

· 综述 ·

桂枝茯苓丸治疗卵巢癌作用机制研究进展

刘芳媛¹, 徐佳越¹, 韩凤娟^{2*}

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

[摘要] 卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一。卵巢癌早期症状隐匿, 大多发现即为晚期, 是最致命的妇科肿瘤之一, 已成为妇科及肿瘤领域的热点研究问题。桂枝茯苓丸出自《金匱要略》, 是中医经典复方, 也是治疗妇人癥瘕病的名方, 具有化瘀生新、缓消癥块之效。该文通过检索中国知网(CNKI), PubMed, 万方(Wanfang Data), 维普(VIP)等数据库, 对桂枝茯苓丸治疗卵巢癌的研究进行整合与梳理, 阐述桂枝茯苓丸治疗卵巢癌的作用机制, 以期为进一步研究药理作用和临床运用及推广提供思路及参考。在临床中, 桂枝茯苓丸具有控制肌瘤生长、纠正血清学指标、提高化疗敏感性、增强机体抗肿瘤免疫、减少术后复发率、提高患者的生存质量等作用。在实验研究中, 桂枝茯苓丸能通过促进线粒体途径凋亡、增强肿瘤免疫、抑制血管因子、阻滞细胞周期及逆转多药耐药等多种药理作用, 可改善动物及细胞模型的病理状态。桂枝茯苓丸通过多靶点、多途径等机制对卵巢癌起到一定的治疗作用, 同时体现了中医药治疗卵巢癌的优势和价值。

[关键词] 桂枝茯苓丸; 卵巢癌; 临床应用; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R711.75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0220-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220398

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211202.2233.002.html>

[网络出版日期] 2021-12-05 15:38

Mechanisms of Guizhi Fulingwan Against Ovarian Cancer: A Review

LIU Fang-yuan¹, XU Jia-yue¹, HAN Feng-juan^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Ovarian cancer (OC) is one of the three major gynecological malignancies. Due to its insidious onset at the early stage, most of OC patients are diagnosed at the advanced stage, making it become one of the most deadly gynecological tumors and thus a hot topic in the field of gynecology and oncology. Guizhi Fulingwan is a classic Chinese herbal compound derived from *Synopsis of Golden Chamber* (《金匱要略》) for the treatment of abdominal mass in women on account of its efficacy in resolving stasis, generating new blood, and eliminating mass. The articles concerning the treatment of OC with Guizhi Fulingwan were searched from such databases as China National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed, Wanfang Data Knowledge Service Platform, and Chongqing Weipu Database for Chinese Technical Periodicals (VIP) and collated for expounding its action mechanisms, in order to provide ideas for further research on its pharmacological effects, clinical application, and promotion. Clinically, Guizhi Fulingwan has been proved to control the growth of myoma, correct serological indexes, enhance chemotherapy sensitivity and anti-tumor immunity, reduce postoperative recurrence rate, and improve the quality of life of patients. As revealed by experimental research, Guizhi Fulingwan alleviates the pathological state of animal and cell models by promoting mitochondrial

[收稿日期] 20210824(021)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074484)

[第一作者] 刘芳媛, 在读博士, 从事中西医结合治疗妇科肿瘤的研究, Tel: 0451-82111401, E-mail: 603143866@qq.com

[通信作者] * 韩凤娟, 博士, 博士生导师, 从事中西医结合治疗妇科肿瘤的研究, Tel: 0451-82111401, E-mail: hanfengjuan2004@163.com

apoptosis and tumor immunity, inhibiting vascular factors, inducing cell cycle arrest, and reversing multidrug resistance. Guizhi Fulingwan exerts a certain therapeutic effect on OC through multi-target and multi-channel mechanisms, reflecting the advantages of traditional Chinese medicine in treating OC.

[Keywords] Guizhi Fulingwan; ovarian cancer (OC); clinical application; mechanism; research progress

卵巢癌(OC)是世界上最致命的妇科肿瘤之一^[1]。根据流行病学调查显示,尽管OC仅占女性所有恶性肿瘤的2.5%,但该病的死亡率高,占有癌症死亡的5%^[2]。这是由于大部分OC患者早期并没有明显症状,超过70%的女性一旦被诊断为OC,就已经是晚期疾病(Ⅲ期和Ⅳ期)^[3]。目前,临床上OC治疗手段主要为手术切除和铂类药物化疗^[4],但是肿瘤的复发和远处转移的发生率较高,OC患者的5年生存率并没有得到实质性改善^[5]。近年来,中医学在改善OC患者临床症状、降低不良反应、改善生存质量等方面表现出明显的优势,基于“辨证论治”和“整体观念”的特点,应用传统中药调节OC患者机体气血阴阳,具有一定的研究价值,前景广阔。

作为《金匱要略》经典名方之一的桂枝茯苓丸,在治疗妇科癥瘕方面疗效突出,常用于治疗气滞血瘀、气虚血瘀引起的癥瘕。前期已有许多关于桂枝茯苓丸在妇科癥瘕领域的研究。基于临床研究,桂枝茯苓丸具有控制肌瘤生长,降低血清学指标[如癌抗原125(CA125),附睾蛋白4(HE4)等],提高化疗敏感性,增强机体抗肿瘤免疫,减少术后复发率,提高OC患者的生存质量等作用。从基础研究方面,桂枝茯苓丸能通过促进线粒体途径凋亡、增强肿瘤免疫、抑制血管因子、阻滞细胞周期及逆转多药耐药等多种药理作用,改善动物及细胞模型的病理状态。故本文通过检索中国知网(CNKI),PubMed,万方(Wanfang Data),维普(VIP)等数据库,对桂枝茯苓丸治疗OC的临床与实验研究进展作一综述,以期对桂枝茯苓丸后续的深入实验研究和进一步的临床运用及推广提供参考。

1 桂枝茯苓丸基础方证探析

中医古籍中未见对“卵巢癌”病名的记载,然根据OC的临床表现及特征,在中医学中主要归属于“石瘕”“肠覃”“积聚”“癥瘕”等疾病范畴。桂枝茯苓丸出自《金匱要略》:“妇人宿有癥病,经断未及三月,而得漏下不止,胎动在脐上者,为癥瘕害。妊娠六月动者,前三月经水利时,胎也。下血者,后断三月,衄也。所以血不止者,其癥不去故也。当下其癥,桂枝茯苓丸主之。”自此,桂枝茯苓丸作为治疗癥瘕的方剂,应用甚广。桂枝茯苓丸不仅可以用来

治疗子宫肌瘤、卵巢囊肿等妇科包块性疾病、增生性疾病等,还有治疗肝纤维化、乳腺小叶增生、前列腺增生等疾病的相关报道^[6]。

中医认为癥瘕多因阳虚、气滞、血瘀、痰湿等病理因素,导致脏腑不和,气机阻滞,气病及血,瘀血内停而致;其中气聚为瘕,血结则为癥,人体气血常相互作用,故而癥瘕亦常相兼出现。中医学认为肿瘤的病机可归纳为气滞血瘀、痰湿凝聚、热毒内蕴、正气虚弱4个方面。临床中气滞血瘀、正气虚弱引起的瘀血内停等,常用桂枝茯苓丸论治^[7]。桂枝茯苓丸由桂枝,茯苓,牡丹皮(去心),桃仁(去皮尖,熬),芍药各等份组成。方中桂枝,性温,可温经通脉,以散瘀结;桃仁、丹皮、白芍,则可活血化瘀、养血和血以生新;茯苓,淡渗利湿,以利血脉。全方寓补于攻,攻之以缓,共奏化瘀生新、缓消癥块之效^[8]。

据报道,桂枝茯苓丸有抗病原微生物、抗肿瘤、抗炎、抗氧化损伤、改善心脏功能,改善循环功能及血液流变学功能、保肝、抗溃疡、缓泻、解热、镇静、镇痛及抗惊厥作用,对免疫功能也有积极影响^[9]。近年来,研究表明桂枝茯苓丸可以通过调节细胞增殖、细胞凋亡、血管生成、肿瘤免疫、耐药性等机制发挥对OC的治疗作用^[10-11]。

2 桂枝茯苓丸治疗OC的临床试验研究

李廷振^[12]将114例晚期OC患者分为对照组及研究组,对照组方案(紫杉醇联合卡铂,间隔3周为1个周期,共治疗2个周期),研究组在西药方案基础上配合以桂枝茯苓丸加减,研究组患者肿瘤控制有效率高于对照组;且研究组患者的血清CA125水平低于对照组,认为桂枝茯苓丸可强化肿瘤控制效果,并有效纠正OC患者血清学指标(CA125)。另一项临床研究证实,桂枝茯苓丸加减配合西药治疗晚期OC患者,临床治疗效果确切,改善了患者生活质量指标积分及血清CA125指标值^[13]。同样,闫珺等^[14]通过观察发现,加味桂枝茯苓丸可以降低卵巢上皮性肿瘤患者血清CA125。代珊等^[15]通过研究桂枝茯苓丸加减辅助治疗晚期OC的患者,发现其还可以降低血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),同时提高OC患者的生存质量。李金荣^[16]纳入60例OC术后患者,随机分成3组,分别为治疗组I(桂枝茯

苓胶囊加地龙联合TC方案化疗),治疗组II(桂枝茯苓胶囊联合TC方案化疗),对照组(单纯TC方案化疗),每组20例,化疗2周期,每3周为1个化疗周期。桂枝茯苓胶囊加地龙联合TC方案可以更好地降低血瘀型OC患者血清CA125水平,提高血瘀型OC化疗患者的生存质量,并且对白细胞及肝肾功能无不良影响。谭敏^[17]以56例OC患者为研究对象,随机分为观察组28例和对照组28例,对照组给予顺铂联合环磷酰胺化疗,观察组在对照组的基础上加服桂枝茯苓丸,在近期疗效,CA125及不良反应方面,观察组较对照组更为有效。

王小毛等^[18]将晚期初诊OC患者76例,依据随机分配原则分成对照组和研究组,对照组采用紫杉醇联合卡铂治疗,研究组在此基础上联合桂枝茯苓丸加减治疗,经观察得出结论:研究组不良反应发生率明显低于对照组,且生存率高于对照组。胡仙芳等^[19]对36例晚期OC维持治疗患者应用桂枝茯苓丸联合化疗,发现血液流变学参数全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、红细胞聚集指数均有不同程度降低;并且可以降低促血管生成因子(VEGF)水平,提高肿瘤坏死因子(TNF)水平,提示桂枝茯苓丸联合化疗可降低OC患者的血液黏度、改善血液循环、促进肿瘤坏死,从而抑制OC转移。邢兰瑛等^[20]研究60例经手术病理诊断确定的晚期OC患者,均给予PC方案定期化疗,实验组同时配合口服桂枝茯苓胶囊及肌肉注射生长抑素类似物奥曲肽,发现桂枝茯苓胶囊及肌肉注射生长抑素类似物可增强化疗效果,提高化疗敏感性,增强机体抗肿瘤免疫,减少术后复发率,提高患者的生存质量。综上所述,在临床上,桂枝茯苓丸具有控制瘤体生长、纠正血清学肿瘤标志物指标、提高化疗敏感性、增强机体抗肿瘤免疫、减少术后复发率、提高患者的生存质量等作用。

3 桂枝茯苓丸治疗OC的作用机制研究

3.1 桂枝茯苓丸促进线粒体途径凋亡 细胞凋亡是一种细胞自我毁灭机制,在癌症的发生与发展中发挥了重要的作用^[21]。很多抗癌的治疗方法,都是通过多种通路、蛋白的调控诱导细胞凋亡来抑制癌症。线粒体途径凋亡是细胞凋亡机制的一种,对抑制OC细胞的增殖、转移具有重要的作用^[22]。细胞凋亡过程十分复杂,此过程的发生与一些因子密切相关,如B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族,半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族等。Bcl-2家族有众多成员,如髓样细胞白血病-1(Mcl-1),NR-B,Bcl-

w,Bcl-x,Bcl-2相关X蛋白(Bax),Bak,Bcl-2家族抗凋亡因子(Bad),Bim等,既有抗凋亡作用,也有促凋亡的作用^[23]。其中,Bcl-2的亚细胞定位已经明确,在不同的细胞类型中,Bcl-2可以定位于线粒体、内质网及核膜上,并通过阻止线粒体细胞色素C(Cyt C)的释放而发挥抗凋亡作用。Caspase家族也有很多成员,其中Caspase-2,Caspase-8,Caspase-9和Caspase-10参与细胞凋亡的起始;参与细胞凋亡执行的则是Caspase-3,Caspase-6和Caspase-7^[24]。周丽萍等^[25]利用体外实验,探索桂枝茯苓丸联合顺铂对人OC SKOV-3细胞增殖、凋亡的影响,发现桂枝茯苓丸联合顺铂干预能显著抑制SKOV-3细胞增殖活性;并且使Cyt C,Caspase-3蛋白表达显著增加,而Bcl-2蛋白表达明显下降。提示桂枝茯苓丸可能是通过线粒体途径诱导SKOV-3细胞凋亡,从而显著增强顺铂对SKOV-3细胞增殖抑制作用。

3.2 桂枝茯苓丸增强肿瘤免疫能力 肿瘤免疫治疗是通过调动机体免疫系统功能,增强抗肿瘤免疫力,以控制和杀灭肿瘤细胞^[26],主要包括细胞免疫和体液免疫。众所周知,在免疫过程中,通过参加免疫反应的表达和调节,T淋巴细胞,白细胞介素(IL)等发挥着重要的作用。T淋巴细胞的主要功能是介导细胞免疫、调节机体的免疫功能。一项体内研究显示,桂枝茯苓丸加味可以通过增加淋巴细胞CD4⁺,CD8⁺,从而提高荷瘤小鼠的免疫能力,抑制肿瘤生长^[27]。另外,加味桂枝茯苓丸可以降低OCAOV-3细胞中CD47的表达,其可能机制是通过调节吞噬细胞的吞噬作用而起到消灭癌细胞的作用^[28]。IL家族也有很多的因子,包括IL-1,IL-2,IL-6等,其中IL-2是由辅助性T细胞1(Th1)分泌的细胞因子,IL-6由Th2分泌,均具有广泛的生物学活性,在维持机体正常的免疫应答中发挥着重要的作用^[29]。一项研究通过探讨桂枝茯苓丸对大鼠OC移植瘤的抑瘤作用及其机制。将30只SD雄性大鼠随机分为对照组、模型组和桂枝茯苓丸组,每组10只。模型组和桂枝茯苓丸组皮下接种人OC HO-8910细胞,建立裸鼠OC移植瘤模型。造模成功后,桂枝茯苓丸组灌胃桂枝茯苓丸组方,连续灌胃10d,正常组和模型组大鼠灌胃等体积的蒸馏水,发现桂枝茯苓丸可以显著升高血清IL-2的水平,显著降低血清卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),CA125,IL-6的水平,提示桂枝茯苓丸可以增强机体免疫力,促进肿瘤细胞的凋亡,从而达到抗肿瘤的作用^[30]。

3.3 桂枝茯苓丸抗血管生成 VEGF是一种高度

特异性的促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。新生血管的生成在肿瘤的发生与发展中起到了重要的作用^[31]。VEGF的表达与上皮性OC的临床病理学特征密切相关^[32],VEGF与OC的发生呈正相关^[33]。与正常细胞一样,肿瘤细胞的生长也需要通过新生血管的形成而获取氧气与营养物质。而低氧则是血管生成最主要的影响因素。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通过激活一系列促血管生成因子的表达而引发新血管生成,其中以激活VEGF最为重要^[34]。一项体内研究观察桂枝茯苓丸对裸鼠上皮性VEGF,HIF-1 α 蛋白表达的影响,探讨其作用机制。桂枝茯苓丸可以降低VEGF,HIF-1 α 蛋白及mRNA表达,同时降低IL-2,IL-12水平,减轻炎症反应,对裸鼠上皮性OC变有明显的干预作用^[35]。闫珺^[28]观察加味桂枝茯苓丸对人OC细胞CAOV-3增殖的影响及分子机制研究,发现桂枝茯苓丸可以降低VEGF的表达。

3.4 桂枝茯苓丸阻滞细胞周期 细胞周期对细胞的分裂增殖起关键作用,肿瘤细胞最基本的特征是细胞的失控性增殖,许多化疗药物的作用机制就是通过影响肿瘤细胞的细胞周期,从而抑制肿瘤细胞的增殖,促进凋亡^[36]。桂枝茯苓丸可以使乳腺癌MCF-7细胞发生DNA合成期(S期)阻滞,从而抑制癌细胞的增殖^[37-38]。有研究通过动物实验发现,桂枝茯苓丸可抑制肿瘤细胞生长,其机制可能与上调p21^{waf/cip}表达密切相关^[39]。p21^{waf/cip}是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CKI)家族中具有代表性的蛋白,其表达水平的提高,可阻止细胞的恶性增殖^[40]。p21^{waf/cip}通过抑制细胞周期依赖性蛋白激酶(CDK)活性来控制细胞中G₁期进入S期,并且抑制增殖细胞核抗原(PCNA)活性。桂枝茯苓丸可以使荷瘤鼠p21^{waf/cip}表达增强,通过上调p21^{waf/cip}表达而抑制CDK活性和PCNA活性,使细胞周期停滞于合成前期(G₁期),形成G₁期阻滞,阻断细胞的DNA合成和复制,从而阻止肿瘤细胞增殖。一项实验研究发现,桂枝茯苓丸可使得OC细胞株HO8910细胞呈典型凋亡改变,使细胞周期停滞在S+G₂~有丝分裂期(M期),从而抑制OC细胞增殖,诱导OC细胞凋亡^[41]。

3.5 桂枝茯苓丸逆转多药耐药 随着化疗药物在OC上的应用,耐药性的问题也日渐突出。逆转药物耐药已经成为OC研究的重点问题之一。张卫平等^[42]通过建立人OC SKOV3/DDP对顺铂和紫杉

醇的耐药性的BALB/c裸鼠模型,发现桂枝茯苓丸能够剂量依赖性地诱导耐药性肿瘤细胞的凋亡,其机制可能与上调磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)mRNA和下调异黏蛋白(MTDH)mRNA有关^[43]。MTDH表达上调和PTEN表达下调与铂类为基础的化疗耐药关系密切^[44],不仅如此,PTEN与MTDH均直接或间接参与细胞凋亡的调控^[45-46]。另一项体内实验研究表明,桂枝茯苓丸能够逆转SKOV3/DDP耐药性OC模型裸鼠的耐药性,提高裸鼠生存率,其机制可能与抑制多药耐药基因1(MDR1)mRNA表达有关^[47]。研究发现,由多药耐药基因MDR1编码的P糖蛋白(P-gp)高表达是肿瘤细胞对铂类为基础的化疗方案耐药的重要原因^[40]。有研究证实,桂枝茯苓丸增强SKOV3/DDP OC细胞和耐药异种移植瘤对顺铂敏感性的可能通过抑制P-gp的蛋白质水平和功能来使顺铂耐药的SKOV3/DDP细胞敏感,这可能是通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路的失活来治疗的^[48]。

由于OC的发病机制十分复杂,目前为止尚不能完全阐释清楚,可能与遗传、环境等因素密切相关。通过文献分析,桂枝茯苓丸治疗OC的主要作用机制可能是通过促进线粒体途径凋亡、提高肿瘤免疫、抑制血管因子、阻滞细胞周期及逆转多药耐药等。具体的作用靶点见表1。

4 结语与展望

OC是一种致死率较高的女性恶性肿瘤,由于OC早期病情隐匿,多数患者确诊时已达晚期,严重威胁着女性的生命健康。目前,OC的治疗仍然以手术、放疗和化疗为主。手术治疗只能够切除肉眼可见的肿瘤,而放疗、化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,也损伤正常细胞,特别是可抑制骨髓造血功能、引起免疫功能下降^[49]。我国传统中医药尤其是复方制剂,具有多途径、多靶点、不良反应小及不易产生耐药等优点,在对抗肿瘤多因素、多环节致病性方面具有较大优势。桂枝茯苓丸作为《金匮要略》的重要方剂之一,治疗OC疗效显著,本文通过梳理文献发现,在临床疗效方面,该方的优势体现在控制肌瘤生长、纠正血清学指标、提高化疗敏感性、增强机体抗肿瘤免疫、减少术后复发率、提高患者的生存质量等方面。在实验研究方面,桂枝茯苓丸作用机制可能是通过促进线粒体途径凋亡、提升肿瘤免疫、抑制血管因子、阻滞细胞周期及逆转多药耐药等多种作用,改善动物及细胞模型的病理状态。

表1 桂枝茯苓丸治疗OC的作用机制

Table 1 Mechanism of Guizhi Fulingwan in treatment of OC

研究类型	OC细胞系/动物	作用靶点	作用机制	参考文献
体外实验	SKOV3	Bcl-2 ↓, Cyt C ↑, cleaved-Caspase-3 ↑	促进线粒体凋亡途径	[25]
体内实验	荷瘤小鼠	CD4 ⁺ ↑, CD8 ⁺ ↑	肿瘤免疫	[27]
体内实验	HO-8910	FSH ↓, LH ↓, CA125 ↓, IL-6 ↓, IL-2 ↑	肿瘤免疫	[30]
体内实验	HeyA8	VEGF, HIF-1, IL-2, IL-12	血管内皮因子	[35]
体外实验	HO-8910	细胞阻滞, S+G ₂ -M期	阻滞细胞周期	[41]
体内实验	SKOV3/DDP	PTEN mRNA ↑, MTDH mRNA ↓	逆转耐药	[42-43]
体内实验	SKOV3/DDP	MDK1 mRNA ↓	逆转耐药	[47]
体内实验	SKOV3/DDP	P-gp ↓, PI3K/Akt/mTOR通路	逆转耐药	[48]

注: ↓下降; ↑上升。

中医理论主要讲究“辨证论治”“整体观念”,中药复方制剂,由于药物种类多,其具体的研究机制具有多靶点、多种机制等特点及优势。近年来,中药复方制剂的发展及在临床中的应用前景广阔。经典名方复方制剂的研发是中医药经典的传承和挖掘,也是推进中药产业发展的必然选择^[50]。基于此,桂枝茯苓丸作为有效的OC辅助用药,可进一步探索发展,在临床中推广使用。然而,目前的研究仍有一些不足之处。在临床上,需要大样本、多中心、随机双盲研究资料,以论证桂枝茯苓丸对OC的作用。在实验研究上,涉及的信号通路、基因和蛋白等研究可进一步加深,以突出桂枝茯苓丸治疗中药的多靶点、多通路的用途。综上所述,对于桂枝茯苓丸的研究,无论是临床研究还是实验研究(分子及细胞研究)等方面,都需要更加深入地研究。

[参考文献]

[1] GUAN L Y, LU Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer[J]. Discov Med, 2018, 26(144): 219-229.

[2] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.

[3] CHIEN J, POOLE E M. Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(9S Suppl 5): S20-S22.

[4] 张永俊,刘争进,康份红. NDRG2基因过表达影响卵巢癌细胞生物学功能的研究[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3346-3350.

[5] 黄锦源,代荫梅. lncRNA HOTAIR在卵巢癌发生发展中的作用机制及其临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(20): 101-104.

[6] 张亮亮. 桂枝茯苓丸方证研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2009.

[7] 覃信. 桂枝茯苓丸在妇科疾病中的应用及机制研究概况[J]. 广西中医药大学学报, 2021, 24(1): 61-64.

[8] 胡小丹,朱鸿秋,朱影,等. 桂枝茯苓丸对PCOS模型小鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 1-7.

[9] 王学军,田凤花. 桂枝茯苓丸方证考证[J]. 中医药学报, 2018, 46(6): 91-94.

[10] 何灿封,肖志伟. 基于网络药理学探究桂枝茯苓丸治疗卵巢癌的潜在机制[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(5): 28-35.

[11] 谢海源,黄巍,李卫民,等. 桂枝茯苓丸抗卵巢癌作用机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4): 441-447.

[12] 李廷振. 桂枝茯苓丸加减配合西药治疗晚期卵巢癌患者临床疗效[J]. 临床研究, 2020, 28(5): 130-132.

[13] 黄相艳. 桂枝茯苓丸加减配合西药治疗晚期卵巢癌患者临床疗效[J]. 陕西中医, 2017, 38(5): 643-645.

[14] 闫珺,李金荣,覃建雄,等. 加味桂枝茯苓丸联合化疗对卵巢上皮性肿瘤患者血清CA125影响的临床观察[J]. 中医药学报, 2014, 42(3): 169-170.

[15] 代珊,刘匡飞. 桂枝茯苓丸加减方辅助晚期卵巢癌的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(23): 145-147.

[16] 李金荣. 桂枝茯苓胶囊加地龙联合TC方案对血瘀型卵巢癌CA125及生存质量的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2016.

[17] 谭敏. 桂枝茯苓丸辅助化疗治疗卵巢癌患者28例临床观察[J]. 肿瘤药学, 2011, 1(6): 520-523.

[18] 王小毛,黄晶,石峰,等. 中药联合化疗治疗晚期初诊卵巢癌患者的临床疗效及对生存期的影响[J]. 光明中医, 2019, 34(24): 3798-3800.

[19] 胡仙芳,邵国明. 桂枝茯苓丸联合化疗对36例晚期卵巢癌维持治疗患者的临床疗效[J]. 求医问药: 下半月, 2013, 11(8): 305-306.

[20] 邢兰瑛,蔡东阁,刘星. 桂枝茯苓胶囊及生长抑素类

- 似物在30例卵巢癌化疗中的作用研究[J]. 陕西中医, 2006, 27(10): 1169-1170.
- [21] JEONG S Y, SEOL D W. The role of mitochondria in apoptosis[J]. *BMB Rep*, 2008, 41(1): 11-22.
- [22] LOPEZ J, TAIT S W. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(6): 957-62.
- [23] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective Bcl-2 family inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4): 273-284.
- [24] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [25] 周丽萍, 雷蕾, 楚国庆, 等. 桂枝茯苓丸联合顺铂对人卵巢癌SKOV-3细胞增殖与凋亡的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(1): 20-23, 97.
- [26] 崔迎春, 李建全, 张典. 肿瘤的免疫治疗[J/OL]. 中国免疫学杂志, 2021, doi:22. 1126. R. 20210730. 1013. 002.
- [27] 陈雪梅. 桂枝茯苓丸加味对荷瘤小鼠抑瘤作用及免疫功能的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2007.
- [28] 闫琨. 加味桂枝茯苓丸对人卵巢癌细胞CAOV-3增殖的影响及分子机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [29] CHENG K, WU Z, GAO B, et al. Analysis of influence of baicalin joint resveratrol retention enema on the TNF- α , SigA, IL-2, IFN- γ of rats with respiratory syncytial virus infection[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1305-1309.
- [30] 邢磊, 屈苗苗, 张晓云. 桂枝茯苓丸对大鼠卵巢癌移植瘤的抑瘤作用及其机制[J]. 西部医学, 2020, 32(4): 515-519.
- [31] 张娜, 刘相良, 徐志强, 等. 肿瘤抗血管生成及其与免疫治疗关系的研究进展[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2021, 47(4): 1056-1063.
- [32] 闫光辉, 闫晖晖, 李西知. VEGF、NGF在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 426-428.
- [33] 王维奇, 程慧, 郭琳琳, 等. 卵巢癌组织中CTHRC1、VEGF表达及临床意义[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(9): 640-644.
- [34] 黄玲玲, 周懿雯, 平毅. 低氧诱导因子-1在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(15): 2745-2748.
- [35] 殷红岩, 杨娥, 梁江红, 等. 桂枝茯苓丸干预裸鼠上皮性卵巢癌的机制研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(9): 831-836.
- [36] 王孝锦, 徐湛翔. 抗肿瘤药物多药耐药机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(3): 164-167.
- [37] 蒋时红, 李澜, 吴耀松, 等. 桂枝茯苓丸抑制人乳腺癌细胞MCF-7增殖机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 132-136.
- [38] 夏雷达. 基于EGFR-STAT3通路探讨桂枝茯苓丸对人乳腺癌MCF-7细胞周期阻滞的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [39] 孙艳, 王琪. 桂枝茯苓丸对荷瘤小鼠瘤组织Survivin及P21^{waf/cip}的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(7): 936-938.
- [40] SHANKAR S L, MANI S, O'GUIN K N, et al. Survivin inhibition induces human neural tumor cell death through caspase-independent and -dependent pathways[J]. *J Neurochem*, 2001, 79(2): 426-436.
- [41] 王英, 高洪泉. 桂枝茯苓丸诱导卵巢癌HO8910细胞凋亡的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2003, 24(6): 1-4.
- [42] 张卫平, 吕芹, 郭晓娟, 等. 桂枝茯苓丸调控异黏蛋白和磷酸酯酶与张力蛋白同源物逆转卵巢癌多药耐药的机制[J]. 科学技术与工程, 2018, 18(20): 59-63.
- [43] HAN L, CAO X, CHEN Z, et al. Overcoming cisplatin resistance by targeting the MTDH-PTEN interaction in ovarian cancer with sera derived from rats exposed to Guizhi Fuling wan extract[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 57.
- [44] XU L J, CAI J, YANG Q, et al. Prognostic significance of several biomarkers in epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis of published studies [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(8): 1257-1277.
- [45] 胡玉崇, 陆景坤, 崔梦瑶. PTEN及Caspase-3可能参与卵巢癌铂类耐药的机制[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(3): 27-30.
- [46] LI J M, LI C Y, LI H J, et al. MicroRNA-30a-5p suppresses tumor cell proliferation of human renal cancer via the MTDH/PTEN/Akt pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 1021-1029.
- [47] 郭晓娟, 韩立, 杨雷, 等. 桂枝茯苓丸联用顺铂紫杉醇化疗提高卵巢癌多药耐药模型裸鼠生存率[J]. 科学技术与工程, 2016, 16(20): 120-124.
- [48] HAN L, GUO X, BIAN H, et al. Guizhi Fuling Wan, a traditional Chinese herbal formula, sensitizes cisplatin-resistant human ovarian cancer cells through inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 4651949.
- [49] 韩志鹏. 中药复方抑瘤饮体内影响小鼠S180肿瘤血管生成的动态研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [50] 赵帅. 经典名方复方制剂立项评价及研发策略研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2019.

[责任编辑 王鑫]