

葫芦素 B 抗肿瘤机制和临床转化对策研究进展^Δ

刘雪园^{1,2*}, 杜恒玮^{1,2}, 胡瑞琦^{1,2}, 杜 静^{1,2}, 刘翠兰^{1#} (1. 山东医药大学附属医院医学研究中心, 山东 滨州 256603; 2. 山东医药大学附属医院妇产科, 山东 滨州 256603)

中图分类号 R979.1; R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)14-1925-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.21



摘 要 葫芦素 B 在多种肿瘤中均展现出显著的抗肿瘤活性, 可通过调控 Janus 激酶 2/信号转导及转录活化因子 3、磷脂酰肌醇 3 激酶(STAT3)/蛋白激酶 B 和丝裂原活化的蛋白激酶等通路发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用; 通过调控 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白、Notch 信号通路、铁摄取调控蛋白、焦孔素 D 等蛋白表达诱导多种形式的细胞死亡; 可通过上调磷酸化组蛋白 H2AX 表达、抑制促癌基因表达等影响细胞遗传; 还可通过靶向 STAT3 位点、抑制血管内皮生长因子受体 2、下调 P-糖蛋白等调节肿瘤免疫微环境、抑制血管生成和迁移侵袭、改善肿瘤耐药。但其口服生物利用度低, 不少学者通过研制其衍生物和前体药物、纳米递送系统和制作分子探针等方法提高了其利用效率和安全性。后续仍需开展更深入的机制研究及临床试验, 为其新药研发与临床应用提供理论依据。

关键词 葫芦素 B; 抗肿瘤; 分子机制; 临床转化; 毒性

Research progress on the antitumor mechanisms and clinical translation of cucurbitacin B

LIU Xueyuan^{1,2}, DU Hengwei^{1,2}, HU Ruiqi^{1,2}, DU Jing^{1,2}, LIU Cuilan¹ (1. Medical Research Center, Shandong Medical and Pharmaceutical University Hospital, Shandong Binzhou 256603, China; 2. Dept. of Gynecology, Shandong Medical and Pharmaceutical University Hospital, Shandong Binzhou 256603, China)

ABSTRACT Cucurbitacin B has been demonstrated to exhibit significant antitumor activity against various types of tumors. Its antiproliferative effects were mediated through the regulation of multiple signaling pathways, including the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway, the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B pathway, and the mitogen-activated protein kinase pathway. Diverse forms of cell death were induced by modulating the expression of proteins such as B-cell lymphoma-2-associated X protein, Notch signaling components, iron uptake regulatory proteins, and gasdermin D. Genetic effects were exerted through upregulation of phosphorylated histone H2AX expression and suppression the expression of oncogenes. Furthermore, the tumor immune microenvironment was modulated, angiogenesis and migration/invasion were inhibited, and tumor drug resistance was ameliorated via targeting of the STAT3 site, inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2, and downregulation of P-glycoprotein. However, the oral bioavailability of cucurbitacin B has been found to be low; therefore, various strategies, including the development of derivatives and prodrugs, construction of nano-drug delivery systems, and fabrication of molecular probes, have been employed to improve its utilization efficiency and safety. In the future, more in-depth mechanistic investigations and clinical trials are still required to provide a theoretical basis for novel drug development and clinical application of this compound.

KEYWORDS cucurbitacin B; antitumor; molecular mechanisms; clinical translation; toxicity

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康的重大公共卫生问题之一。尽管近年来肿瘤领域的研究进展迅速, 但肿瘤的异质性、耐药性及治疗毒性仍是临床治疗中的棘

手问题。从天然产物中寻找高效、低毒的多靶点药物一直是其中的研究热点。葫芦素 B 是从葫芦科植物中提取的四环三萜化合物^[1], 因具有较强的抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗病毒、降血糖、保肝、神经保护等生物活性而受到广泛关注。研究表明, 葫芦素 B 对肝癌、乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、鼻咽癌、舌癌等均有显著的抗肿瘤活性^[2]。然而, 葫芦素 B 溶解性差并且有潜在的肝脏和胃肠道毒性, 严重阻碍了其临床应用。本文系统梳理了近年来葫芦素 B 抗肿瘤作用机制和临床转化

Δ 基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 82503995)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向: 肿瘤基础。E-mail: 19165958605@163.com

通信作者 副主任技师, 硕士。研究方向: 肿瘤基础。E-mail: chouzi_19@163.com

的研究进展,系统阐释其在肿瘤调控中的关键信号网络,并探讨其在临床转化中面临的挑战与对策,以期为葫芦素B抗肿瘤机制的深入研究和新型抗肿瘤药物的开发提供参考。

1 葫芦素B抗肿瘤作用机制

1.1 多通路抑制肿瘤细胞增殖

异常增殖是指细胞生命活动不遵循机体正常调控机制,出现数量异常增多、分化异常或排列结构紊乱的现象,是肿瘤发展的基础^[9]。因此,限制肿瘤细胞恶性增殖能高效抑制肿瘤发展。研究表明,葫芦素B可能通过调控Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[4]、p53/小鼠双微体2同源物(mouse double minute 2 homolog, MDM2)^[5]等通路抑制细胞增殖。其中JAK2/STAT3信号通路参与了免疫功能调节、细胞生长、分化和死亡等多种生物过程^[6]。葫芦素B可通过抑制JAK2/STAT3通路,下调细胞周期蛋白表达,使肝癌干细胞^[7]、胰腺癌细胞^[8]、人神经母细胞瘤细胞^[9]和食管癌细胞^[10]周期停滞在G₂/M期,从而抑制其增殖;网络药理学分析和体外实验证实,葫芦素B可靶向MAPK从而抑制鼻咽癌细胞增殖^[4];PI3K/Akt是一条经典的促癌通路,研究发现,葫芦素B能通过抑制PI3K、Akt的磷酸化阻断M2型巨噬细胞分化,间接抑制骨肉瘤细胞增殖,该药效在小鼠骨肉瘤和肺转移模型中也得到验证^[11]。以上研究表明,葫芦素B可以通过经典通路抑制多种肿瘤细胞增殖。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种稳定的、受保护控制的细胞死亡过程,对于维持生物体内的稳定具有重要意义,从机制上可分为内源性和外源性。内源性凋亡是指细胞感知到内部损伤/应激后,通过线粒体介导的细胞程序性死亡过程。活性氧(reactive oxygen species, ROS)聚集和内质网应激均可导致内源性凋亡。研究表明,在雄激素依赖型前列腺癌细胞^[12]、胆管癌细胞^[13]、原发性渗出性淋巴瘤细胞^[14]中,使用葫芦素B处理细胞后,可导致ROS聚集, B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)相关X蛋白、Bcl-2同源拮抗剂/杀伤蛋白表达上调, Bcl-2下调,促使线粒体外膜透化,释放多种促凋亡因子,激活胱天蛋白酶8(Caspase-8)、Caspase-9、Caspase-3,进而诱导线粒体凋亡。还有研究表明,葫芦素B作用于人结肠腺癌细胞后,使得细胞内ROS和内质网应激增加,诱导了结肠癌细胞凋亡^[15]。另外,Notch信号通路作为内源性凋亡的上游调控开关广泛参与调控细胞生命活动,葫芦素B也能通过抑制该通路,促进雄激素依赖型前列腺癌细胞凋亡^[12]。外源性凋亡是指由细胞外部死亡信号触发的、细

胞膜上死亡受体介导的细胞程序性死亡过程。研究表明,在肺癌细胞中,葫芦素B能抑制长链非编码RNA和X染色体失活特异转录因子(X-inactive specific transcription factor, XIST)表达,从而抑制致死性微RNA-7c轴,减少白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和STAT3表达,诱导凋亡^[16]。综上,葫芦素B主要通过内源性途径、部分通过外源性途径,诱导肿瘤细胞凋亡。

1.3 调控调节性细胞死亡

1.3.1 诱导细胞铁死亡

铁死亡的主要特征是细胞内铁离子浓度和脂质过氧化物增加,抗氧化功能被抑制,导致细胞死亡。肿瘤细胞增殖依赖高水平ROS和脂质过氧化物,这些特征使其对铁死亡更加敏感^[17]。在乳腺癌细胞^[18]、非小细胞肺癌细胞^[17]和鼻咽癌细胞^[19]中,葫芦素B被证实可通过降低谷胱甘肽过氧化物酶和还原型谷胱甘肽水平,降低细胞抗氧化能力,抑制铁反应元件结合蛋白2和铁摄取调控蛋白的表达,诱导铁死亡。对于口腔癌前病变,如口腔白斑,葫芦素B可通过下调溶质载体家族7成员11的表达,激活线粒体氧化应激通路,直接促使口腔白斑细胞铁死亡^[20]。M2型巨噬细胞是治疗口腔白斑恶性进展的潜在靶点,Cheng等^[21]发现,葫芦素B能诱导巨噬细胞发生铁死亡,铁死亡产物丙二醛、ROS和脂质过氧化物促使M2型巨噬细胞向发挥抑癌作用的M1型巨噬细胞转化,从而抑制口腔白斑恶性发展。还有研究显示,葫芦素B可抑制结直肠癌细胞表达外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶2,促进细胞铁死亡^[22]。可见,葫芦素B不仅可以直接诱导肿瘤细胞铁死亡,还可以通过诱导癌前病变细胞和免疫细胞铁死亡发挥抗肿瘤作用。

1.3.2 调控细胞自噬

细胞自噬是指细胞将自身产生的“垃圾”运送到溶酶体进行降解再利用的过程。在肿瘤发生早期,正常细胞依赖线粒体自噬维持正常代谢,抑制肿瘤发展;但在肿瘤发生后,肿瘤细胞可依赖线粒体自噬提高自身耐受低营养、低氧状态的能力,促进肿瘤生长^[23]。据报道,经葫芦素B处理的人肝癌细胞通过人第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 ten, PTEN)感知到损伤后,可启动保护性自噬来对抗凋亡^[24]。Liu等^[25]发现,葫芦素B可作用于蛋白磷酸酶2A的癌性抑制因子/蛋白磷酸酶2A/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1通路,诱导胃癌细胞自噬,发挥抑癌作用。在胰腺癌细胞和小鼠胰腺癌模型实验中,葫芦素B被证实可通过抑制PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,激活PTEN诱导假定激酶1/帕金蛋白通路,促进线粒体自噬,进而抑制胰腺癌细胞生长^[26]。可见,当面对致死性应激时,葫芦素B既可以诱导

肿瘤细胞启动“保护性自噬”，又能启动“过度自噬”发挥抑癌作用。因此，对于葫芦素B干预肿瘤细胞自噬的争议部分还需进一步探索。

1.3.3 诱导细胞焦亡

细胞焦亡是一种细胞程序性死亡过程，其特征是细胞肿胀并伴有气泡，释放IL-1 β 、IL-18和高迁移率组蛋白B1等细胞因子^[27]。研究发现，在非小细胞肺癌细胞中，葫芦素B可靶向Toll样受体4进而激活NOD样受体蛋白3炎性小体，引起焦孔素D的N端和C端分离，引发经典的细胞焦亡^[28]。葫芦素B还可作用于线粒体，使ROS的释放量增加，使得线粒体膜蛋白中的线粒体外膜转位酶亚基20积累和胞浆Ca²⁺释放，导致非小细胞肺癌细胞焦亡。

1.4 影响肿瘤细胞遗传

稳定遗传是肿瘤细胞保持异质性的基础。葫芦素B能够直接或间接地干扰肿瘤细胞基因组的完整性，并通过DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等途径调控基因的表观遗传状态。

1.4.1 破坏肿瘤细胞遗传稳定性

遗传稳定性是指生物体在细胞分裂过程中，保持其DNA序列不发生改变的能力，是物种特征得以稳定遗传的基础。DNA损伤和修复的过程与肿瘤发生发展密切相关。研究显示，在白血病细胞和肝癌细胞中，葫芦素B可上调磷酸化组蛋白H2AX表达，激活共济失调毛细血管扩张症突变蛋白/共济失调毛细血管扩张症与Rad3相关蛋白-检查点激酶2-p53/p21通路，引起细胞DNA双链断裂^[29-30]。另外，Luo等^[31]发现，葫芦素B可通过激活干扰素基因刺激因子诱导DNA损伤，抑制MG63骨肉瘤细胞和K7M2小鼠骨肉瘤模型生长。综上，葫芦素B也可以作为一种强效的DNA损伤诱导剂发挥抗肿瘤作用。

1.4.2 干扰肿瘤细胞表观遗传

表观遗传是指在不改变DNA序列的前提下，通过化学修饰等方式影响基因表达，且这种变化能在细胞分裂中稳定传递^[31]。表观遗传包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA和染色质结构。Shukla等^[32]发现，在p53蛋白缺失的非小细胞肺癌细胞中，极低剂量的葫芦素B即可抑制DNA甲基转移酶和I类/II类组蛋白去乙酰化酶，上调关键的抑癌基因（如p21/Cip2/WAF1），抑制C-MYC/KRAS等促癌基因表达。XIST可以调节X染色体失活，与肿瘤发生发展至关重要，葫芦素B通过微RNA29b抑制XIST表达，干扰舌鳞状细胞癌细胞遗传过程，抑制肿瘤发生^[33]。

1.5 调节肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境是由肿瘤细胞本身、多种免疫细胞、基质细胞、血管系统以及它们分泌的各种细胞因子、趋化因子和代谢产物共同构成的复杂生态系统。葫芦素B能多靶点、多机制地影响肿瘤免疫微环境，变“免疫

抑制态”为“免疫激活态”。STAT3信号在肿瘤细胞和免疫抑制性细胞中持续活化，是形成免疫抑制微环境的关键。Zhan等^[6]发现，葫芦素B可靶向STAT3通路，阻断巨噬细胞向M2型极化，促进CD4⁺/CD8⁺T细胞浸润，抑制HCT116和CT-26结直肠癌细胞生长。但是，葫芦素B在激活免疫的同时也可能触发肿瘤细胞中“程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)防御机制”的反馈调节。在人Huh7肝癌细胞中，葫芦素B可共价修饰胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白1(insulin-like growth factor 2 binding protein 1, IGF2BP1)上Cys253位点，通过对其第1和第2个K同源结构域的变构作用，阻断IGF2BP1与N⁶甲基腺嘌呤的结合，释放趋化因子吸引免疫细胞，沉默PD-L1表达的中心调节因子c-Myc，对抗PD-L1负反馈机制^[34]。在胰腺癌中，乳酸堆积是产生免疫抑制的关键因素，乳酸既影响免疫细胞的能量来源，又干扰其功能。在PANC-02胰腺癌小鼠模型实验中，葫芦素B可以靶向乳酸脱氢酶A，抑制糖酵解产生乳酸并且诱导激活树突状细胞，促进CD8⁺T细胞和巨噬细胞浸润^[26]。综上，葫芦素B不仅可促进免疫激活和靶向PD-L1受体，而且可以影响肿瘤代谢和免疫失调。

1.6 抑制血管生成

目前，抑制血管生成已成为肿瘤治疗的关键策略。葫芦素B能通过抑制血管生成，间接杀伤肿瘤细胞。在体外试验中，高浓度葫芦素B通过抑制血管内皮生长因子受体2表达，阻断人脐静脉内皮细胞中血管内皮生长因子介导的酪氨酸磷酸化，并抑制基质金属蛋白酶激活，靶向人脐静脉内皮细胞，进而抑制血管生成^[35-36]。 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素是内皮细胞和肿瘤细胞表面最重要的黏附分子受体之一。在高度血管化的U87人胶质母细胞瘤中，葫芦素B被证实可通过与 $\alpha 5 \beta 1$ 整合素竞争性结合，抑制血管生成^[37]。但是，Cheng等^[38]发现，低浓度葫芦素B可以促进血管生成诱导骨再生，该作用在大鼠颅骨缺损模型中得到验证。总的来说，不同浓度的葫芦素B对血管生成效果不同。

1.7 抑制肿瘤细胞迁移

肿瘤转移是导致患者死亡的主要原因，细胞骨架的动态重组和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是细胞迁移和侵袭的物理基础。细胞骨架是细胞内部的蛋白质纤维网络，负责维持细胞形态、提供机械支撑、驱动细胞运动和胞内物质运输。在多样性胶质母细胞瘤细胞^[39]、乳腺癌细胞^[40]和髓系白血病细胞实验^[41]中，葫芦素B可诱导肿瘤细胞中纤维状肌动蛋白(fibrous actin, F-actin)错误聚集，破坏细胞动态可塑性并抑制其迁移。在黑色素瘤细胞中，葫芦素B能通过进一步加剧POS积累，耗竭球状肌动蛋白，导致F-actin无法形成正常的“肌动蛋白聚合体”，进而抑制细胞

迁移^[42]。EMT是指上皮细胞失去黏附和连接能力,转化为间充质干细胞的可逆过程,Yuan等^[43]发现,葫芦素B可通过抑制A549肺癌细胞中PI3K/Akt/mTOR信号通路,增加E-钙黏蛋白表达,抑制N-钙黏蛋白和波形蛋白表达,抑制EMT和肿瘤细胞转移、侵袭。综上,葫芦素B不仅可以在多个癌种中破坏细胞骨架,而且可以逆转EMT,发挥抗肿瘤作用。

1.8 改善肿瘤耐药

虽然抗肿瘤化疗药物在临床普遍应用,但肿瘤耐药严重削弱了肿瘤治疗的有效性^[44]。在细胞和动物实验中,葫芦素B可以影响PI3K-Akt-mTOR通路,抑制对顺铂耐药的卵巢癌细胞增殖^[45]。在细胞实验中,葫芦素B可通过抑制AXL受体酪氨酸激酶-胞外调节蛋白激酶/Akt通路,抑制奥希替尼耐药非小细胞肺癌细胞迁移^[46]。葫芦素B还可通过下调P-糖蛋白,降低紫杉醇耐药卵巢癌细胞药物外排能力,从而改善耐药^[47]。综上,葫芦素B能通过多种途径改善多种肿瘤细胞耐药,是一种很有前途的化疗增敏剂。

2 葫芦素B临床应用挑战及对策

葫芦素片是一种以葫芦素B为主要有效成分的现代中成药,于1998年在我国获得上市批准,能降低血清丙氨酸转氨酶水平、改善黄疸症状,用于治疗慢性肝炎和原发性肝癌^[48-49]。目前,葫芦素B与阿霉素联用的靶向脂质体和与索拉非尼联用的靶向胶束已进入临床前研究^[50-51]。但葫芦素B的口服生物利用度低,高剂量葫芦素B的毒性较大,限制了其临床应用。为此,不少研究对其体内代谢产物、衍生物和新型制剂等展开了研究。例如,Liu等^[52]发现,半胱氨酸结合物(CuB-Cys)为葫芦素B体内的主要代谢产物之一,体外细胞实验证实,CuB-Cys对人肝癌细胞、乳腺癌细胞和胰腺癌细胞等多种肿瘤细胞具有和原药葫芦素B同样的杀伤作用,且对正常肝细胞毒性更低。Suebsakwong等^[53]发现,在4T1乳腺癌异种移植的小鼠模型中,肿瘤细胞中过度表达的还原酶能特异性激活葫芦素B前药1,其能高效杀伤肿瘤细胞且对正常细胞无毒。有学者制备了葫芦素B的衍生物葫芦素B-2-O- β -D-葡萄糖苷,其可直接靶向MAPK激酶3,激活p38 MAPK信号通路,修复T细胞的线粒体功能,间接发挥抗MC38结肠癌细胞的作用^[54]。为提高葫芦素B的利用度,Leng等^[55]设计了由聚多巴胺纳米粒、葫芦素B和4T1乳腺癌细胞膜组成的纳米颗粒,并证实其能精准杀伤4T1乳腺癌细胞。另外,在非小细胞肺癌细胞中,以黄瓜中天然存在的纳米囊泡包裹葫芦素B后,其抗肿瘤活性比等剂量的游离葫芦素B强约20倍^[56]。还有学者设计并制备了用肿瘤细胞膜包被的葫芦素B脂质体,因其与肿瘤细胞同源,可高效越过血脑屏障,改善葫芦素B对胶质母细胞瘤小鼠的治疗效果^[57]。Liu等^[34]发现,在葫芦素B上加上生物素和荧光标记,制

成分子探针,可直接靶向肝癌细胞中的IGF2BP1,发挥抑肿瘤作用。综上,通过前体药物、衍生物修饰、制作分子探针和多种脂质体系统改造葫芦素B,已成为克服其临床转化瓶颈的重要方向。

3 总结与展望

葫芦素B能通过多靶点、多通路抑制肿瘤细胞增殖、破坏细胞骨架、诱导多种形式的细胞死亡,又能间接调节免疫微环境、促进血管生成、影响表观遗传,并且可以改善肿瘤耐药,临床联合用药可提高疗效。

现有研究展示了葫芦素B在多种癌种中的治疗潜力,但也存在一些局限性:首先,大部分研究集中于细胞和动物模型,尚未完全验证葫芦素B在人体中的效果和安全性。鉴于此,未来研究可以采用类器官更好地模拟人体的肿瘤微环境。其次,葫芦素B在某些方面作用(如其对肿瘤细胞的自噬作用)存在争议,因此需进一步精确用药浓度。最后,尽管葫芦素B在多种癌种中的抗肿瘤效果显著,但是其具体作用机制和靶点尚未明确。

为解决这些局限性,在抗肿瘤机制方面,应通过多组学技术探究不同浓度葫芦素B在不同肿瘤中的作用靶点和机制,确保其用药剂型的准确性。在临床转化方面,可根据现有实验数据,深入研究葫芦素B作为辅助化疗药物的机制,并验证其疗效;根据葫芦素B的化学结构,重点开发低毒高效的前体药物和衍生物,深入挖掘葫芦素B代谢产物,在保证疗效的同时降低其毒性;加强葫芦素B与化学、生物学以及材料学的结合,通过纳米递送系统、分子探针和天然囊泡包裹等方式解决其溶解度和生物利用度限制,从而更好地开发葫芦素B的临床应用潜能。

参考文献

- [1] Dai S, Wang C, Zhao X T, et al. Cucurbitacin B: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106587.
- [2] Garg S, Kaul S, Wadhwa R. Cucurbitacin B and cancer intervention: chemistry, biology and mechanisms: review[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52: 19-37.
- [3] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [4] Xu N, Zhang B B, Yang M Z, et al. Cucurbitacin B as a Chinese medicine monomer inhibits cell proliferation, invasion, and migration in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Nanomater*, 2021, 2021: 5596780.
- [5] Jin Y T, Zhou P, Huang S S, et al. Cucurbitacin B inhibits the proliferation of WPMY-1 cells and HPRF cells via the p53/MDM2 axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9333.
- [6] Zhang H Y, Zhao B, Wei H Z, et al. Cucurbitacin B controls M2 macrophage polarization to suppresses metastasis via targeting JAK-2/STAT3 signalling pathway in colorectal cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114915.

- [7] Wang X L, Bai Y D, Yan X, et al. Cucurbitacin B exhibits antitumor effects on CD133⁺ HepG2 liver cancer stem cells by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(5):548-557.
- [8] Thoennissen N H, Iwanski G B, Doan N B, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis by inhibition of the JAK/STAT pathway and potentiates antiproliferative effects of gemcitabine on pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14):5876-5884.
- [9] Zheng Q, Liu Y Y, Liu W W, et al. Cucurbitacin B inhibits growth and induces apoptosis through the JAK2/STAT3 and MAPK pathways in SH-SY5Y human neuroblastoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):89-94.
- [10] Liu C, Ji J, Li C L. Cucurbitacin B inhibits the malignancy of esophageal carcinoma through the KIF20A/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(1):275-289.
- [11] 黄海, 韩莹, 张哲龙, 等. 葫芦素B通过p53及mTOR信号通路调控骨肉瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(17):3220-3227.
- [12] Alafnan A, Khalifa N E, Hussain T, et al. Cucurbitacin-B instigates intrinsic apoptosis and modulates Notch signaling in androgen-dependent prostate cancer LNCaP cells[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1206981.
- [13] Klungaeng S, Kukongviriyapan V, Prawan A, et al. Cucurbitacin B induces mitochondrial-mediated apoptosis pathway in cholangiocarcinoma cells via suppressing focal adhesion kinase signaling[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(3):271-278.
- [14] Ueno M, Kariya R, Sittithumcharee G, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis of primary effusion lymphoma via disruption of cytoskeletal organization[J]. *Phytomedicine*, 2021, 85:153545.
- [15] Huang J L, Liang L, Xie P E, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis in colorectal cells through reactive oxygen species generation and endoplasmic reticulum stress pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4):484.
- [16] Liu J H, Li C, Cao L, et al. Cucurbitacin B regulates lung cancer cell proliferation and apoptosis via inhibiting the IL-6/STAT3 pathway through the lncRNA Xist/miR-let-7c axis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):154-162.
- [17] Zeng Z Y, Hu Y Y, Xiang J, et al. Cucurbitacin B targets STAT3 to induce ferroptosis in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 978:176805.
- [18] Bakar-Ates F, Ozkan E. Cucurbitacin B and erastin co-treatment synergistically induced ferroptosis in breast cancer cells via altered iron-regulating proteins and lipid peroxidation[J]. *Toxicol In Vitro*, 2024, 94:105732.
- [19] Huang S, Cao B H, Zhang J L, et al. Induction of ferroptosis in human nasopharyngeal cancer cells by cucurbitacin B: molecular mechanism and therapeutic potential[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3):237.
- [20] Yang M Y, Chen X, Cheng C, et al. Cucurbitacin B induces ferroptosis in oral leukoplakia via the SLC7A11/mitochondrial oxidative stress pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155548.
- [21] Cheng C, Chai J W, Zhang H, et al. Cucurbitacin B suppresses malignant progression of oral leukoplakia via ferroptosis-induced macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 165:115485.
- [22] 王凯, 高宗跃, 左振魁, 等. 葫芦素B通过ENPP2影响铁死亡在结直肠癌耐药中的机制研究[J]. *中草药*, 2025, 56(6):2009-2016.
- [23] 李凤娇, 顾雯, 俞捷, 等. 线粒体自噬机制、相关疾病及中药对其调节作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(20):2865-2871.
- [24] Niu Y N, Sun W, Lu J J, et al. PTEN activation by DNA damage induces protective autophagy in response to cucurbitacin B in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4313204.
- [25] Liu X W, Duan C, Ji J L, et al. Cucurbitacin B induces autophagy and apoptosis by suppressing CIP2A/PP2A/mTORC1 signaling axis in human cisplatin resistant gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):271-278.
- [26] Yin D G, Chen H Y, Jing X H, et al. Cucurbitacin B from Cucurbitaceae plants: treating pancreatic cancer via inducing mitophagy, inhibiting glycolysis, and enhancing immune function[J]. *Nutrients*, 2025, 17(17):2809.
- [27] Chen Y, Wang J, Dai Q, et al. Harnessing the death switch: empowering cancer therapy by modulating the apoptosis-pyroptosis transition[J]. *Biomaterials*, 2026, 329:123973.
- [28] Yuan R, Zhao W T, Wang Q Q, et al. Cucurbitacin B inhibits non-small cell lung cancer *in vivo* and *in vitro* by triggering TLR4/NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105748.
- [29] Guo J J, Zhao W W, Hao W H, et al. Cucurbitacin B induces DNA damage, G₂/M phase arrest, and apoptosis mediated by reactive oxygen species (ROS) in leukemia K562 cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(8):1146-1153.
- [30] Li Q Z, Chen Y Y, Liu Q P, et al. Cucurbitacin B suppresses hepatocellular carcinoma progression through inducing DNA damage-dependent cell cycle arrest[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126:155177.
- [31] Luo B, Lu Q, Wang Q, et al. Induction of the STING-dependent DNA damage pathway by cucurbitacin B enhances immunotherapy efficacy in osteosarcoma[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2025, 28(10):1319-1327.
- [32] Shukla S, Khan S, Kumar S, et al. Cucurbitacin B alters the expression of tumor-related genes by epigenetic modifications in NSCLC and inhibits NNK-induced lung tu-

- morigenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(6): 552-562.
- [33] Tao B Q, Wang D X, Yang S, et al. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation by regulating X-inactive specific transcript expression in tongue cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:651648.
- [34] Liu Y, Guo Q, Yang H, et al. Allosteric regulation of IGF2BP1 as a novel strategy for the activation of tumor immune microenvironment[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(8): 1102-1115.
- [35] Piao X M, Gao F, Zhu J X, et al. Cucurbitacin B inhibits tumor angiogenesis by triggering the mitochondrial signaling pathway in endothelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2):1018-1025.
- [36] Sinha S, Khan S, Shukla S, et al. Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A):41-56.
- [37] Touihri-Barakati I, Kallech-Ziri O, Ayadi W, et al. Cucurbitacin B purified from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich from Tunisia inhibits $\alpha 5 \beta 1$ integrin-mediated adhesion, migration, proliferation of human glioblastoma cell line and angiogenesis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797:153-161.
- [38] Cheng W X, Liu Y Z, Meng X B, et al. PLGA/ β -TCP composite scaffold incorporating cucurbitacin B promotes bone regeneration by inducing angiogenesis[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 31:41-51.
- [39] Yin D, Wakimoto N, Xing H T, et al. Cucurbitacin B markedly inhibits growth and rapidly affects the cytoskeleton in glioblastoma multiforme[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6):1364-1375.
- [40] Liang J, Zhang X L, Yuan J W, et al. Cucurbitacin B inhibits the migration and invasion of breast cancer cells by altering the biomechanical properties of cells[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3):618-630.
- [41] Haritunians T, Gueller S, Zhang L, et al. Cucurbitacin B induces differentiation, cell cycle arrest, and actin cytoskeletal alterations in myeloid leukemia cells[J]. *Leuk Res*, 2008, 32(9):1366-1373.
- [42] Zhang Y T, Ouyang D Y, Xu L H, et al. Cucurbitacin B induces rapid depletion of the G-actin pool through reactive oxygen species-dependent actin aggregation in melanoma cells[J]. *ABBS*, 2011, 43(7):556-567.
- [43] Yuan R, Fan Q M, Liang X W, et al. Cucurbitacin B inhibits TGF- $\beta 1$ -induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1):24.
- [44] Wei J R, Lu M Y, Wei T H, et al. Overcoming cancer therapy resistance: from drug innovation to therapeutics[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81:101229.
- [45] Yin S H, Mai Z K, Liu C, et al. Label-free-based quantitative proteomic analysis of the inhibition of cisplatin-resistant ovarian cancer cell proliferation by cucurbitacin B[J]. *Phytomedicine*, 2023, 111:154669.
- [46] 王婷, 钱强, 陈荣, 等. 葫芦素B抑制奥希替尼耐药的非小细胞肺癌细胞迁移侵袭的机制研究[J]. *药学报*, 2025, 60(3):731-738.
- [47] Qu Y C, Cong P F, Lin C J, et al. Inhibition of paclitaxel resistance and apoptosis induction by cucurbitacin B in ovarian carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 145-152.
- [48] 陈瑞红, 公建庄, 徐丽文. 葫芦素片治疗慢性乙型肝炎 50 例临床观察[J]. *基层医学论坛*, 2008, 12(23): 688-689.
- [49] 陈永献. 治疗肝炎、肝癌新药葫芦素片[J]. *中草药*, 1987, 18(10):21.
- [50] 王莉艳, 隋家欣, 赵西宁, 等. 甘草次酸修饰索拉非尼与葫芦素B共载胶束处方的优化筛选及理化性质表征研究[J]. *亚太传统医药*, 2025, 21(8):37-43.
- [51] Chen M H, Liu X Z, Kong L, et al. Efficacy assessment of glycyrrhetic acid-modified liposomes loaded with doxorubicin hydrochloride and cucurbitacin B for synergistic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Pharm*, 2025, 673:125360.
- [52] Liu W Y, Xu D, Meng H H, et al. Metabolic fate of the natural anticancer agent cucurbitacin B: an LC-MS/MS-enabled profiling of its major phase I and II conjugates *in vivo*[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(29):7043-7062.
- [53] Suebsakwong P, Wang J, Khetkam P, et al. A bioreductive prodrug of cucurbitacin B significantly inhibits tumor growth in the 4T1 xenograft mice model[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(10):1400-1406.
- [54] Takemoto M, Delghandi S, Abo M, et al. Covalent plant natural product that potentiates antitumor immunity[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(3):2902-2912.
- [55] Leng J K, Dai X F, Cheng X, et al. Biomimetic cucurbitacin B-polydopamine nanoparticles for synergistic chemophotothermal therapy of breast cancer[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:841186.
- [56] Chen T T, Ma B X, Lu S, et al. Cucumber-derived nanovesicles containing cucurbitacin B for non-small cell lung cancer therapy[J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17:3583-3599.
- [57] Lv G Y, Sun S S, Li X Y, et al. Cucurbitacin B suppresses glioblastoma via the STAT3/ROS/endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):37485.

(收稿日期:2026-01-21 修回日期:2026-07-11)

(本文责编:孙冰)