

• XXXX •

基于 VEGF/VEGFR 信号通路探讨中医药干预癌症的分子机制

王世聪¹, 周双玲¹, 尤素文¹, 时博^{1*}, 苗明三^{1,2*}

(1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学中医药科学院, 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 郑州 450046)

[摘要] 恶性肿瘤是全球范围内高发的重大疾病,严重威胁人类健康,其发生发展与多条信号通路的异常激活密切相关。其中,血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体(VEGF/VEGFR)信号通路对肿瘤血管生成具有关键调控作用,可通过调控下游信号蛋白与基因的表达,广泛参与肿瘤的增殖、侵袭及转移,是癌症靶向治疗的重要靶点。中医药在癌症防治领域具有多成分、多靶点、整体调节、不良反应相对温和的独特优势。基于此,该文通过系统整理现有的研究成果,分析中医药干预该信号通路抗肿瘤的机制,总结中药单体(如氧化苦参碱、槲皮素、雷公藤红素等)、中药提取物(如夏枯草提取物、肉桂提取物等)及中药复方(如玉屏风散、温阳散结加减方等),可通过调控 VEGF/VEGFR 信号通路及其关键分子,抑制肿瘤血管生成、逆转上皮-间质转化、改善肿瘤微环境、促进癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、迁移与侵袭,从而发挥抗肿瘤作用,为癌症的药物研发及治疗方案的优化提供新思路。

[关键词] 血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体(VEGF/VEGFR)信号通路; 癌症; 中药单体; 中药提取物; 中药复方

[中图分类号] R242; R273; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260368

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Molecular Mechanisms of Traditional Chinese Medicine Interventions in Cancer Based on VEGF/VEGFR Signaling Pathway: A Review

WANG Shicong¹, ZHOU Shuangling¹, YOU Suwen¹, SHI Bo^{1*}, MIAO Mingsan^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan Collaborative Innovation Center for R&D of Whole Industrial Chain of Yu Medicine, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Malignant tumors are major diseases with a high incidence worldwide and seriously threaten human health, and their occurrence and development are closely associated with the abnormal activation of multiple signaling pathways. Among them, the vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor (VEGFR) signaling pathway plays a key regulatory role in tumor angiogenesis, which can be widely implicated in tumor proliferation, invasion, and metastasis through regulating the expression of downstream signaling proteins and genes, serving as a key target for cancer targeted therapy. Traditional Chinese medicine (TCM) possesses unique advantages including multiple components, multiple targets, holistic regulation, and mild adverse reactions in cancer prevention and treatment. This paper systematically sorts out existing research findings and analyzes the anti-tumor mechanisms of TCM in modulating this signaling pathway. Furthermore, this paper summarizes that TCM active components (such as oxymatrine, quercetin, and celastrol), extracts (such as *Prunellae Spica* extract and *Cinnamomi Cortex* extract), and compound

[收稿日期] 2026-01-22

[基金项目] 国家自然科学基金委员会面上项目(82274119);河南省重点研发专项(251111310400);河南省中医药科学研究重大专项(2024ZYD15);河南省重点研发专项(241111311500);河南省中医药科学院揭榜挂帅项目(2025ZKY006);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-P-10, HSRP-DFCTCM-2023-5-03, HSRP-DFCTCM-2023-5-10, HSRP-DFCTCM-2023-1-14), 2020年河南省重大公益专项(201300310100), 河南省高等学校重点科研项目(25CY021)

[第一作者] 王世聪,在读硕士,从事中药药理学研究, E-mail: 1286485923@qq.com

[通信作者] * 苗明三, 博士, 教授, 从事中药学教学及研究, E-mail: miaomingsan@163.com;

* 时博, 博士, 副教授, 从事中药学研究, E-mail: hacmbo@hactcm.edu.cn

prescriptions (such as Yupingfeng San and modified Wenyang Sanjie Formula) can inhibit tumor angiogenesis, reverse epithelial-mesenchymal transition, improve the tumor microenvironment, promote cancer cell apoptosis, and suppress cancer cell proliferation, migration, and invasion by regulating the VEGF/VEGFR signaling pathway and its key molecules, thereby exerting anti-tumor effects. This review provides new ideas for the research and development of cancer drugs and the optimization of treatment regimens.

[Keywords] vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor (VEGFR) signaling pathway; cancer; traditional Chinese medicine (TCM) active component; TCM extract; TCM compound prescription

癌症的发病率与死亡率持续攀升,位列全球主要死因,是严重危害人类健康、加剧全球医疗负担的重大公共卫生问题^[1]。临床以手术、放化疗为主的癌症传统干预方案,普遍存在疗效有限、术后复发率高及不良反应显著等弊端^[2]。因此,寻找安全有效的新型抗肿瘤策略具有重要意义。已有研究证实,血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体(VEGF/VEGFR)信号通路在肿瘤血管生成、免疫抑制及上皮-间质转化(EMT)等关键病理进程中发挥核心调控作用,其异常激活能够显著促进肿瘤的增殖、侵袭与转移^[3]。因此,该通路已成为肿瘤靶向治疗的重要靶点。

中医认为癌症以正气亏虚为本、邪毒蕴结为标,由气滞、血瘀、痰凝、湿聚等病机交织引发,其防治以整体观念为指导、辨证论治为核心,遵循扶正祛邪、标本兼顾的原则^[4],在改善患者生存质量、降低肿瘤复发转移风险上效果显著,是肿瘤综合治疗体系的重要组成部分^[5]。近年来,大量的研究表明,中医药能够通过靶向抑制VEGF/VEGFR信号通路发挥抗肿瘤效应,但相关研究缺乏系统性的归纳整理。现以VEGF/VEGFR信号通路为研究对象,系统梳理现有的研究成果,总结中药单体、提取物及复方靶向调控该通路的作用靶点与机制,以期中医药抗肿瘤的现代化研究及新型抗肿瘤药物研发提供理论依据。

1 VEGF/VEGFR信号通路概述

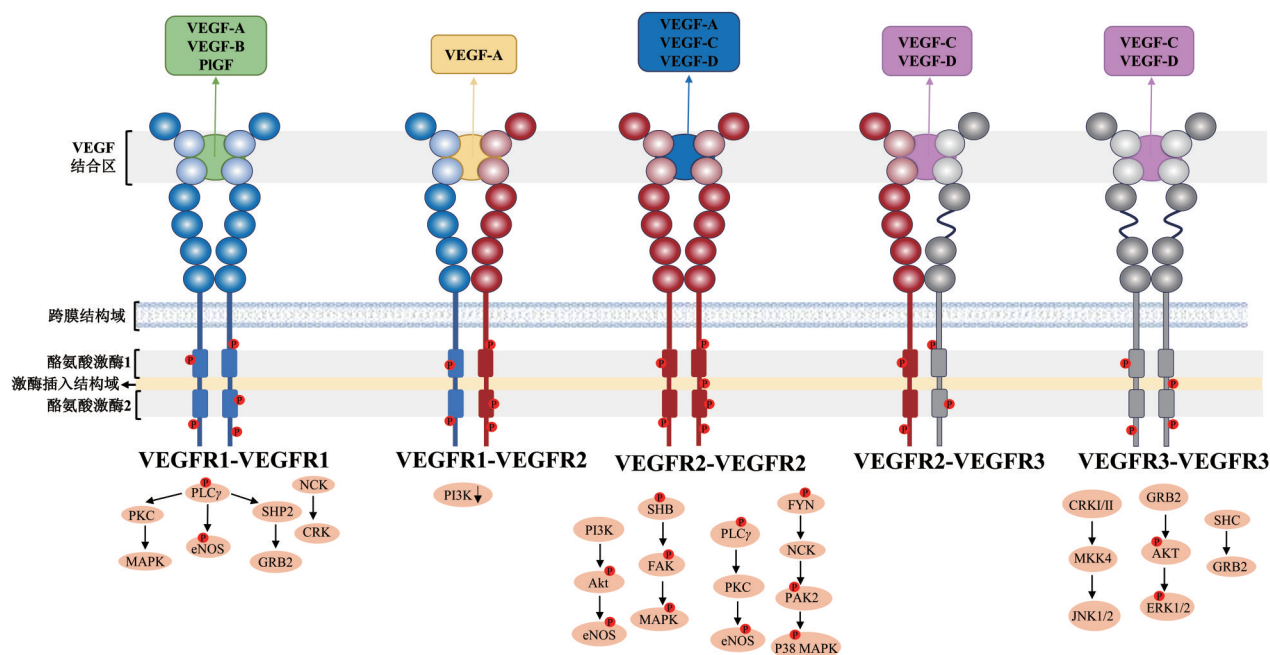
VEGF/VEGFR信号通路是调控血管生成、血管通透性及细胞存活的核心信号系统,在生理(如胚胎发育、伤口愈合)和病理(如癌症、眼底病变)过程中发挥关键作用^[6]。该通路的核心成员包括VEGF配体家族的VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(PlGF),以及VEGFR受体家族的VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3^[7]。在VEGF配体家族中,VEGF-A是调节内皮细胞(ECs)萌芽、有丝分裂与迁移、血管舒张与通透性的关键因子;VEGF-B可保护组织稳态并调节代谢;VEGF-C、VEGF-D可调节淋巴管生成,对淋巴系统构建和功能维持具有重要意义;PlGF对炎症、伤口愈合和某些癌细胞存活等至关重要^[8]。在VEGFR受体家族中,VEGFR2是介导血管生成的核心受体,主要与VEGF-A结合,全面激活下游信号级联反应,从而驱动血管生成,还能结合VEGF-C、VEGF-D;VEGFR1对VEGF-A的亲合力高但激酶活性弱,主要通过与VEGF-B和PlGF结合参与调节代谢与炎症,还能调节VEGFR2信号传导以抑制过度的血管生成,保证血管稳态;VEGFR3主要结合VEGF-C、VEGF-D,特异性调控淋巴管ECs功能,维持淋巴管稳态^[9]。VEGF/VEGFR信号通路的激活整体遵循“配体结合-受体二聚化-激

酶激活-下游信号级联”的核心信号传导模式,详见图1。该信号通路激活时,配体与受体发生特异性结合,VEGF会诱导VEGFR发生二聚化并形成同源二聚体或异源二聚体^[10]。而配体结合与受体二聚化会触发VEGFR胞内酪氨酸激酶结构域发生磷酸化,进而使受体胞内形成磷酸化的酪氨酸位点,为含有SH2结构域的下游信号分子对接提供基础^[11]。在下游信号传导阶段,磷酸化的VEGFR通过招募磷脂酶C γ (PLC γ)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、生长因子受体结合蛋白2等衔接蛋白和效应分子,激活下游丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)、PI3K/蛋白激酶B(Akt)、PLC γ /蛋白激酶C(PKC)和内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮(eNOS/NO)等多条信号通路,从而调控ECs的增殖、迁移、分化及血管通透性,最终驱动生理或病理状态下的新生血管及淋巴管形成^[11-13]。

2 VEGF/VEGFR信号通路对肿瘤生物学的影响

2.1 血管生成及肿瘤微环境(TME)形成 血管生成和TME形成是肿瘤生长与转移的关键环节^[14-15]。研究表明,肿瘤的不断生长会导致供血不足,促使肿瘤细胞及周围组织进入缺氧状态^[16]。而缺氧作为TME的核心特征之一,不仅直接推动肿瘤及周围细胞的微环境向“促肿瘤”方向发展^[15];还促使缺氧诱导因子(HIF)稳定并促进VEGF转录^[17]。VEGF-A作为肿瘤血管生成的核心配体,主要通过VEGFR2的特异性结合并激活下游的PI3K/Akt、PLC γ 、p38 MAPK和eNOS/NO等信号通路,协同促进ECs的增殖、迁移及管腔形成,构建ECs表面不规则、细胞间连接松散的肿瘤异常血管网络;并通过促进肿瘤血管舒张、增加肿瘤血管通透性来促进TME形成^[17-18]。研究表明,VEGF-C能够通过激活VEGFR2和VEGFR3,提高ERK和Akt的磷酸化水平,促进肿瘤血管和淋巴管生成^[19];VEGF-D也能通过激活VEGFR2和VEGFR3,促进肿瘤的血管和淋巴管生成^[20]。TME中的肿瘤细胞和基质细胞能够通过旁分泌途径,使分泌的VEGF作用于周围的ECs,实现VEGF/VEGFR信号通路持续激活,促进肿瘤的血管生成^[21]。

2.2 免疫抑制 VEGF/VEGFR信号通路通过多维度调控免疫细胞功能,构建免疫抑制微环境以促进肿瘤进展。研究表明,VEGF-A能够与树突状细胞(DC)表面的VEGFR1结合,抑制DC成熟与抗原呈递能力,从而阻断T细胞活化;VEGF-A还能与成熟DC表面的VEGFR2结合,抑制造血祖细胞中核转录因子- κ B(NF- κ B)激活,从而抑制DC分化,最终发挥双重阻碍效应T细胞介导的细胞毒性杀伤作用^[22]。研究表明,VEGF可募集肿瘤相关巨噬细胞,并诱导促炎的M1巨噬细



注:PKC.蛋白激酶C;SHP2.含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2;GRB2.生长因子受体结合蛋白2;NCK.酪氨酸激酶非催化区衔接蛋白;CRK.CT10激酶调节衔接蛋白;SHB.Src同源结构域衔接蛋白B;FAK.局部黏着斑激酶;FYN.Src家族酪氨酸蛋白激酶;PAK2.p21活化激酶2;MKK4.丝裂原活化蛋白激酶激酶4;JNK.c-Jun氨基末端激酶

图1 VEGF/VEGFR信号通路的核心信号传导模式

Fig. 1 Core signaling patterns of VEGF/VEGFR signaling pathway

胞转变为免疫抑制活性的M2巨噬细胞^[23];同时,VEGF-A作为肿瘤相关M2巨噬细胞自分泌的细胞因子,能够上调M2巨噬细胞上程序性细胞死亡蛋白1(PD-L1)的表达,从而增加骨髓中调节性T细胞CD4⁺和CD25⁺的表达,发挥免疫抑制作用^[24]。VEGF还能通过下调血管细胞黏附分子-1和细胞间黏附分子-1的表达及聚集,阻碍免疫细胞与ECs的黏附及跨内皮迁移;同时VEGF通过结合VEGFR2,可激活Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路,从而驱动髓源性抑制细胞在TME中富集,发挥免疫抑制作用^[25]。

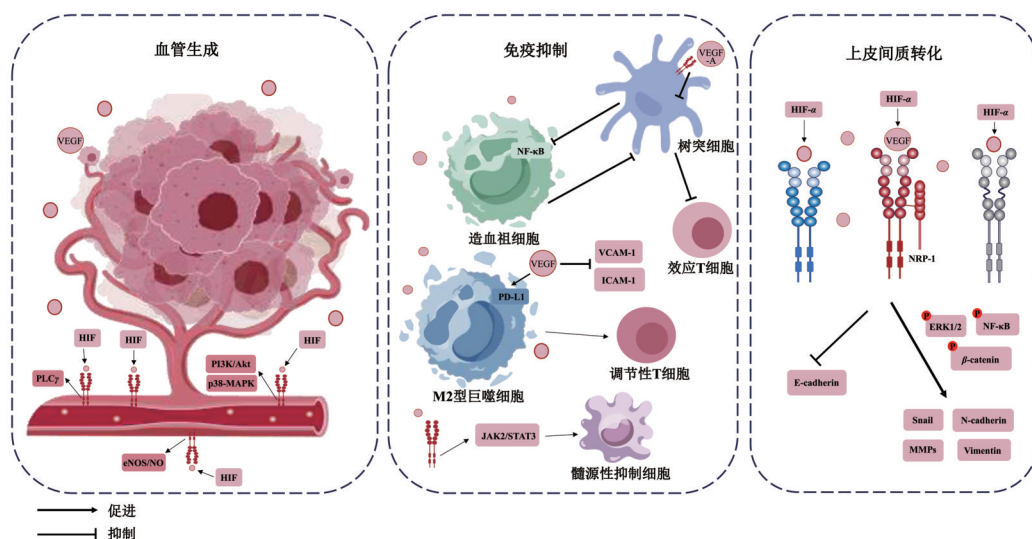
2.3 EMT 在肿瘤发展过程中,EMT是癌细胞丧失黏附能力、获得高迁移和侵袭能力的关键^[26]。研究表明,在非小细胞肺癌(NSCLC)中,低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为VEGF的上游调控因子,能直接促进VEGF转录,从而抑制上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达、上调EMT关键转录因子锌指转录因子(Snail)及间质标志物N-cadherin和波形蛋白(Vimentin)的表达,推动肿瘤EMT进程;同时VEGF协同基质金属蛋白酶(MMPs)降解细胞外基质,为EMT的细胞迁移和侵袭提供条件^[27]。CHEN等^[28]研究发现,鼻咽癌细胞分泌的VEGF通过激活VEGFR2,增加下游ERK1/2的磷酸化水平,从而上调MMPs及N-cadherin、Vimentin的表达、下调E-cadherin的表达,发挥驱动肿瘤EMT的作用。而肝癌细胞分泌的VEGF-A通过激活VEGFR2,直接上调Snail的表达与核定位,从而抑制E-cadherin表达、上调N-cadherin表达,推动肿瘤EMT进程^[29]。而在乳腺癌中,VEGF通过与其共

受体神经纤维蛋白-1(NRP-1)形成VEGF/NRP-1轴,增强NF- κ B和 β -连环蛋白(β -catenin)的磷酸化水平,同时上调N-cadherin与Vimentin的表达、下调E-cadherin的表达,进而驱动肿瘤EMT进程^[30]。VEGF/VEGFR信号通路干预肿瘤的作用机制见图2。

3 中医药干预VEGF/VEGFR信号通路治疗癌症

3.1 中药单体

3.1.1 生物碱类 氧化苦参碱作为一种天然喹啉类生物碱,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等药理作用。研究表明,氧化苦参碱可通过上调微小RNA-520(miRNA-520)的表达,抑制VEGF的转录与翻译,降低MMP-2、MMP-9的表达水平,抑制肺癌细胞增殖、侵袭、迁移与体内成瘤能力^[31]。此外,氧化苦参碱可通过抑制NF- κ B介导的VEGF信号通路激活,发挥对胰腺癌的抗血管生成作用^[32]。小檗碱作为异喹啉类生物碱,具有抗炎、抗感染、抗肿瘤等药理作用^[33]。研究表明,小檗碱可通过抑制NF- κ B和HIF-1 α 的表达水平,下调VEGF的表达,最终阻断VEGF/VEGFR信号通路对ECs的活化作用,从而发挥对黑色素瘤的抗血管生成活性^[34]。槐定碱作为一种高效低毒型抗癌生物碱,具有抗肿瘤、抗炎、镇痛等药理活性。研究表明,槐定碱可通过抑制环氧合酶-2(COX-2)异常激活,下调VEGF的表达水平,抑制骨癌大鼠的肿瘤细胞增殖,并减轻骨损伤^[35]。青藤碱作为青风藤的有效成分之一,可通过抑制C-X-C趋化因子受体4(CXCR4)的表达和STAT3的磷酸化,减少VEGF的转录和分泌,并下调CD147的表达水平,最终阻断VEGF/VEGFR通路的激活,发挥抑制



注:VCAM- I .血管细胞黏附分子- I ;ICAM- I .细胞间黏附分子- I

图2 VEGF/VEGFR信号通路干预肿瘤的作用机制

Fig. 2 Mechanism of intervention of tumors via VEGF/VEGFR signaling pathway

骨肉瘤细胞侵袭、转移及血管新生的作用^[36]。白屈菜碱和血根碱作为白屈菜的主要有效成分,研究表明,白屈菜碱可剂量依赖性抑制NF- κ B和HIF-1 α 的表达,下调VEGF的表达,进而降低肺癌小鼠移植瘤的微血管密度(MVD)及血管生成^[37];血根碱可剂量依赖性抑制M2巨噬细胞的Wnt/ β -catenin通路激活,阻碍M2巨噬细胞极化,进而减少TME中VEGF的表达水平,发挥抗肿瘤血管新生的作用^[38]。葫芦巴碱作为水溶性非异喹啉类生物碱,可通过抑制HIF-1 α 的蛋白合成,减少NSCLC肿瘤组织中VEGF的表达水平,同时下调细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)和Vimentin、上调E-cadherin的表达,抑制NSCLC的EMT进程并促进肿瘤细胞凋亡^[39]。吴茱萸碱作为一种抗肿瘤活性成分,可通过抑制HIF-1 α /VEGF信号通路激活,降低肺癌小鼠移植瘤的MVD及血管新生^[40]。防己诺林碱作为双苄基异喹啉类生物碱,可剂量依赖性抑制结肠癌组织中HIF-1 α 、VEGF、Akt的表达水平,上调E-cadherin、下调N-cadherin的表达,最终抑制结肠癌细胞增殖、侵袭及EMT进程,同时抑制结肠癌小鼠移植瘤生长^[41]。

3.1.2 黄酮类 槲皮素作为一种天然黄酮类物质,具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤等药理作用。研究表明,槲皮素可剂量依赖性降低HIF-1 α 、VEGF、MMP-2和MMP-9的信使核糖核酸(mRNA)及蛋白表达水平,最终抑制人骨肉瘤细胞侵袭与转移^[42]。木犀草素属于天然类黄酮物质,具有抗氧化、抗炎、镇痛等药理作用,已被证实对多种恶性肿瘤具有防治价值^[43]。研究表明,木犀草素可通过抑制HIF-1 α /VEGF信号通路激活,降低VEGFR2和Akt的磷酸化水平,上调E-cadherin、下调N-cadherin、MMP-2和MMP-9的表达水平,最终抑制黑色素瘤血管生成及EMT进程^[44]。另有研究表明,木犀草素可通过减少VEGF的分泌,下调PI3K和Akt的磷酸化水平,抑制脉络膜黑色素瘤细胞的血管生成拟态(VM)形成^[45]。黄芩素作为黄芩的主要成分,具有抗肿瘤活

性。研究表明,黄芩素可通过与Toll样受体4(TLR4)结合,并抑制TLR4活性,降低HIF-1 α 和VEGF的表达,从而抑制结直肠癌的转移和血管生成^[46]。研究表明,杨梅素作为一种多羟基黄酮醇类化合物,可剂量依赖性抑制VEGF/VEGFR2信号通路,从而减少p38 MAPK的表达,发挥抑制乳腺癌血管生成和肿瘤生长与转移的作用^[47]。研究表明,6,8-二-三氟甲基-7-乙酰基白杨素作为白杨素衍生物,可通过下调VEGF蛋白表达,抑制乳腺癌移植瘤的生长^[48]。

3.1.3 萜类 雷公藤红素作为一种三萜类化合物,具有广泛的抗癌活性。研究表明,雷公藤红素可通过抑制NF- κ B信号通路的活化,下调COX-2和MMP-9的表达水平,抑制VEGF和表皮生长因子受体家族(ErbB)信号通路相关蛋白的表达,发挥抑制鼻咽癌细胞迁移、侵袭,并减少肿瘤组织血管生成的作用^[49]。雷公藤甲素具有良好的抗肿瘤活性,研究表明,雷公藤甲素可通过降低VEGF的表达水平,抑制前列腺癌的血管生成,从而发挥抗肿瘤活性^[50]。二氢丹参酮I作为丹参的主要活性成分,能够显著抑制婴幼儿血管瘤的血管生成,作用机制可能与下调VEGFR2、CD34和MMP-9的表达水平有关^[51]。穿心莲内酯可通过显著抑制VEGF-A的表达,下调COX-2的生成,发挥抑制乳腺癌血管新生的作用^[52]。葫芦素B可通过减少VEGF的表达,抑制VEGFR2和FAK的磷酸化水平,下调MMP-2和MMP-9的表达,发挥抑制乳腺癌细胞转移和血管生成的作用^[53]。隐丹参酮作为二萜类化合物,可通过抑制STAT3的磷酸化,减少VEGF的表达,并下调E-cadherin、MMP-9和Vimentin的表达水平,抑制弥漫大B细胞淋巴瘤小鼠的移植瘤生长及血管生成^[54]。积雪草酸作为三萜类化合物,可通过减少VEGF的表达,抑制VEGFR2的活化及其下游信号分子ERK1/2、肉瘤基因蛋白(Src)和FAK的磷酸化水平,抑制乳腺癌的血管生成^[55]。齐墩果酸作为一种天然的五环三萜类物质,可通过抑制PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/HIF-1 α /VEGF信号

通路,抑制肝癌细胞增殖及血管新生^[56]。熊果酸作为五环三萜类化合物,可通过下调长链非编码RNA ASMTL-AS1的表达,减少其与RNA结合蛋白HuR的相互作用,进而靶向抑制VEGF的表达,抑制肾细胞癌增殖与转移^[57]。

3.1.4 皂苷类 人参皂苷Rg₃具有明确的抗肿瘤活性,研究表明,人参皂苷Rg₃可通过抑制转化生长因子-β₁(TGF-β₁)/ERK信号通路,减少VEGF-C和VEGFR3的表达水平,从而降低肺癌的淋巴转移率^[58]。柴胡皂苷D作为一种三萜皂苷类物质,对多种肿瘤具有抑制作用。研究表明,柴胡皂苷D可剂量依赖性减少HIF-1α的表达,抑制VEGF-A/VEGFR2信号通路激活,并降低ERK1/2的磷酸化水平,从而抑制结直肠癌小鼠的移植瘤生长及血管生成^[59]。三七皂苷R₁作为三七皂苷的主要活性成分,已在临床上应用广泛。研究表明,三七皂苷R₁可抑制乳腺癌的血管生成,其作用机制可能与抑制VEGF的分泌,下调CD34的表达水平有关^[60]。重楼皂苷II具有抗肿瘤活性,研究表明,重楼皂苷II可通过抑制VEGF、MMP-2、MMP-9的表达,上调E-cadherin的表达,发挥抑制体内、外黑色素瘤细胞增殖、侵袭和转移的作用^[61]。裂果薯蓣皂苷I是一种存在于裂果薯中的皂苷类化合物,研究表明,裂果薯皂苷I可通过下调CD31、CD34和VEGF的表达水平,抑制肝癌血管生成,从而发挥抗肝癌侵袭与转移的作用^[62]。

3.1.5 其他类 大黄素作为蒽醌类化合物,研究表明,其可通过抑制长链酰基辅酶A合成酶4(ACSL4)的表达,减少VEGF的分泌并下调VEGFR1和VEGFR2的表达水平,抑制结直肠癌细胞增殖与侵袭^[63]。白花丹醌作为一种天然萘醌类物质,研究表明,白花丹醌可通过上调miRNA-16-5p的表达,靶向抑制VEGF-A的表达水平,上调E-cadherin、下调N-cadherin和Vimentin的表达水平,最终抑制肝癌细胞的EMT^[64]。白花丹醌还可剂量依赖性抑制VEGF/VEGFR2信号通路激活,发挥抑制结肠癌和胃癌MVD及血管生成的作用^[65-66]。对甲氧基肉桂酸乙酯作为沙姜的主要活性成分之一,具有抗炎、镇静、抗肿瘤等药理作用。研究表明,对甲氧基肉桂酸乙酯可通过抑制VEGF的表达,减少VEGFR2的磷酸化水平,从而抑制其下游Akt/mTOR、MAPK信号通路激活,最终发挥抑制结直肠癌血管新生的作用^[67]。欧前胡素是香豆素类化合物,研究表明,欧前胡素可通过下调VEGF的表达,减少膀胱癌新血管的生成,从而发挥抗癌作用^[68]。研究表明,姜黄素作为酚类化合物,可通过上调E-cadherin表达、下调VEGF和CD34表达水平,抑制肺癌EMT进程、血管生成和肿瘤生长^[69]。研究表明,丹酚酸B作为天然多酚类化合物,可通过下调VEGF的表达水平,抑制乳腺癌血管生成,进而发挥抗肿瘤作用^[70]。具体的中药单体调控VEGF/VEGFR信号通路防治癌症的作用机制总结见增强出版附加材料。

3.2 中药提取物 夏枯草提取物包含酚酸类、黄酮类和萜类等多种活性成分,其可通过抑制PI3K/Akt信号通路,上调乳腺癌大鼠miRNA-483-5p的表达水平,下调VEGF、MMP-9、TNF-α和IL-1β的表达水平,从而改善乳腺癌大鼠肿瘤组织的病理损伤^[71]。肉桂提取物包含挥发油类和多酚

类等活性成分,其可通过抑制STAT3和Akt的表达及磷酸化水平,减少HIF-1α的表达,进而靶向抑制VEGF的表达水平,最终抑制卵巢癌小鼠肿瘤血管生成^[72]。大西洋雪松提取物富含萜类成分,其可通过抑制VEGF的自分泌信号传导,减少VEGF、VEGFR1和VEGFR2的表达水平,并降低MMP-2和MMP-9的表达水平,发挥抑制肝癌小鼠移植瘤生长和肝癌细胞侵袭的作用^[73]。杜松子提取物富含挥发油类成分,其可通过抑制VEGF-A、VEGFR1和VEGFR2的表达,并下调MMP-2和MMP-9的表达,诱导肝癌细胞凋亡,同时抑制肝癌小鼠肿瘤生长及血管生成^[74]。银杏外种皮提取物富含蛋白聚糖类成分,其可通过抑制Wnt/β-catenin信号通路激活,下调VEGF和VEGFR2的表达水平,并抑制Akt的磷酸化及CD34的表达,降低肺癌小鼠移植瘤的MVD及血管生成,进而抑制移植瘤生长与转移^[75]。大黄提取物富含醌类成分,其可通过降低STAT3的磷酸化水平,下调VEGF-C、MMP-2、MMP-9和CD31的表达,抑制肝癌细胞增殖与迁移,同时抑制肝癌小鼠移植瘤生长及血管生成^[76]。合江佛手挥发油的主要成分为γ-松油烯和柠檬烯,其可通过靶向抑制VEGF/VEGFR信号通路,下调VEGF、VEGFR1和VEGFR2的表达水平,抑制人神经胶质瘤U87细胞增殖,同时降低U87小鼠移植瘤的MVD及血管生成,最终抑制肿瘤生长^[77]。具体的中药提取物调控VEGF/VEGFR信号通路防治癌症的作用机制总结见增强出版附加材料。

3.3 中药复方 玉屏风散具有益气固表、扶正固本的功效。研究表明,玉屏风散可通过下调VEGF、高迁移率族蛋白1(HMGB1)表达,并抑制晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/ERK通路活化,发挥抗肝癌组织血管新生和肿瘤生长的作用^[78]。温阳散结加减方具有温阳补阴、活血行气、散瘀止痛的功效。研究表明,温阳散结加减方可剂量依赖性抑制HIF-1α、EGFR和VEGF表达,发挥抑制肺癌组织MVD和促进肺癌细胞凋亡的作用^[79]。仙连解毒方具有祛瘀消癥、抗癌解毒的功效。研究表明,该方可通过抑制PI3K/Akt信号通路活化,下调VEGF、血管生成素-2(ANG-2)、CD31的表达水平,从而有效抑制结直肠癌的血管生成和复发风险^[80]。西黄丸具有活血解毒散结的功效。研究表明,西黄丸可通过抑制FAK/Src/ERK信号通路异常激活,下调VEGF、MMP-9和CD31的表达,抑制前列腺癌细胞迁移与侵袭,同时抑制前列腺癌小鼠移植瘤生长及血管生成^[81]。健脾益肾化痰方具有健脾益肾、化痰祛浊、扶正抗癌等功效。研究表明,该方可通过下调VEGF-A的表达,抑制PI3K/Akt信号通路激活,从而上调叉头框蛋白O1(FoxO1)的表达,下调PD-L1的表达,抑制人肺鳞癌细胞增殖并诱导其凋亡,同时抑制肺鳞癌小鼠移植瘤生长及肿瘤免疫逃逸^[82]。散结消癥方具有理气活血、化痰软坚、散结消癥的功效。研究表明,该方可通过抑制HIF-1α/VEGF信号通路异常激活,发挥抑制甲状腺滤泡状癌小鼠血管生成的作用^[83]。肠复康胶囊具有清热利湿、行气止痛、消炎止泻的功效。研究表明,该胶囊可通过下调VEGF及VEGFR2的表达水平,抑制结直肠癌细胞增殖与迁移,同时阻断肿瘤血管生

成、降低结直肠癌小鼠移植瘤的MVD^[84]。消癥肾气汤具有益气扶正、活血化瘀、解毒消癥的功效。研究表明,该方可通过抑制 VEGF/VEGFR2 信号通路激活,上调 E-cadherin、下调 N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平,抑制人前列腺癌细胞增殖、侵袭、血管生成及 EMT^[85]。三物黄芩汤加减方具有清热解毒、利湿滋阴凉血的功效。研究表明,该方可通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路激活,并下调 p38、p65 的表达水平,抑制肝癌小鼠的炎症损伤与肿瘤血管新生^[86]。健脾消癌方具有健脾益气、扶正固本的功效。研究表明,该方可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活,下调 VEGF 的表达,进而降低 CD34 的表达水平,最终抑制结直肠癌小鼠的肿瘤生长及血管新生^[87]。解毒方具有解毒、活血、化痰的功效。研究发现,该方可通过抑制 HIF-1 α /VEGF-A 信号通路激活,下调 CD163、N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平,抑制肝癌细胞增殖与 EMT,同时抑制巨噬细胞向瘤区募集,进而抑制肝癌小鼠移植瘤生长^[88]。周氏固金消瘤汤具有益气除痰、解毒消癥的功效。研究表明,该方可通过剂量依赖性抑制 JAK2/STAT3/VEGF 信号通路激活,抑制肺腺癌细胞增殖并诱导其凋亡,同时抑制肺腺癌小鼠移植瘤生长^[89]。八宝丹具有清利湿热、祛黄解毒、活血化瘀的功效。研究表明,八宝丹可通过抑制 VEGF/VEGFR 信号通路激活,减少 VEGF-A 和 VEGFR2 的表达,抑制胃癌小鼠移植瘤的血管生成;减少 VEGF-C 和 VEGFR3 的表达,抑制胃癌小鼠移植瘤的淋巴管生成^[90]。四君子汤具有补气健脾的功效。研究表明,该方可通过增加癌旁组织中 p65 蛋白的 O-连接的 β -N-乙酰葡萄糖胺 (O-GlcNAc) 糖基化修饰,并抑制 p65 蛋白的磷酸化修饰,从而降低白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TGF- β_1 、VEGF-A、MMP-2、MMP-9 的表达水平,发挥抑制肝癌生长的作用^[91]。具体的中药复方调控 VEGF/VEGFR 信号通路防治癌症的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 总结与展望

VEGF/VEGFR 信号通路在肿瘤发生发展过程中发挥核心调控作用,是抗肿瘤治疗研究的重要靶点。该通路不仅自身形成严密的信号级联反应,还与 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、NF- κ B 等关键通路存在广泛的交叉调控,共同构成复杂的信号网络,全面参与并驱动肿瘤的恶性进展。基于现有研究的系统梳理,主要得出以下结论:① VEGF/VEGFR 通路及其交互信号网络可通过促进肿瘤血管生成、重塑 TME、介导免疫抑制及诱导 EMT 等关键病理进程,多维度调控肿瘤进展。② 中药单体、中药提取物及中药复方均可通过抑制 VEGF/VEGFR 信号通路发挥抗肿瘤效应,其核心机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭、诱导肿瘤细胞凋亡、阻断肿瘤血管生成及 VM 形成、降低肿瘤 MVD、抑制 EMT 及抑制 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化等,其中以抗血管生成效应最为突出。③ 在中药单体研究中,生物碱类和萜类成分的研究最为丰富,黄酮类和皂苷类成分次之,上述活性成分均可多途径地干预肿瘤的恶性表型,包括抑制增殖、迁移与侵袭、促进凋亡、抗血管生成、抑制 VM 形成、降低 MVD、阻断 EMT 及抑制 M2 型巨噬细胞极化等;在中药提取物研究中,多种提取

物也可通过相似的作用途径发挥抗肿瘤活性,其中以萜类、挥发油类和糖类成分为主。④ 中药复方多聚焦于调控 VEGF/VEGFR 及其相关通路,抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭、促进凋亡、阻断血管生成并减少免疫逃逸等,最终实现综合抗肿瘤效应。

该文基于现有的研究成果,经归纳总结,现提出以下建议。① 现有中医药调控 VEGF/VEGFR 信号通路治疗癌症的研究深度和广度不足,存在检测指标单一局限、基础实验占比高、缺乏大样本系统性临床试验等问题,故未来需重点开展临床试验以明确中医药调控该通路的真实疗效。② 中药复方成分复杂、组分间相互作用及体内药代动力学特征不明、药效物质基础界定模糊,现有研究多聚焦机制验证而缺乏成分解析。故未来应依托多组学、高通量筛选、网络药理学等技术,明确中药复方成分互作机制与药代动力学特征,挖掘其核心药效成分,结合现代技术优化组方配比,阐释其多靶点调控模式,为中医药的现代化与国际化提供理论支撑。③ 目前中医药调控 VEGF/VEGFR 信号通路的相关研究多聚焦单药作用,针对中医药与化疗药、靶向药、放疗及手术等联用的组合法探索较为匮乏;后续研究应着重探究中医药调控该通路的协同作用及耐药逆转机制,明确联合应用场景下协同抗癌、逆转耐药的具体分子机制,强化中医药辅助治疗的相关探索,充分发挥中西医结合的协同优势,实现增效减毒、抑制耐药、维持机体机能平衡等治疗作用,以期为临床治疗癌症提供新思路与新方案。

【利益冲突】 苗明三为《中国实验方剂学杂志》编委,未参与本文的审稿与编辑;本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] 耿雪尘,张钦畅,李柳,等. 恶性肿瘤复发的核心病机及防治策略[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(5):561-566.
GENG X C, ZHANG Q C, LI L, et al. Core pathogenesis of malignant tumor recurrence and its prevention and treatment strategies [J]. J Nanjing Univ Chin Med, 2025, 41 (5) : 561-566.
- [3] ZHAO Y, GUO S, DENG J, et al. VEGF/VEGFR-targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: Targeting the tumor microenvironment [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(9):3845.
- [4] 温俊凯,黄丽清,王洋,等. 从“郁、痰、瘀、虚”辨治癌症的思路探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11):6578-6580.
WEN J K, HUANG L Q, WANG Y, et al. Exploration of the treatment of cancer based on "stagnation, phlegm, blood stasis and deficiency" [J]. China J Tradit Chin Med, 2022, 37(11) : 6578-6580.
- [5] 袁伟琛,周红光,李文婷,等. 中医药防治恶性肿瘤的现状、优势及策略[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(6):

- 707-720.
YUAN W C, ZHOU H G, LI W T, et al. Current situation, advantages and strategies of traditional Chinese medicine in preventing and treating malignant tumors[J]. J Nanjing Univ Chin Med, 2025, 41(6): 707-720.
- [6] SHI Z, KUAI M, LI B, et al. The role of VEGF in cancer angiogenesis and tumorigenesis: Insights for anti-VEGF therapy[J]. Cytokine, 2025, 189: 156908.
- [7] DAKOWICZ D, ZAJKOWSKA M, MROCZKO B. Relationship between VEGF family members, their receptors and cell death in the neoplastic transformation of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3375.
- [8] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 30-39.
- [9] LEE C, KIM M J, KUMAR A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 170.
- [10] DOMIGAN C K, ZIYAD S, IRUELA-ARISPE M L. Canonical and noncanonical vascular endothelial growth factor pathways: New developments in biology and signal transduction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(1): 30-39.
- [11] LAMALICE L, HOULE F, HUOT J. Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF[J]. J Biol Chem, 2006, 281(45): 34009-34020.
- [12] WEDDELL J C, CHEN S, IMOUKHUEDE P I. VEGFR1 promotes cell migration and proliferation through PLC γ and PI3K pathways[J]. NPJ Syst Biol Appl, 2017, 4(1): 1.
- [13] HEIN T W, ROSA R H, REN Y, et al. VEGF receptor-2-linked PI3K/calpain/SIRT1 activation mediates retinal arteriolar dilations to VEGF and shear stress[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5381-5389.
- [14] 付丽, 吴淑洋, 李敏, 等. 基于肿瘤血管“疏”/“堵”调控的中药抗肿瘤研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5131-5141.
FU L, WU S Y, LI M, et al. Research progress of traditional Chinese medicine anti-tumor based on regulation of tumor vascular“dredging”/“blocking”[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(19): 5131-5141.
- [15] 范微, 吕媛琳, 倪晓晨, 等. 从缺氧微环境论“瘀毒”科学内涵: 探肿瘤进展“土壤”之性及微观治道[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(12): 3483-3488.
FAN W, LV Y L, NI X C, et al. Scientific connotation of“stasis toxin”from hypoxic microenvironment: Exploring the nature of tumor progression“soil” and microcosmic treatment[J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(12): 3483-3488.
- [16] HAO X, REN Y, FENG M, et al. Metabolic reprogramming due to hypoxia in pancreatic cancer: Implications for tumor formation, immunity, and more[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111798.
- [17] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(9): 1745-1770.
- [18] KANG Y, LI H, LIU Y, 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.
- [19] YAN S, WANG H, CHEN X, et al. MiR-182-5p inhibits colon cancer tumorigenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis by directly downregulating VEGF-C[J]. Cancer Lett, 2020, 488: 18-26.
- [20] BOKHARI S M Z, HAMAR P. Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D): An angiogenesis bypass in malignant tumors[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13317.
- [21] GOEL H L, MERCURIO A M. VEGF targets the tumour cell[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(12): 871-882.
- [22] RIBATTI D. Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor[J]. Oncol Lett, 2022, 24(4): 369.
- [23] WHEELER K C, JENA M K, PRADHAN B S, et al. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191040.
- [24] LAI Y S, WAHYUNINGTYAS R, AUI S P, et al. Autocrine VEGF signalling on M2 macrophages regulates PD - L1 expression for immunomodulation of T cells[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 1257-1267.
- [25] YANG J, YAN J, LIU B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity[J]. Front Immunol, 2018, 9: 978.
- [26] 赵聪慧, 赵晖, 赵全友, 等. 基于Hippo信号通路探讨中医药防治癌症的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(3): 623-633.
ZHAO C H, ZHAO H, ZHAO Q Y, et al. Molecular mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating cancer based on hippo signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2026, 51(3): 623-633.
- [27] WANG S, YAN Y, CHENG Z, et al. Sotetsuflavone suppresses invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer A549 cells by reversing EMT via the TNF- α /NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathway[J]. Cell Death Discov, 2018, 4(1): 26.
- [28] CHEN L, LIN G, CHEN K, et al. VEGF promotes migration and invasion by regulating EMT and MMPs in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(24): 7291.
- [29] FU X, LIU M, QU S, et al. RETRACTED ARTICLE: Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 52.
- [30] LUO M, HOU L, LI J, et al. VEGF/NRP-1 axis promotes progression of breast cancer via enhancement of epithelial-mesenchymal transition and activation of NF- κ B and β -catenin

- [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 1-11.
- [31] 周文. 氧化苦参碱通过调控 miR-520/VEGF 轴抑制肺癌增殖和迁移研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2020.
- ZHOU W. Study on oxymatrine inhibiting lung cancer proliferation and migration by regulating miR-520/VEGF axis [D]. Shantou: Shantou University, 2020.
- [32] CHEN H, ZHANG J, LUO J, et al. Antiangiogenic effects of oxymatrine on pancreatic cancer by inhibition of the NF- κ B-mediated VEGF signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 589-595.
- [33] 周良春, 吕佳昕, 王冬园. 小檗碱抗肿瘤药理作用机制及临床应用进展[J]. *医药导报*, 2025, 44(8): 1229-1235.
- ZHOU L C, LV J X, WANG D Y. Research progress on antitumor pharmacological mechanism and clinical application of berberine[J]. *Herald Med*, 2025, 44(8): 1229-1235.
- [34] HAMSA T P, KUTTAN G. Antiangiogenic activity of berberine is mediated through the downregulation of hypoxia-inducible factor-1, VEGF, and proinflammatory mediators[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1): 57-70.
- [35] 严继贵, 杨宇清, 王雅洁, 等. 槐定碱抗骨癌痛作用及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(23): 4134-4137.
- YAN J G, YANG Y Q, WANG Y J, et al. Study on the anti-osteosarcoma pain effect and mechanism of sophoridine[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(23): 4134-4137.
- [36] XIE T, REN H Y, LIN H Q, et al. Sinomenine prevents metastasis of human osteosarcoma cells via S phase arrest and suppression of tumor-related neovascularization and osteolysis through the CXCR4-STAT3 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2098-2112.
- [37] 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 and mechanism of chelidone on the growth and angiogenesis of subcutaneous Xenografts of mouse lung cancer cells[J]. *J Jilin Univ: Med Sci*, 2024, 50(3): 612-619.
- [38] 崔亚静. 血根碱靶向 Wnt/ β -catenin 通路调控肿瘤相关巨噬细胞抑制肺癌血管新生的分子机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- CUI Y J. Study on the molecular mechanism of sanguinarine targeting Wnt/ β -catenin pathway to regulate tumor-associated macrophages and inhibit lung cancer angiogenesis [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [39] 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. Effect of trigonelline regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway on proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer[J]. *Prog Mod Biomed*, 2024, 24(18): 3429-3436.
- [40] 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. Effect of evodiamine on the growth of lung cancer bearing mice and HIF-1 α /VEGF signaling pathway[J]. *World J Tradit Chin Med*, 2023, 18(13): 1867-1871.
- [41] 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 the correlation of fangchinoline with malignant biological behavior of colon cancer cells and HIF-1 α /VEGF/Akt pathway[J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(24): 3042-3047.
- [42] 兰海峰. 槲皮素抑制人骨肉瘤细胞侵袭转移作用的实验研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- LAN H F. Experimental study on the inhibitory effect of quercetin on invasion and metastasis of human osteosarcoma cells[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2018.
- [43] 史泽, 王爱桃. 木犀草素在抗肿瘤及镇痛方面的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2025, 57(3): 325-328.
- SHI Z, WANG A T. Research progress of luteolin in anti-tumor and analgesia[J]. *Inner Mong Med J*, 2025, 57(3): 325-328.
- [44] LI C, WANG Q, SHEN S, et al. HIF-1 α /VEGF signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis is critically involved in anti-metastasis effect of luteolin in melanoma cells[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 798-807.
- [45] 陈玉芬. 木犀草素抑制脉络膜黑色素瘤细胞血管生成和血管生成拟态的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- CHEN Y F. Study on the mechanism of Luteolin inhibiting angiogenesis and vasculogenic mimicry of choroidal melanoma cells[D]. Nanchang: Nanchang University, 2022.
- [46] CHEN M, ZHONG K, TAN J, 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.
- [47] 周芷晴. 杨梅素抗肿瘤血管形成的作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- ZHOU Z Q. Study on the anti-angiogenic effect and mechanism of myricetin [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
- [48] 文敏欣, 秦勇. 白杨素衍生物 dFMACHr 抑制人乳腺癌裸鼠移植瘤生长[J]. *海峡药学*, 2021, 33(10): 7-10.
- WEN M X, QIN Y. Chrysin derivative dFMACHr inhibits the growth of human breast cancer xenografts in nude mice[J]. *Strait Pharm J*, 2021, 33(10): 7-10.
- [49] 储永双. 基于网络药理学及分子对接探究雷公藤红素抑制鼻咽癌血源性转移的作用及机制[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2024.
- CHU Y S. Mechanism of celastrol in hematogenous metastasis of nasopharyngeal carcinoma based on network

- pharmacology and molecular docking [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2024.
- [50] 吕华静,李幸苗,顾露囡,等. 雷公藤甲素自微乳对荷人前列腺癌裸鼠移植瘤的抑制作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2017,34(10):1385-1387.
- LV H J, LI X M, GU L N, et al. Study on the inhibitory effect of triptolide self-microemulsion on xenografts of human prostate cancer in nude mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2017,34(10):1385-1387.
- [51] 蔡翊鸿. 二氢丹参酮 I 作用于婴幼儿血管瘤的机制研究 [D]. 上海:上海交通大学,2018.
- CAI Y H. Study on the mechanism of dihydrotanshinone I on infantile hemangioma [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2018.
- [52] PENG Y, WANG Y, TANG N, et al. Andrographolide inhibits breast cancer through suppressing COX-2 expression and angiogenesis via inactivation of p300 signaling and VEGF pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018,37(1):248.
- [53] SINHA S, KHAN S, SHUKLA S, et al. Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016,77(Pt A):41-56.
- [54] 汪丽佩,金超英,王一奇,等. 隐丹参酮抑制 STAT3 磷酸化改变弥漫大 B 细胞淋巴瘤移植瘤肿瘤微环境作用的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2023,58(8):683-688.
- WANG L P, JIN C Y, WANG Y Q, et al. Study on cryptotanshinone inhibiting STAT3 phosphorylation to alter the tumor microenvironment of diffuse large b-cell lymphoma xenografts [J]. Chin J Pharm, 2023,58(8):683-688.
- [55] TIAN M, CHEN K, HUANG J, et al. Asiatic acid inhibits angiogenesis and vascular permeability through the VEGF/VEGFR2 signaling pathway to inhibit the growth and metastasis of breast cancer in mice [J]. Phytother Res, 2021,35(11):6389-6400.
- [56] 于景云. 齐墩果酸抑制新生血管及肝癌增殖的机制研究 [D]. 长春:吉林大学,2025.
- YU J Y. Study on the mechanism of oleanolic acid inhibiting neovascularization and hepatocellular carcinoma proliferation [D]. Changchun: Jilin University, 2025.
- [57] 耿申. 熊果酸下调长链非编码 RNA ASMTL-AS1 通过结合 HuR 和降低血管内皮生长因子表达抑制肾细胞癌的生长机制研究 [D]. 锦州:锦州医科大学,2024.
- GENG S. Study on the mechanism of ursolic acid down-regulating LncRNA ASMTL-AS1 to inhibit renal cell carcinoma growth by binding HuR and reducing VEGF expression [D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University, 2024.
- [58] 陶涛,汪国文,李其才,等. 人参皂苷 Rg₃ 通过 TGF- β /ERK 信号通路调控原位荷瘤人肺癌裸鼠的淋巴管生成的机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2019,29(11):34-40.
- TAO T, WANG G W, LI Q C, et al. Mechanism of ginsenoside Rg₃ regulating lymphangiogenesis of orthotopic human lung cancer bearing nude mice via TGF- β /ERK signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2019,29(11):34-40.
- [59] 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. Experimental study on saikosaponin d inhibiting colorectal cancer angiogenesis by regulating VEGF/ERK/HIF-1 α signaling axis [J]. Chin J Gen Surg, 2025,34(4):810-816.
- [60] 赵明慧,王天瑞,潘荣芳,等. 三七皂苷 R₁ 对乳腺癌组织血管生成的影响 [J]. 精准医学杂志, 2019,34(5):421-426,432.
- ZHAO M H, WANG T R, PAN R F, et al. Effect of notoginsenoside R₁ on angiogenesis of breast cancer tissues [J]. J Precision Med, 2019,34(5):421-426,432.
- [61] 程卉. 重楼皂苷 II 调控 Keap1-Nrf2 通路诱导 HUVECs 自噬依赖性铁死亡干预血管生成抑制黑色素瘤转移 [D]. 合肥:安徽中医药大学,2024.
- Cheng H. Polyphyllin II regulates Keap1-Nrf2 pathway to induce autophagy-dependent ferroptosis in HUVECs and intervenes angiogenesis to inhibit melanoma metastasis [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.
- [62] 吕美娴. 裂果薯皂苷 I 基于 TGF- β /Smads 信号通路调控 EMT 抗人肝癌侵袭转移作用及机制研究 [D]. 南宁:广西医科大学,2020.
- LU M X. Study on the effect and mechanism of Schizocapsin I against invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma by regulating EMT via TGF- β /Smads signaling pathway [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2020.
- [63] DAI G, WANG D, MA S, et al. ACSL4 promotes colorectal cancer and is a potential therapeutic target of emodin [J]. Phytomedicine, 2022,102:154149.
- [64] 罗银冰. 白花丹醌通过上调 miR-16-5p 表达抑制肝细胞癌恶性进展的机制研究 [D]. 南宁:广西中医药大学,2024.
- LUO Y B. Study on the mechanism of plumbagin inhibiting malignant progression of hepatocellular carcinoma by up-regulating mir-16-5p expression [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2024.
- [65] 李奕璇. 中药单体白花丹醌通过调控 VEGF/VEGFR2 信号通路抑制结肠癌血管生成的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2018,21(7):745-749.
- LI Y X. Experimental study on plumbagin, a monomer of traditional Chinese medicine, inhibiting colon cancer angiogenesis by regulating VEGF/VEGFR2 signaling pathway [J]. Prac Drug Clin, 2018,21(7):745-749.
- [66] 杨承乾. 白花丹醌抑制胃癌血管生成及其作用机制研究 [D]. 威海:山东大学,2021.
- YANG C Q. Study on plumbagin inhibiting gastric cancer angiogenesis and its mechanism [D]. Weihai: Shandong University, 2021.
- [67] 牟英. 沙姜中对甲氧基肉桂酸乙酯 (TEM) 抑制肿瘤血管新生活性及其机理研究 [D]. 广州:暨南大学,2022.

- MU Y. Study on the anti-tumor angiogenic activity and mechanism of Ethyl p-methoxycinnamate (TEM) from *kaempferia galanga* L [D]. Guangzhou: Jinan University, 2022.
- [68] 刘志豪. 欧前胡素通过调节 Gas6/Axl 轴抗膀胱肿瘤作用的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2023.
- LIU Z H. Study on the anti-bladder tumor effect of imperatorin by regulating the Gas6/Axl axis[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023.
- [69] JIAO D, WANG J, LU W, et al. Curcumin inhibited HGF-induced EMT and angiogenesis through regulating c-Met dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in lung cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16018.
- [70] KATARY M A, ABDELSAYED R, ALHASHIM A, et al. Salvianolic acid B slows the progression of breast cancer cell growth via enhancement of apoptosis and reduction of oxidative stress, inflammation, and angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5653.
- [71] 钱治宇, 辛向红, 杨曦晨, 等. 夏枯草提取物调控 miR-483-5p 对乳腺癌大鼠的干预效果[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(21):4027-4032.
- QIAN Z Y, XIN X H, YANG X C, et al. Intervention effect of *prunella vulgaris* extract regulating miR-483-5p on breast cancer rats [J]. *Chin J Matern Child Health Care*, 2022, 37(21):4027-4032.
- [72] ZHANG K, HAN E S, DELLINGER T H, et al. Cinnamon extract reduces VEGF expression via suppressing HIF-1 α gene expression and inhibits tumor growth in mice [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2):436-446.
- [73] HUANG X F, CHANG K F, LEE S C, et al. Extract derived from *Cedrus atlantica* acts as an antitumor agent on hepatocellular carcinoma growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2020, 25(20):4608.
- [74] HUANG N C, HUANG R L, HUANG X F, et al. Evaluation of anticancer effects of *Juniperus communis* extract on hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7):BSR20211143.
- [75] HAN D, CAO C, SU Y, et al. *Ginkgo biloba* exocarp extracts inhibits angiogenesis and its effects on Wnt/ β -catenin-VEGF signaling pathway in Lewis lung cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192:406-412.
- [76] TAN Z B, FAN H J, WU Y T, et al. *Rheum palmatum* extract exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232:62-72.
- [77] 韩江云, 陈晓霞, 阳丽娟, 等. 合江佛手挥发油靶向 VEGF/VEGFR 信号通路抗 U87 细胞肿瘤新生血管的生成[J]. *现代食品科技*, 2021, 37(8):36-43.
- HAN J Y, CHEN X X, YANG L J, et al. Hejiang bergamot essential oil targets VEGF/VEGFR signaling pathway to inhibit tumor neovascularization of U87 Cells [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2021, 37(8):36-43.
- [78] 徐倩, 侯文跃, 高绍梅, 等. 玉屏风散调控 RAGE/MEK/ERK 信号通路抑制 HMGB1 诱导下肝癌血管新生的作用和机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252027.
- XU Q, HOU W Y, GAO S M, et al. Yupingfeng San inhibits HMGB1-induced angiogenesis in liver cancer by regulating RAGE/MEK/ERK signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252027.
- [79] 王新新, 郭军辉, 李洪霖. 温阳散结加减方对肺癌荷瘤小鼠 Th1/Th2 平衡及肿瘤微血管生成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17):127-134.
- WANG X X, GUO J H, LI H L. Effect of modified Wenyang Sanjie recipe on Th1/Th2 balance and tumor angiogenesis in lung cancer-bearing mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17):127-134.
- [80] 徐燕茹, 陶李蕙苹, 钱景阳, 等. 仙连解毒方通过调控血管生成抗结直肠癌复发的疗效机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(6):79-87.
- XU Y R, TAO L H P, QIAN J Y, et al. Mechanism of Xianlian Jiedu recipe against colorectal cancer recurrence by regulating angiogenesis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(6):79-87.
- [81] 龙衍, 罗新筠, 邹博, 等. 基于 FAK/Src/ERK 通路探讨西黄丸对前列腺癌血管生成、侵袭和转移的影响[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(23):6378-6388.
- LONG Y, LUO X J, ZOU B, et al. Exploring the effect of Xihuang pill on angiogenesis, invasion and metastasis of prostate cancer based on FAK/Src/ERK pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(23):6378-6388.
- [82] 方以峻. 健脾益肾化痰方通过 VEGFA-PI3K-Akt-FOXO1 通路下调人肺鳞癌细胞 PD-L1 表达的实验研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2025.
- FANG Y J. Experimental study on Jianpi Yishen Huatan decoction down-regulating PD-L1 expression in human Lung Squamous Cell Carcinoma Cells via VEGFA-PI3K-Akt-FOXO1 Pathway [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2025.
- [83] 邓佳琳, 贡翊斐, 王小平, 等. 散结消癥方通过调控 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 decoction on angiogenesis of thyroid follicular carcinoma bearing nude mice by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(11):3795-3799.
- [84] 夏雨, 李涛, 孙名扬. 中药复方肠复康胶囊通过 VEGF/VEGFR2 信号通路干预结肠癌血管生成实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(11):1318-1323.
- XIA Y, LI T, SUN M Y. Experimental study on Changfukang capsule, a traditional Chinese medicine compound, intervening in colon cancer angiogenesis via VEGF/VEGFR2 signaling pathway [J]. *Chin J Immunol*, 2020, 36(11):1318-

- 1323.
- [85] 刘增振,孟庆泽,陈晓增,等. 消癥肾气汤调控 VEGF/VEGFR2 通路对人前列腺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中西医结合研究,2025,17(3):169-174.
- LIU Z Z, MENG Q Z, CHEN X Z, et al. Effect of Xiaozheng Shenqi decoction regulating VEGF/VEGFR2 pathway on malignant biological behavior of human prostate cancer cells[J]. Chin J Integr Med Res, 2025, 17(3): 169-174.
- [86] 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. Effect of modified Sanwu Huangqin decoction on angiogenesis of liver cancer bearing nude mice by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway[J]. China J Tradit Chin Med, 2025, 40(5): 2272-2277.
- [87] 王容容,王其美,田雪飞,等. 健脾消癌方通过 PI3K/Akt 信号通路抑制结肠癌血管生成的研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2022,24(2):502-512.
- WANG R R, WANG Q M, TIAN X F, et al. Study on Jianpi Xiaocai decoction inhibiting colon cancer angiogenesis via PI3K/Akt signaling pathway[J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2022, 24(2): 502-512.
- [88] 宗绍其. 解毒方(金猫解毒颗粒)调控缺氧微环境下肝癌细胞与巨噬细胞交互作用抑制肝癌转移的作用及机制[D]. 上海:上海中医药大学,2021.
- ZONG S Q. Study on the effect and mechanism of Jiedu decoction (Jinmao Jiedu granule) regulating the interaction between hepatocellular carcinoma cells and macrophages under Hypoxic microenvironment to inhibit liver cancer metastasis[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [89] 吴吟秋,王载川,张晓春,等. 基于 JAK2/STAT3/VEGF 通路探讨周氏固金消瘤汤抗人肺腺癌 A549 细胞的机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(1):67-71.
- WU Y Q, WANG Z C, ZHANG X C, et al. Study on the anti-human lung adenocarcinoma A549 cell mechanism of ZHOU's Gujin Xiaoliu decoction based on JAK2/STAT3/VEGF pathway[J]. J Nanjing Univ Chin Med, 2021, 37(1): 67-71.
- [90] 关建华. 从 VEGF/VEGFR 通路研究八宝丹抑制胃癌血管与淋巴管新生的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学,2020.
- GUAN J H. Study on the mechanism of Babao Dan inhibiting gastric cancer angiogenesis and lymphangiogenesis from VEGF/VEGFR pathway[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [91] 李铭哲,方肇勤,张伟妃,等. 四君子汤调控肝癌旁组织 NF- κ B p65 的 O-GlcNAc 糖基化修饰抑制肝细胞癌进展的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(15):21-28.
- LI M Z, FANG Z Q, ZHANG W F, et al. Mechanism of Sijunzitan in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating O-GlcNAc glycosylation of NF- κ B p65 in pericarcinomatous tissues of liver cancer[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 21-28.

[责任编辑 王鑫]