

黄芩苷的抗肿瘤作用研究进展

孔邦彦, 魏立彬, 郭青龙*

(中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 黄芩苷 (baicalin) 是从唇形科植物黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 中提取的主要生物活性成份, 属于黄酮类化合物, 黄芩苷药用价值高, 具有抗菌、抗炎、抗氧化和保护神经等多种药理作用, 并显示出巨大的抗肿瘤潜力。近几年研究发现, 黄芩苷对人多种肿瘤具有较好的抑制作用, 其作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤迁移侵袭、诱导肿瘤细胞周期阻滞和抑制肿瘤血管生成等。现概述国内外对黄芩苷抗肿瘤药理作用及机制的研究进展, 为黄芩苷的深入研究提供依据。

关键词: 黄芩苷; 肿瘤治疗; 细胞周期; 凋亡; 侵袭转移

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)06-1537-07

Progress in antitumor activity of baicalin

KONG Bang-yan, WEI li-bin, GUO Qing-long*

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Flavonoids baicalin is the main bioactive component extracted from *Scutellaria baicalensis* Georgi. Baicalin has high medicinal value and shows extensive pharmacological effects including antitumor, antibiosis, anti-inflammatory, antioxidation, neuro-protection, and significant potential in tumor treatment. Recent studies have shown that baicalin suppresses the growth of many kinds of human cancer. The underlying mechanisms include induction of apoptosis, induction of cell cycle arrest, inhibition of tumor metastasis, suppression of angiogenesis, and so on. This article reviewed the research progress of baicalin on its antitumor pharmacology and possible mechanisms at home and abroad, and provided the basis for its further research.

Key words: baicalin; tumor therapy; cell cycle; apoptosis; invasion and metastasis

黄芩是中国传统中草药的大宗品种, 始载于东汉《神农本草经》, 距今已有近两千年人类用药史。黄芩苷是黄芩中所含黄酮类化合物, 是传统中草药黄芩的主要活性成分。目前, 已从黄芩中发现多种黄酮化合物, 其中含量较高且药理作用明显的主要是黄芩苷 (baicalin)、黄芩素 (baicalein)、汉黄芩苷 (wogonoside) 和汉黄芩素 (wogonin) 等^[1]。传统医学认为黄芩具有清热燥湿和泻火解毒的作用。现代医学发现, 黄芩苷具有抗肿瘤、广谱抗菌、抗炎、抗氧化和保护神经等多种药理作用。黄芩苷在体内可与其苷元黄芩素相互转

化^[2], 但业内主流观点认为黄芩苷为二者中发挥药理活性的主要物质。

恶性肿瘤作为目前尚未攻克的人类重大疾病, 如何安全、有效地治疗肿瘤一直以来是药学研究的热点问题。天然化合物具有高疗效、低毒性的特点, 在化学预防和化学治疗中的潜在药用价值越来越受到人们的关注。近年来, 国内外研究机构从各个方面对黄芩苷抗肿瘤作用及作用机制做了深入研究, 发现黄芩苷具有温和的抗肿瘤药理活性, 其作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤迁移侵袭、诱导肿瘤细胞周期阻滞、抑制肿瘤血管生成和克服肿瘤耐药性等。黄芩苷作为有着千年用药史的黄酮类天然化合物, 其毒副作用较小, 用药较为安全。本文就黄芩苷抗肿瘤作用及

收稿日期: 2020-10-20; 修回日期: 2020-12-30.

基金项目: 国家科技重大专项-重大新药创制 (2018ZX09711001-003-007).

*通讯作者 Tel: 13801586679, E-mail: anticancer_drug@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1642

其可能的机制的最新研究进展作一综述,为黄芩苷的进一步开发和应用于临床提供依据(图1)。

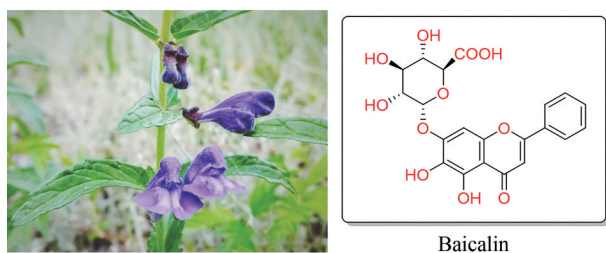


Figure 1 *Scutellaria baicalensis* Georgi and the structure of baicalin

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞主动死亡过程。肿瘤细胞凋亡抵抗不仅是肿瘤发生发展的原因,也会导致肿瘤对治疗产生耐药性。目前,临床治疗肿瘤中使用的大多数抗癌药物利用凋亡信号通路来触发癌细胞死亡^[3]。

有文献报道称,黄芩苷可促胰腺癌 SW1990 细胞株凋亡^[4]。流式细胞术与 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染色实验显示,黄芩苷明显促进 SW1990 细胞凋亡,与黄芩苷共孵育的 SW1990 细胞凋亡水平呈剂量依赖性增加。此外,黄芩苷呈剂量依赖性上调线粒体 Bax (Bcl2-associated X protein)、切割型 caspase-3 和 p53 表达,同时显著降低 B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell leukemia/lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白水平。进一步研究表明,黄芩苷可能通过激活 JNK/Foxo1/BIM (c-Jun N-terminal kinase/forkhead box protein O1/Bcl-2 interacting mediator of cell death) 途径促进胰腺癌细胞凋亡。

研究表明,黄芩苷可诱导肝癌细胞系 HepG2 和 SMMC-7721 细胞凋亡^[5],且半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 皆小于 40 μmol·L⁻¹。根据对 Bax、Bcl-2 和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 (poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1) 等多种介导凋亡的细胞因子分析,黄芩苷促进肝癌细胞凋亡的机制可能是激活线粒体介导的内源性 caspase 途径。同时,体内研究也表明黄芩苷具有选择性杀伤肿瘤细胞的能力。用 50 和 100 mg·kg⁻¹ 黄芩苷能显著抑制裸鼠异位异种移植瘤的生长,对小鼠体重无明显影响。

此外,还有研究表明黄芩苷可以通过抑制 Wnt (wingless-related integration) 信号通路诱导结肠癌细胞凋亡^[6]。Wnt 信号通路与许多人类肿瘤,特别是与结肠癌的发生发展密切相关^[7,8]。黄芩苷处理后结肠癌 DLD1 和 HCT-116 细胞的凋亡率均显著增加。黄芩

苷通过 miR217/DKK1 (microRNA-217/dickkopf) 抑制 Wnt 信号通路,降低其下游 β-连环蛋白和 c-Myc 原癌基因蛋白 (MYC proto-oncogene, c-Myc) 的表达引起细胞凋亡。

黄芩苷与其他药物联合应用对白血病有良好的疗效。六亚甲基双乙酰胺 (hexamethylene bis-acetamide, HMBA) 可增强黄芩苷诱导人白血病细胞凋亡的作用^[9]。HMBA 和黄芩苷均具有抗白血病活性,二者联合应用可协同抑制急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞增殖,诱导细胞凋亡,效果大于二者单一用药效果的总和。联合治疗诱导的凋亡事件比单一治疗组更明显,通过 Bcl-2/Bax、Bcl-XL/Bax 比值降低、caspase-9 激活等内源性途径及 Fas 和 caspase-8 激活介导的外源性途径触发细胞凋亡。二者联合用药对单核细胞毒性较弱。以上结果表明,黄芩苷和 HMBA 联合应用可能是一种有前途的 AML 治疗方案。

2 抑制肿瘤的侵袭和转移

侵袭与转移是恶性肿瘤显著的生物学特性,在肿瘤复发、化疗失败的事件中扮演着重要角色。研究表明,增强的侵袭能力将增加肿瘤细胞从原发性肿瘤块中逃逸的能力,这是导致肿瘤复发的关键因素。基质金属蛋白酶家族 (mitochondrial membrane potential, MMPs),尤其是基质金属蛋白酶-2 (MMP2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 两种酶在提高多种肿瘤侵袭转移能力方面扮演着重要的作用^[10]。

多项研究表明,黄芩苷能够通过抑制 MMP2 和 MMP9 的表达水平及活性,有效抑制多种肿瘤的体外侵袭、迁移和黏附能力。黄芩苷呈剂量依赖性抑制人宫颈癌细胞系 HeLa 和 SiHa 细胞的迁移和侵袭^[11]。其通过抑制宫颈癌细胞中蛋白激酶 C 和信号转导与转录激活因子 3 (protein kinase C/signal transducer and activator of transcription 3, PKCζ/STAT3) 信号传导,以浓度依赖性方式下调 MMP2、MMP9 和生存素等 PKCζ/STAT3 信号通路靶基因的蛋白表达水平。此外,黄芩苷还可通过 p38-MAPK 通路下调 MMP2、MMP9 的表达水平来抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移和侵袭,并在一定程度上呈现浓度依赖效应^[12]。

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 广泛存在于真核生物中,调控细胞能量代谢,与肿瘤进展相关。AMPK 磷酸化可导致基质金属蛋白酶表达,促进肿瘤的侵袭与转移^[13]。You 等^[14]发现黄芩苷在体外呈剂量依赖性抑制人非小细胞肺癌 A549 和 H1299 细胞的存活、迁移和侵袭。黄芩苷通过激活雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 与 SIRT1/AMPK 信号通路,下调 MMP 的表达,

抑制非小细胞肺癌的迁移和侵袭。

上皮-间充质细胞转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一种细胞形态的转化过程, 在多种生物学过程中都起到至关重要的作用, 是促进肿瘤细胞侵袭和扩散、发生远端转移的关键因素^[15,16]。TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) 是EMT重要诱导因子, 在肿瘤细胞中高表达。黄芩苷在体内与体外通过抑制TGF- β 1信号通路, 上调E-钙黏蛋白、下调p-Smad3与波形蛋白的表达抑制EMT, 从而抑制乳腺癌的浸润与转移^[17]。黄芩苷可通过多途径调节EMT, 是安全且有效的潜在抗肿瘤侵袭转移药物, 在改善肿瘤患者预后质量方面有很大潜力^[18]。

3 诱导细胞周期阻滞

细胞分裂的正常过程通过细胞周期发生。细胞周期是一系列高度调节的步骤, 由与细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinases, CDKs) 联合作用的特定细胞周期蛋白 (cyclins) 在分子水平上协同调节^[19]。药物干预失控的细胞周期可以抑制肿瘤细胞的过度增殖。

Diao等^[20]发现, 黄芩苷抑制人肺癌细胞株H441细胞的体内外生长。PDZ结合激酶和T-LAK细胞源蛋白激酶 (PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase, PBK/TOPK) 是有丝分裂的调节剂, 参与调控纺锤体的形成和胞质分裂, 黄芩苷可以直接靶向PBK/TOPK蛋白激酶, 通过阻断PBK/TOPK通路从而抑制肺癌的增殖。在体外与体内实验中, 实验剂量黄芩苷对于正常细胞无明显影响, 这体现出黄芩苷具有较好的安全性。

黄芩苷作用于人结直肠癌细胞, 使细胞周期滞留在G₁期^[21]。黄芩苷处理结直肠癌RKO和HCT116细胞48 h后, 诱导G₁期细胞停滞; 与黄芩苷的剂量紧密相关。相应地, 黄芩苷能明显降低G₂/M期细胞的百分比, 但S期细胞百分比基本不变。黄芩苷诱导的人结直肠癌细胞周期停滞与cyclin D1、cyclin E1、cyclin B1等细胞周期蛋白水平的直接降低相关, 不依赖于p53/p21/p27通路的激活。

黄芩苷对人肺癌A549、SK-LU-1和SK-MES-1细胞系具有细胞毒性, 诱导细胞周期停滞^[22]。在不同细胞中, 黄芩苷通过下调多种细胞周期蛋白的表达, 将细胞周期阻滞在S期或者G₀/G₁期。值得注意的是, 黄芩苷对于正常人肺纤维母细胞具有细胞毒性, 可诱导细胞周期停滞。然而, 包含黄芩苷的黄芩粗提物却具有选择性, 对正常人肺纤维母细胞无明显影响。

黄芩苷通过抑制蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, 又称Akt) 通路促进人骨肉瘤细胞周期停滞^[23]。在多数类型的癌症中, Akt通路被认为是最重要的致

癌途径之一^[24]。在骨肉瘤中, Akt通路经常被过度激活, 在肿瘤发生发展中起着关键作用^[25]。黄芩苷诱导人骨肉瘤U-2 OS细胞株在G₀/G₁期阻滞, S期细胞的百分比明显降低。进一步研究表明, 黄芩苷可抑制Akt通路的过度激活, 进而抑制cyclin D1、CDK4等Akt通路的下游效应物诱导细胞周期停滞, 发挥抗肿瘤作用。

4 抑制肿瘤血管生成

肿瘤新生血管形成是一种病理生理过程, 新血管由原发性肿瘤中的现有血管形成, 以向癌细胞提供足够的氧气和营养, 用于癌细胞的增殖和向远处器官的转移生长。血管生成是肿瘤导致新血管形成的过程, 是癌症的标志之一^[26], 也是肿瘤生长、进展和转移的关键因素^[27]。

肝细胞癌 (hepatic cell carcinoma, HCC) 是一种高度血管化的肿瘤, 血管生成在其发生进展中发挥着重要作用^[28], 抗血管生成策略是肝癌治疗中的最新发展趋势。黄芩苷可抑制小鼠HCC的新生血管生成, 显著降低小鼠肿瘤中内皮细胞标志物血小板-内皮细胞黏附分子1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, cd31) 的表达^[29]。有证据表明黄芩苷可通过激活eEF2激酶 (eukaryotic cell translation extension factor kinase), 使eEF2失活, 并通过调节AMPK/mTOR/eEF2K/eEF2通路, 调控肝癌细胞新生蛋白合成抑制血管生成。这表明以黄芩苷为主要成分的黄连解毒汤是一种潜在的肝细胞癌治疗剂, 它能抑制肝癌的发生发展并阻断血管生成。

在鸡胚绒毛尿囊膜模型中, 黄芩苷对于血管生成呈剂量依赖性的双重效应, 低剂量时促进血管生成, 高剂量时抑制血管生成^[30]。黄芩苷在低浓度 (10~50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 时上调神经纤毛蛋白1、转化生长因子 β 2和血管内皮生长因子C等10种血管生成基因和生长因子的表达, 导致血管中细胞增殖增加, 促进血管生成。黄芩苷在高浓度 (5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 及以上) 时, 下调多种血管生成相关基因和生长因子。通过抑制细胞生长, 进而抑制肿瘤新生血管形成。这表明在将黄芩苷应用于临床试验之前, 需要在动物模型中进行更多的剂量依赖性和药代动力学研究, 仔细监测黄芩苷的浓度, 根据疾病类型及期望药效选择合适的用药量。

5 克服肿瘤细胞耐药性

肿瘤细胞会对化学疗法和放射疗法产生抗性, 肿瘤耐药性严重影响肿瘤治疗效果和患者预后情况, 导致肿瘤复发、扩散和死亡。肿瘤多药耐药已成为癌症化疗成功的最大障碍^[31]。

许多化疗药物和放疗都能激活NF- κ B (nuclear factor kappa B) 通路。近年来基础研究和临床研究表

明, NF- κ B 通路的激活是肿瘤细胞产生耐药性的主要原因^[32]。研究表明, 黄芩苷可抑制 NF- κ B 激酶的激活, 是一种天然的 NF- κ B 抑制剂。当黄芩苷与其他化疗药物联合使用时, 它抑制肿瘤耐药性相关的基因和糖蛋白, 从而克服肿瘤细胞耐药性。

黄芩苷可增强多西他赛在乳腺癌细胞中的抗肿瘤活性, 减轻耐药性。对人乳腺癌 MDA-MB-231 和 4T1 细胞株, 黄芩苷与现有化疗药物多西他赛联合用药, 产生协同效应, 增强细胞毒性, 提高了细胞对多西他赛的敏感性^[33]。这可能是由于黄芩苷抑制 NF- κ B 和生存素、Bcl-2 等 NF- κ B 所调控的抗凋亡蛋白水平, 减轻多西他赛引起的 NF- κ B 通路的异常激活。黄芩苷与多西他赛协同用药, 在不增加毒性的情况下减轻化疗耐药, 可用作乳腺癌的辅助化疗。

多柔比星与黄芩苷合用可以明显协同抑制白血病 HL-60/DOX 细胞的生长^[34]。黄芩苷对白血病细胞具有较好的生长抑制作用, 并抑制多柔比星耐药。小剂量黄芩苷 (5 和 10 mol·L⁻¹) 可通过增加细胞内多柔比星的积累, 抑制 HL-60/DOX 细胞的生长, 与多柔比星产生协同作用。有研究表明, 黄芩苷可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 随后抑制肺耐药相关蛋白 (lung resistance-related protein, LRP)、Bcl-2 等多重耐药性相关基因及抗凋亡基因的表达, 提高多柔比星在 HL-60/DOX 细胞内的蓄积进而发挥作用^[35]。

顺铂是一种目前用于治疗多种癌症的关键化疗药物, 主要通过产生脱氧核糖核酸-铂复合物和随后的脱氧核糖核酸损伤反应在肿瘤细胞中发挥细胞毒性作用^[36,37]。但肿瘤对药物产生耐药性会导致化疗失败, 是临床治疗面临的一大障碍。黄芩苷通过下调微管亲和性调控激酶 2 (microtubule-affinity regulating kinase 2, MARK2) 和 p-Akt, 降低肺癌对顺铂的耐药性^[38]。黄芩苷和顺铂具有协同抑制人肺癌细胞增殖和侵袭的作用, 无论肺癌细胞是否已经对顺铂产生耐药性, 黄芩苷都会增加肺癌细胞对顺铂的敏感度并降低其耐药性。与正常 A549 肺癌细胞相比, 顺铂耐药的 A549 肺癌细胞的 MARK2 和 p-Akt 表达明显更高, 黄芩苷呈剂量依赖性显著降低 MARK2 和 p-Akt 在顺铂耐药细胞中的表达, 可能通过抑制药物外流、下调耐药蛋白表达、促进细胞凋亡和抑制细胞增殖等方式减轻肺癌顺铂的耐药性^[39]。这表明黄芩苷是一种极具前景的降低顺铂耐药性的药物。

6 调控肿瘤相关炎症微环境

目前普遍认为促肿瘤性炎症是癌症的标志之一^[40]。炎症是癌症的诱因和后果, 炎症环境加速肿瘤微环境的形成, 有利于基因组突变和其他致癌作用。

据估计, 大约 25% 的癌症与慢性炎症和感染存在病因学联系^[41]。大量研究报道了黄芩苷的潜在抗炎特性和可能存在的机制。

所有已知的癌症特征都涉及 NF- κ B 通路的激活。NF- κ B 作为炎症反应的重要转录因子, 是联系慢性炎症与癌症的重要分子之一^[42]。众多研究表明, 黄芩苷是一种活性较强的 NF- κ B 激活抑制剂^[43,44]。常规炎症反应由多种细胞因子介导, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 是关键促炎细胞因子。在乳腺癌细胞中, 黄芩苷抑制了 TNF- α 和 IL-1 β 的表达, 并通过 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 激酶活性抑制 NF- κ B 通路的活化, 达到减缓乳腺癌发展的作用^[45]。MAPK-p38 信号通路在调控炎症微环境中发挥着重要作用。黄芩苷可呈剂量依赖性抑制 MAPK-p38 信号通路, 降低动脉粥样硬化诱导的 IL-6、TNF- α 、sVE-钙黏蛋白等炎症细胞因子水平, 发挥抗炎作用^[46]。

皮肤癌是常见恶性肿瘤之一, 阳光中的紫外线 (UV) 可直接损伤皮肤细胞 DNA, 改变多种细胞因子和炎症介质表达, 是皮肤癌发生发展的重要危险因素^[47]。紫外线照射激活炎症过程被认为是皮肤癌发生发展的关键介质。黄芩苷可起到抗炎作用, 在小鼠角质形成细胞中显著降低紫外线照射后的炎症和细胞死亡。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 通路参与了由紫外线照射介导的炎症过程, 诱导炎症关键调节因子 COX2 的激活。黄芩苷通过调节 TLR4 信号, 抑制炎症级联反应, 并通过减少髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、诱生型 NOS (inducible NOS, iNOS) 等多种炎症生物标志物水平发挥抗炎作用^[48]。以上结果显示, 黄芩苷在预防皮肤癌方面的巨大潜力。

7 调控氧化应激预防肿瘤发生

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用处于失衡的状态, 会对机体产生细胞基因组损伤、细胞膜通透性流动性改变等负面作用^[49]。研究表明, 肿瘤高危人群常处于低抗氧化状态, 体内会存在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的蓄积, 高水平 ROS 则会作用于生物大分子, 成为肿瘤等疾病发生的重要推动力。同时, 氧化应激的失调在肿瘤的发生发展、侵袭转移和化疗耐药方面发挥着重要作用^[50,51]。抗氧化剂可调控人体内氧化应激水平, 从而发挥肿瘤预防作用。

黄酮类化合物因其结构中含有酚羟基, 普遍具有较好的抗氧化能力^[52], 具有干预肿瘤发生的前景。黄芩苷含有 2 个酚羟基, 可充当氢或电子供体, 具有较强的抗氧化作用。

紫外线辐射通过产生 ROS 降低细胞的抗氧化状态, 导致氧化应激。黄芩苷具有光保护活性, 抑制 ROS 和 ROS 介导的细胞损伤, 从而抑制紫外线辐射的致癌作用^[53]。黄芩苷在体内的代谢产物黄芩素同样具备较强的抗氧化作用^[54]。

值得注意的是, 肿瘤细胞中高水平的 ROS 可引起肿瘤细胞自噬与凋亡。有报道称黄芩苷对氧自由基损伤的人神经母细胞瘤细胞具有保护作用, 可减轻氧自由基造成的损伤、抑制细胞的凋亡^[55]。这提示黄芩苷的抗氧化能力, 在肿瘤发生发展过程中可能扮演两种作用, 即在癌前病变阶段通过调节氧化应激起到化学预防作用, 在癌症发生后通过降低肿瘤细胞内部氧化应激水平对肿瘤细胞起到保护作用。

黄芩苷的抗氧化作用在肿瘤治疗, 特别是与其他药物联用时可能发挥负面影响。因此, 临床使用黄芩苷治疗时需要考虑肿瘤发生发展不同阶段, 根据药物经济学决定具体用药。同时, 目前关于黄芩苷与氧化应激的研究大多局限于中枢系统疾病领域, 其作为抗

氧化剂在肿瘤预防领域的应用还有待进一步研究。

8 总结与展望

恶性肿瘤严重危害人类健康, 虽然目前临床可通过手术、放化疗和细胞疗法等多种方式治疗, 但复发率较高, 治愈率不理想, 不良反应较严重。因此, 寻找新颖高效低毒的抗肿瘤药物已成为国内外研究的重点。作为传统中草药黄芩的有效成分之一, 黄芩苷的药效十分广泛, 其临床应用价值有待进一步开发。

近年来研究表明, 黄芩苷是一种理想的抗肿瘤药物, 可在体内外抑制多种类型肿瘤的发生发展、浸润、转移, 具有温和的抗肿瘤药理活性 (表 1)。

但目前, 多数黄芩苷抗肿瘤作用的研究局限于细胞和动物实验。由于黄芩苷作用位点较多, 药理机制尚不完全清楚, 同时较差的水溶性及脂溶性导致生物利用度较低, 限制了其疗效。黄芩苷在临床上的应用价值、用药剂量及用药方式还有待进一步探究, 多角度的认识、改造、应用黄芩苷还有待研究者进一步探索 (图 2)。

Table 1 Advances in therapy by baicalin for cancer. JNK: c-Jun N-terminal kinase; Foxo1: Forkhead box protein O1; BIM: Bcl-2 interacting mediator of cell death; PKC: Protein kinase C; STAT: Signal transducer and activator of transcription; NSCLC: Non-small cell lung cancer; SIRT1: Activation of the sirtuin 1 gene; AMPK: Adenosine monophosphate-activated protein kinase gene; PBK/TOPK: PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase; Akt: Protein kinase B; CDK: Cyclin dependent kinase; NF- κ B: Nuclear factor kappa B; AML: Acute myeloid leukaemia; PI3K: Phosphatidylinositol 3 kinase; IC₅₀: Half maximal inhibitory concentration

No.	Indication	Cell line	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹ (24 h)	Target
1	Pancreatic cancer	SW1990	<160	JNK/Foxo1/BIM
2	Liver cancer	HepG2 & SMMC-7721	<40	Intrinsic caspase
3	Colon cancer	DLD1 & HCT-116	<40	Wnt
4	Cervical cancer	HeLa & SiHa	<30	PKC/STAT3
5	NSCLC	H1299	<80	SIRT1/AMPK
6	Lung cancer	H441	<400 (48 h)	PBK/TOPK
7	Osteosarcoma	U-2 OS	<100	Akt/CDK4
8	Breast cancer	4T1	<40	NF- κ B
9	AML	HL-60 & HL-60/DOX	<30	PI3K/Akt

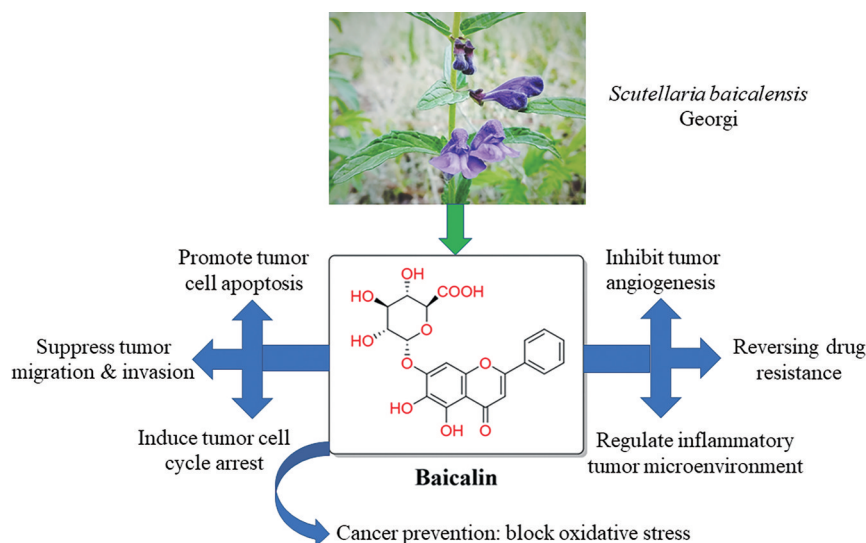


Figure 2 Antitumor activity of baicalin

作者贡献: 孔邦彦负责综述的文献调研与撰写; 魏立彬和郭青龙负责论文的指导和审阅。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Li C, Zhou L, Lin G, et al. Contents of major bioactive flavones in proprietary traditional Chinese medicine products and reference herb of Radix Scutellariae [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 50: 298-306.
- [2] Liu ZM, Ma YM, Wang TM, et al. *In vitro* metabolic interconversion between baicalin and baicalein in the liver, kidney, intestine and bladder of rat [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2008, 43: 664-668.
- [3] Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging*, 2016, 8: 603-619.
- [4] Huang Q, Zhang J, Peng J, et al. Effect of baicalin on proliferation and apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 5645-5654.
- [5] Yu Y, Pei M, Li L. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells *in vitro* and suppresses tumor growth *in vivo* [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 8958.
- [6] Jia YM, Chen LR, Guo SJ, et al. Baicalin induced colon cancer cells apoptosis through miR-217/DKK1-mediated inhibition of Wnt signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46: 1693-1700.
- [7] Yin P, Wang W, Zhang ZB, et al. Wnt signaling in human and mouse breast cancer: focusing on Wnt ligands, receptors and antagonists [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109: 3368-3375.
- [8] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36: 1461-1473.
- [9] Ren X, Zhang YB, Li CL, et al. Enhancement of baicalin by hexamethylene bisacetamide on the induction of apoptosis contributes to simultaneous activation of the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human leukemia cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30: 2071-2080.
- [10] Zhou W, Yu X, Sun S, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 indicates poor prognosis in glioma recurrence [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109369.
- [11] Wang Q, Xu H, Zhao X. Baicalin inhibits human cervical cancer cells by suppressing protein kinase C/signal transducer and activator of transcription (PKC/STAT3) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1955.
- [12] Zhang Y, Fu QS, Liu W, et al. Inhibitory effect of baicalin on invasion of cervical cancer HeLa cells and its mechanism [J]. *Xi'an Jiaotong Univ Med Sci (西安交通大学大学学报 (医学版))*, 2016, 37: 599-603.
- [13] Han YH, Kee JY, Kim DS, et al. Arctii Fructus inhibits colorectal cancer cell proliferation and MMPs mediated invasion *via* AMPK [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45: 1309-1325.
- [14] You JW, Cheng J, Yu B, et al. Baicalin, a Chinese herbal medicine, inhibits the proliferation and migration of human non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cells, A549 and H1299, by activating the SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2126-2133.
- [15] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166: 21-45.
- [16] Santamaria PG, Moreno-Bueno G, Portillo F, et al. EMT: present and future in clinical oncology [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11: 718-738.
- [17] Liu DK, Dong HF, Liu RF, et al. Baicalin inhibits the TGF- β 1/p-Smad3 pathway to suppress epithelial-mesenchymal transition-induced metastasis in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 11: 2863-2872.
- [18] Avila-Carrasco L, Majano P, Sánchez-Tomé JA, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 715.
- [19] Ingham M, Schwartz GK. Cell-cycle therapeutics come of age [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2949-2959.
- [20] Diao X, Yang DF, Chen Y, et al. Baicalin suppresses lung cancer growth by targeting PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20181692.
- [21] Yang B, Bai H, Sa Y, et al. Inhibiting EMT, stemness and cell cycle involved in baicalin-induced growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11: 2303-2317.
- [22] Gao J, Morgan WA, Sanchez-Medina A, et al. The ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* and the active compounds induce cell cycle arrest and apoptosis including upregulation of p53 and Bax in human lung cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 254: 221-228.
- [23] Liu Y, Hong Z, Chen P, et al. Baicalin inhibits growth and induces apoptosis of human osteosarcoma cells by suppressing the AKT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18: 3188-3194.
- [24] Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: at the bench and bedside [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132.
- [25] Zhang B, Li YL, Zhao JL, et al. Hypoxia-inducible factor-1 promotes cancer progression through activating AKT/cyclin D1 signaling pathway in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1-9.
- [26] Zirlik K, Duyster J. Anti-angiogenics: current situation and future perspectives [J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41: 166-171.
- [27] Teleanu RI, Chircov C, Grumezescu AM, et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 9: 84.
- [28] Morse MA, Sun W, Kim R, et al. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 912-920.
- [29] Wang N, Feng YB, Tan HY, et al. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 309-318.

- [30] Zhu DQ, Wang SS, Lawless J, et al. Dose dependent dual effect of baicalin and Herb Huang Qin extract on angiogenesis [J]. PLoS One, 2016, 11: e0167125.
- [31] Al-Akra L, Bae DH, Leck LL, et al. The biochemical and molecular mechanisms involved in the role of tumor micro-environment stress in development of drug resistance [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2019, 1863: 1390-1397.
- [32] Monisha J, Padmavathi G, Roy NK, et al. NF- κ B blockers gifted by mother nature: prospectives in cancer cell chemosensitization [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22: 4173-4200.
- [33] Zeng AQ, Liang X, Zhu SM, et al. Baicalin, a potent inhibitor of NF- κ B signaling pathway, enhances chemosensitivity of breast cancer cells to docetaxel and inhibits tumor growth and metastasis both *in vitro* and *in vivo* [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 879.
- [34] Zheng J, Asakawa T, Chen YY, et al. Synergistic effect of baicalin and adriamycin in resistant HL-60/ADM leukaemia cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43: 419.
- [35] Zheng J, Hu JD, Chen YY, et al. Baicalin induces apoptosis in leukemia HL-60/ADR cells *via* possible down-regulation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13: 1119.
- [36] Ghosh S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug [J]. Bioorg Chem, 2019, 88: 102925.
- [37] Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy [J]. Radiol Oncol, 2019, 53: 148-158.
- [38] Xu ZW, Mei J, Tan Y. Baicalin attenuates DDP (cisplatin) resistance in lung cancer by downregulating MARK2 and p-Akt [J]. Int J Oncol, 2016, 50: 93.
- [39] Li JH, Luo N, Zhong MZ, et al. Inhibition of microRNA-196a might reverse cisplatin resistance of A549/DDP non-small-cell lung cancer cell line [J]. Tumour Biol, 2016, 37: 2387-2394.
- [40] Capece D, Verzella D, Tessitore A, et al. Cancer secretome and inflammation: the bright and the dark sides of NF- κ B [J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 78: 51-61.
- [41] Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials [J]. Int J Cancer, 2007, 121: 2373-2380.
- [42] Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18: 309-324.
- [43] Zeng LX, Dong JC, Yu WQ, et al. Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF- κ B activation in cigarette smoke induced inflammatory models [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23: 411-419.
- [44] Guo MY, Zhang NS, Li DP, et al. Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 6: 125-130.
- [45] Gao Y, Liu H, Wang HZ, et al. Baicalin inhibits breast cancer development *via* inhibiting I κ B kinase activation *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Oncol, 2018, 53: 2727-2736.
- [46] Wu YL, Wang F, Fan LH, et al. Baicalin alleviates atherosclerosis by relieving oxidative stress and inflammatory responses *via* inactivating the NF-kappa B and p38 MAPK signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 1673-1679.
- [47] Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet radiation exposure and its impact on skin cancer risk [J]. Semin Oncol Nurs, 2016, 32: 241-254.
- [48] Sherwani MA, Yang K, Jani A, et al. Protective effect of baicalin against TLR4-mediated UVA-induced skin inflammation [J]. Photochem Photobiol, 2019, 95: 605-611.
- [49] Mansoorali KP, Prakash T, Kotresha D, et al. Cerebroprotective effect of *Eclipta alba* against global model of cerebral ischemia induced oxidative stress in rats [J]. Phytomedicine, 2012, 19: 1108-1116.
- [50] Gill JG, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer, oxidative stress, and metastasis [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2016, 81: 163-175.
- [51] Pickering AM, Linder RA, Zhang H, et al. Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 $\alpha\beta$ regulator are required for adaptation to oxidative stress [J]. J Biol Chem, 2012, 287: 10021-10031.
- [52] Ng TB, Liu F, Wang ZT. Antioxidative activity of natural products from plants [J]. Life Sci, 2000, 66: 709-723.
- [53] Ricardo B, Neena P, Jorge Suárez-Pérez, et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals [J]. Antioxidants (Basel), 2015, 4: 248-268.
- [54] Gao Z, Huang K, Yang X, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1472: 643-650.
- [55] Chen HY, Geng M, Hu YZ, et al. Effects of baicalin against oxidative stress injury of SH-SY₅Y cells by up-regulating SIRT1 [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2011, 46: 1039-1044.