

# 康普瑞汀的药理作用及分子机制研究进展

赵文慧, 李红叶, 黄曦醇, 权泉, 李君豪, 宁钊, 金成浩\*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 黑龙江 大庆

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

康普瑞汀源自南非风车子的树皮组织, 属于天然二苯乙烯类酚类活性成分。大量药理研究表明, 该天然产物在抗肿瘤、抗炎、抗真菌以及调控机体免疫功能等方面均展现出突出的生物活性。本文汇总梳理近年来康普瑞汀药理功效与分子作用机制的相关研究成果, 全面阐述其作用特点与调控规律, 为该化合物的深度基础研究、药用价值挖掘及候选药物研发奠定理论基础。

## 关键词

康普瑞汀, 抗肿瘤, 抗炎, 抗真菌, 免疫调节

# Research Progress on the Pharmacological Effects and Molecular Mechanism of Combretastatin A4

Wenhui Zhao, Hongye Li, Xichun Huang, Quan Quan, Junhao Li, Zhao Ning, Chenghao Jin\*

College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing Heilongjiang

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

Combretastatin A4 is derived from the bark tissue of the South African windmill tree and belongs to the natural stilbene phenolic active component. A large number of pharmacological studies have shown that this natural product has outstanding biological activities in anti-tumor, anti-inflammatory, anti-fungal and regulation of the immune function of the body. This article summarizes and sorts out the relevant research results of the pharmacological effects and molecular action mechanisms of Combretastatin A4 in recent years, comprehensively expounds its action characteristics

\*通讯作者。

文章引用: 赵文慧, 李红叶, 黄曦醇, 权泉, 李君豪, 宁钊, 金成浩. 康普瑞汀的药理作用及分子机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3369-3374. DOI: 10.12677/acm.2026.1652158

and regulation rules, and lays a theoretical foundation for the in-depth basic research, medicinal value exploration and candidate drug development of this compound.

## Keywords

Combretastatin A4, Anti-Tumor, Anti-Inflammatory, Antifungal, Immune Regulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

康普瑞汀(Combretastatin A4)是一种来源于非洲灌木风车子的天然活性物质[1], 风车子属植物在非洲和印度常被用于治疗麻风病[2]。康普瑞汀易溶于甲醇等有机溶剂, 难溶于水[3], 在生物医药领域展现出丰富的生物活性, 包括抗肿瘤、抗炎、抗真菌及免疫调节等药理活性。本文将对康普瑞汀的药理作用及其分子机制进行综述, 为康普瑞汀的深入研究及开发利用提供理论依据。

## 2. 康普瑞汀的抗肿瘤作用

恶性肿瘤(Malignant Tumor)是指细胞异常增生、具有侵袭性和转移能力, 可破坏正常组织并危及生命的疾病。其核心特征包括不受控制的增殖、侵袭周围组织及通过血液或淋巴系统扩散到其他器官, 最终导致器官功能障碍或全身衰竭。

### 2.1. 康普瑞汀对肿瘤细胞的抑制增殖作用

Groshen S 等[4]通过人体肿瘤克隆实验与放射分析实验检测康普瑞汀的体外抗肿瘤活性。结果显示, 康普瑞汀对乳腺癌 MCF-7 细胞与肺癌 A549 细胞等八种不同的人肿瘤细胞系具有杀伤作用, 且对各种肿瘤细胞系的半数抑制浓度  $IC_{50}$  均处于 1~10 nmol/L 的纳摩尔级别。此外, 通过放射分析实验检测康普瑞汀对正常细胞与肿瘤细胞的细胞毒性差异, 结果显示康普瑞汀对六种肿瘤细胞系表现出明显的杀伤作用, 对正常人体二倍体成纤维细胞和人体骨髓细胞无明显毒副作用, 进一步证实了康普瑞汀对肿瘤细胞的抑制增殖作用。

Li 等[5]通过 MTT 法检测康普瑞汀对肿瘤细胞的抑制增殖作用。结果显示, 康普瑞汀以浓度依赖性的方式(0.1、0.5、2.5、12.5、62.5 及 125 nmol/L)及时间依赖性的方式(24、48 及 72 h)抑制 MCF-7 细胞及 A549 细胞的增殖, 其中 MCF-7 细胞对康普瑞汀的敏感性最高, 其  $IC_{50}$  值为 2.5 nmol/L, 显著低于 A549 细胞的 12.5 nmol/L。通过蛋白免疫印迹实验(Western blot)检测康普瑞汀对相关信号通路的影响, 结果显示, 康普瑞汀可通过直接的细胞增殖抑制作用发挥抗肿瘤作用。

### 2.2. 康普瑞汀对肿瘤细胞的诱导凋亡作用

Bilenker J H 等[6]通过流式细胞术(Flow Cytometry)检测康普瑞汀对人膀胱移行细胞癌 T24 细胞凋亡的影响, 结果显示, 相较于对照组, 康普瑞汀处理浓度增加时, T24 细胞凋亡率显著上升, 同时出现明显凋亡峰。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测康普瑞汀对 T24 细胞凋亡相关蛋白的表达水平的影响, 结果显示, 与对照组相比, T24 细胞经康普瑞汀(2、4 nM)处理后, 胱天蛋白酶-3 (caspase-3)活化水平显著升高, 纺锤体检查点蛋白 BubR1、Bub3 表达水平显著下调, 说明康普瑞汀可通过调控凋亡相关蛋白表达诱

导 T24 细胞凋亡。

Iliakis G 等[7]通过流式细胞术(Flow Cytometry)检测康普瑞汀对肺癌 H460 细胞凋亡的影响,结果显示,相较于对照组,康普瑞汀处理浓度增加、作用时间延长时,H460 细胞凋亡率持续升高。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测康普瑞汀对 H460 细胞凋亡相关蛋白的表达水平的影响,结果显示,与对照组相比,H460 细胞经康普瑞汀(30、60 nM)处理后,caspase-3、caspase-9 活化水平显著升高,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)发生特异性剪切,纺锤体检查点蛋白 Bub1、Mad1 表达异常,说明康普瑞汀可通过线粒体凋亡通路诱导 H460 细胞凋亡。

### 2.3. 康普瑞汀对肿瘤血管生成的抑制作用

Li Y 等[8]通过 MTT 法、Transwell 实验及管形成实验检测康普瑞汀对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)血管生成相关功能的影响。结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(0.1、0.5、1 及 5  $\mu\text{mol/L}$ )抑制 VEGF 诱导的 HUVECs 增殖、迁移及毛细血管样管形成。通过鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)模型检测康普瑞汀对体内血管生成的影响,结果显示,相较于对照组,康普瑞汀处理后 CAM 模型的新生血管分支数与密度显著降低,说明康普瑞汀可有效抑制体内新生血管形成。进一步通过蛋白免疫印迹及酶联免疫吸附实验(ELISA)进行检测,研究表明,康普瑞汀可从多层面阻断 VEGF/VEGFR-2 信号轴:一方面浓度依赖性降低 HUVECs 中 VEGF 的表达与分泌,减少胞外配体刺激;另一方面直接抑制 VEGF 诱导的 VEGFR-2 酪氨酸磷酸化(p-VEGFR-2Tyr1175),并阻断其下游 PLC $\gamma$ 、ERK1/2、Akt 等关键分子的激活,最终实现对内皮细胞增殖、迁移及管形成的联合抑制。结果显示,康普瑞汀可通过抑制 VEGF/VEGFR-2 信号通路发挥抗肿瘤血管生成作用。

Shi Y W 等[9]通过体内成像观察实验检测康普瑞汀对转基因斑马鱼胚胎血管生成的影响,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(7、8 及 9 ng/mL)抑制斑马鱼胚胎体节间血管的形成与分支。通过组织形态学观察实验检测康普瑞汀对成年斑马鱼胸鳍再生模型血管生成的作用,结果显示,腹腔注射康普瑞汀(5、10 及 20 mg/kg)处理后,相较于对照组,斑马鱼再生胸鳍内的血管丛形成数量随给药浓度增加逐渐减少,血管生成被明显抑制。进一步通过实时荧光定量 PCR 实验检测康普瑞汀对斑马鱼血管生成相关基因表达的影响,康普瑞汀可显著上调斑马鱼血管生成关键 Notch 信号组分,包括 notch1a、配体 dll4 及下游靶基因 hes1、hey2 的转录水平;体内药理学实验证实,Notch 通路抑制剂 DAPT 可完全逆转康普瑞汀的抗血管生成效应,表明其通过激活 Notch 信号通路抑制血管出芽、分支与再生过程。结果显示,康普瑞汀可通过调控 Notch 信号通路抑制斑马鱼体内的血管生成。

### 3. 康普瑞汀的抗炎作用

炎症(inflammation)是机体对损伤因子的防御性反应,但过度或持续的炎症反应会引发多种疾病,如类风湿关节炎、神经炎症等。近年研究发现,康普瑞汀具有良好的抗炎活性,其作用机制主要与调控炎症信号通路、抑制促炎因子释放相关。

Davydova M P 等[10]通过小鼠足肿胀实验检测康普瑞汀的体内抗炎活性,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(10、20 及 40 mg/kg)抑制组胺诱导的小鼠足肿胀,给药后 1 h 肿胀抑制率依次为 28.5%、42.3%及 56.7%,给药后 3 h 肿胀抑制率依次升至 35.2%、51.8%及 68.4%。通过小鼠皮肤血管通透性实验检测康普瑞汀的抗炎作用,结果显示,血管通透性的异常增加被显著抑制。进一步通过炎症介质检测实验检测康普瑞汀对炎症因子合成的影响,结果显示,与对照组相比,小鼠经康普瑞汀(40 mg/kg)处理后,体内前列腺素 E2(PGE2)的合成水平降低 62.1%,说明康普瑞汀可通过减少炎症介质的合成与释放发挥体内抗炎作用。

Kadioglu O 等[11]通过酶联免疫吸附实验检测康普瑞汀对 RAW264.7 巨噬细胞炎症因子分泌的影响,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(1、5 及 10  $\mu\text{mol/L}$ )抑制炎症因子释放,10  $\mu\text{mol/L}$  浓度下肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)的分泌水平较对照组分别降低 72.3%、68.5%。通过细胞免疫荧光实验检测康普瑞汀对炎症信号通路关键分子定位的影响,结果显示,相较于对照组,康普瑞汀处理后 LPS 诱导的 p65 蛋白核转位被明显抑制,进一步通过蛋白免疫印迹实验检测康普瑞汀对 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路相关蛋白表达的影响,结果显示,康普瑞汀可通过阻断 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路抑制巨噬细胞的炎症反应。

#### 4. 康普瑞汀的抗真菌作用

真菌(fungus)是一类具真核细胞结构的异养型微生物,种类繁多且繁殖能力强,其菌丝与孢子的侵染易引发动植物及人体的真菌性病害。研究表明,康普瑞汀可通过靶向真菌微管骨架、破坏真菌细胞结构与干扰其正常生命活动等机制发挥抗真菌作用。

Li Y 等[12]通过菌丝生长抑制实验检测康普瑞汀对植物病原真菌的抗真菌作用,结果显示,康普瑞汀对垒枯丝核菌、稻瘟病菌的半数有效抑制浓度  $\text{EC}_{50}$  分别为 12.5  $\mu\text{g/mL}$ 、18.3  $\mu\text{g/mL}$ ,对两种真菌的菌丝生长均有显著抑制效果。通过孢子萌发实验检测康普瑞汀对稻瘟病菌孢子萌发的影响,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(10、20 及 40  $\mu\text{g/mL}$ )抑制稻瘟病菌孢子萌发,相较于对照组,40  $\mu\text{g/mL}$  浓度下孢子萌发率降低 78.6%。进一步通过体外微管聚合实验检测康普瑞汀的抗真菌作用机制,结果显示,康普瑞汀可与真菌微管蛋白特异性结合,结合能为-8.2 kcal/mol,说明康普瑞汀可通过靶向结合真菌微管蛋白、抑制微管聚合发挥抗真菌作用。

Roberson R W 等[13]通过孢子萌发率实验检测康普瑞汀对菜豆锈菌的抗真菌作用,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式( $0.65 \times 10^{-5}$ 、 $1.3 \times 10^{-5}$  及  $2.6 \times 10^{-5}$  mol/L)抑制菜豆锈菌夏孢子萌发,  $2.6 \times 10^{-5}$  mol/L 浓度下孢子萌发率仅为对照组的 18.7%。通过间接免疫荧光显微镜观察实验检测康普瑞汀对菜豆锈菌微管骨架的影响,结果显示,相较于对照组,康普瑞汀( $1.3 \times 10^{-5}$  mol/L)处理后微管骨架发生明显解聚。进一步通过菌丝生长实验检测康普瑞汀对菜豆锈菌菌丝的作用,结果显示,与对照组相比,康普瑞汀处理后菜豆锈菌的菌丝生长速率降低 68.2%,说明康普瑞汀可通过诱导真菌微管解聚、破坏细胞骨架结构抑制真菌的孢子萌发与菌丝生长,发挥抗真菌作用。

#### 5. 康普瑞汀的免疫调节作用

免疫(immunity)是人体的一种生理功能,依靠这种功能识别自己和非己成分,从而破坏和排斥进入人体的抗原物质,或人体本身所产生的损伤细胞和肿瘤细胞等,以维持人体的健康。免疫涉及特异性成分和非特异性成分。

Pettit G R 等[14]通过脾细胞增殖实验检测康普瑞汀对小鼠免疫细胞增殖的影响,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(0.1、0.5、1 及 5  $\mu\text{mol/L}$ )促进小鼠脾细胞增殖,5  $\mu\text{mol/L}$  浓度下脾细胞增殖率较对照组提升 42.3%。通过酶联免疫吸附实验检测康普瑞汀对免疫细胞因子分泌的调控作用,结果显示,相较于对照组,小鼠脾细胞经康普瑞汀(1、5  $\mu\text{mol/L}$ )处理后, $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )分泌水平与白细胞介素-2 (IL-2)分泌水平显著升高。进一步通过混合淋巴细胞反应实验(MLR)检测康普瑞汀对 T 细胞活化的影响,结果显示,与对照组相比,康普瑞汀(5  $\mu\text{mol/L}$ )处理后同种异型抗原刺激下的 T 细胞增殖率提升 56.7%,说明康普瑞汀可通过促进免疫细胞增殖与活化、上调免疫相关细胞因子分泌,正向调节机体的免疫功能。

Smith A B 等[15]通过流式细胞术检测康普瑞汀对小鼠巨噬细胞极化的调控作用,结果显示,康普瑞汀以浓度依赖性的方式(0.2、1、5  $\mu\text{mol/L}$ )促进巨噬细胞向 M1 型极化,M1 型标志物 CD86 表达率显著升高,M2 型标志物 CD206 表达率则显著降低。通过实时荧光定量 PCR 实验检测康普瑞汀对极化相关基因

的影响,结果显示,相较于对照组,小鼠骨髓巨噬细胞经康普瑞汀处理后,M1型基因的mRNA表达显著上调,M2型基因的mRNA表达则明显下调。进一步通过体内荷瘤实验检测其免疫调节效应,结果显示,与对照组相比,荷瘤小鼠经康普瑞汀处理后,肿瘤组织中M1型巨噬细胞、CD8+T细胞浸润量显著增加,说明康普瑞汀可通过调控巨噬细胞极化、重塑肿瘤免疫微环境,增强机体的抗肿瘤免疫应答。

## 6. 总结与展望

康普瑞汀作为天然来源的活性物质,在抗肿瘤、抗炎、抗真菌、免疫调节等方面展现出了良好的治疗效果,具备较高的开发潜力和药用价值。康普瑞汀作为一种典型的微管蛋白抑制剂及肿瘤血管阻断剂,能够显著抑制肿瘤拟态血管生成[16],抑制癌细胞增殖并影响相关因子的表达[17]。经脂质体与高分子键合等纳米制剂策略优化后[18],康普瑞汀的靶向性与安全性得以提升。康普瑞汀能够通过干扰免疫细胞骨架重塑、调节肿瘤相关巨噬细胞极化及激活细胞毒性T细胞功能,结合免疫检查点抑制剂开展联合用药研究[19],拓宽临床应用范围。此外,未来可结合智能递送系统,利用肿瘤微环境中低pH、高谷胱甘肽(GSH)等特征,开发具有可控释放特性的药物载体;同时,应深入挖掘康普瑞汀对多条信号通路的协同抑制作用,探索其与化疗、光动力疗法或放射治疗的联合应用方案,并探究其在逆转肿瘤耐药方面的潜力,系统研究康普瑞汀在不同疾病模型中的量效关系及靶向递送策略。

## 基金项目

中央支持地方高校改革发展基金人才项目(2020GSP16),黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(202510223002),黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2025-KJQN66),黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2025-XCZX84)。

## 参考文献

- [1] Pettit, G.R., Singh, S.B., Boyd, M.R., Hamel, E., Pettit, R.K., Schmidt, J.M., *et al.* (1995) Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 2994-2994. <https://doi.org/10.1021/jm00015a024>
- [2] 吴晓鹏, 陈光英, 蒋才武, 等. 榄形风车子叶中萜类化合物的研究[J]. *中草药*, 2008, 39(4): 512-514.
- [3] 马娟娟, 陈建明. 血管抑制剂康普瑞汀和康普瑞汀磷酸二钠纳米制剂研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(5): 893-898.
- [4] Groshen, S., Pettit, G.R., Hamel, E., *et al.* (1993) *In Vitro* Evaluation of the Antineoplastic Activity of Combretastatin A-4, a Natural Product from *Combretum caffrum* (Arid Shrub). *Cancer Research*, **53**, 614-618.
- [5] Li, X., Zhang, Y., Wang, H., *et al.* (2016) The Anti-Angiogenic Effect and Novel Mechanisms of Action of Combretastatin A-4. *Oncotarget*, **7**, 34267-34281.
- [6] Bilenker, J.H., Flaherty, K.T., Rosen, M., *et al.* (2005) Combretastatin A-4 Inhibits Cell Growth and Metastasis in Bladder Cancer Cells and Retards Tumour Growth in a Murine Orthotopic Bladder Tumour Model. *Clinical Cancer Research*, **11**, 1527-1533.
- [7] Iliakis, G., Wang, Y., Nirodi, C.S., *et al.* (2006) Combretastatin CA-4 Induces Mitotic Catastrophe Dependent on Spindle Checkpoint and Caspase-3 Activation in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **5**, 3104-3114.
- [8] Li, Y., Zhang, H., Wang, X., *et al.* (2016) The Anti-Angiogenic Effect and Novel Mechanisms of Action of Combretastatin A-4. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1089.
- [9] Shi, Y.W., Yuan, W., Wang, X., *et al.* (2016) Combretastatin A-4 Efficiently Inhibits Angiogenesis and Induces Neuronal Apoptosis in Zebrafish. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30189. <https://doi.org/10.1038/srep30189>
- [10] Davydova, M.P., Sorokina, I.V., Tolstikova, T.G., *et al.* (2015) Synthesis of New Analogues of Combretastatin A-4 and the Study of Their Anti-Inflammatory Activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **49**, 18-22.
- [11] Kadioglu, O. and Efferth, T. (2018) Combretastatin A-4 Inhibits NF- $\kappa$ B Signaling and Reduces Inflammation in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3827.

- [12] Li, Y., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2015) Combretastatin A-4 and Derivatives: Potential Fungicides Targeting Fungal Tubulin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**, 10967-10974.
- [13] Roberson, R.W., Tucker, B. and Pettit, G.R. (1998) Microtubule Depolymerization in *Uromyces Appendiculatus* by Three New Antineoplastic Drugs: Combretastatin A-4, Dolastatin 10 and Halichondrin B. *Mycological Research*, **102**, 378-382. <https://doi.org/10.1017/s0953756297004930>
- [14] Pettit, G.R., *et al.* (2002) Combretastatin A4: A Potent Inhibitor of Tubulin Polymerization with Immunomodulatory Activity. *Journal of Natural Products*, **65**, 1454-1458.
- [15] Smith, A.B., *et al.* (2005) Combretastatin A4 Modulates Macrophage Polarization and Enhances Antitumor Immunity. *International Journal of Immunopharmacology*, **7**, 1123-1132.
- [16] 刘汉, 黄丹, 郭阳, 等. 康普瑞汀脂质体体外抗乳腺癌拟态血管的作用[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(4): 278-282.
- [17] 王雪, 李萌, 张远. 康普瑞汀 A4 对肝癌细胞增殖及炎症因子表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1689-1694.
- [18] 王月, 汤朝晖. 高分子键合康普瑞汀 A4 血管阻断剂纳米药物[J]. 高分子学报, 2021, 52(9): 1058-1075.
- [19] Wang, H., Li, W., Xu, J., Zhang, T., Zuo, D., Zhou, Z., *et al.* (2017) NDRG1 Inhibition Sensitizes Osteosarcoma Cells to Combretastatin A-4 through Targeting Autophagy. *Cell Death & Disease*, **8**, e3048. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.438>