

中药抑制卵巢癌血管生成的作用机制研究进展

唐茂艳¹, 丁丹妮¹, 解娅娅¹, 申芳¹, 李佳², 刘芳媛², 韩凤娟^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学第一附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 卵巢癌是妇科三大癌症之一。卵巢癌早期症状隐匿,发现时多已进展至晚期,手术治疗联合化疗是目前的主要治疗手段,但5年生存率仍低于45%。血管生成是卵巢癌生长和转移的关键步骤。抑制卵巢癌血管生成已经成为抗肿瘤靶向治疗的新热点,具有不易耐药、特异性高、副作用小、抗癌谱广等诸多优点。现代研究证实,中药可通过抑制促血管生长因子的表达、上调抗血管生成因子的表达、抑制血管内皮细胞增殖及降低肿瘤微血管的密度、调节相关信号通路等作用机制抑制肿瘤血管新生,在卵巢癌的治疗方面具有独特优势。该文基于中药抑制卵巢癌血管生成以发挥抗卵巢癌作用方面做一综述,以期临床卵巢癌治疗策略的优化提供借鉴与参考。

[关键词] 卵巢癌; 血管生成; VEGF; 中药; 作用机制

Advances in mechanism of traditional Chinese medicine in inhibiting angiogenesis in ovarian cancer

TANG Mao-yan¹, DING Dan-ni¹, XIE Ya-ya¹, SHEN Fang¹, LI Jia², LIU Fang-yuan², HAN Feng-juan^{2*}

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

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

[Abstract] Ovarian cancer is one of the three major cancers in gynecology. Ovarian cancer has insidious symptoms in its early stages and mostly has progressed to advanced stages when detected. Surgical treatment combined with chemotherapy is currently the main treatment, but the 5-year survival rate is still less than 45%. Angiogenesis is a key step in the growth and metastasis of ovarian cancer. The inhibition of ovarian cancer angiogenesis has become a new hotspot in anti-tumor targeted therapy, which has many advantages such as less drug resistance, high specificity, few side effects, and broad anti-tumor spectrum. Modern research has confirmed that traditional Chinese medicine (TCM) can inhibit tumor angiogenesis by inhibiting the expression of pro-angiogenic factors, up-regulating the expression of anti-angiogenic factors, inhibiting the proliferation of vascular endothelial cells, reducing the density of tumor microvessels, and regulating related signaling pathways, with unique advantages in the treatment of ovarian cancer. This paper presented a review of the role of TCM in inhibiting ovarian cancer angiogenesis in order to provide references for the optimization of clinical ovarian cancer treatment strategies.

[Key words] ovarian cancer; angiogenesis; VEGF; traditional Chinese medicine; mechanism of action

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230712.704

卵巢癌病死率一直处于较高水平,早期症状轻微,加上缺乏精准的无创筛查手段,超过70%患者确诊时已进入晚期,5年生存率低于45%^[1-2]。目前,卵巢癌的治疗方案主要

是肿瘤细胞减灭术联合铂类药物化疗,多药耐药导致卵巢癌疗效不佳,复发和转移也是临床面临的巨大挑战^[3]。通过对相关文献检索、分析,发现血管生成在卵巢癌的进展过程中

[收稿日期] 2023-06-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274566,82074484)

[通信作者] *韩凤娟,教授,主任医师,博士生导师,主要从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, Tel: (0451) 82111401, E-mail: hanfengjuan2004@163.com

[作者简介] 唐茂艳,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, E-mail: 1691529449@qq.com

尤为重要,为肿瘤细胞供血供能,并促进其侵袭和远处转移^[4],是目前卵巢癌领域的研究热点。

20世纪70年代初,研究发现恶性肿瘤存在血管生成现象,内皮细胞从现有的血管网络中增殖和迁移是肿瘤血管生成的关键环节,受到多种因子调控,为肿瘤发生、复发和转移创造有利条件^[5]。中医药作为卵巢癌辅助治疗的主要方式,由于具有多靶点、多途径、疗效确切及低毒性等优势,在卵巢癌的治疗领域逐渐引起了人们的关注^[6]。卵巢癌在中医理论中归属于“癥瘕”“积聚”“肠覃”等范畴。中医学认为其病机是瘀滞和脏腑气血阴阳失调,因此,驱邪、扶正、解毒、活血、化痰等是卵巢癌的重要治疗原则^[7]。“肿瘤血管生成”属于中医学“络病”范畴^[8]。目前中药抑制卵巢癌血管生成的研究方兴未艾,抗卵巢癌血管生成的中药主要为补气药和活血化瘀药的中药单体、中药注射液及中药复方。基于此,本文对中药抑制卵巢癌血管生成的现代分子学机制进行整理归纳分析,以期为临床卵巢癌的治疗提供参考。

1 抑制促血管生长因子的表达

1.1 抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达

肿瘤血管的生成是肿瘤浸润性生长和远处转移的关键过程^[9]。VEGF是肿瘤血管生成过程中活性最强的促血管生长因子和转移调控因子,能增加血管通透性、促进内皮细胞增殖并具有强大的促血管生成作用^[10-11]。有实验研究显示 VEGF 在卵巢癌患者血清中表达量以及在卵巢癌组织中的阳性表达与其临床分期和是否有远处转移病灶密切相关^[12]。

在中药单体下调 VEGF 的表达方面,通过对荷卵巢癌株 SKOV3 的严重联合免疫缺陷(SCID)鼠腹腔移植模型中予人参皂苷 Rg₃(0.75 mg·mL⁻¹)灌胃 26 d,发现实验组的肿瘤总体积减少,无腹水形成和腹腔内播散,微血管密度(microvessel density, MVD), VEGF mRNA、蛋白水平也显著下降,结果表明人参皂苷 Rg₃ 可下调卵巢癌细胞 VEGF 蛋白及 mRNA 的表达,抑制卵巢癌血管生成从而阻止肿瘤生长和转移^[13]。有研究证实在耐顺铂人上皮性卵巢癌裸鼠移植瘤体内,雷公藤内酯醇(0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能通过下调 VEGF 的表达,抑制血管生成而发挥抗癌的作用,并且与顺铂(DDP)有一定的协同作用^[14]。另有研究建立上皮性卵巢癌耐药系 SKOV-3/DDP 细胞株裸鼠移植瘤并予鬼臼苦素(40 mg·kg⁻¹)治疗,发现其抑瘤率为 40.17%±9.13%,且对肝肾功能无明显毒性,瘤体组织内的磷酸化胰岛素样生长因子-1受体(p-IGF-1R)、MVD 显著降低,其机制可能是通过下调 VEGF 的表达发挥抑制肿瘤血管生成的作用^[15]。有实验发现 As₂O₃(1~4 μmol·L⁻¹)、青蒿琥酯(3 μmol·L⁻¹)可通过抑制 VEGF 的表达发挥抗卵巢癌血管生成的作用^[16-17]。Cx43 是最常见的缝隙连接蛋白,参与细胞稳态、通讯、增殖分化等过程,在健康受试者中高表达,有研究证实 Cx43 和 VEGF 对卵巢癌的发生发展至关重要,因此 Cx43 免疫活性可以作为临床怀疑

原发性卵巢恶性肿瘤患者的辅助检查。此研究还发现中药灵芝(10 μg·mL⁻¹)可通过下调 VEGF 的表达,上调下游 Cx43 的表达来发挥抗肿瘤作用^[18]。除了中药单体之外,多项研究也证实了中药复方制剂在下调 VEGF 方面的功效。艾迪注射液辅助治疗卵巢癌的总缓解率(88.89%)和不良反应总发生率(3.70%)均优于化疗组;参芪扶正注射液联合 TC 方案化疗治疗晚期卵巢癌均可有效降低 VEGF[治疗前(59.35±7.38) pg·mL⁻¹,治疗后(28.14±3.26) pg·mL⁻¹]、基质细胞衍生因子-1α(stromal cell-derived factor-1α, SDF-1α)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等多种促血管生成因子的表达。2种中药注射液均可抑制肿瘤血管生成和降低肿瘤标志物的表达水平、调节抗肿瘤免疫应答、降低毒副作用,疗效确切^[19-20]。韩佳彤^[21]在临床观察中将 62 例晚期卵巢癌患者,随机分为安罗替尼组和联合组,联合组在安罗替尼组的基础上加用扶正散结方治疗,其疾病控制率 86.67%,积液控制率为 85.71%,且能增效减毒、减少腹水的形成,提高患者免疫力和生活质量。最近的证据表明,予扶正散结方 0.4 mL(2 g·mL⁻¹)给荷瘤小鼠灌胃 2 周,发现其可改善小鼠的一般状态,控制腹水形成和肿瘤生长,作用机制可能是下调 VEGF 及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达,使肿瘤血管生成受阻,从而降低肿瘤细胞增殖,抑制卵巢癌细胞的侵袭与转移。因此抑制 VEGF 的表达,可阻遏肿瘤血管的生成。

1.2 降低 MMPs 活性

肿瘤细胞通过 MMPs 对细胞的基底膜与细胞外基质进行降解,可增强肿瘤细胞向周围组织侵袭转移的能力^[22]。MMP-2 和 MMP-9 均能上调 VEGF 的表达水平,并为肿瘤的血管生成和侵袭与转移创造有利的条件^[23]。一项荟萃分析揭示了肿瘤源性 MMP-2 参与卵巢癌的发生发展,并且其阳性表达与卵巢癌患者不良预后显著相关^[24]。MMP-9 是另一种促血管生成因子,能刺激细胞外储存的生长因子如 VEGF 的释放,也可通过降解 IV 型胶原和明胶底物等细胞外基质而促进肿瘤的迁移和血管生成的过程^[25-26]。

在中药复方的研究方面,方毅等^[27]建立上皮性卵巢癌模型,实验组予复方大七气汤高、中、低剂量(24、12、6 g·kg⁻¹·d⁻¹)及复红豆杉胶囊(18 g·kg⁻¹·d⁻¹)分别灌胃 14 d,模型对照组予生理盐水灌胃 14 d,实验发现中剂量组瘤体体积[(18.60±0.96) mm³]较模型对照组[(395.88±69.59) mm³]显著缩小,治疗组血清中糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)含量和卵巢癌组织中 PCNA、MMP-9、VEGF 的表达降低,抑制细胞增殖,减少细胞外基质的降解,阻遏内皮细胞的迁移,抑制肿瘤血管的生成,从而治疗卵巢癌。理冲汤是治疗妇科肿瘤的经典方,具有益气养阴和祛瘀消癥之功效,理冲汤药液(7.62 mL·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃 3 d,取眼眶静脉血制作含药血清,最终选取 25%的含药血清干预小鼠卵巢上皮癌 ID8 细胞和 HUVECs 细胞,结果表明其能抑制肿瘤细胞增殖,并诱导其凋亡,同时还可通过下调

VEGF、MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制肿瘤血管的形成;研究还发现理冲汤可以拮抗 Tregs 细胞的活性来调控肿瘤微环境的免疫抑制,从而发挥治疗卵巢癌的作用^[28]。对晚期卵巢癌患者采取康艾注射液联合铂类化疗方案治疗后,总效率为 77.14%,可显著提升疗效,增强免疫功能,降低血清 MMP-9、VEGF 的表达水平,从而抑制肿瘤血管的生成^[29]。综上所述复方大七气汤、理冲汤、康艾注射液通过下调 MMPs 的表达来抑制肿瘤血管的生成。

1.3 下调成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 表达 成纤维细胞生长因子包括酸性成纤维细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF),二者与肿瘤的恶性转化、促有丝分裂、血管生成和化疗耐药密切相关^[30]。其中 VEGF-A 和 FGF-2 均是最常见的血管生成因子,能刺激血管内皮细胞增殖、迁移、出芽和形成毛细血管样管道^[31]。有学者认为 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路能调控 FGF3 和 FGF10 的表达来促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[32]。

郭秀霞^[33]发现当卵巢癌发展到中晚期,应该谨慎单独使用作用迅猛的破气逐瘀药(莪术),与补气药的配伍应用能降低卵巢癌的转移和腹水的发生。黄芪-莪术 2:1 符合补气活血药相须的配伍理论,时晓霞等^[34]建立 HO-8910 卵巢癌原位癌裸鼠模型,实验中给予黄芪 ($4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),莪术 ($2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、黄芪-莪术配伍高、中、低剂量 ($12, 6, 3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 分别给裸鼠灌胃 14 d,实验结果发现瘤体组织中的 MMP-2、FGF-2、凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) mRNA 表达量低于模型组及阳性对照组 (DDP),研究还发现黄芪组,黄芪-莪术配伍组对 II 期 HO-8910 卵巢癌原位移植瘤质量具有抑制作用,其作用机制可能与下调移植瘤中 FGF-2、Bcl-2 基因表达相关,其中阳性对照组 (DDP) 抑瘤率为 43.07%,黄芪组抑瘤率 (64.23%) 最高,而莪术组抑瘤率 (28.47%) 不明显。原因可能是卵巢癌发展到 II 期,肿瘤负荷较大,正气虚损严重,因此黄芪组疗效最好,此期卵巢癌出现扩散与转移的现象,单独使用活血药物可能会加快肿瘤的进展,故莪术组抑瘤效果欠佳,这对合理运用补气活血药治疗不同时期的卵巢癌具有一定指导意义。乌贼墨多糖 (SIP) 是从曼氏无针乌贼墨中首次提取出的一种多糖,具有显著的抗肿瘤和增强免疫活性,宗爱珍^[35]在体内实验中将硫酸化乌贼墨多糖 (SIP-S) ($30, 20, 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 给 S180 荷瘤小鼠腹腔注射 10 d,其抑瘤率分别为 43.5%、39.7%、32.4%,还可提高胸腺指数,增强免疫力;体外实验研究发现 SIP-S ($500, 100, 20, 4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 具有抗血管生成的活性,可能与抑制管腔形成、下调 SKOV3 细胞和内皮细胞的 VEGF 和 bFGF 表达有关。

1.4 下调低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达 HIF 因子由 HIF- α 和 HIF- β 亚基组成,其中 α 亚基的表达是氧依赖型,而 β 亚基是组成型表达。在缺氧的肿瘤微环境中, HIF-1 α 和 HIF-2 α 激活后转位到细胞核,与

HIF- β 形成复合物,促进下游多个基因的表达,参与肿瘤干细胞的发育、自我更新、干性因子的表达、血管生成因子的诱导以及干细胞标志物 CD44 和 CD133 的上调^[36]。HIF-1 α 在卵巢良性肿瘤中低表达,在卵巢癌中的阳性表达逐渐升高,与疾病进展和病理分级呈正相关^[37]。HIF-1 α 表达上调,会使 VEGF mRNA 表达量增加,从而促进肿瘤血管生成^[38]。妇科专家庞泮池在“扶正祛邪”的原则指导下拟制的增免抑瘤颗粒剂用于恶性肿瘤的治疗,有关实验表明予增免抑瘤颗粒剂高、中、低剂量 ($24, 12, 6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 给荷瘤鼠灌胃 10 d,能抗肿瘤血管生成,可能与下调 HIF-1 α 、VEGF 及其血管内皮生长因子受体 (FLK-1) 表达,改善荷瘤小鼠缺氧状态有关^[39]。小豆蔻明是中药草豆蔻的成分之一,属于查尔酮类成分,在体内实验中小豆蔻明 ($3\times 10^{-4}, 1\times 10^{-3}, 3\times 10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可剂量依赖性抑制鸡胚绒毛尿囊膜模型的血管生成,在体外实验中使用小豆蔻明低、高剂量 ($3\times 10^{-6}, 3\times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 处理 SKOV3 细胞,结果发现可通过作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/非 mTOR 依赖的方式影响 HIF-1 α 、HIF-2 α 、VEGF 的表达来阻遏肿瘤的血管生成^[40]。

1.5 下调血管生成素 (angiopoietin, Ang) 表达 Tie-1 和 Tie-2 酪氨酸激酶受体选择性表达于血管内皮细胞和参与血管新生的巨噬细胞的某一亚型上,对血管的发育成熟至关重要。血管生成素-1/2/3/4 (Ang-1/2/3/4) 已被鉴定为 Tie-2 受体的特异性配体,而 Tie-1 仍然是一个孤儿受体,能够与 Tie-2 异源二聚体并调节 Tie-2 信号转导。Ang-1 是血管成熟的关键因子,调控内皮细胞的迁移、黏附和存活。Ang-2 破坏内皮和血管周围细胞之间的连接,促进细胞死亡和血管退化。Ang-1、Ang-2 与 VEGF 协同促进血管新生及介导血管重塑和成熟^[41-42]。Tie-2 是血管生成素的受体,在 Ang-2/Tie-2 轴诱导的血管新生中发挥重要作用^[43]。苦参碱是从中药苦参提取的具有抗肿瘤活性的生物碱,体内实验予苦参碱 ($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 给小鼠腹腔注射,能有效抑制卵巢癌细胞向肺部转移,对小鼠肝功无影响;经不同质量浓度的苦参碱 ($0.5, 1.0, 2.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 处理卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3,结果显示能抑制卵巢癌细胞对血管生成的促进作用,降低肿瘤细胞中 VEGFA mRNA 和蛋白表达水平;下调内皮细胞 HUVECs 中 Ang-1 mRNA 和蛋白表达水平,同时下调 VEGFR2 和 Tie-2 蛋白磷酸化水平^[44]。青蒿素是首次从植物黄花蒿中分离得到的抗疟特效药物,是国际上的一线抗疟药物,双氢青蒿素作为青蒿素主要衍生物之一,它的抗疟活性是青蒿素的 8~10 倍^[45],对人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤的生长具有抑制作用且成剂量依赖性,与双氢青蒿素低剂量组 ($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 相比,高剂量组 ($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、顺铂组和联合组肿瘤生长较慢,其抑瘤率分别为 49.24%、56.06%、75.00%,其机制可能是下调 Ang-2 的表达,影响肿瘤血管生成而发挥抗肿瘤作用^[46]。

综上,卵巢癌细胞通过分泌各种促血管生成因子,尤其是肿瘤细胞分泌的 VEGF,在已有的血管系统上形成紊乱的、

血流差的且具有高渗透性的新生血管,降低药物疗效,增加转移和复发的风险。因此抗血管生成的药物也成为治疗卵巢癌的辅助手段,现代研究证实中药可通过抑制促血管生成因子的表达来抑制卵巢癌血管生成,具体机制见表1。

表1 中药调节促血管生成因子的作用

Table 1 Modulation of pro-angiogenic factors by traditional Chinese medicines

活性成分/单味药/复方	组成/来源	实验模型及处理/临床处理及有效率	相关作用机制
人参皂苷 Rg ₃ ^[13]	人参	荷卵巢癌 SCID 鼠腹腔移植模型,人参皂苷 Rg ₃ (0.75 mg·mL ⁻¹) 和 PBS 混悬液 0.4 mL 灌胃 26 d	下调 VEGF mRNA 及蛋白的表达
雷公藤内酯醇 ^[14]	雷公藤	耐顺铂人上皮性卵巢癌裸鼠移植瘤模型,0.15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 处理 14 次	下调 VEGF 的表达
鬼白苦素 ^[15]	鬼白	卵巢癌耐药 SKOV3/DDP 裸鼠皮下移植瘤模型,40 mg·kg ⁻¹ 每隔 3 d 给药 1 次,共 6 次	下调 VEGF 的表达
As ₂ O ₃ ^[16]	As ₂ O ₃	人浆液性乳头状囊腺癌细胞系 SKOV3,1~4 μmol·L ⁻¹ 处理 24 h	抑制 VEGF 的表达
青蒿琥酯 ^[17]	青蒿素	CAOV3 细胞,0、3、6、12 μmol·L ⁻¹ 处理 48 h	抑制 VEGF 表达
灵芝 ^[18]	灵芝	人卵巢癌细胞 HO8910 (HOCC),10 μg·mL ⁻¹ 处理 24、48、72 h	下调 VEGF 的表达和上调下游 Cx43 的表达
艾迪注射液 ^[19]	斑蝥、人参、黄芪、刺五加	108 例卵巢癌患者,缓解率为 88.89% (48/54)	下调 VEGF 的表达
参芪扶正注射液 ^[20]	党参、黄芪	晚期卵巢癌患者 110 例,对照组 TC 方案化疗,实验组 TC 联合参芪扶正注射液治疗	下调 VEGF、SDF-1α、MMP-9 的表达
扶正散结方 ^[21]	生黄芪、党参、白花蛇舌草、半枝莲、重楼、龟板、鳖甲	小鼠卵巢癌腹水模型,0.4 mL (2 g·mL ⁻¹) 灌胃,2 周;临床观察,62 例晚期卵巢癌患者,安罗替尼+扶正散结方,21 d 1 个疗程,治疗 2 个疗程	下调 VEGF 及增殖细胞核抗原(PCNA) 表达
复方大七气汤 ^[27]	三棱 10 g、莪术 10 g、半夏 10 g、陈皮 6 g、青皮 6 g、藿香 6 g、木香 6 g、姜黄 30 g、半枝莲 30 g、甘草 5 g	上皮性卵巢癌模型,高、中、低剂量 24、12、6 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 灌胃 14 d	降低癌组织中 PCNA、MMP-9、VEGF 表达
复红豆杉胶囊 ^[27]	紫杉醇、红参、甘草	上皮性卵巢癌模型,18 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 灌胃 14 d	降低癌组织中 PCNA、MMP-9、VEGF 表达
理冲汤 ^[28]	黄芪 30 g、党参 15 g、白术 12 g、天花粉 12 g、知母 12 g、三棱 9 g、莪术 9 g、鸡内金 10 g、山药 30 g	小鼠卵巢上皮癌,7.62 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 灌胃; HU-VECs 细胞株、卵巢癌 ID8 细胞,25% 的含药血清处理 24、48、72、96 h	拮抗 Tregs 的作用、抑制 VEGF 的表达和降低 MMP-2、MMP-9 的活性
康艾注射液联合含铂化疗 ^[29]	人参、黄芪、苦参素	70 例晚期卵巢癌患者,总有效率 77.14%	下调 MMP-9、VEGF 水平
黄芪、莪术配伍 ^[34]	黄芪、莪术	裸鼠 HO-8910 卵巢癌原位移植瘤,莪术 (4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹), 黄芪 (2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹), 莪术配伍高、中、低剂量 (12、6、3 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹) 灌胃 14 d	下调肿瘤细胞中 MMP-2、FGF-2、Bel-2 的基因表达
硫酸化乌贼墨多糖 ^[35]	乌贼	SKOV3 细胞和 HT-29 细胞,500、100、20、4 μg·mL ⁻¹ 处理; S180 荷瘤小鼠,30、20、10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 给药 10 d	抑制 VEGF 和 bFGF 的表达
增免抑瘤颗粒剂 ^[39]	黄芪、党参、白术、半枝莲、木香、生地黄、天冬、八月札	SKOV3 卵巢癌荷瘤小鼠皮下移植瘤,24、12、6 g·kg ⁻¹ , 灌胃 10 d	下调 VEGF、FLK-1、HIF-1α 的表达
小豆蔻明 ^[40]	草豆蔻	体外,人卵巢癌细胞株 SKOV3,3×10 ⁻⁶ 、3×10 ⁻⁵ mol·L ⁻¹ 处理; 体内,鸡胚绒毛尿囊膜模型,3×10 ⁻⁴ 、1×10 ⁻³ 、3×10 ⁻³ mol·L ⁻¹	以 mTOR/非 mTOR 方式抑制 HIF-1α、HIF-2α、VEGF 的表达
苦参碱 ^[44]	苦参	卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3 细胞,0.5、1.0、2.0 mg·mL ⁻¹ 处理; 卵巢癌细胞 A2780 移植瘤模型,100 mg·kg ⁻¹ 给药,每周 3 次,共 6 周	降低 VEGFA mRNA、Ang-1 mRNA 及蛋白表达; 同时下调 VEGFR2 和 Tie-2 蛋白磷酸化水平
双氢青蒿素 ^[46]	青蒿素	人卵巢癌细胞株 HO-8910 裸鼠皮下移植瘤模型,200、100 mg·kg ⁻¹ 灌胃给药,共 10 d	下调 Ang-2 的表达

2 上调抗血管生成因子的表达

凝血酶敏感蛋白(thrombospondin-1, TSP-1), 又称血小板反应素, 是抑制血管生成最重要的蛋白。血小板反应蛋白-1是内源性血管生成抑制剂, 其 mRNA 和蛋白表达降低与多种癌症的进展相关^[47]。当 TSP-1 存在时, CD36 可与 VEGFR-2 相互作用, 形成受体复合物, 抑制 VEGF 对 VEGFR-2 的磷酸化, 这表明 TSP-1 抑制血管生成的作用既是通过其受体, 也是通过与抑制 VEGF 的活性的相互作用来调节的, 而且受体复合物的形成可能对 TSP-1 的功能起调节作用^[48]。蝎毒多肽是中药蝎毒中提取的一种组分, 前期研究证实蝎毒多肽对肝癌、非小细胞肺癌等多种癌症具有抗肿瘤及抗血管生成的作用, 最新实验证据表明蝎毒多肽提取物(12.5~200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)能抑制卵巢癌细胞的增殖, 质量浓度为 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时的抑瘤率 79.22%, 其作用显著与浓度相关, 还可调控卵巢癌细胞 VEGF、TSP-1、分化抑制因子-1(inhibitor of differentiation protein, Id-1)蛋白表达及基因转录过程, 使 VEGF 与 TSP-1 表达的平衡, 恢复血管平衡, 促使肿瘤血管及微环境正常化, 从而持续抑制肿瘤细胞的生长和转移^[49]。

3 抑制血管内皮细胞的增殖

血管内皮细胞作为促血管生成因子的最终作用点, 其增殖是卵巢癌血管生成过程中最重要的环节^[50]。三棱煎丸由三棱、莪术、芫花、黄芪组成, 是治疗多种癌症的经验方, 体外细胞及分子生物学实验初步证实了三棱煎丸有抗肿瘤血管生成的作用, 而氧化氮及一氧化氮酶测定结果也证实了本方的抗肿瘤及抗血管生成的效果, 揭示了三棱煎丸含药血清(0.001、0.01、0.1 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)抗肿瘤血管生成的机制可能是抑制 HO-8910 卵巢癌细胞和 HUVECs 血管内皮细胞的增

殖^[51]。中药单体姜黄素(10、50、250 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)能抑制人卵巢癌微血管内皮细胞增殖活性, 有显著的剂量依赖抑制效应和时间效应, 从而发挥抗血管生成作用, 其机制可能是降低乙酰肝素酶 mRNA 转录和蛋白表达^[52]。

4 降低微血管密度

MVD 是衡量新血管形成程度和数量的“金标准”。有文献报道, 卵巢癌患者 MVD 的计数明显高于卵巢的良性肿瘤的 MVD 计数^[53]。和厚朴酚是药材厚朴的主要活性成分之一, 具有广泛的生物活性, 是一种潜在的化疗药物, 但是其不溶于水, 难以吸收, 阻碍了其进一步临床应用。刘屹^[54]探讨脂质体包裹和厚朴酚抗卵巢癌的作用机制, 体外实验显示和厚朴酚脂质体(1、5、10、15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)能抑制细胞增殖, 成剂量和时间的依赖性; 体内实验表明机制可能与降低腹腔移植瘤组织微血管密度和诱导细胞凋亡有关, 进一步实验发现和厚朴酚脂质体(20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)能更好抑制瘤体生长, 且与 DDP 联合治疗能产生更强的抗肿瘤和抗血管生成效应, 当剂量达到 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时也未见明显毒副作用, 为卵巢癌的联合治疗提供了一种新的耐受的天然抗肿瘤药物选择。染料木黄酮(GEN)是杂环多酚化合物, 对肿瘤有明显抑制作用, 通过构建人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型, 予 GEN 进行干预治疗, 发现 GEN 中(25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、高剂量组(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)肿瘤微血管数量减少, MVD 均显著低于对照组, 电镜结果观察到 GEN 作用后移植瘤组织内出现坏死, 核分裂相明显减少, 提示 GEN 通过抑制增殖和抗血管生成导致肿瘤细胞失去营养的供给发生死亡^[55]。

综上, 中药能上调抗血管生成因子的表达; 还可以直接作用于血管内皮细胞, 抑制其增殖或诱导凋亡, 从而降低肿瘤微血管密度, 见表 2。

表 2 中药上调抗血管生成因子的表达及抑制血管内皮细胞增殖及降低微血管密度的作用

Table 2 Up-regulation of anti-angiogenic factor expression and induction of vascular endothelial cell proliferation and reduction of microvascular density by traditional Chinese medicine

复方/活性成分	组成/来源	实验模型及处理	相关作用机制
蝎毒多肽提取物 ^[49]	蝎毒	人卵巢癌 SKOV3 细胞, 12.5、25、50、100、200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理 48 h	促进 EGF 与 TSP-1 表达的平衡, 恢复血管平衡
三棱煎丸 ^[51]	生黄芪 20 g、三棱 10 g、莪术 10 g、芫花 5 g	人卵巢癌细胞株 HO-8910、人 HUVECs, 0.001、0.01、0.1 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理	抑制 HO-8910 卵巢癌细胞和 HUVECs 血管内皮细胞的增殖
姜黄素 ^[52]	姜黄	人卵巢癌微血管内皮细胞, 2、10、50、250 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理	抑制微血管内皮细胞增殖活性, 降低乙酰肝素酶 mRNA 转录
和厚朴酚 ^[54]	厚朴	SKOV3 细胞, 1、5、10、15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理 人卵巢癌裸鼠肿瘤模型, 20、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射	降低腹腔移植瘤组织微血管密度和增加凋亡细胞数
染料木黄酮 ^[55]	植物雌激素	人卵巢癌裸鼠移植瘤模型, 5、25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃 4 周	降低肿瘤微血管数量

5 调节相关信号通路

5.1 抑制信号转导及转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路 STAT3 和 STAT5 蛋白在多种人类实体瘤和恶性肿瘤中经常过度激活,并调控肿瘤细胞的无限增殖、抗凋亡,促进肿瘤血管生成及免疫逃逸的过程^[56]。沈影等^[7]认为王秀霞总结“肾阳虚衰,血瘀于胞”是卵巢癌的主要病机,因此提出“温煦肾阳,搜剔胞络瘀滞”的卵巢癌防治策略,“搜剔胞络瘀滞”与抗卵巢癌血管生成的作用机制高度吻合。理冲生髓饮(LCSSY)有效组分高、中、低剂量组(11.28、7.52、3.76 g·kg⁻¹·d⁻¹)可降低卵巢癌组织中MVD,且以剂量依赖方式下调CD34、酪氨酸蛋白激酶2(Janus kinase 2, JAK2)、STAT3 mRNA、VEGF mRNA及蛋白表达,表明理冲生髓饮有效组分可通过调控JAK2/STAT3信号通路抑制卵巢癌血管生成^[57]。中药莪术属于活血化瘀药,在临床上广泛应用于治疗卵巢癌的方剂中,研究显示莪术油(zedoary turmeric oil)(200 mg·kg⁻¹)及其活性成分莪术醇(10 mg·kg⁻¹)、莪术酮(10 mg·kg⁻¹)能抑制卵巢癌模型裸鼠瘤体组织中VEGFA、STAT3、mTOR的表达^[58]。通过建立SKOV3细胞荷瘤小鼠模型,并于草果乙醇提取物(At-EE)(30 mg·kg⁻¹)灌胃,空白对照组的瘤重[(1.18±0.31)g]明显高于实验组[(0.78±0.12)g]的瘤重,体外实验证实At-EE(5、10 μg·mL⁻¹)具有抗卵巢癌血管生成的活性,且At-EE不会直接影响正常血管内皮细胞,但可以通过抑制p-STAT3/核因子κB(nuclear factor kappaB, NF-κB)环路的激活来下调卵巢癌细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和VEGF的表达,导致肿瘤血管生成被抑制^[59]。综上所述,理冲生髓饮有效组分、莪术油及其活性成分、At-EE通过抑制STAT3信号通路上的关键蛋白分子来阻滞卵巢癌血管生成,见图1。

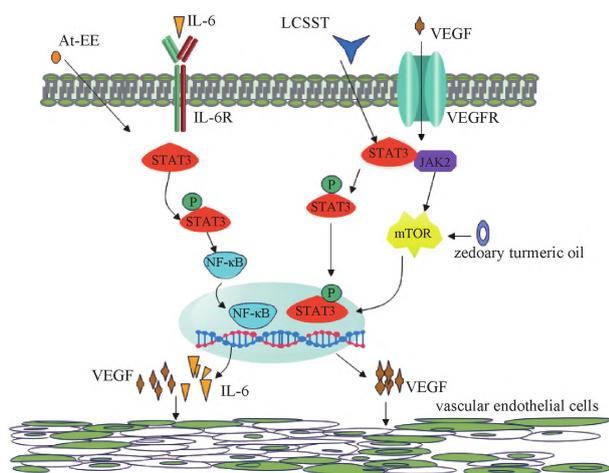


图1 STAT3信号通路

Fig. 1 STAT3 signaling pathway

5.2 抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化初级反应蛋白 (myeloid differentiation primary-response protein, MyD88) 通路 TLRs 可促进肿瘤细胞的增殖,抑制肿瘤细胞的凋亡,并介导肿瘤细胞的迁移、侵袭和血管生成。大多数 TLRs 共享 1 个共同的接头分子 MyD88^[60]。有研究通过免疫组织化学方法发现 TLR4、MyD88、NF-κB 在透明细胞型上皮性卵巢癌(ovarian epithelial cancer, OEC)细胞中高表达,提示 TLR4/MyD88 信号通路可能有助于 OEC 的进展,并且 MyD88 表达与 OEC 患者的不良生存显著相关^[61]。白术内酯是从植物白术中提取出的抗炎、抗肿瘤的有效成分之一,汪雯^[62]实验发现白术内酯 I 以浓度依赖方式下调卵巢癌细胞 VEGF 的表达,其高浓度(10~100 μmol·L⁻¹)还可直接通过 TLR4/MyD88⁺方式抑制卵巢癌细胞分泌 VEGF,从而抑制卵巢癌血管生成,同时增强紫杉醇敏感性,为防止卵巢癌复发和转移及紫杉醇的耐药提供一个新的途径。

5.3 鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P)/S1P 受体 (sphingosine 1-phosphate receptor, S1PR) 亚型 1 通路 S1P 是一种重要的细胞膜鞘磷脂代谢产物,参与细胞增殖、凋亡、血管生成等,进而调控肿瘤的发生发展。刘艺璇^[63]研究发现 S1P 在卵巢癌血清中高表达,且 S1PR 在卵巢癌组织的表达与 MVD 成正相关,实验还发现 S1P 可作用于卵巢癌细胞促进血管管腔形成,其机制可能是通过 S1P/S1PR 通路调控促血管因子 IL-8、IL-6、VEGF 的表达。黄连素(berberine, BBR)亦称小檗碱,是从中药黄连中提取出来的异喹啉生物碱,已被证实多种恶性肿瘤中具有抗癌活性。金芙蓉等^[64]研究发现 BBR(5、10、25、50、100 mmol·mL⁻¹)能够明显抑制人卵巢癌细胞株 SKOV3 癌细胞增殖,使 S1P、S1PR、MMP-9、MMP-2、VEGF 和 IL-8 蛋白相对表达水平以剂量依赖性方式降低,表明了小檗碱通过下调 S1P/S1PR1 通路上的关键蛋白分子抑制血管生成。

5.4 抑制 VEGF/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路 活化的 Akt 在多种细胞信号传导过程中发挥了重要作用,与肿瘤发生、增殖、抗凋亡、转移等密切相关。有报道称通过调节 VEGF/Akt 通路活性促进血管内皮细胞的增殖和迁移,进而促进脂肪移植物的新生血管化以提高脂肪成活率^[65]。桂枝茯苓丸具有降低血液黏稠度、降脂、提高免疫力、抗炎、抗肿瘤等作用,已被应用于治疗临床各科疾病。有研究表明加味桂枝茯苓丸(modified Guizhi Fuling Pills)低、中、高剂量组(20、40、60 g·kg⁻¹·d⁻¹)的抑癌率分别为 25.3%、43.2%、53%,且成剂量依赖性增加,阳性对照抑癌率(DDP)58.6%。其抗癌机制可能是通过下调 VEGF/Akt 信号通路,降低瘤体组织中 VEGF、IL-6 的表达,从而抑制卵巢癌 CAOV3 细胞增殖和肿瘤血管形成^[66]。

5.5 抑制 HIF-1α/VEGF 通路 上调 HIF-1α 表达和增加 HIF-1α 的稳定性在癌症生物学中有重要影响,特别是对肿瘤的血管生成。Akt 信号通路参与肿瘤相关和非肿瘤相关性血

管生成, Akt/mTOR/p70核糖体S6激酶(ribosome S6 protein kinase, p70S6K)通路的激活促进新血管生成在肝细胞性肝癌的进展中起着重要作用^[67]。c-Myc在发育和肿瘤进展过程中对血管新生和血管生成至关重要^[68]。茶黄素是一种具有抗癌活性的红茶多酚, 它的4种单体皆有抗卵巢癌的作用, 其中单体茶黄素-3,3'-双没食子酸酯(theaflavin-3,3'-gallate, TF3)抑制肿瘤血管生成作用效果显著, 体外实验发现TF3(5、10、15、20、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制OVCAR-3细胞诱导HU-VECs管腔形成且成剂量依赖性, 体内实验证实TF3能降低肿瘤组织中的MVD及OVCAR-3细胞HIF-1 α 的表达和VEGF分泌, 同时TF3可通过Akt/mTOR/p70S6K/真核翻译起始因子4E-结合蛋白(eukaryotic initiation factor 4E-binding protein-1, 4E-BP1)通路和Akt/c-Myc及Notch/c-Myc通路抑制HIF-1 α /VEGF通路来抗血管生成^[69]。

5.6 抑制Akt/p70S6K/HIF-1 α 通路 p70S6K是磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt途径下游的苏氨酸/丝氨酸激酶, 下调p70S6K可抑制卵巢肿瘤生长和血管生成, 抑制t期细胞增殖和下调VEGF、HIF-1 α 表达水平^[70]。近年来众多的研究发现酚类化合物具有抗氧化功能, 抗氧化化合物往往有抗癌功能, 前期实验研究证实杨梅富含花色苷、黄酮和酚酸等酚类物质, 因此杨梅素具有抗癌活性, 最新研究表明杨梅素(myricetin)和高良姜素(galangin)对人铂耐受型卵巢癌细胞有更高的细胞毒性, 能显著减少鸡胚尿囊膜模型中血管形成的数量, 提示了这2个化合物有抗肿瘤血管生成作用。实验还发现卵巢癌细胞A2780/CP70和OVCAR-3分泌血管生成关键调控因子VEGF的能力下降, 并且减少了p-Akt、p-p70S6K、HIF-1 α 的蛋白水平, 同时杨梅素通过促进p21(细胞周期蛋白激酶抑制剂1)的表达, 抑制HIF-1 α 和VEGF的表达, 瞬时转染实验提示杨梅素(5、10、15、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和高良姜素(10、20、40、60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)通过Akt/p70S6K/HIF-1 α 抑制VEGF分泌^[71]。Akt/p70S6K/HIF-1 α 通路、HIF-1 α /VEGF通路和VEGF/Akt通路作用机制图见图2。

卵巢癌的病因机制十分复杂, 涉及多靶点、多途径。中药通过信号通路调控卵巢癌血管生成机制的具体内容归纳见表3。

6 讨论与展望

卵巢癌是妇科三大癌症之一, 病死率一直居高不下, 其主要原因是卵巢肿瘤的高复发性、转移性和耐药性, 已严重危害到女性的身体健康。近年来, 中药以多靶点、多途径、增效减毒、降低肿瘤细胞的耐药性的优势成为抑制卵巢癌侵袭和转移的潜力治疗药物。本综述尝试通过分析中药抑制卵巢癌血管生成以发挥抗卵巢癌作用, 为优化其治疗方案提供新思路。总体来看, 中药抑制卵巢癌血管生成涉及到多途径、多因素的复杂调控, 阻断血管形成的某个环节仅能在一定程度上抑制肿瘤的生长, 因此在后续的研究中有望深入研

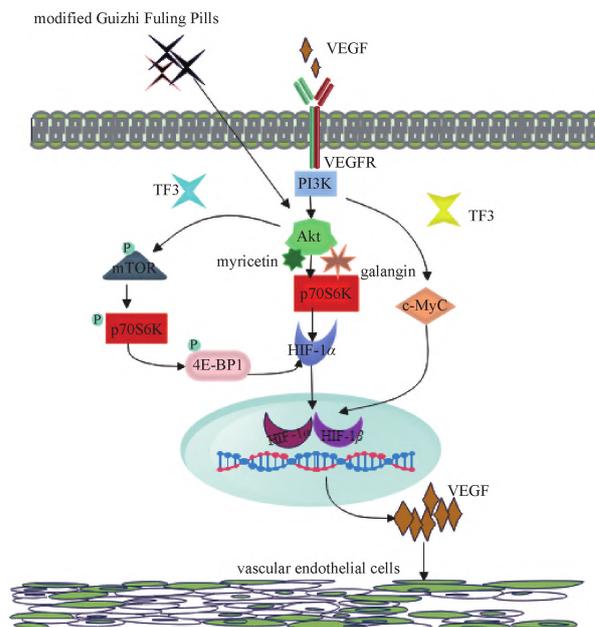


图2 HIF-1 α /VEGF通路、VEGF/Akt通路和Akt/p70S6K/HIF-1 α 通路

Fig. 2 HIF-1 α /VEGF pathway, VEGF/Akt pathway and Akt/p70S6K/HIF-1 α pathway

究中药复方有效组分参与调控卵巢癌的多成分、多靶点的整体作用机制, 亦可尝试联合应用不同作用机制的多种抑制肿瘤血管生成的方法, 以期研发出高效、低毒的抗卵巢癌血管生成的中药制剂。基于此, 笔者认为未来中药抑制卵巢癌血管新生应该关注以下几个方面。

6.1 调控促血管生成因子和抗血管生成因子的表达平衡

国内对中药抑制卵巢癌血管生成方面的研究主要集中于中药单体对促血管生成因子的研究, 对血管生成抑制因子研究较薄弱。但是基于已有的报道看, 血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡被破坏, 有利于肿瘤血管生成^[72]。有国外学者认为, 可以通过促进肿瘤血管正常化来提高抗癌效果和抑制肿瘤转移。血管正常化是以血管新生为目标, 恢复血管结构和功能, 增加血流灌注和药物输送的理念, 该疗法的关键点在于调控促血管生成因子与抗血管生成因子表达平衡, 从而产生成熟正常的血管^[73]。而中药蝎毒的多肽提取物就能调控2种因子的表达平衡, 使肿瘤血管正常化, 促进氧气和化疗药物的输送, 进而促使肿瘤微环境的正常化。因此, 可进一步研究中药对卵巢癌血管生成的双向调节作用。

6.2 中药抗血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)形成的研究

近年来不乏关于中药抑制肿瘤血管生成拟态形成的报道, 但是鲜有中药抑制卵巢癌VM形成的研究。本文也是主要阐述中药抑制内皮依赖性肿瘤血管生成的研究进展。卵巢癌组织中存在内皮依赖性血管、马赛克血管和VM3种

表3 中药调节相关通路的作用

Table 3 Modulation of relevant pathways by traditional Chinese medicines

复方/活性成分	组成/来源	实验模型及处理	相关作用机制
理冲生髓饮有效组分 ^[57]	人参、黄芪、水蛭、仙灵脾、鹿茸、莪术、浙贝母、三棱	卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型, 11.28、7.52、3.76 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 灌胃3周	通过 JAK2/STAT3 信号通路下调 VEGF、CD34 等表达
莪术油 ^[58]	莪术	卵巢癌裸鼠模型, 莪术油 200 mg·kg ⁻¹ 、莪术醇 10 mg·kg ⁻¹ 、莪术酮 10 mg·kg ⁻¹ 瘤旁皮下注射 14 d	降低瘤体组织中 VEGFA、STAT3、mTOR 的表达
草果乙醇提取物 ^[59]	草果	皮下移植 SKOV3 荷瘤小鼠模型, 30 mg·kg ⁻¹ 给药; SKOV3 细胞, 5、10 μg·mL ⁻¹ 处理	通过 p-STAT3/NF-κB 环路下调 IL-6 和 VEGF 表达
白术内酯 I ^[62]	白术	人卵巢癌 A2780 细胞株、人卵巢癌 SKOV3 细胞株, 1~100 μmol·L ⁻¹ 处理 48 h	以 TRL4/MyD88 ⁺ 依赖的方式下调卵巢癌细胞 VEGF 的表达
小檗碱 ^[63]	黄连	卵巢癌 SKOV3 细胞, 5、10、25、50、100 mmol·mL ⁻¹ 处理 48 h	下调 S1P、S1PR1、MMP-9、MMP-2、VEGF、IL-8
加味桂枝茯苓丸 ^[66]	牡丹皮、赤芍、桃仁、茯苓、桂枝、地龙、煅瓦楞子、白术、山药、莱菔子	人卵巢癌 CAOV3 细胞、HUVECs, 0.3、0.6、0.9、1.2 mg·mL ⁻¹ 处理; 荷瘤小鼠模型, 20、40、60 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 腹腔注射	通过 VEGF/Akt 通路下调 IL-6、CD43、VEGF 表达
茶黄素-3,3'-双没食子酸酯 ^[69]	红茶	人卵巢癌细胞 OVCAR-3, 0、5、10、15、20、25 μmol·L ⁻¹	通过 Akt/mTOR/p70S6K/4E-BP1 通路和 Akt/c-Myc 通路抑制 HIF-1α/VEGF 通路
杨梅素 ^[70] 、高良姜素 ^[70]	杨梅、高良姜	铂耐受型卵巢癌细胞 A2780/CP70 和 OVCAR-3, 杨梅素 (5、10、15、20、30 μmol·L ⁻¹) 和高良姜素 (10、20、40、60 μmol·L ⁻¹)	通过 Akt/p70S6K/HIF-1α 通路抑制 VEGF、HIF-1α、VEGF 蛋白水平, 促进 p21 表达

血液供应模式。VM 是由肿瘤细胞围成的一种功能性管道, 管壁无血管内皮细胞衬覆, 血液在管腔中流动, 该管道外周是过碘酸雪夫阳性物质构成的基底膜。VM 已被证实为某些高度恶性肿瘤的一种血液供应方式, 这可能与无血管内皮细胞衬覆, 肿瘤细胞直接与血液接触, 发生血道的转移有关^[74]。就像茶黄素单体之一的 TF1 可通过非 VEGF 依赖性抑制 A2780/CP70 细胞介导 HUVECs 形成管腔结构^[69], 其机制可能与抑制 VM 的形成相关, 还需进一步证实。因此, 中药抑制卵巢癌血管生成拟态形成可能会为临床治疗卵巢癌提供新的思路, 值得进一步深入研究。

6.3 中药抑制肿瘤血管生成与免疫逃逸的研究 肿瘤血管生成与免疫逃逸是恶性肿瘤的特征, 亦是肿瘤治疗领域的研究热点。有研究表明抗肿瘤血管生成治疗一方面能够抑制血管生成, 使肿瘤体积缩小, 另一方面能够调节肿瘤微环境中免疫抑制性细胞数量, 抑制肿瘤免疫逃逸, 增强机体的免疫功能, 从而提高疗效; 同样, 改善肿瘤微环境免疫的抑制, 亦可以抗肿瘤血管生成^[75]。如上述理冲汤既能抗肿瘤血管生成, 又可拮抗 Tregs 细胞的活性来调控肿瘤微环境的免疫抑制, 进而治疗卵巢癌。因此中药同时抑制肿瘤血管和免疫逃逸的研究为治疗卵巢癌提供新的思路, 值得深入研究。

[参考文献]

- CHEN J, POOLE E M. Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th biennial ovarian cancer research symposium [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(9S): S20.
- WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41: 3.
- 刘芳媛, 徐佳越, 韩凤娟. 桂枝茯苓丸治疗卵巢癌作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 220.
- 段春霞. 卵巢癌血管生成机制及抗血管生成治疗[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2020, 7(4): 2.
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182.
- 田璐. 扶正抗癌汤含药血清调节 EMT 进程抑制人卵巢癌 HO-8910PM 细胞转移及侵袭作用的研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(1): 43.
- 沈影, 韩凤娟, 王秀霞. “温煦肾阳, 搜剔胞络瘀滞”理论提出、应用及发展的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3): 1336.
- 张玲, 张梅. 基于络病理论探讨卵巢癌“抗血管生成”治疗机理[J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(10): 1.
- LIANG J, WANG H, XIAO H, et al. Relationship and

- prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 71.
- [10] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455.
- [11] FUJIMOTO J, SAKAGUCHI H, AOKI I, et al. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesions of ovarian cancers [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(3): 313.
- [12] 王俊艳, 王立, 孙涛, 等. VEGF- α 诱导对卵巢癌血管生成拟态形成及侵袭、迁移能力的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2011, 20(1): 48.
- [13] 潘子民, 叶大风, 谢幸, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对荷卵巢癌的严重联合免疫缺陷鼠的抗肿瘤血管生成作用的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2002, 37(4): 38.
- [14] 王小兵. 雷公藤内酯醇对卵巢癌肿瘤细胞免疫及血管生成的影响[D]. 南昌:南昌大学, 2016.
- [15] 梅洁, 吕杰强. 鬼臼苦素对卵巢癌耐药 SKOV-3/DDP 细胞株裸鼠移植瘤的抑制作用[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(7): 1160.
- [16] 曾玉华, 周洪贵, 唐良菝, 等. 三氧化二砷对人卵巢癌 SKOV3 细胞 VEGF 表达的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(5): 902.
- [17] 杨素梅, 刘可玲, 王立敏, 等. 青蒿琥酯对人卵巢癌细胞诱导血管新生的抑制效应[J]. *河北医药*, 2011, 33(13): 1949.
- [18] DAI S, LIU J, SUN X, et al. Ganoderma lucidum inhibits proliferation of human ovarian cancer cells by suppressing VEGF expression and up-regulating the expression of connexin 43 [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 434.
- [19] 王平利, 刘丽雅, 肖静静. 艾迪注射液辅助治疗卵巢癌的疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. *癌症进展*, 2022, 20(9): 949.
- [20] 杨丽, 孙孟雄, 陈丽华. 参芪扶正注射液联合 TC 方案化疗对晚期卵巢癌肿瘤标志物、肿瘤血管生成因子及免疫相关因子的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(10): 79.
- [21] 韩佳彤. 扶正散结方联合安罗替尼治疗晚期卵巢癌疗效及血管生长相关因子实验研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2021.
- [22] 王静. 糖皮质激素经 β -catenin 促进卵巢癌细胞迁移、侵袭和转移[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [23] BELOTTI D, PAGANONI P, MANENTI L, et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells; implications for ascites formation [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17): 5224.
- [24] FU Z, XU S, XU Y, et al. The expression of tumor-derived and stromal-derived matrix metalloproteinase 2 predicted prognosis of ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(3): 356.
- [25] WEBB A H, GAO B T, GOLDSMITH Z K, et al. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in *in vitro* models of retinoblastoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 434.
- [26] RODRIGUEZ-MANZANEQUE J C, LANE T F, ORTEGA M A, et al. Thrombospondin-1 suppresses spontaneous tumor growth and inhibits activation of matrix metalloproteinase-9 and mobilization of vascular endothelial growth factor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22): 12485.
- [27] 方毅, 张沁舒, 伍芳, 等. 复方大七气汤对小鼠上皮性卵巢癌的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(14): 1129.
- [28] 王冬梅, 庞瑞. 理冲汤干预卵巢癌肿瘤微环境的机制研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(1): 104.
- [29] 张雷, 金镗. 康艾注射液联合含铂化疗方案对晚期卵巢癌患者的疗效及血清标志物的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(10): 96.
- [30] COLE C, LAU S, BACKEN A, et al. Inhibition of FGFR2 and FGFR1 increases cisplatin sensitivity in ovarian cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(5): 495.
- [31] CARTLAND S P, GENNER S W, ZAHOOOR A, et al. Comparative evaluation of TRAIL, FGF-2 and VEGF-A-induced angiogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2025.
- [32] 王佳, 朱克修. FGF3 和 FGF10 对人卵巢癌 SKOV3 细胞迁移和侵袭的影响及其与 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(12): 970.
- [33] 郭秀霞. 补气活血药配伍对卵巢癌原位移植瘤作用分子机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [34] 时晓霞, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪、莪术配伍对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤组织中 MMP-2、FGF-2、Bcl-2 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6): 1312.
- [35] 宗爱珍. 硫酸化乌贼墨多糖抗肿瘤生长和转移的活性及机制研究[D]. 济南:山东大学, 2013.
- [36] HAJIZADEH F, OKOYE I, ESMAILY M, et al. Hypoxia inducible factors in the tumor microenvironment as therapeutic targets of cancer stem cells [J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116952.
- [37] 苑丹丹. VEGF、HIF-1 α 在上皮性卵巢癌组织中的表达及意义[J]. *疾病监测与控制*, 2014, 8(12): 758.
- [38] ŞALVA E, TURAN S Ö, EREN F, et al. The enhancement of gene silencing efficiency with chitosan-coated liposome formulations of siRNAs targeting HIF-1 α and VEGF [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(1): 147.
- [39] 胡欣欣, 张勤华, 齐聪, 等. 增免抑瘤颗粒剂抗卵巢癌荷瘤小鼠皮下移植瘤血管生成作用的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(7): 970.
- [40] 薛增贵. 基于 mTOR 靶标小豆蔻明抑制肿瘤血管生成及其机制的研究[D]. 福州:福建医科大学, 2013.
- [41] FAGIANI E, CHRISTOFORI G. Angiopoietins in angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1): 18.
- [42] THURSTON G, SURI C, SMITH K, et al. Leakage-resistant

- blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1 [J]. *Science*, 1999, 286(5449): 2511.
- [43] WANG X, ZHU Q, LIN Y, et al. Crosstalk between TEMs and endothelial cells modulates angiogenesis and metastasis via IGF1-IGF1R signalling in epithelial ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(9): 1371.
- [44] 张玺. 苦参碱抗肿瘤作用分子机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2020.
- [45] 高歆娜, 康靖杰, 孙鹏, 等. 青蒿素类化合物微生物转化研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(11): 2876.
- [46] 任静, 史小荣. 双氢青蒿素对卵巢癌细胞株 HO-8910 生长及 Ang-2 表达的影响[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(4): 36.
- [47] KAUR S, BRONSON S M, PAL-NATH D, et al. Functions of thrombospondin-1 in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4570.
- [48] GARSIDE S A, HARLOW C R, HILLIER S G, et al. Thrombospondin-1 inhibits angiogenesis and promotes follicular atresia in a novel *in vitro* angiogenesis assay [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(3): 1280.
- [49] 张妍. 蝎毒多肽提取物对人卵巢癌 SKOV3 细胞的抑制作用及作用机制研究[D]. 济南:济南大学, 2012.
- [50] 贺路航, 向幢, 张艳玲, 等. CD133⁺ 卵巢癌干细胞样细胞向血管内皮细胞分化的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(5): 413.
- [51] 冯筠. “三棱煎丸”治疗卵巢癌新生血管生成的理论探讨及实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2007.
- [52] 杨鹰, 谢荣凯, 阎萍, 等. 姜黄素对卵巢癌微血管内皮细胞生长及乙酰肝素酶表达的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(18): 1782.
- [53] 杨小芳, 迟娇, 王萍, 等. 经阴道超声检测老年卵巢癌患者血流参数及其与微血管密度的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4103.
- [54] 刘屹. 和厚朴酚脂质体治疗卵巢癌的实验研究[D]. 成都:四川大学, 2007.
- [55] 黄艳红, 王心, 辛晓燕. 染料木黄酮对人卵巢癌移植瘤的抑制作用[J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(21): 1244.
- [56] YU H, JOVE R. The STATs of cancer-new molecular targets come of age [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 97.
- [57] 张艳. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌血管生成影响及 JAK2/STAT3 信号通路调控的机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2016.
- [58] 曹知勇. 莪术油对卵巢癌 VEGFA、STAT3、mTOR 的调控机制研究[D]. 恩施:湖北民族大学, 2021.
- [59] 游菲. 草果通过抑制血管生成的抗卵巢癌的作用研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [60] LIM K H, STAUDT L M. Toll-like receptor signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(1): a011247.
- [61] KIM K H, JO M S, SUH D S, et al. Expression and significance of the TLR4/MyD88 signaling pathway in ovarian epithelial cancers [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 193.
- [62] 汪雯. 白术内酯 I 下调 TLR4 介导的 MyD88⁺ 人卵巢癌细胞 VEGF 表达的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2011.
- [63] 刘艺璇. 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)及其受体在卵巢癌血管生成中的作用研究[D]. 上海:上海交通大学, 2017.
- [64] 金芙蓉, 潘一红, 瞿向东. 小檗碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 S1P/S1PR1 通路调控作用及对血管生成的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(4): 712.
- [65] 陈珂欣, 熊佳超, 李小龙, 等. 脂肪干细胞外泌体通过 VEGF/Akt 通路促进脂肪移植物的血管生成 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(12): 718.
- [66] 闫珺. 加味桂枝茯苓丸对人卵巢癌细胞 CAOV-3 增殖的影响及分子机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2014.
- [67] LI W, TAN D, ZHANG Z, et al. Activation of Akt-mTOR-p70S6K pathway in angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 713.
- [68] BAUDINO T A, MCKAY C, PENDEVILLE-SAMAIN H, et al. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(19): 2530.
- [69] 高颖. 茶黄素-3,3'-双没食子酸酯对人卵巢癌细胞的抑制作用及其机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2016.
- [70] BIAN C X, SHI Z, MENG Q, et al. P70S6K 1 regulation of angiogenesis through VEGF and HIF-1 α expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 395.
- [71] 黄海智. 杨梅酚类化合物抗氧化和抗癌功能及机理研究 [D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [72] DONMEZ G, SULLU Y, BARIS S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and thrombospondin-1 (TSP-1) expression in urothelial carcinomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2009, 205(12): 854.
- [73] WU J B, TANG Y L, LIANG X H. Targeting VEGF pathway to normalize the vasculature: an emerging insight in cancer therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6901.
- [74] 王俊艳. 卵巢癌血管生成拟态及其相关分子机制的初步研究 [D]. 天津:天津医科大学, 2008.
- [75] 刘清菁, 蒋晓东. 抗血管生成药物对肿瘤免疫调节影响的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(9): 400.

[责任编辑 陈玲]