

杨梅素及二氢杨梅素的抗肿瘤研究进展

李艳,刘健*

蚌埠医学院第一附属医院妇科,蚌埠 233000

摘要:天然产物具有抗炎、抗氧化、降血糖、调血脂、保肝等多种活性,近来研究表明,天然产物可影响肿瘤细胞行为学变化,如抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等,从而发挥抗肿瘤活性。本文就近年杨梅素及二氢杨梅素的抗肿瘤作用及机制进行总结,一是为后续研究提供研究方向,二是可为临床前期用药提供实验数据支持。

关键词:杨梅素;二氢杨梅素;肿瘤;分子机制

中图分类号:R915

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)Suppl-0163-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.S.024

Research advances on antitumor effect of myricetin and dihydromyricetin

LI Yan, LIU Jian*

Department of Gynecologist and Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Abstract: Natural products have anti-inflammatory, anti-oxidant, hypoglycemic, regulating blood lipid, liver protection and other activities. Recent studies have shown that natural products can affect the behavioral changes of tumor cells, such as inhibiting the proliferation, migration and invasion of tumor cells, thus playing an anti-tumor activity. This paper summarizes the antitumor effect and mechanism of myricetin and dihydromyricetin in recent years, It not only provides ideas and research directions for follow-up research, but also puts forward new ideas for preclinical medication for experimental data support.

Key words: myricetin; dihydromyricetin; tumor; molecular mechanism

癌症是在长期致癌因素作用下,局部组织细胞发生不受控制的克隆性异常增殖,从而引起的多效性异常疾病,是世界范围内第二大死亡原因。由GLOBOCAN数据库显示,与癌症相关的死亡人数将持续上升^[1,2]。

天然产物已作为天然药库,成为推动医药事业发展的重要组成部分之一,为医药学研究奠定了基础。类黄酮类化合物如二氢杨梅素、杨梅素,既往研究已证实具有抗炎、抗氧化、降血糖、调血脂、保肝等多种活性^[3-6]。杨梅素 3,5,7-三羟基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-4H-1-苯并呋喃-4-酮(见图1)是一种酚类化合物,广泛存在于茶、浆果、蔬菜、核桃等植物性营养剂中,易溶于二甲基亚砜、丙酮、四氢呋喃等,但难溶于水^[7]。二氢杨梅素(3,5,7,3',4',5'-六羟基-2,3-二氢黄酮醇)(见图1)由藤茶提取物分离出,在体内和体外都具有很强的抗肿瘤活性^[8]。植物类化学物质通常被认为是天然的、无毒的药理制剂,并

且能针对不同的肿瘤表现出不同的反应^[7,9]。目前,部分天然黄酮类化合物及其衍生物已展现出成为新型抗肿瘤药物的良好前景,是具有潜在抗肿瘤价值的药物^[10-12]。



图1 杨梅素及二氢杨梅素结构式

Fig. 1 The structural formula of myricetin and dihydromyricetin

肿瘤治疗方式首选手术,辅以放射及化学药物治疗,辅助治疗对肿瘤的发生发展具有显著的抑制作用,但由于多种不可避免的因素,其带来的副作用十分严重,就目前而言,虽然杨梅素、二氢杨梅素在提高辅助疗效方面研究较少,但现有研究表明,杨梅素、二氢杨梅素在辅助放射化学治疗上表现出显著疗效,具有潜在的研究价值。本文重点就天然类黄酮类化合物中杨梅素、二氢杨梅素的抗肿瘤作用及机

制进行归纳总结。

1 抗肿瘤作用

由于肿瘤细胞的生物习性,肿瘤的发生发展过程包括:细胞数目增多、形态发生变化、侵袭力、转移力增强等。肿瘤是基因病,各种致瘤因素长期作用下,使正常体细胞基因发生突变,导致正常基因失常,基因表达紊乱,从而影响细胞的生物学活性与遗传特性,形成与正常细胞在形态、代谢与功能上均有所不同的肿瘤细胞。因此研究药物发挥抗肿瘤作用,通常有以下几个方面,抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等行为学变化,影响细胞自噬、激活凋亡信号通路,从而促使肿瘤细胞凋亡,影响肿瘤恶性进展。

肿瘤的病理学分型,最能反映不同组织来源的肿瘤细胞的生物学行为和形态学特征。不同组织类型的肿瘤具有不同的生物学行为和侵袭转移能力。杨梅素及二氢杨梅素对不同组织类型的肿瘤细胞有不同的抑制作用。

1.1 对乳腺癌细胞的抑制作用

据 2020 全球癌症数据显示,乳腺癌仍是女性死亡率最高^[2]。将杨梅素预处理 MCF-7 后,Western blot 实验检测凋亡内源性途径蛋白:Bax 明显高表达,而 Bcl-2 表达降低,导致 Bax/Bcl-2 比值升高,Caspase-3/9 过表达以及 Caspase-3 蛋白的广泛表达;外源性凋亡途径中 Caspase-8 蛋白过表达,表明杨梅素通过内外源性凋亡路径对 MCF-7 发挥促凋亡作用^[13]。另一研究中,杨梅素通过调控 PAK1/MEK1/2/ERK1/2/GSK3 β 、 β -catenin/Cyclin D1/PCNA/Survivin、Bax/Caspase-3 所在信号通路影响 MCF-7 细胞活力^[3]。选择 P53 阴性的 T47-D 细胞系,观察经杨梅素预处理前后,凋亡相关基因 BRCA1、JNK、GADD45 显著性高表达,证实杨梅素是通过调节 BRCA1 的 P53 非依赖性途径中 BRCA1/JNK/GADD45 信号通路诱导细胞凋亡^[14]。将杨梅素预处理 MDA-MB-231BR 细胞株后,迁移途径关键蛋白 MMP-2/9 蛋白、ST6GALNAC5 (唾液酸转移酶)蛋白低表达,从而表明杨梅素抑制了 MDA-MB-231BR 的迁移和侵袭^[15]。此外,杨梅素通过诱导细胞内活性氧(ROS)积聚、细胞外调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 MAPK) 激活、线粒体膜失稳和细胞色素 C (Cytochrome C) 释放以及双链 DNA 断裂,导致三阴性乳腺癌细胞(TNBC)出现早期和晚期凋亡及坏死^[16]。

1.2 对卵巢癌细胞的抑制作用

在妇科肿瘤中,卵巢癌的死亡率最高^[7,9,17]。卵巢癌早期症状不明显,晚期治疗不佳,术后辅以放化疗治疗及免疫治疗是目前应用最广泛的方式。研究表明,二氢杨梅素和杨梅素对不同卵巢癌细胞株,表现出不同的敏感性^[9],二者均可通过产生 ROS,诱导 SKOV-3 细胞死亡、形态发生改变和细胞周期阻滞,但在 OVCAR-3 细胞中,作用较不明显^[17]。另一研究中,杨梅素对两种卵巢癌细胞株 A2780 和 OVCAR-3 均有细胞毒性作用,抑制卵巢癌细胞发生迁移、诱导其凋亡,Western blot 实验分析凋亡相关蛋白,结果显示 Bax 上调、Bcl-2 下调,裂解 Caspase-3 上调^[7]。杨梅素也可通过内质网应激和 DNA 双链断裂方式,诱导 SKOV-3 细胞系凋亡^[18]。二氢杨梅素可通过激活 P53,下调 IAPs 凋亡抑制蛋白家族的抗凋亡蛋白(Survivin),进而诱导 A2780 凋亡、周期阻滞在 G0/G1 和 S 期^[19]。

1.3 对多形性胶质母细胞瘤细胞的抑制作用

DBTRG05 MG 细胞株,属于恶性胶质瘤,具有高侵袭性、预后差、复发率高等特点。SIRT3 是 NAD 核蛋白的脱乙酰酶,已有研究表明 SIRT3 可以控制细胞反应,减少活性氧(ROS)和氧化谷胱甘肽^[20]。在研究中,使用了为提高较差水溶性的杨梅素脂质体处理 DBTRG05 MG 细胞株,结果表明,杨梅素可通过 SIRT3 介导的 P53 途径诱导产生细胞内活性氧(ROS)及下调 Cytochrome C 和 Caspase-3 水平,上调 Bax 和下调 Bcl-2 的表达,从而促使 DBTRG05 MG 凋亡,细胞周期阻滞于 G0/G1 期和 G2/M 期^[21]。

1.4 对前列腺癌细胞的抑制作用

研究中提到,杨梅素对 PC3、DU145、C4-2 细胞系有细胞毒性作用,但对正常前列腺上皮细胞 RWPE-1 毒性较弱。杨梅素通过直接与 PIM1 结合并干扰 PIM1/CXCR4 相互作用,有效抑制前列腺癌的增殖和迁移^[22]。

1.5 对结肠癌细胞的抑制作用

人皮瓣内切酶 1(hFEN1) 基因,主要发挥 DNA 复制和修复作用,研究表明,持续上调的 hFEN1 可能增强癌症的易感性,加重恶性肿瘤发生发展,这一反应称为 DNA 损伤反应系统(DDR)。杨梅素作为人皮瓣内切酶 1(hFEN1) 的抑制剂,诱导磷酸化 γ -H2AX (DNA 双链断裂的标志),促使 HT-29 凋亡^[23];通过激活 Caspase-3/8/9、聚 ADP 核糖聚合酶(PARP) 和核苷二磷酸激酶(NDPK),有效地诱导

HCT-15 凋亡^[24]。细胞凋亡和自噬是细胞程序性死亡的两种类型。自噬在细胞保护和死亡中均发挥作用。Lc3-II 和 Beclin-1 是自噬的关键诱导基因,杨梅素预处理 HCT116 和 SW620 后,Lc3-II 和 Beclin-1 显著增加,而 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 显著降低,表明杨梅素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,诱导 HCT116 和 SW620 细胞系自噬和凋亡。Western blot 检测使用自噬抑制剂(3-MA)作用杨梅素预先处理的 HCT116 和 SW620,结果显示:Bax 表达量显著增加,Bcl-2 表达量显著降低,表明杨梅素通过抑制细胞自噬,增强 HCT116 和 SW620 细胞系凋亡^[25]。

1.6 对肝癌细胞的抑制作用

在肝癌治疗的分子机制,Yes 相关蛋白(YAP)所在信号通路研究最为广泛。经杨梅素预处理后 HepG2 和 Huh-7 的增殖和迁移受到明显抑制,q-PCR 分析表明,YAP 的 RNA 水平没有变化,然而 Western blot 结果显示,YAP 在蛋白水平显著下调,使用蛋白酶体抑制剂(MG132)验证,结果仍显示杨梅素下调 YAP,接下来研究 YAP 下游靶基因:结缔组织生长因子(CTGF)、c-Myc、Survivin 和富含半胱

氨酸蛋白 61(CYR61),结果分析表明杨梅素可能通过其他方式刺激 YAP,调节 YAP 下游基因。先前研究表明 LATS1/2 促进 YAP 的磷酸化,使其蛋白酶体的降解,最终实验验证,杨梅素通过蛋白酶体 LATS1/2 途径,刺激 YAP 的磷酸化和降解,抑制 YAP 下游靶基因 c-Myc、Survivin 和 CYR61 诱导凋亡,Western blot 实验结果中 Cleaved-caspase-3 显著增加^[6]。二氢杨梅素预处理 HepG2 后,上调死亡受体 4(DR4)、死亡受体 5(DR5)能明显上调 Bax,下调 Bcl-2,导致 Bax/Bcl-2 比值升高、同时增加线粒体 Cytochrome C 释放、激活 Caspase-3/8/9 诱导 HepG2 凋亡^[26]。实验使用二乙基亚硝酸胺(DEN)和 2-乙酰氨基苄(2-AAF)诱导肝癌大鼠,杨梅素预处理后,结果表明杨梅素诱导了癌性肝细胞线粒体发生变化,如活性氧(ROS)水平、线粒体肿胀、线粒体膜通透性和细胞色素 c 释放,而对正常肝细胞无明显作用^[27]。

1.7 对肺癌细胞的抑制作用

据在线数据库 Global Cancer 2020 统计,肺癌是中国死亡率最高的癌症(见图 2)。通过研究上皮-间充质转化(EMT)相关蛋白、ROS 产生及凋亡相关途径基因表达,验证对肺癌细胞的迁移、凋亡作用。

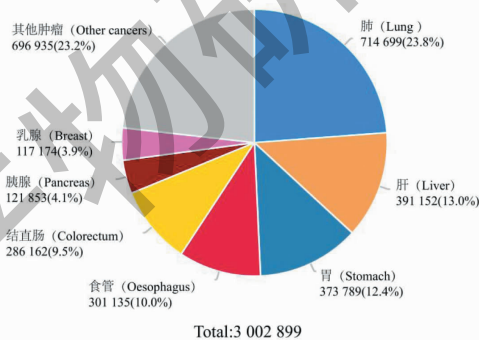


图 2 2020 年中国癌症估计新发死亡人数占比

Fig. 2 Estimated proportion of new cancer deaths in China in 2020

在上皮-间充质转化(EMT)相关蛋白中,杨梅素可下调 MMP-2/9 和锌指转录因子(Slug)的表达,而对波形蛋白(Vimentin)和 E-黏附蛋白(E-cadherin)的表达无明显影响,但多项研究显示 E-cadherin 与肿瘤迁移关系无关^[4]。杨梅素抑制 A549-IR 细胞系侵袭与迁移。杨梅素预处理 A549 后,诱导产生较高的 ROS,激活 ROS 依赖的线粒体途径,从而发挥细胞毒作用;激活 P53、抑制 EGFR,从而阻滞细胞周期于亚 G1 期^[28]。另一研究中,凋亡相关途径的基因表达水平在杨梅素预处理 A549 后均有显著性表

达;c-Myc、S 期激酶相关蛋白 2(Skp2)、F-box 和 WD 重复蛋白 7、组蛋白去乙酰化酶 2,表明杨梅素可通过激活这些凋亡相关蛋白表达诱导 A549 发生凋亡^[29]。

1.8 对胃癌细胞的抑制作用

二氢杨梅素预处理 BGC-823 后,Akt/STAT3 信号途径被明显抑制;上皮细胞标志蛋白(E-cadherin)表达增强,而间质细胞标志蛋白(N-cadherin)被抑制而表达量下降;周期蛋白(Cyclin D1/E1)和基质金属酶(MMP-2/9)表达降低,表明二氢杨梅素可通过 Akt/STAT3 信号通路抑制 BGC-823 增殖和迁

移^[30]。

1.9 对肾透明细胞癌细胞的抑制作用

二氢杨梅素预处理 786-O 后,细胞功能实验证实 786-O 细胞的增殖及迁移能力被抑制;机制研究中,Western blot 结果表明,二氢杨梅素通过显著性地抑制 Wnt β -catenin、Ascl2 和 c-Myc 的表达从而抑制 786-O 迁移和侵袭^[12]。

1.10 对骨肉瘤细胞的抑制作用

研究表明,二氢杨梅素抑制 TNF- α 激活,从而抑制 U2OS 迁移和侵袭。因肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可增加 P38 MAPK 的磷酸化,上调基质金属蛋白酶 2 (MMP-2),诱导迁移和侵袭^[11]。

1.11 对甲状腺癌细胞的抑制作用

研究表明,杨梅素通过激活 Caspase-3/8/9 表达,诱导 AIF 从线粒体释放到胞浆,上调 Bax 表达,从而诱导 SNU-790 HPTC 凋亡^[31]。

2 辅助治疗

2.1 化学治疗

目前化疗药物研究已有很大进展,但不可避免的问题还是化疗药物带来的副作用,如骨髓抑制、静脉炎、超敏反应等。再有,化疗药物的使用已面临耐药危机^[9], 解决这些问题才能更有效提高治疗效果,提高患者生活质量,增加患者幸福指数^[23],二氢杨梅素可通过抑制多药耐药蛋白 2 (MRP2) 转录和翻译,降低 Nr12 的核转位,从而提高结直肠癌 (CRC) 对抗癌药物奥沙利铂 (OXA) 的敏感性^[32]。杨梅素可作为 hFEN1 抑制剂,与紫杉醇 (PTX) 联合应用,可诱导 γ H2AX 的磷酸化,从而治疗结直肠癌^[23]。杨梅素还可在体外和体内通过抑制 YAP 及其靶基因 Caspase-3、Survivin 增强顺铂对肝癌细胞系 HepG2 和 Huh-7 的抑制作用^[6]。二氢杨梅素可显著性地下调 Survivin 蛋白的表达,从而增强卵巢

癌细胞系 A2780 耐药紫杉醇 (PTX) 或阿霉素 (DOX) 癌细胞的敏感性^[18]。再有,调控多药耐药 (MDR) 基因及其编码的 P-糖蛋白 (P-gp) 是经典的研究耐药机制,P-gp 蛋白具有能量依赖性“药泵”功能,能将细胞内带阳性电荷的亲脂类化疗药物逆浓度转运至细胞外,使得细胞内化疗药物达不到有效作用浓度而产生耐药性。通过研究亚致死量杨梅素预先孵育的 A2780 和 OVCAR3 的 MDR-1/P-gp 蛋白表达量,结果表明杨梅素通过下调多药耐药 (MDR)-1/P-糖蛋白表达从而增强了紫杉醇的化疗效能^[7]。

2.2 放射治疗

放射治疗在临床上也普遍用于肿瘤的辅助治疗,但放疗可能诱导 EMT 而触发肿瘤转移,带来更多副作用^[4]。因此,以减少放疗的副反应、增强治疗敏感性、提高放疗疗效为目标,将天然化合物研究为信号路通的抑制剂或增敏剂具有潜在研究价值。

3 结论

近年来,由于天然产物自身存在的抗炎、抗氧化、低毒等性质,药物研究者们对天然产物的关注越来越明显,深入探索使我们对天然药物作用肿瘤的治疗机制有了新的认知,类似的非黄酮类化合物白藜芦醇,在国内外均有报告其对多种癌症治疗有一定效果^[33-35]。目前已证实杨梅素和二氢杨梅素对多种肿瘤细胞均有一定作用,以及可作为化疗药物增敏剂,但关于放疗作用研究尚少。由此,研究天然药物,如杨梅素、二氢杨梅素等对肿瘤的治疗具有极大的临床意义,本文综述了近年来杨梅素及二氢杨梅素对肿瘤的研究成果,详见表 1。一是了解对杨梅素及二氢杨梅素的研究现状;二是总结杨梅素及二氢杨梅素对肿瘤方面涉及分子途径,为后续研究提供思路;三是可为将来更新和完善临床用药方法。

表 1 杨梅素及二氢杨梅素对肿瘤细胞的作用及机制

Table 1 Effect and mechanism of myricetin (MYC) and dihydromyricetin (DHM) on tumor cells

肿瘤类型 Tumor type	药物 Drug	细胞类型 Cell type	作用 Effect	机制 Mechanism
乳腺癌	MYC	MCF7 T47D	诱导凋亡	Bax/Bcl-2 比值 \uparrow ; Caspase-3/8/9 基因 \uparrow ; 以及 Caspase-3 蛋白 \uparrow →BRCA1-GADD45 途径 →PAK1/MEK1/2/ERK1/2/GSK3 β ; → β -catenin/CyclinD1/PCNA/Survivin; →Bax/Caspase-3 信号通路 BRCA1 的 P53 非依赖性途径中 BRCA1/JNK/GADD45 信号通路

续表 1 (Continued Tab. 1)

肿瘤类型 Tumor type	药物 Drug	细胞类型 Cell type	作用 Effect	机制 Mechanism
卵巢癌	MYC	A2780、SKOV3、OVCAR3	诱导凋亡、阻滞于G2/M 期周期、抑制侵袭	→Caspase-3; ←Caspase-9
	DHM	A2780、SKOV3、OVCAR3	诱导凋亡、细胞形态改变、细胞周期阻滞于G0/G1 和S 期	→P53; ↓Survivin (IAPS 凋亡抑制蛋白家族的抗凋亡蛋白); →ROS 的产生
多形性胶质母细胞瘤	MYR	DBTRG05 MG	抑制增殖、诱导细胞周期阻滞于G0/G1 和S 期和G2/M 期和凋亡	→SIRT3 介导的P53 途径产生ROS; ↓细胞色素C 和Caspase-3; ↑Bax; ↓Bcl-2
前列腺癌	MYC	PC3、DU145、C4-2	抑制增殖迁移	←PIM1/CXCR4
结肠癌	MYC	HT29	诱导凋亡	←人皮瓣内切酶1 (hFEN1) 诱导磷酸化γH2AX
		HCT15	诱导凋亡	→Caspase-3/8/9; →PARP; →NDPK
		HCT116、SW620	诱导凋亡和自噬	←PI3K/Akt/mTOR; ←自噬
肝癌	MYC	HepG2、Huh7	诱导凋亡	→蛋白酶体LATS1/2 途径; →YAP 的磷酸化和降解; ←YAP 下游靶基因c-Myc/Survivin/CYR61
	DHM	HepG2	诱导凋亡	→Caspase-3/8/9; →DR4 和DR5; ↓Bcl-2; ↑Bax
	MYC	模型大鼠	增加凋亡表型	→活性氧(ROS); →线粒体肿胀及膜通透性; →细胞色素C
肺癌	MYC	A549	抑制迁移; 诱导凋亡; 阻滞细胞周期在亚G1 期	←FAK-ERK 通路; ←MMP-2/9; →较高的ROS; →P53; ←EGFR; →c-Myc S 期激酶相关蛋白2 (Skp2) F-box 和WD 重复蛋白7 组蛋白去乙酰化酶2
胃癌	DHM	BGC-823	抑制增殖、迁移	←Akt 和STAT3; ↓周期蛋白; ↓基质金属酶
肾透明细胞癌	DHM	786-O	抑制增殖和侵袭; 诱导凋亡	←Wnt/β-catenin
骨肉瘤	DHM	U2OS	抑制增殖和迁移	→P38 MAPK 的磷酸化; ↑MMP-2

注: ↑表示基因或蛋白上调、过表达; ↓表示基因或蛋白下调、低表达; →表示激活信号通路或蛋白表达; ←表示抑制蛋白的表达。

Note: ↑ indicates up regulation or over expression of gene or protein; ↓ indicates down regulation or low expression of gene or protein; → indicates activation of signal pathway or protein expression; ← indicates the expression of inhibitory protein.

参考文献

- Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68:394-424.
- Liu ZC, et al. Interpretation of global cancer in 2020 [J]. *J Multidiscip Cancer Manag: Electron (肿瘤综合治疗电子杂志)*, 2021, 7(2):1-14.
- Jiao D, et al. Myricetin suppresses p21-activated kinase 1 in human breast cancer MCF-7 cells through downstream signaling of the beta-catenin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36:342-348.
- Kang HR, et al. Dietary flavonoid myricetin inhibits invasion and migration of radioresistant lung cancer cells (A549-IR) by suppressing MMP-2 and MMP-9 expressions through inhibition of the FAK-ERK signaling pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8:2059-2067.
- Wu S, et al. Dihydromyricetin reduced Bcl-2 expression via p53 in human hepatoma HepG2 cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8:e76886.
- Li M, et al. Myricetin suppresses the propagation of hepatocellular carcinoma via down-regulating expression of YAP [J]. *Cells*, 2019, 8(4):358
- Zheng AW, et al. Myricetin induces apoptosis and enhances chemosensitivity in ovarian cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13:4974-4978.
- Liu B, et al. Dihydromyricetin induces mouse hepatoma Hepal-6 cell apoptosis via the transforming growth factor-beta pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11:1609-1614.
- Tavsan Z, et al. Flavonoids showed anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:109004.
- Cao J, et al. Myricetin induces protective autophagy by inhibiting the phosphorylation of mTOR in HepG2 cells [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2018, 301:786-795.
- Liu C, et al. Ampelopsin suppresses TNF-alpha-induced migration and invasion of U2OS osteosarcoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13:4729-4736.
- Chen XK, et al. Effects of dihydromyricetin on proliferation,

- apoptosis and invasion of renal cell carcinoma cell line 786-O[J]. *Prog Anat Sci(解剖科学进展)*. 2020,26:595-597.
- 13 Sajedi N, et al. Myricetin exerts its apoptotic effects on MCF-7 breast cancer cells through evoking the BRCA1-GADD45 pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21:3461-3468.
- 14 Soleimani M, et al. Myricetin apoptotic effects on T47D breast cancer cells is a P53-independent approach[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21:3697-3704.
- 15 Ci Y, et al. Myricetin suppresses breast cancer metastasis through down-regulating the activity of matrix metalloproteinase(MMP)-2/9[J]. *Phytother Res*, 2018, 32:1373-1381.
- 16 Knickle A, et al. Myricetin-induced apoptosis of triple-negative breast cancer cells is mediated by the iron-dependent generation of reactive oxygen species from hydrogen peroxide[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118:154-167.
- 17 Varela-Rodriguez L, et al. Effect of gallic acid and myricetin on ovarian cancer models; a possible alternative antitumoral treatment[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20:110.
- 18 Xu Y, et al. Myricetin induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and DNA double-strand breaks in human ovarian cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13:2094-2100.
- 19 Xu Y, et al. Dihydromyricetin induces apoptosis and reverses drug resistance in ovarian cancer cells by p53-mediated downregulation of survivin[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46060.
- 20 Someya S, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction[J]. *Cell*, 2010, 143:802-812.
- 21 Wang G, et al. Myricetin nanoliposomes induced SIRT3-mediated glycolytic metabolism leading to glioblastoma cell death[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46: S180-S191.
- 22 Ye C, et al. The Natural compound myricetin effectively represses the malignant progression of prostate cancer by inhibiting PIM1 and disrupting the PIM1/CXCR4 interaction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48:1230-1244.
- 23 Ma L, et al. Discovery of myricetin as a potent inhibitor of human flap endonuclease 1, which potentially can be used as sensitizing agent against HT-29 human colon cancer cells[J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67:1656-1665.
- 24 Lee JH, et al. Potential role of nucleoside diphosphate kinase in myricetin-induced selective apoptosis in colon cancer HCT-15 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 116:315-322.
- 25 Zhu ML, et al. Myricetin induces apoptosis and autophagy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling in human colon cancer cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20:209.
- 26 Qi S, et al. Ampelopsin induces apoptosis in HepG2 human hepatoma cell line through extrinsic and intrinsic pathways: Involvement of P38 and ERK[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40:847-854.
- 27 Seydi E, et al. Myricetin selectively induces apoptosis on cancerous hepatocytes by directly targeting their mitochondria[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119:249-258.
- 28 Rajendran P, et al. Myricetin: versatile plant based flavonoid for cancer treatment by inducing cell cycle arrest and ROS-reliant mitochondria-facilitated apoptosis in A549 lung cancer cells and in silico prediction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476:57-68.
- 29 Chen XM, et al. Ampelopsin induces apoptosis by regulating multiple c-Myc/S-phase kinase-associated protein 2/F-box and WD repeat-containing protein 7/histone deacetylase 2 pathways in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11:105-112.
- 30 Wang SN, et al. Dihydromyricetin inhibits proliferation and migration of gastric cancer cells through regulating Akt/STAT3 signaling pathways and HMGB1 expression[J]. *J South Med Univ* 2021, 41:87-92.
- 31 Ha TK, et al. Anti-cancer activity of myricetin against human papillary thyroid cancer cells involves mitochondrial dysfunction-mediated apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:378-384.
- 32 Wang Z, et al. Dihydromyricetin reverses MRP2-mediated MDR and enhances anticancer activity induced by oxaliplatin in colorectal cancer cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28:281-288.
- 33 Hu WH, et al. Synergy of ginkgetin and resveratrol in suppressing VEGF-induced angiogenesis: a therapy in treating colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(12):1828
- 34 Yang XX, et al. Effect of resveratrol on CXCR4/CXCL12 signal axis of ovarian cancer cells[J]. *Maternal Child Health Care China(中国妇幼保健)*, 2019, 34:5041-5045.
- 35 Li BH. Effect of resveratrol on proliferation of thyroid cancer SW579 cells and its mechanism[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志)*, 2020, 29:4002-4005.