

中医药调控JAK/STAT3通路防治卵巢癌中的研究进展

高立群, 韦康*

上海市普陀区真如镇街道社区卫生服务中心, 上海

收稿日期: 2022年11月16日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月18日

摘要

卵巢癌因其有限的治疗手段, 严重危害女性健康, 且多数患者进行手术和化疗患者多出现复发、转移和耐药性。与西医相比, 中医药因其多靶点、多途径、高效低毒等优势备受关注。众多研究表明JAK/STAT3通路通过调控炎症、凋亡、抑制细胞增殖和生长等多方面参与卵巢癌形成、发生和发展。然而, 目前未见系统的回顾与综述。因此, 本文旨在综述中医药通过调控JAK/STAT3通路防治卵巢癌的研究进展, 为进一步提高卵巢癌患者临床诊疗提供理论基础。

关键词

卵巢癌, 中医药, JAK/STAT3

Research Progress in the Regulation of JAK/STAT3 Pathway in Chinese Medicine to Treat Ovarian Cancer

Liquan Gao, Kang Wei*

Shanghai Putuo District Zhenru Town Neighbourhood Community Health Service Center, Shanghai

Received: Nov. 16th, 2022; accepted: Jan. 9th, 2023; published: Jan. 18th, 2023

Abstract

Ovarian cancer seriously endangers women's health due to its limited treatment, and most patients who undergo surgery and chemotherapy mostly experience recurrence, metastasis and

*通讯作者。

drug resistance. Compared with Western medicine, Chinese medicine has attracted much attention because of its advantages such as multi-target, multiple pathways, high efficiency and low toxicity. Numerous studies have shown that the JAK/STAT3 pathway is involved in ovarian cancer formation, occurrence and progression through regulation of inflammation, apoptosis, and inhibition of cell proliferation and growth in many ways. However, a systematic review and synthesis is not available. Therefore, the aim of this paper is to review the research progress of Chinese medicine in the prevention and treatment of ovarian cancer through the regulation of JAK/STAT3 pathway, and to provide a theoretical basis for further improving the clinical treatment of ovarian cancer patients.

Keywords

Ovarian Cancer, Traditional Chinese Medicine, JAK/STAT3

Copyright © 2023 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. 前言

卵巢癌(ovarian cancer, OC)因其发病隐匿性及缺乏有效的检测手段,具有高复发率、高致死率、低总体生存率等特点,多数患者5年生存率不足30% [1]。据统计2020年全球卵巢癌发病率为5.8/10万,死亡率为4.2/10万[2]。而在中国,2015年卵巢癌患者约5.21万例,死亡病例约2.25万例,致死率位居女性生殖系统恶性肿瘤第2位[3]。尽管随着卵巢癌的生理病理机制不断挖掘,现阶段细胞灭活手术联合辅助化疗是其主要治疗方案,但治疗后仍有70%的患者在5年内复发[4],并表现出高耐药性,甚至部分患者在化疗后出现多种如胃肠道症状、肝肾功能受损及严重的骨髓抑制等不良反应,严重影响患者生活质量[5]。众多研究表明中医药在改善卵巢癌肿瘤患者的临床症状、提高生存质量、降低化疗毒副反应和耐药性方面发挥重要作用,而众多文献表明STAT3在卵巢癌细胞体外研究呈高表达状态[6],这表明抑制JAK/STAT3信号通路可能为治疗卵巢癌提供新的靶点。因此,本文旨在综述中医药调控JAK/STAT3信号通路干预卵巢癌的研究进展,为促进中医药防治卵巢癌提供参考依据。

2. JAK/STAT3 信号通路与卵巢癌之间的关系

Janus 酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)/转录激活因子(Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3)是一种著名的细胞内传导系统,在调控细胞分化、凋亡、增殖、侵袭等方面发挥重要作用[7]。JAK家族由JAK1-3和Tyk2组成,STATS是一种能与DNA结合的蛋白家族,包括STAT1-4, STAT5a-5b和STAT6共7个成员。JAK活化后将磷酸化酪氨酸残基,而后STAT3与受体结合磷酸化,磷酸化的STAT3易位到细胞核,作为调节靶基因的转录因子发挥作用[8]。研究表明STAT3在卵巢癌细胞系中被持续性激活,并且与恶性程度更高的卵巢癌密切相关[9]。Wei等[10]研究表明抑制JAK/STAT3信号通路可显著降低卵巢癌的肿瘤进展和转移,同时可抑制卵巢癌肿瘤微环境来抑制肿瘤生长,增殖和血管生成。编码PI3K催化亚基的基因被激活是引起PI3K活化的主要方式之一,卵巢癌中,磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因(PTEN)表达下调或缺失也是另一种引起PI3K信号通路的活化方式。PTEN蛋白是一种磷酸酶,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。上述研究均表明JAK/STAT3在卵巢癌进展中有着举足轻重的地位,而抑制JAK/STAT3信号通路,从而抑制下游相关癌基因表达,将有利于卵巢癌患者。

3. 单味中药调控 JAK/STAT3 信号通路防治卵巢癌

竹节香附素 A 是毛茛科银莲花干燥根茎的主要提取物, 已被证明对多种肿瘤疾病有抑制作用[11]。樊素珍等[12]用 16 $\mu\text{mol/L}$ 浓度竹节香附素 A 干预卵巢癌 SKOV3 细胞 12 小时进行侵袭转移力研究和干预 48 小时进行增殖和凋亡研究后, 发现竹节香附素 A 显著促进 SKOV3 细胞凋亡并抑制其活力、侵袭迁移能力、还可下调波形蛋白(Vimentin)、抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、磷酸化 JAK 和 STAT3 蛋白表达, 上调 Bcl2 关联 X 蛋白(Bax)、转移相关蛋白钙黏着蛋白 E (E-cadherin)蛋白表达, 这表明竹节香附素 A 可能通过抑制 JAK/STAT3 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭并促进凋亡。

莪术醇是姜科植物莪术中提取的具有发展前途的抗肿瘤药物。汤欣等[13]发现 25、50、100 $\mu\text{g/ml}$ 莪术醇在干预卵巢癌 SKOV3 细胞 48 小时后, 均对 SKOV3 细胞有明显增殖作用, 并且疗效呈时间-剂量依赖性, 同时还发现干预后 SKOV3 细胞 JAK2 和 STAT3 mRNA 表达均下调, 这表明 JAK/STAT3 信号通路是莪术醇抑制卵巢癌增殖、促进其凋亡的途径之一。

山椒子烯酮是番荔枝科山椒子叶子的乙醇萃取物, Xu 等[14]采用 2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 山椒子烯酮干预卵巢癌 SKOV3 细胞 24 小时后发现, 山椒子烯酮显著增加了线粒体膜电位和促进细胞凋亡, 同时上调了细胞质基质中细胞色素 c (cyto c)、细胞凋亡诱导因子(AIF)、半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)和 Bax 蛋白表达, 同时降低 Bcl-2、p-JAK 和 p-STAT3 蛋白表达, 这表明山椒子烯酮通过抑制 JAK-STAT 通路抑制卵巢癌细胞增殖并促进凋亡。

4. 中药单体调控 JAK/STAT3 信号通路防治卵巢癌

白头翁皂苷 B4 是毛茛科白头翁的主要活性成分, 属于三萜皂苷类。近期在卵巢癌中表现出研究潜力。任晶晶等[15]用 0、3、10、15、20、30 $\mu\text{mol/L}$ 浓度白头翁皂苷 B4 干预卵巢癌 SKOV3 细胞 24 小时, 同时采用相同浓度顺铂进行对照, 发现白头翁皂苷 B4 呈浓度依赖性抑制 SKOV3 细胞的增殖, 且抑制效果强于顺铂, 还下调了 Bcl-x、N-钙粘蛋白(N-cadherin)、p-AKT 和 p-STAT3 蛋白表达, 同时上调了 Bax、Caspase-3、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)和 E-cadherin 蛋白表达, 这表明白头翁皂苷 B4 通过调控 JAK/STAT3 通路促进卵巢癌细胞凋亡、抑制增殖和迁移。

白藜芦醇是从毛叶藜芦中提取的化合物, 在代谢性疾病、肿瘤、心血管疾病应用广泛。李根林等[16]采用三种不同浓度白藜芦醇处理卵巢癌 SKOV3 细胞, 发现处理组细胞凋亡率增加, 增殖能力和迁移能力减弱, 并且凋亡蛋白 Bcl-2、N-cadherin 和 Vimentin 表达水平下调, 同时促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 和 E-cadherin 表达水平上调, 并进一步研究发现 IL-6、JAK2、STAT3 磷酸化水平降低, 这表明白藜芦醇可能通过抑制 JAK/STAT3 信号通路抑制卵巢癌细胞。Fessaresi 等[17]也表明 JAK/STAT3 信号通路是白藜芦醇治疗卵巢癌的通路之一。

吉马酮是姜科植物莪术中提取的一种单环半萜类化合物, 具有诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞细胞周期等作用。何超月等[18]研究发现不同浓度吉马酮干预卵巢癌 SKOV3 细胞后, 呈浓度依赖性抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 并下调 JAK2 和 STAT3 蛋白磷酸化水平, 同时下调基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、MMP9 的表达, 表明该机制可能与吉马酮抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。

雷公藤内酯醇是卫矛科植物雷公藤根中提取的一种环氧二萜内酯化合物, 具有抗氧化、抗炎抑癌等多种疗效。钟等[19]采用(0、25、50、100 nmol/L)浓度干预卵巢癌 SKOV3/DDP 耐药细胞, 发现处理组显著增加了自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 比值, 并以剂量依赖性降低了细胞 p62 的表达, 同时下调了磷酸化 JAK2 和 STAT3 蛋白水平, 并使用 IL-6 (JAK2/STAT3 信号激活剂)进一步证实了雷公藤内酯醇通过调节 JAK2/STAT3 通路增加了 SKOV3/DDP 细胞自噬。

醌茜素是鼠李科植物易核果的干燥茎主要成分, 具有抗炎、抗肿瘤和抗菌作用。谢程等[20]采用 0、10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ 醌茜素处理卵巢癌 SKOV3 细胞后, 发现醌茜素呈剂量依赖性降低卵巢癌细胞活力和迁移能力, 增加细胞凋亡率, 下调细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、Bcl-2、有丝分裂细胞周期蛋白(MPP9)、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达, 上调 Bax 蛋白表达, 这表明醌茜素可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路在卵巢癌细胞中发挥作用。

槲皮素是分布最广泛和研究最多的一类类黄酮, 具有强大的抗氧化抗炎、调脂固斑, 抗肿瘤作用。周学敏[21]采用 160 $\mu\text{mol/L}$ 浓度槲皮素对人卵巢癌 OVCAR-3 细胞增殖的凋亡的影响及作用机制, 发现 160 $\mu\text{mol/L}$ 浓度槲皮素可抑制卵巢癌细胞增殖并促进凋亡, 并进一步发现槲皮素下调了 Bcl-2、磷酸化 JAK 和磷酸化 STAT3 蛋白表达, 同时上调了 Bax mRNA 和 Caspase-3 活性水平, 这表明下调 JAK2/STAT3 信号通路可能是槲皮素治疗卵巢癌的途径之一。

姜黄素是从姜科、天南星科根茎中提取的一种二羟基酚类化合物, 在各类癌症模型中表现出强大的抗癌能力。Saydmohammed 等[22]采用姜黄素干预卵巢癌 OVCA420 和 OVCA429 细胞后, 显著降低了卵巢癌细胞 IL-6、p-JAK1-2、Tyr、p-STAT3 蛋白表达, 并且增强了激活 STAT 的蛋白抑制剂(PIAS-3)的表达, 并进一步采用小干扰 RNA 介导的 PIAS-3 的敲除发现显著抑制了姜黄素对磷酸化 STAT3 和肿瘤细胞生长, 这表明姜黄素通过抑制 JAK/STAT3 信号通路发挥作用。此外, Xu 等[23]也发现姜黄素通过抑制 JAK/STAT3 信号通路改善溶血磷酸酯(LPA)诱导的卵巢癌细胞增殖。

MLS-2384 是从中药青黛中分离出来的一种双咪唑类抗肿瘤物质(靛玉红)中形成的衍生物, 其强效抗癌活性已在多种癌细胞中报道[24]。Liu 等[25]采用 0、1、2.5、5 $\mu\text{mol/L}$ MLS-2384 干预人卵巢癌细胞 A2780 时发现, MLS-2384 呈剂量依赖型抑制细胞活力, 同时发现在 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时降低了 JAK2、STAT3 和 Src 激酶磷酸化水平, 这表明 JAK/STAT3 信号通路可能是 MLS-2384 治疗卵巢癌的通路之一。

五味子脂 A 是木兰科植物五味子的有效成分之一。上官梦原等[26]将不同浓度五味子脂 A 和卡铂单独及联合干预卵巢癌 SKOV3 细胞 48 小时后发现, 0.04 $\mu\text{mol/L}$ 五味子脂 A 和 16 mg/L 卡铂联合使用时量效比最佳, 同时联合用药组较单独用药组癌细胞回缩现象更明显, 凋亡率显著升高, 线粒体膜电位降低, Bax、Caspase-3 mRNA 和蛋白水平明显升高, Bcl-2 和 STAT3 mRNA 及蛋白水平明显下降, 这表明五味子脂 A 联合卡铂用药机制可能与抑制 JAK/STAT 信号通路有关, 同时表明小剂量五味子脂 A 即可显著提高疗效, 这为五味子脂 A 治疗卵巢癌提供了一定的见解。

苦参碱是一种天然的苦参碱, 来源于豆科植物苦参的干燥根中。苦参碱对多种肿瘤的抑制增殖和促凋亡作用已得到充分验证[27]。张玺[28]研究苦参碱干预人卵巢癌细胞 SKOV3 后, 苦参碱显著减小肿瘤体积、大小和重量, 进一步研究发现苦参碱下调了肿瘤细胞 JAK2 和 STAT3 蛋白磷酸化水平。这表明苦参碱可能通过抑制 JAK/STAT3 通路抑制卵巢癌。

百里醌是毛茛科植物黑种草的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤作用[29]。张丽等[30]用 0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度百里醌干预人卵巢癌细胞 OVCAR-3 后发现随着浓度增加, 百里醌对 OVCAR-3 增殖和促进其凋亡作用更明显, 同时降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、p-JAK2、p-STAT3 和 p-p65 表达。这表明抑制 JAK/STAT3 通路可能是百里醌发挥作用途径之一。

5. 中药复方调控 JAK/STAT3 防治卵巢癌

理冲生髓饮由人参、黄芪、水蛭、仙灵脾、三棱、莪术、浙贝母、鹿茸 8 味药组成, 共凑“温煦肾阳, 搜剔络脉瘀滞”之功。研究表明理冲生髓饮显著改善卵巢癌术后化疗引起的腹胀腹泻、纳差乏力等不良反应, 并预防化疗引起的白细胞、血小板降低[31]。张艳[32]采用高低中三种不同剂量理冲生髓饮干预 Balb/C 裸鼠卵巢癌, 发现三种剂量理冲生髓饮均可抑制卵巢癌组织生长, 并呈剂量依赖性下调了 JAK2、

STAT3 和人毛细血管内皮细胞(vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 和蛋白质表达, 这表明理冲生髓饮可能通过下调 JAK2/STAT3 信号通路抑制卵巢癌血管生成从而改善卵巢癌发生发展。

复方丹参滴丸由丹参、三七冰片组成, 以治疗心血管疾病居多。李航等[33]采取大鼠右腋窝皮下注射接种 NUTU-19 卵巢癌细胞悬液进行大鼠卵巢癌模型制备, 并采用 500 mg/kg 复方丹参滴丸干预 8 周, 同时采用顺铂 2 mg/kg 作阳性对照, 发现复方丹参滴丸通过下调 JAK2/STAT3 信号通路, 降低 JAK2、p-JAK2、p-STAT3 和 VEGF 蛋白表达, 从而诱导卵巢癌细胞凋亡, 抑制增殖和迁移。

6. 总结与展望

综上所述, 中医药在调控 JAK/STAT3 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖和迁移、细胞活力, 促进细胞凋亡、协同化疗药增强药效方面发挥重要作用。这为更好的理解卵巢癌病理机制, 研发卵巢癌新药提供理论基础及依据。然而, 目前多种中药单体体内稳定性差, 经口服利用度不易吸收, 目前众多实验均停留在细胞层面, 实验动物模型研究未得到广泛应用, 同时中药复方缺乏大型的、随机、安慰剂对照的临床研究。因此, 基于纳米结构形式的新剂型可能是今后药物开发者的主要研究方向之一。另外, 今后还需更多的研究关注中药与化疗药的最佳剂量比, 在提高临床疗效的同时最大化收益卵巢癌患者, 最后, 还需进行更缜密的动物及临床研究。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [4] Khurana, A., Roy, D., Kalogera, E., et al. (2015) Quinacrine Promotes Autophagic Cell Death and Chemosensitivity in Ovarian Cancer and Attenuates Tumor Growth. *Oncotarget*, **6**, 36354-36369. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5632>
- [5] Armstrong, D.K., Alvarez, R.D., Bakkum-Gamez, J.N., et al. (2021) Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 191-226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
- [6] Kim, B.I., Kim, J.H., Sim, D.Y., et al. (2019) Inhibition of JAK2/STAT3 and Activation of Caspase9/3 Are Involved in KYS05090S-Induced Apoptosis in Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **55**, 203-210. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4795>
- [7] Leonard, W.J. and O'Shea, J.J. (1998) JAKS AND STATs: Biological Implications. *Annual Review of Immunology*, **16**, 293-322. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.293>
- [8] Jin, W. (2020) Role of JAK/STAT3 Signaling in the Regulation of Metastasis, the Transition of Cancer Stem Cells, and Chemoresistance of Cancer by Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cells*, **9**, 217. <https://doi.org/10.3390/cells9010217>
- [9] Silver, D.L., Naora, H., Liu, J., et al. (2004) Activated Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 3: Localization in Focal Adhesions and Function in Ovarian Cancer Cell Motility. *Cancer Research*, **64**, 3550-3558. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3959>
- [10] Wen, W., Liang, W.J., et al. (2014) Targeting JAK1/STAT3 Signaling Suppresses Tumor Progression and Metastasis in a Peritoneal Model of Human Ovarian Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 3037-3048. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0077>
- [11] 薛刚, 邹玺, 周锦勇, 等. 竹节香附素 A 对人胃癌细胞株 BGC-823 细胞周期及 STAT3 信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 78-81.
- [12] 樊素珍, 赵书君, 秦巧红, 等. 竹节香附素 A 通过 JAK/STAT3 通路抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的实验研究[J]. 临床研究, 2021, 29(10): 1-5.
- [13] 汤欣, 韩凤娟, 李威, 等. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞株 JAK2/STAT3 信号通路影响的研究[J]. 中国妇产科

- 临床杂志, 2013(1): 43-46.
- [14] Xu, X., Shi, J., Gao, H., *et al.* (2018) Zeylenone Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis in Ovarian Carcinoma Cells via Janus Kinase 2/Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Pathways. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **44**, 1451-1457. <https://doi.org/10.1111/jog.13690>
- [15] 任晶晶, 姬艳飞, 王静芳. 白头翁皂苷 B4 通过调控 JAK/STAT3 信号通路抑制 SKOV3 细胞增殖并诱导凋亡的研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(1): 89-92.
- [16] 李根林, 刘杰, 谢晶, 等. 白藜芦醇通过调控 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌 SKOV-3 细胞增殖, 凋亡, 迁移和侵袭的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 706-711.
- [17] Ferraresi, A., Esposito, A., Girone, C., *et al.* (2021) Resveratrol Contrasts LPA-Induced Ovarian Cancer Cell Migration and Platinum Resistance by Rescuing Hedgehog-Mediated Autophagy. *Cells*, **10**, 3213. <https://doi.org/10.3390/cells10113213>
- [18] 何超月, 任黔川. 吉马酮调控 JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖, 迁移, 侵袭的影响[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(8): 866-871.
- [19] Zhong, Y., Le, F., Cheng, J., *et al.* (2021) Triptolide Inhibits JAK2/STAT3 Signaling and Induces Lethal Autophagy through ROS Generation in Cisplatin Resistant SKOV3/DDP Ovarian Cancer Cells. *Oncology Reports*, **45**, 69. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8020>
- [20] 谢程, 李文亚, 彭莉. 靛茜素通过调控 JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌细胞增殖, 凋亡, 迁移和侵袭的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1213-1217.
- [21] 周学敏. 槲皮素对人卵巢癌细胞-3 增殖和凋亡的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(218): 931-936.
- [22] Saydmohammed, M., Joseph, D. and Syed, V. (2010) Curcumin Suppresses Constitutive Activation of STAT-3 by Up-Regulating Protein Inhibitor of Activated STAT-3 (PIAS-3) in Ovarian and Endometrial Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **110**, 447-456. <https://doi.org/10.1002/jcb.22558>
- [23] Seo, J.H., Jeeong, K.J., Oh, W.J., *et al.* (2010) Lysophosphatidic Acid Induces STAT3 Phosphorylation and Ovarian Cancer Cell Motility: Their Inhibition by Curcumin. *Journal of Cellular Biochemistry*, **288**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.06.023>
- [24] Liu, L., Nam, S., Tian, Y., *et al.* (2011) 6-Bromoindirubin-3-Oxime Inhibits JAK/STAT3 Signaling and Induces Apoptosis of Human Melanoma Cells. *Cancer Research*, **71**, 3972-3979. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3852>
- [25] Liu, L., Gaboriau, D.N., Vougioukianopoulou, K., *et al.* (2014) MLS-2384, a New 6-Bromoindirubin Derivative with Dual JAK/Src Kinase Inhibitory Activity, Suppresses Growth of Diverse Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **15**, 178-184. <https://doi.org/10.4161/cbt.26721>
- [26] 上官梦原, 赵菁, 陈俊宇, 等. 五味子脂 A 增强卡铂对人卵巢癌 Skov3 细胞的促凋亡作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(1): 83-89.
- [27] Li, X., Tang, Z., Wen, L., *et al.* (2021) Matrine: A Review of Its Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicity, Clinical Application and Preparation Researches. *Journal of Ethnopharmacology*, **6**, Article ID: 113682. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113682>
- [28] 张玺. 苦参碱抗肿瘤作用分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [29] Muhammad, I., Abdur, R., Ali, K.I., *et al.* (2018) Thymoquinone: A Novel Strategy to Combat Cancer: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 390-402. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.159>
- [30] 张丽, 朱蕾. 百里醌对人卵巢癌细胞株 OVCAR-3 增殖和凋亡的影响[J]. 现代妇产科进展, 2016(5): 345-348.
- [31] 邱丽楠. 理冲生髓饮干预卵巢癌的临床与实验研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [32] 张艳. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌血管生成影响及 JAK2/STAT3 信号通路调控的机制研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [33] 李航, 杨蝶, 刘慧芝. 复方丹参滴丸靶向调节 JAK2/STAT3 途径抑制卵巢癌大鼠的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2019(9): 2269-2271.