

基于数据挖掘联合虚拟计算探讨中药复方治疗结肠癌的用药规律及作用机制

李嘉欣¹, 付美漪², 袁嘉华², 熊旺平³, 沈章阳¹, 李 慷², 易宁波², 严志宏^{1*}

1. 江西中医药大学 实验室服务中心, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004

3. 江西中医药大学 智能医学与信息工程学院, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 采用数据挖掘、网络药理学和分子对接技术, 归纳分析中药复方治疗结肠癌的用药规律、性质及作用机制, 并通过实验验证相关结果。**方法** 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP)、PubMed、Web of Science 数据库获取, 中药复方治疗结肠癌的临床研究相关文献, 根据纳入和排除标准进行筛选, 去重后构建有效治疗结肠癌的中药复方集, 对中药频次、功效、性味、归经进行挖掘, 并运用 SPSS Modeler 18.0 和 SPSS Statistics 27.0 进行关联规则分析和聚类分析, 得到核心中药组合; 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索活性成分和作用靶点, 通过 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库检索疾病靶点, 利用 Venny 2.1.0 平台获取药物与结肠癌的交集靶点, 通过 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 运用 Cytoscape 软件建立“药物-成分-靶点”可视化网络图, 通过 DAVID 在线分析平台进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 并使用 CB-Dock2 平台进行分子对接及可视化处理。通过 CCK-8 实验检测活性成分对细胞增殖的影响; 流式细胞仪检测活性成分对细胞周期的影响; 实时荧光定量 PCR 法 (qRT-PCR) 检测活性成分对关键蛋白靶点分子表达的影响。**结果** 共纳入 87 个处方, 包含 194 味中药, 其中白术、茯苓、黄芪、党参和薏苡仁的使用频次较高。中药功效以补虚药、利水渗湿药和清热药为主。药性以温、平为主, 药味以甘、苦、辛居多, 主要归脾、肺和胃经。关联规则分析共得到 64 个药物组合, 聚类分析得到 4 类中药。核心中药白术、茯苓、黄芪、党参和薏苡仁与结肠癌的交集靶点 131 个, 核心靶点有肿瘤蛋白 53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、Jun 原癌基因 (JUN) 等, 核心成分有槲皮素、木犀草素、山柰酚等, 主要涉及癌症通路、白细胞介素-17、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt、晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路等。分子对接发现核心成分与核心靶点对接活性良好, JUN 与槲皮素的结合强度最高。实验研究表明, 槲皮素可抑制结肠癌细胞 HT-29 细胞增殖、阻滞其细胞周期, 抑制 JUN 基因表达水平。**结论** 该研究归纳总结了中药复方治疗结肠癌的用药规律, 多维数据挖掘分析证实治疗结肠癌的中药处方大多具有健脾益气、滋补肝肾和活血化瘀的特性, 其关键活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚主要作用于 TP53、AKT1、JUN 等结肠癌靶点, 进一步实验表明槲皮素是治疗结肠癌的潜在候选化合物。

关键词: 结肠癌; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 用药规律; 作用机制; 槲皮素

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)09-3248-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.09.024

Exploring medication patterns and mechanisms of action of traditional Chinese medicine formulas in treating colorectal cancer through data mining and virtual computation

LI Jiaxin¹, FU Meiyi², QIU Jiahua², XIONG Wangping³, SHEN Zhangyang¹, LI Kang², YI Ningbo², YAN Zhihong¹

1. Laboratory Service Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

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

3. School of Intelligent Medicine and Information Engineering, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

收稿日期: 2026-02-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274680); 江西省重点研发计划课题 (20243BCC31011); 江西省自然科学基金 (20262BAC200343); 经典名方现代中药创制全国重点实验室自主部署项目 (2026QZZZBSXM005); 江西省中医药管理局科技计划项目 (2023B1224); 江西中医药大学博士科研启动基金 (2022BSZY013, 2025WBZR002); 江西中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (202610412315)

作者简介: 李嘉欣 (1993—), 博士, 讲师, 主要从事中药抗恶性肿瘤药效物质基础及作用机制研究。E-mail: lijiaxin@jxutcm.edu.cn

***通信作者:** 严志宏, 博士, 教授, 主要从事中药成分分析及质量标准研究。E-mail: yanzhihong03@126.com

Abstract: Objective To summarize the medication rules and properties of traditional Chinese medicine (TCM) formulas in treating colon cancer and explore their mechanisms of action through data mining, network pharmacology, and molecular docking techniques. The results were verified through experiments. **Methods** Relevant clinical research literature on TCM formulas for treating colon cancer was retrieved from databases such as CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Chinese Journal Service Platform, PubMed, and Web of Science. After screening based on inclusion and exclusion criteria and removing duplicates, a set of effective TCM formulas for treating colon cancer was constructed. The frequency, efficacy, taste, and meridian tropism of the herbs were mined, and association rule analysis and cluster analysis were conducted using SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 27.0 to obtain core herb combinations. Active components and target proteins were retrieved from the TCMSP database, and disease targets were retrieved from GeneCards, OMIM, and TTD databases. The intersection targets of drugs and colon cancer were obtained using the Venny 2.1.0 platform, and a protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database. A “drug-component-target” visualization network was established using Cytoscape software, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using the DAVID online analysis platform. Molecular docking and visualization were conducted using the CB-Dock2 platform. Finally, the effects of active components on cell proliferation were detected by CCK-8 assay; the effects on cell cycle were detected by flow cytometry; And the effects on the expression of key protein target molecules were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). **Results** A total of 87 prescriptions were included, containing 194 TCM herbs. Among them, *Atractylodes macrocephala*, *Poria cocos*, *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, and *Coicis Semen* were frequently used. The main efficacy of the herbs was tonifying, promoting diuresis and eliminating dampness, and clearing heat. The nature of the herbs was mainly warm and neutral, and the taste was mainly sweet, bitter, and pungent, mainly affecting the spleen, lung, and stomach meridians. Association rule analysis yielded 64 drug combinations, and cluster analysis identified four categories of TCM herbs. The intersection targets of the core herbs *Atractylodes macrocephala*, *Poria cocos*, *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, and *Coicis Semen* and colon cancer were 131, with core targets including tumor protein 53 (TP53), serine/threonine kinase 1 (AKT1), Jun proto-oncogene (*JUN*), etc. The core components were quercetin, luteolin, kaempferol, etc., mainly involving cancer pathways, interleukin-17, PI3K-Akt, AGE-RAGE signaling pathways, etc. Molecular docking revealed good binding activity between core components and core targets, with the highest binding strength between JUN and quercetin. Experimental studies showed that quercetin could inhibit the proliferation of colon cancer HT-29 cells, arrest their cell cycle, and suppress the expression level of the JUN gene. **Conclusion** This study summarized the medication rules of TCM formulas in treating colon cancer. Multi-dimensional data mining analysis confirmed that most TCM prescriptions for treating colon cancer have the characteristics of tonifying the spleen and *qi*, nourishing the liver and kidney, and promoting blood circulation and removing blood stasis. The key active components quercetin, luteolin, and kaempferol mainly act on colon cancer targets such as TP53, AKT1, and JUN. Further experiments indicated that quercetin is a potential candidate compound for treating colon cancer.

Key words: colon cancer; data mining; network pharmacology; molecular docking; medication pattern; mechanism of action; quercetin

结肠癌为临床常见的消化道恶性肿瘤，多发于直肠与乙状结肠交界处，具有复杂的遗传和环境病因^[1]。结肠癌约占所有癌症病例的 10%，全球每年的死亡人数约 80 万，是世界范围内常见的癌症之一^[2-3]。目前，结肠癌的治疗方法主要包括手术治疗、化学治疗、放射治疗和靶向治疗。结肠癌患者早期表现为腹胀、消化不良、排便习惯改变及便血等，随病情进展，逐渐出现肠梗阻、贫血、消瘦、腹部包块等症状，晚期易发生远处转移，严重影响患者的健康和生命安全^[4]。因此，寻找有效安全的药物对结肠癌防治至关重要。

结肠癌根据临床症状将其归属于中医的“肠覃”“积聚”等范畴。中医认为结肠癌病因以“内虚”为本，“外邪”为标，由内虚导致外邪内犯，进而引

发脏腑气血功能紊乱，最终气滞血瘀，凝结成癌^[5]。中医药以其成本较低、使用安全、疗效确切且不良反应较少等优势，加之遵循辨证施治的诊疗思路，在结肠癌的治疗中应用十分普遍。鉴于中药具有成分多样、作用靶点丰富、通路复杂等特点，本研究借助数据挖掘、网络药理学和分子对接技术并加以实验验证，系统梳理中药复方治疗结肠癌的用药规律，挖掘其中的核心药物组合并分析其潜在的作用机制，为临床应用及后续药物研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 文献来源 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP)、PubMed、Web of Sciences 数据库

自成立以来至 2025 年 9 月收录的相关文献。以“结肠癌”“肠覃”及“辨证论治”“用药经验”“中药复方”为关键词进行全文检索。

1.1.2 纳入标准 ①中医药治疗结肠癌的随机对照试验(RCT)、非 RCT、病例系列研究(样本量 ≥ 30 例)及名老中医经验总结类文献;②研究对象为符合结肠癌诊断标准的患者,其性别、年龄和种族不限;③研究对象由病理学或细胞学诊断为结肠癌,癌症分期及类型不限;④中药复方有明确的药物组成,且药味数量不少于 2 味;⑤手术治疗或放化疗联合中医药治疗的研究可纳入;⑥主要治疗方法为中药内服且实验或临床证明有效。

1.1.3 排除标准 ①个案报道、综述、理论探讨、动物实验类及低质量回顾性研究类文献;②以注射液、片剂、胶囊型为主的中成药或单药;③药物组成不全;④重复发表文章(不同文献使用同一方剂取其一篇);⑤舍去基础方带有的辨证加减药物;⑥合并其他严重基础疾病者。

1.1.4 数据提取与规范处理 对通过初步人工筛选,符合纳入标准的期刊文献进行整理,录入其中的中药复方。为确保数据统一,依据《中国药典》2020 年版、《中药学》第 10 版和《中药大辞典》第 2 版,对药物的名称、类别、性味及归经进行规范化处理,如“仙灵脾”规范为“淫羊藿”,“山萸肉”规范为“山茱萸”,“首乌”规范为“何首乌”,“元参”规范为“玄参”等。由于中药材经不同方法炮制后,其性味、归经及功效等方面可能会发生改变,故将炮制品划分为不同药物。

1.1.5 数据分析 使用 Excel 统计全部中药的使用频次、功效类别、性味属性及归经分布。关联规则分析基于 Apriori 算法,借助 SPSS Modeler 18.0 软件进行。系统聚类分析借助 SPSS Statistics 27.0 软件进行。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药物活性成分与作用靶点筛选 基于前期数据挖掘得出的核心中药组合,借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 、BATMAN-TCM(阈值设为 Score cutoff ≥ 50)、TCMID(无阈值限制,收录全部成分)及 ETCM(收录所有已报道成分)数据库筛选有效成分,以获取治疗结肠癌的关键活性成分及其相关作用靶点,随后使用 Uniprot 数据

库(<http://www.uniprot.org/>)对筛选出的靶点信息进行规范化统一。

1.2.2 疾病相关靶点获取 以“colon cancer”为检索词,分别在 TTD(<http://db.idrblab.net/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM(<http://www.omim.org/>) 3 个数据库中系统检索,收集相关疾病靶点基因信息。

1.2.3 “药物-成分-靶点”网络构建 利用 Venny 2.1.0 在线工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将活性成分作用靶点与疾病靶点进行比对整合,获取两者共有的交集靶点。随后运用 Cytoscape 软件对中药、活性成分及交集靶点之间的关联关系进行可视化处理,绘制交互网络图。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶基因筛选 将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),参数设置选择“Multiple proteins”,物种限定为“*Homo sapiens*”,PPI 最低置信度设定为 0.900,同时隐藏网络中无连接关系的孤立蛋白节点,构建 PPI 网络,根据各个节点的连接度(degree)值筛选核心靶点。

1.2.5 功能与通路富集分析 利用 DAVID 生物学资源数据库(<https://www.DAVID.ncifcrf.gov/>)对筛选出的核心靶点分别进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。GO 分析涵盖生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3 个维度的功能注释,KEGG 分析探究其参与的关键信号通路。随后利用微生信云平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)对富集分析的结果进行图片化呈现,生成富集气泡图。

1.3 分子对接

从 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)获取关键靶点蛋白的三维结构,从 TCMSP 获取活性成分的二维结构,通过 CB-Dock2 平台(<https://cadd.labshare.cn/>)进行分子对接分析。

1.4 实验验证

1.4.1 细胞与试剂 人源结肠癌细胞系 HT-29(武汉普赛生命科技有限公司,货号 CL-0118);槲皮素(质量分数 $\geq 98\%$,上海源叶生物科技有限公司,货号 A10009-100 mg);CCK-8 高灵敏快速检测试剂盒、SYBR Green qPCR Master Mix(货号 CR2410020、MPC2405008,武汉赛维尔生物科技有限公司);细胞周期检测试剂盒(货号 CA1510,北京索莱宝科技有限公司);TRIzol 试剂(货号

501751123, 赛默飞世尔科技公司); 逆转录试剂盒(货号 7E2180H4, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司)。

1.4.2 仪器 Varioskan LUX 型多功能酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司); Attune NxT 流式细胞仪(美国赛默飞世尔科技公司); EDC-810 PCR 仪(东胜创新生物科技公司); Applied Biosystems™ 7500 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 系统(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.4.3 细胞分组及处理 HT-29 细胞使用含 10%胎牛血清的 McCoy's 5A 培养基, 于 37 ℃、5% CO₂ 及饱和湿度的环境中培养。取状态良好的 HT-29 细胞传代到 6 孔板、96 孔板中, 当细胞密度达到 70%~80%时, 进行分组处理: 对照组全程使用培养液培养; 槲皮素低、中、高剂量(40、80、120 μmol·L⁻¹)组继续培养 48 h^[6]。

1.4.4 CCK-8 检测细胞活力 取处于对数生长期, 生长状态良好的 HT-29 细胞, 以每孔 5×10³ 个, 接入 96 孔板, 根据“1.4.3”项处理后, 按照 CCK-8 说明书进行实验操作。酶标仪在 450 nm 检测各组吸光度(A)值, 根据以下公式计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

1.4.5 流式细胞术检测细胞周期 按实验分组将细胞以每孔 1×10⁵ 个接种至 6 孔板, 根据“1.4.3”项处理后, 以 70%乙醇固定过夜, 按细胞周期试剂盒说明书步骤, 经流式细胞仪进行数据采集, FlowJo 软件进行数据分析。

1.4.6 qRT-PCR 检测 Jun 原癌基因(JUN) mRNA 表达 按实验分组将细胞以每孔 1×10⁵ 个接种至 5 孔板, 根据“1.4.3”项处理后, 使用 RNA 提取试剂盒抽提细胞总 RNA, 借助 Primer 5.0 软件, 由上海生工生物工程技术服务有限公司合成引物。JUN 上游引物: 5'→3' CCAGATAAGGTCGTGGTGAAA, 下游引物: CTGACGGTGAAGCTCGGCTA。反转录得到 cDNA, 以此为模版进行 qRT-PCR 目的基因扩增。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目标基因 mRNA 表达水平, GAPDH 为内参。实验重复 3 次。

1.5 统计学分析

将所有数据使用 GraphPad Prism 8.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较用独立样本 *t* 检验; 若数据不满足正态分布, 则选用非参数秩和检验。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 数据挖掘

2.1.1 文献筛选 检索到共计 1 767 篇文献, 去重后按照纳入和排除标准进行审阅, 确定 72 篇文献符合研究要求, 共涉及 87 个中药处方。

2.1.2 药物使用频次与频率分析 纳入分析的处方中共涉及 194 味中药, 药物使用的总频次为 965 次, 其中使用频次≥10 的中药有 21 味, 按频率降序排序前 8 位依次为白术、茯苓、黄芪、党参、薏苡仁、甘草、白花蛇舌草和陈皮。见表 1。

表 1 高频中药频次与频率

Table 1 High-frequency traditional Chinese medicine frequency

中药	频次	频率/%
白术	54	5.60
茯苓	52	5.39
黄芪	51	5.28
党参	45	4.66
薏苡仁	38	3.94
甘草	35	3.63
白花蛇舌草	34	3.52
陈皮	31	3.21
当归	24	2.49
炙甘草	23	2.38
半枝莲	18	1.87
炒白术	17	1.76
熟地黄	15	1.55
太子参	15	1.55
砂仁	14	1.45
白芍	14	1.45
山药	14	1.45
女贞子	12	1.24
大枣	12	1.24
法半夏	10	1.04
川芎	10	1.04

2.1.3 中药功效分类统计 对高频中药的主要功效进行分类统计, 共分属于 7 种功效类别, 累计频次为 538 次。其中使用频次由高到低排序分别为补虚药(331 次, 61.52%)、利水渗湿药(90 次, 16.73%)、清热药(52 次, 9.67%)、理气药(31 次, 5.76%)、化湿药(14 次, 2.60%)、化痰止咳平喘药(10 次, 1.86%)、活血化瘀药(10 次, 1.86%)。见表 2。

表 2 高频中药的功效

Table 2 Efficacy of high-frequency traditional Chinese medicine

功效	频次	频率/%
补虚药	331	61.52
利水渗湿药	90	16.73
清热药	52	9.67
理气药	31	5.76
化湿药	14	2.60
化痰止咳平喘药	10	1.86
活血化瘀药	10	1.86

2.1.4 药物性味和归经分析 从四气五味和归属性分别对中药进行统计,共涉及 5 种药性,累计出现 965 次,其中温(395 次,40.93%)、平(283 次,29.33%)和寒(197 次,20.41%)占比较高。共涉及 7 种药味,累计出现 1 557 次,其中甘(634 次,40.72%)、苦(413 次,26.53%)和辛(291 次,18.69%)最为常见。共涉及 12 条经络,累计出现 2 611 次,其中脾(656 次,25.12%)、肺(465 次,17.81%)、胃(391 次,14.98%)频次位居前列。见图 1。

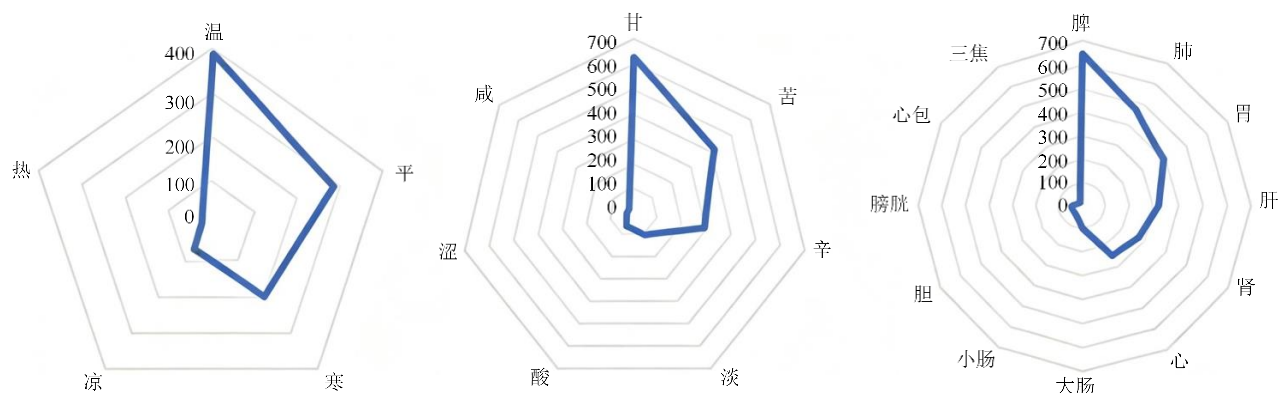


图 1 中药性味归经雷达图

Fig. 1 Radar chart of properties, flavor and channel tropism of traditional Chinese medicine

2.1.5 关联规则分析 采用 Apriori 算法对高频中药进行关联规则分析,参数设置为支持度 $\geq 10\%$,置信度 $\geq 80\%$,最大前项数为 2,增益 ≥ 1 ,依据此条件从方剂中筛选出 64 组中药配伍组合。支持度用于评估某药对在方剂中同时出现的普遍性;置信度用于衡量当其中一味药出现时,另一味药也出现的预测可靠性;增益值大于 1 表明 2 味药物之间存在正向的关联关系。见表 3。

2.1.6 聚类分析 采用 SPSS Statistics 27.0 软件对高频中药进行聚类分析,选择欧氏距离为衡量差异的指标,采用最长距离法完成聚类合并。通过系统聚类分析共得到 4 类组合,1 类:白芍、川芎、大枣、熟地黄、当归;2 类:女贞子、法半夏、太子参、砂仁、山药、炙甘草、炒白术;3 类:白术、黄芪;4 类:茯苓、党参、甘草、陈皮、白花蛇舌草、半枝莲、薏苡仁。见图 2。

综合频数、关联规则及聚类分析,选定使用频数排名前 5 且置信度高的白术、茯苓、黄芪、党参、薏苡仁为核心中药组合。考虑到临床实践中该配伍常

表 3 高频中药关联规则分析

Table 3 High-frequency traditional Chinese medicine association rules analysis

后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
白术	黄芪+茯苓	36.05	80.66	1.28
茯苓	党参+白术	34.88	86.67	1.43
党参	甘草+茯苓	29.07	80.00	1.53
白术	甘草+黄芪	29.07	80.00	1.27
黄芪	甘草+白术	29.07	80.00	1.35
茯苓	甘草+党参	27.91	83.33	1.38
黄芪	白花蛇舌草+白术	25.58	86.36	1.46
茯苓	陈皮+白术	25.58	81.82	1.35
白术	薏苡仁+黄芪	25.58	81.82	1.30
白术	薏苡仁+茯苓	25.58	81.82	1.30

作为整体方剂使用,且单味药或药对难以反映多药协同作用的复杂性,本研究选择将该 5 味药进行网络药理学分析。分析重点在于揭示该药组配伍后的共有及互补成分所对应的关键靶点与通路,从而从“方剂配伍-成分-靶点”层面阐释其整体作用机制。

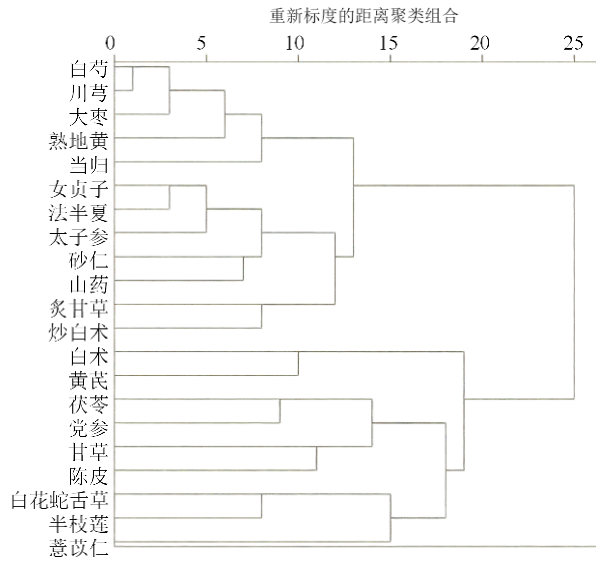


图 2 高频中药聚类分析

Fig. 2 High-frequency traditional Chinese medicine clustering analysis

2.2 网络药理学结果

2.2.1 中药活性成分及靶点筛选 从核心中药组合中共筛选出活性成分 69 种, 其中白术 7 种、茯苓 15 种、黄芪 20 种、党参 21 种和薏苡仁 9 种, 包含 3 种共同的活性成分为(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-[(2*R*,5*S*)-5-异丙基辛烷-2-基]-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢-1*H*-环戊烷[a]菲-3-醇(白术与黄芪共有, A1)、常春藤皂苷

元(茯苓与黄芪共有, B1)和豆甾醇(党参与薏苡仁共有, C1)。经过整理, 获取活性成分作用靶点 235 个。获取疾病靶点 OMIM 数据库 504 个、TTD 数据库 16 个, GeneCards 数据库基于“relevance score”值降序筛选前 2 000 个靶点, 整合 3 个数据库的靶点, 去重后共获得 2 406 个疾病靶点。

2.2.2 交集靶点筛选及“药物-成分-靶点”网络构建 将活性成分作用靶点和疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台, 得到 131 个交集靶点(图 3)。将这些交集靶点与 5 种核心中药和 40 种活性成分(已剔除无对应靶点的活性成分)共同导入 Cytoscape 软件进行网络关系可视化(图 4), 该网络图由 176 个节点和 464 条关联边构成。对数据进行拓扑属性分析, 根据度值降序排列, 结果显示排名前列的药物活性成分有槲皮素、木犀草素、山柰酚等(表 4)。

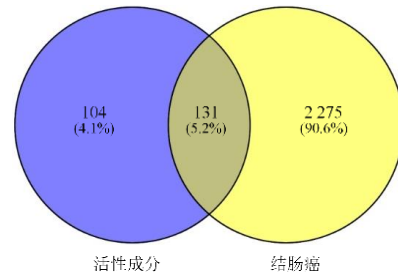


图 3 活性成分与结肠癌靶点交集 Venn 图

Fig. 3 Venn diagram of intersecting targets between active ingredients and colon cancer

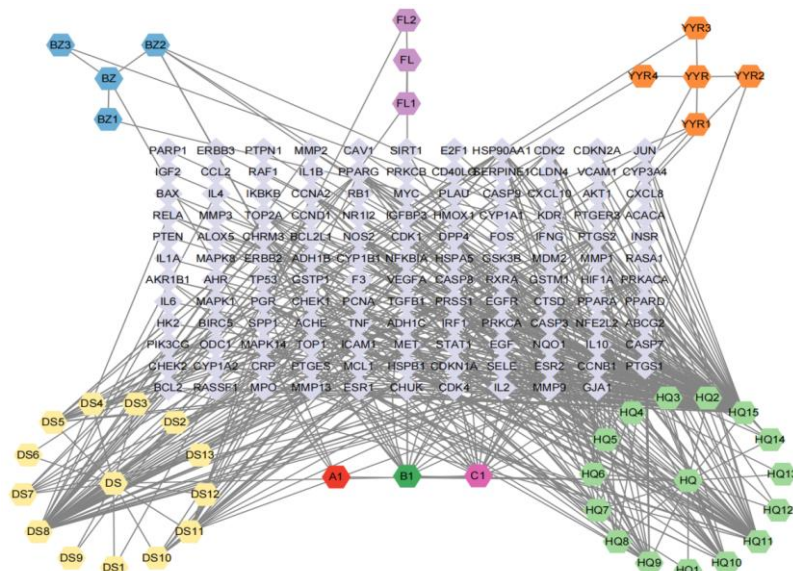


图 4 “药物-成分-靶点”网络

Fig. 4 “Drug-ingredient-target” network

表 4 “药物-成分-靶点”网络中的活性成分

Table 4 Active ingredients in “drug-ingredient-target” network

MOL ID	Degree	活性成分	来源
MOL000098	108	槲皮素 (quercetin)	黄芪
MOL000006	49	木犀草素 (luteolin)	党参
MOL000422	40	山柰酚 (kaempferol)	黄芪
MOL000354	22	异鼠李素 (isorhamnetin)	黄芪
MOL000392	22	芒柄花素 (formononetin)	黄芪
MOL000449	20	豆甾醇 (stigmasterol)	党参、薏苡仁
MOL003896	19	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-methoxy-2-methyl isoflavone)	党参
MOL000378	18	7-O-甲基异微凸剑叶莎醇 (7-O-methylisomucronulatol)	黄芪
MOL008400	17	黄豆黄素 (glycitein)	党参
MOL000417	17	毛蕊异黄酮 (calycosin)	黄芪

2.2.3 PPI 网络构建及分析 基于设定的筛选条件, 将 131 个交集靶点导入 STRING 数据库构建其 PPI 网络 (图 5), 根据 degree 值降序排列, 结果显示连接度最高的 3 个靶点是肿瘤蛋白 53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1) 和 JUN。

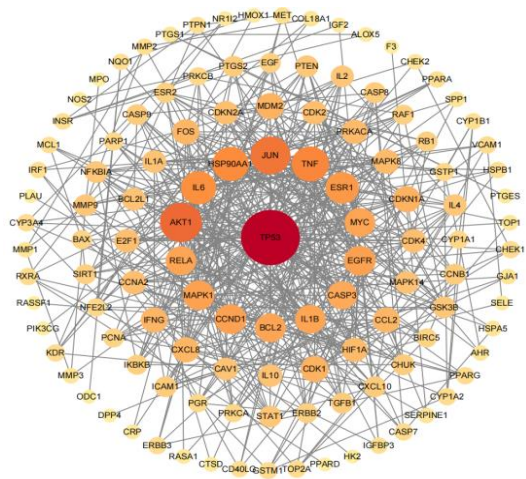


图 5 交集靶点 PPI 网络

Fig. 5 PPI network of intersection targets

2.2.4 GO 和 KEGG 富集分析 GO 富集分析每个类别下取排名前 10 的条目绘制气泡图 (图 6), 共获得 708 条 BP, 主要集中在调控基因的表达、调节细胞的增殖与凋亡过程、对外源性刺激的反应以及调控血管的生成; 75 条 CC, 主要定位在核质、线粒体、胞质溶胶及大分子复合物等亚细胞结构或区域; 181 条 MF, 主要体现在与蛋白质结合、与酶类结合以及核受体与 DNA 的特异性结合。KEGG 分析取排名前 20 的条目绘制气泡图 (图 7), 共获得 175 条信号通路, 包括癌症通路、白细胞介素-17、PI3K-Akt、AGE-RAGE 等信号通路。

2.3 分子对接结果

将“药物-成分-靶点”网络中排名前 3 的活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚作为配体, PPI 网络中排名前 3 的靶点 TP53 (PDB ID: 6GGA)、AKT1 (PDB ID: 1UNP)、JUN (PDB ID: 1A02) 作为受体, 采用 CB-Dock2 平台进行盲对接, 自动进行加氢、去水、能量最小化等预处理, 检测蛋白表面所有潜在活性口袋, 并估算每个口袋对接盒子的空间参数。各靶点与成分的结合能均小于 $-20.58 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (表 5), 说明各靶点与活性成分之间具有良好的结合能力及稳定。将对接结果进行可视化处理。见图 8。

2.4 实验验证结果

2.4.1 槲皮素对 HT-29 增殖的影响 CCK-8 检测结果发现 (图 9), 与对照组比较, 槲皮素 40 、 80 、 $120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组细胞增殖率显著下降 ($P<0.01$)。

2.4.2 槲皮素对 HT-29 周期的影响 结果表明 (图 10), 与对照组相比, 槲皮素 40 、 80 、 $120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组细胞周期的 G_0/G_1 期比例有显著上升 ($P<0.01$), S 期比例有显著下降 ($P<0.01$), 80 、 $120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组 G_2/M 期比例有明显下降 ($P<0.05$)。

2.4.3 槲皮素对 HT-29 JUN mRNA 表达的作用 qRT-PCR 检测发现 (图 11), 与对照组比较, 槲皮素 40 、 80 、 $120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组 JUN mRNA 表达明显下降 ($P<0.05$)。

3 讨论

结肠癌属于中医“肠覃”“积聚”等范畴, 其主要病机为内虚外邪, 以内虚为主。《灵枢·五变》言: “肠胃之间, 寒温不次, 邪气稍至, 蓄积留止, 寒多则气涩, 气涩则生积聚也。”外界的寒、湿等邪气客于肠胃, 会凝滞气机, 使气血结为积聚。《医宗必

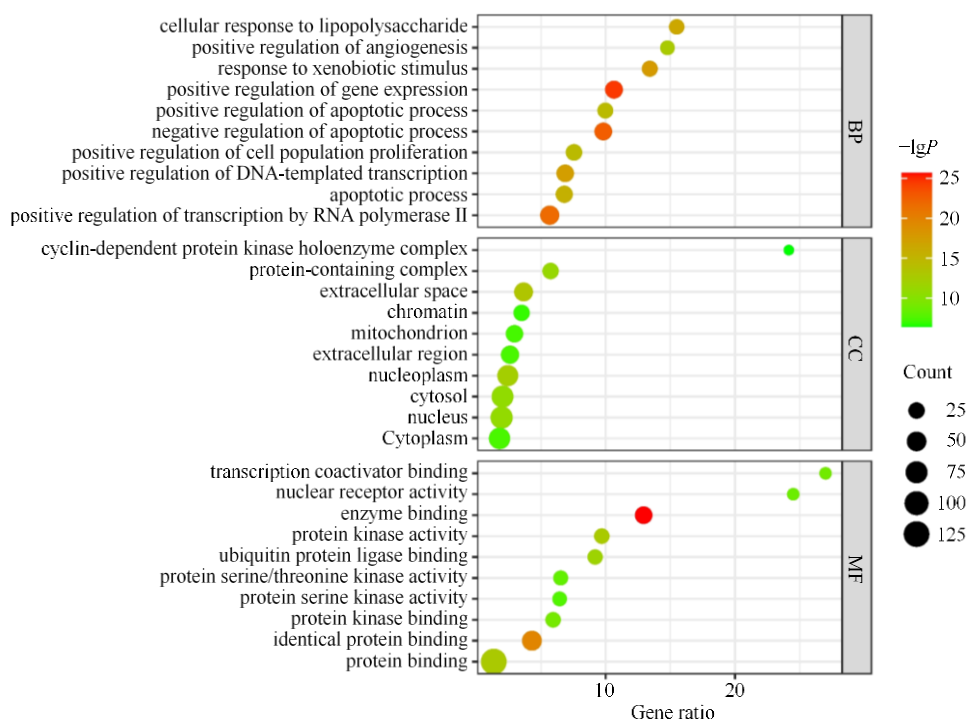


图 6 核心药物抗结肠癌靶点 GO 功能分析

Fig. 6 GO functional analysis of anti-colon cancer targets for core herbs

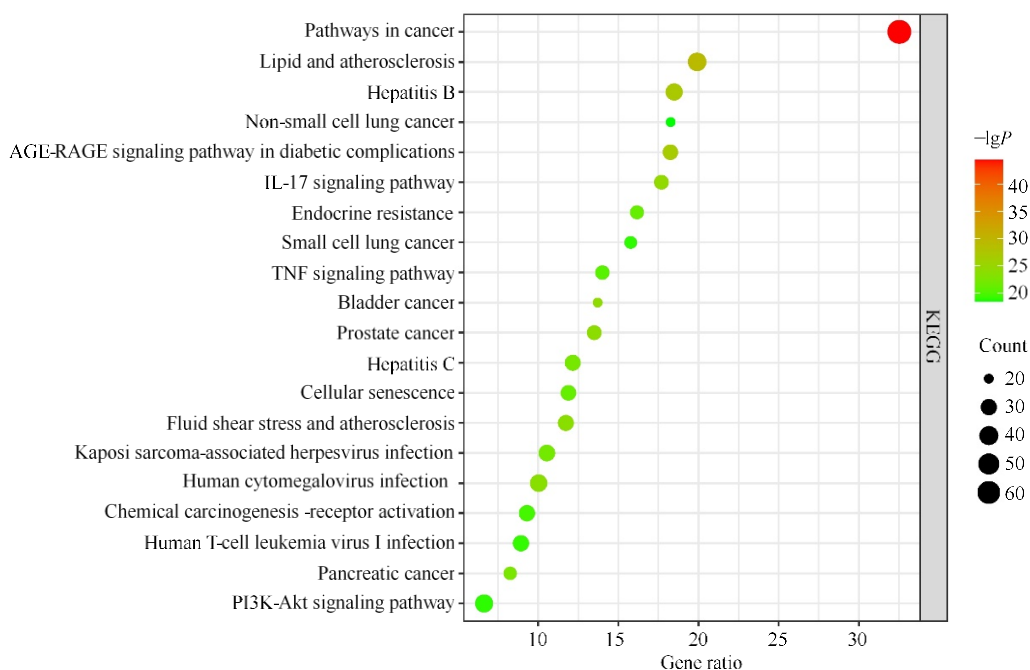


图 7 核心药物抗结肠癌靶点 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of anti-CC targets for core herbs

读·积聚》云：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之。”由此可知，正气亏虚是发病的内在根本，正气不足则邪气盘踞，致使痰瘀毒等病理产物凝聚成

积。因此，中医药治疗结肠癌常以健脾益气、滋补肝肾和活血化瘀为基本思路。

本研究共对 87 个中药方剂进行统计，单味药

表 5 关键靶点与活性成分分子对接结合能

Table 5 Binding energy of molecular docking between key targets and active ingredients

靶点	结合能/(kJ·mol ⁻¹)		
	槲皮素	木犀草素	山柰酚
TP53	-31.768	-33.440	-31.350
AKT1	-27.588	-27.588	-26.752
JUN	-34.694	-33.022	-33.440

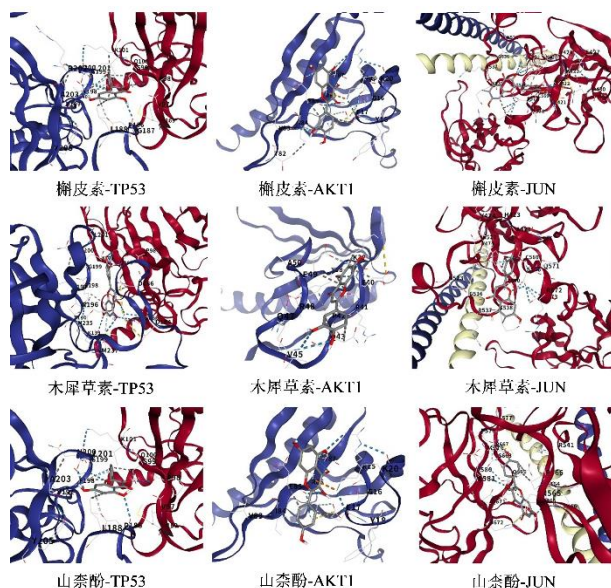
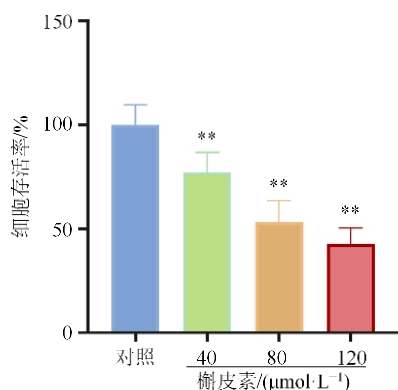


图 8 分子对接可视化图

Fig. 8 Visualization of molecular docking results



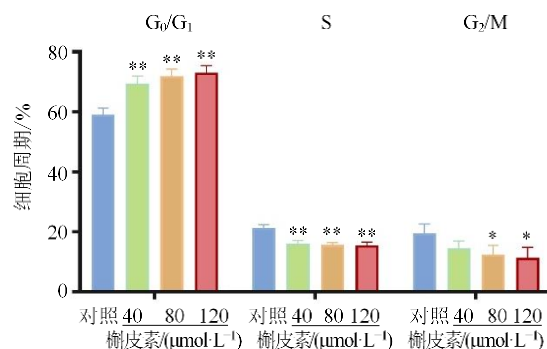
与对照组比较: ** $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group.

图 9 槲皮素抑制 HT-29 增殖 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 9 Quercetin inhibits HT-29 cell proliferation ($\bar{x} \pm s, n=6$)

频次统计结果显示, 用药频次在 10 次及以上的共有 21 味, 其中出现频次前 5 味中药分别是白术、

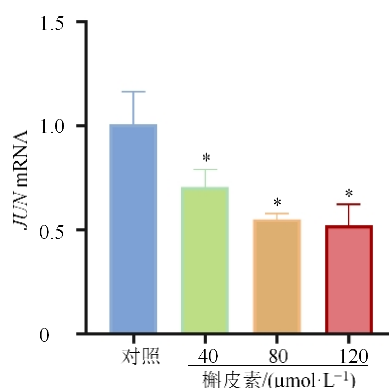


与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.

图 10 槲皮素对 HT-29 细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 10 Effect of quercetin on HT-29 cell cycle phases ($\bar{x} \pm s, n=6$)



与对照组相比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

图 11 槲皮素抑制 HT-29 细胞 JUN mRNA 表达水平

($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 11 Quercetin inhibits HT-29 cell JUN mRNA expression ($\bar{x} \pm s, n=3$)

茯苓、黄芪、党参、薏苡仁。白术味苦、甘, 性温, 有健脾益气、燥湿利水等功效。白术可以保肝、抗炎、抗肿瘤、改善肠胃及免疫功能等, 挥发油是其重要药用成分^[7]。研究认为, 白术中的白术内酯III可能通过调节 Bax/Bcl-2 通路的相关基因与蛋白表达, 从而抑制人结肠癌细胞 HCT-116 细胞增殖并诱导其凋亡^[8]。茯苓味甘、淡, 性平, 有利水渗湿、健脾宁心的功效。茯苓可以抗炎、抗肿瘤、调节免疫功能等, 三萜类和多糖类是其主要活性成分, 主要通过抑制 DNA 拓扑异构酶活性发挥出抗肿瘤的作用^[9]。研究表明, 茯苓总三萜可通过激活线粒体凋亡通路, 有效抑制结肠癌 RKO 细胞的增殖并诱导其凋亡^[10]。茯苓酸能通过调节 Akt/鼠双微体基因 2

(MDM2)/p53 和 PERK/ATF4 等多条信号通路,抑制结肠癌细胞的增殖、迁移与侵袭,并诱导细胞凋亡和周期阻滞^[11-12]。黄芪味甘,性微温,具有补气升阳、固表止汗、生津养血、托毒排脓等功效。黄芪可以保肝、抗肿瘤、调节机体代谢及免疫功能等^[13]。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,研究显示,其通过激活线粒体凋亡通路直接抑制 SW620 细胞增殖与诱导其凋亡,并通过抑制肿瘤微环境吡咯胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 表达来增强 CD⁸⁺T 细胞的免疫杀伤作用,且与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联用具有协同增效效果^[14-15]。通过调控 TGF- β /Smad 信号通路,抑制上皮-间质转化 (EMT),从而抑制结肠癌肝转移^[16]。党参味甘,性平,有健脾益肺、养血生津的功效。党参可以抗炎、抗肿瘤、改善消化系统及免疫系统功能等^[17]。研究表明,党参总多糖单独作用时能显著抑制人结肠癌细胞 HCT-116 的增殖,且与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 联用具有协同抑制作用^[18]。薏苡仁味甘、淡,性凉,有利水渗湿、解毒散结等功效。薏苡仁可以抗癌、增强免疫、调节肠道菌群等,现代药理研究发现,其主要药效物质存在薏苡仁油中^[19]。实验证实,薏苡仁油对结肠癌 HT-29 细胞具有抑制生长和促进凋亡作用^[20]。

高频中药功效归类分析显示,补虚药、利水渗湿药和清热药使用最为广泛,与结肠癌常见的脾肾阳虚、气血亏虚、肝肾阴虚、瘀毒内结和湿热下注的证型相吻合,也印证了“虚”“痰”“瘀”是该病关键的病理因素。

四气五味及归经分析显示,药性以温、平为主,结肠癌基本病机为内虚外邪,常因脾肾阳虚和气血亏虚等起病,温、平性中药药性平和,能够补益平缓,其中温性药又能温肾助阳,于甘、辛和苦味药中发挥其补益功能^[21]。药味以甘、苦、辛为主,其余药味使用频率较少,甘能补、和、缓,以补虚扶正^[22];苦能泻火、燥湿,可清热坚阴、活血逐瘀^[23];辛能行气散寒、通窍活血^[24]。辛、苦和甘味药的配合使用,为辛开苦降之法,用以扶正祛邪、调和气血、平衡阴阳,治疗虚实夹杂和升降失常等病症^[25]。归经以脾、肺和胃经为主,其余归经中药使用较少。脾为气血生化之源,故脾经之药能健脾益气,化生精微濡养全身,健脾利湿、行气化痰;肺主宣发肃降,肺经之药能宣降肺气、补气润燥;胃气以降为和,胃经之药能泻火养阴。

关联规则分析得到 64 组核心药组,按照功效分类主要有益气健脾、补益肝肾和清热解毒,其中益气健脾药组有黄芪+茯苓→白术、薏苡仁+黄芪→白术、大枣→党参等;补益肝肾药组有当归+白术→黄芪、白芍+当归→黄芪等;清热解毒药组有半枝莲+党参→白花蛇舌草等。聚类分析得到 4 类药组,1 类:白芍、川芎、大枣、熟地黄、当归,为四物汤加减方,具有益气养血、柔肝止痛等功效,网络药理学研究发现,加味四物汤可能通过抑制 *c-MYC* 癌基因活性以阻断肿瘤细胞增殖,并通过抑制 RAGE 通路以缓解肿瘤微环境的氧化应激与炎症,从而发挥抗癌作用^[26]。2 类:女贞子、法半夏、太子参、砂仁、山药、炙甘草、炒白术,具有益气滋阴、健脾和胃等功效,临床上适用于脾肾两虚型患者。3 类:白术、黄芪,两者相配为名方“玉屏风散”的核心药对,具有益气健脾、固表止汗等功效,研究表明,玉屏风散总提物和总多糖可加强小鼠的单核巨噬系统、体液和细胞免疫功能以达到抗肿瘤的作用^[27]。4 类:茯苓、党参、甘草、陈皮、白花蛇舌草、半枝莲、薏苡仁,为典型扶正祛邪相结合的抗肿瘤方剂。党参、茯苓、甘草、陈皮为“异功散”,具有益气健脾的功效,用以扶正;白花蛇舌草、半枝莲为常用清热解毒、抗癌散结药对,用以攻邪;薏苡仁既能辅助异功散祛湿,又能协同白花蛇舌草和半枝莲共同抗癌。综合考量中药的使用频次、功效类别、四气五味、经络归属、关联规则及聚类分析结果,最终确定使用频次最高的前 5 种中药白术、茯苓、黄芪、党参和薏苡仁作为治疗结肠癌的核心中药组合。该组合不仅应用广泛,而且在功效上相互协同,能够起到增强疗效的作用。

网络药理学研究表明,核心中药组合中治疗结肠癌的核心成分为槲皮素、木犀草素和山柰酚,这些成分具有显著的抗结肠癌药理活性。槲皮素是一种多羟基黄酮类化合物,具有抗癌、抗炎等作用,研究表明槲皮素能显著抑制结肠癌 SW480 和 LOVO 细胞的增殖、侵袭与迁移,诱导肿瘤细胞凋亡并降低癌胚抗原 (CEA) 表达水平^[28-30]。木犀草素是一种天然黄酮类化合物,具有抗炎、抑菌、抗肿瘤等作用,可以通过抑制 ATAD2 的表达从而降低肿瘤相关蛋白的表达来抑制结肠癌生长^[31-32]。山柰酚是一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗癌、肝及心肌保护等作用,实验研究发现山柰酚能在缺氧条件下通过抑制 HIF-1 α /VEGF 和 Wnt/ β -catenin 信号

通路诱导结肠癌细胞凋亡^[33-34]。因此,核心中药组合抗结肠癌的核心成分可能是槲皮素、木犀草素和山柰酚,这些成分颇具深入探索和转化应用的价值。

PPI 网络分析结果表明,核心中药干预结肠癌的核心靶点是 TP53、AKT1 和 JUN。TP53 基因编码的蛋白是调控细胞凋亡与增殖的关键因子,通过控制 DNA 修复、细胞衰老及死亡等过程控制肿瘤进展,突变的 TP53 基因会使其功能失活导致凋亡受阻,促进细胞恶性转化与侵袭,从而驱动癌症发生发展^[35-36]。AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,通过促进细胞增殖、抑制凋亡及调控相关信号通路,驱动肿瘤发展并介导免疫逃逸,研究表明,PI3K/Akt 信号通路在结肠癌侵袭转移相关,AKT1 在大多数结肠癌患者中被过度激活,因此成为治疗结肠癌的重要靶点^[37-38]。JUN 是激活蛋白 1 (AP-1) 转录因子复合物中关键的组成部分,在细胞增殖、凋亡、应激反应以及多种疾病中发挥重要作用。研究表明, JUN 通过结合并激活 Cyclin D1 表达推进细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 期,从而加速细胞周期进程,导致肿瘤恶性增殖^[39],通过上调 β 3GnT8 调控 CD147 的糖基化,从而促进结肠癌细胞的侵袭和迁移^[40]。健脾解毒方通过抑制 JNK/Jun 信号通路,降低 P-gp 表达,从而逆转结肠癌细胞的多药耐药性^[41],由此可认为 JUN 是治疗结肠癌的关键靶点。综上所述, TP53、AKT1 和 JUN 这 3 个关键靶点在结肠癌的发生发展中参与多个病理环节,对其调控可能为治疗结肠癌提供新思路。

GO 功能富集分析结果显示,核心中药组合的核心靶点涉及核质、线粒体、胞质溶胶、大分子复合物等细胞组分和蛋白质结合、酶结合、核受体与 DNA 的特异性结合等分子功能,主要通过调控基因表达、影响细胞增殖与凋亡过程、响应外源性刺激以及调节血管生成等途径发挥治疗结肠癌的作用。线粒体作为细胞内一种高度动态且结构精密的细胞器,其核心功能是为细胞活动提供必需的能量,除此之外也在调控细胞凋亡、介导信号传导及生成活性氧等生物学进程中扮演重要角色。在肿瘤发生发展中,线粒体功能障碍被视为促使癌细胞产生氧化损伤、遭遇代谢应激并实现免疫逃逸的重要推动因素^[42],研究发现,健脾消癌方能够通过调控诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) /精氨酸酶 1 (ARG1) 代谢平衡,诱导线粒体活性氧积聚并导致其功能受损,从而抑制 HCT116 结肠癌细胞的增殖与转移^[43]。

因此,线粒体功能障碍与结肠癌存在密切关联。

KEGG 富集分析结果显示,核心中药组合主要通过癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 信号通路等信号通路发挥作用。癌症通路在结肠癌的病理过程中涉及细胞增殖、凋亡、侵袭转移等多个方面,一些在癌症中被研究的信号通路,如 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白 B 激酶 (PI3K/Akt)、p53 通路等,在结肠癌的发病机制中扮演着重要角色^[44-48]。脂质与动脉粥样硬化通路与癌症之间的关系主要体现在炎症、细胞增殖与迁移、脂质代谢与氧化等共同的 BP 上,通过降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平或抑制 NF- κ B 等炎症信号,可能为癌症的预防和治疗提供新的策略^[49-51]。AGE-RAGE 之间的相互作用在结肠癌的病理过程中起着关键作用,晚期糖基化终产物通过激活 RAGE,介导多条下游通路,进而促进结肠癌细胞的增殖、侵袭并抑制其凋亡^[52-53],干预 AGEs 形成或阻断 RAGE 信号,可能是结肠癌预防的潜在方法。

分子对接结果显示,核心活性成分与核心靶点蛋白之间均表现出一定的结合活性,尤其是与 JUN 靶点的结合强度最为突出,值得后续重点关注。

进一步,本研究通过体外实验探讨了槲皮素对人结肠癌 HT-29 细胞增殖、细胞周期及 JUN mRNA 表达的影响。CCK-8 结果显示,槲皮素在 40、80、120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下均可显著抑制 HT-29 细胞的增殖活性,且呈现一定的浓度相关性。流式细胞术检测表明,槲皮素处理后,HT-29 细胞周期发生明显阻滞,G₀/G₁ 期细胞比例显著上升,S 期和 G₂/M 期细胞比例显著下降,提示槲皮素可将 HT-29 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制细胞分裂增殖。这一结果与多数黄酮类化合物抗肿瘤作用的特点相一致。

细胞周期进程受多种调控因子的精密控制,其中转录因子 AP-1 在细胞增殖、分化及凋亡中发挥关键作用。JUN 是 AP-1 的重要组成亚基,其过表达可促进细胞周期由 G₁ 期向 S 期转换,加速肿瘤细胞增殖^[54]。本研究采用 qRT-PCR 检测发现,槲皮素各浓度组 HT-29 细胞中 JUN mRNA 表达水平均较对照组显著下降,且下降幅度与槲皮素浓度呈正相关。结合细胞周期表型推测槲皮素可能通过下调 JUN 基因的转录,进而抑制 AP-1 的活性,阻断 G₁ 期检查点的通过,导致细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,最终发挥抗增殖效应。

已有研究表明,槲皮素可通过多种信号通路调控 JUN 表达及 AP-1 活性。例如,槲皮素能够抑制 MAPK 通路中 ERK、JNK 和 p38 的磷酸化,而 JNK 本身可直接磷酸化激活 c-Jun,形成正反馈调节^[55]。此外,槲皮素还可通过抑制 PI3K/Akt 通路,减少下游转录因子如 NF- κ B 和 AP-1 的活化,进而下调 cyclin D1、CDK4 等 G₁ 期相关蛋白的表达,诱导 G₀/G₁ 期阻滞^[56]。本研究槲皮素对 JUN mRNA 的抑制作用提示其可能在转录水平上影响了 JUN 基因的转录活性,具体机制尚需进一步通过检测 JUN 蛋白表达、AP-1 DNA 结合活性以及上游信号分子磷酸化水平来阐明。

综上所述,本研究运用数据挖掘、网络药理学和分子对接的方法,系统分析了中医药治疗结肠癌的核心用药规律及其潜在作用机制。研究初步明确以白术、茯苓、黄芪、党参、薏苡仁为核心的中药组合,并预测其关键活性成分是槲皮素、木犀草素、山柰酚等,核心作用靶点是 TP53、AKT1、JUN 等,可能通过癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE 等信号通路调控癌症发展进程。进一步的体外实验证实,核心成分之一槲皮素可显著抑制 HT-29 细胞增殖,诱导 G₀/G₁ 期阻滞,并下调 JUN mRNA 表达,初步验证了网络药理学预测结果的可靠性。上述结果表明,该中药组合具有多成分、多靶点、多通路协同起效的作用特征,为临床上运用中医药治疗结肠癌以及后续深入开展相关研究提供了理论依据和新的探索方向。然而,基于特定标准所得出的用药规律,在临床实践中仍需结合患者具体病情个体化施治。同时,网络药理学预测结果也有待通过进一步实验研究与临床试验加以验证,以全面揭示其生物学基础及应用潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kyriaki K, Elpiniki N, Paris V, et al. Colon cancer: From epidemiology to prevention [J]. *Metabolites*, 2022, 12(6): 499-499.
- [2] Jia S N, Han Y B, Yang R, et al. Chemokines in colon cancer progression [J]. *Seminars Cancer Biol*, 2022, 86(P3): 400-407.
- [3] 陈思吟, 马理园, 贾庆雅, 等. 中药抗结直肠癌关键词可视化分析及其作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2026, 34(8): 3173-3188.
Chen S Y, Ma L Y, Jia Q Y, et al. Keyword visualization and mechanistic insights into traditional Chinese medicine against colorectal cancer [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2026, 34(8): 3173-3188.
- [4] 潘晓辉. 结肠癌与直肠癌临床表现的对比及分析 [J]. *中国医刊*, 2018, 53(1): 45-47.
Pan X H. Comparison and analysis of different differentiation of colon and colorectal cancer clinical manifestations [J]. *Chin J Med*, 2018, 53(1): 45-47.
- [5] 雷蕾, 闫昕, 张秀静, 等. 经典古方治疗结肠癌的证-方关系探析 [J]. *现代养生*, 2023, 23(18): 1370-1374.
Lei L, Yan X, Zhang X J, et al. Treatment based on syndrome differentiation with relations between syndrome and formula of traditional Chinese medicine [J]. *Health Care Today*, 2023, 23(18): 1370-1374.
- [6] 田波, 傅颖璐, 田亮. 槲皮素对人结肠癌细胞 HT29 的增殖抑制及诱导凋亡的体外实验研究 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2012, 52(4): 16-21.
Tian B, Fu Y J, Tian L. Quercetin induces apoptosis and inhibits proliferation in human colon carcinoma cell line HT-29 *in vitro* [J]. *J Nanchang Univ Med Sci*, 2012, 52(4): 16-21.
- [7] 左军, 张金龙, 胡晓阳. 白术化学成分及现代药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(10): 6-9.
Zuo J, Zhang J L, Hu X Y. Advances in the study of chemical constituents and modern pharmacological effects of Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*) [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2021, 23(10): 6-9.
- [8] 李小芳. 白术内酯Ⅲ对人结肠癌 HCT-116 细胞凋亡的诱导作用研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
Li X F. Study on the induction effect of polysaccharide aldehyde III on apoptosis of human colon cancer HCT-116 cells [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2019.
- [9] 张年, 李兆星, 李娟, 等. 茯苓的化学成分与生物活性研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(2): 220-233.
Zhang N, Li Z X, Li J, et al. Advances in the research of constituents and pharmacological effects of *Poria cocos* (Schw.) wolf [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2019, 21(2): 220-233.
- [10] 林嘉. 茯苓总三萜免疫抑制及诱导人结肠癌 RKO 细胞凋亡的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
Lin J. Research on the Immunosuppressive Effect of Total Triterpenoids from *Poria cocos* and the Induction of Apoptosis in Human Colon Cancer RKO Cells [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2016.
- [11] 冯娜欣, 王鹏, 何明璇, 等. 茯苓酸抑制人结肠癌细胞系 HT-29 增殖 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(11): 1673-1679.

- Feng N X, Wang P, He M X, et al. Pachymic acid inhibits proliferation of human colon cancer cell line HT-29 [J]. Basic Clin Med, 2023, 43(11): 1673-1679.
- [12] 刘婉, 晋颖, 冯晓洁, 等. 茯苓酸对结肠癌细胞增殖凋亡、迁移侵袭及 PERK/ATF4 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2023, 63(6): 38-42.
- Liu W, Jin Y, Feng X J, et al. Effects of pachymic acid on proliferation, apoptosis, migration and invasion of colon cancer cells and protein expression of PERK/ATF4 signaling pathway [J]. Shandong Med J, 2023, 63(6): 38-42.
- [13] 李博, 耿刚. 黄芪的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中西医结合研究, 2022, 14(4): 262-264.
- Li B, Geng G. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Astragalus membranaceus* [J]. Res Integr Tradit Chin West Med, 2022, 14(4): 262-264.
- [14] 阎力君, 洪涛, 雒江菡, 等. 黄芪多糖对结肠癌 SW620 细胞增殖及凋亡作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 97-101.
- Yan L J, Hong T, Luo J H, et al. Effect of *Astragali Radix* polysaccharides on proliferation and apoptosis of human colon cancer cell line SW620 [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(22): 97-101.
- [15] 王雅楠, 归明彬, 屈莲平, 等. 黄芪多糖抑制结肠癌肿瘤微环境 IDO1 的表达增加瘤内 CD⁸⁺T 细胞浸润 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4722-4730.
- Wang Y N, Gui M B, Qu L P, et al. Astragalus polysaccharide inhibits IDO1 expression in colon tumor microenvironment to increase intratumoral CD⁸⁺T cell infiltration [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(17): 4722-4730.
- [16] 王炎炎, 杨世发, 孙维义, 等. 黄芪多糖调控 TGF- β /Smad 信号通路及上皮间充质转化抑制结直肠癌肝转移 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2861-2868.
- Wang Y Y, Yang S F, Sun W Y, et al. Astragalus polysaccharides inhibit liver metastasis of colorectal cancer by regulating TGF- β /Smad signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(8): 2861-2868.
- [17] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
- Li L H, Chen C J, Hu X Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Codonopsis pilosula* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(3): 112-115.
- [18] 朱瑞. 党参多糖的分析及抗肿瘤活性研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2013.
- Zhu R. Analysis and antitumor activity research of *Radix Codonopsis* polysaccharides [D]. Changchun: Northeast Normal University, 2013.
- [19] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- Li X K, Gu K, Liang M W, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Coicis Semen* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [20] 王韬, 费建东, 聂双发, 等. 薏苡仁油对人结肠癌细胞增殖及凋亡的影响和机制 [J]. 西部中医药, 2021, 34(8): 11-15.
- Wang T, Fei J D, Nie S F, et al. Effects of Coix seed oil on the proliferation and apoptosis of human colon cancer cells and its mechanism [J]. West J Tradit Chin Med, 2021, 34(8): 11-15.
- [21] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系 [J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1456-1459.
- Li R Q, Miao M S. Modern research and relationship of warm Chinese medicine properties [J]. China J Chin Med, 2012, 27(11): 1456-1459.
- [22] 李锡岭, 温雅, 张思超. 《温病条辨》甘味药运用规律探讨 [J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(2): 187-193.
- Li X L, Wen Y, Zhang S C. Discussion on medication regularity of sweet medicine in detailed analysis of epidemic warm diseases [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2023, 47(2): 187-193.
- [23] 刘城. 《温病条辨》苦味药应用规律研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- Liu C. Research on the application rules of pungent herbs in "Wen Jing Tiao Bian" [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [24] 孙坤坤, 王加锋. 辛味药药性理论及归经应用 [J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(4): 458-461.
- Sun K K, Wang J F. Theory of medicinal property of pungent herbs and application of channel tropism [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2021, 45(4): 458-461.
- [25] 甘尧, 曹茜茜, 苟尧, 等. 辛开苦降法在结肠癌的运用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2025, 23(4): 53-55.
- Gan Y, Cao X X, Gou Y, et al. The application of pungent drugs for dispersion and bitter drugs for purgation method in colon cancer [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2025, 23(4): 53-55.
- [26] 王明星. 加味四物汤联合贝伐珠单抗与 mFOLFOX6 在气血两虚型转移性结肠癌中的临床观察及网络药理学研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025.
- Wang M X. Clinical observation and network pharmacology research of Modified Siwu Decoction

- combined with bevacizumab and mFOLFOX6 in *qi* and blood deficiency type metastatic colon cancer [D]. Hefei: Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2025.
- [27] 张磊, 吴瑕, 王岚, 等. 玉屏风散多糖类成分对免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(1): 2-4.
- Zhang L, Wu X, Wang L, et al. Effect of yupingfengsan (玉屏风散) polysaccharide on immunity [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2006, 22(1): 2-4.
- [28] 张志琴, 朱双雪. 槲皮素的药理活性与临床应用研究进展 [J]. 药学研究, 2013, 32(7): 400-403, 433.
- Zhang Z Q, Zhu S X. Research progress on pharmacological activities and clinical application of quercetin [J]. J Pharm Res, 2013, 32(7): 400-403, 433.
- [29] 林增海, 马涛, 孟勇. 槲皮素对人结肠癌 SW480 细胞增殖的抑制作用 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 699-701.
- Lin Z H, Ma T, Meng Y. Research on the inhibitory effect of quercetin on the growth and proliferation in human colon carcinoma cell line SW480 *in vitro* [J]. J Pract Med, 2012, 28(5): 699-701.
- [30] 安昌勇, 谢刚, 汤为学, 等. 槲皮素对结肠癌 LOVO 细胞增殖侵袭能力及癌胚抗原 CEA 表达的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(1): 24-29.
- An C Y, Xie G, Tang W X, et al. Effect of Quercetin on proliferation and invasion of colon carcinoma LOVO cells and the expression level of carcinoembryonic antigen [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2013, 18(1): 24-29.
- [31] 胡泽香, 佟雷, 耿艳萌, 等. 木犀草素的药理活性及其制剂研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(10): 141-145.
- Hu Z X, Tong L, Geng Y M, et al. A review on pharmacological activities and preparations of luteolin [J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(10): 141-145.
- [32] 赵喜, 李虎, 范晓博, 等. 木犀草素通过调控 ATAD2 蛋白表达抑制结肠癌生长作用的研究 [J]. 扬州大学学报 (农业与生命科学版), 2018, 39(4): 21-25, 29.
- Zhao X, Li H, Fan X B, et al. Luteolin inhibits the growth of colon cancer by regulating the expression of ATAD2 [J]. J Yangzhou Univ Agric Life Sci Ed, 2018, 39(4): 21-25, 29.
- [33] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山奈酚生物功能研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.
- Zhang Y W, Shao D Y, Shi J L, et al. A review on biological activities of kaempferol [J]. Chin Bull Life Sci, 2017, 29(4): 400-405.
- [34] Haroon M, Kang S C. Kaempferol promotes apoptosis and inhibits proliferation and migration by suppressing HIF-1 α /VEGF and Wnt/ β -catenin activation under hypoxic condition in colon cancer [J]. Appl Biol Chem, 2025, 68(1): 19.
- [35] Bieging K T, Mello S S, Attardi L D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(5): 359-370.
- [36] Cooks T, Pateras I S, Tarcic O, et al. Mutant p53 prolongs NF- κ B activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer [J]. Cancer Cell, 2013, 23(5): 634-646.
- [37] 马西, 杜鹏程, 宁登, 等. IL-13、COX2 和 PI3 K/Akt 信号通路及结肠癌侵袭转移的关系 [J]. 广东医学, 2020, 41(16): 1637-1641.
- Ma X, Du P C, Ning D, et al. The correlation between IL-13, COX2 and PI3K/Akt signaling pathway and the invasion and metastasis of colon cancer [J]. Guangdong Med J, 2020, 41(16): 1637-1641.
- [38] 杜光红, 余雪莲, 陈韵, 等. AKT 抑制剂对结肠癌细胞生物活性及 β -catenin 信号的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2978-2983.
- Du G H, Yu X L, Chen Y, et al. Effects of AKT inhibitors on the physiological activity of colon cancer cells and β -catenin signal [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(12): 2978-2983.
- [39] Bakiri L, Lallemand D, Bossy-Wetzel E, et al. Cell cycle-dependent variations in c-Jun and JunB phosphorylation: A role in the control of cyclin D1 expression [J]. EMBO J, 2000, 19(9): 2056-2068.
- [40] 于美云. 结肠癌中 β 3GnT8 与转录因子 C-Jun 的相关性探讨及其在侵袭迁移进程中的功能研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- Yu M Y. Correlation between β 3GnT8 and transcription factor C-Jun in colon cancer and its functional study in the process of invasion and migration [D]. Suzhou: Soochow University, 2015.
- [41] 李琦, 隋华, 刘宣, 等. 健脾解毒方介导 JNK/SAPK 信号通路调控人结肠癌细胞多药耐药 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 731-735.
- Li Q, Sui H, Liu X, et al. Effect of Jianpi Jiedu Recipe mediated JNK/SAPK signal transduction pathway on regulating multidrug resistance in human colon carcinoma cells [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(3): 731-735.
- [42] Ikeda H, Kawase K, Nishi T, et al. Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment [J]. Nature, 2025, 638(8049): 225-236.
- [43] 罗星, 潘博, 傅剑锋, 等. 健脾消癌方调控 iNOS/ARG1 轴诱导线粒体功能障碍抑制结肠癌进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-16. [2025-12-20]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251729>.

- Luo X, Pan B, Fu J F, et al. Jianpi Xiaocancer Formula regulates the iNOS/ARG1 axis to induce mitochondrial dysfunction and inhibit the progression of colon cancer [J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form, 1-16 [2025-12-20]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251729>.
- [44] Kim S, Na M, Oh S. 1,2,3,6-Tetra-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose induces apoptosis and ferroptosis in colon cancer cells by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. J Microbiol Biotechnol. 2025 Jul 18; 35: e2503050. doi: 10.4014/jmb.2503.03050.
- [45] Kou Y, Tang H Z, Gu F, et al. Structural elucidation of an Astragalus acidic polysaccharide and its anti-colon cancer activity through modulation of JNK/MAPK and NLRP3/IL-1 β signaling pathways [J]. Chem Biol Technol Agric, 2025, 12(1): 122.
- [46] Chen L, Li X, Zhao S, et al. Puerarin Inhibits Proliferation, Migration and Invasion of Colon Cancer Cells and Induces Apoptosis via Suppression of the PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2025, 18(9): 1378.
- [47] Liu Z Y, Liu R T, Cheng W H, et al. Neratinib derivative 7A induces apoptosis in colon cancer cells via the p53 pathway [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2025, 117: 130069.
- [48] Sitthisuk P, Poorahong W, Innajak S, et al. Mammea siamensis flower extract-induced cell death apoptosis in HCT116 colon cancer cells via vacuolar-type H⁺-ATPase inhibition associated with GSK-3 β / β -catenin, PI3K/Akt/NF- κ B, and MAPK signaling pathway [J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(4): 441.
- [49] Duan Y J, Gong K, Xu S W, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: From mechanisms to targeted therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7: 265.
- [50] Piatrikova V, Kocianova E, Skvarkova L, et al. Fuelling resistance: Lipid metabolic rewiring in cancer response to chemotherapy and radiotherapy [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 193: 118715.
- [51] Wu J, Zhu S, Zang G, et al. CPT1A inhibition alleviates plasmacytoid dendritic cell-mediated immune suppression in colon cancer through fatty acid oxidation modulation [J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(10): doi:10.1136/JITC-2025-012162.
- [52] Liang H S. Advanced glycation end products induce proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition of human SW480 colon cancer cells through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 3215-3222.
- [53] Shimomoto T, Luo Y, Ohmori H, et al. Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(10): 1073-1083.
- [54] 韩畅畅, 万福生. AP-1 的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(10): 1357-1362.
- Han C C, Wan F S. Research progress on AP-1 [J]. Chin J Cell Biol, 2017, 39(10): 1357-1362.
- [55] Ishikawa Y, Kitamura M. Anti-apoptotic effect of quercetin: Intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways [J]. Kidney Int, 2000, 58(3): 1078-1087.
- [56] Li X L, Zhou N, Wang J, et al. Quercetin suppresses breast cancer stem cells (CD44⁺/CD24⁻) by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR-signaling pathway [J]. Life Sci, 2018, 196: 56-62.

[责任编辑 齐静雯]