



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.03

文章编号: 2095-1264(2022)01-0012-11

中药单体对卵巢癌信号通路的调控作用^{*}

徐佳越¹, 郭 滢², 李 佳¹, 韩凤娟^{2*}

(¹黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨, 150040; ²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨, 150040)

摘要: 总结近年来有关中药单体对卵巢癌信号通路调控作用的研究进展。中药单体可以调控卵巢癌的多条信号通路, 按照作用机制分类, 主要包括对 PI3K/AKT 信号通路的调控(如淫羊藿苷、千金藤素、柚皮素等)、对 JAK/STAT 信号通路的调控(如白藜芦醇、槲皮素、莪术醇等)、对 MAPK 信号通路的调控(如原薯蓣皂苷、龙胆苦苷、二氢杨梅素等)、对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控(如羟基红花黄色素 A、丹皮酚、芹菜素等)、对 Notch 信号通路的调控(如双氢青蒿素、山萘酚、姜黄素等)、对 NF- κ B 信号通路的调控(如人参皂苷 Rg1、二氢丹参酮 I、白藜素等)、对 TLR4/MyD88 信号通路的调控(如莱菔子素、白术内酯 I、姜黄素等)。中药单体可通过调控上述信号通路抑制卵巢癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期进程, 抑制细胞迁移和侵袭等, 从而发挥抗肿瘤作用。

关键词: 卵巢癌; 中药单体; 信号通路

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

Regulation effects of Chinese medicine monomer on ovarian cancer signaling pathway^{*}

XU Jiayue¹, GUO Ying², LI Jia¹, HAN Fengjuan^{2*}

(¹ Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; ² The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

Abstract: The research progress of Chinese medicine monomer on the regulation of ovarian cancer signaling pathway in recent years is reviewed here. Traditional Chinese medicine monomer can regulate multiple signaling pathways of ovarian cancer. According to their mechanism of action, there are mainly seven types of regulation: the regulation of PI3K/AKT signaling pathway (such as by icariin, cepharanthine, naringetol, etc.), the regulation of JAK/STAT signaling pathway (such as by resveratrol, quercetin, curcumin, etc.), the regulation of MAPK signaling pathway (such as by diosgenin, gentiopicrosin, dihydromyricetin, etc.), the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway (such as by hydroxysafflower yellow A, paeonol, apigenin, etc.), the regulation of Notch signaling pathway (such as by dihydroartemisinin, kaempferol, curcumin, etc.), the regulation of NF- κ B signaling pathways (such as by ginsenoside Rg1, dihydrotanshinone I, ampelopsin, etc.), and the regulation of TLR4/MyD88 signaling pathways (such as by sulforaphane, atractylenolide I, curcumin, etc.). These regulations can inhibit the proliferation of ovarian cancer cells, induce cell apoptosis, block cell cycle, inhibit cell migration and invasion ability, so that can play a corresponding anti-tumor role.

Keywords: Ovarian cancer; Chinese medicine monomer; Signaling pathway

^{*}基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074484); 黑龙江省自然科学基金项目(ZD2018020); 黑龙江中医药管理局项目(ZHY19-018)。

作者简介: 徐佳越, 女, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究。

^{*}通信作者: 韩凤娟, 女, 教授、主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究。

前言

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,发病早期较隐匿,进展迅速,多数无典型症状。约 70% 的卵巢癌患者确诊时已属晚期,临床上常以肿瘤细胞减灭术联合紫杉醇、铂类化疗为主要治疗方案,但晚期患者的 5 年生存率不足 30%^[1]。国际癌症研究机构的最新数据显示,2018 年全球卵巢癌发病率为 6.6/10 万,死亡率为 3.9/10 万^[2]。而在中国,2015 年卵巢癌患者约 5.21 万例,死亡病例约 2.25 万例^[3]。

中国传统医药在抗肿瘤治疗方面有着诸多资源,并在延长患者生存时间和改善其生活质量等方面已凸显出一定的优势。诸多中药复方、中成药、中药注射液已广泛应用于肿瘤临床治疗,并获得良好的治疗效果。中药单体作为上述药物的研究基础,具有种类繁多、靶点广泛、经济实用、临床疗效好、毒副作用低等优点。因此,中药单体应用于卵巢癌治疗的机制研究意义重大。本文系统总结了中药单体对卵巢癌主要信号通路的调控作用,以期对中医药治疗卵巢癌提供一定的参考。

1 对卵巢癌 PI3K/AKT 信号通路的调控

1.1 PI3K/AKT 信号通路与卵巢癌的关系
PI3K/AKT 信号通路是肿瘤发生发展过程中的关键调控因子,可调控细胞增殖、细胞周期、血管生成等。PI3K 具有两种激活方式:一种是与含酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用,导致二聚体构象改变而被激活;另一种则是通过 RAS 与 p110 直接结合被激活。PI3K 活化可诱导细胞膜产生第二信使 PIP3,从而改变 AKT 的构象,使其转移至细胞膜上。此时,AKT 两个主要的磷酸化残基(Thr308 和 Ser473)暴露,导致其完全活化,活化的 AKT 可通过磷酸化作用激活或抑制下游信号因子,调节细胞增殖、分化及凋亡等^[4]。

研究表明,卵巢癌中 PI3K/AKT 信号通路被异常活化^[5]。编码 PI3K 催化亚基的基因 PIK3CA 被激活是引起 PI3K、AKT 活化的主要原因之一。而 PTEN 表达下调或缺失也可引起 PI3K 信号通路的活化。还有研究显示,PTEN 基因在约 40% 的透明细胞样卵巢癌中存在缺失,在约 27% 的子宫内膜样卵巢癌中发生突变^[6]。因此,抑制 PI3K 活性和 AKT 磷酸化,使下游信号因子处于抑制状态或诱导抑癌基

因表达,可促进卵巢癌细胞凋亡,抑制其生长。

1.2 PI3K/AKT 信号通路相关抗卵巢癌中药单体
淫羊藿素是传统中药淫羊藿的主要活性成分,作为一种新型黄酮类药物,在抗肿瘤研究中应用广泛,抗肿瘤效果显著。侯科名等^[7]探究淫羊藿素对卵巢癌细胞增殖及凋亡作用的研究显示,人卵巢癌 SKOV3 细胞经三种浓度的淫羊藿素干预 48 h 后,PI3K、AKT 基因表达量均下降,PI3K、p-AKT 的蛋白表达量下降,PTEN 基因和蛋白表达量上升,提示淫羊藿素可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路相关因子,抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、诱导细胞凋亡、影响细胞周期分布,从而抑制卵巢癌的发生和发展。

千金藤素是从千金藤中提取的异喹啉生物碱,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、逆转化疗耐药等药理作用。项福英等^[8]采用千金藤素处理卵巢癌 SKOV3 细胞,结果显示,千金藤素可抑制细胞增殖,并具有一定的剂量依赖性,同时还可显著增加细胞内酸性自噬泡数量;此外,千金藤素可通过抑制 AKT 和 mTOR 磷酸化,使 p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达水平显著降低,提示 PI3K/AKT 信号通路可能参与了千金藤素诱导的卵巢癌 SKOV3 细胞自噬。

柚皮素是从芸香科植物柚中提取的一种黄酮类化合物,具有较强的清除自由基、抗炎作用,还具有抑制肿瘤细胞增殖和侵袭的作用。齐冰丽等^[9]通过体外实验以不同浓度的柚皮素作用于卵巢癌 SKOV3 细胞,结果显示,经柚皮素处理后,细胞的增殖、迁移、侵袭能力均受到明显抑制,细胞凋亡显著增加,且 Bax、Caspase-3、E-cadherin、PI3K 蛋白表达明显下调,AKT、p65 磷酸化水平显著降低,提示柚皮素可能通过抑制 PI3K/AKT 通路抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖和侵袭,并促进其凋亡。

胡椒碱是从胡椒中提取的生物碱,具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗惊厥等多种药理学作用。因毒副作用小,其抗肿瘤作用逐渐得到学者们的关注。许静等^[10]在研究胡椒碱对卵巢癌细胞侵袭及凋亡的研究中发现,胡椒碱可显著抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,并加速其凋亡,这可能与胡椒碱通过影响 PI3K 与 AKT 的磷酸化水平抑制 PI3K/AKT 信号通路有关。

麦冬皂苷 D(ophiopogonin D, OPD)是从中药麦冬中提取的重要单体成分,具有抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期等多种生物学效应。王宇华等^[11]探讨了 OPD 对卵巢癌 8910 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的分子机制,结果显示,OPD 可显著抑制细胞

的增殖、迁移和侵袭,并明显提高细胞凋亡率,显著降低增殖相关蛋白 PI3K、AKT 的磷酸化水平,提示 OPD 可能通过阻断 PI3K/AKT 信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

此外,还有研究发现,莪术醇^[12]、雷公藤红素^[13]、射干苷^[14]、紫草素^[15]、大蒜素^[16]、鼠尾草酚^[17]、蝎毒多肽^[18]、白术内酯 I^[19]等中药单体也可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖、阻滞细胞周期、促进细胞凋亡。

2 对卵巢癌 JAK/STAT 信号通路的调控

2.1 JAK/STAT 信号通路与卵巢癌的关系

JAK/STAT 信号通路是细胞因子信号传导的下游通路,可调控细胞的发育、分化以及增殖、凋亡,不仅在细胞正常生理功能调控中发挥作用,在肿瘤的发生发展过程中也起到关键作用^[20]。JAK 家族成员主要包括 JAK1、JAK2、JAK3 及 Tyk2,STAT 家族成员主要包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 及 STAT6。JAK/STAT 信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、JAK 和 STAT 组成,基本传递方式为受体与相应配体(细胞因子、生长因子等)结合,导致受体分子发生二聚化,激活 JAK,活化的 JAK 催化受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化修饰,活化的 STAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核与靶基因相结合,调控下游基因的转录。

近年来,有研究发现,JAK/STAT 信号通路与恶性肿瘤患者的疗效和预后有着密切的关联^[21]。经 JAK 磷酸化的蛋白被活化,其中 STAT1、STAT3 和 STAT5 在决定肿瘤微环境中的免疫逃逸能力以及促进肿瘤的发生、侵袭、转移方面均具有重要作用。当 JAK 在恶性肿瘤细胞中的基因和蛋白表达水平较高时,可促使其下游的 STAT3 基因和蛋白表达同步上调,共同调控肿瘤细胞的增殖。为进一步评价 JAK2/STAT3 信号通路在卵巢癌中的作用,Colomiere 等^[22]以表皮生长因子诱导的卵巢癌 SKOV3 和 OVCA433 细胞为模型,研究 STAT3 的激活与卵巢癌细胞迁移之间的关系,结果发现,STAT3 的显著激活及表皮生长因子受体在卵巢癌中过表达可直接或间接激活 JAK2。此外,抑制 JAK2/STAT3 信号通路在肿瘤治疗中起着重要作用,许多药物可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路抑制卵巢癌细胞生长^[23]。

2.2 JAK/STAT 信号通路相关抗卵巢癌中药单体 白藜芦醇是从毛叶藜芦中提取的化合物,至今

已有 80 余年历史。随着研究的深入,现已发现白藜芦醇对肿瘤、心血管疾病、抑郁症等均具有一定的预防和治疗作用。李根林等^[24]利用三种不同浓度的白藜芦醇分别处理卵巢癌 SKOV3 细胞,结果显示,白藜芦醇可有效促进细胞凋亡,并抑制其侵袭和迁移;经白藜芦醇处理后,凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达下调,促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase-3 表达上调,且 IL-6、JAK2、STAT3 的磷酸化水平均被抑制,提示白藜芦醇可能通过下调 JAK2/STAT3 信号通路促进卵巢癌细胞凋亡,并抑制细胞的增殖、侵袭和迁移能力。

槲皮素又称槲皮酮,是一种广泛存在于自然界植物中的天然黄酮类化合物,具有多种生物学活性如抗炎、抗凋亡、清除自由基、抗肿瘤等。周学敏^[25]探究槲皮素对卵巢癌 OVCAR3 细胞增殖和凋亡的影响,发现槲皮素可显著抑制卵巢癌细胞增殖并促进其凋亡,还可显著下调 p-STAT3、p-JAK2 和 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax、Caspase-3 蛋白表达,提示槲皮素抑制卵巢癌细胞增殖、促进细胞凋亡的作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。

莪术醇是从中药莪术中提取的一种倍半萜类化合物,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤耐药等多种作用。汤欣等^[26]在莪术醇对卵巢癌 SKOV3 细胞 JAK2/STAT3 信号通路的实验中发现,莪术醇对卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖具有明显的抑制作用,并呈时间-剂量依赖性;实验还发现,莪术醇可抑制 STAT3 的磷酸化,下调 JAK2 和 STAT3 的基因表达,提示莪术醇是通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活、下调相关基因表达来抑制卵巢癌细胞增殖并促进其凋亡的。

此外,王峥嵘等^[27]证实 β -榄香烯联合紫杉醇可明显降低 p-JAK2/JAK2、p-STAT1/STAT1 和 Bcl-2 蛋白表达水平,抑制卵巢癌细胞增殖,其机制可能是通过抑制 JAK2/STAT1 信号通路来实现的。上官梦原等^[28]研究发现,五味子酯 A 联合卡铂可上调卵巢癌 SKOV3 细胞中 Bax、Caspase-3 蛋白的表达,下调 Bcl-2、STAT3 蛋白的表达,提示五味子酯 A 可协同卡铂诱导卵巢癌细胞凋亡,其机制可能是通过抑制 JAK/STAT 信号通路实现的。

3 对卵巢癌 MAPK 信号通路的调控

3.1 MAPK 信号通路与卵巢癌的关系 MAPK 蛋白家族是细胞内重要的信号通路之一,在抑制炎症

反应、细胞增殖、促进凋亡、提升免疫反应等病理生理过程中发挥着重要作用,当细胞受到异常刺激时,该通路也可被激活,介导细胞发生一系列改变。MAPK 信号通路下游具有四个分支,包括 ERK1/2、JNK、P38MAPK、ERK1/25/BMK1,可被细胞外多种信号激活。MAPK 信号通路被激活后可促进 ERK、JNK、p38 磷酸化,从而抑制肿瘤细胞增殖或促进细胞凋亡^[29]。

有研究显示,抑制 ERK 通路可抑制卵巢癌细胞的生长和增殖,通过阻断 MAPK/ERK 信号通路抑制 MMP-7 的表达,最终抑制卵巢癌细胞生长增殖,并促进其凋亡^[30]。还有研究发现,p38 MAPK 与尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)相结合可促进卵巢癌的发展,因此,下调 uPA 表达可抑制卵巢癌细胞的增殖、转移、血管生成等^[31]。此外,Zhu 等^[32]发现,p38 MAPK 和 JNK 蛋白磷酸化水平及 Caspase-3 表达水平升高可以激活 p38 MAPK/JNK 信号通路,阻断卵巢癌细胞周期,促进细胞凋亡。

3.2 MAPK 信号通路相关抗卵巢癌中药单体 原薯蓣皂苷(protodioscin, PD)是穿山龙的主要活性成分之一,属于水溶性甾体皂苷,可诱导多种肿瘤细胞发生凋亡。朱利红等^[33]研究发现,PD 可明显降低卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖率及 Bcl-2 表达水平,提高细胞凋亡率及 Bax、Caspase-3 表达水平,且细胞侵袭数及 VEGF、MMP-2、MMP-9 表达水平显著降低,同时 p-p38/p38 和 p-JNK1/2/JNK1/2 的比值与对照组相比显著升高,提示 PD 可能通过激活 JNK/p38 MAPK 信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖与侵袭。

龙胆苦苷是龙胆的主要有效成分,不仅具有抗炎、保肝、利胆的作用,还具有抗肿瘤作用。高天勤等^[34]采用三种浓度的龙胆苦苷处理卵巢癌 HO8910 细胞,发现龙胆苦苷具有降低细胞抑制率、迁移率,提高凋亡率的作用,同时还可上调细胞内 Bax、p-p38 MAPK 蛋白的表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达,这可能是龙胆苦苷通过参与 p38 MAPK 信号通路的激活,从而抑制 Bcl-2 等细胞凋亡因子而实现的。

二氢杨梅素(dihydromyricetin, DHM)又称白藜素,是一种从藤茶和枳椇子等植物中提取的黄酮类化合物,具有抑制肿瘤生长、提高机体免疫力等功效,且毒副作用小、靶向效果明显。王凤杰^[35]研究发现,DHM 可降低卵巢癌 SKOV3、A2780 细胞的迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,下调 GRASP65 蛋白

表达,上调 p-JNK、p-ERK、Caspase-3 表达,提示 DHM 可能通过 JNK 和 ERK 信号通路激活 Caspase-3,进而下调 GRASP65 表达,发挥诱导卵巢癌细胞凋亡的作用。

此外,胡昕等^[36]研究发现,柚皮苷也可通过 p38 MAPK 及 ERK1/2 信号通路下调 COX-2 表达,从而抑制卵巢癌细胞增殖。

4 对卵巢癌 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控

4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与卵巢癌的关系 Wnt 作为机体生长发育的重要信号通路,参与调控多种细胞的增殖、分化及器官的形成。Wnt 信号通路包括 Wnt 基因家族和 Wnt 受体等,经典信号通路主要包括 Wnt/ β -catenin 信号通路、Wnt/PCP 信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路,其中 Wnt/ β -catenin 信号通路是研究较多、作用最为关键的通路^[37]。当 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活后, β -catenin 与转录因子结合启动靶基因的转录,如 MMP-7、Survivin、Cyclin、C-myc 等,这些基因均能促进恶性肿瘤的发生和发展^[38]。

既往研究显示,Wnt 途径的细胞膜和细胞间质成分在上皮性卵巢癌中表达上调,且细胞外激活物的表达也同时上调,具体因素包括 Wnt-1、Wnt-2b、Wnt-5a、Wnt-11 等,提示 Wnt 信号通路的激活与卵巢癌的发生有着密切关系^[39]。Latifi 等^[40]发现,从转移性卵巢癌组织中提取的细胞分子结构与原发肿瘤细胞不同,显示出与上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)一致的基因特征,证实 Wnt/ β -catenin 是参与 EMT 的主要信号通路之一。研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路在上皮性卵巢癌中高表达,而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可抑制卵巢癌细胞生长或促进其凋亡^[41-42]。因此,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin、MMP-7、Survivin、Cyclin、C-myc 的表达,可抑制卵巢癌细胞增殖,促进其凋亡。

4.2 Wnt/ β -catenin 信号通路相关抗卵巢癌中药单体 羟基红花黄色素 A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)是中药红花中最有效的水溶性提取物,具有诱导肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤血管生成、逆转化疗耐药等多种作用。龚建明等^[43]研究发现,HSYA 作用 24 h 后,卵巢癌 HO8910PM 细胞的生长受到明显抑制,凋亡加速, β -catenin、MMP-7、Survivin 蛋白表达均下调,Menin 蛋白表达上调,同时,裸鼠模型肿

瘤组织中 MMP-7、Survivin 蛋白表达显著下调, Menin 蛋白表达明显上调, 提示 HSYA 抑制卵巢癌细胞生长并促进其凋亡可能与促进 Menin 过表达, 抑制 β -catenin 表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活, 从而抑制其下游 MMP-7、Survivin 蛋白的表达有关。

丹皮酚是牡丹皮的有效活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。李倩男等^[44]将三种不同浓度的丹皮酚作用于卵巢癌 A2780 细胞, 发现丹皮酚具有抑制卵巢癌细胞增殖并促进其凋亡的作用, 并呈时间、剂量依赖性, 还可以剂量依赖性方式下调卵巢癌细胞中 Bcl-2 蛋白的表达, 上调 Bax 蛋白的表达, 并显著下调 β -catenin、C-myc 蛋白的表达, 阻滞细胞周期, 降低细胞迁移能力, 这可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

芹菜素是一种黄酮类化合物, 对多种肿瘤具有预防、治疗、化疗增效减毒、逆转耐药的作用。张建忠等^[45]研究发现, 芹菜素可有效抑制卵巢癌 HO8910 细胞的迁移和侵袭, 下调 Wnt 信号通路下游 β -catenin、E-catenin 基因和蛋白的表达, 其机制可能是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来实现的。

此外, 还有研究发现, 五味子乙素^[46]、绿茶提取物表没食子儿茶素-3-没食子酸酯^[47]、淫羊藿苷^[48]、白藜芦醇^[49]、粉防己碱^[50]等均可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖, 促进细胞凋亡。

5 对卵巢癌 Notch 信号通路的调控

5.1 Notch 信号通路与卵巢癌的关系 Notch 信号通路是一条高度保守的信号通路, 包括跨膜蛋白、跨膜蛋白受体、转录因子及下游靶基因。研究显示, 哺乳动物细胞中有四种 Notch 受体 (Notch1-4) 和五种配体 (Delta-like-1, 3, 4, Jagged-1, 2)。Notch 信号的产生是通过 Notch 配体与受体相互作用, Notch 蛋白经过三次剪切后与转录因子 CSL 结合, 从而激活 HES、HEY、HERP 等转录抑制因子家族的靶基因来发挥生物学作用^[51]。

Notch 信号通路对于多种肿瘤的分化和增殖、维持肿瘤干细胞特性具有关键的调控作用。有研究认为, 肿瘤干细胞可上调复发性卵巢癌细胞和耐药卵巢癌细胞中 Notch 的表达^[52]。Jagged-1 是 Notch 的配体中表达水平最高的配体, 卵巢癌细胞中 Notch 信号通路被激活, Notch 受体表达水平升高, 与配体结合后导致 NICD 断裂, 激活相关基因的表达,

从而发挥癌基因或促癌基因的作用^[53]。还有研究显示, 活化的 Notch1 及其下游基因 hes1 在卵巢腺癌中的表达水平明显高于正常卵巢组织^[54]。

5.2 Notch 信号通路相关抗卵巢癌中药单体 双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 是青蒿素的衍生物之一。近年来诸多研究显示, DHA 具有抗肿瘤作用, 且作用靶点广、毒性低。刘朝霞等^[55]研究发现, 增加 DHA 浓度可明显下调卵巢癌 SKOV3 细胞中 Notch1 mRNA 和蛋白的表达, 并明显抑制细胞的生长和增殖, 可能与 DHA 通过下调 Notch1 的表达抑制 Notch 信号通路有关。

山柰酚是一种多酚类化合物, 在多种中药中含量丰富, 具有抗肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡的作用。于丽秀等^[56]研究发现, 山柰酚具有显著的抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、促进细胞凋亡的作用, 并可下调 NICD mRNA 及 Notch1 蛋白的表达, 提示山柰酚可能通过抑制 Notch1 的表达干预 Notch 信号通路, 最终抑制卵巢癌细胞增殖, 并诱导其凋亡。

相萌等^[57]研究发现, 姜黄素与顺铂联用可抑制卵巢癌 3AO、SKOV3 细胞增殖, 降低 Notch1、hes1 的 mRNA 表达水平, 提高细胞的化疗敏感性, 提示姜黄素和顺铂的协同作用可能与抑制 Notch/hes1 信号通路有关。

6 对卵巢癌 NF- κ B 信号通路的调控

6.1 NF- κ B 信号通路与卵巢癌的关系 NF- κ B 信号通路广泛存在于真核细胞内, 可调控机体免疫反应、炎症反应相关基因的表达, 同时还可通过调控一些细胞凋亡相关基因, 如 TRAF 家族、IAPs 家族、Bcl-2 家族、p53 家族等基因的转录, 参与肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡。活化的 p65 蛋白在 NF- κ B 信号通路中起着主要调节作用, 可调节 Bcl-2 家族抑凋亡蛋白 Bcl-2 和 MMP 蛋白的表达, 从而调控肿瘤细胞的凋亡和侵袭^[58]。

既往研究发现, NF- κ B 信号通路被激活后, 高表达的 IL-6 和 IL-8 可导致上皮性卵巢癌细胞发生免疫抑制, 提示卵巢癌细胞的增殖与 NF- κ B 信号通路有关^[59]。此外, NF- κ B 信号通路是逆转卵巢癌转移、免疫逃逸以及化疗耐药的主要调控因素, 而 Snail 作为重要的 EMT 转录因子, 抑制其表达可上调 E-cadherin 基因的表达, 从而抑制 EMT 的发生, 这些都是通过抑制 NF- κ B 信号通路实现的^[60]。

6.2 NF- κ B 信号通路相关抗卵巢癌中药单体 人

参皂苷 Rg1 是中药人参提取物中含量最高的单体,具有抗氧化、抗肿瘤的药理作用。刘丹等^[61]研究显示,人参皂苷 Rg1 作用于缺氧诱导的卵巢癌 SKOV3 细胞后,E-cadherin 蛋白表达上调,Vimentin、NF- κ B 蛋白表达下调,提示人参皂苷 Rg1 可能通过调控 NF- κ B 信号通路抑制卵巢癌细胞 EMT。

二氢丹参酮 I 是从丹参中提取的脂溶性活性成分,具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和诱导凋亡等作用。彭翔云等^[62]研究发现,二氢丹参酮 I 可使卵巢癌 SKOV3 细胞中 NF- κ B、p65 和 Bcl-2 蛋白表达显著下调,并呈剂量依赖性,提示二氢丹参酮 I 可抑制卵巢癌细胞增殖和迁移,并诱导细胞凋亡,其作用可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路实现的。

此外,刘天凤^[63]研究发现,白藜素可通过 NF- κ B 抑制剂下调 E-cadherin、N-cadherin 及 Vimentin 的表达,提示白藜素可能通过抑制 NF- κ B 信号通路来抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。李帆等^[64]进一步研究证实,姜黄素可明显抑制卵巢癌 3AO 细胞增殖,阻滞细胞周期,并下调 NF- κ B、p-NF- κ B 蛋白的表达,其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。

7 对卵巢癌 TLR4/MyD88 信号通路的调控

7.1 TLR4/MyD88 信号通路与卵巢癌的关系

TLR4 是由胞外区、跨膜区和胞内区三个部分组成的 I 型跨膜蛋白,可识别多种配体,其中最主要的是来自革兰阴性菌细胞壁的 LPS。研究发现紫杉醇也是可被 TLR4 识别的非病原体相关分子,可激活 MyD88 依赖途径及非 MyD88 依赖途径,从而诱导肿瘤细胞释放多种细胞因子或抗凋亡信号等^[65]。MyD88 在 TLR 信号通路中具有关键性作用,是一种含 TLR 结构域的接头蛋白,其 N 端的死亡区可与 IL-1 受体相关激酶的死亡结构域相结合,引起其自身磷酸化,最终导致炎症因子的合成和释放,诱发炎症反应,参与调节细胞增殖、凋亡等生物学行为^[66]。

近年来,TLR4/MyD88 通路受到广泛关注。研究显示,TLR4/MyD88 信号通路在卵巢癌细胞中的表达可促进卵巢癌细胞发生免疫逃逸,同时还参与细胞凋亡及化疗耐药^[67]。卵巢癌细胞表面大部分 TLR 蛋白均通过 MyD88 依赖途径进行信号传导,从而激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路;而 TLR 蛋白,特别是 TLR4、MyD88,均在卵巢癌组织中显著高表达,且 TLR4/MyD88 信号通路与卵巢癌的紫杉醇耐药有着直接关系^[68]。此外,敲除 TLR4 可增强紫杉醇对 MyD88⁺卵巢癌细胞的杀伤作用^[69]。

7.2 TLR4/MyD88 信号通路相关抗卵巢癌中药单体

莱菔子素是从十字花科植物萝卜的成熟干燥种子中提取的有效成分,具有很强的抗氧化、抗细胞突变活性,对防癌、抗癌有着重要意义^[70]。胡艳霞^[71]研究发现,莱菔子素可通过阻断 TLR4/MyD88 信号通路降低卵巢癌 OVCAR-3 细胞中 IL-6、IL-17A 和 TGF- β 1 蛋白的表达水平,同时还可抑制 MyD88⁺ OVCAR-3 细胞中 IL-6、IL-17A、TGF- β 1 细胞因子的分泌,从而降低 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)水平,使卵巢癌患者的免疫抑制状态得到改善。梅雪佳^[72]研究发现,莱菔子素能明显增加 MyD88⁺人卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性,并具有促凋亡作用,其机制可能与抑制 TLR4/MyD88 信号通路有关。

王畅^[73]研究显示,白术内酯 I 可阻断紫杉醇诱导的 TLR4/MD2 复合物的形成,从而抑制 TLR4/MyD88 信号通路,引起 Caspase-3、Caspase-9、NF- κ B 等凋亡相关基因的改变,最终导致 VEGF、Survivin 等表达下调;此外,白术内酯 I 还可增强紫杉醇诱导的 MyD88⁺卵巢癌细胞凋亡,逆转化疗耐药,并恢复细胞的化疗敏感性。田现莲^[74]研究表明,MyD88⁺人卵巢癌细胞自身可分泌 IL-6,而姜黄素可以剂量依赖性方式拮抗紫杉醇和 LPS 诱导的人卵巢癌细胞分泌 IL-6、VEGF,此作用是通过 TLR4/MyD88 信号通路实现的。

表 1 中药单体对卵巢癌信号通路的调控作用

Tab. 1 Regulation of Chinese medicine monomers on the signaling pathways of ovarian cancer

中药单体	分子靶点	作用	参考文献
淫羊藿素	PTEN、PI3K、AKT、p-AKT	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 阻滞细胞周期	[7]
千金藤素	p-AKT、p-mTOR、LC3-II	细胞自噬 ↑	[8]

续表

中药单体	分子靶点	作用	参考文献
柚皮素	PCNA、Bcl-2、N-cadherin、MMP-9、MMP-2、Bax、Caspase-3、E-cadherin、PI3K、AKT、p65	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞侵袭和迁移 ↓	[9]
胡椒碱	p-PI3K、p-AKT	细胞增殖和侵袭 ↓ 细胞凋亡 ↑	[10]
麦冬皂苷 D	PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞侵袭和迁移 ↓	[11]
莪术醇	PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 阻滞细胞周期	[12]
	JAK2、STAT3	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[26]
雷公藤红素	GSDMS-N、Caspase-1、NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT	细胞增殖和侵袭 ↓ 细胞凋亡 ↑	[13]
射干苷	p-PI3K、p-AKT	细胞增殖 ↓ 细胞侵袭和迁移 ↓	[14]
紫草素	Cyclin D1、Bax、cleaved Caspase-3、PI3K、AKT、p-PI3K、p-AKT	细胞凋亡 ↑ 阻滞细胞周期	[15]
大蒜素	VEGF、PI3K、AKT、Caspase-3	细胞凋亡 ↑ 阻滞细胞周期	[16]
鼠尾草酚	PI3K、p-AKT、FOXO3a、XIAP、AKT	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[17]
蝎毒多肽	PTEN、PI3K、p-AKT	细胞增殖 ↓	[18]
白术内酯 I	Cyclin D1、CDK1、p-PI3K、p-AKT	细胞增殖 ↓ 阻滞细胞周期	[19]
	Caspase-3、Caspase-9、NF- κ B、VEGF、Survivin	细胞凋亡 ↑ 化疗药物的敏感性 ↑	[73]
白藜芦醇	Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3、 β -catenin、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、IL-6、p-JAK2、p-STAT3	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞侵袭和迁移 ↓	[24]
	SIRT1、 β -catenin、C-myc	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[49]
槲皮素	JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、Bcl-2、Bax、Caspase-3	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[25]
β -榄香烯	p-JAK2、JAK2、p-STAT1、STAT1、Bcl-2	细胞凋亡 ↑	[27]
五味子脂 A	Bax、Caspase-3、Bcl-2、STAT3	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[28]
原薯蓣皂苷	Ki67、Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3、VEGF、MMP-9、MMP-2、p-p38、p-ERK1/2、ERK1/2、p-JNK1/2、JNK1/2	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞侵袭和迁移 ↓	[33]
龙胆苦苷	p-p38 MAPK、Bax、Bcl-2	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞迁移 ↓	[34]

续表

中药单体	分子靶点	作用	参考文献
二氢杨梅素	p-JNK、p-ERK、Caspase-3	细胞凋亡 ↑ 细胞侵袭和迁移 ↓	[35]
柚皮苷	p38 MAPK、ERK1/2	细胞增殖 ↓	[36]
羟基红花黄色素 A	β-catenin、Menin、MMP-7、Survivin	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[43]
丹皮酚	Bcl-2、Bax、β-catenin、C-myc	细胞增殖和迁移 ↓ 阻滞细胞周期	[44]
芹菜素	β-catenin、E-catenin	细胞侵袭和迁移 ↓	[45]
五味子乙素	β-catenin、C-myc、Cyclin D1、GSK-3β	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 阻滞细胞周期 化疗药物的敏感性 ↑	[46]
没食子儿茶素-3-没食子酸酯	β-catenin、Cyclin D1	细胞增殖 ↓ 阻滞细胞周期	[47]
淫羊藿苷	β-catenin、C-myc、Cyclin D1	细胞增殖 ↓	[48]
粉防己碱	GSK3β、p-GSK3β、β-catenin、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin	细胞增殖 ↓ 细胞侵袭和迁移 ↓	[50]
双氢青蒿素	Notch1	细胞增殖 ↓	[55]
山萘酚	NICD、Notch1	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑	[56]
	Notch1、hes1	细胞增殖 ↓ 化疗药物敏感性 ↑	[57]
姜黄素	NF-κB、p-NF-κB、IκB、p-IκB	细胞增殖 ↓ 阻滞细胞周期 化疗药物的敏感性 ↑	[64]
	IL-6、VEGF	细胞增殖 ↓ 化疗药物的敏感性 ↑	[74]
人参皂苷 Rg1	E-cadherin、Vimentin、NF-κB	细胞侵袭和迁移 ↓	[61]
二氢丹参酮 I	NF-κB、p65、Bcl-2	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 细胞迁移 ↓	[62]
白藜素	NF-κB、p65、E-cadherin、N-cadherin、Snail	细胞增殖 ↓ 细胞侵袭和迁移 ↓	[63]
莱菔子素	IL-6、IL-17A、TGF-β1	细胞增殖 ↓ 细胞凋亡 ↑ 免疫抑制 ↓ 化疗药物的敏感性 ↑	[71-72]

8 结语和展望

中药单体可调控卵巢癌多条信号通路,如 PI3K/AKT、Wnt/β-catenin、NF-κB、Notch 等,对卵巢癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移、细胞周期、细胞自噬、化疗敏感性等生物学行为均具有重要作用。虽然中药单体的部分抗肿瘤作用机制已经明确,但目

前仅仅停留在细胞和动物实验层面,因此,中药单体在卵巢癌临床治疗中的广泛应用还有很长的路要走。本文对相关文献进行回顾和分析,认为中药单体很可能成为治疗卵巢癌的关键药物,不同的中药单体联合应用可起到协同互补的效应,有望成为未来临床治疗卵巢癌的重要药物。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] MAYER I A, ARTEAGA C L. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 11–28. DOI: 10.1146/annurev-med-062913-051343.
- [5] AMINI-FARSANI Z, SANGTARASH M H, SHAMSARA M, et al. miR-221/222 promote chemoresistance to cisplatin in ovarian cancer cells by targeting PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(1): 203–213. DOI: 10.1007/s10616-017-0134-z.
- [6] BAST R C, MILLS G B. Dissecting “PI3Kness”: the complexity of personalized therapy for ovarian cancer [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(1): 16–18. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-11-0323.
- [7] 侯科名, 李秋瑞, 杨琴, 等. 淫羊藿素对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖抑制及促凋亡作用[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 183–189. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200915.404.
- [8] 项福英, 江胜林, 程贤鹏. 千金藤素通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导卵巢癌 SKOV3 细胞自噬[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(5): 940–944. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.05.026.
- [9] 齐冰丽, 黄平, 颜瑞雪, 等. 柚皮素通过 PI3K/AKT/NF- κ B 通路抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭、诱导凋亡作用的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(11): 1234–1241. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.11.004.
- [10] 许静, 郭哲, 孙慧霞, 等. 胡椒碱对卵巢癌细胞株 SKOV-3 侵袭与凋亡的影响及其机制[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1571–1575. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.004.
- [11] 王宇华, 缪娟, 唐冉冉. 麦冬皂苷 D 通过 PI3K/AKT 通路对卵巢癌细胞 8910 增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(6): 865–869. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.06.07.
- [12] 赵楠, 韩凤娟, 刘岩, 等. 莪术醇诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡及对 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(8): 1411–1414, 1443. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.08.026.
- [13] 马著妍, 吴田田, 吴彤, 等. 雷公藤红素对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(16): 15–22. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.003.
- [14] 王丽娟, 史惠蓉. 射干苷对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖迁移和侵袭的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(7): 570–574. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200206-00072.
- [15] 袁建华, 杨亚运, 王蕊. 紫草素通过调控 PI3K/Akt 信号通路对卵巢癌 HO-8910 细胞周期及凋亡的影响[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(2): 189–194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2019.02.011.
- [16] 黄汉陵, 李阳. 大蒜素调控 VEGF/PI3K/Akt 促进 SKOV3 细胞的凋亡[J]. *解剖学研究*, 2019, 41(2): 115–118.
- [17] 龚建明, 章珂珂, 王晓, 等. 鼠尾草酚抑制卵巢癌生长及其机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(12): 2901–2904. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.12.023.
- [18] 刘春花, 隋文文, 王兆朋, 等. 蝎毒多肽对卵巢癌抑制作用机制研究[J]. *中草药*, 2015, 46(7): 1018–1022. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.07.015.
- [19] 龙方懿, 贾萍, 王华飞, 等. 白术内酯 I 抑制卵巢癌 SK-OV-3 与 OVCAR-3 细胞增殖作用机制的研究[J]. *局解手术学杂志*, 2017, 26(2): 89–93. DOI: 10.11659/jjssx.10E016046.
- [20] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 311–328. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- [21] AFZALI B, JOHN S. *Janus Kinases (JAKs)/STAT pathway [M]//Compendium of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer Basel, 2016: 791–802. DOI: 10.1007/978-3-7643-8550-7_36.
- [22] COLOMIERE M, WARD A C, RILEY C, et al. Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1): 134–144. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604794.
- [23] SHAN X L, ZHOU X Y, YANG J, et al. Inhibitory effect of curcubitacin E on the proliferation of ovarian cancer cells and its mechanism [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(1): 20–24. DOI: 10.5732/cjc.009.10223.
- [24] 李根林, 刘杰, 谢晶, 等. 白藜芦醇通过调控 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌 SKOV-3 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(5): 706–711. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.05.011.
- [25] 周学敏. 槲皮素对人卵巢癌细胞-3 增殖和凋亡的影响[J]. *中医学报*, 2016, 31(7): 931–936. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.07.261.
- [26] 汤欣, 韩凤娟, 李威, 等. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞株 JAK2/STAT3 信号通路影响的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2013, 14(1): 43–46. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1861.2013.01.014.
- [27] 王峥嵘, 郭洁, 范焕芳, 等. β -榄香烯增强紫杉醇对卵巢癌 OVCAR3 细胞凋亡的促进作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18): 2861–2864. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.18.034.
- [28] 上官梦原, 赵菁, 陈俊宇, 等. 五味子脂 A 增强卡铂对人卵巢癌 SKOV3 细胞的促凋亡作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(1): 83–89. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20180116.
- [29] SETERNES O M, KIDGER A M, KEYSE S M. Dual-specificity MAP kinase phosphatases in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(1): 124–143. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.09.002.
- [30] CHANG M C, CHEN C A, CHEN P J, et al. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways [J]. *Biochem J*, 2012, 442(2): 293–302. DOI: 10.1042/BJ20110282.
- [31] CHOU R H, HSIEH S C, YU Y L, et al. Fisetin inhibits migration and invasion of human cervical cancer cells by down-regulating urokinase plasminogen activator expression through suppressing the p38 MAPK-dependent NF- κ B signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71983. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0071983.
- [32] ZHU J, ZHENG Y, ZHANG H Y, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-Deoxyglucose regulates apoptosis in ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (11): 4812-4821.
- [33] 朱利红, 段树鹏, 秦海霞, 等. 原著芦荟皂调控 JNK/P38 MAPK 信号通路对卵巢癌 SKOV3 细胞系增殖、凋亡及迁移侵袭的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(14): 1728-1734. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.14.014.
- [34] 高天勤, 李欣, 董圣军, 等. 龙胆苦苷对人上皮性卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响及机制[J]. *山东医药*, 2019, 59 (11): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.11.006.
- [35] 王凤杰. 基于 MAPK 通路调控 GRASP65 探讨二氢杨梅素抗卵巢癌的作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [36] 胡昕, 宋淑慧, 熊玉卿, 等. 柚皮苷对人卵巢癌 SKOV3 细胞 P38MAPK 及 ERK1/2 蛋白表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(5): 519-523.
- [37] LI B, YU F, WU F, et al. EZH2 impairs human dental pulp cell mineralization via the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(5): 571-579. DOI: 10.1177/0022034517746987.
- [38] CHANG H R, NAM S, KOOK M C, et al. HNF4 α is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 19-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307918.
- [39] BADIGLIAN FILHO L, OSHIMA C T F, DE OLIVEIRA LIMA F, et al. Canonical and noncanonical Wnt pathway: a comparison among normal ovary, benign ovarian tumor and ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(2): 313-320.
- [40] LATIFI A, ABUBAKER K, CASTRECHINI N, et al. Cisplatin treatment of primary and metastatic epithelial ovarian carcinomas generates residual cells with mesenchymal stem cell-like profile [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2850-2864. DOI: 10.1002/jcb.23199.
- [41] AREND R C, LONDOÑO-JOSHI A I, STRAUGHN J M, et al. The Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer: a review [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3): 772-779. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.034.
- [42] HUANG Y, LIANG S H, XIANG L B, et al. miR-218 promoted the apoptosis of human ovarian carcinoma cells via suppression of the WNT/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2017, 51(4): 629-636. DOI: 10.7868/S0026898417030065.
- [43] 龚建明, 周莹巧, 林琪. 羟基红花黄色素 A 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌生长[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(10): 131-134. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.028.
- [44] 李倩男, 王琳琳, 汤剑明, 等. 丹皮酚通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人卵巢癌 A2780 细胞增殖的实验研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(11): 1062-1066. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.11.006.
- [45] 张建忠, 马端兰, 张世红, 等. 芹菜素调控 Wnt 信号通路对卵巢癌细胞侵袭能力的影响[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(3): 284-289. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.03.06.
- [46] 曾雯琼, 徐青, 许银燕. 五味子乙素对人卵巢癌 Skov3 细胞株的增殖、凋亡及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(7): 589-593.
- [47] 龙丽, 唐良菡. 绿茶提取物表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对人卵巢癌 HO-8910 细胞增殖及 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因表达的影响[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 25 (9): 1165-1170. DOI: 10.13200/j.cjb.2012.09.86.longl.019.
- [48] 陈茹, 苏莹, 柳江. 淫羊藿苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对卵巢癌细胞 CAOV3 增殖的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3): 44-49. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.011.
- [49] 王丽娟, 史惠蓉. 白藜芦醇通过调控 SIRT1 抑制卵巢癌细胞生长及 Wnt 信号通路的研究[J]. *中草药*, 2019, 50(3): 675-680. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.021.
- [50] 王永玲, 贾秀改, 朱洁, 等. 粉防己碱调控 miR-21 表达抑制卵巢癌上皮间质转化的实验研究[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(8): 71-76. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.08.008.
- [51] MAŠEK J, ANDERSSON E R. The developmental biology of genetic Notch disorders [J]. *Development*, 2017, 144(10): 1743-1763. DOI: 10.1242/dev.148007.
- [52] SHAH M M, ZERLIN M, LI B Y, et al. The role of Notch and gamma-secretase inhibition in an ovarian cancer model [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 801-808.
- [53] FENG Z Y, XU W D, ZHANG C G, et al. Inhibition of gamma-secretase in Notch1 signaling pathway as a novel treatment for ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8215-8225. DOI: 10.18632/oncotarget.14152.
- [54] WANG M Y, WANG J, WANG L, et al. Notch1 expression correlates with tumor differentiation status in ovarian carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1329-1335. DOI: 10.1007/s12032-009-9384-8.
- [55] 刘朝霞, 王丹, 丁娇, 等. 双氢青蒿素下调 Notch1 蛋白表达对人卵巢癌 Skov3 细胞抑制作用的研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43(2): 215-218. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2014.02.021.
- [56] 于丽秀, 邓亚丹, 邓斌, 等. 山萘酚对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(20): 2040-2043. DOI: 10.13286/j.cnki.chinpharm.2019.20.05.
- [57] 相萌, 刘隽. 姜黄素单独及联合顺铂对人卵巢癌细胞株 3AO, SKOV3 增殖及其对 Notch1, Hes1 信号表达的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(9): 1120-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.09.006.
- [58] HUANG H, DU T, XU G B, et al. Matrine suppresses invasion of castration-resistant prostate cancer cells by downregulating MMP-2/9 via NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 640-648. DOI: 10.3892/ijo.2016.3805.
- [59] NISHIO H, YAGUCHI T, SUGIYAMA J, et al. Immunosuppression through constitutively activated NF- κ B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF- κ B inhibitor [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(12): 2965-2974. DOI: 10.1038/bjc.2014.251.
- [60] HARRINGTON B S, ANNUNZIATA C M. NF- κ B signaling in ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1182. DOI: 10.3390/cancers11081182.
- [61] 刘丹, 刘婷, 赵乐, 等. 人参皂苷 Rg1 通过 NF- κ B 阻断缺氧诱导卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT [J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 28(3): 273-275, 278. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.03.017.
- [62] 彭翔云, 王鹤, 王岚, 等. 二氢丹参酮 I 通过核因子 κ B 信号通路抑制卵巢癌进展的研究[J]. *中国医院用药评价与分*

- 析, 2020, 20(6): 656–659. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.06.005.
- [63] 刘天凤. 白藜素对卵巢癌迁移和侵袭的影响及其机制的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [64] 李帆, 马向东, 陈必良, 等. 姜黄素阻断 NF- κ B 信号通路抑制人卵巢癌细胞株 3AO 增殖[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(6): 1077–1080. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.06.10.
- [65] BYRD-LEIFER C A, BLOCK E F, TAKEDA K, et al. The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(8): 2448–2457. DOI: 10.1002/1521-4141(200108)31: 8<2448: aid-immu2448>3.0.co;2-n.
- [66] LIN J Y, HU G B, YU C H, et al. Molecular cloning and expression studies of the adapter molecule myeloid differentiation factor 88 (MyD88) in turbot (*Scophthalmus maximus*) [J]. *Dev Comp Immunol*, 2015, 52(2): 166–171. DOI: 10.1016/j.dci.2015.05.013.
- [67] 朱熠, 黄建鸣, 张国楠. TLR4/MyD88 信号通路介导卵巢癌紫杉醇耐药机制的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(11): 873–876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.11.020.
- [68] LI Z, BLOCK M S, VIERKANT R A, et al. The inflammatory microenvironment in epithelial ovarian cancer: a role for TLR4 and MyD88 and related proteins [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13279–13286. DOI: 10.1007/s13277-016-5163-2.
- [69] CAI G Q, MA X D, CHEN B L, et al. Galectin-3 induces ovarian cancer cell survival and chemoresistance via TLR4 signaling activation [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11883–11891. DOI: 10.1007/s13277-016-5038-6.
- [70] MARTINEZ-VILLALUENGA C, PEÑAS E, CISKI E, et al. Time dependence of bioactive compounds and antioxidant capacity during germination of different cultivars of broccoli and radish seeds [J]. *Food Chem*, 2010, 120(3): 710–716. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.10.067.
- [71] 胡艳霞. 菜菔子素下调紫杉醇介导的 MyD88⁺人卵巢癌细胞的免疫抑制因子及 Treg 表达[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [72] 梅雪佳. 菜菔子素增加 MyD88⁺人卵巢癌细胞紫杉醇的敏感性和促凋亡作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [73] 王畅. 白术内酯 I 靶向 MD2 抑制 TLR4/MyD88/AKT 通路增加紫杉醇诱导的卵巢癌细胞凋亡[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [74] 田现莲. 姜黄素对紫杉醇诱导 MyD88⁺卵巢癌细胞 IL-6、VEGF 表达影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- 收稿日期: 2020-10-24 校稿: 于静 李征
- 本文引用格式:** 徐佳越, 郭滢, 李佳, 等. 中药单体对卵巢癌信号通路的调控作用[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 12–22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.03.
- Cite this article as:** XU Jiayue, GUO Ying, LI Jia, et al. Regulation effects of Chinese medicine monomer on ovarian cancer signaling pathway [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 12–22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.03.