DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.0735

异鼠李素抑制恶性肿瘤的机制研究进展

马文静[1]　刘婧纯[1]　雷文康[2]　伍先进[2]　赵若涵[2]　张健瑜[2]　胡　敏[1]
[1]武汉大学人民医院妇产科　湖北　武汉　430060；
[2]武汉大学第一临床学院　湖北　武汉　430060

摘要　恶性肿瘤是人类面临的重大健康问题之一，目前已有许多除手术外的治疗方法，如免疫疗法、基因治疗等。异鼠李素（ISO）是一种来源于植物的天然活性成分，已被证实具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化的作用。本文聚焦于其抗肿瘤作用，从机制层面出发，系统阐述ISO通过调控PI3K/AKT、MAPK等信号通路，及诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制上皮间质转化等途径，显著抑制肿瘤进展。此外，研究表明ISO能够与部分化疗药物协同作用，增强治疗效果。然而目前其临床应用仍面临诸多限制，如水溶性低、体内代谢迅速等问题，这些仍是未来研究需要突破的关键挑战。

关键词　异鼠李素；恶性肿瘤；PI3K/AKT通路；MAPK通路；细胞凋亡；细胞周期
中图分类号　R285　　**文献标志码**　A

Advances in understanding the mechanisms of isorhamnetin-mediated inhibition of malignant tumors

MA Wenjing[1], LIU Jingchun[1], LEI Wenkang[2], WU Xianjin[2], ZHAO Ruohan[2], ZHANG Jianyu[2], HU Min[1]
[1]Department of Gynecology and Obstetrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]The First Clinical College of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Malignant tumors are one of the major health problems facing humanity. Currently, there are many therapeutic methods besides surgery, such as immunotherapy and gene therapy. Isorhamnetin is a natural active ingredient derived from plants, which has been proven to possess anti-inflammatory, anti-tumor, and antioxidant properties. This article focuses on its anti-tumor effects and systematically elaborates on how isorhamnetin significantly inhibits tumor progression at the mechanistic level. It achieves this by regulating signaling pathways such as PI3K/AKT and MAPK, as well as through inducing cell apoptosis, arresting the cell cycle, and inhibiting the epithelial-mesenchymal transition process. Furthermore, studies have shown that isorhamnetin can synergize with some chemotherapeutic drugs to enhance therapeutic efficacy. However, its clinical application still faces numerous limitations, such as low water solubility and rapid metabolism *in vivo*, which remain key challenges to be addressed in future research.

课题来源：国家自然科学基金青年科学基金项目（C类）（编号：72404211、82504095）；武汉市自然科学基金项目（编号：2025040601020198）；武汉大学人民医院交叉创新人才项目（编号：JCRCGW-2022-008）；中央高校基本科研业务费专项资金（编号：2042025YXB010）。
作者简介：马文静，女，2002—，医学硕士生，主要从事妇科肿瘤、复发性流产等相关机制研究，E-mail：mawenjing50@outlook.com。
通信作者：胡敏，E-mail：huminmmmmm@whu.edu.cn。

Key Words Isorhamnetin; Malignant Tumor; PI3K/AKT Pathway; MAPK Pathway; Apoptosis; Cell Cycle

恶性肿瘤是一类高度异质性的疾病,不同肿瘤在发病率、死亡率等方面存在显著差异,常见类型包括肺癌、结直肠癌和乳腺癌等[1]。传统的治疗方法包括手术、放疗和化疗。然而,放疗受限于设备与区域可及性,化疗则常伴随明显的毒副作用及耐药问题,这在一定程度上限制了其长期疗效和临床应用。近年来,免疫疗法、基因治疗及基于天然产物的疗法在癌症治疗中占据越来越重要的地位[2]。尤其是来源于植物的天然活性成分,因其结构多样性和相对良好的生物安全性,被认为是抗肿瘤药物研发的重要来源。其中,紫杉醇、喜树碱类等已被证实具有抗肿瘤作用并成功应用于临床。

类黄酮是一类广泛存在于植物中的多酚类化合物,具有多种生物学功能。其中,异鼠李素(isorhamnetin,ISO)作为一种甲氧基化类黄酮,近年来在肿瘤研究领域逐渐受到关注。研究表明,ISO具有心血管保护、抗炎、抗氧化、抗菌和抗病毒等多重药理活性,并具有抑制肿瘤生长的潜力。然而目前关于ISO抑制肿瘤生长的分子机制尚未完全阐明,基于此,本文将从肿瘤发生发展的关键生物学过程出发,系统综述ISO在恶性肿瘤中的抗肿瘤作用及其潜在分子机制,以期为ISO的进一步基础研究和临床转化提供理论依据。

1 ISO的生化特性和药理学分析

ISO,化学名为3,5,7-三羟基-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)苯并吡喃-4*H*-色烯-4-酮,是一种天然来源的甲氧基化类黄酮化合物,相对分子质量为316.26。其水溶性较差,易溶于二甲基亚砜,在体内主要经小肠吸收并在肝脏内代谢。在自然界,ISO主要存在于沙棘、银杏等植物的花、叶及果实中,通常可通过超声辅助提取等方法获得,具有广泛的药理作用。既往研究[3]显示,ISO不仅对心脑血管具有保护作用,亦展现出预防阿尔茨海默病的潜力,同时还具有抗氧化、抗菌和抗病毒活性。此外,它在多种疾病中发挥抗炎作用,如牙周炎、急性肺损伤等[4-5]。近年来,随着天然产物在肿瘤治疗领域研究的不断深入,ISO的抗肿瘤潜能逐渐受到关注。已有研究[6-7]表明,ISO可通过诱导肿瘤细胞凋亡、调控抑癌基因表达及干预多条关键信号通路,抑制多种肿瘤细胞的生长,包括宫颈癌细胞、黑色素瘤细胞、肝癌细胞等。值得注意的是,尽管ISO在多种疾病模型中显示出良好的生物学活性,但高剂量补充可能伴随一定的安全性风险。有研究[8]提示,过量摄入ISO可能引发肾毒性、胃肠道不适等不良反应,因此,在探索其抗肿瘤应用潜力的同时,应系统评估其剂量依赖性效应及安全性问题,这对于推动其进一步研究和临床转化具有重要意义。

2 ISO抑制恶性肿瘤进展的机制研究

2.1 体外研究证据

2.1.1 ISO通过调控PI3K/AKT通路抑制肿瘤进展 作为一种常被激活的细胞内信号通路,磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,PKB,又称AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路广泛参与调控细胞的生长、增殖、代谢及凋亡等生命过程。PI3Ks属于脂质酶家族,分为四种亚型,可被生长因子、细胞因子、抗原等多种上游细胞表面受体激活[9]。其中ⅠA类PI3K被受体酪氨酸激酶激活后催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),从而募集并激活丝氨酸/苏氨酸激酶AKT,进而调控mTOR等多种下游效应分子。

研究[10-11]表明,PI3K/AKT信号通路的异常激活与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,包括胃癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤。现有体外研究证据显示,ISO可通过抑制PI3K/AKT信号通路在多种肿瘤模型中发挥抗肿瘤作用。例如,ISO可以降低黑色素瘤细胞的增殖和迁移能力,并以剂量依赖性方式促进细胞凋亡,表现为抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白(B-cell lymphoma/leukemia 2 protein,Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,BAX)和半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3,Caspase-3)的水平显著增加、Bcl-2的水平降低,而这一过程涉及NF-κB信号通路的下调,其中ISO可能通过靶向6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶4(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4,PFKFB4)抑制PI3K/AKT通路,但具体机制仍需

进一步研究[6]。缺氧是肿瘤微环境最重要的特征之一，也是促进肿瘤发生和发展的关键因素。细胞保护性自噬已被广泛报道，研究发现，缺氧可促进胃癌细胞MKN-45增殖，并通过诱导自噬抑制细胞凋亡。已知PI3K/AKT/mTOR是调节自噬的经典信号通路，而ISO在缺氧环境下可通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路来抑制细胞自噬，并降低MKN-45细胞微球的线粒体膜电位，最终诱导其凋亡[12]。同样的，在胆囊癌中，ISO可通过下调PI3K/AKT信号级联反应诱导胆囊癌细胞凋亡[13]。近期，国内团队基于网络药理学与体外实验也进一步证实，ISO可显著抑制人卵巢癌SKOV3细胞的活力并促进其凋亡，其机制涉及AKT磷酸化水平下调、Bcl-2表达减少及BAX表达上调[14]。这其中的差异涉及到肿瘤微环境的不同。在缺氧条件下，ISO主要通过降低PI3K/AKT/mTOR通路活性抑制细胞保护性自噬，从而解除其对凋亡的保护作用，最终经线粒体途径触发凋亡[12]。而在常氧环境中，ISO则更倾向于直接下调PI3K/AKT或激活促凋亡信号来诱导细胞死亡[6,13]。这种微环境依赖性提示ISO的临床应用需结合肿瘤组织氧合状态进行综合考量。

除直接抑制PI3K/AKT通路外，ISO还可通过调控与AKT相关的其他信号网络发挥抗肿瘤作用。碳酸酐酶Ⅸ(carbonic anhydrase Ⅸ，CA9)在多种恶性肿瘤中高表达，并受过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARγ)/第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10，PTEN)/AKT信号通路的调控。研究[15]发现，ISO可以通过激活PPARγ/PTEN/AKT通路降低膀胱癌中CA9的表达，从而抑制其致瘤性，并显著抑制细胞增殖、阻滞细胞周期从G_0/G_1期向S期转变及抑制肿瘤球体的形成。近年来，现有研究一致表明，PI3K/AKT信号通路是ISO发挥抗肿瘤作用的重要靶点之一，这一发现为深入探索其药理机制及潜在应用价值提供了重要依据。

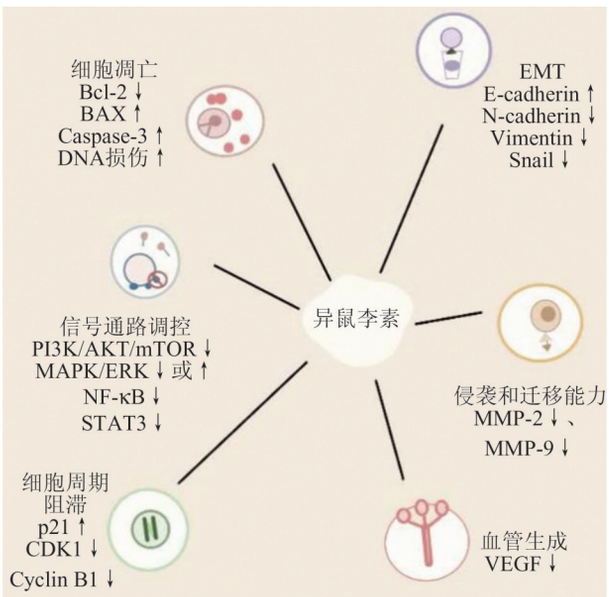
2.1.2 ISO通过调控MAPK通路抑制肿瘤进展 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase，MAPK)是一类高度保守的信号转导系统，在细胞增殖、分化及死亡调控中具有关键作用。哺乳动物中的MAPK家族主要包括c-Jun NH2末端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)、p38 MAPK及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase，ERK)。MAPK信号通路由MAP3K-MAP2K-MAPK三级激酶级联构成。其中经典的RAS-RAF-MEK-ERK信号轴在多种肿瘤中异常激活，并在癌症发展中具有重要作用[16-17]。

已有研究证实，ISO可通过不同方式调控MAPK信号通路，从而在多种肿瘤模型中发挥抑制作用。SHI等[18]发现，ISO以剂量依赖性方式抑制胃癌细胞中MAPK14及p-mTOR表达，进而抑制细胞增殖、迁移、集落形成并诱导凋亡。CHEN等[19]报道，ISO可激活口腔鳞状细胞癌细胞中的ERK/MAPK通路，具体表现为p-ERK1/2蛋白水平及其与ERK1/2的比值升高，最终导致细胞的副凋亡(paraptosis)。其中，ISO诱导的是一种非凋亡性细胞程序性死亡，其特征为细胞质空泡化和内质网及线粒体肿胀。持续的ERK信号也可以触发细胞凋亡[20]，如通过调节GCN2/eIF2α/ATF4依赖性促凋亡分子的表达来促进细胞死亡[21]。除ISO外，顺铂、卡铂等多种抗肿瘤药，以及白藜芦醇、槲皮素在内的多种天然物质均可以通过激活ERK信号通路诱导细胞凋亡[20]。而在乳腺癌细胞中，ISO显著降低细胞内AKT、mTOR、MEK1和ERK1/2的磷酸化水平，通过抑制AKT/mTOR和MEK/ERK信号通路发挥抗增殖和促凋亡作用[22]。在晚期胰腺癌中，MAPK信号通路的异常激活被认为与肿瘤进展密切相关，而ISO可显著降低MEK与ERK的磷酸化水平，进而抑制细胞的增殖等[23]。这可能是由不同类型肿瘤细胞中ERK上下游效应器的组成差异造成的[24]，提示ISO对MAPK信号通路的调控具有肿瘤类型和细胞背景依赖性。

2.1.3 其他抑制恶性肿瘤进展的机制 除上述常见的信号通路外，ISO还通过其他多种途径抑制恶性肿瘤进展，包括诱导细胞凋亡、抑制血管生成、阻断侵袭和转移以及调控细胞周期进程等，见图1。

在乳腺癌细胞中，ISO可下调Bcl-2的表达并增强裂解的Caspase-3的表达，进而诱导DNA损伤并触发细胞凋亡[25]。刘媛媛等[26]在食管癌EC109细胞中发现，ISO可通过下调p62表达、增强Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1)对核因子红系2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2)的抑制作用，进而阻断Nrf2介导的抗氧化防御，最终抑制细胞增殖与侵袭并促进凋亡。

血管生成在肿瘤进展中不可或缺，其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)



Bcl-2. 抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白；BAX. Bcl-2相关X蛋白；Caspase-3. 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3；EMT. 上皮间质转化；PI3K. 磷酸肌醇3-激酶；AKT. 蛋白激酶B；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶；ERK. 细胞外信号调节激酶；NF-κB. 活化B细胞核因子κ轻链增强子；STAT3. 信号转导及转录激活因子3；p21. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A；CDK1. 细胞周期蛋白依赖性激酶1；MMP. 基质金属蛋白酶；VEGF. 血管内皮生长因子。

图1 异鼠李素抑制恶性肿瘤作用机制示意图

发挥核心作用。研究[27]显示，ISO可通过抑制PI3K/AKT和STAT3通路下调VEGF的表达、上调血管生成抑制剂内皮抑素来抑制肿瘤生长和转移。

在肿瘤的侵袭和转移过程中，上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition，EMT)是其中的关键生物学事件之一。研究[28]证明，在肺癌细胞中，ISO显著降低N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)和Snail的表达，同时上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平，进而有效抑制EMT进展，该作用与AKT/ERK1/2信号通路的抑制密切相关。此外，ISO还可通过抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase，MMP)-2和MMP-9的活性和表达，显著抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭[29]。

ISO在调控细胞周期方面的作用也得到了证实。例如，ISO通过p53介导下调细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1，CDK1)和细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)，诱导胆囊癌细胞G_2/M期停滞[13]。ISO还可上调细胞周期依赖性激酶抑制蛋白p21，并增强其与CDK1的结合，进而抑制CDK1活性，促进膀胱癌细胞G_2/M期停滞。同时，ISO处理肿瘤细胞后，Wee1和Cyclin B1水平降低，其中Wee1是一种酪氨酸激酶，可诱导CDK1磷酸化，阻止细胞有丝分裂进程[30]。

综上，ISO通过参与细胞凋亡、血管生成、上皮间质转化及细胞周期调控等多个关键环节抑制肿瘤进展，进一步凸显其成为多靶点天然抗肿瘤药物的潜力。

2.2 体内研究证据 多项动物实验结果表明，ISO在体内同样具有显著的抗肿瘤活性。研究[31]发现，ISO可抑制异种移植卵巢癌小鼠模型的肿瘤生长，表现为肿瘤体积和重量的显著降低。在移植Lewis肺癌细胞的C57BL/6小鼠模型中，ISO可通过诱导细胞凋亡显著抑制肿瘤生长，其效果与顺铂相当[32]。在皮下注射SNU-5细胞的无胸腺nu/nu小鼠模型中，ISO可抑制胃癌肿瘤生长，并下调Ki-67和CD31等生物标志物，同时，NF-κB(p65)和NF-κB调节蛋白，如细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2，COX-2)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1，ICAM-1)、MMP-9和VEGF等表达也明显降低[33]。类似的，在BALB/c雄性裸鼠中建立皮下胆管癌肿瘤模型，随后给予不同浓度的ISO治疗，随着ISO浓度的增加，肿瘤体积减小，Ki-67、CD31和p-AKT等表达水平显著下调，而ISO对小鼠的体重及肝肾组织未见明显不良影响[34]。这表明ISO不仅在体内表现出治疗作用，而且在一定浓度范围内具有安全性。除治疗作用外，ISO在肿瘤发生过程中亦表现出一定的预防潜力。在暴露于致癌物二乙基亚硝胺和四氯化碳的小鼠模型中，ISO可发挥抗癌及保肝作用，从而降低肝癌发生风险[35]。以上研究提示，ISO在体内不仅能够抑制已形成肿瘤的生长，还可能通过调控相关致癌过程参与肿瘤的预防。

3 ISO与其他抗肿瘤治疗策略的协同作用

从临床转化角度来看，单一中药成分很难作为一线抗癌药物独立使用，ISO的应用前景更多地在于作为化疗增敏剂或耐药逆转剂。近年来，多项研究表明，ISO可与多种抗肿瘤治疗手段产生协同效应，从而增强治疗效果并改善耐药或毒副反应问题。顺铂、卡铂在肺癌的药物治疗中发挥着重要作用，已有研究探索ISO与二者联合作用对治疗效果的影响。研究[36]结果表明，与单独使用顺铂或卡铂相比，ISO与二者协同使用可显著增强其抗肺癌活性，表现为癌细胞生长抑制、细胞微管的破坏、细胞凋亡增加、细胞周期紊乱、线粒体膜电位降低、细胞

迁移能力下降等等。类似的，ISO可通过抑制NF-κB信号通路增强卡培他滨的抗肿瘤活性，如在体内实验中诱导聚ADP-核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）裂解，增强卡培他滨的促凋亡作用，Ki-67和CD31等生物标志物下降也更为显著，表明二者联用较单药治疗能更有效地抑制胃癌进展[33]。在乳腺癌中，ISO与阿霉素联合应用也显示出优于单独化疗药物的抗肿瘤效果。DNA损伤，包括双链断裂、碱基或核苷酸受损等，可能会阻碍肿瘤进展[37]，而在诱导DNA损伤累积方面，ISO与阿霉素联用可在耐药乳腺癌细胞中诱导更多活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，引发DNA双链断裂，并通过调节CDK1/Cyclin B1复合物的表达将细胞阻滞于G_2/M期[25]。在耐药表型逆转方面，已知耐药性通常与药物外排转运蛋白P-glycoprotein（P-gp）过度表达引起的细胞内药物积累减少有关[38]。在YANG等[25]的研究中，ISO可通过抑制P-gp的活性降低其蛋白质表达水平，导致耐药乳腺癌细胞内阿霉素的积累增加，最终诱导体外细胞凋亡和细胞毒性增加，抑制体内肿瘤生长，其中的机制还涉及到AMPK/mTOR/p70S6K通路的抑制。在靶向治疗方面，索拉非尼是晚期肝癌的重要治疗药物，高TNF-α表达会导致肝癌患者对索拉非尼耐药[39]，而ISO的TNF-α抑制特性则可用于改善肝癌患者对索拉非尼产生耐药性。ISO对TGF-β信号通路的抑制作用，还使其与阿霉素联合应用时既可增强抗肿瘤效应，又可减轻阿霉素相关毒性并抑制EMT进程[35]。在胰腺癌中，已知β-连环蛋白（β-catenin）与吉西他滨的耐药密切相关，抑制β-catenin的表达能够增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。研究[40]发现，ISO通过与FHL2结合，影响其与下游蛋白β-catenin的相互作用，促进β-catenin降解，从而通过下调β-catenin抑制MEK/ERK信号通路，最终抑制肿瘤进展并增加吉西他滨的化疗敏感性。此外，在三阴性乳腺癌细胞中，氯喹对自噬的抑制通过触发细胞中的线粒体裂变来增强ISO介导的细胞凋亡，从而增强其效果，其中具体机制涉及活性氧介导的CaMKⅡ/Drp1信号传导[41]。范东伟等[42]发现ISO通过降低与化疗药物代谢灭活有关的细胞色素P450家族1亚家族B成员1（cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1，CYP1B1）表达，阻断紫杉醇的代谢清除路径，并抑制NF-κB信号通路，进而在抑制耐药乳腺癌细胞的恶性生物学行为的同时增强其对紫杉醇的敏感性，为ISO作为乳腺癌辅助治疗药物提供强有力的理论依据。值得注意的是，ISO在增强化疗杀伤力的同时，对正常组织具有明确的保护作用。如ISO预处理可显著减轻顺铂引起的心脏毒性和阿霉素引起的心肌损伤，前者可通过抑制氧化应激、降低炎症细胞因子如TNF-α、IL-6的表达、减少心肌细胞凋亡来实现，并可能激活p62-Keap1-Nrf2抗氧化通路[43]；后者则涉及到抑制氧化应激、线粒体依赖性细胞凋亡途径和MAPK信号通路等[44]。为更直观地展示ISO抑制多种恶性肿瘤的有关机制，我们将上述相关代表性研究汇总于表1中。

表1 异鼠李素抑制恶性肿瘤机制汇总表

肿瘤类型	体外实验细胞名称	异鼠李素作用浓度/剂量	核心机制	参考文献
黑色素瘤	B16F10	剂量依赖性	PI3K/AKT↓，NF-κB核转位↓	[6]
胃癌	MKN-45、HGC-27	剂量依赖性	PI3K/AKT/mTOR↓，MAPK14↓	[12,18]
胆囊癌	GBC-SD、NOZ	剂量依赖性	PI3K/AKT↓，G_2/M期阻滞	[13]
卵巢癌	SKOV3	10 mg•L^{-1}、25 mg•L^{-1}	p-AKT/AKT↓，Bcl-2↓，BAX↑	[14]
膀胱癌	T24、5637、253J、EJ	剂量依赖性	PPARγ/PTEN/AKT激活，G_2/M期阻滞	[15,30]
口腔鳞癌	HSC-3、HSC-4	剂量依赖性	ERK/MAPK↑（副凋亡）	[19]
乳腺癌	MCF7、T47D、BT-474、BT-549、MDA-MB-231、MDA-MB-468、三阴乳腺癌	剂量依赖性，可与阿霉素、氯喹、紫杉醇联合使用	AKT/mTOR↓，MEK/ERK↓，G_2/M期阻滞、MMP-2/9↓	[22,25,29,41,42]
胰腺癌	PANC-1、BxPC-3	剂量依赖性，可与吉西他滨联合使用	MEK/ERK↓	[23,40]
食管癌	EC109	剂量依赖性	p62↓，Keap1-Nrf2轴↓	[26]
肺癌	A549	剂量依赖性，可与顺铂、卡铂联合使用	AKT/ERK1/2↓，EMT↓	[28,36]
胆管癌	HCCC-9810、RBE	剂量依赖性	PI3K/AKT↓	[34]

注：PI3K. 磷酸肌醇3-激酶；AKT. 蛋白激酶B；NF-κB. 活化B细胞核因子κ轻链增强子；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；MAPK14. 丝裂原活化蛋白激酶14；Bcl-2. 抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白；BAX. Bcl-2相关X蛋白；PPARγ. 过氧化物酶体增殖物激活受体γ；PTEN. 第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物；ERK. 细胞外信号调节激酶；MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶；MEK. 丝裂原活化蛋白激酶激酶；MMP. 基质金属蛋白酶；p62. 螯合体1蛋白；Keap1. Kelch样ECH相关蛋白1；Nrf2. 核因子红系2相关因子2；EMT. 上皮间质转化。

在放疗方面,ISO被证实可通过促进IL-13表达和抑制NF-κB信号通路增强肺癌细胞的放射敏感性,表现为DNA损伤、线粒体膜电位下降以及细胞凋亡相关蛋白的显著增加[45]。上述研究提示,ISO作为一种天然来源化合物,具有潜在的联合药物治疗应用价值和放射增敏作用。

4 ISO临床转化面临的主要挑战

虽然现有研究表明ISO在恶性肿瘤治疗方面具有一定前景,但其因水溶性差、体内代谢快等特性,生物利用度受到显著限制,这在一定程度上制约了其临床应用。如何实现ISO在体内的稳定存在,并将其高效、精准送至肿瘤组织,是当前临床转化过程中亟需解决的关键问题。近年来,研究者提出可以通过利用纳米递送体系、细胞靶向策略或抗体药物偶联物等方式改善ISO的体内递送效果。尤为值得关注的是,PAN等[46]采用绿色深共晶溶剂辅助自组装法制备了ISO-木质素纳米颗粒(ISO@LNP),该载药系统的平均粒径为287.1 nm、包封率达27.68%,使ISO的水溶性提升到原来的88倍,且储存14 d后,ISO的保留率仍在90%以上,小鼠体内的生物利用度和持效时间也均较游离ISO获得显著改善。纳米制剂不仅可以显著提高药物的溶解度、稳定性和生物利用度,还可实现ISO的控释与缓释,从而延长药物作用时间[27]。已有研究[47]表明,基于脂质的纳米颗粒,如固体脂质纳米颗粒和纳米结构脂质载体能显著提高ISO的溶解度和口服吸收率。此外,微粒库和微粒系统可在一定程度上防止ISO的过早降解,适用于需长期给药的治疗模式[27]。尽管上述递送策略为ISO的临床应用提供了新的思路,但其最佳给药剂量、安全性及长期疗效仍需通过进一步系统研究加以验证和优化。

5 总结与展望

现有研究表明,ISO可通过多层级机制抑制恶性肿瘤进展,包括调控PI3K/AKT和MAPK通路等关键信号通路、诱导肿瘤细胞凋亡和细胞周期停滞,以及抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭等过程。此外,ISO在与多种抗肿瘤治疗策略联合应用时表现出协同或增敏作用,进一步增强其抗肿瘤潜力。尽管ISO在体外和体内模型中均显示出良好的抗肿瘤效果,其临床转化仍面临递送效率和靶向性不足等挑战。未来,随着作用机制的进一步阐明及递送技术的不断发展,ISO有望被开发为具有临床应用前景的天然抗肿瘤候选药物,为恶性肿瘤的综合治疗提供新的思路。

参考文献

[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] KAUR R, BHARDWAJ A, GUPTA S. Cancer treatment therapies: Traditional to modern approaches to combat cancers[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(11): 9663-9676.

[3] GONG G, GUAN Y Y, ZHANG Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110301.

[4] YANG B, LI X P, NI Y F, et al. Protective effect of isorhamnetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 129-137.

[5] QI F, SUN J H, YAN J Q, et al. Anti-inflammatory effects of isorhamnetin on LPS-stimulated human gingival fibroblasts by activating Nrf2 signaling pathway[J]. Microb Pathog, 2018, 120: 37-41.

[6] DUAN R, LIANG X, CHAI B D, et al. Isorhamnetin induces melanoma cell apoptosis via the PI3K/Akt and NF-κB pathways[J]. BioMed Res Int, 2020, 2020(1): 1057943.

[7] KIM D H, SUH J, SURH Y J, et al. Regulation of the tumor suppressor PTEN by natural anticancer compounds[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1401(1): 136-149.

[8] HARWOOD M, DANIELEWSKA-NIKIEL B, BORZELLECA J F, et al. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of *in vivo* toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties[J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(11): 2179-2205.

[9] RASCIO F, SPADACCINO F, ROCCHETTI M T, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review[J]. Cancers, 2021, 13(16): 3949.

[10] LEIPHRAKPAM P D, ARE C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3178.

[11] JIANG N N, DAI Q J, SU X R, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: The framework of malignant behavior[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(6): 4587-4629.

[12] LI C H, LI J W, LI Y, et al. Isorhamnetin promotes MKN-45 gastric cancer cell apoptosis by inhibiting PI3K-mediated adaptive autophagy in a hypoxic environ-

ment[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(29): 8130-8143.

[13] ZHAI T Y, ZHANG X Y, HEI Z Y, et al. Isorhamnetin inhibits human gallbladder cancer cell proliferation and metastasis via PI3K/AKT signaling pathway inactivation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 628621.

[14] 孙同同, 张栋栋, 张堃, 等 . 异鼠李素对人卵巢癌作用机制[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(1): 7-12.
SUN T T, ZHANG D D, ZHANG K, et al. The mechanism of action of isorhamnetin on human ovarian cancer[J]. J Shandong First Med Univ Shandong Acad Med Sci, 2024, 45(1): 7-12.

[15] ZHANG P, SUN Y S, SHI L, et al. Effect of isorhamnetin on carbonic anhydrase Ⅸ expression and tumorigenesis of bladder cancer by activating PPARγ/PTEN/AKT pathway[J]. Tissue Cell, 2023, 82: 102048.

[16] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: An update[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.

[17] CHAKRABORTY J, CHAKRABORTY S, CHAKRABORTY S, et al. Entanglement of MAPK pathways with gene expression and its omnipresence in the etiology for cancer and neurodegenerative disorders [J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2023, 1866(4): 194988.

[18] SHI X F, YU Q, WANG K B, et al. Active ingredients Isorhamnetin of Croci Srigma inhibit stomach adenocarcinomas progression by MAPK/mTOR signaling pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12607.

[19] CHEN Q, SONG S J, WANG Z, et al. Isorhamnetin induces the paraptotic cell death through ROS and the ERK/MAPK pathway in OSCC cells[J]. Oral Dis, 2021, 27(2): 240-250.

[20] SUGIURA R, SATOH R, TAKASAKI T. ERK: A double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer[J]. Cells, 2021, 10(10): 2509.

[21] SHIN S, BUEL G R, WOLGAMOTT L, et al. ERK2 mediates metabolic stress response to regulate cell fate[J]. Mol Cell, 2015, 59(3): 382-398.

[22] HU S, HUANG L M, MENG L W, et al. Isorhamnetin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in breast cancer via Akt and mitogen-activated protein kinase kinase signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5): 6745-6751.

[23] WANG J L, QUAN Q H, JI R F, et al. Isorhamnetin suppresses PANC-1 pancreatic cancer cell proliferation through S phase arrest[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 925-933.

[24] DESCHÊNES-SIMARD X, MALLESHAIAH M, FERBEYRE G. Extracellular signal-regulated kinases: one pathway, multiple fates[J]. Cancers, 2024, 16(1): 95.

[25] YANG T S, XIAO Y, LIU S, et al. Isorhamnetin induces cell cycle arrest and apoptosis by triggering DNA damage and regulating the AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in doxorubicin-resistant breast cancer [J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154780.

[26] 刘媛媛, 邰国梅 . 异鼠李素调节 p62-Keap1-Nrf2 信号通路对食管癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J]. 解剖学杂志, 2025, 48(5): 412-416.
LIU Y Y, TAI G M. Effects of isorhamnetin on proliferation, invasion, and apoptosis of esophageal cancer cells by regulating the p62-Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. Chin J Anat, 2025, 48(5): 412-416.

[27] RANA J N, GUL K, MUMTAZ S. Isorhamnetin: Reviewing recent developments in anticancer mechanisms and nanoformulation-driven delivery[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(15): 7381.

[28] LUO W, LIU Q B, JIANG N, et al. Isorhamnetin inhibited migration and invasion via suppression of Akt/ERK-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in A549 human non-small-cell lung cancer cells [J]. Biosci Rep, 2019, 39(9): BSR20190159.

[29] LI C L, YANG D, ZHAO Y W, et al. Inhibitory effects of isorhamnetin on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-2/9[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(7): 1191-1200.

[30] PARK C, CHA H J, CHOI E O, et al. Isorhamnetin induces cell cycle arrest and apoptosis via reactive oxygen species-mediated AMP-activated protein kinase signaling pathway activation in human bladder cancer cells [J]. Cancers, 2019, 11(10): 1494.

[31] WANG M M, XU Z T, CAI Q, et al. Isorhamnetin inhibits progression of ovarian cancer by targeting ESR1 [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(22): 1216.

[32] LI Q, REN F Q, YANG C L, et al. Anti-proliferation effects of isorhamnetin on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7): 3035-3042.

[33] MANU K A, SHANMUGAM M K, RAMACHANDRAN L, et al. Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capeciatbine through the negative regulation of NF-κB signaling cascade in gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 363(1): 28-36.

[34] TAN Z G, LIU J, HOU M, et al. Isorhamnetin inhibits cholangiocarcinoma proliferation and metastasis via PI3K/AKT signaling pathway[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 469.

[35] SARKAR S, DAS A K, BHATTACHARYA S, et al. Isorhamnetin exerts anti-tumor activity in DEN+CCl_4-induced HCC mice[J]. Med Oncol, 2023, 40

(7): 188.

[36] ZHANG B Y, WANG Y M, GONG H, et al. Isorhamnetin flavonoid synergistically enhances the anticancer activity and apoptosis induction by cisplatin and carboplatin in non-small cell lung carcinoma (NSCLC)[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 25-37.

[37] GENTA S, MARTORANA F, STATHIS A, et al. Targeting the DNA damage response: PARP inhibitors and new perspectives in the landscape of cancer treatment[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 168: 103539.

[38] ABD-ELLATEF G E F, GAZZANO E, EL-DESOKY A H, et al. Glabratephrin reverses doxorubicin resistance in triple negative breast cancer by inhibiting P-glycoprotein[J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 105975.

[39] TAN W L, LUO X, LI W D, et al. TNF-α is a potential therapeutic target to overcome sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. EBioMedicine, 2019, 40: 446-456.

[40] 刘鸿辉. 异鼠李素靶向FHL2/β-catenin轴调控胰腺癌进展及化疗增敏的机制研究[D]. 长沙:中南大学, 2025.
LIU H H. Study on the mechanism of isorhamnetin targeting the FHL2/β-catenin axis to regulate pancreatic cancer progression and chemosensitization[D]. Changsha: Central South University, 2025.

[41] HU J J, ZHANG Y H, JIANG X X, et al. ROS-mediated activation and mitochondrial translocation of CaMK Ⅱ contributes to Drp1-dependent mitochondrial fission and apoptosis in triple-negative breast cancer cells by isorhamnetin and chloroquine[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 225.

[42] 范东伟, 陈本鑫, 余有声, 等. 异鼠李素靶向CYP1B1/NF-κB信号抑制乳腺癌进展并增强紫杉醇敏感性的机制研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(5): 842-851.
FAN D W, CHEN B X, YU Y S, et al. Isorhamnetin mediates CYP1B1/NF-κB signaling to inhibit breast cancer progression and enhance paclitaxel sensitivity[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2025, 46(5): 842-851.

[43] ABUDALO R, GAMMOH O, ALTABER S, et al. Mitigation of cisplatin-induced cardiotoxicity by Isorhamnetin: Mechanistic insights into oxidative stress, inflammation, and apoptosis modulation[J]. Toxicol Rep, 2024, 12: 564-573.

[44] SUN J, SUN G B, MENG X B, et al. Isorhamnetin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity *in vivo* and *in vitro*[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64526.

[45] DU Y R, JIA C, LIU Y, et al. Isorhamnetin enhances the radiosensitivity of A549 cells through interleukin-13 and the NF-κB signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 610772.

[46] PAN Y K, LI R, JING N N, et al. Isorhamnetin-lignin nanoparticles: Green preparation, characterization, remarkable bioavailability and long-lasting bioactivity *in vivo*[J]. Food Biosci, 2025, 69: 106931.

[47] ZHAO J J, YANG J, XIE Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview[J]. Int J Pharm, 2019, 570: 118642.

(2026-05-08 收稿)
编辑 周 煜