DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.025

中医药防治宫颈癌相关信号通路的研究进展

马雨薇[1],曹莹[2],王文萍[3]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2. 辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;
3.辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘要:宫颈癌作为全球女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,对女性健康构成了巨大的威胁。宫颈癌的发生与多种因素有关,包括病毒感染、不洁性生活、不良卫生习惯等,其中高危型人乳头状瘤病毒(human papilloma virus,HPV)的持续感染是其发病的首要危险因素。中医药在宫颈癌的防治中扮演着越来越重要的角色。传统上,中医药通过调整人体的整体平衡,增强机体的抵抗力,从而达到治疗疾病的目的。现代医学研究也表明,中药不仅能促进宫颈癌细胞的凋亡,还能调节患者的免疫功能,减少西医治疗的并发症。例如,中药单体通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin,PI3K/AKT/mTOR)信号通路对宫颈癌有效。此外,中医药在宫颈癌术后康复和提高生活质量方面也显示出独特的优势,如中医药在防治宫颈癌术后尿潴留、下肢淋巴水肿等方面的研究进展。综述的目的在于系统总结中医药在宫颈癌防治中的研究进展,探讨中医药对宫颈癌相关信号通路的影响,以及如何在临床实践中更好地应用中医药。研究的意义在于为宫颈癌患者提供更多的治疗选择,改善治疗效果,提高患者生活质量,同时也为未来的研究提供方向。通过深入研究中医药的作用机制,可以更好地理解中医药在宫颈癌防治中的作用,为临床提供更多的科学依据。

关键词:宫颈癌;中医药;信号通路;MAPK;PI3K/AKT/mTOR
中图分类号:R271.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0134-10

Research Progress on Signaling Pathways Related to Prevention and Treatment of Cervical Cancer with Traditional Chinese Medicine

MA Yuwei[1],CAO Ying[2],WANG Wenping[3]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,Chin;
3. Liaoning Cancer Hospital,Shenyang 110042,Liaoning,China)

Abstract:As one of the most common malignant tumors in the female reproductive system worldwide,cervical cancer poses a huge threat to women's health. The occurrence of cervical cancer is related to a variety of factors,including viral infection,unclean sexual life,poor hygiene habits,etc.,among which persistent infection with high-risk human papilloma virus(HPV) is the primary risk factor for its pathogenesis. Traditional Chinese medicine(TCM) is playing an increasingly important role in the prevention and treatment of cervical cancer. Traditionally,TCM has been used to treat diseases by adjusting the overall balance of the human body and enhancing the body's resistance. Modern medical research has also shown that TCM can not only promote the apoptosis of cervical cancer cells,but also regulate the immune function of the patients and reduce the complications of Western medicine treatment. For example,TCM monomers are effective against cervical cancer by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. In addition,TCM has also shown unique advantages in postoperative rehabilitation of cervical cancer and improvement of quality of life,such as the research progress of TCM in the prevention and treatment of postoperative urinary retention and lymphedema of the lower limbs of cervical cancer. The purpose of this review was to systematically summarize the research progress of TCM in the prevention and treatment of cervical cancer,explore the impact of TCM on cervical cancer-related signaling pathways,and how to better apply TCM in clinical practice. The significance of the research was to provide more treatment op-

基金项目:国家中医药管理局中药临床药理学科建设项目(20121010);辽宁省"兴辽英才计划"基金项目(XLYC1802008);辽宁省科技厅辽宁省中医药多学科交叉创新团队项目(2024);辽宁省卫生健康委员会辽宁省中医大师(辽宁省名中医)传承工作室建设项目(辽中医药综合字〔2021〕32号);辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(LJKQZ20222391);辽宁中医药大学中药临床药理学科建设基金项目(辽中医校发2016-198)

作者简介:马雨薇(1996-),女,辽宁沈阳人,博士在读,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。
通讯作者:王文萍(1964-),女,山东黄县人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:wenpingwang@hotmail.com。

tions for cervical cancer patients, improve the treatment effect and the quality of life of the patients, and also provide direction for the future research. Through in-depth research on the mechanism of action of TCM, it can better understand the role of TCM in the prevention and treatment of cervical cancer, and provide more scientific basis for clinical practice.

Keywords: cervical cancer; traditional Chinese medicine; signaling pathways; MAPK; PI3K/AKT/mTOR

宫颈癌(cervical cancer,CC)是来自宫颈上皮的恶性肿瘤,是常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一。据世界卫生组织国际癌症研究机构法国里昂总部的全球癌症统计报告 2022 年版(GLOBOCAN 2022)[1]统计,宫颈癌是女性中最常见诊断的两种癌症类型之一,在低、中等人类发展指数地区和印度宫颈癌的发病率和病死率均位居第五位。宫颈癌诊断借助阴道镜脱落细胞涂片检查、阴道镜检查、宫颈活组织检查及颈管刮出物检查、宫颈锥形切除术、细针吸取细胞学检查等获取的病理结果及电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、超声、正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET/CT)等影像诊断结果。治疗方式有外科治疗、化学治疗、放射性治疗和中医药治疗等,其中手术和放疗是宫颈癌患者首选的治愈方式,术前放疗和术后辅助放化疗能提高患者生存率。

中医典籍中并无“子宫颈癌”这一病名之记载,现代医家根据其阴道不规则流血、阴道排液、盆腔包块、晚期恶病质等临床表现,将其归属于“崩漏”“带下病”“五色带”“癥瘕”“石瘕”“虚劳”等中医病名范畴《金匮要略·妇人杂病脉证并治》曰:“妇人之病,因虚、积冷、结气……血寒积结,胞门寒伤,经络凝坚”,论述了妇人杂病本虚标实的病机特点[2]。宫颈癌中医治疗早期(0-Ⅱa 期)以手术治疗为主,中晚期(Ⅱb-Ⅳ期)以放射性治疗为主,对于不宜手术的早期患者可予以放射性治疗,化疗及中医药针对晚期及复发患者的综合和姑息治疗。中医治疗以调理冲任和清理下焦湿热瘀毒为主[3]。

中药提取物,中药复方,中成药等在肿瘤治疗中取得的成就也受到医疗界的广泛关注。李贺月等[4]在体外细胞实验中观察发现经石斛生物碱(dendrobium nobile Lindl,DNLA)处理的人子宫颈鳞癌细胞(SiHa 细胞)的迁移数、侵袭数显著降低,凋亡率升高;实时荧光定量 PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)检测发现,DNLA 能使部分基质金属蛋白酶的表达水平降低,含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3,Caspase-3)在蛋白质水平的表达升高,因而 DNLA 对人子宫颈鳞癌细胞的抑制作用主要体现在抑制迁移、侵袭以及促进凋亡两方面。此外,现有研究[5]认为半枝莲总黄酮则可能是半枝莲对抗 CC 的主要有效成分,其能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路活化介导肿瘤细胞发生自噬性死亡,显著且快速地促使小鼠肿瘤体积缩小、瘤重减轻,从而进一步提升抑瘤率,不同浓度的半枝莲萃取液体外培养细胞 48 h 后进一步证实半枝莲能有效干预 CC。花旗松素也发挥一定抗 CC 作用。据文献[6]报道,桂枝茯苓丸能有效降低丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和蛋白激酶 R 样内质网激酶(proteinkinaseR—likeERkinase,PERK)的活性,减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的生成,从而抑制细胞分裂和子宫内膜的过度生长。该药物对宫颈癌的疗效可能与其对 MAPK8 表达的调控作用有关,这一点需要进一步的基础研究来验证。现有研究已经发现,在宫颈癌组织中,细胞表现出高增殖率和低凋亡率,并且 VEGF 水平较高,两者之间存在明显的相关性。此外,VEGF 的表达水平在一定程度上可以作为衡量宫颈区域恶性肿瘤细胞增殖程度的指标。然而无论是复方还是药物单体,防治 CC 的机制尚不明确,通常作用于 PI3K/AKT、MAPK、经典 Wnt 通路(Wnt/β-catenin signalling pathway)等,希望为后续研究提供参考。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系

PI3K/AKT/mTOR 信号传导路径活化与癌细胞的生长、细胞死亡、侵袭能力、扩散潜力以及血管新生等过程紧密相连,异常激活与宫颈癌的恶化和不良预后相关[7]。mTOR 作为 PI3K-AKT 通路的下游效应分子,通过 PI3K-AKT 通路的直接磷酸化而被激活。在宫颈癌细胞中,mTOR 信号通路的核心成分 mTOR 及其底物 P70S6K 在蛋白和信使 RNA(messenger RNA,mRNA)水平上均呈现显著升高,并且这种表达水平随着肿瘤病理分级的提高而增加。此外,mTOR 在宫颈癌的发生发展中发挥着重要调控作用。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活不仅促进了宫颈癌细胞的代谢重编程,还参与了细胞能量代谢的调节。因此,针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制剂可能成为宫颈癌治疗的新策略。

1.2 中医药通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路防治宫颈癌

雷公藤红素(celastrol)是从中药雷公藤 Hook F. 中提取的五环三萜类化合物,具有多种药理活性。现代药理学研究[8]表明,celastrol 在治疗多种癌症方面表现出显著的广谱抗癌活性,包括肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、宫颈癌和卵巢癌等。据资料显示,celastrol 的抗癌作用可通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导细胞凋亡,抑制自噬,阻碍血管生成和抑制肿瘤转移来介导。更重要的是,PI3K/AKT/mTOR、Bcl-2/Bax-caspase 9/3、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)等信号通路被认为是 celastrol 抗癌作用的重要分子靶点。黄芩素是一种源自黄芩根的黄酮类化合物,据报道具有多种药理活性,例如抗癌和抗炎特性。有研究[9]通过细胞生长曲线和噻唑蓝法(methyl thiazolyl tetrazolium,MTT)测定调查了黄芩素对宫颈癌细胞的影响,发现黄芩素以剂量依赖性方式抑制 SiHa 和人宫颈癌细胞海拉细胞(Hela cells)的增殖,数据表明黄芩素在 G 处暂停了细胞周期 0/G1 通过 AKT-GSK3β 信号通路下调细胞周期蛋白 D1 的期,并进一步抑制 SiHa 和 HeLa 宫颈癌细胞的增殖。中药柴胡具有改善抑郁患者临床治疗效果的作用,柴胡皂苷 A(saikosaponin A,SSA)作为一种从柴胡中分离的主要药效成分三萜类糖苷,已被证明具有抗癌特性。研究结果[10]表明,通过末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling,TUNEL)染色和免疫组化观察细胞色素 c、Caspase-3 和 C/EBP 同源蛋白(C/EBP-homologous protein,CHOP)的表达,发现柴胡皂苷-A 可以抑制裸鼠 HeLa 肿瘤生长并通过线粒体途径 ER 应激途径和抑制 PI3K/AKT 信号传导触发诱导细胞凋亡,从而有助于预防宫颈癌。苦参碱是从槐属植物中分离的活性生物碱,可以抗肿瘤增殖,而(6aS, 10S, 11aR, 11bR, 11cS)210-甲氨基-十二氢-

3a,7a－二氮杂－苯并(脱)薁－8－硫酮[(6aS,10S,11aR,11bR,11cS)210－Methylamino－dodecahydro－3a,7a－diaza－benzo(de)anthracene－8－thione,MASM]是一种有效的抗肿瘤苦参碱衍生物。研究[11]使用流式细胞术、蛋白质免疫印迹(western blot,WB)和免疫荧光探究MASM诱导的宫颈癌Hela细胞凋亡的机制基础,结果显示,MASM诱导的自噬涉及AKT信号传导的抑制以及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen－activated protein kinase,p38 MAPK)信号传导的激活,自噬的抑制进一步增强了MASM诱导的细胞凋亡。郑介婷[12]采用MTT法、赫斯特染色(Hoechst stains)、流式细胞术法通过细胞凋亡检测实验验证最佳紫草活性成分是否能诱导被抑制率最高的HPV感染细胞株的凋亡,通过蛋白印迹实验,检测最佳紫草活性成分对PI3K－AKT信号通路相关蛋白表达的影响情况。研究结果显示MTT检测实验提示紫草活性成分尤其去氧紫草素对人宫颈癌肠转移细胞/人宫颈癌上皮细胞(CaSki细胞)具有抑制活性,且有剂量依赖性。蛋白印迹法结果表明去氧紫草素能使p－PI3K(Tyr458)以及p－AKT(Tyr308)蛋白表达下调,且呈剂量正相关,总之去氧紫草素可通过PI3K－AKT通路诱导CaSki细胞的凋亡。花旗松素(Taxifolin)也称为二氢槲皮素或紫叶杉素,是一种从水红花子和土茯苓等植物中提取的生物类黄酮,它具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌和消炎等药理活性。研究通过不同浓度的Taxifolin处理SiHa细胞,使用细胞活力检测试剂盒(cell counting Kit－8,CCK－8)法、免疫荧光法和流式细胞术检评估细胞增殖、自噬相关蛋白LC3(microtubule－associated protein 1 light chain 3,MAP1LC3)含量和细胞凋亡,流式分选法检测线粒体膜电位,蛋白免疫印迹法检测B淋巴细胞瘤－2基因(B－cell lymphoma－2,Bcl－2)、Bcl－2相关X蛋白(Bcl－2AssaciatedXprotein,Bax)、Caspase－3等蛋白表达,借助AKT激活剂2－叔丁基－9－乙氧基－1,3－二苯基－1H－吲唑－5－酮[ethyl 2－amino－6－chloro－4－(1－cyano－2－ethoxy－2－oxoethyl)－4H－chromene－3－carboxylate,SC79]进行验证。结果显示[13],与对照组相比,10和20 μmol/L花旗松素处理组的细胞增殖显著降低,p62蛋白水平降低,而Beclin1、LC3Ⅱ/LC3Ⅰ蛋白水平升高,LC3+含量增加,凋亡率提高,线粒体膜电位上升,Bcl－2/Bax比值降低,cleaved Caspase－3/Caspase－3、cleaved Caspase－9/Caspase－9比值增加,p－PI3K/PI3K、p－AKT/AKT、p－mTOR/mTOR比值降低。加入PI3K/AKT信号通路激活剂SC79可以逆转花旗松素对SiHa细胞凋亡、自噬及PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的影响。Taxifolin通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路的活化,诱导宫颈癌SiHa细胞的自噬、凋亡和衰老。紫草素,提取自紫草干燥根的主要活性成分,已被证实具有抗菌、抗病毒、抗炎、促进伤口愈合及抗肿瘤等多种生物活性。其抗肿瘤作用在乳腺癌、白血病、结肠癌、肝癌及人绒毛膜癌等多种癌症中得到了广泛验证。研究中,紫草素处理HeLa细胞后,通过CCK－8法和人膜联蛋白V/碘化丙啶(Annexin V/PI)双染法分别检测细胞活力和细胞凋亡,GFP－LC3质粒转染观察自噬小体。紫草素与自噬抑制剂3－甲基腺嘌呤(3－Methyladenine,3－MA)和凋亡抑制剂[Z－Asp(OMe)－Glu(OMe)－Val－Asp(OMe)－FMK,Z－DEVD－FMK]共同作用后,Western blot分析检测自噬和凋亡相关蛋白LC3蛋白(microtubule－associated protein 1 light chain 3,MAP1LC3)和cleaved Caspase－3的表达变化,同时检测PI3K/AKT/mTOR信号通路中磷酸化蛋白的表达变化。结果显示[14],紫草素可以减弱HeLa细胞活力并诱导HeLa细胞凋亡和自噬,且这两种过程具有协同作用,其机制可能与抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路有关。青蒿素是一种从黄芫花科植物青蒿中提取的倍半萜类化合物,双氢青蒿素(dihydroartemisinin,DHA)和青蒿琥酯(artesunate,ART)作为其衍生物展现抗肿瘤特性。实验中,不同浓度的青蒿素(35、70、140 μmol/L)处理宫颈癌Hela和Caski细胞48 h。通过MTT法确定青蒿素的IC_{50}值,实时荧光定量PCR(quantitative real－time PCR,qPCR)法检测干细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)和细胞间质上皮转换因子(cellular－mesenchymal epithelial transition factor,cMet)的表达水平,Hoechst33258(bisBenzimide H 33258)染色法评估细胞凋亡水平,Western blot法分析p－PI3K、PI3K、p－AKT、AKT、p－mTOR、mTOR的表达。结果显示[15],随着青蒿素浓度的增加,Hela和Caski细胞的荧光度升高,HGF和c－Met表达显著降低,细胞中HGF、c－Met、p－PI3K、p－AKT、p－mTOR的表达均降低。青蒿素可能通过抑制减少PI3K/AKT/mTOR信号通路和HGF/c－Met信号传导通路的表达,从而延缓细胞迁移和宫颈癌的发展。虎杖苷,一种从虎杖干燥根茎中提取的化合物,已被证实具有抗炎、抗过敏和改善微循环等多种药理作用,具有抗肿瘤活性,能够抑制多种癌细胞的增殖和分化。实验中,MTT法检测不同浓度的虎杖苷(50、100、150 μmol·L^{-1})处理后HeLa细胞增殖情况,吖啶橙/溴化乙锭(acridine orange/ethidium bromide,AO/EB)染色法和荧光显微镜观察细胞凋亡的形态学变化,Annexin/PI双标记法和流式细胞仪检测细胞凋亡及细胞周期分布,RT－PCR和Western blot法检测HeLa细胞中PI3K、AKT、mTOR、p70核糖体蛋白S6激酶(70 kDa ribosomal protein S6 kinase的mRNA,p70S6K)和蛋白表达。结果显示[16],虎杖苷显著呈剂量依赖性抑制HeLa细胞增殖,可致HeLa细胞S期阻滞,促进细胞凋亡,并引起PI3K、AKT、mTOR、P70S6K的mRNA和蛋白表达下降。虎杖苷通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路及其下游基因蛋白表达,抑制宫颈癌HeLa细胞增殖并诱导凋亡。

竹节香附素A(Raddeanin A,RDA),一种从海葵中提取的三萜皂苷,通过抑制肿瘤细胞增殖和血管生成,诱导多种肿瘤细胞凋亡。实验中,HeLa细胞通过不同浓度的RDA(0、5、10、20、40 μmol/L)48 h处理,借助CCK－8法测定细胞增殖率并计算半抑制浓度(The half maximal inhibitory concentration,IC50),流式细胞术用于检测细胞凋亡,蛋白免疫印迹法分析Bcl－2、Bax、cleaved－Caspase－3、p－PI3K、p－AKT、p－mTOR的蛋白表达水平。结果显示[17],RDA通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,有效抑制HeLa细胞增殖并促进凋亡。土槿皮乙酸(pseudolaric acid B,PAB)是从松科植物金钱松的干燥根皮或近根树皮中提取的新型二萜酸化合物,具有抗真菌、抗肿瘤、抗血管生成以及激活过氧化物酶体增生物激活受体等功效。实验依据PAB浓度不同和作用时间长短,将Siha细胞分为对照组及不同浓度PAB组,采用CCK－8法检测不同时间不同浓度PAB作用后对Siha细胞的增殖抑制率。免疫印迹法检测不同浓度PAB作用后Siha细胞PI3K/AKT/GSK－3β信号通路及凋亡相关蛋白Bax和Bcl－2表达变化。结果显示[18],不同浓度PAB对Siha细胞增殖均有抑制作用,且呈剂量－时间依赖效应关系。与对照组比较,PAB组Siha细胞PI3K、p－

AKT、p－GSK－3β 和抗凋亡蛋白 Bcl－2 蛋白表达明显下调，促凋亡蛋白 Bax 表达明显增加。PAB 具有抗人宫颈鳞癌 Siha 细胞作用，且可能与 PI3K/AKT/GSK－3β 信号通路抑制及上调 Bax 和下调 Bcl－2 表达有关。

2 MAPK 信号通路

2.1 MAPK 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinases，MAPK）信号传导途径参与细胞的生长、分化和程序性死亡细胞等生命活动，由多个分支组成，涵盖了细胞外信号调节激酶（extracellular signal－regulated kniase，ERK1/2）、c－Jun N 端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK/SAPK）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen－activated protein kinase，p38 MAPK）等亚家族。MAPK 信号通路的关键因子表达模式，可成为癌症发生发展或治疗的标志物，其中 ERK 信号通路在细胞增殖过程中发挥重要作用，而 JNK 和 p38 信号通路的激活可能与细胞凋亡过程相关[19]。因此，深入研究 MAPK 信号通路在宫颈癌中的作用机制，对于发现新的治疗靶点和改善预后具有重要意义。

2.2 中医药通过调控 MAPK 信号通路防治宫颈癌 染料木素（genistein）明显抑制各种肿瘤细胞的迁移和侵袭。实验[20]采用染料木素刺激 HeLa 细胞分别刺激 24 h 和 48 h，通过 CCK－8 测定、划痕法和跨膜迁移实验（Transwell）检测细胞增殖、迁移和侵袭能力，Western blot 和 qRT－PCR 分别检测与黏附斑激酶（Focal Adhesion Kinase，FAK）和 MAPKs 信号通路相关的蛋白和 mRNAs 的表达，结果显示染料木素对 HeLa 细胞增殖的影响与处理时间长久和药物剂量成正比，通过以剂量依赖性方式调节 FAK－paxillin 和 MAPK 信号通路来抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移和侵袭。千金藤素（cepharanthine，CEP）是从防己科植物千金藤根中提取的天然生物碱，具有多种抗肿瘤作用，包括抑制细胞增殖、抑制血管生成、诱导细胞自噬、抑制肿瘤转移以及化疗增敏作用。实验通过不同浓度的千金藤素作用于宫颈癌 SiHa 细胞，采用四甲基偶氮唑蓝（MTT）法和流式细胞术检测细胞活力和细胞凋亡情况，qRT－PCR 和 Western blot 检测甲硫氨酸腺苷转移酶 2B（Methionine adenosyltransferase 2B，MAT2B）表达水平的变化。结果显示[21]随着千金藤素浓度的增加，SiHa 细胞活力逐渐降低，细胞凋亡率逐渐升高，MAT2B 的表达水平逐渐降低，确定 20 mg/L 为最佳有效浓度。通过 si－MAT2B 转染 SiHa 细胞后，细胞活力显著降低，细胞凋亡率显著升高。千金藤素处理后 SiHa 细胞 p－p38 MAPK 和 p－ERK1/2 蛋白的表达显著降低。pcDNA－MAT2B 转染并经千金藤素处理后，SiHa 细胞活力、p－p38 MAPK 和 p－ERK1/2 蛋白的表达升高，细胞凋亡率明显降低。这些结果表明，千金藤素通过 MAT2B 的下调抑制宫颈癌细胞增殖，促进细胞凋亡，其机制与抑制 MAPK 信号通路有关。斑蝥素（cantharidin，CTD）是一种来源于大斑芫菁和眼斑芫菁干燥虫体的单萜类化合物，具有显著的抗肿瘤活性，并能诱导多种肿瘤细胞凋亡。实验采用 CCK－8 法、流式细胞术、划痕实验和 Transwell 分析检测细胞活力、细胞凋亡、细胞迁移和细胞侵袭，蛋白印迹检测 p38、p－p38、P－MAPK、APK 和未磷酸化的 HSP27（P－Hsp27，HSPB1）的表达。结果显示[22]，相比于低浓度（＜20 μmol/L），高浓度（＞20 μmol/L）斑蝥素使 Hela 细胞活力明显降低。斑蝥素组与对照组相比，细胞凋亡率随浓度升高，细胞迁移和侵袭能力明显减弱，且这种减弱效果与浓度成正比，降低 p－p38/p38 的比值及 p－MAPKAPK 和 p－Hsp27 的表达。这些结果表明，斑蝥素通过抑制 MAPK 信号通路，增强 Hela 宫颈癌细胞的凋亡，降低其迁移及侵袭能力。研究使用不同浓度的木犀草素处理子宫颈鳞状细胞癌 SiHa 细胞系 24 h，通过细胞计数试剂盒（CCK－8）法检测细胞活力以筛选最适木犀草素作用浓度。结果显示[23]，木犀草素组和阳性药物组细胞的生长受到抑制，增殖率、迁移率、侵袭数，以及波形蛋白（vimentin）、N－钙黏蛋白（N－cadherin）和纤维连接蛋白（fibronectin，FN）表达水平、p－p38 MAPK/p38 MAPK 比值降低，而 E－钙黏蛋白（E－cadherin）表达水平上升。结论表明，木犀草素可通过阻断 p38 MAPK 通路抑制 SiHa 细胞的增殖、迁移、侵袭及 EMT 进程。氧化苦参碱（oxymatrine，OXY）是从中药苦参中提取的主要生物碱之一，具有抗菌、抗病毒、抑制卵巢癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞增殖等生物活性。实验中，人宫颈癌 HeLa 细胞经过不同浓度的氧化苦参碱（1.0、2.0 和 4.0 mg/mL）处理后，采用噻唑蓝（MTT）法和 Annexin V－PI 双染测定细胞增殖和凋亡的变化，免疫印迹（Western blot）方法测定氧化苦参碱对 HeLa 细胞增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）、G1/S－特异性周期蛋白－D1（Cyclin D1）和 p38MAPK、p－p38MAPK 表达的影响。结果显示[24]，氧化苦参碱呈浓度时间依赖性抑制 HeLa 细胞增殖；高浓度氧化苦参碱（4.0 mg/mL）不仅抑制 HeLa 细胞增殖，而且促进细胞凋亡，氧化苦参碱通过提高 p38MAPK 磷酸化而下调 PCNA 和 CyclinD1 表达，抑制 HeLa 细胞增殖。

3 ERK 信号通路

3.1 ERK 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 ERK 信号通路，即细胞外信号调节激酶（extracellular signal－regulated kinase）通路，是丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）家族的重要组成部分，细胞增殖、分化、存活和凋亡等多种生物学过程中发挥关键作用[25]。

3.2 中医药通过调控 ERK 信号通路防治宫颈癌 防己诺林碱（fangchinoline，FAN）是一种从防己中提取的双苄基异喹啉生物碱，有着增强免疫力、抗炎、抗菌和抗肿瘤等作用，可抑制多种肿瘤细胞的增殖，并诱导细胞凋亡和自噬。实验中，人宫颈癌 HeLa 细胞被随机分为空白组和不同剂量的 FAN 实验组（7.5、15 μmol·L^{-1}）。通过 CCK－8 法、细胞划痕、流式细胞术和 Transwell 实验检测 FAN 对 HeLa 细胞增殖、迁移周期、凋亡和侵袭的影响，Western Blot 法检测细胞周期蛋白 D1（Cyclin D1）、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27（KIP 1）、P53、Bcl2、ERK 和 p－ERK 的表达。结果显示，FAN 对 HeLa 细胞具有显著的呈浓度和时间依赖性抑制作用，细胞增殖抑制率、凋亡率及细胞中 p－AMPK/AMPK、Bax、苄氯素 1（Beclin1，BECN1）、LC3Ⅱ蛋白表达水平显著升高，而 LC3Ⅰ蛋白表达水平显著降低。这些结果表明[26]，FAN 通过抑制 ERK 信号通路，抑制 HeLa 细胞的增殖、迁移及侵袭能力，同时阻滞细胞周期并促进细胞凋亡。人参皂苷（Compound K，CK）是一种从人参中提取的活性成分，已被研究用于其对癌症细胞的影响。实验中，HeLa 细胞被分为对照组和不同剂量的 CK 实验组（2.5、5、10 μmol·L^{-1}）干预 24、48、72 h。通过 CCK－8 法和 Hoechst 33258 染色法检测细胞增殖并观察细胞核形态变化及凋亡情况，蛋白质印迹（WB）法检测 p－ERK1/2、p－c－Fos 和 p－c－Jun 蛋白表达水平。结果显示[27]，随着干预时间的延长和 CK 浓度的增加，HeLa 细胞增殖时间－剂量依赖性抑制率逐渐升高，实验组的细胞凋亡率增加，p－ERK1/2、p－c－Fos 和 p－

c-Jun蛋白表达量剂量依赖性降低,CK能有效抑制HeLa细胞增殖并诱导凋亡,其作用机制可能与抑制ERK信号通路的活化有关。茯苓(poria cocos)是一种多孔菌科真菌,有利水渗湿、健脾胃、宁心安神之效,茯苓多糖是其主要活性成分之一,其他成分包括三萜、脂肪酸和甾醇。现代药理学研究揭示了茯苓多糖具有抗病毒、抗肿瘤、减轻放化疗不良反应、调节免疫功能、抗炎和抗衰老等药理作用。研究采用MTT法检测细胞增殖率,筛选30、40、50 mg/mL的茯苓多糖作为低、中、高浓度进行实验。结果显示[28],中、高浓度的茯苓多糖相比低浓度处理后,细胞和细胞核出现显著的凋亡形态学变化,降低细胞克隆形成能力和迁移率,增加细胞凋亡率,使细胞周期阻滞于G2/M期,cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9、Bax的表达增加,而Bcl-2、MMP-9、VEGFA、p-ERK1/2的表达减少,ERK1/2表达无明显变化。茯苓多糖显著抑制HeLa细胞增殖并诱导凋亡,其机制可能与下调p-ERK1/2表达和抑制ERK信号通路磷酸化有关。

4 JNK信号通路

4.1 JNK信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 JNK信号通路,即c-Jun氨基末端激酶信号通路,是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)超家族的重要成员之一。JNK信号通路在细胞增殖、分化、迁移、凋亡及应激反应中起着至关重要的作用,并与肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病和免疫缺陷等重大疾病的发生与发展密切相关[25]。

4.2 中医药通过调控JNK信号通路防治宫颈癌 蟾蜍灵(bufalin)是从中华大蟾蜍的皮肤和耳后腺分泌物中提取的活性成分,有效杀伤乳腺癌和胃癌等肿瘤细胞,并诱导细胞凋亡,可增加乳腺癌细胞内的活性氧(ROS)含量。研究采用CCK-8法、流式细胞术检测蟾蜍灵对宫颈癌细胞C33A和HeLa凋亡及杀伤作用,泛Caspase抑制剂z-VAD-fmk逆转蟾蜍灵的杀伤作用,透射电镜观察自噬体形成,DCFH-DA探针染色法检测ROS水平,Western blot法测定LC3-Ⅰ/Ⅱ蛋白及JNK、p-JNK蛋白的表达,ROS抑制剂NAC及JNK抑制剂SP600125对LC3-Ⅰ/Ⅱ蛋白表达的影响。结果显示[29],蟾蜍灵对宫颈癌细胞的杀伤作用呈剂量-时间依赖性,诱导凋亡与自噬,增加ROS产生,激活JNK信号通路。ROS抑制剂NAC与JNK抑制剂SP600125能逆转蟾蜍灵引起的LC3-Ⅱ表达增加。蟾蜍灵通过JNK信号通路调节宫颈癌细胞自噬,诱导C33A与HeLa细胞的凋亡与自噬,显示出其作为抗肿瘤药物的潜力。柚皮素(Naringenin),一种广泛存在于芸香科、蔷薇科及柑橘属植物中的二氢黄酮类化合物,已被证实明显抗肿瘤活性。研究通过MTT法、Transwell实验、DCFH染色、流式细胞仪和Western blot等技术,研究了柚皮素对Hela细胞活力、迁移、活性氧(ROS)生成、凋亡以及细胞内p-JNK和Bcl-2蛋白表达的影响。结果显示[30],不同浓度的柚皮素处理细胞24 h后,细胞活力呈浓度依赖性降低,且ROS抑制剂NAC能显著抑制柚皮素对细胞活力的抑制作用。此外,50 μg/mL的柚皮素处理能显著抑制细胞迁移、促进ROS生成和细胞凋亡。柚皮素促进了p-JNK的表达并抑制了Bcl-2的表达,诱导ROS的产生并激活ROS/JNK/Bcl-2通路,诱导宫颈癌Hela细胞凋亡,从而抑制细胞增殖和迁移。吴茱萸碱(evodiamine)对宫颈癌HeLa细胞增殖与凋亡的影响及其可能机制的研究表明,吴茱萸碱能够显著抑制HeLa细胞的增殖并促进其凋亡。实验通过不同浓度的吴茱萸碱体外培养干预宫颈癌HeLa细胞株,并通过光学倒置显微镜、MTT法、赫斯特荧光染色(Hoechst 33258)染色和蛋白质印迹法等技术手段观察细胞形态变化、增殖抑制率、凋亡情况及谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase pi-1,P1GSTP1)和磷酸化氨基末端蛋白激酶(P-JNK)蛋白的表达水平。结果显示[31],随着吴茱萸碱浓度的增加,HeLa细胞的增殖抑制率和凋亡率均显著提高,GSTP1蛋白表达降低而p-JNK蛋白表达增加,表明吴茱萸碱可能通过抑制GSTP1和激活JNK通路来抑制HeLa细胞增殖并诱导凋亡。苍耳亭是一种从菊科植物苍耳草中提取的倍半萜内酯单体化合物,已被证实对多种肿瘤细胞具有显著的抗肿瘤活性。实验采用荧光显微术、流式细胞术、酶标仪法、免疫组化和MTS法观察细胞形态变化,检测苍耳亭对SiHa细胞凋亡的影响,检测GSTP1酶活性,检测GSTP1蛋白表达,检测不同浓度苍耳亭对SiHa细胞生长的抑制作用,Western blot法检测p-JNK蛋白表达。结果显示[32],苍耳亭对SiHa细胞的抑制作用呈时间-浓度依赖性,实验组SiHa细胞逐渐皱缩、变圆,甚至出现明显的凋亡小体,降低SiHa细胞GSTP1酶活性及蛋白表达,上调SiHa细胞pJNK蛋白的表达。苍耳亭对宫颈癌SiHa细胞有明显的抑制增殖及促进凋亡作用,抑制GSTP1、激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路可能是其发挥诱导SiHa细胞凋亡的作用机制之一。灵芝是一种药用真菌,主要活性成分包括灵芝三萜和灵芝多糖,其中灵芝酸作为一种三萜类物质,拥有抗肿瘤、抑制组胺释放和解毒等功效,被广泛用于宫颈癌、淋巴瘤、前列腺癌等复杂癌症的辅助治疗。实验方法包括对灵芝酸A进行还原修饰、酰胺化修饰和酯化修饰合成灵芝酸A衍生物,并采用CCK-8法进行抗肿瘤活性筛选。结果显示[33],合成的22种灵芝酸A衍生物中,溴苯胺酯衍生物GaAD19对Hela细胞具有明显的抑制活性,且对正常细胞系的抑制作用较弱。GaAD19能够上调促凋亡蛋白cleaved Caspase-9、cleaved PARP-1和Bax的表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,诱导Hela细胞凋亡。此外,GaAD19阻断了细胞周期从第一间隙期(gap 1 phase,G1)向合成期(synthesis phase,S)的转变,并显著下调Hela细胞周期调节蛋白的mRNA水平。通过靶点预测分析和分子对接预测GaAD19作用于Hela细胞的信号通路,发现GaAD19剂量依赖性地阻止JNK通路及其上游基因的激活。体内实验结果显示,GaAD19对U14裸鼠异体移植瘤具有良好的抑制作用,且对裸鼠体质量以及肝脏、肾脏、脾脏等没有明显的毒性作用。结果表明,GaAD19能够显著抑制Hela细胞的增殖,促进Hela细胞凋亡,以及诱导Hela细胞的G1/S期阻滞,其机制与抑制JNK信号通路相关。

5 STAT3信号通路

5.1 c信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 信号转导和转录激活因子3(STAT3)信号通路在调控细胞的生长、分化和死亡方面发挥着核心作用。传统中药通过调节STAT3信号通路,能够对多种疾病的进展产生影响,包括宫颈癌。中药的复方或单体成分可能通过改变STAT3信号通路的活性,对宫颈癌细胞的生物学特性产生调节作用。在宫颈癌的发展中,STAT3信号通路扮演着关键角色。作为一种转录因子,STAT3通常被细胞因子和生长因子激活,而在宫颈癌中,STAT3的持续活化与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移紧密相关[34]。

5.2 中医药通过调控STAT3信号通路防治宫颈癌 白藜芦醇(resveratrol,RES)是一种许多天然植物中提取出的非黄酮类多酚,可以抗老化、抗氧化和抗癌活性通过多种协同途径控制

氧化应激、细胞死亡和炎症。有研究[35]观察 RES 处理后宫颈癌细胞和小鼠异种移植肿瘤模型中的 STAT3 磷酸化状态，结果表明，RES 通过抑制 STAT3 Tyr705 磷酸化来抑制宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭，可用作癌症化学预防剂。苦参碱，一种从豆科植物苦参干燥根中提取的具有抗肝损伤、抗肝纤维化及抗肿瘤作用中药成分，能够抑制 JAK－STAT 信号转导通路（Janus kinase－signal transducer and activators of transcription pathway）以控制肝癌细胞增殖。实验中，不同浓度苦参碱（0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 mg·mL^{-1}）作用于 SiHa 细胞，通过倒置显微镜噻唑蓝（MTT）法和蛋白免疫印迹（Western blot）法观察细胞形态学变化，检测细胞增殖抑制情况及 JAK－STAT 通路相关蛋白表达。结果显示[36]，72 h 苦参碱干预后，各实验组 SiHa 细胞的增殖抑制率随苦参碱浓度增加和作用时间延长而显著升高，实验组 JAK1、JAK2、STAT3 蛋白表达量显著低于对照组，显著呈剂量－时间依赖性抑制 SiHa 细胞增殖，其机制可能与降低 JAK－STAT 通路信号转导活性有关。槲皮素，一种广泛分布于松针、槐米、菟丝子等植物中的黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫抑制及心血管保护等多种生物活性。实验中，人子宫颈癌细胞 C－33A 细胞被分为对照组和不同浓度槲皮素处理组（20、40、80 μmol·L^{-1}）。通过 MTT 法、流式细胞术和 Western blot 法检测细胞增殖抑制率，评估细胞凋亡率和细胞周期变化，分析 JAK2、p－JAK2、STAT3、p－STAT3 蛋白表达。结果显示[37]，浓度高组抑制率随时间延长而升高，槲皮素处理组的凋亡率、G1 期细胞百分率增加，而 S 期和 DNA 合成后期/细胞裂期（gap 2 phase/mitotic phase，G2/M）期细胞百分率降低，p－JAK2/JAK2、p－STAT3/STAT3 水平显著下降，且这种效应呈浓度依赖性。槲皮素通过抑制 C－33A 细胞增殖、诱导细胞凋亡及阻滞细胞周期，其作用机制可能与阻断 JAK/STAT 信号通路有关。

6 p53（tumor suppressor protein that protects from DNA damage）信号通路

6.1 *p53 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系* p53 信号通路是细胞应激反应中的关键调节因子，p53 蛋白作为一种转录因子，能够激活多个靶基因的表达，参与细胞周期的调控、DNA 损伤修复以及细胞凋亡等过程。p53 信号通路的异常激活与宫颈癌的发生、发展有关，其功能丧失可能导致细胞增殖失控和肿瘤细胞恶性增加，引起宫颈癌的形成和发展。因此，p53 信号通路的激活状态不仅是宫颈癌发展的一个重要生物标志物，也是潜在的治疗靶点[38]。

6.2 *中医药通过调控 p53 信号通路防治宫颈癌* 中药重楼的有效成分（重楼皂苷）对肺癌，胃癌，乳腺癌，直肠癌，乳腺癌等多种实体肿瘤均具有一定的抑制肿瘤生长作用，培养 HeLa 和 SiHa 原代细胞及耐顺铂的宫颈癌细胞系，张璐[39]通过细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、细胞迁移、细胞克隆等实验，研究重楼皂苷Ⅰ对宫颈癌耐药细胞的影响。用蛋白质免疫印迹法和聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）荧光法测定甲基转移酶 3（methyltransferase－like 3，METTL3）、CCND1、多药耐药基因（multidrug resistance－1，MDR1）、P53、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A（cyclin－dependent kinase inhibitor 1A，P21）、Bax 和 Bcl－2 蛋白的表达，通过不同浓度的重楼皂苷Ⅰ与顺铂合用干预宫颈癌耐药细胞，观察各组细胞的增殖抑制情况。TUNEL 染色法评估重楼皂苷Ⅰ对宫颈癌裸鼠模型，小鼠体内肿瘤的生长影响。通过免疫组化染色法检测肿瘤组织中靶标基因蛋白的表达情况。研究结果表示重楼皂苷Ⅰ可抑制两种宫颈癌耐药细胞增殖、迁移能力以及克隆形成能力，且呈剂量依赖性促进凋亡，可上调 Bax 表达，下调 Bcl－2 表达通过 P53/P21 通路来发挥抗肿瘤作用。

7 Hedgehog 信号通路（hedgehog signaling pathway，Hh）

7.1 *Hedgehog 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系* Hedgehog 信号通路是一个在细胞生长分化、胚胎发育中起重要作用的信号传导系统。在宫颈癌中，Hedgehog 信号通路的异常激活与肿瘤的发生发展密切相关。研究表明，Hh 信号通路在宫颈癌及其癌前病变中被广泛激活，且其抑制剂能有效抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭和转移能力[40]。

7.2 *中医药通过调控 Hedgehog 信号通路防治宫颈癌* 有研究[41]采用流式细胞术和 Transwell 测定检测 HeLa 细胞的凋亡、迁移和侵袭；实时定量 PCR（qPCR）和 Western blotting 检测 Hedgehog 信号通路跨膜转导蛋白（smoothened，SMO）、GLI 家族锌指 1（glioma－associated oncogene homolog 1，Gli1）和音猬因子（sonic hedgehog，SHH）的表达水平。与对照组相比，白藜芦醇（resveratrol，RES）显著诱导细胞凋亡，抑制 HeLa 细胞的迁移和侵袭。SMO、Gli1 和 Shh 的表达在用 RES 处理的 HeLa 细胞中下调。Hedgehog 激动剂嘌吗啡胺（purmorphamine，PUR）逆转了 RES 诱导的 HeLa 细胞凋亡增加和迁移和侵袭减少。结果表明 RES 通过抑制 Hedgehog 信号通路诱导细胞凋亡并抑制 HeLa 细胞的迁移和侵袭。黄芩素（baicalein）是从中药黄芩根中提取的主要成分之一，有着抗炎、抑制细胞迁移并诱导细胞凋亡等作用。实验使用不同浓度的黄芩素处理 HeLa 细胞，观察细胞周期、克隆形成能力、细胞侵袭力和 Hedgehog 通路相关蛋白的改变。结果显示[42]，黄芩素通过下调 Hedgehog/Gli 信号通路及其下游靶点，抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖力和侵袭力，且此抑制效果在一定范围内呈浓度依赖性。

8 Wnt/β－catenin 信号通路（canonical Wnt/β－catenin pathway）

8.1 *Wnt/β－catenin 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系* Wnt 信号通路[43]是一个广泛参与动物胚胎的早期发育、器官形成、组织再生等生理过程高度保守的信号传导途径，通过调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡，促进胚胎正常发育并维持成年组织稳态，主要分为经典通路（Wnt/β－catenin 信号通路）和非经典通路（如 Wnt/planar－cell－polarity－like 通路和 Wnt/Ca^{2+}通路）。经典 Wnt 信号通路激活依赖于 β－catenin，调控 T 细胞因子（T cell factor，TCF）/淋巴增强因子（lymphoid enhancer－binding factor，LEF）靶基因的转录。Wnt 信号通路的异常激活与多种疾病相关，包括癌症、纤维化和代谢紊乱，在细胞增殖和疾病调控中扮演着至关重要的角色。

8.2 *中医药通过调控 Wnt/β－catenin 信号通路防治宫颈癌* 黄芩（baicalein）是一种常用的中药也是重要的黄酮类化合物，黄芩素与黄芩苷在黄芩中共存，黄芩素具有抗炎、抗氧化、免疫调节和抗肿瘤等多种生物活性。研究通过检测临床组织中细胞周期素 D1（CCND1）及 Wnt/β－catenin 信号通路相关分子的表达，分析黄芩素对宫颈癌 HeLa 细胞的影响。实验结果显示[44]，黄芩素能显著抑制 HeLa 细胞的迁移和侵袭能力，并通过抑制 Wnt/β－catenin 通路，降低 β－catenin、CCND1、蓬乱蛋白（dishevelled，Dsh）、基质金属蛋白酶 9（matrix metalloprotein－9，MMP9）的表达，同时增加 APC、糖原合酶激酶－3（glycogen synthase kinase－3，GSK－3）的表达，从而抑

制宫颈癌细胞的生物学活性。此外,动物模型实验表明,黄芩素能有效控制肿瘤生长体积,减少淋巴结转移,降低瘤重,并提高抑瘤率。这些效果与 CCND1 和 Wnt/β-catenin 通路相关蛋白(β-catenin、Dsh、APC、GSK3、MMP9)的显著变化相关,且表现出明显的剂量依赖性。穿心莲内酯,一种源自传统中药穿心莲的二萜内酯类化合物,已被证实具有多种药理活性,包括保肝、免疫调节、抗菌、抗炎、抗病毒及抗肿瘤等。研究中,SiHa 细胞被不同浓度的穿心莲内酯(0、20、40、80 μmol·L^{-1})处理,以 0 μmol·L^{-1}组作为对照。通过 MTS 法、Annexin V-FITC/PI 双染法、分光光度法、PI 单染法和蛋白免疫印迹法评估细胞增殖、凋亡率、Caspase-3 活化率,分析细胞周期分布,检测 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表达。结果显示[45],穿心莲内酯能有效抑制人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖,促进细胞凋亡和细胞周期阻滞,其机制可能与抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的激活有关。研究采用四甲基偶氮唑盐(MTT)法、流式细胞术、实时定量逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)法和 Western Blot 法评估茯苓酸处理或转染的 Caski 细胞的生存能力,观察细胞凋亡情况,检测 Tripartite motif-containing protein 29 (TRIM29)、TRIM29 mRNA、Caspase-9、Cyclin D1 及 Wnt 通路蛋白 β-catenin、GSK-3β、c-Myc(Myc proto-oncogene protein)的表达。结果显示[46],茯苓酸显著降低了 Caski 细胞的存活率,促进了细胞凋亡,同时增加了 Caspase-9 和 β-catenin 的表达,降低并抑制了 Cyclin D1、GSK-3β、c-Myc、TRIM29 的 mRNA 和蛋白表达。沉默 TRIM29 基因同样降低了 Caski 细胞存活率,促进了细胞凋亡,并增加了 Caspase-9 的表达,降低了 Cyclin D1 的表达。过表达 TRIM29 则通过上调 Wnt 通路活性,部分逆转了茯苓酸对 Caski 细胞存活和凋亡的影响。茯苓酸通过抑制 TRIM29 的表达,进而下调 Wnt 通路活性,从而抑制宫颈癌 Caski 细胞的存活并促进细胞凋亡。这些发现为茯苓酸作为宫颈癌治疗的潜在药物提供了新的研究方向。葛根素,一种从甘葛藤等植物中提取抗凋亡、抗肿瘤和免疫调节的异黄酮类化合物。实验中,对数生长期的 HeLa 细胞被不同浓度的葛根素(0、12.5、25、50 μmol)培养 48h 处理后,通过 MTT 法、流式细胞术、RT-PCR 法和 Western blotting 法评估细胞增殖、凋亡、Bax、Bcl-2 mRNA、Wnt、β-catenin、Bax、Bcl-2、p53 和 p21 的表达水平。结果显示[47],葛根素以剂量依赖性方式抑制 HeLa 细胞增殖,促进细胞凋亡,增加 Bax mRNA 表达,同时降低 Wnt、β-catenin、Bcl-2 mRNA、p53 和 p21 的表达,能有效抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖并诱导其凋亡,其机制可能与抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的活化有关。左旋紫草素,一种从中药紫草根中提取具有显著的抗炎和抗肿瘤活性的蒽醌类化合物,能有效抑制多种肿瘤细胞的增殖、分化和转移,包括诱导胆囊癌细胞周期停滞、降低胶质母细胞瘤细胞线粒体膜电位、激活 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 等凋亡蛋白,并抑制 E 钙黏着蛋白/上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin,E-Cad)的表达,从而抑制癌细胞转移。研究中 HeLa 细胞被不同浓度的左旋紫草素(0、0.5、1、2、4、8 μmol/L)处理,通过 MTS 法、划痕实验、Transwell 实验和 Western blot 法检测细胞增殖活力筛选最佳干预浓度,检测细胞迁移和侵袭能力,分析 Wnt/β-catenin 通路相关蛋白的表达。结果显示[48],左旋紫草素浓度依赖性在 1、2、4、8 μmol/L 浓度下显著抑制 HeLa 细胞增殖,左旋紫草素处理组的细胞穿过率降低,细胞侵袭能力随药物浓度增加而减弱,同时 Wnt 家族成员 5A(Wnt family member 5A, WNT5A)、β-catenin、p-LRP 蛋白表达下降。左旋紫草素通过下调 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制 HeLa 细胞的增殖、侵袭和迁移功能。白头翁皂苷 D,一种五环三萜类皂苷的单体成分,具有抗炎、舒张血管和抗肿瘤等多种药理活性。实验中,人宫颈癌 HeLa 细胞被分为不同处理组,包括空白组(生理盐水处理)、对照组(25 μg·mL^{-1} 5-氟尿嘧啶)和不同剂量的白头翁皂苷 D 实验组(20、50、100 nmol·mL^{-1})。通过 CCK-8 法检测细胞增殖情况,利用 C57BL/6 小鼠建立体内宫颈癌模型,分为模型组(生理盐水)、对照组(5-氟尿嘧啶)和不同剂量的白头翁皂苷 D 实验组(50、100、200 mg·kg^{-1}),连续干预 10 d。实验结果显示[49],白头翁皂苷 D 显著降低了 HeLa 细胞的存活率,并在小鼠模型中表现出抑瘤效果。蛋白质印迹(WB)法检测发现,白头翁皂苷 D 处理组中 Wnt 蛋白表达量升高,而 c-Myc 和 β-catenin 蛋白表达量降低,且这种变化与剂量相关。白头翁皂苷 D 通过调控 Wnt 信号通路,抑制宫颈癌细胞的增殖。白藜芦醇(resveratrol,RES)是一种天然的二苯乙烯类化合物,带有抗氧化、抗衰老、抗肥胖、抗癌、保护心血管和神经等生理及药理学作用。此外,白藜芦醇还通过调节表观遗传修饰发挥作用,如在前列腺癌中通过上调 TET1,下调 TIMP2、TIMP3 启动子甲基化水平及上调蛋白表达,抑制细胞迁移与侵袭。实验通过观察不同浓度白藜芦醇处理后,宫颈癌细胞 SiHa 和 HeLa 的 tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 1 基因(tet methylcytosine dioxygenase 1,TET1)表达、Wnt/β-catenin 信号通路以及细胞生物学行为的变化,探讨白藜芦醇的潜在治疗价值。结果显示[50],白藜芦醇剂量与时间依赖性抑制宫颈癌细胞活力,细胞迁移、侵袭及克隆形成能力明显受到抑制,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)标志蛋白 E-cadherin 表达升高,Snail 与波形蛋白(vimentin)表达降低。白藜芦醇处理后,凋亡相关蛋白 Bcl2 表达降低,Bax 表达升高,表明白藜芦醇增强细胞凋亡,抑制 E6 蛋白表达,升高 p53 表达,提示其可能通过 TET1 下调 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制宫颈癌细胞迁移与侵袭。研究给予人宫颈癌上皮细胞系 HeLa 细胞不同浓度槲皮素处理 24 h 后,通过 CCK-8 实验、Transwell 及细胞划痕实验检测槲皮素对 HeLa 细胞增殖能力、细胞垂直及水平运动能力的影响,免疫荧光法检测 β-catenin 表达及 TopFlash 萤光素酶报告系统检测槲皮素对 HeLa 细胞 Wnt/β-catenin 信号通路的抑制作用。结果显示[51]槲皮素浓度依赖性抑制了细胞增殖和迁移能力,降低了 β-catenin 蛋白在细胞核中的分布,并通过 TopFlash 萤光素酶报告系统验证了其对 Wnt/β-catenin 信号通路的抑制作用。紫草素(shikonin)是一种从紫草科植物紫草的根中提取具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等作用有效成分。实验采用 MTT 法、Transwell 小室侵袭迁移实验、qPCR 方法和 Western blot 方法检测 Caski 细胞增殖抑制、侵袭迁移情况,检测 Caski 细胞 GSK-3β、Wnt2B、β-Catenin、p-β-Catenin 蛋白含量。结果显示[52],紫草素可时间-浓度依赖性抑制 Caski 细胞的增殖,抑制细胞的侵袭迁移,增加 Caski 细胞 GSK-3β mRNA 和 p-β-Catenin 蛋白的表达量,减少 Caski 细胞 Wnt mRNA 和 β-Catenin 蛋白的表达量。紫草素可能通过抑制 Caski 细胞 Wnt/β-Catenin 信号通路抑制 Caski 细胞的侵袭迁移。这些研究结果为紫草素在宫颈癌治疗中的作用和靶点研究提供了实验基础。

9 AMPK 信号通路

9.1 AMPK 信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 AMPK

(腺苷酸激活蛋白激酶)信号通路在细胞能量稳态调节方面,主要参与调节细胞代谢以维持能量平衡,尤其脂代谢和糖代谢。激活的AMPK可作为2型糖尿病、肥胖症和癌症的潜在治疗靶标,可以抑制能量消耗过多的过程,如脂肪酸合成和胰岛素分泌,同时促进能量产生的过程,如葡萄糖摄取和脂肪酸氧化。在许多物种中,AMPK可以通过与mTOR和sirtuins相互作用作为衰老的重要调节物。这些功能使AMPK成为细胞代谢和能量平衡的关键调节器[53]。

9.2 中医药通过调控AMPK信号通路防治宫颈癌 半枝莲多糖(scutellaria barbata polysaccharides,SPS)是从唇形科黄芩属植物半枝莲中提取的主要活性成分,有着清热解毒、活血散瘀和抗癌等功效。研究表明[54],SPS可能通过促进AMPK信号通路传导,下调血管内皮生长因子(VEGF)的表达以及肿瘤组织中血管新生,从而抑制宫颈癌移植瘤小鼠的肿瘤组织生长。柚皮素,一种广泛存在于水果和蔬菜中的二氢黄酮类化合物,已被证实对多种肿瘤具有显著的杀伤作用。实验中,体外培养HeLa/DDP和HeLa细胞,通过CCK-8法检测不同浓度顺铂和柚皮素对细胞增殖的影响。实验设置包括对照组、顺铂组、顺铂+柚皮素组以及顺铂+柚皮素+AMPK通路抑制剂组。结果显示[55],与对照组相比,顺铂组的HeLa/DDP细胞增殖抑制率、凋亡率及p-AMPK/AMPK、Bax、Beclin1、LC3Ⅱ蛋白表达水平显著升高,LC3Ⅰ蛋白表达水平显著降低。顺铂+柚皮素组与顺铂组相比,显示出更高的增殖抑制率、凋亡率及蛋白表达水平的变化,AMPK通路抑制剂组与柚皮素组相比,显示出相反的效果。柚皮素可能通过激活AMPK通路介导的自噬反应,与顺铂联用时增强对HeLa/DDP细胞的增殖抑制作用及凋亡促进作用。

10 Notch信号通路(notch signaling pathway)

10.1 Notch信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 Notch信号通路是一条进化上高度保守的信号转导系统,广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物中,在肿瘤研究中扮演着重要角色,其相关分子作为核转录调控因子,参与细胞免疫、应激、生长、分化及增殖等生命活动。它调节干细胞向特定细胞类型的分化,控制细胞的增殖速率,并影响细胞的生存和死亡。此外,Notch信号通路与多个其他信号通路相互作用,包括Wnt通路、Hedgehog通路、TGF-β通路等,这些交互影响细胞的发育和疾病进程[56]。

10.2 中医药通过调控Notch信号通路防治宫颈癌 实验[57]将HeLa细胞分为不同浓度的人参皂苷Rg5处理组(0、25、50、100 μmol/L),采用CCK-8法、流式细胞术、细胞划痕、Transwell实验和Western blot检测细胞增殖、周期和凋亡率,评估细胞迁移和侵袭能力,检测Notch信号通路相关蛋白水平。结果显示,与对照组相比,不同浓度的人参皂苷Rg5呈浓度依赖性地抑制HeLa细胞增殖,促进细胞凋亡,使细胞周期阻滞在G0/G1期,并降低细胞迁移和侵袭能力,减少了Notch 1、Jagged 1和Hes 1蛋白水平。这些结果表明,人参皂苷Rg5可能通过调控Notch信号通路,抑制HeLa细胞的恶性生物学特性。实验将宫颈癌细胞分为0.16、0.32、0.64 g/L的红花多糖持续48小时处理和对照组。MTT法检测的细胞生长曲线和增殖抑制率表明红花多糖具有时间和浓度依赖性效应,Annexin V-FITC/PI双标法检测的凋亡率进一步证实了红花多糖的促凋亡作用,RT-PCR和Western blotting检测显示,红花多糖处理组中VEGF、Notch1、Notch2 mRNA表达量及MMP-9蛋白表达均低于对照组。这些结果表明[58],红花多糖可能通过影响VEGF和Notch信号通路来抑制宫颈癌细胞的恶性生物学特性,其抑制癌细胞转移的机制与MMP-9蛋白表达的减少有关。实验以体外培养的HeLa细胞为对象,分为对照组、白头翁皂苷处理组(20 mg/mL)、Jagged1处理组及Jagged1+白头翁皂苷B4处理组(20 mg/mL)。48 h后,观察白头翁皂苷处理组与对照组HeLa细胞增殖能力的变化,并通过Western blot检测Notch信号通路相关分子及自噬相关蛋白5(Autophagy Related 5,Atg5)和Beclin1的表达。结果显示[59],白头翁皂苷B4显著抑制HeLa细胞增殖,并抑制Notch信号通路,同时促进自噬相关分子Beclin1和Atg5的表达。Jagged1诱导Notch信号通路活化后,白头翁皂苷B4对HeLa细胞增殖的抑制作用减弱,白头翁皂苷B4通过抑制Notch信号通路并诱导自噬,影响宫颈癌细胞HeLa的增殖和迁移。

11 NF-κB信号通路(nuclear factor kappa-B signaling pathway)

11.1 NF-κB信号通路的激活及其与宫颈癌的关系 NF-κB信号通路[60]是一种调控免疫反应、炎症反应及细胞生长与死亡等生理过程的细胞信号传递途径,包括经典和非经典两条途径,经典途径响应多种外部刺激,涉及炎症和免疫反应,而非经典途径则通过特定受体激活,参与免疫细胞的发育。

11.2 中医药通过调控NF-κB信号通路防治宫颈癌 木犀草素(luteolin)是一种具有抗炎、抗癌特性,包括诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,以及抑制转移和血管生成药理活性的类黄酮化合物。实验将HeLa细胞分为对照组、不同浓度木犀草素组(5、10、20 μmol/L)和抑制剂组(10 μmol/L木犀草素+2.5 μmol/L NF-κB抑制剂BAY 11-7082,NF-κB信号通路抑制剂)。结果显示[61],10和20 μmol/L木犀草素组的细胞增殖率、克隆形成率、Cyclin D1 mRNA和蛋白表达量均低于对照组,而细胞凋亡数、Caspase-3 mRNA和蛋白表达量均高于对照组。这表明木犀草素能够抑制HeLa细胞的增殖并促进其凋亡,可能通过抑制NF-κB信号通路来诱导HeLa细胞的凋亡并减弱其增殖能力。抑制剂组的细胞增殖率和克隆形成率低于10 μmol/L木犀草素组,表明NF-κB信号通路在木犀草素诱导的细胞凋亡和增殖抑制中起关键作用。

12 其他信号通路

白藜芦醇苷或虎杖苷(polydatin,PD)是何首乌(蓼科)的一种二苯乙烯类成分,具有多种生物学作用。在传统中医中,何首乌提取物用于治疗感染、炎症和心血管疾病。PD具有广泛的生物活性,包括抗氧化、抗炎、抗癌、保肝、神经保护和免疫刺激作用。很大一部分人患有宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌,PD已被公认为一种有效的抗癌剂,它通过调节上皮-间充质转化(EMT)、细胞凋亡和C-Myc基因来预防宫颈癌[62]。Hippo信号通路是一个在细胞增殖、组织再生和器官大小控制中起关键作用的信号传导系统,在调节细胞行为、生长、增殖和组织稳态等方面起着至关重要的作用,关键成分的突变和改变可导致肿瘤的发生、侵袭、迁移、转移和耐药。桔梗皂苷-D是一种从中药桔梗中提取的具有抗炎、降血糖血脂、抗肿瘤及免疫调节和抗过敏等多种药理作用三萜类单体,通过多途径发挥抗肿瘤作用。实验将体外培养的Hela细胞分为对照组和不同浓度的桔梗皂苷-D处理组,采用CCK8法、流式细胞仪、TUNEL染色法、RT-PCR法和Western blot法检测细胞活力、周期及凋亡比率,观察细胞核形态变化,检测细胞内相关基因和蛋白表达

水平。结果显示[63]，桔梗皂苷－D能显著抑制Hela细胞增殖，促进其凋亡，其机制可能是通过激活Hippo信号通路，下调该通路下游YAP、TAZ的过度表达，上调促凋亡因子Bax、P53、Caspase－3表达，从而使Hela细胞发生G1期阻滞，促进Hela细胞凋亡。

13 总结

中医药在防治宫颈癌的临床应用中展现了多方面的优势，特别是在早期防治、中晚期综合治疗以及术后康复和生活质量提高等方面。中医药在宫颈癌早期防治中的作用主要体现在“治未病”的理念上，即通过调整机体的内在平衡，增强免疫力，预防疾病的发生和发展。中医药通过调理气血、阴阳，增强机体的自我修复能力，从而在早期阶段防止宫颈癌的发生。例如，通过使用具有免疫调节作用的中药，如黄芪、灵芝等，可以提高机体的免疫功能，减少HPV感染的风险，从而在早期阶段预防宫颈癌的发生。在宫颈癌的中晚期，中医药通常作为综合治疗的一部分，与手术、放疗、化疗等西医治疗方法相结合，以提高治疗效果和减少不良反应。中医药在这一阶段的应用，主要是通过活血化瘀、清热解毒、扶正固本等方法，减轻放化疗的毒副作用，提高患者的生活质量，延长生存期。中药复方具有多成分、多靶标及多通路的独特优势，能够调控与宫颈癌密切相关的信号通路，从而抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。中医药在宫颈癌术后康复中的应用，主要是通过促进术后气血恢复、减轻术后并发症、提高机体免疫功能等作用，加速术后康复，提高患者的生活质量。中医药的应用可以减少术后并发症，如淋巴水肿、疼痛、疲劳等，同时通过调整患者的整体状态，提高其生活质量。例如，中医药在加速康复外科中的应用价值研究表明，中医药与ERAS理念相结合，可以为ERAS的建设提供新思路，包括术前降低焦虑水平，缩短禁食时间；术中优化麻醉管理，辅助体温控制；术后减轻疼痛，减少恶心、呕吐，促进快速康复。

中医药现代化是推动中医药发展的关键，包括运用现代科学技术手段，如分子生物学、药理学等方法，深入研究中医药的作用机制和物质基础。现代化的研究方法有助于提高中医药的科学性和国际认可度，促进中医药在全球范围内的应用。深入研究中医药的作用机制，是提高中医药治疗效果和科学性的关键。通过分子生物学、基因组学等现代科学技术，揭示中医药对宫颈癌相关信号通路的影响，如MAPK信号通路、PI3K/AKT信号通路等，有助于开发新的治疗药物和方法。随着对中医药作用机制的深入理解，可以筛选出新的药物靶点，开发新的抗宫颈癌药物。这些新药的开发，将为宫颈癌的治疗提供更多的选择，提高治疗效果。制定和优化中医药防治宫颈癌的临床治疗指南，是提高中医药临床应用效果的重要途径。通过总结临床经验，结合现代科学研究进展，形成科学的治疗指南，可以为临床医生提供指导，提高治疗效果。综上所述，中医药在宫颈癌的防治中具有独特的优势和广阔的应用前景。随着科学技术的进步和研究的深入，中医药在宫颈癌防治中的作用将更加明显，为提高患者的生活质量和生存期做出更大的贡献。未来的研究需要进一步深入探讨中医药对宫颈癌相关信号通路的影响，包括NF－κB信号通路、HIF－1α信号通路、Fas/FasL信号通路等。这些研究将有助于揭示中医药治疗宫颈癌的分子机制，为临床治疗提供更多的科学依据。同时，随着现代科学技术的发展，中医药的研究方法也在不断现代化，如分子生物学、基因组学、蛋白质组学等技术的应用，将有助于提高中医药的科学性和国际认可度。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(3): 229－263.
[2] 陈怡，李道成. 子宫颈癌患者的中医中药治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2024，40(1)：45－49.
[3] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版社，2008.
[4] 杨奕，周琳，柳航，等. 石斛属中药生物碱抗肿瘤药理作用及机制研究进展[J]. 药物评价研究，2024，47(6)：1386－1392.
[5] 陶爱琳，乔新月，冯晓玲. 中药单体调控PI3K/AKT/mTOR通路介导自噬干预妇科常见恶性肿瘤的研究进展[J]. 中药药理与临床，2025，41(2)：121－128.
[6] 马学琴，张丽敏，虎峻瑞. 基于网络药理学的桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的机制研究[J]. 临床医学研究与实践，2021，6(8)：7－11.
[7] 李伟，姚鹏宇，许莉莉. 中药活性成分通过调控细胞凋亡防治宫颈癌研究进展[J]. 河南中医，2024，44(11)：1756－1764.
[8] WANG C, DAI S, ZHAO X T, et al. Celastrol as an emerging anticancer agent: Current status, challenges and therapeutic strategies[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114882.
[9] WU X L, YANG Z Q, DANG H M, et al. Baicalein inhibits the proliferation of cervical cancer cells through the GSK3β－dependent pathway[J]. Oncol Res, 2018, 26(4): 645－653.
[10] DU J K, SONG D B, CAO T S, et al. Saikosaponin－a induces apoptosis of cervical cancer through mitochondria－ and endoplasmic reticulum stress－dependent pathway*in vitro*and*in vivo*: involvement of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2021, 20(21): 2221－2232.
[11] ZOU Y M, SAREM M, XIANG S N, et al. Autophagy inhibition enhances Matrine derivative MASM induced apoptosis in cancer cells *via* a mechanism involving reactive oxygen species－mediated PI3K/Akt/mTOR and Erk/p38 signaling[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 949.
[12] 郑介婷. 基于网络药理学探讨去氧紫草素通过PI3K－Akt通路诱导CaSki细胞凋亡机制的初步研究[D]. 广州：南方医科大学，2023.
[13] 陈海燕，曾雪莉. 花旗松素通过PI3K/AKT/mTOR通路对宫颈癌SiHa细胞自噬、凋亡和衰老的影响[J]. 天津中医药大学学报，2022，41(6)：789－796.
[14] 王书惠，尹秀艳，刘海英，等. 紫草素通过PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导人宫颈癌HeLa细胞凋亡和自噬[J]. 中国病理生理杂志，2019，35(7)：1189－1194.
[15] 刘玉琼. 青蒿素通过PI3K/Akt/mTOR信号通路影响宫颈癌细胞的迁移和凋亡[J]. 现代妇产科进展，2020，29(2)：144－146.
[16] 潘纪红，王海滨，杜晓飞，等. 虎杖苷通过PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡的初步研究[J]. 中国中药杂志，2017，42(12)：2345－2349.
[17] 张娟，李雪，蒋浩，等. 竹节香附素A通过PI3K/Akt/mTOR信号通路对人宫颈癌HeLa细胞增殖和凋亡的影响[J]. 新医学，2022，53(4)：266－272.
[18] 付琼，李文霞，殷金凤，等. 土槿皮乙酸抗人宫颈癌Siha细胞及其机制研究[J]. 中国医药导报，2016，13(31)：29－32.
[19] 乔延盈，于方媛，张停停，等. 中药单体调控MAPK信号通路治疗宫颈癌[J/OL]. 中医学报，1－24[2025－10－15]. https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20240914.0924.020.
[20] CHEN C L, WANG Y X, CHEN S, et al. Genistein inhibits migra-

tion and invasion of cervical cancer HeLa cells by regulating FAK – paxillin and MAPK signaling pathways[J]. J Obstet Gynecol,2020,59(3):403 – 408.
[21] 尹杨峰,蒋磊. 千金藤素通过 MAT2B 调节 MAPK 信号通路对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国医药生物技术,2020,15(2):183 – 189.
[22] 虞如芬,蔡丽梅,吴雪清. 斑蝥素通过抑制 MAPK 信号通路调控宫颈癌细胞凋亡、迁移及侵袭行为的机制[J]. 中华全科医学,2019,17(5):768 – 772.
[23] 王玉娜,赵新然,赵娜,等. 木犀草素阻断 p38 MAPK 通路对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化的抑制作用研究[J]. 中国性科学,2024,33(2):84 – 88.
[24] 刘晶,李菁菁,李义飞,等. 氧化苦参碱通过 P38MAPK 通路抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(10):10 – 14.
[25] 李闪闪,魏丹丹,王红玲,等. 中药单体调控宫颈癌信号通路的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(2):84 – 92.
[26] 蔡鑫,熊蓉,范佳杨,等. 防己诺林碱对宫颈癌 HeLa 细胞的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(12):1531 – 1534.
[27] 陈旭伟,夏雅仙,郭锦芳,等. 人参皂苷 Compound K 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1288 – 1290.
[28] 唐恩红,蔡旺. 茯苓多糖对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移、促凋亡的影响及其机制[J]. 肿瘤防治研究,2019,46(8):707 – 713.
[29] 孔翠翠. 蟾蜍灵诱导宫颈癌细胞凋亡与自噬及机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2020.
[30] 赖银璇,王明蕊,杨海丽,等. 柚皮素通过 ROS/JNK/Bcl2 通路抑制宫颈癌 Hela 细胞增殖和迁移[J]. 中药药理与临床,2018,34(1):40 – 43.
[31] 杨华清,侯俊萍,孙婷. 吴茱萸碱影响宫颈癌 HeLa 细胞的增殖与凋亡及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(20):3298 – 3301.
[32] 任淑珍,史天陆,张蕾,等. 苍耳亭对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、凋亡和 GSTP1 的影响[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(6):787 – 792.
[33] 王梦晨. 灵芝酸 A 衍生物抗宫颈癌作用及分子机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2023.
[34] 张家锋. MiR – 335 – 5p 通过 JAK2/STAT3 信号通路调控前列腺癌增殖、迁移和侵袭的机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2023.
[35] SUN X D,XU Q Q,ZENG L,et al. Resveratrol suppresses the growth and metastatic potential of cervical cancer by inhibiting $STAT3^{Tyr705}$ phosphorylation[J]. Cancer Med,2020,9(22):8685 – 8700.
[36] 闫文明,高宇,郁志龙,等. 苦参碱对宫颈癌 SiHa 细胞增殖的影响及其对 JAK – SATA 通路负调控机制的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(10):1179 – 1182.
[37] 王慧玲,赵维楠,罗瑞,等. 基于 JAK – STAT 通路研究槲皮素对人宫颈癌 C – 33A 细胞的影响[J]. 中医学报,2021,36(7):1525 – 1529.
[38] 马倩,李亚,马艺钊,等. 中药调控 p53 信号通路干预肺癌的作用机制研究进展[J]. 中国药房,2024,35(11):1403 – 1407.
[39] 张璐. 重楼皂苷Ⅰ对宫颈癌耐药细胞的抑制作用及分子机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2024.
[40] 王家兴,史奇,张作良,等. 中医药调控 Hedgehog 信号通路发挥抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国中药杂志,2024,49(21):5771 – 5796.
[41] JIANG J,LIU Z H,ZHOU X P,et al. Resveratrol induces apoptosis, suppresses migration,and invasion of cervical cancer cells by inhibiting the hedgehog signaling pathway[J]. BioMed Res Int,2022,2022:8453011.
[42] 杨海. 黄芩素通过 Hedgehog/Gli 通路对宫颈癌细胞的作用机制研究[D]. 泸州:西南医科大学,2021.
[43] 于方媛,刘丽. 靶向 Wnt/β – catenin 信号通路治疗宫颈癌的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(9):931 – 936.
[44] 夏秀莲. 黄芩素调节 Wnt/β – catenin 信号通路抑制宫颈癌的增殖作用机制的研究[D]. 泸州:西南医科大学,2020.
[45] 魏东艳,魏冬梅,滕利. 穿心莲内酯对人宫颈癌 SiHa 细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中国妇幼保健,2019,34(14):3341 – 334.
[46] 申利,翁丹卉. 茯苓酸抑制 TRIM29 表达通过 Wnt 信号通路调控宫颈癌细胞存活和凋亡[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(1):140 – 141.
[47] 李静. 葛根素抑制人子宫颈癌细胞株 HeLa 增殖和诱导凋亡作用研究[J]. 中医学报,2017,32(4):490 – 493.
[48] 王焱晢,梁忠喆,张莹轩,等. 左旋紫草素靶向 Wnt/β – catenin 通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖侵袭迁移的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(6):724 – 728.
[49] 王冰,陈薇,张晓引,等. 白头翁皂苷 D 对宫颈癌细胞的抗增殖作用及与 Wnt 信号通路的关系[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(21):2732 – 2735.
[50] 任吉. 白藜芦醇通过 TET1 介导 Wnt/β – catenin 通路抑制在宫颈癌细胞中的作用研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2023.
[51] 王香青,马振军,包洪云,等. 槲皮素通过抑制 β – catenin 入核抑制人宫颈癌细胞增殖、迁移的实验研究[J]. 天津中医药,2019,36(2):195 – 199.
[52] 刘丛丽,董金菊,周双玉. 紫草素对宫颈癌细胞株 Caski 侵袭迁移及 Wnt/β – catenin 信号通路的影响[J]. 西部中医药,2021,34(9):27 – 30.
[53] 郑夏菲,李东东,刘培民. 中医药调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肿瘤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(15):268 – 276.
[54] 王彩虹,尹宁,王柯静,等. 基于 AMPK 通路研究半枝莲多糖对宫颈癌移植瘤小鼠肿瘤组织血管生成的作用机制[J]. 中药药理与临床,2022,38(2):74 – 78.
[55] 贾艳利,李军芳,梁高峰. 柚皮素通过 AMPK 通路介导的自噬对顺铂耐药宫颈癌细胞(HeLa/DDP)顺铂耐药性的影响[J]. 现代药物与临床,2021,36(5):878 – 884.
[56] 宫科,杨会明,张伟国,等. Notch 信号通路对恶性肿瘤微环境的影响及其在恶性肿瘤发生发展和治疗中的进展[J]. 山东医药,2024,64(22):96 – 100.
[57] 马春兰,李富娟,张常虹. 人参皂苷 Rg5 介导 Notch 信号通路对宫颈癌细胞转移的作用[J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(10):1365 – 1368.
[58] 张静,姚霞,李晓苗,等. 红花多糖对人宫颈癌 Hela 细胞增殖、凋亡及侵袭作用机制研究[J]. 长治医学院学报,2017,31(3):175 – 180.
[59] 任楠楠,段海霞,张建彬. Notch 信号通路介导白头翁皂苷 B4 抗子宫颈癌作用及机制研究[J]. 重庆医学,2020,49(5):705 – 708.
[60] 王思予,申芳,刘少璇,等. 中药单体调控 NF – κB 信号通路治疗宫颈癌的研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(11):103 – 109.
[61] 赵新然,王玉娜,曾倩. 基于 NF – κB 信号通路探究木犀草素对宫颈癌细胞增殖和凋亡的调控作用[J]. 中医药导报,2023,29(6):22 – 27.
[62] SHAH M A,HAMID A,FAHEEM H I,et al. Uncovering the anti-cancer potential of polydatin: a mechanistic insight[J]. Molecules,2022,27(21):7175.
[63] 马琳琳,何慧,张世科,等. 桔梗皂苷 – D 诱导 Hela 细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(22):2429 – 2436.