

A Review of Studies on Effective Components of Chinese Medicine against Ovarian Cancer

Yali Liu¹, Xiaoxia Wang¹, Hongxia Li^{2*}

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 1136230371@qq.com, ¹lihx66@163.com

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 16th, 2020; published: Jul. 23rd, 2020

Abstract

Ovarian cancer has a higher incidence and mortality rate in malignant tumors of the female reproductive system, and the morbidity rate is increasing. So far, its treatment methods are still referred to surgery and chemotherapy. In recent years, research on traditional Chinese medicine has found that many traditional Chinese medicines have anti-tumor effects, and have shown positive auxiliary effects in the treatment of ovarian cancer. Clinical studies have found that Chinese medicine monomers and prescriptions have the characteristics of multi-component and multi-target for the treatment of ovarian cancer. This article sorts out some of the traditional Chinese medicines found in recent years, which are effective against ovarian cancer monomers and compounds, and summarizes their mechanism of action.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Ovarian Cancer, Monomer, Therapy, Tumor

中药有效抗卵巢癌作用成分研究综述

刘亚利¹, 王小霞¹, 李红霞^{2*}

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: 1136230371@qq.com, ¹lihx66@163.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月16日; 发布日期: 2020年7月23日

*通讯作者。

摘要

卵巢癌在女性生殖系统恶性肿瘤中发生率与死亡率均较高,且发病率呈上升趋势,迄今为止其治疗手段仍以手术与化疗为主。近年来对传统医学中医中药的研究发现,许多传统中药具有抗肿瘤作用,且在卵巢癌的治疗方面显示出积极的辅助作用。临床研究发现中药单体、方剂等对卵巢癌的治疗作用具有多成分、多靶点的特点。本文将近年发现的部分中药有效抗卵巢癌单体及复方进行整理,并结合其作用机制作一综述。

关键词

中药, 卵巢癌, 单体, 治疗, 肿瘤

Copyright © 2020 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

卵巢癌在女性生殖系统是常见的一种恶性肿瘤,据美国癌症协会统计,卵巢癌约占所有女性生殖道肿瘤的23%,占女性所有恶性肿瘤的2.5% [1]。目前手术和化疗是卵巢癌主要的治疗手段[2],尽管靶向抗血管生成药物和靶向聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂已应用于卵巢癌的维持治疗且发挥积极作用,但目前卵巢癌生存率仍低。中医对卵巢癌的记载[3]为:“五色带”、“瘕聚”、“肠瘕”、“癥瘕”等,病机多为内伤生冷,或外感风寒,或怒而伤肝致气血运行不畅,血行停滞,亦或脾阳损伤,气机生发不足导致血滞,或女子劳累肾阳虚衰,血脉瘀阻于胞宫等。近年来,在天然植物中药中寻找有效抗肿瘤成分,并探究其作用机制是肿瘤学研究的新趋势。学者们发现不少中药的有效成分在卵巢癌的治疗中起着辅助治疗作用。中医治疗肿瘤的常用方法包括扶正和祛邪,中药的抗卵巢癌作用[4]主要体现在细胞毒作用、抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫功能及细胞信号转导、抑制肿瘤血管生成及逆转多药耐药等方面。现将卵巢癌辅助治疗相关中药单体及复方的研究进展作一综述。

2. 中药单体

2.1. 汉黄芩素

汉黄芩素是从唇形科植物黄芩、半枝莲及夹竹桃科鳝藤中分离出的黄酮类化合物,有清热燥湿、泻火解毒、清热凉血、清热安胎之功效。据研究表明[5],汉黄芩素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒及神经保护等生物活性。张娜[6]的研究通过CCK-8、划痕愈合试验、Transwell侵袭实验及蛋白印迹等方法在细胞水平上证实了汉黄芩素可以通过逆转SKOV-3/CDDP的上皮间质转化,降低细胞侵袭和迁移能力,增强卵巢癌SKOV3细胞对顺铂的敏感性。陈丽君[7]等人采用MTT法及Annexin V/PI双染法检测不同浓度汉黄芩素作用卵巢癌细胞HO-8910活力及凋亡变化,结果细胞增殖随药物浓度增加抑制作用增强,同时凋亡受到抑制。Western blotting实验发现汉黄芩素可剂量依赖性上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21的表达,同时下调细胞周期蛋白cyclinB1的表达,增加p53和下游促凋亡分子Bax表达水平,表明汉黄芩素可剂量依赖性地抑制HO-8910细胞DNA合成,并可能通过p53通路的活化来诱导细胞凋亡。

2.2. 木犀草素

木犀草素是一种天然黄酮类化合物,多项研究[8]表明其可抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡等。易均路等人[9]通过 CCK-8 法、EdU 实验、流式细胞术、转录组测序及实时荧光 PCR 等方法发现木犀草素处理后,可呈浓度依赖性抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,将 SKOV3 细胞周期阻滞于 S 期,促进细胞凋亡,使得 *CDKN1A*、*GADD45A*、*ATF4*、*DDIT3* mRNA 表达水平上调($P < 0.05$), *CDC20*、*HSPA1A*、*HSPA2*、*HSPA8*、*HSPB1* mRNA 表达水平下调($P < 0.05$)。

2.3. 白藜芦醇

白藜芦醇是从藜芦中分离出的一种天然非黄酮类多酚化合物,具有抗氧化、抗微生物、抗炎和抗肿瘤等效用。其抗肿瘤作用[10]主要是通过抑制细胞色素酶、抑制环氧化酶、诱导解毒酶、抑制蛋白激酶、促进肿瘤细胞分化及凋亡等途径。唐锐先[11]等人的通过流式细胞术及免疫组织化学技术等方法说明白藜芦醇可显著改变人卵巢癌细胞 SKOV-3 的细胞核形态,诱导人卵巢癌细胞 SKOV-3 细胞早期凋亡。侯永兰等人[12]采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)法与 Transwell 实验结果发现,白藜芦醇能够显著抑制 SKOV-3 细胞的增殖、迁移和侵袭,Real-time PCR 与 Western blot 实验发现,白藜芦醇能够显著上调 *Bax* mRNA 与蛋白表达水平,明显抑制 *Akt* 与 *bcl-2* mRNA 及蛋白的表达水平。提示白藜芦醇抑制卵巢癌细胞株 SKOV-3 增殖、迁移和侵袭可能与上调 *Bax*,抑制 *Akt* 与 *bcl-2* 蛋白的表达相关。

2.4. 乙酰紫草素

乙酰紫草素是一种天然红色色素,具有抗炎和抗肿瘤活性,何茂旭[13]等人发现当乙酰紫草素浓度低于 40 $\mu\text{mol/L}$ 时,用不同浓度乙酰紫草素处理卵巢癌 SKOV3 细胞,均可抑制肿瘤细胞增殖,计算 IC50 为 10.85 $\mu\text{mol/L}$ 。其在卵巢癌中的如何发挥作用尚不清楚,有待进一步研究。

2.5. 姜黄素

姜黄素是一种从中药姜黄的根茎中提取出的脂溶性多酚类化合物,已被证实在卵巢癌的治疗方面具有良好前景,可有效抑制肿瘤恶性行为。李溪[14]的体外实验发现低剂量姜黄素(20 μM)能调控 TAMs 的极化,降低 M2-TAMs 的表达,抑制卵巢癌细胞上皮间质转化,从而抑制卵巢癌细胞的迁移及侵袭。谢海源[15]等人通过关联网络筛选出姜黄素 17 个核心抗卵巢癌靶标, *TP53*、*CASP3*、*EGFR*、*ERBB2*、*AKT1*、*MTOR*、*STAT3*、*MMP2*、*MMP9*、*HIF1A*、*PTGS2*、*CCND1* 等,直接或间接调控多种卵巢癌相关信号通路,包括缺氧诱导因子-1 (HIF-1)信号通路(血管生成)、黏着斑通路(浸润转移)、p53 信号通路(凋亡)、肿瘤坏死因子(TNF)通路(肿瘤免疫)、雌激素通路以及增殖相关的 PI3K/Akt、Jak-STAT、Ras、MAPK、Wnt、ErbB、FoxO、Rap1 等通路。

2.6. 灯盏乙素

灯盏乙素是从菊科植物灯盏细辛中提取的天然黄酮类成分,可表现出抗肿瘤、扩血管、降低外周阻力、抗血小板凝集等作用。尤玲等人[16]以其体内的有效形式灯盏乙素苷元为原料设计标记探针 4 和探针 10,验证其抗肿瘤活性,为寻找其抗肿瘤靶标奠定基础。姚侠等[17]通过 CCK-8 法发现灯盏乙素联合卡铂处理人卵巢癌细胞系 A2780 细胞活力显著降低,IC50 为 5 $\mu\text{mol/L}$,Western blotting 试验结果显示,灯盏乙素(5 $\mu\text{mol/L}$)能明显抑制 A2780 细胞中 *TRIM32* 基因的表达,流式细胞实验证明内源性凋亡蛋白 *caspase-9* 和 *caspase-3* 明显活化,表明 *TRIM32* 基因是灯盏乙素的作用靶点,灯盏乙素通过 *TRIM32* 途径促进肿瘤内源性凋亡。

2.7. 小檗碱

小檗碱名为黄连素,既往研究[18]已表明其可抑制肿瘤细胞的分裂增殖,具有抗肿瘤的作用。其抗肿瘤机制[19]可能是通过诱导 DNA 损伤和氧化应激作用来介导细胞凋亡以及细胞分裂增殖周期的停滞。孟囿园[20]的研究表明,小檗碱可抑制卵巢癌细胞中细胞程式死亡-配体-1 (*PD-L1*) mRNA 的活性,进而降低肿瘤细胞的免疫逃逸作用,使更多的 T 细胞处于激活状态,加强机体对肿瘤细胞的免疫效应,进而改善卵巢癌预后。

2.8. 川芎嗪

川芎嗪为伞形科植物川芎的主要活性生物碱成分,有活血行气、祛风止痛之功效,具有抗炎和抗肿瘤活性[21],临床广泛应用于预防血管性疾病。Juan YIN 等人[22]通过川芎嗪处理卵巢癌细胞系 SKOV-3 系发现细胞计数减少不明显,而肿瘤细胞迁移受到抑制。Western blot 分析表明,川芎嗪可阻断 *erk1/2* 和 *p38* 的磷酸化,应用 *ERK* 抑制剂和 *p28* 抑制剂发现白细胞介素-8 (*IL-8*)表达受抑制,考虑川芎嗪可能通过下调 *IL-8* 的表达抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移。周宋汇[23]等人采用流式细胞实验、划痕实验及 western blot 实验发现川芎嗪能够逆转脂肪细胞介导的卵巢癌奥沙利铂耐药、增加肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的迁移并减少肿瘤细胞中耐药相关蛋白 *ABCB1*、*ABCC1* 和 *ABCG2* 的表达。

3. 中药复方制剂

3.1. 理冲生髓饮

理冲生髓饮由人参、仙灵脾、三棱、莪术、鹿茸等组成。韩凤娟[24]等人采用基因芯片技术分析并筛选理冲生髓饮作用后差异表达基因,发现表达理冲生髓饮作用后表达上调基因中较典型的为半胱天冬氨酸蛋白酶-8 (*Caspase-8*),表达下调的基因代表是趋化因子配体 2 (*CXCL2*)基因,得出理冲生髓饮对人卵巢癌细胞株 SKOV3 的抑制作用可能与促进细胞凋亡和抑制肿瘤细胞血管生成有关。郭滢等人[25]应用基因芯片技术,筛选出 12 个差异表达基因,与 pathway 分析结合发现最终影响卵巢癌的差异基因主要的信号途径集中于 JAK-STAT 信号通路, HIF-1 信号通路, NF- κ B 信号通路, TNF 信号通路, T 细胞受体信号通路, BAG 信号通路, 干扰素调节因子等方面。

3.2. 参葵汤

参葵汤由苦参、龙葵加之山慈菇、墓头回、莪术等药味组成。张军等[26]采用体外实验观察含参葵汤大鼠血清在一定程度抑制卵巢癌实体瘤细胞增殖,且癌细胞生长抑制率随含药血清浓度增高而增高。流式细胞仪检测参葵汤对卵巢癌细胞株的实验表明细胞 DNA 合成被抑制,细胞周期阻滞,从而使得肿瘤增长受到抑制。

3.3. 加味参苓白术散

属益气扶正,祛邪利湿方剂,由黄芪、白花蛇舌草、子参、茯苓、莪术、甘草、白术等多味药材组成。中医认为[3]卵巢癌病机为正气亏虚、脏腑失调致气血不畅、瘀血内阻,使得痰、湿、毒、邪凝聚不散。黄龄等人[27]采用临床病例对照实验,观察者在常规治疗基础上加用加味参苓白术散,结果治疗后 2 组患者 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平均低于治疗前,治疗后雌激素、卵泡雌激素、黄体生成素均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示加味参苓白术散可有效抑制卵巢癌炎症反应,调节机体激素水平。

3.4. 桂枝茯苓丸

桂枝茯苓丸由茯苓、桂枝、牡丹皮、桃仁、芍药等构成，可温经通阳、化瘀消癥、宁心安神、祛邪益气。研究表明[28]，桂枝茯苓丸可以剂量依赖性地诱导耐药性肿瘤细胞凋亡以达到抗肿瘤作用。李廷振[29]通过临床实验将桂枝茯苓丸加减配合卵巢癌术后化疗，分析肿瘤控制效果及肿瘤标志物 CA125 情况，结果研究组肿瘤控制有效率高于对照组($P < 0.05$)，两组患者血清 CA125 均下降(均 $P < 0.05$)，且研究组 C125 水平低于对照组($P < 0.05$)。谢海源等人[30]利用网络药理学共筛选出 21 个桂枝茯苓丸抗卵巢癌靶基因，包括 *TP53*、*CASP3*、*BAX*、*BCL2*、*PTEN*、*HSP90AB1*、*TNF* 等。通过 KEGG 信号通路富集分析发现桂枝茯苓丸可能调控 TNF 信号通路、p53 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、mTOR 信号通路、HIF-1 信号通路、VEGFR 信号通路及雌性激素通路等，具有“弱抑制-多靶点”抗卵巢癌药理学效应。

3.5. 复方斑蝥胶囊

复方斑蝥胶囊由斑蝥、人参、黄芪、刺五加、半枝莲、莪术、熊胆粉等组成，有破血消癥[31]、攻毒蚀疮之功效，目前已用于妇科恶性肿瘤辅助治疗中。斑蝥具有抗癌作用，抑制 DNA 和 RNA 合成，但其具体的抗卵巢癌机制尚不清楚，有待进一步研究。马双茹[32]在一例卵巢癌患者术后应用复方斑蝥胶囊联合化疗，术后定期监测肿瘤标志物及影像学检查，未见复发转移，提示复方斑蝥胶囊可控制肿瘤生长、转移和扩散，进一步消除体内残余癌细胞，提高机体免疫能力，有效防止术后复发。

4. 展望

综上所述，近年来基于中药对卵巢癌作用的研究表明中药所产生的抗肿瘤作用不容忽视。尽管这些研究证实了中药治疗卵巢癌已经取得一定的进步，但目前大多数研究均停滞于体外实验阶段，尚未应用于临床，且探究作用机制的实验多采用中药单体，缺乏对中药材的确切深刻认识，难以应用于临床。在今后的研究中，可以此为突破点，研究重心转向中药复方，分析中药复方抗肿瘤机制，由体外研究逐渐走向临床试验阶段，实现卵巢癌新的突破。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(2): 87-96.
- [3] 叶璐. 中医治疗女性生殖系统恶性肿瘤现状分析[J]. 中医学报, 2012, 27(3): 275-277.
- [4] 陈敏, 徐力, 吴炳辰. 中药治疗卵巢癌机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(3): 90-92.
- [5] 任晓东, 符伟, 张晓芸, 胡珀, 汪嵘, 李志裕. 天然产物汉黄芩素的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(9): 777-784.
- [6] 张娜. 汉黄芩素增强卵巢癌 SKOV3 细胞对顺铂的敏感性[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [7] 陈丽君, 王娟, 李佳, 王建. 汉黄芩素对卵巢癌 HO-8910 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(5): 4-7+17.
- [8] 付凌萌, 王少康, 孙桂菊. 木犀草素活性功能研究进展[C]//营养研究与临床实践——第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编. 2019: 434.
- [9] 易均路, 侯科名, 陈蓉. 木犀草素对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 125-133.
- [10] 田景鸣. 白藜芦醇对人卵巢癌细胞株 A2780 凋亡及 bcl-2 及 Bax 蛋白表达的影响[J]. 中医药通报, 2010, 9(4): 60-62.
- [11] 唐锐先, 张颖, 张巍. 白藜芦醇对卵巢癌细胞株 SKOV-3 细胞周期的影响及诱导其凋亡的机制研究[J]. 北华大学

- 学报(自然科学版), 2016, 17(5): 611-615.
- [12] 侯永兰, 沈婷婷, 曹东华. 白藜芦醇对卵巢癌细胞株 SKOV-3 增殖、迁移和侵袭的影响及可能机制[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(3): 254-256.
- [13] 何茂旭, 韩丽丽, 王佩, 付莉, 裴越, 刘盈盈, 孙森森. 乙酰紫草素诱导卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(9): 1632-1633.
- [14] 李溪. 姜黄素调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制卵巢癌恶性行为及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [15] 谢海源, 黄巍, 唐亚平, 等. 姜黄素药物代谢动力学评价与抗卵巢癌药效作用模拟分析[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 567-575.
- [16] 尤玲, 刘晓艳, 黄文斐, 等. 灯盏乙素生物素标记探针的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2235-2240.
- [17] 姚侠, 方杭, 金鑫. 灯盏乙素通过下调 TRIM32 的表达增强卡铂的抗卵巢癌活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 282-287.
- [18] 何苗, 张欣, 杨昭颖. 小檗碱诱导体外培养 PC3 细胞凋亡的作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 341-342.
- [19] Liu, Z., Liu, Q., Xu, B., *et al.* (2009) Berberine Induces p53-Dependent Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Human Osteosarcoma Cells by Inflicting DNA Damage. *Mutation Research*, **662**, 75-83.
- [20] 孟囿园. 小檗碱对人卵巢癌细胞 PD-L1 和 PD-1 mRNA 的表达的作用[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [21] 唐泽耀, 王世龙, 林原. 川芎嗪在神经系统的药代动力学及临床药效学应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(7): 535-539.
- [22] Yin, J., Yu, C., Yang, Z., He, J.-L., Chen, W.-J., Liu, H.-Z., Li, W.-M., Liu, H.-T. and Wang, Y.-X. (2011) Tetramethylpyrazine Inhibits Migration of SKOV3 Human Ovarian Carcinoma Cells and Decreases the Expression of Interleukin-8 via the ERK1/2, p38 and AP-1 Signaling Pathways. *Oncology Reports*, **26**, 671-679.
- [23] 周宋汇, 汪瑞辰, 肖红. 川芎嗪逆转脂肪细胞介导的卵巢癌奥沙利铂耐药的作用及机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 644-648.
- [24] 怀其娟, 韩凤娟, 王秀霞, 等. 中药复方理冲生髓饮对 Casp-8 和 CXCL2 基因在人卵巢癌细胞株 SKOV3 中表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(12): 1689-1692.
- [25] 郭滢, 张艳, 韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌组织的相关基因表达与血管生成影响[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 36-40.
- [26] 张军, 程建新, 单保恩, 等. 参葵汤对卵巢癌患者新鲜实体瘤细胞及细胞株 Tyk-nu 细胞增殖的影响[J]. 中医杂志, 2005, 46(3): 219-221.
- [27] 黄玲, 翟桂蓉, 杨慧丽. 加味参苓白术散对卵巢癌术后患者血清炎症因子及性激素水平的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2020, 17(1): 59-62.
- [28] 邢磊, 屈苗苗, 张晓云. 桂枝茯苓丸对大鼠卵巢癌移植瘤的抑瘤作用及其机制[J]. 西部医学, 2020, 32(4): 515-519.
- [29] 李廷振. 桂枝茯苓丸加减配合西药治疗晚期卵巢癌患者临床疗效[J]. 临床研究, 2020, 28(5): 130-132.
- [30] 谢海源, 黄巍, 李卫民, 等. 桂枝茯苓丸抗卵巢癌作用机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4): 441-447.
- [31] 许长青, 刘丹, 郭喆. 复方斑蝥胶囊抑制血管新生的体内体外研究[J]. 新中医, 2015, 47(11): 211-213.
- [32] 马双茹, 赵景曼. 复方斑蝥胶囊治疗卵巢癌一例[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(2): 164.