

中药抗卵巢癌作用及机制研究新进展

文 敏^{1,2,3,4},周 欣^{1,2,3,4},赵 超^{1,2,3,4},龚小见^{1,2,3,4*}

¹贵州师范大学 贵州省山地环境信息系统与生态环境保护重点实验室;

²喀斯特山地生态环境保护与资源利用协同创新中心; ³贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室;

⁴天然药物质量控制研究中心,贵阳 550001

摘要:卵巢癌是女性常见的生殖器官恶性肿瘤之一,严重威胁着女性的生殖健康。中药治疗卵巢癌具有多靶点、多途径、毒副作用小等特点,近年来已成为国内外学者的研究热点。本文系统总结了中药复方药、植物药(多糖、黄酮类、生物碱、酚类、萜类、醌类、皂苷、酯类、挥发油、醚类)、动物药及矿物药抗卵巢癌的活性及作用机制,并初步分析了中药有效成分抗卵巢癌的构效关系,以期为抗卵巢癌药物的深入研究与应用提供参考。

关键词:卵巢癌;中药;活性;作用机制;构效关系

中图分类号:R273

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)3-0521-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.3.020

New advances in research on anti-ovarian cancer effect and mechanism of traditional Chinese medicine

WEN Min^{1,2,3,4}, ZHOU Xin^{1,2,3,4}, ZHAO Chao^{1,2,3,4}, GONG Xiao-jian^{1,2,3,4*}

¹Key Laboratory for Information System of Mountainous Areas and Protection of Ecological Environment, Guizhou Normal University;

²Collaborative Innovation Center for Karst Mountain Ecological Environmental Protection and Resource

Utilization (Project of Education Department of Guizhou Province), Guizhou Normal University;

³Guizhou Engineering Laboratory for Quality Control & Evaluation Technology of Medicine, Guizhou Normal University;

⁴Research Center for Quality Control of Natural Medicine, Guizhou Normal University, Guiyang 550001, China

Abstract: Ovarian cancer is one of the common malignant tumors of female reproductive organs, which seriously threatens female reproductive health. The treatment of ovarian cancer with traditional Chinese medicine has the characteristics of multi-target, multi-channel and small side effects, which has become the research focus of scholars at home and abroad in recent years. This paper systematically summarized the anti-ovarian cancer activity and mechanism of Chinese herbal formula, plant medicine (polysaccharides, flavonoids, alkaloids, phenols, terpenes, quinones, saponins, esters, volatile oil, ethers), animal medicine and mineral medicine, furthermore, the structure-activity relationship of the effective ingredients of traditional Chinese medicine against ovarian cancer was preliminarily analyzed, which could provide a reference for the in-depth research and application of anti-ovarian cancer drugs.

Key words: ovarian cancer; traditional Chinese medicine; activity; mechanism of action; structure-activity relationship

卵巢癌(ovarian cancer)是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制隐匿、诊断晚,因此其死亡率位居妇科癌症首位^[1]。目前临幊上主要采取手术、化疗以及放疗等治疗手段,虽然可明显改善患者的症状,但化疗药物本身的毒副作用对患者影响较大,而

中药因其作用多靶点、多途径、毒副作用小、经济有效等优势在肿瘤治疗方面具有广阔的发展前景。

中药在抗癌抑瘤、术后调理和减少化疔毒性副作用等方面起到重要作用,可以针对卵巢癌发生的不同病理环节和相关靶点而发挥抗癌作用,且有助于卵巢癌患者加快术后机体的恢复、增强放化疗疗效、减少不良反应、延长生存期、提高生存质量等^[2]。近年来中药因在抗肿瘤方面发挥着独特的优势,有关中药抗卵巢癌的综述也因其研究的热点

而逐年增加。Zhao^[3]等从作用机制、有效成分方面总结了中药抗卵巢癌的研究进展。本文通过对近三年来有关中药复方药、植物药、动物药以及矿物药抗卵巢癌的活性及作用机制的研究进行深入总结，并对目前中药抗卵巢癌存在的问题进行分析，以期为中药治疗卵巢癌的药物深入研发提供参考。

1 抗卵巢癌的中药实例

1.1 中药复方药

中药复方药是中华传统医药学的瑰宝，其具有药理作用多靶点、多环节、多层次、剂型复杂多样等特点^[4]。运用复方药治疗肿瘤常有清热解毒、活血化瘀、消癥除积之效等。中药复方药抗卵巢癌作用具体参见表 1。

表 1 中药复方抗卵巢癌的作用及机制

Table 1 Function and mechanism of formula traditional Chinese medicine in anti-ovarian cancer

复方中药 Formula TCM	组成 Constituent	模型 Model	作用效果 Effect	作用机制 Mechanism
桂枝茯苓丸 ^[5] Guizhi Fuling pill	桂枝、赤芍、丹皮、茯苓、桃仁	A (a)	移植瘤的体积和重量显著减小。	改善机体免疫力，抑制炎症反应，降低血清 FSH 和 LH 的水平，下调 Survivin 的表达，使下游 Caspase-3 和 p21waf/cip 的表达上调，促进细胞凋亡，抑制肿瘤增殖和侵袭。
理冲生髓饮 ^[6] Lichong Shengsui Decoction	莪术、三棱、人参、黄芪、水蛭、浙贝母、鹿茸、淫羊藿	B (b)	细胞凋亡率明显增加。	增加顺铂对 SKOV3 细胞凋亡，调控细胞周期阻滞，降低 SKOV3 细胞中干细胞数量。
益气活血解毒方 ^[7] Yiqi Huoxue Jiedu Decoction	黄芪、枸杞子、炒白术、山药、三棱、莪术、女贞子、海藻、青皮、乌药、肉桂、鳖甲、全蝎、白花蛇舌草、青蒿	C (a + b)	含 10%、20% 药血清组对细胞的抑制率分别为 14.82%、15.66%。	通过影响调节性 T 细胞 (Tregs) 促进肿瘤新生血管的作用，从而抑制细胞增殖，同时能够干预血管的形成。
复方大七气汤 ^[8] Compound Daqiqi Decoction combined	三棱、莪术、姜黄、半枝莲、白花蛇舌草、仙鹤草、白英、黄芪、白术、茯苓、半夏、陈皮、青皮、木香、炙甘草	B (a)	低、中、高剂量的抑瘤率分别为 11.08%、21.86%、30.00%。联合顺铂组抑瘤率为 45.14%。	通过减少 STAT3 表达，上调 Bax 表达，下调 Bcl-2 表达。从而抑制移植瘤的生长，促进癌细胞凋亡。
参葵汤 ^[9] Shenkui Decoction	龙葵、黄芪、苦参、山慈姑、墓头回、当归、莪术、甘草	D (a)	-	通过改善其免疫功能、淋巴细胞及炎症因子水平，从而达到抗肿瘤效果。
温阳益气健脾汤 ^[10] Wen yang Yiqi Jianpi Decoction	黄芪、莪术、三棱、党参、白术、茯苓、生姜、白芍、苦参、附子、白花蛇舌草	E	-	结合化疗治疗晚期卵巢癌患者能提高免疫功能、降低血清肿瘤标志物水平、减少化疗不良反应临床效果显著。
复方茯苓颗粒 ^[11] Compound Fuling Granule	乌头、狼尾草、茯苓、金雀花、赤芍	B + F (a + b)	明显抑制了肿瘤异种移植在体内的生长。	通过诱导癌细胞线粒体断裂、线粒体膜电位降低和细胞色素 c 释放，从而抑制细胞的增殖和转移。

注：A. HO-8910 细胞株；B. SKOV3 细胞株；C. ID-8 细胞株；D. NUTU-19 细胞株；E. 卵巢癌患者；F. HEY-T30 细胞株 (a. 体内实验；b. 体外实验)。
Note: A. HO-8910 cell line; B. SKOV3 cell line; C. ID-8 cell line; D. NUTU-19 cell line; E. Ovarian cancer patients (a. *in vivo* experiment; b. *in vitro* experiment).

1.2 植物类中药单体

随着人们对中药的需求，中药不只停留在传统的中药汤剂，而逐渐发展成中药单体。用于抗卵巢癌的植物类中药单体有多糖、黄酮类、生物碱、酚类、萜类、醌类、皂苷、酯类、挥发油、醚类等，具体参见表 2。

1.3 动物类中药

动物类中药记载历史悠久，最早出现在《神农

本草经》，其中记载了动物药 67 种，而后《本草纲目》又将动物药详细分为虫、鳞、介、禽、兽 5 部分，并增至 461 种^[48]。动物药中含有多种抗肿瘤活性物质，具有明显的灵动性和穿透力，可以有效搜剔脏腑经络之中的坚硬癌瘤，且对机体的毒副作用很小，因此动物药的功利可以说胜于植物药。动物类中药抗卵巢癌作用具体参见表 4。此外扶正培本类，如蛤蚧、海马、哈士蟆；活血化瘀、化痰散结类，如水蛭、

表 2 植物中药抗卵巢癌的作用及机制

Table 2 The anti-ovarian cancer effect and mechanism of plant traditional Chinese medicine

分类 Sort	来源 Source	有效成分 Active ingredient	模型 Cell mode	作用效果 Effect	作用机制 Mechanism
1. 多糖类 Polysaccharides	仙人掌 <i>Opuntia stricta</i> (Haw.) Haw. var. <i>dillenii</i> (Ker-Gawl.) Benson	仙人掌多糖 ^[12]	C(a)	卵巢癌大鼠癌组织细胞凋亡率上升, 细胞周期受到阻滞。	凋亡蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 及周期蛋白 PTEN、p-Akt、mTOR 表达受调控, 呈浓度依赖促进细胞凋亡。
	远志 <i>Polygon tenuifolia</i> Willd.	远志根水溶性多糖 ^[13]	B(b)	10、20、40 mg/kg 的抑瘤率分别为 26.30%、31.29% 和 50.31%。	下调荷瘤小鼠 EGFR、VEGF 和 CD34 的蛋白和 mRNA 表达水平, 抑制肿瘤生长。
	麦冬 <i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f.) Ker-Gawl.	麦冬多糖 ^[14]	A(b)	抑制卵巢癌细胞的增殖, 其 IC ₅₀ 为 35 μg/mL。	通过恢复 p53 和诱导线粒体凋亡, 诱导细胞凋亡。
2. 黄酮类 Flavonoids	甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	异甘草素 ^[15]	B(a + b)	-	通过抑制上皮间质转化抑制腹腔卵巢肿瘤的生长, 延长荷瘤小鼠的存活时间。
	梗树 <i>Amacardium occidentale</i> L.	柚皮素 ^[16]	B(b)	低中高剂量组在 72 h 细胞抑制率显著升高。	通过抑制 EMT 及 PI3K/AKT/NF-κB 通路, 从而抑制细胞增殖和侵袭能力, 促进细胞凋亡。
3. 生物碱类 Alkaloids	芒果 <i>Mangifera indica</i> L.	芒果苷 ^[17]	A + B + E + G(b)	CaOV3、SKOV3、A2780、OVCAR3 的 IC ₅₀ 值分别为 38.14、57.67、31.67、24.13 μg/mL。	通过激活 caspases 活性促进 cytochrome C 的释放, 下调 Notch 的表达, 抑制细胞存活, 诱导细胞凋亡。
	淫羊藿 <i>Epimedium brevicornu</i> Maxim.	淫羊藿苷 ^[18]	L(b)	显著降低了 SKVCR 细胞的存活率, 淫羊藿苷的 IC ₅₀ 值为 60 μg/mL。	通过激活 AKT/mTOR 信号通路来抑制自噬, 从而提高 SKVCR 细胞的化疗敏感性。
	紫雀花 <i>Parocheilus communis</i> Buch.-Ham ex D. Don Prodr.	金雀异黄素 ^[19]	B + E(a + b)	实验组明显降低了异种移植物的大小和重量。	通过破坏 IL-8/STAT3 信号轴来抑制 THP-1 噬菌体的 M2 极化增强和细胞的凋亡。并协同抑制 OCSLCs/THP-1 巨噬细胞在裸鼠体内生长。
3. 生物碱类 Alkaloids	川橘 <i>Citrus nobilis</i> Lour.	川陈皮素 ^[20]	B + D + F + G(b)	-	通过提高 p53 和 p21 的表达, 诱导 G ₀ /G ₁ 细胞周期阻滞, 从而抑制耐药细胞的增殖。
	木犀草 <i>Reseda Odorata</i>	木犀草素 ^[21]	G(a + b)	低中高剂量组的细胞凋亡率分别为 3.41%、5.48% 和 24.75%。	通过降低 Bcl-2 的表达, 促进顺铂诱导卵巢癌 CAOV3/DDP 细胞凋亡。
	草豆蔻 <i>Alpinia katsumadai</i> Hayat	豆蔻明 ^[22]	B(b)	以剂量和时间依赖性的方式显著抑制 SKOV3 细胞的乳酸分泌。	通过抑制细胞中 mTOR 的活性而抑制糖酵解, 诱导细胞自噬。
3. 生物碱类 Alkaloids	龙葵 <i>Solanum nigrum</i> L.	龙葵碱 ^[23]	B(b)	低中高剂量组的细胞凋亡率在 15.93% ± 9.56% 到 72.43% ± 21.09% 之间。	通过调控 p-AKT、Cleaved caspase-3 和 p-53 蛋白表达, 呈浓度依赖抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡。

续表2(Continued Tab. 2)

分类 Sort	来源 Source	有效成分 Active ingredient	模型 Cell mode	作用效果 Effect	作用机制 Mechanism
	青藤 <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehd. et Wils.	盐酸青藤碱 ^[24]	A + B + E + G + K(b)	其 IC ₅₀ 值为 7.5 μg/mL。	通过阻碍 HOST2 的表达来诱导 G ₀ /G ₁ 细胞周期阻滞, 抑制细胞活力, 诱导细胞凋亡。
	博落回 <i>Macleaya cordata</i> (Willd.) R. Br.	血根碱 ^[25]	A + B + E + F + G(b)	对 SKOV3 细胞具有明显的抑制细胞活力、迁移、侵袭和促进细胞凋亡的作用。	调节 CASC2-EIF4A3 轴和/or 抑制 NF-κB 信号或 PI3K/AKT/mTOR 途径发挥抗肿瘤作用。
	黄连 <i>Coptis chinensis</i> Franch.	黄连素 ^[26]	B(b)	作用时间为 12、24 和 48 h 的 IC ₅₀ 值为 764.7 ± 0.3、231.6 ± 0.1、96.2 ± 0.1 μmol/L。	通过调节细胞自噬促进细胞内质网应激。
	九里香 <i>Murraya exotica</i> L.	吉九里香碱 ^[27]	B + E + G + H + I + J(b)	对 SKOV3 细胞的 IC ₅₀ 为 15 μM, SV40 细胞为 120 μM。	通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 和 Wnt/β-catenin 信号通路诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。
4. 酚类 Phenols	姜黄 <i>Curcuma longa</i> L.	姜黄素 ^[28]	A + B + F (b)	对 SKOV-3、A2780、HO-8910 细胞株 24、48,72 h 的 IC ₅₀ 值分别为 41.05、31.84、30.29 μM; 18.37、13.26、13.83 μM; 18.93、14.46、13.92 μM。	通过抑制 AKT/mTOR/p70S6K 通路诱导人卵巢癌细胞保护性自噬。
	毛叶藜芦 <i>Veratrum grandiflorum</i>	白藜芦醇 ^[29]	A + B(b)	A2780 和 SKOV3 细胞的 IC ₅₀ 值分别为 196.01 ± 33.09 和 56.99 ± 26.91 μM。	增加 AMPK 和 Caspase 3 的活化, 降低 AMPK 下游激酶 mTOR 的表达, 同时抑制糖酵解, 诱导细胞凋亡。
	牡丹 <i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.	丹皮酚 ^[30]	A + B(b)	A2780 和 SKOV3 细胞的 IC ₅₀ 约为 1.2 mm。	通过抑制细胞 Akt/mTOR 途径诱导细胞保护性自噬。
	紫檀 <i>Pterocarpus indicus</i> Willd.	紫檀芪 ^[31]	B + G(b)	以剂量依赖的方式显著降低细胞活力, IC ₅₀ 值在 75 ~ 161 μm 之间。	通过抑制 STAT3 的磷酸化, 以及调节细胞周期和凋亡的 STAT3 下游基因来促进细胞凋亡。
	大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.	大黄酚 ^[32]	D + E(b)	100 μM 大黄酚对 ES2 和 OVCAR3 细胞的增殖抑制作用分别为 52% 和 55%。	通过线粒体钙超载和 MAPK 活化抑制了细胞的侵袭性。
	姜 <i>Zingiber officinale</i> Rosc.	6-姜烯酚 ^[33]	A(b)	作用 24 h 后, IC ₅₀ 值为 30 μg/mL, 而作用 48 h 后 IC ₅₀ 值为 25 μg/mL。	通过抑制细胞 PCNA、cyclin-D1、Bcl-2 的过度表达和 Bax、caspase-9、3 的表达而抑制 STAT3 的转移, 抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡。
5. 薯类 Terpenoids	川楝 <i>Melia toosendan</i> Sieb. et Zucc.	川楝素 ^[34]	D + G(b)	CAOV-3 和 ES-2 细胞在 72 h 的 IC ₅₀ 值为 489、423 nmol/L。	通过上调 Fas、FasL 蛋白的表达, 激活 Caspase-3 和 Caspase-8 来诱导细胞凋亡。
	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. f.	雷公藤红素 ^[35]	A + B + E(b)	对 A2780、OVCAR3 和 SKOV3 细胞的增殖抑制作用呈剂量依赖性和时间依赖性。	通过抑制癌细胞中 Pin1 的表达, 抑制癌细胞的增殖和迁移, 诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡。
	芍药 <i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	芍药苷 ^[36]	F(b)	低中高剂量组的细胞凋亡率在 14.53% ± 4.51% 到 44.23% ± 5.79% 之间。	通过 NF-κB 信号通路以上调凋亡蛋白 caspase-3 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 诱导细胞凋亡。

续表2(Continued Tab. 2)

分类 Sort	来源 Source	有效成分 Active ingredient	模型 Cell mode	作用效果 Effect	作用机制 Mechanism
	桧木 <i>Cypress.</i>	桧木醇 ^[37]	B(b)	随着用药剂量升高细胞凋亡率逐渐升高。	通过激活 mTOR 信号通路,抑制细胞自噬,从而抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡。
	地黄 <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.	梓醇 ^[38]	E(b)	100 μg/mL 的梓醇对卵巢癌细胞的细胞活性的抑制作用最佳。	通过促进 miR-200 表达、抑制 MMP-2 蛋白信号通路表达,抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。
	齐墩果 <i>Olea europaea</i> L.	齐墩果酸 ^[39]	B(b)	浓度为 20 μmol/L、作用 24h 时, SKOV3 细胞的存活率为 79.06% ± 3.24%。	通过调控 NF-κB/PRL-3 通路相关因子的表达,抑制炎症反应和上皮间质转化而抑制细胞增殖、侵袭、转移。
6. 酚类 Quinones	大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.	大黄素 ^[40]	A(b)	-	通过促进 FOXD3 的表达,并依次激活 miR-199a, 进而抑制 TGF-β2 的表达,从而降低细胞的存活率和集落形成。
	新疆紫草 <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst.	紫草素 ^[41]	A + B(b)	SKOV3 和 A2780 细胞 IC ₅₀ 值分别为 6.25, 10.0 μmol/L。	通过诱导细胞产生大量的活性氧和上调 RIP1 和 RIP3 蛋白的表达,进而激活坏死性凋亡。
7. 皂苷类 Saponins	薯蓣 <i>Dioscorea opposita</i> Thunb.	原薯蓣皂苷 ^[42]	B(b)	-	通过激活 JNK/P38 MAPK 信号通路降低细胞生存及运动能力。
	柴胡 <i>Bupleurum chinense</i> DC.	柴胡皂苷 ^[43]	B(b)	低剂量组细胞凋亡率 5.21% ± 0.31%, 高剂量组细胞凋亡率 29.74% ± 3.21%。	通过增强细胞自噬强度,导致细胞凋亡,从而达到抑制细胞生长的作用。
8. 酯类 Esters	黄花蒿 <i>Artemisia annua</i> L.	青蒿琥酯 ^[44]	B(b)	100 μg/mL ART 组的细胞侵袭数目为 47.61 ± 8.83。	呈剂量依赖性降低细胞侵袭力、抑制蛋白酶表达、调节 Th1/Th2 细胞因子分泌,因而具有抗癌活性。
	白术 <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	白术内酯 I ^[45]	B + E(b)	随着浓度与作用时间增加,增殖抑制作用增强。	通过 PI3K/AKT 途径下调细胞 CDK1 的表达,从而使细胞阻滞于 G ₂ /M 期,进而抑制细胞增殖。
9. 挥发油类 Volatile oils	蓬莪术 <i>Curcuma phaeocaulis</i> Val.	莪术油 ^[46]	F(a)	给药后的抑瘤率为 20.50%, 联合顺铂给药后的抑瘤率达 55.06%。	通过调节肿瘤生长因子 NM23、TNF-α、VEGF、NF-KBp65、PCNA 及免疫相关因子 IL-2、IFN-γ 的表达,抑制肿瘤生长。
10. 醇类 Ethers	大蒜 <i>Allium sativum</i> L.	大蒜素 ^[47]	B(b)	随着给药时间的延长和剂量的增加,细胞存活率明显降低。	通过调控 VEGF/PI3K/AKt 促进细胞凋亡,具有时间剂量反应关系。

注:A. A2780 细胞株; B. SKOV3 细胞株; C. NUTU-19 细胞株; D. ES-2 细胞株; E. OVCAR-3 细胞株; F. HO-8910 细胞株; G. CaOV3 细胞株; H. PA-1 细胞株; I. SW-626 细胞株; J. TOV-112D 细胞株; K. Hey 细胞株; L. SKVCR 细胞株(a. 体内实验;b. 体外实验)。

Note: A. A2780 cell line; B. SKOV3 cell line; C. NUTU-19 cell line; D. ES-2 cell line; E. OVCAR-3 cell line; F. HO-8910 cell line; G. CAOV3 cell line; H. PA-1 cell line; I. SW-626 cell line; J. TOV-112D cell line; K. Hey cell line; L. SKVCR cell line (a. *in vivo* experiment; b. *in vitro* experiment).

土鳖虫、鼠妇虫、守宫;通络攻坚类,如地龙、土鳖虫、鼠妇虫、蜣螂;以毒攻毒类,如全蝎、蜈蚣等对卵巢癌也有良好的抑制作用^[49]。

1.4 矿物类中药

矿物类中药在现代医学实验中用于研究抗肿瘤的甚少,而三氧化二砷和雄黄抗肿瘤的研究及成果

极为可喜。三氧化二砷(arsenic trioxide, As₂O₃)是中药砒霜的主要成分,研究发现 2 μmol/L As₂O₃ 对 SKOV3 细胞迁移和侵袭的抑制率可达到 40%,其 As₂O₃ 通过抑制 ROCK1、ROCK2 以及 MMP-9 的表达,从而抑制人卵巢癌细胞 SKOV3 的迁移、侵袭能力^[54]。中药雄黄(realgar, As₄S₄)是一种含砷的矿

表 4 动物药抗卵巢癌作用及机制

Table 4 The anti-ovarian cancer effect and mechanism of animal traditional Chinese medicine

来源 Source	有效成分 Active ingredient	模型 Model	作用效果 Effect	作用机制 Mechanism
尖吻蝮 <i>Deinagkistrodon</i>	尖吻蝮蛇毒 ^[50]	A(b)	当用 3.125 μg/mL 的蛇毒处理细胞时, 细胞粘附率 78.26%, 用 25 μg/mL 时, 细胞粘附率低于 10%。	影响细胞的形态学结构, 抑制细胞的增殖活力及粘附能力。
东亚钳蝎 <i>Buthus martensi Karsch</i>	蝎毒多肽 ^[51]	B(a)	低剂量组抑瘤率为 31.5%, 高剂量组抑瘤率 50.8%。	通过抑制肿瘤微环境中 PI3K、p-Akt 的表达, 上调 PTEN 的表达, 从而抑制肿瘤的生长。
南方大斑蝥 <i>Mylabris phalerata Pal-las</i>	去甲斑蝥素 ^[52]	B(b)	IC ₅₀ 值为 51.6 μmol/L。	通过升高活性氧的水平介导 SKOV3 细胞凋亡和 G ₂ /M 期周期阻滞。
中华大蟾蜍 <i>Bufo bufo gargarizans Cantor</i>	蟾皮 ^[53]	B(a+b)	酯蟾毒配基 IC ₅₀ 值为 48.62 μM, 蟾毒它灵 IC ₅₀ 值为 86.86 μM。	通过 PI3K/AKT/CREB 通路, 上调 Caspase3 水平, 促进卵巢癌细胞凋亡。

注: A. A2780 细胞株; B. SKOV3 细胞株 (a. 体内实验; b. 体外实验)。

Note: A. A2780 cell line; B. SKOV3 cell line (a. *in vivo* experiment; b. *in vitro* experiment).

物药, 用 25、50 mg/L 纳米雄黄混悬液处理 SKOV3 细胞 48 h 后细胞凋亡率分别为 14.62% ± 0.96%、25.83% ± 1.42%, 其通过下调 Bcl-2 表达及上调 Bax 表达, 从而抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的生长、增殖, 并伴有明显的诱导凋亡作用^[55]。

2 中药抗卵巢癌的作用机制

卵巢癌是一种多基因、多环节共同作用的疾病,

其发生涉及染色体的变异、癌基因的突变、抑癌基因的失活、凋亡基因的抑制等多种基因的变化。中药治疗是通过改变肿瘤细胞的生理环境、诱导肿瘤细胞分化、调节肿瘤基因的表达、增强机体自身的免疫力等方式达到抗肿瘤作用^[56]。其具体机制网络图如图 1。

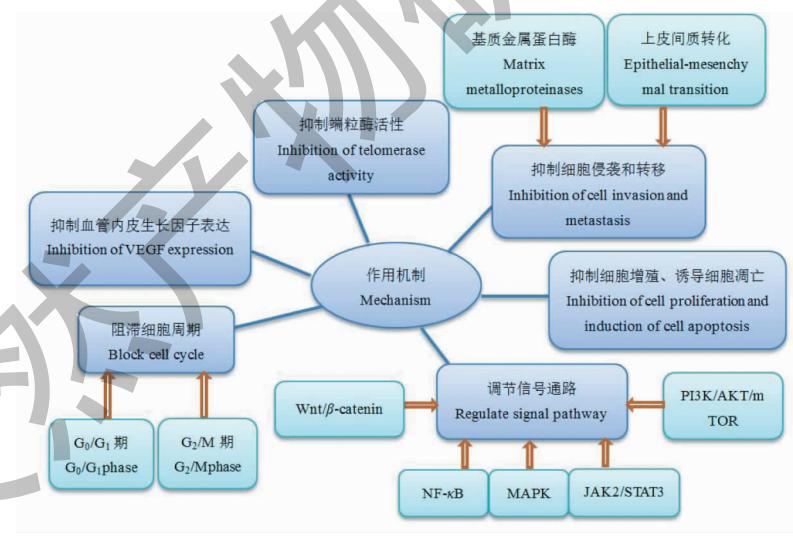


图 1 中药抗卵巢癌的作用机制网络图

Fig. 1 Network diagram of action mechanism of traditional Chinese medicine anti-ovarian cancer

2.1 抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 包括死亡受体通路的外源性细胞凋亡、线粒体凋亡和内质网压力介导的凋亡^[57]。研究发现, 白花地胆草^[58] (*Elephantopus mollis* H. B. K.) 醇提的活性单体 EM-12 作用于卵巢癌

2774C-10 细胞后, 当 EM-12 浓度达到 1 μmol/L 时, 细胞增殖能力可完全被抑制, 其结果表明 EM-12 诱导 2774C-10 细胞发生 G₁/S 期阻滞, 并通过死亡受体通路诱导细胞凋亡。人参皂甙^[59] 可抑制 SKOV3 细胞中抑凋亡基因 Bcl-2、Bcl-xL 表达, 促进促凋亡蛋

白 Bid 表达,最终使癌细胞通过线粒体介导的内源性途径凋亡。此外,丹皮酚^[60]通过调节线粒体相关通路 cleaved Caspase-9、AIF、Bax、Bcl-2、Cyto-c 的表达,促进卵巢癌 SKOV3 细胞通过内质网应激和线粒体损伤的途径凋亡。

2.2 抑制细胞侵袭和转移的能力

肿瘤细胞发生侵袭和转移是肿瘤恶化的原因之一。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一种能降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的蛋白水解酶,它调控着卵巢癌细胞的侵袭和转移^[61]。研究表明,大黄酸 (rhein)^[62]通过抑制 A2780、OV2008 细胞中 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的表达,提示 Rhein 可能通过下调 MMPs 的表达抑制细胞的增殖、迁移和侵袭。黄芪甲苷 (astragaloside IV)^[63]作用卵巢癌 SKOV3 细胞后,通过下调 MMP-2、MMP-9 蛋白的表达,呈时间剂量依赖性抑制细胞迁移、侵袭能力。

此外,上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也在肿瘤转移过程中起着重要作用。胡桃醌 (juglon)^[64]通过抑制 NF- κ B/Snail 信号通路的表达,从而抑制卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT 的发生,进而抑制卵巢癌细胞侵袭。白花丹素 (plumbagin, PB)^[65]是白花丹的根部提取物,研究发现 PB 低、中、高剂量组的细胞凋亡率分别为 $12.25\% \pm 0.28\%$ 、 $18.74\% \pm 0.34\%$ 和 $26.18\% \pm 0.38\%$,通过作用于 TGF- β 1/Smads 信号通路而抑制 EMT,进而抑制 SKOV3 细胞的侵袭和迁移能力。

2.3 调控肿瘤细胞自噬

细胞自噬是机体调节和维持内环境稳态的重要方式,在肿瘤治疗中发挥重要作用。丹皮酚^[30]是从牡丹皮 (*Paeonia suffruticosa* Andr.) 的根皮中提取的酚酸类化合物,作用于卵巢癌 A2780 和 SKOV3 细胞 24 h 后其 IC₅₀ 值能达到 1.2 mM,结果表明,丹皮酚能有效抑制了细胞增殖,且诱导细胞自噬,其机制可能是通过抑制细胞 Akt/mTOR 途径诱导细胞保护性自噬。丹参酮 I^[66] (tanshinone I, Tan-I) 在 2.4、4.8 和 9.6 μ g/mL 时对卵巢癌细胞株 A2780 和 ID-8 的生长抑制率分别为 50% 左右,Tan-I 通过激活凋亡相关蛋白 Caspase-3,促进细胞凋亡,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号途径诱导自噬。

2.4 抑制血管内皮生长因子(VEGF)表达

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在生理和病理条件下均对血管的形成

起重要作用,以抗 VEGF 为靶点的抗血管生成治疗是许多恶性肿瘤的重要治疗策略^[67]。松果菊苷^[68] (echinacoside, ES)能够调控 COC1 细胞中 VEGF 的表达而抑制癌细胞转移,且通过诱导癌细胞凋亡抑制肿瘤生长,从而促进卵巢癌模型小鼠存活。

2.5 阻滞肿瘤细胞周期

研究发现,许多中药能够有效作用于细胞周期的某一个环节,使得细胞增殖周期受到阻碍,抑制肿瘤细胞无限增殖。五味子中的有效成分五味子甲素 (deoxyschizandrin)^[69] 对人卵巢癌细胞株 A2780、OVCAR3 和 SKOV3 具有显著的生长抑制作用,IC₅₀ 值分别为 27.81、70.34、67.99 μ M,其通过诱导卵巢癌细胞 G₀/G₁ 细胞周期阻滞和降低 TAMs 的原瘤表型而发挥抗癌作用。甲基赤芝萜酮^[70] (methyl lucidone, ML) 可诱导卵巢癌细胞发生显著的细胞形态学变化和凋亡,从而产生抗增殖作用 (OVCAR-8、SKOV-3 细胞的 IC₅₀ 值分别为 33.3~54.7 和 48.8~60.7 μ M),并通过激活内源性凋亡途径和抑制 PI3K/Akt 生存途径,导致细胞阻滞于 G₂/M 期和凋亡。

2.6 调节信号通路

2.6.1 Wnt / β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin)

Wnt 信号通路常存在于许多癌症中,目前发现该通路主要包括: Wnt/ β -catenin、Wnt/PCP、Wnt/Ca²⁺ 三条信号通路,其中最为经典且作用最为重要的通路是 Wnt/ β -catenin 信号通路^[71] (图 2)。研究发现,用杨梅叶片中的原花青素^[72] 处理 OVCAR-3 SP 细胞 24h 后,细胞活力从 $81.4\% \pm 2.0\%$ 下降到 $44.4\% \pm 0.7\%$,其 IC₅₀ 值约为 16.425 1 μ g/mL,结果表明,原花青素通过减少 β -catenin、cyclin D1 和 c-Myc 的表达来抑制 Wnt/ β -catenin 通路传导,从而抑制细胞的自我更新能力,还诱导细胞 G₁ 期阻滞。从红花分离的羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA)^[73] 作用卵巢癌 HO-8910PM 细胞 24 h 后 IC₅₀ 为 179.4 μ mol/L,研究表明,HSYA 可能通过减少 β -catenin 信号在细胞核内的聚集,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的转录活性,减少下游的癌基因 MMP-7、Survivin 的表达,进而抑制卵巢癌细胞的生长,促进其凋亡。

2.6.2 PI3K/AKT/mTOR

磷脂酰肌醇 3-激酶/丝-苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 通路在正常细胞和肿瘤细胞的增殖、生长和转移中都起着中枢调节的作用^[74]。葫芦素 A^[75]对卵巢 SKVO3 癌细

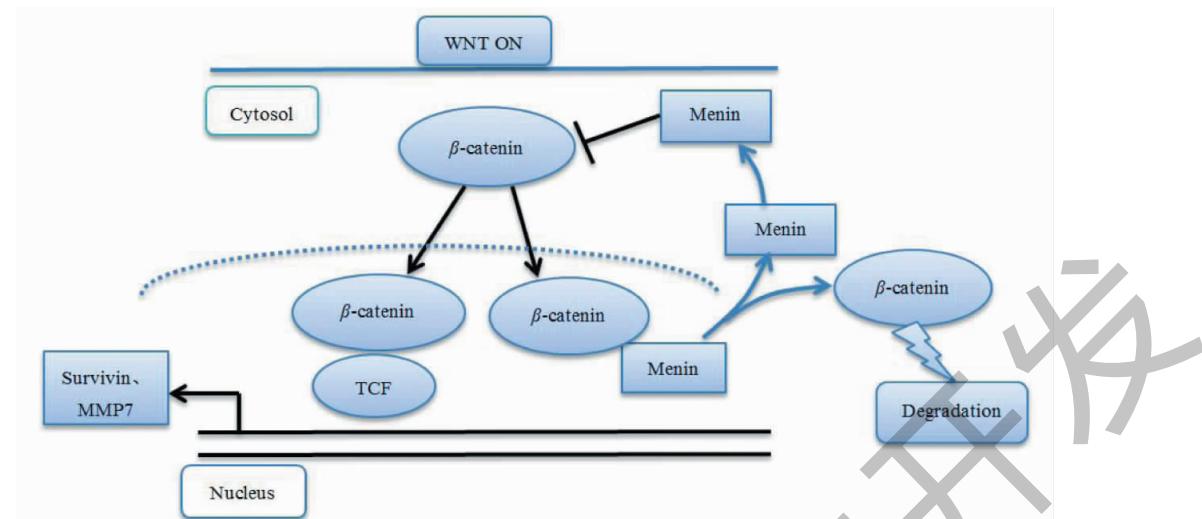


图 2 Wnt/β-catenin 信号通路
Fig. 2 Wnt/β-Catenin signal pathway

胞株的 IC_{50} 为 $40 \mu\text{M}$, 它引起细胞 DNA 损伤, 并促使 ROS 介导 MMP 的改变, 在 G_2/M 检查点触发细胞周期阻滞, 其机制可能是通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路,

而在卵巢癌的发生、发展和化疗耐药中起着重要作用。

2.6.3 抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活

核转录因子(NF- κ B)是在肿瘤的发展中至关重要的一个转录因子, 它参与细胞的许多生理功能, 包括细胞凋亡, 增殖, 侵袭和血管生成^[76]。研究发现, $0.25, 0.5 \mu\text{M}$ 雷公藤红素^[77]对细胞的抑制率分别为 $39.6\% \pm 5.2\%$ 、 $51.7\% \pm 3.5\%$, 其通过抑制 $I\kappa B\alpha$ 磷酸化, 阻止 $I\kappa B\alpha$ 降解和 p65 积累, 来阻断 NF- κ B 信号通路传导, 从而诱导 SKOV-3、OVCAR-3 细胞凋亡。桑色素^[78]通过抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 和炎性细胞因子 IL6/8 的表达, 使 OVCAR3 和 SKOV3 细胞的增殖和集落大小明显降低, 最终通过调节 NF- κ B 通路, 有效抑制卵巢癌的生长, 抑制炎症反应, 缩小肿瘤体积。

2.6.4 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)

MAPK 信号通路是参与细胞外刺激信号向细胞核传递信息的关键途径, 可调节肿瘤细胞生长、增殖和凋亡^[79]。龙胆苦苷^[80](GPS)通过激活 p38MAPK 信号通路, 上调凋亡蛋白 Bax、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 诱导 HO8910 细胞凋亡。

2.6.5 JAK2/STAT3

JAK2/STAT3 通路是多种信号因子在细胞内传

递信号的共同途径, 可干预细胞的增殖、分化和凋亡^[81]。复方丹参滴丸^[82]由丹参、三七、冰片组成, 对卵巢癌 NUTU-19 移植瘤的抑瘤率为 $33.28\% \pm 5.21\%$, 其通过降低肿瘤组织内 VEGF 水平, 从而下调下游信号通路 JAK2/STAT3 表达, 抑制肿瘤细胞的增长和迁徙, 诱导肿瘤细胞凋亡。

2.7 增强机体免疫功能

中药通过调节机体的免疫功能涉及免疫器官(脾、胸腺), 免疫细胞(T、B、Mφ、NK、CD4、CD8、巨噬细胞等)活性的变化, 免疫分子白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-10、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等方面^[83]。研究发现, 人参皂苷 Rg1^[84]低剂量组抑瘤率为 29.07%, 高剂量组抑瘤率为 34.11%, 顺铂组抑瘤率为 37.18%, 联合组抑瘤率为 65.85%, 其可通过促进肿瘤免疫细胞释放免疫效应因子 IL-2、INE- γ 、IL-12P40, 从而增强机体抗肿瘤的免疫能力。

2.8 逆转耐药性

化疗导致的肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)始终是临床肿瘤治疗难以逾越的障碍, 目前也无可用于临床的 MDR 逆转剂^[85]。研究发现, 用丹皮酚(paeonol, PL)^[85]作用 SKOV3 和 SKOV3/DDP 细胞 48 h 后, 其 IC_{50} 分别为 13.50 ± 0.45 、 $19.50 \pm 0.31 \mu\text{mol/L}$, PL 通过抑制 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)功能及 MDR1/P-gp 和异黏蛋白(metadherin, MTDH)表达, 诱导张力蛋白类似物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达, 从而对 SKOV3/DDP 细胞具有逆转耐药作用。

3 中药有效成分抗卵巢癌作用的“构-效”关联分析

以上通过对有抗卵巢癌活性的中药有效成分总结分析,发现其种类繁多,主要有糖类、黄酮类、生物碱、酚类、萜类、醌类、皂苷、酯类、挥发油、醚类等。对其化学结构进行初步分析,发现大多含有多元酚

或潜在多元酚结构、糖单元结构和含氮生物碱结构^[86,87]。异甘草素、柚皮素、芒果苷、金雀异黄素、木犀草素、豆蔻明、白藜芦醇、大黄酚、大黄素、紫草素等的结构式中带有邻、间、对位的多元酚结构,而川陈皮黄素、姜黄素、丹皮酚、紫檀芪、6-姜烯酚等结

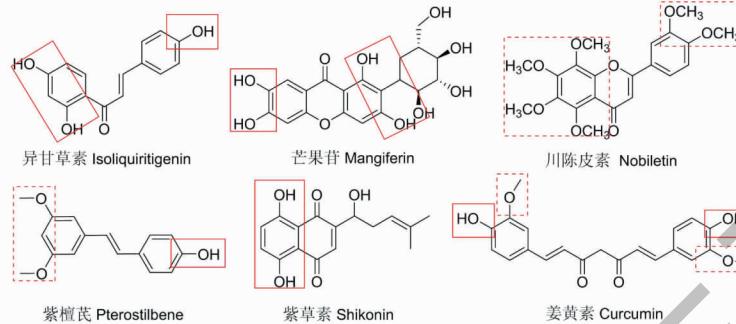


图 3 具有多元酚结构的中药有效成分

Fig. 3 Effective ingredients of traditional Chinese medicine with polyphenol structure

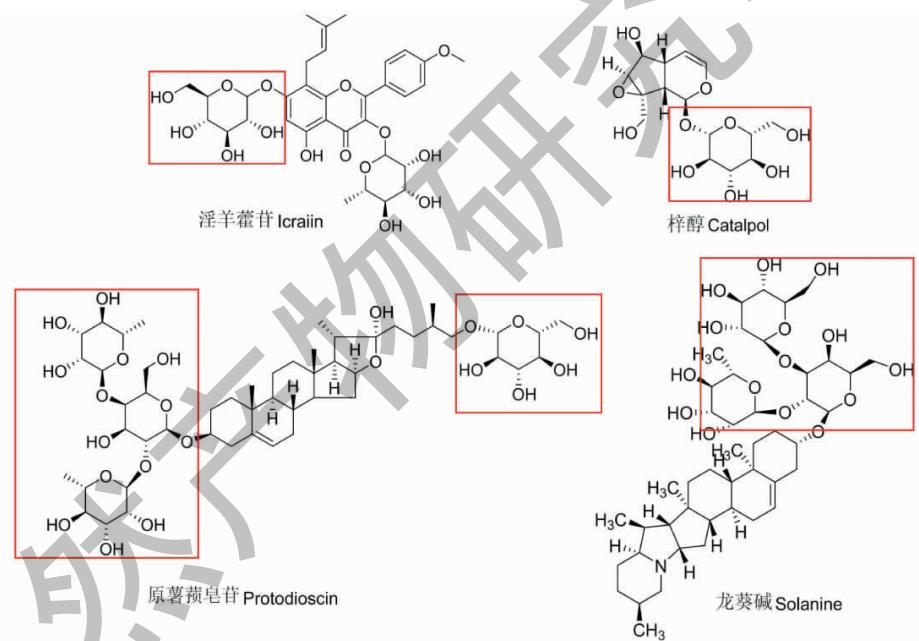


图 4 具有糖单元结构的中药有效成分

Fig. 4 Effective ingredients of traditional Chinese medicine with sugar unit structure



图 5 含氮的生物碱类中药有效成分

Fig. 5 Effective ingredients of alkaloid Chinese medicine containing nitrogen

构式中苯环连有甲氧基,可能会导致其发生水解反应而形成酚羟基,见图3。淫羊藿苷、龙葵碱、芍药苷、梓醇、原薯蓣皂苷的结构式中均具有糖单元的结构,见图4。龙葵碱、青藤碱、血根碱、黄连素、吉九里香碱都为含氮的生物碱类,见图5。其中淫羊藿苷是既含有多元酚或潜在多元酚结构又含有糖单元结构,青藤碱、黄连素是含有多元酚或潜在多元酚结构的生物碱类化合物,龙葵碱是含有糖单元结构的生物碱类化合物。但具有抗卵巢癌活性的中药有效成分是否与其结构具有相关性,如何相关仍需进一步研究探究。

4 总结与展望

卵巢癌是最致命的妇科肿瘤之一,属于中医“癥瘕”疾病范畴。中医认为气滞血瘀,肝经寒凝,痰湿蕴结,热毒内结,同时肾气亏虚,肝、脾、肾脏腑功能失调是卵巢癌的致病关键^[88]。中药可通过软坚散结、扶正固本、活血化瘀、清热解毒、补益补气等功效辅助治疗肿瘤,可帮助卵巢癌患者加快术后机体恢复、增强放化疗疗效、减少毒副作用、延长生存期、提高生活质量等。本文总结了大量中外文献发现中药复方药、植物药、动物药及矿物药可通过抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和迁移的能力、调控肿瘤细胞自噬、抑制VEGF表达、阻滞肿瘤细胞周期、调节信号通路、逆转耐药性、增强机体免疫功能等机制发挥抗卵巢癌作用。

可见中药在抗卵巢癌方面取得了可观的成果,但因中药有效成分和抗癌药理作用机制复杂,所以中药治疗卵巢癌的研究仍然存在以下几个问题:(1)许多中药有效提取物都表现出明显的抑制活性,但具体作用机制和化学成分尚未明确;(2)目前研究主要是通过体外细胞实验来验证单味药或有效成分的药理作用,缺少足够动物实验和临床试验证据;(3)当前关于中药有效成分抗卵巢癌的机制研究多为经典的信号通路,且对具体的信号传导途径及分子机制连贯性的研究甚少;(4)缺乏对中药有效成分的微观分析和作用规律的科学认识。故今后仍需对抗卵巢癌药物的抑癌活性及作用机制进行深入研究,以期对于抗卵巢癌新药研发提供理论依据,同时也为中药抗卵巢癌的临床应用提供参考。

参考文献

- Walsh CS. Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(1): 15-21.
- Ovarian cancer diagnosis and treatment specification(2018 edition)[J]. J Multidiscip Cancer Manage(Electron Version)(肿瘤综合治疗电子杂志), 2019, 5(2): 87-96.
- Zhao YL, et al. Research progress of anti-ovarian carcinoma effect of effective components in traditional Chinese medicine [J]. J Logistics Univ PAP: Med Sci(武警后勤学院学报:医学版), 2017, 26: 1005-1009.
- Zhu YZ, et al. Research progress in mechanism of anti-tumor effects of Chinese medicinal formula[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(16): 227-234.
- Xing L, et al. Anti-tumor effects and mechanism of Guizhi Fuling pill on rat ovarian cancer xenografts[J]. Med J West Chin(西部医学), 2020, 32: 515-519.
- Fu Y, et al. Effects of Lichong Shengsui decoction on cycle and apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells[J]. World Chin Med(世界中医药), 2019, 14: 1382-1387.
- Li YF, et al. Effect of Yiqi Huoxue Jiedu Decoction on proliferation of ovarian cancer ID-8 cells and angiogenesis[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(4): 154-159.
- Qiu WP, et al. Effect of Compound Daqiqi Decoction combined with cisplatin on epithelial ovarian cancer[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2018, 34(3): 146-150.
- Quan BB. Effects of Shenkui Decoction on lymphocyte, immunoglobulin and related inflammatory factor in ovarian cancer model rats[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2019, 11(24): 97-98.
- Fang Y, et al. Effects of Wenyang Yiqi Jianpi Decoction combined with chemotherapy on immune function and serum HE4 and CA125 levels in patients with advanced ovarian cancer[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2019, 34: 2819-2822.
- Ruan S, et al. Compound Fuling Granule suppresses ovarian cancer development and progression by disrupting mitochondrial function, galactose and fatty acid metabolism[J]. J Cancer, 2018, 9: 3382-3393.
- Yin Z, et al. Effect of *Opuntia dillenii* polysaccharide on apoptosis of ovarian cancer tissue in rats[J]. Mod Food Sci Technol(现代食品科技), 2019, 35(9): 81-86.
- Yao H, et al. A water-soluble polysaccharide from the roots of *Polygala tenuifolia* suppresses ovarian tumor growth and angiogenesis *in vivo*[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107: 713-718.
- Amini E, et al. The p53 modulated cytotoxicity of *Ophiocoma*

- scolopendrina polysaccharide against resistance ovarian cancer cells [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2019, 11: 208-214.
- 15 Chen C, et al. Isoliquiritigenin inhibits ovarian cancer metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Molecules*, 2019, 24: 3725-3738.
- 16 Qi BL, et al. Study on effects of naringenin on inhibiting proliferation and invasion of ovarian cancer cells and inducing apoptosis by PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2019, 24: 1234-1241.
- 17 Zou B, et al. Mangiferin induces apoptosis in human ovarian adenocarcinoma OVCAR3 cells via the regulation of Notch3 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38: 1431-1441.
- 18 Jiang 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: 1933-1942.
- 19 Ning Y, 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.
- 20 Jiang YP, et al. Nobiletin(NOB) suppresses autophagic degradation via over-expressing AKT pathway and enhances apoptosis in multidrug-resistant SKOV3/TAX ovarian cancer cells [J]. *Biomed Pharm*, 2018, 103: 29-37.
- 21 Wang H, et al. Luteolin sensitizes the antitumor effect of cisplatin in drug-resistant ovarian cancer via induction of apoptosis and inhibition of cell migration and invasion [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 93-105.
- 22 Shi D, et al. Glycolysis inhibition via mTOR suppression is a key step in cardamonin-induced autophagy in SKOV3 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 317.
- 23 Zhu JY, et al. *Solanum nigrum* inhibits proliferation and promote apoptosis of ovarian cancer cell sthrough regulates the expression of p-AKT, cleaved caspase-3 and p53 protein [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med(陕西中医)*, 2019, 40: 556-560.
- 24 Xu YT, et al. Sinomenine hydrochloride exerts antitumor outcome in ovarian cancer cells by inhibition of long non-coding RNA HOST2 expression [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47: 4131-4138.
- 25 Zhang S, et al. Sanguinarine inhibits epithelial ovarian cancer development via regulating long non-coding RNA CASC2-EIF4A3 axis and/or inhibiting NF- κ B signaling or PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Biomed Pharm*, 2018, 102: 302-308.
- 26 Li YS, et al. Effect of berberine on endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway in human ovarian cancer SKOV3 cells [J]. *Chin J Pathophys(中国病理生理杂志)*, 2019, 35: 1869-1873.
- 27 Xin Q, et al. Girinimbine inhibits the proliferation of human ovarian cancer cells *in vitro* via the Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Akt and the mammalian target of rapamycin (mTOR) and Wnt/ β -Catenin signaling pathways [J]. *Med Sci Monit: Int Med J Exp Clin Res*, 2018, 24: 5480-5487.
- 28 Liu LD, et al. Curcumin induces apoptotic cell death and protective autophagy by inhibiting AKT/mTOR/p70S6K pathway in human ovarian cancer cells [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299: 1627-1639.
- 29 Liu Y, et al. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 6162-6172.
- 30 Gao L, et al. Paeonol induces cytoprotective autophagy via blocking the Akt/mTOR pathway in ovarian cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 609.
- 31 Wen W, et al. Pterostilbene suppresses ovarian cancer growth via induction of apoptosis and blockade of cell cycle progression involving inhibition of the STAT3 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1983.
- 32 Lim W, et al. Chrysophanol induces cell death and inhibits invasiveness via mitochondrial calcium overload in ovarian cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 10216-10227.
- 33 Liang T, et al. 6-shogaol a active component from ginger inhibits cell proliferation and induces apoptosis through inhibition of STAT-3 translocation in ovarian cancer cell lines (A2780) [J]. *Biotechnol Bioproc E*, 2019, 24: 560-567.
- 34 Li YY, et al. Apoptosis of ovarian cancer cells induced by toosendanin through Fas/FasL signaling pathway [J]. *Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志)*, 2019, 39: 1089-1094.
- 35 Li X, et al. Celastrol strongly inhibits proliferation, migration and cancer stem cell properties through suppression of Pin1 in ovarian cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 146-156.
- 36 Gao TQ, et al. Effects of paeoniflorin on proliferation, apoptosis and migration of ovarian cancer cells HO8910 [J]. *J Pharm Res(药学研究)*, 2019, 38: 198-200.
- 37 Qu XL, et al. Hinokitiol induced apoptosis and inhibited autophagy of ovarian cancer cell SKOV3 via mTOR signaling pathway [J]. *Chin J Immunol(中国免疫学杂志)*, 2019, 35: 1717-1721.
- 38 Zhang Y, et al. Catalpol inhibited the proliferation and promoted the apoptosis of ovarian cancer cells by regulating the expression of miR-200 [J]. *Med J West China(西部医学)*,

- 2019,31(1):19-23.
- 39 Du GQ, et al. Study on the effects of oleanolic acid on the proliferation, invasion and metastasis of human ovarian cancer SKOV3 cells and its mechanism [J]. China Pharm (中国药房), 2020,31:1190-1197.
- 40 Song K, et al. Emodin inhibits TGF- β 2 by activating the FOXD3/miR199a axis in ovarian cancer cells *in vitro* [J]. Oncol Rep, 2018,39:2063-2070.
- 41 Feng W, et al. Effect and mechanism of shikonin-induced necrosis in ovarian cancer SKOV3 and A2780 cells [J]. Chin Pharm (中国药业), 2019,28(1):19-23.
- 42 Zhu LH, et al. Effect of protodioscin on cell proliferation, apoptosis and invasion of ovarian cancer cell SKOV3 through regulating JNK/P38 MAPK signal pathway [J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2019,35:1728-1734.
- 43 Liu L, et al. Study on the apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells induced by saikogenin [J]. Chin Med Herald (中国医药导报), 2017,14(2):25-28.
- 44 Chen LH, et al. Effects of artesunate on invasion, protease and Th1/Th2 cytokines expression in ovarian cancer cells [J]. J Clin Exp Med (临床和实验医学杂志), 2019,18:2626-2629.
- 45 Long FY, et al. Mechanisms and proliferation inhibitory effects of atractylolide I on SK-OV-3 and OVCAR-3 ovarian cancer cell [J]. J Reg Anat Oper Surg(局解手术学杂志), 2017,26(2):89-93.
- 46 Chen ZB, et al. Antitumor effect and synergistic effect with cisplatin of zedoray turmeric oil on nude mice bearing ovarian cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2019,36:1462-1467.
- 47 Huang HL, et al. Effects of allixin on the apoptosis of SKOV3 cells regulated by VEGF/PI3K/Akt [J]. Anat Res (解剖学研究), 2019,41:115-118.
- 48 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I (中华人民共和国药典:第一部) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015.
- 49 Yi Y, et al. Safety of animal traditional Chinese medicine (TCM) injections [J]. Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2018,43:4391-4396.
- 50 Xiong Y, et al. Inhibitory effect of deinagkistrodon acutus venom on human ovarian cancer cell line A2780 [J]. J Chongqing Norm Univ: Nat Sci(重庆师范大学学报:自然科学版), 2019,36(5):135-140.
- 51 Liu CH, et al. Study on inhibitory mechanism of polypeptide extract from scorpion venom on ovarian cancer [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015,46:1018-1022.
- 52 Dong X, et al. Norcantharidin induced apoptosis and G₂/M cell cycle arrest of SKOV3 cells through ROS [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2019,37:1995-1999.
- 53 Han P. Screening of anti-cancer ingredients of toad skin on ovarian cancer and the mechanisms study [D]. Shanghai: The Second Military Medical University (中国人民解放军海军军医大学), 2018.
- 54 Zhou P, et al. Effects of arsenic trioxide on migration and invasion of human ovarian cancer SKOV3 cells and study on related molecular mechanism [J]. Pharm Care Res (药学服务与研究), 2019,19(2):93-97.
- 55 Qin Y, et al. Realgar nanometer suspension inducing apoptosis of human ovarian cell line SKOV3 and its effect on expression of Bcl-2/Bax [J]. Guizhou Med J (贵州医药), 2017,41:905-908.
- 56 Li Y, et al. Research progress in anti-tumor mechanism of Chinese herbs extracts [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2017,35:2787-2790.
- 57 Choudhury AR, et al. Mitochondrial determinants of cancer health disparities [J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47: 125-146.
- 58 Huang X, et al. Molecular mechanism of inducing 2774-C10 cell apoptosis and G₁/S cell cycle arrest by ethanol extract from elephantopus mollis H. B. K [J]. Chin Biotechnol(中国生物工程杂志), 2018,38(4):17-23.
- 59 Liu JE, et al. Effect of ginsenoside compound K on proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells and its mechanism [J]. Int Med Health Guid News (国际医药卫生导报), 2019,25:1870-1875.
- 60 Liu Q, et al. Paeonol promotes apoptosis of ovarian cancer cells through endoplasmic reticulum stress and mitochondrial damage pathways [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med (广州中医药大学学报), 2020,37:1991-1998.
- 61 Li X, et al. Perfluorooctanoic acid stimulates ovarian cancer cell migration, invasion via ERK/NF- κ B/MMP-2/-9 pathway [J]. Toxicol lett, 2018,294(9):44-50.
- 62 Ren B, et al. Rhein inhibits the migration of ovarian cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinases [J]. Biol Pharm Bull, 2019,42:568-572.
- 63 Cheng Y, et al. Mechanism of astragaloside on proliferation, migration and invasion of ovarian cancer cell SKOV3 [J]. Chin J Clin Res (中国临床研究), 2020,33:743-748.
- 64 Ju XH, et al. Juglone inhibits epithelial mesenchymal transition of ovarian cancer cells by regulating NF- κ B/Snail [J]. J Jilin Med Univ(吉林医药学院学报), 2020,41:241-244.
- 65 Zeng H, et al. Effect of plumbagin on the invasion and migration of ovarian cancer cell SKOV3 by inhibiting epithelial-

- mesenchymal transition [J]. Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 2020, 36:301-304.
- 66 Zhou J, et al. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Cell Proliferat, 2020, 53(2):e12739.
- 67 Chen Y, et al. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer [J]. Cell mole biol lett, 2018, 23(1):2-14.
- 68 Zheng RM, et al. Echinacoside promotes the survival of nude mouse models of human ovarian cancer and inhibits the proliferation and metastasis of tumors [J]. J Med Mol Biol (医学分子生物学杂志), 2019, 16:157-162.
- 69 Lee K, et al. Deoxyschizandrin, isolated from *Schisandra* berries, induces cell cycle arrest in ovarian cancer cells and inhibits the protumoural activation of tumour-associated macrophages [J]. Nutrients, 2018, 10(1):91-106.
- 70 Yoon J, et al. Methyl lucidone induces apoptosis and G₂/M phase arrest via the PI3K/Akt/NF-κB pathway in ovarian cancer cells [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1):51-59.
- 71 Li B, et al. EZH2 impairs human dental pulp cell mineralization via the Wnt/β-Catenin pathway [J]. J Den Res, 2018, 97:571-579.
- 72 Zhang Y, et al. Dietary compound proanthocyanidins from Chinese bayberry (*Myrica rubra* Sieb. et Zucc.) leaves attenuate chemotherapy-resistant ovarian cancer stem cell traits via targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway and inducing G₁ cell cycle arrest [J]. Food Funct, 2018, 9:525-533.
- 73 Gong JM, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits ovarian cancer growth through Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. J Med Res (医学研究杂志), 2019, 48(10):131-134.
- 74 Ghoneim A, et al. PI3K-AKT-mTOR and NFκB pathways in ovarian cancer: implications for targeted therapeutics [J]. Cancers (Basel), 2019, 11:949-975.
- 75 Liu J, et al. Anticancer activity of cucurbitacin-A in ovarian cancer cell line SKOV3 involves cell cycle arrest, apoptosis and inhibition of mTOR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. J BUON, 2018, 23(1):124-128.
- 76 Harrington BS, et al. NF-κB signaling in ovarian cancer [J]. Cancers (Basel), 2019, 11:1182-1198.
- 77 Wang Z, et al. Celastrol inhibits migration and invasion through blocking the NF-κB pathway in ovarian cancer cells [J]. Exp Ther Med, 2017, 14:819-824.
- 78 Xu M, et al. Morin inhibits ovarian cancer growth through the inhibition of NF-κB signaling pathway [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19:2243-2250.
- 79 Liang WC, et al. The role of signal transduction pathway in the development of drug resistance in ovarian cancer [J]. Chin J Gerontol (中国老年学杂志), 2019, 39:2043-2047.
- 80 Gao TQ, et al. Effects of gentiopicroside on proliferation, apoptosis, and migration of ovarian cancer cells [J]. Shandong Med J (山东医药), 2019, 59(11):22-25.
- 81 Yoshikawa T, et al. JAK2/STAT3 pathway as a therapeutic target in ovarian cancers [J]. Oncol lett, 2018, 15:5772-5780.
- 82 Li H, et al. Mechanism of compound danshen dropping pills targeting JAK2/STAT3 pathway in inhibiting ovarian cancer rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2019, 37:2269-2271.
- 83 Zhu YZ, et al. Research progress in mechanism of anti-tumor effects of chinese medicinal formula [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2017, 23 (16): 227-234.
- 84 Wu WH. Immunomodulatory effects of ginsenoside Rg1 in nude mice with antitumor therapy [D]. Changchun:Jilin Univ (吉林大学), 2017.
- 85 Han L, et al. The mechanisms of paeonol reversing multidrug resistance in ovarian cancer SKOV3/DDP cells [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2018, 53:1511-1517.
- 86 Wang L, et al. Effective components of traditional Chinese medicine for regulating TGF-Beta1/Smads signaling pathway in hepatic fibrosis [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2019, 44:666-674.
- 87 Wu T, et al. Research progress on antitumor activity and structure-activity relationship of glycoalkaloids from *Solanaceae* plants [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32:2142-2147.
- 88 Xu L, et al. Dialectical thinking and medication experience of huangjinching treatment of ovarian cancer [J]. Beijing J Tradit Chin Med (北京中医药), 2018, 37:1149-1151.