

中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路干预卵巢癌的研究进展

徐佳越¹, 郭滢², 杨爽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较高的女性生殖系统恶性肿瘤,早期病情隐匿,症状不典型,多数患者确诊时已达晚期,严重威胁着女性的生命健康。众多信号通路参与卵巢癌的形成、发展过程,其中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是关键的调控通路之一。近年来,中医药抗肿瘤以其安全性高、不良反应少等优势受到广泛的重视,其中对于中药单体的研究也日益受到人们的关注。分子生物学研究表明,中药单体可通过调控多个靶点对肿瘤发挥作用。回顾文献,通过对多个数据库进行检索,发现中药单体可以通过调控PI3K/Akt信号通路对卵巢癌细胞生长增殖、侵袭和迁移、凋亡、自噬、逆转耐药等过程发挥着重要的作用。根据现有的研究显示,中药单体对于卵巢癌具有一定的疗效,但依然存在诸多问题。尽管中药单体在卵巢癌治疗方面的一些机制已经明确,但这些中药单体也仅仅停留在体内荷瘤裸鼠及体外细胞实验研究层面,未来需要更深入的研究。另外,在以后的研究中,还可将卵巢癌的辨证分型与靶向治疗的中药性味归经、功效主治相互联系,进一步发扬传统中医药的优势。基于国内外的研究现状,该文归纳总结了中药单体通过调控PI3K/Akt信号通路干预卵巢癌的研究进展,以为中药单体的深入研究提供参考依据,为开拓中药靶向治疗卵巢癌的研究提供重要思路。

[关键词] 中药单体; 卵巢癌; 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路; 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(2021)08-0218-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210891

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?doi=10.13422/j.cnki.syfjx.20210891>

[网络出版日期] 2021-02-19

Study Progress of Effect of Traditional Chinese Medicine Monomer in Intervening Ovarian Cancer by Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway

XU Jia-yue¹, GUO Ying², YANG Shuang¹, 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 is a kind of malignant tumor in female reproductive system with a high incidence. This disease is insidious at its early stage and the symptoms are not typical. Most of the patients have reached advanced stage by the time of diagnosis, seriously threatening women's life and health. Many signaling pathways are involved in the formation and development of ovarian cancer, among which the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is one of the key regulatory pathways. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has obtained wide attention in treatment of tumors due to its advantages of high safety and less adverse reactions, and more and more attention has been paid to the study of TCM monomers. Molecular biology studies have shown that TCM monomers can play a role

[收稿日期] 20201215(006)

[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);黑龙江省中医药科研项目(ZHY19-018)

[第一作者] 徐佳越,在读博士,从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究,E-mail:xujiayue1993@hotmail.com

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

against tumor by regulating multiple targets. By reviewing the literature and searching several databases, we found that TCM monomer can play an important role in the growth, proliferation, invasion and migration, apoptosis, autophagy and reversal of drug resistance of ovarian cancer cells by regulating PI3K/Akt signaling pathway. According to the existing studies, TCM monomers have a certain effect on ovarian cancer, but there are still many problems. Although the mechanisms of some TCM monomers have been clarified in the treatment of ovarian cancer, such TCM monomers are only limited to the tumor-bearing nude mice *in vivo* and experimental studies on *in vitro* cells, and further studies are needed in the future. In addition, in the future researches, ovarian cancer syndrome differentiation and targeted therapy can be linked to the TCM flavors, efficacy and indications to further develop the advantages of TCM. Based on the current research situation at home and abroad, this paper summarized the research progress of targeted intervention of TCM monomers in ovarian cancer by regulating PI3K/Akt signaling pathway, in order to provide reference for further research of TCM monomers, and provide important ideas for the development of targeted treatment of ovarian cancer with TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine monomer; ovarian cancer; phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B(Akt) signaling pathway; research progress

卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤,由于其发病早期多无典型症状,70%的患者确诊时已属晚期,临床上多采用手术联合化疗的方案进行治疗,而治疗后晚期患者的5年生存率也仅为36%~46%^[1]。据统计,2015年中国女性卵巢癌患者约5.21万例,死亡病例约2.25万例^[2]。全球每年新发卵巢癌病例约22.5万例,病死率居妇科恶性肿瘤第2位^[1]。目前,卵巢癌的发病率和病死率仍呈上升态势,严重威胁着女性的健康和生命。卵巢癌的治疗方案主要以手术为主,辅助术后化疗以及新辅助化疗,靶向治疗等综合治疗手段^[3],但由于部分患者无法耐受,从而具有一定的局限性。

近年来,中医药以其独特的优势,在肿瘤的治疗中发挥了重要作用,诸多治疗肿瘤的中药复方、中成药在临床上已得到广泛应用,对于肿瘤患者有着良好的治疗效果。中药单体作为这些药物的研究基础,更是具有种类繁多、靶点广泛、不良反应少等优点。随着卵巢癌发病机制在分子生物学的研究日益深入,各种诱发卵巢癌的信号通路引起了广泛的关注,如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,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^[4-5]。在此背景下,运用中药单体调控PI3K/Akt信号通路在治疗卵巢癌方面得到了众多研究者的积极探索,本文基于PI3K/Akt信号通路以中药单体干预卵巢癌的研究为切入点进行综述,以期中医药在卵巢癌防治方面提供参考依据。

1 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路广泛存在于细胞中,与其他信号通路有着复杂而紧密的联系,是体内重要的信号传导通路之一。PI3K最早发现于20世纪80年代,根据其结构和底物特异性可分PI3K I,PI3K II和PI3K III^[6]。其中PI3K I参与细胞增殖、免疫功能以及炎症反应等;PI3K II参与调节膜运输的单体催化异构体^[7];PI3K III参与细胞自噬。其中研究最广泛的是能被细胞表面受体所激活的PI3K I,哺乳动物细胞中PI3K I又分为IA和IB两个亚型^[4]。PI3K IA在肿瘤细胞中最为常见,是由催化亚基p110和调节亚基p85所组成的异源二聚体,具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性^[8]。PI3K具有两种激活方式:一种是与具有酪氨酸残基的连接受体或蛋白连接受体相互作用,导致二聚体构象改变而被激活;另一种则是通过Ras和p110直接结合导致PI3K的活化。

Akt是PI3K下游非常重要的活性信号靶点,属于一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,Akt的磷酸化程度决定了对下游信号因子的调控能力^[9-10]。PI3K激活的结果是第二信使磷脂酰肌醇3磷酸(PIP3)在质膜上产生,从而诱导Akt三级结构的构象发生改变,引起Akt转移至细胞膜上,使Akt两个主要的磷酸化残基(Thr308和Ser473)暴露,即Akt催化区Thr308被3-磷脂酰肌醇依赖性激酶1(PDK1)磷酸化,C'端疏水区Ser473被PDK2磷酸化,最终导致Akt完全活化,活化的Akt通过磷酸化作用激活或抑制下游信号因子从而调节细胞的增殖、分化以及凋亡等^[11]。

2 PI3K/Akt信号通路与卵巢癌的关系

PI3K/Akt信号通路是肿瘤发生和发展过程中的关键调控通路,在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移以及细胞周期运行、血管形成、肿瘤耐药等方面都发挥着重要的作用^[12]。研究显示,PI3K/Akt信号通路在卵巢癌中会被异常活化。编码PI3K催化亚基的基因PI3KCA被激活是引起PI3K活化的主要方式之一^[13]。PI3KCA基因在约80%的早期卵巢癌和上皮性卵巢癌中发生突变,在约20%的子宫内膜样和黏液性卵巢癌中发生突变,在约18%的浆液性卵巢癌中发生突变^[14-15]。此外,HUANG等^[16]研究发现,卵巢癌中PI3KCA基因变异与生存率下降相关。LI等^[17]进一步对PI3K/Akt全基因组拷贝数变异分析发现PI3KCA基因在高侵袭/迁移的卵巢癌细胞系中的拷贝数扩增程度更高。

在卵巢癌中,磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因(PTEN)表达下调或缺失也是另一种引起PI3K信号通路的活化方式^[18]。PTEN蛋白是一种磷酸酶,以PIP₃为底物催化其重新生成PIP₂,与PI3K的生物活性进行拮抗,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。有研究表明,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^[19]。GEORGE等^[20]研究发现PTEN高表达会导致卵巢癌细胞发生快速凋亡,而用PTEN小分子抑制剂处理卵巢癌细胞后,又可导致Akt的高度激活,且会激活p53肿瘤抑制因子介导的信号通路,导致卵巢癌细胞增殖。RECK等^[21]通过进一步的研究表明PTEN蛋白缺失表达可作为评估肿瘤预后和诊断卵巢癌的新指标。

因此,抑制PI3K/Akt信号通路的活化,使下游信号因子处于抑制状态抑或促进抑癌基因的表达,均可发挥抑制卵巢癌细胞生长,促进细胞凋亡的作用。

3 中医药与卵巢癌的关系

中医学中本无卵巢癌的病名,但根据其腹胀、腹痛、腹部包块的临床表现,可将其归为“癥瘕”“肠覃”“石瘕”“积聚”等范畴。关于卵巢癌的病因病机在中医古籍中也进行了描述,《诸病源候论·积聚病诸候》记载“积聚者,阴阳不和……搏于腑脏之气所为也……留滞不去,乃成积聚”。《黄帝内经·灵枢·水胀》中也记载“寒气客于肠外……恶气乃起,瘕肉乃生”。现代医家的观点也与之相似,沈敏鹤教授认为卵巢癌的根本病机在于虚、寒、瘀^[22]。郁仁存教授把卵巢癌的主要病因病机概括为气滞血瘀、痰

结湿聚、热毒内蕴、经络瘀阻、脏腑亏虚^[23]。因此,卵巢癌病因病机在内多为正气不足,加之情志、饮食等因素导致脏腑气血阴阳失调,毒邪内蕴,在外则多与感受六淫之邪,邪毒内侵机体有关。

目前,中医药已成为卵巢癌治疗中不可缺少的一部分,其中包括中药复方、单味中药以及中药单体。①中药复方:张卫平等^[24]研究发现桂枝茯苓丸可通过上调PTEN基因的表达,抑制PI3K/Akt信号通路,诱导卵巢癌细胞的凋亡;宋亭亭等^[25]发现桂枝茯苓丸能降低卵巢癌患者化疗后的炎症应激反应,减轻化疗不良反应,调节T淋巴亚群平衡,提高免疫功能,从而提高化疗效果和患者的生存质量。付杨等^[26]研究发现理冲生髓饮具有抗卵巢癌的作用,并可促进卵巢癌SKOV3细胞凋亡,阻滞细胞周期,降低卵巢癌SKOV3细胞的干细胞数量;郭滢^[27]通过进一步研究发现理冲生髓饮具有改善卵巢癌细胞微环境的作用;夏霁^[28]将卵巢癌术后化疗患者给予理冲生髓饮联合治疗后发现可有效降低肿瘤标志物水平,同时还可缓解卵巢癌患者化疗后不良反应。李怡帆等^[29]研究发现益气活血解毒方可以显著抑制小鼠卵巢上皮癌ID-8细胞株的增殖,同时能够干预血管的形成,该机制可能是通过调节调节性T细胞(Treg)相关的免疫抑制作用并干预其促进免疫逃逸的功能来实现的;闫会苓等^[30]研究发现益气活血解毒方可改善卵巢癌患者的生活质量以及免疫功能,还可使卵巢癌患者外周血中CD4⁺, CD25⁺和CD8⁺CD28⁺明显降低,CD8⁺CD28⁺细胞毒T细胞数量明显增高。②单味中药:唐德才等^[31]研究发现不同种类的莪术含药血清对卵巢癌肿瘤细胞HO8910均有诱导凋亡的作用,还可明显抑制卵巢癌细胞的增殖,使细胞周期受阻,而其中尤以温莪术对卵巢癌细胞的抑制作用最为显著。朱海静等^[32]发现白英对卵巢癌A2780细胞的增殖有明显抑制作用。此外,李冀等^[33]研究发现半枝莲含药血清对卵巢癌SKOV3细胞的增殖有明显的抑制作用,同时还可阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡。③中药单体:GAO等^[34]发现黄芩苷可抑制卵巢癌A2780细胞的增殖,促进细胞凋亡,抑制细胞迁移和侵袭从而发挥抗癌作用。蒋绍艳等^[35]研究发现淫羊藿苷能够抑制卵巢癌SKOV3细胞及多药耐药细胞株的增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,并能够上调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)蛋白表达。汤欣等^[36]研究发现莪术醇可明显抑制卵巢癌SKOV3细胞的增殖,诱导细胞凋亡,其机制

可能是通过抑制酪氨酸激酶2(JAK2),信号转导及转录激活因子3(STAT3)基因的表达来实现的。何冰玉等^[37]研究发现雷公藤红素可抑制卵巢癌SKOV3细胞的增殖,还可明显增加细胞内活性氧(ROS)水平,诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡,同时上调Caspase-3, Caspase-9蛋白的表达,下调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达。

4 中药单体调控PI3K/Akt信号通路抑制卵巢癌生长的机制

莪术醇是从中药莪术中提取出的一种倍萜类化合物,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制血管生成、逆转肿瘤耐药等多种功能^[38]。戴凌虹等^[39]将5种不同浓度的莪术醇作用于卵巢癌SKOV3细胞,结果发现莪术醇可以明显抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖、侵袭和迁移,并促进其凋亡,且呈浓度依赖性,同时还能够下调PI3K, Akt蛋白表达水平,下调磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K),磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)的蛋白表达。提示莪术醇可能通过抑制PI3K/Akt信号通路从而抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖、迁移及侵袭,诱导其凋亡。赵楠等^[40]也通过实验进一步证实莪术醇能诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡并对PI3K/Akt信号通路相关蛋白有一定的影响。

淫羊藿苷是中药淫羊藿中的主要活性成分,作为新型的黄酮类抗癌药物,在抗肿瘤实验中研究广泛,其抗肿瘤效果显著^[41]。侯科名等^[42]探究淫羊藿苷对卵巢癌细胞增殖及凋亡作用,结果显示淫羊藿苷干预卵巢癌SKOV3细胞48 h后,可明显下调PI3K, Akt的基因表达水平,下调PI3K, p-Akt的蛋白表达水平,上调PTEN基因和蛋白的表达水平,说明淫羊藿苷可能通过调控PI3K/Akt信号通路相关因子,抑制卵巢癌的发生和发展。

雷公藤红素是雷公藤的主要活性成分,作为一种具有多种生物活性的天然醌甲基三萜类化合物,在抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡和自噬中发挥着重要的作用^[43]。马著妍等^[44]探讨雷公藤红素对卵巢癌HeyA8细胞作用机制,结果发现雷公藤红素可明显上调Gasdermin家族蛋白(GSDMS-N),炎性小体NOD样受体蛋白3(NLRP3),凋亡相关斑点样蛋白(ASC), Caspase-1, IL-1 β , IL-18蛋白表达,下调PI3K, Akt, p-PI3K, p-Akt蛋白表达,从而抑制卵巢癌HeyA8细胞生长、诱导细胞凋亡,提示该机制可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路来实现的。

紫草素是从中药紫草中提取的一种萘醌类物

质,具有抗病毒、抗氧化、抗肿瘤以及增强免疫力的功效^[45]。袁建华等^[46]通过实验发现紫草素可上调卵巢癌HO8910细胞中Bcl-2凋亡相关X蛋白(Bax), Caspase-3蛋白表达,下调PI3K, Akt, p-PI3K, p-Akt,细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)表达,同时促进卵巢癌HO8910细胞的凋亡,阻滞其细胞周期,说明该机制可能与PI3K/Akt信号通路被抑制有关。樊涛等^[47]进一步探究紫草素对卵巢癌细胞SKOV3的放射增敏作用,结果发现单用紫草素可以明显抑制卵巢癌SKOV3细胞活力,呈剂量依赖性,紫草素联合放疗处理后的卵巢癌SKOV3细胞的存活曲线与单独放疗相比左移,可明显提升放疗敏感性,同时阻滞细胞周期,使p-PI3K和p-Akt蛋白水平显著降低,该机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。

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、逆转化疗药物耐药等广泛的药理作用^[48]。项福英等^[49]通过体外培养卵巢癌SKOV3细胞,经千金藤素处理后发现千金藤素可以抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖,且呈一定的剂量依赖性,同时还可明显增加卵巢癌SKOV3细胞内酸性自噬泡数量。此外,千金藤素还可以通过抑制Akt和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的磷酸化,显著下调p-Akt和磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)的蛋白表达,提示千金藤素诱导卵巢癌SKOV3细胞自噬可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路来实现的。

大蒜素取自天然植物大蒜鳞茎中,具有杀菌、抑制肿瘤细胞生长,增强化疗药物敏感性等多种药理学作用^[50]。黄汉陵等^[51]对大蒜素促进卵巢癌细胞凋亡的机制进行研究,结果发现经大蒜素作用后的卵巢癌SKOV3细胞中血管内皮生长因子(VEGF), PI3K, Akt蛋白的表达含量均明显下调, Caspase-3蛋白表达含量明显上调,提示大蒜素可能通过调控PI3K/Akt信号通路而抑制卵巢癌细胞生长,促进细胞凋亡。

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、抗炎的作用,还具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭能力的作用^[52]。齐冰丽等^[53]以不同浓度的柚皮素处理SKOV3细胞,研究显示经柚皮素处理后的各组卵巢癌SKOV3细胞增殖、迁移、侵袭能力受到明显抑制,凋亡显著,同时使神经钙黏蛋白(N-cadherin),基质金属蛋白酶-2(MMP-2), MMP-9, Bcl-2, PI3K, p-Akt, p-p65蛋白

表达水平显著下调,上皮钙黏蛋白(E-cadherin), Bax, Caspase-3 蛋白表达水平显著上调。提示柚皮素能够抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖和侵袭能力,促进其凋亡,该机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 通路来实现的。

麦冬皂苷 D 是从中药麦冬中提取出的重要单体成分,具有抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期等多种生物学效应^[54]。王宇华等^[55]探讨麦冬皂苷 D 对卵巢癌细胞 8910 增殖、迁移、侵袭及凋亡的分子机制,结果显示麦冬皂苷 D 可显著降低卵巢癌细胞 8910 的增殖、迁移以及侵袭并能明显增加凋亡率,且相关蛋白 PI3K, Akt 的磷酸化水平受到显著抑制,提示麦冬皂苷 D 可能是通过阻断 PI3K/Akt 信号通路来抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭的。

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分之一,近年来,越来越多的研究显示黄芩苷具有抗肿瘤的作用,已被认为是一种新的抗肿瘤药物^[56]。王熙熙^[57]研究发现黄芩苷可抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,且具有剂量依赖性,还具有降低 SKOV3 细胞侵袭和迁移的能力,同时还可通过下调 p-Akt 蛋白的表达水平,抑制 PI3K/Akt 信号通路,起到逆转上皮细胞间质转化、影响卵巢癌干细胞特性的作用。

白术内酯 I 是中药白术的主要活性成分之一,属于倍半萜内酯类化合物,具有较强的抗肿瘤作用^[58]。龙方懿等^[59]通过实验研究发现,白术内酯 I 可抑制卵巢癌 SKOV3 与 OVCAR3 细胞 PI3K 和 Akt 的磷酸化,提示白术内酯 I 可以通过 PI3K/Akt 信号通路下调卵巢癌 SKOV3 与 OVCAR3 细胞周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)的表达,从而阻滞细胞周期,进而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。

穿心莲内酯是从穿心莲中提取出的二萜内酯类化合物,具有良好的抗肿瘤、抗病毒感染、抗炎、提高免疫力等药理作用^[60]。苏芳静等^[61]探讨穿心莲内酯对卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭与凋亡的影响,结果发现穿心莲内酯可明显抑制卵巢癌 SKOV3 细胞生长,呈浓度时间依赖性,同时还可以明显抑制 SKOV3 细胞的侵袭,诱导细胞凋亡,使细胞内 p-PI3K, p-Akt 与 p-mTOR 的蛋白表达显著下调,提示该机制可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来实现的。

胡椒碱是从胡椒中提取的生物碱,具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤等多种药理学作用,由于其不良反应少,因此其抗肿瘤的作用逐渐得到学者的关注^[62]。许静等^[63]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 细胞增殖并加速细胞凋亡,这可能与胡椒碱抑制卵巢癌 SKOV3 细胞中 PI3K 与 Akt 磷酸化水平进而抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。

土荆皮乙酸是从土荆皮及邻近根皮中提取的二萜类化合物,具有促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、抗血管生成等作用^[64]。王佳贺等^[65]探讨土荆皮乙酸对卵巢癌 HO8910 细胞自噬蛋白的表达及 PI3K/Akt 信号通路的传导变化时发现土荆皮乙酸能够上调自噬相关蛋白[微管相关蛋白 1 轻链蛋白 3- II (LC3- II)]和自噬调节蛋白 1 (Beclin 1)的表达水平,诱导卵巢癌 HO8910 细胞自噬,同时还能够下调 p-Akt, p-mTOR 蛋白表达水平,而经自噬激动剂雷帕霉素处理可以上调土荆皮乙酸诱导的 HO8910 细胞自噬相关蛋白的表达,自噬特异性抑制剂 3-MA 可以下调土荆皮乙酸诱导的 HO-8910 细胞自噬相关蛋白的表达。提示土荆皮乙酸诱导卵巢癌 HO8910 细胞自噬的机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路而实现的。

粉防己碱是从粉防己的块根中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱,具有消炎、镇痛等作用,已被临床上广泛应用。近年来,有研究证明粉防己碱还具有抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞自噬等作用^[66]。申屠乐等^[67]研究粉防己碱对卵巢癌 SKOV3 细胞活力及自噬的影响,结果发现粉防己碱可显著抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的活力,促进细胞中自噬溶酶体的生成。同时,经粉防己碱处理后的卵巢癌 SKOV3 细胞中 LC3- II 和 P62 蛋白表达水平显著上调; p-mTOR 和 p-Akt 蛋白表达水平显著下调。而经自噬抑制剂 3-MA 干预后可增强粉防己碱对卵巢癌 SKOV3 细胞活力的抑制作用,提示该机制可能与粉防己碱参与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。

此外,研究还发现奇果菌素^[68],鼠尾草酚^[69],蝎毒多肽^[70], β -榄香烯^[71],射干苷^[72]也可通过参与调控 PI3K/Akt 信号通路而发挥抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭和迁移,促进凋亡等作用。

5 中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路逆转卵巢癌耐药机制

雷公藤内酯醇(TP)是从中药雷公藤中提取的二萜内酯类化合物,具有抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[73]。刘斐等^[74]研究发现 TP 加紫杉醇组对耐顺铂(DDP)人上皮性卵巢癌细胞(COC1/DDP 细胞)的增殖抑制率、凋亡率较单药组均显著增高,且

p-Akt蛋白和磷酸化糖原合成酶激酶3β(p-GSK3β)蛋白的表达显著减少,提示TP可协同紫杉醇促进COC1/DDP细胞凋亡,该机制可能是通过抑制PI3K/Akt/GSK3β信号通路来实现的。胡辉^[75]通过实验研究也进一步证实TP可以抑制耐DDP人上皮性卵巢癌细胞(A2780/DDP细胞)生长,促进凋亡,且呈时间剂量依赖性;同时,TP还可以协同DDP诱导A2780/DDP细胞凋亡,增加A2780/DDP对DDP的敏感性。提示TP可能通过下调p-Akt,p-p65以及MMP-2,MMP-9,VEGF的蛋白表达,抑制PI3K/Akt信号通路从而诱导肿瘤细胞凋亡。

羟基红花黄色素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、干扰血管生成、逆转化疗药物耐药等多种作用^[76]。梁若笏等^[77]通过建立DDP耐药卵巢癌鼠模型,研究HSYA对卵巢癌A2780/DDP细胞DDP耐药性的逆转作用及具体机制。结果发现HSYA与DDP联合组的肿瘤质量明显下降,肿瘤坏死程度更高;单用HSYA组和HSYA与DDP联合组的Akt,p-Akt蛋白表达水平显著下调,提示HSYA可能通过抑制PI3K/Akt信号通路来增强卵巢癌A2780/DDP细胞对顺铂的化疗敏感性,从而逆转DDP耐药。

酯蟾毒配基是中药蟾皮的提取的有效活性成分之一,具有抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡的作用^[78]。韩萍^[79]研究酯蟾毒配基对卵巢癌SKOV3细胞增殖和凋亡的影响,结果发现酯蟾毒配基作用于

卵巢癌SKOV3细胞后,Akt蛋白表达下调,磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)总体表达水平及Caspase-3表达水平均上调;当酯蟾毒配基与DDP联用后与上述表达趋势相同,即表现出酯蟾毒配基对DDP抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖有增效作用。提示酯蟾毒配基可能通过下调Akt,活化CREB来调控PI3K/Akt/CREB通路,从而诱导细胞凋亡,增强DDP化疗的敏感性,抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖。

紫柳因是从紫柳树中提取的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[80]。CHOI等^[81]研究显示,在耐紫杉醇卵巢癌细胞SKOV3/PAX中,紫柳因可以显著下调Akt的磷酸化水平而引起凋亡起始蛋白Caspase-3,Caspase-8,Caspase-9的转录,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,改善紫杉醇耐药,这可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。

6 小结与展望

综上所述,中药单体可以通过调控PI3K/Akt信号通路对卵巢癌细胞生长增殖、细胞侵袭和迁移、细胞自噬、细胞凋亡、细胞周期运行、化疗敏感性、逆转耐药等过程都发挥着重要的作用。虽然中药单体在抗肿瘤治疗方面的一些机制已经明确,但有些中药单体也仅仅停留在实验研究层面,因此中药单体在卵巢癌临床治疗上的广泛应用还有很长的路要走。中药单体调控PI3K/Akt信号通路对卵巢癌的作用及靶点总结见表1。

表1 中药单体调控PI3K/Akt信号通路对卵巢癌的作用

Table 1 Regulation of PI3K/Akt signaling pathway by traditional Chinese medicine

中药单体	分子靶点	作用
莪术醇 ^[39-40]	PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;抑制细胞侵袭和迁移;阻滞细胞周期
淫羊藿苷 ^[42]	PTEN, PI3K, Akt, p-Akt	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;阻滞细胞周期
雷公藤红素 ^[44]	GSDMS-N, Caspase-1, NLRP3, ASC, IL-1β, IL-18, PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt	抑制细胞增殖和侵袭;诱导细胞凋亡
紫草素 ^[46-47]	Cyclin D1, Bax, Caspase-3, PI3K, Akt, p-PI3K, p-Akt	诱导细胞凋亡;阻滞细胞周期;增强放疗敏感性
千金藤素 ^[49]	p-Akt, p-mTOR, LC3- II	诱导细胞自噬
大蒜素 ^[51]	VEGF, PI3K, Akt, Caspase-3	诱导细胞凋亡;阻滞细胞周期
柚皮素 ^[53]	PCNA, Bcl-2, N-cadherin, MMP-9, MMP-2, Bax, Caspase-3, E-cadherin, PI3K, Akt, p65	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;抑制细胞侵袭和迁移
麦冬皂苷D ^[55]	PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;抑制细胞侵袭和迁移

续表 1

中药单体	分子靶点	作用
黄芩苷 ^[57]	p-Akt	抑制细胞增殖;抑制细胞侵袭和迁移
白术内酯 I ^[59]	Cyclin D ₁ , CDK1, p-PI3K, p-Akt	抑制细胞增殖;阻滞细胞周期
穿心莲内酯 ^[61]	p-PI3K, p-Akt, p-mTOR	抑制细胞增殖和侵袭;诱导细胞凋亡
胡椒碱 ^[63]	p-PI3K, p-Akt	抑制细胞增殖和侵袭;诱导细胞凋亡
土荆皮乙酸 ^[65]	p-Akt, p-mTOR, LC3-II, Beclin-1	诱导细胞自噬
粉防己碱 ^[67]	p-Akt, p-mTOR, LC3-II, P62	诱导细胞自噬
奇果菌素 ^[68]	p-Akt	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;阻滞细胞周期
鼠尾草酚 ^[69]	PI3K, p-Akt, FOXO3a, XIAP, Akt	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡
蝎毒多肽 ^[70]	PTEN, PI3K, p-Akt	抑制细胞增殖
β -榄香烯 ^[71]	p-Akt, Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9, Cyto-c, HIF-1 α	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡
射干苷 ^[72]	p-PI3K, p-Akt	抑制细胞增殖;抑制细胞侵袭和迁移
雷公藤内酯醇 ^[74-75]	p-Akt, p-GSK3 β , p-p65, MMP-2, MMP-9, VEGF	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;逆转化疗耐药
羟基红花黄色素 A ^[77]	Akt, p-Akt	逆转化疗耐药
酯蟾毒配基 ^[79]	Akt, CREB, Caspase-3	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;逆转化疗耐药
紫柳因 ^[81]	p-Akt, Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9	抑制细胞增殖;诱导细胞凋亡;逆转化疗耐药

中医理论主要讲究辨证论治,而中药单体研究大多与卵巢癌的辨证分型相分离,因此,在日后的研究中,若能将卵巢癌的辨证分型与靶向治疗的中药性味归经、功效主治相统一,能否对提高临床疗效发挥作用,这将为未来开拓中药靶向治疗卵巢癌的深入研究提供重要的思路。但目前的研究尚存在一些问题,对于其向临床转化、对临床的指导作用可能会有些影响:①由于检索到的文献有限,所总结的中药单体抗癌、逆转化疗耐药的研究结果都是基于单项研究,需要进一步研究证实;②中药单体抗癌作用存在多靶点效应,故从分子生物学层面上探讨中药单体在 PI3K/Akt 信号通路中的具体作用机制有待后续更加深入地研究。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer

statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[3] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®), ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (Version 1.2020) [EB/OL]. (2020-03-11) [2020-10-22]. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
[4] LI H, ZENG J, SHEN K. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(6):1067-1078.
[5] HU W, LIU T, IVAN C, et al. Notch3 pathway alterations in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(12):3282-3293.
[6] WHITMAN M, DOWNES C P, KEELER M, et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate [J]. Nature, 1988, 332(6165):644-646.

- [7] MARKMAN B, DIENSTMANN R, TABERNERO J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway-beyond rapalogs[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(7):530-543.
- [8] VANHAESEBROECK B, WHITEHEAD M A, PIÑEIRO R. Molecules in medicine mini-review: isoforms of PI3K in biology and disease[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2016, 94(1):5-11.
- [9] BURKE J E. Structural basis for regulation of phosphoinositide kinases and their involvement in human disease[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(5):653-673.
- [10] SUGIYAMA M G, FAIRN G D, ANTONESCU C N. Akt-ing up just about everywhere: compartment-specific Akt activation and function in receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:70.
- [11] MAYER I A, ARTEAGA C L. The PI3K/Akt pathway as a target for cancer treatment[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67(1):11-28.
- [12] TAN D S, MILLER R E, KAYE S B. New perspectives on molecular targeted therapy in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1553-1559.
- [13] SINGH B, REDDY P G, GOBERDHAN A, et al. p53 regulates cell survival by inhibiting PIK3CA in squamous cell carcinomas[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(8):984-993.
- [14] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353):609-615.
- [15] DIAZ-PADILLA I, DURAN I, CLARKE B A, et al. Biologic rationale and clinical activity of mTOR inhibitors in gynecological cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):767-775.
- [16] HUANG J, ZHANG L, GRESHOCK J, et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/Akt pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8):606-618.
- [17] LI L, BAI H, YANG J, et al. Genome-wide DNA copy number analysis in clonally expanded human ovarian cancer cells with distinct invasive/migratory capacities[J]. *Oncotarget*, 2011, 8(9):15136-15148.
- [18] 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*, 2017, 70(1):203-213.
- [19] BAST R C, MILLS G B. Dissecting "PI3Kness": the complexity of personalized therapy for ovarian cancer[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(1):16-18.
- [20] GEORGE S, MIAO D, DEMETRI G D, et al. Loss of PTEN is associated with resistance to anti-PD-1 checkpoint blockade therapy in metastatic uterine leiomyosarcoma[J]. *Immunity*, 2017, 46(2):197-204.
- [21] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):849-861.
- [22] 陶方方, 沈敏鹤, 孔丽娅, 等. 基于关联规则和相关系数的沈敏鹤主任医师卵巢癌用药规律研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1):235-237.
- [23] 李娜, 梁姗姗, 张青. 郁仁存治疗卵巢癌经验初探[J]. *北京中医药*, 2015, 34(10):784-786.
- [24] 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.
- [25] 宋亭亭, 刘国燕, 王言研, 等. 桂枝茯苓汤对卵巢癌术后化疗的增敏效果及对患者炎症因子和免疫指标的影响[J/OL]. *中华中医药刊*, 2021, doi: 21.1546.R.20200817.1401.258.
- [26] 付杨, 杨莉莉, 韩凤娟. 理冲生髓饮对卵巢癌 SKOV3 细胞周期和凋亡影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(6):1382-1387.
- [27] 郭滢. 理冲生髓饮有效组分调控卵巢癌侵袭转移及其微环境因子的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2018.
- [28] 夏霁. 理冲生髓饮对卵巢癌术后化疗患者减毒作用的疗效分析[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2017.
- [29] 李怡帆, 李娟, 卢雯平. 益气活血解毒方对小鼠卵巢癌 ID-8 细胞株增殖及血管生成过程的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4):154-159.
- [30] 闫会苓, 马丹, 卢雯平. 益气活血解毒方对晚期卵巢癌患者免疫调节的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(1):27-30.
- [31] 唐德才, 臧文华, 冯海红. 莪术不同品种含药血清抑制人卵巢癌细胞 HO-8910 增殖及诱导凋亡的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(10):2313-2315.
- [32] 朱海静, 王开平, 王瑞. 白英对 A2780 人卵巢癌细胞增殖的抑制作用[J]. *西南国防医药*, 2009, 19(5):509-511.
- [33] 李冀, 张睿苏, 高彦宇, 等. 半枝莲含药血清对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响[J]. *中医药信息*, 2016, 33(3):1-4.
- [34] GAO C, ZHOU Y, LI H, et al. Antitumor effects of baicalin on ovarian cancer cells through induction of cell apoptosis and inhibition of cell migration in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8729-8734.

- [35] 蒋绍艳,常宏,樊丹怡,等. 淫羊藿苷对人卵巢癌细胞株的肿瘤恶性行为的抑制作用研究[J]. 四川大学学报:医学版,2018,49(4):530-534.
- [36] 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.
- [37] 何冰玉,张亚南,苏荣健,等. 雷公藤红素通过活性氧诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的研究[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(4):443-448.
- [38] WANG H, WANG Y, JIANG X, et al. The molecular mechanism of curcumol on inducing cell growth arrest and apoptosis in Jurkat cells, a model of CD4⁺ T cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2):375-382.
- [39] 戴凌虹,孙云,陈祥艳. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. 温州医科大学学报,2019,49(10):740-743.
- [40] 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.
- [41] WU T, WANG S, WU J, et al. Icaritin induces lytic cytotoxicity in extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1):17.
- [42] 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,2020,doi:org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200915.404.
- [43] NG S W, CHAN Y, CHELLAPPAN D K, et al. Molecular modulators of celastrol as the keystones for its diverse pharmacological activities [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1785-1792.
- [44] 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.
- [45] LI Y, LU H, GU Y, et al. Enhancement of NK cells proliferation and function by Shikonin [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39 (3) : 124-130.
- [46] 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.
- [47] 樊涛,郭彦伟,任金山,等. 紫草素对卵巢癌细胞株 SKOV3 放疗敏感性的影响及相关机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(4):641-645.
- [48] LYU J, YANG E J, HEAD S A, et al. Pharmacological blockade of cholesterol trafficking by cepharanthine in endothelial cells suppresses angiogenesis and tumor growth [J]. *Cancer Lett*, 2017, 409:91-103.
- [49] 项福英,江胜林,程贤鸷. 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.
- [50] HOSSEINI A, HOSSEINZADEH H. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38 (11) : 1147-1157.
- [51] 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.
- [52] CHANG H, CHANG Y, LAI S, et al. Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2):739-744.
- [53] 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.
- [54] TONG Y N, YANG L Y, YANG Y, et al. An immunopotentiator, ophiopogonin D, encapsulated in a nanoemulsion as a robust adjuvant to improve vaccine efficacy [J]. *Acta Biomater*, 2018, 77:255-267.
- [55] 王宇华,繆娟,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.
- [56] YAN W J, MA X C, GAO X Y, et al. Latest research progress in the correlation between baicalein and breast cancer invasion and metastasis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(4):472-476.
- [57] 王熙熙. 黄芩苷对人卵巢癌 SKOV3 细胞的抑制作用及其机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [58] LONG F, WANG T, JIA P, et al. Anti-tumor effects of atractylenolide-I on human ovarian cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:571-579.
- [59] 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.
- [60] ISLAM M T, ALI E S, UDDIN S J, et al. Andrographolide, a diterpene lactone from *Andrographis paniculata* and its therapeutic promises in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420:129-145.
- [61] 苏芳静,张斌,田林燕. 穿心莲内酯对卵巢癌细胞株 SKOV-3 侵袭与凋亡的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7):1328-1331.
- [62] OUYANG D Y, ZENG L H, PAN H, et al. Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60(10):424-430.
- [63] 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.
- [64] LIU M L, SUN D, LI T, et al. A systematic review of the immune-regulating and anticancer activities of pseudolaric acid B[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 394.
- [65] 王佳贺, 王楠, 苑莉莉. 土槿乙酸诱导的卵巢癌细胞 HO-8910 自噬及其机制[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(9): 792-795.
- [66] BAI X Y, LIU Y G, SONG W. Anticancer activity of tetrandrine by inducing pro-death apoptosis and autophagy in human gastric cancer cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(8): 1048-1058.
- [67] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 粉防己碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导卵巢癌细胞自噬[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1428-1433.
- [68] 阎红. 奇果菌素对卵巢癌细胞增殖抑制和凋亡诱导作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [69] 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, 后插 10.
- [70] 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.
- [71] 贾丽, 张秀丽, 刘海波, 等. β -榄香烯对卵巢癌细胞凋亡的影响及机制[J]. *解剖科学进展*, 2016, 22(4): 400-403.
- [72] 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.
- [73] YAN P, SUN X. Triptolide: a new star for treating human malignancies[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14 (Supplement): S271-S275.
- [74] 刘斐, 谭布珍. 雷公藤内酯醇联合紫杉醇对 COC1/DDP 细胞凋亡的影响及其对 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的调控[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(12): 945-950.
- [75] 胡辉. 基于肿瘤相关巨噬细胞的极化探讨雷公藤内酯醇对耐顺铂上皮性卵巢癌抑制机制的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [76] SONG L, ZHU Y, JIN M, et al. Hydroxysafflor yellow a inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory signal transduction in human alveolar epithelial A549 cells[J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 107-114.
- [77] 梁若笛, 应家乐, 朱磊. 羟基红花黄色素 A 对卵巢癌细胞 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(5): 354-356, 360, 435.
- [78] NING J, YU Z L, HU L H, et al. Characterization of phase I metabolism of resibufogenin and evaluation of the metabolic effects on its antitumor activity and toxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 299-308.
- [79] 韩萍. 蟾皮抑制卵巢癌有效成分的筛选及其机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [80] YANG P Y, HU D N, LIN I C, et al. Butein shows cytotoxic effects and induces apoptosis in human ovarian cancer cells[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(4): 769-782.
- [81] CHOI H S, KIM M K, CHOI Y K, et al. Rhus verniciflua Stokes (RVS) and butein induce apoptosis of paclitaxel-resistant SKOV-3/PAX ovarian cancer cells through inhibition of Akt phosphorylation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 122.

[责任编辑 王鑫]