

引用:冷亚文,王宇,吴效科.中医药调控NF-κB信号通路治疗卵巢癌的研究进展[J].中医药导报,2025,31(8):152-159.

中医药调控NF-κB信号通路 治疗卵巢癌的研究进展*

冷亚文¹,王宇²,吴效科²

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150400;
2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150400)

[摘要] 系统综述了核转录因子-κB(NF-κB)信号通路在卵巢癌发生、发展及治疗耐药中的作用,并重点探讨了中医药通过调控该通路治疗卵巢癌的潜在机制与应用前景。NF-κB通路的异常激活可促进卵巢癌细胞的免疫逃逸、增殖、侵袭、转移及化疗耐药,其机制涉及多条下游信号分子与炎症因子的调控。多项研究表明,多种中药单体(如黄酮类、苷类、萜类、生物碱等)及复方(如扶正解毒汤、桂枝茯苓胶囊等)可通过抑制NF-κB通路活化,影响相关靶基因表达,从而诱导癌细胞凋亡、抑制增殖与迁移、逆转EMT进程、调节肿瘤微环境及化疗敏感性。NF-κB通路是中医药治疗卵巢癌的重要靶点,但其作用机制具有细胞类型特异性且存在通路交叉对话,当前研究仍以临床前实验为主,未来需推进更多临床试验并深入探索NF-κB与其他通路的交互作用,以推动中医药在卵巢癌精准治疗中的应用。

[关键词] 卵巢癌;核转录因子-κB信号通路;肿瘤免疫逃逸;肿瘤微环境;中医药

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)08-0152-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.08.024

Research Progress on Treatment of Ovarian Cancer by Regulating NF-κB Signaling Pathway with Traditional Chinese Medicine

LENG Yawen¹, WANG Yu², WU Xiaoke²

(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China;

2.First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China)

[Abstract] This article provides a systematic review of the role of the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway in the pathogenesis, progression, and therapy resistance of ovarian cancer, with a focused discussion on the potential mechanisms and application prospects of Traditional Chinese Medicine (TCM) in treating ovarian cancer by modulating this pathway. It highlights that aberrant activation of the NF-κB pathway promotes immune evasion, proliferation, invasion, metastasis, and chemotherapy resistance in ovarian cancer cells, through mechanisms involving the regulation of multiple downstream signaling molecules and inflammatory factors. Numerous studies have demonstrated that various TCM monomeric compounds(such as flavonoids, glycosides, terpenoids, alkaloids, etc.) and compound formulations (e.g., Fuzheng Jiedu Decoction, Guizhi Fuling Capsule, etc.) can inhibit NF-κB pathway activation, affect the expression of related target genes, and thereby induce cancer cell apoptosis, suppress proliferation and migration, reverse the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, modulate the tumor immune microenvironment, and enhance chemotherapy sensitivity. The authors conclude that the NF-κB pathway serves as an important target for TCM in the treatment of ovarian cancer. However, its mechanisms exhibit cell-type specificity and involve crosstalk with other pathways. Current research remains largely preclinical, and future efforts should advance more clinical trials and further explore

*基金项目:黑龙江省卵巢疾病研究中心(LC2020R009);黑龙江省“头雁”团队—中西医结合妇科特色技术创新团队(黑政规[2019]5号);2023年中医药循证能力提升项目(国中医药科技中药便函[2023]24号);黑龙江省中医药学会2022-2024年度青年人才托举工程项目(2022-QNRC1-02)

通信作者:吴效科,男,主任医师,研究方向为中医药治疗妇科疾病

the interactions between NF- κ B and other signaling pathways to promote the application of TCM in precision therapy for ovarian cancer.

[Keywords] ovarian cancer; nuclear factor- κ B signaling pathway; tumor immune evasion; tumor microenvironment; traditional Chinese medicine

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是临床最常见的妇科癌症之一,其早期症状隐匿、恶性程度高且预后差,是女性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。目前,OC的标准治疗方案包括手术、铂类联合紫杉醇(paclitaxel, PTX)化疗及放射治疗、靶向治疗。尽管一线治疗的初始缓解率较高,但大多数晚期患者仍面临复发、转移和化疗耐药等风险,这导致OC患者5年生存率仅30%~40%^[2]。中医药在缓解OC的临床症状、减少放化疗毒副作用以及提高患者的生活质量等方面有明显效果^[3]。

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路在细胞信号传导中起着关键作用,是免疫反应、炎症反应、细胞凋亡和分化的调节因子,其包括5个成员:NF- κ B1(p50/p105)、NF- κ B2(p52/p100)、RelA(p65)、RelB和c-Rel,这些亚基相互作用,形成同源或异源二聚体。未被激活时,NF- κ B与抑制蛋白I κ B紧密结合形成复合物,以非活性的形式存在于细胞质中。当细胞受到外部刺激(如炎症信号、应激反应)时,会触发一系列信号转导级联反应,导致I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)的激活和I κ B的磷酸化,磷酸化后的I κ B很快被细胞内的泛素-蛋白酶体系统识别并降解,释放NF- κ B进入细胞核,进而调控靶基因的转录^[4]。有证据^[5]表明,OC不可避免的高复发率、化疗耐药和免疫逃逸与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)密切相关。GONZALEZ-TORRES C等^[6]研究发现,与非CSC亚群相比,SKOV3 CSCs细胞p65、RelB、IKK α 蛋白水平升高,沉默IKK α 或外源性补充I κ B后,CSC标志物CD44及干性基因NANOG、ESA表达显著下调,OC细胞的克隆形成能力和体内致瘤潜力也明显降低,提示NF- κ B信号通路参与OC的发生发展。

1 NF- κ B信号通路与卵巢癌的关系

1.1 调控肿瘤免疫逃逸 肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞逃避机体免疫系统的识别和攻击,在体内存活和增殖的现象。NF- κ B通路通过调节免疫因子表达、免疫细胞趋化及肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)极化,在肿瘤免疫逃逸中发挥作用。激活NF- κ B信号通路可促进癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)分泌白细胞介素(interleukin, IL)、CXC趋化因子(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等炎症相关细胞因子,形成免疫抑制性微环境^[7]。干扰素- γ 通过诱导卵巢癌细胞表达IL-8,增强其肿瘤免疫、迁移和侵袭能力,且这一过程依赖于NF- κ B p65的乙酰化与核转位^[8]。WANG C Y等^[9]研究发现,肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)浸润与上皮性卵巢癌免疫耐受及不良预后显著相关,JAG2+TANs高表达程序性死亡配体1、IL-8,破坏CD8 $^+$ T细胞的杀伤作用,诱导CD4 $^+$ T细胞向调节T细胞极化,从而形成免疫抑制肿瘤微环境(tumor mi-

croenvironment, TME)。LIU Q Y等^[10]经体内外实验证实,雷公藤内酯可通过阻断树突状细胞(dendritic cells, DCs)中I κ B α 的降解及p65核转位,显著下调MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、IP-10等趋化因子表达,从而抑制中性粒细胞趋化,说明DCs等抗原呈递细胞通过NF- κ B通路参与免疫抑制。

TAMs也是TME中一类重要的免疫细胞,可分为抗肿瘤表型的M1 TAMs和促肿瘤表型的M2 TAMs。M1 TAMs特征性高表达白细胞分化抗原86(cluster of differentiation 86, CD86),激活T细胞免疫应答;M2 TAMs特异性高表达分化簇163(cluster of differentiation 163, CD163)及巨噬细胞甘露糖受体-1(macrophage mannose receptor 1, CD206),抑制T细胞功能^[11]。FANG J等^[12]发现,含Kelch结构域蛋白8A(kelch domain containing 8A, KLHDC8A)在卵巢癌组织中低表达,且与肿瘤微环境中M2 TAMs浸润水平呈负相关;THP-1单核细胞与KLHDC8A基因敲除的IOSE80细胞共培养后,细胞中p65磷酸化水平及CD163、CD206表达上调,提示KLHDC8A调控TAMs极化的机制与NF- κ B通路相关。在高侵袭性卵巢癌细胞中,过表达的骨膜蛋白(periostin, POSTN)可通过激活NF- κ B信号通路,促进转化生长因子- β 2(transforming growth factor, TGF- β 2)、MIP-1 β 、MCP-1和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)分泌,驱动THP-1细胞向M2 TAMs分化,导致卵巢癌微环境中富集M2 TAMs并促进其免疫逃逸^[13]。

1.2 调控卵巢癌细胞凋亡与增殖 持续的增殖是癌细胞的关键特征,与细胞凋亡、细胞周期的异常调控相关,并受到TME的影响。细胞凋亡是由半胱氨酸蛋白酶(Caspase)介导的程序性细胞死亡,活化的cleaved Caspase-3通过特异性切割聚ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)产生cleaved PARP片段,导致细胞丧失DNA修复能力,加速细胞凋亡进程^[14]。在线粒体介导的内在凋亡途径中,B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白(如促凋亡的Bax、Bad和抗凋亡的Bcl-2)的动态平衡起核心调控作用,细胞内应激使Bax转位至线粒体膜,引起线粒体膜通透性转换孔开放及细胞色素C(Cytochrome c, Cyt-c)释放,Cyt-c与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease-activating factor 1, Apaf-1)的结合启动Caspase级联反应并诱导细胞凋亡^[15-16]。甲苯咪唑可通过抑制卵巢癌细胞系OVCAR-3中NF- κ B磷酸化及核转位,上调Bax、Cyt-c、cleaved PARP、cleaved caspases-3/7/9表达,下调Bcl-2表达,导致细胞凋亡增加及线粒体膜电位破坏,提示NF- κ B通路在OC细胞内在凋亡途径中可能发挥调控作用^[17]。

癌细胞绕过细胞周期检查点实现持续性增殖,这一过程主要与细胞周期蛋白(Cyclin)与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)复合物的异常活化相关^[18]。

NF-κB信号通路可通过调节Cyclin A/B、CDK1/2表达,抑制miR-488介导的G₂/M期阻滞及细胞凋亡,从而维持细胞周期的持续进展并增强癌细胞恶性特征^[19]。G蛋白信号调节因子1(regulator of G protein signaling 1,RGS1)的高表达与OC低分化程度、晚期TNM分期及不良预后显著相关。LIU S N等^[20]研究发现,过表达RGS1可促进卵巢癌细胞系A2780增殖及p65、IκBα磷酸化,阻断NF-κB可逆转RGS1的上述促增殖作用,下调cyclin D1/B1表达并使细胞周期阻滞于G₁期,提示RGS1调控细胞周期的作用与NF-κB通路相关。TME中的血小板通过释放并激活前体转化生长因子β(pro-transforming growth factor-β,pro-TGF-β)诱导肿瘤细胞增殖^[21]。袁萍等^[22]研究进一步发现,SKOV3细胞可促进血小板的聚集与分泌;血小板又可反作用于SKOV3细胞,上调磷酸化TGF-β激活激酶1(p-TGF-β-activated kinase 1,p-TAK1)和p-NF-κB表达,下调p-IκB表达,提示血小板诱导的肿瘤细胞增殖可能与NF-κB信号通路活化相关。

1.3 调控卵巢癌细胞迁移和侵袭 OC具有较强的侵袭性和扩散能力,即使经过规范化的治疗,也常常出现转移和复发。NF-κB通路抑制剂BAY 11-7082和TPCA-1可显著抑制卵巢癌细胞ID8-IP的非贴壁依赖性生长,说明NF-κB信号转导可影响卵巢癌细胞迁移^[23]。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的重塑与分解是导致肿瘤转移的已知机制。EMT被认为是上皮源性肿瘤转移的主要驱动机制。LIU S Y等^[24]通过质粒转染在SKOV3细胞中过表达p65基因后,发现间质标志物神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达显著升高,上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达则显著降低,这提示NF-κB通路的激活可诱导EMT。肿瘤细胞必须穿透间皮细胞层侵入ECM,才能在腹膜内建立转移灶,所以基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinase,MMP)介导的ECM分解与重塑在肿瘤转移中发挥着关键作用。NF-κB信号传导可上调MMP表达,从而促进OC转移和侵袭^[25]。人附睾蛋白4(human epididymis protein 4,HE4)作为OC的特异性血清标志物,可调节整合素α5(一种参与细胞黏附与迁移的关键分子)表达。KIM K等^[26]研究发现,p65过表达或IκBα磷酸化可上调OVCAR-3中HE4表达水平;敲低p65则可抑制A2780细胞表达HE4和整合素α5,减弱细胞对纤连蛋白的黏附能力及迁移能力,提示NF-κB可通过HE4/整合素α5轴参与调控OC的转移过程。

1.4 调控化疗耐药 化疗耐药是OC治疗的巨大挑战,也是预后不良的主要原因,与耐药相关基因表达、药物跨膜转运、治疗性细胞衰老(therapy-induced senescence,TIS)和基因组不稳定相关^[27-28]。冯玉环等^[29]对161例上皮性OC患者的肿瘤组织进行免疫组化检测,发现94.94%的顺铂耐药患者肿瘤组织中表达p65蛋白,明显高于顺铂敏感组患者。此外,荧光素酶报告基因检测发现顺铂耐药细胞株A2780/DDP中NF-κB转录活性是顺铂敏感株的1.92倍,以上提示NF-κB通路与OC耐药密切相关^[30]。

紫杉烷类、铂类等化疗药物的刺激可激活NF-κB通路,进而调控耐药相关基因的表达,包括ABC转运蛋白家族成员、抗凋亡蛋白(如Bcl-2、Survivin、Mcl-1)等,通过药物外排增强

和凋亡抵抗的双重途径,增加细胞对化疗的耐受程度^[31]。多重耐药基因1(multiple drug resistance gene 1,MDR1)是ABC转运蛋白家族的关键成员,其编码的P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)通过ATP依赖的跨膜外排功能,直接影响化疗药物在肿瘤细胞内的蓄积^[32]。化疗药物表柔比星可通过激活NF-κB通路上调肿瘤细胞中P-gp表达,降低细胞内药物浓度;而褪黑素可抑制p65蛋白核转位,阻断其与MDR1启动子结合,从而抑制P-gp转录,有效逆转肿瘤细胞表柔比星耐药^[33]。此外,化疗引发的DNA损伤可诱导TIS,衰老细胞可分泌IL-6、TNF-α、MMPs等细胞因子并导致NF-κB持续激活^[27]。JIN P等^[28]发现,PARP抑制剂(PARP Inhibitor,PARPi)诱导的CAFs TIS与p-p65表达上调相关,而贝他斯汀可通过下调NF-κB信号通路,逆转TIS介导的PARPi耐药。XIAO Y等^[34]发现,OC患者中DNA聚合酶μ(DNA polymerase mu, POLM)突变频率较高,导致DNA修复过程中核糖核苷酸的错误插入,影响基因组稳定性;进一步研究发现,POLM G312R突变可降低A2780和OVCAR4细胞对顺铂、阿霉素的化疗敏感性,同时促进NF-κB活化及IL-1β、IL-6、TNF-α表达,提示基因组不稳定引发的化疗耐药可能与NF-κB通路及其下游炎症因子相关。

2 中医药调控NF-κB信号通路治疗卵巢癌

2.1 中药单体在NF-κB信号通路中的作用

2.1.1 黄酮类化合物 黄芩苷具有抗炎、神经保护和线粒体增强等生物活性^[35]。彭虹瑶等^[36]用不同浓度的黄芩苷干预ID8细胞48 h后,发现黄芩苷可显著降低细胞增殖率、迁移率、侵袭率并提高其凋亡率,增加处于G₁/M期细胞比例,下调Bcl-2、p-IκBα、p65蛋白表达,上调cleaved Caspase-3、Bax表达,提示黄芩苷靶向调节NF-κB在体外表现出较强的抗OC作用。

山竹子素是从藤黄果中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[37]。ZHANG J等^[38]经研究发现,山竹子素可抑制OVCAR-3细胞活力和增殖、诱导细胞凋亡,增加S期、G₂/M期细胞数量,上调cleaved Caspase-3、cleaved PARP、Bax表达,提高Bax/Bcl-xL比率,抑制PI3K、AKT磷酸化及NF-κB蛋白表达,提示山竹子素可通过调节PI3K/AKT/NF-κB途径发挥肿瘤抑制作用。

豆蔻素是一种来源于草豆蔻的天然查尔酮。DING Q H等^[39]研究发现,豆蔻素以浓度依赖性方式降低紫杉醇耐药细胞株SKOV3/Taxol中MDR1、P-gp、p-AKT、p-IκB表达,增加细胞中罗丹明-123积累,协助增强PTX抑制增殖、诱导凋亡和阻滞细胞周期的作用,提示豆蔻素可通过抑制NF-κB恢复OC化疗敏感性。细胞有丝分裂过程中染色体的分离依赖组蛋白H3(histone H3,H3)的磷酸化。JIANG R B等^[40]研究发现,豆蔻素可显著增加SKOV3和PDC细胞中G₂/M期细胞比例,上调Cyclin D1/B1、p-H3、Bax、Cyt-c、cleaved Caspase-3表达,下调Cyclin A、Mcl-1、Bcl-2、IKKα/β、NF-κB、p-NF-κB蛋白水平,提示豆蔻素可通过调控NF-κB通路阻滞细胞周期并诱导细胞线粒体凋亡,从而抑制OC增殖。

柚皮苷属于双氢黄酮类化合物,是陈皮、枳实、枳壳等中药的主要活性成分。ZHU H等^[41]研究表明,柚皮苷在体外以时间和剂量依赖性方式抑制SKOV3、SKOV3/DDP细胞增殖,下调SKOV3/DDP细胞中NF-κB、P-gp的mRNA及蛋白表达,并能逆转NF-κB过表达所致的P-gp mRNA表达上调,提示柚皮

苷逆转SKOV3/DDP细胞耐药的机制与NF-κB通路相关。

金丝桃苷是广泛存在于山楂、淫羊藿等中药中的黄酮类化合物。徐里等^[42]研究发现,金丝桃苷可呈浓度依赖性抑制SKOV3细胞增殖、迁移和侵袭并促进其凋亡,并上调cleaved Caspase-3/9表达、下调Bcl-2表达,降低p65、p-IκBα蛋白水平,提示金丝桃苷通过抑制NF-κB通路发挥抗OC作用。

沙苑子苷A是沙苑子总黄酮的成分之一。宋慧等^[43]研究显示,沙苑子苷A可显著降低CAOV3细胞克隆形成率、黏附数和侵袭数,抑制Cyclin D1、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、p-IκBα、p-p65蛋白表达;NF-κB通路激活剂PMA可逆转沙苑子苷A的上述作用,BAY 11-7082与沙苑子苷A则有协同增效效应,以上提示沙苑子苷A可通过阻断NF-κB通路抑制OC细胞恶性表型。

白杨素是一种来源于蜂胶、木蝴蝶等中药的天然黄酮类化合物。李朵等^[44]研究发现,白杨素能以剂量依赖方式降低TGF-β慢性暴露联合TNF-α诱导的OVCAR-3细胞系肿瘤球形成率,下调p65蛋白表达,且p65 siRNA转染可增强白杨素的上述作用,说明白杨素拮抗卵巢癌干样细胞自我更新的机制与抑制NF-κB活性相关。

Cajanol是从木豆中提取的一种异黄酮类化合物。SUI M等^[45]经体内外实验发现,Cajanol可通过抑制P-gp的表达及其转运活性,减少PTX外排,显著降低PTX在A2780/Taxol细胞中的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀),其分子机制与下调ABCB1、PI3K、p-AKT表达及抑制p65核转位与磷酸化相关。

2.1.2 苷类化合物 重楼皂苷E(polyphyllin E, PPE)是重楼中主要的甾体皂苷类成分。LIU Y L等^[46]研究发现,PPE能以剂量和时间依赖性方式降低SKOV3、OVCAR-3细胞活力,抑制IKKα/β、IκBα、AKT的磷酸化及MMP-2/9表达,AKT慢病毒颗粒转染的拯救实验显著逆转了PPE的上述效应,表明PPE通过调控AKT/NF-κB信号通路抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。

毛蕊花糖苷(verbascoside, VB)是来源于肉苁蓉的苯丙素苷类化合物,具有免疫调节、抗炎、神经保护等作用^[47]。REN Y等^[48]发现,VB可抑制SKOV3和A2780细胞的增殖、迁移并诱导其凋亡,上调IL-6、CXCL10表达并提高CD86/CD206比值,抑制细胞增殖标记物Ki-67表达及p65磷酸化,说明VB促进M1TAMs极化的作用依赖于NF-κB通路。

淫羊藿苷(icariin, ICA)是从淫羊藿中提取的一种苷类化合物。GAO J J等^[49]实验发现,ICA能以剂量依赖性方式抑制SKOV3细胞活性,并使细胞呈现出典型的凋亡细胞核特征(核萎缩、密度增加、凝集和碎裂),并能上调Bax、Caspase-3 mRNA表达,下调Bcl-xL、p-p65、p-IκBα表达并抑制p65核转位;NF-κB通路激活剂桦木酸可逆转ICA的上述作用,提示ICA可通过抑制NF-κB信号通路诱导SKOV3细胞凋亡。

土贝母苷-1(tubeimoside-1, TBMS1)是来源于土贝母的一种三萜皂苷类化合物,与化疗药物具有协同作用^[50]。YANG Y R等^[51]用TBMS1处理SKOV3移植瘤小鼠,发现小鼠肿瘤细胞增殖、肿瘤微血管形成及肿瘤体积增长被显著抑制;进一步研究发现,TBMS1可通过抑制NF-κB通路发挥抗肿瘤微血管作用(诱导人脐静脉内皮细胞凋亡、细胞周期停滞,抑制细

胞增殖、迁移,恢复内皮细胞屏障完整性),最终抑制肿瘤增殖和跨内皮细胞转移。

芍药内酯苷是从传统中药芍药、牡丹皮中提取的苷类化合物。韩立等^[52]用不同浓度芍药内酯苷处理SKOV3/DDP细胞,发现其以浓度依赖性方式抑制细胞中N-cadherin、NF-κB mRNA及蛋白表达,诱导E-cadherin蛋白表达,且上述作用与NF-κB抑制剂SN50的效果相当,表明芍药内酯苷可通过调控NF-κB通路抑制SKOV3/DDP细胞迁移并诱导其凋亡。

人参皂苷Rg1是人参的主要活性成分之一。刘丹等^[53]研究发现,缺氧条件下培养的SKOV3细胞呈现典型EMT特征:细胞排列松散、呈纺锤形纤维细胞形态,E-cadherin表达完全消失,vimentin表达显著上调;人参皂苷Rg1可有效阻断上述EMT进程,下调NF-κB蛋白表达水平,提示人参皂苷Rg1可通过抑制NF-κB通路发挥抗OC转移作用。

2.1.3 蒽类化合物 雷公藤甲素(triptolide, TPL)是从雷公藤中提取的三氧化二荳类化合物,具有广谱抗肿瘤作用。LE F Y等^[54]发现,TPL能以浓度依赖性方式抑制A2780/DDP细胞增殖、迁移,促进细胞凋亡;减轻小鼠肿瘤负荷,下调肿瘤组织中血管标志物分化簇31、VEGF、MMP-9/2、CD206、p-PI3K、p-AKT、p-p65表达,提示TPL可通过PI3K/AKT/NF-κB通路抑制M2TAMs极化及血管生成,阻断肿瘤转移。

齐墩果酸是来自于齐墩果、女贞子等中药的五环三萜类化合物,具有抗炎、抗菌、免疫调节及抗肿瘤等作用^[55]。杜贵强等^[56]用不同浓度的齐墩果酸处理SKOV3细胞,发现齐墩果酸可显著降低细胞存活率、迁移率和侵袭率,抑制TNF-α、IL-6、p65、PRL-3表达,升高E-cadherin表达,提示齐墩果酸可通过抑制NF-κB/PRL-3信号转导,调节炎症反应及EMT。

β-榄香烯是从姜黄、温郁金中提取的倍半萜类化合物。FU X M等^[57]经实验证实,β-榄香烯联合PTX可下调SKOV3细胞中Bcl-2、Bcl-xL、Cyclin B1、E-cadherin、化疗耐药相关基因(MDR 1、LRP和TS)的表达,上调促凋亡基因P53、Apaf-1表达,抑制STAT3和NF-κB磷酸化,诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞,并抑制其迁移和侵袭,提示β-榄香烯联合PTX可通过下调STAT3/NF-κB信号通路抑制OC发展。

白术内酯I是从白术中提取的倍半萜类化合物,LIU H等^[58]研究发现,白术内酯I对暴露于SKOV3细胞上清液的T淋巴细胞具有调节作用,具体表现为细胞增殖及细胞毒性得到恢复,CD4⁺/CD8⁺比值升高,IL-6、IL-17A、TGF-β1、VEGF及CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞水平降低,其机制与下调p-AKT/AKT、p-p65/p65表达相关,提示白术内酯I可能通过调控NF-κB通路抑制卵巢癌的免疫逃逸。

2.1.4 酚类化合物 大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷(physcion-8-O-β-d-glucoside, PG)是存在于何首乌、大黄、虎杖等中药中的羟基蒽醌类化合物,具有抗肿瘤活性^[59]。LI X等^[60]实验发现,PG以浓度依赖性方式抑制SKOV3/PTX细胞中P-gp表达,降低PTX的IC₅₀,上调IκBα、抑制p65磷酸化和核转位,并经体内实验证实PG与PTX联用具有协同增效作用,提示PG逆转PTX化疗耐药的机制与NF-κB通路有关。

二氢丹参酮I是从丹参中提取的脂溶性菲醌类化合物。彭翔云等^[61]发现,随着二氢丹参酮I作用时间、浓度的增加,SKOV3细胞光密度明显降低,凋亡率、划痕距离明显增加,

NF-κB、p65、Bcl-2蛋白表达明显减少,提示二氢丹参酮I可通过抑制NF-κB通路抑制细胞增殖和迁移,并诱导细胞凋亡。

胡桃醌是提取自传统抗癌中药胡桃楸的羟基萘醌类化合物。孙红亚等^[62]研究发现,随着胡桃醌作用浓度的增加,SKOV3和IOSE80细胞增殖、侵袭能力下降,细胞凋亡增加,Vimentin、MMP-2/9及NF-κB相关蛋白表达减少。鞠晓红等^[63]研究同样发现,20 μmol/L胡桃醌处理可导致SKOV3细胞迁移能力下降,E-cadherin表达升高,N-cadherin、p65表达下降,以上提示胡桃醌通过抑制NF-κB信号通路调节EMT,减少肿瘤转移。

2.1.5 多酚化合物 姜黄素是从姜黄根茎中提取的一类多酚化合物。HUANG S L等^[64]发现,姜黄素可上调卵巢癌细胞中早期生长反应因子1(early growth response 1,EGR1)表达,随后反式激活Smad核相互作用蛋白1(smad nuclear interacting protein1,SNIP1),SNIP1通过竞争结合位点抑制NF-κB的活性及p65乙酰化,下调其靶基因Bcl-2、Mcl-1表达,从而加速细胞凋亡,以上说明姜黄素可通过调节EGFR1/SNIP1轴来阻断NF-κB信号通路,并恢复卵巢癌细胞对PTX的敏感性。

绿原酸是存于金银花、杜仲等中药中的多酚类化合物,WANGL等^[65]研究发现,绿原酸可抑制SKOV3和OVCA 43细胞增殖、伤口闭合和集落形成,引起细胞线粒体功能障碍,降低MMP1/2/9、NF-κB及其下游COX 2蛋白表达,说明绿原酸可通过下调NF-κB信号通路抑制MMP激活并触发线粒体凋亡途径,发挥抗OC作用。

白藜芦醇(resveratrol,Res)是存在于虎杖、决明子等中药中的多酚化合物,具有抗炎、抗衰老、心血管保护等作用^[66]。EL-KOTT A F等^[67]发现白藜芦醇能以剂量依赖性方式抑制SKOV3和OVCAR-3细胞增殖、迁移、侵袭并诱导其凋亡,降低顺铂的IC₅₀,下调Bcl-2、p-AKT、p-p65、p-IKKα/β及抗凋亡凝集素GAL-3水平,上调IkBα、cleaved Caspase-3水平,提示Res可通过调节AKT/NF-κB途径发挥抗肿瘤作用。

虎杖多糖是来源于虎杖的一种天然多酚类化合物。曾博洁等^[68]研究发现,虎杖多糖可抑制SKOV3细胞增殖、使细胞周期停滞于S期,降低细胞中p65 mRNA及蛋白表达水平并以浓度依赖性方式抑制p65核转位,提示虎杖多糖可通过NF-κB/p65信号转导发挥抗OC作用。

2.1.6 生物碱类化合物 苦参碱是从苦参中提取的吡啶类生物碱。荆宇洁等^[69]研究发现,苦参碱可显著降低卵巢癌细胞系CAOV3的活力和增殖率,提高凋亡率,降低PCNA、p-IkBα、p-p65表达,增加cleaved PARP表达,NF-κB通路抑制剂BAY11-7082可增强苦参碱的上述作用,这提示苦参碱促细胞凋亡的作用与阻断NF-κB通路有关。

暗罗素是从中药陵水暗罗中分离得到的含锌金属有机生物碱,具有显著的抗炎、抗疟、抗肿瘤等生物活性。吴朝妍等^[70]研究发现,暗罗素可显著降低A2780/DDP的细胞增殖指数,增强细胞对顺铂的敏感性,抑制NF-κB转录活性,下调p65、Bcl-2蛋白表达,提示暗罗素可通过抑制NF-κB/Bcl-2通路逆转OC顺铂耐药。

2.1.7 其他类化合物 甲基山胡椒二酮(methyl lucidone,ML)是一种环戊烯二酮类化合物,具有神经保护、抗炎、抗癌等作用^[71]。YOON J H等^[71]经研究发现,ML能以剂量依赖性方式抑

制OVCAR-8和SKOV3细胞活力,诱导G₂/M期细胞周期停滞及细胞凋亡,上调Cyt-c、IkBα、cleaved Caspase-3/9、cleaved PARP表达,下调Bcl-2、Bcl-xL、CyclinA/B、PI3K、p-AKT、p-IkBα表达并抑制NF-κB核转位,以上说明ML可通过抑制PI3K/AKT/NF-κB通路诱导线粒体介导的卵巢癌细胞凋亡。

芍药苷-6'-氧-苯磺酸酯(paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate,CP-25)是芍药苷的一种新型衍生物,具有抗炎和免疫调节活性。袁小波等^[72]研究发现,CP-25能以浓度依赖性方式降低A2780细胞的克隆形成率,提高细胞凋亡指数,降低Ki-67、Bcl-2水平,升高cleaved Caspase-3/Caspase-3、Bax水平,抑制p65磷酸化及核转位,说明CP-25可通过NF-κB通路抑制卵巢癌细胞增殖并促进其凋亡。

2.2 中药复方在NF-κB信号通路中的作用

2.2.1 扶正解毒汤 扶正解毒汤的功效在于扶正补益和解毒祛邪,常用于治疗正气不足与邪毒内盛同时存在的病症。YANG H D等^[73]经体内外研究发现,扶正解毒汤可加重卵巢癌组织的病理损伤(细胞减少、组织坏死和淋巴细胞浸润),下调细胞中Bcl-2、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR、NF-κB和p38MAPK的表达,上调Bax、Cyt-c和cleaved Caspase-3的水平,降低细胞线粒体膜电位,抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭并诱导细胞线粒体凋亡途径,说明扶正解毒汤可通过抑制PI3K/AKT/mTOR/NF-κB信号通路发挥抗OC作用。

2.2.2 桂枝茯苓胶囊 桂枝茯苓胶囊由桂枝茯苓丸经现代工艺制备而成,功效为消癥散结、活血化瘀。郭晓娟等^[74]研究发现,桂枝茯苓胶囊含药血清可呈剂量依赖性抑制SKOV3/DDP细胞迁移并诱导细胞凋亡,抑制NF-κB、N-cadherin表达,上调E-cadherin、Caspase-3表达,减弱染色质开放区域NF-κB、CDH2基因信号,增强CDH1基因信号,以上说明桂枝茯苓胶囊可通过调控NF-κB信号通路抑制OC转移。

2.2.3 益气活血解毒汤 益气活血解毒汤是在妇科肿瘤名方理冲汤的基础上总结而来的经验方。吴晓晴^[75]通过实验发现,益气活血解毒汤能提高铂耐药OC患者的无进展生存期和生存质量,抑制SKOV3/DDP移植瘤小鼠肿瘤生长,促进癌细胞凋亡并抑制细胞增殖,上调CD86、IL-12表达,促进M1 TAMs极化,下调IL-10表达,抑制M2 TAMs极化,其机制与调控NF-κB/IL-6/STAT3通路磷酸化相关。

2.2.4 理冲生髓饮 理冲生髓饮是全国名中医王秀霞多年临证总结的经验方,具有补肾阳、消癥积的功效。三方基序蛋白44(tripartite motif-containing protein 44,TRIM44)的高表达与肿瘤的恶性进展与不良预后相关。于洋等^[76]经细胞实验发现,理冲生髓饮有效组分以剂量依赖性方式降低TRIM44过表达的SKOV3细胞活力、增殖率、迁移率并增加凋亡率,降低TNF-α、IL-1β、IL-8、Bcl-2、MMP-9、IKKβ、p-IkBα、p65表达水平,升高Caspase-3、IkBα水平,以上提示理冲生髓饮可能通过TRIM44/NF-κB轴发挥抗肿瘤作用。

3 讨论与展望

NF-κB是一种经典的炎症信号通路,参与调控免疫反应、炎症反应,其异常激活可促进卵巢癌细胞的免疫逃逸、细胞增殖、侵袭和转移,抑制细胞凋亡,增加化疗耐药。以上证据表明中药单体及中药复方通过调控NF-κB信号通路干预OC具有确切的疗效,并涉及到NF-κB/PRL-3、STAT3/NF-κB、

mTOR/NF-κB、PI3K/AKT/NF-κB等多条信号通路之间的交互作用。目前研究仍存在一些不足:研究主要集中在细胞实验及动物模型上,这与真实的人体生理病理环境之间存在较大差异,为了更加科学、客观地评估药物的安全性和有效性,需加强临床试验的数据积累和分析;NF-κB信号通路是细胞信号通路转导的中间环节,其功能具有显著的细胞类型特异性和通路交互性等特征,因此需要进一步考虑与总结细胞类型、信号通路的串扰作用对NF-κB信号通路的影响,从而为靶向治疗提供精准依据。

参考文献

- [1] STEWART C, RALYE A C, LOCKWOOD S. Ovarian cancer: An integrated review [J]. SeminOncol Nurs, 2019,35(2):151–156.
- [2] WANG L, WANG X, ZHU X P, et al. Drug resistance in ovarian cancer: From mechanism to clinical trial[J]. Mol Cancer,2024,23(1):66.
- [3] WANG Y, XIE L Z, LIU F Y, et al. Research progress on traditional Chinese medicine-induced apoptosis signaling pathways in ovarian cancer cells[J]. JE thnopharmacol,2024,319(Pt2):117299.
- [4] AHMAD S, ABBAS M, ULLAH M F, et al. Long non-coding RNAs regulated NF-κB signaling in cancer metastasis: Micromanaging by not so small non-coding RNAs[J]. SeminCancer Biol,2022,85:155–163.
- [5] JAIN S, ANNELL S L, MORGAN M P, et al. The cancer stem cell niche in ovarian cancer and its impact on immune surveillance[J]. IntJMolSci,2021,22(8):4091.
- [6] GONZALEZ-TORRES C, GAYTAN-CERVANTES J, VAZQUEZ-SANTILLAN K, et al. NF-κB participates in the stem cell phenotype of ovarian cancer cells [J]. ArchMedRes,2017,48(4):343–351.
- [7] WANG D J, LI L C, ZHANG Y F, et al. Lipopolysaccharide-educated cancer-associated fibroblasts facilitate malignant progression of ovarian cancer cells via the NF-κB/IL-6/JAK2 signal transduction[J]. MolBiotechnol, 2025,67(1):317–328.
- [8] PADMANABHAN S, GAIRE B, ZOU Y, et al. IFNγ induces JAK1/STAT1/p65 NF-κB-dependent interleukin-8 expression in ovarian cancer cells, resulting in their increased migration[J]. IntJBiochemCell Biol, 2021,141: 106093.
- [9] WANG C Y, YANG M R, ZHONG Y J, et al. Immunosuppressive JAG2+ tumor-associated neutrophils hamper PD-1 blockade response in ovarian cancer by mediating the differentiation of effector regulatory T cells[J]. Cancer Commun (Lond), 2025.
- [10] LIU Q Y, CHEN T Y, CHEN G Y, et al. Immuno-suppressant triptolide inhibits dendritic cell-mediated chemoattraction of neutrophils and T cells through inhibiting Stat3 phosphorylation and NF-κB activation [J]. BiochemBiophysResCommun, 2006,345 (3):1122–1130.
- [11] LIU C P, HE D Y, ZHANG S H, et al. Homogeneous Polyporuspolysaccharide inhibit bladder cancer by resetting tumor-associated macrophages toward M1 through NF-κB/NLRP3 signaling[J]. FrontImmunol,2022,13:839460.
- [12] FANG J, WANG J, ZHAO X Y, et al. KLHD8A knockdown in normal ovarian epithelial cells promoted the polarization of pro-tumoral macrophages via the C5a/C5aR/p65 NF-κB signaling pathway[J]. CellImmunol, 2025,409–410:104913.
- [13] LIN S C, LIAO Y C, CHEN P M, et al. Periostin promotes ovarian cancer metastasis by enhancing M2 macrophages and cancer-associated fibroblasts via integrin-mediated NF-κB and TGF-β2 signaling[J]. J Biomed Sci, 2022,29(1):109.
- [14] MASHIMO M, MOROZUMI A, NOBEYAMA A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 mediates Rab5 inactivation after DNA damage[J]. Int J Mol Sci,2022,23(14):7827.
- [15] CZABOTAR P E, GARCIA-SAEZ A J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2023,24(10):732–748.
- [16] FANG X, MIAO X L, LIU J L, et al. Berberine induces cell apoptosis through cytochrome C/apoptotic protease-activating factor 1/caspase -3 and apoptosis inducing factor pathway in mouse insulinoma cells[J]. Chin J Integr Med,2019,25(11):853–860.
- [17] GUPTA R, ROY D, GHOSH A, et al. Mebendazole exerts anticancer activity in ovarian cancer cell lines via novel girdin-mediated AKT/IKKα/β/NF-κB signaling axis[J]. Cells,2025,14(2):113.
- [18] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022,23(1):74–88.
- [19] HAN D, ZHU S H, LI X, et al. The NF-κB/miR-488/ERBB2 axis modulates pancreatic cancer cell malignancy and tumor growth through cell cycle signaling[J]. Cancer Biol Ther,2022,23(1):294–309.
- [20] LIU S N, XI J Y, SUN M, et al. Regulator of G protein signaling-1 facilitates ovarian cancer development by modulating NF-κB signal pathway[J]. Sci Rep, 2025,15:864.
- [21] LI S P, LU Z F, WU S Y, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications[J]. Nat Rev Cancer,2024,24(1):72–87.
- [22] 袁萍,姜思琴,聂亦然,等.丹参注射液通过干扰肿瘤细胞与血小板相互作用抑制SKOV3细胞体外增殖[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):59–65.
- [23] KLEINSCHMIDT E G, MILLER N L G, OZMADENCI D, et al. Rgnf promotes ovarian tumor progression and confers protection from oxidative stress[J]. Oncogene,2019,

- 38(36):6323–6337.
- [24] LIU S Y, ZHOU S Q, WANG B, et al. Effects of curcumin nanoparticles on the proliferation and migration of human ovarian cancer cells assessed through the NF- κ B/PRL-3 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 141:112964.
- [25] NAKAI K, LIN H C, YAMANO S, et al. Wnt activation disturbs cell competition and causes diffuse invasion of transformed cells through NF- κ B-MMP21 pathway [J]. Nat Commun, 2023, 14(1):7048.
- [26] KIM K, KHAZAN N, McDOWELL J L, et al. The NF- κ B-HE4 axis: A novel regulator of HE4 secretion in ovarian cancer[J]. PLoS One, 2024, 19(12):e0314564.
- [27] ÖZEŞ A R, MILLER D F, ÖZEŞ O N, et al. NF- κ B-HOTAIR axis links DNA damage response, chemoresistance and cellular senescence in ovarian cancer [J]. Oncogene, 2016, 35(41):5350–5361.
- [28] JIN P, LI X, XIA Y, et al. Bepotastine sensitizes ovarian cancer to PARP inhibitors through suppressing NF- κ B-triggered SASP in cancer-associated fibroblasts[J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(4):447–458.
- [29] 冯玉环,易建平,陈莹,等.四硝酸戊赤藓醇和小鼠核因子 κ B亚基p65亲和肽在上皮性卵巢癌中的表达及与顺铂耐药性的研究[J].中国妇幼保健,2017,32(12):2735–2739.
- [30] 吴朝妍,柯元,张莹雯,等.中药陵水暗罗提取物暗罗素逆转卵巢癌细胞顺铂耐药研究[J].武汉大学学报(医学版),2017,38(2):253–257.
- [31] DEVANABOYINA M, KAUR J, WHITELEY E, et al. NF- κ B signaling in tumor pathways focusing on breast and ovarian cancer[J]. OncolRev, 2022, 16:10568.
- [32] ELMELIEGY M, VOURVAHIS M, GUO C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: Review of clinical drug-drug interaction studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(6):699–714.
- [33] LIU K L, SONG J C, YAN Y, et al. Melatonin increases the chemosensitivity of diffuse large B-cell lymphoma cells to epirubicin by inhibiting P-glycoprotein expression via the NF- κ B pathway[J]. TranslOncol, 2021, 14(1):100876.
- [34] XIAO Y, NI M W, ZHENG Z G, et al. POLM variant G312R promotes ovarian tumorigenesis through genomic instability and COL11A1-NF- κ B axis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 327(1):C168–C183.
- [35] LIU Z S J, TRUONG T T T, BORTOLASCI C C, et al. The potential of baicalin to enhance neuroprotection and mitochondrial function in a human neuronal cell model[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(8):2487–2495.
- [36] 彭虹瑶,宋林江,凡艺月,等.黄芩苷通过调控NF- κ B信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移[J].中药材,2023,46(9):2319–2323.
- [37] CHANG N C, YEH C T, LIN Y K, et al. Garcinol attenuates lipoprotein(a)-induced oxidative stress and inflammatory cytokine production in ventricular cardiomyocyte through α 7-nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(3):461.
- [38] ZHANG J, FANG H, ZHANG J G, et al. Garcinol alone and in combination with cisplatin affect cellular behavior and PI3K/AKT protein phosphorylation in human ovarian cancer cells[J]. Dose Response, 2020, 18(2):1559325820926732.
- [39] DING Q H, NIU P G, ZHU Y T, et al. Cardamonin inhibits the expression of P-glycoprotein and enhances the anti-proliferation of paclitaxel on SKOV3-Taxol cells[J]. J Nat Med, 2022, 76(1):220–233.
- [40] JIANGR B, JINB, WAND Y, et al. Cardamonin induces G2/M phase arrest and apoptosis through inhibition of NF- κ B and mTOR pathways in ovarian cancer [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24):25730–25743.
- [41] ZHU H, GAO J, WANG L, et al. In vitro study on reversal of ovarian cancer cell resistance to cisplatin by naringin via the nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2643–2648.
- [42] 徐里,赵川,张延武.金丝桃苷对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移以及侵袭的影响[J].中成药,2018,40(3):702–706.
- [43] 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.
- [44] 李朵,彭耀金,陈阿,等.白杨素对TNF- α 诱导慢性暴露TGF- β 卵巢癌OVCAR-3细胞系球形成的影响[J].中国药理学通报,2016,32(8):1133–1137.
- [45] SUI M, YANG H R, GUO M Q, et al. Cajanol sensitizes A2780/taxol cells to paclitaxel by inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:783317.
- [46] LIU Y L, CAO Y, KAI H L, et al. Polyphyllin E inhibits proliferation, migration and invasion of ovarian cancer cells by down-regulating the AKT/NF- κ B pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(5):561–568.
- [47] WU M L, YU S L, CHEN Y C, et al. Acteoside promotes B cell-derived IL-10 production and ameliorates autoimmunity[J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(4):875–885.
- [48] REN Y, HE J Y, ZHAO W H, et al. The anti-tumor efficacy of verbascoside on ovarian cancer via facilitating CCN1-AKT/NF- κ B pathway-mediated M1 macrophage polarization[J]. Front Oncol, 2022, 12:901922.
- [49] GAO J J, FU Y J, SONG L L, et al. Proapoptotic effect of icariin on human ovarian cancer cells via the NF-[formula: See text] B/PI3K-AKT signaling pathway: A network pharmacology-directed experimental investigation[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(2):589–619.
- [50] YAN J H, DOU X Y, ZHOU J, et al. Tubeimoside-I

- sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):353.
- [51] YANG Y R, WANG Q, ZHAN F X. Unraveling the action mechanism of tubeimoside -1 against tumor microvessels vianetwork pharmacology and experimental validation[J]. *J Cancer*, 2024, 15(4):955–965.
- [52] 韩立,史芳瑜,郭晓娟,等.芍药内酯苷调控NF-κB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.
- [53] 刘丹,刘婷,赵乐,等.人参皂苷Rg1通过NF-κB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.
- [54] LE F Y, YANG L L, HAN Y W, et al. TPL inhibits the invasion and migration of drug-resistant ovarian cancer by targeting the PI3K/AKT/NF-κB-signaling pathway to inhibit the polarization of M2 TAMs [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:704001.
- [55] SHOPIT A, LI X D, TANG Z Y, et al. miR-421 up-regulation by the oleanolic acid derivative K73-03 regulates epigenetically SPINK1 transcription in pancreatic cancer cells leading to metabolic changes and enhanced apoptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161:105130.
- [56] 杜贵强,张永莉,胡孝辉.齐墩果酸对人卵巢癌SKOV3细胞增殖、侵袭、转移的影响及其作用机制研究[J].中国药房,2020,31(10):1190–1197.
- [57] FU X M, LV L, AN J H, et al. Treatment with β-elomene combined with paclitaxel inhibits growth, migration, and invasion and induces apoptosis of ovarian cancer cells by activation of STAT-NF-κB pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(6):e8885.
- [58] LIU H, ZHANG G N, HUANG J M, et al. Atractylenolide I modulates ovarian cancer cell-mediated immunosuppression by blocking MD-2/TLR4 complex-mediated MyD88/NF-κB signaling in vitro[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):104.
- [59] LI Y Q, LI K M, ZHAO Y, et al. Emodin-8-O-β-D-glucopyranoside, a natural hydroxyanthraquinone glycoside from plant, suppresses cancer cell proliferation via p21-CDKs-Rb axis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 438:115909.
- [60] LI X, HE Y Q, WEI L Q, et al. Physcion-8-O-β-d-glucoside interferes with the nuclear factor-κB pathway and downregulates P-glycoprotein expression to reduce paclitaxel resistance in ovarian cancer cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(4):545–552.
- [61] 彭翔云,王鹤,王嵒,等.二氢丹参酮Ⅰ通过核因子κB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.
- [62] 孙红亚,袁爱娟,李纪鹏.胡桃醌对人卵巢癌SKOV3和IOSE80细胞增殖和侵袭的抑制作用及其机制研究[J].中临床药理学与治疗学,2019,24(1):32–37.
- [63] 鞠晓红,徐海月,李强,等.胡桃醌通过调节NF-κB/Snail通路抑制卵巢癌细胞上皮间质转化[J].吉林医药学院学报,2020,41(4):241–244.
- [64] HUANG S L, CHANG T C, SUN N K. Curcumin reduces paclitaxel resistance in ovarian carcinoma cells by upregulating SNIP1 and inhibiting NF-κB activity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212:115581.
- [65] WANG L, ZHOUP, GAOX M, et al. Chlorogenic acid regulates the proliferation and migration of high-grade serous ovarian cancer cells through modulating the miR199a5p/DDR1 axis[J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(4):855–864.
- [66] ZHOU D D, LUO M, HUANG S Y, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:9932218.
- [67] EL-KOTT A F, SHATI A A, ALI AL-KAHTANI M, et al. The apoptotic effect of resveratrol in ovarian cancer cells is associated with downregulation of galectin-3 and stimulating miR-424-3p transcription[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(12):e13072.
- [68] 曾博洁,许剑利,董珊.虎杖多糖通过NF-κB/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.
- [69] 荆宇洁,杨晓鹃,郝宏霞.苦参碱通过NF-κB信号通路抑制人乳突状卵巢腺癌细胞增殖并诱导其凋亡[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(10):2027–2033.
- [70] CUI Y J, WU J J, JUNG S C, et al. Neuroprotective effect of methyl lucidone against microglia-mediated neurotoxicity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690(1–3):4–12.
- [71] YOON J H, SHIN J W, PHAM T H, et al. Methyl lucidone induces apoptosis and G2/M phase arrest via the PI3K/Akt/NF-κB pathway in ovarian cancer cells[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1):51–59.
- [72] 袁小波,彭小珊,周丽丽,等.芍药苷-6-氧-苯磺酸酯(CP-25)通过TLR-4/NF-κB信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响[J].中国免疫学杂志,2024,40(8):1677–1683.
- [73] YANG H D, LI H, LU S Y, et al. Fuzheng Jiedu decoction induces apoptosis and enhances cisplatin efficacy in ovarian cancer cells in vitro and in vivo through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR/NF-κB signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:5739909.
- [74] 郭晓娟,陈丽平,吕芹,等.桂枝茯苓胶囊通过调控NF-κB通路抑制卵巢癌细胞的迁移和诱导卵巢癌细胞的凋亡[J].南方医科大学学报,2023,43(8):1315–1321.
- [75] 吴晓晴.益气活血解毒方治疗铂耐药卵巢癌疗效及对巨噬细胞表型的影响研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [76] 于洋,李世颖,韩明轩,等.理冲生髓饮有效组分通过TRIM44介导NF-κB信号通路对人卵巢癌细胞生物学行为的影响[J].现代中西医结合杂志,2025,34(1):1–9,17.

(收稿日期:2025-03-27 编辑:罗英姣)