

## 【 综述 】

## 中医药靶向糖代谢抗肝细胞癌作用机制研究进展

韩雪晴, 李萍, 姜颖, 姜玲, 赵炜明\*

黑龙江中医药大学 基础医学院, 生物化学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:** 肝细胞癌作为原发性肝癌最主要的病理类型, 具有恶性程度高、起病隐匿等特点, 是严重威胁人类健康的消化系统恶性肿瘤之一。肿瘤细胞的代谢重编程是其区别于正常细胞的核心生物学特征, 其中糖代谢异常尤为突出。肝癌细胞多依赖有氧糖酵解及其他异常糖代谢途径获取能量与生物合成前体, 进而维持其无限增殖、侵袭及转移等恶性表型。因此, 以糖代谢核心酶与关键通路为靶点进行干预, 已成为肝细胞癌治疗研究的重要方向。中药因其成分多样、作用靶点广泛、不良反应小等优势, 在靶向调控肿瘤糖代谢方面展现出巨大潜力。系统综述中药通过干预糖代谢关键环节抑制肝细胞癌的药理机制, 可为研发新型抗肝细胞癌药物提供理论依据与研究思路。

**关键词:** 中药单体; 中药复方; 糖代谢; 糖酵解; 糖异生; 肝细胞癌

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)04-1391-14

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.026

## Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine targeting glucose metabolism in anti-hepatocellular carcinoma

HAN Xueqing, LI Ping, JIANG Ying, JIANG Ling, ZHAO Weiming

Teaching and Research Section of Biochemistry, School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common pathological type of primary liver cancer, is characterized by high malignancy and insidious onset, and is one of the malignant tumors of the digestive system that seriously threaten human health. Metabolic reprogramming of tumor cells is a core biological feature that distinguishes them from normal cells, with abnormal glucose metabolism being particularly prominent. Hepatocellular carcinoma cells often rely on aerobic glycolysis and other abnormal glucose metabolic pathways to obtain energy and biosynthetic precursors, thereby maintaining their malignant phenotypes such as unlimited proliferation, invasion, and metastasis. Therefore, targeting the core enzymes and key pathways of glucose metabolism for intervention has become an important direction in the treatment research of hepatocellular carcinoma. Traditional Chinese medicine, with its advantages of diverse components, wide range of action targets, and few adverse reactions, has shown great potential in targeting and regulating tumor glucose metabolism. A systematic review of the pharmacological mechanisms by which traditional Chinese medicine inhibits hepatocellular carcinoma through intervention in key links of glucose metabolism can provide theoretical basis and research ideas for the development of new anti-HCC drugs.

**Key words:** traditional Chinese medicine monomers; traditional Chinese medicine formulations; glucose metabolism; glycolysis; gluconeogenesis; hepatocellular carcinoma

原发性肝癌是全球第 6 大常见恶性肿瘤, 也是导致癌症相关死亡的第 3 大原因, 据预测, 2025 年

全球新发病例数将突破 100 万<sup>[1]</sup>。其中, 肝细胞癌占原发性肝癌病例总数的 75%~85%<sup>[2]</sup>。肝细胞癌

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32304793); 黑龙江省自然科学基金计划项目 (LH2023H072); 黑龙江省自然科学基金计划项目 (PL2024H244)

作者简介: 韩雪晴, 女, 助教, 博士研究生, 从事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, 硕博生导师, 从事中医药抗肿瘤的分子生物学研究。E-mail: zhaowm1969@163.com

的常见危险因素包括乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 感染、酗酒及代谢紊乱等。随着全民 HBV 疫苗接种的普及以及针对 HBV、HCV 的有效抗病毒治疗方案的应用, 由 HBV 或 HCV 感染引发的肝细胞癌发病率已呈下降趋势, 但与代谢失调相关的代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MAFLD) 正逐渐成为肝细胞癌的重要危险因素<sup>[3-4]</sup>。

肝脏作为全身能量代谢的核心器官, 参与糖稳态维持、脂肪酸  $\beta$ -氧化及氨基酸分解代谢等关键生理过程, 对机体营养平衡的维持具有不可替代的作用。因此, 代谢重编程在肝细胞癌的发生、发展过程中发挥着关键作用, 其中糖代谢紊乱的表现尤为突出<sup>[5]</sup>。糖代谢紊乱以高空腹血糖 (HFPG) 为核心特征, 且与肝细胞癌的发生发展密切相关, 有效控制血糖水平或可降低肝癌发病风险<sup>[6]</sup>。相关数据显示, 2019 年全球归因于 HFPG 的肝癌死亡病例达 4 729.49 例, 伤残调整寿命年 (DALYs) 损失达 99 302.25; 其年龄标化死亡率和年龄标化 DALYs 率分别为 0.006/万人和 0.12/万人, 1990—2019 年上述 2 项指标均呈显著上升趋势, 提示 HFPG 相关肝癌的疾病负担正持续加重<sup>[7]</sup>。

中药是在中医理论指导下应用的药物总称, 涵盖中药材、中药饮片、方剂及中成药等类别, 在我国拥有悠久的历史 and 坚实的临床实践基础。在肝细胞癌治疗中, 中医药以辨证论治、个体化治疗为特色, 可延长患者生存期、改善生活质量、降低复发率, 是肝癌综合防治中不可或缺的重要途径<sup>[8-10]</sup>。大量研究证实, 多种来源广泛、低毒、高效的中药活性成分 (如皂苷类、多酚类、生物碱类、萜类等) 及中药复方可通过靶向糖代谢发挥抗肝癌作用。基于此, 本文系统梳理了中药通过调控糖代谢发挥抗肝癌作用的分子机制, 旨在为肝癌的临床治疗及中药的开发利用提供理论依据与新思路。

## 1 肝细胞癌中的糖代谢重编程

### 1.1 糖酵解

早在 1924 年, Otto Warburg 便发现了肿瘤代谢的核心特征: 即使在氧气充足的条件下, 癌细胞仍优先通过糖酵解途径供能, 而非依赖高效产能的氧化磷酸化过程, 这一现象被称为“Warburg 效应” (又称“有氧糖酵解”) <sup>[11]</sup>。肝细胞癌细胞更倾向于依赖糖酵解获取能量, 因此其多数糖酵解调节基因呈高表达状态。糖酵解过程可直接驱动肝细胞癌细胞的增殖、迁移、侵袭、血管生成、免疫逃逸及化

疗耐药等恶性生物学行为。糖代谢的启动依赖细胞对葡萄糖的摄取, 而葡萄糖无法直接穿透细胞膜脂质双层, 其进入细胞需依赖细胞膜上的葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 介导。在肝细胞癌组织中, GLUT1 的 mRNA 及蛋白表达水平均显著上调, 提示其在肝细胞癌葡萄糖摄取过程中发挥核心作用<sup>[12]</sup>。葡萄糖进入细胞后, 由己糖激酶 (HK) 家族催化糖酵解的首个关键步骤, 将葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸 (G-6-P)。目前已鉴定出 4 种 HK 同工型 (HK1~HK4), 其中 HK2 对葡萄糖的亲合力最高<sup>[13]</sup>。PET-CT 扫描结果显示, HK2 的过表达可显著促进肝细胞癌细胞对 18F-氟代脱氧葡萄糖 (18F-FDG) 的摄取, 进一步证实其在肝细胞癌糖酵解过程中的关键作用<sup>[14]</sup>。研究表明, 敲低 HK2 表达可有效抑制肝细胞癌细胞的糖酵解水平, 促进三羧酸循环功能恢复, 进而抑制肝细胞癌细胞增殖, 并提高其对索拉非尼的敏感性<sup>[15]</sup>。G-6-P 进一步经异构化生成果糖-6-磷酸, 后者在磷酸果糖激酶 (PFK) 催化下生成果糖-1,6-二磷酸。丙酮酸激酶 (PKM) 为糖酵解终末限速酶, 与 HK、PFK 协同调控糖酵解。乳酸脱氢酶 (LDH) 可催化丙酮酸生成乳酸, 其亚型乳酸脱氢酶 A (LDHA) 在肝细胞癌组织中多呈高表达状态, 且可显著促进肿瘤的生长与转移<sup>[16]</sup>。从作用机制而言, 靶向 HK、PFK、PKM、LDHA 等糖酵解关键酶, 可阻断糖酵解进程、逆转肝细胞癌糖代谢异常, 是肝细胞癌治疗中极具潜力的重要新方向。

### 1.2 磷酸戊糖途径 (PPP)

糖酵解的累积中间体可分支进入 PPP, PPP 产生 5-磷酸核糖和 NADPH。5-磷酸核糖为快速增殖肿瘤的 DNA/RNA 及脂肪酸合成提供原料, 满足其对能量和核苷酸的需求, NADPH 参与脂肪酸合成及活性氧 (ROS) 清除<sup>[17]</sup>。在氧化阶段, 细胞首先在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 催化下, 将 G-6-P 不可逆转化为 6-磷酸葡萄糖酸内酯 (6PG) 并产生 NADPH。随后 6-磷酸葡萄糖酸内酯酶 (6PGL) 将 6PG 水解为 6-磷酸葡萄糖酸, 再经 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6PGD) 催化生成 5-磷酸核酮糖。临床中, 肝细胞癌肿瘤组织的 G6PD 表达显著高于邻近正常组织, 且转移性肝细胞癌组织中 G6PD 水平更高, 与患者生存期缩短直接相关<sup>[18]</sup>。作为 PPP 的限速酶, G6PD 也是肝细胞癌中研究最广泛的酶, 除已明确的促肿瘤生长作用外, 其还可通过激活信号传导和 STAT3 通路诱导上皮-间质转化 (EMT), 在体

外促进肝癌细胞迁移与侵袭<sup>[19]</sup>。肝细胞癌组织中 6PGD 的表达水平与酶活性也显著高于正常肝组织, 平均上调 2.5 倍<sup>[20]</sup>。当前 G6PD 抑制剂脱氢表雄酮 (DHEA) 虽能在动物模型中延缓肝细胞癌进展, 但毒性较强, 6-氨基烟酰胺 (6-AN) 可阻断 6PGD、增强放疗敏感性, 却因神经毒性阻碍临床转化<sup>[21]</sup>。故迫切需开发高效低毒的靶向抑制剂, 这也促使众多研究者聚焦于中药靶向抑制 PPP 关键酶活性、抑制肝细胞癌增殖, 对肝癌的临床治疗具有重要现实意义与迫切需求。

### 1.3 糖异生

糖异生主要在肝脏的细胞质和线粒体中进行, 从丙酮酸、乳酸、甘油和生糖氨基酸等底物生成葡萄糖, 其代谢方向与糖酵解相反<sup>[22]</sup>。一般情况下, 糖异生途径在肿瘤中多呈抑制状态, 因其可拮抗糖酵解过程。因此, 糖异生关键酶在肝细胞癌组织及细胞中常表达下调。经典的乳酸糖异生有 4 步不可逆反应: 丙酮酸羧化为草酰乙酸, 由丙酮酸羧化酶 (PC) 催化; 草酰乙酸生成磷酸烯醇式丙酮酸, 由磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PCK) 催化; 果糖-1,6-二磷酸水解为果糖-6-磷酸, 由果糖-1,6 双磷酸酶 1 (FBP1) 催化; 葡萄糖-6-磷酸水解生成葡萄糖, 由葡萄糖-6-磷酸酶 (G6PC) 催化, 催化这 4 步反应的

酶是糖异生的关键酶, 也是调控肝糖异生的重要靶点<sup>[23]</sup>。FBP1 与 PCK1 在肝细胞癌中表达下调, 同样与患者不良预后密切相关<sup>[24-25]</sup>。研究证实, 过表达 PCK1 可有效激活肝细胞癌细胞中的糖异生通路, 进而显著抑制肝细胞癌细胞的增殖、体外侵袭及体内转移能力<sup>[26]</sup>。

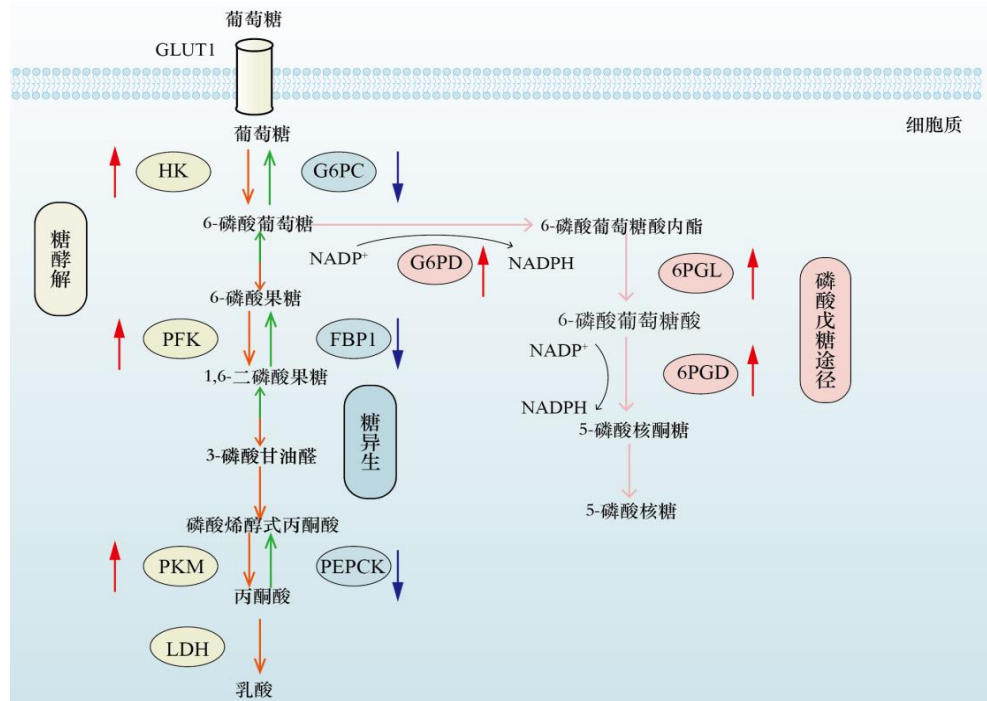
肝细胞癌中糖代谢重编程的分子机制见图 1。

## 2 中药靶向糖代谢治疗肝细胞癌

中医典籍中并无“肝癌”病名记载, 依据其临床表现、病因与病机, 可将其归属于“积聚”“癥瘕”“鼓胀”“黄疸”等病证范畴。基于此, 临床治疗需遵循辨证论治、扶正祛邪、攻补兼施的基本原则。肝癌起病隐匿、病因复杂、进展迅速且病死率高, 单一西医治疗已难以满足临床治疗与预后改善需求。多项研究证实, 中药活性成分及中药复方可通过调控葡萄糖摄取、糖代谢关键酶、肿瘤细胞凋亡及耐药逆转等过程, 干预糖酵解、PPP 与糖异生等关键代谢通路, 进而发挥抗肝癌作用, 为阻断肝癌进展提供了新思路, 是肝细胞癌防治中极具潜力的治疗策略。

### 2.1 中药活性成分靶向糖酵解治疗肝细胞癌

**2.1.1 皂苷类** 皂苷是一类具有显著生物活性的天然化合物, 广泛分布于多种药用植物中, 常具有



红色箭头-在肝细胞癌中上调; 蓝色箭头-在肝细胞癌中下调。

Red arrow-upregulated in hepatocellular carcinoma; blue arrow-downregulated in hepatocellular carcinoma.

图 1 肝细胞癌中葡萄糖代谢的失调改变

Fig. 1 Dysregulated alterations of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma

抗肿瘤、抗炎、免疫调节、保肝、强心及降血脂等药理作用<sup>[27]</sup>。人参作为传统与现代医学中广泛应用的多年生草本植物，其核心活性成分为人参皂苷<sup>[28]</sup>。其中，人参皂苷 Rg<sub>3</sub>、人参皂苷 Rh<sub>4</sub> 及人参皂苷 CK 在肝细胞癌干预中，已展现出对细胞代谢及信号通路的特异性调控作用<sup>[29]</sup>。

Wei 等<sup>[30]</sup>研究证实，130 μmol·L<sup>-1</sup> 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 与索拉非尼联合用药，可通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抑制 HepG2、Bel7404 肝癌细胞的糖酵解，进而抑制肝癌细胞增殖。在二甲基亚硝胺 (DMN) 诱导的肝细胞癌模型中，人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 干预可显著升高肠道拟杆菌门、疣微菌门的丰度，纠正肿瘤相关的异常代谢组学特征，逆转肝细胞癌病程中肠道菌群与机体代谢的调控网络失衡<sup>[31]</sup>。

Jiang 等<sup>[32]</sup>研究显示，在脂多糖 (LPS) 诱导的 Huh7、LM3 炎症相关肝癌细胞中，40、60、80 μmol·L<sup>-1</sup> 人参皂苷 Rh<sub>4</sub> 呈剂量相关性抑制细胞增殖，可逆转 LPS 诱导的糖代谢异常，下调 LDHA、GLUT1 的表达，减少葡萄糖摄取与乳酸生成，逆转“Warburg 效应”，其作用机制主要靶向组蛋白去乙酰化酶 4 (HDAC4) /白细胞介素-6 (IL-6) /信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 通路。

Shin 等<sup>[33]</sup>研究发现，5、10 μmol·L<sup>-1</sup> 人参皂苷 CK 可显著抑制 HepG2、Huh7 肝癌细胞活力，通过阻断 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) /细胞髓细胞瘤病癌基因蛋白 (c-Myc) 信号轴，下调 HK2、PKM2 的表达，发挥抗肝细胞癌效应。Zhang 等<sup>[34]</sup>研究表明，20、40、60 μmol·L<sup>-1</sup> 人参皂苷 CK 可呈时间-剂量相关性抑制 Bel-7404、Huh7 细胞增殖，并将细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期；在二乙基亚硝胺 (DEN) 诱导的大鼠肝癌模型中，2.5、5 mg·kg<sup>-1</sup> 人参皂苷 CK 可显著减小肿瘤体积，降低肿瘤组织 18F-FDG 的摄取，且呈剂量相关性下调 Bcl-2 相关转录因子 1 (Bclaf1) 的表达，抑制其与缺氧诱导因子-1α (HIF-1α) 的结合，同时降低 GLUT1、HK2、LDHA、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1) 的水平及三磷酸腺苷 (ATP) 生成，提示人参皂苷 CK 通过调控 Bclaf1/HIF-1α 通路抑制肝细胞癌的糖酵解与细胞增殖。

黄芪甲苷是中草药黄芪的主要活性成分，属于四环三萜皂苷类化合物<sup>[35]</sup>。Zhu 等<sup>[36]</sup>研究表明，20 μg·mL<sup>-1</sup> 黄芪甲苷可显著抑制 SNU-182、Huh7 肝癌细胞的增殖、葡萄糖摄取、乳酸生成及细胞外酸

化率，并降低细胞内琥珀酰化水平；过表达乙酰转移酶 2A (KAT2A) 可逆转上述效应，提示黄芪甲苷通过特异性抑制 KAT2A 介导的磷酸甘油酸变位酶 1 (PGAM1) Lys161 琥珀酰化修饰，阻断糖酵解关键酶活性，进而抑制肝癌细胞的能量代谢重编程与异常增殖。

柴胡皂苷是柴胡中的核心生物活性成分，具备抗炎、抗肿瘤、抗病毒及保肝护肝等多种药理活性<sup>[37]</sup>。其中，柴胡皂苷 b2 (SSb2) 对 DEN 诱导的小鼠原发性肝癌发展具有显著抑制作用，其作用机制与调控沉默信息调节因子 6 (SIRT6) 介导的糖代谢通路密切相关<sup>[38]</sup>。

白头翁皂苷是中药白头翁的主要活性成分之一。研究表明，白头翁皂苷可通过抑制 HIF-1α 通路降低糖酵解水平、增加氧化磷酸化活性，进而显著抑制 Bel-7402 人肝癌裸鼠异体移植瘤的生长<sup>[39]</sup>。

土贝母皂苷甲为葫芦科假贝母属植物土贝母的提取活性成分。研究证实，土贝母皂苷甲可通过下调 HIF-1α 表达，抑制细胞糖酵解、促进氧化磷酸化，从而抑制肝癌细胞增殖<sup>[40]</sup>。

**2.1.2 黄酮类** 黄酮类化合物因结构多样性衍生出多个亚类，包括黄酮醇、异黄酮、花青素等<sup>[41]</sup>。紫云英苷是一种天然类黄酮，可从多种药用植物中分离获得<sup>[42]</sup>。Li 等<sup>[43]</sup>研究证实，紫云英苷在体内外均能有效抑制肝细胞癌进展，其核心机制为通过上调 miR-125b 显著抑制 HK2 的表达，进而抑制糖酵解、增强氧化磷酸化，导致 ROS 大量积累，最终引发肝癌细胞周期阻滞与凋亡。

白杨素是从多种传统中药材中提取的天然黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗菌及抗肿瘤等广泛的生物学活性<sup>[44]</sup>。Xu 等<sup>[45]</sup>体外研究表明，15、30、60 μmol·L<sup>-1</sup> 白杨素可下调 HepG2、Hep3B 肝癌细胞中 HK2 的表达，减少葡萄糖摄取与乳酸生成，并抑制 HK2 与电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 的结合；同时可促进 Bcl-2-相关-X-蛋白 (Bax) 线粒体转位及细胞色素 C 释放，激活半胱天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) /多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 通路诱导肝癌细胞凋亡；在体内肝细胞癌-LM3 小鼠移植瘤模型中，30 mg·kg<sup>-1</sup> 白杨素可显著抑制肿瘤生长，降低肿瘤组织中 HK2 表达及 Ki-67 水平。

染料木黄酮最早从金雀花属植物染料木中分离得到，广泛存在于豆科植物中，具备多种药理活性，其中抗肿瘤作用尤为受关注<sup>[46-47]</sup>。Li 等<sup>[48]</sup>研究

表明, 20、40、60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  染料木黄酮可抑制肝细胞癌-LM3、Bel-7402 肝癌细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成及 ATP 水平, 诱导线粒体凋亡; 同时下调 HIF-1 $\alpha$  及其下游 GLUT1、HK2 的表达, 诱导细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞与自噬; 在肝细胞癌-LM3 异种移植模型中, 40~80  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  染料木黄酮可显著抑制肿瘤生长且无毒性。此外, 染料木黄酮还可通过抑制糖酵解增强索拉非尼的疗效, 二者联合用药在耐药细胞中可协同抑制糖酵解与细胞增殖; 体内联用可缩小肿瘤体积、促进肝癌细胞凋亡, 并降低 HIF-1 $\alpha$ 、GLUT1、HK2 的表达。

槲皮素是一种类黄酮化合物, 具有抗氧化、抗炎、血管舒张和抗癌等多种药理作用<sup>[49]</sup>。Wu 等<sup>[50]</sup>体外实验显示, 12.5、25.0、50.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  槲皮素以剂量相关方式抑制 SMMC-7721、Bel-7402 肝癌细胞增殖, 减少葡萄糖摄取与乳酸生成, 并下调 HK2 的 mRNA 及蛋白表达, 阻断 Akt/mTOR 信号通路; 在 SMMC-7721 小鼠移植瘤模型中, 50  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  槲皮素可显著抑制肿瘤生长。Zhong 等<sup>[51]</sup>研究表明, 槲皮素可通过激活法尼醇 X 受体 (FXR) 信号抑制糖酵解, 进而抑制肝细胞癌细胞增殖。

高良姜素是一种存在于高良姜中的黄酮类化合物<sup>[52]</sup>。Wang 等<sup>[53]</sup>研究发现, 65、130、260  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  高良姜素可呈时间-剂量相关性抑制 HepG2、Hep3B、PLC/PRF/5 肝癌细胞增殖; 通过下调 GLUT1、PKM2、LDHA、丙酮酸脱氢酶激酶 (PDHK) 等蛋白的表达, 有效逆转肝细胞癌细胞的 Warburg 效应。

黄芩苷、汉黄芩素均为中药黄芩的核心有效成分, 同属黄酮类化合物<sup>[54]</sup>。Cui 等<sup>[55]</sup>研究显示, 黄芩苷通过共价修饰异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 的 Cys297 残基, 激活其酶活性并提升  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -KG) 水平, 进而降解缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、抑制肿瘤糖酵解及免疫逃逸, 最终发挥抗肝癌作用。Wang 等<sup>[56]</sup>阐明, 汉黄芩素通过 Caspase-3/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 (ROCK1) 介导的凋亡囊泡递送糖酵解蛋白至巨噬细胞, 激活 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3), 驱动巨噬细胞 M1 极化并重塑肿瘤免疫微环境。另有研究表明, 汉黄芩素可抑制 HepG2 细胞线粒体能量代谢、降低细胞内 ATP 水平, 并下调 HK2、PFK1 及 PKM2 的蛋白表达, 抑制肝癌细胞活性<sup>[57]</sup>。

三裂鼠尾草素是一种二氢黄酮醇类天然化合物, 主要来源于唇形科鼠尾草属植物, 具有抗炎、

抗氧化、抗肿瘤生长等多种药理活性。Shao 等<sup>[58]</sup>研究表明, 三裂鼠尾草素通过抑制 PI3K/Akt/糖原合成激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 信号通路, 有效阻断肝细胞癌细胞的糖酵解过程及 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 化疗耐药性, 进而发挥抗肝细胞癌作用。

桑辛素是桑白皮中的黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、抗病毒、镇痛等药理作用<sup>[59]</sup>。Cho 等<sup>[60]</sup>研究证实, 2.5、5.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  桑辛素可激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路, 诱导 Hep3B、Huh7 肝癌细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞, 同时抑制 Akt/mTOR/c-Myc 通路及 HK2、PKM2、LDHA 的表达, 降低葡萄糖摄取、乳酸生成与 ATP 产生。

原花青素 B2 广泛存在于葡萄籽、松树皮及茶叶等多种天然来源中, 属于二聚体类黄酮化合物, 在抗肿瘤领域展现出明确活性<sup>[61]</sup>。Feng 等<sup>[62]</sup>研究表明, 原花青素 B2 通过靶向 PKM2, 抑制其核转位及与 HIF-1 $\alpha$  的相互作用, 阻断 HIF-1 $\alpha$  介导的糖酵解通路, 从而抑制肝细胞癌进展并增强索拉非尼敏感性。

儿茶素没食子酸酯是一种类黄酮化合物, 广泛存在于茶叶、葡萄、可可及红酒等天然食材中<sup>[63]</sup>。Li 等<sup>[64]</sup>阐明, 儿茶素没食子酸酯通过靶向 PFK 抑制有氧糖酵解, 诱导肝细胞癌细胞凋亡, 并增强索拉非尼的治疗疗效。

蔓荆子黄素是从单叶蔓荆果实中分离出的类黄酮, 具有抗炎、护肝和抗癌活性。研究表明, 蔓荆子黄素可通过抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达, 抑制肝癌细胞糖酵解、促进氧化磷酸化, 进而抑制肝癌细胞增殖<sup>[65]</sup>。

淫羊藿素是从淫羊藿属植物中提取纯化的二氢黄酮醇类天然活性成分, 在抗肿瘤、抗炎、免疫调节等现代药理研究中展现出显著活性, 尤其在肝细胞癌治疗领域成为研究热点<sup>[66]</sup>。Zhou 等<sup>[67]</sup>研究证实, 20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  淫羊藿素通过诱导 ROS 激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK), 进而激活肿瘤蛋白 p53 (p53), 下调 GLUT1、LDHA 和 PKM2 的表达, 最终抑制肝癌细胞的有氧糖酵解过程。

**2.1.3 萜类** 萜类是一类广泛分布于植物、微生物及部分动物体内的重要天然有机化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、神经保护等多种药理活性<sup>[68]</sup>。雷公藤甲素为卫矛科雷公藤属植物雷公藤根、叶、花及果实中提取到的环氧二萜内酯类化合物, 兼具抗炎、抗肿瘤与免疫抑制活性。Zhao 等<sup>[69]</sup>研究证实, 雷公藤甲素可通过溶质载体家族 9 成员 A3 反义 RNA1 (SLC9A3-AS1) / 微小 RNA-449b-5p

(miR-449b-5p) /LDHA 轴调控肝癌细胞糖酵解, 进而增强其抗肝癌效应。另有研究表明, 40 nmol·L<sup>-1</sup> 雷公藤甲素可下调 SMMC-7721 细胞中 HIF-1 $\alpha$  及 HK2、GLUT1、PKM2、LDHA 的表达水平, 干扰肿瘤糖代谢进程、阻断能量供给, 最终诱导 SMMC-7721 细胞凋亡<sup>[70]</sup>。

熊果酸为天然三萜类化合物, 具有潜在抗肿瘤活性。其衍生物 UA-499 (US597) 与 2-脱氧-D-葡萄糖 (2-DG) 联合应用, 体外可显著抑制 HepG2 细胞增殖, 降低 HK 活性、抑制糖酵解, 并诱导细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞及混合型凋亡/坏死, 且对正常细胞毒性较低; 体内对 H22 荷瘤小鼠抑瘤率可达 70.2%<sup>[71]</sup>。

鸦胆子苦素 D 是从苦木科鸦胆子属植物鸦胆子中分离的活性成分<sup>[72]</sup>。Huang 等<sup>[73]</sup>证实, 鸦胆子苦素 D 可破坏  $\beta$ -连环蛋白相互作用蛋白 (ICAT) / $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 相互作用、促进  $\beta$ -catenin 降解, 进而间接抑制 HIF-1 $\alpha$  介导的糖酵解, 在体外及异种移植模型中均能显著抑制肝癌细胞生长。

二氢丹参酮 I 是从丹参根中分离得到的松香烷型二萜类化合物。Xu 等<sup>[74]</sup>研究表明, 二氢丹参酮 I 可靶向结合 PGAM1, 并促进其经滑膜凋亡抑制蛋白 1 (SYVN1) 介导的泛素化降解, 抑制肝细胞癌糖酵解通路, 进而发挥抑瘤作用。

**2.1.4 生物碱类** 蝙蝠葛碱是一种主要从防己科蝙蝠葛属植物根茎中提取的双苄基四氢异喹啉类生物碱, 具有抗肿瘤、降血压等多种药理效用<sup>[75]</sup>。研究证实, 蝙蝠葛碱可通过上调 miR-199a 的表达, 抑制 HK2、PKM2 的活性, 进而抑制肿瘤细胞的糖酵解过程、促进氧化磷酸化, 最终提高肝细胞癌细胞的化疗敏感性<sup>[76]</sup>。

小檗碱是从黄连中提取的生物碱, 同样具有显著的抗肿瘤潜力。Chen 等<sup>[77]</sup>的研究表明, 体外实验中, 100  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 的小檗碱可显著抑制 HepG2 肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 并诱导细胞凋亡; 同时, 该浓度的小檗碱可下调 GLUT1、HK2、PKM2、LDHA 等糖酵解相关蛋白的表达, 减少细胞对葡萄糖的摄取、乳酸的生成及 ATP 的产生。此外, 氯化钴 (CoCl<sub>2</sub>) 模拟缺氧环境可上调 HIF-1 $\alpha$  的表达, 增强肿瘤细胞的糖酵解水平及恶性表型, 而小檗碱可有效逆转该效应。在 HepG2 裸鼠移植瘤模型中, 给予小檗碱 (10、40 mg·kg<sup>-1</sup>) 干预 21 d 后, 可显著抑制移植瘤的生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 并下调瘤体组织中糖酵解相关蛋白的表达。

**2.1.5 香豆素类** 香豆素类化合物广泛存在于伞形科、豆科、芸香科等药用植物中。菝葜作为中国传统草药, 在抗肝癌领域具有悠久的历史<sup>[78]</sup>。Wang 等<sup>[79]</sup>通过网络药理学结合体内外实验证实, 菝葜的活性成分东莨菪苷可直接结合并抑制糖酵解相关酶, 葡萄糖-6-磷酸异构酶 (GPI) 和线粒体甘油-3-磷酸脱氢酶 (GPD2) 的活性, 降低肝细胞癌细胞的能量代谢; 同时破坏热休克蛋白 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ) 与 GPD2 的相互作用, 诱导肝癌细胞凋亡。

中药活性成分抑制糖酵解抗肝细胞癌的药理机制总结见表 1。

## 2.2 中药复方靶向糖酵解治疗肝细胞癌

复方苦参注射液 (CKI) 是由苦参、白茯苓精制而成的中药制剂, 具有明确的抗肿瘤活性。研究表明, CKI 可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 下调下游转录因子 c-Myc, 抑制糖酵解关键酶与代谢产物, 干预肝细胞癌代谢重编程; 同时, CKI 可抑制  $\beta$ -catenin 表达及核转位、上调 GSK3 $\beta$ , 进而逆转 EMT 进程<sup>[80]</sup>。该研究阐明 CKI 抗肝细胞癌侵袭转移的新机制, 将其抗肿瘤作用与糖酵解及 EMT 抑制关联, 为 CKI 临床应用提供重要实验依据。实脾消积方 (SPXJF) 又名固脾消积方, 由国医大师潘敏求基于中医“整体观念”“辨证论治”核心理论, 结合肝癌临床诊疗经验拟定<sup>[81]</sup>。用胰岛素处理 HepG2 细胞构建糖代谢异常模型, SPXJF 通过激活 P53 抑制胱氨酸/谷氨酸转运蛋白 (xCT) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 通路, 减少谷胱甘肽 (GSH) 合成、增强脂质过氧化, 最终诱导糖代谢异常 HepG2 细胞铁死亡<sup>[82]</sup>。解毒消癥饮 (JXY) 由白花蛇舌草、夏枯草、苦参、山慈菇组成, 对肝癌患者预后及延长生存率有较好临床疗效<sup>[83]</sup>。研究显示, JXY 通过阻断 HIF-1 $\alpha$ /miR-210, 抑制 GLUT1、HK、PFK、单羧酸转运蛋白 4 (MCT4) 表达, 抑制肝癌细胞增殖、迁移和凋亡抵抗, 为中药复方抗肝癌提供了分子靶点依据<sup>[84]</sup>。黄芪颗粒主要物质基础为多糖与皂苷类化合物, 核心药理作用之一是增强机体免疫功能。研究表明, 化疗联合黄芪颗粒可发挥协同抗肿瘤作用: 一方面抑制 M2 型巨噬细胞极化, 减少 IL-6 分泌, 改善肿瘤免疫抑制微环境; 另一方面抑制肿瘤细胞有氧糖酵解。二者协同抑制肿瘤增殖、侵袭与新生血管生成, 实现化疗增效, 提升抗肿瘤效果<sup>[85]</sup>。“固脾消积饮”源于四君子汤加减, 由白参、白术、半枝莲、莪术、茯苓、黄芪、石见穿组成, 具益气

表 1 中药活性成分抑制糖酵解抗肝细胞癌作用机制

Table 1 Mechanisms of active components from traditional Chinese medicine against hepatocellular carcinoma by inhibiting glycolysis

分类	成分	来源	模型	剂量	作用机制
皂苷	人参皂苷 Rg <sub>3</sub> <sup>[30]</sup>	人参	HepG2、Bel7404 细胞	130 μmol·L <sup>-1</sup>	HK2↓、p-PI3K↓、p-Akt↓
	人参皂苷 Rh <sub>4</sub> <sup>[32]</sup>	人参	Huh7、LM3 细胞	40、60、80 μmol·L <sup>-1</sup>	LDHA↓、GLUT1↓
	人参皂苷 CK <sup>[33]</sup>	人参	HepG2、Huh7 细胞	5、10 μmol·L <sup>-1</sup>	HK2↓、PKM2↓
	人参皂苷 CK <sup>[34]</sup>	人参	Bel-7404、Huh7 细胞; DEN 诱导大鼠肝癌模型	20、40、60 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 2.5、5.0 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	GLUT1↓、HK2↓、 LDHA↓、PDK1↓
	黄芪甲苷 <sup>[36]</sup>	黄芪	SNU-182、Huh7 细胞; Huh7 小鼠异种移植模型	20 μg·mL <sup>-1</sup> (细胞); 40 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	抑制 KAT2A 介导的 PGAM1 琥珀酰化
	柴胡皂苷 b <sub>2</sub> <sup>[38]</sup>	柴胡	DEN 诱导小鼠原发性肝癌	1.5、3.0、6.0 mg·kg <sup>-1</sup>	SIRT6 介导的糖代谢通路
	白头翁皂苷 <sup>[39]</sup>	白头翁	Bel-7402 荷瘤裸鼠异体移植 模型	10 mL·kg <sup>-1</sup>	HIF-1α↓
黄酮	土贝母苷甲 <sup>[40]</sup>	土贝母	MHCC97-H 细胞	10、20、30 μmol·L <sup>-1</sup>	HIF-1α↓
	紫云英苷 <sup>[43]</sup>	荷叶、紫 云英等	HepG2、Huh-7、H22 细胞; Huh-7 细胞异种移植瘤	11、33 μmol·L <sup>-1</sup> (细 胞); 10、20 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	miR-125b↑、HK2↓
	白杨素 <sup>[45]</sup>	木蝴蝶、 黄芩等	HepG2、Hep3B 细胞; 肝 细胞癌-LM3 小鼠异种移 植模型	15、30、60 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 30 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HK2↓
	染料木黄酮 <sup>[48]</sup>	葛根、大 豆等	肝细胞癌-LM3、Bel-7402 细胞; 肝细胞癌-LM3 小 鼠异种移植模型	20、40、60 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 40~80 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HIF-1α↓、GLUT1↓、 HK2↓
	槲皮素 <sup>[50]</sup>	槐米、银 杏等	SMMC-7721、Bel-7402 细 胞; SMMC-7721 小鼠移植 瘤模型	12.5、25、50 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 50 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HK2↓、p-AKT↓、p- mTOR↓
	槲皮素 <sup>[51]</sup>	槐米、银 杏等	Hep3B 细胞	10、20、40、80、160、 320 μmol·L <sup>-1</sup>	激活 FXR 信号
	高良姜素 <sup>[53]</sup>	高良姜	HepG2、Hep3B、PLC/ PRF/5 细胞	65、130、260 μmol·L <sup>-1</sup>	PKM2↓、LDHA↓、 PDHK1↓、PKM1↑、 PK↑、PDH↑、CS↑
	黄芩苷 <sup>[55]</sup>	黄芩	HepG2、Huh7 等细胞; H22 异种移植瘤小鼠	5、10、20、100、200 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 60、 100 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	IDH1↑、HIF-1α↓
	汉黄芩素 <sup>[56]</sup>	黄芩	HepG2、SMMC-7721 细 胞; H22 异种移植瘤小鼠 模型、DEN/CCl <sub>4</sub> 诱导的肝 细胞癌小鼠模型	2.5、5、10 μmol·L <sup>-1</sup> (细 胞); 300 mg·kg <sup>-1</sup> (动 物)	NLRP3↑
	汉黄芩素 <sup>[57]</sup>	黄芩	HepG2 细胞	1.25、2.5、5、10、20 μmol·L <sup>-1</sup>	HK2↓、PFK1↓、PKM2↓
三裂鼠尾草素 <sup>[58]</sup>	鼠尾草属 植物	Huh7、HepG2 等细胞; Huh7 小鼠异种移植模型	25、50、100 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 5、10 μg·d <sup>-1</sup> (动物)	抑制 PI3K/Ak/GSK-3β 信 号通路	
桑辛素 <sup>[60]</sup>	桑白皮	Hep3B、Huh7 细胞	2.5、5 μmol·L <sup>-1</sup>	抑制 Akt/mTOR/c-Myc、 HK2↓、PKM2↓、LDHA↓	

表 1 (续)

分类	成分	来源	模型	剂量	作用机制
黄酮	原花青素 B2 <sup>[62]</sup>	葡萄籽、松树皮等	肝细胞癌-LM3、SMMC-7721 等细胞; 肝细胞癌-LM3 裸鼠移植瘤小鼠模型	60、80、100 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 100 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	PKM2↓、HIF-1α↓
	儿茶素没食子酸酯 <sup>[64]</sup>	茶叶、葡萄等	肝细胞癌-LM3、HepG2 细胞; 肝细胞癌-LM3 移植瘤小鼠模型	50、100 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 10 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	PFK↓
	蔓荆子黄素 <sup>[65]</sup> 淫羊藿苷 <sup>[67]</sup>	蔓荆子 淫羊藿属植物	SNU-368、SNU-739 细胞 HepG2、LM3 细胞	1.0 μmol·L <sup>-1</sup> 20 μg·mL <sup>-1</sup>	HIF-1α↓ p53↑、GLUT1↓、LDHA↓、PKM2↓
萜类	雷公藤甲素 <sup>[69]</sup>	雷公藤	HepG2、SMMC-7721、Huh7 细胞	25、50、100、150、200 nmol·L <sup>-1</sup>	调控 SLC9A3-AS1/miR-449b-5p/LDHA 信号通路
	雷公藤甲素 <sup>[70]</sup>	雷公藤	SMMC-772 细胞	40 nmol·L <sup>-1</sup>	HIF-1α↓、HK2↓、GLUT1↓、PKM2↓、LDHA↓
	熊果酸衍生 UA-4(US597) <sup>[71]</sup>	熊果酸合成衍生物	HepG2 细胞; H22 荷瘤小鼠	4 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 80 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HK↓
	鸦胆子苦素 D <sup>[72]</sup>	鸦胆子	HepG2、Huh7 细胞; Huh7 异种移植模型	2.5、5.0、10.0、15.0 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 0.75、1.50 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HIF-1α↓、ICAT↓、β-catenin↓
	二氢丹参酮 I <sup>[74]</sup>	丹参	Huh7、PLC/PRF/5、Hep3B 细胞; 肝癌原位移植和皮下移植模型	1.0、2.5、5.0 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 10、20 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	促进 SYVN1 介导 PGAM1 的泛素化降解
生物碱	蝙蝠葛碱 <sup>[76]</sup>	蝙蝠葛属植物	HepG2、Huh-7、Hep3B、Hepa1-6、H22 细胞; Huh-7 皮下移植模型	1、2、5、10 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 10 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	miR-199a↑、HK2↓、PKM2↓
	小檗碱 <sup>[77]</sup>	黄连	HepG2 细胞; HepG2 裸鼠移植瘤模型	100 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 10、40 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	HK2↓、GLUT1↓、PKM2↓、LDHA↓、促进凋亡
香豆素	东莨菪苷 <sup>[79]</sup>	木蝴蝶、菝葜等	HepG2 细胞; H22 荷瘤小鼠	50 μmol·L <sup>-1</sup> (细胞); 20、50、100 mg·kg <sup>-1</sup> (动物)	GPI↓、GPD2↓

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

↑-upregulation/activation; ↓-downregulation/inhibition.

健脾、化痰散结、清热解毒之效,能调节免疫、稳定瘤体、抗复发转移。研究表明,其可升高 HepG2 细胞中 p-AMPKα/AMPKα 比值,调控能量与氨基酸代谢,抑制糖酵解及胞内葡萄糖水平,同时促进肝癌细胞凋亡<sup>[86]</sup>。实脾消积方“固脾消积饮\葛根芩连汤源自张仲景《伤寒论》,由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味中药组成,具清热燥湿之效,主治协热下利<sup>[87]</sup>。葛根芩连汤含药血清可能通过调节脂质、氨基酸及嘌呤嘧啶代谢,改善缺氧所致 HepG2 细胞糖代谢紊乱,提高葡萄糖消耗量<sup>[88]</sup>。

中药复方抑制糖酵解抗肝细胞癌的药理机制总结见表 2。

### 2.3 中药靶向磷酸戊糖途径治疗肝细胞癌

华蟾素是以中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的干燥全皮为主要原料,经提取工艺制备而成的水溶性中药制剂,在传统中医药理论中具有清热解毒、消肿止痛、活血化瘀等功效<sup>[89]</sup>。Wu 等<sup>[90]</sup>研究表明,华蟾素(0~16 μg·mL<sup>-1</sup>)可通过降低 G6PD 活性、干扰 PPP 通路,从而抑制 HepG2 和 Huh-7 细胞增殖,敲除 G6PD 可增强华蟾素的抑癌作用。Kanwal 等<sup>[91]</sup>

表 2 中药复方抑制糖酵解抗肝细胞癌作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine compound in inhibiting glycolysis and resisting hepatocellular carcinoma

中药复方	剂量	模型	作用机制
复方苦参注射液 <sup>[80]</sup>	0.5、1.0、2.0、4.0 mg·mL <sup>-1</sup> ; 15、3.0 mL·kg <sup>-1</sup>	SMMC-7721 细胞; DEN 诱导的肝细胞癌大鼠模型	Wnt↓、β-catenin↓、c-Myc↓、GSK3β↑
实脾消积方 <sup>[82]</sup>	ig 大鼠 12.42 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 获取含药血清	HepG2 细胞	P53↑、xCT↑、GPX4↑
解毒消癥饮 <sup>[84]</sup>	0.1 mg·mL <sup>-1</sup>	HepG2、Hep3B、Huh7 细胞	抑制 HIF-1α/miR-210 信号通路、GLUT1↓、HK↓、PFK↓、MCT4↓
黄芪颗粒 <sup>[85]</sup>	2.8 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	H22 荷瘤小鼠	PGK1↓、IL-6↓
固脾消积饮 <sup>[86]</sup>	ig 大鼠 21.6 g·kg <sup>-1</sup> 获取含药血清	HepG2 细胞	p-AMPKα/AMPKα↑
葛根芩连汤 <sup>[88]</sup>	ig 大鼠 25 g·kg <sup>-1</sup> 获取含药血清	HepG2 细胞	改善糖代谢异常

↑-上调/激活; ↓-下调/抑制。

↑-upregulation/activation; ↓-downregulation/inhibition.

研究表明菝葜根提取物通过抑制 G6PD 抑制 HepG2 细胞增殖。荔枝的种子、树皮及叶子的甲醇提取物, 可通过抑制 G6PD 活性对 HepG2 细胞发挥抗癌作用<sup>[92]</sup>。鞣花酸 (EA) 是多酚类化合物中典型的天然多酚二内酯, 其分子中的多个酚羟基赋予显著抗氧化活性, 同时已被证实具有抗肿瘤、抗炎、抑菌等多样药理作用<sup>[93]</sup>。Wang 等<sup>[94]</sup>研究表明, EA 可与雌激素受体 1 (ESR1) 结合, 进而促进 ESR1 向细胞核转位; 核内转位后的 ESR1 可在转录水平抑制 G6PD 的表达, 阻断 PPP 的正常运转, 导致 ROS 在细胞内蓄积, 进一步激活细胞焦亡通路, 抑制肝细胞癌进展。五味子酯甲 (STA) 是从中药五味子中分离得到的一种具有生物活性的木脂素。Feng 等<sup>[95]</sup>表明, STA 通过调控糖酵解和 PPP, 抑制肝细胞癌细胞的能量供应与生物合成, 从而阻遏肝细胞癌增殖和迁移。

#### 2.4 中药靶向糖异生治疗肝细胞癌

研究表明, 芪术抗癌方通过激活 PCK1, 诱导肝癌细胞发生代谢重编程, 进而调控 Akt/p21 信号轴介导的抑癌通路<sup>[96]</sup>。当前, 关于中药靶向糖异生途径治疗肝癌的相关研究尚处于初步阶段, 研究成果相对匮乏, 尤其在其作用分子机制的精准阐释、特异性治疗靶点的筛选与验证及临床转化应用等方面, 仍存在明显不足与研究空白, 因此深入开展该方向的研究具有重要的科学意义与现实价值。信号通路及其关键调控因子作为中药调控肝糖代谢的核心靶点, 系统阐明中药通过调控相关信号通路干预肝糖异生的具体分子机制, 可进一步明确中药

抗肝癌的药效物质基础, 同时为抗肝细胞癌新药的研发提供可靠的理论支撑与创新性思路。

#### 3 结语与展望

中药通过调控糖代谢抑制肝细胞癌的相关研究已取得一定进展, 其作用特点体现为多靶点、多通路、多环节协同调控, 主要通过抑制葡萄糖摄取、靶向糖代谢关键酶、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转化疗耐药等途径发挥抑癌效应, 并常经由 AMPK、PI3K/Akt、HIF-1α 等核心信号通路实现整体调控。肠道微生物群与肝细胞癌的发病机制密切相关, 中药可通过调节肠道微生物群的稳态平衡, 有效抑制肝细胞癌的发生发展。然而, 目前未有研究将肠道微生物群—中药调控这一机制与糖代谢过程关联, 未来基于肠肝轴-糖代谢轴的协同调控视角, 有望为肝细胞癌的预防与治疗提供全新的研究思路和干预策略。

本综述围绕中药靶向糖酵解、PPP 及糖异生等糖代谢关键途径展开, 聚焦其对肝细胞癌糖代谢的调控效应, 但该领域仍存在不足: 一是研究对象与方向较为局限, 多数研究聚焦中药单体, 复方及有效部位研究偏少, 且以基础研究为主, 临床证据匮乏。尤其是糖原代谢方向, 目前没有报道涉及中药与肝癌糖原代谢的关联, 尚未明确糖原代谢在肝细胞癌恶性进展中的具体作用、调控规律, 更未探究过中药对肝细胞癌糖原代谢的调控效应、核心靶点及相关机制, 该方向完全处于研究空白状态; 二是作用机制阐释不深入, 多停留在糖代谢关键酶表达

调控层面,对上游分子机制、多靶点协同网络及与其他代谢通路的交叉调控研究欠缺;三是中药成分复杂,复方物质基础、核心活性成分及配伍机制不明确,药动学与毒理学研究不完善,制约临床转化。

未来研究应聚焦以下方向:一是扩大研究范围,加强中药复方及有效部位研究,平衡基础与临床研究,重点探索糖原代谢等空白领域,优先开展基础性探索研究,填补研究空白。首先需明确糖原代谢在肝细胞癌恶性进展中的核心作用,探究糖原代谢通路失调与肝细胞癌细胞增殖、侵袭、转移及化疗耐药等恶性表型的内在关联,明确糖原代谢关键酶在肝细胞癌组织中的表达特征及临床意义;在此基础上,系统开展中药相关研究,全面探究不同中药单体、复方及有效部位对肝细胞癌糖原代谢的调控效应,明确其是否可通过调节糖原代谢关键酶表达、调控糖原合成与分解平衡,影响肝细胞癌细胞生物学行为,为后续深入研究奠定基础;二是依托多组学技术、网络药理学、机器学习及类器官模型等现代生物信息技术,深入探究中药调控肿瘤糖代谢的上游分子机制、表观遗传修饰特征及非编码 RNA 的调控效应,系统解析中药作用的多靶点协同调控网络,明确其与其他代谢通路的交叉关联机制,进一步完善中药调控肝细胞癌糖代谢的分子机制,为中药抗肝细胞癌的临床应用及机制研究提供更坚实的理论支撑;三是通过体内外药动学研究明确核心成分代谢特征,建立药代-药效结合体系以优化临床给药方案;规范开展多维度毒性评价,结合毒代动力学等技术明确毒性基础及安全范围,推动基础研究成果向临床转化,提升中药疾病防治的科学性与可靠性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang K, Li X D, Guo S W, et al. Metabolic reprogramming of glucose: The metabolic basis for the occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1545086.
- [2] Llovet J M, Kelley R K, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 6.
- [3] Hwang S Y, Danpanichkul P, Agopian V, et al. Hepatocellular carcinoma: Updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(Suppl): S228-S254.
- [4] Da Won Bae S, George J, Qiao L. From MAFLD to hepatocellular carcinoma and everything in between [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 547-556.
- [5] Du D Y, Liu C, Qin M Y, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutic targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580.
- [6] Han H D, Zhang T Y, Jin Z C, et al. Blood glucose concentration and risk of liver cancer: Systematic review and Meta-analysis of prospective studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50164-50173.
- [7] Wang M M, Liu J Y, Yan L, et al. Burden of liver cancer attributable to high fasting plasma glucose: A global analysis based on the global burden of disease study 2019 [J]. *J Nutr Health Aging*, 2024, 28(6): 100261.
- [8] Xun Y Q, Chen G, Tang G Y, et al. Traditional Chinese medicine and natural products in management of hepatocellular carcinoma: Biological mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 215: 107733.
- [9] Zhou Y, Wang Z, Ren S, et al. Mechanism of action of protopanaxadiol ginsenosides on hepatocellular carcinoma and network pharmacological analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 548-557.
- [10] 吕瑞龙, 窦芬瑜, 柴梦娜, 等. 中药调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(8): 3005-3013.  
Lü R L, Dou F Y, Chai M N, et al. Research progress on antitumor mechanism of mitophagy regulated by traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(8): 3005-3013.
- [11] 宁振, 谭广. 肿瘤代谢: 肝癌精准诊疗新视角 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(1): 31-36.  
Ning Z, Tan G. Cancer metabolism: A novel perspective on precision diagnosis and treatment for liver cancer [J]. *Chin J Surg*, 2020, 58(1): 31-36.
- [12] Amann T, Hellerbrand C. GLUT1 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(12): 1411-1427.
- [13] Chen D, Lin D D, Li H L, et al. The glycolytic characteristics of hepatocellular carcinoma and its interaction with the microenvironment: A comprehensive omics study [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 424.
- [14] Ahn K J, Hwang H S, Park J H, et al. Evaluation of the role of hexokinase type II in cellular proliferation and apoptosis using human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(9): 1525-1532.
- [15] DeWaal D, Nogueira V, Terry A R, et al. Author Correction: Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular

- carcinoma and sensitizes to metformin [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2539.
- [16] Sheng S L, Liu J J, Dai Y H, et al. Knockdown of lactate dehydrogenase A suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma [J]. *FEBS J*, 2012, 279(20): 3898-3910.
- [17] Stanton R C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival [J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(5): 362-369.
- [18] Lu M, Lu L, Dong Q Z, et al. Elevated G6PD expression contributes to migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by inducing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(4): 370-380.
- [19] Ge Z H, Xu M, Ge Y Q, et al. Inhibiting G6PD by quercetin promotes degradation of EGFR T790M mutation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113417.
- [20] Chen H, Wu D D, Bao L Q, et al. 6PGD inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma to chemotherapy via AMPK activation and metabolic reprogramming [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1353-1358.
- [21] Kowalik M A, Columbano A, Perra A. Emerging role of the pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 87.
- [22] Soon G S T, Torbenson M. The liver and glycogen: In sickness and in health [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6133.
- [23] Agius L. Physiological control of liver glycogen metabolism: Lessons from novel glycogen phosphorylase inhibitors [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(12): 1175-1187.
- [24] Li F M, Huangyang P, Burrows M, et al. FBP1 loss disrupts liver metabolism and promotes tumorigenesis through a hepatic stellate cell senescence secretome [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(6): 728-739.
- [25] Tuo L, Xiang J, Pan X M, et al. PCK1 downregulation promotes TXNRD1 expression and hepatoma cell growth via the Nrf2/Keap1 pathway [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 611.
- [26] Tang Y F, Zhang Y B, Wang C H, et al. Overexpression of *PCK1* gene antagonizes hepatocellular carcinoma through the activation of gluconeogenesis and suppression of glycolysis pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 344-355.
- [27] 郑成垒, 王成志, 李东东, 等. 中药皂苷类成分治疗肺癌作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(9): 2660-2671.
- Zheng C L, Wang C Z, Li D D, et al. Research progress on mechanism of action of saponins from traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(9): 2660-2671.
- [28] 迟文成, 姜庆辉, 姜家康, 等. “药食同源”人参的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(6): 850-853.
- Chi W C, Jiang Q H, Jiang J K, et al. Research progress on the “medicine food homology” of Ginseng [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2025, 34(6): 850-853.
- [29] Zhou N, Mao F F, Cheng S Q. Mechanism research and application for ginsenosides in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 7214037.
- [30] Wei Q, Ren Y, Zheng X, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> and sorafenib combination therapy relieves the hepatocellular carcinoma progression through regulating the HK2-mediated glycolysis and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13919-13928.
- [31] Ren Z G, Chen X M, Hong L J, et al. Nanoparticle conjugation of ginsenoside Rg<sub>3</sub> inhibits hepatocellular carcinoma development and metastasis [J]. *Small*, 2020, 16(2): e1905233.
- [32] Jiang R Y, Luo S J, Zhang M, et al. Ginsenoside Rh<sub>4</sub> inhibits inflammation-related hepatocellular carcinoma progression by targeting HDAC4/IL-6/STAT3 signaling [J]. *Mol Genet Genomics*, 2023, 298(6): 1479-1492.
- [33] Shin N, Lee H J, Sim D Y, et al. Apoptotic effect of compound K in hepatocellular carcinoma cells via inhibition of glycolysis and Akt/mTOR/c-Myc signaling [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3812-3820.
- [34] Zhang S L, Zhang M L, Chen J X, et al. Ginsenoside compound K regulates HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis through Bclaf1 to inhibit the proliferation of human liver cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 583334.
- [35] Xia D Q, Li W J, Tang C, et al. Astragaloside IV, as a potential anticancer agent [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1065505.
- [36] Zhu Y Z, 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.
- [37] Ashour M L, Wink M. Genus *Bupleurum*: A review of its phytochemistry, pharmacology and modes of action [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(3): 305-321.
- [38] 有曼, 张虹, 何广宏, 等. 柴胡皂苷 b<sub>2</sub> 通过调控沉默信息调节因子 6 介导的糖代谢通路减轻二乙基亚硝胺诱导的小鼠原发性肝癌 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(10): 739-745.
- You M, Zhang H, He G H, et al. Inhibitory effect of saikosaponin b<sub>2</sub> on diethyl nitrosamine-induced primary liver cancer of mice by regulating SIRT6-mediated glucose metabolism pathway [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2022,

- 36(10): 739-745.
- [39] 罗颖颖, 陈兰英, 简晖, 等. 白头翁皂苷调节 Bel-7402 人肝癌异体移植瘤裸鼠能量代谢的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 973-977.
- Luo Y Y, Chen L Y, Jian H, et al. Regulation of saponins from *Pulsatilla chinensis* on energy metabolism of Bel-7402 xenograft in nude mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(7): 973-977.
- [40] 鲁睿, 董佳琪, 张乐, 等. 土贝母苷甲通过调控糖代谢重编程抑制肝癌细胞增殖 [J]. 西部医学, 2024, 36(11): 1594-1599.
- Lu R, Dong J Q, Zhang L, et al. TBMS I inhibits the proliferation of liver cancer cells by regulating sugar metabolism reprogramming [J]. Med J West China, 2024, 36(11): 1594-1599.
- [41] 胡晓婷, 焦叶, 程云辉. 多酚类化合物对杂环胺生成影响的研究进展 [J]. 食品与机械, 2025, 41(8): 225-235.
- Hu X T, Jiao Y, Cheng Y H. Research progress on the effects of polyphenolic compounds on the formation of heterocyclic amines [J]. Food Mach, 2025, 41(8): 225-235.
- [42] Riaz A, Rasul A, Hussain G, et al. Astragalin: A bioactive phytochemical with potential therapeutic activities [J]. Adv Pharmacol Sci, 2018, 2018: 9794625.
- [43] Li W, Hao J, Zhang L, et al. Astragalin reduces hexokinase 2 through increasing miR-125b to inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells in vitro and *in vivo* [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(29): 5961-5972.
- [44] Mani R, Natesan V. Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action [J]. Phytochemistry, 2018, 145: 187-196.
- [45] Xu D, Jin J Z, Yu H, et al. Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 44.
- [46] Shete V, Mahajan N M, Shivhare R, et al. Genistein: A promising phytoconstituent with reference to its bioactivities [J]. Phytother Res, 2024, 38(8): 3935-3953.
- [47] Sharifi-Rad J, Quispe C, Imran M, et al. Genistein: An integrative overview of its mode of action, pharmacological properties, and health benefits [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 3268136.
- [48] Li S N, Li J J, Dai W Q, et al. Genistein suppresses aerobic glycolysis and induces hepatocellular carcinoma cell death [J]. Br J Cancer, 2017, 117(10): 1518-1528.
- [49] Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3177.
- [50] Wu H Y, Pan L L, Gao C X, et al. Quercetin inhibits the proliferation of glycolysis-addicted HCC cells by reducing hexokinase 2 and Akt-mTOR pathway [J]. Molecules, 2019, 24(10): 1993.
- [51] Zhong W S, Chen T, Chen L, et al. Crippled hepatocarcinogenesis inhibition of quercetin in glycolysis pathway with hepatic farnesoid X receptor deficiency [J]. Curr Pharm Des, 2025, 31(22): 1800-1815.
- [52] Wang D B, Chen J R, Pu L, et al. Galangin: A food-derived flavonoid with therapeutic potential against a wide spectrum of diseases [J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5700-5723.
- [53] Wang Y J, Lin B Y, Li H M, et al. Galangin suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation by reversing the Warburg effect [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1295-1300.
- [54] Sajeev A, Hegde M, Girisa S, et al. Oroxylin A: A promising flavonoid for prevention and treatment of chronic diseases [J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1185.
- [55] Cui Z, Li C F, Liu W, et al. Scutellarin activates IDH1 to exert antitumor effects in hepatocellular carcinoma progression [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4): 267.
- [56] Wang P W, Cao J, Feng Z, et al. Oroxylin a promoted apoptotic extracellular vesicles transfer of glycolytic kinases to remodel immune microenvironment in hepatocellular carcinoma model [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957: 176037.
- [57] 许珂嘉, 张子蒙, 付传奎, 等. 黄芩素和汉黄芩素抑制肝癌细胞能量代谢的作用机制差异研究 [J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1300-1305.
- Xu K J, Zhang Z M, Fu C K, et al. Study on mechanism difference of baicalein and wogonin inhibiting energy metabolism of hepatoma cells [J]. China Pharm, 2022, 33(11): 1300-1305.
- [58] Shao H, Chen J Y, Li A L, et al. Salvigenin suppresses hepatocellular carcinoma glycolysis and chemoresistance through inactivating the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2023, 195(8): 5217-5237.
- [59] 张嘉欣, 朱珠, 孙念霞, 等. 桑白皮化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3340-3353.
- Zhang J X, Zhu Z, Sun N X, et al. Research progress on chemical components, pharmacological action of *Mori Cortex* and predictive analysis of its Q-Marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3340-3353.
- [60] Cho A R, Park W Y, Lee H J, et al. Antitumor effect of morusin via G<sub>1</sub> arrest and antiglycolysis by AMPK activation in hepatocellular cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10619.

- [61] 颜瑾, 卢文敏, 黎永卓, 等. 原花青素 B2 抑制肝癌细胞增殖及其机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(10): 1868-1876, 1831.  
Yan J, Lu W M, Li Y Z, et al. Effect and mechanism of procyanidin B2 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. Nat Prod Res Dev, 2025, 37(10): 1868-1876, 1831.
- [62] Feng J, Wu L W, Ji J, et al. PKM2 is the target of proanthocyanidin B2 during the inhibition of hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 204.
- [63] 王浩磊, 刘梦燕, 龙泉, 等. 表儿茶素没食子酸酯对 MAC-T 和小鼠乳腺炎症与细胞焦亡及 NF- $\kappa$ B 通路和 NLRP3 炎性小体的抑制效应 [J]. 畜牧兽医学报, 2025, 56(1): 430-441.  
Wang H L, Liu M Y, Long Q, et al. Inhibition of epicatechin gallate on inflammation and pyroptosis as well as NF- $\kappa$ B pathway and NLRP3 inflammasome in MAC-T cells and mouse mammary glands [J]. Acta Vet Zootechnica Sin, 2025, 56(1): 430-441.
- [64] Li S N, Wu L W, Feng J, et al. *In vitro* and *in vivo* study of epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis in aerobic glycolytic hepatocellular carcinoma cells involving inhibition of phosphofructokinase activity [J]. Sci Rep, 2016, 6: 28479.
- [65] 董佳琪, 房涛, 偶勇, 等. 蔓荆子黄素通过调控糖代谢重编程抑制肝癌细胞增殖 [J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(6): 615-622.
- [66] Zhang C J, Sui X X, Jiang Y D, et al. Antitumor effects of icaritin and the molecular mechanisms [J]. Discov Med, 2020, 29(156): 5-16.
- [67] Zhou X Y, Wu D, Mi T, et al. Icaritin activates p53 and inhibits aerobic glycolysis in liver cancer cells [J]. Chem Biol Interact, 2024, 392: 110926.
- [68] 程渊, 张良童, 谢兴文, 等. 中药萜类化合物干预骨质疏松症的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(21): 3201-3205.  
Cheng Y, Zhang L T, Xie X W, et al. Research status of terpenoids in traditional Chinese medicine against osteoporosis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(21): 3201-3205.
- [69] Zhao L, Zhang H B, Ren P Y, et al. LncRNA SLC9A3-AS1 knockdown increases the sensitivity of liver cancer cell to triptolide by regulating miR-449b-5p-mediated glycolysis [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2024, 40(2): 1389-1405.
- [70] 李恬, 靳明明, 宋少莉, 等. 雷公藤甲素通过调控糖酵解途径抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 981-985, 990.  
Li T, Jin M M, Song S L, et al. Triptolide inhibits human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells by regulating glycolysis [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(6): 981-985, 990.
- [71] Wang J C, Jiang Z, Xiang L P, et al. Synergism of ursolic acid derivative US597 with 2-deoxy-D-glucose to preferentially induce tumor cell death by dual-targeting of apoptosis and glycolysis [J]. Sci Rep, 2014, 4: 5006.
- [72] Sin Z W, Bhardwaj V, Pandey A K, et al. A brief overview of antitumoral actions of bruceine D [J]. Explor Target Antitumor Ther, 2020, 1(4): 200-217.
- [73] Huang R, Zhang L J, Jin J M, et al. Bruceine D inhibits HIF-1 $\alpha$ -mediated glucose metabolism in hepatocellular carcinoma by blocking ICAT/ $\beta$ -catenin interaction [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3481-3492.
- [74] Xu R, Dai J W, Gong R J, et al. Dihyrotanshinone I targets PGAM1 to induce SYVN1-mediated ubiquitination and suppress glycolysis in hepatocellular carcinoma [J]. Phytother Res, 2025, 39(8): 3762-3783.
- [75] 张冉冉, 张菊. 蝙蝠葛碱的药理作用研究进展 [J]. 食品与药品, 2022, 24(1): 81-86.  
Zhang R R, Zhang J. Progress on pharmacological action of dauricine [J]. Food Drug, 2022, 24(1): 81-86.
- [76] Li W, Qiu Y H, Hao J, et al. Dauricine upregulates the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells: Role of repressing glycolysis via miR-199a: HK2/PKM2 modulation [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 156-165.
- [77] Chen L, Mao Y Q. Berberine inhibits the glycolysis and proliferation of hepatocellular carcinoma cells by down-regulating HIF-1 $\alpha$  [J]. Pak J Pharm Sci, 2024, 37(6): 1351-1363.
- [78] Wang M, Bai Q X, Zheng X X, et al. *Smilax china* L.: A review of its botany, ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacological activities, actual and potential applications [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 116992.
- [79] Wang C, Zhou Q, Wu S T. Scopolin obtained from *Smilax china* L. against hepatocellular carcinoma by inhibiting glycolysis: A network pharmacology and experimental study [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296: 115469.
- [80] Wang K X, Du G H, Qin X M, et al. Compound Kushen Injection intervenes metabolic reprogramming and epithelial-mesenchymal transition of HCC via regulating  $\beta$ -catenin/c-Myc signaling [J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153781.
- [81] 骆文龙, 尹怡, 李姝, 等. 中医药通过调节糖代谢治疗原发性肝癌的研究进展 [J]. 世界中医药, 2024, 19(12): 1840-1845.  
Luo W L, Yin Y, Li S, et al. Progress in the treatment of primary liver cancer with traditional Chinese medicine by regulating glucose metabolism [J]. World Chin Med, 2024, 19(12): 1840-1845.

- [82] 王智槟, 郜文辉, 杨仁义, 等. 基于 P53/xCT/GPX4 通路探讨实脾消积方干预糖代谢异常肝癌细胞铁死亡的机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(6): 1061-1069.  
Wang Z B, Gao W H, Yang R Y, et al. Mechanism of Shipi-Xiaoji Formula intervening ferroptosis in liver cancer cells with abnormal glucose metabolism based on P53/xCT/GPX4 pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(6): 1061-1069.
- [83] 刘小英, 曹治云, 俞征宙, 等. 杜建应用扶正清解法治疗肿瘤的经验 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(2): 31-33.  
Liu X Y, Cao Z Y, Yu Z Z, et al. Du Jian's experience in treating tumors by strengthening the body resistance and clearing away the pain [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2016, 48(2): 31-33.
- [84] 鲁琴, 关建华, 曾建伟, 等. 解毒消癥饮通过 HIF-1/miR-210 调节葡萄糖能量代谢抑制肝癌细胞增殖的生物学机制研究 [J]. 福建中医药, 2022, 53(11): 34-41.  
Lu Q, Guan J H, Zeng J W, et al. Study on the biological mechanism of Jiedu Xiaozheng Yin in regulating glucose energy metabolism and inhibiting hepatocellular carcinoma cell proliferation through HIF-1/miR-210 [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2022, 53(11): 34-41.
- [85] 李影, 邓晓霞, 李清宋, 等. 基于能量代谢探讨黄芪颗粒对 H22 荷瘤小鼠化疗增效的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1183-1188.  
Li Y, Deng X X, Li Q S, et al. Mechanism of Astragalus granule enhancing the efficacy of chemotherapy in H22 tumor-bearing mice based on energy metabolism [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(10): 1183-1188.
- [86] 柳卓, 田雪飞, 郜文辉, 等. 固脾消积饮诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的分子机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(3): 247-251, 257.  
Liu Z, Tian X F, Gao W H, et al. Molecular mechanisms of Gupi Xiaoji decoction inducing apoptosis of human hepatoma HepG2 cells [J]. Chin J Appl Physiol, 2022, 38(3): 247-251, 257.
- [87] 赵林华, 连凤梅, 姬航宇, 等. 仝小林教授运用不同剂量葛根苓连汤治疗 2 型糖尿病验案 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 249-251.  
Zhao L H, Lian F M, Ji H Y, et al. Clinical examples of treatment for type 2 diabetes by professor Tong Xiao-Lin using Gegen Qinlian decoction [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(4): 249-251.
- [88] 许清松, 彭程程, 李冰涛, 等. 葛根苓连汤含药血清对缺氧诱导 HepG2 肝癌细胞糖代谢的影响及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5): 636-645.  
Xu Q S, Peng C C, Li B T, et al. Effect and mechanism of Gegen Qinlian decoction-containing serum on glucose metabolism in hypoxia-induced HepG2 hepatoma cells [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(5): 636-645.
- [89] 闵思丹, 王宇. 华蟾素在抗肿瘤作用机制中的研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 96-101.  
Min S D, Wang Y. Research progress in anti-tumor mechanism of cinobufagin [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2022, 50(11): 96-101.
- [90] Wu Q, Ge X L, Geng Z K, et al. HuaChanSu suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells by interfering with pentose phosphate pathway through down-regulation of G6PD enzyme activity and expression [J]. Heliyon, 2024, 10(3): e25144.
- [91] Kanwal L, Ali S, Rasul A, et al. *Smilax china* root extract as a novel Glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Saudi J Biol Sci, 2022, 29(10): 103400.
- [92] Kanwal L, Ali S, Rasul A, et al. Methanolic extracts of Litchi (*Litchi chinensis* Sonn.): A novel approach of targeting glucose-6-phosphate dehydrogenase for liver cancer therapy [J]. Toxicol, 2024, 248: 108047.
- [93] 杨玉霞, 车姣子, 贾利颖, 等. 鞣花酸通过 JAK2/STAT3 信号通路介导的巨噬细胞 M2 型极化抑制骨肉瘤细胞恶性表型及致瘤性实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2025, 54(9): 1177-1182.  
Yang Y X, Che J Z, Jia L Y, et al. Ellagic acid inhibits malignant phenotype and tumorigenicity of osteosarcoma cells through M2 polarization of macrophages mediated by JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Shaanxi Med J, 2025, 54(9): 1177-1182.
- [94] Wang S H, Cai Y J, Zhou F Y, et al. Ellagic acid mediated pyroptosis in hepatocellular carcinoma via the ESR1/G6PD pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 241: 117178.
- [95] Feng F, Pan L H, Wu J Q, et al. Schisantherin A inhibits cell proliferation by regulating glucose metabolism pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1019486.
- [96] 钟欣, 胡锐, 李静, 等. 芪术抗癌方通过 PCK1/Akt/p21 信号轴调控肿瘤代谢重编程抑制肝细胞癌增殖的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 26-36.  
Zhong X, Hu R, Li J, et al. Mechanism of Qizhu Kang'ai prescription for inhibiting proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating tumor metabolic reprogramming via PCK1/Akt/p21 signal axis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(3): 26-36.

[责任编辑 孙英杰]