

基于 HIF-1 α /VEGF 信号通路探讨中医药治疗肿瘤的研究进展

宋亚茹^{1,2}, 李卓函^{1,2}, 郭庆硕^{1,2}, 李东东^{2*}, 张 娟^{2*}, 马纯政²

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

摘 要: 现代药理学研究证实, 肿瘤微环境缺氧可诱导缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 异常高表达。高表达的 HIF-1 α 可进一步上调血管内皮生长因子 (VEGF) 等多种促血管生成因子, 进而加速肿瘤新生血管形成。HIF-1 α /VEGF 信号通路是调控肿瘤恶性演进的核心通路, 该通路可通过介导肿瘤血管新生、推动肿瘤增殖与远处转移、重塑肿瘤能量代谢、介导肿瘤免疫逃逸、诱导肿瘤化疗耐药以及维持肿瘤干细胞干性等多重途径, 加快肿瘤恶性进展。目前, 以 HIF-1 α /VEGF 通路为靶点的贝伐珠单抗、索拉非尼等临床靶向抗肿瘤药物已展现出明确治疗效果, 但这类药物存在不良反应明显、单靶点干预易继发获得性耐药等。近年来大量研究证实, 中药单体、有效提取物及中药复方具备多成分、多靶点、多通路协同作用、低不良反应的独特优势, 可通过下调 HIF-1 α 与 VEGF 蛋白及基因表达, 阻断肿瘤新生血管生成, 进而抑制肿瘤发生、发展与转移。围绕 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 系统梳理近年来中药单体、提取物及中药复方干预该通路发挥抗肿瘤作用的最新研究进展, 旨在为肿瘤抗血管生成治疗提供新的理论参考与临床研发思路。

关键词: 缺氧诱导因子-1 α ; 血管内皮生长因子; 信号通路; 中药; 肿瘤; 血管新生; 能量代谢; 免疫逃逸; 耐药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2598-15

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.030

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of tumors based on HIF-1 α /VEGF signaling pathway

SONG Yaru^{1,2}, LI Zhuohan^{1,2}, GUO Qingshuo^{1,2}, LI Dongdong², ZHANG Juan², Ma Chunzheng²

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Modern pharmacological studies have confirmed that hypoxia in the tumor microenvironment can induce abnormal overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). Overexpressed HIF-1 α further upregulates various pro-angiogenic factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby accelerating the formation of tumor neovasculature. The HIF-1 α /VEGF signaling pathway is a central route regulating malignant progression of tumors. This pathway promotes tumor malignancy through multiple mechanisms, such as mediating tumor angiogenesis, driving tumor proliferation and distant metastasis, remodeling tumor energy metabolism, facilitating immune evasion, inducing chemoresistance, and maintaining cancer stem cell properties. Currently, clinical targeted anti-tumor drugs targeting the HIF-1 α /VEGF pathway—such as bevacizumab and sorafenib—have demonstrated clear therapeutic efficacy; however, these agents are associated with significant adverse effects and a high risk of acquired resistance due to single-target intervention. In recent years, numerous studies have shown that individual herbal compounds, active extracts, and traditional Chinese medicine (TCM) formulae possess unique advantages, including multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic effects along with low toxicity. These TCM agents can downregulate the expression of HIF-1 α and VEGF at both protein and gene levels, block tumor neovascularization, and thereby inhibit tumor initiation, progression, and metastasis. This review

收稿日期: 2026-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (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课题 (2021JDZX2002); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2115); 河南省中医院博士科研基金 (2022BSJJ07); 河南省中医院博士科研基金 (2023BSJJ02); 河南中医药大学 2022 年度研究生科研创新能力提升计划项目 (2022KYCX057); 河南中医药大学 2024 年度研究生科研创新能力提升计划项目 (2024SHDY011)

作者简介: 宋亚茹 (2001—), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 18238935100@163.com

***通信作者:** 李东东 (1989—), 男, 博士, 主治医师, 硕士生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: dongdongli2018@126.com
张 娟 (1982—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: cancer126@126.com

systematically summarizes recent advances in research on the anti-tumor effects of individual TCM compounds, extracts, and formulae targeting the HIF-1 α /VEGF signaling pathway, aiming to provide new theoretical insights and clinical development strategies for anti-angiogenic cancer therapy.

Key words: HIF-1 α ; VEGF; signal pathway; traditional Chinese medicine; tumour; angiogenesis; energy metabolism; immune evasion; drug resistance

恶性肿瘤是全球共同面对的持续性公共卫生挑战,是全球第 2 大死亡原因。据统计,2022 年全球恶性肿瘤新发病例达 1 929 万例、死亡病例 996 万例;其中,我国肿瘤新发病例 482.47 万例、死亡病例 257.42 万例,肿瘤新发与死亡人数均居全球首位^[1-2]。肿瘤生长依赖血管形成,这一过程同时也促使其复发转移。现有研究显示,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路在血管新生及肿瘤发展中发挥核心作用^[3]。李航等^[4]研究亦佐证了 HIF-1 α 、VEGF 与肿瘤进展密切相关,2 者表达量可随肿瘤恶性程度的升高而显著上调。现代医学主要通过抗血管生成药物如贝伐珠单抗 (Bevacizumab)、索拉非尼 (Sorafenib) 等靶向 HIF-1 α /VEGF 信号通路治疗肿瘤,有效遏制了肿瘤的生长与扩散^[5-6]。但此类靶向药物存在明显局限性,临床应用中易引发高血压、蛋白尿、血小板减少、白细胞减少等多种不良反应,且多数患者随治疗进展会出现耐药性,最终导致临床治疗效果不佳、患者预后较差^[7]。

中医药以整体观念及辨证论治为核心理念,具有扶正祛邪、标本兼治、调和阴阳等治疗肿瘤的独特优势。众多研究证实,多种中药单体及复方能够高效地阻断 HIF-1 α /VEGF 信号传导通路,展现出显著的抗肿瘤效果。基于此,本文系统梳理、归纳近年来中医药调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路,发挥抗肿瘤作用机制方面的研究成果,以期为抑制肿瘤发展提供理论依据及临床思路。

1 HIF-1 α /VEGF 信号通路及抗肿瘤相关作用机制

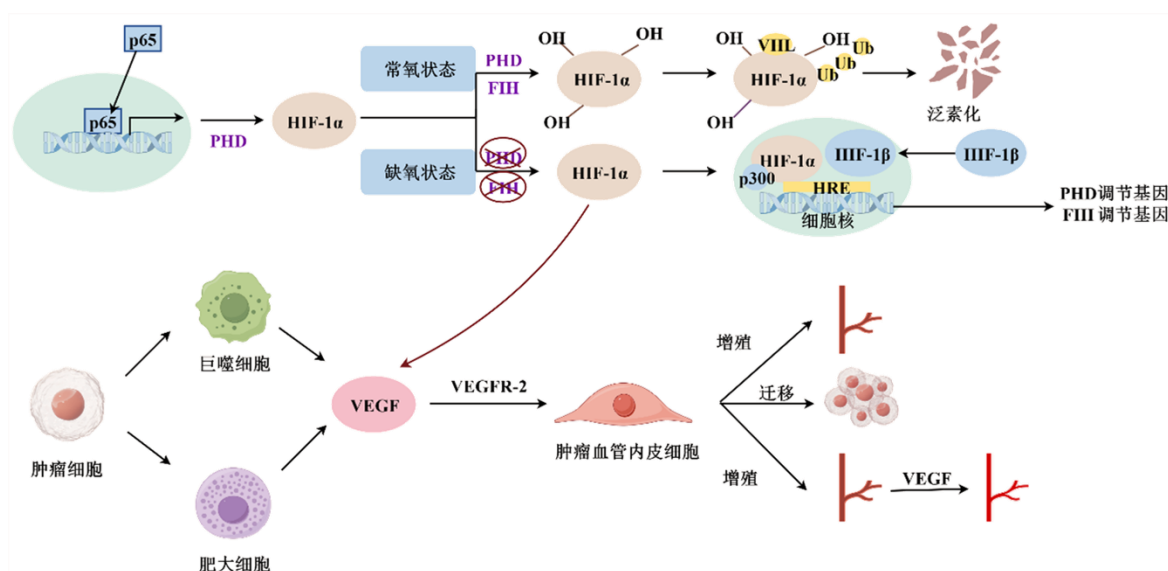
1.1 HIF-1 α /VEGF 的结构特点

HIF-1 α 是碱性螺旋-环-螺旋 (BHLH)-PAS (Per-Arnt-SIM, PAS) 结构域转录因子家族的异二聚体转录因子亚基^[8],该家族包含 1 个 BHLH 域和 2 个 PAS 结构域 (PAS-A 和 PAS-B)。此外, HIF-1 α 还具有其他关键结构域: 其一是位于 HIF-1 α 肽链游离羧基末端 (C 末端) 的氧依赖降解结构域 (Oddd), 该结构域可在常氧下快速降解 α -亚基^[9]; 其二为 2 个分别位于 C 末端 (C-TAD) 和游离氨基末端 (N-TAD) 附

近的反式激活结构域 (TAD), 对 HIF-1 α 启动和刺激靶基因转录至关重要^[10]。VEGF 主要由分泌型蛋白与受体酪氨酸激酶 2 大类别组成, 其中分泌蛋白包含 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c、VEGF-d、VEGF-e 和胎盘生长因子, 受体酪氨酸激酶包括 VEGFR-1、VEGFR-2、和 VEGFR-3^[11]。不同亚型及受体在肿瘤生物学中作用有差异, 其中 VEGF-A 是肿瘤血管生成中研究最深入、作用最关键的亚型, 主要通过结合并激活 VEGFR-2, 介导内皮细胞增殖, 推动肿瘤新生血管形成; VEGFR-1 多参与配体调节、炎症细胞募集及肿瘤微环境调控; VEGF-C、VEGF-D/VEGFR-3 信号轴主要参与淋巴管生成及肿瘤淋巴转移^[12-13]。本文后续研究中, 若无特殊说明, 提及的介导肿瘤经典血管生成机制的 VEGF 均特指 VEGF-A。

1.2 HIF-1 α /VEGF 通路的调控机制与肿瘤生物学效应

p65 可促进 HIF-1 α 的转录翻译, 一方面, 当氧气充足时, 脯氨酰羟化酶 (PHD) 和缺氧诱导因子抑制因子 (FIH) 可以羟化 HIF-1 α , 羟化后的 HIF-1 α 可以与希佩尔-林道抑癌基因 (VHL) 结合, 进一步发生泛素化并被降解, 使细胞内 HIF-1 α 维持极低的表达水平; 另一方面, 当缺氧时, PHD 和 FIH 无法羟化 HIF-1 α , HIF-1 α 不仅可以入核与 HIF- β 结合, 还能结合 p300 辅助因子, 共同促进下游 PHD 及 FIH 调节基因的转录表达^[14]。肿瘤缺氧微环境会诱导 HIF-1 α 过度表达, 上调 VEGF 等一系列促血管生成因子的表达。在众多已确认的与新血管生成相关的 20 多种刺激因子中, VEGF 被视为最为关键的血管生成刺激因子, 其中 VEGF-A 具有极强的特异性和生物学活性, 能够直接刺激血管内皮细胞的增殖。已有研究表明, 肿瘤微环境中浸润的巨噬细胞和肥大细胞可分泌大量 VEGF-A, 该因子可通过结合靶细胞膜上的酪氨酸激酶受体 (VEGFR-2) 激活肿瘤血管内皮细胞下游信号通路, 促进内皮细胞增殖、迁移, 诱导血管新生, 为肿瘤生长提供充足的血供与营养支持, 进而促进肿瘤的生长^[15]。具体机制如图 1 所示。

图 1 HIF-1 α /VEGF 信号通路调控肿瘤机制Fig. 1 Regulation of tumor mechanism by HIF-1 α /VEGF signaling pathway

1.2.1 促进血管生成 HIF-1 α /VEGF 通路促进肿瘤血管生成的核心通路，该过程主要依赖 HIF-1 α /VEGF-A/VEGFR-2 轴的激活。VEGF 是血管生成的关键介质，VEGF-A 是该家族中研究最深入的亚型。VEGF-A 可与内皮细胞表面的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合启动下游信号传导^[12]。现有研究证实，VEGFR-2 是介导 VEGF 促血管生成作用的主要受体，其激活会引发一系列下游信号级联反应，最终促进内皮细胞的增殖、迁移和存活，并增加血管通透性^[13]。而 VEGF-C、VEGF-D 等亚型主要参与淋巴管生成与肿瘤淋巴结转移，并非直接驱动血液血管生成。

在肿瘤缺氧微环境中，VEGF-A 是 HIF-1 α 最重要的下游靶基因之一，也是驱动血管生成的主要细胞因子。在缺氧条件下，HIF-1 α -p300/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CBP) 复合体与 VEGF 基因 50 启动子区域的缺氧反应元件 (HRE) 序列结合，直接激活 VEGF-A 的转录和分泌，诱导内皮细胞的增殖、迁移和管腔结构形成，最终诱导新血管的生成^[16]。新生血管可为肿瘤提供氧气和营养物质，支持其快速生长，并为肿瘤细胞进入血液循环及远处转移创造条件^[17]。VEGF-B 作为 VEGF 家族成员，主要与 VEGFR-1 结合，生理状态下参与调控心肌及脂肪组织血管生成；在肿瘤微环境中，可通过调控内皮细胞代谢影响血管功能^[18]。

莫洛尼小鼠白血病病毒前病毒整合位点 (PIM) 激酶是致癌的丝氨酸/苏氨酸激酶。体内高表达的

PIM1 可通过直接对 HIF-1 α 的 455 位苏氨酸发生磷酸化修饰，诱导血管生成，触发 HIF-1 α 靶基因 (VEGF-A 和己糖激酶 2 (HK2)) 的表达^[19]。催乳素 II (SCG2) 在恶性肿瘤组织中表达明显降低，其低表达与与癌症患者较短的无病生存期和总生存期相关。研究表明，SCG2 通过与肿瘤细胞中的肿瘤抑制物 VHL 相互作用，既可抑制 VEGF-A 的表达，又促进 HIF-1 α 的降解；相反，细胞内 HIF-1 α 的积聚又有效地上调 SCG2 介导的 VEGF-A 表达^[20]。由此可见，SCG2 的异位表达可通过干扰血管生成而阻碍肿瘤的生长。

综上，HIF-1 α /VEGF 通路是肿瘤血管生成的核心信号轴，缺氧时 HIF-1 α 直接激活 VEGF-A 转录并通过 VEGFR-2 及下游通路促血管生成；PIM1 可增强 HIF-1 α 活性，而 SCG2 则通过结合 VHL 促进 HIF-1 α 降解、抑制 VEGF-A 表达。上述分子共同构成调控网络，协同影响肿瘤的发生与发展。

1.2.2 促进肿瘤进展与转移 HIF-1 α /VEGF 通路在肿瘤进展与转移中至关重要。金属蛋白酶 (MMPs) 是一类锌依赖性内肽酶，能够降解细胞外基质 (ECM) 的主要成分，在缺氧条件下，HIF-1 α 能显著上调多种 MMPs 的表达；MMPs 对 ECM 的降解会破坏肿瘤细胞与周围组织的连接，促使肿瘤细胞穿透基底膜和结缔组织，从而更容易侵入邻近组织和血管^[21]。Notch 通路是控制肿瘤细胞和上皮-间质转化 (EMT) 命运的关键信号轴，已有报道证实，低氧激活的 HIF-1 α 可通过激活 Notch 通路，从

而促进肿瘤的转移^[22]。TP53 基因作为癌症中最常见的突变基因，主要负责编码相应的肿瘤抑制蛋白 P53。突变型 p53 (MtP53) 与 HIF-1 α 相互作用促进细胞生长，最终加速肿瘤的恶性进展^[23]。在人微血管内皮细胞 (HME) 中，HIF-1 α 可以通过与辅因子相互作用来调节下游靶基因，促进肿瘤的增殖，并抑制肿瘤细胞的凋亡^[24]。此外，HIF-1 α 还可通过下调促凋亡蛋白 Bcl2 相关的 X 蛋白 (Bax) 的表达，进一步抑制肿瘤细胞的凋亡^[25]。除 HIF-1 α 外，VEGF-A 及 VEGF-C/D 的蛋白表达也受多种分子调控，且在不同转移途径中发挥特异性作用。VEGF-A 主要促进血液血管生成，为肿瘤血行转移提供通道；而 VEGF-C 和 VEGF-D 则通过与淋巴管内皮细胞表面的 VEGFR-3 结合，特异性诱导淋巴管生成，促进肿瘤细胞经淋巴道向区域淋巴结转移。钱学林等发现，白细胞介素 (IL)-17 可以促进肿瘤细胞分泌 VEGF-A，诱导血管新生，进而加速三阴性乳腺癌的进展^[26]；辅酶 Q10 可抑制 VEGF-A/VEGFR2 蛋白表达，进而阻止乳腺癌的进展^[27]；Wu 等^[28]证明，乙型肝炎病毒小表面抗原 (SHBs) 在体内和体外都可以上调 VEGF-A 蛋白的表达，促进肝癌细胞的血管生成。此外，肿瘤转移相关蛋白 (MTA1) 可与 HIF-1 α 相互作用并增强其转录活性，上调 VEGF-C 表达，最终促进结直肠癌淋巴管新生及淋巴结转移^[29]。

综上，HIF-1 α 可通过上调 MMPs 表达、激活 Notch 通路、与突变型 p53 相互作用、调控人微血管内皮细胞下游靶基因、抑制 Bax 介导的细胞凋亡等多种机制，促进肿瘤侵袭、转移与增殖；同时 VEGF 的表达受 IL-17、辅酶 Q10、SHB、MTA1 等多种分子调控，共同参与肿瘤血管及淋巴管生成，协同推动肿瘤发生发展。

1.2.3 调节肿瘤代谢 肿瘤细胞存在典型的 Warburg 效应，即即使在有氧条件下也倾向于通过糖酵解而非氧化磷酸化来产生能量^[30]。糖酵解紊乱影响肿瘤的发生、发展，是恶性肿瘤的重要特征之一^[31]。HIF-1 α 可靶向糖酵解过程的关键酶，增强癌细胞的糖酵解活性。在低氧环境中，HIF-1 α 通过上调 PDK1 蛋白，阻止丙酮酸进入三羧酸循环；同时升高线粒体活性氧 (ROS)，避免 ROS 大量增加而引发肿瘤细胞凋亡^[32]。研究发现，HIF-1 α 的高表达可抵制缺氧和低血糖诱导的凋亡和增殖抑制；相反，HIF-1 α 的低表达会提升肿瘤细胞对上述应激状态的敏感性^[33]。因此，HIF-1 α 通过改变糖酵解代谢

影响癌细胞，是对抗肿瘤可靠策略。此外，HIF-1 α 上调 VEGF-A 的表达，诱导新的血管生成，为肿瘤提供氧气和营养物质^[21]。VEGF-A 与 VEGFR2 的结合可以激活下游信号通路 [如磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路]，影响葡萄糖摄取、糖酵解和脂质合成等过程^[12]。值得注意的是，HIF-1 α 还可直接上调葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 1 和 GLUT3 的表达，增强肿瘤细胞对葡萄糖的摄取，协同 VEGF-A 介导肿瘤代谢重编程^[34]。VEGF-B 虽主要与 VEGFR-1 结合，但近年研究发现其可通过调控内皮细胞脂肪酸摄取，重塑肿瘤微环境代谢状态^[18]。

综上，HIF-1 α 一方面通过激活 PDK1 抑制线粒体氧化磷酸化、上调 GLUT1/3 促进葡萄糖摄取以驱动 Warburg 效应；另一方面诱导 VEGF-A/VEGFR2 信号轴活化，借助 PI3K/Akt 等通路协同完成代谢重编程，同时联合 VEGF-B 调控脂肪酸代谢，共同构建肿瘤细胞适应缺氧环境的代谢调控网络。

1.2.4 促进免疫逃逸 在肿瘤微环境中，HIF-1 α 可通过调节多种免疫细胞 (如 T 淋巴细胞、巨噬细胞等) 介导肿瘤免疫逃逸^[35]。程序性死亡蛋白 1 (PD-1) /程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 是机体免疫抑制的关键信号通路。Deng 等^[36]研究证明，HIF-1 α 上调 PD-L1 导致肿瘤免疫逃逸。另有研究发现，HIF-1 α 可上调碳酸酐酶 IX (CA9) 的表达，以阻肿瘤细胞的免疫逃过程^[37]。VEGF-A 高表达可通过抑制树突状细胞成熟、减少 T 细胞肿瘤侵袭和促进肿瘤微环境中的抑制性细胞富集，最终导致免疫抑制^[38]。在卵巢癌患者中，腹水来源的 T 细胞在激活后会分泌 VEGFA 和表达 VEGFR2，VEGF-A/VEGFR2 轴可直接抑制 T 细胞的增殖和免疫功能^[39]。VEGF-A 可以限制 T 细胞向肿瘤部位募集，并促进 T 细胞耗竭^[40]。此外，VEGF-C 在肿瘤免疫调控中具有独特作用。研究表明，VEGF-C/VEGFR-3 信号可促进肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 向促肿瘤的 M2 型极化，构建免疫抑制性微环境；同时，VEGF-C 还可通过调控淋巴管内皮细胞表达趋化因子，削弱树突状细胞的抗原递呈功能^[41]。

综上，HIF-1 α 通过上调 PD-L1 和 CA9 介导肿瘤免疫逃逸，同时诱导 VEGF-A 表达，经 VEGFR2 抑制 T 细胞增殖与募集、促进 T 细胞耗竭并降低 ICAM-1 表达形成血管屏障，阻断免疫细胞浸润；

此外, VEGF-C/VEGFR-3 信号可驱动 TAMs 向促肿瘤的 M2 型极化并干扰树突状细胞抗原递呈能力, 协同构建免疫抑制性肿瘤微环境。

1.2.5 增强肿瘤耐药性 研究发现, HIF-1 α 和 P53 共同参与抗癌耐药。抗癌药物(如吉西他滨和顺铂)在 1% 氧气中的细胞毒性低于在 5% 氧环境, 其机制为药物可通过真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1) 相关性途径上调 HIF-1 α 蛋白表达, 但不改变 P53 的水平。然而, 在氧浓度升高的环境中, 这些药物不仅抑制了 HIF-1 α 的表达, 还提高了 P53 水平, 最终导致大量肿瘤细胞死亡^[42]。近年来, 越来越多的研究表明, 微小 RNA(miRNAs) 在肿瘤细胞获得性耐药中起着重要作用。体外细胞实验表明, HIF-1 α 的过表达降低了常氧和低氧条件下 *miR-338-5p* 的表达。缺氧肿瘤细胞中 *miR-338-5p* 缺失减缓了 IL-6 表达的下降, 重新激活信号转导与转录激活因子 3/B 细胞淋巴瘤-2 蛋白通路(STAT3/Bcl-2) 抗凋亡信号通路, 从而阻止肿瘤细胞的死亡, 最终介导肿瘤细胞产生化疗耐药^[43]。

VEGF-A 是主要的血管生成因子, 然而, VEGF-A/VEGFR2 驱动的新生血管通常结构异常、功能不完善, 导致肿瘤内部血流不畅, 形成更严重的缺氧区域。这种异常的血管网络和缺氧状态, 使得化疗药物难以有效递送至肿瘤组织, 从而降低化疗药物的疗效^[44]。此外, VEGF-C 可通过促进淋巴管生成, 加速肿瘤细胞向淋巴结转移, 形成耐药微环境; 而 VEGF-D 亦可通过类似机制影响药物分布^[45]。另有研究发现, 部分耐药肿瘤中 VEGFR-1 呈异常高表达, 其可作为 VEGF-A 的诱饵受体竞争性结合 VEGF-A, 阻断抗血管生成药物的作用靶点, 最终削弱抗血管生成治疗的临床疗效^[46]。

综上, HIF-1 α 通过稳定 4E-BP1 表达拮抗 P53、下调 *miR-338-5p* 激活 STAT3/Bcl2 抗凋亡通路, 并诱导 VEGF-A/VEGFR2 生成异常血管加剧缺氧、VEGF-C/D 促进淋巴转移形成耐药微环境, 同时 VEGFR-1 作为诱饵受体削弱抗血管生成治疗, 多途径协同介导肿瘤耐药。

1.2.6 维持肿瘤干细胞特性 肿瘤干细胞(CSCs), 也称肿瘤起始细胞, 是一种表现出与正常干细胞相似性质的肿瘤细胞亚群^[47]。CSCs 的核心特征包括致瘤性和自我更新, 以及对化疗药物的耐药性^[48]。此外, CSCs 特性是介导肿瘤术后休眠与晚期复发的核心生物学基础, 其自我更新、休眠耐受、异质

性分化、免疫逃逸及微环境重塑等核心表型, 是术后微小残留病灶潜伏、再激活并驱动复发的关键机制^[49-50]。

在低氧条件下, HIF-1 α 的激活不仅增加了分化簇(CD)133 阳性的胶质瘤干细胞的数量, 而且增强了细胞系的干性表型^[51]。HIFs 的活性可促进干细胞表型, 增加骨髓中白血病干细胞(LSCs)的数量^[52], 推动恶性血液病进展。慢性间歇性低氧(CIH)可通过 HIF-1 α /ATAD2 信号通路, 促进肺癌细胞的迁移、侵袭能力, 维持干细胞样特性^[53]。结直肠癌相关研究亦证实, 敲低 HIF-1 α 可明显下调分化簇 44(CD44)、八聚体结合转录因子 4(OCT4) 干细胞标记物的表达^[54], 抑制肿瘤干性。NANOG 是乳腺癌干细胞(BCSCs)自我更新所需的蛋白, 其高表达与不良预后呈正相关^[55]。HIF-1 α 通过招募 NANOG 激活 *TERT* 基因转录, 维持端粒长度, 为肿瘤干细胞的持续增殖提供保障。在干性维持中, VEGF-A 通过旁分泌作用维持肿瘤干细胞生态位, 助力 CSCs 适应缺氧微环境; 而 VEGF-C/VEGFR-3 信号则可通过调控淋巴管内皮细胞分泌因子, 参与 CSCs 微环境的重塑^[56], 间接维持肿瘤干性特征。

综上, 缺氧微环境中, HIF-1 α 激活调控干性分子(如 CD133、CD44、OCT4 等), 维持肿瘤干细胞自我更新、未分化状态及治疗耐受性。同时, HIF-1 α 上调 VEGF-A 改善其微环境适应性, 通过旁分泌作用稳固肿瘤干细胞干性生态位。依托上述调控机制, 肿瘤干细胞特性使其成为术后残留、休眠及复发的重要诱因。故 HIF-1 α /VEGF 信号通路不仅是肿瘤干细胞干性维持的关键通路, 还参与肿瘤细胞的休眠存活与再次激活过程, 在肿瘤术后复发转移的进展中发挥重要作用。

2 中医药抑 HIF-1 α /VEGF 通路抗肿瘤机制

古代医家对于癌症多称为“癥瘕、积聚、癌、岩”等, 其病因为素体内虚、六淫邪毒、饮食失调、内伤七情等, 基本病机是正气亏虚, 脏腑功能失调, 气机郁滞, 痰瘀久羁酿毒而成有形肿块, 主要病理因素为气郁、痰浊、湿阻、血瘀、毒聚, 基本治疗原则为扶正祛邪、攻补兼施^[57]。中医药作为中华优秀传统文化的瑰宝, 种类繁多、成分多样, 在癌症预防与治疗中疗效显著。多项研究表明各种中药单体、提取物、复方可作用于 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 抑制肿瘤血管新生, 抵抗肿瘤进展, 为肿瘤综合治疗提供了重要的天然药物研究方向。

2.1 中药单体

2.1.1 苷类 重楼皂苷 I (PPI) 是从云南重楼或七叶一枝花的根茎中提取的中药单体。PPI 作为重楼的主要活性组分, 可通过调控肿瘤细胞周期、诱导细胞凋亡、逆转肿瘤耐药性等方式发挥抑癌作用。邓碧凡等^[58]研究表明, 在低氧微环境下, PPI 能抑制喉癌 Hep-2 细胞增殖, 并降低 HIF-1 α 和 VEGF 表达, 阻断肿瘤血管生成通路。柴胡皂苷 D (SSD) 是从中药柴胡中提取的三萜皂苷类成分, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 同时能够增敏肿瘤化疗效果。杨楠等^[59]研究证实, SSD 可降低人三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 HIF-1、VEGF 蛋白的表达, 升高 IGFBP-6 蛋白的表达, 最终抑制乳腺癌细胞的增殖。李寅等^[60]研究发现, SSD 可通过抑制 VEGF/VEGFR-2、HIF-1 α 和 ERK 信号通路, 遏制结直肠癌生长和血管生成。积雪草苷 (AS) 属于五环三萜皂苷, 具有抗炎、抗肿瘤等药理作用。刘双双等^[61]研究证明, AS 可靶向 HIF-1 α /VEGF 信号通路阻止 EMT, 上调食管癌细胞的放疗敏感性, 改善肿瘤放疗抵抗问题。黄芪皂苷 (AGs) 是从中药黄芪中提取的三萜皂苷类化合物, 兼具抗癌、抗氧化、免疫调节等多种药理活性。陈静等^[62]研究证实 AGs 可通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 降低肺腺癌细胞的增殖、迁移能力, 并诱导肿瘤细胞凋亡。紫锥菊苷 (ECH) 是一类苯乙醇糖苷类化合物, 广泛存在于肉苁蓉、紫锥菊等 17 种天然草本植物中, 对肝癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤均具有显著的抑制作用, 可有效阻滞肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡。Liang 等^[63]通过乳腺癌体内外模型均证实, ECH 可通过 PI3K/Akt/HIF-1 α /VEGF 信号通路, 发挥抑制乳腺癌细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用。芒柄花苷 (ONO) 是一种异黄酮苷类化合物, 主要存在于豆科植物如黄芪、甘草等的根茎中。兼具抗炎、抗肿瘤、抗真菌、抗病毒等多种药理活性。Zhang 等^[64]研究表明, ONO 可结合并抑制 HIF-1 α , 阻断其下游 VEGF 通路, 进而提升肺癌放疗效果, 达到抗肿瘤作用。

综上, PPI、SSD、AS、AGs、ECH、ONO 等不同结构类型、不同药材来源的苷类中药单体, 均以 HIF-1 α /VEGF 信号通路为核心靶点发挥抗肿瘤作用。在调控方式上, 既可通过干预 PI3K/Akt 等上游通路、调控 HIF-1 α 转录及蛋白稳定性实现通路抑制, 也可直接阻断 VEGF/VEGFR-2、ERK 等下游效应通路,

最终发挥抑制肿瘤增殖、血管生成、侵袭迁移与 EMT 进程, 同时可有效提升肿瘤细胞对放化疗的敏感性。

2.1.2 生物碱类 白屈菜碱 (CHE), 一种源自罂粟科植物白屈菜全草的异喹啉类生物碱, 具有抗炎、抑菌、抗肿瘤等多种药理活性。金学军等^[65]研究显示, 低、高质量 CHE 均可显著降低 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达, 提示 CHE 可通过下调二者表达, 进而抑制肿瘤生长。防己诺林碱 (FAN) 是从防己科防己干燥根中提取得到的一种双苄基异喹啉型生物碱, 具有抗炎镇痛、抗癌等作用。望永鼎等^[66]实验结果示, FAN 可阻断结肠癌细胞 HIF-1 α /VEGF/Akt 信号通路, 抑制结肠癌的发生与进展。葫芦巴碱 (TRG) 是葫芦巴中主要的水溶性非异喹啉类生物碱, 具有降胆固醇、抗糖尿病、抗氧化、抗炎等药理作用。杨震等^[67]体内外实验均表明, TRG 能够下调 HIF-1 α /VEGF 信号通路, 有效阻滞非小细胞肺癌发展。吴茱萸碱 (Evo) 是中药吴茱萸中重要的生物碱类物质, 具有一定的抗肿瘤作用。李玲等^[68]研究证实, Evo 可下调肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织中 HIF-1 α 与 VEGF 表达, 抑制肿瘤血管新成, 最终发挥体内抗肺癌效应。

综上, CHE、FAN、TRG、Evo 作为生物碱类成分的代表, 通过降低 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达、抑制 HIF-1 α /VEGF 下游 Akt 信号通路, 阻止肿瘤生长及血管新成, 遏制肿瘤的发生发展。

2.1.3 黄酮类 黄芩素 (BA) 是从中药黄芩中提取的黄酮类化合物, 具有抑制血管新生、抗肿瘤等作用。Chen 等^[69]实验证实 BA 直接与铈样受体 4 (TLR4) 结合, 作用 TLR4/HIF-1 α /VEGF 信号通路, 抑制结直肠癌细胞生长。络新妇苷 (AST) 是土茯苓根茎中含丰富的二氢黄酮醇苷类化合物, 具有抗炎、抗氧化、免疫抑制、抗肿瘤等多种生物活性。王媛媛等^[70]研究发现, AST 可下调 HIF-1 α 与 VEGF 蛋白表达, 显著抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及血管生成拟态 (VM) 形成, 从而发挥抗肿瘤效应。甘草黄酮 (LF) 是甘草中主要活性成分之一, 具备良好的抗肿瘤作用。陈岩岩等^[71]研究发现 LF 与顺铂联用有效减轻肺癌动物肿瘤质量, 下调 IL-10、VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 表达水平, 减少顺铂不良反应、提升机体免疫力, 并抑制肿瘤组织血管生成, 协同实现抗肿瘤作用。穗花杉双黄酮 (AMF) 是一种天然双黄酮化合物, 具有抗炎、抗凋亡等作用。冯娜欣等^[72]研究发现 AMF 可下调 HIF-1 α /VEGF

信号通路,抑制结肠癌细胞中的 EMT 和 VM,遏制结肠癌进展。

综上,黄酮类化合物 BA、AST、LF、AMF 等通过不同机制发挥抑癌效果。BA 结合 HIF-1 α /VEGF 信号通路上游信号 TLR4 抑制癌症生长;AST、AMF、LF 下调 HIF-1 α 、VEGF 表达,抑制癌细胞增殖、转移,AMF 可同时抑制 EMT 和 VM 形成,LF 还可同时降低 IL-10、MMP-2 表达水平,并对化疗药物起到增效减毒作用。

2.1.4 多糖类 香菇多糖(LNT)是一种从香菇中提取活性多糖,具有抗肿瘤、抗氧化和抗病毒等生物活性。韩丽丽等^[73]研究发现,LNT 通过下调肝癌 BEL-7402/S 细胞中 HIF-1 α 及 VEGF 表达,部分逆转该细胞株对索拉非尼的耐药性,在原发性肝细胞癌治疗中展现出良好应用潜力。天冬多糖(ASP)是来源于中药天冬根中的多糖成分,具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。朱婷婷等^[74]通过体内实验发现,ASP 可通过 HIF-1 α /VEGF/NF- κ B 信号通路下调铜代谢金属摄取调控区 1 结构域包含蛋白 3(COMMD3)表达,进而阻断肝癌组织血管新生。黄芪多糖(APS)是从蒙古黄芪或膜荚黄芪干燥根中分离得到的水溶性杂多糖,具有免疫调节与抗肿瘤等功效。林霄月等^[75]证实,APS 注射液可调控 Ki-67、HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达,对卡铂干预的 HepG2 荷瘤小鼠模型发挥显著的化疗增效与减毒作用。

综上,LNT、ASP、APS 等多糖类,可通过降低 HIF-1 α 及 VEGF 表达,调控相关蛋白及下游信号通路,发挥逆转肿瘤耐药、抑制血管生成、协同化疗减毒增效等作用,从而抑制肝癌发展。

2.1.5 多酚类 白藜芦醇(RES)是广泛存在于各类植物中的多酚类物质,在中药材虎杖中含量尤为丰富,兼具抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理活性。Wang 等^[76]在非小细胞肺癌大鼠模型中证实,RES 可通过抑制 STAT3、HIF-1 α 及 VEGF 表达,发挥抗肿瘤功效。毛志方等^[77]证明 RES 可以通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路,抑制肿瘤血管新生,进而阻滞肝癌细胞的增殖与转移。姜黄素(Cur)是从姜黄中提取的酚类色素,具有抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡的作用。符垂师等^[78]研究发现,Cur 可调控 MCL-1、VEGF、HIF-1 α 的蛋白表达,抑制婴儿血管瘤内皮细胞异常增殖并诱导其凋亡。另有研究证实,在口腔鳞癌 HSC-3 细胞模型中,Cur 可明显缓解缺氧诱导的 HIF-1 α 蓄积,下调下游 VEGF

表达,从而阻断肿瘤血管生成^[79]。

RES 和 Cur 分属于多酚类化合物,均通过阻断 HIF-1 α /VEGF 信号通路、下调通路相关蛋白表达,阻断肿瘤血管生成并诱导凋亡。两种成分可在信号通路上游或蛋白层面发挥调控作用,且作用场景覆盖非小细胞肺癌、肝癌、口腔鳞癌等多种肿瘤,表现出不同的肿瘤作用谱。

2.1.6 萜类 灵芝酸 A(GAA)为灵芝中主要的三萜类活性成分,兼具镇痛、抗氧化、保肝及抗肿瘤等多种药理活性。任爱华等^[80]研究发现,高浓度 GAA 可显著抑制人肺腺癌细胞株(PC-9)细胞增殖,并诱导细胞凋亡,该作用可能与其调控 VEGF、HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白表达水平相关。雷公藤内酯醇(TRI)是中药雷公藤的特征活性成分,具有免疫抑制、抗肿瘤等药理作用。王进军等^[81]证实,TRI 可通过阻断 HIF-1 α /VEGF/细胞髓细胞瘤病毒癌基因同源蛋白(c-MYC)信号通路,发挥抗乳腺癌作用。

综上,GAA 与 TRI 均可靶向 HIF-1 α /VEGF 信号通路,下调二者的转录与蛋白表达,并协同调控下游相关因子,最终实现抗肿瘤效应。

2.1.7 其他类 欧前胡素(IMP)主要来源于伞形科植物,如白芷、独活等植物,展现出抗炎、抗凝血、抗菌、抗病毒以及抗肿瘤等多种药理活性。张庆磊等^[82]研究揭示,IMP 能够有效阻断 HIF-1 α /VEGF 信号通路,从而抑制膀胱癌 UM-UC-3 细胞的增殖、侵袭、迁移以及 EMT 过程,并减少血管生成,进而延缓膀胱癌的进展。和厚朴酚(HON),主要源自木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥树皮,具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抑制血管生成等多种药理活性。范晓旭等^[83]研究结果显示,缺氧环境会上调肿瘤组织 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,而 HON 能显著抑制二者的表达,进而有效减缓肿瘤的生长。大黄素(EMO)是一种蒽醌类化合物,具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理作用。高俊霞等^[84]研究显示,EMO 可下调肝癌 HepG2 细胞中 HIF-1 α 、VEGF 的 mRNA 表达,有效抑制肿瘤新生血管生成。

综上,IMP、HON、EMO 虽分属不同化学类型,但均能下调 HIF-1 α 、VEGF 表达,通过抑制肿瘤血管生成、细胞增殖侵袭及 EMT 进程,发挥抗肿瘤作用。

以上各类中药单体均可靶向调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗肿瘤活性,各类成分的具体作用信息汇总见表 1。

表 1 中药活性成分调控 HIF-1 α /VEGF 通路抗肿瘤的作用机制

Table1 Anti-tumor mechanism of traditional Chinese medicine monomers on HIF-1 α /VEGF pathway

分类	活性成分	来源	瘤种	动物/细胞模型	剂量	调控 HIF-1 α /VEGF 通路
苷类	PPI ^[58]	重楼	喉癌	Hep-2 细胞	0.75、1.50、3.00、6.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	STAT3 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	SSD ^[59-60]	柴胡	乳腺癌	MDA-MB-231 细胞	1、5、10、20、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、IGFBP-6 $\uparrow$
	AS ^[61]	柴胡	结直肠癌	荷瘤裸鼠模型	5、10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	VEGF $\downarrow$ 、ERK $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$
		积雪草	食管癌	EC9706 细胞	0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	AGs ^[62]	黄芪	肺腺癌	A549 细胞	50、100、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、EGFR $\downarrow$
	ECH ^[63]	肉苁蓉、紫锥菊等	乳腺癌	MCF-7 细胞	20、40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	PI3K $\downarrow$ 、AKT $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
生物碱类	ONO ^[64]	黄芪、甘草等	肺癌	NCI-A549 、 NCI-H1299 细胞; Lewis 肺癌移植瘤小鼠	6.25、12.50、25.00、50.00 、 100.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	CHE ^[65]	白屈菜	肺癌	Lewis 肺癌移植瘤小鼠	25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	NF- $\kappa\text{B}\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	FAN ^[66]	防己	结肠癌	结 肠 癌 细 胞 HT-29	5、10、20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、Akt $\downarrow$
	TRG ^[67]	葫芦巴	非小细胞肺癌	A549 细胞; Rowett 裸鼠	25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 40、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、 VEGF $\downarrow$ 、 CyclinD1 $\downarrow$ 、 Vimentin $\downarrow$
	Evo ^[68]	吴茱萸	肺癌	Lewis 肺癌荷瘤小鼠	10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
黄酮类	BA ^[69]	黄芩	结直肠癌	CRC 细胞	1.562 5 $\sim$ 200.000 0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TLR4 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	AST ^[70]	土茯苓	乳腺癌	MCF-7、MDA-MB-231 细胞	5、25、50、100、150、200、300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	LF ^[71]	甘草	肺癌	Lewis 肺癌荷瘤小鼠	200、400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	IL-10 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、MMP-2 $\downarrow$
	AMF ^[72]	卷柏、侧柏等	结肠癌	HCT-116 细胞	50、100、150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
多糖类	LNT ^[73]	香菇	肝癌	BEL-7402/S 细胞	6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00、400.00、800.00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	ASP ^[74]	天冬	肝癌	SK-Hep1、Hep-3B 细胞/裸鼠皮下移植瘤模型	10 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	COMMD3 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、NF- $\kappa\text{B}\downarrow$
	APS ^[75]	黄芪	肝癌	HepG2 荷小鼠	50 、 100 、 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	Ki-67 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
多酚类	RES ^[76-77]	虎杖	肺癌	大鼠非小细胞肺癌模型	250 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	STAT3 $\downarrow$ 、HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
		虎杖	肝癌	肝癌荷瘤小鼠	100 、 400 、 1 600 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 $\alpha\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$

表 1 (续)

分类	活性成分	来源	瘤种	动物/细胞模型	剂量	调控 HIF-1 α /VEGF 通路
多酚类	Cur ^[78-79]	姜黄	婴儿血管瘤	HemECs 细胞	12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MCL-1 $\downarrow$ 、HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、cl-Caspase-3 $\uparrow$ 、cl-PARP $\uparrow$
		姜黄	口腔鳞状细胞癌	HSC-3 细胞	10~150 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF-B $\downarrow$ 、MMP-3 $\downarrow$ 、STAT3 $\downarrow$
萜类	GAA ^[80]	灵芝	肺癌	PC-9 细胞	0.1、0.5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
	TRI ^[81]	雷公藤	乳腺癌	MCF-7 细胞	0.05 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、c-MYC $\downarrow$
香豆素类	IMP ^[82]	白芷、独活等	膀胱癌	UM-UC-3 细胞	10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
苯丙素类	HON ^[83]	厚朴	嗜铬细胞瘤	PC12 细胞	2、5、8、10、16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、PSD95 $\uparrow$ 、SYN $\uparrow$
醌类	EMO ^[84]	大黄、虎杖等	肝癌	HepG2 细胞	10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$

$\uparrow$ -上调/激活; $\downarrow$ -下调/抑制

$\uparrow$ -upregulation/activation; $\downarrow$ -downregulation/inhibition.

2.2 中药提取物与复方

多种中药提取物可通过靶向抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路,发挥抑制肿瘤细胞增殖与抗血管生成的作用。菟丝子为旋花科植物,味辛、甘,性平,归肝、肾、脾经,具有补肾养肝、固精缩尿、安胎等功效,其所含活性成分可发挥防癌作用,通过抑制致癌物质生成、促进免疫细胞增殖,增强机体抗肿瘤能力。宋辉等^[85]研究证实,菟丝子醇提物可调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/HIF-1 α /VEGF 信号通路,有效抑制 4T1 乳腺癌细胞增殖,发挥抗乳腺癌作用。巴戟天为茜草科植物巴戟天的干燥根,味甘、辛,性微温,归肝、肾经,有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功。李灿涛等^[86]研究表明,巴戟天乙醇提取物可下调 HIF-1 α 、VEGF 及环氧合酶-2/前列腺素 E2(COX-2/PGE2)通路的表达,并诱导巨噬细胞向 M1 型极化,进而抑制移植瘤生长。藏红花兼具抗癌与抗炎活性,Abdalla 等^[87]首次证实,藏红花提取物可作用于 HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗血管生成效应,阐明了其干预肝细胞癌的潜在作用机制。

多种中药复方同样可靶向调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路,在阻断癌前病变、抑制肿瘤血管生成、增强放化疗疗效等方面发挥重要作用。抗纤抑癌方为叶永安教授治疗肝癌及肝癌前病变的经验方,组方包含柴胡、山药、黄芪、白芥子等药材,兼具疏肝理气、健脾和胃、活血化瘀、化痰散结、解毒消瘤之效,临床疗效确切。李志国等^[88]研究证实,该

方可抑制 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路,对阻断肝癌前病变进展具有潜在应用价值。扶正消癌颗粒为临床常用中成药,功善扶正抑瘤,可调节机体机能、提升免疫力、减轻放化疗不良反应、改善患者生活质量,并抑制肿瘤增殖与转移。陈晓琦等^[89]研究表明,肝癌组织中 HIF-1 α 可正向调控 VEGF 表达,二者呈显著正相关;而扶正消癌颗粒能够改善肝癌患者经导管动脉化疗栓塞(TACE)联合射频消融(RFA)治疗后的肿瘤缺氧状态,下调 HIF-1 α 与 VEGF 表达,进而抑制肿瘤血管新生。散结消癥方承袭顾氏外科“精简轻灵”的用药特点,可调理气机、活血化瘀、祛痰软坚,多用于晚期甲状腺癌保守治疗及微波消融术后辅助干预。邓佳琳等^[90]研究发现,该方剂可从转录与蛋白表达层面下调 HIF-1 α 、VEGF 水平,阻断 HIF-1 α /VEGF 信号通路激活,发挥抗甲状腺滤泡状癌的作用。三物黄芩汤加减方由黄芩、苦参、生地黄、合欢皮、紫荆皮、枸骨叶配伍而成,具有清热解毒、利湿滋阴凉血的功效。徐樱等^[91]实验证实,该方可抑制 HIF-1 α 、VEGF、p38 及 p65 的表达,缓解肝癌局部炎症反应,同时抑制肿瘤血管生成。健脾解毒汤载于《痧疹辑要》,全方由炒黄连、丹皮、白术、泽泻、茯苓等药材组成,具有健脾祛湿、清热解毒的功效。Peng 等^[92]研究表明,健脾解毒汤可通过干预 mTOR/HIF-1 α /VEGF 通路,发挥抑制结直肠癌发生、转移及血管生成的作用。生脉姜黄散由生脉散加味姜黄而成,有益气养阴、破血行气、通经止痛之功。相关研究结

合血清代谢组学与网络药理学分析证实，其活性成分可调控 HIF-1 α /VEGF 等缺氧相关通路，抑制鼻咽癌进展，并提升肿瘤细胞对放疗的敏感性^[93]。

综上所述，中药提取物及复方具有多种活性成分，通过多重方式抑制肿瘤进展：①直接作用通路：如藏红花提取物、扶正消瘤颗粒、散结消癥方、生脉姜黄散直接靶向 HIF-1 α /VEGF 信号通路，降低其表达，进而阻止肿瘤血管生成，抑制癌症进展；②调节上游靶点：如菟丝子醇提物、抗纤抑癌方、健脾解毒汤通过调控 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路，遏制肿瘤生长；③协同作用靶点：如巴戟天乙醇提取物、三物黄芩汤加减方不仅抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路，还可以降低 COX-2/PGE2、p38、p65 等表

达，共奏抑癌作用。HIF-1 α /VEGF 通路在不同瘤种中存在显著异质性：肝癌高度依赖血管生成且术后缺氧加剧 HIF-1 α 激活，故扶正消瘤颗粒等侧重改善缺氧微环境；鼻咽癌以放疗抵抗为核心，生脉姜黄散通过代谢重编程增敏放疗；甲状腺癌兼涉淋巴管生成，散结消癥方可从转录水平抑制通路活化；乳腺癌与结直肠癌则以抑制肿瘤转移和血管生成为主要治疗方向。以上研究深刻诠释中医药治疗癌症的扶正祛邪、攻补兼施基本原则，扶正消瘤颗粒、健脾解毒汤扶正与祛邪兼施，抗纤抑癌方、散结消癥方则侧重于活血化痰、化痰散结，三物黄芩汤偏重清热解毒、利湿滋阴凉血，多层次、全方位实施治癌策略。具体见表 2。

表 2 中药提取物及复方调控 HIF-1 α /VEGF 通路抗肿瘤的作用机制

Table2 Anti-tumor mechanism of traditional Chinese medicine extracts and compounds on HIF-1 α /VEGF pathway				
中药提取物/复方	来源/组成	瘤种	动物/细胞模型	调控 HIF-1 α /VEGF 通路
菟丝子醇提物 ^[85]	菟丝子	乳腺癌	4T1 乳腺癌细胞	mTOR $\downarrow$ 、HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
巴戟天乙醇提取物 ^[86]	巴戟天	结肠癌	裸鼠人源结肠癌细胞 HCT-116 移植瘤模型	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、COX-2 $\downarrow$ 、PGE2 $\downarrow$
藏红花提取物 ^[87]	藏红花	肝癌	ATCC HB-8065 细胞	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、VEGFR2 $\downarrow$ 、p-Akt $\downarrow$ 、p-ERK1/2 $\downarrow$ 、MMP9 $\downarrow$ 、p-FAK $\downarrow$ 、p-STAT 3 $\downarrow$
抗纤抑癌方 ^[88]	柴胡、山药等	肝癌	肝癌前病变大鼠模型	mTOR $\downarrow$ 、HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
扶正消瘤颗粒 ^[89]	黄芪、菝葜等	肝癌	原发性肝癌患者	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
散结消癥方 ^[90]	猫爪草、白花蛇舌草等	甲状腺癌	FTC-238 甲状腺滤泡状癌裸鼠腋下异位移植瘤模型	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
三物黄芩汤 ^[91]	黄芩、苦参等	肝癌	肝癌荷瘤裸鼠	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$ 、p38 $\downarrow$ 、p65 $\downarrow$
健脾解毒汤 ^[92]	炒黄连、丹皮等	结直肠癌	HCT116 细胞	mTOR $\downarrow$ 、HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$
生脉姜黄散 ^[93]	人参、麦冬等	鼻咽癌	鼻咽癌缺氧细胞	HIF-1 α $\downarrow$ 、VEGF $\downarrow$

↑-上调/激活；↓-下调/抑制
↑-upregulation/activation; ↓-downregulation/inhibition.

3 总结与展望

HIF-1 α 是机体缺氧应答过程中的核心转录调控因子，该分子在乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤组织中呈高表达状态，有望成为肿瘤治疗的理想靶点。HIF-1 α /VEGF 信号通路贯穿肿瘤发生发展全程，除调控血管生成外，还参与肿瘤侵袭转移、免疫逃逸、治疗耐药、代谢重编程及肿瘤干细胞活性调控，是肿瘤研究与治疗的关键通路。目前，针对该通路的靶向药物虽已应用于临床并取得一定疗效，但仍存在作用靶点单一、易产生耐药、不良反应明显等问题。大量研究表明，中药具有多成分、多靶点、多通路的优势，可靶向干预

HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗肿瘤作用，同时还能减轻化学药物的不良反应。PPI、RES、ECH、CHE 等中药单体，以及菟丝子醇提物、抗纤抑癌方等中药提取物与复方，可通过调控 STAT3、PI3K、Akt、NF- κ B、mTOR 等上游通路，抑制 HIF-1 α 进而下调 VEGF 表达，最终阻滞肿瘤进展。现有研究证实，HIF-1 α /VEGF 通路可与 NF- κ B、STAT3、mTOR、Akt 等多条信号通路形成交互网络，不同中药单体、复方针对不同瘤种，作用机制也存在差异。依托多组分、多靶点、多途径及协同增效的独特优势，中西医结合应用，可有效提升肿瘤综合治疗效果。

现阶段相关研究仍存在诸多不足：①需要对中

药单体或复方的安全性和有效性进行更全面评估, 以确保其在临床应用中的安全性和疗效; ②需要进一步深入研究中药单体或复方通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路抗肿瘤的具体作用机制; ③需要研究和确定中药单体或复方的最佳剂量和给药方式, 以实现疗效最大化与不良反应最小化; ④有研究以细胞实验、动物实验为主, 大样本、多中心的临床研究较为匮乏。因此, 后续研究应立足中医药理论体系, 结合现代医学技术挖掘更多可调控 HIF-1 α /VEGF 通路的中药单体、复方及配伍组合, 明确其给药剂量与使用方案, 完善安全性与有效性评价; 借助网络药理学、基因组学、生物信息学、代谢组学等技术解析药物作用靶点与分子机制; 大力开展临床试验, 加快抗肿瘤中药的研发与临床转化, 推动中医药研究向可视化、技术化方向发展, 充分发挥中医药在肿瘤防治领域的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4: 47-53.
- [3] Lin Y W, Huang S T, Wu J C, et al. Novel HDGF/HIF-1 α /VEGF axis in oral cancer impacts disease prognosis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1083.
- [4] 李航, 于佳龙, 罗勇, 等. 肿瘤微血管密度、血管内皮生长因子与缺氧诱导因子-1 α 在脑胶质瘤中表达及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(6): 1173-1176.
- [5] Li H, Yu J L, Luo Y, et al. Expression and clinical significance of tumor microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 α in glioma [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(6): 1173-1176.
- [6] Nakai H, Matsumura N. The roles and limitations of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(7): 1120-1126.
- [7] Wilhelm S M, Carter C, Tang L Y, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [8] Rehman S, Ullah H, Nagarajan J S, et al. Pneumothorax as a complication of bevacizumab-containing chemotherapy: A systematic review of case reports [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27338.
- [9] Erbel P J A, Card P B, Karakuzu O, et al. Structural basis for PAS domain heterodimerization in the basic helix-loop-helix-PAS transcription factor hypoxia-inducible factor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(26): 15504-15509.
- [10] Huang L E, Gu J, Schau M, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂- dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(14): 7987-7992.
- [11] Jiang B H, Zheng J Z, Leung S W, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1 α . Modulation of transcriptional activity by oxygen tension [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(31): 19253-19260.
- [12] Lai E, Liscia N, Donisi C, et al. Molecular-biology-driven treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1214.
- [13] Kang Y, Li H T, Liu Y P, et al. Regulation of VEGF-A expression and VEGF-A-targeted therapy in malignant tumors [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5): 221.
- [14] Peach C J, Mignone V W, Arruda M A, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: Binding and signalling at VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1264.
- [15] Jögi A, Ehinger A, Hartman L, et al. Expression of HIF-1 α is related to a poor prognosis and tamoxifen resistance in contralateral breast cancer [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226150.
- [16] Xia T Y, Guo J N, Zhang B M, et al. Bisphenol A promotes the progression of colon cancer through dual-targeting of NADPH oxidase and mitochondrial electron-transport chain to produce ROS and activating HIF-1 α /VEGF/PI3K/Akt axis [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 933051.
- [17] Benak D, Alanova P, Holzerova K, et al. Epitranscriptomic regulation of HIF-1: Bidirectional regulatory pathways [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 105.
- [18] Ma Z W, Wang L Z, Cheng J T, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1-mediated metastasis for cancer therapy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(18): 1484-1497.
- [19] Liu L, Yu J Y, Liu Y, et al. Hypoxia-driven angiogenesis and metabolic reprogramming in vascular tumors [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1572909.
- [20] Casillas A L, Chauhan S S, Toth R K, et al. Direct phosphorylation and stabilization of HIF-1 α by PIM1 kinase drives angiogenesis in solid tumors [J]. *Oncogene*, 2021, 40(32): 5142-5152.

- [20] Fang C, Dai L, Wang C, et al. Secretogranin II impairs tumor growth and angiogenesis by promoting degradation of hypoxia-inducible factor-1 α in colorectal cancer [J]. Mol Oncol, 2021, 15(12): 3513-3526.
- [21] Zhao Y, Xing C, Deng Y T, et al. HIF-1 α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies [J]. Genes Dis, 2024, 11(1): 234-251.
- [22] Misiorek J O, Przybyszewska-Podstawka A, Kałafut J, et al. Context matters: NOTCH signatures and pathway in cancer progression and metastasis [J]. Cells, 2021, 10(1): 94.
- [23] Amelio I, Mancini M, Petrova V, et al. p53 mutants cooperate with HIF-1 in transcriptional regulation of extracellular matrix components to promote tumor progression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(46): E10869-E10878.
- [24] Peng D X, Wu T T, Wang J X, et al. *microRNA-671-5p* reduces tumorigenicity of ovarian cancer via suppressing HDAC5 and HIF-1 α expression [J]. Chem Biol Interact, 2022, 355: 109780.
- [25] Feng J J, Zhan J C, Ma S S. LRG1 promotes hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy by regulating hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 8897-8907.
- [26] Qian X L, Xu P, Zhang Y Q, et al. Increased number of intratumoral IL-17+ cells, a harbinger of the adverse prognosis of triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(2): 311-319.
- [27] Abdi S, Montazeri V, Garjani A, et al. Coenzyme Q10 in association with metabolism-related AMPK/PFKFB3 and angiogenic VEGF/VEGFR2 genes in breast cancer patients [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4): 2459-2473.
- [28] Wu S X, Ye S S, Hong Y X, et al. Hepatitis B virus small envelope protein promotes hepatocellular carcinoma angiogenesis via endoplasmic reticulum stress signaling to upregulate the expression of vascular endothelial growth factor A [J]. J Virol, 2022, 96(4): e01975-e01921.
- [29] Du B. Metastasis-associated protein 1 induces VEGF-C and facilitates lymphangiogenesis in colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(9): 1219.
- [30] Liberti M V, Locasale J W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 211-218.
- [31] Hu Q S, Qin Y, Ji S R, et al. UHRF1 promotes aerobic glycolysis and proliferation via suppression of SIRT4 in pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2019, 452: 226-236.
- [32] Semba H, Takeda N, Isagawa T, et al. HIF-1 α -PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11635.
- [33] Wang G, Li Y F, Yang Z Y, et al. ROS mediated EGFR/MEK/ERK/HIF-1 α Loop Regulates Glucose metabolism in pancreatic cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(4): 873-878.
- [34] Xu M Z, Ke F, Chai J P, et al. Progress on the HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signal pathway in hepatic alveolar echinococcosis [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1553125.
- [35] Noman M Z, Hasnain M, Lequeux A, et al. Improving cancer immunotherapy by targeting the hypoxic tumor microenvironment: New opportunities and challenges [J]. Cells, 2019, 8(9): 1083.
- [36] Deng Z, Teng Y J, Zhou Q, et al. Shuyu pills inhibit immune escape and enhance chemosensitization in hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(11): 1725-1740.
- [37] Lin C, Lai S W, Shen C K, et al. Fenofibrate inhibits hypoxia-inducible factor-1 α and carbonic anhydrase expression through activation of AMP-activated protein kinase/HO-1/Sirt1 pathway in glioblastoma cells [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(12): 2551-2561.
- [38] Ribatti D. Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor (Review) [J]. Oncol Lett, 2022, 24(4): 369.
- [39] Gavalas N G, Tsiatas M, Tsitsilonis O, et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2 [J]. Br J Cancer, 2012, 107(11): 1869-1875.
- [40] Li J, Li X L, Li C Q. Immunoregulation mechanism of VEGF signaling pathway inhibitors and its efficacy on the kidney [J]. Am J Med Sci, 2023, 366(6): 404-412.
- [41] Ndiaye P D, Dufies M, Giuliano S, et al. VEGFC acts as a double-edged sword in renal cell carcinoma aggressiveness [J]. Theranostics, 2019, 9(3): 661-675.
- [42] Osada-Oka M, Kuwamura H, Imamiya R, et al. Suppression of the doxorubicin response by hypoxia-inducible factor-1 α is strictly dependent on oxygen concentrations under hypoxic conditions [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 920: 174845.
- [43] Xu K, Zhan Y P, Yuan Z T, et al. Hypoxia induces drug resistance in colorectal cancer through the HIF-1 α /miR-338-5p/IL-6 feedback loop [J]. Mol Ther, 2019, 27(10): 1810-1824.
- [44] Oguntade A S, Al-Amodi F, Alrumayh A, et al. Anti-angiogenesis in cancer therapeutics: The magic bullet [J]. J Egypt Natl Cancer Inst, 2021, 33(1): 15.
- [45] Sleeman J, Schmid A, Thiele W. Tumor lymphatics [J].

- Semin Cancer Biol, 2009, 19(5): 285-297.
- [46] Min Y, Ghose S, Boelte K, et al. C/EBP- δ regulates VEGF-C autocrine signaling in lymphangiogenesis and metastasis of lung cancer through HIF-1 α [J]. *Oncogene*, 2011, 30(49): 4901-4909.
- [47] Clarke M F, Dick J E, Dirks P B, et al. Cancer stem cells: Perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9339-9344.
- [48] Tong W W, Tong G H, Liu Y. Cancer stem cells and hypoxia-inducible factors (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2018;53(2):469-476.
- [49] Barsky S H, McPhail K, Wang J, et al. True cancer stem cells exhibit relative degrees of dormancy and genomic stability [J]. *Neoplasia*, 2025, 60: 101127.
- [50] Chen Y L, Wang S Y, Liu R S, et al. Remnant living cells that escape cell loss in late-stage tumors exhibit cancer stem cell-like characteristics [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(10): e399.
- [51] Shi Q Y, Zhang S J, Liu L, et al. Sevoflurane promotes the expansion of glioma stem cells through activation of hypoxia-inducible factors in vitro [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(5): 825-830.
- [52] Deynoux M, Sunter N, Hérault O, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in leukemias [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 41.
- [53] Hao S Y, Li F, Jiang P, et al. Effect of chronic intermittent hypoxia-induced HIF-1 α /ATAD2 expression on lung cancer stemness [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 44.
- [54] Vadde R, Vemula S, Jinka R, et al. Role of hypoxia-inducible factors (HIF) in the maintenance of stemness and malignancy of colorectal cancer [J]. *Crit Rev Oncol*, 2017, 113: 22-27.
- [55] Lu H Q, Lü Y J, Tran L, et al. HIF-1 recruits NANOG as a coactivator for TERT gene transcription in hypoxic breast cancer stem cells [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(13): 109757.
- [56] Lin S, Chai Y Y, Zheng X Y, et al. The role of HIF in angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumor microenvironment in urological cancers [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 51(1): 14.
- [57] 王常煜, 李汪, 张逸雯, 等. 2022—2023 年中医病因病机学说研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(7): 1135-1140.
- Wang C Y, Li W, Zhang Y W, et al. Research progress on the etiology and pathogenesis theory of traditional Chinese medicine from 2022 to 2023 [J]. *J Basic Chin Med*, 2024, 30(7): 1135-1140.
- [58] 邓碧凡, 廖敏, 邱荣敏, 等. 重楼皂苷 I 对低氧喉癌 Hep-2 细胞增殖和 HIF-1 α 、VEGF 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(11): 1613-1616, 1617.
- Deng B F, Liao M, Qiu R M, et al. Effect of polyphylin I on proliferation and expressions of HIF-1 α , VEGF in laryngeal carcinoma cell line Hep-2 under hypoxia [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2016, 51(11): 1613-1616, 1617.
- [59] 杨楠, 冯苗苗, 岂铭伟, 等. 柴胡皂苷 D 对人三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(13): 3277-3279.
- Yang N, Feng M M, Qi M W, et al. Effect of saikosaponin D on the proliferation of human triple negative breast cancer cell MDA-MB-231 [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(13): 3277-3279.
- [60] 李寅, 张婷, 王静. 柴胡皂苷 D 通过调控 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号轴抑制结直肠癌血管生成的实验研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(4): 810-816.
- Li Y, Zhang T, Wang J. An experimental study on the inhibition of colorectal cancer angiogenesis by Saikosaponin D via regulation of the VEGF/ERK/HIF-1 α signaling axis [J]. *China J Gen Surg*, 2025, 34(4): 810-816.
- [61] 刘双双, 朱正帅, 杨子林, 等. 积雪草苷调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对食管癌细胞上皮-间质转化和放疗敏感性的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(2): 150-155.
- Liu S S, Zhu Z S, Yang Z L, et al. Effect of asiaticoside on epithelial-mesenchymal transition and radiotherapy sensitivity of esophageal cancer cells via regulation of the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *J China Med Univ*, 2025, 54(2): 150-155.
- [62] 陈静, 田伟平, 韦小白. 黄芪总皂苷对肺癌细胞增殖、迁移、凋亡能力及 HIF-1 α /VEGF 信号通路蛋白表达的影响 [J]. *山东医药*, 2023, 63(23): 11-14.
- Chen J, Tian W P, Wei X B. Effects of total astragalosides on proliferation, migration, apoptosis and HIF-1 α /VEGF signaling pathway protein expression of lung adenocarcinoma cells [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(23): 11-14.
- [63] Liang H Y, Yin G L, Shi G X, et al. Echinacoside regulates PI3K/Akt/HIF-1 α /VEGF cross signaling axis in proliferation and apoptosis of breast cancer [J]. *Anal Biochem*, 2024, 684: 115360.
- [64] Zhang Y M, Miao Z M, Chen Y P, et al. Ononin promotes radiosensitivity in lung cancer by inhibiting HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 125: 155290.
- [65] 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.
- Jin X J, Lu C Y. Inhibitory effect of leucovorin on growth

- and angiogenesis of subcutaneous transplanted tumors in mouse lung cancer cells and its mechanism [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2024, 50(3): 612-619.
- [66] 望永鼎, 刘文华, 翟一飞, 等. 防己诺林碱对结肠癌细胞恶性生物学行为及 HIF-1 α /VEGF/Akt 通路的相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24): 3042-3047.
- Wang Y D, Liu W H, Zhai Y F, et al. Study on malignant biological behavior and HIF-1 α /VEGF/Akt pathway of colon cancer cells by using Fangchinoline [J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(24): 3042-3047.
- [67] 杨震, 赵志杰, 冯宗妹, 等. 葫芦巴碱调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对非小细胞肺癌增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(18): 3429-3436.
- Yang Z, Zhao Z J, Feng Z M, et al. Effects of trigonelline on the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Prog Mod Biomed*, 2024, 24(18): 3429-3436.
- [68] 李玲, 刘杨, 夏凡, 等. 吴茱萸碱对肺癌荷瘤小鼠生长及 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(13): 1867-1871.
- Li L, Liu Y, Xia F, et al. Evodiamine inhibits the growth of lung tumors in mice via HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *World Chin Med*, 2023, 18(13): 1867-1871.
- [69] Chen M T, Zhong K Y, Tan J C, et al. Baicalein is a novel TLR4-targeting therapeutics agent that inhibits TLR4/HIF-1 α /VEGF signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e564.
- [70] 王媛媛, 顾玉, 刘秋霞, 等. 落新妇苷通过调节 HIF-1 α /VEGF 轴抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和血管生成拟态形成 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(8): 796-802.
- Wang Y Y, Gu Y, Liu Q X, et al. Astilbin inhibits proliferation, migration and vasculogenic mimicry formation of breast cancer cells by regulating HIF-1 α /VEGF axis [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2024, 31(8): 796-802.
- [71] 陈岩岩, 周淑娟, 夏玉朝, 等. 甘草黄酮联合顺铂对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的影响 [J]. *中成药*, 2020, 42(4): 1035-1037.
- Chen Y Y, Zhou S J, Xia Y, et al. Effect of Glycyrrhiza flavonoids combined with cisplatin on Lewis lung cancer-bearing mice [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2020, 42(4): 1035-1037.
- [72] 冯娜欣, 王鹏, 何明璇, 等. 穗花杉双黄酮调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡和血管生成拟态的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(3): 701-707.
- Feng N X, Wang P, He M X, et al. Effects of amentoflavone regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway on proliferation, apoptosis and angiogenesis mimicry of colon cancer cells [J]. *Chin J Gerontol*, 2025, 45(3): 701-707.
- [73] 韩丽丽, 吴菲, 黄蓝萱, 等. 香菇多糖对培养肝癌细胞索拉非尼耐药的逆转作用及机制 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021, 42(1): 48-52, 64.
- Han L L, Wu F, Huang L X, et al. Reverse effect of lentianin on Sorafenib resistance in cultured hepatocellular carcinoma cells and its mechanism [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*, 2021, 42(1): 48-52, 64.
- [74] 朱婷婷, 程紫薇, 邢东炜, 等. 基于 HIF-1 α /VEGF/NF- κ B 信号通路探讨天冬多糖调控 COMMD3 抑制肝癌血管生成的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2836-2841.
- Zhu T T, Cheng Z W, Xing D W, et al. Antiangiogenic mechanism of Asparagus polysaccharide in hepatocellular carcinoma by regulating COMMD3 via the HIF-1 α /VEGF/NF- κ B signaling pathway [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(5): 2836-2841.
- [75] 林霄月, 宋高臣. 注射液黄芪多糖对 HepG2 荷小鼠化疗过程中 Ki-67、HIF-1 α 、VEGF 表达的影响研究 [J]. *北方药学*, 2020, 17(8): 71-72.
- Lin X Y, Song G C. Effect of Astragalus polysaccharide injection on the expression of ki-67, HIF-1 α and VEGF in HepG2-bearing mice during chemotherapy [J]. *J N Pharm*, 2020, 17(8): 71-72.
- [76] Wang H X, Jia R Z, Lv T L, et al. Resveratrol suppresses tumor progression via inhibiting STAT3/HIF-1 α /VEGF pathway in an orthotopic rat model of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 7057-7063.
- [77] 毛志方, 宋美娇, 沈庆林. 白藜芦醇调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制肝癌血管生成的机制 [J]. *广东医学*, 2025, 46(2): 161-166.
- Mao Z F, Song M J, Shen Q L. Resveratrol inhibits liver cancer angiogenesis by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Guangdong Med J*, 2025, 46(2): 161-166.
- [78] 符垂师, 云川, 冯业成, 等. 姜黄素对婴儿血管瘤内皮细胞增殖、凋亡的影响及机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(17): 2086-2090.
- Fu C S, Yun C, Feng Y C, et al. Effect of curcumin on proliferation and apoptosis of infant hemangioma endothelial cells and its mechanisms [J]. *Chin J Immunol*, 2020, 36(17): 2086-2090.
- [79] Jayaraman S, Veeraghavan V P, Natarajan S R, et al. Exploring the therapeutic potential of curcumin in oral squamous cell carcinoma (HSC-3 cells): Molecular insights into hypoxia-mediated angiogenesis [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155130.

- [80] 任爱华, 鞠欣达, 柳鹭飞, 等. 灵芝酸 A 对人非小细胞肺癌 PC-9 细胞增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(6): 1466-1472.
Ren A H, Ju X D, Liu A F, et al. Effect of ganoderic acid A on proliferation and apoptosis of human non-small cell lung cancer PC-9 cells and its mechanism [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2023, 49(6): 1466-1472.
- [81] 王进军, 梅凌, 文斌, 等. 雷公藤内酯醇联合 HIF-1 α 抑制剂对人乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(10): 59-64.
Wang J J, Mei L, Wen B, et al. Effect of triptolide combined with HIF-1 α inhibitor on proliferation, invasion, and migration of human breast cancer cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(10): 59-64.
- [82] 张庆磊, 刘霞, 孙卓宽, 等. 欧前胡素调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对膀胱癌细胞上皮间质转化和血管生成的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(20): 5050-5054.
Zhang Q L, Liu X, Sun Z K, et al. Effects of imperatorin regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway on epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of bladder cancer cells [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(20): 5050-5054.
- [83] 范晓旭, 唐琴, 于雪, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨和厚朴酚对 PC12 细胞 HIF-1 α -VEGF 通路的调节作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 867-878.
Fan X X, Tang Q, Yu X, et al. Study on regulation of honokiol on HIF-1 α -VEGF pathway in PC12 cells based on network pharmacology and experimental verification [J]. Nat Prod Res Dev, 2023, 35(5): 867-878.
- [84] 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.
Gao J X, Liu S, Ren G P, et al. Effect of emodin on angiogenesis and its mechanism in human hepatoma cell line HepG2 [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2016, 23(3): 164-170.
- [85] 宋辉, 黄晓俏, 孙向明, 等. 基于 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路探讨菟丝子醇提物对 4T1 乳腺癌细胞增殖的抑制作用 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(7): 355-364.
Song H, Huang X Q, Sun X M, et al. Inhibition of proliferation of 4T1 breast cancer cells by Cuscuta alcohol extract based on mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. Sci Technol Food Ind, 2025, 46(7): 355-364.
- [86] 李灿涛, 卢颖裕, 陈勇儿, 等. 巴戟天对人源结肠癌细胞 HCT-116 移植瘤的抑制作用及机制初步探讨 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(5): 356-365.
Li C T, Lu Y Y, Chen Y E, et al. Study on the therapeutic effect of Morinda officinalis on HCT-116 xenograft tumor model and the underlying mechanism [J]. Sci Technol Food Ind, 2022, 43(5): 356-365.
- [87] Abdalla A, Murali C, Amin A. Safranal inhibits angiogenesis via targeting HIF-1 α /VEGF machinery: in vitro and ex vivo insights [J]. Front Oncol, 2022, 11: 789172.
- [88] 李志国, 马浚, 叶永安, 等. 基于 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路探讨抗纤抑癌方对肝癌前病变大鼠模型的调控作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2049-2054.
Li Z G, Ma X, Ye Y A, et al. Regulatory effect of Kangxian Yiai Prescription in a rat model of precancerous lesions of liver cancer: A study based on the m TOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 2049-2054.
- [89] 陈晓琦, 张鹏鸽, 陈新蕊, 等. 扶正消瘤颗粒对原发性肝癌血清中 VEGF、HIF-1 α 表达的影响及临床意义 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10): 3629-3635.
Chen X Q, Zhang P G, Chen X R, et al. Effects of fuzheng Xiaoliu Granule on the expression of VEGF and HIF-1 α in serum of primary hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(10): 3629-3635.
- [90] 邓佳琳, 贡翊斐, 王小平, 等. 散结消癭方通过调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路对甲状腺滤泡状癌荷瘤裸鼠血管生成的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(11): 3795-3799.
Deng J L, Gong Y F, Wang X P, et al. Effect of Sanjie Xiaoying recipe on angiogenesis of thyroid follicular carcinoma in nude mice by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(11): 3795-3799.
- [91] 徐樱, 王柏森, 韩天润, 等. 三物黄芩汤加减方通过调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路对肝癌荷瘤裸鼠血管生成的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(5): 2272-2277.
Xu Y, Wang B S, Han T R, et al. Effects of modified Sanwu Huangqin Decoction on angiogenesis in tumor-bearing nude mice with liver cancer by regulating the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(5): 2272-2277.
- [92] Peng W J, Zhang S F, Zhang Z Y, et al. Jianpi Jiedu decoction, a traditional Chinese medicine formula, inhibits tumorigenesis, metastasis, and angiogenesis through the mTOR/HIF-1 α /VEGF pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 224: 140-148.
- [93] Zeng S Y, Zhu Y C, Su C, et al. Integrating serum metabolomics analysis and network pharmacology to reveal the potential mechanism of Shengmai Jianghuang San in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Chromatogr, 2024, 38(10): e5981.

[责任编辑 孙英杰]