

以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤天然化合物研究进展

魏传梅, 张金杰, 李保院, 王春检, 吕文文*

滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256601

摘要: 肿瘤是威胁人类生命健康的重大疾病之一, 目前抗肿瘤药物研究呈现出多元化发展的趋势, 其中以肿瘤血管生成成为靶点, 开发血管新生抑制剂, 已经成为抗肿瘤研究中 1 个重要的领域。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管内皮细胞生长和分化的首要因子, 在血管生成过程中非常关键。通常 VEGF 指的是 VEGF-A, 其结合受体包括血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 和 VEGFR2。目前研究认为, VEGF/VEGFR 途径是介导肿瘤血管生成的关键通路。针对 VEGF 及其受体的靶向治疗可使肿瘤内新生血管减少, 有助于抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移。传统的中医药在肿瘤辅助治疗方面颇具特色, 从中药中筛选和开发具有血管抑制活性的抗肿瘤药物潜力巨大。对以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤天然化合物作用机制研究进展进行综述, 以期为该类药物研究开发提供参考。

关键词: VEGF; VEGFR; 抗肿瘤; 天然化合物; 作用机制

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)23-5049-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.034

Progress in research of natural products targeting VEGF/VEGFR for cancer therapy

WEI Chuan-mei, ZHANG Jin-jie, LI Bao-yuan, WANG Chun-jian, LV Wen-wen

Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256601, China

Abstract: Cancer is one of the major harmful diseases threatening human health and life. Development of angiogenesis inhibitors targeting tumor angiogenesis has become an important topic in the field of antitumor. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a primary factor in growth and differentiation of vascular endothelial cell, plays an important role in angiogenesis. VEGF receptors include vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1) and VEGFR2. VEGF/VEGFR2 signaling pathway is a critical pathway in regulating tumor angiogenesis. The amount of new blood vessels in tumor could be reduced and the proliferation, invasion, metastasis of tumor could be inhibited by treatment targeting VEGF/VEGFR. Traditional Chinese medicine possesses characteristic in the treatment of cancer, and it has huge potential in screening and developing tumor-angiogenesis inhibitors. Progress in research of natural products targeting VEGF/VEGFR was reviewed in this paper to provide reference for further study and development of these products.

Key words: VEGF; VEGFR; angiogenesis; tumor; natural products; mechanism

肿瘤是威胁人类生命健康的重大疾病之一, 目前抗肿瘤药物研究呈现出多元化发展的趋势, 其中以肿瘤血管生成作为靶点, 开发血管新生抑制剂, 已经成为抗肿瘤研究中 1 个重要的领域。早在 1971 年, 哈佛大学 Folkman 博士^[1]就提出了肿瘤生长和转移为血管依赖性的理论, 并认为阻断肿瘤血管生成是抗肿瘤的有效策略。传统的中医药在肿瘤辅助治疗方面颇具特色, 在坚持中医基本理论的前提下,

从中药中筛选和开发具有血管抑制活性的抗肿瘤药物潜力巨大, 各种道地药材成分的分析及药理活性研究对新药的发现具有重要意义, 而阐明各种活性化合物的作用机制是目前中药化学成分研究的重点, 也是促进新药开发的关键步骤。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管内皮细胞生长和分化的首要因子, 在血管生成过程中非常关键^[2-3]。通常

收稿日期: 2017-06-14

基金项目: 国家青年自然科学基金项目 (81502937); 滨州医学院科研启动基金 (BY2016KYQD20); 滨州医学院科技计划项目 (BY2015KJ05)

作者简介: 魏传梅, 女, 副主任药师, 从事临床药学研究。Tel: (0543)3256750 E-mail: 328931713@qq.com

*通信作者 吕文文, 女, 博士, 主管药师, 从事临床药学和抗肿瘤机制评价。Tel: (0543)3256750 E-mail: byyxlw@126.com

VEGF 指的是 VEGF-A, 其结合受体包括血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor1, VEGFR1) 和 VEGFR2。目前研究认为, VEGF/VEGFR 途径是介导肿瘤血管生成的关键通路。VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR 结合后, 激活下游的磷脂酰肌醇-3 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、p38/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 PLC α /MAPK 途径, 使得内皮细胞迁移和增殖, 产生大量蛋白酶, 增加血管渗透性^[4-5]。针对 VEGF 及其受体的靶向治疗可使肿瘤内新生血管减少, 有助于抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移。

本文以“血管内皮生长因子”“血管内皮生长因子受体”“抗肿瘤”“中药”“天然产物”以及“VEGF”“VEGFR”“antitumor”“traditional Chinese medicine”等为关键词, 在 Science direct、Pubmed、Elsevier、中国知网、万方、维普等中英文数据库中组合检索 (1971 年 1 月—2017 年 2 月), 对以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤天然化合物作用机制的研究现状进行综述, 以期为该化合物的研究开发提供参考。

1 黄酮类

黄酮类化合物具有广泛的药理作用, 主要表现在抗氧化、抑制蛋白激酶和拓扑异构酶、抑制血管再生、激活肿瘤细胞 DNA 反应通路、诱导肿瘤细胞自噬、阻断肿瘤细胞分裂周期、诱导肿瘤细胞凋亡等方面。黄酮类化合物可通过调节参与血管生成的各种蛋白的表达抑制血管新生, 已报道的靶向 VEGF/VEGFR 蛋白的黄酮类化合物包括黄烷醇类、花色苷类以及查耳酮类等。

研究报道^[6-7]黄酮类化合物槲皮素和木犀草素均能够在体外显著抑制内皮细胞的增殖、迁移、管状结构生成, 抑制鸡胚尿囊膜血管生成和离体基质胶栓内血管生成, 并抑制人前列腺癌裸鼠移植瘤生长。2 种化合物均能够显著降低 VEGF 诱导的

VEGFR2 及下游分子蛋白激酶 B (Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6K) 的磷酸化水平, 提示它们可通过靶向 VEGFR2、调节下游信号转运而发挥抗肿瘤和抗血管生成作用。鼠李素 (rhamnazin, 图 1) 是从青天葵 *Nervilia fordii* Schltr 中发现的可干预肿瘤血管生成的 1 种天然化合物。多项研究报道^[8], 鼠李素能显著抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化和下游信号转导途径的激活, 明显降低磷酸化的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Akt 和磷酸化转录活化因子 3 (STAT3) 在肿瘤组织中的表达, 可以作为 1 种新颖、有效的 VEGFR2 抑制剂用于抑制肿瘤血管生成和增长。

茶多酚 (tea polyphenol, TP) 是茶叶中主要的抗肿瘤成分, 其主体成分是儿茶素类化合物, 占茶多酚总量的 65%~80%。儿茶素类化合物在抗肿瘤方面有较为深入的研究, 早期研究发现茶多酚能够抑制 VEGF 调节的血管生成, 并且能够抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化^[9-10]。表没食子儿茶素没食子酸酯 [(-)-epigallocatechin-3-gallate, EGCG, 图 1] 是儿茶素中量最高的组分, 占绿茶毛重的 9%~13%, 因为具有特殊的立体化学结构, EGCG 有非常强的抗氧化活性, 在抗癌和治疗心血管疾病方面担当了重要的角色。此外, 其也被用作肿瘤多药耐药性的逆转剂, 能够改善癌细胞对化疗药物的敏感性并减轻对心脏的毒性。最新研究发现^[11], 食用浓度的 EGCG 通过直接与 VEGF 结合, 而影响该配体与其受体 VEGFR2 的结合, 表明该类多酚物质通过直接靶向 VEGF 配体而发挥抗血管生成作用。

Lamy 等^[12]对多种花青素包括矢车菊素、飞燕草素、锦葵色素、芍药色素和牵牛花色苷进行了抗血管生成活性评价, 结果发现飞燕草素 (delphinidin, 图 1) 抗血管生成活性最强, 体外低浓度的飞燕草

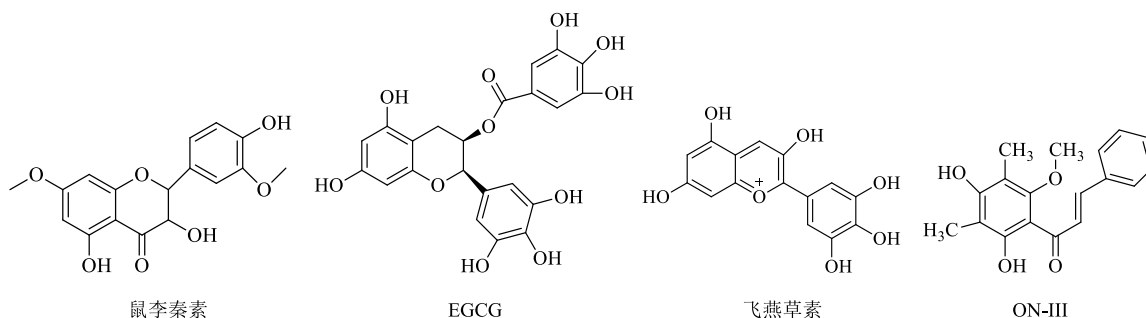


图 1 以 VEGF/VEGFR 为靶点的部分黄酮类天然化合物

Fig. 1 Some flavonoids targeting VEGF/VEGFR

素能够抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化以及下游的信号通路传导。

2,4-dihydroxy-6-methoxy-3,5-dimethylchalcone (ON-III, 图 1) 是由水瓮花中分离得到的 1 种查耳酮化合物。目前针对水瓮花植物成分的研究较少, Zhu 等^[13]发现 ON-III 能够抑制人肝癌 Bel7402 细胞和人肺癌 GLC-82 细胞裸鼠移植模型肿瘤生长, 并降低瘤组织的微血管密度, 免疫印迹实验证实该化合物能够抑制 VEGFR2 磷酸化, 而这种抑制在撤除化合物作用后, VEGFR2 磷酸化水平能够恢复正常。

2 生物碱类

研究发现生物碱具有镇痛、解痉、抗菌、消炎、降压、平喘及抗肿瘤等功效^[14]。生物碱的抗肿瘤活性具有高效、低毒的特点, 因而成为国内外学者关注的热点。目前具有抗肿瘤功效的生物碱主要有异喹啉类、吲哚类、吡啶类、萜类、有机胺类等。

延胡索生物碱的镇痛、镇静、催眠、扩张冠状血管等作用已得到广泛研究与临床应用, 近年来有

研究发现延胡索生物碱具有抗肿瘤^[15]和抗血管生成作用^[16]。然而其抗血管生成活性成分尚不明确。

Wei 等^[17]利用细胞膜色谱 (CMC) 建立了一种 VEGFR/CMC-HPLC-ESI-IT-TOF-MSn 系统, 用于筛选延胡索中以 VEGFR 为靶点的抗血管生成活性组分, 结果发现, 其有效成分为异喹啉类生物碱延胡索甲素和延胡索乙素 (图 2), 并进一步通过药理学实验证实了这一点, 该项技术的应用也为从药用植物中快速高效筛选 VEGFR 靶向抑制剂提供了技术支持。

马钱子碱 (图 2) 为马钱子中量较高的吲哚类生物碱, 具有广泛的抗肿瘤活性。研究发现^[18]马钱子碱能够抑制鸡胚绒毛膜血管生成以及体外血管内皮细胞管状结构生成, 抑制结肠癌细胞中 VEGF 分泌和 mTOR 表达, 下调 VEGFR2 等基因转录及蛋白表达水平, 分子对接发现马钱子碱能够与 VEGFR2 活性空腔内氨基酸残基形成氢键。Saraswati 等^[19]也发现马钱子碱可通过靶向作用于 VEGFR2, 抑制血管生成, 从而有望成为 1 种有效的抗肿瘤候选化合物。

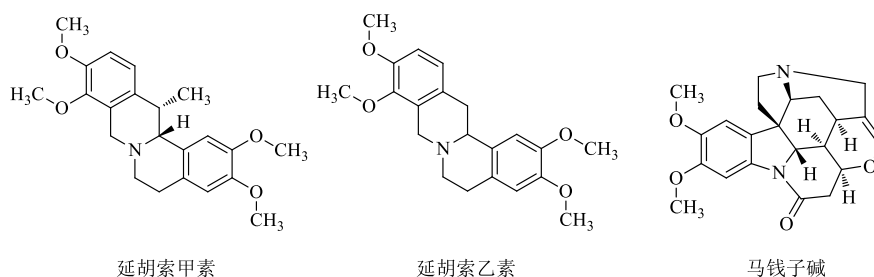


图 2 以 VEGF/VEGFR 为靶点的部分生物碱类天然化合物

Fig. 2 Some alkaloids targeting VEGF/VEGFR

3 萜类

通过近年来的研究发现, 许多萜类化合物都具有抗肿瘤的作用, 而针对该类化合物抗肿瘤血管生成活性及作用机制方面的研究也较多。

冬凌草甲素为冬凌草等香茶菜属植物叶子中分离提取得到的 1 种贝壳杉烯二萜类化合物。已有研究表明冬凌草甲素具有一定的抑制血管生成活性, 且冬凌草甲素可通过 Notch 信号通路抑制肿瘤生长和转移^[20-21]。田丽莉等^[22-23]研究发现冬凌草甲素可抑制体外内皮细胞活力, 使细胞中 VEGF 的表达量明显下降, 可抑制斑马鱼胚胎期体节间血管生成。该化合物可能通过降低 VEGFA 及其受体基因的表达量从而抑制血管生成, 提示冬凌草甲素可进一步开发为 VEGF 信号通路的靶向小分子抑制剂。

毛萼乙素 (eriocalyxin B, EriB, 图 3) 是冬凌草甲素的结构类似物, 是从常绿植物疏花毛萼香茶菜 *Isodon eriocalyx* (Dunn) Harm var. *laxiflora* C. -Y. Wu et H. -W. Li 中纯化得到的 1 种对映贝壳杉二萜类化合物。近几年针对 EriB 对癌症的研究逐步深入。Zhou 等^[24]研究发现, EriB 能够发挥体内外抗肿瘤血管生成作用, 显著抑制斑马鱼体节间血管生成, 阻断 VEGF 诱导的内皮细胞活性。此外, EriB 可以通过下调细胞周期蛋白 cyclin D1 和 CDK4, 导致细胞阻滞于 G₁ 期。计算机辅助分子对接发现 EriB 能够与 VEGFR2 蛋白活性空腔内氨基酸残基结合。EriB 5 mg/kg 还能够抑制荷瘤小鼠肿瘤生长和血管生成。以上研究结果表明 EriB 可以作为靶向 VEGFR2 信号通路的新型血管生成抑制剂。

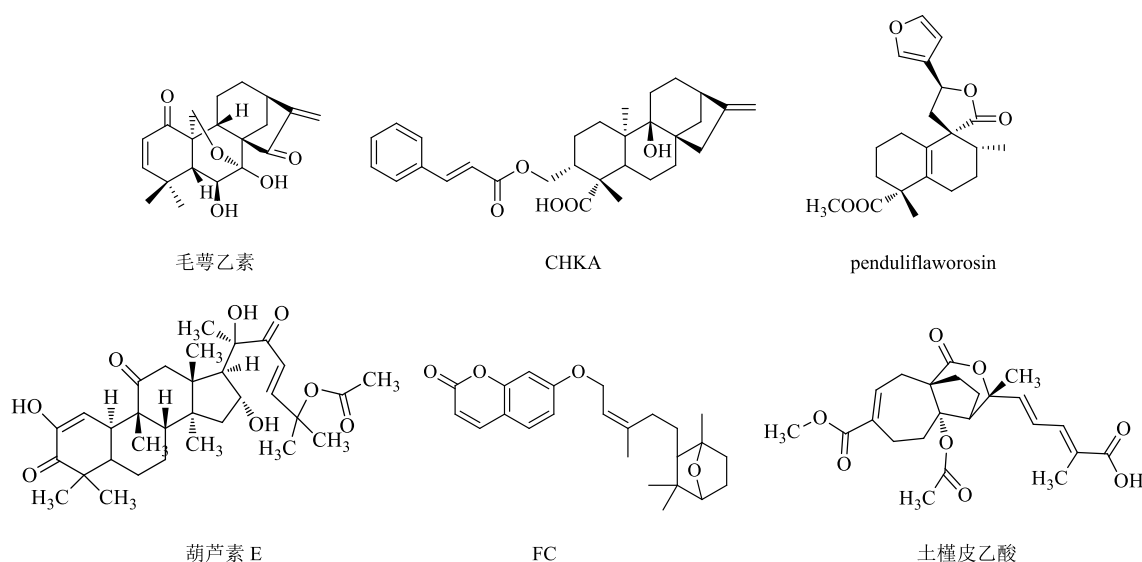


图 3 以 VEGF/VEGFR 为靶点的部分萜类天然化合物

Fig. 3 Some terpenoids targeting VEGF/VEGFR

雷公藤甲素 (triptolide, TP) 是传统中药雷公藤中提取的一种二萜类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等作用。He 等^[25]研究发现, TP 能够发挥体内外抗血管生成作用。进一步研究发现, TP 可以下调内皮细胞中酪氨酸蛋白激酶受体 (Tie2) 和 VEGFR2 的表达, 达到抑制内皮细胞增殖、抑制新生血管的目的, 提示 TP 可能通过阻断 Tie2 和 VEGFR 信号通路发挥抗肿瘤血管生成的作用。

菊科植物蟛蜞菊 *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr. 是 20 世纪 70 年代引入我国的入侵性植物, 民间主要用其来治疗蛇伤、鱼伤、腹泻、肾结石、感冒等疾病。现代药理学研究表明蟛蜞菊活性成分具有保肝、抗病毒、抗肿瘤和消炎镇痛等药理作用。Huang 等^[26]首次对蟛蜞菊中的贝壳杉烷二萜类化合物的抗血管生成活性进行了研究, 对石油醚萃取层中分离得到的 12 种贝壳杉烷二萜类化合物进行了筛选, 结果发现 3 α -cinnamoyloxy-9 β -hydroxy-ent-kaura-16-en-19-oicacid (CHKA, 图 3) 作用最强, 并且能够浓度依赖性地抑制 VEGFR2 磷酸化, 以及下游信号分子 mTOR、Akt 及细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的表达, 该项研究为蟛蜞菊在治疗肿瘤及血管相关性疾病方面提供了新的思路。

鸡骨香 *Croton crassifolius* Geisel 为大戟科巴豆属植物, 是南部地区民间常用药。巴豆属植物富含二萜, 结构多样, 具有抗肿瘤、抗病原微生物、抗氧化、抗炎镇痛、调血脂等作用。研究发现鸡骨香

中二萜类化合物可能是其发挥抗血管生成作用的重要组成部分, 其中以 penduliflaworosin (图 3) 活性最佳^[27-28]。Liang 等^[29]针对 penduliflaworosin 抗血管生成的作用机制进行了进一步的研究。发现该化合物能够显著抑制 VEGF 诱导的体外及离体模型的血管生成, 蛋白印记实验发现 penduliflaworosin 能够显著抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化及下游信号分子的表达, 计算机分子对接法进一步证实了该化合物能够与 VEGFR2 蛋白 ATP 结合位点形成稳定的氢键。这些发现为该类药物在肿瘤血管生成方面的研究应用奠定了基础。

葫芦素 E (cucurbitacin E, CuE, 图 3) 是广泛存在于葫芦科植物中的 1 种四环三萜类化合物, 最近研究发现葫芦素 E 对多种肿瘤细胞均有生长抑制作用。Dong 等^[30]研究发现其具有体内外抗肿瘤血管生成活性, 能够显著抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化以及下游 Jak2-STAT3、MAPK 信号转导。

雷公藤红素 (又名南蛇藤醇, celastrol), 是从卫矛科植物雷公藤中提取的五环三萜类化合物, 是治疗类风湿病药物雷公藤片、雷公藤多苷片等制剂的有效成分之一。2006 年 Yang 等^[31]首次阐述了雷公藤红素的抗肿瘤机制, 其可以诱导前列腺癌细胞凋亡及肿瘤坏死, 是 1 种有效的天然蛋白酶抑制剂。2010 年 Pang 等^[32]利用人前列腺癌 PC-3 裸鼠移植瘤模型、脐静脉血管内皮细胞模型以及大鼠动脉环、Matrigel 基质胶栓血管生成模型, 发现雷公藤红素

具有体内外抗肿瘤血管生成活性,进一步研究发现,雷公藤红素能够抑制内皮细胞内 VEGFR2 及下游信号分子 Akt、mTOR 以及 S6K 的磷酸化。Huang 等^[33]通过原代培养的成人骨髓源内皮祖细胞(bone marrow-derived endothelial progenitor cells)验证了雷公藤红素的抗血管生成作用,同样发现雷公藤红素通过靶向 VEGF/VEGFR2 信号通路发挥作用,但具体是通过直接影响 VEGFR2 的磷酸化还是通过阻断 VEGF 与其受体 VEGFR2 的结合尚不清楚。因此针对雷公藤红素的作用机制仍需大量深入的研究。

倍半萜内酯香豆素类化合物 farnesiferol C(FC, 图 3)为阿魏树脂主要活性成分之一。Lee 等^[34]针对 FC 的抗肿瘤血管生成作用及机制进行了较为系统的研究。研究发现,10~40 $\mu\text{mol/L}$ 的 FC 能够显著抑制 VEGF 诱导的内皮细胞增殖、迁移、侵袭、小管生成以及基质金属蛋白酶-2 的表达,明显抑制在体大鼠动脉环血管出芽,小鼠 ip 给予 FC 1 mg/kg,能够显著抑制 Lewis 肺腺癌移植瘤的生长,并且无明显毒副作用,免疫组化结果提示 FC 能够降低瘤组织内的微血管密度。机制研究发现,FC 通过靶向 VEGFR1 及 VEGFR2 信号转导级联反应中的多个环节而起作用,明确的作用机制尚待进一步研究。

土槿皮乙酸(pseudolarix acid B, PAB, 图 3)

是从松科植物金钱松 *Pseudolarix kamepferi* Gord. 的根皮土槿皮中分离的二萜酸,也是土槿皮生物活性成分,具有抗真菌、抗生育、抗血管生成等作用。近年来研究者对 PAB 抗肿瘤作用及其分子机制进行了大量研究,其中 Tan 等^[35]的研究显示,PAB 能有效促进 VEGF 刺激后的人脐静脉内皮细胞的凋亡,其机制可能是通过抑制 VEGF 诱导的酪氨酸激酶受体即 VEGFR2 的磷酸化,从而阻断 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号传导途径,最终逆转 VEGF 调控的抗凋亡作用。

4 海洋来源单体成分

海洋中蕴藏着极其丰富的天然产物,是人类寻找新药的最大库源。海洋天然产物的特异结构和药理作用是陆源生物所无法比拟的,海洋来源的药物具有显著的药理活性,毒副作用相对较小,对癌症、艾滋病、心脑血管病、老年病等疑难病症具有独特疗效,已成为开发新药、特效药的主攻方向之一。

Aplidine (图 4), 又称 dehydridemnin B, 是 Schmitz 等从地中海的被囊动物 *Aplidium alicans* 中分离得到的一种抗肿瘤环缩肽,1999 年 Pharma Mar 公司将其投入 I 期临床试验,治疗固体瘤及非何杰金氏淋巴瘤。Aplidine 具有很强的抗肿瘤作用,但其作用机制尚未完全阐明。研究发现 aplidine 可抑制人白血病 MOLT-4 细胞生长和促使细胞凋亡^[36]。

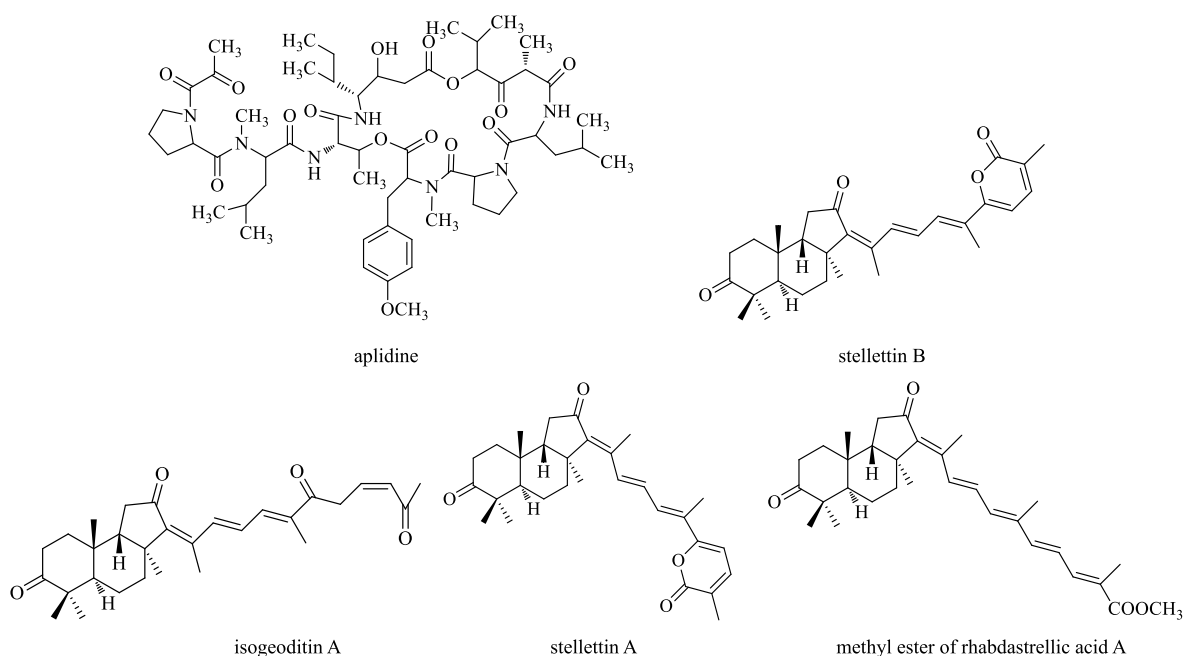


图 4 以 VEGF/VEGFR 为靶点的海洋来源天然化合物

Fig. 4 Some marine natural products targeting VEGF/VEGFR

MOLT-4 细胞的特点是不但可以分泌 VEGF, 而且在细胞表面表达 VEGFR1。Aplidine 能够阻断 MOLT-4 细胞 VEGF 的分泌, 减少 VEGF 和 VEGFR1 的产生, 从而阻断 VEGF/VEGFR1 通路。但是 aplidine 抑制 VEGF 分泌的作用机制目前尚不清楚。

田然等^[37]建立了 1 种基于化学结构相似性学习、聚类分析以及反向对接找靶等多种方法的综合性生物活性预测策略, 对从中国南海海绵中提取得到的 4 个全新异臭椿萜类化合物 (stellettin B、isogeoditin A、stellettin A、rhabdastrellic acid A methyl ester, 图 4) 进行生物学活性和作用靶标的预测, 结果发现这类化合物具有治疗心肌缺血和抗肿瘤的潜在生物学活性, 基于分子对接的反向虚拟筛选方法预测得到异臭椿萜类化合物可能的作用靶标, 并用酶活性实验验证了此类化合物确实可以抑制表皮细胞生长因子受体、焦点 (局部) 黏着斑激酶、胰岛素样生长因子 1 受体、c-Src 激酶以及血管表皮生长因子受体 2 的酶活性, 半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $0.41 \sim 9.80 \mu\text{g/mL}$ 。提示这些海绵提取的海洋天然产物可作为先导化合物, 通过进一步的优化获得新的药物。

5 其他类

地衣酸为地衣类植物的主要成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、抗菌、抗氧化等生物活性, 多为水不溶性, 主要为缩酚酸类及其衍生物、蒽醌类、脂肪酸类、萜类、甾体类等。其中缩酚酸类及其衍生物为地衣共生体特有的化学成分, 包括缩酚酸、缩酚酸环醚、缩酚酮、二苯并呋喃 (如松萝酸, 图 5) 等结构类型。二苯并呋喃类化合物为地衣所特有, 在自然界中较少见^[38]。Song 等^[39]通过鸡胚尿囊膜实验证实二苯并呋喃类化合物松萝酸可抑制血管生成。此外, 小鼠肿瘤移植模型证实松萝酸能抑制乳腺癌 Bcap-37 细胞生长和血管生成, 对肿瘤血管内皮细胞免疫印迹分析表明, 松萝酸抑制肿瘤血管生成主要与抑制血管内皮细胞的增殖、迁移等过程的基因表达有关, 证实松萝酸能阻断 VEGFR2 介导的蛋白激酶 1 和 ERK1/2 信号通路。

Chen 等^[40]在竹黄菌子座中发现了抗血管生成物质 11,11'-二去氧沃替西林 (图 5)。研究表明, 该物质可抑制人脐静脉内皮细胞 HUVECs 增殖, 且可诱导细胞凋亡, 抑制细胞迁移和类血管形成, 阻止 Matrigel 大鼠动脉环“出芽”和小鼠体内的 Matrigel plug 模型血管生成。此外, 11,11'-二去氧沃替西林

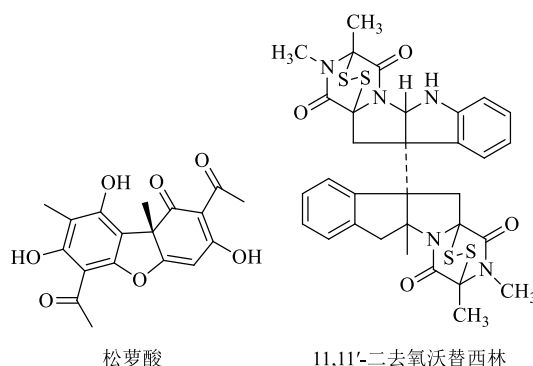


图 5 以 VEGF/VEGFR 为靶点的其他类天然化合物

Fig. 5 Other natural products targeting VEGF/VEGFR

还可以减少乳腺癌 MDA-MB-468 细胞分泌 VEGF 及其受体 VEGFR1、VEGFR2 磷酸化, 受体磷酸化抑制作用与其减少磷酸化细胞外信号调节激酶 (pERK) 和增加 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 激活有关。上述研究表明 11,11'-二去氧沃替西林是 1 种有效的血管生成抑制剂。

其他如重楼皂苷^[41]、异新藤黄酸 (isogambogenic acid, iso-GNA)^[42]、丹参酮 II_A^[43]、和厚朴酚 (honokiol, HNK)^[44]、羟基酪醇 (hydroxytyrosol, HT)^[45]、沙蟾毒精 (蟾毒灵)^[46] 等均被报道能够靶向 VEGF/VEGFR 途径发挥抗肿瘤血管生成作用。

6 结语与讨论

尽管目前抗血管治疗无论在基础研究还是临床应用中都取得了一定的成果, 但在临床实践中有患者出现原发或继发耐药的情况。中药成分由于其高效、低毒、耐药性低等优点备受关注。本文就目前报道的以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤天然化合物进行综述, 发现以萜类化合物报道居多, 生物碱类、黄酮类化合物次之。肿瘤血管生成发生和发展过程中所参与信号通路错综复杂, VEGF/VEGFR 通路仅是作用机制之一, 调控肿瘤血管生成相关的信号通路还包括 Ang-Tie2 轴和 Dll4-Notch 转导通路等; 此外, 尽管目前中药单体成分的活性报道较多, 但仍缺乏相应化合物的临床应用研究。这提示在将来的中药研究中, 应重点注意以下几点: ①不能局限于从单一的信号通路揭示中医药抗肿瘤血管生成机制。②研究各类有效成分的构-效关系, 对其进行结构修饰, 以寻找结构简单、疗效更好、便于规模化生产的新型肿瘤血管生成抑制剂。③注重能够逆转肿瘤多药耐药的血管生成抑制剂的研究开发。相

信随着研究的深入, 中医药在癌症治疗方面的作用将会越来越重要。

参考文献

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications [J]. *N Eng J Med*, 1971, 285(18): 1182-1186.
- [2] Tufro A, Norwood V F, Carey R M, *et al.* Vascular endothelial growth factor induces nephrogenesis and vasculogenesis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(10): 2125-2134.
- [3] Rousseau S, Houle F, Huot J. Integrating the VEGF signals leading to actin-based motility in vascular endothelial cells [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2000, 10(8): 321-327.
- [4] Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 549-560.
- [5] Olsson A K, Dimberg A, Kreuger J, *et al.* VEGF receptor signaling-in control of vascular function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5): 359-371.
- [6] Pratheeshkumar P, Budhraj A, Son Y O, *et al.* Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated Akt/mTOR/P70S6K signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47516.
- [7] Pratheeshkumar P, Son Y O, Budhraj A, *et al.* Luteolin inhibits human prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52279.
- [8] Yu Y, Cai W, Pei C, *et al.* Rhamnazin, a novel inhibitor of VEGFR2 signaling with potent antiangiogenic activity and antitumor efficacy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 913-919.
- [9] Lamy S, Gingras D, Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(2): 381-385.
- [10] Kondo T, Ohta T, Igura K, *et al.* Tea catechins inhibit angiogenesis *in vitro*, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding [J]. *Cancer Lett*, 2002, 180(2): 139-144.
- [11] Moyle C W, Cerezo A B, Winterbone M S, *et al.* Potent inhibition of VEGFR-2 activation by tight binding of green tea epigallocatechin gallate and apple procyanidins to VEGF: Relevance to angiogenesis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(3): 401-412.
- [12] Lamy S, Blanchette M, Michaud-Levesque J, *et al.* Delphinidin, a dietary anthocyanidin, inhibits vascular endothelial growth factor receptor-2 phosphorylation [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(5): 989-996.
- [13] Zhu X F, Xie B F, Zhou J M, *et al.* Blockade of vascular endothelial growth factor receptor signal pathway and antitumor activity of ON-III (2,4-dihydroxy-6-methoxy-3,5-dimethylchalcone), a component from Chinese herbal medicine [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 67(5): 1444-1450.
- [14] 李妍妍. 生物碱抗肿瘤研究进展 [J]. *中成药*, 2008, 30(6): 907-909.
- [15] Gao J L, Shi J M, He K, *et al.* Yanhusuo extract inhibits metastasis of breast cancer cells by modulating mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 819-824.
- [16] Gao J L, Shi J M, Lee S M, *et al.* Angiogenic pathway inhibition of *Corydalis yanhusuo* and berberine in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Oncol Res*, 2009, 17(11/12): 519-526.
- [17] Wei F, Hu Q, Huang J, *et al.* Screening active compounds from *Corydalis yanhusuo* by combining high expression VEGF receptor HEK293 cell membrane chromatography with HPLC-ESI-IT-TOF-MSn method [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 136: 134-139.
- [18] Luo W, Wang X, Zheng L, *et al.* Brucine suppresses colon cancer cells growth via mediating KDR signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(10): 1316-1324.
- [19] Saraswati S, Agrawal S S. Brucine, an indole alkaloid from *Strychnos nux-vomica* attenuates VEGF-induced angiogenesis via inhibiting VEGFR2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 83-93.
- [20] Meade-Tollin L C, Wijeratne E M, Cooper D, *et al.* Ponichidin and oridonin are responsible for the antiangiogenic activity of *Rabdosia rubescens*, a constituent of the herbal supplement PC SPES [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 2-4.
- [21] Dong Y, Zhang T, Li J, *et al.* Oridonin inhibits tumor growth and metastasis through anti-angiogenesis by blocking the Notch signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113830.
- [22] 田丽莉, 盛东来, 朱国福. 冬凌草甲素抑制血管生成活性及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(5): 166-171.
- [23] Tian L L, Xie K, Sheng D L, *et al.* Antiangiogenic effects of oridonin [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1706-3.
- [24] Zhou X, Yue G G, Liu M, *et al.* Eriocalyxin B, a natural diterpenoid, inhibited VEGF-induced angiogenesis and diminished angiogenesis-dependent breast tumor growth

- by suppressing VEGFR-2 signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 50(7): 82820-82835.
- [25] He M F, Huang Y H, Wu L W, *et al.* Triptolide functions as apotent angiogenesis inhibitor [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1): 266-278.
- [26] Huang W, Liang Y, Wang J, *et al.* Anti-angiogenic activity and mechanism of kaurane diterpenoids from *Wedelia chinensis* [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(3): 283-292.
- [27] Huang W, Wang J, Liang Y, *et al.* Potent anti-angiogenic component in *Croton crassifolius* and its mechanism of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175, 185-191.
- [28] Wang J J, Chung H Y, Zhang Y B, *et al.* Diterpenoids from the roots of *Croton crassifolius* and their anti-angiogenic activity [J]. *Phytochemistry*, 2016, 122, 270-275.
- [29] Liang Y, Zhang Y, Wang G, *et al.* Penduliflaworosin, a diterpenoid from *Croton crassifolius*, exerts anti-angiogenic effect via VEGF receptor-2 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2017, doi:103390/molecules22010125.
- [30] Dong Y, Lu B, Zhang X, *et al.* Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(12): 2097-2104.
- [31] Yang H, Chen D, Cui Q C, *et al.* Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese “Thunder of God Vine” is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4758-4765.
- [32] Pang X, Yi Z, Zhang J, *et al.* Celastrol suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of Akt/mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 195-199.
- [33] Huang S, Tang Y, Cai X, *et al.* Celastrol inhibits vasculogenesis by suppressing the VEGF-induced functional activity of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(3): 467-472.
- [34] Lee J H, Choi S, Lee Y, *et al.* Herbal compound farnesiferol C exerts antiangiogenic and antitumor activity and targets multiple aspects of VEGFR1 (Flt1) or VEGFR2 (Flk1) signaling cascades [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2): 389-399.
- [35] Tan W F, Zhang X W, Li M H, *et al.* Pseudolarix acid B inhibits angiogenesis by antagonizing the vascular endothelial growth factor-mediated anti-apoptotic effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 499(3): 219-228.
- [36] Broggini M, Marchini S V, Galliera E, *et al.* Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemia cells MOLT-4 [J]. *Leukemia*, 2003, 17(1): 52-59.
- [37] 田 然, 刘振明, 金宏威, 等. 海绵中提取的异臭椿萜类化合物作用靶标的识别 [J]. *物理化学学报*, 2011, 27(5): 1214-1222.
- [38] 房敏峰, 王启林, 胡正海. 地衣化学成分和药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(12): 2571-2576.
- [39] Song Y, Dai F, Zhai D, *et al.* Usnic acid inhibits breast tumor angiogenesis and growth by suppressing VEGFR2-mediated Akt and ERK1/2 signaling pathways [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 421-432.
- [40] Chen Y, Zhang Y X, Li M H, *et al.* Antiangiogenic activity of 11,11'-dideoxyverticillin, a natural product isolated from the fungus *Shiraia bambusicola* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(4): 1334-1342.
- [41] Xiao X, Yang M, Xiao J, *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.
- [42] Fan Y, Peng A, He S, *et al.* Isogambogenic acid inhibits tumour angiogenesis by suppressing Rho GTPases and vascular endothelial growth factor receptor 2 signalling pathway [J]. *J Chemother*, 2013, 25(5): 298-308.
- [43] Xie J, Liu J, Liu H, *et al.* The antitumor effect of tanshinone II_A on antiproliferation and decreasing VEGF/VEGFR2 expression on the human non-small cell lung cancer A549 cell line [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(6): 554-563.
- [44] Bai X, Cerimele F, Ushio-Fukai M, *et al.* Honokirol, a small molecular weight natural product, inhibits angiogenesis *in vitro* and tumor growth *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 35501-35507.
- [45] Lamy S, Ouanouki A, Béliveau R, *et al.* Olive oil compounds inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 phosphorylation [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(1): 89-98.
- [46] Li M, Wu S, Liu Z, *et al.* Arenobufagin, a bufadienolide compound from toad venom, inhibits VEGF-mediated angiogenesis through suppression of VEGFR-2 signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(9): 1251-1260.