中药单体调控 MAPK 信号通路治疗宫颈癌*

乔延盈[1]，于方媛[1]，张停停[1]，刘丽[2]✉

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

摘要：宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤，其发病与 HPV 感染密切相关，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）信号通路异常激活可促进宫颈癌细胞增殖、侵袭与转移。MAPK 家族主要包括细胞外信号调节激酶（extracellular signal－regulated kinase，ERK）、p38 MAPK 及 c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK）3 个亚家族，在宫颈癌发生发展中具有关键调控作用。生物碱类、黄酮类、皂苷类、萜类及多糖类等中药单体均可通过调控 MAPK 信号通路发挥抗宫颈癌效应，具有多靶点、多层次、多途径的作用优势，主要是通过抑制肿瘤细胞增殖与迁移、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、促进自噬、抑制上皮间充质转化、下调 MMP－2/9 等侵袭相关蛋白表达，以及调节 Bcl－2/Bax、Caspase 家族等凋亡相关因子实现的。但现有研究多局限于体外细胞实验，缺乏临床试验的验证，对具体作用靶点的探讨尚不深入；酚酸类、醌类等单体及中药复方的相关研究较少，且单一成分调控多通路的系统性研究尚不完善。今后可进一步探讨中药单体与 MAPK 多通路之间的关联，补充临床试验数据，筛选关键基因与蛋白，挖掘潜在治疗靶点，为中药治疗宫颈癌的临床应用提供理论依据。

关键词：宫颈癌；MAPK 信号通路；中药单体；细胞增殖；细胞凋亡

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.219

中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2026）07－1477－12

Treatment of Cervical Cancer with Traditional Chinese Medicine Monomers by Regulating MAPK Signaling Pathway

QIAO Yanying[1]，YU Fangyuan[1]，ZHANG Tingting[1]，LIU Li[2]

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150040；2. Hysteroscopy Room，The First Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150040

Abstract：Cervical cancer is a common gynecological malignancy，and its occurrence is closely related to HPV infection. Abnormal activation of the mitogen－activated protein kinase（MAPK）signaling pathway can promote the proliferation，invasion，and metastasis of cervical cancer cells. The MAPK family mainly includes three subfamilies：extracellular signal－regulated kinase（ERK），p38 MAPK，and c－Jun N－terminal kinase（JNK），which play key regulatory roles in the development of cervical cancer. Chinese herbal monomers such as alkaloids，flavonoids，saponins，terpenoids，and polysaccharides can exert anti－cervical cancer effects by regulating the MAPK signaling pathway，offering the advantages of multiple targets，multiple levels，and multiple pathways. These effects are mainly achieved by inhibiting tumor cell proliferation and migration，inducing apoptosis，blocking the cell cycle，promoting autophagy，inhibiting epithelial－mesenchymal transition，downregulating the expression of invasion－related proteins such as MMP2/9，and regulating apoptosis－related factors such as Bcl－2/Bax and the caspase family. However，existing studies are mostly limited to in vitro cell experiments，lacking validation in clinical trials，and the exploration of specific action targets is not in－depth. Research on monomers such as

* **基金项目：**黑龙江省自然科学基金面上项目（H2015026）；教育部“春晖计划”合作科研项目（HLJ2019032）

作者简介：乔延盈（1999－），女，黑龙江大庆人，博士研究生，主要从事中医药治疗盆腔炎性疾病及宫颈疾病研究。

✉**通信作者：**刘丽，主任医师，二级教授，博士研究生导师，研究方向：中医药治疗宫颈疾病、输卵管炎性不孕、盆腔炎性疾病。E－mail：liuliyouxiang2008@163.com

phenolic acids and quinones, as well as Chinese herbal compound preparations, is relatively scarce, and systematic studies on single components regulating multiple pathways are still incomplete. Future research may further explore the relationship between Chinese herbal monomers and multiple MAPK pathways, supplement clinical trial data, screen key genes and proteins, and identify potential therapeutic targets, thus providing a theoretical basis for the clinical application of Chinese medicine in treating cervical cancer.

Key words: cervical cancer; MAPK signaling pathway; Chinese herbal monomers; cell proliferation; apoptosis

宫颈癌是指病变位于子宫颈阴道部和宫颈管的一种鳞状上皮或腺上皮性质的恶性肿瘤。据世界卫生组织统计，2020 年全球女性宫颈癌发病患者占女性新发癌症病例的 6.5%，发病率位居女性癌症第三位，仅次于乳腺癌和肺癌[1]。我国每年宫颈癌新发病例约占全球新发病例的 28%。近年来，该病发病率和病死率逐年上升，且发病人群呈年轻化趋势，我国宫颈癌发病年龄多为 40 ~ 60 岁[2]。现代医学治疗宫颈癌依据分期及是否保留生育能力采取不同策略，早期以手术治疗为主，中晚期以放疗为主，化疗为辅[3]。但仍存在难以根治、术后效果不佳、放化疗耐药、肿瘤复发及远处转移等问题。因此，减少术后不良反应、提高生存质量也是目前临床研究需重视的问题。中医药治疗可扶正祛邪，调节机体免疫功能，减轻化疗后不良反应，促进 HPV 清除，减少复发，提高生存质量[4-5]。许多中药制剂及复方均发挥了良好的治疗作用。

中药单体是中药的有效提取物，也是中医药研究的基础。目前用于治疗宫颈癌的中药单体主要包括生物碱类、黄酮类、皂苷类、萜类及多糖类等，这些单体在抗宫颈癌方面具有独特的优势。目前关于宫颈癌相关信号通路的研究日益深入，主要涉及磷脂酰肌醇 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、核转录因子 - κB（nuclear transcription factor - κB，NF - κB）信号通路、Wnt/β - catenin 信号通路以及 MAPK 信号通路等[6]。目前，中药单体调控 MAPK 信号通路防治宫颈癌已受到广泛关注，但尚缺乏对中药单体靶向 MAPK 信号通路抗宫颈癌研究的系统梳理。为此，本文以抗宫颈癌中药的活性成分为基础，详细综述中药单体调控 MAPK 通路治疗宫颈癌的研究进展，总结其通过抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭、转移，促进细胞凋亡，抑制上皮间充质转化（epithelial - mesenchymal transition，EMT）发挥抗宫颈癌作用，以期为中药抗宫颈癌的临床研究与应用提供依据。

1　宫颈癌的发病机制

1.1　现代医学对宫颈癌的认识　HPV 是一种小型、无包膜的双链环状 DNA 病毒，其核酸分为 3 个基因组区：长控制区（long control region，LCR）、早期转录区（E1、E2、E4、E5、E6、E7）及晚期转录区（L1，L2）[7]。其中，*E6* 和 *E7* 基因编码的蛋白为致癌的关键蛋白。E6 蛋白通过与肿瘤蛋白 53（tumor protein 53，p53）结合，使其灭活，从而诱导宿主细胞周期阻滞并阻断细胞凋亡，抑制 p53 蛋白的抑癌作用。E7 蛋白则通过与视网膜母细胞瘤蛋白（retinoblastoma protein，pRB）结合，使其灭活，导致细胞周期失控，进而诱导宿主细胞癌变[8]。HPV 通过皮肤创伤处侵入上皮细胞基底层后，将自身 DNA 随机整合至宿主细胞 DNA 中，阻遏 *E2* 基因对 *E6*、*E7* 基因转录的抑制，使 E6、E7 表达增加，促进细胞向癌变进展[9]。细胞周期调节蛋白与宫颈癌的发生也密切相关。细胞周期蛋白 D1（Cyclin D1）为特异性调控细胞周期 G1/S 期的周期蛋白，可促进细胞增殖与肿瘤生长，与周期蛋白依赖性激酶 4（cyclin dependent kinase 4，CDK4）结合，发挥调控细胞周期的作用[10]。研究发现，99% 以上的宫颈癌患者宫颈脱落细胞中可检测出 HPV[11]。HPV 感染后可通过细胞因子、生长因子等信号，激活 MAPK 信号通路，调节下游靶标分子的表达，从而影响细胞的增殖、分化、凋亡及免疫过程。HPV 是宫颈癌的重要致病源，80% 的低级别鳞状上皮内病变由高危型 HPV 感染所致[12]。从感染 HPV 到进展为鳞状上皮内病变约需 2 年，由低级别病变进展为宫颈癌需 6 ~ 10 年[13]。因此，“早筛查、早发现、早干预”对防治宫颈癌具有重要的临床意义。

1.2　中医学对宫颈癌的认识　中医古籍中并无“宫颈癌”病名的记载，根据其临床表现多为阴道不规则出血、带下量多色杂、盆腔包块，晚期伴有气血阴阳亏虚，故现代医家将其归属于“崩漏”“带下病”“癥瘕”“虚劳”等范畴[14]。《诸病源候论》曰：“带下之病者，由劳伤气血，损伤冲脉任脉，致令其血与秽液相兼而带下也。”此为关于带下病的最早论述[5]。

宫颈癌的发病是“正虚”与“毒聚”双重作用的结果，“正虚”为发病之基础，“毒聚”为发病之关键环节。《灵枢·经脉》言：“虚则生疣。”指出正气亏虚，病邪经阴户上犯，客于体内，胞宫、子门最先受

累，发为恶疾[15]。《傅青主女科》言："夫带下俱是湿证……盖带脉通于任、督，任、督病而带脉始病……况加以脾气之虚，肝气之郁，湿气之侵，热气之逼，安得不成带下之病哉！"指出其发病多责之于湿邪为患，带脉失于约束。且妇人多思虑，伤及脾气，不能运化水谷精微，水液停聚而成"痰湿"；郁怒气结，肝气失于疏泄，气机不畅，血行受阻而成"瘀"；后天不足无以濡养先天之本，致肾阳亏虚，无以温化水液，聚而成"湿"。湿邪日久化"热"，热邪煎灼津液成"痰"，血液凝聚而成"瘀"，"湿热瘀毒"蕴结于阴户、胞宫、子门，毒聚化火而伤阴，导致气阴两虚，进而阴损及阳，由气及血，终致"气血阴阳俱损"，此多为晚期宫颈癌的病机特点。因此，"湿""热""瘀""痰""毒"蕴结于胞宫，肝、脾、肾三脏失调，冲任损伤，内生癌肿，发为宫颈癌[13,16]。

2　MAPK 信号通路介绍

MAPK 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在真核细胞中均可表达。胞外信号（生长因子、炎症细胞因子、神经递质、细胞应激或脂多糖）、胞内信号（氧化应激、DNA 损伤）以及物理刺激（紫外线照射、电刺激、神经损伤）等，这些信号与 Wnt 受体、G 蛋白耦联受体及 Toll 样受体结合，释放信号因子，进而活化相应的 MAPK 通路，依次激活三级激酶级联系统——MAPK 激酶激酶（MAPKKK/MKKK/MEKK/MLK）、MAPK 激酶（MAPKK/MKK/MEK）及 MAPK，引发下游相关因子转录。MAPK 信号通路能够将细胞外信号传导至细胞核内，调控基因表达与蛋白质翻译，进而参与细胞增殖、分化、凋亡及衰老等病理与生理过程[17-18]。哺乳动物体内的 MAPK 家族主要包括细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）和 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）3 条信号通路。其中，ERK 信号通路主要负责调控细胞生长，p38 MAPK 以及 JNK 信号通路则调控细胞生长、凋亡及炎症反应[19]。

3　MAPK 信号通路与宫颈癌

3.1　ERK 信号通路与宫颈癌　ERK 激活方式主要为 Raf→MEK1/2→ERK1/2 的三级激酶级联反应。有证据表明，在宫颈癌病变过程中，ERK 信号通路的过度表达与细胞恶变相关，活化的 ERK 信号通路可上调原癌基因表达，下调抑癌基因的表达，并活化下游因子—Cyclin D1、抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族及半胱氨酸蛋白酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，Caspase）家族的表达，通过调控细胞增殖与抑制细胞凋亡，促进肿瘤进展[20]。磷酸化 ERK（phospho-ERK，p-ERK）可介导凋亡抑制因子（inhibitors of apoptosis protein，IAPs）以降低半胱氨酸蛋白酶-3（cysteinyl aspartate specific proteinase-3，Caspase-3）的活性，从而抑制宫颈癌细胞的凋亡[21]。研究表明，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）可促进肿瘤淋巴管的生成及肿瘤的播散与转移[22]。Chen 等[23]研究发现，肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）可诱导宫颈癌细胞 VEGF 蛋白的表达，并促进人淋巴内皮细胞的增殖、侵袭与迁移，同时诱导血管生成，上调肿瘤组织及人淋巴内皮细胞中 p-ERK 的表达，提示 TNF-α 可通过介导 ERK 信号通路促进肿瘤进展及淋巴管生成。Weng 等[24]研究发现，锌指蛋白 488 可促进宫颈癌细胞增殖及细胞周期进程，敲低锌指蛋白 488 可下调 p-ERK 水平。加入 ERK 抑制剂后，可逆转 ERK 信号通路的激活及细胞增殖与侵袭能力，证实锌指蛋白 488 可通过 ERK 信号通路诱导宫颈癌的发生。有研究表明，增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）可反映 DNA 合成状态，为评估肿瘤增殖程度的常用指标[25]；基质金属蛋白酶-2（matrix metallopeptidase-2，MMP-2）为反映肿瘤恶性程度的重要因子，其表达增加提示肿瘤恶变程度较高[26]；E-钙黏蛋白（E-cadherin）具有促进上皮细胞黏附的作用，其表达下调会导致细胞转化为间充质细胞，促进上皮来源肿瘤的转移[27]。研究报道显示，连接黏附分子 A（junctional adhesion molecule A，JAM-A）在多种类型癌症中均呈高表达。研究发现，宫颈癌组织中 JAM-A 蛋白表达水平高于癌旁组织。JAM-A 过表达时，宫颈癌 HeLa 细胞中 PCNA、MMP-2、p-ERK 表达上调，E-cadherin 表达下调，而应用黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）特异性抑制剂 PF-562271 后，p-ERK 表达降低，说明 JAM-A 能通过 FAK-ERK 信号通路促进宫颈癌细胞的增殖、侵袭以及迁移[28]。串联 C2 结构域核蛋白（tandem C2 domain nuclear protein，TC2N）在宫颈癌 Siha 及 HeLa 细胞中常呈上调表达，发挥促癌作用。研究发现，敲减 TC2N 的 Siha 及 HeLa 细胞可通过抑制 ERK 信号通路，阻滞宫颈癌细胞生长，诱导其凋亡，并降低 p-ERK、下游因子 c-Myc 及 c-Fos、上游蛋白 Raf 的表达；而过表达 TC2N 的细胞经 MAPK 抑制剂

U0126 处理后，可逆转 TC2N 诱导的 p－ERK、c－Myc、c－Fos 上调作用，抑制宫颈癌发生[29]。有学者研究证实，过表达 RNF113A 或沉默 miR－197 可激活 ERK 信号通路，促进宫颈癌 C33A 细胞的增殖和集落形成，增强细胞活力，抑制自噬；并可上调 CXC 趋化因子受体 4/12（CXC chemokine receptor 4/12，CXCR4/12）、磷酸化蛋白激酶 B（phospho－protein kinase B，p－AKT）、p－ERK 的表达水平，下调自噬关键标志物—苄氯素 1（benzyl chloride 1，Beclin1）的表达，诱导 miR－197/RNF113A/CXCR4/CXCL12/AKT/ERK/Beclin1 信号通路激活，促进宫颈癌的发生[30]。研究发现，HPV16 性宫颈癌细胞中 ERK1/2 蛋白表达水平较非宫颈癌细胞显著升高，而抑制 HPV16 可下调宫颈癌 Siha 细胞中 ERK1/2 蛋白的表达。ERK 信号通路激活后，加入 ERK 抑制剂，Siha 细胞的增殖能力降低，凋亡率升高，G0/G1 期细胞增加，S 期细胞减少，c－Fos、c－Jun 蛋白表达降低，说明 ERK 信号通路激活与 HPV16 感染是宫颈癌发生的促进因素[31]。研究发现，p－ERK 表达水平降低可减弱宫颈癌 Caski 细胞的增殖与侵袭能力，并下调 MMP－1/3/10/13 的表达，抑制 EMT 过程[32]。MUC1 是一种细胞表面受体，具有免疫应答、传递信号、促进化疗耐药以及肿瘤转移[33]、维持癌细胞缺氧状态下的存活[34]等生物学作用。Zhao 等[35]为探究 MUC1 在宫颈癌 Caski 细胞中的调控机制，发现 MUC1 可上调体外 Caski 细胞中 p－ERK 的表达水平，诱导宫颈癌细胞的增殖与转移，证实其作用机制可能是通过 MUC1/ERK 途径实现的；同时，裸鼠移植模型实验表明，MUC1 siRNA 介导的 MUC1 表达抑制在抑制肿瘤组织生长方面的效果弱于 ERK 磷酸化抑制剂联合应用。

3.2　p38 MAPK 信号通路与宫颈癌　p38 MAPK 由 p38α、p38β、p38γ 及 p38δ 4 种亚型构成。p38 MAPK 的激活方式为 MLK/MEKK1－4→MEK/MKK3/4/6→p38 MAPK 的三级激酶级联反应[36]。其中，MKK4 可抑制 p38 磷酸化，MKK3/6 则可激活 p38。磷酸化后的 p38 可与下游细胞质中的促凋亡蛋白及细胞核内的 p53 抑癌基因结合，增强 p53 依赖性基因的转录，诱导肿瘤细胞凋亡，促进细胞周期停滞[37]。有报道显示，敲低镁离子转运蛋白 1（magnesium transporter protein 1，MagT1）可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖，诱导细胞 S 期阻滞，促进细胞凋亡，上调细胞周期依赖性激酶抑制剂肿瘤蛋白 21（p21）及 S 期相关因子细胞周期蛋白 B（Cyclin B）的表达，下调细胞周期蛋白 E（Cyclin E）、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶（phospho－p38 MAPK，p－p38 MAPK）的表达，说明 MagT1 可能通过调控细胞周期蛋白相关基因的表达，激活 p38 MAPK 信号通路，发挥促进肿瘤进展的作用[38]。研究证实，活化的 p38 MAPK 信号通路可促进宫颈癌 HeLa 细胞凋亡，抑制细胞增殖，上调凋亡蛋白 Caspase－3 的表达，而联合应用 p38 MAPK 特异性抑制剂 SB203580 后，可显著减弱细胞凋亡及 Caspase－3 的上调作用[39]。Lee 等[40]发现，α－山竹碱可增加 ROS 水平，激活 p38 MAPK 信号通路，诱导线粒体损伤，引起细胞色素 C 及促凋亡蛋白 Bcl－2 相关 X 蛋白（Bcl－2 associated X protein，Bax）上调，同时下调 Bcl－2，从而诱导宫颈癌 HeLa 以及 Siha 细胞凋亡。王小萍等[41]研究显示，与正常宫颈鳞状上皮细胞相比，生长阻滞和 DNA 损伤诱导蛋白 45A（growth arrest and DNA damage－induced 45A，GADD45A）在宫颈癌细胞系中的表达水平较低，在顺铂耐药的宫颈癌细胞中，其表达水平更低；GADD45A 可通过抑制 p38 MAPK 信号通路，降低顺铂耐药宫颈癌 HeLa 细胞的增殖活性，增强其对顺铂的敏感性，发挥诱导细胞凋亡、降低 DNA 稳定性、阻滞细胞周期的作用。研究表明，白细胞介素－17（interleukin－17，IL－17）与宫颈癌病变程度、浸润深度及淋巴转移呈正相关，其促进肿瘤转移与侵袭的作用与激活 p38/NF－κB 信号通路相关，并可上调 MMP－2 以及基质金属蛋白酶－9（matrix metallopeptidase－9，MMP－9）的表达，降低金属蛋白酶组织抑制剂 1/2（tissue inhibitor of metalloproteinase 1/2，TIMP1/2）表达，从而降低癌细胞对细胞外基质的分解能力，促进肿瘤的发生发展[42]。

3.3　JNK 信号通路与宫颈癌　JNK 信号通路由 JNK1、JNK2、JNK3 3 种基因编码，该信号通路的激活主要由 MKK4 和 MKK7 完成，二者被视为 JNK 的特异性激酶[43]。JNK 的激活方式为 MLK/MEKK1/4→MKK4/7→JNK 的三级激酶级联反应。当细胞受到化学药物、电离辐射、渗透压、氧化损伤等应激刺激，或生长因子、细胞因子刺激时，JNK 信号通路被激活，活化信号经 G 蛋白 Ras 超家族传递至 MLK，进而激活 MKK4/7 及下游 JNK。磷酸化的 JNK 可激活下游转录因子，由 Jun 和 Fos 蛋白二聚作用构成的激活蛋白－1（activator protein－1，AP－1），以及线粒体上的 Bcl－2 家族[43-45]。肿瘤抑制蛋白（Dickkopf－1，Dkk1）通过 JNK/AP－1 信号通路促进宫颈癌细胞凋亡，且 Dkk1 为顺铂诱导宫颈癌细胞凋亡的关键因子，可决定化疗的敏感性[46]。研究

表明,JNK 的激活可介导宫颈癌 HeLa 及 Siha 细胞的增殖抑制,促进线粒体凋亡[47]。Cui 等[48]研究发现,冬凌草甲素可通过激活 JNK 及 p38 MAPK 通路、抑制 Ras 通路,诱导宫颈癌 HeLa 细胞自噬。线粒体自噬可清除受损线粒体以维持细胞稳态,并可减少促凋亡蛋白释放,从而抑制凋亡[49]。研究表明,顺铂与褪黑激素联合应用可增强宫颈癌 HeLa 细胞中 Caspase－9 依赖性线粒体凋亡途径,且褪黑激素可以通过抑制 JNK/Parkin/线粒体自噬途径增强 HeLa 细胞对顺铂诱导凋亡的敏感性[50]。

4　通过干预 MAPK 信号通路治疗宫颈癌的中药单体

4.1　生物碱类　氧化苦参碱(oxymatrine,OXY)是存在于苦参干燥根、果实中的一种生物碱,具有抗炎、抗肿瘤、抗心律失常、镇痛等药理作用[51－52]。OXY 主要通过调节细胞周期、抑制肿瘤细胞过度增殖、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤细胞转移和侵袭,发挥抗癌作用[53]。刘晶等[53]以不同浓度的 OXY 处理宫颈癌 HeLa 细胞,结果发现,OXY 可抑制 HeLa 细胞的增殖,且浓度越高、培养时间越长,抑制率越高。OXY 可下调 PCNA、Cyclin D1 表达,呈浓度依赖性。OXY 处理后的 HeLa 细胞中 p－p38 MAPK 表达水平较空白对照组升高,而经 SB203580 处理后,HeLa 细胞抑制率及 p－p38 MAPK 表达下降,PCNA、Cyclin D1 表达则升高,表明 OXY 可能通过调控 p38 MAPK 信号通路,降低宫颈癌 HeLa 细胞的增殖能力,阻滞细胞周期。

吴茱萸碱(evodiamine,EVO)为中药吴茱萸中的一种吲哚喹唑林类生物碱,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降压、调节免疫等多种药理作用。大量体内外实验表明,EVO 对多种肿瘤细胞均有抑制作用,主要通过抑制肿瘤细胞增殖与侵袭、诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用[54－55]。杨华清等[56]以 3 种不同浓度的 EVO 分别干预宫颈癌 HeLa 细胞,结果发现 EVO 可提高 HeLa 细胞的增殖抑制率,并增加其凋亡率,诱导 HeLa 细胞呈现不规则形与悬浮状态,并出现空泡变性。同时,EVO 可呈剂量依赖性降低谷胱甘肽 S 转移酶 P1(glutathione S－transferase P1,GSTP1)蛋白的表达,上调磷酸化 JNK(p－JNK)蛋白的表达水平,表明其抗肿瘤的作用机制可能为抑制 GSTP1 表达、诱导 JNK 信号通路激活,从而抑制 HeLa 细胞增殖。研究发现,正常无刺激状态下,GSTP1 与 JNK 的羧基末端结合,对 JNK 磷酸化有负向调控作用,导致下游凋亡信号传导被阻断[57],GSTP1 在肿瘤组织中呈高表达,其表达水平与肿瘤进展呈正相关[58];在氧化或亚硝化等应激条件下,GSTP1 从复合物中解离,激活 JNK,活化 c－Jun,激活下游增殖与凋亡相关效应分子[59]。张莹等[60]为探究 MAPK 家族中是否存在介导 EVO 诱导 HeLa 细胞凋亡的关键物质,通过细胞实验证实,EVO 联合 ERK 或 p38 抑制剂对细胞凋亡无影响,而 JNK 抑制剂联合 EVO 可诱导细胞凋亡,表明活化 JNK 可能发挥保护癌细胞、抑制凋亡的作用。

千金藤素(cepharanthine,CEP)为从中药千金藤中提取的一种生物碱类物质,具有抗炎、抗肿瘤、抑制病毒复制等生物活性[61]。蛋氨酸腺苷转移酶 2B(methionine adnosyltransferase 2B,MAT2B)基因为与肿瘤相关的癌基因[62]。尹杨峰等[62]探讨 CEP 对宫颈癌 Siha 细胞的作用机制,结果显示,CEP 可明显抑制 Siha 细胞活力,提高凋亡率,均呈浓度依赖性。同时,CEP 还可降低 MAT2B、p－p38 MAPK 及 p－ERK1/2 蛋白表达;而过表达 MAT2B 组中,MAT2B 表达水平升高,细胞活力、凋亡率均被逆转,p－p38 MAPK 及 p－ERK1/2 表达水平上调,提示 CEP 抑制 Siha 细胞 MAT2B 表达可能是通过抑制 p38 MAPK 及 ERK 信号通路实现的。

防己诺林碱(fangchinoline,FAN)是从中药粉防己中提取得到的一种生物碱类物质,具有抗血栓、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、降血糖、降血压等作用[63]。研究表明,肿瘤蛋白 27(tumor protein 27,p27)基因具有促进凋亡、诱导分化、抵御炎症反应的作用,是一种抑癌基因[64]。蔡鑫等[65]探讨 FAN 对宫颈癌 HeLa 细胞周期及凋亡的影响,结果显示,FAN 呈浓度及时间依赖性抑制 HeLa 细胞的增殖、迁移及侵袭能力,增加 G0/G1 期细胞比例,并诱导 HeLa 细胞凋亡;同时,还可下调 Cyclin D1、Bcl－2 及 p－ERK 表达,上调 p27、p53 表达,提示该机制可能与 FAN 参与抑制 ERK 信号通路相关。

4.2　黄酮类　淫羊藿苷(icariside,ICA)是存在于淫羊藿中的一类黄酮醇苷类化合物。ICA 对生殖系统、神经系统及心脑血管具有保护作用,且对肿瘤细胞具有免疫调节作用,可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移[66]。研究表明,ICA 经大鼠肠道细菌代谢后,转化为淫羊藿次苷Ⅱ(Icariside Ⅱ,ICS Ⅱ)、淫羊藿素、去甲淫羊藿素[67],主要代谢物为 ICS Ⅱ[68]。实验发现,ICS Ⅱ水提物可减少宫颈癌荷瘤小鼠肿瘤体积,将 4 种不同浓度的 ICS Ⅱ作用于宫颈癌 HeLa 细胞后,发现 ICS Ⅱ呈时间及浓度依赖性下调与细胞迁移密切相关的 MMP－2、MMP－9 的表达,增加

ERK 和 p38 MAPK 的表达，降低 JNK 水平；ICS Ⅱ干预宫颈癌荷瘤小鼠后，p－JNK、JNK 表达降低，表明其抑制细胞迁移可能与下调 JNK 相关。同时，对比单用 JNK 活化剂组与 ICS Ⅱ＋JNK 活化剂组，发现 ICS Ⅱ＋JNK 活化剂组可降低 JNK 活化剂对 p－JNK1/2、MMP－2/9 的促进作用，表明 ICS Ⅱ可能通过JNK－MMP－2/9 信号通路抑制 HeLa 细胞迁移[69]。

柚皮素（naringenin，NAR）是从柑橘中提取到的一类二氢黄酮类化合物，具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤、解痉、利胆、清除自由基等多种生物学作用[70－71]。癌细胞的大量形成与增殖及凋亡失衡密切相关，细胞凋亡相关通路常受阻[72]。贾艳利等[73]研究发现，NAR 可增强顺铂对耐药宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用，并诱导凋亡。有研究证实，12.5、25、50、100、200 mg·L^{-1}的 NAR 均可抑制宫颈癌 HeLa 细胞活力，且呈浓度依赖性。同时，NAR 50 mg·L^{-1}培养 HeLa 细胞后，其迁移能力较正常对照组降低，ROS 水平增加，细胞凋亡率升高。而加入 ROS 清除剂 NAC、p－JNK 抑制剂 SP600125 后，细胞迁移能力较单纯 NAR 组均有不同程度提高，细胞凋亡率有所下降，证实 NAR 可能通过诱导 ROS 生成以及 JNK 磷酸化，抑制细胞迁移并诱导凋亡。以 50 mg·L^{-1} NAR 培养 HeLa 细胞后，p－JNK/JNK 增加、Bcl－2 表达量减少，而 NAC 可降低 NAR 对 p－JNK/JNK 的促进作用以及对 Bcl－2 的抑制作用，加入 SP600125 后，细胞凋亡途径被逆转，表明 NAR 可通过促进 ROS 生成，诱导下游 JNK 磷酸化，调控 Bcl2 家族蛋白的表达，激活 ROS/JNK/Bcl－2 信号通路，从而诱导细胞凋亡[74]。

木犀草素（luteotin，LU）是存在于白毛夏枯草、金银花等植物中的一类天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗癌、抗氧化等多重功效[75]。近年来，越来越多的研究证实，LU 可通过多种机制发挥抗宫颈癌作用。王玉娜等[76]探讨 LU 对宫颈鳞癌 Siha 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT 的影响，结果发现，与空白对照组相比，LU 处理组及 5－氟尿嘧啶组细胞增殖、迁移、侵袭能力均降低，E－cadherin 蛋白表达增加，p－p38 MAPK/p38 MAPK、N－钙黏蛋白（N－cadherin）、波形蛋白（Vinmentin）表达下降，提示 LU 可通过逆转 EMT 抑制宫颈鳞癌 Siha 细胞的迁移、侵袭；经 SB203580 干预后，LU 对宫颈鳞癌 Siha 细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用增强，且相关蛋白表达水平的改变被逆转，表明 LU 抑制宫颈鳞癌 Siha 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT 的作用机制是通过抑制 p38 MAPK 通路实现的。

黄芩素（baicalein，BE）为来源于黄芩中的一种天然黄酮类化合物，具有抑制细菌繁殖、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、护胃保肝、抗心衰、抗糖等多种药理作用[77]。研究发现，其抗癌作用机制与抑制血管新生、癌细胞增殖及 EMT，促进细胞凋亡和清除自由基密切相关[78]。Luo[79]探究黄芩素对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作用，结果显示，黄芩素干预可显著提高 HeLa 细胞凋亡率，下调 *ERK1/2* 和 *p38* mRNA 水平，抑制 p－ERK1/2、p38 蛋白表达水平，上调 *JNK* mRNA 水平，促进 JNK 蛋白表达，提示黄芩素可能通过调控 ERK/p38 MAPK 信号通路相关因子，促进细胞凋亡，从而抑制宫颈癌的发生与发展。

4.3　皂苷类　人参皂苷（ginsenoside，Gs）是从人参属中提取的一类皂苷类化合物，为人参中含量最丰富的活性成分，具有抗氧化、抑制转移和侵袭、抗肿瘤细胞增殖、抑制血管生成等多种生物活性[80]。人参皂苷 CK（ginsenoside compound CK，GCK）是人参皂苷经人肠道代谢后产生的活性物质，其在抗感染、抑制肿瘤细胞增殖、延缓衰老、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、调节神经等方面效果良好，且生物利用度高于常见的人参皂苷[81－82]。殷琪[83]应用不同浓度的 GCK 处理宫颈癌 HeLa 细胞后发现，细胞活力及数量均下降，细胞形态呈现空泡状，说明 GCK 可抑制细胞增殖能力，改变细胞形态。同时，细胞实验发现，GCK 呈浓度依赖性增加 G0/G1 期细胞比例，下调细胞周期相关蛋白 Cyclin D1、细胞周期蛋白 A2（Cyclin A2）及细胞周期蛋白依赖性激酶 2（cyclin－dependent kinase 2，CDK2）、细胞周期蛋白依赖性激酶 6（cyclin－dependent kinase 6，CDK6）、细胞侵袭相关标志分子 MMP－2/9、上皮间质转化标志物 Vimentin 及 Ras、p－ERK、p－MEK 蛋白表达，上调抗癌基因 p16 及 E－cadherin 表达，提示 GCK 可能通过抑制 Ras/MEK/ERK 信号通路、阻滞细胞周期，从而抑制癌细胞的侵袭、迁移及 EMT。Li 等[84]研究发现，GCK 联合顺铂可抑制细胞迁移与增殖，促进 E－cadherin、p－JNK、p－p38 蛋白表达，抑制 MMP－2/9、Vimentin、N－cadherin、Ras、p－MEK 及 p－ERK 蛋白表达，说明其抑制细胞迁移与 EMT 的作用与抑制 Ras/MEK/ERK 信号通路密切相关。

珠子参总皂苷（total saponins of panax japonicus，TSPJ）是源自珠子参中的一类皂苷类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护肝脏和心脑等作用[85]。庞夏云等[86]研究 TSPJ 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡、自噬的影响，结果发现，TSPJ 可显著抑

制宫颈癌 HeLa 细胞活力，增加 S 期细胞比例，并促使 HeLa 细胞核浓缩、染色质积聚。经 TSPJ 处理的 HeLa 细胞中，促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase－3、cleaved Caspase－9 表达显著增加，抗凋亡蛋白 Bcl－2 表达显著降低；p－p38/p38、p－JNK/JNK 明显上升；自噬相关蛋白 Beclin1 表达下降，提示其抗宫颈癌作用机制可能与激活 JNK 及 p38 MAPK 信号通路密切相关，从而促进 HeLa 细胞凋亡，抑制细胞增殖与自噬。

金龙胆草皂苷（conyza blinii saponin，CBS）是存在于金龙胆草中的三萜皂苷类物质，具有抗溃疡、抗癌、抑菌、抗炎止咳等功效[87]。研究表明，TGF－β 在细胞中发挥凋亡诱导作用，同时可促进肿瘤生长，加快侵袭和转移[88]。CBS 作用于宫颈癌 HeLa 细胞后，不仅呈剂量依赖性下调 TGF－β、p－ERK、p－JNK、p－p38 MAPK 表达，还可上调 ROS 水平，诱导 DNA 损伤，从而促进癌细胞死亡；同时，小鼠血清中白细胞介素－2 水平升高，促炎细胞因子 TNF－α 及白细胞介素－1β 水平降低，这些作用与 CBS 诱导 HeLa 细胞凋亡、促进氧化、抑制炎症反应及调控 TGF－β/MAPK 信号通路密切相关[89]。

黄芪甲苷（astragaloside Ⅳ，AS－Ⅳ）又称黄芪皂苷Ⅳ，是一种三萜皂苷类化合物，为黄芪发挥药效的重要活性成分，具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节[90]、抗氧化、抗应激[91]、保护心肺、改善肿瘤微环境[92]等多种作用。研究表明，N－cadherin 蛋白为细胞间黏附分子，在肿瘤细胞中，其表达增加可促进 EMT[93]。Zhang 等[92]研究发现，AS－Ⅳ可显著抑制宫颈癌 Siha 细胞的增殖、迁移及侵袭能力，且其作用机制与下调 TGF－β、N－cadherin、Vimentin 以及上调 E－cadherin 蛋白表达密切相关；同时，经 AS－Ⅳ 处理的 Siha 细胞中，p－p38 MAPK 及磷酸化 PI3K、AKT、mTOR 表达呈剂量依赖性降低，而经 AS－Ⅳ、SB203580 及 PI3K 抑制剂 LY294002 联合干预后，AS－Ⅳ对宫颈癌 Siha 细胞中 E－cadherin 蛋白的促进作用被削弱，提示 AS－Ⅳ抑制 EMT 的机制可能与抑制 p38 MAPK 及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关。

4.4　萜类　灵芝酸（ganoderic，Ga）是存在于灵芝中的一类三萜类化合物，具有抗炎、抗氧化、抑制肿瘤细胞生长、提高免疫力的药理作用[94－95]。灵芝酸 A（ganoderic acid A，GaA）是三萜类化合物中的主要活性成分[96]，其作用机制与激活 AP－1 蛋白及抑制 NF－κB 活化相关[95]。研究表明，活化的 JNK 定位于线粒体，可抑制抗凋亡蛋白 Bcl－2 表达并上调促凋亡蛋白 Bax 表达。过表达的 Bax 可诱导线粒体膜通透性改变，释放凋亡相关因子，降低细胞生长速度[97]。王梦晨[98]为探究 GaAD19 抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖的分子机制，发现 GaAD19 可呈浓度依赖性诱导 HeLa 细胞周期阻滞于 G1 期，下调细胞周期正向调控相关蛋白 CDK 家族、细胞周期蛋白 E1（Cyclin E1）、泛素结合酶 E2C（ubiquitin－conjugating enzyme E2C，UBE2C）、Bcl－2，以及 JNK 上游基因丝裂原活化蛋白激酶 4（mitogen－activated protein kinase 4，MAP2K4）、丝裂原活化蛋白激酶 7（mitogen－activated protein kinase 7，MAP2K7）的表达，上调 Bax 表达。同时，通过构建 U14 裸鼠宫颈癌移植瘤模型进行验证，结果显示，给予 GaAD19 可降低瘤体质量及体积，降低 p－JNK/JNK，加入 JNK 激活剂后，可减弱 GaAD19 的抑瘤效果，p－JNK/JNK 比值增大，证实 GaAD19 可能通过抑制 JNK 信号通路，降低细胞增殖能力、阻滞细胞周期、诱导线粒体途径细胞凋亡，从而发挥抗宫颈癌作用。

蔓荆呋喃（rotundifuran，RTF）是来源于三叶蔓荆及单叶蔓荆中的一类二萜类化合物，已被证实具有良好的抗炎和抗肿瘤作用，有望成为治疗癌症的候选药物[99]。Gong 等[100]通过实验发现，RTF 对宫颈癌细胞系（HeLa 及 Siha 细胞）均表现为增殖活力降低、细胞核凝聚及 G2/M 期周期停滞；同时，RTF 处理的宫颈癌细胞系中 ROS、促凋亡蛋白（Bax、Bim）、cleaved Caspase－3、cleaved Caspase－8、cleaved Caspase－9、p－JNK 表达水平增加，MMP、抗凋亡蛋白（Bcl－2、Bcl－xl）、p－ERK 表达水平下降，提示 RTF 能够抑制宫颈癌 HeLa 和 Siha 细胞增殖，诱导线粒体依赖性细胞凋亡，其机制可能与 ROS 调控 MAPK 信号通路诱导细胞凋亡相关。

斑蝥素（cantharidin，CTD）为芜菁科虫类斑蝥分泌的一种倍半萜类化合物，对多种肿瘤具有良好的抑制作用。有研究表明，其抗癌作用机制与阻滞细胞周期、诱导凋亡、促进癌细胞 DNA 损伤、抑制自噬等过程密切相关[101]。虞如芬等[102]探讨 CTD 对宫颈癌 HeLa 细胞作用机制，结果发现，CTD 干预的各组 HeLa 细胞均可下调 p－p38/p38、p－MAPKAPK 及磷酸化热休克蛋白 27（phosphorylated heat shock protein 27，p－HSP27）表达，并可呈浓度依赖性抑制宫颈癌 HeLa 细胞迁移和侵袭能力，诱导细胞凋亡，其作用机制可能与抑制 p38 MAPK 信号通路有关。

蓝萼乙素（glaucocalyxin B，GLB）为从中药蓝萼香茶菜中提取的一种二萜类化合物，具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化等作用[103]。刘莹莹[104]探讨 GLB

对宫颈癌 HeLa 及 Siha 细胞凋亡相关蛋白表达及 JNK 和 p38 MAPK 信号通路的影响，发现 GLB 不仅能降低细胞增殖活性、阻滞细胞周期于 G2/M 期、下调 Bcl－2 表达、诱导细胞凋亡，还可上调 Bax、脂肪酸合成酶配体（fatty acid synthase ligand，FasL）、脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，Fas）表达。而经 SB203580 或 SP600125 处理可上调 Bcl－2 表达，降低 p－JNK、p－p38、Bax 表达，表明 GLB 诱导 HeLa 和 Siha 细胞凋亡的机制可能与激活 JNK 和 p38 MAPK 信号通路相关。

4.5　多糖类　茯苓多糖（pachymaran，PAC）提取自中药茯苓，具有调节免疫、抗氧化、抗病毒、保肝等生物活性[105]，同时还具有抑制肿瘤细胞增殖及 DNA 合成、诱导细胞凋亡的作用[106]。唐恩红[107]以不同浓度的 PAC 干预宫颈癌 HeLa 细胞，结果显示，当浓度大于 30 $g \cdot L^{-1}$ 时，PAC 处理的各组 HeLa 细胞增殖及迁移能力均降低，呈浓度及时间依赖性，且 G2/M 期细胞比例显著增加；同时，促凋亡蛋白 Bax、cleaved Caspase－3、cleaved Caspase－9 表达显著上调，抗凋亡蛋白 Bcl－2、MMP－9、血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA）、p－ERK1/2 表达显著下调，且均呈浓度依赖性，提示 PAC 可能通过抑制 ERK1/2 磷酸化，抑制 HeLa 细胞增殖及迁移，诱导细胞凋亡。

4.6　其他　龙胆苦苷（gentiopicroside，GPS）为龙胆科植物的主要活性成分，是环烯醚萜苷类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、保肝镇痛等药理作用[108]。前期研究表明，线粒体凋亡途径中，细胞色素 C 从线粒体释放入细胞质，进而激活 cleaved Caspase－3、cleaved Caspase－9[109]。Hu 等[110]探讨 GPS 对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡相关蛋白表达及 MAPK 信号通路的影响，发现 GPS 可阻滞 HeLa 细胞周期于 G2/M 期，下调周期蛋白依赖性激酶 1（cyclin dependent kinase 1，CDK1）和细胞周期蛋白 B1（Cyclin B1），上调 p53 和 p21 蛋白表达水平；增加细胞质中 cleaved Caspase－3、cleaved Caspase－9、细胞色素 C 表达，诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡，同时还可下调 cleaved Caspase－8 表达水平，表明龙胆苦苷可通过线粒体凋亡途径诱导 HeLa 细胞凋亡。此外，GPS 干预后，p－ERK1/2、p－p38 表达被抑制，而 p－JNK 表达则升高，提示 GPS 的抗肿瘤作用机制与调控 MAPK 信号通路（促进 JNK，抑制 ERK 及 p38 MAPK）有关。

蟾蜍灵（Bufalin）为中药蟾酥的主要成分之一，具有抗肿瘤、强心、麻醉等生物学作用[111]。其抗癌作用机制与阻滞细胞周期、促进肿瘤细胞死亡（包括凋亡、自噬、衰老及坏死）、抑制新生血管生成密切相关[112]。孔翠翠[113]研究 Bufalin 对宫颈癌 HeLa 和 C33A 细胞活力及自噬的影响，结果发现，Bufalin 可显著抑制宫颈癌细胞增殖，促进凋亡，诱导细胞自噬体形成。经自噬抑制剂氯喹干预后，再加入 Bufalin，宫颈癌 HeLa 及 C33A 细胞存活率升高。同时，经 Bufalin 处理后的 HeLa 及 C33A 细胞中，自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3－Ⅱ（microtubule－associated protein 1 light chain 3－Ⅱ，LC3－Ⅱ）、ROS 水平、p－JNK 表达均显著上调，而经 NAC 及 SP600125 干预后，LC3－Ⅱ表达水平降低，提示 Bufalin 可能通过促进 ROS 产生以及激活 JNK 信号通路，发挥诱导凋亡及自噬的作用。

5　结语与展望

本文通过总结中药单体调控 MAPK 信号通路治疗宫颈癌的研究进展，发现中药单体主要通过 3 条信号通路影响肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭能力及细胞周期，从而阻断病变发生。此外，中药的抗肿瘤作用与抑制肿瘤新生血管生成、EMT 及提高机体免疫力均密切相关，体现了中医药治疗既病防变、整体协调、简便廉验的优势。随着分子生物学、基因组学、蛋白质组学等技术的进步，关于中药单体调控 MAPK 信号通路治疗宫颈癌的研究颇多，但多集中于体外细胞实验，缺少临床试验的验证，且相关研究停留于分子水平，缺乏对具体靶点的研究。此外，部分抗癌单体（如酚酸类、醌类等）及中药制剂和复方通过调控 MAPK 通路抑制宫颈癌的相关研究较少。虽然中药单体抗宫颈癌机制与多种信号通路相互关联，但对单一成分调控多条信号通路的研究不够全面。因此，后续应深入研究中药单体与多种信号通路间的内在联系，补充临床试验数据，筛选调控宫颈癌的关键基因与蛋白，挖掘潜在治疗靶点，为中医药防治宫颈癌提供理论依据。

参考文献：

[1]李纪宾，邹小农. 全球癌症流行现状及环境致癌因素解析[J]. 环境卫生学杂志，2023，13(11)：795－803.
[2]陆宇萍，陈守真，徐泠琳，等. 妇科普查中宫颈疾病患病情况分析[J]. 现代妇产科进展，2010，19(3)：210－211，213.
[3]周琦，吴小华，刘继红，等. 宫颈癌诊断与治疗指南（第四版）[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2018，34(6)：613－622.
[4]刘艺，郭金兴. 冬凌草甲素抑制人宫颈癌 HeLa 细胞生存、迁移、侵袭的活性研究[J]. 世界科学技术－中医药

现代化,2020,22(9):3129 - 3135.
[5]王秀青,夏敏,陈蓉,等. 中医药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究进展[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2022,24(7):2557 - 2561.
[6]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.
[7]蒋雪梅,李华,顿耀艳. 宫颈癌的研究新进展[J]. 现代医药卫生,2015,31(21):3251 - 3253.
[8]Chen S,Wu J L,Zhong S,et al. iASPP mediates p53 selectivity through a modular mechanism fine - tuning DNA recognition[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(35):17470 - 17479.
[9]丁璐. HPV 致宫颈癌机制研究进展[J]. 同济大学学报(医学版),2020,41(3):388 - 393.
[10]薄云,刘嘉,周敏. 芬太尼通过 PI3K/Akt 信号通路调控宫颈癌细胞增殖迁移[J]. 现代妇产科进展,2022,31(2):91 - 95.
[11]单玮,张涛,张铁军,等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(1):89 - 93.
[12]毕蕙,李明珠,赵超,等. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(4):443 - 445.
[13]吴毅鸿,贾金平,徐国利. 宫颈液基细胞学联合 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用价值研究[J]. 安徽预防医学杂志,2017,23(2):139 - 141.
[14]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.
[15]唐玉秋,马一荻. 中医辨证治疗宫颈 HPV 感染研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(4):476 - 480.
[16]姜家康,任立瑾,迟文成. 宫颈癌“癌毒”的发病、致病特点及其治疗的探讨[J]. 中医临床研究,2014,6(15):134 - 136.
[17]郑旭阳,舒臻辉,李怡,等. 中医药调控氧化应激相关信号通路防治支气管哮喘研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(18):260 - 269.
[18]冷来福,黄金秀,陈志华,等. MAPK 信号通路对动物肠道紧密连接的调控研究进展[J]. 中国畜牧杂志,2024,60(11):62 - 68.
[19]冯巧惠,李琼,贺延苓,等. 紫杉醇对卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌的抗癌功效及生物分子机制研究进展[J]. 药物生物技术,2020,27(3):278 - 280.
[20]刘君,薛晓鸥,李艳华,等. ERK 信号通路与宫颈癌研究进展[J]. 中国妇幼保健,2020,35(1):175 - 178.
[21]Potocnjak I,Gobin I,Domitrovic R. Carvacrol induces cytotoxicity in human cervical cancer cells but causes cisplatin resistance:Involvement of MEK - ERK activation[J]. Phytother Res,2018,32(6):1090 - 1097.
[22]Ji R C. Lymphatic endothelial cells,tumor lymphangiogenesis and metastasis:New insights into intratumoral and peritumoral lymphatics[J]. Cancer Metastasis Rev,2006,25(4):677 - 694.
[23]Chen X,Lin L P,Wu Q L,et al. Tumor necrosis factor - α promotes the tumorigenesis,lymphangiogenesis,and lymphatic metastasis in cervical cancer via activating VEGFC - mediated AKT and ERK pathways[J]. Mediat Inflamm,2023,2023(1):5679966.
[24]Weng K,LI L,ZHOU H. Transcription factor ZNF488 accelerates cervical cancer progression through regulating the MEK/ERK signaling pathway[J]. Histolo Histopathology,2023,38(12):1381 - 1390.
[25]刘东伯,杨丽,周洋媚,等. HMGB1、Notch1、PCNA 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(9):793 - 797.
[26]Wang C M,Wang Y Y,Liu C R,et al. Kinetochore - associated protein 1 promotes the invasion and tumorigenicity of cervical cancer cells via matrix metalloproteinase - 2 and matrix metalloproteinase - 9[J]. Bioengineered,2022,13(4):9495 - 9507.
[27]刘玉东,甄娟,韩晓丽,等. MTA2、HIF - 1α 和 E - cadherin 在喉鳞状细胞癌组织及转染 MTA2siRNA 喉癌细胞中的表达观察[J]. 山东医药,2020,60(6):40 - 44.
[28]赵晨阳,彭丽秀,邓赫男,等. JAM - A 通过调控 FAK/ERK 信号通路对宫颈癌细胞进展的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(9):1760 - 1766.
[29]李函阳. TC2N 通过调控 MAPK/ERK 通路在宫颈癌增殖、凋亡中的作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2023.
[30]Zhang Q W,Song J Y,Cao L J,et al. RNF113A targeted by miR - 197 promotes proliferation and inhibits autophagy via CXCR4/CXCL12/AKT/ERK/Beclin1 axis in cervical cancer[J]. Exp Cell Res,2023,428(1):113632.
[31]田巧先. ERK1/2 信号通路关键因子在 HPV16 阳性宫颈癌中表达的机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2020.
[32]Li N,Ji G X,Yang Z Y. EFEMP2 increases the invasion ability of cervical cancer cells by promoting EMT via the Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. Neoplasma,2022,69(5):1185 - 1197.
[33]Marimuthu S,Rauth S,Ganguly K,et al. Mucins reprogram stemness,metabolism and promote chemoresistance during cancer progression[J]. Cancer Metastasis Rev,2021,40(2):575 - 588.
[34]Mehla K,Singh P K. MUC1:a novel metabolic master regulator[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer,2014,1845(2):126 - 135.
[35]Zhao A Q,Pan Y Z,Gao Y Y,et al. MUC1 promotes cervical squamous cell carcinoma through ERK phosphorylation -

mediated regulation of ITGA2/ITGA3[J]. BMC Cancer, 2024,24(1):559.
[36]李世城,刘曾旭,王向东,等. p38MAPK 激活与神经病理性疼痛关系的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(6):458-460.
[37]Cuadrado A,Nebreda A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling[J]. Biochem J,2010,429(3):403-417.
[38]Bi C L,ZHANG X,Chen Y Y,et al. MAGT1 is required for HeLa cell proliferation through regulating p21 expression,S-phase progress,and ERK/p38 MAPK MYC axis[J]. Cell Cycle,2021,20(21):2233-2247.
[39]Cheng M J,Cao Y G. TMPYP4 exerted antitumor effects in human cervical cancer cells through activation of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Biol Res,2017,50(1):24.
[40]Lee C H,Ying T H,Chiou H L,et al. Alpha-mangostin induces apoptosis through activation of reactive oxygen species and ASK1/p38 signaling pathway in cervical cancer cells[J]. Oncotarget,2017,8(29):47425-47439.
[41]王小萍,刘海霞,郑晓霞. GADD45A 靶向抑制 p38 MAPK 通路逆转宫颈癌细胞获得性耐药的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2021,26(6):499-505.
[42]Feng M J,Wang Y D,Chen K L,et al. IL-17A promotes the migration and invasiveness of cervical cancer cells by coordinately activating MMPs expression via the p38/NF-κB signal pathway[J]. PLoS One,2014,9(9):e108502.
[43]石亚楠. 二陈汤通过 JNK 信号通路干预非小细胞肺癌多药耐药的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
[44]尹谢添. 基于荟萃分析和网络药理学探讨夏枯草通过 JNK/P38MAPK 信号通路调节细胞凋亡治疗自身免疫性甲状腺炎机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2022.
[45]洪梓德,莫志贤. 中药抗肿瘤机制中的 11 种信号通路[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):205-218.
[46]Frensemeier K,Holzer A,Hoppe-seyler K,et al. Dickkopf-1 expression is repressed by oncogenic human papillomaviruses (HPVs) and regulates the Cisplatin sensitivity of HPV-positive cancer cells in a JNK-dependent manner[J]. Int J Cancer,2022,151(12):2215-2228.
[47]Zhang W J,Wang C,Hu X M,et al. Inhibition of LDHA suppresses cell proliferation and increases mitochondrial apoptosis via the JNK signaling pathway in cervical cancer cells[J]. Oncol Rep,2022,47(4):77.
[48]Cui Q,Tashiro S I,Onodera S,et al. Oridonin induced autophagy in human cervical carcinoma HeLa cells through Ras,JNK,and P38 regulation[J]. J Pharmacol Sci,2007,105(4):317-325.
[49]Tolkovsky A M. Mitophagy[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res,2009,1793(9):1508-1515.
[50]Chen L,Liu L P,Li Y H,et al. Melatonin increases human cervical cancer HeLa cells apoptosis induced by cisplatin via inhibition of JNK/Parkin/mitophagy axis[J]. Vitro Cell Dev Biol Anim,2018,54(1):1-10.
[51]王斐斐,李炜,贺礼琴,等. 氧化苦参碱通过下调 miR-155-5p 对胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭作用[J]. 现代药物与临床,2023,38(7):1567-1574.
[52]曹建,魏润杰,邓茹芸,等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望[J]. 中草药,2019,50(3):753-760.
[53]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.
[54]Zhou P,Li X P,Jiang R,et al. Evodiamine inhibits migration and invasion by Sirt1-mediated post-translational modulations in colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs,2019,30(6):611-617.
[55]徐智,刘春燕,温娟,等. 吴茱萸碱对缺氧微环境下胆囊癌细胞增殖及 HIF-1α、VEGF 表达的影响[J]. 中国医药导报,2020,17(17):30-33.
[56]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.
[57]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.
[58]He M Y,Hu J,Fang T T,et al. Protein convertase subtilisin/Kexin type 9 inhibits hepatocellular carcinoma growth by interacting with GSTP1 and suppressing the JNK signaling pathway[J]. Cancer Biol & Med,2020,19:90-103.
[59]Townsend D M. S-glutathionylation:indicator of cell stress and regulator of the unfolded protein response[J]. Mol Interv,2007,7(6):313-324.
[60]张莹,张起辉,吴立军,等. 吴茱萸碱诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡过程中非 caspase 调控因素[J]. 中国药理学通报,2004,20(1):61-64.
[61]卢丹,张宏方,王媛媛. 千金藤素抗肿瘤与抗病毒药理作用的研究进展[J]. 广西医学,2023,45(4):465-468.
[62]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.
[63]张蕴菁. 中药单体防己诺林碱抗食管鳞癌的效果与机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2021.
[64]王晓慧,阮杰,罗苏亚. 高表达 p27 基因对子宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响研究[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2018,17(5):91-92,95.
[65]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.
[66]毕瑜婷,花东明,林佳成,等. 淫羊藿苷通过 Akt/GSK3β/CDK 通路抑制 CLC5 肝癌细胞增殖[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):96 – 102.
[67]贾方,王秋月,李雪,等. 淫羊藿苷抗肿瘤的免疫调节作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(9):195 – 198.
[68]赵艳红,贾晓斌,陈彦,等. 淫羊藿黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国药学杂志,2008,43(3):188 – 191.
[69]孙亚赛. 淫羊藿中淫羊藿次苷Ⅱ的抗宫颈癌活性及其机理研究[D]. 合肥:合肥工业大学,2020.
[70]齐冰丽,黄平,颜瑞雪,等. 柚皮素通过 PI3K/AKT/NF – κB 通路抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭、诱导凋亡作用的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(11):1234 – 1241.
[71]杜佳秋,高嵩,田婧依,等. 柚皮中的有效成分对人子宫颈癌 Hela 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(12):1393 – 1396.
[72]Liu H L,Lai W Q,Liu X H,et al. Exposure to copper oxide nanoparticles triggers oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) – stress induced toxicology and apoptosis in male rat liver and BRL – 3A cell[J]. J Hazard Mater,2021,401:123349.
[73]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.
[74]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.
[75]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.
[76]王玉娜,赵新然,赵娜,等. 木犀草素阻断 p38MAPK 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.
[77]朱亚南,杨七妹,张硕,等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J]. 时珍国医国药,2020,31(4):921 – 925.
[78]董家潇,金永生,曹莺. 黄芩素抗肿瘤作用及其机制研究新进展[J]. 药学实践杂志,2021,39(1):9 – 12,43.
[79]Luo Y. Anti – cancer effects of baicalein on cervical carcinoma cells through down – regulation of the ERK/p38/MAPK pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2021,35(3):859.
[80]张晟郡,张学武,朴英实. 人参皂苷对癌前病变药理作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(11):1283 – 1286.
[81]孙海明,王晶,王金龙. 3 种转化人参皂苷 CK 菌群的结构与多样性[J]. 北华大学学报(自然科学版),2021,22(4):467 – 471.
[82]陈胤臣,任晗归,席志超,等. 人参皂苷 CK 的生物制备及抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化,2023,25(7):2586 – 2595.
[83]殷琪. 人参皂苷 CK 对人宫颈癌 Hela 细胞的抑制作用及机理研究[D]. 合肥:合肥工业大学,2022.
[84]Li X L,Yin Q,Wang W,et al. Effect of ginsenoside CK combined with cisplatin on the proliferation and migration of human cervical cancer HeLa cells via Ras/ERK/MAPK pathway[J]. J Funct Foods,2023,102:105438.
[85]石孟琼,张继红,周刚,等. 基于 ERK/NF – κB/COX – 2 信号通路研究珠子参总皂苷改善对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤的作用机制[J]. 中国中药杂志,2024,49(10):2585 – 2596.
[86]庞夏云,周瑞,宋若彤,等. 珠子参总皂苷对人宫颈癌细胞系 HeLa 增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 中国中药杂志,2024,49(14):3848 – 3856.
[87]孙蓉,高静雷,刘姗. 金龙胆草研究进展[J]. 中草药,2018,49(19):4710 – 4716.
[88]Akhurst R J,Derynck R. TGF – β signaling in cancer – a double – edged sword[J]. Trends Cell Biol,2001,11(11):S44 – S51.
[89]Peng L,HU C X,Zhang C Z,et al. Anti – cancer activity of Conyza blinii saponin against cervical carcinoma through MAPK/TGF – β/Nrf2 signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol,2020,251:112503.
[90]孟丹丹,李宗新,贾瑞雪,等. 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中草药,2023,54(3):1002 – 1009.
[91]侯梦珠,李春玉,赵冬梅,等. 黄芪甲苷抗纤维化的研究进展[J]. 广东化工,2023,50(14):88 – 90.
[92]Zhang L,Zhou J,Qin X K,et al. Astragaloside Ⅳ inhibits the invasion and metastasis of SiHa cervical cancer cells via the TGF – β1 – mediated PI3K and MAPK pathways[J]. Oncol Rep,2019:2975 – 2986.
[93]Zheng Q M,Chen X Y,Bao Q F,et al. ILK enhances migration and invasion abilities of human endometrial stromal cells by facilitating the epithelial – mesenchymal transition[J]. Gynecol Endocrinol,2018,34(12):1091 – 1096.
[94]张瑞婷,周涛,宋潇潇,等. 灵芝活性成分及其药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学,2018(3):18 – 19,22.
[95]李华明. 灵芝酸 A 对人宫颈癌 HeLa 细胞的抑制活性及其机理[D]. 合肥:合肥工业大学,2020.
[96]Meng L,Zhou R Y,Lin J L,et al. Transcriptome and metabolome analyses reveal transcription factors regulating ganoderic acid biosynthesis in Ganoderma lucidum development[J]. Front Microbiol,2022,13:956421.
[97]吕书博,张展,赵德华,等. JNK/MAPK 信号通路介导甲

基丙二酸血症脑损伤的机制研究[J]. 东南大学学报(医学版),2019,38(5):837 - 842.
[98]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.
[99]Kang M J,Moon D O,Park J Y,et al. Rotundifuran induces ferroptotic cell death and mitochondria permeability transition in lung cancer cells[J]. Biomedicines,2024,12(3):576.
[100]GONG G,SHEN Y L,LAN H Y,et al. The Cyr61 is a potential target for rotundifuran, a natural labdane - type diterpene from Vitex trifolia L. ,to trigger apoptosis of cervical cancer cells[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6677687.
[101]王燕,蒋汝荷,余玥,等. 斑蝥素及其衍生物的抗癌作用机制研究进展[J]. 复旦学报(医学版),2024,51(4):620 - 631.
[102]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.
[103]于宇,李晓宁. 蓝萼乙素通过 NF - κB 信号通路调控舌鳞状细胞癌细胞的增殖与凋亡[J]. 中国药师,2020,23(9):1686 - 1690.
[104]刘莹莹. 蓝萼乙素通过 JNK 和 p38 MAPK 通路诱导人宫颈癌细胞凋亡和细胞周期阻滞[D]. 新乡:新乡医学院,2019.
[105]程玥,丁泽贤,张越,等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(18):4332 - 4340.
[106]闫霜,王雅莉. 茯苓多糖影响卵巢癌细胞耐药性的机制[J]. 西北药学杂志,2022,37(3):94 - 100.
[107]唐恩红. 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[D]. 锦州:锦州医科大学,2019.
[108]冯苗苗,李梦含,党琳洁,等. 龙胆中龙胆苦苷的提取工艺及药理活性研究进展[J]. 山东化工,2023,52(8):104 - 107.
[109]Kaufmann S H,Hengartner M O. Programmed cell death:alive and well in the new millennium[J]. Trends Cell Biol,2001,11(12):526 - 534.
[110]Hu Z Q,Wang H,Fu Y,et al. Gentiopicroside inhibits cell growth and migration on cervical cancer via the reciprocal MAPK/Akt signaling pathways[J]. Nutr Cancer,2021,73(8):1459 - 1470.
[111]孔翠翠,李艳兰,宫鹏超,等. 蟾蜍灵诱导人宫颈癌 C33A 细胞自噬作用的机理研究[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(24):4350 - 4354.
[112]郝鹏宇. 蟾蜍灵对甲状腺乳头状癌 BCPAP 细胞自噬作用的影响[D]. 承德:承德医学院,2023.
[113]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.

收稿日期:2026 - 01 - 20
编辑:吴楠

(上接第 1466 页)

[50]Tao J H,Duan J A,Jiang S,et al. Polysaccharides from Chrysanthemum morifolium Ramat ameliorate colitis rats by modulating the intestinal microbiota community[J]. Oncotarget,2017,8(46):80790 - 80803.
[51]Shi Y Q,Fukai T,Sakagami H,et al. Cytotoxic and DNA damage - inducing activities of low molecular weight phenols from rhubarb[J]. Anticancer Research,2001,21(4A):2847 - 2853.
[52]Zeng Y Q,Dai Z H,Lu F H,et al. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease[J]. Oncotarget,2016,7(14):17468 - 17478.
[53]Gostimirovic M,Rajkovic J,Bukarica A,et al. Resveratrol and gut microbiota synergy:preventive and therapeutic effects[J]. Int J Mol Sci,2023,24(24):17573.
[54]Inchingolo A D,Malcangi G,Inchingolo A M,et al. Benefits and implications of resveratrol supplementation on microbiota modulations:a systematic review of the literature[J]. Int J Mol Sci,2022,23(7):4027.
[55]王蕤婷,李璐,宫海凤,等. 白藜芦醇对 5/6 肾切除大鼠肌肉萎缩的保护作用及相关机制[J]. 南通大学学报(医学版),2023,43(4):301 - 305.
[56]Wiese M,Bashmakov Y,Chalyk N,et al. Prebiotic effect of lycopene and dark chocolate on gut microbiome with systemic changes in liver metabolism,skeletal muscles and skin in moderately obese persons[J]. BioMed Res Int,2019,2019:4625279.
[57]Yang Y F,Wang Y,Zhao L,et al. Chinese herbal medicines for treating ulcerative colitis via regulating gut microbiota - intestinal immunity axis[J]. Chin Herb Med,2023,15(2):181 - 200.

收稿日期:2026 - 01 - 16
编辑:吴楠