



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.09
文章编号: 2095-1264(2024)03-0320-07

小檗碱调节卵巢癌微环境的作用及机制研究进展^{*}

王甜慧¹, 刘芳媛¹, 马宇婷¹, 韩凤娟^{2*}

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

摘要: 卵巢癌是妇科肿瘤中最具威胁性的疾病,其繁多的病因和冗杂的机制协同推进疾病发生,可凭借自身独特的微环境模式介导肿瘤细胞增殖、转移的全过程。现阶段卵巢癌的临床治疗以肿瘤细胞减灭术联合铂类化疗药物为主,但药物的副作用及多药耐药性导致复发率居高不下。为了探寻具有较少副作用或减少传统化疗药物副作用的新方法,研究者尝试在肿瘤诊治过程中采取中药联合治疗。经证实,中药单体可借助对微环境内肿瘤细胞、免疫细胞、缺氧诱导因子、血管内皮生成因子、炎性介质及相应信号通路的调节来延缓肿瘤进展,发挥抑癌功能。小檗碱作为众多中草药所含有的一种常见活性成分,具有的肿瘤细胞敏感性使其通过不同机制发挥抗肿瘤作用,可逆转铂类耐药,降低卵巢癌的复发率。本文通过回顾文献,梳理和总结小檗碱作用于肿瘤微环境的实验研究,认为小檗碱能遏制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,主要依靠调控核转录因子- κ B(NF- κ B)和Janus激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)、改善炎性及缺氧微环境、诱导细胞凋亡与细胞周期停滞;同时,对小檗碱在卵巢癌微环境中的作用位点和机制进行整合讨论,以期延伸对前沿药物研发的新思路,为卵巢癌临床治疗和预后提供理论依据。

关键词: 小檗碱; 卵巢癌; 肿瘤微环境; 作用机制

中图分类号: R737.31;R285.5 **文献标识码:** A

Research progress on the role and mechanism of berberine in regulating the microenvironment of ovarian cancer^{*}

WANG Tianhui¹, LIU Fangyuan¹, MA Yuting¹, HAN Fengjuan^{2*}

(¹Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, Heilongjiang, China; ²First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Ovarian cancer is the most threatening disease among gynecological tumors, with a variety of causes and complex mechanisms working together to promote the disease. It can mediate the entire process of tumor cell proliferation and metastasis by its unique microenvironment pattern. The clinical treatment of ovarian cancer at present is mainly based on cytoreductive surgery combined with platinum-based chemotherapeutic drugs, but the side effects and multi-drug resistance of drugs have led to a high recurrence rate. In order to explore new methods with fewer side effects or to reduce the side effects of traditional chemotherapeutic drugs, researchers have tried to use Chinese medicine combined treatment in the process of tumor diagnosis and treatment. It has been confirmed that the single components of Chinese medicine can slow down the tumor progression by regulating tumor cells, immune cells, hypoxia-inducible factors, vascular endothelial growth factors, inflammatory mediators, and corresponding signaling pathways in the microenvironment, thereby exerting anti-cancer effects. Berberine, a common active component found in many herbal medicines, has tumor cell sensitivity, which enables it to exert anti-tumor effects through different mechanisms, reversing platinum resistance and reducing the recurrence rate of ovarian cancer. This paper reviewed the literature and summarized the experimental studies on the effects of

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074484)。

作者简介:王甜慧,女,硕士研究生,研究方向:中西医治疗妇科肿瘤。

^{*}通信作者:韩凤娟,女,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合治疗妇科肿瘤。

berberine on the tumor microenvironment. It was concluded that berberine could inhibit the proliferation, invasion, and migration of tumor cells by regulating nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), improving the inflammatory and hypoxic microenvironment, and inducing cell apoptosis and cell cycle arrest. At the same time, this paper integrated and discussed on the action sites and mechanisms of berberine in the ovarian cancer microenvironment, intending to extend new ideas for frontier drug research and provide theoretical basis for clinical treatment and prognosis of ovarian cancer.

Keywords: Berberine; Ovarian cancer; Tumor microenvironment; Mechanism

0 前言

卵巢癌是影响女性生殖系统的恶性肿瘤,对女性身心健康产生严重危害^[1]。2020 年癌症统计表明,全球卵巢癌患者约 20 万余人,发病率仅次于宫颈癌和乳腺癌^[2]。尽管我国卵巢癌的发生率不高,但其死亡率却不容忽视^[3]。由于卵巢癌发病隐匿,症状常常延迟出现,早期(FIGO I ~ II A 期)缺乏有效的筛查手段,晚期(FIGO III ~ IV 期)确诊时病灶往往已播散至腹腔之外,种植于远处实质脏器,且超过 70% 的患者还伴有恶性腹水,这都提示预后不良^[4],此时手术治疗通常不是首选。因此,迫切需要新的治疗方式和生物标志物辅助诊断。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的形成与免疫抑制紧密相关,其状态与机体正常组织的免疫微环境存在显著差异,围绕 TME 的一系列因素相互作用,共同影响肿瘤增殖和转移^[5]。基于缺乏相对安全且疗效优越的治疗方案的现状,将天然来源中草药的引入看作一种治疗新策略,中药单体对 TME 各组分的调节可作为治疗恶性肿瘤的新靶点^[6]。

1 TME 与卵巢癌

TME 是指肿瘤细胞和非肿瘤细胞及其分泌的分子相互作用形成的一个动态网络结构^[7]。TME 的概念由 Lord 于 1979 年首次提出,经过多年归纳逐渐构成一个相对完整的体系。后于 2004 年经 Bissell 证实,可以通过控制组织微环境使正常细胞在失衡的微环境中转变为恶性介质^[8],为肿瘤的发展和扩散提供了理论依据。TME 主要由肿瘤细胞、细胞外基质、免疫抑制因子、炎性介质、血管生成因子及缺氧诱导因子等构成,各类因子在彼此的作用下形成以缺氧、高糖酵解、酸中毒为特征的微环境状态,为肿瘤细胞提供一个绝佳的生存环境,并积极参与肿瘤发生发展的不同阶段。卵巢癌属于实体瘤,其微环境状态与上述情况类似。

卵巢癌是妇科肿瘤中严重危害女性身心健康

的“杀手”。随着对肿瘤细胞学和分子生物学的深入探究,我们发现,卵巢癌细胞所处的内、外环境可从多方面、多角度共同影响疾病的进展。卵巢位于盆腔深部,发生癌变后常伴有恶性腹水,这会导致腹腔内大量炎症因子聚集,并形成免疫抑制环境^[4]。卵巢癌独有的腹膜 TME 能够介导肿瘤细胞与其他免疫组分之间的相互作用,为肿瘤的生长提供有利的条件,帮助肿瘤细胞增殖和转移。因此,TME 成为卵巢癌建模与治疗的关注焦点^[9]。腹腔转移作为卵巢癌重要的病理特征,腹膜液为部分肿瘤细胞的扩散提供了载体,网膜则是肿瘤细胞种植转移的首选部位^[10]。深入探究卵巢癌独特微环境的病理机制,可为临床诊疗提供新靶标,并为提高治疗效果和改善患者预后指明新方向。

2 小檗碱调控卵巢癌微环境

小檗碱又称黄连素,是来源于我国传统植物黄连(*Coptidis rhizoma*)的一种异喹啉类生物碱,广泛存在于毛茛科、芸香科及小檗科植物中^[11],分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4$,分子量为 336.37。其常态下为淡黄色粉末,经炮制后为土黄色。在传统医学中,小檗碱长期用于治疗细菌感染引发的消化道疾病。随着科研水平和分子生物学的进步,小檗碱及其衍生物的生物活性持续提高,其药理功能不断被开发^[12],并有效拓展了应用范围。小檗碱对机体多个系统均具有一定的作用,如调控免疫功能、抑制炎症、控制血糖、抗肿瘤、改善缺血再灌注^[13]等方面,充分展示出其对抗疾病进展的潜在优势。近年来,体内和体外诸多研究相继证实^[14],小檗碱在不同类型肿瘤中表现出丰富的抑癌活性,其可通过与 DNA 和蛋白质的相互作用来抑制肿瘤细胞增殖,还能调控促致癌因子转移的炎性微环境,阻止肿瘤抗原介导的白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)活性增强及 IL-6、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达^[15],恢复 TME 中巨噬细胞的抗肿瘤活性。癌症持续进展、生存质量下降及卵巢癌复

发多数可归因于获得性耐药的产生。小檗碱可弱化卵巢癌中 miRNA-21 上的靶标 PDCD4 蛋白,调节顺铂敏感性,提升铂类药物对肿瘤细胞的阻滞效能^[16]。因此,利用小檗碱联合放化疗治疗恶性肿瘤,提高肿瘤放化疗效应,可以达到比单一疗法更优越的临床效果。

小檗碱具有广阔的应用前景,继续更新小檗碱在卵巢癌中的研究进展,可为今后将中医药运用于卵巢癌中提供新路径。现今,探究小檗碱调节卵巢癌微环境的作用机制取得的新发现包括:(1)利用小檗碱调节肠道菌群,创新微生物辅助疗法,减少激素替代疗法的副作用;(2)小檗碱可抵抗恶性肿瘤显著的代谢标志——Warburg 效应,影响多条信号通路的调节蛋白,抑制肿瘤细胞增殖和转移;(3)小檗碱调控卵巢微环境各组分的研究也获得新成果,旨在拦截癌症进程^[17]。针对小檗碱对卵巢癌微环境各分组的调节机制,本文将从以下几个方面展开说明。

2.1 抗血管生成

TME 中的肿瘤新生血管形成作为其生物过程中的一个分支,在上皮性卵巢癌进展期间起到重要作用^[18]。肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可促进血管内皮细胞的有丝分裂,诱导新生血管生成,是研究抗肿瘤治疗的靶向选择^[19]。除 VEGF 之外,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)也参与了新生血管的生成,而小檗碱可阻断 COX-2,抑制肿瘤细胞增殖^[17]。另一种血管调节因子一氧化氮(NO)在肿瘤新生血管生成和转移过程中起到浓度依赖性的双相效应^[20]。研究^[21]指出,低氧环境下,小檗碱能够明显下调 VEGF 的表达,并抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路中 IL-8、COX-2、NO 等血管活性因子的释放,阻滞恶性肿瘤血管生成和迁移。有学者^[22]证实,以不同浓度的小檗碱干预卵巢癌 SKOV3 细胞,检测 VEGF、IL-8、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、MMP-2 的表达,发现小檗碱能够显著抑制上述因子的表达,表明小檗碱可通过下调 S1P/S1PR1 通路相关蛋白而抑制血管生成、细胞增殖和侵袭。同样,小檗碱还可通过抑制 PI3K/Akt 通路相关蛋白,导致原癌基因 ErbB2 被蛋白降解及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)缺失,从而调控 VEGF 的表达,阻断肿瘤血管生成^[23]。

2.2 干预炎症反应

慢性炎症会导致细胞功能失常、组织重塑及 DNA 损伤,增加肿瘤发生风险^[24]。其中,炎性介质可干预机体的免疫监视并鼓励肿瘤细胞发生免疫逃逸,继而诱导新生血管生成和基质细胞表达。Shah 等^[15]利用小鼠黑色素瘤模型评估小檗碱的抗肿瘤活性,发现小檗碱可以阻断 M2 表型巨噬细胞,通过信号转导及转录活化因子-3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3)通路恢复 M1 表型巨噬细胞功能,同时抑制 TME 中 IL-10、IL-6、STAT-3 蛋白磷酸化,以调节卵巢癌的炎性微环境。一项临床研究观察了 70 例卵巢癌术后化疗患者接受盐酸小檗碱联合黄芪片治疗 6 个疗程的情况,发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平显著降低,认为其机制可能与小檗碱减少术后化疗所致糖代谢异常、下调 TNF- α 表达及抑制炎症反应有关^[25]。

2.3 纠正缺氧

缺氧状态是促使实体瘤持续存在的优质环境,为肿瘤细胞的增殖和转移提供了良好条件^[26]。缺氧诱导因子- α (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α)是细胞适应缺氧应激的主要调节剂,在 TME 中维持着高水平,抗 HIF- α 可成为抗肿瘤的关键一环^[27]。研究^[28-29]发现,HIF- α 作为卵巢癌预后的独立影响因素,与肿瘤的恶性程度、FIGO 分期、组织学分级、淋巴结转移及术后 5 年生存率息息相关。WEN 等^[30]研究证实,小檗碱能够抑制多种恶性肿瘤中的 HIF-1 α 基因突变和蛋白表达,有效抑制肿瘤细胞转移,对卵巢癌的生存率和预后产生正向影响。有研究者在小鼠实体瘤研究中联用低氧细胞增敏剂和小檗碱,采用 PCR 法评估肿瘤中缺氧凋亡相关基因的转录表达,其中 HIF- α 的下调转录揭示了小檗碱治疗实体瘤的合理性^[31]。除此之外,作为侵袭性肿瘤代谢标志的 Warburg 效应,在高度选择性的缺氧环境下可促进有氧糖酵解^[32]。为探讨小檗碱调控卵巢癌细胞 Warburg 效应的分子机制,利用小檗碱处理 SKOV3 细胞,检测 HK2 表达、葡萄糖消耗和乳酸产生的变化,发现小檗碱可通过上调 miR-145 抑制 Warburg 效应,从而抑制肿瘤细胞增殖^[33]。

2.4 诱导细胞凋亡

细胞凋亡缺失被认为是恶性肿瘤的重要特征。机体可通过多种途径逃避凋亡,重塑 TME 并对其进行调节,诱使肿瘤细胞存活^[34],从而为肿瘤的发生

发展提供条件。卵巢癌中,抑癌基因 p53 对细胞应激的反应可导致细胞凋亡、代谢途径改变和 DNA 修复等,TP53 基因突变在上皮性卵巢癌中较为常见^[14]。Palma 等^[35]观察到,经小檗碱处理后,黑色素瘤中 DNA 损伤系数增大、p53 蛋白水平升高,显示出小檗碱的抗增殖作用。另一项研究^[36]显示,小檗碱可以剂量和时间依赖的方式显著抑制原发性卵巢癌细胞的增殖,并可在一定程度上促进细胞凋亡。魏巍等^[37]使用不同浓度的小檗碱处理卵巢癌 SKOV3 细胞,发现细胞数量显著减少,提示小檗碱可以剂量依赖性方式诱导卵巢癌细胞凋亡,促使细胞周期停滞。因此,将小檗碱作为促细胞凋亡的诱导剂,可能成为治疗卵巢癌的方法之一。

2.5 调节免疫功能

恶性腹水作为卵巢癌最独特的标志之一,可将大量细胞和细胞因子播散于腹腔,协助肿瘤形成免疫抑制环境^[38]。复杂的免疫细胞群可重塑机体免疫系统,干扰 TME 的免疫监视,使肿瘤细胞发生免疫逃逸。因此,对于卵巢癌的免疫治疗方案,应考虑如何规避肿瘤细胞的免疫逃逸行为,改变免疫微环境的抑制状态^[39]。在实体瘤中,TME 浸润的树突状细胞(dendritic cell, DC)的数量与预后呈正相关。陈稚等^[40]认为,小檗碱可促进肿瘤内的 DC 成熟并提高其抗原提呈能力,上调共刺激因子(CD54、CD80、CD86)表达,实现免疫激活,产生特异性免疫应答。另有报道^[15]指出,小檗碱可显著抑制黑色素瘤小鼠中 IL-6、IL-10 的表达,激活肿瘤相关巨噬细胞 M1 表型,在 TME 中恢复调节性 T 细胞的抗肿瘤活性,延缓肿瘤进程。

2.6 影响相关信号通路

卵巢癌的生物特征包括能量代谢增加,相关代谢成分可通过多条途径发生紊乱,各致癌通路之间存在广泛的串扰,产生促癌作用。正确理解相关信号通路将是卵巢癌后续治疗中需要探讨的问题^[41]。STAT 蛋白(STAT2、STAT3)作为转录激活剂,可通过诱导 DNA 修饰调控异常基因表达,推动肿瘤干细胞的自我更新和分化,在 TME 的形成中起到举足轻重的作用^[42]。其中,STAT3 蛋白是影响铂耐药的主要介质,小檗碱联合顺铂可抑制 STAT3 蛋白表达,增强肿瘤的铂敏感性,起到协同抑癌作用^[36]。核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路则介导了炎症与肿瘤的产生,促炎性细胞因子和生长因子均参与了 NF- κ B 信号通路的形

成^[43]。研究表明,小檗碱通过下调 NF- κ B 通路中的 Bel 家族,抑制 Bel-2 蛋白磷酸化,减少促炎性细胞因子的释放,达到改善卵巢癌炎性微环境的目的^[44],阻断 NF- κ B 通路可成为解决卵巢癌患者耐药问题的潜在方式。此外,子宫内膜样卵巢癌中存在 β -catenin 基因突变,包含部分 Wnt 信号激动剂表达上调,从而诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[45],导致 Wnt 靶基因异常表达,促进细胞增殖和迁移并抵抗细胞凋亡。为探究小檗碱对 β -catenin 蛋白的作用机制^[46],将其作用于人卵巢癌 HO-8910 细胞,检测细胞周期及相关蛋白的表达,结果显示,小檗碱可通过下调 Wnt/ β -catenin 通路中的 β -catenin 蛋白导致细胞周期停滞,从而延缓细胞株的体外增殖。表 1 对小檗碱在卵巢癌微环境中的多种作用位点进行了归纳和总结。

表 1 小檗碱调控卵巢癌微环境的相关位点

Tab. 1 Berberine regulates the relevant sites in the microenvironment of ovarian cancer

卵巢癌微环境组分	相应位点	作用效应	参考文献
炎症因子	IL-6	抑制	[47]
	TNF- α	抑制	[48]
	TGF- β	抑制	[49]
	成纤维细胞	诱导	[50]
肿瘤细胞	细胞周期(G ₀ /G ₁ 期)	诱导停滞	[51]
	细胞凋亡	诱导	[36]
	细胞增殖	抑制	[52]
	细胞自噬	抑制	[53]
肿瘤新生血管	促炎性细胞因子	抑制	[21]
	CD31	抑制	[54]
	VEGF-2	抑制	[55]
缺氧状态	HIF- α	抑制	[56]
	COX-2	抑制	[17]
	NO	抑制	[21]
免疫抑制	肿瘤相关巨噬细胞	激活 M1 表型 抑制 M2 表型	[15]
	髓系来源的抑制细胞	抑制	[57]
	DC	抑制	[58]
	浸润性 T 细胞	抑制	[59]
	淋巴细胞(CD4、CD8)	抑制	[60-61]
	JAK/STAT	抑制 STAT3	[44]
信号通路	Notch	抑制 Notch1	[62]
	NF- κ B	下调 Bel-2	[45]
	Wnt/ β -catenin	抑制 β -catenin	[45]

3 小结与展望

卵巢癌的死亡率在妇科疾病中持续居高不下,现今的治疗手段仍首选手术联合化疗,以及以多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂为代表的靶向治疗,但患者术后复发率较高,预后不良。随着科学技术的进步及中医药研究的深入,中西医结合治疗卵巢癌的优势逐渐显现。从中药黄连中提取的活性单体小檗碱对卵巢癌微环境各组分均可进行不同程度的调节:通过阻滞 STAT3 通路的抗凋亡信号,诱导细胞凋亡和 G₀/G₁ 期停滞;阻断 HIF- α 位点,纠正缺氧环境,降低肿瘤细胞增长速率;调控 P13K/Akt 等信号通路相关蛋白,抑制肿瘤细胞增殖;干预炎性微环境,改善机体免疫逃逸状态,恢复正常免疫功能;逆转铂类耐药,协助铂类药发挥更好的临床疗效。此外,小檗碱对卵巢癌微环境的调控需要从更精准的角度出发,以显著提高卵巢癌治疗敏感性为目标,开发新的联合治疗方案。由于小檗碱的生物学效应复杂、抗菌谱广及口服效应较差,其在体内有效血药浓度维持时间过短。为提高其生物利用度并增强其抗癌活性,有研究者开发了多种纳米载体,如 AgNPs、ss-MONs 和 SeNPs,还开发出基于小檗碱衍生物的线粒体靶向低温光热疗法,具有巨大的临床转化潜力^[63]。如何改变小檗碱的生物结构特性并克服其局限性,在卵巢癌的治疗中创新出更有效的小檗碱制剂,也成为学者们面临的新难题。目前,关于小檗碱抑制卵巢癌的研究仍存在不足,需要进行大样本、多途径、多靶点的体内和体外研究以获得理论支撑,对小檗碱的安全性和不良事件进行系统评估,通过大量临床实践证明小檗碱治疗卵巢癌的可行性。医者也可借此更广泛、更深入地探索新型诊疗计划,建立全新诊治模式,力求减少不良反应和改善生存质量,为更多患者提供帮助。

参考文献

[1] ZHANG M J, LIU Y, YIN Y, et al. UBE2S promotes the development of ovarian cancer by promoting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to regulate cell cycle and apoptosis [J]. Mol Med, 2022, 28(1): 62. DOI: 10.1186/s10020-022-00489-2.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.

[3] TAO J Y, SUN D T, ZHOU H, et al. Next-generation sequencing identifies potential novel therapeutic targets in Chinese HGSOC patients [J]. Pathol Res Pract, 2022, 238: 154074.

DOI: 10.1016/j.prp.2022.154074.

[4] BACI D, BOSI A, GALLAZZI M, et al. The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as target for therapy: a focus on innate immunity cells as therapeutic effectors [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3125. DOI: 10.3390/ijms21093125.

[5] AL-AKRA L, BAE D H, LECK L Y W, et al. The biochemical and molecular mechanisms involved in the role of tumor micro-environment stress in development of drug resistance [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2019, 1863(9): 1390-1397. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.06.007.

[6] 白立鼎, 张晓雨, 彭雁飞, 等. 中药及其有效成分靶向肿瘤微环境的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 906-910.

[7] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.

[8] HEDE K. Environmental protection: studies highlight importance of tumor microenvironment [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(15): 1120-1121. DOI: 10.1093/jnci/96.15.1120.

[9] POPEL A S. Immunoactivating the tumor microenvironment enhances immunotherapy as predicted by integrative computational model [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(9): 4447-4449. DOI: 10.1073/pnas.2001050117.

[10] 董丽娜, 梁田, 张献, 等. 卵巢癌对富脂大网膜的器官趋向性转移的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(1): 54-58. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2022.01.010.

[11] SONG D Y, HAO J Y, FAN D M. Biological properties and clinical applications of berberine [J]. Front Med, 2020, 14(5): 564-582. DOI: 10.1007/s11684-019-0724-6.

[12] MORTAZAVI H, NIKFAR B, ESMAEILI S A, et al. Potential cytotoxic and anti-metastatic effects of berberine on gynaecological cancers with drug-associated resistance [J]. Eur J Med Chem, 2020, 187: 111951. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111951.

[13] DEVARAJAN N, NATHAN J, MATHANGI R, et al. Pharmacotherapeutic values of berberine: a Chinese herbal medicine for the human cancer management [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(3): e23278. DOI: 10.1002/jbt.23278.

[14] MALEKI DANA P, JAHANSHAHI M, BADEHNOOSH B, et al. Inhibitory effects of berberine on ovarian cancer: beyond apoptosis [J]. Med Chem Res, 2021, 30(9): 1605-1613. DOI: 10.1007/s00044-021-02763-0.

[15] SHAH D, CHALLAGUNDLA N, DAVE V, et al. Berberine mediates tumor cell death by skewing tumor-associated immunosuppressive macrophages to inflammatory macrophages [J]. Phytomedicine, 2022, 99: 153904. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153904.

[16] LIU S G, FANG Y, SHEN H L, et al. Berberine sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin through miR-21/PDCD4 axis [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2013, 45(9): 756-762. DOI: 10.1093/abbs/gmt075.

[17] XIONG R G, HUANG S Y, WU S X, et al. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: an update review [J]. Molecules, 2022, 27(14): 4523. DOI: 10.3390/molecules27144523.

[18] JIN C W, YUAN M Y, BU H L, et al. Antiangiogenic strategies in epithelial ovarian cancer: mechanism, resistance, and combination therapy [J]. J Oncol, 2022, 2022: 4880355. DOI: 10.1155/2022/4880355.

- [19] VIMALRAJ S. A concise review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, angiopoietin, and HGF signalling in tumor angiogenesis with a focus on alternative approaches and future directions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1428–1438. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.129.
- [20] XING D N, BENAVIDES G A, JOHNSON M S, et al. Glutamine-dependent effects of nitric oxide on cancer cells subjected to hypoxia-reoxygenation [J]. *Nitric Oxide*, 2023, 130: 22–35. DOI: 10.1016/j.niox.2022.11.003.
- [21] HAMSA T P, KUTTAN G. Antiangiogenic activity of berberine is mediated through the downregulation of hypoxia-inducible factor-1, VEGF, and proinflammatory mediators [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1): 57–70. DOI: 10.3109/01480545.2011.589437.
- [22] 金芙蓉, 潘一红, 瞿向东. 小檗碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 SIP/SIPR1 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): 712–716. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.04.035.
- [23] CHUANG T C, WU K H, LIN Y Y, et al. Dual down-regulation of EGFR and ErbB2 by berberine contributes to suppression of migration and invasion of human ovarian cancer cells [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(5): 737–747. DOI: 10.1002/tox.23076.
- [24] 叶德宇, 杨帅, 赵龙龙, 等. 炎症标志物对恶性肿瘤发生发展和预后的影响及其机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(4): 1079–1087. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220432.
- [25] 师晓艳, 冯艳, 马园园. 盐酸小檗碱片联合黄芪片对妇科恶性肿瘤术后化疗所致糖代谢异常的影响及其治疗机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(11): 1173–1176. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.11.008.
- [26] BAI R X, LI Y N, JIAN L Y, et al. The hypoxia-driven cross-talk between tumor and tumor-associated macrophages: mechanisms and clinical treatment strategies [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 177. DOI: 10.1186/s12943-022-01645-2.
- [27] WANG Z, MU X W, YANG Q, et al. Hypoxia-responsive nanocarriers for chemotherapy sensitization via dual-mode inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 628(Pt B): 106–115. DOI: 10.1016/j.jcis.2022.08.060.
- [28] JIN Y, WANG H L, LIANG X W, et al. Pathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1 α expression in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 8149–8159. DOI: 10.1007/s13277-014-2059-x.
- [29] BRAICU E I, LUKETINA H, RICHTER R, et al. HIF1 α is an independent prognostic factor for overall survival in advanced primary epithelial ovarian cancer – a study of the OVCAD Consortium [J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 1563–1569. DOI: 10.2147/OTT.S65373.
- [30] WEN L N, HAN Z Q, LI J H, et al. *c-MYC* and *HIF1 α* promoter G-quadruplexes dependent metabolic regulation mechanism of berberine in colon cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(3): 1152–1168. DOI: 10.21037/jgo-22-389.
- [31] SREEJA S, KRISHNAN NAIR C K. Tumor control by hypoxia-specific chemotargeting of iron-oxide nanoparticle – Berberine complexes in a mouse model [J]. *Life Sci*, 2018, 195: 71–80. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.036.
- [32] DAMAGHI M, WEST J, ROBERTSON-TESSI M, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(3): e2011342118. DOI: 10.1073/pnas.2011342118.
- [33] LI J, ZOU Y L, PEI M L, et al. Berberine inhibits the Warburg effect through TET3/miR-145/HK2 pathways in ovarian cancer cells [J]. *J Cancer*, 2021, 12(1): 207–216. DOI: 10.7150/jca.48896.
- [34] MORANA O, WOOD W, GREGORY C D. The apoptosis paradox in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328. DOI: 10.3390/ijms23031328.
- [35] PALMA T V, BIANCHIN N B, DE OLIVEIRA J S, et al. Berberine increases the expression of cytokines and proteins linked to apoptosis in human melanoma cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 2037–2046. DOI: 10.1007/s11033-021-07022-4.
- [36] LIU L, FAN J Y, AI G H, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 37. DOI: 10.1186/s40659-019-0243-6.
- [37] 魏巍, 张秀智, 孙丽丽, 等. 小檗碱对人卵巢癌细胞 SKOV3 抑制作用的研究[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2022, 9(11): 1–5.
- [38] GENG Z, PAN X X, XU J, et al. Friend and foe: the regulation network of ascites components in ovarian cancer progression [J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3): 391–407. DOI: 10.1007/s12079-022-00698-8.
- [39] SIMINIAK N, CZEPCZYŃSKI R, ZABOROWSKI M P, et al. Immunotherapy in ovarian cancer [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2022, 70(1): 19. DOI: 10.1007/s00005-022-00655-8.
- [40] 陈稚, 王东明, 叶晓梅, 等. 黄连素调节树突状细胞的表型和吞噬功能研究[J]. *新中医*, 2020, 52(16): 1–3. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.16.001.
- [41] RAH B, RATHER R A, BHAT G R, et al. JAK/STAT signaling: molecular targets, therapeutic opportunities, and limitations of targeted inhibitions in solid malignancies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821344. DOI: 10.3389/fphar.2022.821344.
- [42] GRONER B, VON MANSTEIN V. Jak Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 451: 1–14. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.033.
- [43] HARBOWER D M, PEEK R M Jr, WILSON K T. At the Bench: *Helicobacter pylori*, dysregulated host responses, DNA damage, and gastric cancer [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(2): 201–212. DOI: 10.1189/jlb.4BT0214-099R.
- [44] HAFTCHESHMEH S M, ABEDI M, MASHAYEKHI K, et al. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(3): 1216–1230. DOI: 10.1002/ptr.7407.
- [45] ALMATROODI S A, ALSAHLI M A, RAHMANI A H. Berberine: an important emphasis on its anticancer effects through modulation of various cell signaling pathways [J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5889. DOI: 10.3390/molecules27185889.
- [46] 孙育, 刘朝阳, 刘英洁. 小檗碱抑制人卵巢癌细胞 HO-8910 体外增殖机制研究[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(8): 925–928. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2021.08.006.
- [47] XU M M, REN L, FAN J H, et al. Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/

- STAT3 pathway and downregulating IL-6 [J]. *Life Sci*, 2022, 290: 120266. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120266.
- [48] 王玉阁, 姚宏波, 文丽波, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征模型小鼠卵巢组织中肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 及白介素-6影响的研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(79): 15563. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.79.097.
- [49] TIAN W J, HAO H F, CHU M, et al. Berberine suppresses lung metastasis of cancer *via* inhibiting endothelial transforming growth factor beta receptor 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 917827. DOI: 10.3389/fphar.2022.917827.
- [50] YAN H, GUO B Y, ZHANG S. Cancer-associated fibroblasts attenuate Cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by promoting STAT3 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(4): 947-954. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.131.
- [51] 程靖, 周小杰. 小檗碱抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中南药学*, 2021, 19(5): 921-925. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.05.023.
- [52] 孙强, 何曼, 张梦, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(2): 603-612. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.035.
- [53] GAO Z Y, TAN C, SHA R L. Berberine promotes A549 cell apoptosis and autophagy via miR-144 [J]. *Nat Prod Commun*, 2022, 17(9): 1934578X2211247. DOI: 10.1177/1934578x221124752.
- [54] 杨先浩, 张丽瑾, 罗梦璐, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(10): 2449-2455. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210209.601.
- [55] JIN F, XIE T, HUANG X G, et al. Berberine inhibits angiogenesis in glioblastoma xenografts by targeting the VEGFR2/ERK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 665-671. DOI: 10.1080/13880209.2018.1548627.
- [56] ZENG X Z, WAN L H, WANG Y, et al. Effect of low dose of berberine on the radioresistance of cervical cancer cells via a PI3K/HIF-1 pathway under nutrient-deprived conditions [J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(8): 1060-1067. DOI: 10.1080/09553002.2020.1770358.
- [57] LIU Y, LIU X J, ZHANG N, et al. Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity *via* inhibiting the deubiquitination activity of CSN5 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12): 2299-2312. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.06.014.
- [58] EHTESHAMFAR S M, AKHBARI M, AFSHARI J T, et al. Anti-inflammatory and immune-modulatory impacts of berberine on activation of autoreactive T cells in autoimmune inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13573-13588. DOI: 10.1111/jcmm.16049.
- [59] WANG Q M, MA X Y, WU H, et al. Oncolytic adenovirus with MUC16-BiTE shows enhanced antitumor immune response by reversing the tumor microenvironment in PDX model of ovarian cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2096362. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2096362.
- [60] TAKAHARA M, TAKAKI A, HIRAOKA S, et al. Berberine improved experimental chronic colitis by regulating interferon- γ -and IL-17A-producing lamina propria CD4⁺ T cells through AMPK activation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 11934. DOI: 10.1038/s41598-019-48331-w.
- [61] MA Y H, YAN G L, GUO J J, et al. Berberine prolongs mouse heart allograft survival by activating T cell apoptosis *via* the mitochondrial pathway [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 616074. DOI: 10.3389/fimmu.2021.616074.
- [62] 惠毅, 闫曙光, 李京涛, 等. 小檗碱与 6-姜烯酚配伍对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞 Notch 信号通路的影响[J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3147-3154. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.022.
- [63] HU H Z, SONG Q C, YANG W B, et al. Oxidative stress induced by berberine-based mitochondria-targeted low temperature photothermal therapy [J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1114434. DOI: 10.3389/fchem.2023.1114434.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 王甜慧, 刘芳媛, 马宇婷, 等. 小檗碱调节卵巢癌微环境的作用及机制研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 320-326. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.09.

Cite this article as: WANG Tianhui, LIU Fangyuan, MA Yuting, et al. Research progress on the role and mechanism of berberine in regulating the microenvironment of ovarian cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 320-326. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.09.