2012, 32(7): 2843-2848.
- [10] Durgo K, Halec I, Sola I, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of the Quercetin/Lanthanum complex on human cervical carcinoma cells *in vitro* [J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2011, 62(3): 221-227.
- [11] Luo CL, Liu YQ, Wang P, et al. The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression [J]. Bi-

- omed Pharmacother, 2016, 82(8): 595-605.
- [12] Wang YJ, Zhang W, Lv QG, et al. The critical role of quercetin in autophagy and apoptosis in HeLa cells[J]. Tumor Biol, 2016, 37(1): 925-929.
- [13] 佐志刚,邓守恒,王贤和,等. 槲皮素对体外培养宫颈癌细胞生物学行为的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1027-1030.
- [14] Neeraja C, Sudarshana R, Sarma V, et al. Phytochemical profiling and *in vitro* anticancer activity of purified flavonoids of *Andrographis glandulosa* [J]. Planta Med Int Open, 2017, 4(1): e24-e34.
- [15] Weissmann M, Arvatz G, Horowitz N, et al. Heparanase neutralizing antibodies attenuate lymphoma tumor growth and metastasis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(3): 704-709.
- [16] 程静,张蔚,吕琼莹,等. 槲皮素和乙酰肝素酶与宫颈癌 Caski 细胞侵袭与转移机制的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3): 212-215.
- [17] 佐志刚,陈萍,邓守恒,等. 槲皮素对宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏的体外实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(3): 208-212.
- [18] Lin C, Yu Y, Zhao HG, et al. Combination of quercetin with radiotherapy enhances tumor radiosensitivity *in vitro* and *in vivo* [J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 395-400.
- [19] Dorota B, Joanna J, Roman P, et al. Combined treatment with quercetin and imperatorin as a potent strategy for killing HeLa and Hep-2 cells[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1-2): 213-227.
- [20] Li XM, Liu J, Pan FF, et al. Quercetin and aconitine synergistically induces the human cervical carcinoma HeLa cell apoptosis via endoplasmic reticulum (ER) stress pathway [J]. PLoS One, 2018, 13(1): 1-12.
- [21] 韩立薇,罗喜平,赵秋生,等. 槲皮素联合顺铂诱导宫颈 HeLa 细胞凋亡的实验研究[J]. 现代医院, 2011, 11(11): 15-17.
- [22] Zhang L, Liu L, Zhan S, et al. Arsenic trioxide suppressed migration and angiogenesis by targeting FOXO3a in gastric cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): E3739.
- [23] 贺传勇. 三氧化二砷和槲皮素对宫颈癌 HeLa 细胞免疫抑制作用的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [24] Hill SC, Youde SJ, Man S, et al. Activation of CD40 in cervical carcinoma cells facilitates CTL responses and augments chemotherapy-induced apoptosis[J]. J Immunol, 2005, 174(1): 41-50.

(收稿: 2019-03-21 在线: 2019-08-14)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶