

中药及天然产物抗子宫内膜癌作用及机制的研究进展

李璐^{1,2,3,4},周欣^{1,2,3,4},龚小见^{1,2,3,4},赵超^{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贵州师范大学 喀斯特山地生态环境保护与资源利用协同创新中心;

³贵州师范大学 贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室;⁴贵州师范大学 天然药物质量控制研究中心,贵阳 550001

摘要:子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是常见的女性生殖道三大恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率都呈逐年上升趋势。中药及天然产物作为一种多途径、多靶点、高效、毒副作用小的抗癌辅助药物,近几年被广泛应用于国内外的研究中。本文归纳总结了中药和天然产物干预 EC 的作用机制,包括调控多种信号通路,发挥抑制细胞增殖、阻断肿瘤扩散和转移、诱导细胞凋亡和调节细胞自噬等作用,以期为抗 EC 药物的研发与利用提供理论参考。

关键词:中药;天然产物;子宫内膜癌;作用机制

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)12-2146-11

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.12.019

Progress of research on the antiendometrial cancer effects and mechanisms of traditional Chinese medicine and natural product

LI Lu^{1,2,3,4}, ZHOU Xin^{1,2,3,4}, GONG Xiao-jian^{1,2,3,4}, ZHAO Chao^{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: Endometrial cancer (EC) is one of the three most common malignant tumors of the female reproductive tract, and its morbidity and mortality are increasing year by year. As a multi-pathway, multi-target, highly effective and low toxicity adjuvant drug against cancer, traditional Chinese medicine and natural products have been widely used in recent years in domestic and international research. This article summarizes the mechanism of action of Chinese herbal medicine and natural products in EC, including regulation of multiple signaling pathways, inhibition of cell proliferation, blocking tumor proliferation and metastasis, induction of apoptosis and regulation of cell autophagy, etc., in order to provide theoretical references for the development and utilization of anti-EC drugs.

Key words: traditional Chinese medicine; natural product; endometrial cancer; mechanism of action

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)又称子宫体癌,是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,通常在绝经后发病,主要症状表现为子宫异常出血,阴道异常排液,下腹疼痛或有肿块等^[1]。目前,EC的主要治疗方式是手术,对于中、高复发风险的患者,可选择化疗、放疗或其联合治疗。虽然这些传统的

治疗手段效果显著,但也会产生严重的副作用,如肝肾损害、胃肠道毒性、骨髓抑制、月经不调等^[2];此外,长期治疗也会出现化疗耐药,影响治疗进展。

已有研究证实,给予患者西医治疗同时,加以中药辅助干预,可以发挥明显的增效减毒作用,改善患者的生活质量^[3]。传统中药在辅助治疗 EC 方面已发挥了显著优势,继续发掘低毒、广谱的抗癌药物成为了抗肿瘤研究的重点,由于天然产物的资源丰富、药理作用多样等特点,近年被研究者们广泛研究。笔者通过查阅近五年来国内外关于中药和天然产物

收稿日期:2020-09-14

接受日期:2021-05-24

基金项目:贵州省高层次人才培育项目(黔科合人才(2015)4033)

*通信作者 Tel:86-851-86702710;E-mail:chaozhao@126.com

抗 EC 的体内外实验研究,归纳总结了其潜在的作用机制,以期中药和天然产物应用于 EC 的临床治疗提供参考。

1 中药抗 EC 的作用机制

古代中医典籍中“崩漏”“经断复来”“五色带下”“癥积”等论述与 EC 的临床症状相似^[4],林丽珠^[5]、蒋士卿^[6]和孙伟芬^[7]教授将 EC 病因病机归为“热、毒、痰、瘀、虚”,五脏多与肝、脾、肾密切相关,可采用活血化瘀、清热解毒、祛痰散结、扶正祛邪等功效为主的中药进行治疗,并在临床应用中富有成效。

中药活性成分丰富,复方中药配伍多样(见表 1),可通过多靶点治疗方式,发挥多方位全面的药效。中药及其制剂在 EC 治疗方面的独特优势,已被大量实验所证实。根据中医辨证论治理论,将其大致分为清热类、补虚类、化瘀类、止血类。

1.1 清热类

具有清热解毒作用的莲花汤是治疗 EC 的有效方,Bao 等^[8]发现莲花汤通过激活 AKT/mTOR 通路抑制细胞自噬,诱导细胞凋亡,进而抑制 HEC-1-A 细胞生长。六神丸具有清热解毒、消肿止痛等功效,Liu 等^[9]发现六神丸能诱导 DNA 损伤,抑制 JEC 细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡;并证明复方六神丸抗 EC 的作用强于单味药雄黄,提示了复方中药多成分、高疗效的特点。

1.2 补虚类

补肾养血方具有益气补肾的功效,Chen 等^[10]采用体内外实验研究,发现补肾养血方可有效治疗 EC,其作用机制是调节 PI3K/AKT 信号通路,抑制细胞增殖和迁移,加速细胞凋亡。具有补气升阳、益

卫固表等功效的黄芪被证明能有效抗 EC。Wang 等^[11]将黄芪注射液作用于 HEC-1-B 细胞后,能够显著降低 TGF- β 1 蛋白含量和 mRNA 表达水平,进而抑制细胞的增殖和侵袭能力。Ouyang 等^[12]用黄芪注射液干预 HEC-1-B 细胞后,与 Qiu 得到了相同的结果。

1.3 化瘀类

桂枝茯苓汤具有活血、化瘀、消癥之功,常用作妇科疾病治疗,He 等^[13]为考察桂枝茯苓汤的抑瘤疗效,建立了 HEC-1-B 人 EC 荷瘤裸鼠模型,研究发现桂枝茯苓汤能抑制肿瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡;并推断其抗 EC 的可能分子机制是调控 caspase-3 和 Bcl-2 的表达水平。莪术归肝、脾经,常用作治疗气滞血瘀所致的癥瘕积聚,莪术油注射液常用于肿瘤的治疗^[14]。Li 等^[15]证明,莪术油注射液可抑制 HEC-1-B 细胞增殖,通过下调 Bcl-2 蛋白的表达、上调 Caspase-3 和 Bax 蛋白的表达来诱导细胞凋亡。三七具有化瘀止血,活血定痛的功效。三七的主要有效成分三七总皂苷被 Tan 等^[16]证明能干扰 EC 细胞增殖、转移,促进细胞凋亡作用;其作用机制可能与下调 VEGF 水平,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活性有关。

1.4 止血类

地榆常为凉血止血之药,可治崩漏量多血红,临床上也用作子宫肌瘤、宫颈癌等妇科疾病的治疗。Liu 等^[17]采用地榆提取液干预 HEC-1-B 细胞后,观察到凋亡相关蛋白 Cleaved Caspase-3 和 Bax 表达水平上调,炎症因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的表达下调,结果表明地榆可以调节细胞中相关炎症因子和凋亡相关蛋白,抑制 EC 细胞生长。

表 1 抗 EC 的复方中药组成及干预的信号通路

Table 1 Composition of compound Chinese medicine against endometrial cancer and their signaling pathways of intervention

复方中药 Formula TCM	组成 Constituent	模型 Model	信号通路 Signaling pathway
莲花汤 ^[8] Lianhua Decoction	黄连、白花蛇舌草、半枝莲、生黄芪	A + B(W)	AKT/mTOR(+)
六神丸 ^[9] Liushen Pill	雄黄、牛黄、麝香、蟾酥珍珠、冰片	D(W)	-
补肾养血方 ^[10] Bushen Yangxue Prescription	淫羊藿、菟丝子、杜仲、山茱萸、熟地黄、丹参、枸杞、当归、芍药、川芎、甘草	A + E(N + W)	PI3K/AKT(-)
桂枝茯苓汤 ^[13] Guizhi Fuling Decoction	桂枝颗粒、茯苓颗粒、赤芍颗粒、丹皮颗粒、桃仁颗粒、甘草颗粒	C + E(N)	-

注:A. Ishikawa 细胞株;B. HEC-1-A 细胞株;C. HEC-1-B 细胞株;D. JEC 细胞株 E. 雌性裸鼠(BALB/c) (“模型”中 N 代表体内实验,W 代表体外实验)。

Note: A. Ishikawa cell line; B. HEC-1-A cell line; C. HEC-1-B cell line; D. JEC cell line; E. Female nude mice (BALB/c) (In "Model", N stands for *in vivo* experiments and W stands for *in vitro* experiments).

2 天然产物抗 EC 的作用机制

根据近 5 年文献报道, 抗 EC 的天然产物主要集中在植物药, 本文将其活性成分主要分为黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类、三萜类、醌类、苯丙素类、有机含硫化合物、甾类和其他类(见表 2), 并分类阐述了药理作用机制: 主要通过单一或者协同方式调控

NF- κ B、PI3K/AKT/mTOR、MAPK、JAK/STAT3、Wnt 等多种信号通路, 抑制或活化通路中相关因子的磷酸化, 干预与细胞增殖、转移、凋亡、自噬相关的蛋白或基因表达, 发挥抑制细胞增殖、阻断肿瘤扩散和转移、诱导细胞凋亡和调节细胞自噬等作用。

表 2 抗 EC 的天然产物及干预的信号通路

Table 2 Natural Products against endometrial cancer and their signaling pathways of intervention

类别 Sort	名称 Name	主要来源 Primary source	模型 Model	IC ₅₀	信号通路 Signaling pathway	
黄酮类 Flavonoids	异甘草素	甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch	A + K(N + W) [18]	25 μ M	MAPK/ERK(+)	
			A + F + G(N + W) [19]	-	TGF- β /Smad(-)	
	橙皮苷	柑橘 <i>Citrus reticulata</i> Blanco.	B(W) [20]	50 μ M	ER α 、MAPK、STAT、PI3K/AKT/mTOR(-)	
	桑黄素	姜黄 <i>Curcuma longa</i> L.	C(W) [21]	-	-	
多酚类 Polyphenols	山奈酚	山奈 <i>Kaempferia galanga</i> L.	D(W) [22]	10 μ M	PI3K/AKT/mTOR(-)	
	姜黄素	姜黄 <i>Curcuma longa</i> L.	E(W) [23]	-	-	
			E(W) [24]	-	NF- κ B(-)	
	生物碱 Alkaloids	白藜芦醇	虎杖 <i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.	E + F + L(W + N) [25]	5.9 μ M	-
				F(W) [26]	-	-
				E(W) [27]	-	MAPK/ERK(-)
F(W) [28]				20 μ M	MAPK/ERK(-)	
紫檀芪	檀香 <i>Santalum album</i> L.	A + B(W + N) [29]	72 ~ 78 μ M	STAT3、MAPK/ERK(-)		
苦参碱	苦参 <i>Sophora flavescens</i> Ait.	F(W) [30]	24 h; 44.655, 48 h; 20.664 μ g/mL	NF- κ B(-)		
氧化苦参碱		E(W) [31]	-	p38(-)		
千金藤素	千金藤 <i>Stephania elegans</i> Hook. f. et Thoms.	G(W) [32]	-	-		
小檗碱	黄连 <i>Coptis chinensis</i> Franch.	A(W) [33]	25 mg/L	-		
吴茱萸碱	吴茱萸 <i>Euodia rutaecarpa</i> (Juss.) Benth.	A(W) [35]	3.98 \pm 0.84 μ M	P38(+)		
α -茄碱	马铃薯 <i>Solanum tuberosum</i> L.	G(W) [36]	4.72 μ M	PI3K/AKT、ER α (-)		
α -卡茄碱			26.27 μ M			
萜类 Terpenoids	辣椒素	辣椒 <i>Capsicum annuum</i> L.	F(W) [37]	-	-	
	香叶醇	香叶天竺葵 <i>Pelargonium graveolens</i> L' Herit.	F(W) [38]	-	-	

续表 2 (Continued Tab. 2)

类别 Sort	名称 Name	主要来源 Primary source	模型 Model	IC ₅₀	信号通路 Signaling pathway
萜类 Terpenoids	芍药苷	芍药 <i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	G (W) [39]	-	MAPK、NF- κ B (+)
	异紫堇碱	红茂草 <i>Dicranostigma leptodum</i> (Maxim.) Fedde	E (W) [40]	24 h: 25.98, 48 h: 12.44、 72 h: 9.78 μ g/mL	PI3K/AKT/NF- κ B (-)
	Curcucione C	麻桐树 <i>Jatropha curcas</i> L.	A + F (W) [41]	-	ERK (+)
	土荆皮乙酸	金钱松 <i>Pseudolarix kaempferi</i> Gordon	F (W) [42]	19.332 μ mol/L	AKT/GSK-3 β 和 ERK1/2 (+)
	雷公藤甲素	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. f.	E + I (W + N) [43]	80 ng/mL	-
三萜类 Triterpenoids	冬凌草甲素	碎米槎 <i>Rabdosia rubescens</i> (Hemsl.) Hara	E (W) [45]	-	-
	竹节香附素	多被银莲花 <i>Anemone raddeana</i> Regel	E (W) [46]	-	JAK/STAT3 (-)
	齐墩果酸 3-乙酯	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	A (W) [47]	-	-
	桔梗皂苷 D	桔梗 <i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC.	W [48]	-	-
	人参皂苷 Rh ₂	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	A (W) [49]	-	-
太白楸木皂苷	太白楸木 <i>Aralia taibaiensis</i> Z. Z. Wang et H. C. Chen	E (W) [51]	-	-	
醌类 Quinones	大黄素	大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.	E + F (W) [52]	-	-
	胡桃醌	山核桃 <i>Carya cathayensis</i> Sarg.	F (W) [53]	20.81 μ M	-
	白花丹素	白花丹 <i>Plumbago zeylanica</i> L.	F (W) [54]	-	PI3K/AKT (-)
	紫草素	紫草 <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst.	A + F + G + H (W) [55]	4.81, 3.63、 8.96, 8.22 μ M	PI3K/AKT/mTOR (-)
	丹参酮 I	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.	G (W) [56]	-	PI3K/AKT/mTOR (-)
丹参酮 II A		F (W) [57]	-	ER α (-)	
苯丙素类 Phenylpropanoids	肉桂醛	肉桂 <i>Cinnamomum cassia</i> Presl.	A (W) [60]	20 μ M	JAK/STAT (-)
	牛蒡子苷元	牛蒡 <i>Arctium lappa</i> L.	F (W) [61]	-	-
	蛇床子素	肉桂 <i>Cinnamomum cassia</i> Presl.	F (W) [62]	-	-
有机含硫化物 Organosulfur compounds	蛇床子素	蛇床子 <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cuss.	E (W) [63]	50 μ mol/L	NF- κ B (-)
	大蒜素	大蒜 <i>Allium sativum</i> L.	F + H (W) [64]	-	-
			E + I (W + N) [65]	-	PI3K/AKT (-)
甾类 Steroids	豆甾醇	大豆 <i>Glycine max</i> (Linn.) Merr.	F + I (W + N) [66]	-	TLR4/MyD88 (-)
			F (W) [68]	-	Nrf2 (-)

续表 2(Continued Tab. 2)

类别 Sort	名称 Name	主要来源 Primary source	模型 Model	IC ₅₀	信号通路 Signaling pathway
甾类 Steroids	天冬氨酸 A	芦笋 <i>Asparagus officinalis</i> L.	F(W) [69]	9.34 μM	PI3K/AKT/mTOR(-)
	薯蓣皂苷	穿山龙 <i>Discorea nipponica</i> Makino	F(W) [70]	2.37 μM	
其他 Other	苦杏仁苷	山杏 <i>Prunus armeniaca</i> L. var. <i>ansu</i> Maxim.	E + G(W) [72]	39.14, 41.09 mg/L	PI3K/AKT/mTOR(-)
	山竹醇	印度藤黄 <i>Garcinia indica</i> (Thouars) Choisy	E + F(W) [73]	-	JNK/c-jun(+)
	灵芝醇提取物	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	A + C + H(W) [75]	0.26, 0.51, 0.75 mg/mL	AKT(-)
	稀莪醇提取物	稀莪 <i>Siegesbeckia orientalis</i> L.	A + G(W) [76]	-	ERK1/2, JNK1/2, AKT(-)

注:A. HEC-1-A 细胞株;B. ECC-1 细胞株;C. AN3-CA 细胞株;D. MFE-280 细胞株;E. HEC-1-B 细胞株;F. Ishikawa 细胞株;G. RL-95-2 细胞株;H. KLE 细胞株;I. 雌性裸鼠(BALB/c);J. CB-17 SCID 小鼠;K. 雌性裸鼠-Foxn1tm;L. 雌性 NOD-SCID 小鼠(“模型”中 N 代表体内实验, W 代表体外实验。“信号通路”中“+”代表激活,“-”代表抑制)。

Note: A. HEC-1-A cell line; B. ECC-1 cell line; C. AN3-CA cell line; D. MFE-280 cell line; E. HEC-1-B cell line; F. Ishikawa cell line; G. RL-95-2 cell line; H. KLE cell line; I. female nude mice (BALB/c); J. CB-17 SCID mice; K. Female Nude -Foxn1tm mice; L. Female NOD-SCID mice (In "Model", N stands for *in vivo* experiments and W stands for *in vitro* experiments. In "Signaling pathway", + means activation, - means inhibition).

2.1 黄酮类

2.1.1 查尔酮类

Wu 等^[18]利用体外和体内实验发现异甘草素可诱导 EC 细胞凋亡、自噬,抑制细胞生长;结果表明与激活 ERK 信号通路,诱导 G₂/M 期细胞阻滞,提高 Caspase-7、LC3-II、p53 蛋白的表达有关。Chen 等^[19]证明异甘草素通过抑制 TGF-β/Smad 信号通路,有效抑制子宫内癌细胞的迁移,减少 HEC-1A-Luc 裸鼠的肿瘤转移。

2.1.2 二氢黄酮类

橙皮苷能上调促凋亡基因 caspase-3、Bax、Bik 的表达,下调抗凋亡基因 Bcl-2 的含量,发挥抗增殖促凋亡作用;运用转录组测序方法,推测橙皮苷诱导细胞凋亡可能与抑制 ERα、MAPK/ERK、PI3K/AKT/mTOR 和 JAK/STAT 信号通路有关^[20]。

2.1.3 黄酮醇类

Chen 等^[21]用桑黄素干预 AN3-CA 细胞后,发现桑黄素可以降低细胞的侵袭能力,诱导细胞的凋亡;并推测其作用机制可能与抑制 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达有关。山奈酚可阻滞 MFE-280 细胞于 G₂/M 期,激活线粒体介导的细胞凋亡,抑制细胞迁移和细胞侵袭,其分子机制与抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路有关^[22]。

2.2 多酚类

Liu^[23]、Chen 等^[24]研究发现,姜黄素通过下调 MMP-2、MMP-9 和 CyclinD1 的表达,进而抑制 HEC-1-B 细胞的增殖、侵袭和转移。姜黄素能下调 Ish-

ikawa 和 HEC-1-B 细胞中 CXCR-4、SDF-1、MMP-2、MMP-9 的表达,发挥其抑制癌细胞迁移的作用^[25]。Jin 等^[26]证明姜黄素通过上调 cyclinD1 蛋白泛素化水平,诱导 cyclinD1 蛋白降解,进而介导 Ishikawa 细胞周期 G₁/S 期阻滞,并推断其分子机制可能和受到 CHIP 基因的直接或者间接调控有关。姜黄素还可下调 EMT 基因的表达,阻滞 ERK 信号转导通路,抑制 EMT 的发生和细胞的侵袭转移^[27]。

白藜芦醇可通过抑制 MAPK 和 ERK 的激活,发挥抑制细胞自噬,促进细胞凋亡的作用,并且白藜芦醇联合自噬抑制剂可以更有效地抑制 EC 细胞生长^[28]。Wen 等^[29]发现紫檀芪是一种很好的抗 EC 辅助药物,它能有效地协同醋酸甲地孕酮治疗 EC,上调细胞凋亡标志物 caspase-3 的裂解,下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,诱导细胞线粒体途径凋亡;下调细胞周期调节因子 cyclin D1、cyclin B1 和 Cdk4 的表达,抑制细胞增殖。其机制可能是通过减少 ER 的表达,抑制 STAT3 和 MAPK/ERK 信号通路,抑制癌细胞的生长和存活。

2.3 生物碱类

苦参碱阻滞细胞于 G₁ 期,抑制细胞增殖。下调 VEGF 的表达,抑制细胞转移^[30]。氧化苦参碱能通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达,进而抑制 HEC-1-B 细胞的侵袭和转移^[31]。千金藤素通过上调 miR-215 的表达,进而抑制 eIF4E 及其活性形式 p-eIF4E 的表达来实现促进 RL-952 细胞凋亡^[32]。小檗碱也可阻滞 HEC-1-A 细胞周期于 G₀/G₁ 期,抑制细胞迁

移与增殖,诱导细胞凋亡^[33]。此外,Wang等^[34]利用体内外实验证明了小檗碱主要通过上调 miR-101 以调控 COX-2 的转录,来抑制 EC 细胞的生长、侵袭和转移。吴茱萸碱通过增加 HEC-1-A 细胞内 ROS 水平,以及激活 p38 信号通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,增强细胞放射敏感性^[35]。 α -茄碱和 α -卡茄碱是茄科植物中常见的生物碱,其通过降低 AKT 和 ER α 的表达来抑制 RL95-2 细胞增殖^[36]。有研究表明,辣椒素可通过辣椒素受体 (TRPV1) 和非辣椒素受体两种途径发挥抗肿瘤作用。Ma 等^[37]研究发现,辣椒素可阻滞细胞周期于 S 期,抑制 Ishikawa 细胞增殖和诱导凋亡,这与 TRPV1 依赖性的 cleaved caspase-3 的表达升高和 Cdk2 的表达降低相关。

2.4 萜类

2.4.1 单萜类

香叶醇能显著增加 Ishikawa 细胞中 Bax、caspase-3、caspase-8、cyt C 和 Fas 基因表达,而降低 Bcl-2 的表达。Bax 和 Bcl-2 的免疫组化结果与 PCR 结果一致,证明香叶醇诱导 EC 细胞凋亡^[38]。芍药苷作用于 RL9-2 细胞后,增加了 p-p38 MAPK、p-ERK、p-JNK 和 p-p65 的含量,用 p38 MAPK 抑制剂和 NF- κ B 抑制剂干预后抑制了芍药苷的抗肿瘤作用;证明 PAE 通过激活 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路抑制 RL9-2 细胞增殖^[39]。异紫堇碱可下调 Bcl-2/Bax 含量,通过线粒体途径诱导细胞凋亡;下调 Cdk2 和 Cyclin E,阻滞细胞周期于 G₁ 期,下调 MMP-2、MMP-9,抑制细胞转移。其分子机制与抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 通路活性有关^[40]。

2.4.2 二萜类

An 等^[41]研究 curcusone C 对 Ishikawa 和 HEC-1-A 细胞的凋亡影响,结果表明,curcusone C 通过线粒体途径诱导细胞凋亡,与 cyt C 释放、caspase-3 和 caspase-9 活化、Bcl-xL/Bax 失调及凋亡抑制蛋白 (如 XIAP 和 Survivin) 的表达降低有关。土荆皮乙酸阻滞细胞周期于 G₂/M 期,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡;下调 MMP-9 和 VEGF 含量以及上调 E-cadherin 表达,抑制细胞的粘附、侵袭、迁移^[42]。Ni 等^[43]通过体外和小鼠异种移植模型实验,发现雷公藤甲素能抑制 HEC-1-B 细胞生长,阻滞细胞周期于 S 期和 G₂/M 期;下调 Bcl-2 和 VEGF 的表达,诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤血管生成。雷公藤甲素阻滞细胞周期于 S 期和 G₂/M 期,抑制细胞增殖;上调 LC3-II 基因表达,增强细胞自噬^[44]。冬凌草甲素可

通过下调 lncRNACCAT1 表达水平,来发挥抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭,促进子宫内腺癌 HEC-1-B 细胞凋亡的作用^[45]。

2.5 三萜类

2.5.1 三萜类

Chen 等^[46]发现,竹节香附素作用于 HEC-1-B 细胞 48 h 后,JAK 和 STAT3 基因表达量下降;推测竹节香附素通过抑制 JAK/STAT3 信号通路,抑制 HEC-1-B 细胞的侵袭和转移。齐墩果酸 3-乙酸酯改变了线粒体膜电位,降低了细胞内 ROS 生成,通过激活多种促凋亡细胞因子 PARP、Bcl-2、caspase-8、caspase-3 和 caspase-7,发挥线粒体途径的诱导 HEC-1-A 凋亡作用^[47]。

2.5.2 三萜皂苷

桔梗皂苷 D 通过下调 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达,上调 Cleaved-Caspase3、P53 蛋白表达,增加 KLF4 mRNA 与蛋白表达,抑制 EC 细胞的增殖,诱导其凋亡、侵袭和转移^[48]。Wang^[49]和 Kim 等^[50]研究人参皂苷 Rh₂ 对 HEC-1-A 和 Ishikawa 细胞的作用时发现,细胞中 PARP 和 Caspase-3 水平均升高,E-cadherin 的表达升高,EMT 相关蛋白水平下降,揭示了其诱导凋亡和侵袭转移的分子机制。太白橐木皂苷通过下调 sirtuin 1 表达,抑制 HEC-1-B 细胞迁移、侵袭^[51]。

2.6 醌类

2.6.1 蒽醌类

大黄素通过抑制 ROS 介导的耐药基因表达,增强顺铂对 EC 的化疗敏感性,发挥抑制增殖、生长和诱导凋亡作用^[52]。

2.6.2 萘醌类

胡桃醌处理 Ishikawa 细胞后,引起细胞 S 期阻滞进而抑制细胞增殖,与 p21 水平升高,CDK2、cdc25A、CHK1 和 cyclin A 水平下降有关;胡桃醌也可使 ROS 水平显著升高,Bcl-2 和 Bcl-xL 表达显著下调,Bax、Bad 和 cyt C 表达上调,证实线粒体途径参与了胡桃醌诱导的凋亡^[53]。白花丹素可显著抑制细胞增殖,通过上调 p53 和 p21 的表达,白花丹素可阻断 G₂/M 期细胞周期,下调细胞周期素依赖性激酶^[54]。

miR-106b 在多种癌症中均能发挥促癌作用,紫草素可通过下调 miR-106b 的表达,靶向促进抑癌基因 PTEN 的释放,进而负向调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制 EC 细胞增殖,促进其凋亡^[55]。紫

草素也可下调 ER α 、Cyclin D1、cMyc 蛋白表达,推测其通过抑制雌激素通路起到抑制 Ishikawa 细胞增殖的作用^[57]。紫草素亦能通过 bcl-2、bax 和 caspase 家族的调控发挥抗 Ishikawa、HEC-1-B 细胞凋亡作用^[58,59]。

2.6.3 菲醌类

丹参酮 I 可抑制 HEC-1-A 细胞的增殖,引起细胞中 ROS 水平的升高, MMP 水平的降低;其抗增殖诱导凋亡的机制可能与调节 JAK/STAT 信号通路蛋白的表达有关^[60]。丹参酮 II A 可以引起 Ishikawa 细胞发生 G₂/M 期阻滞,抑制其增殖,诱导其凋亡^[61]。

2.7 苯丙素类

2.7.1 木脂素类

Dong 等^[62]将肉桂醛作用于 Ishikawa 细胞 24h 后,发现肉桂醛可上调 p21 的表达,下调 CDK4、MMP2 与 MMP9 的表达;证明肉桂醛可以抑制 EC 增殖与侵袭,促进其凋亡。

2.7.2 木脂内酯类

牛蒡子苷元能显著下调 p65、p-I κ B α 蛋白表达,抑制 HEC-1-B 细胞增殖;其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路活化有关^[63]。

2.7.3 香豆素类

蛇床子素可通过上调 miR-424 来抑制 Ishikawa 和中 KLE 细胞中 CPEB2 的表达,从而抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡^[64]。

2.8 有机含硫化合物

Tang 等^[65]通过体内实验证明,大蒜素可通过抑制移植瘤组织 PI3K/AKT 通路信号转导,来抑制裸鼠移植瘤 (HEC-1-B) 生长。大蒜素可通过下调 TLR4、MyD88 mRNA 及蛋白的表达,抑制 EC 荷瘤小鼠肿瘤增长及促进细胞凋亡^[66]。Jia 等^[67]利用 Ishikawa 细胞体外模型,发现大蒜素可诱导细胞周期阻滞和凋亡,提高顺铂化疗敏感性。

2.9 甾类

豆甾醇增强了 EC 细胞对顺铂的敏感性,其机制是降低 Nrf2 蛋白水平^[68]。Zhang 等^[69]利用体外和体内实验,探究天冬氨酸 A 对 Ishikawa 细胞的抑制增殖、诱导凋亡机制,发现天冬氨酸 A 使细胞形态发生改变,细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期。此外,它还能通过线粒体途径诱导细胞凋亡,包括诱导 ROS 的产生, cyt C 的上调, $\Delta\psi_m$ 的降低, caspase 的活化。此外, Zhang 等^[70]还运用 miRNA-seq 和 mRNA-seq 整合分析,采取 qRT-PCR 和 Western blot 检测手段,

进一步证实天冬氨酸 A 可以通过 RAS/ERK/MAPK 途径抑制人 EC 细胞的迁移和侵袭。薯蓣皂苷通过上调 p16、p21、p27, 下调细胞周期蛋白 (Cyclin A/D/E) 和细胞周期素依赖性激酶 (Cdk 2/4/6), 抑制细胞增殖。通过调节 Bcl 家族蛋白、增加 ROS 水平、激活 caspase 9/3、降低线粒体膜通透性等途径促进细胞凋亡;此外,薯蓣皂苷也可激活与死亡受体介导的凋亡相关的标记基因和蛋白 (Fas、TNF-R1 和 Caspase 8) 发挥促凋亡作用^[71]。

2.10 其他

苦杏仁苷可抑制细胞侵袭迁移;上调促凋亡蛋白 Bax, 下调抑制凋亡蛋白 Bcl-2, 促进细胞凋亡^[72]。山竹醇是一种多聚异戊二烯基苯甲酮, 可从印度藤黄的干果皮中提取出来, Zhang 等^[73]发现山竹醇以剂量依赖性的方式抑制 Ishikawa 和 HEC-1B 细胞的增殖, 诱导细胞周期阻滞于 G₁ 期和 G₂/M 期, 降低 S 期和 DNA 合成。并通过 western blot 的方法检测周期相关蛋白, 推测其可能激活 EC 细胞的 JNK/c-jun 信号通路。灵芝是一种常见抗肿瘤植物^[74], 灵芝醇提取物阻滞细胞周期于 G₁/S 期, 抑制细胞增殖;通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[75]。豨莶醇提取物逆转上皮间充质转换 (EMT), 下调 MMP-9、MMP-2, 抑制细胞迁移和侵袭^[76]。

3 结论与展望

EC 是一种常见的妇科恶性肿瘤, 常见发病机制与无孕激素拮抗的雌激素长期作用有关。随着人们生活 and 饮食习惯的改变, EC 的发病率也在逐年上升, 高效低毒的中药和天然产物在抗癌方面的研究逐渐成为热点。EC 患者常见的中医病性证素以痰湿为主, 其次为湿热、气虚、阴虚和血瘀^[77]。临床实践表明, 一些清热、补虚、化瘀、止血类中药对治疗 EC 有一定效果, 且毒性较低。此外, 大量体内外实验证实了中药、植物药及其天然活性成分可通过调控多条信号通路发挥对 EC 的干预效果, 包括干扰细胞分裂周期、抑制雌激素, 来抑制 EC 细胞增殖;抑制肿瘤微血管新生、上皮间质转化和细胞侵袭, 提高细胞粘附能力, 发挥抑制 EC 细胞转移作用;通过线粒体和死亡受体途径抑制细胞凋亡;增强或减弱细胞自噬等 (见图 1)。

现阶段, 中药、天然产物抗 EC 作用机制的实验研究虽然较多, 但还需要从以下方面深入研究: ①部分研究只得出某中药、天然产物干预 EC 的效果, 如能够抑制细胞增殖、转移, 诱导细胞凋亡、自噬等, 今

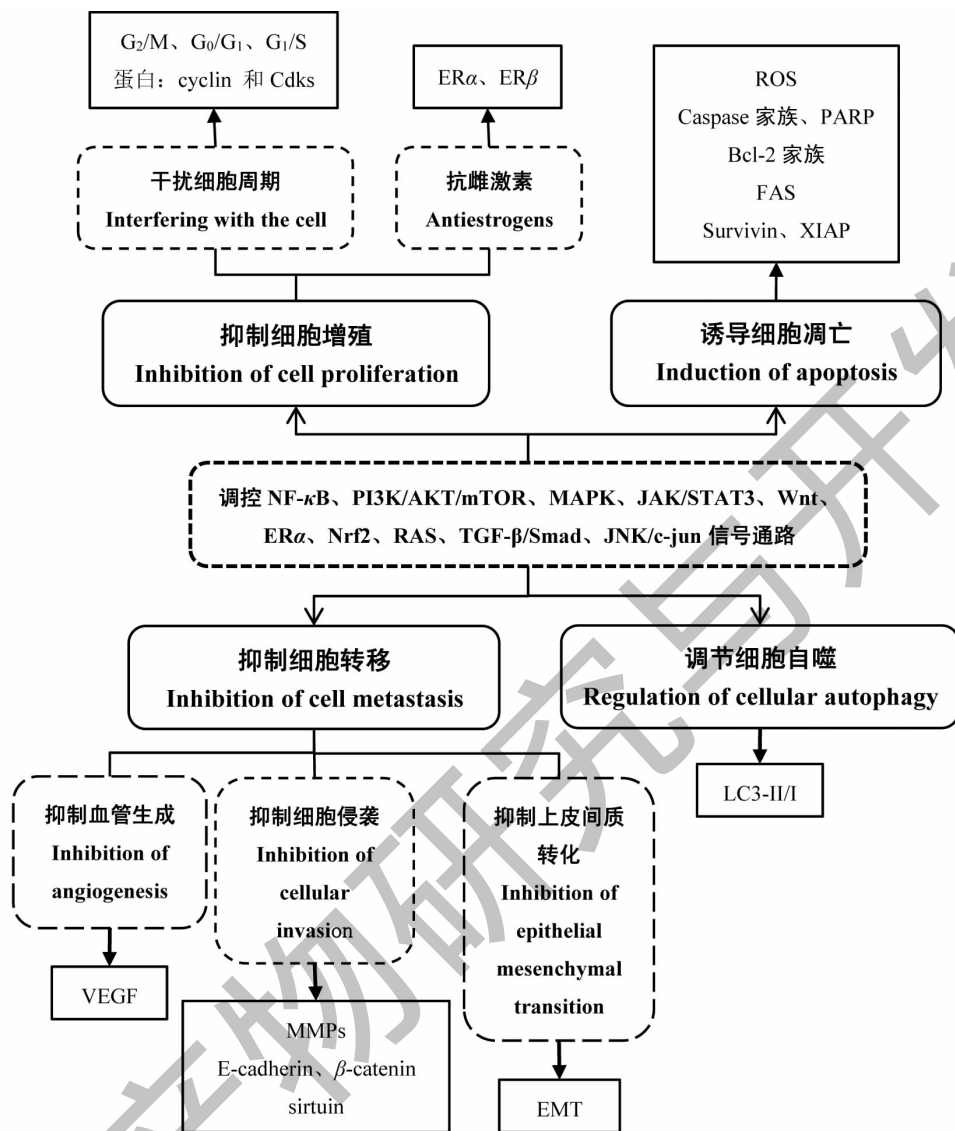


图1 中药及天然产物抗 EC 的作用及机制图

Fig. 1 Anti-endometrial cancer effects and mechanisms of Chinese medicine and natural products

后还需在已有研究基础上,从分子层面对其作用机制进行深入研究。②目前体内实验研究相对较少,应从体内或体内外结合两方面建立模型展开实验,提高临床研究参考价值。③有效干预 EC 的天然产物的来源主要集中在植物药,今后可以寻找如动物药、矿物药、海洋药物等其他天然产物,为药物研发及抗 EC 提供新方向。④同类天然产物的结构相似,应结合化学手段开展构效关系研究,力求明确其结构中的药效基团,为设计新衍生物、开发新药提供思路。⑤结合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等技术,运用多组学数据整合分析 EC 的发生、发展与治疗机制,寻找与 EC 相关的潜在生物标志物,探索新的治疗靶点。⑥通过结合中西医手段,

把研究侧重点放在开发综合癌症疗法上,充分发挥中药的低毒高效优势,以减轻常规化疗药物的毒副作用。

参考文献

- 1 Kim A, et al. Pelvic recurrence of stage 1a well-differentiated endometrial carcinoma after 13 years: a case report [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2016, 17(1): 51.
- 2 Gagnon V, et al. AKT and XIAP regulate the sensitivity of human uterine cancer cells to cisplatin, doxorubicin and taxol [J]. Apoptosis, 2008, 13: 259-271.
- 3 Ben-Arye E, et al. Integrative medicine for female patients with gynecologic cancer [J]. J Altern Complem Med, 2018,

- 24:881-889.
- 4 Li J, et al. Study of Chinese medical evidence of endometrial lesions[J]. J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2011, 17:300-301.
 - 5 Chen HR, et al. Clinical experiences of professor LIN Li-zhu in treating endometrial carcinoma by tonifying yin and promoting yang therapy[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2020, 26(8):82-83.
 - 6 Xia HM, et al. JIANG Shiqing's experience in treating endometrial cancer[J]. China's Naturopathy(中国民间疗法), 2020, 28(6):18-19.
 - 7 Zhang QY, et al. Professor SUN Weifen's clinical experience in the treatment of endometrial cancer[J]. Chin J Med Guide(中国医药导刊), 2020, 22:536-539.
 - 8 Bao XX, et al. Effect and mechanism of Qingrejiedu Lianhua soup extracted on autophagy of HEC-1A and Ishikawa cells in endometrial carcinoma[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol(中国妇产科临床杂志), 2018, 19:150-154.
 - 9 Liu ZY, et al. Mechanism of Liushenwan and realgar in inducing apoptosis and DNA damage in human endometrial cancer JEC cells[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2020, 26(14):99-104.
 - 10 Chen YQ, et al. Bu Shen Yang Xue prescription has treating effect on endometrial cancer through FSH/PI3K/AKT/Gankyrin/HIF- α /cyclinD 1 pathway in Ishikawa cells[J]. Evid-based Complt Alt, 2018:8412984.
 - 11 Wang JW, et al. Preliminary study on effect and mechanism of Huangqi Injection in treatment of endometrial carcinoma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2021, 39(7):212-216.
 - 12 Ouyang XM, et al. Effects of astragalus injection on the expression of β -catenin and E-cadherin in human endometrial carcinoma cells[J]. J Molec Imag(分子影像学杂志), 2016, 39:292-296.
 - 13 He FY, et al. Therapeutic effect and mechanism of Guizhi Fuling decoction on endometrial carcinoma[J]. Chin J Comparat Med(中国比较医学杂志), 2019, 29(3):43-47.
 - 14 Yin DC, et al. Research progress of anti-tumor effect of *Curcuma longa* oil[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2018, 24(3):62-63.
 - 15 Li WH, et al. The effects of zedoary turmeric oil on proliferation and apoptosis and expressions of Caspase-3 and Bax and Bcl-2 in HEC-1-B[J]. Henan Tradit Chin Med(河南中医), 2021, 41:384-387.
 - 16 Tan HW, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on proliferation, invasion, apoptosis of endometrial cancer cell lines Ishikawa and HEC-1A[J]. Chin Med Herald(中国医药导报), 2016, 13(14):13-16.
 - 17 Liu W, et al. Effect of elm on apoptosis and expression of inflammatory factors in endometrial cancer cells[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2019, 39:4547-4551.
 - 18 Wu CH, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice[J]. Oncotarget, 2016, 7:73432-73447.
 - 19 Chen HY, et al. Isoliquiritigenin reverses epithelial-mesenchymal transition through modulation of the TGF- β /Smad signaling pathway in endometrial cancer[J]. Cancers, 2021, 13(6):1236.
 - 20 Cincin Z B, et al. Hesperidin promotes programmed cell death by downregulation of nongenomic estrogen receptor signalling pathway in endometrial cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103:336-345.
 - 21 Chen LF, et al. Effects of Morin on apoptosis and invasion of AN3-CA Cells effects of Morin on apoptosis and invasion of AN3-CA cells[J]. Med Pharm J Chin PLA(解放军医药杂志), 2018, 30(11):20-23.
 - 22 Lei X, et al. Inhibition of endometrial carcinoma by Kaempferol is interceded through apoptosis induction, G₂/M phase cell cycle arrest, suppression of cell invasion and up-regulation of mTOR/PI3K signalling pathway[J]. J BUON, 2019, 24:1555-1561.
 - 23 Liu J, et al. Effect of curcumin on proliferation, invasion ability of endometrial cancer HEC-1-B cells and expression of related proteins[J]. J Ningxia Med Univ(宁夏医科大学学报), 2020, 42:602-605.
 - 24 Chen Q, et al. Effects of curcumin on invasion and metastasis of endometrial carcinoma HEC-1-B cells[J]. J Xi'an Jiaotong Univ; Med Sci(西南交通大学:医学版), 2016, 37(1):134-138.
 - 25 Sirohi VK, et al. Curcumin exhibits anti-tumor effect and attenuates cellular migration via Slit-2 mediated down-regulation of SDF-1 and CXCR4 in endometrial adenocarcinoma cells[J]. J Nutr Biochem, 2017, 44:60-70.
 - 26 Jin WW, et al. Inhibition of endometrial cancer cell growth by curcumin and its mechanism[J]. Mod Pract Med(现代实用医学), 2017, 29(1):82-84.
 - 27 Chen Q, et al. Curcumin inhibits the invasion and metastasis of endometrial carcinoma HEC-1-B cells by blocking MPAK/ERK signaling pathway[J]. J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2015, 46:762-768.
 - 28 Fukuda T, et al. Autophagy inhibition augments resveratrol-induced apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells[J]. Oncol Lett, 2016, 12:2560-2566.
 - 29 Wen W, et al. Pterostillbene, a natural phenolic compound,

- synergizes the antineoplastic effects of megestrol acetate in endometrial cancer[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):12754.
- 30 Zhang XL, et al. Study on the mechanism of matrine on the proliferation inhibition of human endometrial carcinoma cells [J]. *J Clin Exp Med (临床和实验医学杂志)*, 2018, 17: 822-825.
- 31 Wu XL, et al. Effects and mechanisms of oxymatrine on invasion and metastasis of endometrial carcinoma cells [J]. *Shaanxi Med J (陕西医学杂志)*, 2015, 44: 1284-1285.
- 32 Li MX, et al. Cepharanthine promotes apoptosis of RL-952 cells by regulating eIF4E-related miR-215 [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2018, 34: 1586-1592.
- 33 Lu ZN, et al. Effects of berberine on endometrial carcinoma HEC-1A cell line *in vitro* [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med (北京中医药大学学报)*, 2017, 40: 1018-1024.
- 34 Wang Y, et al. Berberine suppresses growth and metastasis of endometrial cancer cells via miR-101/COX-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1287-1293.
- 35 Liu MZ, et al. Effect of evodiamine on the proliferation and radiosensitivity of endometrial carcinoma cells [J]. *Chin J Radiol Med Protect (中华放射医学与防护杂志)*, 2018, 38(1): 6-11.
- 36 Karaboğa Arslan AK, et al. α -Chaconine and α -solanine inhibit RL95-2 endometrium cancer cell proliferation by reducing expression of AKT(Ser473) and ER α (Ser167) [J]. *Nutrients*, 2018, 25, 10(6): 1-19.
- 37 Ma YM, et al. Effect of capsaicin on proliferation and apoptosis of human endometrial cancer cells [J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol (中国妇产科临床杂志)*, 2020, 21: 613-615.
- 38 Kuzu B, et al. Evaluation of apoptosis pathway of geraniol on Ishikawa cells [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 21: 1-6.
- 39 Zhang J, et al. Paeoniflorin inhibits proliferation of endometrial cancer cells via activating MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14: 5445-5451.
- 40 Huang T, et al. Molecular mechanism of inhibition of proliferation and migration of endometrial carcinoma cell line HEC-1B by isocorydine based on PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *J Lanzhou Univ: Med Sci (兰州大学学报:医学版)*, 2020, 46(1): 22-29.
- 41 An J, et al. Curcucione C induces apoptosis in endometrial cancer cells via mitochondria-dependent apoptotic and ERK pathway [J]. *Biotechnol Lett*, 2021, 43: 329-338.
- 42 Wang D, et al. Pseudolaric acid B induces endometrial cancer Ishikawa cell apoptosis and inhibits metastasis through AKT-GSK-3 β and ERK1/2 signaling pathways [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2017, 28: 603-612.
- 43 Ni J, et al. The inhibition effect of triptolide on human endometrial carcinoma cell line HEC-1B: a *in vitro* and *in vivo* Studies [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16: 4571-4576.
- 44 Guan CL, et al. Effect of triptolide on endometrial carcinoma Ishikawa cells [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2019, 41: 1706-1710.
- 45 Wang J, et al. Effects of oridonin on proliferation, migration, invasion and expression of lncRNA CCAT1 of endometrial carcinoma HEC-1B cells [J]. *J Jilin Univ: Med Sci (吉林大学学报:医学版)*, 2021, 47: 384-389.
- 46 Chen YQ, et al. Raddeanin inhibits the invasion and metastasis of HEC-1-B cells in human endometrial carcinoma by inhibiting the JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Chin J Clin Pharm Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2019, 24: 391-396.
- 47 Jo H, et al. Oleanolic acid 3-acetate, a minor element of ginsenosides, induces apoptotic cell death in ovarian carcinoma and endometrial carcinoma cells via the involvement of a reactive oxygen species-independent mitochondrial pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(1): 96-104.
- 48 Cao JH, et al. Effect of platycodin D on apoptosis and invasion of endometrial cancer cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志)*, 2020, 36: 1535-1539.
- 49 Wang M. Study on acceleration of apoptosis of human endometrial cancer cells by ginsenoside Rh₂ and the mechanism [J]. *Med J Nat Defend Fore Southwest China (西南国防医药)*, 2018, 28: 720-723.
- 50 Kim JH, et al. Ginsenoside Rh₂ induces apoptosis and inhibits epithelial-mesenchymal transition in HEC-1A and Ishikawa endometrial cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 871-876.
- 51 Yang WT, et al. Saponins of *Aralia taibaiensis* inhibits invasion and migration of HEC-1B cell line through down-regulating the expression of sirtuin 1 [J]. *Chin J Gen Pract (中华全科医学)*, 2020, 18: 202-207.
- 52 Ding N, et al. Emodin enhances the chemosensitivity of endometrial cancer by inhibiting ROS-mediated cisplatin-resistance [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18: 1054-1063.
- 53 Zhang YY, et al. Mechanism of juglone-induced cell cycle arrest and apoptosis in Ishikawa human endometrial cancer cells [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67: 7378-7389.
- 54 Zhang X, et al. Plumbagin induces Ishikawa cell cycle arrest, autophagy, and apoptosis via the PI3K/AKT signaling pathway in endometrial cancer [J]. *Food Chem Toxicol*. 2021, 148: 111957.
- 55 Huang C, et al. Shikonin suppresses proliferation and induces apoptosis in endometrioid endometrial cancer cells via modu-

- lating miR-106b/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171546.
- 56 Liu CQ, et al. Experimental study of comfreyin regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway affecting proliferation and apoptosis of human endometrial cancer cell line RL95-2[J]. Chin J Reprod Health(中国生育健康杂志), 2019, 30:571-575.
- 57 Huang CM, et al. Effect of Shikonin on endometrial cancer Ishikawa cells expression of estrogen signal pathway[J]. World Chin Med(世界中医药), 2016, 11:1842-1845.
- 58 Yin W. Effects and mechanism of Shikonin on the proliferation and apoptosis of endometrial Ishikawa cancer cell[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2016, 32:3548-3551.
- 59 Xie W, et al. Effects of Shikonin on proliferation and apoptosis signal pathway PI3K/PKB *in vitro* endometrial carcinoma cell line[J]. Acta Chin Med(中医学报), 2017, 32:2280-2283.
- 60 Li Q, et al. Tanshinone I exhibits anticancer effects in human endometrial carcinoma HEC-1-A cells via mitochondrial mediated apoptosis, cell cycle arrest and inhibition of JAK/STAT signalling pathway[J]. J BUON, 2018, 23:1092-1096.
- 61 Huang JZ, et al. The effect of Tanshinone IIA on proliferation and apoptosis of endometrial carcinoma Ishikawa cells[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokol(中国计划生育和妇产科), 2020, 12(2):79-83.
- 62 Dong YY, et al. Effects of cinnamaldehyde on proliferation, apoptosis and invasion of endometrial carcinoma cell line Ishikawa[J]. Progress Anatom Sci(解剖科学进展), 2021, 27:248-251.
- 63 Liu RN, et al. Proliferation inhibition effect of arctigenin on endometrial carcinoma HEC-1B cell and its mechanism[J]. World Chin Med(世界中医药), 2018, 13:2015-2018.
- 64 Lu K, et al. Osthole inhibited cell proliferation and induced cell apoptosis through decreasing CPEB2 expression via up-regulating miR-424 in endometrial carcinoma[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(1):89-96.
- 65 Tang FL, et al. Inhibitory effect of allicin on human endometrial carcinoma transplanted tumor in nude mice[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2020, 36:2076-2078.
- 66 Li SN, et al. Allicin promotes apoptosis of tumor tissue cells in tumor-bearing mice with endometrial carcinoma[J]. Basic Clin Med(基础医学与临床), 2019, 39:860-864.
- 67 Jia L. Experimental research of the sensibilization effect and mechanism of allitridi on Ishikawa cells Experimental research of the sensibilization effect and mechanism of allitridi on Ishikawa cells[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2018, 13:934-937.
- 68 Liao H, et al. Stigmasterol sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing Nrf2 signal pathway[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:480-489.
- 69 Zhang F, et al. Asparanin A from *Asparagus officinalis* L. induces G₀/G₁ cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial carcinoma Ishikawa cells via mitochondrial and PI3K/AKT signaling pathways[J]. J Agr Food Chem, 2020, 68:213-224.
- 70 Zhang F, et al. Asparanin A inhibits cell migration and invasion in human endometrial cancer via RAS/ERK/MAPK pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 150:112036.
- 71 Li XL, et al. Dioscin inhibits human endometrial carcinoma proliferation via G₀/G₁ cell cycle arrest and mitochondrial-dependent signaling pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 148:111941.
- 72 Ye WW, et al. Effects of amygdalin on proliferation, invasion and apoptosis of endometrial cancer cells through inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志), 2020, 30:795-799.
- 73 Zhang M, et al. Garcinol inhibits the proliferation of endometrial cancer cells by inducing cell cycle arrest[J]. Oncol Rep, 2021, 45:630-640.
- 74 Song ZQ, et al. Study on the structure identification and immune activity of *Ganoderma luteomarginatum* polysaccharide[J]. J Guizhou Normal Univ: Natural Sci(贵州师范大学学报: 自科版), 2020, 38(6):19-27.
- 75 Tsai YT, et al. *Ganoderma tsugae* suppresses the proliferation of endometrial carcinoma cells via AKT signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36:320-327.
- 76 Chang CC, et al. *Siegesbeckia orientalis* extract inhibits TGFβ1-induced migration and invasion of endometrial cancer cells[J]. Molecules, 2016, 21(8):1021.
- 77 Tang Y. Analysis of Chinese medical evidence of endometrial lesions, evidence elements and the molecular mechanism of intervention with heat-clearing and detoxifying formula[D]. Beijing: Beijing Univ Chin Med(北京中医药大学), 2017.