

- [77] Schroder K, Zhou R B, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 296-300.
- [78] Wang H R, Ma L, Su W R, et al. NLRP3 inflammasome in health and disease (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(3): 48.
- [79] Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20201452.
- [80] 陈 阳, 陈佳怡, 朱 静. 没食子酸通过调控 NLRP3 炎症体通路缓解紫杉醇所致神经炎症的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(11): 1178-1188.
- [81] 过琛璐, 吴 吉, 杨荷雨, 等. 石蒜碱降低 COX-2/NLRP3 炎症信号缓解小鼠奥沙利铂化疗痛[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 429-433.
- [82] Gui Y L, Zhang J, Chen L, et al. Icarin, a flavonoid with anti-cancer effects, alleviated paclitaxel-induced neuropathic pain in a SIRT1-dependent manner[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 2070394550.
- [83] 严进红, 韩克跃, 夏 杰, 等. 槲皮素减轻紫杉醇致神经病理性大鼠疼痛的作用与机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(12): 2065-2070.
- [84] 刘高丽, 刘 静, 王江栓, 等. 草乌甲素通过 JAK2/STAT3 通路抑制 Nav1.6 表达减轻奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1628-1635.
- [85] 秦冰杰. 大麻素对长春新碱抗肿瘤增强效应及其诱导的神经病理性疼痛抑制作用研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2020.
- [86] Chen Y, Lu R H, Wang Y, et al. Shaoyao Gancao Decoction ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy via suppressing TRPV1 and TLR4 signaling expression in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2067-2081.

中药单体通过调控内质网应激抗宫颈癌作用机制研究进展

张丽媛¹, 郭依琳¹, 王 璐¹, 李伯群¹, 白洋洋², 赵 虎^{1*}

(1. 郑州大学第二附属医院, 河南 郑州 450014; 2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

摘要: 宫颈癌是全球女性高发的妇科恶性肿瘤之一, 现有治疗面临放化疗耐药、复发、转移等挑战。内质网应激(ERS)作为细胞应对内质网功能紊乱的应激反应, 在宫颈癌的发生发展中发挥着重要的调控作用。因此, 靶向调控ERS信号通路, 特别是诱导持续性ERS以触发细胞死亡, 已成为抗宫颈癌药物研发的新兴策略。中药单体是中药发挥药理作用的重要活性成分, 除了具有抗肿瘤活性外, 还兼具结构明确、相对毒性较低、多靶点作用等独特优势, 逐渐成为宫颈癌辅助治疗药物的研究热点。目前, 大量研究聚焦于中药单体作用于宫颈癌的基础实验, 但缺乏系统性的梳理与综述。本文旨在全面归纳与评述中药单体通过调控ERS抗宫颈癌的国内外研究, 以期探索宫颈癌治疗新策略及中药新药研发提供理论参考与创新思路。

关键词: 中药单体; 宫颈癌; 内质网应激; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-0881-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.024

宫颈癌发病率在全球女性恶性肿瘤中居第四位^[1]。中国国家癌症中心统计数据显示, 2022年中国宫颈癌新发病例约15.57万例, 死亡病例约5.57万例, 其发病率和死亡率分别位居中国女性癌症的第五位和第六位^[2]。晚期宫颈癌患者放化疗耐药、不良反应多等问题仍是临床面临的重大挑战^[3]。近年研究发现, 调控内质网应激

(endoplasmic reticulum stress, ERS)在抑制宫颈癌发生发展、缓解宫颈癌放化疗耐药中具有重要意义^[4-5], 因此靶向调控ERS有望成为新的宫颈癌治疗方法。中药单体是指从中药中分离纯化得到的单一活性成分, 是中药现代化研究的重要方向。其不仅具有确切的抗肿瘤效应, 还具有安全性高、来源广泛、成本低廉等优势, 在癌症防治研究中日益受

收稿日期: 2025-11-12

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202402063); 河南省高等学校重点科研项目计划(24B320029); 北京科创医学发展基金会项目(KC2023-JX-0288-RM67)

作者简介: 张丽媛(2000—), 女, 硕士在读, 从事妇科肿瘤的诊疗研究。E-mail: zhangly0603@163.com

* **通信作者:** 赵 虎(1977—), 男, 硕士, 主任医师, 从事妇科肿瘤的诊疗研究。E-mail: zxj1204@163.com

到重视。本文对中药单体通过调控 ERS 抗宫颈癌的研究现状进行综述, 以为宫颈癌防治和抗肿瘤中药研发提供新方向。

1 ERS 的机制和相关通路

1.1 ERS 的发生机制 内质网是细胞质内由单位膜围成的三维网状膜系统, 其主要功能为蛋白质的合成、修饰、组装及转运, 对于维持细胞稳态具有重要意义^[6]。当细胞受到感染、缺氧、化疗等外部干扰因素时, 内质网腔内错误折叠蛋白和未折叠蛋白数量增多, 导致内质网稳态失衡, 启动 ERS^[7]。在肿瘤组织中, 肿瘤细胞快速增殖会耗尽肿瘤微环境中的氧气和营养物质, 导致缺氧和营养匮乏, 从而启动 ERS。ERS 发生后, 可引发一系列的保护性级联信号反应, 称为未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。UPR 是一种适应性反应, 能够通过多种机制恢复内质网稳态, 包括转录重编程、整体翻译衰减、增强内质网相关蛋白降解以及促进错误折叠蛋白重新折叠等^[8]。然而, 若 ERS 长期存在, 未折叠蛋白和错误折叠蛋白未能形成正确的蛋白质构象, 将激活其促凋亡信号通路。

1.2 UPR 的调控信号通路 UPR 由 3 种跨膜应激信号感受器激活, 分别为蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)。在稳态条件下, 3 种跨膜应激信号感受器与葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 结合保持非激活状态, 当细胞发生 ERS 时, GRP78 主动与 PERK、IRE1 α 、ATF6 解离, 并与内质网腔内聚集的未折叠蛋白和错误折叠蛋白结合, 从而激活 UPR 相关信号通路^[8]。

UPR 被激活后, PERK 二聚化并自磷酸化, 使真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 磷酸化, p-eIF2 α 通过抑制大多数 mRNA 的翻译起始以缓解 ERS, 但允许转录因子 4 (activating transcriptional factor 4, ATF4) 进行翻译; IRE1 通过自磷酸化激活其核糖核酸内切酶活性, 介导 X 盒结合蛋白 1 (X box-binding protein 1, XBP1) mRNA 剪接, 产生活化型转录因子 XBP1s; ATF6 被切割后, 其胞质结构域进入细胞核, 作为转录因子升高内质网伴侣蛋白表达^[8-9]。

2 ERS 在宫颈癌中的作用机制

2.1 调控宫颈癌细胞凋亡 当 ERS 持续发生时, UPR 无法恢复稳态, UPR 相关信号通路可协同调控凋亡^[6]。PERK/ATF4 信号通路主要通过诱导 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homology protein, CHOP) 表达, 抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤蛋白 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达, 促进促凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用介质蛋白 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 表达, Bim 可激活促凋亡效应蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)。IRE1 信号通路可招募肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2), 激活凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 活性, 进而磷酸化并激活其下游 c-Jun N 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 活性, 激活的 JNK 通过磷酸化抑制 Bcl-2、B 细胞淋巴瘤-xL (B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL) 表达, 升高 Bim 表达。而 ATF6 信号通路在应激初期主要通过升高分子伴侣表达以恢复稳态, 但在持续的 ERS 下, 该作用被促凋亡信号覆盖。这些机制共同促进线粒体外膜通透化, 释放细胞色素 c (Cytochrome c, Cyt-c), 最终激活天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 (cysteinyln aspartate specific proteinase, Caspase) -3、Caspase-7 表达, 执行凋亡程序^[10]。

2.2 调控宫颈癌细胞增殖 ERS 主要通过激活 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路, 介导细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的翻译抑制, 并可通过 CHOP 降低 cyclin B1 等促周期蛋白表达, 升高细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21) 表达, 最终导致肿瘤细胞阻滞于 G₁ 期和 G₂/M 期, 从而有效抑制其增殖^[11-13]。

2.3 调控宫颈癌细胞自噬 ERS 诱导的自噬通常作为 UPR 的补充机制。主要通过 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路转录激活关键自噬基因表达, 诱导保护性自噬以清除错误折叠蛋白并维持细胞稳态。若自噬功能被抑制, 则会削弱肿瘤细胞的适应能力, 与 IRE1 α /JNK 等促凋亡信号通路协同驱动细胞凋亡, 在持续且无法缓解的应激状态下, 过度激活的 UPR 信号通路诱发的异常自噬与强烈的凋亡信号相互交织, 共同导致细胞死亡^[14]。

2.4 调控宫颈癌细胞化疗耐药 肿瘤细胞通过 UPR 重建内质网稳态, 有助于细胞存活并导致化疗耐药。UPR 信号通路与微小 RNA (microRNA,

miR)之间的相互作用构成了复杂的调控核心,如miR-211通过抑制CHOP mRNA表达以促进细胞存活^[15];miR-346与IRE1 α 形成反馈回路,通过稳定miR-125b等促存活因子促进宫颈癌细胞对顺铂的耐药性^[16]。

3 中药单体调控ERS抗宫颈癌作用机制

3.1 萜类 雷公藤甲素是来自雷公藤的关键活性成分。Zheng等^[17]研究发现,雷公藤甲素通过升高转录因子3(activating transcription factor 3, ATF3)、IRE1 α 表达激活ERS,诱导宫颈癌细胞发生免疫原性死亡;同时,雷公藤甲素可导致氧化还原失衡,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,进而加剧ERS,并与ERS形成正反馈,共同诱导细胞免疫原性死亡和凋亡。斑蝥素是从芜菁科昆虫斑蝥中提取的单萜类化合物,去甲斑蝥素是斑蝥素的去甲基化衍生物,是我国最先合成的具有升高白细胞作用的新型抗肿瘤药物^[18]。Zhang等^[19]研究发现,去甲斑蝥素可通过激活ERS抑制宫颈癌细胞增殖并诱导凋亡。车叶草苷是来源于白花蛇舌草的环烯醚萜苷类化合物。Qi等^[20]研究发现,车叶草苷可通过激活ERS诱导宫颈癌细胞凋亡,ERS抑制剂4-苯基丁酸可部分逆转上述凋亡效应,证实ERS是车叶草苷抗宫颈癌的关键机制。桦木酸属于五环三萜类化合物。Chen等^[21]研究发现,桦木酸可通过激活ERS导致宫颈癌细胞凋亡,同时诱导p62蛋白积累并形成保护性自噬。体内实验证实,联用自噬抑制剂羟氯喹可增强桦木酸的抗肿瘤作用,为靶向ERS自噬信号通路治疗宫颈癌提供了新思路。茯苓酸是来源于茯苓的三萜类化合物。Yang等^[22]发现,茯苓酸可通过激活ERS导致宫颈癌细胞凋亡。熊果酸是来源于夏枯草等植物的五环三萜类单体。Guo等^[23]发现,熊果酸可通过升高GRP78、CHOP表达诱导宫颈癌细胞凋亡,Gou等^[24]发现其结构修饰后的衍生物UA232可进一步激活PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号通路诱导宫颈癌细胞凋亡。穿心莲内酯是从穿心莲中提取的二萜内酯类化合物。王忠玲等^[25]发现,穿心莲内酯可通过调控ERS相关蛋白表达促进宫颈癌细胞凋亡。综上所述,多数萜类单体主要引发经典的ERS依赖性凋亡,而雷公藤甲素还能诱导免疫原性死亡,桦木酸则会触发保护性自噬,提示其生物学效应的复杂性,这些差异是否与其含有不同的官能团有关仍有待探索。未来研究可结合多组学技术与体内外模型,深入揭示中药单体化学结构

与生物学效应之间的关系。

3.2 黄酮类 桑根酮C是从桑树皮中提取的类黄酮化合物。Sun等^[4]研究发现,桑根酮C通过激活ERS导致Tribbles同源蛋白3(Tribbles homolog 3, TRIB3)表达升高,TRIB3可抑制蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)磷酸化及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)表达,最终触发保护性自噬。同时,桑根酮C还可通过线粒体凋亡途径促进细胞凋亡。然而,桑根酮C诱导的保护性自噬虽可暂时维持细胞存活,但联合自噬抑制剂氯喹可阻断该过程,增强其凋亡效应。甘草西定是来源于甘草的异黄酮单体。Wu等^[26]研究证实,甘草西定可通过激活ERS诱导宫颈癌细胞发生免疫原性死亡,与Caspase依赖性凋亡协同抑制肿瘤生长,为中药单体增强宫颈癌免疫治疗效果提供理论依据。槲皮素是来源于桑叶等植物的黄酮类化合物。脱淑梅等^[27]发现,槲皮素可通过激活PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号通路诱导宫颈癌细胞凋亡。Li等^[28]发现,槲皮素与乌头碱联用可升高GRP78表达,激活PERK、IRE1、ATF6信号通路,增强宫颈癌细胞HeLa凋亡。体内实验进一步验证,槲皮素通过激活ERS抑制宫颈癌小鼠移植瘤的生长^[29]。柚皮苷是来源于柑橘类水果的黄酮类单体。Lin等^[30]研究发现,柚皮苷可通过激活ERS促进宫颈癌细胞凋亡。此外,异槲皮苷^[31]、橙皮苷^[32]、金雀异黄素^[33]均可通过升高GRP78、CHOP等ERS关键蛋白表达,激活下游凋亡信号通路,促进宫颈癌细胞凋亡。但现有研究仅证实这些成分对ERS关键蛋白的整体影响,尚未阐明其具体调控的ERS信号通路。未来研究应系统比较不同成分激活ERS信号通路的特异性及效率,为中药单体通过调控ERS信号通路抗宫颈癌提供更全面可靠的理论依据。

3.3 皂苷类 人参皂苷单体通过ERS诱导宫颈癌细胞凋亡的机制已得到多方面验证。Liu等^[34]研究证实,人参皂苷Rh2可升高ATF4、CHOP表达,最终通过Caspase依赖性途径诱导宫颈癌细胞凋亡。Yin等^[35]发现,人参皂苷CK通过激活ERS促进宫颈癌细胞凋亡,同时该研究证实人参皂苷CK可诱导保护性自噬,当联合自噬抑制剂3-MA时,HeLa细胞凋亡率提升至39.67%,证明ERS与自噬信号通路具有交互作用。柴胡皂苷A是从柴胡中提取的三萜类糖苷。Du等^[36]证实,柴胡皂苷A可通过激活ERS触发Caspase依赖性凋亡。吉祥草

活性成分 RCE-4 是牟丽云等^[11]从百合科铃兰族吉祥草植物中分离得到的螺甾烷型甾体皂苷, 该研究表明, RCE-4 通过激活 ERS 诱导细胞阻滞于 G₂/M 期, 抑制宫颈癌细胞 CaSki 增殖, 发挥抗肿瘤作用。此外, 原薯蓣皂苷^[37]、知母皂苷元^[38]均可通过激活 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路诱导宫颈癌细胞凋亡, 但现有研究多停留于现象验证, 未能揭示化学结构与信号通路之间的关联, 激活相同信号通路的单体是否有化学结构的相关性仍有待探索, 未来应进一步研究中药单体的化学结构如何影响其 ERS 信号通路的选择, 深入阐明其构效关系。

3.4 多酚类 姜黄素是从姜黄中提取的天然多酚类化合物, 近年研究发现姜黄素在抗宫颈癌中发挥重要作用^[39]。Kim 等^[40]发现, 姜黄素可通过诱发宫颈癌细胞 ROS 累积, 从而激活 ERS 相关信号通路, 最终触发 Caspase 依赖性凋亡。Zhang 等^[41]开发的姜黄素衍生物可进一步增强 ROS-ERS 级联反应, 促进宫颈癌细胞凋亡, 提示对中药单体进行结构优化是提升其抗肿瘤效应的重要策略。此外, Kayacan 等^[42]研究表明, 姜黄素与芹菜素联用可协同降低 GRP78 表达, 诱导 HeLa 细胞发生 ERS 及伴随胞质空泡化的副凋亡, 提示多酚类化合物可能通过诱发非经典死亡方式协同抗肿瘤。姜黄素与芹菜素联用时可降低 GRP78 表达, 表明该协同疗法可能触发了一种非典型的、以 GRP78 减少为标志的 ERS 反应, 并直接导致不可逆的细胞死亡。然而, 这种联用策略所触发的凋亡与副凋亡之间在怎样的串扰机制, 以及 ERS 在其中发挥的具体作用, 当前研究尚未完全阐明。鞣花酸是具有抗肿瘤活性的天然多酚类化合物。周瑶等^[43]发现, 鞣花酸可激活 ERS 触发下游凋亡信号通路, 4-苯基丁酸可逆转凋亡相关蛋白表达变化, 证实鞣花酸通过激活 ERS 发挥抗肿瘤作用。

3.5 醌类 白花丹醌是来源于白花丹属植物的萘醌类化合物。Binoy 等^[44]研究发现, 白花丹醌可破坏 HeLa 细胞内巯基稳态, 抑制蛋白酶体功能, 导致错误折叠蛋白堆积, 从而激活 ERS, 诱导宫颈癌细胞副凋亡。胡桃醌是胡桃科植物中的萘醌类活性单体。于洋等^[45]研究表明, 胡桃醌可通过激活 ERS 诱导宫颈癌细胞凋亡。丹参酮 II_A 是提取自丹参根部的二萜醌类化合物。Pan 等^[46]研究发现, 丹参酮 II_A 可在宫颈癌细胞内引发强烈的 ERS, 导致内质网稳态严重失衡, 并使 GRP78 和葡萄糖调

节蛋白 94 (glucose regulated protein 94, GRP94) 等关键伴侣蛋白表达降低, 提示 ERS 已超出细胞自身的修复能力, 直接启动凋亡程序。基于丹参酮 II_A 对紫杉醇耐药细胞株 CaSki 具有抑制作用, 提示其有望与紫杉醇联用, 为改善宫颈癌化疗耐药提供新策略。但除丹参酮 II_A 外, 多数醌类单体仍缺乏在耐药模型或免疫健全动物中的体内验证, 未来可深入研究醌类单体与化疗的协同效应, 以挖掘其作为耐药逆转剂的潜力。

3.6 其他 苦参碱是来源于苦参的生物碱类单体, 具有抗肿瘤特性, 但其药理活性和临床疗效常受限于较低的生物利用度^[47]。为了增强苦参碱的抗肿瘤性能, Wang 等^[48]通过结构修饰将具有抗肿瘤活性的吡啶基团引入苦参碱分子骨架, 设计合成苦参碱新型衍生物, 称为化合物 9q。该化合物一方面能有效抑制磷脂酰肌醇三羟基激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路, 另一方面可触发 ERS 介导的凋亡反应。在 HeLa 细胞移植瘤模型中, 该化合物的体内抗肿瘤活性与 ATF4、CHOP 表达呈正相关, 证实 ERS 信号通路的持续激活是其发挥抗肿瘤作用的核心机制。秦皮乙素是香豆素类活性单体。Sahin 等^[49]发现, 秦皮乙素可通过激活 ERS 诱导宫颈癌细胞凋亡。藤黄酸是来源于藤黄科植物树脂中的咕吨酮类单体。Krajarnng 等^[50]发现, 藤黄酸可通过激活 ERS 触发 Caspase 级联反应, 发挥抗肿瘤作用。然而, 目前对于生物碱类、香豆素类和咕吨酮类中药单体通过调控 ERS 抗宫颈癌的相关研究较少, 缺乏同类单体之间的比较研究, 难以系统评价其机制异同及效应强弱, 因此未来仍需进行大量相关研究, 以期中药单体通过调控 ERS 抗宫颈癌提供更全面的证据。

中药单体调控 ERS 抗宫颈癌的作用机制见表 1。

4 结语与展望

本文归纳了结构多样的中药单体通过调控 ERS 抗宫颈癌的研究进展, 尽管该领域已取得重要进展, 但未来仍需在以下方向深入研究。第一, ERS 不是孤立存在的, 它与自噬、氧化应激等机制密切相关。如桦木酸、桑根酮 C、人参皂苷 CK 既可诱导 ERS 促进宫颈癌细胞凋亡, 又可触发保护性自噬, 这可能在一定程度上削弱其最终的抗肿瘤效果。基于此机制, 可将中药单体与氯喹、3-MA 等自噬抑制剂联用, 这种联用策略可产生强大的协同

表1 中药单体调控ERS抗宫颈癌的作用机制

类型	中药单体	研究对象	剂量	主要药理效应	作用机制	文献
萜类	雷公藤甲素	HT-3、U14 细胞; U14 BALB/c 小鼠、HeLa 裸鼠	10、25、50 nmol/L; 10 mg/kg	ATF3、IRE1 α 、ROS 表达升高	诱导免疫原性死亡, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制移植瘤生长	[17]
	去甲斑蝥素 (斑蝥素衍生物)	C-33A、HeLa 细胞; HeLa 裸鼠	20、40、80 μ mol/L; 3 mg/kg	PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP、ATF6 信号通路激活; p-IRE1 α 、ROS 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制移植瘤生长	[19]
	车叶草苷	HeLa、CaSki 细胞	325、650、1 300 μ g/mL	GRP78、ROS、Bax、Cyt-c、cleaved Caspase-4 表达升高, Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[20]
	梓木酸	HeLa 细胞; HeLa BALB/c 裸鼠	12.5、25、50 μ mol/L; 40 mg/kg	GRP78、p62、ROS、Bax、cleaved Caspase-3 表达升高, Beclin1、Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导保护性自噬	[21]
	茯苓酸	HeLa 细胞; HeLa 裸鼠	10、20、40、80 μ mol/L; 50 mg/kg	XBP-1s、ATF4、CHOP、ROS、Cyt-c 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制移植瘤生长	[22]
	熊果酸	HeLa 细胞	5、10、20 μ mol/L	GRP78、CHOP、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[23]
	穿心莲内酯	HeLa 细胞	15、30、60 μ mol/L	CHOP 表达升高, Caspase-3/9 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[25]
黄酮类	桑根酮 C	HeLa、SiHa、CaSki、C-33A 细胞; HeLa、HeLa-CDDP、SiHa-CDDP NOD/SCID 裸鼠	10、15、20 μ mol/L; 20、30 mg/kg	GRP78、p-eIF2 α 、CHOP、TRIB3、Bax、Cyt-c、cleaved Caspase-3/9 表达升高, p-Akt、p-mTOR、Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导保护性自噬, 改善顺铂耐药, 抑制移植瘤生长	[4]
	甘草西定	HeLa、C-33A、SiHa、CaSki 细胞	10、20、30 μ mol/L	GRP78、IRE1 α 、CHOP 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导免疫原性死亡	[26]
	槲皮素	C-33A 细胞	12.5、25、50、100 μ mol/L	PERK/eIF2 α /ATF4 /CHOP 信号通路激活; Bax、Cyt-c 表达升高, Bcl-2 表达降低	促进细胞凋亡	[27]
	柚皮苷	C-33A、SiHa、HeLa 细胞	500、750、1 000 μ mol/L	GRP78、PERK、p-eIF2 α 、CHOP、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[30]
	异槲皮苷	HeLa 细胞	20、40、80 μ mol/L	GRP78、CHOP、Caspase-12、Bax、cleaved Caspase-3 表达升高, Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[31]
	橙皮苷	HeLa 细胞	40、80、160 μ mol/L	GRP78、CHOP、ROS、Cyt-c、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[32]
	金雀异黄素	HeLa 细胞	25、50、100 μ mol/L	GRP78、CHOP、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[33]
皂苷类	人参皂苷 Rh2	HeLa 细胞	25、45、65 μ mol/L	ATF4、CHOP、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[34]
	人参皂苷 CK	HeLa 细胞	30、45、60 μ mol/L	PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP、IRE1 α /p-JNK 信号通路激活; p62 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导保护性自噬	[35]
	柴胡皂苷 A	HeLa 细胞; HeLa BALB/c 裸鼠	5、10、15 μ mol/L; 15 mg/kg	GRP78、CHOP、Bax、Cyt-c、cleaved Caspase-3 表达升高, Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制移植瘤生长	[36]
	吉祥草活性成分 RCE-4	CaSki 细胞	8、12、16 μ mol/L	PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路激活; p21 表达升高	抑制细胞增殖	[11]
	原薯蓣皂苷	HeLa、C-33A 细胞	2、4、8 μ mol/L	PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路激活; Bax、Cyt-c 表达升高, Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[37]
	知母皂苷元	HeLa 细胞	20、40、60、80 μ mol/L	PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路激活; Bax、Cyt-c 表达升高, Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡	[38]

续表 1

类型	中药单体	研究对象	剂量	主要药理效应	作用机制	文献
多酚类	姜黄素	C-33A、CaSki、HeLa、ME-180 细胞	20 μmol/L	PERK/eIF2α/ATF4/CHOP、IRE1α/XBP1、ATF6 信号通路激活;CHOP、Bax、cleaved Caspase-3/9 表达升高,Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[40]
	鞣花酸	HeLa 细胞	1、5、30、100 μmol/L	GRP78、p-PERK、p-IRE1、CHOP、Bax、cleaved Caspase-3 表达升高,Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[43]
醌类	白花丹醌	HeLa 细胞	6、8、10、15、20 μmol/L	GRP78、CHOP 表达升高	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[44]
	胡桃醌	HeLa 细胞	30 μmol/L	GRP78、CHOP、cleaved Caspase-3 表达升高	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[45]
	丹参酮 II _A	CaSki 细胞	2.5、7.5 μmol/L	PERK/eIF2α/ATF4/CHOP、IRE1α/ASK1/p38 信号通路激活;Bax、Cyt-c 表达升高,GRP78、GRP94、Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[46]
其他类	化合物 9q (苦参碱衍生物)	HeLa 细胞;HeLa BALB/c 裸鼠	1.25、2.5、3.75、5 μmol/L;40 mg/kg	PI3K/Akt 信号通路抑制;ATF4、CHOP 表达升高,	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,抑制移植瘤生长	[48]
	秦皮乙素	HeLa 细胞	800 μmol/L	CHOP 表达升高,PERK、IRE1α 表达降低	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[49]
	藤黄酸	HeLa 细胞	0.3 μg/mL	PERK/eIF2α/ATF4/CHOP、IRE1α/XBP1 信号通路激活;Bim 表达升高,Bcl-2 表达降低	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[50]

效应,有效增强中药单体的促凋亡作用。另外,ROS 过量积累导致的氧化应激是引发 ERS 的重要诱因之一,而持续的 ERS 又会加剧氧化应激,最终导致细胞凋亡。如桦木酸、茯苓酸、姜黄素等单体均可通过 ROS 爆发触发氧化应激,诱导持续性 ERS,促进宫颈癌细胞凋亡。未来需要更深入地研究中药活性成分具体如何交互影响这些通路,以更全面地揭示其抗肿瘤机制。第二,中药复方是中医药的重要组成部分,可发挥“增效减毒”协同效应。目前中药调控 ERS 抗宫颈癌的研究大多是中药单体成分,未来研究亟需向复方深化,预测和验证抗肿瘤复方调控 ERS 的核心药效成分群及作用靶点,系统剖析复方中“君、臣、佐、使”各味药通过调控 ERS 抗宫颈癌的机制,开发出高效的抗肿瘤复方新药。第三,目前多数研究是细胞或动物实验研究,难以反映真实的人体生理病理环境。将实验室成果推向临床的挑战主要在于许多中药单体成分口服生物利用度低,其在人体的吸收、分布、代谢、排泄规律与动物模型差异较大,亟需开展临床药动学研究。另外,细胞或动物实验的安全剂量不能等同于临床安全剂量,需全面评估长期用药对正常组织的潜在风险。同时,缺乏预测疗效的生物标志物,可探索血液中 GRP78、CHOP 表达,用于临床试验中筛选优势人群和监测疗效。第四,多数中药活性成分水溶性差、肿瘤靶向性弱。未来

可构建载药脂质体或聚合物纳米粒,同时赋予载体可控释放的特性,实现其对肿瘤细胞的主动靶向,使药物在肿瘤组织内特异性释放。该策略有望最大化肿瘤部位的药物富集且最小化系统性毒副作用,开发出高效低毒的抗肿瘤中药创新制剂。

综上所述,中药单体通过调控 ERS 抗宫颈癌的研究已取得重要进展,展现了中医药在抗肿瘤领域的独特价值。相信未来通过进一步研究,传统中药宝库的活性成分将为宫颈癌患者提供更有效且安全的治疗策略,推动中医药现代化发展。

参考文献:

- [1] Buskwofie A, David-West G, Clare C A. A review of cervical cancer: Incidence and disparities[J]. *J Natl Med Assoc*, 2020, 112(2): 229-232.
- [2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Zhou Y, Liu F, Xu Q Y, et al. Inhibiting Importin 4-mediated nuclear import of CEBPD enhances chemosensitivity by repression of PRKDC-driven DNA damage repair in cervical cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(34): 5633-5648.
- [4] Sun W, Cai H R, Zhang K, et al. Targeting MCL1 with Sanggenon C overcomes MCL1-driven adaptive chemoresistance via dysregulation of autophagy and endoplasmic reticulum stress in cervical cancer[J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155935.
- [5] Bai Y Y, Wang W H, Cheng Y M, et al. Research progress

- on the GRP78 gene in the diagnosis, treatment and immunity of cervical cancer[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 447.
- [6] Hetz C, Zhang K Z, Kaufman R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [7] Almanza A, Carlesso A, Chinthia C, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling-from basic mechanisms to clinical applications[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 241-278.
- [8] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- [9] Yan T Q, Ma X L, Guo L, et al. Targeting endoplasmic reticulum stress signaling in ovarian cancer therapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(10): 748-764.
- [10] Czabotar P E, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the Bcl-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.
- [11] 牟丽云, 邢翔飞, 陈重旭, 等. 吉祥草活性成分 RCE-4 触发内质网应激调控人宫颈癌 Ca Ski 细胞周期阻滞[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(9): 1224-1231.
- [12] Liu K, Zheng M Y, Lu R, et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 213.
- [13] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(6): 533-544.
- [14] Chen X Y, Shi C R, He M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [15] Nishiumi F, Kawai Y, Nakura Y, et al. Blockade of endoplasmic reticulum stress-induced cell death by *Ureaplasma parvum* vacuolating factor[J]. *Cell Microbiol*, 2021, 23(12): e13392.
- [16] 郭军飞, 赖卫明, 马从利, 等. IRE1a 与 miR-346 相互调节维持内质网应激强度促进宫颈癌细胞顺铂耐药[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(17): 2176-2181.
- [17] Zheng Z W, Chen Y M, Wang C, et al. Triptolide induces immunogenic cell death in cervical cancer cells via ER stress and redox modulation[J]. *Am J Cancer Res*, 2025, 15(1): 69-83.
- [18] 王晴晴, 高 嵩, 刘子旭, 等. 去甲斑蝥素抗肿瘤作用机制与联合治疗潜力[J]. *沈阳药科大学学报*, 2024, 41(5): 598-609.
- [19] Zhang Z B, Sun B B, Lu J Q, et al. Norcantharidin inhibits the malignant progression of cervical cancer by inducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 71.
- [20] Qi Z M, Wang X, Liu X, et al. Asperuloside promotes apoptosis of cervical cancer cells through endoplasmic reticulum stress-mitochondrial pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(1): 34-41.
- [21] Chen P, Zhang X E, Fang Q M, et al. Betulinic acid induces apoptosis of HeLa cells via ROS-dependent ER stress and autophagy *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(3): 677-692.
- [22] Yang T, Tian S J, Wang Y H, et al. Antitumor activity of pachymic acid in cervical cancer through inducing endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and activating the AMPK pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(9): 2121-2132.
- [23] Guo J L, Han T, Bao L, et al. Ursolic acid promotes the apoptosis of cervical cancer cells by regulating endoplasmic reticulum stress[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(4): 877-881.
- [24] Gou W F, Luo N, Yu B, et al. Ursolic acid derivative UA232 promotes tumor cell apoptosis by inducing endoplasmic reticulum stress and lysosomal dysfunction[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6): 2639-2651.
- [25] 王忠玲, 唐文哲, 林芳荣. 穿心莲内酯抑制宫颈癌 Hela 细胞生长和迁徙的研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(4): 614-618.
- [26] Wu P J, Chiou H L, Hsieh Y H, et al. Induction of immunogenic cell death effect of licoricidin in cervical cancer cells by enhancing endoplasmic reticulum stress-mediated high mobility group box 1 expression[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(7): 1641-1650.
- [27] 脱淑梅, 李瑞瑞, 李 娟, 等. 槲皮素通过内质网应激诱导宫颈癌细胞凋亡的机制[J]. *甘肃医药*, 2022, 41(9): 769-773.
- [28] Li X M, Liu J, Pan F F, et al. Quercetin and aconitine synergistically induces the human cervical carcinoma HeLa cell apoptosis via endoplasmic reticulum (ER) stress pathway[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191062.
- [29] 脱淑梅, 张彦骅, 党 云, 等. 槲皮素对子宫颈癌荷瘤小鼠移植瘤生长的影响及其机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2): 150-152; 156.
- [30] Lin R L, Hu X X, Chen S R, et al. Naringin induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis, inhibits β -catenin pathway and arrests cell cycle in cervical cancer cells[J]. *Acta Biochim Pol*, 2020, 67(2): 181-188.
- [31] 蔡 颖, 杨英捷. 异槲皮苷通过内质网应激/自噬途径诱导宫颈癌细胞凋亡的作用机制[J]. *世界中医药*, 2022, 17(6): 795-800.
- [32] Wang Y X, Yu H, Zhang J, et al. Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 682.
- [33] Yang Y M, Yang Y, Dai W W, et al. Genistein-induced apoptosis is mediated by endoplasmic reticulum stress in cervical cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(15): 3292-3296.
- [34] Liu Y, Wang X R, Qiao J H, et al. Ginsenoside Rh2 induces

- HeLa apoptosis through upregulating endoplasmic reticulum stress-related and downstream apoptotic gene expression[J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7865.
- [35] Yin Q, Chen H, Ma R H, *et al.* Ginsenoside CK induces apoptosis of human cervical cancer HeLa cells by regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. *Food Funct*, 2021, 12(12): 5301-5316.
- [36] Du J K, Song D B, Cao T S, *et al.* Saikosaponin-A induces apoptosis of cervical cancer through mitochondria-and endoplasmic reticulum stress-dependent pathway *in vitro* and *in vivo*; involvement of PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(21): 2221-2232.
- [37] Lin C L, Lee C H, Chen C M, *et al.* Protodioscin induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress via the JNK/p38 activation pathways in human cervical cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 322-334.
- [38] Shen S Y, Zhang Y, Zhang R, *et al.* Sarsasapogenin induces apoptosis via the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway and ER stress pathway in HeLa cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(2): 519-524.
- [39] 何 涵, 宋梓桐, 史乃元, 等. 姜黄素对宫颈癌细胞 HeLa 侵袭及迁移的抑制作用[J]. *中成药*, 2024, 46(5): 1684-1687.
- [40] Kim B, Kim H S, Jung E J, *et al.* Curcumin induces ER stress-mediated apoptosis through selective generation of reactive oxygen species in cervical cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(5): 918-928.
- [41] Zhang M J, Shi M, Yu Y, *et al.* Curcuminoid PBPD induces cuproptosis and endoplasmic reticulum stress in cervical cancer via the Notch1/RBP-J/NRF2/FDX1 pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(8): 1449-1466.
- [42] Kayacan S, Yilancioglu K, Akdemir A S, *et al.* Synergistic effect of apigenin and curcumin on apoptosis, paraptosis and autophagy-related cell death in HeLa cells[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3): 1271-1282.
- [43] 周 瑶, 李 晶. 鞣花酸通过内质网应激和线粒体损伤途径促进人宫颈癌细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(8): 1128-1133.
- [44] Binoy A, Nedungadi D, Katiyar N, *et al.* Plumbagin induces paraptosis in cancer cells by disrupting the sulfhydryl homeostasis and proteasomal function[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 310: 108733.
- [45] 于 洋, 张 巍, 王 烟, 等. 胡桃醌通过内质网应激途径诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(28): 4862-4865.
- [46] Pan T L, Wang P W, Hung Y C, *et al.* Proteomic analysis reveals tanshinone II_A enhances apoptosis of advanced cervix carcinoma CaSki cells through mitochondria intrinsic and endoplasmic reticulum stress pathways[J]. *Proteomics*, 2013, 13(23-24): 3411-3423.
- [47] You L T, Yang C J, Du Y Y, *et al.* A systematic review of the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of matrine[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01067.
- [48] Wang X D, Xu T J, Ou A Q, *et al.* Design, synthesis and *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of matrine derivatives as efficient anticancer agents with the characteristics of endoplasmic reticulum stress induction and apoptosis activation[J]. *Bioorg Chem*, 2025, 160: 108482.
- [49] Sahin G, Duran T, Afsar S, *et al.* The antitumoral effect of the esculetin in HeLa cells through endoplasmic reticulum stress[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2024, 28(8): 3048-3055.
- [50] Krajarng A, Imoto M, Tashiro E, *et al.* Apoptosis induction associated with the ER stress response through up-regulation of JNK in HeLa cells by gambogic acid[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 26.