

槲皮素治疗甲状腺癌的研究进展

李志强¹ 陈红跃^{2*}

(1. 河南中医药大学; 2. 河南省中医院 甲状腺乳腺科 河南郑州 450002)

【摘要】 甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是中国高发的恶性肿瘤之一, 其发病率近年来逐渐上升, 对人类健康构成严重威胁。近年来, 槲皮素的抗甲状腺癌研究引起关注, 槲皮素属于黄酮类化合物, 具有多种药理作用, 包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用。槲皮素在体外模型中能够有效抑制甲状腺癌细胞的增殖, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移与侵袭, 并促进细胞再分化。其作用机制可能涉及半胱天冬酶3 (Caspase-3) 的激活、非甾体抗炎药激活基因-1 (NAG-1) 的表达调控, 以及热休克蛋白90 (HSP90) 和异质核糖核蛋白 (hnRNP) 等相关的信号通路。此外, 槲皮素对上皮-间充质转化 (EMT) 的干预表现出一定效果, 提示其在抑制肿瘤侵袭和转移方面可能发挥重要作用。槲皮素还能够增强常规化疗药物的疗效, 同时降低耐药风险, 显示出良好的临床前景。此外, 纳米递送系统的应用有望克服槲皮素水溶性差、生物利用度低的问题, 提高其抗肿瘤效果。本综述旨在为槲皮素在甲状腺癌的药物开发与临床应用提供参考, 推动其作为一种潜在的辅助手段在甲状腺癌治疗中的应用。

【关键词】 槲皮素; 黄酮类化合物; 甲状腺癌; 作用机制; 综述

Research progress of quercetin in the treatment of thyroid cancer.

Li Zhiqiang¹ Chen Hongyue^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002;

2. Department of Thyroid and Mammary Gland, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002)

[Abstract] Thyroid carcinoma (TC) is one of the malignant tumors with a high incidence rate in China. Its morbidity has been gradually rising in recent years, posing a serious threat to human health. In recent years, research on the anti-thyroid cancer effects of quercetin has drawn attention. Quercetin, a flavonoid compound, possesses various pharmacological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, and antioxidant effects. In vitro models have shown that quercetin can effectively inhibit the proliferation of thyroid cancer cells, induce cell apoptosis, suppress cell migration and invasion, and promote cell redifferentiation. The mechanisms of action may involve the activation of Caspase-3, regulation of NAG-1 expression, and signal pathways related to HSP90 and hnRNP. Additionally, quercetin exhibits certain effects in intervening with EMT, suggesting its potential role in inhibiting tumor invasion and metastasis. Quercetin can also enhance the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs while reducing the risk of drug resistance, demonstrating good preclinical prospects. Moreover, the application of nano-delivery systems is expected to overcome the issues of poor water solubility and low bioavailability of quercetin, thereby improving its anti-tumor effect. This review aims to provide a reference for the development and clinical application of quercetin in thyroid cancer and promote its use as a potential adjunctive therapy in the treatment of thyroid cancer.

[Key words] Quercetin; flavonoids compounds; thyroid cancer; mechanism; review

甲状腺癌是头颈部和内分泌系统常见的恶性肿瘤, 是中国高发恶性肿瘤之一, 近年其发病率呈逐年上升趋势^[1]。甲状腺癌的治疗主要依赖于外科手术, 术后根据患者具体情况辅以内分泌治疗、放射性核素治疗, 必要时给予放疗和靶向治疗。得益于早期筛查能力的提升、治疗手段的改进以及医疗资源的均衡布局, 中国甲状腺癌患者的5年生存率在2019至2021年已提升至92.9%, 但相较于发达国家98%的生存率, 仍有一定的差距^[2]。因此, 寻找有效治疗药物具有重要的临床意义和价值。槲皮素是一种广泛存在于蔬菜、水果中的黄

酮类化合物, 具有广泛的生物活性, 药用安全性高, 对甲状腺癌有潜在的治疗作用。本研究针对槲皮素干预甲状腺癌作用机制作一综述, 旨在为槲皮素的药物开发和临床应用提供参考。

1. 槲皮素的来源及生物活性

槲皮素 (3, 3', 4', 5, 7 pentahydroxy 2 phenylchromen-4-one), 化学式 $C_{15}H_{10}O_7$, 属于黄酮醇黄酮

亚类化合物。槲皮素在纯态下通常为结晶性固体,呈现为黄色或黄棕色,无气味,在水中的溶解度较低,但在有机溶剂如乙醇、二甲基亚砷中更易溶解^[3]。槲皮素存在于多水果和蔬菜中,包括洋葱、芦笋、西兰花、青椒、苹果、樱桃等^[4]。食物中的槲皮素以槲皮素糖苷的形式存在,可与唾液蛋白结合形成可溶性蛋白质-槲皮素二元聚集体,到达肠腔后在水解酶的作用下去糖基化,形成槲皮素苷元被吸收^[5]。槲皮素

具有多种生物活性,目前已发现的包括抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、保护神经、调节免疫等^[6-11]。虽然槲皮素的许多应用仍处于实验阶段,未广泛用于临床治疗,但已经展示出对多种疾病如阿兹海默症、心血管疾病、衰老相关疾病等的潜在防治作用^[12-14]。槲皮素的生物活性及其在相关疾病中的作用详见图1。

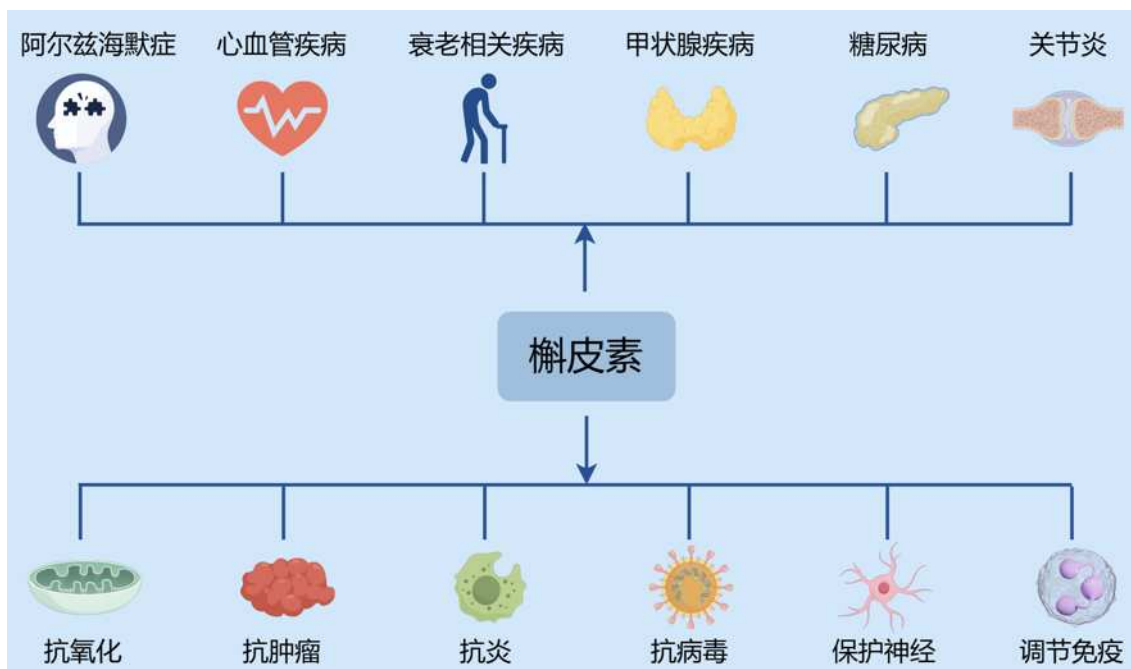


图1 槲皮素的生物活性及其在相关疾病中的作用

2. 槲皮素对甲状腺癌的干预作用

目前槲皮素对甲状腺癌的干预作用研究主要集中在细胞层面,其作用包括抑癌细胞增殖、诱导凋亡、抑制迁移和侵袭、促进再分化等。用于研究的甲状腺癌细胞系包括分化型细胞系TPC-1、K1、B-CPAP、FTC-133、NPA和未分化型细胞系TPC-1、K1、B-CPAP、FTC-133及特殊性细胞系TT。槲皮素对甲状腺癌的不同干预作用研究所涉及的细胞系详见表1。一项观察常见多酚类植物化学物质对甲状腺癌细胞系TPC-1、FTC-133、NPA、FRO和ARO干预作用的研

究中,研究人员设置槲皮素浓度为1、10、50和100 μM ,在除TPC-1之外的所有细胞系中,浓度10 μM 的槲皮素具有较小生长抑制作用,当使用50-100 μM 剂量时,对所有细胞系抑制作用均大于40%^[15]。另外,多项研究显示,50-100 μM 的槲皮素对B-CPAP细胞系有最大的生长抑制作用^[16-19]。以上表明,体外模型中,槲皮素在不低于100 μM 的浓度下就能对甲状腺癌细胞产生较强的抑制作用。需要指出的是,这些浓度在人体中很容易通过静脉注射获得^[20, 21],这无疑增加了槲皮素临床应用的可行性。

表1 槲皮素对甲状腺癌干预作用研究所涉及细胞系

干预作用	细胞系	参考文献:
抑制增殖、诱导凋亡	TPC-1、K1、B-CPAP、FTC-133、NPA、	[15], [16], [19], [22], [23],
	TPC-1、K1、B-CPAP、FTC-133、TT	[24], [25]
抑制迁移和侵袭	K1、B-CPAP、TPC1	[18], [23], [25]
促进再分化	FTC-133、NPA、ARO、FRO、B-CPAP	[15], [18]

3. 槲皮素对甲状腺癌的干预作用机制

3.1 抑制增殖及诱导凋亡

Caspase-3是细胞凋亡的重要标志物,也是抗癌治疗靶点之一^[26]。多项研究报道了槲皮素对低分化型甲状腺癌细胞系B-CPAP细胞的干预作用与Caspase-3激活有关^[17, 22]。也有研究指出槲皮素促进caspase-3激活与热休克蛋白90 (Hsp90)表达的下调相关^[17]。异质性核糖核蛋白A1 (hnRNPA1)是一种在RNA处理、剪接、输出和翻译调控中起作用的核RNA结合蛋白,且在多种癌症中表达增加,促进肿瘤进展。有研究表明,槲皮素的诱导凋亡作用是部分通过抑制hnRNPA1表达介导的^[22]。非甾体抗炎药激活基因-1 (NAG-1)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族的细胞因子,具有两种形式:前体(Pro-NAG-1)和成熟形式(Mature NAG-1)。Pro-NAG-1在正常组织中表达较高,表现出抗癌活性;而Mature NAG-1在癌组织中表达更高,与促癌活性相关^[27]。在甲状腺癌细胞系B-CPAP中,槲皮素可显著上调Pro-NAG-1的表达,而对Mature NAG-1无显著影响,提示槲皮素的抗癌作用可能和促进Pro-NAG-1表达有关,而这可能和p53、C/EBP蛋白促进NAG-1基因转录有关^[19]。综合以上,槲皮素对甲状腺癌抑制增殖及诱导凋亡作用是通过多途径、多靶点发挥的。

3.2 抑制迁移和侵袭

迁移、侵袭被视为恶性肿瘤的关键特性,是肿瘤复发、病情加剧甚至死亡的主要病理学基础。EMT被认为是肿瘤侵袭性的重要标志,促进肿瘤细胞从原发灶脱离、侵袭周围组织并形成转移^[28]。研究显示,槲皮素上调上皮标志物上皮钙黏蛋白(E-cadherin)表达,同时下调EMT标志物N-cadherin(神经钙黏蛋白)、MMP9(基质金属蛋白酶9)、Vimentin(波形蛋白)和Twist、Snail和表达,从而有效逆转EMT,降低甲状腺癌细胞的侵袭性^[23]。CD97基因的表达可诱导细胞迁移和侵袭。经槲皮素处理的FTC-133、NPA、FRO和ARO甲状腺癌细胞CD97表达降低,分化程度降低,迁移和侵袭受到抑制^[15]。

3.3 促进再分化

编码钠碘共转运体(NIS)是甲状腺细胞摄取碘的关键蛋白,直接影响放射性碘治疗(RAI)的疗效^[29]。分化型甲状腺癌(DTC)通常保留NIS功能,因此对RAI治疗敏感。但在去分化或未分化型甲状腺癌中,NIS表达降低或缺失,导

致RAI治疗失效^[30]。槲皮素在NPA、FRO和FTC-133甲状腺癌细胞中诱导NIS基因的表达,显示出再分化特性和随之而来的放射性碘摄取,表明它在放射性碘治疗中作为辅助作用^[18]。此外,上文中所述的CD97被认为是去分化的标志物,槲皮素可以升高其在甲状腺癌细胞中的表达,起到促进分化的作用^[15]。

3.4 其他作用机制

信号转导与转录激活因子3(STAT3)具有显著的促肿瘤作用,包括促进增殖、侵袭、抗凋亡和免疫抑制等。抑制性细胞因子信号转导蛋白3(SOCS3)作为STAT3的负反馈调节因子,具有重要的抑癌作用。靶向SOCS3/STAT3信号通路的治疗策略为抑制肿瘤提供了潜在的新方向^[31, 32]。有研究显示槲皮素通过激活SOCS3/STAT3信号通路诱导TPC-1细胞凋亡,抑制细胞增殖、迁移和侵袭^[33]。肿瘤的糖代谢异常也是肿瘤复发和转移的重要生物学特征之一。无氧糖酵解增加了乳酸的生成,增强了肿瘤细胞的干性和转移能力,而有氧糖酵解则抑制了这一趋势^[34]。细胞实验证实槲皮素能通过抑制蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素通路(Akt-mTOR)来抑制糖酵解,进而抑制甲状腺癌细胞的转移^[35]。细胞因子是调节免疫应答和细胞间通信的重要分子,其分泌水平在肿瘤微环境中扮演双重角色。细胞因子的异常分泌可以促进或抑制肿瘤进展。槲皮素可以减少甲状腺癌细胞白介素-1 α (IL-1 α)、(白介素-4)IL-4、白介素-8(IL-8)、白介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌,表明槲皮素可能通过调节细胞因子表达影响肿瘤的生存和进展^[16]。

4. 槲皮素与化学治疗药物的协同效应

常规化学治疗药物在治疗肿瘤疾病时,由于肿瘤细胞的耐药性,往往需要更大剂量才能达到预期的抗癌效果,不可避免地导致了严重的副作用。肿瘤耐药性的产生主要和肿瘤组织自身强适应性或治疗过程中发生突变有关^[36, 37]。甲状腺癌的治疗过程同样存在因为耐药性而不得不增加药物剂量的问题。槲皮素与多种化学治疗药物联合使用具有协同增效的作用,可显著减少化学药物的使用量。研究表明,槲皮素与BET抑制剂JQ1联合应用能显著促进肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖,并降低肿瘤细胞的成球能力,效果优于单独使用同等剂量JQ1或槲皮素^[22]。此外槲皮素与索拉非尼联合应用可

增强索拉非尼的抗甲状腺癌效果,包括减少甲状腺癌细胞 EMT、增殖及迁移^[38]。

5. 纳米递送系统协助槲皮素发挥作用

槲皮素其水溶性差、生物利用度低等特点限制了其生物活性的发挥和临床应用。近年发展出纳米载药系统为该问题提供了解决方案。纳米制剂具有药物释放可控、靶向性强、在肿瘤中滞留时间长等优势,可有效提高槲皮素的治疗效果。目前有报道的槲皮素纳米制剂包括胶束、脂质体、聚合物材料、金属氧化物等。具体来讲,胶束和脂质体载体被用于延长药物循环时间,增强肿瘤内蓄积^[39]。聚合物材料则可通过 pH 响应性设计实现胃肠道保护和结肠特异性释放,显著提高槲皮素在消化系统癌症中的抗肿瘤效果^[40, 41]。此外,金属氧化物如纳米氧化锌和超顺磁性 Fe₃O₄ 纳米颗粒通过靶向释放机制显著增强了肿瘤细胞的氧化应激水平,从而诱导癌细胞凋亡^[42, 43]。未来槲皮素纳米载药技术的研究将致力于进一步提高药物包封率、载药量极其精准靶向性,以推动其临床应用。

6. 槲皮素可提高甲状腺癌的放疗和热疗效果

槲皮素在提升甲状腺癌治疗效果方面展现出了巨大潜力,尤其在增强放疗和热疗效能上具有显著作用。面对放疗中肿瘤细胞抵抗性增强及周围正常组织保护难题,槲皮素通过诱导甲状腺癌细胞表达 NIS, 逆转 NIS 基因超甲基化状态,有效提高了放射性碘治疗的敏感性,优化了放疗效果^[44, 45]。国内研究同样验证了其体外及体内增强放疗效果的潜力:将标记有碘 131 的槲皮素嵌入 DNA 双螺旋,增加其对癌细胞 DNA 及细胞核的损伤,加速癌细胞破碎,此放射线增敏效果在人类移植瘤模型中得到证实^[46]。在热疗领域,甲状腺射频消融技术虽具微创优势,但热疗过程中产生的 HSPs 可能降低热疗效果。槲皮素作为 HSP 抑制剂,在甲状腺癌细胞中通过下调 Hsp70 表达,降低肿瘤细胞耐热性,增强热损伤程度,从而强化热疗效果^[47]。此外,槲皮素还能阻断 Hsp70 抗原提呈,减少趋化因子产生,防止免疫细胞激活,通过抑制炎症性细胞因子 IL-12、TNF- α 和干扰素生成,增强机体抗肿瘤免疫反应^[48]。因此,槲皮素不仅是热疗效果的增强剂,也是免疫反应的促进者,成为甲状腺癌综合治疗策略中的重要候选物质。

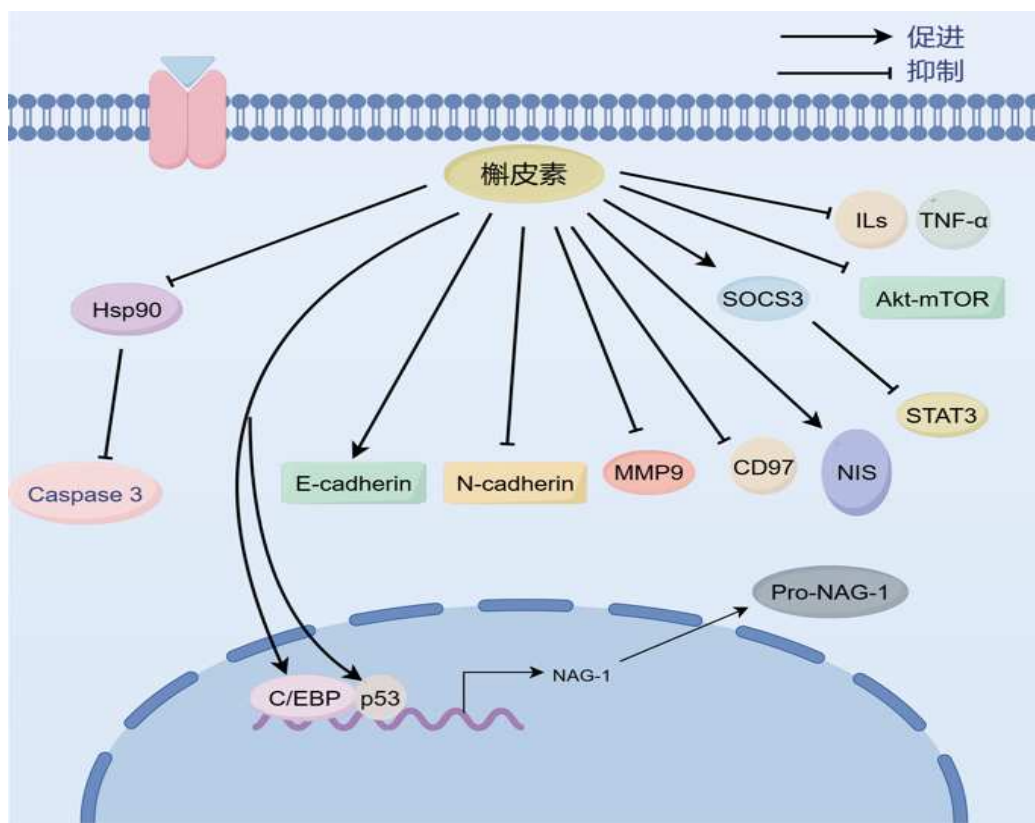


图 2 槲皮素干预甲状腺癌作用机制

注: Hsp90, 热休克蛋白 90; Caspase 3, 半胱天冬酶 3; C/EBP, CCAAT/增强子结合蛋白; p53, 肿瘤抑制蛋白; NAG-1,

非甾体抗炎药诱导基因 1; E-cadherin, 上皮钙黏蛋白; N-cadherin, 神经钙黏蛋白; MMP9, 基质金属蛋白酶 9; NIS, 钠/碘共转运体; SOCS3, 抑制性细胞因子信号转导蛋白 3; STAT3, 信号转导与转录激活因子 3; Akt-Mtor, Akt-mTOR 途径; ILs, 白介素; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α 。

7.总结与展望

槲皮素多途径、多靶点的抗甲状腺癌机制展现了其在治疗甲状腺癌方面的巨大潜力,本文综述了槲皮素在甲状腺癌治疗中的研究进展,探讨其抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制迁移与侵袭、促进细胞再分化等作用机制;槲皮素可通过激活 Caspase-3、上调 Pro-NAG-1 表达以及抑制 hnRNPA1 等多种途径来实现其抗癌效果(图2)。此外,槲皮素与化疗药物联合应用展现出协同增效的潜力,同时纳米递送系统的应用则进一步提升了槲皮素的生物利用度和临床应用前景。

然而目前槲皮素干预甲状腺癌的文献资料不充分,仍有如下不足:(1)当前槲皮素干预甲状腺癌的研究结果主要基于体外细胞实验,这种单一的实验环境缺乏体内复杂的动态微环境和免疫系统的影响,导致这些结果未必能直接转化为体内的治疗效果。(2)槲皮素由于其低水溶性及化学稳定性较差,在代谢过程中迅速被清除,导致其在人体内的吸收和利用效率低下,从而显著限制了其口服生物利用度。尽管纳米制剂技术能够在一定程度上提高槲皮素的溶解度和生物利用度,但目前这些技术仍主要处于实验室研究阶段,离临床大规模应用尚有较大差距。(3)目前对于槲皮素的有效剂量、频次和安全性缺乏系统性的研究,特别是剂量依赖性和长期毒性研究。

未来,槲皮素在治疗甲状腺癌方面的研究一方面是使用合适的动物模型进行体内研究,开展早期临床试验客观评估槲皮素在人体中的抗甲状腺癌效果及其安全性,确保研究结果的广泛适用性和可信度。另一方面是开展槲皮素系统的剂量依赖性、长期毒性研究,同时开展药代动力学研究,优化纳米递送制剂的性能。槲皮素虽在甲状腺癌的治疗上有巨大潜力,但仍需多方位的深入研究,才能推动槲皮素在临床中的实际应用。

参考文献:

- [1]渠宁,王钰婷,马奔, et al. 2022 年度甲状腺癌研究及诊疗新进展 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33 (05): 423-30.
- [2]ZENG H, ZHENG R, SUN K, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4 (3): 203-13.
- [3]ALIZADEH S R, EBRAHIMZADEH M A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review [J]. Eur J Med Chem, 2022, 229: 114068.
- [4]SINGH P, ARIF Y, BAJGUZ A, et al. The role of quercetin in plants [J]. Plant Physiol Biochem, 2021, 166: 10-9.
- [5]BOYER J, BROWN D, LIU R H. In vitro digestion and lactase treatment influence uptake of quercetin and quercetin glucoside by the Caco-2 cell monolayer [J]. Nutr J, 2005, 4: 1.
- [6]QI W, QI W, XIONG D, et al. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy [J]. Molecules, 2022, 27 (19).
- [7]TANG S M, DENG X T, ZHOU J, et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109604.
- [8]WU J, LV T, LIU Y, et al. The role of quercetin in NLRP3-associated inflammation [J]. Inflammopharmacology, 2024, 32 (6): 3585-610.
- [9]DI PETRILLO A, ORRU G, FAIS A, et al. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review [J]. Phytother

Res, 2022, 36 (1): 266–78.

[10]KHAN H, ULLAH H, ASCHNER M, et al. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease [J]. Biomolecules, 2019, 10 (1) .

[11]SHEN P, LIN W, DENG X, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12: 689044.

[12]ZAPLATIC E, BULE M, SHAH S Z A, et al. Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease [J]. Life Sci, 2019, 224: 109–19.

[13]ZHANG W, ZHENG Y, YAN F, et al. Research progress of quercetin in cardiovascular disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1203713.

[14]DEEPIKA, MAURYA P K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases [J]. Molecules, 2022, 27 (8) .

[15]KANG H J, YOUN Y K, HONG M K, et al. Antiproliferation and redifferentiation in thyroid cancer cell lines by polyphenol phytochemicals [J]. J Korean Med Sci, 2011, 26 (7): 893–9.

[16]QUAGLIARIELLO V, ARMENIA E, AURILIO C, et al. New Treatment of Medullary and Papillary Human Thyroid Cancer: Biological Effects of Hyaluronic Acid Hydrogel Loaded With Quercetin Alone or in Combination to an Inhibitor of Aurora Kinase [J]. J Cell Physiol, 2016, 231 (8): 1784–95.

[17]MUTLU ALTUNDAG E, KASACI T, YILMAZ A M, et al. Quercetin-Induced Cell Death in Human Papillary Thyroid Cancer (B–CPAP) Cells [J]. J Thyroid Res, 2016, 2016: 9843675.

[18]GONCALVES C F L, HECHT F, CAZARIN J, et al. The flavonoid quercetin reduces cell migration and increases NIS and E-cadherin mRNA in the human thyroid cancer cell line BCPAP [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 529: 111266.

[19]HONG Y, LEE J, MOON H, et al. Quercetin Induces Anticancer Activity by Upregulating Pro-NAG-1/GDF15 in Differentiated Thyroid Cancer Cells [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (12) .

[20]FERRY D R, SMITH A, MALKHANDI J, et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition [J]. Clin Cancer Res, 1996, 2 (4): 659–68.

[21]MULHOLLAND P J, FERRY D R, ANDERSON D, et al. Pre-clinical and clinical study of QC12, a water-soluble, pro-drug of quercetin [J]. Ann Oncol, 2001, 12 (2): 245–8.

[22]PHAM T N D, STEMPEL S, SHIELDS M A, et al. Quercetin Enhances the Anti-Tumor Effects of BET Inhibitors by Suppressing hnRNPA1 [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (17) .

[23]CELANO M, MAGGISANO V, BULOTTA S, et al. Quercetin improves the effects of sorafenib on growth and migration of thyroid cancer cells [J]. Endocrine, 2020, 67 (2): 496–8.

[24]MUTLU ALTUNDAG E, MINE YILMAZ A, KASACI T, et al. The role of HSP90 in Quercetin-induced apoptosis in human papillary thyroid (B–CPAP) cancer cells [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 75 Suppl 1: S43.

[25]SUN Y, XIE W, KANG N, et al. To Explore the Inhibitory Mechanism of Quercetin in Thyroid Papillary Carcinoma through Network Pharmacology and Experiments [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 9541080.

[26]BHAT A A, THAPA R, AFZAL O, et al. The pyroptotic role of Caspase-3/GSDME signalling pathway among various cancer: A Review [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242 (Pt 2): 124832.

[27]YANG M H, KIM J, KHAN I A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene-1 (NAG-1) modulators from natural products as anti-cancer agents [J]. Life Sci, 2014, 100 (2): 75–84.

[28]BABAEI G, AZIZ S G, JAGHI N Z Z. EMT, cancer stem cells and autophagy; The three main axes of metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110909.

- [29]RIESCO-EIZAGUIRRE G, SANTISTEBAN P, DE LA VIEJA A. The complex regulation of NIS expression and activity in thyroid and extrathyroidal tissues [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28 (10): T141-T65.
- [30]OH J M, AHN B C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (13): 6251-77.
- [31]MENG Y, LIN W, WANG N, et al. Bazedoxifene-induced ROS promote mitochondrial dysfunction and enhance osimertinib sensitivity by inhibiting the p-STAT3/SOCS3 and KEAP1/NRF2 pathways in non-small cell lung cancer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 196: 65-80.
- [32]YU C, FAN Y, ZHANG Y, et al. LINC00893 inhibits the progression of prostate cancer through miR-3173-5p/SOCS3/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22 (1): 228.
- [33]韩克, 董保华, 孟佳佳, et al. 槲皮素调控 SOCS3/STAT3 信号通路对甲状腺乳头状癌细胞生物学行为的影响 [J]. *河北医学*, 2023, 29 (09): 1415-20.
- [34]PENG Y, YANG H, LI S. The role of glycometabolic plasticity in cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 226: 153595.
- [35]连莲, 杨志坚, 杨波, et al. 槲皮素抑制 Akt/mTOR 相关糖酵解影响甲状腺癌 TPC-1 细胞侵袭迁移的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30 (11): 639-46+61.
- [36]HAIDER T, PANDEY V, BANJARE N, et al. Drug resistance in cancer: mechanisms and tackling strategies [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72 (5): 1125-51.
- [37]BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9) .
- [38]ABDU S, JUAID N, AMIN A, et al. Effects of Sorafenib and Quercetin Alone or in Combination in Treating Hepatocellular Carcinoma: In Vitro and In Vivo Approaches [J]. *Molecules*, 2022, 27 (22) .
- [39]ZHANG J, SHEN L, LI X, et al. Nanoformulated Codelivery of Quercetin and Alantolactone Promotes an Antitumor Response through Synergistic Immunogenic Cell Death for Microsatellite-Stable Colorectal Cancer [J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (11): 12511-24.
- [40]XU L, LI H L, WANG L P. PH-Sensitive, Polymer Functionalized, Nonporous Silica Nanoparticles for Quercetin Controlled Release [J]. *Polymers (Basel)*, 2019, 11 (12) .
- [41]QURESHI W A, ZHAO R, WANG H, et al. Co-delivery of doxorubicin and quercetin via mPEG - PLGA copolymer assembly for synergistic anti-tumor efficacy and reducing cardio-toxicity [J]. *科学通报: 英文版*, 2016, (21): 10.
- [42]PRITAM, SADHUKHAN, MOUSUMI, et al. Targeted delivery of quercetin via pH-responsive zinc oxide nanoparticles for breast cancer therapy [J]. *Materials Science & Engineering C*, 2019.
- [43]杜倩, 汤洋, 陈剑秋, et al. 槲皮素和白藜芦醇共载磁性固体脂质纳米粒的制备及其抑瘤作用评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, (10): 6.
- [44]Shin H, Hwang K, Choi K. Antitumor Effect of Various Phytochemicals on Diverse Types of Thyroid Cancers[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (1): 125.
- [45]Hee Joon Kang Y Y M H. Antiproliferation and redifferentiation in thyroid cancer cell lines by polyphenol phytochemicals[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26 (7): 893 - 899
- [46]Staedler D, Idriji E, Kenzaoui B H, et al. Drug combinations with quercetin: doxorubicin plus quercetin in human breast cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68 (5): 1161-1172.
- [47]Vargas A J, Burd R. Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management[J]. *Nutr Rev*, 2010, 68 (7): 418-428.
- [48]周乐. 联合近红外荧光分子肿瘤靶向探针的热效应与免疫因子协同治疗甲状腺肿瘤的研究[D]. 吉林大学, 2016. 59 页.