

· 综述 ·

黄芩素抗肿瘤作用及其机制研究新进展

董家潇¹, 金永生², 曹 莺¹ (1. 苏州大学附属张家港医院药学部, 江苏 苏州 215600; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 黄芩素(baicalein, BE)是来源于黄芩干燥根中的有效成分,在结构上属于多羟基黄酮类化合物,具有多种药理活性。其中,黄芩素的抗肿瘤作用受到广泛的关注,它可以通过诱导肿瘤细胞凋亡和侵袭,抑制肿瘤血管生成,清除自由基等来发挥抗肿瘤作用。结合近年来国内外研究现状,对黄芩素在其抗肿瘤作用及其机制研究作一综述,为寻找开发潜在的新型抗肿瘤药物提供理论依据。

[关键词] 黄芩素; 抗肿瘤; 机制

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)01-0009-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202004030

New advances in baicalein's antitumor effects and mechanisms

DONG Jiachao¹, JIN Yongsheng², CAO Ying¹ (1. Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215600, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Baicalein (BE) is an active ingredient derived from the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi. It is a polyhydroxyflavonoid in structure and has many biological activities. Among them, the antitumor effects of baicalein have received widespread attention. It exerts anti-tumor effects by inducing tumor cell apoptosis and invasion, inhibiting tumor angiogenesis, and eliminating free radicals. This article reviews the most recent research works of baicalein in its anti-tumor effects and mechanisms. It is aimed to provide a theoretical basis for the search and development of potential new anti-tumor drugs.

[Key words] baicalein; anti-tumor; mechanism

癌症的发病率和病死率呈逐年上升趋势,对大多数癌症的主要治疗方法是手术、放射疗法、化学疗法和免疫疗法。但由于其具有易转移、复发和对放/化疗耐受的产生,使得临床疗效和预后不满意,而传统中药一直被认为是改善肿瘤化疗不良反应的一种新的抗癌药物来源。黄芩的干燥根在我国广泛用于多种疾病的治疗,包括抗癌、抗炎、抗心血管疾病和感染等。研究表明,黄芩素在肿瘤的体外活性实验中效果显著,被认为是治疗肿瘤的潜在药物,推测其作用与黄酮含量有关。据报道,饮食中摄入类黄酮成分与降低癌症风险显著相关^[1]。

黄芩素(baicalein, BE),全名 5, 6, 7-三羟基-2 苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮(图 1),是从唇形科植物黄芩的干燥根中分离出来的一种多羟基黄酮类化合物。研究表明,BE 是一种多靶点的天然抗肿瘤化合物,目前已提出多种针对植物 BE 的抗肿瘤

作用机制,例如清除氧化自由基、抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 Akt)或哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性、诱导肿瘤细胞凋亡和抑制其侵袭和表达等。因此,本文旨在结合国内外研究现状,综述 BE 对肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、膀胱癌等多种肿瘤的药理作用及其机制^[2-3]。

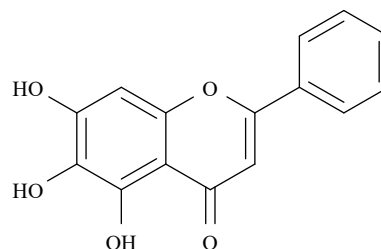


图 1 黄芩素的结构式

[作者简介] 董家潇, 硕士研究生, Tel: 17317138910, Email: 1031709168@qq.com

[通信作者] 曹 莺, 主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (0512) 56919501, Email: caoyaoshi@126.com

1 抗肿瘤作用

1.1 通过靶向 Src/Id1 途径抑制肺癌细胞生长

在多种类型的癌症中都发现了分化抑制因子

1 (inhibitor of differentiation 1, Id1) 蛋白的过表达, 包括肺癌。据报道, Src 信号通路是 Id1 表达的必要途径, 诱导 Id1 的表达可促进肺癌细胞的生长和转移, 反之, 则可显著抑制其细胞的增殖、迁移和侵袭。因此, Id1 是癌症治疗中的潜在分子靶标^[4]。Zhao 等^[4]通过向裸鼠注射 A549 细胞来建立原位肺癌模型, 并评估了黄芩素的抗肿瘤作用以及 Id1 相关蛋白在体内外的表达。结果表明, 黄芩素可以使肿瘤组织体积减小, 抑制 Id1 蛋白、上皮-间质转化 (EMT)、间质细胞标志物 (N-钙黏蛋白, 波形蛋白) 的表达, 并且首次证实了黄芩素通过靶向 Src/Id1 途径抑制原位移植非小细胞肺癌的肿瘤生长。

1.2 抑制调节细胞周期的蛋白表达诱导肺癌细胞凋亡

Gao 等^[5]研究了黄芩素对人肺癌细胞 A549、SK-LU-1 和 SK-MES-1 的生长和凋亡的影响, 发现黄芩素可抑制 A549 和 SK-MES-1 细胞的增殖。其中对 A549 细胞的作用是通过降低细胞周期蛋白 (cyclin) A 的表达来阻断细胞分裂 S 期, 而对 SK-MES-1 细胞的作用是通过降低细胞周期蛋白 D1 的表达阻断细胞分裂的 G₀/G₁ 期。此外, 黄芩素还可通过增加 p53 和 Bax 的表达来加快肺癌细胞的凋亡。

BE 可通过调节不同类型的细胞周期蛋白 (cyclins) 和细胞周期依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDKs) 水平来抑制细胞周期进展, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。Su 等^[6]发现当黄芩素浓度为 0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 时, 可以抑制 A549 和 H1299 细胞的增殖。该小组发现当黄芩素的浓度为 80 $\mu\text{mol/L}$, 持续作用 48 h 时, 其抑制效率最高, 推测与细胞增殖相关的细胞周期蛋白 D1 (CD1) 和周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1) 重组蛋白表达水平的下调有关。据报道, 黄芩素通过降低 CDK1 和 CD1 以及上调 Bax / Bcl-2 的比例, 阻碍了 S 期分裂和半胱天冬酶 (caspase)-3 酶原的活化, 抑制非小细胞肺癌 H460 细胞生长并诱导凋亡^[7]。此外, 还发现黄芩素可以抑制细胞 EMT 和 Notch 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭。

1.3 为常规化疗药物的增敏剂

黄芩素还可以作为肺癌常规化疗药物的增敏剂, Lu 等^[8]研究发现黄芩素可通过下调 miR-424-3p, 并靶向作用于 PTEN / PI3K / Akt 信号途径, 来抑制 A549 和 H460 细胞的生长和增加顺铂的敏感性。该小组在后期的细胞毒性实验中证实, BE 仅

对 A549 和 H460 细胞呈剂量依赖性, 而对正常人支气管上皮细胞毒性较小。Lu 等^[9]研究表明黄芩素和抗肿瘤药多西他赛联用时, 可增加微管的稳定性并阻断细胞周期的进程, 从而协同抑制 A549 细胞和 Lewis 肺癌细胞的增殖, 最终诱导细胞凋亡, 并评估其具有较好的安全性和有效性。因此, 黄芩素作为一种新型的单用和协同抗肿瘤药时, 具有较好的发展前景。

2 抗肝癌作用

2.1 调控信号通路诱导肝癌细胞凋亡

磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt, 也称为蛋白激酶 B (PKB), 是信号通路的关键分子^[10]。PI3K/Akt 信号通路参与多种生物过程, 例如恶性肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、血管生成、侵入和转移等, 同时诱导肝癌细胞凋亡的药物也可能会干扰 PI3K / Akt 信号通路。BE 可通过上调 p21 和 p27 的表达, 抑制 PI3K/Akt 通路, 阻滞 S 期和 G₂/M 期的细胞周期, 从而抑制 Bel-7402 细胞的增殖^[11]。另一项研究表明, 黄芩素可调控 PI3K/Akt 信号通路, 与 LY294002 联合用药, 诱导 SMMC-7721 细胞凋亡, 是治疗包括肝癌在内的多种癌症的有效途径。阻断程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed death ligand1, PD-L1) / 程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 途径以防止肿瘤细胞的免疫逃逸是治疗包括肝癌 (HCC) 在内的多种癌症的有效方法。Ke 等^[12]发现 BE 对肝癌细胞除了具有直接的细胞毒性外, 还可通过降低信号和激活因子 3 (STAT3) 的活性, 进一步下调干扰素- γ (IFN- γ) 诱导的 PD-L1 表达来增强 T 细胞的免疫应答, 以杀死肿瘤细胞。

长非编码 RNA 已被证实是癌症的治疗靶标, 该种编码的过度表达可增强黄芩素在体外抑制肝癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡和迁移, 在体内具有抑制肿瘤生长等作用。此外, 长非编码 RNA 还可抑制 IkB α 磷酸化、NF- κ B 核易位和活性, 增强了黄芩素对 NF- κ B 信号传导的影响。对调节 NF- κ B 信号传导在体内外的抗肝癌作用具有显著效果, 所以长非编码 RNA 和黄芩素联合用药可能是肝癌的潜在治疗策略^[13]。

2.2 通过调节因子的表达促进肝癌的增殖和凋亡

CD24 是一种小的糖基化黏蛋白样细胞表面蛋白, 通过糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚固附着在细胞膜上。在血液系统恶性肿瘤包括各种实体瘤中都可以观察到 CD24 的上调, 例如神经胶质瘤、乳腺

癌、小细胞肺癌、肝癌、卵巢癌和前列腺癌等^[14]。研究表明,黄芩素可通过下调 CD24 中的 mRNA 的表达来抑制肝癌细胞的生长和存活^[15]。

人类早期肝损伤,原发性和转移性肝肿瘤以及肿瘤衍生的细胞系的遗传分析证据明确表明,c-Myc 失调是肝癌发生和发展的关键改变。Myc 位的染色体畸变是晚期人类肝癌中最常见的异常基因,由于 c-Myc 是细胞周期进程,细胞凋亡和细胞转化的关键调节剂,靶向该基因的药物可能会获得更有效的抗癌作用并改善 HCC 的治疗。Han 等^[15]通过高通量筛选了 14 种植物提取物的抗肝癌能力,结果证实黄芩素是 c-Myc 表达的最有效抑制剂,可显著降低 c-Myc 在 HCC 细胞中的表达,从而诱导 HCC 细胞凋亡。

2.3 通过触发肝癌细胞的自噬抑制肝癌细胞增殖

自噬是一种高度受控的过程,可响应癌细胞中的饥饿,代谢应激和细胞毒性等各种类型的刺激^[12]。研究发现黄芩素可触发肝癌细胞的保护性自噬,AKT / mTOR 途径被称为自噬的关键调节因子,在 HepG2 细胞中被黄芩素抑制^[16]。另一项研究表明,黄芩素通过人肝癌细胞 SMMC-7721 和 Bel-7402 的内质网应激诱导自噬^[17]。

3 抗乳腺癌作用

3.1 抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移

基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是乳腺癌细胞侵袭和迁移的关键蛋白酶。黄芩素可通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性(通过抑制 Akt 途径)来显著抑制细胞迁移和侵袭,这两种酶是乳腺癌细胞的重要因子^[18]。Wang 等^[19]证实了这一点,BE 可通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的激活和表达来介导 MDA-MB-231 细胞的侵袭性。MDA-MB-231 细胞中的 MAPK/MMP 信号传导有助于潜在的侵袭机制,这表明 MAPK 信号传导是高度侵袭性乳腺癌细胞的潜在标志和治疗靶标。Chen 等^[20]发现 BE 可明显抑制 17 β -雌二醇(E₂)和 GPR30 激动剂(G-1)诱导的乳腺癌细胞侵袭以及基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达和激活。Gao 等^[21]报道了黄芩素通过抑制组织特异性核机制结合蛋白 1(special AT-rich binding protein1, SATB1)的表达来抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭性。SATB1 在许多实体肿瘤中高表达,被认为是抗肿瘤药物的重要靶分子之一。

3.2 抑制乳腺癌细胞的上皮-间质转化(EMT)

上皮-间质转化(EMT)是乳腺癌细胞在迁移和

侵袭过程中发挥作用的关键步骤。Chung 等^[22]报道了黄芩素可抑制乳腺癌上皮细胞的上皮-间质转化从而起到抗乳腺癌作用。另外一项研究表明,黄芩素不仅可直接作用于乳腺癌细胞还可通过调节乳腺癌巨噬细胞的极化和上皮-间质转化(EMT)来抑制乳腺癌细胞生长,为 BE 用于乳腺癌以及其他癌症的治疗提供了新的见解^[23]。Ma 等^[24]的研究则表明黄芩素可通过下调 SATB1 和 Wnt/ β -catenin 途径来抑制 EMT,进一步抑制体内外人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的转移,也有研究指出,黄芩素可通过下调 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中的 Cyr61 和 LOXL-2 的表达来抑制 EMT^[25]。

4 抗结肠癌作用

4.1 调控信号通路诱导结肠癌细胞衰老和凋亡

细胞衰老是一个正常的二倍体细胞停止分裂和生长停滞,但仍能存活、代谢并具有独特的转录谱和基因调控特征的生物学过程。对衰老细胞产生的分子机制及其分子调控的进一步了解,将为设计新的癌症疫苗或治疗方法开辟新的途径。丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路与许多生理效应有关,包括细胞凋亡,细胞增殖和衰老。MAPK 信号通路在调节细胞周期再进入和致癌性 RAS 诱导的衰老中起重要作用^[26]。黄芩素可诱导人结肠癌细胞特异性 MAPK p38 和 ERK1/2 信号通路的选择性调控,从而可控制肿瘤细胞周期阻滞、凋亡和衰老的分子过程。核因子 E2 相关因子(nuclear factor erythroid-derived factor2-related factor, Nrf2)与抗氧化反应元件(antioxidant responsive element, ARE)结合构成 Nrf2/ARE 通路。可启动下游多个抗氧化、抗肿瘤、抗炎蛋白、解毒酶等的表达,是机体抵御各种氧化应激的重要保护通路。Havermann 等^[19]发现,黄芩素通过激活 Hct116 人结肠癌细胞中 Nrf2/ARE 通路和秀丽隐杆线虫中 SKN-1 基因的应激反应而发挥抗肿瘤作用。Wang 等^[27]则证明钆-黄芩素复合物可通过激活 p-53 依赖性细胞凋亡,调节 AKT/mTOR 和 WNT/ β -catenin 的信号通路发挥化学治疗作用,并能通过诱导细胞凋亡来减少大鼠结肠组织中的 ACF 多样性和增生性病变。Su 等^[28]研究发现黄芩素使孕酮诱导的蜕膜蛋白 DEPP 和 DNA 损伤诱导 45(Gadd45a)的表达上调,通过在 Gadd45a 和 JNK/p38 之间形成正反馈环,促进 MAPK 的激活,可明显引起人结肠癌细胞的凋亡。总的来说,这些发现确定了黄芩素是一种具有较好发展前景的治疗结肠癌的抗肿瘤药。

5 抗膀胱癌作用

5.1 诱导 T24 膀胱癌细胞的凋亡

据相关研究报道,黄芩素通过活化 caspase 依赖的线粒体途径并抑制 Akt 磷酸化,从而诱导 T24 膀胱癌细胞凋亡。更具体地说,黄芩素通过阻断 G₁/S 期的细胞周期进程来抑制 T24 细胞的生长,并通过激活 caspase-9 和 caspase-3、下调 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达和上调 Bcl2-associated X 的蛋白 (Bax) 的表达来诱导膀胱癌细胞的凋亡^[29]。黄芩素还可通过下调 miRNA-106 来抑制 JNK 和 MEK / ERK 通路,从而抑制 T24 细胞的增殖和迁移,并诱导其凋亡。这项研究为黄芩素在膀胱癌的治疗中提供了新的调节机制,有助于确定膀胱癌治疗的新靶标。

5.2 促进活性氧的产生从而诱导膀胱癌细胞凋亡

活性氧 (ROS) 作为一类具有高度生物活性的分子,在肿瘤中得到了广泛的研究。癌细胞通常比正常细胞表现出更高水平的 ROS,这主要是由于它们的代谢增加、致癌基因激活和线粒体功能障碍。过量的活性氧浓度会导致各种类型的细胞死亡。最近一项研究表明,黄芩素可刺激膀胱癌 5637 细胞内 ROS 的生成,并且 ROS 的产生与凋亡细胞线粒体功能紊乱呈正相关^[30]。

6 其他抗癌作用

流行病学研究表明,增加黄酮类食物的摄入量可以降低某些癌症死亡的风险^[31],而黄芩素作为一种从天然产物中提取的活性成分,除了上述的抗肿瘤作用外,在对前列腺癌、胰腺癌、食管癌、淋巴瘤、胃癌治疗等方面也得到了广泛的应用^[2,32-33]。

7 前景与展望

黄芩是我国重要的中药材,在中国及其亚洲其他国家都有广泛的应用。通过其活性成分和对不同类型癌症的抗肿瘤机制的研究进展,将为癌症治疗提供新的潜在策略。本文综述了黄芩素的多种作用机制,包括阻断细胞周期,诱导凋亡,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,增强化学治疗剂的作用,触发自噬细胞死亡等。近年来,黄芩素的临床前研究取得了令人鼓舞的进展,但仍需要进一步研究以改善其生物学作用。我们有理由相信黄芩素可能会被开发为一种新型的抗癌药,可以单独使用或与化学治疗药联合使用,从而改善癌症患者的用药多样性,减少癌症患者的痛苦和提高癌症患者的生存周期。

【参考文献】

- [1] ZHENG Y H, YIN L H, GRAHN T H, et al. Anticancer effects of baicalein on hepatocellular carcinoma cells[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1342-1348.
- [2] LIU H, DONG Y H, GAO Y T, et al. The fascinating effects of baicalein on cancer: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1681.
- [3] 马兴聪,高晓燕,闫婉君,等.黄芩素抗肿瘤机制的研究现状及最新进展[J]. *西部医学*, 2016, 28(3): 430-436.
- [4] ZHAO Z X, LIU B J, SUN J, et al. Baicalein inhibits orthotopic human non-small cell lung cancer xenografts via src/Id1 pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9806062.
- [5] GAO J Y, MORGAN W A, SANCHEZ-MEDINA A, et al. The ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* and the active compounds induce cell cycle arrest and apoptosis including upregulation of p53 and Bax in human lung cancer cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 254(3): 221-228.
- [6] SU G F, CHEN H, SUN X H. Baicalein suppresses non small cell lung cancer cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(1): 13-18.
- [7] LEUNG H W, YANG W H, LAI M Y, et al. Inhibition of 12-lipoxygenase during baicalein-induced human lung non-small carcinoma H460 cell apoptosis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(3): 403-411.
- [8] LU C Y, WANG H Q, CHEN S S, et al. Baicalein inhibits cell growth and increases cisplatin sensitivity of A549 and H460 cells via miR-424-3p and targeting PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2478-2487.
- [9] LU L W, ZHANG M F, WANG X Y, et al. Baicalein enhances the antitumor efficacy of docetaxel on non-small cell lung cancer in a β -catenin-dependent manner[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 104-117.
- [10] DING Q, BAO J L, ZHAO W W, et al. Natural autophagy regulators in cancer therapy: a review[J]. *Phytochem Rev*, 2015, 14(1): 137-154.
- [11] BIE B B, SUN J, LI J, et al. Baicalein, a natural anti-cancer compound, alters microRNA expression profiles in bel-7402 human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1519-1531.
- [12] KE M Y, ZHANG Z H, XU B Y, et al. Baicalein and baicalin promote antitumor immunity by suppressing PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105824.
- [13] YU X L, TANG W, YANG Y C, et al. Long noncoding RNA NKILA enhances the anti-cancer effects of baicalein in hepatocellular carcinoma via the regulation of NF- κ B signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 285: 48-58.
- [14] KRISTIANSEN G, SAMMAR M, ALTEVOGT P. Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule[J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(3): 255-262.
- [15] HAN Z Q, ZHU S M, HAN X, et al. Baicalein inhibits hepatocellular carcinoma cells through suppressing the expression of CD24[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 416-422.

(下转第 43 页)

- ive agent[J]. *Lung*, 2008, 186(1): 45-54.
- [11] HWANG K E, NA K S, PARK D S, et al. Apoptotic induction by simvastatin in human lung cancer A549 cells via Akt signaling dependent down-regulation of survivin[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(5): 945-952.
- [12] CHEN J, LAN T, HOU J, et al. Atorvastatin sensitizes human non-small cell lung carcinomas to carboplatin via suppression of AKT activation and upregulation of TIMP-1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(5): 759-769.
- [13] JIANG M J, DAI J J, GU D N, et al. Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 163-176.
- [14] BRUEGEL M, TEUPSER D, HAFFNER I, et al. Statins reduce macrophage inflammatory protein-1 α expression in human activated monocytes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(12): 1144-1149.
- [15] PARK K W, HWANG K K, CHO H J, et al. Simvastatin enhances endothelial differentiation of peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic patients and induces pro-angiogenic cytokine IL-8 secretion from monocytes[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2): 156-166.
- [收稿日期] 2020-03-30 [修回日期] 2020-07-29
[本文编辑] 李春德

(上接第 12 页)

- [16] WANG Y F, LI T, TANG Z H, et al. Baicalein triggers autophagy and inhibits the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(5): 674-679.
- [17] WANG Z X, JIANG C P, CHEN W B, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy via endoplasmic Reticulum stress in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 732516.
- [18] HAVERMANN S, CHOVOLOU Y, HUMPH H U, et al. Modulation of the Nrf2 signalling pathway in Hct116 colon carcinoma cells by baicalein and its methylated derivative neglectin[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1491-1502.
- [19] WANG L, LING Y, CHEN Y, et al. Flavonoid baicalein suppresses adhesion, migration and invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2010, 297(1): 42-48.
- [20] CHEN Y, HONG D Y, WANG J, et al. Baicalein, unlike 4-hydroxytamoxifen but similar to G15, suppresses 17 β -estradiol-induced cell invasion, and matrix metalloproteinase-9 expression and activation in MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1823-1830.
- [21] GAO X Y, XUE X H, MA Y N, et al. Effect of baicalein on the expression of SATB1 in human breast cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1665-1669.
- [22] CHUNG H, CHOI H S, SEO E K, et al. Baicalin and baicalein inhibit transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 707-713.
- [23] ZHAO X X, QU J K, LIU X, et al. Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8): 1528-1540.
- [24] MA X C, YAN W J, DAI Z J, et al. Baicalein suppresses metastasis of breast cancer cells by inhibiting EMT via downregulation of SATB1 and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1419-1441.
- [25] NGUYEN L T, SONG Y W, CHO S K. Baicalein inhibits epithelial to mesenchymal transition via downregulation of Cyr61 and LOXL-2 in MDA-MB231 breast cancer cells[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(12): 909-914.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] LI H L, ZHANG S, WANG Y, et al. Baicalein induces apoptosis via a mitochondrial-dependent caspase activation pathway in T24 bladder cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 266-270.
- [30] CHOI E O, PARK C, HWANG H J, et al. Baicalein induces apoptosis via ROS-dependent activation of caspases in human bladder cancer 5637 cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 1009-1018.
- [31] GEYBELS M S, VERHAGE B A, ARTS I C, et al. Dietary flavonoid intake, black tea consumption, and risk of overall and advanced stage prostate cancer[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(12): 1388-1398.
- [32] ARYAL P, KIM K, PARK P H, et al. Baicalein induces autophagic cell death through AMPK/ULK1 activation and down-regulation of mTORC1 complex components in human cancer cells[J]. *FEBS J*, 2014, 281(20): 4644-4658.
- [33] HUANG Y, HU J D, ZHENG J, et al. Down-regulation of the PI3K/Akt signaling pathway and induction of apoptosis in CA46 Burkitt lymphoma cells by baicalin[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 48.
- [收稿日期] 2020-04-06 [修回日期] 2020-06-03
[本文编辑] 李春德