

黄芪及其有效成分的抗肿瘤作用机制研究进展[△]

孟子琦*,王婧婷,尚 昆,王 婧*(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科,北京 100050)

中图分类号 R932;R96

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)11-1399-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.025



摘要 目前,恶性肿瘤在全球范围内已经成为绝大多数国家70岁之前死亡的第一或第二大原因,因此,探索针对肿瘤有效且不良反应较小的治疗方案是非常急切并且必要的。许多手术、化疗、靶向药物等都会对机体产生不良反应,如免疫抑制、心脏、肝脏、肾脏毒性、骨髓抑制等。黄芪作为豆科中最大的属支,其多种成分均具有直接抗肿瘤活性,相关机制涉及多条细胞信号通路及分子表达,目前黄芪抗肿瘤效应的实验研究正逐渐为未来肿瘤的治疗提供新思路。该综述将围绕黄芪及其有效成分在抗肿瘤方面的多重效应进行叙述。

关键词 黄芪;抗肿瘤作用;分子机制

Progress of Anti-Tumour and Immunomodulatory Effects of *Hedysarum Multijugum Maxim* and Its Active Ingredients[△]

MENG Ziqi, WANG Jingting, SHANG Kun, WANG Jing (Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT At present, malignant tumours are the first or second leading cause of death before the age of 70 years in most countries worldwide, it is urgent and necessary to explore effective treatment options for tumour with fewer adverse reactions. Many surgeries, chemotherapies, and targeted drugs have adverse reactions on the body, such as immunosuppression, cardiac, hepatic, or renal toxicity, and bone marrow suppression. *Hedysarum multijugum maxim*, as the largest branch of leguminosae, has a variety of ingredients with direct anti-tumour activity, and the related mechanisms include multiple cell signalling pathways and molecular expression. Experimental studies on the anti-tumour effects of *Hedysarum multijugum maxim* provide new ideas for future tumour therapy. This review will focus on the multiple effects of *Hedysarum multijugum maxim* and its active ingredients in anti-tumour therapy.

KEYWORDS *Hedysarum multijugum maxim*; Anti-tumour effects; Molecular mechanism

1 研究背景

近年来,恶性肿瘤的发病率和死亡率在全球范围迅速升高。2019年,根据世界卫生组织的预估,在183个国家中的112个国家,恶性肿瘤将成为70岁之前死亡的第一或第二大原因。预计2040年全球恶性肿瘤负担将达到2 840万例,比2020年增加47%^[1]。面对如此严峻的趋势,不断探索肿瘤的有效治疗药物和方式成为当下的研究重点。但是,目前抗肿瘤的药物治疗、放射治疗等仍存在较大的局限性,具有较多的不良反应。为了探索“减毒增效”的药物,我国传统中药逐渐获得研究人员的关注,其中黄芪的抗肿瘤作用引起了广泛的探究。

黄芪属(*Astragalus L.*)是豆科中最大的属,包含全世界约2 900种植物。其中最广为人知的黄芪药用种类为膜荚黄芪和蒙古黄芪。上述2种植物的根被用作草药黄芪,是一种补

气药,又名“白本”“王孙”^[2]。黄芪用药已经有很多年的历史,最初在公元200年被收录于《神农本草经》中^[3],后续在我国、日本、朝鲜、美国和欧洲的药典中均有记载^[4]。黄芪广泛分布于亚洲、欧洲和北美大陆的温带和干旱地区,特别是我国、朝鲜、日本和俄罗斯等地区^[5]。在我国,黄芪主要分布于华北、华中和西北地区,其中甘肃、内蒙古和陕西是黄芪的主产区^[2]。

目前,黄芪在非治疗作用方面被用作保健食品的补充剂,以及在一些亚洲人群的汤、粥和茶中使用^[3,6]。在现代药理学和临床应用方面,已经发现黄芪在治疗各种恶性肿瘤、心血管疾病、高血压和糖尿病、骨关节炎、炎症性肠病以及缓解肝肺纤维化等方面的疗效^[2,4,7-10]。研究表明,使用中药注射剂联合其他肿瘤治疗方法进行抗肿瘤治疗,可以提高疗效,减少不良反应^[11]。含有黄芪的养正合剂可明显改善气阴两虚恶性肿瘤化疗后患者的睡眠障碍,有效率达92%^[12]。

目前研究较多的是黄芪及其提取成分以及含有黄芪的混合物在抗肿瘤方面的作用,对于肺癌、肝癌、结直肠癌、黑色素瘤、乳腺癌等多种肿瘤,黄芪可在不同方面产生治疗效应。目前研究出的黄芪对肿瘤的作用包括影响肿瘤细胞的增殖、凋亡,抑制肿瘤对于周围组织的侵袭和转移,改善机体免疫,调

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82173056);北京市属医院科研培育计划(No. PZ2023001);首都卫生发展科研专项基金资助(No. 2022-2-1113);北京市中医药科技发展资金项目资助(No. BJZYB-2025-03)

* 硕士研究生。研究方向:恶性肿瘤免疫治疗研究。E-mail: mengziqi1016@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤精准治疗研究。E-mail: wangjing1981@ccmu.edu.cn

节肿瘤炎症微环境等方面^[13-16]。

2 黄芪的有效成分

迄今为止,已从蒙古黄芪和膜荚黄芪中分离鉴定了约404个化学成分,其中包括117种皂苷,160种黄酮,23种苯丙素,26种生物碱,19种酚类,10种甾体,18种萜类,以及醌类、呋喃类、有机酸类、肌醇类、糖苷类等。黄芪中也含有多种氨基酸,包括蛋氨酸、赖氨酸、异亮氨酸和精氨酸。此外,黄芪中还含有多种人体所需的微量元素,如Cu、Zn、Fe、Al等20余种。然而,种植区域、生长时期和生长条件的不同,可能导致黄芪活性化合物的组成和数量有差异。

其中,皂苷是主要的生物活性化合物,尤其是黄芪甲苷(AS)-IV^[2]。黄芪皂苷组富含80%以上的黄芪皂苷I、II和IV,以及异黄芪皂苷I和II,属于三萜皂苷^[17]。黄芪的有效成分可在不同情况下发挥不同的作用,见图1。

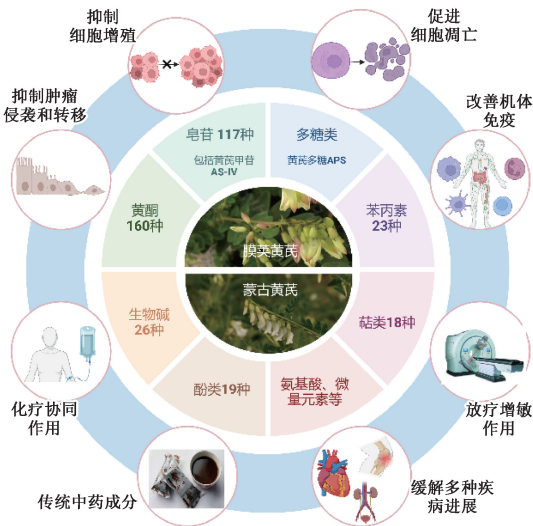


图1 目前黄芪及其有效成分在临床领域发挥的作用

黄芪多糖(APS)是黄芪中含量最丰富的化学成分,在1982年从膜荚黄芪水提物中分离得到2种葡聚糖AG-1和AG-2,以及2种杂多糖AH-1和AH-2。AG-1是一种水溶性的 $\alpha(1\rightarrow4)$ ($1\rightarrow6$)葡聚糖,AG-2是一种水不溶性的 $\alpha(1\rightarrow4)$ 葡聚糖。AH-1是一种水溶性的酸性多糖,水解后,检测到己糖醛酸、葡萄糖、鼠李糖和阿拉伯糖;AH-2为水溶性,水解后检测到葡萄糖与阿拉伯糖以1:0.15(物质的量之比)结合。随后,从膜荚黄芪水提液中分离得到了APS-I和APS-II,值得注意的是近期研究显示,在相同剂量下,APS-II的疗效比APS-I更好^[18-19]。APS在临床方面有着广泛的应用,效果好、不良反应小的特点使得APS在恶性肿瘤治疗领域受到越来越多的关注^[20]。

3 黄芪及其有效成分的抗肿瘤作用

黄芪及其有效成分以及含有黄芪的混合制剂在抗肿瘤方面有显著的作用。目前已有诸多研究发现,黄芪可以通过多种细胞通路影响肿瘤的生长增殖、侵袭转移、免疫逃逸等。同时,很多基因和分子的表达也受到黄芪的调控。

3.1 抑制肿瘤细胞生长

有研究证实,黄芪中有效成分或者含有黄芪的混合制剂可以抑制肉瘤、恶性黑色素瘤、肺癌等多种肿瘤的增殖。Liu

等^[2]研究发现,APS在不损害机体免疫功能的前提下,对肉瘤细胞的生长具有显著的抑制作用;此外,体内外实验还证实,黄芪和虎掌南星能够抑制黑色素瘤细胞的增殖^[14];也有实验发现,APS可以明显抑制A549和NCI-H1299细胞的增殖^[21]。以上表明,黄芪在抑制肿瘤生长、增殖方面的显著作用,目前通过实验验证的具体机制包括以下几个方面。

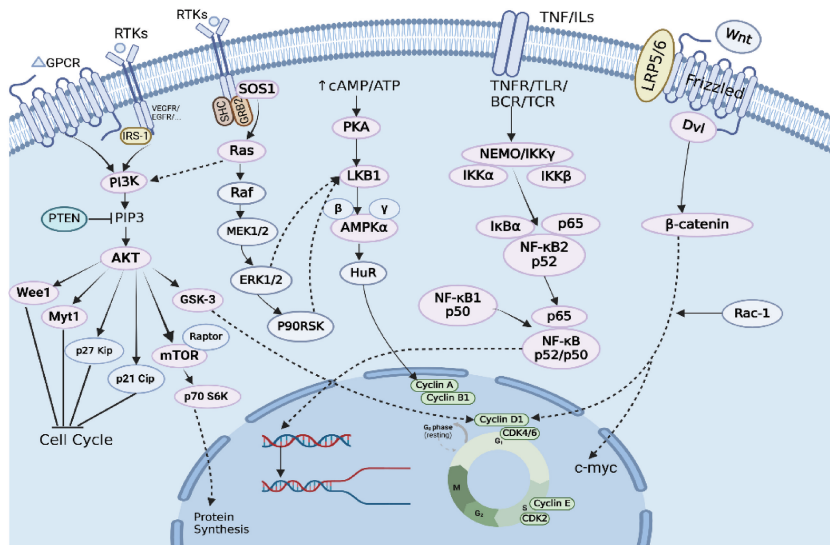
黄芪中的多种成分可以通过干扰多条细胞通路抑制肿瘤的生长增殖。(1)芒柄花苷:研究发现,黄芪中一类重要的异黄酮类化合物中的芒柄花苷可能通过抑制干扰素基因刺激蛋白(STING)-核因子 κ B(NF- κ B)通路的激活,抑制乳腺癌细胞中的程序性死亡受体配体1(PD-L1)mRNA,降低乳腺癌细胞中p-STING/STING和pp65/p65的浓度,且STING通路抑制剂与芒柄花苷联合应用后相关蛋白表达下调更明显,但目前较为受限的是尚未进行体内实验,有待进一步探究^[22]。(2)含有黄芪的混合制剂:有体外和体内研究证明了含有黄芪的参芪扶正注射液通过干扰血管内皮生长因子/原癌基因酪氨酸蛋白激酶/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(VEGF/SRC/PI3K/AKT)信号通路抑制胶质瘤细胞增殖,将其细胞周期阻滞于S期;体内试验显示,参芪扶正注射液能在无明显毒性的前提下显著抑制肿瘤生长,这明显不同于常规肿瘤化疗所带来的不良反应,为其临床应用提供了更多可行性^[23]。(3)槲皮素:可以通过抑制表皮生长因子受体2水平和PI3K/AKT信号通路显著抑制肺腺癌细胞增殖^[24]。(4)黄芪总皂苷:可以通过肝激酶B1/腺苷酸活化蛋白激酶(LKB1/AMPK)通路抑制ZR-75-1细胞增殖^[2]。

黄芪及其有效成分除了可以直接作用于肿瘤细胞相关通路,还可以通过改善肿瘤发生的影响因素抑制肿瘤生长。有研究发现,黄芪-郁金中药制剂可以调节肠道屏障及微生物群,介导肠道基质细胞衍生因子1/CXC趋化因子受体4(SDF-1/CXCR4)信号通路修复肠屏障的完整性,降低细胞周期蛋白D1和原癌基因myc的表达,最终抑制肿瘤生长,目前该研究选取的剂量水平与体表面积有关,后续需要继续研究与治疗相关的剂量水平^[25]。

黄芪及其部分有效成分可通过影响肿瘤细胞的细胞周期干扰细胞的生长。细胞周期调控机制存在于每个生命个体中,通过一定的分子和通路影响着细胞的生长、分裂和死亡。体外研究表明,AS-IV能明显减少肝细胞癌(HCC)患者SK-Hep1和Hep3B细胞中抗凋亡蛋白(X连锁凋亡抑制蛋白、髓样细胞白血病序列1、细胞型FLICE抑制蛋白、存活素)的表达,并诱导细胞发生G₁期停滞,目前已经有相关的G₁期阻滞药物应用于临床乳腺癌的治疗,表明黄芪皂苷有很大希望用于肿瘤的辅助治疗^[26]。这种细胞周期阻滞作用与剂量密切相关,研究表明,AS-IV以剂量依赖性诱导肿瘤的细胞周期阻滞,显著降低结肠癌细胞系G₀/G₁期的细胞生长^[27]。一些含有黄芪的混合物也具有干扰细胞周期的作用,但由于混合物中成分较多,尚不能完全证明黄芪是其中发挥主要功效的成分,有待于进一步实验研究。含有黄芪的SH003混合物和芒柄花苷可抑制B16F10细胞的生长,并将细胞阻滞在G₂/M期,但黑色素在黑色素瘤中的功能还存在争议,且该混合物中多种成分均有抑制黑色素生成的效应^[28]。蜂蜜和黄芪经中药炮制方

细胞中一些重要的分子和基因也影响着肿瘤的生长和增殖,肿瘤生长的过程与血管生成和肿瘤微环境的形成密不可分。在体外试验中,芒柄花苷在不影响非肿瘤膀胱细胞活力的基础上降低了膀胱癌细胞的克隆形成能力及转移能力,该效应可能与芒柄花苷参与调节内皮细胞迁移(*FGFBP1*、*LCN2*、*STC1*)和血管生成(*SERPINB2*、*STC1*、*TNFRSF11B*、

黄芪及其有效成分调控肿瘤细胞生长的相关机制见图 2。



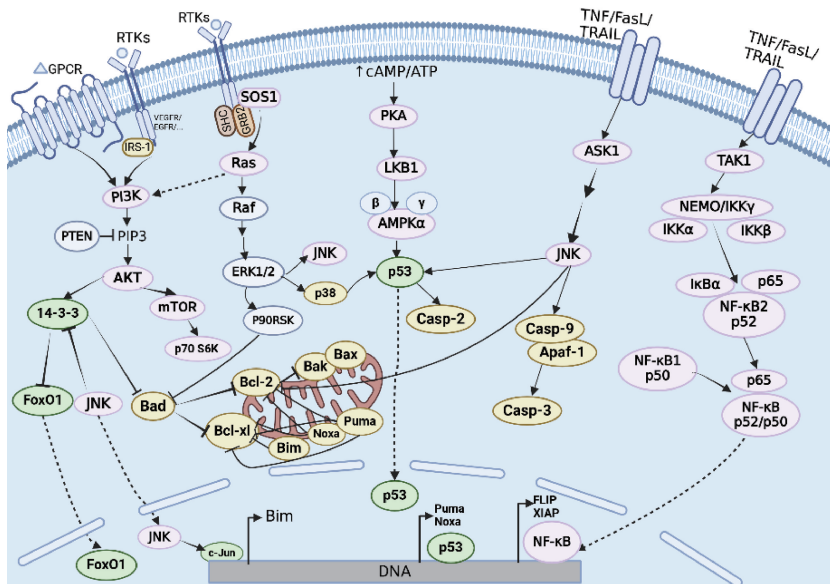


图3 黄芪及其有效成分促进肿瘤细胞凋亡

皮型钙黏蛋白 (E-cadherin)、神经型钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (Vimentin) 的变化。目前的研究结果认为, PI3K/Akt 信号通路激活是控制各种恶性肿瘤中 EMT 的核心调控机制^[44]。体内和体外试验证明, AS-IV 通过抑制 MAPK 信号通路中的磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-P38) 以及 PI3K 信号通路中的 PI3K, 同时下调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达, 这些效应导致了 EMT 标志物 E-cadherin 的增加^[45]。Yang 等^[46] 研究发现, APS 通过调节 Wnt 信号通路影响 β -联蛋白的表达, 以剂量依赖性抑制 EMT, 该研究还通过 Wnt 信号通路的激动剂氯化锂部分逆转了 APS 对乳腺癌细胞的抑制作用。参芪扶正注射液及 APS 与顺铂联合应用也可增加 E-cadherin 的蛋白表达, 抑制 Vimentin 的表达^[23,39]。Liu 等^[44] 认为, 还可以通过影响趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 8/趋化因子 (C-X-C 基序) 受体 2 轴 (CXCL8/CXCR2) 轴和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控 EMT, 抑制结肠癌的生长和肝转移。

基质金属蛋白酶 (MMP) 可破坏、降解细胞外基质, 促进肿瘤转移。在小鼠实验中, 黄芪中提取的多糖 PG-2 可以通过降低 A549 和 CL1-2 细胞中的 MMP-13 以及巨噬细胞迁移抑制因

子, 抑制恶性肿瘤细胞的 EMT, 进而抑制肺腺癌的侵袭和转移^[47]。

髓源性抑制细胞 (MDSCs) 是病理激活的中性粒细胞和单核细胞, 具有强大的免疫抑制作用, 在肿瘤形成和转移中起到重要作用^[48]。已有研究证实, MDSCs 通过 1-磷酸鞘氨醇受体 1 (S1PR1)/信号转导及转录活化因子 3 (STAT3) 通路在肝脏募集, 参与形成转移前微环境, 从而促进结直肠癌在肝脏的器官特异性转移^[49]。APS 可通过影响 S1PR1/STAT3 通路从而减少 MDSCs 在肺癌转移前微环境中的聚集, 抑制肿瘤转移^[50]。

其他方面, APS 可通过影响 miR-195-5p 抑制非小细胞肺癌的细胞迁移^[21]。此外, 研究证实, AS-IV 可能通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶 1 (Nrf2/HO-1) 通路, 促进抑癌的磷酸化 Smad3 (C 端)/周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (pSmad3C/p21) 表达, 抑制促癌的磷酸化 Smad3 (linker 区)/髓细胞增生原癌基因蛋白 (pSmad3L/c-Myc) 表达, 降低 TGF- β 1 诱导的人肝癌 HuH-7 细胞迁移、侵袭和 ROS 水平^[51]。

黄芪及其有效成分抑制肿瘤细胞的侵袭和转移的相关机制见图 4。

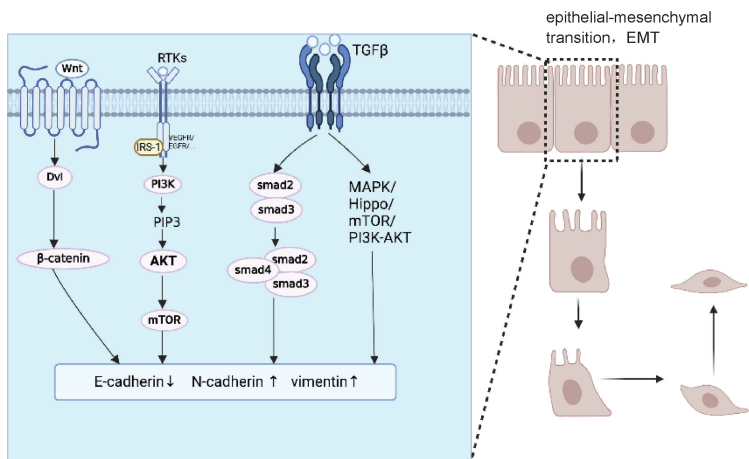


图4 黄芪及其有效成分抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

3.4 调节机体免疫

针对肿瘤细胞,机体存在免疫应答,而肿瘤及其产生的物质也会对机体免疫产生影响,二者互为因果。黄芪中多种组分可以调节机体免疫,从而控制肿瘤发展。

早期抗肿瘤过程中,非特异性免疫起到重要的作用。AS-Ⅲ可以通过使癌内区域的自然杀伤细胞(NK细胞)数量显著增加,增强NK细胞的非特异性免疫应答^[15]。AS-Ⅳ可通过激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/NF- κ B信号通路增强巨噬细胞的免疫活性^[52]。APS以及蒙古黄芪和郁金组成的方剂也可调节肿瘤相关巨噬细胞中M1或M2型巨噬细胞的比例^[53-54]。

在肿瘤患者中,免疫效应并不能得到充分发挥,一方面源于肿瘤有限的抗原性,另一方面在恶性肿瘤进展过程中,T细胞可以逐渐失去免疫功能,导致肿瘤免疫逃逸^[55]。含有APS的纳米颗粒AMNP_s能捕获低温消融产生的多种肿瘤抗原,通过靶向作用于淋巴结,促进溶酶体逸出,激活远端树突状细胞,调节T细胞分化^[56]。APS可以提高人外周血中树突状细胞的活性,进一步激活T细胞^[57]。环黄芪醇与靶蛋白组织蛋白酶B结合,抑制主要组织相容性复合体I类(MHC-I)的溶酶体降解,使得更多MHC-I富集到细胞膜表面,促进肿瘤抗原的递呈;同时,环黄芪醇联合程序性死亡受体1(PD-1)抗体有效增

强了CD8⁺T细胞的肿瘤杀伤能力,为黄芪与其他药物的联合应用提供了思路^[58]。此外,黄芪还可以直接促进T细胞数目增加及功能的激活。在HP-APS治疗的小鼠模型中,小鼠脾脏中CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的比例显著升高,抑制了小鼠黑色素瘤的生长^[29]。新型APS(APS4)可通过保护免疫器官和调节淋巴细胞亚群比例,显著抑制S180实体瘤的体内生长^[42]。

虽然机体存在针对肿瘤的免疫应答,但是肿瘤微环境中免疫抑制细胞或分子的存在会抑制免疫作用。近年来,发掘抗免疫抑制的药物是研究热点。含有黄芪的SH003混合物和芒柄花苷通过下调STAT1磷酸化降低PD-L1表达发挥抗免疫抑制作用,且SH003和黄素单核苷酸可增强细胞毒性T淋巴细胞对B16F10细胞的杀伤作用^[28]。此外,从黄芪中分离出的一种多糖PG-2可通过Akt/mTOR/p70S6K通路下调细胞表面PD-L1的表达,改善肿瘤免疫微环境^[59]。还有研究证实,肠道微生物及其代谢物可以调控肿瘤的生长,APS可以通过重塑肠道微生物群调控肿瘤生长,减弱黑色素瘤小鼠中MDSCs免疫抑制活性^[60]。由此可见,黄芪有望在肿瘤免疫治疗方面的起到重要的辅助作用。

黄芪及其有效成分调节机体免疫、抑制肿瘤免疫逃逸的相关机制见图5。

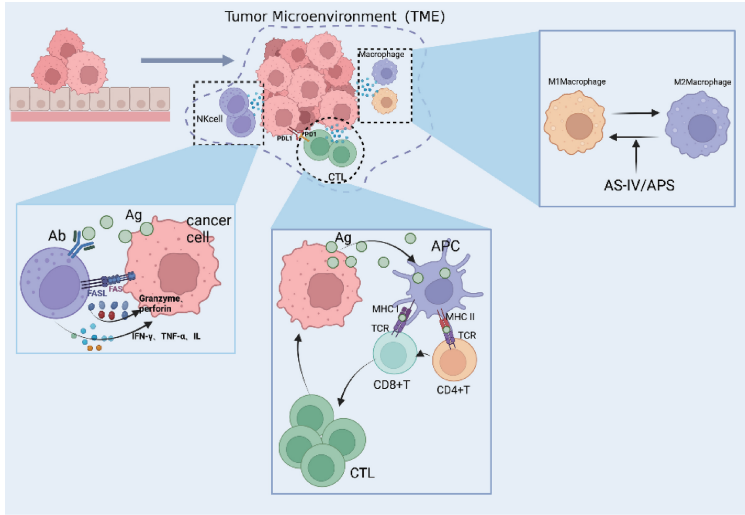


图5 黄芪及其有效成分调节机体免疫、抑制肿瘤免疫逃逸

3.5 调节肿瘤炎症微环境

与肿瘤相关的炎症反应会产生矛盾效应。某些情况下,在肿瘤发生、发展的早期阶段炎症相关表现非常明显,炎症细胞可以产生多种细胞因子、ROS等化学物质,部分因子容易使周围的细胞产生突变效应或者促进肿瘤血管生成、侵袭和转移等,因此,炎症也能够促进早期肿瘤发展为完全成熟的恶性肿瘤。有研究发现,AS-Ⅲ可以调节HIF-1 α 、丙酮酸脱氢酶激酶1和乳酸脱氢酶水平,提示AS-Ⅲ对炎症的发生和进展有重要影响,进而影响肿瘤的发生、发展^[16]。此外,AS-Ⅳ治疗后的肿瘤组织中,免疫抑制相关细胞因子(如TGF- β)的表达相对较低,而免疫激活和肿瘤杀伤相关细胞因子(如白细胞介素12p70、 γ 干扰素等)显著上调,结合其促进巨噬细胞极化的效应,表明AS-Ⅳ通过平衡细胞因子与巨噬细胞来调节炎症微环境^[27]。

4 结论与展望

黄芪,从最初在中医领域作用的探索,到如今已发现其在肿瘤治疗方面的显著作用。目前,已从黄芪中提取出多种活性成分,其中AS-Ⅳ、APS、类黄酮等成分均有研究,发现其具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、增强免疫、调节肿瘤炎症微环境的效应,具体机制涉及多重细胞信号通路和分子调控。存在的问题包括黄芪及其提取物的生物利用度低,不同实验中提取物剂量差异较大,无法确定具体的有效剂量,且目前大多数研究集中于黄芪的抗肿瘤疗效,对其不良反应及具体作用靶点和机制的研究较少,有待于进一步探究。此外,大多数研究尚未应用于临床,无法确定黄芪及其有效成分对人体的疗效。综合本文所述,黄芪及其有效成分毒性小,且能产生与目前临床应用药物相当的抗肿瘤效应,提示黄芪可以作为一种极有潜力的抗肿瘤药物。

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] LIU Y X, SONG X M, DAN L W, et al. *Astragali Radix*: comprehensive review of its botany, phytochemistry, pharmacology and clinical application[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(3): 165-218.

[3] LI S S, SUN Y, HUANG J, et al. Anti-tumor effects and mechanisms of *Astragalus membranaceus* (AM) and its specific immunopotential: status and prospect[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258: 112797.

[4] SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi (*Astragali Radix*) [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 1999-2038.

[5] SHEIK A, KIM K, VARAPRASAD G L, et al. The anti-cancerous activity of adaptogenic herb *Astragalus membranaceus* [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153698.

[6] PSIHOGIOS A, ENNIS J K, SEELY D. Naturopathic oncology care for pediatric cancers: a practice survey[J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 1534735419878504.

[7] HOU M, LENG Y F, SHI Y J, et al. *Astragalus membranaceus* as a drug candidate for inflammatory bowel disease: the preclinical evidence[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(6): 1501-1526.

[8] LIU S Y, WANG L Y, ZHANG Z H, et al. The potential of astragalus polysaccharide for treating diabetes and its action mechanism[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1339406.

[9] LIU Y, WU J Y, LIANG S, et al. Guben Xiezhuo Decoction inhibits M1 polarization through the Raf1/p-Elk1 signaling axis to attenuate renal interstitial fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117189.

[10] SU H, YAN Q J, DU W, et al. Calycosin ameliorates osteoarthritis by regulating the imbalance between chondrocyte synthesis and catabolism[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 48.

[11] 陈雯, 王丽霞, 李连颖, 等. 抗肿瘤中药注射剂的临床合理应用关键点及思考[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(4): 494-496, 503.

[12] 高瑞, 张黎丹, 田丽娅, 等. 养正合剂联合中医情志护理用于气阴两虚的恶性肿瘤化疗患者睡眠障碍的临床疗效研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(5): 535-538.

[13] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.

[14] WANG F, BAI J, LI F, et al. Investigation of the mechanism of the anti-cancer effects of *Astragalus propinquus* Schischkin and *Pinellia pedatisecta* Schott (A&P) on melanoma via network pharmacology and experimental verification[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 895738.

[15] CHEN X, CHEN X, GAO J, et al. Astragaloside III enhances anti-tumor response of NK cells by elevating NKG2D and IFN- γ [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 898.

[16] HE Y, AMER H M, XU Z, et al. Exploration of the underlying mechanism of Astragaloside III in attenuating immunosuppression via network pharmacology and vitro/vivo pharmacological validation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118235.

[17] NY V, HOUSKA M, PAVELA R, et al. Potential benefits of incorporating *Astragalus membranaceus* into the diet of people undergoing disease treatment: an overview[J]. J Funct Foods, 2021, 77: 104339.

[18] CHANG X N, CHEN X F, GUO Y X, et al. Advances in chemical composition, extraction techniques, analytical methods, and biological activity of *Astragali Radix* [J]. Molecules, 2022, 27(3): 1058.

[19] ZHANG Y, LI N, GONG H X, et al. Structural characterization and anti-tumor immunomodulatory effects of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* with different cultivation modes[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 318(Pt 4): 145233.

[20] YANG Q, MENG D D, ZHANG Q Y, et al. Advances in research on the anti-tumor mechanism of *Astragalus polysaccharides* [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1334915.

[21] TAO X K, ZHANG X T, FENG F. *Astragalus* polysaccharide suppresses cell proliferation and invasion by up-regulation of miR-195-5p in non-small cell lung cancer[J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(5): 553-560.

[22] LIU H M, WANG Z P, LIU Z G. Formononetin restrains tumorigenesis of breast tumor by restraining STING-NF- κ B and interfering with the activation of PD-L1[J]. Discov Med, 2024, 36(182): 613-620.

[23] LI S, ZHU Z L, CHEN Z J, et al. Network pharmacology-based investigation of the effects of Shenqi Fuzheng injection on glioma proliferation and migration via the SRC/PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118128.

[24] WANG Y C, HUI J R, XIAO G, et al. Mechanism of key ingredient of *Astragalus membranaceus* on lung adenocarcinoma via PI3K/AKT signaling clarified by utilizing network pharmacology approach and experimental validation [J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(3): 244-252.

[25] GU J F, SUN R L, WANG Q H, et al. Standardized *Astragalus mongholicus* bunge-*Curcuma aromatica* salisb. Extract efficiently suppresses colon cancer progression through gut microbiota modification in CT26-bearing mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 714322.

[26] 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.

[27] 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.

[28] HAN N R, PARK H J, KO S G, et al. The mixture of natural products SH003 exerts anti-melanoma effects through the modulation of PD-L1 in B16F10 cells[J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2790.

[29] SHA X R, XU X, LIAO S Y, et al. Evidence of immunogenic cancer cell death induced by honey-processed *Astragalus polysaccharides* *in vitro* and *in vivo* [J]. Exp Cell Res, 2022, 410(1): 112948.

[30] ZHOU H H, WANG P, QIN X, et al. Comparative transcriptomic

- analysis and mechanistic characterization revealed the use of formononetin for bladder cancer treatment[J]. Food Funct, 2023, 14(12): 5787-5804.
- [31] LI F G, CAO K, WANG M Y, et al. Astragaloside IV exhibits anti-tumor function in gastric cancer via targeting circRNA dihydrolipoamide S-succinyltransferase (circDLST)/miR-489-3p/eukaryotic translation initiation factor 4A1 (EIF4A1) pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10111-10122.
- [32] GUO Y L, ZHANG Z X, WANG Z X, et al. *Astragalus polysaccharides* inhibit ovarian cancer cell growth via microRNA-27a/FBXW7 signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20193396.
- [33] GONG G W, GANESAN K, XIONG Q P, et al. Antitumor effects of ononin by modulation of apoptosis in non-small-cell lung cancer through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5122448.
- [34] TIAN W, WANG Z W, YUAN B M, et al. Calycosin induces apoptosis via p38-MAPK pathway-mediated activation of the mitochondrial apoptotic pathway in human osteosarcoma 143B cells[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(5): 3962-3968.
- [35] ZHU L M, SHI H X, SUGIMOTO M, et al. Feiyanning formula induces apoptosis of lung adenocarcinoma cells by activating the mitochondrial pathway[J]. Front Oncol, 2021, 11: 690878.
- [36] JUNG J H, LEE H, KIM J H, et al. p53-Dependent apoptotic effect of puromycin via binding of ribosomal protein L5 and L11 to MDM2 and its combination effect with RITA or doxorubicin[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): 582.
- [37] PARK D, JUNG J H, KO H M, et al. Antitumor effect of cycloastragenol in colon cancer cells via p53 activation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15213.
- [38] SONG J, CHEN Y M, HE D H, et al. *Astragalus* polysaccharide promotes adriamycin-induced apoptosis in gastric cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2405-2414.
- [39] SUN L I, ZHUO S C, LI X X, et al. *Astragalus* polysaccharide enhances the therapeutic efficacy of cisplatin in triple-negative breast cancer through multiple mechanisms[J]. Oncol Res, 2025, 33(3): 641-651.
- [40] KIM S Y, PARK J E, LEE H J, et al. *Astragalus membranaceus* extract induces apoptosis via generation of reactive oxygen species and inhibition of heat shock protein 27 and androgen receptor in prostate cancers[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2799.
- [41] QIU T T, LI D H, LIU Y, et al. Astragaloside IV inhibits the proliferation of human uterine leiomyomas by targeting IDO1[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(18): 4424.
- [42] YU J, DONG X D, JIAO J S, et al. Antitumor and immunoregulatory activities of a novel polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on S180 tumor-bearing mice[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 189: 930-938.
- [43] MITTAL V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 395-412.
- [44] LIU F Y, LIANG Y, SUN R L, et al. *Astragalus mongholicus* bunge and *Curcuma aromatica* salisb. Inhibits liver metastasis of colon cancer by regulating EMT via the CXCL8/CXCR2 axis and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 91.
- [45] 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.
- [46] YANG S, SUN S Q, XU W Q, et al. *Astragalus* polysaccharide inhibits breast cancer cell migration and invasion by regulating epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(4): 1819-1832.
- [47] LIAO C H, YONG C Y, LAI G M, et al. *Astragalus* polysaccharide (PG2) suppresses macrophage migration inhibitory factor and aggressiveness of lung adenocarcinoma cells[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(6): 1491-1509.
- [48] VEGLIA F, SANSEVIERO E, GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(8): 485-498.
- [49] LIN Q, REN L, JIAN M, et al. The mechanism of the premetastatic niche facilitating colorectal cancer liver metastasis generated from myeloid-derived suppressor cells induced by the S1PR1-STAT3 signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 693.
- [50] SHEN M, WANG Y J, LIU Z H, et al. Inhibitory effect of *Astragalus* polysaccharide on premetastatic niche of lung cancer through the S1PR1-STAT3 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 4010797.
- [51] LI L L, WANG Q, HE Y H, et al. Astragaloside IV suppresses migration and invasion of TGF- β 1-induced human hepatoma HuH-7 cells by regulating Nrf2/HO-1 and TGF- β 1/Smad3 pathways[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022, 395(4): 397-405.
- [52] YAO J X, LIU J Q, HE Y N, et al. Systems pharmacology reveals the mechanism of Astragaloside IV in improving immune activity on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313: 116533.
- [53] LI C, PAN X Y, MA M Y, et al. *Astragalus* polysaccharin inhibits hepatocellular carcinoma-like phenotypes in a murine HCC model through repression of M2 polarization of tumour-associated macrophages[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1533-1539.
- [54] GU J F, SUN R L, TANG D C, et al. *Astragalus mongholicus* Bunge-*Curcuma aromatica* salisb. Suppresses growth and metastasis of colorectal cancer cells by inhibiting M2 macrophage polarization via a Sp1/ZFAS1/miR-153-3p/CCR5 regulatory axis[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(4): 679-697.
- [55] OLIVEIRA G, WU C J. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(5): 295-316.
- [56] YU Z Y, WANG D W, QI Y X, et al. Autologous-cancer-cryoablation-mediated nanovaccine augments systematic immunotherapy[J]. Mater Horiz, 2023, 10(5): 1661-1677.
- [57] AN E K, ZHANG W, KWAK M, et al. Polysaccharides from *Astragalus membranaceus* elicit T cell immunity by activation of human peripheral blood dendritic cells[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 223(Pt A): 370-377.

(下转第 1408 页)