

淫羊藿苷抗恶性肿瘤作用机制的研究进展

赵靖昌 丛超 赵莉 徐莲薇

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200030)

摘要 恶性肿瘤严重危害着人类的健康, 现代研究表明淫羊藿苷(ICA)具有显著的抗恶性肿瘤功效, 主要表现在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞扩散、降低耐药性、改善免疫功能等方面。虽然目前对ICA抗恶性肿瘤的作用研究已取得一定成果, 但研究主要集中在调控细胞周期、促进细胞凋亡方面, 且主要为细胞及动物实验。下一步可从抑制肿瘤细胞血管生成、对肿瘤代谢重编程等方面进一步探索ICA对恶性肿瘤的治疗机制, 从而为后续相关药品的开发应用提供依据。

关键词 淫羊藿苷; 恶性肿瘤; 作用机制; 综述

基金项目 上海市中医药领军人才计划[Z Y (2018-2020) -RCPY-1005]

淫羊藿苷(icariin, ICA)是中药淫羊藿的主要活性成分之一。淫羊藿最早出现于《神农本草经》, 书中记载:“淫羊藿主阴痿绝伤, 茎中痛, 利小便, 益气力, 强志。”《中国药典》记载淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿等功效, 可扶正气、益虚损、去邪气。中医学将恶性肿瘤归于“癥瘕”“积聚”“噎膈”“岩”等范畴, 多从“扶正”的角度进行治疗。刘嘉湘教授从“道、法、术、理”方面, 提出了完备的“扶正治癌”学术体系^[1]。

淫羊藿临床常被用于恶性肿瘤的治疗。研究表明, ICA可作为多种癌症的潜在治疗药物, 如卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、骨肉瘤、肺癌、胃癌、血液恶性肿瘤等^[2-6], 且其可以透过血脑屏障, 使多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)的治疗获益^[7]。ICA对多种肿瘤的治疗效果具有浓度及时间依赖性, 在治疗中会触发肿瘤细胞的凋亡, 而对于正常细胞则没有影响, 在乳腺癌、肺癌以及胆囊癌中均是如此^[8-9, 2]。本文收集整理近年来关于ICA抗肿瘤作用机制的研究报道, 综述如下, 以期后续的提供方向。

1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞具有无限增殖的特性, 可不断侵犯正常组织, 因此, 抑制肿瘤细胞的增殖可起到抗肿瘤作用。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)被激活后会作用于MyD88(一种衔接分子)来激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路。TLR4/NF- κ B信号通路已被证明在包括癌症在内的许多炎症性疾病中发挥关键作用, 而炎症环境

有利于肿瘤的发展。p65是NF- κ B的一个亚基, 可以在氧化应激和炎症环境下通过磷酸化激活。ICA可以降低p65的磷酸化水平, 并下调TLR4蛋白, 抑制TLR4/NF- κ B信号通路, 进而抑制人口腔鳞状癌细胞的活力, 阻碍其增殖和对正常细胞的侵袭, 最终抑制人口腔鳞状细胞癌的进展^[10]。ICA通过激活GSK3 β 来促进 β -catenin的磷酸化, 抑制 β -catenin的转录水平, 最终降低骨肉瘤细胞内 β -catenin蛋白的水平, 导致Wnt/ β -catenin信号通路的失活, 从而抑制骨肉瘤细胞的增殖^[11]。实验研究显示, ICA同样可以通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B和Wnt/ β -catenin信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖^[6]。

2 诱导肿瘤细胞分化

诱导肿瘤细胞分化是一种治疗肿瘤的方式, 其基本特征不是杀死细胞, 而是诱导肿瘤细胞分化为正常或接近正常的细胞^[12]。ICA可以通过增加小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)蛋白水平来增加黑色素含量, 提高酪氨酸酶(tyrosinase, Tyr)活性, 增加Tyr、Trp1、Trp2的mRNA表达, 进而诱导黑色素瘤细胞的分化, 阻碍细胞增殖^[13]。

3 阻滞肿瘤细胞周期

细胞周期主要分为G0期、G1期、S期、G2期和M期, 主要由3种分子精确调控: 细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent-kinase inhibitors, CKI)。其中CDK是细胞周期的核心

调节剂,可以被细胞周期蛋白激活并被CKI抑制^[14],这些蛋白质的异常表达可使细胞周期失调。ICA可能通过调节分子细胞周期蛋白D1、CDK4和CDK6的表达,从而将细胞阻滞在G1或G0/G1期,进而抑制肿瘤细胞的增殖^[15-16]。ICA可能通过降低细胞周期蛋白E和D1的水平将卵巢癌细胞SKOV3阻滞于G1期,并且可抑制其DNA合成^[3]。雌激素在乳腺癌细胞中具有双相活性,即在低浓度时刺激细胞增殖,而在高浓度时抑制细胞增殖。细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族的成员,与细胞生长、分化、存活和凋亡等相关。一项关于ICA对乳腺癌细胞的干预作用研究发现,当ICA浓度 $>1\mu\text{mol/L}$ 时,能有效抑制乳腺癌MDA-MB-453和MCF7细胞的增殖,而当浓度 $<1\mu\text{mol/L}$ 时则可促进MCF7细胞的增殖,其对乳腺癌细胞的抑制主要通过诱导ERK持续的激活,将乳腺癌细胞阻滞在G2/M期,进而阻滞细胞增殖,同时还可以诱导细胞凋亡^[17]。ICA对伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma, BL) Raji和P3HR-1细胞系均具有细胞毒性,可以显著抑制Raji细胞增殖,使细胞周期停滞在S期,并诱导细胞凋亡^[18]。

4 诱导肿瘤细胞凋亡

诱导肿瘤细胞的凋亡是治疗肿瘤行之有效的方法。细胞凋亡包括两种途径:死亡受体介导的凋亡途径和线粒体/细胞色素C介导的凋亡途径。两种细胞凋亡途径都与半胱天冬酶(caspase)相关,它是细胞凋亡的主要执行者^[4]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)通常存在于所有需氧细胞中,在细胞信号传导和体内平衡方面发挥重要作用,过量的ROS会直接损害DNA、蛋白质和脂质^[19]。因新陈代谢的增加和向有氧糖酵解的有利转变,肿瘤细胞内ROS水平通常较高,因此肿瘤细胞更容易受到高ROS水平所带来的伤害^[20]。ICA可以促进ROS的产生,进而降低线粒体膜电位,使细胞色素C从线粒体释放到细胞质。细胞色素C的释放通常被认为是线粒体膜电位降低和细胞凋亡开始的标志,而膜电位的降低还会导致其他线粒体内容物的释放,从而激活caspase^[21,9]。另有研究显示,ICA可以通过降低线粒体膜电位和提高caspase-3含量来促进卵巢癌细胞OVCAR-3的凋亡^[22]。

Bcl-2和Bax是Bcl-2家族的重要成员,它们主要通过线粒体途径调控细胞凋亡,Bcl-2可以避免因细胞色素C从线粒体释放而引发的细胞凋亡,Bax可导

致细胞色素C释放和caspase激活,二者是调节细胞凋亡的关键因子,对控制细胞凋亡的平衡发挥重要作用,其比率是细胞存活或死亡的良好预测标志物。ICA可以降低Bcl-2/Bax蛋白表达率,促进细胞色素C的释放,增加caspase的表达,促进肿瘤细胞的凋亡^[23];可以通过降低Bcl-2水平,从而改变Bcl-2/Bax比率,引发BL肿瘤细胞的凋亡^[18]。

众所周知,miRNA在肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色,miR-625-3p是miR-625的成员之一。ICA可通过下调SW579和TPC1细胞中miR-625-3p的表达,进而抑制细胞活力,诱导肿瘤细胞凋亡,而miR-625-3p的过度表达则可逆转ICA对SW579和TPC1细胞的抗肿瘤作用^[24]。

Icariside II (IS)是淫羊藿苷的代谢产物,IS可通过激活caspase-9和聚ADP核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP),增加细胞裂解水平来诱导肿瘤细胞凋亡^[25]。

自噬是细胞内的一种降解系统,人类细胞处于不断的更新中,自噬即将细胞内旧的、异常的成分降解,替换为新的、正常的成分,自噬可作为肿瘤细胞避免细胞凋亡的一种自我保护机制^[26]。研究显示,ICA可通过激活mTOR信号通路抑制SKVCR细胞自噬,促进卵巢癌细胞凋亡^[27]。

5 抑制肿瘤细胞扩散

迁移是癌细胞的重要特性之一,癌细胞的迁移包括单细胞迁移和集体迁移,其过程包括基底膜交叉、结缔组织的侵袭、基质微环境和跨屏障迁移,上述过程都需要癌细胞与周围细胞外基质环境(包括正常嵌入的邻近细胞)直接相互作用,此作用与复杂的细胞内反应相关,其中之一即是肌动蛋白骨架的重塑^[28-29]。细胞骨架重构受许多活性分子的影响,如RhoA、Rac1等,前者主要用于应力纤维的形成,后者用于片状伪足和丝状伪足的形成。研究显示,Rac1和血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)在片状伪足的形成和细胞运动中相互作用。VASP是Rac1调节的下游分子,其数量受Rac1的影响,ICA可以抑制Rac1的表达,从而导致VASP表达下降,还可通过调节Ena/VASP蛋白等其他途径来抑制VASP表达,进而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[30-31]。

NF- κ B通路的激活在癌细胞迁移和侵袭中起着重要作用,NF- κ B可以通过上皮间充质转化(EMT)促进原发肿瘤的扩散。SIRT6是一种特异性组蛋白H3赖氨酸9(histone H3 lysine 9, H3K9)脱乙酰酶,

目前研究证明H3K9在基因抑制中发挥重要作用。ICA可以通过促进SIRT6的表达,并使H3K9去乙酰化,从而抑制NF- κ B的激活,进而抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移^[2]。ICA还可能通过降低基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和波形蛋白在SW579和TPC1细胞中的表达水平来抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移^[23]。

研究表明,ICA可通过促进miR-7在良性前列腺增生上皮细胞系(BPH-1)细胞中表达的方法,降低PI3K、AKT的磷酸化水平,同时也降低ERK1/2和Raf1的表达水平,进而抑制PI3K/AKT和Raf1/ERK1/2信号通路的激活,进一步抑制前列腺细胞、肿瘤细胞的侵袭和迁移^[32]。此外,ICA还可以通过阻断STAT3信号通路来抑制人食管癌细胞KYSE70的迁移和侵袭^[33]。

6 逆转肿瘤细胞对药物的耐药性

药物耐药性主要与药物外流增强、遗传因素(基因突变、扩增和表观遗传改变)、生长因子、DNA修复能力增加和异生物质代谢增强相关,肿瘤相关的死亡原因中,超过90%是由于多药耐药(multidrug resistance, MDR)造成的^[34]。自噬在各种生理病理过程中发挥关键作用,包括肿瘤发生、细胞发育、细胞凋亡和存活。自噬与化疗的疗效呈负相关。在许多类型的癌症中,细胞凋亡与AKT/mTOR通路呈负相关。ATG5是几种成熟的自噬相关蛋白(autophagy-related protein, ATG)之一,对自噬的发生至关重要。ICA可通过降低下游mTOR的磷酸化,抑制SKVCR细胞中ATG5过度表达,进而激活AKT/mTOR信号通路,引发肿瘤细胞的自噬,从而增强卵巢细胞对化疗药物顺铂的敏感性^[35]。肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)被认为是癌症治疗研究中最有希望的候选者之一,可以激活caspase诱导的细胞凋亡途径,诱导多种癌细胞凋亡,而对正常细胞则无影响,然而多种癌症细胞对TRAIL诱导的细胞凋亡存在抵抗,ICA可以显著抑制细胞荧光抑制蛋白表达来增强肿瘤细胞对TRAIL诱导的细胞凋亡的敏感性^[7]。同样,ICA可通过促进ROS的产生、ERK的激活,进而提高死亡受体(DR)的表达,增强TRAIL诱导的结肠癌细胞的凋亡^[36]。另外,ICA还可通过抑制PI3K活性,导致下游Akt磷酸化减少,进而抑制PI3K/Akt信号通路,通过影响caspase-9的表达来避免MDR^[37]。

7 增强机体自身免疫力

恶性肿瘤的发生与发展和人体免疫功能密切相

关,ICA可以改善人体免疫功能,增强CD4⁺和CD8⁺等T细胞免疫因子的活性,提高人体免疫力^[2]。肿瘤的发展受肿瘤微环境(TME)中多种细胞和非细胞成分的调控,例如免疫细胞、细胞因子、趋化因子和相关信号通路等。实验研究显示,ICA可以提高血清溶血素水平,改善宫颈癌模型小鼠的体液免疫功能,同时还可以提高小鼠血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,降低IL-6、IL-8和IL-1 β 的水平,提高小鼠的免疫防御功能^[6]。但另有研究结果与此稍有不同,有实验发现ICA不仅可以降低CD25、IL-2、IL-4和IL-10,而且可以增强细胞免疫反应,推测其可能具有双向调节免疫平衡的功能^[38]。有研究表明,ICA可以调节淋巴细胞功能,如影响Th1/Th17或Th2的平衡^[39]。在II型胶原诱导性关节炎(CIA)模型中,经ICA治疗后CD4⁺、IL-17⁺细胞比例降低和Th17细胞数量减少,血清IgG2a的水平也随着关节炎评分的降低而降低^[40]。Toll样受体4(TLR4)是TLR的成员,是先天免疫的必要介质。研究显示,经ICA刺激后,小鼠巨噬细胞TLR9表达水平升高,而在TLR9的下游信号通路中发挥重要作用的几种分子,如IL-6和TNF- α ,表达水平也会明显上升^[41]。有研究表明,ICA发挥抗肿瘤作用依赖于CD8⁺T细胞的存在,即以T细胞依赖性方式抑制肿瘤生长,当肿瘤模型小鼠体内CD8⁺T细胞水平降低时,ICA的有效性也会降低,肿瘤的生长速度也会加快^[42]。

8 结语

综上所述,ICA抗恶性肿瘤的机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞扩散、降低耐药性、改善免疫功能等方面。目前的研究表明,ICA对恶性肿瘤的作用不拘于单一靶点与单一通路,而是涉及多个靶点与通路,靶点如MITF、TNF等,通路如NF- κ B信号通路、PI3K/AKT和Raf1/ERK1/2信号通路等,同时还涉及氧化应激等一些生物过程,这与相关网络药理学结果所涉及的多靶点、多通路相合^[43],而这也从另一方面说明ICA抗恶性肿瘤的机制研究前景尚广。小鼠实验研究显示,灌胃给药的最大给药量为28.8 g/kg,相当于临床成人日用量的253.19倍,提示淫羊藿苷口服毒性小,临床剂量下用药相对安全^[44]。此外,虽然关于ICA抗肿瘤的研究众多,但多数局限于细胞以及动物实验,因此本文就目前研究情况进行总结与分析,以供今后临床研究、药品研发参考。

参考文献

- [1] 田建辉, 席志超, 罗斌, 等. “扶正治癌” 理论的科学内涵[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21 (5): 943.
- [2] SONG L J, CHEN X, MI L, et al. Icaritin-induced inhibition of SIRT6/NF- κ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111 (11): 4242.
- [3] WANG P Z, ZHANG J L, XIONG X F, et al. Icaritin suppresses cell cycle transition and cell migration in ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2019, 41 (4): 2321.
- [4] TAN H L, CHAN K G, PUSPARAJAH P, et al. Anti-cancer properties of the naturally occurring aphrodisiacs: icaritin and its derivatives[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 191.
- [5] YANG X J, XI Y M, LI Z J. Icaritin: a novel natural candidate for hematological malignancies therapy[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4860268.
- [6] LI C Y, YANG S Q, MA H Q, et al. Influence of icaritin on inflammation, apoptosis, invasion, and tumor immunity in cervical cancer by reducing the TLR4/MyD88/NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21 (1): 206.
- [7] HAN H X, XU B, HOU P Z, et al. Icaritin sensitizes human glioblastoma cells to TRAIL-induced apoptosis[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72 (2): 533.
- [8] ZHANG D C, LIU J L, DING Y B, et al. Icaritin potentiates the antitumor activity of gemcitabine in gallbladder cancer by suppressing NF- κ B[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34 (2): 301.
- [9] WU X L, KONG W C, QI X Y, et al. Icaritin induces apoptosis of human lung adenocarcinoma cells by activating the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Life Sci, 2019, 239: 116879.
- [10] LEI K, MA B, SHI P, et al. Icaritin mitigates the growth and invasion ability of human oral squamous cell carcinoma via inhibiting toll-like receptor 4 and phosphorylation of NF- κ B p65[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 299.
- [11] REN Y X, ZHU F Q, LIU Z D. Inhibitory effect of icaritin on osteosarcoma cell proliferation via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 16 (2): 1405.
- [12] SELL S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy[J]. Crit Rev Oncol, 2004, 51 (1): 1.
- [13] WANG D, XU W J, CHEN X Y, et al. Icaritin induces cell differentiation and cell cycle arrest in mouse melanoma B16 cells via Erk1/2-p38-JNK-dependent pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8 (59): 99504.
- [14] COATS S, FLANAGAN W M, NOURSE J, et al. Requirement of p27 Kip1 for restriction point control of the fibroblast cell cycle[J]. Science, 1996, 272 (5263): 877.
- [15] HUANG X, ZHU D Y, LOU Y J. A novel anticancer agent, icaritin, induced cell growth inhibition, G1 arrest and mitochondrial transmembrane potential drop in human prostate carcinoma PC-3 cells[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 564 (1-3): 26.
- [16] LIU Y J, SHI L, LIU Y, et al. Activation of PPAR γ mediates icaritin-induced cell cycle arrest and apoptosis in glioblastoma multiforme[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 358.
- [17] GUO Y M, ZHANG X T, MENG J, et al. An anticancer agent icaritin induces sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway and inhibits growth of breast cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 658 (2-3): 114.
- [18] LI Z J, YAO C, LIU S F, et al. Cytotoxic effect of icaritin and its mechanisms in inducing apoptosis in human Burkitt lymphoma cell line[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 391512.
- [19] RECZEK C R, CHANDEL N S. ROS-dependent signal transduction[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 33: 8.
- [20] PENG X H, GANDHI V. ROS-activated anticancer prodrugs: a new strategy for tumor-specific damage[J]. Ther Deliv, 2012, 3 (7): 823.
- [21] LI S G, DONG P, WANG J W, et al. Icaritin, a natural flavonol glycoside, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells via a ROS/JNK-dependent mitochondrial pathway[J]. Cancer Lett, 2010, 298 (2): 222.
- [22] ALHAKAMY N A, FAHMY U A, BADR-ELDIN S M, et al. Optimized icaritin phytosomes exhibit enhanced cytotoxicity and apoptosis-inducing activities in ovarian cancer cells[J]. Pharmaceutics, 2020, 12 (4): 346.
- [23] WANG Q, HAO J, PU J, et al. Icaritin induces apoptosis in mouse MLTC-10 Leydig tumor cells through activation of the mitochondrial pathway and down-regulation of the expression of piwil4[J]. Int J Oncol, 2011, 39 (4): 973.
- [24] FANG L, XU W, KONG D D. Icaritin inhibits cell proliferation, migration and invasion by down-regulation of microRNA-625-3p in thyroid cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2456.
- [25] WU J F, ZUO F G, DU J, et al. Icaritin II induces apoptosis via inhibition of the EGFR pathways in A431 human epidermoid carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2013, 8 (2): 597.
- [26] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147 (4): 728.
- [27] JIANG S Y, CHANG H, DENG S J, et al. Icaritin inhibits autophagy and promotes apoptosis in SKVCR cells through mTOR signal pathway[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64 (6): 4.

- [28] VAN DE MERBEL A F, VAN DER HORST G, BUIJS J T, et al. Protocols for migration and invasion studies in prostate cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1786 : 67.
- [29] MIERKE C T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells[J]. *Rep Prog Phys*, 2019, 82 (6) : 064602.
- [30] WANG Y P, DONG H M, ZHU M, et al. Icariin exerts negative effects on human gastric cancer cell invasion and migration by vasodilator-stimulated phosphoprotein via Rac1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635 (1-3) : 40.
- [31] KRAUSE M, BEAR J E, LOUREIRO J J, et al. The Ena/VASP enigma[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115 (Pt 24) : 4721.
- [32] HAN N, ZHANG B T, WEI X, et al. The inhibitory function of icariin in cell model of benign prostatic hyperplasia by upregulation of miR-7[J]. *OL*. *Biofactors* (2019-11-29) [2021-11-25]. <https://doi.org/10.1002/biof.1591>.
- [33] GU Z F, ZHANG Z T, WANG J Y, et al. Icariin exerts inhibitory effects on the growth and metastasis of KYSE70 human esophageal carcinoma cells via PI3K/AKT and STAT3 pathways[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 54 : 7.
- [34] BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9) : 3233.
- [35] JIANG S, CHANG H, DENG S, et al. Icariin enhances the chemosensitivity of cisplatin-resistant ovarian cancer cells by suppressing autophagy via activation of the AKT/mTOR/ATG5 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54 (6) : 1933.
- [36] KIM B, SEO J H, LEE K Y, et al. Icariin sensitizes human colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via ERK-mediated upregulation of death receptors[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56 (3) : 821.
- [37] WANG Z D, YANG L, XIA Y Z, et al. Icariin enhances cytotoxicity of doxorubicin in human multidrug-resistant osteosarcoma cells by inhibition of ABCB1 and down-regulation of the PI3K/Akt pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38 (2) : 277.
- [38] 滕菲, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 淫羊藿甙对小鼠T淋巴细胞体外中期和晚期活化的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24 (11) : 1059.
- [39] SHEN R, WANG J H. The effect of icariin on immunity and its potential application[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2018, 7 (3) : 50.
- [40] CHI L Q, GAO W Y, SHU X R, et al. A natural flavonoid glucoside, icariin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014 : 392062.
- [41] LI L, PENG L N, MIAO J H, et al. Icariin induces the expression of toll-like receptor 9 in ana-1 murine macrophages[J]. *Phytother Res*, 2011, 25 (11) : 1732.
- [42] HAO H B, ZHANG Q, ZHU H, et al. Icariin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49 (12) : 2235.
- [43] WANG S W, GAO J J, LI Q Y, et al. Study on the regulatory mechanism and experimental verification of icariin for the treatment of ovarian cancer based on network pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262 : 113189.
- [44] 牛红妹. 淫羊藿苷急性毒性试验研究[J]. *神经药理学报*, 2018, 8 (2) : 40.

第一作者: 赵靖昌 (1994—), 男, 硕士研究生在读, 中医妇科学专业。

通讯作者: 徐莲薇, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。sherryxlw@126.com

修回日期: 2021-12-10

编辑: 吴 宁 张硕秋

文末参考文献著录规则之页码的标注

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》的规定, 本刊关于参考文献页码的著录做重要修订如下: (1) 专著或期刊中析出文献的页码或引文页码, 应采用阿拉伯数字著录, 引自序言或扉页题词的页码, 可按实际情况著录 (例: 钱学森. 创建系统学[M]. 2版. 太原: 山西科学技术出版社, 2001: 序2.); (2) 阅读型参考文献的页码著录文章的起始页, 引文参考文献的页码著录引用信息所在页。阅读型参考文献指著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源; 引文参考文献指著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。例如: 将谈勇等发表在本刊2015年第1期第1—4页的文章《夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜》作为阅读型参考文献引用时, 页码著录为“1”; 作为引文文献引用“夏老提出心-肾-子宫轴功能失常是流产病机关键”这一观点或原文时, 著录这些引用信息的所在页“3”。更多有关本刊参考文献著录规则见本刊网站 (www.jstcm.cn) 首页下载专区。