

# Tümöral anjiogenezi engelleyen doğal sağlık ürünleri

## Natural health products that inhibit tumoral angiogenesis

Emin Taşkiran,<sup>1</sup> Harun Akar,<sup>1</sup> Oytun Erbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Normal dokularda neovaskülarizasyon büyüme, iyileşme ve doku yenilenmesi sırasında salınan bir dizi endojen polipeptid tarafından kontrol edilir. Neoplazmlar bu polipeptidlerden bazılarını uyarıp sentezleme yeteneğine sahiptir ve en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü ve anjiopoetinlerdir. Son zamanlarda monoklonal antikorlar kullanılarak yeni damar oluşumunu bloke eden hedeflenmiş tedaviler geliştirilmiştir. Şimdiye kadar sahip olduğumuz veriler tekli antianjiogenez ajanı kullanımının sınırlı etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Doğal sağlık ürünleri kompleks organik kimyasallardan oluşan ve kansere karşı sinerjistik etkinliğe sahip birçok maddeyi içermektedir. Bu derlemede antianjiogenik etkili doğal sağlık ürünleri tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Anjiogenez; kanser; doğal sağlık ürünleri.

### ABSTRACT

Neovascularization is controlled by a sequence of endogenous polypeptides released during growth, healing and tissue renewal in normal tissues. Neoplasms have the ability to stimulate and synthesize and the most important ones are the vascular endothelial growth factor and angiopoetins. By using monoclonal antibodies, targeted therapies are recently developed, which block the formation of new blood vessels. Data we have until now show that the use of single agent antiangiogenesis has limited efficacy. Natural health products consist of complex organic chemicals and many substances with synergistic activity against cancer. In this review, we discuss natural health products that have antiangiogenic effect.

**Keywords:** Angiogenesis; cancer; natural health products.

Kanserler gelişebilmek için besin ve oksijen kaynağına ihtiyaç duyar. Oksijen kaynağı kesilen tümörler santral nekroz gelişmeden 1-2 mm'den daha fazla büyüyemez. Neoplazmlar genetik olarak değişken kitlelerdir bu yüzden invazyon ve metastaz kapasitelerini artıran genleri aktifleştirebilirler. Bu işlemin en önemli parçası ise lokal küçük kan damarlarının oluşumunun indüklenmesi yani anjiyogenezdir.<sup>[1,2]</sup>

Normal dokularda neovaskülarizasyon büyüme, iyileşme ve doku yenilenmesi sırasında salınan bir dizi endojen polipeptid tarafından kontrol edilir. Neoplazmlar bu polipeptidlerden bazılarını uyarıp sentezleme yeteneğine sahip olup en

önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) ve anjiopoetin (APN)'lerdir. Hipoksi bu polipeptitlerin sentez ve salınımını uyarır ve sonuçta endotelial kordlar oluşur. Daha sonra tek katlı ince endotelden oluşan immatür damarlar oluşur ki bunlar normal damarlara göre daha az etkili olup sızıntılara neden olarak tümörde kanama ve şişmeye neden olurlar. Tümörler tarafından VEGF'nin aşırı miktarda sentezlenmesiyle bu kalitesiz yeni damarlar oluşur ve tümör büyümeye başlar.

Neoplazmların tedavisinde anti anjiogenik tedavi ile stromaya yönelik bir tedavi olduğundan ve tümör hücrelerini direkt etkilemediğinden direnc

sorununun ortaya çıkmayacağı düşünülüyordu. Tümörlerin tedavisinde anjiyogenez inhibitörlerinin kullanılması fikri Judah Folkman<sup>[3]</sup> tarafından ilk kez ortaya atılmıştır.

Son zamanlarda monoklonal antikolar kullanılarak yeni damar oluşumunu bloke eden hedeflenmiş tedaviler geliştirilmiştir. Bevacizumab, bunlardan biri olup endotel hücrelerindeki VEGF reseptörlerine karşı genetik mühendisliği sayesinde geliştirilmiş humanize immünoglobulin G (IgG) tipi monoklonal antikordur. Tümörün kan desteğini ortadan kaldırarak etki gösterir. Kemoterapiyle beraber kullanıldığında, metastatik kolorektal kanserli hastalarda sağkalımı birkaç ay artırdığı görülmüştür.<sup>[4]</sup> Bunun yanında bevacizumab, paklitaksel ve karboplatinin yanına eklendiğinde non skuamöz hücreli akciğer kanserinde de sağkalımı iki ay civarında artırdığı görülmüştür. Bevacizumab sağkalımı artırmanın yanında lökopeni, diyare ve hipertansiyon gibi bazı yan etkilere de sahiptir. Bevacizumab kullanımı majör tromboz riskinde artışa (inme ve miyokard enfarktüsü ile sonuçlanan), ölümcül kanamalara (gastrointestinal kanama ve hemoptizi gibi) ve visseral organlarda perforasyona yol açabilmektedir.<sup>[5]</sup>

Kanserin metastaz yapması bir dizi olayın gerçekleşmesine bağlıdır:

1. *Normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşmesi ve büyümesi*: Başlangıçta basit difüzyonla sağlanan besinlere bağlıdır.

2. *Yaygın damarlanma (anjiyogenez)*: Tümör kitlesinin 1 mm çaptan daha fazla büyümesi için damarlanmaya ihtiyaç vardır. Çevre dokudan kapiller ağ kurulmasında tümör hücreleri tarafından salgılanan pro-anjiyogenik faktörler sorumludur.

3. *Lokal invazyon*: Tümör hücreleri sağlıklı stromayı invaze etmek için birkaç mekanizma kullanır. İnce duvarlı venüller, parçalanmış arterioller ve lenfatik kanallar penetrasyona çok az direnç gösterir ve tümör hücrelerinin dolaşıma katılması için en sık yolu oluşturur.

4. *Ayrılma ve embolizasyon*: Tekli hücreler veya pıhtılar ana tümörden kopar. Kan dolaşımındaki tümörlerin çoğu hızlıca dolaşımdan temizlenir. Sağ kalanlar ise distal bir organın kapiller yatağında endotel hücrelerine veya subendotelial bazal membrana yapışır.

5. Yeni bir konak organı veya dokusunda ekstrasvazasyon.

6. Yeni bir konak organı veya dokusunda proliferasyon.<sup>[6-8]</sup>

Şimdiye kadar sahip olduğumuz kanıtlar tekli anti anjiyogenez ajanı kullanımının sınırlı etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Doğal sağlık ürünleri kompleks organik kimyasallardan oluşan ve sinerjistik etkinliğe sahip birçok maddeyi içermektedir. Bu maddeler anjiyogenezi hücrel sinyalleşmeyi, apoptotik yolu ve immün sistem ile kanser hücrelerin etkileşimini etkilemek gibi birçok yolakla etkileşerek engelliyor olabilir. Bazı anti anjiyogenik ajanların anti koagülasyon aktivitelerinin de olduğu bilinmektedir. Buna en güzel örnek heparindir. Birçok peptid ve reseptörüne karşı birçok monoklonal antikör geliştirmek yerine, çoklu yolakları etkileyen fitokimyasalları ve hayvan kökenli kimyasalları alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirmek mantıklı görünmektedir.

## ANTI ANJİYOGENİK ETKİLİ BİTKİLER

### *Artemisia annua* (Chinese Wormwood)

Artemisinin, *Artemisia annua* adlı bitkiden elde edilen aktif bileşen olup klinikte sıtma tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.<sup>[9]</sup> Son zamanlarda, kanser hücrelerinde apoptozu uyurarak kanser hücrelerine sitotoksik olduğu saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Artesunat, artemisininin yarı sentetik türevidir. Artesunatın anti anjiyogenik özelliği, *in vitro* olarak insan umbilikal ven endotel hücresi (human umbilical vein endothelial cell; HUVEC) modelinde doza bağımlı olarak anjiyogenezi baskılamasıyla gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> İnsan umbilikal ven endotel hücresi modelindeki proliferasyonun baskılanması kanser hücreleri, fibroblast ve endometriyal hücre kültüründeki proliferasyonun inhibasyonundan daha fazla olması, sitotoksik özelliğine göre anti anjiyogenik özelliğinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Artemisinin *in vivo* olarak anti anjiyogenik etkisi sağlıklı farelere human ovarian cancer cells (HO-891) hücrelerinin nakli ile değerlendirilmiş ve CD31, VEGF ve VEGF reseptörü ile immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Tedavi edilen farelerde toksisite gelişmeksizin mikrodamar yoğunluğunun ve tümör büyümesinin azaldığı saptandı. Artemisinin VEGF ve VEGF reseptörü ekspresyonunu tümör hücrelerinde azalttığı

gösterilmiştir. Artemisinin ayrıca nükleer faktör kapp-B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu azaltarak kanser gelişimini yavaşlatmıştır.<sup>[12]</sup>

### **Viscum album (European Mistletoe)**

Viscum album İscador (Weleda, Palisades, NY, USA) olarak da bilinir ve bitkisel tıpta anti kanserojen olarak sıklıkla kullanılır. Vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunun azalması ve kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyerek anti kanser özelliğe sahip olduğu laboratuvar çalışmalarında anlaşılmıştır.<sup>[13,14]</sup>

Hayvan çalışmalarında akciğer metastazını azalttığı saptanmış olup insan çalışmaları yetersizdir.

### **Curcuma longa (Kurkumin)**

Kurkumin, birçok seviyede kanser hücresiyle etkileşerek sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin etkisini güçlendirir.<sup>[15-17]</sup> Anti-invazyon özelliği matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) düzeyini azaltması ve doku metalloproteinaz-1 inhibitörü (TIMP1) düzeyini artırmasıyla ilişkili olabilir.<sup>[18]</sup> Bu enzimler tümör hücrelerinin invazyonu ile ilişkilidir. Kurkumin iki ana anjiyogenik faktörün inhibitörüdür: VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF).<sup>[19]</sup> Kurkumin endotelial hücrelerden nitrik oksit üretimini azaltır. Ayrıca damarlarda membrana bağlı olarak bulunan bir enzim olan N aminopeptidaza yani CD13'e bağlanıp aktivitesini engeller. Böylece tümör hücrelerinin konağa invazyonu ve anjiyogenezini engellemiş olur.<sup>[20,21]</sup> CD13'ü hedefleyen kurkumin türevleri neoplastik anjiyogenezini engellemek için geliştirilebilir. Matriks metalloproteinaz-2'nin yanında MMP-9'u da inhibe eden kurkumin, ekstrasellüler matriksin yıkılmasını da engellemiş olur. Böylece tümör hücrelerinin invazyonu engellenir.<sup>[22]</sup>

Kurkuminle yapılan faz 1 bir çalışmada 8000 mg/gün kurkuminin oral alımıyla toksisite bulgusu görülmemiş olup bu dozun üstündeki dozlar yüksek hacim nedeniyle hastalar tarafından tolere edilememiştir. Oral alımdan 1-2 saat sonra plazma düzeyi zirveye ulaşır ve 12 saat içinde plazmada düzeyi oldukça azalır.<sup>[23]</sup>

### **Scutellaria baicalensis (Chinese Skullcap)**

Baikalin ve baikalein, Chinese skullcap bitkisinin ana bileşenleridir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, bFGF 12-lipoksijenaz ve MMP aktivitesini azaltarak potent anti anjiyogenik özellik gösterir-

ler.<sup>[24,25]</sup> Prostat kanseri tedavisinde Çin bitkisel tıbbında kullanılmaktadır.<sup>[26]</sup>

### **Resveratrol (Grape Seed Extract)**

Resveratrol, üzüm ve şarapta bulunan bir fitoaleksindir. İnsan umbilikal ven endotel hücresi kültüründe bölünmeyi azalttığı ve MMP-2'nin litik aktivitesini azalttığı gösterilerek anti anjiyogenik etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>[27]</sup> Resveratrol VEGF'nin tetiklediği anjiyogenezini, reaktif oksijen türevlerini bozundurarak Src kinazı aktifleştirip ve sonunda da vasküler endotelial kadherini fosforilleyerek engeller.<sup>[28,29]</sup> Resveratrol, sıçanlarda anjiyogenezini engelleyerek gliomları baskılamıştır.<sup>[30]</sup>

### **Magnolia officinalis (Chinese Magnolia Tree)**

Çin manolya ağacı tohumu yeni damarların gelişmesini engelleyen maddeler içerir. Honokiol aktif bileşendir. Trombosit türevi endotel hücre büyüme faktörü (Platelet-derived endothelial cell growth factor; PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta; TGF-beta) ekspresyonunu engelleyerek anjiyogenezini azaltır. Nitrik oksit sentez ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ekspresyonunu da azaltmaktadır.<sup>[31,32]</sup>

### **Silybum marianum (Milk Thistle)**

Silibinin ve silymarin Silybum marianum meyve ve tohumundan elde edilen polifenol flavanoidlerdir. Laboratuvarında silymarin, VEGF ve EGFR'yi azaltarak birçok tümör türüne karşı güçlü aktiviteye sahiptir. İnsan yumurtalık kanserinde etkinliği olduğu gösterilmiştir.<sup>[33-35]</sup>

### **Camellia sinensis (Green Tea)**

Çay, polifenol ve kateşinleri içerir. Bu bileşenler, MDA-MB231 meme kanseri hücrelerinin ve HUVEC hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir.<sup>[36]</sup> Kemirgenlere uygulanan meme kanseri ksenografinin damarlanma yoğunluğunu da azaltmıştır.<sup>[37]</sup> Bu etkinlik, VEGF düzeyinin azalmasına bağlanmıştır. Yeşil çay ekstresinin doz kısıtlayıcı yan etkileri kafeine bağlı gastrointestinal ve nörolojik yan etkilerdir.<sup>[38]</sup>

### **Ginkgo biloba**

Ginkgo biloba ekstresi gen düzenleyici ve anti anjiyogenik özelliklere sahiptir. Araştırmalarda en çok kullanılan Ginkgo biloba ekstresi 761 (EGb 761) olup %25 flavonoid ve %5 terpenoid

içermektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltarak etki gösterir.<sup>[39,40]</sup>

### Quercetin

Quercetin elma, soğan, yaban mersini, kırmızı üzüm, turunçgiller, kiraz brokoli ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. Cyclooxygenase-2 (COX-2), 5-lipoksijenaz, EGFR, HER2, NF-KB gibi birçok yolakla etkileşime girerek anjiyogenezi inhibe eder. Quercetin, tamoksifenin anti kanser etkisini anjiyogenezi bloke ederek artırabilir.<sup>[41-46]</sup>

### Poria cocos

Poria cocos, geleneksel olarak kullanılan bir mantar ekstresidir. Trombosit agregasyonunu inhibe eder ve NF-KB'yi azalttığından anti anjiyogenik olduğu düşünülmektedir.<sup>[47-51]</sup>

## PANAX GINSENG

Ginsengin lipofilik bileşenleri saponinler olarak adlandırılır. Bu bileşenler tümör hücrelerinde apoptozise ve anti anjiyogenetik özelliklere sahip olduğundan anti kanser özelliğindedir.<sup>[52]</sup>

## BAKIR ANTAGONİSTLERİ

Bazı kanserler yüksek serum bakır düzeyi ile ilişkilidir. Bakırın karsinogenezdeki rolü, proenflamatuvar kaskadı tetiklemesi ve anjiyogenezi artırmasıyla ilişkili olup iyi tanımlanmıştır.<sup>[53]</sup> Bakır, çoğu anjiyogenik büyüme faktörü için hayati öneme sahiptir. BFGF, VEGF, TNF- $\alpha$  ve interlekin 1 (IL-1)'in anjiyogenik aktiviteleri bakıra bağımlıdır. Tetratiomolibdat ile bakır şelasyonu tümörün kontrolü için umut vericidir. Caryophylli flos, Cinnamomi cortex, Foeniculi fructus, ve Zedoariae rhizoma gibi bazı aromatik bitkiler bakırın neden olduğu proteinlerin oksidatif değişimi üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu ve bu yüzden anti anjiyogenik tedavide umut verici oldukları düşünülmektedir.<sup>[54]</sup>

## HAYVANSAL ÜRÜNLER

### Köpek balığı ve sığır kıkırdağı

Kıkırdak dokusunun tümör gelişimine dirençli olmasının nedeni yeni damar oluşumunu inhibe etmesi nedeniyledir. Yapılan birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmada sığır ve köpek balığı kıkırdağının anti anjiyogenik özelliği olduğu saptanmıştır.<sup>[55]</sup>

Sonuç olarak, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar doğal sağlık ürünlerinin anti anjiyogenik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Tekli aktif bileşenlerin mi yoksa kompleks karışımların mı klinik çalışmalarda kullanılmasının uygun olacağına karar verebilmek için daha fazla prelinik çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır. Doğal sağlık ürünlerinin ve fitokimyasalların potansiyel bir avantajı da çoklu yolak üzerinden anti kanser etkinlik göstermeleri ve bu yüzden kanser hücrelerinin bu ajanlara karşı direnç kazanmasının zor olmasıdır. Yeni klinik çalışmalarla verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Fidler IJ. Regulation of neoplastic angiogenesis. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;28:10-4.
2. Fidler IJ. Angiogenesis and cancer metastasis. Cancer J 2000;6:134-41.
3. Folkman J. Angiogenesis inhibitors: a new class of drugs. Cancer Biol Ther 2003;2:127-33.
4. Kabbavar Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3706-12.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.
6. Sugarbaker EV. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. Curr Probl Cancer 1979;3:1-59.
7. Hart IR, Goode NT, Wilson RE. Molecular aspects of the metastatic cascade. Biochim Biophys Acta 1989;989:65-84.
8. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. Cancer Res 1991;51:5054-9.
9. Mueller MS, Runyambo N, Wagner I, Borrmann S, Dietz K, Heide L. Randomized controlled trial of a traditional preparation of Artemisia annua L. (Annual Wormwood) in the treatment of malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:318-21.
10. Singh NP, Lai HC. Artemisinin induces apoptosis in human cancer cells. Anticancer Res 2004;24:2277-80.

11. Chen HH, Zhou HJ, Wu GD, Lou XE. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/flk-1. *Pharmacology* 2004;71:1-9.
12. Aldieri E, Atragene D, Bergandi L, Riganti C, Costamagna C, Bosia A, et al. Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF-kB activation. *FEBS Lett* 2003;552:141-4.
13. Harmsma M, Grommé M, Ummelen M, Dignef W, Tusenius KJ, Ramaekers FC. Differential effects of *Viscum album* extract IscadorQu on cell cycle progression and apoptosis in cancer cells. *Int J Oncol* 2004;25:1521-9.
14. Park WB, Lyu SY, Kim JH, Choi SH, Chung HK, Ahn SH, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by Korean mistletoe lectin is associated with apoptosis and antiangiogenesis. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:439-47.
15. Narayan S. Curcumin, a multi-functional chemopreventive agent, blocks growth of colon cancer cells by targeting beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways. *J Mol Histol* 2004;35:301-7.
16. Sen S, Sharma H, Singh N. Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:1245-52.
17. Khafif A, Hurst R, Kyker K, Fliss DM, Gil Z, Medina JE. Curcumin: a new radio-sensitizer of squamous cell carcinoma cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:317-21.
18. Shao ZM, Shen ZZ, Liu CH, Sartippour MR, Go VL, Heber D, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer* 2002;98:234-40.
19. Arbiser JL, Klauber N, Rohan R, van Leeuwen R, Huang MT, Fisher C, et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. *Mol Med* 1998;4:376-83.
20. Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:105-7.
21. García-Cardeña G, Folkman J. Is there a role for nitric oxide in tumor angiogenesis? *J Natl Cancer Inst* 1998;90:560-1.
22. Chen HW, Yu SL, Chen JJ, Li HN, Lin YC, Yao PL, et al. Anti-invasive gene expression profile of curcumin in lung adenocarcinoma based on a high throughput microarray analysis. *Mol Pharmacol* 2004;65:99-110.
23. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-900.
24. Liu JJ, Huang TS, Cheng WF, Lu FJ. Baicalein and baicalin are potent inhibitors of angiogenesis: Inhibition of endothelial cell proliferation, migration and differentiation. *Int J Cancer* 2003;106:559-65.
25. Miodinovic R, McCabe NP, Keck RW, Jankun J, Hampton JA, Selman SH. In vivo and in vitro effect of baicalein on human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2005;26:241-6.
26. Oh WK, George DJ, Hackmann K, Manola J, Kantoff PW. Activity of the herbal combination, PC-SPES, in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2001;57:122-6.
27. Cao Y, Fu ZD, Wang F, Liu HY, Han R. Anti-angiogenic activity of resveratrol, a natural compound from medicinal plants. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7:205-13.
28. Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett* 2001;171:11-6.
29. Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol* 2003;64:1029-36.
30. Tseng SH, Lin SM, Chen JC, Su YH, Huang HY, Chen CK, et al. Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats. *Clin Cancer Res* 2004;10:2190-202.
31. Lee BC, Doo HK, Lee HJ. The inhibitory effects of aqueous extract of *Magnolia officinalis* on human mesangial cell proliferation by regulation of platelet-derived growth factor- BB and transforming growth factor-b1 expression. *J Pharmacol Sci* 2004;94:81-5.
32. Son HJ, Lee HJ, Yun-Choi HS, Ryu JH. Inhibitors of nitric oxide synthesis and TNF-alpha expression from *Magnolia obovata* in activated macrophages. *Planta Med* 2000;66:469-71.
33. Jiang C, Agarwal R, Lü J. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:371-8.
34. Singh RP, Sharma G, Dhanalakshmi S, Agarwal C, Agarwal R. Suppression of advanced human prostate tumor growth in athymic mice by silibinin feeding is associated with reduced cell proliferation, increased apoptosis, and inhibition of angiogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:933-9.
35. Gallo D, Giacomelli S, Ferlini C, Raspaglio G, Apollonio P, Prislei S, et al. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2403-10.
36. Sartippour MR, Shao ZM, Heber D, Beatty P, Zhang L, Liu C, et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *J Nutr* 2002;132:2307-11.
37. Cao Y, Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature* 1999;398:381.
38. Fassina G, Venè R, Morini M, Minghelli S, Benelli R, Noonan DM, et al. Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate. *Clin Cancer Res* 2004;10:4865-73.

39. Pisters KM, Newman RA, Coldman B, Shin DM, Khuri FR, Hong WK, et al. Phase I trial of oral green tea extract in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1830-8.
40. Zhang L, Rui YC, Yang PY, Qiu Y, Li TJ, Liu HC. Inhibitory effects of Ginkgo biloba extract on vascular endothelial growth factor in rat aortic endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:919-23.
41. DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:405-17.
42. Banerjee T, Van der Vliet A, Ziboh VA. Downregulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:485-92.
43. O'Leary KA, de Pascual-Teresa S, Needs PW, Bao YP, O'Brien NM, Williamson G. Effect of flavonoids and vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutat Res* 2004;551:245-54.
44. Huynh H, Nguyen TT, Chan E, Tran E. Inhibition of ErbB-2 and ErbB-3 expression by quercetin prevents transforming growth factor alpha (TGF-alpha)- and epidermal growth factor (EGF)-induced human PC-3 prostate cancer cell proliferation. *Int J Oncol* 2003;23:821-9.
45. Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett* 2001;171:11-6.
46. Tan WF, Lin LP, Li MH, Zhang YX, Tong YG, Xiao D, et al. Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. *Eur J Pharmacol* 2003;459:255-62.
47. Ma ZS, Huynh TH, Ng CP, Do PT, Nguyen TH, Huynh H. Reduction of CWR22 prostate tumor xenograft growth by combined tamoxifen-quercetin treatment is associated with inhibition of angiogenesis and cellular proliferation. *Int J Oncol* 2004;24:1297-304.
48. Lee KY, You HJ, Jeong HG, Kang JS, Kim HM, Rhee SD, et al. Polysaccharide isolated from *Poria cocos sclerotium* induces NF-kappaB/Rel activation and iNOS expression through the activation of p38 kinase in murine macrophages. *Int Immunopharmacol* 2004;4:1029-38.
49. Mizushima Y, Akihisa T, Ukiya M, Murakami C, Kuriyama I, Xu X, et al. A novel DNA topoisomerase inhibitor: dehydroeburonic acid, one of the lanostane-type triterpene acids from *Poria cocos*. *Cancer Sci* 2004;95:354-60.
50. Park WH, Joo ST, Park KK, Chang YC, Kim CH. Effects of the Geiji-Bokryung-Hwan on carrageenan-induced inflammation in mice and cyclooxygenase-2 in hepatoma cells of HepG2 and Hep3B. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004;26:103-12.
51. Chen YY, Chang HM. Antiproliferative and differentiating effects of polysaccharide fraction from fu-ling (*Poria cocos*) on human leukemic U937 and HL-60 cells. *Food Chem Toxicol* 2004;42:759-69.
52. Jin Y, Zhang L, Zhang M, Chen L, Cheung PC, Oi VE, et al. Antitumor activities of heteropolysaccharides of *Poria cocos* mycelia from different strains and culture media. *Carbohydr Res* 2003;338:1517-21.
53. Sato K, Mochizuki M, Saiki I, Yoo YC, Samukawa K, Azuma I. Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, ginsenoside-Rb2. *Biol Pharm Bull* 1994;17:635-9.
54. Senesse P, Meance S, Cottet V, Faivre J, Boutron-Ruault MC. High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France. *Nutr Cancer* 2004;49:66-71.
55. Toda S. Inhibitory effects of aromatic herbs on lipid peroxidation and protein oxidative modification by copper. *Phytother Res* 2003;17:546-8.