

## 芦荟大黄素抗肿瘤的多靶点机制与转化策略研究进展

吉燕华<sup>1,2</sup>, 刘朝煌<sup>1,2</sup>, 马晓雪<sup>3</sup>, 张思源<sup>1,2</sup>, 邹艺鹏<sup>1,2</sup>, 黄荣婷<sup>1,2</sup>, 曾治君<sup>1,2\*</sup>

1. 江西中医药大学, 江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心, 江西 南昌 330004

2. 江西省中医病因生物学重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 山东医药技师学院, 山东 泰安 271000

**摘要:** 恶性肿瘤作为我国首要致死病因, 其发生与发展涉及遗传突变、信号通路异常活化及肿瘤微环境失调等多种机制, 现有临床治疗仍面临化疗耐药与靶向治疗效果有限等挑战。芦荟大黄素 (aloe-emodin, AE) 作为传统中药芦荟中的主要蒽醌类活性成分, 在抗肿瘤研究中展现出多靶点、多机制的潜在优势。综述 AE 抗肿瘤分子机制及相关研究进展, 系统梳理了 AE 通过抑制蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路促进肿瘤细胞自噬、激活线粒体通路诱导肿瘤细胞凋亡、下调基质金属蛋白酶表达、抑制肿瘤细胞侵袭与转移等实现抗肿瘤效应, 以及通过调控免疫微环境增强抗肿瘤活性; 并基于 AE 结构优化及药物联用策略, 验证其在抗肿瘤中的治疗潜力。展望 AE 临床应用前景, 以为肿瘤治疗提供理论依据, 并为新型治疗策略的开发提供参考。

**关键词:** 芦荟大黄素; 抗肿瘤; 诱导凋亡; 蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素; 结构改造; 联合治疗

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)08-3210-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.08.031

## Research progress on multi-target mechanisms and translational strategies of aloe-emodin in antitumor therapy

JI Yanhua<sup>1,2</sup>, LIU Chaohuang<sup>1,2</sup>, MA Xiaoxue<sup>3</sup>, ZHANG Siyuan<sup>1,2</sup>, ZOU Yipeng<sup>1,2</sup>, HUANG Rongting<sup>1,2</sup>, ZENG Zhijun<sup>1,2</sup>

1. Research Center for Differentiation and Development of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Etiopathogenesis, Nanchang 330004, China

3. Shandong Medicine Technician College, Tai'an 271000, China

**Abstract:** Malignant tumors remain the leading cause of death in China. Their pathogenesis and progression involve multifaceted mechanisms, including genetic mutations, aberrant activation of signaling pathways, and dysregulation of the tumor microenvironment. Current clinical management continues to face significant challenges, such as chemotherapy resistance and the limited efficacy of targeted therapies. Aloe-emodin (AE), a primary anthraquinone active constituent found in the traditional medicinal plant *Aloe*, demonstrates a promising multi-targeted and multi-mechanistic profile as an anti-tumor agent. This review systematically elucidates the antitumor mechanisms and related research progress of AE, specifically highlighting the induction of autophagy via inhibition of the protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) axis, the promotion of apoptosis through activation of mitochondrial pathways, the suppression of invasion and metastasis by downregulating matrix metalloproteinases (MMPs), and the enhancement of antitumor activity via modulation of the tumor immune microenvironment. Additionally, AE enhances antitumor activity by modulating the immune microenvironment. Furthermore, the therapeutic potential of AE is validated through structural optimization and drug combination strategies. This review highlights recent advances in understanding the molecular mechanisms of AE and anticipates its clinical translation, aiming to provide a theoretical basis for cancer therapy and inform the development of novel treatment modalities.

**Key words:** aloe-emodin; antitumor activity; apoptosis; Akt/mTOR; structural modification; combination therapy

收稿日期: 2025-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82460801, 82460857); 江西中医药大学校级科技创新团队发展计划项目 (CXTD22007); 江西中医药大学省级大学生创新创业计划 (S202510412084)

作者简介: 吉燕华, 副教授, 研究方向为中药药效学。E-mail: 553753722@qq.com

\*通信作者: 曾治君, 教授, 研究方向为中医病因学。E-mail: 157185405@qq.com

肿瘤是一类因细胞异常增殖并脱离正常生长调控而形成的疾病。按生物学行为可分为良性与恶性。良性肿瘤生长缓慢、界限清楚、罕见浸润；而恶性肿瘤增殖指数高、具浸润破坏与远处转移倾向，即使依循现有指南进行规范治疗复发率仍偏高<sup>[1]</sup>。近年来，国内外在癌症研究领域取得了显著进展，包括癌症筛查技术、中医药辅助治疗、免疫治疗及靶向治疗药物、液体活检技术，以及利用人工智能及大数据进行早期检测与精准治疗<sup>[2-5]</sup>，这些进步显著改善了患者的临床获益。然而，对于晚期或产生耐药性的患者群体，现有治疗策略的局限性依然突出。因此，寻找新型抗肿瘤药物及其作用靶点成为研究的核心问题。在此背景下，源于天然产物及传统药用植物的活性成分凭借其独特的结构多样性和潜在的临床安全性优势已成为抗肿瘤药物研发的重要来源。

芦荟为多年生常绿肉质草本植物，主要品种包括库拉索芦荟 *Aloe barbadensis* Miller、中华芦荟 *A. vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger、木立芦荟 *A. arborescens* Miller 及好望角芦荟 *A. ferox* Miller 等。其原产于非洲，现广泛分布于热带及亚热带地区<sup>[6]</sup>。有关芦荟应用的最早文字记录可追溯到公元前1550年的古埃及医学文献《埃贝尔草纸》，其中记载被用于治疗腹泻、眼病等多种疾病<sup>[7]</sup>。此后，芦荟沿丝绸之路逐渐传入中国，最早的文字记载见于隋末唐初的《药性论》，在《海药本草》与《开宝本草》等多部古籍中也有详细记载<sup>[8]</sup>。

芦荟的活性物质主要存在于3个部位：叶片内部的透明凝胶、外部的绿色表皮以及切口处渗出的苦黄色黏液<sup>[9]</sup>。这些部位富含蒽醌类、黄酮类、多糖类、生物碱等多种功能成分（表1），这些成分可单独或协同作用于多个肿瘤相关靶点，具有良好的生物活性<sup>[11]</sup>。自古以来，芦荟被广泛用于治疗烧伤、割伤、虫咬、湿疹等各种皮肤损伤；此外，芦荟还因其抗炎、抗菌及促进伤口愈合的特性，被用于缓解消化系统不适<sup>[12]</sup>。近年来，芦荟因其丰富的天然活性成分、显著的药理活性及较低的不良反，被认为是极具潜力的抗肿瘤天然药物来源之一<sup>[13]</sup>。与传统化疗药物相比，芦荟提取物在抑癌同时往往对正常细胞毒性较小，有望减轻治疗过程中的不良反应。芦荟中主要抗肿瘤成分为蒽醌类化合物，包括芦荟大黄素（aloe-emodin, AE）、大黄素（emodin）、芦荟苷（aloin）等<sup>[14]</sup>。其中，AE由于能够通过多种机制抑制癌细胞的增殖和诱导其凋亡而成为研究

表1 芦荟活性成分及其物种分布

Table 1 *Aloe* bioactive components and species distribution

分类 <sup>[6,10]</sup>	化合物名称	植物来源	
蒽醌类	芦荟大黄素	好望角芦荟、木立芦荟	
	芦荟泻素	库拉索芦荟、好望角芦荟、木立芦荟	
	芦荟苦素	好望角芦荟、木立芦荟	
	芦荟苷	库拉索芦荟	
	异芦荟苷	库拉索芦荟	
	芦荟大黄苷	好望角芦荟	
	芦荟素	库拉索芦荟	
氨基酸	亮氨酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	异亮氨酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	赖氨酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
糖类	甘露聚糖	库拉索芦荟、中华芦荟	
	阿拉伯糖	库拉索芦荟、中华芦荟	
	鼠李糖	库拉索芦荟、中华芦荟	
	木糖	库拉索芦荟、中华芦荟	
	半乳糖	库拉索芦荟、中华芦荟	
	有机酸	油酸	库拉索芦荟、木立芦荟
有机酸	亚油酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	亚麻酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	硬脂酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	十五烷酸	库拉索芦荟、木立芦荟	
	活性酶	过氧化氢酶	库拉索芦荟
		淀粉酶	库拉索芦荟
纤维素酶		库拉索芦荟	
脂肪酶		库拉索芦荟	
植物凝血素		库拉索芦荟	
矿物质与微量元素	钙	库拉索芦荟、木立芦荟	
	钾	库拉索芦荟、木立芦荟	
	钠	库拉索芦荟、木立芦荟	
	镁	库拉索芦荟、木立芦荟	
维生素	维生素A	好望角芦荟、木立芦荟、库拉索芦荟	
	维生素B	库拉索芦荟、木立芦荟	
	维生素C	库拉索芦荟、木立芦荟	
	维生素E	库拉索芦荟、木立芦荟	

热点。在当前肿瘤治疗研究中，AE不仅展现出广谱的抗癌活性，还因其天然来源、不良反应少而被视为潜在的辅助或替代治疗药物。

AE是一种主要源于芦荟、大黄等中药中的天然蒽醌类化合物，已有研究证实，AE具有多种生物活性，如皮肤修复、抗菌、抗氧化、抗病毒等，尤

其在抗肿瘤领域展现出显著的潜力<sup>[15]</sup>。值得注意的是, 蒽醌类化合物对特定类型癌细胞表现出选择性抑制效应, 使其成为新型抗癌药物开发的候选成分<sup>[16]</sup>。目前全球研究趋势显示, AE 的研究重点正从单一的表型观察向深层的分子机制解析转变, 同时, 基于纳米技术和结构修饰的新型给药系统正成为突破其临床转化瓶颈的关键方向<sup>[17-20]</sup>。尽管已有研究初步揭示了 AE 的抗肿瘤作用机制, 但仍存在明显不足, 机制研究多集中于凋亡通路, 而对免疫微环境调控、铁死亡、自噬等新兴机制缺乏系统阐释。同时, AE 结构修饰与其药效提升之间的构效关系尚未明确, 严重限制了其临床转化进程<sup>[21]</sup>。本文系统阐释 AE 及其衍生物的多靶点抗肿瘤机制, 重点梳理了蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等关键信号通路及相关表型调控的实验证据, 并总结了通过结构修饰、金属配合物构建与纳米递送策略对其溶解性、稳定性及体内分布等药剂学特性的改良成效。进一步探讨上述剂型优化在协同增效方面的潜力, 结合联合用药效果, 综述 AE 与化疗、内分泌治疗等方案联用所呈现的协同抗肿瘤效应。最后, 基于现有临床前研究, 从转化医学角度展望了 AE 在机制探索与剂型优化方面的未来方向与应用前景。

## 1 AE 对抗肿瘤信号通路的调控作用

### 1.1 诱导肿瘤细胞自噬与凋亡

细胞凋亡是由基因精密调控的程序性死亡过程, 对维持机体稳态至关重要<sup>[22]</sup>。研究表明, 蒽醌类化合物能够抑制肿瘤细胞的增殖过程并诱导其凋亡, 其中以 AE 为代表的蒽醌类化合物在诱导细胞凋亡中发挥着重要作用, 例如, 在非小细胞肺癌模型中, AE 可以通过调节 Akt/mTOR 与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等通路, 同时诱导自噬与凋亡的发生<sup>[23-24]</sup>, 从而增强其对肿瘤细胞的毒性作用。

**1.1.1 抑制 Akt/mTOR 通路诱导自噬** Akt/mTOR 信号通路作为调控细胞代谢、增殖与存活的核心通路之一, 其异常激活与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关。研究表明, AE 能够抑制该通路中 Akt 的磷酸化过程, 进而有效降低其下游关键因子 mTOR 的活性<sup>[25]</sup>。mTOR 作为调控细胞生长和自噬的重要节点, AE 对其的抑制可解除肿瘤细胞的自噬抑制, 从而激活自噬机制, 最终导致细胞自我降解与死

亡。Shen 等<sup>[23]</sup>研究发现 AE 以剂量和时间相关的方式降低了非小细胞肺癌 A549 与 NCI-H1299 的活性, 能够通过抑制 Akt/mTOR 信号通路与激活 MAPK 信号通路, 协同诱导非小细胞肺癌细胞发生自噬与凋亡, 从而抑制其生长。值得注意的是, 这一机制同样在蒽醌化合物大黄素中得到了佐证。例如, Zhang 等<sup>[26]</sup>通过 MTT 法、流式细胞术等方法分析大黄素对非小细胞肺癌细胞系的敏感性、周期性及凋亡情况, 发现大黄素在非小细胞肺癌细胞系中显著抑制 Akt/mTOR 的活性, 进而在体内外实验中均表现出对非小细胞肺癌细胞增殖的明显抑制, 且对正常肺细胞系的毒性较低, 显示出良好的选择性, 该结果提示, AE 可能通过类似的 Akt/mTOR 调控机制发挥抗肿瘤效应。综上所述, AE 对 Akt/mTOR 通路的抑制是其诱导线粒体自噬、抑制肿瘤细胞增殖的重要分子机制之一。

**1.1.2 调控 MAPK 通路诱导肿瘤细胞凋亡** MAPK 信号通路在细胞响应胞外信号过程中发挥核心调控功能, 调控着包括生长、分化与凋亡在内的多种生命活动。AE 能够特异性激活 MAPK 通路中与应激诱导凋亡密切相关的 2 个分支, p38 MAPK 与 c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) <sup>[27-28]</sup>。在 p38 MAPK 激活后, 其可促进促凋亡蛋白表达上调及抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达下调, 从而诱导线粒体通路介导的细胞凋亡过程。与此同时, JNK 的激活能够进一步通过调控下游凋亡相关基因, 增强整体凋亡信号传导。这一机制在结肠癌细胞研究中得到证实, Jiang 等<sup>[29]</sup>通过 MTT 法和细胞集落形成实验, 发现 AE 在结肠癌 HCT116 细胞中呈剂量与时间相关的抑制增殖作用, 并伴随 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞; AE 上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、下调 Bcl-2, 诱导线粒体细胞色素 C 向胞质转位, 继而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cysteine-aspartic protease-9, Caspase-9)、Caspase-3, 提示其主要经线粒体途径介导凋亡, 基于网络药理学的整合分析, 发现 AE 与结肠癌交集靶点在京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集中涉及包括 MAPK 在内的多条肿瘤相关通路, 提示 AE 可能通过调控 MAPK 轴影响上述线粒体凋亡进程。在雌激素受体  $\alpha$  阳性的乳腺癌 MCF-7 细胞中, Tseng 等<sup>[30]</sup>证实了 AE 与他莫昔芬联用 72 h 可下调

大鼠肉瘤病毒癌基因与细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2), 并显著抑制 ERK1/2 及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /mTOR 的磷酸化; 与此同时, 线粒体膜电位进一步丧失, Bcl-xL 水平下调, Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 及 Bax 水平上调, Caspase-7 与多聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 含量增加, 提示线粒体通路介导的凋亡被增强且细胞周期分布未见显著变化。上述结果表明, AE 通过调控 MAPK 通路并联动抑制 PI3K/mTOR 通路, 从而达到抗肿瘤作用。

## 1.2 多通路调控抑制肿瘤细胞增殖

AE 作为一种源自葱醌类的中药单体, 已经被众多研究证明具有抗肿瘤的潜力。在细胞识别与内化方面, Pecere 等<sup>[31]</sup>通过基因沉默、受体竞争及分子模型实验, 证明 AE 可特异性经由生长抑素受体 2 (somatostatin receptor type 2, SSTR2) 与 SSTR5 进入肿瘤细胞, 提示其具备受体靶向作用的潜力。在调控细胞死亡方面, AE 能显著影响线粒体功能, 诱导线粒体途径的细胞凋亡, 从而显著削弱肿瘤细胞的存活能力<sup>[32]</sup>。AE 还能干预肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 发挥其抗肿瘤效应, 该通路在细胞凋亡、炎症反应与免疫调节中起着关键作用, AE 可以通过调控 TNF 信号通路中的关键分子, 减少炎症因子的释放, 从而抑制肿瘤增殖<sup>[33-34]</sup>。Zhao 等<sup>[35]</sup>研究发现 AE 通过激活 p90RSK (核糖体 S6 激酶) 来减弱齐多夫定诱导的心肌细胞凋亡, 进一步表明其调控细胞存活的能力。在鼻咽癌模型中, AE 通过激活 Caspase-8 介导的线粒体通路诱导细胞凋亡<sup>[36]</sup>。Li 等<sup>[37]</sup>也报道 AE 以剂量相关的方式抑制人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖和迁移, 诱导 Caspase 依赖性细胞死亡, 从而引起线粒体功能障碍与细胞焦亡。综上所述, AE 能够通过调节包括受体识别、线粒体凋亡、TNF 信号传导在内的多条通路, 在多个层面抑制肿瘤细胞的增殖与存活, 展现出多靶点作用的特性。

## 2 AE 对肿瘤侵袭与转移的抑制

### 2.1 抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 介导的肿瘤细胞侵袭

MMPs 是一类依赖金属离子的蛋白水解酶, 在肿瘤侵袭与转移中扮演关键角色, 其主要通过降解

细胞外基质和基底膜来为癌细胞迁移提供路径<sup>[38]</sup>。在众多 MMPs 亚型中, MMP-2 与 MMP-9 的研究较为深入, 二者与肿瘤细胞的侵袭、迁移及血管生成过程密切相关。研究表明, AE 能有效抑制上述过程。例如, Chen 等<sup>[39]</sup>研究发现, AE 对人类舌癌细胞 SCC-4 的侵袭和转移具有显著的抑制作用, 其机制在于下调 MMP-2 的蛋白表达与活性, 并抑制 MMP-9 的基因转录, 进而有效减缓癌细胞的迁移和侵袭能力。Abdellatef 等<sup>[40]</sup>在乳腺癌模型中证实, AE 通过抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路<sup>[41]</sup>, 降低包括 MMP-2 和 MMP-9 在内的多种基质金属蛋白酶的表达与活性, 进而有效抑制乳腺癌细胞的侵袭与转移潜能。由此可知, AE 可以通过下调 MMP-2 与 MMP-9 的表达与功能, 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移。

### 2.2 调控 NF- $\kappa$ B 与 p53 通路促进肿瘤细胞凋亡

NF- $\kappa$ B 是一种重要的转录因子, 参与调控细胞增殖、炎症反应、免疫调节与细胞存活等多种过程, 其在多种肿瘤中常处于持续激活状态, 通过上调抗凋亡蛋白促进肿瘤细胞存活<sup>[42]</sup>。NF- $\kappa$ B 亦是一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 表达的重要调控通路, 特别是对诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的调控, NO 由 NOS 催化合成, NOS 包括神经型 (nNOS)、内皮型 (eNOS) 与 iNOS 3 类<sup>[43]</sup>。iNOS 在肿瘤相关巨噬细胞等免疫细胞中高度表达, 构成炎症与肿瘤之间的关键连接。iNOS 催化产生的 NO 在肿瘤中呈现浓度相关性双重作用: 高浓度 NO 可诱导 DNA 损伤和线粒体功能障碍, 进而激活 p53 等通路促进凋亡; 而低浓度 NO 则主要促进血管生成, 利于肿瘤生长<sup>[44]</sup>。TP53 基因在该过程中发挥关键抑癌作用, 其编码的肿瘤抑制蛋白 p53 可激活 Bax、p53 上调凋亡调控因子 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA)、佛波酯-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白 1 (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, NOXA) 等促凋亡基因, 诱导线粒体通路介导的细胞凋亡, 从而抑制肿瘤细胞的增殖与存活<sup>[45]</sup>。然而, AE 激活 p53 通路的效应具有组织特异性。虽然在肿瘤细胞中有助于诱导凋亡, 但 Quan 等<sup>[46]</sup>在斑马鱼模型中发现, AE 引起正常肝细胞凋亡和肝毒性也与 NF- $\kappa$ B 及 p53 通路的过度激活有关, 提示在利用 p53 通路抗癌的同时, 必须关注其对正常肝组织的潜在损伤。此外, 在前列腺癌细胞中, Tran 等<sup>[47]</sup>

使用前列腺癌 LNCaP 细胞探究 AE 抗癌作用的机制,发现 AE 能够通过激活转录因子 p53 蛋白诱导 LNCaP 细胞凋亡。由此可知,AE 通过激活 NF- $\kappa$ B 和 p53 通路,表现出显著的炎症调控和促凋亡作用,可诱导 NO 合成并引发细胞凋亡。综上所述,AE 通过激活 NF- $\kappa$ B 和 p53 通路,展现出显著的炎症调控与促凋亡潜力,但其可能引发的毒性反应也提示在后续的抗肿瘤研究中需对其疗效与安全性进行系统评估。

### 3 AE 调控氧化应激与诱导铁死亡的抗肿瘤作用与癌种特异性分析

#### 3.1 调控氧化应激与诱导铁死亡

**3.1.1 调控氧化应激抑制肿瘤细胞** 氧化应激是由于体内自由基与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量产生或抗氧化防御系统减弱所致的一种状态<sup>[48]</sup>,也是引起人类癌症、衰老、炎症的重要因素<sup>[49]</sup>。研究发现,葱醌类化合物具有强大的自由基清除能力,AE 能够有效清除多种自由基,包括超氧自由基、羟基自由基和 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基,因此表现出较好的抗氧化活性<sup>[50]</sup>,其中酚羟基结构是抗氧化功能的关键,能够直接与自由基反应终止自由基链式反应。值得注意的是,AE 在肿瘤细胞内可发挥促氧化效应,通过插入 DNA 干扰转录与复制过程,并改变细胞内 ROS 水平,进而引发氧化应激并导致肿瘤细胞损伤<sup>[51]</sup>。Baldassari 等<sup>[52]</sup>采用靶向与非靶向代谢组学分析结合细胞能量代谢分析系统检测,评估了大黄素及 AE 对具有不同代谢表型的人类黑色素瘤细胞系增殖和代谢途径的影响,发现二者可干扰葡萄糖代谢、降低三羧酸循环中间产物,并诱导线粒体 ROS 大量积累,最终通过氧化应激与氧化还原失衡机制抑制黑色素瘤细胞增殖。这些发现揭示了 AE 在调节氧化还原平衡中的双重角色,既可作为外源性抗氧化剂,又能在肿瘤细胞内引发促氧化应激,为其在抗癌治疗中的潜在应用提供了理论依据。

**3.1.2 调控铁死亡抑制肿瘤细胞** 铁死亡是一种依赖细胞内铁离子与活性氧失衡所触发的受调控细胞死亡形式<sup>[53]</sup>,该过程涉及铁代谢、脂质代谢及氧化应激相关基因与蛋白的调控,能够引起细胞自噬,从而影响肿瘤细胞的生长和存活<sup>[54]</sup>。该概念最初由 Dixon 等<sup>[55]</sup>系统阐述,指出铁死亡是由特定小分子诱导并依赖细胞内铁参与而引发的死亡表型。

Zhou 等<sup>[56]</sup>进一步指出,铁死亡在肿瘤调控中具有多面性:如肿瘤抑制蛋白 p53 可通过抑制胱氨酸转运体 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的表达,诱导肿瘤细胞发生铁死亡<sup>[57]</sup>;而核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路能够通过上调铁死亡防御基因来增强癌细胞的存活能力<sup>[58]</sup>。在相关实验研究中,Wu 等<sup>[59]</sup>通过将红细胞膜、铁蛋白与 AE 结合,构建了一种兼具铁死亡和光动力治疗的协同抗肿瘤仿生纳米晶体,发现该纳米粒在舌鳞癌肿瘤细胞中能够同时激活光动力治疗与铁死亡,达到抑制肿瘤增殖作用。在癌症相关治疗肾损伤中,Dai 等<sup>[60]</sup>发现 AE 可通过激活 Nrf2 通路,上调其下游抗氧化/抗铁死亡基因谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达,抑制氧化应激与铁死亡,从而显著减轻顺铂诱导的急性肾损伤,为后续 AE 临床转化与联合用药研究奠定了科学基础。He 等<sup>[61]</sup>发现 AE 能够激活 p21 介导的细胞衰老,进而抑制人前列腺癌 LNCaP 细胞的增殖。Yang 等<sup>[62]</sup>开发了 AE 与  $Mn^{2+}$  配位形成的新型纳米药物 [Mn(II)-aloe-emodin polymeric nanoparticles, MAPNPs],该体系在非小细胞肺癌肿瘤微环境中可降解生成  $Mn^{2+}$  与 AE,  $Mn^{2+}$  与  $H_2O_2$  反应生成  $Mn^{4+}$ ,后者可被谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 还原为  $Mn^{2+}$ ,形成自循环催化过程,持续消耗 GSH 并产生大量 ROS。同时,AE 通过抑制 Nrf2 活性及降低细胞内 GSH 水平,与  $Mn^{2+}$  发挥协同抗肿瘤作用。该循环反应不仅持续产生高细胞毒性的羟基自由基,更重要的是导致了细胞内 GSH 的快速耗竭,使得 GPX4 失去还原辅因子,从而导致脂质过氧化物的致死性积累,触发铁死亡。此外,在非肿瘤模型的研究中,He 等<sup>[63]</sup>通过 MTT 检测法评估了 H9c2 心肌细胞中铁死亡的抑制情况以及对心脏毒性的保护作用,发现 AE 及其二价铁复合物能够激活 Nrf2 增加其下游抗氧化基因 *SLC7A11* 和 *GPX4* 的表达,减轻阿霉素诱导的 H9c2 细胞的氧化应激,该证据虽源于心肌细胞,但同样提示了 AE 具备调控铁死亡关键防御系统的分子潜力,值得在肿瘤细胞中进一步确证。这些研究共同提示,AE 能够通过调控 Nrf2 等相关因子影响铁死亡过程,进而发挥其对肿瘤细胞的抑制作用。

#### 3.2 在不同癌种中的作用机制差异性分析

尽管 AE 表现出广谱的抗肿瘤活性,但系统梳理文献分析发现,其在不同组织来源的肿瘤中,核

心调控网络呈现出显著的差异性与特异性。例如, ①在常见实体瘤中, AE 主要通过调控经典的生存与增殖通路。在非小细胞肺癌中, AE 通过抑制 Akt/mTOR 信号并激活 MAPK 通路, 从而诱导肿瘤细胞自噬与凋亡; AE 与 Mn<sup>2+</sup>制得的新型纳米制剂被证实可通过抑制 Nrf2-GPX4 轴、耗竭 GSH, 并协同抑制肿瘤增殖。而在结肠癌中, AE 则通过线粒体途径, 通过上调 Bax/Bcl-2 并激活 Caspase 级联反应来诱导凋亡。这表明在这些增殖代谢旺盛的实体瘤中, AE 核心作用在于干扰基础能量代谢与生存信号<sup>[23,29,62]</sup>。②在激素依赖性肿瘤中, AE 展现出对激素受体或特定转录因子的靶向能力。例如, 在 ER 阳性乳腺癌中, AE 通过沉默 Notch 调节的锚蛋白重复蛋白 (Notch-regulated ankyrin repeat protein, *NRARP*) 基因及诱导细胞衰老, 特异性增强他莫昔芬的细胞毒性。而在前

列腺癌中, 则聚焦于激活 p53 信号通路并抑制 mTORC2 复合物, 提示其可能干预激素非依赖性转化关键节点<sup>[25,64]</sup>。③在病毒相关性肿瘤与难治性肿瘤中, AE 表现出独特的分子靶点。在人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 相关的宫颈癌中, AE 特异性抑制致癌基因 *E6/E7* 表达, 这显著区别于其他癌种。在胶质母细胞瘤中, AE 能够突破血脑屏障, 通过下调 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 的表达并抑制 NF-κB p65/p50 亚基, 从而克服替莫唑胺耐药性, 以及已被证实的铁死亡调控潜能 (Nrf2-GPX4 轴调节和 GSH 耗竭等)<sup>[20,60,65]</sup>。综上所述, AE 的抗肿瘤机制并非单一模式, 而是基于肿瘤遗传背景与病理特征, 在广谱抑制与精准靶向之间形成动态调控网络 (表 2)。

表 2 AE 对不同癌种的作用机制差异

Table 2 Differences in mechanism of action of AE across various cancer types

癌症类型	AE 剂量/(μmol·L <sup>-1</sup> )	暴露时间/h	主要通路及分子靶标	关键表型	文献
肺癌	10~40	12	Akt/mTOR↓; MAPK (ERK/JNK/p38) ↑	自噬、凋亡↑	23
结直肠癌	40~80	24~48	p38/JNK 活化; Bax↑、Bcl-2↓; Caspase-3/9↑	凋亡↑	29
乳腺癌	20~80	48	Akt/mTOR↓; Bax↑、Bcl-2↓	凋亡↑	64
黑色素瘤	0~20	48	乳酸、LDH/PDH↓; OCR/最大呼吸/ATP-linked OCR↓	增殖↓; 自噬↑	52
胶质母细胞瘤	20	24~72	MGMT↓; NF-κB、p65/p50↓	迁移↓	65
宫颈癌	10~200	16~24	HPV <i>E6/E7</i> ↓; GLUT1↓→ATP↓	凋亡↑	20
前列腺癌	0~15	24~96	mTORC2 (Akt Ser473/PKCα) ↓	增殖↓	25
口腔舌癌	25~100	24~48	MMP-2、MMP-9↓	迁移/侵袭↓	39

“↑”表示上调或激活, “↓”表示下调或抑制。

“↑” denotes upregulation or activation, whereas the downward arrow “↓” denotes downregulation or inhibition.

#### 4 AE 抗肿瘤应用的策略优化与临床转化研究

##### 4.1 在特定病理状态下的抗肿瘤作用

##### 4.1.1 AE 在高血压相关肾癌中的抗肿瘤作用

高血压是动脉血压持续高于正常值的临床综合征, 是肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 公认的风险因素之一。最新统计, 全球每年约有 40.3 万新发 RCC 病例, 并导致约 17.5 万人死亡<sup>[66]</sup>。其致病机制可能与长期高血压引发的血流动力学改变、慢性炎症及氧化应激有关。从机制上看, 肾小球内高压可导致微循环障碍和组织缺氧, 进而诱导血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 释放、缺氧诱导因子激活等, 共同促进 RCC 的发生发展<sup>[67]</sup>。遗传因素可能进一步加剧该风险, 例如, Liao 等<sup>[68]</sup>发现同时携带 MMP9 rs3918242 的 T 等位基因高血压患者,

其肾细胞癌发生风险显著增加。Zhang 等<sup>[69]</sup>研究表明, AE 能够抑制 AngII 诱导的 NLRP3 炎性小体 (NLRP3 inflammasome, NLRP3) 的形成与活化, 并减少高迁移率族蛋白 1 的释放, 从而达到降血压作用。基于 AngII 在高血压相关肾癌中的推动作用, AE 通过拮抗 AngII 信号通路, 不仅为高血压的临床管理提供了新策略, 也为预防或干预高血压相关肾细胞癌提出了可能的分子机制与研究方向。

##### 4.1.2 AE 介导免疫调节的抗肿瘤作用

恶性肿瘤在侵袭人体时, 必须突破多重免疫防御屏障, 而在此过程中, 免疫调节机制在抗击肿瘤方面扮演着至关重要的角色。研究表明, 葱醌类化合物在肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 调节方面具有重要功能<sup>[70]</sup>。以宫颈癌为例, Gao

等<sup>[21]</sup>发现 AE 可下调 HPV E6/E7 致癌基因的表达并调节葡萄糖代谢, 从而改善免疫状态并诱导凋亡。在黑色素瘤的研究中, Tabolacci 等<sup>[71]</sup>通过评估 AE 对人黑色素瘤细胞的抗肿瘤及免疫调节活性, 发现其可能通过影响粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和  $\gamma$  干扰素等细胞因子水平, 间接调节巨噬细胞与 T 细胞功能, 进而实现抗肿瘤的效果。在肝细胞癌中, Xie 等<sup>[72]</sup>构建了叶酸靶向的金属有机框架 FeMn-MOF 纳米颗粒, 研究发现其在 Hepa1-6 细胞中可快速释放 AE、 $\text{Fe}^{3+}$  及  $\text{Mn}^{2+}$ , 并催化 ROS, 激活 NLRP3/Caspase-3/焦亡执行蛋白 E (gasdermin E, GSDME) 通路, 最终引发细胞焦亡, 焦亡释放的细胞内容物作为免疫佐剂可促进树突状细胞 (dendritic cells, DC) 活化, 进一步激活了机体的抗肿瘤免疫。最新研究表明, 大黄素可在 H22 肝癌模型中通过激活糖原合成酶激酶-3 $\beta$  促进 PD-L1 蛋白酶降解, 显著增强肿瘤内  $\text{CD8}^+$  T 细胞和 NK 细胞的浸润以及 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素、颗粒酶 B (granzyme B, GrB) 的分泌, 并与抗 PD-L1 抗体联用协同抗肿瘤, 该研究虽以大黄素为主, 但充分说明蒽醌骨架可以通过增强效应 T 细胞功能、调控  $\text{CD8}^+$  T/Treg 平衡和 NK 细胞杀伤活性来重塑 TIME, 其潜在作用还可能延伸至调节髓源性抑制细胞及癌症相关成纤维细胞等免疫抑制性组分, 为 AE 在相似通路上的潜在作用提供了重要参照<sup>[73]</sup>。而在非肿瘤模型中, AE 对肥大细胞、炎症因子及免疫细胞谱的调控, 也从免疫药理学层面支持其作为 TIME 调节剂与免疫佐剂的潜力<sup>[74]</sup>。综上所述, AE 能够通过多靶点调节肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞亚群等多种免疫细胞功能, 从而显著增强抗肿瘤效应, 并在提升免疫治疗疗效及降低毒性方面展现出巨大潜力。

## 4.2 AE 成药性局限性及现代制剂技术提升策略

### 4.2.1 AE 成药性的主要局限性

AE 作为一种典型的蒽醌类化合物, 其固有的理化性质如强疏水性及较高脂水分配系数 ( $\text{lg}P$ ), 导致水溶性差、口服溶出度低, 进而造成生物利用度不理想, 这已成为制约其抗肿瘤药物开发的主要瓶颈。此外, AE 在体内易受胃肠道环境及首过效应影响, 表现为达峰时间延迟、血药浓度维持短暂及清除较快, 难以在肿瘤部位形成稳定有效的药物暴露。药动学和安全性研究表明, AE 存在肝、肾组织蓄积倾向, 长期或高剂量给药可能诱发肝损伤与肠道刺激等不良反应。同

时, 其体内分布广泛但肿瘤靶向性不足, 往往需提升剂量以达到有效抗肿瘤浓度, 从而加剧全身毒性风险<sup>[46,75-77]</sup>。综上所述, AE 的成药性缺陷主要集中于①溶解性与溶出度差, 显著限制口服吸收; ②首过效应显著, 生物利用度低; ③体内处置特性不佳, 潜藏肝肾毒性及长期用药安全隐患; ④肿瘤组织选择性低, 难以在病灶部位蓄积足够浓度。因此, 针对上述缺陷, 通过结构修饰、金属配合物构建及纳米递送等策略, 系统改善其理化与药动学性质, 在维持乃至增强抗肿瘤活性的同时提高安全性, 已成为推动 AE 临床转化的关键研究方向。

### 4.2.2 AE 衍生物结构优化与抗肿瘤潜力

为改善 AE 的成药性, 对其进行化学结构修饰是 1 项基础而关键的策略。研究人员常通过在母核上引入特定官能团或构建杂合分子, 以期优化其溶解性、代谢稳定性并增强药理活性, AE 功能基团与活性关系见图 1。原凤蕉等<sup>[78]</sup>以 AE 为母体, 通过溴代、叠氮化设计合成出 17 个新型 AE-吡啶偶联物 (5a~5q), 通过 MTT 实验表明, 部分化合物对 MCF-7、人肝癌细胞 HepG2 和人胃腺癌细胞 AGS 等肿瘤细胞具有显著抑制活性, 其中化合物 5h 对 MCF-7 与人卵巢癌 SKOV3 细胞的  $\text{IC}_{50}$  分别为 1.73、3.09  $\mu\text{mol/L}$ , 活性优于阳性对照药依托泊苷。Shang 等<sup>[33]</sup>报道了一系列含氮的 AE 衍生物, 发现 AE 衍生物相比于 AE 显著下调 iNOS 及 COX-2 的表达水平, 该作用可能与 Akt、NF- $\kappa\text{B}$  和 JNK 信号通路的调控有关, 提示结构修饰有助于增强其对关键信号通路的调节能力及抗肿瘤效果。Kumar 等<sup>[79]</sup>通过进一步结构优化, 合成了多个 AE 衍生物, 并系统评估了它们对一组癌细胞系的抑制活性, 结果表明大多数衍生物活性优于天然 AE, 提示在提高生物利用度的同时可增强抗癌效能。Yuan 等<sup>[80]</sup>以大黄酸和 AE 为原料, 在二环己基碳二亚胺和 4-二甲氨基吡啶的作用下合成了大黄酸-芦荟大黄素杂合分子 (RH-AE), 并采用 CCK-8 法比较了 RH-AE、大黄酸及 AE 对 HepG2 细胞、人鼻咽癌 CNE 细胞、人肺癌 NCI-H460 细胞、SKOV3 细胞与 HeLa 5 种人癌细胞的体外抑制效果。结果显示, RH-AE 对各细胞系的  $\text{IC}_{50}$  值均显著低于大黄酸与 AE, 表明其体外抗肿瘤活性明显提升。综上所述, 通过引入特定官能团或构建杂合分子对 AE 进行结构优化, 可有效增强其药理活性与成药性, 为其在医药领域的进一步开发提供了新的研究方向。

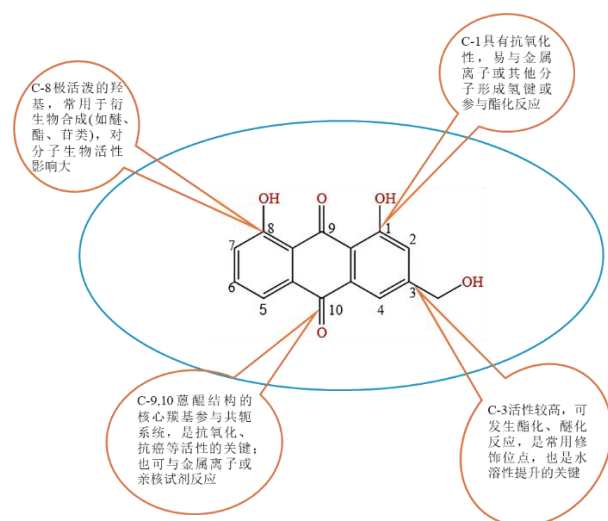


图1 AE功能基团与活性关系

Fig. 1 Functional group-activity relationship of AE

**4.2.3 AE金属配合物提升抗肿瘤作用** 近年来, 研究人员尝试将AE与多种金属离子进行配位, 构建结构新颖的金属配合物, 以改善其溶解性、稳定性及生物活性<sup>[81]</sup>。此类配合物不仅能改善AE在体内的吸收与分布特性, 还可能通过金属离子本身的药理特性产生协同作用, 从而增强其抗肿瘤作用<sup>[82]</sup>。金属离子因其固有的生物活性在抗肿瘤研究中备受关注, 而与有机配体形成的金属配合物往往表现出优于单一组分的生物效应<sup>[83]</sup>。在特定反应条件(如配比、温度、pH等)调控下, 金属离子可与配体形成结构稳定的配合物, 兼具金属中心与配体的双重化学与生物学特性。研究表明, 金属配合物的抗肿瘤作用常超过单一金属元素或其配体, 这种效能的提升可能源于其分子结构与电子特性, 较高配位数的配合物通常具备更强的电子转移能力<sup>[84]</sup>, 从而更有效地与肿瘤细胞内生物靶点相互作用, 进而展现更显著的抗癌效果<sup>[85]</sup>。蒋夫辰等<sup>[86]</sup>在pH 10条件下合成了AE-锌(II)配合物, 并通过MTT法比较了AE及其锌配合物对HepG2细胞的抑制作用。结果显示, 与AE相比, 该配合物对HepG2细胞的生长抑制率平均提高5.95%, IC<sub>50</sub>值降低30.82%, 表明金属配位策略可显著增强AE的抗肿瘤活性。综上所述, 金属配位策略有望显著改善AE的药动学特征, 一方面, 配位键的引入改变了分子的lgP值, 有望优化药物的跨膜吸收与组织分布; 另一方面, 金属中心的引入可能阻碍肝脏代谢酶对AE母核的快速修饰, 从而延长其体内半衰期并提高体内暴露量与肿瘤部位的有效暴露。未来研究需重点关注此类配合物在生理环境下的稳

定性解离动力学及其对正常脏器的安全性评价。

**4.2.4 基于纳米技术的AE递送系统与抗肿瘤作用** 尽管金属配合物策略显著增强了AE的生物活性, 但其临床转化仍受限于递送效率低下与靶向性不足。为此, 纳米药物递送系统已成为天然产物抗肿瘤研究的前沿方向, 通过构建多种AE纳米递送体系, 以针对性优化其药动学与治疗效能。这些纳米载体能够提升AE的稳定性与溶解特性, 延长系统循环时间, 并利用被动或主动靶向机制实现肿瘤部位的选择性富集, 从而在增强抗肿瘤效果的同时减少脱靶毒性<sup>[87]</sup>。Chen等<sup>[88]</sup>制备了AE-固体脂质纳米粒(AE-SLN), 体外研究显示, 与AE溶液相比, AE-SLN对MCF-7细胞与HepG2细胞的体外细胞毒性显著提高, 而对人乳腺上皮MCF-10A细胞未见显著毒性, 表明纳米载体可有效提高AE的选择性抗癌活性。Yu等<sup>[89]</sup>构建了铜离子负载的AE自组装纳米配合物, 并在体外及小鼠肿瘤模型中验证其抗癌作用。该纳米体系在肿瘤微环境中可释放Cu<sup>2+</sup>与AE, 协同诱导ROS爆发、线粒体功能紊乱和脂质过氧化积累, 触发铜死亡, 并在光动力作用下进一步增强抗癌效果。Chen等<sup>[90]</sup>以铁基纳米金属有机框架[MIL-101(Fe)]为载体, AE为负载药物, 叶酸修饰的β-环糊精(FACD)为靶向药物, 成功构建了靶向AE递送的多组分超分子组装体[MIL-101(Fe)-Fc@AE@FACD], 该组装体通过FACD有效减少药物提前释放, 在肺癌肿瘤微环境中, 能够利用肿瘤微环境的pH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>实现精准释药, 同时消耗GSH增强化学动力学疗效, 显著提升AE的抗肿瘤活性, 这表明纳米载体不仅提升了溶解度, 更通过渗透滞留效应或主动靶向配体, 显著改善了AE的治疗指数, 克服了游离药物毒副作用大的缺陷。上述体内外研究共同表明, 相较于游离AE, 新型纳米递送系统在改善成药性方面优势显著。

### 4.3 AE联合用药抗肿瘤能力

**4.3.1 AE联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)协同抗肿瘤** 5-FU作为广泛应用于肿瘤化疗的经典药物在多种实体瘤治疗中具有重要地位。然而, 其细胞选择性较低, 在抑制肿瘤细胞的同时往往对正常组织产生显著毒性, 导致一系列严重不良反应<sup>[91]</sup>。为改善其治疗窗口, 研究者探索了AE与5-FU的联合策略。例如, 在默克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)研究中, Fenig等<sup>[92]</sup>发现化疗药物5-FU、顺铂、阿霉素以及酪氨酸激酶抑制剂伊马

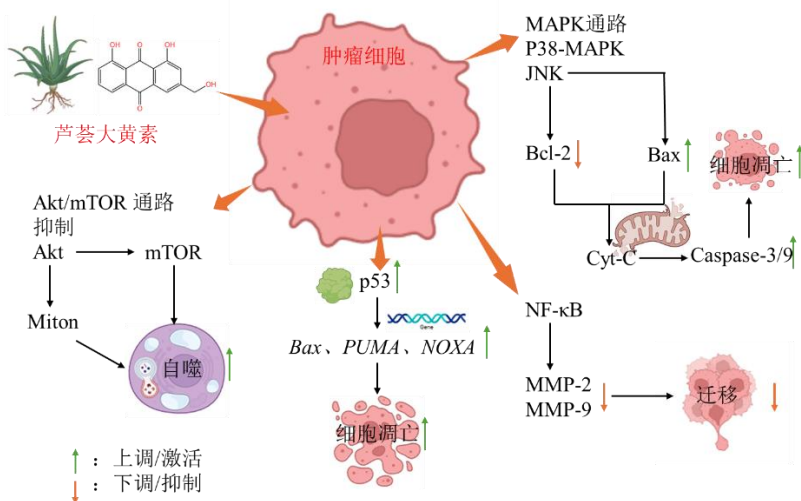
替尼均能独立抑制 MCC 细胞的增殖, 而 AE 的加入能够进一步增强这些药物的抑制作用, 尤其是在使用低浓度抗癌药物时效果更显著。该作用在大黄素中也有体现, Zu 等<sup>[93]</sup>以大黄素为研究对象发现, 在单药条件下,  $\leq 20 \mu\text{mol/L}$  的大黄素或  $\leq 40 \mu\text{mol/L}$  的 5-FU 对 MCF-7 细胞增殖均未产生显著抑制, 然而, 当两者以 1:2 联合作用时, 可显著降低细胞活力并诱导凋亡。进一步机制研究表明, 该协同作用与通过沉默 *NRARP* 基因、上调 p21/p16/p27 等衰老相关蛋白, 进而诱导肿瘤细胞衰老密切相关; 同时, 联合处理引起细胞内 ROS 水平显著上升及 GSH 耗竭, 提示氧化应激亦参与其协同机制。鉴于 AE 与大黄素结构高度相似, 推测 AE 与 5-FU 联用也可能通过类似的机制产生协同效应, 为 AE 的临床联用提供了新的思路。这些研究结果表明, AE 与 5-FU 等化疗药物联合使用可能产生协同增效作用, 为提高抗肿瘤疗效、降低化疗药物临床应用剂量提供了新的思路。

**4.3.2 AE 联合替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 协同抗肿瘤** TMZ 作为第 2 代口服烷化剂类抗肿瘤药物, 具有良好的生物利用度与血脑屏障穿透能力, 是胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的标准化疗方

案。然而, 其药效常因 MGMT 过度表达及相关 DNA 修复通路的激活而产生耐药, 限制其治疗效果<sup>[94]</sup>。近年研究表明, AE 与 TMZ 联合应用可有效逆转此类耐药表型, Staffieri 等<sup>[65]</sup>在具有 TMZ 耐药特性的原代 GBM 细胞系中评估了 AE 与 TMZ 的联合效应, 采用  $20 \mu\text{mol/L}$  AE 与  $10 \mu\text{mol/L}$  TMZ 联合处理, 可显著抑制细胞增殖并增强毒性作用, 该研究证实联合处理能够显著下调 MGMT 蛋白水平, 并抑制其上游调控因子 NF- $\kappa$ B p65/p50 亚基的表达, 从而削弱 DNA 损伤修复能力, 恢复 TMZ 的化疗敏感性。此外, 该联合方案还可抑制 GBM 细胞的集落形成与迁移能力, 提示其在延缓肿瘤进展与复发方面亦具潜力。Okon 等<sup>[95]</sup>指出 AE 可作为 TMZ 的化疗增敏剂。综上, AE 与 TMZ 的联合使用为克服 GBM 化疗耐药提供了新策略, 不仅有望降低 TMZ 的用药剂量及相关毒性, 还可能延缓疾病进展并改善治疗预后。

## 5 结语与展望

恶性肿瘤的发生发展受到多靶点、多通路构成的复杂分子网络的调控, 针对该网络开发有效干预策略已成为肿瘤学研究的核心挑战。本综述系统阐述了源于芦荟中的蒽醌类化合物 AE 在抗肿瘤领域中的多维作用机制 (图 2), 揭示了天然产物在复杂



AE 抗肿瘤作用机制主要涉及以下关键通路: ①Akt/mTOR 自噬-凋亡轴, AE 通过抑制 Akt 磷酸化及其下游 mTOR 活性, 促进肿瘤细胞自噬; ②MAPK 应激-凋亡通路, 激活 p38 与 JNK 信号, 上调 Bax, 下调 Bcl-2, 诱导线粒体通路介导的 Caspase-9/3 激活, 促进肿瘤细胞凋亡; ③p53 转录调控通路, 增强 p53 转录活性, 上调 *Bax*、*PUMA*、*NOXA* 等促凋亡靶基因, 协同促进细胞周期阻滞与线粒体凋亡; ④NF- $\kappa$ B/MMPs 侵袭-转移轴, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导, 降低 MMP-2 与 MMP-9 的表达与活性, 抑制细胞外基质降解, 阻断肿瘤侵袭与转移。

Anti-tumor mechanism of AE mainly involves the following key pathways: ①Akt/mTOR axis: AE induces autophagy by inhibiting Akt phosphorylation and downstream mTOR activity; ②MAPK pathway: Activation of p38 and JNK signaling upregulates Bax and downregulates Bcl-2, leading to mitochondrial dysfunction and Caspase-9/3-mediated apoptosis; ③p53 signaling: AE enhances p53 transcriptional activity, upregulating pro-apoptotic targets (*Bax*, *PUMA*, *NOXA*) to facilitate cell cycle arrest and apoptosis; ④NF- $\kappa$ B/MMP axis: Suppression of NF- $\kappa$ B signaling reduces MMP-2 and MMP-9 expression, thereby inhibiting invasion and metastasis.

图 2 AE 抗肿瘤作用的核心分子机制

Fig. 2 Molecular mechanisms of AE antitumor activity

肿瘤调控网络中的独特价值。从 Akt/mTOR 通路介导的细胞凋亡到 ROS 依赖的氧化应激爆发, AE 展现出超越传统化疗药物的多机制协同抗肿瘤特性, 这为解决当前靶向药物治疗效果有限提供了新视角, 并为临床转化研究提出可行路径。AE 通过调控 Akt/mTOR、MAPK、NF- $\kappa$ B 等信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡与自噬; 通过调控凋亡相关蛋白促进细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的侵袭迁移。此外, AE 还可引起氧化应激并调节细胞因子网络, 从而促进癌细胞死亡并增强机体抗肿瘤免疫。值得注意的是, AE 的作用机制具有显著的组织特异性, 例如, 在宫颈癌中靶向病毒蛋白、在胶质瘤中靶向耐药酶 MGMT, 而在激素依赖性肿瘤中干扰受体信号。为克服 AE 在临床应用中的局限性, 将 AE 与特定金属离子配位形成金属配合物可显著增强其细胞毒性与抗癌活性。

在药物递送系统设计方面, 基于脂质体、聚合物纳米粒等先进载体构建的 AE 制剂不仅改善其水溶性与化学稳定性, 更显著提高了在肿瘤组织的富集能力与靶向释放特性, 在临床前研究中展现出优于游离药物的抗肿瘤效果<sup>[90]</sup>。多项研究证实 AE 与传统化疗药物联用可产生显著的协同增效作用, 有效提升对多种肿瘤细胞的杀伤效率, 提示其在联合用药方案中具备重要潜力<sup>[65,92-93]</sup>。然而, 当前研究仍存在若干亟待解决的问题: ①AE 直接作用于肿瘤细胞的靶点尚未明确, 其作用机制及涉及的相关信号通路尚未完全阐明; ②其靶向递送系统搭建尚不全面, 不同递送系统的药动学特性与靶组织蓄积能力差异显著, 需根据不同病理表型制定精准治疗决策; ③多数机制研究仍依赖于动物模型, 需要构建更精准的人源化肿瘤模型以验证其靶点特异性及作用机制。未来研究应致力于识别 AE 的直接作用靶标、优化其递送系统的靶向效率, 并整合多组学技术与人工智能方法, 构建 AE 的多靶点网络药理学模型, 为推进其在肿瘤精准治疗中的应用提供理论依据与实践路径。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Zhang Y T, Vaccarella S, Morgan E, *et al.* Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: A population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1206-1218.

[2] Loomans-Kropp H A, Umar A. Cancer prevention and

screening: The next step in the era of precision medicine [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2019, 3: 3.

- [3] 洪梅. 基于多维范式中晚期肺癌中医药辅助辨治研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [4] Yin N H, Li X T, Zhang X W, *et al.* Development of pharmacological immunoregulatory anti-cancer therapeutics: Current mechanistic studies and clinical opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 126.
- [5] Nikanjam M, Kato S, Kurzrock R. Liquid biopsy: Current technology and clinical applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 131.
- [6] 余榕, 林志达, 何健民. 芦荟的化学成分研究 [J]. 化学研究与应用, 2024, 36(5): 1101-1106.
- [7] Park Y I, Lee S K. *New Perspectives on Aloe* [M]. New York: Springer US, 2006: 7-18.
- [8] 袁盼盼, 袁玲, 袁代昌, 等. 芦荟的本草源流考释 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(4): 207-212.
- [9] Andrea B, Dumitrița R, Florina C, *et al.* Comparative analysis of some bioactive compounds in leaves of different *Aloe* species [J]. *BMC Chem*, 2020, 14(1): 67.
- [10] Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, *et al.* Pharmacological update properties of *Aloe vera* and its major active constituents [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1324.
- [11] Siddamurthi S, Gutti G, Jana S, *et al.* Anthraquinone: A promising scaffold for the discovery and development of therapeutic agents in cancer therapy [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12(11): 1037-1069.
- [12] Chelu M, Musuc A M, Popa M, *et al.* *Aloe vera*-based hydrogels for wound healing: Properties and therapeutic effects [J]. *Gels*, 2023, 9(7): 539.
- [13] [12] KAUR S, BAINS K. *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2024, 94(3/4): 308-321.
- [14] Nowak-Perlak M, Ziółkowski P, Woźniak M. A promising natural anthraquinones mediated by photodynamic therapy for anti-cancer therapy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155035.
- [15] Rasul A. Physcion and physcion 8-O- $\beta$ -D-glucopyranoside: Natural anthraquinones with potential anticancer activities [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(5): 488-504.
- [16] Wang P, Wei J, Hua X, *et al.* Plant anthraquinones: Classification, distribution, biosynthesis, and regulation [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(10): e31063.
- [17] Chen M, Zhu W H, Chen Y, *et al.* *Aloe*-emodin ameliorates chronic kidney disease fibrosis by inhibiting PI3K-mediated signaling pathway [J]. *Eur J Histochem*, 2025, 69(3): 4228.
- [18] 原凤蕉. 芦荟大黄素衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 沈阳: 沈阳化工大学, 2021.
- [19] Luo H M, Ji X Y, Zhang M Y, *et al.* *Aloe*-emodin: Progress

- in pharmacological activity, safety, and pharmaceutical formulation applications [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2024, 24(19): 1784-1798.
- [20] 陈彤彤, 于猛, 李凤霞, 等. 芦荟药材化学成分鉴定及 UPLC 指纹图谱分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2470-2479.
- [21] Gao R, Wu X W, Huang Z, *et al.* Anti-tumor effect of aloe-emodin on cervical cancer cells was associated with human papillomavirus E6/E7 and glucose metabolism [J]. *OncoTargets Ther*, 2019, 12: 3713-3721.
- [22] Ai Y W, Meng Y T, Yan B, *et al.* The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [23] Shen F G, Ge C P, Yuan P. Aloe-emodin induces autophagy and apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells via Akt/mTOR and MAPK signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173550.
- [24] Wu Y Y, Zhang J H, Gao J H, *et al.* Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 601-607.
- [25] Liu K D, Park C, Li S Q, *et al.* Aloe-emodin suppresses prostate cancer by targeting the mTOR complex 2 [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(7): 1406-1411.
- [26] Zhang F Y, Li R Z, Xu C, *et al.* Emodin induces apoptosis and suppresses non-small-cell lung cancer growth via downregulation of sPLA2-IIa [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153786.
- [27] Chen Q, Li K T, Tian S, *et al.* Photodynamic therapy mediated by aloe-emodin inhibited angiogenesis and cell metastasis through activating MAPK signaling pathway on HUVECs [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818785512.
- [28] Svitina H, Hamman J H, Gouws C. Molecular mechanisms and associated cell signalling pathways underlying the anticancer properties of phytochemical compounds from *Aloe* species (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 852.
- [29] Jiang D X, Ding S F, Mao Z J, *et al.* Integrated analysis of potential pathways by which aloe-emodin induces the apoptosis of colon cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 238.
- [30] Tseng H S, Wang Y F, Tzeng Y M, *et al.* Aloe-emodin enhances tamoxifen cytotoxicity by suppressing ras/ERK and PI3K/mTOR in breast cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(2): 337-350.
- [31] Pecere T, Ponterio E, Di Iorio E, *et al.* On the mechanism of tumor cell entry of aloe-emodin, a natural compound endowed with anticancer activity [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5): 1129-1136.
- [32] Ismail S, Haris K, Abdul Ghani A R I, *et al.* Enhanced induction of cell cycle arrest and apoptosis via the mitochondrial membrane potential disruption in human U87 malignant glioma cells by aloe emodin [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(9): 1003-1012.
- [33] Shang H, Guo J, Wang P T, *et al.* Design, synthesis and anti-inflammatory evaluation of aloe-emodin derivatives as potential modulators of Akt, NF- $\kappa$ B and JNK signaling pathways [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 238: 114511.
- [34] Wang L P, Liu T F, Wang X P, *et al.* Microglia-derived TNF- $\alpha$  contributes to RVLN neuronal mitochondrial dysfunction via blocking the AMPK-Sirt3 pathway in stress-induced hypertension [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 137.
- [35] Zhao W, Yuan Y, Feng B R, *et al.* Aloe-emodin relieves zidovudine-induced injury in neonatal rat ventricular myocytes by regulating the p90rsk/p-bad/bcl-2 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 81: 103540.
- [36] Lin M L, Lu Y C, Chung J G, *et al.* Aloe-emodin induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via Caspase-8-mediated activation of the mitochondrial death pathway [J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(1): 46-58.
- [37] Li T H, Shi L L, Liu W Q, *et al.* Aloe-emodin induces mitochondrial dysfunction and pyroptosis by activation of the Caspase-9/3/gasdermin E axis in HeLa cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854526.
- [38] de Almeida L G N, Thode H, Eslambolchi Y, *et al.* Matrix metalloproteinases: From molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 714-770.
- [39] Chen Y Y, Su Y C, Lin J G, *et al.* Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1113-1120.
- [40] Abdellatef A A, Fathy M, Mohammed A E I, *et al.* Inhibition of cell-intrinsic NF- $\kappa$ B activity and metastatic abilities of breast cancer by aloe-emodin and emodic-acid isolated from *Asphodelus microcarpus* [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(4): 840-853.
- [41] Suboj P, Babykutty S, Valiyaparambil Gopi D R, *et al.* Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF- $\kappa$ B [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(5): 581-591.
- [42] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *et al.* Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 209.
- [43] Wu J B, Jia J, Ji D R, *et al.* Advances in nitric oxide regulators for the treatment of ischemic stroke [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 262: 115912.
- [44] Popova N A, Soodaeva S K, Klimanov I A, *et al.*

- Autoregulation and autoinhibition of the main NO synthase isoforms (brief review) [J]. *Sovrem Tehnol Med*, 2023, 15(3): 53.
- [45] Chen X H, Zhang T T, Su W, *et al.* Mutant p53 in cancer: From molecular mechanism to therapeutic modulation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 974.
- [46] Quan Y Y, Gong L H, He J L, *et al.* Aloe emodin induces hepatotoxicity by activating NF- $\kappa$ B inflammatory pathway and P53 apoptosis pathway in zebrafish [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 306: 66-79.
- [47] Tran N K S, Nguyen N Q, Lee S, *et al.* Anticancer effects of aloe-emodin from *Rheum undulatum* L. through activation of the p53 pathway in human prostate cancer cells [J]. *Appl Biol Chem*, 2024, 67(1): 102.
- [48] Zhu Y Y, Wang K, Jia X Y, *et al.* Antioxidant peptides, the guardian of life from oxidative stress [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(1): 275-364.
- [49] Zhao L H, Zheng L. A review on bioactive anthraquinone and derivatives as the regulators for ROS [J]. *Molecules*, 2023, 28(24): 8139.
- [50] Feng B R, Zhao X Y, Zhao W, *et al.* Ethyl 2-succinate-anthraquinone attenuates inflammatory response and oxidative stress via regulating NLRP3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 719822.
- [51] Okoń E, Kukula-Koch W, Jarzab A, *et al.* The activity of 1, 8-dihydroanthraquinone derivatives in nervous system cancers [J]. *Molecules*, 2024, 29(24): 5989.
- [52] Baldassari F, Bonanomi M, Mallia S, *et al.* Emodin and Aloe-emodin reduce cell growth and disrupt metabolic plasticity in human melanoma cells [J]. *Nutrients*, 2025, 17(7): 1113.
- [53] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442.
- [54] Zhang L, Luo Y L, Xiang Y, *et al.* Ferroptosis inhibitors: Past, present and future [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1407335.
- [55] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [56] Zhou Q, Meng Y, Li D S, *et al.* Ferroptosis in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 55.
- [57] Jiang L, Kon N, Li T Y, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [58] Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang D D. NRF2 and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43.
- [59] Wu M B, Ling W W, Wei J J, *et al.* Biomimetic photosensitizer nanocrystals trigger enhanced ferroptosis for improving cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2022, 352: 1116-1133.
- [60] Dai Q F, Xiang Y, Qiang R R, *et al.* Aloe-emodin mitigates cisplatin-induced acute kidney injury by Nrf2-mediated ferroptosis regulation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 241: 104-116.
- [61] He M T, Nguyen Q N, Cho E J, *et al.* Aloe-emodin isolated from *Rheum undulatum* L. regulates cell cycle distribution and cellular senescence in human prostate cancer LNCaP cells [J]. *J Diet Suppl*, 2024, 21(3): 389-407.
- [62] Yang X X, Li C, Ge M J, *et al.* Mn(II)-aloe-emodin nanoscale coordination polymer enhances ferroptosis by synergistically enhancing reactive oxygen species generation via the Nrf2-GPX4 axis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(28): 2400474.
- [63] He Y, Xi J M, Fang J G, *et al.* Aloe-emodin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibition of ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 206: 13-21.
- [64] Cheng G R, Pi Z F, Zhuang X Y, *et al.* The effects and mechanisms of Aloe-emodin on reversing adriamycin-induced resistance of MCF-7/ADR cells [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3886-3897.
- [65] Staffieri S, Russo V, Oliva M A, *et al.* Aloe-emodin overcomes anti-cancer drug resistance to temozolomide and prevents colony formation and migration in primary human glioblastoma cell lines NULU and ZAR [J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 6024.
- [66] Rysz J, Ławiński J, Franczyk B, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(12): 5577.
- [67] Liao C H, Hu L X, Zhang Q. Von Hippel-Lindau protein signalling in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Urol*, 2024, 21(11): 662-675.
- [68] Liao C H, Tsai C L, Chang S Y, *et al.* Impacts of matrix metalloproteinase 9 genotypes on renal cell carcinoma [J]. *Vivo*, 2023, 37(6): 2452-2458.
- [69] Zhang Y, Song Z Q, Huang S, *et al.* Aloe emodin relieves Ang II-induced endothelial junction dysfunction via promoting ubiquitination mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(6): 1735-1746.
- [70] Wang D P, Wang X H, Yu X J, *et al.* Pharmacokinetics of anthraquinones from medicinal plants [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 638993.
- [71] Tabolacci C, Cordella M, Turcano L, *et al.* Aloe-emodin exerts a potent anticancer and immunomodulatory activity on BRAF-mutated human melanoma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 283-292.
- [72] Xie H Y, Yi X Y, Huang K Z, *et al.* MOF-mediated Aloe-emodin delivery enhances hepatocellular carcinoma immunotherapy via pyroptosis and immunosuppressant synergy [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 11647-11667.
- [73] Yang X M, Chen W G, Sun H T, *et al.* Emodin promotes GSK-3 $\beta$ -mediated PD-L1 proteasomal degradation and enhances anti-tumor immunity in hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 126.

- [74] Gao Y, Zhang X Y, Li X M, *et al.* Aloe-emodin, a naturally occurring anthraquinone, is a highly potent mast cell stabilizer through activating mitochondrial calcium uniporter [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114476.
- [75] Shang H, Hu Y, Li J R, *et al.* The synthesis and biological evaluation of Aloe-emodin-coumarin hybrids as potential antitumor agents [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6153.
- [76] Thimmegowda N R, Park C, Shwetha B, *et al.* Synthesis and antitumor activity of natural compound aloe emodin derivatives [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(5): 638-644.
- [77] Liu D M, Yang D, Zhou C Y, *et al.* Aloe-emodin induces hepatotoxicity by the inhibition of multidrug resistance protein 2 [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153148.
- [78] 原凤蕉, 李晓雪, 尚海, 等. 芦荟大黄素-吡啶偶联物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2217-2225.
- [79] Kumar G D, Siva B, Vadlamudi S, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazole-linked Aloe emodin derivatives as potential anticancer agents [J]. *RSC Med Chem*, 2021, 12(5): 791-796.
- [80] Yuan Y F, Hu X Y, He Y, *et al.* Synthesis and anti-tumor activity evaluation of rhein-Aloe emodin hybrid molecule [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(2): 207-210.
- [81] Qiu X, Pei H Y, Ni H F, *et al.* Design, synthesis and anti-inflammatory study of novel *N*-heterocyclic substituted aloe-emodin derivatives [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(2): 358-371.
- [82] Misirlic-Dencic S, Poljarevic J, Isakovic A M, *et al.* Current development of metal complexes with diamine ligands as potential anticancer agents [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(3): 380-410.
- [83] Xie X M, Yang K X, Lu Y P, *et al.* Broad-spectrum and effective rare earth enriching via Lanmodulin-displayed *Yarrowia lipolytica* [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 438: 129561.
- [84] Wang N H, Liu J M, Tan B, *et al.* A series of rare-earth metal-based coordination polymers: Fluorescence and sensing studies [J]. *Sensors*, 2024, 24(21): 6867.
- [85] Lan N T H, Hiep H P, Van Quy T, *et al.* Synthesis, structural characterization, luminescent properties, and antibacterial and anticancer activities of rare earth-caffeic acid complexes [J]. *Molecules*, 2025, 30(10): 2162.
- [86] 蒋夫辰, 李学波, 吴兵, 等. 芦荟大黄素-锌 (II) 配合物的合成、表征及抗癌活性研究 [J]. *中药与临床*, 2022, 13(5): 69-72.
- [87] Ai Z H, Liu B Y, Chen J Y, *et al.* Advances in nano drug delivery systems for enhanced efficacy of emodin in cancer therapy [J]. *Int J Pharm X*, 2025, 9: 100314.
- [88] Chen R E, Wang S P, Zhang J M, *et al.* Aloe-emodin loaded solid lipid nanoparticles: Formulation design and *in vitro* anti-cancer study [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(5): 666-674.
- [89] Yu Z, Cao L, Shen Y, *et al.* Inducing cuproptosis with copper ion-loaded aloe emodin self-assembled nanoparticles for enhanced tumor photodynamic immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(9): 2404612.
- [90] Chen S, Han N, Ren Y H, *et al.* Targeted nanoactuator-integrated multicomponent supramolecular assemblies for augmented chemo/chemodynamic combination therapies [J]. *Biomacromolecules*, 2025, 26(10): 7165-7176.
- [91] De Mattia E, Milan N, Assaraf Y G, *et al.* Clinical implementation of rare and novel DPYD variants for personalizing fluoropyrimidine treatment: Challenges and opportunities [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(10): 3742-3759.
- [92] Fenig E, Nordenberg J, Beery E, *et al.* Combined effect of aloe-emodin and chemotherapeutic agents on the proliferation of an adherent variant cell line of Merkel cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2004: 213-217.
- [93] Zu C, Qin G Y, Yang C S, *et al.* Low dose Emodin induces tumor senescence for boosting breast cancer chemotherapy via silencing NRARP [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4): 973-978.
- [94] Miramova A, Gartner A, Ivanov D. How to sensitize glioblastomas to temozolomide chemotherapy: A gap-centered view [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1436563.
- [95] Okon E, Koval M, Wawruszak A, *et al.* Emodin-8-*O*-glucoside: Isolation and the screening of the anticancer potential against the nervous system tumors [J]. *Molecules*, 2023, 28(21): 7366.

[责任编辑 潘明佳]