

中药单体调控NF- κ B信号通路干预卵巢癌研究进展

张议中¹, 韩凤娟²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学第一附属医院妇三科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月20日

摘要

卵巢癌是女性三大恶性肿瘤之一, 严重危害女性生命健康。卵巢癌发生发展过程中, 众多信号通路发挥着至关重要的作用, 其中NF- κ B信号通路是主要调控通路之一。近年来, 中医药抗肿瘤的优势逐渐显现, 研究发现, 人参皂苷Rg1、沙苑子苷A、黄芩苷和芍药内酯苷等多种中药单体可以通过调控NF- κ B信号通路发挥抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭, 或诱导细胞凋亡。基于国内外研究现状, 通过整理归纳中药单体通过调控NF- κ B信号通路干预卵巢癌的研究进展, 力求为中医药治疗卵巢癌提供参考, 同时也为临床用药研发开拓思路。

关键词

中药单体, NF- κ B信号通路, 卵巢癌, 研究进展

Research Progress on the Intervention of Traditional Chinese Medicine Monomers in Regulating the NF- κ B Signaling Pathway for Ovarian Cancer

Yizhong Zhang¹, Fengjuan Han²

¹School of Graduate, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Third Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 20th, 2024

文章引用: 张议中, 韩凤娟. 中药单体调控 NF- κ B 信号通路干预卵巢癌研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 944-950. DOI: 10.12677/jcpm.2024.33135

Abstract

Ovarian cancer is one of the three major malignant tumours in women, which seriously endangers women's life and health. During the development of ovarian cancer, many signalling pathways play a crucial role, among which NF- κ B signalling pathway is one of the major regulatory pathways. In recent years, the anti-tumour advantages of traditional Chinese medicine have gradually emerged, and it has been found that a variety of traditional Chinese medicine monomers, such as ginsenoside Rg1, saxifrageoside A, baicalin and paeonolactone glycosides, can inhibit the proliferation, migration and invasion of ovarian cancer cells or induce apoptosis by regulating the NF- κ B signalling pathway. Based on the current research situation at home and abroad, we are trying to provide reference for the treatment of ovarian cancer with traditional Chinese medicine and develop ideas for clinical drug development by summarising the research progress of the intervention of traditional Chinese medicine monomers in ovarian cancer through regulating the NF- κ B signaling pathway.

Keywords

Chinese Medicine Monomer, NF- κ B Signalling Pathway, Ovarian Cancer, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 卵巢癌的死亡率在所有女性生殖系统肿瘤中居首位[1]。早期卵巢癌由于症状不明显, 缺乏有效的早期筛查手段, 很难早期诊断, 导致多数患者在确诊时已是晚期, 5年生存率在30%~40%左右, 严重威胁女性的生命健康[2]。目前主要治疗手段是通过手术切除肿瘤和可能存在的转移病灶来控制病情及以铂类为基础的联合化疗, 可以杀灭残留的癌细胞, 提高治疗效果[3]。然而, 晚期卵巢癌患者由于缺乏有效的治疗手段, 病死率仍然较高。

近年来, 中医药在抗肿瘤治疗领域展现出了其独特的价值与优势。中药复方、中成药、中药注射液等被广泛应用于临床中, 显著改善了肿瘤患者的症状, 促进了疾病的治疗进程[4]。中药单体作为药物研究的基础, 具有种类丰富、作用靶点广泛、毒副作用少等优点[5]。随着分子生物学研究的不断发展, 卵巢癌中的NF- κ B信号通路引起了研究者的广泛研究。NF- κ B信号通路是一条广泛存在于真核细胞中的信号通路, 参与许多基因的转录并对其过程进行调控[6]。NF- κ B信号通路的激活可以促进卵巢癌细胞的增殖、抑制细胞凋亡, 并增强细胞的侵袭和迁移能力[7]。因此, 本文旨在以NF- κ B信号通路为基础, 探索中药单体调控NF- κ B信号通路的机制, 为卵巢癌的中医治疗提供了新的思路和方法。

2. NF- κ B 信号通路

卵巢癌中的多种信号通路引起了研究者的广泛研究, 例如, PI3K/Akt信号通路、MARK信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、NF- κ B信号通路等[8]。目前NF- κ B(核转录因子- κ B)信号通路主要包括两种激活机制: 经典途径(Canonical Pathway)和非经典途径(Noncanonical Pathway) [6]。其中, 经典途径是通过活化IKK β , 进而磷酸化和降解I κ B, 释放p50/RelA二聚体进入细胞核, 响应于炎症、免疫反应等信号。非经典途径是通过激活NF- κ B诱导激酶(NIK)和IKK α , 使I κ B蛋白中的p100被部分降解成P52, 与RelB形

成二聚体进入细胞核, 主要参与某些细胞因子, 如 CD40L 或 BAFF 的刺激[9]。

NF- κ B 信号通路是机体内非常重要的一个信号传导通路, 其在细胞的增殖、分化、凋亡等过程中发挥着至关重要的作用[7]。NF- κ B 信号通路由受体、受体近端信号衔接蛋白、I κ B 激酶复合物(IKK)、I κ B 蛋白以及 NF- κ B 二聚体组成[10]。当细胞受到各种细胞内外刺激后, 受体识别并结合配体, 通过受体近端信号衔接蛋白将信号传递给 IKK 复合体。IKK 复合体被激活后, 磷酸化 I κ B 蛋白, 导致其降解。随后, NF- κ B 二聚体被释放并经过翻译后修饰作用而被进一步激活, 转移到细胞核中。在细胞核里, NF- κ B 二聚体与目的基因结合, 以促进目的基因的转录[11]。

3. NF- κ B 信号通路 with 卵巢癌的关系

近年来, 越来越多的研究表明 NF- κ B 信号通路在卵巢癌的发生、发展中扮演了重要角色。在卵巢癌组织中, NF- κ B 的表达水平显著高于良性卵巢肿瘤和正常卵巢组织[12]。例如, 有研究显示在卵巢上皮性癌中, NF- κ B 的阳性表达率高达 69.39%, 而在良性卵巢肿瘤中仅为 10%。这表明 NF- κ B 在卵巢癌的发生和发展过程中可能发挥了重要作用[13]。NF- κ B 的异常激活与卵巢癌细胞的增殖、侵袭、迁移及耐药性等恶性行为密切相关。具体来说, NF- κ B 可通过调控与细胞周期、凋亡、血管生成及免疫逃逸等相关的基因表达, 促进卵巢癌细胞的生长和扩散[14]。

NF- κ B 与蛋白激酶 C(PKC)等信号分子在卵巢癌中表现出协同作用。PKC 是一类胞浆内丝/苏氨酸蛋白激酶, 其激活可通过磷酸化转录因子 AP-1、NF- κ B 等, 促进靶基因转录和细胞的增殖及肥大[15]。有研究表明, 在卵巢癌中, PKC α 与 NF- κ B 的表达具有一致性, 且两者表达呈显著正相关。这表明 PKC α 可能通过激活 NF- κ B 信号通路, 在卵巢癌细胞的生长、浸润过程中发挥重要作用[16]。

NF- κ B 的表达水平与卵巢癌的恶性程度密切相关。在低分化卵巢癌中, NF- κ B 的表达阳性率显著高于高中分化卵巢癌[17]。此外, NF- κ B 的表达还与卵巢癌的预后有关。研究表明, NF- κ B 表达阳性的卵巢癌患者预后较差, 生存率较低[18]。这提示 NF- κ B 可能作为卵巢癌恶性程度和预后评估的重要指标之一。

NF- κ B 信号通路在卵巢癌中的调控机制复杂多样。一方面, NF- κ B 可通过调控与细胞增殖、凋亡、血管生成及转移相关的基因表达, 促进卵巢癌细胞的生长和转移; 另一方面, NF- κ B 还可与其他信号通路如 AKT/PKB 等发生交互作用, 共同调控卵巢癌的发生和发展。

4. 中药单体对 NF- κ B 信号通路的调控作用

在卵巢癌的治疗中, 一些中药单体通过抑制 NF- κ B 信号通路展现出了潜在的抗肿瘤作用。这些中药单体通过不同的机制影响 NF- κ B 的激活和下游靶基因的表达, 从而抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 或诱导细胞凋亡。

人参皂苷 Rg1 是中药人参提取物中含量最高的单体[19], 可清除自由基、对抗氧化应激、减少凋亡, 能有效减轻细胞的缺血再灌注损伤及皮肤的紫外线损伤[20]。Li 等[21]发现人参皂苷 Rg1 可通过抑制 NF- κ B 依赖的基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 表达, 从而抑制向二乙酸酯(phorbol myristate acetate, PMA)诱导下乳腺癌 MCF-7 细胞的侵袭和转移。上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)是肿瘤转移侵袭的一种重要机制, 指具有极性的上皮细胞在某种环境下从紧密连接的上皮细胞形态转换为间质细胞形态, 细胞失去极性, 细胞间黏附减弱, 运动功能增强。刘丹等[22]人研究发现缺氧诱导卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT 后, NF- κ B 表达升高, 而经人参皂苷 Rg1 处理后, 其表达明显降低。提示人参皂苷 Rg1 可能是通过调控 NF- κ B 表达抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT, 从而发挥抗肿瘤侵袭的作用。该研究还发现缺氧诱导后, 人卵巢癌 SKOV3 细胞从上皮细胞形态转变为间质细胞形态, 上皮标志物 E-cadherin 表达消失, 间质标志物 vimentin 表达增强, 提示 EMT 诱导成功。经过人参皂苷 Rg1 处理后,

SKOV3 细胞缺氧诱导后的变化发生了逆转, 细胞形态部分恢复为上皮细胞形态, 上皮标志物表达恢复, 间质标志物表达减弱。说明人参皂苷 Rg1 可以阻断缺氧诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞的 EMT, 提示其可能成为卵巢癌转移治疗中的候选药物。

沙苑子苷 A 提取于中草药沙苑子, 是沙苑子总黄酮的成分之一[23]。沙苑子黄酮可通过抑制肿瘤组织血管形成而达到抑癌效果, 可抑制肝癌 H22 细胞生长延长荷瘤小鼠存活期, 提高其非特异性免疫功能, 发挥抗肿瘤作用[24]。于猛等[25]发现沙苑子苷 A 可能是沙苑子发挥抗肿瘤作用的主要活性成分, 可通过调控肿瘤基因的表达和抑制新生血管的生成发挥抗肿瘤作用。宋慧等[26]研究发现 50、100、200 $\mu\text{g/mL}$ 沙苑子苷 A 均能降低卵巢癌 Caov3 细胞活力, 且 100 $\mu\text{g/mL}$ 沙苑子苷 A 与 100 nmol/L 紫杉醇一样均能抑制卵巢癌 Caov3 细胞的克隆形成、黏附、侵袭能力及 Cyclin D1、PCNA 蛋白水平。表明沙苑子苷 A 对卵巢癌 Caov3 细胞恶性表型具有抑制作用。另外, 此研究将 100 $\mu\text{g/mL}$ 沙苑子苷 A 体外干预 OC 细胞 24 h, 加入 NF- κB 信号通路抑制剂, 增强了卵巢癌 Caov3 细胞的克隆形成、黏附、侵袭能力及细胞周期蛋白 Cyclin D1、增殖细胞核抗 PCNA、NF- κB 信号通路相关蛋白如 p-I $\kappa\text{B}\alpha$ 、p-NF- κB P65 表达量抑制能力, 表明沙苑子苷 A 是通过抑制 NF- κB 信号通路抑制卵巢癌 Caov3 细胞的克隆形成、黏附、侵袭。这提示了沙苑子苷 A 可抑制卵巢癌 Caov3 细胞的恶性进程, 这与通过阻滞 NF- κB 通路的信号传导相关。

黄芩苷是从草本黄芩的干根中提取的, 显示出许多生物学功能, 如抗癌、抗氧化、抗菌活性, 并被证明无毒且可安全用于动物和人[27]。黄芩苷突出的抗肿瘤活性已在各种癌症类型中得到证实, 例如肝癌、宫颈癌、直肠癌等。彭虹瑶等[28]研究发现显示不同浓度黄芩苷处理卵巢癌 ID8 细胞 48 h 后, 黄芩苷以剂量依赖的方式显著增加促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved Caspase-3 表达, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 及 NF- κB 信号通路相关蛋白 NF- κB P65、p-I $\kappa\text{B}\alpha$ 的表达。此外, 该研究显示黄芩苷增加了处于 DNA 合成后期(G2/M 期)的卵巢癌 ID8 细胞的百分比, 这表明黄芩苷诱导 ID8 细胞 G2/M 细胞周期停滞。综上所述, 黄芩苷靶向 NF- κB 通路抑制卵巢癌 ID8 细胞的增殖、迁移和侵袭并诱导细胞凋亡。

芍药内酯苷(albiflorin, AL)是芍药、牡丹皮等中药的活性成分之一, 具有治疗认知功能障碍和镇痛和抑制肝癌转移等作用[29]。韩立等人[30]通过使用芍药内酯苷干预人卵巢癌耐顺铂 SKOV3/DDP 细胞发现, AL 各组呈浓度依赖性的方法明显抑制 NF- κB 、CDH2 蛋白表达, 增加 CDH1 蛋白表达, 提示 AL 抑制卵巢癌转移的作用与调控这些因子的表达有关。说明芍药内酯苷抑制卵巢癌细胞增殖迁移, 诱导细胞凋亡与 NF- κB 信号通路相关。AL 可明显抑制耐药性卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞的迁移, 诱导凋亡。

丹参为临床常用的具有活血化瘀作用的中药, 二氢丹参酮 I 是从丹参中提取的脂溶性菲醌类有效成分[31]。彭翔云等人[32]研究发现随着二氢丹参酮 I 浓度增加, 二氢丹参酮 I 对 SKOV3 细胞 NF- κB 、P65 和 Bcl-2 蛋白表达的抑制作用越明显, 有剂量依赖性, 提示二氢丹参酮 I 可能通过下调 NF- κB 、P65 和 Bcl-2 蛋白表达, 抑制 NF- κB 信号通路, 诱导细胞凋亡, 抑制人卵巢癌细胞株 SKOV3 增殖和迁移。

刺槐素(Acacetin), 又名刺槐黄素、金合欢素, 属黄酮类化合物, 广泛存在于天然植物包括野菊花、藿香(Agastache)、刺槐、太子参及飞机草等植物中, 蜂胶中亦存在[33]。前期研究已经证实, 刺槐素具有多种药理学活性, 如抗炎、抗疟、抗氧化及抗诱变等作用, 此外, 刺槐素也具有抗肿瘤活性, 可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭转移, 并诱导细胞凋亡[34]。周玉芝等人[35]将 SKOV3 细胞经不同浓度刺槐素处理 48 h 后, 细胞核内 p-NF- κB (P65)表达量减少, 呈浓度依赖性。表明刺槐素能抑制 SKOV3 细胞 NF- κB 由胞浆向核内移位。刺槐素在体外可抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖且作用效果呈时间和浓度依赖性, 并且刺槐素可以促进细胞凋亡, 其作用机制可能是通过抑制 p-NF- κB (P65)表达进而抑制 COX-2 表达, 上调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 从而实现其抗卵巢癌的作用。

白藜素是一种最常见的从显齿蛇葡萄类植物(称为藤茶)的嫩茎和嫩叶中分离出的类黄酮[36]。白藜素具有许多药理活性, 如抗炎抗菌活性、减轻咳嗽以及抗氧化、降压、保肝和抗癌的效果[37]。刘天凤等[38]

以不同浓度(5, 10, 25 and 50 μM)白藜素刺激 24 h 发现, 白藜素随浓度增加能明显抑制 Snail 的表达, 在浓度为 50 μM 的达到最大活性。BAY11-7082 (20 μM)预处理 2 h 可显著消除白藜素的抑制性影响。以上结果表明, NF- κB 是 Snail 的关键调节者, 白藜素至少部分是通过抑制 NF- κB 通路抑制 Snail 的表达。

虎杖多糖是一种天然的多酚类化合物, 主要存在于虎杖这一传统中草药中, 目前已收录于《中国药典》。虎杖苷能够诱导急性单核细胞白血病细胞凋亡; 诱导肺癌细胞的增殖周期停滞, 诱导细胞凋亡; 还通过上调 Bax/Bcl-2 蛋白的比例以及减弱 β 反应蛋白信号抑制骨肉瘤细胞的增殖[39]。曾博洁等人[40]研究通过免疫印迹检测发现, 随着虎杖多糖浓度增加, P65 蛋白和核内 P65 蛋白表达水平均下降, 证明虎杖多糖对人卵巢癌细胞 SKOV3 的 P65 蛋白有抑制作用, 从而达到抑制卵巢癌细胞增殖、影响细胞因子转录表达、进而抑制肿瘤生长的作用。

5. 小结与展望

综上所述, 中药单体通过调控 NF- κB 信号通路, 能够有效地干预卵巢癌的发生和发展, 包括抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞迁移和侵袭等。未来, 随着对中药单体作用机制的进一步深入研究, 有望开发出更多安全、有效的中药抗肿瘤药物, 为卵巢癌的防治提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Webb, P.M. and Jordan, S.J. (2024) Global Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 389-400. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00881-3>
- [2] Maleki, Z., Vali, M., Nikbakht, H., Hassanipour, S., Kouhi, A., Sedighi, S., *et al.* (2023) Survival Rate of Ovarian Cancer in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 558. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11041-8>
- [3] Fan, Z., Han, D., Fan, X. and Zhao, L. (2023) Ovarian Cancer Treatment and Natural Killer Cell-Based Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1308143. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1308143>
- [4] Zhang, X., Qiu, H., Li, C., Cai, P. and Qi, F. (2021) The Positive Role of Traditional Chinese Medicine as an Adjunctive Therapy for Cancer. *BioScience Trends*, **15**, 283-298. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01318>
- [5] Wei, J., Liu, Z., He, J., Liu, Q., Lu, Y., He, S., *et al.* (2021) Traditional Chinese Medicine Reverses Cancer Multidrug Resistance and Its Mechanism. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 471-482. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02716-4>
- [6] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κB Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- [7] Li, Y., Wang, S., Li, P., Li, Y., Liu, Y., Fang, H., *et al.* (2021) Rad50 Promotes Ovarian Cancer Progression through NF- κB Activation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 10961-10972. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17017>
- [8] 崔若凌, 管越, 辛彤, 等. 中医药调控相关信号通路在抑制卵巢癌中的作用机制[J]. 航空航天医学杂志, 2024, 35(3): 333-336.
- [9] Sun, S. (2010) Non-canonical NF- κB Signaling Pathway. *Cell Research*, **21**, 71-85. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.177>
- [10] O'Dea, E. and Hoffmann, A. (2009) NF- κB Signaling. *WIREs Systems Biology and Medicine*, **1**, 107-115. <https://doi.org/10.1002/wsbm.30>
- [11] O'Dea, E. and Hoffmann, A. (2009) The Regulatory Logic of the NF- κB Signaling System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, a000216. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000216>
- [12] Devanaboyina, M., Kaur, J., Whiteley, E., Lin, L., Einloth, K., Morand, S., *et al.* (2022) NF- κB Signaling in Tumor Pathways Focusing on Breast and Ovarian Cancer. *Oncology Reviews*, **16**, Article 10568. <https://doi.org/10.3389/or.2022.10568>
- [13] Shuang, T., Wang, M., Zhou, Y. and Shi, C. (2016) Over-Expression of Nuclear NF- κB 1 and C-Rel Correlates with Chemoresistance and Prognosis of Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, **100**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.11.030>
- [14] 李培培, 王红英, 温丽娜, 等. 关于 NF- κB 基因表达及相关信号通路在卵巢癌发生中作用的研究进展[J]. 中外女性健康研究, 2018(2): 24-25+33.

- [15] Catley, M.C., Cambridge, L.M., Nasuhara, Y., Ito, K., Chivers, J.E., Beaton, A., *et al.* (2004) Inhibitors of Protein Kinase C (PKC) Prevent Activated Transcription. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 18457-18466. <https://doi.org/10.1074/jbc.m400765200>
- [16] Mahanivong, C., Chen, H.M., Yee, S.W., Pan, Z.K., Dong, Z. and Huang, S. (2007) Protein Kinase α -Carma3 Signaling Axis Links Ras to NF- κ B for Lysophosphatidic Acid-Induced Urokinase Plasminogen Activator Expression in Ovarian Cancer Cells. *Oncogene*, **27**, 1273-1280. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210746>
- [17] Hu, Z., Cang, R., Zhang, H., Gao, Y., Zhang, X., Chen, X., *et al.* (2023) The Expression Levels of NF- κ B and IKK β in Epithelial Ovarian Cancer and Their Correlation with Drug Resistance-Related Genes MDR1, TOPOII, and ERCC1. *Acta Biochimica Polonica*, **70**, 23-29. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5727
- [18] Hufnagel, D.H., Wilson, A.J., Saxon, J., Blackwell, T.S., Watkins, J., Khabele, D., *et al.* (2020) Expression of P52, a Non-Canonical NF-kappaB Transcription Factor, Is Associated with Poor Ovarian Cancer Prognosis. *Biomarker Research*, **8**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00227-y>
- [19] Hwang, J.W., Oh, J.H., Yoo, H., Lee, Y., Cho, C., Kwon, K., *et al.* (2012) Mountain Ginseng Extract Exhibits Anti-Lung Cancer Activity by Inhibiting the Nuclear Translocation of NF- κ B. *The American Journal of Chinese Medicine*, **40**, 187-202. <https://doi.org/10.1142/s0192415x12500152>
- [20] Chen, L., Sun, Z., Wang, F., Xu, C. and Geng, M. (2016) Protective Effects of Ginsenoside Rg1 against Hydrogen Peroxide-Induced Injury in Human Neuroblastoma Cells. *Neural Regeneration Research*, **11**, 1159-1164. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.187057>
- [21] Li, L., Wang, Y., Qi, B., Yuan, D., Dong, S., Guo, D., *et al.* (2014) Suppression of PMA-Induced Tumor Cell Invasion and Migration by Ginsenoside Rg1 via the Inhibition of NF- κ B-Dependent MMP-9 Expression. *Oncology Reports*, **32**, 1779-1786. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3422>
- [22] 刘丹, 刘婷, 赵乐, 等. 人参皂苷 Rg1 通过 NF- κ B 阻断缺氧诱导卵巢癌 SKOV3 细胞 EMT[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(3): 273-275+278.
- [23] 于现阔, 许梦莹, 罗寒燕, 等. 炮制对沙苑子中黄酮类成分含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1508-1511.
- [24] 白勇, 孙安盛, 吴芹. 沙苑子总黄酮和百草酸的体内外抗肿瘤作用[J]. 中成药, 2014, 36(4): 684-689.
- [25] 于猛, 热增才旦, 杨科, 等. 沙苑子苷 A 通过抑制血管生成抗肿瘤作用研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 21-26.
- [26] 宋慧, 贾文娟. 沙苑子苷 A 下调 NF- κ B 信号通路抑制卵巢癌细胞恶性表型的研究[J]. 中国性科学, 2023, 32(12): 81-86.
- [27] Liang, S., Deng, X., Lei, L., Zheng, Y., Ai, J., Chen, L., *et al.* (2019) The Comparative Study of the Therapeutic Effects and Mechanism of Baicalin, Baicalein, and Their Combination on Ulcerative Colitis Rat. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1466. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01466>
- [28] 彭虹瑶. 黄芩苷通过调控 NF- κ B 信号通路抑制卵巢癌的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [29] 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂ 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918.
- [30] 韩立, 史芳瑜, 郭晓娟, 等. 芍药内酯苷调控 NF- κ B 抑制卵巢癌转移的作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2361-2365.
- [31] 张立国, 胡甜甜, 张芳芳, 等. 丹参和紫丹参脂溶性成分的 UPLC 及 LC-MS/MS 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1208-1215.
- [32] 彭翔云, 王鹤, 王岚, 等. 二氢丹参酮I通过核因子 κ B 信号通路抑制卵巢癌进展的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6): 656-659.
- [33] Miyazawa, M. and Hisama, M. (2003) Antimutagenic Activity of Flavonoids from *Chrysanthemum morifolium*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67**, 2091-2099. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.2091>
- [34] Kraft, C., Jenett-Siems, K., Siems, K., Jakupovic, J., Mavi, S., Bienzle, U., *et al.* (2003) In Vitro Antiplasmodial Evaluation of Medicinal Plants from Zimbabwe. *Phytotherapy Research*, **17**, 123-128. <https://doi.org/10.1002/ptr.1066>
- [35] 周玉芝, 洛若愚, 邢辉. 刺槐素通过下调 NF- κ B/COX-2 表达抑制卵巢癌细胞 SKOV3 增殖[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 50-53.
- [36] Zhang, Y.S., Ning, Z.X., Yang, S.Z. and Wu, H. (2003) Antioxidation Properties and Mechanism of Action of Dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata*. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **38**, 241-244.

- [37] Robyt, J.F., Yoon, S. and Mukerjee, R. (2008) Dextranucrase and the Mechanism for Dextran Biosynthesis. *Carbohydrate Research*, **343**, 3039-3048. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.09.012>
- [38] 刘天凤. 白藜素对卵巢癌迁移和侵袭的影响及其机制的实验研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2015.
- [39] Jiao, Y., Wu, Y. and Du, D. (2018) Polydatin Inhibits Cell Proliferation, Invasion and Migration, and Induces Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **51**, e6867. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176867>
- [40] 曾博洁, 许剑利, 董珊. 虎杖多糖通过 NF- κ B/P65 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(2): 109-113+121.