

# 芦荟大黄素抗肿瘤药理作用及其分子机制研究进展

刘丹<sup>1</sup>, 王婧<sup>1\*</sup>, 张琪<sup>1</sup>, 蔡德富<sup>1</sup>, 任珊<sup>2</sup>, 关爽<sup>1</sup>

1. 齐齐哈尔医学院医药科学研究院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

2. 齐齐哈尔医学院基础学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

DOI:10.61369/MRP.2025120016

**摘 要 :** 芦荟大黄素 (Aloe-emodin, AE) 是一种天然蒽醌类化合物, 广泛存在于大黄属和芦荟等药用植物中。研究表明, 它具有显著的抗肿瘤活性, 其作用机制涉及多种信号通路和分子靶点, 能够通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡和焦亡、阻碍迁移与侵袭、抑制肿瘤血管生成, 以及调控肿瘤微环境等途径发挥抗癌效应。本文基于国内外 AE 的抗肿瘤研究相关文献, 对其抗肿瘤药理作用及分子机制进行归纳分析, 以期 AE 的进一步研发和应用提供参考。

**关 键 词 :** 芦荟大黄素; 抗肿瘤; 药理作用; 分子机制

## Research Progress on the Antitumor Pharmacological Effects of Aloe-emodin and Its Underlying Molecular Mechanisms

Liu Dan<sup>1</sup>, Wang Jing<sup>1\*</sup>, Zhang Qi<sup>1</sup>, Cai Defu<sup>1</sup>, Ren Shan<sup>2</sup>, Guan Shuang<sup>1</sup>

1. Institute of Medical Sciences, Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang 161006

2. Basic Medical Sciences College, Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang 161006

**Abstract :** Aloe-emodin (AE), a natural anthraquinone compound found in medicinal plants such as Rheum and Aloe species, has demonstrated significant antitumor activity. Its mechanisms of action involve multiple signaling pathways and molecular targets, exerting anticancer effects by inhibiting tumor cell proliferation, inducing apoptosis and pyroptosis, impeding migration and invasion, suppressing tumor angiogenesis, and modulating the tumor microenvironment. Based on a review of domestic and international literature on the antitumor research of AE, this article summarizes and analyzes its pharmacological effects and molecular mechanisms, aiming to provide a reference for further research and development of AE.

**Keywords :** aloe-emodin; antitumor; pharmacological effect; molecular mechanism

癌症是世界范围内的一个重大公共卫生问题。根据 GLOBOCAN 数据, 到 2040 年, 世界人口癌症发病率将增加到 3020 万例, 死亡率将增加到 1630 万例<sup>[1]</sup>。化疗一直是癌症治疗领域的核心手段。天然化合物因其调控多通路抑制肿瘤生长的独特优势, 成为靶向驱动肿瘤发生和治疗新型抗肿瘤药物的重要来源。目前已观察到, 天然化合物能够产生细胞内信号, 从而触发癌细胞死亡。芦荟大黄素 (Aloe-emodin, AE) 是一种羟基蒽醌类天然化合物, 化学命名为 1,8-二羟基-3-羟甲基蒽醌, 主要存在于药用大黄 (*Rheum palmatum* L.)、芦荟 (Aloe vera) 及何首乌 (*Polygonum multiflorum* Thunb.) 等传统药用植物中<sup>[2]</sup>。其分子结构 (图 1) 与大黄素 (Emodin) 为同分异构体, 区别在于羟甲基取代位置不同, 这种结构差异赋予其更强的氧化还原活性。越来越多的证据表明, AE 具有多种药理作用, 包括抗癌、抗病毒、抗炎、抗菌、神经保护、保肝和免疫调节作用。这些药理特性为治疗多种疾病奠定了基础。目前, AE 因其对不同肿瘤细胞的显著抑制活性而备受关注, 如肺癌、胃癌、肝癌、黑色素瘤、乳腺癌等。AE 抗肿瘤的潜在分子机制仍在继续发掘。本综述旨在全面总结迄今为止有关 AE 的抗肿瘤相关研究成果, 重点阐述其抗肿瘤药理作用及其分子机制, 以期将 AE 开发为抗肿瘤潜在药物提供参考依据。

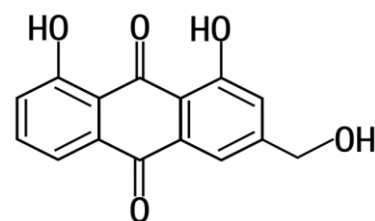


图 1 AE 的化学结构

Figure 1 Chemical structure of AE

基金项目: 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费项目 (2020-KYYWF-0003);

作者简介: 刘丹 (1986-), 女, 黑龙江省齐齐哈尔市人, 博士在读, 副研究员, 研究方向为中药活性成分抗肿瘤及其纳米递药系统。

通信作者: 王婧 (1985-), 女, 黑龙江省大兴安岭地区人, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药活性成分抗肿瘤及靶向纳米递药系统, E-mail: wangjing@qmu.edu.cn。

## 一、抑制肿瘤细胞增殖

大量研究表明, AE能够通过多种信号通路和分子机制, 经周期阻滞有效抑制肿瘤细胞的增殖。在胃癌 MKN 45细胞和肝癌 HepG 2细胞中, AE通过诱导 P53和 P21表达, 在 G0/G1期阻滞细胞增殖。对小鼠上皮细胞 JB6 Cl41的研究也显示, AE可阻滞细胞 G1/S期, 并呈剂量相关性降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达。在鼻咽癌细胞中, AE可以促进 cyclin B1与 CDK1的结合, 从而导致细胞 S-G2/M期阻滞。SGC-7901细胞以剂量依赖性方式被阻滞在 G2/M期, S期通过 PKC途径和 c-Myc抑制而减少。Chen等<sup>[9]</sup>首次证明 AE可抑制人白血病 HL-60细胞增殖, 诱导 G2/M期阻滞。此外, AE抑制结肠癌细胞系的增殖 (SW 480, SW 620和 RKO), 通过将细胞周期阻滞在 G2/M期并抑制 p21和细胞周期蛋白 B1蛋白的表达。通过下调 p21和细胞周期蛋白 B1的表达来抑制细胞周期和增殖。通过下调 ERK 1/2的磷酸化和激活应激活蛋白激酶 /JNK和 p38 MAPK。Wu<sup>[4]</sup>等证明 AE纳米颗粒通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷酸肌醇-3 激酶 (PI 3K) /蛋白激酶 B (AKT) 通路显著抑制鳞状细胞癌 (SCC) 细胞系的增殖, 并诱导细胞周期停滞和凋亡。

## 二、促进肿瘤细胞凋亡

AE通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡。线粒体途径是 AE诱导肿瘤细胞凋亡的主要机制之一。AE通过上调促凋亡蛋白 Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2的表达, 改变 Bax/Bcl-2比例, 导致线粒体膜电位降低, 通透性增加。线粒体膜电位改变后, 细胞色素 C从线粒体释放到胞质中, 与 Apaf-1和 caspase-9前体形成凋亡复合体, 激活 caspase级联反应。有研究发现, 在人鼻咽癌细胞中, AE能够通过激活 caspase-8介导的线粒体死亡途径诱导肿瘤细胞凋亡。同样, Lin等<sup>[5]</sup>也发现 AE诱导的 PDT对 SGC-7901细胞具有剂量依赖性和能量依赖性的抑制作用。活性氧 (ROS) 在 AE诱导的肿瘤细胞凋亡中扮演重要角色。AE可使癌细胞产生 ROS, 并增加胞浆  $Ca^{2+}$ 水平, 从而诱导内质网应激和凋亡相关 caspase蛋白水平的升高。研究发现, 照射 AE通过 ROS和 caspase 依赖的线粒体途径, 可以诱导胃肿瘤细胞的凋亡和结构修饰。P53基因是重要的抑癌基因, 在细胞凋亡调控中起核心作用。有研究证实 AE可通过靶向 P53来下调促生长蛋白 CAPN2、泛素蛋白连接酶 E3A的表达, 从而发挥促凋亡活性。AE诱导肿瘤细胞凋亡的作用涉及对多条信号通路的调控, 这些通路相互交织, 形成一个复杂的调控网络。Zhu等基于网络药理学进一步证实, AE通过 PI3K-AKT 信号通路对肝癌发挥抗增殖和促凋亡作用<sup>[6]</sup>。这种细胞增殖抑制与凋亡诱导的协同作用, 增强了 AE的抗肿瘤效果。

## 三、诱导肿瘤细胞焦亡

AE作为一种天然植物衍生物, 可通过诱导焦亡抑制癌症的进展。焦亡是一种炎症性程序性细胞死亡形式, 其激活可能通过

NLRP3炎症小体途径实现。有研究证实, AE通过抑制 NLRP3炎症小体介导的小胶质细胞焦亡, 减轻缺血性损伤。其机制可能包括抑制 TGF- $\beta$  1/Smad信号通路和 CaMKII磷酸化。在阿霉素 (Dox) 诱导的心脏毒性中心, 焦亡被抑制可能与 AE类似物 (如大黄素) 的作用相关, 提示 AE可能通过抑制 NLRP3或 caspase-1途径干预焦亡<sup>[7]</sup>。进一步的, AE可能通过激活 NLRP3炎症小体, 促进 caspase-1的活化, 进而切割 gasdermin D (GSDMD) 形成孔道, 导致细胞膜破裂和炎症因子 (如 IL-1 $\beta$ 、IL-18) 释放。此外, 有研究表明, AE还可以通过抑制 tMCAO或 OGD/R 后 NLRP3炎症体的激活, 调节小胶质细胞极化和焦亡, 从而发挥神经保护作用。同时, ROS 在 AE诱导的焦亡中常常扮演“助推器”的角色。AE处理可能导致肿瘤细胞内的 ROS水平升高, 而 ROS的积累可以进一步促进焦亡信号通路的激活, 同时也可能抑制炎症信号 (如 NF- $\kappa$ B), 间接激活焦亡通路。研究发现, 在高表达 GSDME的细胞如 A375和 MCF-7细胞中, AE通过激活 Caspase-9/3/Gasdermin E轴, 致使 GSDME被 caspase-3切割, 并且 N端的成孔能力被释放, 引发细胞焦亡<sup>[8]</sup>。

## 四、抑制迁移和侵袭

肿瘤的致命性很大程度上在于其转移能力。AE在这方面显示出积极作用。上皮-间质转化 (EMT) 是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的关键步骤。Minghui Peng团队<sup>[9]</sup>的研究证实, AE能够通过阻断 PI3K/Akt/TWIST1信号逆转 PC9-GR 细胞的 EMT。类似的, Jie Qi等<sup>[10]</sup>的数据表明, AE可通过沉默 ESM1的表达, 阻断 ZEB1/PI3K/AKT信号通路, 阻断宫颈癌细胞的 EMT, 从而抑制其侵袭和转移。临床研究发现, 人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 阳性乳腺癌往往具强侵袭性和转移率高。Ma JW等<sup>[11]</sup>的研究结果表明, AE通过介导乳腺癌细胞中的 Twist, 以及 ILK/Akt/mTOR 信号通路来下调 YB-1 的表达, 进一步调控下游的 HER-2的丰度, 从而抑制 EMT来遏制癌症转移和癌症干细胞。他们的这些发现表明 AE有可能应用于 HER-2 阳性乳腺癌的治疗。金属蛋白酶 MMPs能降解细胞外基质, 为肿瘤细胞的侵袭和转移“开路”。研究表明, AE通过抑制 MMP-9基因表达, 抑制人舌癌 SCC-4细胞的迁移和侵袭。Hyeon Jeong Kim等<sup>[12]</sup>的报道进一步证实, AE3-O-葡萄糖苷通过抑制 MEK/ERK和 Akt 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞的生长和迁移。有研究分析了 AE通过降低 NF- $\kappa$ B DNA结合活性, 下调 MMP-2/9的 mRNA表达、启动子/凝胶溶解活性以及 RhoB在基因和蛋白质水平上的表达, 从而抑制结肠癌细胞的迁移/侵袭。综合分析这些数据, AE针对导致细胞侵袭、迁移的多个信号通路和分子起作用。

## 五、抑制血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤细胞诱导宿主为其快速增殖和远处转移提供必需营养物质的重要途径。大量研究表明, AE能通过多靶点、多通路显著抑制肿瘤血管生成, 从而“饿死”肿瘤。首先,

AE通过抑制 TGF- $\beta$ 1 信号通路, 干扰肿瘤血管生成的微环境。研究表明, AE能下调 TGF- $\beta$ 1 表达, 同时抑制下游的 Smad 蛋白磷酸化, 从而阻断促血管生成信号的传导。其次, 通过凋亡诱导与血管内皮细胞抑制途径抑制血管生成。AE通过诱导凋亡因子, 促进细胞色素 C 的释放, 进一步强化了线粒体凋亡途径, 间接抑制血管内皮细胞的存活<sup>[13]</sup>。此外, AE通过 NF- $\kappa$ B 和 IL-6 的生成, 减少炎症因子驱动的血管生成, 并下调 MMP-1, 抑制细胞外基质降解, 从而阻碍肿瘤血管的侵入性生长, 达到抗转移与血管生成关键分子调控的目的。研究表明, AE能够与免疫治疗协同作用。AE通过促进 GSK-3 $\beta$  介导的 PD-L1 蛋白降解, 增强 CD8+ T 细胞的抗肿瘤活性, 间接抑制肿瘤血管生成所需的免疫逃逸微环境。其次, AE可干预钙信号通路, 通过降低 CaMKII 酶的活性, 抑制血管内皮细胞的增殖。体外实验发现, AE能有效抑制 HUVEC 的管腔形成。

## 六、调控免疫微环境

肿瘤免疫微环境 (TME) 是肿瘤细胞赖以生存和发展的复杂生态系统。与传统化疗药物相比, 天然产物在免疫微环境调控方面具有免疫平衡调节的独特优势。AE可通过以下途径重塑 TME: 首先, 选择性抑制 MDSC 的免疫抑制功能, 同时促进 M1 型巨噬细胞极化。AE能够阻断肿瘤细胞与巨噬细胞之间的正向反馈作用, 从而改善肿瘤微环境的免疫抑制状态。在胰腺导管腺癌模型中, AE通过抑制 IRF4、STAT6 和 C/EBP- $\beta$  信号通路, 显著减少 M2 型巨噬细胞浸润和极化, 同时增强 T 细胞活化<sup>[14]</sup>; 其次, 通过 GSK-3 $\beta$  介导的 PD-L1 蛋白降解, 增强 CD8+ T 细胞抗肿瘤活性, 与抗 PD-L1 抗体产生协同效应。在乳腺癌模型中, AE处理可显著降低肿瘤组织中 PD-L1 表达和 Treg 细胞比例, 同

时增加效应 T 细胞的浸润和活化<sup>[14]</sup>; 其三, 免疫检查点分子的间接影响, 改善局部免疫微环境<sup>[15]</sup>。虽然 AE不直接靶向免疫检查点分子, 但可通过调控肿瘤微环境间接影响这些分子的表达和功能。实验证据表明, 大黄素 (AE 的类似物) 与抗 PD-L1 抗体联用可产生协同抗肿瘤效应。在胰腺癌模型中, 髓系细胞通过抑制细胞毒性 T 细胞反应促进肿瘤发生, 而靶向这些细胞的策略可增强免疫检查点治疗效果。以上这些特性使 AE通过肿瘤免疫微环境的重编程作用, 成为连接天然药物化学与肿瘤免疫治疗的理想分子工具。

## 七、总结与展望

AE作为一种天然来源的蒽醌类化合物, 通过多种途径和靶点发挥抗肿瘤作用。研究证实, 其通过抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、诱导焦亡、抑制迁移和侵袭、抑制血管生成以及免疫调节等多种机制发挥抗肿瘤药理作用。但目前的研究显示, AE的水溶性、稳定性和生物利用度等问题限制了其临床应用, 这需要通过剂型改良和结构优化等手段加以解决。因此, 未来研究应当更加注重多学科交叉和系统性问题分析, 结合现代药剂学、分子生物学、网络药理学等先进技术, 全面揭示 AE的抗肿瘤机制, 并推动其向临床应用的转化。同时, AE与现有抗肿瘤药物的联合应用策略、个性化治疗方案的开发以及精准药物递送系统的设计, 也都是未来研究的重要方向。随着研究不断深入和技术日益进步, AE有望成为传统中药现代化研究的成功范例, 为抗肿瘤药物研发提供新的思路 and 策略, 最终造福广大肿瘤患者。综上所述, 继续深入开展 AE抗肿瘤药理作用分子机制及其有效递送的相关研究对 AE抗肿瘤药物的研发以及临床应用具有重要的价值。

## 参考文献

- [1]Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209–249.
- [2]Huang, Q., et al., Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Med Res Rev*, 2007. 27(5): p. 609–30.
- [3]Chen, H.C., et al., Aloe-emodin induced in vitro G2/M arrest of cell cycle in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Food Chem Toxicol*, 2004. 42(8): p. 1251–7.
- [4]Wu, Y.Y., et al., Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017. 490(3): p. 601–607.
- [5]Lin, H.D., et al., The effect of aloe-emodin-induced photodynamic activity on the apoptosis of human gastric cancer cells: A pilot study. *Oncol Lett*, 2017. 13(5): p. 3431–3436.
- [6]Zhu, M., et al., Exploring the mechanism of aloe-emodin in the treatment of liver cancer through network pharmacology and cell experiments. *Front Pharmacol*, 2023. 14: p. 1238841.
- [7]Dai, S., et al., Emodin attenuates cardiomyocyte pyroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity by directly binding to GSDMD. *Phytomedicine*, 2023. 121: p. 155105.
- [8]Li, T., et al., Aloe-Emodin Induces Mitochondrial Dysfunction and Pyroptosis by Activation of the Caspase-9/3/Gasdermin E Axis in HeLa Cells. *Front Pharmacol*, 2022. 13: p. 854526.
- [9]Peng, M., et al., Sensitization of Non-Small Cell Lung Cancer Cells to Gefitinib and Reversal of Epithelial-Mesenchymal Transition by Aloe-Emodin Via PI3K/Akt/TWIS1 Signal Blockage. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 908031.
- [10]Qi, J., et al., Endothelial cell specific molecule 1 promotes epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer via the E-box binding homeobox 1. *PLoS One*, 2024. 19(7): p. e0304597.
- [11]Ma, J.W., et al., Aloe-emodin inhibits HER-2 expression through the downregulation of Y-box binding protein-1 in HER-2-overexpressing human breast cancer cells. *Oncotarget*, 2016. 7(37): p. 58915–58930.
- [12]Kim, H.J., et al., Aloe emodin 3-O-glucoside inhibits cell growth and migration and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells via suppressing MEK/ERK and Akt signalling pathways. *Life Sci*, 2022. 300: p. 120495.
- [13]Jiang, D., et al., Integrated analysis of potential pathways by which aloe-emodin induces the apoptosis of colon cancer cells. *Cancer Cell Int*, 2021. 21(1): p. 238.
- [14]Chen, S., et al., Aloe-emodin targets multiple signaling pathways by blocking ubiquitin-mediated degradation of DUSP1 in nasopharyngeal carcinoma cells. *Phytother Res*, 2023. 37(7): p. 2979–2994.
- [15]Bhimaneni, S. and A. Kumar, Absciscic acid and aloe-emodin against NS2B-NS3A protease of Japanese encephalitis virus. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022. 29(6): p. 8759–8766.