

# 黄酮类化合物的抗肿瘤和抗血管生成作用研究进展

## Antitumor and antiangiogenic effects of flavonoids

李湘洲<sup>1</sup> 栾芳菲<sup>1</sup> 张胜<sup>1</sup> 黄丹<sup>1,2</sup>

LI Xiang-zhou<sup>1</sup> LUAN Fang-fei<sup>1</sup> ZHANG Sheng<sup>1</sup> HUANG Dan<sup>1,2</sup>

(1. 中南林业科技大学材料科学与工程学院, 湖南长沙 410004; 2. 湖南中医药大学中药粉体与  
创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南长沙 410208)

(1. College of Materials Science and Engineering of Central South University of Forestry and Technology, Changsha, Hunan 410004, China; 2. State Key Laboratory of Chinese Medicine Powder and Medicine Innovation in Hunan (Incubation), Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**摘要:**恶性肿瘤的治疗是医学界难以攻克的难题,临床上大多数抗肿瘤药物的毒副作用较大。黄酮类化合物是高效、天然、毒副作用较小的抗肿瘤药物,兼具消炎、抑菌、降血脂和抗衰老等多种生物功效。文章从细胞水平、分子水平、动物模型层面,阐述近年来国内外有关植物来源的黄酮类化合物的抗肿瘤和抗血管生成作用的研究进展,为其进一步开发利用提供参考依据。

**关键词:**黄酮类化合物;抗肿瘤;抗血管生成

**Abstract:** Flavonoids drugs are effective, natural, and their toxic and side effect are relatively mild. Otherwise, they have many kinds of biological effects such as anti-inflammatory, anti-bacterial, reducing blood fat, anti-aging and so on. The treatment of malignant tumor is difficult to conquer in the medical community. The majority of clinical antitumor drugs have side effects. This paper elaborated the research progress of anti-tumor and anti-angiogenesis of plant flavonoids from the cellular level, molecular level and animal models level, which can provide a reference for further development and utilization of flavonoids in antitumor and anti-angiogenesis.

**Keywords:** flavonoids; antitumor; antiangiogenesis

黄酮类化合物(flavonoids)是植物中广泛存在的一大类化合物,具有优良的生理、药理和保健功能,在对身体状态调节、心血管以及肿瘤等疾病的预防与治疗等诸多方面都发挥着重要作用。近年来,随着人们对药物安全意识的提高,低毒、高效且来源广泛的黄酮类化合物得到广泛关注<sup>[1]</sup>。已有较多关于天然黄酮抗氧化活性<sup>[2-5]</sup>、抑菌活性<sup>[6-7]</sup>的研究报道,近年来,其在抗肿瘤和抗血管生成方面的作用也成为研究热点。

恶性肿瘤是因控制细胞正常生长增殖和程序化死亡的机制发生失常而引起的。因其易复发、易转移的特点,成为医学界难以攻克的重大难题之一。目前临床上抗肿瘤药物一般为细胞毒类抗肿瘤药物,但这类药物的毒副作用比较大,其在杀伤肿瘤细胞的同时对正常细胞也会产生很大的危害<sup>[8]</sup>。人们开始致力于寻找一些毒副作用相对较小的抗肿瘤药物,植物中广泛存在的黄酮类化合物因具有毒副作用小的优点被列为重要的筛选对象之一。

目前国内外天然产物生物活性筛选的方法主要包括以下 3 个层面:细胞水平、分子水平和动物模型。细胞水平是以细胞作为基本单位,研究药物对细胞的作用,不具体分析考虑药物对组成细胞的分子的作用。分子水平则是以细胞作为大的环境,研究药物对细胞组成分子的作用,如对相关蛋白表达和基因调控的影响。动物模型(animal model of human disease)是指各种医学科学研究中建立的具有人类疾病模拟表现的动物试验对象和材料,将其用于试验治疗学如新药筛选等研究。

文章将从以上 3 个层面对近年来国内外有关黄酮类化合物抗肿瘤和抗血管生成作用的研究进展进行综述。旨在为黄酮类化合物中的抗肿瘤和抗血管生成的活性成分的筛选提供参考依据。

### 1 黄酮类化合物

黄酮类化合物指 2 个苯环(A 和 B 环)通过 3 个碳原子相互连接而成的一系列化合物,其基本骨架见图 1。羟基、甲氧基、甲基及异戊烯基等为 A、B 环上常见的取代基,苷类为天然黄酮类化合物常见的存在形式,苷元的种类、数量、连接方式的不同,使得自然界中形成了数目众多、结构各异的黄酮苷类化合物,同时也使得黄酮类化合物具有了多种多样的生物活性<sup>[9-14]</sup>。植物黄酮如葛根总黄酮等表现出对神经系统的保护作用<sup>[15]</sup>;橙皮苷黄酮等具有降血脂的作用<sup>[16]</sup>。

**基金项目:**“十二五”国家科技支撑项目(编号:2012BAD21B05)

**作者简介:**李湘洲(1965-),女,中南林业科技大学教授,硕士。

E-mail:rlxz@126.com

**收稿日期:**2015-09-18

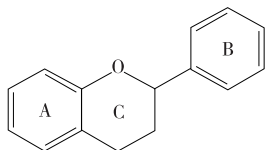


图1 黄酮类化合物的基本碳架

Figure 1 Basic carbon frame of flavonoids

## 2 黄酮类化合物的抗肿瘤作用研究现状

### 2.1 细胞水平的抗肿瘤作用

梅志强等<sup>[17]</sup>采用 MTT 法和流式细胞仪测定分析了槲皮素对人膀胱癌细胞 BIU-87 生长、周期分布和凋亡的影响。试验结果表明,槲皮素在体外能抑制膀胱癌细胞 BIU-87 的增殖,且抑制作用具有一定的时间和剂量依赖关系;经槲皮素处理的膀胱癌细胞出现了亚二倍体峰,即凋亡峰,这表明槲皮素还能诱导细胞凋亡。流式细胞仪检测到:槲皮素作用 48 h 后,死亡率随药物浓度的增加而增加;且处于 S 期和 G2/M 的细胞比例减少,G0/G1 期的细胞量增多,这表明槲皮素能够阻止人膀胱癌细胞由 G0/G1 期向 S 期和 G2/M 期的前进,从而使细胞阻滞于 G0/G1。

蔡双莲等<sup>[18]</sup>以橙皮苷为原料,合成 3 种新的黄酮类化合物,并进行体外抗肿瘤细胞的生物活性测试,半数抑制浓度  $IC_{50}$  表明,7-O-异戊基香叶木素对肝癌细胞 (SMMC-7721)、白血病细胞 (HL-60)、肺癌细胞 (A-549)、结肠癌细胞 (SW480) 和乳腺癌细胞 (MCF-7) 的体外生长均具有明显的抑制活性;香叶木素-7-O- $\beta$ -D-乙酰葡萄糖苷和 7-O-异戊烯基-3-O-甲基香叶木素仅对乳腺癌细胞 (MCF-7)、肝癌细胞 (SMMC-7721) 及结肠癌细胞 (SW480) 3 种癌细胞表现出一定的抑制活性。

### 2.2 分子水平的抗肿瘤作用

孙颖桢等<sup>[19]</sup>采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 扩增人结肠癌 HT-29 细胞中提取的环氧化酶-2 (COX-2) mRNA,用凝胶成像分析系统检测扩增带的 COX-2 mRNA 水平,发现江南卷柏总黄酮可以通过在 mRNA 水平上抑制 COX-2 蛋白质的表达发挥其抗肿瘤作用。

Kim BR 等<sup>[20]</sup>发现芹菜素可通过下调血管内皮生长因子 (VEGF)、抑制波形蛋白 (vimentin)、基质金属蛋白酶-8 (matrix metalloproteinase-8, MMP-8) 和 I 型胶原的表达,来发挥其对肝癌细胞迁移和血管新生的抑制作用。

### 2.3 动物模型的抗肿瘤作用

黄宇攻等<sup>[21]</sup>研究了竹叶黄酮剂量对荷瘤小鼠肿瘤的抑瘤率、胸腺指数、生命延长率、脾脏指数以及用药前后体重的变化等指标的影响。结果表明,竹叶黄酮有一定的体内抗肿瘤作用,且具有一定的剂量依赖关系,竹叶黄酮组对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用虽然没有阳性对照药 (环磷酰胺) 明显,但其毒副作用相对较小,而且还能延长腹水瘤小鼠的生存时间,增强小鼠免疫能力。

赵蕊等<sup>[22]</sup>研究了蓬子菜黄酮 (GVL-F) 的体内抗宫颈癌作用,并检测 GVL-F 对 U14 肿瘤细胞生长的抑制作用。结果表明:GVL-F 对 U14 肿瘤细胞的生长有抑制作用,呈剂

量、时间依赖性;口服给予 GVL-F 后对小鼠实体瘤和腹水瘤生长均有明显抑制作用,说明 GVL-F 体内外均具有较强抗宫颈癌作用。

以上 3 个层面的研究报道表明无论是从抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、控制细胞周期等细胞水平层面,还是从控制 P53、Bax/Bcl-2、P21 等细胞凋亡和细胞周期相关基因和蛋白表达的分子水平层面,或是从对小鼠肿瘤的抑瘤率、胸腺指数、生命延长率、脾脏指数以及用药前后体重变化等的动物模型层面,均表明黄酮类化合物具有一定的抗肿瘤作用。

为了应对当今世界肿瘤疾病对人类严重危害的局面,迫切需要寻找和研发针对性强、毒副作用小的抗肿瘤药物。针对分子靶点的天然药物的筛选将是当前抗肿瘤药物研究的重要方向。

目前针对分子靶点的天然药物的筛选方法主要有:调控一些如 P53、Bax/Bcl-2、P21 等与细胞凋亡和细胞周期相关的基因、蛋白的表达,来抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[23-25]</sup>;降低一些如 DNA 拓扑异构酶、蛋白激酶、酪氨酸蛋白激酶等关键酶的活性来实现对肿瘤的抑制作用<sup>[26-27]</sup>;调节一些信号通路来达到抗肿瘤的效果<sup>[28-30]</sup>。

和正常的组织一样,在生长的过程中,肿瘤也需要一定的氧气和营养物质,同时清除产生的二氧化碳和代谢废物。因此,正常休眠的血管系统会不断萌芽出一定新的血管来维持肿瘤生长<sup>[31]</sup>。由于肿瘤生长具有不受控制、且呈现永生化的趋势,所以与正常细胞相比会消耗更多的养分。大量研究<sup>[32-33]</sup>表明,肿瘤及其转移灶的形成要依赖于新血管的形成,这些新生的血管可以为其生长提供必要的养分和氧气。黄酮类化合物的抗血管生成作用与抗肿瘤作用的联系愈来愈紧密,逐渐成为研究者共同关注的课题。

## 3 黄酮类化合物抗血管生成作用研究现状

自 Folkman 提出“饿死肿瘤”的假说,到第一个血管靶向药物贝伐单抗上市<sup>[34]</sup>,再到贝伐单抗血管生成抑制剂用于多种癌症的联合治疗,这些研究成果为黄酮类化合物抗血管生成的研究提供了充分的理由,也为黄酮类化合物抗肿瘤活性提供了一个很好的方向。

### 3.1 细胞水平的抗血管生成作用

张秀莉<sup>[35]</sup><sup>32-35</sup>探讨了苦参中提取的 (2S)-8-异戊烯基-7、2',4'-三羟基 5-甲氧基二氢黄酮 (SF-45) 对血管生成的影响及作用机理,通过血管生成指标如细胞粘附、细胞迁移、管样结构形成等进行评测,结果表明 SF-45 能够在体外抑制 ECV304 细胞的增殖、迁移、粘附以及管样结构的形成。

蒲丽平<sup>[36]</sup>的体外细胞试验表明苦参黄酮 Kushecarpin D (KD) 对 ECV304 细胞的血管生成指标也表现出抑制作用。

### 3.2 分子水平的抗血管生成作用

Fang 等<sup>[37]</sup>研究表明芹菜素可通过抑制卵巢癌内 Hsp90 (热休克蛋白 90) 和 HIF-1 $\alpha$  的结合来下调 HIF-1 $\alpha$  的表达,从而抑制卵巢癌中血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,达到抗卵巢癌血管生成的目的。

Xie 等<sup>[38]</sup>发现甘草素可通过 PI3K/AKT/mTOR-p70S6K 的信号通路来抑制 HUVEC 细胞和 HeLa 细胞中血

管生成相关因子 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的表达,进而发挥其抗肿瘤作用。

### 3.3 动物模型的抗血管生成作用

张秀莉<sup>[35]</sup><sup>36,42</sup> 通过鸡胚尿囊膜(chicken chorionallantoic membranes, CAM)的在体试验模型探讨了苦参中提取的(2S)-8-异戊烯基-7,2',4'-三羟基-5-甲氧基二氢黄酮(SF-45)黄酮类化合物对血管生成的影响。结果显示 SF-45 能够抑制所用的在体试验模型的血管生成,且与对照组相比,加药组对血管的密度和粗细都呈现了一定的抑制作用。

郑敏<sup>[39]</sup>采用鸡绒毛尿囊膜试验测定鸮尾黄素和鸮尾苷对鸡胚胎血管生成的抑制作用。结果表明,鸮尾黄素和鸮尾苷对鸡胚胎血管生成均显示出较为强烈的抑制活性,抑制率分别为 80.0% 和 35.0%;给体内生长 Lewis 肺肿瘤的小鼠进行皮下注射鸮尾黄素或鸮尾苷 30 mg/(kg·d),共 20 d,发现鸮尾黄素对肿瘤生长的抑制率为 30.8%,其抑制活性是鸮尾苷的 2 倍;给肉瘤 180 荷瘤 ICR 小鼠腹腔注射鸮尾黄素和鸮尾苷 30 mg/(kg·d),共 10 d,测定瘤重分别下降 44.2% 和 24.8%。这表明相同剂量的鸮尾黄素的抗血管生成活性强于鸮尾苷,且抗实体瘤机理可能缘自于抗血管生成。

从以上 3 个层面的研究进展可知,黄酮类化合物确实有一定的抗血管生成作用,且抗血管生成的主要机制为抑制促血管生成因子(VEGF)的表达及其受体转导通路。

VEGF 是直接作用于血管内皮细胞且作用最强的生长因子,其他的调节因子则是通过直接或间接影响 VEGF 及其受体,进而影响肿瘤血管的生成。正是由于 VEGF 及其受体在血管生成中的重要作用,使得抗 VEGF 药物的发展受到了广大科研工作者的关注,并取得了一定的成果。这也为从其它富含黄酮类化合物的植物中开展靶点筛选抗血管生成药物提供了依据。

## 4 结论

黄酮类化合物结构复杂,作用位点和抗癌机制较多,可提供一些颇具想象空间的研究对象。另一方面,黄酮类化合物具有一定的抗肿瘤作用,并已从细胞水平、分子水平和动物模型层面的研究结论得到证实。

但与此同时,由于前期对一些病症缺乏针对性和选择性,尤其是黄酮类化合物等天然活性成分在抗肿瘤和抗血管生成方面的研究起步较晚,这些因素一定程度上影响和局限了黄酮类化合物的药用价值和生物活性作用。

基于新血管生成对恶性肿瘤形成和发展的重要病理作用,抗血管生成类药物的研究也越受青睐。抗血管生成类抗肿瘤药物既可以减少联合用药中细胞毒类药物的剂量,又可以减轻副作用的发生,并预防肿瘤转移。植物来源的黄酮类化合物中尚有很多抗血管生成、抗肿瘤的的成分未被发掘,对包含黄酮类化合物在内的天然活性成分的深入研究将进一步拓展黄酮类化合物的应用领域。

### 参考文献

[1] Lu Bai-yi, Wu Xiao-qin, Tie Xiao-wei, et al. Toxicology and safety of anti-oxidant of bamboo leaves. Part 1: a cute and sub-Chronic toxicity studies on anti-oxidant of bamboo leaves[J].

Food and Chemical Toxicology, 2005, 43(5): 783-792.

[2] 欧阳娜娜,李湘洲,罗正. 外场强化提取银杏总黄酮及抗氧化性能研究[J]. 安徽农业科学, 2007, 35(35): 11 368-11 369.

[3] 周佳,阮征,江波,等. 蔬菜抗氧化能力及与酚酸和总黄酮相关性研究[J]. 食品与机械, 2012, 28(3): 139-143.

[4] 马博,张婷婷,黎远成,等. 麻疯树籽壳总黄酮的提取及其羟基自由基清除作用[J]. 食品与机械, 2014, 30(5): 196-199, 205.

[5] 曹清明,郭靖宇,钟海雁,等. 油茶叶中黄酮的超声辅助提取及其抗氧化活性研究[J]. 食品与机械, 2015, 31(3): 162-166.

[6] 杨金会,谢一民,冯尚彪,等. 四种天然双异戊烯基黄酮的合成及其抑菌活性研究[J]. 有机化学, 2013, 33(10): 2 155-2 161.

[7] 黎继烈,张慧,王卫,等. 金橘黄酮抑菌作用研究[J]. 食品与机械, 2008, 24(5): 38-41.

[8] 李张钰. 新型 CD20 核酸适配体的筛选及其淋巴瘤靶向结合特性的评估[D]. 北京:北京协和医学院, 2014: 10-11, 20.

[9] 延玺,刘会青,邹永青,等. 黄酮类化合物生理活性及合成研究进展[J]. 有机化学, 2008, 28(9): 1 534-1 544.

[10] 文开新,王成章,严学兵,等. 黄酮类化合物生物学活性研究进展[J]. 草业科学, 2010, 27(6): 115-122.

[11] 龚金炎,张英,吴晓琴. 黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(4): 623-627.

[12] 朱荣鑫,张赛龙,金永生. 黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(1): 5-10.

[13] 苏锐,崔丽霞. 黄酮类化合物抑菌抗病毒活性的研究[J]. 农业技术与装备, 2011(4): 30-33, 35.

[14] 陈志卫,胡永洲,吴好好,等. 黄酮类化合物的合成及其血管舒张作用[J]. 药学学报, 2005, 40(11): 1 001-1 007.

[15] 赵坤英,解恒革. 葛根总黄酮及葛根素对神经系统保护作用的研究进展[J]. 中国医药科学, 2011, 1(1): 65-67, 77.

[16] 李慧,杨中林. 橙皮苷降血脂作用的实验研究[J]. 中医学报, 2010, 38(1): 23-24.

[17] 梅志强,刘晓燕,段承刚,等. 槲皮素抑制人膀胱癌细胞 BIU-87 生长并诱导其凋亡的研究[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(10): 1 538-1 539.

[18] 蔡双莲,吴峥,吴进,等. 黄酮类化合物香叶木素类及其衍生物的合成与生物活性研究[J]. 有机化学, 2012, 32(3): 560-566.

[19] 孙颖楨,陈科力,刘震. 江南卷柏总黄酮对 HT-29 细胞增殖及 COX-2 mRNA 表达的抑制作用[J]. 中成药, 2010, 32(9): 1 590-1 591.

[20] Kim B R, Jeon Y K, Nam M J. A mechanism of apigenin induced apoptosis is potentially related to anti-angiogenesis and anti-migration in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Food Chem. Toxicol., 2011, 49(7): 1 626-1 632.

[21] 黄宇玫,罗文艳. 竹叶黄酮对小鼠 H22 肿瘤抑制作用的研究[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(5): 1-3.

[22] 赵蕊,陈志宝,蔡亚平,等. 蓬子菜黄酮体内外抗宫颈瘤作用的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2013, 2(3): 132-134, 167.

[23] 杨光明,燕珂,顾青,等. 藏药镰形棘豆总黄酮对 SMMC-7721 肝癌细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(24): 2 113-2 116.

[24] 周娜静,吴方媛,王彦玲,等. 抑制 SIRT1 表达促进三羟基异黄酮诱导 HeLa 细胞凋亡的实验观察[J]. 山东医药, 2014, 54(21): 37-38, 41.

- [6] 刘贯博. 日本果园机械化现状[J]. 农牧与食品机械, 1994(6):37.
- [7] 胡亚玲. 日本坡地果园机械化作业[J]. 四川农机, 2003(6):352.
- [8] 洪添胜, 苏建, 朱余清, 等. 山地橘园链式循环货运索道设计[J]. 农业机械学报, 2011, 42(6):108-111.
- [9] 文韬, 洪添胜, 苏建, 等. 山地果园索道张紧调节自动控制装置的设计[J]. 农业工程学报, 2011, 27(6):128-131.
- [10] 李敬亚. 山地果园单轨运输机的研制[D]. 武汉:华中农业大学工学院, 2011.
- [11] Li Shan-jun, Xing Jun-jun. Construction of 7YGS-45 type orchard transport automatic control test platform[J]. Advanced Materials Research, 2011(201/202/203):1 396-1 401.
- [12] Sanders K F. Orange harvesting systems review[J]. Biosystems Engineering, 2005, 90(2):115-125.
- [13] 洪添胜, 张衍林, 杨洲, 等. 果园机械与设施[M]. 北京:中国农业出版社, 2012:103.
- [14] 李学杰, 张衍林, 吉俊宝, 等. 山地果园单轨运输机的研制及其改进[C]//中国农业工程学会(CASE). 创新农业工程科技, 推进现代农业发展:中国农业工程学会 2011 年学术年会论文集. 2011.
- [15] 李善, 邢建军, 张衍林, 等. 7YGS-45 型自走式双轨道山地果园运输机[J]. 农业机械学报, 2011, 42(8):85-88.
- [16] 洪添胜, 苏建, 陈姗, 等. 一种钢丝绳牵引式变轨式山地果园货运系统:中国, CN102730007[P]. 2012-10-17.
- [17] 张衍林, 樊启洲, 邓在京, 等. 一种山地单轨道果园运输机:中国, CN101544235[P]. 2009-03-19.
- [18] 范凤翠, 李志宏, 王桂荣, 等. 国外主要国家农业信息化发展现状及特点的比较研究[J]. 农业图书情报学刊, 2006, 18(6):175-177.
- [19] 孟枫平. 日本农业信息化进程的主要特点[J]. 世界农业, 2003(4):38-39, 47.
- [20] 张凯鑫, 张衍林. 牵引式单轨果园运输机的设计与实现[C]//中国农业工程学会(CASE). 创新农业工程科技, 推进现代农业发展:中国农业工程学会 2011 年学术年会论文集. 2011.
- [21] 邢建军, 李善军, 张衍林. 7YGS-45 型自走式双轨道果园运输机设计与实验[C]//中国农业工程学会(CASE). 创新农业工程科技, 推进现代农业发展:中国农业工程学会 2011 年学术年会论文集. 2011.
- [22] 洪添胜, 苏建, 朱余清, 等. 一种钢丝绳牵引式山地果园运输机:中国, CN202294798[P]. 2012-07-04.
- [23] 张俊峰, 李敬亚, 张衍林, 等. 山地果园遥控单轨运输机设计[J]. 农业机械学报, 2012, 43(2):90-95.
- [24] 汤晓磊, 张衍林, 李学杰. 7YGD-45 型电动遥控式单轨果园运输机[J]. 湖北农业科学, 2013, 52(2):443-447.
- [25] 汤晓磊. 7YGD-45 型单轨果园运输机的设计[D]. 武汉:华中农业大学工学院, 2012.
- [26] 张衍林, 樊启洲, 邓在京, 等. 自走式双轨道果园运输机:中国, CN101720601[P]. 2010-06-09.
- [27] Ericson M. Two-wheel tractors road safety issues in Laos and Cambodia[J]. Safety Science, 2010, 48(5):537-543.
- [28] 成大先机械设计手册[M]. 4 版. 北京:化学工业出版社, 2002.
- [29] 陈震邦, 周堂. 农用电动运输车设计[J]. 农业机械学报, 2005, 36(7):153-154.
- [30] 于学谦, 矿山运输机械[M]. 徐州:中国矿业大学出版社, 1998.
- [31] 张俊峰, 张唐娟, 张衍林. 山地橘园遥控牵引式无轨运输机的设计[J]. 湖北农业科学, 2012, 51(10):2 111-2 113.
- [32] 张俊峰, 张衍林, 张唐娟. 遥控牵引式单轨运输机的设计与改进[J]. 华中农业大学学报, 2013, 22(3):130-134.
- [33] 王浩. 浅谈购机补贴对优化农机结构的影响[J]. 安徽农业通报, 2006, 16(5):155.
- [34] 白晓丽, 伍毅. 面向制造和装配的食品机械设计[J]. 食品与机械, 2012, 28(1):147.
- [35] 吴伟斌, 赵奔, 朱余清, 等. 丘陵山地果园运输机的研究进展[J]. 华中农业大学学报, 2013(7):135-142.

(上接第 201 页)

- [25] 韩彬, 程道梅, 余小平, 等. 染料木黄酮抑制血管内皮生长因子诱导的血管内皮细胞活化及蛋白激酶 K 活性[J]. 成都医学院学报, 2011, 6(3):192-195.
- [26] 农朝赞, 黄华艺. 黄酮类化合物对蛋白激酶的抑制作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(8):548-551.
- [27] 林辉, 糜漫天, 常徽. 3,6-二羟黄酮降低白血病细胞 HL-60 抗氧化酶活性并影响 MAPKs 信号通路[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(10):895-897.
- [28] 田甜甜, 李际盛, 王亚伟, 等. 染料木黄酮在小细胞肺癌 H446 细胞中通过抑制 FoxM1 通路发挥抗肿瘤作用[J]. 山东大学学报:医学版, 2013, 51(6):44-48.
- [29] 靳西风, 冉志华. EGCG 和染料木黄酮在肿瘤细胞信号传导中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(15):1 507-1 511.
- [30] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.
- [31] Taraboletti G, Giavazzi R. Modelling approaches for angiogenesis[J]. Eur. J. Cancer, 2004, 40(16):881-889.
- [32] Haubner R, Wester HJ. Radiolabeled tracers for imaging of tumor angiogenesis and evaluation of anti-angiogenic therapies[J]. Curr. Pharm. Des., 2004, 10(13):1 439-1 455.
- [33] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473(7 347):298-307.
- [34] 曾益新, 张晓实, 刘强. 分子靶向治疗:肿瘤治疗的里程碑[J]. 癌症, 2008, 27(8):785-787.
- [35] 张秀莉. 一种新黄酮类化合物((2S)-8-异戊烯基-7,2,4'-三羟基-5-甲氧基-二氢黄酮)的抗血管生成作用及其机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2010.
- [36] 蒲丽平. 苦参黄酮 Kusbecarpin D 的抗血管生成作用及自由基相关机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2010:26-31.
- [37] Fang Jing, Zhou Qiong, Liu Ling-zhi, et al. Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(4):858-864.
- [38] Xie Si-rou, Wang Yu, Liu Chang-wei, et al. Liquiritigenin inhibits serum-induced HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression via the AKT/m TOR-p70S6K signal ling pathway in hela cells[J]. Phytother. Res., 2012, 26(8):1 133-1 141.
- [39] 郑敏. 射干根茎中的异黄酮类化合物的抗血管生成和抗肿瘤活性[J]. 国外医药:植物药分册, 2004, 19(6):260.