

黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展

孟丹丹¹, 李宗新², 贾瑞雪¹, 包兴勋¹, 王万涛^{3*}, 宋素花^{1*}

1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355

2. 济南血液病医院 血液二科, 山东 济南 250014

3. 上海中医药大学基础医学院, 上海 201203

摘要: 黄芪甲苷是从黄芪 *Astragali Radix* 中提取得到的皂苷类化合物, 是黄芪的主要有效成分之一, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节、调节代谢及抗肿瘤等药理作用, 近年来在抗肿瘤领域备受关注。研究发现黄芪甲苷能抑制肿瘤细胞增殖, 进一步抑制肺癌、结直肠癌、肝癌、宫颈癌、卵巢癌等癌症进展。其抗肿瘤作用机制主要有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期进程、抑制肿瘤细胞侵袭等, 此外还发现黄芪甲苷能在一定程度上增强抗肿瘤药物敏感性和提高机体免疫力。黄芪甲苷可通过多种途径发挥抗肿瘤作用, 在抗肿瘤治疗领域有广阔的应用前景。对其抗肿瘤作用及机制进行综述, 以期为临床的肿瘤治疗提供新的理论支持与借鉴。

关键词: 黄芪; 黄芪甲苷; 肿瘤; 抗肿瘤活性; 作用机制; 中医药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)03-1002-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.034

Research progress on antitumor mechanism of astragaloside IV

MENG Dan-dan¹, LI Zong-xin², JIA Rui-xue¹, BAO Xing-xun¹, WANG Wan-tao³, SONG Su-hua¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Second Department of Hematology, Jinan Hematology Hospital, Jinan 250014, China

3. School of Basic Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Astragalus IV is the saponin compound extracted from Huangqi (*Astragali Radix*), which is one of the main active ingredients from *Astragali Radix*. It has a wide range of pharmacological effects such as anti-inflammatory, anti-oxidant, immune regulation, metabolism regulation and antitumor, and has attracted much attention in the field of antitumor in recent years. It was found that astragaloside IV can inhibit the proliferation of tumor cells and further inhibit the progression of cancers such as lung cancer, colorectal cancer, liver cancer, cervical cancer, and ovarian cancer. The antitumor mechanism of astragaloside IV mainly includes inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, blocking cell cycle process, inhibiting tumor cell invasion, etc. In addition, it was also found that astragaloside IV can enhance the sensitivity of antitumor drugs and improve the body immunity to a certain extent. Astragaloside IV can exert antitumor effects through various ways, and has broad application prospects in the field of antitumor therapy. This paper reviews the antitumor effects and mechanisms of astragaloside IV, in order to provide new theoretical support and reference for clinical antitumor therapy.

Key words: *Astragali Radix*; astragaloside IV; tumor; antitumor activity; mechanism of action; traditional Chinese medicine

近年来, 肿瘤的发病率和致死率不断增长, 据统计全球每年新生肿瘤病例高达 1810 万例, 死亡约 960 万例, 已成为人类死亡的主要原因之一^[1]。肿瘤的预防和治疗一直以来是医学界的难题与挑

战, 因此探究肿瘤的发病机制寻找一种安全、有效的抗肿瘤药物尤为重要。研究发现, 中医药在改善肿瘤患者临床症状、提高生活质量、改善预后等方面疗效显著, 逐渐成为肿瘤防治的重要手段^[2-3]。

收稿日期: 2022-10-15

基金项目: 山东省研究生教育优质课程建设项目 (SDYKC20054); 齐鲁医派中医学术流派传承项目 (鲁卫函[2022]93 号)

作者简介: 孟丹丹 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为仲景杂病证治规律研究。E-mail: Mengdandan1106@163.com

*通信作者: 王万涛 (1988—), 男, 博士后, 研究方向为小分子在神经系统疾病中的作用。E-mail: wangwt0906@shutcm.edu.cn

宋素花 (1976—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为温病经典理论与临床应用研究。E-mail: sdjns@163.com

黄芪 *Astragali Radix* 又名黄耆、箭芪, 最初载于《神农本草经》, 有健脾益气固表、脱毒生肌、利尿排脓等作用, 是临床上最常见的补气类药物之一^[4], 其中皂苷类、黄酮类及多糖类等活性物质是黄芪的主要成分^[5]。黄芪甲苷 (astragaloside IV) 又名黄芪皂苷 IV, 是黄芪中的主要单体活性物质, 也是评价黄芪质量的主要指标和发挥药效的物质基础^[6]。近年来研究发现, 黄芪甲苷可以通过调控肿瘤微环境及免疫系统、调节肿瘤细胞生长周期等多种方式发挥抗肿瘤作用。黄芪甲苷药理作用丰富, 包括抗癌^[7-8]、抗炎及免疫调节^[9-11]、抗氧化^[12-13]、抗细胞凋亡^[14]、代谢调节^[15-16]等作用。研究发现黄芪甲苷在抗肿瘤方面潜力较大, 且抑瘤效果广谱, 对肺癌^[17]、肝癌^[18]、结直肠癌^[19]、乳腺癌^[20]等均有较好的抑制作用。中药单体的抗肿瘤机制在体内和体外被广泛研究, 其抗肿瘤机制包括抑制肿瘤细胞增殖分化、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭、增强机体免疫力和提高抗肿瘤药物的耐药性。目前有关黄芪甲苷在肿瘤相关靶点的系统分析方面有所欠缺, 故本文通过检索近年来黄芪甲苷在抗肿瘤方面的相关文献, 系统综述黄芪甲苷抗肿瘤的相关机制和靶点, 以期临床抗肿瘤治疗提供新的思路和理论基础。

1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤的主要特点是肿瘤细胞增殖和代谢活跃^[21], 因此抑制肿瘤细胞的增殖是肿瘤治疗的重要方式。体内外研究发现, 黄芪甲苷能有效抑制结直肠癌、肺癌、肝癌细胞的增殖^[22-24]。

侯本超等^[25]通过体外研究发现黄芪甲苷能以浓度相关方式抑制结直肠癌 HCT116 细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡, 进一步抑制结直肠癌的发展; Sun 等^[24]发现黄芪甲苷在体外以剂量相关方式抑制结直肠癌 HT29 和 SW480 细胞的增殖, 在体内抑制结直肠癌异种移植瘤的生长, 进一步研究发现其抗癌机制是诱导结直肠癌细胞凋亡和细胞周期阻滞; Dai 等^[26]研究发现黄芪甲苷可以抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞的增殖, 且黄芪甲苷联合化疗可以通过调节 NSCLC 细胞中的沉默调节蛋白 6 (sirtuin 6, SIRT6) 来增加肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性。

黄芪甲苷能通过调节多个信号通路对肿瘤细胞增殖起抑制作用。1 项研究发现黄芪甲苷可能通过调节 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)/信号转导和转

录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路, 抑制巨噬细胞 M2 极化来抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[27]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种可调节细胞生长和分化的多功能细胞因子, TGF- β /Smad (small mothers against decapentaplegic) 信号通路在细胞增殖中起重要调控作用, 研究证实 TGF- β /Smad 通路在各种类型癌症中表达失调^[28-29]。Zhao 等^[30]研究发现黄芪甲苷通过 TGF- β /Smad 信号通路抑制外阴鳞状细胞癌细胞增殖, 诱导凋亡和自噬。综上, 黄芪甲苷在多种类型肿瘤中均有抑制肿瘤细胞增殖的作用, 是抗肿瘤治疗中的一个潜在药物, 值得更深入研究。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种细胞的程序性死亡方式, 对于维持机体内环境稳态有关键作用^[31], 诱导细胞死亡是临床抗肿瘤药物的主要作用机制之一^[32]。其中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartic protease, Caspase) 是调控细胞凋亡的主要蛋白家族, 一般情况下抗肿瘤药物能使 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 蛋白表达升高, Bcl-2 表达降低^[33]。研究表明黄芪甲苷可以下调磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt)、上调裂解 Caspase-3 (cleaved Caspase-3) 蛋白表达, 诱导人食道癌 HCE-4 细胞凋亡, 其作用机制可能是通过调控 Akt 介导的凋亡通路调控 HCE-4 细胞凋亡^[34]; 杨苏钰等^[35]研究发现黄芪甲苷配伍姜黄素能下调卵巢癌组织中基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、Bcl-2 和 miR21 的表达, 上调 miR15a、miR200a 表达进而抑制肿瘤细胞生长, 促进凋亡; Su 等^[23]研究发现黄芪甲苷可以诱导人肝癌 SK-Hep1 和 Hep3B 细胞的 G₁ 细胞周期阻滞, 还能以剂量相关方式诱导肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌的进一步发展; 杨晶源等^[36]通过实验发现黄芪甲苷能影响人肺癌 SPC-A-1 细胞中 Bcl-2 和 Bax 蛋白水平, 降低 Bcl-2/Bax 值, 促进肺癌细胞凋亡, 进一步研究发现黄芪甲苷可以增强细胞中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 清除细胞中氧自由基, 调节机体的氧化平衡, 这可能是其诱导 SPC-A-1 细胞凋亡的作用机制之一。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated

macrophages, TAMs)在肿瘤生长转移以及治疗耐药过程中起关键作用,通常 TAMs 分为 M1 和 M2 亚型,近年来备受关注并已成为研究热点。研究发现,M2 巨噬细胞能促进肿瘤生长,M1 巨噬细胞能抑制肿瘤生长,促进 TAMs 向 M1 型极化是一种重要的肿瘤治疗方式^[37-38]。Xu 等^[39]研究发现经黄芪甲苷治疗后肺癌组织中 M2 巨噬细胞百分比显著降低,进一步研究发现黄芪甲苷能通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路显著抑制白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)和 IL-4 诱导的巨噬细胞 M2 极化,从而减少肺癌细胞的侵袭、迁移和血管生成,抑制肿瘤生长,减少 Lewis 肺癌的转移数量。Liu 等^[19]通过体内外研究发现黄芪甲苷可剂量相关性地抑制结肠癌 CT26 细胞的增殖和诱导细胞凋亡,并显著减少 M2 巨噬细胞和增加 M1 巨噬细胞,且与免疫检查点抑制剂的结合有望成为治疗结直肠癌的潜在新策略。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

肿瘤细胞脱离原发病灶向周围侵袭、转移,继而向周围组织侵袭甚至全身扩散的过程,称为肿瘤的侵袭和转移,肿瘤细胞的迁移和侵袭能力在肿瘤的转移和复发中起着重要作用,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移可有效减少癌症的发生和复发^[40-41]。Cheng 等^[42]发现黄芪甲苷可以通过抑制蛋白激酶 C- α (protein kinase C- α , PKC- α)-细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)-NF- κ B 信号通路来调节上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)、整合素 β 1 和 MMPs 等迁移和侵袭相关蛋白的表达,从而抑制人肺癌 A549 细胞的迁移和侵袭,阻止肺癌的进一步发展。Zhu 等^[43]研究发现黄芪甲苷能显著抑制胃癌细胞的侵袭和迁移,通过 Transwell 分析显示,与对照组相比,黄芪甲苷可明显降低人胃癌 BGC-823 细胞的侵袭和迁移能力,减少侵袭和迁移的胃癌 MKN-74 细胞的数量。此外,黄芪甲苷还能抑制 TGF- β 1 诱导的磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/Akt/NF- κ B 活化,逆转 TGF- β 1 诱导的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),这些结果表明黄芪甲苷可能通过抑制胃癌细胞中 PI3K/Akt/NF- κ B 通路从而抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT,黄芪甲苷有望成为治疗胃癌的候选药物。

妇科肿瘤是一种常见的恶性肿瘤,对于全球妇

女的健康构成严重威胁。Zhang 等^[44]通过体内外研究发现,黄芪甲苷能剂量相关性抑制宫颈癌 SiHa 细胞的侵袭和迁移,其机制可能是通过 TGF- β 1 介导的 PI3K 和酪氨酸激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径抑制宫颈癌 SiHa 细胞的侵袭和转移,且进一步发现黄芪甲苷以剂量相关方式抑制 MAPK、PI3K 信号通路中 p38、PI3K、Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的磷酸化。Xia 等^[45]通过蛋白组学分析发现黄芪甲苷可以通过诱导宫颈癌细胞自噬来抑制宫颈癌细胞的侵袭,且进一步研究发现不同剂量的黄芪甲苷处理宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞 12 h 后,HeLa 和 SiHa 细胞侵袭受到显著抑制,以上结果表明黄芪甲苷可以抑制宫颈癌细胞的生长,尤其是抑制人乳头瘤病毒 16 型(human papillomavirus type 16, HPV-16)感染的人宫颈细胞的生长,且通过诱导自噬抑制异种移植瘤的生长。另一项研究发现黄芪甲苷抑制与卵巢癌细胞共同培养的巨噬细胞中高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)和 TLR4 的高表达,同时减少 M2 标记物 TGF- β 、MMP-9 和 IL-10 的释放,进一步研究发现黄芪甲苷可剂量相关性地抑制 IL-4/IL-13 处理的巨噬细胞中 CD14⁺CD206⁺M2 型巨噬细胞比率及其产生的炎症因子,这说明黄芪甲苷可抑制 IL-4/IL-13 诱导的巨噬细胞 M2 极化,逆转 M2 巨噬细胞诱导的卵巢癌细胞侵袭和迁移,因此,黄芪甲苷可能通过抑制 HMGB1-TLR4 轴调节肿瘤微环境中巨噬细胞 M2 极化来缓解卵巢癌的进展^[46]。

Jiang 等^[47]通过体内外研究发现黄芪甲苷可以通过浓度相关方式显著抑制人肝癌 HepG2 和 Hep3B 细胞的迁移和侵袭,Transwell 和伤口愈合实验表明,经黄芪甲苷处理后的细胞中 E-cadherin 的表达上调,神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达下调,且进一步发现黄芪甲苷在体内外能显著减弱 Wnt(一类分泌型糖蛋白)、 β -连环蛋白(β -catenin)和转录因子 4(transcription factor 4, TCF-4)的表达,以上结果表明黄芪甲苷可通过调节 Wnt/ β -catenin 途径抑制肝癌细胞的侵袭和迁移。Qin 等^[48]通过肝癌体外细胞实验发现,不同剂量的黄芪甲苷干预会导致 Akt 和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)的磷酸化形式显著减少,相反又抑制了 β -catenin 的表达。提示黄芪甲苷通过靶向 Akt/GSK-3 β / β -catenin 途径

抑制 EMT，从而减弱肝癌细胞的侵袭和迁移能力，阻止肝癌的进一步发展。

4 增强抗肿瘤药物敏感性

癌症患者随着化疗次数的不断增加，会逐渐产生耐药现象。当肿瘤细胞产生耐药后，化疗药物的作用会明显降低，因此关注耐药机制，抑制肿瘤细胞耐药性是肿瘤治疗过程的关键。顺铂是一种有效的抗癌药物，通常用于治疗多种癌症。Lai 等^[49]通过体外研究发现顺铂能上调自噬相关蛋白 Beclin1 和内质网应激相关蛋白 GRP78 水平，说明顺铂在 NSCLC 细胞中引起自噬和内质网应激，而应用黄芪甲苷治疗抑制了 GRP78 和 Beclin1 的表达，以上说明黄芪甲苷通过抑制内质网应激和自噬使 NSCLC 细胞对顺铂敏感，为顺铂联合黄芪甲苷治疗非 NSCLC 患者提供了一种新的策略。

EMT 在肿瘤耐药性的发展中起着关键作用，因此靶向 EMT 相关信号通路可能是克服癌细胞耐药性的一种方法。Ye 等^[50]研究了黄芪甲苷对结直肠癌细胞耐药性的机制及影响，结果发现黄芪甲苷显著下调结直肠癌细胞迁移、侵袭和药物敏感性所需的环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）响应性元件结合蛋白 1（cAMP responsive element-binding protein 1, CREB1），黄芪甲苷诱导的 miR-134 通过抑制结肠癌 SW-480 细胞中 CREB1 的表达，显著抑制了 EMT 信号传导并增强了化疗敏感性。He 等^[51]通过体内实验发现卡铂激活了前列腺癌细胞株中的 Akt/NF- κ B 信号通路，黄芪甲苷可以诱导细胞凋亡，抑制了卡铂诱导的 EMT，从而增强了前列腺癌细胞系 LNCap 和 PC-3 对卡铂的敏感性。

质膜微囊蛋白 1（caveolin-1, CAV-1）是与应激相关的肿瘤靶点，与化疗耐药性密切相关，活性氧增多在触发癌细胞死亡和化疗中起着关键作用，因此靶向 CAV-1 可能是一种通过调节氧化应激克服耐药性的新策略。Zheng 等^[52]研究了 CAV-1 在介导黄芪甲苷增加紫杉醇对乳腺癌的化学敏感作用中的关键作用，结果表明黄芪甲苷可以提高紫杉醇的化疗敏感性，进一步证明可增强紫杉醇诱导的细胞凋亡和 G₂/M 期阻滞作用。黄芪甲苷以剂量相关方式抑制 CAV-1 表达，并逆转紫杉醇给药诱导的 CAV-1 上调。体内实验进一步证实，黄芪甲苷通过抑制 CAV-1 表达，然后激活内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）/NO/过氧亚硝基（ONOO）通路，增加紫杉醇对乳腺癌的化疗敏感性，

这说明黄芪甲苷有望成为增强化疗敏感性的候选药物，CAV-1 有可能成为逆转癌症耐药性的靶点。

5 增强免疫功能

免疫力是机体抵御病原微生物侵袭及抵抗多种疾病的能力，机体免疫系统能通过多种途径和方式在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长。研究发现黄芪甲苷有强大的免疫调节特性^[53]，能一定程度上增强机体免疫力从而治疗各种癌症。各种免疫细胞亚群和细胞产物在促进和抑制肿瘤发展和进展方面有关键作用^[54]，其中 T 细胞可以作为获得性肿瘤耐受的关键成分，从而抑制大多数类型的免疫反应^[55-56]。吲哚胺 2,3-双加氧酶（indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO）作为一种可以抑制 T 细胞效应的免疫调节酶，在肿瘤发展过程中能抑制免疫应答，介导免疫逃逸使肿瘤恶化^[57]。Zhang 等^[58]研究发现，黄芪甲苷在体内外均可以有效上调 T 细胞并下调细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes, CTLs）比例，同时又能下调 IDO 表达，这说明了黄芪甲苷可能通过干扰 IDO 介导 T 细胞和 CTLs 的免疫功能从而抑制肺癌的进展，IDO 可能是黄芪甲苷的潜在靶点。鸟苷酸结合蛋白 1（guanylate-binding protein 1, GBP1）是鸟苷酸结合蛋白家族超家族成员，参与肿瘤的进展，GBP1 高表达与各种肿瘤的预后密切相关。Meng 等^[59]发现 IDO1 可以与 GBP1 结合，并在 GBP1 的帮助下增加 IDO1 的细胞外分泌，从而促进肺癌的恶性增殖和转移，在体内黄芪甲苷通过阻断 IDO1 与 GBP1 的相互作用减少 IDO1 的细胞外分泌，从而减少 T 细胞衰竭并抑制肿瘤进展。

综上，黄芪甲苷抗肿瘤相关作用机制见图 1 和表 1。

6 结语和展望

近年来肿瘤发病率和死亡率的不断上升给人类健康造成了严重威胁，其发病机制复杂，且化疗后的副作用和生活质量等问题一直困扰患者，因此寻找一种安全、高效、不良反应小的抗肿瘤药物非常重要，中医药以其多活性、多靶点的优势在肿瘤的治疗过程中发挥了独特作用。肿瘤在中医学中属于“积聚”“岩”的范畴，《医宗必读·积聚篇》曰：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”^[60]；《活法机要》曰：“壮人无积，虚人有之，脾胃虚弱…皆能成积”；《外证医案汇编》曰：“正气虚则成岩”^[61]；均说明脾气虚弱，正气不足、邪气外侵易生积聚。《素问·刺法论》云：“正气存内，邪不可干”，中医学中强调

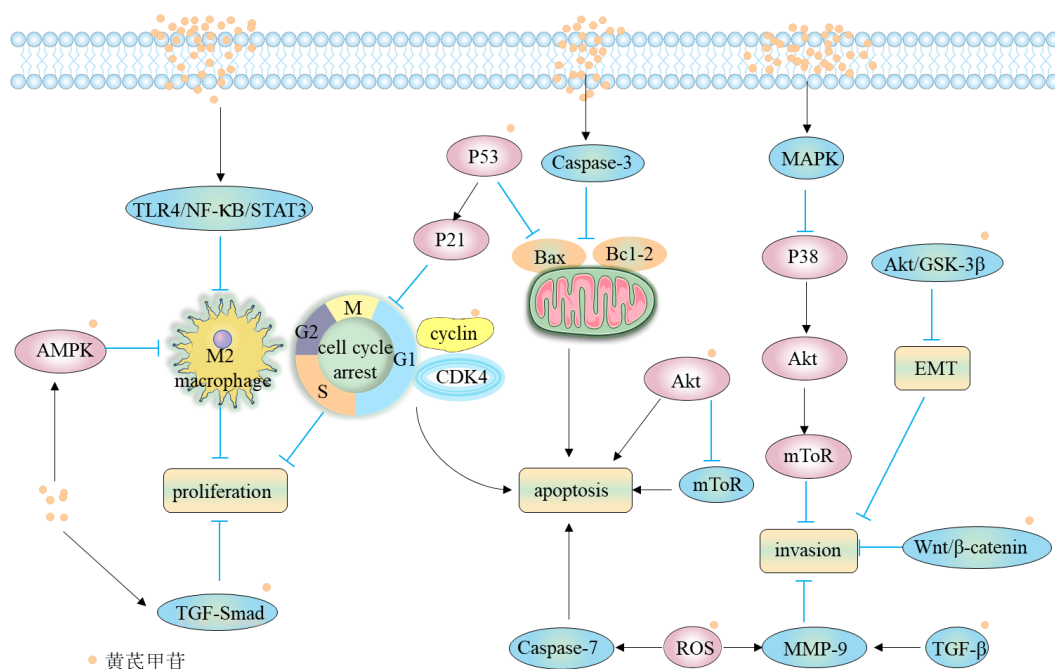


图 1 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of astragaloside IV

表 1 黄芪甲苷抗肿瘤作用及机制

Table 1 Antitumor effects and mechanisms of astragaloside IV

药理作用	细胞（动物）模型	作用机制	文献
抑制细胞增殖	HT29、SW480 细胞	诱导结直肠癌细胞凋亡和细胞周期阻滞	24
	HCT116 细胞	上调 Bax 蛋白表达, 下调 Bcl-2、P21、细胞周期蛋白 D1 表达	25
	THP-1/Huh-7 细胞、皮下接种肿瘤小鼠模型	降低 CD206/CD209 和 TGF-β 蛋白表达, 抑制 TLR4/NF-κB/STAT3 信号通路	27
	SW962 细胞	诱导细胞周期阻滞, 上调 Bax、Caspase-3、TGF-β、Smad 4 蛋白表达, 下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白表达	30
诱导细胞凋亡	HCE-4 细胞	下调 p-Akt、上调 cleaved-Caspase-3 表达, 调控 Akt 介导的线粒体凋亡信号转导途径	34
	卵巢癌 HO-8910 动物模型	抑制 MMP2、Bcl-2、miR21 表达, 上调 miR15a、miR200a 表达, 促进细胞凋亡	35
	SK-Hep1、Hep3B 细胞	下调连锁凋亡抑制蛋白、髓细胞白血病基因-1、细胞 FADD 样 IL-1β 转化酶抑制蛋白、生存素表达, 诱导细胞周期阻滞	23
	SPC-A-1 细胞	下调 Bcl 蛋白表达, 上调 Bax 蛋白表达, 增强 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶活性	36
	CT26 细胞、小鼠模型	下调精氨酸酶 1、甘露糖受体 C 型 1 表达, 上调 IL-12、NOS2 的 mRNA 和蛋白质水平, 促进 M2 巨噬细胞极化为 M1	19
抑制细胞侵袭迁移	A549 细胞	下调 MMP-2、MMP-9、整合素 β1、TGF-β1 表达, 上调 E-cadherin, 抑制 PKCα-ERK1/2-NF-κB 信号通路	42
	BGC-823、MKN-74 细胞	降低 MMP-2、MMP-9、锌指转录因子 1 的 mRNA 和蛋白表达, 抑制 TGF-β1 诱导的 PI3K/Akt/NF-κB 活化	43
	SiHa 细胞	下调 TGF-β1、N-cadherin 和 Vimentin 表达, 上调 E-cadherin 表达, 抑制 p38、PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化	44

续表 1

药理作用	细胞（动物）模型	作用机制	文献
抑制细胞侵袭迁移	THP-1、SKOV3 细胞	降低 HMGB1 和 TLR4 蛋白表达，阻断 HMGB1-TLR4 信号，抑制 IL-4/IL-13 诱导的巨噬细胞 M2 极化	46
	Huh7、MHCC97-H 细胞	上调 E-cadherin，下调 N-cadherin、 α -平滑肌肌动蛋白和锌指转录因子 Slug 蛋白表达，靶向 Akt/GSK-3 β /catenin 途径抑制 EMT	48
增强抗肿瘤药物	A549Cis、H1299Cis 细胞	降低 GRP78 和 Beclin1 蛋白表达，抑制内质网应激和自噬	49
敏感性和机体	SW-480 细胞	下调 CREB1 蛋白表达，抑制 CREB1 信号通路降低 EMT	50
免疫力	LNCap、PC-3 细胞	抑制 Akt/NF- κ B 信号通路介导的 EMT，促进凋亡	51
	MCF-7、MDA-MB-231 细胞	抑制 CAV-1 表达，激活 eNOS/NO/3-硝基酪氨酸信号通路	52
	Lewis 肺癌细胞、小鼠模型	下调 T 细胞表达、上调 CTLs 表达，增强免疫应答	58
	NCI-H460、A549 细胞	阻断 IDO1 与 GBP1 的相互作用，减少 IDO1 的细胞外分泌，减少 T 细胞耗竭	59

“正气”在积聚发病过程中的作用，正气的盛衰往往对肿瘤的发展和预后起着关键作用，故“补气健脾”法可以贯穿肿瘤治疗过程的始终。刘嘉湘教授认为益气健脾可以培补中焦，使气血生化有源，从而使机体“正气存内，邪不可干”，达到扶正治癌的效果^[62]。

黄芪有益气固表、脱毒生肌之效，是临床上常用的补气药之一，又可以作为一种调节免疫系统并减轻细胞毒性的膳食补充剂。经现代药理学研究证实，黄芪主要是通过提升肿瘤患者的免疫功能从而发挥抗肿瘤作用，进一步发现黄芪和其他补气药物（党参、白术、茯苓）配伍应用可以提高患者机体免疫应答，增强免疫发挥抗肿瘤作用^[63]。临床上四君子汤对于肿瘤防治、减轻化疗后不良反应、提高机体免疫功能有一定效果^[64]。由此推断经方中的药物成分可以相互作用，抗肿瘤中药单体间也可以联合发挥疗效。其他补气类药物如党参、白术、茯苓中的有效单体成分和黄芪甲苷配伍也能增强机体免疫力发挥抗肿瘤作用，在临床上应用中药复方抗肿瘤治疗时可以按照方剂的“君臣佐使”配伍，观察中药间的联合应用是否可以增强抗肿瘤效果以及相应地扩大应用范围。

黄芪甲苷作为黄芪的主要成分，被证明有广谱的抗肿瘤作用，对于肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌等相关癌症均有抵抗作用。研究表明黄芪甲苷的抗癌作用主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移来实现的，此外还能通过增强免疫和逆转肿瘤细胞耐药性^[65]发挥作用。随着实验技术、数据挖掘、生物信息学等技术的不断发展与完善，黄芪甲苷的抗肿瘤作用

在实验中得到了充分证实，其药效机制也在多个层面得以阐述，然而对于提高中药单体生物利用度以及通过化学修饰提高单体特异靶向肿瘤组织的研究还很缺乏。经文献检索后发现相关研究中使用的黄芪甲苷剂量有很大差异，并没有统一的使用剂量，因此需要在后续的研究中进一步确定黄芪甲苷的安全性和有效剂量，制定更安全的用药方案。为了充分证明黄芪甲苷在临床治疗中的有效性和更广泛的抗肿瘤机制，使其更高效的服务于癌症患者，仍需更进一步的实验探索和研究加以佐证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 刘瑞, 花宝金, 郑红刚, 等. 中医肿瘤临床研究的若干问题与探讨 [J]. *北京中医药*, 2014, 33(11): 828-831.
- [3] 田劭丹, 陈信义. 中医药治疗恶性肿瘤特色与优势 [J]. *现代中医临床*, 2019, 26(2): 8-17.
- [4] 李延勋, 栗章彭, 颜世利, 等. 膜荚黄芪化学成分研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(13): 2601-2607.
- [5] 张伯锋, 王杰, 陈海燕. 一测多评法测定补心气口服液 7 种成分的含量 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(1): 29-34.
- [6] 白海英, 张凯雪, 包芳, 等. 黄芪和红芪对比研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(3): 460-466.
- [7] Liu W, Chen H, Wang D S. Protective role of astragaloside IV in gastric cancer through regulation of microRNA-195-5p-mediated PD-L1 [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(4): 443-451.
- [8] 吴安妮, 袁力, 邢婧, 等. 黄芪甲苷对非小细胞肺癌细胞 A549、SPC-A1 增殖凋亡的调控作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2021, 61(3): 18-22.

- [9] Lu R R, Chen J Q, Liu B H, *et al.* Protective role of Astragaloside IV in chronic glomerulonephritis by activating autophagy through PI3K/AKT/AS160 pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12): 3236-3248.
- [10] 梁文林, 李军, 金光明, 等. 黄芪甲苷对系膜增生性肾小球肾炎小鼠肾功能及血清 IL-1 β 和 IL-17 的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(12): 1666-1670.
- [11] Zhang L Q, Deng S L. Effects of astragaloside IV on inflammation and immunity in rats with experimental periodontitis [J]. *Braz Oral Res*, 2019, 33: e032.
- [12] Deng L L. Astragaloside IV as potential antioxidant against diabetic ketoacidosis in juvenile mice through activating JNK/Nrf2 signaling pathway [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(7): 654-663.
- [13] Jiang M M, Ni J Y, Cao Y L, *et al.* Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury from oxidative stress by regulating succinate, lysophospholipid metabolism, and ROS scavenging system [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9137654.
- [14] Xing L N, Fang J, Zhu B B, *et al.* Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress via activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119068.
- [15] Wang Z Y, Zhu Y F, Zhang Y H, *et al.* Protective effects of AS-IV on diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.
- [16] Du Q, Zhang S H, Li A Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits adipose lipolysis and reduces hepatic glucose production via Akt dependent PDE3B expression in HFD-fed mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 15.
- [17] Xu F, Cui W Q, Wei Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 207.
- [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] Liu F, Ran F, He H Q, *et al.* Astragaloside IV exerts anti-tumor effect on murine colorectal cancer by re-educating tumor-associated macrophage [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68(6): 33.
- [20] Hu S F, Zheng W H, Jin L. Astragaloside IV inhibits cell proliferation and metastasis of breast cancer via promoting the long noncoding RNA TRHDE-AS1 [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(1): 156-166.
- [21] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [22] Jia L W, Lv D Y, Zhang S, *et al.* Astragaloside IV inhibits the progression of non-small cell lung cancer through the Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 503-508.
- [23] 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.
- [24] Sun P, Liu Y, Wang Q, *et al.* Astragaloside IV inhibits human colorectal cancer cell growth [J]. *Front Biosci*, 2019, 24(3): 597-606.
- [25] 侯本超, 何志坚, 刘海云, 等. 黄芪甲苷对结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移及侵袭的影响 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*. [2022-06-30]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20221728>.
- [26] Dai P C, Liu D L, Zhang L, *et al.* Astragaloside IV sensitizes non-small cell lung cancer cells to gefitinib potentially via regulation of SIRT6 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): 1010428317697555.
- [27] Min L, Wang H Q, 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.
- [28] Martellosi Cebinelli G C, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, *et al.* TGF- β 1 functional polymorphisms: A review [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2016, 27(4): 81-89.
- [29] Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF beta signalling and its role in tumour pathogenesis [J]. *Acta Biochim Pol*, 2005, 52(2): 329-337.
- [30] Zhao Y Y, Wang L F, Wang Y S, *et al.* Astragaloside IV inhibits cell proliferation in vulvar squamous cell carcinoma through the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4): e12802.
- [31] Kaczanowski S. Apoptosis: Its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging [J]. *Phys Biol*, 2016, 13(3): 031001.
- [32] 陈修平. 基于非凋亡性程序性死亡的抗肿瘤研究现状 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 896-897.
- [33] Bleicken S, Wagner C, García-Sáez A J. Mechanistic differences in the membrane activity of Bax and Bcl-xL correlate with their opposing roles in apoptosis [J]. *Biophys J*, 2013, 104(2): 421-431.
- [34] 刘阳, 刘畅, 罗英花, 等. 黄芪中有效成分对人食道癌 HCE-4 细胞凋亡的影响 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(3): 377-381.
- [35] 杨苏钰, 唐德才, 曹子丰, 等. 黄芪甲苷配伍姜黄素对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤转移的抑瘤作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6): 155-160.
- [36] 杨晶源, 王立宏, 王利. 黄芪甲苷抗人肺癌 SPC-A-1 细胞增殖作用及其机制 [J]. *中成药*, 2016, 38(8): 1818-1820.
- [37] Cully M. Cancer: Re-educating tumour-associated macrophages with nanoparticles [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 468.
- [38] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, *et al.* Tumour-

- associated macrophages as treatment targets in oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [39] Xu F, Cui W Q, Wei Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 207.
- [40] Khurram M A, Stamp S, Sheerin N S, *et al.* Behaviour of transplanted tumours and role of matching in rejection [J]. *Transpl Immunol*, 2015, 32(2): 121-125.
- [41] Kim Y M, Ku M J, Son Y J, *et al.* Anti-metastatic effect of cantharidin in A549 human lung cancer cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(4): 479-484.
- [42] Cheng X D, Gu J F, Zhang M H, *et al.* Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- α -ERK1/2-NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 304-313.
- [43] Zhu J H, Wen K. Astragaloside IV inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in gastric cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(7): 1289-1296.
- [44] Zhang L, Zhou J, Qin X K, *et al.* Astragaloside IV inhibits the invasion and metastasis of SiHa cervical cancer cells via the TGF- β 1-mediated PI3K and MAPK pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 2975-2986.
- [45] Xia C L, He Z H, Cai Y T. Quantitative proteomics analysis of differentially expressed proteins induced by astragaloside IV in cervical cancer cell invasion [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 25.
- [46] Wang X, Gao S Y, Song L Y, *et al.* Astragaloside IV antagonizes M2 phenotype macrophage polarization-evoked ovarian cancer cell malignant progression by suppressing the HMGB1-TLR4 axis [J]. *Mol Immunol*, 2021, 130: 113-121.
- [47] Jiang Z Y, Mao Z. Astragaloside IV (AS-IV) alleviates the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(61): 35473-35482.
- [48] 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.
- [49] Lai S T, Wang Y, Peng F. Astragaloside IV sensitizes non-small cell lung cancer cells to cisplatin by suppressing endoplasmic Reticulum stress and autophagy [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(7): 3715-3724.
- [50] Ye Q, Su L, Chen D G, *et al.* Astragaloside IV induced miR-134 expression reduces EMT and increases chemotherapeutic sensitivity by suppressing CREB1 signaling in colorectal cancer cell line SW-480 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1617-1626.
- [51] He Y, Zhang Q M, Chen H, *et al.* Astragaloside IV enhanced carboplatin sensitivity in prostate cancer by suppressing AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(2): 214-222.
- [52] Zheng Y F, Dai Y, Liu W P, *et al.* Astragaloside IV enhances taxol chemosensitivity of breast cancer via caveolin-1-targeting oxidant damage [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4277-4290.
- [53] Du X G, Zhao B, Li J Y, *et al.* Astragalus polysaccharides enhance immune responses of HBV DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 463-470.
- [54] Wu X, Peng M Y, Huang B Q, *et al.* Immune microenvironment profiles of tumor immune equilibrium and immune escape states of mouse sarcoma [J]. *Cancer Lett*, 2013, 340(1): 124-133.
- [55] Chatila T A. Role of regulatory T cells in human diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(5): 949-959.
- [56] Sun J Y, Yu J P, Li H, *et al.* Upregulated expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in CHO cells induces apoptosis of competent T cells and increases proportion of Treg cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 82.
- [57] 贾云洸, 王郁, 刘丽华. IDO 与肿瘤免疫逃逸 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(6): 693-697.
- [58] Zhang A L, Zheng Y H, Que Z J, *et al.* Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(11): 1883-1890.
- [59] Meng Y N, Wang W, Chen M, *et al.* GBP1 facilitates indoleamine 2,3-dioxygenase extracellular secretion to promote the malignant progression of lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 622467.
- [60] 明·李中梓. 医宗必读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 277.
- [61] 清·余听鸿. 外证医案汇编 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 162.
- [62] 张文曦, 刘苓霜, 朱欣佚. 国医大师刘嘉湘从顾护脾胃论治肺癌经验 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 557-560.
- [63] 连露露, 范小璇, 赵晓平, 等. 基于关联规则和聚类分析中医药在肿瘤免疫治疗中的用药规律 [J/OL]. 辽宁中医杂志. [2022-07-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20220713.1119.002.html>.
- [64] 禹雯琦, 孙珏, 周诣, 等. 四君子汤及加味方治疗恶性肿瘤的临床及基础研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(5): 95-101.
- [65] 岳贵娟, 王成祥, 于梦琦, 等. 黄芪甲苷逆转人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对阿霉素多药耐药的体外研究 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5237-5242.

[责任编辑 潘明佳]