

## 槲皮素对结肠癌HT-29细胞增殖及周期的影响

严兴耘, 彭俊华, 张华欣, 张峰, 卞晓红, 王海忠, 赵涛

严兴耘, 赵涛, 兰州石油化工公司兰炼医院消化内科 甘肃省兰州市 730060

彭俊华, 张华欣, 张峰, 兰州军医兰州总医院检验科 甘肃省兰州市 730050

卞晓红, 兰州军医兰州总医院消化科 甘肃省兰州市 730050  
王海忠, 兰州军医兰州总医院肿瘤科 甘肃省兰州市 730050  
严兴耘, 1990年重庆市第三军医大学学士, 主治医师, 主要从事消化系统与肿瘤研究。

通讯作者: 彭俊华, 730050, 甘肃省兰州市, 兰州军医兰州总医院检验科, junhua\_p@sohu.com

电话: 0931-8975629

收稿日期: 2005-12-29 接受日期: 2006-01-13

### Effects of quercetin on proliferation and cell cycle of colon carcinoma cell Line HT-29

Xin-Yun Yan, Jun-Hua Peng, Hua-Xin Zhang, Feng Zhang, Xiao-Hong Bian, Hai-Zhong Wang, Tao Zhao

Xin-Yun Yan, Zhao Tao, Department of Gastroenterology, Lanlian Hospital, Lanzhou Petrochemical Industry Corporation, Lanzhou 730060, Gansu Province, China

Jun-Hua Peng, Hua-Xin Zhang, Feng-Zhang, Department of Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Xiao-Hong Bian, Department of Digestive Diseases, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Hai-Zhong Wang, Tumor Department of Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Jun-Hua Peng, Department of Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. junhua\_p@sohu.com

Received: 2005-12-29 Accepted: 2006-01-13

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of quercetin on the proliferation and apoptosis of colon carcinoma cell line HT-29 and its molecular mechanism.

**METHODS:** HT-29 cells were treated with different concentrations of quercetin ( $40 \times 10^{-6}$ ,  $80 \times 10^{-6}$  and  $160 \times 10^{-6}$  mol/L) for 72 h. HT-29 cells treated with DMSO vehicle were used as the controls. MTT assay, flow cytometry, immunocytochemistry and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to observe the changes of cell proliferation, cell cycle,

Caspase-3 protein expression, and *bax*, *bcl-2*, and Caspase mRNA expression in HT-29 cells, respectively.

**RESULTS:** Quercetin at a concentration of  $40 \times 10^{-6}$  mol/L promoted the proliferation of HT-29 cells ( $P < 0.05$ ), while it significantly inhibited the proliferation of HT-29 cells at the concentrations of  $80 \times 10^{-6}$  and  $160 \times 10^{-6}$  mol/L ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), showing a time-dependent manner. After treatment with  $40 \times 10^{-6}$ ,  $80 \times 10^{-6}$  and  $160 \times 10^{-6}$  mol/L quercetin for 72 h, the proliferation ratio of HT-29 cells were  $(111.8 \pm 9.6)\%$ ,  $(64.6 \pm 8.3)\%$  and  $(26.1 \pm 5.7)\%$ , respectively; the percentages of HT-29 cells at period  $G_0/G_1$  were  $(32.7 \pm 5.4)\%$ ,  $(58.1 \pm 18.3)\%$  and  $(71.6 \pm 20.8)\%$  respectively, and those of HT-29 cells at period S were  $(48.6 \pm 17.5)\%$ ,  $(27.4 \pm 13.4)\%$  and  $(15.4 \pm 10.1)\%$ , respectively; the apoptosis rates of HT-29 cells were  $(7.0 \pm 1.3)\%$ ,  $(15.6 \pm 3.6)\%$  and  $(26.4 \pm 6.2)\%$  respectively.  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L quercetin acted on HT-29 cell, the cells at period  $G_0/G_1$  and the apoptosis rates were significantly increased ( $P < 0.01$ ), and the cells at period S were significantly decreased ( $P < 0.01$ ) after  $80 \times 10^{-6}$  and  $160 \times 10^{-6}$  mol/L quercetin treatment. Quercetin at concentrations of  $80 \times 10^{-6}$  and  $160 \times 10^{-6}$  mol/L increased the expression of Caspase-3 and *bax* mRNA and Caspase-3 protein, but decreased the expression of *bcl-2* mRNA. Quercetin at a concentration of  $40 \times 10^{-6}$  mol/L increased Caspase-3 mRNA expression and the proliferation of HT-29 cells, but not Caspase-3 protein expression.

**CONCLUSION:** Quercetin at lower concentrations can promote the proliferation of colon carcinoma cell line HT-29 while it can inhibit the proliferation and induce apoptosis of HT-29 cells at higher concentrations. The mechanism may be associated with up-regulation of Caspase-3 and *bax* and down-regulation of *bcl-2* expression.

**Key Words:** Apoptosis; Colon cancer; Quercetin; Caspase-3; *bcl-2*; *bax*

Yan XY, Peng JH, Zhang HX, Zhang F, Bian XH, Wang HZ, Zhao T. Effects of quercetin on proliferation and cell cycle of colon carcinoma cell Line HT-29. Shijie Huaren

### ■背景资料

高浓度Qu能抑制多种肿瘤细胞的增生, 通过影响Caspase-3, *bcl-2*, *bax*, EGFR等mRNA及其蛋白的表达从而诱导多种肿瘤细胞凋亡。Qu能促进结肠癌HT-29细胞凋亡, 其分子机制不十分清楚。

## ■创新盘点

本文观察了Qu对HT-29细胞增生、凋亡的影响,特别是观察了Caspase-3, *bcl-2*, *bax* mRNA及其蛋白的表达的改变,从凋亡转录水平探讨Qu影响细胞凋亡的可能分子机制。

Xiaohua Zazhi 2006;14(11):1071-1076

## 摘要

**目的:** 探讨槲皮素(Qu)对结肠癌HT-29细胞增殖和凋亡影响的分子机制。

**方法:** 以 $40 \times 10^{-6}$ ,  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L的槲皮素作用结肠癌HT-29细胞,以溶剂为对照组,采用MTT试验、流式细胞分析、免疫细胞化学和RT-PCR等方法观察槲皮素对结肠癌细胞增殖,细胞周期,细胞凋亡,及Caspase-3蛋白表达、Caspase-3, *bcl-2*, *bax* mRNA表达的影响。

**结果:**  $40 \times 10^{-6}$  mol/L Qu明显促进HT-29细胞增殖( $P < 0.05$ ),  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L Qu明显抑制细胞增殖( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),呈时间-效应。 $40 \times 10^{-6}$ ,  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L槲皮素作用HT-29细胞72 h,其增殖率分别为 $(111.8 \pm 9.6)\%$ ,  $(64.6 \pm 8.3)\%$ 和 $(26.1 \pm 5.7)\%$ ,  $G_0/G_1$ 期细胞分别为 $(32.7 \pm 5.4)\%$ ,  $(58.1 \pm 18.3)\%$ 和 $(71.6 \pm 20.8)\%$ , S期细胞分别为 $(48.6 \pm 17.5)\%$ ,  $(27.4 \pm 13.4)\%$ 和 $(15.4 \pm 10.1)\%$ ,细胞凋亡率分别为 $(7.0 \pm 1.3)\%$ ,  $(15.6 \pm 3.6)\%$ 和 $(26.4 \pm 6.2)\%$ ,  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L能明显提高 $G_0/G_1$ 期细胞( $P < 0.01$ ),明显降低S期细胞( $P < 0.01$ ),细胞凋亡明显增加( $P < 0.01$ )。  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu增加细胞中*bax* mRNA, Caspase-3 mRNA及其蛋白的表达,降低*bcl-2* mRNA的表达。 $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu增加Caspase-3 mRNA表达,但其蛋白表达未见明显增加,细胞增殖明显增加。

**结论:** 槲皮素能促进结肠癌HT-29细胞增殖,也能诱导细胞凋亡,其机制可能是通过上调Caspase-3和*bax*表达,降低*bcl-2*表达来实现的。

**关键词:** 细胞凋亡; 结肠癌; 槲皮素; Caspase-3; *bcl-2*; *bax*

严兴耘, 彭俊华, 张华欣, 张峰, 卞晓红, 王海忠, 赵涛. 槲皮素对结肠癌HT-29细胞增殖及周期的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(11):1071-1076

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1071.asp>

## 0 引言

槲皮素(quercetin, Qu)是一种天然的黄酮类化合物,广泛存在于苹果、洋葱、茶叶<sup>[1-2]</sup>及银杏、款冬花、高良姜、侧柏叶、桑寄生、田基黄等中药中,能诱导多种癌细胞凋亡<sup>[3-6]</sup>,抑制肝肿瘤细胞生长<sup>[7]</sup>,能促进结肠癌HT-29细胞凋亡<sup>[8-9]</sup>,但

其作用分子机制未见报道. 我们将槲皮素作用于结肠癌HT-29细胞,通过MTT实验、流式细胞仪、免疫组化、RT-PCR等方法观察HT-29细胞的增生、凋亡和Caspase-3, *bcl-2*, *bax*的改变,探讨槲皮素影响HT-29细胞凋亡的可能分子机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 槲皮素,纯度>98%, Sigma产品. 小鼠抗人Caspase-3抗体, 1:75稀释, 羊抗兔S-P试剂盒及DAB显色试剂盒, 北京中杉产品. RT-PCR试剂盒, 上海Sangon产品. 人结肠癌HT-29细胞由中科院上海细胞所提供, HT-29细胞在RPMI 1640中37℃, 50 mL/L CO<sub>2</sub>培养, 常规传代。

**1.2 方法** 实验分为4组: Con(对照组), 给予DMSO; Qu40组,  $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu; Qu80组,  $80 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu; Qu160组,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu。

**1.2.1 MTT试验** 参见文献[10], 以492 nm波长测定活细胞的吸光度(A), 增生率(PR) = 实验组A值/溶剂对照组A值 $\times 100\%$ 。

**1.2.2 细胞周期相及凋亡检测** 实验各组细胞处理72 h, 收获细胞, 700 mL/L冷乙醇固定, RNase消化, 碘化丙啶(PI)染色, 流式细胞仪检测。

**1.2.3 Caspase-3的蛋白检测** 细胞生长于小盖玻片上, 多聚甲醛固定, 血清封闭, 加一抗于37℃孵育50 min, 按SABC试剂盒操作, DAB显色, 脱水、透明, 显微镜观察并照相及数据分析。

**1.2.4 RT-PCR检测Caspase-3, *bax*, *bcl-2* mRNA** 实验各组细胞处理72 h, 收获细胞, 用Turipure试剂一步法提取各组细胞总RNA, 逆转录为cDNA置-80℃备用. 引物由上海生工生物公司合成, Caspase-3: 上游5'-CAA ACT TTT TCA GAG GGG ATC G -3', 下游5'-GCA TAC TGT TTC AGC ATG GCA C -3', 扩增产物272 bp; *bcl-2*: 上游5'-TGT GGC CTT CTT TGA GTT CG-3', 下游5'-TCA CTT GTG GCT CAG ATA A GC -3', 扩增产物280 bp; *bax*: 上游5'-TCC ACC AAG AAG CTG AGC GA -3', 下游5'-GTC CAG CCC ATG ATG GTT CT -3', 扩增产物257 bp;  $\beta$ -actin: 上游5'-ATC CAT CCG ACA TTG AAG T-3', 下游5'-CTC TAA GTT GCC AGC CCT-3', 扩增产物449 bp. 取样本总cDNA 3  $\mu$ L、上游和下游引物各1.5  $\mu$ L, 依次加入试剂盒其他成分. 反应条件: 94℃灭活40 s, 60℃退火40 s, 72℃延伸40 s, 22个循环, 20 g/L琼脂糖电泳, 照相、分析。

**统计学处理** 采用SPSS 10.0软件进行单因素

表 1 槲皮素对HT-29结肠癌细胞增殖的影响 (4, mean  $\pm$  SD)

t/h	Control	C(Quercetin)/( $\mu$ mol/L)		
		40	80	160
24	0.454 $\pm$ 0.013	0.499 $\pm$ 0.016	0.351 $\pm$ 0.011 <sup>a</sup>	0.183 $\pm$ 0.011 <sup>b</sup>
48	0.662 $\pm$ 0.036	0.772 $\pm$ 0.046 <sup>a</sup>	0.458 $\pm$ 0.023 <sup>b</sup>	0.221 $\pm$ 0.012 <sup>b</sup>
72	0.874 $\pm$ 0.035	0.977 $\pm$ 0.036 <sup>a</sup>	0.565 $\pm$ 0.028 <sup>b</sup>	0.227 $\pm$ 0.011 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Control.表 2 槲皮素作用48 h对HT-29细胞周期的影响 (mean  $\pm$  SD,  $n = 3$ , %)

分组	G <sub>1</sub> /G <sub>0</sub>	G <sub>2</sub> /M	S	凋亡
Control	27.54 $\pm$ 11.25	19.98 $\pm$ 8.71	52.48 $\pm$ 16.75	4.65 $\pm$ 1.13
Qu40	32.72 $\pm$ 15.42	18.69 $\pm$ 9.61	48.59 $\pm$ 17.54	6.97 $\pm$ 1.25
Qu80	58.05 $\pm$ 18.34 <sup>b</sup>	14.57 $\pm$ 7.48	27.38 $\pm$ 13.41 <sup>b</sup>	15.55 $\pm$ 3.57 <sup>b</sup>
Qu160	71.58 $\pm$ 20.76 <sup>b</sup>	13.06 $\pm$ 5.37	15.36 $\pm$ 10.06 <sup>b</sup>	26.41 $\pm$ 6.19 <sup>b</sup>

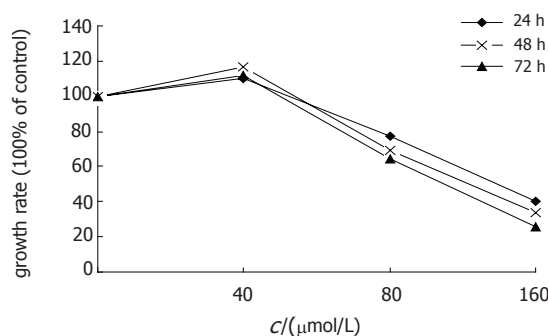
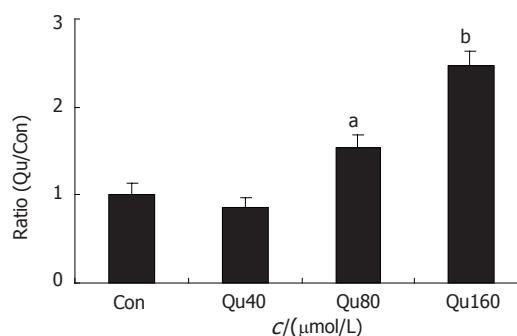
<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Control.

图 1 槲皮素对HT-29细胞增殖率的影响.

图 2 槲皮素作用48 h对HT-29细胞中Caspase-3蛋白表达的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Control.

方差分析.

## 2 结果

2.1 槲皮素对HT-29细胞增生的影响  $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu能促进HT-29细胞增生;  $80 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu能抑制细胞增生;  $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu对细胞增生的抑制作用更明显(表1).  $40 \times 10^{-6}$ ,  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu作用72 h, HT-29细胞的增生率分别为111.8%, 64.6%, 26.0%,  $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L Qu抑制HT-29细胞增生呈现时间-效应关系(图1).

2.2 槲皮素对HT-29细胞周期的影响 流式细胞分析结果显示, Qu作用HT-29后,  $40 \times 10^{-6}$  mol/L Qu对HT-29结肠癌的细胞周期影响不大, 但 $80 \times 10^{-6}$ 和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L Qu主要将HT-29结肠癌细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 并且细胞凋亡明显增加(表2).

2.3 槲皮素对HT-29细胞Caspase-3蛋白表达的影响  $80 \times 10^{-6}$ 和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L Qu能促进HT-29

结肠癌细胞中Caspase-3蛋白表达, 并呈剂量-效应关系, 但 $40 \times 10^{-6}$  mol/L对HT-29结肠癌细胞中Caspase-3蛋白表达影响不大(图2, 3).

2.4 槲皮素对HT-29细胞Caspase-3, *bcl-2*, *bax* mRNA表达的影响  $40 \times 10^{-6}$  mol/L槲皮素能降低HT-29细胞Caspase-3的表达, 但 $80 \times 10^{-6}$ ,  $160 \times 10^{-6}$  mol/L槲皮素能激活细胞中Caspase-3和*bax* mRNA表达, 并呈剂量-效应关系(图4A, B).

RT-PCR的半定量分析以凝胶成像系统的分析软件Q1来分析其灰度值, 每实验重复3次, 设Control组目的条带/ $\beta$ -actin为I<sub>0</sub>, Qu组的目的条带/ $\beta$ -actin值为I, 以I/I<sub>0</sub>值为半定量结果, 各组间进行单因素方差分析, 结果显示,  $40 \times 10^{-6}$  mol/L槲皮素能明显降低HT-29细胞中Caspase-3的表达, 但 $80 \times 10^{-6}$  mol/L和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L槲皮素能明显激活细胞中Caspase-3和*bax* mRNA表达, 明显降低*bcl-2*的表达, 并呈剂量-效应关系(图5).

### ■应用要点

应进一步从体内证实Qu对结肠癌增生和凋亡的影响, 为含Qu的食物或药物防治结肠癌提供充足的理论依据.



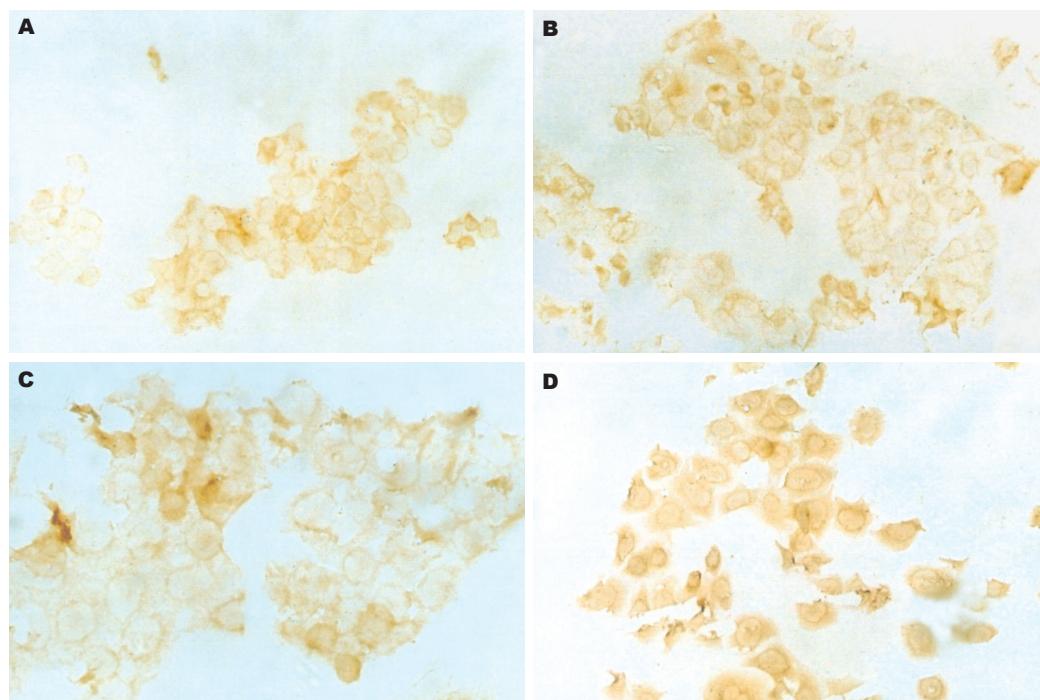


图3 槲皮素对HT-29细胞中Caspase-3蛋白表达的影响 (SABC × 400). A: Control; B: Qu40; C: Qu80; D: Qu160.

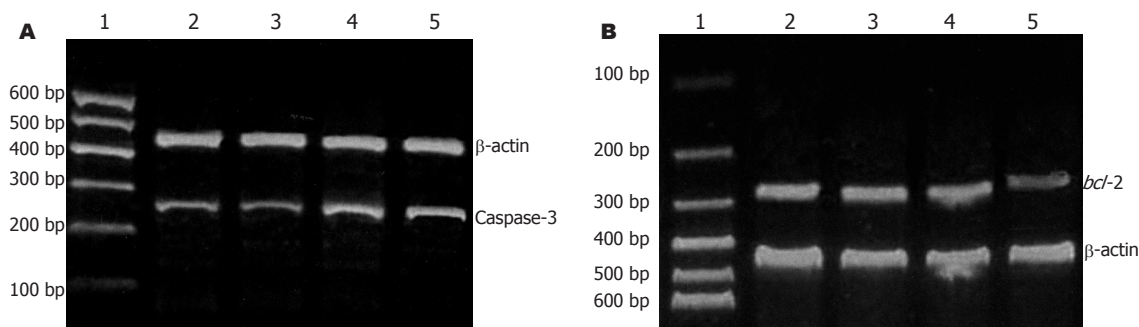


图4 槲皮素对结肠癌HT-29细胞Caspase-3, *bcl-2* mRNA的表达的影响. A: Caspase-3; B: *bcl-2*. 1: Marker; 2: Control; 3: Qu40; 4: Qu80; 5: Qu160.

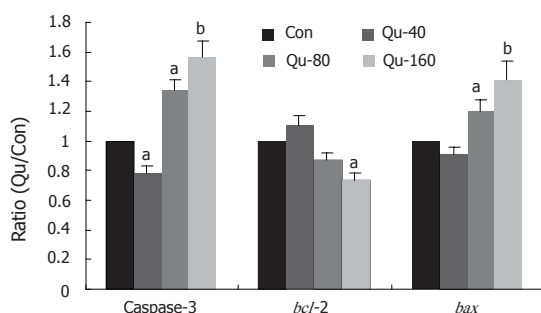


图5 槲皮素对HT-29细胞Caspase-3, *bcl-2* 和 *bax* mRNA表达的定量分析. <sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs Con.

### 3 讨论

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤, 发病年龄多见于40-70岁, 其发病率在我国仅次于胃癌和食管癌. 结肠癌发病率在北美、西欧较高, 美国结肠癌占全部癌死亡原因的第二位. 近年来的调查结果显示, 结肠癌的患者逐渐增多, 尤其是城

市患者数量迅速上升, 因此, 研究结肠癌的防治具有非常重要的实用价值. 槲皮素是广泛存在于水果、蔬菜、种子、核桃、茶和红酒中的一种天然黄酮类化合物, 具有雌激素效应<sup>[1-2,11-13]</sup>. 研究表明Qu能诱导肺腺癌A549<sup>[4,14]</sup>、白血病K562细胞及HL-60细胞凋亡<sup>[2,15]</sup>, 抑制肺癌A549、乳腺癌MCF-7增生<sup>[9,14]</sup>, 有逆转胃癌多药耐药性的效应<sup>[16]</sup>, Qu通过下调HT-29细胞中MMP-7前蛋白的表达降低肿瘤的转移和侵袭活力<sup>[17]</sup>, 也通过下调EGFR和cyclinD1的表达影响细胞增生的信号传导, 抑制细胞的增生<sup>[18-19]</sup>. 但也有不同报道, Qu对HT-29细胞的增生表现出双向性, 低浓度( $<70 \times 10^{-6}$  mol/L)时能促进结肠癌HT-29和乳腺癌MCF-7细胞增生, 但高浓度( $>80 \times 10^{-6}$  mol/L)却抑制HT-29和MCF-7细胞的增生<sup>[9]</sup>.

细胞增生依赖于细胞周期的顺利进行, 该过程受G<sub>1</sub>/S、G<sub>2</sub>/M两个关键点调控. 本结果显

示,  $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu能促进HT-29细胞的增生, 但Qu对细胞周期相和细胞凋亡的影响均不大. 低浓度的槲皮素能促进HT-29结肠癌细胞增生<sup>[1]</sup>, 可能与其具有弱雌激素活性相关, 因为低浓度的槲皮素、三羟异黄酮能促进乳腺癌MCF-7细胞的增生<sup>[12]</sup>, 而且进食富含黄酮类化合物的大豆食品具有促乙状结肠细胞增生作用<sup>[20]</sup>.  $80 \times 10^{-6}$  mol/L和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu则抑制HT-29的增生, 细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 且结肠癌HT-29细胞出现明显的亚G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>峰(凋亡峰), 细胞凋亡明显增加, 这些结果与槲皮素联合阿霉素作用MCF-7移植瘤将细胞阻滞于G<sub>1</sub>/S节点, 最终抑制移植瘤细胞增生相一致<sup>[21]</sup>. 但与Qu作用肺癌NCI-H209细胞及前列腺癌PC-3细胞, 将细胞阻滞于G<sub>2</sub>/M节点不同, 这可能与采用的细胞株不同有关<sup>[22-23]</sup>. 高浓度的槲皮素、三羟异黄酮能抑制乳腺癌MCF-7细胞的增生<sup>[9]</sup>. 上述结果表明槲皮素对HT-29结肠癌细胞作用具有双向性.

肿瘤的生长是由于细胞的增生和凋亡失衡而造成的, Qu能通过影响结肠癌细胞中调控细胞生长、分化和凋亡过程中的多种基因和蛋白的表达, 调节肿瘤的发生和发展. *bcl-2*和*bax*属于*bcl-2*家族, 共同调控细胞的凋亡过程, 其中*bcl-2*为抗凋亡基因, *bax*为促凋亡基因. Caspase-3是介导细胞凋亡过程最早出现改变的一类蛋白水解酶, 是细胞凋亡执行的重要效应因子, 其量增加会促进细胞凋亡. 当细胞中*bax*表达增高、*bcl-2*表达降低, 导致Caspase-3表达增加, 细胞凋亡增加. 结肠癌中Caspase-3, *bcl-2*和*bax*均呈高表达, 其增加表达与组织分级相关. 研究报道茶多酚和茶色素通过明显抑制人肝癌HepG<sub>2</sub>细胞中*bcl-2*表达, 诱导*bax*表达, 促进细胞凋亡<sup>[24]</sup>. 中药复方剂肠复康通过提高移植瘤中Caspase-3的表达和*bax/bcl-2*表达比值, 诱导人结肠癌HT-29裸鼠移植瘤细胞的凋亡<sup>[25]</sup>. Quercetin通过诱导白血病K562细胞使细胞呈现出明显的核固缩、核凝集等细胞凋亡形态学改变, Caspase-3酶活性明显升高, 最终导致细胞凋亡增加<sup>[4]</sup>. Qu通过下调*bcl-2*、*bcl-x*的表达, 上调*bax*和Caspase-3的表达, 增加肺癌NCI-H209细胞及前列腺癌PC-3细胞的凋亡<sup>[22-23]</sup>. 本结果显示 $80 \times 10^{-6}$  mol/L和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu通过明显增加HT-29细胞中*bax* mRNA的表达, 降低*bcl-2* mRNA的表达, 激活结肠癌HT-29细胞中Caspase-3 mRNA和蛋白的表达, 诱导细胞凋亡明显增加, 最终表现出抗肿瘤效应.  $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu虽然能增加

Caspase-3 mRNA的表达, 但其蛋白的表达未见明显增加, 最终导致HT-29细胞凋亡改变不明显, 这与Qu能降低HT-29细胞中*bcl-2*表达, 增加细胞中Caspase-3蛋白表达水平相一致<sup>[26]</sup>. *bax* mRNA表达增加, 但Bax蛋白表达并没有明显改变, 这可能是由于Qu对HT-29细胞中*bax*的转录水平影响较大, 而对Bax蛋白的翻译过程影响不大.

总之,  $80 \times 10^{-6}$ 和 $160 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu能明显增加*bax* mRNA的表达, 降低*bcl-2* mRNA的表达, 激活Caspase-3 mRNA和蛋白的表达, 细胞阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, 最终抑制癌HT-29细胞的增生, 细胞凋亡增加, 表现出抗肿瘤效应.  $40 \times 10^{-6}$  mol/L的Qu能促进HT-29细胞的增生, 其机制是否与槲皮素的雌激素活性相关, 有待进一步研究.

#### 4 参考文献

- 1 Wenzel U, Herzog A, Kuntz S, Daniel H. Protein expression profiling identifies molecular targets of quercetin as a major dietary flavonoid in human colon cancer cells. *Proteomics* 2004; 4: 2160-2174
- 2 Sampson L, Rimm E, Hollman PC, de Vries JH, Katan MB. Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1414-1420
- 3 于利人, 张东昌, 王瑞珉, 靳秋月, 陈立军. 槲皮素诱导K562细胞凋亡机制探讨. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 505-507
- 4 罗进勇, 李林, 尹一兵. 槲皮素对人肺癌A549细胞增生和凋亡的影响. *重庆医学* 2005; 34: 551-552
- 5 刘明学, 吴凯南, 赵小波. 槲皮素联合奥曲肽对人乳腺癌细胞株MDA-MB-231增生的影响. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 404-406
- 6 Pawlikowska-Pawlega B, Jakubowicz-Gil J, Rzymowska J, Gawron A. The effect of quercetin on apoptosis and necrosis induction in human colon adenocarcinoma cell line LS180. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 217-218
- 7 王朝杰, 管小琴, 杨炼, 汤为学, 廖小岗. 槲皮素对肝肿瘤细胞生长周期的影响. *中国新药与临床杂志* 2004; 23: 695-698
- 8 Chen YC, Shen SC, Chow JM, Ko CH, Tseng SW. Flavone inhibition of tumor growth via apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol* 2004; 25: 661-670
- 9 van der Woude H, Gliszczynska-Swiglo A, Struijs K, Smeets A, Alink GM, Rietjens IM. Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans. *Cancer Lett* 2003; 200: 41-47
- 10 王斌, 糜漫天, 彭俊华, 朱俊东. 辛基酚和三羟异黄酮对大鼠乳腺癌发生及细胞增生影响的研究. *第三军医大学学报* 2005; 27: 119-122
- 11 Leung LK, Po LS, Lau TY, Yuen YM. Effect of dietary flavonols on oestrogen receptor transactivation and cell death induction. *Br J Nutr* 2004; 91: 831-839
- 12 van der Woude H, Ter Veld MG, Jacobs N, van der Saag PT, Murk AJ, Rietjens IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 763-771
- 13 Virgili F, Acconcia F, Ambra R, Rinna A, Totta P,

- Marino M. Nutritional flavonoids modulate estrogen receptor alpha signaling. *IUBMB Life* 2004; 56: 145-151
- 14 Nguyen TT, Tran E, Nguyen TH, Do PT, Huynh TH, Huynh H. The role of activated MEK-ERK pathway in quercetin-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2004; 25: 647-659
- 15 Shen SC, Chen YC, Hsu FL, Lee WR. Differential apoptosis-inducing effect of quercetin and its glycosides in human promyeloleukemic HL-60 cells by alternative activation of the Caspase 3 cascade. *J Cell Biochem* 2003; 89: 1044-1055
- 16 余生元, 董晓强, 黄世良, 陈惠康, 袁晓东, 李涛. 槲皮素对胃癌细胞多药耐药的逆转作用. *江苏医药* 2004; 30: 510-512
- 17 Kawabata K, Murakami A, Ohigashi H. Nobiletin, a citrus flavonoid, down-regulates matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) expression in HT-29 human colorectal cancer cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 307-314
- 18 Kern M, Tjaden Z, Ngiewih Y, Puppel N, Will F, Dietrich H, Pahlke G, Marko D. Inhibitors of the epidermal growth factor receptor in apple juice extract. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 317-328
- 19 Kaneuchi M, Sasaki M, Tanaka Y, Sakuragi N, Fujimoto S, Dahiya R. Quercetin regulates growth of Ishikawa cells through the suppression of EGF and cyclin D1. *Int J Oncol* 2003; 22: 159-164
- 20 Adams MR, Golden DL, Williams JK, Franke AA, Register TC, Kaplan JR. Soy protein containing isoflavones reduces the size of atherosclerotic plaques without affecting coronary artery reactivity in adult male monkeys. *J Nutr* 2005; 135: 2852-2856
- 21 吴凯南, 马双慰. 槲皮素对人乳腺癌裸鼠移植瘤细胞周期的影响. *肿瘤防治研究* 2003; 30: 6-8
- 22 Yang JH, Hsia TC, Kuo HM, Chao PD, Chou CC, Wei YH, Chung JG. Inhibition of lung cancer cell growth by quercetin glucuronides via G<sub>2</sub>/M arrest and induction of apoptosis. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 296-304
- 23 Vijayababu MR, Kanagaraj P, Arunkumar A, Ilan-govan R, Aruldas MM, Arunakaran J. Quercetin-induced growth inhibition and cell death in prostatic carcinoma cells (PC-3) are associated with increase in p21 and hypophosphorylated retinoblastoma proteins expression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 765-771
- 24 贾旭东, 韩驰, 陈君石. 茶多酚和茶色素对人肝癌细胞株HepG<sub>2</sub>细胞凋亡的影响. *卫生研究* 2005; 34: 73-75
- 25 熊绍权, 琚国胜, 王柏丁, 刘碧清. 肠复康对人大肠癌HT-29细胞凋亡的影响. *中医杂志* 2005; 46: 52-54
- 26 Kim WK, Bang MH, Kim ES, Kang NE, Jung KC, Cho HJ, Park JH. Quercetin decreases the expression of ErbB2 and ErbB3 proteins in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 155-162

电编 韩江燕 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### 第一届北京国际消化内镜高峰论坛

本刊讯 第一届北京国际消化内镜高峰论坛将于2006-06-02/04在北京举行, 现将征文通知公布如下:

#### 1 稿件要求及截稿日期

中英文结构式摘要(800字), 电脑打印(附软盘)或E-mail, 2006-04-30截稿。

#### 2 联系方式

北京东单三条甲七号中华医学会北京分会消化内镜委员会 崔宇星 (100005); 电话010-8511196; E-mail: xhnj1196@yahoo.com.cn.