

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.007

## 落新妇苷通过调节 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 轴抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和血管生成拟态形成

王媛媛<sup>a</sup>, 顾玉<sup>a</sup>, 刘秋霞<sup>a</sup>, 马胜辉<sup>b</sup>, 龚志平<sup>a</sup>(承德市中心医院 a. 检验科; b. 乳腺外科, 河北承德 067000)

**[摘要]** **目的:** 探究落新妇苷(AST)调节低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )/血管内皮生长因子(VEGF)轴对乳腺癌细胞增殖、迁移和血管生成拟态(VM)的影响。**方法:** 用不同浓度的AST(0.5、25、50、100、150、200、300  $\mu\text{mol/L}$ )处理乳腺癌细胞MCF-7、MDA-MB-231, 采用CKK-8法检测细胞活力。将MCF-7、MDA-MB-231细胞分为对照组、AST低剂量(AST-L)组、AST中剂量(AST-M)、AST高剂量(AST-H)组、AST-H+DMOG(HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路激活剂)组, EdU法检测AST处理对乳腺癌细胞增殖的影响, 流式细胞术检测其对细胞凋亡的影响, Transwell小室实验检测其对细胞迁移、侵袭能力的影响, Matrigel管型形成实验检测其对细胞VM形成的影响, WB法检测对细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、E-cadherin、N-cadherin、MMP-2表达的影响。**结果:** 与0  $\mu\text{mol/L}$  AST相比, 5、25、50、100、150、200、300  $\mu\text{mol/L}$  AST处理的细胞活力显著下降, 呈剂量依赖性( $P<0.05$ )。与对照组相比, AST-L、AST-M、AST-H组细胞EdU阳性率、细胞迁移数、细胞侵袭数、VM管腔数目、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、N-cadherin、MMP-2表达均显著下降, 而细胞凋亡率、E-cadherin蛋白表达显著升高(均 $P<0.05$ ); 与AST-H组相比, AST-H+DMOG组细胞EdU阳性率、细胞迁移数、细胞侵袭数、VM管腔数目、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、N-cadherin、MMP-2表达均显著升高, 而细胞凋亡率、E-cadherin蛋白表达均显著下降(均 $P<0.05$ )。**结论:** AST能抑制乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和VM形成, 促进凋亡, 其作用机制可能与抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路有关。

**[关键词]** 乳腺癌; 落新妇苷; 增殖; 迁移; 血管生成拟态; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ /血管内皮生长因子

**[中图分类号]** R737.9; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)08-0796-07

## Astilbin inhibits proliferation, migration and vasculogenic mimicry formation of breast cancer cells by regulating HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis

WANG Yuanyuan<sup>a</sup>, GU Yu<sup>a</sup>, LIU Qiuxia<sup>a</sup>, MA Shenghui<sup>b</sup>, GONG Zhiping<sup>a</sup> (a. Clinical Laboratory; b. Breast Surgery, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of astilbin (AST) on the proliferation, migration and vasculogenic mimicry (VM) formation in breast cancer cells by regulating the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )/vascular endothelial growth factor (VEGF) axis. **Methods:** Breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231) were treated with AST at different concentrations (0, 5, 25, 50, 100, 150, 200, 300  $\mu\text{mol/L}$ ), and the cell viability was detected using the CKK-8 assay. The MCF-7 and MDA-MB-231 cells were divided into control group, low-dose AST (AST-L), medium-dose AST (AST-M), high-dose AST (AST-H), and AST-H+DMOG (HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway activator) groups. The effect of AST on cell proliferation was detected by EdU assay, the influence on apoptosis was detected using flow cytometry, the migration and invasion abilities of cells were examined using Transwell chamber assay, and the VM formation was analyzed using Matrigel tube formation assay. The expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VE-cadherin, E-cadherin, N-cadherin and MMP-2 was detected by WB assay. **Results:** Compared with 0  $\mu\text{mol/L}$  AST, the viability of cells treated with 5, 25, 50, 100, 150, 200, and 300  $\mu\text{mol/L}$  AST decreased obviously, which was in a dose-dependent manner ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the AST-L, AST-M, and AST-H groups showed a significant decrease in EdU positive rate, cell migration number, cell invasion number, VM lumen number, and the protein expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VE-cadherin, N-cadherin, and MMP-2, while the apoptosis rate and E-cadherin protein expression obviously increased (all  $P<0.05$ ). Compared with the AST-H group, the AST-H+DMOG group demonstrated a significant increase in EdU positive rate, cell migration number, cell invasion number, VM lumen number, and the protein expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VE-cadherin, N-cadherin, and MMP-2, while the apoptosis rate and E-cadherin protein expression significantly decreased (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** AST can inhibit the proliferation, migration, invasion, and VM formation of breast

**[基金项目]** 承德市基础研究项目(No. 202301A111)

**[作者简介]** 王媛媛(1991—),女,硕士,临床医学检验技师,主要从事肿瘤免疫相关研究。E-mail:18932881341@163.com

**[通信作者]** 龚志平, E-mail:gzp15028950827@163.com

cancer cells and promote apoptosis, which may be related to the inhibition of the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway.

**[Key words]** breast cancer; astilbin; proliferation; migration; vasculogenic mimicry (VM); hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor (HIF-1 $\alpha$ /VEGF)

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(8): 796-802. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.007]

乳腺癌作为全球第三大恶性肿瘤,每年在全球造成数百万人患病和数十万人死亡。尽管目前乳腺癌的诊断和治疗取得了很大的进步,但一些高转移型的患者仍然表现出较差的预后和总生存率<sup>[1]</sup>。因此,为晚期乳腺癌患者开发更有效的药物具有重要意义。恶性肿瘤的增殖、侵袭和转移都需要通过新生血管从宿主环境中获取营养<sup>[2]</sup>。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)被认为是一种由非内皮细胞形成的微血管通道样结构,与多种侵袭性恶性肿瘤的发生、侵袭、转移、耐药和不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现,抑制乳腺癌细胞中 VM 形成具有显著的抗肿瘤作用。因此,抑制 VM 可能是癌症治疗的关键策略。据报道,低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )介导组织对低氧的适应性反应,调节炎症、代谢、氧转移和细胞存活等应激反应, HIF-1 $\alpha$  还可通过调节下游基因如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),参与肿瘤的增殖、转移、VM 形成以及能量代谢<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现,通过阻断 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路可抑制乳腺癌的生长和血管生成。落新妇苷(astilbin, AST)是一种黄酮类化合物,通常存在于各种草药和食品中,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。AST 能通过调节含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)依赖的途径,进而促进乳腺癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。但 AST 对乳腺癌细胞 VM 形成的影响尚不清楚。因此,本研究探究 AST 对乳腺癌细胞增殖、迁移和 VM 的影响及其可能的作用机制,为乳腺癌的治疗提供潜在的药物治疗靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料与仪器

人乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231 购自美国 ATCC,培养于含 FBS 的 DMEM 培养液中,培养条件为 37 °C,5% 过滤 CO<sub>2</sub> 循环饱和湿度。根据细胞生长情况,2~3 d 后定期进行传代培养。

AST 粉末(HPLC $\geq$ 98%)购自成都瑞芬思德丹生物科技有限公司, HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路激活剂二甲基乙二酰甘氨酸(dimethylallyl glycine, DMOG)购自美国 MedChemExpress 公司,胎牛血清(foetal bovine serum, FBS)、DMEM 培养液购自上海中乔新舟生物科技有限公司, CCK-8 试剂盒购自北京沃凯生物科技有限公司, Annexin V -APC/PI 试剂盒购自上海钦

诚生物科技有限公司, Transwell 小室购自美国康宁公司, Matrigel 基质胶购自上海研卉生物科技有限公司, 兔抗 HIF-1 $\alpha$  (1:1 000)、VEGF (1:1 000)、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin, 1:1 000)、上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin, 1:1 000)、N-钙黏蛋白(N-cadherin, 1:1 000)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2, 1:1 000)、磷酸甘油醛脱氢酶(reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH, 1:2 000)及辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 二抗(1:5 000)均购自英国 Abcam 公司,光学显微镜购自日本尼康公司,流式细胞仪购自美国 BD 公司,酶标仪购自美国 MD 公司。

### 1.2 CCK-8 法检测 AST 对乳腺癌细胞增殖活力的影响

实验开始前用 DMSO 溶解 AST,配置成不同浓度的工作液。将 MCF-7、MDA-MB-231 细胞接种在 96 孔板(1 $\times$ 10<sup>4</sup>个/孔),37 °C 温育 24 h,取出培养液,用不同浓度的 AST(0、5、25、50、100、150、200、300  $\mu$ mol/L)温育 24 h,后加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液,37 °C 温育 4 h,以 0.1% DMSO 处理的细胞作为对照(control)组。用酶标仪在 450 nm 波长处测定每孔光密度(D)值,计算细胞活力。细胞活力=[D<sub>加药</sub>-D<sub>空白</sub>]/[D<sub>0加药</sub>-D<sub>空白</sub>] $\times$ 100%。

### 1.3 细胞分组处理

将 MCF-7、MDA-MB-231 细胞分为对照组、AST 低剂量(AST-L)组、AST 中剂量(AST-M)、AST 高剂量(AST-H)组、AST-H+DMOG 组,其中对照组常规培养细胞,不做处理;AST-L、AST-M、AST-H 组分别以 100、150、200  $\mu$ mol/L AST 处理细胞 24 h;AST-H+DMOG 组以 200  $\mu$ mol/L AST 和 10  $\mu$ mol/L DMOG<sup>[9]</sup>处理细胞 24 h。各组细胞继续培养,用于后续实验。

### 1.4 EdU 法检测细胞增殖

将各组 MCF-7、MDA-MB-231 细胞(1 $\times$ 10<sup>4</sup>个/孔)接种在 96 孔板,按照试剂盒说明书以 50  $\mu$ mol/L EdU 处理细胞 2 h,在 4% 多聚甲醛中固定 30 min,在 0.5% Triton X-100 中透化 10 min,用 DAPI 染色细胞核。在荧光显微镜下观察并计数 EdU 阳性细胞数。

### 1.5 流式细胞术检测细胞凋亡

将各组 MCF-7、MDA-MB-231 细胞用冷 PBS 洗涤,在 4 °C 下 112 $\times$ g 离心 5 min,弃上清液,加入含 5  $\mu$ L PI 和 5  $\mu$ L Annexin V-FITC 的 50  $\mu$ L Annexin V 溶液,室温下处理 15 min。使用流式细胞仪和 Flow Jo 软件进行数据采集和分析。

### 1.6 Transwell小室检测细胞迁移、侵袭

将各组MCF-7、MDA-MB-231细胞( $1 \times 10^4$ 个/孔)接种于预先涂有或不涂Matrigel的Transwell上室,下室加入无血清培养液500  $\mu$ L,在37  $^{\circ}$ C下温育8~10 h。温育结束后,用棉签擦拭膜表面的未迁移或侵袭细胞,位于底膜上的侵袭细胞用冷的4%多聚甲醛固定30 min,用结晶紫溶液染色,计数穿膜细胞。

### 1.7 Matrigel管型形成实验检测细胞VM形成

96孔板上涂有40  $\mu$ L/孔的Matrigel基质胶,在37  $^{\circ}$ C下凝胶30 min。将悬浮在无血清DMEM培养液中的各组MCF-7、MDA-MB-231细胞( $1 \times 10^4$ 个/孔)接种到Matrigel胶上。培养24 h后,使用显微镜对形成的管进行拍照,并随机选择6个独立视野通过Image J软件计算管状结构的数量来量化VM的形成。

### 1.8 WB法检测蛋白表达

将各组MCF-7、MDA-MB-231细胞提取总蛋白后定量蛋白,取蛋白样品经SDS-PAGE分离并转移到聚偏氟乙烯膜上,5%脱脂奶粉封闭后,将膜与抗HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、E-cadherin、N-cadherin、MMP-2的一抗在4  $^{\circ}$ C下反应12 h,然后在室温下与二抗反应2 h。使用增强型化学发光试剂盒检测蛋白质条带并定量。GAPDH用作内参照。

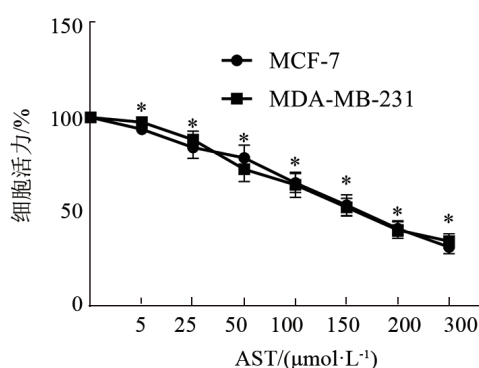
### 1.9 统计学处理

数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK-q检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度AST对乳腺癌细胞活力的影响

CCK-8法检测结果(图1)显示,与0  $\mu$ mol/L AST组相比,5、25、50、100、150、200、300  $\mu$ mol/L AST处理的细胞活力均显著下降(均 $P < 0.05$ )。MDA-MB-231、MCF-7细胞处理24 h后 $IC_{50}$ 值分别约为165.29、171.64  $\mu$ mol/L,选择100、150、200  $\mu$ mol/L AST作为后续实验浓度。

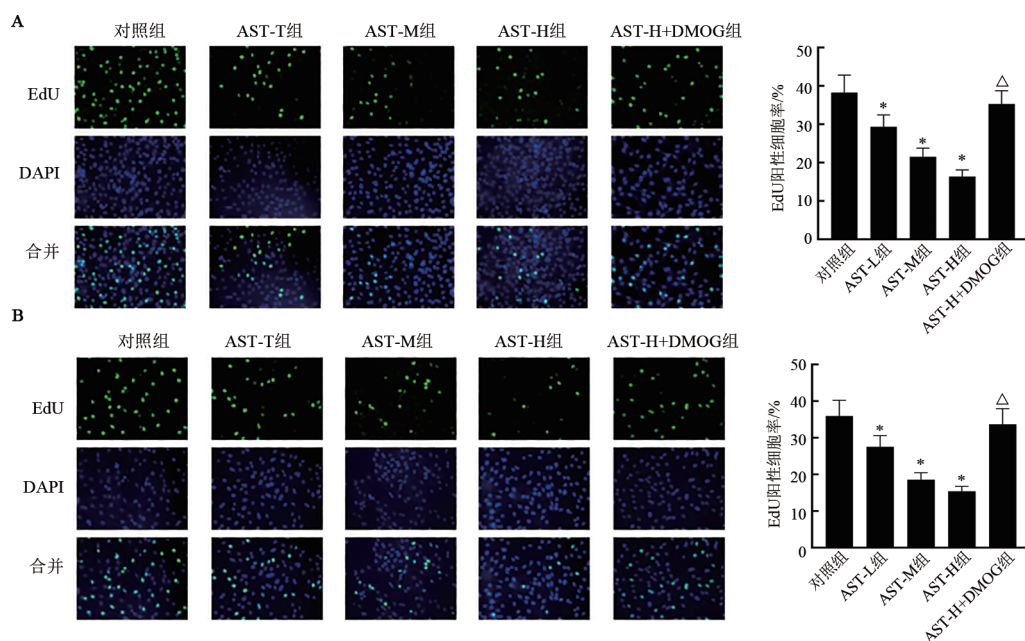


与对照组相比, $P < 0.05$ 。

图1 不同浓度AST对乳腺癌细胞活力的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

### 2.2 AST对乳腺癌细胞增殖的影响

EdU染色结果(图2、图3)显示,与对照组相比,AST-L、AST-M、AST-H组细胞EdU阳性率显著下降(均 $P < 0.05$ );与AST-H组相比,AST-H+DMOG组细胞EdU阳性率显著升高( $P < 0.05$ )。



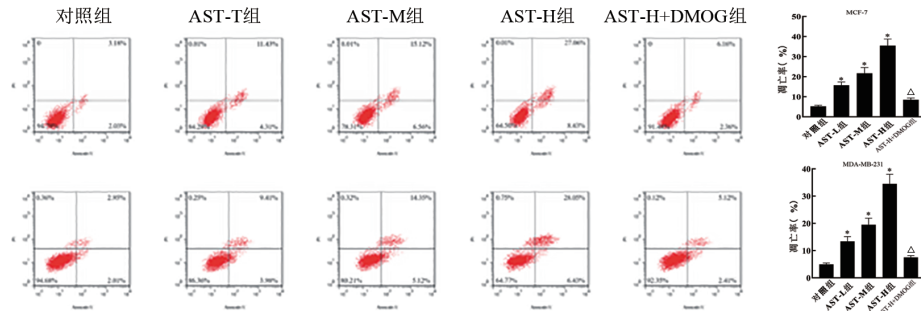
A: MCF-7细胞; B: MDA-MB-231细胞。与对照组比较, $*P < 0.05$ ;与AST-H组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

图2 EdU染色观察各组细胞增殖( $\times 200$ )

### 2.3 AST 促进乳腺癌细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图3)显示,与对照组相比,AST-L、AST-M、AST-H组细胞凋亡率均显著升高

(均  $P < 0.05$ );与 AST-H 组相比,AST-H+DMOG 组细胞凋亡率显著下降( $P < 0.05$ )。



与对照组比较,  $*P < 0.05$ 。与 AST-H 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

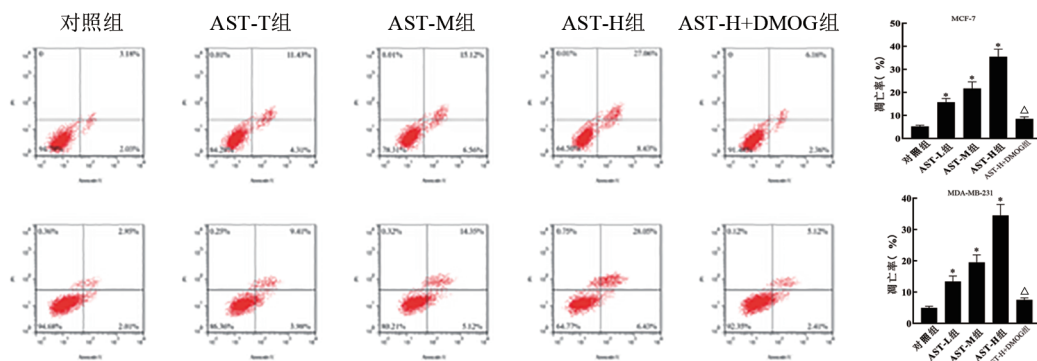
图3 流式细胞术检测 AST 处理对乳腺癌细胞凋亡的影响

### 2.4 AST 抑制乳腺癌细胞的迁移、侵袭

Transwell 实验检测结果(图4)显示,与对照组相比,AST-L、AST-M、AST-H 组细胞迁移数、侵袭数均显著下降(均  $P < 0.05$ );与 AST-H 组相比,AST-H+DMOG 组细胞迁移数、侵袭数显著升高( $P < 0.05$ )。

### 2.5 AST 抑制乳腺癌细胞 VM 形成

Matrigel 管型形成实验检测结果(图5)显示,与对照组相比,AST-L、AST-M、AST-H 组细胞 VM 管腔数目均显著下降(均  $P < 0.05$ );与 AST-H 组相比,AST-H+DMOG 组细胞 VM 管腔数目显著升高( $P < 0.05$ )。



A: MCF-7 细胞; B: MDA-MB-231 细胞。与对照组比较,  $*P < 0.05$ ; 与 AST-H 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

图4 Transwell 实验检测 AST 对乳腺癌细胞迁移、侵袭的影响( $\times 200$ )

### 2.6 AST 对乳腺癌细胞中蛋白表达的影响

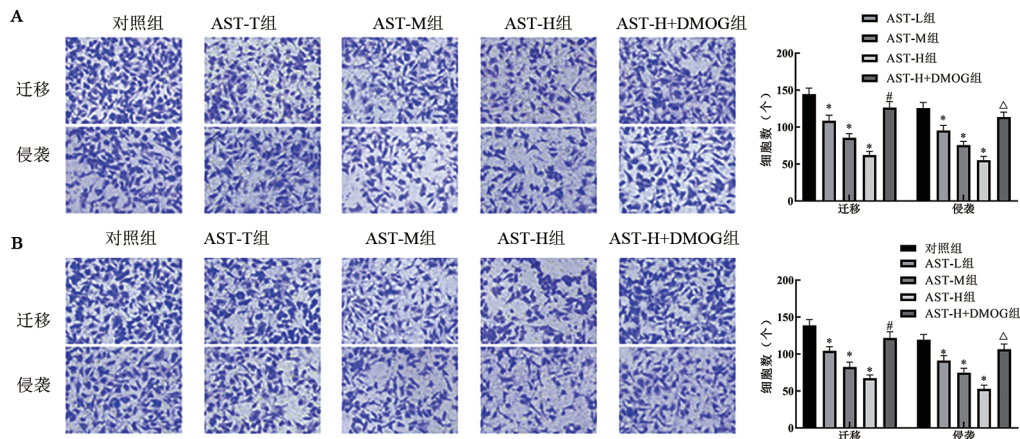
WB 检测结果(图6、图7)显示,与对照组相比,AST-L、AST-M、AST-H 组细胞 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、N-cadherin、MMP-2 蛋白表达均显著下降,E-cadherin 显著升高(均  $P < 0.05$ );与 AST-H 组相比,AST-H+DMOG 组细胞 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、N-cadherin、MMP-2 蛋白表达显著升高,E-cadherin 均显著下降(均  $P < 0.05$ )。

患者的总体生存率,但增殖和转移仍然是导致复发、耐药和预后不良的主要问题。VM 与肿瘤的生长和不良肿瘤预后相关,其能够促进侵袭性癌细胞形成血管样网络的能力,为肿瘤生长提供足够的血液供应,乳腺癌的发生发展中起重要作用<sup>[10]</sup>。故抑制 VM 形成是治疗乳腺癌的可行措施之一。

### 3 讨论

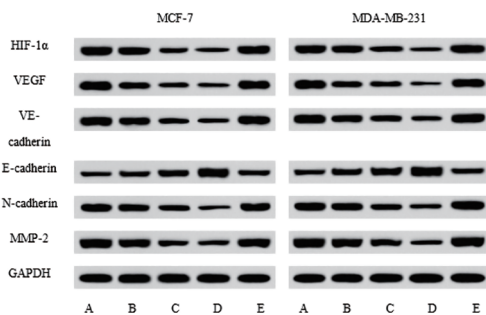
乳腺癌具有较高的发病率和病死率,是妇女癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。乳腺癌是一种高度异质性的肿瘤,尽管手术、化疗和放疗大大提高了乳腺癌

AST 可从光菝葜根茎、贯叶连翘和各种藤蔓植物中提取,其抗炎、抗氧化、免疫抑制等作用已被广泛研究,但在抗肿瘤方面的研究较少<sup>[7]</sup>。研究<sup>[11]</sup>发现,AST 能够促进人肺癌细胞凋亡,且与顺铂联合作用能够进一步增强促凋亡作用。AST 还能抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的活力和迁移能力、增加细胞凋亡率<sup>[8]</sup>。本研究发现,AST 能够显著抑制 MCF-7、



与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与AST-H组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

图5 各组细胞VM管腔形成( $\times 100$ )

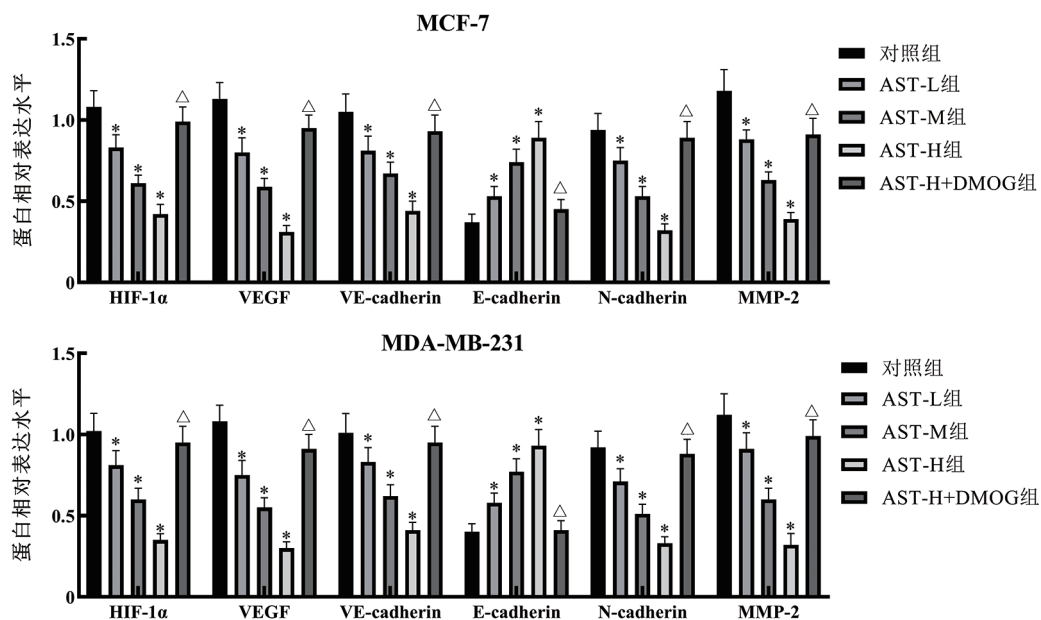


A: 对照组; B: AST-L组; C: AST-M组; D: AST-H组; E: AST-H+DMOG组。

图6 WB检测细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、E-cadherin、N-cadherin、MMP-2蛋白表达

MDA-MB-231细胞活力, 抑制细胞增殖能力, 增加其凋亡率, 与上述研究结果类似, 表明AST能够抑制乳

腺癌细胞的发生、发展。研究<sup>[12]</sup>发现, EMT在VM形成中起着至关重要的作用, EMT表型及间质蛋白N-cadherin表达的增加, 上皮蛋白E-cadherin的减少是乳腺癌VM形成和转移的重要因素。MMP-2是肿瘤迁移和侵袭的重要蛋白, 通过整合素调节各种肿瘤细胞在细胞外基质中的迁移, 增强纤维连接蛋白介导的肿瘤细胞黏附<sup>[13]</sup>。本研究发现, AST能够抑制乳腺癌迁移数、细胞侵袭数、VM管腔数目, 降低MMP-2及N-cadherin表达, 促进上皮蛋白E-cadherin表达, 表明AST可能通过抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭和EMT, 进而抑制VM形成。因此, 抑制乳腺癌细胞的EMT是AST抑制乳腺癌细胞VM形成和转移的机制之一。



与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与AST-H组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

图7 各组细胞HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VE-cadherin、E-cadherin、N-cadherin、MMP-2蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

HIF-1 $\alpha$ 是依赖于低氧的关键转录因子,与肿瘤细胞的多种生物活性密切相关。VEGF是影响血管形成最重要的生长因子,受HIF-1 $\alpha$ 转录调控,具有预防组织低氧、防止细胞凋亡、促进巨噬细胞迁移和炎症发展的关键作用<sup>[5]</sup>。此外,VEGF还可能直接作用于肿瘤细胞,介导VM形成,加速肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[14]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 可通过调控VEGF和VE-cadherin的表达,在VM形成中发挥重要作用。其中VE-cadherin是维持血管结构稳定的蛋白,与VM形成关系密切<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现,长链非编码RNA PAARH通过上调HOTTIP和激活HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路促进肝细胞癌的进展和VM形成;藏红花醛通过抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF机制,表现出对肝细胞癌VM形成的抑制作用<sup>[17]</sup>。HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路与乳腺癌的进展关系密切,如松果菊苷通过抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路,抑制乳腺癌细胞增殖和肿瘤生长<sup>[18]</sup>;奎纳克林通过下调乳腺癌干细胞中HIF-1 $\alpha$ 的表达,降低促血管生成因子VEGF-A的分泌,减少乳腺癌血管生成<sup>[19]</sup>。此外,AT-533通过阻断HIF-1 $\alpha$ /VEGF/VEGFR-2信号通路也能抑制乳腺癌的生长和血管生成<sup>[20]</sup>。因此,抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号能够抑制乳腺癌VM形成。本研究发现,AST能够抑制HIF-1 $\alpha$ 、VEGF蛋白表达,表明AST可能通过抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号参与抑制乳腺癌细胞增殖、迁移侵袭和VM形成。进一步使用HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路激活剂DMOG发现,DMOG逆转AST对乳腺癌细胞增殖、迁移侵袭和VM形成的抑制作用,减少细胞凋亡。因此,AST可通过抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路抑制乳腺癌细胞增殖、迁移侵袭和VM形成。

综上所述,AST能抑制乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和VM形成,促进凋亡,其作用机制可能与抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路有关。本研究只探讨常氧条件下AST对乳腺癌细胞VM形成的抑制作用,未对低氧条件进行探讨,后续将继续研究。

#### [参考文献]

- [1] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM H K, *et al.* Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. *Br J Hosp Med*, 2022, 83(2): 1-7. DOI: 10.12968/hmed.2021.0459.
- [2] KAWAHARA R, SIMIZU S. ErbB4-mediated regulation of vasculogenic mimicry capability in breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(3): 950-959. DOI: 10.1111/cas.15258.
- [3] CHAVOSHI H, POORMOLAIE N, VAHEDIAN V, *et al.* Vascular mimicry: a potential therapeutic target in breast cancer[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 234: 153922[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500501/>. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153922.
- [4] BAJBOUJ K, AL-ALI A, SHAFARIN J, *et al.* Vitamin D exerts significant antitumor effects by suppressing vasculogenic mimicry in breast cancer cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 918340[2024-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9210804/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.918340.
- [5] YANG L Y, ZHAO R Y, QIAO P P, *et al.* The novel oncogenic factor TET3 combines with AHR to promote thyroid cancer lymphangiogenesis via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 206[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37718440/>. DOI: 10.1186/s12935-023-03021-6.
- [6] BAHAMIN N, RAFIEIAN-KOPAEI M, AHMADIAN S, *et al.* Combined treatment with Alhagi maurorum and docetaxel inhibits breast cancer progression via targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF mediated tumor angiogenesis *in vivo*[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16292 [2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234651/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16292.
- [7] YANG D, ZHANG Q F. The natural source, physicochemical properties, biological activities and metabolism of astilbin[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(28): 9506-9518. DOI: 10.1080/10408398.2022.2065661.
- [8] SUN X Q, ZHANG H, ZHANG Y Y, *et al.* Caspase-dependent mitochondrial apoptotic pathway is involved in astilbin-mediated cytotoxicity in breast carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2278-2286. DOI: 10.3892/or.2018.6602.
- [9] LI J, LU X, WEI L Q, *et al.* PHD2 attenuates high-glucose-induced blood retinal barrier breakdown in human retinal microvascular endothelial cells by regulating the HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(1): 69-79. DOI: 10.1007/s00011-021-01518-2.
- [10] LI F F, SHI Y Y, ZHANG Y, *et al.* Investigating the mechanism of Xian-Ling-Lian-Xia-Fang for inhibiting vasculogenic mimicry in triple negative breast cancer via blocking VEGF/MMPs pathway [J/OL]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 44[2024-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8981688/>. DOI: 10.1186/s13020-022-00597-5.
- [11] 王思为, 张峰, 郑晓燕, 等. 土茯苓活性分子落新妇苷联合顺铂对人肺癌A549细胞凋亡的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(12): 2941-2945. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.12.044.
- [12] AN G L, LU F, HUANG S K, *et al.* Effects of miR-93 on epithelial-to-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer cells[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 30 [2024-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673331/>. DOI: 10.3892/mmr.2020.11668.
- [13] NISAR M A, ZHENG Q, SALEEM M Z, *et al.* IL-1 $\beta$  promotes vasculogenic mimicry of breast cancer cells through p38/MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 618839[2024-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160375/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.618839.
- [14] DONG D, FU Y, CHEN F, *et al.* Hyperoxia sensitizes hypoxic HeLa cells to ionizing radiation by downregulating HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 62[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215223/>. DOI: 10.3892/mmr.2020.11700.
- [15] ZENG D, ZHOU P, JIANG R, *et al.* Evodiamine inhibits vasculogenic mimicry in HCT116 cells by suppressing hypoxia-inducible factor 1-alpha-mediated angiogenesis[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(3): 314-322. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001030.

- [16] WEI H M, XU Z M, CHEN L C, *et al.* Long non-coding RNA PAARH promotes hepatocellular carcinoma progression and angiogenesis *via* upregulating HOTTIP and activating HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 102[2024-02-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8810756/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04505-5.
- [17] ABDALLA A, MURALI C, AMIN A. Safranin inhibits angiogenesis *via* targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF machinery: *in vitro* and *ex vivo* insights[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 789172[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35211395/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.789172
- [18] LIANG H Y, YIN G L, SHI G X, *et al.* Echinacoside regulates PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$ /VEGF cross signaling axis in proliferation and apoptosis of breast cancer[J/OL]. *Anal Biochem*, 2024, 684: 115360 [2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865269/>. DOI: 10.1016/j.ab.2023.115360.
- [19] DAS B, DASH S R, PATEL H, *et al.* Quinacrine inhibits HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A mediated angiogenesis by disrupting the interaction between cMET and ABCG2 in patient-derived breast cancer stem cells[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154914[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321076/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154914.
- [20] ZHANG P C, LIU X, LI M M, *et al.* AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 $\alpha$ /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113771[2024-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863779/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113771.

[收稿日期] 2024-03-02

[修回日期] 2024-06-15

[本文编辑] 黄静怡