

黄芪甲苷抗肝癌的药理作用研究进展

韩雪晴, 姜玲, 姜颖, 赵炜明*

黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 肝癌是全球第 5 大癌症致死病因, 发病率和死亡率居高不下。黄芪甲苷是黄芪中的关键活性成分, 具有广泛的药理活性。黄芪甲苷通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和迁移、调控能量代谢重编程、逆转肿瘤多药耐药、调节机体免疫系统防治肝癌。总结了黄芪甲苷抗肝癌的药理作用研究进展, 以为黄芪甲苷在肝癌精准治疗中的临床转化提供依据, 并为抗肿瘤新药研发提供思路。

关键词: 黄芪甲苷; 肝癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 迁移和侵袭; 能量代谢重编程; 耐药; 免疫系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2391-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.041

Advances on pharmacological effects of astragaloside IV against hepatocellular carcinoma

HAN Xueqing, JIANG Ling, JIANG Ying, ZHAO Weiming

School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma is the fifth leading cause of cancer death in the world, with high incidence rate and mortality. Astragaloside IV is a key active ingredient in *Astragali Radix*, with a wide range of pharmacological activities. Astragaloside IV inhibits cell proliferation, induces cell apoptosis, suppresses cell invasion and migration, regulates energy metabolism reprogramming, reverses tumor multidrug resistance, and regulates the body's immune system to prevent and treat hepatocellular carcinoma. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of astragaloside IV against hepatocellular carcinoma, in order to provide a basis for the clinical translation of astragaloside IV in precision treatment on hepatocellular carcinoma and to provide ideas for the development of new anti-tumor drugs.

Key words: astragaloside IV; hepatocellular carcinoma; cell proliferation; cell apoptosis; migration and invasion; energy metabolism reprogramming; resistance; immune system

肝癌是全球第 5 大癌症致死病因, 发病率和死亡率居高不下^[1]。当前治疗依赖手术、放疗和化疗, 但手术复发风险高, 放化疗容易引发毒性反应^[2]。化疗还可能导致耐药性、降低疗效, 并加重经济负担^[3]。因此, 研发高效低毒且成本可控的治疗药物至关重要。中药因多靶点、多通路、协同作用优势, 成为低成本、低不良反应的治疗选择, 在肝癌治疗中具有重要价值^[4]。研究表明, 一些中药成分可有效抑制肝癌细胞的增殖和转移, 且现有研究中未发现明显的不良反应^[5]。黄芪甲苷是传统中药黄芪中的关键活性成分, 属于四环三萜皂苷类化合物, 作

为黄芪质量控制的成分标志物之一, 《中国药典》2020 年版一部规定其在黄芪药材干燥品中的质量分数不得低于 0.080%^[6]。近年来研究显示, 黄芪甲苷具有广泛的药理活性, 涵盖抗癌、抗炎、调节血糖、抗纤维化等作用^[7], 尤其在抗肿瘤领域展现出显著潜力, 在肝癌、肺癌、结直肠癌等多种肿瘤模型中均表现出明确的抑制效应^[8]。黄芪甲苷通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和迁移、调控能量代谢重编程、逆转肿瘤多药耐药、调节机体免疫系统防治肝癌。本文总结了黄芪甲苷抗肝癌的药理作用研究进展, 以为黄芪甲苷在肝癌精准

收稿日期: 2025-05-16

基金项目: 黑龙江省自然科学基金计划项目 (LH2023H072, PL2024H244)

作者简介: 韩雪晴, 女, 助教, 博士研究生, 研究方向为中医药抗肿瘤的分子生物学研究。E-mail: 1304159590@qq.com

*通信作者: 赵炜明, 教授, 硕博博士生导师, 从事中医药抗肿瘤的分子生物学研究。E-mail: zhaowm1969@163.com

治疗中的临床转化提供依据,并为抗肿瘤新药研发提供思路。

1 抑制细胞增殖

癌细胞的失控增殖作为恶性肿瘤进展的关键驱动因素,不仅是肝癌演进的标志性特征,更直接影响肿瘤的侵袭转移、血管生成和患者预后^[9],因此抑制肿瘤细胞异常增殖成为抗癌治疗的核心策略之一。在 HepG2 肝癌原位裸鼠模型中,采用 20 mg/kg 黄芪甲苷、100 mg/kg 姜黄素及二者联合用药连续 ig 给药 21 d,结果各处理组均可显著抑制肿瘤生长和血管生成。进一步研究发现,黄芪甲苷与姜黄素对血管生成相关因子成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2)、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、肝细胞生长因子 (HGF)、血栓形成相关因子组织因子 (TF) 和凝血因子 VII (FVII) 均呈现协同抑制效应^[10]。在二乙基亚硝胺/四氯化碳/乙醇诱导的原发性肝癌小鼠模型中,黄芪甲苷 (20、40、80 mg/kg) 连续干预 20 周后,小鼠肝癌发生率显著降低。黄芪甲苷可以通过抑制肝纤维化调控 pSmad3C/3L 和核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素氧合酶-1 (HO-1) 信号通路,抑制肝癌的发生、发展^[11]。体外研究表明,0.5 μg/mL 亚砷酸钠与 0.8 μg/mL 黄芪甲苷联合处理可通过靶向磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路发挥协同抗肿瘤作用,显著抑制 HepG2 细胞增殖^[12]。另有研究表明,2.5、5.0、10.0 μmol/L 黄芪甲苷以剂量相关显著抑制 HepG2 细胞增殖,并诱导凋亡。其作用机制包括下调增殖标志物 Ki67,调控氧化应激水平,并通过抑制核因子-κB (NF-κB) 信号通路活化发挥抗肝癌细胞活性^[13]。Qi 等^[14]研究证实,150 μg/mL 黄芪甲苷可通过下调 HepG2 细胞中 Vav3.1 表达发挥抗肝癌作用。以上研究表明,黄芪甲苷可通过抑制血管生成、血栓因子、诱导细胞凋亡、调控信号通路抑制细胞增殖,从而发挥抗肝癌作用。

2 诱导细胞凋亡

肿瘤细胞的异常增殖常伴随凋亡调控机制的异常,诱导其凋亡已成为抗肿瘤治疗的核心策略之一^[15-16]。研究表明,45、90、180 μg/mL 黄芪甲苷可显著抑制 HepG2 细胞的迁移、侵袭和增殖。经过处理 48 h 后,细胞凋亡率呈剂量相关升高 (2.43%、15.58%、21.46%),并阻滞细胞周期 G₁ 向 G₂ 期进展。其作用机制可能是上调转化生长因子 β1 (TGF-

β1) mRNA 表达,抑制 VEGF 信号通路中血管内皮生长因子 A (VEGFA) 表达,发挥抗肝癌效应^[17]。在 SK-Hep1 和 Hep3B 肝癌细胞系中,黄芪甲苷 (200、400 μmol/L) 可通过上调半胱天冬酶 (Caspase)-3、Caspase-8、Caspase-9 表达诱导凋亡,将细胞周期阻滞于 G₁ 期,并抑制细胞侵袭和抗凋亡信号^[18]。研究发现,25、50、100 nmol/L 黄芪甲苷通过上调 HepG2 细胞 Caspase-3 和 Caspase-9 水平诱导凋亡,同时显著抑制 Wnt/β-连环蛋白 (β-catenin) /T 细胞因子 4 (TCF-4) 信号通路,抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力^[19]。Cui 等^[20]研究证实,黄芪甲苷在 5~80 μg/mL 呈浓度相关显著上调 miR-150-5p 的表达,并降低 β-catenin 的蛋白水平,通过调控 miR-150-5p/β-catenin 信号轴促进细胞凋亡,进而抑制肝细胞癌进展。以上结果表明,黄芪甲苷可通过上调促凋亡蛋白并调控相关信号通路诱导肝癌细胞凋亡。

3 抑制细胞侵袭和迁移

肝癌细胞高侵袭转移特性是预后不良的核心机制,靶向抑制其侵袭迁移已成为治疗关键靶点。Qin 等^[21]研究证实,10、50、100 μg/mL 黄芪甲苷呈剂量相关抑制 Huh7 和 MHCC97-H 细胞侵袭迁移。其作用机制为靶向 Akt/糖原合成酶激酶 3β (GSK-3β) /β-catenin 信号轴,通过抑制 Akt 磷酸化、阻断 GSK-3β 失活,促进 β-catenin 蛋白降解,最终阻滞上皮-间质转化关键转录因子核转位。HepG2 细胞经黄芪甲苷 (25、50、100 nmol/L) 处理后,上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达显著上调,神经钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 表达显著下调,表明黄芪甲苷可通过调控上皮-间质转化过程抑制 HepG2 细胞侵袭和迁移^[19]。研究表明,160 μg/mL 黄芪甲苷可呈时间、剂量相关下调肝细胞癌细胞中 lncRNA-ATB,通过抑制上皮-间质转化和失活白细胞介素-11/信号转导和转录激活因子 3 (IL-11/STAT3) 通路调控肝细胞癌细胞生物学行为,进而诱导凋亡、抑制侵袭,并降低细胞活力^[22]。上述研究表明,黄芪甲苷主要通过调控上皮-间质转化过程抑制肝癌细胞的侵袭和迁移。

4 调控能量代谢重编程

葡萄糖作为活细胞的关键能源,更是肿瘤细胞的主要能量和物质基础。肿瘤细胞通过有氧糖酵解 (Warburg 效应) 获取能量,该过程既为细胞代谢提供 ATP,产生的碳骨架又参与脂类、氨基酸等生物

大分子合成,为癌细胞快速增殖提供物质基础^[23]。反之,阻断糖酵解通路可逆转肿瘤的代谢优势。赖氨酸乙酰转移酶 2A (KAT2A) 作为组蛋白乙酰转移酶,主要通过催化乙酰基转移调控基因表达。磷酸甘油酸变位酶 1 (PGAM1) 是糖酵解关键酶,与肿瘤细胞增殖和存活密切相关。研究发现, KAT2A 介导的 PGAM1 琥珀酰化可促进癌细胞代谢重编程,并增强其抗氧化能力,因此该机制或为肿瘤治疗提供新潜在靶点。Zhu 等^[24]研究表明,黄芪甲苷 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可显著抑制 SNU-182、Huh7 细胞增殖,表现为细胞活力下降、葡萄糖摄取减少、乳酸生成和细胞外酸化率剂量相关性降低,同时细胞内琥珀酰化修饰水平显著下调。在机制上,过表达 KAT2A 可逆转黄芪甲苷对上述代谢指标和增殖的抑制作用。进一步研究表明,黄芪甲苷通过特异性抑制 KAT2A 介导的 PGAM1 Lys161 位点琥珀酰化修饰,阻断糖酵解关键酶激活,从而遏制肝癌细胞的能量代谢重编程和异常增殖。肝脏保护研究证实,黄芪甲苷通过上调肝细胞水通道蛋白 9 (AQP9) 表达促进甘油跨膜摄取,并增强糖异生,同时调节脂解、糖酵解和糖原代谢,重构能量代谢网络,为肝脏再生提供必需底物^[25]。这些发现为黄芪甲苷在肝癌治疗中的潜在临床应用提供了新的理论依据。

5 逆转肿瘤多药耐药

肿瘤多药耐药指肿瘤细胞对多种化疗药物产生耐药,是肿瘤治疗的主要挑战。其重要机制涉及 ABC 转运蛋白家族成员的过度表达,如 P-糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 等,通过减少药物蓄积或削弱细胞毒性引发耐药^[26]。大量研究表明,黄芪甲苷可通过靶向调控肿瘤多药耐药相关信号通路逆转耐药表型,显著增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性。Wang 等^[27]研究表明,黄芪甲苷 (0.1 mmol/L) 通过抑制 JNK/c-Jun/AP-1 信号通路下调 *MDR1* 基因表达,成功逆转了 Bel-7402/FU 耐药细胞株的药物耐受性。Qu 等^[28]研究表明,黄芪甲苷 (0.4、4.0、40.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 可显著抑制 HepG2 细胞中 MRP2 的过表达,进而提高肝癌细胞对顺铂的化疗敏感性。在 H22 荷瘤小鼠模型中进一步证实,ip 给予 50 mg/kg 黄芪甲苷可显著抑制肿瘤组织中 MRP2 的过表达。在 Huh-7 肝癌裸鼠移植瘤模型中,ig 给予黄芪甲苷 (12 mg/kg) 联合阿帕替尼 (10 mg/kg) 可显著抑制肿瘤生长,并诱导细胞凋亡。细胞水平研究显示,阿帕替尼 (1.25、2.50、5.00、10.00 $\mu\text{mol}/\text{L}$)

与黄芪甲苷 (12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 单药均能抑制 Huh-7 细胞增殖,并诱导凋亡,两药联合通过协同抑制 Janus 激酶 2 (JAK2) /STAT3 通路进一步增强对增殖、迁移、侵袭的抑制作用,并显著提升促凋亡效应^[29]。这些发现为化疗药物与黄芪甲苷联合用于肝癌治疗提供了重要的理论支撑。

6 调节机体免疫系统

肿瘤相关巨噬细胞作为肿瘤微环境中的关键炎症细胞,极化为 M2 表型后可通过促进血管生成、增强肿瘤侵袭能力和抑制抗肿瘤免疫微环境显著加速肿瘤进展^[30]。Min 等^[31]通过体内外实验证实:体外实验中,以 0、50、80、100、120、150 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 黄芪甲苷作用于 Huh-7 细胞 24、48 h 后,可剂量相关抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力;体内研究通过皮下移植瘤小鼠模型进一步验证,以 ig 给予 0、40、80、100 mg/kg 黄芪甲苷,1 次/3 d,连续干预 40 d 后,同样呈现显著的剂量相关抑制效应。机制研究表明,该药物的作用机制与抑制肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型极化,并靶向调控 TLR4/NF- κ B/STAT3 信号通路密切相关。肿瘤免疫抑制微环境的形成与程序性死亡配体 1 (PD-L1) 异常高表达密切相关。体外研究显示,黄芪甲苷 (0、10、20、40、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 对 Huh-7 和 SMMC-7721 肝癌细胞的增殖呈现显著的剂量相关抑制效应。体内实验通过 Huh-7 皮下移植瘤小鼠模型进一步证实,ig 给予小鼠 0、50、100、150 mg/kg 黄芪甲苷,1 次/d,连续干预 40 d 后,黄芪甲苷可显著抑制移植瘤的生长。机制研究表明,黄芪甲苷通过靶向调控 miR-135b-5p/CNDP1 信号通路抑制干扰素- γ (IFN- γ) 诱导的 PD-L1 蛋白过表达,从而逆转 PD-L1 介导的肿瘤免疫抑制微环境,为肝癌的免疫治疗提供了潜在的新靶点^[32]。

7 结语

黄芪甲苷具有防治肝癌的药理作用,其机制包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、阻滞迁移侵袭、调控能量代谢重编程和逆转多药耐药。作为黄芪中主要活性成分,黄芪甲苷兼具原料丰富、制备工艺成熟的资源优势,且化学稳定性和药动学特征已获初步验证,展现明确临床转化潜力。当前研究待解决问题为仍需深入发掘其抗肝癌的特异性作用靶点。阐明黄芪甲苷抗肿瘤分子机制并推进转化,不仅可为肝癌治疗提供新策略,更为中药活性成分的现代化开发提供可借鉴的研究路径,推动中西医结合抗

肿瘤研究向精准医疗深度转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] 王文博, 黄建钊, 刘延. 原发性肝癌的手术与非手术治疗方法研究进展 [J]. *中国实用医药*, 2024, 19(12): 175-177.
- [3] Maomao C, He L, Dianqin S, *et al.* Current cancer burden in China: Epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(8): 1121-1138.
- [4] 刘禄阳, 吴思珩, 赵丽凤, 等. 抗肝癌中药物质基础研究进展 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2025, 46(3): 145-153.
- [5] 吴宏昊, 王浩艺, 成扬. 中药单体及复方治疗原发性肝癌的药效及机制研究进展 [J]. *中医药学报*, 2025, 53(1): 103-110.
- [6] 丁倩倩, 陈威, 辛佳芸, 等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023(10): 113-118.
- [7] 赵小强, 赵静, 张浩波, 等. 黄芪甲苷的提取、分离、纯化及其药理作用的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(6): 711-716.
- [8] 孟丹丹, 李宗新, 贾瑞雪, 等. 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 1002-1009.
- [9] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [10] Zhang S, Tang D, Zang W, *et al.* Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 465-474.
- [11] Zhang C, Li L, Hou S, *et al.* Astragaloside IV inhibits hepatocellular carcinoma by continually suppressing the development of fibrosis and regulating pSmad3C/3L and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114350.
- [12] Guo Z, Xia Y, Hao G, *et al.* *In vitro* analysis on inhibitory effect of sodium arsenite combined with astragaloside IV on HepG2 liver cancer cells [J]. *Alexandria Eng J*, 2021, 60(6): 5749-5764.
- [13] 安小翠, 朱瑞雪, 蔺淑梅, 等. 黄芪甲苷抑制 ROS NF- κ B 信号通路促进肝癌细胞增殖、凋亡的作用机制 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(12): 1399-1403.
- [14] Qi H, Wei L, Han Y, *et al.* Proteomic characterization of the cellular response to chemopreventive triterpenoid astragaloside IV in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3): 725-35.
- [15] Sheng F, Yang S, Li M, *et al.* Research progress on the anti-cancer effects of *Astragalus membranaceus* saponins and their mechanisms of action [J]. *Molecules*, 2024, 29(14): 3388.
- [16] Tang Z, Tian X. *Astragalus membranaceus*: A traditional Chinese medicine with multifaceted impacts on breast cancer treatment [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1339.
- [17] 周志朋, 杨明珠, 蔡明钦, 等. 基于分子动力学模拟和实验评价探讨黄芪甲苷对 HepG2 细胞的作用机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(7): 655-661.
- [18] Su C M, Wang H C, Hsu F T, *et al.* Astragaloside IV induces apoptosis, G1 -phase arrest and inhibits anti-apoptotic signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *In Vivo*, 2020, 34(2): 631-638.
- [19] 何婷, 王斐斐, 柳仲秋, 等. 黄芪甲苷通过 Wnt/ β -catenin 途径影响 HepG-2 细胞的增殖和凋亡 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(24): 3787-3791.
- [20] Cui X, Jiang X, Wei C, *et al.* Astragaloside IV suppresses development of hepatocellular carcinoma by regulating miR-150-5p/ β -catenin axis [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 78: 103397.
- [21] Qin C D, Ma D N, Ren Z G, *et al.* Astragaloside IV inhibits metastasis in hepatoma cells through the suppression of epithelial-mesenchymal transition via the Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1725-1735.
- [22] Li Y, Ye Y, Chen H. Astragaloside IV inhibits cell migration and viability of hepatocellular carcinoma cells via suppressing long noncoding RNA ATB [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 134-141.
- [23] Wang S, Fu J L, Hao H F, *et al.* Metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine and its role in effective cancer therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105728.
- [24] Zhu Y, Lu F. Astragaloside IV inhibits cell viability and glycolysis of hepatocellular carcinoma by regulating KAT2A-mediated succinylation of PGAM1 [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 682.
- [25] Li Y, Yang X, Li X, *et al.* Astragaloside IV and cycloastragenol promote liver regeneration through regulation of hepatic oxidative homeostasis and glucose/lipid metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156165.
- [26] 黄婧漪, 刘玥彤, 李贺, 等. 中医药改善肿瘤化疗耐药研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10): 105-116.
- [27] Wang P P, Luan J J, Xu W K, *et al.* Astragaloside IV downregulates the expression of MDR1 in Bel-7402/HU human hepatic cancer cells by inhibiting the JNK/c-

- Jun/AP-1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2761-2766.
- [28] Qu X, Gao H, Zhai J, *et al.* Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in hepatocellular carcinoma by suppressing MRP2 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 148: 105325.
- [29] 孙猛, 王京京, 史柱, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合黄芪甲苷对原发性肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2023(1): 55-59.
- [30] Bui I, Bonavida B. Polarization of M2 tumor-associated macrophages (TAMs) in cancer immunotherapy [J]. *Crit Rev Oncog*, 2024, 29(4): 75-95.
- [31] Min L, Wang H, Qi H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- κ B/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1551-1566.
- [32] Ma Y, Li Y, Wu T, *et al.* Astragaloside IV attenuates programmed death-ligand 1-mediated immunosuppression during liver cancer development via the miR-135b-5p/CNDP1 axis [J]. *Cancers*, 2023, 15(20): 5048.

【责任编辑 解学星】