

黄酮类化合物对白血病的抗肿瘤作用

范腾运 刘娅琛 刘喜富 王蒙*

(河北师范大学生命科学学院, 石家庄 050024)

摘要 黄酮类化合物具有多种生物学活性, 可通过抗炎、抗氧化等多种途径来防治疾病, 如心脑血管疾病、糖尿病等。在抗肿瘤方面, 黄酮类化合物可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期等途径来抑制肿瘤细胞的增殖。由于黄酮类化合物显著的安全性和较低的副作用率, 使其在白血病的治疗领域受到越来越多的关注。该文系统总结了黄酮类化合物对白血病的作用研究进展, 围绕其诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抗血管生成和增加活性氧生成等作用机制进行了阐述。

关键词 黄酮类化合物; 白血病; 抗肿瘤机制

Anti-Tumor Effects of Flavonoids on Leukemia

FAN Tengyun, LIU Yachen, LIU Xifu, WANG Meng*

(School of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China)

Abstract It has been widely recognized that flavonoids have a variety of biological activities including anti-inflammation, anti-oxidation and so on. Flavonoids have been demonstrated to be effective in protecting against several diseases such as cardiovascular and diabetes. As for the anti-tumor effect, flavonoids can inhibit the proliferation of cancer cells by inducing cell apoptosis and cell cycle arrest. Because of the safety and low side effect rate, flavonoids attract more and more attention on the treatment of cancer. This study systematically summarizes the effects of flavonoids on leukemia, surrounding the induction of cell apoptosis, cell cycle arrest, antiangiogenesis and increase of reactive oxygen species.

Keywords flavonoids; leukemia; anti-tumor mechanism

黄酮类化合物是植物中含量最丰富的多酚类物质之一^[1], 普遍存在于植物的各种部位, 尤其是花和叶中^[2]。黄酮类化合物的结构特征是具有一个含有15个碳原子的基本骨架, 结构组成为C₆-C₃-C₆, 根据碳骨架上取代基的不同可将黄酮类化合物分为不同的亚类^[1]。黄酮类化合物大致可分为黄酮、异黄酮、黄酮醇、黄烷酮、花青素、橙酮和查尔酮等(图1)^[3]。

作为一种具有生物学活性的膳食成分(表1), 黄酮类化合物可以维持人体健康, 预防多种慢性疾病的发生, 尤其在心血管健康领域^[4]。黄酮类物质具有

多种生物学活性, 如抗炎^[5]、抗氧化^[6]、抗菌^[7]、抗病毒^[8]等。近期一些研究表明, 饮食中摄入黄酮类化合物能够有效减缓多种癌症(如前列腺癌^[9]、乳腺癌^[10]、甲状腺癌^[11]、肺癌^[12]和卵巢癌^[13])的发展进程, 提示了黄酮类化合物在抗肿瘤方面的潜在价值。

白血病是始于造血组织的一种血液癌症类型, 由骨髓中的血细胞——通常是白细胞的异常增殖引起^[14]。按照白血病的发病缓急程度可将白血病分为急性白血病和慢性白血病。急性白血病分为急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)

收稿日期: 2021-12-28

接受日期: 2022-03-01

河北省重点研发计划项目(批准号: 20277720D)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15930121072, E-mail: mengwang@hebtu.edu.cn

Received: December 28, 2021

Accepted: March 1, 2022

This work was supported by the Key Program of Hebei Province (Grant No.20277720D)

*Corresponding author. Tel: +86-15930121072, E-mail: mengwang@hebtu.edu.cn

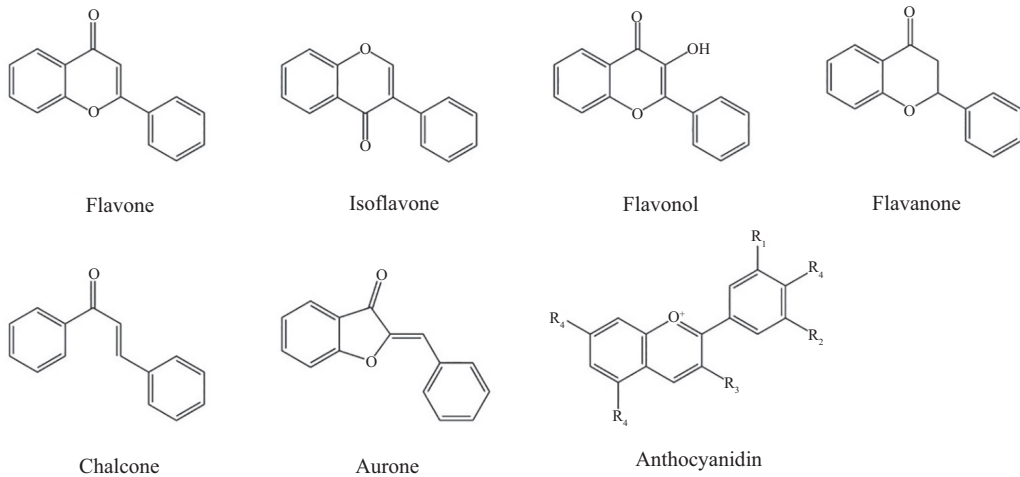


图1 不同黄酮类化合物的结构(根据参考文献[3]修改)

Fig.1 Structures of the different flavonoids (modified from the reference [3])

表1 黄酮类化合物的代表物质及其主要食物来源

Table 1 Representative substances of flavonoids and their major food sources

名称 Name	代表物质 Representative substances	食物来源 Food sources
Flavone	Luteolin, apigenin, nobiletin	Tea, florence oil, chilli, lettuce
Isoflavone	Daidzin, genistein, daidzein	Soybean, broad bean, pea bean
Flavonol	Quercetin, kaempferol, fisetin	Apple, peach, grape, tomato, tea
Flavanone	Naringenin, naringin, hesperidin	Orange, lemon, grapefruit, lime
Flavanol	Catechin, epicatechin	Cocoa bean, raspberry, nectarine
Anthocyanidin	Pelargonin, petunidin chloride	Blueberry, strawberry, plum, cherry

等；慢性白血病分为慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukaemia, CLL)等^[15]。

目前白血病的治疗手段主要有骨髓移植^[16]、化疗^[17]、免疫治疗^[18]等。虽然骨髓移植是一种治疗方案，但骨髓移植存在患者配型、排异反应方面的局限性，目前临床对于白血病的治疗仍主要依赖于化疗药物，通过诱导白血病细胞凋亡或分化来达到治疗目的。然而，现有的化疗方法通常具有严重的副作用，患者适应性极差^[19-20]。同时，白血病细胞的耐药性也让多种化疗药物的疗效受到了限制，降低了患者的治愈率，使得预后较差^[21]。因此，研发新的治疗方案，以减少白血病治疗过程中产生的副作用，延长白血病患者生存期并提高其生活质量显得尤为重要。

近年来，黄酮类化合物的研究都与黄酮类化合物的分离、鉴定和功能以及其在癌症治疗领域的效果有关^[22]。研究证实，摄入黄酮类化合物可以降低白血病的发病率和发展风险^[23]。一些黄酮类化合物对

于白血病细胞具有抗癌效果，不仅能够作为高效、安全的药物诱导白血病细胞凋亡，还可以作为增敏剂来降低白血病细胞对化疗药物的耐药性^[24]。下面将阐述黄酮类化合物对于白血病的抗癌作用机制。

1 黄酮类化合物对白血病的抗癌作用机制

1.1 抑制白血病细胞的增殖

研究表明，白车轴草富含异黄酮，其在慢性粒细胞白血病 K562 细胞中具有较强的细胞毒性作用，可能通过抑制 BCR-ABL/STAT5 信号通路和激活 p38 信号通路来抑制细胞增殖，相比之下，这些富含异黄酮的组分在正常细胞中却没有表现出细胞毒性^[25]。葡萄柚中的总黄酮类物质(pure total flavonoids from Citrus paradisi Macfad peel, PTFC)可显著抑制 Kasumi-1 细胞的体外增殖，且 PTFC 对 Kasumi-1 细胞增殖的抑制作用呈剂量依赖性。此外，PTFC 的抑制效果显著优于新橙皮素及柚皮素。PTFC 联合三氧化砷对 Kasumi-1 细胞的增殖抑制作用比单独的 PTFC 处理

更显著,表明PTFC和三氧化二砷在体外能够协同抑制Kasumi-1细胞的增殖,PTFC增加了Kasumi-1细胞对三氧化二砷的敏感性^[26]。除了天然黄酮类化合物,人工合成的黄酮类化合物3,4-二苯乙氧黄酮醇对白血病细胞HL-60也表现出了细胞毒性。3,4-二苯乙氧黄酮醇对过表达p-糖蛋白的K562/ADR细胞和过表达Bcl-2的U-937细胞均具有显著的增殖抑制作用,而对分裂间期或增殖期的人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)无显著的细胞毒性作用^[27]。这些结果说明,部分黄酮类化合物对白血病的抗癌作用是通过抑制白血病细胞增殖实现的,但其在体内的抗白血病作用尚不明确。

1.2 Caspase蛋白家族介导的细胞凋亡

Caspase蛋白家族有14个具有半胱氨酸蛋白酶特性的成员,它们在控制细胞凋亡过程中起着关键作用^[28]。参与细胞凋亡的caspase蛋白通常被分为两类:起始caspase,包括caspase-2、caspase-8、caspase-9和caspase-10;以及效应caspase,包括caspase-3、caspase-6和caspase-7^[29]。某些黄酮类化合物可通过活化细胞中caspase-3、caspase-8和caspase-9,诱导白血病细胞凋亡。染料木素可诱导caspase-9和caspase-3的表达水平升高,活化的caspase-3进一步切割下游底物PARP,致使PARP剪切体表达水平升高,同时染料木素还可引起抗凋亡蛋白Bcl-2和Bid的表达降低。染料木素在30~50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下能显著诱导HL-60细胞的凋亡,并呈剂量依赖性;在体内,腹腔注射染料木素(剂量为0.2、0.4 mg/kg,每2天注射一次,连续注射28天)可有效抑制小鼠皮下的肿瘤生长。对照组和荷瘤小鼠的体重也均无明显下降^[30],这说明染料木素的凋亡诱导作用主要是通过上调促凋亡蛋白和下调抗凋亡蛋白实现的,且染料木素对于体外和体内白血病细胞的增殖均有抑制作用。黄酮类化合物淫羊藿苷对白血病细胞HL-60和NB4也具有促凋亡的作用,其以剂量依赖的方式激活caspase-3和剪切体形式的PARP。此外,caspase依赖的细胞凋亡还可通过线粒体介导的内源途径触发,线粒体介导的内源凋亡途径的特征是线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)的去极化、细胞色素C从线粒体释放到细胞质以及caspase-9的激活(图2)。淫羊藿苷能导致MMP和线粒体细胞色素C水平显著降低,以及细胞质水平的细胞色素C和caspase-9水平显著升高。此外,淫羊藿苷对cas-

pase-8的激活作用也非常明显。总之,淫羊藿苷可通过外源和内源途径诱导白血病细胞凋亡^[31]。据报道,黄酮类化合物补骨脂乙素可使HL-60和Kasumi-1细胞的凋亡细胞百分比增加,且呈剂量依赖性。而对其进行的进一步的机制研究表明,补骨脂乙素能够明显引起线粒体膜电位的去极化,同时也能明显促进细胞色素C从线粒体释放到细胞质,证实补骨脂乙素也能够通过内源凋亡途径引起白血病细胞的早期凋亡。此外,其还可导致HL-60细胞中促凋亡蛋白Bax表达上调,抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1表达下调。对于caspase蛋白家族,补骨脂乙素还能够诱导HL-60细胞中caspase-9、caspase-3和PARP的剪切体形式的表达水平增加;在NOD/SCID小鼠体内,补骨脂乙素降低了小鼠脾、肝中CD45的阳性率^[32]。说明补骨脂乙素在NOD/SCID小鼠中具有抗白血病活性。这些结果都证明了黄酮类化合物能够通过诱导白血病细胞凋亡而达到抗癌效果。

1.3 抑制细胞周期蛋白的表达引起细胞周期阻滞

细胞周期涉及细胞的生长增殖、器官发育、DNA损伤修复调控以及癌症等疾病^[33]。周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和周期蛋白(Cyclin)复合物可对细胞周期进行调控,且不同的CDKs和Cyclin复合物调控细胞周期向不同的阶段进行(图3)^[34]。细胞周期蛋白水平的升高是癌症治疗过程中的一个主要问题,细胞周期的顺利进行有利于肿瘤细胞恶性增殖,通过抑制细胞周期蛋白可以诱导癌细胞发生细胞周期阻滞,阻止细胞分裂^[35]。

LW-213是一种新合成的黄酮类化合物,可导致CML细胞周期阻滞在G₂/M期,且使G₂/M期细胞的比例明显呈浓度和时间依赖性增加。对于K562和K562r细胞,LW-213还可使G₂期的细胞比例增加,表明LW-213可诱导这两种细胞在G₂期阻滞。G₂/M期的进程需要活化CyclinB/CDK1复合物,实验证实,LW-213可使白血病细胞中CyclinB的表达下降。CDK1的磷酸化可导致CDK1失去活性,在K562细胞和K562r细胞中,LW-213可增加pCDK1的表达水平。这些结果表明,诱导CyclinB/CDK1的表达降低是LW-213导致K562、K562r细胞周期阻滞在G₂/M期的机制^[36]。天然黄酮类化合物黄芩素也可诱导细胞周期发生阻滞,其可将K562细胞的细胞周期阻滞在G₀/G₁期,并且呈剂量依赖性^[37]。同样作为一种天然黄酮类化合物,漆黄素也可将白血病细胞周期阻滞在G₀/G₁

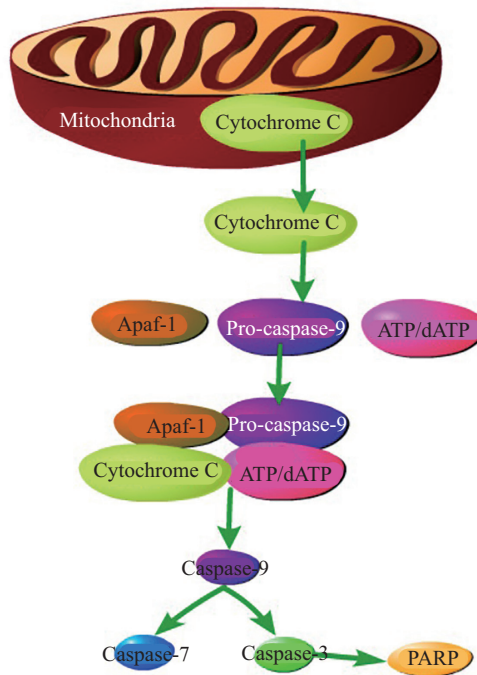


图2 线粒体介导的内源性细胞凋亡

Fig.2 Mitochondria-mediated endogenous cell apoptosis

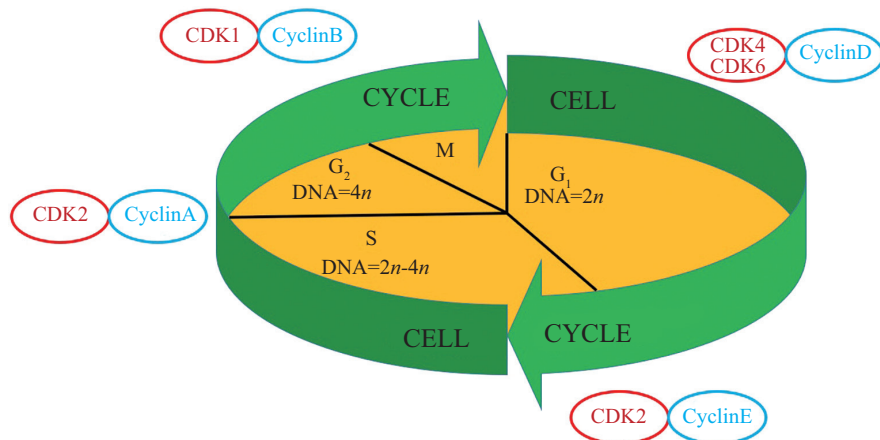


图3 细胞周期进程(根据参考文献[34]修改)

Fig.3 Cell cycle progression (modified from the reference [34])

期,使S期比例降低, G_1 末期比例升高,且其阻滞作用呈浓度依赖性和时间依赖性。此外,漆黄素还可使p-p53、CDK1、p21、p27蛋白表达水平升高;并使CDC25a、CyclinE、CDK2和p53蛋白表达水平降低。这些结果都与 G_0/G_1 期的阻滞有关^[38]。

1.4 通过下调VEGF阻止血管生成

血管生成是器官血管化的主要过程,其在器官生长、胚胎发育和伤口愈合过程中具有重要意义^[39]。血管生成也是癌症发生发展的一个关键过程,其在实体瘤的生长、扩散和转移过程中起重要作用^[40-41]。

血管生成对白血病(包括急性和慢性白血病^[41])和其他血液性疾病(包括骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤^[42]、霍奇金淋巴瘤^[43]等)的预测和治疗同样具有重要作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调节多种内皮细胞功能特别是有丝分裂的关键因子,可驱使血管尖端细胞向其出芽生殖,形成血管(图4),在血液系统恶性肿瘤中,VEGF水平的升高与预后不良呈正相关^[44]。7-二氟甲基-5,4'-二甲氧基金雀异黄素(7-difluoromethoxy-5,4'-dimethoxygenistein, DFMG)是染料木素的合成衍生

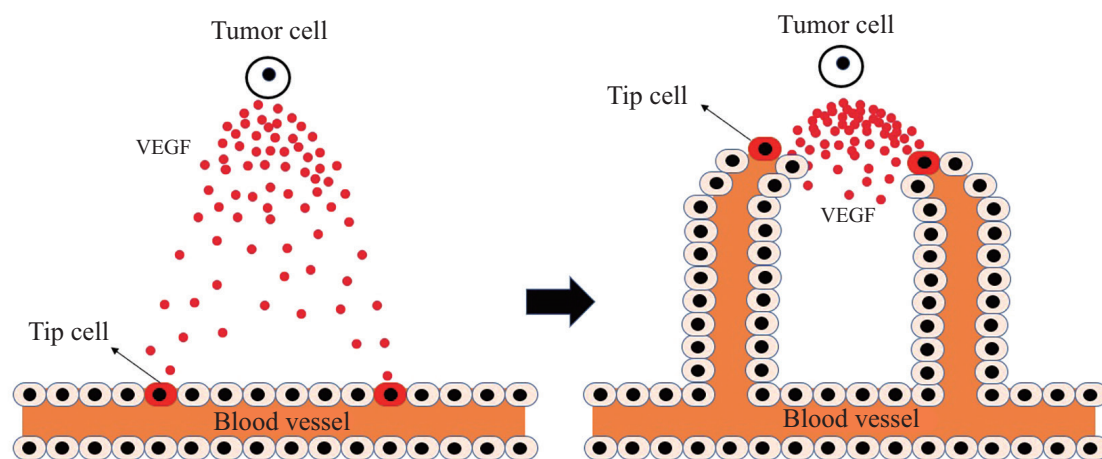


图4 肿瘤血管的生成过程(根据参考文献[40]修改)

Fig.4 The process of tumor angiogenesis (modified from the reference [40])

物,可以抑制HL60细胞中的TLR4/NF- κ B信号通路并下调VEGF蛋白和mRNA水平,抑制HL60细胞的血管生成^[45]。

1.5 引起活性氧(ROS)的产生

正常细胞中的ROS水平处于动态平衡,对细胞存活和正常的细胞信号转导至关重要,可以防止细胞损伤^[46]。然而,ROS和抗氧化防御系统之间的不平衡会导致氧化应激,从而引发癌变^[47]。ROS的作用具有两面性,低浓度下,ROS可以作为有利于肿瘤发生和异质性的信号分子;而在高浓度下,ROS却能发挥抗肿瘤的作用^[48]。增加ROS的产生量可引起癌细胞过度氧化应激,从而诱导细胞凋亡和ROS依赖的细胞死亡以达到抗肿瘤的目的^[49]。黄酮类化合物儿茶素是从茶叶等天然植物中提取的一类活性物质,可通过增加ROS的产生,显著抑制APL细胞增殖,并通过线粒体损伤诱导细胞死亡^[50]。染料木素可通过破坏细胞质烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖性异柠檬酸脱氢酶(cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase, cICDH)的功能,增加人HL60细胞中ROS的产生量,从而抑制HL60细胞的增殖^[51]。此外,黄酮类化合物芹菜素也可通过上调ROS水平,诱导白血病细胞U937、THP1和HL60的凋亡,从而产生细胞毒作用^[52]。

1.6 抑制微管蛋白的聚合或解聚

微管蛋白是一类大小约为55 kDa的球型分子,可分为 α 微管蛋白和 β 微管蛋白,这两者可组装成异二聚体,而异二聚体又可进一步组装成微管^[53]。微

管对于维持细胞形状、运动、胞内物质运输等具有重要的作用^[54]。微管蛋白已被证实具有三个活性结合位点,分别是紫杉醇结合位点、长春碱结合位点和秋水仙碱结合位点^[55]。微管抑制剂是一类作用于微管蛋白相关结合位点,可引起微管功能异常从而发挥作用的小分子化合物^[56],其机制是通过破坏微管动力学导致染色体异常、纺锤体形成异常,最终引起细胞周期阻滞^[57]。有些黄酮类化合物具有抑制微管蛋白聚合或解聚的作用,并且在抗白血病的研究中表现出了相应的生物学活性。Aurone 5a是一种人工合成的橙酮,已被证实是一种新型微管蛋白抑制剂,科研人员经过分子对接模拟Aurone 5a与微管蛋白之间的结合证实其结合位点属于秋水仙碱结合位点。微管蛋白聚合研究表明,Aurone 5a可与秋水仙碱竞争性的结合微管蛋白,当其结合微管蛋白后,未结合的秋水仙碱比例增加。Aurone 5a在体外还可作用于前列腺癌PC-3细胞的细胞骨架,引起PC-3细胞形态发生明显改变;在斑马鱼体内,Aurone 5a可抑制myc诱导的急性T淋巴细胞白血病,并不会对斑马鱼产生明显的毒性^[58]。某些查尔酮也具有微管抑制剂的功能。2-烯丙氧基-4-二甲氧基查尔酮是一种新的半合成查尔酮,研究表明,其可通过抑制微管蛋白的聚合引起有丝分裂阻滞,抑制人急性单核细胞白血病细胞MV4-11的增殖。在分子对接模拟分析中,2-烯丙氧基-4-二甲氧基查尔酮可与微管蛋白的秋水仙碱结合位点结合,而且对秋水仙碱具有竞争性抑制作用^[59]。

2 总结

近年来黄酮类化合物在抗肿瘤方面的作用受到越来越多的关注。王希君等^[60]的研究总结了2008年以前有关黄酮类化合物对白血病作用的研究进展, 其为本文的撰写提供了思路。本文总结了近5年来黄酮类化合物对白血病的作用研究进展, 对黄酮类化合物在白血病细胞中的抑制增殖、诱导凋亡、阻滞周期、抑制血管生成、增加ROS的产生量和抑制微管蛋白功能的作用作了总结, 揭示了黄酮类化合物在抗肿瘤信号通路中的潜在功能, 并总结了多种已知黄酮类化合物的食物来源及其主要结构。本文就黄酮类化合物对白血病的抗癌作用机制作了总结阐述, 介绍了黄酮类化合物在白血病治疗领域的潜在价值。

黄酮类化合物抑制癌细胞增殖, 一方面是通过上调caspase家族中的促凋亡蛋白, 或下调抑凋亡蛋白引起细胞凋亡; 另一方面是通过影响细胞周期蛋白的表达诱导细胞周期阻滞。黄酮类化合物可能抑制血管生成, 其抗血管生成作用机制的研究较少, 其中一种可能的机制是通过下调VEGF来抑制血管生成。具有抗氧化作用的黄酮类化合物可以通过降低ROS的产生量来预防癌变, 某些黄酮类化合物还可以通过增加ROS的产生量来引发过量的氧化应激, 诱导癌细胞凋亡。多数黄酮类化合物还具有微管蛋白抑制剂的作用, 如某些查尔酮类化合物, 可通过抑制微管聚合或抑制微管解聚引起有丝分裂紊乱, 抑制癌细胞异常分裂增殖。

综上所述, 黄酮类化合物在白血病治疗领域具有较好的抗癌潜力。除某些天然黄酮物质外, 越来越多的人工合成黄酮类物质也表现出了较好的抗癌效果, 在原有的结构上对某些化学基团的改变可能会带来更为有效的抗癌作用。然而, 由于黄酮类化合物种类繁多、结构及功能各异, 其对于各类疾病的作用靶点目前尚未完全明确, 只能利用新兴的计算机模拟技术推测其潜在的靶点并逐步通过体外实验排除或确定; 此外, 黄酮类化合物在体内的研究也仅停留在对于小鼠荷瘤模型中肿瘤组织的抑制作用, 其在小鼠体内甚至人体内的代谢途径、药代动力学分析证据不足, 无法确定长期服用黄酮类化合物药物的慢性副作用; 这些成为了研发黄酮类药物的主要障碍。未来可能需要大量的实验来验证某种黄酮类化合物的功能, 并通过各种技术手段确定其

安全性, 为研发新型治疗白血病的药物提供证据和方向。目前将黄酮类化合物用于治疗白血病的研究仅局限于黄酮类化合物在白血病细胞系中的明显抗癌作用, 而其在临床上的药用价值仍需要通过进行广泛的实验来提供可靠的证据。

参考文献 (References)

- [1] BIRT D F, JEFFERY E. Flavonoids [J]. *Adv Nutr*, 2013, 4(5): 576-7.
- [2] CORCORAN M P, MCKAY D L, BLUMBERG J B. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety [J]. *J Nutr Gerontol Geriatr*, 2012, 31(3): 176-89.
- [3] PANCHE A N, DIWAN A D, CHANDRA S R. Flavonoids: an overview [J]. *J Nutr Sci*, 2016, 5: e47.
- [4] VAN DAM R M, NAIDOO N, LANDBERG R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(1): 25-33.
- [5] SERAFINI M, PELUSO I, RAGUZZINI A. Flavonoids as anti-inflammatory agents [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3): 273-8.
- [6] PIETTA P G. Flavonoids as antioxidants [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(7): 1035-42.
- [7] CUSHNIE T P, LAMB A J. Antimicrobial activity of flavonoids [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(5): 343-56.
- [8] BADSHAH S L, FAISAL S, MUHAMMAD A, et al. Antiviral activities of flavonoids [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111596.
- [9] GUO Y, ZHI F, CHEN P, et al. Green tea and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(13): e6426.
- [10] CI Y, QIAO J, HAN M. Molecular mechanisms and metabolomics of natural polyphenols interfering with breast cancer metastasis [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1634.
- [11] GONÇALVES C F L, DE FREITAS M L, FERREIRA A C F. Flavonoids, thyroid iodide uptake and thyroid cancer-a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1247.
- [12] AHMED F F, ABD EL-HAFEEZ A A, ABBAS S H, et al. New 1,2,4-triazole-Chalcone hybrids induce Caspase-3 dependent apoptosis in A549 human lung adenocarcinoma cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 151: 705-22.
- [13] XIAO X, ZOU J, FANG Y, et al. Fisetin and polymeric micelles encapsulating fisetin exhibit potent cytotoxic effects towards ovarian cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 91.
- [14] MAO J, LI S, ZHAO H, et al. Effects of chidamide and its combination with decitabine on proliferation and apoptosis of leukemia cell lines [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8): 2567-78.
- [15] VALENTIN R, GRABOW S, DAVIDS M S. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2018, 132(12): 1248-64.
- [16] WONG J Y C, FILIPPI A R, SCORSETTI M, et al. Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): e477-e87.
- [17] WENDTNER C M, GREGOR M. Current perspectives on the role of chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk*

- Lymphoma, 2018, 59(2): 300-10.
- [18] BRENNER M K, HESLOP H E. Immunotherapy of leukemia [J]. Leukemia, 1992, 6(Suppl 1): 76-9.
- [19] GOLDMAN J M, MELO J V. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment [J]. N Engl J Med, 2003, 349(15): 1451-64.
- [20] SCHLENK R F, DÖHNER K, KRAUTER J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1909-18.
- [21] FOLLINI E, MARCHESINI M, ROTI G. Strategies to overcome resistance mechanisms in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 3021.
- [22] TELES Y C F, SOUZA M S R, SOUZA M F V. Sulphated flavonoids: biosynthesis, structures, and biological activities [J]. Molecules, 2018, 23(2): 480.
- [23] ANDRES S, ABRAHAM K, APPEL K E, et al. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer [J]. Crit Rev Toxicol, 2011, 41(6): 463-506.
- [24] MENEZES J C, ORLIKOVA B, MORCEAU F, et al. Natural and synthetic flavonoids: structure-activity relationship and chemotherapeutic potential for the treatment of leukemia [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2016, 56(Suppl 1): S4-S28.
- [25] SARNO F, PEPE G, TERMOLINO P, et al. *Trifolium repens* blocks proliferation in chronic myelogenous leukemia via the BCR-ABL/STAT5 pathway [J]. Cells, 2020, 9(2): 379.
- [26] DAI T Y, WANG B, LIN S Y, et al. Pure total flavonoids from *Citrus paradisi* Macfad induce leukemia cell apoptosis *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(5): 370-5.
- [27] SAID M, BROUARD I, QUINTANA J, et al. Antiproliferative activity and apoptosis induction by 3',4'-dibenzylxyflavonol on human leukemia cells [J]. Chem Biol Interact, 2017, 268: 13-23.
- [28] FAN T J, HAN L H, CONG R S, et al. Caspase family proteases and apoptosis [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2005, 37(11): 719-27.
- [29] SHI Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis [J]. Mol Cell, 2002, 9(3): 459-70.
- [30] HSIAO Y C, PENG S F, LAI K C, et al. Genistein induces apoptosis *in vitro* and has antitumor activity against human leukemia HL-60 cancer cell xenograft growth *in vivo* [J]. Environ Toxicol, 2019, 34(4): 443-56.
- [31] ZHANG H, LI P, LI J, et al. Icariin induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia by targeting PIM1 [J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(6): 1270-81.
- [32] HE H, WANG C, LIU G, et al. Isobavachalcone inhibits acute myeloid leukemia: potential role for ROS-dependent mitochondrial apoptosis and differentiation [J]. Phytother Res, 2021, 35(6): 3337-50.
- [33] CASIMIRO M C, CROSARIOL M, LORO E, et al. Cyclins and cell cycle control in cancer and disease [J]. Genes Cancer, 2012, 3(11/12): 649-57.
- [34] SCHAFER K A. The cell cycle: a review [J]. Vet Pathol, 1998, 35(6): 461-78.
- [35] WILLIAMS G H, STOEBER K. The cell cycle and cancer [J]. J Pathol, 2012, 226(2): 352-64.
- [36] LIU X, HU P, LI H, et al. LW-213, a newly synthesized flavonoid, induces G₂/M phase arrest and apoptosis in chronic myeloid leukemia [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(2): 249-59.
- [37] BAO J, XIA L, ZHAO Y, et al. Scutellarin exerts anticancer effects on human leukemia cells via induction of Sub-G₁ cell cycle arrest, apoptosis and also inhibits migration and invasion by targeting Raf/MEK/ERK signalling pathway [J]. J Buon, 2020, 25(2): 1050-5.
- [38] TSAI Y H, LIN J J, MA Y S, et al. Fisetin inhibits cell proliferation through the induction of G₀/G₁ phase arrest and Caspase-3-mediated apoptosis in mouse leukemia cells [J]. Am J Chin Med, 2019, 47(4): 841-63.
- [39] KEYHANI A, JENDIROBA D B, FREIREICH E J. Angiogenesis and leukemia [J]. Leuk Res, 2001, 25(8): 639-45.
- [40] FIDLER I J, ELLIS L M. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis [J]. Cell, 1994, 79(2): 185-8.
- [41] AGUAYO A, KANTARJIAN H, MANSOURI T, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2000, 96(6): 2240-5.
- [42] DANKBAR B, PADRÓ T, LEO R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma [J]. Blood, 2000, 95(8): 2630-6.
- [43] MARINACCIO C, NICO B, MAIORANO E, et al. Insights in Hodgkin lymphoma angiogenesis [J]. Leuk Res, 2014, 38(8): 857-61.
- [44] OGUNTADE A S, AL-AMODI F, ALRUMAYH A, et al. Anti-angiogenesis in cancer therapeutics: the magic bullet [J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2021, 33(1): 15.
- [45] XIANG X, LI L, BO P, et al. 7-Difluoromethyl-5,4'-dimethoxy-genistein exerts anti-angiogenic effects on acute promyelocytic leukemia HL-60 cells by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5): 2251-9.
- [46] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer [J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 80: 50-64.
- [47] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: role of antioxidative nutraceuticals [J]. Cancer Lett, 2017, 387: 95-105.
- [48] DE SÁ JUNIOR P L, CÂMARA D A D, PORCACCHIA A S, et al. The roles of ROS in cancer heterogeneity and therapy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 2467940.
- [49] WANG Y, QI H, LIU Y, et al. The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy [J]. Theranostics, 2021, 11(10): 4839-57.
- [50] LI A N, LI S, ZHANG Y J, et al. Resources and biological activities of natural polyphenols [J]. Nutrients, 2014, 6(12): 6020-47.
- [51] KIM I G, KIM J S, LEE J H, et al. Genistein decreases cellular redox potential, partially suppresses cell growth in HL-60 leukemia cells and sensitizes cells to γ-radiation-induced cell death [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 2786-92.
- [52] JAYASOORIYA R G, KANG S H, KANG C H, et al. Apigenin decreases cell viability and telomerase activity in human leukemia cell lines [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(8): 2605-11.
- [53] LU Y, CHEN J, XIAO M, et al. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site [J]. Pharm Res, 2012, 29(11): 2943-71.
- [54] JORDAN M A, WILSON L. Microtubules as a target for anticancer drugs [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(4): 253-65.
- [55] SENGUPTA S, THOMAS S A. Drug target interaction of tubu-

- lin-binding drugs in cancer therapy [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(10): 1433-47.
- [56] DUAN Y, LIU W, TIAN L, et al. Targeting tubulin-colchicine site for cancer therapy: inhibitors, antibody-drug conjugates and degradation agents [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(15): 1289-304.
- [57] JOSHI A M, PROUSI G S, BIANCO C, et al. Microtubule inhibitors and cardiotoxicity [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3): 30.
- [58] XIE Y, KRIL L M, YU T, et al. Semisynthetic aurones inhibit tubulin polymerization at the colchicine-binding site and repress PC-3 tumor xenografts in nude mice and myc-induced T-ALL in zebrafish [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6439.
- [59] MALIK H S, BILAL A, ULLAH R, et al. Natural and semisynthetic chalcones as dual FLT3 and microtubule polymerization inhibitors [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(10): 3111-21.
- [60] 王希君, 姚旌旗, 彭娜. 黄酮类化合物抗白血病作用的研究进展[J]. *广东医学(自然科学版)*(WANG X J, YAO J Q, PENG N. Progress in the anti-leukemic effects of flavonoids [J]. *Guangdong Medical Journal, Natural Science Edition*), 2009, 30(30): 1186-8.