

· 方药研究 ·

当归芍药散治疗卵巢癌的网络药理学及分子对接分析*

赵欣杰, 司富春, 张漂, 刘子提

河南中医药大学/河南省中医方证信号传导重点实验室/河南省中医方证信号传导
国际联合实验室, 河南 郑州 450046

摘要:目的:基于网络药理学与分子对接技术分析当归芍药散治疗卵巢癌(ovarian cancer)的药理机制。方法:结合文献和中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC-MSP)对当归芍药散成分和作用靶点进行检索,将药物靶点和 Genecards 数据库所载卵巢癌靶标进行对比,结果输入 STRING 数据库,并在 Cytoscape3.8.0 软件中制作网络图。采用 Rstudio 软件进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。利用 PyMOL 软件对排名前5位的活性成分和核心靶标进行分子对接可视化分析。结果:筛选共得药物活性成分70个,涉及 VEGFA、RELA、PTGS2、MMP9、TP53、JUN、PGR 等98个作用靶标;GO 功能富集分析、KEGG 信号通路富集结果显示:当归芍药散治疗卵巢癌主要通过药物反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、雌二醇反应等调节磷酸酰肌醇3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase - Akt signal transduction pathway/protein kinase B, PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等信号通路;分子对接结果表明黄芩素、鞣花酸与靶标蛋白有较好的结合活性。结论:当归芍药散治疗卵巢癌可能与 VEGFA、TP53、PTGS2、PGR 等作用靶标及调节 PI3K - Akt、MAPK、VEGF 等信号通路有关,黄芩素、鞣花酸可能是其发挥作用的主要成分。

关键词:当归芍药散;卵巢癌;网络药理学;分子对接

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2022.06.234

中图分类号:R289.55 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2022)06-1284-08

Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis of Danggui Shaoyao Powder in Treatment of Ovarian Cancer

ZHAO Xinjie, SI Fuchun, ZHANG Piao, LIU Ziti

Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Key Laboratory of TCM Prescription and Syndrome as Well as Signal Transduction/International Joint Laboratory of TCM Prescription and Syndrome as Well as Signal Transduction of Henan Province, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract: Objective: To analyze the pharmacological mechanism of Danggui Shaoyao Powder in the treatment of ovarian cancer based on network pharmacology and molecular docking technology. Methods: Combining literature and Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) retrieved the components and targets of Danggui Shaoyao Powder, compared the drug targets with ovarian cancer targets contained in the Genecards database, and the results were input into the STRING database, and the network diagram was made in Cytoscape3.8.0 software. Rstudio software was used for gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. PyMOL software was used to perform molecular docking visualization analysis for the top 5 active ingredients and core targets. Results: A

* 基金项目:河南省科技创新团队项目(2010-29);河南省中医学博士后科技创新团队项目(2012)

· 1284 ·

total of 70 active ingredients were screened, involving 98 targets such as VEGFA, RELA, PTGS2, MMP9, TP53, JUN, and PGR. The GO function enrichment analysis and KEGG signaling pathway enrichment results showed that Danggui Shaoyao Powder in the treatment of ovarian cancer mainly through drug response, positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, estradiol response, etc. to regulate phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signal transduction pathway/protein kinase B (PI3K/Akt), mitogen-activated protein kinase (MAPK), vascular endothelium growth factor (VEGF) and other signaling pathways. Molecular docking results showed that baicalein and ellagic acid had good binding activity to the target protein. Conclusion: Danggui Shaoyao Powder in the treatment of ovarian cancer may be related to the target of VEGFA, TP53, PTGS2, PGR, and the regulation of PI3K-Akt, MAPK, VEGF, and other signaling pathways, baicalein and ellagic acid may be the main components of its effect.

Key words: Danggui Shaoyao Powder; ovarian cancer; network pharmacology; molecular docking

卵巢癌作为严重威胁女性生殖健康的恶性肿瘤,因缺乏早期症状与体征,患者发现时已多处于中晚期,病死率高,5年生存率为20%~25%^[1]。据统计,全球范围内共有295 414例新发卵巢癌确诊和184 799例死亡病例^[2],对女性健康产生了巨大威胁,对卵巢癌的治疗与防控应该引起更高的重视。当归芍药散源于《金匮要略》,临床用于治疗盆腔炎性疾病^[3]、卵巢癌^[4]、卵巢囊肿^[5]、痛经^[6]等妇科疾病,效果显著。结合药理学研究结果发现:当归对肿瘤细胞增生的抑制作用是通过抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用实现的^[7];赤芍除常见中药功效之外,还有保肝、抗肿瘤等多种药理作用,通过免疫系统调节、周期凋亡基因表达调控等途径诱导肿瘤细胞死亡^[8];白术通过下调卵巢癌细胞CDK1表达阻止细胞增殖,抑制肿瘤的进一步进展^[9];茯苓、泽泻等通过对细胞周期的调节达到抑制肿瘤进展的效果^[10-11];川芎在肿瘤的治疗作用中集中表现为抑制细胞增殖和基因表达,从而诱导细胞凋亡^[12]。成分多、靶点多、通路多是中药复方治疗疾病的突出特点,本文采用网络药理学方法研究当归芍药散对卵巢癌的作用机制,以期为临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 获取药物活性成分和对应靶标 在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索“当归”“赤芍”“白术”“茯苓”“泽泻”“川芎”的主要活性成分,并选定口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug-likeness, DL)≥0.18的活性成分^[13],查询获取相应候选靶标。

1.2 分析预测靶标对应基因 以“人”为限定种类,对当归芍药散药物候选靶标导入Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),获取对应基因和 UNI-

PROTKB。

1.3 获取卵巢癌靶标基因及药物潜在作用靶标

利用Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>)检索“ovarian cancer”,获取疾病基因,并对复方靶标,获取重合基因作为潜在作用靶标。

1.4 构建成分-靶标网络图 利用Cytoscape3.8.0软件对药物活性成分及作用靶标进行分析,绘制网络关系图。

1.5 核心靶标互作网络构建 限定STRING数据库种类为“人类物种(Homo sapiens)”,获取潜在靶标蛋白互作关系,利用绘图软件做出关系图。

1.6 富集分析 基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析结果从DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)获取,利用Rstudio对 $P < 0.05$ 的前20个通路进行高级气泡图的绘制。

1.7 绘制成分-靶标-通路图 将所得可能与卵巢癌相关的通路、作用靶标和活性成分导入Cytoscape3.8.0软件,绘制网络关系图。

1.8 预后生存分析 对预测核心基因进行Kaplan-Meier Plotter数据库在线识别,获取预后信息,并通过Gene Expression Profiling Interactive Analysis(GEPIA)网站对卵巢癌和正常人基因水平进行深入鉴定。

1.9 分子对接 将PPI网络中排名靠前的有效活性成分结构保存为mol2格式,并在PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)下载靶蛋白数据文件,借助Autodock Tools软件对其进行去水、加氢、计算电荷并进行分子对接分析。

2 结果

2.1 当归芍药散候选活性成分 利用TC MSP数据库,获取复方中单味药活性成分共计568个,以OB≥30%、DL≥0.18为限定条件,挑选符合条件的活性成分70个,见图1。

标是富集出来的通路,点越大表示富集基因越多,颜色越深表示 P 值越小,关系越密切)。GO 富集分析中细胞组分 (cellular component, CC) 富集化比例较大体现在胞质 (Cytosol)、胞核 (Nucleus) 等 (图 4), 分子功能 (molecular function, MF) 主要为酶结合 (Enzyme binding) (图 5), 生物过程 (biological process, BP) 的是药物反应 (Response to drug)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控 (Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、雌二醇反应 (Response to estradiol) 等 (图 6)。KEGG 通路富集结果 (图 7) 显示乙型肝炎通路、肿瘤通路等通路当与当归芍药散治疗卵巢癌的密切相关。

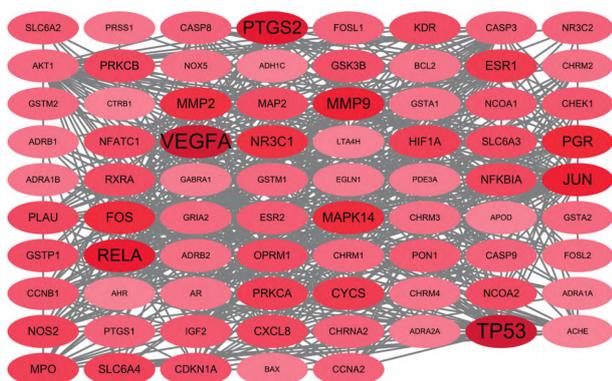


图 3 当归芍药散核心靶标相互作用网络图

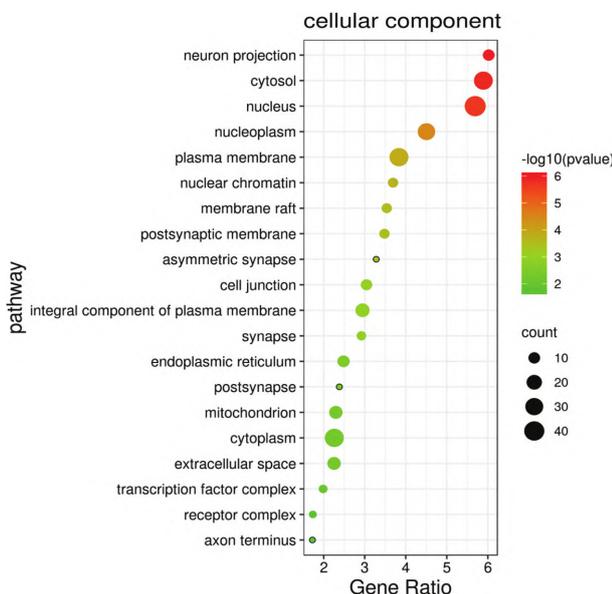


图 4 当归芍药散活性成分对应靶标的 CC 分析

2.6 分析构建成分 - 靶标 - 通路关系 在 Cytoscape3.8.0 软件中绘制如图 8 所示成分 - 靶标 - 通路网络图,并使用蓝色三角形、红色圆形、绿色六边形分别代表活性成分、靶标基因和相关通路。黄芩素 (baicalein)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)、豆甾醇 (Stigmasterol)、杨梅酮 (Myricanone)、鞣花酸 (ellagic

acid) 等是药物作用的主要成分,靶标基因主要是 TP53、VEGFA、RELA、JUN 等,关联到磷酸酰肌醇3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase - Akt signal transduction pathway/protein kinase B, PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等信号通路。

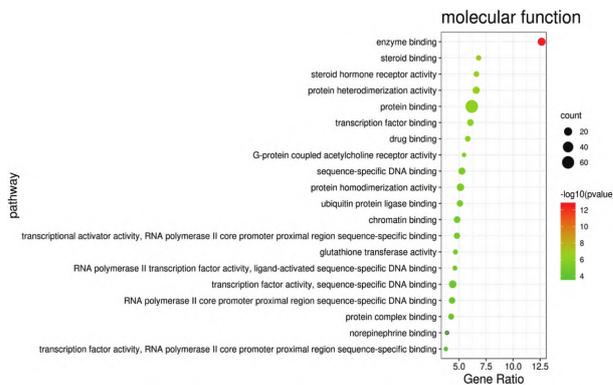


图 5 当归芍药散活性成分对应靶标的 MF 分析

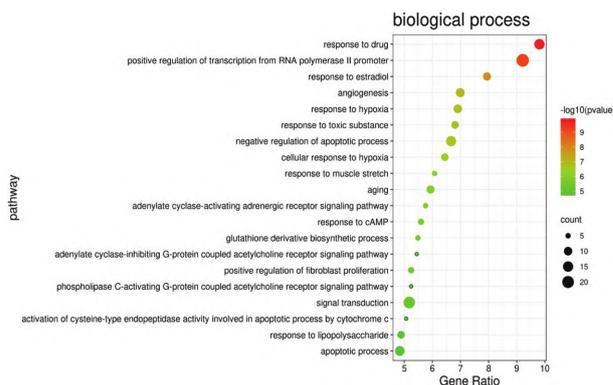


图 6 当归芍药散活性成分对应靶标的 BP 分析

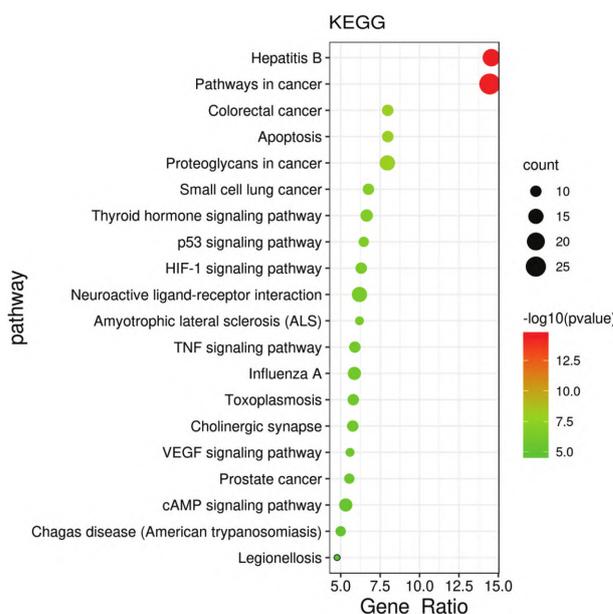


图 7 当归芍药散活性成分对应靶标的 BP 分析

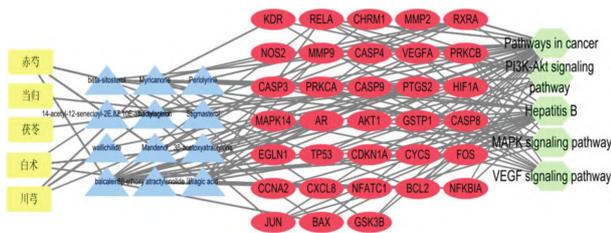


图8 成分-靶标-通路网络图

2.7 基因生存分析 将采用 Cytoscape3.8.0 软件

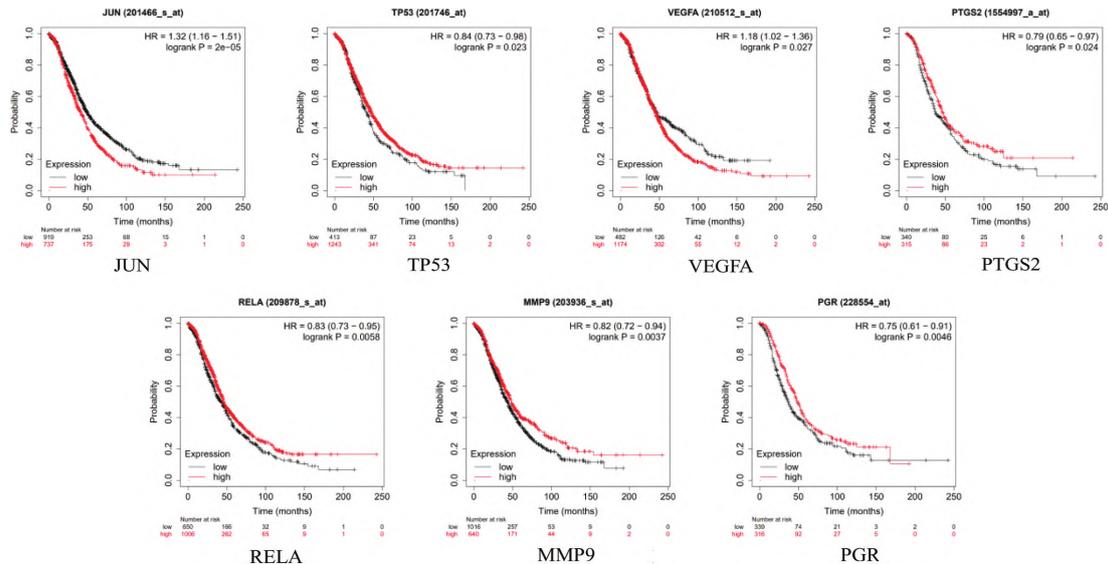
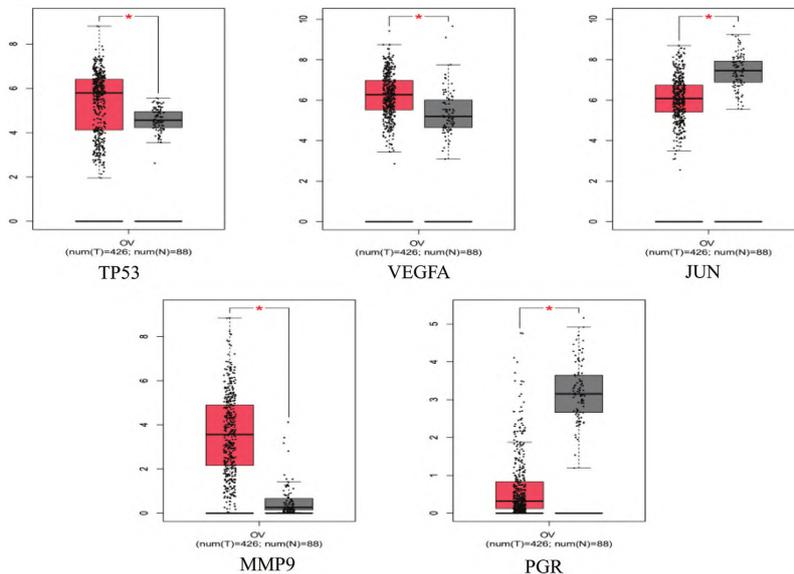


图9 基因表达与患者预后的生存曲线 (P < 0.05)



注:红色表示肿瘤组织,灰色表示正常组织

图10 卵巢癌与正常人之间的基因表达水平 (P < 0.05)

2.8 分子对接结果 选取度值靠前的黄芩素 (baicalein)、β-谷甾醇 (beta-sitosterol)、豆甾醇 (Stigmasterol)、杨梅酮 (Myricanone)、鞣花酸 (ellagic acid) 等5个活性成分与排名靠前的 TP53、VEGFA、RELA、JUN 进行分子对接验证。如结合能 < 0, 则配体和受

筛选出的 VEGFA、TP53、PTGS2、RELA、JUN、MMP9、PGR 等7个核心基因导入到 Kaplan - Meier Plotter 中,结果显示:上述7个基因的表达与卵巢癌患者的生存率呈负相关,提示卵巢癌患者预后可能与 VEGFA 等基因表达水平密切相关(图9)。为明确卵巢癌与正常人基因表达水平,利用 GEPIA 网站分析7个与预后不良靶标基因,发现5个基因具有显著的表达水平,见图10。

体蛋白可以自发结合,结合能 < -5.0 kcal · mol⁻¹, 表明结合活性良好^[14],见表2。结果发现,黄芩素、β-谷甾醇、豆甾醇、杨梅酮、鞣花酸均与 TP53 有较好的结合能力,VEGFA 与杨梅酮不具备自发结合能力,RELA 和黄芩素、鞣花酸结合能力较好,JUN 则

仅与 β - 谷甾醇有较好结合能力。随后,利用 PyMOL 软件对靶点蛋白和成分对接进行可视化分

析,直接展现其构象关系(以黄芩素为例),见图 11。



图 11 黄芩素与核心靶点基因的分子对接

表 2 成分与靶点结合能

活性成分	结合能/kcal · mol ⁻¹			
	TP53	VEFGA	RELA	JUN
baicalein	-6.3	-7.5	-6.2	7.2
beta - sitosterol	-7.2	-8.0	7.5	-7.2
Stigmasterol	-6.3	-5.5	6.5	5.5
Myricanone	-7.6	7.4	7.4	5.4
ellagic acid	-8.0	-6.1	-7.8	6.4

3 讨论

“妇人腹中诸疾痛,当归芍药散主之^[15]。”临床对当归芍药散的应用很多,集中表现在妇科领域。方中药物所含主要成分当归多糖^[16]、赤芍总苷^[17]、川芎挥发油^[18]、白术内酯 I^[19]、茯苓多糖^[20]、泽泻醇 B^[21]等都可以通过不同途径抑制肿瘤细胞生长。刘刚^[22]通过文献研究发现,当归芍药散加味治疗卵巢癌的总有效率达到 89.76%。高升等^[23]发现,当归芍药散可以降低肿瘤坏死因子 - α 的表达,抑制炎症反应,提高生存质量。此外,复方药物还可以通过免疫调节“下丘脑 - 垂体 - 卵巢”轴治疗妇科疾病。本文通过网络药理学对方病进行了关联性研究,进一步明确当归芍药散的作用机制,以期为临床治疗提供借鉴。

研究发现,当归芍药散发挥主要成分黄芩素、过氧麦角甾醇、鞣花酸。其中,黄芩素可通过激活 Caspases 和 Bcl - 2 家族蛋白诱导卵巢癌 HO - 8910 细胞凋亡^[24],过氧麦角甾醇会随着药物剂量的增加影响卵巢癌细胞 A2780S 早期凋亡率^[25],鞣花酸经实验验证有较广泛的抗肿瘤作用,可通过降低体内基质金属蛋白酶抑制肿瘤生长水平^[26]。

作用靶标网络图结果显示,肿瘤抑制因子、转录

因子 p65、MMP9、孕激素受体等是当归芍药散作用于卵巢癌的核心靶标。其中肿瘤抑制因子基因上调后可抑制卵巢癌细胞周期进程,促进癌细胞凋亡^[27],NF - κ B/p65 可能通过增强 APR3 的表达,促进卵巢癌的发生、发展^[28];MMP9 通过诱导细胞形态变化,使细胞逐渐分离、扩散,从而影响卵巢癌细胞膜 MUC16 蛋白表达^[29];孕激素可能通过细胞周期进程,从而影响卵巢癌 SKOV3、HO - 8910 细胞的增殖、迁移及侵袭能力^[30]。预后分析结果发现,肿瘤抑制因子、MMP9、孕激素受体与预后关系十分密切,之后研究可着重分析。

经过文献检索和 KEGG 通路富集分析,当归芍药散治疗卵巢癌主要涉及 Pathways in cancer、Hepatitis B、PI3K - Akt、MAPK、VEGF 等通路。焦晓路等^[31]在研究中发现,PI3K - AKT 信号通路与卵巢癌发生、发展以及化疗耐药程度都有明显相关性,可以介导细胞迁移、侵袭,抑制自噬凋亡,在临床上可根据这一表现将其作为治疗靶点;MAPK 信号通路受到 PFKFB3 对肿瘤细胞糖代谢影响,从而调控促进卵巢癌细胞的增殖迁移,可将阻断 MAPK 信号通路作为卵巢癌生物治疗的研究方向^[32];通过低剂量分次照射抑制 VEGF 表达可影响卵巢癌细胞对顺铂的敏感性^[33]。

最后,本研究通过分子对接技术对排名前 5 位的活性成分和靶点蛋白进行分析,结果显示黄芩素、鞣花酸与关键靶点蛋白结合时的结合能均小于 5.0 kcal · mol⁻¹,提示其有良好的结合活性,说明当归芍药散对卵巢癌发挥作用时主要通过黄芩素、鞣花酸等对靶点来实现。

综上,当归芍药散主要通过黄芩素、鞣花酸等活性成分实现对 TP53、MMP9、PGR 等细胞基因的表达,从而调控 PI3K - Akt、MAPK、VEGF 等通路,抑

制卵巢癌细胞的增殖迁移过程。由此可见,当归芍药散治疗卵巢癌具有多成分、多靶标、多通路的特点,且预后效果良好。本研究针对药物活性成分、靶标基因进行了成方治疗卵巢癌作用机制的探讨,但未进行实验验证,下一步应从多方面展开实验验证,以期为临床提供指导。

参考文献:

[1] 何咏竞. 肿瘤标志物联合检测在卵巢疾病诊断中的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(7): 888-890.
HE Y J. Discussion on clinical value of tumor marker joint detection in ovarian disease diagnosis[J]. Int J Lab Med, 2018, 39(7): 888-890.

[2] GONG T T, WU Q J, LIN B, et al. Observational studies on the association between post-diagnostic metformin use and survival in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2019, 9: 458.

[3] 封艳琴. 当归芍药散加味联合三黄洗剂熏洗治疗慢性盆腔炎疗效及对炎症反应及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3219-3222.
FENG Y Q. Effect of Danggui Shaoyao Powder combined with Sanhuang Lotion by fumigation and washing on chronic pelvic inflammatory disease and its influence on inflammatory response and quality of life[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(29): 3219-3222.

[4] 肖兴辉, 宋文佳, 夏华敏, 等. 蒋士卿运用温肾消癥方治疗卵巢癌经验[J]. 河南中医, 2019, 39(7): 1027-1030.
XIAO X H, SONG W J, XIA H M, et al. Jiang Shi-qing's experience of treating ovarian cancer with kidney-warming and mass-eliminating formula[J]. Henan Tradit Chin Med, 2019, 39(7): 1027-1030.

[5] 蒋婴, 韩凤娟, 王秀霞, 等. 卵巢囊肿的中医认识及治疗现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 80-82.
JIANG Y, HAN F J, WANG X X, et al. Critical cognition and treatment of ovarian cysts[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2009, 11(6): 80-82.

[6] 鄢胜君, 操燕明. 当归芍药散治疗原发性痛经研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 243-248.
YAN S J, CAO Y M. Research progress of Danggui Shaoyao San in the treatment of primary dysmenorrhea[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(1): 243-248.

[7] 赵静, 夏晓培. 当归的化学成分及药理作用研究现状[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 172-174.
ZHAO J, XIA X P. Chemical composition and pharmacological role of angelica[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2020, 13(6): 172-174.

[8] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
LU X H, MA X, WANG J, et al. Research progress on chemical constituents of Paeoniae Rubra Radix and their pharmacological effects[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(4): 595-602.

[9] 龙方懿, 贾萍, 王华飞, 等. 白术内酯 I 抑制卵巢癌 SK-OV-3

与 OVCAR-3 细胞增殖作用机制的研究[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(2): 89-93.
LONG F Y, JIA P, WANG H F, et al. Mechanisms and proliferation inhibitory effects of atractylenolide I on SK-OV-3 and OVCAR-3 ovarian cancer cell[J]. J Reg Anat Oper Surg, 2017, 26(2): 89-93.

[10] 刘珊珊, 郭杰, 李宗艾, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1578-1595.
LIU S S, GUO J, LI Z A, et al. Advances in studies on chemical compositions of Alismatis Rhizoma and their biological activities[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(7): 1578-1595.

[11] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
DENG T M, PENG D Y, YU N J, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of Poria Cocos and predictive analysis on quality markers[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(10): 2703-2717.

[12] 迟笑怡, 周天, 胡凯文. 川芎对恶性肿瘤侵袭与转移影响研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 495-500.
CHI X Y, ZHOU T, HU K W. Advances in research on the effects of Chuanxiong on invasion and metastasis of malignant tumors[J]. Acta Chin Med, 2019, 34(3): 495-500.

[13] 张漂, 司富春, 刘子提. 葶苈大枣泻肺汤治疗肺癌的网络药理学分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 195-201.
ZHANG P, SI F C, LIU Z T. 葶苈大枣泻肺汤 Treatment of network pharmacological analysis of lung cancer[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(2): 195-201.

[14] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.

[15] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 118.
ZHANG Z J. Jin Gui Yao Lue[M]. Beijing: China Pharmaceutical Technology Press, 2016: 118.

[16] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 127, 153.
HUANG H H, QIN R H, LIU X F. Analysis and pharmacological effect of chemical composition of Chinese medicine angelica[J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(58): 127, 153.

[17] 董国菊. 赤芍总苷药理作用的研究进展[J]. 环球中医药, 2017, 10(9): 1157-1160.
DONG G J. Progress in pharmacological research of total paeony glycoside[J]. Glob Tradit Chin Med, 2017, 10(9): 1157-1160.

[18] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
ZHANG X J, ZHANG Y L, ZUO D D. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Ligusticum Chuanxiong horti[J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(6): 128-133.

[19] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
GU S H, KONG W S, ZHANG T, et al. Advances on chemical com-

- positions, pharmacological effects and compound clinical applications of *Atractylodes macrocephala koidz*[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*,2020,38(1):69-73.
- [20]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.
- CHENG Y, DING Z X, ZHANG Y, et al. Research progress on chemical structures and pharmacological activities of *Poria Cocos* polysaccharide and its derivatives[J]. *China J Chin Mater Med*, 2020,45(18):4332-4340.
- [21]田婷,陈华,冯亚龙,等. 泽泻药理与毒理作用的研究进展[J]. *中药材*,2014,37(11):2103-2108.
- TIAN T, CHEN H, FENG Y L, et al. Research progress of pharmacological and toxicology effect of *rhizoma alismatis*[J]. *J Chin Med Mater*,2014,37(11):2103-2108.
- [22]刘刚. 运用当归芍药散和桂枝茯苓丸治疗卵巢囊肿的现代文献研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2015.
- LIU G. The modern literature research of applying *Dang Gui Shao Yao Powder* and *Gui Zhi fu Ling pill* to treat ovarian cyst[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2015.
- [23]高升,高飞,闫亚楠,等. 当归芍药散对慢性盆腔炎大鼠外周血 Th, Tc 细胞和 NO, IL-4, IL-10 的影响[J]. *中药新药与临床药理*,2016,27(4):528-533.
- GAO S, GAO F, YAN Y N, et al. Effect of *Danggui Shaoyao San* on Th, Tc cells and nitric oxide, interleukin-4, interleukin-10 levels in peripheral blood of rats with chronic pelvic inflammatory disease[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2016, 27(4):528-533.
- [24]黄燕,付景丽. 黄芩素通过激活 Caspases 和 Bcl-2 家族蛋白诱导卵巢癌 HO-8910 细胞凋亡[J]. *中草药*,2019,50(11):2620-2624.
- HUANG Y, FU J L. Baicalein induces apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells by activating Caspase and Bcl-2 family proteins[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(11):2620-2624.
- [25]罗禹,周静,吴瑕,等. 橙盖鹅膏菌中过氧化角甾醇对人卵巢癌 A2780S 细胞增殖的影响[J]. *应用与环境生物学报*,2016,22(6):1108-1112.
- LUO Y, ZHOU J, WU X, et al. The effect of ergosterol peroxide isolated from *Amanita caesarea* on the proliferation of ovarian cancer cells A2780S[J]. *Chin J Appl Environ Biol*, 2016, 22(6):1108-1112.
- [26]CECI C, LACAL P, TENTORI L, et al. Experimental evidence of the antitumor, antimetastatic and antiangiogenic activity of ellagic acid[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1756.
- [27]吴晓晴,卢雯平. 基于网络药理学和分子对接探索桂枝茯苓丸治疗卵巢癌的作用机制[J]. *海南医学院学报*,2021,27(19):1493-1502.
- WU X Q, LU W P. Study on the mechanism of *Guizhi Fuling Pill* in the treatment of ovarian cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. *J Hainan Med Univ*, 2021, 27(19):1493-1502.
- [28]符秋娟. APR3、NFκB/p65 及 NFAT3 在卵巢癌的表达及其相关性分析[D]. 南充:川北医学院,2014.
- FU Q J. Expression of APR3, NFκB/p65 and NFAT3 in ovarian cancer and its correlation analysis[D]. Nanchong: North Sichuan Medical College, 2014.
- [29]范晶炎,程忠平. 中性粒细胞弹性蛋白酶、金属基质蛋白酶 9 对卵巢癌细胞膜 E-cadherin、MUC16 表达的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*,2019,40(6):821-826.
- FAN J Y, CHENG Z P. Effect of neutrophil elastase and matrix metalloproteinase-9 on expression of membrane protein in ovarian cancer cells[J]. *J Tongji Univ Med Sci*, 2019, 40(6):821-826.
- [30]傅优. 孕激素对不同 PGRMC2 表达的卵巢癌细胞增殖、转移的影响及机制研究[D]. 遵义:遵义医科大学,2020.
- FU Y. The effect and mechanism of progesterone on the proliferation and metastasis of different PGRMC2-expressing ovarian cancer cells[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2020.
- [31]焦晓路,何秀萍. PI3K/AKT 及 FAS/FASL 信号通路在卵巢癌中作用研究进展[J]. *中国生育健康杂志*,2020,31(6):596-599.
- JIAO X L, HE X P. Research advances in effect of PI3K/AKT and FAS/FASL signal pathway on ovarian cancer[J]. *Chin J Reproductive Heal*, 2020, 31(6):596-599.
- [32]霍春霞,谢玲,赵得雄. PFKFB3 激活 MAPK 信号通路促进卵巢癌增殖和转移[J]. *肿瘤药学*,2020,10(5):552-558,563.
- HUO C X, XIE L, ZHAO D X. PFKFB3 activates MAPK signaling pathway to promote the proliferation and metastasis of ovarian cancer[J]. *Anti Tumor Pharm*, 2020, 10(5):552-558,563.
- [33]鞠兴艳. 低剂量分次照射通过 VEGF、mTOR 逆转卵巢癌顺铂耐药机制的研究[D]. 青岛:青岛大学,2018.
- JU X Y. Effect of low dose fractionated radiation on reversing cisplatin resistance in ovarian carcinoma via VEGF and mTOR[D]. Qingdao: Qingdao University, 2018.

收稿日期:2021-12-18

作者简介:赵欣杰(1994-),女,河南焦作人,硕士研究生,研究方向:肿瘤中医方证研究。

通信作者:司富春(1963-),男,教授,博士研究生导师。E-mail:sifc2000@hotmail.com

编辑:秦小川