

## • 综述 •

## 水飞蓟宾抗肿瘤作用研究进展

李非鸿<sup>1</sup>, 王 宇<sup>2\*</sup>

1. 陕西中医药大学 基础医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学 医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046

**摘要:** 水飞蓟宾主要来源于菊科植物水飞蓟的干燥果实, 是水飞蓟素中的关键成分, 具有较强的药理作用。水飞蓟宾在抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移方面得到了广泛认可。另外, 水飞蓟宾可以与其他药物联用, 可协同增敏、降低不良反应, 从而进一步改善患者的生存质量。综述了水飞蓟宾单用和联合用药的抗肿瘤作用研究进展, 为水飞蓟宾临床治疗肿瘤提供参考。

**关键词:** 水飞蓟宾; 抗肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; 肿瘤侵袭; 协同增敏; 不良反应

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2025)10-2647-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.038

## Research progress on anti-tumor effects of silibinin

LI Feihong<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>

1. School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

**Abstract:** Silibinin is derived from the dried fruits of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. in the Asteraceae family. As a key component of silymarin, silybin exhibits potent pharmacological effects. Silymarin has been widely recognized for its ability to inhibit cell proliferation, induce cell apoptosis, and suppress tumor invasion and metastasis. In addition, silibinin can be used in combination with other drugs to synergistically enhance sensitivity and reduce adverse reactions, thereby further improving the quality of life of patients. This article reviews the research progress on the anti-tumor effects of silibinin single use and combination therapy, providing reference for the clinical treatment of tumors with silibinin.

**Key words:** silibinin; anti-tumor; cell proliferation; cell apoptosis; tumor invasion; synergetic sensitization; adverse reaction

在当今社会, 癌症仍然是我国的主要公共卫生问题, 严重危害着人们生命健康。据统计, 2022 年我国约有 4 824 700 例新发癌症病例和 2 574 200 例新癌症死亡病例<sup>[1]</sup>。癌症的传统治疗方式价格昂贵, 不良反应大, 易产生耐药性, 因此寻找低毒性、多靶点、多机制的天然抗肿瘤产物成为了至关重要的课题。水飞蓟宾主要来源于菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 的干燥果实, 是水飞蓟素中的关键成分, 分子式为  $C_{25}H_{22}O_{10}$ , 相对分子质量为

482.44, 具有较强的抗氧化和抗炎作用。近年来, 随着对水飞蓟宾研究的不断深入, 其在肿瘤治疗领域中逐渐展现出巨大的潜力, 在抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移方面得到了广泛的认可。另外, 水飞蓟宾可以与其他药物联用, 可协同增敏、降低不良反应, 从而进一步改善患者的生存质量。本文综述了水飞蓟宾单用和联合用药的抗肿瘤作用研究进展, 为水飞蓟宾临床治疗肿瘤提供参考。

收稿日期: 2025-06-06

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81402344); 陕西省自然科学基金面上项目 (2023JC-YB-745); 秦创原中医药产业创新聚集区项目 (L2024-QCY-ZYYJJQ-X143)

**作者简介:** 李非鸿, 男, 陕西榆林人, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤发病的分子生物学机制及中医药防治恶性肿瘤。E-mail: 1431566517@qq.com

**\*通信作者:** 王 宇, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为肿瘤发病的分子生物学机制及中医药防治恶性肿瘤。E-mail: wangyu541ban@sina.com

## 1 水飞蓟宾抗肿瘤作用

### 1.1 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡

**1.1.1 调控相关蛋白** 水飞蓟宾可通过调控相关蛋白来发挥抗肿瘤作用。Li 等<sup>[2]</sup>在体外实验采用 MTT 法检测显示水飞蓟宾对腺样囊性癌 ACC2 细胞的半抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 值为  $(59.54 \pm 2.32) \mu\text{g/mL}$ , 呈剂量相关抑制细胞活力和增殖, 体内实验 Western blotting 检测发现水飞蓟宾可显著降低裂解的半胱天冬酶 3 (cleaved Caspase 3)、基质金属蛋白酶 (MMP)-3 等蛋白表达, 增加过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 和非跨膜酪氨酸激酶 (JAK) 表达, 以此发挥抗肿瘤作用。张玉如等<sup>[3]</sup>通过体外实验发现水飞蓟宾对肺癌细胞 H1975 和 LLC 细胞的抑制作用呈剂量相关性, 同时上调 p53 蛋白表达水平, 下调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 蛋白水平; 体内实验显示水飞蓟宾能够显著降低 LLC 异种移植小鼠的肿瘤体积和质量, 增加肿瘤内 CD8<sup>+</sup> T 细胞的浸润量, 且肿瘤组织 p53 和 Bcl-2 蛋白表达变化与体外实验一致。Zhang 等<sup>[4]</sup>用水飞蓟宾处理肺癌 A549 细胞发现, 水飞蓟宾以剂量相关降低 A549 细胞活力, 流式细胞术结果显示 MMP 水平降低, 细胞凋亡比例增加; 此外, Western blotting 显示凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3 和 cleaved 多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 上调。Shi 等<sup>[5]</sup>用水飞蓟宾处理子宫内膜癌 Ishikawa 和 RL-952 细胞后发现, 水飞蓟宾可降低信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化水平, 下调凋亡相关基因 *Survivin*、*Bcl-2* 和细胞周期相关蛋白细胞周期蛋白 (Cyclin) D1、Cyclin B1 的表达, 影响子宫内膜癌细胞周期和凋亡; 还可抑制固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 表达, 减少脂质积累, 进一步抑制肿瘤的生长。Ma 等<sup>[6]</sup>研究发现水飞蓟宾可诱导人肾癌细胞系 RCC 细胞凋亡, 激活 Caspase-3 和 PARP, 增加凋亡细胞比例; 该研究还发现水飞蓟宾下调胶质瘤相关癌基因 1 (GLI1) 和 Bcl-2 的表达, 过表达 GLI1 可部分逆转水飞蓟宾诱导的凋亡, 表明 GLI1/Bcl-2 通路参与该过程。Rugamba 等<sup>[7]</sup>用 50、100、200、300、400  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理非小细胞肺癌 A549、H460 和 H292 细胞 48 h, 发现水飞蓟宾以浓度相关降低细胞活力, 诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周期停滞, 上调 p21 和 p27 蛋白表达, 下调细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4)、Cyclin D1 和 Cyclin E 蛋白表达, 进而促进细胞凋亡。

**1.1.2 调控相关信号通路** 水飞蓟宾通过调控细胞外信号调节激酶 (ERK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路等抑制肿瘤细胞增殖, 并诱导其凋亡。付晴晴等<sup>[8]</sup>用 25、50、100  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理宫颈癌 HeLa 细胞 24 h 后发现, 水飞蓟宾可以通过抑制 ERK/p38MAPK 信号通路的激活下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达来抑制细胞增殖。Yassin 等<sup>[9]</sup>研究发现 0~250  $\mu\text{g/mL}$  水飞蓟宾对正常大鼠肝细胞作用 24 h 的毒性较低, 而对 HepG2 和 Huh7 细胞有显著抑制作用; 通过体内实验还发现水飞蓟宾可以通过抑制 HGF 与 c-Met 结合调节  $\beta$ -catenin 信号、抑制 HGF/c-Met、Wnt/ $\beta$ -catenin 以及 PI3K/Akt/mTOR 通路来发挥抗癌作用。Zhang 等<sup>[10]</sup>用 100  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理人胰腺癌细胞系 SW1990 细胞 48 h 后, 发现水飞蓟宾可通过激活 c-Jun 氨基端激酶 (JNK)/应激活化蛋白激酶 (SAPK) 促凋亡和促自噬信号通路来诱导胰腺癌细胞凋亡和自噬, 而 JNK/SAPK 抑制剂可以逆转该效应。Bai 等<sup>[11]</sup>用水飞蓟宾 (50、100、150  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理人胶质母细胞瘤 A172 和 SR 细胞 48 h 后发现, 水飞蓟宾浓度相关抑制 mTOR、p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K) 和真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 的磷酸化, 诱导胶质母细胞瘤凋亡。Dheeraj 等<sup>[12]</sup>用水飞蓟宾 (25~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理基底细胞癌 ASZ001 细胞、ASZ001-Sant-1 细胞和 ASZ001-GDC-0449 细胞 48 h 后发现, 水飞蓟宾可显著抑制 ASZ001、ASZ001-Sant-1 和 ASZ001-GDC-0449 细胞生长, 通过抑制 EGFR/MAPK/Akt 和 Hedgehog 信号通路抑制细胞增殖、克隆形成, 诱导细胞凋亡。Byun 等<sup>[13]</sup>发现 200  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞 24 h 后细胞增殖抑制率达 50%, 主要通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路下调 MMP-2 表达抑制肿瘤细胞的增殖。Choi 等<sup>[14]</sup>发现水飞蓟宾抑制黏液表皮样癌 MC3 细胞中 ERK1/2 的磷酸化, 上调 Bim 表达, 并促进 PARP 裂解诱导细胞凋亡。Feng 等<sup>[15]</sup>用 100、200  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理人多发性骨髓瘤细胞系 U266 细胞 24 h 后发现, 水飞蓟宾显著降低 U266 细胞中 PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白水平, 且呈剂量相关性, 表明水飞蓟宾通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 U266 细胞增殖; 还发现水飞蓟宾可以抑制 p-Akt、p-mTOR 的表达,

mTOR 抑制剂和 siRNA 敲低 mTOR 可进一步降低 GLI1 和 Bcl-2 表达,表明水飞蓟宾通过抑制 mTOR 通路下调 GLI1 表达。Jiang 等<sup>[16]</sup>研究发现 ALDH1A1 可促进前列腺癌 DU145 细胞的侵袭和转移,其机制是激活视黄酸受体  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) 进而激活 Ets1,水飞蓟宾通过抑制 ALDH1A1 表达抑制 RAR $\alpha$  和 Ets1 激活,进而抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。Fan 等<sup>[17]</sup>分别用 0、20、40、60  $\mu\text{mol/L}$  和 0、40、60、80  $\mu\text{mol/L}$  水飞蓟宾处理人肾癌细胞系 786-O 和 ACHN 细胞 24 h 发现水飞蓟宾通过诱导自噬降解  $\beta$ -catenin,以自噬相关方式抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而抑制肾癌细胞迁移、侵袭、上皮-间质转化和转移。

**1.1.3 抑制糖酵解** 水飞蓟宾可以抑制肿瘤细胞的糖酵解过程,从而发挥抗癌作用。三阴性乳腺癌是一种侵袭性强、预后差且治疗选择有限的乳腺癌亚型,Iqbal 等<sup>[18]</sup>研究发现 EGFR 在三阴性乳腺癌中常过表达,其信号可上调 Myc 表达,而 Myc 作为癌症代谢的关键调控因子能抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP),促进糖酵解,水飞蓟宾可抑制 EGFR-Myc-TXNIP 轴,降低磷酸化表皮生长因子受体 (pEGFR) 和 c-Myc,增加 TXNIP,从而减少三阴性乳腺癌细胞代谢能力和关键糖酵解酶表达,抑制糖酵解等代谢过程,影响细胞增殖。神经胶质瘤是一种侵袭性恶性脑肿瘤,现有治疗方法存在局限性,Wang 等<sup>[19]</sup>使用人 U87、U251、SHG-44 和大鼠 C6 胶质瘤细胞系通过体内外实验后发现,水飞蓟宾通过抑制糖酵解激活自噬,自噬通过促进 p53 磷酸化消耗谷胱甘肽 (GSH) 和半胱氨酸,增加过氧化氢积累,进而触发 BNIP3 依赖的线粒体损伤和凋亡诱导因子核转位 (AIF),导致胶质瘤细胞死亡。还有研究表明水飞蓟宾可抑制鼻咽癌 C666-1 细胞生长,通过干扰低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 和乳酸脱氢酶 A (LDH-A) 介导的糖酵解代谢来下调程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达,进而影响肿瘤细胞的生长和代谢<sup>[20]</sup>。

**1.1.4 影响线粒体功能** 线粒体是肿瘤细胞凋亡调控的关键环节,在肿瘤的发生、发展过程中扮演着关键角色。Si 等<sup>[21]</sup>研究发现,经水飞蓟宾处理后的乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中线粒体质量显著降低,抑制线粒体生物合成,并扰乱线粒体动态平衡;研究还发现水飞蓟宾处理增加了 Caspase-8 和 Bid 的活性,并导致 Bax 表达增加、Bcl-2 表达减少,最终导致细胞色素 c 释放和

Caspase-9 激活。Yu 等<sup>[22]</sup>发现低浓度 (50  $\mu\text{mol/L}$ ) 水飞蓟宾能够促进人表皮癌 A431 细胞增殖,高浓度 (100~400  $\mu\text{mol/L}$ ) 能够显著抑制细胞活力,IC<sub>50</sub> 为 278  $\mu\text{mol/L}$ ,主要通过激活 AMPK/内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 途径增加 A431 细胞内 NO 水平,导致线粒体功能障碍和细胞凋亡,线粒体 eNOS 在该过程中起到关键作用。Choi 等<sup>[14]</sup>研究发现水飞蓟宾使黏液表皮样癌 MC3 和唾液腺癌 HN22 细胞的细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质,降低线粒体膜电位,上调促凋亡蛋白 Bim 的表达和 mRNA 水平,诱导 Bim 从细胞质转移到线粒体,激活线粒体凋亡途径。Kim 等<sup>[23]</sup>发现水飞蓟宾处理前列腺癌细胞系 PC-3 细胞可以使细胞 MMP 发生变化,降低 pro-Caspase-3 水平,增加 PARP 裂解形式;二苯基碘鎓 (DPI) 可抑制水飞蓟宾诱导的细胞凋亡和相关蛋白表达,结果表明水飞蓟宾通过调节 MMP,经 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 产生的线粒体活性氧 (ROS) 诱导细胞凋亡。Si 等<sup>[24]</sup>研究发现水飞蓟宾可影响人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞的线粒体动力学和生物发生,降低 ROS 水平,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

**1.1.5 内质网应激** 内质网应激是细胞在面对内质网功能紊乱时启动的一种自我保护反应机制,在肿瘤的发生、发展以及药物治疗反应中扮演着重要角色。Ham 等<sup>[25]</sup>研究发现水飞蓟宾可剂量相关地增加人绒毛膜癌细胞系 JAR 和 JEG3 细胞葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)、肌醇需求酶 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ) 等内质网应激相关蛋白的表达,激活 UPR 信号通路诱导内质网应激,最终诱导细胞凋亡。

## 1.2 抑制肿瘤侵袭和转移

**1.2.1 抑制肿瘤细胞上皮-间质转化** 水飞蓟宾可通过抑制上皮-间质转化来抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。Xie 等<sup>[26]</sup>研究发现水飞蓟宾可以抑制乳头状甲状腺癌细胞系 TPC-1 和 K1 细胞的增殖和迁移,使细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,降低纤连蛋白 1 (FN1)、钙黏蛋白 2/N-钙黏蛋白 (CDH2)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、PD-L1 的 mRNA 和蛋白水平,影响 FN1/Akt/CCND1 和 FN1/Akt/Snail 信号通路,抑制上皮-间质转化过程。有研究发现,高剂量水飞蓟宾可以抑制人纤维肉瘤细胞系 HT1080 细胞 MMP-9、MMP-2、IL-1 $\beta$  和 p-p38,阻止细胞侵袭<sup>[27]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 是上皮-间质转

化的重要调节因子，可诱导膀胱移行细胞癌的迁移和侵袭。Li 等<sup>[28]</sup>研究发现 TGF-β1 促进膀胱癌 T24 和 253J 细胞迁移和侵袭，而水飞蓟宾可以通过下调 TGF-β1 存在时环氧化酶-2 (COX-2)、N-cadherin、Vimentin、β-catenin 和锌指 E 盒结合同源盒 1 (ZEB1) 表达，上调 E-cadherin 表达来抑制上皮-间质转化。

**1.2.2 抑制肿瘤血管生成** 水飞蓟宾可以通过降低血管内皮生长因子 (VEGF)、HIF-1α、COX-2 和血管生成素 (Ang) 水平抑制肿瘤血管生成。Sameri 等<sup>[29]</sup>提取水飞蓟宾处理后的小鼠结肠癌细胞系 CT26 细胞总 RNA，合成 cDNA，进行实时定量 PCR 检测相关基因表达，发现水飞蓟宾显著降低 CT26 细胞中 *HIF-1α*、*COX-2*、*VEGF*、*Ang-2* 和 *Ang-4* mRNA 水平，进而抑制肿瘤血管生成。Ravichandr 等<sup>[30]</sup>研究发现水飞蓟宾可以显著降低以氧化偶氮甲烷 (AOM) 诱导的结肠癌 A/J 小鼠诱导型一氧化

氮合酶 (iNOS)、COX-2 和 VEGF 水平，进而抑制肿瘤血管生成。Singh 等<sup>[31]</sup>将 HT29 细胞接种到裸鼠体内建立裸鼠移植瘤模型，发现水飞蓟宾可以降低肿瘤微血管密度和 VEGF 表达，还下调 iNOS、NOS3、COX-1、COX-2 和 HIF-1α 的表达，抑制肿瘤血管生成。

### 1.3 其他作用

Wei 等<sup>[32]</sup>研究发现水飞蓟宾可以增加人卵巢癌细胞系 OVCAR3 和 SKOV3 细胞 ROS 生成，与异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 结合，并降低其活性，细胞内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 水平降低，NADP/NADPH 比值显著增加，影响 NADPH 和氧化还原平衡，抑制肿瘤细胞增殖。Rugamba 等<sup>[7]</sup>发现水飞蓟宾可以抑制非小细胞肺癌细胞肿瘤球形成，下调干细胞标记物 SOX2、八聚体结合转录因子 4 (OCT4) 和 NANOG 表达。

水飞蓟宾抗肿瘤作用机制见表 1。

表 1 水飞蓟宾抗肿瘤作用机制  
Table 1 Anti-tumor mechanisms of silibinin

| 药理作用     | 肿瘤类型   | 细胞/动物模型                                 | 作用机制                                                                   | 文献 |
|----------|--------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----|
| 调控相关蛋白   | 腺样囊性癌  | ACC2 细胞                                 | cleaved-Caspase3、MMP-3↓, PPARα、JAK↑                                    | 2  |
|          | 肺癌     | H1975、LLC 细胞、LCC 异种移植小鼠                 | p53↑, Bcl-2↓, CD8 <sup>+</sup> T 细胞↑                                   | 3  |
|          |        | A549 细胞                                 | cleaved Caspase-9、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP↑                       | 4  |
|          |        | A549、H460、H292 细胞                       | G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期停滞, p21、p27↑, CDK4、Cyclin D1、cyclin E↓ | 7  |
| 调控相关信号通路 | 子宫内膜癌  | Ishikawa、RL-952 细胞                      | STAT3 磷酸化、Survivin、Bcl-2、Cyclin D1、Cyclin B1、SREBP1↓                   | 5  |
|          | 肾癌     | RCC 细胞                                  | Caspase-3、PARP↑, GLT1、Bcl-2↓                                           | 6  |
|          | 宫颈癌    | HeLa 细胞                                 | ERK/p38MAPK 信号通路↑, MMP-2、MMP-9↓                                        | 8  |
|          | 肝癌     | HepG2、Huh7 细胞                           | HGF/c-Met、Wnt/β-catenin、PI3K/Akt/mTOR 信号通路↓                            | 9  |
|          |        | SW1990 细胞                               | JNK/SAPK 信号通路↑                                                         | 10 |
|          |        | A172、SR 细胞                              | mTOR、p70S6K、4E-BP1↓                                                    | 11 |
|          | 基底细胞癌  | ASZ001、ASZ001-Sant-1、ASZ001-GDC-0449 细胞 | EGFR/MAPK/Akt、Hh 信号通路↓                                                 | 12 |
|          |        | MDA-MB-231 细胞                           | JAK2/STAT3 信号通路、MMP-2↓                                                 | 13 |
|          | 黏液表皮样癌 | MC3 细胞                                  | ERK1/2 磷酸化↑, Bim、PARP 裂解↑                                              | 14 |
|          | 骨髓瘤    | U266 细胞                                 | PI3K/Akt/mTOR 信号通路↓                                                    | 15 |
|          | 前列腺癌   | DU145 细胞 BALB/c 裸鼠荷瘤模型                  | ALDH1A1、RARα、Ets1↓                                                     | 16 |

表 1 (续)

| 药理作用     | 肿瘤类型   | 细胞/动物模型               | 作用机制                                                           | 文献 |
|----------|--------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|----|
| 抑制糖酵解    | 肾癌     | 786-O、ACHN 细胞         | Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路↓                                    | 17 |
|          | 乳腺癌    | MDA-MB-231、BT549 细胞   | pEGFR、c-Myc↓, TXNIP↑, 糖酵解↓                                     | 18 |
|          | 神经胶质瘤  | U87、U251、SHG-44、C6 细胞 | 糖酵解↓, 自噬、线粒体损伤、AIF+                                            | 19 |
|          | 鼻咽癌    | C666-1 细胞             | 糖酵解、PD-L1↓                                                     | 20 |
| 影响线粒体功能  | 乳腺癌    | MCF-7、MDA-MB-231 细胞   | 线粒体生物合成↓, Caspase-8、Bid、Bax↑, Bcl-2↓, Caspase-9+               | 21 |
|          |        | MDA-MB-231 细胞         | ROS↓                                                           | 24 |
|          | 表皮癌    | A431 细胞               | AMPK/eNOS+, NO↑                                                | 22 |
|          | 黏液表皮样癌 | MC3 细胞                | 线粒体膜电位↓, Bim、mRNA↑, 线粒体凋亡+                                     |    |
| 内质网应激    | 前列腺癌   | PC-3 细胞               | procaspase-3↓, PARP 裂解↑, 线粒体 ROS+                              | 23 |
|          | 绒毛膜癌   | JAR、JEG3 细胞           | GRP78、PERK、IRE1 $\alpha$ ↑, 内质网应激+                             | 25 |
| 抑制肿瘤细胞   | 甲状腺癌   | TPC-1、K1 细胞           | FN1/Akt/CCND1、FN1/Akt/Snail 信号通路↓                              | 26 |
| 上皮间质转化   | 纤维肉瘤   | HT1080 细胞             | MMP-9、MMP-2、IL-1 $\beta$ 、p-p38↓                               | 27 |
|          | 膀胱癌    | T24、253J 细胞           | COX-2、N-cadherin、Vimentin、 $\beta$ -catenin、ZEB1↓, E-cadherin↑ | 28 |
| 抑制肿瘤血管生成 | 结肠癌    | CT26 细胞               | HIF-1 $\alpha$ 、COX-2、VEGF、Ang-2、Ang-4↓                        | 29 |
|          |        | AOM 诱导的结肠癌、A/J 小鼠模型   | iNOS、COX-2、VEGF↓                                               | 30 |
| 代谢重编程    | 结肠腺癌   | HT29 裸鼠移植瘤模型          | VEGF、iNOS、NOS3、COX-1、COX-2、HIF-1 $\alpha$ ↓                    | 31 |
|          | 卵巢癌    | OVCAR3、SKOV3 细胞       | ROS、NADP/NADPH 比值↑                                             | 32 |
| 肿瘤干性削弱   | 肺癌     | A549、H460、H292 细胞     | 肿瘤球形成↓, SOX2、OCT4、NANOG↓                                       | 7  |

↑: 促进或增加; ↓: 抑制或减少; +: 激活。  
↑: promote or increase; ↓: inhibit or decrease; +: activate.

2 水飞蓟宾联合用药抗肿瘤作用

2.1 协同增敏

王敏珊等<sup>[33]</sup>通过 CCK-8 法测得水飞蓟宾和阿法替尼对卵巢癌 SKOV3 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 81.2、1.9  $\mu$ mol/L, 分别给予 SKOV3 细胞水飞蓟宾 (1/4 IC<sub>50</sub>)、阿法替尼 (1/4 IC<sub>50</sub>)、水飞蓟宾 (1/4 IC<sub>50</sub>) 联用阿法替尼 (1/4 IC<sub>50</sub>) 处理 48 h 后, 发现水飞蓟宾和阿法替尼均降低了黏着斑激酶 (FAK) 的产生; 与阿法替尼组相比, 联合用药组抑制效果更显著, 其机制可能是通过破坏细胞骨架和减少 FAK 的形成来抑制 SKOV3 细胞的侵袭能力。Guo 等<sup>[34]</sup>研究发现白藜芦醇与水飞蓟宾联用可以通过诱导 G<sub>2</sub>/M 期阻滞和增加 Bax/Bcl-2 比值增强对人肝癌细胞系 HepG2 细胞和 H22 荷瘤小鼠的抗癌作用。水飞蓟宾与 5-氟尿嘧啶联合使用可有效抑制 CD44v6 表达的结肠癌细胞增殖, 研究表明 5-氟尿嘧啶联合水飞蓟宾处理人结肠癌细胞系 HCT116 细胞可显著下调 CD44v6、Nanog、CTNNB1 和 CDKN2A 表达, 上

调 E-cadherin 表达, 影响肿瘤细胞的干性和上皮-间质转化过程<sup>[35]</sup>。Mao 等<sup>[36]</sup>发现索拉非尼与水飞蓟宾联合使用在体外和体内均表现出显著的协同细胞毒性, 降低肝癌 Bel-7404 细胞的克隆形成能力, 通过 Western blotting 分析发现, 联合使用可显著降低 STAT3、Akt、p38MAPK 和 ERK 的磷酸化水平。

2.2 降低不良反应

Chi 等<sup>[37]</sup>通过体内实验发现水飞蓟宾可剂量相关减轻顺铂诱导的荷瘤小鼠体质量下降、减缓摄食量减少、增强握力、缩小肿瘤体积, 并减少肌肉和脂肪等组织质量损失, 另外水飞蓟宾还可以降低顺铂处理小鼠肌肉中 ROS 水平, 增加抗氧化酶 mRNA 和 Nrf2 蛋白表达, 调节谷胱甘肽含量, 进而减轻氧化应激反应; 此外, 研究还发现水飞蓟宾可以下调顺铂处理小鼠肌肉中 MAFbx 蛋白表达、上调肌球蛋白重链 (MyHC) 和肌细胞生成素 (MyoG) 蛋白表达, 同时影响 ERK/JNK-FoxO 通路减少肌肉萎缩。Gioti 等<sup>[38]</sup>发现阿霉素单独使用可以上调 PC-3

前列腺癌细胞系微管相关蛋白 1 轻链  $\beta$ -II (LC3-II) 蛋白和自噬相关基因 *LC3A*、*Beclin1*、*ULK1*、*AMBRA1* 的表达,而水飞蓟宾与阿霉素联合可进一步增强 LC3-II 表达,阻断阿霉素诱导的保护性自噬,促进 PC-3 细胞凋亡。有研究发现水飞蓟宾 (25  $\mu$ mol/L)、紫杉醇 (10 nmol/L) 单独处理使胃癌 SGC-7901 细胞 G<sub>2</sub>/M 期比例增加,联合处理后该比例进

一步升高,同时 G<sub>1</sub> 和 S 期细胞数量减少,联合处理还下调了细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (Cdc2) 和 M 期诱导磷酸酶 3 (Cdc25C) 的表达,抑制了 Cdc25C/Cyclin B1/Cdc2 通路,表明水飞蓟宾辅助紫杉醇治疗可降低紫杉醇的用药剂量,进而减低不良反应<sup>[39]</sup>。

水飞蓟宾联合用药抗肿瘤作用机制见表 2。

表 2 水飞蓟宾联合用药抗肿瘤作用机制  
Table 2 Anti-tumor mechanisms of silibinin in combination therapy

| 联用药物   | 肿瘤类型 | 细胞/模型             | 作用机制                                                                       | 药理作用           | 文献 |
|--------|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----|
| 阿法替尼   | 卵巢癌  | SKOV3、CP70 细胞     | 破坏细胞骨架, FAK↓                                                               | 协同, 抑制细胞侵袭     | 33 |
| 白藜芦醇   | 肝癌   | HepG2 细胞、H22 荷瘤小鼠 | 诱导 G <sub>2</sub> /M 期阻滞, Bax/Bcl-2 比值↑                                    | 协同, 抑制细胞增殖     | 34 |
| 5-氟尿嘧啶 | 结肠癌  | HCT116 细胞         | CD44v6、Nanog、CTNNB1、CDKN2A↓, E-cadherin↑                                   | 协同增效           | 35 |
| 索拉菲尼   | 肝癌   | Bel-7404 细胞       | STAT3、AKT、p38MAPK、ERK 磷酸化↓                                                 | 协同增效           | 36 |
| 顺铂     | 肺癌   | LLC 肺癌荷瘤小鼠模型      | 恶病质、肌肉 ROS↓, 抗氧化酶 mRNA、Nrf2↑, 减轻氧化应激, MAFbx、ERK/JNK-FoxO 信号通路↓, MyHC、MyoG↑ | 降低不良反应         | 37 |
| 阿霉素    | 前列腺癌 | PC-3 细胞           | LC3-II↑                                                                    | 诱导细胞凋亡         | 38 |
| 紫杉醇    | 胃癌   | SGC-7901 细胞       | G <sub>2</sub> /M 比例↑, G <sub>1</sub> 、S 期↓, Cdc25C/Cyclin B1/Cdc2 信号通路↓   | 减少用药剂量, 降低不良反应 | 39 |

↑: 促进或增加; ↓: 抑制或减少。  
↑: promote or increase; ↓: inhibit or decrease.

### 3 结语

水飞蓟宾为一种天然的黄酮类化合物,关于其抗肿瘤作用的多项研究揭示了在肿瘤治疗领域中的巨大潜力,已有大量研究从不同角度探索水飞蓟宾单用和联合使用抗肿瘤的作用机制。水飞蓟宾单独使用时可以作用于多个分子靶点,通过调控蛋白表达、调节相关信号通路、抑制糖酵解和影响细胞代谢来抑制肿瘤细胞的增殖和凋亡,并抑制肿瘤细胞上皮-间质转化和血管生成;与其他放化疗药物联用还具有协同增敏、增效以及降低不良反应的作用。水飞蓟宾可通过多种机制发挥抗肿瘤作用,但其具体分子机制还存在诸多未知,如在调控相关信号通路方面,虽然发现水飞蓟宾可影响 ERK/p38MAPK、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路,但这些通路之间的相互作用尚未完全阐明;在诱导肿瘤细胞的凋亡过程中,除了已知的相关蛋白和信号通路,可能还存在其他未被发现的关键分子和调控机制。

此外,水飞蓟宾在体内的药动学特性,如吸收、分布和代谢等,还需要更深入的研究。在水飞蓟宾的溶解度和生物利用度方面,Tartari 等<sup>[40]</sup>研究开发了水飞蓟宾负载的纳米乳液,其具有良好的理化性质、稳定性、黏膜黏附性和流变学特性,有望克服其溶解度和生物利用度的问题。因此,未来水飞蓟宾的研究应聚焦于其分子机制的进一步阐明和临床应用的优化,通过动物模型的抗肿瘤效果评估,结合毒理学评估,可以为水飞蓟宾的安全性和有效性提供依据,同时收集更多临床试验数据,分析水飞蓟宾在不同肿瘤类型和不同患者群体中的疗效,不断优化水飞蓟宾作为抗肿瘤药物的开发,以期达到治疗肿瘤的新突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Center*,

- 2024, 4(1): 47-53.
- [2] Li P H, Wang D X, Yang X L, *et al.* Anti-tumor activity and mechanism of silibinin based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1901.
- [3] 张玉如, 田旭萍, 肖伟, 等. 基于系统药理学研究水飞蓟治疗肺癌的作用机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(11): 3357-3366.
- [4] Zhang G Q, Wang L, Zhao L M, *et al.* Silibinin induces both apoptosis and necroptosis with potential anti-tumor efficacy in lung cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2024, 24(18): 1327-1338.
- [5] Shi Z Z, Zhou Q, Gao S H, *et al.* Silibinin inhibits endometrial carcinoma via blocking pathways of STAT3 activation and SREBP1-mediated lipid accumulation [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 70-80.
- [6] Ma Z K, Liu W, Zeng J, *et al.* Silibinin induces apoptosis through inhibition of the mTOR-GLI1-BCL2 pathway in renal cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2461-2468.
- [7] Rugamba A, Kang D Y, Sp N, *et al.* Silibinin regulates tumor progression and tumorsphere formation by suppressing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1632.
- [8] 付晴晴, 刘婷婷, 易念华. 水飞蓟宾对宫颈癌 HeLa 细胞增殖和侵袭能力的影响及机制研究 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2023, 52(6): 756-760.
- [9] Yassin N Y S, AbouZid S F, El-Kalaawy A M, *et al.* Silybum marianum total extract, silymarin and silibinin abate hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma growth via modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ $\beta$ -catenin, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112409.
- [10] Zhang X K, Jiang J W, Chen Z W, *et al.* Silibinin inhibited autophagy and mitochondrial apoptosis in pancreatic carcinoma by activating JNK/SAPK signaling [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(9): 152530.
- [11] Bai Z L, Tay V, Guo S Z, *et al.* Silibinin induced human glioblastoma cell apoptosis concomitant with autophagy through simultaneous inhibition of mTOR and YAP [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6165192.
- [12] Dheeraj A, Rigby C M, O'Bryant C L, *et al.* Silibinin treatment inhibits the growth of Hedgehog inhibitor-resistant basal cell carcinoma cells via targeting EGFR-MAPK-Akt and Hedgehog signaling [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 999-1007.
- [13] Byun H J, Darvin P, Kang D Y, *et al.* Silibinin downregulates MMP2 expression via Jak2/STAT3 pathway and inhibits the migration and invasive potential in MDA-MB-231 cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3270-3278.
- [14] Choi E S, Oh S, Jang B, *et al.* Silymarin and its active component silibinin act as novel therapeutic alternatives for salivary gland cancer by targeting the ERK1/2-Bim signaling cascade [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(3): 235-246.
- [15] Feng N, Luo J M, Guo X M. Silybin suppresses cell proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3243-3248.
- [16] Jiang Y, Song H B, Jiang L, *et al.* Silybin prevents prostate cancer by inhibited the ALDH1A1 expression in the retinol metabolism pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 574394.
- [17] Fan Y Z, Hou T, Dan W C, *et al.* Silibinin inhibits epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma through autophagy-dependent Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1341-1350.
- [18] Iqbal M A, Chattopadhyay S, Siddiqui F A, *et al.* Silibinin induces metabolic crisis in triple-negative breast cancer cells by modulating EGFR-MYC-TXNIP axis: Potential therapeutic implications [J]. *FEBS J*, 2021, 288(2): 471-485.
- [19] Wang C C, He C, Lu S, *et al.* Autophagy activated by silibinin contributes to glioma cell death via induction of oxidative stress-mediated BNIP3-dependent nuclear translocation of AIF [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 630.
- [20] Sellam L S, Zappasodi R, Chettibi F, *et al.* Silibinin down-regulates PD-L1 expression in nasopharyngeal carcinoma by interfering with tumor cell glycolytic metabolism [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 690: 108479.
- [21] Si L L, Liu W W, Hayashi T, *et al.* Silibinin-induced apoptosis of breast cancer cells involves mitochondrial impairment [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671: 42-51.
- [22] Yu Y, Li L F, Tao J, *et al.* Silibinin induced apoptosis of human epidermal cancer A431 cells by promoting mitochondrial NOS [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(7): 714-726.
- [23] Kim S H, Kim K Y, Yu S N, *et al.* Silibinin induces mitochondrial NOX4-mediated endoplasmic reticulum stress response and its subsequent apoptosis [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 452.
- [24] Si L L, Fu J N, Liu W W, *et al.* Silibinin inhibits migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells through induction of mitochondrial fusion [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1-2): 189-201.
- [25] Ham J, Lim W, Bazer F W, *et al.* Silibinin stimulates apoptosis by inducing generation of ROS and ER stress in

- human choriocarcinoma cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1638-1649.
- [26] Xie W J, Li H S, Lin Q, *et al.* Network pharmacological analysis and experimental validation of the effects of silybin on proliferation, migration, and immunotherapy of papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024, 24(6): 672-690.
- [27] Jo A I, Kim M M. Silibinin inhibits cell invasion through the inhibition of MMPs, p-p38, and IL-1 $\beta$  in human fibrosarcoma cells [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(4): 64.
- [28] Li F, Sun Y, Jia J, *et al.* Silibinin attenuates TGF- $\beta$ 1-induced migration and invasion via EMT suppression and is associated with COX-2 downregulation in bladder transitional cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3543-3550.
- [29] Sameri S, Mohammadi C, Mehrabani M, *et al.* Targeting the hallmarks of cancer: The effects of silibinin on proliferation, cell death, angiogenesis, and migration in colorectal cancer [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 160.
- [30] Ravichandr K, Velmurugan B, Gu M, *et al.* Inhibitory effect of silibinin against azoxymethane-induced colon tumorigenesis in A/J mice [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(18): 4595-4606.
- [31] Singh R P, Gu M, Agarwal R. Silibinin inhibits colorectal cancer growth by inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 2043-2050.
- [32] Wei Z B, Ye S G, Feng H P, *et al.* Silybin suppresses ovarian cancer cell proliferation by inhibiting isocitrate dehydrogenase 1 activity [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(9): 3032-3043.
- [33] 王敏珊, 董迅, 赵伟欣, 等. 水飞蓟宾联合阿法替尼抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭的机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(22): 2908-2914.
- [34] Guo A L, Chang Y X, Lin J J, *et al.* Resveratrol enhances anticancer effects of silybin on HepG2 cells and H22 tumor-bearing mice via inducing G<sub>2</sub>/M phase arrest and increasing Bax/Bcl-2 ratio [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(1): 89-98.
- [35] Patel S, Waghela B, Shah K, *et al.* Silibinin, A natural blend in polytherapy formulation for targeting Cd44v6 expressing colon cancer stem cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16985.
- [36] Mao J, Yang H B, Cui T T, *et al.* Combined treatment with sorafenib and silibinin synergistically targets both HCC cells and cancer stem cells by enhanced inhibition of the phosphorylation of STAT3/ERK/AKT [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832: 39-49.
- [37] Chi M Y, Zhang H, Wang Y X, *et al.* Silibinin alleviates muscle atrophy caused by oxidative stress induced by cisplatin through ERK/FoxO and JNK/FoxO pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5694223.
- [38] Gioti K, Papachristodoulou A, Benaki D, *et al.* Silymarin enriched extract (*Silybum marianum*) additive effect on doxorubicin-mediated cytotoxicity in PC-3 prostate cancer cells [J]. *Planta Med*, 2019, 85(11-12): 997-1007.
- [39] Zhang Y X, Ge Y K, Ping X, *et al.* Synergistic apoptotic effects of silibinin in enhancing paclitaxel toxicity in human gastric cancer cell lines [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1835-1841.
- [40] Tartari A P S, Jacumazo J, Lorenzett A K P, *et al.* Development and characterization of silibinin-loaded nanoemulsions: A promising mucoadhesive platform for enhanced mucosal drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2): 192.

【责任编辑 解学星】