

青蒿琥酯抗结直肠癌作用机制的研究进展

唐祯¹, 刘燕华^{2*}, 李刚¹, 张增珠¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院 药剂科, 江西 南昌 330001

2. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004

摘要: 结直肠癌是临床常见消化系统恶性肿瘤, 具有较高的发病率和死亡率。青蒿琥酯是从菊科植物黄花蒿中提取的青蒿素衍生物, 除抗疟作用外, 可通过诱导细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖、侵袭和转移, 抑制新血管形成, 促进活性氧生成, 抗炎, 抗氧化应激反应发挥抗结直肠癌作用。探讨青蒿琥酯抗结直肠癌的作用机制, 为青蒿琥酯的临床价值开发提供依据。

关键词: 青蒿琥酯; 结直肠癌; 细胞凋亡; 细胞增殖; 新血管形成; 活性氧; 抗炎; 氧化应激反应

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2397-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.041

Research progress on mechanism of artesunate against colorectal cancer

TANG Zhen¹, LIU Yan-hua², LI Gang¹, ZHANG Zeng-zhu¹

1. Department of Pharmacy, The 908th Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Nanchang 330001, China

2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Colorectal cancer is a common clinical malignant tumor of digestive system with high morbidity and mortality. Artesunate is an artemisinin derivative extracted from the Compositae plant *Artemisia annua* Linn. In addition to its antimalarial effect, artesunate can induce apoptosis, inhibit cancer cell proliferation, invasion, and metastasis, inhibit the formation of new blood vessels, and promote reactive oxygen species generation, anti-inflammatory, and anti-oxidative stress to exert anti-colorectal cancer effects. This article discusses the mechanism of artesunate against colorectal cancer, hoping to provide evidence for the clinical value of artesunate.

Key words: artesunate; colorectal cancer; apoptosis; cell proliferation; formation of new blood vessel; ROS; anti-inflammatory; oxidative stress

结直肠癌是临床常见消化系统恶性肿瘤, 具有较高的发病率和死亡率, 已成为病死率第 3 位的恶性肿瘤^[1]。结直肠癌患者早期无明显症状, 大部分患者就诊时已发展到中晚期。该病不仅影响机体消化功能, 还可累及肝、肺、肾、器官等多种器官组织, 寻找有效的治疗药物成为国内外医师关注的热点^[2]。随着中医药治疗结直肠癌研究的深入, 中药在抑制恶性肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡等方面发挥积极作用^[3]。青蒿琥酯是从菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* Linn. 中提取的青蒿素衍生物, 具有高效、见效快、毒性低、抗药性低等特点^[4]。目前, 青蒿琥酯在世界范围内普遍用于治疗轻度至重度

疟疾。越来越多的证据表明, 除抗疟作用外, 青蒿琥酯还显示出抗癌特性^[5]。青蒿琥酯可通过损害血管生成、抑制细胞侵袭和迁移、诱导细胞周期停滞、上调活性氧水平、调节信号转导来诱导结直肠癌细胞凋亡、分化、自噬并阻断免疫逃逸发挥抗肿瘤作用^[6]。此外, 青蒿琥酯已被证明可通过调节各种信号通路恢复多种癌症类型对化疗药物的敏感性, 如通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路来改善肝细胞癌的凋亡, 并且可以通过抑制 MEK/ERK 通路来增加肝癌细胞对索拉非尼的敏感性^[7]。青蒿琥酯可通过诱导细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖、侵袭和转移, 抑制新血管形成, 促进活性氧生成, 抗炎, 抗氧化应激

收稿日期: 2022-08-18

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划课题 (20172214)

作者简介: 唐祯 (1988—), 女, 江西新干人, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物化学。E-mail: tangzhen19881027@163.com

*通信作者: 刘燕华 (1962—), 女, 江西南昌人, 副教授, 研究方向为药物化学。E-mail: lyh19621207@163.com

反应发挥抗结直肠癌作用,因此本文探讨青蒿琥酯抗结直肠癌的作用机制,为青蒿琥酯的临床价值开发提供依据。

1 诱导细胞凋亡

1.1 抑制 Wnt 信号通路活性

Wnt 信号通路是由配体蛋白质 Wnt 与膜蛋白受体结合引起下游信号转导的通路,参与胚胎发育、组织器官再生,其过度活化是引起恶性肿瘤发生、发展的重要原因之一,能抑制原合成酶激酶 β 介导的磷酸化,抑制 β -连环蛋白的降解,诱导间充质转化的发生^[8-9]。Li 等^[10]使用结直肠癌 CLY 细胞株进行体外实验,结果显示,20 $\mu\text{mol/L}$ 青蒿琥酯能促进 CLY 细胞增殖,使细胞周期阻止在 S 期,降低 β -连环蛋白、上皮型钙黏蛋白的表达,其机制是青蒿琥酯抑制过度激活的 Wnt 信号通路以促使结直肠癌细胞凋亡。Hamoya 等^[11]使用人结肠腺癌细胞建立肠息肉大鼠模型,结果表明,5、10 mg/kg 青蒿琥酯能激素相关性降低 c-Myc、cyclin D1 蛋白和基因的表达,抑制 β -连环蛋白、TCF1/TCF7、LEF1、TCF4 的水平,其机制为青蒿琥酯影响 TCF/LEF 启动子转录活性,从而抑制 Wnt 信号传导来抑制肠道肿瘤生长。Li 等^[12]使用结直肠癌细胞系皮下注射建立结直肠癌小鼠模型,结果显示,100、300 mg/kg 青蒿琥酯能抑制结直肠癌细胞增殖,呈激素相关性抑制 β -连环蛋白、 β -肌动蛋白的表达,减轻 c-Myc 和 survivin 基因的表达,缩小肿瘤的大小和体积,其机制与青蒿琥酯抑制过度活跃的 Wnt/ β -catenin 通路促进结直肠癌细胞凋亡有关。田芝瑜等^[13]选用结直肠癌细胞 LOVO 进行体外培养,7.5、30、60 $\mu\text{mol/L}$ 青蒿琥酯能提高 LOVO 细胞的增殖抑制率,显著降低 LOVO 细胞内 β -连环蛋白、c-Myc 和 TCF-4 蛋白的表达,其机制与青蒿琥酯抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路转导有关。

1.2 激活铁死亡机制

铁死亡是最近发现的一种受调节的细胞死亡形式,其特征是铁过载、脂质活性氧积累和脂质过氧化,有证据表明,铁死亡与癌症的发生、发展和抑制密切相关^[14]。Lee 等^[15]选用人结肠癌 CX1、LS174T 和 HCT116 细胞进行体外实验,结果显示,15 mg/kg 青蒿琥酯能显著抑制 DR5、CHOP-/-MEF、Bak、Bax 的表达,抑制肿瘤生长,其作用机制与上调死亡受体 5、增强 TRAIL 诱导铁死亡细胞凋亡有关。

1.3 调节细胞自噬活性

自噬是一种保守的、自我降解的系统,对于在压力条件下维持细胞稳态至关重要,并且已被证明与自噬相关蛋白家族相关的癌症在癌症中发挥重要作用^[16]。Jiang 等^[17]通过 HCT116 细胞接种建立结肠癌小鼠模型,结果显示,40、80 $\mu\text{g/mL}$ 青蒿琥酯能抑制细胞活力,显著抑制 HCT116 细胞细胞生长,增加 caspase-3、Bax 蛋白质的表达,降低线粒体相关蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,其机制与青蒿琥酯抑制肿瘤细胞自噬活性、促进细胞凋亡有关。

2 抑制癌细胞增殖、侵袭和转移

Krishna 等^[18]对 12 例结肠腺癌患者使用青蒿琥酯进行术前干预,结果显示,200 mg/kg 青蒿琥酯能促进肿瘤细胞凋亡,降低 Ki67、p53、EGFR、c-Myc、CD31、VEGF 水平,提高患者 2 年期生存率,表明青蒿琥酯对结直肠癌肿瘤细胞具有明显的抗增殖活性。Gong 等^[19]使用 HCT116 细胞接种建立结直肠癌小鼠模型,结果显示,30 mg/kg 青蒿琥酯降低结直肠癌细胞中 KRAS 蛋白的表达,抑制肿瘤细胞生长,上调 CUL7 (cullin)、ANAPC2、泛素结合酶 E2M (UBE2M)、滑膜蛋白 1 (SYVN1) 和环指蛋白 123 (RNF123) 等泛素化相关基因的表达,其机制与青蒿琥酯抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来抑制肿瘤细胞增殖有关。Sertel 等^[20]选取 HT29、COLO205、WiDr、LoVo、DLD-1、HCT116、SW620、HCT15、BE、SW480、HCG2998、KM12 结直肠癌细胞进行体外实验,结果显示,10 $\mu\text{mol/L}$ 青蒿琥酯能抑制恶性细胞的细胞黏附和生长 (ST8SIA1)、细胞凋亡和细胞增殖 (CSE1L)、细胞周期进程和分化 (S100A10) 和转移 (HMGA1、RPSA) 的表达,其机制与青蒿琥酯调控 c-Myc/Max 下游基因转录因子的表达有关。郭颖等^[21]使用人结肠癌 LOVO 细胞进行体外培养,结果显示,7.5、15、30、60、90、120 $\mu\text{g/mL}$ 青蒿琥酯呈激素相关性抑制 LOVO 细胞增殖,提高细胞凋亡率,升高 caspase-3、Bax 和降低 Bcl-2 的蛋白表达,其机制为青蒿琥酯调节线粒体信号通路来抗肿瘤增殖。刘松等^[22]使用人结肠癌细胞 SW480 建立结直肠癌小鼠模型,结果显示,100 mg/kg 青蒿琥酯显著抑制 SW480 细胞增殖和侵袭,缩小移植瘤生长,提高细胞凋亡率,其机制与青蒿琥酯调节 TGF- β 1/Smad4 信号通路抑制肿瘤生长有关。刘婷等^[23]选取结直肠癌 HCT-8 进行体外实验,结果显示,2、10、50 $\mu\text{mol/L}$ 青蒿琥酯显著抑

制 HCT 活细胞率,降低 HCT 细胞的迁移率和侵袭能力,升高上皮型钙黏蛋白的表达,降低 vimentin、p-Akt1、Snail1 蛋白的表达,其机制与青蒿琥酯通过激活 Akt/Snail 通路逆转细胞上皮间充质转化进程有关。

3 抑制新血管形成

肿瘤血管生成成为肿瘤的生长提供氧气和养分供应,从长远来看,这也促进了恶性肿瘤细胞的增殖、迁移和随后的侵袭^[24]。血管生成是一个动态且复杂的过程,受多种机制调控,抑制血管生成已成为胰腺癌、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌等的治疗策略^[25]。Verma 等^[26]使用 2-二甲基氢哌啶盐酸盐诱发结直肠癌大鼠模型,50、150 mg/kg 青蒿琥酯能显著降低 ACF、 β -连环蛋白、PCNA、Ki67 的水平,显著抑制 VEGF、MMP-9 的合成,增加了 Bax,降低 DBC12 免疫反应性,其机制为青蒿琥酯通过下调 Wnt/ β -catenin 途径和诱导凋亡,抑制血管生成,发挥抗肿瘤作用。黄伟炜等^[27]使用软琼脂集落培养人结肠癌 HCT-8 细胞,结果表明,2.5、5、10、20、40、80 μ mol/L 青蒿琥酯能降低 ICAM-1、VEGF165 和 Ang-2 蛋白的表达,其机制与青蒿琥酯抑制肿瘤血管新生有关。

4 促进活性氧生成

活性氧在细胞代谢中具有双重作用,它们的产生在正常的细胞稳态期间受到损害,而过度产生会导致氧化应激,这一过程会导致细胞结构受损^[28]。一项研究表明,较高水平的活性氧对于癌症的发生、进展、血管生成和转移很重要,已发现活性氧的失调通过激活各种致癌信号通路如 MAPK、PI3K/Akt/mTOR 和 NF- κ B、DNA 损伤、免疫逃逸、转移、血管生成来促进肿瘤发生和端粒伸长^[29]。Chen 等^[30]选取 HCT116 人结肠癌细胞进行体外实验,结果显示,10 mg/kg 青蒿琥酯呈时间和剂量相关性抑制 HCT116 细胞增殖,降低线粒体伴侣 BCS1、上游结合蛋白 1 (UBP1)、吡哆醛激酶 (PDXK.1)、细胞质鸟头酸水合酶 (AOC2) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 11A (CDK11A) 等线粒体相关蛋白的表达,介导酰基辅酶 A 合成酶 5 (ACSL5)、羟酰基辅酶 A 脱氢酶 (HADH) 和脂肪酸合成酶 (FASN) 等相关脂肪酸生物合成途径蛋白的表达,降低油酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸和亚油酸等棕榈酸酯代谢相关脂肪酸的合成,诱导活性氧的生成,下调 NF- κ B p105 的表达,同时上调 PP2a α 、

PP2a β 和 USP15 的表达,其机制与抑制脂肪酸合成和诱导活性氧合成有关。Hao 等^[31]选用小鼠 CT-26 结肠癌细胞建立结直肠癌小鼠模型,10 μ g/mL 青蒿琥酯能抑制细胞色素 C、caspase-9 和 caspase-3 等细胞凋亡相关蛋白的表达,上调活性氧的水平,其机制与青蒿琥酯抑制肿瘤生长有关。

5 抗炎、抗氧化应激反应

炎症反应是恶性肿瘤重要的病理进程,机体受到外源性损伤后,免疫细胞被大量激活,分泌大量炎症介质,形成炎症网络调控环境,同时还能有效促进脂质氧化进程,加重氧化应激损伤,参与结直肠癌的发生、发展^[32]。Kumar 等^[33]用 2-二甲基氢哌啶盐酸盐诱发结直肠癌大鼠模型,结果显示,50、150 mg/kg 青蒿琥酯能增加 SOD、GSH 的水平,降低 MPO、亚硝酸盐、TNF- α 、PGE₂、COX-1、一氧化氮、NF- κ B、一氧化氮合酶的水平,抑制 COX-2 酶的活性,其机制为青蒿琥酯通过抑制炎症反应和氧化应激反应来发挥抗结直肠癌作用。Qian 等^[34]选取 CDT 细胞和 Hep G2 细胞进行体外使用,结果显示,8、32 mg/L 青蒿琥酯能促进 CDT 细胞的活力,促进 Hep G2 细胞中 Fas 和 FasL 的表达,抑制 P-STAT4a、P-STAT3 的表达,其机制与青蒿琥酯抗肿瘤免疫反应有关。

6 结语

结直肠癌的发病机制复杂,与生活、遗传、饮食因素有关,目前临床对结直肠癌治疗以手术、放化疗、靶点治疗为主,虽有助于缩小病灶体积、延长生存期,但仍存在部分患者治疗效果不理想、药物不良反应大、治疗费用高等缺点^[35]。随着中药的优势的日益凸显,传统中药在结直肠癌的价值也与日俱增^[36]。青蒿琥酯可通过诱导结直肠癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖、侵袭和转移,抑制新血管形成,促进活性氧生成,抗炎,抗氧化应激反应多途径、多靶点发挥抗结直肠癌作用。但目前青蒿琥酯主要作为抗疟疾药进行临床使用,用于结直肠癌的治疗尚停留于基础实验阶段,尚缺乏青蒿琥酯用于结直肠癌的临床治疗报道。基于青蒿琥酯抗结直肠癌的作用,今后应开展临床多中心研究,为青蒿琥酯治疗结直肠癌提供更多循证支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, et al. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors,

- development, symptoms and diagnosis [J]. *Cancers* (Basel), 2021, 13(9): 2025.
- [2] Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 1-42.
- [3] Sun Q, He M, Zhang M, *et al.* Traditional Chinese medicine and colorectal cancer: Implications for drug discovery [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685002.
- [4] Ruwizhi N, Maseko R B, Aderibigbe B A. Recent advances in the therapeutic efficacy of artesunate [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 504.
- [5] Yao X, Zhao C R, Yin H, *et al.* Synergistic antitumor activity of sorafenib and artesunate in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1609-1620.
- [6] Farmanpour-Kalalagh K, Beyraghdar Kashkooli A, Babaei A, *et al.* Artemisinins in combating viral infections like SARS-CoV-2, inflammation and cancers and options to meet increased global demand [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 780257.
- [7] Li Z J, Dai H Q, Huang X W, *et al.* Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 301-310.
- [8] Ji Y, Lv J, Sun D, *et al.* Therapeutic strategies targeting Wnt/ β -catenin signaling for colorectal cancer (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1): 1.
- [9] Kleeman S O, Koelzer V H, Jones H J, *et al.* Exploiting differential Wnt target gene expression to generate a molecular biomarker for colorectal cancer stratification [J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1092-1103.
- [10] Li L N, Zhang H D, Yuan S J, *et al.* Differential sensitivity of colorectal cancer cell lines to artesunate is associated with expression of beta-catenin and E-cadherin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1): 1-8.
- [11] Hamoya T, Fujii G, Iizumi Y N, *et al.* Artesunate inhibits intestinal tumorigenesis through inhibiting Wnt signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(1): 148-158.
- [12] Li L N, Zhang H D, Yuan S J, *et al.* Artesunate attenuates the growth of human colorectal carcinoma and inhibits hyperactive Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(6): 1360-1365.
- [13] 田芝瑜, 李燕娇, 刘济豪, 等. 青蒿琥酯对人结肠癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(1): 151-154.
- [14] Luo W, Dai W, Li Q, *et al.* Ferroptosis-associated molecular classification characterized by distinct tumor microenvironment profiles in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1773-1794.
- [15] Lee Y S, Lee D H, Jeong S Y, *et al.* Ferroptosis-inducing agents enhance TRAIL-induced apoptosis through upregulation of death receptor 5 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 928-939.
- [16] Li Y, Wu M, Xu S, *et al.* Colorectal cancer stem cell-derived exosomal long intergenic noncoding RNA 01315 (LINC01315) promotes proliferation, migration, and stemness of colorectal cancer cells [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10827-10842.
- [17] Jiang F, Zhou J Y, Zhang D, *et al.* Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate induced apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1295-1304.
- [18] Krishna S, Ganapathi S, Ster I C, *et al.* A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer [J]. *EBioMedicine*, 2014, 2(1): 82-90.
- [19] Gong R H, Chen M, Huang C, *et al.* Combination of artesunate and WNT974 induces KRAS protein degradation by upregulating E3 ligase ANACP2 and β -TrCP in the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 34.
- [20] Sertel S, Eichhorn T, Simon C H, *et al.* Pharmacogenomic identification of c-Myc/Max-regulated genes associated with cytotoxicity of artesunate towards human colon, ovarian and lung cancer cell lines [J]. *Molecules*, 2010, 15(4): 2886-2910.
- [21] 郭颖, 刘芳, 罗强, 等. 青蒿琥酯对结肠癌 Lovo 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(24): 1879-1883.
- [22] 刘松, 齐放, 赵宇, 等. 青蒿琥酯对人结肠癌细胞侵袭转移及 TGF- β 1/Smad4 信号通路表达的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(1): 34-38.
- [23] 刘婷, 郭颖, 焦保良, 等. 青蒿琥酯通过 Akt/Snail 信号通路逆转结肠直肠癌细胞上皮间充质转化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(14): 53-59.
- [24] Hansen T F, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis inhibitors for colorectal cancer. A review of the clinical data [J]. *Cancers* (Basel), 2021, 13(5): 1031.
- [25] Yang P, Yu D, Zhou J, *et al.* TGM2 interference regulates the angiogenesis and apoptosis of colorectal cancer via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(10): 1122-1134.
- [26] Verma S, Das P, Kumar V L. Chemoprevention by artesunate in a preclinical model of colorectal cancer involves down regulation of β -catenin, suppression of angiogenesis, cellular proliferation and induction of

- apoptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 25(278): 84-91.
- [27] 黄伟炜, 牛红军, 刘宁. 青蒿琥酯对人结肠癌 HCT-8 细胞侵袭能力影响及机制研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(12): 2062-2064.
- [28] Yang P, Yu D, Zhou J, *et al.* TGM2 interference regulates the angiogenesis and apoptosis of colorectal cancer via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(10): 1122-1134.
- [29] Ryu J Y, Oh J, Kim S M, *et al.* SOCS1 counteracts ROS-mediated survival signals and promotes apoptosis by modulating cell cycle to increase radiosensitivity of colorectal cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(4): 198-203.
- [30] Chen X, Wong Y K, Lim T K, *et al.* Artesunate activates the intrinsic apoptosis of HCT116 cells through the suppression of fatty acid synthesis and the NF- κ B pathway [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1272.
- [31] Hao D L, Xie R, De G J, *et al.* pH-Responsive artesunate polymer prodrugs with enhanced ablation effect on rodent xenograft colon cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 16(15): 1771-1786.
- [32] Briede I, Balodis D, Gardovskis J, *et al.* Stemness, inflammation and epithelial-mesenchymal transition in colorectal carcinoma: The intricate network [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12891.
- [33] Kumar V L, Verma S, Das P. Artesunate suppresses inflammation and oxidative stress in a rat model of colorectal cancer [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(8): 1089-1097.
- [34] Qian P, Zhang Y W, Zhou Z H, *et al.* Artesunate enhances $\gamma\delta$ T-cell-mediated antitumor activity through augmenting $\gamma\delta$ T-cell function and reversing immune escape of HepG2 cells [J]. *Immunopharmacology*, 2018, 40(2): 107-116.
- [35] Bai J, Chen H, Bai X. Relationship between microsatellite status and immune microenvironment of colorectal cancer and its application to diagnosis and treatment [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(6): e23810.
- [36] Xu Y, Mao J J, Sun L, *et al.* Association between use of traditional Chinese medicine herbal therapy and survival outcomes in patients with stage II and III colorectal cancer: A multicenter prospective cohort study [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2017, 17(52): 15.

【责任编辑 解学星】