中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：　天然产物黄腐醇抗肿瘤作用的研究进展
作者：　王至允，马善波，孙阳，李娅
收稿日期：　2026-01-08
网络首发日期：　2026-11-02
引用格式：　王至允，马善波，孙阳，李娅. 天然产物黄腐醇抗肿瘤作用的研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志. https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261102.1110.002

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

天然产物黄腐醇抗肿瘤作用的研究进展

王至允[1]，马善波[2]，孙 阳[4]，李 娅[1,3]

（1.陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046；2.空军军医大学第一附属医院（西京医院）药学部，西安 710032；3.西安市人民医院（西安市第四医院）临床检验中心，西安 710005；4.空军军医大学药学系药理学教研室，国家中医药管理局中药胃肠药理重点研究室，西安 710032）

*通信作者 李娅（1980—），女，副主任技师，硕士生导师，研究方向：分子生物学。E-mail：1612234@sntcm.edu.cn

摘要 黄腐醇是从中药啤酒花中分离得到的一种天然异戊二烯基黄酮类化合物，具有良好的抗肿瘤活性。研究表明，该化合物对肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和前列腺癌等多种肿瘤细胞具有显著的抑制作用，可有效抑制其增殖、侵袭与迁移，并诱导细胞凋亡及周期阻滞。此外，黄腐醇还具有逆转肿瘤细胞耐药性、增强化疗药物敏感性以及减轻化疗相关毒副作用等作用。其作用机制涉及调控 Notch、MAPK、NF-κB、PI3K/Akt 等多种信号通路，体现了中药活性成分多靶点、多途径的作用特征。本文系统综述了近年来黄腐醇抗肿瘤作用及其机制的研究进展，以期为抗肿瘤药物研发及相关临床转化提供理论依据与研究思路。

关键词 啤酒花；黄腐醇；抗肿瘤；作用机制；研究进展

中图分类号 R979.1；R730.53；R-33 文献标志码 A

Research progress on the antitumor effects of xanthohumol

WANG Zhiyun[1], MA Shanbo[2], SUN Yang[4], LI Ya[1,3] ✉

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University (Xijing Hospital), Xi'an 710032; 3. Clinical Laboratory Center, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710005; 4. Key Laboratory of Gastrointestinal Pharmacology of Chinese Materia Medica of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032)

Abstract Xanthohumol is a natural compound predominantly present in *Humulus lupulus* (hops), a herb used in traditional Chinese medicine. Accumulating evidence has demonstrated that xanthohumol exerts broad-spectrum antitumor activity by suppressing the proliferation, invasion, and migration of various malignant tumor cells, including those of lung, liver, gastric, breast, and prostate cancers, while inducing apoptosis and cell cycle arrest. It effectively mitigates tumor cell chemoresistance and enhances cancer cell sensitivity to chemotherapeutic agents while attenuating associated toxic side effects. The mechanisms underlying the antitumor effects of xanthohumol involve the modulation of multiple signaling pathways, including Notch, mitogen-activated protein kinase, nuclear factor-κB, and phosphoinositide 3-kinase / protein kinase Breflecting the multi-pathway and multi-target properties characteristic of natural products. This article systematically reviews recent advances in research on the antitumor activities of xanthohumol, providing a theoretical reference for the development of novel antitumor agents.

Key words *Humulus lupulus*; Xanthohumol; Antitumor Effects; Mechanism of Action; Research Progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一。据 2022 年数据统计显示，全球新增癌症病例约 2000 万例，相关死亡病例达 970 万例[1]。目前，手术、放疗和化疗等常规治疗手段具有明显的局限性，如不良反应、耐药性和后遗症等问题，严重影响患者的生存率与生存质量。中药作为我国传

收稿日期：2026-01-08

基金项目：陕西省重点研发计划（2025SF-YBXM-031）；陕西省自然科学基础研究计划一般面上（2023-JC-YB-783）；西安市医学研究一般项目（24YXYJ0117）。

作者简介：王至允（1998—），男，硕士，研究方向：分子生物学。E-mail：223070811878@email.sntcm.edu.cn

网络首发时间：2026-11-02 14:56:36 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261102.1110.002

统医学的重要组成部分，为开发疗效明确且毒副作用较低的抗肿瘤药物提供了重要资源。啤酒花（*Humulus lupulus* Linnaeus）为桑科葎草属植物啤酒花的未成熟带花果穗，是常用中药之一，其中所含的黄酮类化合物黄腐醇已被证实具有多种抗肿瘤活性。近年来，中药及其活性成分在抗肿瘤领域中备受关注，相关研究日益深入。本文系统综述黄腐醇在多种癌症的抗肿瘤活性及其分子机制，探讨其作为抗癌药物的开发潜力，以期为黄腐醇的临床转化与应用提供理论依据和研究线索。

1 中药啤酒花和黄腐醇

啤酒花除广泛应用于酿酒业外，亦具有悠久的药用历史。在宋代《证类本草》及明代李时珍《本草纲目》中已有记载，其中所称“陀得花”即为啤酒花，该药味苦，性微凉，具有健胃消食、利尿安神等功效[2,3]。黄腐醇是从中药啤酒花中提取的一种天然异戊二烯基黄酮类化合物，具抗炎[4]、抗氧化[5]、抗微生物[6]、调节免疫功能[7]和抗肿瘤[8]等多种生物学活性。其分子式为 $C_{21}H_{22}O_5$，相对分子质量为 354.4，熔点约为 172 ℃[9]，化学结构及其抗肿瘤活性如图 1 所示。近年来，关于黄腐醇的抗肿瘤活性受到广泛关注。研究表明，其在肺癌、肝癌、胃癌和胰腺癌等等多种肿瘤细胞中均表现出显著的抗增殖活性。其抗肿瘤机制涉及 Notch、核因子 κB（nuclear factor kappa-B, NF-κB）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase / protein kinase B, PI3K/Akt）等多条信号通路，体现了中药天然产物多靶点、多途径的作用特点，为进一步开发其作为抗肿瘤药物提供了重要的理论依据[10]。

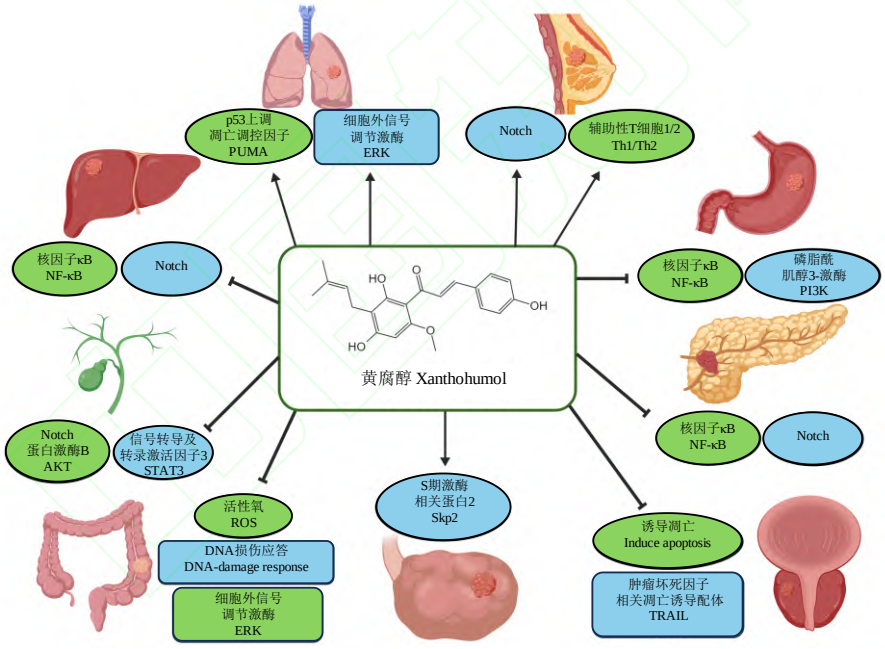

图 1 黄腐醇对不同癌症的作用机制图
Figure1 Schematic diagram of the mechanism of action of xanthohumol on different cancers

2 黄腐醇对于不同癌症的抗肿瘤活性

2.1 肺癌

肺癌，是呼吸系统常见的恶性肿瘤，也是工业化国家癌症相关死亡的主要原因之一[11]。根据不同的形态学特征，肺癌可分为小细胞型肺癌和非小细胞型肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），其中 NSCLC 是其主要亚型[12]。p53 上调凋亡调控因子（p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA）是一种受 p53 调控的下游促凋亡蛋白，其在凋亡刺激下触发 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）/Bcl-2 同源拮抗杀伤蛋白（BCL2

homologous antagonist/killer，Bak）向线粒体膜的转位，并通过中和抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白来激活这些促凋亡信号。研究发现，黄腐醇处理可以上调 NSCLC 细胞的 PUMA 表达，并伴随着 cleaved-caspase-3 和 caspase-9 的显著增加，说明黄腐醇可通过该机制激活 NSCLC 细胞的线粒体凋亡[13]。RAF/MEK/ERK 信号通路是调控细胞增殖、存活、分化及代谢的关键通路，其异常激活是驱动人类多种肿瘤发生、发展的关键分子机制。已有研究证实，人类肿瘤约 33%存在 *RAS* 基因突变，8%由 *RAF* 基因突变驱动[14]。研究表明，黄腐醇能够诱导非小细胞肺癌细胞凋亡，并将细胞周期阻滞于 G_1 期。其机制具体表现为 p53 与 p21 蛋白的上调，以及 cyclin D1 的下调。此外，黄腐醇还显著下调了细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）及其下游效应分子 p90RSK 的表达，并进一步抑制了环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cyclic AMP-responsive element-binding protein, CREB）的磷酸化[15]。CREB 是一种转录因子，负责调节细胞周期、凋亡和血管生成等多个靶点[16]。上述结果表明，RAF/MEK/ERK 通路是黄腐醇潜在的作用靶点之一。然而，该机制探讨尚停留于体外细胞水平，其体内靶向有效性及抗肿瘤活性仍需通过动物模型研究进一步验证。

2.2　肝癌

肝癌是消化系统常见恶性肿瘤，多数患者确诊时已进展至晚期。在原发性肝癌中，肝细胞癌是最常见的病理类型[17]。其发病与乙型、丙型肝炎、黄曲霉素等毒素暴露及酒精性肝炎等多种因素相关[18]。黄腐醇在肝癌中表现出多通路调控的抗肿瘤活性。一方面，NF-κB 是一类转录因子，其广泛参与在癌症进程中，如细胞增殖、迁移、凋亡和血管生成等[19,20]。而 *p*53 是一种抑癌基因，其异常表达和突变对癌症的发生发展具有关键作用[21]。研究发现，黄腐醇通过抑制 NF-κB，促进 p53、凋亡诱导因子和细胞色素 c 的表达，并下调 X 连锁凋亡抑制蛋白（X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP）和 Bcl-2/Bax 的表达，从而激活 NF-κB/p53 相关的凋亡信号通路，诱导肝癌细胞凋亡[22]。另一方面，Notch 通路的激活与肝癌的发生发展及耐药性密切相关[23]。研究表明，黄腐醇呈浓度依赖性诱导凋亡标志物多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）和 caspase-3，同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达水平。此外，黄腐醇还抑制了 Notch1 及其下游靶点 HES-1、cyclin D1 和 Survivin 的表达。Notch1 敲低实验进一步证实，黄腐醇可通过 Notch1 信号通路诱导肝癌细胞凋亡[24]。上述研究提示，黄腐醇可通过 NF-κB、Notch1 等多种途径抑制肝癌细胞活性。但现有证据体系仍以体外研究为主，其体内的抗肝癌效果仍需动物实验与临床试验的进一步证实。

2.3　胃癌

在世界范围内，胃癌的发病率与死亡率均位列第五，2022 年新发病例约 96 万例，死亡病例达 65 万例[1]。目前胃癌的主要治疗手段包括手术、化疗与放疗，然而约半数接受根治性手术的患者仍会出现局部复发或远处转移，许多患者在确诊时已属晚期[25]。因此，寻找适宜的治疗药物尤为重要。研究表明，黄腐醇能够抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力并诱导细胞凋亡，其机制与上调 Bax 并下调 Bcl-2 的蛋白表达水平相关。同时，黄腐醇可以抑制超氧化物歧化酶水平，诱导活性氧（reactive oxygen species, ROS）的过量产生。进一步研究发现，黄腐醇抑制了 NF-κB 的表达，而使用 ROS 抑制剂可逆转黄腐醇的上述抗肿瘤效应[26]。提示 ROS 介导的 NF-κB 通路是黄腐醇发挥抗胃癌作用的关键机制之一。另一项研究发现，黄腐醇通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Bcl-2 的表达水平，并促进 Bax、Bid、PARP 和 caspase-3 的表达，从而抑制胃癌细胞增殖并诱导其凋亡。体内实验进一步验证了黄腐醇的抗肿瘤活性，其可显著抑制小鼠移植瘤生长，并下调肿瘤组织及细胞中 p-Akt 与 p-mTOR 的表达水平[27]。PI3K/Akt/mTOR 通路在消化道肿瘤中常异常激活，上述结果提示该通路可能是黄腐醇抗胃癌的潜在靶点，但其因果关系仍需通过基因操作或特异性激动剂进行反向验证[28]。

2.4　胆管癌

胆管癌是源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤，手术是其重要的治疗手段，但多数患者确诊时已处于晚期，导致无法进行根治性手术[29]。因此，开发有效药物对改善患者预后至关重要。黄腐醇可通过多靶点诱导胆管癌细胞周期阻滞与凋亡：一方面，其下调细胞周期蛋白 D1、D3、E1 及 CDK4 的表达水

平；另一方面，其抑制抗凋亡蛋白 XIAP 及 survivin 的表达，并促进 cleaved-PARP 的生成，进而激活凋亡级联反应。进一步研究发现，上述效应与其协同抑制 Notch1/Akt 信号轴密切相关，提示该通路是黄腐醇发挥抗胆管癌活性的重要途径[30]。此外，信号转导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）参与肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移等多种恶性行为，并在胆管癌中呈持续激活状态[31,32]。研究发现，50 μmol/L 黄腐醇可抑制 STAT3 的激活，进而抑制细胞增殖、促进凋亡，该结果在体内实验中得到印证，经黄腐醇处理后的小鼠肿瘤组织中 STAT3 活性下降，肿瘤生长受到明显抑制[33]。

2.5 胰腺癌

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一，其中位生存期仅约 4 个月，5 年生存率约 13%[34]。亟需开发新的有效药物以改善患者预后。黄腐醇显著抑制胰腺癌细胞增殖和移植瘤的生长，进一步研究发现，其在体内外抑制 NF-κB 信号通路，并下调血管生成相关因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和白细胞介素-8（interleukin-8, IL-8）的表达水平[35]。上述结果提示，黄腐醇可通过 NF-κB 信号通路抑制胰腺癌细胞血管生成。此外，黄腐醇可抑制 Notch1 及其下游靶基因的表达，进而抑制肿瘤生长，而上调 Notch1 表达则会逆转黄腐醇的抗肿瘤活性，进一步证实该通路在其效应中的关键地位[36]。值得注意的是，Notch 通路不仅是黄腐醇抗胰腺癌的作用机制之一，也在其抗肝癌、胆管癌的效应中扮演重要角色。提示黄腐醇可能作为潜在的 Notch 通路抑制剂，但其能否真正应用于肿瘤临床治疗，仍有待进一步阐明其生物利用度、安全性等问题。

2.6 结直肠癌

结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤，其发病率居第 3 位，死亡率居第 2 位，2022 年新发病例约 192 万例，死亡病例约 90 万例[1]。除早期诊断与规范化治疗外，寻找新型治疗药物是改善结直肠癌患者生存率的重要途径。研究发现，黄腐醇抗结直肠癌的作用机制可能与线粒体来源的 ROS 过度产生所致的氧化损伤有关，黄腐醇可诱导结直肠癌细胞的 ROS 水平上升，降低细胞活力[37]。毛细血管扩张性共济失调突变蛋白(ataxia-telangiectasia mutated proteins, ATM)是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶，是 DNA 损伤应答的关键调节因子。研究发现，黄腐醇可通过 ATM 途径，增强 DNA 损伤应答，从而诱导结肠癌细胞凋亡和周期停滞[38]。目前，黄腐醇在结直肠癌中的作用机制及其上下游调控关系尚未完全阐明，未来可借助基因干预技术完整揭示其作用机制的整体调控网络。

2.7 乳腺癌

乳腺癌是全球三大常见恶性肿瘤之一，也是女性最常见的恶性肿瘤[39]。研究发现，黄腐醇对乳腺癌具有多重抗肿瘤作用。体外实验表明，黄腐醇可抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移能力，并诱导细胞凋亡及 G_0/G_1 期周期阻滞[40]。机制层面，黄腐醇可抑制 Notch 信号通路及其下游靶点的表达；同时，其下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 与 Bcl-xL，并促进 caspase-3 的活化，从而触发凋亡级联反应[41]。值得注意的是，Notch 信号通路的激活已被证实与乳腺癌的侵袭行为及耐药性密切相关[42]。上述发现提示，黄腐醇对该通路的靶向抑制可能是其发挥抗乳腺癌作用的重要机制之一。此外，黄腐醇还能通过调节肿瘤免疫微环境发挥抗肿瘤效应。研究发现，黄腐醇可影响辅助 T 淋巴细胞（T helper cell, Th）亚群平衡，增强 Th1 型免疫反应，进而在体内抑制乳腺癌生长[43]。Th 是机体肿瘤免疫的重要组成部分，可分为 Th1 和 Th2 两个亚群，其中抗肿瘤免疫主要由 Th1 介导[44]。该结果为黄腐醇通过免疫调节途径干预肿瘤提供了新的思路。

2.8 卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤。由于早期症状隐匿，多数患者确诊时已处于晚期，10 年生存率仅约 30%，临床亟需更有效的治疗策略[45]。近年来，S 期激酶相关蛋白 2（S-phase kinase-associated protein 2, Skp2）作为调控肿瘤代谢与进展的关键因子受到关注。Skp2 在多种肿瘤中高表达，可通过泛素化修饰促进肿瘤生长、代谢重编程及耐药[46]。在卵巢癌中，Skp2 同样高表达，且其表达水平与患者预后呈负相关。研究表明，黄腐醇可促进 Cdh1 介导的 Skp2 降解，从而抑制 Akt/HK2

轴，最终阻断糖酵解，并在体内外影响卵巢癌细胞增殖、集落形成等恶性生物学表型。上述发现揭示了黄腐醇通过干预 Skp2/Akt/HK2 轴，调控肿瘤糖酵解，进而发挥抗卵巢癌活性的分子机制[47]。糖酵解是恶性肿瘤的重要生物学行为，以 Skp2 为靶点调控该过程已成为研发抗肿瘤药物的热点。目前已有的 Skp2 抑制剂常伴随一定副作用，而黄腐醇作为天然来源的 Skp2 调控分子，具备成为其替代或补充治疗方案的潜力，但仍需进一步研究明确其特异性与临床可行性。

2.9　前列腺癌

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一，2024 年新增病例约 29 万例，死亡病例约 3.5 万例，目前手术、激素治疗、化疗及放疗等手段仍面临并发症、耐药性与不良反应等问题，极大降低患者的生存质量[48]。因此，开发新的治疗药物尤为迫切。Gieroba 等[49]通过傅里叶变换红外光谱法检测发现，黄腐醇可以引起前列腺癌细胞的脂质、蛋白质和核酸等发生结构异常和数量改变，进而诱导细胞凋亡及坏死。此外，肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL）不仅可以诱导肿瘤细胞凋亡，并且在肿瘤监测中发挥关键作用[50]。研究表明，黄腐醇可显著增强 TRAIL 对前列腺癌细胞的细胞毒性及凋亡诱导效应。二者联合处理可激活前列腺癌细胞中 caspase-3、caspase-8、caspase-9 和 Bid 蛋白，上调 Bax 表达水平，并抑制 Bcl-xL 的表达，进而协同抑制前列腺癌细胞增殖[51]。上述结果提示，黄腐醇可增敏 TRAIL 诱导的前列腺癌细胞凋亡，而其是否通过调节机体抗肿瘤免疫进一步增强疗效，需后续体内研究予以验证。

3　黄腐醇与传统化疗的协同作用

化疗药物是目前治疗恶性肿瘤的重要手段之一，但其疗效常受限于肿瘤细胞耐药性的产生以及药物引发的毒副作用。因此，寻找能够增强化疗疗效并减轻其毒性的辅助策略具有重要意义。黄腐醇作为一种多靶点天然化合物，研究显示其在逆转耐药、增敏化疗及减缓毒副作用方面均表现出协同潜力。

奥希替尼是主要用于非小细胞肺癌患者的靶向药物，尤其适用于携带 EGFR 突变的患者。研究发现，黄腐醇与奥希替尼联合用药可靶向 Ets-1/c-Met 信号轴，从而逆转 NSCLC 细胞对奥希替尼的耐药性[52]。多药耐药基因 1（multidrug resistance gene 1, *MDR*1）和 ATP 结合盒 G 亚家族成员 2（ATP-binding cassette subfamily G member 2, *ABCG*2）是肿瘤细胞产生耐药性的重要基因，研究表明黄腐醇可抑制肺癌和乳腺癌细胞中 *MDR*1 和 *ABCG*2 基因的表达，以此降低两种肿瘤细胞的耐药性[40]。多柔比星是一种蒽环类抗肿瘤药物，其主要用于治疗急性白血病、乳腺癌和恶性淋巴瘤等。Liu 等[53]发现黄腐醇以剂量依赖的方式降低 MCF-7/ADR 细胞（多柔比星耐药的乳腺癌细胞）的存活率，诱导凋亡并阻滞细胞周期。

黄腐醇不仅能逆转既有的肿瘤耐药，更能主动增强多种化疗药物在肿瘤细胞中的抑制效果，即发挥化疗增敏的作用。研究表明，黄腐醇通过上调 PUMA 可增强顺铂和培美曲塞的凋亡诱导作用[13]。此外，黄腐醇能够诱导细胞凋亡并增强 DNA 损伤反应，在结直肠癌细胞中增敏化疗药物 SN38[38]。

化疗药物在治疗中所带来的毒副作用仍不可忽视，这极大地影响了患者的治疗效果和生存质量。研究发现，黄腐醇通过抑制 NF-κB 和激活 Nrf2 信号通路减轻顺铂诱导的肾毒性[54]。在另一项研究中，黄腐醇通过 AMPK/Akt/GSK3β 途径激活 Nrf2，进而减轻对乙酰氨基酚诱导的肝毒性损伤[55]。提示黄腐醇有拮抗药物性肝损伤的潜力，但是否能够减缓化疗药物肝毒性的相关研究尚不充分，有待进一步深入探究。综上所述，黄腐醇具有逆转肿瘤细胞耐药、增敏化疗药物和减少化疗药物毒副作用的特点，为其与传统化疗药物联合用药提供了理论依据。

4　黄腐醇的安全性研究

在抗肿瘤药物研发中，安全性是与疗效同等重要的评价指标。黄腐醇作为从中药啤酒花中提取的天然产物，具有较好的安全性。传统抗癌药物在治疗过程中产生的毒副作用严重影响了其临床中的应

用，例如，顺铂可引起肾毒性、耳毒性和神经毒性等[56–58]。研究发现，体外实验结果显示，与抗癌药物顺铂相比，黄腐醇及其衍生物对乳腺癌、前列腺癌和白血病细胞等具有显著的抗肿瘤活性；其对人肺微血管内皮细胞（HLMEC IC50: 36.30 μmol/L）和小鼠胚胎成纤维细胞（BALB3T3 IC50: 19.62 μmol/L）两种正常细胞虽存在毒性，但毒性远低于顺铂（IC50: 1.26, 8.96 μmol/L）[59]。此外，黄腐醇在肺癌、结肠癌和胃癌等多种肿瘤细胞中均表现出选择性毒性，例如，对人正常肺成纤维细胞（MRC-5 IC50: 282 μmol/L）、结肠成纤维细胞（CDD-18Co IC50: >100 μmol/L）和胃粘膜上皮细胞（GES-1 IC50: 285 μmol/L）的毒性较小[60–62]。

4.1 肝毒性

肝脏是药物代谢的重要器官，甲氨蝶呤、奥沙利铂和伊立替康等化疗药物的肝毒性已得到充分证实[63]。因此，系统评估黄腐醇肝毒性是临床应用的重要环节。细胞层面，25~100 μmol/L 浓度黄腐醇可显著抑制肝癌细胞的活力，但对大鼠原代肝细胞无明显影响[61]。说明黄腐醇对肝癌细胞的抑制能力具有一定选择性，其对正常肝细胞的毒性较小。在另一项动物实验中，黄腐醇处理未引起小鼠明显的肝组织病理学改变，也未造成血清谷丙转氨酶、门冬氨酸氨基转移酶、血清白蛋白的异常波动。此外，反映肝代谢与损伤状态的关键指标（如肝糖原水平、*CYP2E1* mRNA 表达）均未发生显著变化[64,65]。综上所述，黄腐醇在细胞及动物实验层面未见明显的肝毒性，这为其后续的开发与应用提供了初步实验依据。

4.2 肾毒性

研究发现，经黄腐醇喂养 3 周未引起小鼠肾脏的组织病理学改变，其血肌酐和血尿素氮水平也没有升高，表明黄腐醇未造成小鼠肾脏的明显损伤[64]。此外，一项旨在探讨黄腐醇安全性和耐受性的I期临床试验显示，健康志愿者连续 8 周每天口服 24 mg 黄腐醇后，其包括肾功能在内的多项生化指标均保持稳定，生命体征与生活质量未受影响，说明该剂量的黄腐醇具有良好的安全性和耐受性[66]。

4.3 其他系统毒性及临床安全性数据

除肝、肾功能外，黄腐醇在其他器官系统的安全性也得到初步探索。生殖发育方面，一项动物实验显示，在交配、妊娠和哺乳期间给予大鼠黄腐醇 4 周（剂量 100 mg/（kg d）），可观察到大鼠的乳腺发育较弱，但该处理对大鼠的生殖能力和后代发育没有明显影响[67]。临床安全性方面，一项针对 50 名重症新冠肺炎患者的双盲、随机、对照临床试验发现，与 0.9%氯化钠溶液对照组相比，连续 7 d 给予患者 4.5 mg/（kg d）黄腐醇干预，可显著降低患者的死亡率并缩短临床病程[68]。这为黄腐醇的临床疗效及短期应用安全性提供了初步依据，但该研究以疗效验证为主要目标，安全性观察的周期和范围有限。未来仍需通过扩大样本量、延长观察周期，系统评估黄腐醇对肝、肾功能及其他器官的潜在影响。

5 结语与展望

恶性肿瘤的防治已经日渐成为社会性难题。黄腐醇作为天然来源的抗肿瘤候选物质，除直接抑制肿瘤生长外（如表 1 所示），其在协同增敏传统化疗及缓解化疗毒性等方面也展现出独特潜力。此外，良好的初步安全性特征也为其临床转化提供了有利基础。

表1 黄腐醇在不同癌症中的抗肿瘤作用

Table1 Antitumor effects of xanthohumol in different cancers

癌症类型 Types of cancer	给药浓度 Drug concentration	作用机制 Mechanism of action	研究模型 Research model
肺癌[13,15,60] Lung cancer	0、5、10、20 μmol/L, 10 mg/kg	PUMA↑, AKT↓, FOXO3a↓	A549、H520、H358、无胸腺裸小鼠 A549, H520, H358, nude mice
	5、10、20、25、50 μmol/L	ERK1/2, p90RSK↓, CREB↓, 诱导细胞凋亡 Induction of cell apoptosis	A549, H1563
	0、14、28、42 μmol/L		A549, MRC-5
	0、50、100、150、200 μmol/L	NF-κB↓, p53↑	HepG2
肝癌[22,24,61] Liver cancer	0、5、10、15、20、30 μmol/L	Notch1↓	Hun-7, HepG2, Hep3B, SK-Hep1
	0、12.5、25、50、75、100 μmol/L	诱导细胞凋亡 Induction of cell apoptosis	HepG2、原代大鼠肝细胞系 HepG2, primary rat liver cell lines
胃癌[26,27] Gastric cancer	1、5、10、20、50、100 μmol/L	诱导活性氧产生、NF-κB↓ Induction of ROS production, NF-κB↓	AGS, GES-1
	2、4、6、8、10 μg/mL, 1 mg/kg	PI3K/AKT/mTOR↓	SNU-216、无胸腺裸小鼠 SNU-216, Nude mice
胆管癌[30,33] Cholangiocarcinoma	5、10、15 μmol/L, 125 μg	Notch1, AKT↓	CCLP1、SG-231、CC-SW-1、无胸腺裸小鼠 CCLP1, SG-231, CC-SW-1, nude mice
	10、20、50 μmol/L, 20、50 μmol/L	STAT3↓	M214, M139, 无胸腺裸小鼠 Nude mice
胰腺癌[35,36] Pancreatic cancer	5、10、15、20 μmol/L	Notch1↓, Hes-1↓, Survivin↓, Hey-1↓	AsPC-1, PANC-1, L3.6pl
	0、2.5、5、10、25 μmol/L, 10 mg/kg	NF-κB↓, VEGF↓, IL-8↓	BxPC-3, MIA, PaCa-2, AsPC-1, 无胸腺裸小鼠 Nude mice
结直肠癌[37,38,62] Colorectal cancer	1、5、10 μmol/L	诱导活性氧产生 Induction of ROS production	SW620
	0.1~85 μmol/L	细胞 DNA 损伤应答↑ DNA-damage response↑	SW480
	5、10、20 μmol/L	MEK/ERK↓	HT-29, CDD-18Co
乳腺癌[41,43] Breast cancer	5、10、15、20、25 μmol/L, 100、200 mg/kg	Notch1↓, Hes-1↓, Survivin↓, Hey-1↓	MDA-MB-231, MCF-7, BALB/c mice
	25、50 mg/kg	影响 Th1/Th2 平衡 Affecting the Th1/Th2 balance	BALB/c mice
卵巢癌[47] Ovarian cancer	1、2、4 μmol/L, 3、10 mg/kg	Skp2/AKT/HK2↓	SKOV3、无胸腺裸小鼠 SKOV3, nude mice
前列腺癌[49,51] Prostate cancer	5、10、15、20 μmol/L	诱导细胞凋亡 Induction of cell apoptosis	PC-3
	25、50 μmol/L	TRAIL↑，诱导细胞凋亡 TRAIL↑, induction of cell apoptosis	LNCaP

注：↑代表上调，↓代表下调。

Note. ↓ incidates downregulation, ↑ incidates upregulation.

值得强调的是，黄腐醇具有多途径、多靶点的作用特征，是其能够实现抑制肿瘤生长、协同增效及减毒保护等多重效应的重要基础。然而，目前关于黄腐醇抗肿瘤活性的研究尚浅，仍面临很多挑战：第一，现有证据多涉及体外及动物实验，缺乏充足的临床样本数据支持，未来需开展更多临床研究以验证其疗效。第二，尽管在现有细胞实验、动物实验及初步临床观察中未发现黄腐醇具有明显毒副作用，提示其安全性可能优于传统化疗药物，揭示了黄腐醇抗肿瘤的潜力，但仍需通过长期、大样本、多中心的安全性研究进一步确认，为其临床转化提供有力的研究依据。第三，黄腐醇本身存在水溶性差、半衰期短及生物利用度低等问题，限制了其临床转化应用[69]。例如，啤酒中虽含黄腐醇，但其含量较低（平均约 12.68 μg/L），且易受光照与高温降解，因此无法通过饮用啤酒达到有效治疗浓度[70,71]。研究指出，黄腐醇肠道吸收较差，该现象可能与其和肠上皮细胞胞质蛋白发生特异性结合有关[72]。为提高其生物利用度，近年来已探索出多种递送策略，如基于瓜尔胶/果胶的多糖复合制剂[73]、纳米载体[74,75]及环糊精环合[76]等。这些技术有望提升黄腐醇的生物利用度，增加缓释和靶向作用，推动其向制剂化与临床应用迈进。

参考文献：

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 王利杰， 石妍婧， 赫军， 等. 啤酒花中 1 个新的查耳酮类化合物 [J]. 中草药， 2024， 55（12）： 3943-3948.
Wang L J, Shi Y J, He J, et al. A new *Chalcone* from *Humulus lupulus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(12): 3943-3948.

[3] 辛海量， 夏天爽， 尉凯宁， 等. 从“啤酒灵魂”到健康守护者—啤酒花的药食同源新发现 [J]. 自然杂志， 2026， 48（2）： 162-168.
Xin H L, Xia T S, Yu K N, et al. From the“soul of beer”to health guardian: a new discovery of food-medicine homology of hops [J]. Chin J Nat, 2026, 48(2): 162-168.

[4] Dabrowski W, Pfortmueller C A, Kotfis K, et al. Is there a place for natural agents with anti-inflammatory and antioxidative properties in critically ill patients? Potential usefulness of Xanthohumol [J]. Pharmacol Ther, 2025, 266: 108766.

[5] Piekara J, Piasecka-Kwiatkowska D. Antioxidant potential of xanthohumol in disease prevention: evidence from human and animal studies [J]. Antioxidants, 2024, 13(12): 1559.

[6] Alonso-Español A, Bravo E, Ribeiro-Vidal H, et al. The antimicrobial activity of curcumin and xanthohumol on bacterial biofilms developed over dental implant surfaces [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2335.

[7] Kasica N, Kaleczyc J. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus* L.) exerts multidirectional pro-healing properties towards damaged zebrafish hair cells by regulating the innate immune response [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 483: 116809.

[8] Sun J, Li S, Duan Z, et al. Xanthohumol triggers pyroptotic in prostate cancer cells via the caspase-3/GSDME signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(21): 10347.

[9] Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2025 update [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1516-D1525.

[10] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1670-D1676.

[11] Lahiri A, Maji A, Potdar P D, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 40.

[12] Alduais Y, Zhang H, Fan F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of risk factors, diagnosis, and treatment [J]. Medicine, 2023, 102(8): e32899.

[13] Li X, Jin L, Ma Y, et al. Xanthohumol inhibits non-small cell lung cancer by activating PUMA-mediated apoptosis [J]. Toxicology, 2022, 470: 153141.

[14] Song Y, Bi Z, Liu Y, et al. Targeting RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials [J]. Genes Dis, 2023, 10(1): 76-88.

[15] Sławińska-Brych A, Zdzisińska B, Dmoszyńska-Graniczka M, et al. Xanthohumol inhibits the extracellular signal regulated kinase (ERK) signalling pathway and suppresses cell growth of lung adenocarcinoma cells [J]. Toxicology, 2016, 357/358: 65-73.

[16] Chowdhury M A R, Haq M M, Lee J H, et al. Multi-faceted regulation of CREB family transcription factors [J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1408949.

[17] Xue Y, Ruan Y, Wang Y, et al. Signaling pathways in liver cancer: pathogenesis and targeted therapy [J]. Mol Biomed, 2024, 5(1): 20.

[18] Kale S R, Karande G, Gudur A, et al. Recent trends in liver cancer: epidemiology, risk factors, and diagnostic techniques [J]. Cureus, 2024, 16(10): e72239.

[19] Mao H, Zhao X, Sun S C. NF-κB in inflammation and cancer [J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(8): 811-839.

[20] Sadati S, Khalaji A, Bonyad A, et al. NF-κB and apoptosis: colorectal cancer progression and novel strategies for treatment [J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 616.

[21] Xu B, Maimaitijiang A, Nuerbiyamu D, et al. The multifaceted role of p53 in cancer molecular biology: insights for precision diagnosis and therapeutic breakthroughs [J]. Biomolecules, 2025, 15(8): 1088.

[22] Zhao X, Jiang K, Liang B, et al. Anticancer effect of xanthohumol induces growth inhibition and apoptosis of human liver cancer through NF-κB/p53-apoptosis signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 669-675.

[23] Fu L, Gu X, Lou N, et al. Current research of the Notch pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 402.

[24] Kunnimalaiyaan S, Sokolowski K M, Balamurugan M, et al. Xanthohumol inhibits Notch signaling and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127464.

[25] Sundar R, Nakayama I, Markar S R, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2025, 405(10494): 2087-2102.

[26] Wei S, Sun T, Du J, et al. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from Hops, exerts anticancer effects against gastric cancer *in vitro* [J]. Oncol Rep, 2018, 40(6): 3213-3222.

[27] Guo D, Zhang B, Liu S, et al. Xanthohumol induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI3K/Akt/mTOR-kinase in human gastric cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1300-1306.

[28] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138.

[29] Beyersdorf J, Zhang M L. Extrahepatic cholangiocarcinoma: Current concepts in histopathology, immunohistochemistry, and molecular diagnostics [J]. Semin Diagn Pathol, 2025, 42(6): 150949.

[30] Walden D, Kunnimalaiyaan S, Sokolowski K, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of xanthohumol in cholangiocarcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 88069-88078.

[31] Yang R, Song Y, Shakoor K, et al. Insights into the role of STAT3 in intrahepatic cholangiocarcinoma (Review) [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 171.

[32] 龙亚丽， 刘雅莉， 杨明轩， 等. 黄芩通过 JAK2/STAT3 信号通路联合 5-Fu 发挥抗 C57BL/6J 小鼠肺癌的作用 [J]. 中国实验动物学报， 2025， 33（4）： 522-529.
Long Y L, Liu Y L, Yang M X, et al. *Scutellaria baicalensis* exerts its anti C57BL/6J mouse lung cancer effect through the JAK2/STAT3 signaling pathway combined with 5-Fu [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 522-529.

[33] Dokduang H, Yongvanit P, Namwat N, et al. Xanthohumol inhibits STAT3 activation pathway leading to growth suppression and apoptosis induction in human cholangiocarcinoma cells [J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 2065-2072.

[34] Stoop T F, Javed A A, Oba A, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182-1202.

[35] Saito K, Matsuo Y, Imafuji H, et al. Xanthohumol inhibits angiogenesis by suppressing nuclear factor-κB activation in pancreatic cancer [J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 132-140.

[36] Kunnimalaiyaan S, Trevino J, Tsai S, et al. Xanthohumol-mediated suppression of Notch1 signaling is associated with antitumor activity in human pancreatic cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(6): 1395-1403.
[37] Sastre-Serra J, Ahmiane Y, Roca P, et al. Xanthohumol, a hop-derived prenylflavonoid present in beer, impairs mitochondrial functionality of SW620 colon cancer cells [J]. Int J Food Sci Nutr, 2019, 70(4): 396-404.
[38] Scagliarini A, Mathey A, Aires V, et al. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops, induces DNA damages in colorectal cancer cells and sensitizes SW480 cells to the SN38 chemotherapeutic agent [J]. Cells, 2020, 9(4): 932.
[39] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 49.
[40] Gholizadeh Siahmazgi Z, Irani S, Ghiaseddin A, et al. Xanthohumol hinders invasion and cell cycle progression in cancer cells through targeting MMP2 MMP9 FAK and P53 genes in three-dimensional breast and lung cancer cells culture [J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 153.
[41] Sun Z, Zhou C, Liu F, et al. Inhibition of breast cancer cell survival by Xanthohumol via modulation of the Notch signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 908-916.
[42] Yao K, Zhan X Y, Feng M, et al. Furin, ADAM, and γ-secretase: Core regulatory targets in the Notch pathway and the therapeutic potential for breast cancer [J]. Neoplasia, 2024, 57: 101041.
[43] Zhang W, Pan Y, Gou P, et al. Effect of xanthohumol on Th1/Th2 balance in a breast cancer mouse model [J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 280-288.
[44] Gautam N, Ramamoorthi G, Champion N, et al. Reviewing the significance of dendritic cell vaccines in interrupting breast cancer development [J]. Mol Aspects Med, 2024, 95: 101239.
[45] Popat V, Han E. From fallopian tube to ovarian cancer: understanding the evaluation and management of serous tubal intraepithelial carcinoma lesions [J]. Curr Treat Options Oncol, 2025, 26(10): 910-919.
[46] Feng T, Wang P, Zhang X. Skp2: a critical molecule for ubiquitination and its role in cancer [J]. Life Sci, 2024, 338: 122409.
[47] He Y F, Liu Y P, Liao J Z, et al. Xanthohumol promotes Skp2 ubiquitination leading to the inhibition of glycolysis and tumorigenesis in ovarian cancer [J]. Am J Chin Med, 2024, 52(3): 865-884.
[48] Raychaudhuri R, Lin D W, Montgomery R B. Prostate cancer: a review [J]. JAMA, 2025, 333(16): 1433.
[49] Gieroba B, Arczewska M, Sławińska-Brych A, et al. Prostate and breast cancer cells death induced by xanthohumol investigated with Fourier transform infrared spectroscopy [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2020, 231: 118112.
[50] Pimentel J M, Zhou J Y, Wu G S. The role of TRAIL in apoptosis and immunosurveillance in cancer [J]. Cancers, 2023, 15(10): 2752.
[51] Kłósek M, Mertas A, Król W, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in prostate cancer cells after treatment with xanthohumol—a natural compound present in *Humulus lupulus* L [J]. IJMS, 2016, 17(6): 837.
[52] Ma Y, Wang R, Liao J, et al. Xanthohumol overcomes osimertinib resistance via governing ubiquitination-modulated Ets-1 turnover [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 454.
[53] Liu M, Yin H, Qian X, et al. Xanthohumol, a prenylated *Chalcone* from hops, inhibits the viability and stemness of doxorubicin-resistant MCF-7/ADR cells [J]. Molecules, 2016, 22(1): 36.
[54] Li F, Yao Y, Huang H, et al. Xanthohumol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibiting NF-κB and activating Nrf2 signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61: 277-282.
[55] Zhu L, Fan X, Cao C, et al. Xanthohumol protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity via Nrf2 activation through the AMPK/Akt/GSK3β pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115097.
[56] Tang C, Livingston M J, Safirstein R, et al. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications [J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(1): 53-72.
[57] Wang X, Zhou Y, Wang D, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: From signaling network to therapeutic targets [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 157: 114045.
[58] 乔实， 贾化平， 梁会泽， 等. 顺铂致兔急性肾损伤的序贯观察 [J]. 中国比较医学杂志， 2017， 27（2）： 55-58， 80.
Qiao S, Jia H P, Liang H Z, et al. Sequential observation of acute kidney injury induced by cisplatin in rabbits [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(2): 55-58, 80.
[59] Tronina T, Bartmańska A, Popłoński J, et al. Prenylated flavonoids with selective toxicity against human cancers [J]. IJMS, 2023, 24(8): 7408.
[60] Sławińska-Brych A, Mizerska-Kowalska M, Król S K, et al. Xanthohumol impairs the PMA-driven invasive behaviour of lung cancer cell line A549 and exerts anti-EMT action [J]. Cells, 2021, 10(6): 1484.
[61] Zhang X, Wang T, Zhou H, et al. Differential inhibite effect of xanthohumol on HepG2 cells and primary hepatocytes [J]. Dose-Response, 2022, 20(4): 155932582211360.
[62] Liu X, An L J, Li Y, et al. Xanthohumol *Chalcone* acts as a powerful inhibitor of carcinogenesis in drug-resistant human colon carcinoma and these effects are mediated via G2/M phase cell cycle arrest, activation of apoptotic pathways, caspase activation and targeting Ras/MEK/ERK pathway [J]. J BUON, 2019, 24(6): 2442-2447.
[63] Mudd T W, Guddati A K. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(7): 3461-3474.
[64] Dorn C, Bataille F, Gaebele E, et al. Xanthohumol feeding does not impair organ function and homoeostasis in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(7): 1890-1897.
[65] Bishnu D, Santra S, Purkait S, et al. Unraveling the role of CYP2E1 in antitubercular drug-induced hepatotoxicity: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. Int J Hepatol, 2025, 2025: 9980298.
[66] Langley B O, Ryan J J, Hanes D, et al. Xanthohumol microbiome and signature in healthy adults (the XMaS trial): safety and tolerability results of a phase I triple-masked, placebo-controlled clinical trial [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(8): e2001170.
[67] Hussong R, Frank N, Knauft J, et al. A safety study of oral xanthohumol administration and its influence on fertility in Sprague Dawley rats [J]. Mol Nutr Food Res, 2005, 49(9): 861-867.
[68] Dabrowski W, Gagos M, Siwicka-Gieroba D, et al. *Humulus lupus* extract rich in xanthohumol improves the clinical course in critically ill COVID-19 patients [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114082.
[69] Oledzka E. Xanthohumol—a miracle molecule with biological activities: a review of biodegradable polymeric carriers and naturally derived compounds for its delivery [J]. IJMS, 2024, 25(6): 3398.
[70] Luo J, Pan Q, Chen Y, et al. Storage stability and degradation mechanism of xanthohumol in *Humulus lupulus* L. and beer [J]. Food Chem, 2024, 437: 137778.
[71] Éliás A J, Balogh L, Brányik T, et al. Xanthohumol-enriched beer does not exert antitumorigenic effects on HeLa cell line *in vivo* [J]. Molecules, 2023, 28(3): 1070.
[72] Pang Y, Nikolic D, Zhu D, et al. Binding of the hop (*Humulus lupulus* L.) *Chalcone* xanthohumol to cytosolic proteins in Caco-2 intestinal

epithelial cells [J]. Mol Nutr Food Res, 2007, 51(7): 872-879.
[73] Chatterjee S, Corrie L, Hanmantrao M, et al. Quality by design-oriented formulation optimization and characterization of guar gum-pectin based oral colon targeted liquisolid formulation of xanthohumol [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2023, 82: 104350.
[74] Ronka S, Kowalczyk A, Baczyńska D, et al. Pluronics-based drug delivery systems for flavonoids anticancer treatment [J]. Gels, 2023, 9(2): 143.
[75] Singh S, Sharma H, Arumugam M K, et al. Box–Behnken-designed nanostructured lipid carriers of xanthohumol for enhanced cellular uptake in human lung cancer cell line A549: formulation, optimization, characterization, and cytotoxicity assessment [J]. Med Oncol, 2025, 42(11): 525.
[76] Buczek A, Rzepiela K, Stępniak A, et al. Xanthohumol in liposomal form in the presence of cyclodextrins: Drug delivery and stability analysis [J]. Food Chem, 2025, 492(Pt 2): 145453.