



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.230106
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230106>
China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):810-816.

· 简要论著 ·

柴胡皂苷D通过调控VEGF/ERK/HIF-1 α 信号轴抑制结直肠癌血管生成的实验研究

李寅, 张婷, 王静

(南阳医学高等专科学校 病理学教研室, 河南 南阳 473000)

摘要

背景与目的: 结直肠癌 (CRC) 是全球第四大常见癌症, 血管生成异常是其进展的关键因素。柴胡皂苷 D (SSD) 作为中药柴胡的活性成分, 具有潜在抗肿瘤作用, 且其部分作用可能与血管生成有关。本研究探讨 SSD 对 CRC 细胞在裸鼠体内生长的影响, 及其与血管生成相关 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号通路的关系。

方法: 于雄性 Balb/c 裸鼠背部皮下接种人 CRC SW480 细胞以建立荷瘤裸鼠模型, 并随机分为模型组 (生理盐水) 及低、中、高 3 个剂量 (5、10、20 mg/kg/d) SSD 治疗组, 每组各 8 只, 腹腔注射给药, 连续 15 d。记录肿瘤体积并绘制生长曲线; 剥离瘤体, 称重并计算抑瘤率; HE 染色观察肿瘤组织病理学变化; 用 CD31 免疫组化定量肿瘤微血管密度 (MVD); qRT-PCR 检测肿瘤组织中血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2) mRNA 表达水平; Western blot 法检测肿瘤组织中 VEGFA、VEGFR-2、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、p-ERK1/2 表达水平。

结果: 与模型组比较, SSD 呈剂量依赖性抑制肿瘤生长 (均 $P < 0.05$), 高剂量组抑瘤率达 62.15%; HE 染色显示, 模型组移植瘤组织细胞密度大, 排列无序, 大小形态不规则, 核异型性明显, SSD 给药后移植瘤组织见有散在坏死灶, 细胞密度减小, 细胞核固缩、裂解; 与模型组比较, 3 个剂量 SSD 治疗组肿瘤组织中 MVD、VEGFA、VEGFR-2 mRNA 与蛋白相对表达量, 以及 HIF-1 α 和 p-ERK1/2 蛋白相对表达量均降低, 且均呈明显的剂量依赖性 (均 $P < 0.05$)。

结论: SSD 可抑制 CRC 移植瘤在裸鼠体内的生长, 其部分作用机制可能与干扰 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号通路激活, 进而降低肿瘤组织中血管生成有关。

关键词

结直肠肿瘤; 柴胡皂苷 D; 新生血管化, 病理性; 异种移植模型抗肿瘤试验

中图分类号: R735.3

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第四大常见癌症, 近年来其发病率呈上升趋势, 随着诊断和治疗策略的改进, CRC 患者生存时间显著增加, 但病死率仍居高不下^[1]。研究表明, 血管生成的异常调节是 CRC 耐药、肿瘤复发和远处器官转移的重要原因^[2], 集中于抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体信号已成为 CRC 广泛的抗血管生成疗法, 其中

VEGF 的单克隆抗体贝伐单抗是首个被美国食品药品监督管理局证明可用于治疗转移性 CRC 的抗血管生成药物, 但仍存在对一些患者无效的问题^[3], 探索具有广泛抗癌活性靶点的中药对 CRC 临床治疗具有积极意义。柴胡皂苷 D (Saikosaponin D, SSD) 是从中药柴胡中提取的三萜类化合物, 可抑制癌细胞增殖、迁移及侵袭并可提高肿瘤化疗敏感性, 迄今其已应用于包括肝癌、甲状腺癌、前列腺癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌等多种癌症, 且其部分作用可能与血管生成有关^[4]。VEGF/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK)/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α ,

收稿日期: 2023-02-27; 修订日期: 2025-04-06。

作者简介: 李寅, 南阳医学高等专科学校讲师, 主要从事病理学研究与教学方面的研究。

通信作者: 李寅, Email: qianf995@163.com

HIF-1 α)是血管生成的主要信号通路,故本研究探讨SSD对CRC细胞在裸鼠体内生长的影响,以及与血管生成相关VEGF/ERK/HIF-1 α 信号通路的关系,以期对CRC治疗药物选择及SSD临床应用提供一定的参考资料。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人CRC SW480细胞购自ATCC细胞库。7周龄雄性Balb/c裸鼠32只,体质量(22 ± 2)g,由四川省人民医院实验动物研究所提供[SCXK(川)2018-15]。(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度50%~60%环境下普通饲养,给予充足水和饲料,12 h光/暗交替,适应性饲养1周。本研究遵循实验动物人道主义和“替代-减少-改善”原则。

1.2 主要试剂和仪器

SSD(DC0008,分子式:C₄₂H₆₈O₁₃)购自成都德思特生物技术有限公司;血小板-内皮细胞黏附分子(Platelet endothelial cell adhesion molecule, CD31)(AF1642)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)(AF0312)购自上海碧云天生物技术有限公司;血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)(ab11939)、HIF-1 α (ab216842)、ERK1/2(ab184699)抗体购自美国Abcam公司;p-ERK1/2(bs-3016R)购自北京博奥森生物科技有限公司;CD31抗体、VEGFA购自上海碧云天生物技术有限公司;E0987型组织包埋机购自上海碧云天生物技术有限公司;HY-1508石蜡切片机购自德国QIAGEN公司;BX53M型光学显微镜购自日本OLYMPUS公司;ABI 7300型实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司;AU5800全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司;Gel Doc XR+凝胶成像分析系统购自美国Bio-Rad公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 SW480细胞在补充有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基(额外补充100 U/mL青霉素、100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)中,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数为5% CO₂的加湿培养箱内培养,期间胰蛋白酶消化传代。

1.3.2 建模、分组及给药 取对数生长期SW480细胞,磷酸盐缓冲溶液调整细胞密度为 2×10^7 个/mL,

于裸鼠颈部皮下接种200 μL 单细胞悬液,触诊检测肿瘤,卡尺测量肿瘤直径,待肿瘤平均体积达50 mm³后,即将CRC荷瘤小鼠随机分为模型组、SSD低、中、高剂量组,每组各8只,其中SSD低、中、高剂量组裸鼠分别腹腔注射给药SSD 5、10、20 mg/kg/d,模型组小鼠仅给予等量生理盐水,连续15 d。

1.3.3 绘制肿瘤生长曲线 于给药第1、4、7、10、15 d测量肿瘤体积,绘制肿瘤体积变化曲线。肿瘤体积(cm^3)= $1/2 \times ab^2$, a为最长直径, b为最短直径。

1.3.4 称量瘤重并计算抑瘤率 末次给药24 h后,颈椎脱臼法处死各组裸鼠并剥离瘤体,称重并计算抑瘤率,抑瘤率(%)=(1-给药组平均瘤重/模型组平均瘤重) $\times 100\%$ 。

1.3.5 HE染色观察肿瘤组织病理学情况 取部分肿瘤组织保存于4%多聚甲醛固定过夜,常规石蜡包埋,并制备5 μm 厚度组织切片,苏木精染色3 min,1%盐酸酒精分化15 s,0.6%氨水返蓝,流水冲洗后滴加适量伊红染液染色2 min,流水冲洗,脱水、透明,晾干后中性树胶封片,镜下观察肿瘤病理组织学变化并采集图片。

1.3.6 免疫组织化学染色 取石蜡组织切片,加热进行抗原修复,3% H₂O₂封闭内源性过氧化氢酶活性,5%山羊血清37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭后将切片与抗CD31抗体(1:200稀释)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,磷酸盐缓冲液洗涤,辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1 000稀释)37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min,磷酸盐缓冲液洗涤,DAB显色,苏木精复染,脱水、封片。通过对具有最高血管密度的5个区域中的任何CD31阳性染色的内皮细胞或内皮细胞簇进行计数来评估微血管,每个视野的平均微血管数被认为是微血管密度(microvessel density, MVD)水平^[5]。

1.3.7 qRT-PCR技术检测肿瘤组织中VEGFA、VEGFR mRNA表达 使用TRIzol试剂分离移植瘤组织总RNA,利用逆转录试剂盒合成cDNA,后制备RT-qPCR反应体系,于实时荧光定量PCR仪内进行定量检测,热循环条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min 40个循环;以GAPDH为内参基因,2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法量化mRNA表达水平。VEGFA上游引物:5'-AGTTCCACCACCAAC ATGC-3'、下游引物:5'-TGA AGG GAC ACA ACG ACA CA-3'; VEGFR2上游引物:5'-GAC ATG TAC GGT CTA CGC TAT TC-3'、

下游引物：5'-CCT CCA CAC TTC TCC ATT CTT C-3'；
GAPDH 上游引物：5'-CTT TGG CGT GGA AGG ACT
C-3'、下游引物：5'-GTA GAG GCA GGG ATG
TTCT-3'。

1.3.8 Western blot 法检测肿瘤组织中相关蛋白表达
RIPA 裂解物裂解肿瘤组织，12 000 r/min，4 ℃
离心 10 min，收集上清液。BCA 蛋白质测定试剂盒
法测定蛋白浓度，加热变性。电泳分离蛋白并转
移至聚偏二氟乙烯膜上，5% 脱脂牛乳 37 ℃ 封闭
2 h，一抗（均以 1:1 000 稀释）内 4 ℃ 孵育过夜，
洗膜，辣根过氧化物酶偶联的二抗（1:10 000 稀
释）内室温孵育 2 h，洗膜，ECL 试剂显影，凝胶
成像系统成像并记录，Image J 软件量化蛋白条带
灰度值，以 GAPDH 为内参，计算目的蛋白与内参
的灰度值比值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学处理，
计量结果均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多样
本计量资料比较采用单因素方差分析，两组间比
较采用 LSD-*t* 检验，*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SSD 对 CRC 荷瘤裸鼠肿瘤生长的影响

移植瘤生长曲线显示，与模型组比较，3 个剂
量 SSD 治疗组移植瘤体积均减小，且呈剂量依赖性
（均 *P*<0.05）（图 1）；3 个剂量 SSD 治疗组移植瘤质
量均降低（均 *P*<0.05），低、中、高剂量 SSD 治疗
组抑瘤率逐渐增大，分别为 27.31%、52.90%、
62.15%（表 1）。

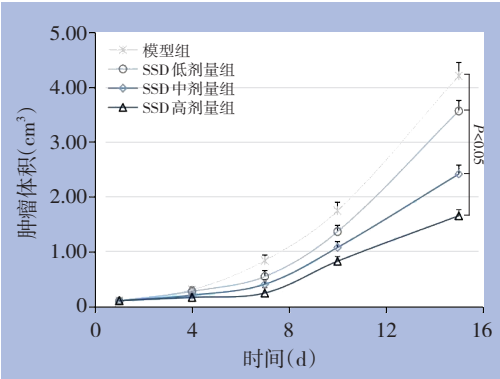


图 1 SSD 对 CRC 荷瘤裸鼠肿瘤体积的影响

表 1 各组 CRC 荷瘤裸鼠瘤重及抑瘤率 ($\bar{x} \pm s$, *n*=8)

组别	瘤重(g)	抑瘤率(%)
模型组	4.65±0.16	—
SSD 低剂量组	3.38±0.17 ¹⁾	27.31
SSD 中剂量组	2.19±0.11 ^{1),2)}	52.90
SSD 高剂量组	1.76±0.11 ^{1),2),3)}	62.15

注:1)与模型组比较,*P*<0.05;2)与 SSD 低剂量组比较,*P*<0.05;3)与 SSD 中剂量组比较,*P*<0.05

2.2 CRC 移植肿瘤组病理情况

HE 染色结果显示，模型组移植瘤组织细胞密
度较大，排列无序，大小、形态均不规则，核异
型性明显；低剂量 SSD 治疗组移植瘤组织结构紊

乱，细胞密度减小，细胞核固缩、裂解；中、高
剂量 SSD 治疗组均见组织内散在坏死灶，细胞较
小（图 2）。

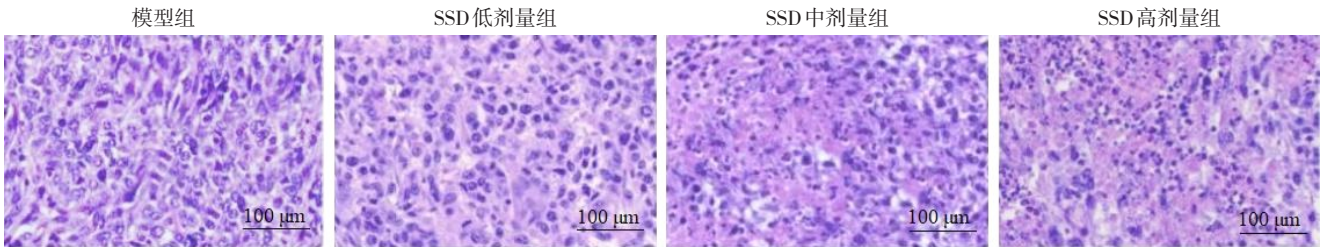


图 2 各组移植瘤组织 HE 染色 (×200)

2.3 SSD对CRC移植瘤组织血管生成的影响

与模型组比较,3个剂量SSD治疗组肿瘤组织

中MVD均明显降低,且呈明显剂量依赖性(均 $P<0.05$)(图3)(表2)。

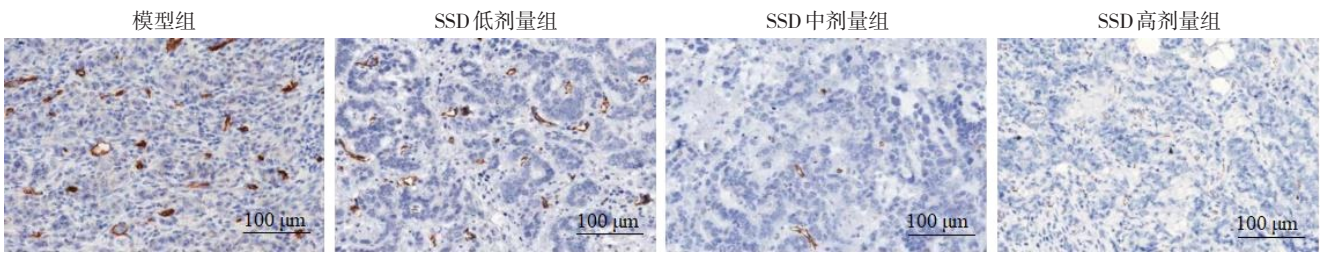


图3 各组移植瘤组织CD31免疫组化(×200)

表2 各组移植瘤组织MVD(条/视野, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	MVD
模型组	53.00±5.66
SSD低剂量组	43.25±5.24 ¹⁾
SSD中剂量组	28.13±4.28 ^{1),2)}
SSD高剂量组	11.88±2.32 ^{1),2),3)}

注:1)与模型组比较, $P<0.05$;2)与SSD低剂量组比较, $P<0.05$;3)与SSD中剂量组比较, $P<0.05$

2.4 SSD对CRC移植瘤组织中VEGFA、VEGFR-2 mRNA表达的影响

与模型组比较,3个剂量SSD治疗组肿瘤组织

中VEGFA、VEGFR-2 mRNA相对表达量均明显降低,且呈剂量依赖性(均 $P<0.05$)(图4)。

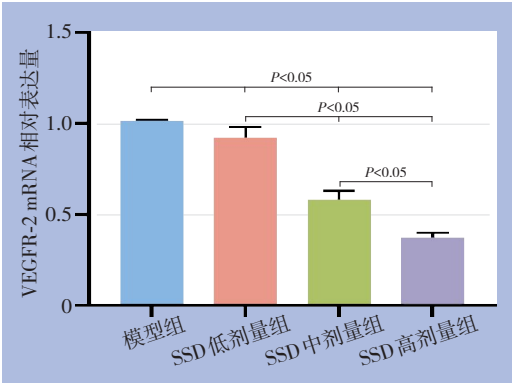
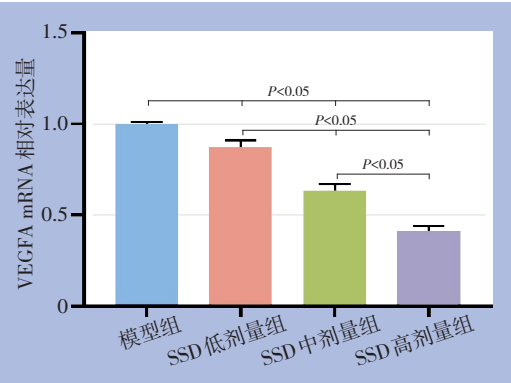


图4 qRT-PCR检测各组移植瘤组织中VEGFA、VEGFR-2 mRNA表达

2.5 SSD对移植瘤组织中血管生成信号通路相关蛋白表达的影响

组间ERK1/2蛋白相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组比较,SSD低、中、高剂

量组CRC荷瘤裸鼠肿瘤组织中VEGFA、VEGFR-2、HIF-1 α 和p-ERK1/2蛋白相对表达量均降低,且呈明显剂量依赖性(均 $P<0.05$)(图5)。

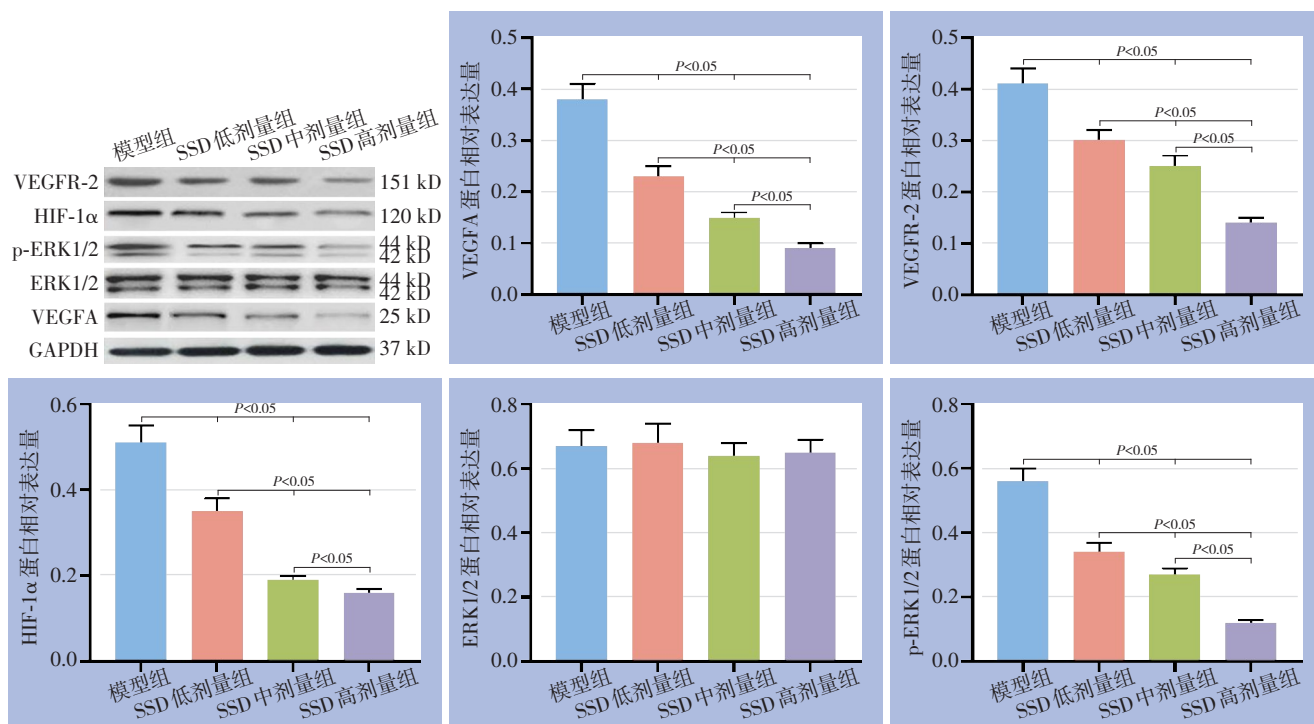


图5 Western blot检测各组移植瘤组织中血管生成通路蛋白表达

3 讨论

血管生成是内皮细胞从预先存在的脉管系统中萌芽而形成新血管的过程，新血管的形成可为肿瘤提供营养和氧气，从而促进癌细胞的快速增殖和转移，为肿瘤进展的关键步骤之一^[6]，CRC作为全球癌症相关死亡的第二大原因，在很大程度上归因于对当前的免疫治疗干预无效^[7]，基于“饿死肿瘤”理论的抗血管生成疗法已成为对抗各种人类恶性肿瘤（包括CRC）的重要策略^[8]。

本研究发现SSD治疗能显著减少CRC荷瘤裸鼠的肿瘤体积和肿瘤重量，且其抑瘤作用呈剂量依赖性。尤其是在高剂量SSD组，肿瘤体积和重量的减小最为明显，抑瘤率达到62.15%。这表明SSD在一定剂量范围内对CRC具有明显的抗肿瘤效应，可能通过促进肿瘤细胞凋亡或抑制肿瘤细胞增殖、迁移等机制发挥作用^[9]。

HE染色结果显示，SSD组肿瘤组织中细胞密度减小，细胞排列变得紊乱，且高剂量组出现明显的肿瘤坏死区域，这提示SSD可能通过破坏肿瘤微环境、促进肿瘤细胞死亡来抑制肿瘤生长^[10-12]。这一现象也与临床中化疗药物对肿瘤细胞的作用机制相似，提示SSD可能作为一种辅助治疗手段，配合化疗药物能够提高抗癌效果^[13-15]。

肿瘤的血管生成是肿瘤生长、转移及耐药的重要因素之一^[16-17]。本研究通过CD31免疫组化染色和MVD检测发现，SSD能显著减少肿瘤组织中的血管生成，且随着剂量的增加，血管生成的抑制作用也逐渐增强^[18-19]。高剂量SSD组肿瘤组织中的MVD显著低于模型组，表明SSD可能通过抑制血管生成来限制肿瘤的供血与营养，从而抑制肿瘤生长^[20]。

在本研究中，SSD能够显著降低CRC荷瘤裸鼠肿瘤组织中VEGF、VEGFR-2、HIF-1α和p-ERK1/2的表达，且其表达量与SSD剂量呈负向关系。这表明SSD可能通过抑制VEGF/VEGFR-2信号通路、HIF-1α和ERK通路的激活，减少肿瘤组织中的血管生成和促肿瘤因子的释放，从而抑制肿瘤的生长和转移^[21-23]。VEGF是一种重要的血管生成因子，其通过与VEGFR-2受体结合激活多条信号通路促进新生血管的形成^[24-25]。本研究表明，SSD能够显著降低VEGF和VEGFR-2的表达，从而减弱肿瘤的血管生成能力。HIF-1α是缺氧环境中上调的转录因子，能在肿瘤缺氧区域上调VEGF的表达，促进血管生成^[26-28]。SSD降低了HIF-1α的表达，进一步证明其可能通过改善肿瘤微环境，抑制VEGF依赖的血管生成。ERK1/2是细胞增殖、迁移等多种生物学过程的关键调控因子^[29-30]。虽然ERK1/2的总

蛋白表达未见显著变化,但 p-ERK1/2 的显著降低提示 SSD 可能通过调控 ERK 信号通路抑制肿瘤的侵袭和转移。

综上所述,SSD 能够通过抑制 VEGF/VEGFR-2、HIF-1 α 和 ERK 信号通路,抑制肿瘤生长和血管生成,对 CRC 的治疗具有潜在的应用价值。尽管本研究证实了 SSD 对 CRC 荷瘤裸鼠的抑瘤作用,但仍存在以下局限性:首先是样本量较小,可能影响统计效力,未来增加样本量以提高结果的可靠性。其次是缺乏体外实验验证,目前结果仅表明 SSD 与 VEGF/ERK/HIF-1 α 通路的相关性,但未能阐明其具体调控机制,后续可通过细胞实验补充。最后是未探讨 SSD 的长期毒性和耐药性,SSD 的临床应用需进一步评估其安全性及是否可能诱导肿瘤耐药。

作者贡献声明:李寅负责酝酿和设计实验,实施研究,采集数据、分析/解释数据起草文章;张婷负责实施研究,采集数据;王静负责统计分析,指导支持性贡献。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Zhang G, Wang T, Huang Z, et al. METTL3 dual regulation of the stability of LINC00662 and VEGFA RNAs promotes colorectal cancer angiogenesis[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1):89. doi:10.1007/s12672-022-00557-3.
- [3] Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1232. doi:10.3390/ijms19041232.
- [4] Li X, Li X, Huang N, et al. A comprehensive review and perspectives on pharmacology and toxicology of saikosaponins[J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 73–87. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.174.
- [5] Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24):1875–1887. doi:10.1093/jnci/84.24.1875.
- [6] Zhong M, Li N, Qiu X, et al. TIPE regulates VEGFR2 expression and promotes angiogenesis in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(2):272–283. doi:10.7150/ijbs.37906.
- [7] Jou E, Rodriguez-Rodriguez N, McKenzie ANJ. Emerging roles for IL-25 and IL-33 in colorectal cancer tumorigenesis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:981479. doi:10.3389/fimmu.2022.981479.
- [8] Wang R, Ma Y, Zhan S, et al. B7-H3 promotes colorectal cancer angiogenesis through activating the NF- κ B pathway to induce VEGFA expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):55. doi:10.1038/s41419-020-2252-3.
- [9] Lee YS, Mun JG, Park SY, et al. Saikosaponin D inhibits lung metastasis of colorectal cancer cells by inducing autophagy and apoptosis[J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1844. doi: 10.3390/nu16121844.
- [10] Liu G, Guan Y, Liu Y, et al. Saikosaponin D inducing apoptosis and autophagy through the activation of endoplasmic reticulum stress in glioblastoma[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:5489553. doi:10.1155/2022/5489553.
- [11] Meng J, Yang B, Shu C, et al. Saikosaponin-d mediates FOXG1 to reverse docetaxel resistance in prostate cancer through oxidative phosphorylation[J]. *Mutat Res*, 2024, 829: 111875. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2024.111875.
- [12] Xiao X, Gao C. Saikosaponins targeting programmed cell death as anticancer agents: mechanisms and future perspectives[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3697–3714. doi: 10.2147/DDDT.S470455.
- [13] Ning N, Li X, Nan Y, et al. Molecular mechanism of Saikosaponin-d in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology and in vitro experimental verification[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(11): 8943–8959. doi: 10.1007/s00210-024-03214-4.
- [14] Santos EEP, de Oliveira Andrade ML, Dos Santos Nascimento IJ, et al. Potential Anti-tumor Effects and Apoptosis-inducing Mechanisms of Saponins: A Review[J]. *Curr Top Med Chem*, 2025, 25(4):378–394. doi:10.2174/0115680266315197241015101801.
- [15] Yang T, Li X, Wang X, et al. Combination of histological and metabolomic assessments to evaluate the potential pharmacological efficacy of saikosaponin D[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 242: 116001. doi:10.1016/j.jpba.2024.116001.
- [16] Oshi M, Yan L, Kunisaki C, et al. Association of enhanced epithelial-mesenchymal transition signature with tumor microenvironment, angiogenesis, and survival in gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e16002. doi: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16002.
- [17] Yang D, Guo P, He T, et al. Role of endothelial cells in tumor microenvironment[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e450. doi: 10.1002/ctm2.450.

- [18] Wu Y, Zhang J, Wang X, et al. Saikosaponin-d regulates angiogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis through angiotensin/Tie-2 pathway[J]. *Acta Histochem*, 2023, 125(8): 152100. doi: [10.1016/j.acthis.2023.152100](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2023.152100).
- [19] Cao Y, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(6): 476–495. doi: [10.1038/s41573-023-00671-z](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00671-z).
- [20] Zhou P, Shi W, He XY, et al. Saikosaponin D: review on the antitumor effects, toxicity and pharmacokinetics[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1480–1489. doi: [10.1080/13880209.2021.1992448](https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1992448).
- [21] You M, Fu J, Lv X, et al. Saikosaponin b2 inhibits tumor angiogenesis in liver cancer via down-regulation of VEGF/ERK/HIF-1 α signaling[J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(1): 136. doi: [10.3892/or.2023.8573](https://doi.org/10.3892/or.2023.8573).
- [22] Wang C, Zhang R, Chen X, et al. The potential effect and mechanism of Saikosaponin A against gastric cancer[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):295. doi: [10.1186/s12906-023-04108-3](https://doi.org/10.1186/s12906-023-04108-3).
- [23] Tang TT, Jiang L, Zhong Q, et al. Saikosaponin D exerts cytotoxicity on human endometrial cancer ishikawa cells by inducing apoptosis and inhibiting metastasis through MAPK pathways[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 177:113815. doi: [10.1016/j.fct.2023.113815](https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113815).
- [24] Nguyen V, Secomb T. Theoretical modeling of tumor angiogenesis: the opposing effects of vascular endothelial growth factor and angiotensin-2[J]. *Physiology*, 2024, 39(S1): 1536. doi: [10.1152/physiol.2024.39.s1.1536](https://doi.org/10.1152/physiol.2024.39.s1.1536).
- [25] Yang Y, Wen W, Chen FL, et al. Expression and significance of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in colorectal adenoma and cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(3):670–686. doi: [10.4251/wjgo.v16.i3.670](https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i3.670).
- [26] Su Y, Liu J, Tian Y, et al. HIF-1 α mediates immunosuppression and chemoresistance in colorectal cancer by inhibiting CXCL9, -10 and -11[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116427. doi: [10.1016/j.biopha.2024.116427](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116427).
- [27] Payervand N, Pakravan K, Razmara E, et al. Exosomal circ_0084043 derived from colorectal cancer-associated fibroblasts promotes in vitro endothelial cell angiogenesis by regulating the miR-140-3p/HIF-1 α /VEGF signaling axis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e31584. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e31584](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31584).
- [28] Hwang SJ, Cho SH, Bang HJ, et al. 1, 8-Dihydroxy-3-methoxy-anthraquinone inhibits tumor angiogenesis through HIF-1 α downregulation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 220: 115972. doi: [10.1016/j.bcp.2023.115972](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115972).
- [29] Fu L, Chen S, He G, et al. Targeting extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) in cancer: an update on pharmacological small-molecule inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(20):13561–13573. doi: [10.1021/acs.jmedchem.2c01244](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01244).
- [30] Huang T, Ge S, Huang W, et al. AIBP promotes cell proliferation and migration through the ERK1/2-MAPK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(8):4028–4041. doi: [10.21037/tcr-23-2101](https://doi.org/10.21037/tcr-23-2101).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李寅, 张婷, 王静. 柴胡皂苷D通过调控 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号轴抑制结直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. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.230106](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230106)

Cite this article as: Li Y, Zhang T, Wang J. An experimental study on the inhibition of colorectal cancer angiogenesis by Saikosaponin D via regulation of the VEGF/ERK/HIF-1 α signaling axis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(4):810–816. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.230106](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.230106)



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部