中医药调控 NF－κB 信号通路治疗卵巢癌的研究进展*

王雪梅，宋洋，张婷婷，王艳春

河南省人民医院/河南大学人民医院，河南 郑州 450003

摘要：核因子－κB（nuclear factor－kappa B，NF－κB）信号通路通过促进炎症反应、抑制细胞凋亡和介导免疫逃逸等机制，在卵巢癌细胞的增殖、转移及耐药性形成过程中发挥关键作用。中医药可通过多靶点调控 NF－κB 信号通路，在卵巢癌治疗中展现出独特优势。多种中药单体如黄酮类、生物碱类、萜类、皂苷类和多酚类化合物均能显著抑制卵巢癌细胞的增殖与侵袭，诱导细胞凋亡以及逆转耐药性，临床常用复方如理冲生髓饮、桂枝茯苓方和扶正解毒汤等，则可通过协同调控 NF－κB 下游靶基因（如 CDH1/CDH2、Bcl－2/caspase－3 等），增强抗肿瘤效果，并减轻化疗不良反应。虽然中医药在卵巢癌治疗中显示出良好的应用前景，但其具体作用机制和临床疗效仍需通过多组学分析和规范化临床试验进一步验证，未来研究应进一步深入阐明中医药调控 NF－κB 信号通路的分子机制，开展多中心临床研究以确证疗效，优化治疗方案，为临床精准应用提供依据。

关键词：卵巢癌；核因子－κB；中医药；信号通路；靶向治疗

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.306

中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）09－1908－09

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

WANG xuemei，SONG Yang，ZHANG Tingting，WANG Yanchun

The People's Hospital of Henan Province/The People's Hospital Affiliated to Henan University，Zhengzhou Henan China 450003

Abstract：The nuclear factor－kappa B（NF－κB）signaling pathway plays a key role in the proliferation，metastasis and drug resistance formation of ovarian cancer cells by promoting inflammatory response，inhibiting apoptosis and mediating immune escape. Traditional Chinese medicine can regulate the NF－κB signaling pathway through multiple targets，showing unique advantages in the treatment of ovarian cancer. A variety of traditional Chinese medicine monomers such as flavonoids，alkaloids，terpenes，saponins and polyphenolic compounds can significantly inhibit the proliferation and invasion of ovarian cancer cells，induce apoptosis and reverse drug resistance. Commonly used clinical compounds such as Lichong Shengssui Drink，Guizhi Fuling Formula and Fuzheng Jiedu Decoction can enhance the anti－tumor effect and reduce the side effects of chemotherapy by synergistically regulating NF－κB downstream target genes（such as CDH1/CDH2，Bcl－2/caspase－3，etc.）. Although traditional Chinese medicine has shown good application prospects in the treatment of ovarian cancer，its specific mechanism of action and clinical efficacy still need to be further verified through multi－omics analysis and standardized clinical trials. In future research，we should further elucidate the molecular mechanism of traditional Chinese medicine regulating the NF－κB signaling pathway，carry out multi－center clinical studies to confirm the efficacy，explore and optimize treatment plans，and provide a basis for precise clinical application.

Key words：ovarian cancer；nuclear factor－κB；Chinese medicine；signaling pathway；targeted therapy

---

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（U1804181）；2020－2021 年度河南省中医药科学研究专项课题（重点课题）项目（20－21ZY1036）；河南省重点研发与推广项目（科技攻关）（242102311284）

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一。据国际癌症研究机构(IARC)全球癌症统计数据显示,2022 年全球新增卵巢癌患者 324 398 例,死亡 206 839 例,其发病率居妇科恶性肿瘤第 3 位,死亡率仅次于宫颈癌[1-2]。上皮性卵巢癌是卵巢癌最常见的组织病理类型,约占 90%,其次为性索 - 间质肿瘤与生殖细胞肿瘤[3]。因卵巢癌起病隐匿且缺乏有效筛查手段,多数患者就诊时已进展至晚期,预后较差,5 年生存率不足 50%[4]。当前,卵巢癌的治疗以手术为主,联合以紫杉醇/铂类为基础的辅助化疗。虽然多数患者对铂类药物敏感,但约 70% 的患者在 3 年内会出现铂耐药复发并发展为铂类耐药状态[5]。尽管以 PARP 抑制剂和抗血管生成药物为主的维持治疗可显著改善患者生存期及生活质量,但耐药问题仍是临床治疗面临的主要挑战[6-8]。

近年来,中医药在肿瘤治疗中得到广泛应用。研究表明,中医药可通过调控多种信号通路干预卵巢癌的发生发展[9],不仅能够显著减轻手术及化疗相关不良反应,还能有效抑制卵巢癌细胞增殖、抗血管生成、促进肿瘤细胞凋亡、逆转耐药性及增强免疫调节功能等。其中,核因子 - κB(nuclear factor - kappa B,NF - κB)信号通路是中医药发挥作用的重要调控通路之一[10-11]。近年来,中医药通过调控 NF - κB 相关信号通路治疗卵巢癌已成为当前研究的热点。本文系统综述中医药干预 NF - κB 信号通路治疗卵巢癌的最新研究进展,旨在为临床合理用药及相关研究提供理论依据和参考。

1　NF - κB 信号通路

NF - κB 家族是细胞内至关重要的核转录因子,在细胞增殖、分化、炎症反应及免疫应答等过程中发挥关键调控作用[12-13]。该家族包括 NF - κB1(p50)、NF - κB2(p52)、RelA(p65)、RelB、c - Rel 共 5 个关键成员,所有成员均含有特征性的 Rel 同源结构域(Rel homology domain,RHD),可形成同源或异源二聚体,p65/p50 异源二聚体是最常见的 NF - κB 活性形式。在静息状态下,NF - κB 二聚体通过与抑制蛋白 IκB 结合而滞留在胞质中[14]。根据信号转导级联的成分,NF - κB 的激活主要通过经典和非经典两条信号通路[15]。其中,经典通路主要由促炎因子(如 TNF - α、IL - 1β)及病原体相关分子(如 LPS、dsRNA)等应激信号触发,这些信号最终汇聚并激活一种关键的细胞质蛋白复合物,即 IκB 激酶(IKK)复合物,该复合物主要由 IKKα、IKKβ 和 NEMO 组成。IKKβ 亚基被激活后可磷酸化 IκB 蛋白,促使其泛素化降解,进而释放 p65/p50 异二聚体,使其转位至细胞核,并结合特定 DNA 序列,迅速启动炎症和免疫调节相关基因的转录。该通路在炎症反应和抗病原体防御中尤为重要[16]。与经典通路相比,非经典通路依赖不同的激活机制和分子,主要通过特定受体(如淋巴毒素 - β、BAFF 受体)激活。NF - κB 诱导激酶(NIK)是该通路的核心分子,通常因抑制性泛素化而维持低水平表达。当特定受体激活后,NIK 稳定表达并激活 IKKα 单体,导致 p100 蛋白部分降解为 p52,随后与 RelB 亚基形成异二聚体,进入细胞核,激活特定基因。非经典通路在淋巴器官发育和免疫系统维持中发挥关键作用[17]。NF - κB 通过上述两种信号通路在炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症的发生发展中扮演重要角色,是调控细胞稳态及病理进程的关键分子靶点[18]。

2　NF - κB 在卵巢癌中的作用机制

NF - κB 信号通路通过促进炎症反应、抗凋亡和介导免疫逃逸等机制,在卵巢癌细胞的增殖、转移及耐药性形成过程中发挥关键作用[19]。

2.1　调控卵巢癌细胞增殖　NF - κB 信号通路可通过多种机制促进卵巢癌细胞增殖:激活的 NF - κB 可上调细胞周期关键调控因子 Cyclin D1 表达,加速细胞从 G1 期向 S 期转换,这一效应在癌症早期和扩散阶段尤为显著,促进了癌细胞增殖[20-21];可增强转录因子 c - Myc 表达,形成促增殖的正反馈调节环路,促进细胞的增殖信号和代谢活性[22];可诱导促增殖 microRNA(如 miR - 452 - 5p)表达,进一步促进卵巢癌细胞的增殖与生长[23]。此外,NF - κB 还与其他信号通路相互作用,协同增强细胞增殖能力,如 PI3K/AKT 可促进 NF - κB 核转位,增强其对细胞周期基因的调控[24]。

2.2　调控卵巢癌细胞侵袭和转移　上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition,EMT)是一种关键的细胞生物学过程,其特征是上皮细胞逐渐丧失其典型上皮特性,并获得间质细胞特性,如迁移

性、侵袭性和抗凋亡能力等[25]。研究证实，NF－κB 可通过上调 Snail、Slug、Twist 等 EMT 转录因子表达，抑制 E－cadherin，促进 N－cadherin、纤连蛋白等间质细胞标志物表达，增强细胞迁移和侵袭能力[26]。研究表明，NF－κB 还可增加基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）的分泌，尤其是 MMP－2 和 MMP－9。MMPs 可降解细胞外基质，破坏基底膜结构，为肿瘤细胞的侵袭和迁移提供条件[27－28]。

2.3　调控肿瘤血管生成　血管生成为肿瘤细胞提供了新陈代谢所需的营养和氧气，是肿瘤生长、转移的必备因素，NF－κB 在其中发挥关键调控作用。在卵巢癌中，NF－κB 激活可导致卵巢癌干细胞分化为血管前体细胞，使其获得促血管生成的能力，这种转化是卵巢癌干细胞的独特特性[29]。激活后的 NF－κB 还能上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）及血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）等促血管生成因子表达，直接促进肿瘤微环境中的血管新生[30]。此外，研究表明，NF－κB 的激活可促进免疫细胞和肿瘤相关巨噬细胞释放多种促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、白细胞介素－8（interleukin－8，IL－8）和环氧合酶－2（cyclooxygenase－2，COX－2）等，进一步促进肿瘤血管生成[31－33]。

2.4　调控卵巢癌细胞凋亡　细胞凋亡是程序性细胞死亡的重要形式，NF－κB 可通过调节内源性和外源性细胞凋亡途径，增强卵巢癌细胞的生存能力[34]。在内源性凋亡途径（线粒体途径）中，应激或损伤可激活 NF－κB，上调抗凋亡基因（如 Bcl－2 和 Bcl－xL），抑制线粒体膜通透性转变，阻止细胞色素 c 释放，从而抑制 Caspase－9 活化，阻止凋亡进程。同时，NF－κB 的激活还可以降低促凋亡蛋白（如 Bax 和 Bak）活性，进一步抑制内源性凋亡，延长卵巢癌细胞的生存期[35]。外源性凋亡途径依赖死亡受体（如 Fas 和 TNF 受体）信号，正常情况下，当 Fas 配体或 TNF 与其受体结合时，可通过 Fas 相关死亡结构域（Fas－associated protein with death domain，FADD）激活 Caspase－8，启动凋亡级联反应。然而，NF－κB 的激活可促进抗凋亡蛋白 FLIP 的表达，抑制 Caspase－8 的活化，从而减弱卵巢癌细胞由外部信号诱导的细胞死亡[36]。

2.5　调控卵巢癌细胞耐药性　多药耐药是卵巢癌临床治疗亟待解决的难题，NF－κB 的活化可导致卵巢癌细胞对紫杉烷类、铂类等一线化疗药物产生耐药性[6]。从机制上讲，p65 亚基核转位增加及 IκB 激酶（IKKα/IKKβ）磷酸化标志着 NF－κB 的活化，可促进化疗耐药。适当剂量的 NF－κB 抑制剂可显著提高肿瘤细胞对治疗的敏感性[37]。活化的 NF－κB 可上调耐药相关基因（如 MDR1）的表达[38]，其编码产物 P－糖蛋白（P－glycoprotein，P－gp）能将化疗药物主动排出胞外，降低细胞内药物浓度，增加耐药性[39]。此外，BRCA 抑癌基因在细胞周期控制、转录调控、DNA 损伤修复中发挥着重要作用，约 20% ～22% 的卵巢癌患者存在 BRCA1/2 基因突变[40]。研究表明，BRCA1 能够激活 NF－κB 信号通路，进而诱导肿瘤细胞对 DNA 损伤剂的化疗耐药[41]。

2.6　调控肿瘤免疫微环境　肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）作为肿瘤微环境的重要组成部分，由多种免疫细胞（T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等）、细胞因子、趋化因子及相关功能分子构成，共同参与免疫应答[42]。近年来的研究显示，NF－κB 信号通路在肿瘤免疫微环境的调控中发挥关键作用。持续活跃的 NF－κB 主要通过以下机制诱导免疫抑制：IL－6 依赖性树突状细胞（dendritic cells，DCs）功能受损；促进肿瘤内免疫抑制性骨髓源性抑制细胞（myeloid－derived suppressor cells，MDSCs）的聚集；增加 IL－8 相关的免疫抑制酶精氨酸酶表达[43]。此外，活化的 NF－κB 信号通路还可上调 PD－L1 等免疫检查点分子的表达，抑制 T 细胞对肿瘤细胞的识别能力，促进肿瘤免疫逃逸[44]。

3　中医药调控 NF－κB 信号通路治疗卵巢癌

中医学虽无卵巢癌的明确记载，但根据病候特征可将其归属于“积聚”“癥瘕”“肠覃”等范畴。其病机多源于先天禀赋不足，外感、六淫邪气侵袭，内在情志不畅，导致气血运行紊乱和脏腑功能失调，邪气聚于冲任二脉而形成积块。基于辨证论治原则，

中医药在卵巢癌治疗中显示出独特优势。诸多研究表明,多种中药单体及复方可通过调控 NF－κB 信号通路发挥抗卵巢癌作用。

3.1　中药单体

3.1.1　黄酮类　黄酮类化合物是广泛存在于植物中的多羟基酚类化合物[45],由 2 个苯环(A 环和 B 环)和 3 个碳原子连接而成,形成 C6－C3－C6 的基本骨架结构。根据其结构差异,可分黄酮醇、黄烷醇、黄酮、异黄酮、花青素等亚类[46-47]。芹菜素是一种天然黄酮类化合物,研究表明,芹菜素干预人卵巢癌 SKOV3 细胞可通过下调 NF－κB 和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)表达,显著降低 SKOV3 细胞侵袭率、迁移率[48]。黄芩苷作为黄芪的主要活性成分,能够抑制 NF－κB 信号通路,降低 CXCR4 和 MMP－9 表达,减弱卵巢癌细胞的侵袭潜力[49]。木犀草素可能通过抑制 NF－κB 活性,增强顺铂耐药细胞株 SKOV3 的放疗敏感性[50]。山柰酚为广泛存在的天然膳食类黄酮,Luo 等[51]通过体外实验发现,其可通过 ERK－NFκB－cMyc－p21 通路抑制 VEGF 表达和体外血管生成。研究表明,存在于柑橘类水果中的多甲氧基黄酮川陈皮素可抑制 PI3K/Akt 通路中 Akt 的磷酸化,下调 NF－κB 表达,在卵巢癌细胞的增殖、凋亡、血管生成中起到重要作用[52]。此外,近年来查耳酮(植物中合成类黄酮的前体)因其化学预防和抗癌作用备受关注,研究发现查耳酮衍生物 1C 可通过调节 NF－κB 信号通路中的关键蛋白(p105、p50 和 p65),抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,尤其对 A2780 细胞系效果显著[53]。

3.1.2　生物碱类　生物碱是天然存在的次生代谢产物,其结构多样且多具有碱性特征,表现出广泛的药理作用,如镇痛、抗菌、抗肿瘤和中枢神经系统调节等[54]。苦参碱是从豆科植物苦参中提取的喹诺里西啶类生物碱。荆宇洁等[55]研究发现,抑制 NF－κB 通路是苦参碱抗人卵巢癌乳突状卵巢腺癌细胞株 Caov－3 的一种分子机制,主要是通过下调 p－IκBα 和 p－NF－κB p65 蛋白表达抑制卵巢癌细胞增殖和促进凋亡。血根碱是一种苯并菲啶类生物碱,从罂粟科植物中提取,在血根草中含量丰富,其在非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌中的抗肿瘤效果已得到证实[56-58]。Zhang 等[59]研究发现,血根碱可诱导被视为肿瘤抑制因子的长链非编码 RNA CASC2 表达,通过调节 CASC2－EIF4A3 轴抑制 NF－κB 信号通路激活,从而减少癌细胞增殖、迁移和侵袭。克班宁(CN)因其生物活性和药理安全性而受到广泛关注。O－甲基球紫堇碱(OMBC)是与克班宁具有相似分子结构的、从多脉千金藤块茎中分离的异喹啉衍生的天然生物碱。Mon 等[60]首次证明了 CN、OMBC 可以通过抑制 Akt/NF－κB 信号转导发挥对铂类药物的化疗增敏作用。

3.1.3　萜类　青蒿素是从青蒿中分离出来的一种倍半萜内酯化合物,最初被发现并用于治疗疟疾。近年来,研究已发现其在抗癌、抗炎和其他医疗应用中的潜力,同时,研究人员开发了多种衍生物,大大增强了青蒿素的生物利用度和疗效[61]。雷公藤甲素源于雷公藤的根、叶及果实,是一种环氧二萜内酯化合物,具有显著抗炎、免疫抑制特性。Le 等[62]研究发现,雷公藤甲素能通过 PI3K/AKT/NF－κB 信号通路抑制 M2 巨噬细胞的极化,从而有效遏制耐药卵巢癌的侵袭与迁移。Li 等[63]研究发现,青蒿琥酯(artesunate,ART)和双氢青蒿素(dihydroartemisinin,DHA)诱导的自噬可能通过降低 EOC 细胞中 p65 蛋白磷酸化水平,抑制 NF－κB 信号通路,进而抑制细胞增殖并促进凋亡。Chen 等[64]研究发现,冬凌草甲素可通过抑制 NF－κB 信号通路活性,对 A2780、PTX10 等卵巢癌细胞系表现出抗增殖作用,且与汉黄芩素联用效果更佳。丹参具有活血化瘀之效,丹参酮是从丹参中提取的二萜类化合物[65]。研究表明,其脂溶性成分二氢丹参酮Ⅰ能通过下调 NF－κB、P65 和 Bcl－2 蛋白表达,阻断 NF－κB 信号通路,从而抑制人卵巢癌细胞株 SKOV3 的增殖与迁移,并诱导细胞凋亡[66]。

3.1.4　皂苷类　皂苷是由三萜类或类固醇类苷元与一个或多个糖基结合而成的天然化合物,具有抗炎、抗肿瘤及免疫调节等多重生物活性[67]。人参皂苷 20(S)－Rg3 是从人参中提取的三萜皂苷,是人参皂苷 Rg3 的同型异构体之一。最新研究表明,其能通过抑制 NF－κB p65 的磷酸化显著下调与细胞有丝分裂密切相关的 KIF20A(驱动蛋白超家族成员)的转录水平,从而抑制卵巢癌细胞增殖[68]。从植物重楼中提取的甾体皂苷类化合物重楼皂苷Ⅱ可通过抑制 IKKβ 的表达及其激酶活性,降低 NF－κB 转录活性,下调其下游靶标 VEGF、Bcl－2 和 Bcl－xL 的

表达，发挥促进肿瘤细胞凋亡、抗血管生成的作用[69]。土贝母皂苷被广泛用于治疗咳嗽、慢性气管炎等呼吸系统疾病，其在抗癌方面的潜在应用已被发现。Yang 等[70]通过网络药理学和 SKOV3 异种移植小鼠模型验证了土贝母皂苷 1 通过抑制转录因子 NF－κB，降低了癌症黏附分子（ICAM－1、VCAM－1）在血管内皮细胞的表达，有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。

3.1.5　多酚类　姜黄素来源于草本姜黄的根茎，是一种疏水性多酚，具有强大的肿瘤抑制活性，在临床前和临床研究中显示出显著的疗效[71]。在卵巢癌治疗中，姜黄素通过影响 NF－κB 信号通路发挥重要作用。Lin 等[72]通过体外细胞实验及异种移植瘤裸鼠证明姜黄素可通过抑制 NF－κB 活化，从而抑制肿瘤生长和血管生成。Huang 等[73]研究发现，姜黄素可通过调节 EGR1/SNIP1 轴抑制 NF－κB 活性，降低卵巢癌紫杉醇耐药细胞中的 p65 乙酰化和蛋白质稳定性，为逆转紫杉醇耐药提供依据。为解决姜黄素易降解及生物利用度低的问题，Liu 等[74]研发了姜黄素纳米颗粒（CUR－NPs），并证实其在卵巢癌 SKOV3 细胞系中可通过调节 NF－κB/PRL－3 通路抑制卵巢癌细胞增殖、迁移及炎症反应。没食子儿茶素－3－没食子酸酯（epigallocatechin－3－gallate，EGCG）是绿茶中最主要的活性成分之一，因具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及心血管保护等多重功效而备受瞩目。近期研究表明，用 EGCG 处理 DDP 耐药细胞可以抑制 S100A4/NF－κB 轴并上调 p53，进而遏制铂类耐药卵巢癌细胞的增殖、侵袭，促进凋亡，该效应在 A2780 细胞异种移植瘤的 BALB/c 裸鼠模型中进一步得到验证，提示 EGCG 有望成为逆转耐药的潜在治疗剂[75]。白藜芦醇是一种天然存在于葡萄皮、花生等植物中的多酚类化合物，体外实验证实，其能够通过调节 NF－κB 信号通路发挥多种抗肿瘤活性。Chitcholtan 等[76]利用与卵巢癌微环境相似的临床前模型——鸡胚绒毛尿囊膜（chick chorioallantoic membrane，CAM）探究白藜芦醇对卵巢癌的疗效，发现白藜芦醇可通过降低 p－NF－κB 和 SLUG 蛋白水平，显著抑制癌细胞侵袭。

3.2　中药复方　在卵巢癌治疗中，一些中药复方因其潜在的抗肿瘤活性而受到广泛研究。这些中药复方通常由多种草药组成，根据中医理论配伍使用，旨在增强疗效、减轻副作用和改善患者生活质量。

3.2.1　理冲生髓饮　理冲生髓饮是基于张锡纯《医学衷中参西录》中治疗妇科癥瘕方“理冲丸”方剂改良而来的中药方剂，临床上常用于骨髓抑制、贫血和血虚体质的调理，具有扶正固本、改善骨髓功能的综合作用[77]。郭滢等[78]建立 Balb/C 裸鼠卵巢癌皮下移植瘤模型，给予不同剂量的理冲生髓饮灌胃后，采用基因芯片技术研究肿瘤组织表达图谱，筛选出差异基因表达，通过 GO 分析和 pathway 分析证实其对 NF－κB 转录因子具有负向调节作用，为后续实验及临床研究提供依据。

3.2.2　桂枝茯苓方　桂枝茯苓方是治疗卵巢癌的经典中药复方，具有活血化瘀、消散肿块作用，多用于气滞血瘀引起的相关症状[79]。Guo 等[80]研究证明，桂枝茯苓胶囊含药血清可通过调控 NF－κB 信号通路抑制 CDH2 表达，上调 CDH1、Caspase－3 表达，从而有效抑制卵巢癌转移并促进肿瘤细胞凋亡。高天勤等[81]研究发现，芍药和丹皮的主要成分芍药苷可通过抑制 NF－κB 信号通路上调凋亡蛋白 Caspase－3 表达，下调抗凋亡蛋白 Bcl－2 表达，诱导 HO8910 细胞凋亡。

3.2.3　扶正解毒汤　扶正解毒汤是常用的临床经验复方，方剂以“扶正”为主，兼顾“解毒”，具有抗癌、补气养血、扶正祛邪之效，在白血病、胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤的辅助治疗中疗效显著[82－84]。Yang 等[85]在卵巢癌的研究中发现，扶正解毒汤不仅可上调促凋亡蛋白 Bax、Cyt－C 和 Caspase－3 的表达，同时可下调抗凋亡蛋白 Bcl－2 的水平，还能通过 PI3K/AKT/mTOR/NF－κB 信号通路提高顺铂的抗肿瘤疗效。

4　总结与展望

NF－κB 信号通路在卵巢癌的发生、发展和耐药中发挥关键作用，抑制该通路可有效抑制癌细胞的增殖、侵袭及转移。中医药作为多靶点、多途径的干预方式，可有效调控 NF－κB 信号通路，进而影响卵巢癌的进程。研究发现，多种中药单体如黄酮类、生物碱类、萜类、皂苷类和多酚类化合物均能显著抑制卵巢癌细胞的增殖与侵袭，诱导细胞凋亡并逆转耐药性。此外，中药复方如桂枝茯苓方和扶正解毒

汤通过多靶点协同作用,可增强抗肿瘤效果并缓解化疗不良反应。尽管中医药在卵巢癌治疗中显示出巨大潜力,但其具体作用机制和临床应用仍需进一步研究和验证,未来应继续深入探讨中医药对 NF－κB 信号通路的调控机制,以期为精准用药和个性化治疗提供新的策略。同时,加强多中心临床研究以证实中医药疗效,优化现有治疗方案,使其在卵巢癌的临床应用中发挥更大的潜力。

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 Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229－263.

[2] SIDERIS M, MENON U, MANCHANDA R. Screening and prevention of ovarian cancer[J]. Med J Aust, 2024, 220(5): 264－274.

[3] WEBB P M, JORDAN S J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 389－400.

[4] YOUSEFI M, DEHGHANI S, NOSRATI R, et al. Current insights into the metastasis of epithelial ovarian cancer－hopes and hurdles[J]. Cell Oncol, 2020, 43(4): 515－538.

[5] JIANG C Y, SHEN C J, NI M W, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. Genes Dis, 2023, 11(6): 101063.

[6] 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.

[7] LIU J, BERCHUCK A, BACKES F J, et al. NCCN guidelines? insights: ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer, version 3. 2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(8): 512－519.

[8] GARG V, OZA A M. Treatment of ovarian cancer beyond PARP inhibition: current and future options[J]. Drugs, 2023, 83(15): 1365－1385.

[9] 崔若凌,管越,辛彤,等. 中医药调控相关信号通路在抑制卵巢癌中的作用机制[J]. 航空航天医学杂志, 2024, 35(3): 333－336.

[10] 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]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117299.

[11] 孙可心,左冬冬,韩凤娟. 中医药治疗卵巢癌的机制研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(4): 75－80.

[12] AGGARWAL B B. Nuclear factor－kappaB: the enemy within[J]. Cancer Cell, 2004, 6(3): 203－208.

[13] LIU T, ZHANG L Y, JOO D, et al. NF－κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023.

[14] ZHENG C, YIN Q, WU H. Structural studies of NF－κB signaling[J]. Cell Res, 2011, 21(1): 183－195.

[15] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF－κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.

[16] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF－κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209.

[17] SUN S C. The noncanonical NF－κB pathway[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 125－140.

[18] TANIGUCHI K, KARIN M. NF－κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5): 309－324.

[19] HARRINGTON B S, ANNUNZIATA C M. NF－κB signaling in ovarian cancer[J]. Cancers, 2019, 11(8): 1182.

[20] 黄莹莹,陈誉,费召东,等. 细胞周期蛋白 D1 的研究现状及展望[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2021, 4(1): 70－75.

[21] UNO M, SAITOH Y, MOCHIDA K, et al. NF－κB inducing kinase, a central signaling component of the non－canonical pathway of NF－κB, contributes to ovarian cancer progression[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88347.

[22] SEATON G, SMITH H, BRANCALE A, et al. Multifaceted roles for BCL3 in cancer: a proto－oncogene comes of age[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 7.

[23] KAMDAR R D, HARRINGTON B S, ATTAR E, et al. NF－κB signaling modulates miR－452－5p and miR－335－5p expression to functionally decrease epithelial ovarian cancer progression in Tumor－initiating cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7826.

[24] GHONEUM A, ABDULFATTAH A Y, SAID N. Targeting the PI3K/AKT/mTOR/NFκB axis in ovarian cancer[J]. J Cell Immunol, 2020, 2(2): 68－73.

[25] HUANG Y H, HONG W Q, WEI X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129.

[26] VERGARA D, MERLOT B, LUCOT J P, et al. Epithelial – mesenchymal transition in ovarian cancer[J]. Cancer Lett, 2010, 291(1): 59 – 66.

[27] SU Y J, GAO L J, TENG L C, et al. Id1 enhances human ovarian cancer endothelial progenitor cell angiogenesis via PI3K/Akt and NF – κB/MMP – 2 signaling pathways[J]. J Transl Med, 2013, 11: 132.

[28] XIA Y F, SHEN S, VERMA I M. NF – κB, an active player in human cancers[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(9): 823 – 830.

[29] JIANG Y J, ZHANG J, SHI C L, et al. NF – κB: a mediator that promotes or inhibits angiogenesis in human diseases? [J]. Expert Rev Mol Med, 2023, 25: e25.

[30] MEI C, GONG W J, WANG X, et al. Anti – angiogenic therapy in ovarian cancer: Current understandings and prospects of precision medicine[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1147717.

[31] HUANG S, ROBINSON J B, DEGUZMAN A, et al. Blockade of nuclear factor – kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8[J]. Cancer Res, 2000, 60(19): 5334 – 5339.

[32] 高艳艳, 谭文华, 左喜芳. COX – 2、iNOS 和 NF – κB 在鼠卵巢癌中的表达及三者之间的关系[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(4): 319 – 322.

[33] AFSHARI H, NOORI S, NOURBAKHSH M, et al. A novel imidazo [1, 2 – a] pyridine derivative and its co – administration with curcumin exert anti – inflammatory effects by modulating the STAT3/NF – κB/iNOS/COX – 2 signaling pathway in breast and ovarian cancer cell lines[J]. Bioimpacts, 2024, 14(2): 27618.

[34] AL – ALEM L F, BAKER A T, PANDYA U M, et al. Understanding and targeting apoptotic pathways in ovarian cancer[J]. Cancers, 2019, 11(11): 1631.

[35] JI Y, SHEN J, LI M, et al. RMP/URI inhibits both intrinsic and extrinsic apoptosis through different signaling pathways [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(12): 2692 – 2706.

[36] LI B X, WANG H B, QIU M Z, et al. Novel smac mimetic APG – 1387 elicits ovarian cancer cell killing through TNF – alpha, Ripoptosome and autophagy mediated cell death pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 53.

[37] MOMENY M, YOUSEFI H, EYVANI H, et al. Blockade of nuclear factor – κB (NF – κB) pathway inhibits growth and induces apoptosis in chemoresistant ovarian carcinoma cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 99: 1 – 9.

[38] HU Z X, CANG R, ZHANG H, et al. The expression levels of NF – κB and IKKβ in epithelial ovarian cancer and their correlation with drug resistance – related genes MDR1 TOPOII and ERCC1[J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(1): 23 – 29.

[39] 谢娅, 张嘉琳, 李亚南, 等. 二甲双胍通过抑制 IL – 6/NF – κB/P – gp 改善卵巢癌 PARP 抑制剂耐药[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58(2): 175 – 182.

[40] LAUNONEN I M, LYYTIKAINEN N, CASADO J, et al. Single – cell tumor – immune microenvironment of BRCA1/2 mutated high – grade serous ovarian cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 835.

[41] HARTE M T, GORSKI J J, SAVAGE K I, et al. NF – κB is a critical mediator of BRCA1 – induced chemoresistance [J]. Oncogene, 2014, 33(6): 713 – 723.

[42] LV B Z, WANG Y P, MA D J, et al. Immunotherapy: reshape the tumor immune microenvironment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 844142.

[43] NISHIO H, YAGUCHI T, SUGIYAMA J, et al. Immunosuppression through constitutively activated NF – κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF – κB inhibitor[J]. Br J Cancer, 2014, 110(12): 2965 – 2974.

[44] PENG J, HAMANISHI J, MATSUMURA N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death – ligand 1 overexpression via the nuclear factor – κB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2015, 75(23): 5034 – 5045.

[45] WANG Q, YANG B, WANG N, et al. Tumor immunomodulatory effects of polyphenols[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1041138.

[46] ZHOU J, SUN F Y, ZHANG W L, et al. Novel insight into the therapeutical potential of flavonoids from traditional Chinese medicine against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1352760.

[47] SHEN N, WANG T F, GAN Q, et al. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity [J]. Food Chem, 2022, 383: 132531.

[48] 路会侠, 刘佳, 李绍波. 芹菜素对人卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭、迁移的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3291 – 3294.

[49] CAI J Y, HU Q C, HE Z L, et al. Scutellaria baicalensis

georgi and their natural flavonoid compounds in the treatment of ovarian cancer: a review[J]. Molecules, 2023, 28(13): 5082.

[50]卢利新,朱慧莉,谢斌. 木犀草素对卵巢癌顺铂和细胞凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国性科学,2021,30(11): 93 - 96.

[51]LUO H T, RANKIN G O, JULIANO N, et al. Kaempferol inhibits VEGF expression and in vitro angiogenesis through a novel ERK - NFκB - cMyc - p21 pathway[J]. Food Chem, 2012, 130(2): 321 - 328.

[52]CHEN J C, CHEN A Y, HUANG H Z, et al. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway[J]. Int J Oncol, 2015, 46(6): 2629 - 2638.

[53]SALANCI S, VILKOVA M, MARTINEZ L, et al. The induction of G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis by the Chalcone derivative 1C in sensitive and resistant ovarian cancer cells is associated with ROS generation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7541.

[54]BHAMBHANI S, KONDHARE K R, GIRI A P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids[J]. Molecules, 2021, 26(11): 3374.

[55]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.

[56]ZHANG R, WANG G, ZHANG P F, et al. Sanguinarine inhibits growth and invasion of gastric cancer cells via regulation of the DUSP4/ERK pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(6): 1117 - 1127.

[57]WEI G X, XU Y H, PENG T, et al. Sanguinarine exhibits antitumor activity via up - regulation of Fas - associated factor 1 in non - small cell lung cancer[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(8): 21914.

[58]KALOGRIS C, GARULLI C, PIETRELLA L, et al. Sanguinarine suppresses basal - like breast cancer growth through dihydrofolate reductase inhibition[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(3): 226 - 234.

[59]ZHANG S X, LENG T Y, ZHANG Q, et al. Sanguinarine inhibits epithelial ovarian cancer development via regulating long non - coding RNA CASC2 - EIF4A3 axis and/or inhibiting NF - κB signaling or PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 302 - 308.

[60]MON M T, YODKEEREE S, PUNFA W, et al. Alkaloids from Stephania venosa as chemo - sensitizers in SKOV3 ovarian cancer cells via Akt/NF - κB signaling[J]. Chem Pharm Bull, 2018, 66(2): 162 - 169.

[61]JIN Q, LIU T T, CHEN D Q, et al. Therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in managing kidney diseases[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1097206.

[62]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.

[63]LI B N, BU S X, SUN J Y, et al. Artemisinin derivatives inhibit epithelial ovarian cancer cells via autophagy - mediated cell cycle arrest[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2018, 50(12): 1227 - 1235.

[64]CHEN S, COOPER M, JONES M, et al. Combined activity of oridonin and wogonin in advanced - stage ovarian cancer cells: sensitivity of ovarian cancer cells to Phyto - active chemicals[J]. Cell Biol Toxicol, 2011, 27(2): 133 - 147.

[65]ZHOU J, YU C H, PENG C. Anticancer effect of tanshinones on female breast cancer and gynecological cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 824531.

[66]彭翔云,王鹤,王岚,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.

[67]TIMILSENA Y P, PHOSANAM A, STOCKMANN R. Perspectives on saponins: food functionality and applications[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13538.

[68]ZHANG R, LI L, LI H H, et al. Ginsenoside 20(S) - Rg3 reduces KIF20A expression and promotes CDC25A proteasomal degradation in epithelial ovarian cancer[J]. J Ginseng Res, 2024, 48(1): 40 - 51.

[69]YANG M, ZOU J, ZHU H M, et al. Paris saponin Ⅱ inhibits human ovarian cancer cell - induced angiogenesis by modulating NF - κB signaling[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2190 - 2198.

[70]YANG Y R, WANG Q, ZHAN F X. Unraveling the action mechanism of tubeimoside - 1 against tumor microvessels via network pharmacology and experimental validation[J]. J Cancer, 2024, 15(4): 955 - 965.

[71]ABADI A J, MIRZAEI S, MAHABADY M K, et al. Curcumin and its derivatives in cancer therapy: potentiating antitumor activity of cisplatin and reducing side effects[J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 189 - 213.

[72]LIN Y G, KUNNUMAKKARA A B, NAIR A, et al. Curcu-

min inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor – kappaB pathway [J]. Clin Cancer Res,2007,13(11):3423 – 3430.

[73]HUANG S L,CHANG T C,SUN N K. Curcumin reduces paclitaxel resistance in ovarian carcinoma cells by upregulating SNIP1 and inhibiting NFκB activity[J]. Biochem Pharmacol,2023,212:115581.

[74]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 – κB/PRL – 3 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2024,141:112964.

[75]LI X L,HOU Y D,HAN G Y,et al. S100A4/NF – κB axis mediates the anticancer effect of epigallocatechin – 3 – gallate in platinum – resistant ovarian cancer[J]. iScience,2024,27(2):108885.

[76]CHITCHOLTAN K,SINGH M,TINO A,et al. Effects of resveratrol on in vivo ovarian cancer cells implanted on the chorioallantoic membrane (CAM) of a chicken embryo model[J]. Int J Mol Sci,2024,25(8):4374.

[77]WANG Y H,LI Y,ZHANG Y,et al. Multi – dimensional spectrum – effect relationship of the impact of Chinese herbal formula lichong Shengsui Yin on ovarian cancer[J]. Molecules,2017,22(6):979.

[78]郭滢,张艳,韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌组织的相关基因表达与血管生成影响[J]. 中医药学报,2018,46(1):36 – 40.

[79]WANG X Z,SU P W,HAO Q,et al. A Chinese classical prescription Guizhi – Fuling Wan in treatment of ovarian cancer:an overview[J]. Biomed Pharmacother,2022,153:113401.

[80]GUO X,CHEN L,Lü Q,et al. Guizhi Fuling Capsule inhibits migration and induces apoptosis of human ovarian cancer cells by regulating the NF – κB signaling pathway[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2023,43(8):1315 – 1321.

[81]高天勤,李欣,董圣军,等. 芍药苷对人上皮性卵巢癌 HO8910 细胞增殖、凋亡及迁移的影响及其机制研究[J]. 药学研究,2019,38(4):198 – 200,204.

[82]杨夏,赵明理,刘志娟,等. 扶正解毒汤联合艾灸治疗肺癌术后化疗患者的效果[J]. 河南医学研究,2023,32(20):3662 – 3666.

[83]李希,周雯怡,颛孙诗雅,等. 扶正解毒方辨治化疗后弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的生存分析及其对淋巴细胞亚群的调控作用[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(11):1603 – 1611.

[84]吴倩,陈子怡,贺雨婷,等. 基于肿瘤微环境探讨扶正解毒类中药抑制胃癌细胞增殖的研究进展[J]. 新中医,2022,54(19):171 – 176.

[85]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.

收稿日期:2025 – 03 – 15

作者简介:王雪梅(1978 –),女,河南商丘人,主任医师,医学博士,主要从事中医内科学、针灸推拿学、中西医结合治疗恶性肿瘤研究。

通信作者:王艳春(1979 –),男,河南濮阳人,医学博士,主要从事中西医结合恶性肿瘤防治研究。E – mail:wyc88982@163.com

编辑:吴楠