

# 提升苹果二氢查尔酮对结肠癌细胞抑制功效的研究

周沫, 毕金峰, 韩丹丹, 徐明月, 张晔, 郑金铠

(中国农业科学院农产品加工研究所, 农业部农产品加工综合性重点实验室, 北京 100193)

**摘要:** 本文采用结肠癌细胞模型, 探究了增强苹果来源二氢查尔酮对结肠肿瘤抑制功效的方法。一方面, 采用 MTT 法考察了根皮素及其类似物对结肠癌细胞增殖的抑制作用, 发现 200  $\mu\text{mol/L}$  根皮素对 HT29、SW620 与 HCT116 三种结肠癌细胞作用 72 h 的抑制率分别为 74.18%、52.91% 与 72.78%, 抑制活性与普遍性强于多种二氢查尔酮类似物, 并呈现剂量与时间效应。另一方面, 通过根皮素与多种果蔬功效成分的联合作用, 发现在 SW620 与 HCT116 细胞中, 根皮素与白藜芦醇及姜黄素之间存在相互作用。尤其对 HCT116 细胞, 根皮素与姜黄素联合使用时的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 69.78  $\mu\text{mol/L}$  与 4.27  $\mu\text{mol/L}$ , 显著低于单独使用时的 153.88  $\mu\text{mol/L}$  与 8.80  $\mu\text{mol/L}$ , 两者以 20:1 的剂量比使用时, 其联合指数均小于 1, 表现为协同效应, 且在低浓度时更为显著。本研究为深入研究苹果二氢查尔酮的结肠癌抑制功效奠定了理论基础, 并为指导消费者合理搭配膳食提供了科学依据。

**关键词:** 二氢查尔酮; 根皮素; 功效组分; 结肠癌细胞; 协同作用

文章编号: 1673-9078(2016)3-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.3.001

## Improving the Inhibitory Effects of Apple Dihydrochalcones on Colon Cancer Cells

ZHOU Mo, BI Jin-feng, HAN Dan-dan, XU Ming-yue, ZHANG Ye, ZHENG Jin-kai

(Institute of Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Agro-Products Processing, Ministry of Agriculture, Beijing 100193, China)

**Abstract:** Colon cancer cell lines were used to explore methods of enhancing the anti-tumor activity of apple dihydrochalcone against colon cancer. The growth inhibitory effects of phloretin and its analogues were measured using the MTT assay. The tumor inhibition rates of HT29, SW620, and HCT116 cells treated with 200  $\mu\text{M}$  phloretin were 74.18%, 52.91%, and 72.78%, respectively, and phloretin showed stronger and broader inhibitory activity than many of its dihydrochalcone analogues in a dose- and time-dependent manner. Furthermore, the interaction effects between phloretin and other different functional compounds in fruits and vegetables were investigated. Combinations of phloretin with resveratrol or curcumin showed synergistic inhibition against both SW620 and HCT116 cells. Particularly, in HCT116 cells, the half-maximal inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) values for phloretin and curcumin when they were used simultaneously were 69.78  $\mu\text{M}$  and 4.27  $\mu\text{M}$ , respectively, which were dramatically lower than when phloretin or curcumin was used alone (153.88  $\mu\text{M}$  and 8.80  $\mu\text{M}$ , respectively). When these two components were used at a dose ratio of 20:1, all combination indices were lower than 1, and a synergistic effect was observed; this effect was greater at low concentrations. Our results provide a theoretical basis for further studies of the inhibitory activities of apple dihydrochalcone against colon cancer cells, and they can be used to guide consumers in maintaining a balanced diet.

**Key words:** dihydrochalcones; phloretin; functional components; colon cancer cells; synergistic effect

结直肠癌是世界范围内常见的胃肠道恶性肿瘤, 严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。果蔬中富含生理活性的植化成分, 有助于降低心脑血管疾病、糖尿病、高血压等慢性疾病, 特别是肿瘤的发病风险。30%以上的肿瘤发

收稿日期: 2015-05-04

基金项目: 国家自然科学基金海外学者合作项目 (31428017); 中国农业科学院基本科研业务增量项目 (2014ZL041)

作者简介: 周沫 (1987-), 男, 研究实习员, 果蔬功效成分的作用机理研究

通讯作者: 毕金峰 (1970-), 男, 博士, 研究员, 果蔬加工与营养研究; 郑

金铠 (1982-), 男, 博士, 研究员, 果蔬功效成分研究

生与饮食相关, 其中高达 70%~90% 的结直肠癌与不合理的饮食结构相关<sup>[2]</sup>, 摄入果蔬是预防结直肠癌、促进肠道健康的有效手段<sup>[2]</sup>。二氢查尔酮是苹果中的一类主要化学成分, 其化学结构特征为 1,3-二苯基丙酮母核结构。文献报道该类物质具有抗氧化<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、抗肿瘤<sup>[5]</sup>等生物活性。其中, 根皮素是相对含量最高的二氢查尔酮, 在苹果皮中尤为丰富, 其在肠道内发生水解反应, 代谢形成其苷元根皮素<sup>[6]</sup>。

果蔬和其它食品一样, 都是复杂的化学成分体系。在这一复杂体系下, 一方面, 果蔬中生理活性物质通

常为小分子次生代谢产物，它们具有多种结构相似的化学成分，不同类似物之间的生物活性可能有所差别<sup>[7]</sup>；另一方面，不同类型的多种成分之间可能对生物活性存在协同作用，已有研究表明，果蔬功效成分的混合提取物的生理功效可能强于其中的各单一成分，表明不同成分之间可能存在相互作用，从而增强了单一成分的功效<sup>[8]</sup>。多种成分间的协同效应，可能诱导不同信号通路共同产生积极的生理功效，是癌症等复杂疾病的有效预防途径；同时，协同作用的产生能够降低单一成分使用浓度过高而产生的毒副作用<sup>[9]</sup>。

对苹果来源的大多数二氢查尔酮类物质而言，文献报道其抑制肿瘤细胞的体外有效浓度通常超过 200  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[5]</sup>，在日常饮食中很难达到这一摄入量，因此，如何降低二氢查尔酮类物质发挥功效的有效剂量，增强其对结肠癌的抑制活性，是本文需要解决的主要问题。研究借助结肠癌细胞模型，采用了两种实验方案：一方面继续挖掘苹果来源根皮苷类似物，探讨其抑制结肠癌细胞的构效关系，寻找功效更显著的二氢查尔酮类物质；另一方面，通过二氢查尔酮根皮素与其它成分的联合作用，继续探讨降低该类物质结肠癌抑制作用浓度与的有效途径。本文为提升二氢查尔酮对结肠癌细胞抑制功效的研究提供理论基础，并为指导消费者合理搭配果蔬膳食提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

根皮素与根皮苷由北京智选科汇科技发展有限公司提供；根皮素的类似物：新橙皮苷二氢查尔酮（CAS 20702-77-6），柚皮苷二氢查尔酮（CAS 18916-17-1）， $\beta$ -苯基苯丙酮（CAS 1083-30-3）与 2'-羟基-3-苯基苯丙酮（CAS 3516-95-8）均购自 Sigma 公司；绿原酸，槲皮素，表儿茶素，原花青素 B2，白藜芦醇，姜黄素均购自中国药品生物制品检定所；人结肠癌细胞株 HT29，SW620 与 HCT116 细胞株购自北京协和细胞资源中心；DMEM 培养基购自美国 Hyclone 公司；胎牛血清（FBS）购自以色列 Bioind 公司；胰蛋白酶，青霉素（10000 U/mL）与链霉素（10 mg/mL）混合溶液购自美国 Gibco 公司；噻唑蓝（MTT）与二甲基亚砜（DMSO）购自美国 Sigma 公司。

### 1.2 仪器与设备

CPA124S 电子天平，德国 Sartorius 公司；洁净工作台，苏净安泰；CO<sub>2</sub> 培养箱，美国 Thermo Scientific；倒置显微镜，日本 Olympus；离心机，德国 Eppendorf

公司；Varioskan Flash 酶标仪，美国 Thermo Scientific。

### 1.3 MTT 法测定细胞活力

人结肠癌细胞株 HT29、HCT116 与 SW620 均培养于 DMEM 培养液中（含有 10% FBS，100 U/mL 青霉素与 0.1 mg/mL 链霉素），置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 环境中培养。传代 2~3 次待细胞状态稳定后，取对数生长期的细胞分别接种于 96 孔板中，接种量为每孔 2000 个细胞。培养 24 h 待细胞贴壁后，弃去培养基，加入含有不同浓度样品的新鲜培养基 200  $\mu\text{L}$ ，培养一定的时间（24、48 与 72 h）。采用 MTT 法进行细胞活力测定：弃去每孔中的培养基，加入含有 5 mg/mL MTT 的新鲜培养基 200  $\mu\text{L}$ ，37 °C 孵育 4 h 后，弃去培养基，每孔加入 150  $\mu\text{L}$  DMSO 轻微振荡 10 min，待紫色结晶物充分溶解后，使用酶标仪测定每孔在 570 nm 下的吸光度值（A<sub>570</sub>），计算细胞存活率，以细胞存活率表示细胞活力。

$$\text{细胞存活率} = \left( \frac{A_{570} \text{ 样品处理组}}{A_{570} \text{ 空白对照组}} \right) \times 100\%$$

### 1.4 根皮素及其类似物对细胞增殖的影响

配制不同浓度的根皮素分别作用于 HT29、HCT116 与 SW620 结肠癌细胞，根皮素终浓度分别为 50、100、150、200 和 250  $\mu\text{mol/L}$ ，每个浓度设定 5 个重复，分别培养 24、48 与 72 h 后，采用 MTT 法测定细胞活力，绘制结肠癌细胞生长曲线。

根皮素（100、200  $\mu\text{mol/L}$ ）及其类似物（100、200  $\mu\text{mol/L}$ ）分别作用于 HT29、HCT116 与 SW620 细胞，每组设定 5 个重复，培养 72 h 后，采用 MTT 法测定细胞活力，研究根皮素及其类似物对细胞增殖的影响。其中根皮素（A1）类似物包括：根皮苷（A2），新橙皮苷二氢查尔酮（A3），柚皮苷二氢查尔酮（A4）， $\beta$ -苯基苯丙酮（A5），2'-羟基-3-苯基苯丙酮（A6），具体结构见图 1。

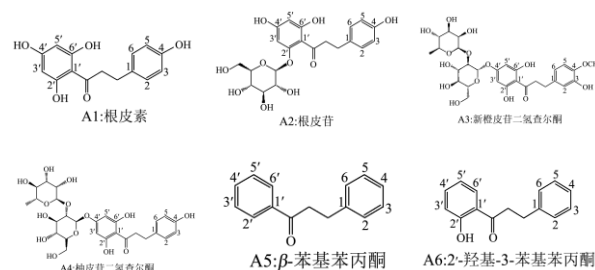


图 1 根皮素及其类似物的化学结构

Fig.1 Chemical structures of phloretin and its analogues

### 1.5 根皮素与不同苹果功效成分的联合使用

## 对细胞增殖的影响

根皮素与苹果中的其它小分子活性成分(绿原酸、槲皮素、表儿茶素、原花青素 B2) 分别组用于 HT29、HCT116 与 SW620 结肠癌细胞, 具体包括试验组: 空白对照、根皮素 (100、200  $\mu\text{mol/L}$ )、绿原酸 (20、40  $\mu\text{mol/L}$ )、槲皮素 (20、40  $\mu\text{mol/L}$ )、表儿茶素 (20、40  $\mu\text{mol/L}$ )、原花青素 B2 (20、40  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 绿原酸 (20  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 槲皮素 (20  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 表儿茶素 (20  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 原花青素 B2 (20  $\mu\text{mol/L}$ ), 每组设定 5 个重复, 培养 72 h 后测定细胞活力, 考察根皮素与苹果中其它功效成分联合使用对结肠癌细胞增殖的抑制效果。

## 1.6 根皮素与白藜芦醇及姜黄素的联合使用

### 对细胞增殖的影响

根皮素与其它果蔬功效成分(葡萄中的白藜芦醇、姜黄中的姜黄素) 分别作用于 HT29、HCT116 与 SW620 细胞, 具体包括试验组: 空白对照、根皮素 (100、200  $\mu\text{mol/L}$ )、白藜芦醇 (10、20  $\mu\text{mol/L}$ )、姜黄素 (10、20  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 白藜芦醇 (10  $\mu\text{mol/L}$ )、根皮素 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) + 姜黄素 (10  $\mu\text{mol/L}$ ), 每组设定 5 个重复, 培养 72 h 后测定细胞活力, 考察根皮素与其它果蔬中功效成分联合使用对结肠癌细胞增殖的抑制效果。

## 1.7 根皮素与姜黄素的协同作用分析

配置不同浓度的根皮素与姜黄素, 联合作用于 HCT116 细胞, 具体包括以下实验组: 根皮素浓度为 50、100、150 与 200  $\mu\text{mol/L}$ ; 姜黄素浓度为 2.5、5、7.5 与 10  $\mu\text{mol/L}$ ; 根皮素与姜黄素的联合使用的浓度为 50+2.5、100+5、150+5  $\mu\text{mol/L}$  与 200  $\mu\text{mol/L}$ +10  $\mu\text{mol/L}$ 。每组设定 5 个重复, 培养 72 h 后, 采用 MTT 法测定细胞活力。

运用 Chou-Talalay 联合指数法<sup>[10]</sup>分析根皮素与姜黄素的相互作用。根据中效方程式  $fa/fu = (D/Dm)^m$ , 式中  $fu$  为细胞存活率,  $fa$  为细胞抑制率=1-细胞存活率, 即成分的作用效应;  $D$  为成分浓度,  $m$  为斜率,  $Dm$  为中效浓度 ( $IC_{50}$ ), 上式两边取对数后为量效方程,  $\log (fa/fu) = m\log D - m\log Dm$ , 以  $\log D$  为  $x$ ,  $\log (fa/fu)$  为  $y$ , 得到直线回归方程  $y = mx - m\log Dm$ , 由量效方程可计算出两种成分单独使用及联合使用时的中效剂量, 及产生不同效应时的所需剂量。联合指数

(combination index, CI),  $CI = D_1/D_{x1} + D_2/D_{x2} + \alpha (D_1 D_2) / (D_{x1} D_{x2})$ ,  $D_1$ 、 $D_2$  为联合使用产生  $x$  效应时两种成分各自所需剂量,  $D_{x1}$ 、 $D_{x2}$  为两种成分单独使用产生  $x$  效应时各自剂量。系数  $\alpha$  根据中效作图确定: 两种成分作图相互平行时  $\alpha$  为 0, 反之为 1。依据上述计算方法, 分别绘制根皮素与姜黄素单独使用与联合使用时的量效曲线, 计算两成分联合使用的中效浓度值 ( $IC_{50}$ ) 与 CI 值, 其中当  $CI < 1$  时说明两种功效成分间存在协同作用。

## 1.8 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。所有测试均采用 5 个重复, 数据均以平均值  $\pm$  标准差 (mean  $\pm$  S.D.) 表示。两组数据间差异采用 Student's  $t$ -检验, 多组数据间差异采用单因素方差分析 (ANOVA)。所有测试中应用的显著性水平为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 根皮素及其类似物对结肠癌细胞的抑制活性

采用 HT29、SW620、HCT116 三种结肠癌细胞模型, 比较了根皮素 (A1) 及其类似物 (A2-A6) 在 72 h 处理组的体外抗肿瘤活性, 如图 2 所示。根皮素 (A2)、新橙皮苷二氢查尔酮 (A3) 与柚皮苷二氢查尔酮 (A4) 三种带有糖基的二氢查尔酮糖苷对结肠癌细胞的生长没有显著的抑制作用。而根皮素 (A1)、 $\beta$ -苯基苯丙酮 (A5) 与 2-羟基-3-苯基苯丙酮 (A6) 三种物质均对结肠癌细胞具有不同程度的抑制作用。在 200  $\mu\text{mol/L}$  浓度下, 根皮素对 HT29、SW620 与 HCT116 细胞的增殖抑制率分别为 74.18%、52.91% 和 72.78%;  $\beta$ -苯基苯丙酮 (A5) 分别为 74.69%、54.13% 和 48.06%; 2-羟基-3-苯基苯丙酮 (A6) 分别为 82.01%、77.30% 和 38.89%。不难看出, 与二氢查尔酮糖苷相比, 其苷元部分具有更强的结肠癌抑制活性。其中, 根皮素对 HT29 和 SW620 细胞的抑制活性与其苷元类似物 A5、A6 相当; 而对 HCT116 细胞而言, 根皮素的抑制效果显著优于其它类似物, 表明二氢查尔酮母核上羟基的个数和取代位点对活性具有一定的影响, 结构中羟基数量越多, 对不同结肠癌细胞的抑制效果相对显著。上述初筛实验证明了根皮素在二氢查尔酮类物质中的良好活性, 通过绘制三种结肠癌细胞在其作用下 72 h 的生长曲线 (图 3a), 进一步计算得到根皮素对 HT29、SW620 与 HCT116 发挥抑制功效的半数抑

制浓度 (IC<sub>50</sub> 值) 分别为 142.20、173.73 与 153.88 μmol/L, 且通过绘制根皮素对 HCT116 细胞 24、48 与 72 h 的生长曲线可以看出 (图 3b), 根皮素对结肠癌细胞的抑制活性呈现出浓度依赖特性。此外, Crespy 等<sup>[6]</sup>已经报道, 根皮昔在肠道内会脱去葡萄糖苷, 代谢产生根皮素, 所生成的根皮素的生物利用度明显升高, 被肠道吸收率高达 30% 以上。因此, 根皮素是根皮昔在体内发挥功效的潜在活化形式, 对根皮素的相关深入研究无疑具有更加重要的体内生物学意义。

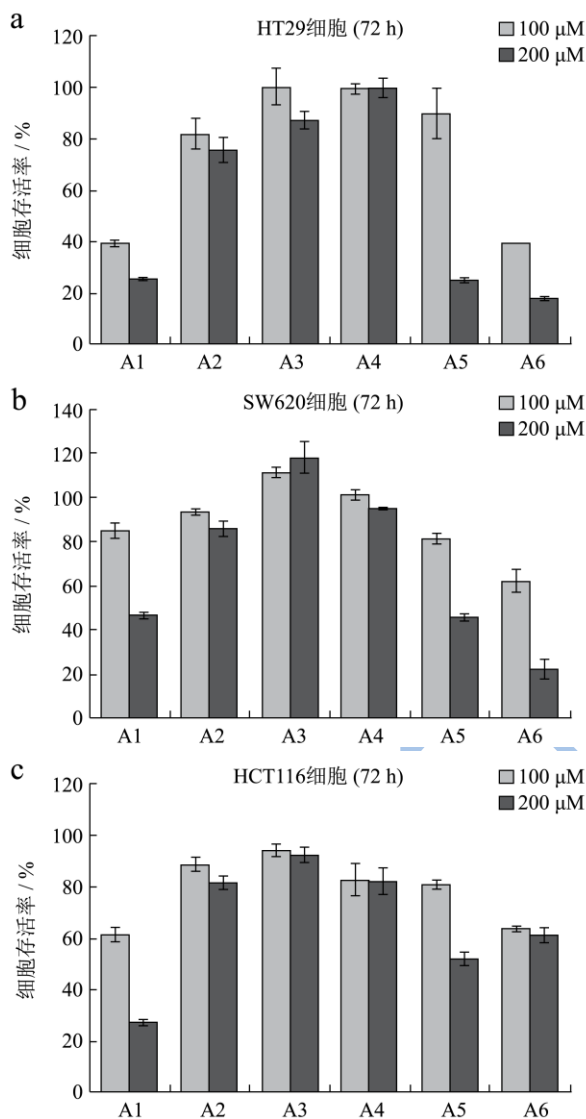


图 2 根皮素及其类似物对三种结肠癌细胞的抑制作用

Fig.2 Inhibitory effect of phloretin and its analogues on colon cancer cells

注: a: HT29 细胞; b: SW620 细胞; c: HCT116 细胞。

## 2.2 根皮素与其它功效成分联合作用对结肠癌细胞的抑制活性

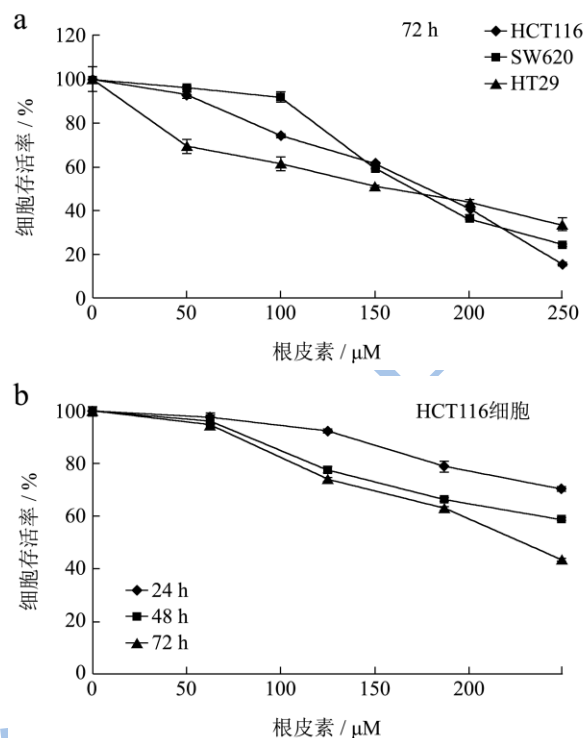


图 3 根皮素作用下的结肠癌细胞生长曲线

Fig.3 Growth curves of colon cancer cells treated by phloretin

注: a: 不同细胞系; b: 不同时间。

果中富含多种酚类物质, 除二氢查尔酮外, 还包括酚酸、黄烷醇、黄酮醇等功效成分<sup>[11]</sup>。为考察不同成分, 特别是小分子功效物质与根皮素之间的相互作用, 选取 4 种代表性的主要成分, 分别为酚酸类的绿原酸、黄酮醇类的槲皮素、黄烷醇类的表儿茶素与原花青素 B2。根皮素分别与它们联合作用于结肠癌细胞, 考察对细胞生存率的影响, 如图 4 所示。对 HT29、SW620 和 HCT116 三种结肠癌细胞而言, 100 μmol/L 根皮素与分别与 20 μmol/L 绿原酸、槲皮素、表儿茶素、原花青素 B2 联合处理细胞 72 h 后, 细胞生存率与 200 μmol/L 根皮素、40 μmol/L 相应苹果成分的单独处理组相比, 未见显著降低, 表明根皮素与其它苹果成分联合使用对结肠癌细胞的生长影响不大。

继而考察了根皮素与其它果蔬活性物质的相互作用。白藜芦醇与姜黄素是果蔬中两种重要的功效成分, 具有多种生理活性, 其中抗肿瘤活性是重要功效之一。而白藜芦醇与姜黄素的生物利用度不高, 肠道吸收的剂量很难发挥功效<sup>[12]</sup>, 联合使用是降低其有效作用浓度的有效方式。它们与根皮素联合使用对结肠癌细胞生存率的影响如图 5 所示, 100 μmol/L 根皮素与 10 μmol/L 白藜芦醇联合使用时, 对 HT29 细胞生存率未见显著影响, 而对 SW620 与 HCT116 细胞的生存率显著低于同浓度单独使用, 略高于 200 μmol/L 根

皮素单独使用时的细胞生存率。100  $\mu\text{mol/L}$  根皮素与 10  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素联合使用时,对 SW620 与 HCT116 细胞生存率显著低于同浓度单独使用。特别是对 HCT116 细胞,抑制效果甚至低于其单独使用的两倍剂量组(200  $\mu\text{mol/L}$  根皮素与 20  $\mu\text{mol/L}$  姜黄素),表明根皮素与姜黄素对 HCT116 细胞增殖可能存在协同抑制作用。

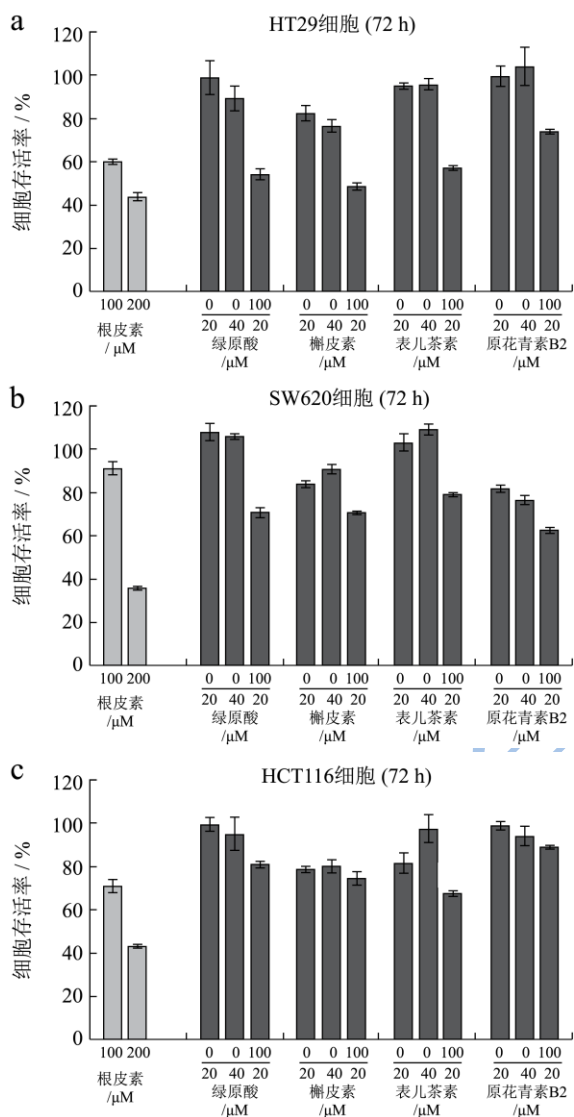


图4 根皮素与苹果其它功效成分联合使用对结肠癌细胞生存率的影响

Fig.4 Influence on colon cancer cells growth by phloretin combined with other functional components in apple

注: a: HT29 细胞; b: SW620 细胞; c: HCT116 细胞。

### 2.3 根皮素与姜黄素对结肠癌细胞增殖的协同抑制作用

进一步研究根皮素与姜黄素联合使用对 HCT116 结肠癌细胞 72 h 后生长曲线的影响,如图 6a 所示,

当根皮素与姜黄素以 20:1 的剂量比联合使用时,对 HCT116 细胞的抑制活性显著强两者于单独使用,并且成剂量依赖特性。通过绘制效应曲线(图 6b),计算得到根皮素单独使用时对 HCT116 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值为 153.88  $\mu\text{mol/L}$ ,姜黄素单独使用时的  $\text{IC}_{50}$  值为 8.80  $\mu\text{mol/L}$ ;联合使用时根皮素的  $\text{IC}_{50}$  值为 69.78  $\mu\text{mol/L}$ ,姜黄素的  $\text{IC}_{50}$  值为 4.27  $\mu\text{mol/L}$ ,均显著小于单独使用时的  $\text{IC}_{50}$  值,达到了降低单个功效成分使用浓度的目的。

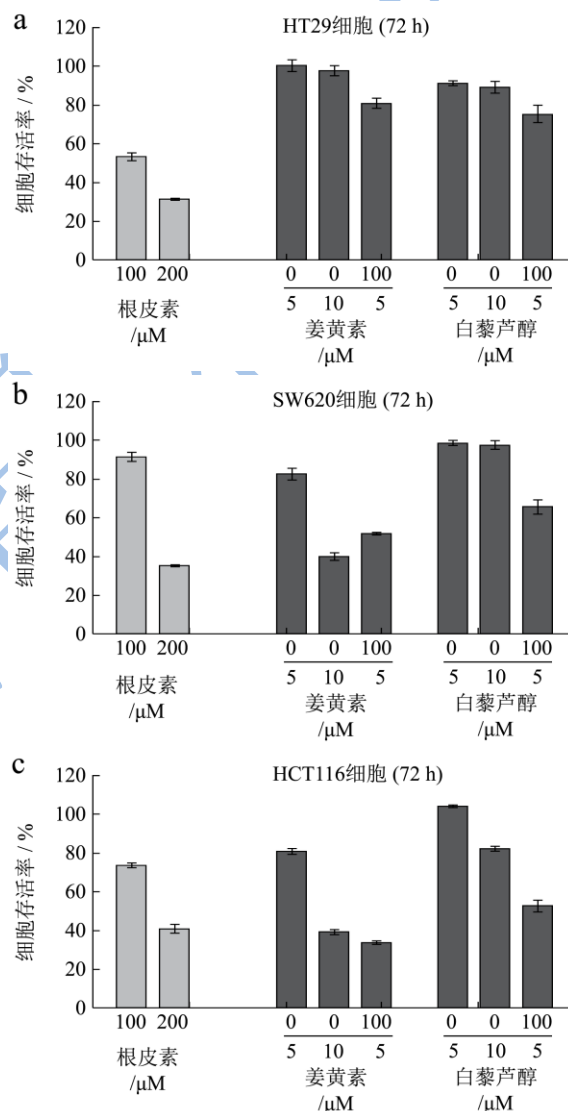


图5 根皮素与白藜芦醇、姜黄素联合使用对结肠癌细胞生存率的影响

Fig.5 Influence on colon cancer cells growth by phloretin combined with resveratrol and curcumin

注: a: HT29 细胞; b: SW620 细胞; c: HCT116 细胞。

进一步采用 Chou-Talalay 联合指数法分析根皮素与姜黄素的相互作用是否具有协同效应,见图 6c。根皮素与姜黄素的联合使用浓度分别为 50  $\mu\text{mol/L}$ +2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、100  $\mu\text{mol/L}$ +5  $\mu\text{mol/L}$ 、150  $\mu\text{mol/L}$ +7.5  $\mu\text{mol/L}$

与 200  $\mu\text{mol/L}$ +10  $\mu\text{mol/L}$  时, 所对应的 CI 值分别为 0.83、0.87、0.99 与 0.99, 均小于 1, 表现为协同效应, 尤其是在低浓度时, 协同效应更为明显。其原因可能为根皮素是肠道细胞吸收葡萄糖的主要载体 II 型葡萄糖转运蛋白的抑制剂, 能够抑制葡萄糖的吸收<sup>[5]</sup>; 而姜黄素能够调控 AKT 信号通路的磷酸化<sup>[13]</sup>, 抑制葡萄糖代谢的限速酶己糖激酶与磷酸果糖激酶-1 的激活<sup>[14]</sup>。因此, 根皮素与姜黄素的联合使用能够从葡萄糖吸收与代谢两方面减缓细胞能量的积累, 从而抑制结肠癌细胞的增殖, 起到协同效应。不同果蔬功效成分间协同作用的存在, 对果蔬搭配、合理饮食从而增进健康预防疾病, 具有重要的指导意义。

本研究采用结肠癌细胞模型, 考察了苹果来源二氢查尔酮根皮素及其类似物的抗肿瘤活性, 发现根皮素可抑制结肠癌细胞 HT29、SW620 与 HCT116 的生长, 抑制活性与普遍性均强于多种二氢查尔酮类似物, 同时呈现剂量与时间效应。进一步通过根皮素与多种果蔬功效成分的联合作用研究, 发现其与绿原酸、槲皮素、表儿茶素及原花青素 B2 等苹果酚类成分对三种结肠癌细胞并无显著的协同作用。而对 SW620 与 HCT116 细胞, 根皮素与白藜芦醇或姜黄素的相互作用较为明显。其中, 根皮素与姜黄素对 HCT116 细胞增殖的抑制作用呈现出协同效应, 组合使用时的 IC<sub>50</sub> 值显著低于两者单独使用时的 IC<sub>50</sub> 值, 在增强抑制活性的同时降低了两者的有效作用剂量, 且在低浓度时协同作用更为明显。本研究将继续开展根皮素与姜黄素协同作用分子机制等后续研究工作奠定理论基础, 并为进一步深入探讨果蔬功效成分间的协同作用以及指导消费者合理搭配膳食提供了科学依据。

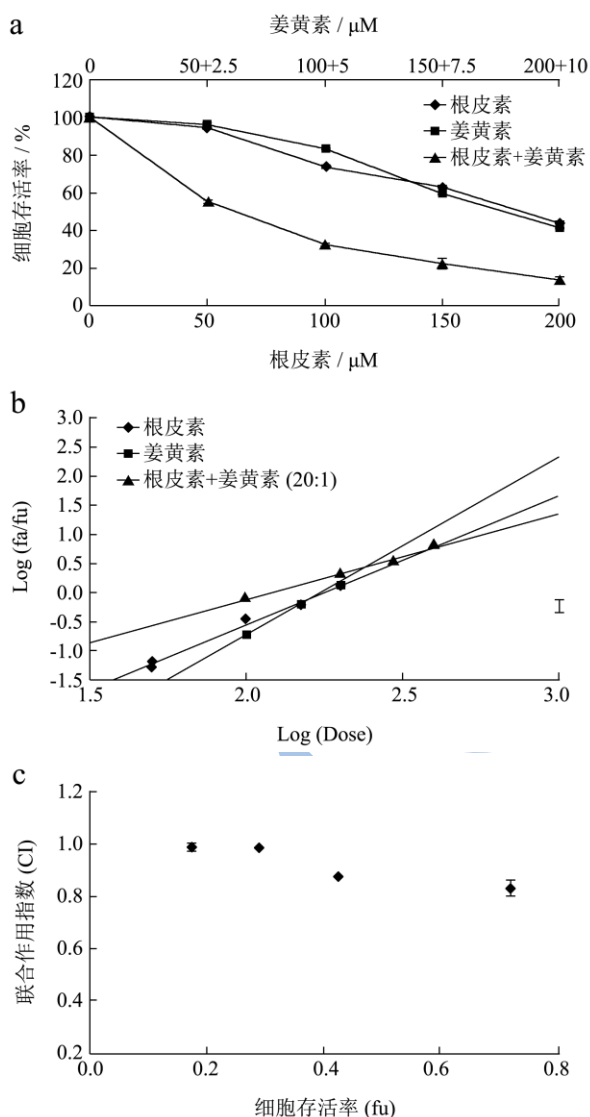


图 6 根皮素与姜黄素对 HCT116 细胞增殖的协同抑制作用

Fig.6 Synergistic inhibition effect on the growth of HCT116 cells by a combination of phloretin and curcumin

注: a: 生长曲线; b: 效应曲线; c: 联合指数。

### 参考文献

- [1] Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2014, 64(2): 104-117
- [2] Pericleous M, Mandair D, Caplin M E. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer [J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2013, 4(4): 409-423
- [3] Yang Y C, Lii C K, Lin A H, et al. Induction of glutathione synthesis and heme oxygenase 1 by the flavonoids butein and phloretin is mediated through the ERK/Nrf2 pathway and protects against oxidative stress [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2011, 51(11): 2073-2081
- [4] Chang W T, Huang W C, Liou C J. Evaluation of the anti-inflammatory effects of phloretin and phlorizin in lipopolysaccharide- stimulated mouse macrophages [J]. Food Chemistry, 2012, 134(2): 972-979
- [5] Wu C H, Ho Y S, Tsai C Y, et al. In vitro and in vivo study of phloretin-induced apoptosis in human liver cancer cells involving inhibition of type II glucose transporter [J]. International Journal of Cancer, 2009, 124(9): 2210-2219
- [6] Crespy V, Aprikian O, Morand C, et al. Bioavailability of phloretin and phloridzin in rats [J]. The Journal of Nutrition, 2001, 131(12): 3227-3230
- [7] Bentes A L A, Borges R S, Monteiro W R, et al. Structure of dihydrochalcones and related derivatives and their scavenging and antioxidant activity against oxygen and nitrogen radical species [J]. Molecules, 2011, 16(2): 1749-1760

### 3 结论

- [8] Adams L S, Phung S, Yee N, et al. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Cancer Research*, 2010, 70(9): 3594-3605
- [9] DiMarco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination of dietary bioactive components [J]. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2015, 6: 505-526
- [10] Chou T C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method [J]. *Cancer Research*, 2010, 70(2): 440-446
- [11] Hyson D A. A comprehensive review of apples and apple components and their relationship to human health [J]. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2011, 2(5): 408-420
- [12] Wang S, Su R, Nie S, et al. Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014, 25(4): 363-376
- [13] Johnson S M, Gulhati P, Arrieta I, et al. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling [J]. *Anticancer Research*, 2009, 29(8): 3185-3190
- [14] Mosca E, Barcella M, Alfieri R, et al. Systems biology of the metabolic network regulated by the Akt pathway [J]. *Biotechnology Advances*, 2012, 30(1): 131-141