

· 综述 ·

植物来源抑制血管生成的活性成分研究进展

王奇巍, 杨国红*, 林梦感, 朱文君, 杨义芳
(上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200040)

摘要: 抑制血管生成是肿瘤治疗一个重要策略, 从治疗血管生成有关疾病的中药中进行有效成分的筛选可能将提高筛选成功机率, 植物来源的小分子血管生成抑制剂的寻找越来越受到关注。通过查找近 5 年来植物来源的抑制血管生成活性成分的相关文献, 按照化合物结构类型进行分类, 发现近年来植物来源的抑制血管生成的活性成分主要集中在萜类、生物碱、黄酮类和多酚类上, 尤其是萜类化合物数量最多。以期从植物中发现新的抑制血管生成活性成分提供参考。

关键词: 植物来源; 抑制血管生成; 活性成分

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)05-附 3-06

Advances in studies on anti-angiogenic active components from plants

WANG Qi-wei, YANG Guo-hong, LIN Meng-gan, ZHU Wen-jun, YANG Yi-fang

(Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Key words: plant source; anti-angiogenesis; active components

抑制血管生成是肿瘤治疗研究方向之一, 也是目前国内外肿瘤研究的热点。肿瘤血管生成在肿瘤生长发展过程中发挥重要的作用。当肿瘤的大小超过 2.0 mm 时, 就开始在已存在的血管系统中生出新的血管来维持肿瘤的生长。肿瘤血管生成抑制剂通过抑制肿瘤新的血管生成使肿瘤细胞营养不足, 从而达到限制肿瘤生长的目的。

在肿瘤血管生成的过程中, 一系列促血管生成因子如血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等的表达上调, 都可以促进内皮细胞活化。活化的内皮细胞又能促进血管分泌其生成所需的蛋白酶如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等。这使得血管生成因子与血管生成抑制因子的平衡被破坏, 肿瘤血管迅速增长。所以各种抑制血管生成因子产生和抑制信号转导通路以及促进血管生成抑制因子如血管生成抑制素 (angiostatin)、血管内皮抑制素 (endostatin)、血小板反应素 (thrombospondin, TSP)^[1] 等的生成都可以达到抑制肿瘤血管生成的作用。

目前抑制血管生成的主要机制有: (1) 抑制肿瘤细胞释放血管生成因子及血管生成因子上调因子、上调血管生成抑制因子; (2) 阻断血管生成因子的作用, 阻止 MMPs 等酶诱导血管内皮基底膜降解; (3) 抑制血管内皮细胞的增殖和浸润; (4) 阻断内皮细胞分化成管状结构, 阻止新生血管与宿主

血管吻合支的形成^[2] 等。

筛选血管生成抑制剂常用的方法有体外模型、体内模型和整体模型。体外模型包括内皮细胞增殖实验、内皮细胞迁移实验、小管形成实验、大鼠动脉环实验; 体内模型包括角膜微囊实验、鸡胚绒毛尿囊膜 (CAM) 实验、海绵植入实验、圆盘血管生成实验、基质胶栓实验、海绵-基质胶实验; 整体模型包括斑马鱼实验模型、爪蟾蝌蚪模型、肿瘤模型^[3]。目前, 通过以上筛选方法, 国内外已经从植物中发现大量活性较好的成分。曾有学者对抑制血管生成的中药进行过简要介绍^[4]。本文按照化学结构类型, 对植物来源的抑制血管生成的活性成分进行系统综述, 为从植物中发现新的抑制血管生成活性成分提供参考。这些活性成分的结构式见图 1。

1 二萜

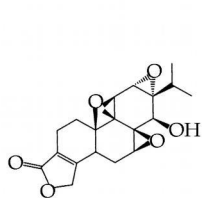
1.1 雷公藤甲素 (1): 丁怡等^[5] 采用人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 模型, 发现雷公藤甲素在 5~30 μg/L 时可明显抑制内皮细胞的增殖, 并且随质量浓度的增加, 抑制作用增强; CAM 实验表明, 雷公藤甲素在 5、10、20、30 μg/L 时血管面积与尿囊膜面积之比明显低于对照组, 且随着浓度增加, 抑制作用增强; 最后通过荧光定量 RT-PCR 观察雷公藤甲素对尿激酶型纤溶酶原激活物 (u-PA) 表达的影响, 发现雷公藤甲素可以减少内皮细胞 u-PA 蛋白的表达, 下调 u-PA mRNA 的表达, 且呈现剂量依赖关系, 证明其是雷公藤甲素抑制血管生成的主要机制。

①收稿日期: 2009-09-21

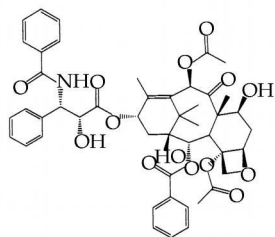
基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2009ZX09301-007); 国家自然科学基金资助项目 (30901852); 上海市青年科技启明星计划 (10QB1404000)

作者简介: 王奇巍 (1984—), 男, 硕士研究生, 专业方向为中药活性成分与制剂研究。

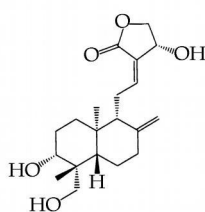
* 通讯作者 杨国红 T el: (021) 62479808-217 E-mail: yangguohong2001@yahoo.com.cn



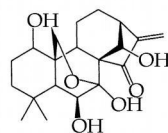
1



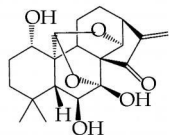
2



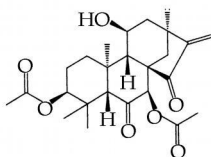
3



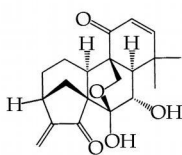
4



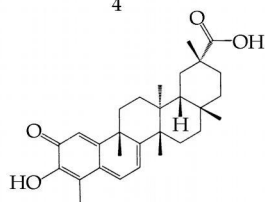
5



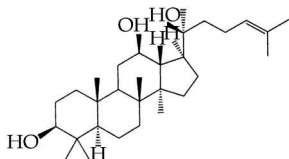
6



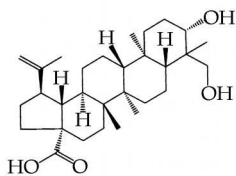
7



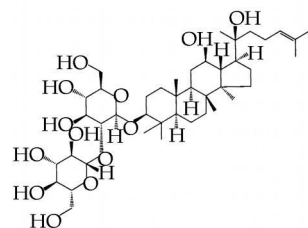
8



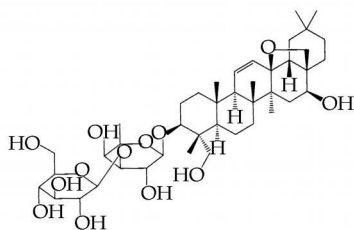
9



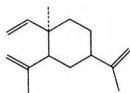
10



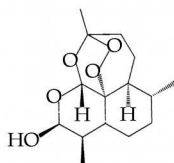
11



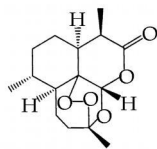
12



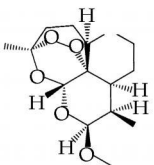
13



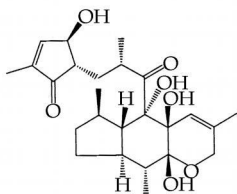
14



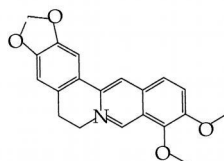
15



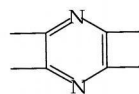
16



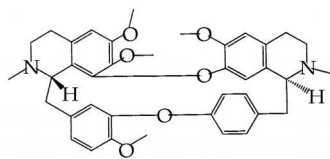
17



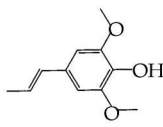
18



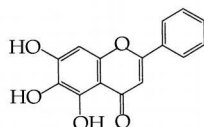
19



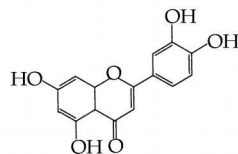
20



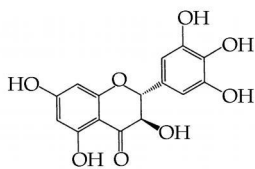
21



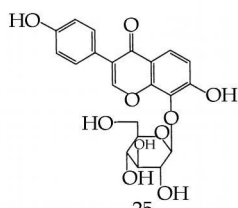
22



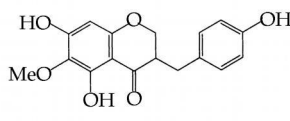
23



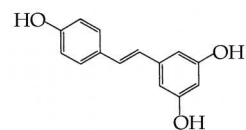
24



25



26



27

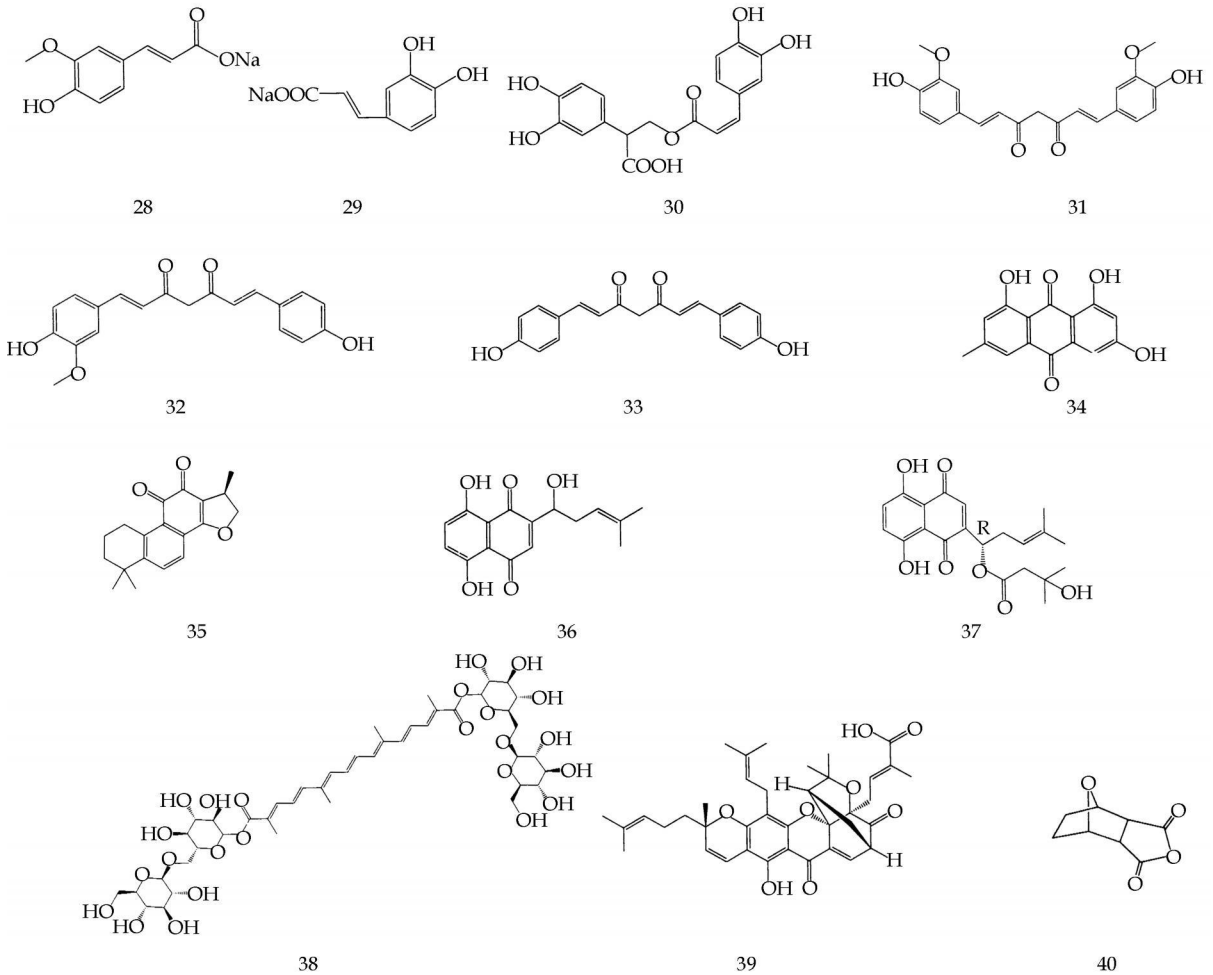


图 1 植物来源抑制血管生成的活性化合物结构

Fig. 1 Structures of anti-angiogenic active compounds from plants

1.2 紫杉醇(2): 许俊等^[6]通过建立高转移潜能人肝癌裸鼠肝原位移植模型,观察紫杉醇对人肝细胞癌(HCC)血管生成和肿瘤生长、转移的干预作用,结果发现紫杉醇组肿瘤质量、体积、肺转移灶计数、微血管密度均低于对照组,RT-PCR检测癌组织发现 VEGF 及 VEGF mRNA 水平低于对照组,说明紫杉醇抑制血管生成作用可能是由下调 VEGF 及其 mRNA 的表达而介导的。

1.3 穿心莲内酯(3): Sheeja 等^[7]采用 B16F-10 黑色素瘤细胞荷瘤小鼠模型,发现穿心莲内酯可使肿瘤血管面积降低 31.1%;给药 9 d 后小鼠血清中 VEGF 质量浓度(83.63 pg/mL)明显低于对照组(147 pg/mL),VEGF mRNA 表达也明显下降。另外,炎症与血管生成是相互促进的,穿心莲内酯可以下调促炎症细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、GM-CSF 以及上调抗血管生成因子 TIMP-1 和 IL-2,从而抑制肿瘤血管生成。

1.4 冬凌草素及其类似物: 李思维等^[8]采用人脐静脉内皮细胞 ECV 304 增殖、迁移试验及小管形成试验研究了冬凌草甲素(4)、冬凌草乙素(5)、信阳冬凌草素(6)以及毛萼乙素(7),发现以上 4 种化合物对人脐静脉内皮细胞系血管形成均有不同程度的抑制作用,其抑制 ECV 304 增殖的 IC₅₀ 依次是 2.53 $\times 10^{-5}$ 、3.04 $\times 10^{-5}$ 、1.47 $\times 10^{-5}$ 、3.76 $\times 10^{-5}$ mol/L。

吴婕等^[9]研究发现冬凌草甲素在体内外均可以显著抑制胃癌 BGC823 细胞生长,体内抑瘤率可达 70.7%。此外,冬凌草甲素还可以显著抑制移植瘤基质金属蛋白酶-2 与基质金属蛋白酶-9(MMP-2、MMP-9)的表达,提示其具有抑制血管生成作用。

2 三萜

2.1 雷公藤红素(8): 黄煜伦等^[10]研究显示,雷公藤红素对血管内皮细胞(VEC)有明显的抑制作用,其 IC₅₀ 为 1.33 μ g/mL,且呈剂量依赖性;CAM 实验显示其血生成抑制率为 85%。周幽心等^[11]研究发现,当雷公藤红素的质量浓度在 5~15 μ g/mL 时可引起 VEC S 期受阻,而当质量浓度达到 20 μ g/mL 时,则表现出细胞毒作用。张丽娟等^[12]采用动物肿瘤模型,研究显示雷公藤红素给药量达到 3 mg/kg 时,微血管密度、VEGF 和 bFGF 的表达均明显低于对照组。孙成法等^[13]采用 RT-PCR 检测雷公藤红素对内皮细胞 ECV304 黏附因子 E-selectin 和 ICAM-1 的表达,结果发现 E-selectin 未见表达,而 ICAM-1 的表达明显降低;再采用流式细胞仪检测雷公藤红素对内皮细胞表面黏附因子 CD-31 的影响,结果发现 CD-31 未见表达。以上实验说明,雷公藤红素抑制血管生成的作用机制是多方面的。

2.2 20(S)-原人参二醇(9): 冷吉燕等^[14]采用肝癌动物模型, 研究发现 20(S)-原人参二醇给药量在 25 mg/kg 时即显示出良好的肿瘤抑制效果, 与对照组相比给药组 VEGF、bFGF 表达受到抑制。该实验结果提示 20(S)-原人参二醇抑制血管生成与其抑制 VEGF、bFGF 表达有关。

2.3 23-羟基白桦酸(10): 周尧远等^[15]发现, 23-羟基白桦酸对 EVG-304 有很好的抑制作用, 其 IC_{50} 为 37.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 当其质量浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上, EC_V-304 细胞的凋亡现象非常明显。

3 皂苷

3.1 人参皂苷 R_{G3}(11): 吴天峰等^[16]采用人食管癌鳞癌细胞模型, 研究发现人参皂苷 R_{G3} 质量浓度为 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时 VEGF 表达明显下降, 且呈现剂量依赖性。

3.2 柴胡皂苷 D(12): 王宝峰等^[17]研究柴胡皂苷 D 对大鼠肝癌变过程中 VEGF 影响时发现, ip 2.0、1.5、1.0 mg/kg 柴胡皂苷 D 16 周后, VEGF 表达减少且肝癌形成期 VEGF 表达的抑制最为明显。

4 倍半萜

4.1 榄香烯(13): 张志峰等^[18]研究表明, 榄香烯可以显著抑制 VEGF 的表达。榄香烯(75 mg/kg) 给药 14 d 后 VEGF 质量浓度为 65.72 pg/mL, 明显低于对照组 112.86 pg/mL。

4.2 二氢青蒿素(14): 李茵等^[19]研究发现二氢青蒿素能显著抑制白血病细胞株 K562 细胞 VEGF 的表达, 2、5、10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 二氢青蒿素可以使 VEGF 的表达量下降 76.0%、62.4%、7.3%; 2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 二氢青蒿素能显著抑制 VEGF mRNA 的表达, 且表达量随着药物浓度的增加而逐渐降低, 呈浓度依赖性。

4.3 青蒿琥酯(15): 盛庆寿等^[20]研究显示, H₂₂ 肝癌小鼠 ip 15、30、45、60 mg/kg 青蒿琥酯均能降低 VEGF 的表达, 其中青蒿琥酯 45 mg/kg 组抑瘤率最高。王玮琴等^[21]采用 CAM 模型, 研究发现青蒿琥酯对血管生成具有抑制作用, 且呈现剂量依赖性。

4.4 蒿甲醚(16): 朱启顺等^[22]研究发现, CT-26 结直肠癌小鼠 ig 蒿甲醚 15 d 后, 各治疗组微血管密度均明显低于对照组。

5 二倍半萜烯

5.1 米团花二倍半萜酮(leucosesterterpenone, 17): Hussain 等^[23]从米团花 *Leucosceptrum canum* Smith 中分离得到 leucosesterterpenone, 该化合物能明显抑制牛动脉内皮细胞(BAECs)和人皮肤毛细血管内皮细胞(HDMEC)的增殖, IC_{50} 分别为 28.7 和 24.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$; 抑制 FGF-2 诱导的 BAEC 的迁移, IC_{50} 为 21.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$; 抑制 BAEC 和 HDMEC 小管生成, IC_{50} 分别为 14.0 和 16.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$; CAM 实验显示, 当 leucosesterterpenone 剂量为 10 μg 时可显著抑制血管生成。

6 生物碱

6.1 小檗碱(18): 郝钰等^[24]研究发现, 不同浓度小檗碱与 HUVECs 共同孵育可明显抑制 HUVECs 的增殖, 呈现一定的浓度依赖性和时效性, 20 mg/L 小檗碱与 HUVECs 共同孵育 48 h, 可显著降低增殖细胞核抗原的表达。娄金丽

等^[25]研究发现小檗碱能明显抑制 bFGF 活化的 HUVECs 增殖, 且呈剂量依赖关系, 使细胞在 G₀-G₁ 期的比例明显增多, 细胞核浓缩, 甚至裂解成碎块, 同时使细胞内钙增多, 并诱导活化 HUVECs 发生细胞凋亡。

6.2 川芎嗪(19): 陈刚等^[26]研究发现川芎嗪可显著降低小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的体积、质量、肺转移灶数、肺癌微血管密度和 VEGF 的表达。黄正华等^[27, 28]研究发现川芎嗪质量浓度为 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作用 48、72 h、质量浓度为 625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作用 24、48、72 h 时, 对条件培养诱导的 HUVECs 增殖有明显的抑制作用。当川芎嗪质量浓度为 125、625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 作用 48 h 后 bFGF 的分泌量均小于正常对照组。

6.3 汉防己甲素(20): 钱晓萍等^[29]研究表明 2~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 汉防己甲素作用 48 h, 对 HUVECs 的细胞增殖抑制率为 24.6%~76.9%; 体外小管形成实验发现, 2~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 汉防己甲素作用 24 h 时 HUVECs 小管形成数目减少, 且管腔不完整, 与对照组比较差异显著; 2~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 汉防己甲素处理 12 h 后 HUVECs 迁移数明显少于对照组。

6.4 芥子碱(21): 柯木根等^[30]研究发现, 5.0、10.0 g/L 芥子碱可以明显抑制血管生成, 其抑制率分别为 54.24%、71.62%; CAM 实验作用部位的血管生成也明显被抑制。

7 黄酮类

7.1 黄芩素(22): Miocinovic 等^[31]研究显示, 黄芩素(50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 可明显抑制 HUVECs 的生长和管状结构的形成, 且呈现剂量依赖性。

7.2 木犀草素(23): Kim 等^[32]研究发现, 木犀草素能显著抑制血小板源生长因子(PDGF)-BB 诱导的大鼠大动脉血管平滑肌细胞(VSMCs)的增殖以及其 DNA 的合成, 浓度为 5、20、50 mmol/L 时, DNA 抑制率分别为 28.9%、71.0%、91.7%; 木犀草素预处理大鼠大动脉的 VSMCs, 可明显地抑制 PDGF-BB 诱导的细胞外信号调控激酶 1/2、Akt、磷酸酯酶 C(PLC)- γ 1 以及 *efos* 基因的表达, 从而提示木犀草素可能是通过阻断 PDGF- β 的磷酸化来实现抑制 PDGF-BB 诱导的大鼠大动脉 VSMCs 的增殖。

7.3 蛇葡萄素(24): 罗高琴等^[33]研究发现, 蛇葡萄素对 BAECs 的增殖有很好的抑制作用, 其 IC_{50} 为 22.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 采用流式细胞仪检测, 25.6、38.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇葡萄素对 VEGF 的抑制率分别为 32.2%、57.4%, 对 bFGF 的抑制率分别为 54.9% 及 62.6%。

7.4 葛根素(25): 茅彩萍等^[34]研究表明, 葛根素剂量在 1.0 μg 时可明显抑制糖基化终产物诱导的 CAM 新血管的生成。

7.5 5,7-Dihydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxychroman-4-one(26): Shim 等^[35]从 *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makino (Orchidaceae) 的球茎中分离得到 5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6-methoxychroman-4-one, 该黄酮显著抑制 HUVECs 增殖, 其 IC_{50} 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 该黄酮(0.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 可以显著抑制 bFGF 诱导的 HUVECs 的迁移及小管形成; CAM 实验显示, 1 μg 该黄酮即可明显抑制毛细血管的生成。

8 多酚类

8.1 白藜芦醇(27): Cao 等^[36]研究表明,白藜芦醇可以显著抑制 HUVECs 的生长,且浓度在 80 $\mu\text{mol/L}$ 时 HUVECs 形态学发生显著变化;基质胶栓模型实验显示,当白藜芦醇浓度在 80 $\mu\text{mol/L}$ 以上时,可以显著抑制小管形成;浓度为 40 $\mu\text{mol/L}$ 时,可以使 MMP-2 的表达下降 35%。

8.2 阿魏酸钠(28): 陈伟海等^[37]研究表明,阿魏酸钠(50 mg/kg)可以明显抑制肿瘤微血管密度、VEGF 的表达以及 VEGF mRNA 的转录。

8.3 咖啡酸钠(29): 徐峰等^[38]研究发现咖啡酸钠(> 100 $\mu\text{g/mL}$)可以诱导内皮细胞凋亡,并且还可以抑制 VEGF 在肝癌 HepG-2 细胞和前列腺癌 DU145 细胞的表达。

8.4 迷迭香酸(30): Huang 等^[39]研究发现,迷迭香酸可显著抑制 HUVECs 的增殖、迁移以及小管形成,浓度为 200 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率依次为 24%、50.7%、62.1%;另外,100 $\mu\text{mol/L}$ 和 200 $\mu\text{mol/L}$ 迷迭香酸还可以明显抑制 H_2O_2 诱导的 VEGF 的表达,其抑制率分别为 57.3%、75.7%。

8.5 姜黄素及其衍生物: 沃兴德等^[40]观察姜黄素(31)、一脱甲氧基姜黄素(32)、二脱甲氧基姜黄素(33)对 ECV-304 和牛主动脉平滑肌细胞增殖的影响,结果发现姜黄素及其衍生物均能不同程度地抑制 ECV-304 和牛主动脉平滑肌细胞增殖以及 ECV-304 的迁移,并且呈现剂量依赖性。郑伟等^[41]研究发现姜黄素(100 $\mu\text{mol/L}$)作用于人肺腺癌 A₂ 不同时间后,血管生成素 Ang-1、Ang-2 的表达率明显下降,VEGF 与 MMP-9 的蛋白表达也明显减少,TSP mRNA 表达水平升高。

9 醌类

9.1 大黄素(34): Kaneshiro 等^[42]采用四唑盐比色(MTT)法检测大黄素对 HUVECs 的增殖抑制作用,其 IC_{50} 为 20 $\mu\text{mol/L}$,并且呈现时间、剂量依赖性;当大黄素浓度为 40、100 $\mu\text{mol/L}$ 时,其对 HUVECs 转移的抑制率为 75.2%、92%,对 HUVECs 小管生成的抑制率为 23.7%、53.5%;这与大黄素能降低 MMP-9 的表达有关。

9.2 隐丹参酮(35): 卞维鹏等^[43]采用 CAM 模型评价隐丹参酮对血管生成的抑制作用,当剂量为 0.1 μg 和 0.2 μg 时,抑制率分别达到 65% 和 72%,明显优于对照组。

9.3 紫草素及其衍生物: Komi 等^[44]采用 CAM 模型评价紫草素(36)、 β -羟基异戊酰紫草素(37)对血管生成的抑制作用,当浓度为 250 $\mu\text{mol/L}$ 时,两个化合物的抑制率依次为 29% 和 50%; β -羟基异戊酰紫草素抑制 HUVECs 增殖的 IC_{50} 为 3 $\mu\text{mol/L}$,该作用与其能够显著抑制 VEGFR2 和 Tie2 受体的磷酸化与表达有关。

10 其他

10.1 藏花素(38): 吕纯芳等^[45]研究显示 3 mmol/L 藏花素可以明显抑制膀胱移行细胞癌 T24 细胞的增殖,下调 VEGF-C 的表达。

10.2 藤黄酸(39): Lu 等^[46]发现藤黄酸可以抑制 VEGF 刺激产生的 HUVECs 的增殖,其 IC_{50} 为 1.09 $\mu\text{mol/L}$,当浓度在 0.5~2 $\mu\text{mol/L}$ 时可以明显抑制 HUVECs 的迁移,当浓

度为 1~2 $\mu\text{mol/L}$ 时可以明显抑制 HUVECs 小管的形成;藤黄酸还可以抑制肺癌细胞 A549 分泌 VEGF,浓度为 2 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率为 38.7%;CAM 实验表明,藤黄酸可以显著抑制新生血管的生成。

10.3 去甲斑蝥素(40): 范跃祖等^[47,48]研究发现去甲斑蝥素可以降低荷瘤裸鼠的微血管密度,降低 VEGF 及血管生成素-2 的表达,升高血小板反应素水平;CAM 实验显示当去甲斑蝥素的浓度在 2.5~5.0 g/L 时可显著抑制血管生成。

11 结语

近年来,从植物中发现的抑制血管生成的活性成分主要集中在萜类、生物碱、黄酮类和多酚类,尤其是萜类化合物数量最多。多数具有抑制血管生成活性的萜类和生物碱同时也是细胞毒类抗肿瘤药物,所以这些细胞毒较强的化合物值得关注,但是并非所有细胞毒药物都具有该方面活性。具有抑制血管生成活性的黄酮类、多酚类化合物具有很好的抗氧化作用,而抗氧化作用在抑制血管生成过程中发挥重要作用,所以这些抗氧化剂同样值得关注。

另外,在进行活性成分研究的同时还应该重视单味中药抑制血管生成的活性筛选,尤其是具有治疗血管生成有关疾病的相关中药的筛选,在发现明显抑制肿瘤血管生成的活性后,再进行有效成分及药效物质基础的研究。

在筛选的过程中,目前有许多研究者仅根据一种模型试验结果就说明该成分或药物具有抑制血管生成的作用,如体外模型常采用的内皮细胞增殖抑制实验或体内模型常采用的 CAM 模型。许多药物在体外有很好的实验结果而在体内却没有抑制血管生成的作用;而只采用一种体内模型由于观察指标的单一往往是不客观的,最好采用两种或两种以上的体内和体外模型共同来证明药效。

血管生成的作用机制是复杂的,目前所研究的这些化合物抑制血管生成的机制也是多种多样的。对已知活性化合物机制的深入研究,以及加强对植物中抑制肿瘤血管生成活性成分的筛选将有助于发现机制明确、活性更好的抑制血管生成先导化合物。

参考文献:

- [1] 钱文慧,陆茵,陈磊,等. 血小板活化介导的肿瘤转移及丹参治疗的前景展望[J]. 中草药, 2010, 41(2): 311-314
- [2] 郭青龙. 肿瘤药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [3] 吴家明,陆茵,郜明,等. 血管生成实验模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(1): 11-14
- [4] 张三印,陈士林,沈映君,等. 中药与血管生成[J]. 中草药, 2006, 37(3): 474-476.
- [5] 丁怡,张杰,赵庆亮,等. 雷公藤甲素对血管内皮细胞尿激酶型纤溶酶原激活物表达的影响[J]. 癌症, 2005, 24(7): 801-805.
- [6] 许俊,刘志苏,张中林. 紫杉醇对裸鼠人肝癌血管生成和肿瘤生长、转移的作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2005, 26(4): 449-451.
- [7] Sheeja K, Guruvayoorappan C, Kuttan G. Antiangiogenic activity of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7: 211-221.
- [8] 李思维,李玛琳,韩全斌,等. 三种冬凌草素和毛萹乙素体外对血管生成的影响[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(14): 1063-1066

- [9] 吴 婕, 袁守军, 杨德宣, 等. 冬凌草甲素抑制 BGC823 细胞的生长及 MMP-2/MMP-9 的表达 [J]. 解放军药学报, 2007, 23(5): 344-347.
- [10] 黄煜伦, 周幽心, 周 岱, 等. 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(5): 429-432.
- [11] 周幽心, 孙成法, 许期年, 等. 雷公藤红素抑制血管内皮细胞增殖的体外研究 [J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(6): 564-566.
- [12] 张丽娟, 朱润庆, 费 雁, 等. 南蛇藤素对肿瘤血管的抑制作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(11): 719-720.
- [13] 孙成法, 周幽心, 褚容涛, 等. 雷公藤红素对内皮细胞 E-selectin 和 ICAM-1 及 CD31 表达的实验研究 [J]. 中国校医, 2008, 22(2): 127-129.
- [14] 冷吉燕, 付 军, 王继萍. 20(S)-原人参二醇对肝癌血管内皮生成因子及碱性成纤维细胞生长因子蛋白表达的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(1): 42-43.
- [15] 周尧远, 蒋孟军, 蔡刚明, 等. 23-羟基白桦酸对血管内皮细胞增殖和迁移的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 10-12.
- [16] 吴天峰, 鲁 培, 高春霖, 等. 人参皂苷对食管癌细胞 VEGF 表达的影响 [J]. 山东医药, 2008, 48(26): 22-33.
- [17] 王宝峰, 程延安, 王西京, 等. 柴胡皂苷 D 对实验性大鼠肝癌血管形成的抑制作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(12): 1273-1280.
- [18] 张志锋, 林不燕, 黄 沂, 等. 榄香烯注射液对 Lewis 肺癌小鼠血管生长的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(9): 1383-1385.
- [19] 李 茵, 周慧君. 二氢青蒿素抑制 K562 细胞血管内皮生长因子的表达 [J]. 药学学报, 2005, 40(11): 1044-1045.
- [20] 盛庆寿, 张 华, 农 慧, 等. 青蒿琥酯对 H₂₂ 小鼠肿瘤 VEGF 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 8-10.
- [21] 王玮琴, 周慧君, 陈 耀. 青蒿琥酯抑制鸡胚尿囊膜血管生成作用的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(1): 22-24.
- [22] 朱启顺, 伍治平, 高诚伟, 等. 蒿甲醚对小鼠结直肠癌的抑制及抗血管生成的实验研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(3): 189-191.
- [23] Hussain S, Slevin M, Matou S, *et al.* Anti-angiogenic activity of sesterterpenes; natural product inhibitors of FGF-2-induced angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11: 245-256.
- [24] 郝 钰, 徐泊文, 郑 宏, 等. 小檗碱对人脐静脉内皮细胞增殖与凋亡的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 21(6): 1124-1127.
- [25] 娄金丽, 邱金瑛, 郝 钰, 等. 小檗碱抗肿瘤新生血管形成作用机制的研究 [J]. 中医中药与免疫, 2006, 22(3): 235-236, 243.
- [26] 陈 刚, 徐晓玉, 严鹏科, 等. 川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系 [J]. 中草药, 2004, 35(3): 296-299.
- [27] 黄正华, 邹移海. 川芎嗪对胃癌细胞及血管内皮细胞增殖的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(1): 20-22.
- [28] 黄正华, 邹移海. 川芎嗪对胃腺癌细胞 bFGF 分泌和表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(3): 196-198.
- [29] 钱晓萍, 刘宝瑞, 胡 静, 等. 汉防己甲素抑制血管生成的作用 [J]. 癌症, 2008, 27(10): 1050-1055.
- [30] 柯木根, 陈密玉, 吴国欣, 等. 芥子碱对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(1): 63-69.
- [31] M iocinovic R, McCabe N P, Keck R W, *et al.* *In vivo* and *in vitro* effect of baicalein on human prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2005, 26: 241-246.
- [32] Kim J H, Jin Y R, Park B S, *et al.* Luteolin prevents PDGF-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells by inhibition of PDGF-receptor phosphorylation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69: 1715-1721.
- [33] 罗高琴, 曾 飒, 刘德育. 蛇葡萄素的血管生成抑制作用 [J]. 中药材, 2006, 29(2): 146-150.
- [34] 茅彩萍, 顾振纶, 曹 莉, 等. 葛根素对 AGEs 诱导 CAM 新生血管生成影响的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(4): 420-423.
- [35] Shim J S, Kim J H, Lee J, *et al.* Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from *Cremastra appendiculata* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 171-173.
- [36] Cao Y, Fu Z D, Wang F, *et al.* Anti-angiogenic activity of resveratrol, a natural compound from medicinal plants [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(3): 205-213.
- [37] 陈伟海, 徐晓玉, 胡益勇, 等. 阿魏酸钠对小鼠 H₂₂ 肝癌生长的抑制作用及其抑制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(10): 690-693.
- [38] Xu F, Ouyang Z G, Zhang S H, *et al.* Sodium caffeate induces endothelial cell apoptosis and inhibits VEGF expression in cancer cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 2006, 41(6): 572-576.
- [39] Huang S S, Zheng R L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239: 271-280.
- [40] 沃兴德, 丁志山, 袁 巍, 等. 姜黄素及其衍生物抑制肿瘤作用的实验研究 [J]. 浙江中医学院学报, 2005, 29(2): 53-57.
- [41] 郑 伟, 杨向红, 吴丽娜. 姜黄素抗血管生成分子机制的探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(12): 683-685.
- [42] Kaneshiro T, Morioka T, Inamine M, *et al.* Anthraquinone derivative emodin inhibits tumor-associated angiogenesis through inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553: 46-53.
- [43] 卞维鹏, 徐 莹, 王 嘉, 等. 隐丹参酮对鸡胚尿囊膜血管生成的抑制作用 [J]. 中国微循环, 2007, 11(1): 32-36.
- [44] Komi Y, Suzuki Y, Shimamura M, *et al.* Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by β -hydroxyisovalerylshikonin [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(2): 269-277.
- [45] 吕纯芳, 罗春丽, 冀慧莹, 等. 藏花素对膀胱移行细胞癌 T24 细胞 VEGF-C 表达水平的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(6): 649-651.
- [46] Lu N, Yang Y, You Q D, *et al.* Gambogic acid inhibits angiogenesis through suppressing vascular endothelial growth factor-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 [J]. *Cancer Lett*, 2007, 258: 80-89.
- [47] 范跃祖, 陈春球, 赵泽明, 等. 去甲斑蝥素对胆囊癌肿瘤血管生成的作用及机制研究 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(10): 693-699.
- [48] 范跃祖, 陈春球, 赵泽明, 等. 去甲斑蝥素对胆囊癌肿瘤血管生成的抑制作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(8): 922-925.