

黄芩苷与黄芩素对结直肠癌多重调控作用的研究进展

王佳梅¹, 易 璐¹, 李雪珂^{1,2}, 吴紫红¹, 彭家园¹, 由凤鸣^{1,3}, 肖 冲^{1,2*}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学肿瘤学教研室, 四川 成都 610072

3. 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610072

摘 要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的全球患病率日益增加, 尽管相关治疗研究取得了一定进展, 但由于存在耐药、有效率低等问题, 结直肠癌的死亡率仍位居前 3。越来越多的证据表明, 黄芩的提取物黄芩苷及黄芩素作为新型小分子抑制剂, 不仅具有良好的抗 CRC 作用, 且不易诱导癌细胞产生耐药性。对黄芩苷及黄芩素这 2 种黄酮类化合物在 CRC 治疗中的研究现状进行系统综述, 回顾和讨论了其在抑制癌细胞增殖及侵袭转移、诱导癌细胞死亡、调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)等方面的潜在作用及相关机制, 以期为 CRC 的治疗方案提供新思路。

关键词: 黄芩苷; 黄芩素; 结直肠癌; 细胞凋亡; 作用机制

中图分类号: R286.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)02-0742-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.034

Research progress of multiple regulatory effects of baicalin and baicalein on colorectal cancer

WANG jiaimei¹, YI Lu¹, LI Xueke^{1,2}, WU Zihong¹, PENG Jiayuan¹, YOU Fengming^{1,3}, XIAO Chong^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072, China

2. Department of Oncology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072, China

3. Cancer Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610072, China

Abstract: The prevalence of colorectal cancer (CRC) is increasing globally, and despite some advances were got in related treatments, CRC still ranks among the top three in terms of mortality rate due to the problems of drug resistance and low efficiency. There is increasing evidence that baicalin and baicalein, extracts of the traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis*, as novel small-molecule inhibitors, not only have good anticorectal cancer effects, but also are not easy to induce drug resistance in cancer cells. In this paper, a systematic review of the current research status of baicalin and baicalein, two flavonoids, in the treatment of colorectal cancer was presented, reviewing and discussing their potential roles and related mechanisms in inhibiting the proliferation and invasion and metastasis of cancer cells, inducing the death of cancer cells, and regulating the tumour microenvironment (TME), with the aim of providing new ideas for the therapeutic protocols of CRC.

Key words: baicalin; baicalein; colorectal cancer; apoptosis; mechanism of action

随着生活环境以及饮食结构的改变, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率逐年上升^[1]。根据最新数据, 从 1990~2019 年, 结直肠癌患病人数增加了 1 倍多, 成为继肺癌、乳腺癌后发病率第 3 的恶性肿瘤, 并以 9.4% 的高死亡率稳居癌症疾病第 2 位, 严重危害全球人类的生命健康^[2-5]。目前以化疗为主的干预手段存在诱发耐药性、骨髓抑制及胃肠

道不良反应等, 且未能解决 CRC 高发病率和高死亡率问题。小分子化合物因作用靶点多、疗效佳且不良反应低、不易诱发耐药等优势, 已成为癌症治疗用药的重要选择, 因此, 寻找有效的小分子抑制剂已成为 CRC 治疗的迫切临床需求。

黄芩苷(C₂₁H₁₈O₁₁)和黄芩素(C₁₅H₁₀O₅)是黄芩干燥根茎中的主要活性成分, 均属于黄酮类化

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 四川省科技厅自然科学基金青年项目(2023NSFSC1830)

作者简介: 王佳梅, 硕士研究生, 研究方向为中医肿瘤学。E-mail: wjm1816@163.com

*通信作者: 肖 冲, 博士后, 研究方向为中医肿瘤学。E-mail: xiaochong@stu.cdutcm.edu.cn

合物^[6]。两者结构相似,经人体肠道代谢后可在体内相互转化,黄芩素通过葡萄糖醛酸转移酶(glycosyltransferase, UGT)结合 1 分子葡萄糖醛酸生成黄芩苷,而后者可在葡萄糖醛酸糖苷酶(glucuronidase, GUS)水解作用下还原为前者^[7-8]。近年来的证据表明黄芩苷及黄芩素在抑制癌细胞增殖及侵袭转移、诱导癌细胞死亡、调节肿瘤微环境等方面发挥重要作用^[9-10],具有多途径、多层次、多靶点的抗结直肠癌活性,有潜力成为结直肠癌治疗的新药。

目前黄芩苷及黄芩素抗结直肠癌的作用机制尚缺乏系统性论述,故本文回顾和讨论了这 2 种黄酮类化合物抗结直肠癌的潜在分子机制及相关信号通路,并论述了黄芩苷及黄芩素辅助化疗的可行性策略以及未来研究的展望,以期促进黄芩素及黄芩苷抗结直肠癌的临床转化,为结直肠癌患者的治疗的潜在临床干预措施、提高其生存质量和远期生存率的治疗方案提供参考。

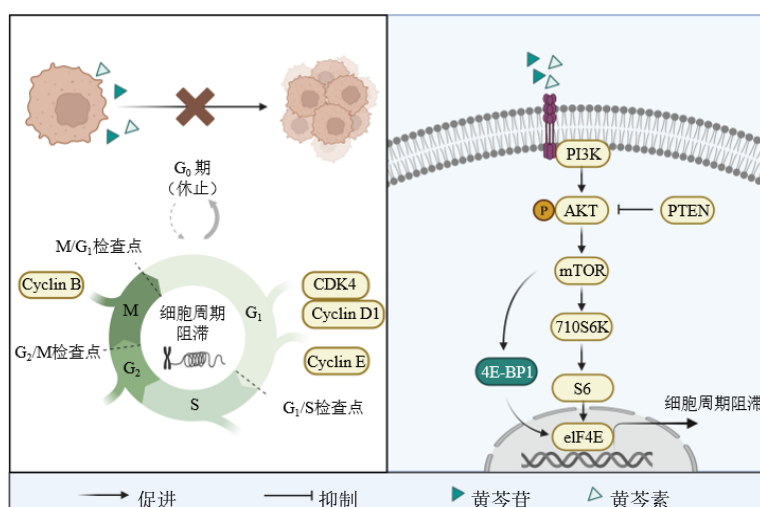
1 抑制细胞增殖

细胞周期严重失控使得肿瘤细胞异常增殖,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/磷酸激酶 B(protein kinase B, AKT)是介导细胞增殖的关键通路,且哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可增强蛋白质翻译, Hedgehog 信号通路激活促进 CRC 细胞干性的形成及肿瘤球的自我更新能力并诱导耐药,上述机制均与肿瘤细胞生长密切相关^[11-13]。黄

芩素与黄芩苷可通过不同的生物学机制导致细胞周期阻滞、细胞干性降低从而抑制 CRC 细胞增殖,发挥抗结直肠癌的作用。

1.1 阻滞细胞周期

细胞周期与细胞增殖密切相关,而肿瘤的发生原因之一则是细胞周期不受调控^[14]。研究发现^[10, 15-21],黄芩苷及黄芩素处理后处于 G₁ 期和 S 期的结直肠癌细胞比例增加,同时检测到细胞周期蛋白 D1/E1/B1(cyclin D1/E1/B1)、p-AKT、埃兹蛋白(Ezrin)以及周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)的表达降低,表明黄芩苷与黄芩素可将结直肠癌细胞周期阻滞于 G₁ 期阻断细胞增殖。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)与细胞 DNA 合成关系密切,在细胞增殖的启动上起重要作用,是反映细胞增殖状态的良好指标。研究发现黄芩素降低了结直肠癌细胞中 PCNA 的表达^[22]。随着研究的深入,发现 mTOR 信号通路在肿瘤细胞中过度活化,同时检测到黄芩素与黄芩苷处理后 AKT 表达降低,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、核糖体蛋白 S6 激酶 p70S6K、核糖体蛋白 S6、真核起始因子 4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E)表达下调,真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1)表达上调,表明两者通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,导致细胞周期所需酶活性下降,从而阻滞细胞周期发挥抗结直肠作用^[20, 23],见图 1。



黄色方框为表达下调,绿色方框为表达上调,下图同。

Boxes in yellow indicate downregulation of expression and boxes in green indicate upregulation of expression, same as below Figs.

图 1 黄芩苷和黄芩素阻滞细胞周期的作用机制

Fig. 1 Mechanism of cell cycle blockade by baicalin and baicalein

1.2 抑制细胞干性

细胞干性在肿瘤细胞转移、耐药以及复发中起着重要作用^[24-25]。黄芩苷以浓度依赖方式抑制了结直肠癌干细胞球的形成,同时检测到 CD44、CD2、SRY-box 转录因子 4 (SRY-box transcription factor 4, SOX4), 八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4) 和转录因子 Nanog 等^[17]干细胞标志蛋白水平降低,表明黄芩苷可能抑制结直肠癌细胞干性从而抑制细胞增殖。进一步研究发现黄芩苷处理后结直肠癌细胞中音猬因子 (sonic hedgehog, SHH)、G 蛋白偶联受体 (smoothened, SMO) 以及胶质瘤相关同源物-1 (glioma-associated homologue-1, Gli1) 相关蛋白的表达水平受到抑制,融合同源物抑制因子 (suppressor of fused homolog, SUFU) 蛋白的表达水平升高,提示黄芩苷可能通过抑制结直肠癌细胞中 Hedgehog 通路下调肿瘤细胞干性,从而发挥抑制细胞生长的作用^[26]。

2 诱导细胞死亡

越来越多研究表明,程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 是抑制结直肠癌进展的重要途径,依赖于特定的分子信号传导,同时这种途径可以通过药理学或遗传学手段调控^[27-28]。而黄芩苷与黄芩素可通过促进凋亡、自噬、坏死和铁死亡诱导结直肠癌细胞死亡^[29]。

2.1 诱导细胞凋亡

在人体凋亡的调控中,当 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 等促凋亡蛋白表达大于抗凋亡蛋白表达时,可启动内源性的线粒体凋亡途径引起线粒体外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 从而细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放,最终与凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 形成复合物,募集含半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase) 家族中的 Caspase-9,蛋白水解激活下游 Caspase-3 以执行凋亡^[30-31]。黄芩苷与黄芩素处理后结直肠癌凋亡细胞计数明显上升,研究人员在镜下观察到黄芩苷与黄芩素作用于结直肠癌细胞后,染色质高度凝聚,细胞核碎裂,同时检测到线粒体膜电位显著丧失,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平上调^[32]。通过进一步检测发现 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein,

XIAP)、Bcl-2、和核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等抑制凋亡蛋白表达下降, Caspase-3、Caspase-9 和 DNA 修复酶-1 (poly ADP-ribose polymerase-1, Parp-1) 等促凋亡蛋白表达升高,证实黄芩苷与黄芩素可通过调控凋亡相关蛋白表达的平衡进而发挥抗结直肠癌作用^[15, 32-34]。

研究亦发现^[16, 26, 35],黄芩素与黄芩苷加入结直肠癌细胞后,促使细胞核凝集、固缩、形成凋亡小体,同时检测到肿瘤蛋白 p53 (tumor protein 53, TP53)、肿瘤蛋白 p53 结合蛋白 2 (tumor protein 53 binding protein 2, TP53BP2)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 以及下游 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 活性呈剂量相关性升高,肿瘤坏死因子受体 10B (tumor necrosis factor receptor superfamily 10B, TNFRSF10B) 的表达下调,进而启动外源性的死亡受体途径^[20-21]。Wang 等^[21]除检测到上述结果外,还发现促凋亡蛋白 Bax 表达上调,表明外源性的死亡受体途径与内源性凋亡途径存在联系。Yang 等^[17]研究检测到黄芩苷处理后仅 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 以及 Parp-1 的磷酸化水平升高,而 TP53 蛋白水平没有显著变化,表明黄芩苷可能通过非 P53 依赖途径诱导结直肠癌细胞凋亡,但这与 Wang 等^[21]的研究检测结果相反,推测可能与实验所用的结直肠癌细胞类型不同对药物敏感性存在差异有关。随着人工智能计算机技术在医学中的发展,研究人员通过计算机建模发现黄芩素与 Caspase-3 活性位点的 Ser251 和 Asp253 残基形成氢键,且通过羟基与 Caspase-9 的 Leu227 和 Asp228 残基形成氢键从而增强两者活性启动凋亡程序^[36]。

上述凋亡机制的启动可受多种信号通路以及基因调控。PI3K、AKT、糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的 mRNA 表达及磷酸化水平可影响 Hedgehog 信号通路下游 Gli1 等的表达,黄芩苷处理结直肠癌后 PI3K、AKT、GSK-3 β 的 mRNA 表达以及磷酸化水平被抑制,进而结直肠癌细胞凋亡,但在使用通路抑制剂 (LY294002) 后该效应减弱,同时可检测到 SHH、SMO 以及 Gli1 相关 mRNA 和蛋白表达降低, SUFU mRNA 和蛋白的表达水平升高,表明其抗结直肠癌作用可能是通过影响 PI3K/AKT/GSK-3 β 以及 Hedgehog 信号通路实现^[26, 37-39]。间质上皮细胞转化 (mesenchymal epithelial transition factor, MET) 因子上调可以增加淋巴因子激活的杀伤性 T 细胞来源蛋白激酶 (T-LAK

cell-originated protein kinase, TOPK) 表达, 进而激活 Akt 促进结肠癌发生, 黄芩素处理后检测到细胞中活化 caspase-3 和 PARP 表达上调, MET, AKT 和磷酸化组蛋白 H3 水平下调, 而磷酸化 H3 作为 TOPK 的代谢产物, 推测黄芩素通过抑制 MET/AKT 信号通路从而发挥凋亡作用^[40]。Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路参与细胞凋亡、侵袭和细胞增殖抗性相关, 其异常活动与结直肠癌的进展存在关联^[36]。Wnt/ β -catenin 除调控 Bcl-2 蛋白家族外, 还可影响下游 C-髓细胞增生原癌基因 (C-mycelocytomatosis viral oncogene homolog, c-Myc) 的表达。而 Dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf-related protein 1, DKK1) 是 Wnt 通路的重要拮抗剂, 其可通过 LDL 受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6) 抑制 Wnt 通路, 同时 microRNA-217 可以降低 DKK1 的表达, 研究发现^[37-38]黄芩苷可下调结直肠癌细胞中 microRNA-217 进而上调 DKK1, 导致下游分子 β -catenin、c-Myc 的蛋白表达水平被抑制, 促使细胞凋亡。另外一项研究发现^[41], 黄芩素可上调自噬调节因子 DEPP 和生长阻滞与 DNA 损伤基因 (growth arrest and DNA damage, *Gadd45a*) 的表达从而促进了丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化, 下游信号通路 Jun 氨基末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK) /p38 被抑制后这种效应减弱, 但灭活细胞外

信号调节激酶却没有这种现象, 表明黄芩素通过诱导 DEPP 上调, 引起 *Gadd45a* 和 JNK/p38 之间的正反馈回路促进 MAPKs 的激活, 导致人结肠癌细胞产生明显的凋亡反应。黄芩苷与黄芩素除了通过信号通路影响下游基因表达外, 还可直接作用影响基因表达。两者可选择性激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 和 p38, 调节 MAPK/p38 和 ERK1/2 信号通路从而诱导 CRC 细胞发生凋亡^[10]。抑制转录因子 *Sp1* 可诱导结肠癌干细胞的细胞凋亡^[42]。研究发现黄芩苷处理后 *Sp1* 表达下调, 增加了下游 Caspase-3 和 PARP 蛋白表达, Caspase-3 可导致 PARP 活性区域被剪切, 从而失去酶活性导致细胞不稳定, 促进细胞凋亡程序执行^[43]。此外炎症刺激因子环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 在许多肿瘤中均增加, 如结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等^[44-46], 而 COX-2 抑制剂可以抑制结肠癌细胞生长, 诱导凋亡, 实验证实黄芩苷可以下调 COX-2 蛋白起到类似抑制剂的效应, 促进结直肠癌细胞凋亡^[47]。

尽管触发凋亡的信号通路和分子机制不尽相同, 但总的来说黄芩苷与黄芩素促进凋亡发挥抗结直肠癌作用是通过调控各种信号分子, 引起 Bcl-2 蛋白家族、IAPs 等促凋亡和抗凋亡失衡启动内源性的线粒体凋亡途径或者通过 TNF 等引起外源性细胞凋亡发挥抗结直肠癌作用, 而 Caspase 蛋白在全过程中均起到重要作用, 见图 2。

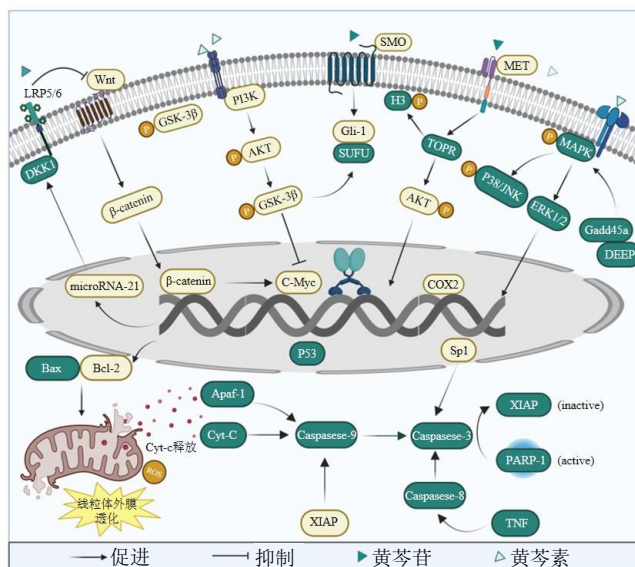


图 2 黄芩苷和黄芩素诱导细胞凋亡的作用机制

Fig. 2 Mechanism of apoptosis induction by baicalin and baicalein

2.2 促进细胞自噬

自噬是吞噬自身细胞质蛋白或细胞器,使其包被进入囊泡,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹内容物的过程^[48],是维持细胞物质循环的重要机制。研究发现促进细胞自噬可作为肿瘤治疗的新途径^[49]。相关证据表明^[50-51],黄芩素与黄芩苷作用于结直肠癌细胞后可检测到 LC3II 和 Beclin1 等自噬蛋白表达上调,表明两者除了诱导细胞凋亡外,还可能通过促进细胞自噬来发挥抗结直肠癌的作用。

2.3 诱导细胞坏死

不同于凋亡与自噬,细胞坏死以酶溶性变化为特点,是活体内局部组织细胞的死亡。致病因素较强可直接导致细胞坏死,但大多数情况下则是由可逆性损伤发展而来,其基本表现是细胞肿胀、细胞器崩解和蛋白质变性。杨爱霞等^[52]的研究通过透射电子显微镜观察到黄芩苷处理结直肠癌细胞后,细胞核浓染,出现核碎裂现象,线粒体肿胀并有内容物外泄,证实结直肠癌细胞发生坏死。同时基于实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 和蛋白免疫印记 (Western blotting, WB) 检测到其中受体相互作用蛋白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) 表达水平明显上升。RIP3 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,激活的 RIP3 可形成诱导坏死的复合物执行程序性坏死,表明黄芩苷在诱导细胞凋亡的同时通过诱导坏死从而发挥抗结直肠癌的作用。

2.4 诱导细胞铁死亡

铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡方式,其发生依赖于铁离子和活性氧 (reactive oxygen species, ROS),在二价铁或酯氧合酶作用下,细胞膜上高表达的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,进而诱导细胞死亡^[53]。现有研究证实铁死亡对抑制肿瘤化疗耐药和免疫逃逸中具有重要意义^[54-55]。Lai 等^[56]发现,黄芩素作用于 CRC 细胞后,细胞内 ROS 和铁离子累积,检测到铁死亡途径的关键负调控因子谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX 4) 下调,以及脂质过氧化终产物丙二醛升高,线粒体形态发生改变,表明黄芩素诱导 CRC 细胞铁死亡发挥抗结直肠癌作用。GPX4 的活性降低与脂质或氧化物的累积密切相关,而信号传导与转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的过表达可增强

GPX4 的活性,通过进一步研究发现黄芩素干预后可导致磷酸化的受体酪氨酸激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 及 STAT3 显著降低,伴随 GPX4 和 Ki-67 的表达下调,而总 JAK2 和 STAT3 的表达量没有变化,表明黄芩素可能通过 JAK2/STAT3 通路调节 GPX4 活性诱导 CRC 细胞铁死亡。

上述证据证实了黄芩苷与黄芩素并非通过单一途径引起结直肠癌细胞死亡,诱导凋亡、促进自噬、诱导坏死和触发铁死亡在两者抗结直肠癌过程中均发挥作用。

3 抑制细胞侵袭转移

肿瘤的转移对患者生存预后意义深远,有研究表明肿瘤患者中仅 10% 的患者是死于原发性肿瘤,而大部分患者主要死于原发灶以外的转移性肿瘤生长^[57]。肿瘤细胞的侵袭转移依赖于上皮间质转化,细胞聚集与迁移、血管生成等过程,其中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /Smad (small mother against decapentaplegic)、Wnt、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) /NF- κ B、PI3K/AKT、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) /血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等关键途径的异常活动驱动了肿瘤细胞侵袭转移的发生^[58-62]。

3.1 抑制上皮间充质转化

肿瘤的侵袭转移是一个十分复杂的过程,上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 中细胞外基质和基底膜的降解是其关键步骤,主要表现为细胞形态改变,黏连丧失和干细胞样特征增加,从而肿瘤细胞发生转移。研究人员检测到 E-钙黏附蛋白 (epithelial cadherin, E-cadherin)、细胞角蛋白 18 (Cytokeratin18, CK18) 和紧密连接蛋白-1 (Claudin-1) 等细胞上皮标志物表达升高,snail、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 等细胞间充质标志物表达降低,上述结果表明,黄芩苷与黄芩素可抑制细胞外基质的降解进而阻断上皮间充质转化的发生,进而发挥抗其抗结直肠癌转移的作用^[17,63]。随着研究的开展,研究者逐步深入探索上皮间充质转化调控的分子机制,发现 TGF- β 、Smad、Wnt 等多种信号通路在上皮间充质转化中起到关键调控作用^[64]。黄芩苷处理 CRC 细胞后,检测到内源性 TGF- β 1、Smad2/3 和 Smad4 的蛋白表达和磷酸化水平降低,而 Smad7 的蛋白表达水平提高,表明黄芩苷抑制细胞的上皮间充质转

化可能与抑制结直肠癌细胞 TGF- β /Smad 信号通路有关。另一项研究发现^[17], 经黄芩苷处理后结直肠癌细胞中的 miR-217 的表达下调, 而下游 Wnt 信号通路的关键负调节因子 DKK1 的 mRNA 和蛋白表达水平增加, 上述结果表明黄芩苷可通过抑制 miR-217 小分子激活调控 Wnt 信号通路发挥其抗肿瘤侵袭和迁移的作用^[37]。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是一类与锌结合的具有降解细胞外基质活性的大家族。有研究发现, 基质金属蛋白酶能

够降解细胞外基质和基膜, 其稳定性与肿瘤转移密切相关, 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 的高表达在肿瘤生长转移中发挥重要作用^[65]。相关证据显示黄芩素与黄芩苷作用于结直肠癌细胞后, MMP-2 和 MMP-9 等侵袭和活化信号分子的表达量显著下调^[47,66]。进一步研究发现, 黄芩素作用后其上游信号通路 ERK 磷酸化水平降低, MMP-2 和 MMP-9 的表达下调, 表明 ERK 信号通路被抑制可能是黄芩素降低结直肠癌侵袭的关键分子机制^[67], 见图 3。

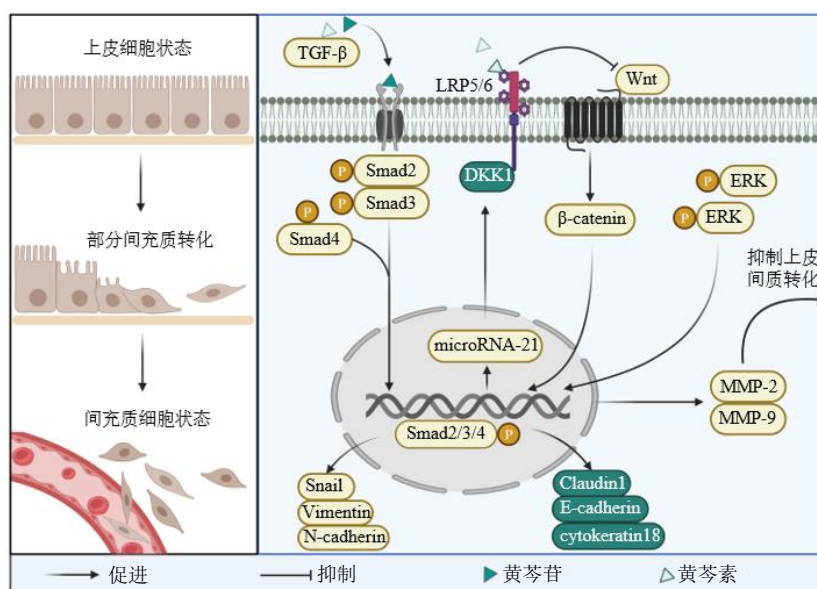


图 3 黄芩苷和黄芩素抑制上皮间充质转化的作用机制

Fig. 3 Mechanism of EMT inhibition by baicalin and baicalein

3.2 抑制细胞聚集与迁移

除上皮间充质转化外, 肿瘤细胞聚集与迁移在肿瘤侵袭转移中亦发挥了重要作用。研究发现伤口愈合实验中黄芩苷组闭合速度减缓且迁移距离缩短表明黄芩苷可抑制结直肠癌细胞的迁移^[17]。进一步对比发现黄芩素与黄芩苷处理后结肠癌细胞集落的形成数目与大小显著减少, 迁移能力降低, 并且黄芩苷对迁移的抑制作用不如黄芩素明显, 推测可能与两者的分子结构不同有关^[10]。细胞聚集与迁移亦接受信号通路的调控, NF- κ B 通路、AKT 通路的激活与肿瘤进展以及远处转移密切相关, 在结直肠癌中, AKT 通路中蛋白水平以及磷酸化水平升高是促进肿瘤生长、转移的重要途径^[68-69]。研究发现黄芩苷处理后结直肠癌细胞中 TLR4、NF- κ B、p65 和 p-I κ B α 的表达水平显著下调, 使用 TLR4 激活剂后抑制作用减弱, 表明黄芩苷可导致 TLR4/NF- κ B

信号通路受损从而抑制结直肠癌细胞的迁移与侵袭^[33]。另有研究发现黄芩苷处理后 PI3K、AKT、GSK-3 β 蛋白磷酸化水平下降, 说明抑制 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路在黄芩苷抑制结直肠癌细胞迁移中亦发挥了重要作用^[39, 70]。

3.3 抑制肿瘤血管生成

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 已被证实在肿瘤的生长中扮演重要角色, 它是导致实体瘤生长的关键血管因子, 亦是肿瘤侵袭转移的前提条件^[71]。研究发现黄芩素处理后抑癌基因 p53 蛋白表达增加从而抑制血管生成基因 Smad4 的表达, 阻断了 CRC 细胞中 VEGF 的形成^[20]。另外一项研究结果显示, 黄芩素作用后下调了 HIF-1 α 、CD31 的表达, 但将 TLR4 敲除后黄芩素的影响消失, 同时发现黄芩素可与 TLR4 结合, 形成阻断复合物 (LPS.MD-2.TLR4)₂ 抑制

TLR4 的活性,从而降低下游分子 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,表明其可能通过 TLR4/HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥作用^[72]。黄芩苷处理结直肠癌细胞后观察到血管生成减少,并且伴随有 PI3K、AKT、GSK-3 β mRNA 的下调,但加入 LY294002 抑制

PI3K 通路后,这种现象不显著,推测黄芩苷通过抑制 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路发挥作用^[39]。上述证据证明黄芩苷与黄芩素可通过不同信号通路干预 VEGF 的表达,抑制血管生成从而阻断结直肠癌细胞侵袭转移,见图 4。

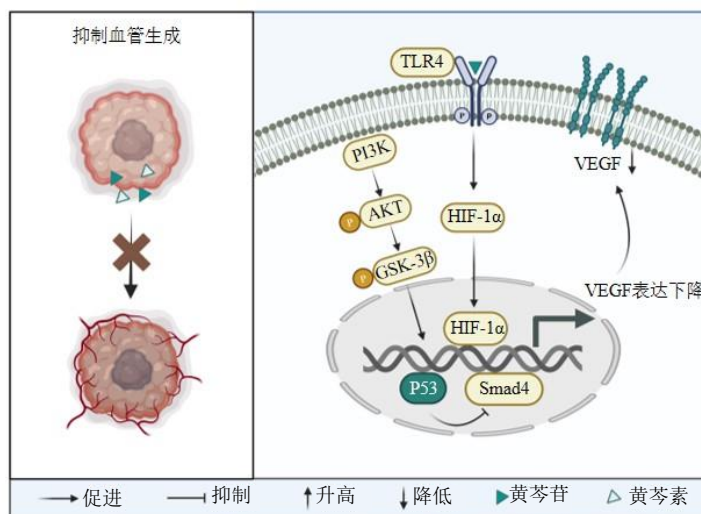


图 4 黄芩苷和黄芩素抑制血管生成的作用机制

Fig. 4 Mechanism of angiogenesis inhibition by baicalin and baicalein

4 调节肿瘤微环境

肿瘤患者是机体免疫处于抑制状态,从而不能及时识别与清除失控细胞,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)类似土壤,与肿瘤生长密切相关。研究发现黄芩苷作用后结直肠癌细胞中程序性死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的表达和髓系来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的比例下调,从而促进 T 细胞活化,上调 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞在体内的占比,提升机体免疫识别能力起到类似免疫治疗的作用。同时还检测到上游调控因子 TLR4、NF- κ B、p65 和 p-I κ B α 的表达水平的表达水平被抑制,表明黄芩苷可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,重塑 TME 来发挥提升肿瘤微环境免疫^[33]。

此外,慢性炎症可改变正常组织内稳态,募集多种抑制性免疫细胞,建立适宜肿瘤生长的 TME^[73]。研究证实,机体长期炎症刺激会诱发结直肠黏膜损伤,造成组织过度修复及细胞增生异常,最终导致结直肠癌的发生^[74]。除通过上述机制影响 CRC 已病状态外,研究人员发现黄芩苷与黄芩素两者可减少炎症因子的浸润,阻断结直肠癌-癌转化过程。研究发现黄芩苷可降低组织中白细胞介素-1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子,进而改善局部炎症浸润状态,而黄芩素可增加结直肠癌细胞中 PPAR γ 的表达,从而抑制 NF- κ B 活化,减少炎症因子一氧化氮合酶 2(iNOS)、COX-2 和 TNF- α 等的表达,最终抑制炎-癌转化的发生^[26,66]。另一项研究检测到黄芩素干预后 Kelch 样 ECH 相关蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)的表达降低、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2 related factor 2, Nrf2)的表达增加,证实其可通过调控 Nrf2 信号通路增加机体抗氧化能力从而发挥抗结直肠癌的作用^[75]。上述证据表明黄芩苷与黄芩素对于结直肠癌转化有逆转作用,有望将结直肠癌的干预窗口前移,降低结直肠癌-癌转化的发生率,故黄芩苷和黄芩素从调控肿瘤微环境防治结直肠癌意义深远,值得未来更深入的探索。

5 结语

本文论述了黄芩苷与黄芩素通过不同的信号分子发挥抗结直肠癌作用的主要机制,包括阻滞细胞周期及干性进而抑制细胞增殖;促进细胞凋亡、自噬以及细胞坏死从而诱导细胞死亡;抑制上皮间

充质转化、细胞聚集以及阻断肿瘤血管形成阻止侵袭转移；调节肿瘤微环境 4 个方面，总结了黄芩苷与黄芩素抗结直肠癌的作用机制，见图 5。

黄芩苷和黄芩素可通过相似的作用机制发挥抗结直肠癌疗效，根据中药“药效团-功效”假说^[76]，物质基础共同属性与活性之间存在内在相关性，活性与功效相关，推测二者因为有相同的药效基团，

羟基和酚羟基，因此作用机制相似。此外，药物功效的产生是同一靶点上共性显效型药效基团的结果，如酚羟基可抗氧化、清除自由基，羟基可通过与不同的受体结合发挥抑制肿瘤生长的功效^[77-78]。因此，黄芩素和黄芩苷可能是由于存在多个药效基团，进而发挥多靶点抗结直肠癌功效。

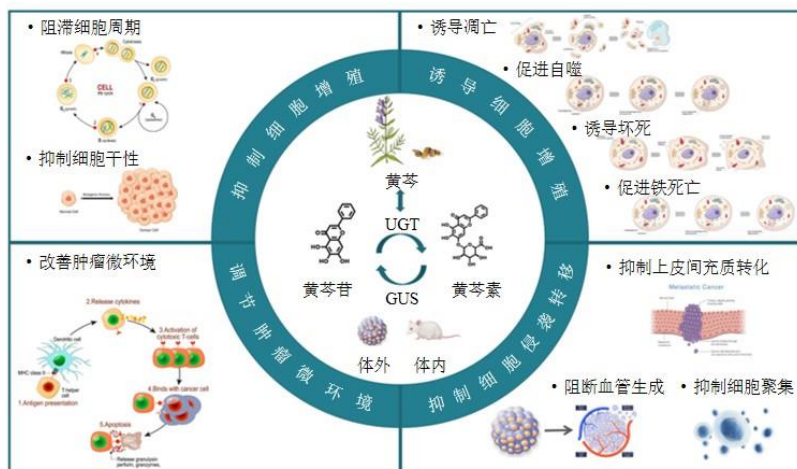


图 5 黄芩苷与黄芩素抗结直肠癌的作用机制

Fig. 5 Baicalin and baicalein exert anticorectal cancer effects

近年来，高选择性的单靶点药物与靶点之间具有高度的亲和力，导致细胞代谢系统失衡，从而导致细胞生理功能受到影响^[79]，诱发细胞产生耐药性。不同于单靶点药物，黄芩素与黄芩苷具有多个药效基团，可发挥多途径、多靶点的药理活性作用，具有疗效佳且不良反应低、不易诱发耐药等优势，有潜力成为临床抗结直肠癌的潜在新药。药物的吸收和分布影响其生物利用度，黄芩苷与黄芩素均属于黄酮类化合物，两者由于疏水性、降解敏感性导致生物利用度较低，治疗效果不理想。有研究表明^[80]，黄芩素较黄芩苷抗结直肠癌的疗效更强，黄芩苷口服后的生物利用度仅有 2.2%，限制了其临床应用。根据两者分子结构的差异及其在体内的代谢情况，推测可能是由于黄芩苷分子结构存在糖基的存在，导致水溶性与脂溶性更低，不易进入细胞膜。研究发现肠道菌群能将黄芩苷快速转化为黄芩素，在提升其血药浓度中发挥着重要作用^[81]。随着纳米技术的出现，研究者发现将黄芩苷、黄芩素与纳米递质结合能显著提升其在体内的生物利用度，同时增强其抗肿瘤活性^[82-83]，此外固体分散体、脂质体制剂、磷脂复合物、 β -环糊精包合物以及金属配合物等新型制剂亦为提升黄芩苷与黄芩素抗肿瘤

瘤活性提供了新的技术支持^[84]。此外，类器官的兴起弥补了 2D 细胞模型、动物模型等传统研究模型的缺陷，近些年在临床肿瘤的研究中表现出巨大潜力，未来可通过类器官研究模型对黄芩苷与黄芩素在人体中的作用机制进行更深入的研究^[85]。

本文综述了黄芩苷与黄芩素抗结直肠癌的作用机制研究进展，包括抑制结直肠癌细胞增殖、诱导细胞死亡、阻止细胞侵袭转移以及改善肿瘤微环境。上述证据提示黄芩苷与黄芩素治疗结直肠癌虽然有着巨大潜力，但仍存在以下问题：（1）结直肠癌的发生发展涉及多个信号分子、受多条信号通路调控，目前的研究大多针对的是单一分子机制或信号通路，未来可通过多通路、多层次联合研究，提高对黄芩苷与黄芩素治疗结直肠癌的整体认识。（2）上述证据主要是通过动物及细胞模型证实了黄芩苷与黄芩素对 CRC 具有较好疗效，但尚缺乏相关的临床研究报告，未来需综合考虑药物安全性并开展更多临床试验，对两者发挥作用的关键机制以及干预靶点进行验证。总而言之，黄芩苷与黄芩素在结直肠癌治疗中的价值不容忽视，值得未来进行更深入的研究以促进其临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Spaander M C W, Zauber A G, Syngal S, *et al.* Young-onset colorectal cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 21.
- [2] GBD Colorectal Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(7): 627-647.
- [3] Sinicrope F A. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1547-1558.
- [4] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [5] Ge H Z, Xu C, Chen H T, *et al.* Traditional Chinese medicines as effective reversals of epithelial-mesenchymal transition induced-metastasis of colorectal cancer: Molecular targets and mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 842295.
- [6] Zhao Q, Cui M Y, Levsh O, *et al.* Two CYP82D enzymes function as flavone hydroxylases in the biosynthesis of root-specific 4'-deoxyflavones in *Scutellaria baicalensis* [J]. *Mol Plant*, 2018, 11(1): 135-148.
- [7] Lai M Y, Hsiu S L, Tsai S Y, *et al.* Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(2): 205-209.
- [8] Noh K, Kang Y, Nepal M R, *et al.* Role of intestinal microbiota in baicalin-induced drug interaction and its pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 337.
- [9] Park Y G, Choi J, Jung H K, *et al.* Baicalein inhibits tumor progression by inhibiting tumor cell growth and tumor angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3011-3018.
- [10] Dou J, Wang Z, Ma L, *et al.* Baicalein and baicalin inhibit colon cancer using two distinct fashions of apoptosis and senescence [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 20089-20102.
- [11] Kumar S, Agnihotri N. Piperlongumine, a piper alkaloid targets Ras/PI3K/Akt/mTOR signaling axis to inhibit tumor cell growth and proliferation in DMH/DSS induced experimental colon cancer [J]. *Biomed. Pharmacother*, 2019, 109: 1462-1477.
- [12] Zhang C L, Wang Y, Zhen Z F, *et al.* mTORC1 mediates biphasic mechano-response to orchestrate adhesion-dependent cell growth and anoikis resistance [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(6): e2307206.
- [13] Omar A, Ruff P, Penny C. Inhibition of the Sonic Hedgehog pathway using small molecule inhibitors: Targeting colon cancer stem cells [J]. *Curr Cancer Ther Rev*, 2023, 19(2): 138-155.
- [14] Mohammad R M, Muqbil I, Lowe L, *et al.* Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(10): S78-S103.
- [15] 白惠茹, 撒云俐, 卢山, 等. 黄芩苷诱导人结肠癌细胞周期阻滞和凋亡的体内外研究 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(3): 208-217.
- [16] Chen W C, Kuo T H, Tzeng Y S, *et al.* Baicalin induces apoptosis in SW620 human colorectal carcinoma cells *in vitro* and suppresses tumor growth *in vivo* [J]. *Molecules*, 2012, 17(4): 3844-3857.
- [17] Yang B L, Bai H R, Sa Y L, *et al.* Inhibiting EMT, stemness and cell cycle involved in baicalin-induced growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2303-2317.
- [18] Chen Z, Hou R Z, Gao S H, *et al.* Baicalein inhibits proliferation activity of human colorectal cancer cells HCT116 through downregulation of ezrin [J]. *Cell. Physiol. Biochem*, 2018, 49(5): 2035-2046.
- [19] Kim S J, Kim H J, Kim H R, *et al.* Antitumor actions of baicalein and wogonin in HT-29 human colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(6): 1443-1449.
- [20] Wang Y X, Bian L, Chakraborty T, *et al.* Construing the biochemical and molecular mechanism underlying the *in vivo* and *in vitro* chemotherapeutic efficacy of ruthenium-baicalein complex in colon cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 1052-1071.
- [21] Wang C Z, Calway T D, Wen X D, *et al.* Hydrophobic flavonoids from *Scutellaria baicalensis* induce colorectal cancer cell apoptosis through a mitochondrial-mediated pathway [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 1018-1026.
- [22] Palko-Labuz A, Sroda-Pomianek K, Uryga A, *et al.* Anticancer activity of baicalein and luteolin studied in colorectal adenocarcinoma LoVo cells and in drug-resistant LoVo/Dx cells [J]. *Biomed. Pharmacother*, 2017, 88: 232-241.
- [23] 吴登艳, 宋娇, 董海良, 等. mTOR 信号通路介导黄芩苷抑制人结肠癌细胞的增殖 [J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(23): 2399-2402.
- [24] Jin X, Jin X, Kim H. Cancer stem cells and differentiation therapy [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317 729933.
- [25] Muinao T, Deka Boruah H P, Pal M. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in ovarian cancer and the potential roles of cancer stem cells - An updated review [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 1-10.
- [26] 林浩, 代伟宏, 刘昌江, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的黄芩苷抗炎性结肠癌的机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(5): 741-749.
- [27] Yu Y Q, Gamez-Belmonte R, Patankar J V, *et al.* The role of programmed necrosis in colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4295.
- [28] Peng F, Liao M R, Qin R, *et al.* Regulated cell death (RCD) in cancer: Key pathways and targeted therapies [J]. *Signal*

- Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 286.
- [29] Green D R, Llambi F. Cell death signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(12): a006080.
- [30] Zheng J H, Viacava Follis A, Kriwacki R W, *et al*. Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis [J]. *FEBS J*, 2016, 283(14): 2690-2700.
- [31] Chandrashekar N, Selvamani A, Subramanian R, *et al*. Baicalein inhibits pulmonary carcinogenesis-associated inflammation and interferes with COX-2, MMP-2 and MMP-9 expressions *in-vivo* [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 261(1): 10-21.
- [32] 赖明广, 青海涛, 王立生, 等. 黄芩苷对人结肠癌 SW480 细胞凋亡的诱导作用及其机制 [J]. 吉林大学学报, 2015(6): 1158-1162.
- [33] Song L J, Zhu S M, Liu C, *et al*. Baicalin triggers apoptosis, inhibits migration, and enhances anti-tumor immunity in colorectal cancer via TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(3): e13703.
- [34] Tao Y L, Zhan S B, Wang Y B, *et al*. Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis* induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14477
- [35] 王宁, 畅灵丽, 程琦, 等. 黄芩素对结肠癌 SW480 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(35): 22-26.
- [36] Wang C Z, Zhang C F, Chen L N, *et al*. Colon cancer chemopreventive effects of baicalein, an active enteric microbiome metabolite from baicalin [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1749-1758.
- [37] 刘霖. 黄芩苷对结肠癌细胞凋亡的影响及作用机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(5): 2259-2265.
- [38] Jia Y M, Chen L R, Guo S J, *et al*. Baicalin induced colon cancer cells apoptosis through miR-217/DKK1-mediated inhibition of Wnt signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 1693-1700.
- [39] 李红, 董玮, 侯杰, 等. 黄芩苷调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 途径对人结肠癌细胞生物学行为的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 241-245.
- [40] 徐佳丽, 路上云, 王佳, 等. 黄芩素通过诱导活性氧产生抑制 MET/Akt 信号通路促进人结肠癌 SW480 细胞凋亡 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(11): 812-818.
- [41] Su M Q, Zhou Y R, Rao X, *et al*. Baicalein induces the apoptosis of HCT116 human colon cancer cells via the upregulation of DEPP/Gadd45a and activation of MAPKs [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 750-760.
- [42] Zhao Y Y, Zhang W J, Guo Z, *et al*. Inhibition of the transcription factor Sp1 suppresses colon cancer stem cell growth and induces apoptosis *in vitro* and in nude mouse xenografts [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(4): 1782-1792.
- [43] Ma W K, Liu X Y, Du W. Baicalin induces apoptosis in SW480 cells through downregulation of the SP1 transcription factor [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(2): 153-158.
- [44] Su C W, Zhang Y, Zhu Y T. Stromal COX-2 signaling are correlated with colorectal cancer: A review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 107: 33-38.
- [45] Stasinopoulos I, Shah T, Penet M F, *et al*. COX-2 in cancer: Gordian knot or Achilles heel? [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 34.
- [46] Fenner A. Prostate cancer: A COX-2 far? [J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(9): 496.
- [47] 吴汪泽, 王卉, 卢忠心. 黄芩苷对结肠癌细胞迁移与侵袭能力的抑制作用及其机制研究 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(4): 708-710.
- [48] Biazik J, Ylä-Anttila P, Vihinen H, *et al*. Ultrastructural relationship of the phagophore with surrounding organelles [J]. *Autophagy*, 2015, 11(3): 439-451.
- [49] Debnath J, Gammoh N, Ryan K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575.
- [50] Tan H, Li X, Yang W H, *et al*. A flavone, Wogonin from *Scutellaria baicalensis* inhibits the proliferation of human colorectal cancer cells by inducing of autophagy, apoptosis and G2/M cell cycle arrest via modulating the PI3K/AKT and STAT3 signaling pathways [J]. *J BUON*, 2019, 24(3): 1143-1149.
- [51] Phan T, Nguyen V H, Salazar M A, *et al*. Inhibition of autophagy amplifies baicalein-induced apoptosis in human colorectal cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19: 1-7.
- [52] 杨爱霞, 吴彪, 何伟, 等. 黄芩苷诱导小鼠结肠癌发生坏死性凋亡作用的体外研究 [J]. 医药导报, 2019, 38(2): 167-172.
- [53] Conrad M, Lorenz S M, Proneth B. Targeting ferroptosis: New hope for As-yet-incurable diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(2): 113-122.
- [54] Zeng K X, Li W H, Wang Y, *et al*. Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(25): e2301088.
- [55] Lv Y, Tang W T, Xu Y Q, *et al*. Apolipoprotein L3 enhances CD8⁺ T cell antitumor immunity of colorectal cancer by promoting LDHA-mediated ferroptosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1284-1298.
- [56] Lai J Q, Zhao L L, Hong C, *et al*. Baicalein triggers ferroptosis in colorectal cancer cells via blocking the JAK2/STAT3/GPX4 axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8): 1715-1726.
- [57] Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 34-44.

- [58] Aashaq S, Batool A, Mir S A, *et al.* TGF- β signaling: A recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 59-85.
- [59] Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6): 863-877.
- [60] Sun Q L, Liu Q Y, Zheng Y Y, *et al.* Rapamycin suppresses TLR4-triggered IL-6 and PGE(2) production of colon cancer cells by inhibiting TLR4 expression and NF-kappaB activation [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(10): 2929-2936.
- [61] Yuan L, Zhou M M, Huang D W, *et al.* Resveratrol inhibits the invasion and metastasis of colon cancer through reversal of epithelial-mesenchymal transition via the AKT/GSK-3 β /Snail signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2783-2795.
- [62] Lee S Y, Kim H J, Oh S C, *et al.* Genipin inhibits the invasion and migration of colon cancer cells by the suppression of HIF-1 α accumulation and VEGF expression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 116(Pt B): 70-76.
- [63] Zeng Q Y, Zhang Y, Zhang W J, *et al.* Baicalein suppresses the proliferation and invasiveness of colorectal cancer cells by inhibiting Snail-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(6): 2544-2552.
- [64] Gonzalez D M, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Signal*, 2014, 344(7): re8.
- [65] Löffek S, Schilling O, Franzke C W. Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: Biological role of matrix metalloproteinases: A critical balance [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1): 191-208.
- [66] Kim D H, Hossain M A, Kang Y J, *et al.* Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis* Georgi, induces apoptosis in human colon cancer cells and prevents AOM/DSS-induced colon cancer in mice [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1652-1658.
- [67] Chai Y X, Xu J Z, Yan B J. The anti-metastatic effect of baicalein on colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2317-2323.
- [68] Patel M, Horgan P G, McMillan D C, *et al.* NF- κ B pathways in the development and progression of colorectal cancer [J]. *Transl Res*, 2018, 197: 43-56.
- [69] Liu Y Y, Huang Y, Ding J, *et al.* Targeting Akt by SC66 triggers GSK-3 β mediated apoptosis in colon cancer therapy [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 124.
- [70] Rui X J, Yan X I, Zhang K. Baicalein inhibits the migration and invasion of colorectal cancer cells via suppression of the AKT signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 685-688.
- [71] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [72] 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.
- [73] Atretkhany K N, Drutskaya M S, Nedospasov S A, *et al.* Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 98-112.
- [74] Havermann S, Chovolou Y, Humpf H U, *et al.* Modulation of the Nrf2 signalling pathway in Hct116 colon carcinoma cells by baicalein and its methylated derivative negletein [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1491-1502.
- [75] 张文晋, 曹也, 常丽坤, 等. 中药“药效基团-功效假说”及其应用 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 1865-1871.
- [76] Chen J X, Yang J, Ma L L, *et al.* Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2611.
- [77] Bailly C. The subgroup of 2'-hydroxy-flavonoids: Molecular diversity, mechanism of action, and anticancer properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 32: 116001.
- [78] 杨鹏. 靶向药物的研究进展与开发前沿 [J]. *药理学进展*, 2020, 44(9): 641-643.
- [79] Xing J, Chen X Y, Zhong D F. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sci*, 2005, 78(2): 140-146.
- [80] Wang L, Song X G, Yu M, *et al.* Serum exosomal miR-377-3p and miR-381-3p as diagnostic biomarkers in colorectal cancer [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(7): 793-805.
- [81] Ibrahim A, Abdel Gaber S A, Fawzi Kabil M, *et al.* Baicalin lipid nanocapsules for treatment of glioma: Characterization, mechanistic cytotoxicity, and pharmacokinetic evaluation [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(11): 1549-1560.
- [82] Zheng F, Luo Y J, Liu Y Q, *et al.* Nano-baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122778.
- [83] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.
- [84] Qu J, Kalyani F S, Liu L, *et al.* Tumor organoids: synergistic applications, current challenges, and future prospects in cancer therapy [J]. *Cancer commun*, 2021, 41(12): 1331-1353.

[责任编辑 时圣明]