

· 综述 ·

黄酮类中药单体对卵巢癌信号通路调控作用的研究进展

赵桢¹, 徐佳越¹, 刘少璇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] 卵巢癌是一种发病率和病死率高的女性生殖系统恶性肿瘤,目前卵巢癌的治疗主要是以初次肿瘤细胞减灭术联合紫杉醇/卡铂(TC)化疗方案为主,但5年生率在36%~46%。中医药作为祖国传统医学,以其独有的药物及用药特点,可以针对卵巢癌发生发展的相关环节和涉及的不同分子靶点发挥着一定的积极作用,其中淫羊藿、黄芩、姜黄、银杏叶、柴胡、金银花等中的黄酮类中药单体成分具有一定的代表性,有大量实验研究证实其具备显著的抗肿瘤活性,已被广泛应用在不同恶性肿瘤的治疗中。回顾文献,通过对多个数据库检索黄酮类中药单体的研究,发现黄酮类中药单体可通过调控卵巢癌的多条信号通路,如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路、Notch信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路等,从而发挥抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,降低细胞侵袭、迁移能力,抑制肿瘤血管生成,诱导自噬,逆转铂耐药性等作用,以抑制卵巢癌的发生和发展。基于黄酮类中药单体调控信号通路以发挥抗卵巢癌作用方面作一综述,以期研究黄酮类中药单体抑制卵巢癌的发生发展提供理论依据。

[关键词] 黄酮类中药单体; 卵巢癌; 信号通路; 机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0222-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221524

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220526.0952.001.html>

[网络出版日期] 2022-05-26 16:24

Regulation of Flavonoid Monomers on Signaling Pathways in Ovarian Cancer: A Review

ZHAO Zhen¹, XU Jiayue¹, LIU Shaoxuan¹, HAN Fengjuan^{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 is a malignant tumor of female reproductive system with high morbidity and mortality. Currently, ovarian cancer patients are mainly treated by primary debulking surgery combined with taxotere/cyclophosphamide (TC) chemotherapy, with the five-year survival rate of 36%-46%. Chinese medicinal materials play a positive role in preventing the occurrence and development of ovarian cancer via multiple targets. The flavonoid monomers in representative Chinese herbal medicines, such as Epimedii Folium, Scutellariae Radix, Curcumae Longae Rhizoma, Ginkgo Folium, Bupleuri Radix, and Longicerae Japonicae Flos, have been proved to have significant anti-tumor activity and been widely used in the treatment of malignant tumors. We reviewed the relevant literature and summarized that flavonoid monomers can regulate multiple signaling pathways to inhibit cell proliferation, block tumor cell cycle, induce apoptosis and autophagy, reduce the ability of cell invasion and migration, inhibit tumor angiogenesis, and reverse platinum resistance, thereby

[收稿日期] 2022-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074484)

[第一作者] 赵桢,在读硕士,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的研究,E-mail:1187177463@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,E-mail:hanfengjuan2004@163.com

inhibiting the occurrence and development of ovarian cancer. Such pathways include phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, secreted glycoprotein (Wnt)/ β -catenin signaling pathway, Notch signaling pathway, and nuclear factor kappaB (NF- κ B) signaling pathway. By reviewing the regulatory effect of flavonoid monomers on the signaling pathways of ovarian cancer, we aim to provide a theoretical basis for the research on the roles of flavonoid monomers in inhibiting the occurrence and development of ovarian cancer.

[Keywords] flavonoid monomers of Chinese herbal medicines; ovarian cancer; signaling pathway; mechanism; research progress

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,发病率约占2.5%,在女性生殖系统恶性肿瘤中位居第三位,病死率约占5%,居妇科恶性肿瘤之首^[1]。目前卵巢癌的治疗主要是以完全切净肿瘤记录无肉眼残留肿瘤(R0)切除为目标的初次肿瘤细胞减灭术联合紫杉醇/卡铂(TC)化疗方案为主,但5年生存率在36%~46%^[2]。中医药作为祖国传统医学,以其独有的药物及用药特点,可以针对卵巢癌发生发展的相关环节和涉及的不同分子靶点发挥着一定的积极作用,其中广泛存在于我国中草药中如淫羊藿、黄芩、姜黄、银杏叶、柴胡、金银花等黄酮类中药单体成分具有一定的代表性。

黄酮类单体化合物是以色酮环与苯环为基本结构的一类天然植物多酚化合物的总称,主要类型有黄酮、异黄酮、黄酮醇、黄烷酮、黄烷酮醇、花色苷等,在目前发现的黄酮类中药单体中,如淫羊藿素、金雀异黄素、川陈皮素、柚皮苷、木犀草素、槲皮素等,有大量实验研究证实其具备显著的抗肿瘤活性,已被广泛应用在不同恶性肿瘤的治疗中。基于黄酮类中药单体调控信号通路以发挥抗卵巢癌作用方面作一综述,以期研究黄酮类中药单体抑制卵巢癌的发生发展提供理论依据。

1 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路

1.1 PI3K/Akt/mTOR信号通路及其与卵巢癌的关系

PI3K/Akt/mTOR信号通路对抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期、参与血管形成、调控细胞凋亡等都具有重要的作用。PI3K、Akt、mTOR是3个重要的节点,PI3K属于胞内磷脂酰肌醇激酶;Akt属于胞内苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶;mTOR属于一种高度保守的脯氨酸调控的PI3K/Akt下游的核心组件苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶。细胞外配体与受体相联合,活化PI3K,被激活的PI3K磷酸化二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)生成三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),继而在磷脂酰

肌醇依赖性蛋白激酶(PDK1)的介导下,将Akt招募到细胞膜上进行活化,而与此同时,PIP3可在其特异性磷酸酶(PTEN)作用下去除磷酸化而还原为PIP2,直接或间接磷酸化mTOR而发挥生物功能,即形成了PI3K/Akt/mTOR信号通路^[3]。

刘琴等^[4]研究发现PI3K和Akt与卵巢癌的发生发展密切相关,在卵巢癌患者中PI3K和Akt的表达量更高,并且不同PI3K表达量的卵巢癌患者的生存能力不同,其临床分期、临床转归、病情进展、预后等存在差异。陈颖等^[5]进一步研究表明PTEN基因的扩增或突变等改变,致使PI3K/Akt/mTOR信号通路在卵巢癌中过度激活,继而参与调控卵巢癌细胞的增殖、侵袭转移、逆转耐药、阻滞细胞周期进程、血管形成等方面,若抑制下游信号因子或促进抑癌基因的表达,阻滞PI3K/Akt/mTOR信号通路的活化,即可发挥抗卵巢癌作用。

1.2 涉及PI3K/Akt/mTOR信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体

淫羊藿素、淫羊藿苷是淫羊藿中主要活性成分的一种黄酮类化合物,在肿瘤发生、发展、增殖、细胞凋亡等过程中扮演着关键的调节作用。侯科名等^[6]研究淫羊藿素对卵巢癌细胞增殖抑制与凋亡诱导作用,用不同浓度的淫羊藿素作用于卵巢癌SKOV3细胞,下调了PI3K、Akt的表达,上调了PTEN的表达,细胞周期阻滞于S期,抑制了卵巢癌SKOV3细胞增殖,诱导了细胞凋亡并影响细胞周期分布,认为淫羊藿素可能通过调控PI3K/Akt信号通路抑制卵巢癌的发生和发展。JIANG等^[7]研究表明淫羊藿苷可提高对铂类药物耐药的卵巢癌细胞的敏感性,在体外实验中可通过阻滞G₀/G₁期细胞周期,抑制自噬,诱导细胞凋亡,提高SKOV3细胞对铂类化疗药物的敏感性,认为该过程与激活Akt/mTOR信号通路密切相关。

金雀异黄素是主要存在于大豆、金雀花、葛根等豆科植物中的一种异黄酮类化合物,具有抑制肿

瘤、雌激素样作用等作用。盛连兵等^[8]通过实验研究发现金雀异黄素可增加胱天蛋白酶(Caspase)-3、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、早期反应基因(Egr1)蛋白和细胞骨架蛋白同源在10号染色体有缺失的磷酸酶(PTEN)蛋白的表达量,降低Bcl-2的表达及Akt蛋白的磷酸化水平,以诱导SKOV3细胞凋亡,提示金雀异黄素可通过上调Egr1/P TEN信号通路的表达抑制,从而激活PI3K/Akt信号通路抑制卵巢癌的发生和发展。张艺檬等^[9]进一步体外培养卵巢癌SKOV3细胞,以金雀异黄素联合顺铂处理24、48、72 h,发现金雀异黄素、顺铂浓度越高,作用时间越长,细胞增殖越慢,继续选用 $160 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的金雀异黄素、 $4 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的顺铂进行进一步实验,结果显示相较金雀异黄素组、顺铂组,联合用药组的p-Akt、PI3K、p-Akt/Akt及Bcl-2蛋白表达均降低,Bax、Caspase-3蛋白表达量均升高,提示金雀异黄素可通过抑制激活PI3K/Akt信号通路,进而协同顺铂促进诱导对卵巢癌细胞的凋亡作用。

川陈皮素是主要存在于芸香科植物中的一种甲氧基黄酮类化合物,具有改善局部微循环、抗癌、抗病毒、抗过敏等多种生物学活性。郑亚琴等^[10]将不同浓度的川陈皮素作用于卵巢癌SKOV3细胞和正常卵巢上皮细胞,测量其生长活力,发现川陈皮素可诱导浆液性上皮性卵巢癌SKOV3细胞凋亡,上调促凋亡蛋白Bad、Caspase-9和Caspase-3的表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2、Akt和p-Akt的表达,认为此过程与调节线粒体途径,抑制PI3K/Akt信号通路的激活密切相关。研究进一步表明,川陈皮素通过过度表达Akt通路抑制自噬降解,诱导 G_0/G_1 期停滞并减少 G_2/M 期,以及促进p53和p21的表达,上调Caspase-9和Caspase-3的表达,增强多药耐药SKOV3/TAX卵巢癌细胞的凋亡,以逆转卵巢癌细胞的多药耐药性^[11]。

柚皮苷属于从芸香科植物中提取的一种黄酮类单体,具备抗氧化、抗炎、较强的清除自由基的效果。温勇等^[12]用不同浓度的柚皮苷处理卵巢癌细胞,发现柚皮苷可降低卵巢癌细胞的增殖率,阻滞卵巢癌细胞的周期, G_0/G_1 期细胞比例及凋亡率升高,S期细胞比例降低,降低侵袭能力,该过程可能与其抑制PTEN/Akt信号通路激活有关。齐冰丽等^[13]进一步研究柚皮素对卵巢癌细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移的影响情况,用不同浓度的柚皮素处理体外培养的卵巢癌细胞后,Bcl-2、基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2蛋白的水平下降了,PI3K、Bax、

Caspase-3蛋白表达水平及p65、Akt磷酸化水平上升了,明显抑制了卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭,促进了卵巢癌细胞的凋亡,认为该过程与抑制EMT及PI3K/Akt/NF- κ B通路密切相关。

木犀草素是存在于菊花、金银花等多种中药中的一种四羟基黄酮类化合物,具有抗癌、抗炎、抗过敏等作用,有较广抗癌谱。惠雪莲等^[14]研究木犀草素对人卵巢癌A2780细胞增殖、迁移及Akt/信号转导与转录激活因子(STAT3)通路的影响,将不同浓度的木犀草素作用于卵巢癌细胞,均显著下调了MMP-9、IL-6及p-STAT3、p-Akt蛋白表达量,卵巢癌细胞增殖及侵袭、迁移能力均下降,认为此过程与木犀草素抑制Akt/STAT3通路密切相关。

射干苷是提取自鸢尾科植物射干的根茎的一种异黄酮类化合物,具备较强的抗癌、抗氧化、抗病毒、抗菌等效果。王丽娟等^[15]以不同浓度的射干苷作用于卵巢癌SKOV3细胞,发现射干苷可通过调控PI3K/Akt信号通路抑制SKOV3细胞的增殖,降低卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力。

此外,还有研究发现姜黄素^[16]、花青素^[17]、白杨素^[18]、槲皮素^[19]、金丝桃苷^[20]、二氢杨梅素^[21]等也可通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路阻滞细胞周期,抑制卵巢癌细胞的增殖,降低卵巢癌细胞的侵袭与迁移能力,抑制血管生成,促进细胞凋亡。

2 Janus激酶(JAK)/STAT信号通路

2.1 JAK/STAT信号通路及其与卵巢癌的关系

JAK/STAT信号通路是Janus激酶信号转导与转录的激活子,主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK和转录因子STAT 3部分组成。相应的细胞因子与受体相结合,磷酸化JAK蛋白,激活JAK,从而使活化的STAT蛋白以二聚体的方式在细胞核内调节基因转录,而后可上调抗凋亡蛋白Mcl、Bcl等表达,下调促凋亡蛋白Bax、Bak等表达^[22]。

近些年来,随着对JAK/STAT3信号通路的逐步深入研究,发现JAK/STAT3通路广泛存在于众多细胞因子信号转导中,参与细胞增殖、凋亡等过程,在癌症进展过程中维持一个致癌的炎症微环境^[23]。研究者们已经证实肿瘤内JAK/STAT3的异常激活总是与恶性肿瘤的特征联系在一起,在恶性肿瘤中STAT3的表达较正常生理状态更加持久,作用于多个靶基因发挥多种生物学作用,如促进增殖,抑制凋亡、促进肿瘤血管生成、促进侵袭转移、肿瘤耐药、肿瘤干细胞CSCs更新、免疫抑制、免疫逃逸等方面^[24]。现代研究表明,药物可以通过,调控JAK/

STAT 信号通路,下调细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)、Bcl-2、MMP-9、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达,上调 Bax 蛋白表达以抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移,降低卵巢癌细胞的增殖和侵袭能力,并诱导其凋亡^[25]。

2.2 涉及 JAK/STAT 信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体 槲皮素又称槲皮酮,是一种广泛存在于柴胡、桑叶、桑寄生、白花蛇舌草、苦参、赤芍等中药中的黄酮醇类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗 DNA 损伤及心血管系统保护等作用。周学敏等^[26]研究槲皮素对人卵巢癌 OVCAR-3 细胞增殖和凋亡的影响,发现槲皮素组可下调 p-STAT3、p-JAK2 和 Bcl-2 蛋白表达水平,上调 Bax、Caspase-3 表达水平,提示槲皮素可能通过激活 JAK2/STAT3 信号传导通路,明显抑制人卵巢癌细胞株的增殖,诱导人卵巢癌细胞株的凋亡。LIU 等^[27]研究进一步发现槲皮素可通过增强雌激素受体反应性来提高卵巢癌细胞的铂耐药性,认为这一过程与激活 p-STAT3/Bcl-2 信号轴从而诱导卵巢癌细胞的保护性自噬和细胞凋亡密切相关。

姜黄素是从石菖蒲、莪术、姜黄等姜科或青蒿科植物根茎中提取出来的一种二酮类化合物,具有抗炎、抗凝、抗肿瘤等效应。KIM 等^[28]发现姜黄素可通过降低肌表达发挥抗卵巢癌的作用,以不同的时间采用不同剂量的姜黄素体外培养人上皮性卵巢癌 SKOV3 细胞,结果显示随着姜黄素浓度的增加,STAT3 的表达下降,卵巢癌细胞的活力下降,侵袭与迁移能力下降,提示姜黄素可通过抑制 JAK/STAT3 通路降低肌成束蛋白表达,干扰卵巢癌细胞转移和复发所必需的细胞相互作用,同时较高的姜黄素浓度和较长的暴露时间降低了肌成束蛋白的表达。SANDHIUTAMI 等^[29]研究进一步发现姜黄素可增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,联合使用姜黄素与顺铂,可降低 TGF- β 、PI3K 和 JAK 的表达,减少 Akt 和 STAT3 的磷酸化,并降低 IL-6 浓度,认为姜黄素可通过下调 PI3K/Akt 和 JAK/STAT3 信号通路提高对顺铂的敏感性,抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,诱导细胞凋亡。此外,NING 等^[30]研究发现金雀异黄素可通过阻断 IL-8/STAT3 信号轴抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖能力。

3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

3.1 MAPK 信号通路及其与卵巢癌的关系 丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 蛋白家族是一类在细胞间多种信号转导过程当中起重要调控作用的高度保

守的苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶。生长因子、炎症、细胞因子等细胞外刺激刺激激活 MAPK 信号通路,将细胞外信号转化为胞内信号,继而调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移能力,发挥生物学效应,最常见的为 ERK, c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 信号通路^[31]。

细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路是非常经典的 MAPK 信号传导通路,发现的较早并被广泛研究,与 Ras/Raf 蛋白,共同形成了 Ras-Raf-MAPK 经典途径,可磷酸化胞质蛋白、转录因子和核蛋白等,参与各种细胞因子、丝裂原、生长因子活化后的信号转导,调节肿瘤细胞的增殖、生长、细胞迁移、代谢和转录^[32]。

JNK 又称应激活蛋白激酶,JNK 家族的所有成员都能被各种刺激因子激活,如氧化应激、细胞因子、紫外线和血清等,激活 JNK 通路会增加肿瘤细胞增殖^[33]。

p38 MAPK 信号通路为主要包含有 p38 α 、 β 、 γ 和 δ 4 个成员的 MAPK 家族主要一部分,其中 p38 α 和 p38 β 在 p38 MAPK 家族中广泛表达,而 p38 γ 和 p38 δ 在家族中的表达较少。p38 MAPK 可激活酪氨酸和苏氨酸双磷酸化,介入调控肿瘤细胞的凋亡、增殖、侵袭、转移和化疗耐药等,在卵巢癌的发生、发展及预后过程中起着重要的作用^[34-35]。

3.2 涉及 MAPK 信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体 二氢杨梅素(DHM)又称为白藜素,是存在于多种藤茶植物中的一种黄酮类化合物,具有抗癌、提高机体免疫力等功效。王凤杰^[36]通过实验研究二氢杨梅素的抗卵巢癌作用,结果发现二氢杨梅素可降低卵巢癌 SKOV3 和 A2780 细胞的侵袭及迁移能力,促使细胞凋亡及细胞自噬等,表明 DHM 可通过激活 MAPK 信号通路,进而激活 Caspase-3、JNK 和 ERK 通路使 GRASP65 表达下降,导致高尔基体水肿、碎裂改变及诱导卵巢癌细胞凋亡,降低卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移和侵袭能力。还有研究表明,二氢杨梅素可通过调控 ERK/MAPK 信号通路使 HO-8910 细胞 Caspase-3 和 Bax 表达水平上升,ERK、p-ERK、Bcl-2 表达水平下降,降低细胞活性,促进其细胞凋亡,从而发挥抗卵巢癌的作用^[37]。白杨素是从紫葳科植物中提取的一种二羟基黄酮类化合物,具有降血脂、放疗增敏、抗菌、抗肿瘤、抗癌等生物药理作用。陈砚芬等^[38]用不同浓度的 8-硝基白杨素处理卵巢癌 HO-8910 细胞,可上调卵巢癌细胞内 p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白的表达,提高

细胞内 Caspase-3 的活性,从而提高 HO-8910 细胞对顺铂类药物的敏感性,诱导细胞的凋亡,认为 8-硝基白杨素的化疗增敏作用与 Caspase-3 活性增加, MAPK 信号通路的调控密切相关。此外,还有研究表明姜黄素^[39]、柚皮苷^[40]等可通过调控 MAPK 信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖,阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡以及逆转卵巢癌细胞的铂耐药。

4 分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路

4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路及其与卵巢癌的关系

Wnt 是富含半胱氨酸的关键细胞外调节因子,可以调节和稳定 β -catenin 的转录活性; β -catenin 蛋白是 Wnt 信号转导的关键分子,可介导 Wnt 信号从细胞膜到细胞质和细胞核的传递,使 Wnt 通路在细胞周期中促进癌症进展^[41]。细胞膜上 Frizzled 受体蛋白与 Wnt 蛋白特异性结合,细胞内信号传导途径被激活,使 APC、GSK-3 β 、 β -catenin 等组成的复合物激活,使 APC、GSK-3 β 、 β -catenin 等组成的复合物激活,之后不断累积的 β -catenin 转移到细胞核内与核转录因子结合,激活特定靶基因促进细胞的异常增殖和迁移,从而导致肿瘤细胞的形成^[42]。

有大量研究表明,Wnt、 β -catenin 蛋白的表达在卵巢癌中显著上调,Wnt/ β -catenin 信号通路参与卵巢癌发生发展的机制主要与促进原癌基因或细胞调节因子基因转录和介导抗凋亡基因的表达有关,密切参与卵巢组织细胞的发育,影响细胞的增殖、分化和恶性转化^[43]。BOONE 等^[44]研究进一步表明 Wnt/ β -catenin 信号通路参与上皮间质转化 EMT,上调 β -catenin mRNA 的表达参与卵巢癌的发生发展和诱导对化疗药物的耐药,而下调 β -catenin 通路则降低卵巢癌细胞的增殖活性、阻止其迁移和侵袭和提高对化疗药物的敏感性。

4.2 涉及 Wnt/ β -catenin 信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体 葛根素是从中药葛根中提取的一种异黄酮类化合物,具有改善血液循环、抗细胞过度增殖等作用。DUAN 等^[45]通过体外和体内研究葛根素对上皮性卵巢癌细胞的影响,发现葛根素不仅可以有效抑制卵巢癌细胞的生长,而且可以增强铂耐药性的卵巢癌细胞对化疗的敏感性,降低 Wnt/ β -catenin 蛋白的表达,认为葛根素可促进铂类耐药卵巢癌细胞凋亡,该机制可能与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导密切相关。此外,还有研究进一步发现淫羊藿苷^[46]、柚皮苷^[47]、槲皮素^[48]、芹菜素^[49]、姜黄素^[50]等均可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通

路从而抑制卵巢癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,逆转顺铂耐药,降低其侵袭和迁移能力。

5 Notch 信号通路

5.1 Notch 信号通路及其与卵巢癌的关系 Notch 信号通路是激活过程中没有第二信使参与的高度保守的一种细胞信号通路,由受体、配体、细胞内效应分子和下游靶基因等组成^[51]。Notch 受体和配体相结合,随后 Notch 蛋白的胞外区域被细胞以胞饮的形式内吞,随即以此为起点的下级偶联发挥作用,在 γ -分泌酶的剪切下,下游 Notch 胞内活性成分 NICD 形成,并刺激下游基因的高表达,特异性与 DNA 序列相结合,抑制下游基因转录,如影响细胞周期蛋白 Cyclin D₁、c-Myc 等的表达,进而影响细胞增殖、迁移、凋亡以及肿瘤血管生成、肿瘤微环境、铂类药物的耐药性等^[52]。Notch 信号通路在肿瘤细胞的分化和增殖、维持肿瘤干细胞的特性方面具有关键的调控作用,研究表明,Notch 信号通路中关键分子的不同表达与卵巢癌的总生存率息息相关,Notch2、Notch3 等与卵巢癌的生存率呈负相关,而 Notch1、Notch4 等与卵巢癌的生存率呈正相关^[53]。

5.2 涉及 Notch 信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体 山柰酚是从姜科植物山柰的根茎提取的一种黄酮类化合物,具有抗癌、抗氧化等多种药理作用。于丽秀等^[54]研究山柰酚对卵巢癌细胞的生长和细胞凋亡的调控,发现山柰酚具有显著的抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、诱导细胞凋亡的作用,可以下调 mRNA 的表达水平以及 Notch1 蛋白表达水平,认为主要是通过抑制 Notch1 的表达从而干预 Notch 信号通路。此外,相萌等^[55]用不同浓度的姜黄素与顺铂单独及联合作用于卵巢癌细胞株,发现姜黄素与顺铂联用可抑制卵巢癌细胞的增殖,下调 Notch1、hes1 的 mRNA 相对表达,逆转化疗药物的敏感性,证实 Notch1 信号通路与姜黄素抑制卵巢癌细胞增殖密切相关。

6 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路

6.1 NF- κ B 信号通路与卵巢癌的关系 NF- κ B 信号通路几乎存在于所有细胞中,包括经典途径和非经典途径两种激活方式,经典的 NF- κ B 信号通路在细胞内外多种刺激下,激活转录因子(IKK),并诱发其发生磷酸化和泛素化,从而被蛋白降解,释放 p65/p50,使 NF- κ B 进入细胞核内,发挥调控基因转录表达的作用;非经典的 NF- κ B 信号通路依赖于诱导 NF- κ B 激酶介导的 IKK α 同源二聚体激活,继而形成异源二聚体,进入胞核通过与靶基因的 DNA 序列

特异性结合从而调节其转录^[56]。研究表明, NF- κ B 信号通路可以通过诱导 Bcl 等抗癌基因的表达、促进血管内皮生长因子生成、引起上皮-间质化 EMT、调节肿瘤细胞能量代谢等方式直接或间接控制炎症、调控细胞增殖和诱导细胞凋亡和存活、血管生成、细胞形成、细胞代谢等,引起恶性肿瘤的发生发展^[57-58]。还有研究表明,中药可以通过 NF- κ B 信号通路,抑制 I κ B α 和 p65 NF- κ B 的磷酸化,抑制 c-Myc、Cyclin、Bcl-2 等基因的表达降低卵巢癌的侵袭能力,促进细胞凋亡,从发挥抗卵巢癌作用^[59]。

6.2 涉及 NF- κ B 信号通路的抗卵巢癌的黄酮类中药单体 黄芩素是广泛存在于中药黄芩中的一种黄酮类化合物,具有抗菌、保护血管、抑制多种癌细胞的生长、抗病毒、诱导肿瘤细胞的大量凋亡等作用。YAN 等^[60]发现黄芩素可剂量依赖性地降低 MMP-2 的表达,降低 NF- κ B 信号分子的激活,抑制 p38 的激活,证实黄芩素可通过调控迁移相关蛋白的表达从而抑制卵巢癌 SKOV3 细胞迁移,通过影响 NF- κ B 信号通路调控的凋亡相关因子的表达从而促进卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡。芹菜素是主要存在于马鞭草科、瑞香科植物中的一种三羟基黄酮类化合物,对多种肿瘤具有预防、治疗、化疗减毒增效、逆转耐药的作用。路会侠等^[61]用不同剂量的芹菜素处理卵巢癌 SKOV3 细胞,结果表明芹菜素可通过下调人卵巢癌 SKOV3 细胞内 NF- κ B 蛋白表达,有效抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,降低卵巢癌细胞的侵袭和迁移能力。金丝桃苷是广泛存在于金丝桃科、桔梗科等植物中的一种黄酮醇苷化合物,具有解痉、抗氧化等多种药理学活性。研究发现,金丝桃苷可显著抑制 SKOV3 的细胞增殖,诱导细胞凋亡,将不同浓度的金丝桃苷作用于卵巢癌细胞,可使 Caspase-3、Caspase-9 的表达上调,Bcl-2、p65 的蛋白表达水平下调,进而降低细胞的迁移和侵袭能力,证明金丝桃苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活抑制 SKOV3 细胞的增殖,降低迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡^[62]。此外,LI 等^[63]研究发现白杨素可抑制促炎细胞因子,以诱导卵巢癌细胞的上皮间充质转化 EMT 和癌症干细胞样细胞特征 CSLC,这可能与阻断 NF- κ B/Twist 轴有关。朱虹^[64]进一步证实柚皮苷能调控 NF- κ B 信号通路,使 SKOV3/DDP 细胞中耐药蛋白 P-gp 的表达和 COX-2 的表达下调,提高卵巢癌细胞对顺铂化疗药物的敏感性。

7 对其他信号通路的调控:转化生长因子(TGF)信号通路、蛋白 53(p53)信号通路

TGF 信号通路可以通过转化正常的成纤维细胞的表型促进肿瘤细胞发生转移,调节 EMT,改变肿瘤微环境及降低机体免疫功能等密切参与卵巢癌的发生发展^[65]。李溪^[66]用不同浓度的姜黄素对肿瘤相关巨噬细胞进行干预,结果显示较高浓度的姜黄素显著抑制其增殖,上调 IL-1、IL-12 的表达,下调细胞因子 TGF- β 的表达;继而与卵巢癌 SKOV3 细胞共培养,降低 E-cadherin mRNA 及蛋白的表达及 TGF- β_1 的含量,提高 N-cadherin 和 Vimentin mRNA 及蛋白的表达,证实姜黄素能够显著促进卵巢癌细胞的增殖,提高迁移及侵袭的能力,其机制可能与姜黄素分泌大量 TGF- β_1 ,进而激活 TGF- β 通路诱导 EMT 相关。

p53 信号通路在细胞 DNA 受损或复制异常时,经过一系列的磷酸化和翻译修饰后被激活,可使细胞周期停滞,促进细胞衰老或凋亡,抑制 DNA 修复等^[67]。陈丽君等^[68]研究发现汉黄芩素具有一定的抗卵巢癌活性,能通过影响卵巢癌细胞有丝分裂进程及调控 p53 信号通路来发挥作用。厉婷等^[69]进一步发现毛蕊异黄酮苷能够使卵巢癌 SKOV3 细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期,上调 Caspase-3、Caspase-9、p53 和 Bax mRNA 及蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达,通过激活 p53 信号通路降低卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,促进细胞凋亡。

8 结语与展望

综上所述,卵巢癌的发生发展是由多种复杂因素广泛参与,同时中药具有多种药物成分且随不同的机体可产生不同甚至相反的作用导致其具备复杂的药理作用,正是卵巢癌和中药的这些复杂性,使得中药抗卵巢癌的作用机制必然涉及多种信号通路。黄酮类中药单体可通过调控卵巢癌多条信号通路,如 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、JAK/STAT 信号通路、MAPK 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、Notch 信号通路、NF- κ B 信号通路等,从而发挥抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,降低细胞侵袭、迁移能力,抑制肿瘤血管生成,诱导自噬,逆转铂耐药性等作用,黄酮类中药单体对卵巢癌信号通路的调控作用及其分子靶点见增强出版附加材料。

本文基于黄酮类中药单体调控信号通路以发挥抗卵巢癌作用方面作一综述,以期为研究黄酮类中药单体抑制卵巢癌的发生发展提供理论依据。

但是也存在一些不足:①这些黄酮类中药单体对卵巢癌的作用机制的研究仅仅停留在实验研究方面;②并且卵巢癌的发生发展过程当中所涉及调控的信号通路是相互交叉成网络,并不是单独存在的,但这种信号通路间相互连接的复杂关系经常被研究者们所忽略而仅仅研究单一信号通路;③研究大多倾向于单体成分的研究,而有关于中药复方以及中药复方和单体的联合应用的研究有所欠缺。

[参考文献]

[1] 文敏,周欣,赵超,等. 中药抗卵巢癌作用及机制研究新进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(3): 521-533.

[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.

[3] 刘亚利. PI3K/Akt/mTOR通路相关蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其与临床病理特征的关系[D]. 延安:延安大学, 2021.

[4] 刘琴,吴丹,胡华,等. PI3K/Akt信号通路与女性相关恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6): 738-740.

[5] 陈颖,毕芳芳,杨清. PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1273-1277.

[6] 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.

[7] JIANG S, CHANG H, DENG S, et al. Icariin enhances the chemosensitivity of cisplatin-resistant ovarian cancer cells by suppressing autophagy via activation of the Akt/mTOR/ATG5 pathway[J]. Int J Oncol, 2019, 54(6): 1933-1942.

[8] 盛连兵,孙凯,刘海萍,等. 金雀异黄素调控Egr1/PTEN信号通路诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡的实验研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 341-344.

[9] 张艺檬,张丽雅. 金雀异黄素联合顺铂对SK-OV-3人卵巢腺癌细胞生物学行为影响的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 8-14.

[10] 郑亚琴,李淑珍,李巧稚,等. 川陈皮素诱导人卵巢癌细胞(HO8910)的凋亡效应[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(6): 487-491, 496.

[11] JIANG Y P, GUO H, WANG X B. Nobiletin (NOB) suppresses autophagic degradation via over-expressing Akt pathway and enhances apoptosis in multidrug-resistant SKOV3/TAX ovarian cancer cells [J].

Biomed Pharmacother, 2018, 103: 29-37.

[12] 温勇,刘春源,邢青青. 柚皮苷对人卵巢癌细胞SKOV3增殖、凋亡及迁移的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(12): 1085-1090.

[13] 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.

[14] 惠雪莲,舒瑾,李俊玲,等. 木犀草素对人卵巢癌A2780细胞增殖、迁移及Akt/STAT3通路的影响[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(10): 1292-1295, 1307, 1402.

[15] 王丽娟,史惠蓉. 射干苷对卵巢癌SK-OV-3细胞增殖迁移和侵袭的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 570-574.

[16] 梁若筋,蒋学禄,姚庆华,等. 姜黄素逆转P-gp介导卵巢癌多药耐药机制的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(6): 932-934.

[17] LIM W, JEONG W, SONG G. Delphinidin suppresses proliferation and migration of human ovarian clear cell carcinoma cells through blocking Akt and ERK1/2 MAPK signaling pathways[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 422: 172-181.

[18] LIM W, RYU S, BAZER F W, et al. Chrysin attenuates progression of ovarian cancer cells by regulating signaling cascades and mitochondrial dysfunction [J]. J Cell Physiol, 2018, 33(4): 3129-3140.

[19] DHANARAJ T, MOHAN M, ARUNAKARAN J. Quercetin attenuates metastatic ability of human metastatic ovarian cancer cells via modulating multiple signaling molecules involved in cell survival, proliferation, migration and adhesion [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, doi: 10.1016/j.abb.2021.108795.

[20] ZHU X, JI M, HAN Y, et al. PGRMC1-dependent autophagy by hyperoside induces apoptosis and sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin treatment [J]. Int J Oncol, 2017, 50(3): 835-846.

[21] 谭武鹏,谭雄,伍菊花. 二氢杨梅素通过PI3K/Akt信号通路调节巨噬细胞极化抑制卵巢癌细胞的侵袭[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6): 636-639.

[22] 李馥延,霍达,栾诗佳,等. IL-6/JAK2/STAT3信号通路在肿瘤中的作用[J]. 生命的化学, 2021, 41(3): 535-540.

[23] 杜涛,韩彬,邓晓敏,等. 乳腺癌相关信号通路及其中乙醇作用的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(17): 2526-2529.

[24] 牛艳珍,陈显久,王军. STAT3通路与肿瘤关系的研

- 究进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(3): 9-11, 16.
- [25] 谢程, 李文亚, 彭莉. 靛茜素通过调控 JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1213-1217.
- [26] 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.
- [27] LIU Y, GONG W, YANG Z Y, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(4): 544-557.
- [28] KIM M J, PARK K S, KIM K T, et al. The inhibitory effect of curcumin via fascin suppression through JAK/STAT3 pathway on metastasis and recurrence of ovary cancer cells [J]. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1): 256.
- [29] SANDHIUTAMI N M D, AROZAL W, LOUISA M, et al. Curcumin nanoparticle enhances the anticancer effect of cisplatin by inhibiting PI3K/Akt and JAK/STAT3 pathway in rat ovarian carcinoma induced by DMBA [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar.2020.603235.
- [30] NING Y, FENG W, CAO X, et al. Genistein inhibits stemness of SKOV3 cells induced by macrophages co-cultured with ovarian cancer stem-like cells through IL-8/STAT3 axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 19.
- [31] 程婷婷, 王成, 潘效红. 丝裂原蛋白活化激酶信号通路与癌症相关研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2021, 44(4): 302-305.
- [32] 许颀, 金莹, 付坚. ERK3 的研究进展[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(4): 548-554.
- [33] 刘红兵, 青廉. MAPK 信号通路系统与胃癌研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(12): 995-997, 1002.
- [34] 鲜文佳, 李祖茂. p38 MAPK 信号转导通路与肿瘤关系的最新研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(10): 193-195.
- [35] 龙玲, 周琦, 张笠. p38 MAPK 信号转导通路与卵巢癌关系研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 494-498.
- [36] 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.
- [37] 秦安敏, 司应明, 付盈盈, 等. 二氢杨梅素诱导人卵巢癌 HO-8910 细胞凋亡及机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1340-1345.
- [38] 陈砚芬, 钟菊芳, 宋晓晖. 8-硝基白杨素增强顺铂诱导人卵巢癌 HO-8910 细胞凋亡作用及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(4): 309-313.
- [39] 王志君. 姜黄素对紫杉醇耐药卵巢癌细胞 SKOV3/Taxol-25 的逆转增效作用及其机理的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [40] 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.
- [41] 张皓渝, 刘红兵, 刘卫华, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在胃癌中的研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(9): 721-724.
- [42] 丁界先, 张津, 陈永刚, 等. Wnt 信号通路与肿瘤发生的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 73-77.
- [43] 戴蒙, 沈国栋, 王俊, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白在卵巢癌中的改变[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(4): 441-444.
- [44] BOONE J D, AREND R C, JOHNSTON B E, et al. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in primary ovarian cancer with the porcupine inhibitor WNT974 [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(2): 249-259.
- [45] DUAN J, YIN M, SHAO Y, et al. Puerarin induces platinum-resistant epithelial ovarian cancer cell apoptosis by targeting SIRT1 [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 3000605211040762.
- [46] 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.
- [47] ZHU H, ZOU X, LIN S, et al. Effects of naringin on reversing cisplatin resistance and the Wnt/ β -catenin pathway in human ovarian cancer SKOV3/CDDP cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 300060519887869.
- [48] 赵艳, 郑彩霞, 万秋园, 等. 槲皮素与 FSCN1 基因 siRNA 联合对卵巢癌生长抑制及免疫功能的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(18): 1947-1951.
- [49] 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.
- [50] YEN H Y, TSAO C W, LIN Y W, et al. Regulation of carcinogenesis and modulation through Wnt/ β -catenin signaling by curcumin in an ovarian cancer cell line [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17267.
- [51] 王晓孜, 李杰, 薛丽英. Notch 信号通路与肿瘤微环境的关系[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 112-116.
- [52] 闫溯, 王鹏, 王毅东. Notch 信号通路与肿瘤生物学行为的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(13): 1032-1036, 1040.

- [53] JIA D, UNDERWOOD J, XU Q, et al. NOTCH2/NOTCH3/DLL3/MAML1/ADAM17 signaling network is associated with ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6):4914-4920.
- [54] 于丽秀, 邓亚卉, 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.
- [55] 相萌, 刘棣. 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.
- [56] 李娜, 邓茜, 蒋建军. NF- κ B 信号通路在恶性肿瘤化疗耐药中的作用[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(6):580-584.
- [57] 沈俊廷, 雷玉洁. NF- κ B 在空气污染肺癌中的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(1):31-34, 49.
- [58] TANIGUCHI K, KARIN M. NF-kappa B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309-324.
- [59] 黎雪, 张英, 侯炜, 等. 清热解毒中药通过 NF- κ B 信号通路治疗肿瘤的研究进展[J]. *环球中医药*, 2021, 14(12):2280-2285.
- [60] YAN H, XIN S, WANG H, et al. Baicalein inhibits MMP-2 expression in human ovarian cancer cells by suppressing the p38 MAPK-dependent NF-kappa B signaling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(6):649-656.
- [61] 路会侠, 刘佳, 李绍波. 芹菜素对人卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭、迁移的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20):3291-3294.
- [62] 徐里, 赵川, 张延武. 金丝桃苷对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移以及侵袭的影响[J]. *中成药*, 2018, 40(3):702-706.
- [63] LI H, CHEN A, YUAN Q, et al. NF-kappa B/Twist axis is involved in chysin inhibition of ovarian cancer stem cell features induced by co-treatment of TNF-alpha and TGF-beta [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(1):101-112.
- [64] 朱虹. 柚皮苷对人卵巢癌耐药细胞 SKOV3/DDP 的体外逆转作用及其机制[D]. 南昌:南昌大学, 2017.
- [65] GAO J, ZHU Y, NILSSON M, et al. TGF-beta isoforms induce EMT independent migration of ovarian cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1):72.
- [66] 李溪. 姜黄素调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制卵巢癌恶性行为及其机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [67] 洪梓德, 莫志贤. 中药抗肿瘤机制中的 11 种信号通路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21):205-218.
- [68] 陈丽君, 王娟, 李佳, 等. 汉黄芩素对卵巢癌 HO-8910 细胞增殖及凋亡的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(5):4-7, 17.
- [69] 厉婷, 李亮亮, 黄金智, 等. 毛蕊异黄酮苷对卵巢上皮性肿瘤细胞的增殖和凋亡的影响及作用机制[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(6):639-642.

[责任编辑 张丰丰]