

中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展

周 雄^{1,2}, 杨 明¹, 李 翔^{2*}, 张 婧^{1*}, 刘 骏²

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330004

摘 要: 肿瘤微环境是指肿瘤细胞生长、侵袭和转移的特殊内在环境, 分为非免疫和免疫微环境, 是一个极其复杂的系统。中药单体成分能够通过改善肿瘤微环境来达到抑制肿瘤的目的, 包括抑制血管内皮细胞血管生成、抑制分泌血管内皮生长因子信号的转导、阻止肿瘤相关巨噬细胞的募集和极化、调节自然杀伤细胞的增殖、抑制 T 细胞中吲哚胺 2,3-双加氧酶和成纤维细胞中基因产物的表达、减少骨髓源性抑制细胞的积聚等。综述了中药单体成分对肿瘤微环境中各种细胞调节作用的影响及其作用机制, 以期中药抗肿瘤治疗的临床应用提供新的思路和方法。

关键词: 肿瘤微环境; 中药单体成分; 血管内皮细胞; 肿瘤相关成纤维细胞; 肿瘤相关巨噬细胞

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)14-4398-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.032

Research progress on monomers of traditional Chinese medicine in regulating tumor microenvironment

ZHOU Xiong^{1,2}, YANG Ming¹, LI Xiang², ZHANG Jing¹, LIU Jun²

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Tumor microenvironment refers to the special internal environment for the growth, invasion, and metastasis of tumor cells, divided into non-immune and immune microenvironment. It is an extremely complex system. Monomers of traditional Chinese medicine can improve the tumor microenvironment to inhibit tumor growth, including inhibiting angiogenesis and the secretion of vascular endothelial growth factor for signal transduction, attenuating recruitment and polarization of tumor associated macrophage, adjusting proliferation of the natural killer cells, inhibition the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in T cells and gene product in fibroblasts, reducing the accumulation of bone marrow-derived suppressor cells. In this paper, the regulatory effects and mechanisms of monomer components of traditional Chinese medicine on various cells in tumor microenvironment are reviewed, in order to provide new thoughts and methods for clinical application of anti-tumor therapy of traditional Chinese medicine.

Key words: tumor microenvironment; monomers of traditional Chinese medicine; vascular endothelial cell; tumor-associated fibroblasts; tumor-associated macrophages

肿瘤微环境与肿瘤的发生与发展密切相关, 其相关的发病率和死亡率构成了世界范围内非常重要的健康问题。肿瘤微环境是肿瘤发展中的积极参与

者, 表现出癌症的多种标志性特性, 促进血管生成和增殖、抑制肿瘤细胞凋亡、紊乱生长抑制因子以及其他功能失调^[1-4]。

收稿日期: 2020-12-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760639); 江西省自然科学基金资助项目 (20202ACBL216015); 江西省自然科学基金资助项目 (20202BABL206157); 江西省教育厅科研项目 (GJJ190666, GJJ190663); 江西省科技厅重大科技研发专项 (20194ABC28009); 江西省青年井冈山学者 (张婧); 江西省新世纪百千万人才 (李翔, 张婧); 江西中医药大学“1050”青年人才 (李翔, 张婧); 江西中医药大学 2020 年大学生创新创业训练计划项目 (202010412197)

作者简介: 周 雄 (1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型研究。Tel: (0791)87119661 E-mail: 350792700@qq.com

***通信作者:** 李 翔 (1981—), 男, 教授, 博士, 研究方向为药物新剂型研究。Tel: (0791)87119661 E-mail: sterlinghawk@126.com

张 婧 (1983—), 女, 教授, 博士, 研究方向为药物新剂型研究。Tel: (0791)87119027 E-mail: evens_zhang@163.com

肿瘤微环境中涉及多种细胞类型,如肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, TAFs)、血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)以及免疫和炎症细胞,均对肿瘤的发生、浸润和转移有着重要影响^[5]。天然来源的中药单体成分通过调节肿瘤微环境中不同的细胞及因子转化来抑制肿瘤细胞的活性^[6]。引入天然来源中药活性成分,是一种新的可靠的治疗方法,可利用它们的选择性分子靶标来治疗不同类型的肿瘤。

1 对 TAFs 的调节

在肿瘤微环境中,成纤维细胞含量最多^[7]。正常情况下,成纤维细胞处于未激活状态,受损时可被激活并分化为肌成纤维细胞^[8]。与响应伤口而激活的肌成纤维细胞不同,TAFs 是不可逆且组成性激活,其位于生长中的肿瘤扩张边界附近,与肿瘤的发生发展密切相关,且不受程序性细胞死亡的影响而持续保持活性,与多种癌症类型的不良预后有关^[9-10]。

1.1 上调脂肪组织中的 mRNA 和蛋白质水平

脂肪组织和脂肪细胞在肿瘤微环境中具有重要作用,人脂肪组织的干细胞是 TAFs 的来源。盐酸小檗碱的降血糖和调血脂作用能表明脂肪组织或脂肪细胞与肿瘤发生之间的关系,即盐酸小檗碱可以上调脂肪组织中的 mRNA 和蛋白质水平,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)、细胞周期蛋白依赖性激酶 9(cyclin-dependent kinase, CDK9)和细胞周期蛋白 T1(Cyclin T1)^[6]。还可防止附睾脂肪组织的消耗,并改善结肠癌 colon 26/20 细胞移植小鼠和 colon 26/20 细胞的癌性恶病质,并体现了对肿瘤微环境中脂肪组织的有益作用^[11-14]。

1.2 降低 TAFs 的生物标志物

TAFs 的亚型-肌成纤维细胞在肿瘤发生发展过程中尤为重要,它释放的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)促进纤维间质形成,这是晚期肿瘤的特征之一。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)能促进肌成纤维细胞表型变化、细胞外基质翻转以及生长因子的产生,含 TGF- β 的癌细胞衍生的细胞外小泡通过上调成纤维细胞中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达将成纤维细胞转化为肌成纤维细

胞^[15-16]。携带 TGF- β 的人卵巢癌 EVs 细胞能增加成纤维细胞 α -SMA 的表达,同时减少基质金属蛋白酶抑制物-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)的产生,进而激活成纤维细胞转化为 TAFs,并增强其增殖、迁移、合成和分泌功能^[17]。

水飞蓟宾能降低单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和 TAFs 的生物标志物(成纤维细胞活化蛋白、 α -SMA、TGF- β 2、波形蛋白等),并显著调节肿瘤微环境中免疫细胞的募集从而达到改善肿瘤微环境的目的^[10]。白藜芦醇能抑制 Cyclin D1、原癌基因、MMP-2、MMP-9 和胚胎干细胞关键蛋白的上调。白藜芦醇抑制 TAFs 促进的蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)的激活,从而抑制与人乳腺癌 T74D 细胞增殖相关的下游分子(CD44 和 Sox2)的表达^[18]。

1.3 抑制 Wnt16 信号通路的表达

Wnt16 是无翅型整合位点 Wnt 家族的成员,参与有丝分裂信号通路。通过基因敲除 Wnt16,可抑制肿瘤细胞和 TAFs 之间的相互促进作用,最终抑制肿瘤细胞介导的化疗抗性^[19]。在成纤维 NIH3T3 细胞、乳腺癌 4T1 细胞和结肠癌 SW480 细胞等肿瘤细胞中,槲皮素能够显著抑制活化的成纤维细胞中 Wnt16 的表达以及降低肿瘤细胞获得抵抗力和重建基质的活性^[20]。

1.4 抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成

ROS 在促结缔组织增生中起重要作用。少量的 ROS 具有免疫防御作用,而过量的 ROS 可导致氧化应激、细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)途径的激活、肌成纤维细胞的分化和细胞外基质蛋白的异常合成,从而导致纤维化和肿瘤的形成^[21-22]。葛根素能显著提高超氧化物歧化酶的活性,阻断脂质的自动氧化,并有效清除氧自由基。由于 3'-羟基的存在,葛根素能清除 ONOO-和总 ROS,从而抑制 TGF- β 诱导纤维化^[23]。

2 对 TAMs 的调节

巨噬细胞是肿瘤微环境中的重要组成部分,可分为经典活化的 M1 型巨噬细胞和替代性活化的 M2 型巨噬细胞。活化的 M1 型巨噬细胞介导机体获得性免疫和肿瘤细胞的凋亡;而 M2 型可通过刺

激肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤微环境,促进基质重塑以及肿瘤血管和淋巴血管形成等多个环节,促进肿瘤的侵袭和转移^[24]。

2.1 上调免疫因子

研究利用小鼠全基因组寡核苷酸微阵列分析杜仲叶中提取的绿原酸给药后雌性 BALB/c 小鼠肉瘤 EMT-6 细胞的基因表达水平,通过时间序列(time-series)分析、基因本体论(gene ontology, GO)功能分析和信号通路(pathway)分析筛选差异表达基因,并进行定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR)验证,结果表明参与免疫通路的应答基因 *CaN*、*NFATC2*、*NFATC2ip* 和 *NFATC3* 被显著上调,免疫因子如白细胞介素 2 受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的表达可以得到改善,从而促进 T 细胞、TAMs 和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞的活化和增殖,从而增强它们的监视和杀伤能力,进一步抑制肿瘤细胞的生长速率^[25]。

2.2 抑制 CD163

通过评估 M2 型巨噬细胞独特标记物 CD163 的表达,研究洋葱素 A 对 IL-10 诱导的 M2 型 TAMs 活化的毒性作用,洋葱素 A 10、30 $\mu\text{mol/L}$ 显著抑制 CD163 的表达,抑制 TAMs 的活性,从而抑制肿瘤的发展^[26-27]。

2.3 降低 STAT6 磷酸化和转录因子 C/EBP β 表达

STAT 是一种能与 DNA 结合的蛋白质家族。含有 SH2 和 SH3 结构域,可与特定的含磷酸化酪氨酸的肽段结合。当 STAT 被磷酸化,发生聚合成为同源或异源二聚体形式的活化的转录激活因子,进入胞核内与靶基因启动子序列的特定位点结合,促进其转录。从大黄中提取的大黄素可能通过降低 STAT6 磷酸化和 C/EBP β 表达来抑制肺中 TAMs 募集和 M2 极化,从而抑制 4T1 细胞、乳腺癌 EO771 细胞的肺转移^[28]。

木犀草素能阻断 STAT6 的磷酸化,并降低 M2 相关基因的表达,并以趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2)依赖的方式减少了肺癌 Lewis 细胞的迁移,通过抑制巨噬细胞分泌的 CCL2,实现对单核细胞募集和癌症迁移的抑制作用,该机制可成为一种治疗恶性肿瘤的新思路^[29],抑制巨噬细胞中的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号,同时激活癌细胞中的这种激酶,抑制

TAMs 的表达^[30]。

2.4 降低趋化因子受体 2(chemokine receptors 2, CCR2)的表达

CCR2 是在稳态和炎症条件下参与调节单核细胞迁移的最重要的趋化因子受体。水飞蓟宾可降低荷瘤动物骨髓间充质干细胞的 CCR2 表达,并通过对 4T1 荷瘤小鼠肿瘤微环境的骨髓间充质干细胞中 IL-10 的测定,证明水飞蓟宾可导致巨噬细胞免疫极化偏离 M1 表型^[31]。水飞蓟宾能降低 p65 NF- κ B (ser276, 38%; $P < 0.01$) 和 STAT-3 (ser727, 16%; $P < 0.01$) 在肿瘤细胞中的磷酸化,并且减少肺巨噬细胞数量,同时在肺癌 A549 细胞中能减少巨噬细胞向荷瘤肺的浸润,抑制其新生血管生成^[32]。

2.5 抑制 IL-6 的产生

IL-6 是多功能的细胞因子, TAMs、T 细胞、TAFs 及若干肿瘤细胞等都可产生 IL-6,它对生物体的分化、代谢、增殖和凋亡等各项生理活动过程都具有调控作用。IL-6 的高表达可能会导致正常的组织形态出现恶性转化,导致肿瘤的发生。在氧化偶氮甲烷和葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎相关肿瘤发生的小鼠模型中研究发现,从甘草中提取的异甘草素可通过抑制巨噬细胞中前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE₂) 和 IL-6 的产生来阻断 M2 巨噬细胞极化来调节肿瘤的发展^[33]。

2.6 上调一氧化氮(nitric oxide, NO)和诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)表达

从地黄中提取的秦皮乙素通过上调鼠类的巨噬细胞和淋巴细胞中 NO 和 iNOS 表达,增加巨噬细胞体内迁移及吞噬功能,诱导脾 LAK 细胞活性,从而调节小鼠的免疫功能^[34],亦可抑制 STAT3 磷酸化,降低 M2 巨噬细胞分化中 IL-10、MCP-1 和 TGF- β 1 表达以增强抗骨肉瘤 LM8 细胞的活性,其机制与 M2 巨噬细胞分化对 TAMs 的调节激活有关^[35]。

2.7 其他作用机制

白藜芦醇通过降低人单核巨噬细胞的 M2 极化来促进抗肿瘤作用。当白藜芦醇和肿瘤条件培养基联合治疗高迁移率族蛋白时,与仅用中药治疗组相比,作为 M2 表型标记之一的 IL-10 的分泌、癌细胞中 STAT3 的活化和肿瘤生长都显著降低^[36]。地榆皂苷 I/II 通过脾中的淋巴细胞增殖、细胞因子分泌增加和 TAMAs 吞噬能力的激活来刺激免疫系统^[37]。

研究显示,从柴胡中提取的柴胡皂苷 A 和柴胡

皂苷 D 具有独特的免疫调节功能,通过诱发巨噬细胞聚集、游走、吞噬,刺激 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞发挥免疫调节作用^[38-39]。柴胡皂苷 D 还可通过提高巨噬细胞的扩散能力和酸性磷酸酶的活性,增强体内免疫细胞的功能发挥免疫调节作用,还可促进 IL-2 的产生及其受体的表达^[40]。然而,研究显示柴胡皂苷 A 50 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt,从而抑制 T 淋巴细胞的增殖与活化,最终抑制 T 细胞发挥免疫功能^[41],亦有研究表明柴胡皂苷 A 对动物的胸腺有一定的抑制作用,可使机体的免疫功能下降^[42]。

3 对 T 细胞和 NK 细胞的调节

T 细胞主要分为 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞, CD4⁺ T 细胞又包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞等。恶性肿瘤细胞能分泌免疫抑制因子,促使 CD4⁺ T 淋巴细胞减少, CD8⁺ T 淋巴细胞增多, CD4⁺/CD8⁺ 下降^[43]。临床研究发现,多种中药都能促进 T 细胞的增殖与分化,改善 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的比例,提高机体抗肿瘤的能力。NK 细胞是机体重要的免疫细胞,不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生,能够识别靶细胞、杀伤介质。

3.1 抑制 IL-12 p70 的产生

IL-12 p70 作用于 NK 细胞和 T 细胞,诱导细胞因子的产生、增殖和细胞毒活性的增加,并发挥重要的促炎功能。花旗松苷 1~100 mmol/L 能显著抑制细胞因子 IL-12 p70 的分泌,并阻断 DCs 对脂多糖和脂磷壁酸的作用,从而抑制 DCs 介导的免疫反应^[44]。

3.2 抑制 MCP-1 的表达

虽然肿瘤或转基因细胞含有高表达的趋化因子 MCP-1,但在体外生长活性并无明显差异,而动物体内的成瘤实验却证实成瘤能力明显下降或消失,肿瘤生长缓慢,而浸润细胞数量可增加 2 倍以上^[45]。单核细胞的浸润过程可被中和 MCP-1 的抗体阻断,这就导致了肿瘤的形成和生长速度的加快。水飞蓟宾治疗的 TRAMP 小鼠药效实验表明其能抑制前列腺肿瘤中 MCP-1 的表达,从而增强 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的免疫监视功能^[10],还能增加肿瘤浸润性 T 细胞,延缓肿瘤生长和减少骨髓间充质干细胞的积累,增加 T 细胞的含量^[31]。

3.3 增强 IL-2 和 IFN- γ 的分泌

IL-2 是重要的免疫调节因子之一,能诱导 T 淋

巴细胞增殖、分化;可激活 NK 细胞提高其活性;能增强细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞毒性;能激活肿瘤浸润性淋巴细胞,促进其分泌细胞因子、表达对应受体;此外 IL-2 还能诱导产生肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、IFN、细胞集落刺激因子,通过协同作用加强 NK 细胞活性^[46]。IFN- γ 为 II 型干扰素,主要由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生。研究证明 IFN- γ 具有抑制多种肿瘤细胞生长的能力,尤其是对乳腺癌的治疗有着良好的作用。在 BALB/c 小鼠中,从穿心莲中提取的穿心莲内酯通过促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖来增强 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,从而抑制肿瘤生长^[47]。

3.4 H₂O₂ 和 Ca²⁺ 选择性积累

一些研究已经揭示了在恶性 T 细胞中用汉黄芩素治疗后产生 H₂O₂ 和 Ca²⁺ 超载作为抗肿瘤机制,与正常细胞相比,恶性淋巴细胞产生更高水平的超氧自由基,而汉黄芩素具有将超氧自由基转化为 H₂O₂ 的能力,导致 H₂O₂ 在恶性 T 细胞而不是正常 T 细胞中选择性积累,从而在恶性细胞中选择性诱导凋亡^[48]。

3.5 其他作用机制

T 细胞增殖:体外实验证明盐酸小檗碱 10~20 $\mu\text{g/mL}$ 可轻微增加 T 细胞对抗原的增殖反应,而质量浓度超过该水平会导致剂量相关性免疫抑制^[49];抑制免疫逃逸:儿茶素阻断 IFN- γ 激活的两面神激酶-蛋白激酶 C-delta-STAT1 通路,抑制吡啶胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 表达,纠正癌细胞免疫逃逸;改善免疫抑制环境:槲皮素可显著降低免疫抑制的调节性 T 细胞和 MDSCs,并且增加 DCs 上共刺激信号 (MHC II 类和 CD86) 的水平,表明这些 DCs 已成熟并被激活,可促进抗肿瘤 T 细胞活性和诱导细胞因子分泌,如 IL-12、IFN- γ ^[50]。

白藜芦醇下调癌细胞的 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶通路 (mammalian target of rapamycin, mTOR) ^[51-52]。抑制 PI3K 途径可激活 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞活性,增强抗癌免疫^[53]。白藜芦醇能够激活免疫细胞,选择性地诱导癌细胞死亡。调节性 T 细胞在实体瘤中大量存在,在调节免疫肿瘤微环境的稳态中起着关键作用,肿瘤微环境中调节性 T 细胞数量的增加与患者的生存结果呈负相关^[54]。

4 对 DCs 的调节

肿瘤微环境中的肿瘤浸润性 DCs 为不成熟的

DCs, 可以诱导免疫抑制, 具有抗原呈递功能紊乱、抑制细胞的内吞噬、异常活动等特点。研究发现中药单体成分可通过不同机制促进 DCs 成熟, 调控 DCs 的抗原呈递功能和抗肿瘤活性。

4.1 抑制 IL-12 和 TNF- α

IL-12 作用于 NK 细胞和 T 细胞, 诱导细胞因子的产生、增殖和细胞毒活性的增加, 并发挥重要的促炎功能。TNF- α 在体内外均可对一些肿瘤细胞或细胞系起杀伤作用, 大剂量 TNF- α 可引起恶病质, 患者呈进行性消瘦, 因而 TNF- α 又称恶病质素。从水飞蓟中提取的花旗素苷能显著抑制 IL-12 和 TNF- α 的产生, 从而对 DCs 介导的免疫反应发挥抑制作用^[44]。水飞蓟宾通过抑制 p38 蛋白激酶、细胞外调节蛋白激酶和 JNK, 对小鼠骨髓 DCs 的表型和功能成熟产生抑制作用, 其介导的抑制脂多糖刺激的 CD11c⁺ DCs 产生 IL-12 也可能有助于诱导免疫抑制状态^[55]。在体外和体内条件下均证明水飞蓟宾是 DCs 成熟的有效抑制剂。

4.2 增加共刺激信号水平

共刺激分子具有激活 T 细胞、赋予 T 细胞活化的第二信号, 并且参与 Th 细胞极化的作用。槲皮素和丙氨酸内酯联合使用诱导免疫原性细胞死亡释放的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 和钙网蛋白来激活 DCs, 并且极大地增加 DCs 上共刺激信号 (MHC II 类和 CD86) 的水平, 从而促进 DCs 成熟并激活, 增加 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞数量^[50]。

5 对 MDSCs 的调节

MDSCs 是骨髓来源的异质性细胞群, 主要是由 TAMs、中性粒细胞和 DCs 等不成熟的前体细胞构成, 具有很强的免疫抑制作用, 其在肿瘤微环境中大量存在, 是引起肿瘤免疫逃逸的重要细胞群体^[56]。MDSCs 在血液中增加, 并在肿瘤携带动物的肿瘤微环境中积累, 导致癌症中的免疫抑制。研究表明在小鼠乳腺癌 4T1 细胞模型中, 水飞蓟宾能显著抑制肿瘤生长, 瘤内细胞生化指标测定显示, 水飞蓟宾能降低 CCR2 在肿瘤浸润 MDSCs 中的表达, 对脾 MDSCs 中的 CCR2 表达无影响, 因此推测水飞蓟宾通过减少 MDSCs 的肿瘤趋向性, 从而抑制 4T1 细胞的生长^[31]。

6 对 VEC 的调节

血管生成即新血管的形成, 在肿瘤发展的早期是必需的, 它对肿瘤的扩张、发展和转移至关重要。

血管生成是一个复杂的过程, 涉及基底膜的降解、内皮细胞对基质的侵入、内皮细胞增殖、迁移并组织成毛细血管结构^[57]。

6.1 减少血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的分泌

VEGF 在血管的形成以及在肿瘤的生长和转移过程中起到重要作用。VEGF 是癌症血管生成的关键介质, 它刺激新血管的生长, 并使肿瘤获得生长所需的营养和氧气, 是正常和异常血管生成的关键调节因子^[58-59]。儿茶素^[60]、苦参碱^[61]和氧化苦参碱^[62]、白藜芦醇^[63]、水飞蓟宾^[64-65]、齐墩果酸^[66]、熊果酸^[67]、鞣花酸^[68]、汉黄芩苷^[69]、紫草素^[70]、柴胡皂苷 D^[71]、秦皮乙素^[35]和积雪草酸^[72]等单体成分通过降低 VEGF α 的 RNA 和蛋白表达, 以及抑制肝细胞生长因子受体/c-Met 基因等途径抑制 VEGF 的表达, 从而抑制多种肿瘤细胞的血管生成。

6.2 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与多种细胞生物学过程, 包括细胞生长、运动、代谢和血管生成以及凋亡^[73-74]。近来有研究表明绿原酸^[75]、大黄素^[76]、苦参碱^[77]、汉黄芩素^[48]和芹菜素^[78]等单体成分能够负向调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 在多种水平上抑制 VEC 的增殖和迁移, 并抑制血管的生成。

6.3 抑制 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的表达

MMPs 具有降解和重塑细胞外基质的作用, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[79]。研究发现, 盐酸小檗碱^[80]、大黄素^[76,81]、水飞蓟宾^[65]、槲皮素^[82]、木犀草素^[30,83]、穿心莲内酯^[47]和氧化苦参碱^[62]等中药单体成分能够下调 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的表达来抑制 VEC 的活性, 降低微血管密度。

6.4 其他作用机制

癌细胞中 IL-8 的过表达会促进血管生成, 小檗碱通过抑制 p38 蛋白激酶、ERK1/2 和 JNK 信号通路, 在体外和体内均显著降低胃腺癌 MGC 803 细胞中 IL-8 的分泌, 从而抑制新生血管的生成^[84]。从桃儿七的根和根茎中提取的鬼臼毒素通过破坏细胞内微管的稳定性而显著抑制各种癌细胞的生长^[85]。从黄连中提取的药根碱在体内和体外抑制了黑色素瘤 C8161 细胞中血管内皮钙黏蛋白基因的表达, 从而抑制血管生成, 血管内皮钙黏蛋白是肿瘤血管生成拟态和血管生成的关键蛋白^[86]。

天然来源中药单体成分对肿瘤微环境组成细胞的作用机制见表 1。

表 1 天然来源中药单体成分对肿瘤微环境组成细胞的作用机制

Table 1 Mechanism of natural Chinese medicine monomer components on tumor microenvironment cells

活性成分	实验细胞	肿瘤微环境							文献
		TAFs	TAMs	T 细胞	NK 细胞	DCs	MDSCs	VEC	
小檗碱	colon 26/clone 20 细胞	上调脂肪组织中蛋白和 mRNA 水平	—	—	—	—	—	降低 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 表达	6,53
	MGC 803、AGS 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 IL-8 的表达	84
水飞蓟宾	前列腺癌 PCA 细胞	抑制免疫细胞募集和成纤维细胞活化	—	增强其免疫监视功能	增强其免疫监视功能	—	—	—	10
	4T1 细胞	—	巨噬细胞免疫极化偏离肿瘤微环境中的 M1 表型	增加 T 细胞数量	—	—	减少 MDSCs 积聚	—	31
	肺癌 SHP-77、A549 细胞	—	减少巨噬细胞数量, 抑制其向荷瘤肺的浸润	—	—	—	—	上调血管生成素 (angiopoietin-2, Ang-2) 和酪氨酸激酶受体-2	32
	DCs	—	—	—	—	抑制 p38 激酶、ERK1/2 和 JNK	—	—	55
	白血病 K562、KCL22 细胞	—	—	—	—	—	—	Kip1/p2、Cip1/p21、p53、p21 和 p27 强烈的 G ₁ 期阻滞, 诱导生长抑制	87
	肺癌细胞	—	—	—	—	—	—	降低肺癌组织中 VEGF、诱导型 iNOS 和环氧合酶-2 的表达	64
	人脐静脉内皮 HUVEC 细胞	—	—	—	—	—	—	降低 MMP-2 的表达	65
槲皮素	NIH3T3 细胞	显著抑制活化成纤维细胞中 Wnt16 的表达	—	—	—	—	—	抑制血管生成和内皮细胞增殖	20
	4T1 细胞	—	—	促进免疫细胞成熟和活化、抑制免疫细胞的免疫抑制	数量增加	免疫原性细胞释放的 HMGB1 和钙网蛋白可激活 DCs	MDSCs 显著减少	—	50
	人胶质母细胞瘤 U251 细胞	—	—	—	—	—	—	下调 VEGFA、MMP-9 和 MMP-2 蛋白表达	82
绿原酸	BALB/c-EMT-6 小鼠细胞	—	改善 IL-2R 和 IFN- γ 等免疫因子的表达、活化	促进 NFATc2 和 NFATc3 基因的表达, 活化 T 细胞	促进增殖	—	—	—	25
	人肾癌 A498 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	75
洋葱素 A		—	抑制 CD163 的表达	—	—	—	—	—	26-27

续表 1

活性成分	实验细胞	肿瘤微环境							文献
		TAFs	TAMs	T 细胞	NK 细胞	DCs	MDSCs	VEC	
大黄素	4T1、EO771 细胞	—	降低 STAT6 磷酸化和 C/EBP β 表达、抑制募集和 M2 极化	—	—	—	—	抑制血管生成	28
		—	—	—	—	—	—	降低 MMP-2 和 MMP-9 表达; 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	76
	SW480、SW620 细胞	—	—	—	—	—	—	降低MMP-2和MMP-9的表达	81
木犀草素	乳腺癌 MCF-7 细胞	—	抑制巨噬细胞中的 JNK	—	—	—	—	抑制 VEGF 的分泌和信号转导	30
	前列腺癌 PC3 细胞, A549 细胞	—	降低 M2 相关基因的表达	—	—	—	—	降低VEGF水平、抑制微血管密度、抑制MMP-2、MMP-9和IL-8的表达	83
异甘草素	单核巨噬 RAW 264.7 细胞	—	下调 PEG2 和 IL-6 以来阻断 M2 巨噬细胞极化	—	—	—	—	—	33
秦皮乙素	LM8 细胞	—	上调NO和iNOS表达, 增加巨噬细胞体内迁移及吞噬	—	—	—	—	抑制 LM8 细胞中转化生长因子 TGF- β 和 VEGF 的表达	34-35
白藜芦醇	T74D 细胞	抑制细胞周期蛋白	抑制 M2 极化	抑制 PI3K 通路、激活 CD8 ⁺ 细胞毒性 T 细胞活性	—	—	—	抑制分泌 IL-8/CXCL8 和 VEGF	36,63
地榆皂苷 I/II	A549 细胞	—	激活巨噬细胞的吞噬 / 能力	—	—	—	—	抗血管生成	37
柴胡皂苷	肝癌 SMMC-7721 细胞	—	提高巨噬细胞的扩散能力和酸性磷酸酶的活性	刺激 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞发挥免疫调节作用	—	—	—	抑制VEGF和Ang-2的表达来抑制肝癌血管的生成	40,71
花旗素苷	DCs	防止小鼠成纤维细胞死亡	—	抑制IL-12的产生; 抑制TNF- α	抑制 IL-12 p70 的产生	抑制 DCs 反应	—	—	44
穿心莲内酯	MCF-7 细胞, K562 细胞	—	—	可通过增加 IL-2 的分泌, 刺激细胞毒性 T 淋巴细胞的产生	促进增殖	—	—	诱导肿瘤抑制蛋白 p53 和 p21 的表达	47
汉黄芩素	MCF-7 细胞	—	—	诱导恶性 T 细胞凋亡	—	—	—	通过 PTEN/PI3K/Akt 轴显著抑制 H ₂ O ₂ 诱导的血管生成	48
儿茶素	急性粒细胞白血病 HL-60 细胞	—	—	—	—	—	—	降低 VEGF α 的 RNA 和肽水平	39
	乳腺癌、宫颈癌和肝癌细胞	—	—	抑制 IDO 的表达	—	—	—	抑制血管生成	60
紫草素	恶性黑色素瘤 A375 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 VEGF 介导的肿瘤血管的再生、转移及新血管的形成	70

续表 1

活性成分	实验细胞	肿瘤微环境							文献
		TAFs	TAMs	T 细胞	NK 细胞	DCs	MDSCs	VEC	
苦参碱	A549 细胞	—	—	—	—	—	—	减少 VEGF 的分泌	61
	MCF-7/ADR 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 PI3K/Akt 信号通路	77
氧化苦参碱	胰腺癌 PANC-1 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 VEGF 的表达和 MMP-2、MMP-9 的分泌	62
齐墩果酸、熊果酸和马利酸	肝癌 Hep3B、Huh7、HA22T 细胞	—	调节小鼠巨噬细胞中 iNOS、TNF- α 的基因表达及释放影响巨噬细胞对肿瘤的杀伤作用	—	—	—	—	抑制 HIF-1 α 在 3 种细胞系中的表达; 降低 VEGF 和 IL-8 的产生和表达	66
熊果酸	SW480、Lovo 细胞	—	—	—	—	—	—	降低 MMP-9、VEGF 的表达	67
鞣花酸	膀胱癌 T24、UM-UC-3、5637 和 HT-1376 细胞	—	—	—	—	—	—	降低 VEGFR-2 的表达	68
汉黄芩苷	MCF-7 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 Wnt/ β -Catenin 通路; 抑制 VEGF 表达	69
积雪草酸	神经胶质瘤细胞	—	—	—	—	—	—	抑制 EGFR2 激酶	72
芹菜素	人前列腺癌 PC3-M 细胞	—	—	—	—	—	—	通过 PI3K/Akt/p70S6K1 和 HDM2/p53 途径下调缺氧诱导因子-1 α 和 VEGF 的表达	78
鬼臼毒素	MCF-7 细胞, 肺癌 LXFL529L 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制微管蛋白聚合	85
药根碱	C8161 细胞	—	—	—	—	—	—	抑制肿瘤血管生成拟态和血管内皮钙黏蛋白的表达	86
葛根素	4T1 细胞	抑制 ROS 的生成以抑制 TGF- β 诱导纤维化	—	—	—	—	—	—	23

—: 无数据

—: no data

7 结语

目前通过中药单体成分对肿瘤微环境的调节来抑制肿瘤的发生与发展受到越来越多的关注。不同的中药单体成分具有多种生物学功能, 直接或间接地影响肿瘤微环境细胞, 大量的体外实验证明中药单体为改善肿瘤免疫及非免疫微环境提供了多种治疗选择, 随着中药单体成分以及肿瘤免疫学等相关的研究越来越成熟, 肿瘤微环境中的各种相关组分可能会成为未来中药治疗肿瘤的新靶点。

尽管如此, 中药单体成分在改善肿瘤微环境研究中仍处于初级起步阶段, 存在以下问题: (1) 作用机制有待深入研究。有效单体组分抗肿瘤的作用机制需要更深入、全面的研究, 特别是其在中药成分结构分类与药理作用相关性、亚细胞水平的作用

靶点、对免疫微环境的调节通路^[50]等方面; (2) 中药配伍优势有待开发。中药药效的发挥, 最大的优势在于多成分、多靶点的协同作用, 然而目前中药单体的研究大多针对一种成分或该成分与化疗药物联用进行研究, 不能充分体现在中医药理论指导下的药物配伍优势, 因此不能充分体现单体成分相较于常规化疗药物的优势; (3) 成药性有待解决。中药单体成分具有成药性差(难溶性、膜渗透性低、治疗窗窄、稳定性差)、药动学行为不理想(生物利用度低、半衰期短、清除率高)等不足, 以上问题严重限制了其临床应用^[88]; (4) 靶向纳米制剂有待开发。靶向纳米制剂具有提高肿瘤部位药物聚集、降低正常组织药物分布, 有效靶向至组织、细胞、细胞器的功能^[89-90], 中药单一或多成分协同包载的

靶向纳米制剂的开发有利于进一步提高减毒增效的生物学效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Albini A, Sporn M B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(2): 139-147.
- [2] Huang L, Xu A, Liu S, *et al.* Cancer-associated fibroblasts in digestive tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17804-17818.
- [3] Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [4] Hanahan D, Coussens L M. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322.
- [5] Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: Interactions with the tumor stroma [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(8): 1324-1331.
- [6] Tan W, Li Y B, Chen M W, *et al.* Berberine hydrochloride: Anticancer activity and nanoparticulate delivery system [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6: 1773-1777.
- [7] McAnulty R J. Fibroblasts and myofibroblasts: Their source, function and role in disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(4): 666-671.
- [8] Kendall R T, Feghali-Bostwick C A. Fibroblasts in fibrosis: Novel roles and mediators [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 123.
- [9] Cheng Y F, Wang K, Ma W, *et al.* Cancer-associated fibroblasts are associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma after surgery [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1896-1903.
- [10] Ting H, Deep G, Kumar S, *et al.* Beneficial effects of the naturally occurring flavonoid silibinin on the prostate cancer microenvironment: Role of monocyte chemotactic protein-1 and immune cell recruitment [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(6): 589-599.
- [11] Liu X H, Li G S, Zhu H, *et al.* Beneficial effect of berberine on hepatic insulin resistance in diabetic hamsters possibly involves in SREBPs, LXR α and PPAR α transcriptional programs [J]. *Endocr J*, 2010, 57(10): 881-893.
- [12] Carter J C, Church F C. Obesity and breast cancer: The roles of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *PPAR Res*, 2009, 2009: 345320.
- [13] Chen Y F, Li Y, Wang Y W, *et al.* Berberine improves free-fatty-acid-induced insulin resistance in L6 myotubes through inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma and fatty acid transferase expressions [J]. *Metabolism*, 2009, 58(12): 1694-1702.
- [14] Iizuka N, Hazama S, Yoshimura K, *et al.* Anticachectic effects of the natural herb *Coptidis rhizoma* and berberine on mice bearing colon 26/clone 20 adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(2): 286-291.
- [15] Webber J, Steadman R, Mason M D, *et al.* Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9621-9630.
- [16] Webber J P, Spary L K, Sanders A J, *et al.* Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes [J]. *Oncogene*, 2015, 34(3): 290-302.
- [17] Giusti I, di Francesco M, D'Ascenzo S, *et al.* Ovarian cancer-derived extracellular vesicles affect normal human fibroblast behavior [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8): 722-734.
- [18] Suh J, Kim D H, Surh Y J. Resveratrol suppresses migration, invasion and stemness of human breast cancer cells by interfering with tumor-stromal cross-talk [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 643: 62-71.
- [19] Niehrs C, Acebron S P. Mitotic and mitogenic Wnt signalling [J]. *EMBO J*, 2012, 31(12): 2705-2713.
- [20] Hu K L, Miao L, Goodwin T J, *et al.* Quercetin remodels the tumor microenvironment to improve the permeation, retention, and antitumor effects of nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4916-4925.
- [21] Meitzler J L, Antony S, Wu Y Z, *et al.* NADPH oxidases: A perspective on reactive oxygen species production in tumor biology [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(17): 2873-2889.
- [22] Son B, Kwon T, Lee S, *et al.* CYP2E1 regulates the development of radiation-induced pulmonary fibrosis via ER stress- and ROS-dependent mechanisms [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(5): L916-L929.
- [23] Xu H, Hu M, Liu M, *et al.* Nano-puerarin regulates tumor microenvironment and facilitates chemo-and immunotherapy in murine triple negative breast cancer model [J]. *Biomaterials*, 2020, 235: 119769.
- [24] 孙桂芝. 扶正培本系列方药在胃癌综合治疗中的应用 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(6): 553-555.
- [25] Kang T Y, Yang H R, Zhang J, *et al.* The studies of chlorogenic acid antitumor mechanism by gene chip detection: The immune pathway gene expression [J]. *J Anal Methods Chem*, 2013, 2013: 617243.
- [26] Qian B Z, Pollard J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51.
- [27] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and

- cancer: Balance, tolerance, and diversity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-237.
- [28] Jia X M, Yu F, Wang J F, *et al.* Emodin suppresses pulmonary metastasis of breast cancer accompanied with decreased macrophage recruitment and M2 polarization in the lungs [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(2): 291-302.
- [29] Selvi R B, Swaminathan A, Chatterjee S, *et al.* Inhibition of p300 lysine acetyltransferase activity by luteolin reduces tumor growth in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) xenograft mouse model [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43806-43818.
- [30] Lin Y, Shi R X, Wang X, *et al.* Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(7): 634-646.
- [31] Forghani P, Khorramizadeh M R, Waller E K. Silibinin inhibits accumulation of myeloid-derived suppressor cells and tumor growth of murine breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(2): 215-224.
- [32] Tyagi A, Singh R P, Ramasamy K, *et al.* Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: Modulation of angiogenesis by macrophage-associated cytokines and nuclear factor-kappaB and signal transducers and activators of transcription 3 [J]. *Cancer Prev Res*, 2009, 2(1): 74-83.
- [33] Zhao H X, Zhang X H, Chen X W, *et al.* Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(3): 311-321.
- [34] Leung K N, Leung P Y, Kong L P, *et al.* Immunomodulatory effects of esculetin (6,7-dihydroxycoumarin) on murine lymphocytes and peritoneal macrophages [J]. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(3): 181-188.
- [35] Kimura Y, Sumiyoshi M. Antitumor and antimetastatic actions of dihydroxycoumarins (esculetin or fraxetin) through the inhibition of M2 macrophage differentiation in tumor-associated macrophages and/or G₁ arrest in tumor cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 115-125.
- [36] Sun L W, Chen B N, Jiang R, *et al.* Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing M2-like polarization of tumor associated macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2017, 311: 86-93.
- [37] Jang E, Inn K S, Jang Y P, *et al.* Phytotherapeutic activities of *Sanguisorba officinalis* and its chemical constituents: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(2): 299-318.
- [38] Nielsen S R, Schmid M C. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9624760.
- [39] Wang S, Hu Z, Wang X L, *et al.* 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(9): 2125-2133.
- [40] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 203-208.
- [41] He D, Wang H Y, Xu L, *et al.* Saikosaponin-a attenuates oxidized LDL uptake and prompts cholesterol efflux in THP-1 cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6): 510-518.
- [42] Zhang F, Chen L, Jin H H, *et al.* Activation of Fas death receptor pathway and Bid in hepatocytes is involved in saikosaponin D induction of hepatotoxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 41: 8-13.
- [43] 王志刚. 外周血 T 细胞亚群检测在恶性肿瘤中的价值 [J]. *中外医疗*, 2012, 31(5): 19-20.
- [44] Kim Y J, Choi S E, Lee M W, *et al.* Taxifolin glycoside inhibits dendritic cell responses stimulated by lipopolysaccharide and lipoteichoic acid [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(11): 1465-1472.
- [45] 王青青, 曹雪涛. 肿瘤的趋化因子基因治疗 [J]. *中国肿瘤*, 2001, 10(10): 582-583.
- [46] 周凤举. 重组人白介素-2 治疗恶性肿瘤研究进展 [J]. *河北医药*, 2016, 38(8): 1250-1252.
- [47] Islam M T, Ali E S, Uddin S J, *et al.* Andrographolide, a diterpene lactone from *Andrographis paniculata* and its therapeutic promises in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 129-145.
- [48] Huynh D L, Sharma N, Kumar Singh A, *et al.* Anti-tumor activity of wogonin, an extract from *Scutellaria baicalensis*, through regulating different signaling pathways [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(1): 15-40.
- [49] Ivanovska N, Philipov S, Hristova M. Influence of berberine on T-cell mediated immunity [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1999, 21(4): 771-786.
- [50] Zhang J, Shen L M, Li X, *et al.* Nanoformulated codelivery of quercetin and alantolactone promotes an antitumor response through synergistic immunogenic cell death for microsatellite-stable colorectal cancer [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12511-12524.
- [51] Zeng Y H, Zhou L Y, Chen Q Z, *et al.* Resveratrol inactivates PI3K/Akt signaling through upregulating BMP7 in human colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 456-464.
- [52] Jiang H, Shang X, Wu H T, *et al.* Resveratrol downregulates PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human U251 glioma cells [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2009, 8(1): 25-33.

- [53] Carnevali L S, Sinclair C, Taylor M A, *et al.* PI3K α/δ inhibition promotes anti-tumor immunity through direct enhancement of effector CD8⁺ T-cell activity [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 158.
- [54] Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: Role and therapeutic targeting [J]. *Vaccines*, 2016, 4(3): E28.
- [55] Lee J S, Kim S G, Kim H K, *et al.* Silibinin polarizes Th1/Th2 immune responses through the inhibition of immunostimulatory function of dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2): 385-397.
- [56] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174.
- [57] Handsley M M, Edwards D R. Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(6): 849-860.
- [58] Ferrara N, Gerber H P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.
- [59] 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.
- [60] 周洁, 龚正礼, 张凯, 等. 儿茶素及其衍生物抗癌研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2510-2518.
- [61] Zhang Y, Zhang H, Yu P F, *et al.* Effects of matrine against the growth of human lung cancer and hepatoma cells as well as lung cancer cell migration [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(3): 191-200.
- [62] Yu P F, Liu Q, Liu K, *et al.* Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NF- κ B signaling [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(3): 219-229.
- [63] Yan Y, Zhou C C, Li J, *et al.* Resveratrol inhibits hepatocellular carcinoma progression driven by hepatic stellate cells by targeting Gli-1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434(1/2): 17-24.
- [64] Singh R P, Deep G, Chittezhath M, *et al.* Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(12): 846-855.
- [65] Mokhtari M J, Motamed N, Shokrgozar M A. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate adenocarcinoma (PC-3) cell line [J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(8): 888-892.
- [66] Lin C C, Huang C Y, Mong M C, *et al.* Antiangiogenic potential of three triterpenic acids in human liver cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(2): 755-762.
- [67] Prasad S, Yadav V R, Sung B, *et al.* Ursolic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in an orthotopic nude mouse model by targeting multiple cell signaling pathways: Chemosensitization with capecitabine [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4942-4953.
- [68] Ceci C, Tentori L, Atzori M G, *et al.* Ellagic acid inhibits bladder cancer invasiveness and *in vivo* tumor growth [J]. *Nutrients*, 2016, 8(11): E744.
- [69] Huang Y J, Zhao K, Hu Y, *et al.* Wogonoside inhibits angiogenesis in breast cancer via suppressing Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(11): 1598-1612.
- [70] Lee H J, Lee H J, Magesh V, *et al.* Shikonin, acetylshikonin, and isobutyrylshikonin inhibit VEGF-induced angiogenesis and suppress tumor growth in lewis lung carcinoma-bearing mice [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(11): 1681-1688.
- [71] 和水祥, 朱占芳, 卢新兰, 等. 柴胡皂苷 d 对肝癌细胞 VEGF 和 Ang-2 表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(12): 1233-1236.
- [72] Jing Y, Wang G, Ge Y, *et al.* Synthesis, anti-tumor and anti-angiogenic activity evaluations of asiatic acid amino acid derivatives [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 7309-7324.
- [73] Moritz A, Li Y, Guo A L, *et al.* Akt-RSK-S6 kinase signaling networks activated by oncogenic receptor tyrosine kinases [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(136): ra64.
- [74] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo A M. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2278-2287.
- [75] Wang X K, Liu J H, Xie Z X, *et al.* Chlorogenic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in A498 human kidney cancer cells via inactivating PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1100-1109.
- [76] 丁艳, 黄志华. 大黄素的抗肿瘤作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1272-1274.
- [77] Zhou B G, Wei C S, Zhang S, *et al.* Matrine reversed multidrug resistance of breast cancer MCF-7/ADR cells through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3885-3891.
- [78] Mirzoeva S, Kim N D, Chiu K, *et al.* Inhibition of HIF-1 α and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cells [J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(9): 686-700.
- [79] Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research [J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(5): 290-308.
- [80] Kim S, Kim Y, Kim J E, *et al.* Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(5): 340-347.
- [81] Pooja T, Karunakaran D. Emodin suppresses Wnt signaling

- in human colorectal cancer cells SW480 and SW620 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 742: 55-64.
- [82] Liu Y, Tang Z G, Yang J Q, *et al.* Low concentration of quercetin antagonizes the invasion and angiogenesis of human glioblastoma U251 cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4023-4028.
- [83] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, *et al.* Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612.
- [84] Li H L, Wu H, Zhang B B, *et al.* MAPK pathways are involved in the inhibitory effect of berberine hydrochloride on gastric cancer MGC 803 cell proliferation and IL-8 secretion *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1430-1438.
- [85] Wang J, Long L, Chen Y Z, *et al.* Design, synthesis and antineoplastic activity of novel hybrids of podophyllotoxin and indirubin against human leukaemia cancer cells as multifunctional anti-MDR agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(10): 1817-1824.
- [86] Liu R F, Cao Z F, Pan Y Y, *et al.* Jatrorrhizine hydrochloride inhibits the proliferation and neovascularization of C8161 metastatic melanoma cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(7): 667-676.
- [87] Noori-Daloui M R, Saffari M, Raoofian R, *et al.* The multidrug resistance pumps are inhibited by silibinin and apoptosis induced in K562 and KCL22 leukemia cell lines [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(5): 575-580.
- [88] Zheng X, Wu F, Lin X, *et al.* Developments in drug delivery of bioactive alkaloids derived from traditional Chinese medicine [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 398-416.
- [89] Zhang J, Zhang P, Zou Q, *et al.* Co-delivery of gemcitabine and paclitaxel in cRGD-modified long circulating nanoparticles with asymmetric lipid layers for breast cancer treatment [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): E2906.
- [90] Madni A, Rehman S, Sultan H, *et al.* Mechanistic approaches of internalization, subcellular trafficking, and cytotoxicity of nanoparticles for targeting the small intestine [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 22(1): 3.

[责任编辑 崔艳丽]