

# Advances in Molecular Mechanisms of Estrogen-Associated Receptors Induced by Kaempferol in Inhibiting Tumor Growth

Shan Qin<sup>1,2</sup>, Yijie Lu<sup>1,2</sup>, Bo Qin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shenzhen City Public Service Platform of Ocular Trauma Treatment and Stem Cell Differentiation, College of Optometry, Shenzhen University, Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Guangdong

<sup>2</sup>Jinan University, Guangzhou Guangdong

Email: qinbozf@126.com

Received: Nov. 30<sup>th</sup>, 2018; accepted: Dec. 14<sup>th</sup>, 2018; published: Dec. 21<sup>st</sup>, 2018

---

## Abstract

Anti tumor activity of active ingredients of traditional Chinese medicine has become a hot spot of new anti-cancer therapy. A great number of studies have proved that flavonoids can promote the release of ROS, promote cell apoptosis and regulate immune activity in the process of inhibiting tumor cell growth. Kaempferol, Chinese herbal extract, is a flavonoid compound. At present, many studies have found that kaempferol has anti-tumor effect, which mechanisms include inducing apoptosis, regulating cell cycle, inhibiting angiogenesis, inhibiting tumor metastasis, oxidizing and promoting oxidation, anti-inflammation and so on. Recent studies have found that kaempferol can play an antitumor role by regulating estrogen-associated receptors.

## Keywords

Kaempferol, Tumor, Estrogen-Related Receptor

---

# 山奈酚诱导雌激素相关受体抑制肿瘤生长的分子机制研究进展

秦 珊<sup>1,2</sup>, 卢怡洁<sup>1,2</sup>, 秦 波<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国广东省深圳市眼科医院, 深圳眼科学重点实验室, 暨南大学附属深圳眼科医院, 深圳大学眼视光学院, 深圳市眼外伤治疗与干细胞定向分化公共服务平台, 广东 深圳

<sup>2</sup>暨南大学, 广东 广州

Email: qinbozf@126.com

收稿日期: 2018年11月30日; 录用日期: 2018年12月14日; 发布日期: 2018年12月21日

## 摘要

中药活性成分抗肿瘤目前成了抗肿瘤新治疗方法探索的热点。大量研究表明黄酮类化合物在抑制肿瘤细胞生长过程中具有促进ROS释放、促进细胞凋亡、调节免疫活性等作用。中药提取物山奈酚是黄酮类化合物。目前许多研究发现, 山奈酚有抗肿瘤作用, 其机制主要包括以下几种: 诱导细胞凋亡, 调节细胞周期, 抑制新生血管生成, 抑制肿瘤转移, 氧化与促氧化作用, 抗炎等。近些年来研究发现山奈酚可以通过调节雌激素相关受体发挥其抗肿瘤作用。

## 关键词

山奈酚, 肿瘤, 雌激素相关受体

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

山奈酚(Kaempferol)又名山奈酚-3、山奈素、山奈黄酮醇、四羟基黄酮、百蕊草素Ⅲ, 属于黄酮类化合物, 分子结构式为  $C_{15}H_{10}O_6$ , 相对分子量为 286.23 (见图 1), 其单体纯品为黄色结晶状粉末, 熔点为  $276^{\circ}\text{C}\sim 278^{\circ}\text{C}$ , 微溶于水, 溶于热乙醇、乙醚和碱。广泛存在于蔬菜、水果及中草药中, 是一种相对分子质量较小的黄酮类化合物。

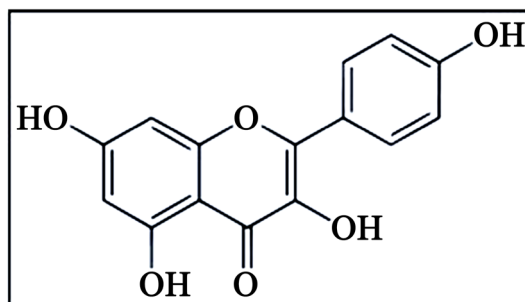


Figure 1. Kaempferol molecular formula

图 1. 山奈酚分子式

山奈酚的药理作用广泛, 包括抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗焦虑、镇痛和抗过敏等。山奈酚对肺癌[1]、宫颈癌[2]、前列腺癌[3]、胰腺癌[4]及胶质母细胞瘤[5]都有很好的抑制作用。近年来, 针对其肿瘤防治作用的研究已经较为多见, 机制主要包括: 诱导细胞凋亡, 调节细胞周期, 抑制新生血管生成, 抑制肿瘤转移, 氧化与促氧化作用, 抗炎等[6]。同时, 山奈酚也可以抑制细胞对葡萄糖的摄取, 目前的研究已经证实山奈酚在体外可以明显抑制食管癌, 胃癌, 肝癌和非小细胞肺癌等一些肿瘤的生长。

核受体超家族中的雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)是一类无需与配体结合即可产生生物学功能的孤儿受体。近年来研究发现, ERR 不仅参与雌激素信号转导体系, 而且与乳腺癌、前列腺癌等肿瘤疾病有密切关系。ERR 主要有 3 种亚型,  $ERR\alpha$ 、 $ERR\beta$  和  $ERR\gamma$ , 其中  $ERR\alpha$  最受关注。 $ERR\alpha$  的表达与雌激素依赖性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌) [7] [8]及非雌激素依赖性肿瘤(如胃腺癌, 结直肠癌) [9] [10]均密切相关。研究证实山奈酚是雌激素相关受体  $\alpha$  和  $\gamma$  ( $ERR\alpha$  和  $ERR\gamma$ )的反向激动剂, 山奈酚与  $ERR\alpha$ 、 $ERR\gamma$  结合, 可以阻断它们与共激活物过氧化物酶体增殖物激活受体或共同激活剂  $1\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )的相互作用, 还可抑制 ERR-靶基因丙酮酸脱氢酶激酶 2 和 4 (PDK 2 和 PDK 4)的表达[6]。

山奈酚的抗肿瘤机制: 山奈酚是饮食中的黄酮类化合物, 能够抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡, 主要机制是阻滞肿瘤细胞发育[11]。山奈酚作为一种选择性雌激素受体调节剂(SERM), 研究表明, 山奈酚可以拮抗 ERRs 活动的功能是基于元件反应系统和靶基因的分析。研究证实, 山奈酚还通过激活 p53 的内途径诱导卵巢癌细胞凋亡[12]。同时研究指出山奈酚可以调节线粒体功能和抑制癌细胞生长。山奈酚还可通过抑制 DNA 合成、诱导核 DNA 降解和抑制激酶活性而在非生理浓度下诱导结直肠癌、肺癌和前列腺癌的生长停滞和凋亡[13] [14] [15]。

## 2. 山奈酚作为 ERRs 拮抗剂诱导肿瘤细胞凋亡

ERR 是一类无需与配体结合即可产生生物学功能的孤儿核受体, 属于核受体超家族, 包括  $ERR\alpha$ ,  $ERR\beta$  和  $ERR\gamma$ 。 $ERR\alpha$  协同其共激活因子过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  共激活因子  $1\alpha$  和  $\beta$  (PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\beta$ )在能量代谢和癌症的发生发展中具有重要的作用。在机体中参与的代谢过程主要有糖代谢、脂代谢、线粒体氧化代谢及自适应能量代谢, 在糖代谢中 ERR 主要通过对糖异生代谢途径与线粒体中糖衍生丙酮酸盐进入三羧酸循环的调控从而发挥其在糖代谢中的调控作用在脂代谢中许多调控线粒体脂肪酸 B 氧化通路的基因, 如中链乙酰辅酶 A 脱氢酶丙二酰辅酶 A 脱羧酶都是 ERR 的靶基因, 在线粒体氧化代谢过程中 ERR 通过与辅活化子 PGC1O 作用来控制靶基因的启动子使调控氧化磷酸化的基因表达上调从而调控线粒体氧化代谢[16]。

ERRs 还能通过调节线粒体的质量与功能来影响细胞循环机制从而促进癌细胞增殖。Wang 等[17]用 ERR-的特异性反向激动剂 XCT-790 来降低其在人类非小细胞肺癌细胞中的活性, 从而诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)调节抗癌基因 P53 和 RI 的信号通路抑制细胞复制起到抗肿瘤作用。

$ERR\alpha$  与多种激素依赖性肿瘤的发生发展有密切关系, 如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌等, 它主要通过参与  $ERR\alpha$  的信号通路来实现对肿瘤发生发展的调控。此外,  $ERR\alpha$  还与众多非激素依赖性肿瘤疾病的发生发展密切相关, 如结直肠癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、胶质瘤、实体瘤等。 $ERR\alpha$  对此类肿瘤的影响可能通过某些间接影响癌细胞基因转录或增殖的机制来实现,  $ERR\alpha$  是肿瘤的重要治疗靶标, 其在肿瘤疾病的临床诊断与治疗中都具有重要意义。此外,  $ERR\alpha$  已被确定为乳腺癌、前列腺癌、结肠癌的预后标志物。

## 3. 山奈酚通过反向激动 ERR 抑制癌细胞增殖

山奈酚是一种雌激素受体激动剂和雌激素相关受体反向激动剂。首先研究山奈酚在 HeLa 细胞的 ERRs 和 ERRs 表现为激动还是拮抗作用。然后在一定地条件的控制下用荧光素酶表达基因转染 HeLa 细胞。最终发现, 山奈酚可以增强  $ER\alpha$  的活动, 同时对 ER 表现出了强烈的倾向性, 由此可确定山奈酚为选择性雌激素受体调节剂。ERR 是构成性的活性受体, 有较强的转录活动, 特别是在与他们的激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PGC-1 $\alpha$ )结合时。经过实验最终发现山奈酚以剂量依赖的方式强烈抑制着  $ERR\alpha$  和  $ERR\gamma$  活动, 这强烈表明, 山奈酚是  $ERR\alpha$  和  $ERR\gamma$  反向激动剂[6]。山奈酚直接结合 ERR, 并抑制 ERR 与共激活因子的相互作用从而作为 ERR 的反向激动剂。

另外, 研究证实, 山奈酚可以降低 ERR 调控靶基因的表达。山奈酚可抑制致癌物质的激活[18], 而且作为较弱的雌激素受体激动剂, 其能抑制激素依赖性肿瘤如乳腺癌和前列腺癌的细胞增殖[19]。

#### 4. 山奈酚其他抗肿瘤机制

1) 山奈酚的自噬过程, 研究指出在真核细胞, 山奈酚 p-AMPK 蛋白水平增加, LC3 II 5, ATG, ATG 7, ATG 12 和 Beclin 1 以及抑制 CDK1, 细胞周期蛋白 B 水平, p-Akt 和 p-mTOR。CDK1/cyclin B 表达和 AMPK 和 Akt 信号通路导致发生 G2/M 期细胞周期阻滞和 SK-Hep-1 肝癌细胞自噬性细胞死亡。这同时也表明, 山奈酚对长期癌症的预防是有用的[20]。

2) 放射增敏作用, 山奈酚增加杀伤肿瘤细胞的辐射在体外和体内通过 PI3K 和 Akt/ERK 通路和线粒体凋亡通路激活的抑制作用。研究证明, 山奈酚是一种安全、潜在的放射增敏剂[21]。

3) 其他山奈酚可通过抑制新生血管生成、调节细胞周期、抑制肿瘤转移、氧化与促氧化作用从而调节起抗肿瘤作用[22]。山奈酚能促进小细胞肺癌 H446 细胞凋亡, 具有潜在的抗肿瘤作用[23]; 山奈酚在体外可以抑制大鼠肝细胞癌 CBRH7919 的增殖, 并与药物作用呈明显的时间效应关系和剂量效应关系[24]; 山奈酚对肝癌 Hur7 细胞生长的抑制作用[25]; 山奈酚通过 EGFR 和 p38 信号诱导肾癌细胞周期阻滞和凋亡。

除了抗肿瘤作用, 山奈酚还有良好的抗菌活性[26], 对动脉粥样硬化[27]和糖尿病[28]都有一定的防治作用, 同时, 还能抑制蛋白激酶 CK2 [29]。除此之外, 它还是一种天然免疫抑制剂, 可以减少由于 T 淋巴细胞的过度活化和增殖所导致的自身免疫病和器官移植排斥反应的发生[30]。

#### 5. 结论

综上所述, 山奈酚可通过不同的机制调节 ERRs 来抑制多种肿瘤生长。ERR $\alpha$  和  $\gamma$  在肿瘤细胞能量调控过程中发挥关键作用, 是重要的药物开发靶点, 并且是一些肿瘤的预后标志物。而山奈酚可以通过调节 ERRs 诱导肿瘤细胞凋亡, 其中最主要的方式是作为 ERRs 反向激动剂, 抑制 ERRs 发挥其功能, 降低 ERRs 调控靶基因的表达从而起抗肿瘤的作用。这为目前筛选抗肿瘤药物新的作用靶点提供了全新的思路。

作为一种天然的黄酮类化合物, 山奈酚的抗肿瘤作用可能会有广阔的应用前景。山奈酚和 ERRs 之间的分子机制除了目前已经研究发现的几种之外, 可能还存在其他分子机制, 仍需进一步探索。

#### 基金项目

广东省中医药局科研课题(No. 2016223)。

#### 参考文献

- [1] Leung, H.W., Lin, C.J., Hour, M.J., *et al.* (2007) Kaempferol Induces Apoptosis in Human Lung Non-Small Carcinoma Cells Accompanied Ant Enzymes. *Food and Chemical Toxicology*, **45**, 2005-2013. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.04.023>
- [2] Xu, W., Liu, J., Li, C., *et al.* (2008) Kaempferol-7-o- $\beta$ -d-Gluco-Side (KG) Isolated from *Smilax china* L. Rhizome Induces G<sub>2</sub>/M Phase Arrest and Apoptosis on HeLa Cells in a p53-Independent Manner. *Cancer Letters*, **264**, 229-240. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.044>
- [3] Bandyopadhyay, S., Romero, J.R. and Chattopadhyay, N. (2008) Kaempferol and Quercetin Stimulate Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Ecretionin Human Prostate Cancer Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **287**, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.015>
- [4] Zhang, Y., Chen, A.Y., Li, M., *et al.* (2008) *Ginkgo biloba* Extract Kaempferol Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells. *Journal of Surgical Research*, **148**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.02.036>
- [5] Sharma, V., Joseph, C., Ghosh, S., *et al.* (2007) Kaempferol Induces Apoptosis in Glioblastoma Cells through Oxidative Stress. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**(9), 2544-2553. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0788>
- [6] Wang, J., *et al.* (2009) Kaempferol Is an Estrogen-Related Receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  Inverse Agonist. *FEBS Letters*, **583**,

- 643-647. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.01.030>
- [7] Kraus, R.J., Ariazi, E.A., Farrell, M.L., *et al.* (2002) Estrogen-Related Receptor  $\alpha 1$  Actively Antagonizes Estrogen Receptor-Regulated Transcription in MCF-7 Mammary Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 24826-24824. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202952200>
- [8] Fujimoto, J. and Sato, E. (2009) Clinical Implication of Estrogen-Related Receptor (ERR) Expression in Uterine Endometrial Cancers. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **116**, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.04.012>
- [9] 唐成和, 杨留才, 钱靖宇. 胃腺癌细胞株和高转移株中雌激素受体相关受体的表达[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2009, 29(6): 1069-1071.
- [10] Cavallini, A., Notarnicola, M., Giannini, R., *et al.* (2005) Oestrogen Receptor-Related Receptor Alpha (ERR $\alpha$ ) And Oestrogen Receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) Exhibit Different Gene Expression in Human Colorectal Tumour Progression. *European Journal of Cancer*, **41**, 1487-1494. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.008>
- [11] Song, W., *et al.* (2014) Kaempferol Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Renal Cell Carcinoma through EGFR/p38 Signaling. *Oncology Reports*, **31**, 1350-1356. <https://doi.org/10.3892/or.2014.2965>
- [12] Luo, H., Rankin, G.O., Li, Z., *et al.* (2011) Kaempferol Induces Apoptosis in Ovarian Cancer Cells through Activating p53 in the Intrinsic Pathway. *Food Chemistry*, **128**, 513-519. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.073>
- [13] Sahu, S.C. and Gray, G.C. (1994) Kaempferol-Induced Nuclear DNA Damage and Lipid Peroxidation. *Cancer Letters*, **85**, 159-164. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(94\)90269-0](https://doi.org/10.1016/0304-3835(94)90269-0)
- [14] Zhang, Y., Chen, A.Y., *et al.* (2008) *Ginkgo biloba* Extract Kaempferol Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells. *The Journal of Surgical Research*, **148**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.02.036>
- [15] Ross, J.A. and Kasum, C.M. (2002) Dietary Flavonoids: Bioavailability Metabolic Effects, and Safety. *Annual Review of Nutrition*, **22**, 19-34. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.111401.144957>
- [16] 陆蕴红, 李群益, 施孝金. 雌激素相关受体  $\alpha$ (ERR $\alpha$ )与肿瘤疾病的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41(1): 126-132.
- [17] Wang, J., Wang, Y. and Wong, C. (2010) Oestrogen-Related Receptor Alpha Inverse Agonist XCT-790 Arrests A549 Lung Cancer Cell Population Growth by Inducing Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production. *CePrO*, **43**, 103-113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2009.00659.x>
- [18] Mukai, R., Satsu, H., Shimizu, M., *et al.* (2009) Inhibition of P-Glycoprotein Enhances the Suppressive Effect of Kaempferol on Transformation of Thearyl Hydrocarbon Receptor. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **73**, 1635-1639.
- [19] Wang, H., Gao, M. and Wang, J. (2013) Kaempferol Inhibits Cancer Cell Growth by Antagonizing Estrogen-Related Receptor Alpha and Gamma Activities. *Cell Biology International*, **37**, 1190-1196.
- [20] Huang, W.W., *et al.* (2013) Kaempferol Induces Autophagy through AMPK and AKT Signaling Molecules and Causes G2/M Arrest via Downregulation of CDK1/Cyclin B in SK-HEP-1 Human Hepatic Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **42**, 2069-2077. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1909>
- [21] Kuo, W.T., *et al.* (2015) Radiosensitization of Non-Small Cell Lung Cancer by Kaempferol. *Oncology Reports*, **34**, 2351-2356. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4204>
- [22] 付成瑞, 李宝生. 山奈酚的抗肿瘤作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2013, 40(12): 892-895.
- [23] 廖峥嵘, 等. 山奈酚对人小细胞肺癌 H446 细胞凋亡的影响[J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2011(5): 510-514.
- [24] 周瑶, 等. 山奈酚对大鼠肝癌细胞 CBRH7919 的增殖抑制及诱导凋亡作用[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(3): 250-253, 317.
- [25] 王铮华, 等. 山奈酚对人肝癌细胞 Huh7 生长及凋亡的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(2): 192-194.
- [26] Xu, H.X. and Lee, S.F. (2001) Activity of Plant Flavonoids against Antibiotic-Resistant Bacteria. *Phytotherapy Research*, **15**, 39-43. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200102\)15:1<39::AID-PTR684>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200102)15:1<39::AID-PTR684>3.0.CO;2-R)
- [27] Tu, Y.C., Lian, T.W., Yen, J.H., *et al.* (2007) Antiatherogenic Effects of Kaempferol and Rhamnocitrin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55**, 9969-9976. <https://doi.org/10.1021/jf0717788>
- [28] Fang, X.K., Gao, J. and Zhu, D.N. (2008) Kaempferol and Quercetin Isolated from *Euonymus alatus* Improve Glucose Uptake of 3T3-L1 Cells without Adipogenesis Activity. *Life Sciences*, **82**, 615-622.
- [29] Lin, X.C., Liu, X.G., Chen, X.W., *et al.* (2006) Inhibitory Effect of Kaempferol on Protein Kinase CK2 *in Vitro* and in HL-60 Cells. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **22**, 894-901.
- [30] Wang, H., Zhou, L., Lei, H., *et al.* (2008) Kaempferol: A New Immunosuppressant of Calcineurin. *IUBMB Life*, **60**, 549-554. <https://doi.org/10.1002/iub.94>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)