DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.10.029

天然化合物通过抑制 VEGF 抗血管生成抗肿瘤的研究进展

赵宁宁[1,2],胡亦杨[1,2],谢瑛莹[1,2],马纯政[1],刘培民[1],李东东[1],张娟[1,2]
(1.河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;2.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450046)

摘要:恶性肿瘤是严重危害人类身体健康的疾病。血管生成是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)被广泛认为是血管生成的主要调节因子,在血管生成过程中发挥极其重要的作用。靶向 VEGF 及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)可减少肿瘤内血管的新生,有助于抑制肿瘤的侵袭、增殖和转移,是目前医学研究热点的重要领域之一。天然化合物被广泛定义为由生物体产生的化学物质,其拥有独特的化学多样性,来源广泛,具有多靶点、多机制、多途径及不良反应小等特点。现代研究证实,天然化合物可通过抑制 VEGF 抗血管生成发挥抗肿瘤的作用,且治疗优势显著,可有效抑制肿瘤发生发展及改善患者生存质量。将天然化合物通过抑制 VEGF 抗血管生成抗肿瘤的相关研究进行归纳总结,梳理 VEGF/VEGFR 信号通路主要作用机制,以期为临床恶性肿瘤治疗策略的优化提供借鉴与参考。

关键词:天然化合物;恶性肿瘤;VEGF;血管生成;研究进展
中图分类号:R282.71;R273 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)10-0155-07

Research Progress on Anti – Angiogenesis and Anti – Tumor of Natural Compounds by Inhibiting VEGF

ZHAO Ningning[1,2],HU Yiyang[1,2],XIE Yingying[1,2], MA Chunzheng[1],LIU Peimin[1],LI Dongdong[1],ZHANG Juan[1,2]
(1. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
2. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Malignant tumor is a disease that seriously endangers human health. Angiogenesis is one of the important mechanisms of the occurrence and development of malignant tumors. Vascular endothelial growth factor(VEGF) is widely regarded as the main regulator of angiogenesis and plays an extremely important role in the process of angiogenesis. Targeting VEGF and vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR) can reduce angiogenesis in tumor and help to inhibit tumor invasion,proliferation and metastasis,which is one of the important fields of medical research. Natural compounds are widely defined as chemical substances produced by organisms,which have unique chemical diversity,wide sources,multi – targets,multi – mechanisms,multi – channels,low toxic and side effects. Modern studies have confirmed that natural compounds exert an anti – tumor effect on inhibiting angiogenesis by inhibiting VEGF,and natural compounds have obvious therapeutic advantages for malignant tumors,which can effectively inhibit the occurrence and development of tumors and improve the quality of life of cancer patients. In this paper,the related research of natural compounds on anti – angiogenesis and anti – tumor through inhibiting VEGF was summarized,and the main mechanism of VEGF/VEGFR signaling pathway was combed,so as to provide reference for the optimization of clinical malignant tumor treatment strategy.

Keywords:natural compounds;malignant tumor;VEGF;angiogenesis;research progress

在全球范围内,恶性肿瘤发病率和病死率高,严重危害人类身体健康[1-3]。手术治疗、放射治疗和化学治疗作为目前癌症的常规治疗方法,虽然效果显著,但手术创伤、药物不良反应和耐药性的存在严重影响患者的治疗依从性、生活质量和治疗效果[4-5],故恶性肿瘤治疗方案的优化和靶点的发现势在必行。现代研究发现,血管生成为癌细胞的侵袭转移和增殖创造有利条件[6],血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)被广泛认为是血管生成的主要调节因子,在调节血管生成中起关键作用[7]。天然化合物来源广泛,具有多靶点、多机制、多途径及不良反应小等特点[8-9],可通过抑制 VEGF 抗血管生成发挥抗肿瘤的作用,对于降低抗肿瘤药物毒性及协同作用方面具有独特优势[10],从中药中筛选和开发的通过抑制 VEGF 抗血管生成抗肿瘤药物有很大潜力。现将天然化合物通过抑制 VEGF 抗血管生成抗肿瘤的相关研究进行归纳总结,梳理主要作用机制,以期为临床恶性肿瘤治疗策略的优化提供借鉴与参考。

1 抑制 VEGF 抗血管生成的机制

血管生成过程复杂,与多种因子相关,如 VEGF、血小板衍

基金项目:国家自然科学基金项目(82204981);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG – ZYX06 – 202145);河南省中医药科学研究专项(2021JDZX2002,20 – 21ZY2115);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ07,2023BSJJ02);河南中医药大学研究生科研创新项目(2022KYCX057,2023KYCX043,2023KYCX051)
作者简介:赵宁宁(1998 –),女,河南周口人,硕士在读,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。
通讯作者:张娟(1982 –),女,河南安阳人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail:cancer126@126.com。
李东东(1989 –),男,河南开封人,主治医师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail:dongdongli2018@126.com。

生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)等,其中,VEGF是一种血管内皮细胞关键生存因子和有丝分裂原,被广泛认为是血管生成的主要调节因子[7],VEGF家族由VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor,PlGF)5种分泌蛋白组成,其通过与氨酸激酶受体结合来实现细胞内的信号转导。由于VEGF-A在调节血管生成和疾病中的主导作用,因此VEGF通常指的是VEGF-A,在缺氧条件下,缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)可以上调VEGF,VEGF可与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)1和VEGFR2结合促进血管生成,由于VEGFR2是介导血管内皮细胞中大多数VEGF信号的主要受体,故VEGF主要与VEGFR2结合,促进内皮细胞迁移和有丝分裂。VEGF与VEGFR2结合后,胞内信号转导区的酪氨酸随即发生磷酸化,一是可以激活Raf激酶-丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase,MEK)-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路,促进内皮细胞增殖;二是可以激活磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B信号通路(PI3K-AKT signaling pathway,PI3K/AKT),促进内皮细胞存活及增加血管通透性,同时,也可以激活p38 MAPK信号,进而触发肌动蛋白重组并促进内皮细胞的迁移。各通路的激活共同促进细胞分裂增殖、血管通透性增加及血管重构[11-12],进而促进肿瘤生长和进展。因此,抑制肿瘤血管生成的关键在于阻断VEGF与VEGFR结合或下调其两者表达[13]。见插页XXⅣ图1。

2 抑制VEGF抗血管生成与恶性肿瘤的关系

恶性肿瘤的发生与体细胞发生“意外”的突变、抑癌基因的功能失活突变(loss-of-function,LOH)和原癌基因的功能获得突变(gain-of-function,GOF)、上皮防御癌症能力及与血液系统建立联系密切相关。其中,建立肿瘤自身的血管系统、连接血液循环是肿瘤生长和转移的前提,这不仅可以为肿瘤细胞供氧,同时也可以源源不断将血液中的营养物质输送给克隆内部的肿瘤细胞,此外,肿瘤血管还可以不断地将癌细胞输送给新的组织和器官,肿瘤的血管生成支撑着几乎所有实体肿瘤的生长和转移[14]。1971年,Jodah Folkman教授提出肿瘤新生血管学说,认为VEGF在调节血管生成中起关键作用,多项研究证实,通过抑制VEGF抗血管生成可引起肿瘤的休眠,抑制肿瘤的发展与转移,肿瘤血管生成后被确认为恶性肿瘤的重要治疗靶点之一,促成后来一系列的抗血管生成药的诞生[15-16]。选择靶向VEGF和VEGFR蛋白的抗体药物、VEGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)以及免疫调节剂等,可以阻断VEGF和VEGFR之间相互作用及阻断下游信号转导来抑制肿瘤血管生成,有助于抑制肿瘤增殖、侵袭和转移,从而实现抗肿瘤的目的[17-18]。目前临床上已经有许多抗血管新生单体纳入到对肿瘤的治疗中,例如,贝伐珠单抗(bevacizumab,avastin)于2004年成为FDA批准的首个抗VEGF单克隆抗体,通过竞争性结合VEGF-A,阻止VEGF-A与其受体结合,发挥抑制血管生成抗肿瘤的目的,其被证实在结直肠癌、非小细胞肺癌和乳腺癌中具有较好的临床疗效[19]。常见的VEGFR-TKIs包括阿帕替尼、安罗替尼、尼达尼布、呋喹替尼、索拉非尼等,上述抗血管生成药物与化疗、放疗、免疫抑制剂等治疗手段联用可以增强疗效,发挥协同治疗效果。举例来说,安罗替尼作为中国原研小分子多靶点TKI,可通过靶向VEGFR、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FG-FR)及c-Kit等多个靶点,发挥抗肿瘤血管新生及抑制肿瘤生长的双重作用[20],当安罗替尼与PD-1/PD-L1抑制剂联合使用时具有显著的协同治疗效果,可通过抑制AKT通路下调血管内皮细胞上PD-L1表达,调节免疫微环境,发挥对非小细胞肺癌的抗肿瘤疗效[21]。当安罗替尼联合伊立替康治疗小细胞肺癌时可以降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)2、VEGF、TGF-β1等血清指标,缓解疾病症状与维持病情稳定,且可延长患者生存期,临床效果更好[22]。当安罗替尼联合放疗治疗局部中晚期宫颈鳞癌时安全且肿瘤缓解率好,具有提升肿瘤放疗效果的协同作用[23]。

3 天然化合物通过抑制VEGF抗血管生成抗肿瘤

3.1 生物碱类化合物 研究发现槐果碱具有抑制结肠癌细胞增殖和迁移的作用,可以抑制HCT116和SW620细胞上清中VEGF家族细胞因子的分泌,明显下调VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D表达水平,进一步探索槐果碱抑制结直肠癌细胞迁移的机制发现,

槐果碱可能通过抑制MEK、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)和VEGF通路对结直肠癌细胞表现出抗迁移作用[24]。体外实验证实马钱子碱呈剂量和时间依赖的方式抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞的生长,促进早期凋亡细胞的增加,且随着浓度的增加,可以减少管道结构形成的数目、节点数及血管分支数,提示马钱子碱可以抑制血管生成拟态的形成,其机制可能与马钱子碱下调VEGF、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin,VE-cadherin)、促红细胞生成素产生肝细胞受体A2(Erythropoietin-producing hepatocellular A2,EphA2)、MMP-9及MMP-2等的表达有关[25]。荜茇明碱可作用于Lewis肺癌小鼠发挥抗肿瘤生长的作用,不仅能够显著下调血清中VEGF和TGF-β1的水平,而且可以降低肿瘤组织中TGF-β1、ERK1/2、MEK、p-ERK1/2的蛋白表达,从而发挥抗肿瘤血管生成和迁移的作用[26]。白屈菜碱可以减少肺癌移植瘤小鼠肿瘤组织的VEGF表达,降低该小鼠模型的微血管密度,从而阻断血管新生达到抗肿瘤作用[27]。川芎嗪被证实对H22肝癌小鼠实体瘤的生长具有一定的抑制作用,作用机制可能与其上调抑癌基因Kruppel样因子(Kruppel-likefactor 4,KLF4)表达,进而下调VEGF表达并且上调含1型凝血酶敏感蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1,ADAMTS1)表达,进而抑制肿瘤血管生成有关[28]。白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇都可以降低VEGF、MMP的表达,且前者优于后者,考虑白蛋白结合型紫杉醇以人血白蛋白为载体,可通过进入微血管与蛋白二聚体结合而稳定微血管,发挥降低新血管形成及肿瘤转移的作用[29]。

3.2 萜类化合物 研究发现紫丁香苷具有抗血管生成活性,反向分子对接研究显示紫丁香苷可能是通过抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase,DHFR)、VEGFR2、TGF-βR1和MMP-2抗血管生成,其中,紫丁香苷与DHFR结合最强,并在一定程度上与TGF-βR1、VEGFR2和MMP-2结合,提示了紫丁香苷是一种多靶点抑制血管新生抗肿瘤的化合物[30]。有研究证实了穿心莲内酯可显著抑制p300 HAT活性,减弱反式激活蛋白的乙酰化和结合,抑制环氧合酶(cyclooxygenase-2,COX-2)的表达,还可抑制VEGF诱导的COX活化,且以剂量依赖性方式抑制VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVEC)的迁移和侵袭,从而发挥抑制乳腺癌细胞的增殖和血管生成的作用[31]。土槿皮乙酸在

体外可以抑制食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)细胞的增殖和侵袭,诱导 ESCC 细胞凋亡,进一步体内研究发现土槿皮乙酸能够抑制 ESCC 小鼠的生长,下调 MMP-2、MMP-3、MMP-9、Ki67、CD43 和 VEGF-A 蛋白表达,同时,土槿皮乙酸具有抑制内皮细胞迁移的能力,以剂量依赖性方式显著降低 HUVEC 中 VEGF 和 VEGFR 的蛋白表达,此外,土槿皮乙酸在 ESCC 中的 CD147 过表达后能够发挥抗肿瘤作用,在 CD147 敲低后,可以显著降低 Ki67、VEGF-A、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的表达[32]。地榆皂苷Ⅱ可能是通过阻断 AKT 信号通路显著降低 VEGF 或 bFGF 诱导的 ERK 磷酸化,从而能显著抑制 HUVEC 的增殖迁移、小管形成及主动脉环微血管的生长[33]。

3.3 皂苷类化合物 人参皂苷 Rg3 呈剂量依赖性方式显著提高肿瘤小鼠的免疫功能及抑制肿瘤血管生成,与顺铂有协同作用,其可能机制是提高 CD_3^+、CD_4^+ 水平,降低 CD_8^+ 水平,进而显著提高肿瘤小鼠的免疫功能,同时下调小鼠肿瘤组织中 MMP-2、MMP-9、VEGF 蛋白表达量,抑制肿瘤血管微血管密度,从而有效抑制 H22 肝癌细胞的侵袭转移[34]。王璇等[35]以斑马鱼胚胎为模型,对重楼皂苷 I 的发育毒性及抗血管新生活性进行研究,在较低质量浓度暴露条件下,重楼皂苷 I 不会引起斑马鱼肝脏和心脏表型出现明显变化,却能够显著抑制斑马鱼节间血管新生,进一步探究其机制发现,重楼皂苷 I 的抗血管生成活性系与 VEGF-A、EGFR、FGF2 等 10 个关键靶点的调节密切相关。重楼皂苷Ⅱ和人参皂苷 Rd 均能抑制 VEGF 诱导的 HUVEC 的增殖、迁移和成管功能,下调 HUVEC 自身释放的 VEGF 水平,抑制 VEGF 所刺激的病理性血管生成[36-37]。陈静等[38]通过体外实验证实黄芪总皂苷可作用于肺腺癌细胞发挥抗抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移及诱导其凋亡的作用,其机制可能与抑制 HIF-1α/VEGF 信号通路有关。用茶总苷(Tea saponins,TS)干预对铂类耐药卵巢癌细胞 OVCAR-3、A2780 和 CP70 的研究发现,TS 能够强选择性地抑制人卵巢癌细胞及保留正常细胞,可能通过外源性途径介导细胞凋亡,并通过 HIF-1α 依赖性途径降低 VEGF 蛋白表达,从而减少肿瘤诱导的血管新生[39]。体内体外实验证实桔梗皂苷(platycodin D,PD)通过 MAPK 的激活直接和间接地阻止 VEGF 及白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)诱导的血管生成[40]。同时,一项在 A549 细胞中的体外实验表明,PD 以剂量和时间依赖的方式调节 p53/VEGF/MMP-2 通路,抑制 A549 细胞增殖及诱导细胞凋亡[41]。研究显示麦冬皂苷 B(ophiopogeninB,OP-B)通过改善 A549 细胞之间的紧密蛋白连接,抑制了细胞内的上皮细胞-间充质转化,进而调节了细胞内的 EphA2/AKT/Raf/ERK 和 Src/FAK/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)通路,从而抑制了 A549 细胞在体外和体内的转移,同时,OP-B 通过抑制 VEGFR2/酪氨酸激酶受体(tyrosine-protein kinase receptor 2,Tie2)/AKT/PLC 和 EphA2 通路,抑制体内 A549 肿瘤的血管生成[42]。另外,有研究证实 OP-B 还可抑制 MHCC97-H 细胞的迁移、侵袭和血管生成,能显著增加 E-钙黏蛋白(E-cadherin,E-Cad)的表达,同时降低 N-钙黏蛋白、波形蛋白和 VEGF-A 的表达[43]。

3.4 黄酮类化合物 体外实验证实黄芩素以剂量依赖的方式直接与人结直肠癌细胞表面 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)稳定结合,下调下游信号分子 HIF-1α 及 VEGF 蛋白表达,同时体内试验证实黄芩素能降低肿瘤组织中 VEGF、CD31 和 MMP-2 的表达,提示黄芩素通过抑制 VEGF 抑制血管生成[44]。漆黄素能显著抑制结直肠癌患者来源类器官的增殖,通过上调 A 激酶锚定蛋白 12(A-kinase anchoring protein 12,AKAP12)显著降低 VEGF 水平和上皮细胞黏附分子水平抑制血管生成,从而发挥抗结直肠癌的作用[45]。异甘草素是一种 COX-2、膜结合型前列腺素 E2 合酶-1(microsomal prostaglandin E2 synthase-1,mPGES-1)和细胞色素 P450 4A11(CytochromeP450 4A11,CYP4A11)抑制剂,可以通过 AKT 信号通路下调胶质瘤细胞中 FGF-2、TGF-β 和 VEGF 的表达,从而阻断血管生成并诱导神经胶质瘤血管正常化[46]。严培虎等[47]以不同剂量金合欢素处理 GBC-SD 细胞,能通过降低 HIF-1α/VEGF 通路蛋白表达而抑制胆囊癌细胞增殖、迁移和侵袭,诱导胆囊癌细胞凋亡,抑制体内外血管生成及体内肿瘤生长。荔枝核总黄酮对直肠癌疗效显著,不仅可以显著降低直肠癌裸鼠瘤体体积,而且能改善微血管密度及降低 VEGF 表达,从而抑制肿瘤血管新生[48]。

3.5 酚类化合物 研究发现腹腔注射姜黄素能够通过抑制核因子 κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)下调 VEGF 及其下游因子 Notch 和 HIF-1 的表达,从而发挥抑制血管生成抗肺癌的作用[49]。陈彩萍等[50]研究发现姜黄素通过时间及剂量依赖的方式抑制 Hep G2 细胞,在某种程度上能够上调肝癌细胞 miR-29 表达进而下调 VEGF 表达,从而调控肝癌细胞生物学过程。研究发现丹参素能够显著抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织中 VEGF 表达水平,促进肿瘤脉管系统重塑,改善微循环,显著降低肿瘤缺氧,且对 Lewis 肺癌小鼠的放疗具有增敏作用[51]。有研究证实白藜芦醇(resveratrol,RES)通过抑制裸鼠模型中 STAT3、HIF-1α 和 VEGF 的表达部分抑制非小细胞肺癌,该研究表明 STAT3/HIF-1α/VEGF 通路可能裸鼠模型中是开发 RES 衍生的新化疗药物治疗非小细胞肺癌的候选靶点[52]。研究证实槲皮素可通过降低 VEGF-A、MMP-2 和 MMP-9 表达抑制食管癌细胞的侵袭和血管生成[53]。

3.6 醌类化合物 研究发现丹参酮ⅡA 可以通过下调 VEGFR/AKT 通路增强人非小细胞肺癌细胞对吉非替尼的敏感性,进一步体内研究发现,吉非替尼和丹参酮ⅡA 协同使用可以显著降低 p-VEGFR 和 p-AKT 表达水平,通过抑制 VEGFR/AKT 通路抑制非小细胞肺癌小鼠异种移植模型中的肿瘤生长[54]。有研究证实大黄素能显著增加三阴性乳腺癌细胞中的 SerRS 表达丝氨酰-tRNA 合成酶(seryl-tRNA synthetase,SerRS)的表达,从而降低 VEGFA 转录及抑制三阴性乳腺癌荷瘤小鼠的血管生成[55],也有研究认为,大黄素能够降低 HIF-1α mRNA 的表达水平,进而下调 VEGF mRNA 的表达,从而显著抑制人肝癌 Hep G2 细胞新生血管的形成[56]。体外实验证实白花丹素呈剂量依赖的方式显著抑制 PI3K-AKT、CXC 型趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor-4,CXCR4)和 CXCR 趋化因子受体 7(CXC chemokine receptor-7,CXCR7)的过表达,同时抑制基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1,SDF-1)诱导的 VEGF 活化,阻止血管生成信号通路的激活,从而抑制肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖和侵袭[57]。

3.7 多糖类化合物 有研究结果表明,黄芪多糖能抑制肺癌组织中 VEGF 和 EGFR 的表达,且证实具有浓度效应关系,可以改善免疫器官功能,有效抑制小鼠 Lewis 肺癌的生长和转移[58]。张玉穗等[59]研究半枝莲多糖不同给药方式对大鼠肝癌模型血管生成的影响发现,半枝莲多糖可具有抑制肝癌组织生长和血管生成的作用,其机制可能与 VEGF mRNA 和蛋白表达水平的下调有关,且肝动脉灌注的抗肿瘤效果优于口服。

3.8 其他天然化合物 蟾毒灵通过抑制血管内皮细胞中的

STAT3 信号通路介导 VEGF、PDGFA、E－选择素和 P－选择素等多种促血管生成因子的下调，从而抑制肿瘤血管新生[60]。辣椒素能够重新激活缺氧非小细胞肺癌细胞中的 p53－SMAR1 自动调节信号环，其中，p53 反式激活了 SMAR1，从而稳定了 p53，激活的 p53 通过促进 HIF－1α 的降解和抑制其转录来下调 HIF－1α，此外，p53－SMAR1 串扰通过抑制 COX－2 的表达抑制 HIF－1α 的核定位，从而下调 VEGF 的表达，最终抑制非小细胞癌诱导的血管生成[61]。彭朝阳等[62]研究发现五味子乙素可以通过 B 淋巴细胞瘤－2 基因（B－cell lymphoma－2，Bcl－2）/Bcl－2 相关蛋白（BCL2－Associated X，bax）介导的信号通路诱导肝癌细胞 HCCLM3 凋亡，也可通过降低 MMP－2 和 MMP－9 表达减弱肝癌细胞 HCCLM3 细胞侵袭，同时还可抑制血管新生因子 VEGF－A、EGF 和 bFGF 表达减少血管新成。韦燕飞等[63]成功建立体外肝癌 HepG2 细胞缺氧模型，发现白花丹醌在缺氧情况下可以抑制肝癌 HepG2 细胞的侵袭、增殖，以及诱导细胞凋亡，其机制可能与下调核转录因子 c－Myc、VEGFA、MMP－9 和碱性螺旋－环－螺旋转录因子 1（twist－related protein 1，TWIST1）等靶蛋白的表达有关。张志恒等[64]发现龙胆苦苷抑制 H22 肝癌小鼠肿瘤生长及血管生成的作用与提高 H22 肝癌小鼠免疫力，增加血清干扰素 γ（interferon－γ，IFN－γ）、白细胞介素－2（interleukin－2，IL－2）含量及抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活有关，其中，龙胆苦苷可降低瘤组织 bFGF、TGF－β、VEGF、p－PI3K 及 p－AKT 表达，提示龙胆苦苷对 H22 肝癌小鼠的血管生成具有抑制作用，同时，该研究发现龙胆苦苷对 H22 肝癌小鼠血管生成的抑制作用与抑制 PI3K/AKT 信号通路的活化有关。SAMERI S 等[65]研究发现水飞蓟宾以时间和剂量依赖性方式显著降低 CT26 细胞存活率，也可通过上调 Bax、Caspase－3、自噬相关蛋白5

表 1 通过抑制 VEGF 抗血管生成途径抗肿瘤天然化合物总结

类别	名称	来源	抑制 VEGF 方式	作用肿瘤	参考文献
生物碱类	槐果碱	sophora herb	下调 VEGF－A 及抑制 VEGF 通路	结直肠癌	[24]
	马钱子碱	马钱子	下调 VEGF	乳腺癌	[25]
	苹芰明碱	苹芰	下调 VEGF	肺癌	[26]
	白屈菜碱	白屈菜	减少 VEGF 表达	肺癌	[27]
	川芎嗪	川芎	上调 KLF4 表达，进而下调 VEGF 的表达	肝癌	[28]
	紫杉醇	短叶红豆杉	降低 VEGF	卵巢癌	[29]
萜类	紫丁香苷	刺五加、丁香等	靶向 VEGFR2，抑制 VEGF 与 VEGFR2 的结合		[30]
	穿心莲内酯	穿心莲	抑制 VEGF 信号通路	乳腺癌	[31]
	土槿皮乙酸	土槿皮	降低 VEGF 和 VEGF 的蛋白表达或在 CD147 敲低后降低 VEGF－A 的表达	食管癌	[32]
	地榆皂苷Ⅱ	Sanguisorba officinalis L	通过阻断 AKT 信号通路显著降低 VEGF 或 bFGF 诱导的 ERK 磷酸化		[33]
皂苷类	人参皂苷 Rg3	人参	下调 VEGF 蛋白表达	肝癌	[34]
	重楼皂苷Ⅰ	重楼	靶向 VEGF－A	肺腺癌	[35]
	重楼皂苷Ⅱ	重楼	抑制 VEGF		[36]
	人参皂苷 Rd	人参	抑制 VEGF		[37]
	黄芪皂苷	黄芪	抑制 HIF－1α/VEGF 信号通路	肺腺癌	[38]
	茶树种子总皂苷	茶树种子	通过 HIF－1α 依赖性途径降低 VEGF 蛋白表达	卵巢癌	[39]
	桔梗皂苷	桔梗	通过 MAPK 通路抑制 VEGF，或抑制 VEGF 通路		[40－41]
	麦冬皂苷 B	麦冬	抑制 VEGFR2 通路，降低 VEGF－A 的表达	肺腺癌，肝癌	[42－43]
黄酮类	黄芩素	黄芩	与 TLR4 结合，下调 HIF－1α 及 VEGF 蛋白表达	结直肠癌	[44]
	漆黄素	洋葱、黄瓜和草莓等	通过上调 AKAP12 显著降低 VEGF 水平	结直肠癌	[45]
	异甘草素	甘草	通过 AKT 信号通路下调 VEGF 表达	神经胶质瘤	[46]
	金合欢素	广泛存在于金合欢树、刺槐、菊花等植物	降低 HIF－1α 及 VEGF 蛋白表达	胆囊癌	[47]
	荔枝核总黄酮	荔枝核	降低 VEGF 表达	直肠癌	[48]
酚类	姜黄素	姜黄、莪蒁、郁金等	通过抑制 NF－κB 下调 VEGF 及其下游因子 Notch 和 HIF－1 的表达，还可通过上调肝癌细胞 miR－29 表达进而下调 VEGF 表达	肺癌，肝癌	[49－50]
	丹参素	丹参	抑制 VEGF 表达水平	肺癌	[51]
	白藜芦醇	多存在于虎杖、葡萄、蓝莓、覆盆子等植物	抑制 HIF－1α 和 VEGF 通路	非小细胞肺癌	[52]
	槲皮素	洋葱、茶和葡萄酒等	降低 VEGF－A 表达	食管癌	[53]
醌类	丹参酮ⅡA	丹参	抑制 VEGFR/AKT 通路	非小细胞肺癌	[54]
	大黄素	多存在于大黄、虎杖、何首乌等	增加 SerRS 的表达，从而降低 VEGF－A 转录，以及通过降低 HIF－1α mRNA 的表达水平，进而下调 VEGF mRNA 的表达	三阴性乳腺癌，肝癌	[55－56]
	白花丹素	白花丹	抑制 SDF－1 诱导的 VEGF 活化	肝癌	[57]
多糖类	黄芪多糖	黄芪	抑制 VEGF 表达	肺癌	[58]
	半枝莲多糖	半枝莲	下调 VEGF mRNA 和蛋白表达水平	肝癌	[59]
其他天然化合物	蟾毒灵	蟾酥	通过抑制 STAT3 信号通路，下调 VEGF	结直肠癌	[60]
	辣椒素	辣椒	通过抑制 COX－2 的表达抑制 HIF－1α 的核定位，从而下调 VEGF 的表达	非小细胞肺癌	[61]
	五味子乙素	北五味子	抑制 VEGF－A	肝癌	[62]
	白花丹醌	白花丹	抑制 VEGF、VEGFR2	结肠癌	[63]
	龙胆苦苷	龙胆草、秦艽	抑制 VEGF	肝癌	[64]
	水飞蓟宾	水飞蓟素	下调 VEGF	结直肠癌	[65]

(autophagy - related gene 5, ATG5)、自噬相关蛋白 7 (autophagy - related gene 7, ATG7)和 BECN1 基因的表达并下调 Bcl - 2 来强烈诱导细胞凋亡和自噬,同时,水飞蓟宾显著下调 COX - 2、HIF - 1α、VEGF、血管生成素(angiopoietin, Ang) - 2 和 Ang - 4 中的 mRNA 等血管生成基因的表达,除此之外,水飞蓟宾能够抑制 CT26 细胞的迁移,推测与水飞蓟宾下调 MMP - 2、MMP - 9、CCR - 2 和 CXCR - 4 的表达有关。见表 1。

4 结语与展望

肿瘤的发病率和病死率高,严重威胁人类生命健康,肿瘤的增殖、浸润与转移与血管生成密切相关,VEGF/VEGFR 通路是肿瘤血管生成的重要作用机制之一,目前临床通过抑制 VEGF 抗血管生成治疗肿瘤取得一定成果,已经有许多抗血管新生单体纳入到对肿瘤的治疗中,靶向 VEGF/VEGFR 信号途径的几种血管生成抑制剂已被批准用于治疗晚期肺癌,例如,首个被批准用于抑制血管生长的药物贝伐单抗和新型抗血管生成药物阿柏西普可以通过 VEGF 相竞争的组合来治疗转移性直肠癌,但单纯西药治疗不良反应明显且易耐药,影响临床治疗效果[19]。天然化合物具有来源广泛、资源丰富、疗效好、不良反应小等优势[7-8],越来越多研究发现天然化合物通过抑制 VEGF 抑制血管生成,对肺癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、食管癌等癌症具有良好抗癌活性[24,26,28-29,31,34],对于降低抗肿瘤药物毒性及协同作用方面具有独特优势,当协同其他治疗手段可以产生额外益处,如对放疗、化疗可产生增敏效果及减少耐药性[34,51,54]。但天然化合物具有时间和剂量依赖的局限性,在临床实践中尚没有被作为抗癌的主要治疗剂,因此,亟需明确天然化合物有效成分的潜在分子机制,开展更多减轻天然化合物局限性、增强抗癌活性的研究工作,提升天然化合物在抗癌治疗中的安全性和有效性,为临床开发更加有效、安全、价廉的抗肿瘤血管生成新药。

参考文献

[1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584 - 590.
[2] YOU L, LV Z, LI C, et al. Worldwide cancer statistics of adolescents and young adults in 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100255.
[3] 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.
[4] 蓝天,陆云燕,郭秋生. 重楼皂苷Ⅰ抗肿瘤作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(4):238 - 242.
[5] TOKUNAGA M, KUROKAWA Y, MACHIDA R, et al. Impact of postoperative complications on survival outcomes in patients with gastric cancer: exploratory analysis of a randomized controlled JCOG1001 trial[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 214 - 223.
[6] TSUI K H, WU M Y, LIN L T, et al. Disruption of mitochondrial homeostasis with artemisinin unravels anti - angiogenesis effects *via* auto - paracrine mechanisms[J]. Theranostics, 2019, 9(22): 6631 - 6645.
[7] RAMADAN W S, ZAHER D M, ALTAIE A M, et al. Potential therapeutic strategies for lung and breast cancers through understanding the anti - angiogenesis resistance mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 565.
[8] 周艾玲,王段珩,岳晓蕾,等. 中药多糖抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16): 236 - 246.
[9] 朱甜甜,刘培民,李东东. 天然化合物通过细胞焦亡途径抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(8): 126 - 130,276.
[10] 魏传梅,张金杰,李保院,等. 以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤天然化合物研究进展[J]. 中草药,2017,48(23): 5049 - 5056.
[11] HAWSE J R, SUBRAMANIAM M, CICEK M, et al. Endoxifen's molecular mechanisms of action are concentration dependent and different than that of other anti - estrogens[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54613.
[12] LIU G, CHEN T, DING Z, et al. Inhibition of FGF - FGFR and VEGF - VEGFR signalling in cancer treatment[J]. Cell Prolif, 2021, 54(4): e13009.
[13] 白媛媛,李洲强,邱汉波,等. 黄芪对肺癌的影响及潜在机制[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3): 138 - 141.
[14] VIMALRAJ S. A concise review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, angiopoietin, and HGF signalling in tumor angiogenesis with a focus on alternative approaches and future directions[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 221: 1428 - 1438.
[15] HU H, CHEN Y, TAN S, et al. The research progress of antiangiogenic therapy, immune therapy and tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 802846.
[16] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 30 - 39.
[17] 窦妍,姜达. 小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(1):56 - 62.
[18] GAO F, YANG C. Anti - VEGF/VEGFR2 monoclonal antibodies and their combinations with PD - 1/PD - L1 inhibitors in clinic[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2020, 20(1): 3 - 18.
[19] 马锐,夏海滨. 针对抗肿瘤血管生成的分子靶向治疗进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(3): 423 - 427.
[20] SYED Y Y. Anlotinib: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(10): 1057 - 1062.
[21] YANG Y L, LI L, JIANG Z S, et al. Anlotinib optimizes anti - tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD - 1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12): 2523 - 2532.
[22] 裴秀峰,贺川,李晓凤,等. 安罗替尼联合伊立替康治疗依托泊苷 + 顺铂方案进展后广泛期小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国医药导报,2023,20(32): 127 - 130.
[23] 杨林,殷洁,刘飞,等. 安罗替尼联合放疗治疗局部中晚期宫颈鳞癌的单臂临床Ⅰ和Ⅱ期试验[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,30(15): 937 - 940.
[24] WANG Q, WANG T, ZHU L, et al. Sophocarpine inhibits tumorgenesis of colorectal cancer *via* downregulation of MEK/ERK/VEGF pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(11): 1830 - 1838.
[25] 索明珠,李平,张梅,等. 马钱子碱抑制乳腺癌细胞体外血管生成拟态的形成及其可能机制研究[J]. 中国癌症杂志,2018,28(4): 241 - 247.
[26] 李洪霖,李雁. 荜茇明碱调控 TGF - β_1/ERK 信号通路抗肺癌作用机制研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5): 2149 - 2153.
[27] 金学军,卢楚沅. 白屈菜碱对小鼠肺癌细胞皮下移植瘤生长和血管生成的抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2024,50(3):612 - 619.
[28] 张占栋,马瑞,李瑞芳,等. 川芎嗪对 H22 肝癌小鼠血管生成及 KLF4/VEGF/ADAMTS1 通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(11): 1847 - 1850.
[29] 盛亚军,单雪,赵相军,等. 不同剂型紫杉醇联合卡铂对卵巢癌患者疗效分析[J]. 中国医药科学,2023,13(24): 82 - 86.
[30] AVENTURADO C A, BILLONES J B, VASQUEZ R D, et al. In ovo and in silico evaluation of the anti - angiogenic potential of syringin[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5189 - 5204.

[31] PENG Y, WANG Y, TANG N, et al. Correction: Andrographolide inhibits breast cancer through suppressing COX-2 expression and angiogenesis *via* inactivation of p300 signaling and VEGF pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 241.

[32] YIN Z, CAI H, WANG Z, et al. Pseudolaric acid B inhibits proliferation, invasion, and angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma through regulating CD147 [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4561-4573.

[33] NAM S H, LKHAGVASUREN K, SEO H W, et al. Antiangiogenic effects of ziyuglycoside Ⅱ, a major active compound of *Sanguisorba officinalis* L [J]. Phytother Res, 2017, 31(9): 1449-1456.

[34] 王爱红, 赵菊梅, 杜娟, 等. 人参皂苷 Rg3 联合顺铂抑制小鼠肝细胞癌转移及微血管生成的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 82-87.

[35] 王璇, 陈林珍, 林瑞超, 等. 重楼皂苷Ⅰ对斑马鱼发育毒性、抗血管新生活性及其机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4548-4555.

[36] ZHANG E, SHI H, YANG L, et al. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. Oncol Rep, 2017, 38(1): 359-367.

[37] XIAO X, YANG M, XIAO J G, et al. *Paris* Saponin Ⅱ suppresses the growth of human ovarian cancer xenografts *via* modulating VEGF-mediated angiogenesis and tumor cell migration [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(4): 807-818.

[38] 陈静, 田伟平, 韦小白. 黄芪总皂苷对肺腺癌细胞增殖、迁移、凋亡能力及 HIF-1α/VEGF 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2023, 63(23): 11-14.

[39] JIA L Y, WU X J, GAO Y, et al. Inhibitory effects of total triterpenoid saponins isolated from the seeds of the tea plant (*Camellia sinensis*) on human ovarian cancer cells [J]. Molecules, 2017, 22(10): E1649.

[40] SON J A, LEE S K, PARK J, et al. Platycodin D inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by blocking the activation of mitogen-activated protein kinases and the production of interleukin-8 [J]. Am J Chin Med, 2022, 50(6): 1645-1661.

[41] LI J R, MA A P, LAN W B, et al. *Platycodon* D-induced A549 cell apoptosis through RRM1-regulated p53/VEGF/MMP2 pathway [J]. Anti Cancer Agents Med Chem, 2022, 22(13): 2458-2467.

[42] CHEN M, HU C, GUO Y, et al. Ophiopogonin B suppresses the metastasis and angiogenesis of A549 cells *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the EphA2/Akt signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2018, 40(3): 1339-1347.

[43] YUAN F, GAO Q, TANG H, et al. Ophiopogonin-B targets PTP1B to inhibit the malignant progression of hepatocellular carcinoma by regulating the PI3K/AKT and AMPK signaling pathways [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(4): 122.

[44] CHEN M, ZHONG K, TAN J, et al. Baicalein is a novel TLR4-targeting therapeutics agent that inhibits TLR4/HIF-1α/VEGF signaling pathway in colorectal cancer [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(11): e564.

[45] KIM N, KWON J, SHIN U S, et al. Fisetin induces the upregulation of AKAP12 mRNA and anti-angiogenesis in a patient-derived organoid xenograft model [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115613.

[46] WANG C, CHEN Y, WANG Y, et al. Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through *CeRNA* effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 371.

[47] 严培虎, 郭金有, 李伟, 等. 金合欢素调节 HIF-1α/VEGF 信号通路对胆囊癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(22): 3370-3376.

[48] 李江宁, 杨昕, 唐波. 荔枝核总黄酮对直肠癌裸鼠瘤体体积、微血管密度及 VEGF 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(21): 5326-5330.

[49] LI X, MA S, YANG P, et al. Anticancer effects of curcumin on nude mice bearing lung cancer A549 cell subsets SP and NSP cells [J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 6756-6762.

[50] 陈彩萍, 徐琦, 赵海菲. 姜黄素对肝癌细胞 miR-29 及 VEGF 表达的干预作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(10): 785-790, 869.

[51] CAO H Y, DING R L, LI M, et al. Danshensu, a major water-soluble component of *Salvia miltiorrhiza*, enhances the radioresponse for Lewis Lung Carcinoma xenografts in mice [J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 605-612.

[52] WANG H, JIA R, LV T, et al. Resveratrol suppresses tumor progression *via* inhibiting STAT3/HIF-1α/VEGF pathway in an orthotopic rat model of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 7057-7063.

[53] LIU Y, LI C L, XU Q Q, et al. Quercetin inhibits invasion and angiogenesis of esophageal cancer cells [J]. Pathol Res Pract, 2021, 222: 153455.

[54] WANG R, LUO Z, ZHANG H, et al. Tanshinone IIA reverses gefitinib-resistance in human non-small-cell lung cancer *via* regulation of VEGFR/Akt pathway [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 9355-9365.

[55] ZOU G, ZHANG X, WANG L, et al. Herb-sourced emodin inhibits angiogenesis of breast cancer by targeting VEGFA transcription [J]. Theranostics, 2020, 10(15): 6839-6853.

[56] 高俊霞, 刘爽, 任公平, 等. 大黄素抑制人肝癌 HepG2 细胞血管生成作用及其机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(3): 164-170.

[57] ZHONG J, LI J X, WEI J X, et al. Plumbagin restrains hepatocellular carcinoma angiogenesis by stromal cell-derived factor (SDF-1)/CXCR4-CXCR7 axis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6110-6119.

[58] ZHAO L, ZHONG Y, LIANG J, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with lewis transplantable lung cancer [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 392-394.

[59] 张玉穗, 刘嵘, 丁远. 半枝莲多糖不同给药方式对大鼠肝癌模型血管生成的影响 [J]. 北方药学, 2023, 20(7): 1-4, 18.

[60] FANG K, ZHAN Y, ZHU R, et al. Bufalin suppresses tumour microenvironment-mediated angiogenesis by inhibiting the STAT3 signalling pathway [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 383.

[61] CHAKRABORTY S, ADHIKARY A, MAZUMDAR M, et al. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 auto-regulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99743.

[62] 彭朝阳, 贾廷印, 李好朝, 等. 五味子乙素对肝癌细胞凋亡、侵袭及血管新生的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 287-291.

[63] 韦燕飞, 吕贝贝, 金丽杰, 等. 缺氧条件下白花丹醌对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡与侵袭及 HIF-1α 表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1789-1795.

[64] 张志恒, 贾海燕, 崔朝初, 等. 龙胆苦苷对 H_{22} 肝癌小鼠肿瘤生长抑制及抗血管生成的分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 42-47.

[65] SAMERI S, MOHAMMADI C, MEHRABANI M, et al. Targeting the hallmarks of cancer: the effects of silibinin on proliferation, cell death, angiogenesis, and migration in colorectal cancer [J]. BMC Complementary Med Ther, 2021, 21(1): 160.

天然化合物通过抑制 VEGF 抗血管生成抗肿瘤的研究进展

（正文见 155－160 页）

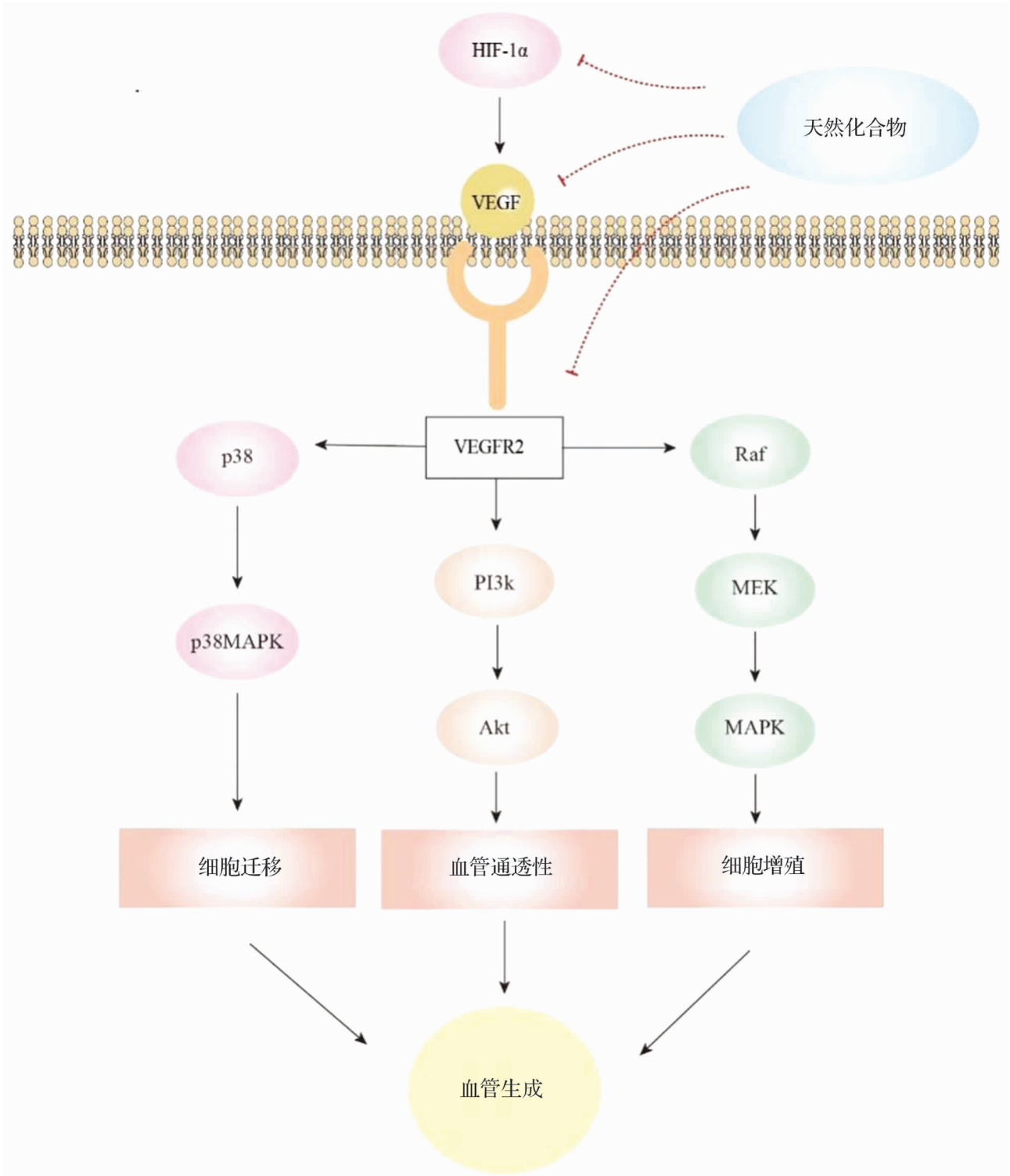


图 1　天然化合物通过抑制 VEGF 抗血管生成机制