

· 数字医学 ·

# 淫羊藿苷对卵巢癌的影响:基于网络药理学和细胞研究的荟萃分析

曹尚美<sup>1,2,3</sup>, 庄园<sup>1,2,3</sup>, 王薇<sup>1,2,3</sup>, 吴作敏<sup>1,2,4,5</sup>, 王韵旨<sup>1,2,4,5</sup>, 王瑞<sup>1,2,4,5</sup>, 付秀虹<sup>1,2,3</sup>

(1. 漯河市中心医院, 河南 漯河 462000; 2. 漯河医学高等专科学校第一附属医院, 河南 漯河 462000; 3. 河南省生育力保护与优生重点实验室, 河南 漯河 462000; 4. 河南省中药制剂与加工中医药重点实验室, 河南 漯河 462000; 5. 河南省中药制剂现代化技术研发与临床应用工程研究中心, 河南 漯河 462000)

**摘要:** **目的** 探讨淫羊藿苷(icariin, ICA)对卵巢癌(ovarian cancer, OC)的作用及其可能机制。**方法** 采用生物信息学分析方法,通过网络药理学鉴定ICA靶向基因和OC相关信号通路,检索2001年6月—2023年6月的PubMed、EMBASE和Web of Science中的细胞实验,以评估传统ICA与安慰剂对OC的影响,并确定了文章中涉及的途径和基因,对文献中的治疗靶点进行统计分析。**结果** 共检索了76项研究,其中8项研究的数据符合纳入标准。对成功验证的14个靶基因进行分析,发现它们主要与细胞凋亡、抗肿瘤等相关途径有关。**结论** ICA治疗OC与细胞生长抑制能力和细胞凋亡诱导能力显著相关,参与治疗作用的途径可能与细胞凋亡和抗肿瘤有关。

**关键词:** 中医药; 抗肿瘤; 卵巢癌; 网络药理学; 淫羊藿苷

中图分类号: R285.5, R739.9 文献标志码: A 文章编号: 1673-9191(2025)01-0011-07

## Effect of Icarin on Ovarian Cancer: A Meta Analysis Based on Network Pharmacology and Cellular Research

CAO Shangmei<sup>1,2,3</sup>, ZHUANG Yuan<sup>1,2,3</sup>, WANG Wei<sup>1,2,3</sup>, WU Zuomin<sup>1,2,4,5</sup>,  
WANG Yunzhi<sup>1,2,4,5</sup>, WANG Rui<sup>1,2,4,5</sup>, FU Xiuhong<sup>1,2,3</sup>

(1. Luohe Central Hospital, Luohe 462000, Henan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462000, Henan, China; 3. Henan Provincial Key Laboratory of Fertility Protection and Eugenics, Luohe 462000, Henan, China; 4. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation and Processing in Henan Province, Luohe 462000, Henan, China; 5. Henan Province Modern Technology Research and Clinical Application Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine Preparations, Luohe 462000, Henan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect and possible mechanism of icariin (ICA) on ovarian cancer (OC). **Methods** Bioinformatics analysis was used to identify ICA targeted genes and OC related signaling pathways through network pharmacology. Cell experiments in PubMed, EMBASE, and Web of Science from June 2001 to June 2023 were retrieved to evaluate the effects of traditional ICA and placebo on OC, and the pathways and genes involved in the article were identified. Perform statistical analysis on the therapeutic targets mentioned in the literature. **Results** A total of 76 studies were retrieved, of which 8 had data that met the inclusion criteria. Analysis of the 14 successfully validated target genes revealed that they are mainly related to pathways such as cell apoptosis and anti-tumor effects. **Conclusion** ICA treatment for OC is significantly correlated with cell growth inhibition ability and apoptosis induction ability, and the pathways involved in the therapeutic effect may be related to cell apoptosis and anti-tumor effects.

**Keywords:** traditional Chinese medicine; anti-tumor; ovarian cancer; Network pharmacology; icariin

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是最常见的妇科肿瘤之一<sup>[1]</sup>。大多数OC细胞来源于上皮细胞。一些研究表明雌激素和孕激素与OC风险增加有关,OC最终会导致女性生育能力下降<sup>[2]</sup>。在临床实践中许

多促进卵泡发育的药物都是基于激素的药物<sup>[3]</sup>。对于OC患者,寻找既能促进卵泡发育又不促进癌症细胞增殖的药物是OC患者寻求生育能力的最佳选择<sup>[4]</sup>。经过广泛的文献研究发现中药提取物淫羊藿

**作者简介:** 曹尚美(1987-),女,河南漯河人,主治医师,实验师,博士后,研究方向:泌尿生殖。

**通讯作者:** 付秀虹(1967-),女,河南漯河人,主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:妇科和生殖。E-mail: fxhforev@163.com。

**引用格式:** 曹尚美,庄园,王薇,等.淫羊藿苷对卵巢癌的影响:基于网络药理学和细胞研究的荟萃分析[J].中西医结合慢性病杂志,2025,2(1): 11-17.

苷(icariin, ICA)具有促进卵巢颗粒细胞增殖和抑制OC细胞增殖的作用,对正常细胞和OC细胞都具有双向调节作用<sup>[5]</sup>。

ICA是天然药物淫羊藿的主要有效成分,对内分泌紊乱、不孕不育和其他生殖疾病具有积极的治疗作用<sup>[6-7]</sup>。ICA对神经系统、生殖系统、循环系统、消化系统、呼吸系统、运动系统、泌尿系统、内分泌和代谢疾病和免疫系统疾病都存在明确的作用,它可以提高卵母细胞的质量<sup>[8-16]</sup>。它具有明显的抗炎作用、抗氧化作用、调节内分泌代谢功能、调节免疫功能和抗肿瘤作用<sup>[17-20]</sup>。

然而ICA对OC细胞的作用仍处于细胞研究阶段,文献资料有限。为了准确评估其对OC细胞的影响,笔者选择对纳入的8篇文献进行系统评价,并分析文献中涉及的途径,深入了解ICA对OC的分子机制和未来的研究方向。

## 1 资料和方法

### 1.1 网络药理学

在本研究中,使用生物信息学分析来鉴定ICA靶向基因和参与OC的信号通路。使用基因富集分析,鉴定ICA靶向基因和OC的京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析通路,并鉴定hub基因。利用模拟绘图,研究创新性地利用网络药理学来预测ICA治疗OC的靶点,然后对已发表的ICA治疗OC实验进行系统评价。对文献中的治疗靶点进行统计分析,并与网络药理学中的预测靶点进行比较,以验证网络药理学中靶点的准确性。两者之间的一个交叉基因被鉴定出来,证明了网络药理学中预测的靶点在现实中是正确的。

使用SwissTargetPrediction ([www.swisstargetprediction.ch](http://www.swisstargetprediction.ch))中的SMILES string找到淫羊藿苷的作用靶点<sup>[21-22]</sup>。使用DisGeNET ([www.disgenet.org](http://www.disgenet.org))和GeneCards ([www.GeneCards.org](http://www.GeneCards.org))数据库来识别与OC相关的基因和突变位点<sup>[23-24]</sup>。STRING数据库 (<https://string-db.org>)和Cytoscape 3.7.2软件用于构建蛋白质相互作用(PPI)网络<sup>[25-26]</sup>。DAVID数据库用于综合基因注释和分析资源(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)<sup>[27]</sup>。使用生物信息学([www.biologistics.com.cn](http://www.biologistics.com.cn))免费在线数据分析平台获得富集基因本体(gene ontology, GO)项目和富集点气泡<sup>[28]</sup>。在Cytoscape软件中引入交叉靶点和途径,构建成分-靶点-途径网络。不同颜色的节点表示不同类型的簇,而连线表示节点之间的关系<sup>[29-30]</sup>。

### 1.2 荟萃分析

使用Review Manager 5.3进行荟萃分析。检索了2001年6月—2023年6月发表的英文文章。MESH术语为(细胞)AND(卵巢癌或ovarian cancer或OC)AND(淫羊藿苷或icariin或ICA)。纳入标准:①所有OC的随机对照研究。②观察组为ICA组,对照组为空白组。③所有干预药物的剂量、持续时间。④细胞增殖和细胞凋亡能力为主要结局指标,OC相关通路为次要指标。排除标准:①综述、不良反应报道以及非细胞实验研究和无单独对照组的研究。②干预药物不是ICA。③结局不全的文献、学位论文、重复出版、没有全文的研究。具体内容参考文献[30]。由两位作者独立提取以下数据,两位评审员独立进行质量评估,最后两位研究者进行交叉评价。

### 1.3 统计分析

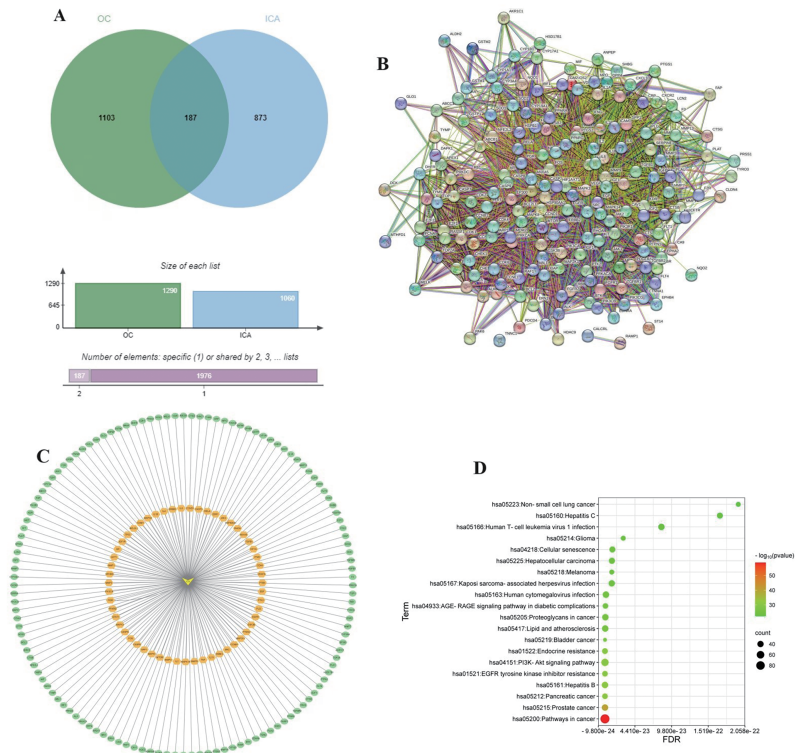
所有结果指标均为连续性变量数据,因此采用OR及其95%置信区间(95%CI)进行了荟萃分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用随机效应模型计算结果。亚组分析如下,增殖方面:检测细胞增殖抑制率和OC细胞的IC<sub>50</sub>。细胞凋亡检测方面:流式细胞术检测细胞凋亡率和Western blot检测Caspase3蛋白含量。使用Q统计量和I<sup>2</sup>值评估异质性。I<sup>2</sup>>50%,且P<0.1时采用随机效应模型分析;如不符合条件,则采用固定效应模型。当检测到差异具有统计学意义时,进行敏感性分析以探索异质性。此外,使用Begg's和Egger's测试对发表偏倚进行了定量评估,若P<0.05则表明存在统计学意义。当文献数量多于5篇时绘制漏斗图。使用Review Manager 5.3和STATA 16.0进行分析。

## 2 结果

### 2.1 通过网络药理学分析获取潜在OC靶标

使用DisGeNET和GeneCards筛选OC相关靶点,筛选标准:在GeneCard数据库中选择相关性得分高于1的基因;在DisGeNET数据库中选择nSNP数大于1的基因。在去除重复后,最终获得1389个基因。根据TCMSP、UniProt和SwissTargetPrediction数据库的结果,确定了1075个ICA靶点,确定了187个与ICA相关的OC治疗靶点。治疗OC靶点的维恩图与ICA有关,因此两者的共同部分被视为包括潜在的OC治疗靶点。见图1A。

将交叉点目标导入STRING数据平台,以获得PPI函数网络。在187个交叉点目标中,有56个在使用STRING数据库生成的PPI图中显示出高度相互作用(置信度得分为0.9)。见图1B。移除未连接



注: A. 与 ICA 相关的 OC 治疗靶点维恩图; B. PPI 交互网络; C. 成分-靶标通路网络的构建; D. KEGG 气泡图-ICA 和 OC 交叉基因的前 20 个 KEGG 项目。

图 1 网络药理分析结果

到网络的靶标,并使用 Cytoscape 3.7.2 构建药物靶向基因的相互作用。见图 1C。Hub 基因值是根据程度、介数和接近中心性来评估的,黄色的是 Hub 基因,与 ICA 相关最大,绿色的是普通基因,与 ICA 次要相关。下面详细讨论这些靶点在各种疾病中的作用。见图 1D。确定了 ICA 靶向基因和 OC 的前 20 个共享 KEGG 途径,并根据 LogP 值从小到大进行分类。浓度和 P 值的含义代表了活性成分发挥其 OC 处理效果的高度相关的方式。

在 8 篇文章中鉴定了 ICA 作用于 OC 的分子和途径。通过 STRING 数据库鉴定出与这些蛋白质相对应的基因。与前一阶段通过网络药理学分析获得的基因进行比较后,笔者发现两个基因集之间存在高度重叠的因素,即纳入文献中涉及的基因和 ICA 作用于 OC 的网络药理学基因预测的基因的交叉,其中包含 14 个基因: BIRC5、MMP9、CDK2、PIK3CA、ERBB2、MTOR、IL2、KDR、PTGS2、AKT1、TNF、PTEN、BCL2、RELA。

### 2.2 荟萃分析纳入研究

电子搜索和其他来源确定了 76 篇文献,在删除重复后,剩下 68 篇,其中 34 篇在标题和摘要阅读后被排除在外。最终,共对 8 篇全文文章进行了资格评估。见图 2。这 8 篇选定的体外研究发表于

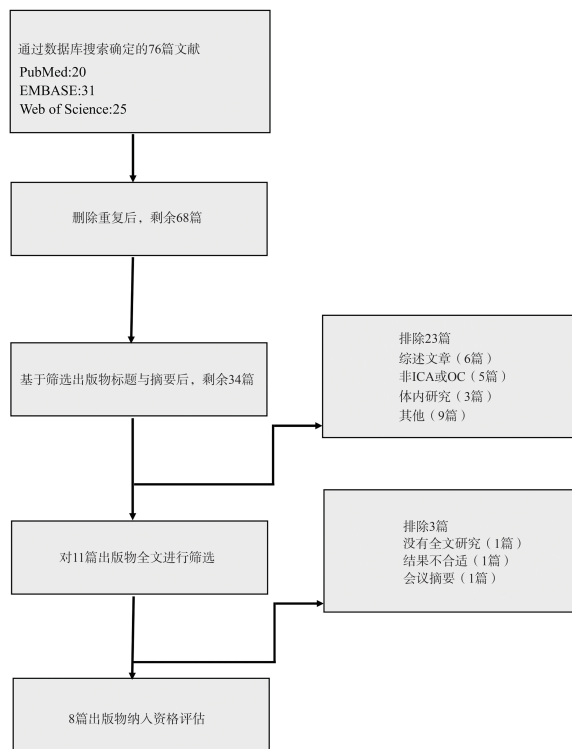


图 2 本研究流程图

2015—2022 年。细胞种类包括 SKOV3、SKVCR、A2780 和 OVCAR3。ICA 的浓度范围为 6.5 μmol/L 至 80 μg/mL,药物持续时间范围为 24~72 h。总结纳入研究的主要特征和主要结果见表 1。每项研究均详细记录了实验条件和方法,例如,在 WANG2020 研

表1 纳入文献基本信息

发表年份	例数	细胞类型	ICA 浓度	持续时间/h	细胞死亡测定方法	测定路径
WANG2020	3	SKOV3	100 $\mu\text{mol/L}$	48	Annexin V/PI Flow cytometry	TNF, MMP9, STAT3, PIK3CA, ERBB2, MTOR, IL-2, PTGS2, KDR, F2
FU2022	3	SKOV3	50 $\mu\text{mol/L}$	48	Annexin V/PI Flow cytometry	miR-1-3p, TNKS2, Wnt, b-catenin, cyclinD1, Survivin
JIANG2019	4	SKVCR	20 $\mu\text{g/mL}$	24	Annexin V/PI Flow cytometry	LC3B, Beclin-1, ATG5, p62
JIANG2018	3	SKVCR	80 $\mu\text{g/mL}$	72	Western blot (Caspase3)	Beclin-1, LC3I/LC3II, ATG3, AMBRA1, mTOR
LI2015	3	A2780	50 $\mu\text{mol/L}$	48	Annexin V/PI Flow cytometry	PTEN, RECK, Bcl-2, miR-21
FAHMY2020	4	SKOV3	10 $\mu\text{mol/L}$	24	Annexin V/PI Flow cytometry	TNF- $\alpha$
ALHAKAMY2020	3	OVCAR3	6.5 $\mu\text{mol/L}$	24	Annexin V/PI Flow cytometry	
GAO2022	3	SKOV3	50 $\mu\text{mol/L}$	48	Western blot (Caspase3)	AKT, NF- $\kappa$ B, p65

究中使用SKOV3 OC细胞株,细胞在含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中培养,37  $^{\circ}\text{C}$ ,5%  $\text{CO}_2$ 环境下培养。药物处理浓度为100  $\mu\text{mol/L}$ ,持续48 h后,通过Annexin V/PI流式细胞术进行凋亡检测。在FU2022研究中,同样使用SKOV3 OC细胞,但药物处理浓度为50  $\mu\text{mol/L}$ ,持续48 h。凋亡分析同样采用流式细胞术,额外检测miR-1-3p等分子标记。每项研究都严格控制了细胞种类、药物浓度、处理时间和检测方法,以确保实验的标准化和结果的可比较性。

### 2.2.1 ICA对癌症细胞生长的影响

ICA降低OC细胞生长的能力是通过两种类型来测量的,一种是OC细胞的细胞生长减少率,另一种是OC细胞的 $\text{IC}_{50}$ ,其计算方法和单位不同,因此对这两种形式的指标分别进行了分析。结果表明与对照组相比,ICA组的OC细胞 $\text{IC}_{50}$ 显著增加: $n=7$ , $\text{SMD}=-8.28$ ,95%CI (-13.33, -3.23), $P=0.001$ ;异质性: $\chi^2=1.33$ , $P=0.025$ , $I^2=25\%$ 。ICA组的OC细胞增殖抑制率显著增加: $n=13$ , $\text{SMD}=-7.56$ ,95%CI (-11.06, -4.06), $P<0.0001$ ;异质性: $\chi^2=1.52$ , $P=0.68$ , $I^2=0$ 。

检验亚组差异, $P=0.82>0.05$ ,组间比较差异无统计学意义,具有可比性。汇总结果表明与对照组相比,ICA可显著提高抑制癌症细胞生长的能力: $n=20$ , $\text{SMD}=-7.80$ ,95%CI (-10.67, -4.92), $P<0.0001$ ;异质性: $\chi^2=2.90$ , $P=0.71$ , $I^2=0$ 。见图3。ICA对抑制癌症细胞增殖的不对称性见图4A。Bgger检验没有统计学意义( $P=0.060$ ),而Egger检验的结果具有统计学意义[95%CI (-2.62, -0.72), $P=0.008$ ]。

### 2.2.2 ICA对OC细胞凋亡的影响

文献中用两种方法测定了诱导癌症细胞凋亡的能力,一种是用Annexin V/PI流式细胞仪(flow cytometer, FCM)测定,另一种是通过Western blot测定Caspase3蛋白的表达,其计算方法和单位不同,因此根据不同的单位设置了两个亚组。与对照组相比ICA治疗组的FCM凋亡率: $n=17$ , $\text{SMD}=5.10$ ,95%CI (3.02, 7.19), $P<0.0001$ ;异质性: $\chi^2=2.54$ , $P=0.64$ , $I^2=0$ 。ICA处理组的Caspase3蛋白表达: $n=6$ , $\text{SMD}=-2.56$ ,95%CI (-4.43, -0.69), $P<0.0001$ ;异质性: $\chi^2=0.15$ , $P=0.70$ , $I^2=0$ 。

ICA对OC细胞凋亡诱导能力影响的不对称性见图4B。

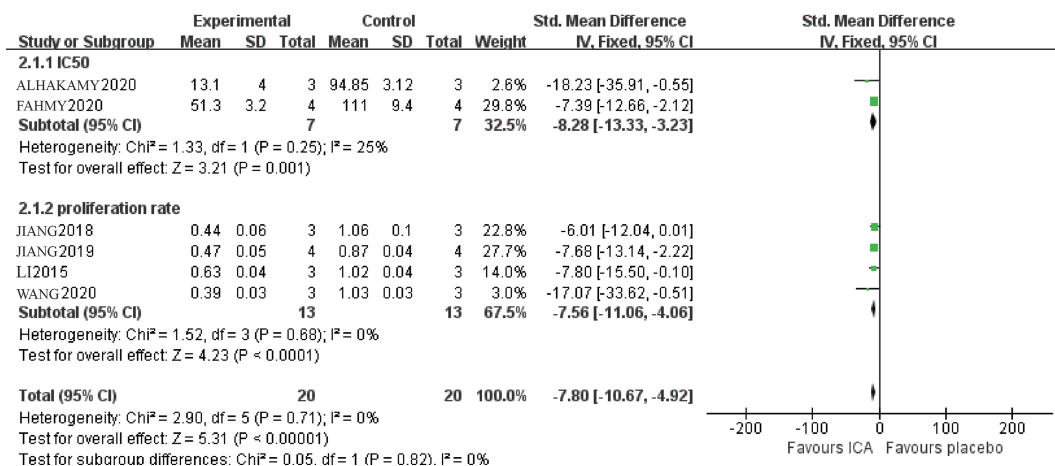
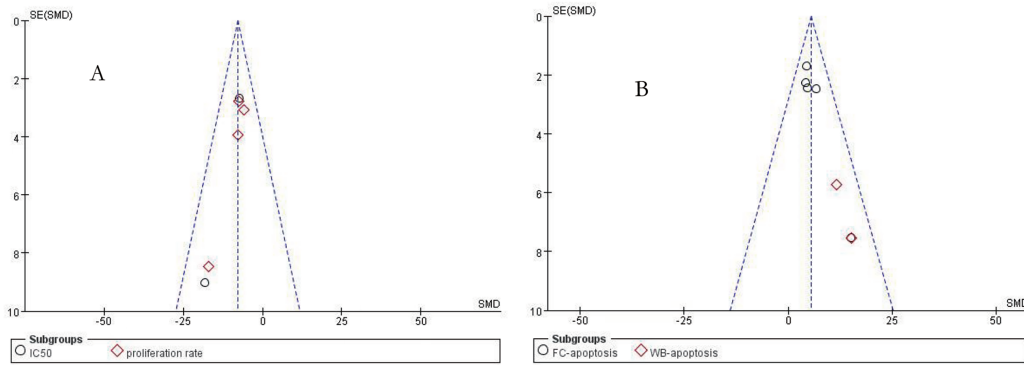


图3 ICA对OC细胞增殖能力的影响



注: A.ICA对OC细胞增殖能力的影响; B.ICA对OC细胞凋亡的影响。

图4 ICA对OC细胞影响漏斗图

检验两组差异,  $P=0.10>0.05$ , 两组之间比较差异无统计学意义, 具有可比性。汇总结果表明与对照组相比, ICA可显著提高诱导OC细胞凋亡的能力:  $n=23$ ,  $SMD=5.51$ ,  $95\%CI(3.47, 7.54)$ ,  $P<0.00001$ ; 异质性:  $\chi^2=5.43$ ,  $P=0.49$ ,  $I^2=0$ 。见图5。Bgger检验结果差异具有统计学意义( $P=0.003$ ), Egger检验的结果差异具有统计学意义[ $95\%CI(1.35, 2.32)$ ,  $P=0.000$ ]。

2.2.3 敏感性分析

对于细胞生长减少和细胞凋亡诱导能力的敏感性分析, 通过在每个阶段删除一项研究进行, 结果表明没有单独的研究显著影响合并效应大小。细胞生长抑制能力敏感性分析:  $Estimate=-7.80$ ,  $95\%CI$

( $-10.67, -4.92$ )。见图6A。证明实验组细胞生长抑制的能力明显强于对照组。细胞凋亡诱导能力的敏感性分析:  $Estimate=5.35$ ,  $95\%CI(3.25, 7.46)$ 。见图6B。证明实验组的细胞凋亡诱导能力明显强于对照组。

3 讨论

保护癌症患者的生育力已成为一个日益重要的问题, 在不刺激癌症细胞增殖的情况下保护患者生育力尤为困难。中医药在这方面发挥了独特的作用, 由于其广泛的靶点和双向的调节功能, 成为许多复杂疾病的首选。其不良反应相对较小, 且价格合理, 在临床工作中备受青睐。目前, 已经发现了许多有

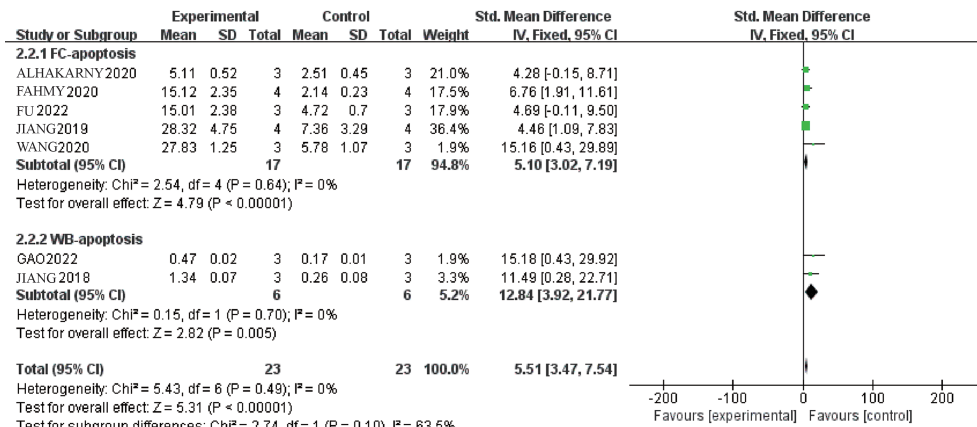
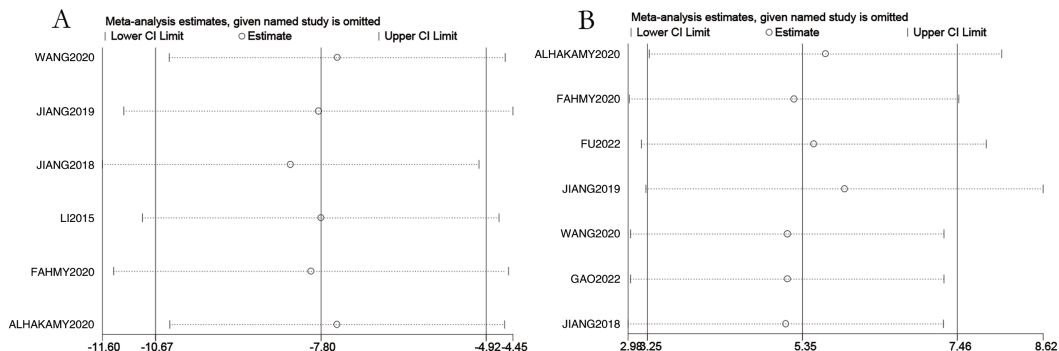


图5 ICA对OC细胞凋亡的影响



注: A.ICA对OC细胞增殖能力的影响; B.ICA对OC细胞凋亡的影响。

图6 ICA对OC细胞敏感性分析

效的中药,开发更多的中成药或中药提取物是寻求生育的 OC 患者最佳的治疗方案。

传统的化疗药物虽然有很强的抗癌作用,但也有明显的不良反应。传统的 OC 治疗方法主要包括手术、化疗和放疗。手术通常是治疗 OC 的首选方法,尤其是在癌症早期,目的是尽可能地移除肿瘤组织。对于晚期 OC,化疗和放疗则更为常见。化疗使用药物来阻止癌细胞的生长和分裂,这些药物可以通过静脉注射或口服给药。而放疗则使用高能射线直接破坏癌细胞的 DNA,阻止其生长。尽管这些治疗手段在控制疾病方面效果显著,但它们也常伴随有显著的不良反应,如恶心、脱发、疲劳等,对患者的生活质量产生较大影响。许多患者对传统化疗不耐受,往往在化疗几个周期后就放弃治疗,转而选择靶向药物治疗。与传统化疗药物相比,尽管一些靶向药物更加有优势,不良反应较小,但它们价格更贵且靶点单一,难以应对复杂疾病,如奥拉帕尼等单克隆抗体药物<sup>[31]</sup>。治疗 OC 的中药方剂靶点多,不良反应相对较少,但其成分复杂,难以分离和提取,如桂枝茯苓丸<sup>[32]</sup>。一些中药提取物具有显著的治疗作用,但不良反应仍然不容忽视,如紫杉醇、布法林等<sup>[33-34]</sup>。还有一些药物仍处于研究阶段,包括化学药物和中药提取物,如 Agrimonlide、苦瓜、姜黄素、FBP1 等,上述药物均具有抗肿瘤作用,但是对女性生育没有太大益处<sup>[33-35]</sup>。ICA 不仅具有抗肿瘤作用,而且对生育能力具有保护作用,可以提高卵母细胞的质量。因此 ICA 是寻求生育的 OC 患者的最佳选择。ICA 在 OC 治疗中的作用机制主要涉及多个关键的信号通路,如 ICA 通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶-苏氨酸蛋白激酶信号通路,促进细胞生存和增殖的同时,也增强细胞对外界信号的反应灵敏度,从而在一定程度上抑制了癌细胞的自发性凋亡。ICA 对肿瘤坏死因子信号通路的调节也不容忽视,它能够通过影响该通路中的关键蛋白,如核因子- $\kappa$ B,从而增加细胞对凋亡信号的敏感性。这种双向调节作用让 ICA 在 OC 治疗中展现出较好的抗肿瘤潜力。通过这些机制,ICA 不仅能够抑制 OC 细胞的增殖,还能有效促进癌细胞的程序性死亡,显示出其作为辅助治疗手段的潜力。相比之下,ICA 的不良反应相对较轻,主要表现为轻微的胃肠道反应和暂时性的血压降低,这使得 ICA 在长期治疗中更容易被患者接受。ICA 的抗炎、抗氧化特性为其在抗 OC 治疗中提供了额外的保护作用,有助于减轻因炎症或氧化应激引起的其他并发症。因此,ICA

不仅在抗肿瘤效果上具有潜力,其安全性和多效性也使其在现代抗 OC 治疗中显得尤为重要。

本研究已经明确了 ICA 对 OC 细胞的治疗作用,并表明 ICA 治疗作用与降低 OC 细胞增殖能力和增加细胞凋亡能力相关。通过网络药理学基因预测 ICA 作用于 OC 的信号通路,分析出纳入文献中涉及的 14 个基因,它们主要与以下途径有关:癌症途径、磷脂酰肌醇-3-羟激酶-苏氨酸蛋白激酶信号途径、人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性途径、乙型肝炎途径、液体剪切应力和动脉粥样硬化途径、人乳头瘤病毒感染途径、内分泌耐药性途径、C 型凝集素受体信号途径、胰岛素抵抗途径、低氧诱导因子信号途径、人 T 细胞白血病病毒 1 感染途径、肿瘤坏死因子信号途径、细胞凋亡途径、细胞衰老途径、鞘脂类信号通路。为未来这类研究找到了方向。

本研究应考虑几个局限性。首先,这些研究都是体内实验,细胞实验的荟萃分析还缺乏良好的质量评价标准,因此提出更好的结论是有限的。其次,敏感性分析和漏斗图的不对称性表明,存在发表偏倚,这可能会夸大 ICA 的治疗效果,未来研究应采用注册的随机对照试验来减少这种偏倚,确保研究质量。第三,对 187 个交叉基因的研究不够深入,这不可避免地导致现有结论存在偏差,未来还需要更多的数据来丰富此研究。此外,研究中未能涉及更多关于 ICA 剂量-效应关系的探讨,这是未来研究中需要重点关注的方向,以确定最佳治疗剂量,为临床应用提供更确切的指导。

#### 4 结论

ICA 通过降低细胞增殖和增加细胞凋亡对 OC 细胞起到抗肿瘤的作用,参与治疗作用的途径可能与细胞凋亡和抗肿瘤有关。未来研究应聚焦于 ICA 的进一步临床试验,特别是在不同阶段和类型的卵巢癌患者中评估其疗效和安全性。考虑到 ICA 的多靶点特性,研究 ICA 与现有抗肿瘤药物如顺铂或紫杉醇的联合治疗效果将是一个有价值的课题。这种联合治疗可能会提高疗效,减轻单一药物治疗的不良反应,同时探索 ICA 在抗肿瘤治疗中的协同作用机制。

#### 参考文献

- [1] MORAND S, DEVANABOYINA M, STAATS H, et al. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 ( 12 ): 6532.
- [2] STEWART C, RALYEA C, LOCKWOOD S. Ovarian cancer : an integrated review [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35 ( 2 ): 151-156.
- [3] ALVAREZ S A, O'MALLEY D M, SOOD A K, et al. Rationale

- for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer : a review [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162 ( 2 ): 482–495.
- [ 4 ] AYOUB H, MCDONALD M E. Maintenance therapy in the primary treatment of epithelial ovarian cancer [ J ]. *Clin Obstet Gynecol*, 2020, 63 ( 1 ): 80–85.
- [ 5 ] CHEN H, SONG L, XU X, et al. The effect of icariin on autoimmune premature ovarian insufficiency via modulation of Nrf2/HO-1/Sirt1 pathway in mice [ J ]. *Reprod Biol*, 2022, 22 ( 2 ): 100638.
- [ 6 ] ZHANG H F, YANG T S, LI Z Z, et al. Simultaneous extraction of epimedin a, b, c and icariin from herba epimedii by ultrasonic technique [ J ]. *Ultrason Sonochem*, 2008, 15 ( 4 ): 376–385.
- [ 7 ] JIAO F, TANG W, HUANG H, et al. Icariin promotes the migration of bmscs in vitro and in vivo via the mapk signaling pathway [ J ]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018 ( 12 ): 2562105.
- [ 8 ] SZABÓ R, RÁCZ C P, DULF F V. Bioavailability improvement strategies for icariin and its derivatives : a review [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 ( 14 ): 4536.
- [ 9 ] YE R, XU S, LIU Y, et al. Protective effect of icariin on the development of preimplantation mouse embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017 ( 5 ): 2704532.
- [ 10 ] ZHAO C F, LI Z H, LI S J, et al. PLGA scaffold carrying icariin to inhibit the progression of osteoarthritis in rabbits [ J ]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6 ( 4 ): 181877.
- [ 11 ] ZHANG Y, WEI Y, ZHU Z, et al. Icariin enhances radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing NF- $\kappa$ B activity [ J ]. *Cell Biochem Biophys*, 2019, 69 ( 2 ): 303–310.
- [ 12 ] ZHU F, REN Z. Icariin inhibits the malignant progression of lung cancer by affecting the PI3K-Akt pathway through the mir-205-5p/pten axis [ J ]. *Oncol Rep*, 2022, 47 ( 6 ): 382–392.
- [ 13 ] LIU Y, FANG Y. Three-dimensional mesenchymal stem cell laden scaffold of icariin sustained-release for bone regeneration [ J ]. *Turk J Biol*, 2022, 46 ( 5 ): 414–425.
- [ 14 ] NIU Y, LIN G, PAN J, et al. Deciphering the myth of icariin and synthetic derivatives in improving erectile function from a molecular biology perspective : a narrative review [ J ]. *Transl Androl Urol*, 2022, 11 ( 7 ): 1007–1022.
- [ 15 ] SU B L, WANG L L, ZHANG L Y, et al. Potential role of microRNA-503 in icariin-mediated prevention of high glucose-induced endoplasmic reticulum stress [ J ]. *World J Diabetes*, 2023, 14 ( 8 ): 1234–1248.
- [ 16 ] LI Q, ZHANG H, YAN X, et al. Up-regulation of PPAR- $\gamma$  involved in the therapeutic effect of icariin on cigarette smoke-induced inflammation [ J ]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2023, 79 ( 10 ): 102197.
- [ 17 ] CHENG X, TAN S, DUAN F, et al. Icariin induces apoptosis by suppressing autophagy in tamoxifen-resistant breast cancer cell line MCF-7/TAM [ J ]. *Breast Cancer*, 2019, 26 ( 6 ): 766–775.
- [ 18 ] PARK C O, LEE S E, YOON J W, et al. Comparison of three antioxidants in chemical and biological assays on porcine oocytes during ageing in vitro [ J ]. *Zygote*, 2022, 30 ( 4 ): 561–570.
- [ 19 ] LIU X, LIU Z, MIAO Y, et al. Sex hormone-like effects of icariin on t-cells immune modulation in spontaneously hypertensive rats [ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269 ( 23 ): 113717.
- [ 20 ] WANG P, ZHANG J, XIONG X, et al. Icariin suppresses cell cycle transition and cell migration in ovarian cancer cells [ J ]. *Oncol Rep*, 2019, 41 ( 4 ): 2321–2328.
- [ 21 ] ZHONG Y, CHEN R F, FANG Y F. Network pharmacology-based strategy to reveal the mechanism of cassiae semen against cataracts [ J ]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022 ( 2 ): 5654120.
- [ 22 ] YANG Z, WANG Z, LI J, et al. Network pharmacology-based dissection of the underlying mechanisms of dyspnoea induced by zedoary turmeric oil [ J ]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130 ( 5 ): 606–617.
- [ 23 ] ZHOU W, ZHANG H, WANG X, et al. Network pharmacology to unveil the mechanism of moluodan in the treatment of chronic atrophic gastritis [ J ]. *Phytomedicine*, 2022, 95 ( 1 ): 153837.
- [ 24 ] ZHANG Y, LI Z, WEI J, et al. Network pharmacology and molecular docking reveal the mechanism of angelica dahurica against osteosarcoma [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2022, 101 ( 44 ): e31055.
- [ 25 ] ZHANG Q, LIANG J, ZHOU Y. Network pharmacology analysis of molecular targets and related mechanisms of guizhi decoction in treating of menopausal syndrome [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2022, 101 ( 29 ): e29453.
- [ 26 ] WANG Y X, YANG Z, WANG W X, et al. Methodology of network pharmacology for research on Chinese herbal medicine against COVID-19: a review [ J ]. *J Integr Med*, 2022, 20 ( 6 ): 477–487.
- [ 27 ] ZHANG N, ZHANG D, ZHANG Q, et al. Mechanism of danggui sini underlying the treatment of peripheral nerve injury based on network pharmacology and molecular docking : a review [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2023, 102 ( 19 ): e33528.
- [ 28 ] YU D, FU J, WANG Y, et al. Integrative metabolomics and network pharmacology to study the preventative impact of dioscin treatment on hyperuricemia work pharmacology-based strategy to investigate the effect and mechanism of  $\alpha$ -solanine against glioma [ J ]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37 ( 3 ): e5558.
- [ 29 ] ZHAO H, WANG S, WILLIAMSON P T F, et al. Integrated network pharmacology and cellular assay reveal the biological mechanisms of limonium sinense ( girard ) kuntze against breast cancer [ J ]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23 ( 1 ): 408.
- [ 30 ] LU Z, GAO F, TENG F, et al. Exploring the pathogenesis of depression and potential antidepressants through the integration of reverse network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2023, 102 ( 44 ): e35793.
- [ 31 ] GAO Q, ZHU J, ZHAO W, et al. Olaparib maintenance monotherapy in asian patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer : phase iii trial ( 1-moca ) [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28 ( 11 ): 2278–2285.
- [ 32 ] WANG X, SU P, HAO Q, et al. A Chinese classical prescription Guizhi-Fuling Wan in treatment of ovarian cancer : an overview [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153 ( 7 ): 113401.
- [ 33 ] LIU Y, LIU X, WANG H, et al. Agrimonolide inhibits cancer progression and induces ferroptosis and apoptosis by targeting SCD1 in ovarian cancer cells [ J ]. *Phytomedicine*, 2022, 101 ( 10 ): 154102.
- [ 34 ] CHAN D W, YUNG M M, CHAN Y S, et al. MAP30 protein from momordica charantia is therapeutic and has synergic activity with cisplatin against ovarian cancer in vivo by altering metabolism and inducing ferroptosis [ J ]. *Pharmacol Res*, 2020, 161 ( 10 ): 5157.
- [ 35 ] SUN S, FANG H. Curcumin inhibits ovarian cancer progression by regulating circ-*PLEKHM3*/miR-320a/SMG1 axis [ J ]. *J Ovarian Res*, 2021, 14 ( 1 ): 158.