

中药及单体成分抗肺癌血管生成的研究进展

刘 玉, 杨 莹*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘 要: 肺癌是全球高死亡率的肿瘤之一, 该肿瘤侵袭转移能力强, 治疗难度大, 预后效果差, 严重影响患者身心健康。血管生成是肺癌生长转移的主要途径之一, 血管生成相关因子的分泌刺激内皮细胞参与血管生成的出芽、延伸以及管腔成熟的各个阶段。中药被广泛应用于肺癌的现代药理研究中, 抑制肿瘤微环境中血管生成因子的表达, 阻断关键通路, 延缓肺癌进展中异常血管网络生成。综述多种中药通过调节内皮细胞中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (bFGF)、血小板源性生长因子 (PDGF)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、血管生成素 (Ang) 以及细胞因子的表达, 调控血管生成过程相关信号通路 VEGFA/VEGFR2、PI3K/AKT、MEK/ERK、JAK2/STAT3 和 DLL4/Notch1, 具有抑制血管内皮增殖迁移成管的药理作用和作用机制, 从而为抗肺癌血管生成药物的研发提供新的方法和思路。

关键词: 肺癌; 血管生成; 内皮细胞; 中药; 缺氧诱导因子-1 α ; 血管内皮生长因子; 成纤维细胞生长因子; 血小板源性生长因子; 基质金属蛋白酶; 血管生成素

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)06-1660-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.025

Research progress of traditional Chinese medicine and its components on anti-angiogenesis of lung cancer

LIU Yu, YANG Ying

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Lung cancer is among the cancers with the highest fatality rates globally. The tumor exhibits significant invasive and metastatic capabilities, poses treatment challenges, and has a grim prognosis, severely impacting patients' physical and mental well-being. Angiogenesis is a primary mechanism for the proliferation and spread of lung cancer. The release of angiogenesis-related factors activates endothelial cells to engage in the processes of sprouting, elongation, and lumen maturation during angiogenesis. Traditional Chinese medicine is extensively utilized in contemporary pharmacological research on lung cancer, suppressing the production of angiogenic factors within the tumor microenvironment, obstructing critical pathways, and postponing the development of aberrant vascular networks throughout the course of lung cancer. This article examines the impact of various traditional Chinese medicines on the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF), matrix metalloproteinases (MMPs), angiopoietin (Ang), and cytokines in endothelial cells, while also regulating the angiogenesis-related signaling pathways VEGFA/VEGFR2, PI3K/Akt, MEK/ERK, JAK2/STAT3, and DLL4/Notch1. It possesses the pharmacological action and mechanism of obstructing the proliferation and migration of vascular endothelial cells into tubular structures, thereby offering a novel approach and mechanism for the advancement of anti-lung cancer angiogenesis therapeutics.

Key words: lung cancer; angiogenesis; endothelial cells; traditional Chinese medicine; hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α); vascular endothelial growth factor (VEGF); basic fibroblast growth factor (bFGF); platelet-derived growth factor (PDGF); matrix metalloproteinases (MMPs); angiopoietins (Ang)

收稿日期: 2024-12-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074088); 山东省中医药科技项目 (M-2022146)

作者简介: 刘 玉, 女, 在读硕士研究生, 从事中药及其有效成分抗肿瘤研究。E-mail: 2022111521@sdutcm.edu.cn

*通信作者: 杨 莹, 女, 硕士生导师, 博士, 从事中药及其有效成分抗肿瘤研究。E-mail: yangying@sdutcm.edu.cn

肺癌起源于支气管上皮或肺泡上皮,是最常见的恶性肿瘤之一。根据 2023 年 CA-A Cancer Journal For Clinicians 数据统计结果显示,相较于乳腺癌、前列腺癌以及结肠癌,肺癌的致死率居全球第一^[1]。在组织病理学中,将肺癌分为小细胞肺癌(SCLC, 15%)和非小细胞肺癌(NSCLC, 85%);其中 NSCLC 细分为肺腺癌、肺鳞癌以及大细胞肺癌。Algire 等^[2]研究发现恶性肿瘤的无限增殖生长和转移依赖于新的血管网络提供的“便捷通道”,因此血管生成在肺癌的发生发展及治疗中具有重要意义。从血管生成角度而言,干预肿瘤生长的方式有 2 种:一种是使肿瘤血管正常化,提高药物输送到肿瘤组织的效率;另一种是抗肿瘤血管生成,切断肿瘤生长所需的营养供应和氧气,目前抗血管生成是肺癌治疗的主要方向之一^[3]。

在抑制肺癌血管生成的药物中,以贝伐单抗为代表的药物靶向 VEGF,以雷莫芦单抗为代表的药物靶向血管内皮生长因子受体(VEGFR),以索拉菲尼为代表的小分子药物靶向酪氨酸激酶(酪氨酸激酶抑制剂),另外安罗替尼是国内唯一 1 个小分子、多靶点的酪氨酸酶抑制剂,尽管这些抗肿瘤靶向药物已被广泛应用,但目前这些药物在临床上应用时出现耐药、肿瘤复发,预后恢复差,生存率低等问题,因此研究更加安全有效的抗肿瘤药物是目前临床亟待解决的问题^[4-6]。大量研究表明,中药及其成分可通过靶向内皮细胞抑制血管生成发挥抗肺癌的作用,在肺癌的临床治疗中可以有效延长患者的生存期,减少化疗药物的使用量和耐药性的发生,减轻患者用药后的不良反应。本文综述多种中药及有效成分参与肺癌血管生成的细胞因子和通路进行综述,为更深入开发抗血管生成的中药及有效成分提供理论依据,为肺癌的治疗提供更多可选择药物参考。

1 中药及单体成分对肺肿瘤微环境中血管生成相关因子的调控

在肺癌细胞、内皮细胞、浸润的免疫细胞、成纤维细胞等共同构成的肿瘤微环境中,血管生成因子及细胞因子等一系列促血管生成因子被分泌,共同促进内皮细胞的增殖迁移、侵袭凋亡、血管形成,为血管新生作准备,中药及单体成分通过调节促血管生成因子分泌影响肺癌血管生成^[7-8]。

1.1 下调 HIF-1 α 的表达

缺氧是肺癌的一个主要特征,HIF-1 α 在肺癌组

织中的表达高于正常肺组织,并激活多种血管生成因子的转录和表达,介导血管生成,从而促进肺癌的生长和转移^[9]。研究表明 HIF-1 α 过表达时可通过调节下游信号通路促进内皮细胞增殖、迁移,促进血管生成;而 HIF-1 α 表达的降低可以抑制体内血管生成^[10-12]。研究^[13]表明绿茶中含量最丰富、活性最高的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)能够抑制胰岛素样生长因子-1(IGF-1)诱导的 A549 细胞中 HIF-1 α 蛋白的表达,且在 IGF-1 的刺激下,EGCG 抑制在 A549 条件培养基中的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)管形成能力,并降低基质胶栓中小鼠血红蛋白含量,从而抑制体内血管生成。另有研究对 NCI-H1299 和 NCI-H1703 移植瘤肺癌小鼠给予芹菜素治疗,发现芹菜素不仅降低微血管密度(MVD),还降低移植瘤模型中 HIF-1 α 水平,并在体外抑制 HUVEC 的迁移、侵袭以及成管能力,芹菜素对肺肿瘤血管生成抑制作用可能与 HIF-1 α 表达下调相关^[14]。

1.2 抑制 VEGF 的表达

VEGF 作为最重要促血管生成因子在肺癌细胞中高表达,并能够积聚在内皮细胞表面与 VEGFR 结合,介导下游信号通路的传导,增强内皮细胞增殖、迁移和成管能力,促进肺癌的生长和转移。在中药下调 VEGF 的表达方面,陈惠玲等^[15]针对肺腺癌细胞和肺癌小鼠给予马尾藻中活性成分多糖干预,使肿瘤生长被抑制以及 MVD 降低,机制研究发现给药之后的肺癌细胞以及在肺癌条件培养基的内皮细胞中,VEGF-A 表达下调对血管生成起重要作用。厚朴酚是一种木脂素类化合物,对 A549 肺癌移植瘤小鼠的肿瘤生长具有抑制作用并降低微血管数量,厚朴酚减少 A549 条件培养基中 HUVEC 的 VEGF 表达水平,进一步抑制细胞活力、迁移数量和管形成能力^[16]。安特消胶囊(ATX)是以龙葵总生物碱为主要成分的抗肿瘤药物,可以减少 A549 异种移植瘤小鼠的微血管数量,对与 A549 细胞共培养后的 HUVEC(Td-EC)体外研究,发现 ATX 抑制 Td-EC 的迁移、侵袭和成管能力,抑制 VEGFR2 的磷酸化,并且降低 p-VEGFR2/VEGFR2 值,对 NSCLC 有潜在治疗效果^[17]。蟾毒它灵(CS-6)作为一种蟾二烯内酯的主要衍生物具有显著抗肿瘤活性,不仅降低 A549 肺癌移植瘤和基质胶栓小鼠的微血管数量,还减少小鼠主动脉环微血管芽的形成,对 VEGF 诱导的 HUVEC 增殖迁移、侵袭凋亡、

管形成能力具有抑制作用，特异性抑制 HUVEC 上的 VEGFR-2 在 Tyr951 和 Tyr1175 的磷酸化，并阻断 VEGFR2 下游信号分子的激活，提示 CS-6 可能影响 VEGF 表达抑制肺癌血管生成^[18-19]。

1.3 下调 bFGF 表达

bFGF 作为一种强效血管生成诱导剂，与成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 受体结合协同 VEGF 诱导新血管生成。有研究表明相比于邻近正常支气管组织，NSCLC 患者组织中 bFGF 和 FGFR1/2 高表达^[20]。大豆抗毒素是从大豆种子中提取的化合物，对 VEGF 及 bFGF 诱导的体外内皮细胞增殖、迁移以及管形成具有抑制作用，并对肺癌移植瘤小鼠和绒毛尿囊膜的体内血管形成具有抑制作用^[21]。从益母草中提取出的塔斯平碱具有抗肿瘤药理作用，对 A549 肺癌移植瘤小鼠和绒毛尿囊膜的体内血管形成具有抑制作用，体外实验中，塔斯平碱抑制 HUVEC 增殖迁移，其抑制血管生成的作用机制可能与下调 VEGF 和 bFGF 的水平相关^[22]。

1.4 下调 PDGF 表达

血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB) 与血小板衍生生长因子受体-β (PDGFR-β) 受体结合激活血管生成相关的信号通路^[6]。研究发现 PDGF-BB 的高表达促进血管生成并降低患者生存率，特异性 PDGFR-β 激酶抑制剂 (1-NaPP1) 可以抑制 PDGF-BB 过表达的肺癌小鼠的血管功能，减少血管生成的长度和微血管密度，且增加内皮细胞的凋亡水平，因此特异性靶向 PDGF 及其受体可能是对抗肺癌血管生成的一种途径^[23]。经典抗癌药物紫杉醇与肿瘤生长抑制剂吡啶酮衍生物 5-二甲氨基丙氨基-8-羟基三唑并吡啶酮 (C-1305) 联用不仅增强抗肺癌疗效，在 A549 移植瘤模型中显著降低 PDGF 水平，抑制体外毛细血管生成以及 HCT116 结肠癌异种移植瘤组织中成纤维细胞生长因子 1 (FGF1)、转化生长因子-β (TGF-β) 和血管生成素 (Ang) 血管生成相关因子表达水平，紫杉醇协同增强 C-1305 对肿瘤的抑制作用^[24]。

1.5 降低 MMPs 活性

MMPs 可以分解细胞外基质，促进血管内皮细胞间的分裂，并促使微血管之间融合形成新生血管，其中 MMP-2、MMP-9 是肿瘤发生和血管生成的重要标记蛋白。熊果酸是五环三萜类化合物，对肺肿瘤生长有抑制作用，A549 和 H460 肺癌细胞经熊果酸处理后，MMP-2、MMP-9 表达水平下降，同

时熊果酸能抑制 HUVEC 体外成管能力^[25]。从天然来源的方鸟尾藻中提取的多糖 STPC2 可以抑制内皮细胞和肺癌细胞 A549 的增殖迁移和管形成，并下调血管内皮细胞中 MMP-2 活性，发挥抗血管生成活性^[26]。来源黄芩根部的黄芩素是对肺肿瘤具有生物学效应的潜在治疗药物，研究发现黄芩素不仅对体外肺癌细胞的增殖迁移以及管形成具有抑制作用，且下调 MMP-2、MMP-9 等血管生成因子的表达，同时对 A549 肺癌移植瘤小鼠的体内血管形成也有抑制作用^[27]。从海洋红藻鸭毛藻中获得具有抗血管生成作用的溴酚类化合物 Bis (2,3, 6-三溴-4,5-二羟基苯) ether (BTDE)，可以抑制 HUVECs 迁移、侵袭、成管，并降低 MMP-9、HIF-1α 蛋白表达，在 10 μmol·L⁻¹ 高剂量下 BTDE 对斑马鱼胚胎模型的段间血管 (ISV) 生长率达 31.2%，低剂量组 (2.5 μmol·L⁻¹) 对 ISV 的生长率达 90.1%，随着 BTDE 浓度的降低，血管生成数量也在增加^[28]。

1.6 降低 Ang 分泌

Ang-1 影响内皮细胞间相互作用，维持血管成熟稳定，而 Ang-2 与内皮细胞上的特异性受体酪氨酸激酶 Tie-2 结合后被表达，与 VEGF 及其他促血管生成因子共同干扰血管生成，导致新生血管不稳定、通透性强、易渗漏出血^[29]。紫草根的主要成分，研究表明 β-HIVS 可以使 VEGF 诱导的 HUVEC 增殖的数量减少到 20%，抑制绒毛尿囊膜、基质胶栓以及 LLC 肺癌移植瘤小鼠的体内血管形成，其作用机制可能与下调内皮细胞中 p-VEGFR 和 p-Tie 的蛋白表达相关^[30]。土贝母甲苷 (TBMJG) 是从土贝母中提取的活性成分，NSCLC 肺癌移植瘤小鼠进行药物处理后的肿瘤生长和 MVD 受到抑制，TBMJG 并剂量相关性抑制鼠主动脉环血管出芽，抑制体外内皮细胞的增殖迁移，机制可能与 TBMJG 下调 VEGFR2 和 Tie2 的表达相关^[31]。

1.7 调节肿瘤微环境中细胞因子的分泌

免疫细胞在肿瘤微环境中分泌的细胞因子包括肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、干扰素 (IFNs)、白细胞介素 (ILs) 等能够促进促血管生成因子的表达，在肿瘤的生长、侵袭、转移及血管生成中起重要作用。在肺癌患者中白细胞介素-17 (IL-17) 表达水平高，并且发现 IL-17 高表达的患者显示出高 MVD 呈正相关，在体外实验中发现内皮细胞在 IL-17 (10~100 ng·mL⁻¹) 的诱导下成管水平升高^[32]。香

菇多糖 (LNT) 是从香菇中提取的一类具有免疫调节的生物活性化合物, 研究发现 LNT 不仅对体外 HUVEC 管形成具有抑制作用, 同时能降低肺癌移植瘤小鼠的血管功能和微血管密度, 从而抑制肺肿瘤生长, 进一步研究发现 LNT 处理提高了 IFN- γ 、

TNF- α 、CXC 趋化因子配体 9 (CXCL9) 和组织金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP1) 的蛋白水平, 因此 LNT 参与并影响肺肿瘤血管生成的机制调节^[33]。

目前已有研究表明的中药及成分在肺癌中调节血管生成相关因子表达机制汇总具体见表 1。

表 1 中药及成分在肺癌中调节血管生成相关因子表达机制汇总

Table 1 Summary of mechanism of traditional Chinese medicine and its components in regulating expression of angiogenesis related factors in lung cancer

类别	化合物	来源	给药剂量 (内皮细胞/动物模型)	肺癌细胞造模	相关机制
多糖类	STPC2 ^[26]	方乌尾藻	300、600、900 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}/*$	A549 体外	下调 HIF-1 α /VEGFMMP-2/MMP-9 表达
	SFPS ^[15]	马尾藻	30~300 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}/10、20、40 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	SPC-A-1 体内	降低 VEGF-A/VEGFR2 的表达
	LNT ^[33]	香菇	*/0.25、0.50、1.00、2.00、5.00 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	LAP0297 体内	上调 LAP0297 肿瘤组织血管抑制因子 INF- γ /TNF- α /CXCL9/Ang1/TIMP1/TSP1 转录
鞣质类	EGCG ^[13]	绿茶	25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	A549 体外	抑制 HIF-1 α /VEGF 蛋白表达
黄酮类	芹菜素 ^[14]	芹菜	0、5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/10、20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	NCI-H1299/ NCI-H1703 体内	抑制 HIF-1 α /VEGF-A/VEGFR2 表达
	黄芩素 ^[27]	黄芩	*/10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	抑制 LAMC2/MMP-2/MMP-14/MMP-9 表达
溴酚类	BTDE ^[28]	鸭毛藻	2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/$	A549 体外	降低 MMP-9/HIF-1 α 活性
生物碱类	塔斯平碱 ^[22]	益母草	0.06~0.24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}/0.5、1.0、2.0 \mu\text{g}/\text{egg}$	A549 体外	抑制 VEGF/bFGF 的表达
萜类	紫杉醇 ^[24]	红豆杉	*/10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	降低 VEGF/PDGF/CCL2/FGF1/FGF2 水平
	β -HIV ^[30]	紫草	0~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	LLC 体内	抑制 VEGFR2/Tie2 的磷酸化和表达
	TBMJG ^[31]	土贝母	0、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	NCI-H460/ A549 体内	下调 VEGFR2/Tie2 的表达
木脂素类	厚朴酚 ^[16]	木兰	5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/5、25 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549/H460 体内	下调 VEGF 的表达
甾体和醌类	CS-6 ^[18-19]	蟾酥	0、1、10、25、50、75 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}/*$	A549 体外	抑制 VEGFR2 磷酸化表达
中药提取物	ATX ^[17]	安特消胶囊	1.5、3、6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}/*$	A549/NCI-H460/ NCI-H520/ LLC 体外	抑制 VEGFR2 磷酸化表达
	大豆抗毒素 ^[21]	大豆	1、5、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	LLC 体内	抑制 VEGFR2/FGFR1 的磷酸化表达

*表示无内皮细胞或动物实验所用的剂量。

*indicates absence of endothelial cells or dosage used in animal experiments.

2 中药及单体成分对肺肿瘤微环境中血管生成相关信号通路的影响

中药在肺癌中调控信号通路影响内皮细胞的血管生成是一个复杂的过程,目前大量实验结果以中药抑制肺癌血管生成及机制研究为主,其中抗肺癌血管生成的中药研究对象包括中药单体化合物、复方及中药提取物等,其通过影响内皮细胞参与肺癌血管生成相关的信号通路的调控,平衡促血管生成因子的分泌,抑制内皮细胞的增殖、迁移和侵袭、管腔形成,从而抗肺癌血管生成。VEGFA/VEGFR-2 信号通路可介导 RAF/MEK/丝裂原活化蛋白激酶 (RAF/MEK/MAKP)、磷脂酶 C γ 1 (PLC γ 1)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 (JAK2/STAT3)、Delta 样配体 4/Notch 受体 1 (DLL4/Notch1) 等下游信号通路的激活,参与内皮细胞的迁移增殖及血管生成^[7,34]。

2.1 MEK/ERK 信号通路

PLC γ 1/PKC 作为信号路上游对 MEK/ERK 下游发挥作用,在 VEGFA 诱导下磷脂酶 PLC γ 1 被募集到 VEGFR2 的 tyr1175 位点发生磷酸化,被激活的 PLC γ 1 继续催化,ERK1/2 发生磷酸化后进入细胞核与 p53、p27 和 p21 转录因子结合并转录,促进靶基因的表达诱导内皮细胞增殖血管出芽^[35-37]。从过山枫中提取的活性物质扁蒴藤素可以减少 NCI-H1299 肺癌小鼠的体内微血管数量,对 Shh 蛋白诱导的体外 HUVEC 增殖迁移、侵袭和管形成以及主动脉环的血管发芽具有抑制作用,机制可能与 Shh 介导 HUVEC 中 VEGFR2、ERK 磷酸化表达被显著抑制相关^[38]。石斛酚抑制 A549 肺癌移植瘤小鼠的肿瘤生长和小鼠体内基质胶栓中的血红蛋白含量,显著抑制 VEGF 和 bFGF 诱导的 HUVEC 增殖、迁移和管形成,并发现石斛酚降低体内体外 p-ERK 的磷酸化水平,机制与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路相关^[39]。

2.2 PI3K/Akt 通路

PI3K 通路的激活引导磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP₂) 磷酸化分化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP₃),激活下游蛋白激酶介质 Akt 磷酸化,启动效应器哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC),在细胞增殖、黏附、迁移和生存中发挥作用,促进肿瘤血管生成^[40-41]。实验研究发现在肺癌细胞 CL1-5 与 HUVEC 共培养体系中, HUVEC

发生形态改变,与单独培养的 HUVEC 相比,共培养体系中的 HUVEC 迁移增殖、成管能力增强,凋亡率减少,参与 PI3K/Akt 信号通路上的蛋白表达水平升高,在 PI3K 抑制剂的作用下 HUVEC 成管能力下降、凋亡增加^[42]。miR-1 在肺内皮细胞中过表达可以控制肿瘤血管生成,从肺癌组织中分离出的内皮细胞受 VEGF 诱导,miR-1 表达较正常水平显著降低,在 PI3K 及其下游 Akt 激酶阻断剂的作用下 miR-1 表达水平升高。表明 PI3K/Akt 信号通路与肺内皮细胞抗肺癌血管生成相关^[43]。从 NSCLC 患者组织中提取并培养的 NSCLC-VECs 原代细胞在不同浓度的木犀草素处理下,细胞活性、迁移侵袭、体外血管生成能力受到显著抑制,并使 NSCLC-VECs 中 VEGF、PI3K、Akt 蛋白表达水平降低^[44]。姜黄素对 A549 肺癌移植瘤小鼠肿瘤生长及血管生成具有抑制作用,体外实验中,姜黄素降低在肝细胞生长因子 (HGF) 诱导下的 HUVEC 增殖迁移、管形成能力,当浓度达 30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, HUVEC 的凋亡率达 21%,在 HGF 介导的 HUVECs 中 p-Akt、p-mTOR 表达水平均下调,因此姜黄素抑制肺癌血管生成可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关^[45]。水飞蓟宾作为黄酮类活性成分在多种癌症中被广泛研究,不仅抑制 A549、H292、H460 肺癌细胞的增殖迁移并诱导凋亡,对 HUVEC 体外管腔形成具有抑制作用,研究发现水飞蓟宾不仅抑制肺癌细胞中促血管生成因子的分泌,对 HUVEC 中 PI3K/Akt 信号通路也有抑制作用,提示水飞蓟宾可能通过抑制该条信号通路的异常激活抑制肺癌血管生成^[46]。登比诺宾是一种长于长叶麻黄茎中可以抑制 A549 肺癌移植瘤小鼠血管生成的苯萘衍生物,对 IGF-1 刺激的 HUVEC 迁移活性、体内基质胶栓血红蛋白含量以及管形成数量分别降低 50.91%、94.18%、97.15%,并抑制 IGF-1 诱导的 HUVEC 中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中相关蛋白的磷酸化水平^[47]。

2.3 JAK2/STAT3

基底膜的形成作为新生血管成熟的标志之一,从而为肿瘤组织运输血液和营养物质,JAK2/STAT3 影响新生血管基底膜的建立^[48]。通过 CD34 染色和微血管密度检测在 NSCLC 样本中 pJAK2 和 pSTAT3 表达较高,进一步促进 VEGF 和 bFGF 的表达,促进血管生成^[49]。STAT3 是 JAK2 下游重要的信号蛋白,在 HUVEC 中经 VEGF 的诱导 JAK2 被激活,靶向并磷酸化 STAT3,增强血管通透性调

节因子 ICAM-1 的表达^[50]。牛樟芝提取物 (ACEE) 抑制 LLC 肺癌移植瘤小鼠的 MVD 以及基质胶栓小鼠中血红蛋白含量, 从而抑制体内血管生成, 在体外实验中抑制 HUVEC 的毛细血管样结构形成 (抑制率 60%) 以及迁移能力, 并下调 VEGFR2、pJAK2、pSTAT3 蛋白表达水平, 机制可能通过调节 VEGFR2/JAK2/STAT3 信号通路的激活来抑制肺癌血管生成^[51]。熊果酸是一种从枇杷叶中提取的五环三萜类化合物, 熊果酸处理可以减少肺癌细胞侵袭迁移, 从而抗肿瘤血管生成, 在体外抑制 HUVEC 管形成, 机制可能与 JAK2/STAT3 通路上蛋白表达减少相关^[25]。

2.4 DLL4/Notch1

Notch1 在肿瘤源性的内皮细胞中大量表达, 是血管出芽的重要调节因子, 在缺氧或 VEGF 过表达刺激下激活 Notch 信号通路可以调节内皮细胞的选择和分化^[36,52-53]。DLL4 依赖性激活 Notch1, 并通过下调 VEGFR2 表达来抑制 VEGF 信号通路阻止

内皮尖端细胞形成, 抑制过度的无功能性的血管分支生成, 调节肿瘤环境中成熟和功能完善的血管, 从而利于肿瘤的生长和转移。一种靶向 VEGF 和 DLL4 的双特异性抗体 HD105 在体外研究发现不仅显著抑制内皮细胞的增殖和出芽, 相比于单特异性抗体对肺癌移植瘤小鼠的微血管密度数量抑制作用更强, 且抑制内皮细胞中 VEGF-VEGFR2 和 DLL4-Notch1 信号通路^[54]。天然化合物草大戟素抑制 LLC 肺癌移植瘤小鼠的肿瘤生长和血管生成, 在体外实验中草大戟素显著抑制 LLC 的缺氧条件培养基下培养的 HUVEC 增殖、迁移和出芽数量, 并降低 VEGF 诱导下的 DLL4、Notch1 和 NICD 蛋白水平, 因此草大戟素对肺癌血管生成的抑制可能与 DLL4/Notch1 信号通路相关^[55]。

中药及单体成分对肺肿瘤微环境中血管生成相关信号通路影响的相关机制汇总见表 2。中药及单体成分靶向内皮细胞参与血管生成抗肺癌作用机制示意图见图 1。

表 2 中药及成分在肺癌中调节血管生成相关因子通路机制汇总

Table 2 Summary of pathway mechanism of traditional Chinese medicine and its components in regulating angiogenesis related factors in lung cancer

类别	化合物	来源	给药剂量 (内皮细胞/动物模)	肺癌细胞造模	相关机制
黄酮类	草大戟素 ^[55]	桑白皮	0.3~3.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ / 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	降低 DLL4/Notch1/NICD 蛋白水平
	木犀草素 ^[44]	紫苏	5、25、50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ /*	NSCLC 体外	抑制 PURB/PI3K/Akt/MAPK 的表达
	姜黄素 ^[45]	姜黄	10、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ / 100、300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	抑制 c-Met/Akt/mTOR/S6 磷酸化 蛋白表达
	水飞蓟宾 ^[46]	水飞蓟	50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ /*	A549/H292/H4 60 体外	Akt/STAT5 磷酸化水平下调
萜类	熊果酸 ^[25]	枇杷叶	1~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ /*	A549/ H460 体外	降低 p-STAT3 蛋白水平
	扁蒴藤素 ^[38]	过山枫	125、250、500 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ / 0.2、0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	NCI-H1299 体 内	降低 p-Akt/p-Erk 的表达
甾体和 醌类	登比诺宾 ^[47]	长叶麻黄	0.1~1.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ / 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	降低 ERK1/2/Akt/mTOR/ p70S6K/4EBP 磷酸化和 cyclin D1 蛋白表达
酚类	石斛酚 ^[39]	环草石斛	0~1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ / 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 体内	ERK/Akt/eNOS 磷酸化水平降低
提取物类	ACEE ^[51]	牛樟芝	0.01%、0.025%、 0.05%/1%	LLC 体内	降低 JAK2/STAT3/LC γ 1/FAK/Src 和 Akt 磷酸化水平

*表示无内皮细胞或动物实验所用的剂量。

*indicates absence of endothelial cells or dosage used in animal experiments.

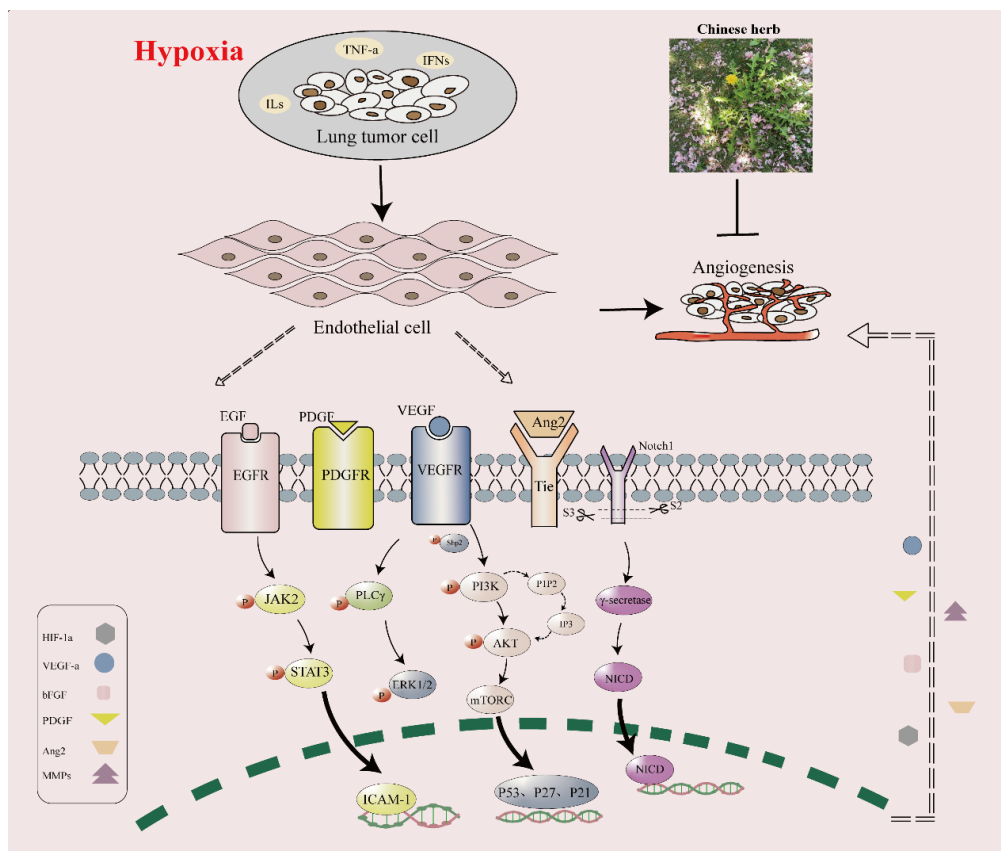


图 1 中药及单体靶向内皮细胞参与血管生成抗肺癌作用机制

Fig. 1 Mechanism of targeting endothelial cells with traditional Chinese medicine and monomers to participate in angiogenesis and anti lung cancer

3 结语与展望

中药治疗肺癌发展前景广阔，本文汇总多种中药化合物及提取物从分子层面调控内皮细胞的不同作用机制，发挥抗肺癌血管生成作用，包括调节多条信号通路、调控因子和相关基因的表达，涉及到的机制主要有抑制促血管生成因子和促进抗血管生成因子的表达，抑制内皮细胞的增殖迁移、管形成以及肺癌移植瘤小鼠体内的微血管密度等。

当前中药在抑制肺癌血管生成中仍面临一些挑战：首先，活性成分与血管生成关键靶点（如 VEGF/VEGFR2、DLL4/Notch1）的互作机制尚未明确，多成分特性导致难以锁定核心有效分子，而中药多靶点作用可能激活替代性的促血管通路（如 FGF、Ang），引发代偿性的异常血管生成^[56]；其次，部分成分（如黄芩素）因水溶性差、代谢快，难以在肿瘤血管部位富集，显著削弱对内皮细胞迁移或成管能力的抑制作用^[57-58]；另外现有模型（如二维细胞系、小鼠移植瘤）无法模拟人体肿瘤血管异质

性及微环境互作，导致基础研究与临床疗效脱节。

针对中药抗肺癌血管生成研究的核心问题，目前已发展出多维度技术策略并取得一定研究进展：网络药理学与分子对接技术成功筛选出黄芩素、紫草素等靶向 VEGFR2 的活性成分，并利用分子生物学技术验证其抑制血管生成的作用，为克服代偿效应，多通路联合策略如黄芪-莪术药对可同步抑制 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路^[59]；针对成分递送效率低的问题，结构修饰与纳米技术实现突破——黄芩素 6 位引入哌嗪基团后水溶性提升 3 倍，并显著抑制 LLC 模型血管生成^[60]，雷公藤甲素-纳米脂质体-APRPG 则特异性向病灶部位递送并抑制血管生成^[61]，Annexin A2 (AnxA2) 抗体偶联的姜黄素负载聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒子 (AnxA2-CPNP) 是一种特异性靶向纳米系统，能更好地控制药物释放速率和减少给药次数，抑制血管生成和肿瘤生长的作用显著提高^[62]；另外，建立的新型干细胞源性血管类器官体外血管生成模型对高通量筛

选血管生成抑制剂, 并评估血管生成抑制作用的效率都大大提高, 为临床转化奠定基础^[63]。

通过整合多组学、智能递送与精准模型, 中药抗血管生成研究正逐步突破成分筛选、递送效率与代偿抑制等瓶颈, 中药的靶向优化方案正慢慢从实验走向临床前验证, 为肺癌抗血管治疗提供了兼具传统优势与现代精准性的新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Algire G H. Vascular reactions of normal and malignant tissues *in vivo*. VII. Observations on vascular reactions in destruction of tumor homografts [J]. J Natl Cancer Inst, 1954, 15(3): 483-491.
- [3] Tian W T, Cao C H, Shu L, et al. Anti-angiogenic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 12113-12129.
- [4] Gupta C, Jaipuria A, Gupta N. Inhalable formulations to treat non-small cell lung cancer (NSCLC): Recent therapies and developments [J]. Pharmaceutics, 2022, 15(1): 139.
- [5] Daum S, Hagen H, Naismith E, et al. The role of anti-angiogenesis in the treatment landscape of non-small cell lung cancer - new combinational approaches and strategies of neovessel inhibition [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 610903.
- [6] 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.
- [7] Frezzetti D, Gallo M, Roma C, et al. Vascular endothelial growth factor A regulates the secretion of different angiogenic factors in lung cancer cells [J]. J Cell Physiol, 2016, 231(7): 1514-1521.
- [8] Liang J, Wang S Q, Zhang G W, et al. A new antitumor direction: Tumor-specific endothelial cells [J]. Front Oncol, 2021, 11: 756334.
- [9] Yang S L, Ren Q G, Wen L, et al. Clinicopathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha in lung cancer: A systematic review with meta-analysis [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(3): 321-327.
- [10] Wan J, Chai H P, Yu Z C, et al. HIF-1 α effects on angiogenic potential in human small cell lung carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 77.
- [11] Mu G G, Zhu Y J, Dong Z H, et al. Calmodulin 2 facilitates angiogenesis and metastasis of gastric cancer via STAT3/HIF-1A/VEGF-A mediated macrophage polarization [J]. Front Oncol, 2021, 11: 727306.
- [12] Naik M U, Cooke V, Chatterjee S, et al. Angiogenesis is suppressed by junctional adhesion molecule A through transcription factors HIF-1 α - and Id1-dependent modulation of VEGF/VEGFR2 expression [J]. Blood, 2012, 120(21): 618.
- [13] Li X Y, Feng Y, Liu J H, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IGF-I-stimulated lung cancer angiogenesis through downregulation of HIF-1 α and VEGF expression [J]. J Nutrigenet Nutrigenomics, 2013, 6(3): 169-178.
- [14] Fu J J, Zeng W J, Chen M S, et al. Apigenin suppresses tumor angiogenesis and growth via inhibiting HIF-1 α expression in non-small cell lung carcinoma [J]. Chem Biol Interact, 2022, 361: 109966.
- [15] Chen H L, Zhang L, Long X G, et al. *Sargassum fusiforme* polysaccharides inhibit VEGF-A-related angiogenesis and proliferation of lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 22-27.
- [16] Cheng X D, Wang F, Qiao Y, et al. Honokiol inhibits interleukin-induced angiogenesis in the NSCLC microenvironment through the NF- κ B signaling pathway [J]. Chem Biol Interact, 2023, 370: 110295.
- [17] Han L, Wang J N, Cao X Q, et al. An-te-Xiao Capsule inhibits tumor growth in non-small cell lung cancer by targeting angiogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 941-951.
- [18] Tang N, Shi L, Yu Z L, et al. Gamabufotalin, a major derivative of bufadienolide, inhibits VEGF-induced angiogenesis by suppressing VEGFR-2 signaling pathway [J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 3533-3547.
- [19] Yu Z L, Guo W, Ma X C, et al. Gamabufotalin, a bufadienolide compound from toad venom, suppresses COX-2 expression through targeting IKK β /NF- κ B signaling pathway in lung cancer cells [J]. Mol Cancer, 2014, 13: 203.
- [20] Behrens C, Lin H Y, Lee J J, et al. Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the pathogenesis of lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19): 6014-6022.
- [21] Lee S H, Lee J, Jung M H, et al. Glyceollins, a novel class of soy phytoalexins, inhibit angiogenesis by blocking the VEGF and bFGF signaling pathways [J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(2): 225-234.
- [22] Zhang Y M, He L C, Meng L, et al. Suppression of tumor-

- induced angiogenesis by taspine isolated from *Radix et Rhizoma Leonticis* and its mechanism of action *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2008, 262(1): 103-113.
- [23] Tsioumpkou M, Cunha S I, Ma H S, et al. Specific targeting of PDGFR β in the stroma inhibits growth and angiogenesis in tumors with high PDGF-BB expression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1122-1135.
- [24] Świtalska M, Filip-Psurka B, Milczarek M, et al. Combined anticancer therapy with imidazoacridinone analogue C-1305 and paclitaxel in human lung and colon cancer xenografts-modulation of tumour angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(14): 3950-3964.
- [25] Kang D Y, Sp N, Lee J M, et al. Antitumor effects of ursolic acid through mediating the inhibition of STAT3/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 297.
- [26] Ou M H, Sun X Z, Liang J C, et al. A polysaccharide from *Sargassum thunbergii* inhibits angiogenesis via downregulating MMP-2 activity and VEGF/HIF-1 α signaling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94(Pt A): 451-458.
- [27] Zhang Z, Nong L, Chen M L, et al. Baicalein suppresses vasculogenic mimicry through inhibiting RhoA/ROCK expression in lung cancer A549 cell line [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(9): 1007-1015.
- [28] Dong S T, Chen Z Y, Wang L, et al. Marine bromophenol bis (2, 3, 6-tribromo-4, 5-dihydroxybenzyl) ether inhibits angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells and reduces vasculogenic mimicry in human lung cancer A549 cells [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 641.
- [29] Biel N M, Siemann D W. Targeting the Angiopoietin-2/Tie-2 axis in conjunction with VEGF signal interference [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 525-533.
- [30] Komi Y, Suzuki Y, Shimamura M, et al. Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by beta-hydroxyisovalerylshikonin [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(2): 269-277.
- [31] Gu Y, Körbel C, Scheuer C, et al. Tubeimoside-1 suppresses tumor angiogenesis by stimulation of proteasomal VEGFR2 and Tie2 degradation in a non-small cell lung cancer xenograft model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5258-5272.
- [32] Pan B, Shen J, Cao J Y, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16053.
- [33] Deng S M, Zhang G X, Kuai J J, et al. Lentinan inhibits tumor angiogenesis via interferon γ and in a T cell independent manner [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 260.
- [34] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611-625.
- [35] Zeng Z, Li Y C, Jiao Z H, et al. The cross talk between cGMP signal pathway and PKC in pulmonary endothelial cell angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 10185-10198.
- [36] Jerafi-Vider A, Bassi I, Moshe N, et al. VEGFC/FLT4-induced cell-cycle arrest mediates sprouting and differentiation of venous and lymphatic endothelial cells [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109255.
- [37] Chen D Y, Simons M. Emerging roles of PLC γ 1 in endothelial biology [J]. *Sci Signal*, 2021, 14(694): eabc6612.
- [38] Lei X P, Zhong Y H, Huang L J, et al. Identification of a novel tumor angiogenesis inhibitor targeting Shh/Gli1 signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 232.
- [39] Tsai A C, Pan S L, Liao C H, et al. Moscatilin, a bibenzyl derivative from the India orchid *Dendrobium loddigesii*, suppresses tumor angiogenesis and growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(2): 163-170.
- [40] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, et al. The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [41] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [42] Cheng H W, Chen Y F, Wong J M, et al. Cancer cells increase endothelial cell tube formation and survival by activating the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 27.
- [43] Korde A, Jin L, Zhang J G, et al. Lung endothelial microRNA-1 regulates tumor growth and angiogenesis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11): 1443-1455.
- [44] 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.
- [45] Jiao D M, Wang J, Lu W, et al. Curcumin inhibited HGF-induced EMT and angiogenesis through regulating c-Met dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in lung cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16018.
- [46] Rugamba A, Kang D Y, Sp N, et al. Silibinin regulates tumor progression and tumorsphere formation by

- suppressing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1632.
- [47] Tsai A C, Pan S L, Lai C, et al. The inhibition of angiogenesis and tumor growth by denbinobin is associated with the blocking of insulin-like growth factor-1 receptor signaling [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(7): 625-633.
- [48] Zou S L, Tong Q Y, Liu B W, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.
- [49] Zhao M, Gao F H, Wang J Y, et al. JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediates tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(3): 366-374.
- [50] Wang L, Astone M, Alam S K, et al. Suppressing STAT3 activity protects the endothelial barrier from VEGF-mediated vascular permeability [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(11): dmm049029.
- [51] Huang T T, Lan Y W, Ko Y F, et al. *Antrodia cinnamomea* produces anti-angiogenic effects by inhibiting the VEGFR2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 220: 239-249.
- [52] Yokota Y, Nakajima H, Wakayama Y, et al. Endothelial Ca²⁺ oscillations reflect VEGFR signaling-regulated angiogenic capacity *in vivo* [J]. *eLife*, 2015, 4: e08817.
- [53] Zheng Y, Wang S E, Xue X F, et al. Notch signaling in regulating angiogenesis in a 3D biomimetic environment [J]. *Lab Chip*, 2017, 17(11): 1948-1959.
- [54] Lee D, Kim D, Choi Y B, et al. Simultaneous blockade of VEGF and DLL4 by HD105, a bispecific antibody, inhibits tumor progression and angiogenesis [J]. *MAbs*, 2016, 8(5): 892-904.
- [55] Cha S, Kim H G, Jang H, et al. Steppogenin suppresses tumor growth and sprouting angiogenesis through inhibition of HIF-1 α in tumors and DLL4 activity in the endothelium [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154513.
- [56] Wang X, Li J, Chen R E, et al. Active ingredients from Chinese medicine for combination cancer therapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3499-3525.
- [57] Zhao Z F, Nian M, Qiao H F, et al. Review of bioactivity and structure-activity relationship on baicalein (5, 6, 7-trihydroxyflavone) and wogonin (5, 7-dihydroxy-8-methoxyflavone) derivatives: Structural modifications inspired from flavonoids in *Scutellaria baicalensis* [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 243: 114733.
- [58] Park Y G, Choi J, Jung H K, et al. Baicalein inhibits tumor progression by inhibiting tumor cell growth and tumor angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3011-3018.
- [59] 袁道通, 张志猛, 巩瑞, 等. 黄芪-莪术药对通过 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路调节细胞黏附及血管再生抑制骨肉瘤生长进展研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2217-2228.
- Yuan D T, Zhang Z M, Gong R, et al. *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* drug pair inhibits growth of osteosarcoma by affecting cell adhesion and angiogenesis via PI3K/Akt/HIF-1 α pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(8): 2217-2228.
- [60] Jiang X Y, Zhou J T, Lin Q H, et al. Anti-angiogenic and anticancer effects of baicalein derivatives based on transgenic zebrafish model [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(15): 4481-4492.
- [61] Lai K B, Li Y Q, Gong Y J, et al. Triptolide-nanoliposome-APRPG, a novel sustained-release drug delivery system targeting vascular endothelial cells, enhances the inhibitory effects of triptolide on laser-induced choroidal neovascularization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110737.
- [62] Mukerjee A, Ranjan A P, Vishwanatha J K. Targeted nanocurcumin therapy using annexin A2 antibody improves tumor accumulation and therapeutic efficacy against highly metastatic breast cancer [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(7): 1374-1392.
- [63] Zhao Y, Sun M Z, Pan Z H, et al. A novel quantitative angiogenesis assay based on visualized vascular organoid [J]. *Angiogenesis*, 2025, 28(1): 10.

[责任编辑 刘东博]