

芹菜素联合其它药物在疾病治疗中药理作用及机制的研究进展[△]

卢慧颖*,王天阳,王浩泽,周 婕[#](宜春学院医学院,江西 宜春 336000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)04-0502-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.04.19

摘要 目的:研究芹菜素联合其它药物在疾病治疗中的药理作用及机制。方法:以“芹菜素”“抗肿瘤”“抗菌”“抗氧化损伤”“作用机制”“联合应用”“Apigenin”“Anti-tumor”“Anti-bacterial”“Anti-oxidative”“Mechanisms”“Combined application”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2019年12月发表的相关文献,对芹菜素联合其它药物在疾病治疗中的药理作用及机制的进行总结。结果与结论:芹菜素具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化损伤等药理活性。随着对该成分研究的深入,其在联合用药中的优势也逐渐显现。在与生物制品、经典化疗药物、中药活性成分、抗菌药物等联用时,其可以通过促进细胞凋亡、促进细胞周期阻滞、抑制细胞迁移、改变代谢酶活性等途径来发挥对恶性肿瘤、细菌感染、高血压、缺血再灌注等疾病的治疗作用,并能显著增强后用药物的治疗效果、降低毒副作用、减少用药剂量,具有良好的应用前景。但目前对API联合用药的作用机制尚不明确,有关联合用药中剂量的调整、给药方案的改善等方面的研究较少,且相关文献多集中于细胞与动物研究,缺少临床方面的试验验证。因此,应进一步加深对API联合用药方案的优化、创新及临床应用的研究,以充分发挥API联合用药在疾病治疗中的优势,为临床治疗提供安全有效的用药新方案。

关键词 芹菜素;抗肿瘤;抗菌;抗氧化损伤;作用机制;联合应用

芹菜素(Apigenin, API)又称芹黄素、洋芹素,是一种黄酮类化合物,化学名称为4,5,7-三羟基黄酮,分子式为C₁₅H₁₀O₅,广泛分布在芹菜、欧芹和洋甘菊等植物中^[1]。现代药理学研究表明,API具有抗抑郁、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗损伤、抗衰老、抗肥胖等多种药理作用,是一种疗效多样、安全低毒的天然活性成分^[2-9]。

联合用药是指为了达到治疗目的而采用的两种或两种以上药物同时或先后应用,其目的主要是为了发挥药物的协同治疗作用以提高疗效、延迟或减少耐药性的发生、减少个别药物的剂量,从而降低不良反应发生风险^[10]。随着现代分子生物学与药理学技术的进步,API广泛的生物活性逐渐被研究证实,多通路、多途径的作用机制是API治疗疾病的一大优势,当其与多种治疗作用不同的药物联用时,不易发生竞争性抑制,在维持原有作用效果的基础上可减少用药剂量、延缓机体耐受发生、减轻患者不良反应、满足临床高效安全用药的需求。因此,本文以“芹菜素”“抗肿瘤”“抗菌”“抗氧化损伤”“作用机制”“联合应用”“Apigenin”“Anti-tumor”“Anti-bacterial”“Anti-oxidative”“Mechanisms”“Combined application”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2019年12月发表的相关文献,就API联合用药的相关研究进行

整理、分析,为临床治疗提供安全有效的用药新方案。

1 抗肿瘤作用

1.1 与生物制品联用

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员之一,能与通过特异性受体结合来诱导肿瘤细胞和恶性转化细胞发生凋亡,对肿瘤细胞具有选择性的杀伤作用,而对正常细胞毒性较低,是治疗肿瘤的潜在新型药物^[11]。然而有研究表明,大多数肿瘤细胞对TRAIL诱导的凋亡并不敏感,如肝癌、结肠癌等肿瘤细胞^[12]。唐爱琼等^[13]研究发现,API(20 μmol/L)与TRAIL(20 ng/mL)联用时,人卵巢癌CoC1细胞的凋亡率为(69.50 ± 4.65)%,为二者单用凋亡率之和的4.05倍;在此过程中,API能通过抑制核因子κB抑制蛋白(IκBα)磷酸化和核因子κB(NF-κB)活性来调节细胞凋亡相关基因的转录,从而显著增强TRAIL对CoC1细胞的杀伤作用。刘杰等^[14]研究发现,API(20 μmol/L)与TRAIL(20 ng/mL)联用后,人宫颈癌HeLa细胞凋亡率为(59.87 ± 4.20)%,为同等剂量下两药单用时细胞凋亡率之和的5.8倍;其机制为促进c-Jun氨基末端激酶(JNK)磷酸化和活性氧(ROS)生成,上调JNK信号通路下游凋亡相关调控蛋白[如胱天蛋白酶3(Caspase-3)]的表达,诱导ROS堆积,引起细胞损伤,从而促进TRAIL诱导的HeLa细胞凋亡^[15]。蒋迪^[16]研究发现,经20 μmol/L API预处理后,TRAIL对人胃癌BGC-823细胞活性的抑制作用明显增强,且两者(API 20 μmol/L+TRAIL 100 ng/mL)联用后,BGC-823细胞的凋亡率是两药单用时细胞凋亡率之和的3.4倍;其机制是API可通过消耗

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660593);江西省教育厅科学技术研究项目(No.GJJ180863)

* 本科生。研究方向:临床医学、中药药理学。E-mail: 297793246@qq.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:中药药理学。电话: 0795-3202923。E-mail: zj9032@126.com

BGC-823细胞内谷胱甘肽过氧化物酶,上调TRAIL受体DR5表达,随后DR5通过其死亡结构域与TRAIL结合以诱导细胞凋亡,从而增强TRAIL对BGC-823细胞的杀伤作用。Apo2配体(Apo2L)/TRAIL也是TNF家族中的一种细胞因子,Oishi等^[17]同样发现,API可通过结合并抑制腺嘌呤核苷酸转运蛋白2上调DR5活性,增加Apo2L/TRAIL诱导的细胞凋亡。Horinaka等^[18]研究表明,API还能与TRAIL联合诱导人淋巴细胞白血病Jurkat细胞、人前列腺癌DU145细胞和人结肠癌DLD-1细胞的凋亡,其机制是通过诱导B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)与其他蛋白相互作用的结构域发生裂解,并激活Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10,从而增强TRAIL的抑制效果。

西妥昔单抗(CET)是一种针对细胞表面表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体,对多种肿瘤具有良好的治疗效果,如非小细胞肺癌^[19]、结直肠癌^[20]等。Hu等^[21]研究发现,API(50 μmol/L)与CET(0.25 mg/mL)联用可显著提高人鼻咽癌HONE1、CNE2细胞中Bax/Bcl-2比值与已切割的胱天蛋白酶3(Cleaved-caspase-3)的含量,下调细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)的表达,增加G₂/M期的细胞占比,抑制EGFR磷酸化,促进CET对EGFR的抑制作用,下调磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)、磷酸化信号传导与转录激活因子3(p-STAT3)的表达,抑制与细胞增殖相关的Akt/STAT信号通路,最终促进CET诱导的细胞凋亡。

酪丝缬肽(YSV)一种由酪氨酸-丝氨酸-缬氨酸构成的多肽类抗肿瘤制剂。Jin等^[22]研究发现,API(2.7 μg/mL)与YSV(270 μg/mL)联用后,人肺腺癌A549细胞的死亡率为19.6%,分别是API、YSV单用的3.84、1.91倍;其作用机制是上调促凋亡蛋白Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9以及Caspase的切割底物多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的表达水平,下调Bcl-2的表达水平,显著增加G₂/M期的细胞比例,并增强了YSV的抗侵袭作用,提示两者发挥了协同促凋亡作用。

N-(4-羟基苯基)维生素甲酰胺(4-HPR)是一类视黄酮类似物,已被证明能够对肝癌、肺癌、膀胱癌等发挥治疗作用^[23-25]。Mohan等^[26]研究发现,API(50 μmol/L)与4-HPR(0.5 μmol/L)联用能协同降低人神经母细胞瘤SH-SY5Y、SK-N-BE2、IMR-32细胞的存活率,并可协同抑制细胞自噬、促进细胞凋亡;其作用机制为下调自噬诱导蛋白如Bcl-2同源结构域蛋白1(Beclin-1)、Toll样受体4、髓样分化因子等,激活参与自噬抑制的p-Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路;下调NF-κB、Bcl-2表达,上调Bax、Cleaved-caspase-3、已切割的聚腺苷二磷酸一核糖聚合酶(Cleaved-PARP)含量,促进细胞凋亡。

1.2 与经典化疗药联用

5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种广泛应用于临床的抗肿瘤

药物,其可通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制DNA合成,引起细胞周期阻滞并诱导细胞凋亡,最终抑制肿瘤细胞生长;由于该药在肿瘤治疗中的疗效有限,目前临床上多将5-FU与其它药物进行联合应用。Hu等^[27]发现,API与5-FU联用能显著促进人肝癌SK-Hep-1、BEL-7402细胞进入凋亡早期,且效果远超单用药组;其作用机制为二者合用可通过增加肝癌细胞中ROS水平,对抗ROS介导的耐药性,同时触发线粒体凋亡通路,下调Bcl-2表达,降低线粒体膜电位(MMP),并激活Caspase-3和PARP,从而增强5-FU的细胞毒作用。此外,API还可通过激活线粒体凋亡通路来增强5-FU对人乳腺癌细胞和人头颈部鳞癌细胞的杀伤作用^[28]。Hanaa等^[29]对埃利希氏腹水癌模型小鼠开展的研究发现,API[100 mg/(kg·d)]与5-FU(20 mg/kg)联用后不仅能显著增加Caspase-3、Caspase-9活性和丙二醛(MDA)含量,上调Beclin-1含量,增加JNK活性,下调抗凋亡因子髓细胞白血病1表达,从而抑制肿瘤细胞增殖,缩小瘤体体积,减轻组织病理学变化,并显著降低肿瘤的Ki-67增殖指数,最终增强5-FU对埃利希氏腹水癌的治疗效果。

顺铂是一种具有DNA损伤作用的抗肿瘤药物,目前已被广泛用于治疗肺癌、卵巢癌和宫颈癌等多种肿瘤^[30]。在治疗过程中,顺铂单独使用易导致肿瘤细胞发生耐药性,但其交叉耐药的情况较为少见,因此临床上常将其与其它药物联用,以减少肿瘤细胞耐药的发生、发展^[31]。朱鸿武等^[32]研究发现,API(10 μmol/L)与顺铂(0.2 μg/mL)联用可协同促进人食管鳞癌TE-1细胞凋亡,并下调应激保护蛋白葡萄糖调节蛋白78的表达,从而减弱该细胞抗凋亡、抗应激的能力,增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性。Erdogan等^[33]研究发现,API(15 μmol/L)与顺铂(7.5 μmol/L)联用能显著增强顺铂对人前列腺癌CD44⁺Pca干细胞的毒性,并有一定的促凋亡作用,可使顺铂的半数抑制浓度从7.5 μmol/L降至2.2 μmol/L;此外,两药联用后还可显著提高细胞中Caspase-8、凋亡蛋白酶激活因子1和p53的mRNA表达量,降低Bcl-2的表达水平,抑制磷脂酰肌醇3-激酶和Akt的磷酸化,下调癌前基因sharpin和凋亡抑制蛋白Survivin以及NF-κB的表达,并通过上调p21和Cyclin,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK-2)、CDK-4、CDK-6的表达,最终抑制肿瘤细胞的生长;与此同时,二者还可通过抑制Akt信号通路、下调上皮-间质转化(EMT)相关蛋白Snail的表达而增强顺铂对细胞迁移能力的抑制作用。

紫杉醇是一种萜类化合物,可通过稳定微管、阻止其解聚,抑制肿瘤细胞的分裂与增殖来发挥抗肿瘤作用^[34]。然而临床研究显示,紫杉醇存在较为严重的不良反应(如过敏、骨髓抑制等)而影响患者预后,故亟需对紫杉醇的减毒方案进行研究^[35]。Xu等^[36]研究发现,单用紫杉醇(10 nmol/L)仅可使人宫颈癌HeLa细胞的存活率

下降24%，而紫杉醇(4 nmol/L)与API(15 μmol/L)联用后，该细胞的存活率下降了50%；主要原因是API可通过抑制超氧化物歧化酶(SOD)活性，促进ROS介导的Caspase-2裂解和MMP去极化，从而协同了紫杉醇诱导的细胞凋亡作用；此外，在此协同效应中，紫杉醇的使用剂量明显减少，提示API的联用可一定程度地减轻紫杉醇的毒性反应。

环氧合酶2(COX-2)是一种在炎症、肿瘤中呈高表达的蛋白，是治疗结肠癌的重要靶点，其抑制剂阿司匹林目前已成为防治结肠癌的重要药物^[37-38]。刘斌等^[39]研究发现，10 μmol/L的API即可将阿司匹林对人结肠癌HT-29、HCT-7和Moser细胞的抑制率再提高20%~40%，显著增强阿司匹林的疗效；其作用机制是API协同阿司匹林抑制了TNF-α诱导的IκBα降解，从而抑制NF-κB入核，减少其下游基因COX-2表达，最终抑制结肠癌细胞的增殖。

吉西他滨(GEM)是一种嘧啶类抗代谢化疗药物，可通过抑制DNA合成而抑制肿瘤的发生、发展^[40]。Lee等^[41]研究发现，API(30 mmol/L)与GEM(0.5或2 μmol/L)联用后，可显著诱导人胰腺癌MiaPaCa-2、AsPC-1细胞凋亡，其凋亡率远高于GEM单用组；其机制为API可通过抑制Akt、NF-κB活化，下调Bcl-2表达并过表达Bax，从而增强了GEM对肿瘤细胞的杀伤作用。

阿霉素(ADM)是细胞周期非特异性抗肿瘤药物，可抑制肿瘤细胞RNA和DNA的合成，常用于肝癌等恶性肿瘤的治疗^[42-43]。Gao等^[44]研究发现，在人肝癌多药耐药细胞BEL-7402/ADM中，两者联用可使细胞的耐药率与胞内miR-520b含量上调；API可以通过降低自噬因子ATG7的蛋白水平来增加miR-520b的表达，从而一定程度上恢复BEL-7402/ADM细胞对ADM的敏感性。

环磷酰胺(CTX)是一种氮芥类衍生物，在体内代谢活化生成磷酸氮芥，从而干扰细胞DNA复制以发挥抗肿瘤作用^[45]。孙倩^[46]研究发现，在小鼠宫颈癌细胞(U14)荷瘤模型中，与单用CXT组相比，API(100 mg/kg)与CTX(50 mg/kg)联用可对小鼠肿瘤组织表现出明显的协同杀伤作用，并能显著增加小鼠的体质量，减轻CTX引起的毒副作用。

1.3 与中药活性成分联用

Huang等^[47]研究发现，与单用药组相比，API(10 μmol/L)联合白杨素(10 μmol/L)可显著降低人肝癌HepG2细胞和人乳腺癌MDA-MB-231细胞的存活率，并通过下调低密度脂蛋白受体相关蛋白6(LRP6)/Wnt/β-联蛋白通路中LRP6的表达水平，下调通路下游分子S相激酶相关蛋白2表达，从而诱导细胞凋亡；此外，联合用药还能显著下调MDA-MB-231细胞中EMT相关蛋白基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9、纤连蛋白和Snail的表达，减弱肿瘤细胞的迁移能力；在体内试验中，该团

队发现除上述机制外，API与白杨素联合还可通过下调Cyclin A、周期素依赖性激酶1/细胞分裂周期蛋白2(CDC2)表达，上调Cleaved-caspase 3、Caspase-8、Cleaved-PARP蛋白的水平来发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。

激活雌激素受体β(ER-β)是一种预防结肠癌的重要机制，其主要通过调控与炎症、凋亡、细胞周期相关的靶基因表达而抑制结肠癌的发生、发展。Yang等^[48]研究发现，与单用药组相比，API与柚皮素联用能增强小鼠结肠上皮YAMC细胞的ER活化，降低ER-β介导的YAMC细胞生长水平，从而抑制其增殖。

王毅^[49]研究发现，API与羟基芜花素(HGK)联用可表现出协同增效的抗胶质瘤活性，且API能显著缩短HGK发挥最佳药效的时间。其机制为二者协同损伤细胞DNA和线粒体，激活TNF-α介导的Caspase活化；此外，API还可增强HGK引起的细胞周期S期阻滞并激活非典型线粒体凋亡通路，从而发挥抗肿瘤作用。

1.4 与其它药物联用

API在药物联用中除起协同辅助外，还能在其它药物辅助下发挥作用。Lee等^[50]研究发现，API(10 μmol/L)与谷氨酰胺抑制剂(5 μmol/L)联用后，后者能通过引起严重代谢应激、促进API下调葡萄糖转运蛋白1、降低糖酵解和戊糖磷酸代谢、抑制肿瘤细胞对葡萄糖的利用来抑制人肺癌H1299、H460细胞的增殖及所需腺苷三磷酸、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的生成，从而增强API的抗肿瘤作用。

2 抗氧化应激损伤作用

现有研究表明，氧化应激反应是高血压肾损伤发生、发展的重要因素^[51]。马春艳等^[7]研究发现，给予自发性高血压模型大鼠16 mg/kg大黄素联用110 mg/kg API后，两种方案均可通过提高大鼠肾组织SOD活性、降低MDA含量来对抗高血压所致的肾氧化损伤，且联合用药组的效果更显著；此外，两药合用也可通过降低肾组织中血管紧张素Ⅱ的含量、缓解肾纤维化而发挥保护肾脏的作用。

史婷婷等^[52]研究发现，在心肌缺血再灌注损伤模型SD大鼠中，以同剂量(100 mg/kg)的API和银杏酮酯共同灌胃预处理后，与单独用药相比，联用组大鼠心脏组织中SOD的含量显著升高，血浆中MDA、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、肌酸激酶的含量均显著降低，病理损伤明显减轻，表明联合用药改善心脏缺血再灌注损伤的效果更佳。

3 抗菌作用

Eumkeb等^[53]在对耐头孢他啶的阴沟肠杆菌(CREC)的耐药性研究中发现，API(3 g/mL)与头孢他啶(3 g/mL)联用对该耐药菌株的部分抑菌浓度指数为<0.01~<0.07，提示API能显著逆转CREC对头孢菌素的耐药性；此外该研究还发现，单用20 g/mL头孢他啶时，仅有部分细菌出现细胞内外膜间隙增宽现象，而两药联

合可使该菌株胞质内大量细胞器丢失、细胞壁损伤变形脱落、质膜脱落等,出现明显的形态学损伤;联合用药时,API可增强头孢他啶的杀伤作用,使CREC的菌落形成单位(CFU)计数下降超过 1×10^3 CFU/mL,且24 h内无好转。两药的协同抗菌作用主要是通过抑制肽聚糖合成、抑制 β -内酰胺酶的活性、增加胞膜通透性等来实现的。张新娟等^[6]研究发现,API与部分喹诺酮类抗生素(如左氧氟沙星、环丙沙星)或氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素、阿米卡星、依替米星等)联用具有明显的协同作用,其联合抗菌指数为0.25~0.50。

4 抗炎作用

噬菌体裂解酶是由噬菌体产生的一种特殊分子,具有在细菌表面打孔并造成其迅速裂解和死亡的作用^[54]。夏翥翥^[54]发现,在金黄色葡萄球菌肺炎模型小鼠中,500 μ g API与60 μ g金黄色葡萄球菌噬菌体裂解酶(LysGH15)联合给药能显著提高LysGH15对该模型小鼠的治疗效果,并改善其健康状况。与两药单独治疗比较,联合治疗组小鼠血清中TNF- α 、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6水平及肺组织菌落数均显著降低;其肺泡轮廓相对完整、腔内炎细胞浸润明显减少、肺脏湿质量与干质量的比值显著降低,并与健康小鼠无明显差异。这主要是源于API的抗炎作用,即API能抑制JNK、细胞外信号调节激酶和p38的磷酸化,通过丝裂原活化蛋白激酶与NF- κ B信号通路抑制炎症细胞因子的表达与分泌。

5 其他作用

5.1 抗肥胖

Guo等^[9]研究发现,相较于其他天然化合物(如柚皮苷、槲皮素),API(40 μ mol/L)与大黄素(80 μ mol/L)联用协同抑制小鼠前脂肪3T3-L1细胞分化和胰脂肪酶活性的作用最强,这种联用可显著抑制前脂肪细胞的分化成熟以及脂肪细胞的肥大,对肥胖的预防与治疗具有指导意义。Ma等^[55]研究发现,金合欢素与API以剂量比1:1联用时,具有协同作用,能共同促进小鼠前脂肪3T3-L1细胞中腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶和乙酰辅酶A羧化酶的磷酸化,进而抑制胆固醇调节元件结合蛋白、过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 、甘油-3-磷酸酰基转移酶、增强子结合蛋白的表达水平,下调脂肪细胞特异性因子硬脂酰辅酶A去饱和酶1、脂肪细胞相关基因脂肪酸合成酶的表达,最终影响脂肪形成、调节脂类代谢。

5.2 抗寄生虫感染

利什曼病是由利什曼原虫感染而引起的皮肤寄生虫病,米替福辛已被批准用于该病的治疗,但该药易引起腹泻、呕吐和肝酶水平升高等不良反应^[56-57],故需要联合其它药物来改善这一现象。Emiliano等^[57]研究发现,与API联用可降低米替福辛的使用剂量并减少米替福辛的不良反应。与未用药组、单用药组相比,1 mg/(kg·d)API和4 mg/(kg·d)米替福辛联合使用能显

著改善亚马逊利什曼原虫感染BALB/c小鼠的病变程度与亚马逊利什曼原虫的负载量,且米替福辛的肾毒性与肝毒性亦显著降低。

5.3 抗病毒感染

阿昔洛韦是一种核苷类似物抗病毒药物,在体内经有机阴离子转运蛋白1(OAT1)介导的途径代谢,其不良反应以肾毒性为主。Wu等^[58]研究发现,阿昔洛韦与API联用能使稳定表达人OAT1的犬肾上皮细胞的存活率从50.6%提高到112.62%,并可有效降低阿昔洛韦引起的肾毒性;其机制是API通过抑制OAT1介导的代谢途径来显著减少肾脏细胞对阿昔洛韦的摄取,从而增强和延长阿昔洛韦的疗效、减轻不良反应。

5.4 抗骨质疏松

雷洛昔芬是一种苯噻吩类化合物,在调节骨和血清胆固醇水平时具有拟雌激素作用,可使骨矿物质密度增加,防止骨质丢失,临床上多用于女性绝经后骨质疏松症的治疗^[59]。Chen等^[60]研究发现,API减少了雷洛昔芬的一级代谢并降低了其在肠道内的葡萄糖醛酸化、硫酸化水平,抑制肠道代谢和外排转运功能,提高了该药的生物利用度,从而增强了其治疗骨质疏松的效果。

6 结语

API作为一种具有多种生物学活性的天然、高效、低毒的黄酮类化合物,在与其它药物联用时,能通过调节细胞内多条信号通路(如自噬、凋亡、迁移、氧化应激、炎症等)以及多种相关的酶活性(如胰脂肪酶、脂肪酸合成酶、甘油-3-磷酸酰基转移酶、肝酶等),在药动学与药效学两个方面发挥作用,从而在抗肿瘤、抗氧化损伤、抗菌等方面表现出了良好的协同与辅助效果。

尽管API联合用药在前述研究中展现出显著的优势,但目前对API联合用药的作用机制尚有未明确之处,有关联合用药中剂量的调整、给药方案的改善等方面的研究较少,且相关文献多集中于细胞与动物研究,缺少临床方面的试验验证。因此,应进一步加深对API联合用药方案的优化、创新及临床应用的研究,以充分发挥API联合用药在疾病治疗中的优势,为临床治疗提供安全有效的用药新方案。

参考文献

- [1] TANG D, CHEN K, HUANG L, et al. Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(2): 323-330.
- [2] WENG L, GUO X, LI Y, et al. Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 774: 50-54.
- [3] BASIOS N, LAMPROPOULOS P, PAPALOIS A, et al. Apigenin attenuates inflammation in experimentally induced acute pancreatitis-associated lung injury[J]. *J Invest*

- Surg, 2016, 29(3):121-127.
- [4] CHAN LP, CHOU TH, DING HY, et al. Apigenin induces apoptosis via tumor necrosis factor receptor-and Bcl-2-mediated pathway and enhances susceptibility of head and neck squamous cell carcinoma to 5-fluorouracil and cisplatin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7):1081-1091.
- [5] AN F, CAO X, QU H, et al. Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin[J]. *Pharmazie*, 2015, 70(11):724-732.
- [6] 张新娟, 左国营, 张云玲, 等. 芹菜素联合抗生素的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(10):755-758.
- [7] 马春艳, 陈雨微, 黄家君, 等. 大黄素和芹菜素对高血压大鼠的肾脏保护及抗氧化作用[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4):69-73.
- [8] LIM H, PARK H, KIM HP, et al. Effects of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 96(4):337-348.
- [9] GUO X, LIU J, CAI S, et al. Synergistic interactions of apigenin, naringin, quercetin and emodin on inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation and pancreas lipase activity[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2016, 10(3):327-339.
- [10] 徐魏, 罗非君. 芹菜素生物学活性及其机理研究进展[J]. *生命科学*, 2019, 31(10):1077-1087.
- [11] GANTEN TM, HAAS TL, SYKORA J, et al. Enhanced caspase 8 recruitment to and activation at the DISC is critical for sensitisation of human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by chemotherapeutic drugs[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl 1):S86-S96.
- [12] ABBASZADEH H, VALIZADEH A, MAHDAVINIA M, et al. 3-Bromopyruvate potentiates TRAIL-induced apoptosis in human colon cancer cells through a reactive oxygen species- and caspase-dependent mitochondrial pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(12):1176-1184.
- [13] 唐爱琼, 刘杰, 刘飞, 等. 芹菜素增敏 TRAIL 诱导卵巢癌 CoC1 细胞凋亡[J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(1):37-40.
- [14] 刘杰, 刘飞, 夏红, 等. 芹菜素通过组成性激活 JNK 敏化 TRAIL 诱导 HeLa 细胞凋亡[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(25):3095-3105.
- [15] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展[J]. *中国医药科学*, 2011, 4(1):32-34.
- [16] 蒋迪. 芹菜素和 TRAIL 联合应用对人胃癌细胞凋亡的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [17] OISHI M, IIZUMI Y, TANIGUCHI T, et al. Apigenin sensitizes prostate cancer cells to Apo2L/TRAIL by targeting adenine nucleotide translocase-2[J]. *PLoS One*, 8(2):e55922.
- [18] HORINAKA M, YOSHIDA T, SHIRAIISHI T, et al. The dietary flavonoid apigenin sensitizes malignant tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4):945-951.
- [19] MAZZARELLA L, GUIDA A, CURIGLIANO G, et al. Cetuximab for treating non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(4):483-493.
- [20] HOLUBEC L, POLIVKA J JR, SAFANDA M, et al. The role of cetuximab in the induction of anticancer immune response in colorectal cancer treatment[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9):4421-4426.
- [21] HU WJ, LIU J, ZHONG LK, et al. Apigenin enhances the antitumor effects of cetuximab in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting EGFR signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:681-688.
- [22] JIN X, YANG Q, ZHANG Y, et al. Synergistic apoptotic effects of apigenin TPGS liposomes and tyroservatide: implications for effective treatment of lung cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:5109-5118.
- [23] 张玲, 魏翔, 张素梅, 等. PMA 对 4-HPR 抑制 HepG2 细胞体外迁移的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(2):169-173.
- [24] 张玲, 黄道斌, 吕俊, 等. N-(4-羟基苯基)维生素甲酰胺抑制人肺腺癌 A549 细胞体外迁移机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(2):137-140.
- [25] CAO Y, WANG X, XU C, et al. 4-HPR impairs bladder cancer cell migration and invasion by interfering with the Wnt5a/JNK and Wnt5a/MMP-2 signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3):1833-1839.
- [26] MOHAN N, BANIK NL, RAY SK. Combination of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and apigenin suppressed starvation-induced autophagy and promoted apoptosis in malignant neuroblastoma cells[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 502(1):24-29.
- [27] HU XY, LIANG JY, GUO XJ, et al. 5-fluorouracil combined with apigenin enhances anticancer activity through mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$)-mediated apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(2):146-153.
- [28] CHOI EJ, KIM GH. 5-fluorouracil combined with apigenin enhances anticancer activity through induction of apoptosis in human breast cancer MDAMB-453 cells[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(6):1533-1537.
- [29] HANAA H, GABALLAH RA, MOHAMED DA, et al. Apigenin potentiates the antitumor activity of 5-FU on solid Ehrlich carcinoma: Crosstalk between apoptotic and JNK-mediated autophagic cell death platforms[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 316:27-35.
- [30] 杨一昆, 普绍平, 高文桂, 等. 顺铂的应用及铂族金属抗癌药物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(2):797-800.
- [31] FANTINI M, BENVENUTO M, MASUELLI L, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of

- polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5):9236-9282.
- [32] 朱鸿武, 谢子英, 李炳玲, 等. 芹菜素对食管鳞状细胞癌 TE-1 细胞顺铂敏感性的影响及机制[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(2):12-15.
- [33] ERDOGAN S, TURKEKUL K, SERTTAS R, et al. The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44⁺ prostate cancer stem cells to cisplatin therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:210-217.
- [34] 陈清浦, 廖卫芳, 付春华, 等. 紫杉醇生物合成途径中羟化酶的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2016, 32(5):554-564.
- [35] 刘晓霞, 刘英新, 王立燕, 等. 肿瘤患者应用紫杉醇后出现的不良反应及护理[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(22):5476-5477.
- [36] XU Y, XIN Y, DIAO Y, et al. Synergistic effects of apigenin and paclitaxel on apoptosis of cancer cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e29169.
- [37] 李玉琴, 施建平. 环氧合酶-2 抑制剂在抗结肠癌中的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(3):185-188.
- [38] OSHIMA M, DINCHUK J, EKARGMAN SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2(COX-2)[J]. *Cell*, 1996, 87(5):803-809.
- [39] 刘斌, 刘太香, 白明, 等. 芹菜素增强阿司匹林对结肠癌细胞的增殖抑制作用及其机制研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(8):436-439.
- [40] 赖鸿章, 张玉平, 吴锡龙, 等. 伊马替尼联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8):968-969, 974.
- [41] LEE SH, RYU JK, LEE KY, et al. Enhanced anti-tumor effect of combination therapy with gemcitabine and apigenin in pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2008, 259(1):39-49.
- [42] 沈文状, 董鸿, 张林, 等. 抗 CTLA-4 抗体联合阿霉素治疗小鼠乳腺癌的疗效及机制分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(23):3172-3175.
- [43] 茹仁萍, 纪倩, 王琦, 等. 萝卜硫素对阿霉素诱导的肝细胞损伤保护作用及其与氧化应激关系的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(7):799-803.
- [44] GAO AM, ZHANG XY, HU JN, et al. Apigenin sensitizes hepatocellular carcinoma cells to doxorubicin through regulating miR-520b/ATG7 axis[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 280:45-50.
- [45] 黄灿, 何法静, 杨潇, 等. 环磷酰胺所致小鼠肝损伤的动态变化[J]. *药学学报*, 2019, 54(6):1062-1068.
- [46] 孙倩. 芹菜素联合环磷酰胺对小鼠宫颈癌 U14 细胞的抑制作用[J]. *武警后勤学院学报*, 2012, 21(12):964-967.
- [47] HUANG C, WEI YX, SHEN MC, et al. Chrysin, abundant in morinda citrifolia fruit water-EtOAc extracts, combined with apigenin synergistically induced apoptosis and inhibited migration in human breast and liver cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(21):4235-4245.
- [48] YANG L, ALLRED KF, DYKES L, et al. Enhanced action of apigenin and naringenin combination on estrogen receptor activation in non-malignant colonocytes: implications on sorghum derived phytoestrogens[J]. *Food Funct*, 2014, 6(3):749-755.
- [49] 王毅. 羟基芫花素配伍芹菜素体外协同抗胶质瘤作用及其机制研究[D]. 大连: 大连医科大学: 2014.
- [50] LEE YM, LEE G, OH TI, et al. Inhibition of glutamine utilization sensitizes lung cancer cells to apigenin-induced apoptosis resulting from metabolic and oxidative stress[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1):399-408.
- [51] IVANOV M, MIHAILOVIC-STANOJEVIC N, GRUJIC MILANOVIĆ J, et al. Losartan improved antioxidant defense, renal function and structure of postischemic hypertensive kidney[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96353.
- [52] 史婷婷, 庄让笑, 周红萍, 等. 银杏酮酯联合芹菜素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5):81-84.
- [53] EUMKEB G, CHUKRATHOK S. Synergistic activity and mechanism of action of ceftazidime and apigenin combination against ceftazidime-resistant *Enterobacter cloacae*[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4):262-269.
- [54] 夏翡翡. 噬菌体裂解酶 LysGH15 与芹菜素联合应用治疗金黄色葡萄球菌肺炎的研究[D]. 吉林: 吉林大学动物医学学院, 2016.
- [55] MA Q, CUI Y, XU S, et al. Synergistic inhibitory effects of acacetin and eleven other flavonoids isolated from *Artemisia sacrorum* on lipid accumulation in 3T3-L1 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(49):12931-12940.
- [56] 岳凤娇, 吕建丽, 张莉, 等. 皮肤利什曼病诊断技术研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(6):731-734.
- [57] EMILIANO YS, ALMEIDA-AMARAL EE. Efficacy of apigenin and miltefosine combination therapy against experimental cutaneous leishmaniasis[J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(8):1910-1913.
- [58] WU T, LI H, CHEN J, et al. Apigenin, a novel candidate involving herb-drug interaction (HDI), interacts with organic anion transporter 1 (OAT1) [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 65(6):1254-1262.
- [59] SATO M, ANDREW L, BRYANT HU, et al. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator[J]. *J Bone Miner Met*, 1994, 12(2):9-20.
- [60] CHEN Y, JIA X, CHEN J, et al. The pharmacokinetics of raloxifene and its interaction with apigenin in rat[J]. *Molecules*, 2010, 15(11):8478-8487.

(收稿日期:2020-10-10 修回日期:2021-01-16)
(编辑:罗 瑞)