

中药抑制结肠癌血管生成的作用机制研究进展

张转红^{1,2}, 刘婷^{1,2}, 高飞云^{1,2}, 王彦钧^{1,2}, 张育贵^{1,2}, 孙宇靖^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 结肠癌是一种最常见的消化道恶性肿瘤, 血管生成是其发生发展的重要机制之一。现代研究证实, 中药可通过抑制促血管生成因子表达、抑制血管内皮细胞增殖及诱导其凋亡和调节相关信号通路等抑制血管新生, 对于结肠癌的治疗具有独特优势。总结中药抑制结肠癌血管生成的相关文献, 梳理主要作用机制, 以期为临床结肠癌治疗策略的优化提供借鉴与参考。

关键词: 中药; 结肠癌; 血管生成; 血管内皮生长因子; 信号通路; 作用机制; 姜黄素; 大黄素; 丹参酮 II_A; 苦豆碱

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0948-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.029

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine inhibiting colon cancer angiogenesis

ZHANG Zhuan-hong^{1,2}, LIU Ting^{1,2}, GAO Fei-yun^{1,2}, WANG Yan-jun^{1,2}, ZHANG Yu-gui^{1,2}, SUN Yu-jing^{1,2}, LI Yue-feng^{1,2}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Province Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Engineering Research Center, Lanzhou 730000, China

Abstract: Colon cancer is one of the most common gastrointestinal malignancies, and angiogenesis is one of the important mechanisms of its occurrence and development. Modern studies have confirmed that traditional Chinese medicine can inhibit the angiogenesis by inhibiting the expression of angiogenic factor, inhibiting the proliferation of vascular endothelial cell, inducing their apoptosis and regulating related signaling pathways, which has unique advantages for the treatment of colon cancer. The relevant literatures on inhibition of colon cancer angiogenesis by traditional Chinese medicine were summarized, and the main mechanism of action was sorted out, with view to providing reference for optimization of clinical colon cancer treatment strategy in clinic.

Key words: traditional Chinese medicine; colon cancer; angiogenesis; vascular endothelial growth factor; curcumin; emodin; tanshinone II_A; aloperine

结肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在整个恶性肿瘤中居第3位^[1]。目前, 临床上治疗结肠癌的方法有手术、放化疗等, 但均存在预后性差、易产生耐药性等不足。因此结肠癌治疗方案的优化和治疗靶点的寻找势在必行^[2-3]。中药以多靶点、多途径的作用以及低不良反应在疾病的治疗中具有显著优势。通过查阅文献发现血管生成在结肠癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用, 结肠

癌组织中的新生血管能为结肠癌细胞的持续生长提供营养物质和氧气^[4], 从而为结肠癌细胞的侵袭转移和增殖提供有利条件^[5], 是目前结肠癌领域的研究热点。结肠癌在中医学中属“肠积”“肠覃”“肠风”“脏毒”等疾病范畴^[6], 其转移、复发与血管新生密切相关。中医学认为肿瘤血管生成的前提是癌毒积聚, 由于机体邪气内生, 逐渐积聚形成癌毒, 癌毒可消耗人体正气, 造成机体脏腑功能失调, 气

收稿日期: 2022-08-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960713); 国家自然科学基金资助项目(82160750); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目(2021CYZC-21); 甘肃省中药制药工艺工程研究中心开放课题(ZYGY202003); 甘肃省科技厅科技计划(创新基地和人才计划)基础研究创新团队项目(21JR7RA569); 甘肃道地药材产业关键技术及其组方的基础与开发应用研究(GSSYLXM-05); 甘肃中医药大学研究生创新创业基金资助项目(2022CX89)

作者简介: 张转红(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分。E-mail: 1441154845@qq.com

***通信作者:** 李越峰, 女, 博士后, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分。E-mail: lyfyxk@126.com

血津液运行受阻,津液不能正常输出则留结为痰,血液不能正常运行则停留为瘀,癌毒与痰、瘀搏结形成肿块^[7]。因此,解毒、扶正、活血、化痰等治则是紧扣结肠癌血管生成病机的重要治疗原则^[8-9]。近年来,众多学者从清热解毒、健脾补肾、补气养血、化痰散结、活血通络等方面对结肠癌的治疗进行研究,并取得了长足进展^[10-11]。本文主要从中药抑制促血管生长因子表达、抑制血管内皮细胞增殖及诱导其凋亡和调节相关信号通路等方面对中药抑制结肠癌血管生成作用机制的研究进展进行综述^[12-13],以期今后中药治疗结肠癌的基础研究和临床应用提供参考。

1 抑制促血管生成因子表达

1.1 抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达

VEGF是目前已知血管生成促进因子中活性最强、特异性最高的血管生成因子^[14],VEGF受体2(VEGF receptor 2, VEGFR2)是内皮细胞上VEGF的主要受体。临床研究显示检测VEGF表达可作为临床监测肿瘤转移及预后情况的依据^[15-16]。因此抑制VEGF及其表面受体VEGFR2的表达,可抑制肿瘤血管生成。梁文龙等^[17]研究发现藤黄酸抑制结肠癌细胞生长的机制可能与抑制VEGFR2的表达有关。李勇敏等^[18]研究表明健脾消癌方拮抗结直肠癌转移可能是使结肠、肝、肺等组织VEGF的降低与内皮抑素的升高来实现的。梁慧等^[19]发现肠复方抑瘤的机制与下调VEGF表达和减少瘤组织血管生成有关。复方肠复康胶囊、白花丹醌通过下调人结肠癌HT-29细胞和结肠癌移植瘤裸鼠中VEGF、VEGFR2蛋白表达水平,干预结肠癌血管生成^[20-21]。李良明^[22]研究表明半夏泻心汤干预的裸鼠组血清中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)、VEGF、微血管密度计数及VEGFR2 mRNA表达下降,提示半夏泻心汤可显著降低血清VEGF等促血管生成因子含量,抑制血管新生。藤黄酸、健脾消癌方、肠复方、半夏泻心汤、复方肠复康胶囊、白花丹醌等均可通过抑制VEGF等血管生成因子的表达抑制血管生成,从而抑制结肠癌的转移与发展。而以上中药复方或有效活性成分大多具有清热解毒、扶正固本、化痰散结、活血通络等功效。

1.2 降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性

MMP可降解血管基底膜及细胞外基质中的胶

原等基质成分,促进血管内皮细胞迁移,最终促进血管新生。在目前发现的26种蛋白溶解酶中,MMP-9和MMP-2在肿瘤的生长和转移中具有非常重要的作用,包括降解细胞外基质和促进肿瘤血管新生^[23-24]。研究发现MMP-2、MMP-9的高表达与结肠癌预后密切相关^[25-26]。肖云等^[27]研究发现,白花蛇舌草可抑制MMP-2表达,降低其活性,阻止血管基底膜和细胞基质的降解等途径抑制肿瘤血管的生成。去甲斑蝥素对人结肠癌裸鼠皮下移植瘤的生长和瘤内微血管的形成具有抑制作用,其机制与下调MMP-2、内皮细胞钙黏蛋白(vascular endothelial cell cadherin, VE-Cd)等促血管生成因子的表达有关^[28]。吴东辉等^[29]研究发现肠胃清可能通过下调趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CXCR4)、趋化因子12(chemokine 12, CXCL12)在CRC原位瘤组织中的表达,降低MMP-9的表达,减少细胞外基质的降解,从而抑制结肠癌肝转移的发生。吴瑞影等^[30]则发现胃肠清能抑制化疗诱导的小鼠结肠癌肺转移,其机制与下调肿瘤组织MMP-2、MMP-9的表达,降低肿瘤组织微血管密度,减少肿瘤血管生成有关。谢斌等^[31]发现清燥救肺汤可能通过降低MMP-9、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等蛋白表达,抑制小鼠结肠癌CT26细胞增殖及侵袭转移。根据文献报道显示,白花蛇舌草、去甲斑蝥素、肠胃清、清燥救肺汤可通过抑制MMP-2、MMP-9等促血管生成因子的表达,减少细胞外基质的降解,抑制结肠癌血管生成,从而抑制结肠癌细胞增殖及侵袭转移。

中药通过抑制促血管生成因子抑制结肠癌血管生成的具体机制见表1。

2 抑制血管内皮细胞增殖及诱导其凋亡

血管内皮细胞作为与血管生成有关因素的最终作用点,在结肠癌细胞新血管生成中起着重要作用^[32-33]。胡静等^[34]通过白头翁醇提取物干预人脐静脉血管内皮HUVEC细胞和人肠癌LoVo细胞后,发现其能在体外有效抑制血管生成,机制与抑制HUVEC增殖、迁移和小管形成,诱导HUVEC凋亡,阻滞HUVEC细胞周期有关。Feng等^[35]建立了结肠癌细胞与人脐静脉内皮细胞体外共培养模型,发现姜黄素抑制了人结肠癌HCT116细胞和HUVEC细胞增殖,抑制了VEGFA mRNA的表达。提示姜黄素能抑制结肠癌的生长,减少肿瘤血管生成,改善肿瘤血管结构并恢复正常肿瘤血管。Chen

表 1 中药抑制促血管生成因子的表达作用

Table 1 Inhibition of angiogenic factor expression by traditional Chinese medicine

复方或活性成分	组成或来源	实验模型	作用机制	文献
藤黄酸	藤黄	人结肠癌 SW480 细胞、BALB/c-nude 裸鼠	抑制 VEGFR2 的表达	17
健脾消癌方	党参、白术、茯苓、法半夏、黄芪、薏苡仁、仙灵脾等	HCT116 细胞、BALB/c-nu 雌性裸鼠	下调 VEGF 表达, 上调内皮抑素表达	18
肠复方	黄芪、党参、白术、薏苡仁、壁虎、土鳖虫、白花蛇舌草	HCT116 细胞、BALB/c 裸鼠	下调 VEGF 表达	19
复方肠复康胶囊	喜树果、薏苡仁、莪术、鸦胆子、人参	HT-29 细胞、HUVEC 细胞、BALB/c 裸鼠	抑制 VEGF、VEGFR2 的表达	20
白花丹醌	白花丹	HT-29 细胞、BALB/c 雄性裸鼠	抑制 VEGF、VEGFR2 的表达	21
半夏泻心汤	甘草、半夏、大枣、干姜、人参、黄连、黄芩	人结肠癌 SW620 细胞、BALB/c 雌性裸鼠	抑制 VEGFR2 的表达	22
白花蛇舌草		结直肠癌 CT-26 细胞、BALB/c 裸鼠	下调肿瘤组织 VEGF 等促血管生成因子的表达; 抑制 MMP-2 表达	27
去甲斑蝥素	斑蝥	HCT116 细胞、BALB/c 雄性裸鼠	下调 VEGF、VE-Cd、MMP-2 等促血管生成因子的表达	28
胃肠清	黄芪、党参、生白术、八月札、薏苡仁、红藤、猪苓等	CT-26 细胞、BALB/c 雄性小鼠	下调小鼠结肠癌原位瘤组织中 CXCR4、CXCL12、MMP-9 表达	29
胃肠清	黄芪、党参、生白术、猪苓、薏苡仁、八月札、红藤等	CT-26 细胞、BALB/c 雄性小鼠	下调肿瘤组织 VEGF-A、MMP-2、MMP-9 表达, 降低肿瘤组织 MVD	30
清燥救肺汤	桑叶(霜)、石膏、炙甘草、党参、阿胶、麦冬、枇杷叶等	CT-26 原代细胞、BALB/c 雄性小鼠	降低 NF-κB、VEGF、VEGFR-1、MMP-9 等蛋白表达	31

等^[36]通过建立体内外模型, 发现黄花败酱醇提取物可抑制 HUVEC 细胞增殖, 降低结肠癌肿瘤组织和 HT-29 细胞中 VEGF 的表达。研究发现, 白头翁醇提取物、姜黄素、黄花败酱醇提取物可通过诱导内皮细胞凋亡或抑制其增殖, 抑制结肠癌血管生成, 从而抑制结肠癌生长发展。中药通过诱导肿瘤内皮细胞凋亡及抑制其增殖抗结肠癌血管生成的具体机制见表 2。

3 调节相关信号通路

3.1 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin) 相关信号通路

Wnt/β-catenin 信号通路可参与结肠癌细胞的增殖、侵袭迁移以及结肠癌组织血管生成等过程^[37]。

金剑等^[38]发现大黄素可抑制裸鼠人结肠癌移植瘤的生长及微血管形成, 其机制可能为下调 Wnt/β-catenin 通路中的促血管生成因子表达。丹参酮 II_A 可以阻断 Wnt/β-catenin 信号通路, 下调 VEGF 表达, 抑制结肠癌血管生成^[39]。健脾解毒方可以通过环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX)-Wnt/β-catenin 信号通路下调 VEGF、Ang-2 和 bFGF 表达, 抑制裸鼠人结肠癌皮下移植瘤的生长和血管新生^[40]。综上所述, 大黄素、丹参酮 II_A 和健脾解毒方可通过 Wnt/β-catenin 信号通路, 下调 VEGF 等促血管生成因子表达, 从而抑制结肠癌血管生成, 见图 1。

表 2 中药抑制血管内皮细胞增殖及诱导其凋亡作用

Table 2 Inhibition of proliferation and inducing apoptosis of vascular endothelial cells by traditional Chinese medicine

复方或活性成分	组成或来源	实验模型	作用机制	文献
白头翁醇提取物	白头翁	LoVo 细胞、HUVEC 细胞	抑制 HUVEC 细胞增殖、迁移和小管形成, 诱导 HUVEC 细胞凋亡, 抑制 HUVEC 细胞有丝分裂	34
姜黄素	广西莪术、蓬莪术、温郁金	HUVEC 细胞、HCT116 细胞、BALB/c-nu 裸鼠	体外: 抑制 VEGFA mRNA 和蛋白表达 体内: 增加血管内皮钙黏蛋白和肿瘤血管的周细胞覆盖	35
黄花败酱乙醇提取物	黄花败酱	HT-29 细胞、HUVEC 细胞、BALB/c 雄性裸鼠	体外: 降低 HUVEC 细胞增殖能力 体内: 抑制 VEGFA mRNA 和蛋白表达	36

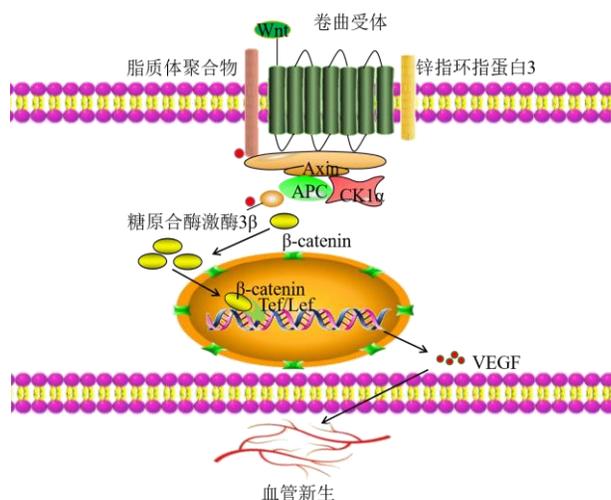


图1 Wnt/β-catenin 信号传导途径

Fig. 1 Wnt/β-catenin signal transduction pathway

3.2 信号转导及转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路

STAT3 是信号转导和转录激活子家族的成员，参与细胞增殖、凋亡和血管生成等基本生物过程的控制^[41]。伍婧等^[42]通过分析结肠癌组织标本及相应癌旁组织中 STAT3、VEGF 阳性表达与微血管计数的相关性，结果发现 STAT3 和 VEGF 在结肠癌组织中表达明显升高，提示与血管生成联系密切。研究发现 STAT3 活化后，可以直接调控 VEGF 表达促进血管生成；也可以通过活化缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 间接促进血管生成^[43]。焦河玲^[44]推测苦豆碱通过白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) /Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) -STAT3 信号通路，抑制 STAT3 磷酸化，从而下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、VEGF，诱导凋亡，抑制血管生成，进而抑制结肠癌细胞生长与转移。Zhou 等^[45]研究发现冬凌草素可能通过抑制 JAK-STAT3 信号通路下调 VEGF、bFGF，上调血管抑制素和内皮抑制素水平，从而抗结肠癌血管生成。Lin 等^[46]研究发现夏枯草可能通过抑制 STAT3 信号通路活性，下调 VEGFA、VEGFR2 的表达，抑制血管生成。孙予祥^[47]发现解毒活血方对裸鼠 CRC 移植瘤 VEGF 表达有明显抑制作用，进一步研究发现解毒活血方可通过抑制 STAT3 活化，下调 VEGF 表达，发挥抗结肠癌血管生成的作用。杨彦等^[48]研究表明解毒活血复方可通过抑制

STAT3 的活性，下调 VEGF、MMP-2 蛋白表达，从而抑制 LoVo 细胞裸鼠移植瘤血管生成。综上所述，苦豆碱、夏枯草和解毒活血方可通过抑制 STAT3 活化，下调 VEGF 表达，发挥抗结肠癌血管生成的作用，见图 2。

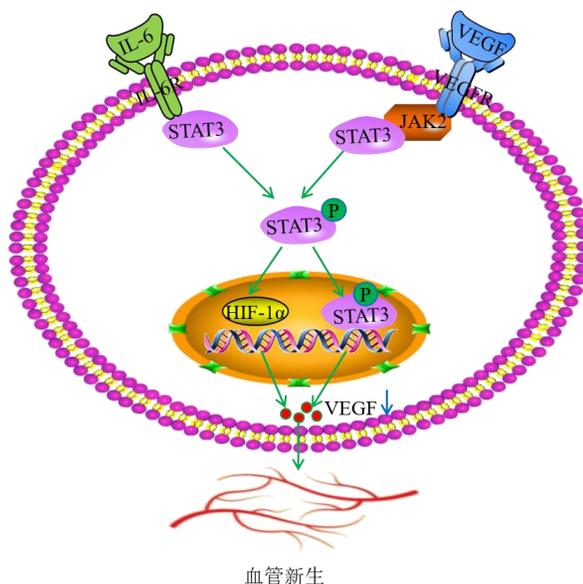


图2 STAT3 信号传导途径

Fig. 2 STAT3 signal transduction pathway

3.3 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路在多种细胞中活化，参与细胞的增殖、分化、凋亡、血管新生等病理、生理过程^[49]。Zhang 等^[50]通过体内外实验探究隐丹参酮对结肠癌的治疗作用，研究发现隐丹参酮通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路和 MMPs 抑制结肠癌的生长、侵袭、炎症、血管生成和 HIF-1α 核易位。戴国梁等^[51]研究发现五味子乙素通过调节 VEGF/PI3K/Akt 信号通路来控制 VEGFA、VEGFR2、PI3K、Akt 表达，抑制 SW620 细胞的增殖和迁移。王容容等^[52]通过体内外相结合的实验，揭示了健脾消癌方可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路来调控 VEGF 的表达，进而抑制血管生成和结肠癌细胞生长。根据文献报道显示隐丹参酮、五味子乙素和健脾消癌方通过 PI3K/Akt 信号通路调节 VEGF 等促血管生成因子的表达，抑制结肠癌血管生成，见图 3。

3.4 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路

缺氧是刺激肿瘤细胞及其间质细胞分泌 VEGF 的一个重要因素,主要由 HIF-1 介导。研究表明 HIF-

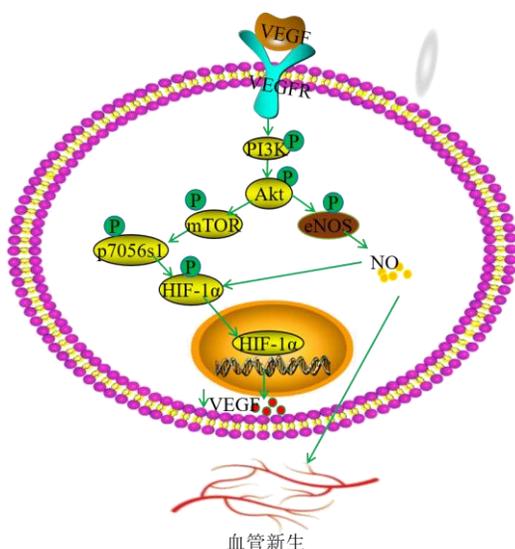


图3 PI3K/Akt 及 HIF-1 α 信号传导途径

Fig. 3 PI3K/Akt and HIF-1 α signal transduction pathway

1 α 与肿瘤的生长增殖、侵袭转移、新血管生成、凋亡等生物学特征都密切相关^[53]。刘静冰等^[54]研究发现复方肠泰抑制小鼠结肠癌生长,具有抗结肠癌血管生成作用且呈剂量相关性,可能通过抑制 HIF-1 α 表达和下调 Akt 信号通路发挥作用。Peng 等^[55]发现健脾解毒汤可通过下调 mTOR/HIF-1 α /VEGF 通路,降低 CD34 和 VEGF 水平,抑制裸鼠 HCT116 肿瘤细胞生长。参丹散结胶囊可能通过抑制 Akt/HIF-1 α /VEGF 信号通路,使促微血管生长因子 bFGF 和 Ang-2 表达降低,从而抑制结肠癌的血管生成^[56]。根据文献报道显示复方肠泰、健脾解毒汤和参丹散结胶囊可通过 HIF-1 α 信号通路调节 VEGF 等促血管生成因子的表达,抑制结肠癌血管生成。

综上,以上中药复方或活性成分可通过 Wnt/ β -catenin、STAT3、PI3K/Akt、HIF-1 α 等信号通路调控 VEGF 等促血管生成因子的表达,抑制结肠癌血管新生,从而抑制结肠癌转移和发展,为结肠癌的治疗提供了新方向。中药通过调节信号通路抑制结肠癌血管生成的具体机制见表 3。

表 3 中药调节相关信号通路作用

Table 3 Effects of traditional Chinese medicine on regulating related signaling pathways

复方或活性成分	组成或来源	实验模型	作用机制	文献
大黄素	大黄	SW480 细胞、BALB/c 雄性裸鼠	下调 Wnt/ β -catenin 通路中的	38-40
健脾解毒方	黄芪、白术、野葡萄藤、八月札等	CT26 细胞、BALB/c 雄性小鼠	VEGF 等促血管生成因子表达	
丹参酮II _A	丹参	LoVo 细胞、HCT116 细胞、BALB/c 雄性裸鼠		
苦豆碱	苦豆子	S480 细胞、SPF 级昆明种雄性小鼠	抑制 STAT3 的活性,下调 VEGF	44-48
夏枯草		HT-29 细胞、BALB/c 雄性裸鼠	等促血管生成因子表达	
冬凌草素	冬凌草	HCT116 细胞、BALB/c 雄性裸鼠		
解毒活血方	莪术、人参喜树果、薏苡仁等	HCT116 细胞、BALB/c 裸鼠雌雄各半		
解毒活血复方	鸦胆子、莪术、人参、喜树果、薏苡仁等	LoVo 癌细胞、BALB/c-nu 雄性裸鼠		
隐丹参酮	丹参	HUVEC 细胞、CT26 细胞、BALB/c 雄性小鼠	通过 PI3K/Akt 通路下调 VEGF 等	50-52
五味子乙素	北五味子	SW620 细胞	表达	
健脾消癌方	人参、薏苡仁、郁金、蛇舌草、藤梨根、重楼	HCT116 细胞、HUVEC 细胞、雄性 SD 大鼠		
复方肠泰	人参、黄芪、藤梨根、薏苡仁、苦参、八月札	CT26 细胞、雌性 ICR 小鼠	抑制 Akt/HIF-1 α /VEGFA 信号通路	54-56
健脾解毒方	黄芪、人参、西洋参、白术、茯苓、薏苡仁等	HCT116 细胞、HT-29 细胞、LoVo 细胞和 SW480 细胞、BALB/c 雄性裸鼠		
参丹散结胶囊	丹参、黄芪、枳壳、白术、半夏等	SPF 级 C57BL 雄性小鼠		

4 结语与展望

目前,抗血管生成是治疗结肠癌的重要靶点,中药抗结肠癌血管生成机制主要包括抑制促血管生长因子的表达、抑制血管内皮细胞增殖及诱导其凋亡、调节相关信号通路等。中药以其多靶点、多途径、不良反应小的治疗优势成为抑制结肠癌的潜力治疗药物。在机制研究方面,对促血管生成调控因子的研究较为深入,但对血管生成抑制因子的研究尚不充足,今后可进一步研究。对信号通路的研究方面,中药抑制结肠癌血管生成并非通过单一信号通路发挥作用,有可能作用于多条信号通路上的某些关键分子,通过多条信号通路协同产生抑制结肠癌血管生成的作用,具体的作用机制还需深入研究。

通过梳理文献发现,姜黄素、大黄素、隐丹参酮等活性成分,白头翁、黄花败酱等中药提取物,夏枯草、白花蛇舌草等单味中药,健脾消癌方、解毒活血方、健脾解毒方等中药复方均可通过抑制血管生成治疗结肠癌,目前临床上用中药治疗结肠癌时常以复方为主,此后开展关于中医药抗血管生成防治结肠癌的研究,在保证中药复方临床有效的基础上,逐步形成中药复方-单体-有效成分的整体研究思路,同时,利用网络药理学和分子生物学技术等从分子、基因、蛋白等多个角度深入研究中草药抑制血管生成治疗结肠癌的药效机制与作用靶点,并进一步明确中药参与调控结肠癌的多成分、多靶点的复杂作用机制,以期研发出高效低毒的抗血管生成治疗结肠癌的中草药制剂,对结肠癌的治疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.

[2] Malla R R, Marni R. Angiogenesis: Promising therapeutic target of metastatic colon cancer [J]. *Crit Rev Oncog*, 2020, 25(2): 161-173.

[3] Jászai J, Schmidt M H H. Trends and challenges in tumor anti-angiogenic therapies [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1102.

[4] Ahluwalia A, Jones M K, Matysiak-Budnik T, et al. VEGF and colon cancer growth beyond angiogenesis: Does VEGF directly mediate colon cancer growth via a non-angiogenic mechanism? [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(7): 1041-1044.

[5] Bagnasco L, Piras D, Parodi S, et al. Role of angiogenesis inhibitors in colorectal cancer: Sensitive and insensitive

tumors [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(4): 303-315.

[6] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 470.

[7] 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.

[8] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 111-114.

[9] 杨彦, 杨羚. 基于“毒-虚-瘀”探讨肿瘤血管生成的中医机制 [J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(3): 115-116.

[10] 朱文君, 戴建国. 结肠癌的中医药治疗研究进展 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(5): 535-537.

[11] 李维忠, 程海波. 基于癌毒病机理论的结直肠癌分期辨治 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3373-3376.

[12] Lin J M, Chen Y Q, Wei L H, et al. Ursolic acid inhibits colorectal cancer angiogenesis through suppression of multiple signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1666-1674.

[13] 王元惠, 冯媛媛, 韩植芬, 等. 补肾健脾方对人结肠癌移植瘤生长及血清血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶 7 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 53-55.

[14] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.

[15] 蓝宇萍, 何圣清, 陈利芬, 等. 结肠癌组织及血清中 IL-8、VEGF 和 MMP-7 的表达及其与肿瘤分期的相关性 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2021, 35(4): 302-306.

[16] 史晓宇, 贾倩, 赵峻峰. MMP-11 和血管内皮细胞生长因子在结肠癌中的表达及临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(25): 19-22.

[17] 梁文龙, 曹杰, 杨平, 等. 藤黄酸对人结肠癌 SW480 细胞裸鼠移植瘤生长及血管生成的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2498-2501.

[18] 李勇敏, 谭小宁, 徐琳本, 等. 健脾消癌方对结直肠癌转移模型裸鼠血管内皮生长因子与血管内皮抑素表达的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2883-2886.

[19] 梁慧, 杨春, 曾伟, 等. 肠复方对裸鼠肠癌微血管密度及血管内皮生长因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(15): 1604-1607.

[20] 夏雨, 李涛, 孙名扬. 中药复方肠复康胶囊通过 VEGF/VEGFR2 信号通路干预结肠癌血管生成实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1318-1323.

[21] 李奕璇. 中药单体白花丹醌通过调控 VEGF/VEGFR2 信号通路抑制结肠癌血管生成的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(7): 745-749.

[22] 李良明. 半夏泻心汤含药血清对结肠癌细胞增殖及裸

- 鼠体内人结肠癌移植瘤生长抑制作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 37-40.
- [23] 刘志敏, 张君利, 牟志颜, 等. 中药单体抗肿瘤血管生成及机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2019, 25(8): 44-47.
- [24] Hadler-Olsen E, Winberg J O, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: Their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2041-2051.
- [25] 高双英, 吴静, 杨贵丽. 结肠癌肿瘤相关巨噬细胞的浸润和 MMP-2 的表达、血管生成关系的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(3): 336-339.
- [26] 王秋子, 陶明月, 周宇, 等. 基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶 2、迁移诱导蛋白 7 和细丝蛋白 A 在结肠癌中的表达及其预后意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(5): 334-338.
- [27] 肖云, 伍治平, 金从国, 等. 白花蛇舌草提取物抗小鼠结直肠癌血管生成的实验研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(10): 53-57.
- [28] 袁昌劲, 余涛, 侯风刚, 等. 去甲斑蝥素对裸鼠结肠癌移植瘤血管生成的影响及其机制 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(3): 278-281.
- [29] 吴东辉, 朱晏伟. 肠胃清介导 CXCR4/CXCL12 信号转导通路干预小鼠结肠癌肝转移 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 242-247.
- [30] 吴瑞影, 张勇, 梁芳, 等. 肠胃清抑制化疗诱导的小鼠结肠癌肺转移的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(6): 62-66.
- [31] 谢斌, 谢雄, 余功, 等. 清燥救肺汤对结肠癌侵袭转移相关蛋白 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 110-114.
- [32] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R P, et al. Vascular endothelial cell biology: An update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411.
- [33] Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: Alternative therapeutic targets [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [34] 胡静, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. 白头翁醇提取物抑制血管生成的体外实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(6): 494-497.
- [35] Feng Y W, Deng L, Guo H R, et al. The anti-colon cancer effects of essential oil of *Curcuma phaeocaulis* through tumour vessel normalisation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728464.
- [36] Chen L W, Liu L Y, Ye L, et al. *Patrinia scabiosaefolia* inhibits colorectal cancer growth through suppression of tumor angiogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1439-1443.
- [37] 王倩, 张珊, 封国生. Wnt 经典信号通路在结直肠癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(5): 907-911.
- [38] 金剑, 赵庆. 大黄素对裸鼠人结肠癌细胞移植瘤的抑制作用及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(20): 37-39.
- [39] 刘宣, 王炎, 李丹光, 等. 丹参酮 II_A 对 COX-2 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的人肠癌细胞 VEGF 表达的调控作用 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 108-112.
- [40] 刘宣, 柴妮, 韩植芬, 等. 健脾解毒方对湿热证结肠癌小鼠肿瘤血管新生的抑制作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(6): 50-54.
- [41] 管玲男, 刘哲, 王欢, 等. JAK/STAT3 信号通路及其抑制剂在肿瘤治疗领域的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(23): 1973-1977.
- [42] 伍婧, 邓伟英, 胡斌, 等. STAT3 与 VEGF 蛋白在结肠癌中的表达及对血管生成的影响 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(2): 208-210.
- [43] 刘彬, 蒋晓东. STAT3 表达与肿瘤血管生成及放射敏感性关系的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(10): 535-539.
- [44] 焦河玲. 苦豆碱抗结肠癌的作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [45] Zhou J, Li Y C, Shi X J, et al. Oridonin inhibits tumor angiogenesis and induces vessel normalization in experimental colon cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12(11): 3257-3264.
- [46] Lin W, Zheng L P, Zhuang Q C, et al. *Spica Prunellae* promotes cancer cell apoptosis, inhibits cell proliferation and tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of stat3 pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 144.
- [47] 孙予祥. 解毒活血方对裸鼠结肠癌模型血管生成影响及 STAT3 靶向干预研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [48] 杨彦, 杨羚. 解毒活血复方对人结肠癌 LoVo 细胞裸鼠移植瘤血管生成及 VEGF、MMP-2 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2017, 23(23): 22-25.
- [49] 唐剑, 贺菊乔, 杨怡玲, 等. PI3K/Akt 信号通路对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(3): 218-221.
- [50] Zhang L, Chen C, Duanmu J X, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1 α nuclear translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 429-437.
- [51] 戴国梁, 贡涛, 李豫, 等. 五味子乙素通过 VEGF/PI3K/Akt 信号通路抑制人结肠癌细胞 SW620 的增殖和迁移 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(14): 1186-1191.
- [52] 王容容, 王其美, 田雪飞, 等. 健脾消癌方通过 PI3K/

- Akt 信号通路抑制结肠癌血管生成的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(2): 502-512.
- [53] 郑艳, 贺松其, 陈旭狮, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤血管生成中的作用 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 5-8.
- [54] 刘静冰, 李灵常, 余佳霖, 等. 复方肠泰抑制小鼠结肠癌血管生成及其机制的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1345-1349.
- [55] Peng W J, Zhang S F, Zhang Z Y, *et al.* Jianpi Jiedu Decoction, a traditional Chinese medicine formula, inhibits tumorigenesis, metastasis, and angiogenesis through the mTOR/HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 140-148.
- [56] 谢乐斯, 郇通, 杨俊林, 等. 参丹散结胶囊对炎症相关性结直肠癌小鼠血管生成的影响及机制 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(11): 1170-1176.

[责任编辑 崔艳丽]