

木犀草素抗肿瘤血管生成作用机制的研究进展

熊娅¹, 樊萍¹, 蒋颖¹, 李雪松², 张泉³, 于萍⁴

1. 绵阳市中心医院 消毒供应中心, 四川 绵阳 621000
2. 绵阳市中心医院 肿瘤科, 四川 绵阳 621000
3. 绵阳市人民医院 神经科, 四川 绵阳 621000
4. 河北省中医院 中医内科, 河北 石家庄 050000

摘要: 血管生成是恶性肿瘤的标志之一, 涉及血管内皮细胞的增殖、迁移和细胞外基质分解等多种途径。血管内皮生长因子(VEGF)靶向抗肿瘤血管生成是临床肿瘤治疗的有效方法。木犀草素为黄酮类化合物, 具有抗肿瘤活性, 可通过抑制 VEGF 及相关信号通路、抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、抑制血管新生分子、抑制孕激素活性、靶向刺激 Wnt 信号通路、阻断生长停滞特异性蛋白 6 (Gas6) /受体酪氨酸激酶 (Axl) 信号通路而发挥抗肿瘤的血管生成作用。归纳了木犀草素抗肿瘤血管生成的作用机制, 以期为木犀草素的临床应用提供参考。

关键词: 木犀草素; 血管生成; 血管内皮生长因子; PI3K/Akt 信号通路; Wnt 信号通路; Gas6/Axl 信号通路

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)05- 1260 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.040

Research progress on mechanism of luteolin against tumor angiogenesis

XIONG Ya¹, FAN Ping¹, JIANG Ying¹, LI Xue-song², ZHANG Quan³, YU Ping⁴

1. Disinfection Supply Center, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China
2. Department of Oncology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China
3. Department of Neurology, Mianyang People's Hospital, Mianyang 621000, China
4. Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Angiogenesis is one of the hallmarks of malignant tumors, which involves the proliferation, migration, and extracellular matrix decomposition of vascular endothelial cells. Targeted anti-angiogenesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) is an effective method for clinical tumor treatment. Luteolin is a flavonoid compound with various anti-tumor activities. Luteolin plays an anti-tumor angiogenesis role by inhibiting VEGF and related signal pathways, PI3K/Akt signal pathway, inhibiting angiogenesis molecules, inhibiting progesterone activity, targeting the stimulation of Wnt signal pathway, blocking Gas6/Axl signal pathway. This paper summarizes the anti-tumor angiogenesis mechanism of luteolin in order to provide reference for clinical application of luteolin.

Key words: luteolin; angiogenesis; VEGF; PI3K/Akt signal pathway; Wnt signal pathway; Gas6/Axl signal pathway

血管生成是恶性肿瘤的标志之一, 涉及血管内皮细胞的增殖、迁移和细胞外基质分解等多种途径。血管生成是毛细血管从预先存在的血管中发芽的过程, 是为响应增殖肿瘤细胞对营养和氧气的需要不断增加而发生的, 在肿瘤生长、侵袭和转移中起关键作用, 受到大量促血管生成因子和抗血管生成因子的调节^[1]。在大多数侵袭性肿瘤中可观察到

促血管生成因子的大量分泌, 在各种促血管生成因子中, 最重要的是血管内皮生长因子 (VEGF), 尤其对内皮细胞发挥有丝分裂活动^[2]。VEGF 靶向抗肿瘤血管生成是临床肿瘤治疗的有效方法, 主要靶向药物包括舒尼替尼、索拉非尼、贝伐珠单抗、雷珠单抗等, 然而药物不良反应高、价格昂贵等限制了其被广泛采用^[3]。木犀草素为黄酮类化合物, 主

收稿日期: 2023-02-14

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2018014)

作者简介: 熊娅 (1991—), 女, 四川绵阳人, 主管护师, 本科, 研究方向为急危重症。E-mail: xiongya0129@163.com

要分布于金银花、野菊花、全叶青兰中,具有多种药理活性,如抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗过敏、降尿酸等,临床广泛用于肝炎、哮喘、慢性咽炎、变应性鼻炎、心血管病变等的治疗^[4]。木犀草素具有抗肿瘤活性,其中抑制肿瘤血管生成受到广大学者的关注^[5]。木犀草素可通过抑制 VEGF 及相关信号通路、抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、抑制血管新生分子、抑制孕激素活性、靶向刺激 Wnt 信号通路、阻断生长停滞特异性蛋白 6 (Gas6) /受体酪氨酸激酶 (Ax1) 信号通路而发挥抗肿瘤血管生成作用。本文归纳了木犀草素抗肿瘤血管生成的作用机制,以期为木犀草素的临床应用提供参考。

1 抑制 VEGF 及相关信号通路

黑色素瘤是最致命的皮肤相关癌症,转移是皮肤相关死亡的主要原因,肿瘤血管生成、新血管生长在黑色素瘤细胞的增殖、生长和迁移中也起着关键作用,并且还可能促进转移过程中的传播途径^[6]。VEGF 及其相关受体在调节病理性血管生成中具有核心作用^[7]。VEGF 是缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的关键下游效应物,在诱导细胞迁移、增殖和血管形成方面起着关键作用,对内皮细胞具有独特特异性^[8]。HIF-1 α 被证明可以在许多类型的癌症组织诱导上皮-间充质转化 (EMT) 的发生,参与 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和 vimentin 的表达,HIF-1 α /VEGF 是肿瘤血管生成的关键信号通路^[9]。Li 等^[10]将木犀草素 (5、10、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$) 用于人类黑色素瘤 A375、B16-F10 细胞,结果木犀草素能显著抑制 A375、B16-F10 细胞的活力、生长,降低迁移距离和活性,显著降低侵袭力和细胞黏附活性,呈浓度相关性抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的毛细血管形成,抑制 A375、B16-F10 细胞中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和 vimentin 等细胞外基质相关蛋白的表达,抑制 p-Akt、VEGF-A、p-VEGFR-2、基质金属蛋白酶 (MMP) -2 和 MMP-9 的表达,阻断二氯化钴诱导的 p-Akt、HIF-1 α 和 E-钙黏蛋白等 EMT 典型标志物,其机制为木犀草素通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路来抑制黑色素瘤毛细血管形成。Fang 等^[11]将木犀草素 (20、30、40、60、80、160 $\mu\text{mol/L}$) 用于小鼠巨噬细胞,结果表明,木犀草素能呈浓度相关性提高巨噬细胞的生存期,抑制 VEGF、HIF-1 α 基因和蛋白的表达,抑制 M2 样肿瘤相关巨噬细胞和巨噬细胞的侵袭和迁移,下调缺

氧引起的 MMP-9、VEGF 的表达提高,其机制与木犀草素抑制 HIF-1 α 和 p-STAT3 信号通路阻止血管生成有关。

Notch1 在胃癌中的过表达与肿瘤进展和患者总生存期密切相关,其中 Notch1 信号通路调节许多人体组织中的血管生成^[12]。胃癌细胞过表达的 Notch1 能促使 VEGF 的分泌、人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 和血管生成拟态的形成^[13]。Notch1-VEGF 信号通路参与血管的生成,并调节核转录因子- κB (NF- κB)、蛋白激酶 B (Akt) 和 MMP-9 信号传导^[14]。Zang 等^[15]将木犀草素用于胃癌 MGC-803、HUVEC 细胞,发现木犀草素 (10、30 $\mu\text{mol/L}$) 能抑制 HUVEC 血管的数量和迁移、增殖,阻止 MGC-803 细胞血管生成拟态管的数目和交叉点数,阻止 VEGF 的分泌,抑制 Notch1 信号传导,其机制与木犀草素调节 Notch1-VEGF 信号通路抑制胃癌血管形成有关。

NF- κB 是重要炎症反应的信号通路,能介导白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等多种细胞因子的分泌,参与癌症的慢性炎症反应,在各种形式的癌症中观察到 NF- κB 促炎和促血管生成的病理改变^[16]。陈侠等^[17]将木犀草素 (10、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$) 用于脑胶质移植瘤大鼠,发现木犀草素能显著抑制大鼠肿瘤细胞内皮细胞内 VEGF、NF- κB 的表达,其机制与木犀草素通过抑制 VEGF、NF- κB 的表达发挥抗肿瘤血管生成作用有关。

VEGF 与其受体激活 VEGFR2 结合,进一步导致 MMP 的分泌,导致细胞外基质 (ECM) 降解,并为细胞侵入附近组织提供通道,并且 MMP-2 和 MMP-9 与癌细胞的迁移和侵袭能力密切相关,并存在于各种恶性肿瘤^[18]。VEGFR2 的激活导致各种下游信号转导蛋白[细胞外信号相关激酶 (ERK)、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR)、核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K)] 的活化,促进内皮细胞在预先存在的脉管系统中的生长、迁移、分化、存活^[19]。Pratheeshkumar 等^[20]将木犀草素用于人前列腺癌 (PC-3) 细胞,发现木犀草素 (10 $\mu\text{mol/L}$) 能显著抑制 HUVECs 的活性,能抑制 HUVECs 的增殖、趋化迁移、侵袭,降低内皮细胞 VEGF 的表达,抑制 HUVECs 形成的管状、细长结构,抑制离体血管密度的生成,显著抑制 Akt、ERK、mTOR、p70S6K、MMP-2、MMP-9 的活化,降低 PC-3 细胞产生 IL-

1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α ，表明木犀草素能调节内皮细胞中 VEGFR2 介导的下游信号级联反应的激活发挥其抗血管生成活性，通过抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤生长。

2 抑制 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路对细胞生长、增殖和代谢等生理病理过程至关重要，并且已发现 VEGF 通过 PI3K/Akt 信号通路促进血管生成模拟物的形成^[21]。miRNA 在不同类型的癌症中异常表达，miR-133a-3p 在非小细胞肺癌中异常表达，可通过介导丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、PI3K/Akt 信号通路抑制非小细胞肺癌内皮细胞的迁移、侵袭和血管生成^[22]。

Pan 等^[23]将木犀草素用于心胸内外科获取的非小细胞肺癌血管内皮细胞，发现木犀草素 (5、25、50、100、150 $\mu\text{mol/L}$) 能显著抑制非小细胞肺癌细胞的活力，促进内皮细胞中 miR-133a-3p 的表达，阻止内皮细胞的活力、迁移、血管生成和侵袭，抑制内皮细胞内 PURB、VEGF、PI3K、Akt、MAPK、MMP-2、MMP-9 的表达，其机制为木犀草素抑制 miR-133a-3p/PURB 介导的 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路发挥抗血管生成作用。Chen 等^[24]将木犀草素用于葡萄膜黑色素瘤 C918 细胞，结果木犀草素 (10 mg/kg) 能显著抑制 C918 细胞的增殖、迁移、侵袭，阻止血管内皮细胞与肿瘤细胞的相互作用，抑制 HUVECs 中 VEGF 的表达，降低 Akt 磷酸化，其机制与木犀草素抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制血管形成有关。付银锋等^[25]将木犀草素 (20、40、60 $\mu\text{mol/L}$) 用于黑色素瘤细胞 B16F10、A375 的实验发现，木犀草素能浓度相关性和时间相关性抑制细胞增殖，上调 caspase-3 的表达，下调 Bcl-2 蛋白的表达，降低细胞的侵袭力，抑制细胞内 VEGF、mTOR、Akt 的表达，其机制与木犀草素抑制 VEGF 表达、下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。史梦琳等^[26]将木犀草素 (6.25、12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\mu\text{mol/L}$) 用于人脉络膜黑色素瘤细胞株 C918 细胞，结果木犀草素能显著抑制 C918 细胞的活力和迁移力，显著抑制 C918 细胞在脉络膜上的血管生成，浓度至少 25.0 $\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素能显著抑制细胞形成树枝样结构，抑制细胞内 P85、p-Akt、p-PI3K 蛋白的表达，其机制与木犀草素通过调控 PI3K/Akt 信号通路发挥抑制肿瘤血管生成的活性有关。

3 抑制血管新生分子

除 VEGF 标志性促血管生长因子外，多种血管

新生分子参与肿瘤血管的形成。Uba2 能促使小泛素样修饰物活化，促进蛋白质翻译和调控，有助于维持 VEGF 等促血管新生分子结构和功能的稳定，促使 VEGF 促血管生成的稳定^[27]。Rac1 使促进血管样结构形成蛋白质，在肿瘤组织中呈高表达^[28]。Fra-1 是血管新生的转录因子，参与内皮细胞的增殖、黏附、迁移，促进血管的新生^[29]。孟欣等^[30]将木犀草素 (100 $\mu\text{mol/L}$) 用于肝癌 HepG2 细胞，发现木犀草素可显著降低 HepG2 细胞的增殖活力值，抑制细胞内 *PICK1*、*URG11*、*LETM1*、*CyclinD1* 等促增殖基因的表达，上调 *Panx1*、*ARIDIA*、*AlkBH8*、*Merlin* 等促凋亡基因的表达，抑制 VEGF、Uba2、Rac1、HIF-1 α 、Fra-1 等促血管新生分子的表达，结果表明，木犀草素可通过抑制血管新生分子以抑制肝癌细胞体外增殖。

MMP-2、MMP-9 能促使细胞外基质降解，破坏血脑屏障，促进肿瘤血管生成拟态的形成。VE-Cad 为血管生成拟态形成的关键调控蛋白，在黑素瘤肿瘤组织中呈高表达^[31]。平晓芳等^[32]将木犀草素 (2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$) 用于黑素瘤 B16 细胞系，发现木犀草素能显著抑制 B16 细胞的迁移能力和侵袭能力，显著降低血管管道的形成数量，抑制细胞内 VEGFR1、VEGFR2、MMP-9、MMP-2、VE-Cad 的水平；用于黑素皮下移植瘤小鼠的体内实验发现，木犀草素能显著降低肿瘤终体积，降低血管生成拟态的形成数量，抑制肺转移灶面积，降低肿瘤组织中 VEGFR1、VEGFR2、MMP-9、MMP-2、VE-Cad 的表达，其机制为木犀草素通过抑制血管生成相关蛋白、细胞外基质重塑抑制黑素瘤血管的形成。

MCP-1 是趋化家族成员，能促使血管内皮细胞黏附和增殖，参与肿瘤增殖、侵袭，在 VEGF 促血管生成中发挥重要作用^[33]。IL-8 属于 CXC 趋化因子家族，可通过多种途径调节肿瘤血管的生成，在肿瘤组织中呈高表达^[34]。平耀东等^[35]将木犀草素 (20、50 $\mu\text{mol/L}$) 与前列腺癌 PC3 细胞锦绣共培养，发现木犀草素能抑制 PC3 细胞重叠生长，组织细胞增殖，降低内皮细胞向嵌套膜下迁移，抑制上层清液中 VRGF、IL-8、IGFBP-3、CXCL16、MCP-1 的表达，其机制与木犀草素通过抑制 VRGF、IL-8、MCP-1 等血管新生相关蛋白的表达以阻止血管生成有关。

AEG-1 是乳腺癌侵袭力和血管形成的关键基因，能调节 MMP-2 的表达，调控肿瘤黏附、侵袭

功能^[36]。敲除 *AEG-1* 基因后,能显著降低 MMP-2、MMP-9 的启动子活性,抑制肿瘤细胞的迁移例,抑制血管的新生^[37]。姜英等^[38]将木犀草素用于人乳腺癌细胞 MCF-7,发现木犀草素(60 $\mu\text{mol/L}$)能呈浓度、时间相关性抑制 MCF-7 细胞的增殖速度,抑制 Bcl-2 蛋白的表达,阻止鸡胚新生血管的形成,加快血管壁部位溶解和血管分支断裂,降低 MCF-7 细胞的侵袭性,抑制 MMP-2、AEG-1 的表达,其机制与木犀草素抑制 AEG-1 和 MMP-2 生成以抗乳腺癌血管生成有关。

4 抑制孕激素活性

孕激素可通过增加 VEGF 的表达促进激素反应性乳腺癌的发展,刺激肿瘤和内皮细胞增殖,还能增加新生血管形成、细胞增殖和转移^[39]。Cook 等^[40]将木犀草素用于获得激素反应性 BT-474 和 T47-D 人乳腺癌细胞系,结果显示,木犀草素(10 $\mu\text{mol/L}$)能浓度、时间相关性降低 BT-474 和 T47-D 细胞的活力,能降低 VEGF 的分泌和 mRNA 的表达,促使乳腺癌细胞凋亡,阻断孕激素诱导的 T47-D 肿瘤生长,显著降低重要血管密度,其机制与木犀草素通过调节孕激素作用抑制乳腺癌血管生成有关。

5 靶向刺激 Wnt 通路

血管瘤的早期增殖阶段可促使内皮细胞在病变部位堆积,促进成血管细胞形成,Wnt 信号参与血管瘤生成过程,可驱动毛细血管样通道的形成^[41]。Wnt 信号的激活可导致驱动血管生成的 VEGF 和 MMP 上调,而人卷曲同源物 6 (FZD6) 可通过激活转化生长因子- β 、激酶 Nemo 样激酶途径,阻断典型 Wnt 通路中 T 细胞因子/淋巴增强因子的转录调控,从而抑制血管的形成^[42]。Dai 等^[43]将木犀草素用于婴儿血管瘤 HemSCs 细胞,发现木犀草素(0.5、2 mg/kg)能显著抑制 HemSCs 细胞 Ki67 的增殖,阻止细胞增殖,特异性拮抗 VEGF-A 的分泌,降低微血管密度和血管结构的形成,上调 FZD6 的蛋白质,其机制与木犀草素通过靶向 Wnt 通路中的 FZD6 来抑制婴儿血管瘤有关。

6 阻断 Gas6/Axl 信号通路

Gas6 是一种维生素 K 依赖性蛋白质家族的成员,是重要的促血管生成因子,对 Tyro-Axl-Mer、受体酪氨酸激酶(RTK)、Axl 具有选择性高亲和力,在内皮细胞、周细胞和平滑肌细胞中呈高表达,参与多种血管生成过程,抑制 Gas6/Axl 信号通路能有助于抑制血管的生成^[44]。Li 等^[45]将木犀草素用于人

微血管内皮细胞(HMEC-1),发现木犀草素(10、20 $\mu\text{mol/L}$)能抑制 Cas6 诱导的 HMEC-1 细胞增殖、入侵、迁移,阻止 Cas6 诱导的血管发芽和周细胞募集到内皮血管,降低血管数量和胚胎新生血管的形成,降低 Gas6 介导的 Axl 的磷酸化,进一步下调 PI3K、Akt、mTOR 和 p70S6k 的磷酸化,其机制与木犀草素阻断 Gas6/Axl 信号通路抑制血管生成有关。

7 结语

当肿瘤直径接近 2 mm 时,肿瘤的生长和进展必须由肿瘤血管提供营养物质和氧气。抑制肿瘤血管生成对限制肿瘤生长、迁移具有临床意义。木犀草素可通过抑制 VEGF 及相关信号通路、抑制 PI3K/Akt 信号通路、抑制血管新生分子、抑制孕激素活性、靶向刺激 Wnt 通路、阻断 Gas6/Axl 信号通路,发挥抗肿瘤血管生成作用。但也存在多个问题亟待研究学者解决:首先,木犀草素的研究尚停留在基础实验,未对人体进行相关研究;再次,木犀草素的量、效、毒关系尚不明确;最后,临床尚缺乏以木犀草素为主要成分的新药,上述不足为木犀草素的临床研究提供了方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Al-Ostoot F H, Salah S, Khamees H A, *et al.* Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 28: 100422.
- [2] Eguchi R, Kawabe J, Wakabayashi I. VEGF-independent angiogenic factors: beyond VEGF/VEGFR2 signaling [J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(2): 78-89.
- [3] Parmar D, Apte M. Angiopoietin inhibitors: A review on targeting tumor angiogenesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 174021.
- [4] Kempuraj D, Thangavel R, Kempuraj D D, *et al.* Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 190-197.
- [5] Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Farkhondeh T, *et al.* Autophagy regulation using luteolin: new insight into its anti-tumor activity [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 1-9.
- [6] Bu M T, Chandrasekhar P, Ding L, *et al.* The roles of TGF- β and VEGF pathways in the suppression of antitumor immunity in melanoma and other solid tumors [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 240: 108211.
- [7] Koizumi K, Shintani T, Hayashido Y, *et al.* VEGF-A promotes the motility of human melanoma cells through

- the VEGFR1-PI3K/Akt signaling pathway [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022, 58(8): 758-770.
- [8] Malekan M, Ebrahimzadeh M A, Sheida F. The role of hypoxia-inducible factor-1 α and its signaling in melanoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111873.
- [9] Seleit I, Bakry O A, Al-Sharaky D R, *et al.* Evaluation of hypoxia inducible factor-1 α and glucose transporter-1 expression in non melanoma skin cancer: An immunohistochemical study [J]. *JCDR*, 2017, 11(6): EC09.
- [10] Li C Y, Wang Q, Shen S, *et al.* HIF-1 α /VEGF signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis is critically involved in anti-metastasis effect of luteolin in melanoma cells [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 798-807.
- [11] Fang B B, Chen X H, Wu M M, *et al.* Luteolin inhibits angiogenesis of the M2-like TAMs via the downregulation of hypoxia inducible factor-1 α and the STAT3 signalling pathway under hypoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2914-2922.
- [12] Mao X, Ji T, Liu A, *et al.* ELK4-mediated lncRNA SNHG22 promotes gastric cancer progression through interacting with EZH2 and regulating miR-200c-3p/Notch1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 957.
- [13] Sun H W, Wu C, Tan H Y, *et al.* Combination DLL4 with Jagged1-siRNA can enhance inhibition of the proliferation and invasiveness activity of human gastric carcinoma by Notch1/VEGF pathway [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2012, 59(115): 924-929.
- [14] 赵娜, 周梅恺, 叶玉伟, 等. 胃癌组织中 Notch1、Jagged1 及 NF- κ B 的表达及临床意义 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(8): 1061-1065.
- [15] Zang M D, Hu L, Zhang B G, *et al.* Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 913-919.
- [16] Chaithongyot S, Jantaree P, Sokolova O, *et al.* NF- κ B in gastric cancer development and therapy [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 870.
- [17] 陈侠, 赖满香, 冯娟, 等. 木犀草素对脑胶质瘤大鼠生长、血管生成及血管 NF- κ B 表达水平的影响 [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(2): 186-189.
- [18] Barabás L, Hritz I, István G, *et al.* The behavior of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in adenoma-colorectal cancer sequence [J]. *Digest Dis*, 2021, 39(3): 217-224.
- [19] Xu Y, Wang J, Wang X, *et al.* Targeting ADRB2 enhances sensitivity of non-small cell lung cancer to VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 36.
- [20] 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.
- [21] Peng Y, Wang Y, Zhou C, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [22] Xu Y, Zhang L, Xia L, *et al.* MicroRNA-133a-3p suppresses malignant behavior of non-small cell lung cancer cells by negatively regulating ERBB2 [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 1-10.
- [23] Pan J, Cai X P, Zheng X, *et al.* Luteolin inhibits viability, migration, angiogenesis and invasion of non-small cell lung cancer vascular endothelial cells via miR-133a-3p/purine rich element binding protein B-mediated MAPK and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Tissue Cell*, 2022, 75: 101740.
- [24] Chen Y F, Wu S X, Li X M, *et al.* Luteolin suppresses three angiogenesis modes and cell interaction in uveal melanoma *in vitro* [J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(12): 1590-1599.
- [25] 付银锋, 康文娣. 木犀草素对黑色素瘤细胞增殖、侵袭、凋亡及血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(22): 3671-3674.
- [26] 史梦琳, 吴玮琪, 罗昊, 等. 木犀草素对人脉络膜黑色素瘤细胞株 C918 血管生成拟态形成的影响 [J]. 眼科新进展, 2020, 40(8): 731-735.
- [27] He P, Sun X, Cheng H J, *et al.* UBA2 promotes proliferation of colorectal cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5552-5562.
- [28] Zou T, Mao X, Yin J, *et al.* Emerging roles of RAC1 in treating lung cancer patients [J]. *Clin Genet*, 2017, 91(4): 520-528.
- [29] Iskit S, Schlicker A, Wessels L, *et al.* Fra-1 is a key driver of colon cancer metastasis and a Fra-1 classifier predicts disease-free survival [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43146.
- [30] 孟欣, 仲维清, 张欣荣. 木犀草素对肝癌 HepG2 细胞体外增殖及血管新生活力的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3195-3198.
- [31] Song Z, Wang J, Su Q, *et al.* The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87: 521-528.
- [32] 平晓芳, 崔锡梅, 陈伟, 等. 木犀草素对黑色素瘤 B16 细胞系生长、转移及血管生成拟态形成的抑制作用研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(6): 401-407.
- [33] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 107598.

- [34] Fousek K, Horn L A, Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107692.
- [35] 平耀东, 梁泰刚, 张艳华. 木犀草素抑制与前列腺癌 PC3 细胞共培养的内皮细胞增殖、迁移及其分子机制 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(7): 508-512.
- [36] Lee S J, Choi K M, Bang G, *et al.* Identification of nucleolin as a novel AEG-1-interacting protein in breast cancer via interactome profiling [J]. *Cancers*, 2021, 13(11): 2842.
- [37] Sriramulu S, Sun X F, Malayaperumal S, *et al.* Emerging role and clinicopathological significance of AEG-1 in different cancer types: A concise review [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1497.
- [38] 姜英, 谢鲲鹏, 霍洪楠, 等. 木犀草素下调 AEG-1 和 MMP-2 的表达对血管生成和乳腺癌细胞侵袭性的抑制作用 [J]. *生理学报*, 2013, 65(5): 513-518.
- [39] Trabert B, Sherman M E, Kannan N, *et al.* Progesterone and breast cancer [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 320-344.
- [40] Cook M T, Liang Y, Besch-Williford C, *et al.* Luteolin inhibits progesterin-dependent angiogenesis, stem cell-like characteristics, and growth of human breast cancer xenografts [J]. *Springerplus*, 2015, 4: 444.
- [41] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1461-1473.
- [42] Zhao H, Ming T, Tang S, *et al.* Wnt signaling in colorectal cancer: Pathogenic role and therapeutic target [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 144.
- [43] Dai Y J, Zheng H M, Liu Z, *et al.* The flavonoid luteolin suppresses infantile hemangioma by targeting FZD6 in the Wnt pathway [J]. *Invest New Drug*, 2021, 39(3): 775-784.
- [44] Tanaka M, Siemann D W. Gas6/Axl signaling pathway in the tumor immune microenvironment [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1850.
- [45] Li X B, Chen M F, Lei X P, *et al.* Luteolin inhibits angiogenesis by blocking Gas6/Axl signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 677-685.

[责任编辑 解学星]