

虎杖苷抗肿瘤作用的研究进展

王一博, 刘陈昂*

武汉大学 第二临床学院/中南医院, 湖北 武汉 430071

摘要: 恶性肿瘤已成为威胁人类健康的主要疾病之一, 在保证抗肿瘤效应的同时降低系统毒性、延缓耐药进展并实现多靶点干预已成为肿瘤药物治疗的重要难点。虎杖苷是虎杖中具有代表性的酚类活性成分, 可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、阻止肿瘤恶性行为、促进细胞死亡、提高放疗敏感性、协同增强化疗抗肿瘤活性发挥抗肿瘤活性。综述了虎杖苷抗肿瘤作用的研究进展, 为虎杖苷的临床抗肿瘤研究提供参考。

关键词: 虎杖苷; 肿瘤; 细胞增殖; 细胞侵袭; 细胞转移; 血管生成; 恶性行为; 细胞死亡; 放疗敏感性; 化疗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)04-1184-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.046

Research progress on antitumor effects of polydatin

WANG Yibo, LIU Chen'ang

The Second Clinical Medical College/Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: Malignant tumors have become one of the major diseases threatening human health. While ensuring antitumor efficacy, reducing systemic toxicity, delaying drug resistance progression, and achieving multi-target intervention have emerged as critical challenges in cancer drug therapy. Polydatin, a representative phenolic active component in *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*, exhibit antitumor activity by inhibiting cell proliferation, suppressing cell invasion and metastasis, blocking angiogenesis, preventing tumor malignant behaviors, promoting cell death, enhancing radiotherapy sensitivity, and synergistically boosting chemotherapy antitumor activity. This review summarizes the research progress on antitumor effects of polydatin, providing a reference for clinical antitumor studies of this compound.

Key words: polydatin; tumor; cell proliferation; cell invasion; angiogenesis; malignant behavior; cell death; radiotherapy sensitivity; chemotherapy

恶性肿瘤具有发病率高、死亡率高和复发转移风险大的特点, 持续消耗机体营养, 并破坏重要脏器功能, 严重影响患者生存质量和长期预后^[1]。恶性肿瘤呈现出随人口老龄化和生活方式改变而持续上升的趋势, 已成为威胁人类健康的主要疾病之一^[2]。在病理机制层面, 肿瘤的发生、发展涉及细胞周期失控、凋亡逃逸、异常信号通路持续激活、氧化应激失衡、肿瘤微环境重塑、免疫监视功能受损等复杂生物学过程^[3]。目前临床治疗恶性肿瘤的常用药物包括顺铂、多柔比星、紫杉醇、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂等, 但其疗效常受耐药形成、不良反应明显和个体差异影响, 因此如何在保证抗肿瘤效应的同时降低

系统毒性、延缓耐药进展并实现多靶点干预已成为肿瘤药物治疗的重要难点^[4]。天然药物中活性成分提供了潜在的研究和应用前景。虎杖苷来源于传统中药虎杖的干燥根茎, 亦可在葡萄、花生等多种植物中检出, 是虎杖中具有代表性的酚类活性成分, 具有良好的水溶性和体内稳定性, 现代药理研究表明, 虎杖苷具有抗氧化、抗炎、调节免疫、改善能量代谢、保护心脑血管和神经系统、抑制肿瘤细胞增殖等多重生物学活性^[5]。在临床应用方面, 虎杖苷主要用于心脑血管疾病、感染性疾病、炎症性疾病、肝脏损伤等的辅助治疗, 体现出一定的安全性和潜在的转化应用价值^[6]。虎杖苷可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、阻止

收稿日期: 2026-02-27

作者简介: 王一博 (2004—), 女, 本科, 从事抗肿瘤天然产物的机制研究。E-mail: 17603748082@163.com

*通信作者: 刘陈昂 (1991—), 男, 讲师, 博士, 研究方向为生物医学。E-mail: zn003868@whu.edu.cn

肿瘤恶性行为、促进细胞死亡、提高放疗敏感性、协同增强化疗抗肿瘤活性发挥抗肿瘤活性。本文综述了虎杖苷抗肿瘤作用的研究进展,为虎杖苷的临床抗肿瘤研究提供参考。

1 抑制细胞增殖

1.1 阻滞细胞周期

阻滞细胞周期通过在关键检查点阻止肿瘤细胞从一个周期阶段向下一个阶段推进,从而抑制其增殖能力,并限制肿瘤的生长和扩散^[7]。Verma 等^[8]使用 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mmol/L 虎杖苷干预人肺癌 A549 细胞系 72 h,发现虎杖苷可通过诱导 S 期阻滞阻止癌细胞的 DNA 复制和分裂,显著限制细胞增殖。凌志明等^[9]使用 25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预骨髓增生异常综合征的细胞株 SKM-1 72 h,发现虎杖苷可阻止细胞周期,降低 G₀/G₁ 期和提高 S 期的细胞,以剂量相关方式遏制恶性细胞的克隆扩张。罗源^[10]使用 25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预急性髓系白血病细胞株 THP-1 48 h,发现虎杖苷可剂量相关下调 Cyclin D1 的蛋白表达,同时上调 Cyclin A 的蛋白表达,将 THP-1 细胞阻滞在 DNA 合成期(S 期)以限制肿瘤细胞增殖。陈佳权等^[11]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人宫颈癌细胞株 SiHa、HCC94 72 h,发现虎杖苷可通过抑制 DNA 复制、诱导 S 期阻滞机制发挥抑制细胞增殖的作用。张翠翠等^[12]使用虎杖苷干预人胃癌细胞 SGC-7901 48 h,发现虎杖苷可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路的磷酸化激活下调 Cyclin D1/CDK4 的表达,诱导细胞周期阻滞。

1.2 促进 DNA 甲基化

DNA 甲基化通过调控基因表达模式,尤其是抑癌基因沉默和促增殖基因活化,介导肿瘤细胞周期进程和增殖能力的异常增强,从而推动肿瘤的生长、进展^[13]。Zhou 等^[14]使用 50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人骨髓增生异常综合征细胞系 SKM-1 72 h,发现虎杖苷可阻止癌基因 *PIK3CA*、*ITPKB*、*MAPK1*、*CDC42* 发生 DNA 高甲基化,进而抑制其蛋白表达的机制,发挥抑制骨髓增生异常综合征细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用。

1.3 干扰纺锤体形成

纺锤体的正确形成对于染色体在有丝分裂中的准确分离至关重要,其异常或缺陷可扰乱肿瘤细胞的周期进程,同时通过影响有丝分裂的效率和完

整性,从而调节肿瘤细胞的增殖能力和肿瘤生长潜力^[15]。Farooq 等^[16]使用 50~1 200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预肝癌细胞系 HepG2 和 SK-HEP1 48 h,发现虎杖苷可通过干扰有丝分裂过程干扰纺锤体极性,下调参与纺锤体组装的关键驱动蛋白(KIF14、KIF18A、CENPE)和关键激酶(AURKA、PLK1)的表达,显著抑制肝癌细胞增殖。

1.4 阻断 Janus 激酶 1/信号转导和转录激活因子 3 (JAK1/STAT3) 信号通路激活

JAK1/STAT3 信号通路的活化通过介导促增殖基因的转录激活和抑制凋亡相关因子,增强肿瘤细胞的生长能力,并维持其增殖优势,从而在肿瘤发生、进展中发挥关键调控作用^[17]。林小婷等^[18]使用 50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人宫颈癌 HeLa 细胞株 72 h,发现虎杖苷可通过阻断 JAK1/STAT3 信号通路的激活以浓度和时间相关直接抑制肿瘤细胞增殖,抑制其生长。

1.5 促进 Wnt/ β -catenin 信号通路失活

Wnt/ β -catenin 信号通路活化通过促进细胞周期相关基因的表达和维持干细胞样特性增强肿瘤细胞增殖能力,并支持其持续生长和恶性进展^[19]。刘洁等^[20]使用 100 mg/kg 虎杖苷 ig 干预结肠炎相关结肠癌移植瘤小鼠 10 周,发现虎杖苷可通过抑制白细胞介素(IL)-17A 细胞因子的表达促进 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,降低该通路核心蛋白和下游原癌基因的表达,直接遏制细胞的恶性增殖。

2 抑制细胞侵袭和转移

2.1 阻止血管内皮细胞黏附

血管内皮细胞黏附通过介导肿瘤细胞与血管壁的相互作用调控其穿越血管屏障的能力,从而促进肿瘤细胞的侵袭、血行转移和远处器官定植^[21]。De Gregorio 等^[22]使用 5、10、20、40 $\mu\text{g/mL}$ 虎杖苷干预 3 种人类结肠癌细胞系 72 h,发现虎杖苷可通过降低 E-选择素、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达阻断癌细胞在血管内皮的黏附,下调下游炎症因子的分泌,从而抑制肿瘤转移发生。

2.2 降低脂质代谢

脂质代谢通过为肿瘤细胞提供膜组分、能量和信号分子调控其运动性和基质降解能力,从而促进侵袭行为和远处转移的发生、维持^[23]。Wang 等^[24]使用 40 mg/kg 虎杖苷 ip 干预三阴性乳腺癌肝转移异种移植裸鼠 4 周,发现虎杖苷可通过抑制甾醇调控元件结合蛋白 1 (SREBP1)-ECM1a 介导的脂肪

酸生物合成机制降低脂质代谢水平,抑制乳腺癌肝转移。

2.3 抑制环磷酸腺苷/环磷腺苷激活的交换蛋白 1/Ras 相关蛋白 1 (cAMP/EPAC1/RAP1) 信号通路活性

cAMP/EPAC1/RAP1 信号通路通过调节细胞黏附、细胞骨架重组和迁移相关基因的表达增强肿瘤细胞的侵袭能力,并促进其在血流或组织微环境中的转移潜能^[25]。刘佳等^[26]使用 50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人子宫内皮癌 HEC-1A 细胞 48 h,发现虎杖苷可抑制 cAMP/EPAC1/RAP1 信号通路的活性,进而下调基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 蛋白表达,降低细胞划痕愈合率和侵袭细胞数,有效抑制肿瘤细胞转移。

2.4 逆转上皮 - 间质转化进程

上皮 - 间质转化通过使肿瘤细胞丧失上皮特性、获得间质样表型和增强运动能力重塑细胞 - 基质相互作用,从而促进其侵袭扩散和远处器官转移的发生^[27]。王琪等^[28]使用 25、50、75、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人结肠癌 SW480 细胞 24 h,发现虎杖苷可抑制 STAT3 信号通路的磷酸化活化,进而下调 α -SMA、波形蛋白等间质标志物的表达,逆转上皮 - 间质转化过程,降低划痕愈合率,发挥抑制细胞迁移和侵袭能力的作用。王晓暖等^[29]使用 50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人宫颈癌 SiHa 细胞株 24 h,发现虎杖苷可通过抑制 Toll 样受体/髓样分化因子 88/核因子- κB (TLR4/MyD88/NF- κB) 通路活化降低 N-cadherin、Vimentin 和 Snail (间质标志物) 的表达,上调 E-cadherin (上皮标志物) 的表达,逆转上皮 - 间质转化过程,减少划痕愈合率和侵袭细胞数。

3 抑制血管生成

3.1 下调组蛋白去乙酰化酶 7 (HDAC7) 的表达

HDAC7 的上调可调控血管生成相关基因转录和内皮细胞功能,促进肿瘤微环境中新生血管形成,为肿瘤生长和侵袭提供营养和通路支持^[30]。Zhou 等^[31]使用 100、200、300 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人胃癌细胞系 HGC27 72 h,发现虎杖苷可通过直接结合并下调 HDAC7 的表达,进而下调干性调节因子 SOX2、OCT4 和促血管生成因子血管内皮生长因子 (VEGF) 的水平,抑制肿瘤细胞干性和血管生成,发挥抑制胃癌生长、进展的作用。

3.2 下调 VEGF 的表达

VEGF 通过激活内皮细胞增殖、迁移和管腔形

成通路驱动肿瘤微环境中新生血管生成,从而为肿瘤持续生长、转移提供血液供应和营养支持^[32]。Baba 等^[33]使用 50、100 mg/kg 虎杖苷 ip 干预人头颈部鳞状细胞癌细胞系皮下移植瘤小鼠 10 d,发现虎杖苷可通过下调 VEGF 基因和蛋白的表达抑制心血管形成,降低血管密度,显著肿瘤生长。

4 阻止肿瘤恶性行为

4.1 阻断 PI3K/Akt/NF- κB 信号通路活化

PI3K/Akt/NF- κB 信号通路通过激活细胞增殖相关基因抑制凋亡途径、促进炎症因子和基质降解酶的表达,同时调控细胞运动性和黏附特性,综合增强肿瘤细胞的生长优势、抗凋亡能力和侵袭迁移潜能,从而在肿瘤的恶性进展、局部侵袭和远处转移中发挥核心调控作用^[34]。郝亚明等^[35]使用 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人肝癌 HepG2 细胞株 24 h,发现虎杖苷可阻断 PI3K/Akt/NF- κB 信号通路活化,进而抑制细胞增殖、迁移和侵袭。王春美等^[36]使用 200、400、800、1 200、1 600 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 72 h,发现虎杖苷可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中各关键组分的表达和活化,降低 p-AKT、p-mTOR、p-p70 S6K 的水平,诱导 S 期阻滞,进而限制细胞增殖,促进细胞凋亡。孙宇等^[37]使用 50、100、150、200、250、300、400、500 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人骨肉瘤细胞 MG-63 72 h,发现虎杖苷可抑制巨噬细胞内 PI3K/Akt 信号通路活化,进而抑制 M2 表型巨噬细胞极化,最终减少促癌因子的释放,抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。潘纪红等^[38]使用 50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人宫颈癌 HeLa 细胞 48 h,发现虎杖苷可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中各关键分子(包括 p70S6K) 的表达,引发细胞发生 S 期阻滞并周期阻滞,显著抑制肿瘤增殖。

4.2 下调细胞表面受体整合素 $\beta 4$ 的表达

细胞表面受体整合素 $\beta 4$ 介导细胞 - 基质相互作用、激活下游信号通路,并调控细胞迁移、增殖和生存能力,从而增强肿瘤细胞的侵袭性、抗凋亡特性和整体恶性表型^[39]。孙蓓等^[40]使用 10、20、50、100、200 mg/L 虎杖苷干预人肺癌 A549 细胞株 72 h,发现虎杖苷可下调细胞表面受体整合素 $\beta 4$ 的表达,进而抑制 Akt 的磷酸化和 NF- κB 的启动子活性,减少了 MMP-2/MMP-9 和炎症因子人转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的生成,以遏制肺癌细胞的恶性生物学行为。

4.3 激活环腺苷酸/蛋白激酶 A (cAMP/PKA) 信号通路

cAMP/PKA 信号通路通过调控肿瘤细胞的增殖、凋亡抵抗、迁移能力和相关基因表达协调促进其生长优势、侵袭扩散和恶性表型的维持,从而在肿瘤恶性行为的发生、进展中发挥关键作用^[41]。华敏等^[42]使用 100 mg/kg 虎杖苷 ip 干预急性髓系白血病 KG-1 细胞皮下接种裸鼠 21 d,发现虎杖苷可激活 cAMP/PKA 信号通路,进而下调 N-cadherin 和上调 E-cadherin 的水平,抑制上皮-间质转化进程,从而阻断恶性增殖和转移浸润。

4.4 上调 miR-877-5p 的表达

miR-877-5p 的表达通过调节与细胞增殖、凋亡抵抗、迁移相关的靶基因间接影响肿瘤细胞的增殖速度、侵袭能力和恶性表型维持,从而在肿瘤发展和恶性进程中发挥调控作用^[43]。戴鹏等^[44]使用 50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人肝癌细胞株 Huh-7,发现虎杖苷可通过上调 miR-877-5p 的表达,减轻肝癌的恶性生物行为,剂量相关抑制细胞的增殖、克隆形成、迁移和侵袭能力。

4.5 上调 NOX5 的表达

上调 NOX5 的表达能触发 ROS 介导的信号通路重塑,进而通过阻断细胞周期进展、诱发选择性凋亡、抑制上皮-间质转化等多维机制,显著削弱恶性肿瘤的增殖动力和侵袭潜能^[45]。Wu 等^[46]使用 50 mg/kg 虎杖苷 ip 干预人非小细胞肺癌细胞皮下异种移植瘤雌性裸鼠 2 周,发现虎杖苷可通过上调 NOX5 的表达刺激 ROS 的大量产生,激活内质网应激(ER)信号通路,触发 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38 MAPK 信号通路的磷酸化,诱导非小细胞肺癌细胞凋亡,并抑制其增殖和迁移。

5 促进细胞死亡

5.1 增强细胞焦亡

NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 通过激活炎症小体并调控促炎细胞因子释放介导肿瘤细胞焦亡的发生,从而在肿瘤细胞生存、增殖抑制和微环境免疫调控中发挥重要作用^[47]。Liu 等^[48]使用 100 mg/kg 虎杖苷 ip 干预高脂饮食三阴性乳腺癌小鼠 28 d,结果发现虎杖苷可通过抑制 JAK2/STAT3 通路促进 NLRP3/半胱天冬酶-1 (Caspase-1) /Gasdermin D (GSDMD) 通路活化,促进 IL-1 β 、IL-18 的分泌,加快细胞焦亡,诱发肿瘤细胞程序性坏死,以限制肿瘤生长。

5.2 增强细胞铁死亡

破坏氧化还原平衡通过增加细胞内活性氧水平和脂质过氧化应激触发肿瘤细胞铁死亡,从而调控其生存能力,并影响肿瘤的增殖和恶性进程^[49]。Cimmino 等^[50]使用 25~200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人骨肉瘤细胞系 SAOS-2 和 U2OS 72 h,发现虎杖苷可通过破坏氧化还原平衡诱导 ROS 生成和 GSH 耗竭,导致氧化还原平衡向促氧化状态转变,促进铁蓄积和增加丙二醛(MDA)的水平,诱导铁死亡,触发细胞死亡。

5.3 增强细胞自噬

增强细胞自噬可加速受损细胞器和蛋白质清除、扰动代谢稳态和应激适应机制,从而促进肿瘤细胞死亡,并削弱其生长和存活能力,在肿瘤控制和抑制中发挥关键作用^[51]。Zhang 等^[52]使用 50、100、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人急性髓系白血病细胞系 MOLM-13 72 h,发现虎杖苷可通过激活 p38 MAPK 信号通路上调 LC3-II/I 比值和 Beclin1 蛋白表达,下调 P62 蛋白表达,引发细胞自噬,自噬的持续激活进而介导细胞凋亡,限制肿瘤细胞生长。

5.4 抑制蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路活化

Akt/mTOR 信号通路通过调控细胞生长、代谢和自噬水平影响肿瘤细胞存活与死亡的平衡,其异常激活可抑制程序性细胞死亡,从而促进肿瘤生长和恶性进展^[53]。王文真等^[54]使用 100、200、300 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人胰腺癌 PANC-1 细胞 24 h,发现虎杖苷可抑制 Akt/mTOR 信号通路的活化,解除该通路对自噬的抑制作用,提高 Beclin1 的表达,降低 p62 的表达,进而促进线粒体的凋亡途径,最终导致胰腺癌细胞的生长抑制和细胞凋亡。Verma 等^[8]使用 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mmol/L 虎杖苷干预人肺癌 A549 细胞系 72 h,发现虎杖苷可通过抑制 mTOR 信号通路的活化上调 p53、p21 的表达,促进细胞转向凋亡。

5.5 激活线粒体凋亡途径

线粒体凋亡途径调控 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 家族蛋白平衡、线粒体膜通透性和细胞色素 c 释放,介导肿瘤细胞程序性死亡,从而在抑制肿瘤增殖和促进肿瘤细胞清除中发挥关键作用^[55]。Zhang 等^[56]使用 100 mg/kg 虎杖苷 ip 干预人急性髓系白血病细胞系皮下异种移植瘤裸鼠 21 d,发现虎杖苷可通过

上调 ZDHHC19 的表达介导 BID 棕榈酰化的机制, 激活 Caspase 级联反应和线粒体凋亡途径, 放大线粒体凋亡信号, 发挥促进急性髓系白血病细胞凋亡并抑制肿瘤生长的作用。罗源^[10]使用 25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预急性髓系白血病细胞株 THP-1 48 h, 发现虎杖苷可下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 上调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 进而促进细胞早期凋亡。Baba 等^[33]使用 50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人头颈部鳞状细胞癌细胞系 FaDu、SCC-25 72 h, 发现虎杖苷可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 的表达上调活化型 Caspase-3 的表达, 打破肿瘤细胞的表现遗传平衡, 直接激活内源性凋亡程序。白羽等^[57]使用 10、20、50、100、200 mg/L 虎杖苷干预人多发性骨髓瘤细胞系 U266 24 h, 发现虎杖苷可诱导细胞内 ROS 大量产生, 激活下游的 p38 MAPK 信号通路, 调节 Bcl-2/Bax 比例, 并激活 Caspase-3 的活性, 引发细胞凋亡。肖永琴等^[58]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人胃癌细胞株 SGC-7901 48 h, 发现虎杖苷可通过抑制 miR-301a 的表达上调 Caspase-3 活性, 调整 Bcl-2 家族蛋白的表达, 促进下游凋亡信号通路, 从而实现抗肿瘤效应。

5.6 上调抑癌基因

抑癌基因通过调控细胞周期、诱导凋亡或自噬以及维持基因组稳定性促进肿瘤细胞程序性死亡, 从而抑制其增殖能力, 并限制肿瘤的生长和恶性进展^[59]。张春旭等^[60]使用 50、100、200 mg/kg 虎杖苷 ip 干预骨肉瘤细胞移植瘤裸鼠 5 d, 发现虎杖苷可下调癌基因 *c-Myc*, 并上调抑癌基因 *p53*、*PTEN* 的表达, 进而激活下游凋亡信号, 诱导肿瘤组织的广泛程序性死亡。

5.7 抑制 ATG5 蛋白的泛素化

ATG5 蛋白通过调控自噬活性和相关细胞应激反应影响肿瘤细胞程序性死亡的发生, 从而在调节肿瘤生存、增殖抑制、恶性进展中发挥重要作用^[61]。Fu 等^[62]使用 10、20、40、100 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人急性髓系白血病细胞系 KASUMI-1 96 h, 发现虎杖苷可抑制 ATG5 蛋白的泛素化, 增强 ATG5 的蛋白质稳定性, 从而激活自噬介导的细胞死亡和 Caspase 依赖性的凋亡路径, 限制肿瘤生长。

6 提高放疗敏感性

6.1 抑制 B 细胞浸润

B 细胞浸润可调节肿瘤微环境中的免疫反应、

分泌细胞因子和影响抗肿瘤免疫活性, 从而增强肿瘤对放疗的敏感性, 并促进放疗诱导的细胞死亡和治疗效果^[63]。Guo 等^[64]使用 20 mg/kg 虎杖苷 ig 干预肿瘤局部照射 20 Gy 诱导的皮下接种肺癌 A549-luciferase 细胞裸鼠 14 d, 发现虎杖苷可通过抑制放疗诱导的 B 细胞浸润改变肿瘤微环境 (B 细胞可能具促瘤亚型), 提高放射敏感性, 增强放疗疗效, 缩小肿瘤体积, 提高小鼠生存率。Kaushik 等^[65]使用 50 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷制备的负载聚乙二醇单钠的明胶包覆聚己内酯纳米粒干预肺癌细胞 RRA549 24 h, 发现两种生物聚合物纳米制剂可显著提高虎杖苷的生物利用度, 增强癌细胞的放射敏感性和放疗的治疗作用, 且对非肿瘤细胞的毒性极低。

6.2 促进骨形态发生蛋白 (BMP) 信号通路活化

BMP 信号通路通过调控肿瘤细胞分化状态、DNA 损伤修复能力和凋亡相关基因表达影响其对放疗的响应强度, 从而调节肿瘤的放疗敏感性和治疗效果^[66]。曾亚楠^[67]使用 25 mg/kg 虎杖苷 ip 干预 10 Gy 照射治疗原位结直肠癌小鼠 4 周, 发现虎杖苷可能提高 BMP 信号通路的活化, 增强细胞的放射敏感性, 限制细胞增殖和促进细胞凋亡。

7 协同增强化疗抗肿瘤活性

7.1 增强化疗药物毒性

增强化疗药物毒性加剧肿瘤细胞 DNA 损伤、诱导凋亡或其他程序性死亡途径, 并削弱细胞修复和生存能力, 从而提高抗肿瘤效果, 并抑制肿瘤生长和转移潜能^[68]。Zhao 等^[69]使用 10~600 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人结直肠癌细胞系 RKO、LoVo 48 h, 发现虎杖苷能够上调活化转录因子 4/C/EBP 同源蛋白 (ATF4/CHOP) 通路, 增强奥沙利铂的细胞毒性, 导致癌细胞死亡。Farooq 等^[16]使用 50~1 200 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预肝癌细胞系 HepG2、SK-HEP1 48 h, 发现虎杖苷可增强常规化疗药效果, 显著降低阿霉素的 IC₅₀ 值, 不仅提高阿霉素的抗肿瘤效率, 还可降低化疗药剂量来减少心脏或肾脏毒性。

7.2 增强化疗药物敏感性

化疗药物敏感性决定肿瘤细胞对药物诱导的 DNA 损伤、凋亡和应激反应的响应程度, 从而影响治疗效果, 增强抗肿瘤活性, 并抑制肿瘤增殖和转移潜能^[70]。Li 等^[71]使用 100 mg/kg 虎杖苷 ip 干预人骨肉瘤细胞系皮下异种移植瘤裸鼠 21 d, 发现虎杖苷可抑制 lncRNA H19 的表达, 进而减弱 H19/EZH2 复合物对叶酸转运体 (RFC1、PCFT) 启动子

区的表观遗传抑制, 调控叶酸代谢调控轴, 增强细胞对甲氨蝶呤的敏感性。张冬梅等^[72]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 虎杖苷干预人结肠癌奥沙利铂耐药细胞株 HT-29/OXA 48 h, 发现虎杖苷可下调 LRP、P-gp 的基因和蛋白的表达, 克服 HT-29 细胞对奥沙利铂的抗药性。

8 结语

虎杖苷可通过抑制细胞增殖、抑制细胞侵袭和转移、抑制血管生成、阻止肿瘤恶性行为、促进细胞死亡、提高放疗敏感性、协同增强化疗抗肿瘤活性多靶点、多途径发挥抗肿瘤活性。目前虎杖苷的大部分研究集中于体外细胞实验、小鼠异种移植模型, 缺乏大规模、多中心的临床试验来验证其在体内的安全剂量、长期毒性和确切疗效。虎杖苷的生物利用度和药动学瓶颈使其在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程仍需进一步阐明。多数实验采用直接给药, 未充分考虑虎杖苷在胃肠道环境下的稳定性, 缺乏针对复杂肿瘤病灶(如肝转移或骨转移)的高效定向递送系统研究。未来争取开展早期临床试验, 筛选对虎杖苷敏感的生物标志物, 实现基于分子分型的个体化辅助治疗方案。开发基于纳米技术或修饰方案的虎杖苷递送系统, 以提高其体内稳定性和病灶靶向性, 突破其生物利用度的瓶颈。深度优化联合用药方案, 深入探索虎杖苷与顺铂、奥沙利铂、多柔比星等化疗药物的协同机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Butler G, Baker J, Amend S R, *et al.* Divergent evolutionary dynamics of benign and malignant tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2025, 122(45): e2519203122.
- [2] Schwartz S M. Epidemiology of cancer [J]. *Clin Chem*, 2024, 70(1): 140-149.
- [3] Setiawan T, Sari I N, Wijaya Y T, *et al.* Cancer cachexia: Molecular mechanisms and treatment strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 54.
- [4] Khan S U, Fatima K, Aisha S, *et al.* Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 109.
- [5] 舒璟, 徐梓豪, 陈媛媛, 等. 虎杖苷的药理作用研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2025, 39(1): 89-92.
- [6] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 241-250.
- [7] Matthews H K, Bertoli C, de Bruin R A M. Cell cycle control in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 74-88.
- [8] Verma N, Tiku A B. Polydatin-induced direct and bystander effects in a549 lung cancer cell line [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(1): 237-249.
- [9] 凌志明, 王洪志, 杜宇, 等. 虎杖苷对骨髓增生异常综合征细胞株 SKM-1 细胞增殖的抑制作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6): 3059-3063.
- [10] 罗源. 虎杖苷对急性髓系白血病细胞株 THP-1 增殖及凋亡的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [11] 陈佳权, 陈典, 方喜平. 虎杖苷对入宫颈癌 SiHa 和 HCC94 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 解剖学研究, 2019, 41(5): 425-429.
- [12] 张翠翠, 李强. 虎杖苷通过蛋白激酶 B 信号通路影响胃癌细胞增殖凋亡 [J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1708-1712.
- [13] Papanicolau-Sengos A, Aldape K. DNA methylation profiling: An emerging paradigm for cancer diagnosis [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2022, 17(1): 295-321.
- [14] Zhou Q B, Liang Y B, Chen R F, *et al.* Polydatin exerts therapeutic effects on myelodysplastic syndrome by inhibiting the protein expression of oncogenes via hypermethylation *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18943.
- [15] Stefani A, Piro G, Schietroma F, *et al.* Unweaving the mitotic spindle: A focus on Aurora kinase inhibitors in lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1026020.
- [16] Farooq U, Wang H, Hu J, *et al.* Polydatin inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and sensitizes doxorubicin and cisplatin through targeting cell mitotic machinery [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 222.
- [17] El-Tanani M, Al Khatib A O, Aladwan S M, *et al.* Importance of STAT3 signalling in cancer, metastasis and therapeutic interventions [J]. *Cell Signal*, 2022, 92: 110275.
- [18] 林小婷, 易良杰. 虎杖苷调控 Janus 激酶 1/信号传导和转录激活因子 3 信号通路对小鼠宫颈癌细胞凋亡及裸鼠移植瘤作用实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7): 890-894.
- [19] Xue W, Yang L, Chen C, *et al.* Wnt/ β -catenin-driven EMT regulation in human cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79.
- [20] 刘洁, 吕梦梦, 洪雁飞, 等. 虎杖苷干预 IL-17A/Wnt/ β -catenin 通路延缓结肠炎相关结肠癌的进程 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志[2026-01-18]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252129>.
- [21] Wachholz G E, Akbari P, Huijbers E J M, *et al.* Targeting endothelial cell anergy to improve CAR T cell therapy for solid tumors [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189155.

- [22] De Gregorio A, Krasnowska E K, Zonfrillo M, *et al.* Influence of polydatin on the tumor microenvironment *in vitro*: Studies with a colon cancer cell model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8442.
- [23] Maan M, Peters J M, Dutta M, *et al.* Lipid metabolism and lipophagy in cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(3): 582-589.
- [24] Wang J, Liu W, Huang Q, *et al.* Nobiletin and polydatin synergistically alleviate triple-negative breast cancer liver metastasis via suppressing ECM1a-mediated fatty acid biosynthesis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2026, 47(3): 735-749.
- [25] Ahmed M B, Alghamdi A A A, Islam S U, *et al.* cAMP signaling in cancer: A PKA-CREB and EPAC-centric approach [J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2020.
- [26] 刘佳, 纪贤芬, 严金金. 虎杖苷调节 cAMP/EPAC1/RAP1 信号通路对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(15): 2917-2921.
- [27] Thompson E W, Redfern A D, Brabletz S, *et al.* EMT and cancer: What clinicians should know [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(10): 711-733.
- [28] 王琪, 蒲铃铃, 兰景彬, 等. 虎杖苷对结肠癌细胞迁移、侵袭能力的干预效果及其可能分子机制 [J]. *广西医学*, 2023, 45(21): 2611-2616.
- [29] 王晓暖, 吴颖, 邱慧玲. 虎杖苷调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路对宫颈癌上皮间质转化、迁移和侵袭的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(7): 1353-1359.
- [30] Liu C, Zheng D, Pu X, *et al.* HDAC7: A promising target in cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1327933.
- [31] Zhou J L, Zheng F C, Dai P. Polydatin inhibits the stemness and angiogenesis of gastric cancer cells by targeting down-regulation of HDAC7 [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 761.
- [32] Patel S A, Nilsson M B, Le X, *et al.* Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.
- [33] Baba A M, Shah A A, Bayil I, *et al.* Polydatin inhibits histone deacetylase 1 and shows an anti-angiogenic action in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(11): 278.
- [34] Zheng B, Wang Y X, Wu Z Y, *et al.* Design, synthesis and bioactive evaluation of Topo I/c-MYC dual inhibitors to inhibit oral cancer via regulating the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Molecules*, 2025, 30(4): 894.
- [35] 郝亚明, 龙志雄, 顾秀峰. 虎杖苷调控 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2025, 35(10): 1244-1249.
- [36] 王春美, 朱平, 祁文静, 等. 虎杖苷对神经母细胞瘤细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2022, 57(6): 741-745.
- [37] 孙宇, 赵明珍, 刘莉, 等. 虎杖苷通过 PI3K/AKT 通路抑制 M2 表型巨噬细胞极化诱导的骨肉瘤细胞增殖、迁移与侵袭 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2025, 27(11): 3266-3275.
- [38] 潘纪红, 王海滨, 杜晓飞, 等. 虎杖苷通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡的初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(12): 2345-2349.
- [39] Li S, Sampson C, Liu C, *et al.* Integrin signaling in cancer: Bidirectional mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 266.
- [40] 孙蓓, 叶因涛. 虎杖苷对肺癌 A549 细胞增殖和侵袭的抑制作用及机制探讨 [J]. *天津医药*, 2019, 47(3): 255-259.
- [41] Zhang H, Liu Y, Liu J, *et al.* cAMP-PKA/EPAC signaling and cancer: The interplay in tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 5.
- [42] 华敏, 张伟丽. 虎杖苷对 AML 细胞增殖、迁移、侵袭及肿瘤生长的影响 [J]. *中国药房*, 2024, 35(6): 701-706.
- [43] He X, Sun J, Zhang J, *et al.* Circ_0039787 promotes cervical cancer cell tumorigenesis by regulation of the miR-877-5p-KRAS axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(3): 2736.
- [44] 戴鹏, 戴丽, 李德龙, 等. 虎杖苷上调 miR-877-5p 抑制肝癌 Huh-7 细胞增殖、迁移及侵袭 [J]. *解剖学研究*, 2023, 45(5): 441-446.
- [45] Song H K, Kim J M, Noh E M, *et al.* Role of NOX1 and NOX5 in protein kinase C/reactive oxygen species-mediated MMP-9 activation and invasion in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(4): 1-10.
- [46] Wu S Y, Zhao Q, Liu S Y, *et al.* Polydatin, a potential NOX5 agonist, synergistically enhances antitumor activity of cisplatin by stimulating oxidative stress in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(2): 1-16.
- [47] Tengesdal I W, Dinarello C A, Marchetti C. NLRP3 and cancer: Pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 251: 108545.
- [48] Liu M, Li Y, Kong B, *et al.* Polydatin down-regulates the phosphorylation level of STAT3 and induces pyroptosis in triple-negative breast cancer mice with a high-fat diet [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 173.
- [49] Zhao L, Zhou X, Xie F, *et al.* Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(2): 88-116.
- [50] Cimmino A, Gioia M, Clementi M E, *et al.* Polydatin-induced shift of redox balance and its anti-cancer impact on human osteosarcoma cells [J]. *Curr Issues Mol Biol*,

- 2024, 47(1): 21.
- [51] Debnath J, Gammoh N, Ryan K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575.
- [52] Zhang W, Liu Z, Hao P, et al. Polydatin protects against leukemia by inducing apoptosis and activating autophagy via p38-MAPK pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(10): 13857-13866.
- [53] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [54] 王文真, 郑欣雨, 谢晨晨, 等. 虎杖苷调节 Akt/mTOR 信号通路对胰腺癌细胞凋亡和自噬的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(1): 23-29.
- [55] Singh P, Lim B. Targeting apoptosis in cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(3): 273-284.
- [56] Zhang W H, Liu Z W, Pei X H, et al. Polydatin upregulates ZDHHC19 to promote apoptosis of acute myeloid leukemia cells via mediating BID palmitoylation [J]. *Cell Commun Signal*, 2026, 24(1): 21.
- [57] 白羽, 熊文祺, 朱春龙, 等. 虎杖苷对骨髓瘤细胞的生长、凋亡及 ROS/p38 MAPK 信号通路作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 104-109.
- [58] 肖永琴, 张珂, 曹静平. 虎杖苷通过抑制 miR-301a 促进胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的机制研究 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(6): 63-67.
- [59] Cesur-Ergün B, Demir-Dora D. Gene therapy in cancer [J]. *J Gene Med*, 2023, 25(11): e3550.
- [60] 张春旭, 季泽娟, 王军建, 等. 虎杖苷通过调节癌基因表达对小鼠骨肉瘤生长的抑制作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(7): 1045-1049.
- [61] Liu H S, Wang Y P, Lin P W, et al. The role of Atg5 gene in tumorigenesis under autophagy deficiency conditions [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(7): 631-641.
- [62] Fu P, Luo Q, Wang C, et al. Targeting autophagy: Polydatin's role in inducing cell death in AML [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1470217.
- [63] Senturk Z N, Akdag I, Deniz B, et al. Pancreatic cancer: Emerging field of regulatory B-cell-targeted immunotherapies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1152551.
- [64] Guo J M, Ding W, Cai S L, et al. Polydatin radiosensitizes lung cancer while preventing radiation injuries by modulating tumor-infiltrating B cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(12): 9529-9542.
- [65] Kaushik M, Tiku A B. Fabrication and analysis of polydatin-loaded gelatin-coated Polycaprolactone nanoparticles for targeting radioresistant lung cancer cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2025: 118314.
- [66] Zhou W, Yan K, Xi Q. BMP signaling in cancer stemness and differentiation [J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 37.
- [67] 曾亚楠. 虎杖苷对小鼠原位结直肠癌模型小肠的辐射防护和对结直肠癌的放射增敏作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [68] Yazbeck V, Alesi E, Myers J, et al. An overview of chemotoxicity and radiation toxicity in cancer therapy [J]. *Adv Cancer Res*, 2022, 155: 1-27.
- [69] Zhao Q, Zhang Y, Liu J, et al. Polydatin enhances oxaliplatin-induced cell death by activating NOX5-ROS-mediated DNA damage and ER stress in colon cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1532695.
- [70] Tyner J W, Haderk F, Kumaraswamy A, et al. Understanding drug sensitivity and tackling resistance in cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(8): 1448-1460.
- [71] Li N, Pang F, Zhou Y, et al. Polydatin sensitizes osteosarcoma cells to methotrexate through suppressing the H19/H3K27me3/H3K9me3 mediated folate metabolism regulatory axis [J]. *Bioorg Chem*, 2025: 108583.
- [72] 张冬梅, 张雅明. 虎杖苷逆转人结肠癌细胞株 HT-29 奥沙利铂耐药性及机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(16): 2505-2508.