

文章编号: 1673-3851 (2015) 05-0706-06

# 黄酮类化合物与阿霉素联用对乳腺癌细胞 MCF7 凋亡的影响

吴登伟, 王毅刚, 郑婷婷, 郑旭升, 周秀梅, 许传莲

(浙江理工大学生命科学院, 杭州 310018)

**摘要:** 为了考察6种不同结构黄酮类化合物(5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮, 7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮, 7-OH-2'-OCH<sub>3</sub> 黄酮, 3,5,7,4'-4OH 黄酮, 5,7,3',4'-4OH 黄酮, Neodiosmin)对乳腺癌细胞 MCF7 的药物敏感性,综合运用 MTT 法, Hoechst 33342 染色法以及流式细胞术评价黄酮类化合物与阿霉素联用对 MCF7 的抑制效果。结果表明,部分黄酮类化合物细胞毒性较低,其中 5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮, 7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮, 3,5,7,4'-4OH 黄酮能明显增强阿霉素对 MCF7 细胞的抑制作用。同时发现黄酮类化合物与阿霉素联用在 MCF7 细胞上所表现出来的协同作用可能与黄酮类化合物 A 环上 5 位与 7 位的羟基取代相关。

**关键词:** 黄酮类化合物; 阿霉素; 乳腺癌细胞 MCF7; 联合用药; 凋亡

**中图分类号:** R961      **文献标志码:** A

## 0 引言

黄酮类化合物广泛存在于蔬菜水果等植物中,是一类天然多酚化合物,目前已被鉴定的黄酮化合物超过 9000 种,并且不断有新的结构被发现<sup>[1]</sup>。黄酮类化合物毒性小,分布广泛,药理活性丰富,被证明具有抗氧化<sup>[2]</sup>、抗炎<sup>[3]</sup>、抗菌<sup>[4]</sup>、抗病毒<sup>[5]</sup>等作用。近年来研究发现,黄酮类化合物具有良好的体内外抗肿瘤活性<sup>[6-7]</sup>,可以同化疗药物联合使用,增加药物的敏感性,达到逆转肿瘤多药耐药性的效果。例如,白血病耐药细胞 HL-60/ADM 耐药株的体外实验发现黄酮类化合物槲皮素能明显提高化疗药物的敏感性<sup>[1]</sup>。而目前对于黄酮类化合物增强化疗药物对乳腺癌细胞 MCF7 抑制作用的研究相对缺乏,本研究主要利用 MTT 比色法检测黄酮类化合物增强阿霉素对乳腺癌细胞 MCF7 的抑制效果,并利用 hoechst33342 染色法及流式细胞术分析黄酮类化合物与阿霉素联合作用对乳腺癌细胞 MCF7 细胞凋

亡的影响,考察乳腺癌细胞 MCF7 对治疗药物阿霉素的敏感性,为逆转乳腺癌耐药性、增强化学药物治疗效果提供新的思路和实验依据。

## 1 实验

### 1.1 实验材料与仪器

CO<sub>2</sub> 恒温培养箱(德国 HERAEUS 公司);超净工作台(美国 NUAIRE 公司);DK-8D 型恒温水槽(上海一恒科技有限公司);超低温冰箱(美国 NUAIRE 公司);酶标仪(瑞士 TECAN 公司);流式细胞仪(美国 BD 公司);荧光倒置显微镜(日本 OLYMPUS 公司);液氮罐(英国 ICI 公司);高速冷冻离心机(日本 HITACHI 公司)。

MCF7 细胞购自中科院上海细胞库;5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、7-OH-2'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、Neodiosmin(新地奥明)购自美国 SIGAMA 公司;3,5,7,4'-4OH 黄酮、5,7,3',4'-4OH 黄酮购自中国药品生物制品检定所;MEM 培养基,胎牛血清(FBS)购

收稿日期: 2014-12-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81272687)

作者简介: 吴登伟(1991-),男,浙江温州人,硕士研究生,主要从事药用植物生态方面的研究。

通信作者: 许传莲, E-mail: chuanlianxu@163.com

自美国 GIBCOBRL 公司;胰酶,四甲基偶氮唑蓝(MTT),阿霉素(Doxorubicin)购自美国 SIGAMA 公司;二甲基亚砜(DMSO)购自杭州屹达化工有限公司;Hoechst33342 购自上海碧云天生物技术研究所;Annexin V-ITC 细胞凋亡检测试剂盒购自上海凯基生物技术发展有限公司。其他试剂均为分析纯。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 MCF7 细胞培养

MCF7 细胞株用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 U/mL 链霉素的 MEM 培养基,于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱中培养,传代时用 0.25% 的胰酶消化。

### 1.2.2 检测黄酮类化合物对 MCF7 细胞的抑制效果

取对数期生长的 MCF7 细胞,以  $8 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,培养 24 h,加入终浓度为 5、10、20、40、80、160  $\mu\text{mol/L}$  黄酮类化合物,每个浓度分别设 3 个复孔,继续培养 48 h,加入 MTT(5 mg/mL, 10  $\mu\text{L}$ /孔),继续避光孵育 4 h,弃上清,每孔加入 DMSO 150  $\mu\text{L}$ ,振荡 10 min,用酶标仪测定 570 nm 波长处的吸光度  $A$ ,空白组为只加 MEM 培养液,对照组加 MEM 培养液与 MCF7 细胞。计算黄酮类化合物对 MCF7 细胞增殖的抑制率及 IC<sub>50</sub>,其公式为:

$$\text{细胞生长抑制率} = \left(1 - \frac{\text{实验组 } A - \text{空白组 } A}{\text{对照组 } A - \text{空白组 } A}\right) \times 100\%$$

### 1.2.3 检测黄酮类化合物作用前后阿霉素对 MCF7 细胞的抑制效果

取对数期生长的 MCF7 细胞,以  $8 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,培养 24 h,加入终浓度为 40  $\mu\text{mol/L}$  的黄酮类化合物,同时加入终浓度为 0.03、0.1、0.3、1、3、10  $\mu\text{mol/L}$  的阿霉素,继续培养 48 h,加入 MTT(5 mg/mL, 10  $\mu\text{L}$ /孔),继续避光孵育 4 h,弃上清,每孔加入 DMSO 150  $\mu\text{L}$ ,振荡 10 min,用酶标仪测定 570 nm 波长处的吸光度  $A$ 。计算阿霉素对 MCF7 细胞增殖的抑制率及 IC<sub>50</sub>。

### 1.2.4 检测不同浓度黄酮类化合物对阿霉素抑制 MCF7 效果的影响

取对数期生长的 MCF7 细胞,以  $8 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,培养 24 h,加入终浓度为 0.2  $\mu\text{mol/L}$  的阿霉素,同时加入终浓度为 10、20、40  $\mu\text{mol/L}$  黄酮类化合物,继续培养 48 h,加入 MTT(5 mg/mL, 10  $\mu\text{L}$ /孔),继续避光孵育 4 h,弃上清,每孔加入 DMSO 150  $\mu\text{L}$ ,振荡 10 min,用酶标仪测定 570 nm 波长处的吸光度  $A$ 。计算不同浓度的黄酮化

合物与阿霉素联用对 MCF7 细胞增殖的抑制率。

### 1.2.5 Hoechst 染色法观察黄酮类化合物联合阿霉素促 MCF7 细胞的凋亡情况

取对数期生长的 MCF7 细胞,以  $8 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,培养 24 h,分别加入终浓度为 0.2  $\mu\text{mol/L}$  的阿霉素与终浓度为 40  $\mu\text{mol/L}$  的黄酮类化合物,培养 24 h,加入终浓度为 5  $\mu\text{g/mL}$  的 Hoechst 33342,染色 30 min,在荧光显微镜下观察拍照。

### 1.2.6 流式细胞术检测黄酮类化合物联合阿霉素对 MCF7 细胞凋亡影响

取对数期生长的 MCF7 细胞,以  $8 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,培养 24 h,分别加入终浓度为 0.2  $\mu\text{mol/L}$  的阿霉素与终浓度为 40  $\mu\text{mol/L}$  的黄酮类化合物,继续培养 48 h,收集细胞,4 000 r/min 离心 5 min,预冷 PBS 洗 1 遍,4 000 r/min 离心 5 min,弃上清,加入 195  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 结合液,轻轻重悬细胞,加入 5  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC,轻轻混匀,室温避光孵育 10 min,4 000 r/min 离心 5 min 弃上清,加入 190  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 结合液,轻轻重悬细胞,加入 10  $\mu\text{L}$  碘化丙啶染色液,轻轻混匀,冰浴避光,随即用流式细胞仪进行检测。

### 1.2.7 数据分析

实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 软件进行数据处理, $t$  检验进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 黄酮类化合物对 MCF7 细胞的细胞抑制效果

黄酮类化合物基本结构如图 1,6 种黄酮化合物的结构见图 2,同时它们(5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、7-OH-2'-OCH<sub>3</sub> 黄酮、3,5,7,4'-4OH 黄酮、5,7,3',4'-4OH 黄酮、Neodiosmin)对 MCF7 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 209.51、344.39、126.14、191.27、147.07、241.80  $\mu\text{mol/L}$ 。图 3 显示 6 种黄酮类化合物对 MCF7 的抑制作用呈浓度依赖性增强,且在终浓度为 40  $\mu\text{mol/L}$  时整体上对细胞的抑制作用都较小,仅有 5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮与 7-OH-2'-OCH<sub>3</sub> 黄酮对细胞的抑制率高于 30%。

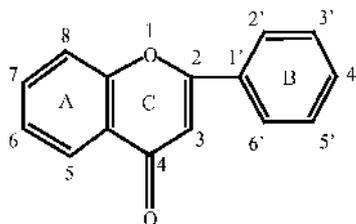


图 1 黄酮类化合物基本结构

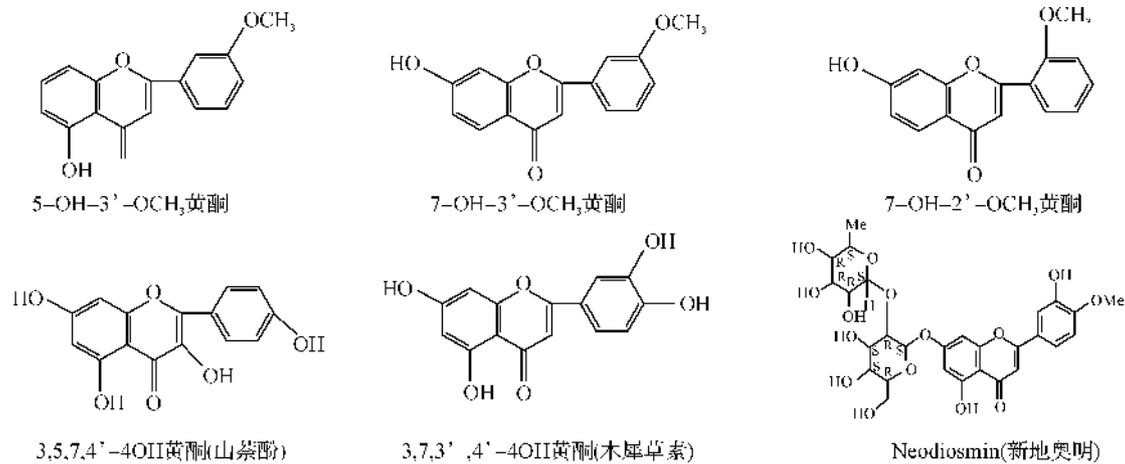


图2 6种黄酮类化合物结构

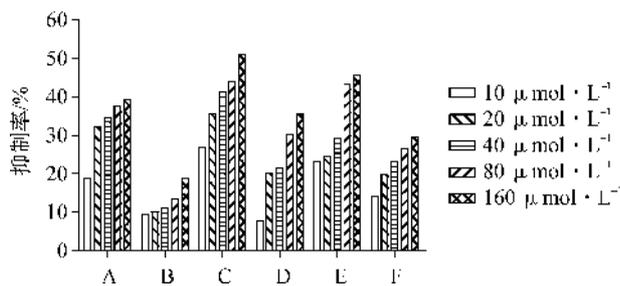
A:5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮;B:7-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮;C:7-OH-2'-OCH<sub>3</sub>黄酮;D:3,5,7,4'-4OH黄酮;E:5,7,3',4'-4OH黄酮;F:Neodiosmin

图3 黄酮类化合物对MCF7的细胞毒性

## 2.2 黄酮类化合物对阿霉素化疗效果的影响

### 2.2.1 黄酮类化合物作用后阿霉素对MCF7细胞的抑制率及IC<sub>50</sub>值

表1显示阿霉素对MCF7细胞的抑制作用呈

表1 黄酮类化合物联合阿霉素作用对MCF7细胞的抑制效果

与阿霉素 联用化合物	不同浓度阿霉素对MCF-7的抑制率/%				IC <sub>50</sub> / (μmol·L <sup>-1</sup> )	Q值
	0.01 μmol·L <sup>-1</sup>	0.1 μmol·L <sup>-1</sup>	1 μmol·L <sup>-1</sup>	10 μmol·L <sup>-1</sup>		
DMSO	14.58±2.50	38.67±3.57	67.12±3.47	82.48±0.96	3.61±0.36	
5-OH-3'-OCH <sub>3</sub> 黄酮	28.14±7.16*	45.90±6.61	67.35±0.29	83.03±7.80	2.87±0.28	1.25
7-OH-3'-OCH <sub>3</sub> 黄酮	28.40±8.02*	50.39±1.52 <sup>2)</sup>	73.13±2.89 <sup>1)</sup>	77.76±2.69	2.94±0.29	1.23
7-OH-2'-OCH <sub>3</sub> 黄酮	16.76±1.96	42.12±1.77	65.54±5.56	77.90±1.81	3.90±0.08	0.93
3,5,7,4'-4OH黄酮	29.43±0.71**	47.01±7.28 <sup>1)</sup>	84.35±1.83 <sup>2)</sup>	91.15±0.70 <sup>2)</sup>	1.74±0.22	2.07
5,7,3',4'-4OH黄酮	14.76±3.16	30.49±5.24	42.75±1.18	48.73±1.66	9.73±0.48	0.371
Neodiosmin	30.51±4.00**	43.12±3.89	53.94±4.58	72.16±3.45	4.44±0.03	0.813

注:与阿霉素单独作用组比较\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ .

### 2.2.2 黄酮类化合物作用后阿霉素化疗敏感性的影响

0.2 μmol/L阿霉素与10、20、40 μmol/L的黄酮类黄酮化合物联合作用MCF7细胞,如图4所示黄酮类化合物(3,5,7,4'-4OH黄酮,5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮,7-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮,7-OH-2'-OCH<sub>3</sub>黄酮,5,7,3',4'-4OH黄酮,Neodiosmin)对阿霉素的增敏作用随浓度增大而增强,说明黄酮类化合物

剂量依赖性。当阿霉素浓度低于1 μmol/L时,与黄酮类化合物(40 μmol/L)联用对MCF7细胞增殖抑制率基本都明显( $P>0.05$ )高于阿霉素单独作用;当阿霉素浓度为10 μmol/L时,只有与5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮和3,5,7,4'-4OH黄酮联用的高于单独用药的抑制率。采用金氏公式分析两种药物联用的合并用药效应,结果表明5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮、7-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮及3,5,7,4'-4OH黄酮与阿霉素联合作用Q值 $>1.15$ ,表明与阿霉素联用具有协同作用;7-OH-2'-OCH<sub>3</sub>黄酮与阿霉素联合作用Q值在0.85~1.15之间,表明与阿霉素联用为相加作用;而Neodiosmin和5,7,3',4'-4OH黄酮与阿霉素联合作用Q值 $<0.85$ ,表明与阿霉素联用为拮抗作用。

能在一定程度上增强阿霉素的化疗敏感性。

### 2.2.3 Hoechst33342染色观察黄酮类化合物作用后阿霉素对MCF7细胞凋亡的影响

0.2 μmol/L阿霉素与40 μmol/L黄酮类化合物联合作用MCF7细胞24 h,Hoechst33342染色30 min,结果如图5所示。图5可见,不加药物处理的对照组细胞基本没有发生凋亡现象,黄酮类化合

物单独处理组也较少发生凋亡现象,阿霉素单独处理组则有凋亡小体(亮白色)出现,而阿霉素与 5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮,7-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮,3,5,7,

4'-4OH 黄酮联合作用 MCF7 细胞后凋亡小体较单独阿霉素处理组有明显增加,这表明上述几类黄酮类化合物有增强阿霉素促凋亡的功效。

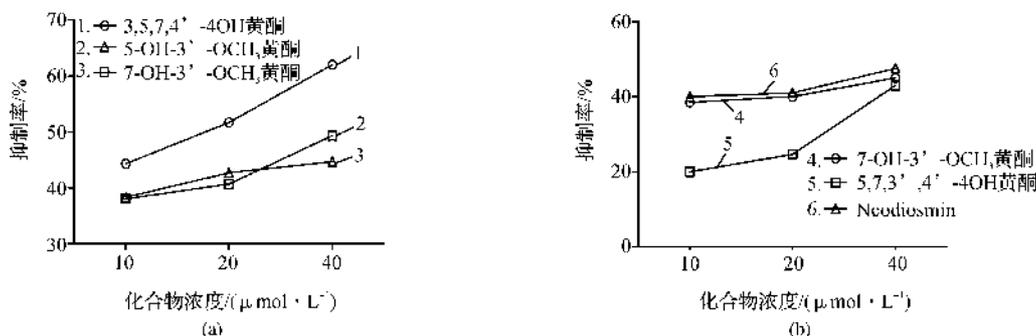


图 4 黄酮类化合物对阿霉素的增敏作用

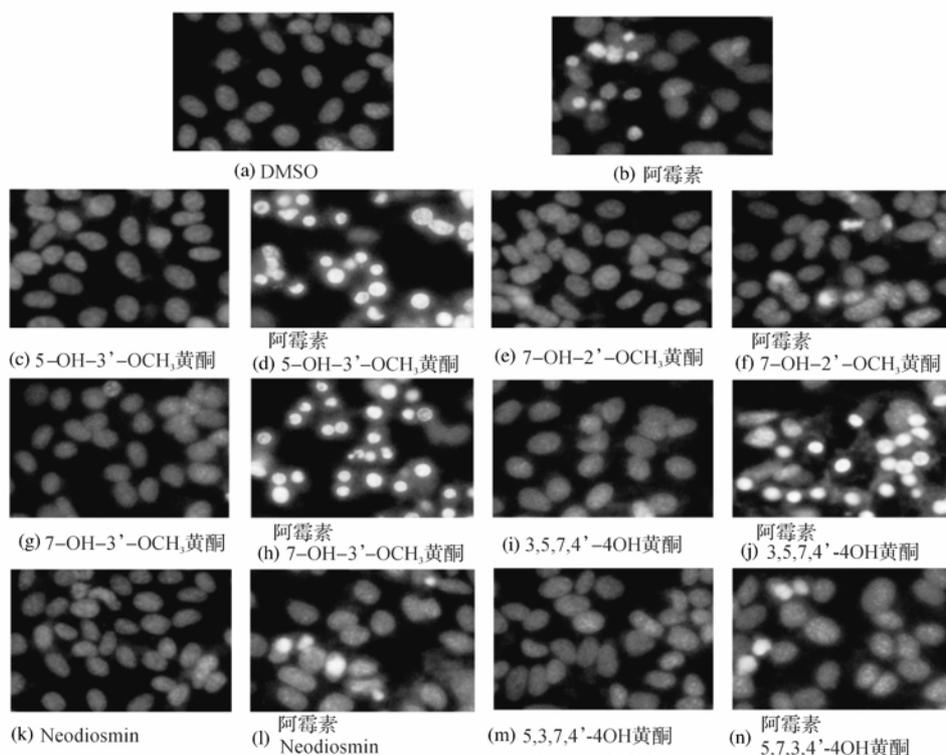


图 5 黄酮化合物与阿霉素联合作用 MCF7 细胞 Hoechst 33342 染色图(×200)

### 2.2.4 流式细胞术检测黄酮类化合物联合阿霉素对 MCF7 细胞凋亡影响

0.2 μmol/L 阿霉素单独作用 MCF7 细胞凋亡及与 40 μmol/L 黄酮类化合物联合作用 MCF7 细胞 48 h,结果如图 6 及图 7 显示,3,5,7,4'-4OH 黄酮,5-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮,7-OH-3'-OCH<sub>3</sub>黄酮与阿霉素联合作用的凋亡率比阿霉素单独作用高,说明上述黄酮类化合物具有增强阿霉素诱导 MCF7 细胞凋亡的作用。

## 3 讨论

乳腺癌是女性多发的恶性肿瘤之一,据统计世

界范围内每年新增患者约 200 万人,死亡率呈逐年上升趋势<sup>[8]</sup>。近年来我国乳腺癌发病率以每年将近 3%的幅度递增,对中国妇女的健康危害非常大<sup>[9]</sup>。

阿霉素作为临床常用的治疗乳腺癌药物,是一种细胞毒素类抗肿瘤药物。可抑制 DNA 及 DNA 依赖性的 RNA 的合成,抗瘤谱较广,对多种肿瘤均有作用,但是其容易引起呕吐恶心,脱发,高热,静脉炎等不良反应<sup>[10]</sup>,其不良反应与用药剂量具有一定正相关性,这也在一定程度上限制其在临床上的使用。此外,单一使用阿霉素对乳腺癌患者进行化疗时,在中后期药效明显减弱,容易产生多药耐药性(multiple drug resistance, MDR)<sup>[11]</sup>。

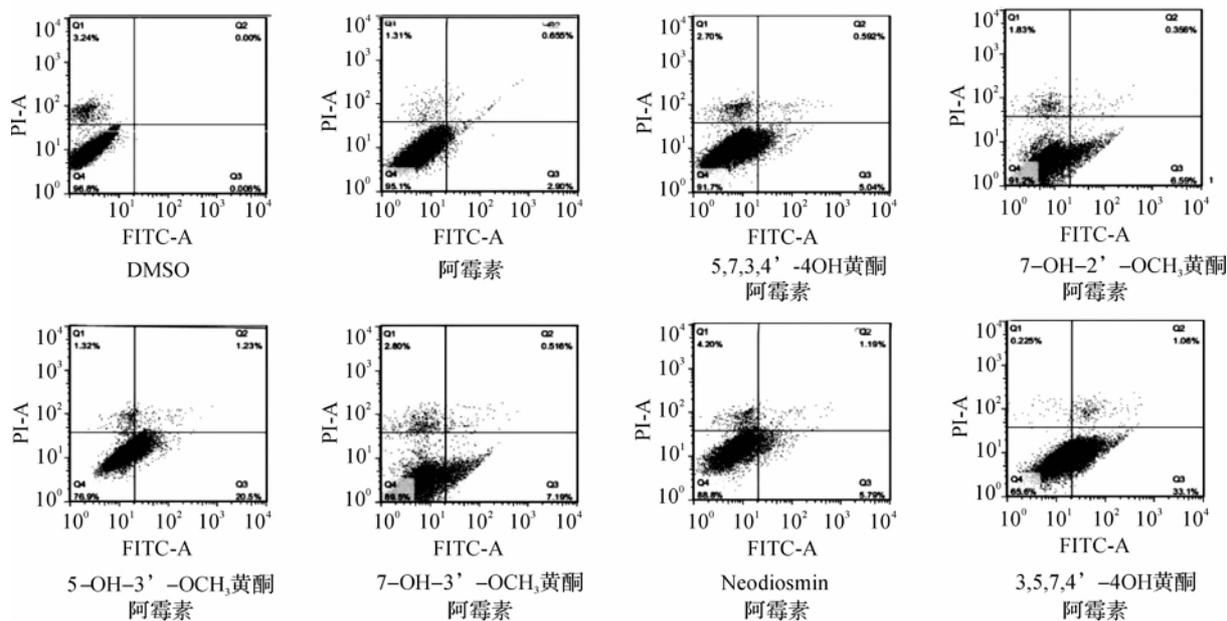
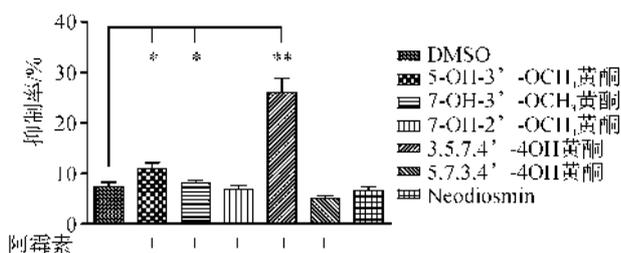


图6 Annexin V/PI 流式细胞分析检测 MCF7 细胞凋亡

图7 黄酮类化合物联合阿霉素对 MCF7 细胞凋亡影响  
注:与阿霉素单独作用组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

鉴于阿霉素单独用药存在的缺点,发展联合用药成为阿霉素治疗乳腺癌的新方案。本实验将 6 种不同结构的黄酮类化合物分别与阿霉素联合作用于乳腺癌 MCF7 细胞,发现其中 4 种黄酮类化合物(5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮,7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮,3,5,7,4'-4OH 黄酮,Neodiosmin)能显著增强低浓度阿霉素(0.01 μmol/L)对 MCF7 细胞的生长抑制效果( $P < 0.05$ ),同时随黄酮类化合物浓度升高其增强效果也越明显。这说明上述几类黄酮类化合物能在保持阿霉素的化疗效果的基础上通过降低阿霉素用量来大大降低其副作用;另外一方面,黄酮类化合物的抗肿瘤活性研究一直是国内外的热点,例如,Lepley 等<sup>[12]</sup>研究发现芹菜素能阻断人白血病细胞株 HL-60、小鼠皮肤 308 细胞株的细胞周期于 G2/M 期,抑制细胞增殖;金雀异黄酮抑制乳腺癌细胞增殖,且同时抑制细胞的侵袭转移。Danyetta 等<sup>[13]</sup>研究发现异黄酮对乳腺癌细胞增殖、雌激素受体亲和力及细胞凋亡有影响。

## 4 结论

a) MTT 实验表明 7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮,3,5,7,4'-4OH 黄酮,5,7,3',4'-4OH 黄酮,Neodiosmin 四个黄酮化合物本身对 MCF7 的抑制作用并不明显;进一步采用 Hoechst 33342 染色法以及流式细胞术考察阿霉素与黄酮类化合物联用发现 5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮,7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> 黄酮及 3,5,7,4'-4OH 黄酮与阿霉素联合能表现出很好的协同作用,明显增强阿霉素对 MCF7 细胞的抑制效果。

b) 初步的构效关系分析结果表明:黄酮类化合物上 B 环的取代基数目越多,其在与阿霉素联用过程中表现出的拮抗效果就越强;A 环和 C 环取代基数目越多,在与阿霉素联用过程中表现出的协同效果就越强;A 环 5 位的羟基取代在表现协同作用时较 A 环 7 位更强,而 A,B 及 C 环羟基取代越多,在一定程度上与阿霉素表现出的协同作用也越强,可能与其抗氧化性越强有一定关系。总之,黄酮类化合物与阿霉素联用,其羟基取代基的数目和位置对协同效果有显著的影响。

## 参考文献:

- [1] 王 玮, 王 琳. 黄酮类化合物的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2002, 4(2): 115-119.
- [2] Cai Y, Sun M, Xing J, et al. Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants[J]. Life Sciences, 2006, 78: 2872-2888.

- [3] Vasquez-Martinez Y, Ohri R V, Kenyon V, et al. Structure-activity relationship studies of flavonoids as potent inhibitors of human platelet 12-hLO, reticulocyte 15-hLO-1, and prostate epithelial 15-hLO-2[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, 15: 7408-7425.
- [4] Brunskole M, Zorko K, Kerbler V, et al. Trihydroxynaphthalene reductase of *Curvularia lunata*-A target for flavonoid action[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2009, 178 (1): 259-267.
- [5] Liu A L, Wang H, Lee S, et al. Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(15): 7141-7147.
- [6] Plochmann K, Korte G, Koutsilieris E, et al. Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2007, 460(1): 1-9.
- [7] Cárdenas M, Marder M, Blank V C, et al. Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(9): 2966-2971.
- [8] 王希龙, 邱文秀, 贾中明, 等. 乳腺癌的诊断现状及最新进展[J]. *中国综合临床*, 2012, 28(8): 787-788.
- [9] 徐光炜, 胡永昇, 阚秀. 中国 10 万妇女乳腺癌筛查初探[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(9): 565-568.
- [10] 开贞, 玉奎. 临床常用药物[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2005: 38.
- [11] Ramachandran C, Melnick S J. Multidrug resistance in human tumors-molecular diagnosis and clinical significance [J]. *Molecular Diagnosis*, 1999, 4(2): 81-94.
- [12] Lepley R A, Fitzpatrick F A. Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase blocks activation and redistribution of 5-lipoxygenase in HL-60 cells [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1996, 331 (1): 141-144.
- [13] Danyetta D D, Edgar S D, Serena L, et al. Evaluation of synthetic isoflavones on cell proliferation, estrogen receptor binding affinity, and apoptosis in human breast cancer cells[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2008, 108(1): 23-31.

## Inhibitory Effect of Doxorubicine Combined with Flavonoids on MCF7 Breast Cancer Cell

WU Deng-wei, WANG Yi-gang, ZHENG Ting-ting, ZHENG Xu-sheng, ZHOU Xiu-mei, XU Chuan-lian  
(School of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** To investigate inhibition effects of Doxorubicine combined with 6 different kinds of flavonoids (5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> flavonoid, 7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> flavonoid, 7-OH-2'-OCH<sub>3</sub> flavonoid, 3, 5, 7, 4'-4OH flavonoid, 5, 7, 3', 4'-4OH flavonoid, Neodiosmin) on MCF7 breast cancer cell, MTT assay, hoechst 33342 dyeing and flow cytometry were applied to assess inhibition effects of Doxorubicine combined with flavonoids. The result shows that some flavonoids have low cytotoxicity, such as 5-OH-3'-OCH<sub>3</sub> flavonoid, 7-OH-3'-OCH<sub>3</sub> flavonoid and 3, 5, 7, 4'-4OH flavonoid which can greatly enhance inhibition effect of Doxorubicine on MCF7 cell. And synergistic effect of Doxorubicine combined with flavonoids on MCF7 cell may be related to hydroxy replacement (5-OH, 7-OH) of flavonoids.

**Key words:** flavonoids; Doxorubicine; breast cancer cell MCF7; drug combination; apoptosis

(责任编辑: 许惠儿)