

引用:汤融,庞芙蓉,赵娇,等. 中药单体调控 Wnt/ β -catenin 信号通路干预卵巢癌研究进展[J]. 现代中医药,2024,44(4):

7-12.

中药单体调控 Wnt/ β -catenin 信号通路 干预卵巢癌研究进展*

汤融¹ 庞芙蓉¹ 赵娇¹ 罗可¹ 严庆¹ 汪鸽² 李翡^{2**}

(1. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2. 陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

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 Wnt/ β -catenin 信号通路是主要调控通路之一。近年来,中医药抗肿瘤的優勢逐渐显现,研究发现,五味子乙素、淫羊藿苷、白藜芦醇和丹皮酚等多种中药单体可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抑制卵巢癌细胞生长增殖、阻滞细胞周期、增加铂化疗敏感性等作用。基于国内外研究现状,通过整理归纳中药单体通过调控 Wnt/ β -catenin 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,同时也为新药研发开拓思路。

关键词:中药单体;卵巢癌;Wnt/ β -catenin 信号通路;抗肿瘤;研究进展

中图分类号:R271 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)04-0007-06

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.04.002

Research Progress on the Intervention of Ovarian Cancer by Regulating the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway with Traditional Chinese Medicine Monomers

TANG Rong¹ PANG Furong¹ ZHAO Jiao¹ LUO Ke¹

YAN Qing¹ WANG Ge² LI Fei²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the three major malignant tumors in women, which seriously endangers women's life and health. During the occurrence and development of ovarian cancer, numerous signaling pathways play a crucial role, among which the Wnt/ β -catenin signaling pathway is one of the main regulatory pathways. In recent years, the advantages of traditional Chinese medicine in anti-tumor treatment have gradually emerged. Research has found that various traditional Chinese medicine monomers such as Schisandrin B, icariin, resveratrol, and paeonol can inhibit the growth and proliferation of ovarian cancer cells, block the cell cycle, and increase platinum chemotherapy sensitivity by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Based on the current research status at home and abroad, this paper summarizes the research progress of traditional Chinese medicine monomers intervening in ovarian cancer by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway, aiming to provide reference for the treatment of ovarian cancer with traditional Chinese medicine and also explore new ideas for drug development.

Key words: Traditional Chinese medicine monomers; Ovarian cancer; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Anti-tumor; Research progress

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2020SF-052);陕西省教育厅专项科研计划项目(20JK0595)

** 通讯作者:李翡,副教授,副主任医师。E-mail:13595024@qq.com

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其早期症状不典型、确诊时往往已至晚期,所以该病死亡率高,占有癌症死亡率的 5%,严重威胁女性的生命健康^[1-2]。根据流行病学调查,近三十年来,中国女性卵巢癌的发生率及病死率不断上升。从 1990 年—2019 年,卵巢癌患病数增幅高达 177.34%,死亡率增幅 157.39%,其上升幅度居于全球首位^[3-4]。目前,卵巢癌的治疗主要采用手术、化疗及放疗等途径,虽然可以有效改善患者症状,但由于放、化疗本身对患者机体存在较大危害,所以在临床治疗上具有一定的局限性^[5]。

近年来,中医药发展迅速,在抗肿瘤治疗方面展示出独特优势,诸如中药复方、中成药、中药注射液等被广泛应用于临床中,在改善肿瘤患者症状、治疗疾病方面效果显著。中药单体作为药物研究的基础,具有种类多、靶点多、毒副作用少等优点。随着对卵巢癌发病机制探索的不断深入,Wnt/ β -catenin 信号通路抗卵巢癌被国内外学者们广泛关注。有研究发现,Wnt 通路中 CTNNB1 基因发生突变使 β -catenin 蛋白大量聚集于细胞核中,促进肿瘤细胞增殖、侵袭,加速卵巢癌的进程^[6]。因此,Wnt/ β -catenin 信号通路被认为是未来治疗卵巢癌的重要靶点。基于此背景,本文从 Wnt/ β -catenin 信号通路出发,以中药单体作为切入点进行综述,力求为卵巢癌的中医治疗提供参考依据。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

在人体细胞内参与信号传递的通路有很多条,例如:Wnt、PI3K/AKT、MAPK、Notch、NF- κ B 等^[7-10]。目前研究发现的 Wnt 信号通路主要有三支,研究较多的是经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,其主要参与调控细胞增殖、迁移和更新等,而非经典的 Wnt-PCP 通路和 Wnt-Ca²⁺ 通路主要与细胞分化、极化等有关^[11-13]。

Wnt 信号通路是由 Wnt 基因、配体、相关通路蛋白等组成。在正常的成熟细胞内,当 Wnt 信号存在时,Wnt 蛋白通过影响轴蛋白(Axin)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)等组成的降解复合物磷酸化^[14-15],使其被 U3 泛素连接酶 β -TRCP 识别后泛素化,最终经过 26S 蛋白酶降解,从而保持胞内 β -catenin 的低浓度状态^[16]。当 Wnt 信号通路被激活时,Wnt 蛋白与 Fzd 家族特异性受体结合,使 Dvl 蛋白活化,抑制

GSK-3 β 等蛋白构成的降解复合物活性,阻碍 β -catenin 的降解,使其大量聚集在胞质中,通过转运入核与 T 细胞因子-淋巴细胞增强因子(TCF-LEF)结合,调控细胞增殖分化^[17-18]。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路与卵巢癌的关系

Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤的发生、发展息息相关,其在干预细胞增殖、分化、侵袭、凋亡等方面发挥重要作用。2002 年,Albert 等^[19]发现在未成熟大鼠卵巢中存在 Wnt 信号通路相关蛋白的表达,同时在 5 种卵巢癌细胞系中检测出 3 种 Wnt 配体表达(Wnt-2b、Wnt-5a、Wnt-11),研究结果提示 Wnt 表达异常与卵巢癌发生发展紧密相关。裴越等^[20]在 41 例上皮性卵巢癌组织标本中检测出 Wnt1 蛋白阳性率为 63.4%,Wnt1 蛋白在伴有淋巴转移者中阳性率为 90.9%,表明在上皮性卵巢癌中存在 Wnt1 蛋白高表达,通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导卵巢癌的发生。同时,Wnt 通路蛋白存在基因突变,16%~54% 的子宫内膜样卵巢癌中存在 β -catenin 基因 CTNNB1 突变,导致 β -catenin 在胞质内大量聚集,说明 β -catenin 异常表达和卵巢癌的发生关系密切^[21]。

张展等^[22]通过免疫组化法在 30 例正常卵巢组织和卵巢上皮性癌组织中检测出 β -catenin 蛋白阳性率分别为 33.3% 和 83.3%,再通过 Lgr5shRNA、NCshRNA 转染卵巢癌细胞,发现抑制 Lgr5 可以阻碍 Wnt/ β -catenin 信号传导,从而使卵巢癌细胞增殖迁移能力降低。姚彬等^[23]从人卵巢癌细胞中分离 CD133 阳性的卵巢癌干细胞,通过转染慢病毒沉默 β -catenin 基因,发现沉默 β -catenin 基因表达可有效抑制卵巢癌干细胞的增殖、侵袭等作用。此外,冯姗姗等^[24]发现卵巢癌细胞的活性在沉默 LOXL2 后被明显抑制,同时细胞凋亡率显著提升,其机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达有关。

因此,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,保持 β -catenin 在胞内的低浓度,使下游靶基因、蛋白处于抑制状态,可发挥抑制肿瘤细胞增殖侵袭,诱导细胞凋亡的作用。

3 中药单体调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌作用机制

在古代中医典籍中并没有关于“卵巢癌”病名

的记载,根据患者的临床症状、体征及影像学检查等,可以将其归入“癥瘕”“积聚”“石蕈”等疾病范畴。在内经《灵枢·百病始生》篇有云:“积之使生,得寒乃生,厥乃成积。”大概是有关卵巢癌病因最早的描述。后世医家对其病因病机不断探索,黄金昶教授认为卵巢癌的发生是正虚邪实的结果,其形成与气滞血瘀凝于胞脉,脾虚运化失司,肾虚气化失职,致使水湿内聚成痰,外加摄生不慎,湿热邪毒入侵,热毒内结等诸多因素有关^[25]。陈思思等^[26]认为卵巢癌的发生与湿邪关系密切,湿为重浊有质之邪,侵入后耗伤阳气,阻滞气机,加之湿邪黏腻,停滞胞脉,气不化则湿不去,进而津液停聚,日久发为“癥瘕”。柴可群教授从肝论治卵巢癌,以“肝体阴而用阳”为着眼点,结合中医辨证论治的基本原则,以充养肝血、疏肝理气、调畅情志等法,消除疾患^[27]。是以,中医认为卵巢癌的病因病机多为素体虚衰,加之情志失调、饮食失宜、外感六淫等诸多因素相互作用,致使脏腑气机阻滞,气血不通,津液内停,痰凝毒聚,进而诱发卵巢癌的产生。近年来,中医药在治疗卵巢癌、改善患者症状等方面逐渐显现出优势,其中包括中药复方、中药配伍、单味中药、中药单体等^[28-34]。众多学者就中药单体通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌作用机制进行了深入研究。

五味子乙素是从收涩类中药五味子的干燥成熟果实中分离出来的一种木脂素,具有调节细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖、抑制血管生成、干扰信号传导抑制肿瘤细胞转移等多种作用^[35-37]。曾雯琼等^[38]将 4 种不同浓度的五味子乙素作用于卵巢癌 SKOV3 细胞,发现五味子乙素能够显著提升卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖抑制率,且呈现出浓度依赖性和时间依赖性。同时,其还能阻滞细胞周期,升高 G₀/G₁ 期比例,抑制肿瘤细胞生长。此外,五味子乙素还可通过下调 β -catenin 浓度及 C-myc、CyclinD1 等下游信号蛋白水平,增强 GSK-3 β 的活性,阻碍 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,发挥抗肿瘤的作用。

淫羊藿苷是从补益类中药淫羊藿中提取出来的一种黄酮类成分,具有良好的抗癌效果,其能通过多种途径抑制肿瘤细胞,如干预多种信号通路、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖,增强化疗药物敏感性等^[39-40]。陈茹等^[41]探究淫羊藿苷对卵巢癌

CAOV3 细胞生长抑制及相关作用机制,发现 3 种不同浓度淫羊藿苷处理 24 h 后,均可下调 β -catenin、C-myc、CyclinD1 基因表达,且呈现出剂量依赖性,提示淫羊藿苷可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中相关蛋白表达,抑制肿瘤细胞的发生发展。FU 等^[42]也通过实验证实淫羊藿苷能够抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,其机制可能与淫羊藿苷上调 miR-1-3p 降低肿瘤细胞中 TNKS2 的表达,使 Wnt/ β -catenin 信号失活有关。

白藜芦醇是从天然植物毛叶藜芦中提取出的多酚类化合物,具有抗炎、抗衰老、保护心血管、抑制肿瘤生长等功效^[43-44]。王丽娟等^[45]白藜芦醇对卵巢癌 A2780 细胞生长影响的研究发现使用白藜芦醇处理后,细胞凋亡率及肿瘤细胞抑制率显著提高,其作用机制可能与白藜芦醇降低肿瘤细胞中 SIRT1 的 mRNA 水平,使 Wnt 信号通路失活相关。候政瑶等^[46]用不同浓度的白藜芦醇处理 SKOV3 细胞,发现经过白藜芦醇处理后各组卵巢癌细胞的增殖活力明显降低,且相关蛋白的表达如细胞周期蛋白(cyclinA)、波形蛋白(Vimentin)、 β -连环蛋白(β -catenin)等均明显下降,同时使得糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β)蛋白表达逐渐提升。提示白藜芦醇能够使肿瘤细胞增殖活力、增殖基因表达下降,其机制可能是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来实现的。

丹皮酚是毛茛科植物牡丹的主要活性成分之一,具有镇痛、抗炎、调节免疫等多种功效,同时在抑制肿瘤细胞增殖、转移及逆转多药耐药等方面也发挥着举足轻重的作用^[47-48]。李倩男等^[49]使用三种不同浓度的丹皮酚作用于卵巢癌 A2780 细胞研究其细胞增殖情况及其作用机制,发现丹皮酚能够呈剂量依赖性方式使卵巢癌细胞中 Bax 的表达上调,并下调 β -catenin 及 C-myc 蛋白表达,降低肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡,提示丹皮酚可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制卵巢癌细胞发展。

姜黄素是从姜科植物中提取出的一类酸性酚类活性成分,其具有抗微生物、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等多种药理作用^[50]。Yen 等^[51]研究姜黄素对卵巢癌 SKOV3 细胞 SFRP5 甲基化的影响,发现姜黄素与 DAC 联用时对抑制肿瘤细胞集落形成、迁移效果明显,同时姜黄素还能显著降低 β -catenin 蛋白及其下游相关基因表达,从而抑制 Wnt/ β -catenin 信

号通路中 SFRP5 表达阻碍肿瘤细胞增殖、迁移等作用。

苦参碱是从中药苦参的干燥根中提取出来的主要有效成分之一,在抗肿瘤方面效果极佳,其主要通过抑制肿瘤细胞增殖、激活自身免疫系统、抑制细胞耐药等途径实现^[52]。王亚萍^[53]通过研究苦参碱对卵巢癌大鼠的干预情况,发现苦参碱组大鼠的增殖抑制率明显降低、凋亡率显著提升,同时苦参碱对降低 CA125、HE4 效果显著,此外其还能使 Wnt/ β -catenin 信号通路中 GSK3 β 、 β -catenin 蛋白等表达降低,提示苦参碱阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖是通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白及其下游靶基因的表达来完成的。

粉防己碱是从中药粉防己的根部提取出的天然生物碱,其在肿瘤治疗方面具有广谱性,可抑制多种肿瘤细胞生长,主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、逆转多药耐药及阻滞细胞周期等多种途径实现^[54]。王永玲等^[55]将不同浓度粉防己碱作用于不同卵巢癌细胞后,发现与正常细胞相比卵巢癌细胞中 miR-21 表达明显提高,提示 miR-21 在卵巢癌中高表达,而加入粉防己碱组的 miR-21 表达水平均显著降低,提示粉防己碱能够通过抑制 miR-21 水平,抑制肿瘤细胞侵袭,同时粉防己碱处理后的卵巢癌细胞中 Vimentin、N-cadherin 蛋白表达水平明显下降,说明粉防己碱可能通过抑制 miR-21 表达,降低 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白的表达抑制卵巢癌。

葛根素是从中药野葛根中提取出来的一种异黄酮类化合物,其通过诱导细胞凋亡、抑制细胞周期、提高顺铂敏感性等途径实现抗肿瘤的作用。Duan 等^[56]通过实验发现顺铂耐药的卵巢癌上皮细胞中存在 β -catenin 的聚集,而经过葛根素处理后卵巢癌细胞对铂类化疗敏感性显著增强,其机制可能与葛根素抑制铂耐药卵巢癌细胞中 SIRT1 表达,使 β -catenin 在核内聚集减少,进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路传导,阻碍卵巢癌进一步发展相关。

茶树花皂苷是茶树花中提取的具有五环三萜类结构的生物活性成分,其主要通过抑制细胞克隆、降低肿瘤细胞活性等发挥抗肿瘤作用^[57]。陈莲芙等^[58-59]通过细胞实验发现茶树花皂苷能够降低卵巢癌干细胞中 P-GSK-3 β 、 β -catenin 的表达,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导,降低卵巢癌干细胞

活性,抑制其克隆能力,使肿瘤细胞自我更新减慢,阻碍卵巢癌细胞的迅速增殖。

青蒿琥酯是从中药青蒿素中提取的倍半萜内酯类化合物,现代研究发现其可以通过诱导肿瘤细胞铁死亡发挥抗癌作用^[60]。丁娜等^[61]通过体外细胞实验发现青蒿琥酯可以抑制人卵巢癌细胞增殖、迁移,且呈现出浓度依赖。其机制可能与青蒿琥酯下调 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白表达及下调铁死亡相关蛋白 GPX4 表达有关。

芹菜素是一种天然的黄酮类化合物,具有抗癌、抑菌、抗氧化等多种药理作用^[62]。张建忠等^[63]研究发现,芹菜素能够通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin、E-catenin 的 mRNA 表达,降低信号通路中转录因子活性,抑制下游信号蛋白表达,抑制卵巢癌细胞的迁移、侵袭能力,达到抗肿瘤的目的。

槲皮素是从黄芩、槐花等中药中提取出来的一种天然多酚,具有抗炎、抗血栓、抗纤维化、抗癌等作用。其抗癌作用主要与调控氧化应激因子表达,诱导细胞阻滞、降低癌细胞增殖等途径有关^[64-65]。赵艳等^[66]通过体外细胞实验发现,槲皮素可以降低卵巢癌细胞的细胞活性,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长、侵袭。其抗卵巢癌作用可能与槲皮素下调 β -catenin 及下游相关蛋白表达,上调 Bax 蛋白表达有关。

此外,还有研究发现去氢骆驼蓬碱^[67]、羟基红花黄色素 A^[68]、大蒜素^[69]、巴西苏木素^[70]、喙尾琵琶甲乙酸乙酯提取物^[71]也可以通过参与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路来阻碍卵巢癌细胞增殖、侵袭、转移等作用。

4 小结与展望

综上,Wnt/ β -catenin 信号通路与卵巢癌发生、发展关系密切,因此,基于此条通路进行抗卵巢癌的研究具有广阔前景。中医药的宝库是全人类的福祉,在对其不断地挖掘中,中医药抗卵巢癌被越来越多的学者关注。其中,中药单体能够通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期,增加铂类化疗敏感性等,在抑制卵巢癌发生发展过程中起到至关重要的作用^[72-73]。然而,中药单体调控卵巢癌的研究仍存在不足:①目前证实中药单体能够有效抑制肿瘤,但其尚在动物及细胞

实验阶段,缺少临床研究;②一种中药单体干预卵巢巢癌的信号通路不止一支,这些通路之间是否存在相互作用仍需进一步挖掘;③以往的研究中忽略了中医学辨证论治的巨大优势,未来在临床治疗中有望在辨证论治的基础上将中药单体与之结合,通过证型相配、证靶结合的理念,力求实现中药单体对相应证型疾病的治疗还需不断探索。

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview [J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 149(4): 778-789.

[2] GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S, et al. Cancer statistics, 2000. [J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2010, 50(1): 7-33.

[3] 韩喜婷, 孙长青, 程亮星, 等. 1990—2019 年中国卵巢癌疾病负担及其变化趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(5): 333-338.

[4] 汤梓莹, 邓明港, 宇传华, 等. 中国卵巢癌疾病负担现状及趋势分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(2): 222-227.

[5] 文敏, 周欣, 赵超, 等. 中药抗卵巢癌作用及机制研究新进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(3): 521-533.

[6] ZHANG G, MICHENER CM, YANG B. Low-grade ovarian stromal tumors with genetic alterations of the Wnt/ β -catenin pathway that is crucial in ovarian follicle development and regulation [J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5622.

[7] TOSSETTA G, MARZIONI D. Natural and synthetic compounds in Ovarian Cancer: a focus on NRF2/KEAP1 pathway [J]. *Pharmacological Research*, 2022, 183: 106365.

[8] ARISAN ED, RENCUZOGULLARI O, COBAN M, et al. The role of the PI3K/AKT/mTOR signaling axis in the decision of the celestrol-induced cell death mechanism related to the lipid regulatory pathway in prostate cancer cells [J]. *Phytochemistry Letters*, 2020, 39: 73-83.

[9] YU L, WEI J, LIU PD. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 85: 69-94.

[10] 李雪雪, 卫旭东, 王倩茹. USP22 调控肿瘤中信号转导通路的研究进展[J]. *中国细胞生物学报*, 2024, 46(2): 345-354.

[11] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.

[12] 万小亚, 杨泽, 李阳, 等. Wnt 信号通路与恶性肿瘤的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(36): 71-73, 77.

[13] 李康华, 李星星, 吴凡, 等. Wnt/ β -catenin 通路在肿瘤免疫和免疫治疗中的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 34(11): 1386-1393.

[14] CAVALLIO RA, COX RT, MOLINE MM, et al. Drosophila Tcf and Groucho interact to repress Wingless signalling activity [J]. *Nature*, 1998, 395(6702): 604-608.

[15] Arce L, Pate KT, Waterman ML. Groucho binds two conserved regions of LEF-1 for HDAC-dependent repression [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 159.

[16] CHOCARRO-CALVO A, GARCÍA-MARTÍNEZ JM, ARDILA-GONZÁLEZ S, et al. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer [J]. *Molecular Cell*, 2013, 49(3):

474-486.

[17] BILIC J, HUANG YL, DAVIDSON G, et al. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation [J]. *Science*, 2007, 316(5831): 1619-1622.

[18] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13(1): 165.

[19] RICKEN A, LOCHHEAD P, KONTOGIANNEA M, et al. Wnt signaling in the ovary: identification and compartmentalized expression of wnt-2, wnt-2b, and frizzled-4 mRNAs [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(7): 2741-2749.

[20] 裴越. Wnt 通路在卵巢癌发生发展中的作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[21] TEEUWSEN M, FODDE R. Wnt signaling in ovarian cancer stemness, EMT, and therapy resistance [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(10): 1658.

[22] 张展, 朱海, 宋华, 等. Lgr5- β -catenin 在卵巢上皮性癌组织中的表达及对 SKOV3 细胞增殖迁移的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(2): 138-142.

[23] 姚彬, 张庆华. Wnt/ β -catenin 信号通路在卵巢癌干细胞增殖、迁移和侵袭中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(25): 4001-4006.

[24] 冯姗姗, 郝洪, 王凯. 沉默 LOXL2 表达对卵巢癌 SKOV3 细胞生长及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(1): 41-44.

[25] 徐林, 张巧丽, 姜欣, 等. 黄金昶治疗卵巢癌的辨证思路及用药经验 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(12): 1149-1151.

[26] 陈思思, 李平, 邵翠丽, 等. 从湿论治卵巢癌 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6): 741-743.

[27] 徐国暑, 谢鑫灵, 陈嘉斌, 等. 柴可群从肝论治卵巢癌经验总结 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(1): 38-42.

[28] 吴晓晴, 常磊, 卢雯平. 益气活血解毒方调控 IL-6 对铂耐药卵巢癌患者巨噬细胞表型的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(2): 208-216.

[29] 田璐, 张新, 张阳. 扶正抗癌汤免疫调节及抑制大鼠卵巢癌移植瘤生长的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(10): 38-43.

[30] 郭秀霞. 补气活血药配伍对卵巢癌原位移植瘤作用分子机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[31] 时晓霞, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪、莪术配伍对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤组织中 MMP-2、FGF-2、BCL-2 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6): 1312-1315.

[32] 唐德才, 臧文华, 冯海红. 莪术不同品种含药血清抑制人卵巢癌细胞 HO-8910 增殖及诱导凋亡的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(10): 2313-2315.

[33] 谷少华, 刘巧方, 李向南. 白芷提取物通过调控 SBF2-AS1/miR-329-3p 轴影响卵巢癌细胞增殖及凋亡 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23): 5360-5365.

[34] 郑玲, 刘杏, 刘雨, 等. 药用植物珍珠菜提取物 ZE4 调控卵巢癌细胞增殖、侵袭和迁移的分子机制 [J]. *分子植物育种*, 2022, 20(6): 2043-2049.

[35] LI SP, WANG H, MA RD, et al. Schisandrin B inhibits epithelial-mesenchymal transition and stemness of large-cell lung cancer cells

and tumorigenesis in xenografts via inhibiting the NF-κB and p38 MAPK signaling pathways[J]. *Oncology Reports*,2021,45(6):115.

[36] WANG YP, CHEN J, HUANG YR, et al. SchisandrinB suppresses osteosarcoma lung metastasis invivo by inhibiting the activation of the Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Oncology Reports*,2022,47(3):50.

[37] 沈华杰,万宗明. 五味子乙素抗肿瘤作用研究进展[J]. *中成药*, 2020,42(7):1847-1850.

[38] 曾雯琼,徐青,许银燕. 五味子乙素对人卵巢癌 Skov3 细胞株的增殖、凋亡及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*,2014,19(7):589-593.

[39] YANG C, JIN YY, MEI J, et al. Identification of icaritin derivative IC2 as an SCD-1 inhibitor with anti-breast cancer properties through induction of cell apoptosis[J]. *Cancer Cell International*,2022,22(1):202.

[40] 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.

[41] 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.

[42] FU YJ, LIU HQ, LONG MS, et al. Icaritin attenuates the tumor growth by targeting miR-1-3p/TNKS2/Wnt/ β -catenin signaling axis in ovarian cancer[J]. *Frontiers in Oncology*,2022,12:940926.

[43] 孔涛,马彦博,杨自军,等. 白藜芦醇的生物学功能及作用机制[J]. *中国临床药理学杂志*,2022,38(6):592-596.

[44] 王真,陈立伟. 白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展[J]. *药物评价研究*,2023,46(2):445-451.

[45] 王丽娟,史惠蓉. 白藜芦醇通过调控 SIRT1 抑制卵巢癌细胞生长及 Wnt 信号通路的研究[J]. *中草药*,2019,50(3):675-680.

[46] 侯政瑞,高杰,吴雨,等. 白藜芦醇对卵巢癌细胞增殖活力、增殖基因 mRNA 表达及 Wnt 信号通路的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*,2020,12(1):63-66.

[47] 杨山景,李凌军. 丹皮酚药理作用与应用研究进展[J]. *中药药理与临床*,2022,38(5):237-241.

[48] 尚雯倩,张艾民,华玉双,等. 丹皮酚抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*,2019,34(9):2864-2869.

[49] 李倩男,王琳琳,汤剑明,等. 丹皮酚通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人卵巢癌 A2780 细胞增殖的实验研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2017,31(11):1062-1066.

[50] 崔明花,付二花,林贞花,等. 姜黄素抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*,2021,37(2):186-188,196.

[51] YEN HY, TSAO CW, LIN YW, et al. Regulation of carcinogenesis and modulation through Wnt/ β -catenin signaling by curcumin in an ovarian cancer cell line[J]. *Scientific Reports*,2019,9(1):17267.

[52] 胡锦涛,王宇. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2022,40(5):171-175.

[53] 王亚萍. 苦参碱对卵巢癌大鼠的干预效果及对 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. *中国妇幼保健*,2022,37(8):1495-1499.

[54] 尚雯倩,张艾民,付燕,等. 粉防己碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*,2021,30(3):324-328,338.

[55] 王永玲,贾秀改,朱洁,等. 粉防己碱调控 miR-21 表达抑制卵巢癌上皮间质转化的实验研究[J]. *上海中医药杂志*,2020,54(8):71-76.

[56] DUAN JX, YIN MY, SHAO YQ, et al. Puerarin induces platinum-resistant epithelial ovarian cancer cell apoptosis by targeting SIRT1[J]. *The Journal of International Medical Research*,2021,49(9):3000605211040762.

[57] WANG YM, REN N, RANKIN GO, et al. Anti-proliferative effect and cell cycle arrest induced by saponins extracted from tea (Camellia sinensis) flower in human ovarian cancer cells[J]. *Journal of Functional Foods*,2017,37:310-321.

[58] 陈莲芙,任苎,陈益,等. 茶树花皂苷对卵巢癌干细胞样细胞增殖的影响及机制[J]. *浙江大学学报(农业与生命科学版)*, 2020,46(6):667-676.

[59] 陈莲芙. 茶树花皂苷对人卵巢癌细胞及其干细胞的抑制与机理[D]. 杭州:浙江大学,2020.

[60] KOIKE T, TAKENAKA M, SUZUKI N, et al. Intracellular ferritin heavy chain plays the key role in artesunate-induced ferroptosis in ovarian serous carcinoma cells[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*,2022,71(1):34-40.

[61] 丁娜,贺红林,袁怡君,等. 青蒿琥酯通过调节卵巢癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导铁死亡[J]. *现代妇产科进展*, 2023,32(7):504-509.

[62] 刘明满,廖年生,李海荣,等. 野漆树苷的生物活性研究进展[J]. *中国医药指南*,2023,21(36):62-65.

[63] 张建忠,马端兰,张世红,等. 芹菜素调控 Wnt 信号通路对卵巢癌细胞侵袭能力的影响[J]. *肿瘤药学*,2017,7(3):284-289.

[64] 邵香敏,李珂,冯爽,等. 槲皮素的生物学功能及其在动物生产中应用研究进展[J]. *饲料工业*,2023,44(17):29-35.

[65] 李阳杰,曹瑞梅,毛雅君,等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展[J]. *中草药*,2023,54(5):1636-1653.

[66] 赵艳,郑彩霞,万秋园,等. 槲皮素与 FSCN1 基因 siRNA 联合对卵巢癌生长抑制及免疫功能的影响研究[J]. *临床和实验医学杂志*,2018,17(18):1947-1951.

[67] 徐芳娣. 去氢骆驼蓬碱通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对卵巢癌细胞凋亡、侵袭的影响[D]. 赣州:赣南医学院,2022.

[68] 龚建明,周莹巧,林琪. 羟基红花黄色素 A 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制卵巢癌生长[J]. *医学研究杂志*,2019,48(10):131-134.

[69] 吴金兰,万慧芳,梁笑倾,等. 大蒜素通过调控 GSK-3 β /Catenin 通路抑制卵巢癌细胞侵袭转移的研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023,38(4):523-528.

[70] 贾晓晴,佟晓哲. 巴西苏木素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路调控卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的研究[J]. *中国临床药理学杂志*,2023,39(9):1237-1241.

[71] 龙昌志. 喙尾琵琶甲乙酸乙酯提取物抑制卵巢癌细胞增殖及血管生成[D]. 大理:大理大学,2023.

[72] 王浪蓉,张勇,沈娟. 山慈菇多糖对人卵巢癌细胞增殖和上皮间质转化的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2023,39(13):1899-1903.

[73] 宋健,袁敏惠,崔冰慧,等. 金果胃康胶囊对 PLGC 大鼠 Wnt/Lgr5 信号通路的干预研究[J]. *陕西中医药大学学报*,2022,45(5):102-108.