

野黄芩苷抗肿瘤作用机制研究进展

李怡萍¹, 张春蕾¹, 徐娇雅^{1,2}, 杨丽丽¹, 宋海燕^{1*}

¹上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所, 上海

²上海中医药大学附属光华医院痛风科, 上海

Email: *songhy@126.com

收稿日期: 2020年12月31日; 录用日期: 2021年1月18日; 发布日期: 2021年1月27日

摘要

迄今多数恶性肿瘤仍然缺乏有效治疗。近年来,天然药物抗肿瘤作用受到越来越多的关注。野黄芩苷(scutellarin, SCU)是从黄芩、半枝莲、白花蛇舌草等中药中提取的有效活性成分,具有抗炎、改善心脑血管缺血、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等广泛的生物学作用。文献报道,野黄芩苷对人脑胶质瘤、肝癌、肺癌等肿瘤均有抑制作用。其抗肿瘤作用机制主要包括:诱导肿瘤细胞凋亡,调控细胞周期抑制肿瘤细胞生长增殖,抑制细胞侵袭转移,增强化疗药物敏感性等。本文就野黄芩苷抗肿瘤作用相关机制进行综述,以期有助于促进该天然化合物开发为有效治疗肿瘤的新型药物。

关键词

野黄芩苷, 抗肿瘤作用机制

Research Progress on the Anti-Tumor Mechanism of Scutellarin

Yiping Li¹, Chunlei Zhang¹, Jiaoya Xu^{1,2}, Lili Yang¹, Haiyan Song^{1*}

¹Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Department of Gout, Guanghua Integrative Medicine Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Email: *songhy@126.com

Received: Dec. 31st, 2020; accepted: Jan. 18th, 2021; published: Jan. 27th, 2021

Abstract

So far, most malignant tumors are still lack of effective treatment. In recent years, more and more

*通讯作者。

文章引用: 李怡萍, 张春蕾, 徐娇雅, 杨丽丽, 宋海燕. 野黄芩苷抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中医学, 2021, 10(1): 101-106. DOI: 10.12677/tcm.2021.101013

attention has been paid to the anti-tumor effect of natural drugs. Scutellarin is an active ingredient extracted from *Scutellaria baicalensis*, *Scutellaria barbata*, *Hedyotis diffusa* and other traditional Chinese herbal medicines. It has a wide range of biological effects, such as anti-inflammatory, improving heart and brain ischemia, anti-oxidation, anti-fibrosis, anti-tumor and so on. It is reported that scutellarin has inhibitory effect on human glioma, liver cancer and lung cancer, etc. Its anti-tumor mechanism mainly includes: inducing apoptosis of tumor cells, suppressing growth and proliferation of tumor cells through regulating cell cycle, inhibiting invasion and metastasis, enhancing sensitivity of tumor cells to chemotherapy and so on. In this paper, the anti-tumor mechanism of scutellarin was reviewed, in order to promote the development of this natural compound as a new drug for effective treatment of tumors.

Keywords

Scutellarin, Anti-Tumor Mechanism

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 肿瘤已经成为影响我国国民健康的常见重大疾病之一。中医药在肿瘤的临床治疗及预后恢复上具有显著的疗效, 病人在接受手术、放疗、化疗等治疗的同时, 联合使用中医药治疗, 采用“去邪扶正”的治则, 在减少化疗药物的使用量, 降低药物所致的毒副作用及不良反应, 提高药物的临床疗效, 改善患者生存质量以及提高预后等方面都有很好的效果。但传统中药复方成分复杂, 药效和质控不稳定, 药效物质及机制不明确, 难以被国内国际同行推广应用[1]。从中合理有效地筛检出有效组分或成分研究是突破中药开发应用瓶颈的研究思路[2], 如通过网络药理学等方法筛选有效化学成分及疾病靶点[3]。

野黄芩苷(scutellarin, SCU)又名野黄芩甙、灯盏花乙素, 是从中药黄芩茎叶、半枝莲全草、白花蛇舌草等中药中提取的天然化合物, 是这些药物的有效成分, 不溶于水[4]。药物动力学及代谢研究表明野黄芩苷在人体内绝对生物利用率约为 6.0% [5]。实验研究显示, 野黄芩苷具有保护血管内皮细胞[6]、抗炎[7]、改善脑部缺血[8]、抗氧化[9]、调节钙离子[10]、保护神经[11]、抗纤维化[12]等药理作用。近年来多项体内外实验研究表明, 野黄芩苷对多种肿瘤有抑制作用, 主要表现在诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤转移、调控肿瘤细胞周期、增加化疗药物敏感性等方面。

2. 野黄芩苷诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞在接受某些外部信号刺激后, 通过膜上受体将信号传导至细胞内, 引起细胞自发的程序性死亡的过程。细胞凋亡的异常是导致肿瘤无限增殖的原因之一, 调控肿瘤细胞凋亡是肿瘤治疗中的一个热门靶点。肿瘤细胞的凋亡机制涉及许多途径, 这些途径出现异常信号传导抑制肿瘤细胞凋亡, 导致肿瘤持续生长和耐药[13]。线粒体介导的凋亡途径主要是由于凋亡刺激因素使线粒体内膜的跨膜电位降低, 使线粒体通透性转换孔(Permeability transition pore, PTP)开放和线粒体膜通透性增高, 导致线粒体内的细胞色素 C、凋亡诱导因子(Apoptosis inducing factor, AIF)、凋亡蛋白酶激活因子(Apoptotic protease activating factor, Apaf)等凋亡启动因子释放入胞浆, 形成凋亡复合体, 激活 caspase-9, 后者进一步激活 caspase-3、6 等诱导凋亡。这一途径受 Bcl-2 家族的一组蛋白质密切调控, 抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xL 等)

通过阻断细胞色素 C 的线粒体释放来调节细胞凋亡, 而促凋亡蛋白(Bax、Bak 等)则通过促进细胞色素 C 的释放而发挥作用[14]。

野黄芩苷可以通过多靶点调控肿瘤细胞凋亡。吕鹏等研究表明, 在使用 20、40 和 80 mg/L 不同浓度梯度的野黄芩苷作用于人脑胶质瘤 U87 细胞 72 h。MTT 法检测结果显示, 与对照组相比, 野黄芩苷干预的 U87 细胞数明显减少; Western-blot 结果显示, 与对照组相比, 野黄芩苷各组细胞 Bax 蛋白表达水平无显著差异, 但高剂量组 Bcl-2 蛋白表达水平降低, 提示野黄芩苷可以通过抑制 U87 细胞 Bcl-2 表达促进肿瘤细胞的凋亡[15]。同样, 野黄芩苷剂量依赖性地诱导肾癌细胞凋亡, 下调 Bcl2、上调 Bax, 使细胞内 Bax/Bcl-2 的比值升高, 促进 caspase 3 的剪切活化。Gao 等为研究野黄芩苷诱导凋亡的作用机制, 用 JC-1 染色法检测不同浓度野黄芩苷处理的 PC3 前列腺癌细胞, 发现用野黄芩苷处理的肿瘤细胞线粒体膜电位降低。Western-blot 结果分析显示, 野黄芩苷可降低 Bcl-2 蛋白表达水平, 提高 Bax 蛋白水平以及 caspase-3、caspase-9 的活化水平, 且呈剂量依赖性。研究结果说明野黄芩苷可通过线粒体凋亡途径诱导前列腺癌细胞的凋亡[16]。在肝癌细胞 HepG2 中, 野黄芩苷干预显著下调 STAT3 及其转录调控靶基因 Bcl-xL 和 Mcl-1 的表达水平, 从而减少肝癌细胞凋亡率[17]。

3. 野黄芩苷抑制肿瘤细胞的生长

肿瘤具有无限增殖与分化异常的特性, 表现为 1) 对生长控制反应的丧失: 肿瘤细胞不受机体神经体液系统的调节, 表现为自主性生长; 2) 接触抑制的丧失: 肿瘤细胞即使相互接触, 仍能继续生长; 3) 恶性肿瘤细胞能不断增殖。调控细胞分裂周期与抑制肿瘤细胞增殖生长密切相关。

研究表明, 野黄芩苷可通过抑制周期蛋白的表达, 抑制肿瘤细胞的增殖。Gao 等研究证实, 野黄芩苷可通过调控前列腺癌细胞周期, 使肿瘤细胞阻滞于 G2/M 期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖[16]。研究通过用不同浓度(0, 200, 400 和 600 μM)的野黄芩苷对前列腺癌细胞 PC3 处理 24 h, 细胞存活率随浓度增加显著下调, 流式细胞术检测细胞周期各阶段的细胞百分比, 结果显示, 随着野黄芩苷干预剂量增加, G2/M 期细胞比例由 $16.6\% \pm 2.1\%$ 增加到 $47.2\% \pm 2.3\%$ 。Western-blot 结果显示, 野黄芩苷以剂量依赖性的方式降低了细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1)和细胞分裂周期基因 2 (Cell division cycle gene, Cdc 2)的表达[16]。Cyclin B1 是 Ser/Thr 激酶 Cdc 2 的调节亚单位, 对其进入有丝分裂至关重要[18]。Deng 等[19]用野黄芩苷干预 ACHN 和 786-O 肾癌细胞, MTT 和克隆形成实验结果表明野黄芩苷以剂量(30, 60, 90 μM)和时间依赖性方式抑制肾癌细胞的增殖。体内实验显示野黄芩苷可有效抑制裸鼠皮下种植的肾癌生长。进一步探讨其作用机制, 发现野黄芩苷显著上调磷脂酶和张力蛋白同源物(Phosphatase and tensin homologue, PTEN)蛋白表达, 从而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活化, 使周期素依赖激酶 2 (Cyclin-dependent kinase 2, CDK 2)和 cyclin D 1 蛋白的表达下调, 调控细胞周期停滞在 G0/G1 期, 从而抑制细胞增殖。PTEN 敲降取消了野黄芩苷对 PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制导致其不能发挥抑瘤作用。Feng 等研究显示, 野黄芩苷可减少了 B 淋巴瘤 Namalwa 细胞的增殖, 并抑制裸鼠皮下种植的 Namalwa 细胞的肿瘤生长。进一步研究其作用机制, 发现剂量小于 10 $\mu\text{mol/L}$ 的野黄芩苷不诱导细胞凋亡, 但可诱导细胞周期阻滞于 G0/G1 期, 同时伴有细胞 cyclin D1 和 CDK4 表达的下调[20]。熊思会等用 40、80 和 160 $\mu\text{g/mL}$ 的野黄芩苷处理 HT-29 源性的结肠癌干细胞(Cancer stem cell, CSC), 结果显示, 与对照组相比, 结肠癌 CSC 活性明显降低, 肿瘤干细胞成球数目减少、体积减小。进一步研究显示, 野黄芩苷能抑制 Hedgehog 信号通路的活性, 下调结肠 CSC 标记基因 CD133 及增殖基因 ki-67 的表达, 从而抑制结肠 CSC 的活性及生长[21]。

4. 野黄芩苷抑制肿瘤侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是造成癌症患者肿瘤复发、死亡的重要原因之一。肿瘤的侵袭是指肿瘤细胞

从原发部位向周围邻近的正常器官组织浸润生长, 肿瘤细胞分泌蛋白降解细胞外基质成分, 形成肿瘤转移的通道, 这也为新生血管的生成提供了基础。

基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)是蛋白质水解酶中的一类, MMPs 几乎可以溶解细胞外基质中的所有成分, MMPs 的高表达促进了肿瘤的侵袭和转移。Shi 等研究发现, 用 10、50 μM 野黄芩苷处理纤维素瘤 HT1080 细胞, 划痕愈合实验及侵袭实验结果显示, 肿瘤细胞的侵袭和迁移受到明显抑制, 细胞 MMP-2、MMP-9 和 MMP-14 的表达显著减低, 明胶酶谱实验结果显示 MMP-2、MMP-9 活性下降。进一步研究揭示, 野黄芩苷可介导细胞核因子 κ -轻链增强子(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化入核水平下调, 导致 MMP 表达活化受到抑制[22]。Transwell 侵袭-迁移实验显示, 野黄芩苷也可抑制肾癌细胞 ACHN 和 786-O 的迁移能力, 并呈剂量依赖性; Western-blot 结果分析显示, 与对照组相比, 野黄芩苷治疗组 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平呈剂量依赖性下降[19]。

在口腔鳞癌细胞 HSC-4、SAS 中, 与未处理的细胞相比, 经野黄芩苷处理的细胞迁移能力及与纤维连接蛋白的粘附率明显降低, 且呈剂量依赖性。其生物学作用与野黄芩苷上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和整合素 $\alpha\text{v}\beta 6$ (integrin $\alpha\text{v}\beta 6$)相关[23]。野黄芩苷(50 mg/kg/天)干预荷瘤裸鼠 35 天, 可显著减轻肝细胞肝癌的肺转移和肝内转移。体外实验显示该化合物可抑制肝癌细胞 HepG2 的迁移和侵袭, 且显著降低肝癌细胞中 STAT3 和肌动蛋白结合蛋白(Girders of actin filaments, Girdin)的表达及 STAT3 和 Akt 的磷酸化水平。STAT3 过表达可逆转野黄芩苷下调肝癌细胞 Girdin 表达、Akt 激活、细胞迁移和侵袭的作用。此外, 诱导 Girdin 过表达可完全消除野黄芩苷对肝癌细胞 Akt 磷酸化、迁移和侵袭的抑制作用。研究结果表明, 野黄芩苷通过下调 STAT3/Girdin/Akt 信号通路, 抑制肝癌细胞的体内转移和体外迁移侵袭[24]。上皮细胞-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。在另一项肝癌相关研究中, 结果显示野黄芩苷通过重塑 HepG2 和 MHCC97-H 细胞的细胞骨架来抑制其侵袭性。其分子机制与通过下调 JAK2/STAT3 通路, 下调 Snail 及 Vimentin 表达、上调 E-cadherin 从而抑制细胞 EMT 过程相关[25]。此外, 研究显示野黄芩苷也可通过抑制 EMT 对黑色素瘤细胞 A375 的迁移、侵袭发挥浓度依赖性的抑制作用[26]。

5. 野黄芩苷化疗增敏作用

化疗仍然是现今临床中治疗肿瘤的主要方法之一, 但多数一线抗肿瘤药物都具有广泛的细胞毒性, 会引起发热、恶心、免疫抑制等一系列程度不等的副作用。同时, 由于部分肿瘤患者在接受一段时间治疗后产生耐药性, 导致化疗的临床治疗效果不理想[27], 如分子靶向治疗非小细胞肺癌, 患者可出现胃肠道反应等副作用, 且随着用药时间的延长, 药物对肿瘤失去杀伤作用[28]。

有研究表明, 野黄芩苷与化疗药物的联合使用能显著提升肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 减少化疗药物的使用量, 同时可以改善药物所引起的副作用。顺铂(Cdp)是治疗多种恶性肿瘤的化疗药物之一[29]。Gao 等通过 MTT 检测发现顺铂联合野黄芩苷对前列腺癌细胞集落抑制作用显著增强。Western blot 结果显示, 与单独使用顺铂相比, 联合使用野黄芩苷组 γ -H2AX 蛋白表达水平明显升高。 γ -H2AX 蛋白表达水平与 DNA 中双链断裂有关, 被认为是 DNA 损伤的标志物。该研究表明, 野黄芩苷通过诱导 DNA 损伤增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性[16]。铂耐药是卵巢癌治疗中的一个主要限制因素。研究发现野黄芩苷可与顺铂形成复合物导致 DNA 构象发生更大的变化, 导致 DNA 链断裂, 增强凋亡信号通路反应, 上调 Bax / Bcl-2 比值, 促进肿瘤细胞的凋亡, 从而发挥协同抑瘤作用[30]。

Nie 等用博来霉素(Bleomycin, BLM)联合野黄芩苷干预携带腹水型肝癌细胞 H22 荷瘤小鼠, 显著延长了小鼠生存期, 并减轻了 BLM 诱导的肺纤维化。体外实验结果表明, BLM 与野黄芩苷联合使用, 抑制 H22 细胞活性, 上调 p53 蛋白表达、促进 caspases-3 和-8 活化, 促进 H22 细胞的凋亡。结果表明野黄芩

昔可与化疗药物联合应用于肿瘤治疗[31]。

6. 小结

野黄芩苷具有广泛的生物学作用，体内外研究显示其对多种类型肿瘤都有显著抑制作用。其抗肿瘤作用机制报道较多的就是上述诱导肿瘤细胞凋亡、抑制增殖、抑制侵袭转移及协同化疗药物。此外，有研究发现野黄芩苷还可通过调控 AKT 信号通路诱导非小细胞肺癌肿瘤细胞的自噬[32]，以及通过调控 PI3K/Akt/mTOR 抑制内皮细胞生长和成管发挥抑制血管新生的作用[26]。随着研究的进一步深入，野黄芩苷单独或联合其它药物对肿瘤的作用的研究越来越多，其相关机制研究也不断丰富，该化合物有望开发成治疗肿瘤的新型药物。

基金项目

国家自然科学基金(81704047, 81704018); 上海市教委预算内科研项目(2020TS091)。

参考文献

- [1] So, T.H., Chan, S.K., Lee, V.H., *et al.* (2019) Chinese Medicine in Cancer Treatment—How Is It Practised in the East and the West? *Clinical Oncology*, **31**, 578-588. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.016>
- [2] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60037-0)
- [3] Liang, X., Li, H. and Li, S. (2014) A Novel Network Pharmacology Approach to Analyse Traditional Herbal Formulae: The Liu-Wei-Di-Huang Pill as a Case Study. *Molecular BioSystems*, **10**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1039/C3MB70507B>
- [4] 姜蔚. 野黄芩苷药理作用及机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(12): 1634-1637.
- [5] 杨炳华. 野黄芩苷的药物动力学及代谢研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [6] Li, L., Li, L., Chen, C., *et al.* (2015) Scutellarin's Cardiovascular Endothelium Protective Mechanism: Important Role of PKG-Ia. *PLoS ONE*, **10**, e0139570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139570>
- [7] Zhang, L., Sun, S., Li, W., *et al.* (2017) Effect of Scutellarin Inhibits Collagen-Induced Arthritis through TLR4/NF- κ B-Mediated Inflammation. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 5555-5560. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7292>
- [8] 张璐妮, 邵玉, 宁明杰, 等. 野黄芩苷双向调节肿瘤与缺血性疾病血管生成的机制[J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(4): 291-295.
- [9] Hong, H. and Liu, G.Q. (2006) Scutellarin Protects PC12 Cells from Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *Journal of Asian Natural Products Research*, **8**, 471-479. <https://doi.org/10.1080/10286020412331286470a>
- [10] Pan, Z.W., Zhang, Y., Mei, D.H., *et al.* (2010) Scutellarin Exerts Its Anti-Hypertrophic Effects via Suppressing the Ca²⁺-Mediated Calcineurin and CaMKII Signaling Pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **381**, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0484-y>
- [11] Wang, S., Wang, H., Guo, H., *et al.* (2011) Neuroprotection of Scutellarin Is Mediated by Inhibition of Microglial Inflammatory Activation. *Neuroscience*, **185**, 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.005>
- [12] Pan, Z., Zhao, W., Zhang, X., *et al.* (2011) Scutellarin Alleviates Interstitial Fibrosis and Cardiac Dysfunction of Infarct Rats by Inhibiting TGF β 1 Expression and Activation of p38-MAPK and ERK1/2. *British Journal of Pharmacology*, **162**, 688-700. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01070.x>
- [13] Wong, R.S. (2011) Apoptosis in Cancer: From Pathogenesis to Treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **30**, 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
- [14] Knight, T., Luedtke, D., Edwards, H., *et al.* (2019) A Delicate Balance—The BCL-2 Family and Its Role in Apoptosis, Oncogenesis, and Cancer Therapeutics. *Biochemical Pharmacology*, **162**, 250-261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
- [15] 吕鹏, 宁明杰, 邵玉, 等. 野黄芩苷对人脑胶质瘤 U87 细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(3): 466-470.
- [16] Gao, C., Zhou, Y., Jiang, Z., *et al.* (2017) Cytotoxic and Chemosensitization Effects of Scutellarin from Traditional Chinese Herb *Scutellaria altissima* L. in Human Prostate Cancer Cells. *Oncology Reports*, **38**, 1491-1499.

- <https://doi.org/10.3892/or.2017.5850>
- [17] Xu, H. and Zhang, S. (2013) Scutellarin-Induced Apoptosis in HepG2 Hepatocellular Carcinoma Cells via a STAT3 Pathway. *Phytotherapy Research*, **27**, 1524-1528. <https://doi.org/10.1002/ptr.4892>
- [18] Yuan, J., Yan, R., Krämer, A., *et al.* (2004) Cyclin B1 Depletion Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Human Tumor Cells. *Oncogene*, **23**, 5843-5852. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207757>
- [19] Deng, W., Han, W., Fan, T., *et al.* (2018) Scutellarin Inhibits Human Renal Cancer Cell Proliferation and Migration via Upregulation of PTEN. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1505-1513. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.127>
- [20] Feng, Y., Zhang, S., Tu, J., *et al.* (2012) Novel Function of Scutellarin in Inhibiting Cell Proliferation and Inducing Cell Apoptosis of Human Burkitt Lymphoma Namalwa Cells. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 2456-2464. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.693177>
- [21] 熊思会. 基于 Hedgehog 信号通路的野黄芩苷抑制 HT-29 细胞源性结肠肿瘤干细胞分化的研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [22] Shi, X., Chen, G., Liu, X., *et al.* (2015) Scutellarein Inhibits Cancer Cell Metastasis *in Vitro* and Attenuates the Development of Fibrosarcoma *in Vivo*. *International Journal of Molecular Medicine*, **35**, 31-38. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1997>
- [23] Li, H., Huang, D., Gao, Z., *et al.* (2010) Scutellarin Inhibits Cell Migration by Regulating Production of $\alpha\beta6$ Integrin and E-Cadherin in Human Tongue Cancer Cells. *Oncology Reports*, **24**, 1153-1160. https://doi.org/10.3892/or_00000967
- [24] Ke, Y., Bao, T., Wu, X., *et al.* (2017) Scutellarin Suppresses Migration and Invasion of Human Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting the STAT3/Girdin/Akt Activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **483**, 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.114>
- [25] Liu, K., Tian, T., Zheng, Y., *et al.* (2019) Scutellarin Inhibits Proliferation and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells via Down-Regulation of JAK2/STAT3 Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3040-3044. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14169>
- [26] Li, C.Y., Wang, Q., Wang, X., *et al.* (2019) Scutellarin Inhibits the Invasive Potential of Malignant Melanoma Cells through the Suppression Epithelial-Mesenchymal Transition and Angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **858**, Article ID: 172463. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172463>
- [27] 郑小丽, 汪佳琪, 余露山, 等. 基于药物代谢酶和转运体表观遗传学逆转肿瘤耐药的研究进展[J]. 医学新知, 2020, 30(6): 457-463.
- [28] 吴恩慧, 王琪瑞, 来梦茹, 等. 复方苦参注射液在肺癌联合治疗中的应用与机制研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(20): 59-63.
- [29] Alotaibi, M.R., Asnake, B., Di, X., *et al.* (2013) Stilbene 5c, a Microtubule Poison with Vascular Disrupting Properties That Induces Multiple Modes of Growth Arrest and Cell Death. *Biochemical Pharmacology*, **86**, 1688-1698. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.10.007>
- [30] Xie, Z., Guo, Z., Lei, J., *et al.* (2019) Scutellarin Synergistically Enhances Cisplatin Effect against Ovarian Cancer Cells through Enhancing the Ability of Cisplatin Binding to DNA. *European Journal of Pharmacology*, **844**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.040>
- [31] Nie, J., Yang, H.M., Sun, C.Y., *et al.* (2018) Scutellarin Enhances Antitumor Effects and Attenuates the Toxicity of Bleomycin in H22 Ascites Tumor-Bearing Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 615. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00615>
- [32] Sun, C., Li, C., Li, X., *et al.* (2018) Scutellarin Induces Apoptosis and Autophagy in NSCLC Cells through ERK1/2 and AKT Signaling Pathways *In Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Cancer*, **9**, 3247-3256. <https://doi.org/10.7150/jca.25921>