

8味临床常用中药抗宫颈癌的作用机制研究进展^Δ

张群群^{1*}, 陈媛媛¹, 侯腾飞¹, 李娜¹, 李佳薇², 孙洪胜^{3#}(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 青岛大学药学院, 山东青岛 266000; 3. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1436-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.29

摘要 目的:为进一步研究抗宫颈癌中药的作用机制提供参考。方法:以“中药”“宫颈癌”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Cervical cancer”“Active mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、ACS、Elsevier、PubMed、Scopus、Springer等数据库中组合查询2010年1月-2019年3月发表的相关文献,对临床常用4类(清热药、补虚药、泻下药、活血化瘀药)8味中药(苦参、紫草、鸦胆子、甘草、黄芪、大黄、莪术、姜黄)的抗宫颈癌的作用机制进行汇总与分析。结果与结论:共检索到相关文献201篇,其中有效文献48篇。8味临床常用中药的抗宫颈癌作用通路包括上调抑癌基因及其蛋白表达、下调促癌基因及其蛋白表达、调控线粒体通路、降低血管内皮生长因子水平、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等。尽管中药抗宫颈癌研究已达分子水平,但很多机制研究并不深入,多数停留在单一通路或蛋白水平,同一中药是否还有其他作用通路及同一通路其他蛋白、基因表达水平变化是否起到同一治疗作用有待确认;此外,针对肿瘤细胞易转移特性的相关中药靶向定位体系有待挖掘,相关中药制剂的研发也有待加强。

关键词 清热药;补虚药;泻下药;活血化瘀药;宫颈癌;作用机制

- vascular protection[J]. *Circ J*, 2015, 79(3):455-462.
- [40] CHI S, CAI W, LIU P, et al. Baifuzi reduces transient ischemic brain damage through an interaction with the STREX domain of BKCa channels[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1):e13.
- [41] XU H, QI J, WANG G, et al. The effect of single cerebroside compounds on activation of BKCa channels[J]. *Mol Membr Biol*, 2011, 28(2):145-154.
- [42] ZHANG Y, ZHOU L, ZOU J, et al. Palmitoylation of STREX domain confers cerebroside sensitivity to the BKCa channel[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(10):2451-2459.
- [43] ZHOU L, ZHANG YJ, GAO LJ, et al. Structure-activity relationship of Baifuzi-cerebrosides on BKCa channel activation[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 75(6):301-307.
- [44] 李小方. 熄风化痰法及其临床运用研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2016.
- [45] 朱玲, 喻闽凤, 刘英, 等. 中医治疗百日咳综合征案举隅[J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(1):15-17.
- [46] 楼之岑, 秦波. 常用中药材品种整理和质量研究:第2册[M]. 北京:北京医科大学出版社, 1995:1081-1086.
- [47] 张婷婷, 罗应刚. 禹白附的化学成分与药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(10):2642-2644.
- [48] 吴连英, 仝燕, 毛淑杰, 等. 白附子不同炮制品抗炎作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 1992, 17(6):339-342, 382.
- [49] 郭雪申, 于青云, 李毅, 等. 肩周膏治疗肩周炎300例[J]. *中国中医药科技*, 2003, 10(3):187-188.
- [50] 楼之岑, 秦波. 常用中药材品种整理和质量研究:第2册[M]. 1995年版. 北京:北京医科大学出版社, 1995:1063.
- [51] 吴连英, 毛淑杰, 程丽萍, 等. 白附子不同炮制品镇静、抗惊厥作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 1992, 17(5):275-278, 320.
- [52] 韦红霞. 韦绪性教授运用通天笑痛方治疗偏头痛经验[J]. *中医学报*, 2013, 28(8):1139-1141.
- [53] 尹剑平. 五白汤加减治疗偏头痛65例[J]. *实用中西医结合临床*, 2004, 4(5):45-46.
- [54] 黄景田. 中西医结合治疗跟痛症现状[J]. *人民军医*, 1993, 44(7):77-78.
- [55] 蔡宇, 黄英俊, 张宾辉, 等. 三叉神经痛的中医药治疗进展[J]. *山西中医*, 1995, 11(5):48-50.
- [56] 吴成. 孟澍江教授治疗眉棱骨疼痛经验举要[J]. *中国中医急症*, 1993, 2(6):262-263.
- [57] 吴勉华, 尚文斌, 尹标, 等. 癌痛平镇痛作用的实验研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 1999, 6(4):28.
- [58] 由运果, 高大海. 痛宁散治疗顽固神经痛临床观察[J]. *中医杂志*, 1999, 40(5):285-286.
- [59] 宋琪, 李庆勇, 王春成, 等. 独角莲块茎的体外抗氧化活性及成分研究[J]. *中成药*, 2012, 34(1):159-161.
- [60] 温瑞兴, 马洪涛, 王晓艳, 等. 禹白附提取物抗HIV病毒的实验研究[J]. *中草药*, 2009, 40(12):1939-1943.
- [61] 孙文平, 李发胜, 侯殿东, 等. 当归、白术、制白附子多糖对小鼠免疫调节作用的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(7):37-38.

Δ 基金项目:山东省科学技术厅重点研发计划项目(No.2014GGH219001)

* 硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新技术与新药研发。电话:0531-68617217。E-mail:654576526@qq.com

通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:中药新剂型、新技术与新药研发。电话:0531-68617217。E-mail:shs7777@163.com

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2019-04-09)

(编辑:孙冰)

宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤,在发展中国家仅次于乳腺癌^[1],全世界每年新增病例数约50万^[2]。有些国家已将化疗作为局部晚期宫颈癌的标准治疗,但是其不良反应也给患者带来巨大的痛苦和心理创伤,严重影响患者的睡眠质量^[3]。中医在辅助治疗宫颈癌中可起到增效减毒、扶正抗癌等功效^[4]。现代药理研究证实,补中益气之药可增强机体细胞免疫功能,促进T淋巴细胞转化,增强自然杀伤细胞活性,拮抗化疗损伤而引起的免疫功能低下,并刺激骨髓造血功能,同时还可调节肠道平滑肌运动,以减轻化疗毒副作用及放射性损伤;化瘀解毒之药可提高淋巴细胞对炎性介质、肿瘤细胞的反应性,具有抗炎、镇静、镇痛、抗肿瘤等作用^[5]。在抗宫颈癌作用机制方面,目前中药有效成分主要通过影响癌细胞DNA复制与增殖、影响癌细胞周期进程、调节信号通路及细胞因子、改善机体免疫功能等方面发挥抗宫颈癌作用^[6]。在此基础上,笔者以“中药”“宫颈癌”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Cervical cancer”“Active mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、ACS、Elsevier、PubMed、Scopus、Springer等数据库中组合查询2010年1月—2019年3月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献201篇,其中有效文献48篇。笔者就临床常用4类(清热药、补虚药、泻下药、活血化瘀药)8味中药(苦参、紫草、鸦胆子、甘草、黄芪、大黄、莪术、姜黄)的抗宫颈癌的作用机制进行汇总与分析,以期为进一步研究抗宫颈癌中药的作用机制提供参考。

1 清热药

清热药在中医防病治病过程中具有非常重要的作用,在现代中医临床治疗中也具有举足轻重的地位,应用广泛且用量较大^[7]。炎性微环境可促进肿瘤血管的新生,为肿瘤的发生、发展提供保障,是肿瘤细胞转移的重要因素。清热药能抑制肿瘤周围的炎症反应和感染,可明显减轻炎症,运用清热药消除肿瘤相关炎症反应可达到控制肿瘤发展及杀灭肿瘤细胞的目的^[8]。现对临床常用3味清热药(苦参、紫草、鸦胆子)抗宫颈癌作用机制进行论述。

1.1 苦参

苦参为豆科槐属植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干燥根,是我国传统药用植物,以根入药,具有清热燥湿、杀虫、利尿之功效,有效成分为苦参碱^[9]。相关研究发现,苦参碱能抑制人肝癌细胞、宫颈癌HeLa细胞、白血病细胞以及视网膜母细胞瘤细胞等的生长,能诱导肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[10]。陆蓉等^[11]研究发现,苦参碱可下调宫颈癌组织中磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)的mRNA表达,降低PI3K、p-Akt蛋白水平,减小大鼠瘤体积,提示苦参碱可通过抑制PI3K/Akt信号通路来抑制宫

颈癌细胞增殖。Survivin是目前公认的抑制细胞凋亡因子,有研究发现,健康机体Survivin几乎无表达,而在宫颈癌组织中却呈高表达状态^[12]。高艳等^[13]研究发现,苦参碱可通过下调凋亡抑制因子Survivin蛋白表达、上调胱天蛋白酶3(Caspase-3)和Caspase-7蛋白表达来抑制大鼠宫颈癌细胞增殖,诱导癌细胞凋亡。

由此可见,苦参可通过调控PI3K/Akt信号通路中PI3K、p-Akt蛋白的表达来发挥抗宫颈癌作用,而苦参对该通路中其他蛋白靶点是否同样有调控作用及具体作用机制仍有待研究。

1.2 紫草

紫草为紫草科植物新疆紫草[*Arnebia euchroma* (Royle) Johnston.]或内蒙紫草(*Arnebia guttata* Bunge)的干燥根,具有解毒透疹、活血、凉血之功效,有效成分为紫草素^[14]。紫草的化学成分主要包括萘醌类、单萘苯酚及苯醌类、生物碱类、酚酸类化合物^[14]。现代药理学研究表明,紫草具有显著的抗肿瘤、抗菌、抗氧化、抗炎、治疗水火烫伤及促进伤口愈合作用^[15]。杨阳等^[16]以人宫颈癌SiHa细胞为研究对象,观察紫草素对细胞周期的影响。该研究发现,紫草素可降低SiHa细胞增殖指数,增加G₀/G₁期细胞数,减少S期细胞数,同时降低G蛋白偶联雌激素受体(GPER)、细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)蛋白水平,提示紫草素可能通过下调GPER、Cyclin D₁蛋白的表达而将细胞阻滞在G₀/G₁期,诱导细胞凋亡。

紫草作为传统中药材,其广泛的药理作用已在临床运用中得以证实,作为潜在的抗病毒、抗肿瘤新药,其药理活性仍需进一步探索。就紫草素来讲,目前关于紫草素抗宫颈癌研究多停留在分子生物学水平,有待更进一步的动物模型及临床研究。而就抗肿瘤方向来讲,紫草中是否潜在其他抗宫颈癌活性成分有待进一步研究。

1.3 鸦胆子

鸦胆子为苦木科植物鸦胆子[*Brucea javanica* (L.) Merr.]的干燥成熟果实,具有清热、解毒、截疟、止痢和腐蚀赘疣之功效,有效成分为鸦胆子素D^[17]。鸦胆子化学成分主要有脂肪酸、苦木内酯、木脂素、有机酸等,具有较显著的抗肿瘤药理活性^[18]。孙静莉等^[19]研究发现,鸦胆子素D可通过下调高危型人乳头瘤病毒16型(HPV16)感染细胞E6、E7 mRNA的表达而促进该细胞凋亡,抑制其持续性增殖,进而控制感染。Zine El Abidine A等^[20]研究证实,鸦胆子油乳不但可抑制宫颈癌前细胞和癌细胞的增殖,还可促进其凋亡。潘镭镭等^[21]研究发现,鸦胆子素D可下调HPV16 E6、HPV16 E7 mRNA表达,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。胡燕等^[22]以HPV16亚型感染细胞为对象,研究鸦胆子油乳对其的影响及作用机制。该研究发现,鸦胆子油乳可下调HPV16 E6、HPV16 E7 mRNA表达,降低HPV16 E6、HPV16 E7蛋白水平同

时升高Rb蛋白水平,使HPV16亚型感染细胞凋亡(如人宫颈永生鳞状Ect1/E6E7细胞、人宫颈癌Caski细胞)。

目前关于鸦胆子抗宫颈癌的研究多着重于分子生物学方向,体内实验模型数据不够充分。此外,鸦胆子除具有广泛的抗肿瘤作用外,其临床常用剂型鸦胆子油乳注射液、鸦胆子油口服乳剂存在稳定性差、不良反应大、有毒性等问题^[23],在一定程度上限制了鸦胆子油的使用。因此,丰富鸦胆子药动学及毒理学研究,优化提取工艺,对鸦胆子抗宫颈癌安全用药研究意义重大。

2 补虚药

肿瘤的发生和转移与机体免疫功能降低、气血阴阳失调、正气亏虚、邪气深入内环境密切相关,对肿瘤患者配合运用补虚药,既可起到调理患者机体脏腑、生理功能、气血循环等效果,还可提升患者免疫机能及抗肿瘤功能^[24]。现对临床常用2味补虚药(甘草、黄芪)抗宫颈癌作用机制进行论述。

2.1 甘草

甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata* Bat.)或光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)的干燥根和根茎,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功效,有效成分为甘草素^[25]。甘草中有效成分主要包括三萜皂苷类、黄酮类、香豆素类、二苯乙烯类化合物^[26],具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、抗癌、调节免疫、降糖、抗肥胖、解毒和抗溃疡等多种生物活性^[27]。谢思柔^[28]研究发现,甘草素可经线粒体氧化应激通路诱导宫颈癌细胞凋亡。刘雨欣^[29]研究发现,甘草素可有效抑制裸鼠肿瘤大小,显著降低荷瘤裸鼠微血管密度(MVD)值,下调移植瘤组织中增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白、血小板内皮细胞黏附分子(CD31)及平滑肌肌动蛋白(SMA)的表达,降低移植瘤裸鼠血清中血管内皮生长因子(VEGF)水平,而对血小板反应蛋白1(TSP-1)水平基本无影响,提示甘草素可能通过抑制VEGF表达来抑制裸鼠血管瘤生长。

甘草素属于黄酮类化合物,目前研究其抗宫颈癌作用较多,三萜皂苷类、多糖类等成分是否具有抗宫颈癌作用及其作用机制有待研究;综上发现,甘草通过调节MVD、PCNA、CD31、SMA、VEGF、TSP-1、Bcl-2、Survivin、p53、Caspase-9、Caspase-3等蛋白水平来发挥抗宫颈癌作用,而此蛋白靶点之间是否有相应联系,是否可通过调控此蛋白所形成的靶点通路来抑制肿瘤细胞增殖,有待进一步研究。

2.2 黄芪

黄芪为豆科植物蒙古黄芪[*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao]或膜黄芪[*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.]的干燥

根,具有益气升阳、固表止汗、利水消肿、脱毒生肌之功效,有效成分为黄芪甲苷和黄芪多糖^[30]。瞿小玲等^[31]研究发现,黄芪甲苷可显著减少人宫颈癌HeLa细胞的侵袭细胞数,降低HeLa细胞划痕闭合率,并抑制其增殖。翟秋丽等^[32]研究发现,黄芪多糖联合顺铂可以明显增强后者的抗宫颈癌作用。李文等^[33]研究发现,黄芪甲苷可抑制人宫颈癌HeLa细胞克隆,降低HeLa细胞穿越小室的能力;下调基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9蛋白表达,抑制HeLa细胞增殖。由此推测黄芪甲苷通过抑制MMP-2、MMP-9蛋白表达来抑制HeLa细胞迁移侵袭。翟秋丽等^[34]研究发现,黄芪多糖联合顺铂可显著降低人宫颈癌SiHa细胞光密度(OD)值,上调SiHa细胞Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9水平,下调Bcl-2水平,显著提高SiHa细胞凋亡抑制率和增殖抑制率。

综上,黄芪甲苷抗宫颈癌作用可能与调节MMP-2、MMP-9蛋白表达有关,但关于黄芪甲苷抑制HeLa细胞迁移侵袭能力的机制有待进一步探索。黄芪多糖可通过调节细胞内OD、Caspase、Bcl-2水平来增强宫颈癌SiHa细胞对顺铂的敏感性,进而发挥抗宫颈癌作用;但上述研究只进行了体外细胞实验,仍需进一步的体内实验数据支撑。

3 泻下药

中医理论里所讲结、癥瘕、瘰疬与现代医学的肿瘤相似,因邪气郁结于里或气血阻滞的肿瘤患者,可用泻下药进行治疗^[35]。现对临床常用泻下药大黄抗宫颈癌作用机制进行论述。

大黄为蓼科植物掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)、唐古特大黄(*Rheum tanguticum* Maxim.ex Balf.)或药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)的干燥根及根茎,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀痛经、利湿退黄的功效,有效成分为大黄酸和赖氨大黄酸^[36]。大黄含有蒽醌、蒽酮、二苯乙烯、鞣质、色酮、苯丁酮苷等化学成分,具有保肝利胆、清热解毒、消炎镇痛、止血活血、改善糖和脂质代谢、消除体内自由基、致泻、调节免疫等作用^[37]。王耀先等^[38]研究发现,大黄中大黄素能通过内源性线粒体途径导致人宫颈癌HeLa细胞凋亡。林雅军等^[39]研究发现,赖氨大黄酸可通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)诱导宫颈癌HeLa细胞凋亡;上调Caspase-3、Caspase-7及多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶(PARP)的切割片段蛋白水平和磷酸化的JNK蛋白水平。陶永梅等^[40]研究发现,大黄素可降低3种裸鼠细胞中Bcl-2蛋白水平,升高Bax蛋白水平。推测大黄素通过调节这两种蛋白水平来抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。

目前关于大黄抗宫颈癌的研究多集中于大黄素,赖氨大黄酸研究数据不够充分。此外,赖氨大黄酸抗宫颈癌的研究基本集中在体外实验,而体内实验结果与体外

是否一致有待证明。

4 活血化瘀药

活血化瘀药是以活血化瘀为主要功效,常用以治疗瘀血证的药物,又称为活血祛瘀药^[41]。肿瘤患者大多存在血瘀现象,活血化瘀药能促进血行,消散瘀血,主治各种瘀血证等,具有调节微循环、改善血流动力学和抗血栓等药理作用^[41]。现对临床常用2味活血化瘀药(莪术、姜黄)抗宫颈癌作用机制进行论述。

4.1 莪术

莪术为姜科植物蓬莪术(*Curcuma phaeocaulis* Val.)、广西莪术(*Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang)或温郁金(*Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling)的干燥根茎,具有破血行气、消积止痛的作用,有效成分为莪术油^[42]。马培志等^[43]研究发现,莪术油可抑制人宫颈癌细胞增殖,并促使其阻滞在G₁期。张卫霞等^[44]研究发现,莪术油可降低荷瘤裸鼠血浆纤维蛋白原(FIB)及D-二聚体含量,升高荷瘤小鼠Bax、Caspase-3阳性细胞数,降低Bcl-2阳性细胞数,推测莪术油通过上调Bax、Caspase-3蛋白水平,下调Bcl-2水平来改善血液的高凝状态,从而降低荷瘤裸鼠血栓形成风险来抑制癌细胞增殖。

4.2 姜黄

姜黄为姜科本草姜黄姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎,具有活血、化瘀、行气、通经、止痛等功效,有效成分为姜黄素^[45]。姜黄含有姜黄素、挥发油等化学成分,具有抗炎、抗氧化、消除氧自由基、抗肿瘤、抗原虫、抗蛇毒、降脂、降糖等多种药理作用^[46]。张燕华等^[47]研究证实,姜黄素可抑制宫颈癌干细胞增殖,减弱其聚集能力。刘冬菊等^[48]研究发现,姜黄素可下调裸鼠瘤组织中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、血管内皮生长因子C(VEGF-C) mRNA及其蛋白水平,提示姜黄素是通过下调两者mRNA及蛋白表达水平来抑制宫颈癌淋巴转移。

姜黄可通过下调MIF、VEGF-C水平来发挥抗宫颈癌作用,但关于MIF、VEGF-C之间有何关联,能否通过调控涉及此蛋白靶点的其他通路来发挥抗宫颈癌作用有待深入探索。此外,姜黄中(除姜黄素外)是否还有其他多靶点药物成分具有抗宫颈癌作用有待研究。

5 结语

综上,笔者以“中药”“宫颈癌”“作用机制”等为关键词,对中国知网、万方数据、ACS、Elsevier、PubMed、Scopus、Springer等数据库收录的相关文献进行归纳、总结,最终以此8味临床常用中药为代表,对其抗宫颈癌的作用机制进行归纳、总结。结果显示,上述中药抗宫颈癌作用通路包括上调抑癌基因及其蛋白表达、下调促癌基因及其蛋白表达、调控线粒体通路、降低VEGF水平、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡

等。尽管中药抗宫颈癌研究已达分子水平,但很多机制研究并不深入,多数停留在单一通路或蛋白水平,同一中药是否还有其他作用通路及同一通路其他蛋白、基因表达水平变化是否起到同一治疗作用有待确认;此外,针对肿瘤细胞易转移特性的相关中药靶向定位体系有待挖掘,相关中药制剂的研发也有待加强。

参考文献

- [1] MENG K, YUAN M, XU S, et al. Human cervical cancer oncogene-1 over expression in colon cancer and its clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 939-943.
- [2] 赵秋利, 张海丽. 我国临床专科护士培训现状的文献研究[J]. *中国护理管理*, 2012, 12(9): 23-27.
- [3] 方红燕, 李丽蓉, 周安秀, 等. 宫颈癌同步放化疗患者焦虑-抑郁及睡眠质量的相关性分析[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2019, 6(2): 238-240.
- [4] 赵春丽. 中西医结合治疗宫颈癌放、化疗后常见毒副反应研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(6): 251-252.
- [5] 梁曼霞. 扶正解毒汤辅助放化疗治疗晚期宫颈癌48例临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2017, 24(3): 352-354.
- [6] 曾婧, 王芳. 中药及其单体治疗HPV感染宫颈癌的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(3): 318-321.
- [7] 张倩, 金叶妹. 我院2008—2011年中药饮片应用分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(39): 3729-3731.
- [8] 潘静, 马威, 管竞环. 管竞环益气固肾清热解毒法治疗慢性肾炎蛋白尿[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(4): 396-397.
- [9] 马洪娜, 檀龙颜. 苦参有效成分含量影响因素研究进展[J]. *现代农业科技*, 2018(10): 57, 62.
- [10] 郭钰芹, 刘记会. 苦参制剂的临床应用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(6): 45-46.
- [11] 陆蓉, 尹红, 郁胜胜, 等. 苦参碱对大鼠宫颈癌组织PI3K/Akt信号转导通路的影响[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(3): 347-350.
- [12] DANG YP, YUAN XY, TIAN R, et al. Curcumin improves the paclitaxel-induced apoptosis of HPV-positive human cervical cancer cells via the NF- κ B-p53-caspase-3 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1470-1476.
- [13] 高艳, 曹建平, 全桂凤, 等. 苦参碱对大鼠宫颈癌组织中Survivin、Caspase-3和Caspase-7表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(23): 4471-4473.
- [14] 詹志来, 胡峻, 刘谈, 等. 紫草化学成分与药理活性研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(21): 4127-4135.
- [15] TSERMENTSSELI SK, MANESIOTIS P, ASSIMOPOULOU AN, et al. Molecularly imprinted polymers for the isolation of bioactive naphthoquinones from plant extracts[J]. *J Chromatogr A*, 2013. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.09.044.
- [16] 杨阳, 陶仕英, 牛建昭, 等. 紫草素对宫颈癌SiHa细胞增

- 殖周期的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 6-10.
- [17] 冀会方, 刘露, 李开, 等. 鸦胆子蛋白质组成成分及其酶解物细胞毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(22): 4210-4215.
- [18] SU Z, HAO J, XU Z, et al. A new quassinoid from fruits of *Brucea javanica*[J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(21): 2016-2021.
- [19] 孙静莉, 任威, 杨丽娜, 等. 鸦胆子素 D 对高危型 HPV16 感染细胞的增殖抑制作用及对 HPV16 E6、HPV16 E7 mRNA 表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4526-4529.
- [20] ZINE EL ABIDINE A, TOMAIĆ V, BEL HAJ RHOUMA R, et al. A naturally occurring variant of HPV16 E7 exerts increased transforming activity through acquisition of an additional phospho-acceptor site[J]. *Virology*, 2016, 500(1): 218-225.
- [21] 潘镗镗, 郑飞云, 诸海燕, 等. 鸦胆子素 D 对 HPV16 感染细胞株的作用及其可能机制[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(2): 89-94.
- [22] 胡燕, 万小洁, 潘镗镗, 等. 鸦胆子油乳对 HPV16 亚型感染细胞的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(11): 1545-1551.
- [23] 王春柳, 龙凯花, 杨洁, 等. 鸦胆子油自微乳化颗粒急性毒性及协同抗肿瘤作用[J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1688-1689.
- [24] 谭清武, 李庆华, 徐海涛. 基于补虚的中药针剂防治老年多器官功能不全综合征的研究现状[J]. 中国中医急症, 2014, 23(7): 1310-1314.
- [25] 李琴萍, 周静, 李敏, 等. 甘草与附子不同比例配伍对甘草黄酮溶出过程的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(10): 1706-1708、1712.
- [26] 向诚, 乔雪, 叶敏, 等. 利用数据库对甘草属植物化学成分的分析和分布分析[J]. 药学报, 2012, 47(8): 1023-1030.
- [27] JI S, LI Z, SONG W, et al. Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (licorice): discovery of the effective components of a traditional herbal medicine[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2): 281-292.
- [28] 谢思柔. 甘草素 (liquiritigenin) 对人脐静脉内皮细胞 HUVEC 及人宫颈癌 HeLa 细胞血管生成的抑制作用及其分子机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2011.
- [29] 刘雨欣. 甘草素 (liquiritigenin) 抑制裸鼠人宫颈癌 HeLa 细胞移植瘤生长及血管生成作用的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [30] 李亮, 杨萍, 蒋俊, 等. 黄芪化学成分及对神经系统作用的研究概况[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(5): 79-81.
- [31] 瞿小玲, 曾仪, 姚利. 黄芪甲苷下调 PD-1 及 PD-L1 的表达对宫颈癌 HeLa 细胞侵袭和迁移的抑制作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 850-855.
- [32] 翟秋丽, 胡向丹, 肖静, 等. 黄芪多糖可能通过调控细胞自噬提高宫颈癌 HeLa 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 805-812.
- [33] 李文, 旷雨, 孟立峰, 等. 黄芪甲苷对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移侵袭作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 39-42、192.
- [34] 翟秋丽, 胡向丹, 肖静, 等. 黄芪多糖协同顺铂诱导宫颈癌 SiHa 细胞凋亡的作用机制[J]. 广东医学, 2018, 39(9): 1327-1331.
- [35] 方晓艳, 王琳琳, 焦河玲, 等. 中药药理学泻下药概述部分对比分析教学法的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(15): 19-20.
- [36] 程龙, 董世芬, 袁悦莹, 等. 大黄素对 ApoE 基因敲除小鼠脂肪棕色化的影响[J/OL]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(11): 8-14.
- [37] 金兰. 大黄的药理作用及临床应用进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11): 487-488.
- [38] 王耀先, 郝慧南, 陈秀玮, 等. 大黄素通过内源性线粒体途径和外源性死亡受体途径诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的研究[J]. 中国中医药科技, 2013, 20(1): 37-39、6.
- [39] 林雅军, 骆广玲, 赵毓芒, 等. 赖氨酸大黄酸通过激活 JNK 诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(1): 68-72.
- [40] 陶永梅, 徐丹, 王子一, 等. 大黄素对人宫颈癌裸鼠移植瘤 Bcl-2 蛋白及其相关 X 蛋白表达的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(2): 185-187.
- [41] 刘正鹏. 活血化瘀中药的主要药理机制及其临床应用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(9): 171-173.
- [42] 赵志梅, 张立杰, 夏天, 等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 119-124.
- [43] 马培志, 李虎, 闫静静, 等. 莪术油注射液对宫颈癌细胞株 HeLa 增殖及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 577-579、640.
- [44] 张卫霞, 罗俊, 潘年松, 等. 莪术油对宫颈癌荷瘤裸鼠凝血功能及 Bcl-2、Bax、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 河南中医, 2015, 35(9): 2051-2053.
- [45] 赵秀玲. 姜黄的化学成分、药理作用及其资源开发的研究进展[J]. 中国调味品, 2012, 37(5): 9-13.
- [46] CHENG SB, WU LC, HSIEH YC, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of aromatic turmerone from *Curcuma longa* Linn. induces apoptosis through reactive oxygen species-triggered intrinsic and extrinsic pathways in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(38): 9620-9630.
- [47] 张燕华, 高艳娥, 臧睿, 等. 姜黄素对宫颈癌干细胞增殖、聚集及化疗敏感性的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(37): 15-17.
- [48] 刘冬菊, 姚宇. 姜黄素对人宫颈癌 Caski 细胞裸鼠移植瘤 MIF 和 VEGF-C 表达的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(1): 10-14.

(收稿日期: 2018-11-09 修回日期: 2019-04-13)

(编辑: 余庆华)