

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20240312

综 述

淫羊藿活性成分抗卵巢癌作用机制研究进展

李敏¹, 刘芳媛², 丁丹妮¹, 韩凤娟²✉

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 卵巢癌是女性生殖系统三大癌症之一,其病死率位居妇科恶性肿瘤之首。淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效,临床常用于生殖系统疾病的治疗。本文通过综述国内外相关文献,发现淫羊藿主要活性成分淫羊藿苷、淫羊藿素和淫羊藿次苷Ⅱ,主要从促进细胞凋亡、影响细胞的侵袭和转移、阻滞细胞周期、诱导细胞自噬、促进细胞焦亡等5个方面发挥抗卵巢癌作用,可见淫羊藿可以通过多靶点、多途径治疗卵巢癌。

【关键词】 淫羊藿苷;淫羊藿素;淫羊藿次苷Ⅱ;卵巢癌;作用机制

【引用格式】

李敏,刘芳媛,丁丹妮,等.淫羊藿活性成分抗卵巢癌作用机制研究进展[J].中医药信息,2024,41(3):71-76.

LI M, LIU F Y, DING D N, et al. Research progress on anti-ovarian cancer mechanism of active components of herba epimedii: a review[J]. Information on TCM, 2024, 41(3):71-76.

卵巢癌是威胁女性健康最常见的三大妇科恶性肿瘤之一^[1]。流行病学调查显示,卵巢癌发病率占所有女性恶性肿瘤的2.5%^[2],但由于早期阶段患者未见明显的临床症状,超过70%的女性首诊即为卵巢癌晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)^[3],因此其病死率高,是妇科癌症死亡的首要原因^[4]。关于卵巢癌的治疗一直是国际范围内的热点问题,虽然手术治疗、铂类药物化疗和靶向治疗等手段不断发展^[5],但在治疗过程中均会出现不同程度的药物不良反应,且患者五年生存率在40%左右,未见明显改善^[6],其病死率呈上升趋势^[7]。中医药能够增强卵巢癌放化疗疗效,减少不良反应,延长患者生存期,提高生存质量^[8],为晚期卵巢癌患者提供了更多选择。

淫羊藿味辛、甘,性温,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之效。本研究团队认为“肾阳虚衰,血瘀于胞”是卵巢癌的发病机制,其中阳气虚衰是卵巢癌发病的根本原因^[9]。淫羊藿温煦肾阳、扶助相火,以达到治疗卵巢癌的目的。黑龙江中医药大学附属第一医院

王秀霞教授创制的验方“理冲生髓饮”中重用淫羊藿,实验研究发现理冲生髓饮能够抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭和转移^[10-11]。

目前从淫羊藿中提取到出明确具有抗卵巢癌活性的有效成分有淫羊藿苷、淫羊藿素和淫羊藿次苷Ⅱ^[12-14]。本文就淫羊藿主要活性成分淫羊藿苷、淫羊藿素和淫羊藿次苷Ⅱ的抗卵巢癌研究现状和作用机制进行综述,以期为其治疗卵巢癌的深入研究提供参考依据。

1 促进卵巢癌细胞凋亡

细胞凋亡是由多种基因严格控制,多条信号通路协同参与的一种细胞死亡方式,是机体维持自身新陈代谢有序进行的重要生理机制。内源性线粒体凋亡是细胞凋亡发生的重要途径之一。当细胞内部受到信号刺激时(如细胞氧化应激、DNA损伤、细胞生长因子缺失等),Bcl-2家族蛋白通过改变线粒体外膜通透孔,通过控制线粒体通透性调节细胞凋亡^[15],如Bax通过在线粒体膜上打孔增加线粒体膜通透性,是促凋亡因

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074484)

第一作者简介:李敏(1995-),女,2021级中医妇科学专业博士研究生,主要从事中西医结合防治妇科肿瘤工作。

✉通信作者简介:韩凤娟(1971-),女,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事中西医结合防治妇科肿瘤工作。

子;而 Bcl-2 插入线粒体膜减少线粒体膜通透性,是抑凋亡因子。当线粒体膜通透性改变,线粒体中 Cyt C 的释放及 Caspase 级联反应,促使 Caspase-9 的活化和进一步激活 Caspase-3 或 Caspase-7,从而引起细胞凋亡^[16]。

LI 等^[14]采用流式细胞术和 Caspase-3 比色法观察在 0、13、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷作用下的卵巢癌 A2780 细胞凋亡情况,结果发现 A2780 细胞发生明显凋亡且呈剂量依赖性,其凋亡的机制可能通过抑制 Bcl-2 蛋白表达,诱导了 Caspase-3 的活性,启动细胞凋亡的内在途径来实现。淫羊藿苷可抑制多种人卵巢癌细胞系的增殖,如 A2780 细胞、SKOV3 细胞和 SKVCR 细胞,通过下调 Bcl-2 水平,上调 Caspase-3 表达诱导卵巢癌细胞的凋亡^[17-18]。研究发现,淫羊藿素可以同时调控促凋亡因子 Bax 和抑凋亡因子 Bcl-2,发挥线粒体途径凋亡的作用^[19]。

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是卵巢癌患者肿瘤组织中异常活跃的信号通路,也是抑制卵巢癌细胞凋亡的关键通道之一^[20],参与卵巢癌线粒体途径凋亡。PI3K 接受上游信号如多种生长因子和信号传导复合物被激活,被激活的 PI3K 产生第二信使 PIP3,促使 Akt 蛋白磷酸化^[21]。活化后的 Akt 导致下游的一系列反应,如调节 Bcl-2 蛋白的活性,抑制卵巢癌细胞线粒体途径凋亡^[22]。同时 Akt 直接或间接磷酸化 mTOR。而 mTOR 是负责细胞内核糖体生成的重要调控因子,在细胞增殖中发挥关键作用^[23]。

PTEN 是 PIP3-磷酸酶,通过将 PIP3 去磷酸化发挥与 PI3K 相反的功能^[22],是 PI3K/Akt 信号通路的负调控因子,被称为“抑癌基因”。侯科名等^[24]将人卵巢癌细胞 SKOV3 细胞接种于 6 孔板,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养过夜,之后以 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的淫羊藿素处理 48 h,通过流式细胞术检测发现不同浓度淫羊藿素组 SKOV3 细胞凋亡率较空白对照组显著上升。同时,利用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法进行检测,结果表明淫羊藿素处理过的 SKOV3 细胞中 PTEN 基因表达较空白组明显上升,而 PI3K、Akt 基因表达与之相反,且呈浓度相关性下降,蛋白印迹(Western blot)实验结果也予以佐证。淫羊藿素可以通过抑制 PTEN 表达的方式调控 PI3K/Akt 信号通路,从而达到促进细胞凋亡的目的。

野生型 p53 是重要的卵巢癌抑制基因^[25],与 Akt/mTOR 信号通路密切相关。p53 可与 Akt/mTOR 信号通

路中蛋白结合,激活 Akt 活性^[26]。淫羊藿素在 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下可以诱导卵巢癌顺铂敏感细胞 OV2008、C13* 和卵巢癌顺铂耐药细胞 A2780 的凋亡,并且以时间依赖的方式增加卵巢癌细胞中 p53 的磷酸化,抑制 Akt 和 mTOR 的磷酸化,以上研究表明淫羊藿素介导的卵巢癌细胞凋亡与 p53 的激活和 Akt/mTOR 的抑制有关^[27]。

2 影响卵巢癌细胞的侵袭与转移

卵巢癌细胞向周围组织侵袭和远处组织转移的恶性行为,是其与良性肿瘤的主要区别,直接影响卵巢癌预后的重要因素。淫羊藿苷通过抑制癌细胞的侵袭和转移,从而可以控制卵巢癌细胞的生长^[28]。

2.1 抑制卵巢癌 EMT

癌细胞借助上皮-间叶细胞转化(EMT)过程获得侵袭性和转移性,是肿瘤组织转移的关键渠道^[29]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)作为一种钙依赖型跨膜蛋白,其水平下降可以导致细胞的黏附力降低,中断细胞间的相互作用,使癌细胞获得易于侵袭和转移的特性^[30]。N-钙黏蛋白(N-cadherin)是典型的成纤维细胞标志物。研究显示,术后病理组织中 N-cadherin 高表达的卵巢癌患者更易触发癌细胞侵袭,在 5 年的随访中临床复发率大约是 N-cadherin 低表达患者的两倍^[31]。波形蛋白(Vimentin)主要存在于各种间充质细胞内。作为间质细胞的标志物,Vimentin 增加意味着间质细胞表型的高表达。在 EMT 过程中,Vimentin 与 Snail、Slug、Twist 和 ZEB1/2 等 EMT 诱导剂的基因以及关键的表现遗传因子密切相关^[32]。

李秋瑞等^[33]经划痕实验及 Transwell 侵袭迁移实验发现,予以淫羊藿素 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 处理 48 h 后的卵巢癌细胞 A2780 侵袭迁移数量和侵袭迁移率明显减少。与此同时,Western blot 与 PCR 结果显示,E-cadherin 的蛋白和 mRNA 表达上升,N-cadherin、Vimentin 表达水平总体下降。该研究提示淫羊藿素可通过阻止卵巢癌细胞 EMT 的进程,减弱其迁移、侵袭能力,该作用呈浓度依赖性。在 EMT 过程中,Akt/mTOR 信号通路已被证实发挥着不可忽视的诱导作用。Akt/mTOR 信号通路的磷酸化,激活 EMT 诱导剂因子 Snail、Slug、Twist 等在细胞核中的聚集,导致 E-cadherin 表达下降^[34]。淫羊藿素可以抑制 Akt/mTOR 信号通路的磷酸化,增加 E-cadherin 的表达,降低 Vimentin 的表达,对顺铂敏感的卵巢癌细胞和顺铂耐药的卵巢癌细胞的迁移与侵袭具有明显的抑制作用^[35]。

2.2 抑制卵巢癌侵袭与转移相关蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)被认为是癌细胞的侵袭与转移过程中重要的蛋白水解

酶。肿瘤细胞的细胞外基质(ECM)与癌细胞基底共同构成肿瘤侵袭与转移的第一道生物屏障^[36]。MMPs能够降解ECM中大部分蛋白成分的蛋白酶,影响细胞间黏附因子的效力,从而促进肿瘤细胞突破癌细胞基底和ECM,完成侵袭和转移^[37]。MMPs有20多种,目前研究对MMP-2、MMP-9较为深入。MMP-2和MMP-9在水解ECM这一物理屏障的同时,使得ECM内部各种细胞因子(如VEGF、生长因子TGF- β 、炎症因子IL-8)得以释放并活化^[38-39],进一步促进肿瘤血管的新生,为肿瘤组织的侵袭与转移提供营养支持和代谢通道。

研究发现,卵巢癌病理组织中的MMP-2、MMP-9经免疫组化SABC三步法检测,均呈阳性表达,并且与卵巢癌患者的临床分期存在相关性^[40]。进一步的研究显示,MMP-2和MMP-9在卵巢癌细胞中高表达,而敲除MMP-2和MMP-9可以减弱卵巢癌细胞的侵袭和迁移^[41]。何泉^[42]研究发现,淫羊藿苷对卵巢癌细胞SKOV3侵袭与转移能力的影响呈浓度相关性上升,通过RT-PCR检测证明卵巢癌细胞中的MMP-2、MMP-9mRNA表达随着淫羊藿苷剂量的增加而下降,因此淫羊藿苷可以通过抑制MMP-2、MMP-9水平,从而影响卵巢癌细胞的侵袭与转移。

3 阻滞卵巢癌细胞周期

细胞周期的运行决定细胞增殖的速率,阻滞卵巢癌细胞的细胞周期可以有效地抑制卵巢癌的发展^[43]。

3.1 靶向相关蛋白阻滞细胞周期

细胞周期的关键调节物质周期蛋白依赖性激酶(CDK)及调节其功能的细胞周期蛋白(Cyclin)共同推动细胞通过G1/S期检查点进入DNA的合成和G2/M期检查点开始有丝分裂^[44-45]。Cyclin D1和Cyclin E是细胞周期G1/S期检查点调控蛋白,Cyclin B1蛋白是G2/M期检查点调控蛋白,均担任推动细胞通过检查点的调控作用^[46]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CKI,如p21、p16、p53等)与Cyclin相拮抗,抑制CDK的活性,维持细胞周期运行的动态平衡。Cyclin过度激活或抑制CKI活性均会打破了这种动态平衡^[47-48]。p53能激活CKI1产生p21蛋白,抑制CDK-Cyclin磷酸化激酶活性,阻滞卵巢癌细胞周期运行^[49]。

研究发现,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的淫羊藿苷可以将SKOV3细胞阻滞在G2/M期,抑制其增殖^[50]。在用淫羊藿苷(1×10^{-6} mol/L)处理过的SKOV3细胞G1期百分比上升,G2期细胞无明显变化,S期细胞显著下降,Cyclin D1和Cyclin E的蛋白质和mRNA水平显著降低,p21蛋白和mRNA表达上升,说明淫羊藿苷可以通过提高p21水平,抑制CDK和Cyclin对SKOV3细胞周期的调

控作用,将细胞阻滞在G1期^[51]。以20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 浓度的淫羊藿素处理过的p53野生型C13*细胞株的G1期百分比升高,Cyclin E蛋白表达下降,p53蛋白表达上升^[52],说明淫羊藿素可以靶向激活p53蛋白,使细胞中周期调节蛋白Cyclin表达下降,抑制卵巢癌细胞的生长。

3.2 调节Wnt/ β -catenin信号通路阻滞细胞周期

Wnt/ β -catenin信号通路在肿瘤细胞的增殖、分化和转移中发挥重要作用^[53]。通过Wnt/ β -catenin信号通路对下游细胞周期相关靶基因的激活,可促进卵巢癌细胞增殖^[54]。 β -catenin是该通路上的核心蛋白分子,将信号从细胞质传递到细胞核。细胞外Wnt配体蛋白与靶细胞膜上的Wnt受体蛋白结合,从而激活细胞内相关蛋白, β -catenin降解复合物的降解活性得以抑制,游离状态的 β -catenin在细胞质中不断蓄积并最终入核,与转录因子结合,刺激下游诸多靶基因,如c-myc、Cyclin D1、survivin的转录^[55]。而c-myc、Cyclin D1、survivin均是细胞增殖和细胞周期的调控因子。淫羊藿苷能够降低Wnt/ β -catenin通路中 β -catenin的表达,并且能够抑制其下游c-myc、Cyclin D1的基因表达和蛋白水平,同时细胞增殖也受到抑制^[51,56]。microRNAs是Wnt/ β -catenin信号通路的重要调控因子。FU等^[57]通过GSEA分析在用淫羊藿苷处理过的卵巢癌SKOV3细胞中,Wnt/ β -catenin信号通路被显著下调,继而抑制该信号通路下游靶蛋白Cyclin D1和survivin的表达,使用miR-1-3p抑制剂可以逆转淫羊藿苷对Wnt/ β -catenin通路的抑制,并且在BALB/C鼠的卵巢癌组织中同样得以验证,说明淫羊藿苷通过上调卵巢癌中miR-1-3p水平抑制Wnt/ β -catenin信号通路,从而阻滞Wnt/ β -catenin信号通路下游蛋白对细胞周期和细胞增殖的调控。

4 诱导卵巢癌细胞自噬

自噬有利于细胞在外界刺激中,通过利用溶酶体降解自身胞内蛋白和受损细胞器,维持自身稳态。自噬缺陷会影响DNA损伤的正确修复和致癌因子的激活,导致卵巢癌的发生^[58]。自噬激活有助于抑制卵巢癌的发生发展。mTOR是调节自噬的重要因子。当细胞处于生长激素受限,营养缺乏状态下,Akt调节mTOR失能,AMPK通过磷酸化TSC2,使mTOR活性受到抑制,其下游的ULK1激活,活化的ULK1将Beclin-1磷酸化^[59],这是诱导自噬的重要条件。Beclin-1是在哺乳动物中发现的第一个与自噬相关的基因。Beclin-1和ATG-5分别与其他蛋白形成复合物,促成自噬体的形成^[60]。p62表达往往与自噬活性呈负相关。在自噬体延伸阶段,p62能够连接LC3(公认的自噬

标记物)和聚泛素化蛋白之间的桥梁,与新的自噬体膜结合,参与新的自噬体膜的形成^[61]。YUAN等^[19]经Western blot实验发现,经60 μmol/L淫羊藿次苷II处理SKOV3细胞中Akt、mTOR、p62表达下降,p-AMPKα、Beclin-1、ATG-5表达较对照组上升,说明淫羊藿次苷II激活自噬生成和自噬体的延伸。miRNA也参与卵巢癌自噬的调节。当淫羊藿次苷II与miR-144-3p抑制剂结合处理SKOV3细胞时表现出对自噬的抑制^[19]。IGF2R是Akt/mTOR通路上游调节因子,miR-144-3p是IGF2R的调节靶点。miR-144-3p通过靶向IGF2R抑制Akt/mTOR通路参与自噬的调节。

5 促进卵巢癌细胞焦亡

不同于细胞凋亡的溶解性死亡途径,细胞焦亡是一种通过细胞不断膨胀变大致使细胞膜破裂和细胞内容物向细胞外微环境的释放,由此激发胞外炎症反应的一种程序性死亡方式^[62]。细胞焦亡在恶性肿瘤中扮演着重要角色,参与肿瘤免疫微环境和激发抗卵巢癌的免疫应答^[63-64]。在经典的细胞焦亡途径中,NLRP3、NLRC4、AIM2、Pyrin等在细胞内感应到细胞压力信号(如感染、炎症、氧化应激等)后被激活,形成炎症小体,并将pro-caspase-1切割成为具有活性的Caspase-1,Caspase-1将继续切割pro-IL-1β,形成有生物活性的IL-1β并释放在细胞外,扩大细胞外炎症反应,激发机体内的免疫应答^[65]。

淫羊藿苷对卵巢癌的抗肿瘤作用部分是通过激活细胞焦亡实现的。氧化应激通过产生过多的ROS,破坏线粒体释放的DNA,激活NLRP3等炎症小体,是引发细胞焦亡原因之一^[66]。以淫羊藿次苷II干预SKOV3细胞6h后细胞内ROS含量显著增加。Western blot实验发现,ROS含量增加上调了SKOV3细胞中NLRP3、Caspase-1和IL-1β等蛋白的表达^[67]。以上研究证实淫羊藿次苷II可以通过诱导卵巢癌氧化应激激活细胞焦亡以此拮抗肿瘤的发展。

6 结语与展望

目前淫羊藿活性成分对卵巢癌的研究主要在实验阶段,通过检测相关因子的活性、基因表达和蛋白水平,探索淫羊藿苷在促进卵巢癌细胞凋亡、影响卵巢癌细胞的侵袭和转移、阻滞卵巢癌细胞的细胞周期、诱导卵巢癌细胞自噬和促进卵巢癌细胞焦亡方面的作用机制,表明淫羊藿活性成分具有治疗卵巢癌的可能。2023年1月以淫羊藿素为主要成分的中药制剂淫羊藿素软胶囊被国家药监局优先审评批准上市,但其适用范围尚未涉及卵巢癌。将来在充实实验数据的同时,

应积极开展淫羊藿素软胶囊治疗卵巢癌的I、II、III期临床试验,拓宽淫羊藿素软胶囊的适用范围,发挥中国传统医药在抗卵巢癌治疗方面的优势,为卵巢癌患者的治疗提供新的选择。

【参考文献】

- [1] ZOLA P, MACCHI C, CIBULA D, et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: a State of Art [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7):1151-1164.
- [2] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4):284-296.
- [3] WANG Z, GUO E, YANG B, et al. Trends and age-period-cohort effects on mortality of the three major gynecologic cancers in China from 1990 to 2019: cervical, ovarian and uterine cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2):358-363.
- [4] KOSHIYAMA M, MATSUMURA N, KONISHI I. Subtypes of ovarian cancer and ovarian cancer screening [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2017, 7(1):12.
- [5] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *BMJ*, 2020, 371:m3773.
- [6] JIANG X, TANG H, CHEN T. Epidemiology of gynecologic cancers in China [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1):e7.
- [7] 黄海涛,陈姝玉,耿旭,等. 2005—2016年中国女性卵巢癌发病及死亡趋势研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(8):990-994.
- [8] 国家卫生健康委员会办公厅. 卵巢癌诊疗指南(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-11) [2023-10-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygs/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [9] 付译漫,李凯,韩凤娟,等. 基于“肾阳虚衰,血瘀于胞”探讨卵巢癌发病机制 [J]. *中医药学报*, 2014, 42(1):4-6.
- [10] 郭滢,刘逸超,左冬冬,等. 理冲生髓饮有效组分调控炎症因子对卵巢癌侵袭转移影响的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(32):3545-3550,3580.
- [11] 付杨,杨莉莉,韩凤娟. 理冲生髓饮对卵巢癌SKOV3细胞周期和凋亡影响 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(6):1382-1387.
- [12] CHEN M, WU J, LUO Q, et al. The anticancer properties of herba epimedii and its main bioactive components icaritin and icaritin II [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9):563.
- [13] ZHANG C, WANG X, ZHANG C. Icaritin inhibits CDK2 expression and activity to interfere with tumor progression [J]. *iScience*, 2022, 25(9):104991.
- [14] LI X, SUN J, HU S, LIU J. Icaritin induced B16 melanoma tumor cells apoptosis, suppressed tumor growth and metastasis [J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(6):847-848.
- [15] DADSENA S, KING L E, GARCÍA-SÁEZ A J. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863(12):183716.
- [16] VAN NGO H, ROBERTIN S, BROKATZKY D, et al. Septins promote caspase activity and coordinate mitochondrial apoptosis [J]. *Cytoskeleton*, 2023, 80(7/8):254-265.
- [17] 蒋绍艳,常宏,樊丹怡,等. 淫羊藿苷对卵巢癌细胞株的肿瘤恶性行为的抑制作用研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(4):530-534.

- [18] LI J, JIANG K, ZHAO F. Icaritin regulates the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells through microRNA - 21 by targeting PTEN, RECK and Bcl - 2[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2829 - 2836.
- [19] YUAN D L, GUO T, QIAN H, et al. Icariside II suppresses the tumorigenesis and development of ovarian cancer by regulating miR - 144 - 3p/IGF2R axis[J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(6): 1383 - 1393.
- [20] DOBBIN Z C, LANDEN C N. The importance of the PI3K/AKT/MTOR pathway in the progression of ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 8213 - 8227.
- [21] LI J, FENG L, TIAN C, et al. Long noncoding RNA - JPX predicts the poor prognosis of ovarian cancer patients and promotes tumor cell proliferation, invasion and migration by the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23): 8135 - 8144.
- [22] KAZYKEN D, KAZ Y, KIYAN V, et al. The nuclear import of ribosomal proteins is regulated by mTOR[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9577 - 9593.
- [23] WORBY C A, DIXON J E. PTEN[J]. *Annu Rev Biochem*, 2014, 83: 641 - 669.
- [24] 侯科名, 李秋瑞, 杨琴, 等. 淫羊藿素对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖抑制及促凋亡作用[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 183 - 189.
- [25] CHAMBERS S K, MARTINEZ J D. The significance of p53 isoform expression in serous ovarian cancer[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(6): 683 - 686.
- [26] CHEN M, CHOI S, WEN T, et al. A p53 - phosphoinositide signalosome regulates nuclear AKT activation [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(7): 1099 - 1113.
- [27] GAO L, CHEN M, OUYANG Y, et al. Icaritin induces ovarian cancer cell apoptosis through activation of p53 and inhibition of Akt/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 202: 188 - 194.
- [28] 李经纬, 王诗卓, 赵福杰. 淫羊藿苷上调 miR - 519d 表达抑制人 SKOV3 卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *解剖科学进展*, 2015, 21(5): 471 - 474, 478.
- [29] YANG J, ANTIN P, BERX G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial - mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 341 - 352.
- [30] SOLIS G P, SCHROCK Y, HÜLSBUSCH N, et al. Reggies/flotillins regulate E - cadherin - mediated cell contact formation by affecting EGFR trafficking[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(10): 1812 - 1825.
- [31] ASSIDI M. High N - cadherin protein expression in ovarian cancer predicts poor survival and triggers cell invasion [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 870820.
- [32] USMAN S, WASEEM N H, NGUYEN T K, et al. Vimentin is at the heart of epithelial mesenchymal transition (EMT) mediated metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4985.
- [33] 李秋瑞, 侯科名, 王猛, 等. 淫羊藿素对人卵巢癌 A2780 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 101 - 107.
- [34] KARIMI ROSHAN M, SOLTANI A, SOLEIMANI A, et al. Role of AKT and mTOR signaling pathways in the induction of epithelial - mesenchymal transition (EMT) process [J]. *Biochimie*, 2019, 165: 229 - 234.
- [35] GAO L, OUYANG Y, LI R, et al. Icaritin inhibits migration and invasion of human ovarian cancer cells via the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 843489.
- [36] Martino J S, Akhter T, Bravo - Cordero J J. Remodeling the ECM: implications for metastasis and tumor dormancy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4916.
- [37] JACOB A, PREKERIS R. The regulation of MMP targeting to invadopodia during cancer metastasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 4.
- [38] 王宇星, 姚敏, 方勇. 基质金属蛋白酶 - 9 介导创面愈合中血管新生的研究进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2015, 10(3): 263 - 267.
- [39] 李戈, 杨程显, 李煜生. 胶原蛋白 IV 的生物学特性研究进展[J]. *生命科学*, 2014, 26(9): 931 - 935.
- [40] 芦思陶. 基质金属蛋白酶 - 2、基质金属蛋白酶 - 9 在卵巢癌中表达及对肿瘤侵袭能力的影响[J]. *吉林医学*, 2023, 44(7): 1788 - 1791.
- [41] WANG X, YANG B, SHE Y, et al. The lncRNA TP73 - AS1 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via modulation of MMP2 and MMP9[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7790 - 7799.
- [42] 何泉. 淫羊藿苷对人卵巢癌 SKOV3 细胞迁移和侵袭的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2016: 4 - 30.
- [43] YUAN J M, SHI X J, SUN P, et al. Downregulation of cell cycle - related proteins in ovarian cancer line and cell cycle arrest induced by microRNA[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18476 - 18481.
- [44] LIU W, HUA S, DAI Y, et al. Roles of Cx43 and AKAP95 in ovarian cancer tissues in G1/S phase[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14315 - 14324.
- [45] LUO Y, CHEN X, LUO L, et al. [6] - Gingerol enhances the radiosensitivity of gastric cancer via G2/M phase arrest and apoptosis induction[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2252 - 2260.
- [46] WU J, SONG T, LIU S, et al. Icariside II inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest through the ROS - p38 - p53 signaling pathway in A375 human melanoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 410 - 416.
- [47] ZHANG X, LIU J, ZANG D, et al. Upregulation of miR - 572 transcriptionally suppresses SOCS1 and p21 and contributes to human ovarian cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15180 - 15193.
- [48] WANG X, QI X, MING X, et al. Prognostic value of cyclin E expression in patients with ovarian cancer: a meta - analysis [J]. *J BUON*, 2017, 22(1): 64 - 71.
- [49] ZHAO T, XIAO X, LI L, et al. Rosline promotes p21 expression to inhibit ovarian cancer cell proliferation via p53 - independent pathway [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(8): 2126 - 2134.
- [50] 张璇. 淫羊藿苷联合曲妥珠单抗对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的抑制作用[D]. 延边: 延边大学, 2022: 5 - 16.
- [51] WANG P, ZHANG J, XIONG X, et al. Icaritin suppresses cell cycle transition and cell migration in ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2321 - 2328.
- [52] 郑少烈, 李若玢, 高绿芬, 等. 淫羊藿素对不同 p53 分型顺铂耐药卵巢癌细胞株周期阻滞作用的研究[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(3): 225 - 233.
- [53] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/β - Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985 - 999.

- [54] HU W, LI M, CHEN Y, et al. UBE2S promotes the progression and olaparib resistance of ovarian cancer through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 121.
- [55] AZZOLIN L, PANCIERA T, SOLIGO S, et al. YAP/TAZ incorporation in the β -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response[J]. *Cell*, 2014, 158(1): 157-170.
- [56] 陈茹, 苏莹, 柳江. 淫羊藿苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对卵巢癌细胞 CAOV3 增殖的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3): 44-49.
- [57] FU Y J, LIU H, LONG M, et al. Icarin attenuates the tumor growth by targeting miR-1-3p/TNKS2/Wnt/ β -catenin signaling axis in ovarian cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 940926.
- [58] 郑秀爽, 汤小晗, 卢美松. 自噬在卵巢癌中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(4): 446-449.
- [59] ALERS S, LÖFFLER AS, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1): 2-11.
- [60] 谢昆, 李密杰, 蒋成砚, 等. 自噬相关蛋白 ATG5/BECLIN-1 调控细胞自噬和凋亡的分子机理研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(3): 272-275, 285.
- [61] LIN X, LI S, ZHAO Y, et al. Interaction domains of p62: a bridge between p62 and selective autophagy[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(5): 220-227.
- [62] WEI X, XIE F, ZHOU X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(9): 971-992.
- [63] WU Y, LIANG L, LI Q, et al. The role of pyroptosis-related lncRNA risk signature in ovarian cancer prognosis and immune system[J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 149.
- [64] LIU J, CHEN C, GENG R, et al. Pyroptosis-related gene expression patterns and corresponding tumor microenvironment infiltration characterization in ovarian cancer[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 5440-5452.
- [65] CHEN M, HU C, YANG L, et al. Saikosaponin-D induces the pyroptosis of lung cancer by increasing ROS and activating the NF- κ B/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(8): e23444.
- [66] LIN L, WU X, JIANG Y, et al. Raddeanin A improves the therapeutic effect of osimertinib in NSCLC by accelerating ROS/NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(32): 2591-2600.
- [67] 辛佳纯, 陈晓红, 芦小珊, 等. Icariside II 诱导卵巢癌 SKOV3 细胞焦亡机制研究[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2022, 48(1): 13-16.

(收稿日期: 2023-12-26)

Research Progress on Anti-Ovarian Cancer Mechanism of Active Components of Herba Epimedii: A Review

LI Min¹, LIU Fangyuan², DING Danni¹, HAN Fengjuan^{2✉}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

【Abstract】 Ovarian cancer is one of the three major cancers of the female reproductive system, and its mortality rate ranks first among gynecological malignant tumors. Herba epimedii has the effect of tonifying kidney yang, strengthening sinew and bone, and dispelling wind and dampness, and is often used in the treatment of reproductive system diseases. This article reviews relevant literature at home and abroad and finds that the main active ingredients of Herba epimedii are icariin, icaritin, and icariside II. This medicinal mainly exerts anti ovarian cancer effects from five aspects: promoting cell apoptosis, affecting cell invasion and metastasis, blocking cell cycle, inducing cell autophagy, and promoting cell pyroptosis. It can be seen that the herb can treat ovarian cancer through multiple targets and pathways.

【Key words】 Icarin; Icaritin; Icariside II; Ovarian cancer; Mechanism