

中药单体成分抗肿瘤侵袭转移的作用机制研究

李春雨^{1*}, 王琪², 申珅¹, 李国霞¹

1. 天津医科大学 国际医学院, 天津 300070

2. 同济大学附属上海市肺科医院 肿瘤科, 上海 200433

摘要: 侵袭与转移为恶性肿瘤的重要生物学特征, 也是临床肿瘤治疗失败和高死亡率的重要原因, 寻找安全有效的抗肿瘤转移药物已成为转化医学的一项迫切任务。中药单体成分姜黄素、贝母乙素、 β -榄香烯等以其疗效确切、毒副作用小等优势, 成为近年来抗肿瘤转移药物研究和开发的热点。综述了近年来中药单体成分抗肿瘤侵袭转移的研究进展。

关键词: 侵袭; 转移; 中药单体成分; 作用机制; 姜黄素; 贝母乙素; β -榄香烯

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 08 - 1168 -06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.028

Research progress on mechanisms of monomer ingredients of Chinese materia medica anti-tumor invasion and metastasis

LI Chun-yu¹, WANG Qi², SHEN Shen¹, LI Guo-xia¹

1. International Medical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Department of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated Tongji University, Shanghai 200433, China

Abstract: As the essential characteristics of malignant cancer, invasion and metastasis are the main reason for failure treatment and high death rate of cancer patients. It is necessary to find out safe and effective anti-invasion and anti-metastasis drugs for the improvement of clinical efficacy. With the definite therapeutic effect and mild side-effects, Chinese materia medica(CMM) including curcumin, peiminine, β -elemi and so on, have become hotspots in anti-invasion and anti-metastasis drugs research. The mechanisms for the effective ingredients of CMM anti-tumor invasion and metastasis were reviewed in this paper.

Key words: invasion; metastasis; monomer ingredients of Chinese materia medica; mechanisms; curcumin; peiminine; β -elemi

侵袭 (invasion) 与转移 (metastasis) 是恶性肿瘤的重要生物学特性, 也是导致肿瘤临床治疗失败和高死亡率的主要原因。肿瘤的侵袭与转移是一个多步骤、多因子参与的复杂调控过程^[1]。肿瘤细胞侵袭与转移主要受肿瘤细胞的上皮-间质转化、细胞外基质降解、细胞黏附、细胞迁移、肿瘤血管生成及肿瘤转移基因与肿瘤转移抑制基因调控等因素的调控和影响。研发安全有效的防治肿瘤转移的药物已成为转化医学的一项迫切任务。中药单体成分姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯等以其疗效确切、毒副作用小、不易产生耐药等优势, 现已成为防治肿瘤侵袭转移药物研究与开发的热点, 随着生物科

学技术的飞速发展, 中药单体成分阻抑肿瘤侵袭与转移的作用机制逐渐被阐明^[2-3]。本文综述具有抗肿瘤转移功效的中药有效成分抗侵袭转移作用机制的研究进展, 旨在为抗肿瘤临床应用和新药研发提供有关依据。

1 调控肿瘤细胞的上皮-间质转化 (EMT)

EMT 存在于人体多个生理病理过程中, 以上皮细胞极性丧失及间质细胞特性获得为主要特征。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤发生侵袭和转移的一个重要途径。EMT 过程中细胞表型发生了变化, 且细胞标志物也发生了变化: 上皮标志物如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、角蛋白等表达下调; 间质

收稿日期: 2017-04-28

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目 (2016M591398); 天津医科大学基本科研业务费资助项目 (2016YD07); 天津医科大学科学基金青年项目 (2015KYZQ13)

*通信作者 李春雨 (1985—), 男, 博士后, 研究方向为肿瘤药理学。Tel: (022)83336911 E-mail: lichunyu@tmu.edu.cn

标志物,如 *N*-钙黏蛋白 (*N*-cadherin)、纤维连接素 (FN)、波形蛋白 (vimentin)、 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 等表达上调^[4]。EMT 现已公认为肿瘤发生侵袭和转移的始动步骤,研究其发生和调控机制对于寻找防治恶性肿瘤侵袭和转移的生物靶点及进行临床干预具有重要指导意义。

清热解毒中药白头翁的主要成分白头翁皂苷单体 R13 和 Saponin D 在 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 剂量作用 24 h 可以有效抑制人乳腺癌 ZR75-1 和 MCF-7 细胞的体外转移及乳腺癌 4T1-LUC 细胞肺转移模型的体内转移,其机制与逆转癌细胞 EMT, 调控 EMT 标志蛋白 E-钙黏蛋白、*N*-钙黏蛋白和波形蛋白表达有关^[5]。 β -榄香烯 (莪术的有效成分) 在 40 $\mu\text{g/mL}$ 时可有效逆转乳腺癌细胞 EMT, 作用机制为抑制 Smad3 蛋白磷酸化, 阻断 TGF- β /Smads 信号转导通路, 下调核转录因子 Snail1 和 Snail2 的表达, 从而逆转乳腺癌 EMT 的发生^[6]。贝母活性成分贝母乙素 14.7 $\mu\text{mol/L}$ 作用 48 h 可通过 TGF- β /Smads 信号通路降低乳腺癌 4T1 细胞间质型蛋白 E-钙黏蛋白水平, 提高上皮表型标记蛋白波形蛋白、FN 和 *N*-钙黏蛋白的蛋白水平, 实现对乳腺癌 EMT 的调控^[7]。Wu 等^[8]发现 CoCl_2 可诱导人肺癌 A549 细胞、YTMCLC-90 细胞和 NCI-H1299 细胞发生 EMT, 经桂皮醛 (肉桂的有效成分) 40、80 $\mu\text{g/mL}$ 干预 24 h 后, 细胞中转录因子 Snail、Slug 和 Twist 表达明显下调, 随之 EMT 细胞形态和 EMT 标志性分子 E-钙黏蛋白、*N*-钙黏蛋白和波形蛋白变化发生逆转, 提示桂皮醛可抑制 CoCl_2 诱导肺癌细胞 EMT 改变, 其可能的机制与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。Wan 等^[9]研究了斑蝥的有效成分去甲斑蝥素 2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 对人肝癌细胞 MHCC-97H、HepG2 及 Bel-7404 等肿瘤细胞系 EMT 的影响, 发现去甲斑蝥素可以抑制 TGF- β 诱导的肝癌细胞 EMT, 其机制与调控 TGF- β /Smads 信号通路抑制 EMT 相关转录因子表达有关。

2 抑制基质金属蛋白酶对基底膜和细胞外基质 (ECM) 的水解

恶性肿瘤分子生物学方面研究显示, 基质金属蛋白酶家族 (MMPs) 在恶性肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用。MMPs 是一类含有锌原子的内切蛋白水解酶, 目前发现的其家族成员已超过 25 个, 其活性的增强与肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关。

恶性肿瘤细胞通过 MMPs 降解肿瘤细胞外周围基质, 有利于肿瘤细胞破坏基底膜和 ECM 等组织屏障, 从而向周围组织浸润和发生远处转移^[10]。另外, MMPs 通过调控癌细胞黏附分子表达, 调节癌细胞与细胞外基质的黏附; 通过对血管生成因子的调节, 促进肿瘤新生血管的形成, 从而发生癌细胞的侵袭与转移。基质金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMPs) 是由组织内细胞分泌的一种天然基质金属蛋白酶抑制物, 可通过降低 MMPs 活性, 防止 ECM 降解, 阻抑癌细胞向周围组织的浸润, 减少 ECM 中促血管生成因子的生成和释放, 阻碍肿瘤新生血管的形成^[11]。中药抑制 MMP 抗肿瘤转移的研究, 可为探索中药抗肿瘤作用机制提供一个新思路。

吕静等^[12]实验表明活血化痰中药罗勒的有效成分罗勒多糖 100 $\mu\text{g/mL}$ 剂量, 体外可有效抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移与侵袭, 作用机制与调控 OPN/CD44/MMP-9 途径, 抑制 MMP-9 mRNA 与蛋白表达, 抑制其对细胞外基质的水解有关。Yang 等^[13]研究发现姜黄素 10~50 $\mu\text{mol/L}$ 对前列腺癌细胞 PC3 和 DU145 具有明显的抗侵袭作用, 呈明显的剂量相关。这种作用和其下调肿瘤细胞与宿主细胞分泌的蛋白酶 MT1-MMP 和 MMP-2, 使肿瘤细胞的细胞外基质降解受抑制有关。粉防己碱为中药防己的有效成分, Chen 等^[14]研究发现粉防己碱能够明显抑制人肾癌细胞 786-O 和 769-P 的侵袭和转移, 主要是调控 Akt/NF- κ B/MMP-9 途径, 下调 P-PI3K、Akt 和 NF- κ B 的蛋白表达, 从而降低 MMP-9 的活性。穿心莲的有效成分穿心莲内酯 5~40 $\mu\text{g/mL}$ 干预人胃癌 SGC7901 细胞 24 h 后, 胃癌细胞的侵袭能力明显降低, MMP-2/9 水平明显降低, 提示穿心莲内酯可通过降低 MMPs 分泌抑制细胞外基质降解, 从而使胃癌细胞的侵袭转移能力下降^[15]。Fu 等^[16]研究发现红花的有效成分红花素 0.19~0.75 mg/mL 能够抑制乳腺癌细胞 MBA-MD-231 的体外迁移和乳腺癌肺转移动物模型的体内转移, 其作用机制与下调 MMP-9 蛋白表达有关。

3 抑制肿瘤细胞与基质成分的黏附

黏附分子是调控细胞与细胞之间或细胞与胞外基质之间相互结合和接触的一类蛋白分子。已有研究显示黏附分子的异常表达在恶性肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用。恶性肿瘤侵袭和转移过程, 首先是癌细胞之间的同质性黏附减弱, 促使

癌细胞脱离肿瘤原发病灶；其次是癌细胞与基底膜和细胞外基质之间的异质性黏附增强，癌细胞黏附于细胞外基质或血管内皮细胞，随后进入血液循环。可见，增强癌细胞的同质性黏附或减弱其异质性黏附，均可有效阻抑癌细胞的侵袭和转移。研究显示某些中药的有效成分抗肿瘤的药理作用与有效干预癌细胞黏附分子表达，调控癌细胞黏附作用密切相关。所涉及的黏附分子主要包括选择素家族、钙黏蛋白家族、免疫球蛋白超家族、整合素家族以及 CD44 分子等^[17]。

三七皂苷 R1 是三七的有效成分之一，该成分 75~300 $\mu\text{mol/L}$ 对人结直肠癌 HCT-116 细胞的侵袭、迁移和异质黏附能力具有显著抑制作用，呈剂量相关。通过下调其整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$)、E-选择素 (E-selectin) 和细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 的蛋白表达水平，抑制人结直肠癌细胞对细胞外基质的黏附作用^[18-19]。雷公藤红素是从中药雷公藤中提取分离得到的一种醌甲基三萜，有研究显示雷公藤红素 0.5~1 $\mu\text{mol/L}$ 以剂量相关的方式抑制肺癌 H1299 细胞的黏附、迁移及侵袭，抑制整合素 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 αv 的表达，以及抑制 Akt 信号通路中磷酸化 Akt、GSK-3 β 、c-Raf、PDK1 的表达，提示雷公藤红素能通过抑制 Akt 信号通路和整合素的表达来抑制肺癌细胞的转移^[20]。黄连的有效成分小檗碱 2.5~40 $\mu\text{mol/L}$ 能有效抑制人骨肉瘤细胞 MG63 的侵袭、转移和黏附，其机制与下调血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 和整合素 $\beta 3$ (Integrin $\beta 3$) 的表达，并抑制 STAT3 蛋白磷酸化有关^[21]。甘草的有效成分甘草西定 1~7.5 mg/mL 通过下调 ICAM-1 和血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达，明显抑制人乳腺癌细胞 4T1 细胞体内和体外的侵袭转移^[22]。

4 抑制肿瘤细胞迁移能力

癌细胞的迁移运动是肿瘤侵袭和转移过程中的关键步骤。癌细胞降解细胞外基质后便开始向远处迁移。具有较强的迁移运动能力是癌细胞向肿瘤周围组织浸润、侵入和穿出血管的前提条件，也是肿瘤发生侵袭及远端转移的重要环节。具有高转移特性的肿瘤一般具有较强的迁移运动能力。可见，控制癌细胞的迁移运动，阻抑肿瘤发生侵袭转移具有重要意义。一些中药有效成分可通过调控癌细胞的迁移运动能力，抑制肿瘤发生侵袭和转移。

蟾蜍提取物蟾毒灵 5~80 nmol/L 对肝癌 SMMC7721 细胞的侵袭和转移具有显著的抑制作

用，作用机制可能与其调控 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α 信号轴，抑制肝癌细胞迁移有关^[23]。淫羊藿的有效成分淫羊藿苷 5~100 $\mu\text{mol/L}$ 通过调控 JAK2-STAT3 信号通路，可抑制人黑色素瘤 A375 和 SK-MEL-5 细胞的迁移^[24]。淫羊藿次苷可通过调控 Raf-MEK-ERK 信号通路，抑制人骨肉瘤 MG-63 和 Saos-2 细胞的迁移^[25]。

5 抑制肿瘤新生血管生成

肿瘤的生长和转移具有血管依赖性，新生血管的生成能力被公认为恶性肿瘤具有侵袭性的重要标志。新生血管为癌细胞提供了丰富的营养成分、氧气和生长因子等，同时亦是癌细胞转移的重要通道。因此，抑制肿瘤新生血管形成，切断肿瘤的营养供给，可抑制肿瘤的生长并能降低癌细胞浸润和转移的机会。中药抗血管生成的研究已成为当前中药抗肿瘤研究的热点，大量研究证实部分中药单体成分具有较强的抑制肿瘤血管新生的作用，显示出良好的应用前景^[26]。

郑斯文^[27]研究发现人参皂苷 Rg3 和 Rg5 剂量在 30 mg/kg 对黑色素瘤肺转移模型小鼠具有明显的肿瘤转移抑制作用，体外 HUVEC 成管实验显示剂量在 25~100 $\mu\text{g/mL}$ 具有较强的抑制血管生成作用。厚朴有效成分厚朴酚 2~10 mg/kg 腹腔注射可通过降低血管内皮样细胞中血小板内皮细胞黏附分子 (PECAM)、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 和 VEGF 的表达，发挥抑制肿瘤新生血管生成抗肿瘤转移的作用^[28]。黄芪甲苷 20 mg/kg 联合姜黄素 100 mg/kg 可明显抑制裸鼠肝癌模型新生血管的形成，对肿瘤微血管密度有明显的抑制作用，并能下调 VEGF、HGF、FGF2 和 TF 的蛋白表达，显示出良好协同增效作用^[29]。牛蒡子苷元为牛蒡子的有效成分，体外鸡胚尿囊膜实验结果显示其可明显抑制血管生成，并能显著抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭，并能下调 MMP-2/9 的表达^[30]。雷公藤红素通过降低 SGC-7901 细胞和 ECV304 细胞中 HIF-1 α 和 MCT-4 蛋白表达水平，抑制 2 种细胞能量代谢相关酶活力，导致能量不足，细胞增殖受到抑制，从而达到抑制胃癌细胞生长和肿瘤血管生成的双重抗肿瘤作用^[31]。

6 调控与肿瘤转移相关基因的表达

肿瘤的发生、发展及转移潜能受机体多种基因的调控。依据调控作用的不同可分为两大类，即“转移相关基因”和“转移抑制基因”。研究证实，至

少有十几种转移相关基因(如 raf、fes、mutp53、ras、myc 等)可诱导或促进癌细胞的侵袭和转移,这些基因在正常细胞中通常不表达或表达水平不足以引起细胞发生转移。经致癌因素持续刺激后,这些基因的结构发生突变,发生异常激活并表达失控,从而导致细胞的生物学特性发生改变并向恶性转化^[32]。常见转移抑制基因包括 KAI iv、MKK4、nm23、p27、p16 等。转移相关基因激活或突变和(或)转移抑制基因失活均可导致肿瘤发生侵袭与转移。一些中药单体正是通过抑制转移基因或促进转移抑制基因的表达而发挥抗肿瘤侵袭转移作用的。

小檗碱是一种重要的生物碱,是黄连、黄柏等中药的有效成分,研究表明小檗碱 1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能明显抑制结肠癌 HCT-116 细胞的体外和体内迁移,作用机制主要是通过调控 RAS-ERK 信号通路^[33]。吴茱萸的有效成分吴茱萸碱 2~8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 可诱导胃癌 AGS 和 SGC7901 细胞株的凋亡,其作用机制与其损伤线粒体,调节 Caspase 家族过表达,降低 c-Myc 基因表达有关^[34]。黄芩素是黄芩的有效成分、黄芩苷的苷元,10~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 黄芩苷可明显增强癌细胞抑癌基因 p53 的表达,下调突变型 p53 基因的表达^[35]。中药泽漆的乙醇提取物能显著增强肝癌 SMMC-7721 细胞抑癌基因 nm23 的表达,有助于抑制肝癌的侵袭与转移^[36]。

7 结语

防治肿瘤的侵袭与转移已成为转化医学亟待解决的主要问题。中药以其疗效确切、毒副作用小、不易产生耐药性等优势,现已成为防治肿瘤侵袭转移药物研究与开发的热点。近年来,中药有效成分调控肿瘤侵袭转移的研究已具有一定的深度,为揭示中药抗肿瘤作用机制,筛选和研发抗肿瘤侵袭转移的药物提供了科学依据。

但目前的研究还存在一些不足,以下 4 个方面有待完善:(1) 诸多研究是通过不同的分子生物学检测方法,揭示出中药单体调控癌细胞侵袭与转移相关分子表达的现象,缺乏内在作用信号传导通路的深入研究(如调控肿瘤侵袭转移相关分子表达的诸多上游分子等)。(2) 中药单体抗肿瘤侵袭与转移的作用并非单一靶点,目前的研究可谓窥见一斑,缺乏全面系统的研究。因此,部分中药单体抗肿瘤侵袭转移的机制尚需进一步阐明,以免以偏概全。(3) 对于一些具有抗肿瘤侵袭与转移作用的中药单体成分的研究,仅有体外细胞实验的研究报

道,而缺乏与之相互印证的体内动物实验的研究数据,不能为抗肿瘤转移新药的研发提供充足的科学依据。(4) 目前对中药单体成分抗肿瘤作用的研究缺乏传统中医药理论的指导,今后应将中药的归经、功效与性味等特性,同其调控肿瘤侵袭与转移的药理作用进行统计分析,以期发现某些契合点或规律,促进中医药理论被更多人接受。

综上,中药单体防治肿瘤侵袭转移的研究已取得了可喜的成绩,某些单体成分已显现出良好的开发前景。随着分子生物学技术的飞速发展,通过将来更为系统和深入的研究,中药防治肿瘤侵袭与转移的作用机制将获得科学的阐释,中药在肿瘤临床防治中的优势也将充分发挥。

参考文献

- [1] Sun B, Lin Y, Wang X, et al. Single nucleotide polymorphism of the enhancer of zeste homolog 2 Gene rs2072408 is associated with lymph node metastasis and depth of primary tumor invasion in gastric cancer [J]. Clin Lab, 2016, 62(11): 2099-2105.
- [2] 赵志梅, 张立杰, 夏天, 等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 119-124.
- [3] 国瑞琪, 王秋红, 王涛涛, 等. 和厚朴酚脂质体的制备及其体内外抗乳腺癌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 48-53.
- [4] Tang Q, Liu Y, Li T, et al. A novel co-drug of aspirin and ursolic acid interrupts adhesion, invasion and migration of cancer cells to vascular endothelium via regulating EMT and EGFR-mediated signaling pathways: multiple targets for cancer metastasis prevention and treatment [J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 73114-73129.
- [5] 梁迎春. 白头翁皂苷单体抗肿瘤生长、转移作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [6] 张弦. β -榄香烯逆转乳腺癌上皮-间质转化作用机制的基础研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [7] 张玉人. 扶正祛毒方及其单体成分贝母素经干预乳腺癌干细胞所诱导上皮-间质转化防治乳腺癌转移的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [8] Wu C, Zhuang Y, Jiang S, et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/beta-catenin pathway in non-small cell lung cancer [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 84(1): 58-74.
- [9] Wan X Y, Zhai X F, Jiang Y P, et al. Antimetastatic effects of norcantharidin on hepatocellular carcinoma cells by up-regulating FAM46C expression [J]. Am J Transl Res,

- 2017, 9(1): 155-166.
- [10] Rahman F U, Ali A, Khan I U, et al. Novel phenylenediamine bridged mixed ligands dimetallic square planner Pt(II) complex inhibits MMPs expression via p53 and caspase-dependent signaling and suppress cancer metastasis and invasion [J]. Eur J Med Chem, 2017, 125(1): 1064-1075.
- [11] Ukaji T, Lin Y, Okada S, et al. Inhibition of MMP-2-mediated cellular invasion by NF-kappaB inhibitor DHMEQ in 3D culture of breast carcinoma MDA-MB-231 cells: A model for early phase of metastasis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(1): 76-81.
- [12] 吕静. 罗勒多糖及姜黄素差异性影响人卵巢癌 SKOV3 细胞及 DCs 迁移的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [13] Yang J, Wang C, Zhang Z, et al. Curcumin inhibits the survival and metastasis of prostate cancer cells via the Notch-1 signaling pathway [J]. APMIS, 2017, 125(2): 134-140.
- [14] Chen S, Liu W, Wang K, et al. Tetrandrine inhibits migration and invasion of human renal cell carcinoma by regulating Akt/NF-kappaB/MMP-9 signaling [J]. PLoS One, 2017, 12(3): 725-732.
- [15] Dai L, Wang G and Pan W. Andrographolide inhibits proliferation and metastasis of SGC7901 gastric cancer cells [J]. Biomed Res Int, 2017, 1(18): 2103-2112.
- [16] Fu H, Wu R, Li Y, et al. Safflower yellow prevents pulmonary metastasis of breast cancer by inhibiting tumor cell invadopodia [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(7): 1491-1506.
- [17] Cui H X, Wang H, Wang Y, et al. ST3Gal III modulates breast cancer cell adhesion and invasion by altering the expression of invasion-related molecules [J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3317-3324.
- [18] Lee C Y, Hsieh S L, Hsieh S, et al. Inhibition of human colorectal cancer metastasis by notoginsenoside R1, an important compound from *Panax notoginseng* [J]. Oncol Rep, 2017, 37(1): 399-407.
- [19] Hsieh S L, Hsieh S, Kuo Y H, et al. Effects of *Panax notoginseng* on the metastasis of human colorectal cancer cells [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(4): 851-870.
- [20] 徐佳, 伍春莲, 黄杰. 雷公藤红素通过影响 Akt 信号通路和整合素表达抑制肺癌细胞的转移 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1129-1133.
- [21] Yu D, Fu S, Cao Z, et al. Unraveling the novel anti-osteosarcoma function of coptisine and its mechanisms [J]. Toxicol Lett, 2014, 226(3): 328-336.
- [22] Park S Y, Kwon S J, Lim S S, et al. Licoricidin, an active compound in the hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis*, inhibits lung metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): 934-942.
- [23] Wang H, Zhang C, Xu L, et al. Bufalin suppresses hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by targeting HIF-1alpha via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20193-20208.
- [24] Wu J F, Xu J H, Eksioglu E A, et al. Icariside induces apoptosis of melanoma cells through the downregulation of survival pathways [J]. Nutr Cancer Int J, 2013, 65(1): 110-117.
- [25] Geng Y D, Yang L, Zhang C, et al. Blockade of epidermal growth factor receptor/mammalian target of rapamycin pathway by Icariside II results in reduced cell proliferation of osteosarcoma cells [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 73(1): 7-16.
- [26] 李玉梅, 杨欣欣, 韩旭, 等. 川芎嗪与黄芪甲苷配伍对人脐静脉内皮细胞血管生成的作用及机制探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 722-727.
- [27] 郑斯文. 人参及其皂苷对黑色素瘤与血管生成的影响 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2016.
- [28] 黄杰, 李莎, 伍春莲. 厚朴酚抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(4): 637-641.
- [29] Zhang S, Tang D, Zang W, et al. Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Res, 2017, 37(2): 465-473.
- [30] Lou C, Zhu Z, Zhao Y, et al. Arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., inhibits metastasis of human breast cancer cells through the downregulation of MMP-2/-9 and heparanase in MDA-MB-231 cells [J]. Oncol Rep, 2017, 37(1): 179-184.
- [31] 王淑静, 董立强, 刘欢, 等. 雷公藤红素对 SGC-7901 细胞和 ECV304 细胞增殖及能量代谢的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3854-3860.
- [32] 孙微, 李柔, 陈晓依, 等. 肿瘤转移抑制相关基因 1 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(4): 689-693.
- [33] Huang T, Xiao Y, Yi L, et al. Coptisine from *Rhizoma Coptidis* suppresses HCT-116 cells-related tumor growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Sci Rep, 2017, 2(7): 38524-38532.
- [34] Wen Z, Feng S, Wei L, et al. Evodiamine, a novel inhibitor of the Wnt pathway, inhibits the self-renewal of gastric cancer stem cells [J]. Int J Mol Med, 2015, 36(6): 1657-1663.
- [35] Huynh D L, Sharma N, Kumar Singh A, et al. Anti-tumor activity of wogonin, an extract from *Scutellaria baicalensis*, through regulating different signaling pathways [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(1): 15-40.
- [36] Cheng J, Han W, Wang Z, et al. Hepatocellular carcinoma growth is inhibited by *Euphorbia helioscopia* L. extract in nude mice xenografts [J]. Biomed Res Int, 2015, 1(9): 601015-601022.