

雷公藤甲素防治卵巢癌的作用机制研究进展

杨丽慧¹, 张培^{1*}, 李秀伟²

1. 邢台医学高等专科学校, 河北 邢台 054000

2. 石家庄市栾城人民医院 妇科, 河北 石家庄 051430

摘要: 卵巢癌是第 2 大普遍存在的妇科恶性肿瘤, 具有较高的死亡率。化疗是卵巢癌主要的治疗手段, 但大多数患者会发生化疗耐药性。雷公藤甲素是从雷公藤中提取的天然活性二萜类化合物, 具有多种药理活性。雷公藤甲素可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、降低卵巢癌侵袭力、降低卵巢癌对顺铂耐药性、调节卵巢癌细胞周期、增强抗肿瘤免疫应答、改变肿瘤微环境发挥多途径防治卵巢癌。归纳了雷公藤甲素防治卵巢癌的作用机制, 为卵巢癌的临床治疗提供依据。

关键词: 雷公藤甲素; 卵巢癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 侵袭力; 耐药性; 细胞周期; 免疫应答; 肿瘤微环境

中图分类号: R285; R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0791-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.043

Research progress on mechanism of triptolide in prevention and treatment of ovarian cancer

YANG Lihui¹, ZHANG Pei¹, LI Xiuwei²

1. Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

2. Department of Gynecology, Shijiazhuang City Luancheng People's Hospital, Shijiazhuang 051430, China

Abstract: Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy with a high mortality rate. Chemotherapy is the main treatment for ovarian cancer, but most patients will develop chemotherapy resistance. Tripterygiolide is a naturally active diterpenoid compound extracted from *Tripterygium Wilfordii Radix et Rhizoma*, with various pharmacological activities. Triptolide can play a multiple pathways to prevent and treat ovarian cancer by inhibiting tumor cell proliferation, promoting cell apoptosis, reducing invasiveness of ovarian cancer, reducing tumor cell resistance against cisplatin, regulating ovarian cancer cell cycle, enhancing anti-tumor immune response, and altering the tumor microenvironment. This article summarizes the mechanism of triptolide in prevention and treatment of ovarian cancer, providing a basis for the clinical treatment for ovarian cancer.

Key words: triptolide; ovarian cancer; cell proliferation; cell apoptosis; invasiveness; resistance; cell cycle; immune response; tumor microenvironment

卵巢癌是第 2 大普遍存在的妇科恶性肿瘤, 具有较高死亡率, 大多数患者通常诊断时已发展为晚期, 临床缺乏有效的筛查策略^[1]。化疗是卵巢癌主要治疗手段^[2]。尽管卵巢癌治疗取得了长足的进步, 但大多数患者会发生化疗耐药性, 可能导致肿瘤复发和(或)转移, 因此寻求有效治疗方案仍有待解决^[3]。雷公藤甲素又名雷公藤内酯醇、雷公藤内酯, 是从雷公藤中提取的天然活性二萜类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗类风湿、抗老年痴呆、免疫抑制

等多种药理活性^[4]。雷公藤甲素可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、降低卵巢癌侵袭力、降低卵巢癌对顺铂耐药性、调节卵巢癌细胞周期、增强抗肿瘤免疫应答、改变肿瘤微环境发挥多途径防治卵巢癌。本文归纳了雷公藤甲素防治卵巢癌的作用机制, 为卵巢癌的临床治疗提供依据。

1 抑制卵巢癌肿瘤细胞增殖

1.1 直接抑制卵巢癌细胞增殖

邹党华等^[5]使用小剂量雷公藤甲素治疗大鼠卵

收稿日期: 2023-11-19

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研项目(20171027)

作者简介: 杨丽慧(1978—), 女, 讲师, 本科, 研究方向为妇科、儿科。E-mail: lh-yang@163.com

*通信作者: 张培(1985—), 女, 讲师, 硕士, 从事卵巢病研究。E-mail: zhangpei1028@126.com

巢上皮性腺癌, 0.025、0.05、0.1 mg/kg 雷公藤甲素能显著降低体内卵巢瘤的质量, 显著提高抑瘤率, 发挥良好抗卵巢癌作用。Liu 等^[6]将雷公藤甲素用于人卵巢癌 SKOV3 细胞, 发现 0.25~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 雷公藤甲素对 SKOV3 细胞抑制率呈良好线性关系, 将雷公藤甲素制作外泌体用于治疗荷瘤大鼠, 发现雷公藤甲素外泌体可靶向作用于大鼠肿瘤部位, 显著降低卵巢癌质量和体积, 进一步促进细胞凋亡, 表明雷公藤甲素可显著抑制 SKOV3 细胞的增殖。

1.2 抑制核因子- κB (NF- κB) 信号通路的激活

人表皮生长因子受体-2 (HER2) 属于表皮生长因子受体家族, 能激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等多种信号通路, 促进恶性肿瘤细胞生长和转移^[7]。NF- κB 信号通路可靶向激活 HER2 通路, 诱导 HER2 基因表达, 继而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) /p7026K 途径, 促进肿瘤细胞的增殖、生长、生存^[8]。Ou 等^[9]研究雷公藤甲素用于卵巢癌细胞 SKOV-3、荷瘤小鼠, 6.25、12.5、25、50、100 nmol/L 雷公藤甲素能促使 SKOV-3 细胞中 HER2 蛋白、基因表达水平显著减低, 还能降低 p-PI3K、p-Akt、p-HER2、p-ERK 蛋白的表达, 假定 NF- κB 为主要结合位点, 结果显示, NF- κB 与 HER-2 存在相关性, 雷公藤甲素可通过降低 NF- κB 提高 tpII 诱导的 HER2 启动子活性降低; 在荷瘤大鼠的实验中, 雷公藤甲素能显著降低裸鼠平均肿瘤体积, 通过抑制异种移植组织中 HER2、Ki-67 过表达。结果证实, 雷公藤甲素能通过靶向抑制 NF- κB 的激活降低 HER2 的表达, 发挥抗卵巢癌作用。

2 促进卵巢癌细胞凋亡

2.1 调节 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 的表达

细胞凋亡是调节卵巢癌细胞活力的重要机制, Bax 可促使线粒体膜形成膜转移复合物, 促进线粒体膜转换孔开放, 激活下游半胱天冬酶 (Caspase)、细胞色素 C 以促进细胞凋亡; Bcl-2 为抗凋亡因子, 能拮抗 Bax 的功能, 阻止细胞凋亡^[10]。郭慧^[11]将雷公藤甲素用于卵巢癌 SKOV-3 细胞的体外实验, 发现 10、20、40、80 nmol/L 雷公藤甲素可以时间和浓度相关性降低 SKOV-3 细胞活力, 提高 Bax 基因和降低 Bcl-2 基因表达, 浓度相关性促进 Beclin-1 基因、LC3-II/LC3-1 水平, 证实雷公藤甲素可通过调节 Bcl-2/Bax 的表达促进卵巢癌细胞凋亡, 发挥抗

卵巢癌作用。张雪梅等^[12]将雷公藤甲素干预卵巢癌细胞株 A2780, 发现 0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、25、50、100 mg/L 雷公藤甲素呈浓度相关性降低 A2780 细胞的水平, 抑制细胞生长, 显著提高细胞凋亡率, 证实雷公藤甲素可通过促进卵巢癌细胞凋亡增强顺铂抗卵巢癌的活性。

2.2 促进 Caspase-3 的表达

Caspase-3 属于半胱氨酸蛋白酶家族, 通过切割一系列关键细胞蛋白促使细胞凋亡途径, 而存活素是细胞凋亡抑制剂 (IAP) 的成员, 抑制半胱天冬酶激活, 线粒体促凋亡蛋白 (Smac) 是通过与细胞凋亡相关抑制剂结合激活半胱天冬酶的蛋白质, 存活素的负调节和 Smac 的正调节通过促使 Caspase-3 的表达以促使 SKOV3/DDP 细胞凋亡^[13]。1 项雷公藤甲素用于人上皮性卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞的实验发现, 8 ng/mL 雷公藤甲素能显著抑制 SKOV3/DDP 细胞的迁移和侵袭, 显著提高细胞凋亡率, 促进 Caspase-3、Smac 等促细胞凋亡蛋白和基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 水平, 显著降低存活素水平, 抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 相关蛋白 CD31、CD105 水平, 证实雷公藤甲素可通过促进细胞凋亡来抑制上皮性卵巢癌的生长^[14]。顾江红等^[15]研究结果证实, 20、40、80 ng/mL 雷公藤甲素呈浓度和时间相关性抑制 CAOV-3 细胞的生长, 能促使卵巢癌肿瘤细胞发生细胞凋亡的形态学改变, 强效诱导细胞凋亡, 促进 Caspase-3 蛋白的表达, 表明雷公藤甲素可通过上调 Caspase-3 的表达诱导卵巢癌细胞的凋亡。1 项雷公藤甲素用于人上皮性卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞建立的卵巢癌大鼠实验中, 0.15 mg/kg 雷公藤甲素能显著抑制细胞生长, 抑制 PI3K、Akt 过表达, 显著降低大鼠肿瘤的体积和质量, 提高细胞凋亡的数量, 增加促凋亡蛋白 Caspase-3, 降低凋亡抑制蛋白 (存活素、VEGF 和 MMP-2) 的表达, 证实雷公藤甲素促进 Caspase-3 表达以促进细胞凋亡和抑制肿瘤生长^[16]。Westfall 等^[17]将雷公藤甲素用于人卵巢癌细胞建立的荷瘤裸鼠, 结果 0.15 mg/kg 雷公藤甲素治疗 10 d 可显著降低癌细胞存活力, 提高肿瘤组织中 Caspase-3 蛋白的表达水平, 降低肿瘤生长的 SEAP 值, 延长小鼠的生成期, 结果证实, 雷公藤甲素可通过促进 Caspase-3 表达以诱导卵巢癌细胞凋亡。

2.3 促进 Caspase-7 的表达

Caspase-7 参与细胞凋亡途径, 通过 Caspase 切

割活化, 分裂成异源二聚体, 发挥促凋亡作用^[18]。胡辉等^[19]将雷公藤甲素用于人卵巢癌细胞株人卵巢癌耐顺铂细胞株 (COC1/DDP) 的实验发现, 3、10、50 ng/mL 雷公藤甲素呈浓度相关性显著抑制细胞生长, 提高恶性肿瘤的抑制率, 促使线粒体增多、微绒毛消失、细胞膜皱缩、内质网扩张等细胞超微结构变化, 将细胞阻止在 G₀/G₁ 期, 影响细胞的有丝分裂, 促进细胞凋亡, 其机制可能与雷公藤甲素促进 Caspase-7 蛋白的表达有关。

2.4 调节 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 参与卵巢癌的病理进程, 在肿瘤组织中呈高表达, 促进细胞增殖, 提高细胞的侵袭转移力, 在细胞凋亡中发挥重要作用^[20]。刘斐等^[21]使用雷公藤甲素联合紫杉醇干预人上皮性卵巢癌细胞 COC1/DDP, 结果 10 ng/mL 雷公藤甲素能提高紫杉醇对 COC1/DDP 的增殖抑制率, 促使细胞发生细胞核碎裂、固缩、细胞质空泡形成等细胞形态改变, 显著提高凋亡细胞数, 降低肿瘤组织中 p-Akt、p-GSK3 β 的水平, 结果表明雷公藤甲素通过抑制 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路活化促进细胞凋亡。白俊等^[22]使用雷公藤甲素干预卵巢癌雌鼠的原代颗粒细胞, 0.1、0.5、1、5、10、20、40、80 μ mol/L 雷公藤甲素能呈剂量相关性抑制卵巢颗粒细胞的增殖, 显著抑制 LC3-I、p62 的表达, 促进 LC3-II、beclin1 的表达, 进一步促进卵巢颗粒细胞的自噬时间, 经 100 nmol/L 雷公藤甲素处理 12 h 后, 可进一步抑制 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白的表达, 结果表明, 雷公藤甲素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进卵巢颗粒细胞自噬。Hu 等^[23]对将雷公藤甲素用于人上皮性卵巢癌 COC1/DDP 细胞的体外实验和动物实验发现, 1~100 ng/mL 雷公藤甲素对 COC1/DDP 细胞的抑制率呈浓度相关性升高, 促使细胞发生凋亡的形态学改变, 经 0.025、0.05、0.1 mg/kg 雷公藤甲素治疗后, 大鼠的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -2 的水平显著降低, 呈浓度相关性降低肿瘤质量、提高肿瘤抑制率, 进一步促进细胞凋亡, 降低 p-PI3K、p-Akt、p-GSK3 β 的水平, 进而提高卵巢癌细胞对 DDP 的敏感性, 结果证实雷公藤甲素可通过 PI3K/Akt 信号通路促进细胞凋亡, 降低卵巢癌对顺铂的耐药性。

2.5 抑制 Hippo/yap/TAZ 信号通路

Hippo 参与恶性肿瘤细胞的细胞周期, 通过激活下游 yap、TAZ 转录因子促进卵巢癌恶性肿瘤细

胞生长、转移^[24]。黄根华等^[25]使用雷公藤甲素-聚乙烯亚胺-环糊精复合物干预耐顺铂人卵巢癌细胞 SKOV3/DDP, 发现 2、3、4、5、6 μ g/mL 雷公藤甲素呈剂量相关性增加对 SKOV3/DDP 细胞的毒性, 显著促进 SKOV3/DDP 细胞凋亡, 降低细胞的迁移能力和侵袭能力, 抑制 TAZ、yap、Hippo 基因、蛋白的表达, 结果证实, 雷公藤甲素可通过抑制 Hippo/yap/TAZ 信号通路促进卵巢癌细胞凋亡。

2.6 抑制 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3/髓样细胞白血病-1 (JAK2/STAT3/Mcl-1) 信号通路

JAK2/STAT3 参与肿瘤生长和化疗耐药, STAT3 活化可上调 Mcl-1 表达, 导致卵巢癌肿瘤细胞自噬抑制^[26]。Zhong 等^[27]证实雷公藤甲素用于 SKOV3/DDP 细胞时, 25、50、100 nmol/L 雷公藤甲素能促使 SKOV3/DDP 细胞的 LC3、p62 的表达, 增强细胞自噬, 提高细胞中活性氧水平, 提示雷公藤甲素可通过抑制 JAK2/STAT3/Mcl-1 信号通路促使细胞凋亡。

2.7 调节热休克蛋白 (HSP) -27、HSP-70 的表达

HSP-27、HSP-70 参与卵巢癌肿瘤细胞的存活, 能提高细胞的耐热能力, 是临床治疗恶性肿瘤的常用靶点^[28]。Cai 等^[29]研究证实, 4、8、16 μ mol/L 雷公藤甲素可呈浓度相关性抑制卵巢癌 HO-8910、A2780、SKOV-3 细胞的生长, 显著下调 HSP-27、HSP-70 基因的表达, 提高肿瘤的细胞凋亡率, 证实雷公藤甲素可通过调节 HSP-27、HSP-70 的表达诱导细胞凋亡, 发挥抗卵巢癌作用。

3 降低卵巢癌侵袭力

MMP-7、MMP-19 在卵巢癌中呈高表达, 能改变细胞膜的通透性, 进一步增强癌细胞在膜间运动, 提高细胞的侵袭力和运动^[30]。Zhao 等^[31]使用雷公藤甲素干预卵巢癌 A2780、SKOV-3 细胞, 发现 15 nmol/L 雷公藤甲素能显著抑制 A2780、SKOV-3 细胞的侵袭力, 显著抑制卵巢癌细胞中 MMP-7、MMP-19 的水平, 抑制 E-cadherin 蛋白和基因的表达, 证实雷公藤甲素可通过抑制 MMP-7、MMP-19 的表达降低卵巢癌细胞的侵袭和迁移。

4 降低卵巢癌对顺铂耐药性

4.1 抑制低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 通路

HIF-1 α 能介导恶性肿瘤细胞低氧反应的核转录因子, 参与细胞的生长、侵袭、转移, 能促进 VEGF、MMP-2 的表达, 促使肿瘤血管化, 增强肿瘤细胞侵袭能力^[32]。1 项雷公藤甲素干预 SKOV3/

DDP 的体外实验发现, 10 ng/mL 雷公藤甲素能显著降低 SKOV3/DDP 细胞中 HIF-1 α 的表达, 抑制作用与 HIF-1 α 干扰质粒相似, 还能进一步降低细胞中 VEGF、可溶性耐药相关钙结合蛋白 (Sorcin)、MMP-2 蛋白的表达, 增加凋亡细胞数, 结果提示雷公藤甲素通过抑制 HIF-1 α 通路逆转卵巢癌细胞的耐药性, 提高抗卵巢癌作用^[33]。

4.2 抑制己糖激酶 2 (HK2) 的表达

HK2 是葡萄糖磷酸化的调控因子, 能促使线粒体内氧化磷酸化, 与糖酵解结合增强顺铂诱导的自噬, 促使卵巢癌对顺铂产生耐药性^[34]。Wang 等^[35]将雷公藤甲素干预卵巢癌 A2780/CP70 细胞, 发现 100 nmol/L 雷公藤甲素能抑制 A2780/CP70 细胞的细胞活力, 提高卵巢癌细胞株凋亡, 耐顺铂的 A2780/CP70 细胞中 HK2 呈高表达, 雷公藤甲素可促使 HK2 的表达降低, 可见雷公藤甲素可通过上调 HAS-miR-6751 的表达以抑制 HK2 的表达, 降低卵巢癌细胞对顺铂的耐药性,

4.3 下调集落刺激因子-1 (CSF-1)、Sorcin 的表达

CSF-1 能刺激单核-吞噬细胞家族, 在卵巢癌肿瘤细胞中异常过表达, 耐药细胞可进一步促进 CSF-1 的表达^[36]。Sorcin 与卵巢癌多药耐药相关, 可改变细胞内钙环境, 降低敏感细胞钙离子浓度^[37]。Hu 等^[38]将雷公藤甲素用于 SKOV3、SKOV3/DDP 细胞中, 10 nmol/L 雷公藤甲素能显著降低 CSF-1、Sorcin 的水平, 降低肿瘤的肿瘤的体积, 促使肿瘤细胞凋亡, 降低肿瘤细胞中 MMP-2、VEGF 的表达, 结果证实, 雷公藤甲素可通过下调 CSF-1、Sorcin 的表达以降低卵巢癌对顺铂的耐药性, 提高抗癌活性。

5 调节卵巢癌细胞周期

恶性肿瘤在有丝分裂过程中会形成纺锤丝和纺锤体, 进入细胞周期 G₂/M 期, 进而促进细胞分裂和增殖^[39]。朱四红等^[40]将雷公藤甲素联合紫杉醇干预 COC1/DDP, 10 ng/mL 雷公藤甲素联合紫杉醇抑制 COC1/DDP 生长的效果明显优于二者单独使用的效果, 进一步促使细胞发生超微结构损伤, 提高细胞周期 G₂/M 期的比例, 进一步促进细胞凋亡, 结果证实雷公藤甲素可通过调节卵巢癌细胞的细胞周期以阻止肿瘤细胞增殖, 发挥抗肿瘤作用。Li 等^[41]使用雷公藤甲素干预卵巢癌细胞和体内动物实验中, 卵巢癌细胞 A2780、SKOV-3 在 200 nmol/L 雷公藤甲素干预下细胞存活率呈线性下降, 抑制作用表现出浓度相关性, 能促使 A2780、SKOV-3 细胞

阻滞于 S 期, 100 nmol/L 雷公藤甲素可现在降低 A2780、SKOV-3 细胞的侵袭能力, 200 nmol/L 雷公藤甲素有助于降低荷瘤小鼠的平均肿瘤质量和体积, 结果证实, 雷公藤甲素可通过调节卵巢癌肿瘤细胞的细胞周期抑制卵巢癌生长和转移。

6 增强抗肿瘤免疫应答

卵巢癌发展至中晚期, 机体内存在肿瘤免疫应答紊乱, 易出现恶性肿瘤细胞免疫逃逸, 进而导致恶性肿瘤迅速生长^[42]。张浩等^[43]使用雷公藤甲素干预卵巢癌 NUTU-19 细胞株诱导的卵巢癌大鼠的实验中, 0.025、0.050、0.100 mg/kg 雷公藤甲素浓度相关性降低肿瘤体积和质量, 促进肿瘤组织内 *Bax*、*ST7L*、*PTEN*、*E-cadherin* 基因表达, 提高大鼠外周血 TNF- α 、 γ -干扰素 (IFN- γ) 的水平, 降低转化生长因子 (TGF)- β 1、IL-17、IL-4 的水平, 结果证实雷公藤甲素可通过增强抗肿瘤免疫应答发挥抗卵巢癌作用。

7 改变肿瘤微环境

卵巢癌肿瘤组织周围存在缺氧状态, 通过上调 HIF 的表达和促进血管新生降低凋亡分子水平以适应肿瘤微环境的改变^[44]。陈燕晶等^[45]使用雷公藤甲素治疗卵巢癌 SKOV3 细胞诱导的成瘤裸鼠, 8 ng/mL 雷公藤甲素可进一步减小裸鼠的成瘤体积, 显著降低裸鼠血清 HIF-1 α 、CSF-1 水平, 升高血清 TNF- α 、IL-2 水平, 提高细胞凋亡数, 显著降低肿瘤组织中 VEGF-1、MMP-2 蛋白阳性率, 表明雷公藤甲素可通过改变肿瘤微环境发挥抗卵巢癌作用。

8 结语

雷公藤甲素可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡、降低肿瘤侵袭力、降低肿瘤细胞对顺铂耐药性、调节细胞周期、增强抗肿瘤免疫应答、改变肿瘤微环境、抑制 NF- κ B 信号通路的激活在卵巢癌的防治中发挥多途径、多靶点药理作用。目前雷公藤甲素用于卵巢癌的研究以细胞和动物实验为主, 在临床人体的作用机制需进一步确认。众多研究对雷公藤甲素防治卵巢癌的药物浓度尚未形成统一意见, 雷公藤甲素的量效关系、药物安全性需在后续研究进行探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Penny S M. Ovarian cancer: An overview [J]. *Radiol Technol*, 2020, 91(6): 561-575.
- [2] Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, *et al*. Multimodal

- treatment of primary advanced ovarian cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3253-3260.
- [3] Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence [J]. *Palliat Support Care*, 2015, 13(6): 1771-1780.
- [4] 吴沁航, 符士源. 雷公藤甲素抗卵巢癌的研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(6): 1049-1052.
- [5] 邹党华, 谭布珍, 黄艳琴, 等. 小剂量雷公藤内酯醇对荷卵巢癌大鼠体内抑瘤作用的观察 [J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(2): 110-111.
- [6] Liu H, Shen M, Zhao D, et al. The effect of triptolide-loaded exosomes on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer SKOV3 cells [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 21: 2595801.
- [7] Chung Y W, Kim S, Hong J H, et al. Overexpression of HER2/HER3 and clinical feature of ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(5): e75.
- [8] Yang W, Liu L, Li C, et al. TRIM52 plays an oncogenic role in ovarian cancer associated with NF- κ B pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):908.
- [9] Ou C C, Chen Y W, Hsu S C, et al. Triptolide transcriptionally represses HER2 in ovarian cancer cells by targeting NF- κ B [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2012, 28(13): 22-26.
- [10] Zeren T, Inan S, Vatansever H S, et al. Significance of apoptosis related proteins on malignant transformation of ovarian tumors: A comparison between Bcl-2/Bax ratio and p53 immunoreactivity [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(8): 1251-1258.
- [11] 郭慧. 雷公藤内酯醇对卵巢癌 SKOV-3 细胞株恶性生物学行为影响的实验研究 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(13): 24-27.
- [12] 张雪梅, 侯敏敏, 陈悦, 等. 雷公藤内酯醇对卵巢癌细胞株 A2780 作用的实验研究 [J]. *华西医学*, 2008, 23(2): 324-326.
- [13] Kim B I, Kim J H, Sim D Y, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 and activation of caspase-9/3 are involved in KYS05090S-induced apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1): 203-210.
- [14] Hu H, Huang G H, Wang H B, et al. Inhibition effect of triptolide on human epithelial ovarian cancer via adjusting cellular immunity and angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1191-1196.
- [15] 顾江红, 董陆, 宁维翹, 等. 雷公藤内酯醇抑制卵巢癌细胞增殖并诱导凋亡作用初探 [J]. *中医药学刊*, 2006, 24(11): 2062-2064.
- [16] Huang G H, Hu H, Zhang Y, et al. Triptolide sensitizes cisplatin-resistant human epithelial ovarian cancer by inhibiting the phosphorylation of AKT [J]. *J Cancer*, 2019, 10(13): 3012.
- [17] Westfall S D, Nilsson E E, Skinner M K. Role of triptolide as an adjunct chemotherapy for ovarian cancer [J]. *Chemotherapy*, 2007, 54(1): 67-76.
- [18] Kim S H, Baek K H. Ovarian tumor deubiquitinase 6A regulates cell proliferation via deubiquitination of nucleolin and caspase-7 [J]. *Int J Oncol*, 2022, 61(4): 127.
- [19] 胡辉, 谭布珍, 袁铿, 等. 雷公藤内酯醇对耐顺铂人卵巢癌细胞株 COC1/DDP 增殖和凋亡的影响 [J]. *山东医药*, 2011, 51(6): 10-11.
- [20] Ediriweera M K, Tennekoon K H, Samarakoon S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 147-160.
- [21] 刘斐, 谭布珍. 雷公藤内酯醇联合紫杉醇对 COC1/DDP 细胞凋亡的影响及其对 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路的调控 [J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(12): 945-950.
- [22] 白俊, 吴也可, 吴克明, 等. 雷公藤甲素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导卵巢颗粒细胞自噬的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3429-3434.
- [23] Hu H, Luo LP, Liu F, et al. Anti-cancer and sensibilisation effect of triptolide on human epithelial ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2016, 7(14): 2093.
- [24] Yang WH, Huang Z, Wu J, et al. A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 79-90.
- [25] 黄根华, 谭布珍, 占伏良, 等. 基于 Hippo/yap/TAZ 途径探讨雷公藤内酯醇-聚乙烯亚胺-环糊精逆转卵巢癌耐药的作用及机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(2): 185-191.
- [26] Wu L, Qian C, Zhang W, et al. Ginkgetin suppresses ovarian cancer growth through inhibition of JAK2/STAT3 and MAPKs signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154846.
- [27] Zhong Y Y, Le F Y, Cheng J, et al. Triptolide inhibits JAK2/STAT3 signaling and induces lethal autophagy through ROS generation in cisplatin-resistant SKOV3/DDP ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(5): 1-10.
- [28] Witkin S S. Heat shock protein expression and immunity: Relevance to gynecologic oncology [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2001, 22(4): 249-256.
- [29] Cai Y Y, Lin W P, Li A P, et al. Combined effects of curcumin and triptolide on an ovarian cancer cell line [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2013, 14(7): 4267-4271.
- [30] Brun J L, Cortez A, Lesieur B, et al. Expression of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP and TIMP-1 and -2 has no prognostic relevance in patients with advanced epithelial ovarian

- cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(4): 1049-1057.
- [31] Zhao H X, Yang Z F, Wang X H, *et al.* Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin [J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(11): 633-641.
- [32] Wang X, Du Z W, Xu T M, *et al.* HIF-1 α is a rational target for future ovarian cancer therapies [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 785111.
- [33] 朱四红, 谭布珍, 胡辉, 等. 雷公藤内酯醇通过抑制 HIF-1 α 通路逆转卵巢癌耐药的研究 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(11): 1741-1745.
- [34] Tuo X, Zhou Y, Yang X, *et al.* miR-532-3p suppresses proliferation and invasion of ovarian cancer cells via GPNMB/HIF-1 α /HK2 axis [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 154032.
- [35] Wang R J, Ma X P, Su S, *et al.* Triptolide antagonized the cisplatin resistance in human ovarian cancer cell line A2780/CP70 via hsa-mir-6751 [J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(16): 1947-1955.
- [36] Chambers S K. Role of CSF-1 in progression of epithelial ovarian cancer [J]. *Future Oncol*, 2009, 5(9): 1429-1440.
- [37] Shabnam B, Padmavathi G, Banik K, *et al.* Sorcin a potential molecular target for cancer therapy [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(6): 1379-1389.
- [38] Hu H, Zhu S H, Tong Y, *et al.* Antitumor activity of triptolide in SKOV3 cells and SKOV3/DDP *in vivo* and *in vitro* [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2020, 31(5): 483-491.
- [39] Nam E J, Kim Y T. Alteration of cell-cycle regulation in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6): 1169-1182.
- [40] 朱四红, 谭布珍, 袁铿, 等. 雷公藤内酯醇联合紫杉醇对人卵巢癌耐顺铂细胞株体外活性的影响及机制 [J]. 山东医药, 2011, 51(47): 15-17.
- [41] Li X D, Liu R, Wang P, *et al.* An effective inhibitory of triptolide on ovarian cancer [J]. *Med Res*, 2020, 4(4): 200017.
- [42] Tian W, Lei N, Zhou J, *et al.* Extracellular vesicles in ovarian cancer chemoresistance, metastasis, and immune evasion [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 64.
- [43] 张浩, 马犇, 程杨. 雷公藤内酯醇对荷卵巢癌大鼠的抑瘤效应及其对免疫系统的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2255-2258.
- [44] Olalekan S, Xie B, Back R, *et al.* Characterizing the tumor microenvironment of metastatic ovarian cancer by single-cell transcriptomics [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(8): 109165.
- [45] 陈燕晶, 杨丽兰, 谭布珍, 等. 雷公藤内酯醇逆转卵巢肿瘤微环境的体内实验研究 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(9): 1393-1398.

[责任编辑 解学星]